



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Organocatálisis asimétrica. Desarrollo de catalizadores y estudio de los mecanismos implicados

Héctor Carneros García

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Programa de Doctorat de Química Orgànica

**Organocatàlisis asimétrica. Desarrollo de catalizadores
y estudio de los mecanismos implicados**

Presentado por:

Héctor Carneros García

Dirigido y revisado por:

Dr. Jaume Vilarrasa Llorens

Dra. Anna Maria Costa Arnau

Secció de Química Orgànica
Departament de Química Inorgànica i Orgànica
Facultat de Química
Universitat de Barcelona

Barcelona, Mayo 2018

El trabajo experimental de esta Tesis se ha realizado en el Departamento de Química Orgánica (ahora Sección de Química Orgánica) de la Universidad de Barcelona entre Febrero de 2014 y Enero de 2018, bajo la supervisión del Dr. Jaume Vilarrasa Llorens y la Dra. Anna Maria Costa Arnau.

Ante todo agradezco enormemente la guía y la ayuda otorgadas, sin descanso, por Jaume y Anna Maria. Obviamente esta Tesis no habría sido posible sin su inestimable ayuda. He aprendido mucho durante todos estos años gracias a ellos (¡y no solo química!).

Desde el primer día, he compartido grandes momentos con una larga lista de gente inolvidable. Si bien es cierto que toda Tesis es una montaña rusa de emociones, gracias a todos vosotros ha sido la mejor atracción a la que he podido subirme jamás. Van a ser difíciles de olvidar los primeros años, donde tanto aprendí de Mireia y Carles: siempre habéis sido un ejemplo a seguir. Durante la primera mitad de mi formación como doctorando (y persona), he tenido la suerte de conocer a gente con la que he vivido momentos irrepetibles.

Jokin, sin ti nada hubiese sido igual: fuiste el pilar principal que sostuvo mi paso por la UB. Dani, gracias por estar siempre a mi lado (viejo compañero de vitrina, a mi derecha, para no chocar por lo de mi zurdez). Lauro, sigue compartiendo tu alegría conmigo porque es inestimable. Eleno, gracias por no dejarme descender a la locura, los desayunos diarios contigo han sido mi salvación. Y Jordi, ~~bésame~~ gracias por tu apoyo constante y sonante de Lunes a Domingo, “compitrón”. La combinación de todos ha resultado en el mejor grupo de amigos que una persona podría desear. No hay que olvidar al reciente e inigualable último fichaje, Joan, que ha estado a mi lado durante esta última etapa (quizá la más dura de todas) y que ha sido mucho más sencilla con él al lado. Alejandro, mi gran compañero de escritura de Tesis, el Tigre de Iquique, gracias por dejarme invadir tu espacio en estos días tan importantes. ¡Y mil gracias por tu ayuda y amistad! Mención especial a Lluís, que tanto me ha enseñado desde el primer día y que siempre ha estado disponible para ayudar, ver youtube e incluso hablar algo de química. Cristian, también ha sido gracias a ti que esta etapa final ha sido más llevadera. ¡Qué hubiese hecho sin poder compartir esos pequeños momentos donde hemos visto series, comentado libros, laboratorio y química! ¡Gracias!

Siguiendo con el grupo, la cosa ha sido de locos. Desde los inicios, donde no era más que un mindundi alegre, he tenido la suerte de conocer a personas que han sido un ejemplo a seguir (Anna, Kike, Caro, Basti, Font, Helena, Mar...), pasando por la época donde ya empezaba a darme cuenta de que esto de la Tesis iba a ser duro y podía contar con la compañía de Masterandos y TFGs increíbles. Dignos de mención son todos esos mindus no tan efímeros que habéis ido llegando, pensando que entrábais en un lugar serio y luego nos hemos conocido: Laura, Dan, Vanessa, Andrés, Anna, Jaume... ¡Cuántas cosas os he enseñado! (¡Y cuanto he aprendido de vosotros!); gracias por vuestra ayuda.

El laboratorio queda en buenas manos. Fernanda, gracias por tu alegría, cuida mucho a Cristian y no dejes que el laboratorio se suma en el caos. Los jovencitos alegres que hoy en día tenemos por el lab (Sergi y Víctor, además de Calafat) no perdáis jamás vuestra energía. Gracias a todos los integrantes del Departamento, siempre dispuestos a pasar un buen rato.

No puedo terminar sin agradecer a todos mis amigos y amigas de Mataró su apoyo continuado. Soy quien soy gracias a vosotros y sobran las palabras al intentar describir nuestra amistad. (Además, hemos vivido tantas cosas que si hablase de vosotros sería como escribir otra Tesis.)

Gracias a mi familia, en especial a mi padre, mi madre y mi hermano. Vuestro apoyo es el más valioso, vuestras palabras las que más me llenan y vuestro afecto el de más valor.

Y gracias, Laura, gracias gracias por estar a mi lado. Tuyas son las energías con las que he escrito todo esto, con tus ánimos, tu alegría y tu amor. Gracias por andar este camino junto a mí.

Esta Tesis es también vuestra, de todos vosotros.

Índice general

Capítulo 1. Introducción	1
1.1. Organocatálisis. Inicio y precedentes.....	3
1.2. Modos de activación	7
1.3. Adiciones organocatalíticas con prolina	9
1.4. Mecanismos e intermedios involucrados. Precedentes.....	13
1.5. Importancia del grupo nitro en organocatálisis.....	19
1.6. Objetivos de la Tesis.....	21
Capítulo 2. Estabilidad y reactividad de enaminas.....	23
2.1. Tendencia relativa a formar enaminas de diferentes aldehídos y cetonas.....	25
2.2. Catalizadores y compuestos enolizables. Determinación de la constante de equilibrio	28
2.3. Experimentos de competición y constantes de equilibrio relativas.....	34
2.4. Estableciendo la escala: comparativa en distintos disolventes.....	38
2.5. Experimentos de competición: intercambios con enaminas preformadas.....	40
2.6. Uso de otros componentes carbonílicos e introducción de nuevas aminas.....	44
2.7. Experimentos de reactividad con electrófilos.....	46
2.8. Formación de aminales: posible mecanismo de intercambio	49
2.9. Aplicación de los estudios sobre equilibrios entre enaminas	52
2.10. Conclusiones.....	57
Capítulo 3. Adiciones de Michael con 4-hidroxi-prolinos sililados.....	61
3.1. Precedentes y diseño de los catalizadores.....	63
3.2. Adiciones de Michael de ciclohexanona a β -nitroestireno	66
3.3. Adiciones de Michael de otros componentes carbonílicos.....	72
3.4. Optimización final del catalizador	78
3.5. Enaminas de los <i>cis</i> -sililoxiprolinos y aproximaciones del aceptor.....	89
3.6. Síntesis y adiciones con variantes de los catalizadores optimizados	90
3.7. Conclusiones.....	94

Capítulo 4. Adiciones de Michael organocatalíticas con nitroalquenos quirales.....	97
4.1. Introducción y preparación de los nitroalquenos quirales	99
4.2. Adición de Michael a nitroalquenos quirales, catalizada por prolina	102
4.3. Generalización. Uso de distintas cetonas en las adiciones	108
4.4. Preparación y utilización de otras nitroolefinas quirales	111
4.5. Caracterización de los intermedios implicados: nitrociclobutanos	114
4.6. Conclusiones	120
Capítulo 5. Intermedios en las adiciones de Michael organocatalíticas	123
5.1. Precedentes e introducción	125
5.2. Nitrociclobutanos a partir de pirrolidina y una nitroolefina quiral.....	127
5.3. Nitrociclobutanos con prolinoles sililados. Estabilidad de los intermedios.....	132
5.4. Resumen de los nitrociclobutanos caracterizados.....	141
5.5. Conclusiones.....	144
Capítulo 6. Experimental Section	147
Capítulo 7. Resumen y Conclusiones.....	269
7.1. Estabilidad y reactividad de enaminas	271
7.2. Adiciones de Michael con 4-hidroxi-prolinoles sililados	273
7.3. Adiciones de Michael organocatalíticas a nitroalquenos quirales.....	274
7.4. Intermedios en las adiciones de Michael organocatalíticas.....	275
Anexo	277
Índice de compuestos.....	277
Acrónimos.....	283
Bibliografía.....	285

Capítulo 1.
Introducción

1.1. Organocatálisis. Inicio y precedentes

El desarrollo de métodos para la creación de nuevos enlaces carbono-carbono de forma sostenible y selectiva es clave en la química orgánica actual. En las últimas décadas, ha aumentado de gran manera el interés por desarrollar nuevos métodos que permitan llevar a cabo este tipo de reacciones de forma catalítica, estereoselectiva y directa. De esta forma, la organocatálisis se ha convertido en un campo de trabajo de vital importancia dentro de la síntesis enantioselectiva y constituye uno de los avances más importantes en el área de la química del siglo XXI.

La organocatálisis asimétrica, definida como la capacidad de pequeñas moléculas orgánicas quirales, que no contienen átomos metálicos en su estructura, de catalizar ciertas transformaciones químicas de modo estereoselectivo, es hoy en día una herramienta fundamental en la síntesis orgánica moderna para la preparación de sustratos enantiopuros.^{1,2,3}

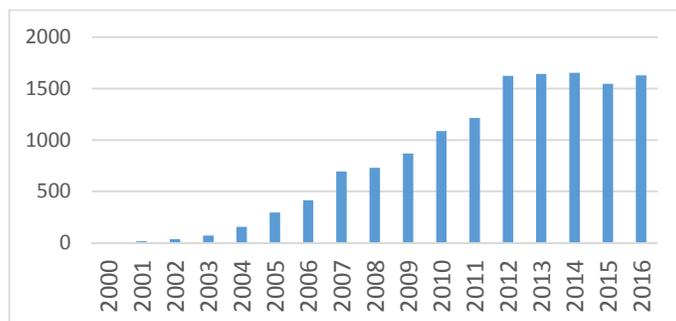


Fig 1 Número de publicaciones relacionadas con la organocatálisis

Así pues, durante las últimas décadas se ha producido uno de los cambios más revolucionarios e importantes en el campo de la catálisis asimétrica. Desde el año 2000 ha habido un inmenso crecimiento en esta área. Han sido publicadas un gran número de reacciones de formación de nuevos enlaces⁴ y reacciones cascada,^{5,6} permitiendo de esta forma que la síntesis enantioselectiva se lleve a cabo de una manera increíblemente sencilla. Una gran parte de este nuevo trabajo está basado en la catálisis llevada a cabo por enaminas¹ e iones iminio.⁷

La organocatálisis ha experimentado una gran expansión desde sus inicios, marcados por un trabajo de Lerner, List y Barbas⁸ donde por primera vez se presentó la L-prolina como un catalizador capaz de inducir quiralidad en la reacción aldólica asimétrica de la acetona con aldehídos.

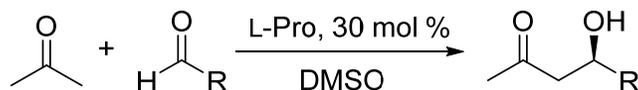


Fig 2 Reacción aldólica catalizada por L-prolina

Sin embargo, no fue esta la primera ocasión en la que se utilizó prolina para llevar a cabo reacciones aldólicas. La primera reacción enantioselectiva fue descrita 30 años antes que llegara el gran auge de la organocatálisis asimétrica y ha sido ampliamente utilizada desde la década de los 70 en su versión intramolecular. Esta ciclación es una vía rápida y altamente enantioselectiva de acceder a un conjunto de cetonas (Wieland–Mescher, Hajos–Parrish)⁹ sintéticamente útiles en la síntesis de productos naturales, especialmente de tipo esteroide.

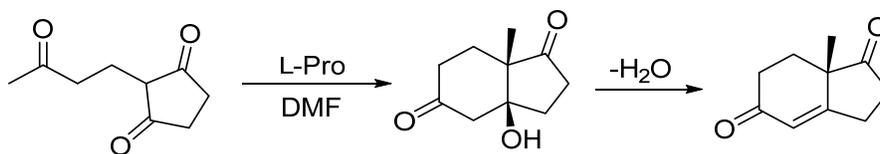


Fig 3 Formación de anillo (anelación/anulación) de Robinson catalizada por prolina

Esta extraordinaria reacción fue vista como algo puntual, y no como parte de un campo interconectado (futura organocatálisis). No hubo un énfasis especial en los beneficios de estas reacciones y tampoco hubo un gran interés en extrapolarlo: la catálisis basada en metales de transición fue desarrollada en los años siguientes y drenó toda la atención hasta el día de hoy.

En otras palabras, en el año 2000, se produce el nacimiento de lo que conoceremos como la organocatálisis moderna. Se publicaron dos artículos simultáneamente: Carlos Barbas, Richard Lerner y Benjamin List⁸ por un lado; por otro David W. C. MacMillan y colaboradores publicaron un trabajo que marcó el inicio de la catálisis vía iminio.¹⁰

Como ya se ha apuntado, el trabajo de Barbas, Lerner y List fue remarcable, pues demostraron que el mecanismo de la reacción de Hajos–Parrish podía extenderse y

aplicarse a otro tipo de transformaciones, ampliando su campo de acción (en este caso, a las reacciones aldólicas intermoleculares). Además, mostraron cómo pequeñas moléculas orgánicas, como la prolina, podían catalizar el mismo tipo de reacciones orgánicas que moléculas mucho más grandes, como las enzimas, mediante los mismos mecanismos. Describieron por vez primera la utilidad de la prolina para llevar a cabo reacciones organocatalíticas vía enamina, e hicieron énfasis en la similitud de la prolina a los anticuerpos de aldolasa desarrollados con anterioridad y a las enzimas naturales de aldolasa que pasan por un intermedio enamínico.

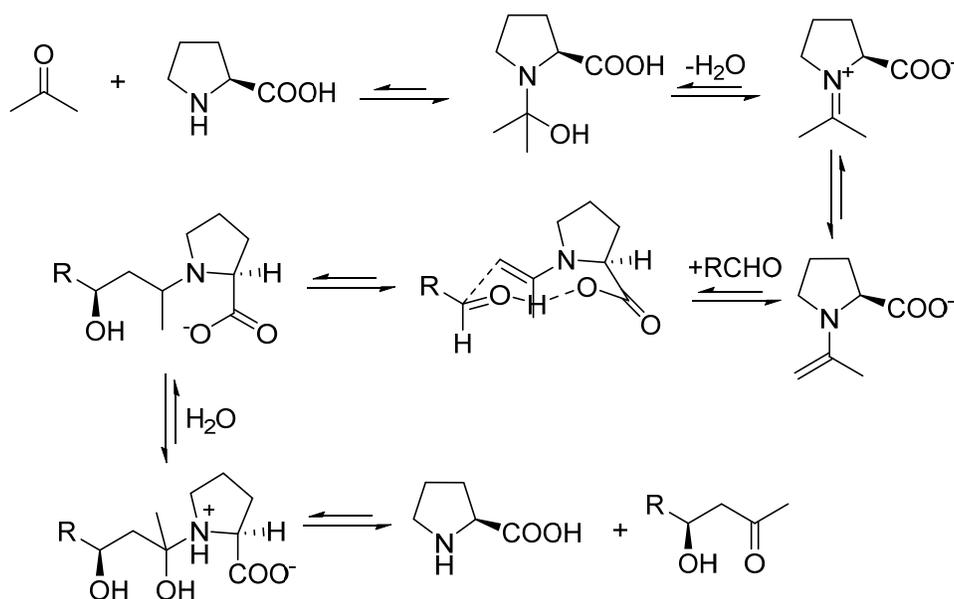


Fig 4 Mecanismo propuesto por List *et al.* para la reacción aldólica catalizada por prolina

Por otro lado, MacMillan y colaboradores¹⁰ marcaron el inicio de las reacciones organocatalíticas utilizando aminas secundarias como catalizadores en la reacción de Diels–Alder intermolecular vía iones iminio. Los catalizadores publicados estaban basados en estructuras pirrolidínicas modificadas donde se introducen grupos voluminosos. Además de aumentar su solubilidad están dotados de un diseño estructural que permite al electrófilo acercarse por una de las caras, la menos impedida. El modelo de control estérico se aplica a muchos de los catalizadores publicados en los últimos años, basados en aminas secundarias.

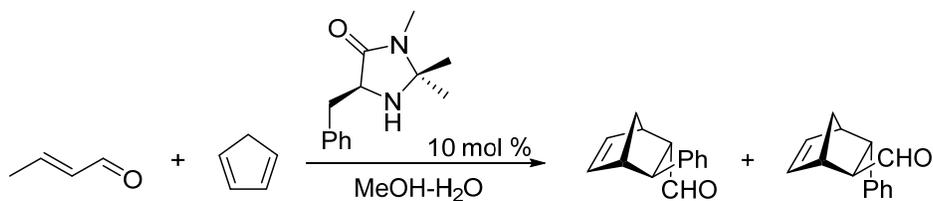


Fig 5 Primera Diels–Alder organocatalítica

Una vez la organocatálisis asentó sus bases, se hicieron evidentes muchas de las ventajas con respecto a métodos que anteriormente eran utilizados en síntesis asimétrica, tales como su bajo coste y simplicidad gracias a la sencillez experimental y a la reducción de residuos.¹¹ Uno de los factores a tener en cuenta es la estabilidad relativamente alta de dicho catalizadores orgánicos frente al oxígeno y la humedad atmosférica, además de que su preparación es económica debido a que están basados en compuestos orgánicos (aminoácidos, carbohidratos, hidroxiácidos, etc.) que fácilmente se pueden encontrar en la naturaleza de forma enantiopura. Por último, su baja toxicidad y el hecho de que sean respetuosos con el medio ambiente otorga un punto más a favor de estas reacciones organocatalíticas.

1.2. Modos de activación

En el transcurso de estos últimos años, se han identificado diversas formas de activación de los catalizadores orgánicos. Una vez establecidos y diferenciados los modos de activación, se facilita la creación y el diseño de nuevas reacciones enantioselectivas y de nuevos catalizadores. Como ya hemos mencionado, a principios del siglo XXI se habló de la catálisis vía iminio^{10,12,13} y la catálisis vía enamina.¹⁴

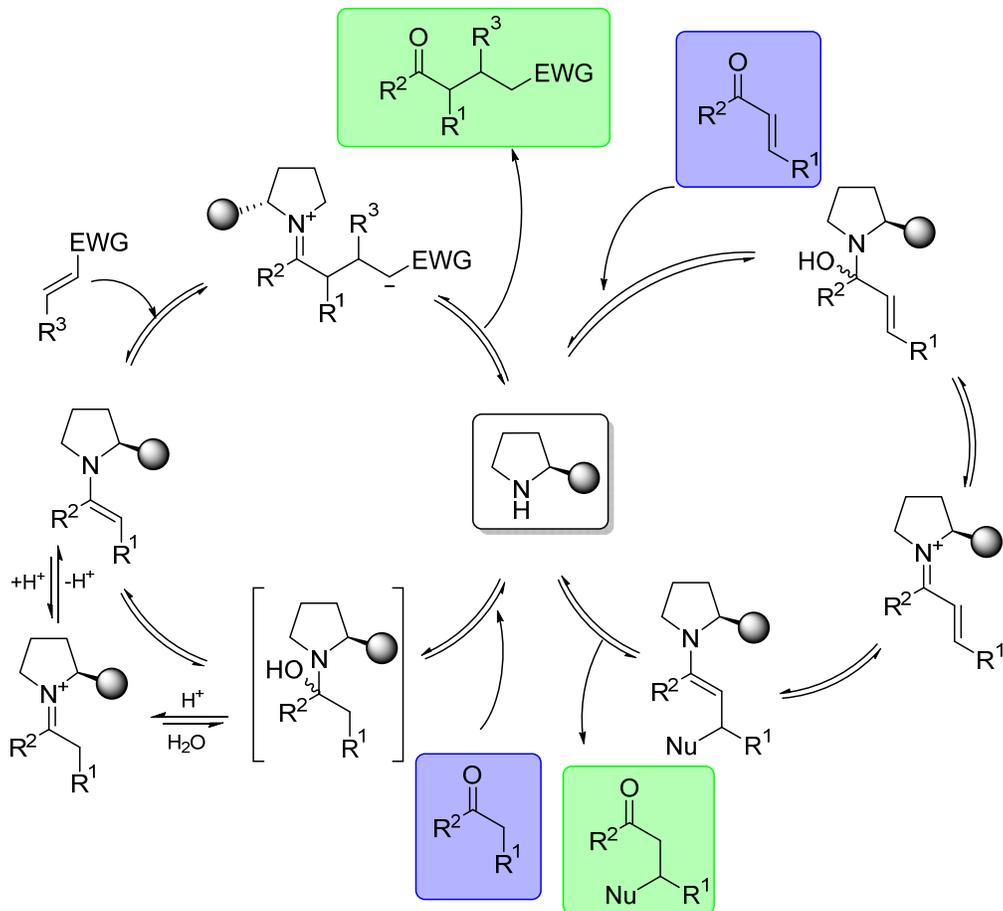


Fig 6 Ciclos catalíticos de reacciones organocatalíticas. Reacciones de enaminas con electrófilos (izquierda) y reacciones de sales de iminio con nucleófilos (derecha)

La activación vía enamina consiste en la condensación de la amina con el grupo carbonilo para dar lugar a la correspondiente sal de iminio. Como consecuencia de la acidez del protón en α se produce una rápida desprotonación que conduce a la formación de la enamina. En esta, la energía relativa del HOMO se ve incrementada respecto a una olefina. Por este modo de activación se han llevado a cabo un gran número de

funcionalizaciones en α de cetonas y aldehídos con electrófilos de carbono o con heteroátomos.

Respecto a la activación vía iminio, se basa en la capacidad de las aminas quirales para funcionar como catalizadores enantioselectivos en numerosas transformaciones que normalmente utilizan ácidos de Lewis. El concepto se basó en la hipótesis mecanística de que la formación reversible de iones iminio de aldehídos α,β -insaturados y aminas quirales pudiese emular los equilibrios y los orbitales π que son inherentes en las adiciones a carbonilos mediadas por ácidos de Lewis (activación vía LUMO). Así pues, encontramos que la activación del sustrato es debida a la disminución de la energía del LUMO.

Posteriormente, MacMillan y colaboradores desarrollaron un nuevo concepto en lo que respecta a modos de activación.¹⁵ La hipótesis fue que la oxidación (pérdida de un solo electrón) de la enamina generaría un catión radical con tres electrones π con un SOMO (*Singly Occupied Molecular Orbital*) que estaría activado.^{16,17}

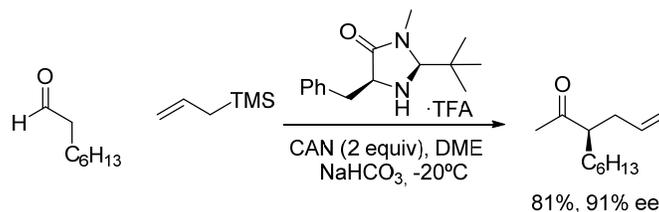


Fig 7 Reacción organocatalítica vía SOMO con el catalizador de MacMillan

Como podemos observar, las aminas quirales, concretamente las aminas secundarias, son una de las piedras angulares de la organocatálisis, habiéndose encontrado un amplio abanico de usos en los últimos años.¹⁸

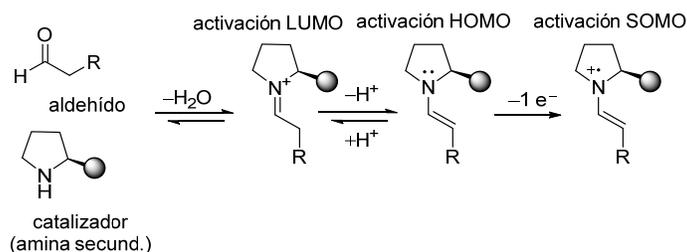


Fig 8 Los tres modos de activación en organocatálisis

1.3. Adiciones organocatalíticas con prolina

Centrando nuestra atención en las reacciones organocatalíticas llevadas a cabo con prolina, podemos encontrar algunas singularidades en ciertos puntos del ciclo catalítico debido a la presencia del grupo carboxi o carboxilo presente en la molécula.

A continuación se muestra el ciclo catalítico para las reacciones catalizadas por prolina. Este, como ya se ha comentado, presenta ciertas especies intermedias que los catalizadores sin un grupo carboxilo son incapaces de formar. En una primera etapa, podemos observar cómo el nitrógeno de la prolina ataca al carbonilo para dar lugar a la formación del correspondiente hemiaminal, que deshidratará para formar la sal de iminio correspondiente. A partir de aquí coexisten en el equilibrio varias especies, entre las que cabe destacar la oxazolidinona^{19,20} que se forma al tener lugar la ciclación a un anillo de 5 miembros de la sal de iminio correspondiente.²¹

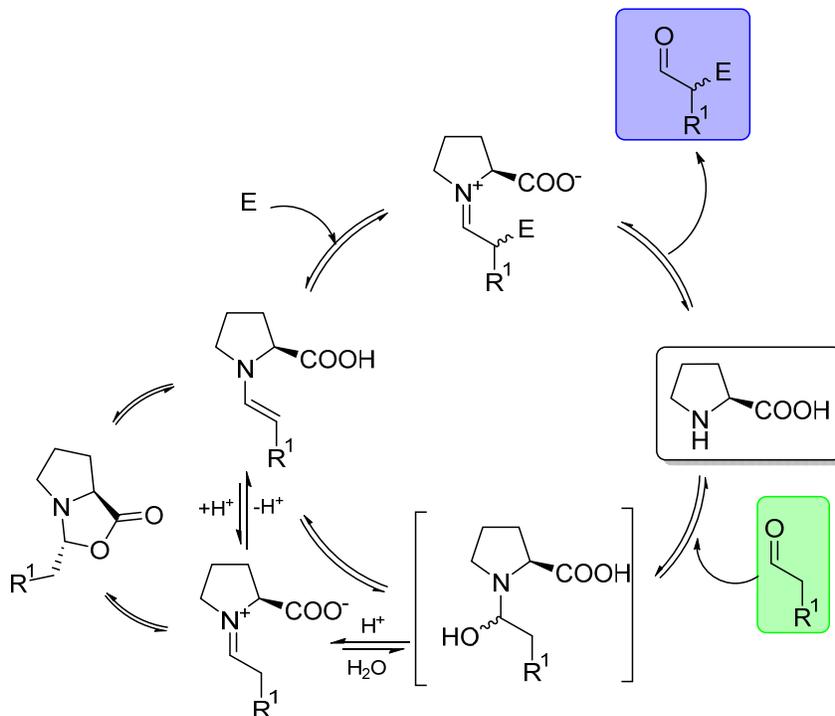


Fig 9 Mecanismo detallado de la adición a electrófilos catalizada por prolina

Esta oxazolidinona se encuentra en equilibrio con la correspondiente enamina,²⁰ que es la especie nucleófila y que reaccionará con el electrófilo para dar lugar al producto de reacción.¹⁹

List *et al.* identificaron las oxazolidinonas que se forman por condensación de prolina con distintas cetonas en las reacciones aldólicas catalizadas por esta.²² De esta forma, se llevó a cabo por vez primera la determinación aproximada de las constantes de equilibrio de las reacciones de formación de las oxazolidinonas, a partir de las concentraciones relativas de cetona, prolina, oxazolidinona y agua por RMN de ¹H una vez alcanzado el equilibrio.

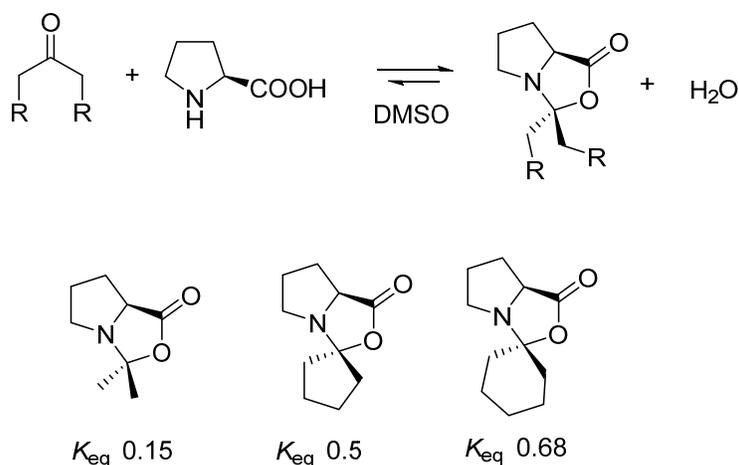


Fig 10 Equilibrio reversible de la formación de las oxazolidinonas. Constantes de equilibrio de la formación de oxazolidinonas a partir de cetonas y prolina

En esta línea, D. Sánchez estableció en su Tesis Doctoral²³ una escala que plasmaba la tendencia a formar oxazolidinonas o enaminas de diferentes aldehídos y cetonas con prolina en DMSO-*d*₆, mediante espectroscopía de RMN. Se demostró que los α -sililoxi y α -alcoxi aldehídos quirales y derivados tienen una gran tendencia a formar *exo*-oxazolidinonas, reduciendo de esta forma la capacidad de formación de enamina y evitando la racemización del centro en α . Se demostró también que la 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona (altamente utilizada en reacciones aldólicas) tiene una gran tendencia a la formación de enamina, a diferencia de otras cetonas cíclicas. Así pues, se realizó por primera vez una comparativa de qué sustituyentes favorecían la formación de oxazolidinona o enamina.²¹

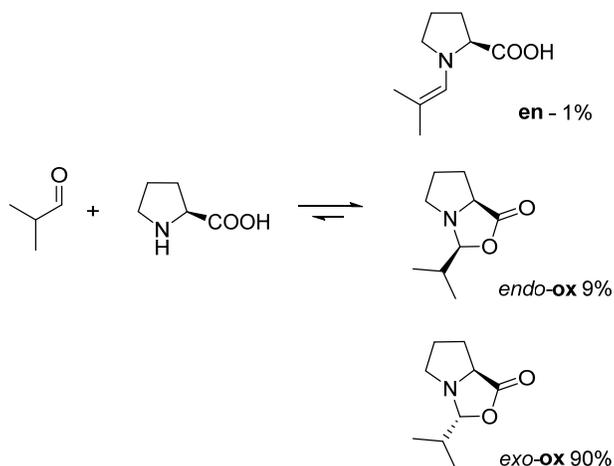


Fig 11 Equilibrio entre la enamina y las oxazolidinonas del isobutiraldehído^{23,24}

Hay que destacar también la utilización de la prolina y sus derivados en otro tipo de reacciones, tales como las reacciones de Mannich asimétricas para la formación de β -aminocetonas o β -aminoalcoholes con altos rendimientos y enantioselectividades.^{25,26}

Por otro lado, se observó que la prolina también era útil para efectuar α -aminaciones de aldehídos en acetonitrilo de forma rápida.²⁷ Los aldehídos sin sustituyentes en la posición α reaccionan con azodicarboxilatos de dialquilo (DEAD, por ejemplo) para dar lugar a los aductos esperados con buenos rendimientos y enantioselectividades.^{28,29}

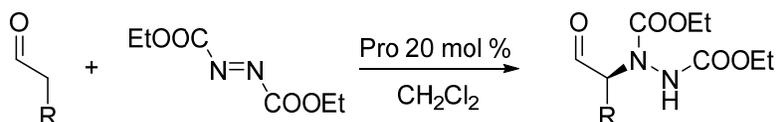


Fig 12 Adición de aldehído a DEAD utilizando prolina

Por último, y no menos importante, se han realizado innumerables adiciones de Michael asimétricas de nucleófilos a compuestos α,β -insaturados, debido a su gran utilidad sintética como método de formación de enlaces carbono-carbono. La adición de Michael organocatalítica de cetonas a *trans*- β -nitroestireno (*E*-1-fenil-2-nitroeteno) fue llevada a cabo por List³⁰ y Barbas³¹ en 2001, pero la prolina dio pésimas enantioselectividades (0-23% ee).

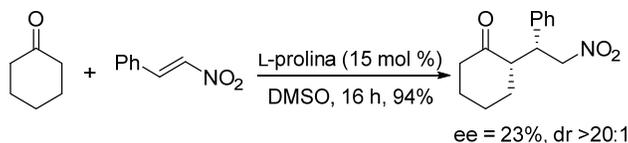


Fig 13 Primera reacción de Michael organocatalítica

No fue hasta que el grupo de Jørgensen³² y el de Hayashi³³ desarrollaron un análogo de la prolina, cuando se lograron llevar a cabo adiciones con excelentes enantioselectividades. Desde entonces, se han sintetizado un gran número de catalizadores para llevar a cabo estas adiciones, la gran mayoría prolinas modificadas o diaminas con estructuras pirrolidínicas, entre un largo etcétera.^{1,2,7,10,34}

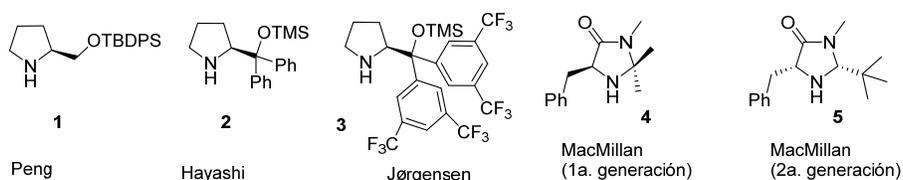


Fig 14 Algunas aminas secundarias utilizadas como catalizadores en organocatálisis

La gran versatilidad sintética de esta reacción reside principalmente en el amplio abanico de olefinas electrodeficientes que pueden usarse como aceptores de Michael.

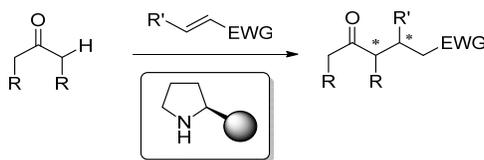


Fig 15 Adición de Michael a olefinas electrodeficientes

Tal y como se puede extraer de lo mencionado hasta ahora, existen un gran número de aminas quirales primarias y secundarias de gran utilidad para catalizar adiciones de Michael de componentes carbonílicos enolizables con olefinas electrodeficientes vía la formación de la correspondiente enamina. Así pues, la aplicabilidad de esta metodología queda solo limitada a dadores o donadores de Michael capaces de formar enamina. Desgraciadamente, existen algunas limitaciones que conciernen a los aceptores de Michael, que deben estar conjugados con grupos electroattractores fuertes. Por otro lado, a diferencia de las reacciones catalizadas por metales de transición, no es necesaria la activación del pronucleófilo, ya que es el propio catalizador el que activa el reactivo donador de Michael.

1.4. Mecanismos e intermedios involucrados. Precedentes

Las aminas primarias o secundarias son catalizadores con una gran versatilidad para promover adiciones conjugadas debido a que pueden ser utilizadas para la activación de los compuestos involucrados en la reacción. Obviamente, deben ser capaces de activar aldehídos o cetonas enolizables para llevar a cabo su papel como nucleófilos en la reacción de Michael correspondiente, vía la formación de una especie enamínica intermedia. Por otro lado, como ya se ha indicado, pueden también activar carbonilos α,β -insaturados a través de la formación reversible de una sal de iminio, permitiendo de esta manera la participación de esta especie como aceptor de Michael.

Aunque se han publicado un gran número de trabajos sobre organocatálisis, todavía no se conocen todos y cada uno de los detalles mecanísticos involucrados.

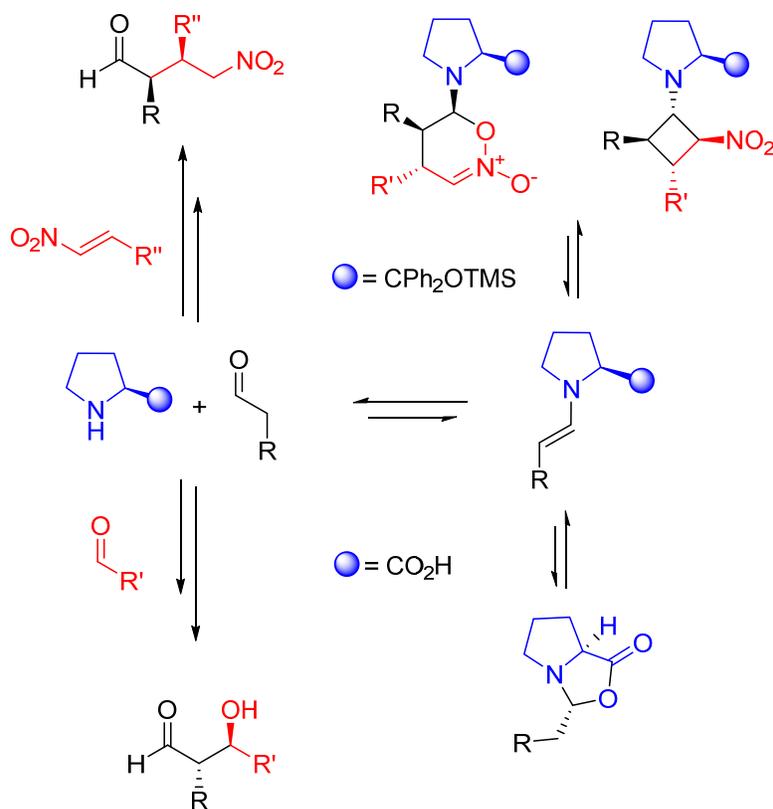


Fig 16 Intermedios identificados en las reacciones organocatalíticas con prolina (parte inferior) y sus derivados (parte superior)

Se han propuesto, durante los últimos años, los posibles ciclos implicados en las reacciones catalizadas por prolina u otras aminas secundarias. Así pues, ha sido y sigue

siendo necesario un exhaustivo estudio de las diferentes especies que se forman en el ciclo catalítico, para explicar los resultados obtenidos y, en base a estos, diseñar catalizadores y procedimientos alternativos.

El modelo estereoquímico basado en el impedimento estérico en reacciones organocatalíticas se ha debatido extensamente para explicar las reacciones de adición conjugada de aldehídos a nitroolefinas y α -cloración de aldehídos.³⁵ Unos experimentos de RMN bidimensional de ^1H (NOESY-EXSY) mostraron picos de intercambio entre la especie ciclobutánica y la enamina final correspondiente en el caso de utilizar propanal, aunque no cuando se utilizó isobutiraldehído. Esto demuestra que el derivado del ciclobutano estaría en equilibrio con una forma abierta que sería la enamina-nitronato del producto de reacción. Si el aldehído utilizado es 2-metilpropanal (isobutiraldehído), el ciclobutano no puede evolucionar a la enamina, ya que no dispone de un segundo protón en α . Aun así, otros autores demostraron la existencia del *N*-óxido de una dihidrooxazina que se encuentra en equilibrio con la especie ciclobutánica.³⁶

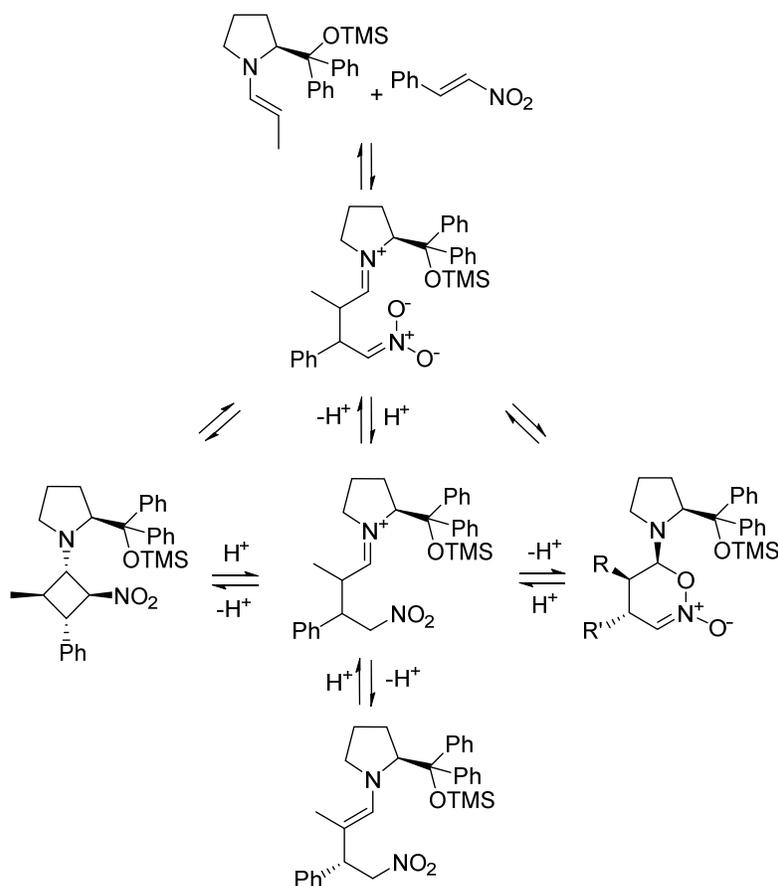


Fig 17 Equilibrio nitrociclobutano-dihidrooxazina. Evolución hacia la formación de enamina

Mecanísticamente, ha habido muchas especulaciones sobre el origen de la estereoselectividad en las adiciones de Michael a nitroalquenos a lo largo de la última década. Aun así, unos artículos relativamente recientes de Seebach *et al.* y Blackmond *et al.*³⁷ han demostrado que en la reacción entre aldehídos lineales y el catalizador de Jørgensen–Hayashi con nitroalquenos podemos encontrar involucrados ciertos ciclobutanos como intermediarios. Además, Seebach *et al.*³⁸ y Pihko *et al.*³⁹ han demostrado que la formación, en disolventes no polares, de *N*-óxidos de dihidrooxazinas también es clave en este puzzle mecanístico.³⁶ A continuación, se muestra un esquema general, de acuerdo con nuestros puntos de vista iniciales, basado en los cálculos realizados en el grupo.

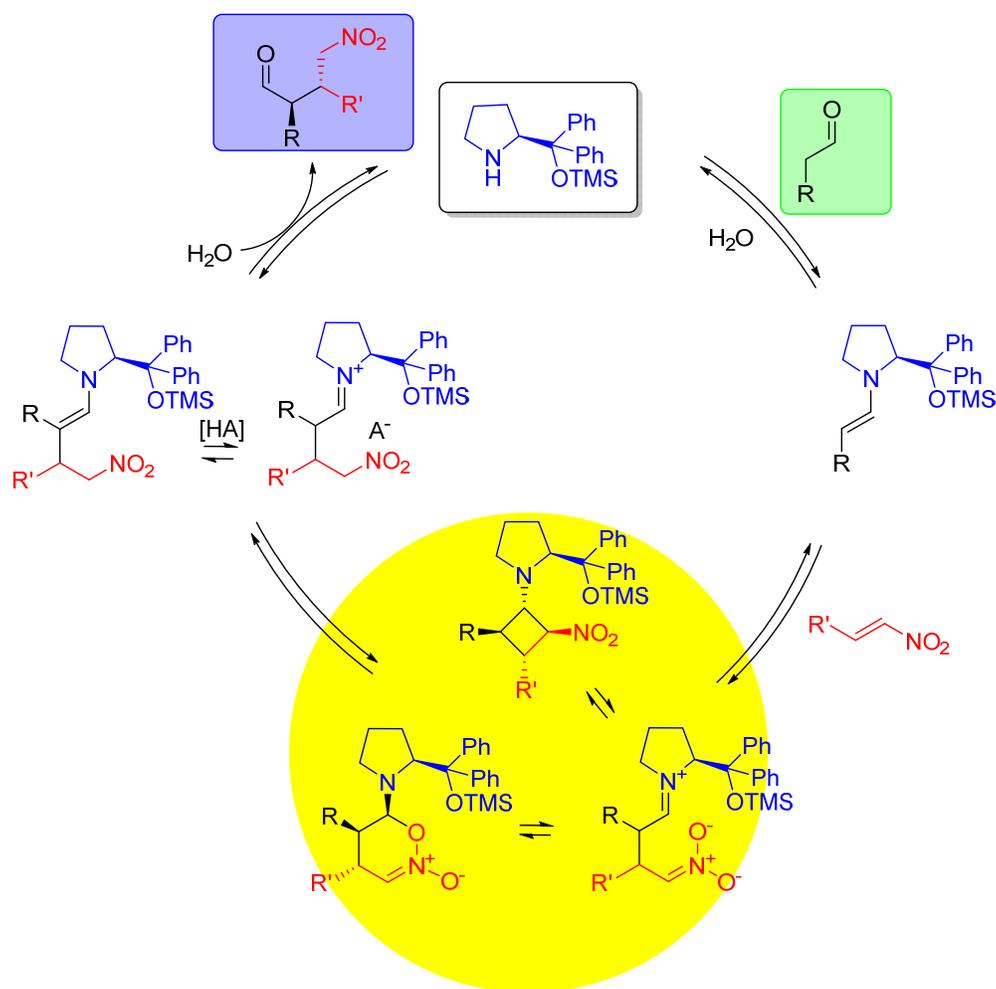


Fig 18 Mecanismo detallado de las adiciones de Michael catalizadas por J–H

Esta reacción, y en particular la adición de Michael catalizada por J–H de propanal a nitroestireno, ha sido objeto de un gran número de estudios con el objetivo de dilucidar

el mecanismo exacto que opera, así como para un mejor conocimiento del origen de la enantioselectividad de la reacción. Esto ha llevado a la identificación de diversos intermedios que participan en el ciclo catalítico (**Fig 18**). En particular, se encontró que la reacción procedía inicialmente a través de la formación de un nitrociclobutano de una cierta estabilidad, que tras su posterior apertura puede estar en equilibrio con la correspondiente dihidro-1,2-oxazina (también detectada en estudios relativamente recientes). Estos intermedios, en presencia de trazas de ácido y tras su protonación, darían lugar a la sal de iminio y/o la enamina (en función de la acidez del medio). Finalmente, tras la pertinente hidrólisis se liberará el producto deseado, además de la amina secundaria, que estará lista para entrar de nuevo en el ciclo catalítico.

Unos estudios cinéticos de este ciclo catalítico (Burés *et al.*)⁴⁰ determinaron que la protonación de la dihidro-1,2-oxazina da lugar al primer paso irreversible del proceso, estando el resto de especies en equilibrio entre ellas. También se identificó que el nitrociclobutano es el *resting state* del propio catalizador en lugar de, como se dijo a priori, una especie parásita que secuestra a la amina secundaria. Esto significa que todos los intermedios que preceden esta especie ciclobutánica se encuentran en equilibrio, lo cual parece indicar que el paso determinante en la estereoselectividad de la reacción podría no ser la formación del enlace C-C, tal y como se mencionó en los modelos iniciales (los cuales están basados en la suposición de que la estereoquímica de la reacción viene determinada por la adición conjugada de la correspondiente enamina al nitroalqueno). Esta nueva propuesta establece una situación algo más compleja en la cual la estereoselectividad de la reacción está controlada por las dos especies posibles derivadas del ciclobutano, que están en rápido equilibrio y evolucionan hacia la enamina que hidrolizará dando el enantiómero correspondiente. Se debe hacer énfasis en que se supone⁴⁰ que la hidrólisis de la enamina que libera el producto y regenera el catalizador es estereoespecífica y depende de la configuración de la enamina. La población final de enantiómeros está relacionada con la diferencia de energías entre los dos estados de transición, para cada uno de los caminos de reacción de los posibles nitrociclobutanos.³⁵

Así pues, es clave tener en cuenta dos factores:⁴⁰ un componente cinético dado por los valores relativos de las constantes para el primer paso irreversible (supuestamente, la protonación de los intermedios que da lugar a la enamina del producto) y un segundo componente que viene determinado por las constantes de equilibrio relativas de las diferentes especies diastereoméricas que se forman antes de este primer paso irreversible.

Es importante destacar los estudios previos realizados que tienen relación con la cinética de la adición de Michael. Burés *et al.*⁴¹ estudiaron cómo se veía afectada con el tiempo la diastereoselectividad de la reacción de Michael del propanal con el nitroestireno (sin y con CH₃COOH en tolueno), de tal forma que la relación diastereomérica final pasaba de 95:5 (*sin:anti*) a 60:40 en presencia de dicho ácido.

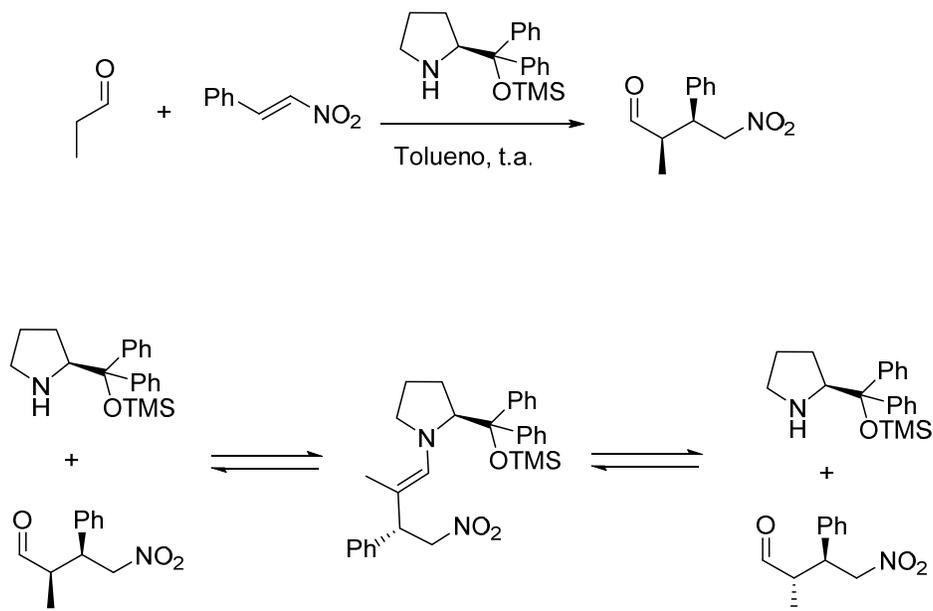


Fig 19 Adición de Michael organocatalítica de propanal a nitroestireno. Formación reversible de la enamina del aducto de Michael⁴¹

Las pruebas realizadas por RMN mostraron una especie intermedia en la adición de aldehído: el nitrociclobutano. Tal como hemos comentado, esta especie capta el catalizador momentáneamente antes de que vuelva al ciclo catalítico.

Los autores⁴⁰ también observaron por RMN la formación de la enamina del producto, obviamente antes de hidrolizar y liberar el catalizador, en una proporción de 10:1, siendo el nitrociclobutano la especie mayoritaria. Al añadir ácido a la mezcla de reacción, la proporción ciclobutano a enamina cambió a 1:10, es decir, siendo la enamina del aducto predominante en este caso.

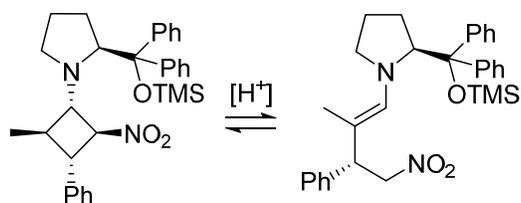


Fig 20 Equilibrio ciclobutano-enamina

Además, mediante una serie de experimentos de intercambio entre ciclobutanos con nitrolefinas o aldehídos, se demostró⁴¹ que la especie ciclobutánica no era un pozo irreversible donde el catalizador queda para siempre inactivo. Obviamente, esto concuerda con nuestro *leitmotiv* desde el principio (Tesis Carles Isart 2006-2010)⁴², ya que hay que tener en cuenta que todas las etapas de las principales reacciones organocatalíticas usuales son reversibles (de equilibrio).

Proponen,^{40,41,44} pues, un mecanismo donde el ciclobutano está en equilibrio con la enamina del producto que se va hidrolizando, liberando de esta forma el catalizador. Se propone también que la pérdida de diastereoselectividad de la reacción es debida a un equilibrio reversible entre el producto con el catalizador.

1.5. Importancia del grupo nitro en organocatálisis

Por otro lado, es importante destacar la alta funcionalidad y utilidad sintética del grupo nitro.⁴⁵ Este es uno de los grupos funcionales más versátiles en química orgánica. Esencialmente, se trata de una amina enmascarada (vía reducción), cuya reactividad puede ser explotada tanto nucleofílica como electrofílicamente, dando acceso a una gran variedad de aductos. Además, el grupo nitro puede ser transformado en un grupo carbonilo vía reacción de Nef, e incluso algunos de ellos eliminados totalmente vía una desnitración radicalaria. Por ello, debido a este “dinamismo”, las reacciones de nitro-Michael han sido un foco de extensas investigaciones dentro de la organocatálisis.

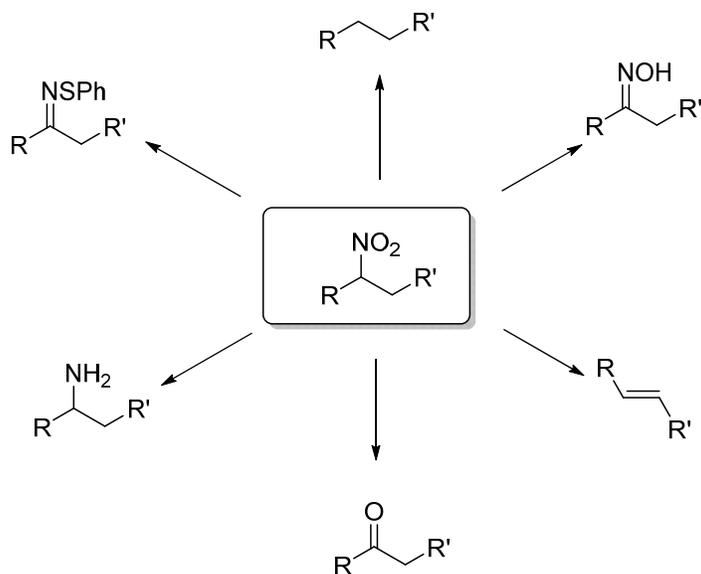
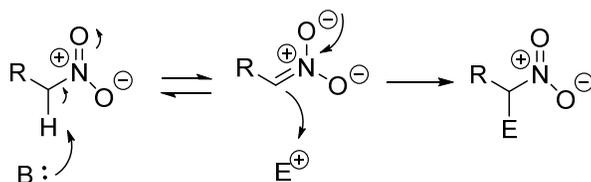


Fig 21 Transformaciones del grupo nitro

Se trata de un grupo fuertemente electroatractor, tanto inductivamente (electronegatividad, efecto de campo eléctrico) como, si está conjugado con un sistema π , por resonancia. Esto polariza, como es obvio, el doble enlace C–C. Además, los protones en α de los nitroalcanos son relativamente ácidos, permitiendo de esta forma que los correspondientes aniones nitronato actúen como carbonos nucleófilos tras su tratamiento en medio básico. En los nitroalquenos conjugados, el enlace C=C está tan polarizado que interviene fácilmente en cicloadiciones con dienos y en adiciones conjugadas.⁴⁶

Como nucleófilo



Como electrófilo

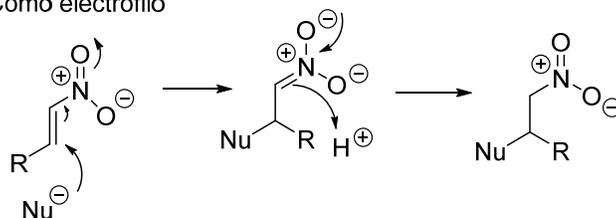


Fig 22 Versatilidad del grupo nitro (en nitroalcanos y nitroalquenos)

Así pues, el grupo nitro es uno de los más versátiles en síntesis y su compatibilidad con un amplio abanico de reacciones organocatalíticas ha sido demostrada durante los últimos años. Desde reacciones de nitronatos catalizadas por aminas secundarias, hasta nitroalquenos para realizar adiciones organocatalíticas (adiciones conjugadas y reacciones pericíclicas), incluso catalizadas por ácidos de Brønsted con tioureas quirales.^{47–49} Cabe destacar también los procesos dominó^{5,6,50,51} en organocatálisis utilizando nitroolefinas, una herramienta extremadamente útil para generar compuestos de cierta complejidad sin tener que pasar por largos y costosos procesos, gracias a la habilidad de las nitroolefinas a reaccionar de forma conjugada, formándose el correspondiente nitronato nucleofílico, que se puede alquilar.

1.6. Objetivos de la Tesis

En este contexto, teniendo en cuenta los precedentes bibliográficos en el campo de la organocatálisis y en el propio grupo de investigación, los objetivos marcados para la presente Tesis fueron:

- Desarrollo de una metódica para establecer una escala de la tendencia relativa de distintas aminas secundarias a formar enaminas. Estudio de los mecanismos de reacción (intercambios enamina de A + amina B = amina A + enamina de B).
- Desarrollo de nuevos organocatalizadores (bis-*O*-sililderivados de prolinoles) y aplicación a reacciones de Michael organocatalíticas.
- Reacciones de Michael organocatalíticas con nitroalquenos no aromáticos. Uso de nitroalquenos quirales.
- Estudio de los mecanismos de reacción y los intermedios que se forman en las adiciones de Michael organocatalíticas a nitroolefinas quirales.

Capítulo 2.
Estabilidad y reactividad de enaminas

2.1. Tendencia relativa a formar enaminas de diferentes aldehídos y cetonas

Escoger el aminocatalizador adecuado para la generación de las enaminas deseadas es normalmente un proceso empírico. Conocer las especies que intervienen en las reacciones organocatalíticas es crucial para poder predecir y explicar los resultados obtenidos. Específicamente, en las reacciones que tienen lugar vía enamina es de vital importancia estudiar a fondo la formación y caracterización de estos intermedios.

Conocer la estabilidad termodinámica relativa de las enaminas formadas por los diferentes catalizadores podría ayudar a su elección. El objetivo de este capítulo es la determinación de esta estabilidad relativa. Además, el porcentaje relativo de las posibles enaminas en equilibrio (cuando, por ejemplo, tenemos dos grupos carbonilo y/o dos aminas secundarias presentes en el medio) podría ser útil para explicar o predecir la evolución de reacciones cascada o dominó.

En nuestro grupo de investigación, dentro de la Tesis Doctoral de Dani Sánchez, se determinó la tendencia relativa a formar enaminas de diferentes aldehídos y cetonas.⁵² Se obtuvo una escala de constantes de equilibrio de la reacción de aldehídos y cetonas con el catalizador desarrollado por Peng y colaboradores.⁵³

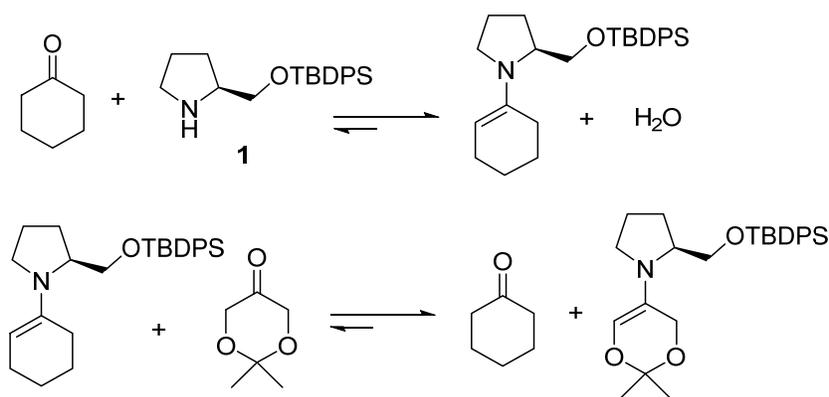


Fig 23 Formación de la enamina de la ciclohexanona con el catalizador de Peng e intercambio y formación de la enamina más estable

Se caracterizaron las enaminas de diferentes aldehídos y cetonas enolizables mediante experimentos de RMN (¹H, ¹³C, HSQC, HMBC, NOESY). Así pues, se estableció una escala de estabilidad de enaminas para diferentes compuestos carbonílicos con el catalizador **1**. Por otro lado, se puso de manifiesto la menor tendencia de los aldehídos ramificados en α a formar la correspondiente enamina. Esto puede relacionarse con la

facilidad de hidrólisis de la enamina del producto de reacción y la consiguiente devolución del catalizador al ciclo, como sucede en la reacciones organocatalíticas vía enamina donde se adiciona un electrófilo.

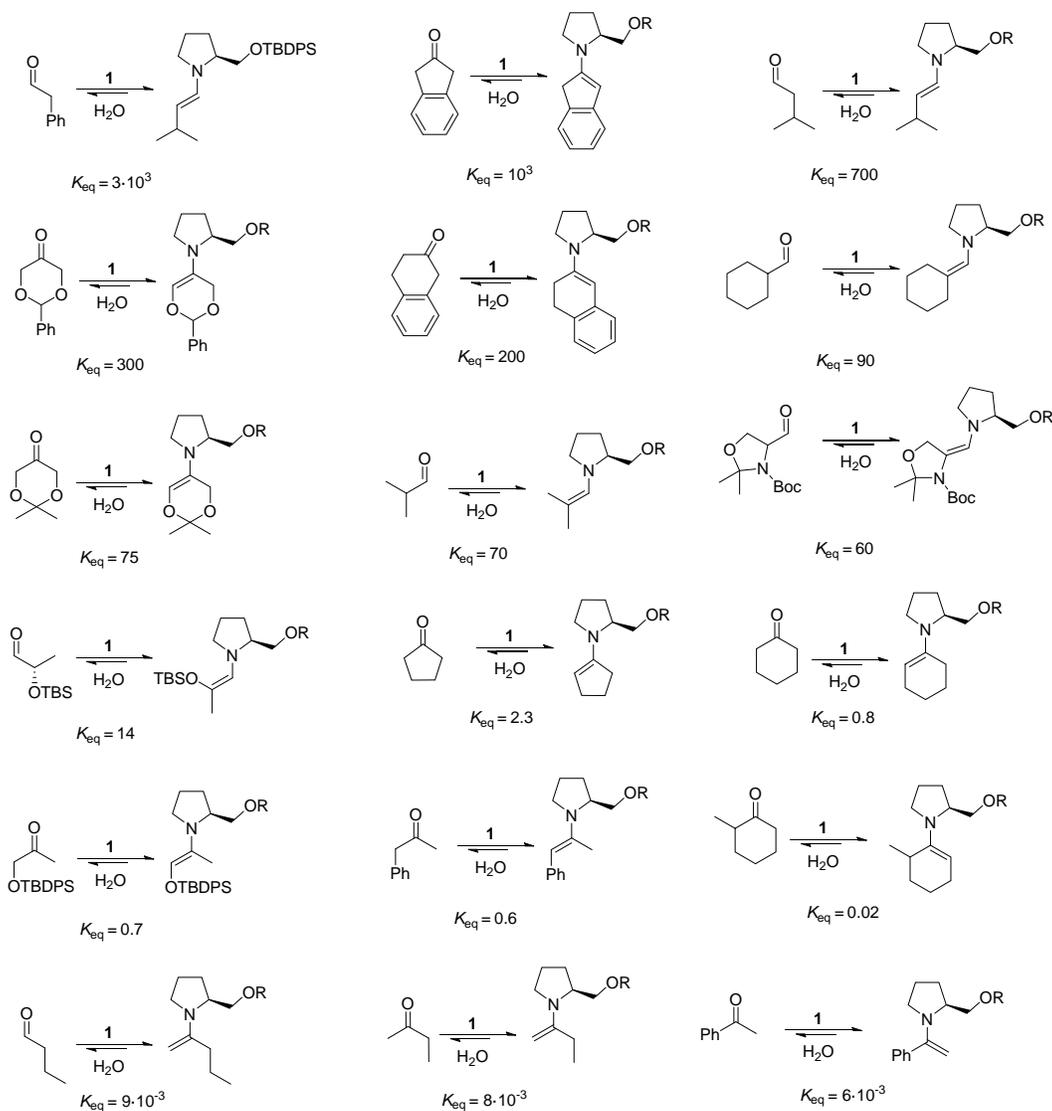


Fig 24 Escala de las constantes de equilibrio de la reacción de aldehídos y cetonas con el catalizador 1. R = TBDPS

Así pues, la tendencia de los grupos carbonílicos a formar enamina con el catalizador mencionado, de mayor a menor afinidad, se puede resumir como se indica en la siguiente Figura.

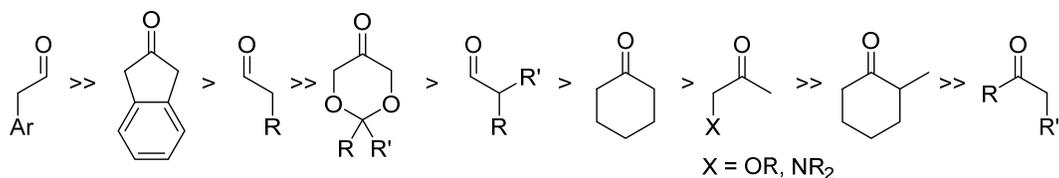


Fig 25 Tendencia de los grupos carbonílicos a formar enamina con **1**

Viendo esto, se deduce que las enaminas más estables son aquellas que tienen el doble enlace de la enamina conjugado con un grupo aromático. La comparación entre fenilacetaldehído y 1-fenilacetona destaca la diferencia a la hora de formar enaminas entre aldehídos y cetonas, pues la presencia del grupo metilo hace que disminuya enormemente la constante de equilibrio (de $3 \cdot 10^3$ a 0.6). Por otra parte, los aldehídos lineales dan mucha más enamina que los aldehídos α -sustituidos y, a su vez, estos tienen una mayor afinidad a formar enaminas que las cetonas en general. Las excepciones a esta regla son las enaminas de las dioxanonas, que tienen unas constantes de equilibrio inusualmente altas. Esta gran afinidad se debe a los oxígenos en posición β del anillo de la dioxanona, que no contienen otras cetonas cíclicas. Las cetonas acíclicas tienen las constantes de equilibrio más bajas de toda la escala y se sitúan en la cola de la lista.

2.2. Catalizadores y compuestos enolizables. Determinación de la constante de equilibrio

2.2.1. Aminocatalizadores más populares

Siguiendo esta línea de trabajo, nos propusimos ampliar el estudio a los catalizadores de tipo amina secundaria más importantes en el campo de la organocatálisis, tal como se describe en el apartado siguiente.⁵⁴

Los catalizadores estudiados se muestran en la **Fig 26**. Hemos incluido las aminas secundarias más utilizadas, una amina primaria preparada a partir de alcaloides de la Chinchona o Cinchona^{55,56,57} y aminas más sencillas como la isopropilamina y la diisopropilamina.

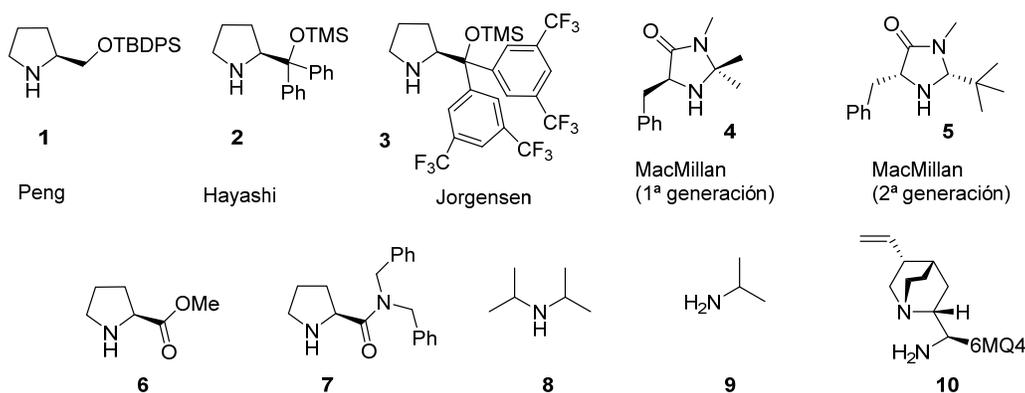


Fig 26 Catalizadores con los que se ha llevado a cabo el estudio. 6MQ4 = 6-metoxiquinolin-4-il

En cuanto al compuesto enolizable, usamos en nuestro caso un aldehído poco impedido, tal como 3-metilbutanal o isovaleraldehído, que puede dar lugar a la formación de enamina incluso con catalizadores impedidos estéricamente, como los de MacMillan,^{10,58} y Jørgensen–Hayashi.^{32,33}

Las pruebas se han realizado en diferentes disolventes: DMSO-*d*₆, CD₃CN y CDCl₃. Es previsible que la estabilidad de la enamina varíe según el disolvente (su polaridad).

La caracterización por RMN de ¹H y ¹³C, confirmada por HSQC, ha sido la principal herramienta para la observación y cuantificación de los intermedios formados en cada caso. Como ya se ha mencionado, el ataque de la amina secundaria sobre el correspondiente carbonilo forma inicialmente el hemiaminal que, tras su deshidratación, da lugar a la enamina.

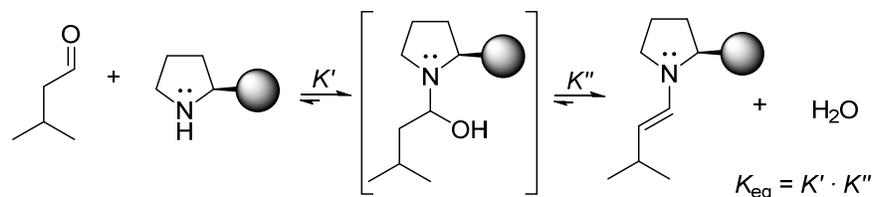


Fig 27 Formación del correspondiente hemiaminal y obtención de la enamina

Teniendo en cuenta que la cantidad de agua formada es la misma que la cantidad de enamina, llegamos a la siguiente ecuación:

$$K_{abs} = \frac{[enamina]^2}{[aldehído][catalizador]}$$

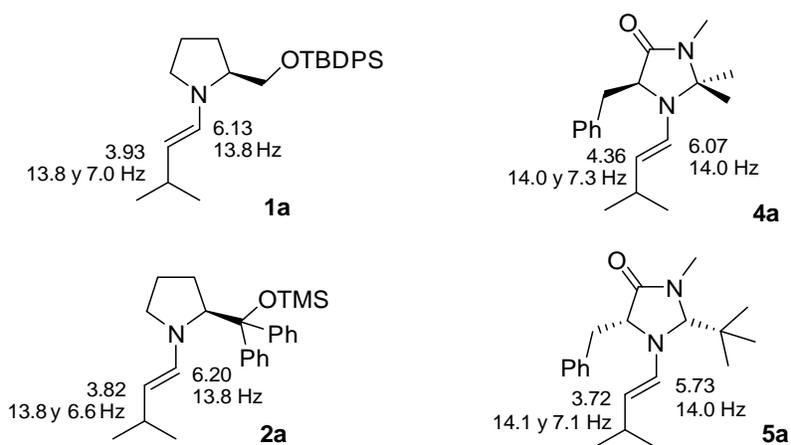
Ecuación 1 Cálculo de la K_{eq}

De esta forma, mediante la integración del área de las señales obtenidas por espectroscopía de RMN de ^1H (donde se puede observar la cantidad de enamina formada, la cantidad de aldehído remanente y la cantidad de catalizador que queda libre en el medio) podemos llegar a calcular la constante de equilibrio de forma aproximada, siempre que se consiga trabajar con disolventes y sustratos anhidros. Cabe destacar que, a la hora de calcular las otras constantes, mediante experimentos de transferencia, el error será menor si se toma como referencia un catalizador que muestre una K_{abs} próxima a la de **1**.

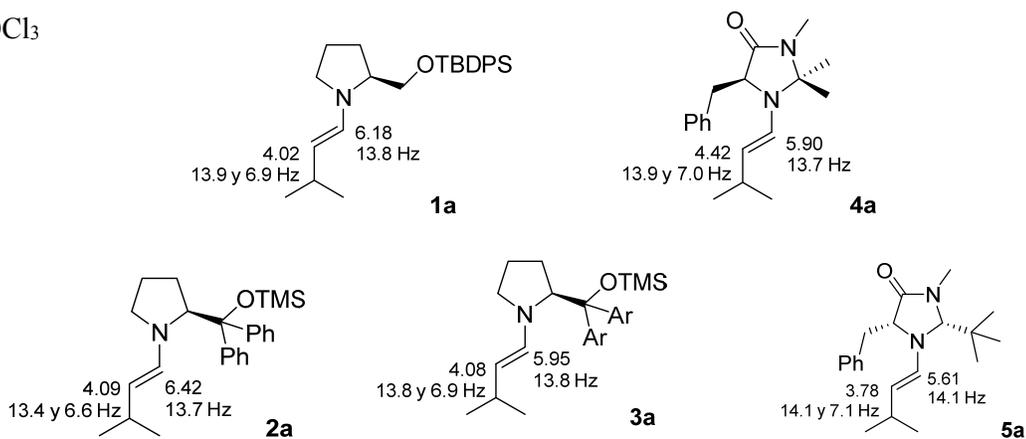
2.2.2. Formación de las enaminas preliminares de referencia

En las primeras pruebas en las que se adicionaron 1.2 equiv de isovaleraldehído al catalizador a evaluar, en $\text{DMSO-}d_6$, e inmediatamente se registró el espectro, se observaron las señales de enamina indicadas a continuación, que coinciden con las descritas en la literatura.^{36,59,60} Se registraron también, como ya hemos comentado, los espectros en CDCl_3 y CD_3CN . Los equilibrios se establecieron con gran rapidez. Los desplazamientos de los protones más relevantes se muestran a continuación:

DMSO-*d*₆



CDCl₃



CD₃CN

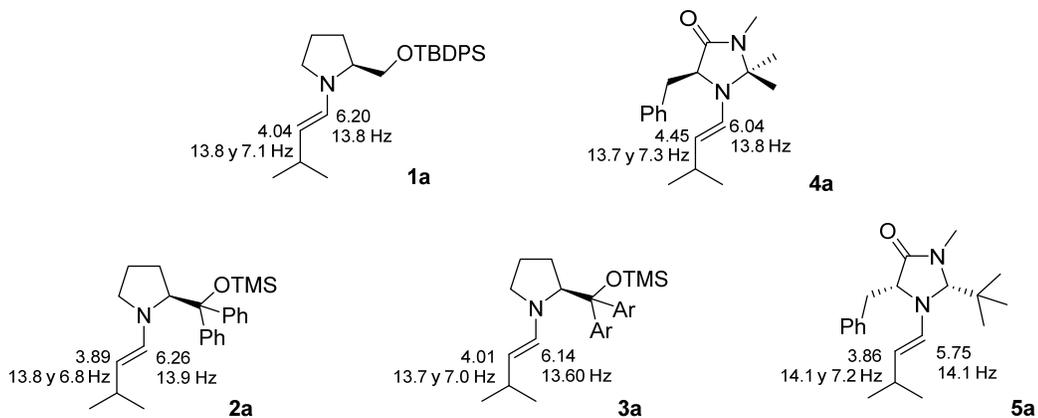


Fig 28 Desplazamientos y constantes de acoplamiento de las señales características de las enaminas en DMSO-*d*₆, CDCl₃ y CD₃CN de las enaminas preliminares

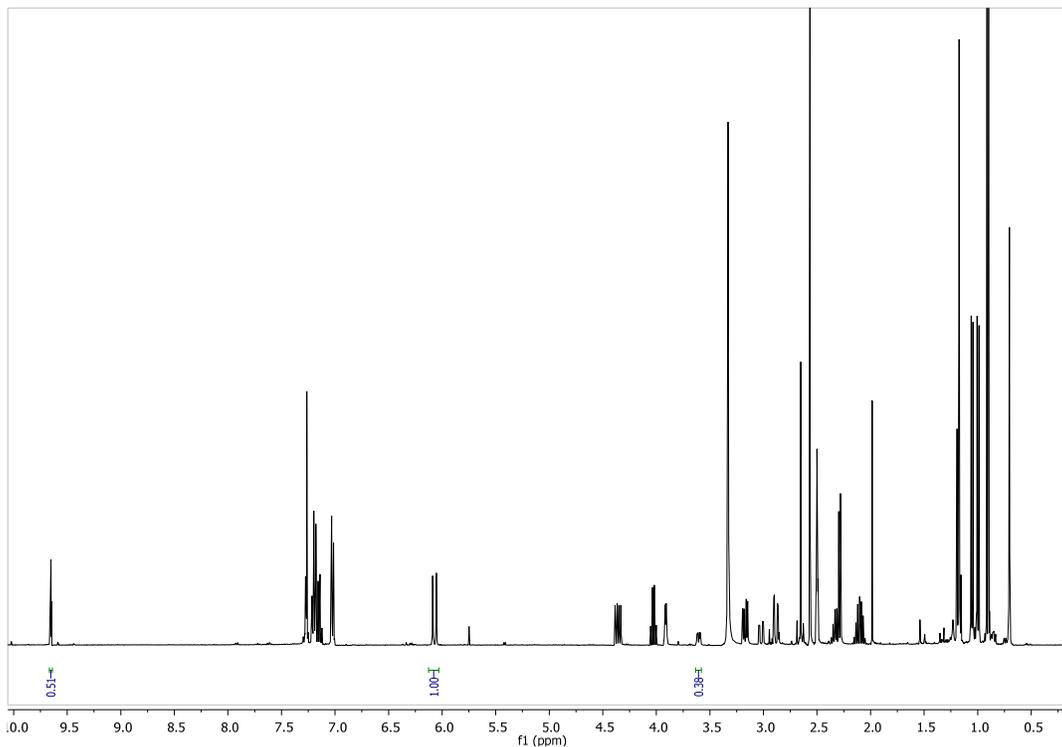
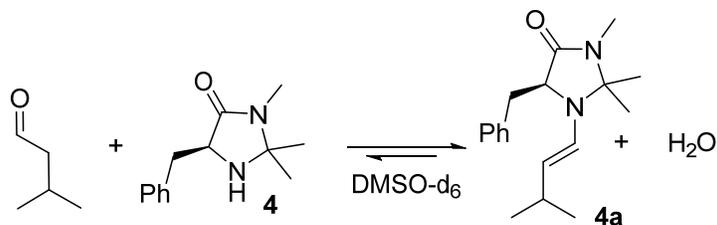
Para realizar el cálculo de las K_{abs} mediante RMN es necesario que el equilibrio no esté desplazado en exceso hacia la enamina o que la formación de esta no sea tan baja que resulte difícilmente detectable. Por ejemplo, en el caso de la enamina **1a**, en DMSO- d_6 , observamos (como se mostrará también más adelante) que al adicionar el catalizador de Peng a una solución de 3-metilbutanal la formación de la correspondiente enamina es prácticamente total. El cálculo de la constante mediante la integración de las señales de catalizador remanente es muy inexacto debido a que las señales del catalizador son prácticamente indetectables.

Por ello, en aquellos casos en los que, la concentración de enamina o bien de los materiales de partida era demasiado baja como para permitir la integración con suficiente exactitud de las señales de los espectros de RMN, se decidió realizar una serie de experimentos de intercambio, de los que, gracias al cálculo de las constantes de equilibrio relativas, pudiéramos deducir las constantes de formación de cada enamina para cada catalizador.

Al realizar los distintos experimentos de formación de enamina con los catalizadores de la **Fig 26** en los diferentes disolventes, se llegó a la conclusión de que los mejores catalizadores para poder realizar los posteriores experimentos de intercambio y ser tomados como referencia para el cálculo en la escala general eran el catalizador **4** en DMSO- d_6 , el catalizador de Peng (**1**) en CDCl_3 y el catalizador de J-H (**2**) en CD_3CN . Los correspondientes espectros de RMN y el cálculo de la K_{abs} se muestran en las **Figuras 29 – 31**. La siguiente Tabla resume las K_{abs} obtenidas.

Disolvente	Catalizador	K_{abs}
DMSO- d_6	4	5.2
CDCl_3	1	0.9
CD_3CN	2	0.44

Tabla 1 K_{abs} de referencia



$$K_{abs} = \frac{[1.00]^2}{[0.51][0.38]} = 5.2$$

Fig 29 Señales características en el espectro de RMN de ¹H en DMSO-d₆ de la enamina formada a partir del catalizador **4** e isovaleraldehído y determinación de la constante de equilibrio

En el ejemplo concreto anterior, se puede observar la enamina formada a partir del catalizador de MacMillan de 1^a generación. Una vez alcanzado el equilibrio, que se encuentra desplazado ligeramente hacia la formación de enamina, podemos calcular la respectiva constante y utilizarla en las próximas reacciones de intercambio.

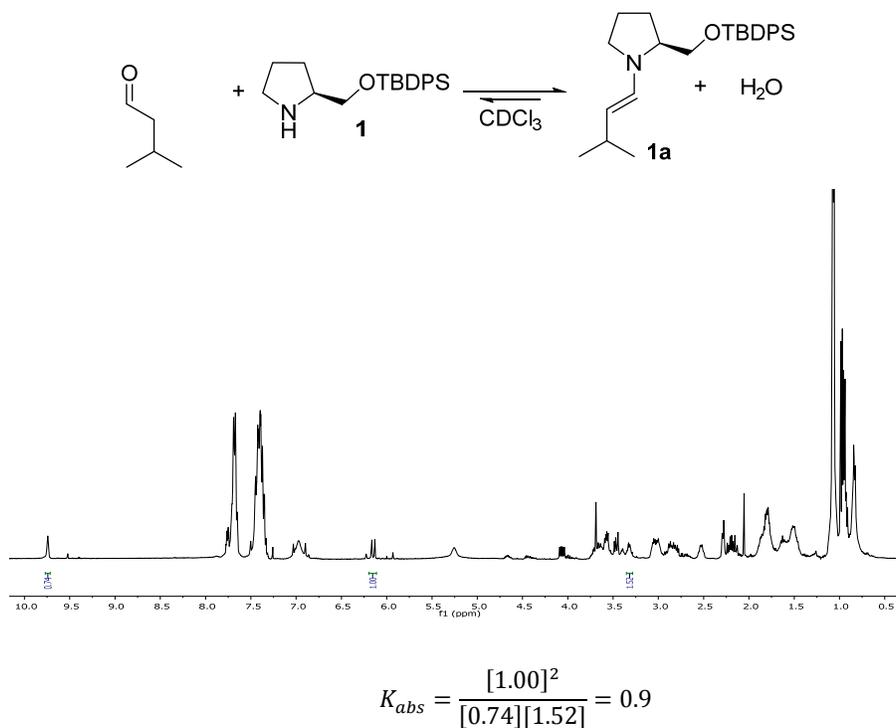


Fig 30 Señales características en el espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 de la enamina formada a partir del catalizador **1** e isovaleraldehído y posterior cálculo de la constante de equilibrio

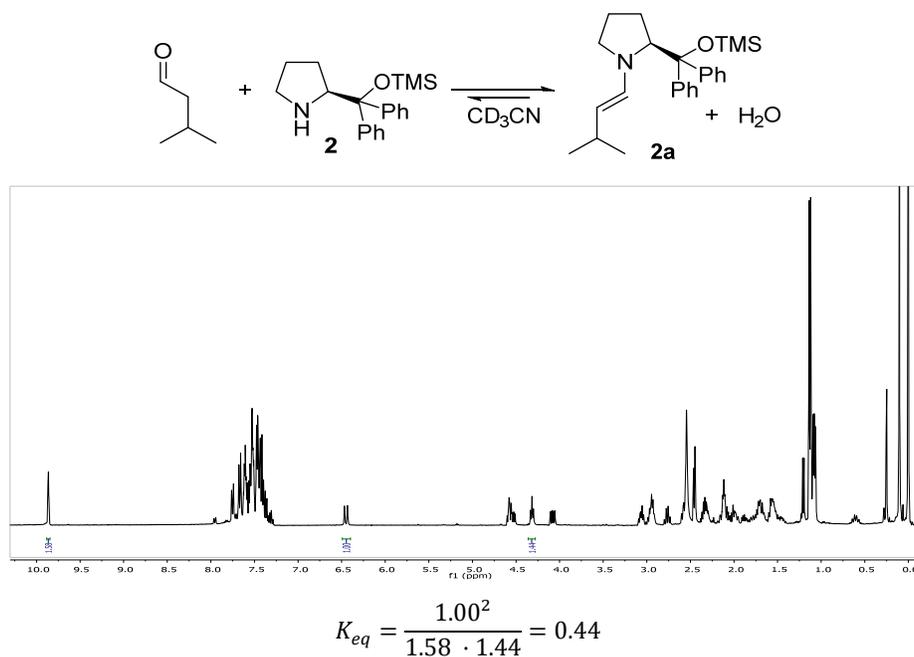


Fig 31 Señales características en el espectro de RMN de ^1H en CD_3CN de la enamina formada a partir del catalizador **1** e isovaleraldehído y posterior cálculo de la constante de equilibrio

2.3. Experimentos de competición y constantes de equilibrio relativas

2.3.1. Determinación de las constantes de equilibrio

En base a los resultados anteriores, se realizó la adición de isovaleraldehído (3-metilbutanal) a diferentes parejas de catalizadores, teniendo siempre como referencia las enaminas mostradas con anterioridad.

A continuación se muestra el equilibrio al que se llega al adicionar más de un catalizador (amina secundaria) en el medio que, como observamos en la ecuación, se puede desglosar en las respectivas ecuaciones individuales:

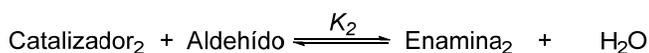
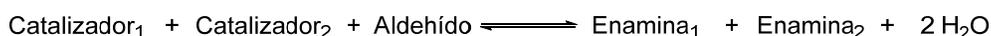


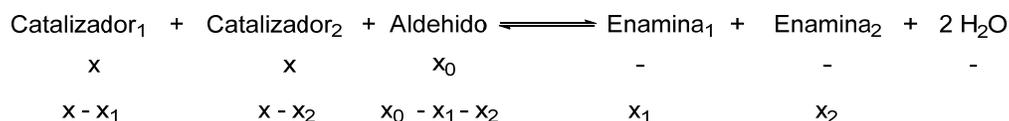
Fig 32 Equilibrios de formación de las respectivas enaminas cuando compiten dos catalizadores

Teniendo en cuenta esto, se puede establecer una relación entre la proporción que siguen K_1 y K_2 en el equilibrio, simplificando:

$$\frac{K_1}{K_2} = \frac{\frac{[\text{enamina}]_1[\text{H}_2\text{O}]}{[\text{aldehído}][\text{catalizador}]_1}}{\frac{[\text{enamina}]_2[\text{H}_2\text{O}]}{[\text{aldehído}][\text{catalizador}]_2}} = \frac{[\text{enamina}]_1[\text{catalizador}]_2}{[\text{enamina}]_2[\text{catalizador}]_1}$$

Ecuación 2 Cociente entre las constantes de equilibrio de sendas reacciones

Por otro lado, en los espectros de RMN las señales de los catalizadores libres (que, en general, son dos derivados de pirrolidina) son difíciles de interpretar debido a la superposición de sus señales más características. En vista de esto, se estableció un método de cálculo simplificado que ayuda a obtener la relación entre K_1 y K_2 , siendo x_0 la concentración de aldehído inicial y x_1 y x_2 las concentraciones de enaminas formadas en el equilibrio a partir de los respectivos catalizadores.



$$\frac{K_1}{K_2} = \frac{[\text{enamina}]_1[\text{catalizador}]_2}{[\text{enamina}]_2[\text{catalizador}]_1} = \frac{x_1(x - x_2)}{x_2(x - x_1)}$$

Fig 33 Concentraciones iniciales y de equilibrio en la reacción de formación de enaminas (dos catalizadores –dos pirrolidinas distintas– que compiten entre sí).

Como se ha indicado, la cantidad relativa de cada enamina formada en el equilibrio se obtiene a partir de la integración de los picos de RMN de ^1H . Gracias a un patrón interno (la cantidad de aldehído adicionado) encontramos un factor de conversión que nos sirve para efectuar una estimación de los moles de enamina formada. Siendo conocedores de que los moles totales de aldehído equivalen, en el equilibrio, a la suma de las enaminas formadas y el aldehído remanente, se pudo establecer el siguiente método de conversión:

$$x_0 = [\text{aldehído}]_{eq} + [\text{enamina}]_{1eq} + [\text{enamina}]_{2eq}$$

$$\frac{\text{mmoles}}{\text{unidades integradas}} = \frac{x_0}{I_{\text{enamina}_1} + I_{\text{enamina}_2} + I_{\text{aldehído}}}$$

Ecuación 3 Conversión para realizar el cálculo de la cantidad remanente de cada compuesto en función de las integraciones relativas

2.3.2. Enaminas de 3-metilbutanal con 1 y 2: ejemplo concreto

A continuación se muestra un ejemplo completo de cómo se han llevado a cabo los cálculos de las K_{eq} para cada catalizador. En este caso empleamos el catalizador de Peng (**1**) y el catalizador de J–H (**2**) en CD_3CN , utilizando la constante de este último como base de cálculo:

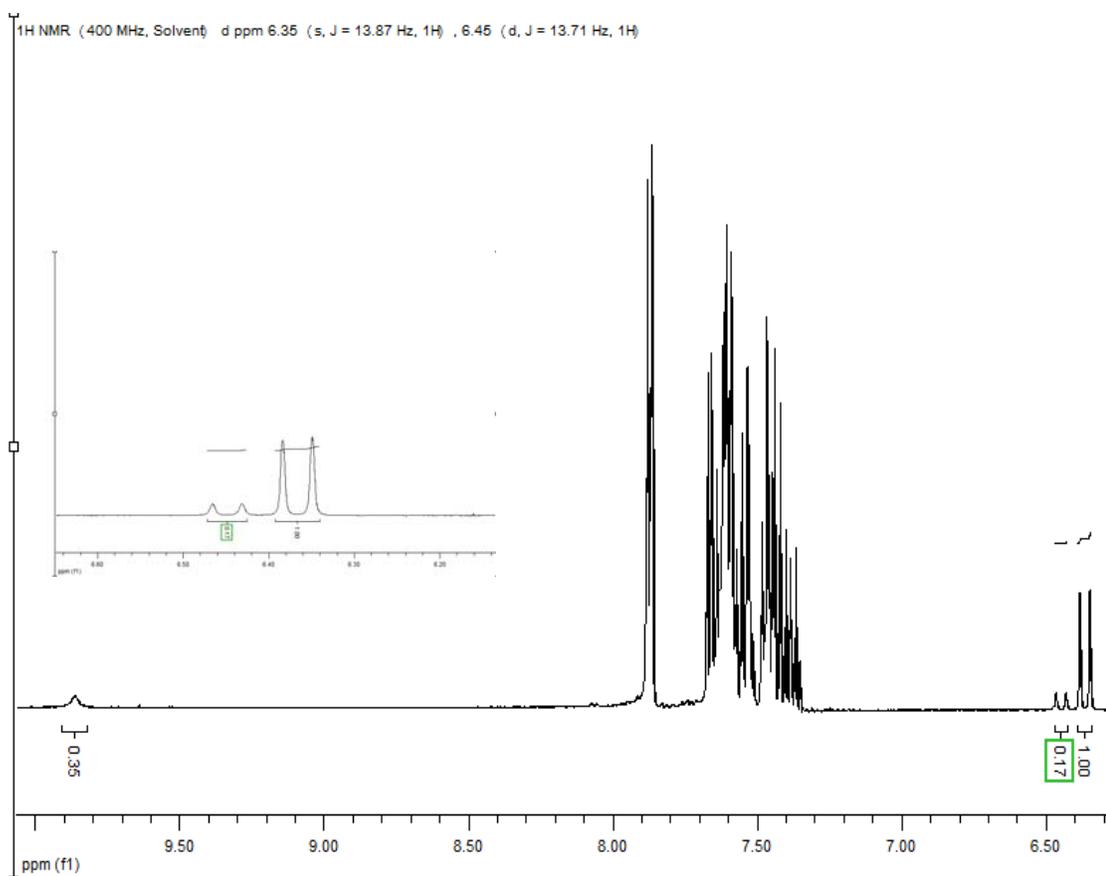


Fig 34 Espectro de RMN de ^1H . Formación de enaminas a partir de isovaleraldehído y los catalizadores de Peng y J-H en CD_3CN

Aplicando las ecuaciones descritas anteriormente encontramos que:

$$\frac{\text{mmoles}}{\text{unidades integradas}} = \frac{0,078 \text{ mmoles aldehído}}{0,17+1+0,35} = 0,051 \text{ mmoles/u. integrada}$$

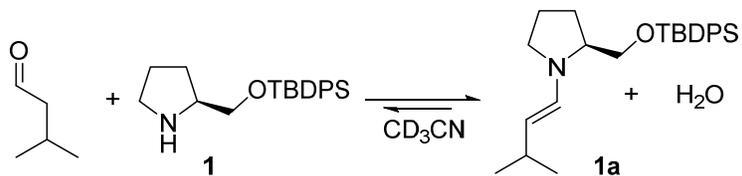
$$\begin{aligned} \frac{K_1}{K_2} &= \frac{[\text{enamina}]_1[\text{catalizador}]_2}{[\text{enamina}]_2[\text{catalizador}]_1} = \frac{x_1(x-x_2)}{x_2(x-x_1)} \\ &= \frac{0,17 \cdot 0,051}{1 \cdot 0,051} \frac{(0,065 - 1 \cdot 0,051)}{(0,065 - 0,17 \cdot 0,051)} = \frac{0,44}{K_2} \end{aligned}$$

$$K_2 = 10$$

Ecuación 4 Cálculo de la constante para el equilibrio anterior

Una vez mostrado el ejemplo anterior, a continuación se ilustra el espectro de RMN de ^1H de la enamina **1a** en CD_3CN . Al no ser una reacción que esté desplazada en exceso

hacia la formación de productos es posible realizar el cálculo de la K_{abs} con el afán de comprobar que el método anteriormente realizado es fiable además de viable.



$$K_{abs} = \frac{[1.00]^2}{[0.29][0.30]} = 11$$

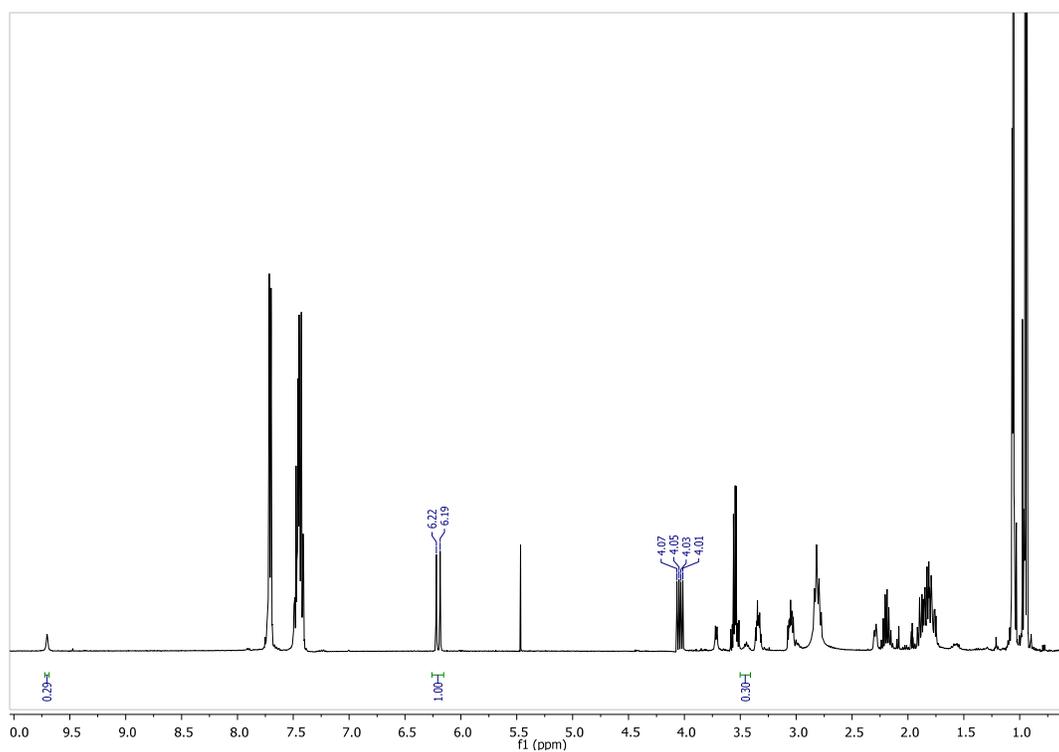


Fig 35 Cálculo de la K_{abs} para la formación de enamina de 3-metilbutanal (isovaleraldehído) con **1**

2.4. Estableciendo la escala: comparativa en distintos disolventes

Así pues, los espectros de RMN de mezclas de 3-metilbutanal con aminas secundarias quirales (conteniendo un anillo pirrolidínico, principalmente derivados de prolina o prolinol, aunque también imidazolidinonas) se han registrado en DMSO- d_6 , CD $_3$ CN y CDCl $_3$. Después de alcanzar el equilibrio (en general a los 15 minutos), se calcularon los valores de las K_{eq} para la formación de las enaminas **1a–8a** gracias a las integraciones (**Fig 36**). Aunque no tenga interés desde el punto de vista de la síntesis asimétrica, también se prepararon las enaminas formadas con diisopropilamina, con objeto de evaluar una amina secundaria impedida. Como ya se ha comentado anteriormente, se escogió 3-metilbutanal ya que, en comparación a otros aldehídos alifáticos, la formación de aldoles es relativamente escasa. Algunas de sus enaminas han sido ya descritas previamente,^{36,52} pero nuestro interés radica en la comparación de las K_{eq} de toda una serie, con el objetivo de establecer una regla general.

DMSO- d_6								
ratio	x	0.37x	0.35x	0.042x				
K_{eq}	~470	~175	~165	20				
ratio	n.d.	0.011x	0.007x	0.002x				
K_{eq}	n.d.	5.2	3	1				
CD $_3$ CN								
	1a	6a	7a	2a	3a	4a	5a	8a
K_{eq}	11	8	3	0.44	0.22	~0.02	~0.006	~0.002
CDCl $_3$								
	1a	6a	7a	2a	3a	4a	5a	8a
K_{eq}	0.9	0.9	0.1	0.04	0.05	~0.01	~0.003	n.d.

Fig 36 K_{eq} determinadas para cada uno de los catalizadores utilizados

Tal y como se podía esperar, el equilibrio estaba más desplazado hacia la derecha en aquellas pirrolidinas sustituidas con grupos de menor tamaño y/o inferior carácter electroattractor. En primera instancia, es probable que las aminas más nucleófilas y menos impedidas estéricamente reaccionen más rápidamente con el grupo CO, así que el primer equilibrio puede estar fuertemente desplazado hacia la formación del hemiaminal (o los hemiaminales). Este no ha sido detectado en ninguno de los casos probablemente porque deshidrata rápidamente formando la enamina correspondiente. Las enaminas más estables (aquellas en las que la resonancia no está impedida o disminuida por efectos estéricos o grupos electroattractores cercanos al átomo de N) son las que se forman en cantidades mayores.

Adicionalmente, se observó que el equilibrio estaba más desplazado hacia la derecha en DMSO-*d*₆ que en CD₃CN y CDCl₃. Además de su mayor polaridad, la naturaleza higroscópica del DMSO podría tener también cierta importancia.

Es obvio que las aminas con menos impedimento estérico, tales como el O-TBDPS-prolinol (**1**, descrito por Peng *et al.*^{53,61}), el prolinato de metilo **6** y la *N,N*-dibenzilprolinamida **7**^{62,63} forman las enaminas más estables (**1a**, **6a** y **7a**). Tras estas, les siguen las enaminas formadas por el catalizador de Jørgensen–Hayashi (**2**) y el derivado de Jørgensen **3**. En última instancia, en el otro extremo, encontramos las aminas más voluminosas, los catalizadores de primera y segunda generación de MacMillan (**4** y **5**) y la diisopropilamina (**8**), que dan lugar a las concentraciones de enaminas más bajas (**4a**, **5a** y **8a**).

Los valores de K_{eq} considerablemente altos o bajos son aproximados. Estos se obtienen, como ya hemos visto, mediante la mezcla de cantidades equimolares de parejas de aminas y adicionando posteriormente hasta 120 mol % de 3-metilbutanal.

2.5. Experimentos de competición: intercambios con enaminas preformadas

2.5.1. Intercambio entre 6a y 1: formación de 1a

Tras el estudio de estos equilibrios y habiendo establecido una escala general de estabilidad relativa de estas enaminas, se efectuaron diferentes experimentos de intercambio utilizando enaminas preformadas, con el objetivo de comprobar que las constantes establecidas eran coherentes y aplicables para poder predecir las concentraciones de enamina en los siguientes casos.

Como se puede observar en la **Fig 37**, si formamos previamente una de las dos enaminas, al adicionar una segunda amina se producirá el correspondiente intercambio: la transferencia del grupo 1-alquenil entre las dos aminas secundarias.

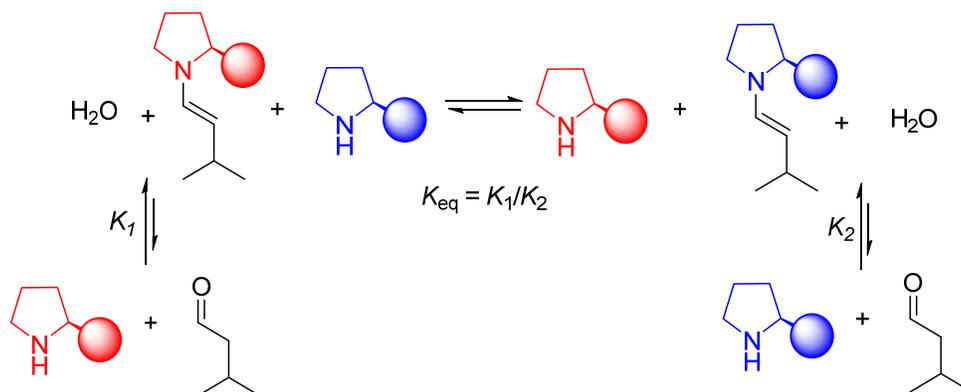


Fig 37 Intercambio del grupo 1-alquenil una vez se ha preformado la enamina y se adiciona una segunda amina secundaria

A continuación se muestra un ejemplo concreto de estos intercambios, donde a una solución de **6a** en $\text{DMSO-}d_6$, preparada previamente de forma independiente en un tubo de RMN, se le adiciona 1 equiv del *O*-TBDPS prolinol (**1**). Se observó que en 10-15 min se alcanza el equilibrio, teniendo lugar la transferencia del grupo alquenil para dar lugar a la enamina **1a**.

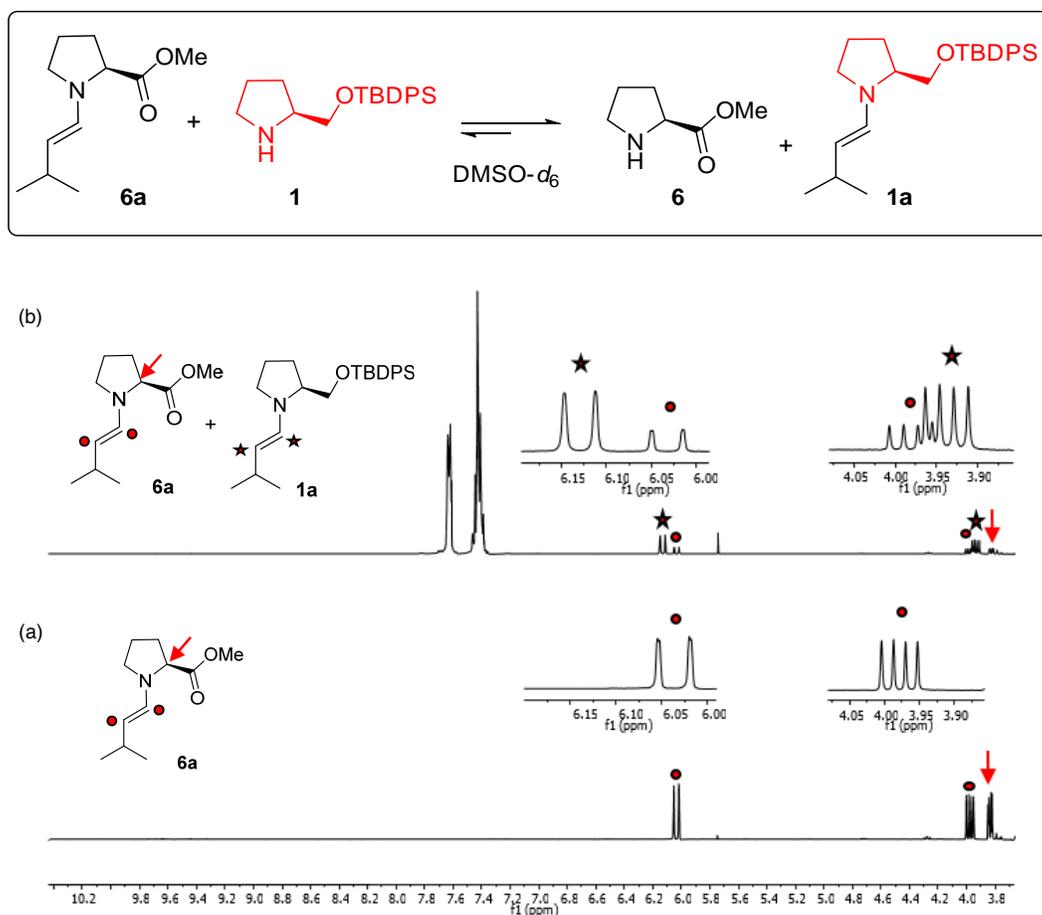


Fig 38 Espectro de RMN de ¹H del intercambio de 3-metilbutanal entre **1** y **6** en DMSO-*d*₆. (a) Enamina **6a** previamente formada (b) 10 minutos después de la adición de **1**, la enamina **1a** ya predomina

En la Figura anterior se pueden observar claramente los protones característicos de la enamina **6a**: el doblete a 6.05 ppm y el doblete de dobletes correspondiente al otro protón restante del doble enlace a 3.97 ppm. En la sección *b* de la misma puede ver que 10 min después de la adición de la amina **1** se ha producido el intercambio esperado. Con estos valores y gracias a las caracterizaciones previas, podemos calcular la constante de equilibrio de esta reacción mediante los valores de integración obtenidos en el espectro de RMN. A su vez, así confirmamos los resultados obtenidos anteriormente y confirmamos que la enamina del prolinol siliado (**1a**) es más estable que la enamina **6a**.

2.5.2. Intercambio entre 2a y 1: formación de 1a

A continuación se discute otro de los intercambios llevado a cabo con enaminas preformadas. En este caso, se trata de la enamina **2a**, formada tras mezclar cantidades prácticamente equimolares del catalizador de J-H (**2**) y 3-metilbutanal en un tubo de RMN con CD₃CN (en DMSO-*d*₆ el grupo TMS del catalizador tiene tendencia a hidrolizarse a lo largo del tiempo). Nuevamente se puede observar claramente la formación de la enamina correspondiente. Tras esto, se realiza la adición de 1 equiv de otra amina secundaria, el prolinol protegido en forma de *O*-TBDPS **1**. Volvemos a ser testigos del rápido intercambio que se produce para dar lugar a la formación de la enamina **1a**.

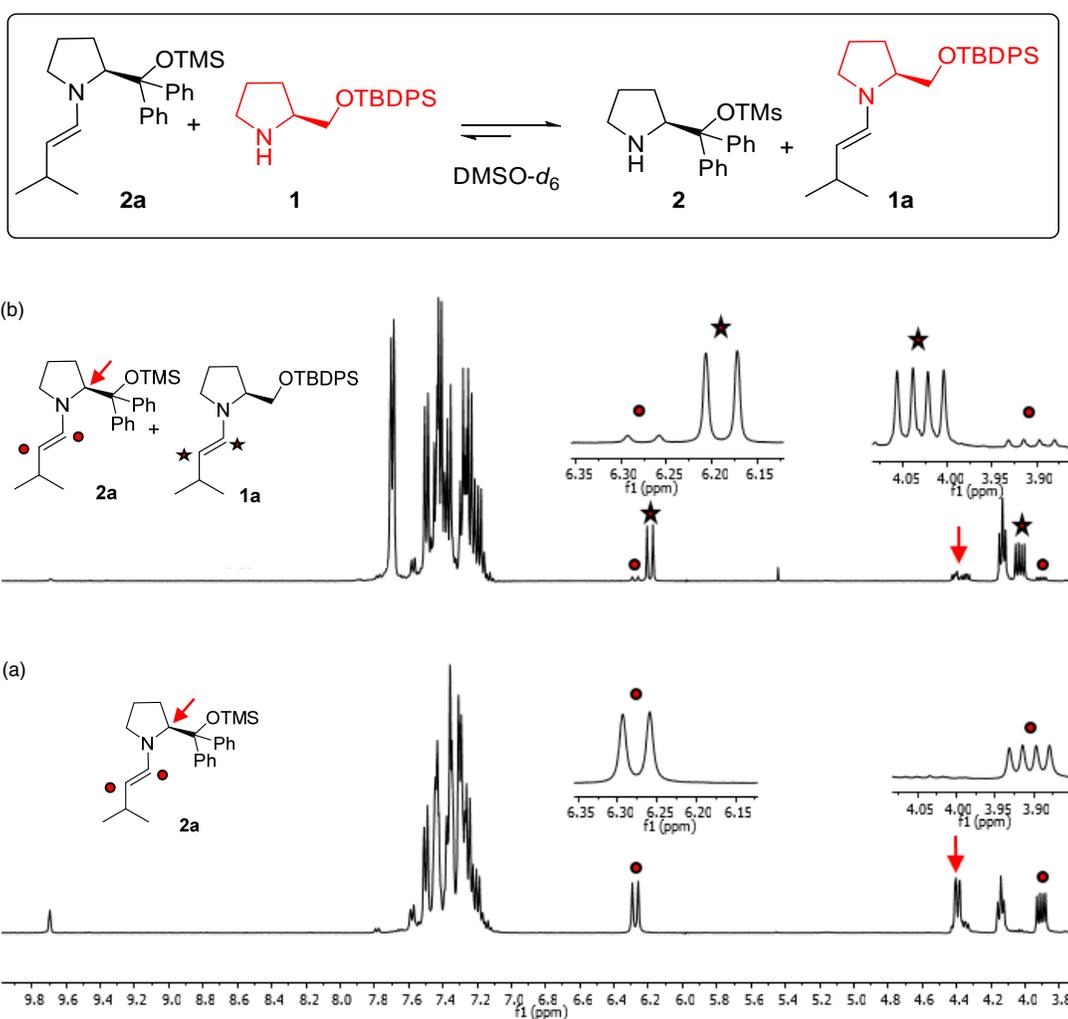


Fig 39 Espectro de RMN de ¹H del intercambio de 3-metilbutanal entre **2** y **1** en DMSO-*d*₆. (a) Enamina **2a** previamente formada (b) 10 minutos después de la adición de **1**, la enamina **1a** ya predomina

En este caso se confirmó el claro dominio del catalizador **1** en cuanto a estabilidad relativa de la enamina resultante. Como ya hemos mencionado, el tamaño del sustituyente en la posición 2 del anillo pirrolidínico juega un papel clave en cuanto a la estabilidad de estas enaminas. Por este principal motivo, es prácticamente imposible llevar a cabo reacciones organocatalíticas, vía enamina, utilizando cetonas y el catalizador de J-H, ya que la presencia de enamina en el medio en estos casos es ínfima.

