

Alejandro Castán Nadal

Síntesis de nuevos heterociclos nitrogenados y estudio de su comportamiento como organocatalizadores

Departamento
Química Orgánica

Director/es
Badorrey Miguel, Ramón Angel
Díaz de Villegas Solans, María Dolores

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606

Tesis Doctoral

SÍNTESIS DE NUEVOS HETEROCICLOS
NITROGENADOS Y ESTUDIO DE SU
COMPORTAMIENTO COMO
ORGANOCATALIZADORES

Autor

Alejandro Castán Nadal

Director/es

Badorrey Miguel, Ramón Angel
Díaz de Villegas Solans, María Dolores

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Química Orgánica

2018

*Síntesis de nuevos heterociclos
nitrogenados y estudio de su
comportamiento como
organocatalizadores*

TESIS DOCTORAL

Alejandro Castán Nadal



Universidad
Zaragoza



CSIC

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

Realizada en el departamento de Química Orgánica de la Universidad de Zaragoza, en el grupo de investigación de Procesos Estereoselectivos, bajo la supervisión de los doctores *Ramón Badorrey Miguel* y *María Dolores Díaz-de-Villegas Solans*.

La vida y cartas de Lewis Carroll
Stuart Dodgson Collingwood,
mejor respuesta que he recibido hasta el momento!"
-¡Bravo, mi pequeña Alice! -exclamó Carroll- ¡Es la
la manija segura en mi mano derecha?
-Si yo estuviera al otro lado del espejo, ¿no es cierto que
La niña se quedó cuando, pero al fin dijo:
-¿Y como se explica eso? -le preguntó Carroll.
-En la izquierda -dijo Alice.
mano tiene la manija la niña que ves en él.
-Ahora -dijo Carroll- fíjate en el espejo y dime en que
-En la derecha -contestó Alice.
manija.
"-Primero quiero que me digas en que mano tienes la

Lista de abreviaturas y símbolos

^1H -RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Proton
^{13}C -RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13
^{19}F -RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Flúor-19
α	Rotación óptica
$[\alpha]$	Rotación específica
Δ	Calor
δ	Desplazamiento químico
2θ	Ángulo de dispersión
λ	Longitud de onda
μM	Micromolar
ϕ	Diámetro
Å	Angstrom
Ac	Acetilo
ac.	Acuoso (disolución acuosa)
ac. sat.	Disolución acuosa saturada
AcOEt	Acetato de etilo
AIBN	2,2'-Azobis(2-metilpropionitrilo)
Ala	Alanina
AMP	Adenosín 5'-monofosfato
APT	Attached Proton Test
Ar	Arilo
Asp	Ácido aspártico
ATP	Adenosín 5'-trifosfato
bmim	1-Butil-3-metilimidazolio
[bmim][PF ₆]	Hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolio
Boc	<i>Terc</i> -butoxicarbonilo
Bz	Benzoílo
CaM	Calmodulina
cAMP	Adenosín 3',5'-monofosfato cíclico
cat.	Catalizador
Cbz	Benciloxycarbonilo

cGMP	Guanidín 3',5'-monofosfato cíclico
cHx	Ciclohexano
c-Hx	Ciclohexilo
conv.	Conversión
COSY	COrrrelated SpectroscopY
(+)-CSA	Ácido (+)-camforsulfónico
(-)-CSA	Ácido (-)-camforsulfónico
d	Días
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano o trietilendiamina
DBCE	Cicloeterificación desbencilativa
DCE	1,2-Dicloroetano
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
DiMePEG	Oligómero de PEG dimetilado
DIPEA	Di- <i>iso</i> -propiletilamina
DMAP	<i>N,N</i> -Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
ee	Exceso enantiomérico
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ESI-MS	Espectrometría de masas de ionización por electroespray
Et	Etilo
F(000)	Número total de electrones en la celdilla unidad
FDA	Food and Drug Administration
Fmoc	Fluorenilmetiloxycarbonilo
GEA	Grupo (funcional) ElectroAtractor
Glu	Ácido glutámico
GMP	Guanosín 5'-monofosfato
GP	Grupo (funcional) Protector
GS	Grupo saliente
GTP	Guanidín 5'-trifosfato
h	Horas
HOMO	Higest Occupied Molecular Orbital

HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
Hx	Hexano
Hz	Hertzios
IBMX	3-Isobutil-1-metilxantina
<i>i</i> -Bu	<i>Iso</i> -butilo
IC ₅₀	Concentración de inhibición media
<i>i</i> -Pr	<i>Iso</i> -propilo
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
K	Grados Kelvin
K _i	Constante de inhibición
K _M	Constante de Michaelis-Menten
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
M	Molar (Medida de concentración, molaridad)
MBHA	Resina de 4-metilbencihidrilamina
Me	Metilo
MecHx	Metilciclohexano
MHz	Megahertzios
min	Minutos
mM	Milimolar
Mo- <i>K</i> _α	Rayos X generados por transiciones electrónicas entre las bandas K y L del molibdeno
Moc	Metoxicarbonilo
Ms	Metilsulfonilo
MS	Molecular sieves (Tamiz molecular)
MsCl	Cloruro de metanosulfonilo
MTBE	Metil <i>terc</i> -butil éter
N	Normal (Medida de concentración, normalidad)
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butilo
NCA	Azida de ácido nicotínico
NCS	<i>N</i> -Clorosuccinimida
NEt ₃	Trietilamina

NHC	Carbenos N-heterocíclicos
<i>n</i> -Hept	<i>n</i> -Heptilo
<i>n</i> -Hx	<i>n</i> -Hexilo
NIS	<i>N</i> -Yodosuccinimida
nM	Nanomolar
NMM	<i>N</i> -Metilmorfolina
NMP	<i>N</i> -Metilpirrolidona
<i>n</i> -Non	<i>n</i> -Nonanilo
<i>n</i> -Oct	<i>n</i> -Octilo
nOe	Efecto nuclear Overhauser
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
<i>n</i> -Pent	<i>n</i> -pentilo
<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -propilo
PDE	Fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos
PEG	Polietilenglicol
Ph	Fenilo
PhI=NTs	[<i>N</i> -(<i>p</i> -tolilsulfonil)imino]fenilyodinano
Piv	Pivaloílo
ppm	Partes Por Millón
Pro	Prolina
PS	Poliestireno
PVP	Polivinilpirrolidona
py	Piridina
RCM	Metátesis por cierre de anillo
rd	Relación diastereomérica
rdto.	Rendimiento
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
rr	Relación de regioisómeros
SOMO	Single Occupied Molecular Orbital
t. res.	Tiempo de residencia (reactor de flujo continuo)
t.a.	Temperatura ambiente
t.r.	Tiempo de retención (cromatograma de HPLC)
TBS	<i>Terc</i> -butildimetilsililo

TBSCl	Cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsililo
TBSOTf	Triflato de <i>tert</i> -butildimetilsililo
<i>t</i> Bu	<i>Tert</i> -butilo
Tf	Trifluorometilsulfonilo
TFA	Ácido trifluoroacético
TfOH	Ácido trifluorometanosulfónico
THF	Tetrahidrofurano
TIPS	Triisopropilsililo
TIPSDSCl ₂	1,3-Dicloro-1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano
TMS	Trimetilsililo
TMSCN	Cianuro de trimetilsililo
TMSI	Yoduro de trimetilsililo
TMSN ₃	Azida de trimetilsililo
TOF	Turnover frequency
TON	Turnover number
Troc	2,2,2-Tricloroetilcarbonilo
Ts	<i>p</i> -Toluensulfonilo
U _{eq}	Parámetro de desplazamiento isotrópico equivalente
U _{ij}	Parámetros de desplazamiento anisotrópico

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1) Introducción	1
2) Objetivos	21
3) Antecedentes	29
3.1 Aminas secundarias como organocatalizadores	43
3.1.1 (S)-Prolina.....	44
3.1.2 Pirrolidin-aminas	46
3.1.3 Análogos de prolina.....	55
3.1.4 Pirrolidin-sulfonamidas	57
3.1.5 Pirrolidin-tioureas.....	60
3.1.6 Pirrolidin-triazoles y pirrolidin-pirazoles	63
3.1.7 Organocatalizadores autoensamblados.....	66
3.1.8 Prolinol silil éteres.....	67
3.1.9 Silil pirrolidinas	73
3.1.10 Pirrolidinas que combinan sustituyentes voluminosos y dadores de enlaces de hidrógeno	74
3.1.12 Oligopéptidos	80
3.1.11 Aminas secundarias <i>anti</i> selectivas	84
3.2 Aminas primarias como organocatalizadores.....	88
3.2.1 Aminoácidos y oligopéptidos	89
3.2.2 Tioureas derivadas de diaminas.....	92
3.2.3 Sulfamidas derivadas de diaminas.....	101
3.2.4 Sulfonamidas derivadas de diaminas.....	102
3.2.5 Diaminas derivadas del ácido difenil(tio)fosfónico.....	104
3.2.6 Carbamatos derivados de diaminas	106

3.2.7 Diaminas funcionalizadas con varios grupos dadores de enlaces de hidrógeno	107
3.2.8 Aminas primarias derivadas de alcaloides del género cinchona	108
3.3 Adición organocatalizada de compuestos carbonílicos sobre nitroalquenos en medio acuoso	110
3.3.1 Pirrolidin-diaminas en medio acuoso	111
3.3.2 Pirrolidin-aminas funcionalizadas con grupos ácidos en medio acuoso	113
3.3.3 Pirrolidin-sulfonas, sulfonamidas terciarias y oximidas en medio acuoso....	116
3.3.4 Pirrolidin-triazoles en medio acuoso	119
3.3.5 α,α -diarilprolinoles silil éteres en medio acuoso	119
3.4 Adición de compuestos carbonílicos a nitroalquenos con organocatalizadores soportados	126
3.4.1 Líquidos iónicos como soporte.....	126
3.4.2 Sólidos mesoporosos inorgánicos como soporte.....	134
3.4.3 Polímeros como soporte	137
3.4.5 Nanopartículas magnéticas como soporte	151
4) Discusión de resultados	159
4.1 Pirrolidinas 2-monosustituidas.....	165
4.1.1 Síntesis de pirrolidinas 2-monosustituidas	166
4.1.2 Estudio de las pirrolidinas 2-monosustituidas como organocatalizadores en la adición conjugada de aldehídos a nitroolefinas	174
4.1.3 Estudio de las pirrolidinas 2-monosustituidas como organocatalizadores en la adición conjugada de aldehídos a nitroolefinas en medio acuoso	189
4.1.4 Estudio de las pirrolidinas 2-monosustituidas como organocatalizadores en la adición conjugada de cetonas a nitroolefinas	191
4.2 Pirrolidinas 2,4-disustituidas.....	197
4.2.1 Síntesis de las pirrolidinas 2,4-disustituidas.....	199
4.2.2 Determinación de la estereoquímica de las pirrolidinas 2,4-disustituidas...	215

4.2.3 Estudio de las pirrolidinas 2,4-disustituidas como organocatalizadores en la adición de aldehídos sobre nitroalquenos	220
4.2.4 Estudio de las pirrolidinas 2,4-disustituidas como organocatalizadores en la adición de cetonas sobre nitroalquenos	231
4.3 Pirrolidinas bicíclicas	239
4.3.1 Síntesis de las pirrolidinas bicíclicas	243
4.3.2 Determinación de la estereoquímica de las pirrolidinas bicíclicas.....	262
4.3.3 Estudio de las pirrolidinas bicíclicas como organocatalizadores en la adición conjugada de compuestos carbonílicos sobre nitroolefinas.....	268
5) Nuevos inhibidores de enzimas fosfodiesterasas.....	277
5.1 Enzimas fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos y sus inhibidores. Introducción.....	281
5.2 Fosfodiesterasas de tipo 1 y sus inhibidores.....	286
5.3 Síntesis y estudio de propiedades biológicas de nuevos inhibidores de PDE1 de tipo quinazolina basados en la estructura hexahidro-2<i>H</i>-furo[3,2-<i>b</i>]pirrol.....	293
5.3.1 Síntesis de nuevos compuestos de tipo quinazolina basados en la estructura hexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol	294
5.3.2 Determinación de la estereoquímica de los nuevos compuestos de tipo quinazolina basados en la estructura hexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol	302
5.3.3 Ensayos de actividad biológica con los compuestos de tipo quinazolina basados en la estructura hexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol	304
6) Conclusiones	313
Referencias	319
Anexos: Parte experimental	345

Capítulo 1

Introducción

"Química y sin catálisis sería como una espada sin filo, una luz sin brillo,

una campana sin sonido"

Alwin Mittsch

Lo cierto es que es más difícil de lo que parece el comenzar un texto de la rigurosidad que requiere una tesis doctoral. Ninguna palabra parece ser la adecuada, y ningún párrafo resulta bueno para dar el pistoletazo de salida a todas las demás hojas. Así que, a modo de curiosidad para los entendidos en la materia y como explicación a aquellos profanos, y los habrá, que se atrevan a leer un documento tan especializado, comenzare hablando de donde viene el término de *quiralidad*.

La *quiralidad* es una propiedad geométrica inherente a todos los objetos que no pueden ser superpuestos a sus imágenes especulares. *Quiral* proviene del vocablo griego *cheir*^[1], que significa mano. Y es que nuestras propias manos y nosotros mismos son, tal vez, los objetos quirales con los que estamos más familiarizados. Nuestras manos izquierda y derecha son imágenes especulares la una de la otra, y no son superponibles a pesar de parecer completamente iguales. Prueba de ello es que cuando le damos la mano a otra persona no funciona igual de bien si lo hacemos con la izquierda o la derecha. De la misma manera, cuando nos miramos en el espejo, no nos vemos a nosotros mismos, sino a una imagen que tiene nuestras dimensiones, nuestros rasgos y nuestras expresiones, pero que en realidad nunca podría superponerse a nosotros. Como un doble que es a la vez igual a nosotros y nuestro opuesto. Todo esto se resume muy bien en el título de uno de los libros de divulgación del Premio Nobel de Química Roald Hoffmann *the same and not the same*^[2] (que podría traducirse como “igual y diferente”). Pero no solo somos quirales nosotros y nuestras manos. A mucha menor escala, la gran mayoría de las moléculas que conforman a los seres humanos, a los seres vivos en general, son quirales: 19 de los 20 aminoácidos proteínogénicos, los carbohidratos, tanto las macromoléculas de ADN como sus eslabones individuales (los nucleótidos), las hormonas, muchas vitaminas, la mayoría de los alcaloides y un largo etcétera.

Dos enantiómeros están relacionados entre sí por más cosas además de por un plano de simetría externo. Ambos tienen idénticas propiedades físicas y químicas (mismo punto de fusión y de ebullición, misma solubilidad en determinados disolventes, misma densidad...) salvo el hecho de que desvían el plano de la luz polarizada en igual magnitud pero en diferente sentido. Sin embargo, de la misma manera que un zapato no sienta igual en el pie izquierdo que en el derecho, dos enantiómeros no interaccionan de la misma manera en un entorno quiral, como por ejemplo en los seres vivos. Por esta razón, la quiralidad es esencial en campos tan importantes de la industria química como

son la fabricación de fertilizantes, cosméticos, aditivos alimentarios, perfumes, pesticidas o fármacos; y de hecho el número de compuestos quirales de interés producidos aumenta cada año. Por ejemplo, en el sector farmacéutico, la mayoría de los principios activos que salen al mercado son quirales^[3] y entre sus requerimientos de elevada pureza se encuentra el que tengan una riqueza superior al 99% de exceso enantiomérico. Esto es debido a que la actividad biológica de un compuesto está ligada a su quiralidad, de forma que en un principio activo quiral hay un enantiómero con una determinada actividad biológica de interés que recibe el nombre de *eutómero*. El otro enantiómero, denominado *distómero*, en ocasiones carece de actividad biológica, esta puede ser contrapuesta a la del eutómero, o bien completamente diferentes. Ejemplos representativos son la morfina, cuyo enantiómero levógiro es activo mientras el dextrógiro es inactivo; la *R*-etezolina es un diurético y la *S* un antidiurético; o el propanolol, principio activo en el que el enantiómero de configuración *S* actúa como un beta-bloqueante y el de configuración *R* como un antinociceptivo. Incluso es posible que el distómero pueda presentar efectos tóxicos importantes, como por ejemplo ocurre con el (*S,S*)-etambutol, antibiótico utilizado contra la tuberculosis, pero cuyo enantiómero (*R,R*) causa ceguera. Así pues, empleando fármacos enantioméricamente puros frente a racematos se consigue, además de disminuir la dosis de compuesto suministrado, una menor incidencia de efectos indeseados; y desde el punto de vista económico y de sostenibilidad, también supone un ahorro en materias primas y recursos invertidos en la preparación y administración del distómero.

Por tanto, la obtención de moléculas enantiomérica y diastereoméricamente puras ha sido y continua siendo uno de los principales objetivos de la Química Orgánica, utilizando a este fin tres estrategias generales^[4]:

- La separación de dos enantiómeros de una mezcla racémica se conoce como resolución racémica, y engloba un numeroso grupo de procedimientos físicos y de reacciones químicas. Dentro de los procedimientos físicos se encuentran las recristalizaciones y los métodos cromatográficos. Las recristalizaciones^[5] consisten, bien en que cada enantiómero cristalice en un tipo de cristal (se comporte como un conglomerado racémico), o bien en que solo cristalice uno de ellos inoculando una semilla de cristalización o transformando la pareja de enantiómeros en diastereoisómeros al reaccionar con un compuesto quiral y enantioméricamente puro. Los métodos cromatográficos^[6] de resolución de

racematos son exactamente igual que los métodos cromatográficos tradicionales, con la salvedad que o bien la fase estacionaria o la fase móvil poseen elementos quirales con los que cada enantiómero interacciona de una manera diferente, permitiendo así su separación. En cuanto a la resolución de racematos por reacciones químicas, reciben el nombre de resoluciones cinéticas^[7] ya que se basan en la diferente velocidad de reacción de un enantiómero frente al otro en un medio de reacción donde al menos uno de los reactivos o el catalizador es quiral.

- El aprovechamiento de los elementos de quiralidad presentes en productos naturales para generar compuestos sintéticos enantioméricamente puros es lo que se denomina “*pool quiral*”^[8]. Partiendo de moléculas quirales procedentes de fuentes naturales fácilmente accesibles, y mediante las transformaciones adecuadas, se obtienen compuestos que conservan los elementos de quiralidad del sustrato de partida y/o incorporan nuevos elementos quirales generados a partir de los ya presentes.
- Y por último, la síntesis estereoselectiva^[9], que consiste en generar, mediante reacciones químicas, nuevos elementos de quiralidad sobre sustratos aquirales, de manera que se obtiene mayoritariamente un determinado estereoisómero. Existen tres procedimientos de síntesis estereoselectiva. Uno de ellos es mediante el uso de auxiliares quirales, compuestos con quiralidad definida que se unen al sustrato en una etapa previa a la generación de nuevos elementos estereogénicos, pero que se escinden de la molécula antes de obtener el producto final. Otro son los reactivos quirales, capaces de transformar de manera estereoselectiva sustratos proquirales en productos quirales. Y el tercer procedimiento de síntesis asimétrica consiste en que la fuente de quiralidad sea un catalizador, lo que se conoce como catálisis asimétrica.

Dentro de los diferentes métodos de síntesis estereoselectiva, uno de los más atractivos es la catálisis asimétrica, ya que es la única metodología donde se produce una amplificación real de la quiralidad. Tanto con el uso de auxiliares como de reactivos quirales, la cantidad de moléculas ópticamente activas generadas, el número de moles, viene determinado por el número de moles de reactivo/auxiliar quiral empleado; siendo, como máximo y de manera ideal, igual a este. En cambio, en la catálisis asimétrica una cantidad, por definición, subestequiométrica de un compuesto quiral es capaz de

transformar de manera estereoselectiva un número de moles de sustrato proquiral multiplicado por un factor de 5, de 10, de 100 o incluso superior, en un producto quiral de una determinada configuración. Es más, dado que, de nuevo por definición, la especie catalítica no se consume durante el proceso que cataliza, su uso se puede aplicar en procesos asimétricos en continuo (ampliamente empleados en la industria química) o recuperarse y reutilizarse una vez finalizada la transformación estereoselectiva. Por tanto no es de extrañar que el diseño de nuevos procedimientos de catálisis asimétrica, así como la síntesis de nuevos compuestos quirales como potenciales catalizadores de transformaciones estereoselectivas, sean actualmente una de las ramas más importantes no solo de la investigación química, sino de la Investigación con mayúsculas.

Tradicionalmente, los procesos de catálisis asimétrica conocidos se clasificaban en dos grandes grupos en función de la naturaleza del catalizador quiral empleado: la biocatálisis y la catálisis asimétrica por complejos metálicos.

La biocatálisis recibe ese nombre debido a que los catalizadores empleados son enzimas. Las enzimas son, en su mayoría, biomoléculas poliméricas de naturaleza proteica, elevado peso molecular y gran complejidad que se encargan de catalizar todas las reacciones químicas que tienen lugar dentro de las células de los seres vivos, regulando su metabolismo^[10]. Por tanto, debido a la elevada complejidad que poseen los entornos biológicos y las moléculas que los constituyen, las enzimas requieren de excepcionales propiedades de actividad y selectividad. Actualmente se utilizan tanto enzimas naturales como modificadas en diferentes procedimientos de síntesis estereoselectiva^[11]; bien sea como tales, o en microorganismos que poseen dichas enzimas en su maquinaria metabólica. Un ejemplo de la aplicación de la biocatálisis es la síntesis industrial de un compuesto tan complejo como es la vitamina B12^[12].

Los catalizadores metálicos están constituidos por un metal de transición coordinado a uno o más ligandos orgánicos. El elemento de quiralidad puede residir en los ligandos orgánicos de la esfera de coordinación, en el propio metal o en ambos. Aunque en la naturaleza hay algunos ejemplos de complejos metálicos con actividad catalítica, como la vitamina B12, nombrada justamente en el párrafo anterior y que presenta un átomo de cobalto en su estructura, la gran mayoría han sido sintetizados de manera artificial. Tanto los ligandos como los metales empleados son muy variados, al igual que las transformaciones estereoselectivas que catalizan^[13]. Sin embargo, hay que destacar las

reacciones de hidrogenación asimétrica de dobles enlaces C-C, C-N y C-O catalizadas por complejos metálicos de rodio y rutenio con difosfinas quirales, desarrolladas por Knowles y Noyori; así como la epoxidación de alcoholes alílicos catalizado por complejos de titanio y tartrato, y la dihidroxilación de olefinas utilizando catalizadores de osmio con ligandos derivados de alcaloides cinchona desarrollados por Sharpless. Estos procesos poseen una gran importancia a nivel industrial, lo cual se ha visto reflejado en la concesión del Premio Nobel de Química del año 2001 a Knowles^[14], Noyori^[15] y Sharpless^[16]. Además, la isomerización de olefinas con complejos de rodio y difosfinas quirales^[17], y el empleo de catalizadores metalocénicos de metales del grupo 4 (Ti, Zr y Hf) en la obtención de polipropileno táctico^[18] son otros dos procesos de catálisis asimétrica de gran importancia a escala industrial

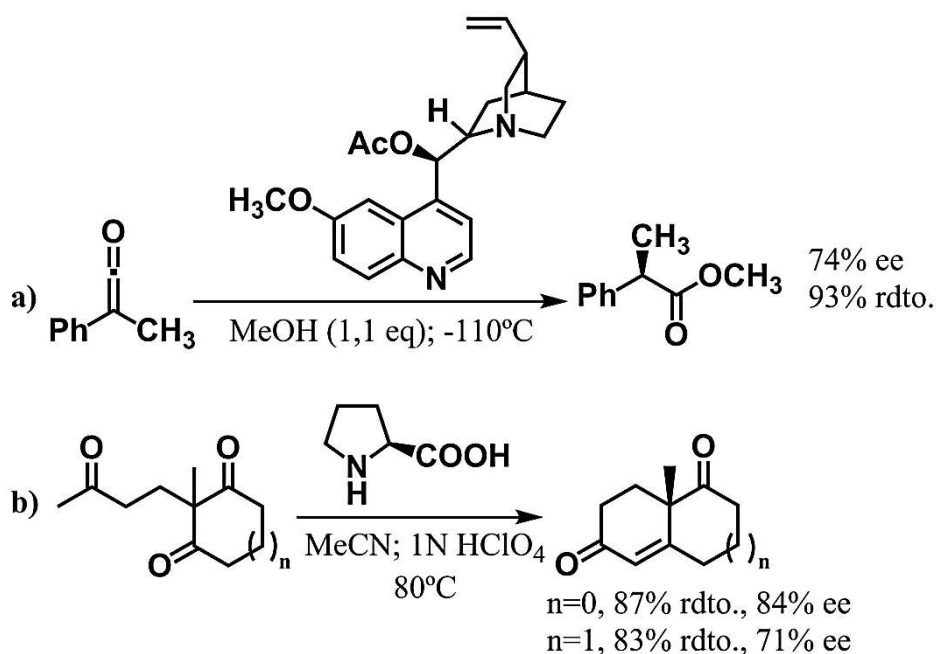
Y a principios del siglo XXI, a la biocatálisis y a la catálisis organometálica se le sumó un nuevo tipo de catálisis asimétrica, considerada ya como su tercer pilar, la organocatálisis^[19]. El término organocatálisis hace referencia a la aceleración de la velocidad de una reacción química como consecuencia de la adición de una cantidad subestequiométrica de un compuesto puramente orgánico^[20], y aunque frecuentemente no va acompañada del complemento “asimétrica”, realmente se suele hacer referencia a ella cuando la reacción que cataliza transcurre de manera enantioselectiva. Las moléculas orgánicas encargadas de llevar a cabo estas transformaciones se denominan organocatalizadores. Son moléculas compuestas principalmente por carbono e hidrógeno, además de por otros elementos no metálicos, tienen bajo peso molecular, son quirales, y capaces de catalizar eficientemente reacciones de manera estereoselectiva.

Los organocatalizadores presentan notables ventajas que hacen de ellos un excelente complemento a los catalizadores quirales tradicionales, sobre todo desde el punto de vista medioambiental y económico. Son estables, baratos, fácilmente accesibles e inoocuos. La mayoría de las enzimas son biomoléculas extremadamente lábiles a condiciones tales como la temperatura, el pH o los disolventes orgánicos, su producción suele requerir de procesos de modificación genética de microorganismos y su purificación es laboriosa. En cuanto a los complejos organometálicos, a pesar de que su síntesis no suele ser especialmente problemática, muchas veces son inestables frente a la humedad o el oxígeno, muchos metales son escasos y su precio es elevado, como el rodio y el platino, ambos poseedores de excelentes propiedades catalíticas y que son los

dos metales más caros. Además, un gran número de cationes metálicos, especialmente los de metales de elevado peso molecular, son tóxicos y bioacumulables.

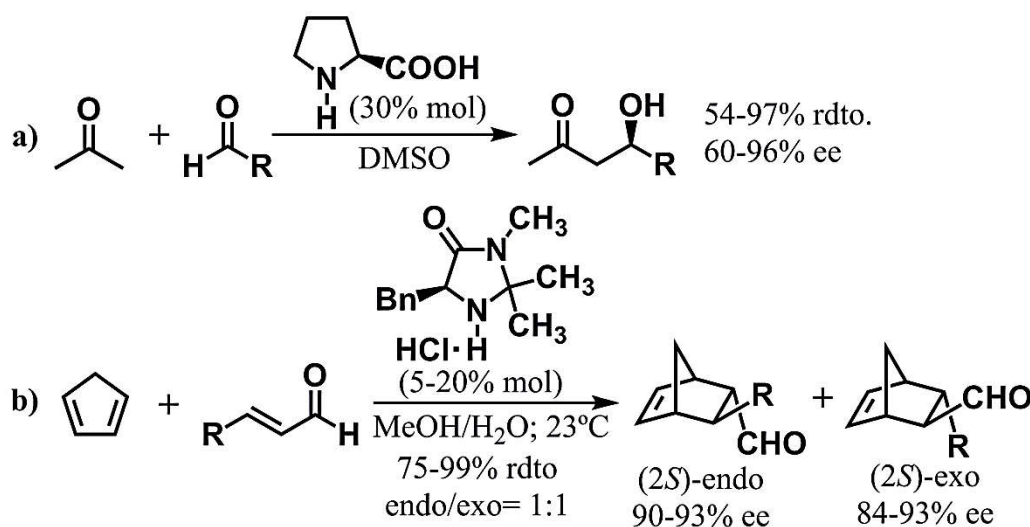
Debido a su inercia frente a la humedad y el aire, los procesos organocatalizados no requieren de condiciones especiales, tales como atmósferas inertes o disolventes anhidros. Y puesto que transcurren en ausencia de metales de transición son una interesante herramienta en la obtención de compuestos agroquímicos y farmacéuticos, los cuales deben carecer por completo de trazas metálicas. Además, los organocatalizadores pueden ser anclados sobre soportes sólidos, facilitando su recuperación del medio de reacción y permitiendo su reutilización en nuevos ciclos catalíticos.

Los primeros ejemplos de procesos organocatalizados con un nivel de estereoinducción aceptable datan de la década de los 60, donde se empleaba un derivado *O*-acetilado del compuesto natural quinina para llevar a cabo la adición de metanol a cetonas^[21] con enantioselectividades del orden del 75% (**Esquema 1.1.a**). Y aproximadamente una década más tarde, se utilizó (*S*)-prolina, entre otros aminoácidos, para catalizar de manera enantioselectiva una condensación aldólica intramolecular de cetonas cíclicas^[22] (**Esquema 1.1.b**).



Esquema 1.1

Sin embargo, tuvo que pasar algo más de un cuarto de siglo, hasta el año 2000, para que la comunidad científica comenzase a darse cuenta del auténtico potencial de la organocatálisis gracias a dos publicaciones sobre las reacciones aldólica y Diels-Alder, dos de las más importantes en Química Orgánica. Por un lado, List, Lerner y Barbas III, desarrollaron un procedimiento enantioselectivo de adición de acetona a aldehídos aromáticos e isobutiraldehído^[23] empleando como organocatalizadores diversos α -aminoácidos, tanto naturales como sintéticos, y destacando entre ellos la (*S*)-prolina y la (*2S,4R*)-4-hidroxiprolina (**Esquema 1.2.a**). Paralelamente, el grupo de investigación de MacMillan publicó un trabajo sobre la reacción de Diels-Alder estereoselectiva entre diversos aldehídos α,β -insaturados y dienos^[24]. Como alternativa a la tradicional activación LUMO por ácidos de Lewis, se ensayaron varios clorhidratos de aminas secundarias quirales como organocatalizadores, obteniéndose altos rendimientos y elevadas enantioselectividades con la (*S*)-5-bencil-2,2,3-trimetilimidazolidin-4-ona (**Esquema 1.2.b**).

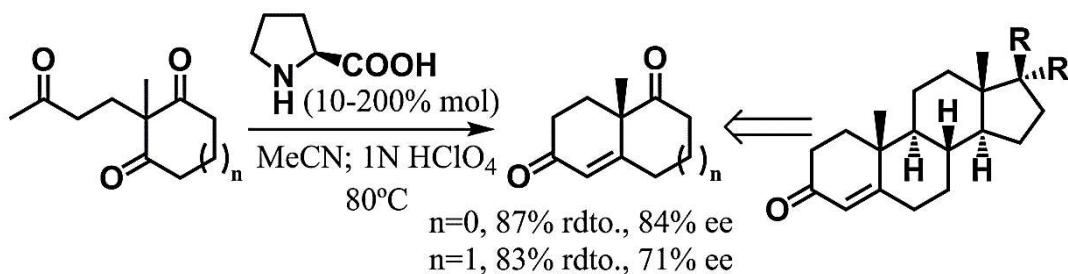


Esquema 1.2

Desde estos dos trabajos del año 2000 han pasado cerca de 20 años, durante los cuales el número de investigaciones y publicaciones sobre organocatálisis ha crecido de manera exponencial, aprovechando el amplio conocimiento ya existente sobre reactividad en química orgánica, y constituyendo una prueba más del interés de esta herramienta en síntesis estereoselectiva. Actualmente el número de reacciones estereoselectivas organocatalizadas es elevado. Muchas de ellas han sido aplicadas ya en la síntesis eficiente de productos naturales^[25], de compuestos artificiales con

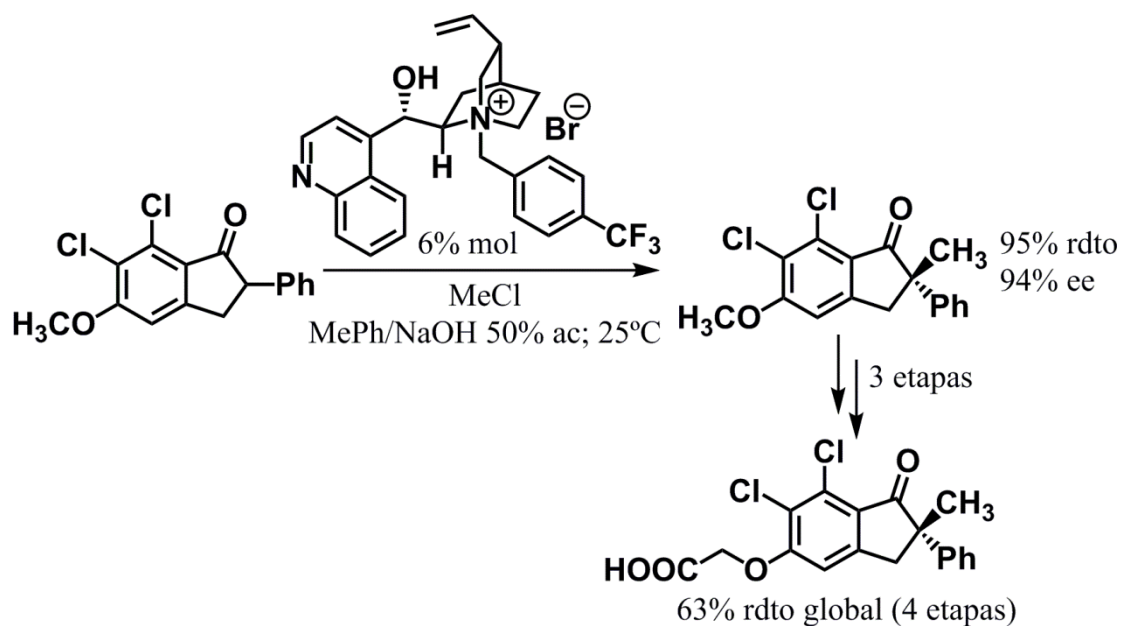
actividad biológica^[26] y de precursores sintéticos^[27]. Y más allá del terreno puramente académico, la organocatálisis es ya una realidad en el ámbito industrial.

El primer ejemplo de un proceso organocatalizado aplicado a escala industrial es la reacción asimétrica de Hajos-Parris-Eder-Sauer-Wiechert^[22], donde se utiliza (*S*)-prolina para la obtención a escala de kilogramos de productos intermedios en la síntesis de esteroides comerciales (**Esquema 1.3**). Se trata de una condensación aldólica intramolecular catalizada por este aminoácido natural, que en presencia de ácido perclórico transcurre de manera estereoselectiva para dar octahidronaftalenodionas y tetrahidroindanodionas con rendimientos de en torno al 85% y excesos enantiómeros del 71 y el 84% respectivamente.



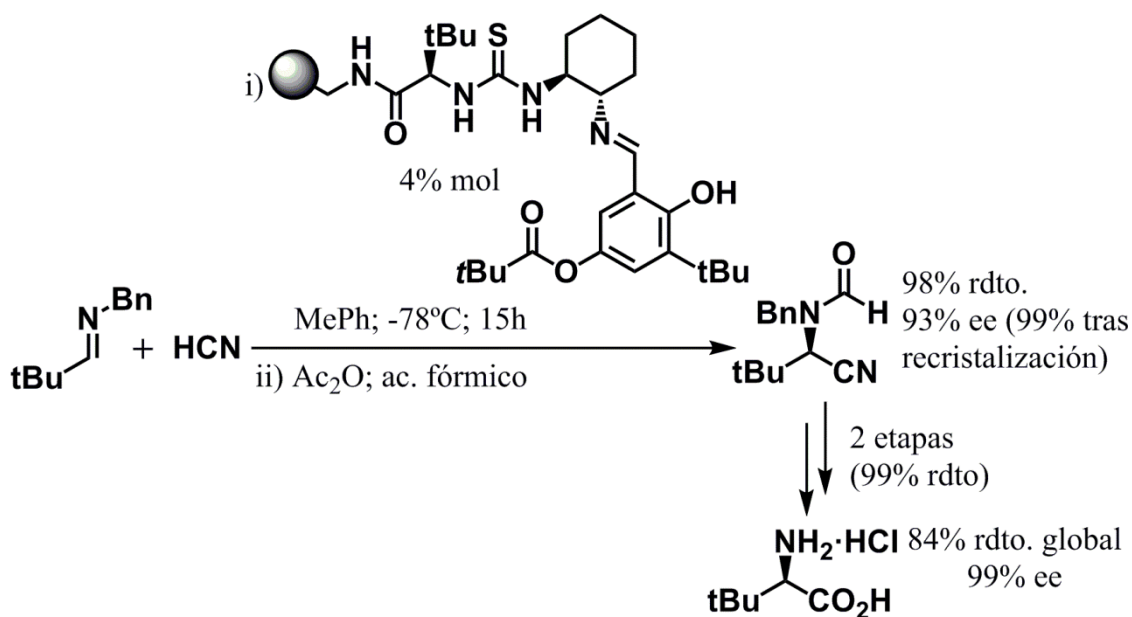
Esquema 1.3

Uno de los tipos de organocatalizadores con mayor potencial en aplicaciones industriales son los de transferencia de fase, dado el interés que tienen en el ámbito industrial las reacciones que transcurren en sistemas multifásicos. De hecho, desarrollado por la empresa Merck, existe un procedimiento de organocatálisis asimétrica para la obtención de (+)-indacrinona (MERCK-0197)^[28], un compuesto comercializado como diurético uricosúrico. Consiste en la alquilación con cloruro de metilo de una dihidroindanona, catalizada por una sal de amonio cuaternaria derivada de la cinchonina en un medio bifásico compuesto por tolueno y disolución acuosa de hidróxido de sodio. Permite obtener el producto metilado con un rendimiento del 95% y un exceso enantiomérico del 94%, que tras tres etapas de reacción proporciona la (+)-indacrinona con un 63% de rendimiento global (**Esquema 1.4**). Entre otros factores, la ventaja del proceso organocatalizado se refleja en el menor coste de producción en comparación con el tradicional método de resolución del correspondiente racemato.



Esquema 1.4

El tercer y último proceso industrial organocatalizado es una reacción asimétrica de Strecker, desarrollada por la compañía Rodhia Chirex con el objetivo de obtener a gran escala aminonitrilos quirales, intermedios útiles en la síntesis de aminoácidos naturales o artificiales. La transformación se basa en una adición electrófila de ácido cianhídrico sobre iminas catalizada por una tiourea quiral^[29] (**Esquema 1.5**). La gran eficiencia de este proceso queda demostrada en primer lugar en los resultados alcanzados. En el caso de la *D-terc-leucina*, se obtiene un 98% de rendimiento y un 93% de exceso enantiomérico, cifra que se eleva hasta un 99% tras recristalización. Pero también es notable la baja carga de tiourea quiral necesaria, tan solo un 4% mol; así como el hecho de que este organocatalizador está soportado sobre una resina de poliestireno, permitiendo así su recuperación y reutilización durante varios ciclos catalíticos. Además, resulta fácil transformar de modo cuantitativo los aminonitrilos obtenidos en los aminoácidos finales, por ejemplo en 2 etapas con un rendimiento global del 99% para la *D-terc-leucina*.



Esquema 1.5

No obstante, si a día de hoy la variedad de reacciones organocatalizadas es considerable, todavía lo es más la cantidad de moléculas quirales de naturaleza exclusivamente orgánica capaces de llevarlas a cabo. Ciertamente, el número de organocatalizadores descritos en la literatura es realmente elevado, y de naturaleza y características sumamente diversas. Sin embargo, a pesar de esta variedad de reacciones y de organocatalizadores, existen unas determinadas estructuras moleculares que han demostrado poseer excelentes propiedades de actividad y selectividad, y que se conocen con el nombre de *organocatalizadores privilegiados*^[30] (**Figura 1.1**).

De hecho, ya de lo expuesto hasta ahora en la introducción de esta tesis doctoral se puede intuir que la (*S*)-prolina o los alcaloides del género cinchona son organocatalizadores con excelentes características. La base de la estructura de estos últimos consiste en un anillo fusionado de quinuclidina sustituido con un etilo o vinilo en el C3, y un carbono sp^3 unido a un anillo de quinolina en el C8 (**Figura 1.1.d y 1.1.e**). El éxito de estos compuestos como organocatalizadores radica en su estructura química única, con cinco centros estereogénicos (N1, C3, C4, C8 y C9) y en la fácil modulación de los grupos funcionales que posee la molécula, convirtiéndolos en unos de los más versátiles^[31].

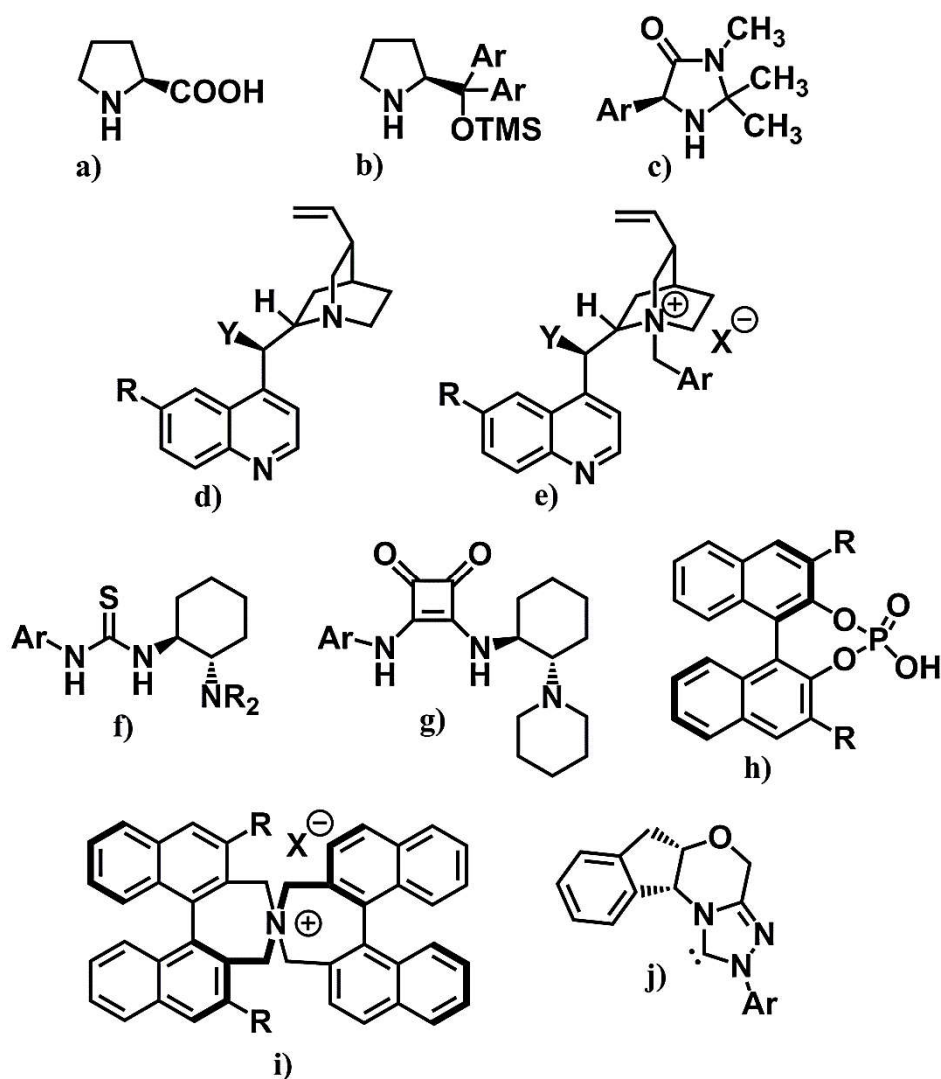


Figura 1.1 Algunos organocatalizadores privilegiados

Otro tipo de organocatalizadores que en base a lo expuesto anteriormente se puede vislumbrar que pertenecen a la categoría de los privilegiados son las imidazolidin-4-onas quirales (**Figura 1.1.c**). Estos compuestos heterocíclicos fueron utilizados como catalizadores por primera vez en el año 2000 por McMillan *et al.* para llevar a cabo cicloadiciones de Diels-Alder enantioselectivas^[24], uno de los dos trabajos con los que se dio a conocer el potencial de la organocatálisis. Desde entonces, las imidazolidin-4-onas han sido empleadas en multitud de procesos organocatalizados con compuestos carbonílicos, en especial α,β -insaturados, por activación de los mismos mediante formación de enaminas^[32] y sobre todo iones iminio^[33] y, más recientemente, también por activación SOMO^[34].

La capacidad de formar enlaces de hidrógeno a través de protones ácidos presentes en la molécula es una interesante propiedad desde el punto de vista de la catálisis, y muestra

de ello es que muchos organocatalizadores privilegiados la poseen. Las tioureas orgánicas^[35] (**Figura 1.1.f**) y sus parientes cercanas las escuaramidas^[36] (**Figura 1.1.g**), tienen dos protones capaces de coordinarse a nucleófilos. Debido a que son estructuras planas, deben de estar unidas a un motivo con quiralidad, como los ya nombrados derivados de cinchona^[37] o también a fragmentos de 1,2-diamina^[38], que además suelen contener centros catalíticos adicionales para hacer bifuncional al organocatalizador. Mayor acidez que tioureas y escuaramidas poseen varios ácidos fosfóricos quirales unidos a binaftilo (**Figura 1.1.h**). Además de actuar como un ácido de Brønsted, el grupo fosfato también tiene propiedades de base de Lewis gracias a los pares de electrones no enlazantes del oxígeno del fosforilo. Debido a ello este tipo de organocatalizadores presentan un centro dador y otro aceptor de enlaces de hidrógeno muy próximos entre sí, con capacidad para coordinar y/o activar simultáneamente sustratos de diferente naturaleza. Adicionalmente el binaftilo unido al fosfato hace de estas moléculas estructuras rígidas en las que el elemento de quiralidad es un eje de simetría C_2 , y donde los sustituyentes en posición 3 y 3' generan un entorno estéricamente restringido alrededor del centro catalítico de la molécula, el grupo fosfato^[39].

El dominio binaftilo se encuentra también presente en otro tipo de organocatalizadores privilegiados con quiralidad axial: las *N*-espiro sales de amonio cuaternarias, desarrolladas por Maruoka^[40] (**Figura 1.1.i**). La estructura de estos organocatalizadores se caracteriza por poseer un nitrógeno unido a través de dos pares de enlaces σ a dos unidades de binaftilo. Se trata pues de moléculas orgánicas con un elevado grado de rigidez que, gracias a la carga positiva del átomo central de nitrógeno, han sido ampliamente empleadas como catalizadores de transferencia de fase^[41].

Y tal vez el grupo de organocatalizadores privilegiados más diferentes al resto sean los carbenos *N*-heterocíclicos (NHC por sus siglas en inglés), que generalmente se obtienen a partir de sales de triazolío, imidazolío o tiazolío, unidas a sustituyentes quirales (**Figura 1.1.j**). Estos compuestos catalizan mayoritariamente transformaciones asimétricas que transcurren a través de intermedios acil iónicos^[42], pero también otros tipos de reacciones gracias a sus buenas propiedades como bases, tanto de Brønsted como de Lewis^[43]. Las especies que se emplean no son los carbenos como tales, sino precatalizadores que una vez activados en el medio de reacción dan lugar al carbeno con propiedades catalíticas.

Para el final queda una de las familias de moléculas orgánicas más importantes y versátiles de la organocatálisis: la (*S*)-prolina y sus derivados (**Figura 1.2**), caracterizados por poseer el motivo estructural pirrolidina con un sustituyente adyacente al átomo de nitrógeno. Este aminoácido natural aparece ya como especie catalítica en la década de los 70 en la reacción Hajos-Parris-Eder-Sauer-Wiechert^[22], proceso con aplicaciones a escala industrial, y fue uno de los causantes de suscitar en el año 2000 el interés en la organocatálisis gracias a un trabajo sobre la reacción aldólica intermolecular^[23]. Todo ello, unido a los extraordinarios resultados que ha cosechado en diversas transformaciones organocatalizadas^[44] han hecho de la (*S*)-prolina uno de los organocatalizadores por excelencia. Su estructura, constituida básicamente por un heterociclo de pirrolidina sustituida en el carbono 2 por un ácido carboxílico, ha demostrado ser increíblemente eficaz a la hora de promover de manera enantioselectiva multitud de reacciones con compuestos carbonílicos que transcurren a través de la formación previa de un intermedio enamina entre el sustrato y la propia prolina. Entre ellas destaca la reacción aldólica, pero también otras como la Mannich o las α -aminaciones, α -oxigenaciones y α -alquilaciones. En algunas ocasiones, la sustitución del carboxilo de la prolina por otro grupo funcional con protones ácidos, principalmente amidas, sulfonamida, tetrazol, tiourea o incluso amina (protonada), ha permitido conseguir una mejora de los resultados logrados por este aminoácido.

En otros casos, ha resultado más eficiente la inducción de estereoselectividad por factores estéricos que por formación de enlaces de hidrógeno. Es decir, que la sustitución del carboxilo en α al átomo de nitrógeno de la prolina, grupo funcional cuyo tamaño es más bien reducido, por otros motivos estructurales con mayor impedimento estérico ha conducido a la obtención de organocatalizadores mucho más estereoselectivos que este aminoácido en varias transformaciones. Dependiendo de la reacción muchos de los derivados de prolina citados en el párrafo anterior, como las prolinaminas, prolinamidas o prolinasulfonamidas, pueden actuar también como análogos de prolina con un sustituyente voluminoso en lugar de como dador de enlaces de hidrógeno. Pero dentro de este subgrupo de organocatalizadores privilegiados destacan los α,α -diarilprolinol sililéteres^[45]. Estos derivados de prolina estéricamente restringidos son capaces de catalizar reacciones sobre compuestos carbonílicos, activándolos de manera covalente mediante la formación de enaminas y demostrando especial eficacia y estereoselectividad en procesos de Michael, α -

heterofuncionalizaciones y α -alquilaciones de aldehídos y cetonas^[32]. Pero además, los α,α -diarilprolinol sililéteres también resultan tremendamente efectivos con compuestos carbonílicos α,β -insaturados por activación a través de iones iminio^[33] o vía dienamina^[46].

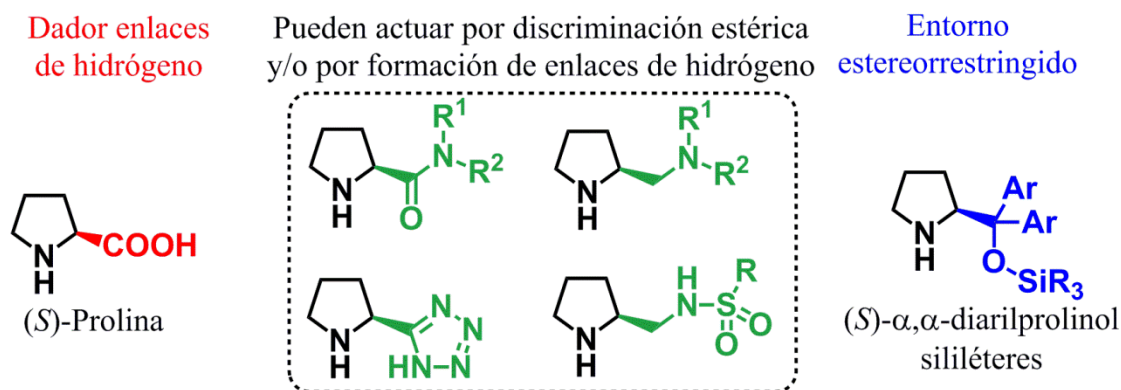


Figura 1.2 (S)-Prolina y algunos de sus derivados considerados organocatalizadores privilegiados

La prolina y sus derivados, incluidos tanto aquellos con grupos ácidos como con sustituyentes voluminosos, junto con las imidazolidin-4-onas y ciertas aminas primarias son los principales integrantes, aunque no los únicos, de la *aminocatálisis*, la categoría de organocatalizadores más representativa de la organocatálisis gracias a la amplia variedad de reacciones que son capaces de promover con excelentes resultados. Su característica principal es que a través de los grupos funcionales amina interaccionan de manera covalente con los compuestos carbonílicos para generar los ya mencionados intermedios reactivos enamina o ion iminio.

Un último apunte sobre los llamados organocatalizadores privilegiados es que no son estructuras aisladas e incompatibles, sino justo lo contrario. En muchas ocasiones un organocatalizador presenta una combinación de estructuras privilegiadas que realizan funciones complementarias durante el proceso catalítico permitiendo que transcurra con una gran eficiencia. Así mismo, numerosas veces resulta difícil clasificar a un organocatalizador dentro de un grupo de organocatalizadores privilegiados, incluso pudiendo pertenecer a uno u a otro en función del tipo de reacción que cataliza o el sustrato al que se enfrenta.

Y finalmente, espero haber plasmado en estas páginas que la organocatálisis es una ciencia que comenzó a andar no hace mucho, pero que, gracias al entusiasmo y

dedicación de muchos investigadores durante este tiempo se ha convertido ya en uno de los tres pilares sobre los que se apoya la catálisis asimétrica y por ende, la sociedad moderna. Su seña de identidad son la simplicidad, versatilidad y eficiencia de los procedimientos empleados, así como la ausencia de metales en los mismos. Se han descubierto un gran número de moléculas orgánicas con propiedades catalíticas que han permitido dominar de manera enantioselectiva un amplio abanico de reacciones de la química orgánica clásica y no tan clásica. Este conocimiento ha sido ya aplicado a la síntesis de compuestos de interés e incluso en la obtención a gran escala de productos comerciales. Sin embargo, la organocatálisis todavía está en su infancia, o como mucho, en su juventud, teniendo todavía un largo camino por delante. Espero que el trabajo de investigación resumido en los siguientes capítulos sea una diminuta piedra más de las que conformen el camino de esta ciencia.

Capítulo 2

Objetivos

Julius Erving
"Goals determine what you're going to be"

La funcionalización estereoselectiva de aldehídos y cetonas permite obtener un amplio abanico de intermedios quirales de interés con elevados rendimientos y estereoselectividades. La organocatálisis asimétrica ha demostrado ser una excelente herramienta sintética para la consecución de este fin, y dentro de esta la prolina y sus derivados han exhibido especial eficacia como catalizadores de multitud de transformaciones con compuestos carbonílicos como sustrato. Ciertamente, el motivo estructural pirrolidina α -sustituida está presente en muchos organocatalizadores tremendamente versátiles, entre los que destacan aquellos con un grupo de elevado impedimento estérico como sustituyente en la posición 2 del heterociclo nitrogenado. Estos derivados de prolina estéricamente restringidos han proporcionado excepcionales resultados de rendimiento y selectividad en una amplia gama de transformaciones estereoselectivas tanto de aldehídos como de cetonas, actuando a través de un mecanismo que implica la formación de un intermedio de tipo enamina entre el propio organocatalizador y el compuesto carbonílico, que es capaz de reaccionar con diversos electrófilos. Entre ellos, los nitroalquenos, moléculas con un doble enlace C-C conjugado a un grupo funcional nitro, han centrado una parte importante del interés en la catálisis asimétrica principalmente debido a que dan como resultado compuestos γ -nitro carbonílicos, intermedios sintéticos de enorme versatilidad, con hasta 3 centros estereogénicos en su estructura.