Así pues, podemos confirmar que los experimentos de intercambio con enaminas ya preformadas apuntan en la misma dirección que los experimentos de formación de enamina mostrados al principio de este capítulo, confirmándose de esta forma la fiabilidad de la escala relativa establecida previamente.

2.6. Uso de otros componentes carbonílicos e introducción de nuevas aminas

El uso de isovaleraldehído (3-metilbutanal) fue de gran utilidad para los casos más generales, como ya hemos mencionado anteriormente, debido a su baja tendencia a la autocondensación y la facilidad con que da lugar a las enaminas deseadas, tal como menciona D. Sánchez en su Tesis Doctoral.²³ Aun así, se quiso ampliar la gama de aminas realizando algunos experimentos con aminas primarias.

Desgraciadamente, estas no se pueden incluir en la escala actual ya que tienen una gran tendencia a dar iminas en lugar de enaminas. Por este motivo, se utilizó fenilacetaldehído, que tiene una mayor tendencia que el 3-metilbutanal a dar las enaminas deseadas con aminas primarias, gracias a la conjugación de la enamina con el grupo aromático. Los resultados obtenidos se resumen en la **Fig 40**, donde claramente se puede observar la misma tendencia mostrada anteriormente.

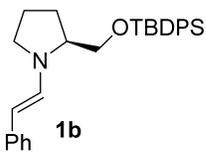
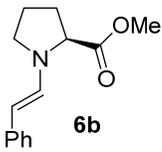
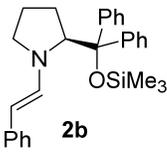
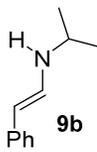
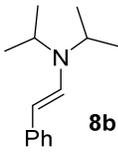
					
DMSO-<i>d</i>₆					
<i>ratio</i>	~3700x	~750x	32x	16x	x
<i>K_{eq}</i>	6000	1300	56	26	1.6

Fig 40 Estabilidad relativa de las enaminas de PhCH₂CHO

En este caso, cuando se realiza la adición de isopropilamina a fenilacetaldehído se forma la imina esperada (δ 7.72), la cual va isomerizando lentamente a la correspondiente enamina (**9b**) a medida que va pasando el tiempo (\approx 12 h). Por otro lado, cuando el experimento se lleva a cabo en presencia de 1 equiv de ácido benzoico (PhCOOH) la enamina **9b** aparece de inmediato. De esta forma, gracias al cambio de aldehído y a la presencia de ácido, se ha conseguido complementar el abanico de aminas estudiadas y aportar una mayor información, introduciendo un ejemplo con aminas primarias.

Además de esto, se realizó también un experimento cruzado donde se adicionaron cantidades equimolares de las enaminas **1a** y **6b**, preparadas con anterioridad y de forma independiente. Se observó que, poco a poco y a lo largo del tiempo, se producía un intercambio, dando lugar a las enaminas cruzadas **6a** y **1b**. Tres días después, el espectro

de RMN de ^1H indicó que teníamos una mezcla de **1a** (20%), **1b** (9%), **6a** (32%) y **6b** (40%).

Con el objetivo de aportar mayor información y ampliar el abanico de aminocatalizadores estudiados, se realizaron varios experimentos utilizando 2-indanona. Esta, a pesar de ser una cetona, tiene una gran tendencia a la formación de enaminas en presencia de aminas secundarias, tal como demostró D. Sánchez²³ ($K_{\text{eq}} \approx 10^3$, ver **Fig 24**). Gracias a esto, se han podido incluir aminas como la (9*R*)-6'-metoxicinchon-9-amina (**10**),²⁷⁻²⁹ tal como se muestra en la siguiente Figura.

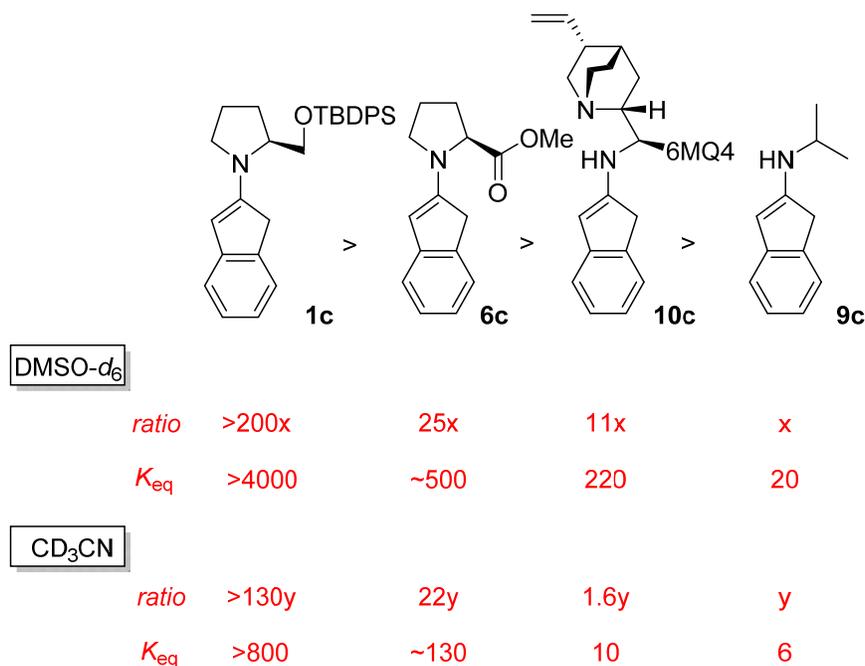


Fig 41 Estabilidad relativa de unas enaminas de 2-indanona

Se puede observar un claro paralelismo entre las diferentes escalas establecidas que nos indican un patrón o regla general que se puede extender a un sinfín de distintas enaminas.

2.7. Experimentos de reactividad con electrófilos

Una vez determinadas las K_{eq} para la formación de enaminas del 3-metilbutanal y otros compuestos carbonílicos con algunos de los aminocatalizadores más populares, se procedió a analizar brevemente las diferencias cinéticas entre la reactividad de algunas de las enaminas formadas mediante la adición de un aceptor de Michael estándar, tal como el (*E*)-2-fenil-1-nitroetileno (*trans*- β -nitroestireno), a una solución de una pareja de enaminas en proporciones prácticamente idénticas, preparadas de forma independiente y mezcladas en las proporciones adecuadas en el disolvente deseado. Estas proporciones se han determinado gracias a las K_{eq} calculadas a la largo de este capítulo.

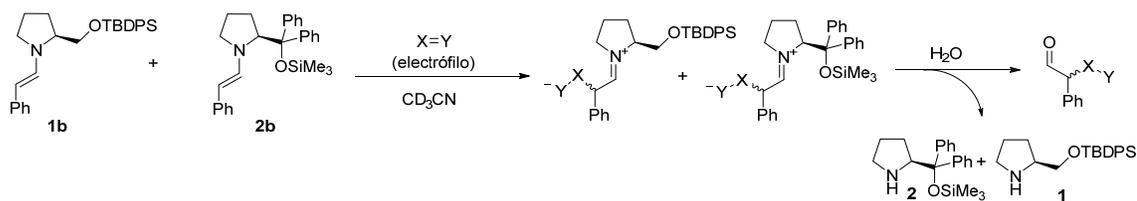


Fig 42 Reacción de dos enaminas, formadas a partir de aminocatalizadores distintos, con electrófilos

Se pudo observar que la enamina más favorecida era, en este caso, la que desaparecía con mayor rapidez. En la siguiente Figura se muestra un ejemplo concreto donde se mezclaron las enaminas **1b** y **2b**, en CD_3CN . A la mezcla resultante se le adicionó una cantidad subestequiométrica de nitroestireno (en concreto una solución de este en CD_3CN). Tras la primera adición (20 mol %) a 0 °C, se registró el espectro de RMN de 1H y se pudo observar como disminuía en mayor proporción, y con mayor rapidez, la enamina de **1b**. Tras esto, se realizaron diversas adiciones posteriores, produciéndose una disminución en la proporción de las enaminas presentes y siendo la enamina **2b** la que quedaba en mayor proporción.

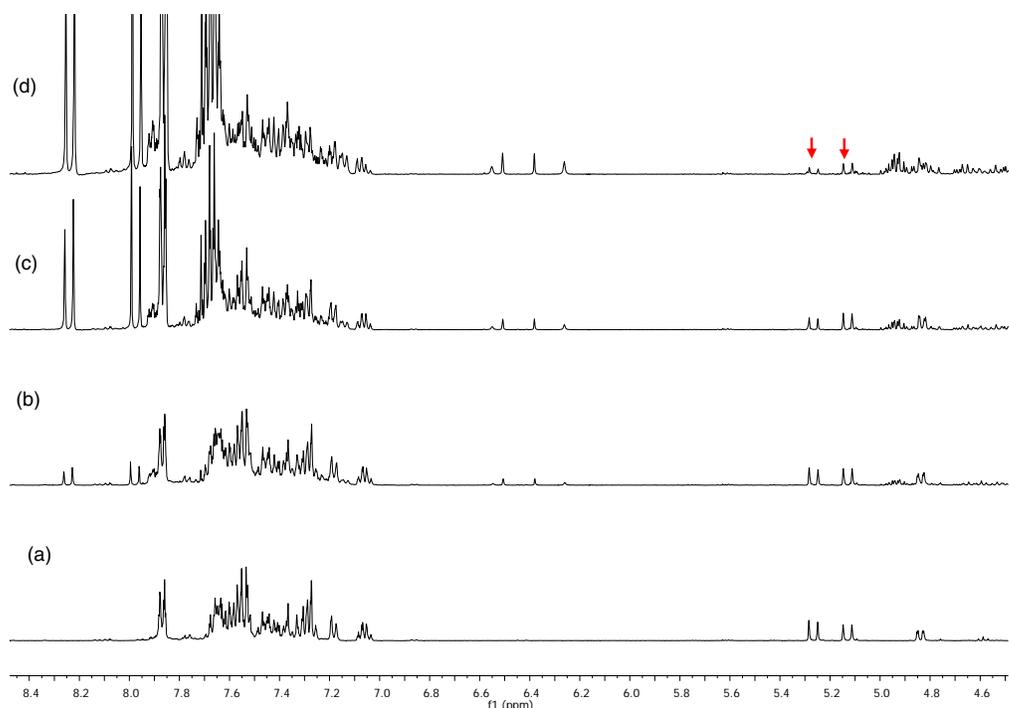


Fig 43 (a) Mezcla de enaminas **1b** y **2b** en una proporción de 1.12:1.00. (b) Diez minutos después de la adición de 20 mol % de nitroestireno (ratio 0.92:1). (c) Diez minutos después de la adición de 30 mol % más de nitroestireno (ratio 0.69:1). (d) Diez minutos después de la adición de un 50 mol % más de nitroestireno (ratio 0.55:1)

En el primer espectro, se puede observar la mezcla de las enaminas **1b** (doblete del protón H β a 5.30 ppm) y **2b** (doblete, H β , 5.15) en una proporción de 1.12:1.00. Tras esto, se realiza la adición de 20 mol % de nitroestireno y observamos como en el segundo espectro la proporción ha cambiado a 0.92:1, quedando la proporción prácticamente equimolar del anterior espectro modificada y observándose un defecto de la enamina de **1b**. Una vez realizada la siguiente adición, de 30 mol % más, la ratio ha cambia hasta 0.69:1. Tras una última adición de nitroestireno, esta vez de 50 mol %, vemos que finalmente la proporción de las enaminas presentes es de 0.55:1, donde prácticamente tenemos el doble de enamina **2b** remanente.

Por otro lado, también se realizó la adición de otro tipo de electrófilo, de mayor reactividad, para comprobar si estábamos ante el mismo tipo de reactividad. En este caso teníamos, de la misma manera, una mezcla equimolar de las enaminas **1b** y **2b**, en CD₃CN, a la que se añadió una cantidad subestequiométrica (20 mol %) de DEAD (azodicarboxilato de etilo, solución en tolueno) a baja temperatura (-40 °C). Tras la adición, se registró un espectro de RMN de ¹H, observándose una mayor desaparición de

1b que de **2b**. Tras esto, se realizaron algunas adiciones más, registrando posteriormente sus respectivos espectros de RMN.

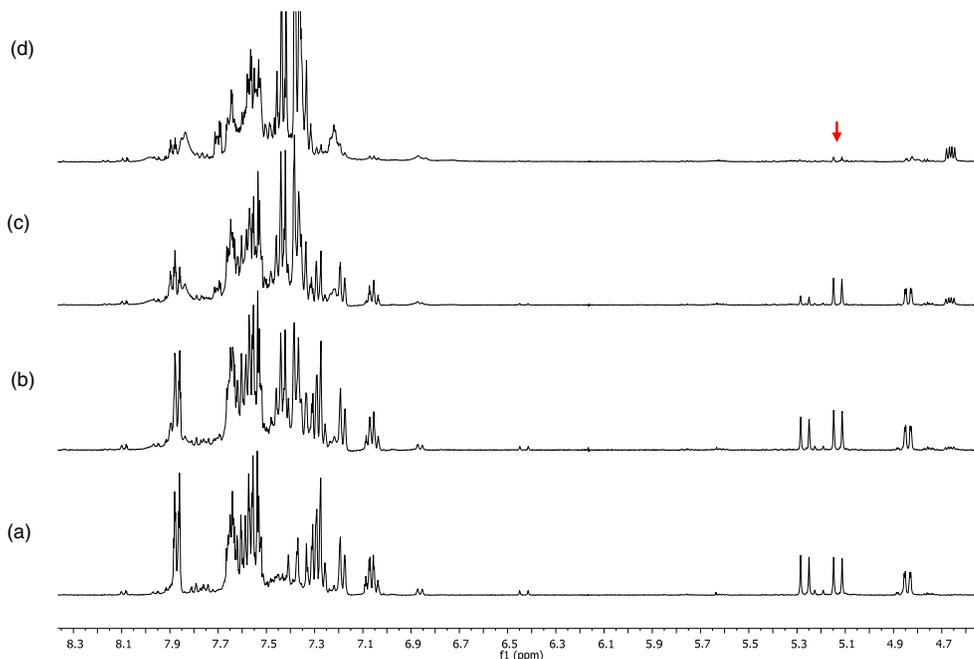


Fig 44 (a) Mezcla de enaminas **1b** y **4b** en una proporción de 1:1. (b) Diez minutos después de la adición de 10 mol % de DEAD (ratio 0.75:1). (c) Diez minutos después de la adición de 40 mol % más de DEAD (ratio 0.35:1). (d) Con 100 mol % de DEAD, **1b** ha desaparecido completamente, pero aún se puede detectar **4b**

En este caso, observamos nuevamente las enaminas **1b** y **2b** en una proporción 1:1 (**Fig 44, a**). La primera adición realizada es de 10 mol % de DEAD y tras registrar el espectro (10 min después) la ratio entre las dos enaminas presentes en el medio es de 0.75:1 (**Fig 44, b**). Nuevamente, es la enamina **1b**, que recordemos presenta una K_{eq} mayor, la que desaparece con mayor facilidad. Posteriormente, se realiza otra adición de DEAD, 40 mol % en este caso. Registrado el espectro, podemos ver que la relación es en este caso de 0.35:1. Finalmente, tras la última adición (100 mol %), observamos que la enamina **1b** ha desaparecido en su totalidad. En cambio, advertimos un remanente de **2b**, detectable por RMN.

Estos experimentos sugieren que las enaminas más favorecidas termodinámicamente (las menos impedidas y sin grupos electroattractores fuertes en su cercanía) pueden ser los nucleófilos más reactivos.

2.8. Formación de aminales: posible mecanismo de intercambio

Mecánicamente, los intercambios entre enaminas y aminas mostrados anteriormente podrían estar mediados, vía hidrólisis, por moléculas de agua. Aun así, donde verdaderamente radica nuestro interés es en evaluar si los intercambios podrían tener también lugar mediante la formación de un amina, es decir, vía un mecanismo de adición-eliminación (hidroaminación del doble enlace de la enamina), ya sea catalizado o no por trazas de ácido.⁶⁴

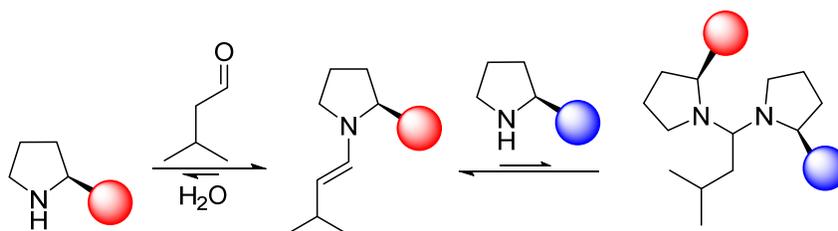


Fig 45 Formación de un amina por doble adición de una amina secundaria

Con el objetivo de demostrar la participación de estos aminales en los intercambios mostrados a lo largo de este capítulo, se llevaron a cabo una serie de experimentos de RMN de ¹H y espectros bidimensionales.

Los experimentos a temperatura ambiente mezclando cantidades equivalentes de enaminas y aminas no permitieron observar los supuestos aminales esperados. Tampoco se detectaron al mezclar 200 mol % de pirrolidina con 3-metilbutanal en CD₃CN.

En cambio, al disminuir la temperatura a -30 °C, gracias a la técnica de RMN de ¹H a temperatura variable se pudo observar el amina esperado.

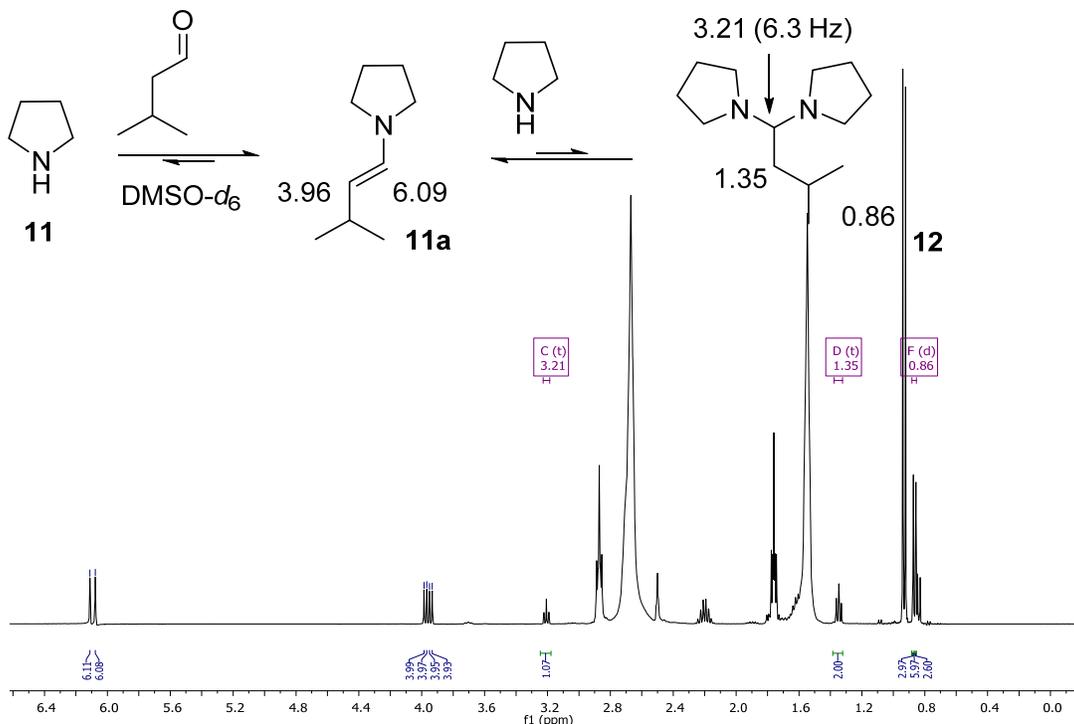


Fig 46 Formación del correspondiente aminal adicionando 5 equiv de pirrolidina a la enamina **11a** previamente formada. Se observan los siguientes picos relevantes: δ 3.21 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 1.35 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)

Además de esto, posteriormente se consiguió detectar a temperatura ambiente las señales del correspondiente aminal al añadir 5 equiv de pirrolidina a la enamina preformada. Se puede observar la señal característica del protón en α a ambas aminas a 3.21 ppm. En este caso, se observó la formación del aminal correspondiente en una relación de 1:3 (aminal/enamina). También se observaron los picos EXSY que indicaban la correlación entre los protones del doble enlace de la enamina y los protones equivalentes en el aminal formado tras la adición (δ 6.09/3.21, δ 3.96/1.35), identificados fácilmente en el espectro NOESY.

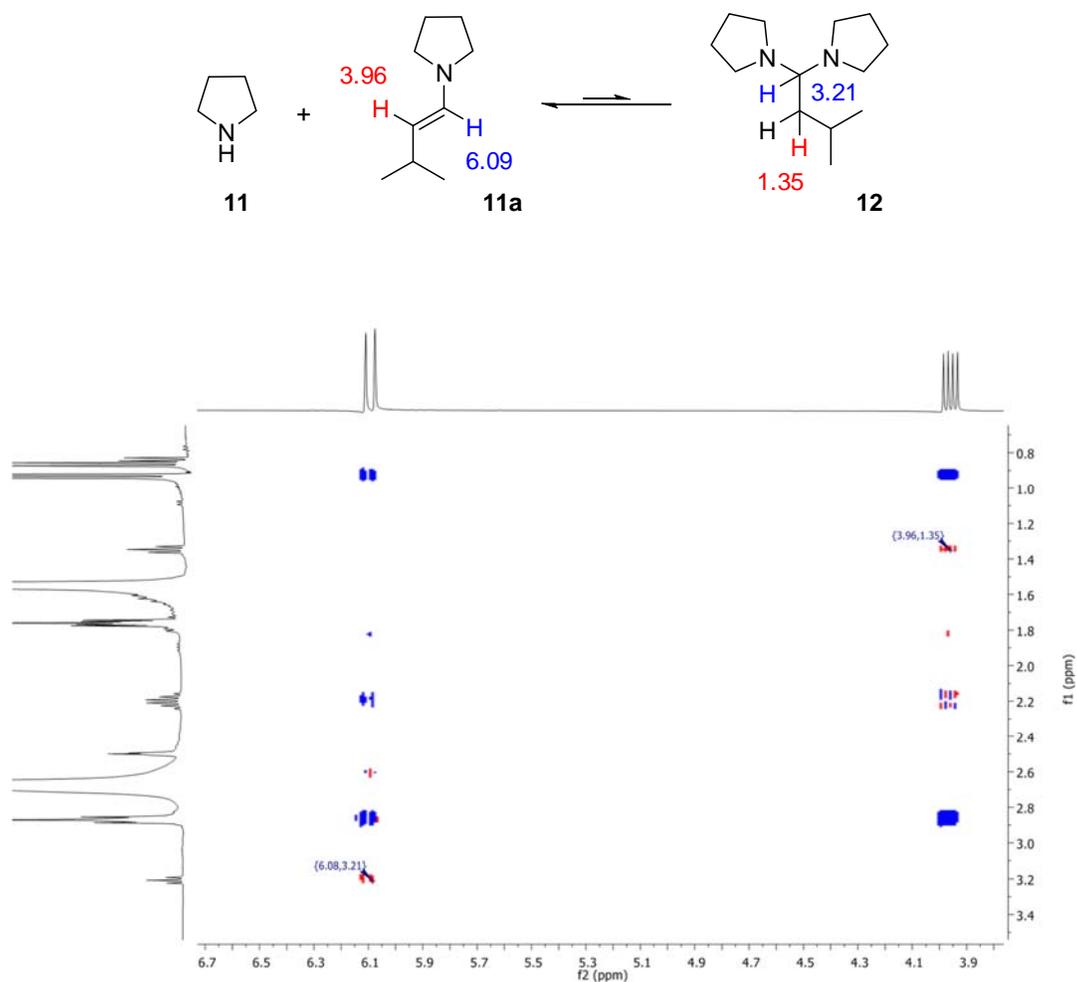


Fig 47 Espectro bidimensional NOESY con las señales EXSY marcadas

La caracterización de estos compuestos fue utilizada en un artículo publicado por A. Castro-Alvarez y J. Vilarrasa⁶⁵ donde se discutía la importancia de la correlación electrónica y las correcciones de dispersión en los cálculos computacionales que implican enaminas, hemiaminales y aminaes. Se trata de un trabajo donde se comparan los métodos de cálculo B3LYP, M06-2X, MP2 y CCSD con los datos experimentales obtenidos en el laboratorio.

2.9. Aplicación de los estudios sobre equilibrios entre enaminas

2.9.1. Valores experimentales de constantes de equilibrio como referencia para cálculos computacionales

Además de los equilibrios descritos hasta ahora, se han estudiado también equilibrios en los que la amina secundaria es pirrolidina. Era necesario estudiar estos intercambios experimentalmente para poder comprobar la fiabilidad y coherencia de los cálculos realizados por Alejandro Castro, que analizó computacionalmente la estabilidad de un amplio abanico de enaminas. En el trabajo publicado,⁶⁶ que incluye datos computacionales y experimentales, se racionaliza la estabilidad de distintas enaminas formadas a partir de diversos compuestos carbonílicos y aminocatalizadores.

Para ello, se formó previamente la enamina de la ciclohexanona con pirrolidina, en DMSO-*d*₆ y en CD₃CN. Una vez formada la enamina, se adicionaron distintos compuestos carbonílicos, determinando nuevas constantes de equilibrio y verificando de esta manera los cálculos obtenidos.

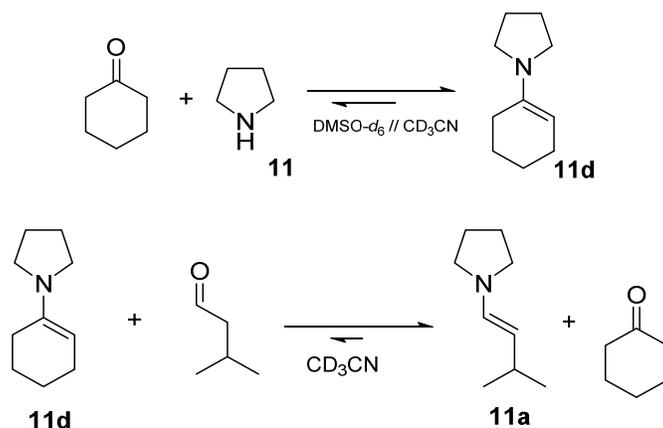


Fig 48 Formación e intercambios de enaminas de pirrolidina

El primero de los equilibrios que se muestra resultó estar demasiado desplazado hacia la derecha, formándose mayoritariamente la enamina del 3-metilbutanal.

En cambio, los intercambios con isobutiraldehído y metilciclohexanona no estaban tan desplazados hacia la formación de las nuevas enaminas, pudiéndose determinar las correspondientes constantes de equilibrio.

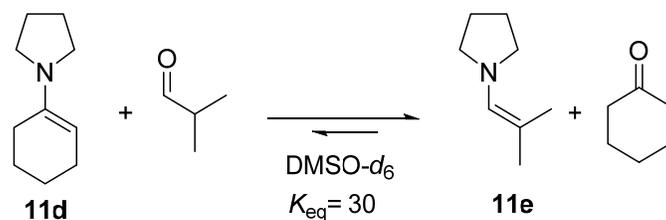


Fig 49 Intercambio de enaminas de pirrolidina, entre ciclohexanona y isobutiraldehído

Se observó que si a la enamina de la pirrolidina de la ciclohexanona (formada mezclando pirrolidina y ciclohexanona en presencia de agentes deshidratantes) se adicionan 100 mol % de 2-metilpropanal (isobutiraldehído) se alcanza el equilibrio rápidamente (1 h, $K_{eq} = 30$), ya que las proporciones se mantienen a partir de ese momento. El resultado fue similar tanto en DMSO- d_6 como en CD₃CN.

También se adicionó 2-metilciclohexanona a la enamina de la pirrolidina de ciclohexanona preformada. Se observó una pequeña disminución en el pico representativo de la enamina de la ciclohexanona y la aparición de la nueva enamina (formada por la 2-metilciclohexanona) es prácticamente imperceptible. En cambio, al añadir 10 equiv de 2-metilciclohexanona, con objeto de visualizar un ligero desplazamiento del equilibrio hacia la derecha, se pudo calcular una $K_{eq} \approx 0.03$.

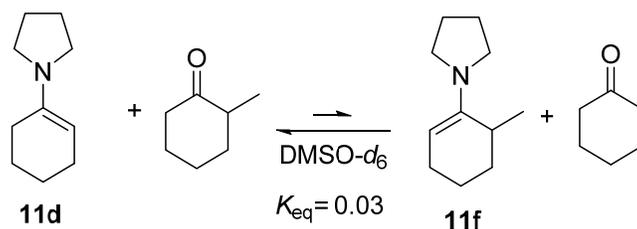


Fig 50 Intercambio entre las enaminas de la pirrolidina con ciclohexanona y con 2-metilciclohexanona

2.9.2. Enaminas en la adición aldólica de la 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona

Por último, en nuestro grupo de investigación se había previamente optimizado la reacción aldólica organocatalítica entre la 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona y distintos α -silyloaldehydos. Este estudio dio lugar a una publicación donde se discutía la importancia de los distintos intermedios formados.⁶⁷

La 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona (el acetal isopropilidénico de la 1,3-dihidroxiacetona, **13**) es una cetona cíclica ampliamente utilizada en organocatálisis como nucleófilo (a través de su enamina) en reacciones catalizadas por prolina. Esta cetona se ha empleado en adiciones de Michael sobre nitroolefinas (ver **Capítulo 3**),⁶⁸ en reacciones de Mannich⁶⁹ y en reacciones de alquilación en posición α de hidrazonas quirales. No obstante, esta dioxanona tiene un papel más importante como material de partida en la preparación de polioles y azúcares mediante la reacción aldólica catalizada por prolina.²¹ Como derivado de la 1,3-dihidroxiacetona⁷⁰ es capaz de aportar 4 o más grupos hidroxilo (si tenemos en cuenta la reducción del grupo carbonilo) al producto de reacción aldólica.

Se han descrito un gran número de reacciones aldólicas catalizadas por prolina utilizando la dioxanona **13** y aldehídos quirales con sustituyentes α -silyloxi y α -alcoxilo por los grupos, entre otros, de Barbas,⁷¹ Fernández-Mayoralas,^{72,73} Majewski,⁷⁴ Jørgensen,⁷⁵ Jarosz^{76,77} y Gamemara.⁷⁸

En este contexto, se llevó a cabo un análisis exhaustivo de las reacciones aldólicas, y los intermedios y equilibrios implicados, entre dicha 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona y aldehídos α -sustituidos, en presencia de prolina.

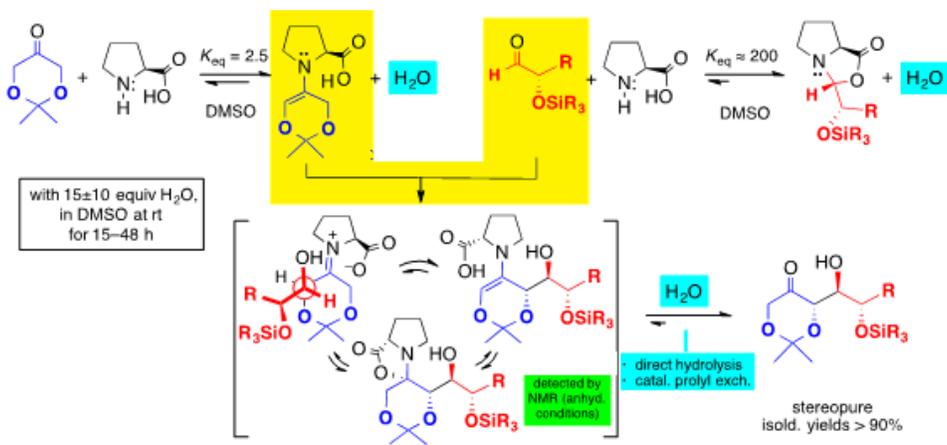


Fig 51 Análisis de la reacción aldólica entre 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona y aldehídos α -sustituidos, catalizada por prolina. Intermedios involucrados e importancia del agua

Podemos ver como la prolina condensa con nuestra dihidroxicetona protegida para reaccionar posteriormente con el aldehído correspondiente. La adición de agua es clave, pues el α -siloalaldehído presente en el medio de reacción puede reaccionar con nuestro catalizador, dando lugar a la oxazolidinona.²¹ Esto es totalmente contraproducente para la reacción, pues una fracción del aldehído y gran parte del propio catalizador quedan bloqueados y no están disponibles para la reacción. Tal como se menciona, la adición de unos 10 o 15 equivalentes de agua desplaza este equilibrio y evita la formación excesiva de oxazolidinona.²⁴ Tras esto se estudiaron los posibles intermedios formados a partir del ataque de la enamina **17** al aldehído, que deben hidrolizarse para formar el producto deseado. Todo este trabajo figura en la Tesis de Dani Sánchez, pero se realizó una colaboración que tenía como objetivo estudiar los equilibrios de uno de los intermedios implicado en la reacción (**16**).

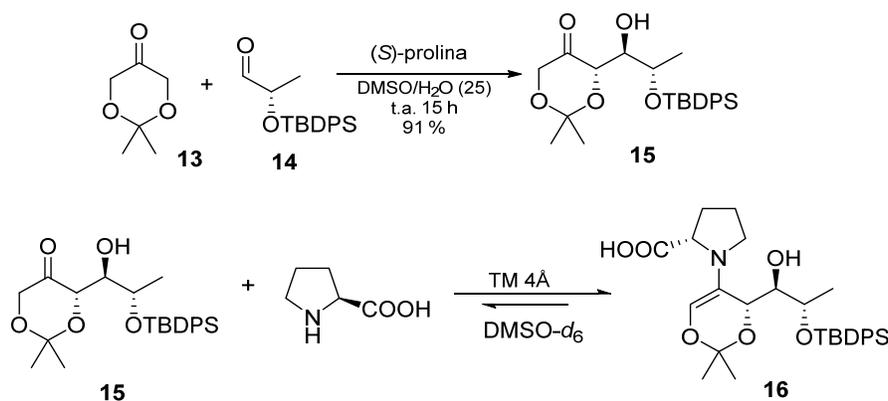


Fig 52 Formación de la enamina **16**

Una vez formado el aducto **15** existe la posibilidad que la prolina existente en el medio ataque al carbonilo del dicho aducto, formando la correspondiente enamina. Si bien es cierto que este equilibrio no está muy desplazado hacia la formación de enamina, esta se consiguió caracterizar en presencia de agentes deshidratantes (**Fig 52**).

El objetivo siguiente fue comprobar si tenía lugar el intercambio al adicionar cierta cantidad de la cetona inicial (**13**).

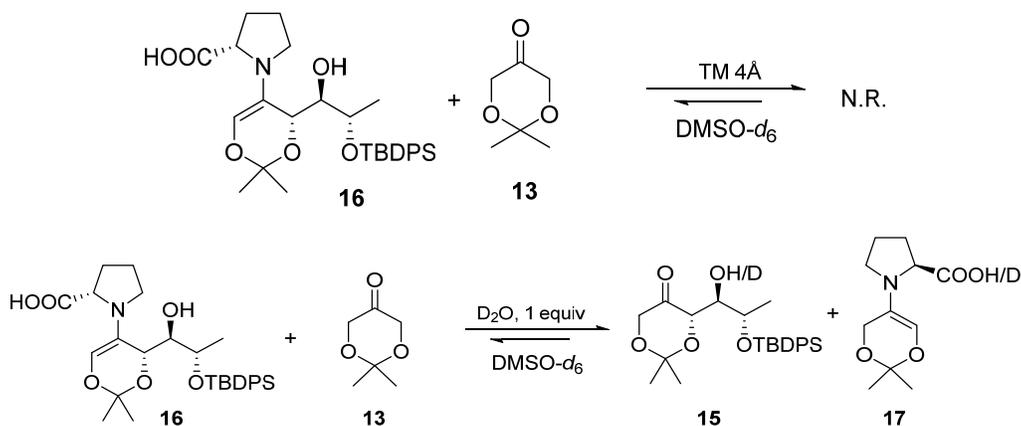


Fig 53 Ausencia de intercambio en condiciones anhidras. Posterior adición de agua

Se observó que, en condiciones completamente anhidras, el intercambio no tenía lugar, lo que indicaba que no había intercambio en ausencia de agua. Tras esto se adicionó una pequeña cantidad de agua deuterada, observando entonces el intercambio correspondiente y la formación de la oxazolidinona del aldehído. Esto demuestra dos cosas: primero, que a pesar de estar poco favorecido, existe la posibilidad de que la enamina del aldol se forme en pequeñas cantidades y, por otro lado, que los intercambios enamínicos no tendrán lugar sin la presencia de trazas de agua en el medio, que permiten liberar un cierto porcentaje de catalizador (prolina).

2.10. Conclusiones

Se han comparado por primera vez toda una serie de enaminas del 3-metilbutanal, de la 2-indanona y del fenilacetaldehído con algunos de los catalizadores más populares, mediante experimentos de intercambio. La estabilidad termodinámica relativa de estas enaminas es predecible, principalmente en base a los efectos estéricos (menor o mayor inhibición estérica de la resonancia en el grupo enamina).

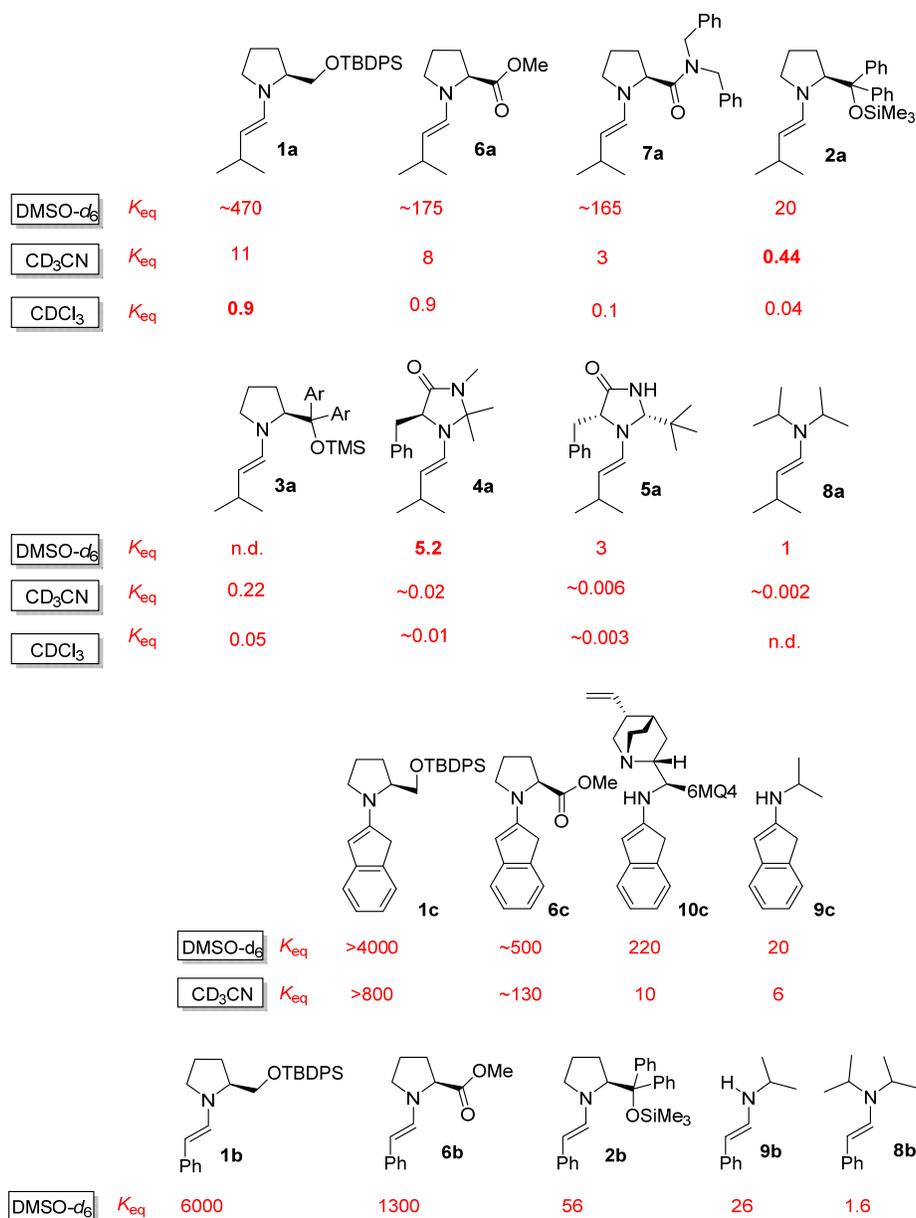


Fig 54 Escala de constantes de equilibrio de la reacción de 3-metilbutanal, 2-indanona y fenilacetaldehído con distintos organocatalizadores

Tal como se mencionó en los precedentes de este capítulo, las enaminas más estables son aquellas en las que el doble enlace de la enamina está conjugado con un grupo aromático (v. fenilacetaldehído y 2-indanona). Dentro de una misma escala, para el mismo componente carbonílico, podemos ver una tendencia general directamente relacionada con el tamaño del sustituyente del anillo pirrolidínico, además de su carácter electroattractor. La polaridad del disolvente es un factor vital a tener en cuenta a la hora de evaluar la estabilidad de estas enaminas.

Aprovechando la escala establecida, se han realizado también experimentos de competición por intercambios con enaminas ya preformadas, donde se produce la transferencia del grupo 1-alquénil y donde se han confirmado las constantes de equilibrio establecidas y la posición de estas enaminas en la escala relativa.

Por otro lado, la reactividad de las distintas enaminas como nucleófilos también está relacionada con su auténtico carácter “enamínico” (que depende de la deslocalización electrónica en función del tamaño y características de cada sustituyente)

Además de esto, se han realizado distintas colaboraciones en trabajos publicados por el grupo de investigación en los últimos años. Por un lado, se ha profundizado en el mecanismo de intercambio implicado en este tipo de experimentos sobre estabilidad relativa, caracterizando el aminorado resultante.

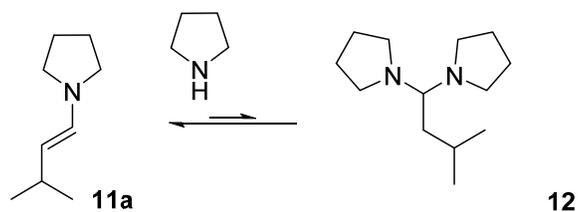


Fig 55 Formación del aminorado en presencia de varios equivalentes de pirrolidina

Además se han aplicado los estudios sobre los equilibrios entre enaminas para obtener valores experimentales de las constantes de equilibrio, que han servido de referencia para cálculos computacionales.

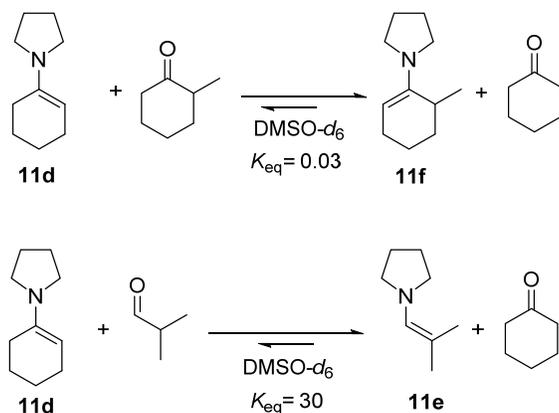


Fig 56 Transferencia de pirrolidina entre carbonilos distintos

Por último, se han logrado caracterizar también las enaminas formadas en reacciones aldólicas que implican 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona, aprovechando el procedimiento establecido a lo largo de este capítulo.

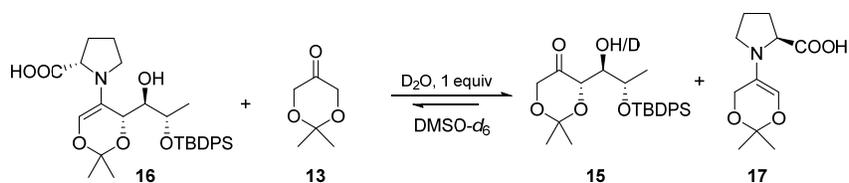


Fig 57 Transferencia de prolina entre **13** y **16**

Así pues, unos experimentos de RMN estándares, baratos y rápidos como los aquí mostrados han ayudado a una mayor comprensión de las reacciones organocatalíticas, además de aportarnos una información valiosa a la hora de escoger o desarrollar el catalizador apropiado.

Capítulo 3.

Adiciones de Michael con 4-hidroxirolinoles sililados

3.1. Precedentes y diseño de los catalizadores

Tal como se ha mencionado en la introducción, el diseño y la elección de un catalizador óptimo para llevar a cabo reacciones organocatalíticas de forma directa y enantioselectiva es clave en la química orgánica actual.^{79,80} En nuestro caso, nuestro interés radicaba en llevar a cabo adiciones de Michael de cetonas funcionalizadas con nitroalquenos, lograr ampliarlas y aplicar la reacción a otro tipo de nitroolefinas de mayor interés sintético.^{63,81} Aun así, la selección previa del catalizador más adecuado se ha llevado a cabo mediante la adición a un aceptor estándar, tal como el (*E*)-1-fenil-2-nitroeteno (β -nitroestireno, o simplemente “nitroestireno”).^{45,82}

Las aminas enantiopuras más populares usadas como organocatalizadores, tales como las imidazolidinonas de MacMillan^{10,58} y el derivado de prolinol de Jørgensen–Hayashi³² son de gran utilidad para aldehídos. Por contra, debido al impedimento estérico en la posición vecina al grupo NH, estos catalizadores difícilmente reaccionan con cetonas.³³

Por otro lado, Peng *et al.* describieron el catalizador **1** para adiciones de cetonas a nitroestireno.⁶¹ Posteriormente, le añadieron un grupo capaz de formar enlaces de hidrógeno en la posición 4 del anillo pirrolidínico.

Palomo y col.⁶³ demostraron que un hidroxilo en *trans*, en la posición 4 del anillo, aumentaba la estereoselectividad de la reacción de Michael siguiente:

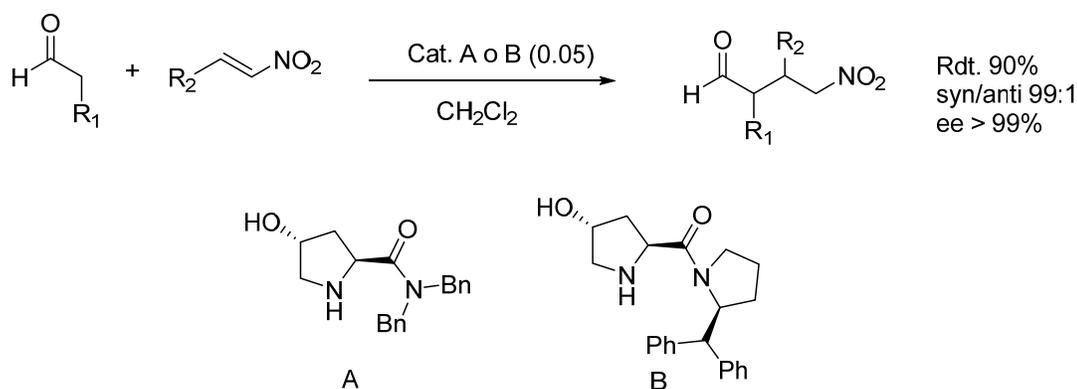


Fig 58 Adición de aldehídos a nitroalquenos mediante los catalizadores de Palomo *et al.*⁶³

En la literatura se pueden encontrar un gran número de modificaciones de las estructuras de prolina y prolinoles, con tioureas, aminas terciarias, grupos TfNH,⁸³ etc.

En nuestro caso nos hemos centrado en preparar derivados sencillos, del compuesto comercial 4-(*R*)-hidroxi-(*S*)-prolinol.⁸⁴ En concreto, hemos investigado el efecto de la protección de los grupos hidroxilo en forma de los bis-silil éteres **23.1–23.6**.

Así, hemos llevado a cabo la preparación de distintos catalizadores derivados del (*S*)-prolinol, protegidos en forma de éter de silicio, tal como se muestra a continuación. Obviamente, es en la protección de sendos alcoholes del prolinol donde difiere la síntesis de los distintos catalizadores descritos. En la **Fig 59** se indican los catalizadores con los sustituyentes de la pirrolidina en *cis* y en la **Fig 60** aquellos con los sustituyentes en *trans*:

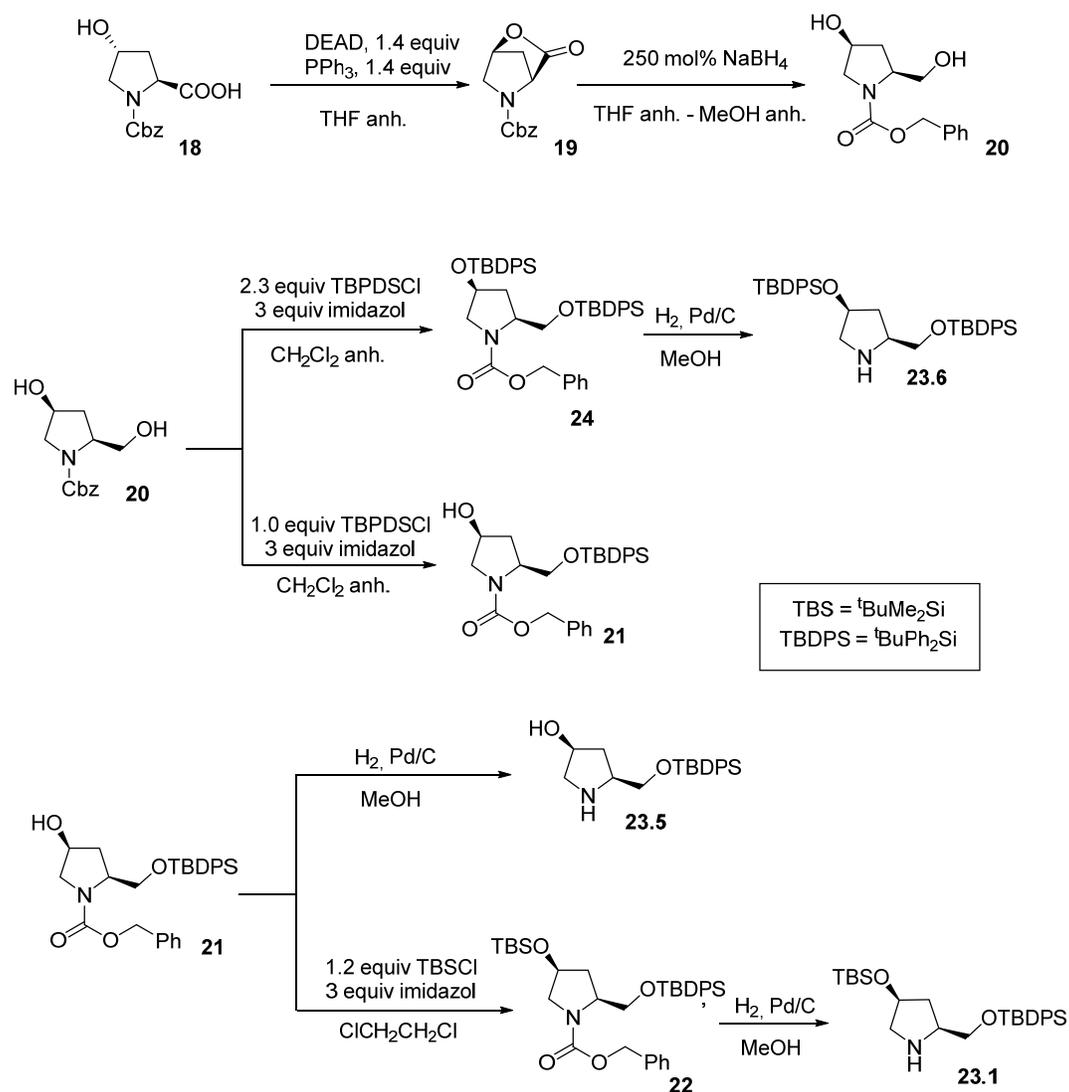


Fig 59 Esquema sintético para los catalizadores con los sustituyentes en *cis*

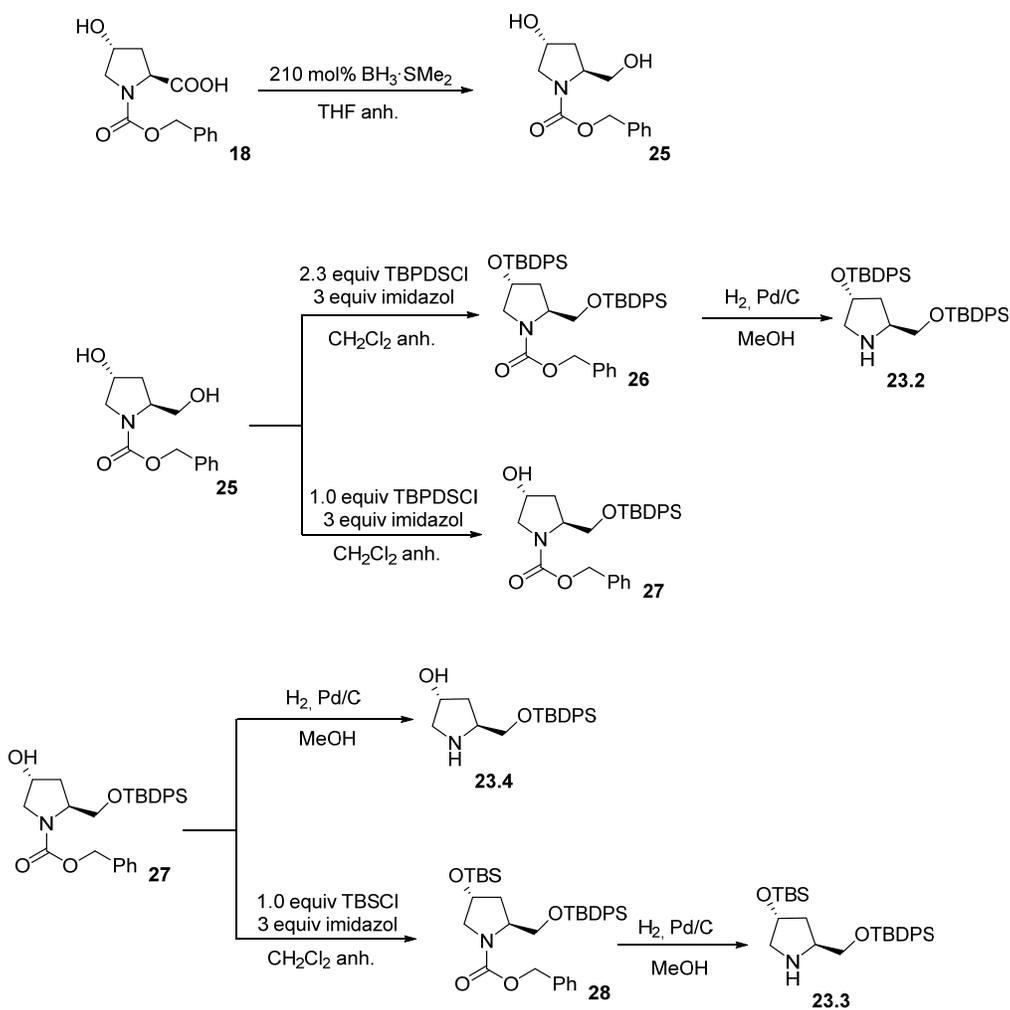


Fig 60 Esquema sintético para la obtención de los catalizadores en *trans*

La síntesis de todos los catalizadores tiene como precursor común el compuesto **18**, que es un producto comercial no muy costoso. En el caso de los catalizadores con los sustituyentes en *cis* (**Fig 59**) es necesaria la inversión del carbono C4 del anillo pirrolidínico, por ejemplo mediante una reacción de Mitsunobu,⁸⁵ formándose la correspondiente lactona **19**, que será reducida fácilmente al diol necesario para proceder con las sililaciones de los alcoholes. En los catalizadores con los grupos en *trans* tan solo es necesaria la reducción previa del grupo carboxilo para proceder con las protecciones de los alcoholes y la posterior hidrogenólisis del carbamato.

3.2. Adiciones de Michael de ciclohexanona a β -nitroestireno

A continuación se resumen los 4-hidroxiprolinolos sililados cuya actividad catalítica en adiciones de Michael va a ser analizada en el presente capítulo:

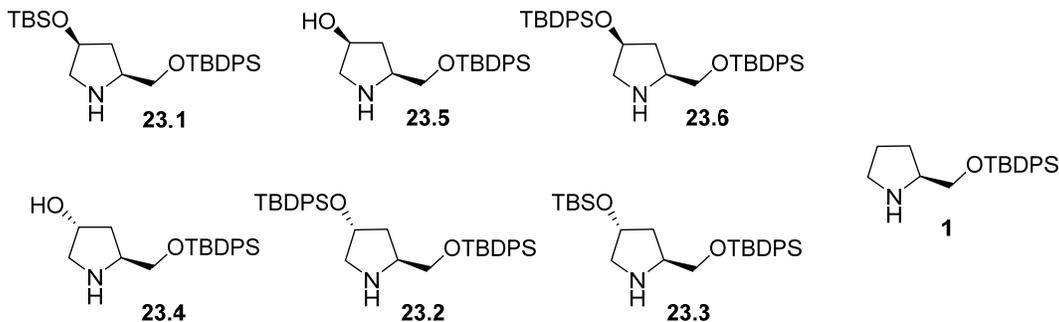
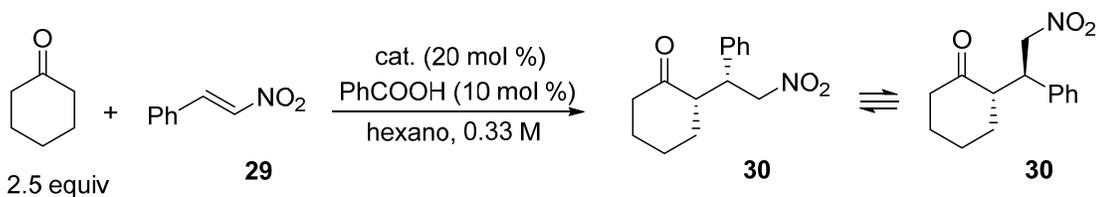


Fig 61 Catalizadores sintetizados para comparar su actividad catalítica con la de **1**

Las primeras pruebas se realizaron con ciclohexanona y nitroestireno, observándose conversiones totales con prácticamente todos los catalizadores, aunque con distintos tiempos de reacción:



	Cat.	Tiempo / h	Conversión / %	syn/anti	ee / % (syn)
cis	1	6	100	97:3	57
	23.1	6	100	99:1	82
	23.5	20	100	91:9	69
	23.6	—	—	—	—
trans	23.2	6	98	96:4	53
	23.3	24	75	98:2	55
	23.4	6	100	93:7	73

Fig 62 / Tabla Resultados de las pruebas de adición de ciclohexanona a (*E*)-1-fenil-2-nitroeteno (0.33 M) con los catalizadores indicados

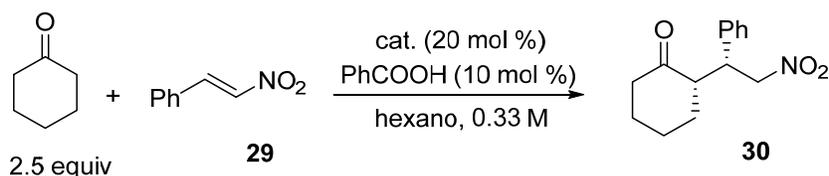
En estos primeros resultados se puede observar una clara diferencia entre los tiempos de reacción de los distintos catalizadores. En el caso de los catalizadores **1**, **23.1**, **23.2** y **23.4**

la conversión de la reacción es total en 6 horas, obteniéndose una diastereoselectividad excelente pero enantioselectividades moderadas (sobre todo con el catalizador **1**).

Por otro lado, cabe destacar un incremento de los excesos enantioméricos respecto a **1** al utilizar los catalizadores **23.1** y **23.4**. Algo que esperábamos *a priori*, gracias al hidroxilo en la posición 4 del anillo pirrolidinico del catalizador **23.4**. No se puede justificar de la misma manera, en cambio, el aumento de la enantioselectividad al utilizar el catalizador **23.1**, cuyo sustituyente en dicha posición es un grupo voluminoso que muy posiblemente dé lugar a un mayor impedimento estérico y una mayor selectividad en la aproximación de la nitroolefina.

Por último, hay que remarcar el resultado obtenido con el catalizador **23.6**, que no ha sido capaz de catalizar la adición de Michael, aparentemente por la presencia de dos grupos TBDPS en *cis*.

Al aumentar los tiempos de reacción con el objetivo de comprobar el tiempo necesario para obtener conversiones completas se llegó al siguiente resultado:

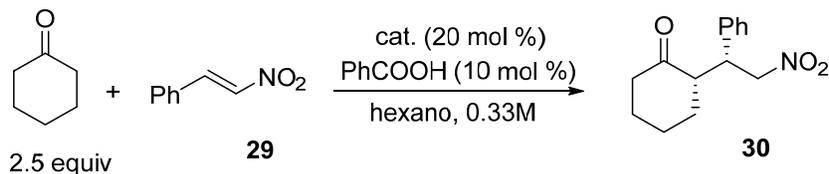


Cat.	Tiempo / h	Conversión / %	syn/anti	ee / % (syn)
23.1	48	100	99:1	79
23.2	9	100	95:5	47
23.3	48	100	93:7	50
23.4	6	100	95:5	72
23.5	48	100	94:6	66

Fig 63 / Tabla Incremento de los tiempos de reacción para llegar a conversiones totales

Observamos nuevamente como los catalizadores **23.1**, **23.4** y **23.2** han sido los más eficientes a la hora de completar la reacción. En todos los casos, al invertir cierto tiempo, la conversión es completa y las proporciones diastereoméricas de los productos obtenidos son excelentes. No ocurre lo mismo en lo que respecta a la enantioselectividad de la reacción, ya que disminuye ligeramente en todos los casos.

En vista de los resultados, se ajustaron los tiempos de reacción para encontrar la conversión máxima en el mínimo tiempo posible con los mejores catalizadores.

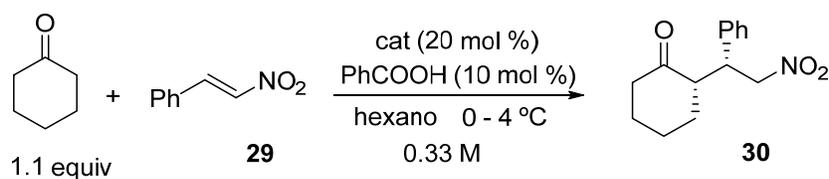


Cat.	Tiempo / h	Conversión / %	<i>syn/anti</i>	ee / %
1	2	91	95:5	85
23.1	2	97	99:1	89
23.4	2	77	84:16	72

Fig 64 / Tabla Tiempos de reacción mínimos para llevar a cabo las conversiones máximas

Las Tablas indican que el catalizador de Peng (**1**), así como **23.1**, **23.2** i **23.4**, son los más eficientes. Por otro lado, **23.6** no cataliza la reacción. Con el resto de catalizadores la reacción requiere mayores tiempos de reacción.

Con el objetivo de mejorar la selectividad de la reacción, se realizaron pruebas a 0–4 °C, a la misma concentración que en las reacciones llevadas a cabo con anterioridad.



	Cat.	Tiempo / h	Conversión / %	<i>syn/anti</i>	ee / %
	1	6	100	98:2	90
<i>cis</i>	23.1	6	100	98:2	99
	23.5	28	41	95:5	80
	23.6	28	no avanza	—	—
<i>trans</i>	23.2	28	100	93:7	59
	23.3	28	73	91:9	53
	23.4	28	100	93:7	82

Fig 65 / Tabla Resultados de las pruebas de adición de ciclohexanona a nitroestireno con los catalizadores mencionados, entre 0–4 °C

Tal como era de esperar, los excesos enantioméricos mejoran considerablemente respecto a la reacción a temperatura ambiente. El catalizador **23.1** es extraordinariamente eficiente, obteniéndose el aducto de forma enantiopura en tan solo 6 horas.

Podemos remarcar que el efecto un grupo voluminoso en el alcohol primario del catalizador juega un papel beneficioso cuando tiene lugar la aproximación de la nitroolefina, porque permite distinguir bien las dos caras de la enamina. En cambio, cuando cambiamos el sustituyente en la posición C4 encontramos algunas diferencias. Al utilizar el catalizador **23.6**, con dos grupos OTBDPS en *cis*, los resultados sugieren que demasiado impedimento estérico puede ser contraproducente para el proceso global (porque se forma mucha menos enamina y/o porque la reacción catalítica se para en "algún intermedio").

Siguiendo con el análisis general de los resultados, observamos también que con los catalizadores **23.2** y **23.4**, que tienen los grupos *O*-sililoxi en *trans*, se observa un descenso notable en la enantioselectividad de la reacción, además de una menor actividad, (tal y como preveíamos, al estar impedidas ambas caras del catalizador).

Por último, los grupos hidroxilo libres, ya sea en *cis* o en *trans*, no han resultado ser decisivos a la hora de llevar a cabo la reacción, produciéndose un ligero descenso en la enantioselectividad de las adiciones llevadas a cabo.

Antes de mostrar más adiciones con los catalizadores sintetizados vale la pena considerar las posibles aproximaciones del β -nitroestireno a los distintos conformeros de la enamina formada por condensación de nuestra pirrolidina con ciclohexanona. A continuación se muestran estas aproximaciones para los conformeros *s-trans* y *s-cis* de las enaminas formadas con **23.1**.

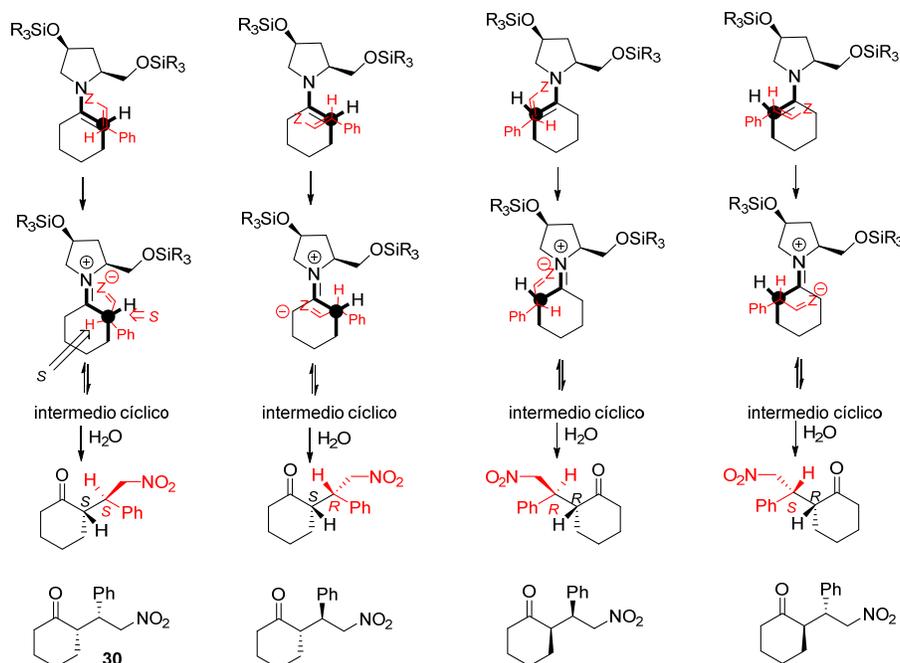


Fig 66 Principales aproximaciones del nitroestireno a sendos cónformeros de las enaminas de la ciclohexanona.

La gran ventaja de los compuestos sintetizados, tanto a la hora de conseguir un producto estereopuro como para el avance de la reacción, es la precipitación del compuesto formado al realizar la adición. El aducto de Michael precipita en hexano, formándose un sólido blanco que se puede lavar con hexano frío, obteniéndose el producto final de forma prácticamente enantiopura, sobretodo al utilizar el catalizador **23.1**, que es el que mejores resultados había aportado hasta el momento.

Uno de los puntos débiles del protocolo de Peng,⁶¹ y de muchos de los trabajos que se han publicado en los últimos años en la literatura, es el exceso de cetona utilizado. Obviamente una mayor cantidad del componente carbonílico suele modificar la polaridad del medio, lo que puede favorecer la disolución de la nitroolefina o de cualquier aditivo. En especial, se favorece la disolución del catalizador, ya que se desplaza el equilibrio de formación de enamina hacia la derecha. Dado que, a la larga, nuestro objetivo es la aplicación de estos u otros catalizadores a futuras síntesis totales enantioselectivas tenemos que tener en cuenta que no siempre dispondremos de una gran cantidad de uno de los fragmentos para llevar a cabo la reacción. El reto es conseguir que la adición sea cuantitativa con cantidades casi equimolares de aceptor y dador de Michael.

Utilizando el mejor de nuestros catalizadores, se logró disminuir la cantidad de ciclohexanona a 1.1 equiv sin comprometer el tiempo de reacción ni la conversión. Esto es esencial, como se ya se ha sugerido con otras palabras en el párrafo precedente, para futuras aplicaciones de cualquier método para llevar a cabo la unión de dos fragmentos avanzados en una síntesis total.

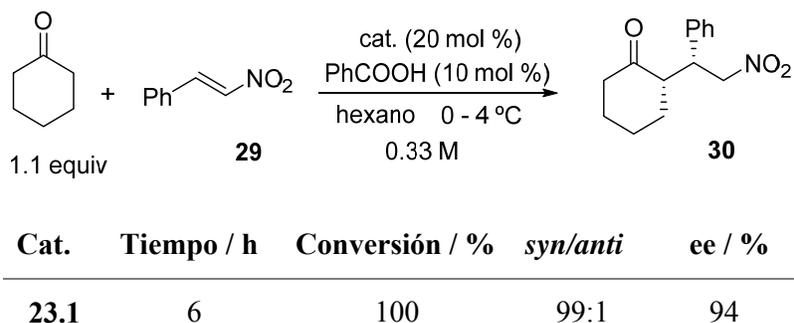


Fig 67 / Tabla Adición de ciclohexanona a nitroestireno, entre 0 y 4 °C, con el catalizador **23.1**

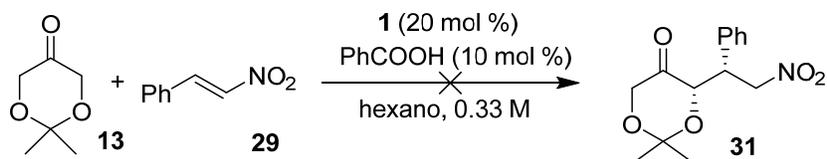
Según parece, el ataque del par solitario del N al grupo carbonílico, la posterior deshidratación del correspondiente hemiaminal a enamina, el porcentaje relativo de los conformeros *s-cis* y *s-trans* de esta y su nucleofilia y, por último, la aproximación del nitroalqueno por la cara inferior de la enamina formada no se ven comprometidos por el grupo OSiR₃ del C4β. Este resultado es un argumento más de la gran eficiencia del catalizador presentado. La conversión es total, la diastereoselectividad excelente y el exceso enantiomérico muy elevado en muy pocas horas (dependiendo de las concentraciones y la temperatura).

3.3. Adiciones de Michael de otros componentes carbonílicos

3.3.1. Adiciones de Michael de 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona a nitroestireno

A la luz de los buenos resultados obtenidos con cetonas sencillas, se evaluaron otras cetonas cíclicas sintéticamente útiles. La cetona que exponemos a continuación (**13**, 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona, el acetal isopropilidénico de la dihidroxiacetona) y que ya hemos mencionado en el capítulo anterior ha resultado clave en trabajos anteriores.⁶⁷ La estructura de seis miembros es similar a la de la ciclohexanona, pero los oxígenos en la posición β al carbonilo favorecen la formación de enamina, tal y como demostró D. Sánchez⁵² cuando determinó las constantes de equilibrio con el catalizador **1**. De hecho, esta dioxanona ha sido utilizada en reacciones aldólicas catalizadas por prolina sobre aldehídos quirales sustituidos en posición α , donde la enamina formada tiene un papel clave como nucleófilo⁶⁷ (Capítulo 2).

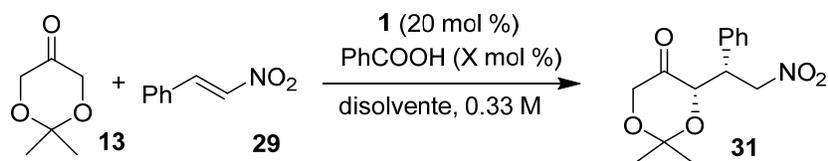
Así pues, con la esperanza de obtener resultados notables empleando esta cetona, llevamos a cabo diversas adiciones de Michael a nitroestireno catalizadas por **1** y **23.1**, en las mismas condiciones utilizadas anteriormente en el caso de la ciclohexanona.



Cat.	Tiempo / h	Conversión / %
1	30	17
23.1	9	10

Fig 68 / Tabla Adición de 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona a nitroestireno, con el catalizador **1**

Desgraciadamente, la reacción de adición no avanzaba con ninguno de los dos catalizadores. Las conversiones eran extremadamente bajas, incluso después de 24 h de reacción. Aun así, se realizaron diversos cambios en la condiciones de reacción con la esperanza de obtener el aducto de Michael deseado. Se llevaron a cabo algunas pruebas, cambiando el disolvente o variando la cantidad de aditivo utilizado. Estas variaciones se realizaron utilizando el catalizador **1**, cuya síntesis es algo más corta y económica que la de los catalizadores optimizados. En la siguiente Tabla se muestran las adiciones en hexano sin aditivo, además de adiciones en diclorometano y *N,N*-dimetilformamida.



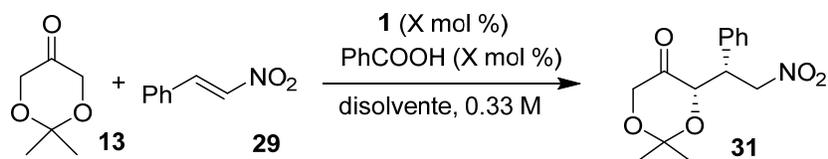
Cat.	Disolvente	PhCOOH	Tiempo / h	Conversión / %
1	Hexano	0	17	7
1	CH ₂ Cl ₂	10	19	22
1	DMF	10	19	9

Fig 69 / Tabla Cambios en las condiciones de reacción de la adición organocatalítica de 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona

Como se puede observar, la reacción no avanza en absoluto y podemos ver conversiones realmente bajas. Es a partir de este punto cuando empezamos a plantearnos si la enamina de **13**, que como ya hemos comentado se encuentra bastante estabilizada, no es tan reactiva como podíamos pensar, especialmente en el caso de utilizar derivados de prolina sililados. Otra posibilidad era que los intermedios de reacción no evolucionaran a la velocidad deseada.

Continuando con nuestros intentos por llevar a cabo las adiciones de Michael utilizando **13**, se realizaron algunos cambios más en las condiciones de la reacción: se aumentó la temperatura e incluso la carga del catalizador. Ninguno de los cambios realizados nos permitió una mejora significativa en la reacción. El tiempo de reacción es demasiado largo y las conversiones son bajas.

Ahora bien, en presencia de cantidades estequiométricas del derivado de la pirrolidina (del catalizador) la reacción acaba (**Fig 70**). Es decir, después del *workup* o aislamiento de la mezcla final, se obtienen rendimientos del 85–99% de aducto.



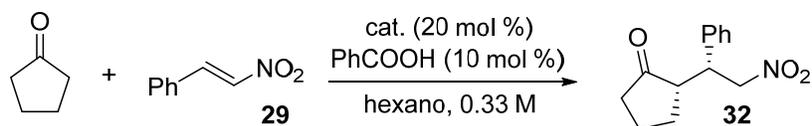
1	Disolvente	Tiempo / h	PhCOOH	Temper.	Conversión / %	syn/anti
20	Hexano	24	10	40 °C	19	85:15
20	Hexano	24	30	40 °C	16	82:18
20	Hexano	24	10 + 10 μ L H ₂ O	t.a.	20	75:25
20	Hexano	24	30	t.a.	18	79:21
20	Hexano	24	40	t.a.	19	78:22
40	Hexano	24	10	t.a.	40	82:18
20	Hexano-CH ₃ CN	24	10	t.a.	14	90:10
20	Hexano-CH ₃ CN	24	10 + 10 μ L H ₂ O	t.a.	15	87:13
100	Hexano	24	–	t.a.	90	89:11
100	DMSO- <i>d</i> ₆	3	–	t.a.	99	85:15
100	DMSO- <i>d</i> ₆	5	100	t.a.	85	92:8
20	CH ₂ Cl ₂	24	10	t.a.	13	94:6
40	CH ₂ Cl ₂	24	10	t.a.	33	91:9

Fig 70 / Tabla Variaciones en las condiciones de reacción para la adición de **13** a nitroestireno en presencia de **1**

En efecto, en la **Fig 70** se puede observar que al añadir una cantidad equimolar de catalizador se ha logrado alcanzar una conversión total del material de partida (nitroestireno). Esto hace sospechar de la formación de algún intermedio altamente estable, que no permite el retorno del catalizador al ciclo catalítico, bloqueando de esta forma la hidrólisis y liberación de nuestro catalizador. Así pues, no es de extrañar que la conversión de la reacción siempre sea aproximadamente equivalente a la cantidad de catalizador adicionado. En apartados posteriores justificaremos este hecho experimental.

3.3.2. Adiciones de Michael de ciclopentanona a nitroestireno

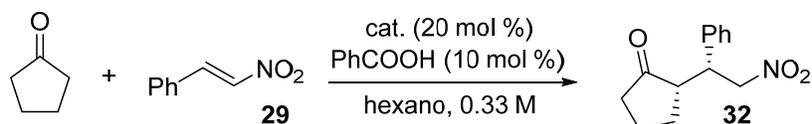
Continuando con el objetivo de ampliar el abanico de sustratos, se estudió la reacción entre ciclopentanona y nitroestireno, siguiendo el protocolo llevado a cabo con ciclohexanona. Se realizaron diversas pruebas tanto a temperatura ambiente (**Fig 71**) como a baja temperatura (**Fig 72**) con tal de comparar la diastereo y enantioselectividad de la reacción.



Cat.	Temperatura	Tiempo / h	Conversión / %	syn/anti	ee / %
DL-prolina	t.a.	–	99	65:35	0
23.1	t.a.	24	37	93:7	85
23.4	t.a.	24	36	82:18	45

Fig 71 / Tabla Adición de ciclopentanona a nitroestireno con los catalizadores **1** y **4**

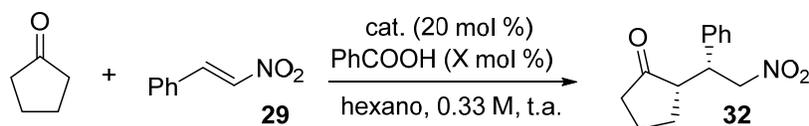
Desgraciadamente, las conversiones encontradas en todos los casos fueron notablemente pobres. Aun así, la reacción tenía lugar con una mezcla racémica de prolina (usada para preparar los compuestos de referencia para los análisis por HPLC quiral y los espectros de RMN), lo cual parecía indicar que nuevamente nos encontrábamos frente algún tipo de intermedio con una cierta estabilidad que no permitía el avance de la reacción y la recuperación de catalizador para que tuviera lugar el ciclo catalítico (*reaction turnover*). Tras esto, se realizó también un seguimiento de la reacción a baja temperatura para ver como variaba la conversión con el tiempo.



Cat.	Temperatura	Tiempo / h	Conversión / %	syn/anti	ee / %
1	0-4 °C	24	38	63:39	78
23.1	0-4 °C	5	23	84:16	84
23.1	0-4 °C	9	34	86:14	91
23.1 + 20% PhCOOH	0-4 °C	9	58	91:9	80
23.1	0-4 °C	13	30	90:10	83
23.1	0-4 °C	24	48	85:15	97
23.4	0-4 °C	24	4	90:10	89

Fig 72 / Tabla Seguimiento de la adición de ciclopentanona a nitroestireno a baja temperatura

Si bien la estereoselectividad mejoraba al disminuir la temperatura, la baja conversión era el problema. Nuevamente, se realizaron una serie de pruebas aumentando la cantidad de aditivo (ácido benzoico).

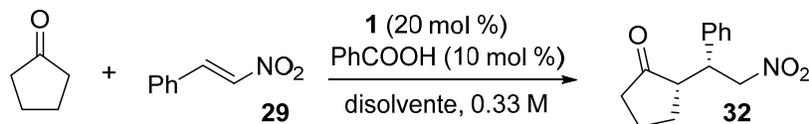


Cat.	Tiempo / h	PhCOOH / %	Conversión / %	syn/anti	ee / %
23.1	24	10	34	92:8	96
23.1	24	20	32	87:13	94
23.1	24	25	34	88:12	94
23.1	24	30	26	87:13	95

Fig 73 / Tabla Adiciones de Michael aumentando la cantidad de PhCOOH

Con una estupenda enantioselectividad y una relación diastereomérica notable, el aumento de la cantidad de ácido no resultó relevante.

Se realizaron también otros ensayos aumentando la temperatura para comprobar si se lograba un mayor avance de la reacción. En la Tabla siguiente se muestran los llevados a cabo con el catalizador **1**, a 40 °C, tanto en hexano como en cloruro de metileno.



Cetona	Disolvente	Tiempo / h	T / °C	Conv. / %	syn/anti	ee / %
1.2 equiv	CH ₂ Cl ₂	7	40	42	88:12	72
1.2 (+ 10 μL H ₂ O)	CH ₂ Cl ₂	7	40	49	89:11	68
2.5 equiv	Hexano	24	40	37	90:10	76

Fig 74 / Tabla Reacción entre ciclopentanona y nitroestireno en presencia de 20 mol % de **1**

También se efectuó un ensayo añadiendo más agua, en un intento por lograr una mayor conversión. Siguiendo la misma línea, se realizaron otras modificaciones de las condiciones de reacción. Se aumentaron los equivalentes de cetona, pero no hubo ninguna diferencia entre usar 1.5 o 3.0 equiv.

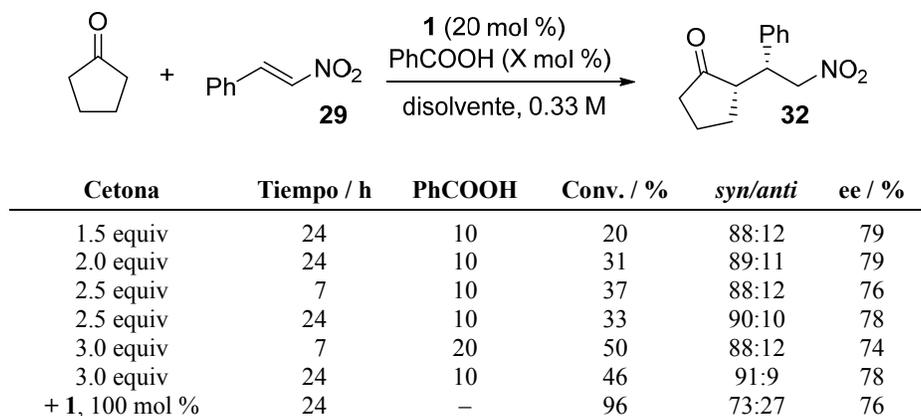


Fig 75 / Tabla Variación en las condiciones de reacción para la adición de ciclopentanona a nitrostireno, en hexano a temperatura ambiente, en presencia de **1**

Tal como se puede observar, al adicionar una cantidad equimolar de catalizador la reacción funciona bastante bien, con una alta conversión (aunque con una estereoselectividad moderada).

Tras varios intentos infructuosos, había llegado el momento de pasar página y seguir adentrándonos en las adiciones de Michael con otro tipo de cetonas.

3.4. Optimización final del catalizador

3.4.1. Síntesis de 23.7 y adiciones de Michael de ciclohexanona a nitroestireno

A la vista de los resultados obtenidos, se sintetizó un nuevo catalizador, que implica un sutil cambio en el grupo protector del alcohol primario del catalizador **23.1** por uno menos voluminoso (*O-tert*-butildimetilsilil, TBS). Nos ahorrábamos una etapa, ya que el GP de los dos alcoholes era el mismo.

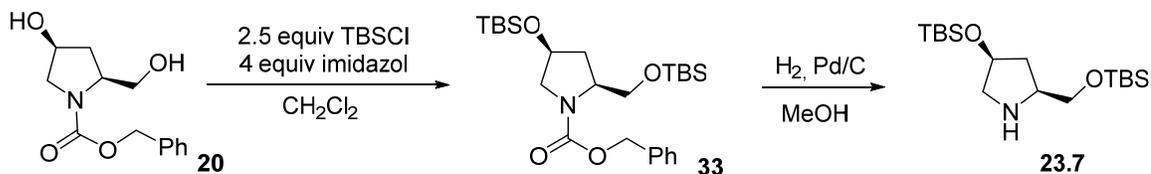
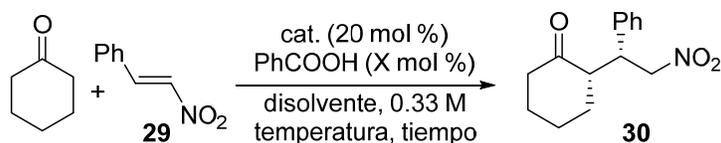


Fig 76 Síntesis del catalizador **23.7** con ambos alcoholes protegidos con TBS

A continuación se incluye una Tabla comparativa de adiciones de Michael con ciclohexanona, empleando los catalizadores **1** (como referencia), **23.1** y el mencionado **23.7**. Las condiciones generales, aparte de algunas entradas excepcionales, usan hexano como disolvente (aprovechando de esta manera que el producto precipita y es fácilmente aislable). La presencia de ácido benzoico (o ácidos similares) es también clave en este tipo de reacciones (v. **Fig 18**, Capítulo 1), tal como se ha descrito con anterioridad en la literatura. La cantidad a añadir también se ha estudiado paralelamente durante el transcurso de la presente Tesis Doctoral, habiendo llegado a la conclusión de que es un aditivo conveniente pero sin llegar a un gran exceso. Por ello casi siempre se utiliza la misma cantidad de PhCOOH que de derivado de pirrolidina (catalizador), lo que también garantiza que en el medio no haya ni amina secundaria ni ácido carboxílico en exceso. Por último, se muestran en la Tabla siguiente las temperaturas de reacción además de los tiempos de conversión y los indicadores de selectividad (relación diastereomérica y exceso enantiomérico).



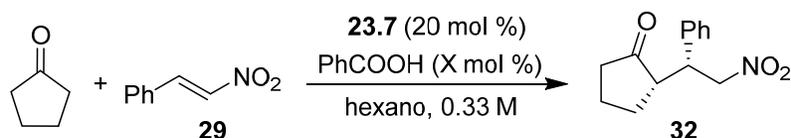
Entrada	Cat.	Equiv cetona	Disolvente	PhCO ₂ H	T	Tiempo / h	Conv. %	syn/anti	ee% (syn)
1	1	2.5	Hexano	10	t.a.	2	91	95:5	85 ^a
2	1	1.2	Hexano	10	t.a.	6	98	96:4	88 ^a
3	23.1	2.5	Hexano	10	t.a.	2	100	98:2	94
4	23.1	2.5	Hexano	25	t.a.	2	100	97:3	92
5	23.1	2.5	Hexano	10	4 °C	4	100	98:2	99
6	23.1	1.2	Hexano	10	4 °C	6	100	99:1	94
7	23.7	1.2	Hexano	10	t.a.	3	100	98:2	91
8	23.7	1.2	Hexano	10	4 °C	6	100	96:4	93
9	23.7	1.2	Hexano	10	t.a.	3	94	>99:1	>99
10	23.7	1.2	Hexano	25	t.a.	5	100	94:6	86
11	23.7	1.2	CH ₂ Cl ₂	10	t.a.	5	100	94:6	76
12	23.7	1.2	CH ₃ CN	10	t.a.	5	75	85:15	87

Fig 77 / Tabla Reacción de la ciclohexanona con β-nitroestireno, catalizada por **1**, **23.1** y **23.7** para dar lugar a **30** como estereoisómero mayoritario.

Existen varias entradas destacables en la Tabla anterior. Las pirrolidinas **23.1** y **23.7** (entradas 2–5 y 6–11, respectivamente) resultaron ser los más eficientes y dieron lugar al estereoisómero **30** con mayor pureza. Los experimentos que dieron una estereopureza mayor que el 90% (por HPLC quiral) están resaltados en negrita. Se puede observar que la reacción puede llevarse a cabo con cantidades prácticamente equimolares del aceptor y del dador de Michael, lo cual, como ya hemos dicho, es esencial para la aplicación de cualquier método a la unión de dos fragmentos en una síntesis total.

3.4.2. Optimización de las adiciones de Michael con ciclopentanona

Una vez se certificó la utilidad del nuevo catalizador sintetizado para las adiciones de Michael con ciclohexanona, se procedió a comprobar su efectividad para la ciclopentanona, tal como habíamos hecho antes.



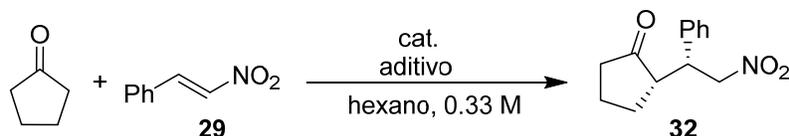
Disolvente	Tiempo / h	PhCOOH	T	Conv. / %	syn/anti	ee / %
Hexano	8	10	t.a.	40	93:7	89
Hexano	8	40	0–5°C	17	91:9	86
CH ₂ Cl ₂	6	10	t.a.	45	92:8	–
Hexano	24	10	t.a.	63	95:5	88
Hexano*	24	10	t.a.	99	88:12	88

Fig 78 / Tabla Optimización de las adiciones de ciclopentanona a nitroestireno en presencia de **23.7**.

*En la última entrada se emplearon 40 mol % de **23.7** y 2.5 equiv de cetona

Nuevamente podemos observar que las conversiones son bajas siempre que empleamos la cantidad estándar de catalizador. En cambio, al aumentar la carga de catalizador a 40 mol % (v. última entrada), con 2.5 equiv de la cetona correspondiente, se observó una conversión total de la nitrolefina de partida en 24 h.

Tal como se ha descrito en la literatura, la utilización de ciertos aditivos, que proporcionan el medio adecuado para llevar a cabo la reacción, es clave para una total conversión. Se realizaron cambios en el aditivo utilizado (hasta el momento siempre PhCOOH), ensayando otros ácidos, pero ninguno supuso una notable diferencia. En la siguiente Tabla se pueden observar los resultados al llevar a cabo la adición de Michael de ciclopentanona a nitroestireno en presencia de los catalizadores **23.7** y **1**, con distintos aditivos.

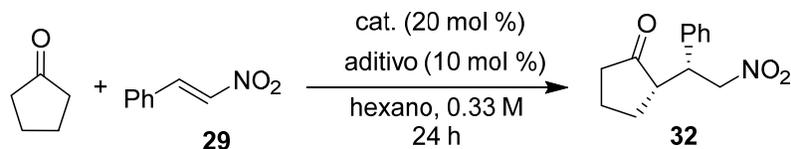


Cat., equiv (equiv cetona)	Disolvente	Tiempo / h	Aditivo (mol %)	Conv. / %	syn/anti	ee / %
23.7, 0.2	Hexano	6	4-nitrofenol (10)	–	–	–
23.7, 0.2	Hexano	6	4-nitrofenol (30)	–	–	–
23.7, 0.2	CH ₂ Cl ₂	6	4-nitrofenol (10)	–	–	–
23.7, 0.2	Hexano	24	2,4,6-triclorobenzoico	52	63:37	–
1, 0.2 (cetona 2.5)	Hexano	24	4-nitrobenzoico (19)	23	81:19	71
1, 0.2	Hexano	24	F ₃ CCOOH (23)	20	48:52	62
1, 0.2 (cetona 2.5)	Hexano	24	F ₃ CCOOH (10)	35	42:58	60
1, 1.0	DMSO- <i>d</i> ₆	1	PhCOOH (100)	99	68:32	72
1, 1.0	Hexano-CDCl ₃ 4:1	24	–	99	69:31	84

Fig 79 / Tabla Optimización de la adición de Michael de ciclopentanona a nitroestireno, a t.a., con los catalizadores 23.7 y 1. Cambios en el aditivo y el disolvente

A la luz de esta Tabla, se concluye provisionalmente que no hay ningún factor relevante para optimizar dicha adición, a excepción de aumentar la carga del catalizador. El uso de *p*-nitrofenol (4-nitrofenol), que es menos ácido que PhCOOH, no supone ninguna ventaja y la reacción parece no llegar a avanzar en absoluto. Con ácido trifluoroacético, las conversiones son similares a las anteriormente obtenidas pero hay un descenso notable en la estereoselectividad de la reacción. Se ha vuelto a comprobar, además, que la reacción funciona a la perfección cuando se lleva a cabo de forma equimolar, tanto en disolventes polares (DMSO) como no polares (hexano, anteriormente mostrado).

Uno de los últimos intentos implicó la adición de tiourea al medio. Es sabido que las tioureas pueden interaccionar mediante enlaces de hidrógeno con los grupos nitro.^{66,86,87}

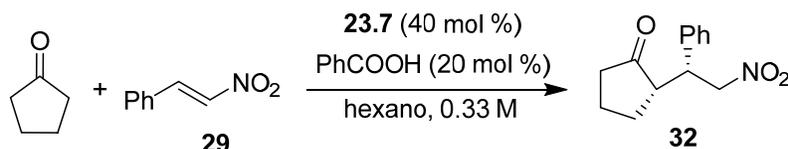


Cat.	Aditivo	T	Conversión / %	syn/anti	ee / %
1	tiourea	t.a.	–	–	–
23.7	tiourea	t.a.	–	–	–
23.7	PhCOOH + tiourea*	t.a.	–	–	–

Fig 80 / Tabla Optimización de la reacción de Michael de ciclopentanona y nitroestireno con nuevos aditivos. * 30 mol %.

Los resultados, nuevamente, fueron desalentadores. A partir de aquí, se decidió volver al punto de inicio en lo que concierne a las reacciones con ciclopentanona: aumentar la carga del catalizador hasta lograr "desbloquear" la reacción y conseguir conversiones totales en tiempos razonables.

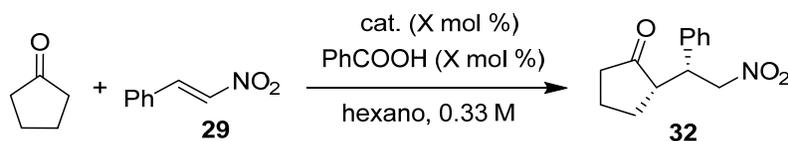
Como se indicó al principio de este capítulo, aumentar ligeramente la carga del catalizador ha resultado la mejor solución para llevar a cabo este tipo de reacciones. Aun disminuyendo la temperatura se consiguen conversiones totales (obviamente con tiempos algo más largos), mejorando las estereoselectividades.



Cat., equiv	Tiempo / h	PhCOOH	Temp.	Conversión / %	syn/anti	ee / %
23.7, 0.4	40	20	0–5 °C	99	90:10	90
23.7, 0.4	8	20	t.a.	88	87:13	88
23.7, 0.4*	24	20	t.a.	99	89:11	88

Fig 81 / Tabla Aumento de la carga del catalizador. Reacción de ciclopentanona con nitroestireno.
*En la última fila se usaron solo 1.2 equiv de ciclopentanona

Al llevar a cabo la adición a temperatura ambiente, se ha podido disminuir la cantidad de cetona a 1.2 equiv, incluso acortando los tiempos de reacción.



23.7, mol %	Equiv cetona	PhCOOH	T.	Tiempo / h	Conv. / %	syn/anti	ee / %
25	2.5	10	t.a.	24	100	91:9	82
25	1.2	25	t.a.	24	40	90:10	90
30	1.2	30	t.a.	8	66	90:10	88
30	1.2	30	t.a.	24	100	91:9	94
30	1.2	30	t.a.	24	100	91:9	96

Fig 82 / Tabla Optimización final de la adición de Michael de ciclopentanona a nitroestireno

Centrándonos en optimizar la cantidad de ciclopentanona y catalizador pudimos observar que con tan solo 25 mol % de catalizador (23.7) y 2.5 equiv de ciclopentanona se lograba una conversión total en 24 horas. Desgraciadamente, disminuyendo la cantidad de cetona de partida a 1.2 equiv, un 25 mol % de catalizador no resultaba suficiente para un correcto

avance de la reacción. Contrariamente, con 30 mol % se logra una conversión total con tan solo 1.2 equiv de ciclopentanona en 24 h.

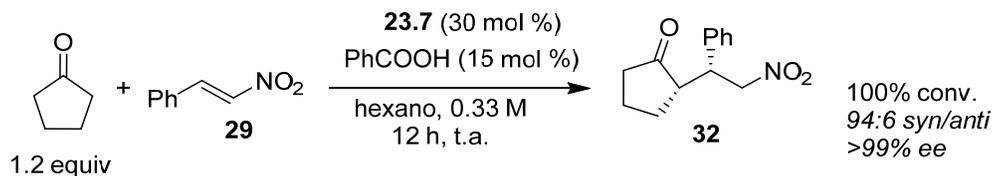


Fig 83 Condiciones finales para la adición de ciclopentanona a nitroestireno, en hexano

3.4.3. Adiciones de Michael de otras cetonas en presencia de 23.7

Una vez optimizadas las condiciones de la reacción con ciclopentanona, se retomaron las adiciones de la dihidroxicetona protegida 13. En vista de los resultados obtenidos con ciclohexanona y 23.7, no se podía desaprovechar la oportunidad de probar las adiciones que tantas trabas habían supuesto en anteriores puntos de esta Tesis.

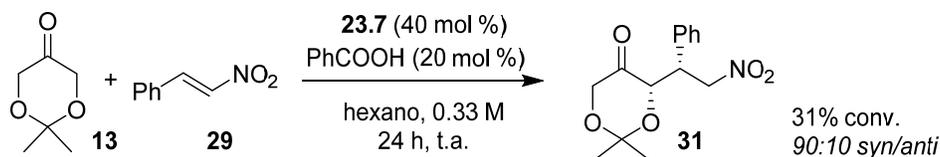


Fig 84 Adición de Michael de 13 a nitroestireno catalizada por 23.7

Como se puede observar, los resultados nuevamente fueron decepcionantes. Hasta la fecha, no se ha logrado encontrar las condiciones óptimas para llevar a cabo la adición de Michael de esta cetona a nitroolefinas, en condiciones catalíticas, lo que se justificará en un apartado posterior.

Por otro lado, se pudo comprobar que una cetona de estructura similar (poseedora de dos CH₃ en el C4 de su estructura cíclica) funcionaba perfectamente en las condiciones anteriormente establecidas.

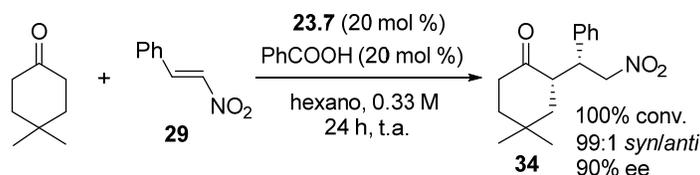
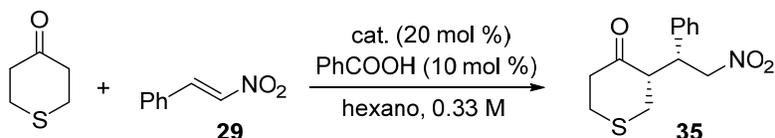


Fig 85 Adición de Michael de 4,4-dimetilciclohexanona a nitroestireno

Paralelamente también se comprobó que la reacción catalítica era eficiente en el caso de la tetrahidro-4*H*-tiopiran-4-ona, cuyas aplicaciones como equivalente sintético de la 3-pentanona no deben desdeñarse. Con dicha tiopiranona se llegó a los siguientes resultados:

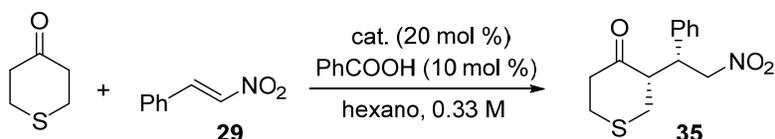


Catalizador	T	Tiempo / h	Conv %	<i>syn/anti</i>	ee %
1	t.a.	3	99	97:3	79
1	0-4 °C	10.5	99	97:3	80
23.1	t.a.	3	99	96:4	82
23.1	0-4 °C	10.5	99	94:6	87
23.4	t.a.	3	99	97:3	75
DL-prolina	t.a	–	99	97:3	0

Fig 86 / Tabla Adiciones de Michael con tetrahidro-4*H*-tiopiran-4-ona

Los catalizadores sintetizados al inicio de este capítulo servían en este caso. Tanto **23.1** como **23.4** dieron resultados similares a los observados con ciclohexanona.

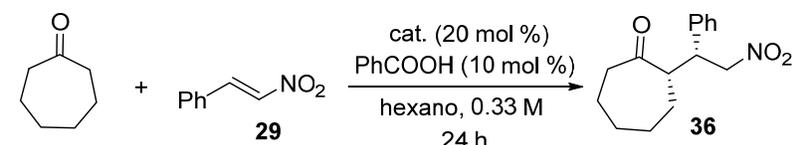
El último catalizador sintetizado, **23.7**, también ha resultado ser satisfactorio para llevar a cabo este tipo de adiciones. Incluso se puede observar cierta mejora en la diastereo y enantioselectividad de la reacción.



Cat.	Equiv cetona	PhCOOH	T	Tiempo / h	Conv. / %	<i>syn/anti</i>	ee / %
23.7	1.2	10 mol %	t.a.	6	100	99:1	86
23.7	2.5	20 mol %	4 °C	22	74	99:1	90
1	2.5	20 mol %	t.a.	5	100	99:1	80
1	2.5	20 mol %	4 °C	22	100	99:1	84

Fig 87 / Tabla Comparación de la efectividad del nuevo catalizador (**23.7**) respecto a **1** en la adición de tetrahidro-4*H*-tiopiran-4-ona a nitroestireno

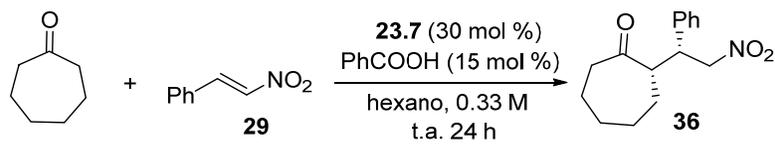
En un intento por generalizar el uso de la pirrolidina **23.7**, también se llevaron a cabo algunos ensayos con cetonas de 7 miembros. En la Tabla siguiente se muestran los resultados obtenidos:



Cat.	mol %	Equiv	Conv / %	Aditivo, equiv	T	syn/anti	ee / %
23.7	20	1.5	75	PhCOOH, 0.10	t.a.	95:5	65
23.7	20	2.5	25	(CF ₃) ₂ CHOH, 0.10	t.a.	70:30	–
23.7	30	2.5	50	(CF ₃) ₂ CHOH, 0.15	t.a.	65:35	–
23.7	30	2.5	50	PhCOOH, 0.15	t.a.	65:35	–
23.7	30	1.2	–	+ (CF ₃) ₂ CHOH, 1.0 PhCOOH, 0.15	t.a.	–	–
1	30	1.2	83	+ tiourea, 1.0 PhCOOH, 0.15	0–4 °C	80:20	68
23.7	30	1.2	65	PhCOOH, 0.15	0–4 °C	91:9	66
23.7	30	2.5	99	PhCOOH, 0.15	t.a.	90:10	66
23.7	30	1.2	99	PhCOOH, 0.15	t.a.	90:10	60
23.7	30	1.2	99	PhCOOH, 0.30	t.a.	96:4	64
23.7	20	1.2	70	PhCOOH, 0.20	t.a.	95:5	60

Fig 88 / Tabla Screening de condiciones para adiciones de Michael, con cicloheptanona

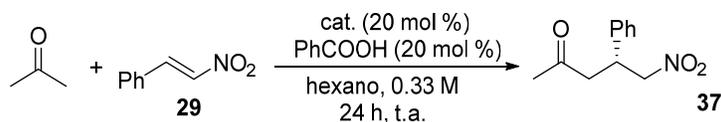
Si bien es cierto que las conversiones son algo menores que en el caso de la ciclohexanona, tras realizar diversas pruebas con distintos aditivos y bajo distintas condiciones se comprobó de nuevo que si se incrementaba ligeramente la carga de catalizador la reacción funcionaba, con diastereoselectividades excelentes aunque con excesos enantioméricos moderados. A continuación se muestran las mejores condiciones para llevar a cabo esta reacción.



Equiv	Conv / %	syn/anti	ee / %
2.5	99	90:10	66
1.2	99	90:10	60

Fig 89 / Tabla Mejores condiciones encontradas para la adición de cicloheptanona a nitroestireno

Uno de los grandes retos en las adiciones de Michael organocatalíticas ha sido siempre llevarlas a cabo con propanona (acetona). Hasta el momento, nunca ha mostrado ser una cetona válida para este tipo de adiciones. Por este motivo se realizaron algunos ensayos para dirimir la eficiencia de los catalizadores sintetizados en esta Tesis.



Cat.	Equiv cetona	Conv. / %	ee / %
1	2.5	67	69
1	1.2	79	67
23.7	1.0	65	66
23.7	2.5	81	80
23.7	5.0	83	70

Fig 90 / Tabla Reacciones de Michael organocatalíticas con acetona y nitroestireno

Como se menciona al inicio del capítulo, el principal objetivo fue llevar a cabo el mayor número de adiciones de Michael con los catalizadores sintetizados, en condiciones óptimas. Dado que los reportados en la **Fig 90** son poco destacables, se recurrió a un equivalente sintético de la acetona.

A partir de la cetona **39**, podríamos obtener mediante la desulfuración de su aducto, bajo condiciones controladas que no afectaran al grupo nitro, el mismo producto que se obtiene al llevar a cabo la adición con acetona. Como ya hemos visto, las adiciones que se realizan con cetonas cíclicas funcionan, por lo general, bastante mejor que con cetonas lineales.

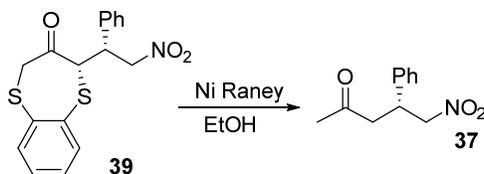
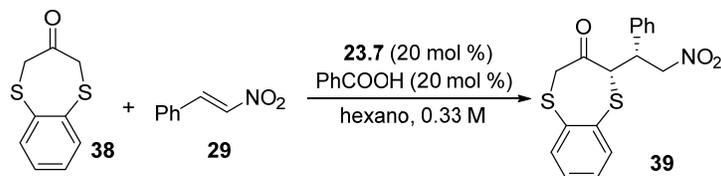


Fig 91 Desulfuración deseada del compuesto **39**

A continuación se muestran las reacciones llevadas a cabo con el compuesto **38**, comercialmente accesible.



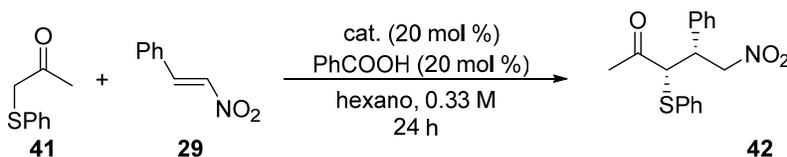
Equiv cetona	T	Tiempo / h	Conv. / %	syn/anti	ee / %
2.5	t.a.	24	99	63:37	80
2.5	t.a.	8	90	60:40	84
1.2	t.a.	8	87	75:25	81
2.5	0–4 °C	24	89	56:44	85
1.2	0–4 °C	24	81	65:35	85

Fig 92 / Tabla Adición de Michael del compuesto **38** a nitroestireno, catalizada por **23.7**

La reacción funciona con estereoselectividades moderadas, algo más bajas que en el caso de la cicloheptanona. A baja temperatura no aporta novedades destacables y las enantioselectividades son moderadas en todos los casos. Tras ver los resultados, ciertamente poco alentadores, no se prosiguió con la vía de desulfuración.

Siguiendo en la misma línea, a continuación se muestran otras cetonas estudiadas, con el objetivo de ampliar el abanico de adiciones de Michael y establecer una generalización acerca de la utilidad de los catalizadores diseñados.

En la siguiente Figura se resumen los resultados obtenidos con otra cetona con heteroátomos en su estructura. Esta vez no se trata de una cetona cíclica, sino de una propanona con un azufre con un grupo aromático en el C1. Es un compuesto parecido en cierta manera a **38**.



Cat.	Equiv cetona	T	Conv. / %	syn/anti	ee / %
1	2.5	t.a.	99	61:39	32
23.7	2.5	t.a.	60	55:45	56
23.7	1.2	t.a.	59	56:44	52
1	2.5	0-4 °C	50	54:46	32
23.7	2.5	0-4 °C	13	-	72

Fig 93 / Tabla Adición de Michael de **41** a nitroestireno catalizada por **1** y **23.7**

Encontramos, otra vez, el mismo inconveniente que con otras cetonas acíclicas. La estereoselectividad de la reacción decrece notablemente respecto a otras cetonas similares de estructura cíclica. La relación diastereomérica final es baja, de nuevo, probablemente por falta de control una vez formado el aducto de Michael cuyo centro en α puede sufrir una epimerización al perder el protón y formarse su enamina. No corre mejor suerte la enantioselectividad de la reacción, cuyos valores son mediocres.