En el grupo de investigación de Procesos Estereoselectivos, en el cuál se ha desarrollado la labor investigadora recogida en la presente tesis doctoral, se ha puesto de manifiesto la utilidad de las iminas derivadas de gliceraldehído como intermedios en la síntesis estereoselectiva de heterociclos nitrogenados ópticamente activos. Entre los mismos se encuentran pirrolidinas quirales con un fragmento de 1,2-etanodiol unido al carbono en α al átomo de nitrógeno. Este sustituyente de tipo diol presenta múltiples opciones de funcionalización, y puede dar lugar, por ejemplo, a motivos estructurales de elevado impedimento estérico aptos para el diseño de pirrolidinas estéricamente restringidas simplemente mediante la adecuada protección de los grupos hidroxilo,

Por consiguiente, el objetivo general de esta tesis doctoral es: ***La síntesis de manera enantioméricamente pura de nuevas pirrolidinas quirales con grupos voluminosos en posición 2 a partir de iminas derivadas de D-gliceraldehído, y el estudio del***

comportamiento de estos compuestos heterocíclicos como organocatalizadores asimétricos en la adición conjugada de compuestos carbonílicos sobre nitroolefinas.

Lo cual se pretende llevar a cabo mediante:

- El desarrollo de nuevas metodologías diastereoselectivas para la obtención de intermedios sintéticos versátiles que contengan el heterociclo de pirrolidina.
- La transformación de estos intermedios en pirrolidinas modulables con sustituyentes en el carbono 2 del heterociclo, cuya estructura puede ser convenientemente optimizada.
- El estudio del comportamiento de estas pirrolidinas como organocatalizadores en procesos modelo de adición de compuestos carbonílicos sobre nitroalquenos, con el objetivo de optimizar la estructura de la especie catalítica mediante la modulación tanto del impedimento estérico de los grupos voluminosos, como la inclusión en el heterociclo de pirrolidina de otros sustituyentes de diferente naturaleza.
- La extrapolación del procedimiento modelo a otros sustratos para generalizar la eficacia de los organocatalizadores optimizados en procesos de adición de compuestos carbonílicos sobre nitroolefinas.

Además, durante el transcurso del trabajo de investigación aquí recogido, aparecieron estudios acerca del desarrollo de novedosos inhibidores de enzimas fosfodiesterasas basados en aminas funcionalizadas con heterociclos de tipo quinazolina. Algunas de las moléculas más activas presentaban motivos estructurales muy similares a una de las familias de pirrolidinas sintetizadas como organocatalizadores, concretamente con aquellas basadas en el sistema ciclofusionado hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol. Las fosfodiesterasas constituyen un conjunto de enzimas encargadas de regular la concentración intracelular de los nucleótidos cíclicos adenosín 3',5'-monofosfato y guanosín 3',5'-monofosfato, dos de los segundos mensajeros más destacados en las rutas de transducción de señal, e implicados en procesos biológicos tan importantes como pueden ser la proliferación y apoptosis celular. De hecho, actualmente existe un creciente interés en el descubrimiento de nuevos inhibidores de fosfodiesterasas y en la aplicación de estos compuestos activos en el tratamiento de diversas patologías, entre las que se incluyen las enfermedades tumorales.

Por tanto, teniendo en cuenta la eficiente ruta sintética para la obtención de hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirroles desarrollada durante la presente tesis doctoral, se decidió realizar de manera adicional al trabajo sobre organocatálisis, un estudio acerca de la preparación y la actividad biológica de nuevos compuestos basados en la funcionalización del citado sistema ciclofusionado con heterociclos de tipo quinazolina. Para ello, se pretende llevar a cabo:

- La funcionalización de las pirrolidinas quirales derivadas del sistema bicíclico hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol con 4-cloroquinazolinas mediante sustitución nucleófila aromática para obtener tetrahidrofuran 4-quinazolinaminas de manera enantioméricamente pura.
- El estudio *in vitro* de las propiedades inhibitoras de estas tetrahidrofuran 4-quinazolinaminas sobre las fosfodiesterasas de tipo 1 y de tipo 4, así como de su capacidad antiproliferativa en líneas celulares de melanoma A375 y de fibroblastos 3T3.

Capítulo 3

Antecedentes

Niels Bohr
"An expert is a man who has made all the
mistakes which can be made in a narrow field"

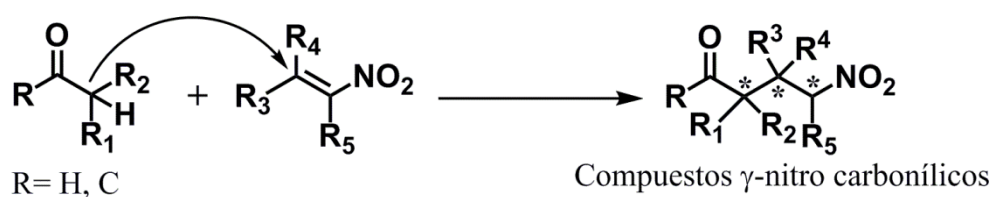
ANTECEDENTES

3.1 Aminas secundarias como organocatalizadores	43
3.1.1 (<i>S</i>)-Prolina.....	44
3.1.2 Pirrolidin-aminas	46
3.1.3 Análogos de prolina.....	55
3.1.4 Pirrolidin-sulfonamidas	57
3.1.5 Pirrolidin-tioureas.....	60
3.1.6 Pirrolidin-triazoles y pirrolidin-pirazoles	63
3.1.7 Organocatalizadores autoensamblados.....	66
3.1.8 Prolinol silil éteres.....	67
3.1.9 Silil pirrolidinas	73
3.1.10 Pirrolidinas que combinan sustituyentes voluminosos y dadores de enlaces de hidrógeno	74
3.1.12 Oligopéptidos	80
3.1.11 Aminas secundarias <i>anti</i> selectivas	84
3.2 Aminas primarias como organocatalizadores.....	88
3.2.1 Aminoácidos y oligopéptidos	89
3.2.2 Tioureas derivadas de diaminas.....	92
3.2.3 Sulfamidas derivadas de diaminas.....	101
3.2.4 Sulfonamidas derivadas de diaminas.....	102
3.2.5 Diaminas derivadas del ácido difenil(tio)fosfónico.....	104
3.2.6 Carbamatos derivados de diaminas	106
3.2.7 Diaminas funcionalizadas con varios grupos dadores de enlaces de hidrógeno	107
3.2.8 Aminas primarias derivadas de alcaloides del género cinchona	108

3.3 Adición organocatalizada de compuestos carbonílicos sobre nitroalquenos en medio acuoso	110
3.3.1 Pirrolidin-diaminas en medio acuoso	111
3.3.2 Pirrolidin-aminas funcionalizadas con grupos ácidos en medio acuoso	113
3.3.3 Pirrolidin-sulfonas, sulfonamidas terciarias y oximidas en medio acuoso....	116
3.3.4 Pirrolidin-triazoles en medio acuoso	119
3.3.5 α,α -diarilprolinoles silil éteres en medio acuoso	119
3.4 Adición de compuestos carbonílicos a nitroalquenos con organocatalizadores soportados	126
3.4.1 Líquidos iónicos como soporte.....	126
3.4.2 Sólidos mesoporosos inorgánicos como soporte	134
3.4.3 Polímeros como soporte	137
3.4.5 Nanopartículas magnéticas como soporte	151

La adición conjugada de carbaniones o equivalentes sintéticos suyos sobre olefinas electrónicamente deficientes, conocida como la reacción de Michael^[47], es una de las transformaciones más utilizadas en síntesis orgánica para la creación de enlaces C-C^[48]. El nucleófilo carbonado, el carbanión o equivalente, recibe el nombre de dador de Michael, y por lo general se trata de compuestos carbonílicos o análogos suyos. Por su parte, el alqueno electrodeficiente se denota como aceptor de Michael, y existe una amplia variedad de los mismos en función de cuál es el grupo electroattractor conjugado al doble enlace C-C.

De entre todos los diferentes aceptores de Michael, las nitroolefinas o nitroalquenos son de especial interés debido a las peculiares características que posee el grupo nitro^[49]. La adición 1,4 de compuestos carbonílicos a nitroolefinas, denominada como la reacción de nitro-Michael, da como resultado compuestos γ -nitro carbonílicos (**Esquema 3.1**), intermediarios sintéticos tremendamente útiles gracias a que combinan la gran versatilidad sintética de sus dos grupos funcionales característicos, el nitro y el carbonilo, con la ortogonalidad a la hora de transformar selectivamente uno u otro. De hecho, los compuestos γ -nitro carbonílicos quirales han sido el punto de partida en la obtención de productos naturales y fármacos de manera enantioméricamente pura, como alcaloides, aminoácidos, metabolitos de diversos organismos vivos, compuestos antitumorales^[26c, 50] y un largo etcétera, lo que constituye una prueba ineludible de la importancia del desarrollo de procesos de nitro-Michael estereoselectivos.



Esquema 3.1

Tal como puede verse en el **Esquema 3.1**, la adición conjugada de compuestos carbonílicos a nitroalquenos puede dar hasta $2^3 = 8$ posibles estereoisómeros en función del grado de sustitución de los productos de partida, por lo que el control de la estereoquímica resulta un tema delicado. Gracias a su capacidad para funcionalizar compuestos carbonílicos de manera estereoselectiva, la organocatálisis ha contribuido de manera decisiva en que esta transformación transcurra de modo asimétrico, siendo en la actualidad una de las estrategias más destacadas en la obtención de compuestos γ -

nitro carbonílicos de manera enantioméricamente pura. Los principales organocatalizadores utilizados en esta reacción son las aminas, en especial los derivados del aminoácido natural (*S*)-prolina cuya base estructural es el heterociclo de pirrolidina sustituido en la posición adyacente la nitrógeno, aunque más recientemente un importante número de aminas primarias han exhibido también excelentes propiedades catalíticas en este tipo de transformaciones.

El modo de activación por parte de organocatalizadores de tipo amina del compuesto carbonílico que actúa como dador en reacciones de nitro-Michael se produce por interacciones covalentes entre ambos, mediante la formación de una enamina. Este intermedio posee carácter nucleofílico, lo que facilita su reacción con el aceptor de Michael. Es lo que se denomina organocatálisis vía enamina^[32, 51]. Estos procesos se pueden considerar una versión asimétrica y catalítica de la tradicional química de enaminas preformadas iniciada por Stork^[52]. Así pues el ciclo catalítico (**Figura 3.1**) se inicia con la condensación reversible entre el aminocatalizador y el compuesto carbonílico, generando un catión iminio. Gracias a la baja energía del LUMO de este ion, se produce un incremento de la acidez del protón situado en el carbono α , lo que permite la formación de la enamina. Por su parte, este intermedio posee una elevada energía para el HOMO, por lo que la densidad electrónica π del doble enlace C-C es susceptible de reaccionar con el electrófilo adecuado, entre los que se incluyen las nitroolefinas. A partir de aquí, tradicionalmente se ha descrito que tiene lugar la inserción en el C-H α del compuesto carbonílico mediante adición nucleófila del intermedio enamina al nitroalqueno, considerándose esta la etapa determinante de la velocidad. El resultado es una especie zwitteriónica, cuya protonación conduce a un nuevo ión iminio que se hidroliza fácilmente dando lugar al compuesto γ -nitro carbonílico.

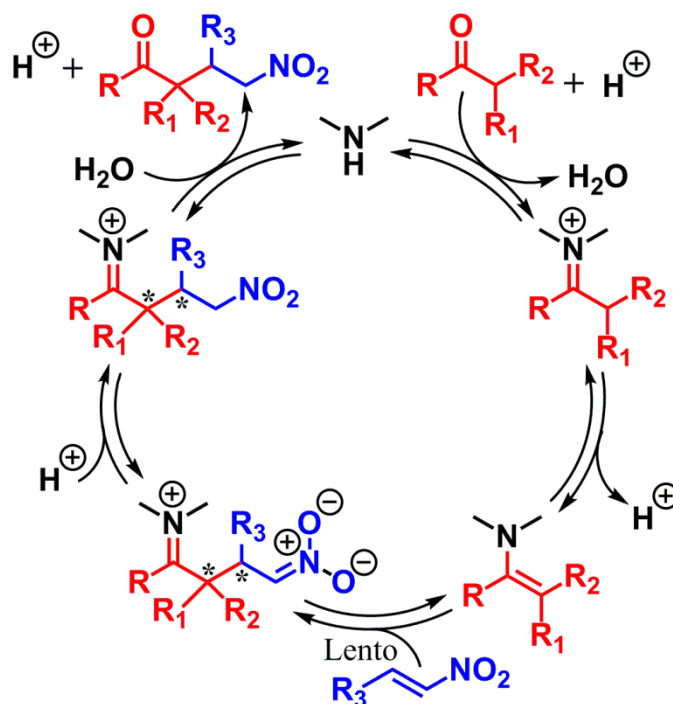


Figura 3.1 Primer ciclo catalítico de la organocatálisis enamina con nitroalquenos

Sin embargo, recientemente han aparecido investigaciones utilizando el *O*-TMS- α,α -difenilprolinol como organocatalizador que contradicen parte de esta ruta catalítica. En primer lugar, se detectaron otros intermediarios involucrados en el ciclo catalítico (**Figura 3.2**). Por un lado, de tipo *N*-óxido de dihidroxacina, predichos a partir de cálculos teóricos por Díez, Broughton y colaboradores^[53] en el año 2007, y detectados más adelante de manera independiente por los grupos de Seebach^[54] y Pihko^[55]. Y por otro, de tipo ciclobutano, identificado también independientemente por Seebach, Hayashi *et al.*^[56], y Blackmond *et al.*^[57].

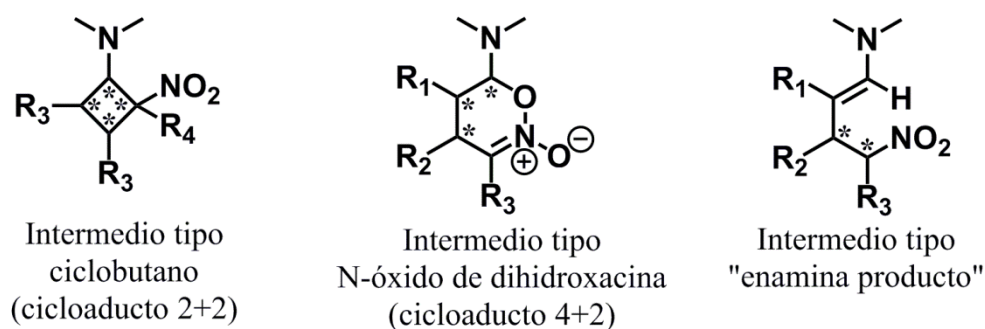


Figura 3.2 Principales nuevos intermediarios identificados

En general todos los autores están de acuerdo en que estos intermediarios ciclobutano y *N*-óxido de dihidroxacina se forman de manera rápida a partir de la adición de la enamina al nitroalqueno, y están relacionados entre ellos mediante un equilibrio con una baja

energía de activación^[54-55, 58]. La ratio de los mismos varía según las características del organocatalizador, el compuesto carbonílico y el nitroalqueno que los forman. Por ejemplo, los ciclobutanos derivados de nitroalquenos β -monosustituídos están energéticamente más favorecidos y por tanto son mayoritarios mientras que con nitroolefinas α,β -disustituídas predominan los *N*-óxido de dihidroxacina^[55, 58]. Estos cicloaductos son las especies que se detectan en mayor proporción tras pocos minutos de reacción en condiciones estequiométricas^[54, 56-58], y con el tiempo ambos tienden a evolucionar hacia el tercer intermedio detectado^[56-57], denominado como “enamina producto” (**Figura 3.2**) debido a que su estructura se corresponde con la que resultaría de la formación de la enamina entre el organocatalizador y el γ -nitro aldehído final. Sin embargo, no se sabe exactamente como la reacción de la enamina y el nitroalqueno da lugar a estos cicloaductos intermedios. Se desconoce si ambos aparecen a la vez como consecuencia de la adición conjugada, o primero se genera uno que actúa como precursor del otro^[55, 59]; e incluso se especula que en su formación está involucrada una especie zwitteriónica^[54, 58] como la que participa en el modelo tradicional de la **Figura 3.1**. De hecho, un reciente trabajo de Pihko, Papai *et al.*^[60] predice que para la reacción entre propanal y β -*trans*-nitroestireno, en función de la estereoquímica del cicloaducto se forma primero el ciclobutano o el *N*-óxido de dihidroxacina para posteriormente establecerse el equilibrio entre ambos, e incluso en algún caso aparecía el zwitterión como una especie transitoria de corto periodo de vida.

También existen discrepancias respecto a cómo evolucionan estos cicloaductos. Así, según Blackmond y colaboradores^[59, 61], el ciclo catalítico continúa a través del reordenamiento por protonación/desprotonación del cicloaducto 2+2 para dar lugar a la “enamina producto” (**Figura 3.3, Blackmond**). Seguidamente la protonación de este intermedio conduce a su tautómero ion iminio, cuya hidrólisis proporciona el producto final y regenera el organocatalizador. Aunque los autores no determinan la etapa limitante de la velocidad de la reacción, parece ser que esta corresponde a alguna de las que tienen lugar posteriormente a la formación del intermedio ciclobutano.

En cambio, los grupos de investigación de Pihko y Papai, principalmente a partir de estudios teóricos, determinaron que la protonación del carbono 3 del *N*-óxido de dihidroxacina es el proceso más favorecido frente a la transferencia del protón al grupo nitro o al intermedio ciclobutano^[55, 60] (**Figura 3.3, Pihko**). Esta transformación y la

consecuente apertura del cicloaducto 4+2 conformaban la etapa limitante de la velocidad de reacción. El resultado es el ion iminio, cuya hidrólisis proporciona el γ -nitro aldehído y restablece la especie catalítica. En base a esto, el ciclobutano quedaría como un intermedio fuera del ciclo en el que parte del organocatalizador permanecería latente hasta consumirse completamente la nitroolefina^[55], aunque sin embargo poseería notable influencia en el mismo ya que en muchas ocasiones esta especie es más estable que el cicloaducto 4+2 con el que está en equilibrio^[60].

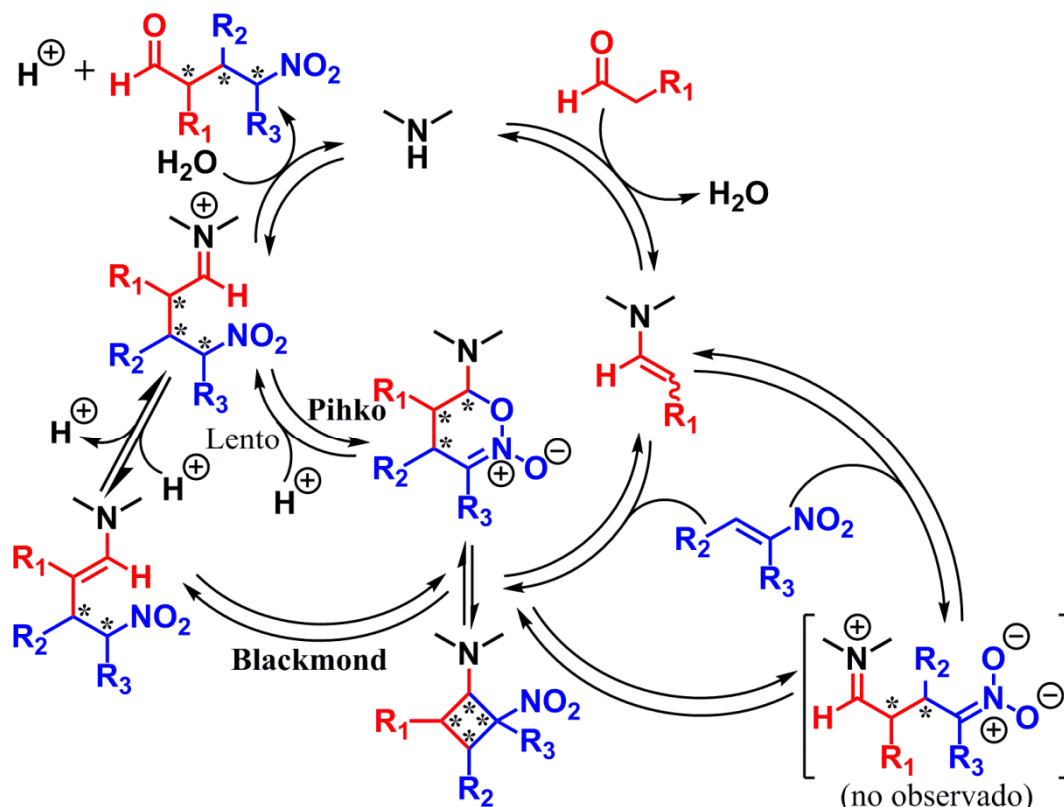


Figura 3.3 Nuevas propuestas de ciclo catalítico

Más allá de las diferencias entre ambas rutas del nuevo ciclo catalítico, estas averiguaciones arrojan algo de luz sobre un proceso de adición conjugada que resulta mucho más complejo de lo que se pensaba inicialmente y permiten descubrir intermedios clave que participan en el mismo así como explicar algunas lagunas que había en el primer modelo. Por ejemplo la falta de reactividad de ciertos sustratos, como los nitroalquenos α,β -disustituidos o algunos aldehídos y nitroolefinas β -ramificados tradicionalmente se había achacado a la propia naturaleza del sustrato, por falta de conjugación los primeros^[62] y a su elevado impedimento estéricos los segundos^[63]. En cambio, según el segundo modelo de ciclo catalítico, los intermedios ciclobutano o *N*-óxido de dihidroxacina procedentes de estos reactivos poseen gran estabilidad y por

tanto deben superar una elevada barrera de activación para continuar con el ciclo catalítico^[54-55, 58]. Así mismo, también permite explicar algunas consideraciones cinéticas importantes. La principal de ellas es que la velocidad de reacción era independiente (mostraba un comportamiento de orden cero) con respecto a los reactivos de partida^[57], lo cual se debe a que la etapa limitante de la velocidad de reacción no es la de formación de la enamina o el enlace C-C, sino una posterior a la aparición de los cicloaductos intermedios^[55, 61]. La otra consideración, derivada de la misma causa, es el incremento en la velocidad de reacción provocado por cocatalizadores ácidos^[56], cuya explicación según el nuevo modelo es la implicación de un proceso de protonación en la etapa determinante de la velocidad^[55, 59].

Alternativamente a los modelos anteriores, Wennemers y colaboradores^[64] propusieron un ciclo catalítico para la adición conjugada de aldehídos a nitroolefinas muy similar al tradicional cuando como organocatalizadores se utilizaban aminas con ácidos carboxílicos en su estructura. En los anteriores ciclos catalíticos expuestos por Blackmond *et al.*^[59, 61], y por Pihko, Papai y colaboradores^[55, 60] con *O*-TMS- α,α -difenilprolinol, la etapa limitante siempre tenía lugar con posterioridad a la formación de los cicloaductos intermedios. Como consecuencia la velocidad del proceso de adición era de orden cero con respecto al compuesto carbonílico o la nitroolefina y la presencia de aditivos ácidos provocaba un incremento en la velocidad de reacción. En cambio, al estudiar la adición conjugada de aldehídos sobre nitroolefina organocatalizada por los tripéptidos desarrollados por ellos mismos^[65], el grupo de investigación de Wennemers se dio cuenta de que la velocidad del proceso dependía de la concentración de nitroalqueno pero no de la de aditivos ácidos de pK_a igual o superior al de un ácido carboxílico^[64b]. Es más, con estos organocatalizadores no se detectó ninguna especie de tipo ciclobutano. Estas observaciones llevaron a los autores a proponer un mecanismo donde la etapa de formación del enlace C-C y no la protonación de algún intermedio del ciclo catalítico era la determinante de la velocidad de la reacción (**Figura 3.4**). Esto se debía a que una vez formada la especie zwitteriónica, el ácido carboxílico del organocatalizador la protonaba rápidamente convirtiéndola en el ion iminio, haciendo pues de esta transformación un paso muy rápido. Si este grupo ácido del organocatalizador era suprimido (por ejemplo, esterificado) o se encontraba posicionado de manera inadecuada en la estructura de la amina, la reacción de adición seguía un ciclo catalítico y una cinética similar a la del α,α -difenilprolinol trimetilsilil éter.

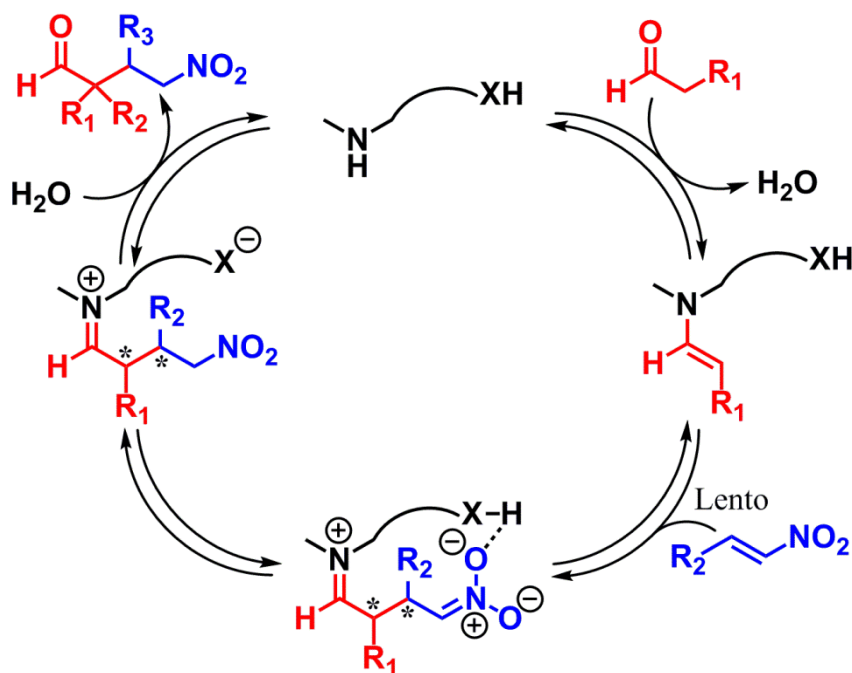


Figura 3.4 Ciclo catalítico con aminocatalizadores con sustituyentes ácidos

El origen de la estereoselectividad en las reacciones de adición conjugada de compuestos carbonílicos sobre nitroalquenos organocatalizadas por aminas quirales también resulta un tema complejo y hasta cierto punto controvertido. Según el modelo tradicional para el ciclo catalítico, esta se producía debido a la discriminación entre las posibles aproximaciones del nitroalqueno al intermedio enamina consecuencia de las interacciones estéricas entre los sustratos y el organocatalizador. Se trata pues de un modelo de control cinético donde la obtención en mayor cantidad de unos estereoisómeros frente a otros venía dada por la diferente energía libre de los estados de transición de la etapa de formación del nuevo enlace C-C. En cambio, los nuevos ciclos catalíticos predicen que esta etapa no es la determinante de la velocidad, de manera que los diferentes diastereoisómeros de los cicloaductos intermedios que se generan en la misma pueden establecer un equilibrio entre ellos a través de revertir a la propia enamina (**Figura 3.5**).

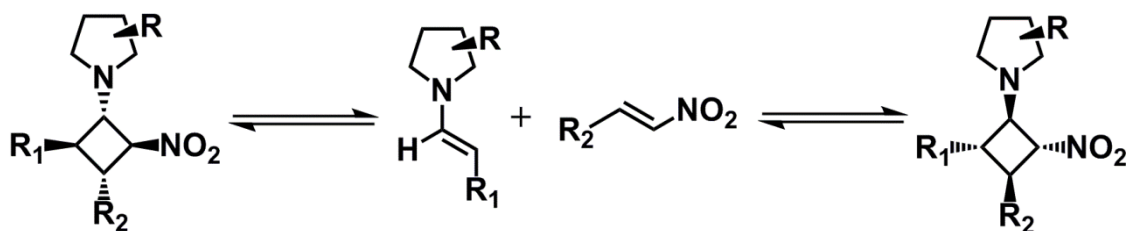


Figura 3.5 Interconversión de un estereoisómero de un ciclobutano en otro

En base a esto, Blackmond y colaboradores introdujeron un modelo que denominaron como escenario de estereocontrol de Curtin-Hammet^[59]. En él, la estereoquímica de la reacción entre compuestos carbonílicos y nitroolefinas venía definida por la estabilidad y reactividad relativas de los diferentes estereoisómeros de los intermedios ciclobutano y *N*-óxido de dihidroxacina originadas en el paso de formación del enlace C-C, y no en esta propia etapa de adición. Se trataba pues de un modelo más complejo, con inferencias de factores termodinámicos, en el que aunque la reacción entre la enamina y el nitroalqueno condujera mayoritariamente a unos determinados diastereoisómeros de los cicloaductos, la proporción de los mismos estaría determinada realmente por su estabilidad relativa gracias a que se establecería un equilibrio entre ellos. Por tanto el proceso de esterodiferenciación que tiene lugar en la primera etapa resultaría inútil y lo que realmente dictaría la estereoquímica del proceso global sería la posición de equilibrio de los diferentes intermedios el ciclo catalítico y su reactividad posterior a la formación del enlace C-C.

Sin embargo, un reciente estudio teórico elaborado por Pihko, Papai y colaboradores^[60], reveló que la barrera de activación para que los diferentes diastereoisómeros de los cicloaductos pudieran interconvertirse revirtiendo a la enamina resultaba demasiado grande como para que se pudiera establecer un equilibrio completo entre ellos; y consecuentemente, el escenario de estereocontrol de Curtin-Hammet quedaba invalidado. Por tanto, según los autores, si bien no es la etapa que determina la velocidad de reacción, la formación del enlace C-C sí que dicta el curso estereoquímico de la misma, y por consiguiente, los tradicionales modelos de impedimento estérico para la adición de compuestos carbonílicos a nitroolefinas son compatibles. La posibilidad de que alguno de los centros estereogénicos presentes en los ciclobutano o *N*-óxido de dihidroxacina epimerice en alguno de los pasos posteriores del ciclo catalítico tampoco resulta relevante ya que, al parecer, la estereogenicidad presente en dichos cicloaductos es la suficiente como para definir la configuración absoluta del resto de intermedios del ciclo^[59, 66].

Así pues, el origen de la estereoselectividad en las reacciones de adición conjugada de compuestos carbonílicos a nitroolefinas organocatalizadas depende de ciertos factores derivados de las interacciones entre el organocatalizador y los propios sustratos. De hecho, estos factores han demostrado fijar el curso estereoquímico no solo de las

adiciones 1,4 de aldehídos y cetonas a nitroalquenos, sino también cualquier proceso de organocatálisis enamina:

El primero de ellos es la geometría *E* o *Z* del propio intermedio enamina (**Figura 3.6**). Por lo general, ambos isómeros se encuentran en equilibrio, pero puede predominar uno u otro en función del organocatalizador y del sustrato carbonílico. Así por ejemplo, los organocatalizadores de tipo pirrolidina, debido al impedimento estérico del heterociclo nitrogenado favorecen la formación de las de configuración *E*; mientras que las cetonas cíclicas de seis miembros o menos únicamente pueden dar lugar a las enaminas de esta geometría. De hecho, como norma general y a no ser que otras interacciones específicas favorezcan la formación de las (*Z*)-enaminas, las de configuración *E* suelen ser las mayoritarias debido a que disminuyen las interacciones estéricas y por tanto son más estables^[66-67].

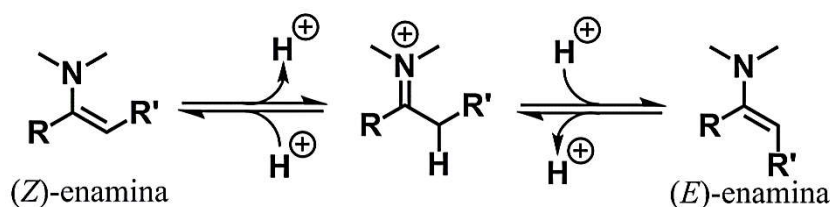


Figura 3.6 Enaminas *E* y *Z*

Adicionalmente, las enaminas pueden presentar, principalmente, dos posibles conformeros (o isómeros rotacionales) denotados como *s-trans* y *s-cis* (**Figura 3.7**). En el caso de aminocatalizadores sustituidos en la posición α al átomo de nitrógeno catalítico, en el rotámero *s-trans*, también denotado como *anti*, el doble enlace de la enamina se encuentra orientado en la dirección opuesta a este sustituyente del organocatalizador. En el conformero *s-cis* o *sin* el doble enlace se sitúa hacia el mismo lado que el grupo enlazado al carbono contiguo al centro catalítico. La estabilidad relativa y la reactividad de ambos rotámeros juegan un papel determinante en la estereoselectividad del proceso de adición conjugada, y de nuevo la existencia de uno u otro depende tanto del organocatalizador como del sustrato^[68].

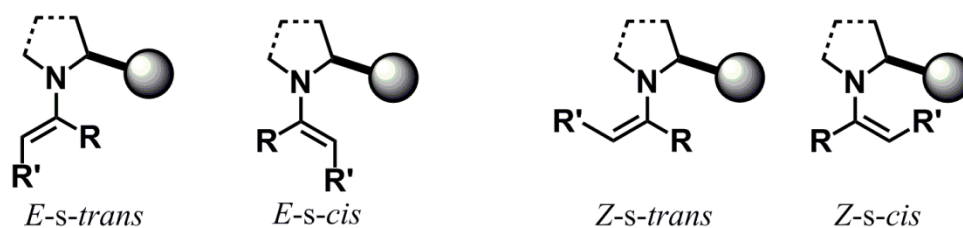


Figura 3.7 Rotameros *s-trans* y *s-cis* en función de la geometría de la enamina

El tercer factor implicado en el curso estereoquímico de reacciones de adición de compuestos carbonílicos a nitroalquenos y de cualquier proceso organocatalizado que transcurre a través de enaminas es la dirección de aproximación del electrófilo. Esta puede tener lugar por ambas caras enantiotópicas de dicho intermedio, lo que conduciría a la formación de productos de configuraciones opuestas. De nuevo el sustituyente contiguo al centro catalítico regula cuál de ellas es la más favorecida. Los efectos meramente estéricos dificultan que la aproximación del electrófilo a la enamina tenga lugar por la misma cara del intermedio donde se encuentra situado este sustituyente (**Figura 3.8.a**). Actúan pues bloqueando una de las caras enantiotópicas de la enamina, forzando a que la reacción tenga lugar por la opuesta. Contrariamente, si el sustituyente es capaz de establecer interacciones estabilizantes con el electrófilo, lo dirige para que se aproxime a la enamina por su misma cara (**Figura 3.8.b**). El principal tipo de interacciones estabilizantes son los enlaces de hidrógeno, ya que por lo general los electrófilos usados en organocatálisis enamina poseen grupos electroattractores aptos para aceptarlos. Así pues, en función de si el sustituyente del aminocatalizador presenta estructuras dadoras de enlaces de hidrogeno o que meramente aportan restricción estérica a la molécula, se puede obtener mayoritariamente un determinado producto como resultado del proceso organocatalizado o su enantiómero.

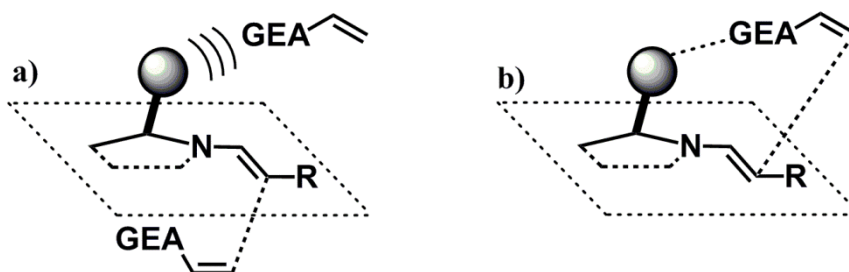


Figura 3.8 Posibles aproximaciones del electrófilo a la enamina

Las características de la amina que actúa como catalizador poseen una enorme influencia en estos tres factores que determinan el sentido de la estereoinducción en

reacciones de compuestos carbonílicos con nitroolefinas, y además también en el valor de la misma y en el rendimiento del proceso organocatalizado. Consecuentemente, existen una gran variedad de aminas utilizadas como organocatalizadores en este tipo de adiciones conjugadas. A continuación se expondrán los antecedentes más representativos de los procesos de nitro-Michael entre compuestos carbonílicos y nitroolefinas catalizados por aminas quirales atendiendo a las características del organocatalizador y, en la medida de lo posible, siguiendo un orden cronológico. Primero se comenzará hablando de las aminas secundarias, principalmente pirrolidinas quirales, que son los organocatalizadores más comúnmente empleados en la adición de compuestos carbonílicos a nitroalquenos; para continuar con aminas primarias, que más recientemente han demostrado un gran potencial para promover este tipo de transformaciones. Seguidamente, se hará énfasis en la utilización de medios acuosos para llevar a cabo estos procesos de adición conjugada y, finalmente, se describirá el uso de organocatalizadores soportados.

3.1 Aminas secundarias como organocatalizadores

Los organocatalizadores quirales basados en aminas secundarias y en especial en el heterociclo de pirrolidina fueron los primeros en ser desarrollados y también los más estudiados en los procesos organocatalíticos que transcurren a través de intermedios de tipo enamina en general, lo que incluye la adición de Michael de compuestos carbonílicos sobre nitroalquenos. El átomo de nitrógeno del ciclo actúa como centro catalítico, estableciendo enlaces covalentes con los sustratos; mientras que el resto de miembros del anillo dictan la organización espacial de los sustituyentes en torno a este heteroátomo. En la adición conjugada de aldehídos o cetonas a nitroolefinas resulta de gran importancia la presencia de un sustituyente en el carbono contiguo al nitrógeno y su configuración absoluta, ya que genera un entorno estereorrestingido en las inmediaciones del centro catalítico y por tanto es un factor clave en el curso estereoquímico del proceso organocatalizado. El impedimento estérico proporcionado por este sustituyente es lo que dificulta que la aproximación del nitroalqueno a la enamina tenga lugar por la cara sobre la que está situado, propiciando que la reacción transcurra por la contraria, tal como se ha mostrado en la **Figura 3.8.a**.

Tradicionalmente la estereoquímica de los aductos resultantes de este tipo de adiciones conjugadas se racionalizaba siguiendo las reglas topológicas de Seebach y Goliński^[69],

que proponían una geometría sinclinal y acíclica para el estado de transición de la etapa de formación del enlace C-C entre la enamina y el nitroalqueno. Según los dos autores, la orientación de la nitroolefina venía determinada por la presencia de interacciones electrostáticas entre el grupo nitro y el nitrógeno del organocatalizador. Por tanto, la formación de los compuestos γ -nitro carbonílicos de configuración relativa *sin* o *anti* dependía respectivamente de la geometría *E* o *Z* del intermedio enamina (**Figura 3.9**). En el caso de los organocatalizadores basados en la estructura de la pirrolidina, el mayor impedimento estérico y mayor rigidez proporcionados por el heterociclo nitrogenado inducen, en general, la formación preferente de la (*E*)-enamina frente a las *Z*, y que consecuentemente se obtengan en mayor proporción los compuestos γ -nitro carbonílicos de configuración relativa *sin*.

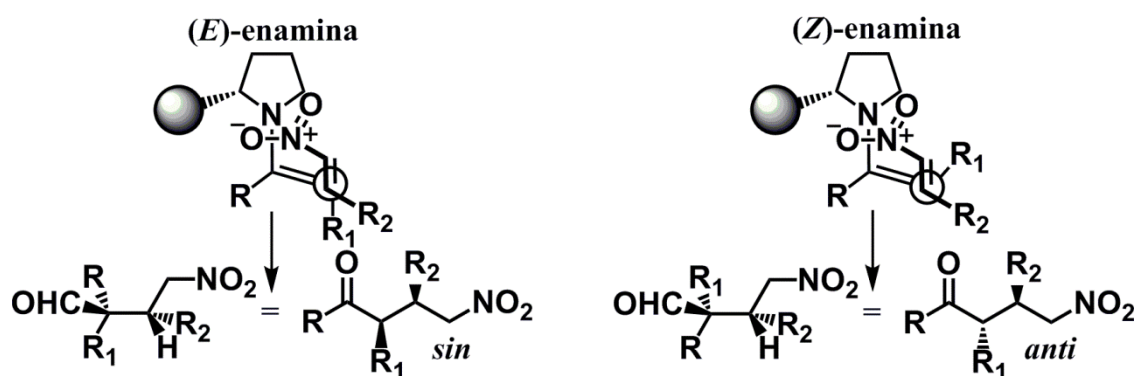


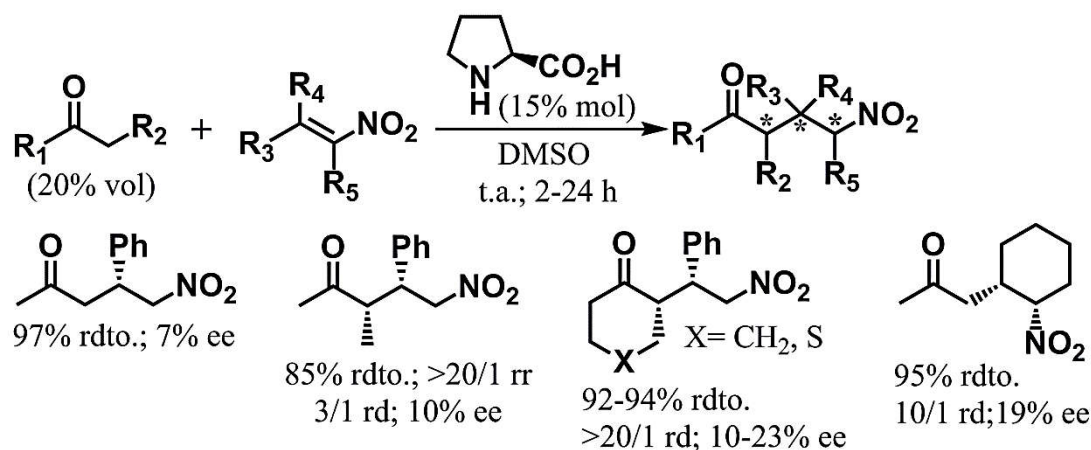
Figura 3.9

Así pues, la adición de aldehídos o cetonas sobre nitroalquenos organocatalizada por aminas secundarias quirales basadas en el heterociclo de pirrolidina proporciona, en la mayoría de los casos, preferentemente los productos de nitro-Michael de estereoquímica relativa *sin*. Sin embargo, cuál de los dos enantiómeros del aducto *sin* se obtiene de manera mayoritaria depende de los otros dos factores citados anteriormente: la estereoquímica de carbono sustituido en la posición 2 del anillo de pirrolidina del organocatalizador, y cuál es el rotámero *s-cis* o *s-trans* mayoritario.

3.1.1 (*S*)-Prolina

El primer proceso de organocatálisis asimétrica para la adición conjugada entre compuestos carbonílicos y nitroolefinas data del año 2001 con (*S*)-prolina como catalizador. El éxito obtenido con este aminoácido natural en reacciones aldólicas^[23] y de Mannich^[70] fue posiblemente lo que motivó al grupo de investigación de List^[71] a utilizarlo como organocatalizador en la reacción entre una amplia variedad de cetonas y

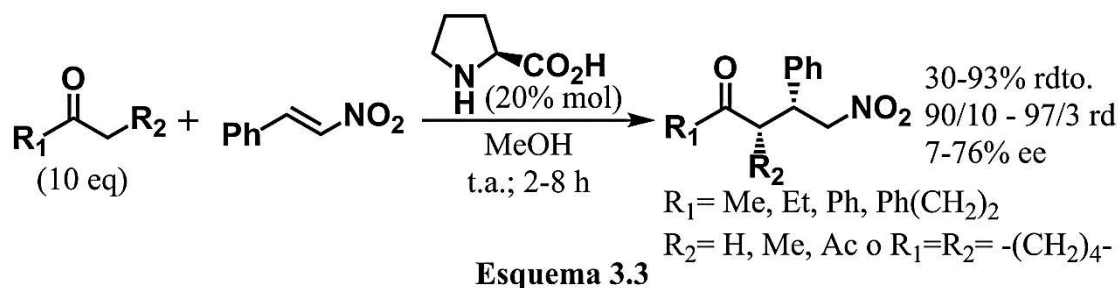
nitroalquenos. Las condiciones de reacción fueron muy similares a las empleadas en estas otras transformaciones e incluían un gran exceso de cetona en el medio de reacción, 15% mol de carga de organocatalizador y DMSO como disolvente. Si bien los diferentes aductos de Michael se obtuvieron con buenos rendimientos y elevadas regio y/o diastereoselectividades a favor de los aductos de configuración *sin*, las enantioselectividades fueron bajas en todos los casos (**Esquema 3.2**).



Además, ese mismo año, en una publicación de Barbas y colaboradores^[72] sobre las reacciones aldólica, de Mannich y de Michael organocatalizadas por (*S*)-prolina en DMSO, se describe que la adición de acetona sobre diferentes nitroalquenos da como resultado productos racémicos.

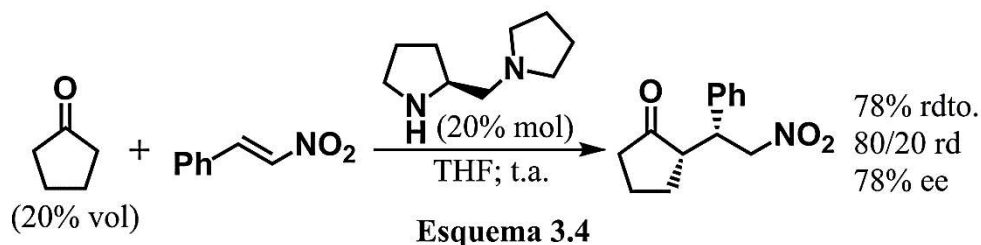
Tras observar cierta turbidez en sus reacciones de nitro-Michael catalizadas por (*S*)-prolina en DMSO, el grupo de investigación de Enders^[73] decidió en el 2002 sustituir este disolvente, tan comúnmente utilizado en organocatálisis con dicho aminoácido, por metanol con el objetivo de homogeneizar el medio de reacción y por tanto de incrementar la cantidad de organocatalizador en disolución. El cambio surtió el efecto deseado, y la reacción de varias cetonas con β -*trans*-nitroestireno transcurrió con una mejora sustancial de la estereoselectividad con respecto a los resultados conseguidos por List *et al.* en DMSO^[71], alcanzándose excelentes valores de relación diastereomérica y de malos a moderados excesos enantioméricos (**Esquema 3.3**); si bien los tiempos de reacción se incrementaron de manera notable y algunos rendimientos no fueron especialmente elevados. No obstante, estos resultados de enantioselectividad quedaban todavía lejos de los proporcionados por la (*S*)-prolina en las reacciones aldólica^[23, 72, 74] y de Mannich^[70, 75], demostrando que este aminoácido no

era un buen organocatalizador para la adición enantioselectiva de compuestos carbonílicos a nitroalquenos.



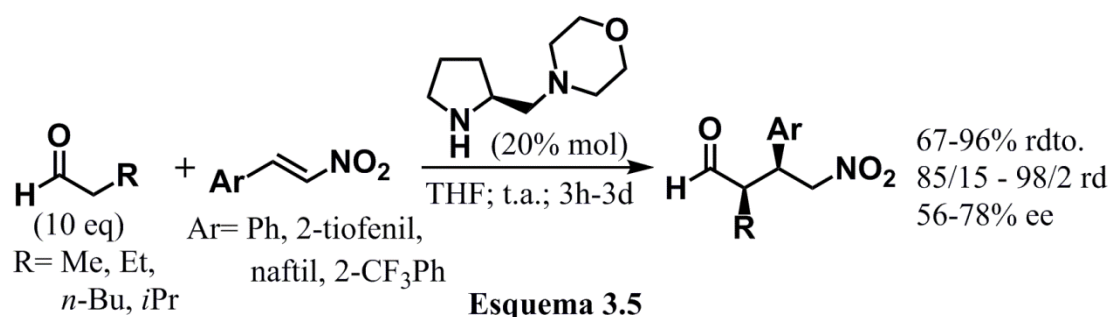
3.1.2 Pirrolidin-aminas

Tal como se observó posteriormente, el bajo poder de estereoinducción de la prolina se debía a que los nitroalquenos son electrófilos que responden de manera más sensible a las interacciones estéricas que a las derivadas de enlaces de hidrógeno. Por ello, varios organocatalizadores quirales de tipo pirrolidin-amina terciaria mostraron una capacidad mayor que la (*S*)-prolina para controlar la esteoquímica de la reacción de nitro-Michael entre compuestos carbonílicos y nitroolefinas. Introducidas por los grupos de investigación de Barbas y de Alexakis durante los años 2001-2006, la primera de ellas en ser estudiada fue la (*S*)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)pirrolidina. En un artículo de Barbas y colaboradores del año 2001 donde empleaban esta diamina quiral como catalizador de la adición de cetonas sobre alquiliden malonatos con buenos resultados en general^[76], los autores decidieron utilizarla también con otro tipo de aceptores de Michael. Con 20% mol de la diamina, en una mezcla THF/ciclopentanona 1:4, la reacción entre esta cetona cíclica y β -*trans*-nitroestireno dio el correspondiente aducto con buenos datos de rendimiento y enantioselectividad, aunque una relación *sin/anti* de 4:1 (**Esquema 3.4**).



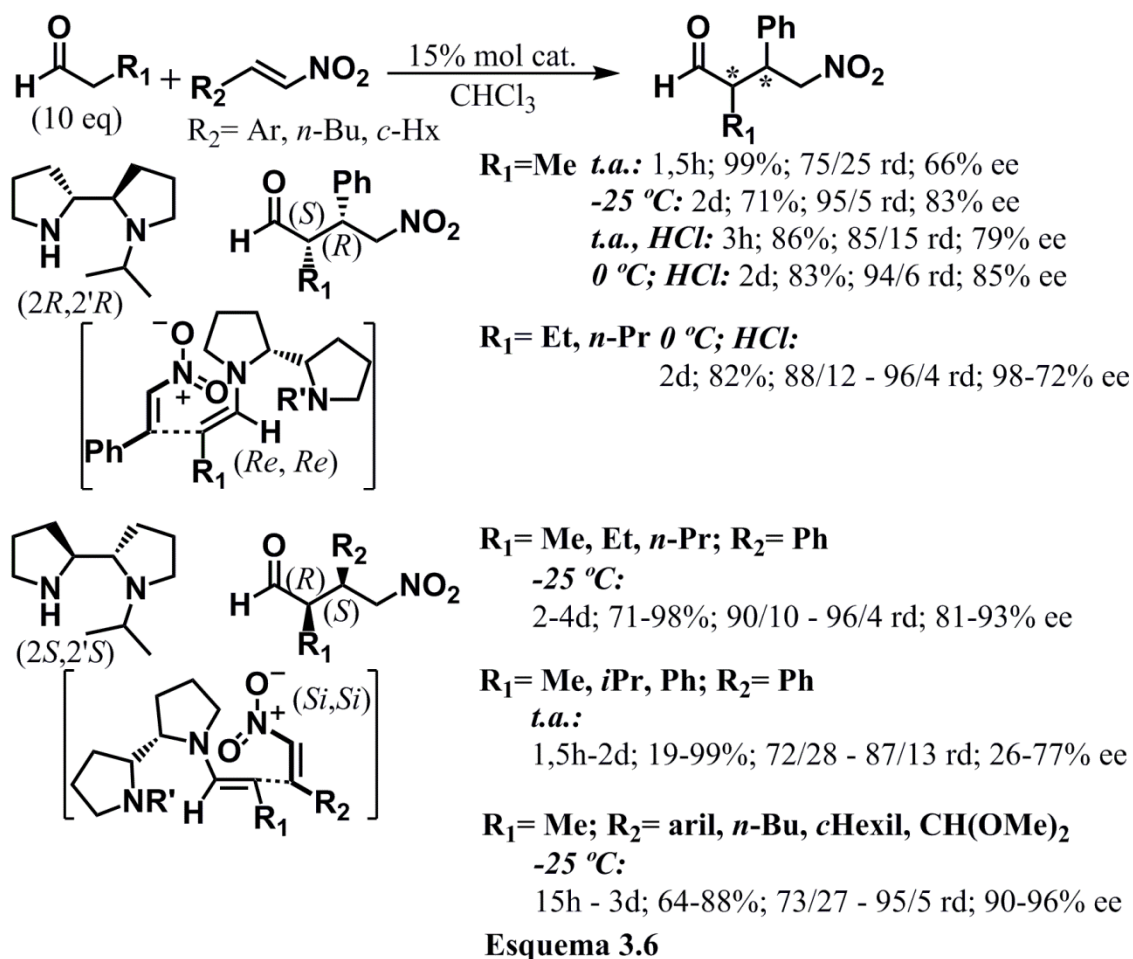
Ese mismo año Barbas y Betancort desarrollaron el primer proceso asimétrico organocatalizado de adición directa de aldehídos sobre nitroalquenos^[77]. Comenzaron estudiando diferentes aminas secundarias como posibles catalizadores de la reacción entre 3-metilbutanal y β -*trans*-nitroestireno. A diferencia de la (*S*)-prolina y la (*2S,4R*)-

4-hidroxirolina, todas las pirrolidin-aminas terciarias ensayadas fueron activas, con rendimientos bastante similares entre ellas. Sin embargo, la estereoselectividad varió de unas a otras, proporcionando los valores más elevados la (*S*)-4-(pirrolidin-2-ilmetil)morfolina. Empleando un 20% mol de esta diamina como organocatalizador, en THF como disolvente y a temperatura ambiente, la adición de diversos aldehídos no ramificados en α , presentes en un exceso de 10 equivalentes, sobre nitroalquenos aromáticos transcurrió con rendimientos entre buenos y muy altos (**Esquema 3.5**). Los aductos mayoritarios fueron los de configuración *sin*, con diastereoselectividades elevadas, y de moderadas a buenas enantioselectividades, observándose un aumento de estas últimas al incrementarse hasta un determinado punto el impedimento estérico de la cadena alifática de los aldehídos, ya que el 3,3-dimetilbutanal no dio ningún tipo de reacción. Los nitroalquenos alifáticos tampoco mostraron una elevada actividad como aceptores del proceso organocatalizado.