Veamos ahora qué ocurre al utilizar una cetona cíclica, de 6 miembros, con el mismo heteroátomo anterior en su estructura. Recordemos que en estos casos, al ser una cetona no simétrica, cabe contar con la posibilidad de que la regioselectividad juegue un papel negativo (obtención de mezclas complejas). Siendo conocedores de qué enaminas

predominan en el equilibrio en este tipo de estructuras, suponíamos que la reacción de Michael tendría preferentemente lugar por el lado del heteroátomo.

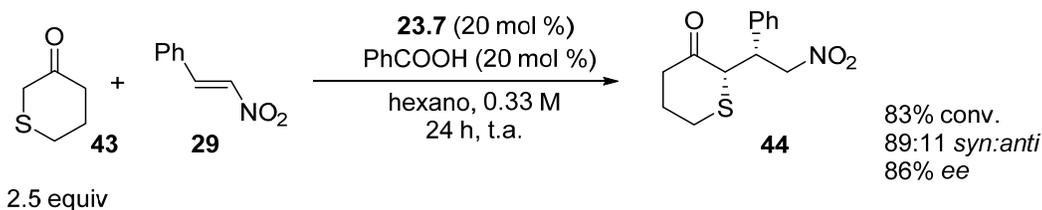
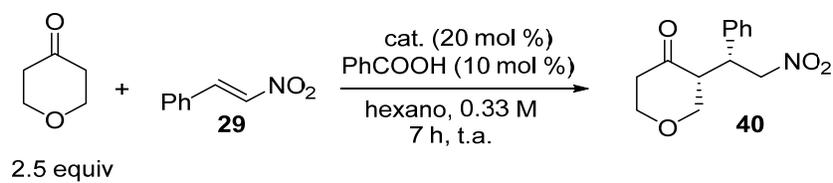


Fig 94 Adición de Michael del compuesto **43** a nitroestireno catalizada por **23.7**

Se obtuvo un solo regioisómero, tal como se esperaba, pero esta cetona parece algo menos reactiva que las anteriores. Se observará que la estereoselectividad de la reacción, si bien no es excelente, ha incrementado ligeramente.

Por último, se muestran varias adiciones con una nueva cetona, una tetrahidropiranona.



Cat.	Conversión / %	<i>syn/anti</i>	ee / %
23.7	100	99:1	92
1	100	99:1	86

Fig 95 / Tabla Adición de Michael con tetrahidro-4*H*-piran-4-ona

Se puede observar de nuevo como nuestro catalizador da lugar a excelentes diastereo y enantioselectividades, ligeramente superiores a las obtenidas con **1**. Los anillos de seis miembros, incluso los que contienen heteroátomos en su estructura, funcionan de forma excelente en este tipo de adiciones.

3.5. Enaminas de los *cis*-sililoxiprolinoles y aproximaciones del aceptor

Con la intención de racionalizar y entender el efecto de los sustituyentes en el C4 del anillo pirrolidínico, y aprovechando la experiencia obtenida en el capítulo anterior de la presente Tesis Doctoral, se realizaron distintas pruebas para comprobar cuál de las enaminas formadas por dichos catalizadores con los sustituyentes en *cis* se formaba en mayor proporción. Para ello, nuevamente se evaluó la estabilidad relativa de estas enaminas por RMN, en DMSO-*d*₆, tal como se indica a continuación.

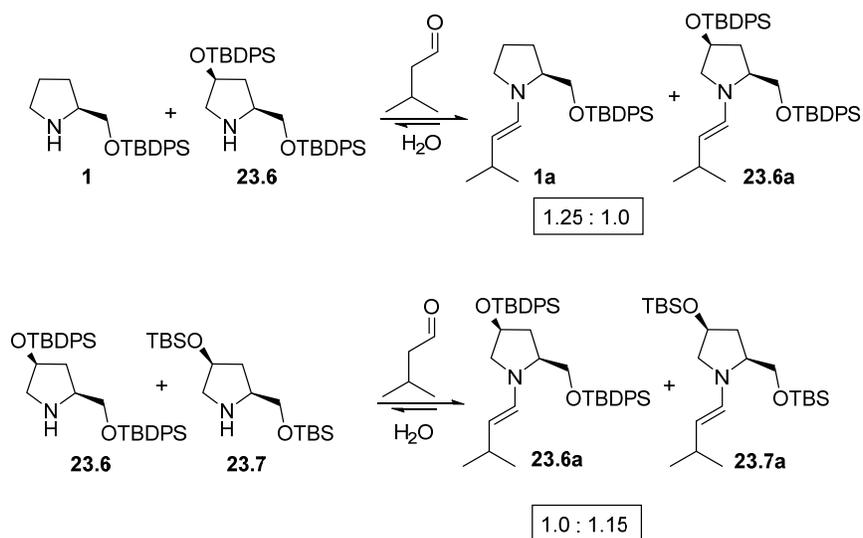


Fig 96 Equilibrios de formación de las enaminas de cada catalizador

De nuevo se empleó 3-metilbutanal, porque es más reactivo que la ciclohexanona y sus enaminas se pueden observar con mayor facilidad. Se mezclaron cantidades equimolares de dos pirrolidinas y se realizó la adición de 120 mol % de aldehído. Se pudo observar que en menos de 1 h se lograba alcanzar el equilibrio. Las diferencias no son significativas, incluyendo (para nuestra sorpresa) las enaminas formadas por el catalizador que contiene dos grupos OTBDPS, que resultó incapaz de catalizar las adiciones de Michael mencionadas en apartados anteriores. Podemos concluir que los resultados de las Tablas anteriores no se ven afectados por la etapa de formación de enamina, sino muy probablemente por la diferencia de reactividad entre estos grupos enamínicos y/o, como se comentará en el último capítulo, por la estabilidad termodinámica o cinética relativa de los correspondientes intermedios de reacción.

3.6. Síntesis y adiciones con variantes de los catalizadores optimizados

Por otro lado, también se realizaron otras propuestas de catalizadores fácilmente sintetizables con el objetivo de aumentar la estereoselectividad y los porcentajes de conversión de las adiciones de Michael llevadas a cabo hasta la fecha. Las siguientes modificaciones pretendían discernir entre las posibles aproximaciones de la nitroolefina a la correspondiente enamina. A continuación se muestran los esquemas con las síntesis de los catalizadores alternativos.

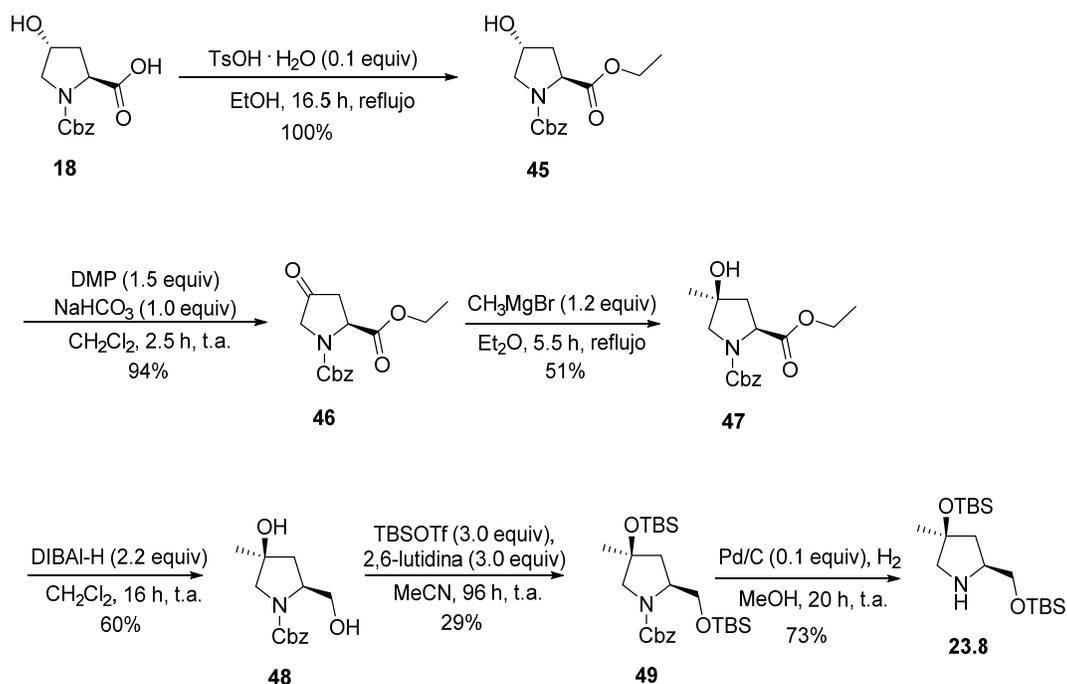


Fig 97 Síntesis del nuevo catalizador, **23.8**

Este nuevo catalizador cuenta con un metilo extra en la posición 4 del anillo pirrolidínico. El objetivo de la modificación era seleccionar –favorecer o desfavorecer– los diferentes conformeros posibles de las enaminas resultantes (de la reacción de cualquier compuesto carbonílico con el aminocatalizador). De esta manera, tal como se ha visto en la **Fig 66**, podríamos aumentar la estereoselectividad de la reacción, especialmente en el caso de adiciones de Michael con aldehídos, en donde las barreras de rotación entre los distintos conformeros son muy bajas.⁶⁶

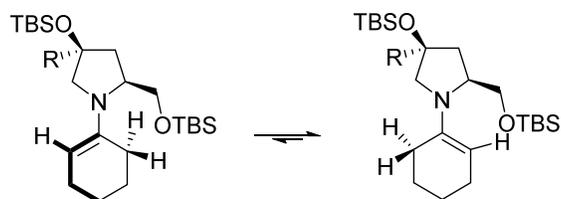
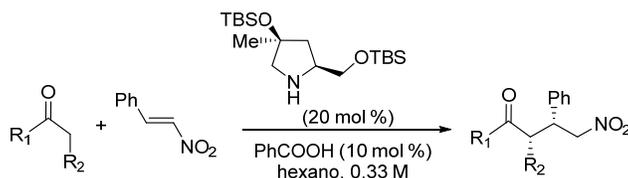


Fig 98 Principales conforméromos de la enamina de la ciclohexanona. No se precisan las conformaciones que implican los dos anillos y las obtenidas por rotación alrededor de enlaces sencillos de los sustituyentes

A continuación se muestran algunas de las adiciones llevadas a cabo con distintos compuestos carbonílicos en condiciones estándares.



R₁, R₂	Equiv cetona	T	Tiempo / %	Conv. / %	syn/anti	ee / %
CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂	2.5	t.a.	24	50	91:9	64
CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂	2.5	0 °C	64	33	95:5	70
CH ₂ CH ₂ CH ₂	2.5	t.a.	24	25	91:9	65
CH ₂ CH ₂ CH ₂	2.5	0 °C	64	56	93:7	76
CH₂(CH₂)₂CH₂	1.2	t.a.	6	99	>99:1	>99
CH₂(CH₂)₂CH₂	1.2	0 °C	24	98	>99:1	>99

Fig 99 / Tabla Resultados obtenidos en algunas de las adiciones de Michael organocatalíticas utilizando el nuevo catalizador, con distintas cetonas

De nuevo se puede observar que la reacción funciona de manera notable con cetonas cíclicas de 6 miembros (ciclohexanona, dos últimas filas). Como con el catalizador precedente, los porcentajes de conversión son menores con cicloheptanona y ciclopentanona.

Por otro lado, el diseño del siguiente catalizador (**Fig 100**) tenía como objetivo aumentar gradualmente el impedimento estérico que se da en los catalizadores sintetizados hasta ahora. Como se puede observar, emula en cierta manera la estructura del catalizador de Jørgensen–Hayashi, donde en lugar de dos metilos podemos encontrar sendos anillos aromáticos. Desgraciadamente, como es bien sabido, las adiciones de Michael con el catalizador de J–H no funcionan con cetonas: el grupo CPh₂OTMS es demasiado voluminoso. Cabe otra interpretación, que se discutirá en otro capítulo. La intención era alcanzar un punto medio en cuanto a impedimento estérico, con objeto de conseguir que cualquier compuesto carbonílico reaccione con nitroestireno, en presencia de un único catalizador.

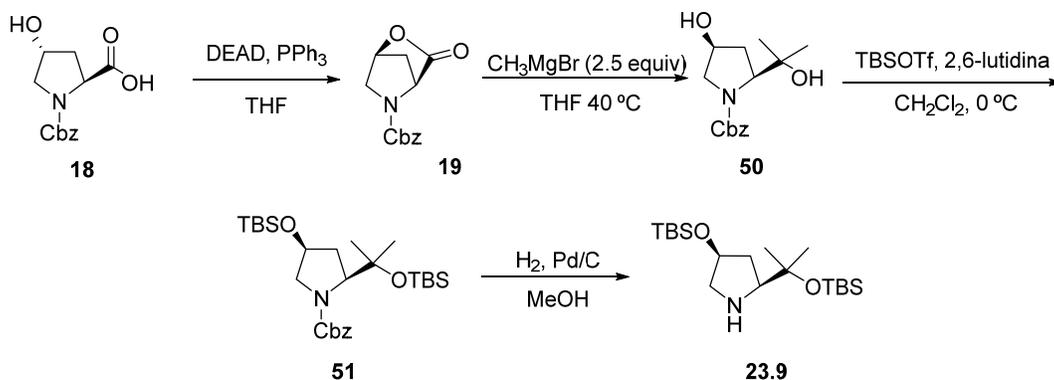
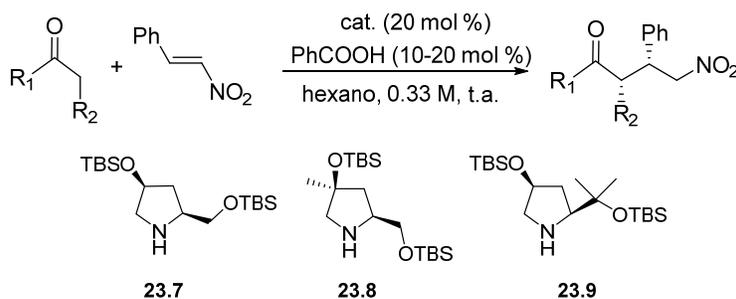


Fig 100 Preparación de una nueva variante del catalizador 23.7

Así pues, se ensayaron los catalizadores sintetizados, introduciendo un aldehído (3-fenilpropanal, dihidrocinamaldehído) y dos cetonas cíclicas.



Cat.	R ₁ , R ₂	Equiv cetona	Tiempo / h	Conv. / %	syn/anti	ee / %
23.7	H, CH ₂ Ph	2.5	7	99	60:40	43
23.8	H, CH ₂ Ph	2.5	7	99	60:40	51
23.9	H, CH ₂ Ph	2.5	4	99	94:6	72
23.7	CH ₂ CH ₂ CH ₂	2.5	24	43	95:5	92
23.8	CH ₂ CH ₂ CH ₂	2.5	24	25	91:9	65
23.9	CH ₂ CH ₂ CH ₂	2.5	24	—	—	—
23.7	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂	1.2	3	94	>99:1	>99
23.8	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂	1.2	6	99	>99:1	>99
23.9	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂	2.5	24	—	—	—

Fig 101 / Tabla Adiciones de Michael con aldehídos y cetonas en presencia de los nuevos catalizadores

A lo largo del presente capítulo no se han mostrado adiciones realizadas con aldehídos. El principal motivo es la falta de control sobre la proporción y la reactividad de los distintos conformeros de la enamina que se forma, tal como se ha mostrado hasta este punto. Se observará que mediante los catalizadores 23.7 y 23.8 (v. dos primeras entradas de la Tabla adjunta a la Fig 101) se llega a conversiones totales, pero la estereoselectividad de la reacción es baja.

Por otro lado, es sabido que con el catalizador de J-H (**2**) las adiciones de aldehídos a nitroestireno tienen lugar de forma enantiopura. Lo mismo ocurre con el catalizador **23.9**, que produce un incremento del estereocontrol en las reacciones con el aldehído indicado (tercera fila de la Tabla anterior). Por desgracia, no ha resultado suficientemente efectivo para investigar otras adiciones, ni hemos seguido diseñando otros catalizadores.

3.7. Conclusiones

En resumen, en el presente capítulo se han sintetizado una serie de 4-hidroxirolinolos sililados y se ha evaluado su papel como catalizadores en las adiciones de Michael organocatalíticas de distintas cetonas y algunos aldehídos a nitroestireno. Los catalizadores diseñados provienen de la 4-hidroxirolina, que a través de una serie de transformaciones clásicas da lugar a los distintos catalizadores. La principal diferencia entre ellos es el tamaño del grupo protector y la configuración relativa del sustituyente en la posición 4 del anillo pirrolidínico.

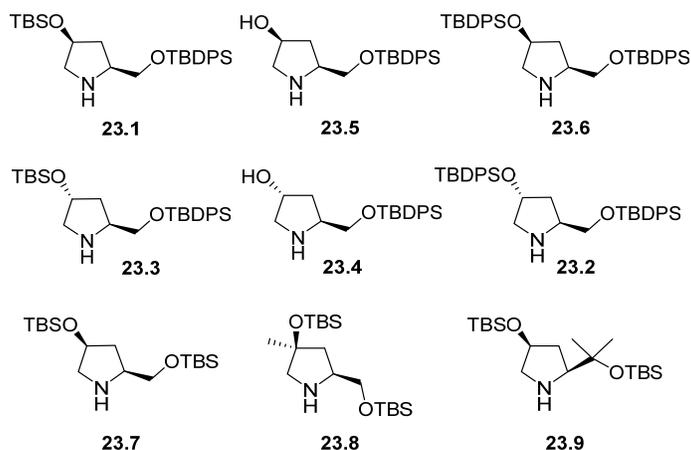
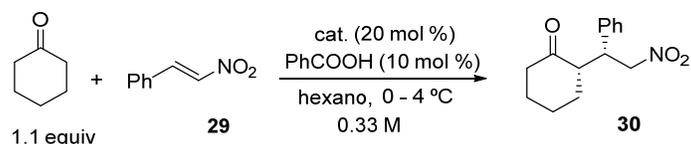


Fig 102 Catalizadores sintetizados

A continuación se muestran los resultados obtenidos con dichos catalizadores en las adiciones de Michael con ciclohexanona, que han servido para establecer, a grandes rasgos, cuál es el mejor catalizador entre los diseñados en la primera sección del capítulo.



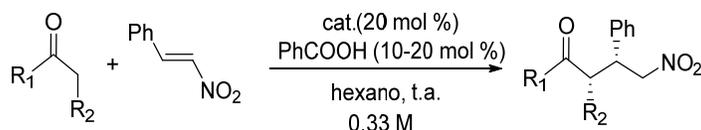
	Cat.	Tiempo / h	Conversión / %	syn/anti	ee / %
	1	6	100	98/2	90
<i>cis</i>	23.1	6	100	98/2	99
	23.5	28	41	95/5	80
	23.6	28	no avanza	—	—
<i>trans</i>	23.2	28	100	93/7	59
	23.3	28	73	91/9	53
	23.4	28	100	93/7	82

Fig 103 / Tabla Adiciones de ciclohexanona a nitroestireno con los primeros catalizadores

Después de analizar de los resultados obtenidos, y tras observar que el catalizador **23.1** daba los mejores resultados en las adiciones de Michael preliminares, como una variante preparamos el compuesto **23.7**, cuyos alcoholes están sililados con el mismo grupo protector (TBS), disminuyendo de esta forma en una etapa la síntesis del catalizador. Este dio resultados excelentes con ciclohexanona.

A partir de ahí, se realizaron un amplio abanico de reacciones de nitro-Michael con distintos carbonilos y el catalizador **23.7**, además de con otros catalizadores sintetizados posteriormente que contenían pequeñas variantes estructurales.

Tras la optimización de las condiciones (por ejemplo, un ligero aumento en la carga del catalizador para las adiciones con ciclopentanona) se llegó a la conclusión de que el catalizador óptimo entre los sintetizados era **23.7**, cuyos sustituyentes en *cis* han permitido obtener resultados excelentes en muchos de los casos mostrados. Se resumen en la **Fig 104** los resultados más destacables del presente capítulo.



Cat.	R ₁ , R ₂	Equiv cetona	Tiempo / h	T	Conv. / %	syn/anti	ee / %
23.1	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂	2.5	4	4 °C	100	98:2	99
23.7	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂	1.2	3	t.a.	94	>99:1	>99
23.7	CH ₂ CH ₂ CH ₂	1.2	12	t.a.	100	94:6	>99
23.7	CH ₂ CH ₂ (CMe ₂)CH ₂	2.5	24	t.a.	100	99:1	90
23.1	CH ₂ CH ₂ SCH ₂	2.5	3	t.a.	99	96:4	82
23.7	CH ₂ CH ₂ SCH ₂	1.2	6	t.a.	100	99:1	86
23.7	CH ₂ CH ₂ SCH ₂	2.5	22	4 °C	74	99:1	90
23.7	CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂	2.5	24	t.a.	99	90:10	66
23.7	CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂	1.2	24	t.a.	99	90:10	60
23.7	CH ₃ , H	2.5	24	t.a.	81	-	80
23.7	38	2.5	24	t.a.	99	63:37	80
23.7	41	1.2	24	t.a.	59	56:44	52
23.7	43	2.5	24	t.a.	83	89:11	86
23.7	CH ₂ CH ₂ OCH ₂	2.5	7	t.a.	100	99:1	92
23.8	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂	1.2	6	t.a.	99	>99:1	>99
23.8	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂	1.2	24	0 °C	98	>99:1	>99
23.7	H, CH ₂ Ph	2.5	7	t.a.	99	60:40	43
23.8	H, CH ₂ Ph	2.5	7	t.a.	99	60:40	51
23.9	H, CH ₂ Ph	2.5	4	t.a.	99	94:6	72

Fig 104 / Tabla Adiciones de Michael destacables con los catalizadores sintetizados

Capítulo 4.

Adiciones de Michael organocatalíticas con nitroalquenos quirales

4.1. Introducción y preparación de los nitroalquenos quirales

Con el objetivo de investigar adiciones a nitroolefinas más complejas se sintetizaron una serie de nitroalquenos con un estereocentro en la posición alílica (γ).⁸⁸ Los productos resultantes podrían ser fragmentos polifuncionalizados muy útiles en síntesis orgánica,⁸⁹ una vez transformado el grupo nitro en otros grupos característicos o funcionales.

No hay precedentes sobre el uso de nitroalquenos quirales en reacciones de Michael: los centenares de artículos que estudian esta reacción operan con Ar-CH=CH-NO_2 o R-CH=CH-NO_2 (siendo R una cadena larga y/o ramificada, ya que de lo contrario es difícil aislar el material de partida debido a su acusada tendencia a polimerizar). En otras palabras, todos los compuestos descritos en este capítulo son nuevos, todavía.

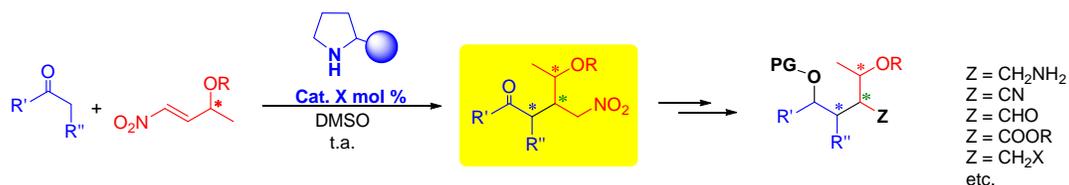
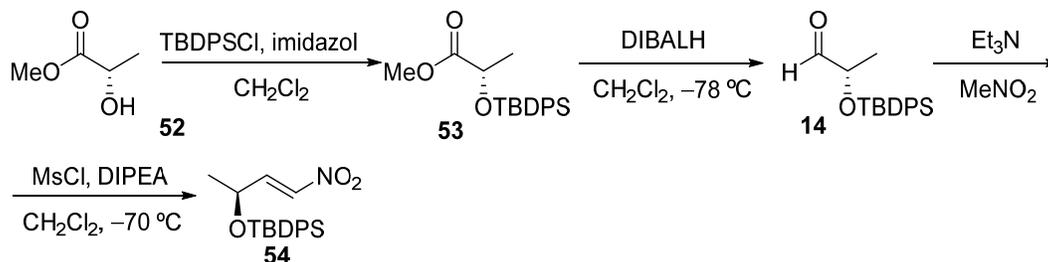


Fig 105 Nitroalquenos quirales como aceptores de Michael

La síntesis de la nitroolefina quiral deseada se compone de 3 etapas a partir del (*S*)-lactato de metilo. Tras la protección del alcohol libre en forma de éter de sililo, se forma el correspondiente aldehído α -sililado mediante una clásica reducción con hidruro de diisobutilaluminio (DIBALH). Una vez obtenido el aldehído se lleva a cabo una reacción de Henry, logrando de esta forma el nitroalcohol deseado, que tras un sencillo proceso de eliminación con MsCl formará la nitroolefina quiral correspondiente.



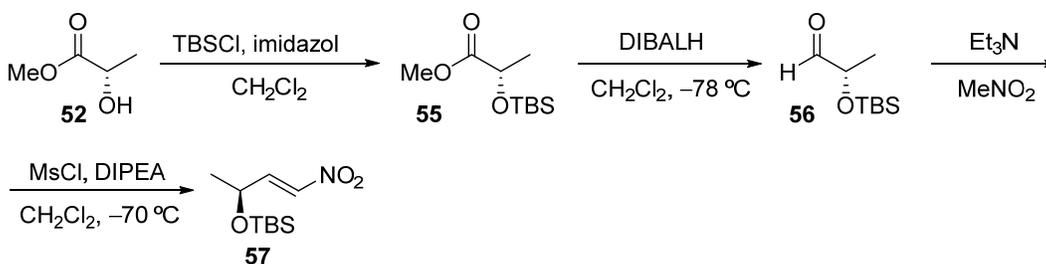


Fig 106 Esquema sintético seguido en la obtención de las nitroolefinas quirales

Con estas nuevas nitroolefinas se procedió a examinar su comportamiento como aceptores de Michael en las adiciones organocatalíticas mediadas por los mejores de los catalizadores sintetizados al inicio del capítulo anterior.

Desgraciadamente, la reacción no parecía avanzar al utilizar el catalizador **23.7** en las condiciones estándares que habíamos aplicado en unas anteriores adiciones de Michael.

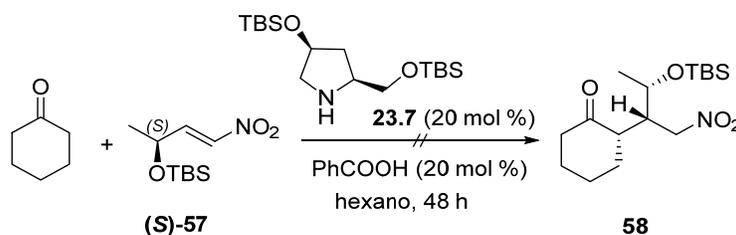


Fig 107 Ensayo preliminar de adición de ciclohexanona a un nitroalqueno quiral

Para nuestro asombro, con una mezcla racémica de prolina la reacción parecía funcionar perfectamente, obteniéndose el aducto de Michael deseado. Al analizar este compuesto por RMN de ^1H , se observó que tan solo se había formado un estereoisómero, muy mayoritario, algo totalmente inesperado, pues en este caso era previsible obtener una mezcla de dos diastereómeros, tal como se expone en la siguiente Figura.

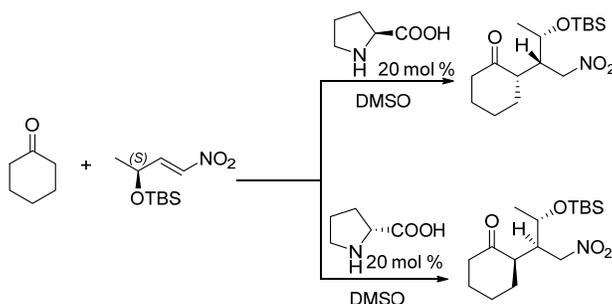


Fig 108 Estereoisómeros esperados en la adición de Michael catalizada por prolina

A continuación se muestra el espectro de RMN de ^1H del compuesto obtenido en la adición catalizada por una mezcla racémica de prolina, en las condiciones estandarizadas con anterioridad (v. Parte Experimental, Capítulo 2), con el fin de disponer de compuestos y espectros de referencia (**Fig 109**).

Las señales marcadas en la siguiente Figura corresponden a los protones en α al grupo nitro (γ respecto al carbonilo del producto final). Se trata de un CH_2 con sus dos protones diastereotópicos, muy característico (dos dobletes de dobletes), cuyo desplazamiento varía perceptiblemente cuando se comparan distintos diastereómeros. Sorprendentemente, tan solo se observa un compuesto, **58**, o al menos muy mayoritario, lo cual parece indicar que la formación del aducto de Michael es independiente de la configuración *R* o *S* de la prolina.

En la Figura se indica otra conformación de **58** (cuya configuración absoluta era todavía desconocida), en la que hay un enlace de hidrógeno entre el carbonilo y el metileno unido al NO_2 (cuyos protones son relativamente ácidos), tal como indican los cálculos DFT realizados en nuestro grupo.⁶⁶

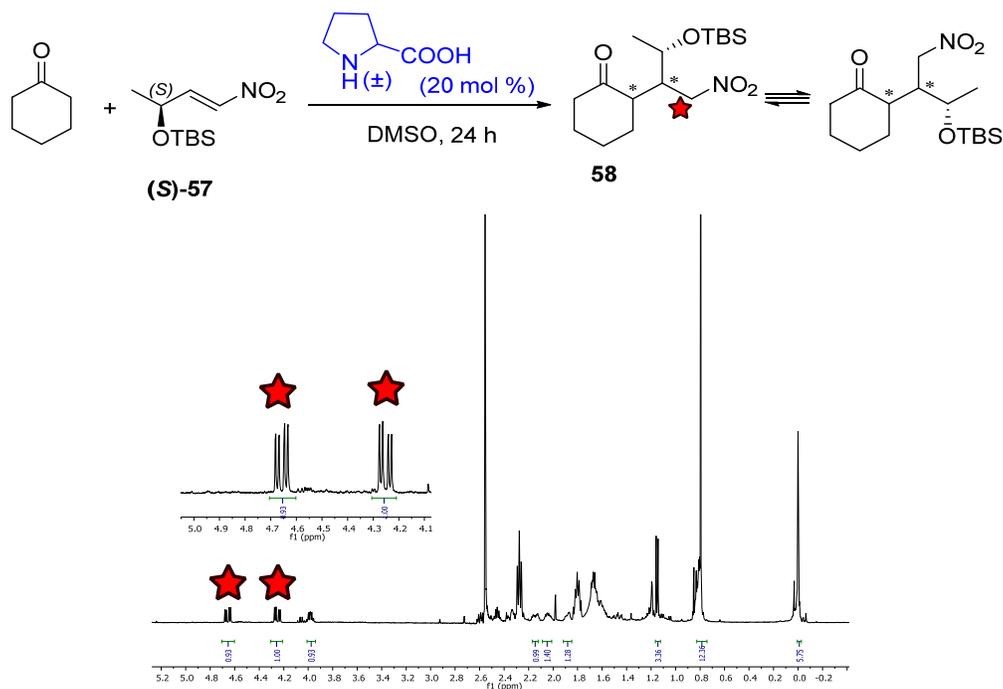
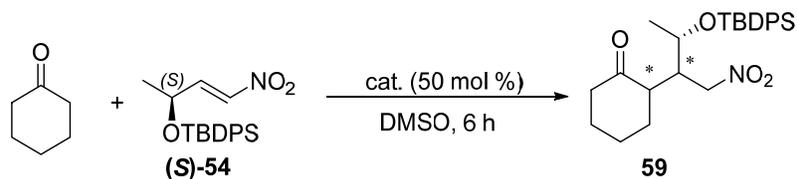


Fig 109 Espectro de RMN de ^1H de la adición de ciclohexanona a la nitroolefina quiral **57**, catalizada por prolina racémica. Formación de un único estereoisómero (prácticamente)

4.2. Adición de Michael a nitroalquenos quirales, catalizada por prolina

A la vista de estos extraños resultados, se pasó a estudiar la reacción con los enantiómeros individuales de la prolina y, además, se examinó la reacción catalizada por pirrolidina para averiguar el efecto de una amina secundaria aquiral como catalizador. Asimismo, se registró la rotación óptica de los compuestos mayoritariamente obtenidos en cada caso.



Catalizador	Aditivo	Conversión / %	r.d.	$[\alpha]_{\text{D(major)}}$
L-Pro	—	86	80:20	-11
D-Pro	—	90	80:20	-8
Pirrolidina	PhCOOH	100	62:18:20	-10

Fig 110 / Tabla Adiciones de Michael de ciclohexanona al compuesto **54**

Hay que destacar que, al realizar las correspondientes comprobaciones por resonancia magnética nuclear (RMN de ^1H y ^{13}C), el aducto mayoritario coincidía en los tres casos. Esto parecía indicar, de nuevo, que el control estereoquímico de la reacción era independiente del enantiómero del catalizador utilizado. Si bien es cierto que al utilizar pirrolidina se podía observar una mezcla de distintos estereoisómeros, el compuesto mayoritario obtenido era el mismo que en los casos anteriores; al realizar las medidas de rotación óptica, los valores resultaron ser casi iguales en los tres casos, lo cual parece confirmar nuestra suposición inicial. Se reproducen a continuación los cromatogramas obtenidos por HPLC (columna quiral).

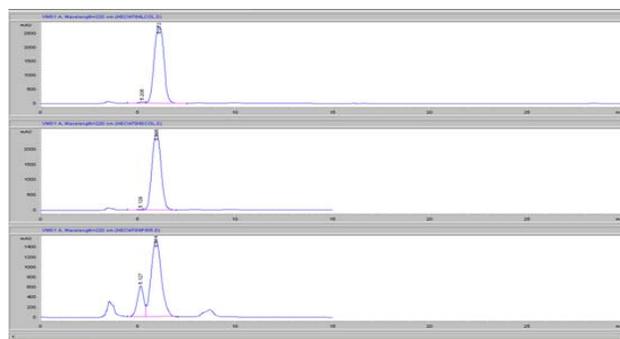
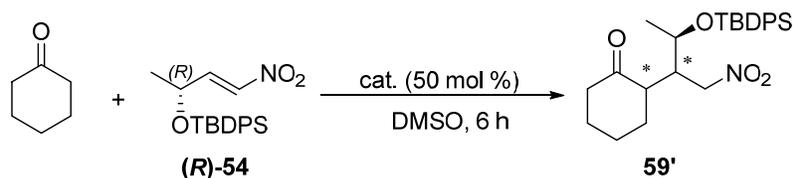


Fig 111 Cromatogramas del estereoisómero mayoritario en la reacción catalizada por L-prolina (arriba) y por D-prolina (centro) y de la mezcla de estereoisómeros obtenidos con pirrolidina (abajo). *Chiralpack AS-H, hexano-isopropanol (99:1), 1 mL/min, 220 nm.*

Para corroborar estos hechos, estudiamos la reacción del otro enantiómero de la nitroolefina quiral. Esperábamos valores opuestos de rotación óptica, con independencia del catalizador utilizado, además de relaciones diastereoméricas iguales o parecidas. Se suponía que el isómero mayoritario no sería diferenciable por RMN de ^1H al obtenido con anterioridad.



Catalizador	Aditivo	Conversión / %	r.d.	$[\alpha]_{\text{D}(\text{major})}$
L-Pro	–	90	80:20	+5
D-Pro	–	92	80:20	+10
Pirrolidina	PhCOOH	100	70:10:20	+11

Fig 112 / Tabla Adiciones de Michael de ciclohexanona al compuesto (R)-54

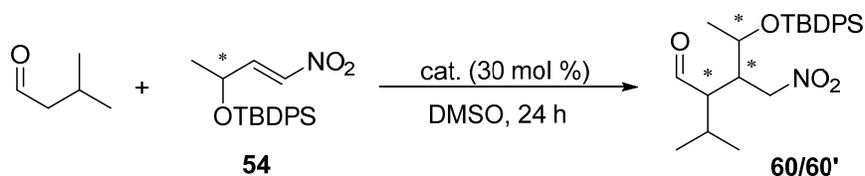
En efecto, tal como esperábamos, los resultados parecían confirmar que el control estereoquímico de la reacción venía dado por el propio sustrato (aceptor de Michael, nitroolefina quiral) y era independiente del enantiómero de la prolina que se adicionaba a la reacción (incluso había cierto control estereoquímico en el caso de trabajar con pirrolidina, debido al sustrato). Como es obvio, se midieron también las rotaciones ópticas de los correspondientes enantiómeros del nitroalqueno quiral, mostrados a continuación.



Fig 113 Rotación óptica de los enantiómeros del (E)-3-*tert*-butildifenilsililoxi-1-nitro-1-buteno

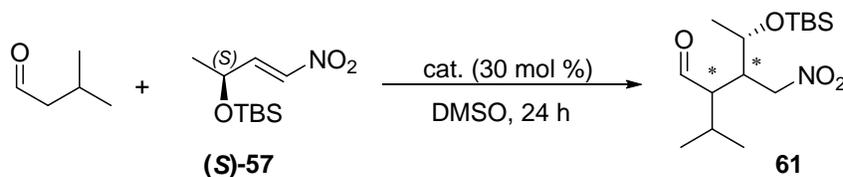
Paralelamente se observó también que con la nitroolefina protegida con *tert*-butildimetilsililo (TBS) las relaciones diastereoméricas eran algo mejores que con el grupo *tert*-butildifenilsililo (TBDPS), más voluminoso que el anterior.

A falta de esclarecer cuál de los estereoisómeros del aducto de Michael prevalece en este tipo de reacciones (es decir, pendiente de confirmar la configuración absoluta del producto final), se realizaron algunas adiciones con 3-metilbutanal para ver si este comportamiento era generalizable a los aldehídos.



Nitroalqueno	Catalizador	Conversión / %	r.d.	$[\alpha]_{\text{D}}(\text{major})$
<i>S</i>	L-Pro	76	88:12	+11.5
<i>R</i>	L-Pro	88	86:14	-10.0

Fig 114 / Tabla Adiciones de Michael de 3-metilbutanal a la nitroolefina quiral **54** y su enantiómero

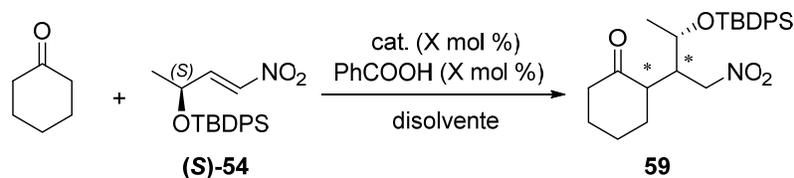


Nitroalqueno	Catalizador	Conversión / %	r.d.	$[\alpha]_{\text{D}}(\text{major})$
<i>S</i>	L-Pro	67	99:1	+16.2
<i>S</i>	D-Pro	77	90:10	+18.2
<i>S</i>	DL-Pro	76	93:7	+20.8

Fig 115 / Tabla Adiciones de Michael de 3-metilbutanal a la nitroolefina quiral **57**

De nuevo se puede ver cómo la adición de Michael funciona de forma excelente, obteniéndose un enantiómero u otro del aducto en función del estereocentro de la nitroolefina (**Fig 114**). También se observa un aumento en la relación diastereomérica al utilizar la nitroolefina **57** (OTBS) y L-prolina, que es prácticamente inmejorable.

Tal como era la intención en un principio, se estudió la actividad catalítica de **23.7** en las adiciones de Michael a este tipo de nitrocompuestos. Generalmente, este tipo de adiciones no parece funcionar de forma catalítica con derivados sililados del prolinol conteniendo grupos voluminosos. En las siguientes Figuras y sus Tablas correspondientes se muestran los resultados obtenidos a partir de ciclohexanona y de cada uno de los enantiómeros del nitroalqueno.

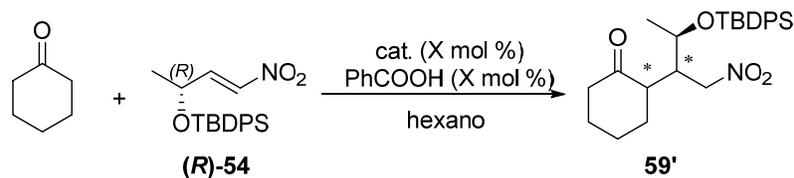


Cat.	PhCOOH	Disolvente	Tiempo / h	Conv / %	r.d.
23.7 (20)	20	DMSO	24	6	–
23.7 (20)	20	Hexano, 40 °C	24	33	65:35
23.7 (20)	20	Hexano	24	15	–
+ 6 equiv H ₂ O					
23.7 (30)	30	Hexano	24	29	70:30
23.7 (50)	50	Hexano	48	13	–
23.7 (100)	100	Hexano	24	8	–

Fig 116 / Tabla Adición de ciclohexanona al nitroalqueno quiral **54** en presencia de **23.7**

Se puede observar cómo el avance de la reacción es prácticamente nulo en casi todos los casos. Incluso en presencia de una cantidad equimolar del catalizador las conversiones son increíblemente bajas. Además, las relaciones diastereoméricas son moderadas.

En la siguiente Tabla se muestran los resultados con (*R*)-**54**.

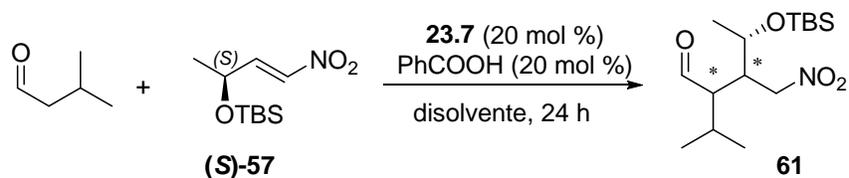


Cat.	PhCOOH	Tiempo / h	Conv / %	r.d.
23.7 (20)	20	24	–	–
23.7 (50)	50	48	64	86:14

Fig 117 / Tabla Adiciones de ciclohexanona al nitroalqueno quiral (*R*)-**54** en presencia de **23.7**

De nuevo se observan porcentajes de conversión muy bajos, pero hay un ligero aumento respecto a la Figura anterior. También se evidencia que la relación entre los dos diastereómeros formados es ahora mayor, aunque sin llegar a una ratio excelente.

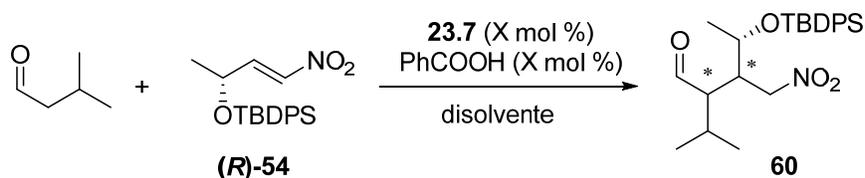
No solo se investigaron adiciones a ciclohexanona catalizadas por **23.7**. También se llevaron a cabo algunas reacciones con 3-metilbutanal con el objetivo de calibrar si en el caso de los aldehídos la reacción estaba debidamente catalizada. Las siguientes Figuras resumen las adiciones de 3-metilbutanal a ambos enantiómeros de nuestra nitroolefina quiral.



Disolvente	Conversión / %	r.d
Hexano	43	97:3
Hexano (40 °C)	99	55:45
DMSO	10	–

Fig 118 / Tabla Adiciones de 3-metilbutanal, catalizadas por **23.7**, al nitroalqueno quiral **54**

De nuevo nos encontramos con conversiones bastante bajas, a pesar de estar operando con aldehídos (cuya gran reactividad es bien conocida). Ciertamente, los porcentajes de conversión en hexano a t.a. (v. primera entrada) fueron superiores a los encontrados con ciclohexanona, pero no suficientes ni excitantes. Además, la relación diastereomérica fue increíblemente alta en este caso. Al aumentar la temperatura hasta 40 °C se produjo un avance considerable de la reacción pero una disminución de la relación diastereomérica, tal como cabía esperar.



Cat.	PhCOOH	Disolvente	Tiempo / h	Conv / %	r.d.
23.7 (50)	50	Hexano	48	67	87:13
23.7 (20)	20	DMSO	24	–	–
23.7 (20)	20	Hexano (40 °C)	24	50	mezcla

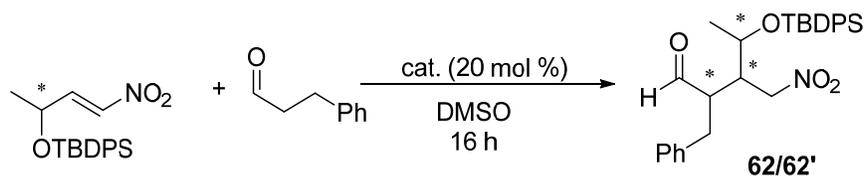
Fig 119 / Tabla Adiciones de 3-metilbutanal, catalizadas por **23.7**, al nitroalqueno (*R*)-**54**

No ocurre lo mismo que en el caso anterior cuando se parte de 3-metilbutanal y (*R*)-**54**. A pesar de alargar el tiempo de reacción la conversión es moderada y la relación diastereomérica es solo aceptable.

Lo mismo ocurre con otros catalizadores, tales como el catalizador de Peng (**1**) o el de J–H (**2**). Valdría la pena analizar cuál es el motivo causante de estos resultados en presencia de pirrolidinas con sustituyentes voluminosos. Detectar los intermedios que se forman y

explicar su estabilidad relativa puede ser esencial para entender el problema. Esto será objeto de discusión en el siguiente capítulo.

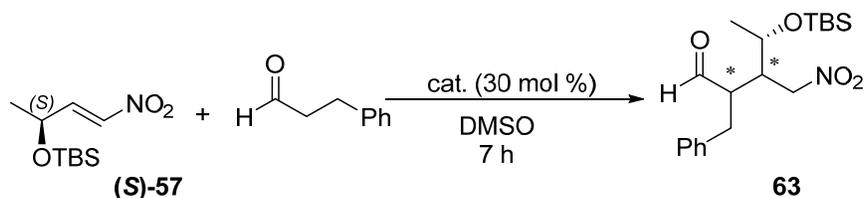
Finalmente, se resumen a continuación otros experimentos que se realizaron partiendo de distintos compuestos carbonílicos y la nitroolefina **54**, para comprobar la generalidad del problema.



Nitroalqueno	Catalizador	Conversión / %	r.d.
<i>S</i>	L-Pro	100	71:29
<i>R</i>	L-Pro	100	70:30

Fig 120 / Tabla Adiciones de 3-fenilpropanal (dihidrocinamaldehído) a la pareja de enantiómeros de **54**

Siguiendo con las adiciones a la nitroolefina **54**, con un grupo TBDPS, se puede observar cómo las relaciones diastereoméricas son de nuevo moderadas. Tal y como ocurría anteriormente, al utilizar un nitroalqueno con un sustituyente algo menos voluminoso que el OTBDPS, la diastereoselectividad de la reacción mejora perceptiblemente, algo que parece ser general. En la siguiente Figura se puede observar la reacción entre el mismo aldehído de la Fig 120 y la nitroolefina (*S*)-**57**.

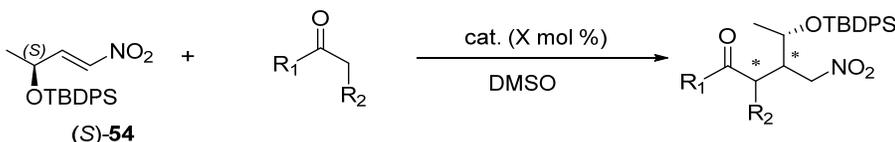


Cat.	Tiempo / h	Conversión / %	r.d.
L-Pro	7	100	86:14
D-Pro	7	100	89:11

Fig 121 / Tabla Adición de Michael de 3-fenilpropanal a la nitroolefina (*S*)-**57**

4.3. Generalización. Uso de distintas cetonas en las adiciones

Actualmente se dispone de un gran número de ejemplos de adiciones de distintas cetonas y aldehídos, en general ya vistos en el capítulo anterior, a la nitroolefina **54**. Esta nitroolefina quiral fue la primera que preparamos y se realizaron un gran número de experimentos antes de cambiar el grupo protector y dar con la nitroolefina **57** que, como hemos podido constatar, da mejores resultados en cuanto a estereoselectividad y tiempos de reacción. Veamos a continuación algunos ejemplos de las adiciones que llevamos a cabo con ambos enantiómeros de la nitroolefina quiral **54**.



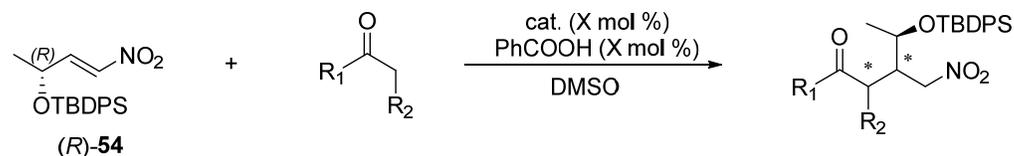
Entrada	R ₁ , R ₂	Catalizador	Tiempo / h	Conv. / %	r.d.	Comp.
1	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	L-Pro (50)	6	86	80:20	59
2	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	D-Pro (50)	6	90	80:20	59
3	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	L-Pro (30)	17	100	77:23	59
4	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	L-Pro (50)	24	95	81:19	59
5	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	L-Pro (50)	24	100	83:17	59
6	CH ₃ , CH ₃	L-Pro (50)	24	86	67:33	64
7	CH ₃ , CH ₃	L-Pro (30)	24	75	75:25	64
8	CH ₂ OC(CH ₃) ₂ O	L-Pro (30)	24	100	61:33	65
9	CH ₂ OC(CH ₃) ₂ O	D-Pro (30)	18	100	75:25	65
10	CH ₂ OC(CH ₃) ₂ O	L-Pro (30)	24	77	83:17	65
11	CH ₂ OC(CH ₃) ₂ O	D-Pro (30)	24	50	80:20	65
12	CH ₂ OC(CH ₃) ₂ O	L-Pro (30)	24	64	84:16	65
13	CH ₂ CH ₂ CH(tBu)CH ₂	L-Pro (30)	24	92	61:28:10	66
14	H, CH ₂ CH(CH ₃) ₂	L-Pro (30)	6	100	90:10	60
15	H, CH ₂ CH(CH ₃) ₂	L-Pro (30)	17	100	90:10	60
16	H, CH ₂ CH(CH ₃) ₂	D-Pro (30)	17	100	65:35	60
17	H, CH ₂ CH ₂ Ph	L-Pro (20)	5	100	85:15	62
18	CH ₂ CH ₂ SCH ₂	L-Pro (20)	24	100	84:16	67
19	CH ₂ CH ₂ CH ₂	L-Pro (20)	17	-	mezcla	68
20	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	L-Pro (20)	24	90	77:23	69
21	SPh, PhS	L-Pro (20)	24	-	mezcla	70
22	CH ₂ S-Ar-S	L-Pro (20)	24	-	mezcla	71

Fig 122 / Tabla Adiciones de Michael de distintos sustratos al nitroalqueno (*S*)-**54**

Tal como se ha comentado, se realizaron un gran número de experimentos para comprobar si el control ejercido por el sustrato, en este caso el nitroalqueno quiral, es general para distintos tipos de cetonas y aldehídos. En la **Fig 122** se muestran todo un conjunto de adiciones sobre el nitroalqueno (*S*)-**54**. Se puede ver que las relaciones diastereoméricas son moderadamente altas en todos los casos. Por lo general, las conversiones son totales o completas en menos de 24 h y es importante destacar que en todos los casos el estereoisómero aislado y caracterizado por RMN de ¹H es el mismo

tanto cuando se emplea L-prolina como D-prolina, lo cual indica nuevamente que obtenemos el mismo compuesto con independencia del enantiómero del catalizador que se utilice.

Seguidamente se muestra una nueva Figura con las adiciones llevadas a cabo sobre el nitroalqueno (*R*)-54. Tal como esperábamos, los resultados fueron similares a los obtenidos con su enantiómero, indicados en la Figura anterior.

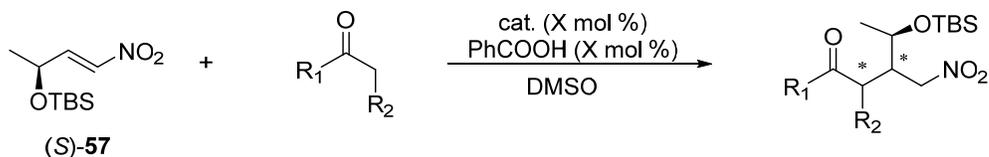


Entrada	R ₁ , R ₂	Cat.	Tiempo / h	Conv. / %	r.d.	Prod.
1	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	L-Pro (50)	6	90	80:20	59'
2	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	D-Pro (50)	6	92	80:20	59'
3	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	L-Pro (50)	24	97	81:19	59'
4	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	L-Pro (30)	24	99	80:20	59'
5	CH ₂ OC(CH ₃) ₂ O	L-Pro (30)	6	99	>99:1	65'
6	CH ₂ CH ₂ CH(tBu)CH ₂	L-Pro (30)	24	88	61:24:15	66'
7	H, CH ₂ CH(CH ₃) ₂	L-Pro (30)	6	99	66:34	60'
8	H, CH ₂ CH(CH ₃) ₂	L-Pro (30)	18	99	90:10	60'
9	H, CH ₂ CH ₂ Ph	L-Pro (20)	16	99	69:31	62'
10	CH ₂ CH ₂ SCH ₂	L-Pro (20)	24	94	77:23	67'
11	CH ₂ CH ₂ CH ₂	L-Pro (20)	17	–	mezcla	68'

Fig 123 / **Tabla** Adiciones de Michael de distintos substratos al nitroalqueno (*R*)-54

Tras observar las dos anteriores Figuras podemos destacar que las adiciones a estos compuestos funcionan de forma notable. Las adiciones de cetonas cíclicas de seis miembros son otra vez las que mejores resultados dan. Es cierto que la reacción todavía puede ser optimizada y son mejorables las relaciones diastereoméricas, pero nos encontramos frente a un tipo de substratos que no han sido investigados con anterioridad. Además, es importante ahondar en el comportamiento del sustrato y dilucidar el origen de la estereoselectividad para este tipo de aductos.

Antes de pasar al siguiente punto, vale la pena mostrar las adiciones llevadas a cabo sobre la nitroolefina (*S*)-57.



Entrada	R ₁ , R ₂	Catalizador	Tiempo / h	Conversión / %	r.d.	Prod
1	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	DL-Pro (50)	8	86	91:9	58
2	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	L-Pro (50)	8	100	90:10	58
3	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	D-Pro (50)	8	100	95:5	58
4	H, CH ₂ CH(CH ₃) ₂	L-Pro (20)	6	100	90:10	61
5	H, CH ₂ CH(CH ₃) ₂	D-Pro (20)	8	100	90:10	61
6	CH ₂ OC(CH ₃) ₂ O	L-Pro (20)	6	100	84:16	72
7	H, CH ₂ CH ₂ Ph	L-Pro (20)	7	100	86:14	63
8	H, CH ₂ CH ₂ Ph	D-Pro (20)	7	100	89:11	63

Fig 124 / Tabla Adiciones de Michael de distintos substratos al nitroalqueno (S)-57

Como se ha mencionado con anterioridad, las adiciones al compuesto **57** dan mejores resultados que las que implican el compuesto **54**. La diferencia en este caso es la presencia de un grupo algo menos voluminoso, que aún es útil para ejercer un control total de sustrato, pero que por algún motivo mejora la estereoselectividad. La caracterización de los intermedios que se pueden aislar en este tipo de adiciones será objeto de discusión en los próximos apartados y además nos ayudará en la asignación de los estereocentros que se forman en el nuevo producto.

4.4. Preparación y utilización de otras nitroolefinas quirales

Paralelamente a las reacciones que se han estudiado con los compuestos **54** y **57**, se sintetizaron otras nitroolefinas quirales. No se realizaron un gran número de adiciones, pues se quisieron centrar los esfuerzos en la caracterización de los intermedios que se forman. Aun así, incluimos aquí algunas de las adiciones examinadas, dado que los compuestos resultantes pueden ser foco de estudio en un futuro.

En resumen, se sintetizaron dos nuevos nitroalquenos quirales. El primero, a partir de la L-alanina.

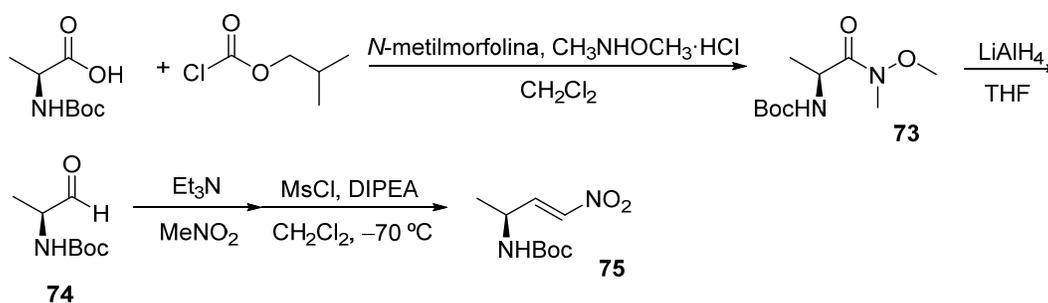


Fig 125 Preparación del nitroalqueno quiral **75** a partir de L-alanina

Al hacer reaccionar 3-metilbutanal con este tipo de nitroolefinas se observó la formación de un producto algo inesperado. La reacción implicaba una ciclación intramolecular del aducto de Michael, por ataque de la amina protegida al grupo aldehído, dando lugar al correspondiente hemiaminal, es decir, a un ciclo de 5 miembros.

A continuación se muestran los experimentos llevados a cabo con 3-metilbutanal, bajo las mismas condiciones anteriormente descritas.

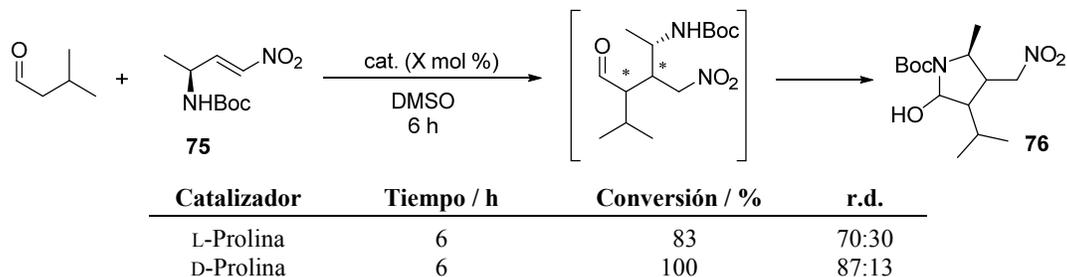


Fig 126 / Tabla Adiciones de 3-metilbutanal a **75**, con posterior ciclación intramolecular

La reacción con este nitroalqueno resultó ser algo más rápida y más selectiva con D-prolina que con L-prolina. En la Parte Experimental figura la caracterización de este

hemiaminal cíclico (una 2-hidroxipirrolidina). Huelga decir que debido a las prioridades asignadas en este punto de la Tesis, no se prosiguió con el uso de esta nitroolefina, aunque podemos decir que su comportamiento es similar al mostrado por otros nitroalquenos quirales durante el transcurso de este capítulo.

Dentro de este subapartado o tarea anexa, también se realizó la síntesis de una nitroolefina quiral proveniente del D-glicerol, cuya preparación se resume a continuación.

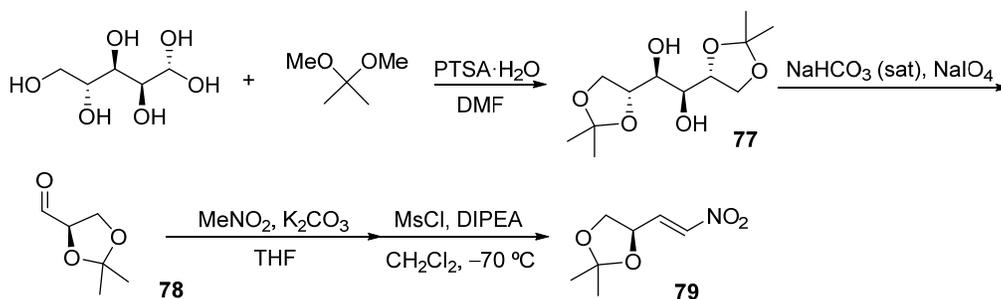
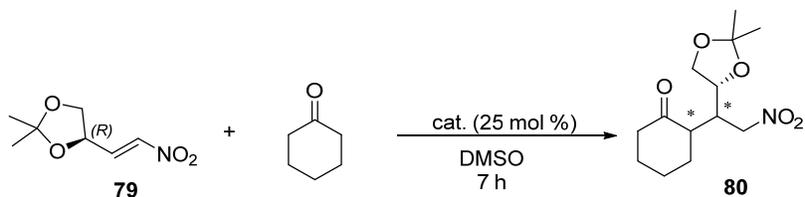


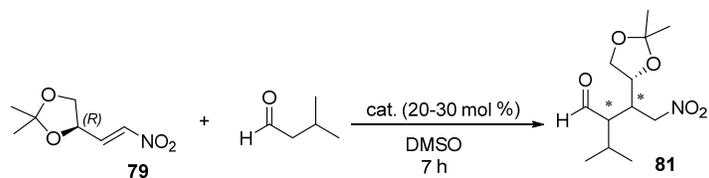
Fig 127 Preparación de la nitroolefina **79** derivada del D-glicerol

Se efectuaron algunas adiciones sobre este nuevo nitroalqueno, de ciclohexanona y 3-metilbutanal, que se esquematizan en las siguientes Figuras.



Catalizador	Conversión / %	r.d.
L-Prolina	85	57:32:11
D-Prolina	100	90:10

Fig 128 / Tabla Adiciones de ciclohexanona a **79** catalizadas por prolina



Catalizador	Conversión / %	r.d.
L-Prolina	85	Mezcla
D-Prolina	100	90:10

Fig 129 / Tabla Adiciones de 3-metilbutanal a la nitroolefina **81**

Una vez más se han logrado completar las adiciones correspondientes. En este caso específico, parece existir cierta diferenciación al utilizar D-prolina. De nuevo, pese a encontrarnos ante compuestos perfectamente publicables y novedosos, no se ha profundizado de momento en el tema, ya que se decidió invertir la mayor parte de esfuerzos y el tiempo disponible en la caracterización de los intermedios que serán descritos en el siguiente capítulo, así como en la determinación de las configuraciones de los estereocentros de los productos.

4.5. Caracterización de los intermedios implicados: nitrociclobutanos

Volviendo a las adiciones anteriores, donde se utiliza un nitroalqueno quiral derivado del lactato y protegido en forma de éter de silicio, seguidamente se discutirá la formación de los intermedios nitrociclobutánicos, como ya hemos comentado en capítulos anteriores. Se muestra de nuevo el ciclo catalítico propuesto para este tipo de adiciones de Michael organocatalíticas, para el que procederemos a caracterizar el intermedio formado tras la cicloadición 2+2 que da lugar al nitrociclobutano correspondiente. Como se puede observar, la aproximación de la nitroolefina *E* a la enamina pertinente, cuya configuración también es *E*, dará lugar al intermedio ciclobutánico mencionado cuyos sustituyentes se encuentran todos en *trans*. El ciclo está simplificado, por supuesto, y solo incluye una de las posibles aproximaciones entre la enamina y el nitroalqueno.

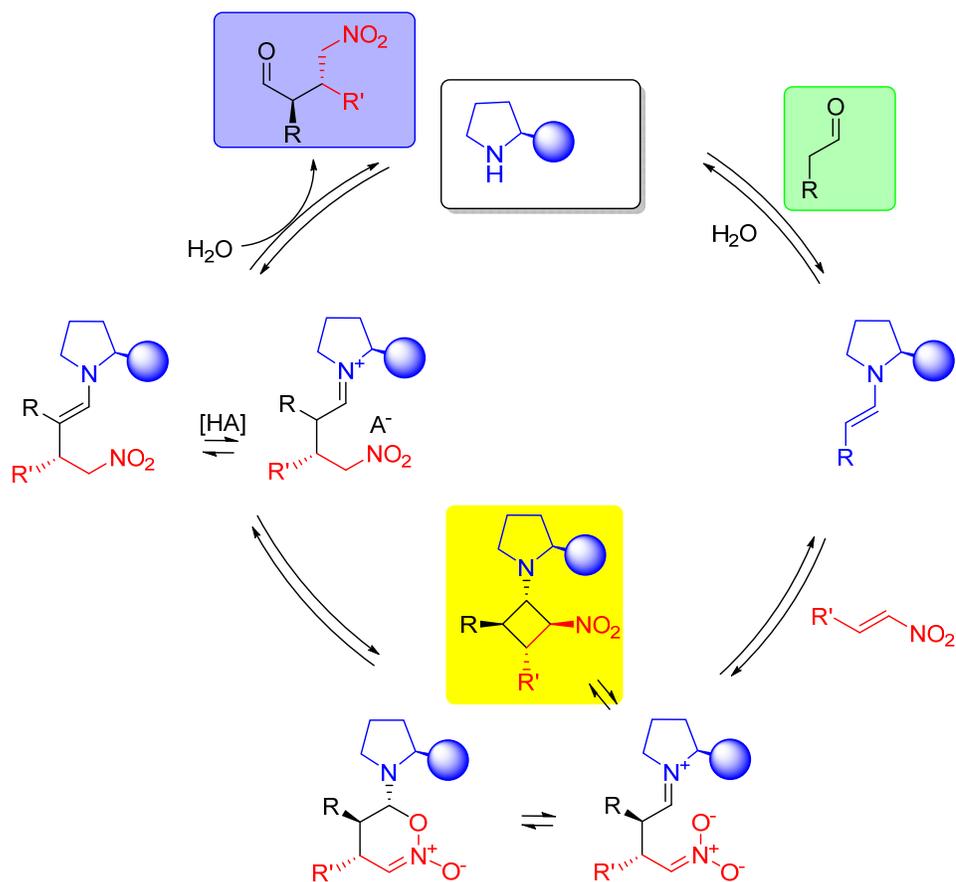


Fig 130 Ciclo catalítico para la adición de Michael de aldehídos a nitroalquenos

Las estabildades relativas de una serie de estos compuestos, obtenidos a partir de distintas aminas secundarias, y su caracterización es algo que se discutirá con mayor extensión en el próximo capítulo. Es necesario realizar un pequeño adelanto, que será útil como introducción, para familiarizarnos con este tipo de compuestos y para efectuar la correspondiente asignación de los estereocentros de los diferentes aductos.

Antes de mostrar los intermedios que aparecen partiendo de nitroalquenos quirales, veamos lo que ocurre al mezclar prolina, 3-metilbutanal y nitroestireno en cantidades equimolares. Ya era conocido que la correspondiente reacción catalítica es muy poco enantioselectiva.³⁰

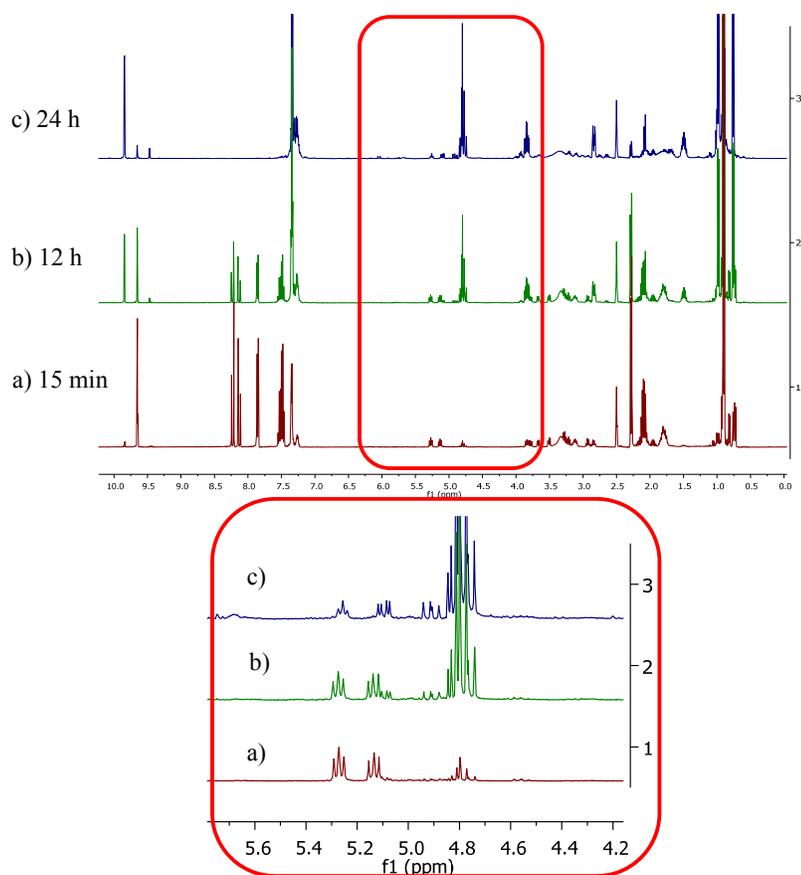
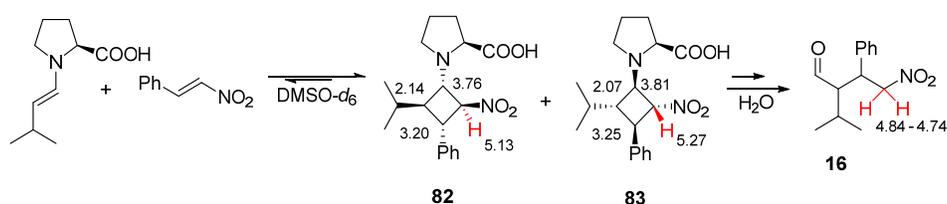


Fig 131 Nitrociclobutanos a partir de 3-metilbutanal, L-prolina y nitroestireno

Al efectuar la adición, rápidamente se pueden observar los intermedios formados. Aparecen dos nitrociclobutanos distintos (espectro a), que deberían dar lugar a los correspondientes enantiómeros del aducto de Michael tras su pertinente apertura. Por lo tanto, podemos sugerir que es en la formación de este intermedio cuando se determina la enantioselectividad del compuesto final. La proporción entre ambos nitrociclobutanos repercutirá en la relación enantiomérica del producto final.

Experimentalmente, conforme avanza el tiempo se puede ir observando la formación del producto esperado (aldehído final, casi racémico). La apertura e hidrólisis de este nitrociclobutano está notablemente favorecida, sobretodo en un disolvente polar (e higroscópico) como el DMSO. Esto será objeto de discusión en el próximo capítulo. Evidentemente, puede producirse una epimerización, durante las etapas de apertura e hidrólisis o durante el aislamiento o *workup* del estereocentro en α a la sal de iminio o del aldehído, respectivamente, pero si ese fuera el caso, o en dichas circunstancias, se observaría u observará la formación de diastereómeros (mezcla *syn/anti*), no un equilibrio entre enantiómeros (racemización).

Una vez visto esto, nos planteamos la pregunta de qué podría ocurrir con nuestras nitroolefinas quirales. Se podría esperar la formación de un único nitrociclobutano, que daría lugar al aducto de Michael correspondiente tras la apertura del anillo e hidrólisis. Además, si el nitrociclobutano fuera suficientemente estable, podríamos llegar a caracterizarlo mediante experimentos de RMN bidimensionales que nos indiquen la proximidad de los protones característicos y su posición relativa en el espacio. Dado que la configuración del estereocentro proveniente de la nitroolefina quiral es conocida –está establecida por síntesis–, podríamos llegar a asignar la configuración absoluta de los estereocentros restantes.

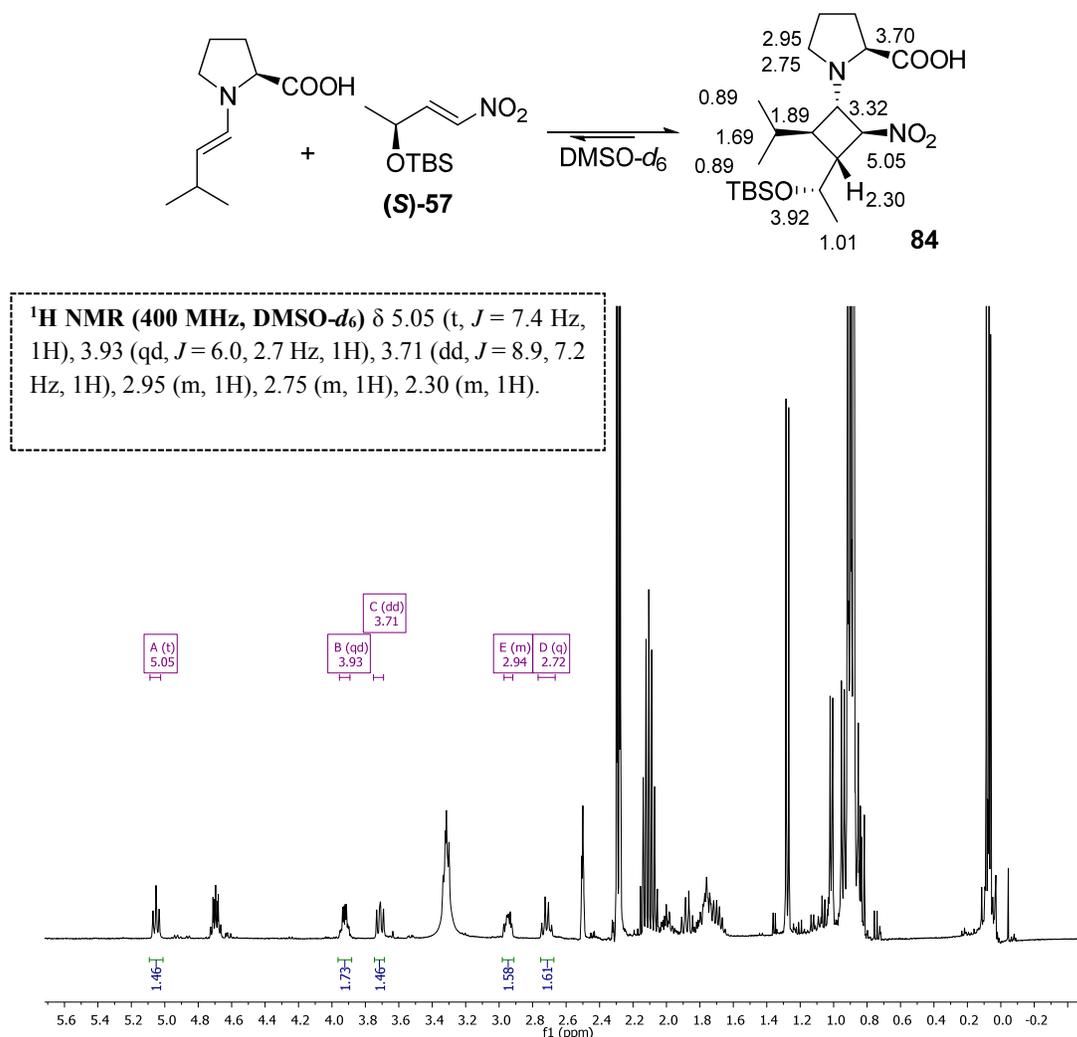


Fig 132 Nitrociclobutano formado por adición de 3-metilbutanal a la nitroolefina **57**

Tal como se esperaba, es decir, confirmando la hipótesis inicial, en la **Fig 132** se puede observar la formación de un único ciclobutano, a diferencia del caso mostrado anteriormente. Se puede asegurar, pues, que el sustrato (la nitroolefina quiral) ejerce cierto control en la aproximación a la enamina, dando lugar a un único nitrociclobutano (relativamente estable). Una mezcla equimolar análoga, con D-prolina en lugar de L-prolina, dio lugar al epímero del ciclobutano dibujado en la figura anterior. Este epímero difiere, como es obvio, en la configuración del C_α del anillo de pirrolidina (donde está unido el COOH de la prolina). Confirmando nuestra asignación, este epímero se convirtió, por apertura del anillo ciclobutánico seguida de hidrólisis, en el mismo estereoisómero mayoritario que habíamos obtenido tanto usando L-prolina como pirrolidina.

Aprovechando que este intermedio tiene una vida media suficientemente larga en DMSO (lo que no es muy común, como se verá), se realizaron toda una serie de experimentos de RMN para su correcta caracterización (HSQC, COSY, NOESY). En la siguiente Figura se reproduce un espectro NOESY del ciclobutano formado.

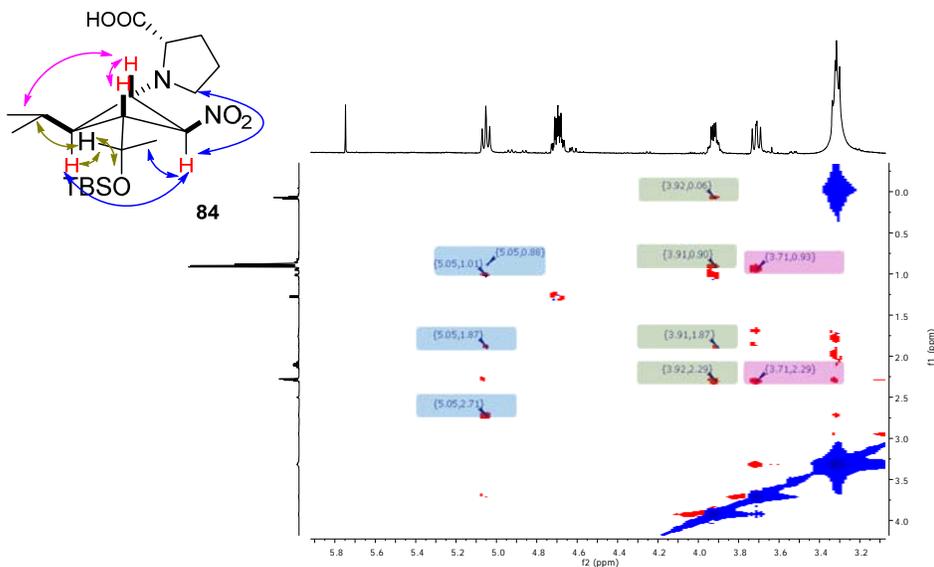


Fig 133 NOESY del ciclobutano **84**

Prestando atención a la señal que encontramos a 5.05 ppm, se puede observar cómo se produce NOE con el protón en *cis* situado a 1.89, algo característico en este tipo de compuestos formados en las adiciones de Michael con aldehídos. Por otro lado, podemos observar también dos señales cruzadas más, que corresponden al efecto Overhauser entre el protón a 5.05 ppm y el CH₃ a 1.01 ppm, indicando de esta forma la orientación de este grupo en su conformación más estable. La falta de una señal que indique NOE entre el protón a 5.05 y 3.92 ppm indica que estos se encuentran a cierta distancia. De la misma forma, el protón a 3.92 ppm confirma mediante varias señales su proximidad al protón CH del grupo isopropil.

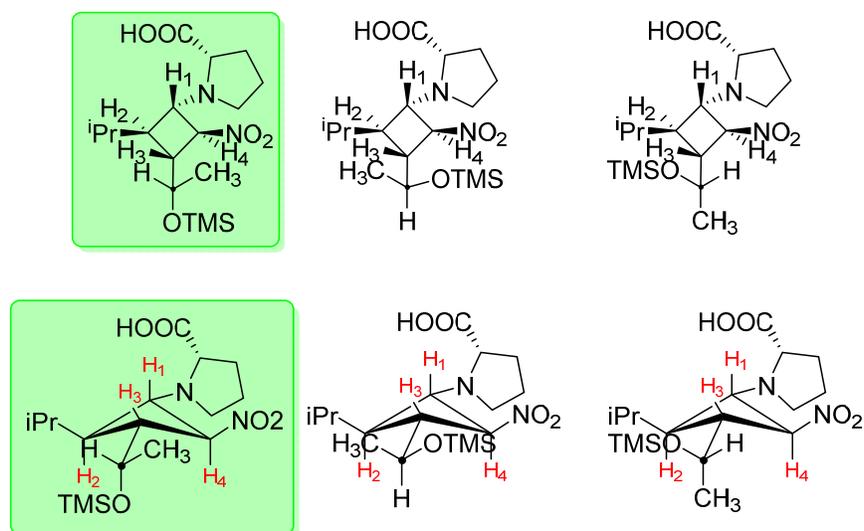


Fig 134 Posibles conforméromos del nitrociclobutano **84**

Entre la multitud de conforméromos que puede presentar la molécula **84** se han dibujado a continuación los tres que implican una rotación del enlace C–C entre el anillo de ciclobutano y el grupo CHMe(OTBS). Solo el conforméromos de la izquierda está de acuerdo con los espectros 2D NMR, lo que concuerda con el más estable según los cálculos de energía a nivel MP2/6-31G(d)//B3LYP/6-31G(d).

Así pues, a partir de este momento se puede hacer una propuesta razonable en cuanto al estereoisómero mayoritario que se forma en las adiciones de Michael con estas nitroolefinas quirales.

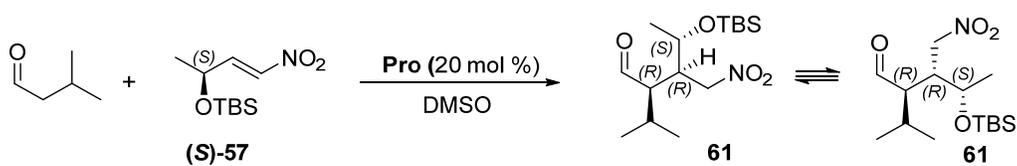


Fig 135 Configuración absoluta propuesta para el aducto de Michael formado en las adiciones de 3-metilbutanal a **57**, catalizadas por prolina

4.6. Conclusiones

Podemos destacar que en el presente capítulo se han descrito, por primera vez, adiciones de Michael organocatalíticas a nitroolefinas quirales catalizadas por prolina. Además, se ha demostrado que la estereoselectividad de la reacción está controlada por el propio sustrato, obteniéndose el mismo isómero del aducto de Michael independientemente del enantiómero de la prolina empleado como catalizador.

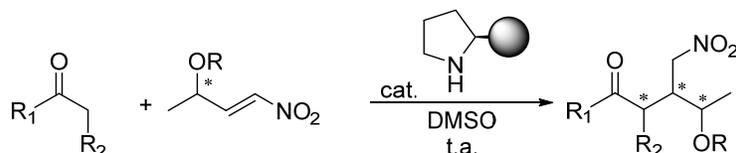


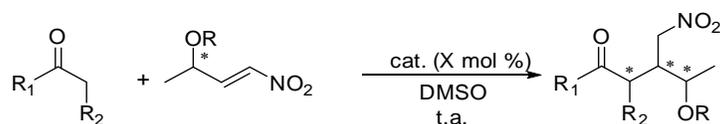
Fig 136 Adición de Michael general a nitroolefinas quirales

En la siguiente Figura se muestran las nitroolefinas que hemos estudiado más a fondo.



Fig 137 Nitroalquenos quirales sintetizados

Se ha demostrado experimentalmente, mediante diversas técnicas (HPLC, rotación óptica, RMN de ^1H), la formación de un único isómero del aducto de Michael. Seguidamente, se adjunta un resumen de las adiciones destacables expuestas a lo largo del capítulo. Se puede ver que los mejores resultados se han obtenido en las adiciones a la nitroolefina **57**, donde encontramos relaciones diastereoméricas excelentes y conversiones totales en muchos casos.



Nitroolefina	R ₁ , R ₂	Catalizador	Tiempo / h	Conversión / %	r.d.	Prod
(S)-54	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	L-Pro (30)	17	100	77:23	59
(S)-54	CH ₃ , CH ₃	L-Pro (30)	24	75	75:25	64
(S)-54	CH ₂ OC(CH ₃) ₂ ^o	L-Pro (30)	24	77	83:17	65
(S)-54	CH ₂ OC(CH ₃) ₂ ^o	D-Pro (30)	24	50	80:20	65
(S)-54	H, CH ₂ CH(CH ₃) ₂	L-Pro (30)	6	100	90:10	60
(S)-54	H, CH ₂ CH ₂ Ph	L-Pro (20)	5	100	85:15	62
(S)-54	CH ₂ CH ₂ SCH ₂	L-Pro (20)	24	100	84:16	67
(S)-54	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	L-Pro (20)	24	90	77:23	69
(R)-54	H, CH ₂ CH(CH ₃) ₂	L-Pro (30)	18	99	90:10	60'
(R)-54	H, CH ₂ CH ₂ Ph	L-Pro (20)	16	99	69:31	62'
(R)-54	CH ₂ CH ₂ SCH ₂	L-Pro (20)	24	94	77:23	67'
(S)-57	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	L-Pro (50)	8	100	90:10	58
(S)-57	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	D-Pro (50)	8	100	95:5	58
(S)-57	H, CH ₂ CH(CH ₃) ₂	L-Pro (20)	6	100	90:10	61
(S)-57	H, CH ₂ CH(CH ₃) ₂	D-Pro (20)	8	100	90:10	61
(S)-57	CH ₂ OC(CH ₃) ₂ O-	L-Pro (20)	6	100	84:16	72
(S)-57	H, CH ₂ CH ₂ Ph	L-Pro (20)	7	100	86:14	63
(S)-57	H, CH ₂ CH ₂ Ph	D-Pro (20)	7	100	89:11	63

Fig 138 Adiciones de Michael a las nitroolefinas quirales 54 y 57

Por último, se han realizado adiciones de Michael estequiométricas, logrando de esta forma caracterizar el intermedio nitrociclobutánico con prolina. Gracias a esto, mediante experimentos de RMN bidimensional, se ha efectuado una propuesta para la configuración absoluta del intermedio y, consecuentemente, del aducto de Michael formado en este caso.

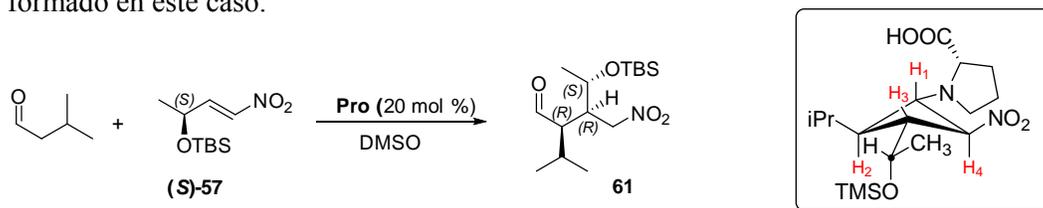


Fig 139 Nitrociclobutano caracterizado y estructura propuesta para el aducto de Michael

Así pues, este capítulo sirve como precursor para la última sección de la presente Tesis, donde se realizarán adiciones de Michael estequiométricas con distintos catalizadores, aldehídos y nitroolefinas (incluyendo las nitroolefinas quirales aquí mostradas).

Capítulo 5.

Intermedios en las adiciones de Michael organocatalíticas

5.1. Precedentes e introducción

Son conocidas algunas reacciones estequiométricas de enaminas preparadas a partir de aldehídos y éteres de silicio del difenilprolinol (catalizador de J–H, **2**) con nitroolefinas. En efecto, Seebach y colaboradores publicaron en 2013 un amplio trabajo donde describían un gran número de compuestos intermedios derivados de estas adiciones estequiométricas.³⁸ Estos compuestos, considerados como intermedios en las correspondientes reacciones catalíticas, eran: nitrociclobutanos, anillos de 6 miembros (*N*-óxidos de la dihidrooxazina, sobre todo con nitroetenos disustituidos) y nitroenaminas derivadas de γ -nitroaldehídos (que se formaban tras tiempos largos de reacción). Se estudió la estabilidad de estos aductos y se llegó a la conclusión de que en casos de gran estabilidad suponían *trampas* para el catalizador, que no se encontraba disponible para llevar a cabo el proceso catalítico.

Para identificar los posibles intermedios de las reacciones organocatalíticas es conveniente estudiarlas en condiciones estequiométricas para dilucidar el origen de la estereoselectividad. Aun así, dado que las condiciones catalíticas y estequiométricas difieren cuando menos en la concentración de algunas especies implicadas y en los tiempos de reacción, se debe tener un especial cuidado a la hora de extrapolar ciertas conclusiones.

Los objetivos de este capítulo son varios: primeramente, lograr caracterizar los intermedios formados en las adiciones organocatalíticas a las nitroolefinas quirales descritas en el capítulo anterior, para poder confirmar la disposición espacial de los nuevos estereocentros formados. Además, es interesante comprobar, cuando la reacción no avanza catalíticamente, cuál es el origen o la causa de ese punto muerto, tanto en casos clásicos (como puede ser la nula actividad catalítica del catalizador de J–H con cetonas) como en las adiciones a determinadas nitroolefinas (cuyas reacciones organocatalíticas parecen no funcionar con hidroxiprolinolos sililados).

Ya se ha comentado que, para complementar los datos experimentales recogidos a lo largo de la presente Tesis, actualmente en el grupo se realizan un sinfín de cálculos *ab initio* para explicar la estabilidad relativa de los conformeros de menor energía de tales intermedios.

Tal como se ha discutido anteriormente, lograr entender y establecer el origen de la estereoselectividad en las adiciones de Michael de aldehídos a nitroolefinas quirales ha sido una de las prioridades. En la siguiente Figura podemos ver las dos posibles aproximaciones al conformero predominante de la (*E*)-*s-trans*-enamina formada por una amina secundaria y un aldehído sencillo como el propanal, a un modelo de nitroalqueno, (*E*)-1-nitropropeno. Estas dos aproximaciones dan lugar a los dos posibles ciclobutanos con todos los sustituyentes en *trans* (hay otras aproximaciones que darían otros ciclobutanos isómeros o isoméricos pero que aquí no vamos a discutir). En el capítulo anterior se ha podido ver la formación de ambos ciclobutanos al realizar la reacción con prolina; es bien sabido que en el caso de las adiciones de Michael un grupo COOH como sustituyente del anillo pirrolidínico no es lo suficientemente voluminoso para diferenciar una de las caras y favorecer una u otra de las aproximaciones.

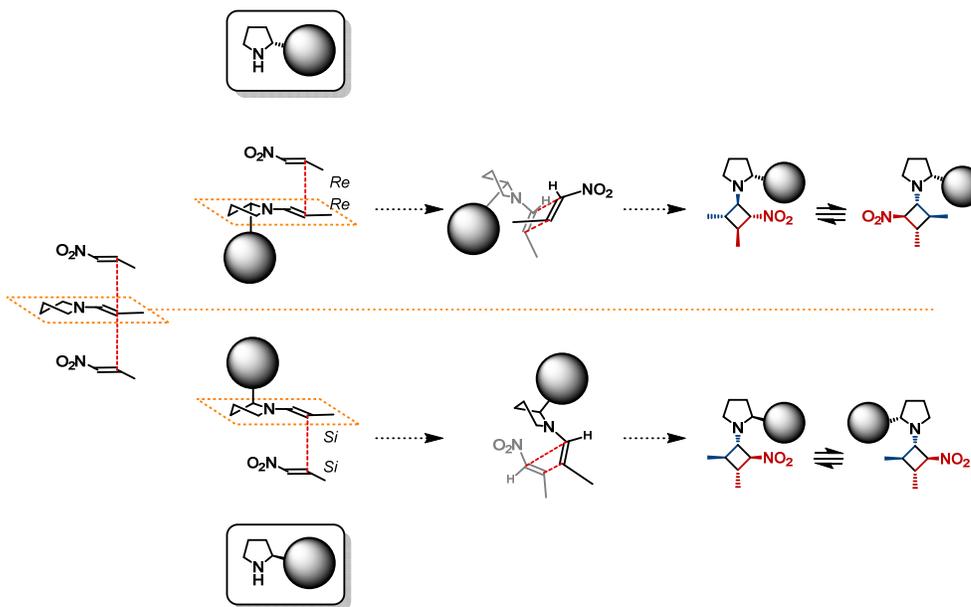
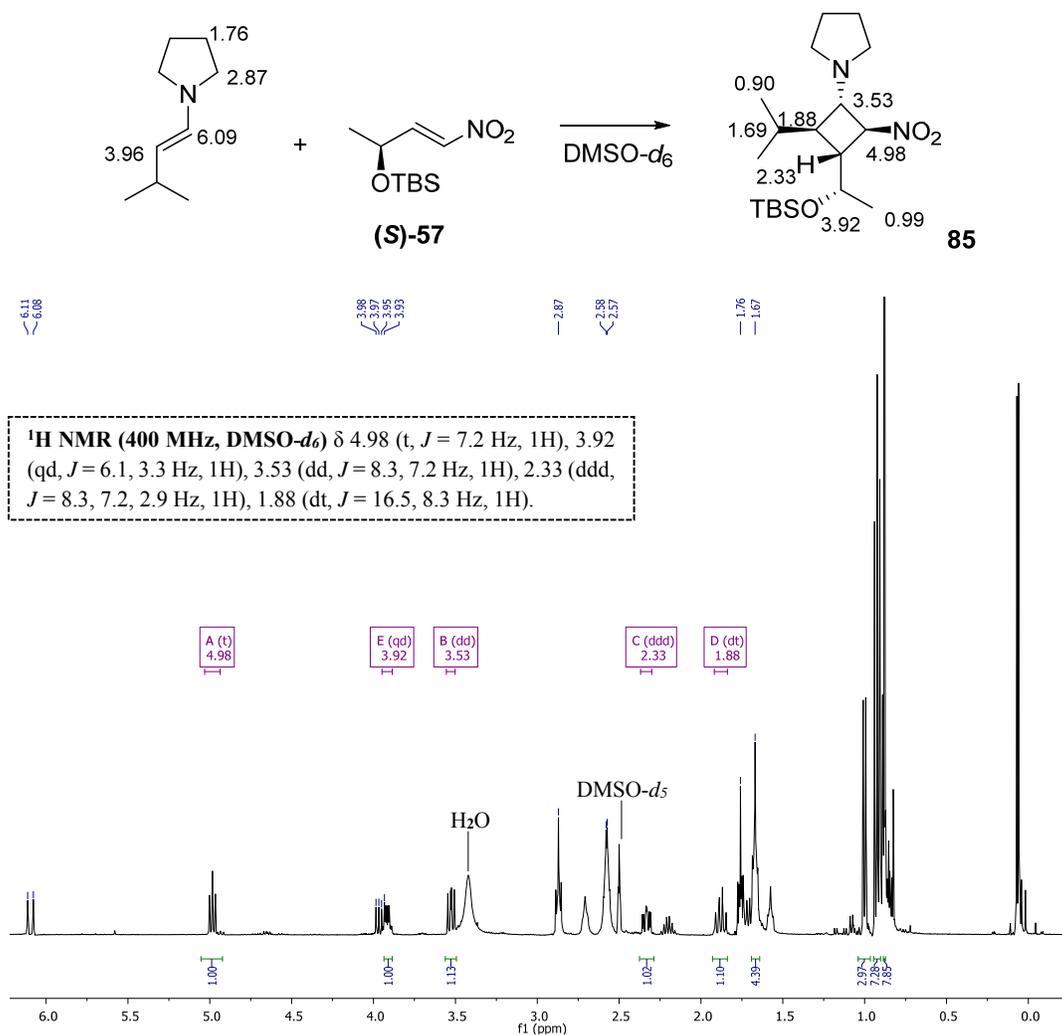


Fig 140 Aproximaciones y nitrociclobutanos resultantes

5.2. Nitrociclobutanos a partir de pirrolidina y una nitroolefina quiral

Visto esto, y siendo concedores de las carencias en cuanto a diferenciación facial de un catalizador como la prolina, era preciso verificar el verdadero origen del stereocontrol cuando empleamos nitroolefinas quirales.

Anteriormente se han mostrado los nitrociclobutanos formados con prolina (tanto en las adiciones con nitroestireno como con nuestro nitroalqueno quiral), pero también se ha podido comprobar que al utilizar una amina secundaria sin ningún tipo de sustituyente (pirrolidina) la reacción también muestra cierto control (obviamente otorgado por el propio substrato). A continuación se indica la reacción estequiométrica, en DMSO- d_6 , entre pirrolidina y 3-metilbutanal (con formación de la correspondiente enamina), seguida de la adición del nitroalqueno (S)-57.



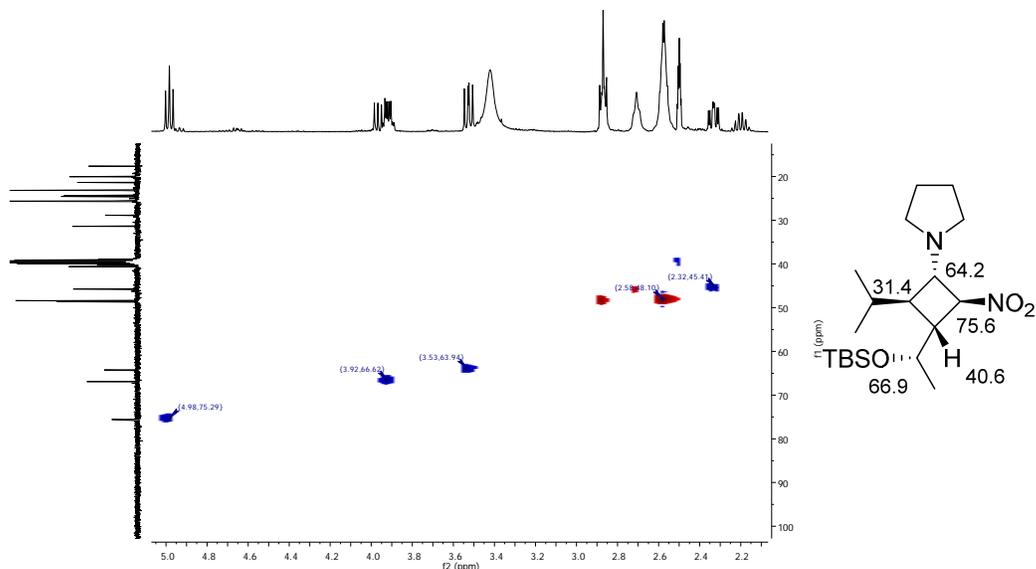


Fig 141 Reacción estequiométrica de 3-metilbutanal, pirrolidina y (*S*)-**57**

De nuevo, en los espectros de RMN de ^1H y HSQC (v. Sección 6.5), se puede observar claramente la formación de un intermedio estable muy mayoritario. Es importante hacer énfasis en que se trata de la adición a un nitroalqueno quiral, cuyo estereocentro puede inducir quiralidad, favoreciendo la formación de uno de los dos posibles estereoisómeros del ciclobutano (fruto de las posibles aproximaciones del nitroalqueno quiral por las dos caras opuestas de la enamina, o bien de la enamina por cada una de las caras de la nitroolefina).

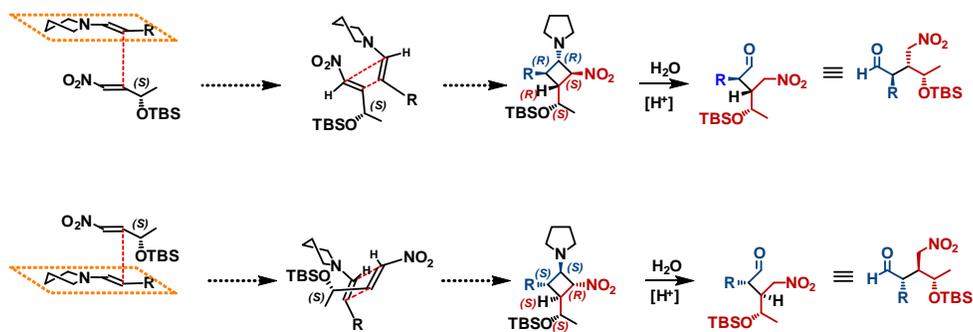


Fig 142 Aproximaciones, formación de los ciclobutanos y aductos de Michael

Tras comprobar (por RMN de ^1H) la formación de un estereoisómero muy mayoritario, un espectro NOESY permitió establecer la disposición espacial de los protones del intermedio formado.

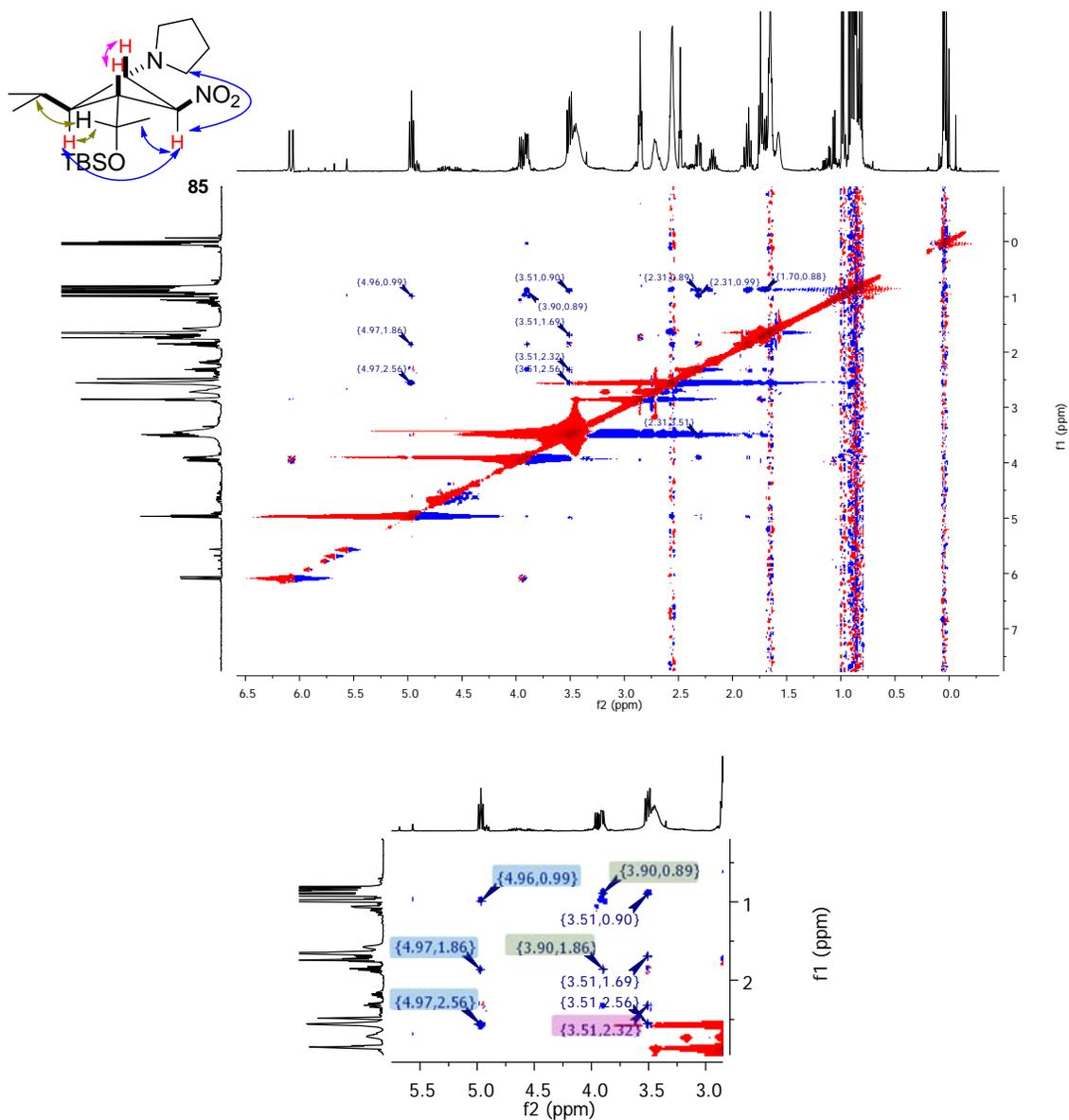


Fig 143 NOESY. Señales características del ciclobutano **85**

Como se puede comprobar, el análisis de las señales correspondientes permite deducir cuál es el estereoisómero favorecido en este caso. Tras la correspondiente hidrólisis (previa apertura del anillo de ciclobutano) se obtiene el aducto de Michael. En el capítulo anterior vimos que en presencia de pirrolidina las relaciones diastereoméricas no llegaban a ser excelentes. Dado que se forma muy mayoritariamente un nitrociclobutano, la epimerización debe tener lugar durante la apertura del intermedio.

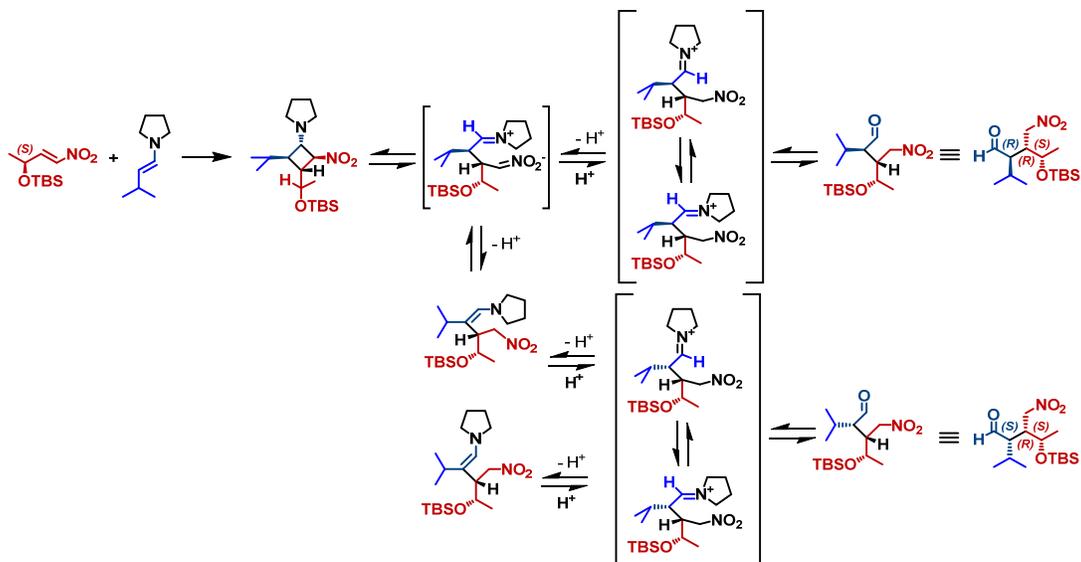


Fig 144 Formación del aducto de Michael con nitroolefinas quirales

Se muestran a continuación los cálculos realizados en el grupo por Alejandro Castro para los estados de transición correspondientes a la reacción de sendos modelos sencillos de enaminas y nitroalquenos.

Se observará que los cálculos para los distintos estados de transición (asincrónicos, como era previsible, dada la polarización de los dos sistemas π que se aproximan), que dan lugar a los dos posibles estereoisómeros del ciclobutano, predicen una aproximación de mínima energía (valores en rojo) que permite obtener el ciclobutano con la conformación más estable. En esta conformación, donde el grupo OTMS (como modelo del OTBS) se encuentra en *syn* respecto al protón geminal al grupo nitro (ligeramente ácido), el par de electrones no enlazantes del oxígeno interacciona con él y probablemente ayuda a estabilizar dicha estructura. Además, el grupo voluminoso se encuentra en una posición favorable, donde hay menos impedimento estérico.

Paralelamente, durante el transcurso de esta Tesis y su redacción, se han realizado (y siguen realizándose) más cálculos a distintos niveles de teoría que simulan los estados de transición y las aproximaciones de la enamina a las nitroolefinas quirales. Esto ayudará a entender mejor este tipo de adiciones y justificar los resultados aquí descritos.

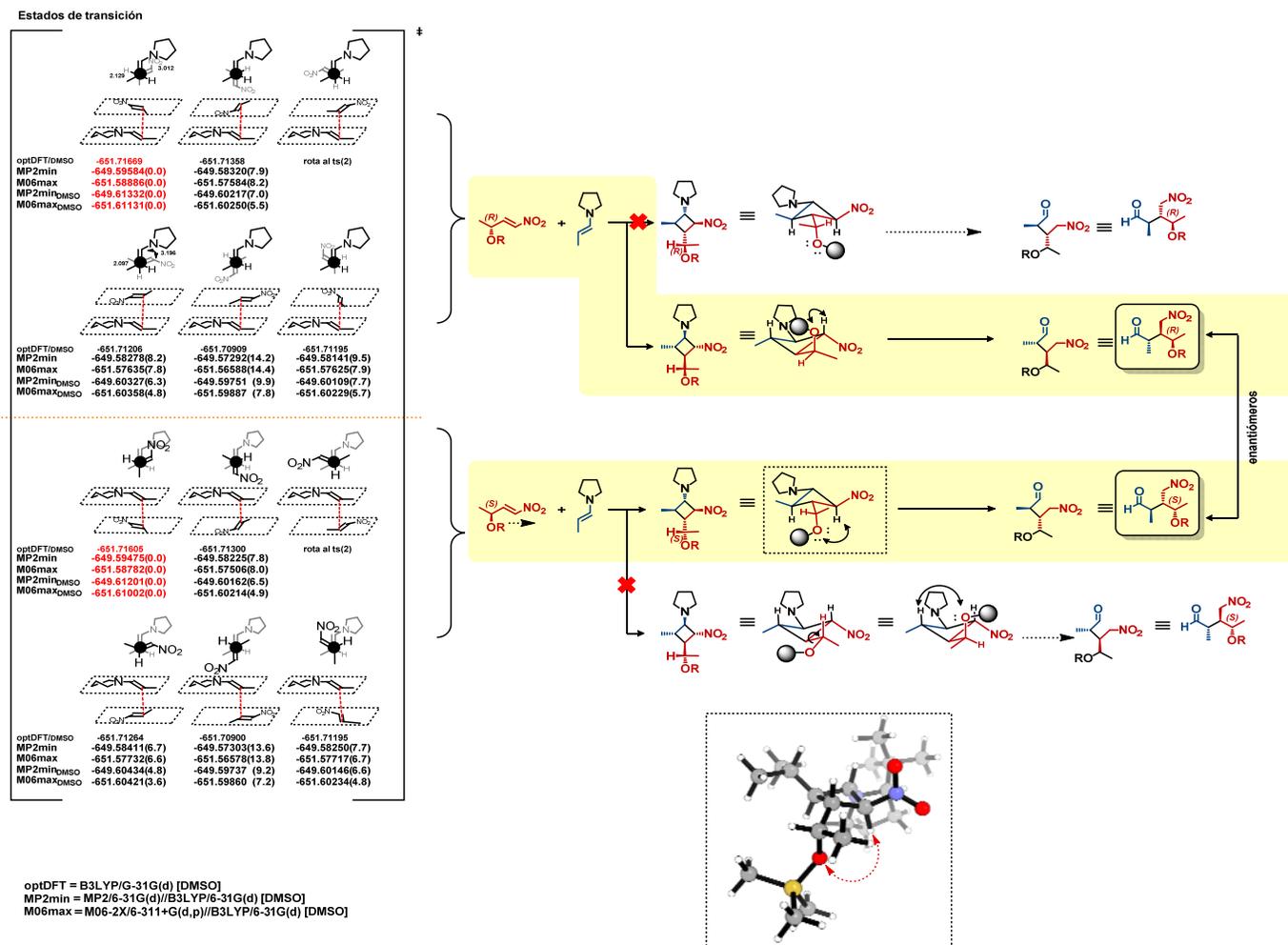


Fig 145 Valores de energía calculados en a.u. (entre paréntesis, energías relativas en kcal/mol) para los estados de transición que llevan a los distintos ciclobutanos

5.3. Nitrociclobutanos con prolinos sililados. Estabilidad de los intermedios

Hay unos casos concretos donde no se tuvo éxito al intentar llevar a cabo reacciones de Michael de forma catalítica. Se trata de las adiciones a nitroolefinas quirales tipo **54** y/o **57** catalizadas por prolinos sililados (**23.7**). Tal como hemos visto en el capítulo anterior (**Fig 116**) en las adiciones catalizadas por aminas secundarias con grupos voluminosos no se obtienen grandes conversiones. Con una mezcla estequiométrica de dicha amina secundaria (**23.7**), el aldehído (3-metilbutanal) y la correspondiente nitroolefina se puede observar claramente la formación del nitrociclobutano. Todo indica que la adición tiene lugar pero que nos encontramos ante un intermedio lo suficientemente estable como para que la apertura no esté facilitada. Si la amina secundaria no se libera o no está disponible para condensar con una nueva molécula de aldehído, la reacción global se para: no funciona en condiciones catalíticas.

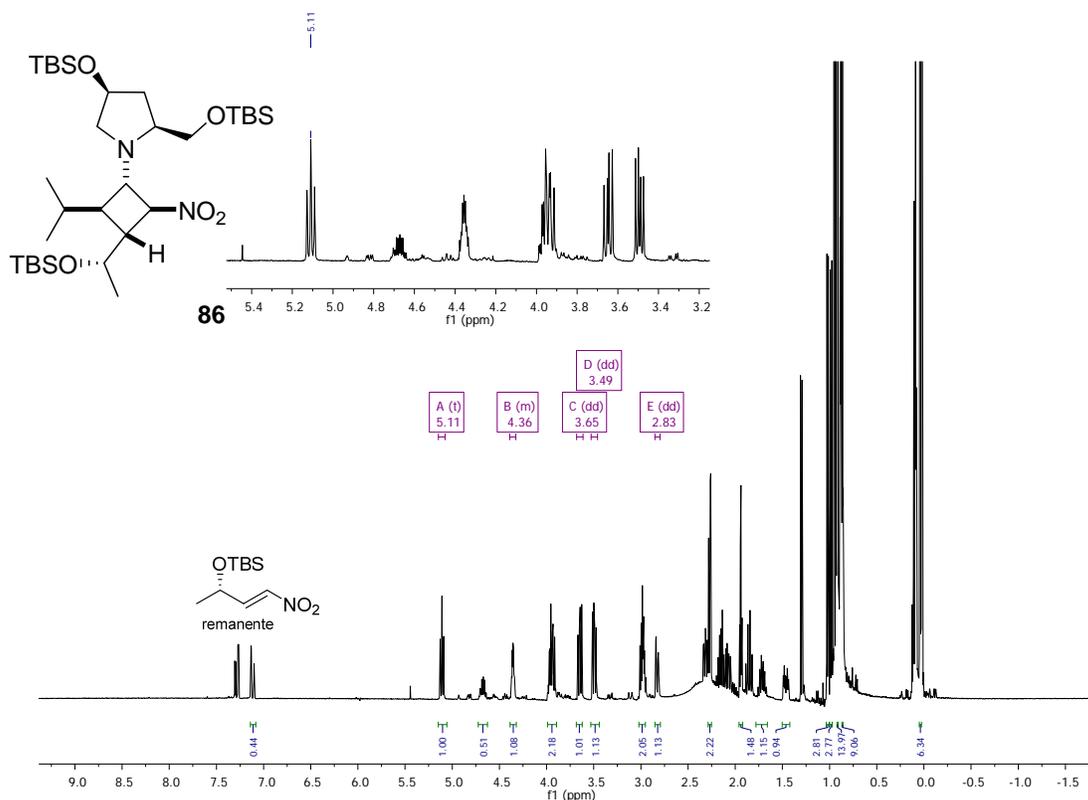


Fig 146 Espectro de RMN de ^1H en CD_3CN del ciclobutano **86** formado con el catalizador de **23.7**

Independientemente de la configuración absoluta del ciclobutano obtenido con este tipo de aminas secundarias (lo cual se discutirá a continuación), es importante analizar su estabilidad relativa, pues puede ser clave para explicar las dificultades que presentan algunas adiciones.

En la siguiente Figura se recopilan los RMN de ^1H superpuestos, en CDCl_3 , de los crudos de reacción obtenidos en unas adiciones de 3-metilbutanal al nitroalqueno **57** catalizadas por prolina y J-H (**2**).

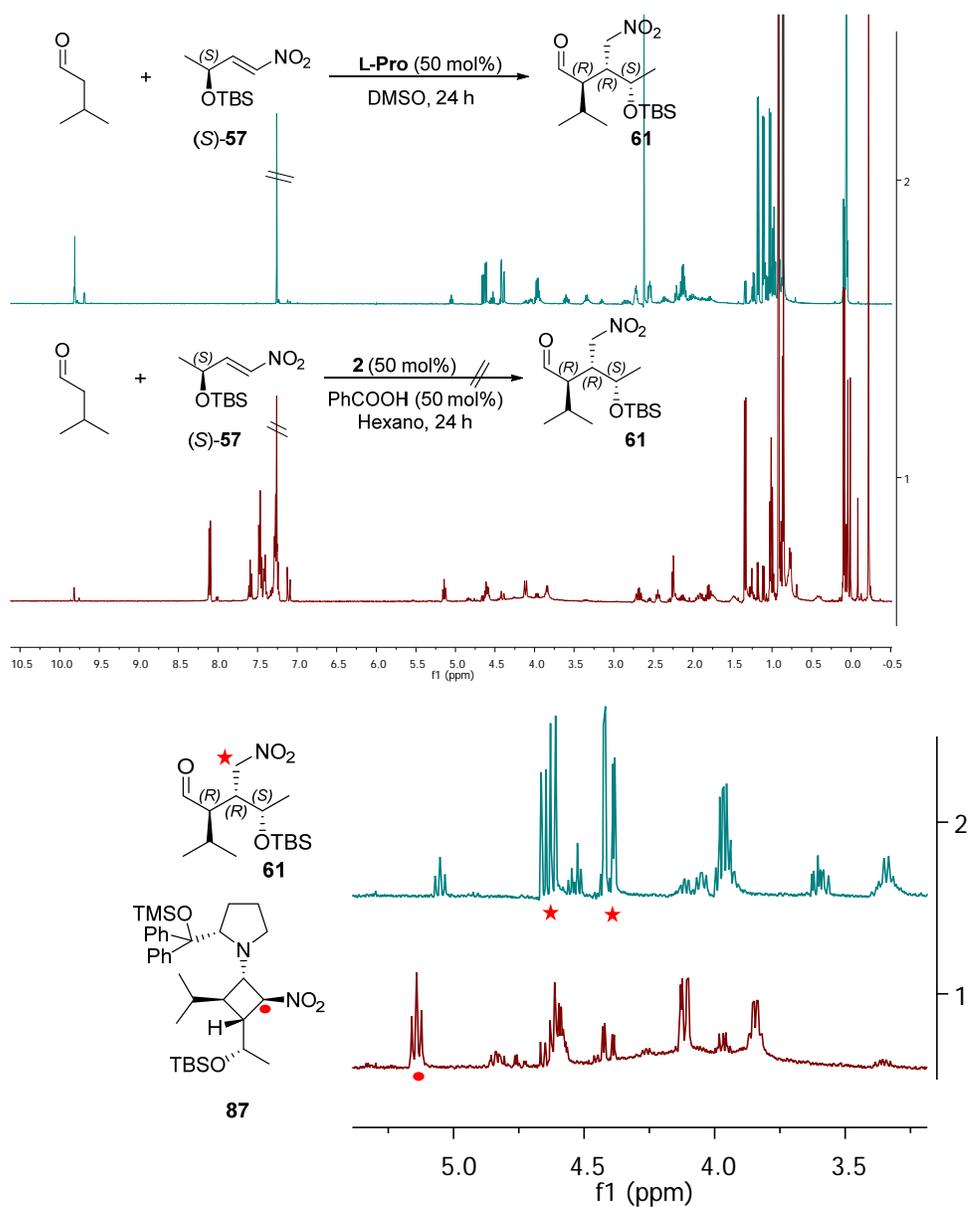
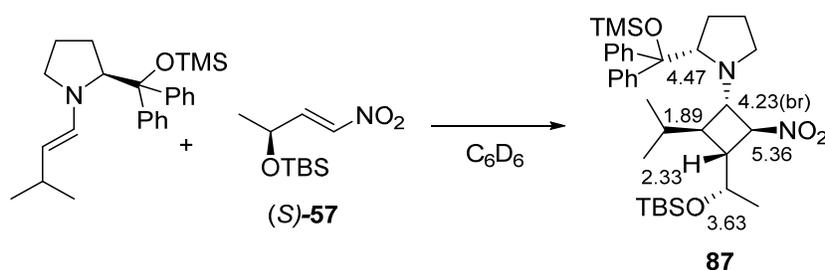


Fig 147 Espectros de RMN de ^1H en CDCl_3 de los productos, sin purificar, de adiciones estequiométricas de 3-metilbutanal a (S)-**57**, con prolina y con J-H (**2**). En la parte inferior se amplían las zonas relevantes

En el producto obtenido en la reacción catalizada por **2**, a pesar de haber sometido el producto de reacción al proceso estándar de *quench* y extracción, se puede apreciar claramente que se mantiene la presencia del intermedio nitrociclobutánico.

Por este motivo y siguiendo en la misma línea, se han caracterizado algunos de los ciclobutanos obtenidos a partir de la mezcla estequiométrica de **2**, diversos aldehídos y (*S*)-**57**. Además, se ha estudiado su estabilidad bajo diversas condiciones, con el fin de lograr su apertura e hidrólisis.



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 5.36 (t, $J = 7.4$, 1H), 4.47 (dd, $J = 9.5$, 2.7, 1H), 3.67 – 3.59 (m, 1H), 2.81 (td, $J = 9.3$, 7.0, 1H), 2.58 (dd, $J = 11.4$, 4.7, 1H), 2.33 (br t, 1H), 1.89 (m, 1H).

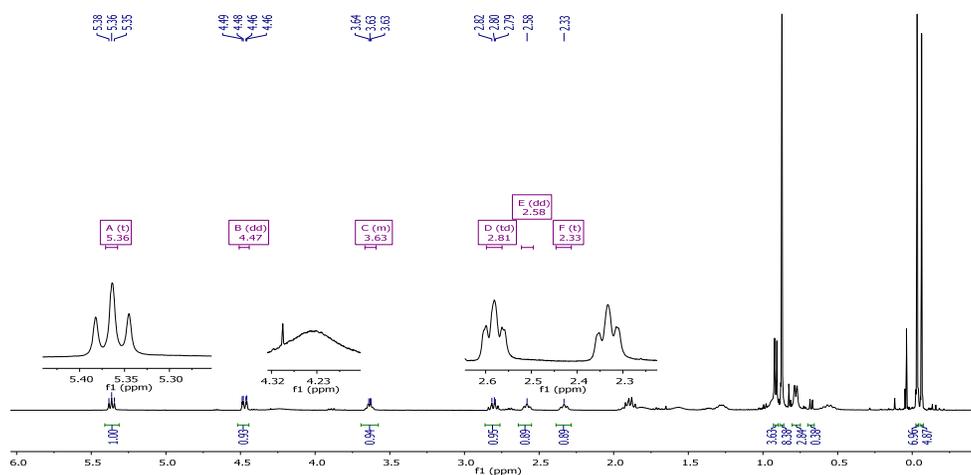


Fig 148 Formación del ciclobutano **87**. Señales características

En este espectro de RMN de ^1H se puede observar claramente la formación de un único nitrociclobutano. La señal a 5.36 ppm, el protón geminal al grupo nitro, aparece como un triplete aparente fruto del acoplamiento en *trans* con los correspondientes protones vecinales del anillo ciclobutánico. El resto de protones del anillo de cuatro miembros se encuentran a 4.23, 2.33 y 1.89 ppm. Para mayor información, se adjuntan los espectros de ^{13}C , HSQC, COSY y NOESY en la sección experimental de la presente Tesis.

A continuación se reproduce el experimento de NOESY obtenido para este mismo compuesto, donde se destacan las señales clave para determinar la disposición espacial de cada uno de los sustituyentes.

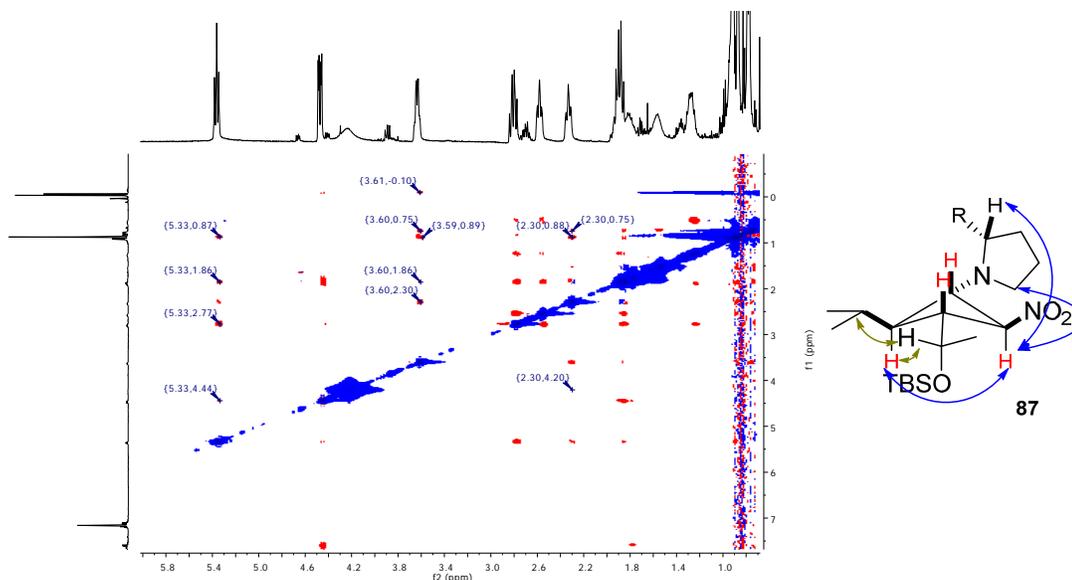


Fig 149 NOESY del ciclobutano **87**. Propuesta del conformero mayoritario

Seebach y colaboradores caracterizaron unos cuantos nitrociclobutanos formados a partir del nitroestireno y el catalizador de J-H (**2**).³⁸ En todos los casos, el conformero mayoritario descrito correspondía al que situaba el grupo nitro tal como lo dibujamos en la Fig 149. En nuestro caso la adición de la nitroolefina quiral (*S*)-**57**, por lo que hemos visto en los experimentos con prolina y pirrolidina, da lugar al mismo estereoisómero de este ciclobutano. Así pues, el NOE confirma la formación del conformero dibujado de este estereoisómero. Se pueden ver varias señales que indican cierta proximidad espacial del protón geminal al grupo nitro con el CH₃ geminal al grupo OTBS. Además, podemos ver NOE entre el protón a 3.60 ppm (CHMeOTBS) y el protón a 1.86 ppm del anillo ciclobutánico (geminal al *i*Pr).

Todo esto parece indicar que si preparásemos el nitrociclobutano con el enantiómero del catalizador utilizado (*ent*-**2**) y la nitroolefina (*S*)-**57** estaríamos ante dos tipos de inducciones quirales contrarias (caso *mismatched*).

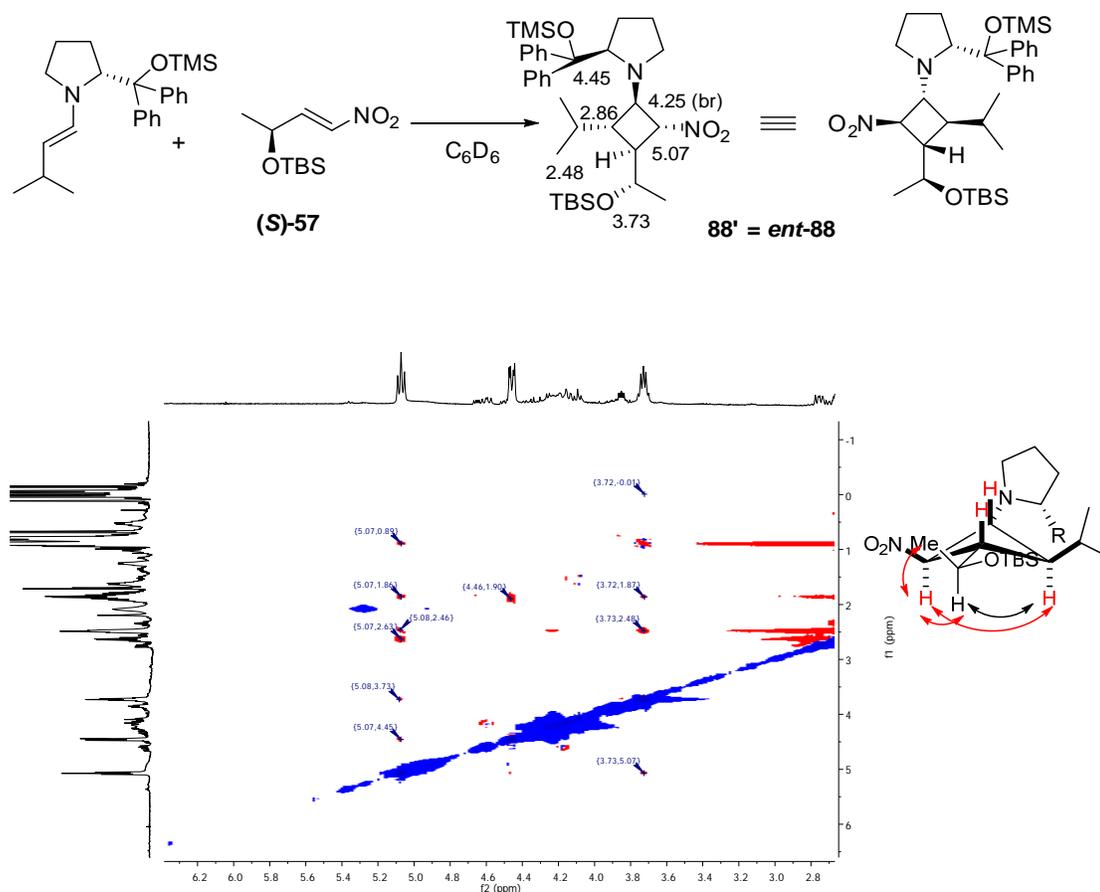


Fig 150 Formación del ciclobutano **88'**. Señales características y espectro NOESY. Propuesta de conformero mayoritario.

Sorprendentemente (porque esperábamos una mezcla de dos diastereómeros), de nuevo se observó la formación de un único ciclobutano. Así pues, el efecto del estereocentro del catalizador de J-H “domina” o prevalece sobre el efecto del estereocentro del nitroalqueno quiral; el grupo CHMeOTBS, por cierto, adopta una conformación en que su H metínico (CHMeOTBS) y H₃ están en una disposición *antiperiplanar* (a diferencia de lo que ocurría en el caso de **88**). Podemos ver en el espectro NOESY diversas señales que parecen confirmar la formación del conformero dibujado en la **Fig 150**. En este caso, se observa con bastante claridad el NOE entre el protón a 3.73 ppm (CHMeOTBS) con el protón geminal al grupo nitro, así como con el protón geminal al isopropil. Además de esto, se observan varias interacciones más que parecen ir en la misma dirección.

Por último, se muestra el nitrociclobutano obtenido a partir de 3-metilbutanal, el catalizador **2** y (*R*)-**57**. Este nuevo compuesto, no diferenciable mediante espectroscopía de RMN, es el enantiómero del representado en la Figura anterior.

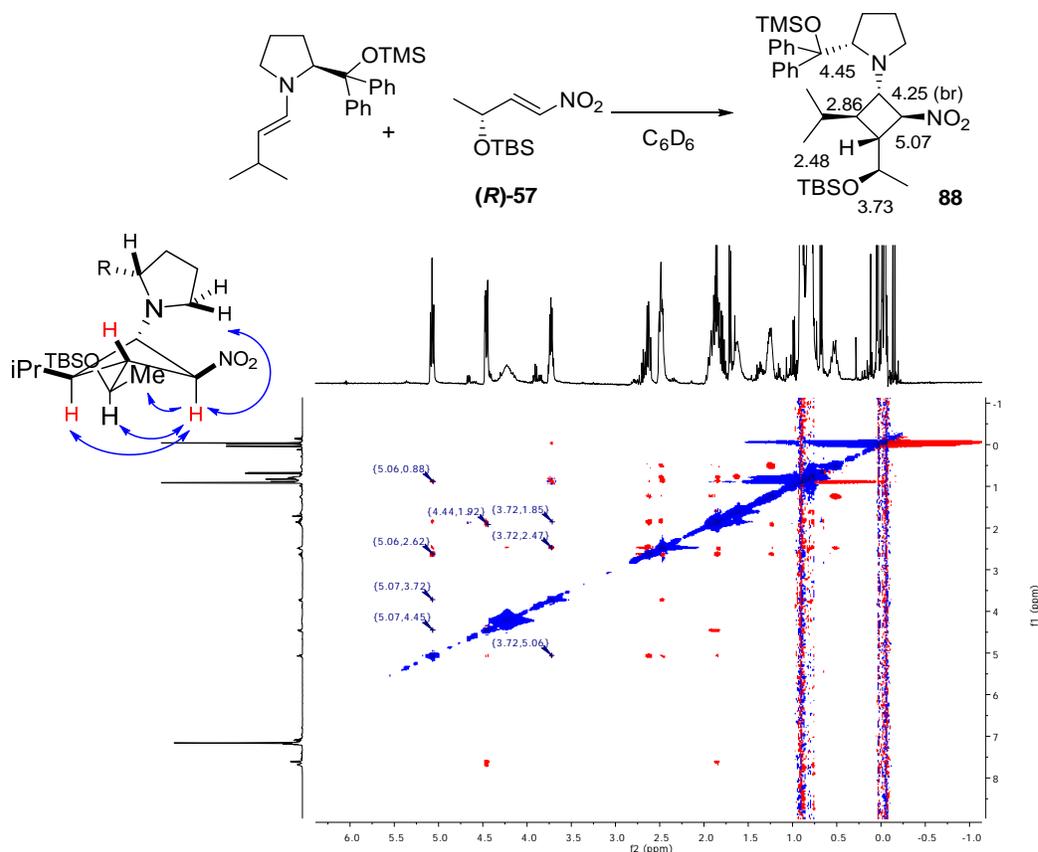


Fig 151 Formación del ciclobutano **88**. Señales características, espectro NOESY y propuesta de conformero mayoritario

Estos nitrociclobutanos (J-H + 3-metilbutanal + **57**) fueron fácilmente caracterizables. Son compuestos estables y aislables: incluso concentramos sus soluciones en C_6D_6 a sequedad y realizamos espectros en otros disolventes. Esto puede permitir (tal como pudieron realizar Seebach y col.³⁸ en un caso) obtener cristales válidos para difracción de rayos X. Por otro lado, la lenta apertura de estos ciclos ha complicado la caracterización del compuesto final (aducto de Michael). La intención principal era conseguir aislar los γ -nitroaldehídos para poderlos comparar con los que se obtienen al realizar las adiciones catalizadas por prolina (v. pág. 119). De esta forma se podría confirmar la configuración absoluta de los distintos estereoisómeros formados en función del tipo de catalizador. Los primeros resultados nos obligaban a pensar que el grupo voluminoso del catalizador de J-H dominaba sobre el estereocentro del nitroalqueno quiral (a diferencia de lo que nos había ocurrido con la prolina). Así, tendríamos la posibilidad de obtener todos los posibles estereoisómeros, en función del enantiómero del catalizador de J-H utilizado y de emplear (*S*)-**57** o (*R*)-**57**.

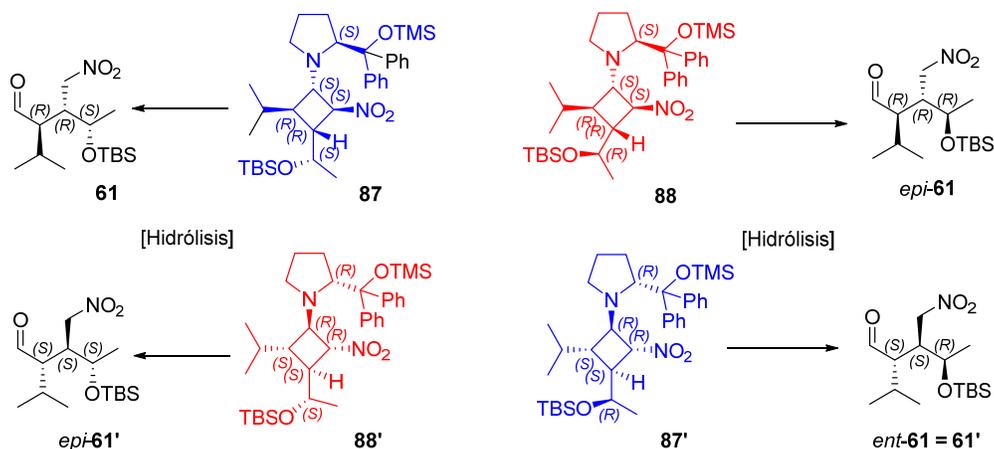


Fig 152 Ciclobutanos y aductos de Michael obtenidos en las diferentes adiciones equimolares combinando los pares de enantiómeros de J–H y **57**

Desgraciadamente conseguir aislar los aductos de Michael hidrolizados derivados de la utilización del catalizador de J–H no es una tarea sencilla. Es conocido³⁸ que forzando las condiciones, por adición de un ácido acuoso, se puede lograr la apertura, pero la intención es huir de métodos demasiado agresivos porque se producen epimerizaciones (que pasan a través de las enaminas del γ -nitroaldehído).

Finalmente se lograron aislar los correspondientes aldehídos finales mediante la adición estequiométrica de **2** a un exceso de aldehído (en este caso, 2.5 equiv de 3-metilbutanal) y al nitroalqueno **57** tras 48 h de reacción. Mediante dichas condiciones se ha conseguido realizar la hidrólisis parcial del nitrociclobutano formado en cada caso mostrado en la **Fig 152**, obteniéndose los aldehídos finales y confirmando de esta forma los intermedios propuestos para cada caso.

Tras esto, se puede confirmar que las pirrolidinas con sustituyentes voluminosos en su estructura, tal como hemos visto con **2**, siguen ejerciendo un control total en la estereoselectividad de la reacción. No ocurre lo mismo al usar aminas secundarias como la prolina, donde se ha podido ver que el control lo ejerce la nitroolefina quiral (control ejercido por el sustrato). De esta manera, al realizar las adiciones (catalíticas o estequiométricas) en presencia de prolina tan solo existe la posibilidad de obtener dos estereoisómeros del aducto de Michael, enantiómeros entre sí, en función del estereocentro de la nitroolefina. Por otro lado, al emplear una pirrolidina con sustituyentes voluminosos en su estructura tenemos la posibilidad de obtener dos pares de enantiómeros, en función del estereocentro del propio catalizador y del de la nitroolefina.

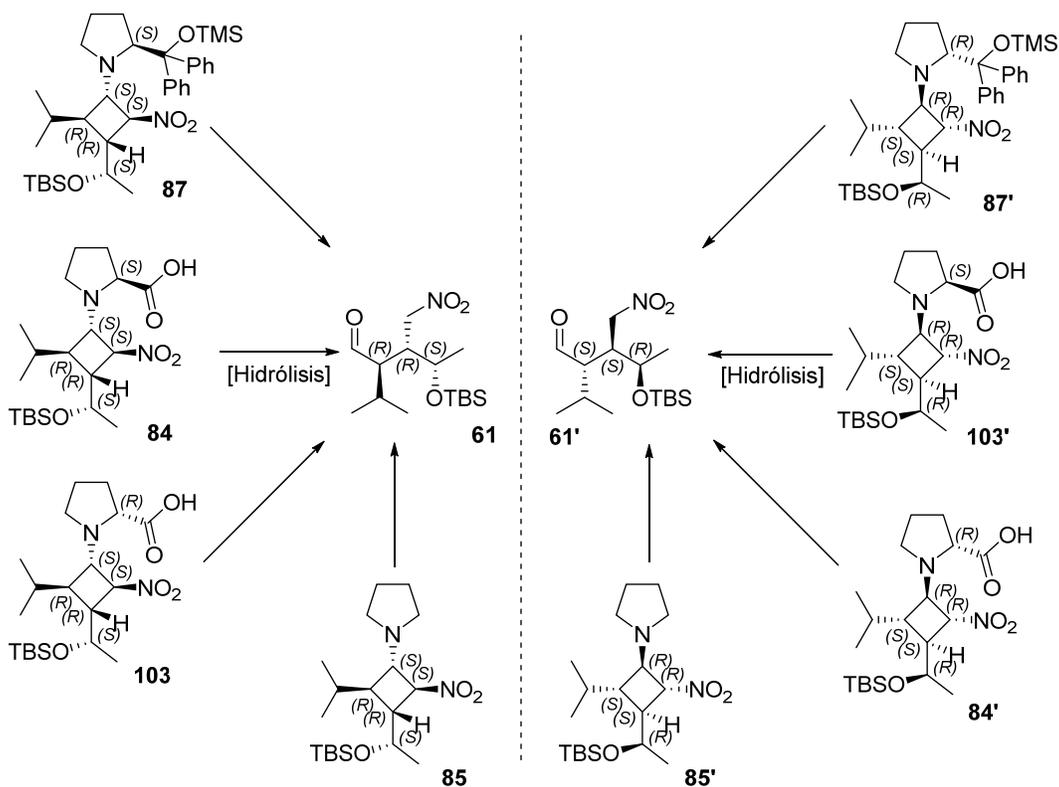


Fig 153 Aductos de Michael obtenidos en las diferentes adiciones con prolina o J-H y **57**.

Consecuentemente, se han aislado dos nuevos estereoisómeros del aducto de Michael, no vistos hasta ahora, donde los dos nuevos estereocentros formados dependen del enantiómero del catalizador de J-H utilizado y que no se formaban en las adiciones con prolina.

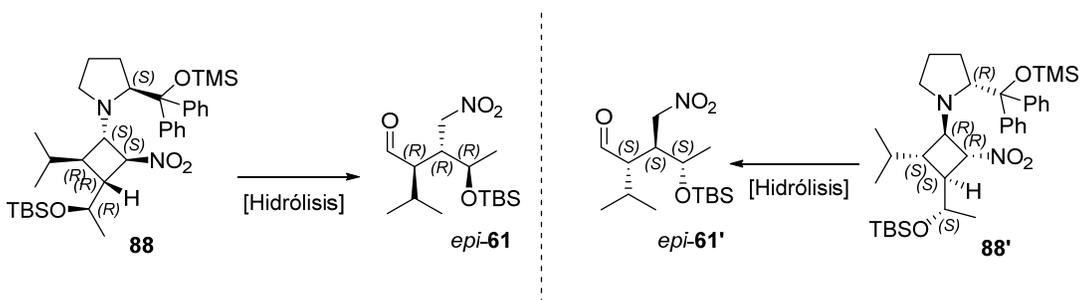


Fig 154 Nuevos aductos de Michael obtenidos en las adiciones con J-H y **57**

Por último, otro de los casos característicos a tener en cuenta es la adición de Michael de cetonas, catalizada por J-H. Es bien sabido que no se han logrado nunca llevar a cabo y nuestro objetivo, tras las experiencias anteriores, era saber por qué. Además se quería aprovechar el hecho de trabajar con cetonas para aislar los posibles intermedios en el caso de que realmente se adiccionaran a nuestras nitroolefinas quirales.

Después de un gran número de intentos (en presencia de TM de 3 Å y de CaH_2) no se logró aislar ningún tipo de intermedio en ninguno de los casos (con J-H) por lo que por un lado llegamos a la conclusión, tal como ya se observó anteriormente, de que la formación de enaminas a partir del catalizador de J-H y cetonas (tipo ciclohexanona) está totalmente desfavorecida. No se ha encontrado ningún tipo de intermedio estable (tipo nitrociclobutánico) que justifique que la reacción pueda llegar a funcionar.

.

5.4. Resumen de los nitrociclobutanos caracterizados

En esta Tesis hemos caracterizado diversos intermedios ciclobutánicos.

5.4.1. Nitrociclobutanos con 2-metilpropanal

En primer lugar, se reúnen en la **Fig 155** los intermedios nitrociclobutánicos obtenidos a partir de 2-metilbutanal (isobutiraldehído).¹⁹

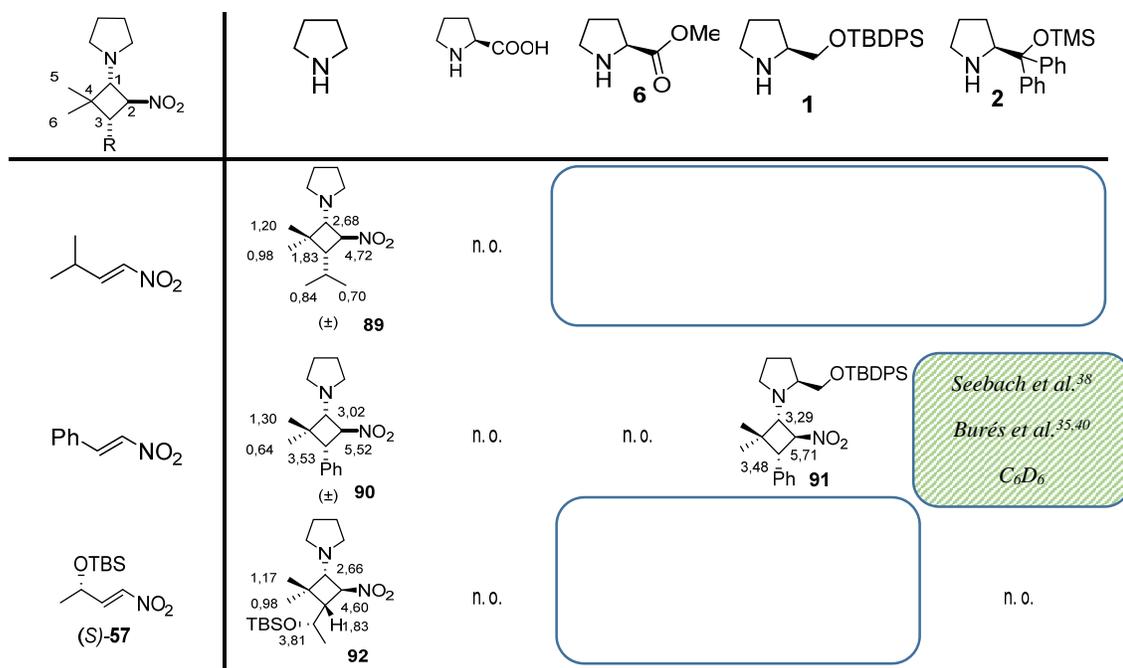


Fig 155 Ciclobutanos caracterizados en las adiciones de isobutiraldehído a distintos nitroalquenos con varias aminas secundarias en DMSO-*d*₆. n. o. = no observado

Los ciclobutanos formados con isobutiraldehído, β-nitroestireno y J–H han sido descritos con anterioridad.^{35,38,40} Estos se forman con gran facilidad a partir de mezclas equimolares de catalizador, aldehído y nitroalqueno en C₆D₆, pero es conocido que no evolucionan fácilmente para dar lugar al aducto de Michael esperado, por lo que las adiciones catalíticas con este tipo de aldehídos (formándose un centro cuaternario) por lo general no dan resultados satisfactorios. Este tipo de compuestos no pueden pasar a través del camino propuesto en el ciclo catalítico visto con anterioridad para las adiciones de Michael organocatalíticas. Se supone³⁵ que la falta de un H en la posición 2 impide la formación de la correspondiente enamina del γ-nitroaldehído a partir de la apertura del ciclobutano. Así pues, dicho ciclobutano permanece estable en el tiempo y supone un callejón sin salida para el propio catalizador.

5.4.2. Nitrociclobutanos con propanal

Siguiendo con la caracterización de distintos ciclobutanos se muestran seguidamente los obtenidos mediante la adición de propanal a la nitroolefina **57** (no figuran los que se obtienen en la adición a nitroestireno, pues ya han sido caracterizados anteriormente³⁸). Cabe destacar que en este caso tan solo los ciclobutanos obtenidos a partir de **2** han sido lo suficientemente estables para su debida caracterización. Los formados con prolina se han observado brevemente, pues evolucionan con rapidez dando lugar al aducto de Michael correspondiente.

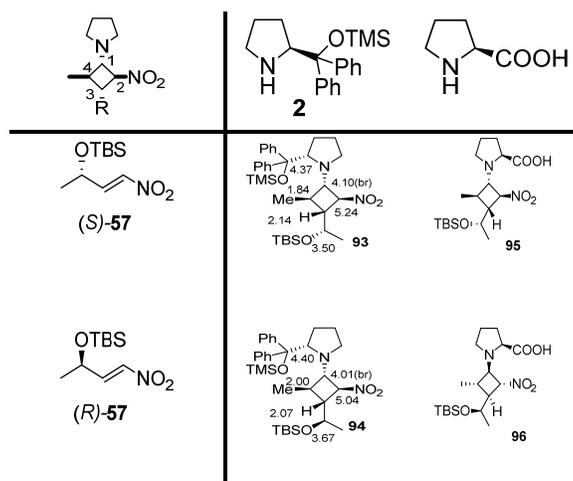


Fig 156 Ciclobutanos caracterizados en las adiciones de propanal a **57** con J-H (C_6D_6) y con L-prolina ($DMSO-d_6$)

Por último, en la siguiente página figuran los nitrociclobutanos detectados en las adiciones de 3-metilbutanal (isovaleraldehído) a distintos nitroalquenos. Se han caracterizado un gran número, pues este aldehído da lugar a intermedios suficientemente estables para ser caracterizados. Estos son hidrolizables en la mayoría de los casos, convirtiéndose en los aductos de Michael correspondientes.

Capítulo 5. Estudio de intermedios en las adiciones de Michael organocatalíticas

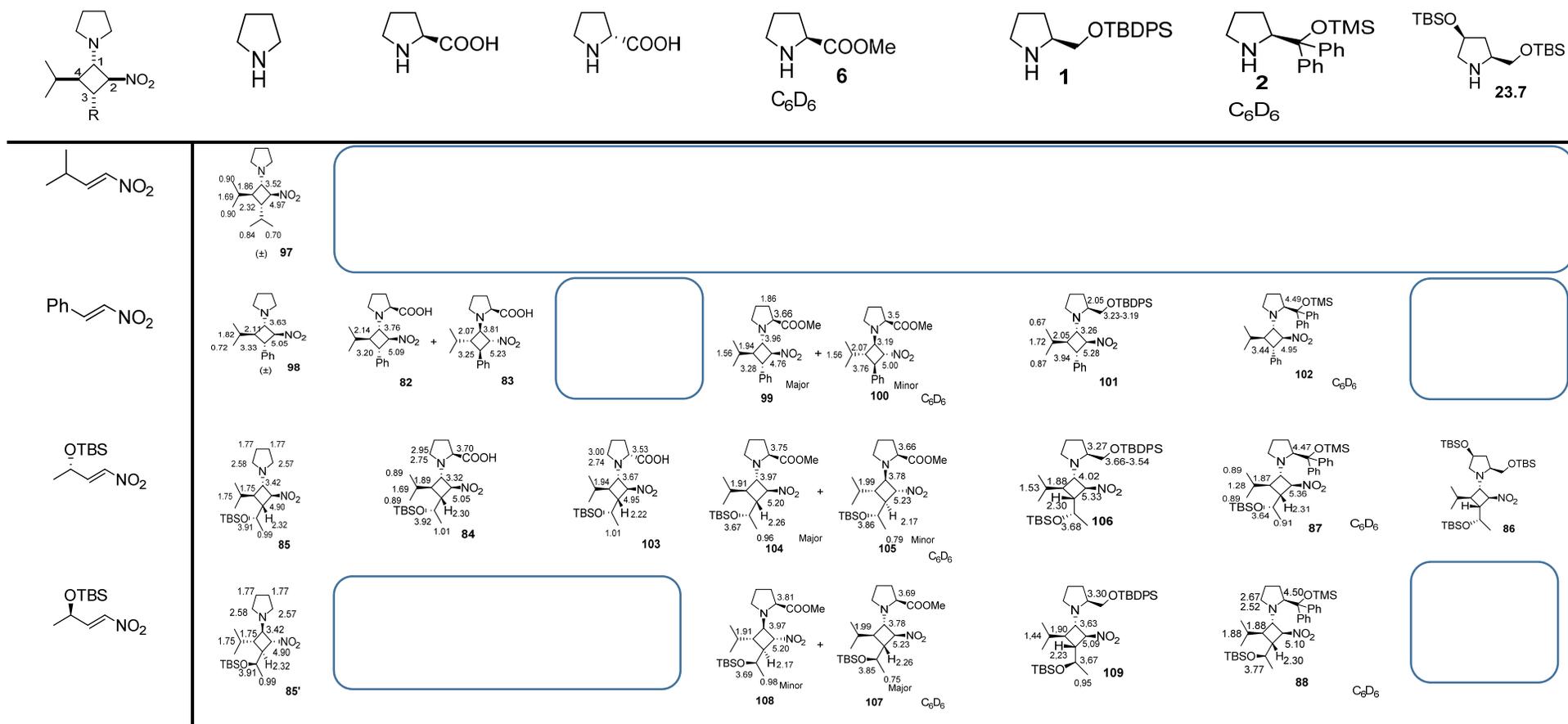


Fig 157 Ciclobutanos caracterizados en las adiciones de isovaleraldeído a distintos nitroalquenos con varias pirrolidinas en $\text{DMSO}-d_6$ (o en C_6D_6 , si así se indica)

5.5. Conclusiones

En este último capítulo se han caracterizado toda una serie de ciclobutanos. El objetivo principal era establecer la especie mayoritaria del intermedio formado en las adiciones de Michael estequiométricas de distintos aldehídos al nitroalqueno quiral sintetizado en el capítulo anterior, para ayudar a esclarecer el estereoisómero del aducto que se forma por hidrólisis de dicho intermedio ciclobutánico. Así pues, en la primera sección se ha caracterizado el ciclobutano formado a partir de pirrolidina, 3-metilbutanal (isovaleraldehído) y el nitroalqueno quiral (*S*)-**57**, en condiciones estequiométricas.

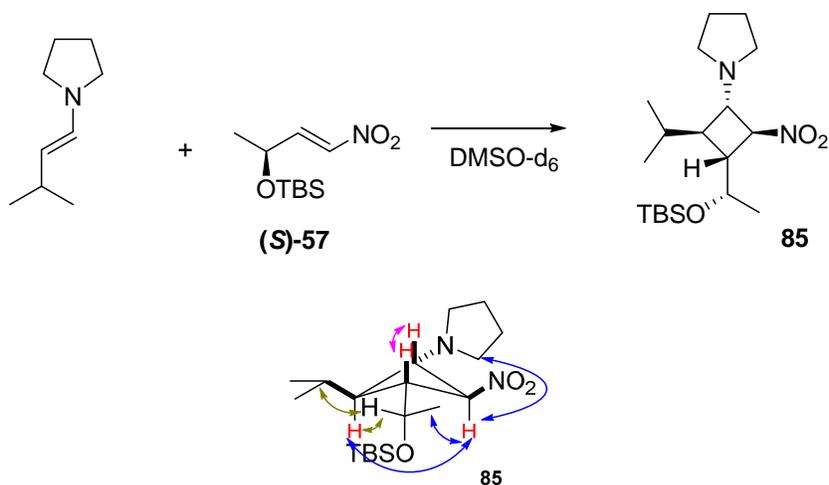


Fig 158 Ciclobutano **85** obtenido a partir de una mezcla equimolar de pirrolidina, (*S*)-**57** y 3-metilbutanal. Confórmero mayoritario propuesto en base a los experimentos NOESY

Paralelamente se ha estudiado también cuál es el grupo director prevalente en los casos donde tenemos una pirrolidina con un sustituyente en C2 suficientemente voluminoso para diferenciar una de las caras de la enamina cuando se aproxima a la nitroolefina. Así pues, se han caracterizado los ciclobutanos formados en presencia del catalizador de Jørgensen–Hayashi. También se ha identificado otro estereoisómero del nitrociclobutano cuando usamos el enantiómero del catalizador de J–H (*ent*-J–H), que se presenta como un confórmero mayoritario distinto (sin el grupo OTBS en antiperiplanar al H₃) al que se ha descrito en casos anteriores.

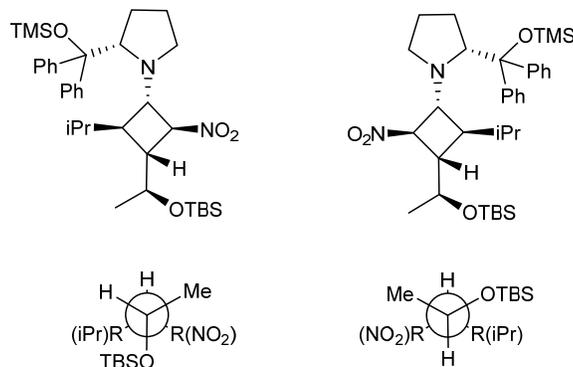
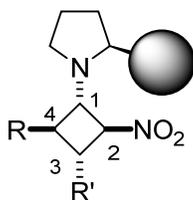


Fig 159 Ciclobutanos formados al mezclar J–H, 3-metilbutanal y (*S*)-**57** (izquierda) y *ent*-J–H, 3-metilbutanal y (*S*)-**57** (derecha). Proyección de Newman de sendos conformeros mayoritarios

Cabe destacar también que se han caracterizado un gran número de estos intermedios con distintos aldehídos, nitroolefinas y aminas secundarias. Se pone de manifiesto, una vez más, la importancia de estos intermedios para una mejor comprensión del entramado organocatalítico de estas reacciones. La caracterización y el estudio de la estabilidad de estas especies es clave para entender las reacciones de Michael organocatalíticas y para futuras optimizaciones.



● = H, COOH, COOMe, CH₂OTBDPS, CH₂OTBS(4-OTBS), CPh₂OTMS.

R = Me, iPr (y CMe₂ en lugar de CHR)

R' = Ph, iPr, CHMeOTBS

Fig 160 Fórmula general de los nitrociclobutanos caracterizados

Finalmente, se ha demostrado que algunas reacciones organocatalíticas “eternas” o que aparentemente no funcionan, como algunas estudiadas con nuestros catalizadores, tal como el *cis*-4-hidroxiprolinol disililado **23.7**, dan lugar rápidamente al correspondiente nitrociclobutano (cicloadición 2+2). La relativamente alta estabilidad de tales intermedios, bajo determinadas condiciones de reacción, impide que el proceso avance catalíticamente.

Capítulo 6.
Experimental Section

Index

6.1	General Experimental Methods.....	151
6.2	Estabilidad y reactividad de enaminas. Capítulo 2.....	153
6.2.1	Starting materials	153
6.2.2	NMR techniques	155
6.2.3	NMR spectra and 2D NMR experiments	156
6.2.4	Determination of the equilibrium constants	169
6.2.5	Exchanges of the 3-methyl-1-buten-1-yl group	172
6.2.6	Reaction of enamine mixtures with electrophiles	174
6.2.7	Addition of pyrrolidine to isovaleraldehyde–pyrrolidine enamine	176
6.2.8	Other enamine exchanges	179
6.2.9	Enamines from the aldol addition of 2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-one.....	181
6.3	Adiciones de Michael con 4-hidroxirolinoles sililados. Capítulo 3.....	185
6.3.1	Synthesis of the catalysts	185
6.3.2	Preparation of the carbonyl compounds.....	197
6.3.3	Standard procedure for the Michael addition to nitroolefins	199
6.3.4	Michael additions, reference compounds.....	200
6.3.5	¹ H NMR spectra of 23.6 and 23.7 enamines	205
6.4	Adiciones de Michael organocatalíticas con nitroalquenos quirales. Capítulo 4	207
6.4.1	Preparation of the chiral nitroalkenes.....	207
6.4.2	Michael addition to chiral nitroolefins	212
6.5	Intermedios en las adiciones de Michael organocatalíticas. Capítulo 5	219
6.5.1	NMR spectra and 2D NMR experiments	219

6.1 General Experimental Methods

Solvents and reagents were purified and dried according to standard procedures.¹ Thin-layer chromatography analyses (TLCs) were carried out on analytical silica gel plates (0.25 mm, F₂₅₄, Merck). The eluents are indicated in parentheses. TLCs were analysed by UV (254 nm) and stained with *p*-anisaldehyde or KMnO₄. The R_f values described are approximate.

Specific rotations ($[\alpha]_D$) were determined at rt with a Perkin-Elmer 241-C polarimeter using the D line of sodium (589 nm) unless otherwise noted. The concentration (g/100 mL) and solvents used are indicated for each case.

IR spectra were recorded with a Nicolet 6700 Fourier transform spectrophotometer. Frequencies are given in cm⁻¹.

NMR spectra were recorded with a Mercury 400 (¹H at 400 MHz, ¹³C at 100.6 MHz) apparatus. Chemical shifts are given in δ (ppm) using tetramethylsilane (¹H NMR), CDCl₃ (¹³C NMR, 77.0 ppm) or the solvent resonance as the internal standard (CHCl₃ impurity in CDCl₃, δ 7.26 ppm). Coupling constant values (*J*) are given in Hz. Where necessary, 2D experiments (COSY, HSQC, NOESY) were carried out to assist in structure elucidation and signal assignments. The following abbreviations are employed for the multiplicities: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet, br = broad signal (and their corresponding combinations).

Column chromatographies were carried out under low pressure (flash) conditions, using silica gel 60 (0.040-0.063 mm particle size) (Merck). The eluent is indicated for each case.

High performance chromatography (HPLC) analyses were performed under isocratic conditions with an Agilent Technologies LC-110 apparatus. The column, eluent, flow and wavelength are specified for each case.

High resolution mass spectra (HRMS) were obtained by the *Unitat d'Espectrometria de Masses, Facultat de Química-7th floor, Centres Científics i Tecnològics UB*

¹ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F., Perrin, D. R.; *Purification of Laboratory Chemicals (2nd Ed)*, Pergamon Press: Oxford, **1980**.

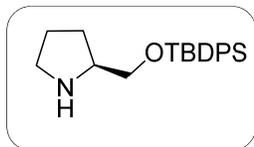
6.2 Estabilidad y reactividad de enaminas. Capítulo 2.

6.2.1 Starting materials

Isovaleraldehyde (3-methylbutanal), phenylacetaldehyde (benzeneacetaldehyde, 2-phenylethanal), and 2-indanone are commercially available. The two aldehydes were purified by distillation and stored on 4-Å MS. Most aminocatalysts are also commercially available.

Compound 1: (*S*)-2-[(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl]pyrrolidine²

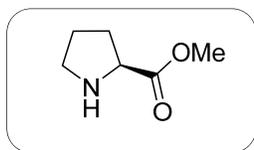
To a solution of (*S*)-prolinol (0.340 g, 3.36 mmol) and imidazole (0.690 g, 10.1 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (10 mL) at 0 °C was added TBDPSCl (1.80 mL, 6.73 mmol). The reaction mixture was stirred for 17 h at rt and quenched with aqueous NH₄Cl. The organic products were extracted three times with EtOAc and the organic phases were combined, washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated in vacuo. Purification by column chromatography on silica gel gave the desired product, (0.97 g, 85%).



Yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 – 7.65 (m, 4H), 7.42 – 7.26 (m, 6H), 3.66 (dd, *J* = 10.2, 4.9, 1H), 3.59 (dd, *J* = 10.2, 6.0, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 1.83 – 1.70 (m, 3H), 1.53 – 1.47 (m, 2H), 1.06 (s, 9H). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 135.6, 133.6, 129.6, 127.7, 66.2, 59.9, 46.4, 27.4, 26.9, 25.3, 19.3. IR (ATR): 3069, 3047, 2929, 2855, 1588, 1471, 1426, 1389, 1360, 1187, 1105, 997, 937, 822, 738, 699, 608. [α]_D²⁰ –1.8 (*c* 1.00, CHCl₃).

Compound 6: methyl (*S*)-pyrrolidine-2-carboxylate

A solution of L-proline (1.0 g, 8.69 mmol) in methanol (6 mL) was cooled to 0 °C under N₂ and thionyl chloride (210 μL, 9.56 mmol) was added dropwise over 20 min. After refluxing for 3 h, the solvent was removed in vacuo to afford an oil (1.500 g). The oil was dissolved in EtOAc (10 mL) and washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution (2 x 20 mL), brine (20 mL), and dried over MgSO₄. After removal of the solvent, further drying with a vacuum pump gave **6** (0.930 g, 83 %) as yellow oil (used without further purification).

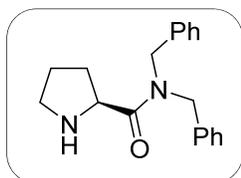


Colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.80 (dd, *J* = 8.6, 5.8, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.09 (dt, *J* = 10.1, 6.7, 1H), 2.94 (dt, *J* = 10.1, 6.5, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.81 – 1.72 (m, 2H). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 175.8, 59.9, 51.4, 47.1, 30.3, 25.8. [α]_D²⁰ –9.8 (*c* 1.00, CHCl₃).

² (a) Liu, F.; Wang, S.; Wang, N.; Peng, Y. *Synlett* **2007**, 2415–2419. (b) Wang, C.; Yu, C.; Liu, C.; Peng, Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2363–2366.

Compound 7: (S)-N,N-dibenzyl-2-pyrrolidinecarboxamide³

Dibenzylamine (2.500 g, 12.5 mmol) was added dropwise to a suspension of dicyclohexylcarbodiimide (DCC) (2.600 g, 12.5 mmol), *N*-hydroxybenzotriazole (0.67 g, 5.00 mmol), and *N*-Boc-D-proline (1.000 g, 5.00 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (10 mL). The mixture was stirred at ambient temperature for two days. EtOAc (10 mL) was added, the mixture was filtered through Celite, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was diluted with EtOAc (10 mL) and washed with 5% aqueous HCl solution (10 mL), brine (10 mL), dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel. To a well stirred solution of (S)-N,N-dibenzyl-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-pyrrolidinecarboxamide (1.22 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL), trifluoroacetic acid (6.34 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 12 h, then cooled in an ice bath while a saturated aqueous NaHCO₃ solution (20 mL) was carefully added. The organic phase was separated, washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution (2 x 20 mL), brine (20 mL), and dried over MgSO₄. The product (1.46 g, 99%) was obtained and used without further purification.



Colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.41 – 7.17 (m, 10H), 4.68 (d, *J* = 17.4, 1H), 4.67 (d, *J* = 14.1, 1H), 4.49 (d, *J* = 17.0, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.30 (d, *J* = 15.1, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.85 – 1.81 (m, 2H), 1.71 (m, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 174.8, 137.0, 136.0, 129.0, 128.6, 128.1, 127.8, 127.4, 126.6, 58.5, 49.1, 48.1, 47.9, 31.4, 26.6. [α]²⁰_D +77.0 (*c* 0.50, CHCl₃).

³ Gensini, M.; de Meijere, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 785–790.

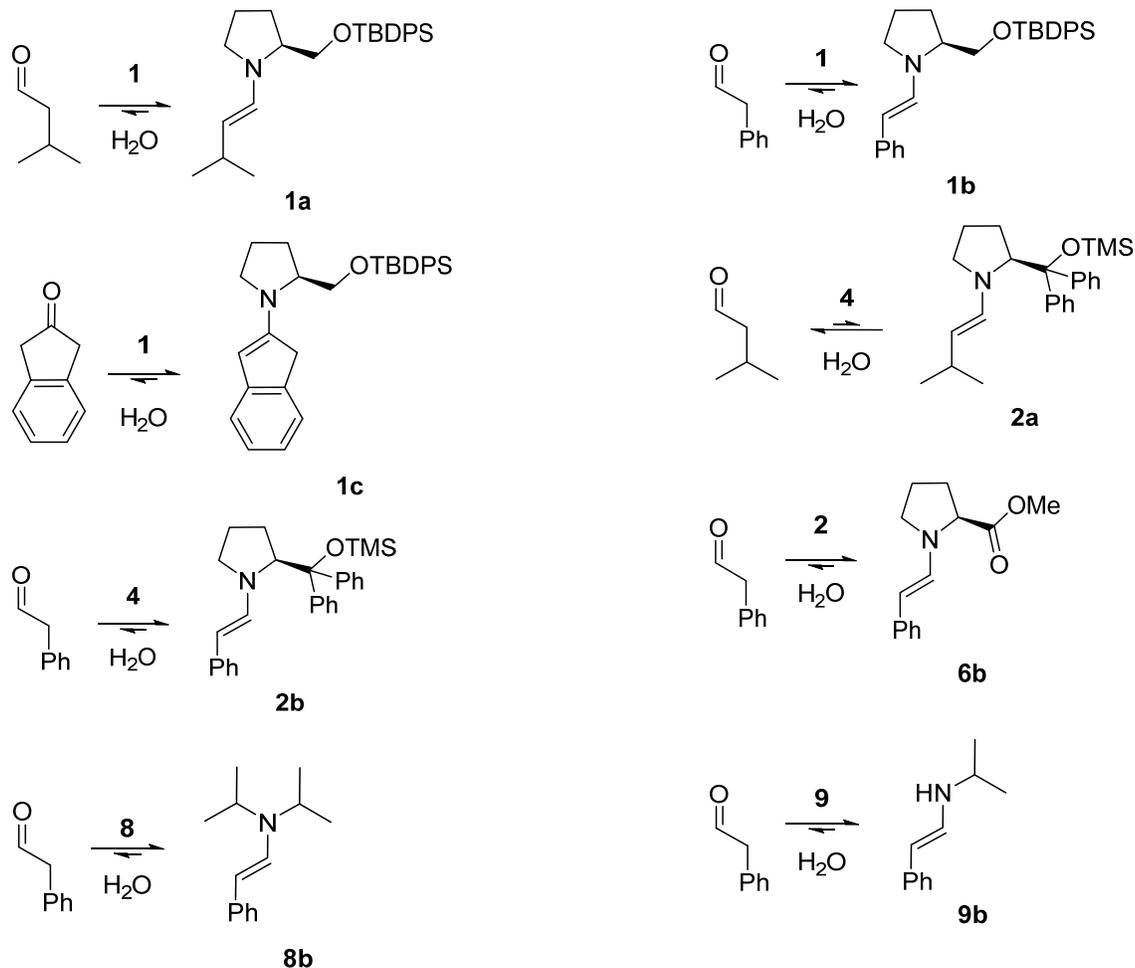
6.2.2 NMR techniques

^1H NMR spectra were recorded on 400 MHz spectrometers. Chemical shifts are given in ppm with the residual signal of the corresponding solvent as the internal reference ($\text{CD}_3\text{SOCD}_2\text{H}$ δ 2.50 ppm, CD_2HCN δ 1.94 ppm, CHCl_3 δ 7.26 ppm); the relative integrations are given below each signal or set of signals (numerically) or in the classical way. ^{13}C NMR spectra were recorded at 100.6 MHz with BB proton decoupling; chemical shifts are reported in ppm with the solvent as the internal standard ($\text{DMSO-}d_6$ δ 39.5 ppm, CD_3CN δ 1.32/118.3 ppm, CDCl_3 δ 77.2 ppm).

The standard 1D and 2D NMR spectra disclosed in the next section were carried out with samples prepared in anhydrous $\text{DMSO-}d_6$. The carbonyl compounds (1.2 equiv) were directly added to solutions of the catalyst (0.065 mmol) in 0.7 mL of $\text{DMSO-}d_6$ in oven-dried NMR tubes. The most relevant or significant signals are indicated on the spectra. HSQC cross-peaks belonging to CH and CH_3 are tagged in blue and to CH_2 in red.

6.2.3 NMR spectra and 2D NMR experiments

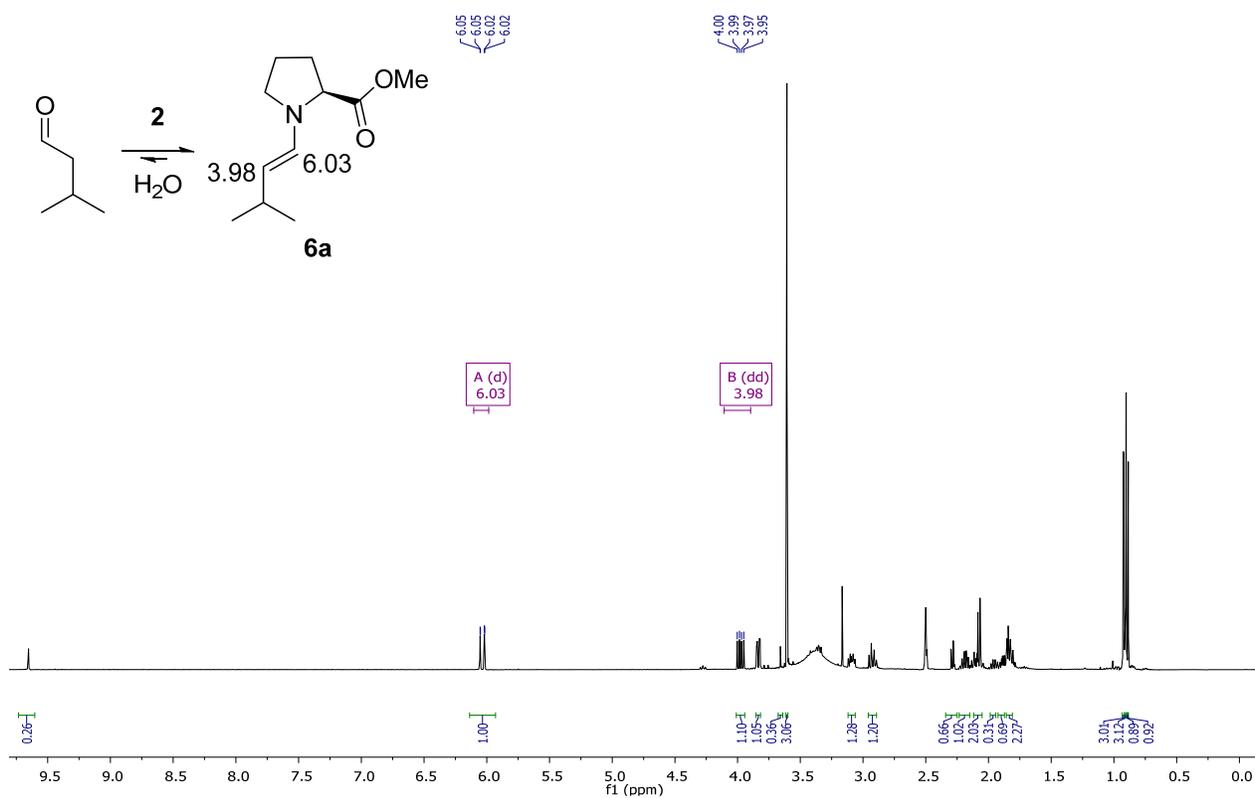
For the following enamines, NMR spectra are coincident with those previously reported:⁴



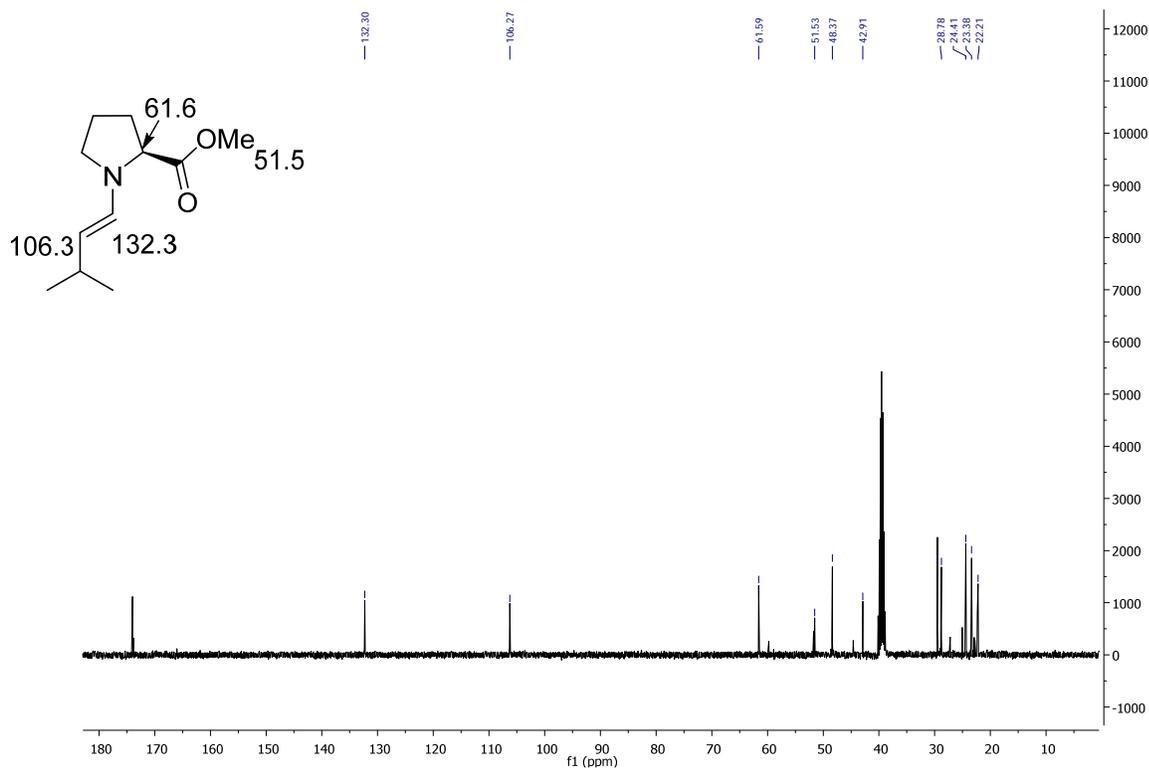
The NMR spectra of the new enamines in DMSO-*d*₆ are reproduced in the next pages. For some samples (those with the formation equilibria not shifted to the right but to the left), the ¹³C NMR signals of the corresponding enamines can hardly be detected; only their ¹H NMR spectra are included.

⁴ **1a**, **1b**, **1c**: Sánchez, D.; Bastida, D.; Burés, J.; Isart, C.; Pineda, O.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 536–539; **2a**: Seebach, D.; Sun, X.; Sparr, C.; Ebert, M.-O.; Schweizer, W. B.; Beck, A. K. *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 1064–1078; **2b**: Grošelj, U.; Seebach, D.; Badine, D. M.; Schweizer, W. B.; Beck, A. K.; Krossing, I.; Klose, P.; Hayashi, Y.; Uchamaru, T. *Helv. Chim. Acta* **2009**; **6b**: Xu, J.; Li, J. R. *J. Chem. Res.* **2012**, *36*, 381–382; **8b**: Costa, M.; Chiusoli, G. P.; Gaetti, R.; Gabriele, B.; Salerno, G. *Russ. Chem. Bull.* **1998**, *47*, 936–940; **9b**: Cane, F.; Brancaloni, D.; Dembech, P.; Ricci, A.; Seconi, G. *Synthesis* **1997**, *5*, 545–554.

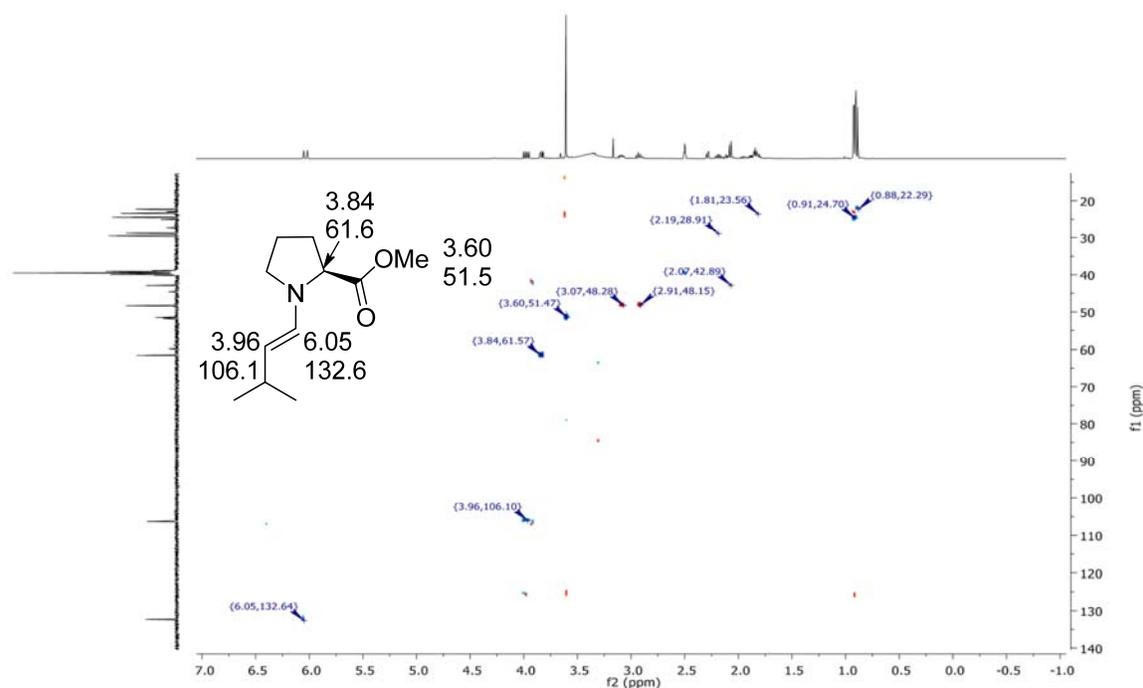
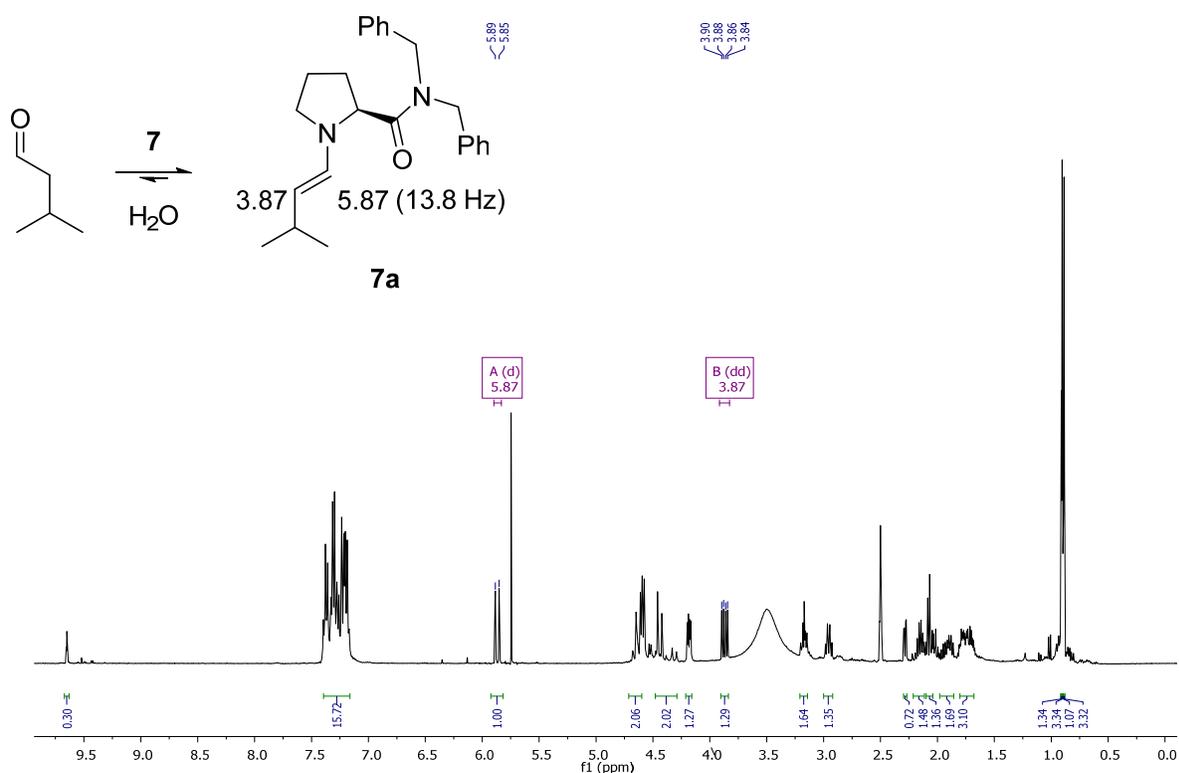
¹H NMR of 6a



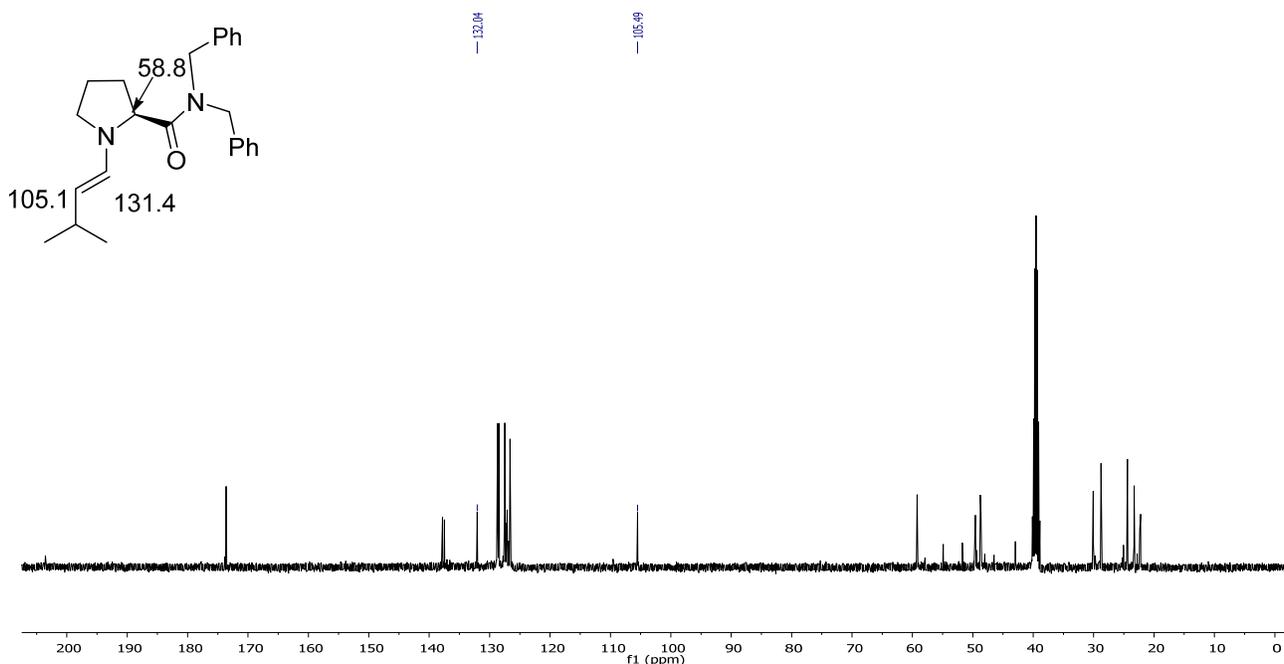
¹³C NMR of 6a



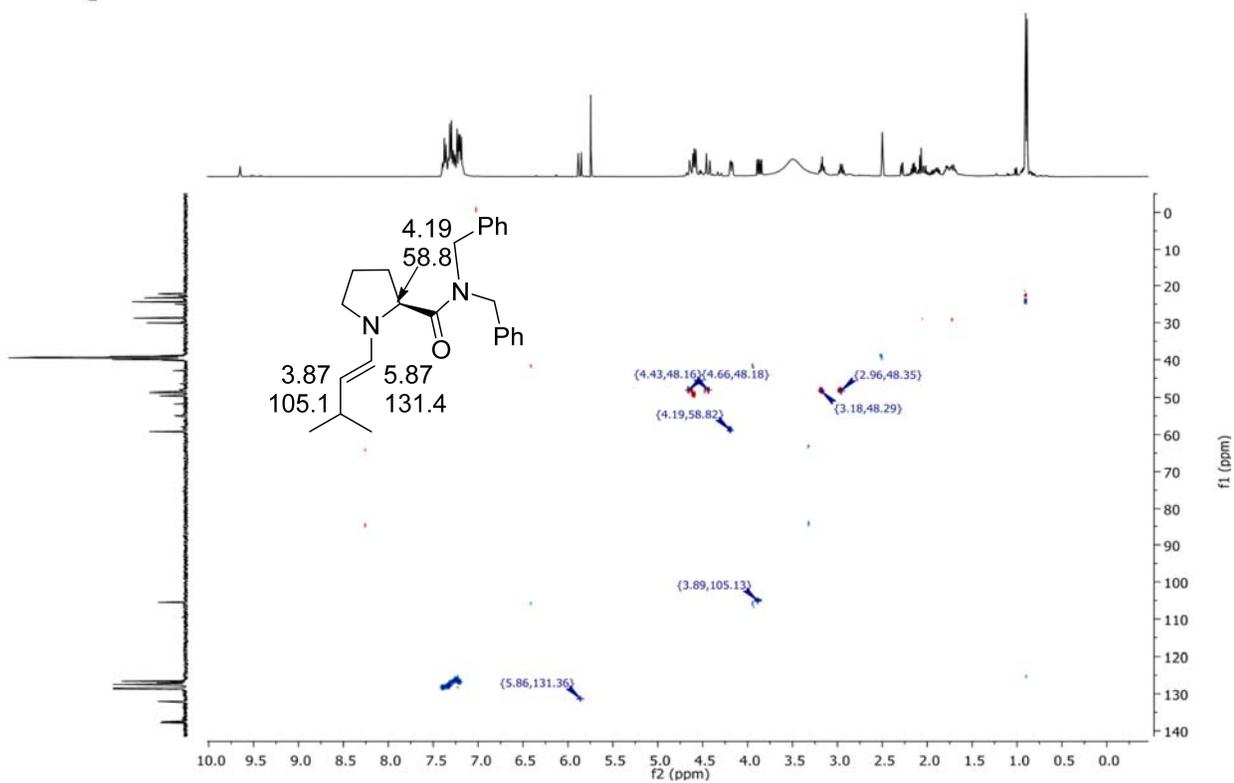
HSQC of 6a

 ^1H NMR of 7a

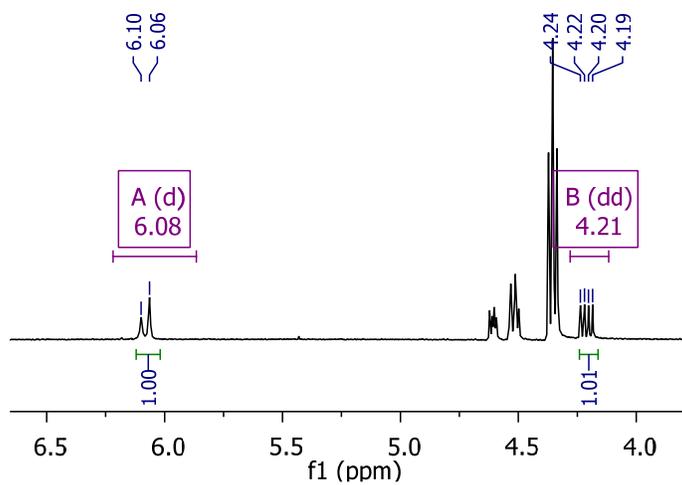
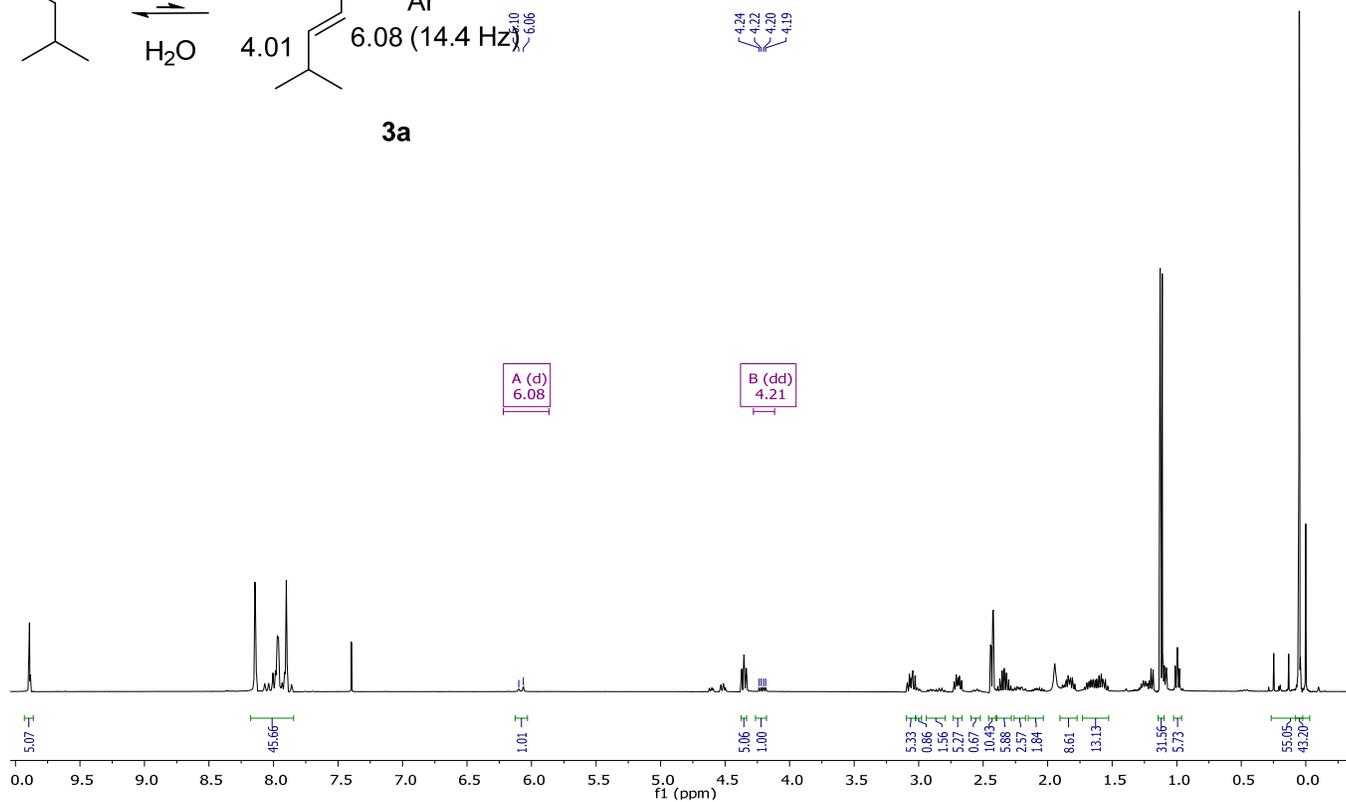
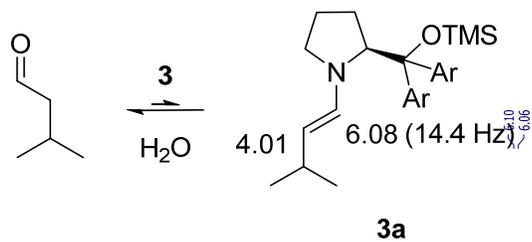
The sample contains CH_2Cl_2 (δ 5.75 in $\text{DMSO}-d_6$), an impurity arising from the preparation of **7**. It also happens in other cases.

^{13}C NMR of 7a

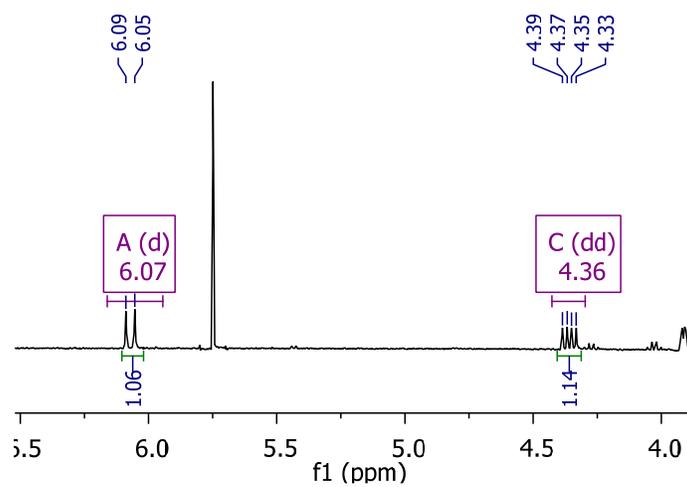
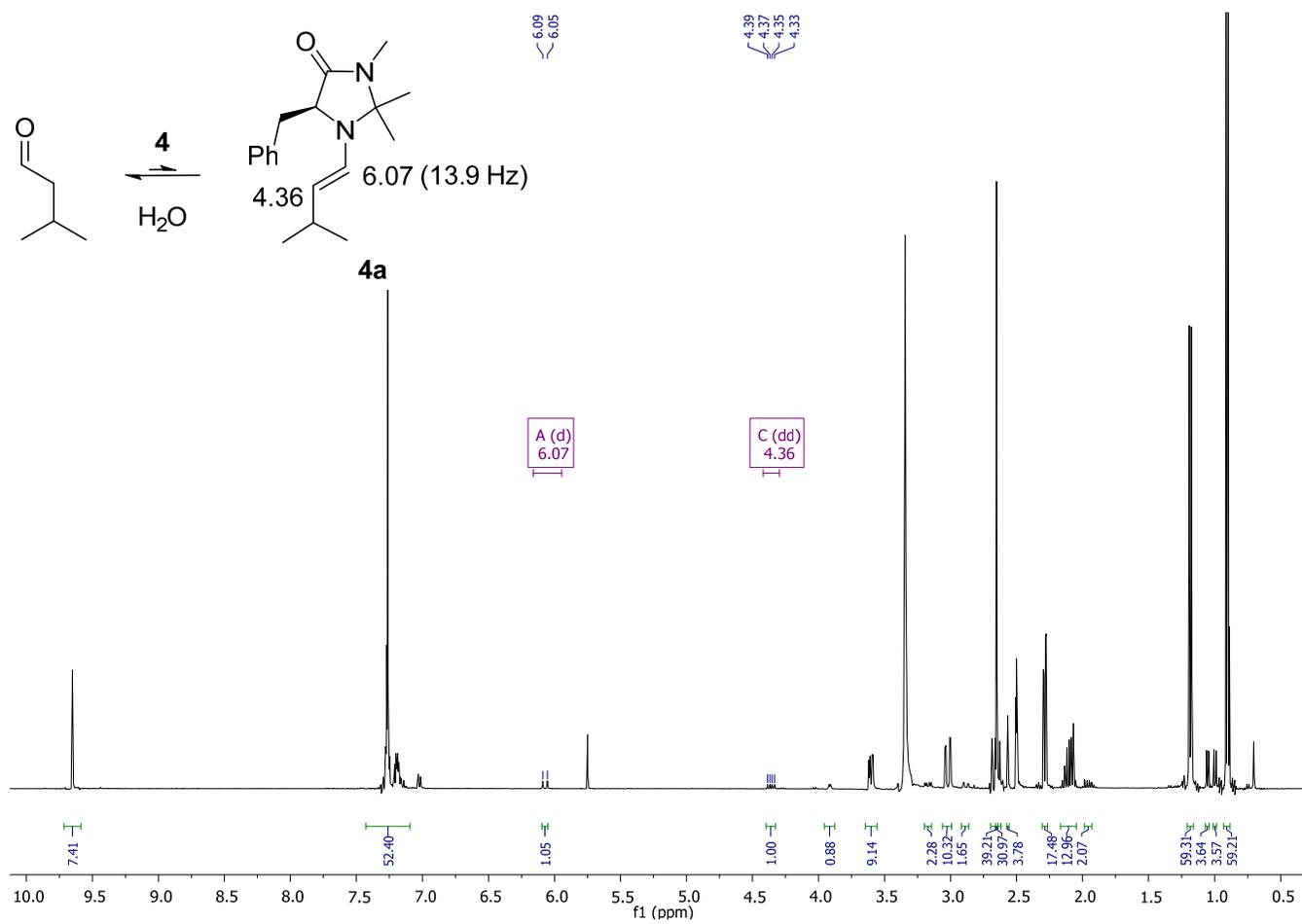
HSQC of 7a

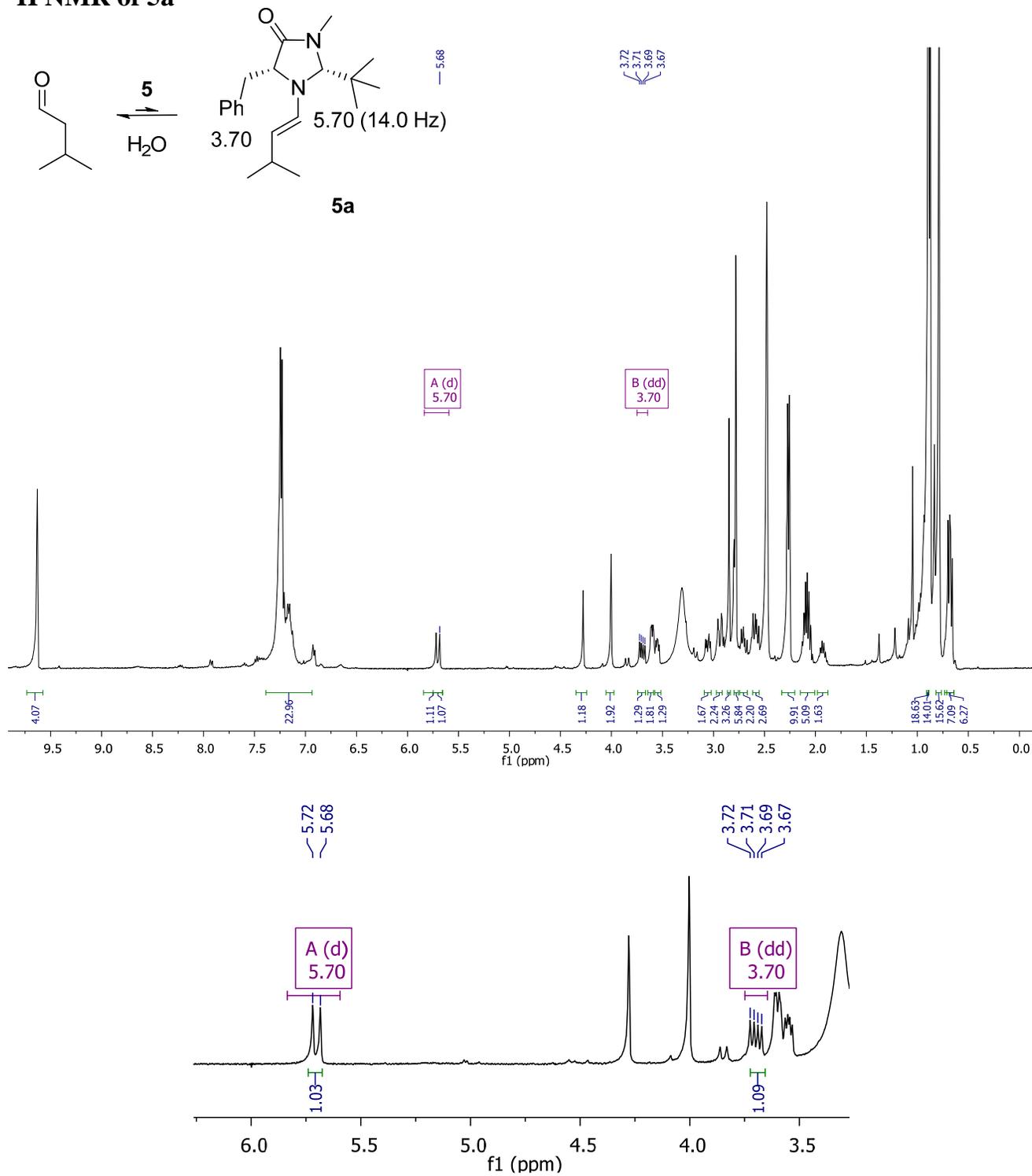


^1H NMR of 3a

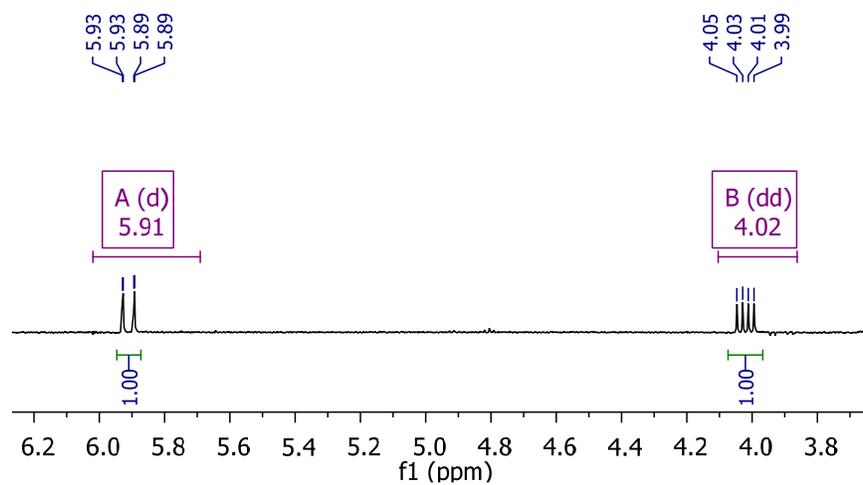
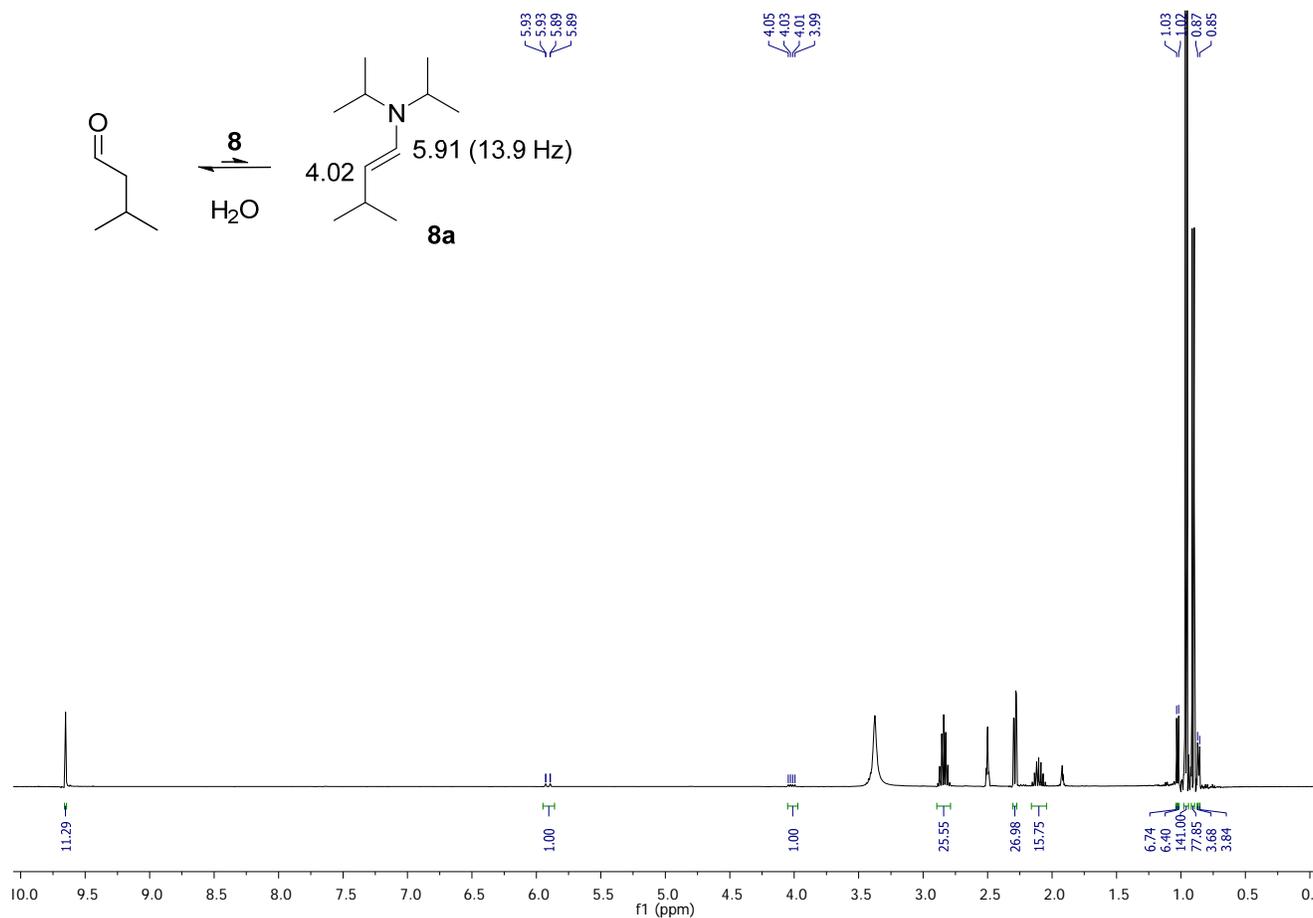
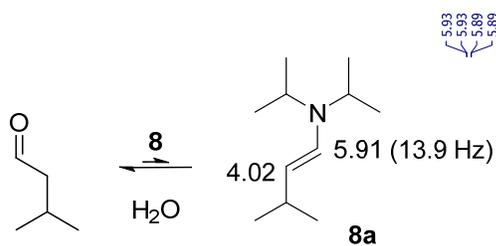