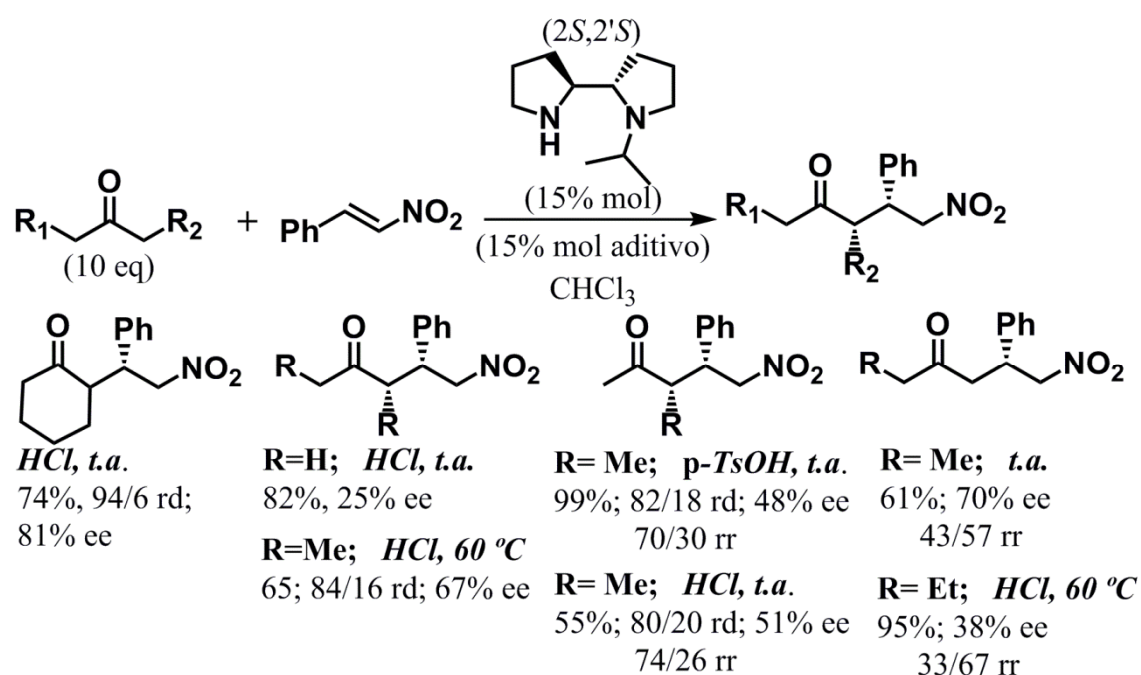
Dados los prometedores resultados que habían proporcionado estas dos pirrolidin-aminas terciarias, Alexakis y colaboradores llevaron a cabo un completo estudio acerca de la adición de aldehídos y cetonas sobre varios nitroalquenos aromáticos empleando un organocatalizador de este tipo desarrollado por ellos mismos, la 1-isopropil-2,2'-bipirrolidina^[78]. La reacción en cloroformo entre varios aldehídos no ramificados en α y β -*trans*-nitroestireno en general proporcionó buenos resultados al utilizar como organocatalizadores el estereoisómero (*2R,2'R*) de esta diamina y su enantiómero (*2S,2'S*)^[78a, c, d] (**Esquema 3.6**). Los autores propusieron la minimización de las repulsiones estéricas entre los grupos del intermedio enamina y la nitroolefina durante la etapa de formación del nuevo enlace C-C como explicación de la estereoquímica de los γ -nitro aldehídos resultantes. La temperatura de reacción, así como la adición de ácido clorhídrico como aditivo, mostraron una gran influencia en la transformación. Un descenso de temperatura ambiente a $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ se traducía en un aumento de la

estereoselectividad del proceso pero a costa de alargar considerablemente los tiempos de reacción de horas a varios días. Así mismo, el ácido clorhídrico, presente en el medio de reacción al adicionar el organocatalizador como clorhidrato, provocaba también un aumento de la selectividad del proceso pero sin una caída tan drástica de la velocidad de reacción. Los autores incluso se atrevieron con un aldehído α -ramificado, concretamente el 2-metilpropanal que, aunque reaccionó lentamente con β -*trans*-nitroestireno, proporcionó el correspondiente aducto con un 72% de rendimiento y un 80% de exceso enantiomérico. Finalmente, la reacción entre varias nitroolefinas aromáticas y alifáticas con propanal, sin aditivos y a $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ dio como resultado los correspondientes γ -nitro aldehídos, mayoritariamente de configuración relativa *sin*, con buenos rendimientos, diastereoselectividades entre moderadas y elevadas, y excesos enantioméricos superiores al 90%.



La (2*S*,2'*S*)-1-isopropil-2,2'-bipirrolidina también resultó ser un catalizador efectivo para la reacción en cloroformo de β -*trans*-nitroestireno con ciclohexanona y cetonas abiertas, tanto simétricas como no^[78c]. De nuevo la presencia de aditivos ácidos,

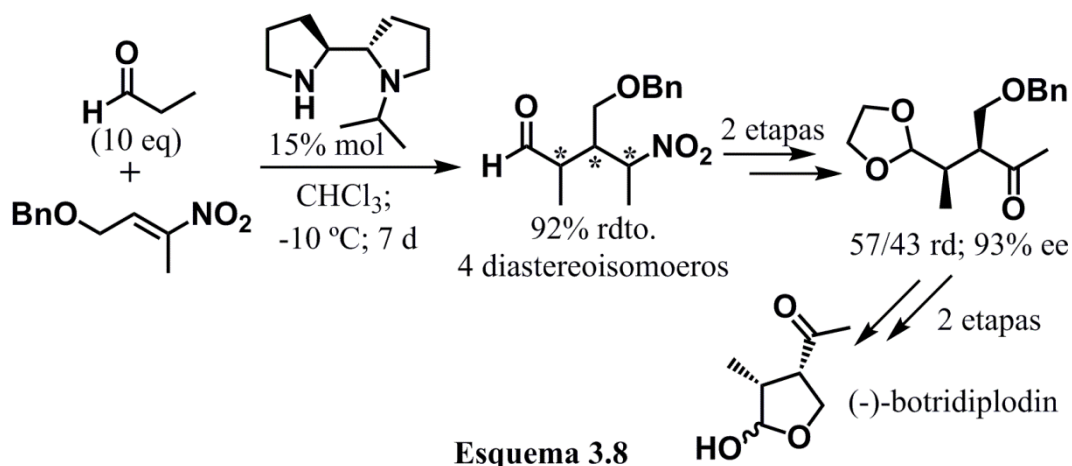
concretamente ácido clorhídrico, ácido *p*-toluensulfónico y cloruro amónico, influía tanto en el rendimiento como en la estereoselectividad de la reacción. En general, la adición de la biperrolidina en forma de clorhidrato fue la mejor opción en la mayoría de casos, dando entre buenos y elevados rendimientos, y de bajas a buenas diastereo y enantioselectividades (**Esquema 3.7**). Para las cetonas no simétricas 2-butanona y 2-pentanona, el regioisómero mayoritario dependía de la presencia o no y el tipo de aditivo ácido utilizado, aunque en cualquier caso las regioselectividades fueron moderadas.



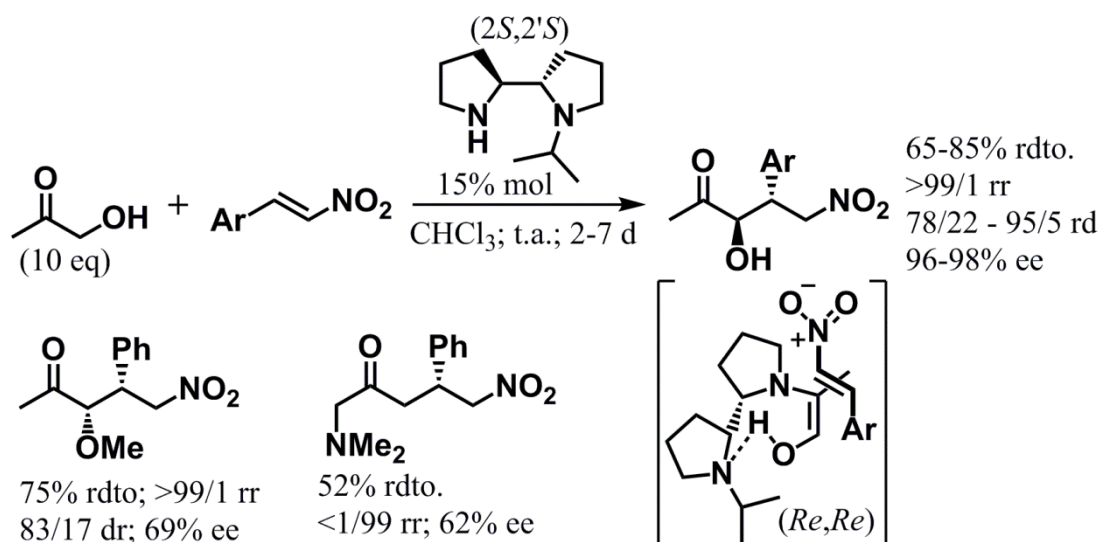
Esquema 3.7

Para demostrar el potencial de este organocatalizador, Alexakis y colaboradores llevaron a cabo en el año 2003 la primera síntesis total del (-)-botriodiplodin, cuya etapa clave era la adición de propanal sobre (*E*)-(((3-nitrobut-2-enil)oxi)metil)benceno organocatalizada por (2*S*,2'*S*)-1-isopropil-2,2'-biperrolidina^[79] (**Esquema 3.8**). Los nitroalquenos α,β -disustituidos son un sustrato especialmente problemático ya que exhiben una reactividad notablemente menor frente a nucleófilos que sus análogos β -monosustituidos. Sin embargo, los procesos de adición de compuestos carbonílicos sobre este tipo de aceptores son de especial interés ya que permiten generar y controlar la configuración de tres centros estereogénicos contiguos en tan solo una transformación. De hecho, Alexakis *et al.* necesitaron tiempos de reacción elevados (7 días) para alcanzar un 92% de rendimiento, obteniéndose como resultado una compleja mezcla de

4 diastereoisómeros difícil de analizar. Tras la transformación de estos productos de Michael, los autores pudieron estudiar la selectividad del proceso, observándose un 93% de exceso enantiomérico para el aducto *sin*, pero mala diastereoselectividad a favor del mismo.

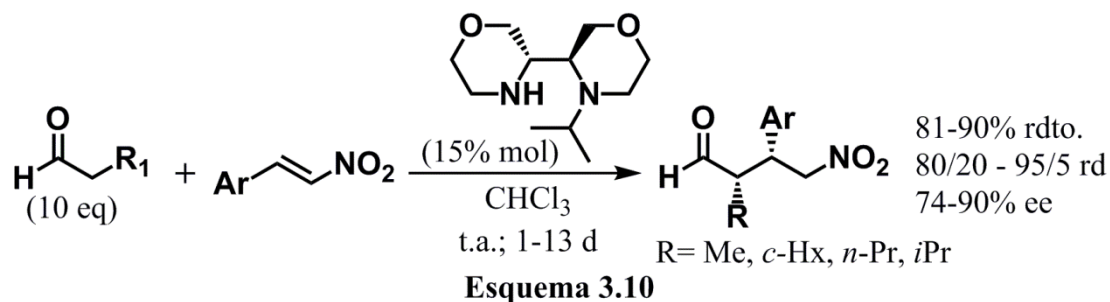


El grupo de Alexaquis descubrió que cuando se utilizaba hidroxiacetona como dador, la reacción con nitroalquenos aromáticos proporcionaba mayoritariamente aductos de Michael de estereoquímica relativa *anti*^[78b, c] (**Esquema 3.9**). Al igual que en el caso de los aldehídos, el estado de transición propuesto por los autores para las cetonas implicaba la formación preferente de la enamina *E* y por tanto la obtención mayoritariamente del compuesto γ -nitro carbonílico *sin*. Sin embargo, con la hidroxiacetona, la presencia de un enlace de hidrógeno entre el grupo OH del sustrato y la amina terciaria del catalizador hacía que la formación de la (*Z*)-enamina fuera favorable frente a la *E*. El enlace de hidrógeno también dotaba de gran rigidez a la enamina, y como consecuencia los excesos enantioméricos obtenidos fueron superiores al 96% en todos los casos. Además, se alcanzaron buenos rendimientos y diastereoselectividades elevadas. Por otra parte, cuando el grupo hidroxilo de la hidroxiacetona se encontraba alquilado se obtenían preferentemente de nuevo los aductos *sin*, como en el caso de la metoxipropanona, y cuando era reemplazado por un grupo dimetilamino se obtenía el regioisómero derivado del ataque por la posición menos sustituida de la cetona.



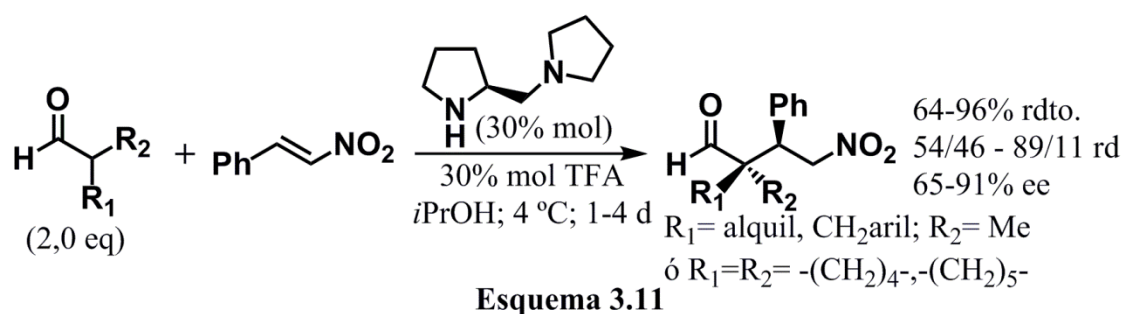
Esquema 3.9

Además de la 1-isopropil-2,2'-bipirrolidina fueron empleadas con éxito como organocatalizadores de la reacción de nitro-Michael entre aldehídos y nitroolefinas otras diaminas con un grupo amina terciaria. Precisamente el grupo de investigación de Alexakis desarrolló en el año 2006 un nuevo tipo de organocatalizador basado en el anillo de morfolina, la (3*S*,3'*S*)-*N*-isopropil-3,3'-bimorfolina, que comparativamente proporcionó mejores resultados que la (2*S*,2'*S*)-1-isopropil-2,2'-bipirrolidina en la adición de aldehídos no ramificados en α sobre nitroolefinas aromáticas^[80]. Con un 15% mol de carga de catalizador, un gran exceso de aldehído y en cloroformo, en general tanto los rendimientos como las estereoselectividades fueron muy buenos (**Esquema 3.10**), si bien aldehídos muy impedidos, como el 3,3-dimetilbutanal y el 2-metilpropional, no reaccionaron. También el 2-ciclohexil-1-nitroeteno demostró ser un sustrato poco activo y proporcionó el consiguiente aducto de Michael con un rendimiento muy bajo incluso tras 13 días de reacción. Los autores propusieron un estado de transición análogo al postulado para la (2*S*,2'*S*)-1-isopropil-2,2'-bipirrolidina para explicar la configuración de los productos mayoritarios.

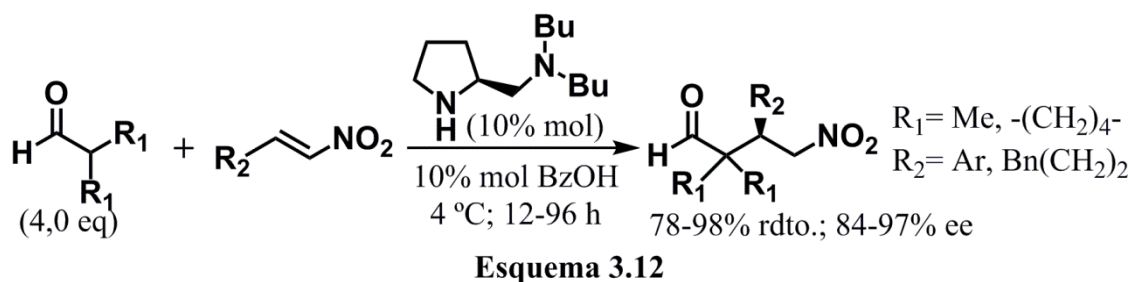


Esquema 3.10

Para la adición de Michael de aldehídos α,α -dialquil sustituidos sobre β -*trans*-nitroestireno, en el 2004 Barbas y colaboradores utilizaron como organocatalizador la (*S*)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)pirrolidina^[81], que ya habían empleado previamente en este tipo de reacción con ciclopentanona^[76]. El sistema catalítico formado por esta diamina y ácido trifluoroacético demostró ser el mejor entre otros candidatos. Con un 30% mol tanto de amina como de ácido, en *iso*-propanol y con tan solo una cantidad de aldehído de 2,0 eq, los productos de adición se obtuvieron con muy buenos rendimientos, valores de diastereoselectividad entre prácticamente 50/50 y buenos a favor del aducto *sin*, y elevados excesos enantioméricos en la mayoría de los casos (**Esquema 3.11**). De hecho, este trabajo constituye el primer ejemplo de un proceso de adición de Michael organocatalizada con aldehídos α,α -dialquil sustituidos.

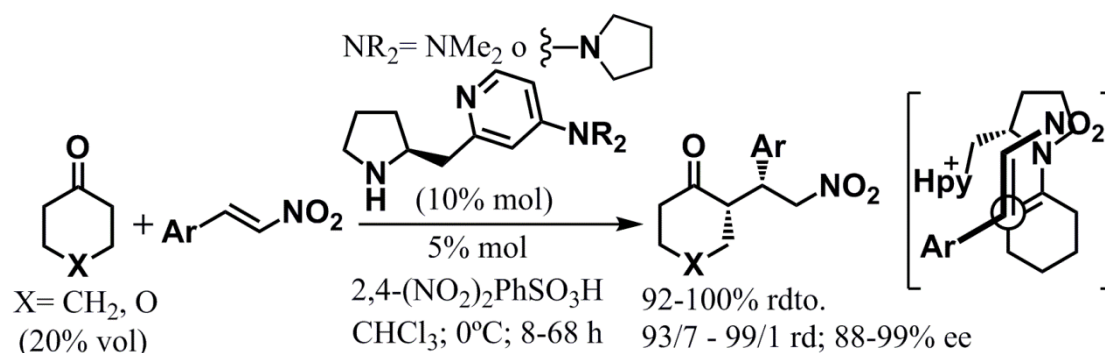


Más recientemente, en el 2014, Ni *et al.* utilizaron una pirrolidin-amina con dos cadenas alifáticas de butilo como organocatalizador para la reacción entre 2-metilpropanal o ciclopentanocarbaldehído y nitroalquenos^[82]. Con un 10% mol de esta pirrolidina y la misma cantidad de ácido benzoico como cocatalizador, a 4 °C, en presencia de un exceso de 4,0 equivalentes de aldehído y sin emplear ningún tipo de disolvente, se obtuvieron los correspondientes aductos con elevados rendimientos y enantioselectividades entre muy buenas y excelentes (**Esquema 3.12**).



Como extensión de las pirrolidin-aminas, varias pirrolidin-diaminas con al menos un sustituyente amina terciaria han demostrado ser excelentes organocatalizadores para la

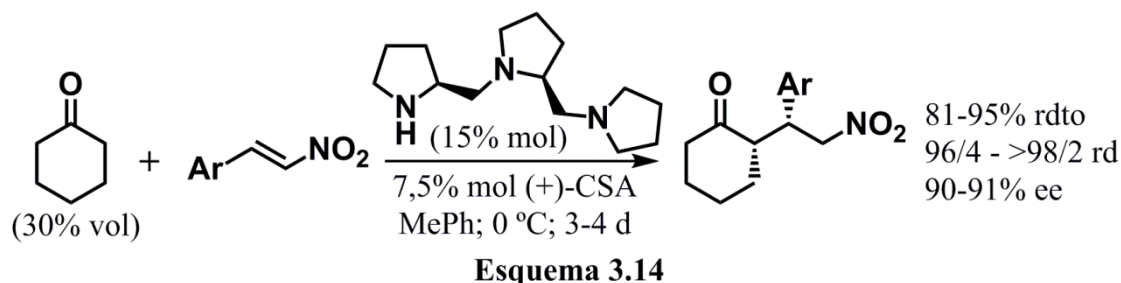
adición de cetonas cíclicas sobre nitroalquenos en presencia de un ácido de Brønsted. En el año 2004, Kotsuki *et al.* desarrollaron varios organocatalizadores basados en pirrolidinas quirales con un sustituyente piridina en posición 2^[83], de los cuales mostraron mejores propiedades catalíticas en la reacción entre ciclohexanona y β -*trans*-nitroestireno aquellos con un grupo dialquilamino en la posición 4 de la piridina, más concretamente dimetilamino y pirrolidin-1-il. El sistema catalítico formado por un 10% mol de estas triaminas y un 5% mol de ácido 2,4-dinitrobencensulfónico permitió que la reacción de nitro-Michael de ciclohexanona y tetrahidro-4*H*-piran-4-ona con varios nitroalquenos aromáticos en cloroformo, a 0 °C y en presencia de un gran exceso de dador transcurriera con rendimientos prácticamente cuantitativos, diastereoselectividades a favor de los aductos *sin* casi totales y excesos enantioméricos superiores al 90% (**Esquema 3.13**). El modelo propuesto por los autores para explicar la configuración de los productos obtenidos era similar al empleado con los organocatalizadores de tipo diamina. El anillo de piridina bloqueaba la cara *si* de la (*E*)-enamina y los efectos estéricos y stereoelectrónicos dirigían la aproximación del nitroalqueno a la cara *re* del intermedio enamina. Sin embargo, el sistema catalítico no resulto adecuado a la hora de promover la reacción de nitro-Michael con aldehídos. El único ensayado, el 3-metilbutanal, dio muy buenos valores de rendimiento y diastereoselectividad, pero tan solo un 22% de exceso enantiomérico.



Esquema 3.13

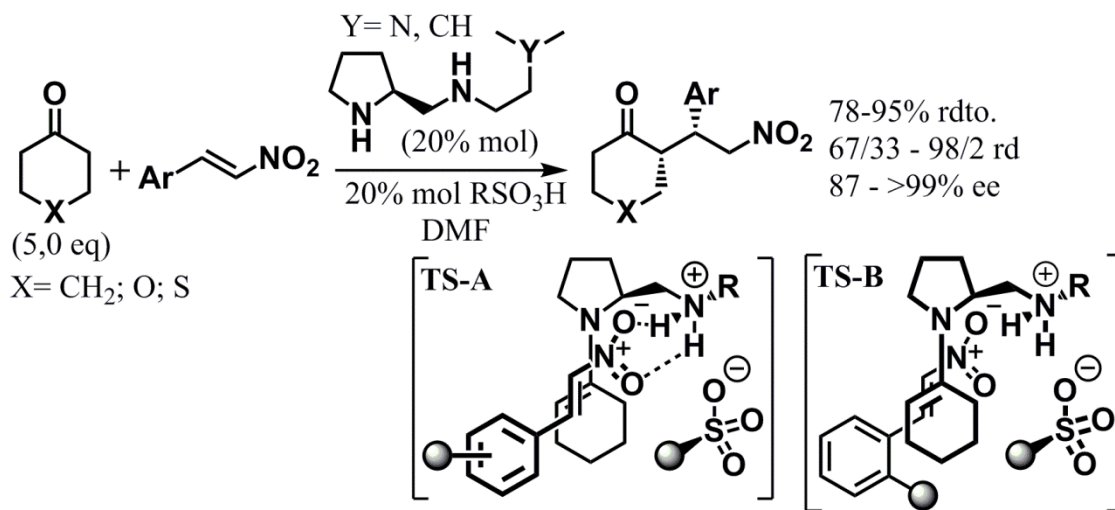
No tan efectivo como estas pirrolidin-piridinas en la adición de ciclohexanona sobre nitroalquenos aromáticos, pero aun así promotor de muy buenos resultados en esta transformación, fue un organocatalizador basado en una estructura con tres ciclos de pirrolidina^[84] desarrollado en el 2006 por el grupo de investigación de Gong. Un 15% mol de esta triamina, con un 7,5% mol de ácido (+)-camforsulfónico, en tolueno y a 0 °C permitió que la reacción entre ciclohexanona, presente en elevado exceso, y varios

nitroolefinas aromáticas, transcurriera con elevados rendimientos, diastereoselectividades prácticamente totales para los productos de configuración *sin* y excesos enantioméricos en torno al 90% (**Esquema 3.14**).



Ese mismo año, Pansare y Pandya sintetizaron una pirrolidina quiral con un sustituyente [(2-dimetilamino)etilamino]metil como organocatalizador para la reacción de tipo Michael entre cetonas cíclicas de 6 eslabones y nitroalquenos^[85]. Bajo unas condiciones que incluían un 20% mol de dicho catalizador, un 20% mol de ácido *p*-toluensulfónico y DMF como disolvente, los diferentes aductos *sin* se obtuvieron con rendimientos entre buenos y altos y excelentes diastereo y enantioselectividades (**Esquema 3.15**). Con algunos sustratos la sustitución del grupo dimetilamino por isopropilo permitió mejorar ligeramente el rendimiento y/o la estereoselectividad de la transformación. Además, a diferencia de los anteriores, este procedimiento permitió utilizar tan solo 5 equivalentes de cetona. La ciclopentanona, por su parte, resultó ser un sustrato más exigente y tan solo dio el correspondiente producto de Michael con β -*trans*-nitroestireno con moderados rendimientos y estereoselectividades. Un dato interesante era el ligero descenso en la enantioselectividad que se producía al pasar un sustituyente del anillo bencénico del nitroestireno de la posición *para* a la *orto*, y que dicha disminución podía suavizarse al sustituir el ácido *p*-toluensulfónico por metilsulfónico. Una explicación plausible se basaba en que en el estado de transición propuesto, con geometría sinclinal donde la amina protonada conducía la aproximación del nitroalqueno por la cara *re* de la enamina, los sustituyentes en posición *orto* causaban cierta repulsión estérica con el contraión (**Esquema 3.15, TS-A**). Por tanto, para los nitroestirenos con sustituyentes en *orto* aparecía otro estado de transición, en el que la aproximación del nitroestireno a la enamina tenía lugar por la cara contraria para minimizar las repulsiones estéricas con el anión (**Esquema 3.15, TS-B**). Este segundo estado de transición competía con el primero y provocaba la

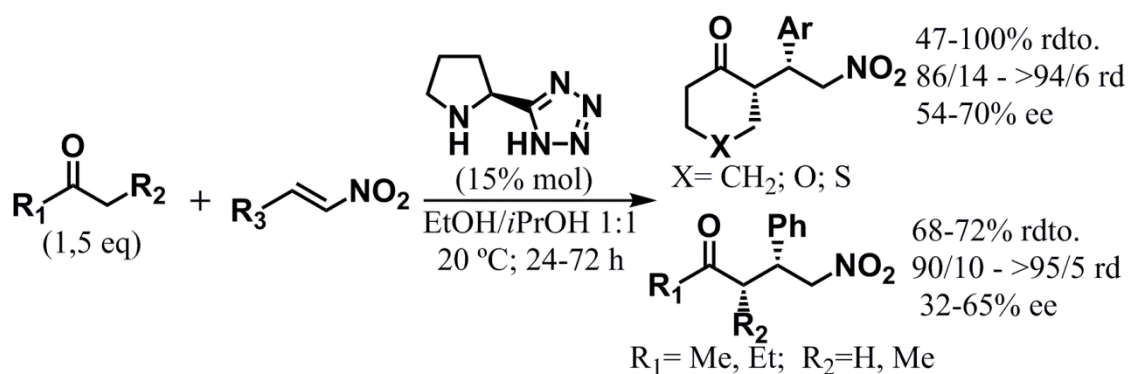
disminución de la estereoselectividad. Un sulfonato de menor tamaño que el derivado del ácido *p*-toluensulfónico minimizaba esta competencia.



Esquema 3.15

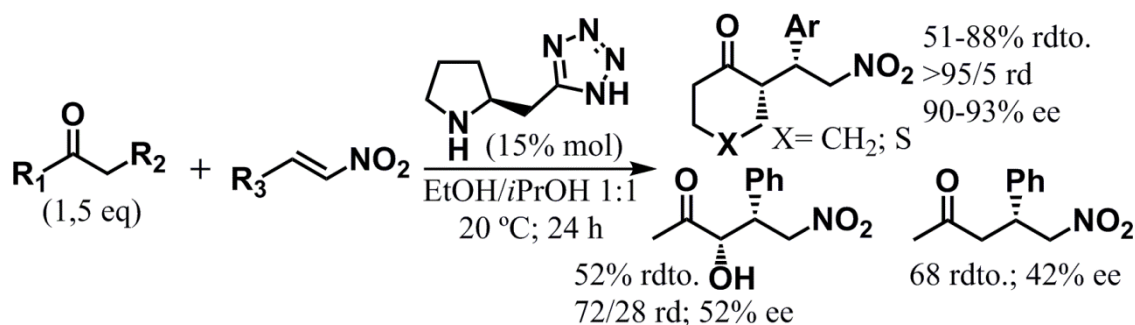
3.1.3 Análogos de prolina

A pesar de los malos resultados proporcionados por la prolina^[71-73], algunos análogos estructurales suyos han demostrado poseer buenas propiedades como organocatalizadores para la adición de tipo Michael de compuestos carbonílicos sobre nitroalquenos. En el año 2004, mediante la simple sustitución del grupo carboxilo por tetrazol, Ley y colaboradores consiguieron una mejora de resultados con respecto a la (*S*)-prolina en la reacción entre cetonas y nitroalquenos aromáticos^[86]. La mejor solubilidad del (*S*)-5-(pirrolidin-2-il)tetrazol permitió emplear un mayor abanico de disolventes, escogiendo finalmente los autores una mezcla de *iso*-propanol y etanol en proporción 1:1. Con un 15% mol de este análogo de prolina y a 20 °C, la adición de cetonas cíclicas y abiertas sobre nitroolefinas aromáticas transcurrió con rendimientos entre moderados y cuantitativos, y elevadas diastereoselectividades en la mayoría de los casos (**Esquema 3.16**). Los excesos enantioméricos fueron en general superiores con las cetonas cíclicas que con las abiertas, alcanzándose buenos valores para las primeras y tan solo moderados en el caso de las segundas. Destacar que Ley *et al.* trabajaron con 1,5 equivalentes de compuesto dador, cantidad muy por debajo de la utilizada en la mayoría de procesos organocatalizados de nitro-Michael de la época. La fortaleza del enlace de hidrógeno entre el grupo nitro y el tetrazol o el mayor tamaño de este con respecto al carboxilo eran según los autores las posibles causas de la mayor estereoselectividad del (*S*)-5-(pirrolidin-2-il)tetrazol con respecto a la (*S*)-prolina.



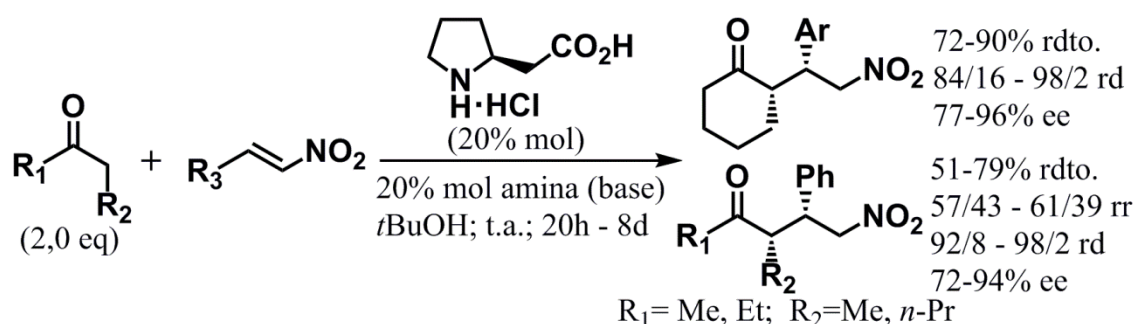
Esquema 3.16

Animados por estos resultados, el grupo de Ley decidió ensayar como organocatalizador el correspondiente derivado tetrazólico de la (*S*)- β -homoprolina^[87]. En las mismas condiciones que el anterior, este nuevo catalizador proporcionó rendimientos similares a los ya alcanzados con ciclohexanona y tetrahidro-4*H*-tiopiran-4-ona, pero sí que se produjo un notable incremento en las diastereoselectividades y los excesos enantioméricos (**Esquema 3.17**). Con respecto a las cetonas abiertas, solo se ensayaron la acetona y la hidroxiacetona, obteniéndose rendimientos y estereoselectividades moderados, aunque, de nuevo, en el caso del primer sustrato se observó una mejora del exceso enantiomérico con respecto al proceso organocatalizado por el (*S*)-5-(pirrolidin-2-il)tetrazol. Para explicar el curso estereoquímico de la reacción los autores propusieron dos modelos. Uno donde el protón ácido del fragmento tetrazol se coordinaba al grupo nitro orientando así la aproximación del alqueno al intermedio *s-trans*-enammina, y otro donde era simplemente el impedimento estérico de este heterociclo con cuatro átomos de nitrógeno el que bloqueaba una de las caras de la *s-cis*-enammina. La mejora en la estereoselectividad observada con este nuevo organocatalizador con respecto al (*S*)-5-(pirrolidin-2-il)tetrazol se debía o bien a un estado de transición menos constreñido para el primer modelo, o bien al incremento en impedimento estérico proporcionado por la cadena lateral del homotetrazol atendiendo al segundo modelo.



Esquema 3.17

A pesar de que en el estudio de Ley *et al.* la (*S*)- β -homoprolina había resultado inactiva^[87], ese mismo año Oriyama y colaboradores descubrieron que en forma de clorhidrato y en presencia de una amina que actuaba como base, este β -aminoácido se comportaba como un eficiente organocatalizador en la adición de ciclohexanona sobre nitroolefinas aromáticas^[88]. Con un 20% mol de clorhidrato de (*S*)- β -homoprolina y la misma cantidad de morfolina, en *tert*-butanol y a temperatura ambiente, los productos de Michael se obtuvieron con elevados rendimientos, muy buenas diastereoselectividades y excelentes excesos enantioméricos en general (**Esquema 3.18**). Además, en las mismas condiciones de reacción solo que sustituyendo la morfolina por trietilamina, la adición de Michael de cetonas abiertas sobre β -*trans*-nitroestireno transcurrió con muy buenas diastereo y enantioselectividades, aunque con rendimientos moderados y malas regioselectividades a favor del isómero más sustituido en el caso de las cetonas asimétricas.

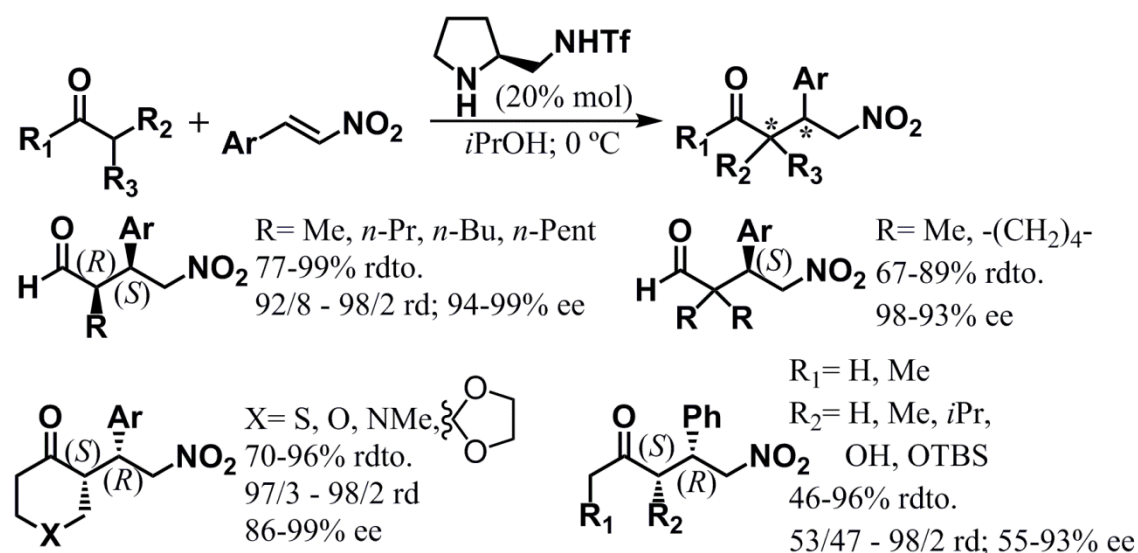


Esquema 3.18

3.1.4 Pirrolidin-sulfonamidas

Un organocatalizador más eficiente y versátil en la adición 1,4 de compuestos carbonílicos sobre nitroalquenos que los anteriores análogos de prolina fue la (*S*)-1,1,1-trifluoro-*N*-(pirrolidin-2-ilmetil)metanosulfonamida. Entre los años 2005 y 2006, el grupo de Wang desarrolló un procedimiento organocatalizado de reacción de nitro-Michael tanto de aldehídos como de cetonas con varias nitroolefinas, empleando un 20% mol de esta pirrolidina, en *iso*-propanol a 0 °C y, cierto es, un exceso importante (10 equivalentes) de compuesto carbonílico^[89] (**Esquema 3.19**). Bajo estas condiciones una amplia gama de aldehídos no ramificados y α,α -disustituidos proporcionaron los correspondientes compuestos γ -nitro carbonílicos de configuración *sin* con rendimientos entre buenos y muy buenos, y excelentes diastereo y enantioselectividades en general. Las únicas excepciones fueron el 2-metilpentanal, y el ciclohexanocarbaldehído que

dieron tan solo moderadas estereoselectividades; y el (*E*)-(3-nitroalil)benceno, único nitroalqueno no conjugado a un aromático estudiado, que proporcionó el correspondiente producto de Michael con hexanal con un exceso enantiomérico de tan solo el 22%. En cuanto a las cetonas, con las cíclicas de 6 miembros se alcanzaron muy buenos resultados en su reacción con nitroolefinas aromáticas, proporcionando mayoritariamente los aductos *sin* con altos rendimientos y estereoselectividades casi totales. Sin embargo, la ciclopentanona, la cicloheptanona y la 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ona prácticamente no dieron ningún producto de adición conjugada; al igual que la 3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona y la 2,2-dimetilciclohexanona a pesar de contener en su estructura el anillo de ciclohexanona. Por su parte, con las cetonas acíclicas se obtuvieron resultados dispares. Tanto el rendimiento como la estereoselectividad variaron notablemente de unas a otras, aunque todas proporcionaron mayoritariamente productos de Michael de configuración *sin* (incluso la hidroxiacetona) y todas las cetonas no simétricas reaccionaron a través de su carbono α más sustituido. Se observó que un incremento del impedimento estérico de la cadena lateral de la cetona estaba relacionado con el aumento de la diastereo y la enantioselectividad de la reacción organocatalizada.



Esquema 3.19

Para explicar el diferente curso estereoquímico de la reacción cuando los sustratos eran aldehídos o cetonas, los autores propusieron un modelo basado en cálculos teóricos^[89]. En primer lugar, se identificó la formación del enlace C-C entre el nitroalqueno y el intermedio enamina como la etapa limitante de la reacción. La barrera de activación de

esta etapa era mucho mayor para las *s-trans*-enaminas que para las *s-cis*, provinieran de un aldehído o de una cetona. En cambio, en el estado de transición, la aproximación entre la (*E*)-enamina procedente de un aldehído y el nitroalqueno estaba favorecida por la cara *si* de la enamina (**Figura 3.10.a**), mientras que si esta provenía de una cetona, tenía menor energía de activación el acercamiento por la cara *re* (**Figura 3.10.b**), lo cual llevaba a la obtención de aductos *sin* de estereoquímica contraria según el sustrato fuera aldehído o cetona. Según los autores, la causa de esta diferencia resultaba difícil de dilucidar, si bien parecía ser que el mayor impedimento estérico del sustituyente alquilo de las cetonas en comparación con el hidrógeno de los aldehídos era uno de los factores más significativos. En el modelo también resultaba importante la formación de enlaces de hidrógeno entre el grupo sulfonamida y uno de los oxígenos del nitro, en los que participaba una molécula de disolvente, concretamente agua, procedente por ejemplo de la etapa de formación e la enamina.

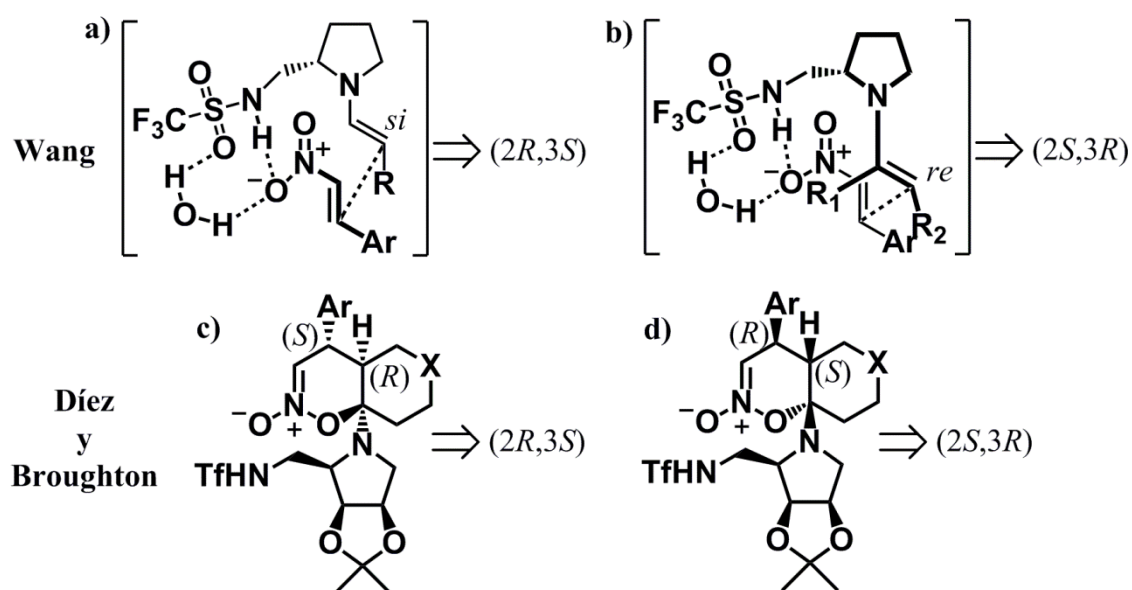
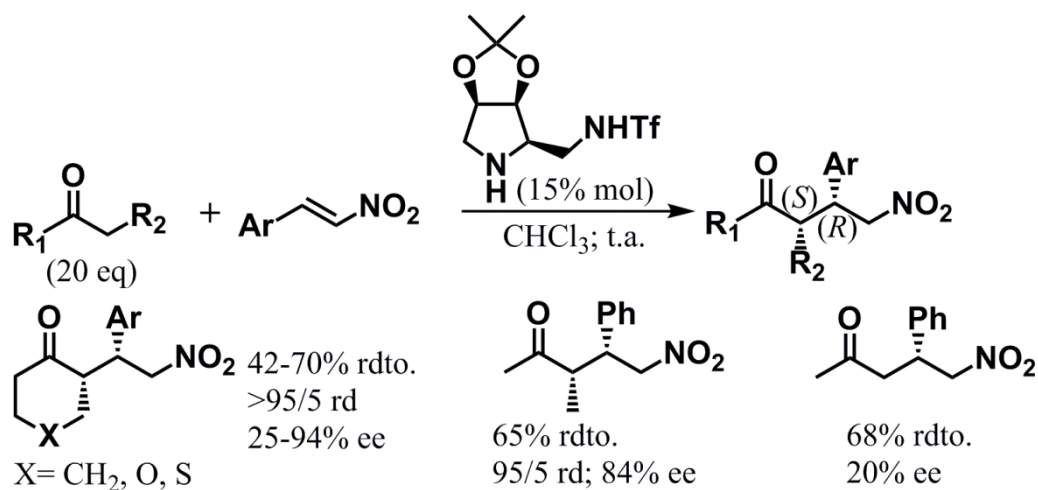


Figura 3.10

Con el objetivo de incrementar la solubilidad de la (*S*)-1,1,1-trifluoro-*N*-(pirrolidin-2-ilmetil)metanosulfonamida en disolvente apolares, Díez, Broughton y colaboradores sintetizaron una versión modificada de este organocatalizador que les permitió llevar a cabo la adición de varias cetonas sobre nitroolefinas aromáticas empleando como disolvente cloroformo^[53]. Los aductos de Michael de configuración *sin* procedentes de cetonas cíclicas de 6 átomos se obtuvieron con rendimientos entre moderados y buenos, y estereoselectividades similares a las alcanzadas por Wang *et al.*^[89a]; mientras que el derivado de la butanona dio un resultado superior (**Esquema 3.20**). Por su parte, la

acetona tuvo un mal comportamiento como dador en este proceso. Más allá de los resultados y del uso de un disolvente apolar como el cloroformo, lo que llamó la atención de esta publicación fue la discusión sobre un mecanismo de reacción alternativo al tradicionalmente considerado para este tipo de transformaciones organocatalizadas, que involucraba una reacción de cicloadición 4+2 entre la enamina y el nitroestireno, y en el que por tanto no aparecía ningún estado de transición como el postulado por Wang *et al.*^[89a]. Como resultado de esta cicloadición los dos estereoisómeros del intermedio *N*-óxido de dihidroxacina energéticamente más favorables son los que conducen a los productos de nitro-Michael (*2R,3S*) (**Figura 3.10.c**) y (*2S,3R*) (**Figura 3.10.d**). Y de estos dos, según los cálculos teóricos realizados por los autores, el segundo cicloaducto tiene menor energía que el primero. Por tanto, empleando estos intermedios como referencia de las energías de los estados de transición, los resultados eran consistentes con los obtenidos experimentalmente, donde los productos de Michael mayoritarios eran los (*2S,3R*) en el caso de cetonas. Además, este nuevo mecanismo basado en una etapa concertada (o *quasi*-concertada) ayuda a explicar las excelentes diastereoselectividades superiores al 95/5 observadas en el proceso organocatalizado.



Esquema 3.20

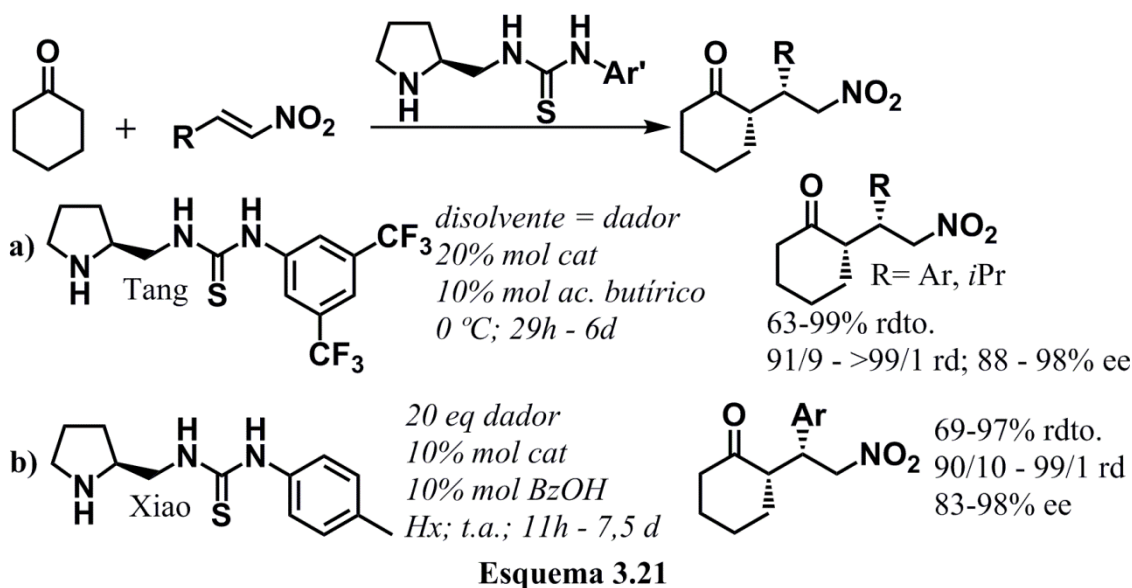
3.1.5 Pirrolidin-tioureas

En la misma línea que la (*S*)-1,1,1-trifluoro-*N*-(pirrolidin-2-ilmetil)metanosulfonamida, los grupos de investigación de Tang y de Xiao desarrollaron en el 2006 sendos procesos de reacción de nitro-Michael entre cetonas y nitroalquenos organocatalizados por pirrolidinas funcionalizadas con tioureas^[90]. Los dos protones ácidos de este grupo

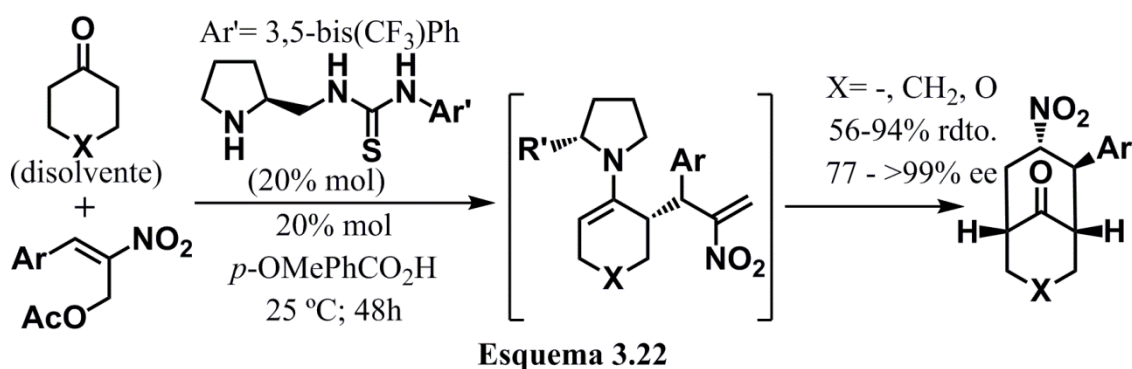
actúan coordinándose a la funcionalidad nitro mediante dos enlaces de hidrógeno, ayudando a orientar la aproximación de la nitroolefina por la cara *re* del intermedio enamina. Además, la mayor hidrofobicidad de estos organocatalizadores en comparación con su análogo trifluorometilsulfonamida les permite llevar a cabo transformaciones en disolventes apolares. La única diferencia entre los catalizadores empleados por Tang *et al.* y Xiao *et al.* era el sustituyente aromático del grupo tiourea, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo en el caso del primer equipo de investigación y 4-metilfenilo en el del segundo.

Con un 20% de su organocatalizador quiral, en presencia de un 10% mol de ácido butírico, a 0 °C y en ausencia de otro disolvente, Tang y colaboradores obtuvieron los productos resultantes de la reacción entre ciclohexanona y varias nitroolefinas con elevados rendimientos y excelentes estereoselectividades^[90a] (**Esquema 3.21.a**). Al extender este procedimiento a otras cetonas (acetona, ciclopentanona y butanona) empleando β -*trans*-nitroestireno como aceptor, se alcanzaron resultados dispares en cuanto a rendimiento, diastereoselectividad y exceso enantiomérico, no proporcionando ninguno de los sustratos ensayados buenos valores en todos los parámetros a la vez.

Por su parte, con un 10% mol del organocatalizador de Xiao y colaboradores, empleando un 10% mol de ácido benzoico como cocatalizador, en hexano y a temperatura ambiente, la adición de ciclohexanona sobre varios nitroalquenos aromáticos transcurrió con altos rendimientos y excelentes diastereo y enantioselectividades^[90b] (**Esquema 3.21.b**).



Unos años más tarde, en el 2009, el grupo de investigación de Tang publicó un trabajo sobre un proceso tándem que tenía lugar al utilizar acetatos (*E*)-2-nitroalílicos como aceptores de la reacción de nitro-Michael^[91]. Este tipo de nitroolefinas, tras sufrir el ataque de la enamina y generar un enlace C-C con este intermedio, tienden a eliminar el grupo acetilo, formándose un nuevo alqueno electrodeficiente conjugado con el grupo nitro, susceptible de ser atacado de nuevo por un nucleófilo. Utilizando como organocatalizador un 20% mol de la pirrolidin-tiourea previamente desarrollada por ellos mismos, en presencia de un 20% mol de ácido *p*-metoxibenzoico y a 25 °C, la reacción entre cetonas cíclicas y varios acetatos (*E*)-2-nitroalílicos proporcionó los correspondientes compuestos bicíclicos con buenos rendimientos y excelentes excesos enantioméricos (**Esquema 3.22**).



Kokotos y colaboradores desarrollaron en el año 2011 organocatalizadores basados en la combinación del heterociclo de pirrolidina con fragmentos de tipo tiourea, aunque en su caso en forma de estructuras cíclicas, concretamente anillos quirales de tioxotetrahidropirimidinona y de tiohidantoína^[92]. La adición 1,4 de cetonas cíclicas de 6 miembros sobre nitroalquenos aromáticos se llevó a cabo con tan solo un 2,5% mol de estos organocatalizadores, en THF y a temperatura ambiente. La presencia de un 15% mol de ácido *p*-nitrobenzoico, 2,0 equivalentes de agua y un gran exceso de compuesto carbonílico (10 equivalente) completaban el resto de condiciones de reacción. Bajo ellas, los aductos de Michael se obtuvieron con altos rendimientos y diastereoselectividades a favor del aducto *sin*, y excesos enantioméricos superiores al 95% en todos los casos (**Figura 3.11**).

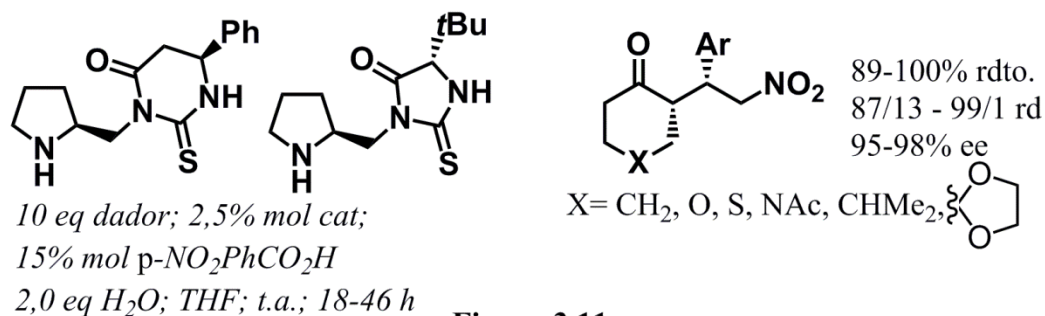
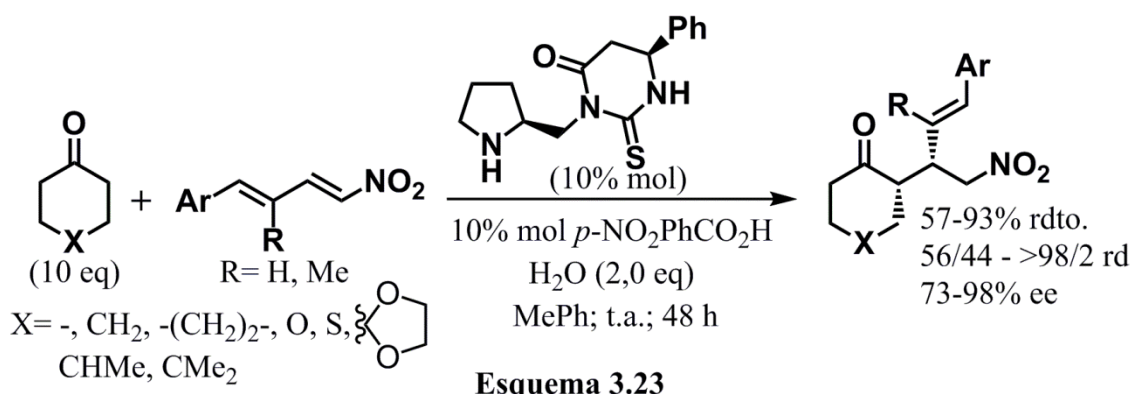


Figura 3.11

Un año más tarde, el propio grupo de Kokotos puso a punto un procedimiento de adición 1,4 de cetonas a 1,3-nitrodienos^[93]. Empleando la pirrolidin-tioxotetrahidropirimidinona a una carga de un 10% mol, en presencia de un 10% mol de ácido *p*-nitrobenzoico, 2,0 equivalentes de agua, utilizando tolueno como disolvente y a temperatura ambiente, la reacción de cetonas cíclicas de 6 miembros, ciclohexanona y cicloheptanona con 1,3-nitrodienos tuvo lugar con resultados muy dispares (**Esquema 3.23**). Los rendimientos oscilaron de moderados a elevados; y las diastereoselectividades, siempre a favor de los aductos *sin*, entre moderadas y totales. Por su parte, los valores de enantioselectividad estuvieron confinados en un rango más estrecho, de elevados a excelentes.

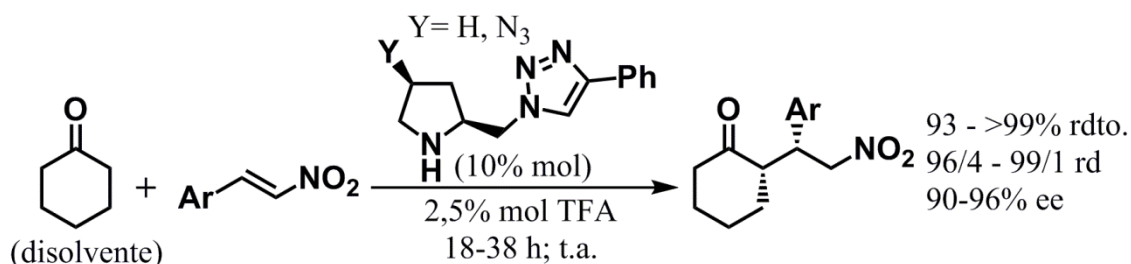


Esquema 3.23

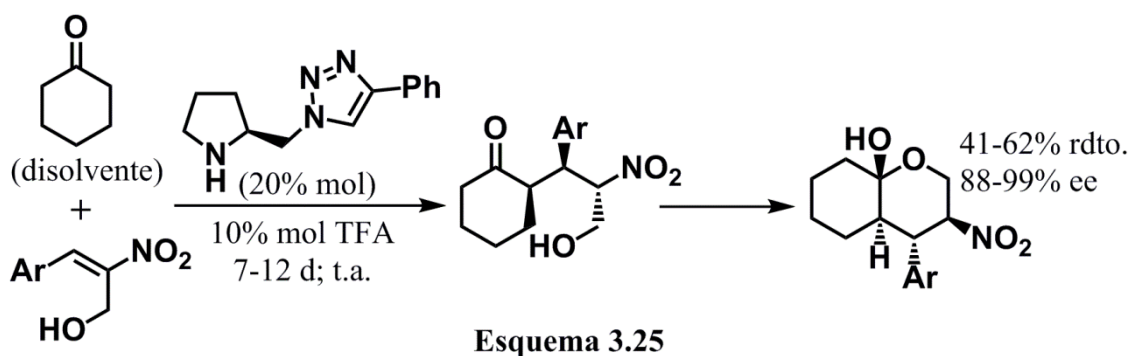
3.1.6 Pirrolidin-triazoles y pirrolidin-pirazoles

En el año 2006, Luo, Cheng y colaboradores elaboraron una librería de organocatalizadores quirales mediante reacciones click entre azido pirrolidinas o tiazolidinas y varios alquinos, de los cuales dos fueron identificados como potenciales catalizadores para la adición de ciclohexanona sobre β -*trans*-nitroestireno^[94]. Con un 10% de uno de estos pirrolidin-triazoles y empleando un 2,5% mol de ácido trifluoroacético como cocatalizador, la reacción entre ciclohexanona, disolvente y reactivo a la vez, con diversas nitroolefinas aromáticas transcurrió con rendimientos

altos e incluso cuantitativos, diastereoselectividades totales y excesos enantioméricos superiores al 90% (**Esquema 3.24**). Los autores, además, demostraron el gran potencial del proceso organocatalizado aplicándolo a la síntesis a escala de gramos del producto de Michael entre la ciclohexanona y el β -*trans*-nitroestireno manteniendo la estereoselectividad y bajando la carga de organocatalizador a un 5% mol. No obstante, cuando se sustituyó la ciclohexanona por ciclopentanona o acetona, o incluso por un aldehído, el 3-metilbutanal, las estereoselectividades bajaron a niveles moderados.



Uno de estos organocatalizadores, concretamente el de Y=H, fue empleado por Chandrasekhar y colaboradores en un proceso domino de Michael-cetalización entre ciclohexanona y alcoholes nitroalílicos^[95] (**Esquema 3.25**). Tras la adición de nitro-Michael, el grupo hidroxilo libre del aducto resultante es capaz de atacar al carbonilo dando lugar a estructuras de tipo octahidrocromeno. En unas condiciones muy similares a las descritas por Luo, Cheng *et al.*^[94], pero con una mayor carga de organocatalizador y ácido trifluoroacético (un 20 y un 10% mol respectivamente), se obtuvieron los correspondientes productos bicíclicos con excelentes excesos enantioméricos. No obstante, debido a la menor reactividad de las nitroolefinas α,β -disustituidas, los rendimientos alcanzados fueron moderados incluso tras más de una semana de reacción.



Algunos años más tarde, en el 2010, el grupo de Wang^[96] consiguió mejorar el organocatalizador de Luo, Cheng *et al.*^[94] mediante la sustitución del grupo fenilo por

un carbohidrato protegido. Esta nueva pirrolidina quiral, a una carga de un 10% mol, consiguió catalizar la reacción entre varias cetonas cíclicas de 6 átomos y diversos nitroalquenos con altos rendimientos y diastereo y enantioselectividades prácticamente totales en la mayoría de los casos (**Figura 3.12**). Como ventajas adicionales, el proceso se llevaba a cabo sin ningún disolvente y tan solo eran necesarios 2,0 equivalentes de cetona. De nuevo, la ciclopentanona y la acetona dieron selectividades menores.

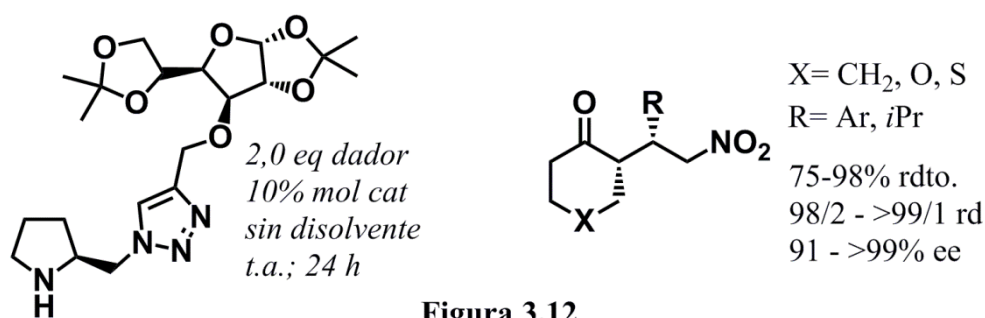


Figura 3.12

La sustitución del anillo de triazol por uno de pirazol en este tipo de pirrolidinas también daba como resultado organocatalizadores tremendamente eficaces para la reacción de nitro-Michael entre cetonas y nitroalquenos. En el año 2011, Chandrasekhar y colaboradores emplearon el (*S*)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1*H*-pirazol, en una proporción de un 10% mol y en presencia de un 2% mol de ácido trifluoroacético como organocatalizador en este tipo de transformaciones^[97]. Las reacciones se llevaron a cabo con tan sólo 2,0 equivalentes de compuesto carbonílico y sin ningún tipo de disolvente. Los aductos provenientes de cetonas cíclicas de 6 átomos y nitroolefinas aromáticas se obtuvieron con muy buenos resultados en cuanto a rendimiento y estereoselectividad (**Figura 3.13**). Pero además, la ciclopentanona también mostró un buen comportamiento como dador en este proceso (97% rdto., 97/3 rd, 96% ee).

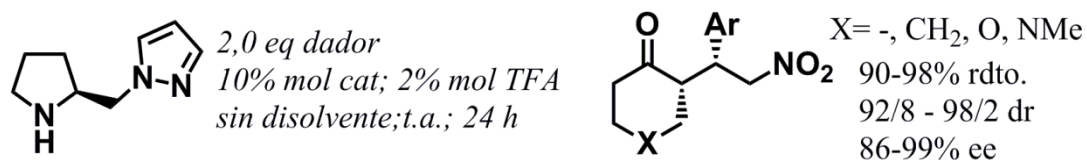
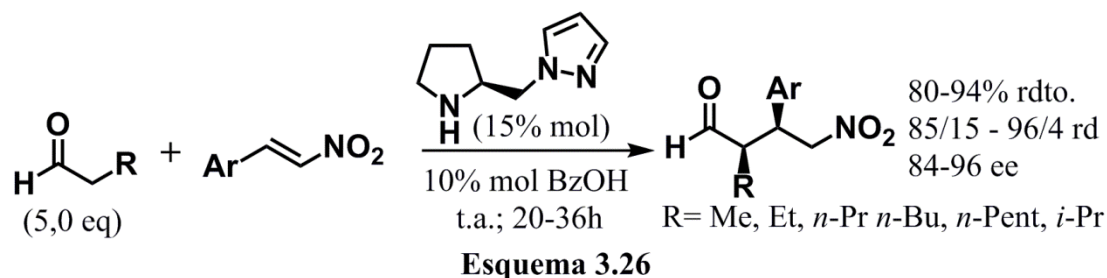


Figura 3.13

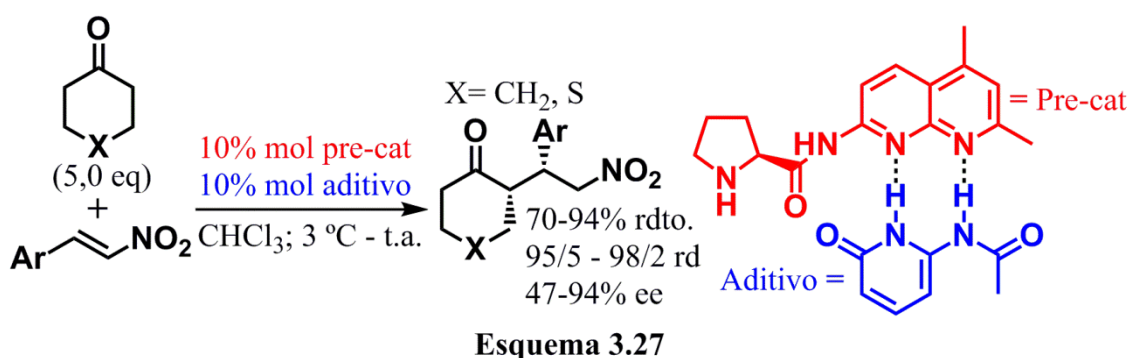
Más recientemente, en el 2014, Kumar demostró que el (*S*)-1-(pirrolidinilmet-2-il)-1*H*-pirazol también era capaz de promover la adición conjugada de aldehídos no ramificados en α sobre nitroalquenos aromáticos^[98]. Con un 15% mol de carga de este organocatalizador, un 10% mol de ácido benzoico como aditivo y un exceso de 5,0

equivalentes de dador frente a nitroolefina, se obtuvieron los correspondientes productos de nitro-Michael con elevados rendimientos y estereoselectividades (**Esquema 3.26**). Al igual que ocurría con cetonas, el proceso tuvo lugar sin disolvente.



3.1.7 Organocatalizadores autoensamblados

Normalmente, las especies catalíticas se optimizan a través de modificaciones covalentes en su estructura. Sin embargo, Clarke y Fuentes optaron por modular la selectividad de sus pre-organocatalizadores, basados en prolinamidas unidas a 1,8-naftiridinas, mediante su uso en combinación con varios aditivos quirales^[99]. Este concepto se basa en la formación *in situ* de un organocatalizador autoensamblado mediante enlaces de hidrógeno entre el pre-catalizador y el aditivo a través del grupo naftiridina del primero y protones ácidos del segundo. El sistema formado por un 10% mol de ambos componentes del catalizador autoensamblado optimizado demostró buena actividad en la adición 1,4 de cetonas cíclicas de 6 miembros sobre nitroolefinas aromáticas, obteniéndose los correspondientes aductos *sin* con excelentes diastereoselectividades, y excesos enantioméricos de moderados a elevados (**Esquema 3.27**). El importante efecto del aditivo quedó reflejado por el hecho de que en su ausencia el proceso organocatalizado transcurría con unos resultados mucho peores en cuanto a enantioselectividad, y aunque no tan marcadamente, también en cuanto a diastereoselectividad.



Un año más tarde, en el 2008, Mandal y Zhao desarrollaron varios catalizadores autoensamblados para la reacción de nitro-Michael de cetonas y nitroolefinas aprovechando la capacidad de aminoácidos y alcaloides cinchona para formar pares iónicos a través de la reacción ácido-base entre los grupos carboxilo de los primeros y quinuclidina de los segundos^[100]. La especie catalítica era la sal de amonio que se formaba *in situ* entre el aminoácido y el alcaloide. La función del primer componente era actuar como centro catalítico gracias al grupo amina, mientras que el segundo, modificado con una tiourea, aportaba interacciones esenciales para la actividad y selectividad del organocatalizador. Con un 5% mol del par iónico formado por (*S*)-prolina y *epi*-9-desoxi-quinidina modificada con un grupo tiourea en posición 9, en benceno y a temperatura ambiente, se observaron excelentes enantioselectividades para la adición de diferentes cetonas cíclicas y de cadena abierta sobre β -*trans*-nitroestireno (**Figura 3.14**). Los rendimientos en general fueron buenos, y las diastereoselectividades muy buenas, siempre a favor a del aducto *sin*. La regioselectividad, en aquellos casos donde era posible la formación de dos regioisómeros, fue total y a favor de los aductos más sustituidos; salvo con la metil *iso*-butil cetona, donde el ataque se produjo en el metilo con total selectividad. Al estudiar la acetona como sustrato, resultó mejor organocatalizador la sal de amonio formada por el aminoácido con el grupo amina primario fenilglicina.

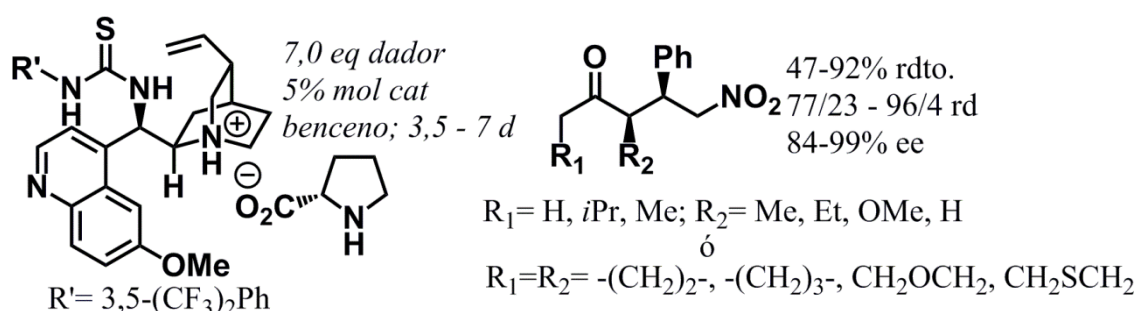
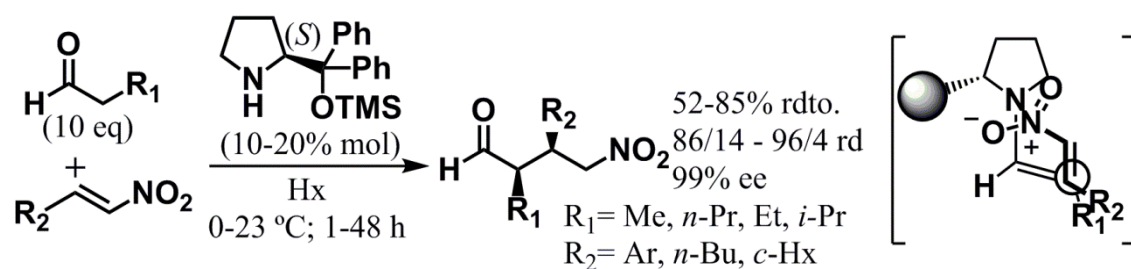


Figura 3.14

3.1.8 Prolinol silil éteres

Los α,α -diarilprolinol silil éteres son de los catalizadores con mayor capacidad de estereoinducción por interacciones estéricas gracias al voluminoso grupo adyacente al nitrógeno. Su eficacia se ha demostrado en multitud de transformaciones que involucran aldehídos no ramificados en α como sustratos, entre las que se encuentran reacciones de nitro-Michael con nitroalquenos. En el año 2005, el *O*-TMS-(*S*)- α,α -difenílprolinol fue

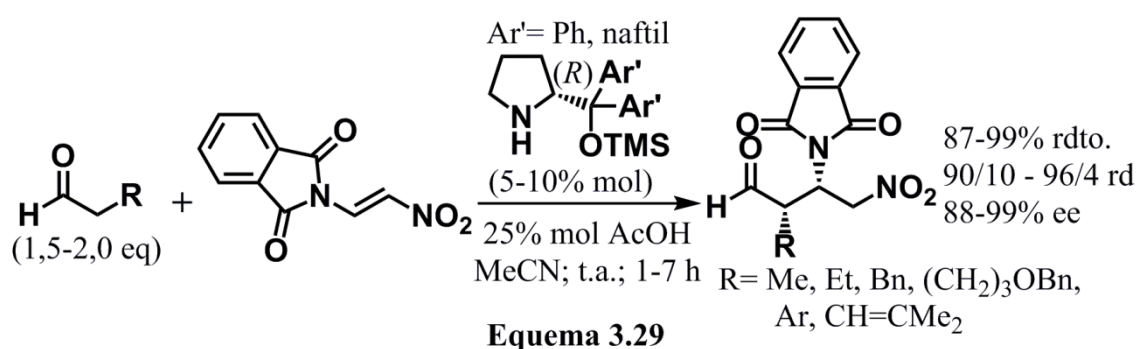
empleado por Hayashi y colaboradores en la adición de aldehídos sobre varias nitroolefinas^[63]. Las condiciones de reacción seleccionadas como óptimas incluían un 10% mol de organocatalizador para la mayoría de sustratos, hexano como disolvente y un exceso de 10 equivalentes de aldehído frente al nitroalqueno. Bajo ellas, los aldehídos no ramificados en α se transformaron en los correspondientes productos de adición conjugada con rendimientos entre moderados y altos, en general excelentes diastereoselectividades, siempre a favor de los aductos de configuración *sin*, y enantioselectividades casi totales (**Esquema 3.28**). El único aldehído α,α -disustituido ensayado, el 2-metilpropanal, dio la adición de Michael con muy buen rendimiento (85%), aunque requirió de mayor tiempo de reacción que el resto de sustratos (96 h), y proporcionó un exceso enantiomérico del 68%, notablemente por debajo de los valores alcanzados con los aldehídos no ramificados. Para explicar el curso estereoquímico de la reacción, los autores propusieron un estado de transición sinclinal y acíclico para la etapa de formación del enlace C-C. En este estado de transición, el voluminoso grupo difenil(trimetilsililoxi)metilo, clave en la elevada enantioselectividad del proceso, se encargaba de promover la formación selectiva de la enamina *s-trans* y de bloquear eficientemente la cara *re* de la misma para que la reacción se produjera por la contraria. Además, era muy posible la presencia de interacciones electrostáticas entre el nitrógeno de la enamina y el grupo nitro. Por otra parte, la protección del grupo hidroxilo del organocatalizador resultaba fundamental para la actividad del mismo, ya que de lo contrario se producía la formación del aminal entre el aldehído y el prolinol, que impedía que continuara el ciclo catalítico.



Esquema 3.28

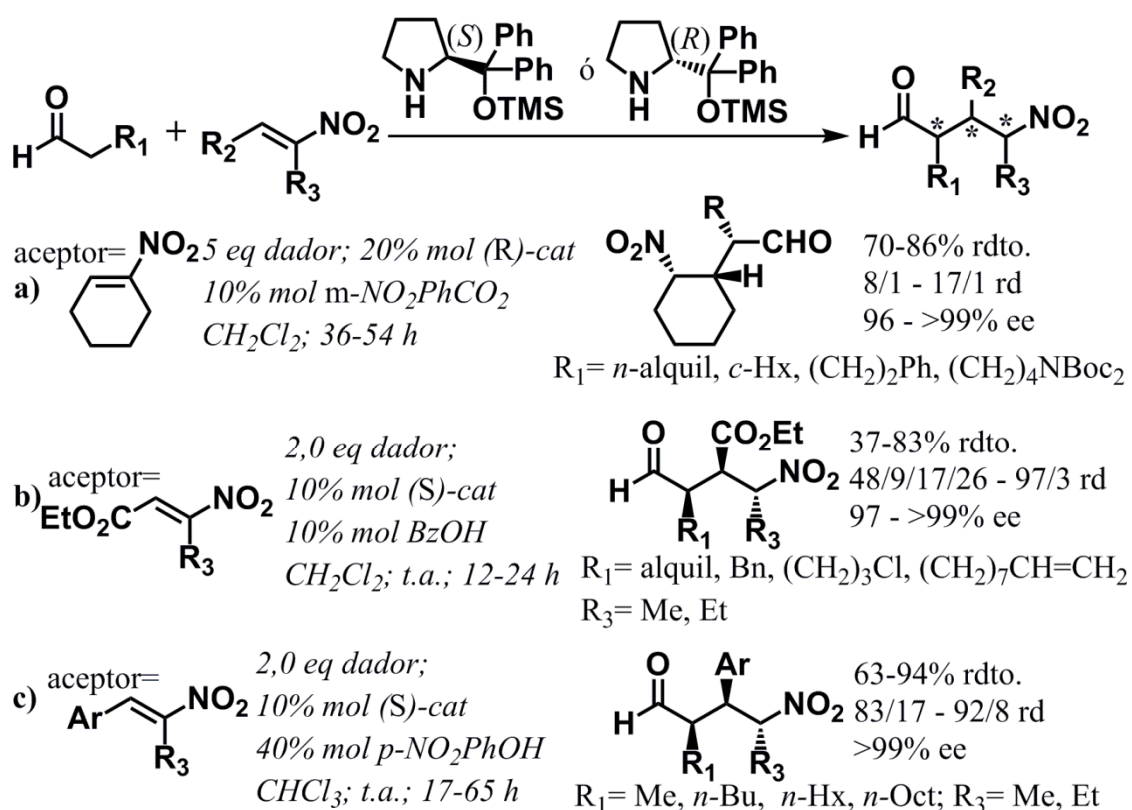
Desde este trabajo de Hayashi *et al.*^[63] se han publicado muchos otros empleando cualquiera de los dos enantiómeros de este α,α -diarilprolinol silil éter, demostrando su gran eficacia para catalizar la adición conjugada de aldehídos sobre una amplia diversidad de nitroalquenos. Por ejemplo, en el año 2010, el grupo de investigación de Ma utilizó

el (*R*)- α,α -difenilprolinol trimetilsilil éter y su análogo con grupos naftilo como organocatalizadores de la reacción de nitro-Michael entre aldehídos y *trans*-2-nitroeten-1-amina convenientemente protegida^[101]. Para la adición conjugada de diferentes aldehídos a (*E*)-2-(2-nitrovinil)isoindolin-1,3-diona los autores seleccionaron unas condiciones que incluían un ligero exceso de compuesto carbonílico, una carga de organocatalizador de 5% mol para los aldehídos alquílicos y un 10% mol para los aromáticos, la presencia de un 25% mol de ácido acético, la utilización de acetonitrilo y el trabajar a temperatura ambiente. Bajo ellas se obtuvieron los correspondientes productos de Michael con altos rendimientos, de buenas a excelentes diastereoselectividades a favor de los γ -nitro aldehídos de configuración relativa *sin* y excesos enantioméricos superiores al 90% en prácticamente todos los casos (**Esquema 3.29**). Muestra del interés de este proceso es que la reducción de estos productos de nitro-Michael permitía obtener pirrolidinas 3,4-*trans*-disustituidas que eran intermedios en la síntesis de potenciales compuestos neuroactivos.



Uno de los tipos de aceptores más problemáticos en la reacción de nitro-Michael son las nitroolefinas α,β -disustituidas. A partir del año 2009, se desarrollaron varios procesos organocatalizados por α,α -difenilprolinol silil éteres con este tipo de nitroderivados. El primero de ellos fue llevado a cabo por Gellman y colaboradores, que estudiaron la adición 1,4 de varios aldehídos sobre 1-nitro-1-ciclohexeno^[102]. Con un 20% mol de *O*-TMS-(*R*)- α,α -difenilprolinol como organocatalizador y un 10% mol de ácido *m*-nitrobenzoico, el proceso transcurrió con muy buenos rendimientos y excesos enantioméricos casi totales (**Esquema 3.30.a**). Resultaron mayoritarios y con muy buenas diastereoselectividades los aductos *cis*, que por calentamiento en condiciones básicas se podían epimerizar en los *trans* con una ligera bajada del exceso enantiomérico. El uso de otros tipos de nitroalquenos α,β -disustituidos con sustituyentes alquílicos fue abordada por los grupos de Ma^[103] y de Pihko^[55]. Los

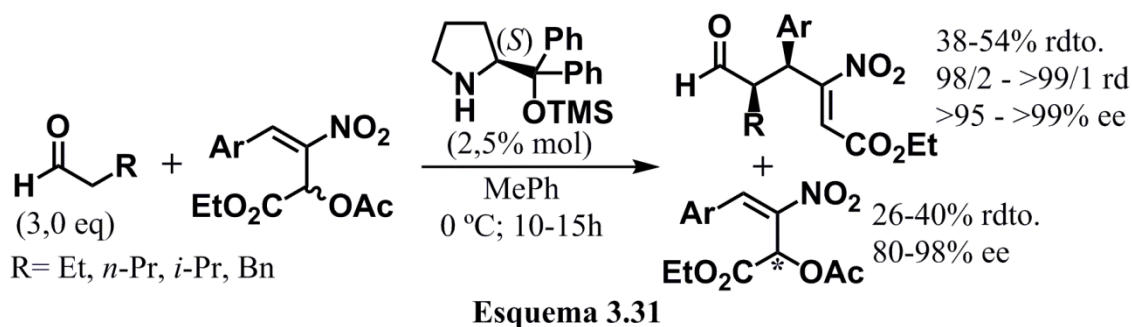
primeros decidieron usar como aceptores 3-alkil-3-nitroacrilatos, más reactivos al poseer el grupo éster. En presencia de un 10% mol de (*S*)- α,α -difenilprolinol trimetilsilil éter y un 10% mol de ácido benzoico, la reacción entre estos nitroalquenos y varios aldehídos tuvo lugar, en general, con muy buenos rendimientos y diastereoselectividades, y excesos enantioméricos prácticamente totales en todos los casos (**Esquema 3.30.b**). Con la ayuda de una proporción importante de *p*-nitrofenol como cocatalizador (40% mol), Pihko *et al.* consiguieron llevar a cabo la adición de varios aldehídos sobre α -alkil β -aryl nitroolefinas con buenos rendimientos y diastereoselectividades, y excesos enantioméricos superiores al 99% en todos los casos estudiados (**Esquema 3.30.c**).



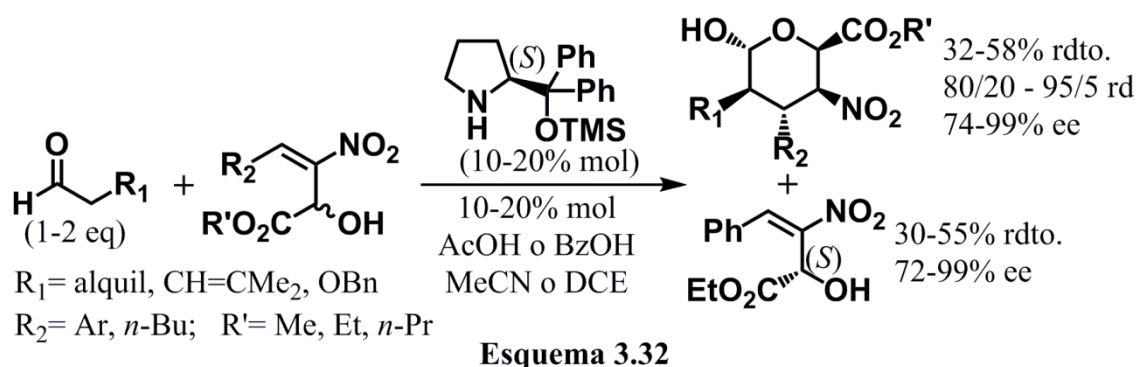
Esquema 3.30

Empleando acetatos nitroalílicos como sustratos, Reddy y Chen pusieron a punto el primer proceso organocatalizado de resolución cinética de estos nitroalquenos mediante reacción de nitro-Michael^[104]. Con tan solo un 2,5% mol de (*S*)- α,α -difenilprolinol trimetilsilil éter, en tolueno y a 0 °C, la reacción ente diversos acetatos nitroalílicos racémicos con sustituyentes arilo y aldehídos transcurrió de manera que solo un enantiómero de los primeros reaccionaba preferentemente con los compuestos

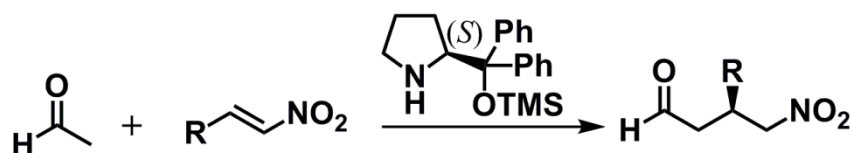
carbonílicos, obteniéndose por un lado los correspondientes productos de Michael de configuración *sin* derivados de este esteroisómero y por otro los acetatos nitroalílicos enantioenriquecidos de configuración opuesta, ambos con excelentes estereoselectividades (**Esquema 3.31**). Los rendimientos alcanzados para los aductos de Michael fueron cercanos al límite ideal del 50% (donde todo un enantiómero del nitroalqueno ha reaccionado y el otro no), sobrepasándolo ligeramente en algunos casos, mientras que para los acetatos nitroalílicos fueron más moderados.



Más recientemente, se ha dedicado especial atención a los alcoholes nitroalílicos, debido a su utilidad en la obtención de tetrahidropiranoles completamente sustituidos mediante procedimientos organocatalizados de reacción en cascada de nitro-Michael/acetalización. Los grupos de investigación de Peng y de Cheng desarrollaron sendos procesos que transcurrían mediante la adición conjugada de aldehídos sobre alcoholes nitroalílicos racémicos seguida de acetalización intramolecular y, simultáneamente, la resolución cinética de estos nitroderivados^[105]. Empleando entre un 10% y un 20% mol de *O*-TMS-*(S)*- α,α -difenilprolinol como organocatalizador y de un aditivo ácido (acético o benzoico), se producía la reacción de Michael y posterior formación del acetal intramolecular entre los aldehídos y uno de los enantiómeros de los alcoholes nitroalílicos, concretamente el *R*. De esta manera se obtenían los correspondientes tetrahidropiranoles y los alcoholes nitroalílicos de configuración *S*. En general, los rendimientos de ambos procesos fueron buenos, cercanos al límite ideal del 50% o superándolos ligeramente en algunos casos (**Esquema 3.32**). Por su parte, los excesos enantioméricos, tanto de los tetrahidropiranoles como de los *(S)*-alcoholes nitroalílicos fueron en general excelentes, mientras que las diastereoselectividades en la formación de los primeros alcanzaron valores entre buenos y muy buenos.



El acetaldehído, el más simple de los aldehídos enolizables, presenta grandes retos a la hora de ser usado como sustrato en transformaciones organocatalizadas debido a que su elevada reactividad suele conducir a mezclas intratables de diversos productos. No obstante, se han conseguido desarrollar un puñado de procesos de adición conjugada de acetaldehído sobre nitroalquenos empleando como organocatalizadores los α,α -difenílprolinol silil éteres. En el año 2008, de manera independiente y prácticamente simultánea, los grupos de investigación de List^[106] y de Hayashi^[107] publicaron sendos trabajos sobre la reacción de nitro-Michael con acetaldehído organocatalizada por *O*-TMS- (S) - α,α -difenílprolinol. List *et al.* se decantaron por una carga de organocatalizador de un 20% mol y trabajar en atmósfera inerte bajo dos condiciones diferentes: 5,0 equivalentes de acetaldehído, acetonitrilo como disolvente y 0 °C como temperatura de reacción para los nitroalquenos con sustituyentes aromáticos; o 10 equivalentes de aldehído, una mezcla de DMF e *iso*-propanol y temperatura ambiente para las nitroolefinas con sustituyentes alquílicos. Por su parte, Hayashi y colaboradores prefirieron una menor cantidad de α,α -difenílprolinol, 10% mol, el uso de dioxano como disolvente, dejar la reacción a temperatura ambiente y un exceso de 10 equivalentes de acetaldehído. Ambos grupos de investigación describieron excelentes enantioselectividades para el proceso organocatalizado, si bien los rendimientos alcanzados por Hayashi *et al.* fueron superiores (**Esquema 3.33**).

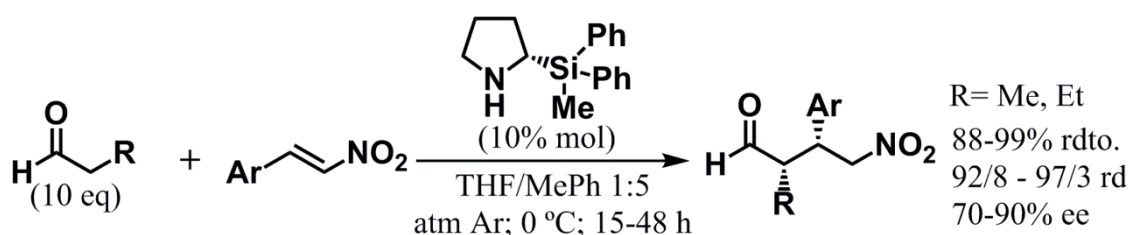
**List:**

5,0 eq dador; atm Ar	10 eq dador; atm Ar	R= Ar, Me, (CH ₂) ₂ Ph,	31-61% rdto.
20% mol (S)-cat	20% mol (S)-cat	<i>i</i> -Bu, <i>t</i> -Bu, <i>c</i> -Hx	88-94% ee
MeCN; 0 °C	DMF/ <i>i</i> PrOH; <i>t.a.</i>		

Hayashi: 10 eq dador	R= Ar, <i>n</i> -Bu, <i>t</i> -Bu	54-77% rdto.
10% mol (S)-cat		92 - >99% ee
dioxano; <i>t.a.</i>		

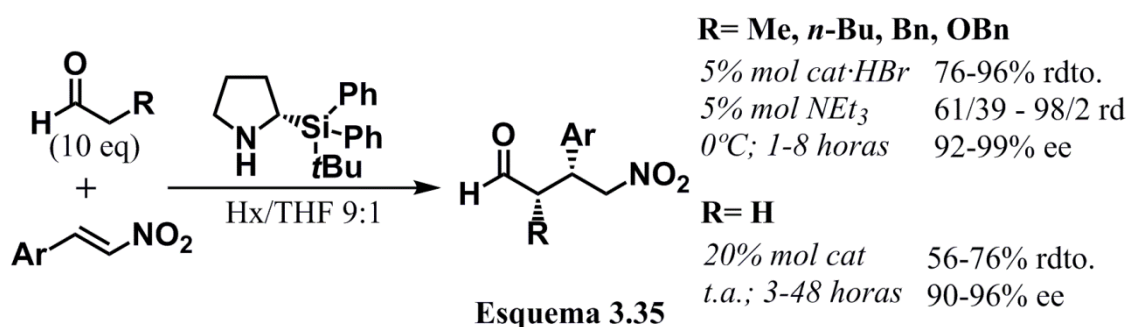
Esquema 3.33**3.1.9 Silil pirrolidinas**

Con un concepto muy similar al de los α,α -diarilprolinol silil éteres, aunque con una estructura química diferente, las 2-(alquilarilsilil)pirrolidinas también han sido estudiadas como organocatalizadores en la adición conjugada de aldehídos no ramificados en α sobre nitroolefinas. En un trabajo realizado en el año 2010 por el grupo de investigación de Bolm, la (*S*)-2-(metildifenilsilil)pirrolidina, a una carga de un 10% mol, fue capaz de catalizar la reacción entre varios aldehídos y nitroalquenos aromáticos con altos rendimientos, diastereoselectividades superiores al 90/10, y excesos enantioméricos entre buenos y muy buenos^[108] (**Esquema 3.34**). Estas reacciones tuvieron lugar bajo atmosfera de argón, en una mezcla THF/tolueno 1:5, a 0 °C y en presencia de un exceso de 10 equivalentes de aldehído frente a nitroderivado.

**Esquema 3.34**

Un año más tarde, Franz y colaboradores sustituyeron el grupo metilo de este organocatalizador por el más voluminoso *terc*-butilo^[109] (**Esquema 3.35**). Con un 5% mol del bromhidrato del nuevo catalizador y un 5% mol de trietilamina como aditivo, en una mezcla hexano/THF 9:1 y a 0 °C se obtuvieron mejores enantioselectividades para la reacción de nitro-Michael entre aldehídos y nitroalquenos aromáticos que con el anterior organocatalizador. Las diastereoselectividades se mantuvieron en los mismos

niveles, mientras que los rendimientos bajaron ligeramente, si bien en tiempos de reacción más cortos. Los aldehídos ramificados resultaron sustratos poco activos con este organocatalizador, y el *O*-bencil hidroxiacetaldehído dio tan solo un valor de diastereoselectividad bajo (61/39). Mediante pequeñas modificaciones en las condiciones de reacción, concretamente el uso de un 20% mol de organocatalizador con el grupo amino libre y temperatura ambiente como temperatura de trabajo, el acetaldehído pudo ser usado como dador de Michael, proporcionando buenos rendimientos y excesos enantioméricos superiores al 90% en todos los casos.

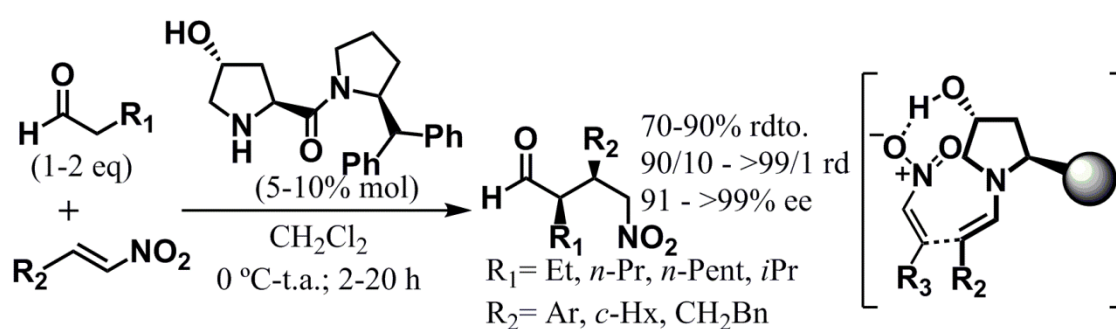


3.1.10 Pirrolidinas que combinan sustituyentes voluminosos y dadores de enlaces de hidrógeno

La práctica totalidad de los organocatalizadores para la adición 1,4 de compuestos carbonílicos a nitroolefinas mencionados hasta ahora estaban compuestos por un heterociclo de pirrolidina sustituido únicamente en la posición adyacente al nitrógeno. Sin duda, un grupo funcional o un motivo estructural con unas determinadas características tan próximo al centro catalítico resulta de vital importancia a la hora de establecer las propiedades del propio organocatalizador. Sin embargo, la presencia de otros sustituyentes en el anillo de pirrolidina puede ayudar a modular la actividad y/o el poder de estereoinducción de la especie catalítica.

Los primeros en explorar esta idea fueron Palomo y colaboradores, que el año 2006 diseñaron un nuevo tipo de organocatalizadores para la reacción de nitro-Michael entre compuestos carbonílicos y nitroalquenos^[110]. Se basaban en el concepto de combinar en diferentes posiciones del anillo de pirrolidina grupos dadores de enlaces de hidrógeno, capaces de coordinar y activar la nitroolefina, con sustituyentes voluminosos capaces de promover la discriminación facial entre las caras del intermedio enamina. Los organocatalizadores desarrollados por Palomo *et al.* poseían un fragmento con alto

impedimento estérico en la posición 2 del heterociclo de pirrolidina, cuya misión era controlar el equilibrio entre los conformeros de la enamina y bloquear una de sus caras, y a la vez un grupo hidroxilo en el carbono 3 o 4 y en disposición relativa *trans*, con la función de activar el nitroderivado y dirigir su aproximación por la cara contraria de la enamina a la que se sitúa el grupo voluminoso. Tras optimizar una estructura con el adecuado impedimento estérico en el carbono 2 y fijar la posición del hidroxilo en el carbono 4, la pirrolidina resultante fue ensayada como organocatalizador para la reacción de Michael de aldehídos no ramificados en α con nitroalquenos. Los mejores resultados se obtuvieron en diclorometano como disolvente, a 0 °C y con un 5% mol de pirrolidina quiral para los aldehídos lineales; mientras que para los β -ramificados fue preferible trabajar a temperatura ambiente y con un 10% mol de organocatalizador (**Esquema 3.36**). En general, los rendimientos fueron entre buenos y elevados y se alcanzaron excelentes valores de diastereo y enantioselectividad. Además, debido a la baja proporción de reacción de auto-aldolización, tan solo fue necesario un ligero exceso de aldehído frente a la nitroolefina. De hecho, este fue el primer trabajo en el que se conseguían tales resultados con una carga de organocatalizador menor de un 10% mol y con tan poco exceso de aldehído. Aunque no aparece reflejado en ningún estudio, los autores sí que comentan que este organocatalizador es menos efectivo con cetonas que con aldehídos, dando unos datos de excesos enantioméricos en la reacción de β -*trans*-nitroestireno con ciclohexanona y tetrahidropiran-4-ona del 20 y el 60% respectivamente.



Inspirados por este trabajo de Palomo *et al.*, Peng y colaboradores decidieron introducir grupos con protones más ácidos que el hidroxilo para obtener un catalizador que fuera más efectivo con sustratos de tipo cetona. Así pues, elaboraron una batería de pirrolidinas quirales derivadas del (*S*)-prolinol con un grupo sulfonamida o tiourea en

posición 4 y el hidroxilo protegido en forma de *tert*-butildifenilsilil éter para generar un sustituyente con alto impedimento estérico^[111]. La combinación del grupo trifluorometilsulfonamida, el más ácido de todos los ensayados, en una disposición relativa *trans* con el silil éter proporcionó un organocatalizador que mostró gran efectividad en la adición de ciclohexanona sobre β -*trans*-nitroestireno. En acetonitrilo como disolvente y en presencia de un 5% mol de ácido benzoico, un 5% mol de esta pirrolidina fue capaz de promover la reacción entre un exceso de ciclohexanona (10 equivalentes) y varios nitroalquenos con rendimientos de elevados a cuantitativos y excelentes estereoselectividades (**Figura 3.15**). La introducción de sustituyentes en la posición 4 de la ciclohexanona así como el incremento o la disminución del número de átomos de la cetona cíclica producía una disminución más o menos notable de la diastereo y/o la enantioselectividad del proceso organocatalizado. Al igual que ocurría con otros organocatalizadores, los resultados con cetonas abiertas fueron muy dependientes del tamaño de los sustituyentes de estas, aumentando la estereoselectividad cuanto mayor era este. Con un 20% mol de pirrolidina quiral, se alcanzaron valores elevados de diastereo y enantioselectividad para la 3-pentanona, la *O*-TMS-hidroxiacetona y la butanona. Este mismo organocatalizador, en presencia de ácido benzoico como aditivo también fue activo en la adición conjugada de aldehídos sobre β -*trans*-nitroestireno, si bien con unos excesos enantioméricos, aunque buenos (75-80% ee), inferiores a los obtenidos con la ciclohexanona.

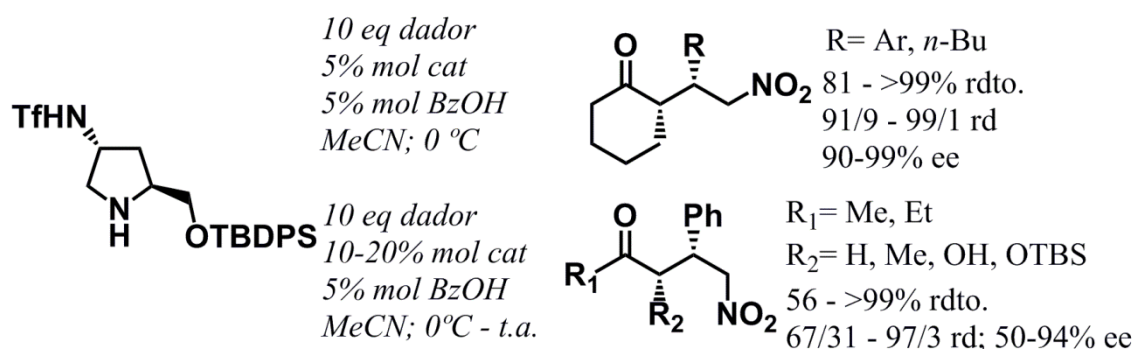


Figura 3.15

Poco tiempo más tarde, el grupo de investigación de Peng decidió sustituir el grupo *tert*-butildifenilsilil éter en posición 2 de sus organocatalizadores por el bis(4-metilfeniltio)metil^[112], cuyo volumen, según los autores, era más adecuado para las reacciones de adición conjugada con nitroolefinas. Con este sustituyente en el carbono 2, la presencia en posición 4 de un grupo tiourea dio los mejores resultados. Esta nueva

pirrolidina quiral proporcionó, en presencia de un 5% mol de ácido benzoico, resultados similares al anterior para la reacción de nitro-Michael de ciclohexanona con nitroalquenos aromáticos (**Figura 3.16**), si bien poseía la ventaja de trabajar a menor carga de catalizador, tan solo un 3% mol, y con menor exceso de sustrato dador (5,0 equivalentes). Además, el proceso se desarrollaba en ausencia de disolventes. Bajo estas mismas condiciones pero con una cantidad algo superior del organocatalizador, 5% mol, se ensayaron otras cetonas cíclicas y cetonas de cadena abierta utilizando β -*trans*-nitroestireno como aceptor, obteniéndose muy buenos datos de rendimiento y estereoselectividad en la mayoría de los casos. Los autores estudiaron un único aldehído, el 3-metilbutanal, que dio el correspondiente aducto con β -*trans*-nitroestireno con un 85% de rendimiento, una proporción de diastereoisómeros de un 98/2 y un 83% de exceso enantiomérico.

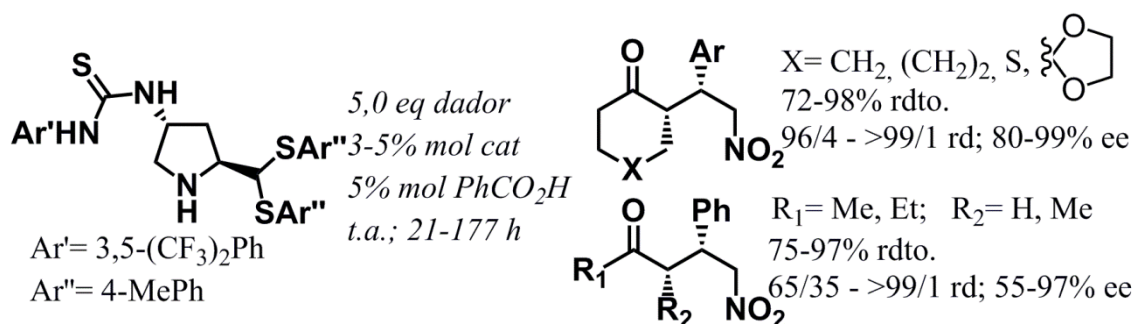
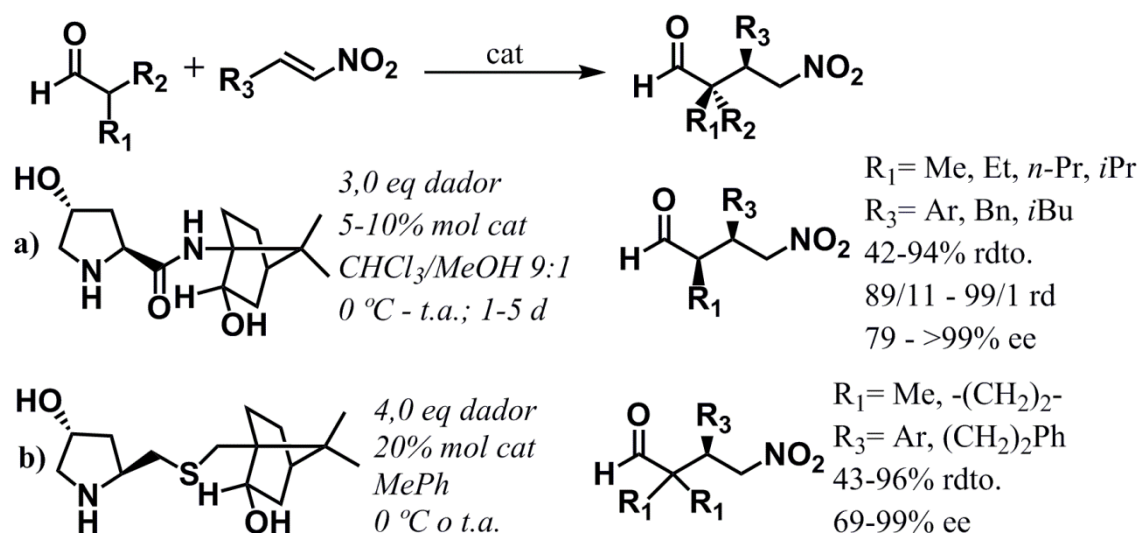


Figura 3.16

Chen y colaboradores desarrollaron durante los años 2009 y 2010 organocatalizadores para la adición conjugada de aldehídos sobre nitroolefinas basados en la funcionalización del anillo de pirrolidina en posición 2 con derivados del ácido camforsulfónico y un hidroxilo en posición 4, ambos con disposición relativa *trans*^[113]. El primero de ellos, proveniente de la prolinamida, fue estudiado con aldehídos no ramificados en α como sustratos^[113a]. Con un 5 o un 10% mol de carga de organocatalizador, en una mezcla cloroformo/metanol 9:1 y con un exceso de compuesto carbonílico de 3,0 equivalentes, se obtuvieron los correspondientes γ -nitro aldehídos con rendimientos entre buenos y elevados, y excelentes estereoselectividades; si bien fueron necesarios tiempos de reacción de varios días (**Esquema 3.37.a**). La sustitución del grupo amida por un tioéter permitió a los autores obtener un organocatalizador que a una carga de un 20% mol, en tolueno y en presencia de un exceso de 4,0 equivalentes de sustrato dador, propició que la adición conjugada de 2-

metilpropanal y ciclopentanocarbaldehído sobre nitroolefinas transcurriera con rendimientos y enantioselectividades entre moderados y excelentes^[113b] (**Esquema 3.37.b**). Peores resultados dieron el 2-fenilpropanal y los aldehídos no ramificados en α , que tan solo proporcionaron de bajos a moderados excesos enantioméricos en su reacción con β -*trans*-nitroestireno. Tampoco las cetonas tuvieron un buen comportamiento con este organocatalizador, ni en presencia de ácido benzoico.



Esquema 3.37

Por su parte, Chai, Chen y colaboradores funcionalizaron con 3,5-bis(trifluorometil)feniltiourea la posición 4 de un catalizador tan selectivo como es el *O*-TMS-(*S*)- α,α -difenilprolinol con el objetivo de aumentar su actividad en la reacción de Michael entre aldehídos y nitroolefinas^[114]. A diferencia de los ejemplos anteriores, en este caso fue el organocatalizador con una disposición relativa *cis* de los dos grupos en torno al heterociclo de pirrolidina el que proporcionó mejores resultados. Un 15% mol de esta pirrolidina, con un 20% mol de ácido benzoico como cocatalizador y en hexano, fue capaz de catalizar la adición de varios aldehídos no ramificados en α sobre nitroolefinas aromáticas con altos rendimientos, diastereoselectividades de moderadas a buenas y excelentes excesos enantioméricos (**Figura 3.17**).

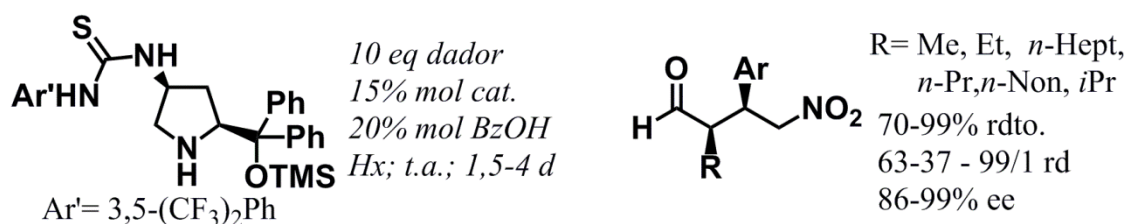


Figura 3.17

La combinación de grupos capaces de proporcionar un elevado impedimento estérico y otros que poseen protones ácidos en torno a un heterociclo de pirrolidina fue empleada por Loh y colaboradores^[115] en el 2010, aunque de una manera diferente a estos ejemplos anteriores. Descubrieron que una estructura tricíclica rígida derivada de la (*S*)-prolina podía ser un buen catalizador para la adición conjugada de aldehídos sobre nitroalquenos gracias a la sinergia entre la capacidad activante del ácido carboxílico y la demanda estérica de los grupos del sistema ciclofusionado. La estructura en cuestión constaba de un sistema de ácido hexahidropirrolo[2,3-*b*]indol-2-carboxílico con el nitrógeno del anillo de indol protegido en forma de carbamato de etilo. Un 5-10% mol de esta amina, en presencia de la misma cantidad de DMAP, y en metanol era capaz de catalizar la reacción entre un exceso de aldehído (2,0 eq. para los no ramificados en α y 4,0 eq. para el 2-metilpropanal) y varias nitroolefinas con rendimiento entre buenos y elevados, de moderadas a excelentes diastereoselectividades y excesos enantioméricos superiores al 90% en todos los casos (**Figura 3.18**). Este proceso se podía llevar a cabo también en agua como medio de reacción, si bien con resultados inferiores a los obtenidos en metanol. Un dato importante es la estereoquímica de los aductos, que resultó ser justamente la contraria a la obtenida con (*S*)-1,1,1-trifluoro-*N*-(pirrolidin-2-ilmetil)metanosulfonamida^[89b] a pesar de que la configuración en el carbono 2 de ambos organocatalizadores era equivalente. Esto se debe a que, según el modelo para el estado de transición propuesto por los autores, la reacción se produce mayoritariamente por la cara *re* de la enamina *s-cis* (conformación preferente de la enamina para minimizar interacciones con el grupo carbamato) debido a que la *si* estaba bloqueada por las moléculas del disolvente prótico que se encontraban formando enlaces de hidrógeno con los múltiples heteroátomos situados en esa cara del intermedio. La función del grupo carboxilo era, por tanto, simplemente la de activar el nitroalqueno mediante enlaces de hidrógeno, probablemente con la participación de una molécula de agua.