¹H NMR of 4a

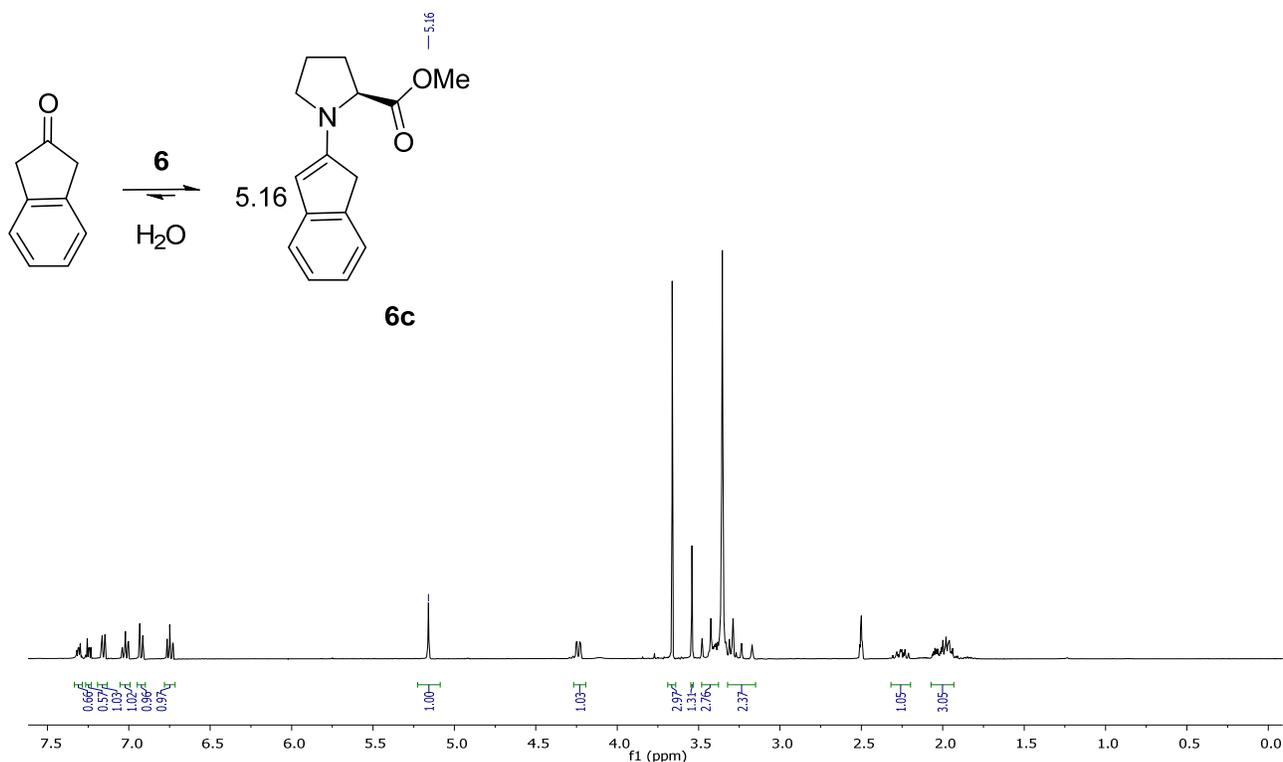


^1H NMR of **5a**


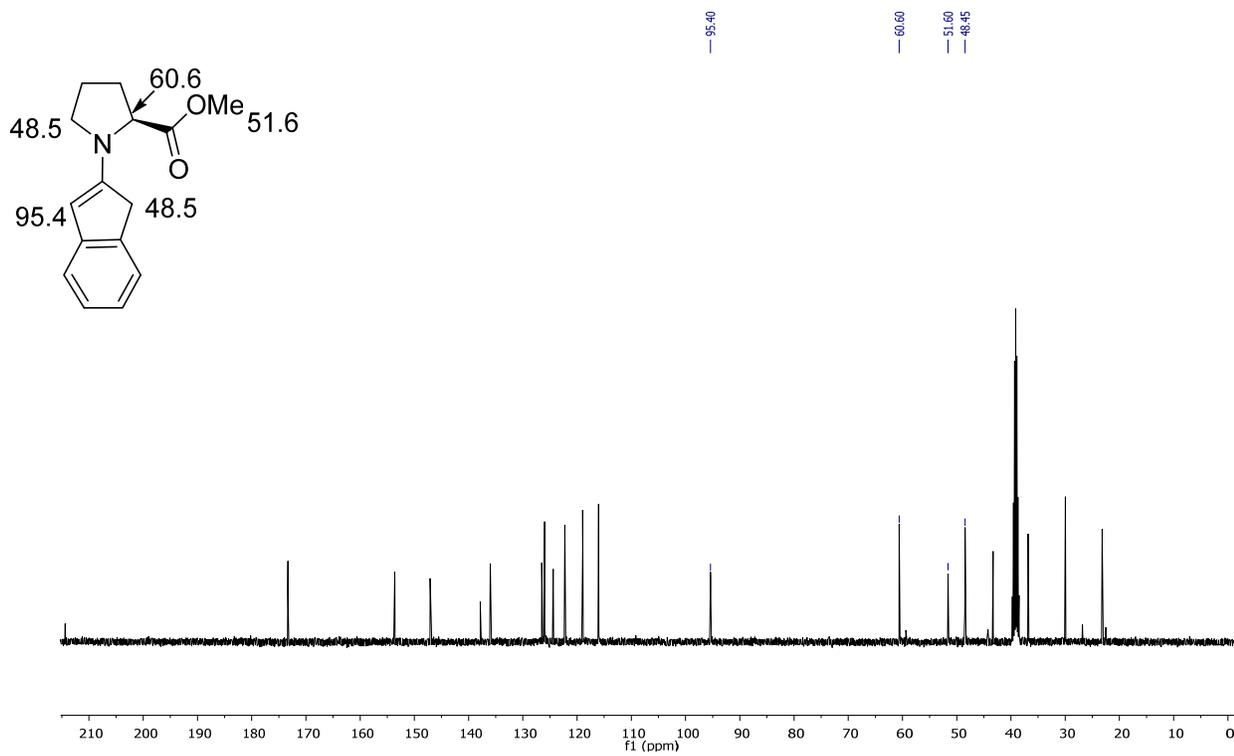
¹H NMR of 8a



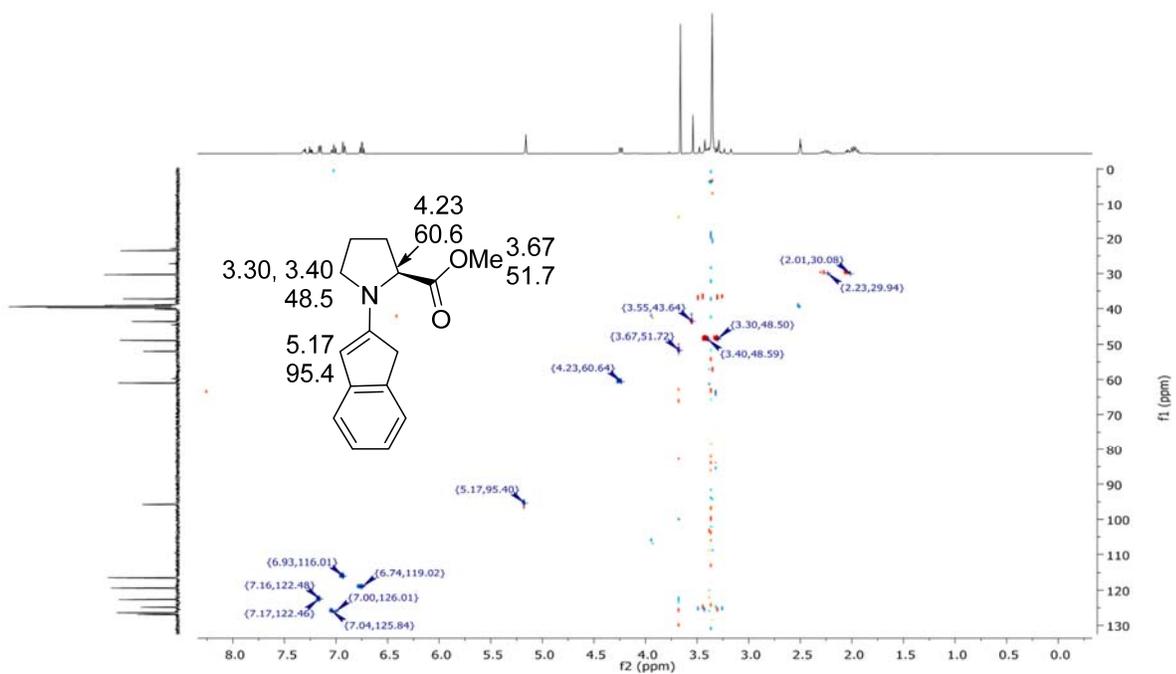
^1H NMR of **6c**



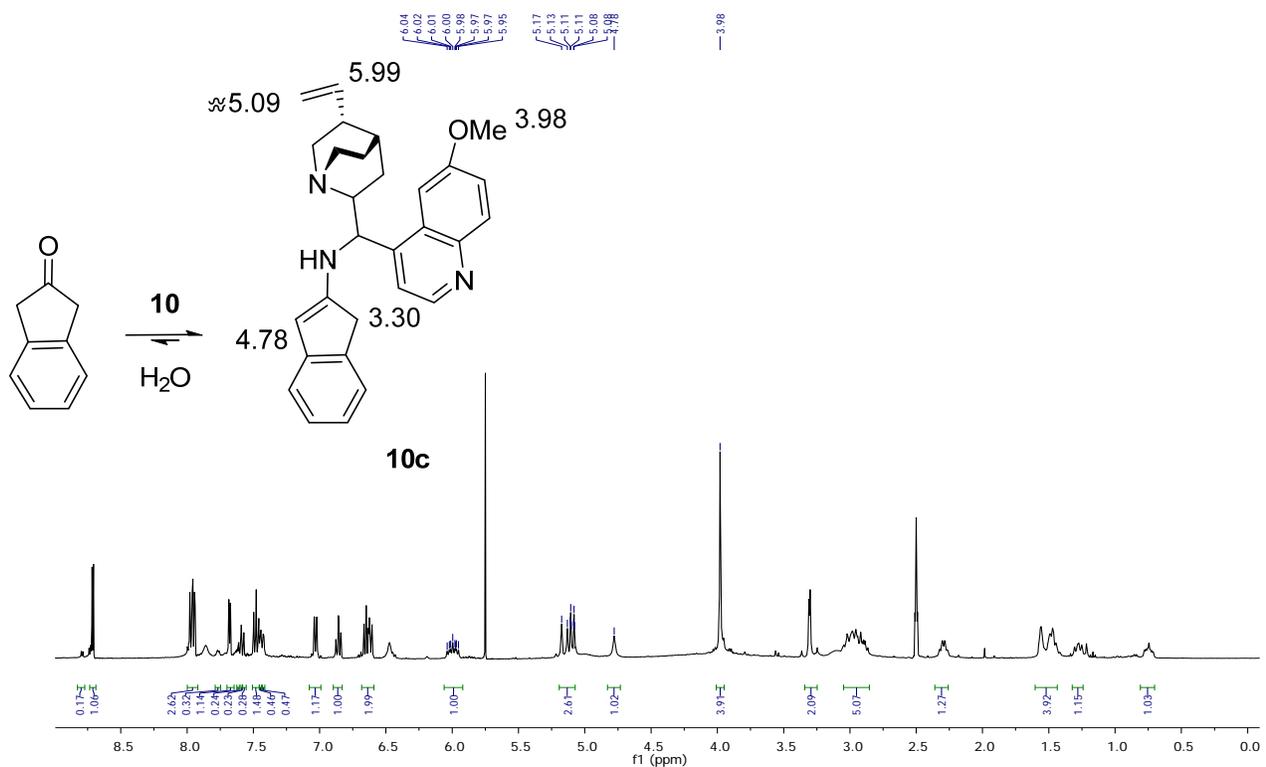
^{13}C NMR of **6c**



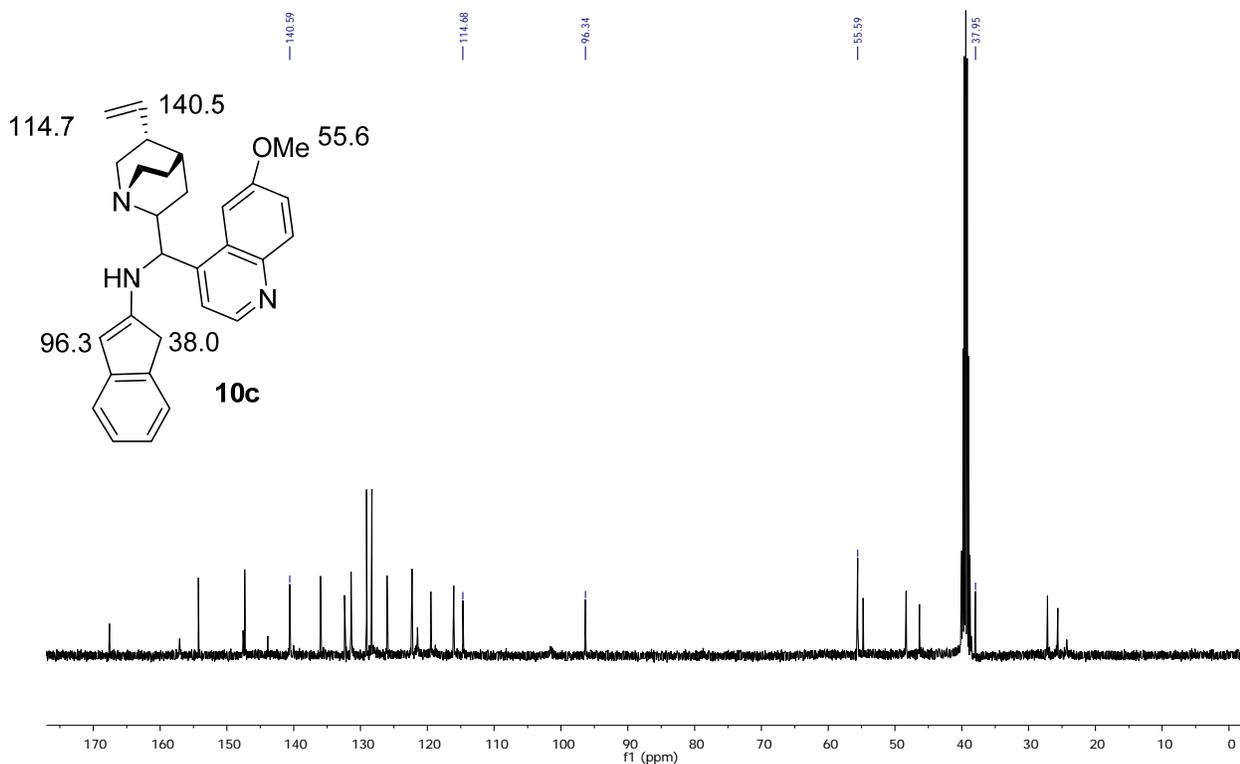
HSQC of 6c



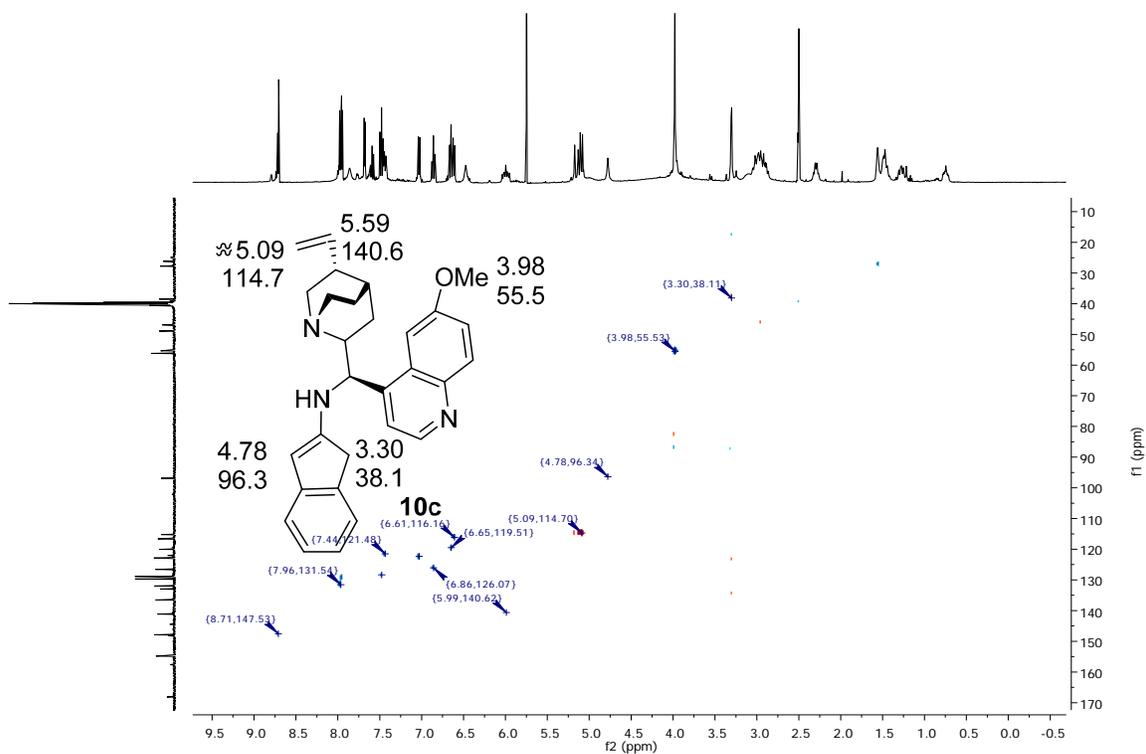
¹H NMR of 10c



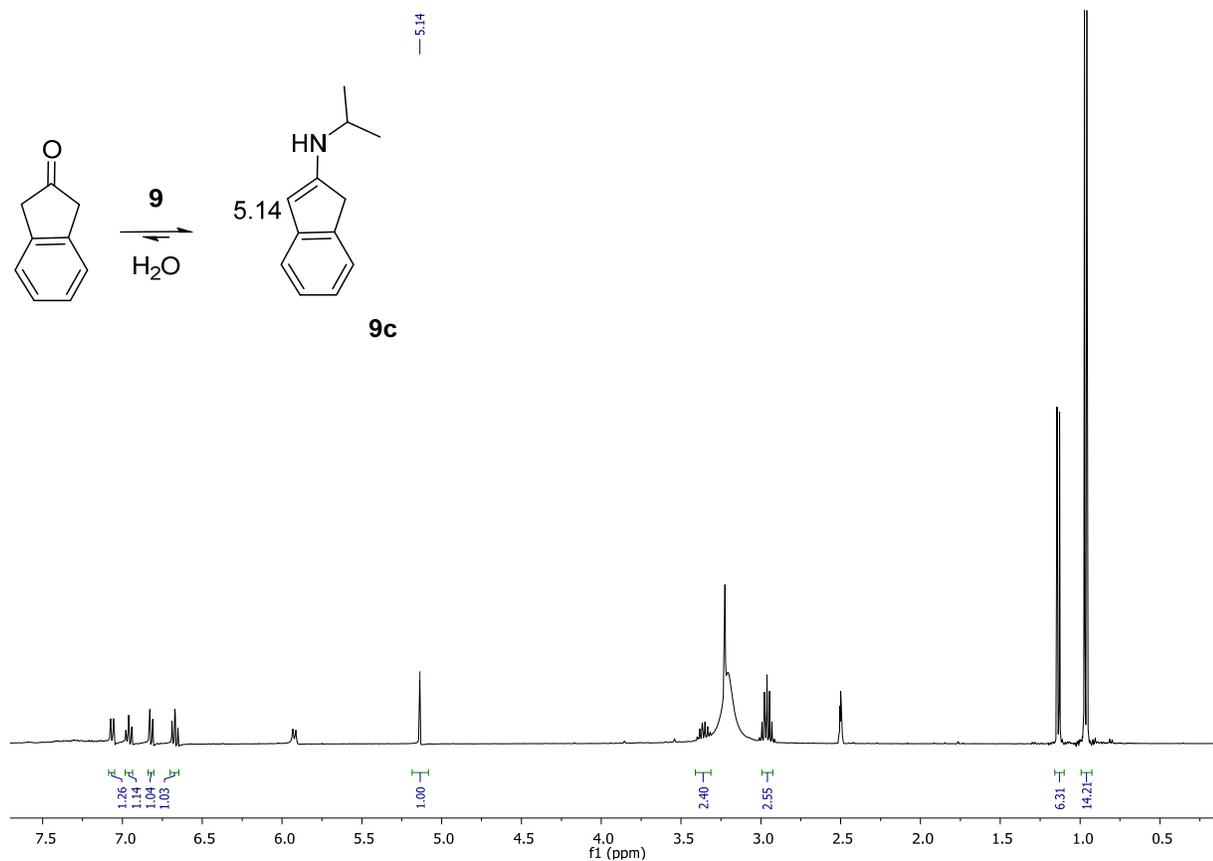
^{13}C NMR of 10c



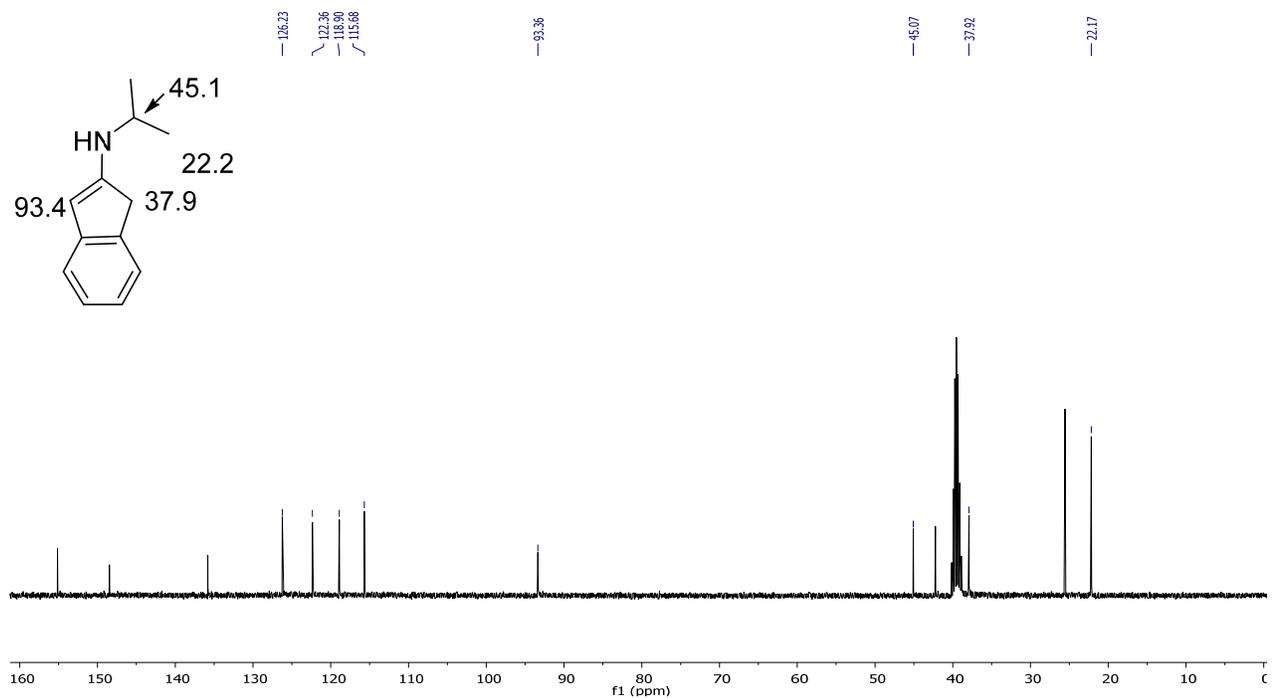
HSQC of 10c



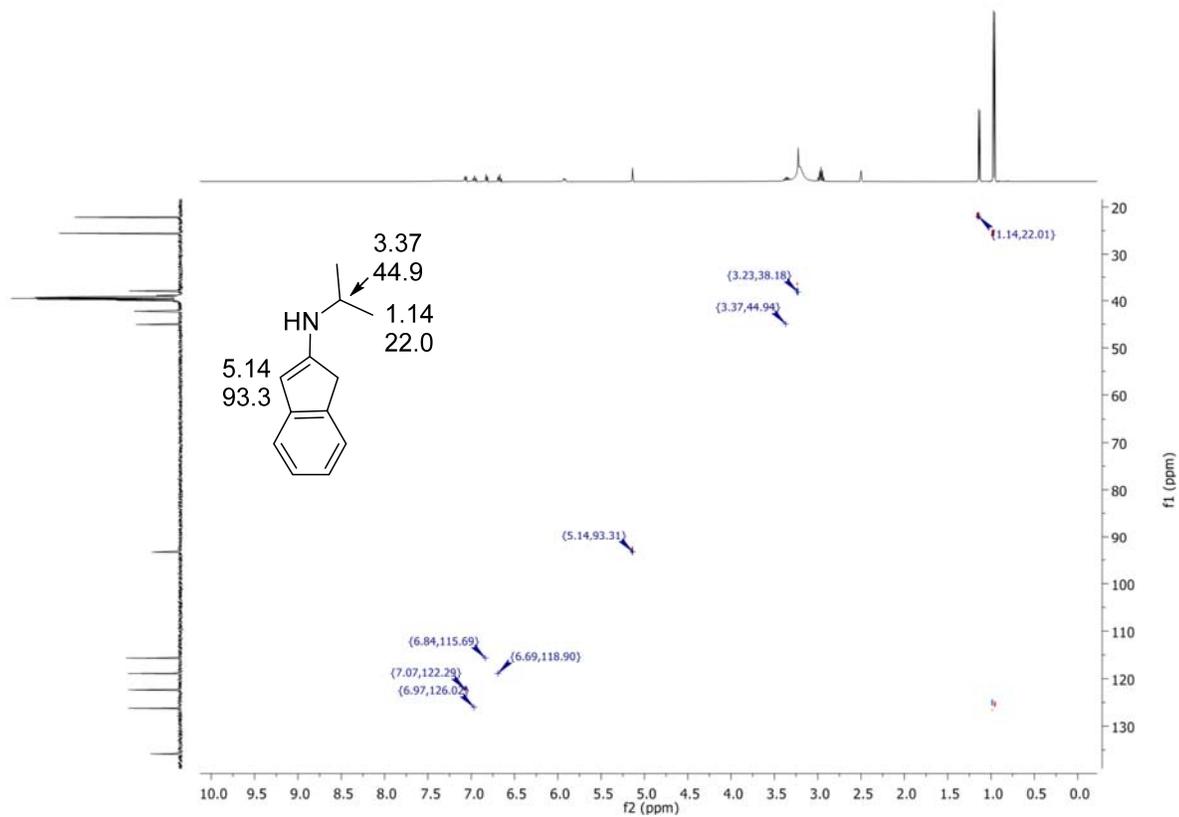
¹H NMR of 9c



¹³C NMR of 9c



HSQC of 9c

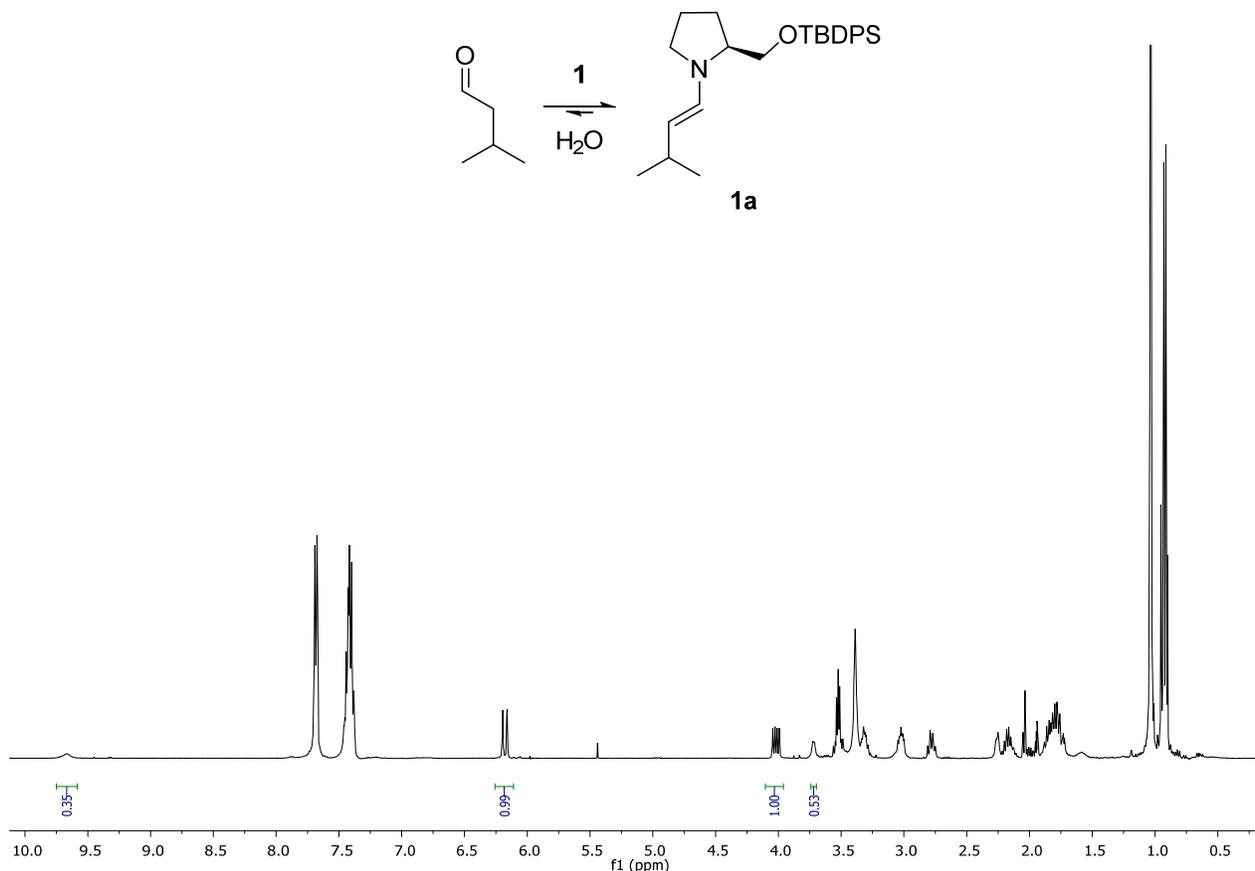


6.2.4 Determination of the equilibrium constants

“Absolute” equilibrium constants



Example (formation of **1a**) in CD₃CN:



$$K_{eq} = \frac{[\text{Enamine}] \cdot [\text{H}_2\text{O}]}{[\text{Carbonyl}] \cdot [\text{Catalyst}]} = \frac{[\text{Enamine}]^2}{[\text{Carbonyl}] \cdot [\text{Catalyst}]} = \frac{1.00^2}{0.35 \cdot \left(\frac{0.53}{2}\right)} = 11$$

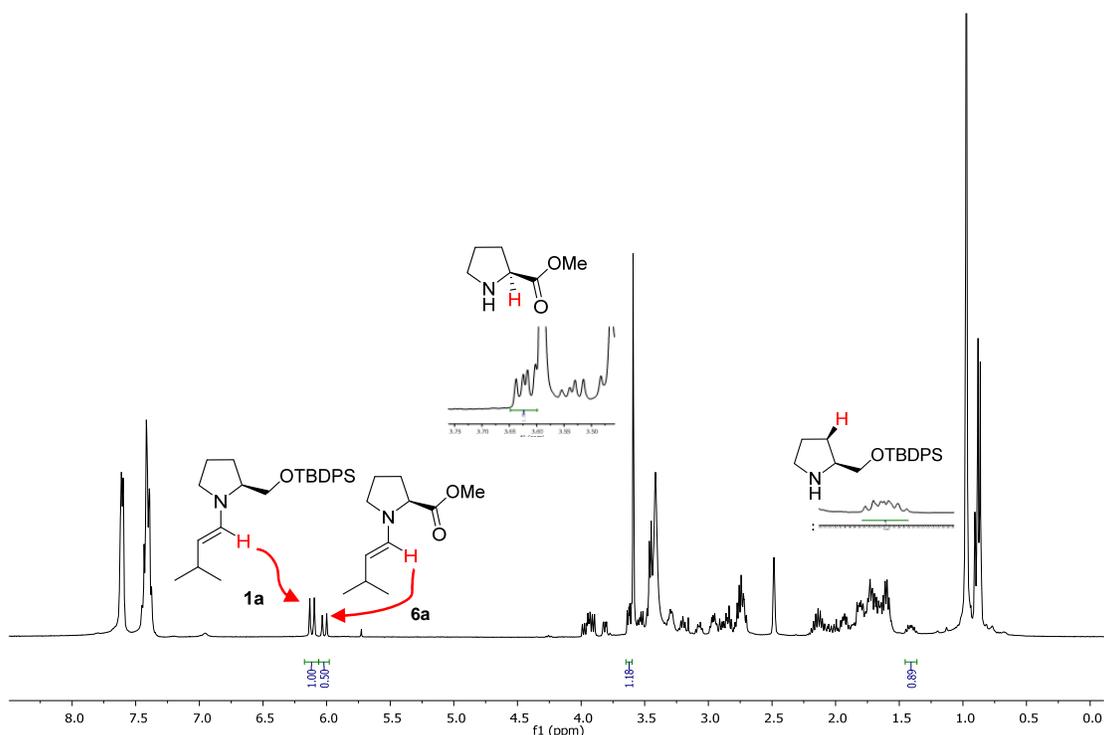
In practice, 0.02 mmol of the carbonyl compound (3-methylbutanal/isovaleraldehyde, in this example) was added to a 0.09 M solution of the *O*-TBDPS-prolinol (**1**) in 0.7 mL of CD₃CN (DMSO-*d*₆ or CDCl₃). After shaking, the spectrum was registered. Another 0.02 mmol of aldehyde were added and, after shaking again, a second spectrum was taken. The operation was repeated until reaching equilibrium (a consistent ratio of the corresponding areas).

The accuracy of our measurements, under these conditions, is limited by the accuracy of the ¹H NMR integrations. When the equilibrium position is shifted too much to the right or to the left these *K* values cannot be confidently determined.

Relative equilibrium constants

Representative example. Pyrrolidine derivatives **1** [O-TBDPS-(*S*)-prolinol] and **6** [methyl (*S*)-prolinate] were mixed in nearly equimolar amounts in DMSO-*d*₆ and the ¹H NMR spectrum was registered. The carbonyl compound (3-methylbutanal, in the example that follows) was added in small portions, shaking the tube, up to 120 mol %. When the equilibrium was reached (“stable” integration areas of appropriate protons not masked by other signals) the following equation was applied:

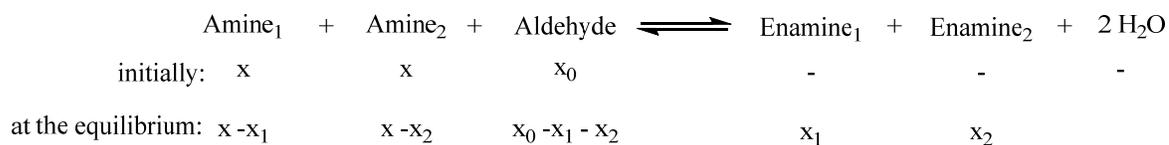
$$\frac{K_1}{K_2} = \frac{[Enamine_1] \cdot [Amine_2]}{[Amine_1] \cdot [Enamine_2]} = \frac{[\mathbf{1a}] \cdot [\mathbf{6}]}{[\mathbf{1}] \cdot [\mathbf{6a}]} = \frac{1.0 \cdot 1.20}{0.90 \cdot 0.50} = 2.67$$



Enamine **1a** predominates over enamine **6a**. The ratio of the *K* values is 2.67:1 or 1:0.37

For the percentage of the *O*-TBDPS-prolinol (**1**) remaining in the equilibrium we had to choose a proton signal not hidden by all the other signals. Such a proton (H3β, δ 1.40) is indicated in the above spectrum in red, which was confirmed, with pure **1**, by NOESY (cross peaks between H3β and CH₂OSi and between H3α and H2) and by COSY. For the percentage of methyl (*S*)-prolinate (**6**) remaining in the equilibrium we chose pyrrolidine H2 (the proton α to the COOMe), highlighted in red in the above spectrum.

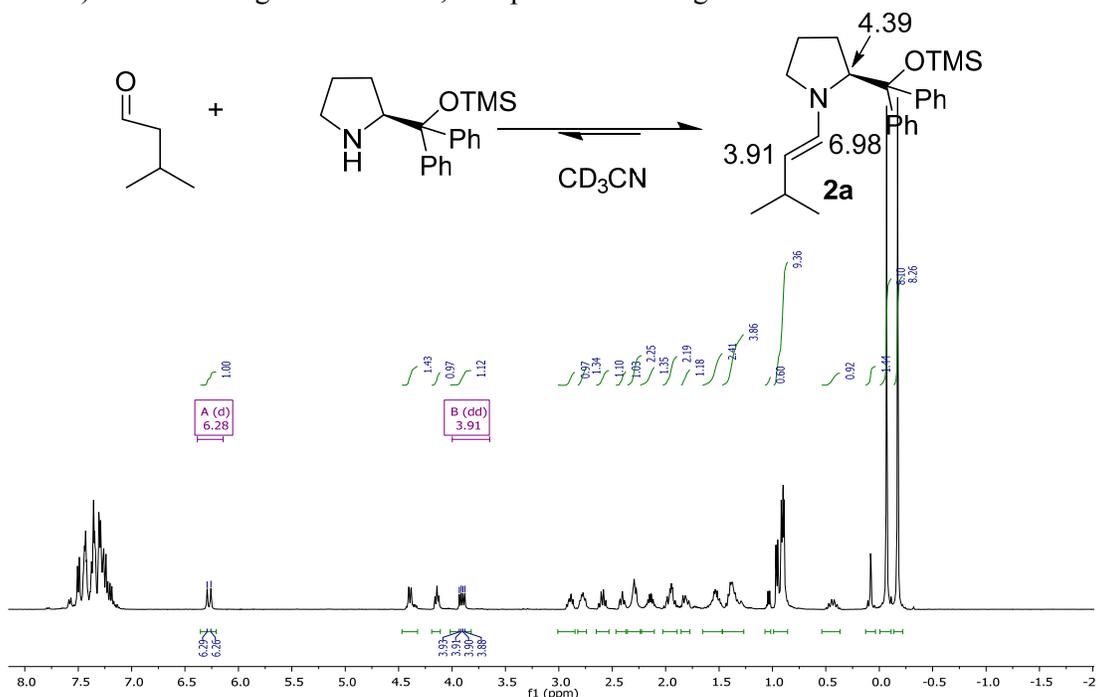
When the amine signals cannot be detected (when the equilibria were shifted too much to the right), we calculated the ratios of K according to the following equation (with $x = 0.065$ mmol, $x_0 = 0.078$ mmol = 1.2 equiv):



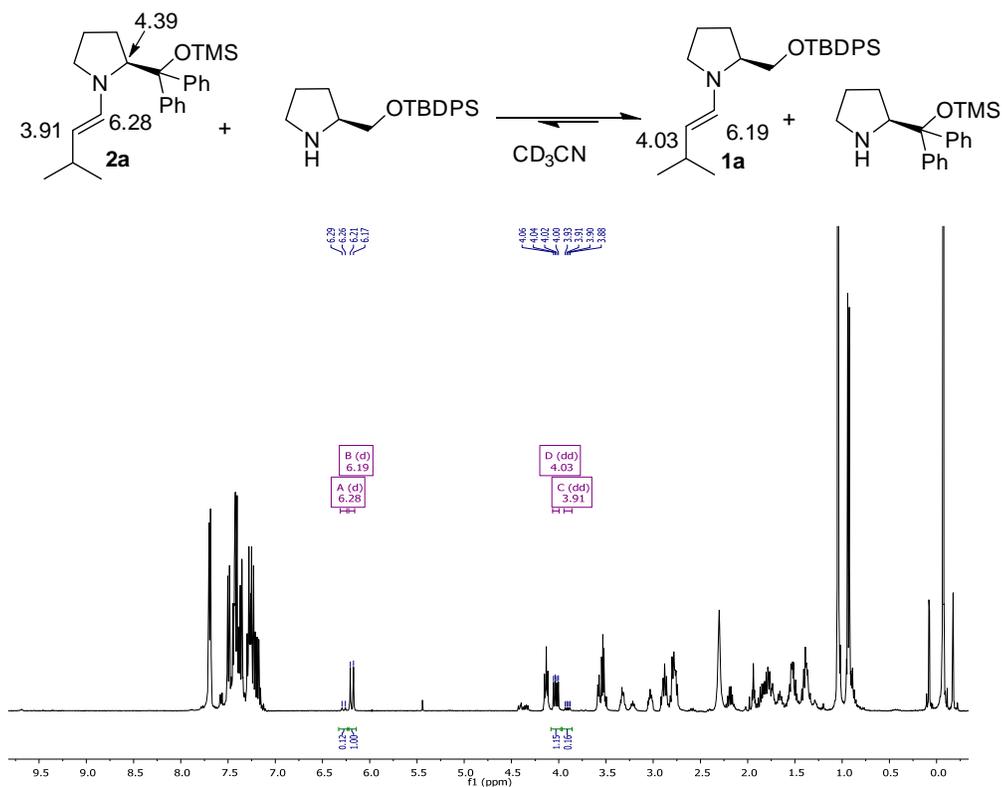
$$\frac{K_1}{K_2} = \frac{[\text{Enamine}_1] \cdot [\text{Amine}_2]}{[\text{Amine}_1] \cdot [\text{Enamine}_2]} = \frac{[x_1] \cdot [x - x_2]}{[x_2] \cdot [x - x_1]}$$

We always compared pairs that were close (enamines of similar stability). Thus, the order is reliable, even though, as indicated in the main text, the values of K_{eq} are only approximate.

To a solution of the J–H catalyst (**2**, 39 mg, 0.12 mmol) in CD₃CN (0.7 mL) was added 3-methylbutanal (10 mg, 0.17 mmol). After shaking for a few min, the spectrum was registered:



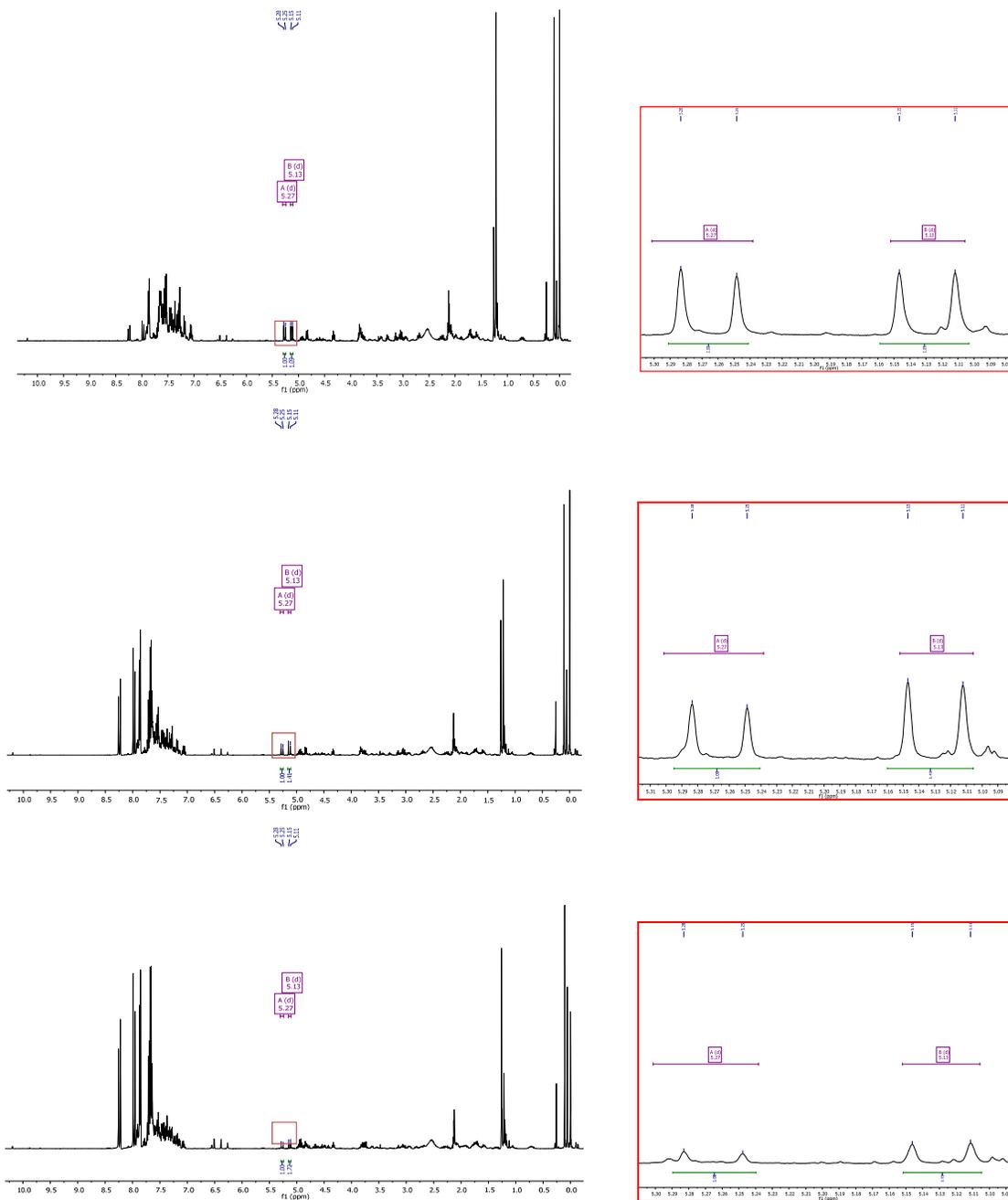
Next, *O*-TBDPS-prolinol (Peng's catalyst, **1**, 41 mg, 0.12 mmol) was added and the spectrum was registered again after shaking, within 10 min. The following exchange was observed:



6.2.6 Reaction of enamine mixtures with electrophiles

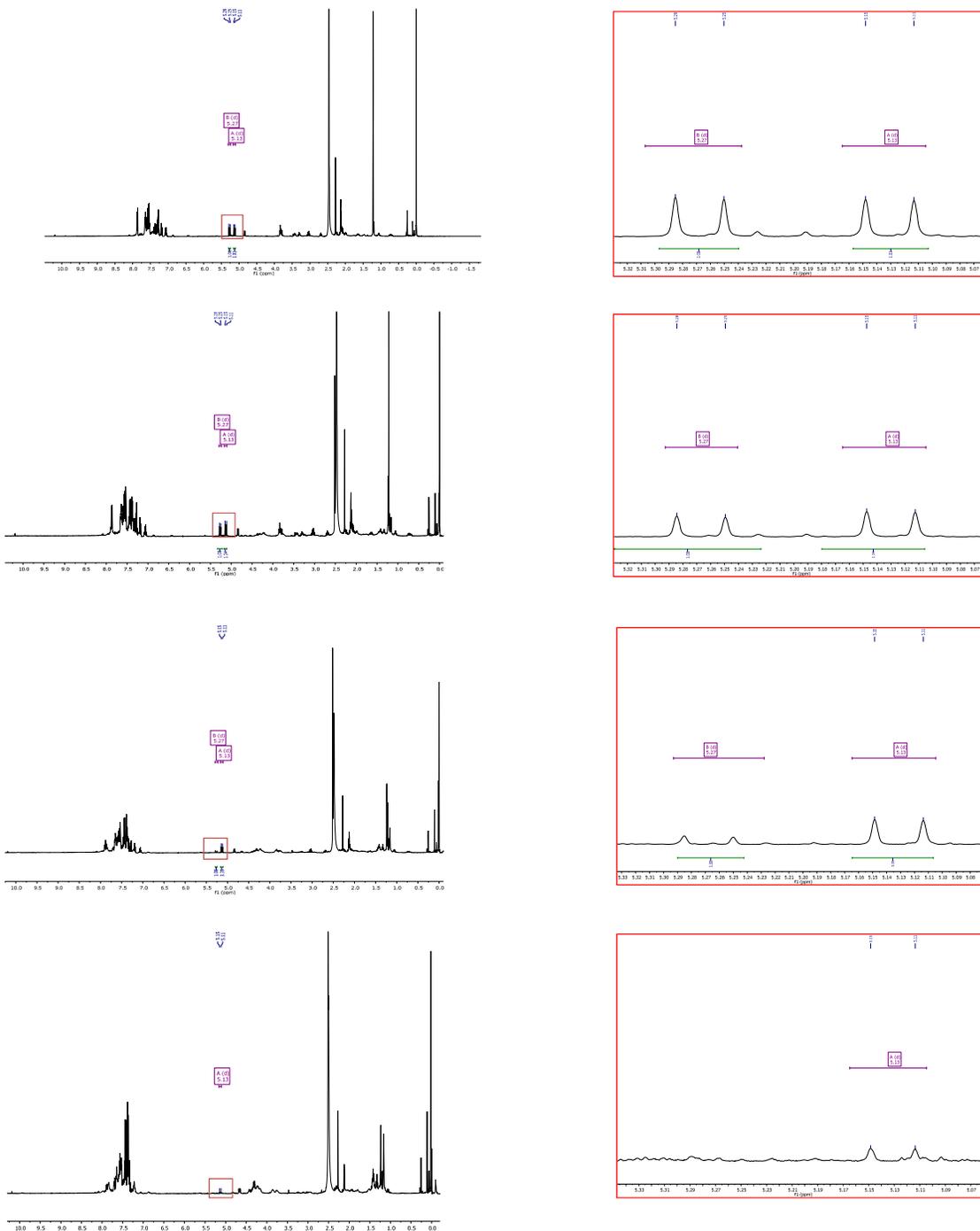
Addition of (*E*)-1-nitro-2-phenylethene

Equimolar amounts of enamines **1b** and **2b** were mixed in a solution of CD₃CN (0.7 mL) and the ¹H NMR of the mixture was registered (a). The NMR tube was cooled to 0 °C and 20 mol % of (*E*)-1-nitro-2-phenylethene ("nitrostyrene") from a solution in CD₃CN was added. After shaking for a few minutes at rt, the spectrum was registered (b). The operation was repeated by addition of further 30 mol % of nitrostyrene (c). Finally, 50 mol % of nitrostyrene was added.



Addition of DEAD

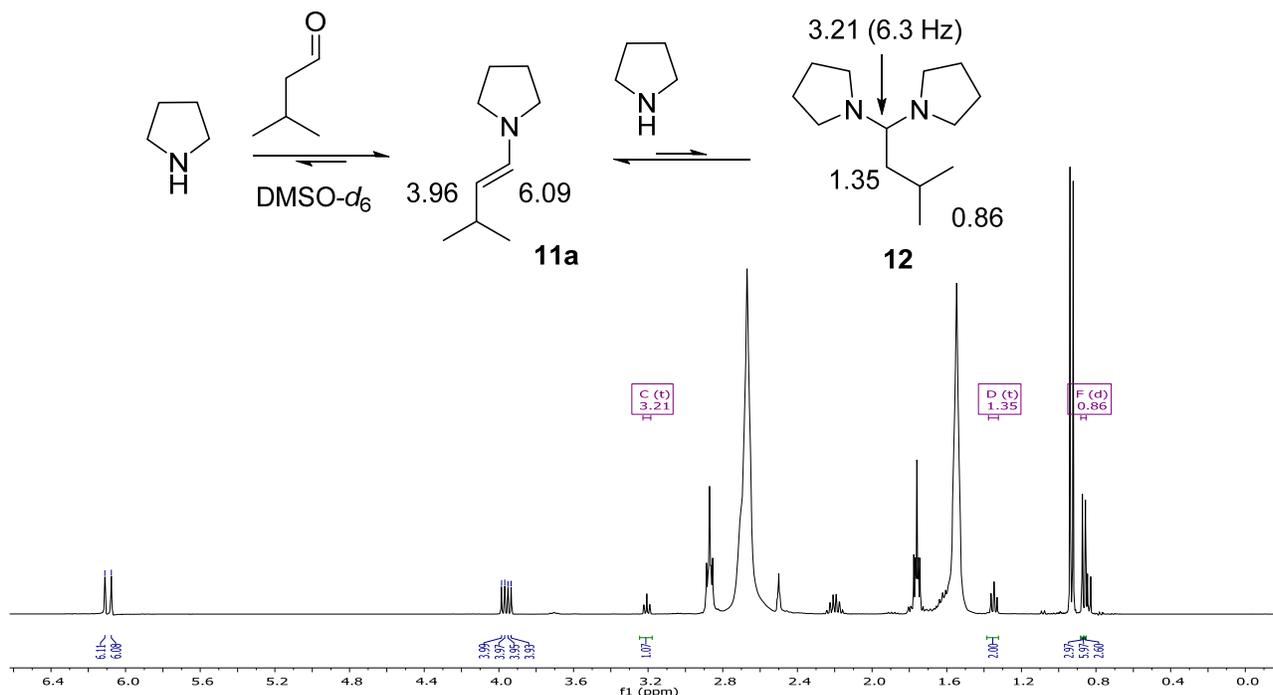
Equimolar amounts of enamines **1b** and **2b** were prepared in CD₃CN and mixed. The ¹H NMR spectrum was registered (a). Afterwards, the NMR tube was cooled to -40 °C and 10 mol % of DEAD (40% solution in toluene) was added. The tube was shaken for a few minutes at rt and the spectrum was registered again (b). The operation was repeated by addition of further 40 mol % (c) and of additional 100 mol % (d) of DEAD. Experiments carried out by mixing substrates and reagent at rt gave similar results.



6.2.7 Addition of pyrrolidine to isovaleraldehyde–pyrrolidine enamine

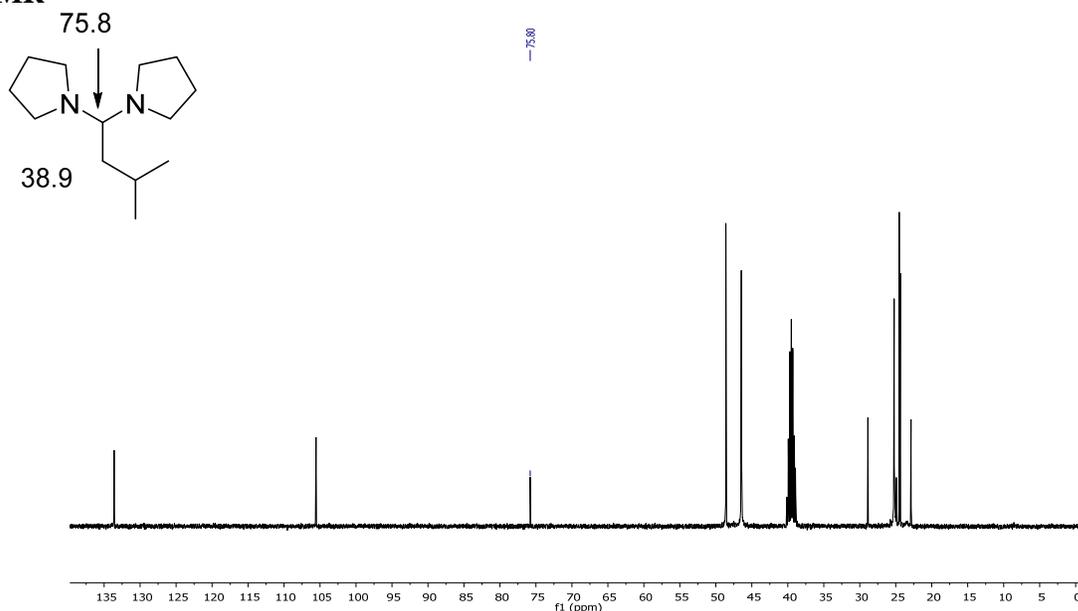
$^1\text{H NMR}$ (enamine + 5 equiv of pyrrolidine, in $\text{DMSO-}d_6$)

To a solution of pyrrolidine (5 mg, 0.065 mmol) in $\text{DMSO-}d_6$ (0.7 mL) was added 3-methylbutanal (6 mg, 0.065 mmol). After the formation of the corresponding enamine, more pyrrolidine was added (25 mg, 0.325 mmol) and the spectrum was registered.

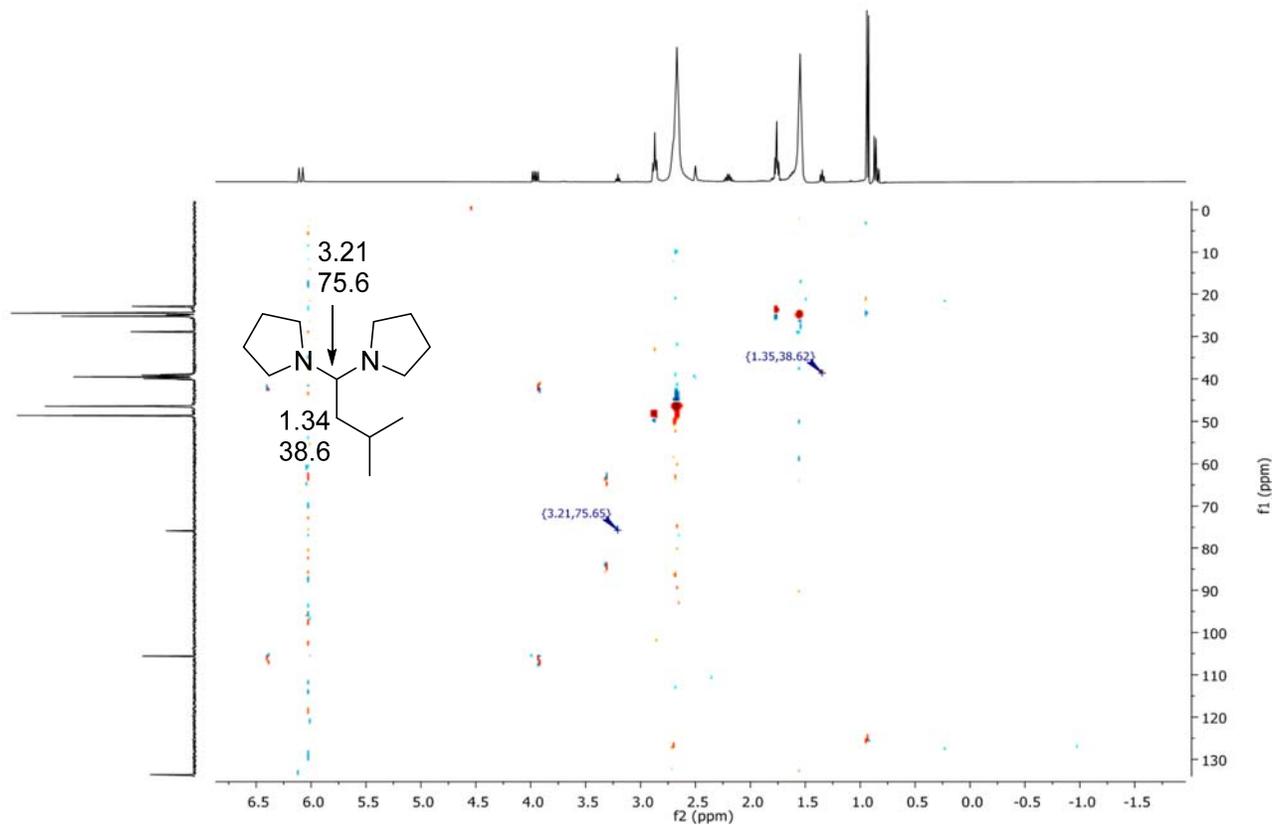


Aminal relevant signals: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3.21 (t, $J = 6.3$, 1H), 1.35 (t, $J = 6.6$, 2H), 0.86 (d, $J = 6.6$, 6H).

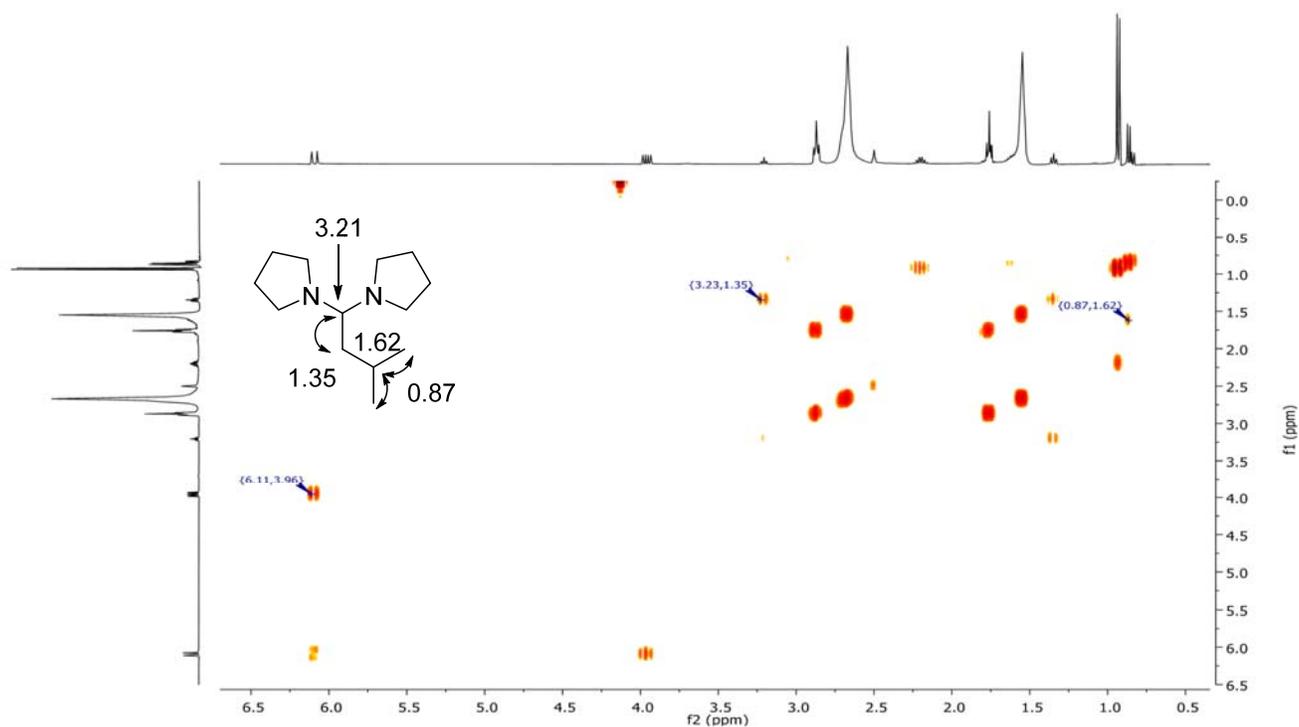
$^{13}\text{C NMR}$



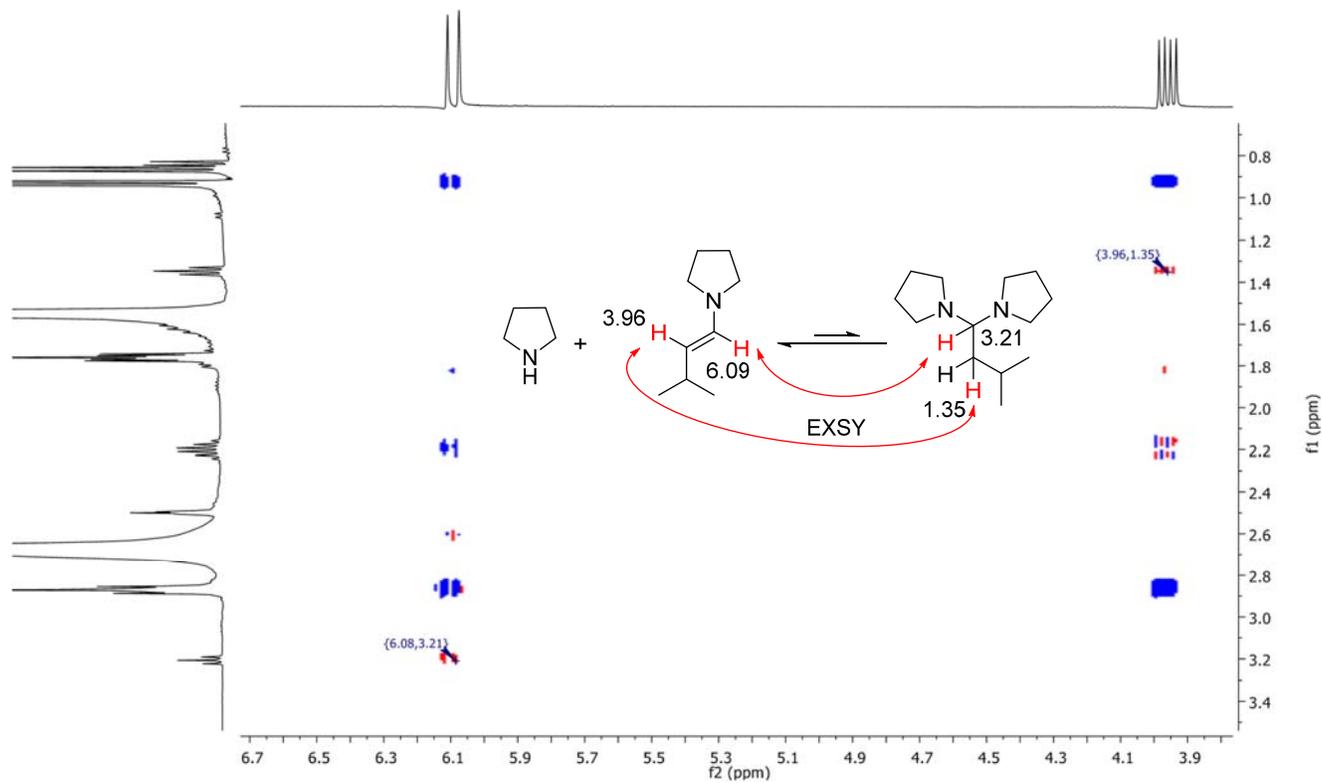
HSQC



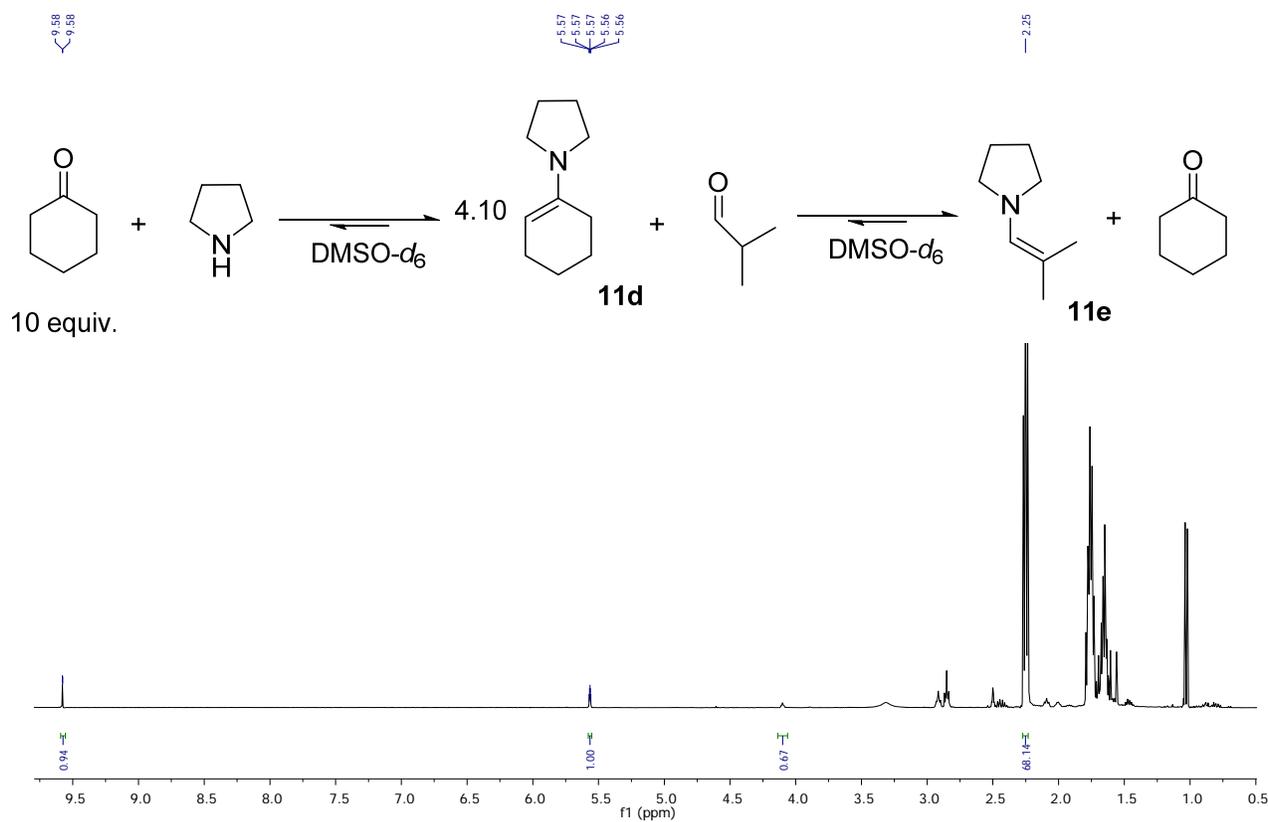
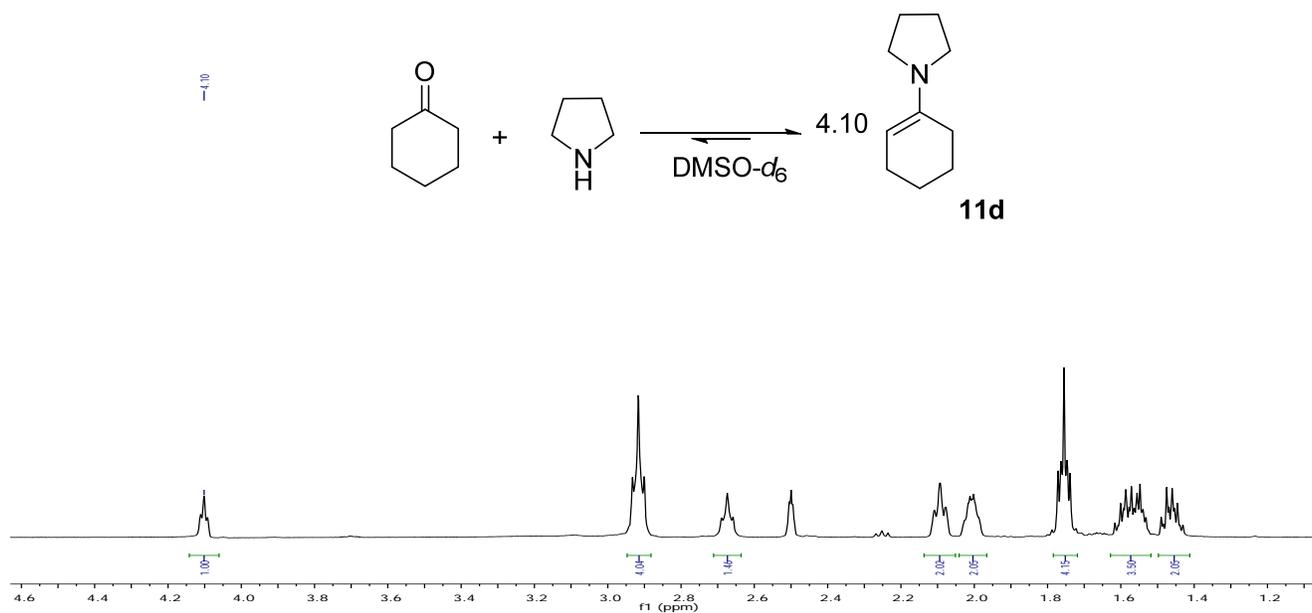
COSY



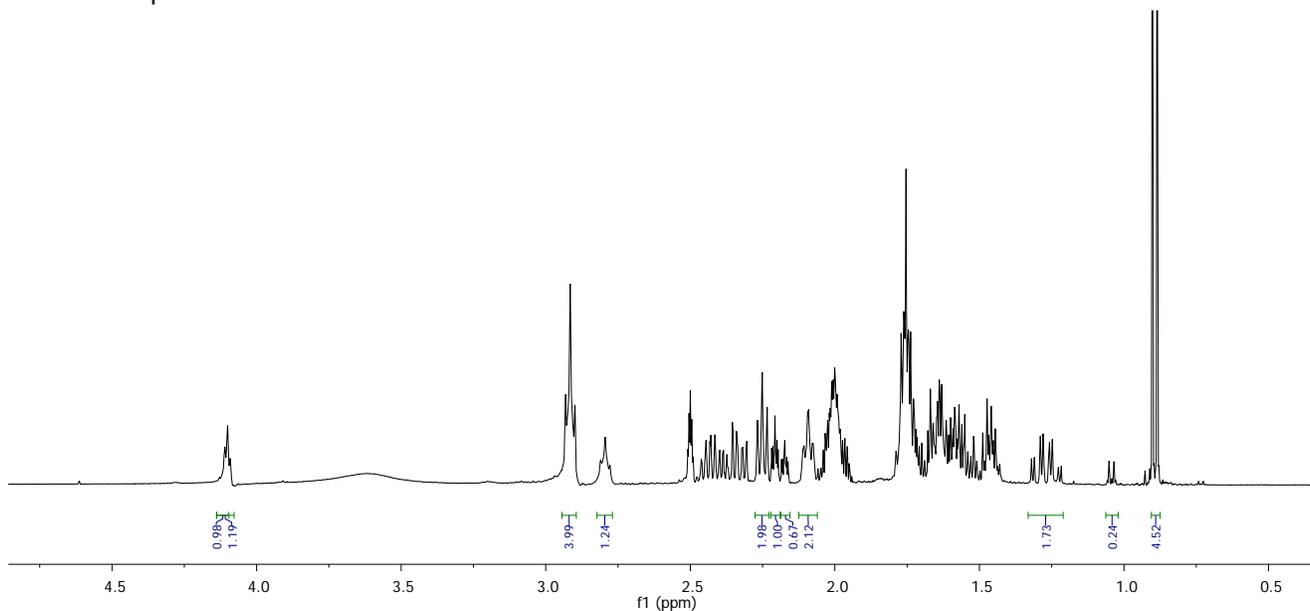
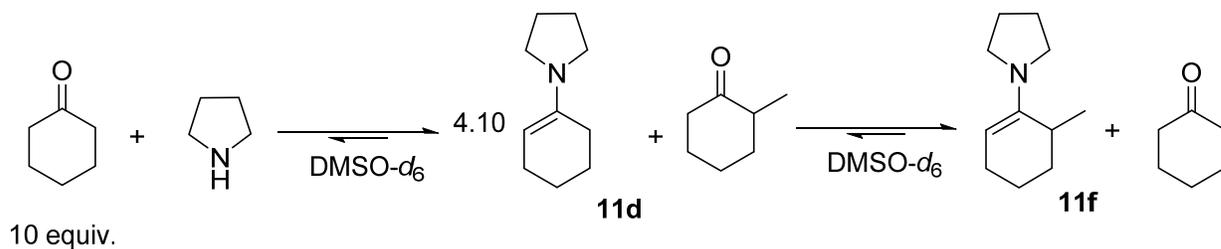
NOESY



6.2.8 Other enamine exchanges



$$\frac{K_1}{K_2} = \frac{[Enamine_1] \cdot [Cyclohexanone]}{[Isobutyraldehyde] \cdot [Enamine_2]} = \frac{[11e] \cdot [chx]}{[Aldehyde] \cdot [11d]} = \frac{1.00 \cdot 17}{0.93 \cdot 0.61} = 30$$



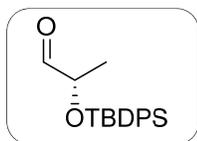
$$\frac{K_1}{K_2} = \frac{[\text{Enamine}_1] \cdot [\text{Cyclohexanone}]}{[\text{Methylcyclohexanone}] \cdot [\text{Enamine}_2]} = \frac{[\mathbf{11f}] \cdot [\text{chx}]}{[\text{mchx}] \cdot [\mathbf{11d}]} = \frac{0.24/3 \cdot 2.12/4}{\frac{4.52}{3} \cdot 0.98} = 0.03$$

6.2.9 Enamines from the aldol addition of 2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-one

1,3-Dihydroxyacetone isopropylidene acetal (2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-one) was prepared according to Enders et al.,⁵ although we purified the compound by flash column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂) instead of by distillation.

Compound 14: (S)-2-(tert-butyldiphenylsilyloxy)propanal⁶

Methyl (S)-lactate **52** (1.00 mL, 10.5 mmol) was added to a solution of TBDPSCI (4.15 mL, 15.7 mmol) and imidazole (1.42 g, 21.0 mmol) in anhydrous dichloromethane (50 mL). The mixture was stirred for 2 h at rt. The reaction was quenched with a saturated solution of NaHCO₃ and the aqueous layer was extracted with dichloromethane. The solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography with hexanes/ethyl acetate (95:5) to give the protected lactate as a Colorless oil. TBDPSO-protected lactate **53** (1.00 g, 2.90 mmol) was added to anhydrous dichloromethane (30 mL) and stirred at -78°C. DIBALH (1 M in hexane, 3.53 mL, 3.50 mmol) was added dropwise. After stirring for 2 h, the solution was quenched with methanol and Rochelle's salt and neutralized. The aqueous layer was extracted with dichloromethane and the phases were separated. The organic phase was dried (Na₂SO₄) and filtered. The solvent was then removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography with hexanes/ethyl acetate (95:5) to yield **14**, (2.72 g, 83%).



Colorless oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.65 (d, *J* = 1.1, 1H), 7.63 – 7.68 (m, 4H), 7.35 – 7.48 (m, 6H), 4.09 (qd, *J* = 6.9, 1.1, 1H), 1.22 (d, *J* = 6.9, 3H), 1.11 (s, 9H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 203.9, 135.9, 135.8, 133.5, 133.1, 130.2, 130.1, 128.0, 127.9, 74.6,

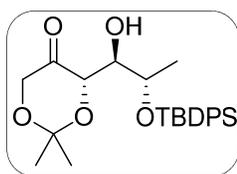
27.0, 19.4, 18.5. [α]_D²⁰ -14.0 (*c* 1.07, CHCl₃)

⁵ Enders, D.; Voith, M.; Ince, S. J. *Synthesis* **2002**, 1775–1779.

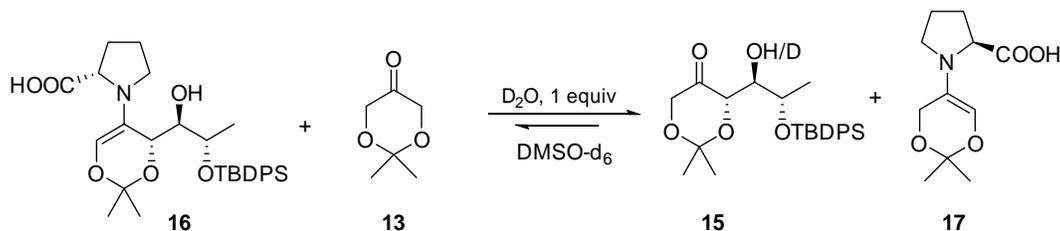
⁶ Massad, S. K.; Hawkins, L. D.; Baker, D. C. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 5180–5182.

Compound 15: (*S*)-4-[(1*R*,2*S*)-2-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-1-hydroxypropyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-one

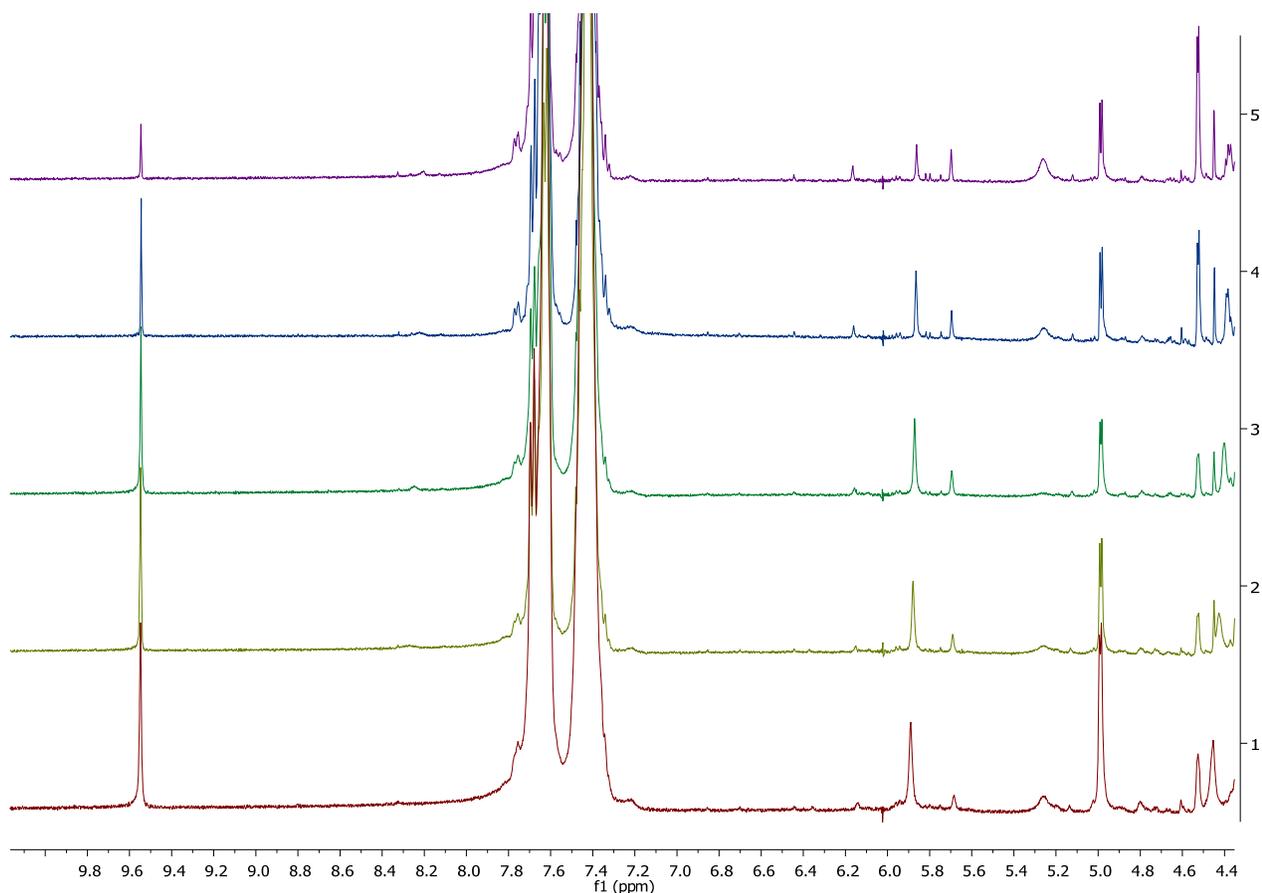
To a solution of Pro (*S*-proline, or L-proline, 7.0 mg, 0.06 mmol), (*S*)-2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propanal (**14**, 62 mg, 0.20 mmol) and 2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-one (**13**, 78 mg, 0.60 mmol), in DMSO (1 mL) was added water (90 μ L, 5 mmol, 25 equiv with regard to **14**). The reaction was stirred at rt for 15 h (full disappearance of **14** as shown by TLC), quenched with phosphate buffer solution and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to give the crude product as an oil. Flash column chromatography on silica gel (90:10 hexanes/ethyl acetate) allowed us to separate the aldol (**15**, 81 mg, 91%) from the excess of **13** and its dimer. The crude product and the pure product contained a unique stereoisomer (**15**) according to TLC, ¹H NMR and chiral HPLC (Chiralpak IA).



Colorless oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.72 – 7.68 (m, 4H), 7.45 – 7.35 (m, 6H), 4.38 (dd, *J* = 6.7, 1.4, 1H), 4.21 (dd, *J* = 17.3, 1.4, 1H), 4.17 (qd, *J* = 6.4, 4.1, 1H), 3.97 (d, *J* = 17.3, 1H), 3.85 (dd, *J* = 6.7, 4.1, 1H), 2.97 (br s, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.4, 3H), 1.08 (s, 9H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 210.3, 136.0, 136.0, 134.4, 133.7, 129.8, 129.7, 127.7, 127.6, 101.0, 74.6, 73.4, 70.0, 66.9, 27.1, 23.9, 23.8, 19.4, 18.4. [α]_D²⁰ – 63.7 (*c* 1.00, CHCl₃). HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₅H₃₄NaO₅Si [M+Na⁺] 465.2068, found 465.2073.

Exchange between 13 and 16

To an anhydrous DMSO-*d*₆ solution in which **16** was prepared from equivalent amounts (0.06 mmol) of **13**, **14** and Pro, ketone **13** (0.06 mmol) was further added. No change was observed within 1 day. Afterwards, D₂O (1 μ L, 0.05 mmol) was added and ¹H NMR spectra were registered every 30 min: the olefin peak at 5.86 ppm of **16** decreased and that of **17** at 5.71 ppm increased. Also aldol **15** appeared, according to the equilibrium **13** + **16** = **17** + **15**. Prolyl group exchanges have been demonstrated by us in other contexts.



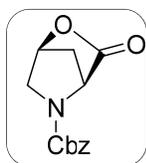
Selection of spectra (with the same no. of accumulations). To an NMR tube (spectrum 1, bottom) in which **16** (5.85 ppm), **13**, **14** and the oxazolidinone of **14** were clearly observed (while only traces of **17** and **15** were detected), one further equiv of **13** was added. One hour later, no change had occurred (spectrum 2). One equiv of D₂O was then added (spectrum 3). Two hours later, the amount of **16** had decreased and the amount of **17** (5.71 ppm) had increased (spectrum 4). Fifteen hours later (spectrum 5), the peaks of enamines **16** and **17** and aldehyde **14** had diminished while the signal for aldol **15** (4.53 ppm) had grown.

6.3 Adiciones de Michael con 4-hidroxiprolinolos sililados. Capítulo 3

6.3.1 Synthesis of the catalysts

Compound 19: benzyl (1*S*,4*S*)-3-oxo-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptane-5-carboxylate⁷

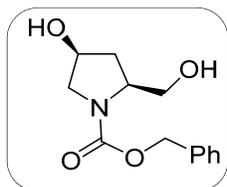
(2*S*,4*R*)-4-Hydroxyproline (3.012 g, 11.35 mmol) and PPh₃ (5.780 g, 19.77 mmol) were dissolved under N₂ in anhydrous THF (30 mL). A solution of DEAD (40% in toluene, 7.25 mL, 16.4 mmol) was added dropwise at 0 °C. The mixture was stirred overnight at rt and the solvent was removed under reduced pressure to afford an orange oil. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel with CH₂Cl₂/MeOH (98:2), to yield **19**, (1.60 g, 54%).



White solid. **mp** 100–102 °C (lit.⁸ 102.7–103.1 °C). **R_f** = 0:65 (CH₂Cl₂:MeOH, 98:2). Mixture of rotamers. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.38 – 7.33 (m, 5H), 5.16 (br m, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.67 (br m, 1H), 3.61 (br d, *J* = 10.9, 1H), 3.54 (br d, *J* = 8.1, 1H), 2.24 (br d, *J* = 11.9, 1H), 2.03 (br d, *J* = 10.5, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 171.8, 155.6, 137.0, 129.7, 129.4, 129.2, 79.4, 68.9, 58.6, 51.2, 40.3.

Compound 20: benzyl (2*S*,4*S*)-4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate⁸

A solution of lactone **19** (0.470 g, 1.898 mmol) and NaBH₄ (0.180 g, 4.74 mmol) in anhydrous THF (7.65 mL) and MeOH (0.5 mL) were stirred overnight under N₂. The reaction was quenched by addition of MeOH (5 mL) to remove the excess of NaBH₄. The solvent was removed under reduced pressure to give a yellow oil. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel with CH₂Cl₂/MeOH (95:5), to yield **20**, (0.46 g, 96%).



Colorless oil. **R_f** = 0:47 (CH₂Cl₂:MeOH, 95:5). Mixture of rotamers. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.39 – 7.28 (m, 5H), 5.21 – 5.06 (m, 2H), 4.29 (br s, 1H), 4.17 (d, *J* = 11.1, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.61 (d, *J* = 10.9, 1H), 3.54 – 3.38 (m, 2H), 2.44 – 2.22 (m, 1H), 2.04 – 1.79 (m, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 155.7, 136.0, 129.3, 128.4, 127.8, 69.6, 66.9, 63.5, 58.9, 56.7, 37.4.

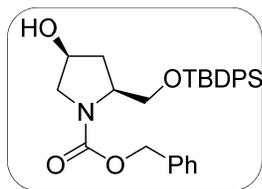
Compound 21: benzyl (2*S*,4*S*)-4-hydroxy-2-(*tert*-butyldiphenylsiloxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate

Diol **20** (1.97 g, 7.90 mmol), TBDPSCl (2.5 mL, 9.4 mmol) and imidazole (1.4 g, 20 mmol) were added under N₂ to anhydrous CH₂Cl₂ (30 mL). The mixture was stirred overnight. The organic phase was extracted with CH₂Cl₂, dried over Na₂SO₄ and filtered. The solvent was removed under reduced

⁷ Lombardo, M.; Montroni, E.; Quintavalla, A.; Trombini, C. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 3428–3434

⁸ Mereyala, H. B.; Pathuri, G.; Nagarapu, L. *Synth. Commun.* **2012**, 42, 1278–1287.

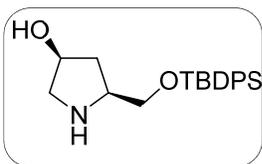
pressure to yield a yellow oil which was purified by flash column chromatography on silica gel with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5, to afford **21**, (1,55 g, 40%).



White solid. $R_f = 0:40$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$, 95:5). Mixture of rotamers. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.66 – 7.59 (m, 4H), 7.46 – 7.19 (m, 11H), 5.13 – 4.62 (m, 2H), 4.36 – 4.23 (m, 1H), 4.01 (m, 0.60H), 3.90 (m, 2.40H), 3.62 (dd, $J = 11.4$, 5.8, 0.60H), 3.55 (dd, $J = 10.7$, 6.2, 0.40H), 3.36 (dd, $J = 11.5$, 3.8, 0.60H), 3.28 (dd, $J = 11.1$, 4.6, 0.40H), 2.39 – 2.18 (m, 1H), 2.06 – 1.96 (m, 1H), 1.06 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 154.3, 136.5, 135.6, 129.9, 128.1, 128.4, 127.9, 127.7, 127.3, 125.3, 118.5, 71.1, 67.2, 67.1, 59.9, 54.9, 37.3, 26.7, 18.8.

Compound 23.5: (2*S*,4*S*)-2-[(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl]pyrrolidin-4-ol

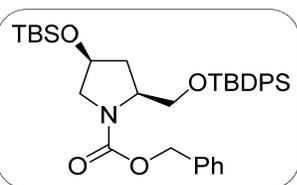
A solution of compound **21** (1.50 g, 3.10 mmol) and Pd/C (0.32 g, 0.31 mmol) in MeOH (30 mL) was purged with N_2 and then were stirred overnight under a H_2 atmosphere (balloon). The mixture was filtered with Celite[®]. The Celite[®] pad was washed with MeOH and the solvent was removed under reduced pressure to yield **23.5**, (1.06 g, 96%).



Yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.68 – 7.61 (m, 4H), 7.44 – 7.35 (m, 6H), 4.34 – 4.28 (m, 2H), 3.72 – 3.64 (m, 2H), 3.22 – 3.16 (m, 2H), 2.94 – 2.82 (m, 2H), 1.03 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 136.1, 135.3, 131.5, 128.8, 75.7, 68.7, 62.3, 56.2, 37.5, 28.5, 22.2.

Compound 22: (2*S*,4*S*)-*N*-[(benzyl)oxycarbonyl]-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-[(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl]pyrrolidine

Compound **21** (1.47 g, 2.90 mmol), TBSCl (1.00 g, 6.00 mmol) and imidazole (0.59 g, 8.60 mmol) were added under N_2 to anhydrous CH_2Cl_2 (50 mL) and the mixture was stirred overnight. The organic phase was washed with H_2O , dried over Na_2SO_4 and filtered. The solvent was removed under reduced pressure to give a yellow oil. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel with CH_2Cl_2 , to afford **22**, (1.46 g, 83%).

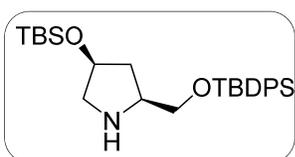


Yellow oil. $R_f = 0:37$ (CH_2Cl_2). Mixture of rotamers $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.67 – 7.60 (m, 4H), 7.43 – 7.12 (m, 11H), 5.14 – 4.89 (m, 2H) 4.39 – 4.30 (br, 1H), 4.05 (br m, 0.40H), 4.00 – 3.94 (m, 0.60H), 3.93 – 3.83 (m, 1.40H), 3.82 – 3.75 (m, 0.60H), 3.71 (dd, $J = 11.3$, 5.4, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.28 – 2.17 (m, 1H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 1.06 (s, 3.6H), 1.03 (s, 5.4H), 0.86 (s, 9H),

0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 154.8, 129.7, 129.5, 128.4, 128.0, 127.9, 127.6, 127.5, 71.3, 66.9, 63.0, 58.1, 55.3, 36.3, 26.8, 25.7, 20.6, 20.9, -3.3, -3.8.

Compound 23.1: (2*S*,4*S*)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-[(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl]pyrrolidine

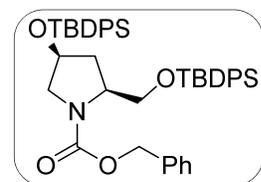
A solution of compound **22** (1.46 g, 2.40 mmol) and Pd/C (0.25 g, 0.24 mmol) in MeOH (25 mL) was purged with N_2 and stirred overnight under a H_2 atmosphere (balloon). The mixture was then filtered on Celite[®], the Celite[®] pad was washed with MeOH and the solvent was removed under reduced pressure to yield **23.1**, (1.07 g, 95%).



Yellow oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.68 – 7.61 (m, 4H), 7.44 – 7.35 (m, 6H), 4.36 – 4.31 (m, 1H), 3.74 – 3.66 (m, 2H), 3.22 – 3.16 (m, 1H), 2.88 (dd, $J = 11.2, 4.6$, 1H), 2.84 (dd, $J = 11.6, 3.3$, 1H), 2.03 (ddd, $J = 13.4, 7.9, 6.6$, 1H), 1.51 (ddd, $J = 12.9, 6.5, 3.7$, 1H), 1.06 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 3H) 0.03 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 137.1, 135.2, 131.1, 129.2, 74.9, 67.8, 61.4, 57.3, 39.7, 28.4, 27.4, 20.8, 18.3, -4.6.

Compound 24: (2*S*,4*S*)-*N*-[(benzyl)oxycarbonyl]-4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-[(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl]pyrrolidine

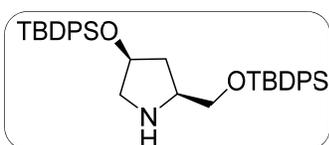
A solution of diol **20** (1.5 g, 5.9 mmol), TBDPSCl (3.94 mL, 13.6 mmol) and imidazole (1.2 g, 17.7 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (20 mL) was heated under reflux and under a N_2 atmosphere for 2-5h until disappearance of the starting material (TLC). The organic phase was washed with H_2O , dried over Na_2SO_4 and filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5, to afford **24** as a white solid, (3.00 g, 70%).



White solid $R_f = 0:54$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$, 95:5). Mixture of rotamers. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.66 – 7.59 (m, 4H), 7.54 – 7.48 (m, 4H), 7.45 – 7.22 (m, 17H), 5.26 – 4.85 (m, 3H), 4.67 (dt, $J = 8.1, 4.7, 0.5\text{H}$), 4.59 (dd, $J = 8.4, 6.0, 0.5\text{H}$), 4.46 (dt, $J = 8.4, 4.3$, 1H), 3.65 – 3.55 (m, 2H), 3.54 – 3.42 (m, 1H), 2.40 – 2.29 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.07 (s, 18H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 154.7, 130.5, 129.3, 129.0, 128.9, 128.5, 128.3, 128.1, 127.6, 127.3, 71.5, 67.2, 63.1, 58.3, 54.8, 35.7, 27.9, 27.3, 25.9, 25.2, 19.5, 18.6

Compound 23.6: (2*S*,4*S*)-4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-[(*tert*butyldiphenylsilyloxy)methyl]-pyrrolidine

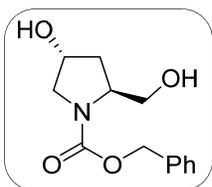
A suspension of compound **24** (2.60 g, 3.6 mmol) and Pd/C (0.40 g, 0.36 mmol) in anhydrous MeOH (4.5 mL) was purged with N₂ and then was stirred overnight under a H₂ atmosphere (balloon). The mixture was filtered over Celite® with MeOH and the solvent was removed under reduced pressure to yield **23.6**, (2.00 g, 94%).



Yellow oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.69 – 7.57 (m, 4H), 7.55 – 7.45 (m, 4H), 7.38 – 7.22 (m, 17H), 4.35 – 4.26 (m, 2H), 3.64 – 3.58 (m, 2H), 3.21 – 3.05 (m, 2H), 2.15 – 1.98 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.02 (s, 9H), 0.96 (s, 9H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 131.4, 129.5, 128.6, 128.2, 127.8, 127.4, 73.2, 65.3, 59.7, 55.6, 37.9, 25.5, 24.3, 18.6, 18.2.

Compound 25: (2*S*, 4*R*)-*N*-[(benzyl)oxycarbonyl]-4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine

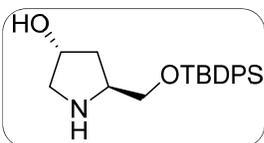
To a solution of **18**, (1.6 g, 6.1 mmol) in anhydrous THF (40 mL) was added BH₃-SMe₂ (1.20 mL, 12.8 mmol) in anhydrous THF at 0 °C. The mixture was stirred at rt overnight. The reaction mixture was then quenched with MeOH, the solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel with CH₂Cl₂/MeOH 90:10, to afford **25**, (1.48 g, 96%).



Colorless oil. *R*_f = 0:38 (CH₂Cl₂:MeOH, 90:10). Mixture of rotamers. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.30 – 7.26 (m, 5H), 5.09 (br m, 2H), 4.41 (br m, 1H), 4.23 – 4.10 (br m, 1H), 3.80 – 3.77 (br m, 3H), 3.49 (br m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.76 – 1.70 (m, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 156.7, 155.2, 136.3, 136.0, 128.2, 127.8, 127.5, 70.3, 68.7, 67.0, 66.8, 66.5, 65.4, 63.2, 58.9, 57.4, 54.5, 53.2, 36.9.

Compound 23.4: (2*S*,4*R*)-2-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl)pyrrolidin-4-ol

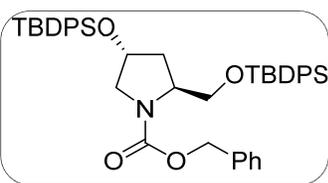
A solution of compound **25** (1.5 g, 3.1 mmol) and Pd/C (0.32 g, 0.31 mmol) in MeOH (30 mL) was purged with N₂ and stirred overnight under a H₂ atmosphere (balloon). The mixture was filtered on Celite®, the Celite® pad washed with MeOH and the solvent was removed under reduced pressure to yield **23.4**, (1.03 g, 94%).



Yellow oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.69 – 7.60 (m, 4H), 7.42 – 7.31 (m, 6H), 4.35 – 4.27 (m, 2H), 4.20 – 4.10 (m, 1H), 3.72 – 3.64 (m, 2H), 3.10 – 2.82 (m, 3H), 1.03 (s, 9H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 136.1, 135.3, 131.5, 128.8, 75.7, 68.7, 62.3, 56.2, 37.5, 22.2, 20.8.

Compound 26: (2*S*, 4*R*)-*N*-[(benzyl)oxycarbonyl]-4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-[(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-methyl]pyrrolidine

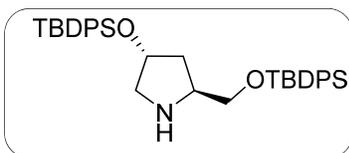
Diol **25** (1.48 g, 5.9 mmol), TBDPSCI (3.94 mL, 13.6 mmol) and imidazole (1.2 g, 17.7 mmol) were dissolved, under N₂ in anhydrous CH₂Cl₂ (20 mL). The mixture was heated under reflux for 2-5 h until TLC showed completion of the reaction. The organic phase was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, and filtered. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel with CH₂Cl₂/MeOH 95:5, to afford **26**, (2.68 g, 62%).



White solid $R_f = 0:54$ (CH₂Cl₂:MeOH, 95:5). Mixture of rotamers. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.66 – 7.59 (m, 4H), 7.54 – 7.48 (m, 4H), 7.45 – 7.22 (m, 17H), 5.14 – 4.87 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 4.15 (br m, 0.5H), 4.04 (br m, 0.5H), 3.91 (dd, $J = 10.3, 4.0, 0.5$ H), 3.66 – 3.57 (m, 1.5H), 3.50 – 3.45 (m, 1.5H), 3.36 (dd, $J = 11.2, 5.2, 0.5$ H), 2.18 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.03 (m, 9H), 0.9 (s, 5H), 0.58 (s, 4H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 154.4, 130.3, 129.6, 129.1, 128.7, 128.4, 128.3, 127.5, 127.3, 127.2, 71.0, 67.3, 63.2, 58.5, 55.2, 35.7, 26.9, 26.2, 25.4, 24.2.

Compound 23.2: (2*S*,4*R*)-4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-[(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl]-pyrrolidine

A solution of compound **26** (2.68g, 3.7 mmol) and Pd/C (0.4 g, 0.37 mmol) in anhydrous MeOH (40 mL) was purged with N₂ and stirred overnight under a H₂ atmosphere (balloon). The mixture was filtered over Celite[®], the Celite[®] pad washed with MeOH and the solvent removed under reduced pressure to yield **23.2**, (2.09 g, 95%).

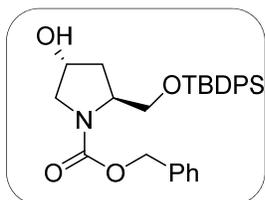


Yellow oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.66 – 7.60 (m, 8H), 7.44 – 7.33 (m, 12H), 4.43 – 4.37 (m, 1H), 3.65 – 3.48 (m, 3H), 3.01 (dd, $J = 11.6, 4.9, 1$ H), 2.89 (dd, $J = 11.6, 2.6, 1$ H), 1.84 – 1.78 (m, 1H), 1.62 – 1.55 (m, 1H), 1.05 (s, 9H), 1.00 (s, 9H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) (CDCl₃) δ 137.2, 137.1, 137.1, 131.1, 129.1, 75.6, 67.6, 60.3, 56.9, 39.5, 28.4, 28.3, 20.7, 20.6.

Compound 27: (2*S*,4*R*)-*N*-benzyloxycarbonyl-4-hydroxy-2-[(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-methyl]pyrrolidine

Diol **25** (2.00 g, 7.90 mmol), TBDPSCI (2.72 mL, 9.4 mmol) and imidazole (1.35 g, 20 mmol) were added under N₂ to anhydrous CH₂Cl₂ (30 mL) and the mixture was stirred overnight. The organic phase was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, and filtered. The solvent was removed under

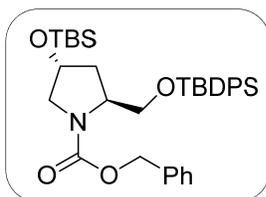
reduced pressure to give a yellow oil. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel with CH₂Cl₂/MeOH 95:5, to afford **27** as a white solid, (2.17 g, 56%).



White solid. $R_f = 0:43$ (CH₂Cl₂:MeOH, 95:5). Mixture of rotamers. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.66 – 7.59 (m, 4H), 7.50 – 7.19 (m, 11H), 5.23 – 4.60 (m, 2H) 4.47 – 4.12 (br m, 1H), 4.02 – 3.80 (br m, 2H), 3.65 – 3.55 (m, 2H), 2.40 – 2.30 (m, 1H), 2.11 – 2.05 (m, 1H), 1.07 (s, 9H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 153.4, 135.6, 129.9, 128.4, 127.9, 127.7, 71.1, 67.2, 67.1, 59.9, 54.9, 37.3, 26.7, 18.8.

Compound 28: (2S,4R)-N-[(benzyl)oxycarbonyl]-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-[(tert-butyldiphenylsilyloxy)methyl]pyrrolidine

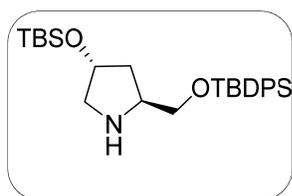
A solution of compound **27** (1.50 g, 2.90 mmol), TBSCl (1.00 g, 6.00 mmol) and imidazole (0.59 g, 8.6 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (50 mL) and the mixture was stirred overnight under N₂. The organic phase was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, and filtered. The solvent was removed under reduced pressure to give a yellow oil. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel with CH₂Cl₂, to afford **28**, (1.51 g, 86%).



White solid. $R_f = 0:37$ (CH₂Cl₂). Mixture of rotamers. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 7.67 – 7.60 (m, 4H), 7.43 – 7.12 (m, 11H), 5.14 – 4.89 (m, 2H) 4.39 – 4.30 (br m, 1H), 4.09 – 3.69 (m, 4H), 3.29 – 3.20 (m, 1H), 2.27 – 2.16 (m, 1H), 2.15 – 2.07 (m, 1H), 1.07 (s, 5H), 1.03 (m, 4H), 0.86 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 154.8, 129.7, 129.5, 128.4, 128.0, 127.9, 127.6, 127.5, 71.3, 66.9, 63.0, 58.1, 55.3, 36.3, 26.8, 25.8, 25.7, 21.3, 20.4, -2.4, -3.2.

Compound 23.3: (2S,4R)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-[(tert-butyldiphenylsilyloxy)methyl]pyrrolidine

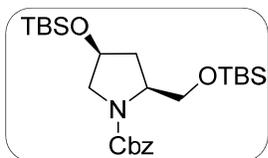
A solution of compound **27** (1.46 g, 2.4 mmol) and Pd/C (0.25 g, 0.24 mmol) in anhydrous MeOH (25 mL) was purged with N₂ and stirred overnight under a H₂ atmosphere (balloon). The mixture was filtered on Celite[®], and the Celite[®] pad was further washed with MeOH. The solvent was then removed under reduced pressure to yield **23.3**, (1.06 g, 95%).



Yellow oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.66 – 7.63 (m, 4H), 7.40 – 7.34 (m, 6H), 4.32 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.06 (dd, $J = 11.3, 5.0$, 1H), 2.75 (dd, $J = 11.3, 3.4$, 1H), 1.74 – 1.64 (m, 2H), 1.04 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.04 (s, 6H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 129.5, 129.3, 128.6, 128.3, 127.6, 127.8, 127.2, 72.2, 65.6, 57.3, 55.7, 35.9, 26.2, 25.2, 21.5, 20.3, -2.9, -3.1.

Compound 33: (2*S*,4*S*)-*N*-benzyloxycarbonyl-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-[(*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl]pyrrolidine

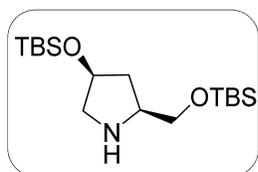
Diol **20** (0.40 g, 0.89 mmol), TBSCl (0.54 g, 3.39 mmol) and imidazole (0.32 g, 4.46 mmol) were added under N₂ to anhydrous CH₂Cl₂ (10 mL). The mixture was stirred overnight at 37 °C. The organic phase was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄ and filtered. The solvent was removed under reduced pressure to give a yellow oil. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel with CH₂Cl₂, to afford **33**, (0.40 g, 95%).



Colorless oil. $R_f = 0.60$ (CH₂Cl₂). Mixture of rotamers ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.40 – 7.28 (m, 5H), 5.13 (m, 2H), 4.34 (br m, 1H), 3.98 – 3.84 (m, 1H), 3.83 – 3.73 (m, 1H), 3.73 – 3.60 (m, 2H), 3.31 – 3.18 (m, 1H), 2.11 – 1.97 (m, 2H), 0.95 (s, 5H), 0.91 (s, 13H), 0.14 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.05 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 155.7, 136.4, 129.0, 127.5, 120.3, 72.4, 65.4, 62.0, 56.3, 55.3, 37.4, 23.2, 21.3, 20.1, 19.6, 18.4, –3.23, –3.62, –4.12, –4.01.

Compound 23.7: (2*S*,4*S*)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)pyrrolidine

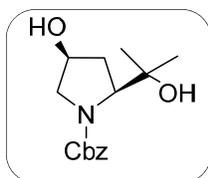
A solution of compound **33** (0.24 g, 0.49 mmol) and Pd/C (0.05 g, 0.05 mmol) in anhydrous MeOH (4.5 mL) was purged with N₂ and stirred overnight under a H₂ atmosphere (balloon). The mixture was filtered on Celite[®], and the Celite[®] pad was further washed with MeOH. The solvent was then removed under reduced pressure to yield **23.7**, (0.16 g, 94%).



Yellow oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.39 – 4.26 (m, 1H), 3.67 – 3.60 (m, 2H), 3.21 – 3.07 (m, 1H), 3.21 – 3.07 (m, 1H), 2.09 – 1.95 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.80 (s, 9H), 0.12 (s, 6H), 0.04 (s, 6H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 73.4, 65.5, 59.9, 55.8, 38.1, 20.8, 20.2, 19.3, 18.7, 18.5, 18.2, –4.6, –4.7, –5.2, –5.1. $[\alpha]_D^{20} +1.04$ (c 1.00, CHCl₃).

Compound 50: benzyl (2*S*,4*S*)-4-hydroxy-2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylate

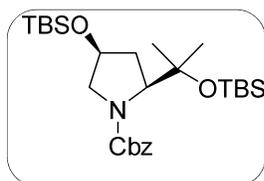
A 3.0 M solution of MeMgBr in diethyl ether (1.0 mL, 3.0 mmol) was added dropwise to a solution of lactone **19** (0.30 g, 1.21 mmol) in THF (10.5 mL) at –40 °C and under Ar and the reaction was stirred for 30 min. It was quenched by addition of an aqueous solution of NH₄Cl. The organic phase was extracted with Et₂O, dried over Na₂SO₄, and filtered. The solvent was removed under reduced pressure to give a yellow oil. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel with CH₂Cl₂/MeOH (95:5), to yield **50** as a Colorless oil, (0.28 g, 90%).



Colorless oil. $R_f = 0:30$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$, 95:5). Mixture of rotamers. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.42 – 7.27 (m, 5H), 5.21 – 5.04 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.29 (dd, $J=12.3, 2.8$, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.06 – 1.85 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.21 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 155.3, 135.6, 128.6, 128.0, 127.9, 70.2, 69.6, 67.3, 65.7, 56.3, 36.1, 28.3, 26.1.

Compound 51: benzyl (2*S*,4*S*)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-(2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-propan-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylate

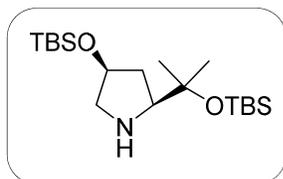
Diol **50** (0.36 g, 1.30 mmol) and 2,6-lutidine (0.45 mL, 3.86 mmol) were added under N_2 to anhydrous CH_2Cl_2 (9 mL). Then, TBSOTf (0.45 mL, 3.27 mmol) was added dropwise at 0 °C. The mixture was stirred for 3 hours at rt. The reaction was quenched by addition of an aqueous solution of NH_4Cl . The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 , and the combined organic phases dried over Na_2SO_4 and filtered. The solvent was removed under reduced pressure to give a yellow oil. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2, to afford **51**, (0.63 g, 96 %).



Colorless oil. $R_f = 0:36$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$, 98:2). Mixture of rotamers. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.38 – 7.30 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.07 (br m, 2H), 3.83 (br m, 1H), 3.03 (br m, 1H), 2.26 – 2.12 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.12 (s, 6H), 0.00 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 154.2, 137.7, 128.6, 128.0, 127.7, 70.3, 68.5, 66.9, 63.4, 53.4, 34.7, 28.0, 27.1, 25.7, 23.1, 18.3, 18.0, 2.8, 1.9.

Compound 23.9: (2*S*,4*S*)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-(2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-propan-2-yl)pyrrolidine

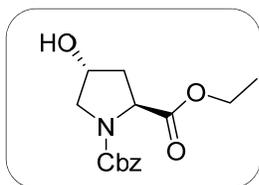
A suspension of compound **51** (0.152 g, 0.30 mmol) and Pd/C (0.042 g, 0.040 mmol) in MeOH (2 mL) was first purged with N_2 and then stirred overnight under a H_2 atmosphere. The mixture was filtered with Celite[®] using MeOH as the solvent. Concentration under reduced pressure afforded **23.9**, (0.10 g, 93%).



Yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.40 (m, 1H), 3.00 (dd, $J = 11.9, 5.6$, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.08 (dt, $J = 17.8, 5.8$, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 0.91 – 0.83 (m, 18H), 0.16 – 0.01 (m, 12H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 72.8, 69.0, 65.2, 55.8, 43.2, 37.1, 28.0, 27.7, 25.8, 18.6, 18.1, 2.3, 1.5. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +13.54$ (c 1.00, CHCl_3)

Compound 45: 1-benzyl 2-ethyl (2*S*,4*R*)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxylate

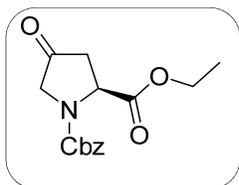
N-Cbz-*trans*-4-hydroxy-L-proline (**18**) (1.00 g, 3.76 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (72.0 mg, 0.38 mmol) were dissolved in ethanol (60 mL) and heated at reflux in a Dean-Stark apparatus, wet EtOH being collected. After 16.5 h the acid was neutralised with an excess of NaHCO₃ (160 mg, 2.00 mmol). The volatiles were removed, the residue was diluted in ethyl acetate (20 mL) and the mixture was stirred for 30 min. Afterwards, the solid was removed by filtration through Celite[®], washed with ethyl acetate, and concentrated. No further purification was necessary. Product **45** was obtained, (1.09 g, 99%).



Yellow oil. Mixture of rotamers. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.26 (m, 5H), 5.21 – 5.00 (m, 2H), 4.54 – 4.43 (br m, 2H), 4.20 (t, *J* = 7.1, 1H), 4.07 – 3.96 (m, 1H), 3.74 – 3.66 (m, 1H), 3.67 – 3.50 (m, 1H), 2.38 – 2.23 (m, 1H), 2.14 – 2.05 (m, 1H), 1.30 (t, *J* = 6.0, 1.5H), 1.11 (t, *J* = 7.1, 1.5H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.1, 172.9, 155.4, 155.0, 136.9, 136.7, 128.9, 128.8, 128.4, 70.6, 69.9, 67.7, 67.6, 61.7, 61.6, 58.4, 58.2, 55.6, 55.0, 39.6, 38.9, 14.5, 14.4.

Compound 46: 1-benzyl 2-ethyl (S)-4-oxopyrrolidine-1,2-dicarboxylate

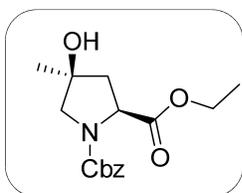
N-Cbz-*trans*-4-hydroxy-L-proline ethyl ester (**45**) (300.0 mg, 1.02 mmol) was dissolved in distilled dichloromethane (10.2 mL) and cooled down to 0 °C. NaHCO₃ (0.86 g, 10.23 mmol) and Dess-Martin periodinane (0.65 g, 1.54 mmol) were then added and the mixture stirred for 30 min at 0 °C under Ar. The reaction was allowed to warm to rt and stirred for 2.5 h. Afterwards, the reaction was quenched by addition of a saturated aqueous NaHCO₃ solution, Na₂S₂O₃ and water and stirred for another 2 h at rt. The phases were separated and the aqueous phase was then washed with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated. The residue was dissolved in diethyl ether, filtered, and concentrated again. No further purification was necessary. Product **46** was obtained, (0.28 g, 94%).



Yellow oil. *R*_f = 0:76 (CH₂Cl₂:MeOH, 90:10). Mixture of rotamers. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.29 (m, 5H), 5.28 – 5.09 (m, 2H), 4.83 (m, 1H), 4.22 (q, *J* = 7.1, 1H), 4.15 – 4.05 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.03 – 2.88 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 1.27 (t, *J* = 6.4, 1.5H), 1.16 (t, *J* = 7.2, 1.5H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 207.8, 207.1, 171.3, 154.9, 154.1, 135.9, 129.0, 128.5, 128.3, 128.0, 67.7, 61.8, 56.0, 52.6, 52.4, 41.1, 40.6, 14.0.

Compound 47: 1-benzyl 2-ethyl (2S,4S)-4-hydroxy-4-methylpyrrolidine-1,2-dicarboxylate

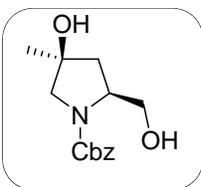
A solution of *N*-Cbz-*trans*-4-keto-*L*-proline ethylester (**46**) (250 mg, 0.86 mmol) in dry cold diethyl ether (1.2 mL) was slowly added to a 3.0 M solution of methylmagnesium bromide in diethyl ether (0.35 mL, 1.03 mmol) at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ under Ar. Afterwards, the mixture was allowed to reach rt and then stirred under reflux for 5.5 h. The reaction was quenched by addition saturated aqueous NH_4Cl solution (5 mL) and stirred for another hour at rt. The pH value was set to 2 with 2.0 M HCl and the solution was mixed with saturated aqueous NaCl solution. The mixture was extracted with EtOAc (3 x 20 mL) and the organic extracts were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. Purification was performed using flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 90:10). Product **47** was obtained, (0.16 g, 51%).



Yellow oil. $R_f = 0.53$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$, 90:10). Mixture of rotamers. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.29 (m, 5H), 5.19 – 5.07 (m, 2H), 4.55 – 4.43 (m, 1H), 4.43 – 4.31 (m, 1H), 4.26 – 4.14 (m, 0.5H), 4.13 – 3.90 (m, 0.5H), 3.65 (m, 1H), 3.41 – 3.35 (m, 1H), 3.12 (d, $J = 11.8$, 0.5H), 2.23 – 2.04 (m, 0.5H), 2.03 – 2.00 (m, 0.5H), 1.97 (d, $J = 5.7$, 0.5H), 1.40 – 1.30 (m, 3H), 1.25 (t, $J = 7.0$, 1.5H), 1.07 (t, $J = 6.8$, 1.5H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 171.1, 154.8, 136.9, 128.9, 128.9, 128.4, 128.3, 74.5, 67.1, 66.7, 61.3, 58.8, 38.2, 24.4, 14.1.

Compound 48: benzyl (2S,4S)-4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-4-methylpyrrolidine-1-carboxylate

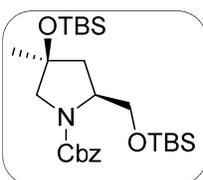
Alcohol **47** (160 mg, 0.53 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (0.6 mL) in a dry flask and cooled down to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ under Ar. Then a 1 M solution of DIBAL-H in hexanes (1.2 mL, 1.2 mol) was slowly added. Afterwards the mixture was allowed to return to rt and stirred for 16 h. The reaction was quenched with MeOH (1.2 mL) and saturated potassium sodium tartrate tetrahydrate solution. The phases were separated, the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 15 mL) and the combined extracts were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. Purification was performed by flash chromatography (hexane/EtOAc, 50:50 to 40:60). Product **21** was isolated, (84 mg, 60%).



Yellow oil. $R_f = 0.15$ (hexanes:EtOAc, 50:50). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 – 7.23 (m, 5H), 5.06 – 5.01 (m, 2H), 4.57 (s, 1H), 4.15 – 4.02 (br m, 1H), 4.00 – 3.86 (m, 1H), 3.69 – 3.22 (m, 3H), 2.13 – 1.78 (m, 2H), 1.33 (s 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 172.9, 155.4, 136.9, 136.7, 128.9, 128.8, 128.4, 75.1, 67.3, 67.1, 65.0, 59.1, 39.1, 24.7.

Compound 49: (2*S*,4*S*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4-methylpyrrolidine-1-carboxylate

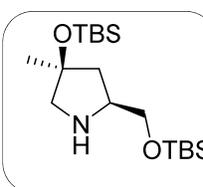
Alcohol **48** (280 mg, 1.1 mmol) was dissolved in MeCN (20 mL) and cooled down to 0 °C in a dry flask under Ar. 2,6-Lutidine (0.50 mL, 3.2 mmol) and TBSOTf (1.0 mL, 3.2 mmol) were then added. The mixture was allowed to return to rt and was stirred for 16 h under these conditions. Because TLC showed an incomplete reaction, the reaction mixture was further heated to 50 °C for 4 h. As TLC still indicated that the reaction was not complete, a further 1.5 equiv of 2,6-lutidine (0.25 mL, 1.6 mmol) and TBSOTf (0.50 mL, 1.6 mmol) were added and the mixture was stirred for 72 h at rt. The reaction was stopped by addition of NH₄Cl solution (saturated, aqueous) and stirred for 30 min. Then, it was washed with CH₂Cl₂ (3 x 15 mL) and the combined extracts were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated. Purification by flash column chromatography (hexanes: EtOAc, 95:5) afforded product **49**, (150 mg, 29%).