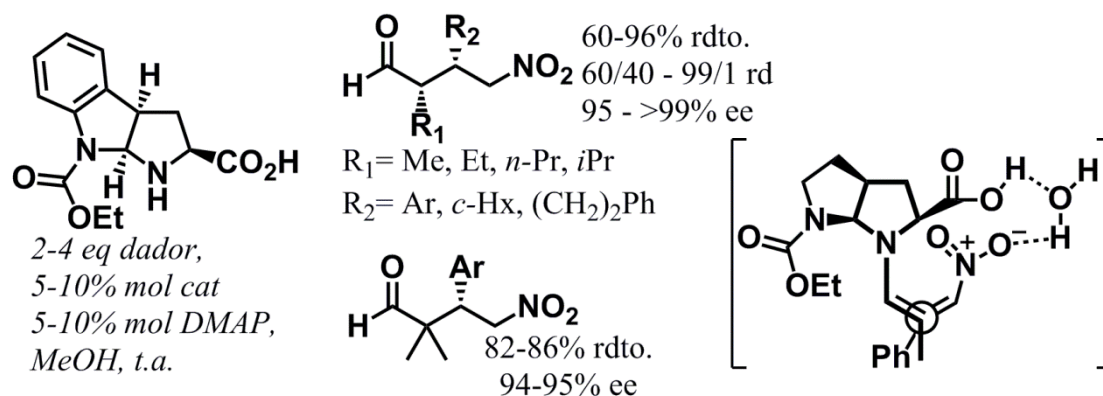


Figura 3.18

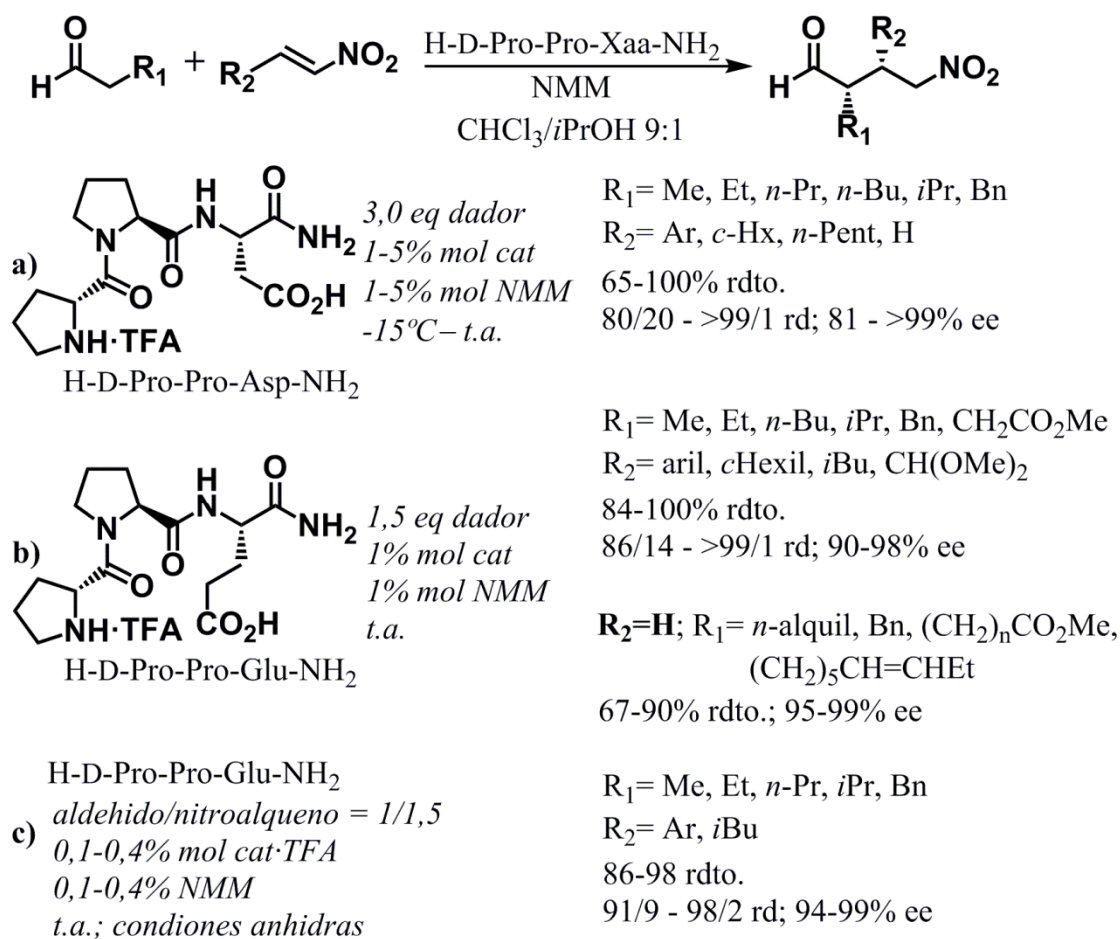
3.1.12 Oligopéptidos

Una tendencia importante en la organocatálisis es la disminución de la carga de organocatalizador. Repasando lo escrito hasta ahora sobre la reacción de nitro-Michael entre compuestos carbonílicos y nitroalquenos se puede ver como poco a poco la cantidad de amina secundaria empleada como organocatalizador ha bajado desde un 20 o un 15% mol en los primeros procesos desarrollados hasta un 10 e incluso un 5%. El siguiente paso cualitativo fue dado por Weisner, Wennemers y colaboradores durante los años 2008 y 2010, que desarrollaron tripéptidos capaces de catalizar la adición de aldehídos sobre nitroalquenos aun estando en una proporción menor del 5% mol^[65]. La estructura general de estos tripéptidos es H-D-Pro-Pro-Xaa-NH₂, donde Xaa-NH₂ es la amida de un aminoácido con un ácido carboxílico en la cadena lateral, y donde la prolina del extremo N-terminal tiene configuración *R*. El dominio H-D-Pro-Pro es fundamental para la alta actividad y la inducción de quiralidad, mientras que el aminoácido Xaa-NH₂, poseedor de un grupo carboxilo coordinante en la cadena lateral situado a una distancia adecuada de la amina secundaria, modula el poder de estereoinducción.

El primero de estos tripéptidos en ser empleados como organocatalizador fue el H-D-Pro-Pro-Asp-NH₂ para la adición de aldehídos no ramificados en α sobre diversas nitroolefinas^[65c]. Trabajando con una mezcla cloroformo/*iso*-propanol 9:1, a temperatura ambiente y con una carga de entre el 1 y el 3% mol del organocatalizador, en forma de sal de ácido trifluoroacético, y *N*-metilmorfolina (NMM), los diversos aductos de Michael se obtuvieron, salvo alguna excepción, con altos rendimientos, muy buenas diastereoselectividades y excesos enantioméricos superiores al 90% (**Esquema 3.38.a**). Incluso se pudo usar nitroetano como aceptor en el proceso, si bien con peores

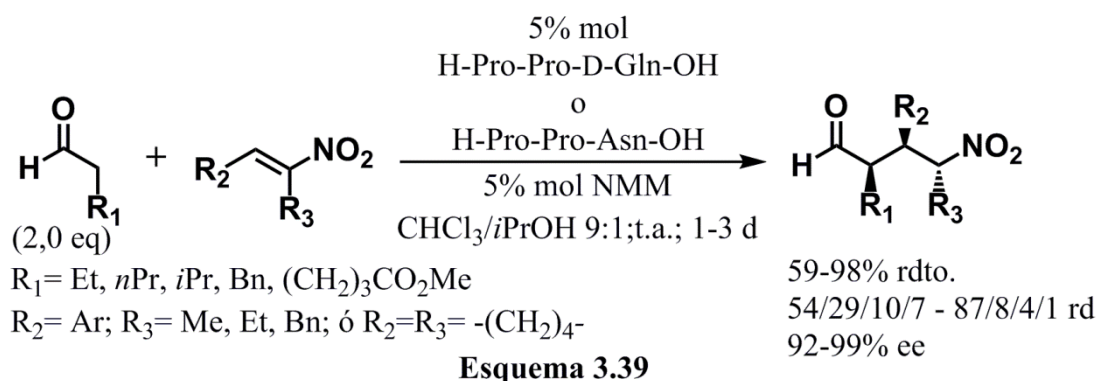
resultados (64% rdt, 81% ee). Además de la baja carga de organocatalizador, tan solo fueron necesarios 3 equivalentes de aldehído para alcanzar esos valores de conversión. La disminución de la temperatura de reacción a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ permitía en muchos casos una mejora importante de la diastereoselectividad y en menor grado de la enantioselectividad de muchas transformaciones, si bien a costa de incrementar la carga de organocatalizador hasta el 3 o el 5% mol.

Un estudio más detallado sobre posibles variaciones en la estructura del organocatalizador demostró que el H-D-Pro-Pro-Glu-NH₂ era mejor en la reacción de aldehídos con nitroalquenos que el tripéptido anterior^[65a], a pesar de que simplemente se diferenciaba por la presencia de un grupo metileno extra en la cadena lateral del aminoácido terminal. En las condiciones anteriormente descritas, tan solo con un 1% mol de carga de organocatalizador y NMM, y 1,5 equivalentes de aldehído, se obtuvieron los diferentes compuestos γ -nitro carbonílicos con unos valores de rendimiento y estereoselectividad ligeramente superiores a los anteriores; y además fue descrita su aplicación a un mayor número de sustratos (**Esquema 3.38.b**). Especialmente interesante resultó la mejora de resultados cuando el aceptor era nitroeteno^[65b], alcanzándose muy buenos rendimientos y excesos enantioméricos superiores al 95% en la reacción de este alqueno con varios aldehídos. Estudios cinéticos realizados posteriormente demostraron que las etapas limitantes de la velocidad de reacción eran tanto la formación del enlace C-C y como la hidrólisis del ion imonio resultante^[65d]. Esto permitió a los autores optimizar aún más el proceso para mejorar los resultados. Así, al trabajar en condiciones anhidras y con un exceso 1,5:1 de nitroalqueno frente al aldehído, la carga de H-D-Pro-Pro-Glu-NH₂ y NMM se pudo reducir hasta un 0,1 - 0,4% mol para varios sustratos (**Esquema 3.38.c**).

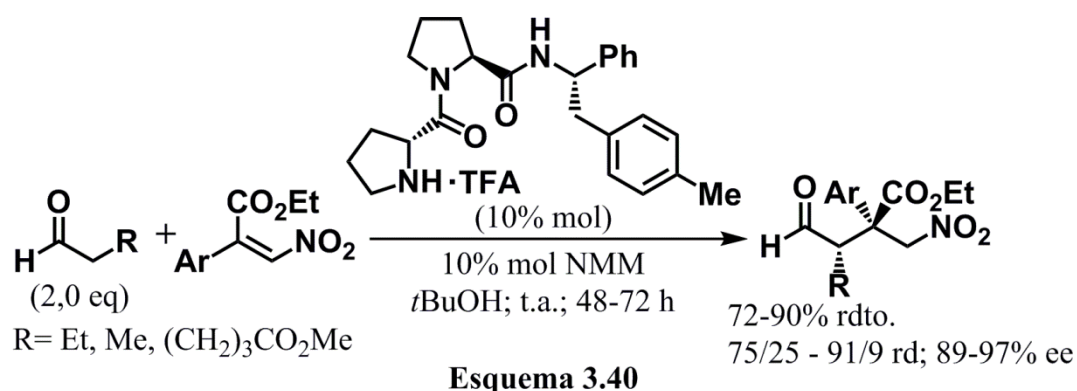


Esquema 3.38

En el año 2012, al estudiar la aplicación de estos tripéptidos como organocatalizadores con nitroalquenos α,β -disustituidos como aceptores de Michael, Wennemers y colaboradores tuvieron que modificar de manera importante la estructura de los mismos^[62]. La configuración adecuada para el domino Pro-Pro fue la *S-S*, mientras que la posición óptima del grupo carboxilo en el tercer aminoácido resultó ser la C terminal y no la cadena lateral. Finalmente, los tripéptidos H-Pro-Pro-D-Gln-OH y H-Pro-Pro-Asn-OH, en forma de sal de ácido trifluoroacético, fueron los que mejores resultados proporcionaron. Dada la baja reactividad de los nitroalquenos α,β -disustituidos, las cargas de organocatalizador y de NMM empleadas no pudieron ser especialmente bajas, un 5% mol concretamente. En una mezcla de CHCl₃/*i*PrOH 9:1 como disolvente, a temperatura ambiente y con 2 equivalentes de compuesto carbonílico, se obtuvieron los correspondientes γ -nitro aldehídos con tres centros estereogénicos consecutivos con muy buenos rendimientos y diastereoselectividades en general, y excesos enantioméricos superiores al 95% en prácticamente todos los casos (**Esquema 3.39**).



Un año más tarde, Wennemers *et al.* abordaron el uso de nitroolefinas β,β -disustituidas como aceptores en la reacción de nitro-Michael con aldehídos^[116]. Estos nitroalquenos presentan una reactividad notablemente menor que los β -monosustituidos, pero son de gran interés ya que permiten acceder a γ -nitro aldehídos con un centro estereogénico cuaternario en la posición β al grupo nitro y al carbonilo. Los autores seleccionaron como sustratos (*Z*)-2-aryl-3-nitroacrilatos de etilo con la intención de que el grupo arilo activante y el carbonilo electroattractor incrementarán la reactividad de las nitroolefinas. Los estudios preliminares con organocatalizadores de tipo tripéptido Pro-Pro-Xaa demostraron una elevada competencia con la reacción de autoaldolización del aldehído, lo cual podía minimizarse empleando alcohol como único disolvente en lugar de la mezcla cloroformo/*iso*-propanol usada tradicionalmente por el grupo de investigación y, eliminando del tripéptidos el aminoácido en el extremo C-terminal. Finalmente, el dipéptido D-Pro-Pro-NHCH(Ph)CH₂-4-MePh fue el mejor en términos de actividad y selectividad. El motivo estructural D-Pro-L-Pro resultaba crucial para una alta estereoselectividad, y el impedimento estérico y/o las interacciones de los anillos aromáticos en el extremo C-terminal eran, supuestamente, un factor crítico a la hora de favorecer la reacción de adición conjugada frente a la aldólica. Al carecer el catalizador de grupos dadores de protones, el empleo de un cocatalizador ácido era fundamental, proporcionando los mejores resultados el ácido trifluoroacético. Con un 10% mol de la sal de ácido trifluoroacético del organocatalizador, en presencia de la misma cantidad de NMM, con *tert*-butanol como disolvente, a temperatura ambiente y un ligero exceso de compuesto dador (2,0 equivalentes), se obtuvieron los diversos γ -nitro aldehídos con centros cuaternarios con elevados rendimientos, diastereoselectividades entre moderadas y buenas y excesos enantioméricos superiores al 90% en prácticamente todos los casos (**Esquema 3.40**).



3.1.11 Aminas secundarias *anti* selectivas

A pesar de que, tal como se ha dicho, con organocatalizadores basados en aminas secundarias la reacción entre aldehídos y cetonas con nitroolefinas da como resultado mayoritariamente los correspondientes compuestos γ -nitro carbonílicos de configuración *sin*, existen excepciones donde ciertas aminas secundarias son capaces de proporcionar de forma mayoritaria los aductos *anti*. De hecho, ya en los primeros años de la organocatálisis, concretamente en el 2003, Alexakis *et al.* describieron que la reacción entre la hidroxiacetona y nitroalquenos aromáticos organocatalizada por (2*S*,2*S'*)-1-isopropil-2,2'-bipirrolidina daba mayoritariamente los productos de Michael *anti* frente a los *sin*^[78b, c], debido a que se generaba preferentemente la (*Z*)-enamina a causa de la formación de un enlace de hidrógeno entre el grupo hidroxilo de la cetona y uno de los nitrógenos del organocatalizador (**Esquema 3.9**).

En el año 2006, Enders y Chow al efectuar un estudio del uso de diversos organocatalizadores para la adición de 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona sobre β -*trans*-nitroestireno, descubrieron que varios prolinoles α,α -disustituidos promovían la reacción dando mayoritariamente los aductos *anti*^[117]. No obstante, las diastereoselectividades alcanzaban solo valores moderados, salvo con el (*S*)- α,α -difenilprolinol (*sin/anti* 19:81), y los excesos enantioméricos eran entre malos y moderados (**Figura 3.19**), así que finalmente los autores se decantaron por la 1,1,1-trifluoro-*N*-(pirrolidin-2-ilmetil)metanosulfonamida como organocatalizador, el cual proporcionaba mayoritariamente los productos de Michael de configuración *sin*. El gran impedimento estérico del grupo unido en posición α al nitrógeno del organocatalizador, que provocaba que la aproximación del nitroestireno se produjera preferentemente por la cara *re* del intermedio enamina, y las interacciones electrostáticas entre este nitrógeno y el grupo nitro, que originaban la topicidad relativa entre nitroestireno y enamina eran,

presumiblemente los causantes de esta poco frecuente preferencia por la formación de la γ -nitro cetona *anti*.

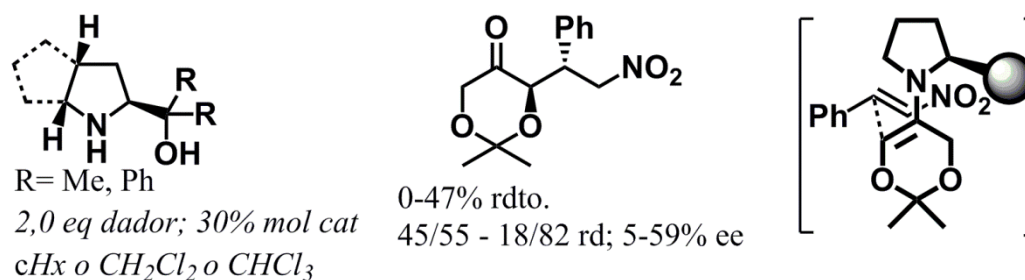


Figura 3.19

Ma y colaboradores desarrollaron en 2010 un procedimiento para la adición de aldehídos sobre *N*-(2-nitrovinil)acetamida organocatalizado por *O*-TMS-(*S*)- α,α -difenilprolinol que daba preferentemente los aductos *anti*^[101]. Con un 20% mol de catalizador y otros tantos de ácido acético, en cloroformo y a temperaturas de -5 y -10 °C, los rendimientos del proceso fueron elevados, con diastereoselectividades entre moderadas y buenas y excesos enantioméricos superiores al 90% (**Figura 3.20**). Según los autores el curso estereoquímico de la reacción se producía a través de un estado de transición sinclinal, donde el nitroalqueno se aproximaba a la enamina por la cara menos impedida de esta. Las claves de la estereoquímica *anti* residían por un lado en la configuración *Z* del nitroderivado (tanto la *E* como la *Z* están en equilibrio en esta nitroolefina, pero este se encuentra desplazado hacia el de configuración *Z* en disolventes apolares debido a la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular), y por otro en que la repulsión estérica del sustituyente del aldehído fuera la adecuada como para que la adición de la (*E*)-enamina sobre la *N*-(2-nitrovinil)acetamida resultara energéticamente favorable frente a la de la (*Z*)-enamina. De hecho, aldehídos con sustituyentes excesivamente voluminosos, como el 2-(pentan-3-iloxi)acetaldehído, daban preferentemente los aductos *sin*. Aunque con este aldehído en concreto, la estereoquímica *sin* resultaba ventajosa ya que era la adecuada para sintetizar el fármaco antiviral oseltamavir (Tamiflu[®]).

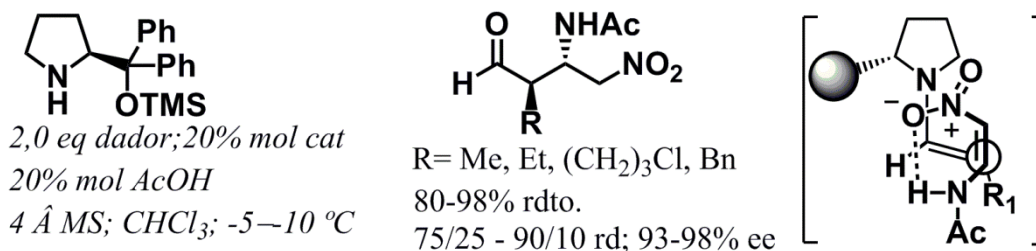
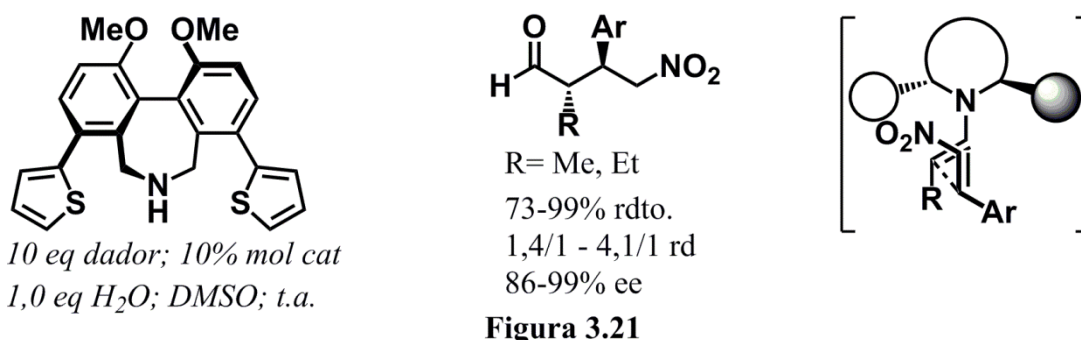
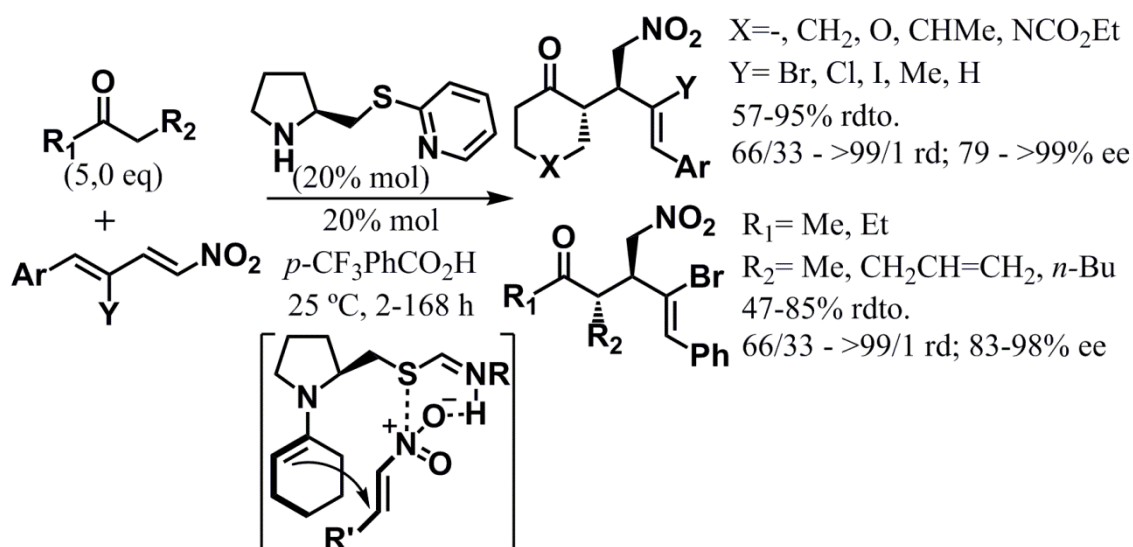


Figura 3.20

Las aminas secundarias con ejes de simetría C_2 y grupos voluminosos tienen tendencia a formar preferentemente los aductos *anti* en la reacción de tipo Michael entre compuestos carbonílicos y nitroolefinas. Muestra de ello fue un trabajo de Lu y colaboradores en el año 2012 donde estudiaban varias aminas secundarias basadas en la estructura del binaftilo como organocatalizadores para la adición de propanal sobre β -*trans*-nitroestireno^[118]. De todas ellas, la única poseedora de un eje de simetría C_2 dio preferentemente el producto de Michael de configuración *anti* (37/63 rd), mientras que el resto mostró selectividad *sin*. Un año más tarde el grupo de investigación de Maruoka desarrolló un amina secundaria con quiralidad axial y eje de simetría C_2 basada en la estructura del bifenilo (en lugar de la más “clásica” del binaftilo) como organocatalizador de la reacción de nitro-Michael *anti*-selectiva de propanal y butanal con nitroolefinas aromáticas^[119]. Con un 10% mol de esta amina quiral, en DMSO como disolvente, a temperatura ambiente y en presencia de 1,0 equivalente de agua y exceso de aldehído (10 equivalentes), se obtuvieron los correspondientes productos de configuración *anti* con elevados rendimientos y excelentes excesos enantioméricos, pero tan solo bajas diastereoselectividades (Figura 3.21). Un estudio de RMN realizado por los autores demostró que la selectividad *anti* no se producía por isomerización del producto de Michael sino que, presumiblemente, se originaba durante la formación del enlace C-C. En el modelo propuesto por ellos para el estado de transición de esta etapa, cuando las repulsiones entre el grupo aromático de la nitroolefina, alquilo de la (*E*)-enammina y el tiofeno del organocatalizador eran las mínimas posibles, la orientación del aceptor en su aproximación por la cara *si* del intermedio enammina era diferente que con otro tipo de aminocatalizadores carentes de eje de simetría C_2 .



Un tipo de aceptor de Michael poco estudiado son los γ -monohalonitrodienos. En el año 2013, Xu *et al.* desarrollaron un procedimiento organocatalizado para la adición conjugada de cetonas sobre varios nitroderivados de este tipo, que además resulto dar mayoritariamente los aductos de configuración *anti*^[120]. El organocatalizador empleado fue un prolinotiol éter de piridina, que a diferencia de otros más “comunes”, como la prolina o los diarilprolinol silil éteres, exhibió gran actividad. La presencia de aditivos ácidos demostró ser beneficiosa para la reacción, escogiéndose entre todos los estudiados el ácido *p*-trifluorometilbenzoico. Con un 20% mol de catalizador y aditivo, bajo unas condiciones libres de disolvente y con exceso de 5 equivalentes de cetona, se ensayó una amplia variedad de sustratos. El proceso proporcionó mayoritariamente los aductos de Michael de configuración *anti*, con excesos enantioméricos superiores al 90% en la mayoría de los casos (**Esquema 3.41**). Los rendimientos fueron altos para las cetonas cíclicas de 6 eslabones, pero disminuyeron de manera importante con otros sustratos, como la ciclopentanona y algunas cetonas de cadena lineal. Por su parte, las diastereoselectividades alcanzaron valores entre bajos y moderados, salvo en algunas excepciones donde prácticamente fueron totales. El estado de transición propuesto para la etapa de adición implicaba la activación del nitroalqueno mediante interacción de su grupo nitro con el fragmento de tiopiridina, que orientaba al doble enlace electrodeficiente de la nitroolefina para que fuera atacado por su cara *re* por la enamina, dando el producto (*S,S*).



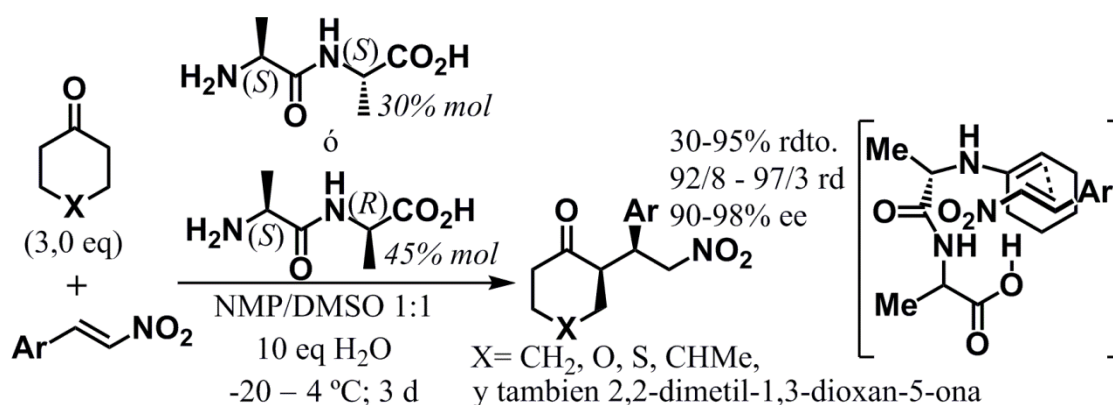
Esquema 3.41

3.2 Aminas primarias como organocatalizadores

Aunque en un principio fueron menos estudiadas que las aminas secundarias, las aminas primarias han ido ganando importancia como organocatalizadores en la reacción de nitro-Michael entre compuestos carbonílicos y nitroalquenos, siendo actualmente una alternativa complementaria a las pirrolidinas quirales en procesos problemáticos para estas últimas. La menor demanda estérica de las aminas primarias les proporciona, en muchos casos, una mayor reactividad o la posibilidad de trabajar con sustratos más impedidos, como los aldehídos α,α -disustituidos, con los cuales los organocatalizadores de tipo amina secundaria suelen ser poco activos. Pero además, también hace posible que, en ciertas ocasiones, la ruta catalítica transcurra a través de las (*Z*)-enaminas y se obtengan mayoritariamente los compuestos γ -nitro carbonílicos de configuración *anti*. Sin embargo, la mayor estabilidad de los intermedios de tipo imina formados entre el organocatalizador y el sustrato frente a los iones iminio, tanto en la etapa previa a la formación de la enamina como tras la adición del electrófilo, puede provocar una disminución en la velocidad del proceso catalítico y/o la aparición de reacciones laterales indeseadas, siendo este el principal inconveniente al emplear organocatalizadores de tipo amina primaria. Por consiguiente, la adecuada optimización de la estructura de la amina y de las condiciones de reacción puede resultar fundamental para minimizar estos problemas.

3.2.1 Aminoácidos y oligopéptidos

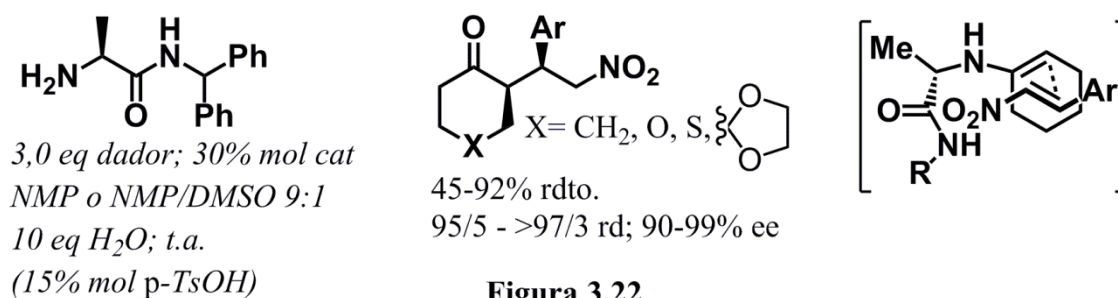
Los primeros trabajos sobre la adición de compuestos carbonílicos a nitroalquenos organocatalizada por aminas primarias fueron realizados en el 2006 por Xu, Córdova y colaboradores, que descubrieron que varios aminoácidos con grupos amina primarios y di- y tripéptidos poseedores de un residuo con amina primaria eran capaces de catalizar la reacción entre ciclohexanona y β -*trans*-nitroestireno^[121]. Empleando (*S*)-Ala-(*S*)-Ala o (*S*)-Ala-(*R*)-Ala como organocatalizadores, en una mezcla DMSO/*N*-metipirrolidona 1:1 como disolvente y en presencia de 10 equivalentes de agua, la adición de varias cetonas cíclicas de 6 eslabones sobre nitroolefinas aromáticas transcurrió con buenos rendimientos en general, excelentes diastereoselectividades a favor de los aductos de configuración *sin* y excesos enantioméricos superiores al 90% en todos los casos (**Esquema 3.42**). Aunque solo hicieron falta 3,0 equivalentes de cetona para lograr estos resultados, la carga de organocatalizador necesaria fue elevada: un 30% mol para la (*S*)-Ala-(*S*)-Ala y un 45% mol para la (*S*)-Ala-(*R*)-Ala. Además, tan solo se alcanzaron estereoselectividades moderadas para la ciclohexanona y el 3-metilbutanal (único aldehído ensayado), y malas para la hidroxiacetona, que dio mayoritariamente el aducto *anti*. Los autores propusieron un modelo sinclinal para el estado de transición donde la reacción se producía por la cara *si* de la nitroolefina y la *re* de la enamina generada en la reacción entre la cetona y el organocatalizador. Los grupos amida y ácido de este intermedio se encargaban de estabilizar este estado de transición, especialmente en presencia de una pequeña cantidad de agua.



Esquema 3.42

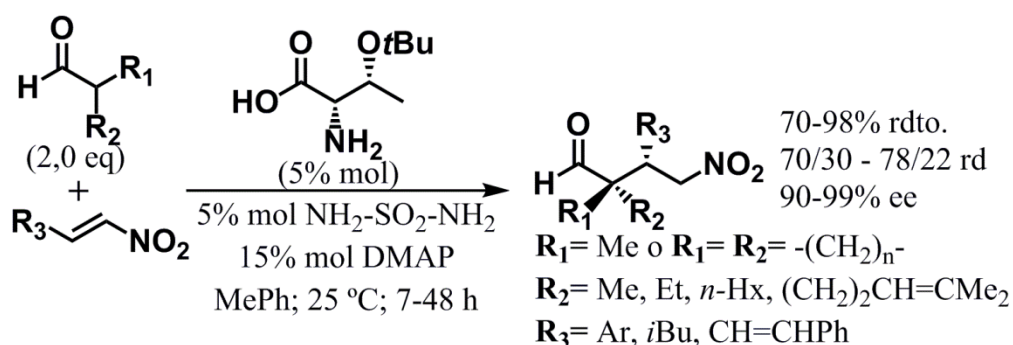
Animados por estos resultados, Xu y Córdova decidieron estudiar varias amidas quirales derivadas principalmente de la (*S*)-alanina en la misma reacción entre ciclohexanona y β -*trans*-nitroestireno, viendo que estos catalizadores eran más

selectivos que los dipéptidos en dicha transformación^[122]. La adición de un 15% mol de ácido *p*-toluensulfónico y el uso de una mezcla *N*-metilpirrolidona/DMSO permitían incrementar notablemente el rendimiento del proceso, si bien, especialmente el ácido, podía provocar la caída de la diastereoselectividad y, en menor grado, del exceso enantiomérico. Finalmente, un 30% mol de la amida de (*S*)-alanina escogida como organocatalizador óptimo, en *N*-metilpirrolidona o *N*-metilpirrolidona/DMSO 9:1 como disolvente y en presencia de 10 equivalentes de agua fueron las condiciones utilizadas en la reacción de Michael de varias cetonas y nitroalquenos aromáticos. El uso o no de ácido *p*-toluensulfónico, en proporción de un 15% mol, dependió del sustrato estudiado. Los aductos provenientes de cetonas cíclicas se obtuvieron con rendimientos entre moderados y altos, excelentes diastereoselectividades a favor de los productos de configuración relativa *sin*, y excesos enantioméricos superiores al 90% en todos los casos (**Figura 3.22**). Las cetonas abiertas, en cambio, demostraron ser peores sustratos, observándose valores de estereoselectividad moderados con la butanona y bajos con la hidroxiacetona, que de nuevo dio mayoritariamente el aducto *anti*. El modelo para el estado de transición propuesto por los autores era similar al que supuestamente tenía lugar al emplear dipéptidos de alanina como organocatalizadores, si bien al no haber un fragmento ácido solo el grupo amida se encargaba de estabilizarlo. Presumiblemente, tanto el agua como el aditivo ácido actuaban estabilizando también el estado de transición.



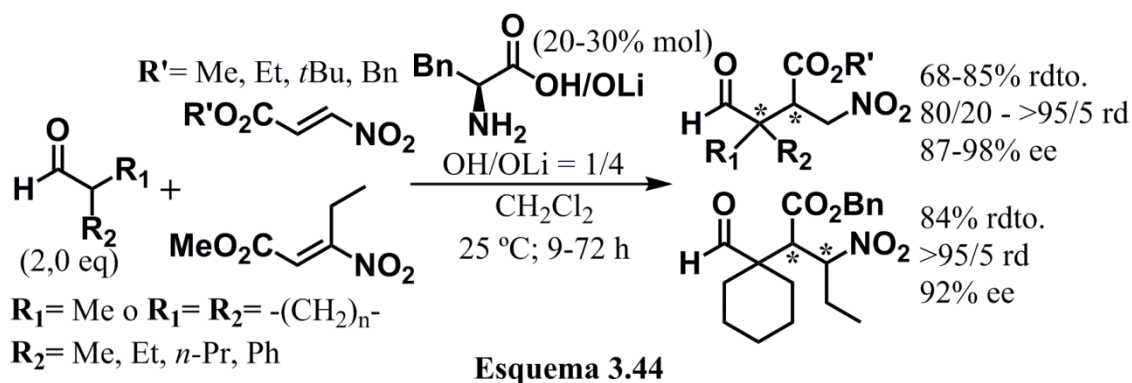
Otro tipo de transformación para la que han resultado bastante útiles organocatalizadores derivados de aminoácidos con grupos amina primarios han sido las adiciones conjugadas de aldehídos ramificados en α sobre nitroalquenos^[123]. Bastante tiempo más tarde, a principios de la presente década, Nugent y colaboradores emplearon el aminoácido semisintético *O*-*t*Bu-L-treonina como organocatalizador para la reacción de aldehídos α,α -disustituídos con nitroolefinas^[123a]. Además de un 5% mol de este aminoácido, el sistema catalítico estaba compuesto por un 5% mol de sulfamida y un

15% mol de DMAP. En tolueno como disolvente y con un pequeño exceso de compuesto carbonílico (2,0 equivalentes), la reacción entre varios aldehídos α,α -disustituídos y nitroalquenos tanto aromáticos como alifáticos tuvo, lugar con rendimientos entre buenos y altos y excelentes excesos enantioméricos (**Esquema 3.43**). En el caso de los aldehídos con sustituyentes diferentes, la relación de diastereoisómeros *sin/anti* tan solo estuvo en torno a 75/25. Según los autores, el autoensamblaje de los tres componentes del sistema catalítico guiaba la reacción a través de estados de transición donde las interacciones por enlaces de hidrógeno e iónicas poseían un papel predominante frente a las de tipo estérico.



Esquema 3.43

En lugar de utilizar aminoácidos como tales, el grupo de investigación de Yoshida se decantó por la una mezcla de estas biomoléculas y la sal resultante de la neutralización del ácido carboxílico^[123b]. Concretamente, y tras un exhaustivo estudio se eligió como sistema catalítico la mezcla de L-fenilalanina y su sal de litio en proporción 1:4, a una carga de un 20-30% mol. Además, con el objetivo de obtener γ -nitro aldehídos más altamente funcionalizables, los autores decidieron emplear como sustratos β -nitro acrilatos. La reacción entre estos nitroderivados y diversos aldehídos α,α -disustituídos transcurrió con buenos rendimientos en general y muy buenos excesos enantioméricos (**Esquema 3.44**). Las diastereoselectividades, en el caso de los aldehídos diferentemente sustituidos, fueron prácticamente totales, salvo con el 2-metilpentanal. Incluso se ensayaron con éxito β -nitro acrilatos α -sustituídos, aunque no fue así cuando el sustituyente se encontraba también en la posición β . El potencial sintético de los productos de Michael obtenidos se demostró mediante la fácil conversión de estos en β -aminoácidos.



3.2.2 Tioureas derivadas de diaminas

Más allá de los aminoácidos, el motivo estructural presente en mayor número de organocatalizadores de tipo amina primaria para la adición de compuestos carbonílicos sobre nitroalquenos es el fragmento 1,2-diamina. Este patrón combina el hecho de poseer, efectivamente, una amina primaria que actúa como centro catalítico, con las múltiples posibilidades de funcionalización que admite el otro grupo amino. Las diaminas más comúnmente utilizadas son la 1,2-ciclohexanodiamina y la 1,2-difeniletano-1,2-diamina.

Las aminas primarias carecen de un anillo rígido y voluminoso en torno al nitrógeno catalítico y poseen un mayor número de grados de libertad, lo que hace que la discriminación facial por factores estéricos resulte poco eficaz. Consecuentemente, con las aminas primarias se debe recurrir a otro tipo de interacciones para orientar la aproximación de los sustratos y conseguir altas estereoselectividades. Estas interacciones son principalmente enlaces de hidrógeno establecidos con el grupo nitro del nitroalqueno, por lo que la amplia mayoría de aminas primarias utilizadas como organocatalizadores en la reacción de nitro-Michael con nitroolefinas poseen sustituyentes con protones de carácter ácido.

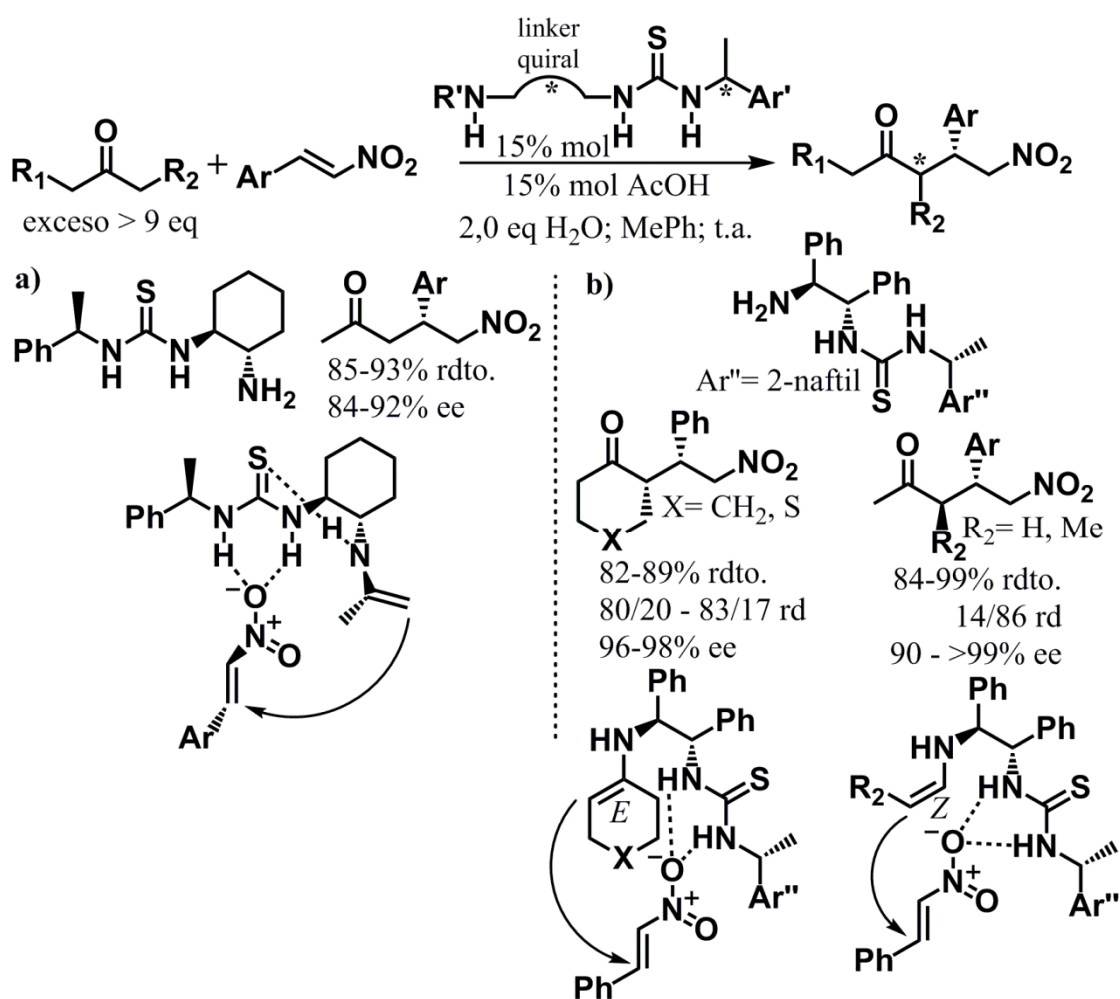
Uno de los grupos dadores de enlaces de hidrógeno con mejores propiedades en el diseño de organocatalizadores son las tioureas. Así pues, la monofuncionalización del fragmento 1,2-diamina como diferentes tioureas ha permitido desarrollar un número elevado de eficientes organocatalizadores para la adición conjugada de compuestos carbonílicos a nitroalquenos, en especial con aquellos sustratos más problemáticos para las aminas secundarias, como las cetonas abiertas y los aldehídos α,α -disustituidos. Los grupos de investigación de Tsogoeva^[124] y de Jacobsen^[125] fueron pioneros en el

desarrollo de procesos organocatalizados de nitro-Michael con este tipo de aminas primarias, con varios trabajos publicados de manera independiente en el 2006.

El primer organocatalizador utilizado por Tsogoeva y colaboradores estaba basado en la estructura de la *trans*-1,2-ciclohexanodiamina donde uno de los nitrógenos formaba parte del grupo funcional feniletíl tiourea, que era también quiral^[124b]. Esta amina primaria se utilizó para promover la reacción entre acetona y diferentes nitroolefinas aromáticas. Con un 15% mol de carga de organocatalizador, en presencia de un 15% mol de ácido acético y 2,0 equivalentes agua, en una mezcla tolueno/acetona 2:1 como disolvente y a temperatura ambiente, los diferentes productos de Michael fueron obtenidos con elevados rendimientos y enantioselectividades (**Esquema 3.45.a**). Mediante un profundo estudio computacional de los intermedios previos a la formación del enlace C-C se determinó la presencia de tres enlaces de hidrógeno que estabilizaban el complejo enamina-nitroalqueno. Uno entre el protón del nitrógeno de la enamina y el azufre de la tiourea y otros dos entre cada uno de los protones de esta y el mismo oxígeno del grupo nitro. Se observó además que la geometría relativa entre los oxígenos del grupo nitro y los átomos de la tiourea de la enamina era no plana. El hecho de que el intermedio que llevaba a los aductos de configuración *R* resultara más favorable energéticamente que el que daba como resultado los *S* se debía a la menor distancia de los enlaces de hidrógeno en el primero, así como en la mayor proximidad entre los dos carbonos que reaccionan, y al menor impedimento de uno de los oxígenos del grupo nitro con el fenilo.

Más general para sustratos de tipo cetona e incluso con mejor estereoselectividad para la propia acetona resultó la tiourea utilizada como organocatalizador en la segunda publicación de Tsogoeva y colaboradores, basado esta vez en la estructura (1*S*,2*S*)-1,2-difeniletano-1,2-diamina^[124a]. Los ensayos en la reacción de la acetona con β -*trans*-nitroestireno, trabajando con un exceso de 10 equivalentes de la primera y un 15% mol de carga de organocatalizador, demostraron que la presencia de 2,0 equivalentes de agua y un 15% mol de ácido acético era beneficiosa tanto para el rendimiento como para la enantioselectividad de la transformación. Bajo estas condiciones, la reacción entre acetona y varios nitroalquenos aromáticos proporcionó los correspondientes productos de adición conjugada con elevados rendimientos y excesos enantioméricos en torno al 90% (**Esquema 3.45.b**). También la butanona tuvo un buen comportamiento en la reacción, dando con el β -*trans*-nitroestireno el correspondiente aducto *anti* con un 88%

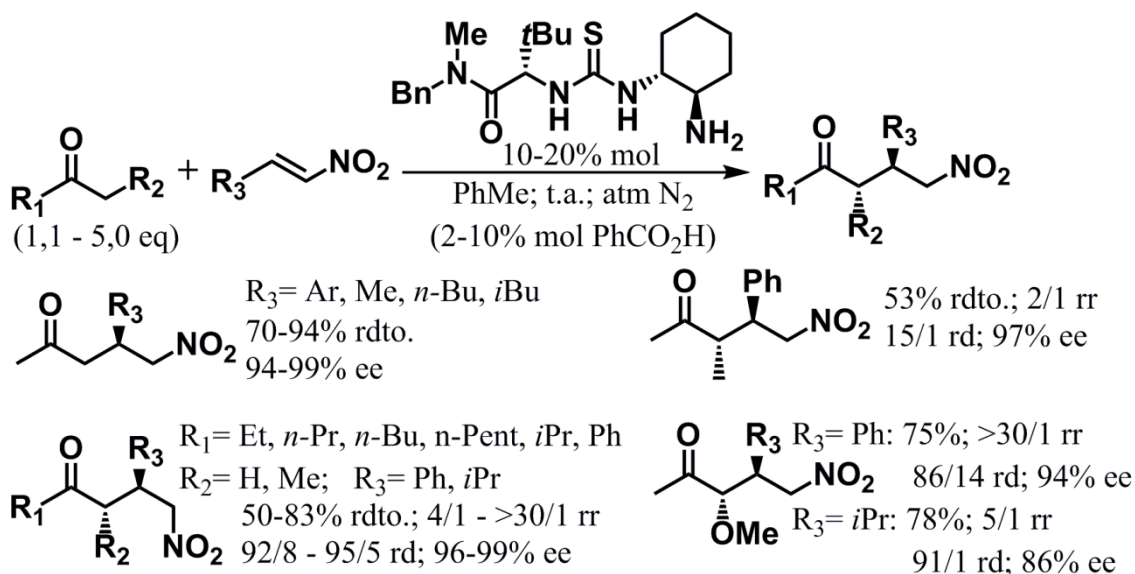
de rendimiento, una diastereoselectividad del 86/14, y enantioselectividad total. Pero además, la reacción entre la ciclohexanona y la tetrahidro-4*H*-tiopirano con β -*trans*-nitroestireno también proporcionó muy buenos datos de rendimiento y diastereoselectividad, a favor de los aductos *sin*, y excelentes excesos enantioméricos. A partir de la detección por ESI-MS de la enamina resultante de la condensación entre el organocatalizador y la acetona, los autores propusieron un modelo para el estado de transición en el cual la formación de enlaces de hidrógeno entre los dos protones ácidos de la tiourea y uno de los oxígenos del grupo nitro orientaba al nitroalqueno en su reacción con el intermedio enamina. La configuración de esta enamina explicaba la diastereoselectividad inversa entre los aductos provenientes de las cetonas cíclicas y de la butanona. Mientras que la enamina derivada de las cetonas cíclicas era forzosamente *E*, la formada por el organocatalizador y la butanona adquiría preferentemente una geometría *Z* que daba como resultado la correspondiente γ -nitro cetona de configuración *anti*.



Esquema 3.45

También en el año 2006, Jacobsen y colaboradores desarrollaron dos procesos organocatalizados generales y altamente eficientes para la adición de sustratos problemáticos como son las cetonas abiertas y los aldehídos ramificados en α sobre nitroalquenos^[125]. La estructura de los organocatalizadores utilizados en estos dos procesos incorporaba un residuo del aminoácido *terc*-leucina a la *trans*-1,2-ciclohexanodiamina mediante un grupo tiourea. La funcionalización como *N*-bencilamida del residuo *terc*-leucina resultaba importante para la actividad de la diamina; mientras que el hecho de que fuera secundaria o terciaria, hacía del organocatalizador más apto para aldehídos o cetonas respectivamente. Para la adición de cetonas abiertas sobre nitroolefinas, el uso de disolventes apolares apróticos, concretamente el tolueno, así como una elevada concentración de las especies participantes en la reacción fueron identificados como parámetros esenciales para incrementar la velocidad de la misma^[125a]. Con ciertos sustratos, especialmente acetona, la adición de una cantidad catalítica de ácido benzoico permitió suprimir reacciones laterales sin afectar a la estereoselectividad del proceso principal. Una carga de un 10 o un 20% mol del organocatalizador poseedor de la amida terciaria y un exceso de cetona (1,1-5,0 equivalentes) fueron las cantidades escogidas por los autores. En estas condiciones se ensayaron un amplio abanico de cetonas acíclicas y nitroolefinas, tanto aromáticas como alifáticas, obteniéndose excelentes excesos enantioméricos en general y diastereoselectividades entre moderadas y totales según el sustrato, pero siempre a favor de los aductos de configuración *anti* (**Esquema 3.46**). La acetona dio especialmente buenos resultados con diferentes nitroalquenos, alcanzando excesos enantioméricos superiores al 90% y muy buenos rendimientos. Para las cetonas no simétricas, los datos de regioselectividad oscilaron entre bajos y prácticamente totales a favor del ataque por la posición menos impedida, lográndose mejores valores para este parámetro cuanto mayor diferencia de tamaño había entre ambas cadenas del sustrato carbonílico. La única excepción en la que se obtuvo el producto de Michael ramificado fue con la butanona, aunque con tan solo una regioselectividad de 2:1. Los rendimientos con estas cetonas no simétricas, fueron, en general, moderados. Por su parte, la metoxiacetona dio preferentemente el aducto resultante del ataque por el carbono más sustituido en su reacción con nitroolefinas, siendo mejor la regioselectividad cuando el sustituyente del nitroderivado era aromático que alifático, mientras que la diastereoselectividad mostró un comportamiento contrario. Como explicación más

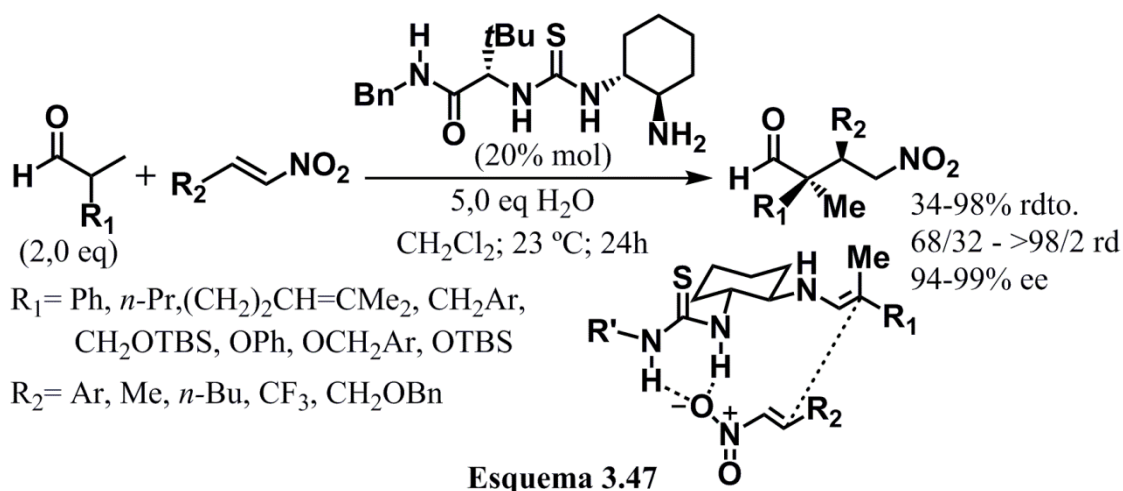
plausible para la obtención preferente de los aductos *anti*, los autores sugirieron la formación de las (*Z*)-enaminas.



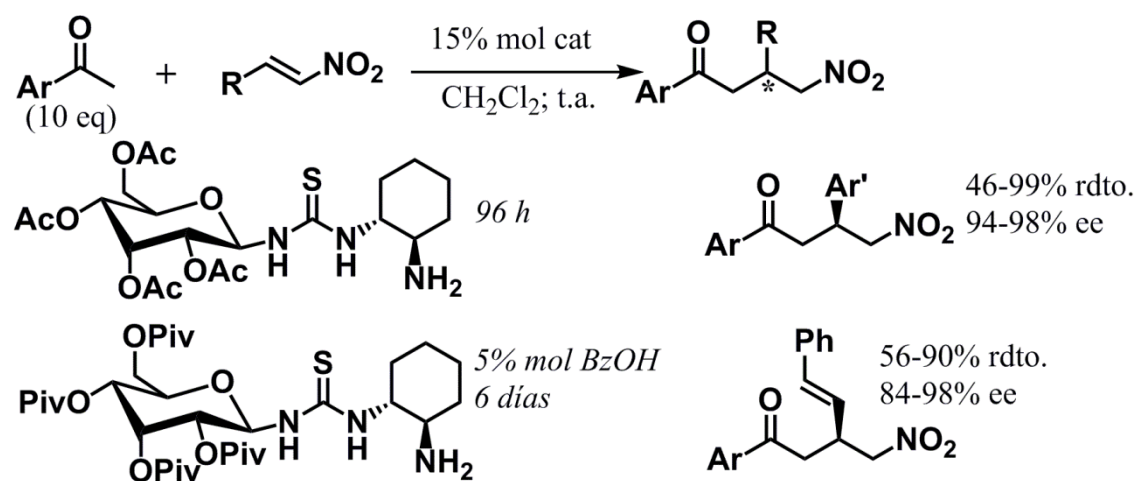
Esquema 3.46

El organocatalizador con la amida secundaria fue empleado por el grupo de Jacobsen en la adición conjugada de aldehídos racémicos α,α -disustituídos sobre nitroolefinas^[125b]. Se estudió una gran variedad de sustratos derivados del propanal, con sustituyentes de tipo alquilo, arilo o éter en el carbono 2, y nitroalquenos aromáticos y alifáticos. Con un 20% mol de carga de catalizador, empleando un disolvente apolar aprótico como es el diclorometano, en presencia de 5,0 equivalentes de agua y con un pequeño exceso de aldehído (2,0 equivalentes), todos los productos de nitro-Michael obtenidos de forma mayoritaria eran de configuración *sin* y los excesos enantioméricos observados eran superiores al 90% (**Esquema 3.47**). Los rendimientos variaron entre moderados y elevados según el sustrato. Las diastereoselectividades también oscilaron entre valores muy diferentes, de malas a prácticamente totales, dando las más altas los aldehídos con sustituyentes de tipo éter o, especialmente, fenilo, y menores los α -metil α -alquil aldehídos. Se propuso un ciclo catalítico para estas transformaciones donde la formación preferentemente de las (*E*)-enaminas, termodinámicamente más favorecidas que las *Z*, explicaba la selectividad *sin* de las reacciones; y la coordinación mediante enlaces de hidrógeno de uno de los oxígenos del grupo nitro con los protones de la tiourea propiciaba que la distancia entre el nitroalqueno y la enamina fuera la adecuada como para que se produjera el ataque. Por otra parte, el efecto beneficioso del agua en esta reacción, que aumentaba el rendimiento sin afectar aparentemente a la

estereoselectividad, se explicaba gracias a que esta incrementaba la velocidad de hidrólisis de la imina resultante tras la adición, liberando el producto final y regenerando el catalizador, a la vez que eliminaba una reacción parasita que desactivaba la aminotiourea.



Entre los años 2007 y 2010, Ma y colaboradores desarrollaron procesos de nitro-Michael con un sustrato problemático, las aril metil cetonas^[126]. Para ello, diseñaron un nuevo tipo de organocatalizadores mediante la unión de *trans*-1,2-ciclohexanodiamina y β -D-glucopiranosita *O*-protegida a través de un grupo tiourea. El organocatalizador *O*-acetilado fue el utilizado en la adición de este tipo de cetonas sobre nitroolefinas aromáticas, a una carga de un 15% mol^[126a]. Al estudiar como aceptores nitrodienos, los autores se decantaron por el grupo protector pivaloilo, y el empleo de un 5% mol de ácido benzoico como aditivo para mejorar el rendimiento del proceso^[126b]. La utilización de diclorometano como disolvente, temperatura ambiente y un franco exceso de cetona (10 equivalentes) completaban el resto de condiciones de reacción. De esta forma se obtuvieron los correspondientes aductos con excesos enantioméricos superiores al 95% en la mayoría de los casos y rendimientos entre moderados y altos (**Esquema 3.48**).



Esquema 3.48

Con cetonas alquílicas como sustrato, Ma *et al.* sustituyeron la estructura de la *trans*-1,2-ciclohexanodiamina por (1*R*,2*R*)-1,2-difeniletano-1,2-diamina^[126b]. Se siguió utilizando un 5% mol de ácido benzoico como aditivo, y además 2,0 equivalentes de agua. Como aceptores, los autores decidieron estudiar de nuevo los nitrodienos. Con una carga de organocatalizador de un 15% mol, la reacción entre varias cetonas alquílicas y estos nitroderivados transcurrió con rendimientos entre moderados y elevados, y excelentes enantioselectividades (**Figura 3.23**). Se obtuvieron los aductos *sin* de forma mayoritaria pero con malos valores de diastereoselectividad en general, salvo en la adición de ciclohexanona a 1-nitro-2-((1*E*,3*E*)-4-nitrobuta-1,3-dien-1-il)benceno donde se alcanzó una relación *sin/anti* del 99/1. Bajo las mismas condiciones se analizó el uso de ((1*E*,5*E*)-6-nitrohexa-1,5-dien-3-in-1-il)benceno como aceptor en la reacción con acetona y ciclohexanona, obteniéndose elevados rendimientos y enantioselectividades, pero tan solo una relación diastereomérica del 71/29 en el caso de la ciclohexanona.

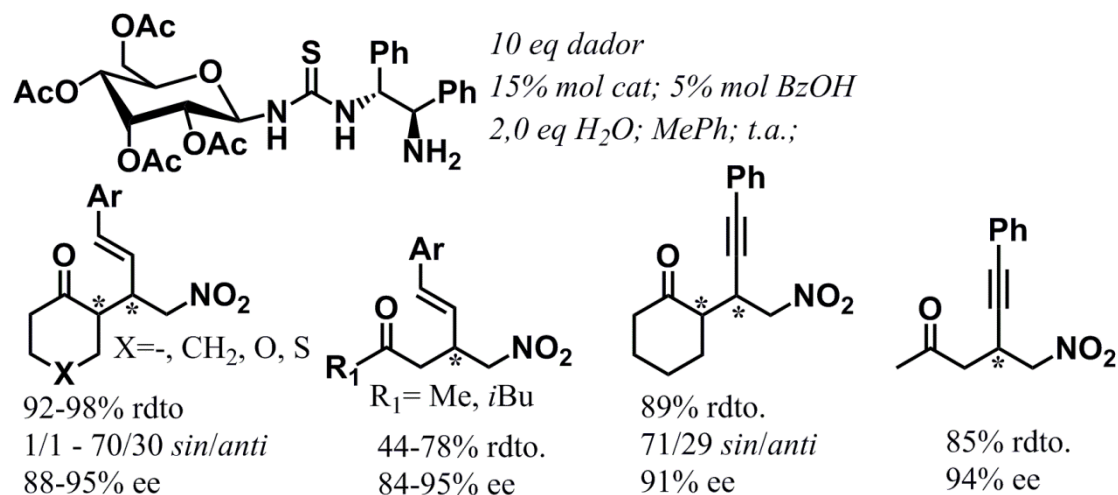


Figura 3.23

En el año 2009, Wang y colaboradores desarrollaron dos organocatalizadores mediante la unión a través de un grupo tiourea de ambos enantiómeros de la *trans*-1,2-diaminociclohexanona a una amina derivada del ácido dehidroabiético^[127]. Ambos compuestos se ensayaron en la adición 1,4 de aril metil cetonas a nitroalquenos aromáticos, si bien los autores se centraron de manera especial en el *trans*-2-(2-nitrovinil)furano debido al interés que posee el furano como equivalente sintético del grupo carboxilo en la posterior síntesis de ácidos β^2 -pirrolidin carboxílicos. Las condiciones de reacción incluyeron un 15% mol de carga de amina, a temperatura ambiente, con diclorometano como disolvente, y un exceso de 3,0 equivalentes de cetona. Además, se añadió un 15% mol de ácido benzoico. Ambos organocatalizadores, diastereoisómeros entre sí, fueron ensayados con todos los sustratos, proporcionando muy buenos rendimientos en general y enantioselectividades prácticamente totales en todos los casos, obteniéndose uno u otro enantiómero según la estereoquímica del catalizador (**Figura 3.24**). Este procedimiento también se aplicó al caso concreto de la reacción entre acetona y el (*E*)-2-(2-nitrovinil)furano, alcanzándose resultados similares a los obtenidos con las aril metil cetonas.

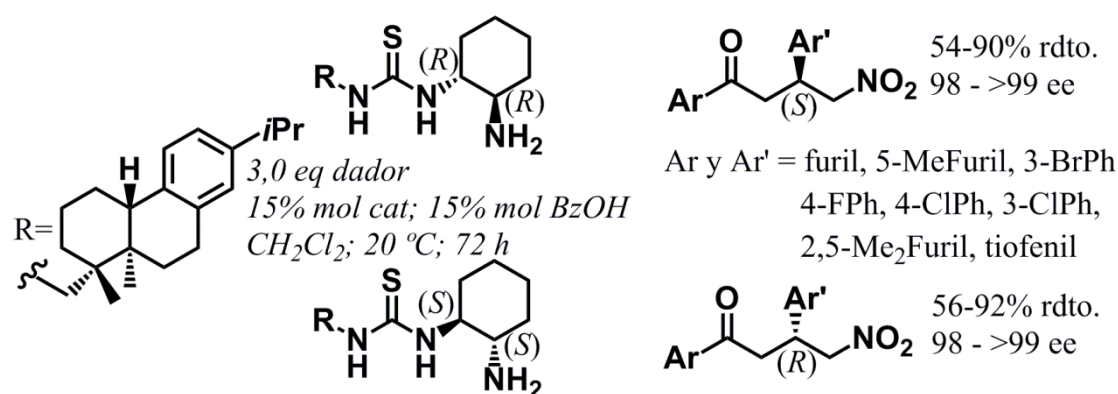


Figura 3.24

Este trabajo de Wang *et al.*^[127] es un ejemplo de como el sistema *trans*-1,2-diaminociclohexano es fundamental a la hora de fijar el sentido de la estereoinducción, mientras que la función de la estructura unida a la tiourea es modular el valor de dicha inducción. Este hecho también se puede constatar en una publicación de Chen, Xiao y colaboradores del año 2010, donde ambos enantiómeros de la *trans*-1,2-ciclohexanodiamina unidos mediante un grupo tiourea a quinina, cinchonidina y sus respectivos *pseudoenantiómeros* fueron ensayados como catalizadores para la adición 1,4 de 2-metilpropanal y nitroolefinas aromáticas^[128]. De nuevo, la estereoquímica de la

ciclohexanodiamina determinaba la configuración absoluta del producto de Michael, mientras que la del alcaloide tenía tan solo cierta influencia en el valor de la enantioselectividad y del rendimiento del proceso. Finalmente, fueron seleccionados dos catalizadores *pseudoenantiómeros* entre sí. A una carga de un 10% mol, en cloroformo y con un 40% mol de DABCO como aditivo, ambos dieron los γ -nitro aldehídos de configuración *R* o *S* con elevados rendimientos y excelentes excesos enantioméricos (**Figura 3.25**).

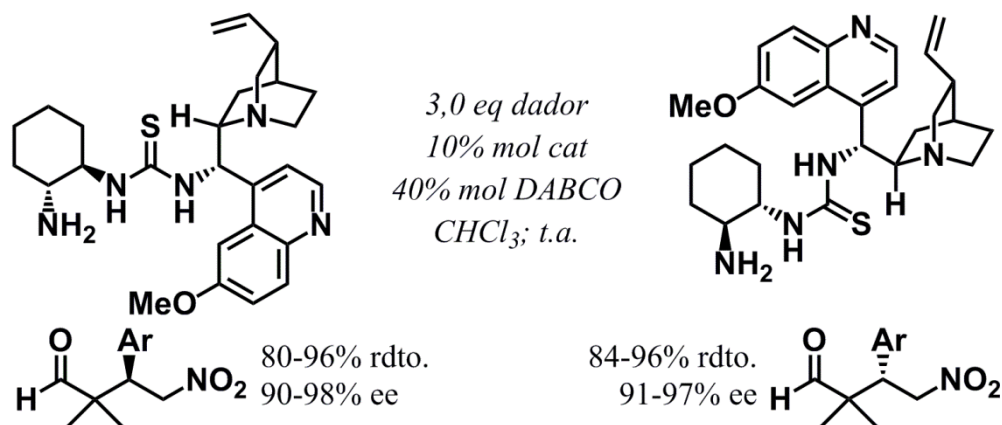
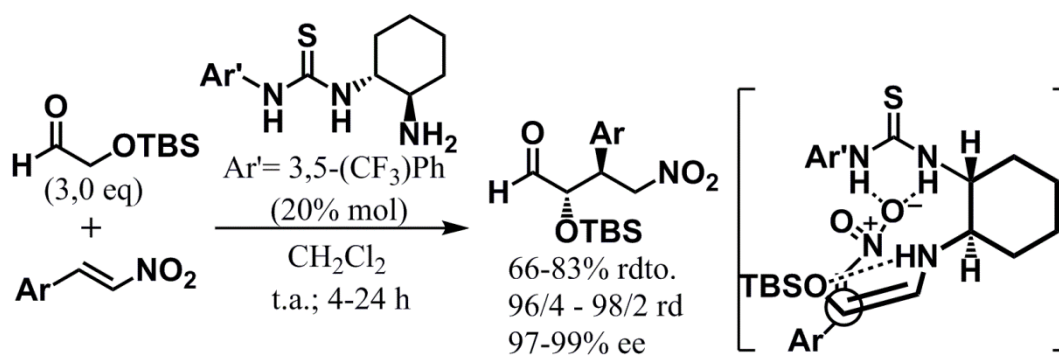


Figura 3.25

La formación de (*Z*)-enaminas provenientes de aldehídos resulta más difícil que las provenientes de cetonas acíclicas, ya que el menor tamaño del átomo de hidrógeno en comparación con la cadena alquílica de una cetona hace que la diferencia de energía entre las configuraciones *Z* y *E* de una enamina sea notablemente mayor cuando esta proviene de aldehídos que de cetonas. El primer proceso organocatalizado de adición de aldehídos sobre nitroalquenos donde se obtenían mayoritariamente aductos *anti* fue desarrollado en el año 2009 por Uehara y Barbas, empleando como catalizador *trans*-1,2-ciclohexanodiamina funcionalizadas como 3,5-(bis(trifluorometil)fenil)tiourea^[129]. La adecuada selección del aldehído empleado como sustrato fue fundamental, ya que debía estabilizar las correspondientes (*Z*)-enaminas mediante un enlace de hidrógeno y a la vez no dar reacciones laterales a través de los intermedios imina. En base a su experiencia, los autores se decantaron finalmente por hidroxiacetaldehído con el alcohol protegido en forma de *tert*-butildimetilsilil éter. Con un 20% mol de organocatalizador y en diclorometano como disolvente, la reacción entre este aldehído y varios nitroalquenos aromáticos tuvo lugar con buenos rendimientos en general y excelentes diastereo y enantioselectividades (**Esquema 3.49**). Para alcanzar estos buenos resultados con el 1-nitro-1-noneno fue necesario subir la cantidad de organocatalizador

hasta un 50% mol. Se propuso un estado de transición sinclinal acíclico, donde el grupo tiourea activaba y orientaba la nitroolefina para ser atacada por la (*Z*)-enamino, estabilizada a su vez mediante un enlace de hidrógeno entre el NH del nitrógeno catalítico y el oxígeno del grupo silil éter.



Esquema 3.49

3.2.3 Sulfamidas derivadas de diaminas

Una alternativa a las tioureas son las sulfamidas, ya que al igual que estas poseen dos protones ácidos unidos a sendos átomos de nitrógeno y con pK_a similar; si bien, mientras que en las tioureas los átomos se encuentran prácticamente en el mismo plano, las sulfamidas poseen una geometría tetraédrica. En el año 2009, el grupo de investigación de Yan diseñó organocatalizadores basados en los previamente empleados por Tsogoeva^[124b], Jacobsen^[125a] y Barbas^[129], pero sustituyendo el grupo tiourea por sulfamida^[130]. Finalmente, el más simple de todos ellos, formado por la unión entre la *trans*-1,2-ciclohexanodiamina y un sustituyente bencilo mediante el grupo sulfamida, resultó ser el más efectivo para la adición de 2-metilpropanal sobre β -*trans*-nitroestireno. Un 20% mol de este organocatalizador, en presencia de un 20% mol de DMAP y empleado cloroformo como disolvente fueron las condiciones escogidas para estudiar la reacción entre 2-metilpropanal y varios nitroalquenos aromáticos. Los correspondientes productos de Michael se obtuvieron con rendimientos entre moderados y cuantitativos, y enantioselectividades prácticamente totales (**Figura 3.26**). Con ciclopentano-carbaldehído y aldehídos no ramificados, los autores decidieron emplear imidazol como base y diclorometano como disolvente. Con este tipo de sustratos se alcanzaron rendimientos entre moderados y altos, muy buenos excesos enantioméricos, pero bajas diastereoselectividades a favor de los aductos de configuración *anti*.

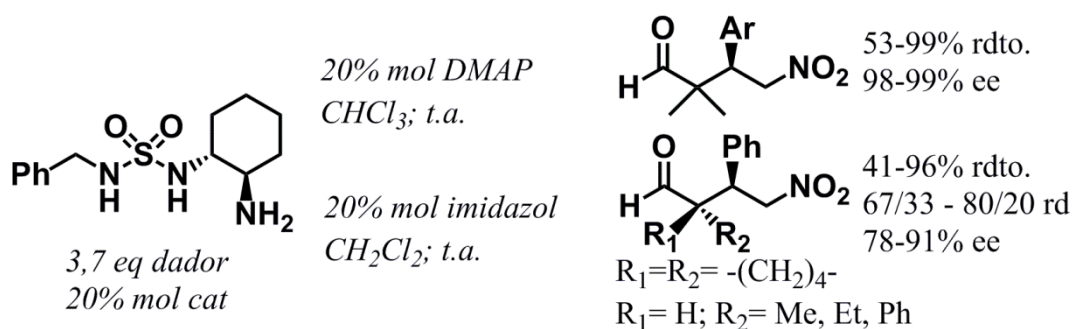


Figura 3.26

3.2.4 Sulfonamidas derivadas de diaminas

El grupo sulfonamida, a pesar de tener un sólo protón ácido, es capaz de activar la nucleofilia del doble enlace de nitroalquenos ya que la formación de un único enlace de hidrógeno con el grupo nitro es suficiente. Muestra de ello es una publicación del año 2008 de Wang *et al.* en la que desarrollaron un proceso de reacción de Michael ente cetonas y nitroalquenos aromáticos organocatalizado por *N*-((1*S*,2*S*)-2-aminociclohexil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida^[131] (**Figura 3.27**). La acetona fue el sustrato más estudiado, proporcionando de buenos a elevados rendimientos y entre moderados y muy buenos excesos enantioméricos. También se ensayaron la 3-pentanona, con excelente enantioselectividad, pero bajo rendimiento y ninguna diastereoselectividad; la acetofenona y la 1-indanona, ambas con bajo rendimiento, muy buenos excesos enantioméricos y, en el caso de esta última, con moderada diastereoselectividad. Las condiciones de reacción, aunque con ligeras variaciones entre sustratos, incluían un gran exceso de cetona, una carga de organocatalizador de entre un 15 y un 30% mol, el uso de un 15% mol de H₂O como aditivo, en cloroformo y a temperatura ambiente.

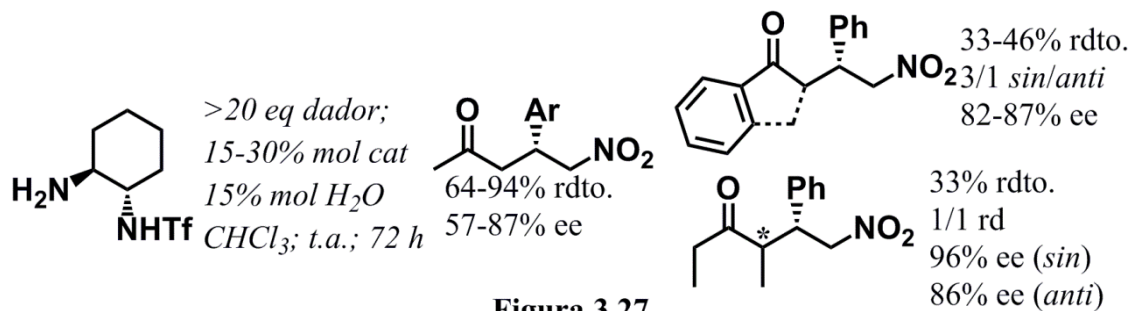


Figura 3.27

Al año siguiente, Rasappan y Reiser mejoraron estos resultados utilizando como organocatalizador la 2,4,6-triisopropilbencensulfonamida derivada de la *trans*-1,2-

ciclohexanodiamina^[132] (**Figura 3.28**). Con una carga de un 20% mol de esta sulfonamida, en tolueno y a temperatura ambiente, la reacción entre un pequeño exceso de acetona (1,5 equivalentes) y β -*trans*-nitroestireno transcurrió con elevado rendimiento y muy buen exceso enantiomérico. Bajo las mismas condiciones, solo que fijando la temperatura a 35 °C, este organocatalizador permitió que la reacción entre varias aril metil cetonas y nitroolefinas aromáticas transcurriera con rendimientos de moderados a buenos y enantioselectividades superiores al 90%. Según los autores, estos rendimientos no excesivamente elevados se debían a la desactivación del organocatalizador mediante la formación de un pirrol por reacción entre este, el nitroalqueno y la aril metil cetona.

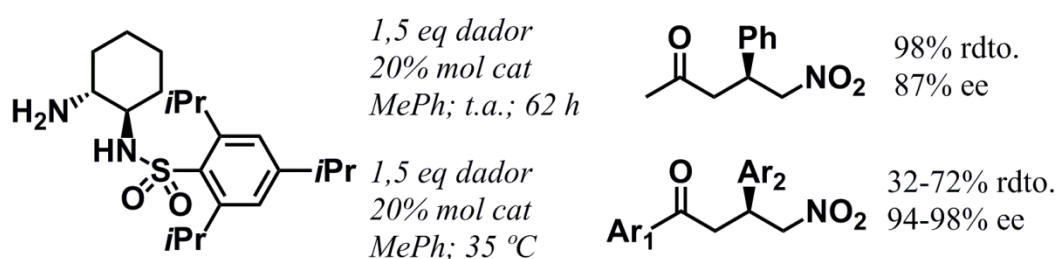


Figura 3.28

Durante los años 2014 y 2015, Somanathan y colaboradores desarrollaron diferentes organocatalizadores basados en *trans*-1,2-diaminas con uno de los grupos amino funcionalizados como sulfonamida^[133] (**Figura 3.29**). La gran mayoría de ellos demostraron una buena actividad en la adición de acetona o 2-metilpropanal sobre β -*trans*-nitroestireno, con enantioselectividades entre moderadas y excelentes. Con la acetona como sustrato el organocatalizador óptimo resultó ser la 2,6-diclorobencensulfonamida derivada de la *trans*-1,2-ciclohexanodiamina, a una carga de un 10% mol en tolueno^[133a]. Además del enlace de hidrógeno entre los grupos sulfonamida y nitro, la interacción entre este último y uno de los cloros del organocatalizador parecía resultar importante para alcanzar buenos valores de estereoinducción. En cambio, para el 2-metilpropanal, el mejor catalizador fue el resultante de la unión de dos fragmentos de (1*R*,2*R*)-1,2-difenil-1,2-etanodiamina con 1,3-bencendisulfonamida, poseedor de un eje de simetría C₂, en un porcentaje de 20% mol y con tolueno como disolvente^[133b]. Este último organocatalizador también ofreció buenos resultados en la reacción entre acetona y β -*trans*-nitroestireno, aunque con una actividad ligeramente menor que el primero. La sustitución de la 1,3-dibencensulfonamida por [1,1'-bifenil]-4,4'-disulfonamida permitía incrementar

ligeramente la enantioselectividad, pero a costa de una disminución significativa del rendimiento.

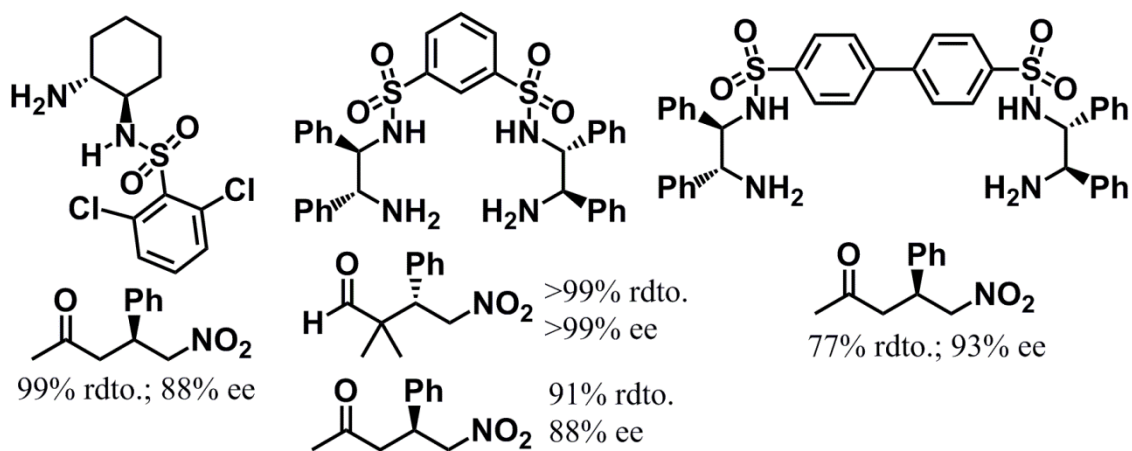


Figura 3.29

3.2.5 Diaminas derivadas del ácido difenil(tio)fosfónico

Los protones de un nitrógeno unido a fósforo pentavalente poseen un carácter ácido, gracias a lo cual este tipo de grupos funcionales también han sido utilizados conjuntamente con estructuras de tipo 1,2-diamina para diseñar organocatalizadores de procesos de nitro-Michael. En el año 2010, Wills y colaboradores emplearon *N*-difenilfosfinil-1,2-difeniletano-1,2-diamina para la adición de acetona sobre nitroolefinas aromáticas^[134]. A una carga de un 10% mol, y con acetona de grado técnico (con un 6,7% de agua en volumen) como reactivo y disolvente, los productos de Michael provenientes de β -*trans*-nitroestireno, (*E*)-1-cloro y (*E*)-1-metoxi-4-(2-nitrovinil)benceno fueron obtenidos con excesos enantioméricos de en torno al 95% y conversiones totales (Figura 3.30).



Figura 3.30

Ese mismo año, el grupo de Wang y Zhou estudio varias *trans*-1,2-ciclohexandiaminas funcionalizadas en forma de fosfinotioamidas como organocatalizadores en la reacción entre acetona y β -*trans*-nitroestireno^[135]. Finalmente, la poseedora del grupo difenilfosfinotioamida resultó ser el mejor catalizador, ensayándose con otros

nitroalquenos. Con una proporción de un 20% mol, en tolueno, a 0 °C y en presencia de un 10% mol de fenol como aditivo y exceso de acetona (10 equivalentes), las correspondientes γ -nitro cetonas se obtuvieron con elevados rendimientos y excelentes excesos enantioméricos (**Figura 3.31**). Bajo estas condiciones, la reacción entre ciclohexanona y β -*trans*-nitroestireno no tuvo lugar, mientras que con la ciclohexanona el rendimiento fue cuantitativo, aunque con mala diastereoselectividad (*sin/anti* 40:60). No obstante los excesos enantioméricos de ambos diastereoisómeros fueron superiores al 90%.

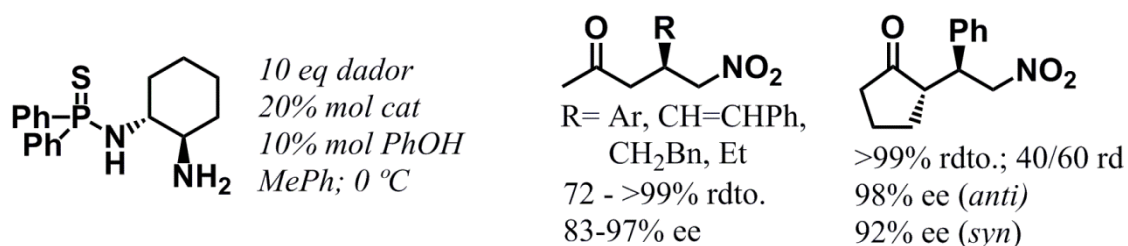


Figura 3.31

Los mismos autores mejoraron este procedimiento de adición de acetona sobre nitroalquenos aromáticos y alifáticos empleando como organocatalizador el derivado de la 1,2-difeniletano-1,2-diamina funcionalizada a través de uno de los nitrógenos como difenil tiofosforamida^[136]. Bajo unas condiciones que incluían el uso de un exceso de 3,0 equivalentes de acetona, en tolueno y temperatura ambiente, los diferentes productos de Michael se obtuvieron con excesos enantioméricos superiores al 95% en todos los casos (**Figura 3.32**). Se observaron mejores rendimientos para las nitroolefinas aromáticas que alifáticas. La carga de organocatalizador empleada era de un 10% mol, pero podía disminuirse a un 5% mol en presencia de un 10% mol de 4-nitrofenol sin cambios significativos en los resultados del proceso. Al ensayarse el (*E*)-(2-nitroprop-1-en-1-il)benceno como aceptor, la reacción transcurrió lentamente a pesar de utilizar un 20% mol de catalizador, pero proporcionó el correspondiente aducto de Michael con un rendimiento y un exceso enantiomérico superiores al 90%, y buena diastereoselectividad. También se estudiaron otras cetonas abiertas además de la acetona, a una carga de un 20% mol de organocatalizador. Aunque proporcionaron muy buenos rendimientos, regio y enantioselectividades, tan solo se alcanzaron relaciones diastereoméricas moderadas a favor del aducto *sin* para la butanona y *anti* para la hidroxiacetona. Adicionalmente, los autores desarrollaron un procedimiento de recuperación del organocatalizador basado en la precipitación de los productos de

Michael en hexano. Esto permitió su reutilización en la reacción entre acetona y β -*trans*-nitroestireno hasta en 5 ocasiones sin pérdida de la enantioselectividad del proceso, aunque si que se observaba una erosión en la actividad del organocatalizador tras cada ciclo.

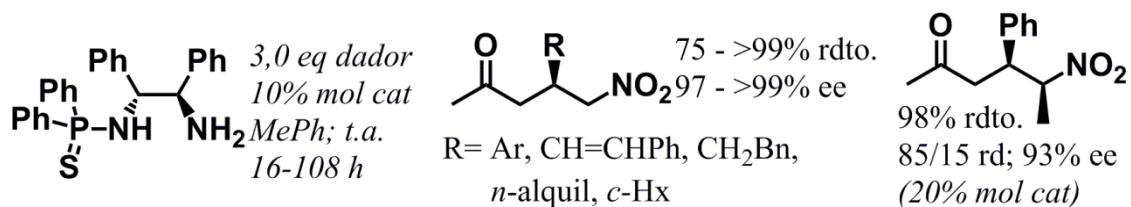


Figura 3.32

3.2.6 Carbamatos derivados de diaminas

Aunque con unos valores de pK_a notablemente mayores que de los grupos funcionales vistos hasta ahora, lo cierto es que las aminas primarias protegidas en forma de carbamato poseen un carácter ácido. De hecho, en el año de 2015 Gómez-Bengoa, Chinchilla y colaboradores emplearon monocarbamatos derivados de la (1*S*,2*S*)-1,2-ciclohexanodiamina como organocatalizadores en la reacción de aril metil cetonas y nitroalquenos aromáticos^[137]. Los carbamatos estudiados eran los empleados corrientemente en química de grupos protectores: Boc, Fmoc y Cbz; proporcionando el primero de ellos los mejores resultados en la adición conjugada de acetofenona sobre β -*trans*-nitroestireno. Utilizando cloroformo como disolvente, un 20% mol de este carbamato, en presencia de la misma cantidad de ácido 3,4-dimetoxibenzoico como aditivo, catalizó la reacción entre diversas metil aril cetonas, presentes en un ligero exceso de 2,0 equivalentes, y nitroolefinas aromáticas con buenos rendimientos y elevados excesos enantioméricos (**Figura 3.33**). Estas mismas condiciones, salvo por el uso de 5,0 equivalentes de compuesto carbonílico, también fueron útiles con la acetona como sustrato, que proporcionó mejores rendimientos que las aril cetonas, pero peores enantioselectividades. Mediante cálculos teóricos, los autores llegaron a la conclusión de que en un medio apolar, como el cloroformo, la formación de un enlace de hidrógeno ente el grupo nitro y el NHBoc resultaba fundamental a la hora de obtener buenas enantioselectividades. La ruptura parcial de dicho enlace de hidrógeno en disolventes polares causaba, tal como se había observado experimentalmente, una disminución en los excesos enantioméricos.

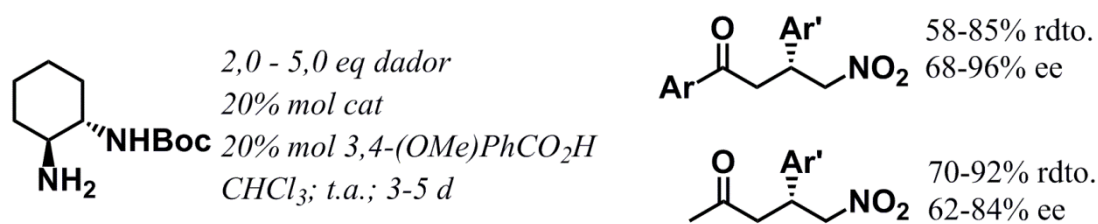
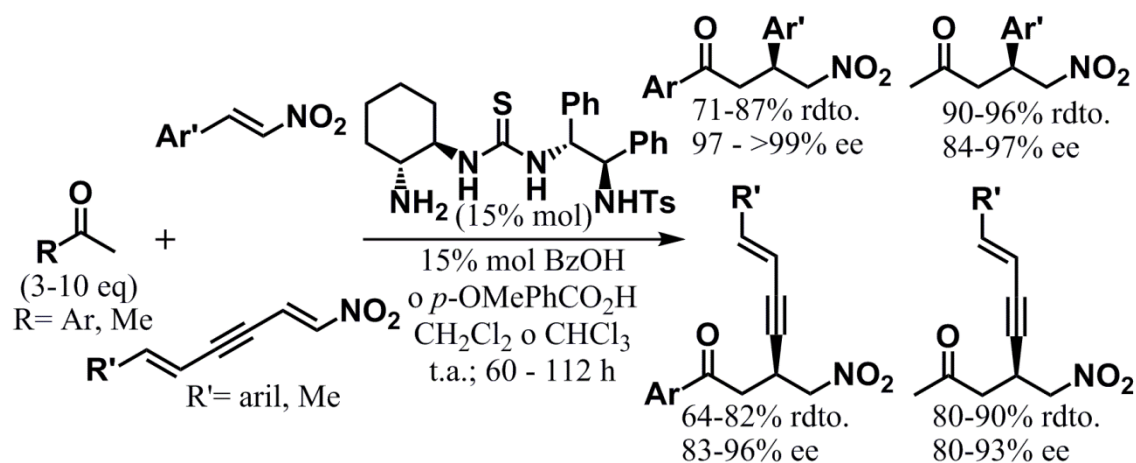


Figura 3.33

3.2.7 Diaminas funcionalizadas con varios grupos dadores de enlaces de hidrógeno

Recientemente, el grupo de Shao y Peng ha desarrollado varios organocatalizadores de tipo amina primaria con múltiples grupos dadores de enlaces de hidrógeno, mediante la combinación de *trans*-1,2-ciclohexanodiamina y 1,2-difeniletano-1,2-diamina a través de un fragmento tiourea, funcionalizadas además con grupos sulfonamida o fosfinotioamida^[138]. En general, estos compuestos demostraron buenas características como catalizadores de la adición 1,4 de metil aril cetonas y acetona sobre un variado abanico de nitroolefinas, destacando entre ellos el poseedor del grupo *p*-toluensulfonamida. Aunque con ligeras variaciones según los sustratos empleados, los mejores resultados se obtuvieron con una carga de organocatalizador de un 15% mol, en presencia de ácido benzoico o *p*-metoxibenzoico también en una proporción de un 15% mol, utilizando disolventes clorados, trabajando a temperatura ambiente y mediante el empleo de un exceso de 3,0 equivalentes de metil aril cetona o de 10 equivalentes de acetona (**Esquema 3.50**). Bajo estas condiciones, la reacción entre las metil aril cetonas y nitroolefinas aromáticas transcurrió con buenos rendimientos y excesos enantioméricos prácticamente totales. Con nitrodieninos como aceptores, los datos de rendimiento fueron similares a los anteriores, mientras que las enantioselectividades se redujeron sensiblemente. Una tendencia similar se observó con la acetona, que proporcionó excelentes rendimientos y enantioselectividades en su reacción con nitroalquenos aromáticos, resultados que disminuyeron ligeramente con los nitrodieninos.



Esquema 3.50

3.2.8 Aminas primarias derivadas de alcaloides del género cinchona

Sin duda, las estructuras 1,2-diamina poseen excelentes propiedades en procesos organocatalizados de adición conjugada de compuestos carbonílicos sobre nitroolefinas, y muestra de ello son tanto el importante número de organocatalizadores diseñados en base a su estructura como la eficacia de los mismos en transformaciones de este tipo. Sin embargo, existen otros dominios estructurales muy interesantes de cara al diseño de catalizadores para las reacciones de Michael que involucran nitroalquenos. Muchos alcaloides del género cinchona son considerados organocatalizadores privilegiados, y numerosos derivados sintéticos suyos que incorporan el grupo amina en la posición 9 han sido empleados con éxito como catalizadores en una buena cantidad de transformaciones asimétricas que transcurren a través de intermedios enamina^[31b].

En el año 2007, McCooey y Connon estudiaron varias dihidro quininas y quinidinas modificadas con grupos amino y bencilamino en posición 9 para la adición de acetona a β -*trans*-nitroestireno^[139]. La presencia del sustituyente amina primaria demostró ser fundamental para la actividad del catalizador, así como la inversión de la estereoquímica del carbono 9 del alcaloide natural. El uso de aminas derivadas de la quinina o de la quinidina conducía a la obtención de un enantiómero u otro del aducto de Michael independientemente de la configuración del carbono 9 del organocatalizador empleado. Finalmente, la 9-amino-(9-desoxi)-*epi*-dihidroquinidina fue seleccionada como organocatalizador óptimo. A una carga de un 10-20% mol, con también un 10-20% mol de ácido benzoico como aditivo, en ausencia de disolvente y con un exceso de 5,0 equivalentes de compuesto carbonílico, este alcaloide sintético demostró ser un buen organocatalizador general para la reacción de nitro-Michael de aldehídos, tanto

ramificados en α como no, y cetonas cíclicas y acíclicas con β -*trans*-nitroestireno, obteniéndose rendimientos entre buenos y elevados para todos los sustratos ensayados (**Figura 3.34**). En general, se consiguieron excelentes resultados en cuanto a enantioselectividad con los aldehídos y con las cetonas acíclicas, salvo la acetona; mientras que las cetonas cíclicas de 6 átomos, a pesar de proporcionar mejores rendimientos, dieron excesos enantioméricos menores. También con el 2-fenilpropanal se alcanzó un valor de enantioselectividad (66% ee) por debajo del resto de sustratos. En todos los casos los aductos de configuración *sin* fueron los mayoritarios, con valores de diastereoselectividad buenos para las cetonas, y entre moderados y prácticamente totales en el caso de los aldehídos. Además, se realizó un estudio complementario para la adición de 2-metilpropanal sobre otros nitroalquenos además del β -*trans*-nitroestireno, observándose excelentes rendimientos y enantioselectividades, salvo con el 3-metil-1-nitrobut-1-eno, única nitroolefina alquímica ensayada. Los autores propusieron un modelo con estado de transición sinclinal, donde el rotámero predominante de la (*E*)-enammina era aquel que dirigía su sustituyente más voluminosos hacia fuera del organocatalizador. El hecho de que este sustituyente fuera diferente para cetonas (grupo alquilo) que para los aldehídos (doble enlace C-C de la enammina) era la causa por la que se obtenían compuestos γ -nitro carbonílicos de configuración contraria con ambos sustratos. La formación de un enlace de hidrógeno entre el grupo quinuclidina protonado y el nitro parecía tener un rol importante en el rendimiento y estereoselectividad de la reacción.

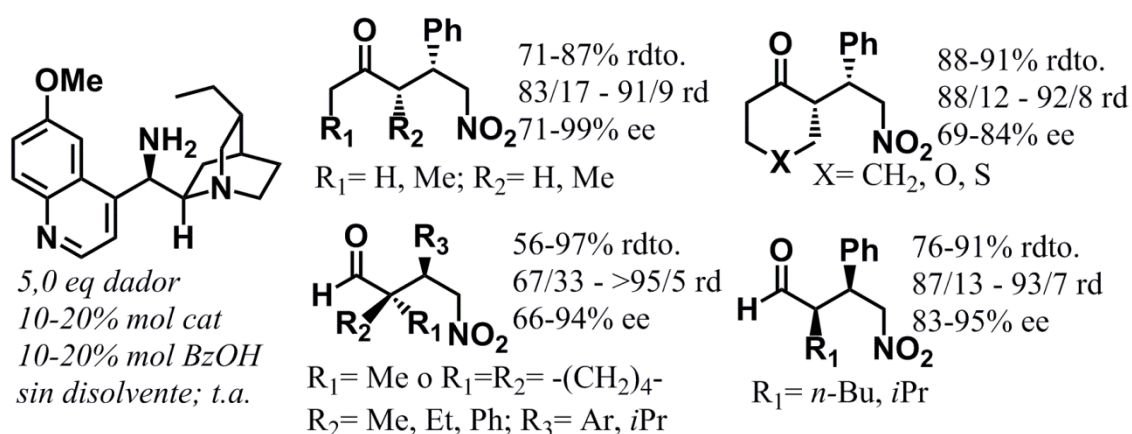


Figura 3.34

Aprovechando la importante basicidad del heterociclo de quinuclidina, Mandal y Zhao desarrollaron varios organocatalizadores autoensamblados mediante la formación de las

correspondientes sales de amonio entre alcaloides del género cinchona y varios aminoácidos^[100]. Mientras que el par iónico formado por una *epi*-9-desoxi-quinidina, modificada con un grupo tiourea en posición 9, y (*S*)-prolina resultaba eficaz en la reacción de nitro-Michael entre cetonas cíclicas y acíclicas con β -*trans*-nitroestireno, en el caso de la acetona los autores se decantaron por un organocatalizador con el mismo alcaloide modificado, pero con el aminoácido sintético (*S*)-fenilglicina como anión. Con un 5% mol de esta sal de amonio, benceno como disolvente y a temperatura ambiente, la reacción entre acetona y varias nitroolefinas aromáticas transcurrió con buenos rendimientos en general y excesos enantioméricos superiores al 90% (**Figura 3.35**). Bajo estas mismas condiciones también se ensayó la butanona, utilizando β -*trans*-nitroestireno como aceptor, dando con un 40% de rendimiento una mezcla de aductos en la que predominaba el *anti*, con un exceso enantiomérico casi total, pero tan solo moderada diastereoselectividad.

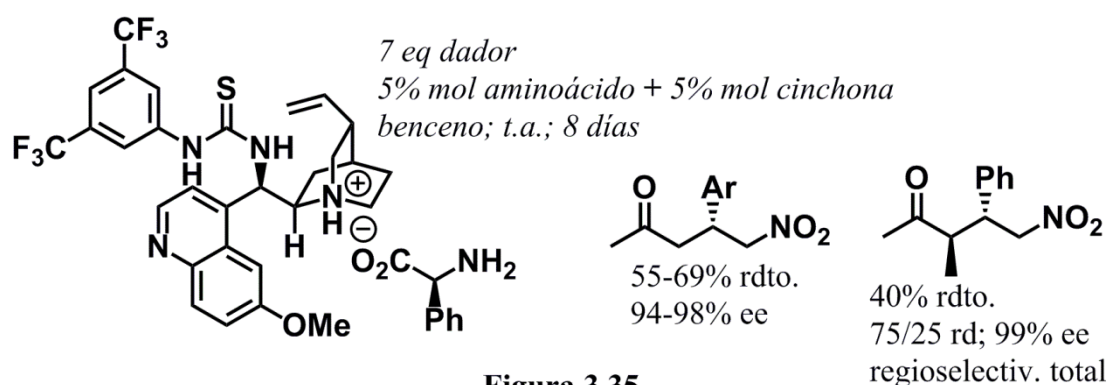


Figura 3.35

3.3 Adición organocatalizada de compuestos carbonílicos sobre nitroalquenos en medio acuoso

El agua es considerada como el disolvente más *verde*, principalmente porque es el componente fundamental de la vida y donde se desarrollan la mayoría de reacciones químicas que la hacen posible. Pero también por su nula toxicidad e inflamabilidad, que la convierten en mucho más segura y ecológica que cualquier disolvente orgánico. O por su gran abundancia y bajo coste. Por ello, el avance en procedimientos químicos limpios que empleen agua como medio de reacción es una meta para el desarrollo sostenible de la sociedad.

La mayoría de los procesos organocatalizados que transcurren a través de intermedios enamina toleran la presencia de agua en el medio de reacción. Muestra de ello es que el

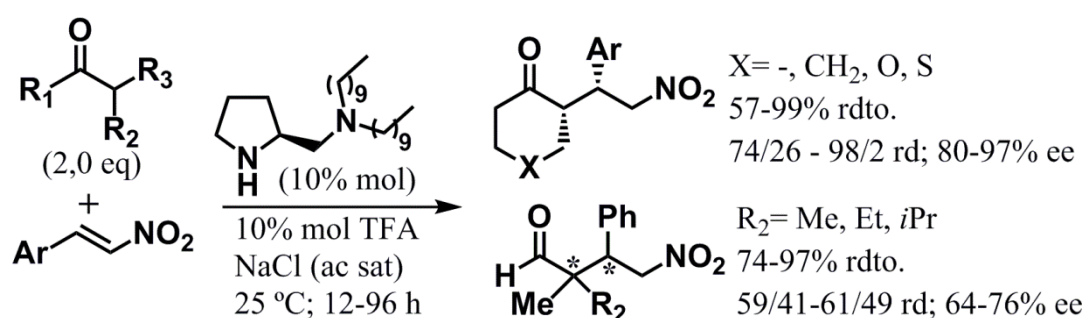
agua es parte fundamental en el equilibrio de formación de este intermedio y que la hidrólisis del complejo organocatalizador-producto es esencial para la regeneración del primero. Gracias a la ausencia de metales, la combinación entre organocatálisis y el uso de medios acuosos se suele considerar un avance hacia el desarrollo de procesos de síntesis orgánica más respetuosos con el medio ambiente; si bien, hay voces discordantes al respecto, que se cuestionan si realmente resultan tecnológica y económicamente viables^[140]. En cualquier caso, lo que sí que no admite debate es que el agua, como medio de reacción, posee una combinación de características única (tales como polaridad, poder de solvatación, capacidad de formación de enlaces de hidrógeno...) que la hacen especialmente interesante para el avance y la mejora en la organocatálisis.

De hecho, muchos procesos organocatalizados de adición 1,4 de compuestos carbonílicos sobre nitroolefinas muestran una mejora de los resultados cuando se le añade agua a la reacción. Sin embargo, el uso de agua como medio de reacción y no como aditivo en este tipo de transformaciones, es un concepto diferente y que implica una mayor complejidad. Generalmente, tanto los organocatalizadores como los sustratos más comunes y los productos a los que dan lugar son sustancias más bien lipófilas y/o con baja solubilidad en agua. Además, los organocatalizadores, al formar un intermedio enamina, suelen incrementar su carácter hidrofóbico. De esta manera, el papel del agua en reacciones de nitro-Michael organocatalizadas es actuar como medio dispersante, donde el organocatalizador y los sustratos se agrupan en micelas orgánicas con un gran contacto entre ellos y en cuya interfase se producen interacciones entre sus moléculas y las del agua. Ambos factores pueden contribuir a un aumento de la actividad o de la estereoselectividad del organocatalizador, o incluso ambos a la vez.

3.3.1 Pirrolidin-diaminas en medio acuoso

El primer ejemplo de reacción de nitro-Michael organocatalizada en medio acuoso fue publicado por Watannabe, Barbas y colaboradores en el 2006^[141], empleando como organocatalizador la (*S*)-pirrolidin-2-ilmetilamina funcionalizada con dos cadenas hidrófobas de *n*-decano en el átomo de nitrógeno, y en presencia de ácido trifluoroacético (**Esquema 3.51**). Poco antes ese mismo año, el propio grupo de investigación de Barbas había desarrollado un proceso de reacción aldólica en agua obteniendo excelentes resultados con el sistema catalítico formado por esta pirrolidin-

diamina y este mismo aditivo^[142]. La clave de su éxito residía en la capacidad del organocatalizador para, una vez protonado, actuar como un surfactante y formar una emulsión en medio acuoso en cuyas micelas tenía lugar la transformación de manera eficiente. De hecho, el uso de agua o disoluciones acuosas ha permitido desarrollar procesos organocatalizados de reacción aldólica con cargas muy bajas de especie catalítica^[143]. En el caso de la adición conjugada de compuestos carbonílicos sobre nitroolefinas, la (*S*)-pirrolidin-2-ilmetilamina derivatizada con dos cadenas alifáticas de decano, junto con ácido trifluoroacético como cocatalizador proporcionó en medio acuoso los aductos de Michael procedentes de la reacción entre cetonas cíclicas y nitroalquenos aromáticos con rendimientos entre buenos y elevados, muy buenos excesos enantioméricos y en general elevadas diastereoselectividades. La actividad del organocatalizador fue mayor en disolución acuosa saturada de cloruro de sodio e incluso en agua de mar que en agua pura. La utilización de ácidos, concretamente el trifluoroacético resultaba fundamental para alcanzar elevados rendimientos. La cantidad tanto del organocatalizador como del aditivo era de un 10% mol, mientras que solo fueron necesarios 2,0 equivalentes de compuesto carbonílico dador. Bajo estas mismas condiciones se ensayaron también la acetona, única cetona acíclica estudiada, y aldehídos. El primero de estos sustratos resultó problemático, dando tan solo un 32% de exceso enantiomérico. También el butanal, único aldehído lineal ensayado, proporcionó baja estereoselectividad. Con los aldehídos α,α -disustituidos se alcanzaron buenos rendimientos y enantioselectividades, aunque tan solo bajas diastereoselectividades.



Esquema 3.51

Al año siguiente, en el 2007, Vishnumaya y Singh desarrollaron un proceso de adición de cetonas cíclicas de 6 miembros a nitroalquenos en medio acuoso empleando como organocatalizador también la (*S*)-pirrolidin-2-ilmetilamina pero en este caso funcionalizada con binaftilo^[144]. En presencia de un 10% mol de esta diamina altamente

hidrofóbica y de ácido trifluoroacético, en un medio de reacción constituido por disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se obtuvieron los correspondientes productos de Michael con muy buenos rendimientos y estereoselectividades (**Figura 3.36**). Este último parámetro, en especial la relación diastereomérica, disminuyó cuando se ensayó la ciclopentanona como sustrato. Y todavía peores resultados proporcionó la acetona, con tan solo un exceso enantiomérico del 16%.

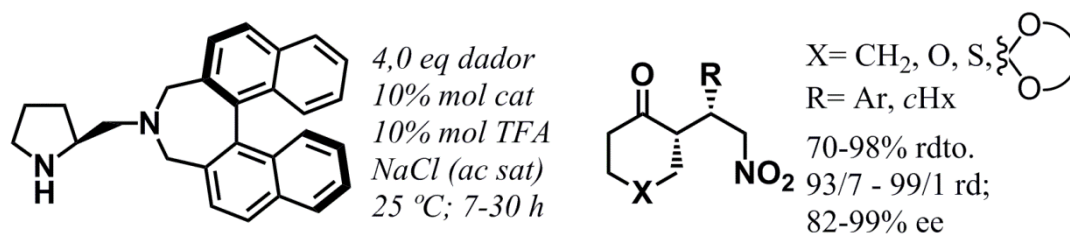


Figura 3.36

3.3.2 Pirrolidin-aminas funcionalizadas con grupos ácidos en medio acuoso

A diferencia de los organocatalizadores de tipo diamina, la presencia de cocatalizadores ácidos no resulta tan fundamental con aquellos que en su estructura ya poseen grupos capaces de formar enlaces de hidrógeno, si bien en muchos casos el uso de estos aditivos permite una mejora de los resultados. De nuevo en el año 2006, el grupo de investigación de Wang empleó pirrolidin sulfonamidas con cadenas alifáticas perfluoradas como organocatalizadores en la reacción de nitro-Micheal entre cetonas cíclicas y nitroalquenos aromáticos^[145]. La elección de este tipo de catalizadores obedece a la intención de los autores de recuperarlos mediante métodos de extracción de compuestos fluorados en fase sólida. De hecho, esta estrategia se ensayó en la reacción entre ciclohexanona y β -*trans*-nitroestireno con el organocatalizador que poseía una cadena de perfluorobutano, viéndose que podía ser recuperado eficientemente y reutilizado, aunque con una caída de su actividad y diastereoselectividad tras 5 ciclos catalíticos. En un medio compuesto por agua y compuesto carbonílico (presente en gran exceso) y en presencia de un 10% mol de este organocatalizador, la reacción entre diversas cetonas cíclicas de 6 átomos y nitroalquenos aromáticos transcurrió con elevados rendimientos y muy buenas estereoselectividades (**Figura 3.37**). Bajo las mismas condiciones también se ensayaron el octanal y el 2-metilpropanal, proporcionando ambos muy buenos resultados.

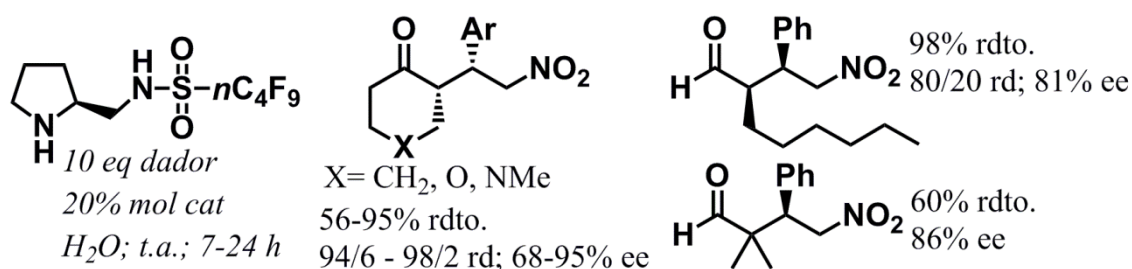


Figura 3.37

La combinación entre el heterociclo de pirrolidina y el grupo tiourea también ha dado como resultado buenos organocatalizadores para la adición conjugada de cetonas sobre nitroolefinas en medio acuoso. El grupo de Xiao empleó la (*S*)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-3-(*p*-tolil)tiourea, a una carga de un 10% mol, en presencia de la misma cantidad de ácido benzoico, con agua pura como medio de reacción, a 35 °C y utilizando un exceso de 10 equivalentes de cetona^[146]. Bajo estas condiciones, la reacción entre cetonas cíclicas de 6 eslabones y nitroalquenos aromáticos tuvo lugar, en general, con muy buenos rendimientos y diastereo y enantioselectividades excelentes; mientras que la acetona mostró un peor comportamiento, proporcionando el correspondiente aducto con β -*trans*-nitroestireno con rendimiento y exceso enantiomérico moderados (**Figura 3.38**).