Colorless oil. $R_f = 0.45$ (hexanes:EtOAc, 95:5) **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.20 (m, 5H), 5.08 (m, 2H), 4.12 – 4.00 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 2.97 (d, $J = 11.2$, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.75 (s, 9H), 0.15 (s, 6H), 0.01 (s, 6H). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 155.4, 136.9, 128.9, 128.4, 128.0, 68.4, 60.2, 43.6, 32.21, 28.4, 28.1, 26.3, 26.0, 18.5, 18.3, -1.8, -2.1, -2.5.

Compound 23.8: (2*S*,4*S*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4-methylpyrrolidine

Protected alcohol **49** (150 mg, 0.30 mmol) was dissolved in dry methanol (3.0 mL) and Pd/C (10% Pd) (30 mg, 0.03 mmol, 0.1 equiv) was added. Nitrogen was bubbled for 15 min under gentle stirring. The reaction was then stirred under a H₂ atmosphere for 20 h at rt. Afterwards, the mixture was bubbled again with nitrogen to eliminate the H₂ excess and the catalyst was removed by filtration over Celite[®]. After washing with MeOH, the organic solution was dried and concentrated. The desired product **23.8** was isolated, (80 mg, 73% yield).

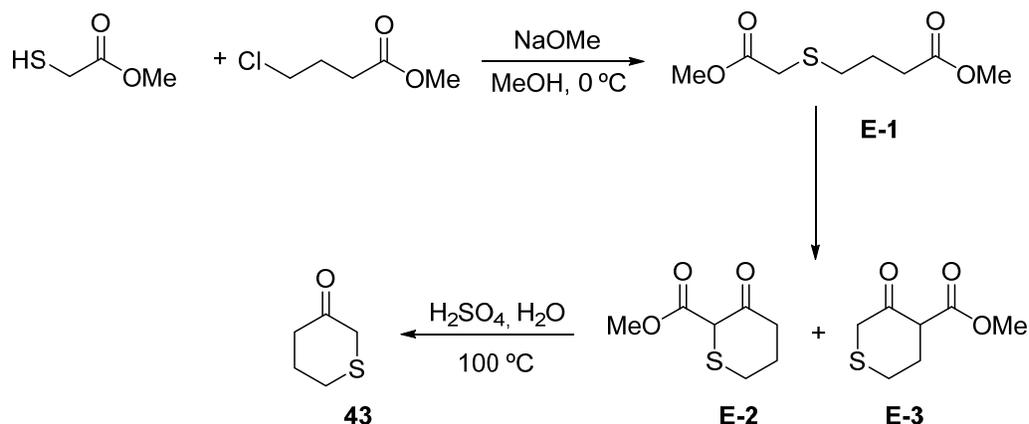


Colorless oil. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 3.08 – 2.79 (m, 3H), 2.01 – 1.73 (m, 2H), 1.37 – 1.29 (m, 3H), 0.89 – 0.83 (m, 18H), 0.16 – 0.05 (m, 12H). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 74.0, 68.4, 60.3, 43.6, 32.2, 28.1, 27.9, 26.3, 26.0, 18.5, 18.2, -1.3, -1.8

6.3.2 Preparation of the carbonyl compounds

Compound 43: dihydro-2H-thiopyran-3(4H)-one⁹

Methyl 4-[(2-methoxy-2-oxoethyl)thio]butanoate



Methyl 2-mercaptoacetate (2.53 mL, 0.028 mmol) was added dropwise and under N₂ to a solution of MeONa (1.53 g, 0.028 mmol) in anhydrous MeOH (12 mL) at 0 °C. The reaction was stirred for 30 minutes. Afterwards, methyl 4-chlorobutanoate (3.45 mL, 0.028 mmol) was also added dropwise and stirring was maintained for 30 minutes. The mixture was left at rt overnight. The solvent was removed under reduced pressure to yield **E-1**, as a yellow oil. This compound was used for the next reaction without further purification.

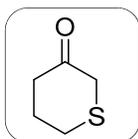
E-1: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.65 (t, *J* = 7.2, 2H), 2.42 (t, *J* = 7.3, 2H), 1.91 (m, 2H). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 173.1, 170.7, 51.9, 51.2, 42.0, 32.5, 32.0, 24.1.

Dihydro-2H-thiopyran-3(4H)-one

Sodium (0.820 g, 35.6 mmol) was added under N₂ to anhydrous MeOH (2.50 mL, 59.3 mmol) and toluene (17 mL). Compound **E-1** (2.44 g, 11.8 mmol) was added and the mixture was stirred at 105 °C overnight. The reaction was poured into ice-cooled 12 M HCl and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo* to give a mixture of **E-2** and **E-3** (13.1 g) as a brown oil. This mixture was used for the next reaction without further purification.

⁹ McCaw, P. G.; Buckley, N. M.; Eccles, K. S.; Lawrence, S. E.; Maguire, A. R.; Collins, S. G. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3666–3679.

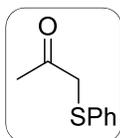
Compounds **E-2** and **E-3** (0.485 g, 2.8 mmol) and H₂SO₄ (0.24 mL, 4.27 mmol) were added to water (2.80 mL). The mixture was stirred under reflux overnight. The aqueous phase was extracted with Et₂O, dried over MgSO₄ and filtered. The solvent was removed under reduced pressure to give a yellow oil. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel with CH₂Cl₂, to afford **43**, (0,12 g, 31%).



Brown oil. $R_f = 0:34$ (CH₂Cl₂). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.21 (s, 2H), 2.82 – 2.75 (m, 2H), 2.48 – 2.39 (m, 4H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 203.8, 41.7, 38.5, 33.4, 28.4.

Compound 41: 1-(phenylthio)propan-2-one

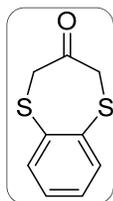
Et₃N (2.00 mL, 14.4 mmol) was added to a solution of chloroacetone (0.95 mL, 12 mmol) in acetonitrile (2 mL) cooled at 0 °C, followed by the dropwise addition of thiophenol (1.35 mL, 13.2 mmol) over a period of 10 min. The reaction mixture was further stirred for a period of 30 min under a nitrogen atmosphere. It was then diluted with CH₂Cl₂, washed with water, brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. The organic layer was evaporated under reduced pressure to furnish the crude product which was purified by flash column chromatography (90:10, hexanes/AcOEt) to afford **41**, (1.75g, 88%).



Brown oil. $R_f = 0:30$ (hexanes:EtOAc, 90:10). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.35 – 7.21 (m, 5H), 3.66 (s, 2H), 2.27 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 203.4, 134.6, 129.4, 129.1, 126.8, 44.6, 27.9.

Compound 38: 1,5-benzodithiepan-3-one¹⁰

A solution of 1,3-dichloroacetone (1.10 g, 8.7 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added to a solution of 1,2-benzenedithiol (1.00 g, 7.9 mmol) and DMAP (2.33 g, 19.1 mmol) in CH₂Cl₂ (70 mL) with stirring at –30 °C under N₂. After 5 min at –30 °C, the reaction was quenched with 1 M HCl and the organic layer was washed with water and brine prior to drying and solvent evaporation. The residue was chromatographed on silica gel with hexanes/AcOEt (1:1) to give **43**, (1.18 g, 76%).



White powder. $R_f = 0:42$ (hexanes:AcOEt, 50:50). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.67 (dd, 2H, $J = 6.0, 3.4$), 7.28 (dd, 2H, $J = 6.0, 3.4$), 3.59 (s, 4H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 203.1, 138.6, 133.8, 128.8, 42.1.

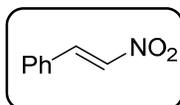
¹⁰ Maezaki, N.; Sakamoto, A.; Nagahashi, N.; Soejima, M.; Li, Y.; Imamura, T.; Kojima, N.; Ohishi, H.; Sakaguchi, K.; Iwata, C.; Tanaka, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3284–3291.

6.3.3 Standard procedure for the Michael addition to nitroolefins

A vial equipped with a magnetic stirring bar was charged with the corresponding catalyst (X mol %) and additive (X mol %, PhCOOH usually), solvent (hexane, DMSO, CH₂Cl₂, etc.) and the appropriate carbonyl compound and stirring was maintained at rt for 5 min. The nitroalkene was then added and the mixture was stirred at the corresponding temperature until TLC showed completion of the reaction. The mixture was then diluted with an aqueous solution of NH₄Cl and extracted with EtOAc. The organic layers were washed (H₂O), dried (MgSO₄), and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography.

Compound 29: (*E*)-1-nitro-2-phenylethylene

To a stirred solution of benzaldehyde (10.0 mL, 98.4 mmol) in nitromethane (14.0 mL, 269 mmol) was added CH₃COO-NH₄⁺ (5.60 g, 72.7 mmol) and acetic acid (56 mL). The resulting solution was refluxed at 110 °C overnight. The mixture was then poured, with stirring, into a large excess of ice-water and filtered. The yellow solid that precipitated was dissolved in EtOAc and this organic phase was washed with water (x3). The combined organic phases were dried (MgSO₄), filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel with hexanes/CH₂Cl₂ (1:1), to yield **29**, (9.98 g, 68%).



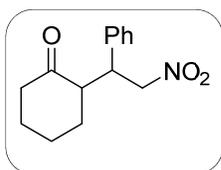
Yellow solid. **mp** 55–58 °C (lit.¹¹ 56–57 °C). **R_f** = 0:60 (hexanes:EtOAc, 90:10). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, *J* = 13.7, 1H), 7.59 (d, *J* = 13.7, 1H), 7.58–7.54 (m, 2H), 7.51–7.43 (m, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 140.6, 138.6, 133.7, 130.9, 130.8, 130.5. **IR** (ATR, cm⁻¹): 3109, 3043, 1630, 1576, 1547, 1511, 1493, 1448, 1338, 1262, 1199, 1073, 1029, 1000, 965, 839, 764, 736, 703, 680.

¹¹ Stevens, T. E. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 1658.

6.3.4 Michael additions, reference compounds

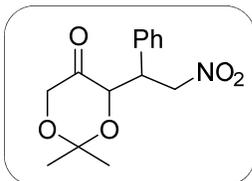
A reference sample for each compound was prepared using DL-proline. The corresponding ketone (1.68 mmol), β -nitrostyrene (100 mg, 0.67 mmol) and DL-Proline (15.0 mg, 0.134 mmol) were added to DMSO (2 mL). The reaction was followed by TLC until completion and then diluted with an aqueous NH_4Cl solution and extracted with EtOAc (3 x 2 mL). The organic layers were washed (H_2O), dried (MgSO_4) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel with hexanes/EtOAc (80:20), to yield the Michael adduct.

Compound 30: 2-(2-nitro-1-phenylethyl)cyclohexan-1-one



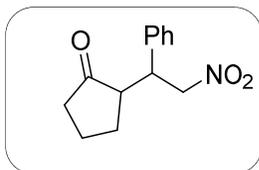
White solid. **mp** 121–123 °C (lit¹² 124–126 °C). **R_f** = 0:46 (hexanes:EtOAc, 80:20). *Major diastereomer*: **¹H NMR** (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.33 – 7.23 (m, 3H), 7.18 – 7.16 (m, 2H), 4.94 (dd, J = 12.5, 4.5, 1H), 4.62 (dd, J = 12.5, 10.0, 1H), 3.76 (td, J = 10.0, 4.5, 1H), 2.72 – 1.18 (m, 9H). **¹³C NMR** (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 212.1, 137.9, 129.1, 128.3, 127.9, 79.1, 52.7, 44.1, 42.9, 33.4, 28.7, 25.2. **IR (ATR, cm^{-1})** 2954, 2921, 2853, 1695, 1548, 1448, 1382, 1312, 1240, 1196, 1128, 1062, 791, 694, 639, 611. **HPLC data** (chiral column IA, hexane/2-propanol 90:10, 220 nm, 1 mL/min): 13.3 min (7%), 14.0 min (43%), 16.1 min (43%), 18.1 (7%).

Compound 31: 2,2-dimethyl-4-(2-nitro-1-phenylethyl)-1,3-dioxan-5-one



Colorless oil. **R_f** = 0:42 (hexanes:EtOAc, 80:20). *Major diastereomer*: **¹H NMR** (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.57 – 7.28 (m, 3H), 7.17 – 7.14 (m, 2H), 4.99 (dd, J = 12.5, 8.3, 1H), 4.76 (dd, J = 12.5, 6.8, 1H), 4.45 (dd, J = 3.7, 1.1, 1H), 4.06 (ddd, J = 8.3, 6.8, 3.7 1H), 3.97 (s, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.22 (s, 3H). **¹³C NMR** (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 206.7, 134.8, 129.4, 128.5, 128.1, 101.1, 76.3, 74.5, 67.0, 43.2, 24.0, 23.2. **HPLC data**, (chiral column Daicel Chiralpak AS, hexanes/2-propanol 90:10, 230 nm, 0.5 mL/min): 17.7 min (50%); 21.7 min (50%).

Compound 32: 2-(2-nitro-1-phenylethyl)cyclopentan-1-one

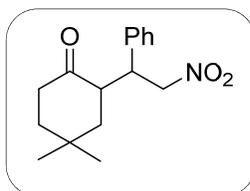


Yellow oil. **R_f** = 0:38 (hexanes:EtOAc, 80:20). *Major diastereomer*: **¹H NMR** (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.34 – 7.27 (m, 5H), 5.33 (dd, J = 12.9, 5.6, 1H), 5.02 (dd, J = 12.9, 9.9, 1H), , 4.71 (m, 1H), 3.73 – 3.65 (m, 1H), 2.18 – 2.07 (m, 2H), 1.96 – 1.83 (m, 2H), 1.78 – 1.67 (m, 2H). **¹³C NMR**

¹² Lu, A.; Wu, R.; Wang, Y.; Zhou, Z.; Wu, G.; Fang, J.; Tang, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 122–127.

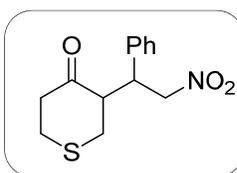
(CDCl₃, 100.6 MHz) δ 219.8, 137.9, 129.1, 128.6, 128.1, 78.4, 50.6, 44.3, 38.8, 28.5, 20.4. *Minor diastereomer*: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.24 (m, 1H), 5.00– 4.96 (m, 1H), 3.86 – 3.80 (m, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 219.3, 130.4, 129.9, 129.3, 78.6, 52.8, 45.5, 40.7, 28.5, 22.0. **HPLC data** (chiral column AS-H, hexane/2-propanol 90:10, 220 nm): *syn* 12.9 min (46%), 19.0 min (46%), *anti* 13.3 min (4%), 15.5min (4%).

Compound 34: 4,4-dimethyl-2-(2-nitro-1-phenylethyl)cyclohexan-1-one



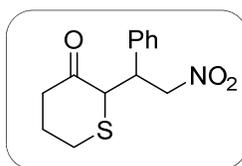
Colorless oil. **R_f** = 0:42 (hexanes:EtOAc, 80:20). *Major diastereomer*: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.35 – 7.27 (m, 3H), 7.16 – 7.12 (m, 2H), 4.99 (dd, *J* = 12.4, 4.6, 1H), 4.64 (dd, *J* = 12.3, 9.7, 1H), 3.70 (td, *J* = 9.7, 4.6, 1H), 2.92 – 2.82 (m, 1H), 2.55 (td, *J* = 13.8, 6.3, 1H), 2.31 (ddd, *J* = 13.5, 4.5, 2.8, 1H), 1.79 – 1.70 (m, 2H), 1.65 (dd, *J* = 13.7, 4.6, 1H), 1.37 (ddd, *J* = 13.4, 5.1, 3.5, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.88 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 212.7, 133.1, 129.1, 128.3, 127.9, 79.2, 47.7, 44.0, 44.0, 41.0, 39.2, 31.1, 29.7, 24.4. *Minor diastereomer*: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.87 (d, *J* = 7.5, 1H), 3.93 (td, *J* = 7.8, 5.0, 1H), 2.50 – 2.40 (m, 1H), 2.26 – 2.19 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.99 (s, 3H). **HPLC data** (chiral column IA-H, hexane/2- propanol 95:5, 220 nm): *syn* 8.1 min (44%), 9.7 min (44%), *anti* 8.7 min (6%), 9.1 min (6%).

Compound 35: 3-(2-nitro-1-phenylethyl)tetrahydro-4H-thiopyran-4-one



Yellow oil. **R_f** = 0:36 (hexanes:EtOAc, 80:20). *Major diastereomer*: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.38 – 7.19 (m, 5H), 4.74 (dd, *J* = 12.6, 4.6, 1H), 4.63 (dd, *J* = 12.6, 9.7, 1H), 3.98 (dt, *J* = 10.2, 4.6, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.00 – 2.90 (m, 2H), 2.90 – 2.70 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.40 (m, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 209.6, 136.6, 129.5, 128.8, 128.1, 78.6, 54.8, 44.4, 43.5, 35.0, 31.5. *Minor diastereomer*: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.88 (dd, *J* = 12.8, 5.7, 1H), 4.81 (dd, *J* = 12.8, 9.3, 1H), 4.10 (m, 1H). **HPLC data** (chiral column AS-H, hexane/2-propanol 90:10, 220 nm): *syn* 13.2 (38%), 16.7 (39%), 17.9 (12%), 20.2 (11%).

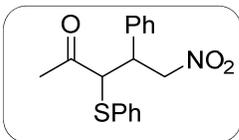
Compound 44: 2-(2-nitro-1-phenylethyl)dihydro-2H-thiopyran-3(4H)-one



Yellow oil. **R_f** = 0:35 (hexanes:EtOAc, 80:20). *Major diastereomer*: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.54 – 7.24 (m, 5H), 4.81 (dd, *J* = 12.6, 8.2, 1H), 4.72 (dd, *J* = 12.7, 4.0, 1H), 3.84 (m, 1H), 2.88 – 2.82 (m, 1H), 2.52 – 2.30 (m, 4H), 2.30 – 2.20 (m, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 204.0, 128.4, 128.2, 126.1, 125.9, 75.8, 60.5, 40.2, 32.3, 31.0, 28.1. *Minor diastereomer*: ¹H NMR

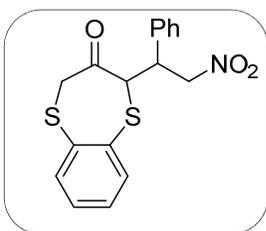
(CDCl₃, 400 MHz) δ 5.03 (m, 1H), 4.64 – 4.59 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 2.62 – 2.58 (m, 1H), **HPLC data** (chiral column AS-H, hexane/2-propanol 80:20, 226 nm): *syn* 11.3 min (47%), 14.2 min (47%), *anti* 10.4 min (3%), 15.3 min (3%).

Compound 42: 5-nitro-4-phenyl-3-(phenylthio)pentan-2-one



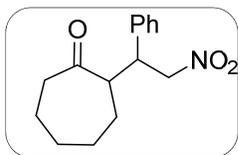
Yellow oil. R_f = 0:30 (hexanes:EtOAc, 80:20). *Major diastereomer*: **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.43 – 7.14 (m, 10H), 5.32 (dd, J = 12.8, 4.0, 1H), 4.84 – 4.77 (m, 1H), 4.15– 4.11 (m, 1H), 3.93 – 3.89 (m, 1H), 2.08 (s, 3H). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 200.8, 136.7, 133.4, 129.6, 129.1, 128.3, 127.9, 78.7, 59.9, 44.0, 28.1. *Minor diastereomer*: **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.93 – 4.88 (m, 1H), 4.84 – 4.77 (m, 1H), 3.80 – 3.75 (m, 1H), 2.04(s, 3H). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 219.3, 130.4, 129.9, 129.3, 78.6, 52.8, 45.5, 28.5. **HPLC data** (chiral column OD-H, hexane/2-propanol 80:20, 226 nm): *syn* 10.6 min (35%), 19.3 min (38%), *anti* 9.9 min (15%), 13.9 min (12%).

Compound 39: 2-(2-nitro-1-phenylethyl)-1,5-benzodithiepin-3-one

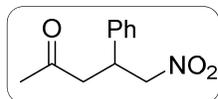


Yellow solid. R_f = 0:40 (hexanes:EtOAc, 80:20). *Major diastereomer*: **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.07 – 7.78 (m, 9H), 5.14 (dd, J = 12.8, 4.1, 1H), 4.69 (dd, J = 12.8, 9.7, 1H), 4.05 (d, J = 10.7, 1H), 3.65 (d, J = 13.1, 1H), 3.28 (d, J = 13.1, 1H), 3.04 (m, 1H). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 202.4, 141.2, 136.5, 135.8, 130.5, 129.9, 128.2, 78.3, 56.3, 43.9, 41.7. *Minor diastereomer*: **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.85 (dd, J = 12.6, 7.8, 1H), 4.65 (dd, J = 12.,6, 4.4, 1H), 4.46 (d, J = 9.5, 1H), 3.83 – 3.89 (m, 1H), 3.65 (d, J = 13.1, 1H), 3.50 (d, J = 13.1, 1H), **HPLC data** (chiral column OD-H, hexane/2-propanol (90:10), 220 nm) *syn* 34.4 min (42%), 38.2 min (42%), *anti* 21.1 min (8%), 29.0 min (8%).

Compound 36: 2-nitro-1-phenylethylcycloheptanone

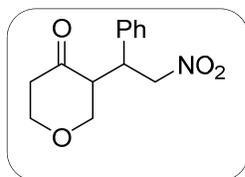


Colorless oil. R_f = 0:35 (hexanes:EtOAc, 80:20). *Major diastereomer*: **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.36 – 7.25 (m, 3H), 7.18 (m, 2H), 4.67 – 4.20 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.02 – 2.93 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 1.95 – 1.90 (m, 2H), 1.89 – 1.57 (m, 4H), 1.20 (m, 2H); **HPLC data** (chiral column AD-H, hexane/2-propanol (98:2), 254 nm, 1.0 mL/min): 25.8 min (55%), 35.7 min (45%).

Compound 37: 5-nitro-4-phenylpentan-2-one

Yellow solid. **mp** 75–77 °C (lit.¹³ 77–78 °C) **R_f** = 0:31 (hexanes:EtOAc, 80:20).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.21 – 7.35 (m, 5H), 4.67 – 4.72 (dd, *J* = 12.4, 6.9, 1H), 4.58 – 4.63 (dd, *J* = 12.4, 7.6, 1H), 4.01 (m, 1H), 2.92 (d, *J* = 6.9, 2H), 2.12 (s, 3H). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 206.3, 129.2, 128.5, 128.1, 127.5, 79.6, 46.3, 39.2, 30.6. **HPLC data** (chiral column AD-H, hexane/2-propanol (90:10), 220 nm): *R isomer* 25.0 min, *S isomer* 19.4 min.

Compound 40: (R)-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)dihydro-2H-pyran-4(3H)-one

White solid. **R_f** = 0:37 (hexanes:EtOAc, 80:20). **mp** 118–119 °C (lit.¹⁴ 119–

120 °C). *Major diastereomer*: **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.38–7.10 (m, 5H) 4.93 (dd, *J* = 12.7, 4.6, 1H), 4.63 (1H, dd, *J* = 12.7, 10.1), 4.22 – 4.03 (1H, m), 3.90 – 3.60 (3H, m), 3.25 (dd, *J* = 11.4, 8.9, 1H), 3.00 – 2.77 (m, 1H), 2.76–2.38 (m, 2H). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 207.3, 136.2, 129.1, 128.3, 127.8, 78.6, 71.5, 68.9, 53.2, 42.9, 41.2. **HPLC data** (Daicel Chiralpak AD-H, hexane/2-propanol (98:2), 1 mL/min): 29.2 min (50%), 35.4 min (2%), 41.5 min (48%).

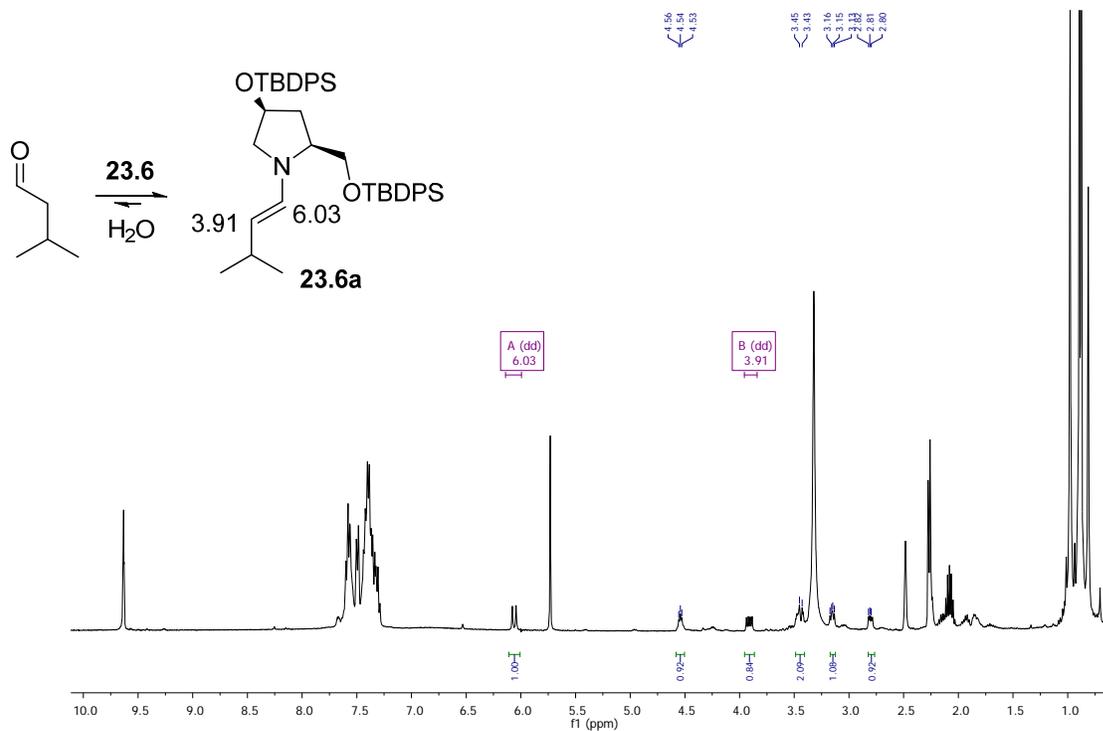
¹³ Walker, G. N.; *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1416–1421

¹⁴ McCooney, S. H.; Connon, S. J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 599–602.

6.3.5 ^1H NMR spectra of 23.6 and 23.7 enamines

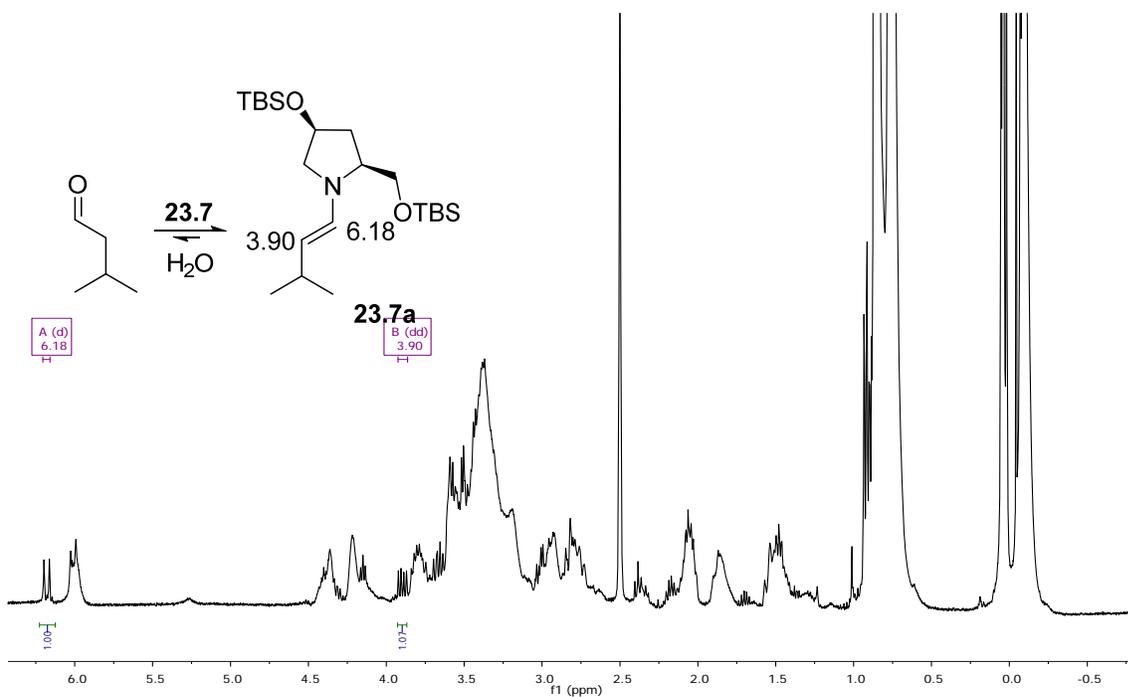
^1H NMR of 23.6a

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 6.03 (dd, $J = 13.7, 1\text{H}$), 3.91 (dd, $J = 13.7, 7.0, 1\text{H}$).



^1H NMR of 23.7a

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 6.18 (d, $J = 13.9, 1\text{H}$), 3.90 (dd, $J = 13.9, 7.0, 1\text{H}$).

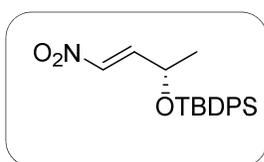


6.4 Adiciones de Michael organocatalíticas con nitroalquenos quirales. Capítulo 4

6.4.1 Preparation of the chiral nitroalkenes

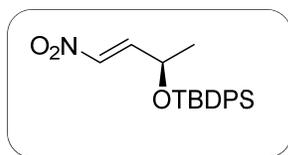
Compound (S)-54: (1Z,3S)-3-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-1-nitro-1-butene

Triethylamine (0.17 mL, 1.2 mmol) was added to a solution of compound **14** (preparation on Section 6.2.9) (0.40 g, 1.3 mmol) in an excess of nitromethane (2.0 mL) under a nitrogen atmosphere. The mixture was stirred at rt for 1 h. The solvent was removed under reduced pressure to give the corresponding β -nitroalcohol as a yellow oil. A mixture of this β -nitroalcohol (0.47 g, 1.3 mmol) and CH_2Cl_2 (2 mL) was added to a solution of MsCl (0.30 mL, 3.9 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (0.68 mL, 3.9 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) at -78°C . The mixture was stirred at 0°C for 4 h. The reaction was quenched with an aqueous solution of NaHCO_3 and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with dichloromethane. The combined organic phases were dried (Na_2SO_4), filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude compound was purified by column chromatography with hexanes/ethyl acetate (90:10) to yield **54**, (0.37 g, 80%).



Yellow oil. $R_f = 0.53$ (hexanes:EtOAc, 90:10). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.61 – 7.68 (m, 4H), 7.37 – 7.46 (m, 6H), 7.16 (dd, $J = 13.2, 3.9$, 1H), 7.09 (dd, $J = 13.2, 1.3$, 1H), 4.57 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 6.6$, 3H), 1.09 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 145.3, 139.0, 135.9, 135.8, 133.4, 132.8, 130.3, 130.2, 128.1, 127.9, 66.6, 27.1, 23.2, 19.4. $[\alpha]_D^{20} -52$ (*c* 1.07, CHCl_3).

Compound (R)-54: (1Z,3R)-3-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-1-nitro-1-butene



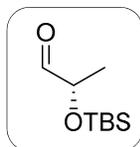
(**R**)-**54** was prepared as described for (**S**)-**54** using (**R**)-**14** as the starting material. $[\alpha]_D^{20} +47$ (*c* 1.00, CHCl_3).

Compound 56: (S)-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)propanal¹⁵

Methyl (*S*)-lactate (1.00 mL, 10.5 mmol) was added to a solution of TBSCl (2.50 g, 15.4 mmol) and imidazole (1.40 g, 20.6 mmol) in anhydrous dichloromethane (10 mL). The mixture was stirred for 1 h at rt. The reaction was quenched with a saturated solution of NaHCO_3 , the aqueous layer was extracted with dichloromethane and the solvent was removed under reduced pressure. The crude

¹⁵ Massad, S. K.; Hawkins, L. D.; Baker, D. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5180–5182.

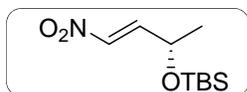
product was purified by column chromatography with CH₂Cl₂/hexane (1:1) to give **55** as a colorless oil. To a solution of DIBALH (1 M in hexane, 7.50 mL, 7.5 mmol) was added dropwise compound **55** (1.10 g, 5.0 mmol) in anhydrous dichloromethane (26 mL) at -78°C. After stirring for 1 h, the solution was quenched with methanol and Rochelle salt and was stirred at rt for 1 h. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane. The organic phase was dried (Na₂SO₄), filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography with hexanes/ethyl acetate (90:10) to afford **56**, (1.50 g, 76%).



Colorless oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.61 (d, *J* = 1.3, 1H), 4.09 (qd, *J* = 6.9, 1.3, 1H), 1.28 (d, *J* = 6.9, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 204.3, 77.0, 25.9, 18.7, 18.3, -4.6, -4.7. [α]²⁰_D -12.0 (*c* 1.00, CHCl₃).

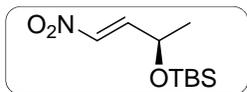
Compound (S)-57: (1E,3S)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-1-nitro-1-butene

Triethylamine (0.13 mL, 0.9 mmol) was added to a solution of compound **56** (0.20 g, 1.1 mmol) in an excess of nitromethane (1.6 mL) under a nitrogen atmosphere. The mixture was stirred at rt for 1 h. The solvent was removed under reduced pressure to give the corresponding β-nitroalcohol as a yellow oil. A mixture of this β-nitroalcohol (0.26 g, 1.1 mmol) and CH₂Cl₂ (1 mL) was added to a solution of MsCl (0.25 mL, 3.2 mmol) and Et₃N (0.44 mL, 3.2 mmol) in CH₂Cl₂ (2.5 mL) at -78°C. The mixture was stirred at 0 °C for 4 h and then the reaction was quenched with NaHCO₃ and extracted with CH₂Cl₂, which was removed under reduced pressure. The crude compound was purified by column chromatography with hexanes/ethyl acetate (90:10) to afford **57**, (0.20 g, 78%).



Yellow oil. *R_f* = 0:38 (hexanes:EtOAc, 90:10). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.25 (dd, *J* = 12.9, 3.5, 1H), 7.10 (dd, *J* = 12.9, 1.9, 1H), 4.58-4.61 (m, 1H), 1.34 (d, *J* = 6.7, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 145.9, 139.1, 65.7, 25.9, 23.5, 18.3, -4.7, -4.9. [α]²⁰_D +10 (*c* 1.00, CHCl₃).

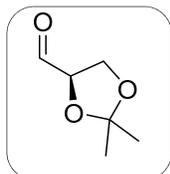
Compound (R)-57: (1E,3S)-3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-1-nitro-1-butene



(*R*)-**57** was prepared as described for (*S*)-**57** using (*R*)-**56** as starting material [α]²⁰_D -11 (*c* 1.00, CHCl₃).

Compound 48: (R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-carbaldehyde¹⁶

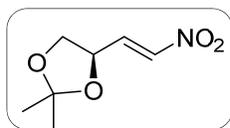
To a suspension of D-mannitol (5.00 g, 26.9 mmol) in dry DMF (130 mL), 2,2-dimethoxypropane (6.10 mL, 48.6 mmol) and *p*-TsOH (0.50 g, 2.60 mmol) were added. The resulting mixture was stirred at 60 °C. After the completion of the reaction (monitored by TLC), the reaction mixture was cooled to rt and neutralized by addition of triethylamine (2.5 mL). Solvents were evaporated under reduced pressure and the residue was partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 25 mL). The combined organic phases were dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. The residue obtained (compound **77**, 6.17 g, 23.2 mmol) was dissolved in dichloromethane (55 mL) and saturated aqueous NaHCO₃ (25 mL) and NaIO₄ (9.77 g, 45.7 mmol) were added. The mixture was stirred for 1.5 h at rt. After extractive workup with dichloromethane, the solvent was evaporated and the residue was purified by distillation under reduced pressure (26 °C, 9 mm Hg) to afford **78**, (1.45 g, 23%).



Colorless oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.71 (d, *J* = 1.9, 1H), 4.38 (ddd, *J* = 6.9, 4.7, 1.9, 1H), 4.17 (dd, *J* = 8.7, 7.5, 1H), 4.10 (dd, *J* = 8.8, 4.7, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.41 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 202.0, 80.0, 65.7, 26.4, 25.3, 11.4.

Compound 79: (4R)-(E)-2,2-dimethyl-4-(2-nitrovinyl)-1,3-dioxolane¹⁶

A solution of compound **78** (1.00 g, 7.68 mmol) in anhydrous THF (4 mL) was cooled to 0 °C and nitromethane (1.25 mL, 23.0 mmol) and solid potassium carbonate (1.40 g, 110 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at rt for 18 h. Water was then added and the mixture was extracted with ether (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated to give the corresponding mixture of β-nitroalcohol diastereomers as a yellow oil. To a solution of the mixture (1.00 g, 5.23 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) was added a solution of MsCl (0.61 mL, 6.27 mmol) and *i*-Pr₂NEt (2.30 mL, 1.30 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL) at -78 °C. After stirring at 0 °C for 4 h, the reaction was quenched with a saturated aqueous NaHCO₃ solution and extracted with dichloromethane. The organic phases were dried, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude compound was purified by column chromatography with hexanes/ethyl acetate (90:10) to afford **75**, (1.04 g, 78%).



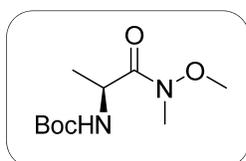
Colorless oil. *R_f* = 0.55 (hexanes/AcOEt, 70:30). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.21 – 7.19 (m, 2H), 4.79 (tt, *J* = 6.8, 1.4, 1H), 4.27 (dd, *J* = 8.4, 6.9, 1H), 3.76 (dd, *J* = 8.5, 6.7, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.42 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz)

δ 140.2, 139.0, 110.8, 72.0, 68.3, 26.3, 25.4.

¹⁶ (a) Kozikowski, A. P.; Li, C.-S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 778; (b) Mangione, M. I.; Suarez, A. G.; Spanevello, R. A. *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 149

Compound 73. *N*-tert-butoxycarbonyl alanine Weinreb amide.

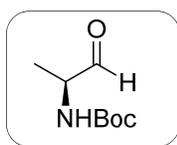
N-Methylmorpholine (1.74 mL, 15.80 mmol) was added to a stirred solution of *N*-tert-butoxycarbonylalanine (1.50 g, 7.90 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (16 mL) was added at –15 °C and under an argon atmosphere. Isobutylchloroformate (1.03 mL, 7.90 mmol) was then added dropwise. After stirring for 15 min at the same temperature *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (0.85 g, 8.69 mmol) was added and the ice bath was removed. The reaction mixture was allowed to stir at rt for 14 h. The solution was then diluted with CH₂Cl₂ (30 mL) and washed with 10% aqueous KHSO₄ (15 mL), saturated NaHCO₃ solution (2x5 mL), and saturated NaCl solution. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to afford **73**, (1.56 g, 85%).



White solid. **mp**: 150–151 °C (lit.¹⁷. 154–156 °C) **R_f** = 0.6 (EtOAc/hexanes, 3:2). **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.22 (br s, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.28 (d, *J* = 6.9, 3H). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 173.1, 154.6, 78.8, 61.0, 45.9, 31.6, 27.8, 18.0.

Compound 74: (2*S*)-*N*-tert-butoxycarbonyl alanal¹⁸

Lithium aluminum hydride (0.411 g, 11.0 mmol) was added portion-wise to an stirred solution of **73** (1.29 g, 5.52 mmol) in dry THF (30 mL) at 0 °C under argon. After 1 h, the reaction mixture was quenched with a 10% KHSO₄ solution (25 mL) and allowed to stir for 10 min. The solution was then extracted with ethyl acetate (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with 1 M HCl (2 x 10 mL), saturated NaHCO₃ (2 x 10 mL), and saturated NaCl (2 x 10 mL). The organic layer was dried (Na₂SO₄) and evaporated under reduced pressure to afford **74**, (0.83 g, 87%).



White solid. **mp**: 86–87 °C (lit.¹⁹ 82–84 °C). **R_f** = 0.8 (EtOAc/hexanes, 3:2). **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 9.56 (s, 1H), 5.09 (br s, 1H), 4.22 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.33 (d, *J* = 7.4, 3H). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 199.3, 154.8, 79.5, 55.0, 27.8, 14.3.

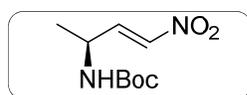
¹⁷ Gibson, C. L.; Kennedy, A. R.; Morthala, R. R.; Parkinson, J. A.; Suckling, C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7619–7625.

¹⁸ Manna, A.; Rapireddy, S.; Sureshkumar, G.; Ly, D. H. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 3507–3514.

¹⁹ Conroy, T.; Guo, J.; Hunt, N. H.; Payne, R. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5576–5579.

Compound 57. (1E,3S)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-1-nitro-1-butene²⁰

Triethylamine (36 μ L, 0.26 mmol) was added to a solution of compound **74** (0.40 g, 1.73 mmol) in an excess of nitromethane (0.5 mL) under a nitrogen atmosphere. The mixture was stirred at rt for 2 h. The solvent was removed under reduced pressure to give the corresponding β -nitroalcohol as a yellow oil. A solution of the β -nitroalcohol (0.4 g, 1.73 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added to a solution of MsCl (0.20 mL, 2.0 mmol) and DIPEA (0.75 mL, 4.33 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) at -78°C . The mixture was stirred at 0°C for 4 h. The reaction was quenched with NaHCO_3 and extracted with dichloromethane. The combined organic phase were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated under reduced pressure. The crude compound was purified by column chromatography with hexanes/ethyl acetate (90:10) to afford **75**, (0,24 g, 65%).



Yellow oil. ¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.16 (dd, $J = 13.4, 5.3$, 1H), 7.03 (d, $J = 13.4$, 1H), 4.50 (br, m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.35 (d, $J = 6.9$, 3H). ¹³C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ 154.3, 143.0, 139.4, 75.4, 55.3, 28.3, 20.0.

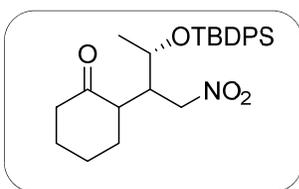
²⁰ Hübner, J.; Liebscher, J.; Pätzl, M. *Tetrahedron* **2002**, 58, 10485–10500.

6.4.2 Michael addition to chiral nitroolefins

Standard procedure for the Michael addition to nitroolefins

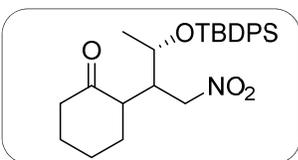
A vial equipped with a magnetic stirring bar was charged with the corresponding catalyst (X mol %) and additive (X mol %, usually PhCOOH), solvent (hexane, DMSO, CH₂Cl₂, etc.) and the appropriate carbonyl compound and stirring was maintained at rt for 5 min. The nitroalkene was then added and the mixture was stirred at the corresponding temperature. The reaction was followed by TLC until completion and then diluted with an aqueous NH₄Cl solution and extracted with EtOAc. The organic layers were washed (H₂O), dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography.

Compound 59: 2-[(3S)-3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-1-nitrobut-2-yl]cyclohexan-1-one



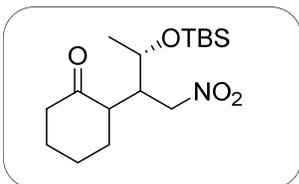
Yellow oil. $R_f = 0.20$ (hexanes/EtOAc, 95:5). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 – 7.54 (m, 4H), 7.40 – 7.28 (m, 6H), 4.85 (dd, $J = 13.7$, 5.2, 1H), 4.45 (dd, $J = 13.7$, 4.9, 1H), 3.97 (qd, $J = 6.4$, 3.4, 1H), 2.80 – 2.74 (m, 1H), 2.50 – 2.40 (m, 1H), 2.37 – 2.25 (m, 2H), 2.15 – 2.02 (m, 1H), 2.00 – 1.85 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.60 – 1.50 (m, 2H), 1.24 (m, 1H), 1.12 (d, $J = 6.4$, 3H), 1.04 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl₃) δ 212.3, 135.9, 135.8, 134.0, 130.0, 129.7, 127.8, 127.5, 74.2, 68.3, 50.2, 44.3, 42.7, 31.7, 28.1, 26.9, 25.2, 21.9, 19.2. $[\alpha]_D^{20} -11.0$ (c 1.00, CHCl₃).

Compound 59': 2-[(3R)-3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-1-nitrobutan-2-yl]cyclohexan-1-one

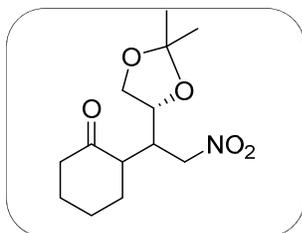


Yellow oil. $R_f = 0.20$ (hexanes/EtOAc, 95:5). The spectroscopic data are identical to those for the corresponding enantiomer (**59**) described above. $[\alpha]_D^{20} +10.0$ (c 1.00, CHCl₃).

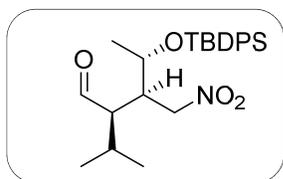
Compound 58: 2-[(3S)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-nitrobutan-2-yl]cyclohexan-1-one



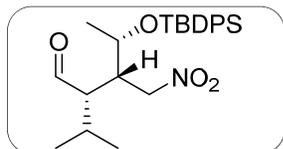
Yellow oil. $R_f = 0.31$ (hexanes/EtOAc, 90:10). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ 4.72 (dd, $J = 13.8$, 5.4, 1H), 4.32 (dd, $J = 13.9$, 5.1, 1H), 4.05 (qd, $J = 6.2$, 4.2, 1H), 2.69 – 2.60 (m, 1H), 2.57 – 2.50 (m, 1H), 2.38 – 2.33 (m, 1H), 2.33 – 2.28 (m, 1H), 2.23 – 2.17 (m, 1H), 2.12 – 2.05 (m, 1H), 1.96 – 1.90 (m, 1H), 1.70 – 1.61 (m, 2H), 1.59 – 1.54 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 6.3$, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl₃) δ 212.2, 74.5, 67.5, 44.8, 42.8, 31.8, 28.1, 25.9, 25.4, 22.4, 18.1, -3.7, -4.8.

Compound 80: 2-(1-[(R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-nitroethyl)cyclohexan-1-one

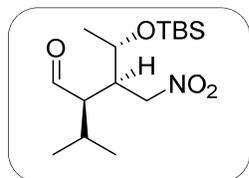
Yellow oil. $R_f = 0.15$ (hexanes/EtOAc, 85:15). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.64 (dd, $J = 13.7, 4.5, 1\text{H}$), 4.40 (dd, $J = 13.7, 7.5, 1\text{H}$), 4.28 – 4.25 (m, 1H), 4.11 (dd, $J = 8.6, 6.6, 1\text{H}$), 3.71 (dd, $J = 8.6, 4.7, 1\text{H}$), 2.90 (m, 1H), 2.48 – 2.42 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.99 – 1.94 (m, 1H), 1.63 – 1.59 (m, 2H), 1.58 – 1.56 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.28 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 210.8, 109.4, 74.5, 74.2, 68.2, 50.7, 42.3, 39.6, 30.3, 27.4, 26.1, 25.2, 24.8.

Compound 60: (4S)-4-(tert-butylidiphenylsilyloxy)-2-isopropyl-3-(nitromethyl)pentanal

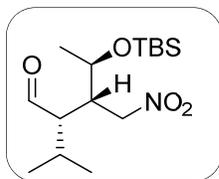
Yellow oil. $R_f = 0.25$ (hexanes/EtOAc, 90:10). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.84 (d, $J = 2.6, 1\text{H}$), 7.62 – 7.50 (m, 4H), 7.36 – 7.25 (m, 6H), 4.70 (dd, $J = 14.2, 6.7, 1\text{H}$), 4.47 (dd, $J = 14.1, 3.5, 1\text{H}$), 3.94 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.69 – 2.65 (m, 1H), 1.88 – 1.84 (m, 1H), 1.05 (d, $J = 9.3, 3\text{H}$), 1.03 (s, 9H), 1.01 (d, $J = 7.0, 3\text{H}$), 0.86 (d, $J = 6.9, 3\text{H}$). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 205.0, 135.9, 135.8, 133.8, 132.7, 130.0, 129.8, 127.8, 127.5, 73.9, 68.6, 56.0, 42.6, 27.5, 26.9, 21.4, 21.1, 19.2, 18.7. $[\alpha]_D^{20} +10.0$ (c 1.00, CHCl_3).

Compound 60' (ent-60): (4R)-4-(tert-butylidiphenylsilyloxy)-2-isopropyl-3-(nitromethyl)pentanal

Yellow oil. $R_f = 0.25$ (hexanes/EtOAc, 90:10). The spectroscopic data are identical to those of the corresponding enantiomer (**60**) described above. $[\alpha]_D^{20} -10.0$ (c 1.00, CHCl_3).

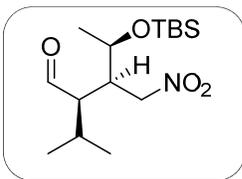
Compound 61: (4S)-4-((tert-butylidimethylsilyloxy)-2-isopropyl-3-(nitromethyl)pentanal

Yellowish oil. $R_f = 0.35$ (hexanes/EtOAc, 90:10). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.81 (d, $J = 2.8, 1\text{H}$), 4.64 (dd, $J = 14.4, 7.4, 1\text{H}$), 4.41 (dd, $J = 14.4, 3.1, 1\text{H}$), 3.97 (qd, $J = 6.3, 4.2, 1\text{H}$), 2.73 (m, 1H), 2.55 (ddd, $J = 7.0, 5.5, 2.8, 1\text{H}$), 2.16 – 2.10 (m, 1H), 1.18 (d, $J = 6.3, 3\text{H}$), 1.11 (d, $J = 6.9, 3\text{H}$), 1.03 (d, $J = 6.8, 3\text{H}$), 0.86 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.06 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 204.9, 73.8, 68.5, 57.3, 43.4, 27.8, 25.9, 21.7, 21.2, 19.9, 18.0, -3.0, -4.2. $[\alpha]_D^{20} +20.8$ (c 1.00, CHCl_3).

Compound 61' (*ent*-61): (4*R*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-isopropyl-3-(nitromethyl)pentanal

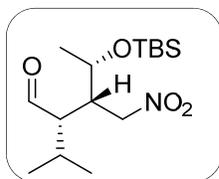
$R_f = 0.35$ (hexanes/EtOAc, 90:10). The spectroscopic data are identical to those of the corresponding enantiomer (**61**) described above.

$[\alpha]^{20}_D -24.5$ (c 1.00, CHCl₃).

Compound *epi*-61: (4*S*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-isopropyl-3-(nitromethyl)pentanal

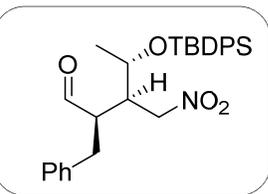
Yellowish oil. $R_f = 0.39$ (hexanes/EtOAc, 90:10). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ 9.78 (d, $J = 3.0$, 1H), 4.65 – 4.49 (m, 2H), 3.98 (qd, $J = 6.0$, 1.6, 1H), 2.67 – 2.61 (m, 1H), 2.58 (m 1H), 2.00 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 6.4$, 3H), 1.04 (d, $J = 6.7$, 3H), 0.98 (d, $J = 6.5$, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.06 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl₃) δ 203.8, 74.4, 67.7, 54.8, 45.8, 27.2, 25.9, 21.6, 21.4, 20.6, 18.0, -4.2, -5.0.

$[\alpha]^{20}_D -9$ (c 1.00, CHCl₃).

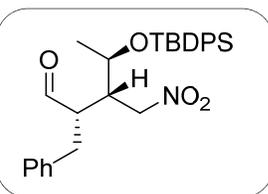
Compound *epi*-61': (4*R*)-4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-2-isopropyl-3-(nitromethyl)pentanal

$R_f = 0.39$ (hexanes/EtOAc, 90:10). The spectroscopic data are identical to those of the corresponding enantiomer (*epi*-**61**) described above.

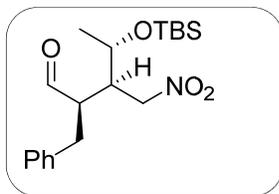
$[\alpha]^{20}_D +10$ (c 1.00, CHCl₃)

Compound 62: (4*S*)-2-benzyl-4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-3-(nitromethyl)pentanal

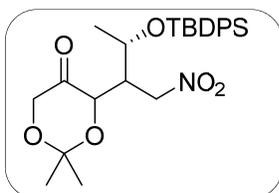
Brown oil. *Major diastereomer*: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ 9.69 (d, $J = 1.7$, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 3H), 7.46 – 7.36 (m, 5H), 7.29 – 7.12 (m, 7H), 4.72 (dd, $J = 14.0$, 6.5, 1H), 4.48 (dd, $J = 13.9$, 5.2, 1H), 4.01 (qd, $J = 6.3$, 3.8, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.98 – 2.95 (m, 1H), 2.80 – 2.74 (m, 3H), 2.70 – 2.64 (m, 1H), 1.26 (d $J = 6.3$, 3H), 1.03 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (101.6 MHz, CDCl₃) δ 205.4, 135.7, 135.5, 135.3, 133.9, 133.5, 133.2, 131.1, 129.9, 129.7, 127.7, 127.3, 127.0, 74.5, 69.3, 55.9, 43.3, 30.5, 29.4, 25.6, 18.9. *Minor diastereomer*: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ 9.82 (d, $J = 2.2$, 1H), 4.67 (dd, $J = 13.4$, 8.2, 1H), 4.56 (dd, $J = 13.4$, 4.3, 1H), 3.90 (m, 1H), 2.56 – 2.53 (m, 1H).

Compound 62': (4*R*)-2-benzyl-4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-3-(nitromethyl)pentanal

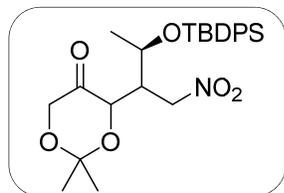
The spectroscopic data are identical to those of the corresponding enantiomer (**62**) described above.

Compound 63: (4S)-2-benzyl-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-(nitromethyl)pentanal

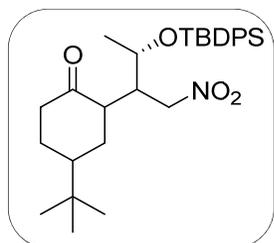
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.73 (d, $J = 2.2$, 1H), 7.32 – 7.19 (m, 5H), 4.68 (dd, $J = 14.0$, 6.6, 1H), 4.45 (dd, $J = 14.0$, 5.0, 1H), 4.03 (qd, $J = 6.3$, 4.4, 1H), 2.97 – 2.68 (m, 4H), 1.16 (d, $J = 6.3$, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

Compound 65: 4-[(3S)-3-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-1-nitrobutan-2-yl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-one

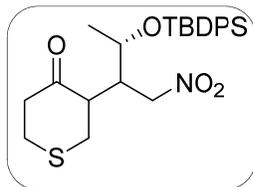
Yellow oil. *Major diastereomer:* $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 – 7.63 (m, 4H), 7.45 – 7.36 (m, 6H), 4.81 (dd, $J = 13.4$, 4.5, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.17 – 4.09 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 1.55 (s, 6H), 1.33 (d, 3H), 1.04 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (101.6 MHz, CDCl_3) δ 202.4, 135.8, 129.9, 127.8, 127.7, 110.3, 73.4, 73.1, 67.8, 66.8, 45.0, 26.8, 25.4, 23.7, 18.5. *Minor diastereomer:* $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.78 (dd, $J = 12.8$, 4.4, 1H), 4.63 – 4.57 (m, 1H), 4.45 – 4.42 (m, 1H), 4.17 – 4.09 (m, 1H), 3.99 – 3.88 (m, 1H), 3.13 – 3.04 (m, 1H), 1.36 (d, 3H).

Compound 65': 4-[(3R)-3-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-1-nitrobutan-2-yl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-one

The spectroscopic data are identical to the corresponding enantiomer (**65**) described above.

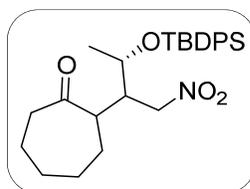
Compound 66: 4-(tert-utyl)-2-[(3S)-3-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-1-nitrobut-2-yl]cyclo-hexan-1-one

Yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 – 7.61 (m, 4H), 7.44 – 7.36 (m, 6H), 4.86 (dd, $J = 13.7$, 5.6, 1H), 4.45 (dd, $J = 13.4$, 4.6, 1H), 4.04 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.38 – 2.36 (m, 3H), 2.12 – 2.08 (m, 2H), 1.29 – 1.26 (m, 2H), 1.07 (d, $J = 6.3$, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.85 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (101.6 MHz, CDCl_3) δ 212.2, 135.4, 135.1, 134.5, 133.1, 129.1, 127.4, 126.7, 74.0, 67.8, 49.3, 44.1, 42.5, 31.1, 27.6, 27.3, 25.2, 21.9, 21.4, 18.2.

Compound 67: 3-[(3*S*)-3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-1-nitrobut-2-yl]tetrahydro-4*H*-thiopyran-4-one

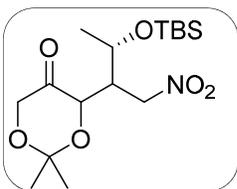
Yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 – 7.60 (m, 4H), 7.48 – 7.36 (m, 6H), 4.80 (dd, $J = 13.7, 4.6$, 1H), 4.41 (dd, $J = 13.7, 4.2$, 1H), 3.97 – 3.92 (m, 1H), 3.16 – 3.10 (m, 1H), 2.92 – 2.87 (m, 2H), 2.75 – 2.71 (m, 2H), 2.60 – 2.57 (m, 1H), 2.45 (dd, $J = 13.5, 10.3$, 1H), 1.14 (d, $J = 6.4$, 3H), 1.05 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101.6 MHz, CDCl_3) δ 209.6, 135.6, 129.7, 129.3, 128.5, 75.6, 66.8, 49.6, 44.2, 41.0, 31.5, 21.5, 19.3.

Compound 69: 2-[(3*S*)-3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-1-nitrobutan-2-yl]cycloheptan-1-one

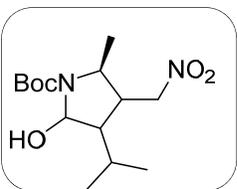
Brown oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 – 7.62 (m, 4H), 7.46 – 7.36 (m, 6H) 4.75 (dd, $J = 13.7, 5.2$, 1H), 4.55 (dd, $J = 13.8, 4.3$, 1H), 3.99 – 3.85 (m, 1H), 3.11 – 3.06 (m, 1H), 2.51 – 2.48 (m, 2H), 1.80 – 1.75 (m, 3H), 1.74 – 1.58 (m, 6H), 1.10 (d, $J = 6.2$, 3H), 1.04 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (101.6 MHz,

CDCl_3) δ 211.8, 135.8, 135.6, 134.2, 130.3, 129.6, 127.7, 127.6, 74.5, 68.0, 50.5, 44.2, 43.3, 31.3, 28.4, 27.2, 26.3, 25.1, 21.8, 18.4.

Compound 72: 4-[(3*S*)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-nitrobutan-2-yl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-one

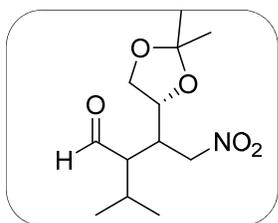
Yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.61 (dd, $J = 13.4, 4.7$, 1H), 4.44 (dd, $J = 13.4, 7.7$, 1H), 4.35 (dd, $J = 14.4, 1.4$, 1H), 4.24 – 4.19 (m, 1H), 4.09 – 4.01 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 2.79 (dq, $J = 7.7, 4.6$, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.15 (d, $J = 6.3$, 3H) 0.81 (s, 9H), 0.01 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (101.6 MHz, CDCl_3)

δ 208.4, 101.2, 73.3, 73.1, 67.0, 66.2, 45.1, 23.9, 23.5, 23.0, 17.9, 5.0, 5.0.

Compound 76: *tert*-butyl (5*S*)-2-hydroxy-3-isopropyl-5-methyl-4-(nitromethyl)pyrrolidine-1-carboxylate

Yellow oil. $R_f = 0.13$ (hexanes/EtOAc, 80:20) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.34 (m, 1H), 4.83 (dd, $J = 15.1, 10.3$, 1H), 4.39 (dd, $J = 15.3, 2.0$, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 1.80 – 1.77 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.32 (d, $J = 6.3, 3\text{H}$), 1.04 (s, 6H), 0.99 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101.6 MHz, CDCl_3) δ 155.4,

80.8, 72.4, 56.7, 52.2, 41.4, 29.6, 28.4, 23.7, 21.1, 20.3.

Compound 81: 3-[(R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-isopropyl-4-nitrobutanal

Yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.78 (d, $J = 2.6$, 1H), 4.66 (dd, $J = 14.3, 6.7$, 1H), 4.47 (dd, $J = 14.3, 4.0$, 1H), 4.21 – 4.17 (m, 1H), 4.15 – 4.09 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 2.92 (ddd, $J = 13.1, 6.4, 4.1$, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.12 (d, $J = 6.8$, 3H), 1.03 (d, $J = 6.4$, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 205.8, 109.2, 74.1, 73.9, 68.5, 50.3,

42.9, 40.3, 32.4, 27.4, 23.5, 22.1

6.5 Intermedios en las adiciones de Michael organocatalíticas. Capítulo 5

6.5.1 NMR spectra and 2D NMR experiments

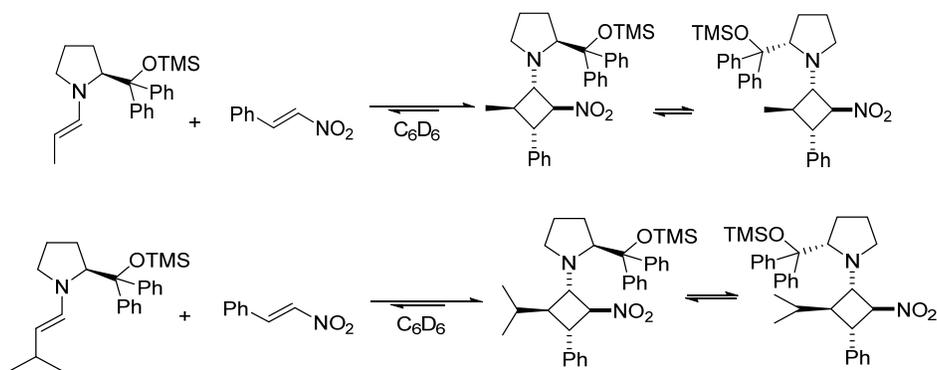
General Procedure: reactions of enamines with nitroolefins, cyclobutane formation.

To a solution of the corresponding enamine, previously prepared as described before (Experimental part, Chapter 1) (0.065 – 0.10 mmol) in the corresponding deuterated solvent (0.7 mL, treated with 3- or 4-Å MS, with addition of pieces of CaH₂ when necessary to reach the total conversion) in an NMR tube, the nitroolefin (1.0 equiv) was added. The mixture was stirred at rt and the reaction was monitored by ¹H NMR spectroscopy.

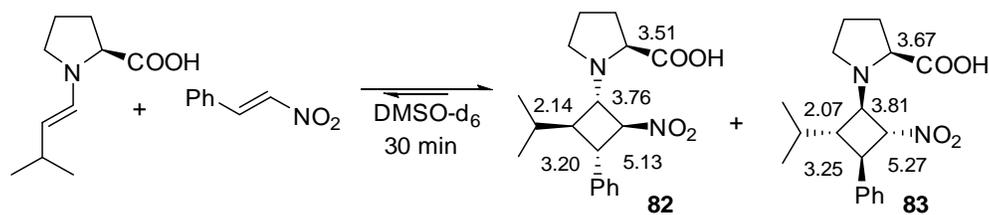
¹H NMR spectra were recorded on 400 MHz spectrometers, with 5 s of mixing time. Chemical shifts are given in ppm in different solvents (DMSO-*d*₆ or C₆D₆), with the residual signal of the corresponding solvent as the internal reference. The most relevant or significant signals are given in the usual way: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet), coupling constants (Hz), integration. ¹³C NMR spectra were recorded at 100.6 MHz with BB proton decoupling; chemical shifts are reported in ppm with the solvent as the internal standard.

The standard 1D and 2D (HSQC, HMBC, NOESY) NMR experiments disclosed here were carried out with samples prepared in anhydrous DMSO-*d*₆ or C₆D₆. The most relevant or significant signals are indicated on the spectra. HSQC cross-peaks belonging to CH and CH₃ are tagged in blue and CH₂ in red.

For the following enamines, NMR spectra are coincident with those previously reported:²¹

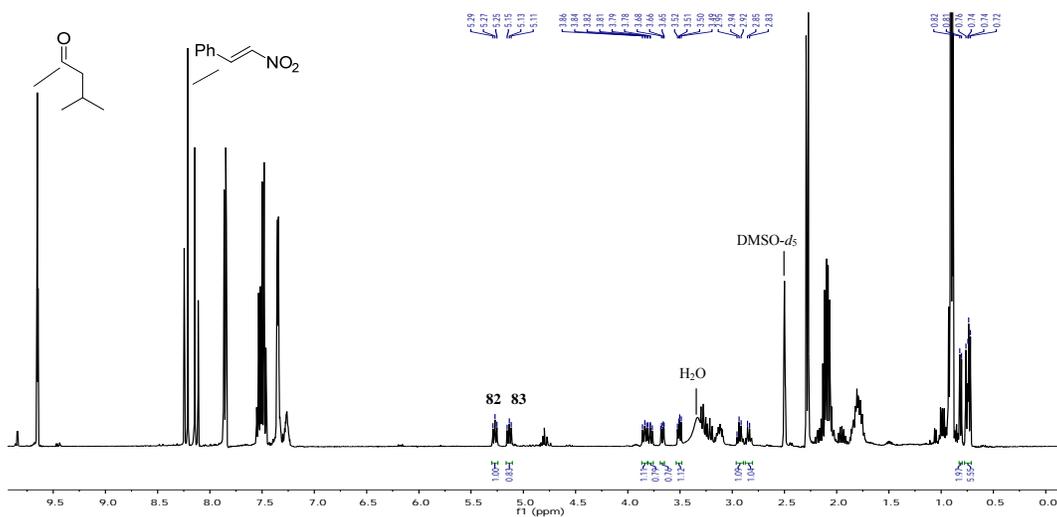
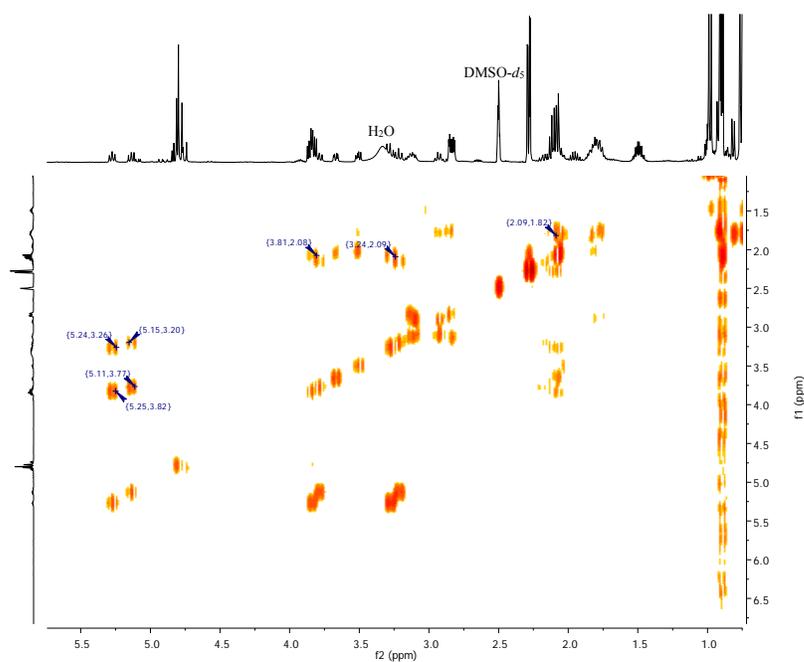


²¹ Seebach, D.; Sun, X.; Ebert, M. O.; Schweizer, W. B.; Purkayastha, N.; Beck, A. K.; Duschmalé, J.; Wennemers, H.; Mukaiyama, T.; Benohoud, M.; Hayashi, Y.; Reiher, M. *Helv. Chim. Acta* **2013**, *96*, 799–852.

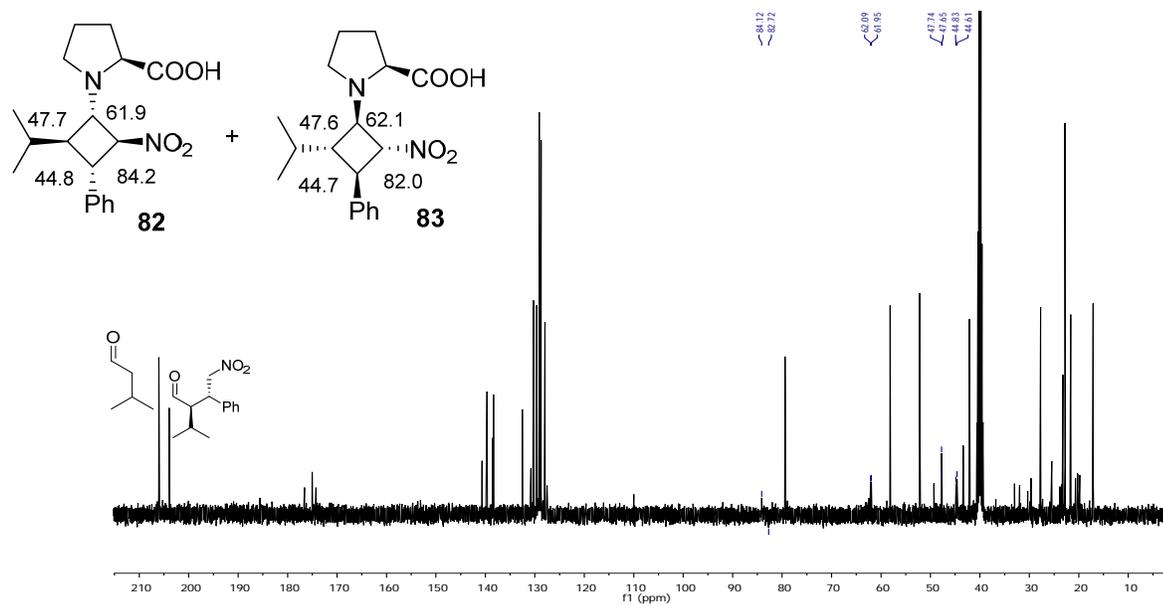
^1H NMR of **82 and **83****

^1H NMR of **83** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 5.27 (*major*, d, $J = 8.7, 7.7$, 1H), 3.76 (*major*, dd, $J = 9.0, 7.5$, 1H), 3.51 (*major*, dd, $J = 8.6, 5.7$, 1H), 3.20 (*major*, d, $J = 9.3, 9.0$, 1H), 2.14 (*major*, m, 1H).

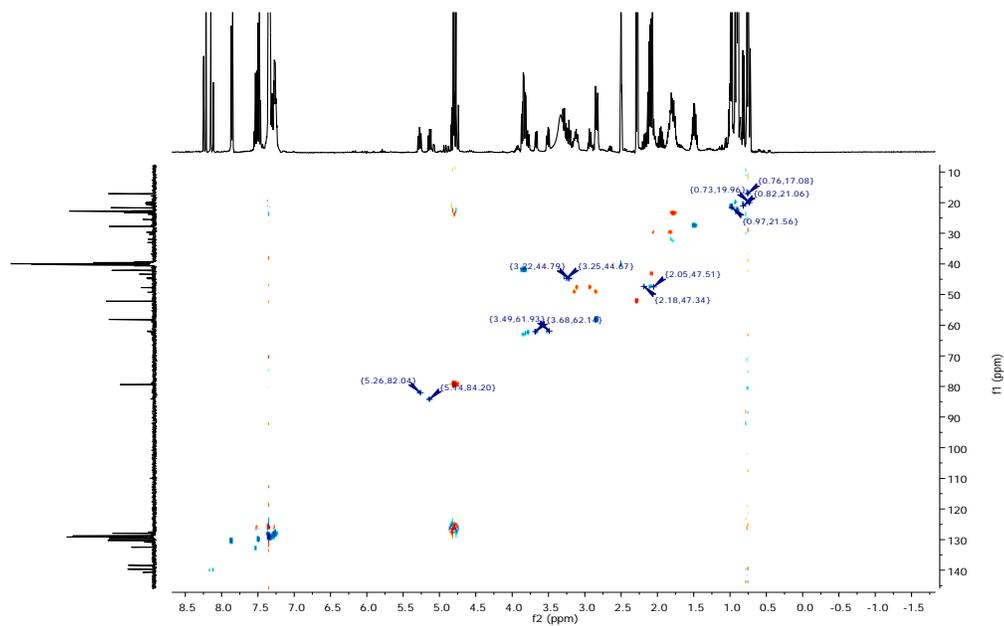
^1H NMR of **82** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 5.13 (*minor*, d, $J = 8.4, 7.5$, 1H), 3.81 (*minor*, dd, $J = 8.9, 7.4$, 1H), 3.67 (*minor*, dd, $J = 9.1, 3.2$, 1H), 3.25 (*minor*, d, $J = 9.3, 8.9$, 1H), 2.07 (*minor*, m, 1H).

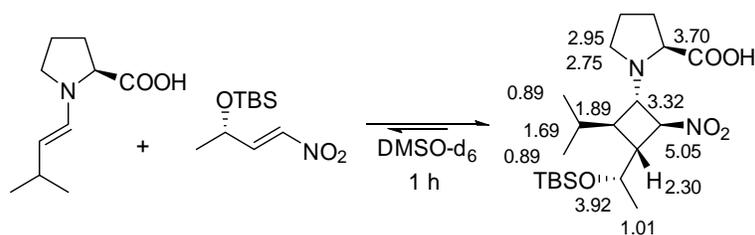
**COSY of **82** and **83****

¹³C NMR of 82 and 83

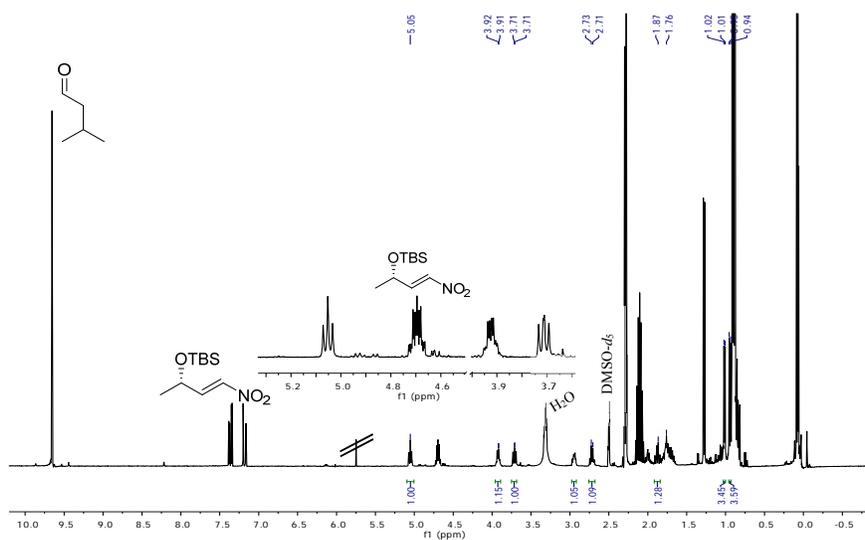
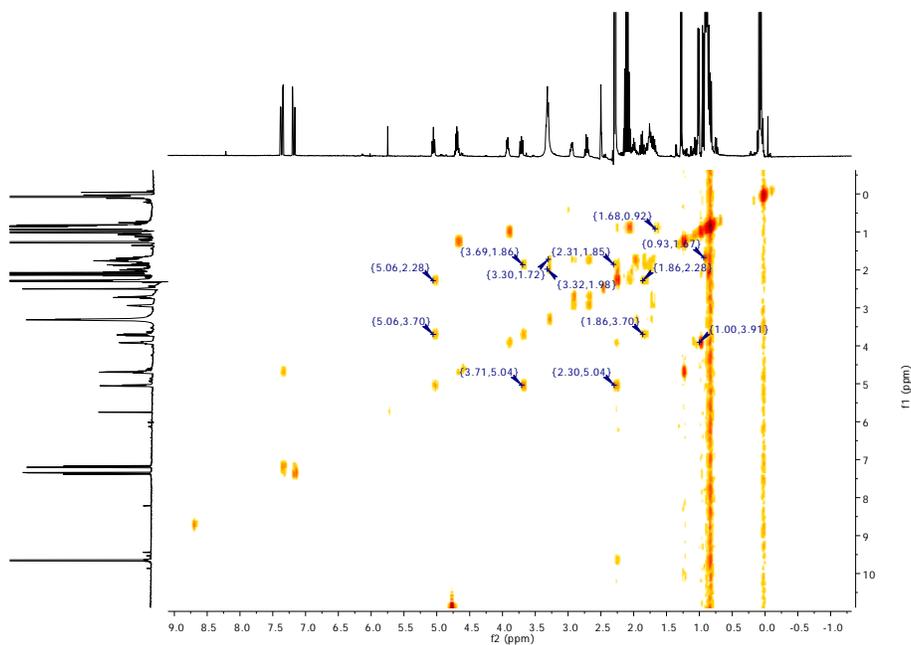


HSQC of 82 and 83

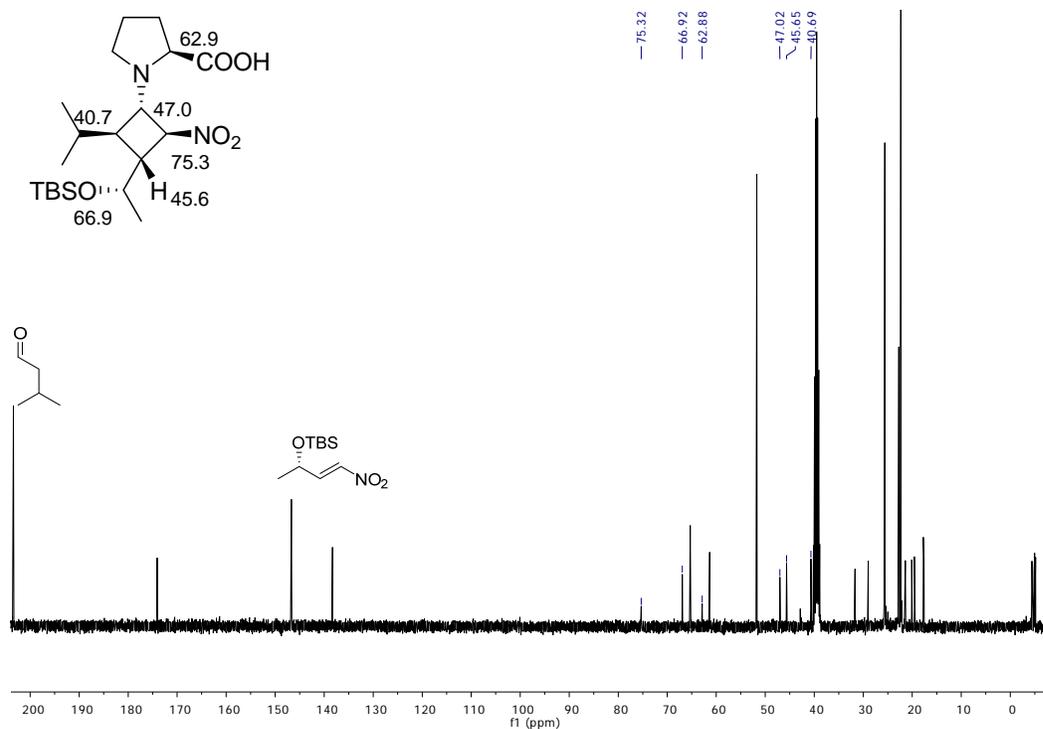


^1H NMR of 84

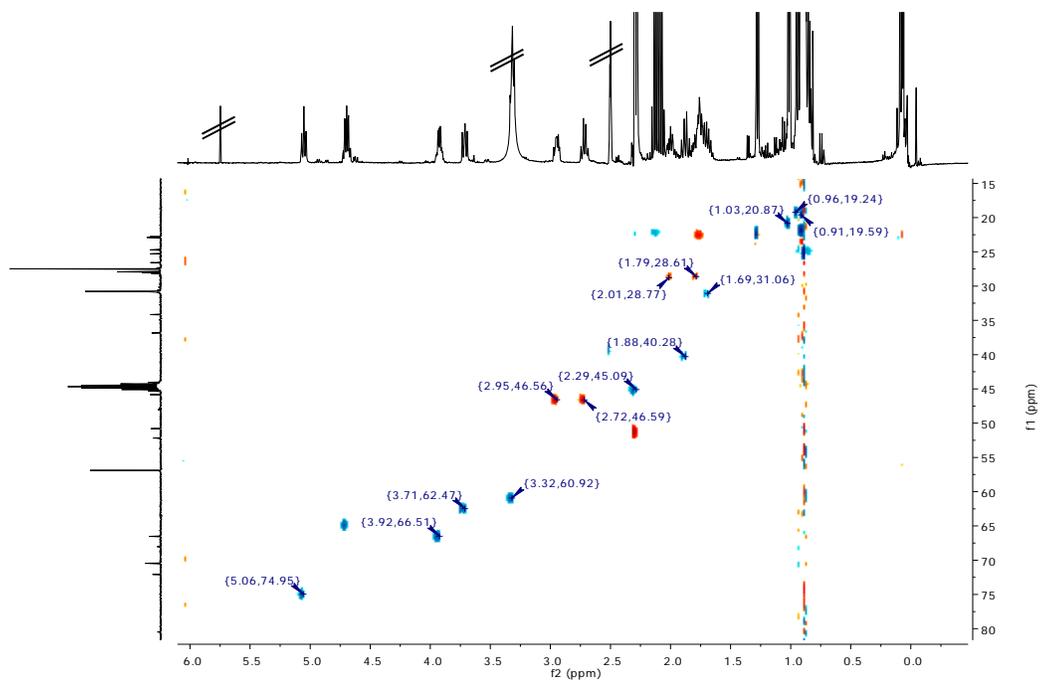
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.05 (t, $J = 7.4$, 1H), 3.92 (qd, $J = 6.0, 2.9$, 1H), 3.70 (dd, $J = 9.0, 7.3$, 1H), 1.88 (m 1H), 1.01 (d, $J = 6.2$, 3H).

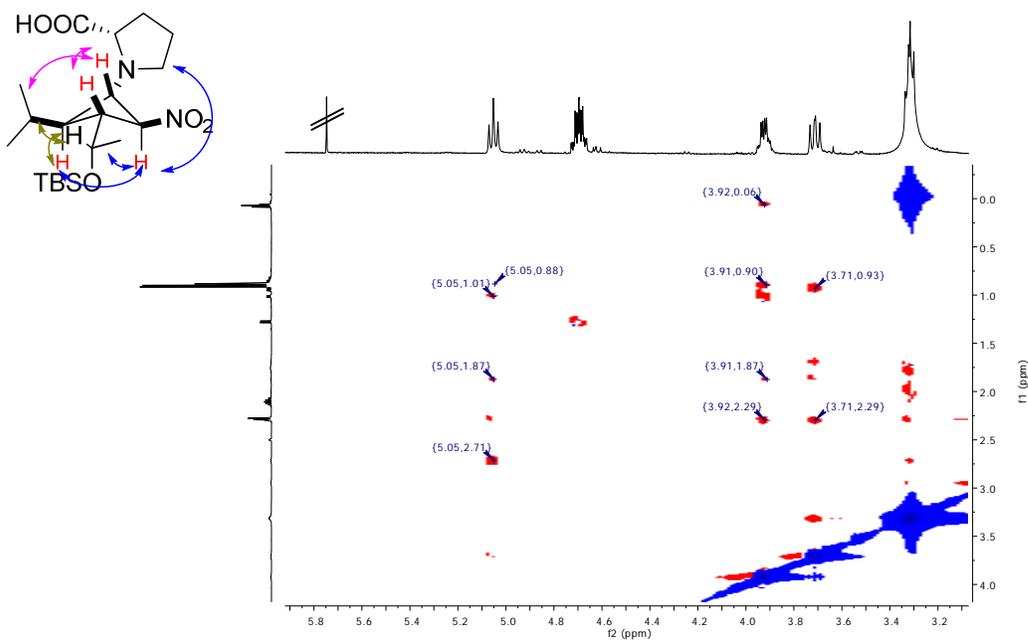
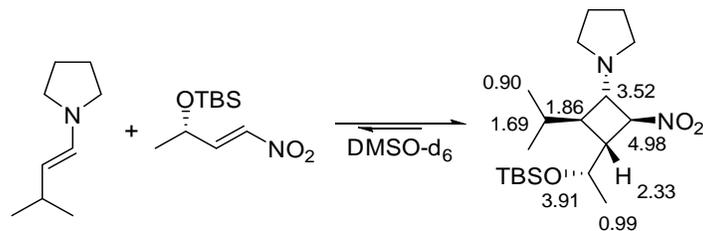
**COSY of 84**

¹³C NMR of 84

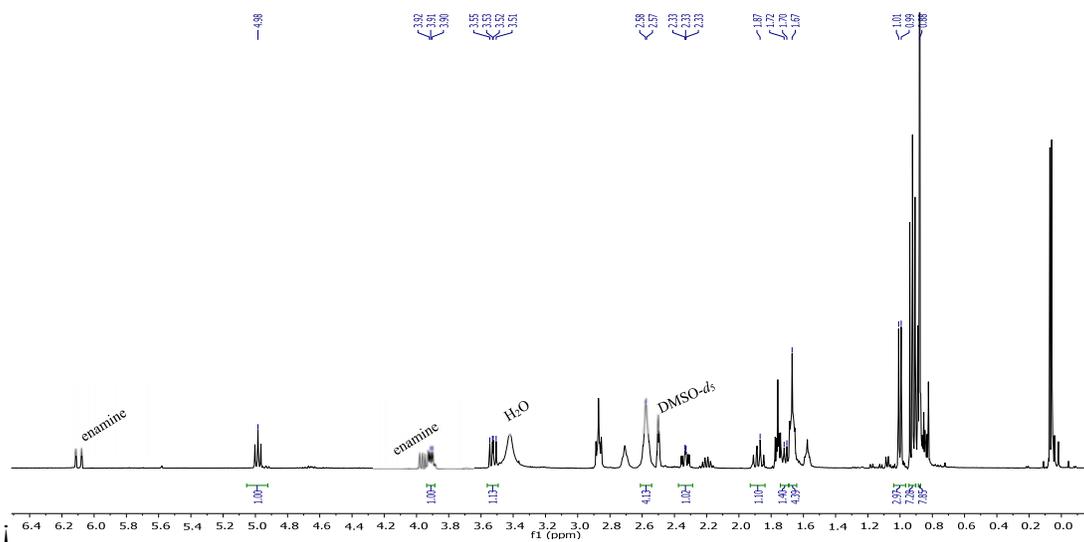


HSQC of 84

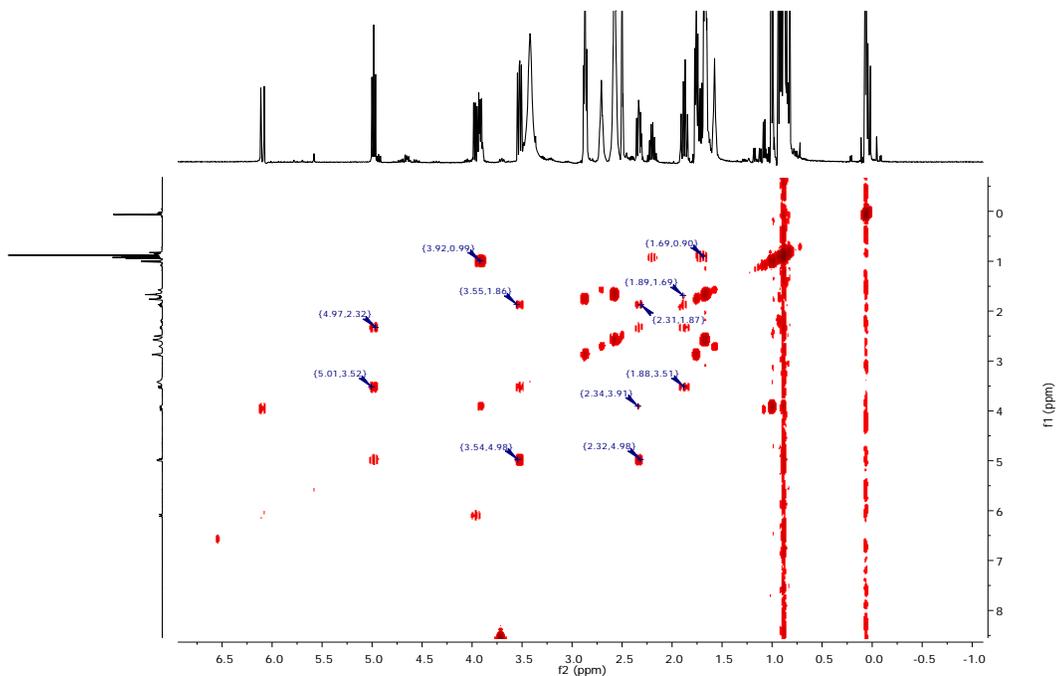


NOESY of 84

 ^1H NMR of 85


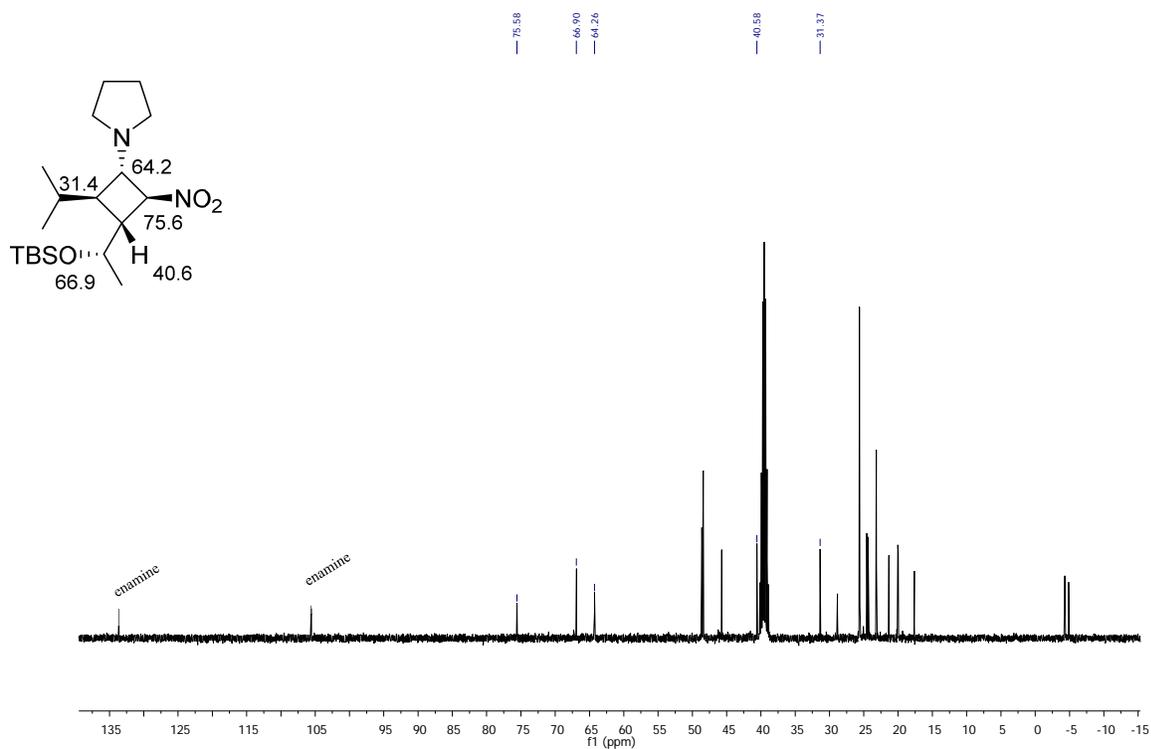
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.98 (t, $J = 7.1$, 1H), 3.91 (qd, $J = 6.1$, 3.3, 1H), 3.52 (dd, $J = 9.0$, 7.1, 1H), 2.33 (ddd, $J = 9.0$, 7.9, 2.9, 1H), 1.86 (m, 1H).



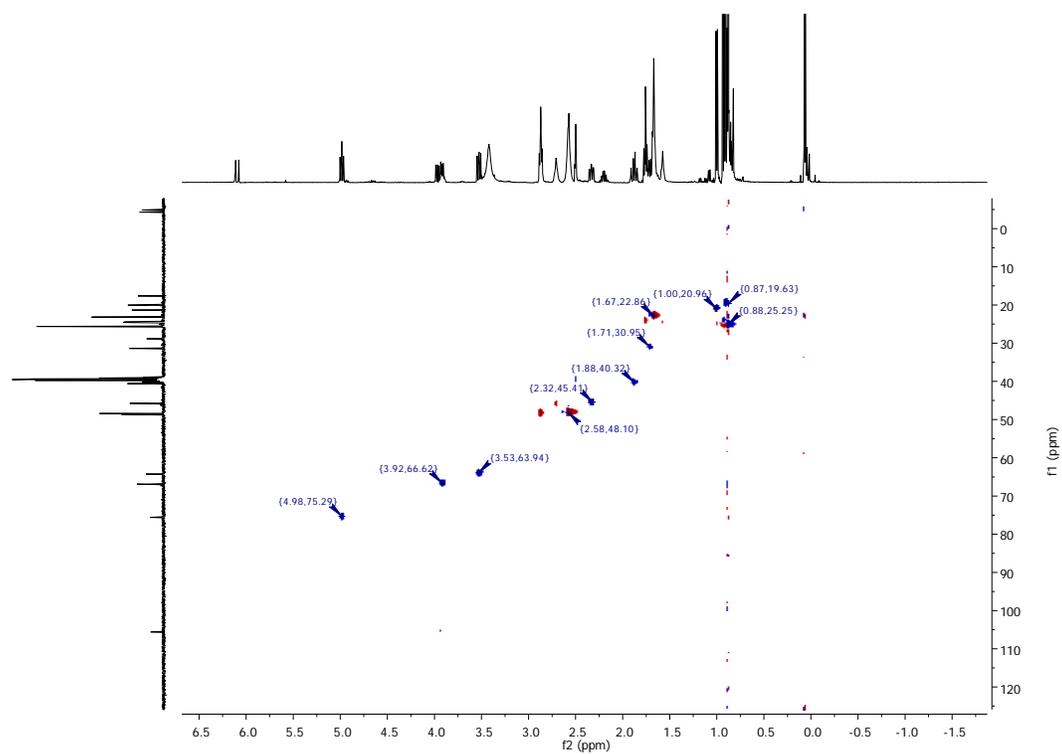
COSY of 85



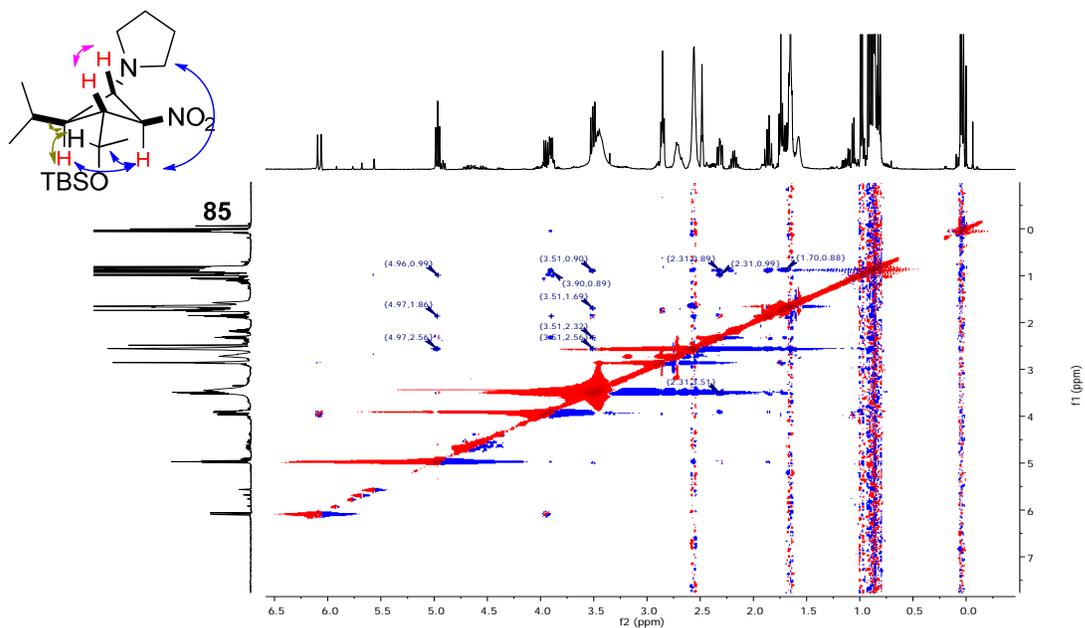
¹³C NMR of 85

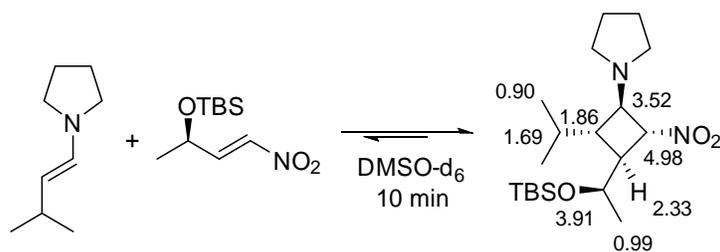


HSQC of 85

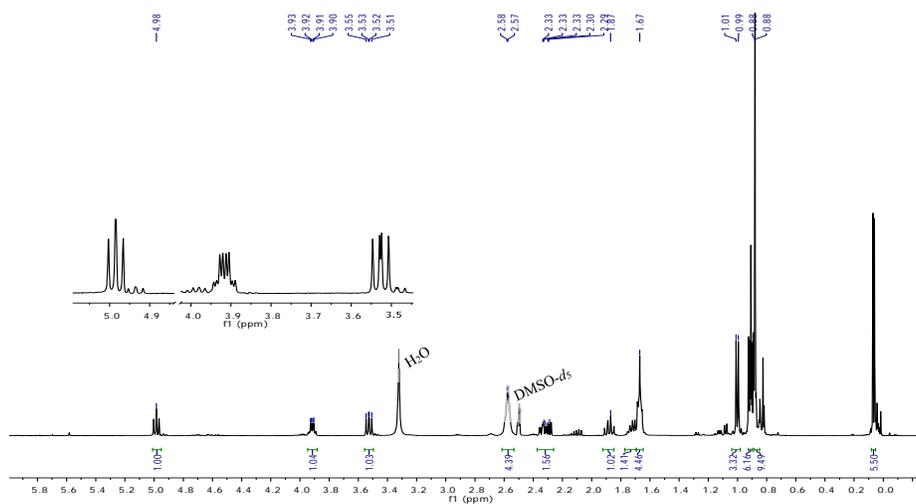


NOESY of 85

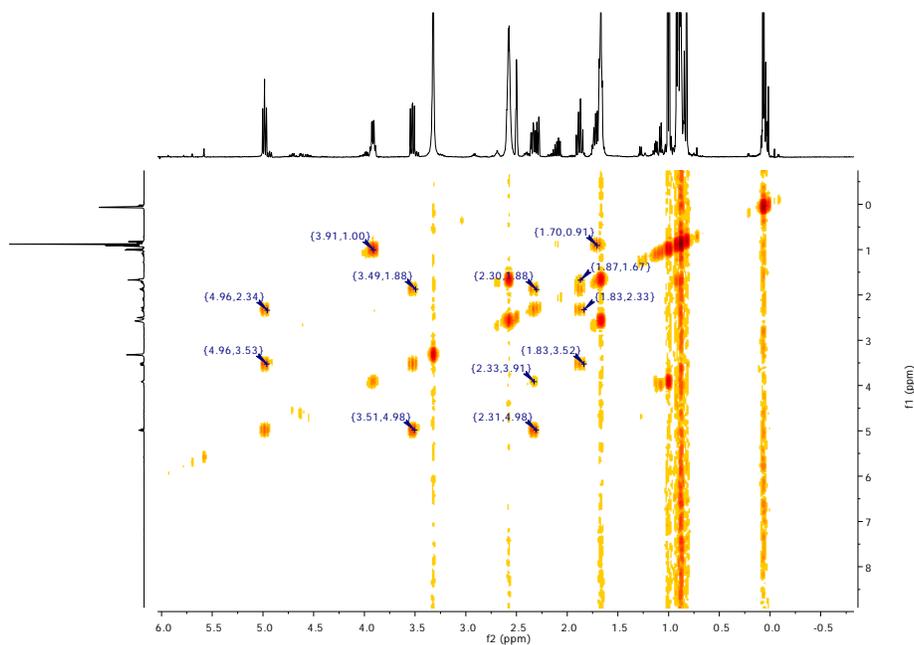


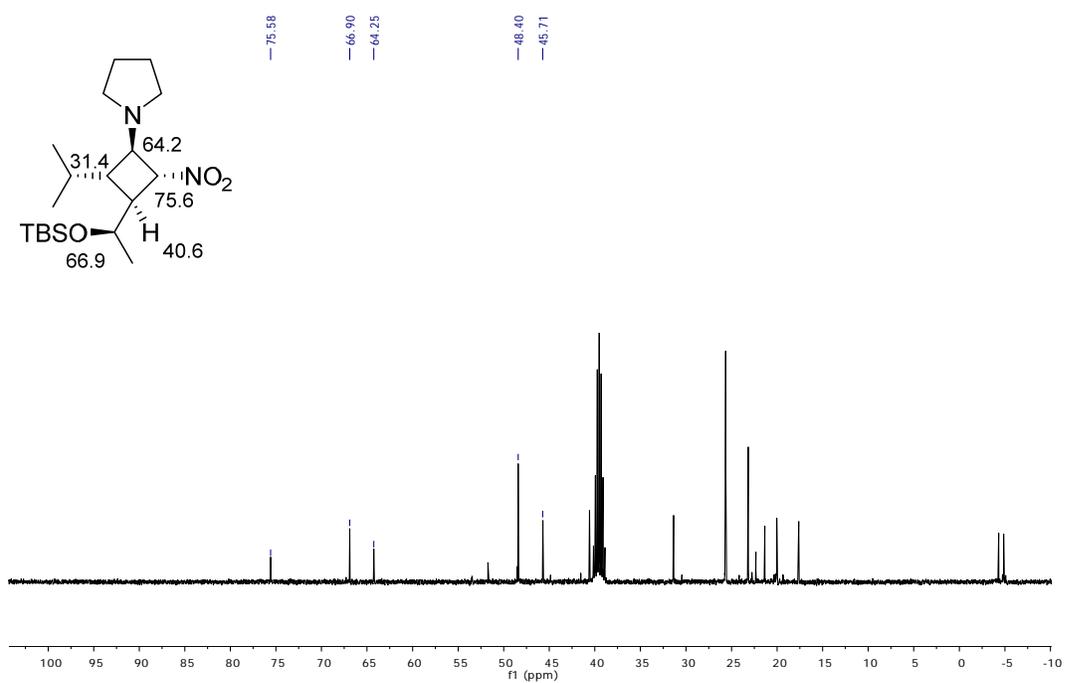
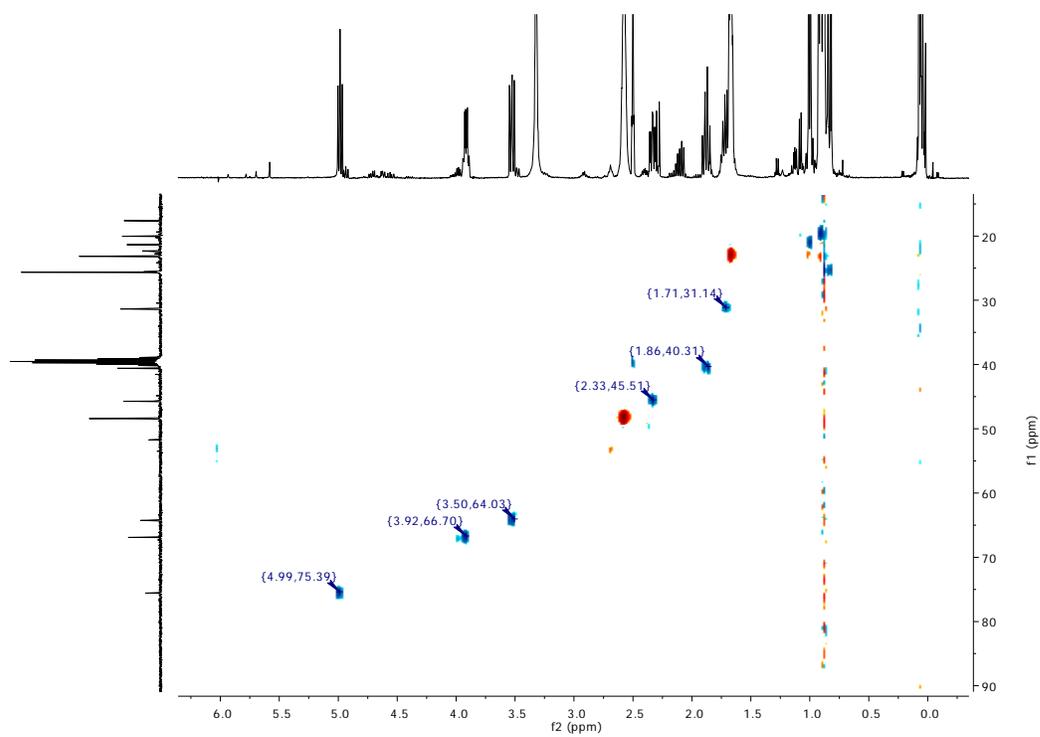
^1H NMR of 85' (*ent*-85)


^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.90 (t, $J = 7.3$, 1H), 3.91 (qd, $J = 6.1$, 3.1, 1H), 3.42 (dd, $J = 9.0$, 7.0, 1H), 2.32 (ddd, $J = 9.2$, 7.4, 3.1, 1H), 1.75 (m, 1H).