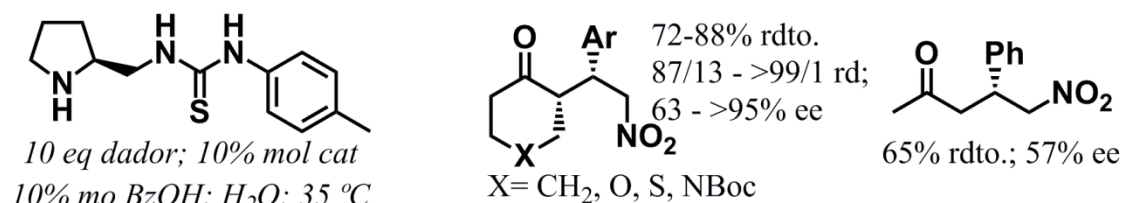


Figura 3.38

Li y colaboradores obtuvieron resultados similares con ciclohexanona y nitroolefinas aromáticas como sustratos^[147]. En este caso se utilizó una (*S*)-pirrolidin-2-ilmetilamina derivatizada con benzoiltiourea como organocatalizador, a una carga de un 10% mol, con también un 10% mol de ácido *o*-nitrobenzoico, a temperatura ambiente y en agua como medio de reacción (**Figura 3.39**). Este procedimiento resultó poco apropiado con cetonas acíclicas, que no dieron ningún tipo de reacción, y para la ciclohexanona, que solo proporcionó el producto de Michael con rendimiento y enantioselectividad moderados. También el (*E*)-1,2-dimetoxi-4-(2-nitrovinil)benceno tuvo un mal comportamiento y no dio ningún tipo de reacción con ciclohexanona. En el modelo para el estado de transición propuesto por los autores, las moléculas de agua poseían especial

importancia ya que se encargaban de actuar de puente para los enlaces de hidrógeno entre el grupo tiourea del catalizador y el nitro del sustrato aceptor.

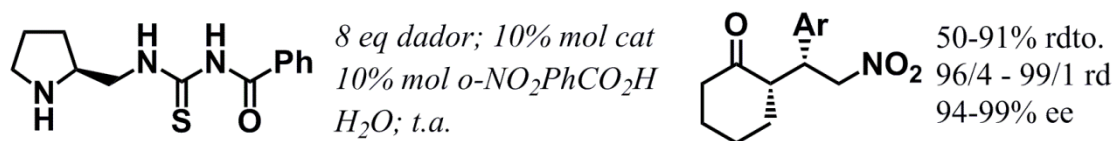


Figura 3.39

Zhang y colaboradores introdujeron el grupo funcional 2-aminobenzimidazol en un organocatalizador de tipo pirrolidina para tener un grupo dador de dos enlaces de hidrógeno conformacionalmente más rígido que la tiourea^[148]. La presencia de un aditivo ácido demostró ser beneficiosa, especialmente para el rendimiento de la reacción, proporcionando los mejores resultados el ácido *p*-metoxibenzoico. Con un 10% mol tanto de catalizador como de cocatalizador, a temperatura ambiente y con un exceso de 2,0 equivalentes de dador, la reacción entre ciclohexanona y varios nitroalquenos tuvo lugar con elevados rendimientos y excelentes estereoselectividades en disolución acuosa saturada de cloruro de sodio como medio de reacción (**Figura 3.40**). Empleando las mismas condiciones, la reacción entre ciclohexanona y β -*trans*-nitroestireno transcurrió con unos resultados solo ligeramente inferiores a los proporcionados por la ciclohexanona. Y con tan solo un 2% mol organocatalizador, se obtuvo el aducto proveniente de la reacción entre el butanal y el β -*trans*-nitroestireno con elevado rendimiento y estereoselectividad.

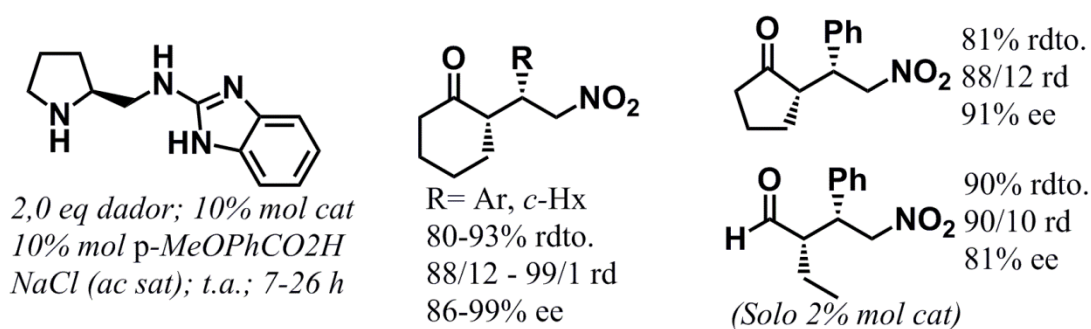
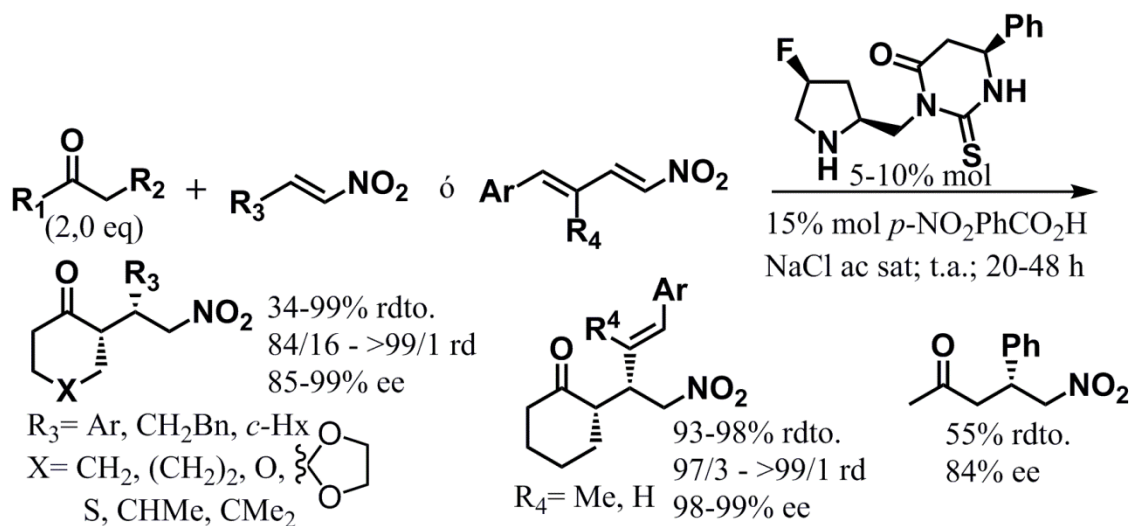


Figura 3.40

Recientemente, Kokotos y colaboradores modificaron el organocatalizador de tipo pirrolidin-tioxotetrahidropirimidinona, que previamente habían desarrollado para la reacción de nitro-Michael en medio orgánico^[92-93], mediante la inclusión de un átomo de flúor en la posición 4 de la pirrolidina y con geometría *cis* con respecto al otro sustituyente de este anillo^[149]. Según los autores, este cambio hacia que la estructura del

heterociclo de pirrolidina fuera más rígida, generando enaminas más planas y por tanto más reactivas. De hecho, este nuevo catalizador mostró buenas propiedades para la adición en medio acuoso de varias cetonas cíclicas tanto sobre nitroalquenos con sustituyentes aromáticos o alifáticos, como sobre nitrodienos, a una carga de pirrolidina quiral de un 5% mol para el primer tipo de olefinas y un 10% mol para los segundos. En presencia de ácido *p*-nitrobenzoico, a temperatura ambiente, en disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y con un ligero exceso de cetona (2,0 equivalentes), se obtuvieron los correspondientes aductos con rendimientos entre moderados y cuantitativos, y diastereo y enantioselectividades excelentes en la mayoría de los casos (**Esquema 3.52**). Incluso el producto de Michael proveniente de la reacción entre acetona y β -*trans*-nitroestireno condujo a unos buenos valores de rendimiento y enantioselectividad.



Esquema 3.52

3.3.3 Pirrolidin-sulfonas, sulfonamidas terciarias y oximidas en medio acuoso

Los grupos funcionales sulfona, sulfonamida (siempre y cuando sea terciaria) y oximida carecen de protones ácidos, y no son susceptibles de ser protonados para generar un dador de enlaces de hidrógeno. Sin embargo, gracias a sus átomos de oxígeno, poseen la capacidad de interaccionar con moléculas de agua aportando así un dador de enlaces de hidrógeno. Al menos esto es lo que pensaron Lin y colaboradores, que en el año 2010 publicaron un trabajo donde utilizaban (*S*)-2-((naftalen-2-ilsulfonil)metil)pirrolidina como organocatalizador para la adición 1,4 de ciclohexanona sobre nitroolefinas aromáticas en agua como medio de reacción^[150]. A 10 °C, con una cantidad de esta

pirrolidina de un 10% mol, un exceso de 5,0 equivalentes de compuesto dador y sin la necesidad de ningún aditivo ácido, se obtuvieron las correspondientes γ -nitro cetonas con altos rendimientos, diastereoselectividades prácticamente totales y excelentes excesos enantioméricos (**Figura 3.41**). Con una ligera variación de las condiciones, concretamente temperatura de reacción 27 °C y 10 equivalentes de exceso de compuesto carbonílico, se estudió la reacción entre β -*trans*-nitroestireno y otros sustratos. La butanona proporcionó excelentes estereoselectividades (>99/1 rd y 94% ee) pero tan solo un 35% de rendimiento; mientras que el 3-metilbutanal dio un buen rendimiento (67%), pero con solo moderada enantioselectividad (48% ee); y la ciclopentanona se mostró como un sustrato inactivo. Los autores propusieron un modelo de estado de transición donde una molécula de agua actuaba de puente estableciendo enlaces de hidrógeno a la vez con los oxígenos de la sulfona y del grupo nitro, orientando así el ataque al nitroalqueno por su cara *re*, la misma que donde está el grupo naftilo.

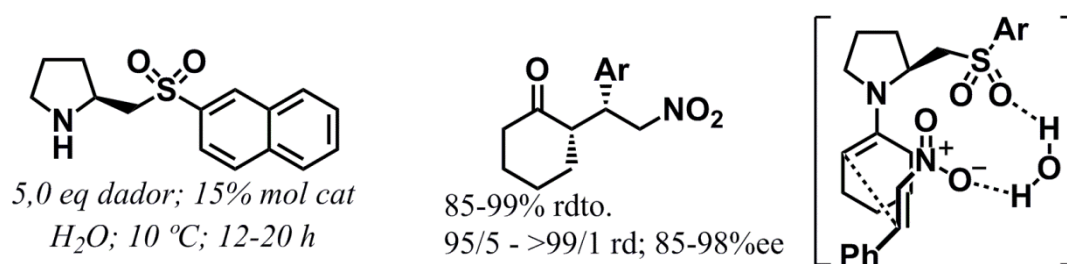


Figura 3.41

Un año después, Luo y Du desarrollaron un organocatalizador también de tipo pirrolidina con una binaftilsulfonamida para la reacción de ciclohexanona y 2-metilpropanal con nitroalquenos aromáticos en medio acuoso^[151]. Las condiciones empleadas fueron las mismas para ambos sustratos, e incluían una cantidad de organocatalizador de un 10% mol, un exceso de compuesto carbonílico de 5,0 equivalentes, trabajar a temperatura ambiente y agua como medio de reacción. La ciclohexanona fue el sustrato que mejor se comportó, dando los correspondientes aductos con rendimientos entre moderados y elevados, diastereoselectividades casi totales y excesos enantioméricos superiores al 90% (**Figura 3.42**). Por su parte el 2-metilbutanal tampoco proporcionó malos resultados, con buenos rendimientos y entre moderados y muy buenos excesos enantioméricos. Los autores propusieron un modelo para el estado de transición de la etapa de formación del enlace C-C muy similar al postulado por Lin *et al.*^[150], en el que una molécula de agua interaccionaba

simultáneamente con un átomo de oxígeno de la sulfonamida y otro del grupo nitro de la nitroolefina.

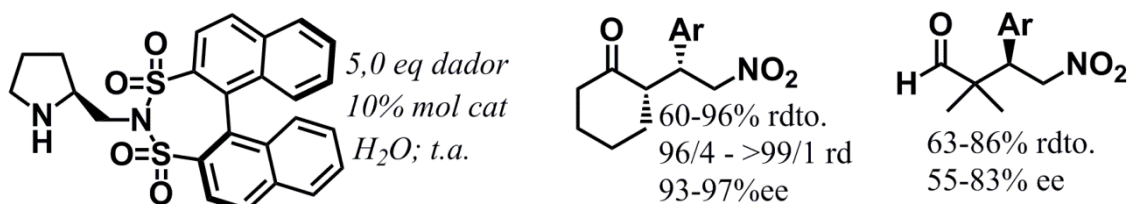


Figura 3.42

En el año 2014 el grupo de investigación de Kumar utilizó una pirrolidina funcionalizada con un grupo oxiftalimida como organocatalizador para la reacción de Michael en medio acuoso entre cetonas cíclicas de 6 átomos y nitroalquenos con sustituyentes aromáticos^[152]. Con un 10% mol de este catalizador, a temperatura ambiente, en agua y con un exceso moderado de compuesto carbonílico (4,0 equivalentes), se obtuvieron los productos de Michael con altos rendimientos y estereoselectividades (**Figura 3.43**). Además, en estas mismas condiciones la reacción entre ciclopentanona y β -*trans*-nitroestireno transcurrió con unos resultados sólo ligeramente inferiores a los alcanzados por las cetonas cíclicas de 6 eslabones. No así la acetona, que proporcionó valores de rendimiento y exceso enantiomérico de un 70 y un 57% respectivamente. En el modelo del estado de transición propuesto por los autores para la reacción entre ciclohexanona y β -*trans*-nitroestireno, el fragmento oxiftalimida actuaba al mismo tiempo como un controlador estérico y como un grupo coordinante gracias a que una molécula de agua formaba enlaces de hidrógeno a la vez entre los oxígenos de la oxiftalimida y los del nitroalqueno.

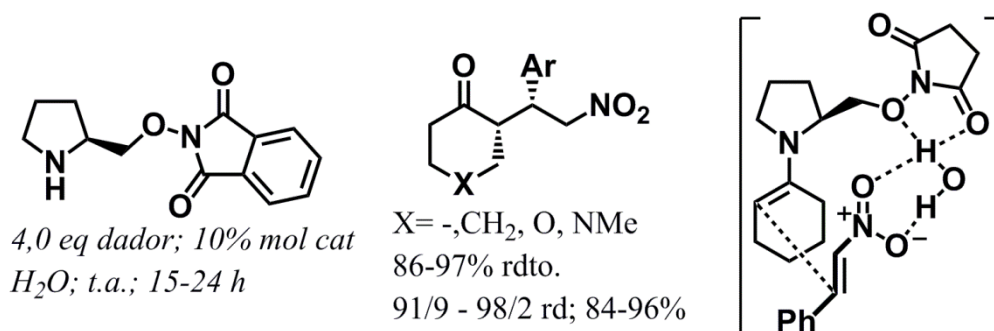
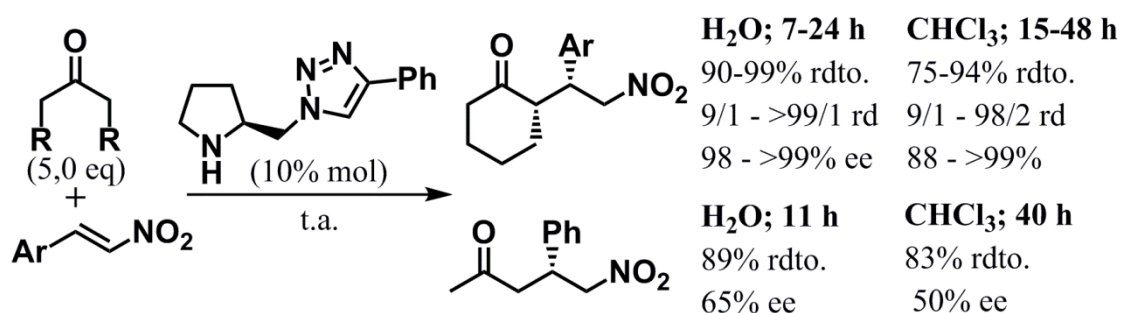


Figura 3.43

3.3.4 Pirrolidin-triazoles en medio acuoso

No obstante, no es necesario que un organocatalizador posea la habilidad de interaccionar mediante enlaces de hidrógeno con los nitroalquenos para poder promover de manera estereoselectiva reacciones en medio acuoso entre esta clase de nitroderivados y compuestos carbonílicos. La especie catalítica se puede valer simplemente de las repulsiones estéricas para inducir estereoselectividad en los productos finales, tal y como ocurre cuando la reacción tiene lugar en disolventes orgánicos. Muestra de ello es el proceso desarrollado por Liang *et al.* en el 2006 donde utilizaban pirrolidina con un sustituyente triazometil en la adición conjugada de ciclohexanona sobre nitroalquenos aromáticos^[153]. Los autores realizaron una comparativa de cómo transcurrían las reacciones con los diferentes nitroalquenos en agua y en cloroformo como medios de reacción, bajo unas mismas condiciones que incluían un 10% mol de carga de organocatalizador, temperatura ambiente y un exceso de 5,0 equivalentes de cetona (**Esquema 3.53**). Aunque el proceso tenía lugar en ambos medios, el acuoso demostraba ser mucho más eficaz, proporcionando rendimientos mayores en tiempos de reacción más cortos e incrementando la estereoselectividad de la reacción en muchos casos. De hecho, los resultados en agua fueron muy buenos, con altos rendimientos, excelentes diastereoselectividades y excesos enantioméricos prácticamente totales. Esta tendencia se observaba también en la adición conjugada de acetona a β -*trans*-nitroestireno, donde los resultados logrados en agua superaban a los obtenidos con cloroformo, si bien con este sustrato tan solo se alcanzaron valores moderados de rendimiento y enantioselectividad.

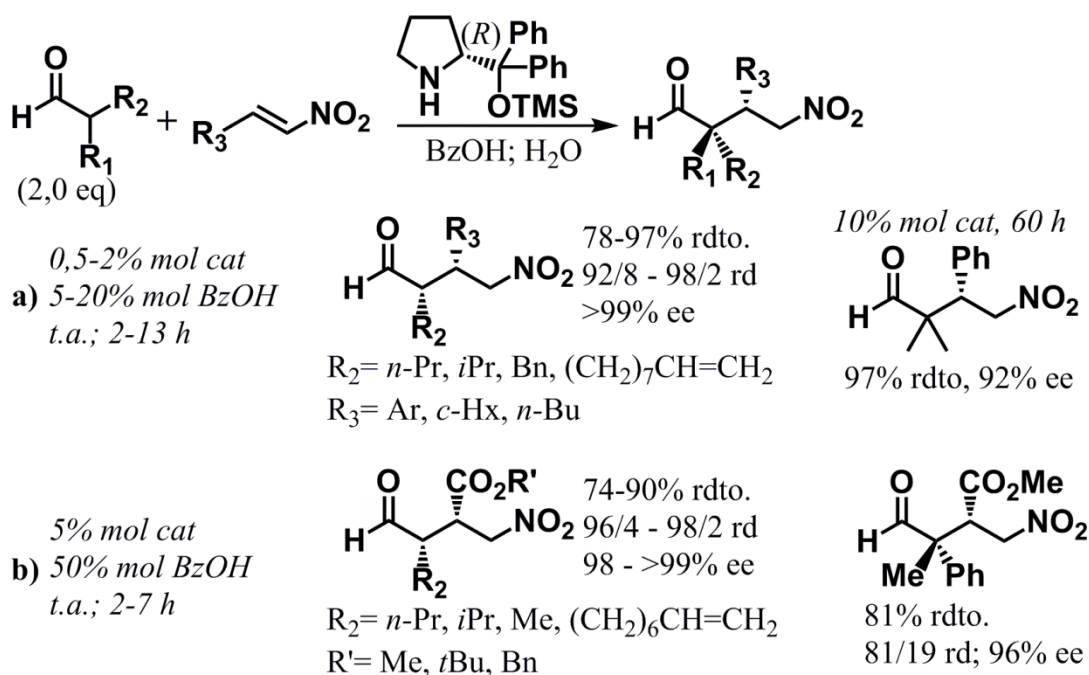


Esquema 3.53

3.3.5 α,α -diarilprolinoles silil éteres en medio acuoso

En lo que respecta a la adición 1,4 de aldehídos sobre nitroolefinas en medio acuoso, los α,α -diarilprolinoles silil éteres son unos de los organocatalizadores más estudiados

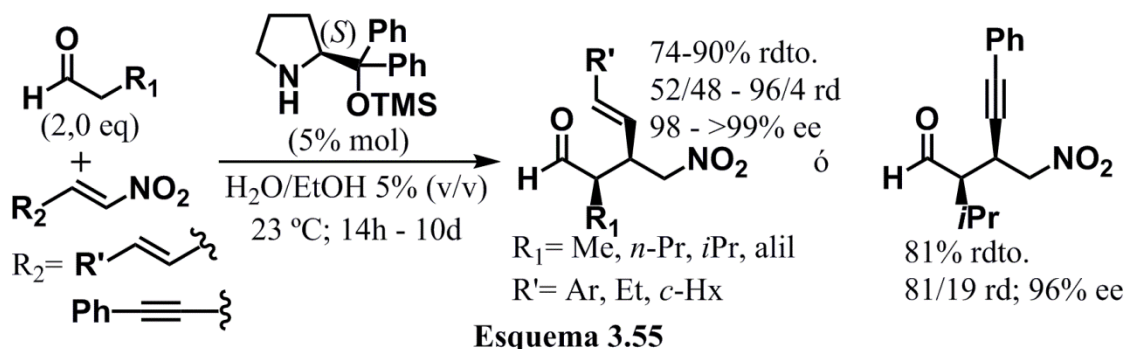
probablemente debido a su gran poder de estereoinducción cuando se trabaja en disolventes orgánicos. Sin embargo, una de las principales debilidades de este tipo de organocatalizadores en medios orgánicos es su moderada actividad, que les impide en numerosas ocasiones alcanzar rendimientos superiores al 90% o trabajar con aldehídos α,α -disustituídos como sustratos. No obstante, en medio acuoso, la eficiencia de los α,α -diarilprolinoles silil éteres puede verse incrementada. Un claro ejemplo de ello es un estudio publicado en el año 2008 por Ma y colaboradores, donde llevan a cabo la adición conjugada en agua de varios aldehídos no ramificados en α sobre diversos nitroalquenos utilizando *O*-TMS-(*R*)- α,α -difenílprolinol como catalizador^[154]. En presencia de entre un 5 y un 20% mol de ácido benzoico y a temperatura ambiente, se obtuvieron los correspondientes γ -nitro aldehídos con muy buenos rendimientos, excelentes diastereoselectividades y excesos enantioméricos totales (**Esquema 3.54.a**). Comparando este proceso con el desarrollado por Hayashi *et al.* en medio orgánico^[63], se observaba una mejora de los rendimientos y la necesidad de una menor carga de organocatalizador, de entre un 0,5 y 2% mol solamente. Además, tiempos de reacción inferiores a 12 horas en la mayoría de los casos y el uso de tan solo 2,0 equivalentes de aldehído, son indicadores de la mayor actividad del α,α -difenílprolinol trimetilsilil éter en medio acuoso. Según los autores, la combinación de una fase orgánica altamente concentrada dispersa en el medio acuoso y la rápida formación de la enamina producida por la especie ácida eran los factores causantes de este efecto. También se ensayó el 2-metilpropanal, aunque a mayor carga de organocatalizador (10% mol), proporcionando el correspondiente aducto con β -*trans*-nitroestireno con un 97% de rendimiento y un 92% de exceso enantiomérico tras 60 horas de reacción. Además de nitroolefinas aromáticas y alifáticas, en el estudio también se incluyen β -nitroacrilatos como aceptores. Con una carga superior de organocatalizador y de ácido benzoico, concretamente un 5% y un 50% mol respectivamente, la reacción entre estos nitroderivados y varios aldehídos transcurrió con elevados rendimientos y estereoselectividades casi totales (**Esquema 3.54.b**). La única excepción fue el 2-fenilbutanal, que proporcionó valores de enantioselectividad y especialmente de diastereoselectividad, ligeramente inferiores.



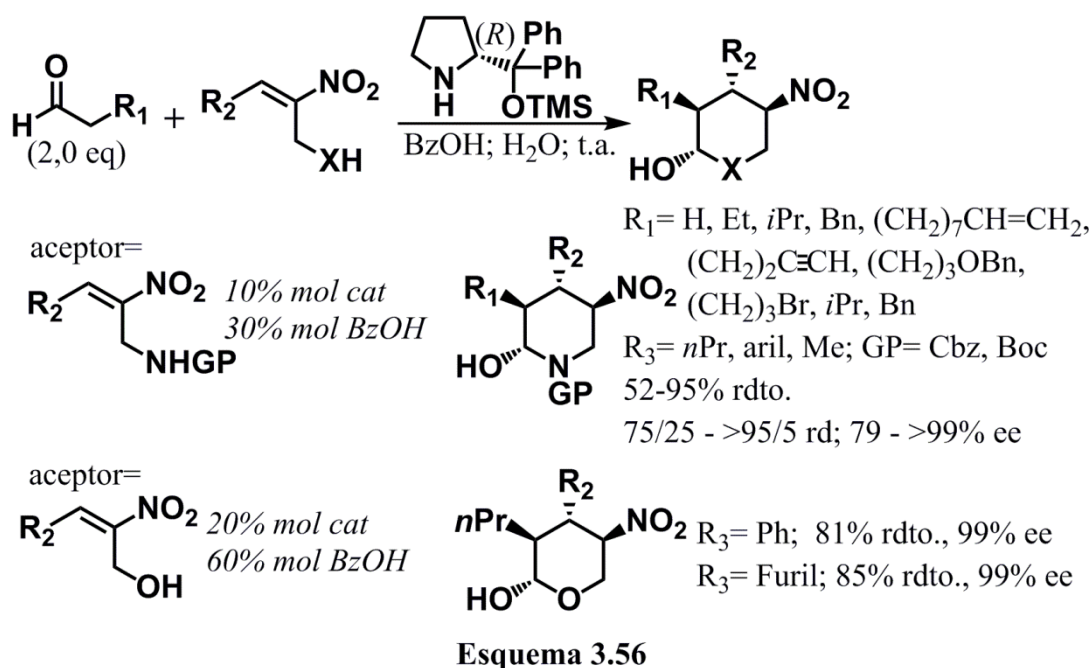
Esquema 3.54

También en el año 2008, el grupo de investigación de Alexakis desarrolló un proceso de adición conjugada en medio acuoso de aldehídos sobre otra clase de nitroolefinas, los nitrodienos^[155]. Con un 5% mol de (*S*)- α,α -difenilprolinol trimetilsilil éter como catalizador, a 23 °C, en un medio de reacción compuesto por agua con un 5% (v/v) de etanol y con un ligero exceso de compuesto carbonílico, los aductos de adición 1,4 provenientes de aldehídos no ramificados en α se obtuvieron con elevados rendimientos y excelentes excesos enantioméricos, aunque con valores de diastereoselectividad muy diferentes según el sustrato (**Esquema 3.55**). Peor comportamiento mostraron los aldehídos α,α -disustituidos, que requirieron varios días de reacción para alcanzar rendimientos superiores al 70%. De los dos estudiados, con el 2-metilpropanal se logró un exceso enantiomérico del 68%, y la reacción con 2-fenilpropanal, aunque mostró una excelente diastereoselectividad, tan solo proporcionó un 16% ee. Bajo estas mismas condiciones, también se produjo la adición 1,4 entre 3-metilbutanal y (*E*)-(4-nitrobut-3-en-1-il)benceno con moderado rendimiento, pero elevada estereoselectividad. Como nota curiosa del artículo, durante la optimización del medio de reacción y tal vez debido a que los mejores resultados fueron alcanzados en H₂O/EtOH 5% (v/v), los autores estudiaron cerveza y vino. Más concretamente Heineken[®] y vino blanco del distrito francés de Jura. Ciertamente, ambos medios de reacción proporcionaron muy

buenos resultados, especialmente la cerveza, si bien que inferiores al finalmente escogido.



La reacción entre aldehídos no ramificados en α y nitroalquenos α,β -disustituidos en medio acuoso organocatalizado por α,α -difenilprolinol trimetilsilil éter fue estudiada por Ma y colaboradores en el año 2011^[156]. Usando aminas nitroalílicas *N*-protegidas y alcoholes nitroalílicos, los autores desarrollaron, mediante reacción domino de nitro-Michael y aminalización o acetalización, un proceso de síntesis de piperidinas y tetrahidropiranoles con cuatro centros quirales. Con las aminas nitroalílicas, las condiciones escogidas fueron un 10% mol del difenilprolinol protegido en forma de éter de trimetilsililo, un 30% mol de ácido benzoico como cocatalizador, agua como medio de reacción, temperatura ambiente y un exceso de 2,0 equivalentes de aldehído. En estas condiciones se obtuvieron las correspondientes piperidinas con rendimientos entre buenos y altos, de moderadas a excelentes diastereoselectividades, y excesos enantioméricos totales en la mayoría de los casos y con valores muy buenos en el resto (**Esquema 3.56**). El elevado número y la variada naturaleza de los sustratos ensayados es, probablemente, la explicación de la gran oscilación de los resultados. Los alcoholes nitroalílicos requirieron una mayor carga de organocatalizador y de ácido benzoico, 20% y 60% mol respectivamente. Aunque solo se ensayó la reacción de dos de estos nitroderivados y pentanal, ambos tetrahidropiranoles se obtuvieron con elevados rendimientos y enantioselectividades totales. Otros sustratos, como por ejemplo ftalimidias nitroalílicas o alcoholes nitroalílicos con el hidroxilo protegido como éter de *tert*-butildimetilsililo, fueron inactivos en este proceso, lo cual puede ser un indicio de que la presencia de un enlace de hidrógeno intramolecular entre grupo nitro y la amina o el hidroxilo resultaba fundamental para la activación del nitroalqueno.



Dados los buenos resultados proporcionados por los α,α -diarilprolinol silil éteres en las reacciones de nitro-Michael entre aldehídos y nitroolefinas en medio acuoso, el grupo de investigación de Ni y de Headley diseñaron nuevos organocatalizadores de este tipo con mayor solubilidad en agua. En el años 2009, desarrollaron un proceso de adición conjugada de aldehídos a nitroolefinas empleando un α,α -diarilprolinol trimetilsilil éter en el que los grupos arilo eran heterociclos 1-metil-1*H*-imidazo-2-ilo, con un carácter más hidrofílico que los fenilos^[157]. La actividad de este nuevo organocatalizador se veía incrementada con bases, mientras que la disolución acuosa saturada de cloruro de sodio demostró ser mejor medio de reacción que el agua. Finalmente, con un 10% mol de *O*-TMS-(*S*)- α,α -di(*N*-metilimidazo-2-il)prolinol y un 20% mol de NaHCO₃, la reacción entre varios aldehídos no ramificados en α , presentes en un exceso de 5,0 equivalentes, y nitroalquenos aromáticos transcurrió con rendimientos de moderados a elevados y excelentes diastereo y enantioselectividades (**Figura 3.44**). No obstante, estos resultados, aunque buenos, eran inferiores a los obtenidos con α,α -difenilprolinol trimetilsilil éter en agua^[154], y además requerían de una mayor carga de organocatalizador.

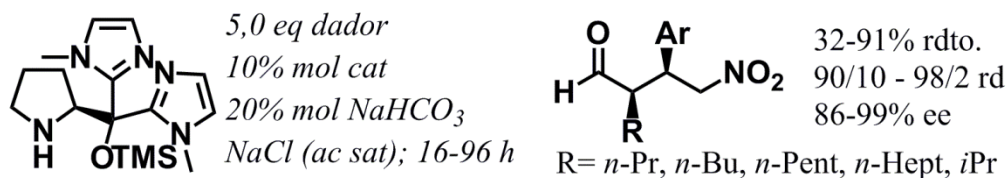


Figura 3.44

El derivado de *O*-TMS- α,α -difenilprolinol que incorporaba un grupo *N,N*-dimetilaminometilo en la posición *para* de ambos fenilos, desarrollado en el año 2010 y ampliamente estudiado por los mismos autores^[158], mostró un mejor comportamiento para la adición conjugada de aldehídos a nitroolefinas en medio acuoso. Al protonarse estos grupos dimetilaminometilo convertían al organocatalizador en una sal de amonio soluble en disoluciones acuosas. Con un 3% mol de este diaril prolinol y en presencia de un 30% mol de ácido benzoico, la adición en agua de varios aldehídos no ramificados en α , en ligero exceso, sobre nitroolefinas tuvo lugar con rendimientos entre buenos y prácticamente cuantitativos, excelentes diastereoselectividades y excesos enantioméricos en torno al 99%^[158c] (Figura 3.45). Los productos de nitro-Michael así como el exceso de aldehído eran separados del medio de reacción mediante extracción con disolventes orgánicos, mientras que la fase acuosa resultante, en la cual se encontraba disuelto el organocatalizador, podía ser reutilizada en nuevos ciclos catalíticos simplemente mediante la adición de reactivos y ácido benzoico. En la reacción entre pentanal y β -*trans*-nitroestireno se observó que la estereoselectividad del proceso se mantenía incluso tras 8 ciclos catalíticos, si bien la actividad del α,α -diarilprolinol comenzaba a disminuir en el sexto ciclo y caía drásticamente en el octavo.

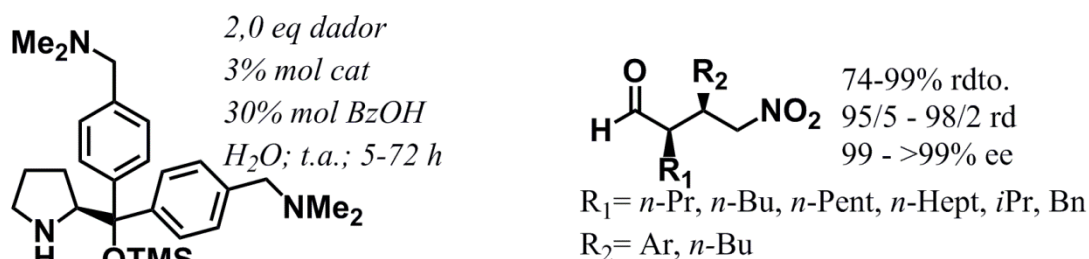
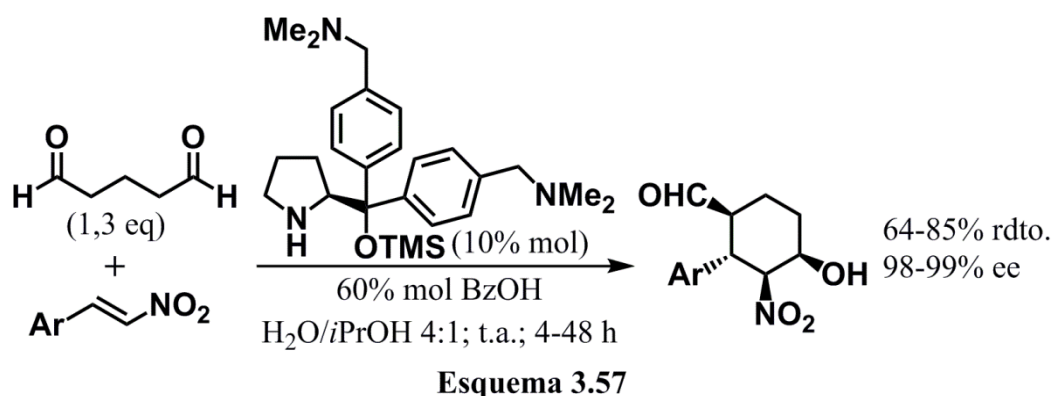


Figura 3.45

El sistema catalítico formado por este α,α -diarilprolinol y ácido benzoico fue utilizado por Ni, Headley y colaboradores para llevar a cabo reacciones en medio acuoso entre nitroalquenos y otros aldehídos menos corrientes en transformaciones de nitro-Michael. Así pues, en el 2011, empleando penatanodial como sustrato, desarrollaron un proceso

domino de adición conjugada-reacción de Henry que daba como resultado 3-nitrociclohexan-1-carbaldehídos^[158a]. Con unas cantidades de un 10% mol de organocatalizador y 60% mol de ácido benzoico se obtuvieron los correspondientes productos con sustituyentes arilo con buenos rendimientos y enantioselectividades casi totales, en un medio de reacción compuesto por una mezcla de agua e *iso*-propanol en proporción 4:1 y empleando solo un exceso de 1,3 equivalentes del aldehído (**Esquema 3.57**). De nuevo, tras extraer la fase acuosa con disolventes orgánicos, esta podía ser reutilizada en subsecuentes ciclos catalíticos adicionando los dos reactivos y ácido benzoico. Este procedimiento se llevó a cabo en la reacción entre pentanodial y β -*trans*-nitroestireno, observándose una disminución en el rendimiento y la diastereoselectividad del producto a partir de los ciclos 5 y 4 respectivamente, mientras que el exceso enantiomérico apenas varió hasta el octavo.



Un año más tarde, Ni, Headley y colaboradores ensayaron la adición conjugada entre nitroalquenos y el problemático sustrato acetaldehído^[158b]. El proceso transcurrió, en las condiciones óptimas, y tras la reducción *in situ* de los productos de Michael, se determinó que con rendimientos moderados pero muy buenas enantioselectividades (**Figura 3.46**). Estas condiciones óptimas incluían un 10% mol del α,α -diarilprolinol con los grupos *N,N*-dimetilaminometilo, un 10% mol de ácido benzoico, temperatura ambiente, un exceso de 2,0 equivalentes de acetaldehído y disolución acuosa saturada de cloruro de sodio como medio de reacción. Los autores no informaron de ningún estudio sobre la recuperación del organocatalizador en este proceso.

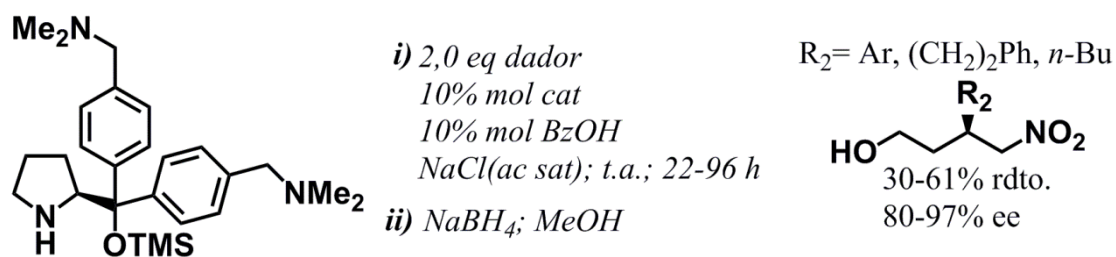


Figura 3.46

3.4 Adición de compuestos carbonílicos a nitroalquenos con organocatalizadores soportados

Los catalizadores quirales suelen ser compuestos elaborados de gran valor, por lo que, tanto desde el punto de vista económico como de sostenibilidad, es importante su recuperación y reutilización. No obstante, en muchos casos, esto es un problema ya que se trabaja en condiciones homogéneas y por tanto los métodos necesarios para su separación y purificación serían costosos y complejos. Este tema resulta de gran interés en organocatálisis, principalmente debido a las elevadas cargas de organocatalizador necesarias para alcanzar resultados aceptables. Por ello, el desarrollo de procesos estereoselectivos con organocatalizadores inmovilizados que permitan una recuperación fácil y barata de los mismos es actualmente uno de los principales campos de investigación en catálisis asimétrica y, posiblemente, una de las claves para una mayor incorporación de métodos organocatalíticos en la industria.

Sin embargo, en la mayoría de los casos, la unión de un organocatalizador a un soporte suele modificar negativamente la actividad y/o selectividad del mismo, sobre todo cuando esto implica que se pasa a trabajar en condiciones heterogéneas en lugar de homogéneas. La adecuada selección del organocatalizador, del soporte y de la forma de unión es fundamental tanto para evitar que esto ocurra, como para permitir una recuperación eficaz del producto catalítico.

3.4.1 Líquidos iónicos como soporte

La alta polaridad y buena capacidad para disolver moléculas orgánicas de muchos líquidos iónicos los convierte en interesantes medios de reacción en los que llevar a cabo transformaciones asimétricas organocatalíticas. No obstante, aunque estos medios han proporcionado una alternativa más sostenible para muchos procesos organocatalizados que los tradicionales disolventes orgánicos, existen pocos ejemplos de reacciones de adición conjugada de compuestos carbonílicos sobre nitroolefinas en

líquidos iónicos, y generalmente con peores resultados. Sin embargo, la ausencia de presión de vapor medible, su elevada estabilidad térmica y química, así como su extremadamente alta polaridad hace de los líquidos iónicos candidatos ideales como soporte de organocatalizadores homogéneos y reutilizables en procesos de nitro-Michael.

Aunque existen numerosos iones orgánicos diferentes capaces de formar líquidos iónicos, los cationes derivados del alquilimidazolio están presentes en una gran cantidad de sales consideradas como tales. La introducción en el organocatalizador de un fragmento con el catión alquilimidazolio es una forma muy común de soportar la molécula que actúa como catalizador sobre un líquido iónico o, desde otro punto de vista, de funcionalizar un líquido iónico con un organocatalizador. Aunque la unión puede ser mediante interacciones iónicas cuando la molécula con propiedades catalíticas es un anión que forma un par iónico con el alquilimidazolio, en la adición conjugada de compuestos carbonílicos sobre nitroalqueno la forma más común de soportar un organocatalizador sobre un líquido iónico es mediante enlaces covalentes.

En el año 2006, Luo, Cheng y colaboradores desarrollaron un líquido iónico funcionalizado covalentemente con pirrolidina mediante la unión de un fragmento quiral de este heterociclo a un catión de alquilimidazolio^[159]. Un 15% mol del correspondiente líquido iónico con los contraiones bromuro o tetrafluoroborato se usó, en presencia de un 5% mol de ácido trifluoroacético, como catalizador para la reacción de nitro-Michael de aldehídos y cetonas con nitroolefinas (**Figura 3.47**). Los mejores resultados se obtuvieron en la adición de ciclohexanona sobre nitroalquenos aromáticos, que tenía lugar con elevados rendimientos y excelentes diastereo y enantioselectividades. La ciclopentanona proporcionó rendimientos y estereoselectividades menores; y con acetona tan solo se alcanzaron excesos enantioméricos moderados. En cuanto a los aldehídos, tanto el 2-metilpropanal como el 3-metilbutanal proporcionaron buenas estereoselectividades en su reacción con β -*trans*-nitroestireno si bien menores que las logradas con ciclohexanona. Sorprendentemente, el aducto resultante de la reacción entre dos sustratos complicados como son la acetona y el 1-nitrociclohex-1-eno se obtuvo con buenos datos de rendimiento y estereoselectividad. El modelo propuesto para el estado de transición era similar al sugerido para organocatalizadores de este tipo que no están unidos a líquidos iónicos. Incluía una geometría sinclinal en la aproximación entre el nitroalqueno y la enamina, donde la reacción se producía por las

caras *re* de ambos debido a que, entre otros factores, el fragmento iónico bloqueaba la cara *si* de la enamina. Los autores estudiaron también la reutilización del organocatalizador, que era extraído del medio de reacción mediante precipitación con éter. Se observó una caída progresiva de la actividad tras el segundo ciclo catalítico, pero el sistema mantenía su capacidad de estereoinducción hasta por lo menos el cuarto.

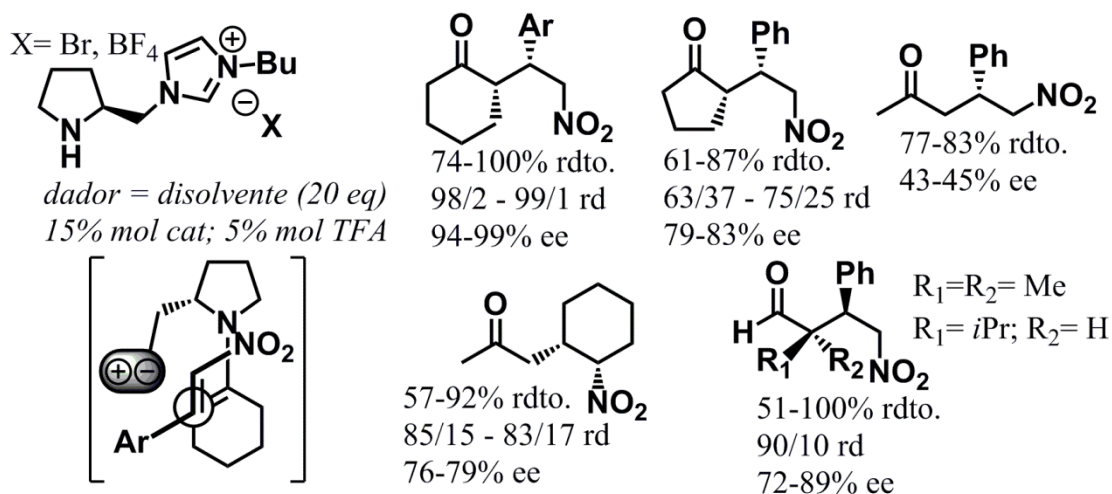


Figura 3.47

El grupo de Luo y Cheng desarrolló ese mismo año otro organocatalizador de tipo pirrolidina anclado a una sal de butilimidazolio pero utilizando un anión surfactante, el 4-dodecacidbencensulfonato^[160]. Una cantidad de un 20% de este líquido iónico proporcionó elevados rendimientos y excelentes estereoselectividades en la adición de ciclohexanona sobre nitroolefinas aromáticas en agua como medio de reacción (Figura 3.48).

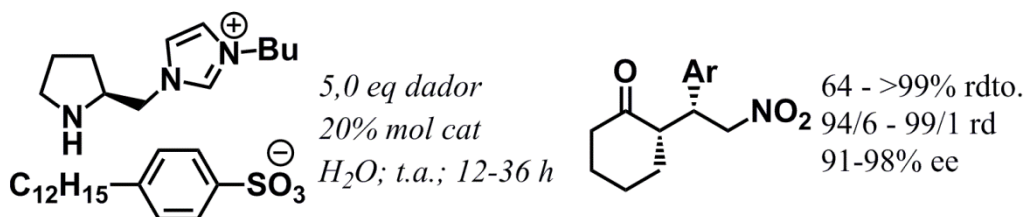


Figura 3.48

Paralelamente, Xu y colaboradores diseñaron líquidos iónicos quirales resultantes también de la derivatización de una sal de alquilimidazolio con un fragmento quiral pirrolidin-2-ilmetilo^[161]. Utilizando como medio otro líquido iónico, el [bmim][PF₆] y a una carga de organocatalizador soportado de un 20% mol, ensayaron prácticamente los mismos sustratos que Luo, Cheng *et al.*^[161], obteniendo resultados algo inferiores

(Figura 3.49). El lavado del medio de reacción con disolventes orgánicos permitía la extracción de los productos de reacción y la regeneración del sistema organocatalizador- $[bmim][PF_6]$, que podía ser reutilizado hasta en tres ciclos catalíticos sin que se produjera ninguna pérdida sustancial en la estereoselectividad del proceso, aunque con una disminución notable de la actividad del organocatalizador.

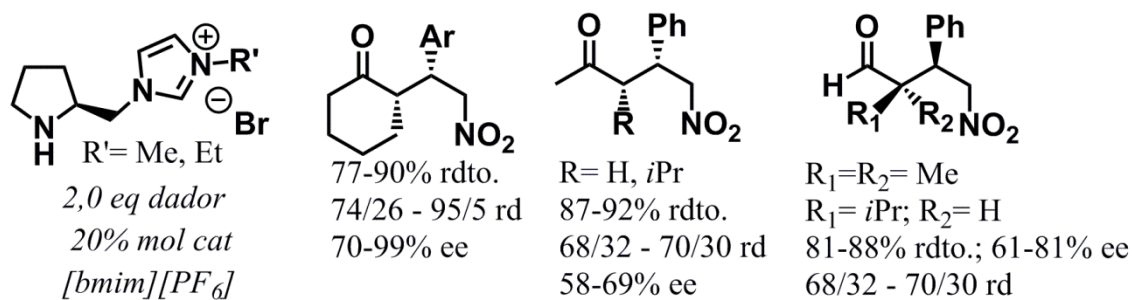
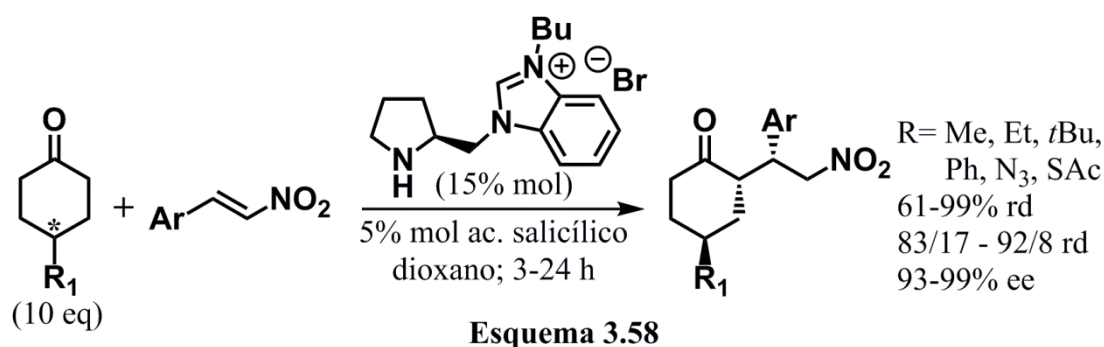


Figura 3.49

Un año más tarde, en el 2007, el grupo de Luo y Cheng puso a punto un procedimiento de desimetrización de ciclohexanonas 4-sustituidas mediante reacción de nitro-Michael organocatalizada por líquidos iónicos derivados del bencimidazolio funcionalizados con 2-metilpirrolidina^[162]. Con un 15% mol de organocatalizador soportado, en presencia un 5% mol de ácido salicílico, con un exceso de 10 equivalentes de compuesto carbonílico y en dioxano, la reacción entre diversas ciclohexanonas racémicas sustituidas en posición 4 y nitroalquenos aromáticos transcurrió con rendimientos entre buenos y elevados, buenas diastereoselectividades y excesos enantioméricos superiores al 90% en todos los casos (Esquema 3.58). Los estudios de reciclabilidad del organocatalizador demostraron que este podía ser precipitado con éter y reutilizado en hasta 4 ciclos catalíticos sin pérdida del poder de estereoinducción, aunque con una disminución importante de su eficiencia a partir del tercero.



Tras estos trabajos, se desarrollaron otros organocatalizadores basados en el anclaje del fragmento pirrolidina sobre sales imidazolio con diversos grupos funcionales intercalados. Por ejemplo, en el año 2007, el grupo de Liang diseñó un organocatalizador de este tipo que poseía un anillo de triazol y un fenilo entre el heterociclos de pirrolidina y metilimidazolio^[163]. Un 15% mol de este líquido iónico funcionalizado en presencia de un 5% mol de ácido trifluoroacético como aditivo proporcionó altos rendimientos y estereoselectividades en la adición conjugada de ciclohexanona sobre nitroolefinas aromáticas en ausencia de disolvente (**Figura 3.50**). La insolubilidad del organocatalizador en éter era aprovechada por los autores para precipitarlo y separarlo del medio de reacción, pudiendo así ser reutilizado hasta en 4 ciclos catalíticos sin pérdida de sus propiedades.

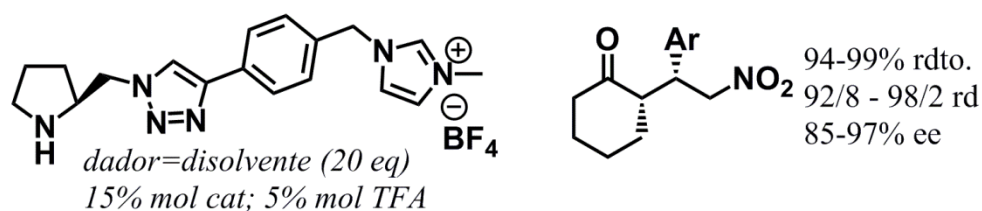


Figura 3.50

Entre el 2007 y el 2008 Ni, Headley y colaboradores desarrollaron varios organocatalizadores reciclables soportados sobre líquidos iónicos de tipo *N*-(pirrolidin-2-ilmetil)sulfonamida en los que el grupo sulfonamida se hallaba unido covalentemente a un catión de alquilimidazolio^[164]. Estos compuestos proporcionaron buenos resultados en general para la adición conjugada de ciclohexanona y varios aldehídos, incluidos algunos α,α -disustituidos, sobre nitroolefinas aromáticas bajo una gran variedad de condiciones (**Figura 3.51**). La baja solubilidad de estos organocatalizadores en disolventes orgánicos como el dietil éter o el acetato de etilo era aprovechada para separarlos del medio de reacción por precipitación y reutilizarlos, mostrando una progresiva pérdida de la actividad tras cada ciclo catalítico, pero conservando su poder de estereoinducción.

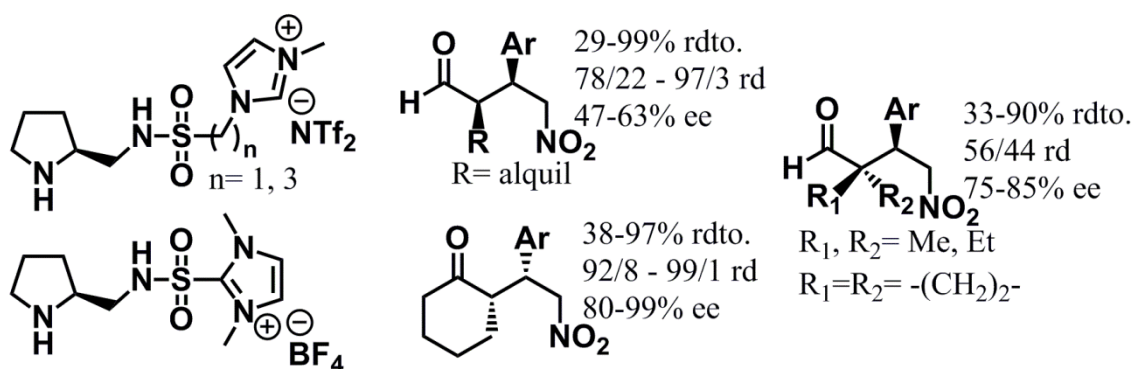


Figura 3.51

Un caso curioso es el proceso desarrollado en el 2007 por Xu *et al.* para la reacción de nitro-Michael con nitroalquenos empleando una sal de pirrolidin-2-ilmetil tioimidazolío como catalizador y PEG-800, un oligómero líquido, como medio de reacción^[165]. Aparentemente, durante la misma, se formaba un sistema huésped-anfitrión entre el PEG y el organocatalizador que actuaba como un sistema catalítico alternativo. En estas condiciones, los productos de Michael formados en la adición de varias cetonas cíclicas de 6 átomos sobre nitroalquenos aromáticos se obtuvieron con elevados rendimientos y excelentes diastereo y enantioselectividades (**Figura 3.52**). Mediante extracción con disolventes orgánicos se recuperaba el organocatalizador, que permanecía disuelto en el polietilenglicol. Esto permitía su reutilización en hasta 7 ciclos catalíticos, a lo largo de los cuales se observaba una ligera y progresiva caída de su actividad, pero no así de la estereoselectividad del proceso.