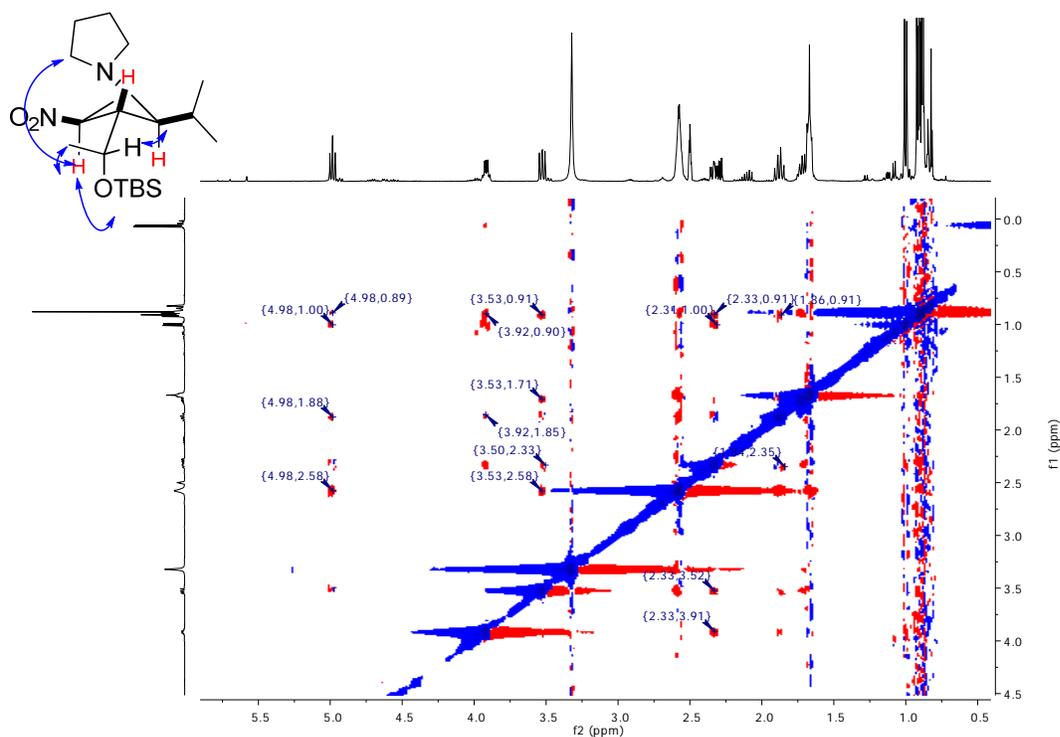


COSY of 85'

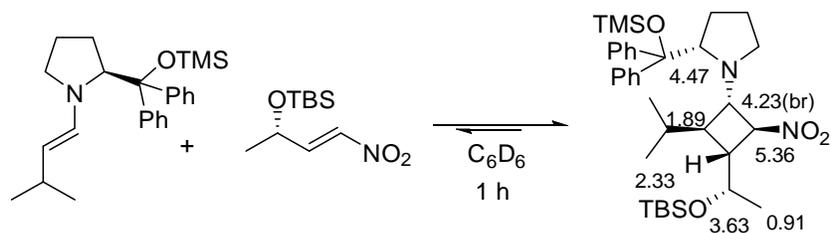


^{13}C NMR of 85'**HSQC of 85'**

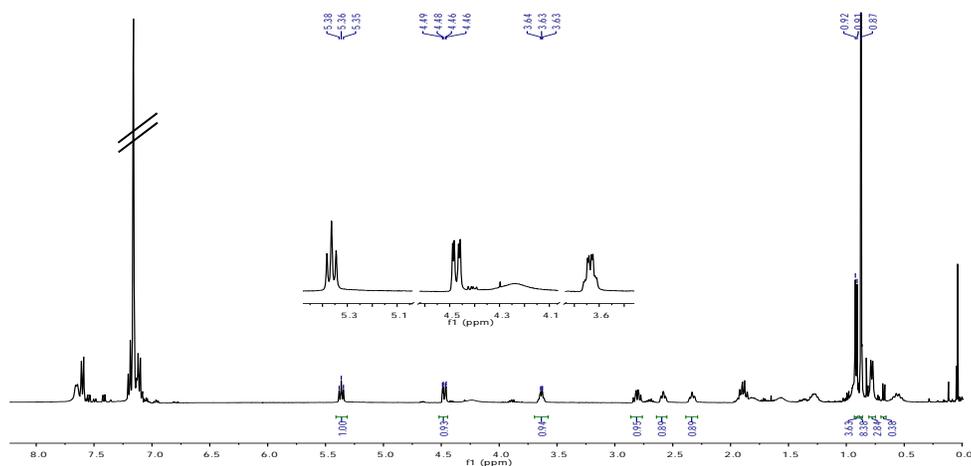
NOESY of 85'



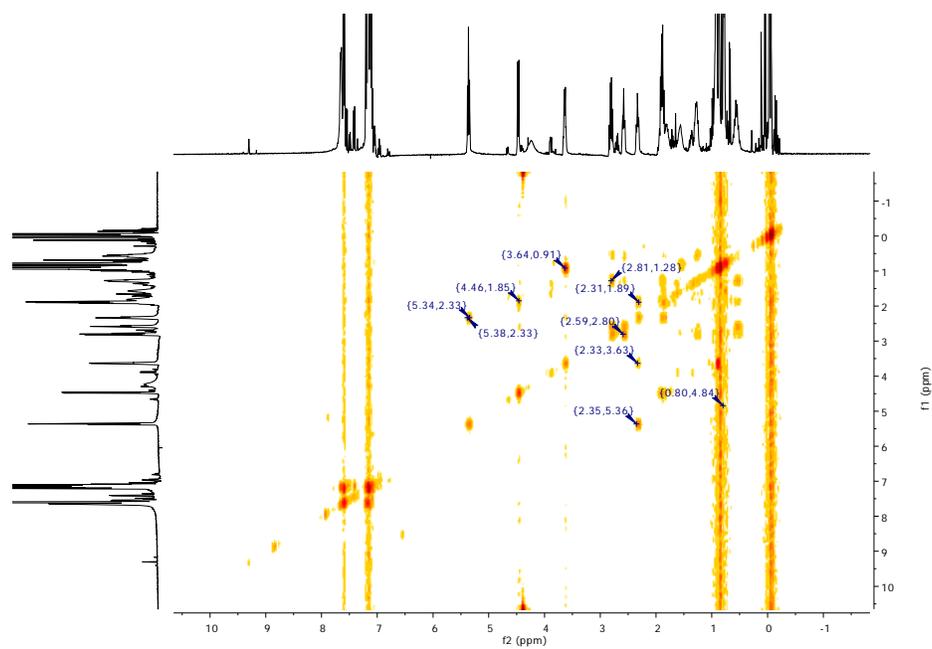
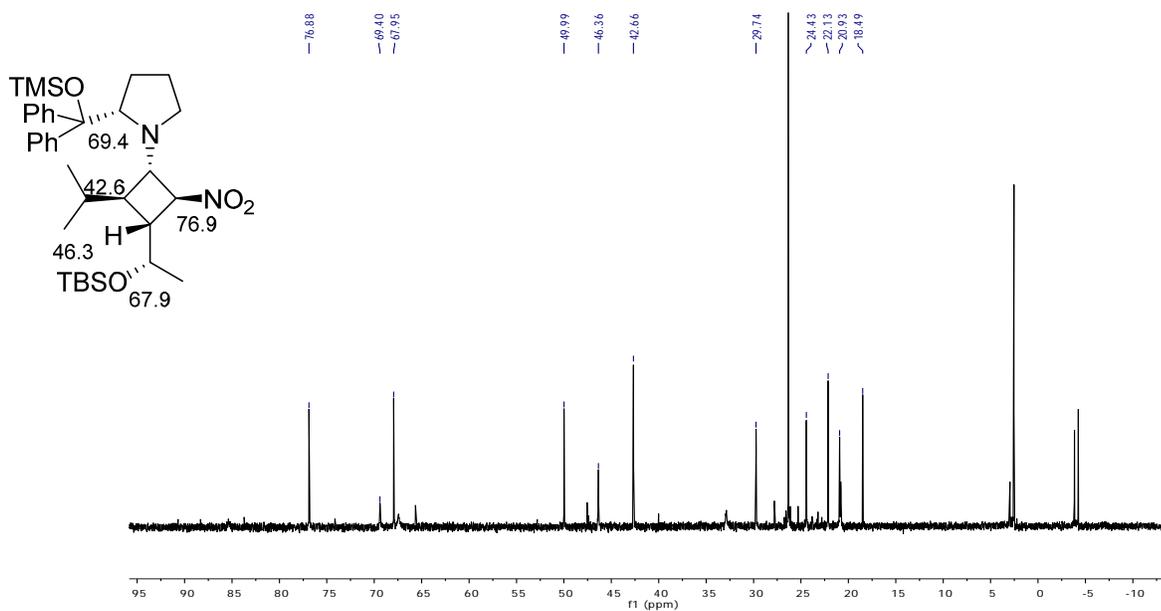
¹H NMR of 87



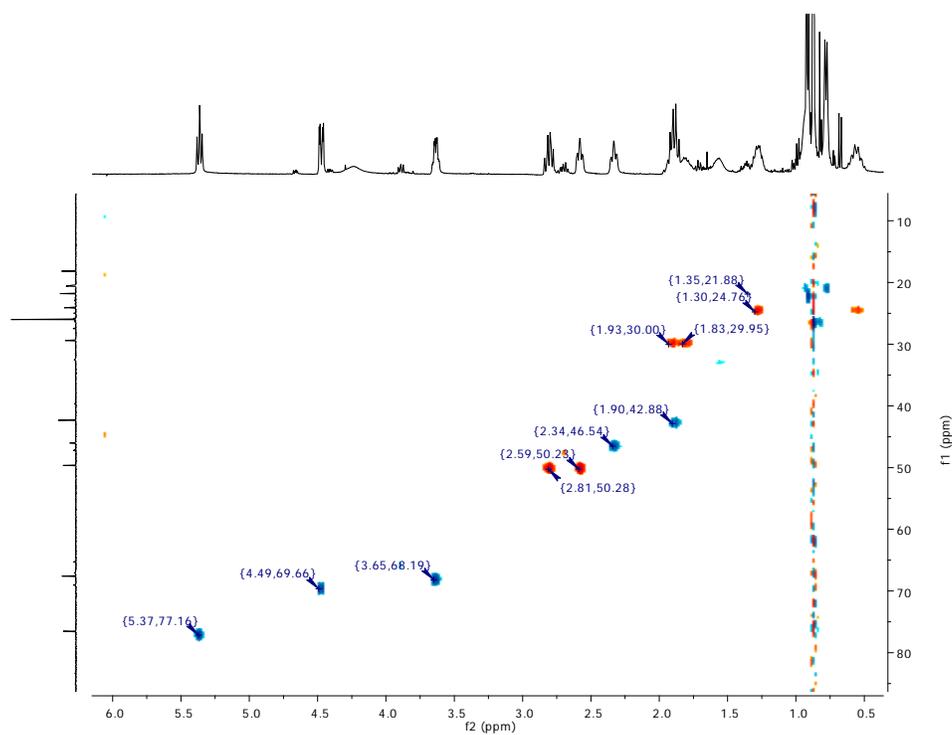
¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 5.36 (t, *J* = 7.4, 1H), 4.47 (dd, *J* = 9.5, 2.7, 1H), 4.23 (br s, 1H), 3.64 (qd, *J* = 6.1, 2.5, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 0.91 (d, *J* = 6.2, 3H).



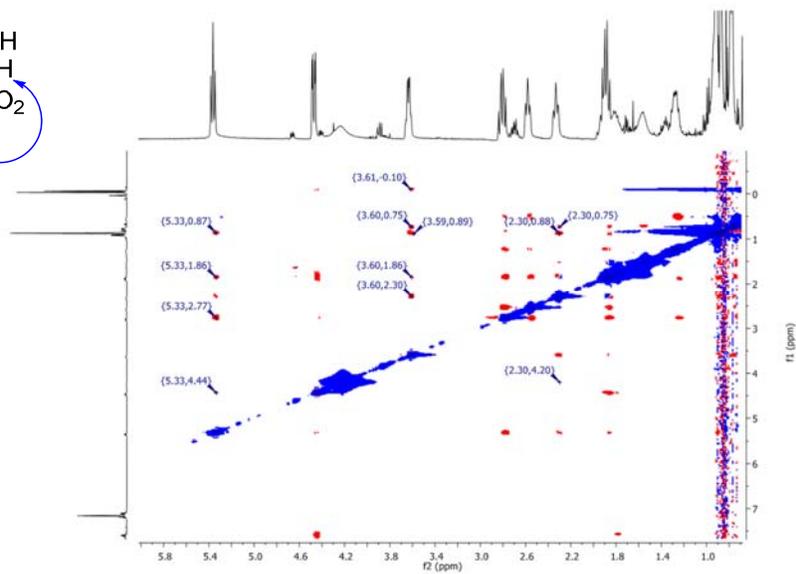
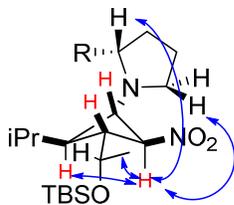
COSY of 87

 ^{13}C NMR of 87

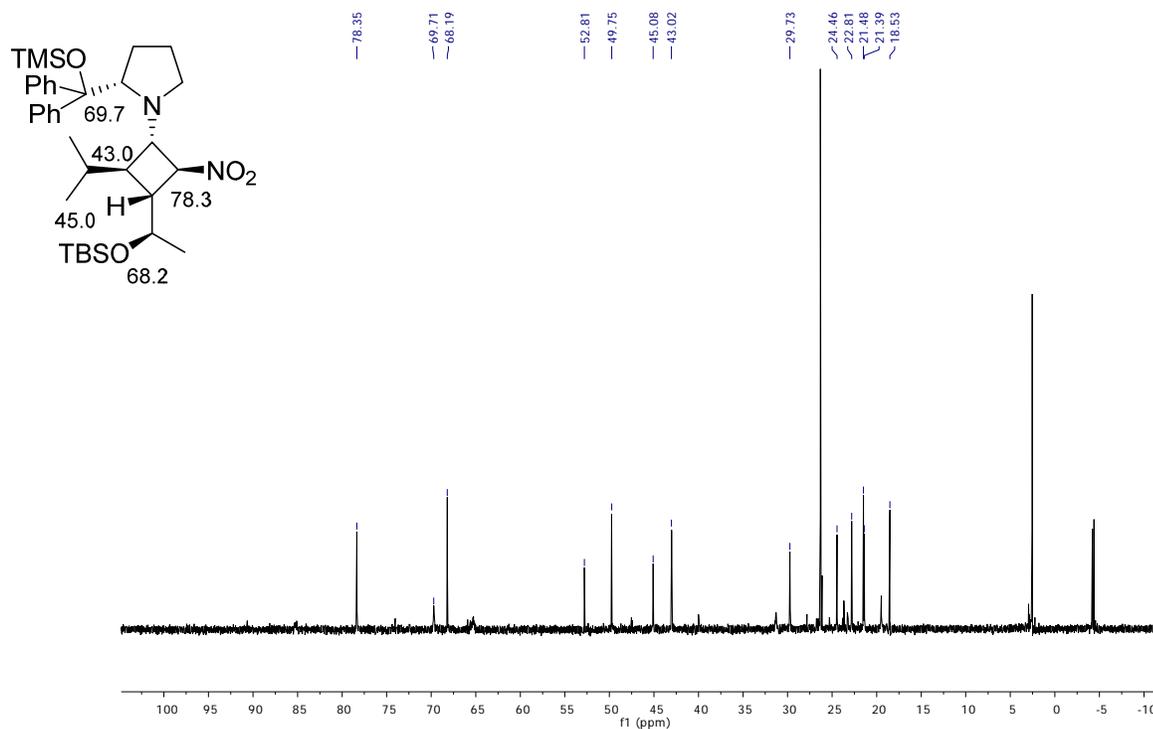
HSQC of 87



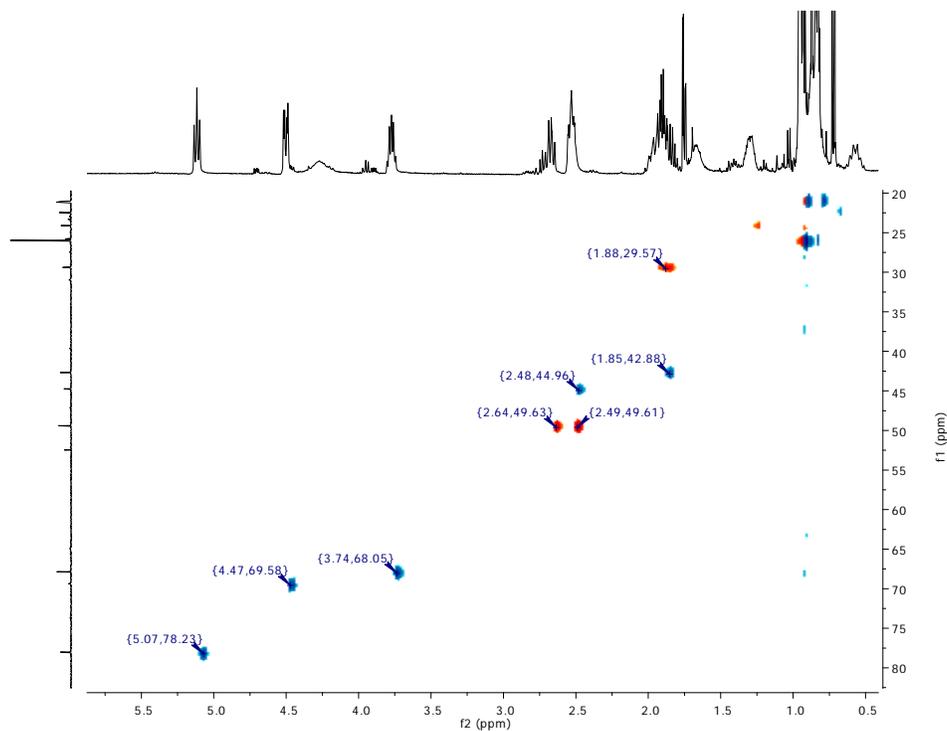
NOESY of 87

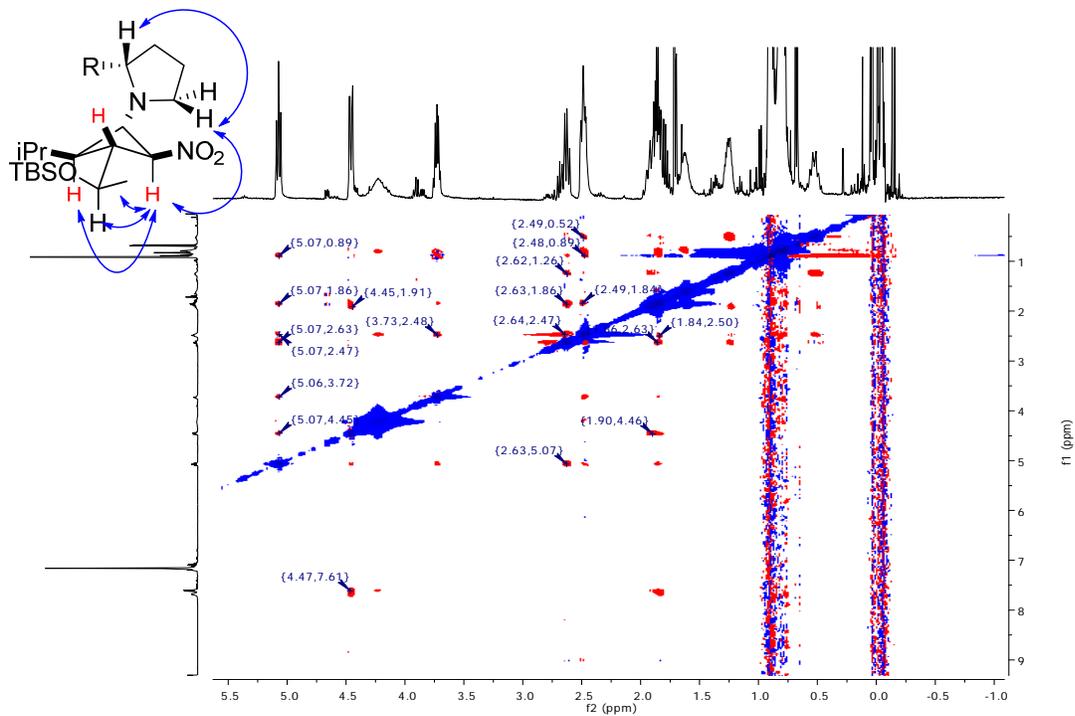
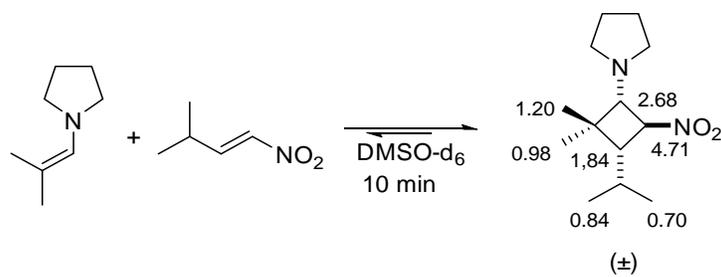


¹³C NMR of 88

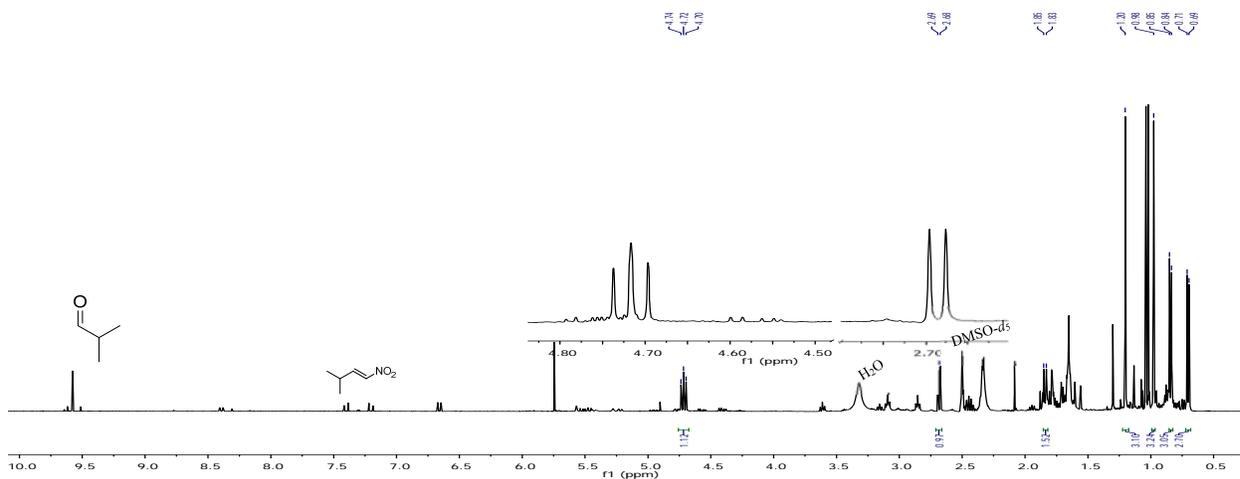


HSQC of 88

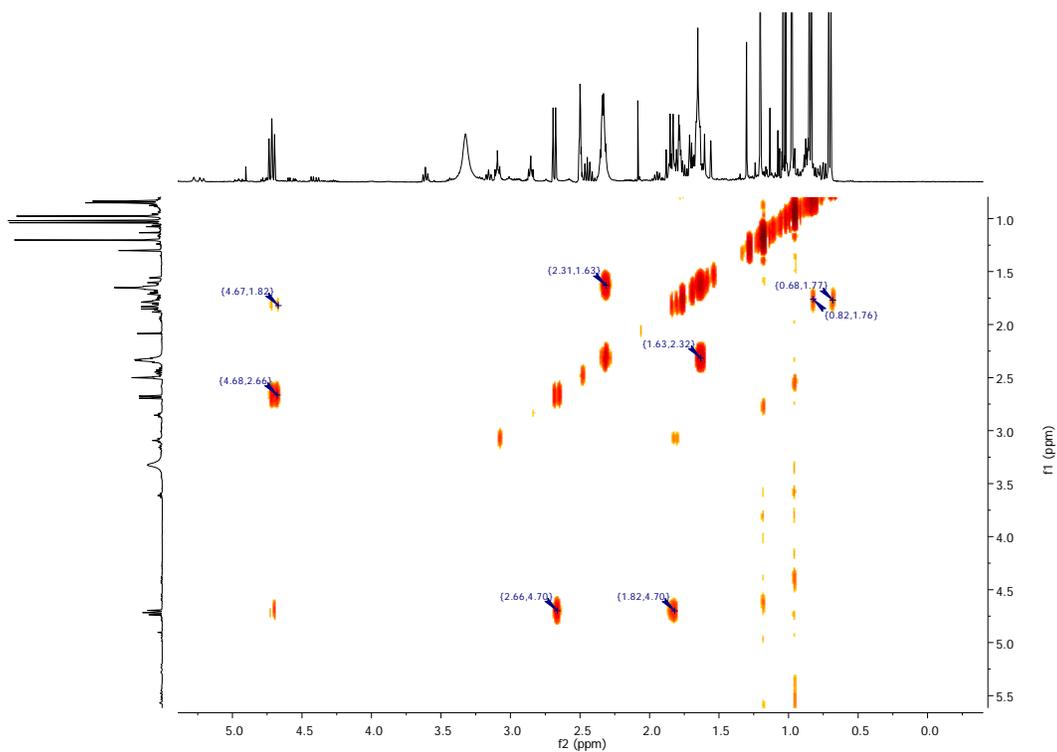


NOESY of 88

 ^1H NMR of 89


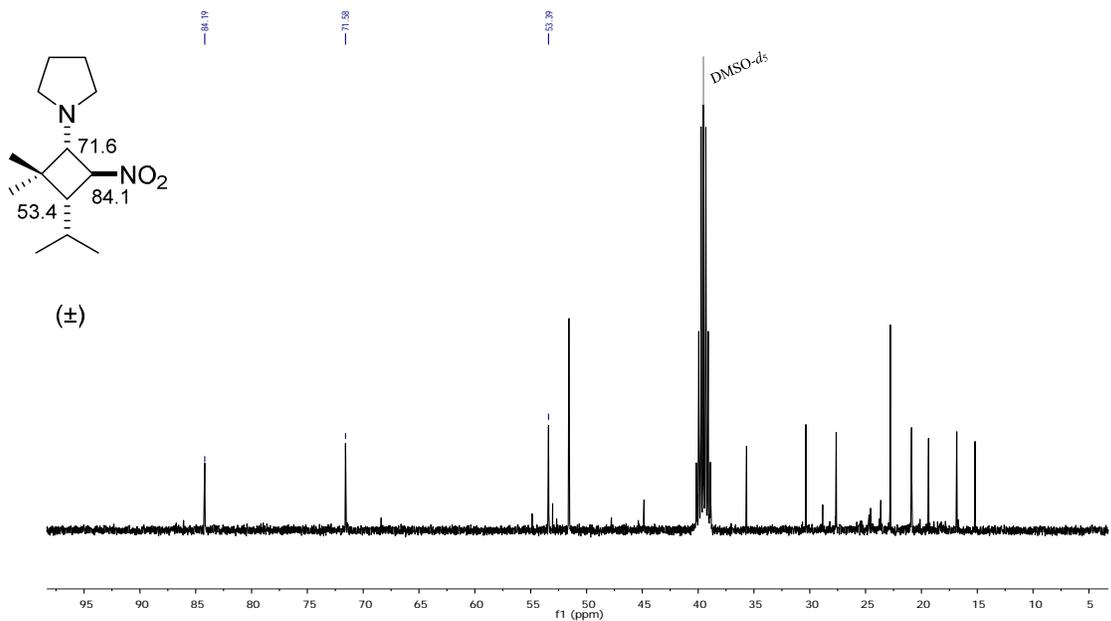
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 4.71 (t, $J = 8.0$, 1H), 2.68 (d, $J = 7.7$, 1H), 1.84 (d, $J = 8.6$, 1H).



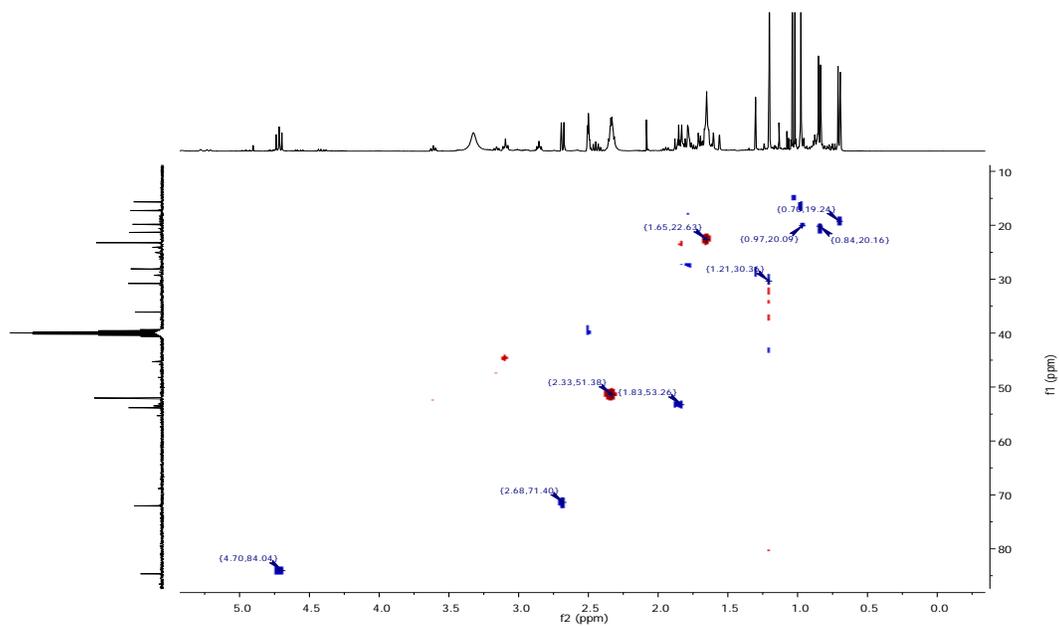
COSY of 89



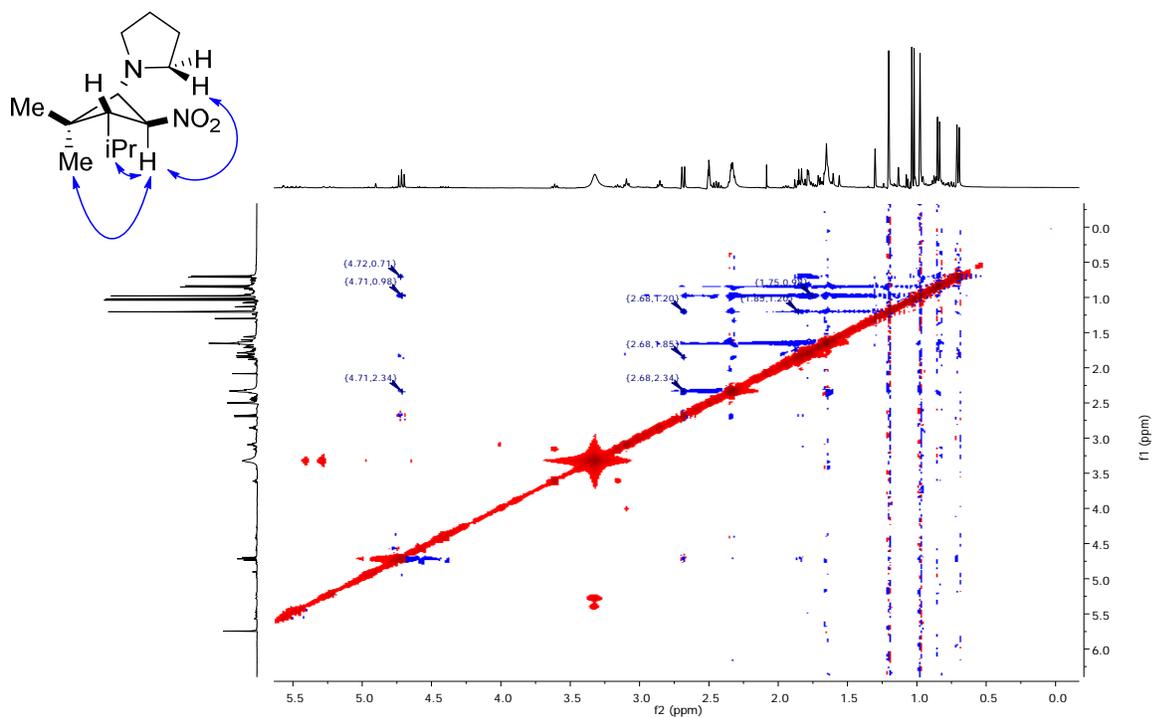
¹³C NMR of 89



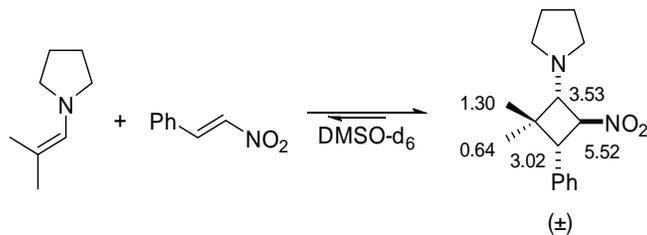
HSQC of 89



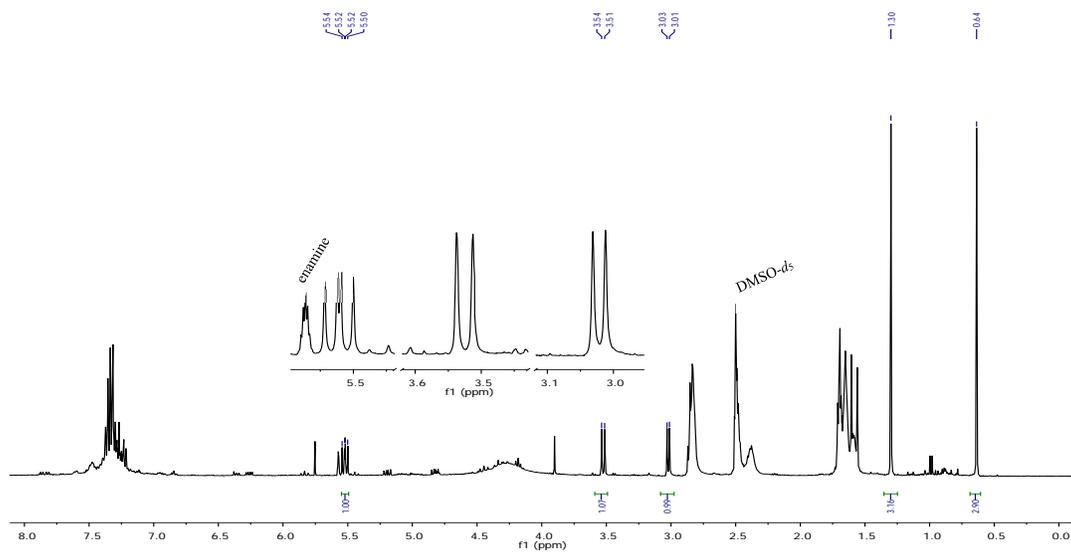
NOESY of 89



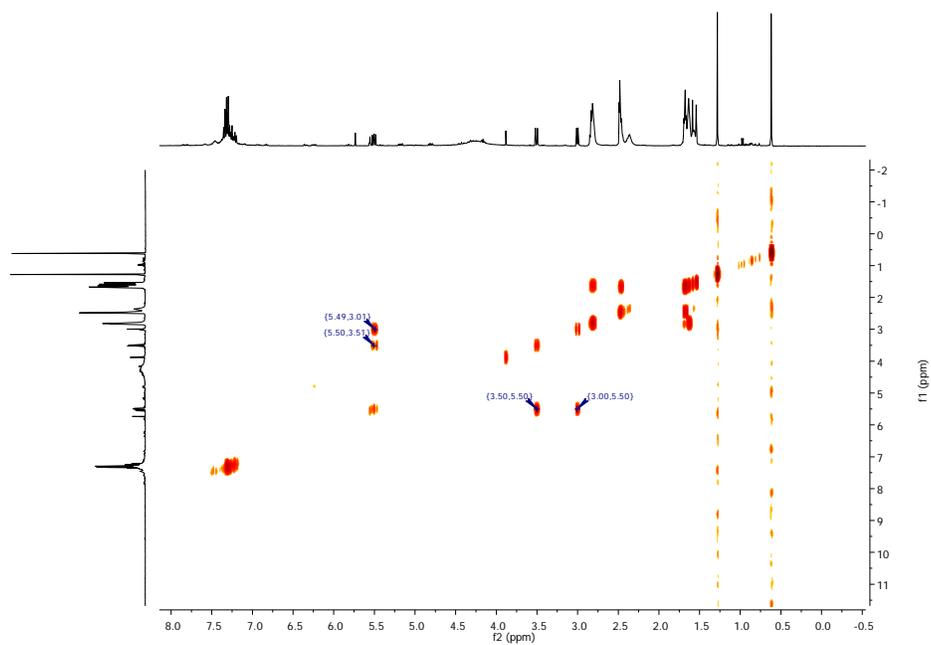
^1H NMR of 90

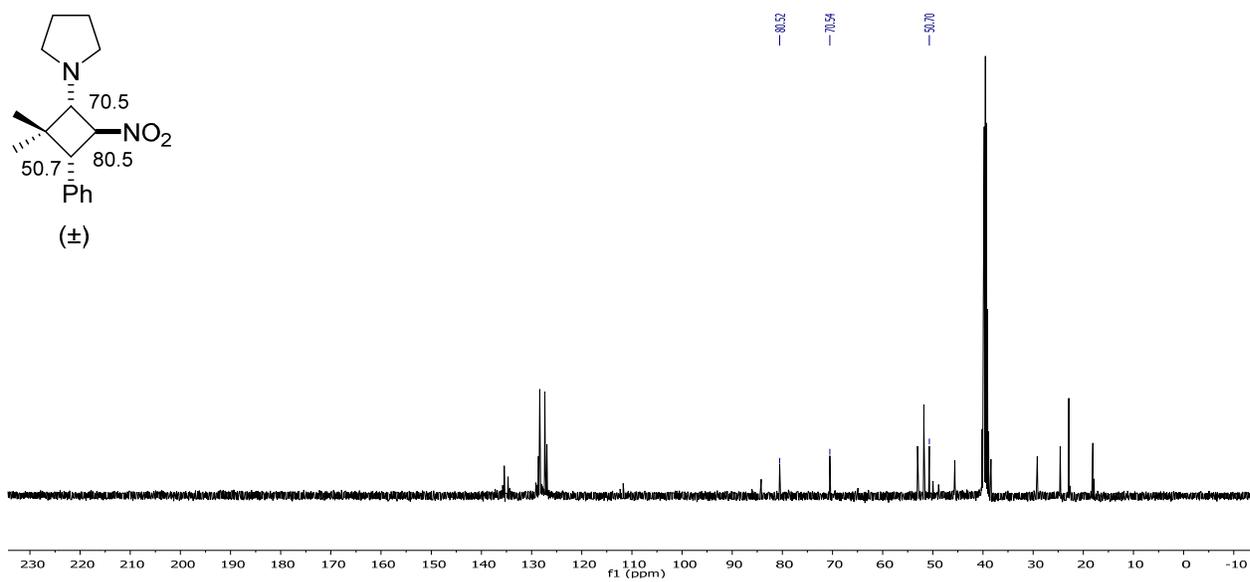
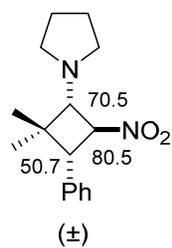
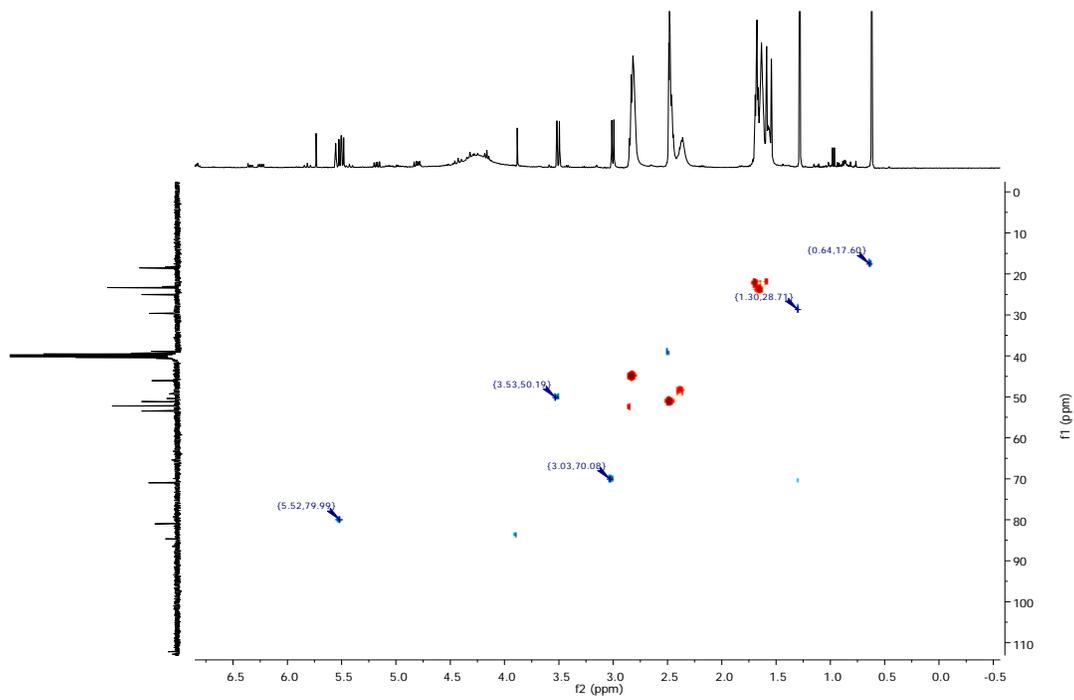


^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.52 (dd, $J = 9.8, 7.6$, 1H), 3.52 (d, $J = 9.8$, 1H), 3.02 (d, $J = 7.6$, 1H).

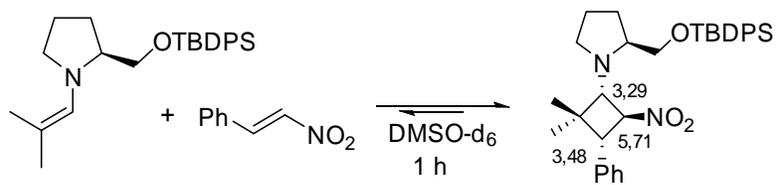


COSY of 90

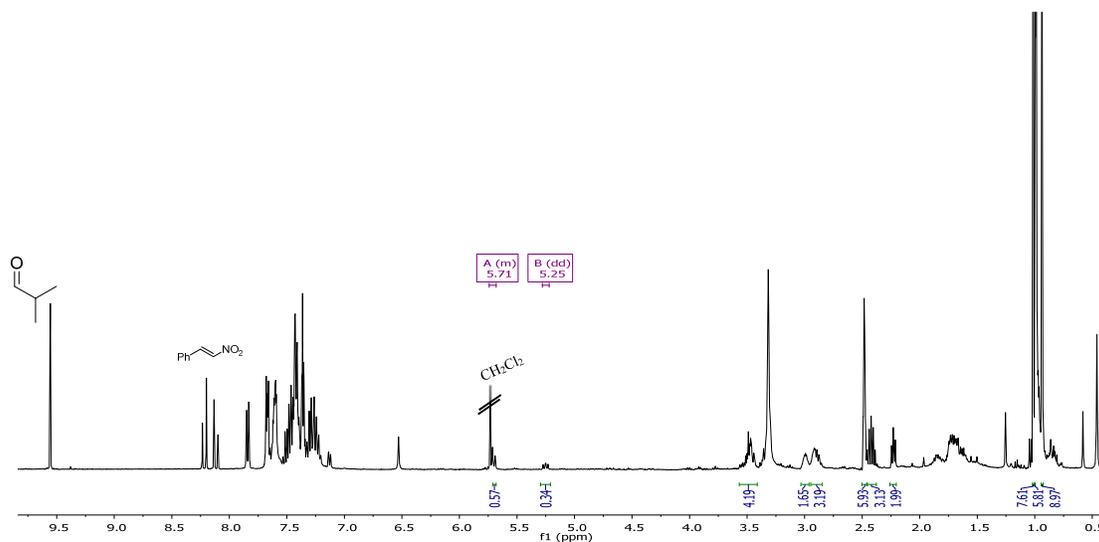


^{13}C NMR of 90**HSQC of 90**

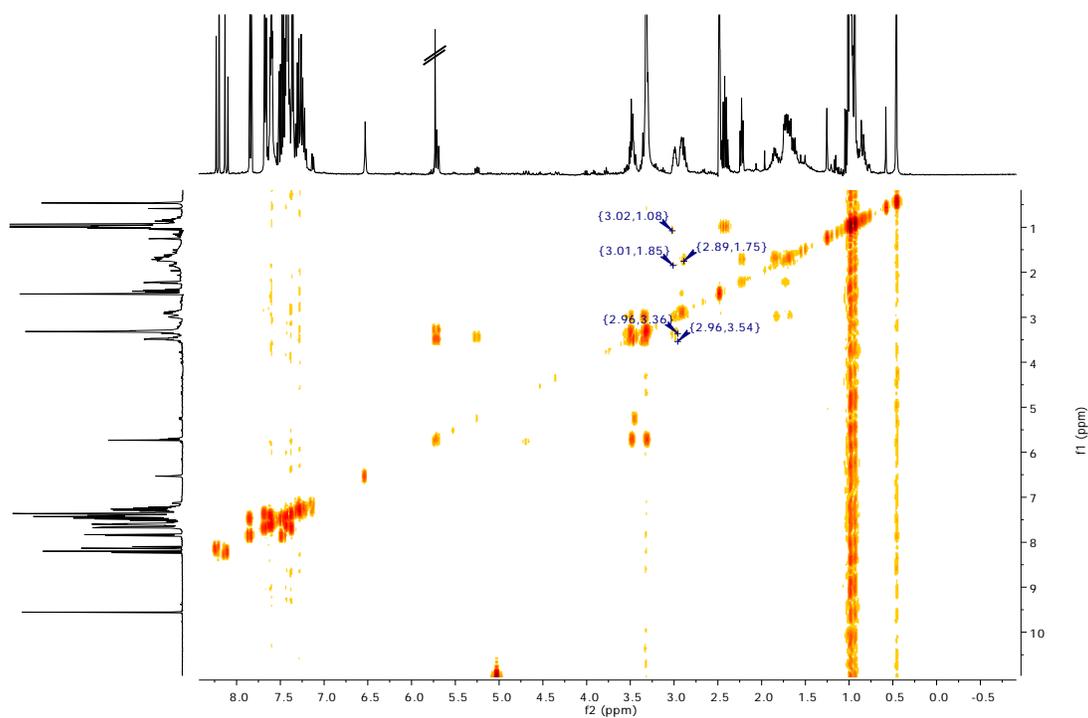
¹H NMR of 91

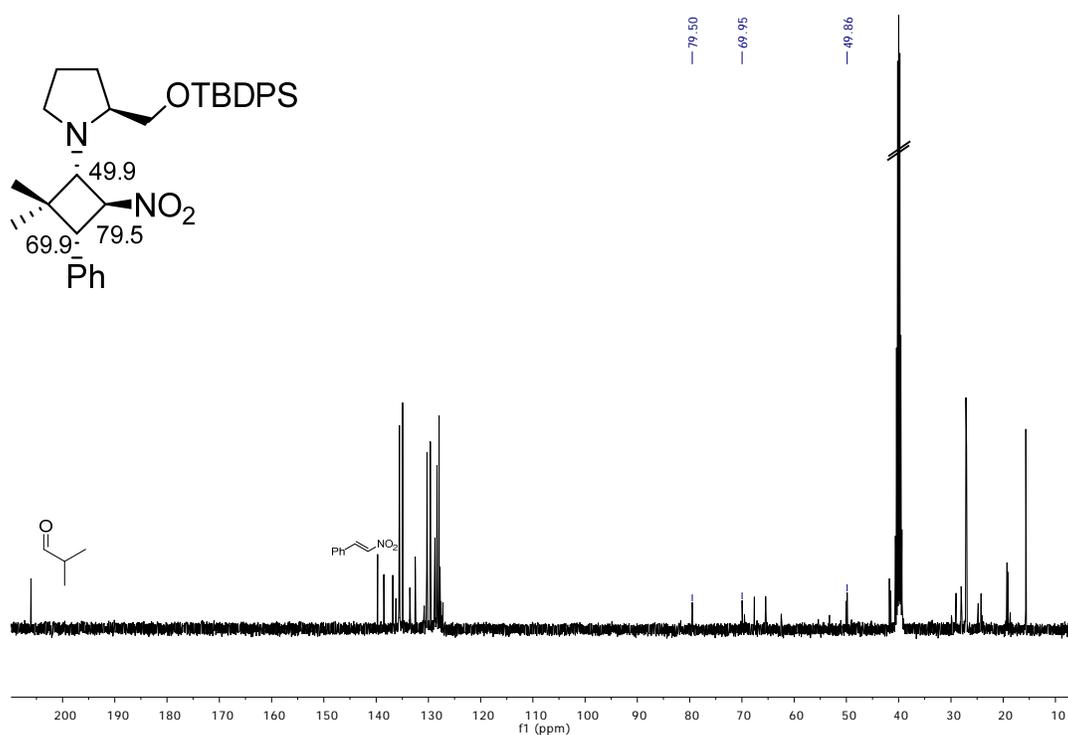
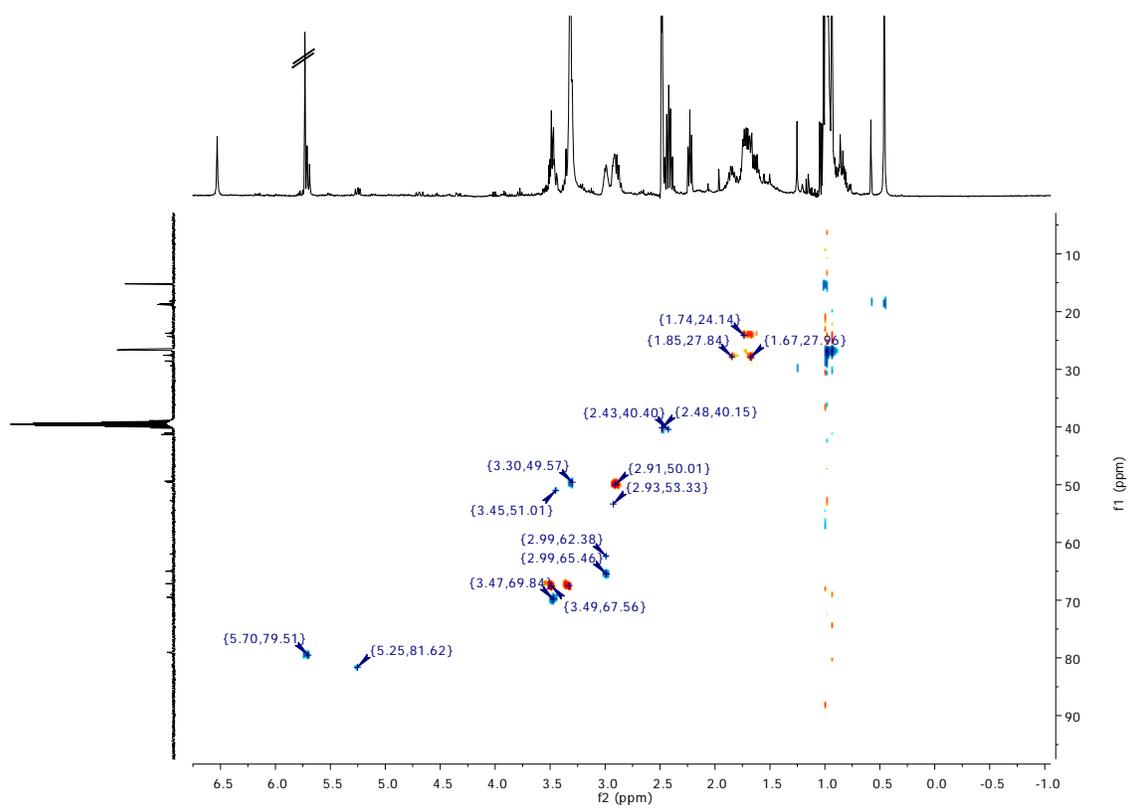


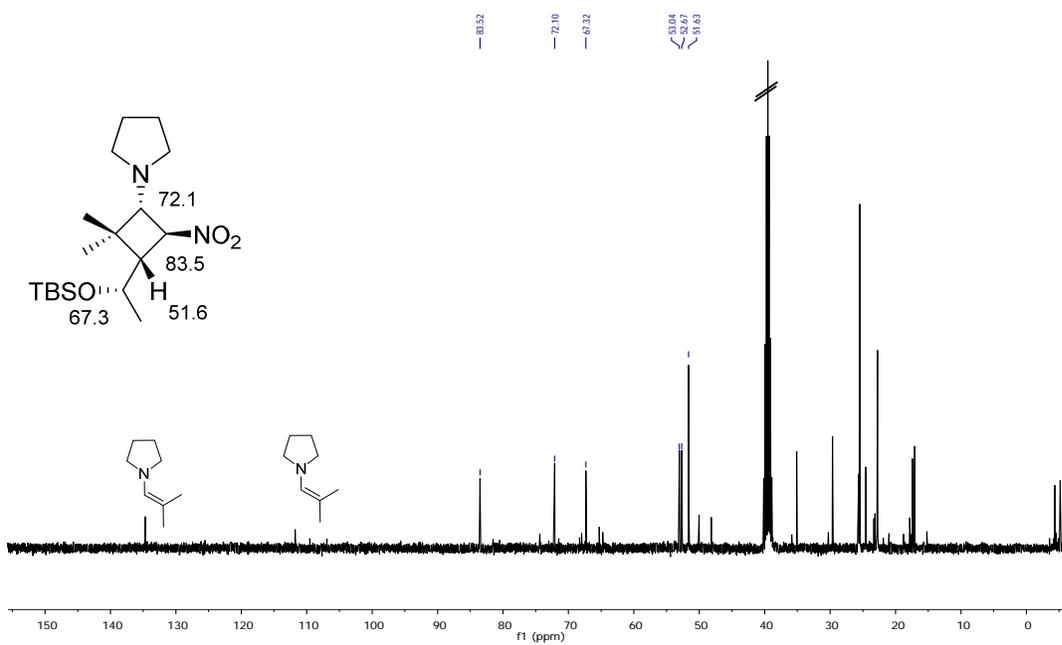
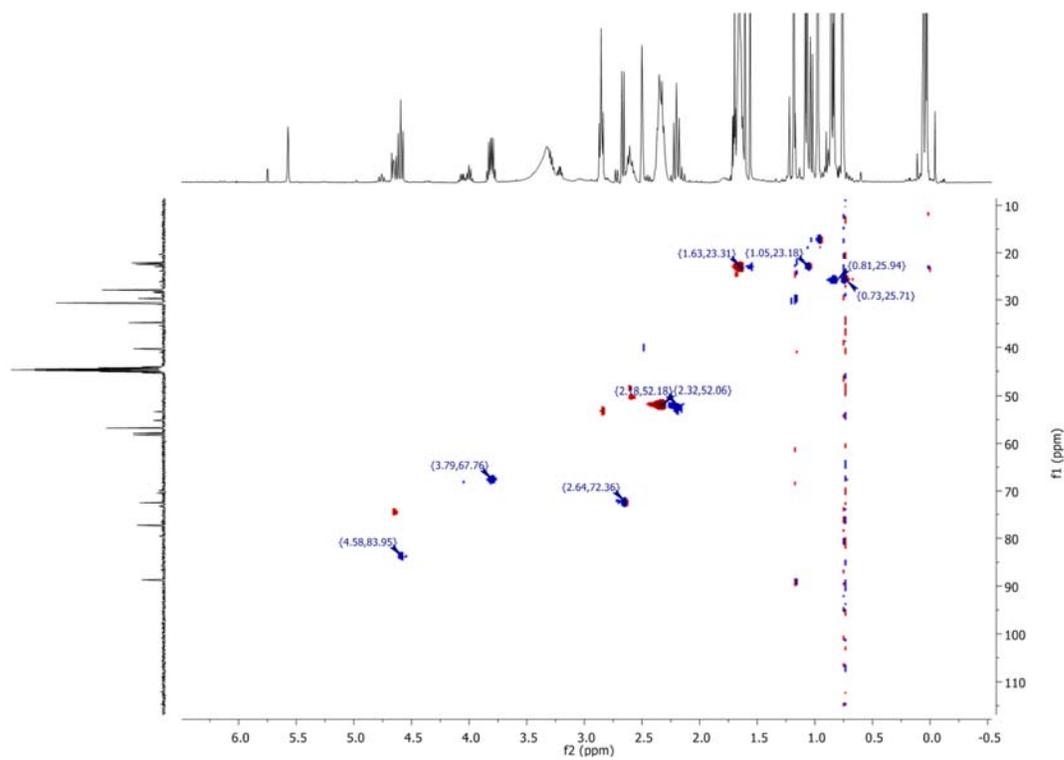
¹H NMR (400 MHz, dmsO-d₆) δ 5.71 (dd, *J* = 8.9, 8.0, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.35 – 3.25 (m, 3H).



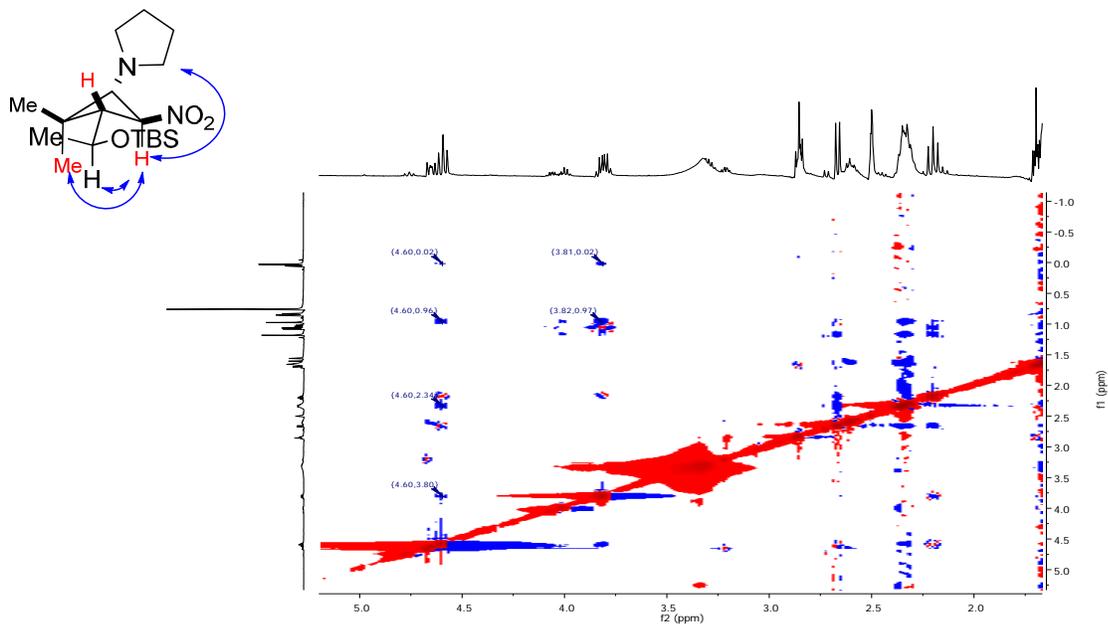
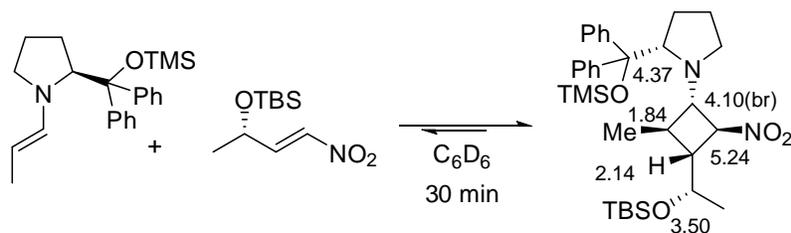
COSY of 91



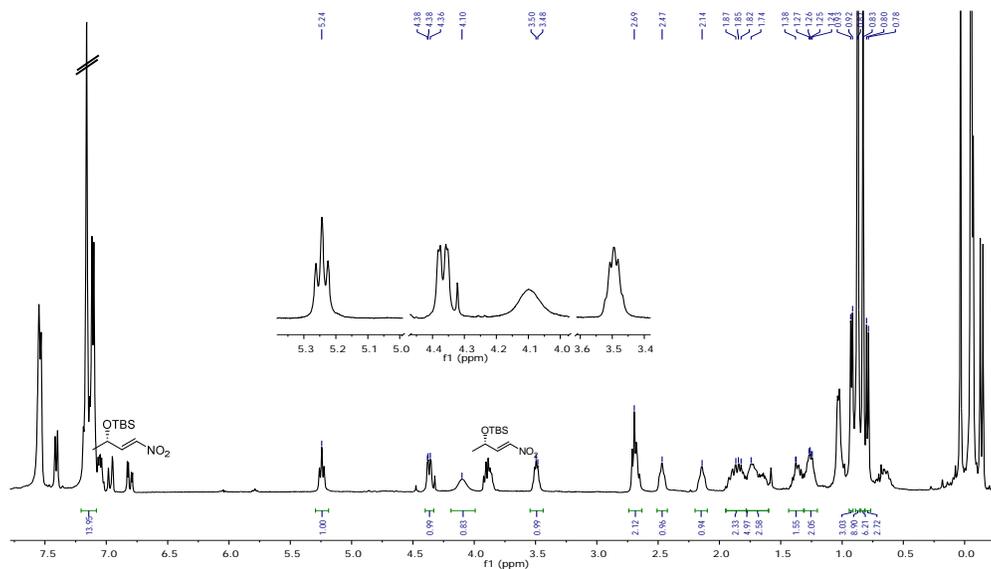
^{13}C NMR of 91**HSQC of 91**

^{13}C NMR of 92**HSQC of 92**

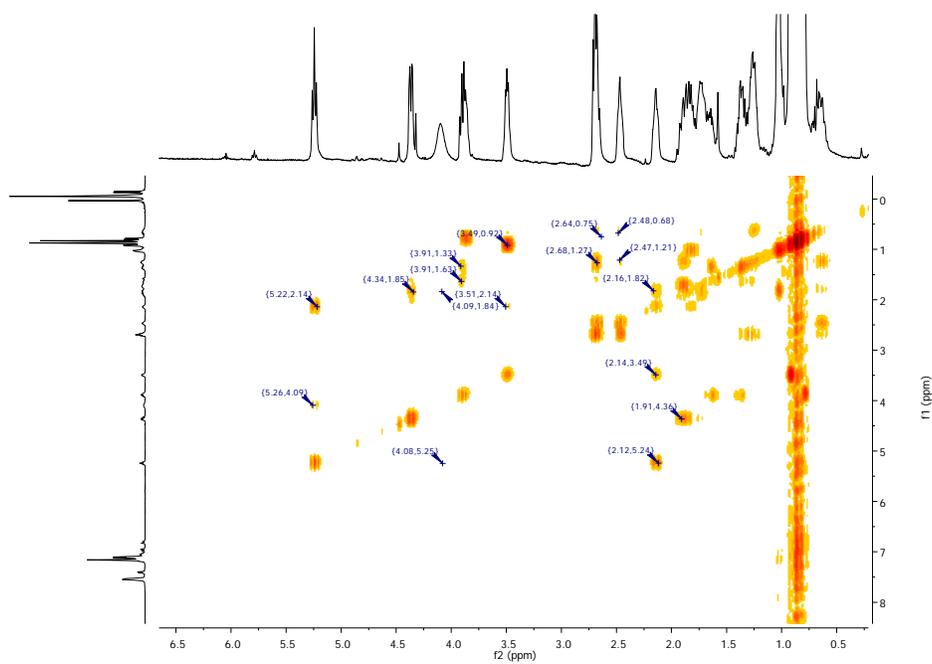
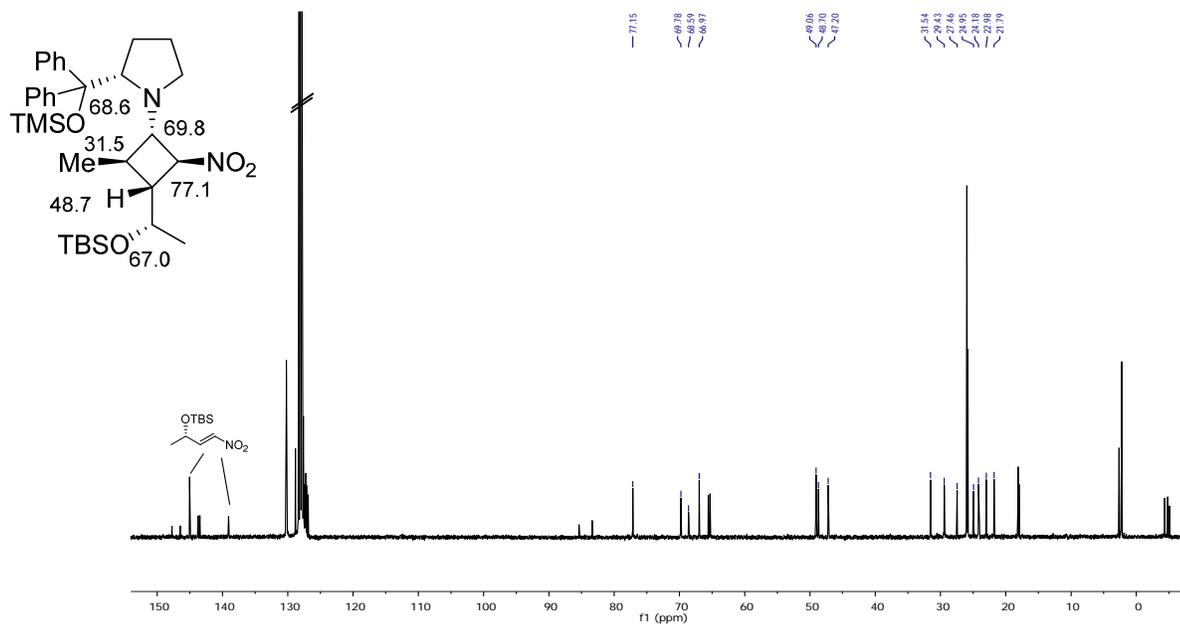
NOESY of 92


 ^1H NMR of 93


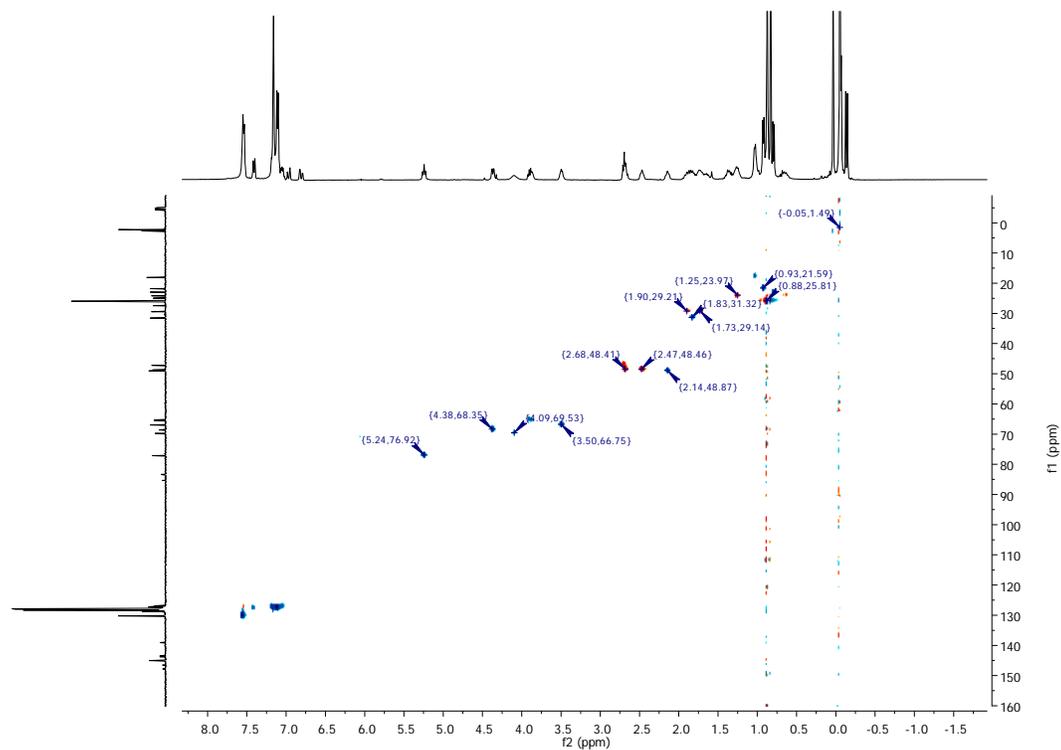
^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 5.24 (t, $J = 7.6$, 1H), 4.37 (dd, $J = 9.4$, 2.4, 1H), 4.10 (br s, 1H), 3.50 (dt, $J = 11.2$, 5.7, 1H), 2.15 (td, $J = 8.5$, 3.5, 1H), 1.94 – 1.78 (m, 1H), 0.92 (d, $J = 6.0$, 3H), 0.79 (d, $J = 6.5$, 3H).



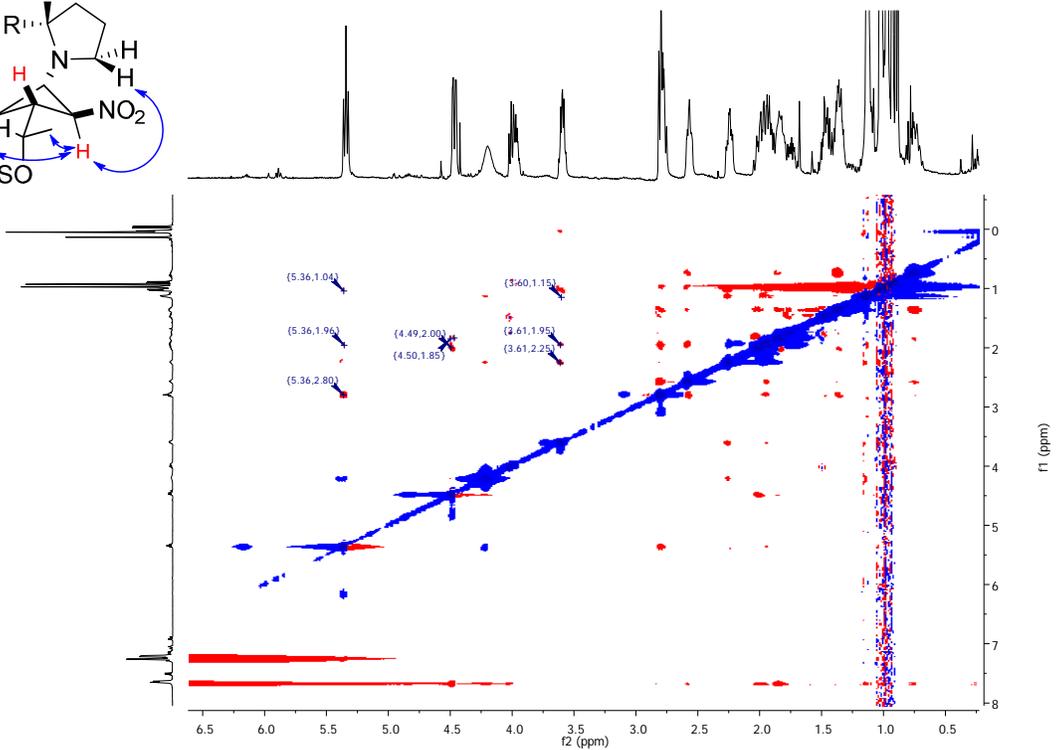
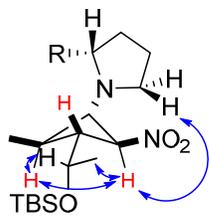
COSY of 93

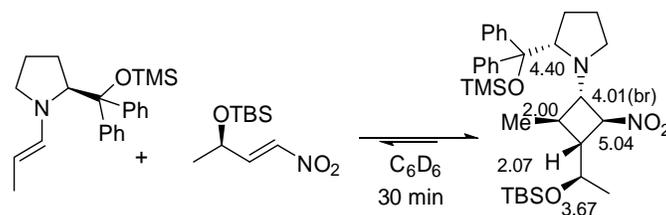
¹³C NMR of 93

HSCQ of 93

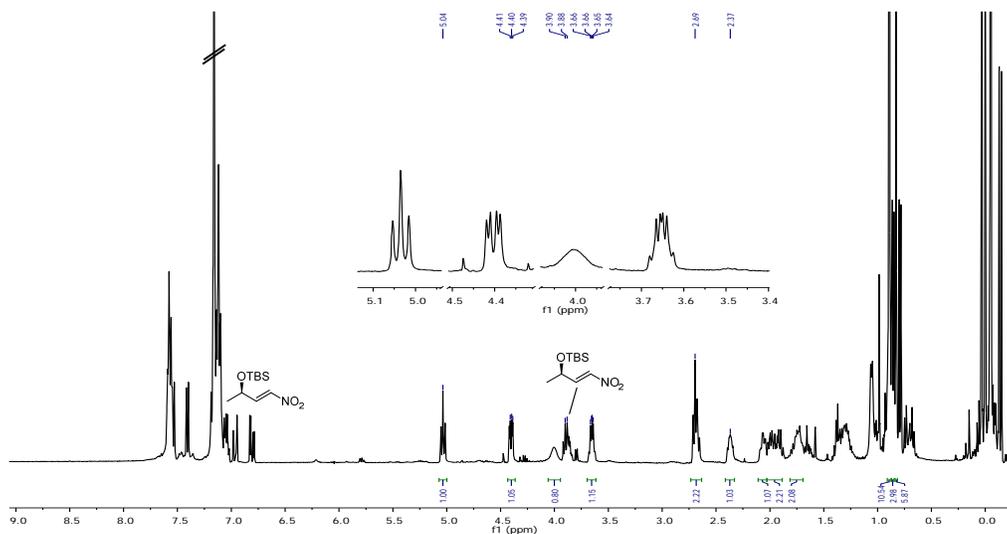
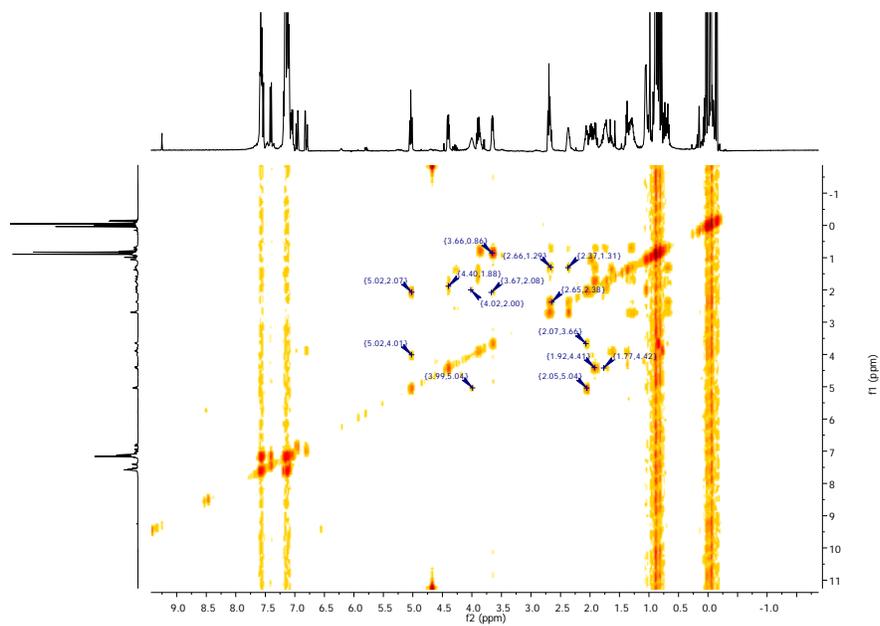


NOESY of 93

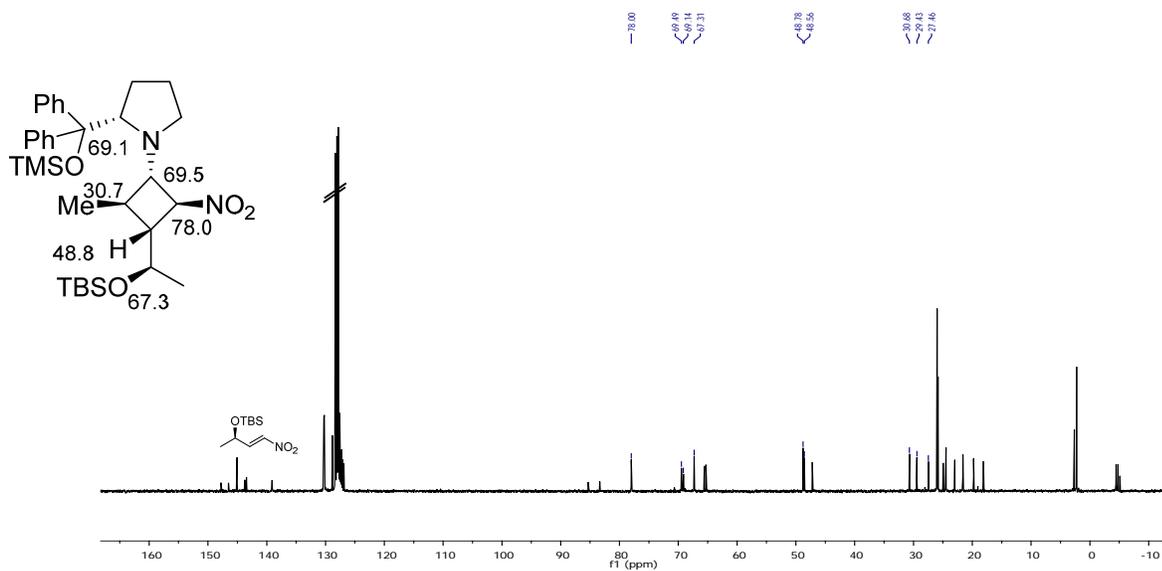


^1H NMR of 94

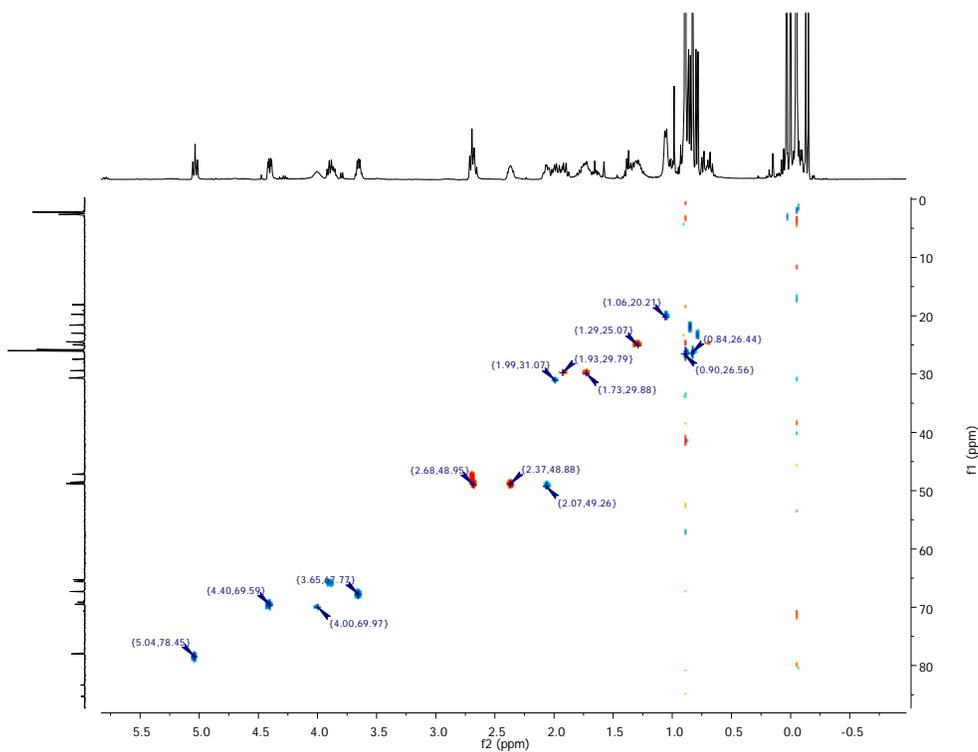
^1H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 5.03 (d, J = 7.8, 1H), 4.40 (dd, J = 9.3, 3.5, 1H), 4.01 (br s, 1H), 3.67 (m, 1H), 2.07 (td, J = 8.6, 3.8, 1H), 2.02 – 1.95 (m, 1H).

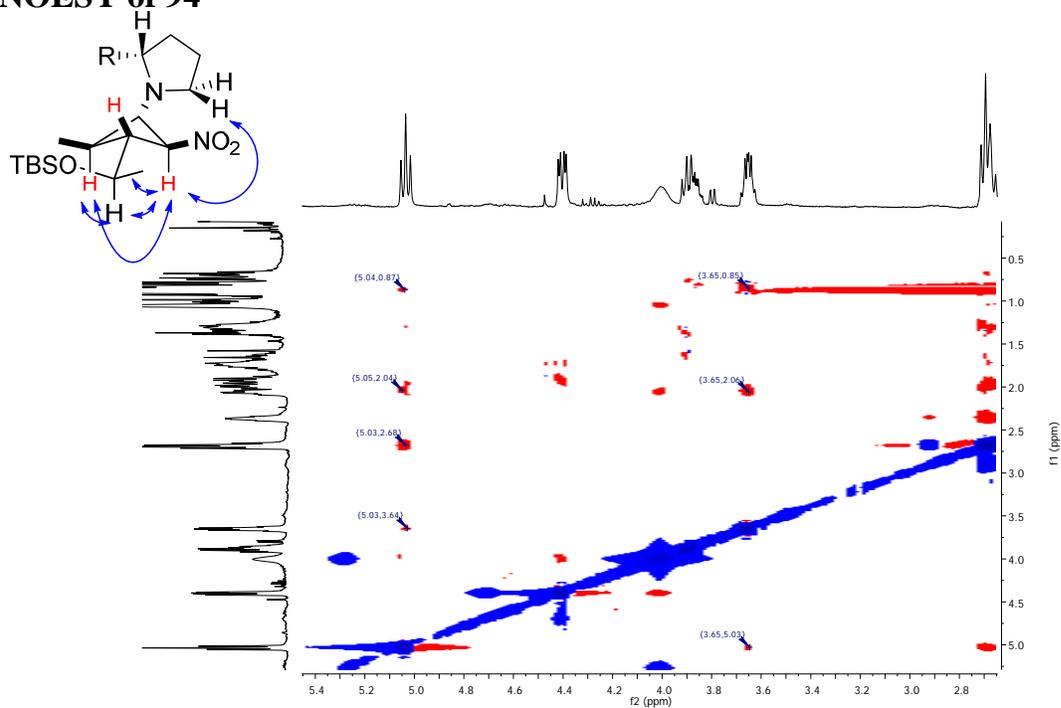
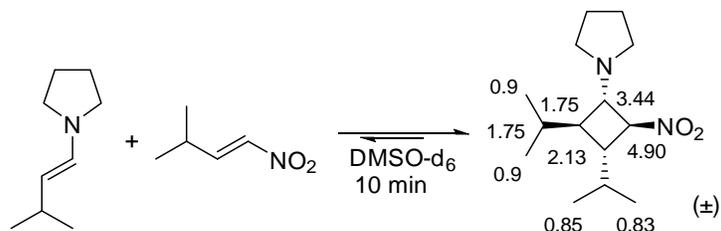
**COSY of 94**

¹³C NMR of 94

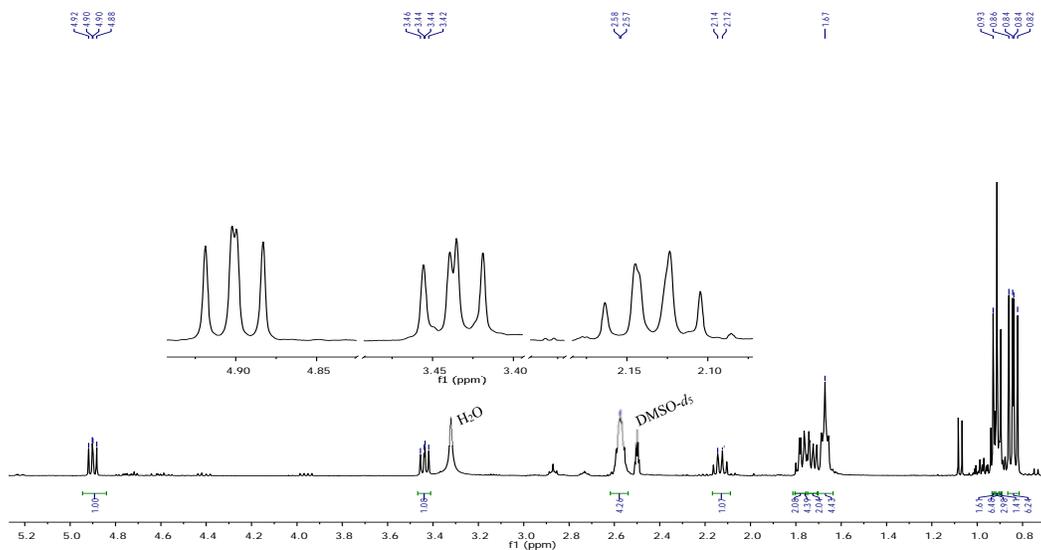


HSCQC of 94

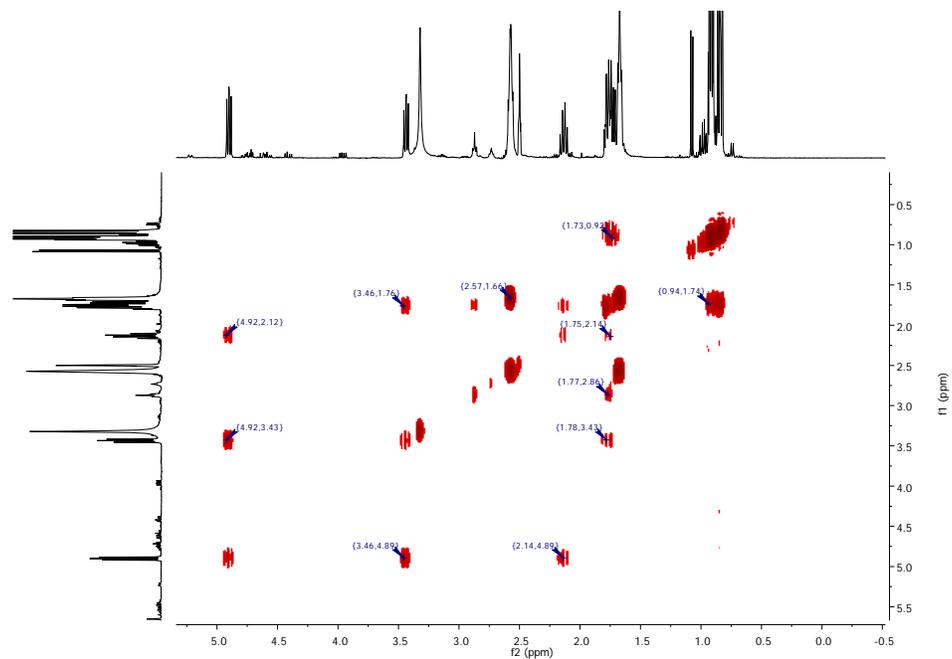


NOESY of 94

 ^1H NMR of 97


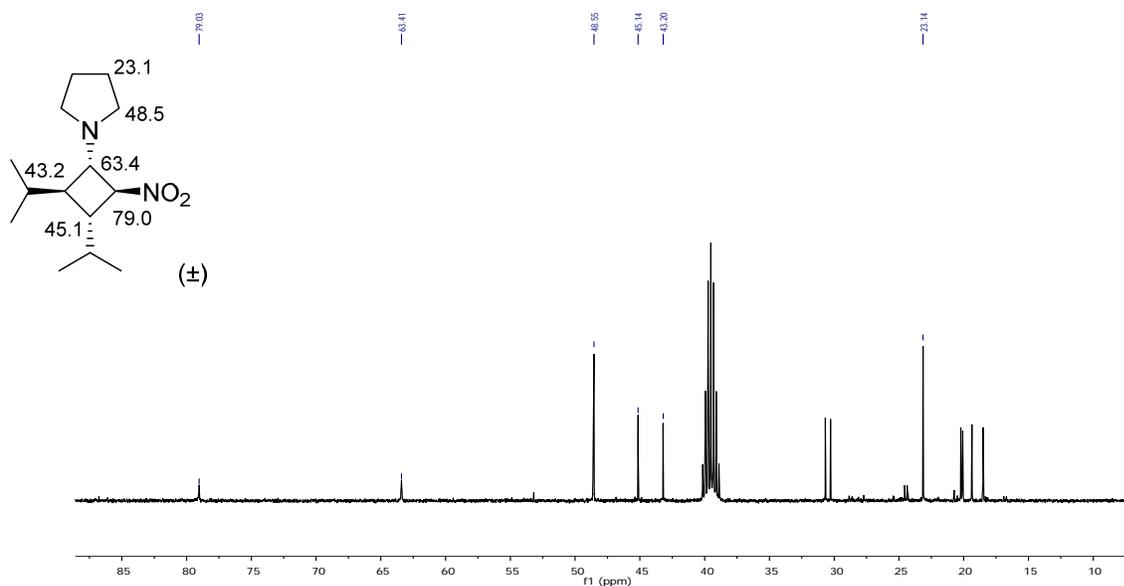
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.90 (dd, $J = 7.6, 6.6$, 1H), 3.44 (dd, $J = 8.2, 6.5$, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.75 (m, 1H).



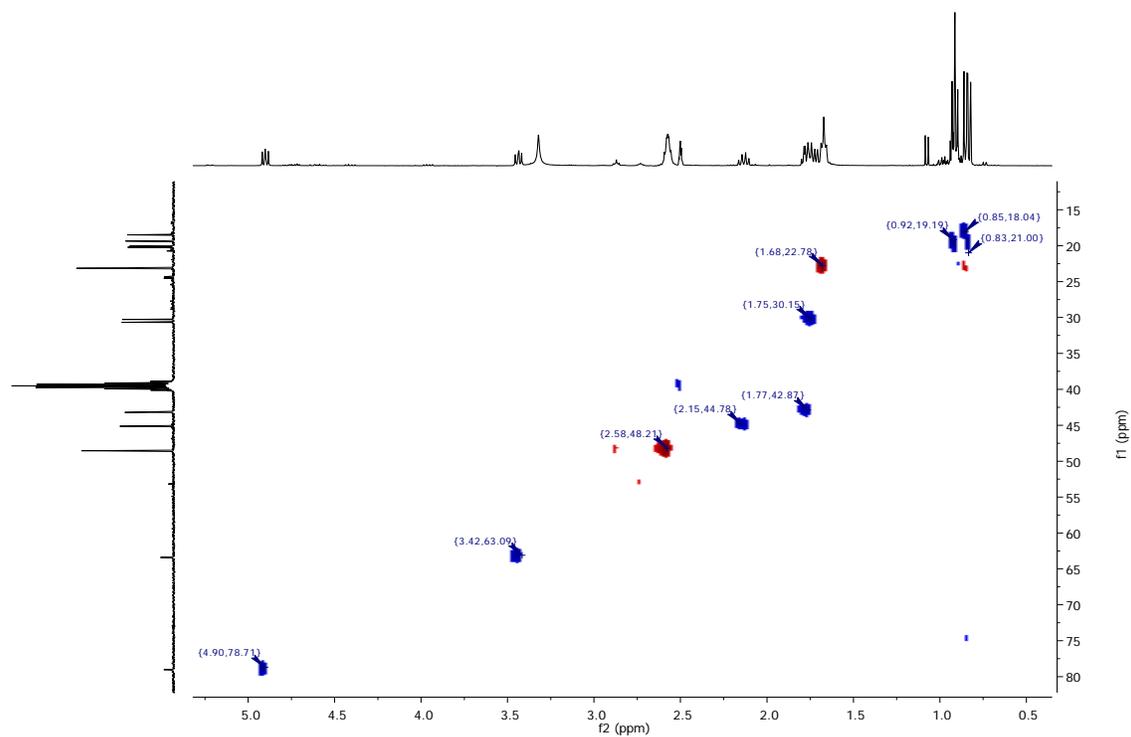
COSY of 97



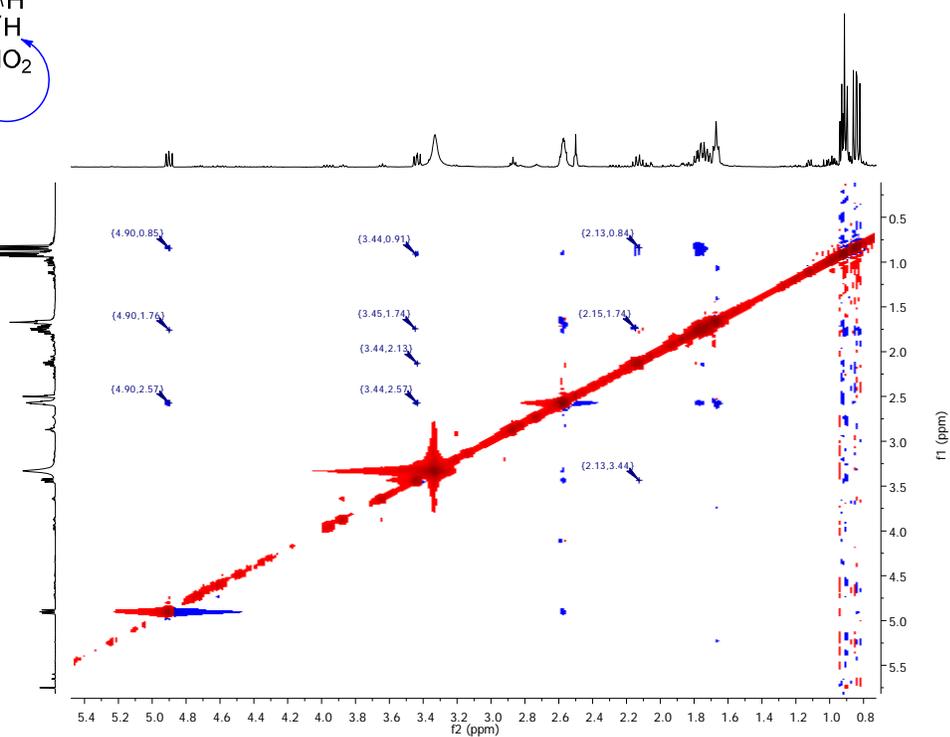
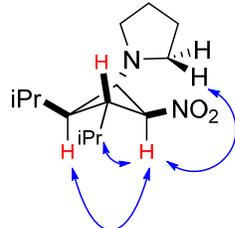
¹³C NMR of 97



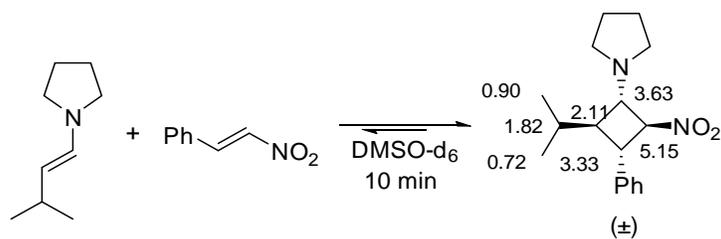
HSQC of 97



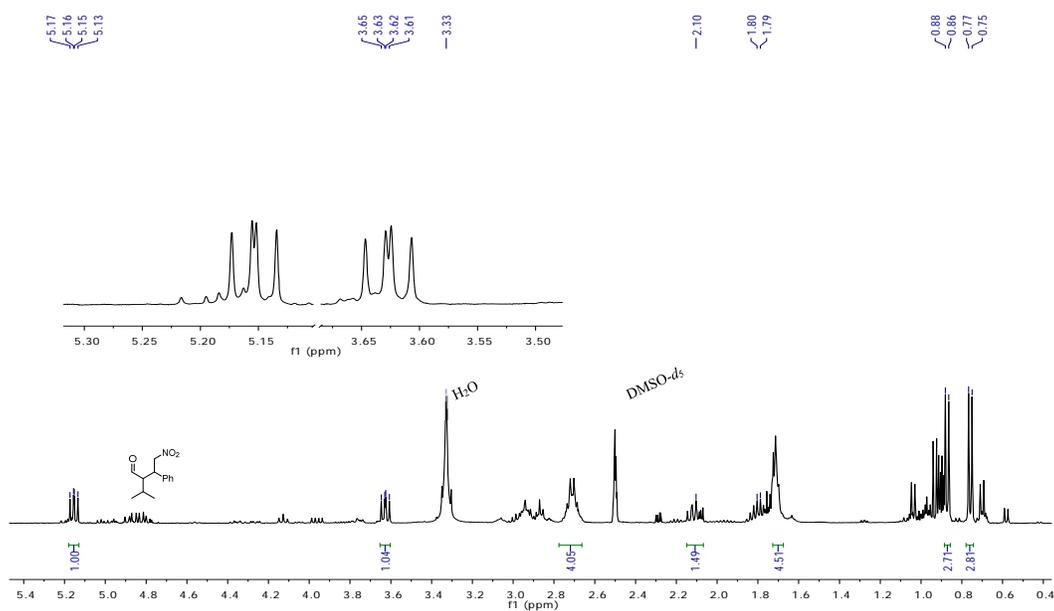
NOESY of 97



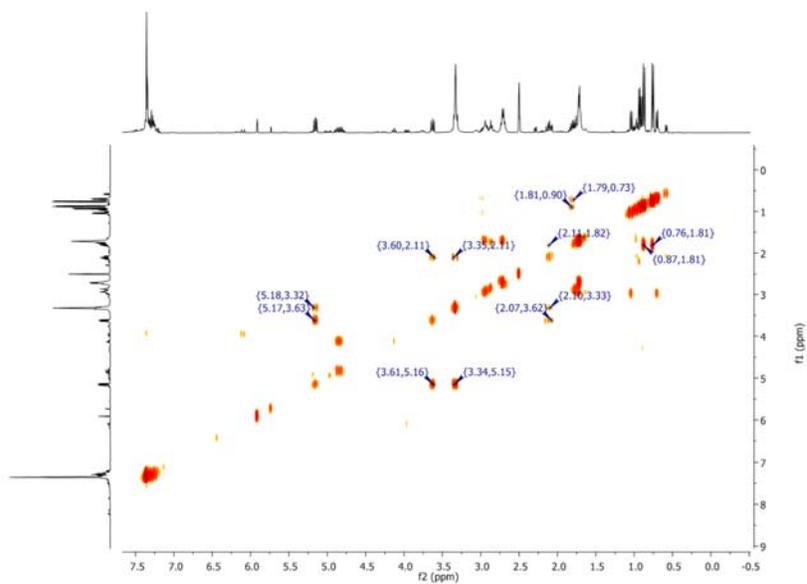
^1H NMR of 98

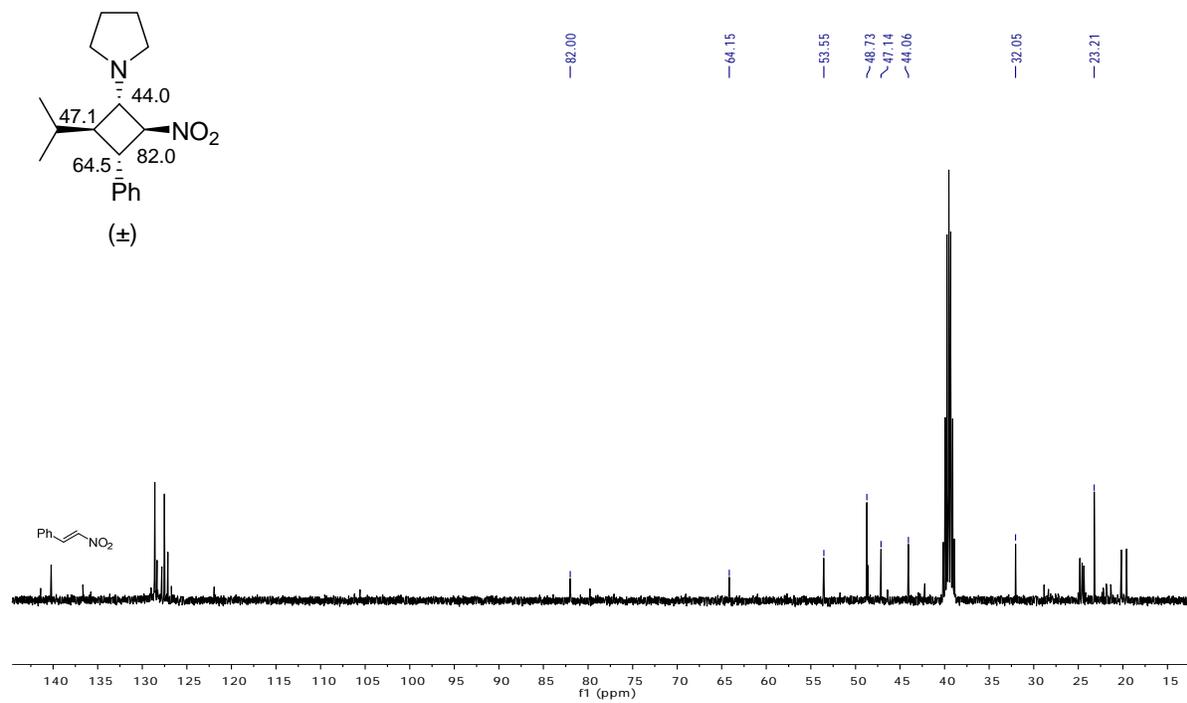
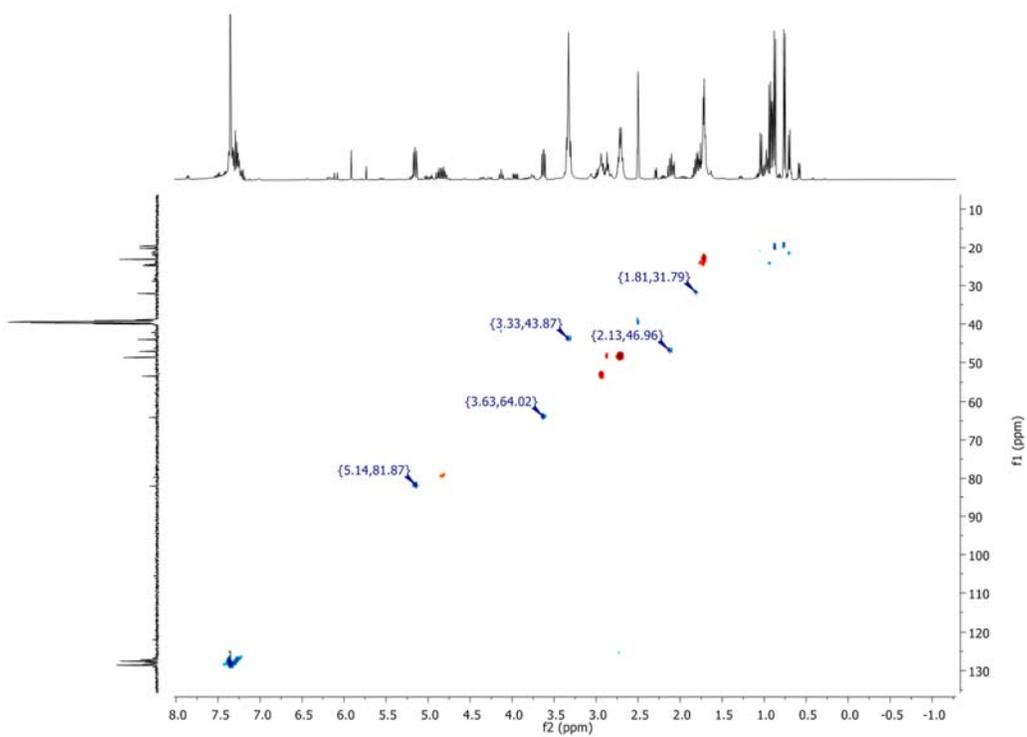


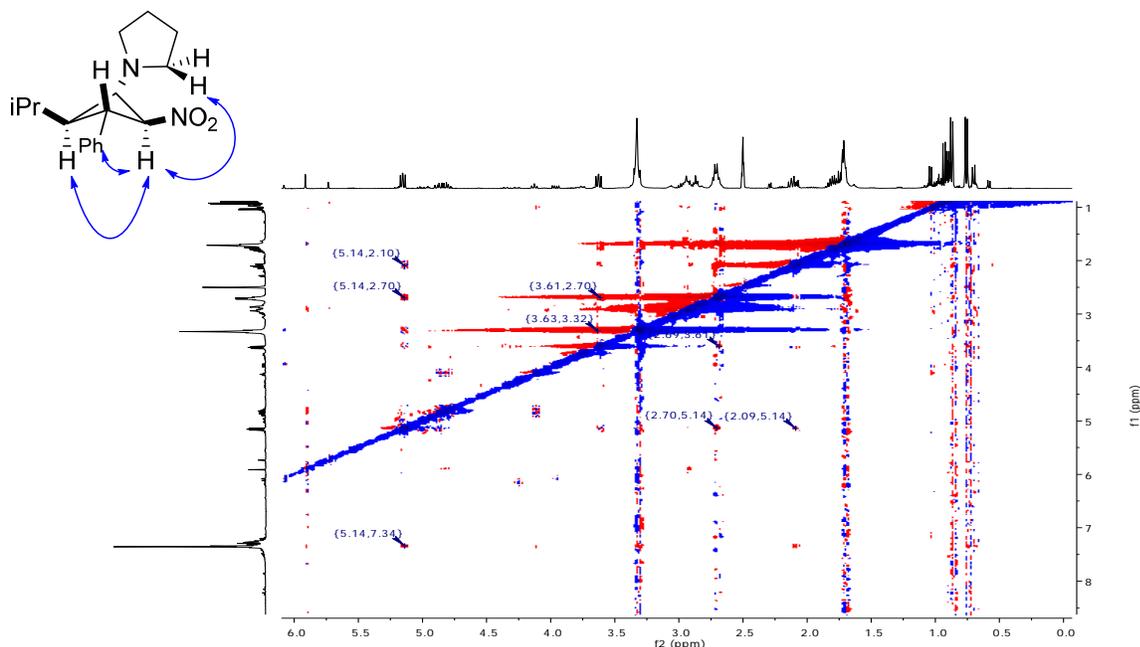
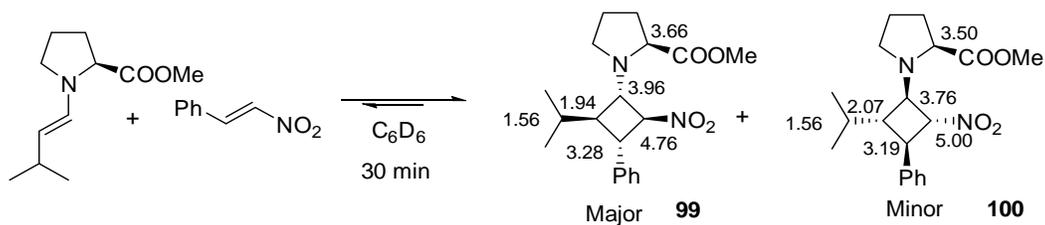
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5.15 (dd, $J = 8.4, 7.0$, 1H), 3.63 (dd, $J = 8.9, 7.0$, 1H), 3.33 (d, $J = 8.4, 7.3$, 1H), 2.15 – 2.10 (m, 1H).



COSY of 98

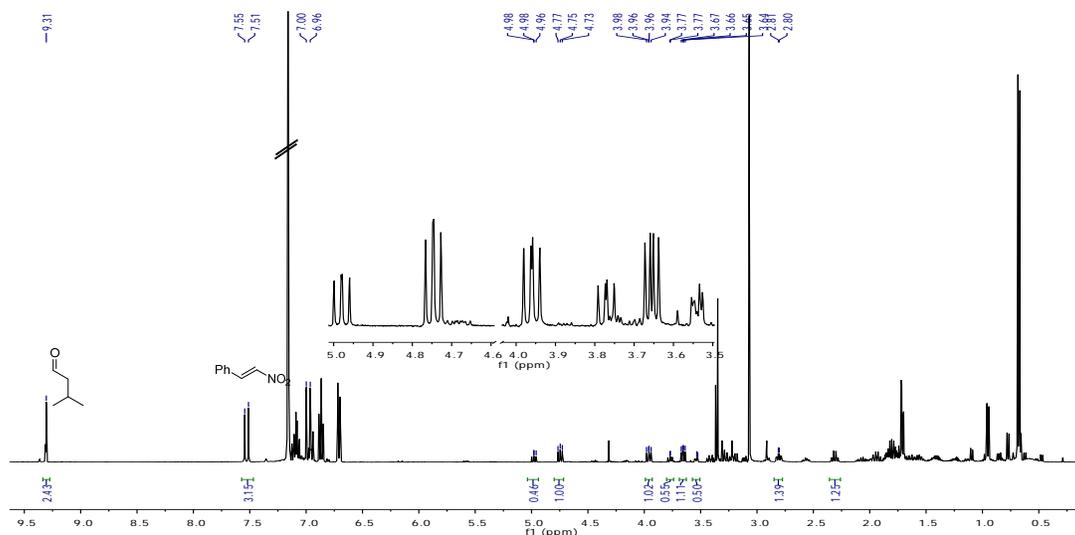


^{13}C NMR of 98**HSQC of 98**

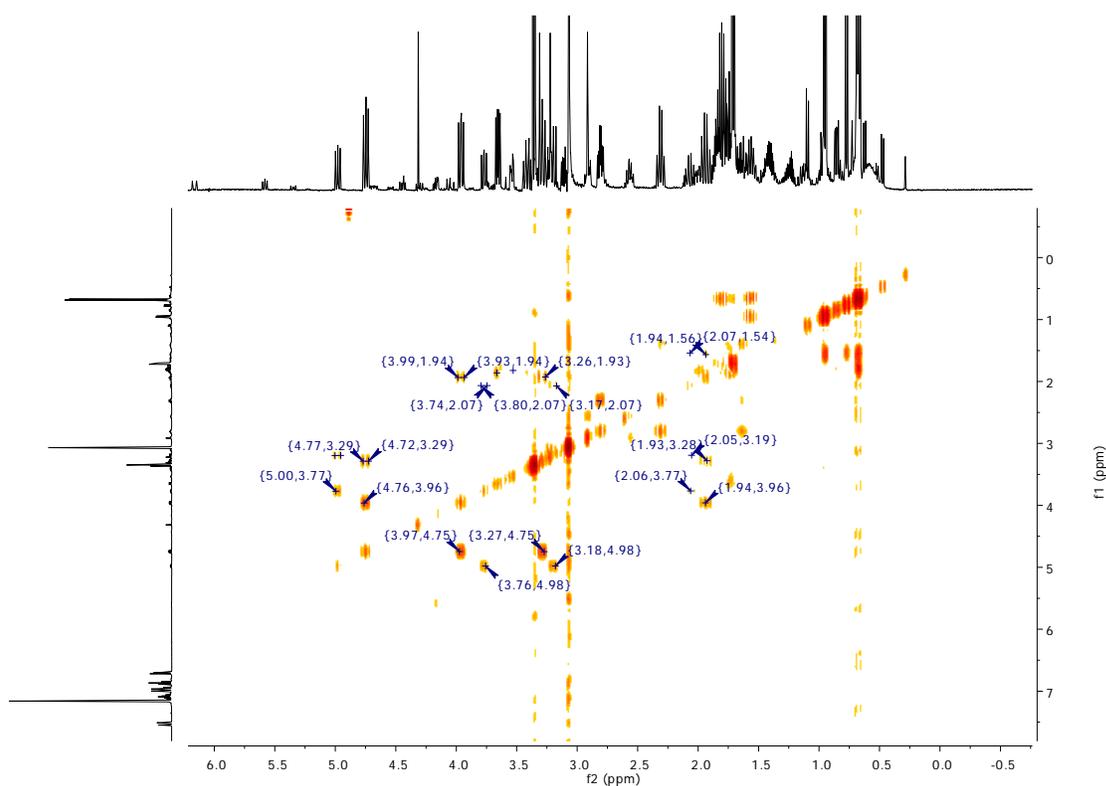
NOESY of **98** ^1H NMR of **99** and **100**

^1H NMR of **99** (400 MHz, C_6D_6) δ 4.76 (*major*, dd, $J = 8.3, 7.4$, 1H), 3.96 (*major*, dd, $J = 9.1, 7.3$, 1H), 3.66 (*major*, dd, $J = 8.5, 5.2$, 1H), 3.28 (*major*, dd, $J = 9.0, 8.3$, 1H), 1.93 (*major*, m, 1H).

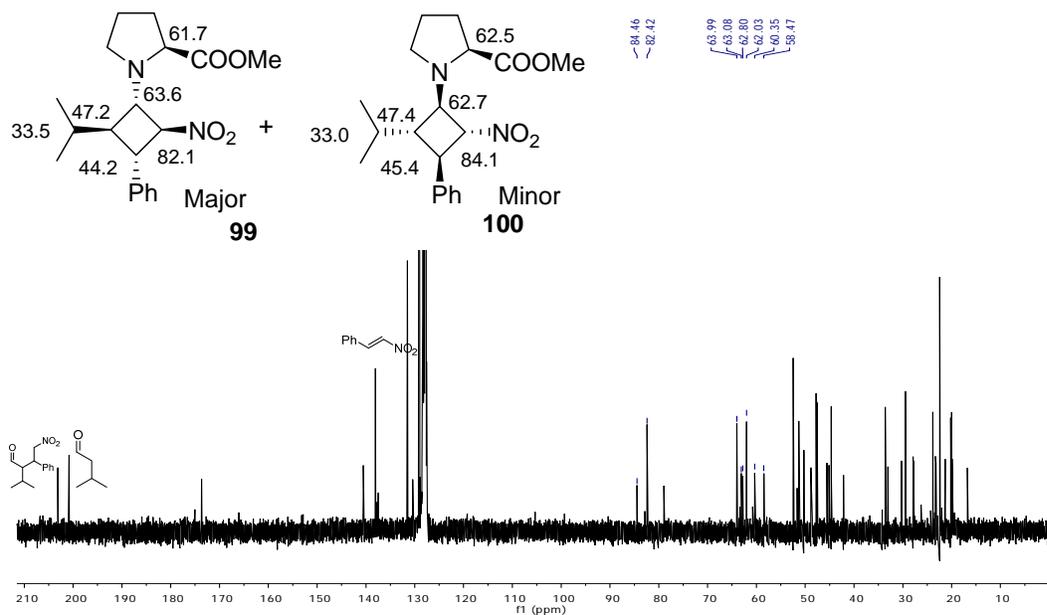
^1H NMR of **100** (400 MHz, C_6D_6) δ 5.00 (*minor*, dd, $J = 8.4, 7.4$, 1H), 3.77 (*minor*, dd, $J = 9.0, 7.3$, 1H), 3.50 (*minor*, dd, $J = 8.1, 3.0$, 1H), 3.19 (*minor*, dd, $J = 9.1, 8.4$, 1H), 2.07 (*minor*, m, 1H).



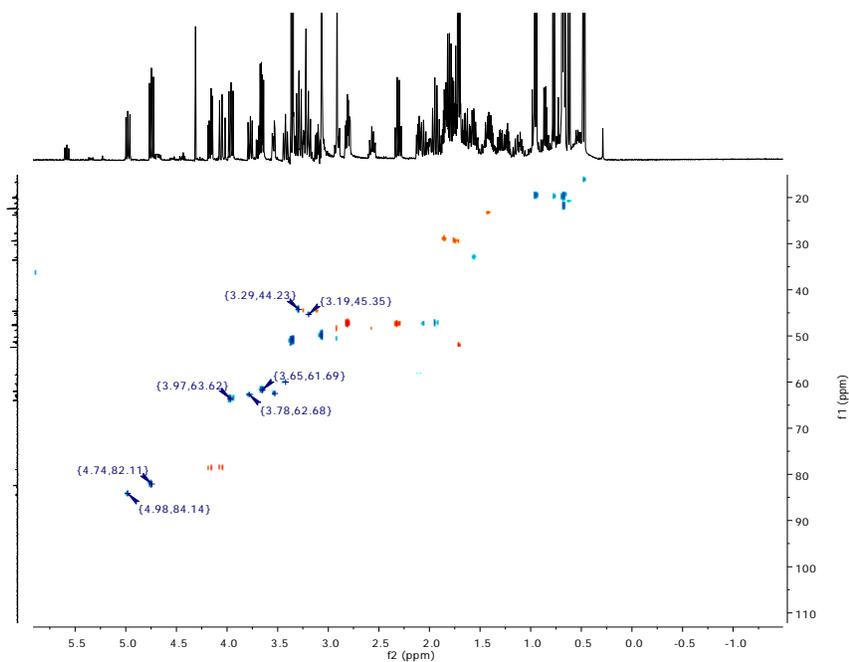
COSY of 99 and 100



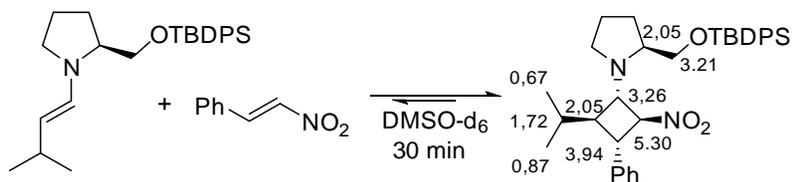
¹³C NMR of 99 and 100



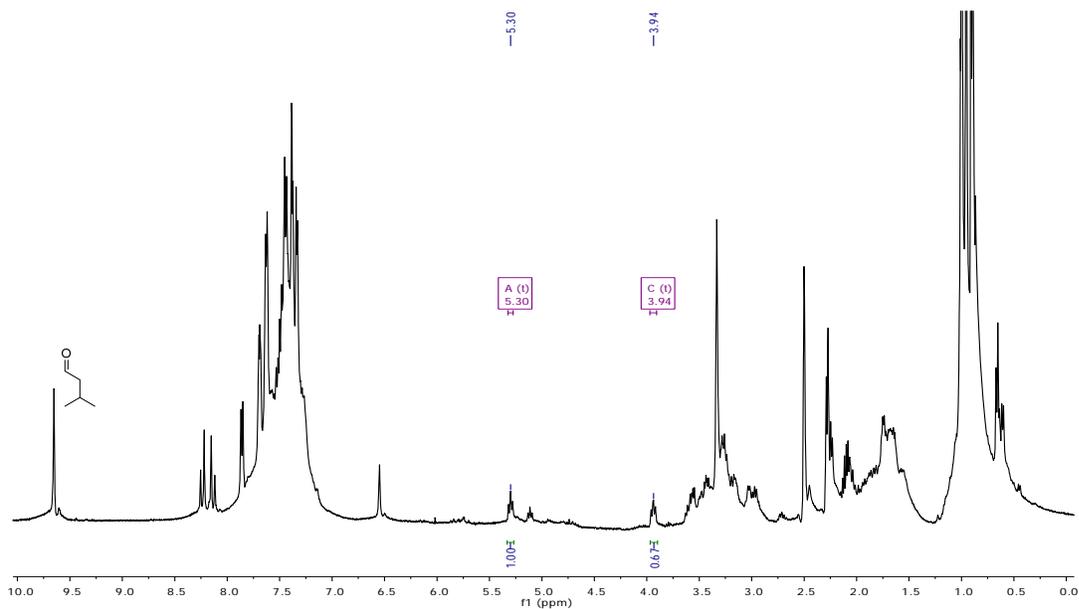
HSQC of 99 and 100



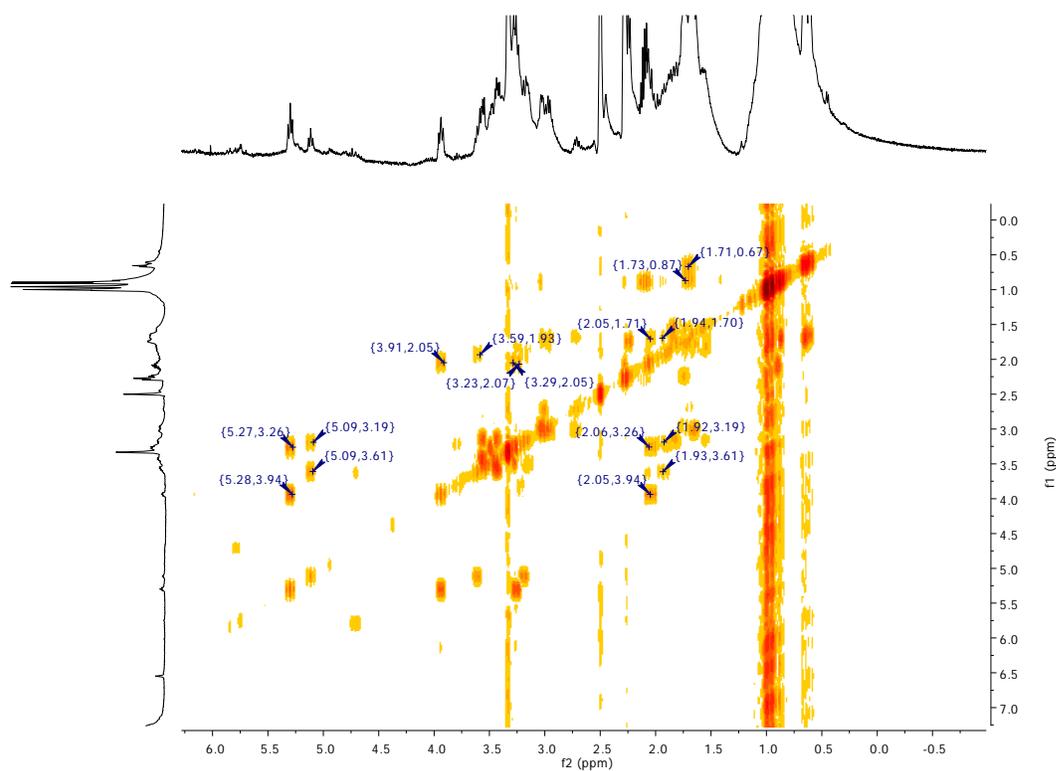
¹H NMR of 101



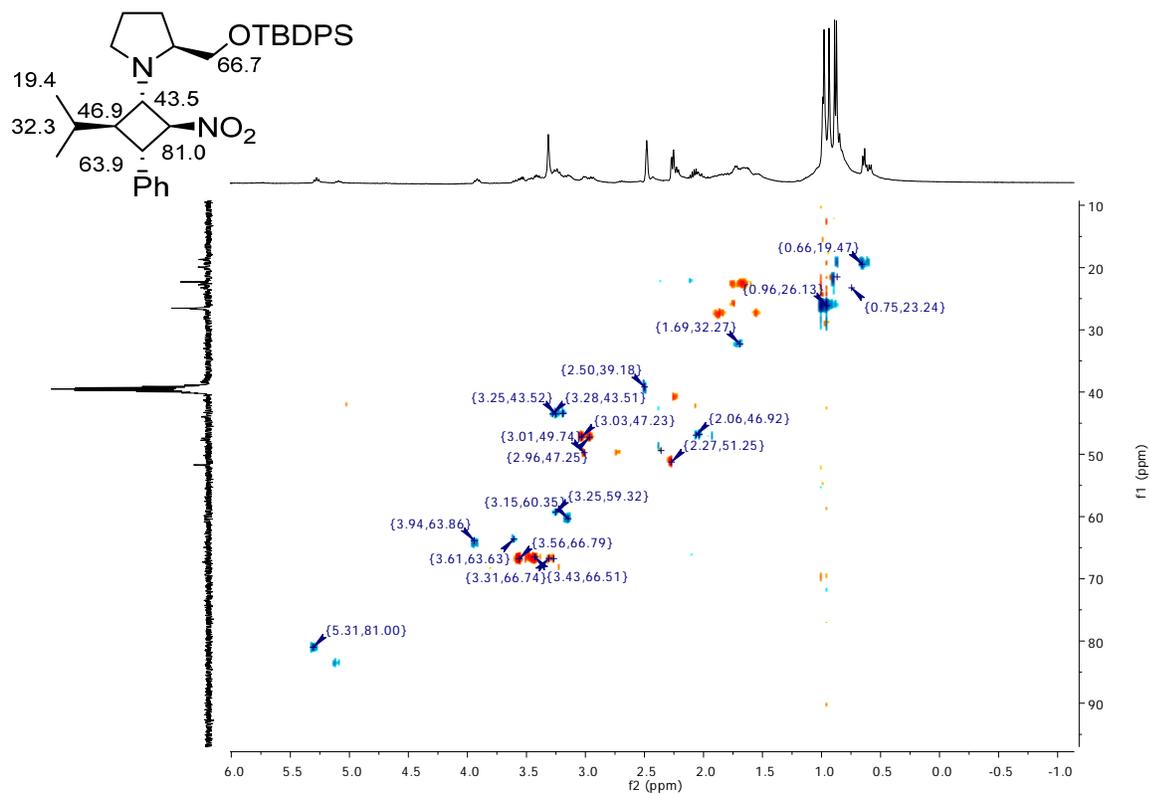
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.30 (t, *J* = 7.9, 1H), 3.94 (t, *J* = 8.1, 1H), 3.21 (m, 3H), 2.05 (m, 2H).



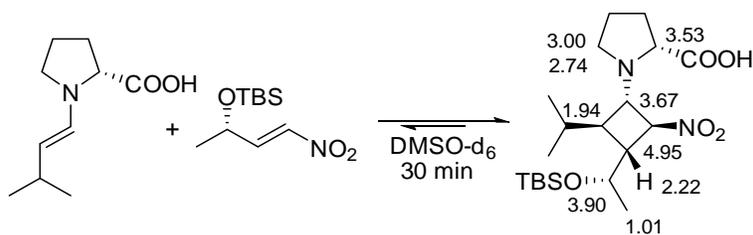
COSY of 101



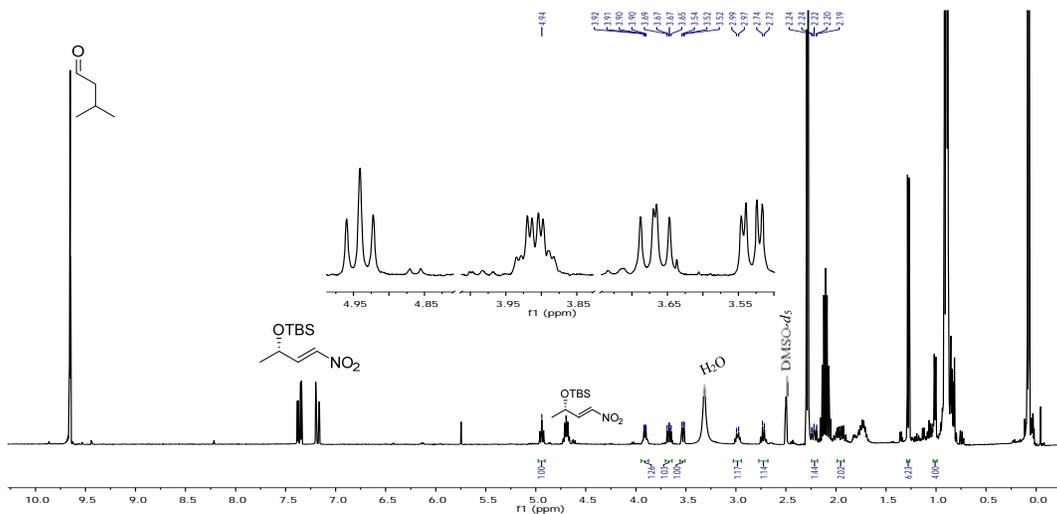
HSQC of 101



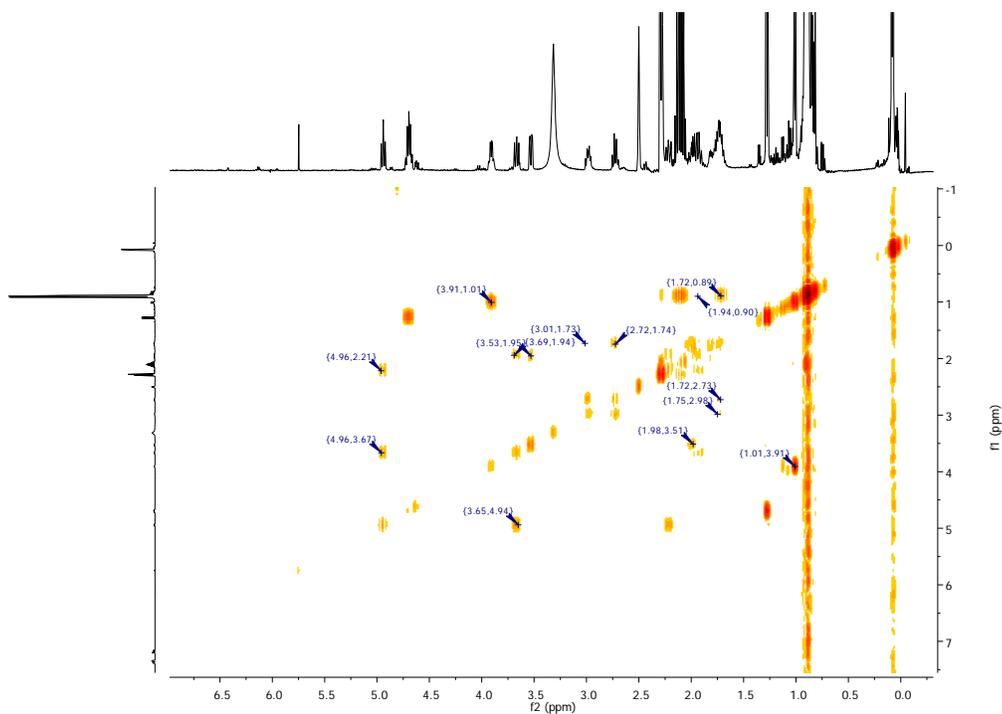
¹H NMR of 103



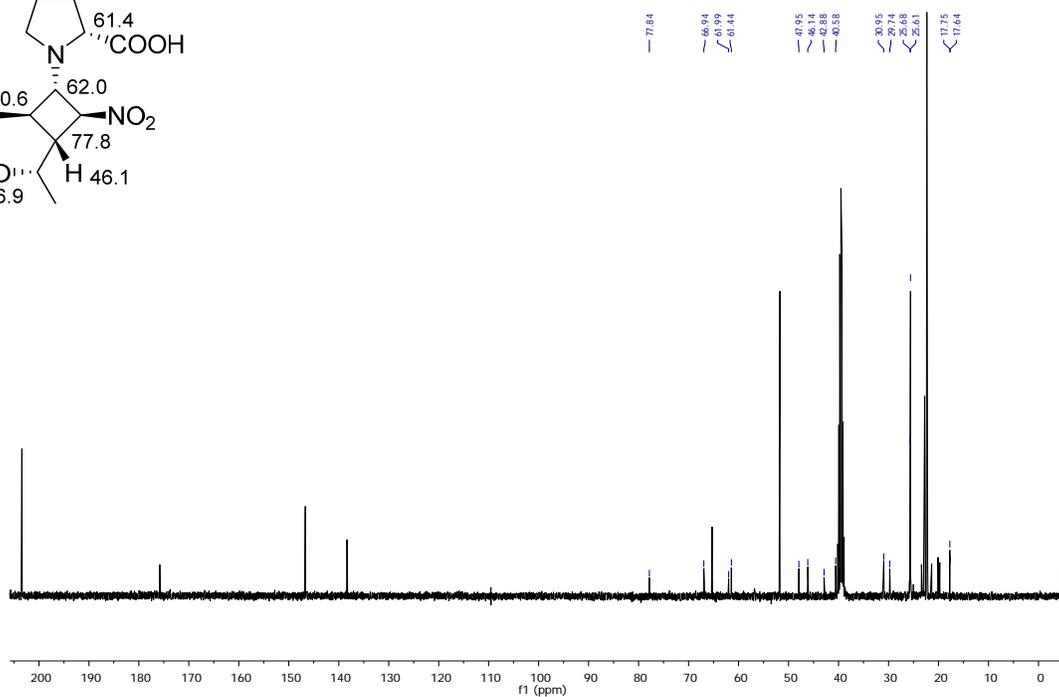
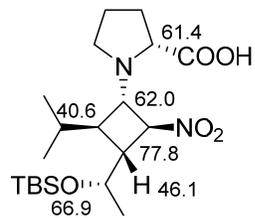
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.95 (t, *J* = 7.4, 1H), 3.90 (qd, *J* = 6.2, 2.8, 1H), 3.67 (dd, *J* = 9.0, 7.4, 1H), 3.53 (dd, *J* = 9.0, 2.8, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.94 (m, 1H).



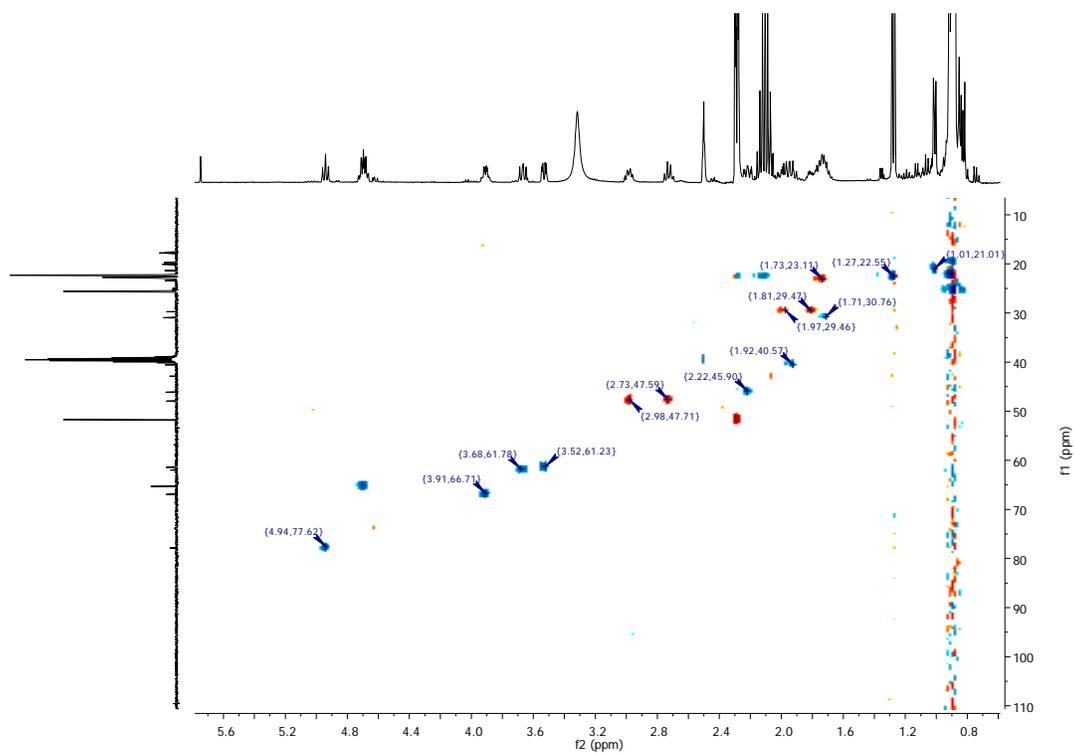
COSY of 103

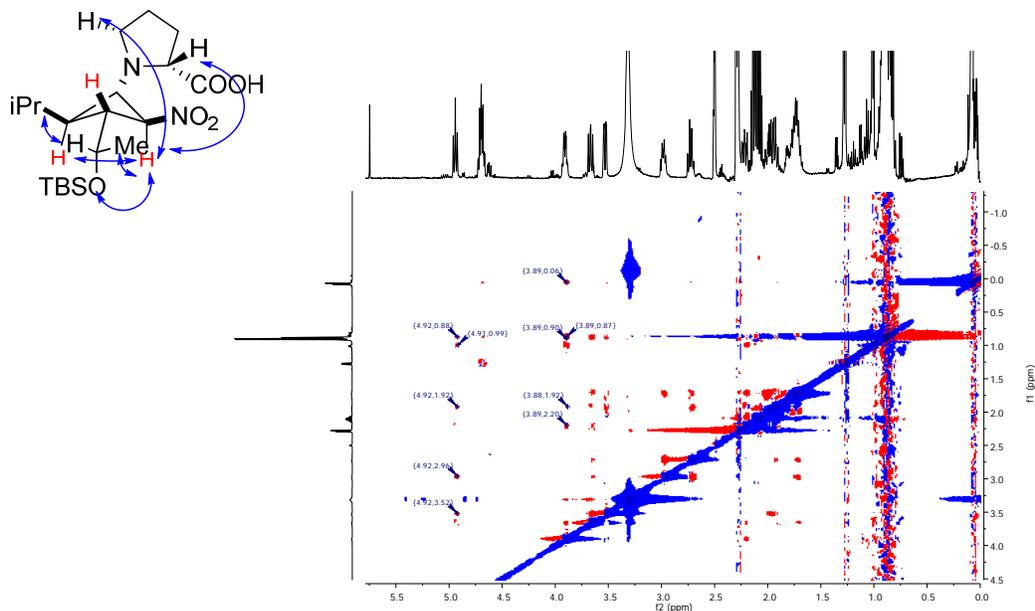
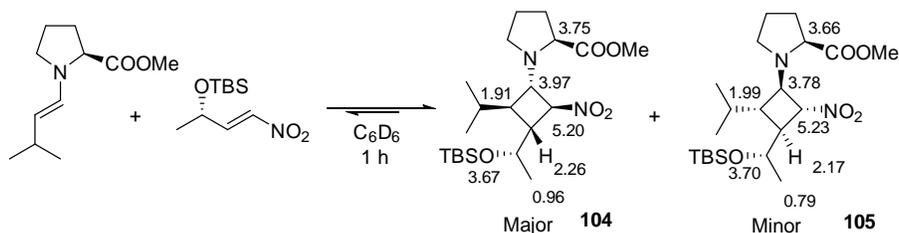


^{13}C NMR of 103



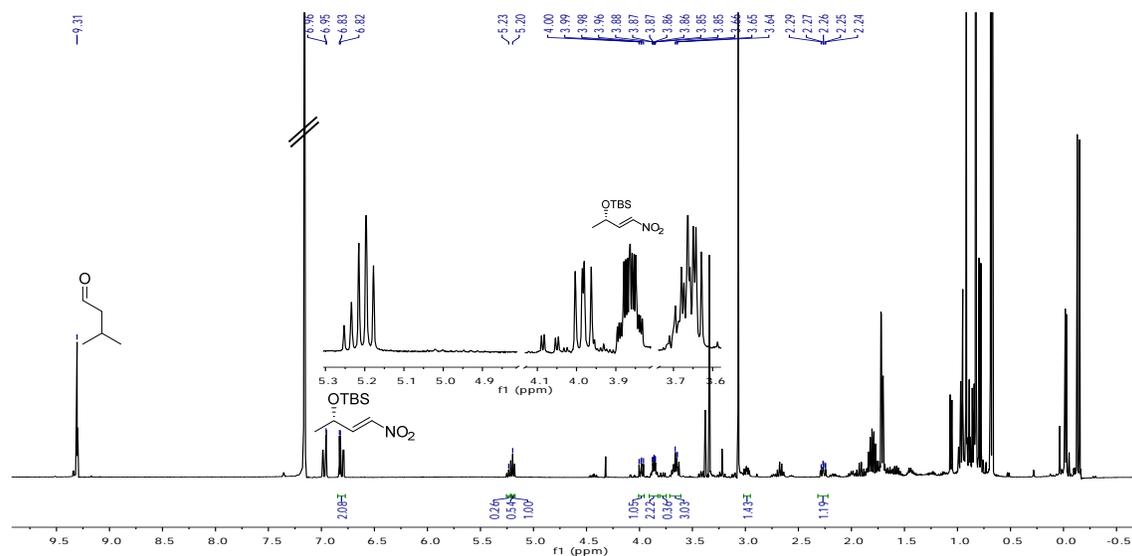
HSQC of 103

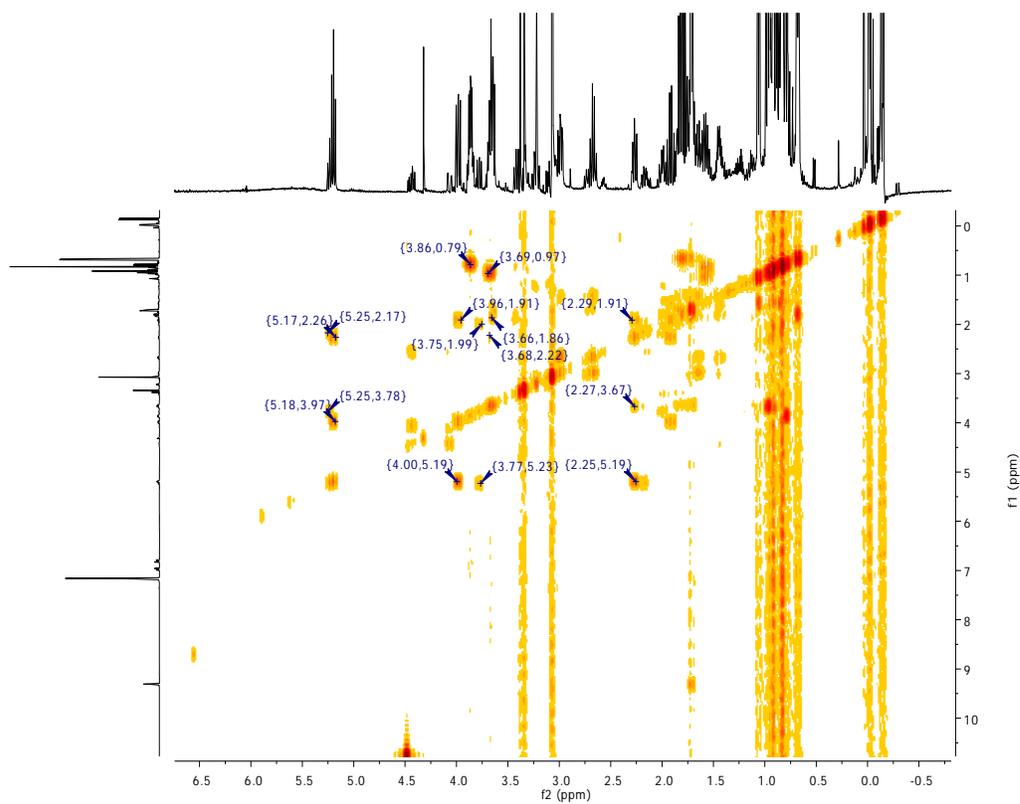
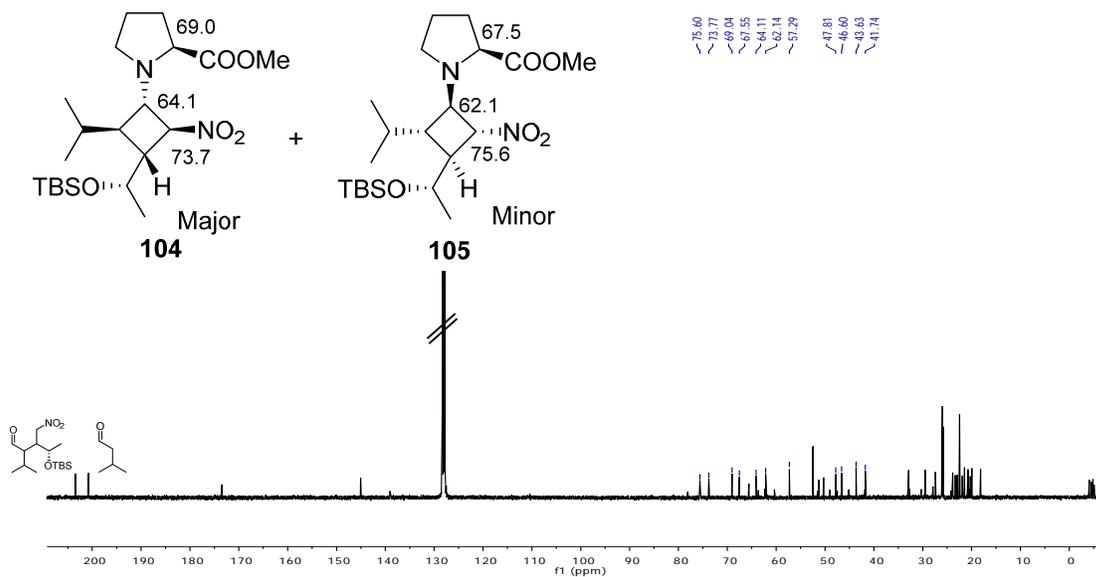


NOESY of 103

 ^1H NMR of 104 and 105


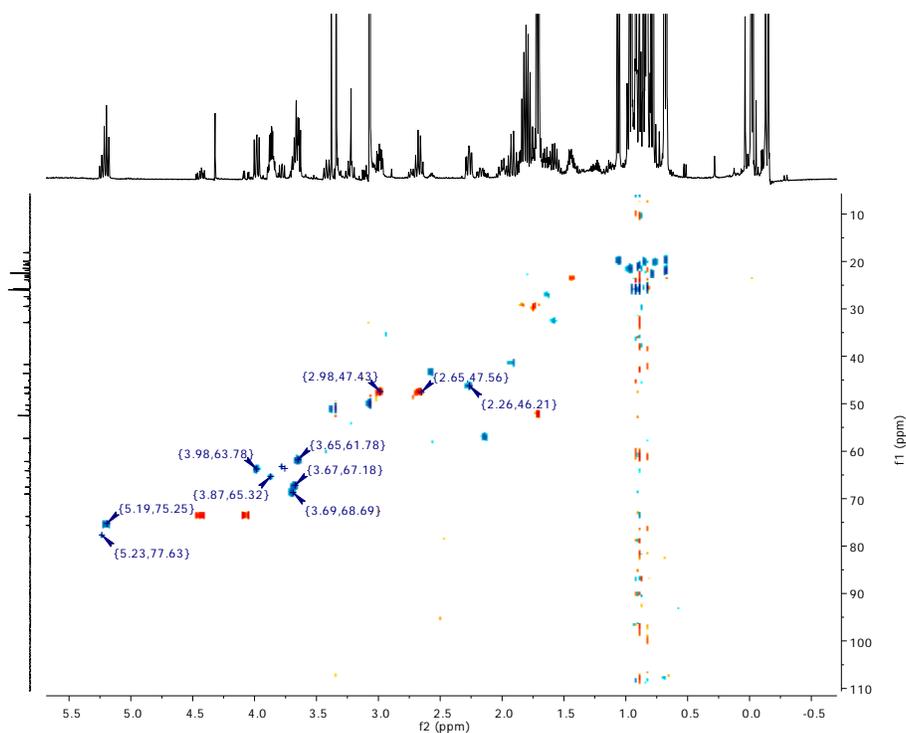
^1H NMR of **104** (400 MHz, C_6D_6) δ 5.20 (*major*, t, $J = 7.4$, 1H), 3.97 (*major*, dd, $J = 9.0, 7.4$, 2H), 3.80 – 3.62 (m, 5H), 2.26 (*major*, ddd, $J = 9.2, 8.0, 2.5$, 2H).

^1H NMR of **105** (400 MHz, C_6D_6) δ 5.23 (*minor*, t, $J = 7.5$, 1H), 3.78 (*minor*, dd, $J = 9.0, 7.4$, 1H), 3.80 – 3.62 (m, 5H), 2.15 (*minor*, m, 1H).

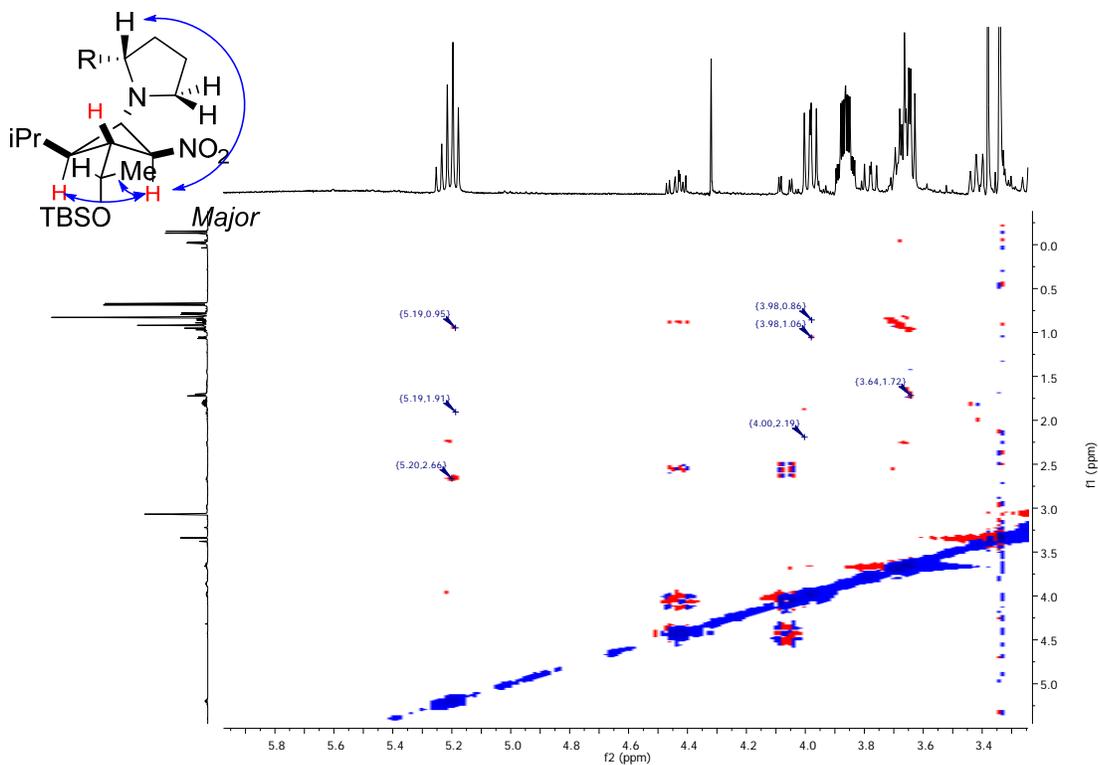


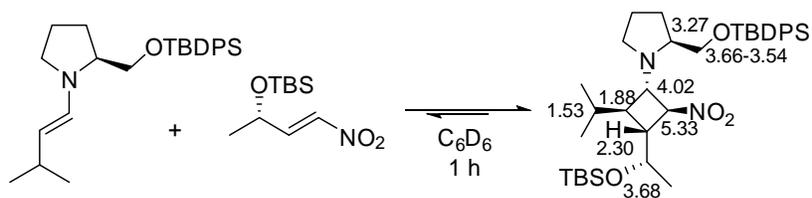
COSY of 104 and 105

¹³C NMR of 104 and 105


HSQC of 104 and 105

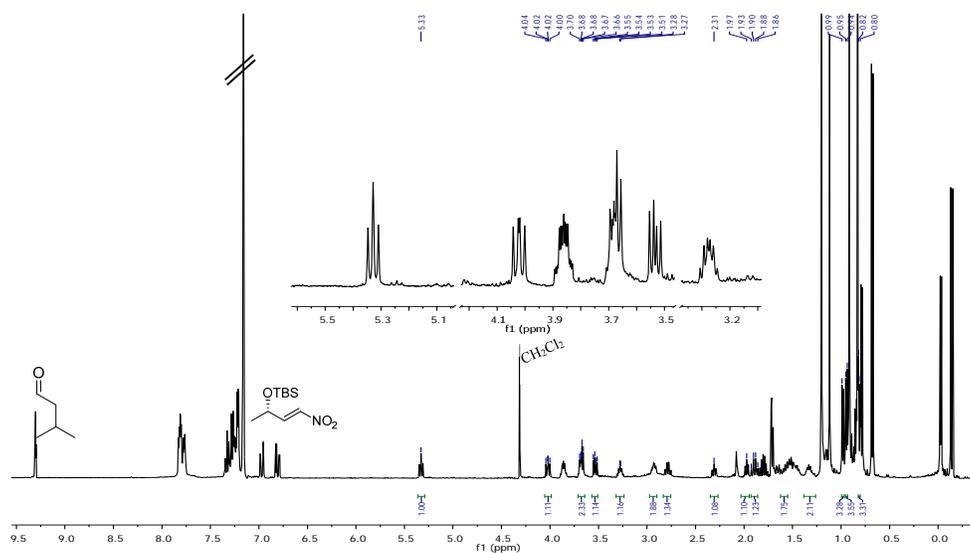
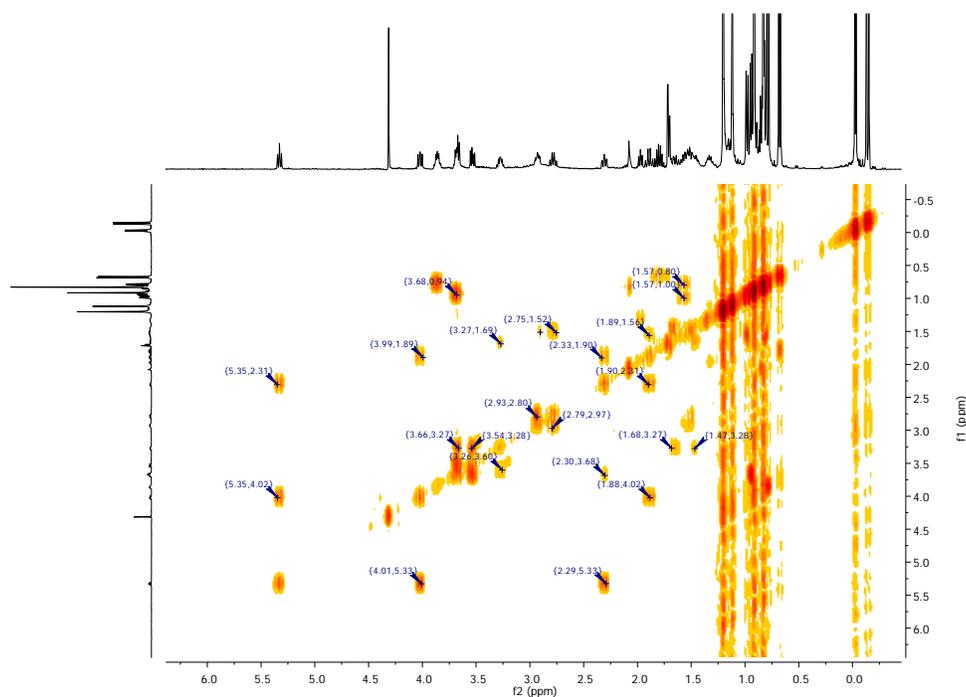


NOESY of 104 and 105

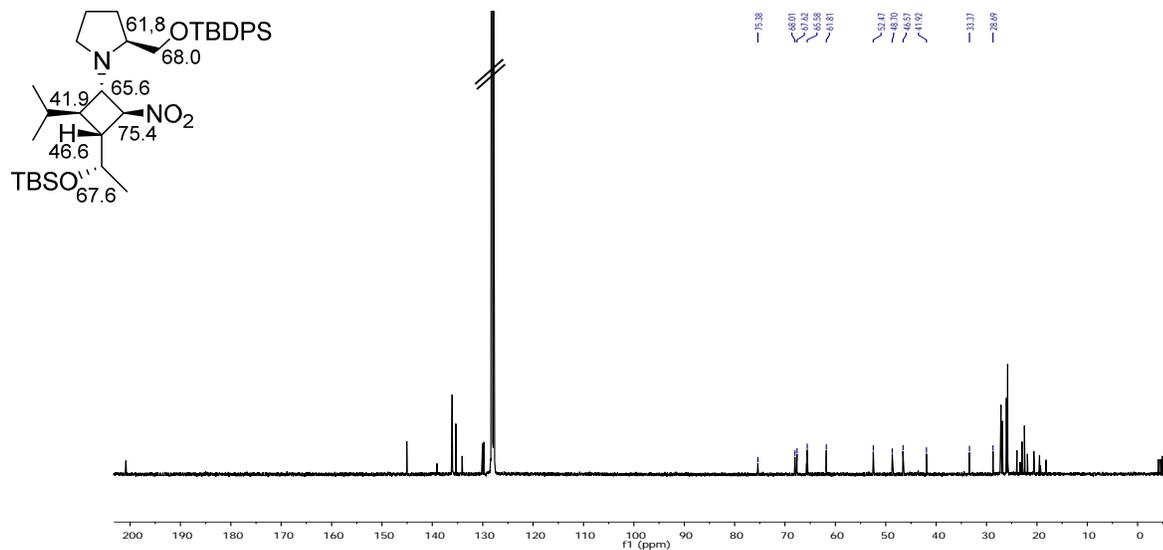


^1H NMR of 106

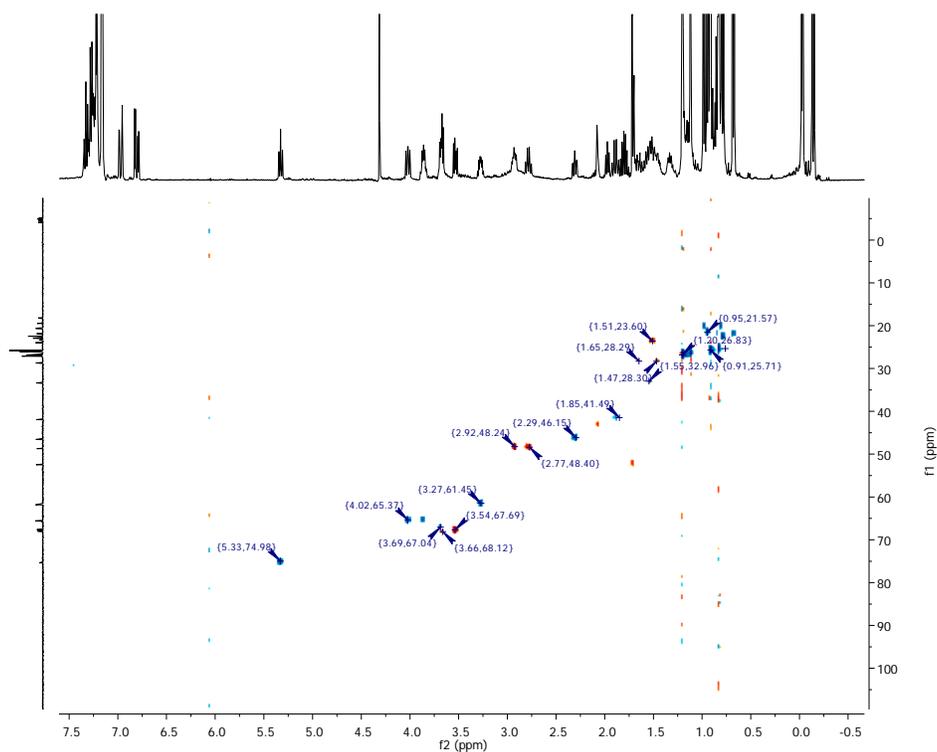
^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 5.33 (t, $J = 7.5$, 1H), 4.02 (dd, $J = 9.3$, 7.2, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.53 (dd, $J = 10.0$, 5.8, 1H), 3.28 (dq, $J = 8.6$, 5.7, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.88 (m, 1H).

**COSY of 106**

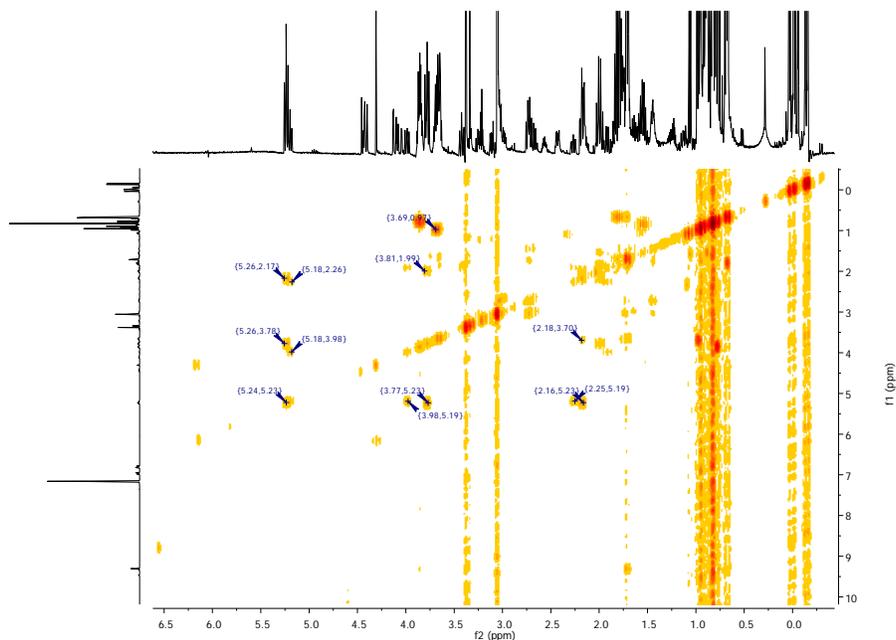
¹³C NMR of 106



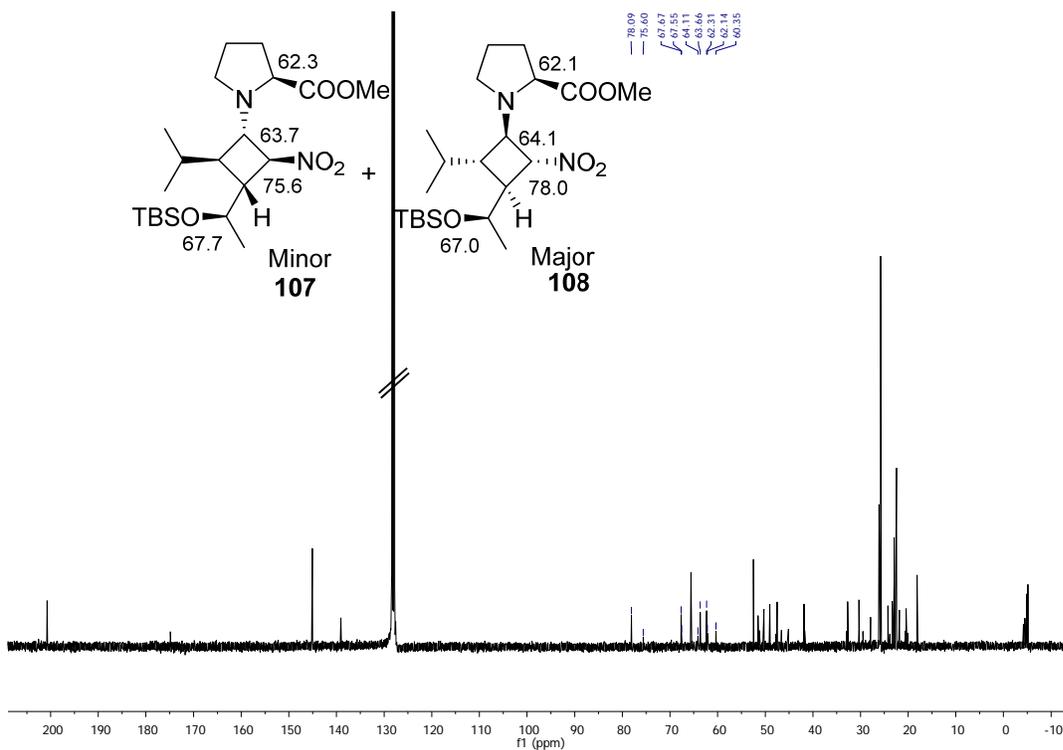
HSQC of 106



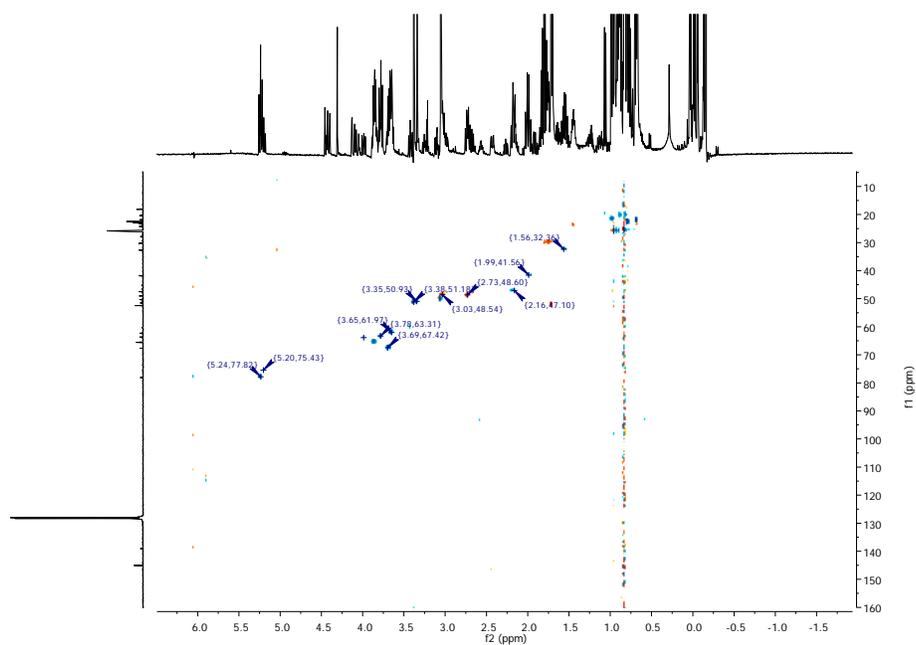
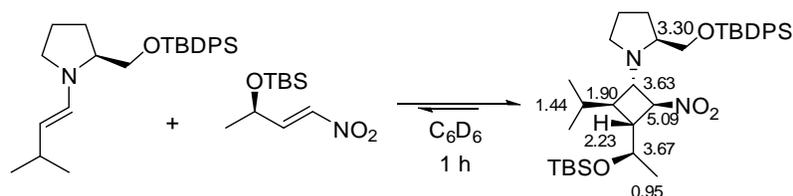
COSY of 107 and 108



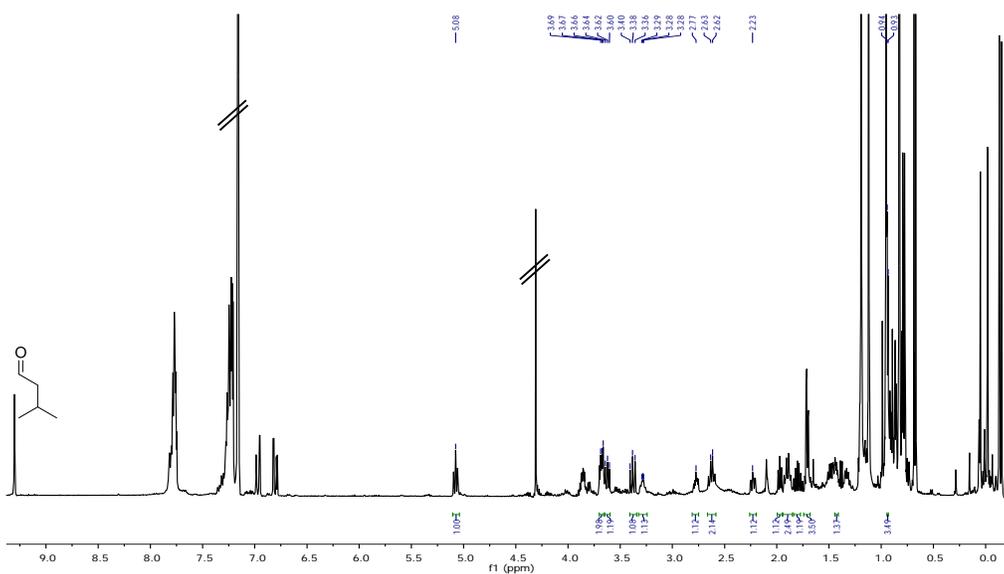
¹³C NMR of 107 and 108



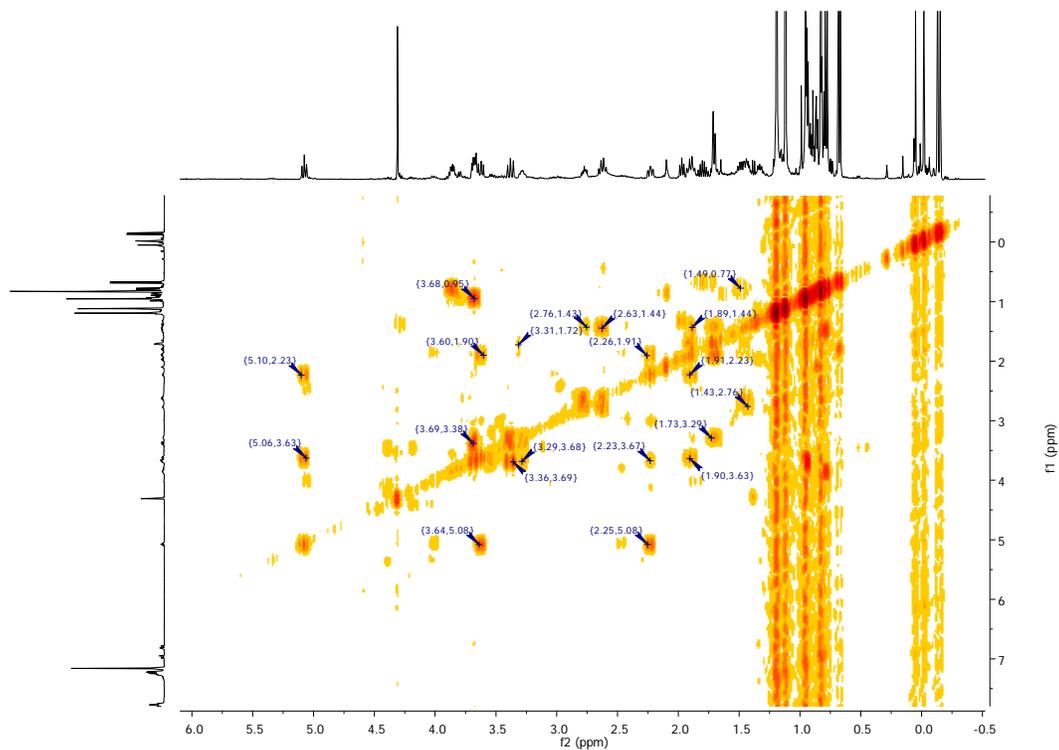
HSQC of 107 and 108

 ^1H NMR of 109

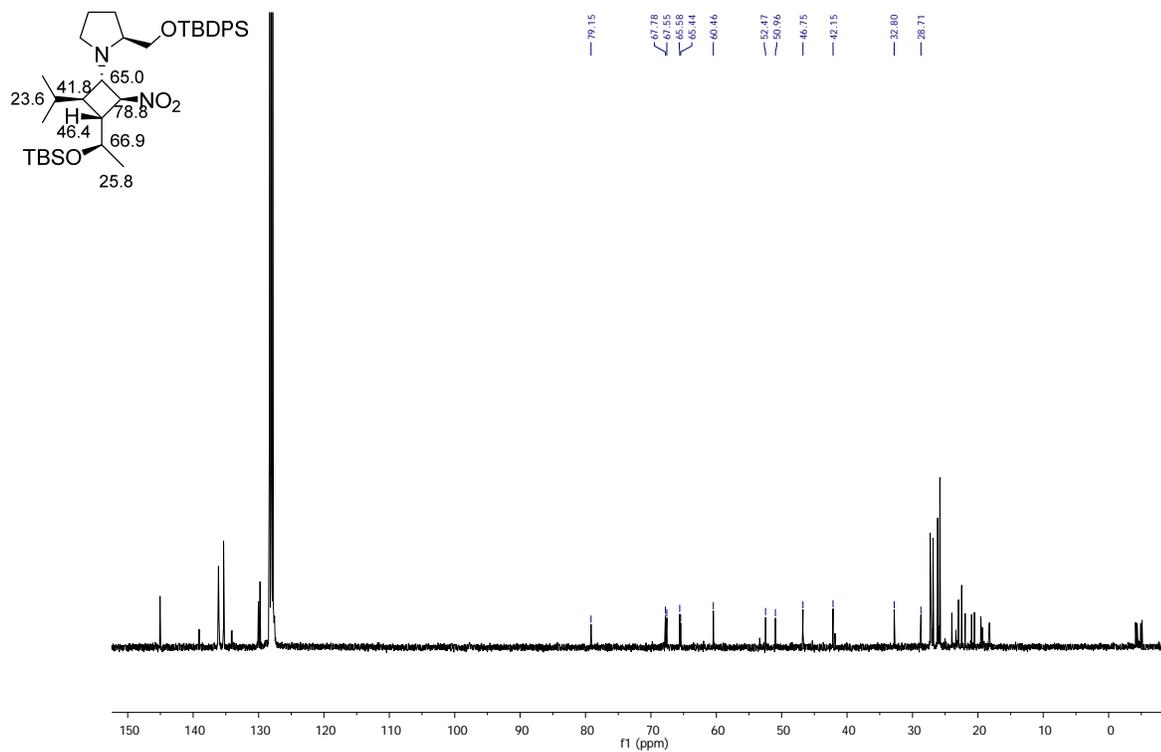
^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 5.08 (t, $J = 7.5$, 1H), 3.70 – 3.65 (m, 2H), 3.63 (dd, $J = 8.9, 7.4$, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 0.94 (d, $J = 3.5$, 3H).



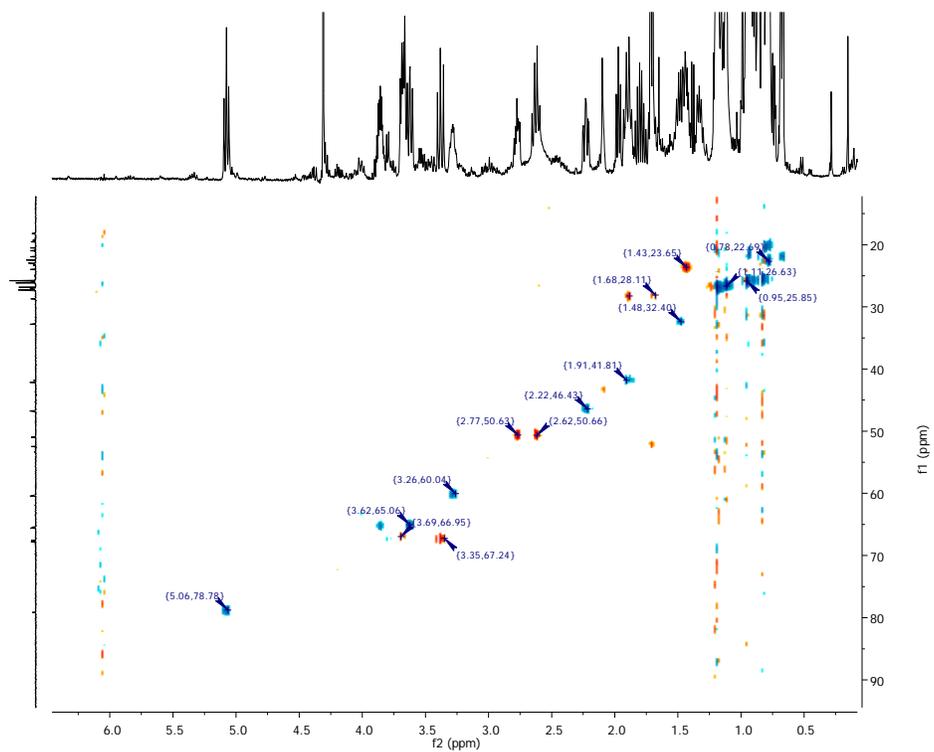
COSY of 109



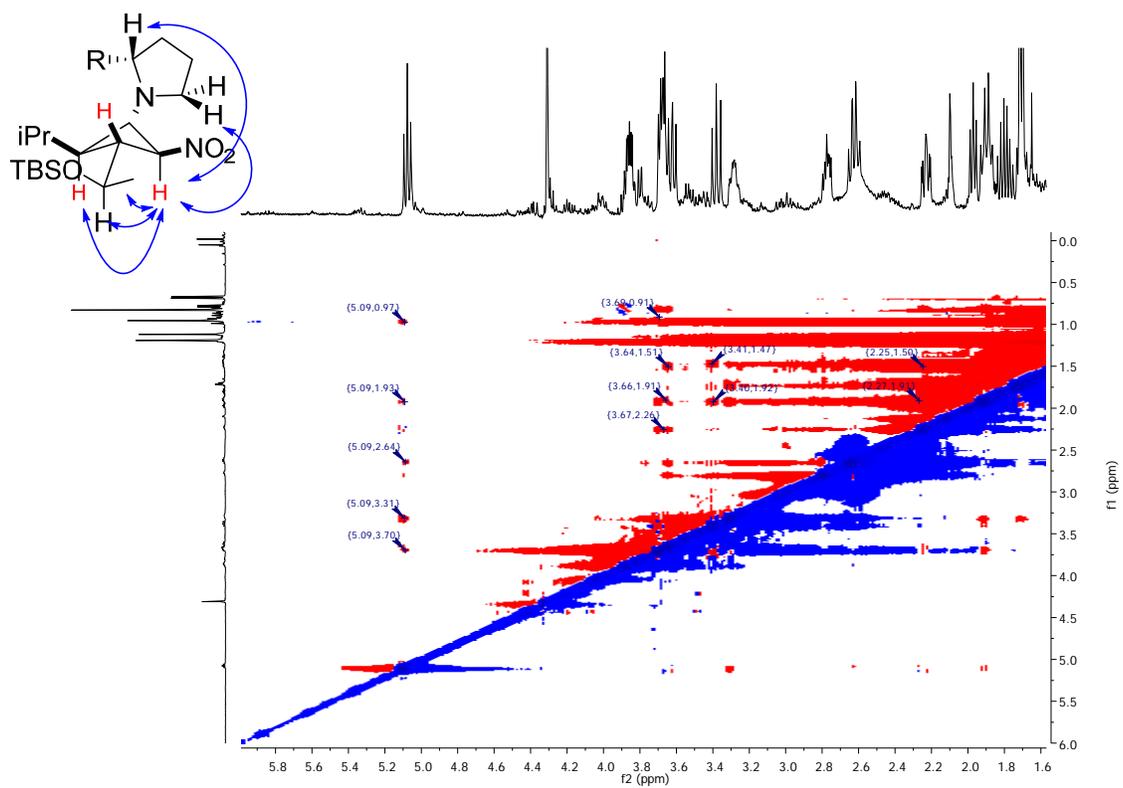
¹³C NMR of 109



HSQC of 109



NOESY of 109



Capítulo 7.
Resumen y Conclusiones

7.1. Estabilidad y reactividad de enaminas

- Se ha establecido por primera vez una escala relativa de la tendencia a formar enaminas del 3-metilbutanal, la 2-indanona y el fenilacetaldehído con algunos de los catalizadores más populares mediante experimentos de intercambio.
- Se han llevado a cabo experimentos de competición y de intercambio con enaminas ya preformadas (enamina A + amina B = amina A + enamina B), donde se produce la transferencia del grupo 1-alquénil y donde se han confirmado las constantes de equilibrio establecidas y la posición de estas enaminas en la escala relativa. Las enaminas termodinámicamente favorecidas –mayor carácter de “enamina– se comportan como mejores nucleófilos (en general, a igualdad de impedimento estérico alrededor del C β).

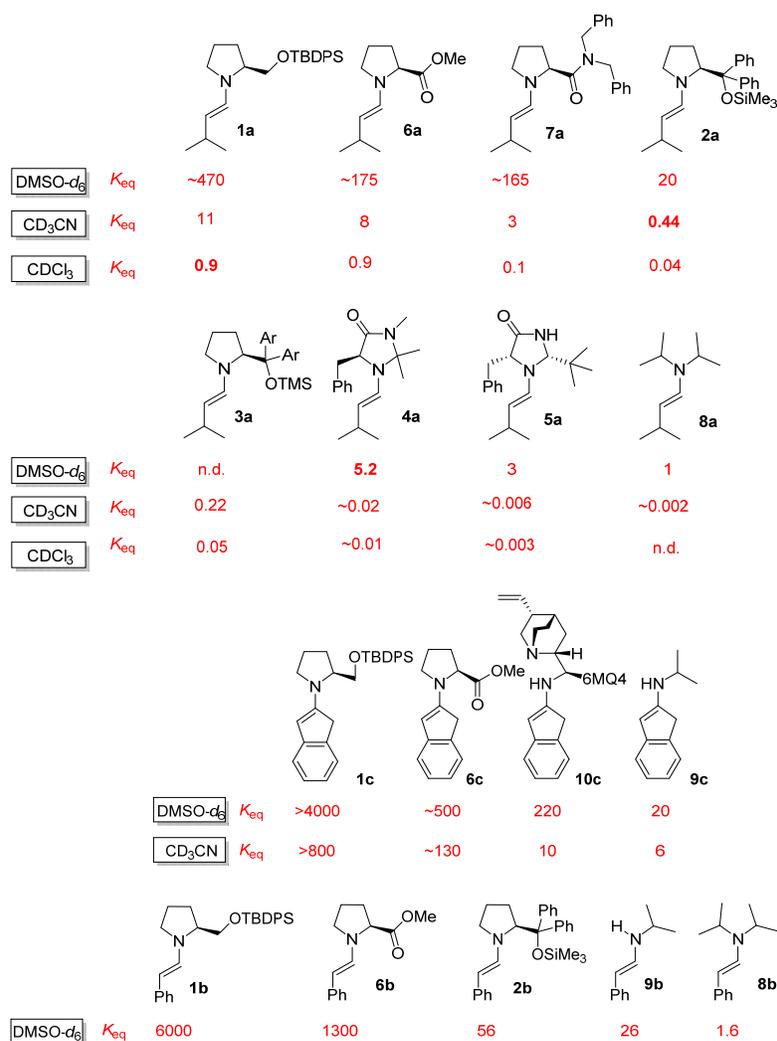


Fig 161 Escala de constantes de equilibrio de las reacciones de 3-metilbutanal, 2-indanona y fenilacetaldehído con distintos organocatalizadores

- Se han realizado distintas colaboraciones en trabajos publicados por el grupo de investigación en los últimos años. Por un lado, se ha indagado el mecanismo de intercambio que tiene lugar en los intercambios enamínicos, caracterizando el posible aminorado implicado:



Fig 162 Formación del aminorado en presencia de un exceso de pirrolidina

Por otro lado, se han ampliado los estudios sobre equilibrios enamínicos para obtener valores experimentales de constantes de equilibrio como referencia para cálculos computacionales:

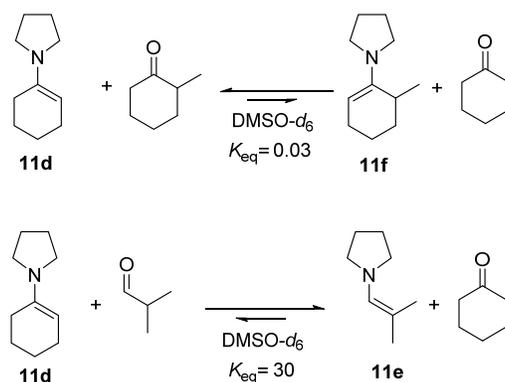


Fig 163 Intercambios entre distintas enaminas de la pirrolidina

Y por otro, se han logrado caracterizar las enaminas formadas en adiciones aldólicas de la 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona:

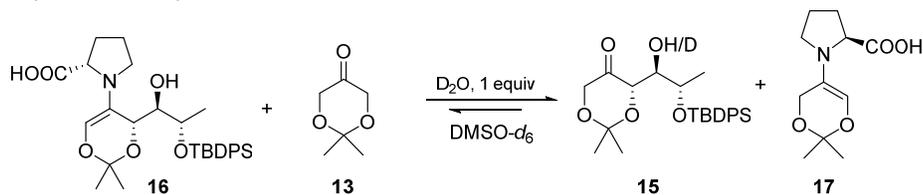


Fig 164 Intercambio de prolina entre 13 y 16

7.2. Adiciones de Michael con 4-hidroxirolinolos sililados

- Se han sintetizado una serie de 4-hidroxirolinolos sililados y se ha evaluado su papel como catalizadores en las adiciones de Michael organocatalíticas de distintos componentes carbonílicos a β -nitroestireno.

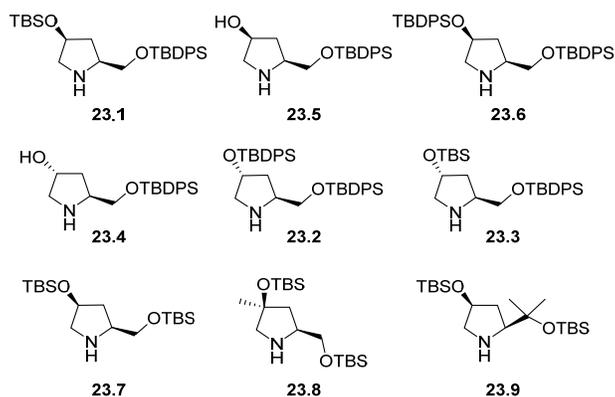
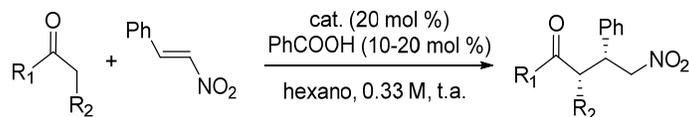


Fig 165 Catalizadores preparados



Cat.	R ₁ , R ₂	Equiv cetona	Tiempo / h	T	Conversión / %	syn/anti	ee / %
23.1	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂	2.5	4	4 °C	100	98:2	99
23.7	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂	1.2	3	t.a.	94	>99:1	>99
23.7	CH ₂ CH ₂ CH ₂	1.2	12	t.a.	100	94:6	>99
23.7	CH ₂ CH ₂ (CMe ₂)CH ₂	2.5	24	t.a.	100	99:1	90
23.1	CH ₂ CH ₂ SCH ₂	2.5	3	t.a.	99	96:4	82
23.7	CH ₂ CH ₂ SCH ₂	1.2	6	t.a.	100	99:1	86
23.7	CH ₂ CH ₂ SCH ₂	2.5	22	4 °C	74	99:1	90
23.7	CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂	2.5	24	t.a.	99	90:10	66
23.7	CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂	1.2	24	t.a.	99	90:10	60
23.7	CH ₃ , H	2.5	24	t.a.	81	-	80
23.7	38	2.5	24	t.a.	99	63:37	80
23.7	41	1.2	24	t.a.	59	56:44	52
23.7	43	2.5	24	t.a.	83	89:11	86
23.7	CH ₂ CH ₂ OCH ₂	2.5	7	t.a.	100	99:1	92
23.8	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂	1.2	6	t.a.	99	>99:1	>99
23.8	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂	1.2	24	0 °C	98	>99:1	>99
23.7	H, CH ₂ Ph	2.5	7	t.a.	99	60:40	43
23.8	H, CH ₂ Ph	2.5	7	t.a.	99	60:40	51
23.9	H, CH ₂ Ph	2.5	4	t.a.	99	94:6	72

Fig 166 / Tabla Resumen de adiciones de Michael destacables con los catalizadores preparados

7.3. Adiciones de Michael organocatalíticas a nitroolefinas quirales

- Por primera vez, se han realizado adiciones de Michael organocatalíticas a nitroolefinas quirales catalizadas por prolina. Además, se ha demostrado que la estereoselectividad de la reacción está gobernada por el propio sustrato, obteniéndose el mismo isómero mayoritario del aducto de Michael independientemente del enantiómero de la prolina utilizado.

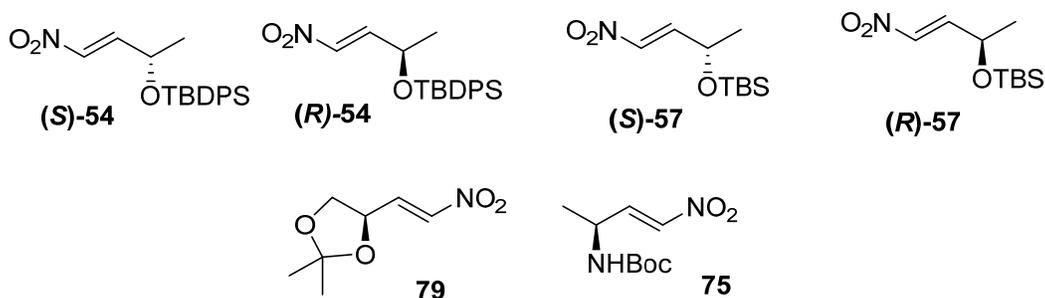
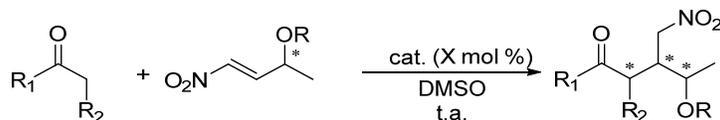


Fig 167 Nitroolefinas quirales sintetizadas



Nitroolefina	R ₁ , R ₂	Catalizador	Tiempo / h	Conv. / %	r.d.	Prod
(S)-54	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	L-Pro (30)	17	100	77:23	59
(S)-54	CH ₃ , CH ₃	L-Pro (30)	24	75	75:25	64
(S)-54	CH ₂ OC(CH ₃) ₂ O	L-Pro (30)	24	77	83:17	65
(S)-54	CH ₂ OC(CH ₃) ₂ O	D-Pro (30)	24	50	80:20	65
(S)-54	H, CH ₂ CH(CH ₃) ₂	L-Pro (30)	6	100	90:10	60
(S)-54	H, CH ₂ CH ₂ Ph	L-Pro (20)	5	100	85:15	62
(S)-54	CH ₂ CH ₂ SCH ₂	L-Pro (20)	24	100	84:16	67
(S)-54	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	L-Pro (20)	24	90	77:23	69
(R)-54	H, CH ₂ CH(CH ₃) ₂	L-Pro (30)	18	99	90:10	60'
(R)-54	H, CH ₂ CH ₂ Ph	L-Pro (20)	16	99	69:31	62'
(R)-54	CH ₂ CH ₂ SCH ₂	L-Pro (20)	24	94	77:23	67'
(S)-57	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	L-Pro (50)	8	100	90:10	58
(S)-57	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	D-Pro (50)	8	100	95:5	58
(S)-57	H, CH ₂ CH(CH ₃) ₂	L-Pro (20)	6	100	90:10	61
(S)-57	H, CH ₂ CH(CH ₃) ₂	D-Pro (20)	8	100	90:10	61
(S)-57	CH ₂ OC(CH ₃) ₂ O	L-Pro (20)	6	100	84:16	72
(S)-57	H, CH ₂ CH ₂ Ph	L-Pro (20)	7	100	86:14	63
(S)-57	H, CH ₂ CH ₂ Ph	D-Pro (20)	7	100	89:11	63

Fig 168 Resumen de adiciones de Michael destacables a las nitroolefinas quirales 54 y 57

- Se han realizado adiciones de Michael estequiométricas, logrando de esta forma caracterizar el intermedio nitrociclobutánico con prolina. Gracias a esto, mediante experimentos de RMN bidimensionales, se ha efectuado una propuesta para la configuración absoluta del intermedio y, consecuentemente, del aducto de Michael formado en este caso.

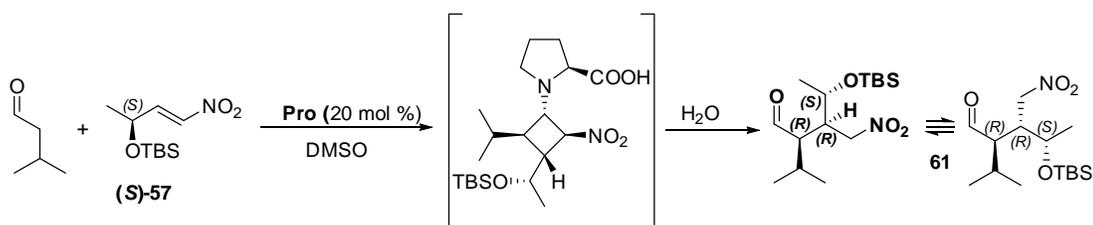


Fig 169 Nitrociclobutano caracterizado y estructura propuesta para el aducto de Michael

7.4. Intermedios en las adiciones de Michael organocatalíticas

- Se ha establecido el conformero mayoritario formado en las adiciones de Michael estequiométricas de distintos aldehídos al nitroalqueno quiral utilizando distintas aminas secundarias.

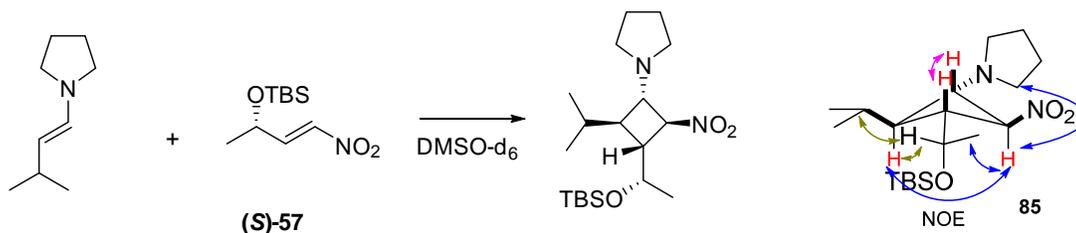


Fig 170 Ciclobutano **85**, obtenido tras mezclar equimolarmente pirrolidina, (*S*)-**57** y 3-metilbutanal. Conformero mayoritario propuesto

- Se han caracterizado los ciclobutanos formados con el catalizador de Jørgensen–Hayashi, que pone de manifiesto el efecto dominante del sustituyente voluminoso. El nitrociclobutano formado presenta una conformación preferida de su cadena lateral que es distinta a la que encontrada en casos anteriores.

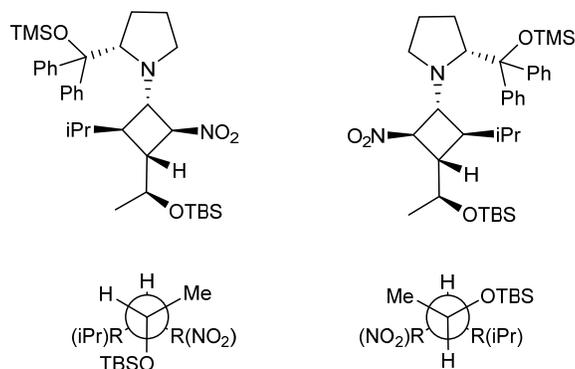
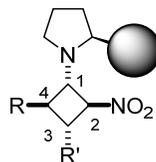


Fig 171 Ciclobutanos tras la mezcla equimolar de J-H, 3-metilbutanal y (*S*)-57 (izquierda) y de *ent*-J-H, 3-metilbutanal y (*S*)-57 (derecha). Proyección de Newman del conformero mayoritario en uno y otro caso

- Se han caracterizado un gran número de nitrociclobutanos a partir de distintos aldehídos, nitroolefinas y aminas secundarias, en diversos disolventes.



R = Me, iPr (y CMe₂ en lugar de CHR)

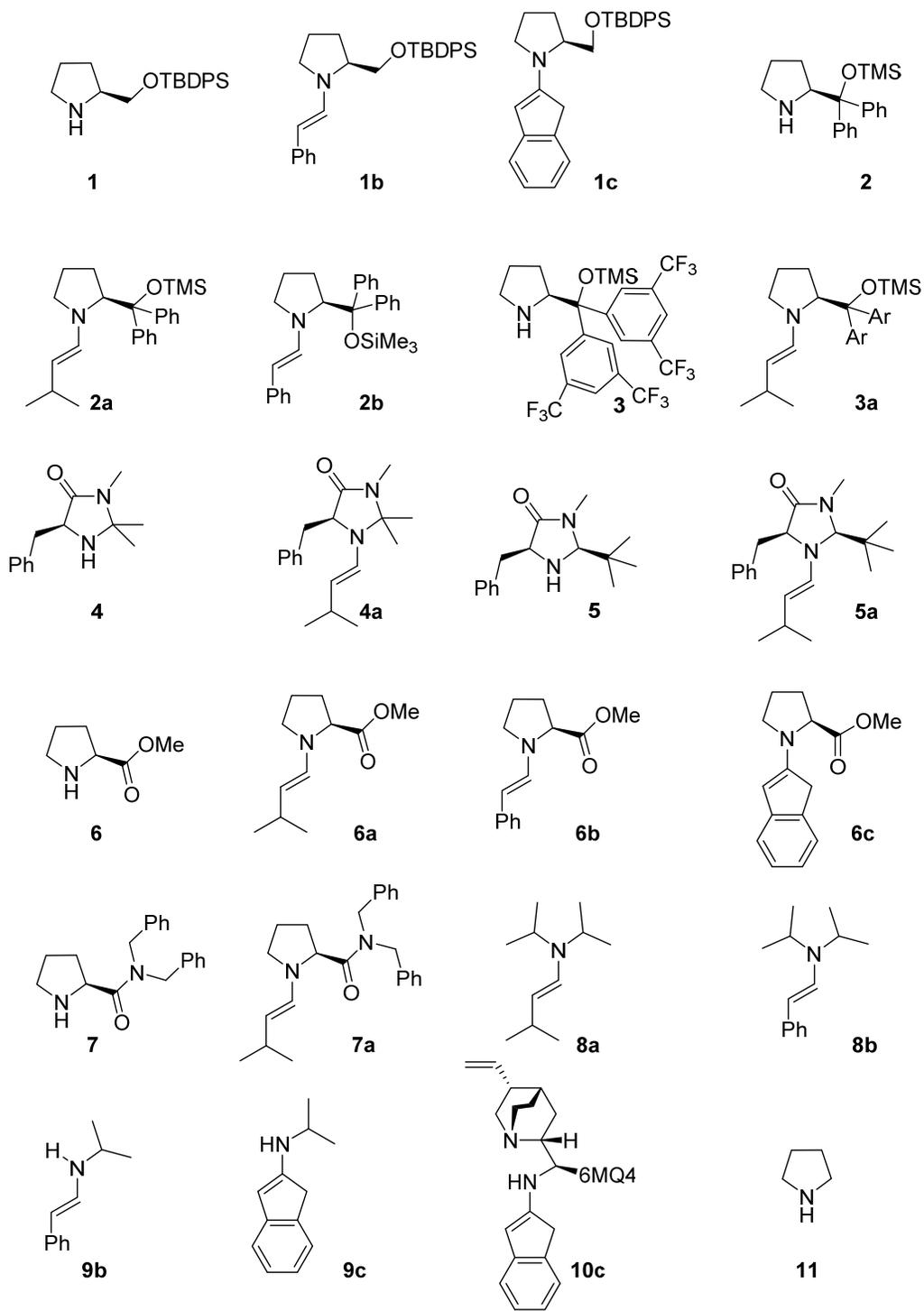
R' = Ph, iPr, CHMeOTBS

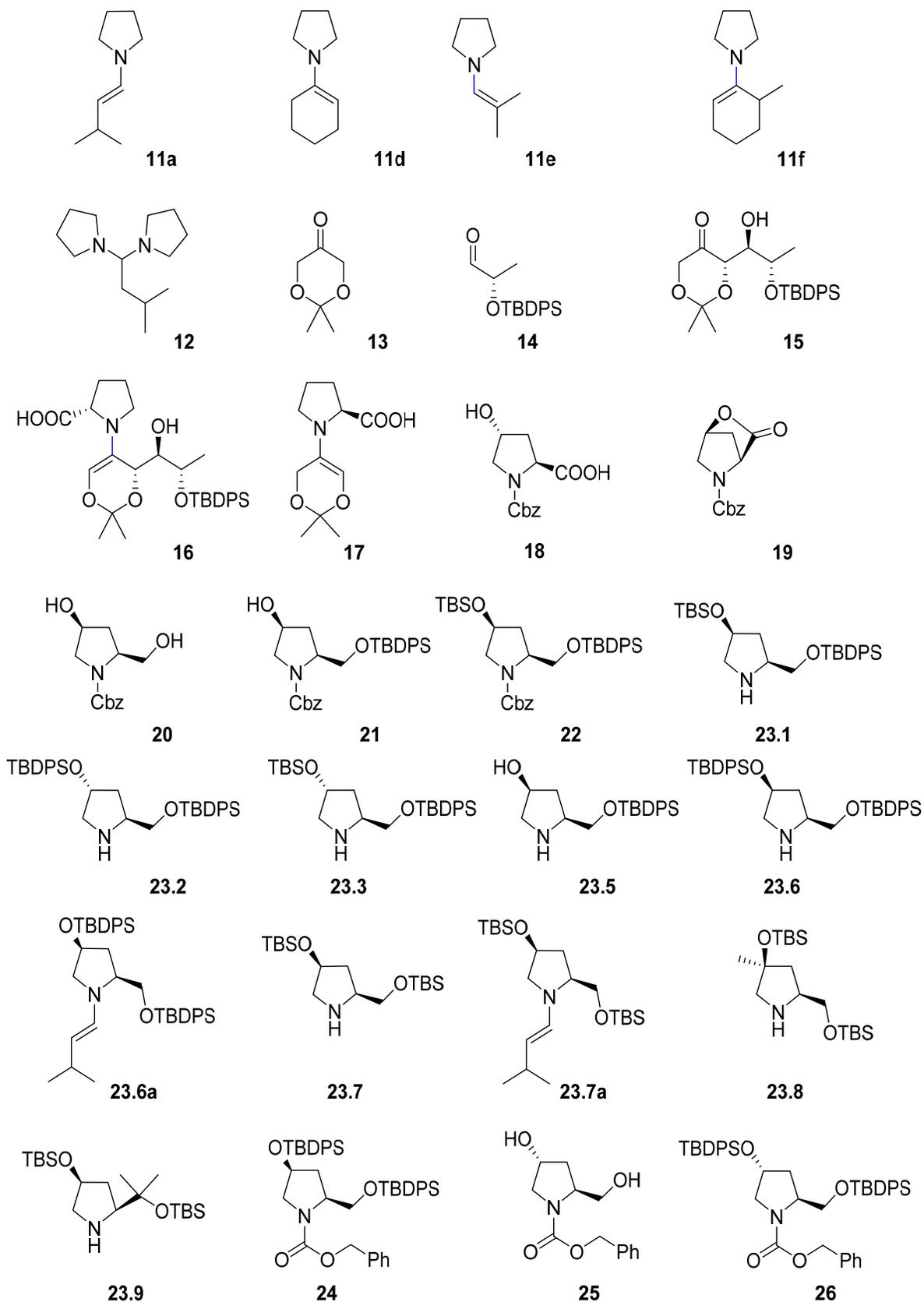
Fig 172 Modelo general de los nitrociclobutanos caracterizados

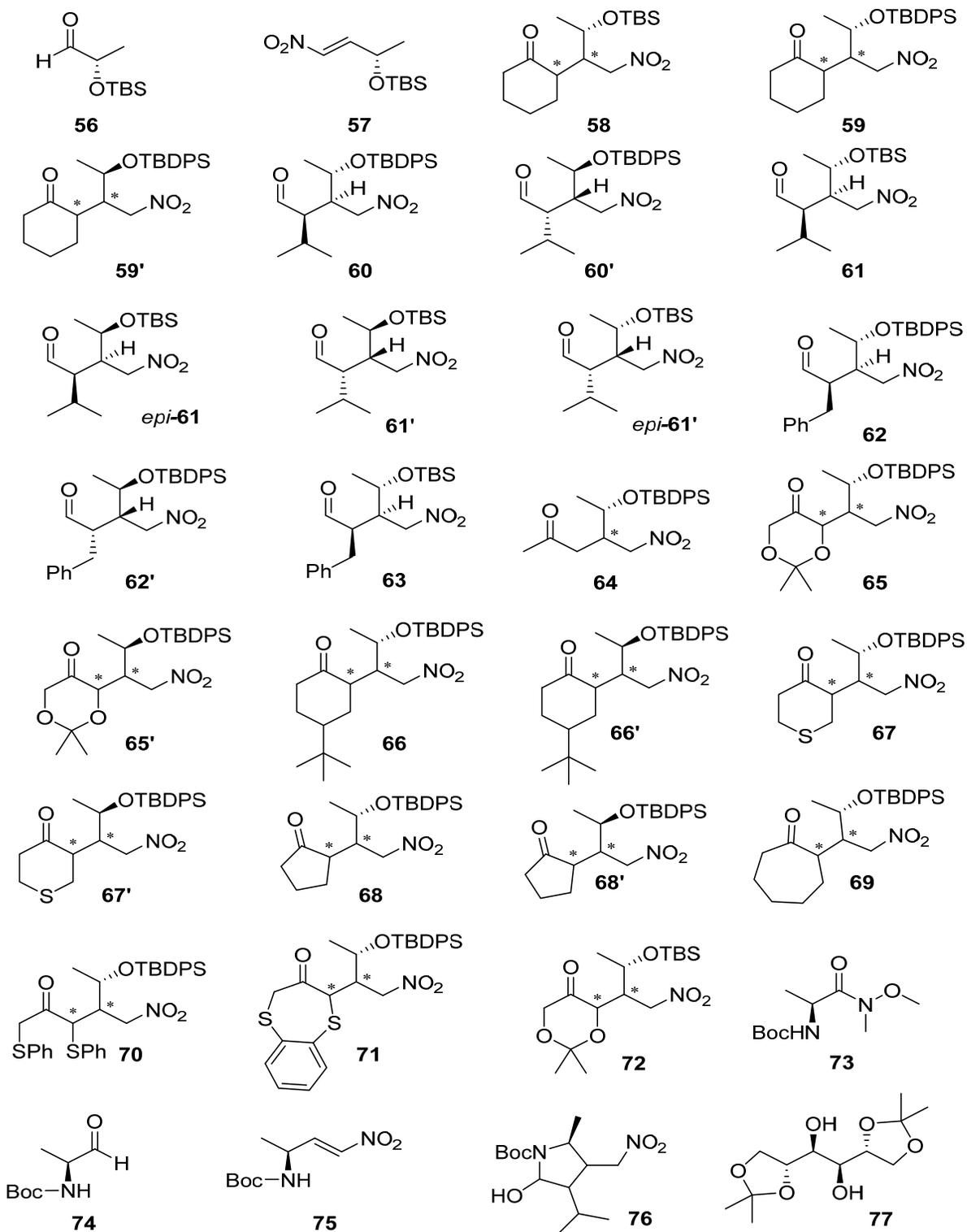
Centenares de reacciones descritas en la literatura química a lo largo de las últimas décadas como nitro-Michael son, en realidad, cicloadiciones 2+2 (bien formales, bien concertadas asincrónicas) entre las correspondientes enaminas y nitroalquenos. Decenas de reacciones de nitro-Michael que no tienen lugar catalíticamente (en presencia de aminas secundarias) y que han sido postergadas o consideradas como inviables o demasiado lentas, funcionan rápida y cuantitativamente en condiciones estequiométricas. La causa ya era conocida (v. Seebach *et al.*³⁸ y Burés *et al.*³⁵) pero aquí se ha demostrado que los nitrociclobutanos (visualizados como intermedios a veces demasiado estables, con lo que no se libera el catalizador) se forman siempre, bajo cualesquiera condiciones de reacción, tanto en disolventes apolares como polares con cualquier amina secundaria.

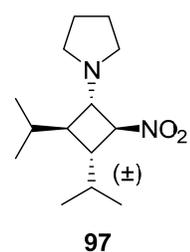
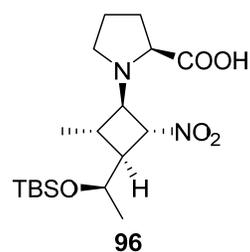
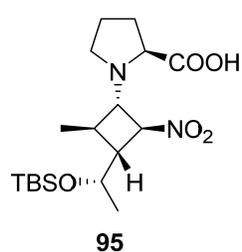
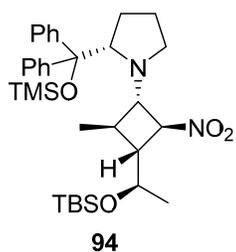
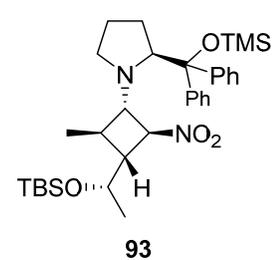
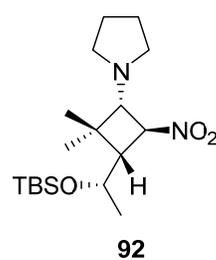
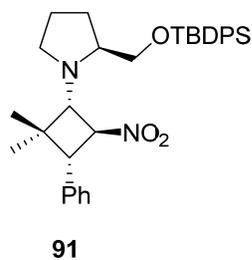
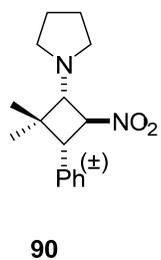
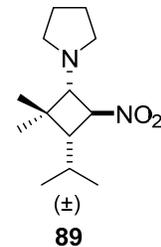
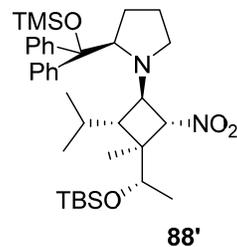
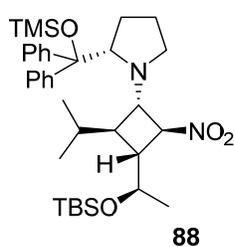
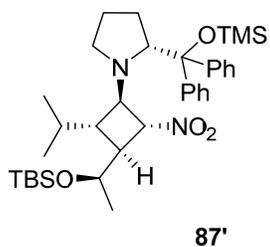
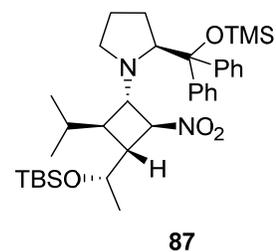
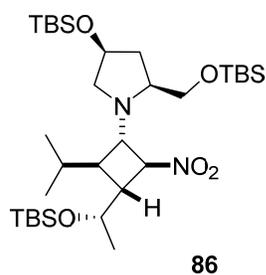
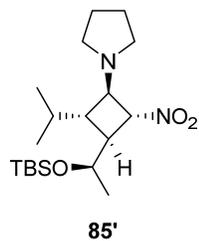
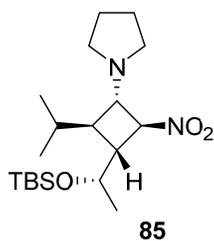
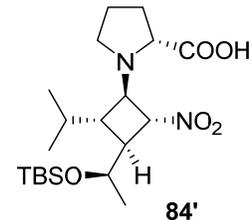
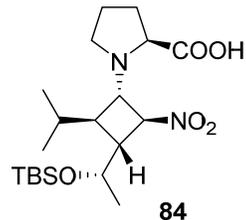
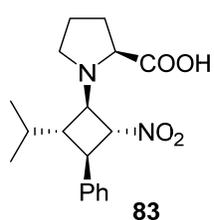
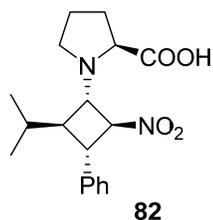
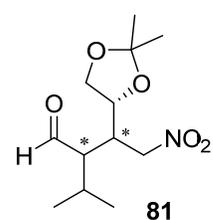
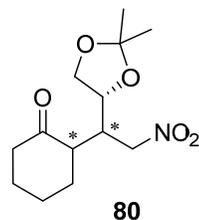
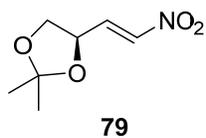
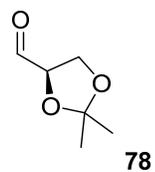
Anexo

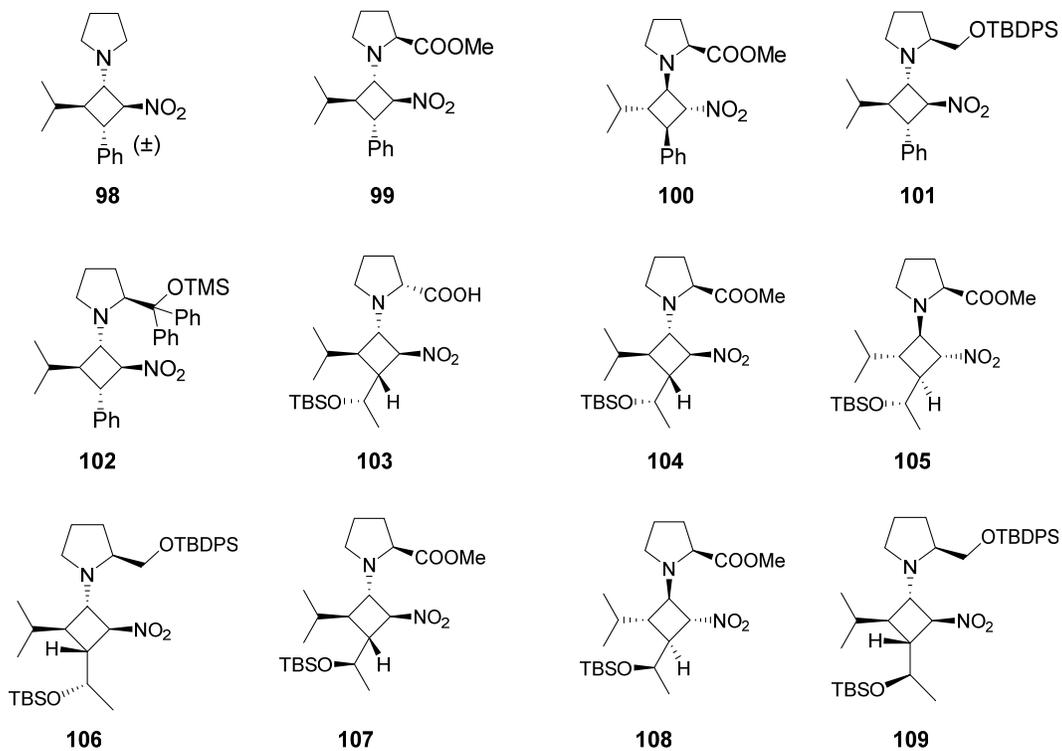
Índice de compuestos











Acrónimos

La mayoría de los acrónimos y las abreviaturas corresponden a la lista “*Standard abbreviations and acronyms, Guidelines for authors*” de J. Org. Chem, pero se indican a continuación los más relevantes en esta Tesis:

B3LYP	<i>3-Parameter hybrid Becke Exchange / Lee–Yang–Parr correlation functional</i>
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonil
Cbz	Carboxibencilo o benciloxicarbonil
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
DIBALH	Hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	Etildiisopropilamina o diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
r.d.	Relación diastereomérica
ee	Exceso enantiomérico
EXSY	Espectroscopía de intercambio
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
MP2	<i>Møller–Plesset perturbation theory (2nd order)</i>
MsCl	Cloruro de metanosulfonilo
NOESY	<i>Nuclear Overhauser effect spectroscopy</i>
TBDPS	<i>tert</i> -Butildifenilsililo
TBS	<i>tert</i> -Butildimetilsililo
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsililo (y tetrametilsilano)

Bibliografía

- (1) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471–5569.
- (2) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138–6171.
- (3) Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638–4660.
- (4) MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304–308.
- (5) Grondal, C.; Jeanty, M.; Enders, D. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 167–178.
- (6) Enders, D.; Narine, A. A.; Benninghaus, T. R.; Raabe, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1667–1670.
- (7) List, B. *Chem. Commun.* **2006**, *8*, 819–824.
- (8) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.
- (9) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615–1621.
- (10) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.
- (11) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726–3748.
- (12) Austin, J. F.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172–1173.
- (13) Brown, S. P.; Goodwin, N. C.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1192–1194.
- (14) List, B. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 548–557.
- (15) Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J.-B.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2007**, *316*, 582–585.
- (16) Jang, H. Y.; Hong, J. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004–7005.
- (17) Kim, H.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 398–399.
- (18) Nielsen, M.; Worgull, D.; Zweifel, T.; Gschwend, B.; Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 632–649.
- (19) Isart, C.; Burés, J.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5414–5418.
- (20) Seebach, D.; Beck, A. K.; Badine, D. M.; Limbach, M.; Eschenmoser, A.; Treasurywala, A. M.; Hobi, R.; Prikoszovich, W.; Linder, B. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 425–471.
- (21) Sánchez, D.; Castro-Alvarez, A.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6381–6384.
- (22) List, B.; Hoang, L.; Martin, H. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 5839–5842.
- (23) Sánchez, D. Tesis Doctoral, Universitat de Barcelona, 2015.

- (24) Schmid, M. B.; Zeitler, K.; Gschwind, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4997–5003.
- (25) Kotsuki, H.; Ikishima, H.; Okuyama, A. *Heterocycles* **2008**, *75*, 757–797.
- (26) Kotsuki, H.; Ikishima, H.; Okuyama, A. *Heterocycles* **2008**, *75*, 493–529.
- (27) Bøgevig, A.; Juhl, K.; Kumaragurubaran, N.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1790–1793.
- (28) Ding, X.; Jiang, H. L.; Zhu, C. J.; Cheng, Y. X. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6105–6107.
- (29) List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5656–5657.
- (30) List, B.; Pojarliev, P.; Martin, H. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423–2425.
- (31) Betancort, J. M.; Barbas, C. F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3737–3740.
- (32) Marigo, M.; Wabnitz, T. C.; Fielenbach, D.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 794–797.
- (33) Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212–4215.
- (34) Alexakis, A.; Andrey, O. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3611–3614.
- (35) Burés, J.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6741–6750.
- (36) Seebach, D.; Sun, X.; Sparr, C.; Ebert, M.; Schweizer, W. B.; Beck, A. K. *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 1064–1078.
- (37) Burés, J.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 214–222.
- (38) Seebach, D.; Sun, X.; Ebert, M. O.; Schweizer, W. B.; Purkayastha, N.; Beck, A. K.; Duschmalé, J.; Wennemers, H.; Mukaiyama, T.; Benohoud, M.; et al. *Helv. Chim. Acta* **2013**, *96*, 799–852.
- (39) Sahoo, G.; Rahaman, H.; Madarász, Á.; Pápai, I.; Melarto, M.; Valkonen, A.; Pihko, P. M.; Madarász, A.; Pápai, I.; Melarto, M.; et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13144–13148.
- (40) Burés, J.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8822–8825.
- (41) Burés, J.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1273–1277.
- (42) Isart, C. Tesis Doctoral, Universitat de Barcelona, 2011.
- (43) Burés, J.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6741–6750.
- (44) Burés, J.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G. *Pure Appl. Chem.* **2013**, *85*, 1919–1934.
- (45) Aitken, L.; Arezki, N.; Dell’Isola, A.; Cobb, A. A. *Synthesis* **2013**, *45*, 2627–2648.
- (46) Alonso, D. A.; Baeza, A.; Chinchilla, R.; Gómez, C.; Guillena, G.; Pastor, I. M.;

- Ramón, D. J. *Molecules* **2017**, *22*, 895–946.
- (47) Akiyama, T.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999–1010.
- (48) Takemoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 593–601.
- (49) Sun, Y. L.; Wei, Y.; Shi, M. *ChemCatChem* **2017**, *9*, 718–727.
- (50) Chanda, T.; Zhao, J. C. G. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2–79.
- (51) Chauhan, P.; Mahajan, S.; Enders, D. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 2809–2821.
- (52) Sánchez, D.; Bastida, D.; Burés, J.; Isart, C.; Pineda, O.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 536–539.
- (53) Wang, S.-W.; Chen, J.; Chen, G.-H.; Peng, Y.-G. *Synlett* **2009**, 1457–1462.
- (54) Carneros, H.; Sánchez, D.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2900–2903.
- (55) Desmarchelier, A.; Coeffard, V.; Moreau, X.; Greck, C. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2491–2513.
- (56) Brunner, H.; Bügler, J.; Nuber, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1699–1702.
- (57) Liu, T. Y.; Cui, H. L.; Zhang, Y.; Jiang, K.; Du, W.; He, Z. Q.; Chen, Y. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3671–3674.
- (58) Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798–6799.
- (59) Sánchez, D.; Bastida, D.; Burés, J.; Isart, C.; Pineda, O.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 536–539.
- (60) Grošelj, U.; Seebach, D.; Badine, D. M.; Schweizer, W. B.; Beck, A. K.; Krossing, I.; Klose, P.; Hayashi, Y.; Uchimaru, T. *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 1225–1259.
- (61) Liu, F.; Wang, S.; Wang, N.; Peng, Y. *Synlett* **2007**, *15*, 2415–2419.
- (62) Gensini, M.; De Meijere, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 785–790.
- (63) Palomo, C.; Vera, S.; Mielgo, A.; Gómez-Bengoa, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5984–5987.
- (64) Seebach, D.; Yoshinari, T.; Beck, A. K.; Ebert, M. O.; Castro-Alvarez, A.; Vilarrasa, J.; Reiher, M. *Helv. Chim. Acta* **2014**, *97*, 1177–1203.
- (65) Castro-Alvarez, A.; Carneros, H.; Sánchez, D.; Vilarrasa, J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11977–11985.
- (66) Castro-Alvarez, A.; Carneros, H.; Costa, A. M.; Vilarrasa, J. *Synthesis* **2017**, 5285–5306.
- (67) Sánchez, D.; Carneros, H.; Castro-Alvarez, A.; Llácer, E.; Planas, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5254–5258.
- (68) Enders, D.; Chow, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4578–4584.
- (69) Ibrahim, I.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3363–3367.
- (70) Enders, D.; Voith, M.; Lenzen, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1304–1325.
- (71) Mitsumori, S.; Zhang, H.; Cheong, P. H. Y.; Houk, K. N.; Tanaka, F.; Barbas, C.

- F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1040–1041.
- (72) Calderón, F.; Doyagüez, E. G.; Fernandez-Mayoralas, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6258–6261.
- (73) Calderón, F.; Doyagüez, E. G.; Cheong, P. H.; Fernández-Mayoralas, A.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7916–7920.
- (74) Palyam, N.; Niewczas, I.; Majewski, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 9195–9198.
- (75) Albrecht, Ł.; Jiang, H.; Dickmeiss, G.; Gschwend, B.; Hansen, S. G.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9188–9196.
- (76) Cieplak, M.; Ceborska, M.; Cmoch, P.; Jarosz, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1213–1217.
- (77) Łęczycza, K.; Chaciak, B.; Cieplak, M.; Cmoch, P.; Jarosz, S. *Carbohydr. Res.* **2014**, 8–13.
- (78) Dibello, E.; Brovotto, M.; Seoane, G.; Gamenara, D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5895–5897.
- (79) Tan, B.; Zeng, X.; Lu, Y.; Chua, P. J.; Zhong, G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1927–1930.
- (80) Nayak, S.; Chakroborty, S.; Bhakta, S.; Panda, P.; Mohapatra, S. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, *42*, 2731–2747.
- (81) Ban, S.; Zhu, X.; Zhang, Z.; Xie, H.; Li, Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2977–2980.
- (82) Mailhol, D.; Duque, M. D. M. S.; Raimondi, W.; Bonne, D.; Constantieux, T.; Coquerel, Y.; Rodriguez, J. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3523–3532.
- (83) Wang, C.; Yu, C.; Liu, C.; Peng, Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2363–2366.
- (84) Zhao, G.-L.; Ibrahim, I.; Sundén, H.; Córdova, A. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1210–1224.
- (85) Mitsunobu, O.; Obata, T.; Mukaiyama, T. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1071–1073.
- (86) Zhang, Z.; Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187.
- (87) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672–12673.
- (88) Hübner, J.; Liebscher, J.; Pätzelt, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10485–10500.
- (89) Yamada, K.; Kurokawa, T.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6630–6631.