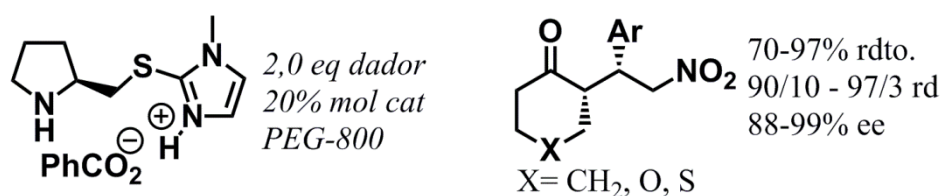


Figura 3.52

Los α, α -diarilprolinol silil éteres también han mostrado buenas características para ser soportados sobre líquidos iónicos. En el 2009, Lombardo y colaboradores modificaron el *O*-TMS-*(S)*- α, α -difenílprolinol, uniendo covalentemente al átomo de silicio un catión de alquilimidazolío a través de un fragmento de *n*-propilo, para así obtener un líquido iónico funcionalizado con este organocatalizador privilegiado^[166]. La reacción entre varios aldehídos alifáticos y nitroalquenos transcurrió con elevados rendimientos, excelentes diastereoselectividad y excesos enantioméricos casi totales utilizando tan solo una carga de este organocatalizador soportado del 1% o del 2% para nitroolefinas

alquílicas, menos reactivas, y en presencia de un pequeño exceso de aldehído (1,2 – 2,0 equivalentes) (**Figura 3.53**). Las reacciones tenían lugar tanto en cloroformo como en agua, proporcionando mejores resultados en general el segundo medio salvo con el propanal, debido a la mayor hidrofilia de este aldehído en comparación con otros de cadena más larga. La adición de un 10% mol de ácido benzoico servía para aumentar la velocidad de reacción sin modificar la enantioselectividad con aquellos sustratos menos reactivos. No obstante, el 2-metilbutanal, único aldehído α -ramificado estudiado, proporcionó tan solo moderados excesos enantioméricos en su reacción con β -*trans*-nitroestireno (58% ee en diclorometano y 76% en agua).

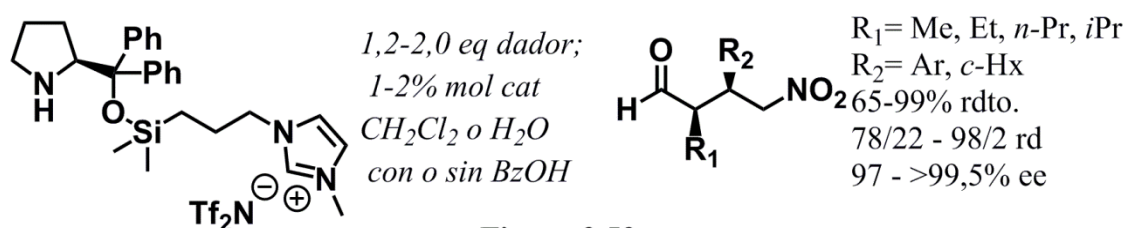


Figura 3.53

Por su parte, el grupo de Ni y Headley exploró la posibilidad de soportar no el derivado de *O*-TMS-(*S*)- α,α -diarilprolinol que previamente habían desarrollado^[158], sino el ácido benzoico que empleaban como aditivo^[167] (**Figura 3.54**). En un medio ácido este organocatalizador presentaba una elevada solubilidad en agua en comparación con ciertos disolventes orgánicos, lo que posibilitaba su reutilización mediante lavado con este tipo de disolventes del medio acuoso donde se producía la reacción. No ocurría así con el ácido benzoico, ya que una parte importante del mismo pasaba a la fase orgánica, impurificando los productos de reacción y debiendo ser realimentado junto con los reactivos antes de cada nuevo ciclo catalítico. Para solucionarlo, los autores decidieron sustituir el ácido benzoico como tal por un análogo soportado covalentemente sobre un catión alquilimidazolio. En la adición de aldehídos no ramificados en α sobre nitroalquenos en agua, utilizando la misma carga de organocatalizador (un 3% mol) y el ácido benzoico soportado en una cantidad de un 21% mol se obtuvieron resultados similares a los alcanzados con el ácido libre. La reciclabilidad del sistema catalítico era así mucho más eficiente y no se requería la adición de aditivo antes de cada nuevo ciclo. Además, se mantenía una actividad razonable tras 12 ciclos catalíticos y la enantioselectividad se preservaba completamente, aunque con una disminución progresiva de la diastereoselectividad tras el décimo ciclo. La introducción en el

organocatalizador de un bencilo en los grupos *N,N*-dimetilaminometilo para formar una sal de amonio cuaternaria, condujo a Ni, Headley y colaboradores a un nuevo α,α -diarilprolinol silil éter que conjuntamente con el derivado soportado de ácido benzoico proporcionó resultados similares al original en la adición 1,4 de aldehídos a nitroolefinas, pero que exhibió una peor reciclabilidad^[168].

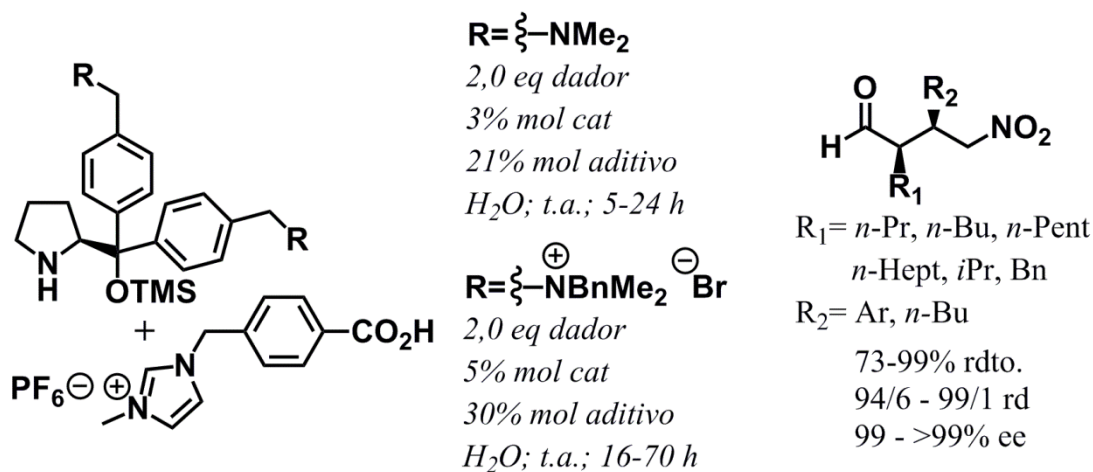


Figura 3.54

Además de derivados de cationes alquilimidazolio, se han utilizado otros líquidos iónicos para soportar organocatalizadores en la reacción de nitro-Michael entre nitroalquenos y, principalmente, cetonas cíclicas^[169] (**Figura 3.55**). Por ejemplo, el constituido por un fragmento de pirrolidina unida a un catión alquiltriazolio (**Figura 3.55.a**), diseñado por Liebscher y colaboradores y que proporcionó buenos resultados en este tipo de adiciones conjugadas^[169e]. Por su parte, los grupos de Headley^[169a] y de Xu^[169c] se decantaron por la derivatización de pirrolidina con los cationes piridinio (**Figura 3.55.b**) e isoquinolinio (**Figura 3.55.c**) respectivamente. La adición 1,4 de cetonas sobre nitroolefinas tenía lugar en ausencia de disolventes con el primero y en el líquido iónico [bmim][BF₄] con el segundo. Headley y colaboradores obtuvieron muy buenas estereoselectividades empleando cetonas cíclicas como sustrato, alcanzando excesos enantioméricos superiores al 95% en todos los casos^[169a]. Muy buenos resultados también con cetonas cíclicas de 6 átomos proporcionó la pirrolidina quiral soportada sobre el catión DABCO (**Figura 3.55.d**) desarrollada por Wang *et al.*^[169d]. Con aldehídos como sustrato, Zhang y colaboradores utilizaron como organocatalizador una sal de amonio cuaternaria derivada de la (*S*)-prolinamida (**Figura 3.55.e**), y que en medio orgánico proporcionó los correspondientes γ -nitro aldehídos con buenos

rendimientos y estereoselectividades^[169b]. Los procesos desarrollados con estos organocatalizadores soportados permitían la recuperación y reutilización de los mismos, manteniendo todos ellos, en general, la enantioselectividad tras varios ciclos catalíticos, pero observándose una disminución progresiva de la actividad del líquido iónico funcionalizado.

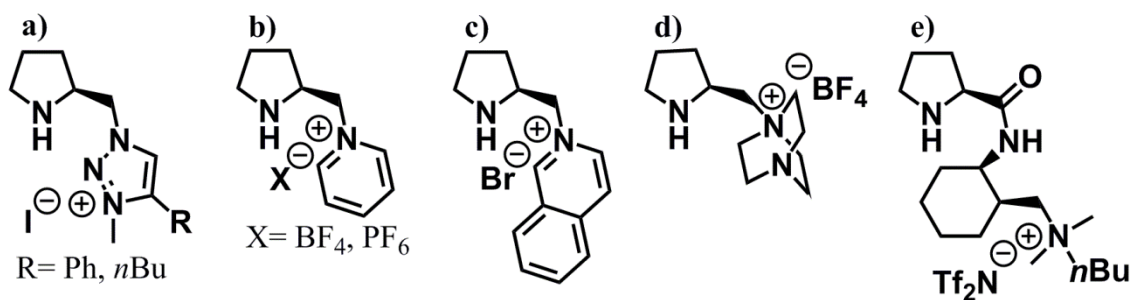


Figura 3.55

3.4.2 Sólidos mesoporosos inorgánicos como soporte

Los sólidos mesoporosos de naturaleza inorgánica, principalmente la sílice, la alúmina y las zeolitas han sido empleados ampliamente como soporte en catálisis heterogénea. Esto se debe a sus buenas propiedades mecánicas, elevada estabilidad térmica y química, y muy baja solubilidad en casi cualquier disolvente; pero, sobre todo, a que la presencia de mesoporos en su estructura y la posibilidad de ser divididos en partículas de minúsculo diámetro dota a estos materiales de una elevada superficie específica además de buenas propiedades de difusión de las moléculas hasta la misma. Estas buenas características han permitido el desarrollo de varios procesos heterogéneos organocatalizados empleando como soporte dichos materiales, que permiten la recuperación y reutilización del catalizador, y entre los cuales hay algunos ejemplos de reacciones de Michael con nitroalquenos^[170].

El primero de ellos es un trabajo del 2008 realizado por el grupo de investigación de Wang, en el que soportaron sobre sílice un líquido iónico derivado del catión alquilimidazolio funcionalizado con pirrolidina^[170a]. Una cantidad de este material equivalente a un 10% mol de organocatalizador fue capaz de promover la reacción de nitro-Michael entre cetonas cíclicas de 6 átomos y nitroalquenos aromáticos a temperatura ambiente y en un medio donde había un gran exceso de compuesto carbonílico. El proceso transcurrió con elevados rendimientos y estereoselectividades casi totales en la mayoría de los casos (**Figura 3.56**); si bien estas últimas cayeron

drásticamente cuando el sustrato fue ciclopentanona o acetona. Una vez transcurrida la reacción, la sílice unida al organocatalizador podía ser recuperada simplemente mediante filtración y lavado, y reutilizada hasta 8 veces en la reacción entre ciclohexanona y β -*trans*-nitroestireno sufriendo solamente una ligera disminución en la actividad catalítica con cada nuevo ciclo. De hecho, tras el sexto, el rendimiento del proceso se mantenía por encima del 85% y se conservaban los mismos valores de estereoselectividad.

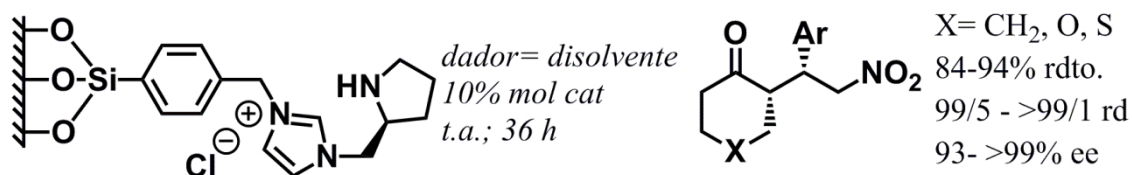


Figura 3.56

En el 2011 Pleixats, Nájera y colaboradores desarrollaron un silsesquioxano derivado de la (2*S*,4*R*)-4-hidroxiprolinamida que fue utilizado como catalizador reciclable en reacciones aldólicas y de nitro-Michael^[170b]. Para esta última, se estudiaron la butanona, la 3-pentanona y el β -*trans*-nitroestireno como sustratos. Con una cantidad del silsesquioxano equivalente a 17% mol de organocatalizador y en presencia de un 10% mol de ácido *p*-nitrobenzoico se obtuvieron los correspondientes aductos con conversiones superiores al 97% y moderadas estereoselectividades en agua como medio de reacción (Figura 3.57). No obstante, las conversiones cayeron de manera dramática durante el segundo ciclo catalítico.

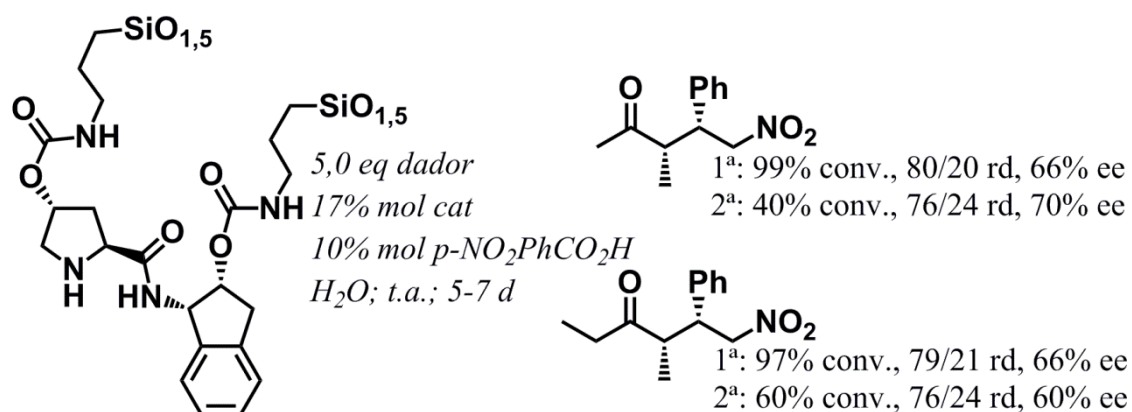


Figura 3.57

Más recientemente, en el 2014, Cass, Paixão y colaboradores soportaron un dipéptido sobre silicagel Luna^[170c]. El material resultante fue empleado para construir un reactor de flujo continuo para la adición conjugada de propanal, butanal e incluso acetaldehído

sobre nitroalquenos. Se trabajó con disoluciones de aldehído y nitroalqueno en una proporción 3/1 en hexano/*iso*-propanol 9:1 a un flujo de 1 $\mu\text{l}/\text{min}$, lo cual equivale a un tiempo de residencia de 140 min. En 16 rondas diferentes de entre 24 y 96 h, con un lavado del reactor con etanol tras cada una, el sistema de flujo continuo proporcionó los diferentes productos de nitro-Michael con rendimientos de buenos a elevados, excelentes diastereoselectividades y muy buenos excesos enantioméricos, sin mostrar un decaimiento en la actividad o el poder de estereoinducción del catalizador soportado (**Figura 3.58**). Muestra, además, del potencial del dipéptido soportado y del reactor de flujo continuo fueron los buenos resultados que proporcionó en la reacción del acetaldehído, sustrato que suele ser problemático, con β -*trans*-nitroestireno, y en el proceso domino de Michael/acetalización del propanal con el (E)-2-(2-nitrovinil)fenol.

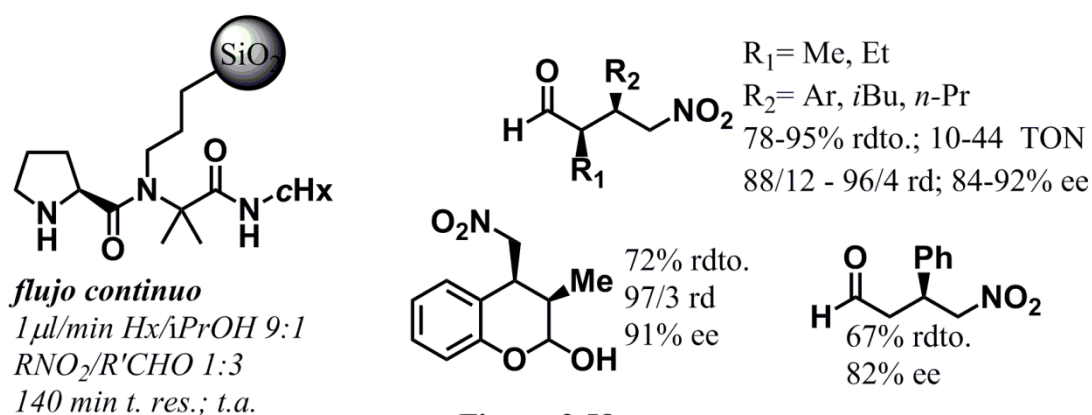


Figura 3.58

Un año más tarde, Nie *et al.* emplearon la reacción click azida-alquino para inmovilizar covalentemente el *O*-TMS-(*S*)- α,α -difenilprolinol a un silsesquioxano oligomérico poliédrico^[170d]. Este organocatalizador soportado, a una carga de un 20% mol, permitió que la adición conjugada de varios aldehídos no ramificados en α a nitroolefinas aromáticas transcurriera con altos rendimientos, entre buenas y excelentes diastereoselectividades y excesos enantioméricos prácticamente totales en la mayoría de los casos. El resto de condiciones de reacción incluían diclorometano como disolvente, 10 °C como temperatura de trabajo y el uso de un ligero exceso de compuesto carbonílico (1,5 equivalentes) (**Figura 3.59**). El catalizador también mostro buenas propiedades de reciclado, ya que podía ser recuperado del medio de reacción por precipitación con MTBE y ser reutilizado hasta en 8 ciclos catalíticos solamente con una ligera merma de sus propiedades.

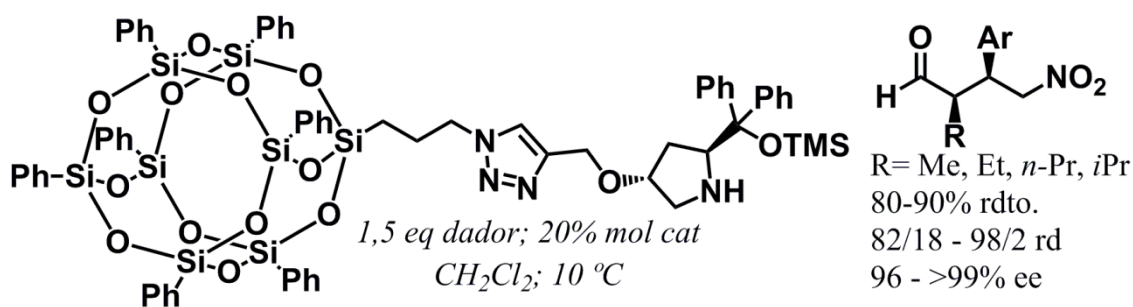


Figura 3.59

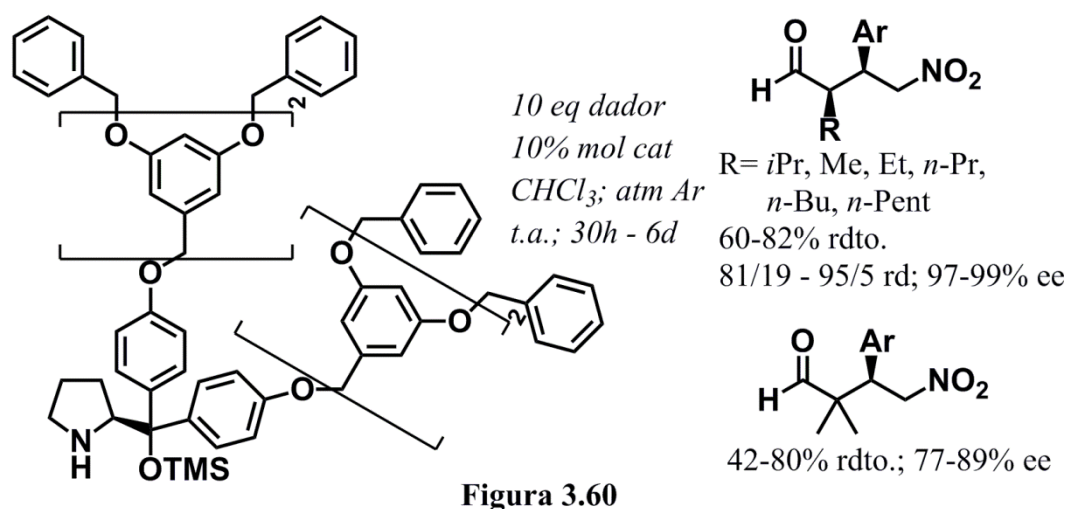
3.4.3 Polímeros como soporte

Los soportes de tipo polimérico son los más ampliamente empleados en catálisis enantioselectiva, incluida la organocatálisis. Se suelen dividir en polímeros lineales y solubles, generalmente polietilenglicol, que permiten llevar a cabo procesos catalíticos homogéneos, y en polímeros entrecruzados e insolubles que, en forma de partículas esféricas de pequeño diámetro, trabajan en condiciones heterogéneas y entre los que destacan las resinas desarrolladas en un principio para la síntesis de péptidos en fase sólida, y dentro de estas, las basadas en poliestireno^[171]. El tamaño de partícula así como la porosidad de la misma son factores importantes en este último caso, ya que determinan la superficie específica del soporte y la facilidad de difusión de las moléculas en su seno, de lo que depende el mayor o menor contacto del organocatalizador con los sustratos. Desde el punto de vista sintético, la estrategia más utilizada ha sido la inmovilización del organocatalizador sobre un soporte polimérico sintetizado previamente, si bien existen también métodos de copolimerización con monómeros funcionalizados con la especie catalítica.

En lo que respecta a las reacciones entre compuestos carbonílicos y nitroalquenos, los α,α -difenilprolinoles han sido los que más atención han acaparado a la hora de ser soportados sobre polímeros tanto solubles como entrecruzados. La unión covalente se podía producir a través del heterociclo de pirrolidina, en la posición 4 del mismo, o a través de los anillos aromáticos del sustituyente del carbono 2.

El primer ejemplo de α,α -difenilprolinol soportado fue desarrollado por el grupo de Zhao en el año 2006 y se basaba en la unión covalente de sendos polifenil éteres dendríticos a través de las posiciones *para* de ambos fenilos del organocatalizador^[172]. Con un 10% de este dendrímero, en tetracloruro de carbono, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, la reacción entre varios aldehídos, presentes en gran exceso, y

nitroalquenos aromáticos transcurrió con buenos rendimientos en general, elevadas diastereoselectividades y excesos enantioméricos prácticamente totales (**Figura 3.60**). El 2-metilpropanal también fue ensayado como sustrato, aunque requirió tiempos de reacción más largos y proporcionó excesos enantioméricos menores que los aldehídos no ramificados en α . La adición de metanol seco a la mezcla de reacción provocaba la precipitación cuantitativa del catalizador, que era recuperado posteriormente mediante filtración. En la adición de 3-metilbutanal sobre β -*trans*-nitroestireno, este dendrímero podía ser reutilizado al menos 5 veces manteniéndose completamente la enantioselectividad del proceso, aunque con un ligero descenso en la diastereoselectividad a partir del cuarto ciclo. También se observaba una caída progresiva, aunque no muy marcada, de la actividad del catalizador tras cada ciclo.



Dos años más tarde, en el 2008, Schore y colaboradores desarrollaron dos organocatalizadores mediante la inmovilización de *O*-TMS-(*S*)- α,α -diarilprolinol a resinas Merrifield a través de ambos o de solo uno de los anillos aromáticos^[173]. Los dos catalizadores, en una cantidad equivalente a un 10% mol, en una mezcla benceno/hexano 1:1 a 5 °C y tras una semana de reacción dieron elevados rendimientos, excelentes diastereoselectividades y excesos enantioméricos del 99% en la adición conjugada de propanal sobre β -*trans*-nitroestireno, trabajando, curiosamente con defecto de compuesto carbonílico frente al nitroderivado (**Figura 3.61**). Además, el α,α -difenílprolinol enlazado en dos posiciones a la resina se ensayó, bajo las mismas condiciones, con otros aldehídos no ramificados en α y nitroalquenos aromáticos, proporcionando resultados, en general, similares a los anteriores. La labilidad del grupo trimetilsililo complicó enormemente la recuperación del catalizador como tal. Por esta

razón, los autores se decantaron por una estrategia alternativa, que consistía en desproteger completamente el grupo hidroxilo, recuperar el alcohol, formar de nuevo trimetilsilil éter y reutilizar el catalizador; aunque este procedimiento, además de tedioso, resultó poco efectivo.

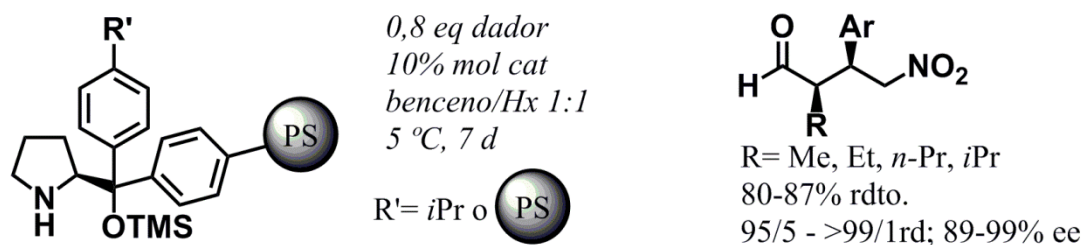


Figura 3.61

Un material polimérico funcionalizado con excelentes propiedades estructurales fue sintetizado por Wang *et al.* en el 2012 mediante copolimerización entre monómeros derivados del tetrafenilmetano y del (*S*)- α,α -diarilprolinol *tert*-butildimetilsilil éter, con grupos alquino en los fenilos^[174]. A diferencia de otros materiales sintetizados mediante este tipo de estrategias y no por post-funcionalización de un polímero, este presentaba tanto microporos como mesoporos, lo que le conferían una mayor superficie específica y le proporcionaban una mayor eficiencia en la difusión molecular; y además, poseía una estructura rígida. Con una cantidad de polímero funcionalizado equivalente a un 10% mol de catalizador, en presencia de también un 10% mol de ácido benzoico, con una mezcla agua/etanol 1:1 como medio de reacción y a temperatura ambiente, la reacción entre varios aldehídos lineales, presentes en elevado exceso, y nitroolefinas aromáticas transcurrió en periodos de tiempo inferiores a un día con rendimientos y diastereoselectividades entre buenos y excelentes, y excesos enantioméricos superiores al 90% en todos los casos (**Figura 3.62**). La separación del catalizador de la mezcla de reacción podía llevarse a cabo mediante centrifugación, lo que permitía su reutilización tras un lavado con acetato de etilo y secado. En la adición de propanal sobre (*E*)-1-cloro-4-(2-nitrovinil)benceno, tras cuatro ciclos catalítico, la enantioselectividad del proceso se mantenía perfectamente, pero no así la diastereoselectividad, que mostraba valores algo inferiores a los iniciales, y de manera más marcada la actividad del catalizador, que caía drásticamente tras el tercer ciclo, según los autores debido al bloqueo parcial de los nanoporos del material polimérico.

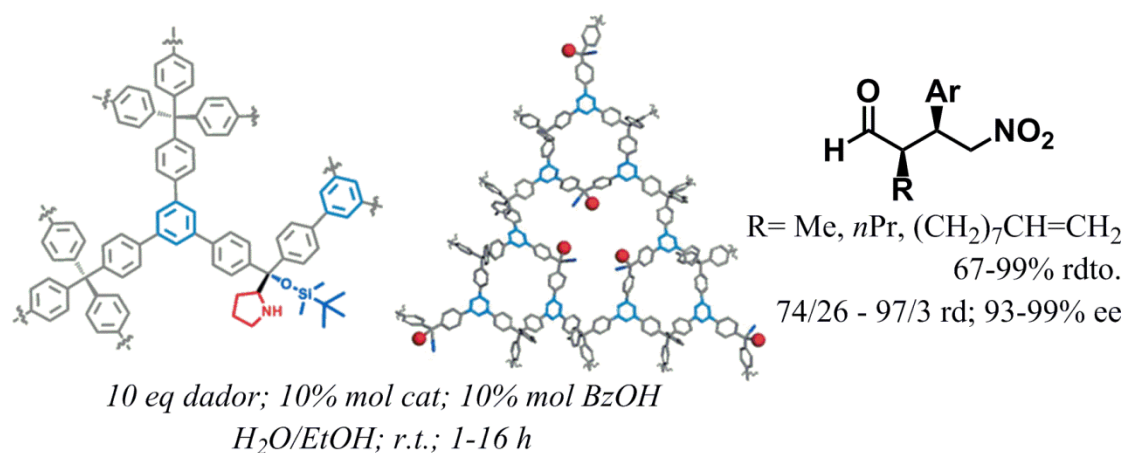


Figura 3.62

La química click ha sido una gran aliada a la hora de inmovilizar organocatalizadores sobre soportes poliméricos. El grupo de Pericàs fue pionero en esta campo con un trabajo en el que anclaron (2*S*,4*R*)-4-hidroxirolina a resinas Merrifield mediante reacción click entre el *O*-propionil éter de este aminoácido y partículas del polímero funcionalizadas con grupos azida, obteniendo un excelente catalizador reciclable para la reacción aldólica^[175]. Posteriormente, se han inmovilizado diversos organocatalizadores sobre polímeros mediante reacciones click azida-alquino. Entre ellos varios de tipo α,α -difenílprolinol, con el objetivo de desarrollar catalizadores reciclables para procesos de nitro-Michael, unidos generalmente a través de la posición 4 del heterociclo de pirrolidina tal como ocurría con la prolina.

Un ejemplo fueron los dendrímeros de fósforo funcionalizados por reacción click azida-alquino con (*S*)- α,α -difenílprolinol trimetilsilil éter desarrollados por Caminade, Majoral, Ouali y demás colaboradores en el año 2013^[176]. Se sintetizaron catalizadores soportados sobre dendrímeros de 1^a, 2^a y 3^a generación, siendo los dos últimos los que mejores resultados proporcionaron en la adición de propanal sobre β -*trans*-nitroestireno a una carga de un 10% mol, en diclorometano y a 10°C. A su vez, el de 3^a generación mostró mejor reciclabilidad que el de 2^a en esta reacción. Dicho catalizador podía ser recuperado mediante precipitación con pentano y reutilizado hasta 4 veces sin pérdida significativa de su actividad. Al ser ensayado en las mismas condiciones con otros aldehídos y nitroolefinas aromáticas, se alcanzaron rendimientos cuantitativos y excelentes diastereo y enantioselectividades (**Figura 3.63**). Los autores llevaron a cabo un estudio adicional sobre la posibilidad de reciclar este dendrímero funcionalizado cambiando de sustratos en cada nuevo ciclo catalítico. A una carga equivalente a un

0,2% mol, se obtuvieron siete γ -nitro aldehídos diferentes con enantioselectividades superiores al 90% y rendimientos prácticamente cuantitativos, si bien los autores no dieron ningún dato de tiempos de reacción.

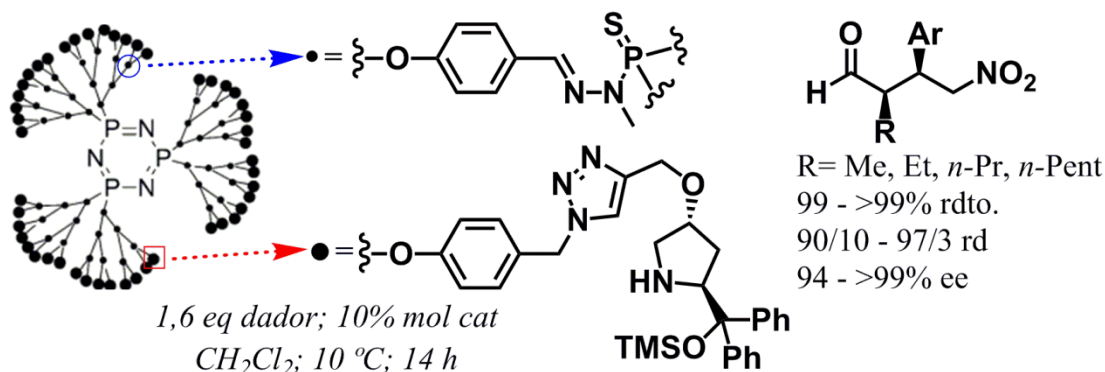


Figura 3.63

Además de prolina, Pericàs y colaboradores han soportado una amplia variedad de organocatalizadores sobre polímeros mediante la reacción azida-alquino, siendo uno de los grupos que más bagaje investigador posee en este campo. De hecho, entre los años 2009 y 2013 desarrollaron varios catalizadores para la adición conjugada de aldehídos sobre nitroolefinas basados en la inmovilización de α,α -difenilprolinoles y análogos sobre resinas de poliestireno por reacciones click^[177]. El primer organocatalizador en ser inmovilizado fue precisamente el *O*-TMS-(*S*)- α,α -difenilprolinol, que tan buenos resultados había dado en condiciones homogéneas^[177a, b] (Figura 3.64). Una cantidad de resina funcionalizada equivalente a un 10% mol de organocatalizador, en diclorometano y a temperatura ambiente, permitió que la reacción entre aldehídos no ramificados en α , presentes en un ligero exceso de 1,5 equivalentes, y nitroalquenos transcurriera con rendimientos cuantitativos en todos los casos a excepción del acetaldehído, con el que solo se alcanzó un 44%, diastereoselectividades entre buenas y casi totales y excesos enantioméricos excelentes. El organocatalizador soportado se mostró extremadamente sensible al impedimento estérico del aldehído, requiriendo tiempos de reacción elevados con los aldehídos de cadena más larga. Por ejemplo, la adición de propanal sobre β -*trans*-nitroestireno transcurrió en 7 horas, mientras que en la de heptanal se requerían 48 horas. Es más, en un proceso competitivo entre butanal y 2-metilpropanal con β -*trans*-nitroestireno tan solo tenía lugar la adición conjugada del primer sustrato, y con valores de rendimiento y estereoselectividad similares a los obtenidos en ausencia del segundo aldehído, si bien fue necesario un tiempo de reacción más largo. En lo que respecta a la

reutilización del organocatalizador, resultó más compleja que un simple proceso de filtración y lavado ya que, tal como habían informado Schore *et al.*^[173], durante el proceso catalítico se producía la hidrólisis del lábil grupo trimetilsililo y la resina resultante, con el grupo hidroxilo libre, era completamente inactiva. Para solventar este inconveniente, entre la etapa de recuperación por filtración y el comienzo de un nuevo ciclo catalítico había que llevar a cabo de nuevo la protección del grupo hidroxilo mediante reacción con *N,N*-dimetilcarbamato de trimetilsililo. Este procedimiento, aunque tedioso, permitía la reutilización del catalizador hasta en 6 ciclos catalíticos manteniendo los valores de estereoselectividad del proceso y tan solo con una ligera y progresiva caída en el rendimiento del mismo.

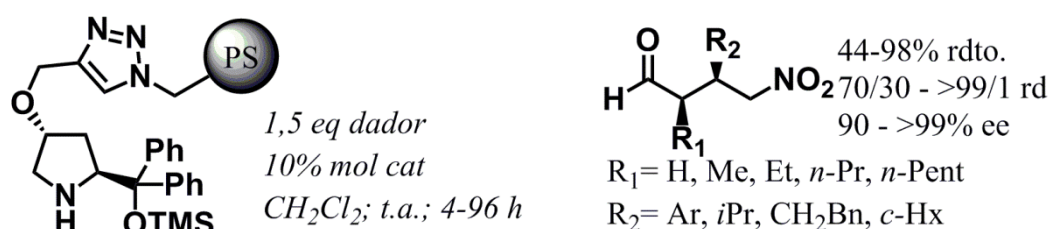
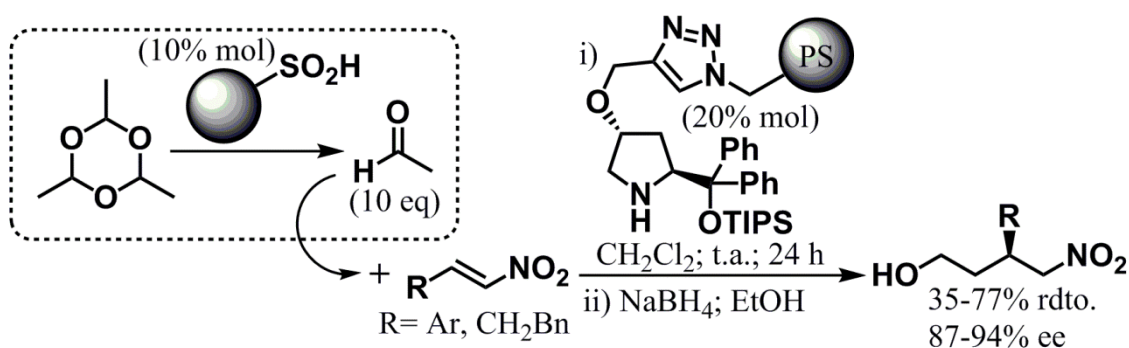


Figura 3.64

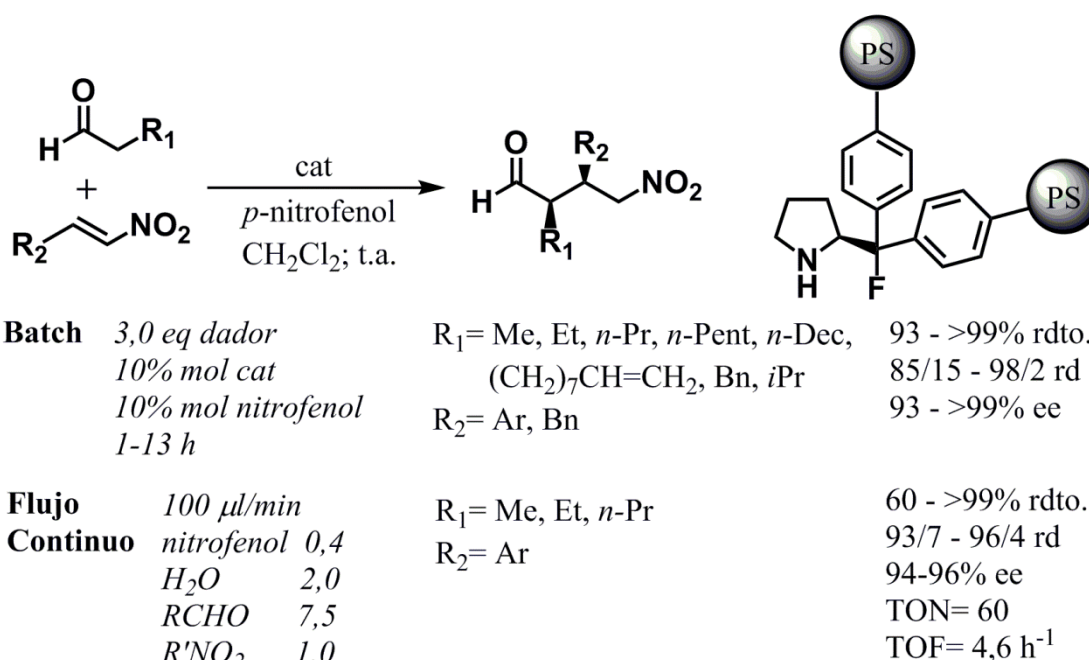
Con el objetivo de obtener un catalizador capaz de trabajar en flujo continuo, Pericàs y colaboradores decidieron sustituir el trimetilsilil éter del *O*-TMS-(*S*)- α,α -difenilprolinol por otros grupos protectores más robustos. La primera opción fue el éter metílico^[177b]. Sin embargo, la resina funcionalizada con este nuevo organocatalizador proporcionó peores datos de actividad y estereoselectividad en la reacción de propanal y β -*trans*-nitroestireno que la resina unida al (*S*)- α,α -difenilprolinol trimetilsilil éter, tanto en las condiciones óptimas para este segundo catalizador como en presencia de ácido benzoico como aditivo. El más voluminoso trisopropilsilil éter y más resistente a la hidrólisis que su análogo trimetilsililo, permitió al grupo de Pericàs obtener un catalizador utilizado en un curioso proceso de adición conjugada de acetaldehído sobre nitroalquenos^[177c]. Este aldehído resulta problemático debido a su bajo punto de ebullición (21 °C) y a su tendencia a oligomerizar. Por ello, en lugar de emplearlo como tal, los autores optaron por utilizar el paraldehído, que en medio ácido descompone generando acetaldehído. Sin embargo, el bajo pK_a de los ácidos necesarios para que el paraldehído descomponga daba lugar a la inactivación del *O*-TIPS-(*S*)- α,α -difenilprolinol soportado. Para solucionar este problema se aislaron ambos catalizadores en lugares diferentes en el medio de reacción colocando la resina de ácido sulfónico empleado para liberar el

acetaldehído dentro de una bolsita de té. Mediante este procedimiento y con unas cantidades de las resinas funcionalizadas con organocatalizador y grupos ácido sulfónico equivalentes a un 20 y un 10% mol respectivamente, se obtuvieron los alcoholes, resultantes de la reducción *in situ* de los productos de Michael entre acetaldehído y nitroalquenos con rendimientos entre moderados y buenos, y excelentes excesos enantioméricos (**Esquema 3.59**). El hecho de que en este trabajo no se aborde la recuperación del organocatalizador inmovilizado y que no haya ninguna publicación que haga referencia al uso de la resina funcionalizada *O*-TIPS-*(S)*- α,α -difenilprolinol con otros aldehídos aparte del acetaldehído hace pensar que tampoco este catalizador resultaba adecuado para procesos de nitro-Michael con nitroolefinas en flujo continuo.



Finalmente la solución llegó con un cambio total de estrategia^[178] (**Esquema 3.60**). Por un lado, Pericàs y colaboradores pasaron a copolimerizar el poliestireno con monómeros derivados del organocatalizador a través de los anillos aromáticos del mismo, en lugar de funcionalizar resinas ya sintetizadas a través de la posición 4 del anillo de pirrolidina del aminocatalizador. Por otro lado, el grupo OH del diarilprolinol fue sustituido por un flúor. El enlace C-F es tremendamente estable y muy poco reactivo, y además la presencia de un átomo de flúor en posición β al átomo de nitrógeno catalítico produce un efecto *gauche*^[179] que puede mejorar la estereoselectividad del organocatalizador. La reacción entre aldehídos no ramificados en α y nitroalquenos en condiciones batch con este análogo fluorado del *(S)*- α,α -difenilprolinol inmovilizado en una cantidad equivalente a un 10% mol, en presencia de un 10% mol de *p*-nitrofenol y en diclorometano, dio rendimientos superiores al 95% y excelentes estereoselectividades. El catalizador, tras ser recuperado mediante filtración de la mezcla de reacción, podía ser reutilizado hasta en 8 ciclos catalíticos sin pérdida de su capacidad de estereoinducción, si bien su actividad caía progresivamente tras cada nuevo ciclo

acelerándose este descenso a partir del quinto. La presencia de oxígeno era una posible causa de esta disminución de la actividad del catalizador, mientras que pequeñas cantidades de agua podían ayudar a preservarlo. Los autores construyeron un reactor de flujo continuo con este organocatalizador soportado, al que bombearon un flujo constante de 100 $\mu\text{l}/\text{min}$ de una disolución en diclorometano de 4-nitrofenol, agua y diferentes aldehídos y nitroolefinas en una proporción 0,4/2,0/7,5/1 en periodos de tiempo de 30 min. Los aductos de Michael resultantes fueron obtenidos con diastereoselectividades superiores al 93/7 y excesos enantioméricos por encima del 94%, mientras que los rendimientos oscilaron entre elevados y prácticamente cuantitativos. Durante todo el periodo de operación el TON medio fue de aproximadamente 60 y el TOF se mantuvo constante en 4,6 h^{-1} .



Esquema 3.60

Aunque la inmovilización de los α,α -difenilprolinol silil éteres sobre polímeros insolubles ha recibido gran atención, no ha sido así con el uso de soportes poliméricos capaces de trabajar en condiciones homogéneas. Recientemente, en el 2015, Xu *et al.* anclaron (*S*)- α,α -difenilprolinol trimetilsilil y trietilsilil éteres a diferentes polietilenglicoles mediante reacciones click tiol-eno^[180]. Para la reacción de nitro-Michael entre aldehídos y nitroalquenos, el grupo protector trimetilsililo y la funcionalización de cada soporte con dos unidades de organocatalizador fue la combinación que dio catalizadores más activos; mientras que las mejores condiciones

de reacción fueron una cantidad de este prolinol soportado equivalente a un 5% mol, el uso de un 10% mol de ácido benzoico como aditivo, en una mezcla 1,2-dicloroetano/agua 3:1 como medio de reacción y la presencia de exceso de compuesto carbonílico de 5,0 equivalentes. Los rendimientos del proceso fueron entre buenos y muy buenos, obteniéndose el valor más bajo con el 3-metilbutanal, único aldehído ramificado ensayado. Mientras que los excesos enantioméricos alcanzaron excelentes cotas en general, no fue así con las diastereoselectividades, entre nulas y moderadas (**Figura 3.65**). El catalizador podía ser recuperado del medio de reacción mediante extracciones ácido-base y reutilizado hasta 8 veces sin que perdiera su capacidad de estereoinducción. Sin embargo, su actividad caía de manera importante tras el séptimo ciclo catalítico debido a la desprotección del grupo trimetilsililo.

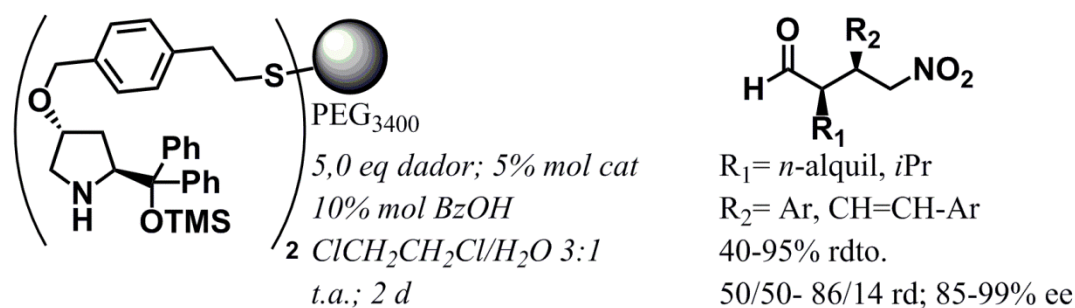


Figura 3.65

Si bien los α,α -diarilprolinoles han sido los que más estudios han acaparado, también han sido inmovilizados otros aminocatalizadores sobre soportes poliméricos. En el 2007, Pericàs y colaboradores prepararon organocatalizadores inmovilizados de tipo pirrolidin-triazol^[94] mediante la correspondiente reacción click mediada por cobre entre (*S*)-2-(azidometil)pirrolidina y resinas Merrifield funcionalizadas con grupos alquino^[181]. La adición conjugada de cetonas cíclicas de 6 átomos sobre nitroalquenos aromáticos tuvo lugar con rendimientos elevados y estereoselectividades entre muy buenas y prácticamente totales en presencia de una cantidad de esta resina equivalente a un 10% mol y bajo unas condiciones que incluían el agua como medio de reacción, la presencia de un enorme exceso de cetona (20 equivalentes) y el uso de DiMePEG como aditivo (**Figura 3.66**). Las cetonas acíclicas y los aldehídos proporcionaron peores resultados con estas condiciones de reacción.

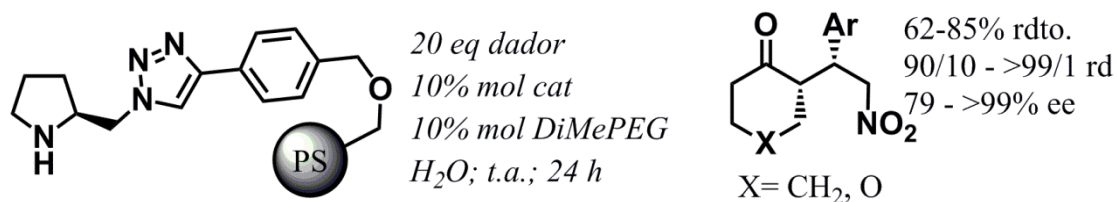


Figura 3.66

Mediante reacción tiol-eno, Gruttadauria y colaboradores, anclaron en el año 2011 varios organocatalizadores sobre soportes de mercaptometilpoliestireno^[182]. Entre ellos se encontraba una prolinamida derivada del homoprolinol que fue ensayada en la adición 1,4 de aldehídos sobre β -*trans*-nitroestireno. Con una cantidad del organocatalizador soportado equivalente a un 5% mol, en presencia de la misma cantidad de ácido benzoico y en una mezcla diclorometano/agua 2,5:1, los aductos provenientes de aldehídos no ramificados en α se obtuvieron con rendimientos y diastereoselectividades entre moderados y muy buenos, y excesos enantioméricos de buenos a totales en hasta 5 ciclos catalíticos diferentes (Figura 3.67). Este procedimiento, sin embargo, se mostró inservible con los aldehídos α,α -disustituidos que no dieron ningún producto de Michael con el β -*trans*-nitroestireno.

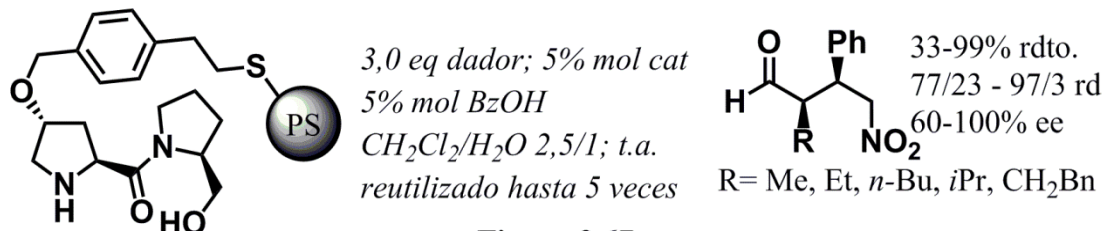


Figura 3.67

Las interacciones iónicas también han sido utilizadas para inmovilizar organocatalizadores sobre soportes poliméricos. El carácter básico de las pirrolidin-poliaminas ha permitido anclarlas sobre resinas de ácido sulfónico mediante la protonación de los grupos amino y la consiguiente formación de pares iónicos. Así, en el 2008, el grupo de Luo y Cheng utilizaron la sal de resina sulfónica funcionalizada con (*S*)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)piperidina en la adición conjugada de cetonas cíclicas sobre nitroalquenos aromáticos^[183]. Con una cantidad de este material equivalente a un 10% mol de organocatalizador, en tolueno y a temperatura ambiente, se obtuvieron los correspondientes productos de nitro-Michael con rendimientos entre moderados y muy buenos, excelentes diastereoselectividades y elevados excesos enantioméricos (Figura 3.68). Los autores reutilizaron este catalizador hasta en 6 ciclos catalíticos sin

disminución en la diastereoselectividad del proceso, si bien su actividad comenzó a caer de manera importante a partir del cuarto.

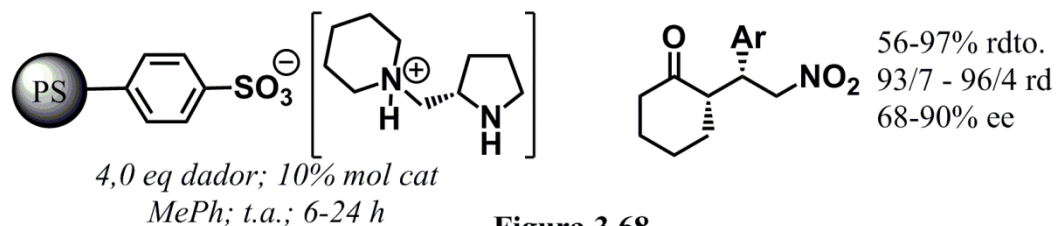


Figura 3.68

En la misma línea, Chen y colaboradores inmovilizaron, en el 2015, una pirrolidin-poliamina mediante la formación de los correspondientes pares iónicos con una resina de ácido sulfónico con el objetivo de que la presencia de varios centros amina básicos en el organocatalizador mejoraran su reciclabilidad una vez soportado^[184]. Efectivamente, en la reacción de nitro-Michael entre ciclohexanona y β -*trans*-nitroestireno, en ausencia de disolvente y a temperatura ambiente, la resina funcionalizada, en una cantidad equivalente a un 10% mol, aunque tras 16 ciclos catalíticos había perdido algo de actividad, aún conservaba gran parte de la misma y además, la estereoselectividad del proceso se mantenía intacta. En las mismas condiciones, se ensayaron otros sustratos. Tanto la ciclohexanona como la tetrahydro-4*H*-piran-4-ona dieron lugar a rendimientos y diastereoselectividades muy elevados, y muy buenos excesos enantioméricos en su reacción con nitroalquenos aromáticos (Figura 3.69). También se obtuvieron buenos resultados, aunque algo inferiores a los anteriores, al utilizar como sustrato la 3-pentanona y la ciclohexanona. Con acetona, cicloheptanona y aldehídos se observaron valores de diastereoselectividad muy pobres.

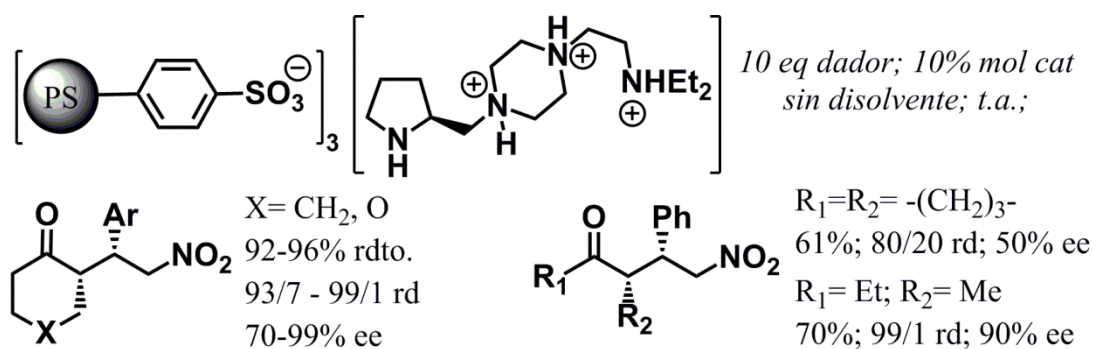


Figura 3.69

Otro tipo de organocatalizadores privilegiados que han sido inmovilizados sobre polímeros con éxito y han mantenido sus buenos resultados en la reacción de Michael

con nitroalquenos han sido los oligopéptidos. En el año 2011, Wennemers y colaboradores soportaron el tripéptido H-D-Pro-Pro-Glu-NH₂ sobre una resina TentaGel^[185], como forma de poder reciclar este organocatalizador con alta actividad en la adición de aldehídos sobre nitroolefinas^[65a, b, d]. Para la reacción de butanal y β -*trans*-nitroestireno en un mezcla cloroformo/*iso*-propanol 9:1, a -15 °C y con una carga de catalizador equivalente a un 10% mol, el H-D-Pro-Pro-Glu-NH-TentaGel fue reutilizado directamente tras ser filtrado de la mezcla de reacción hasta 30 veces sin pérdida aparente de su actividad ni de su capacidad de estereoinducción. Los rendimientos del proceso, tanto con estos sustratos como con otros aldehídos y nitroolefinas, fueron cuantitativos en la mayoría de los casos, y las estereoselectividades excelentes (**Figura 3.70**).

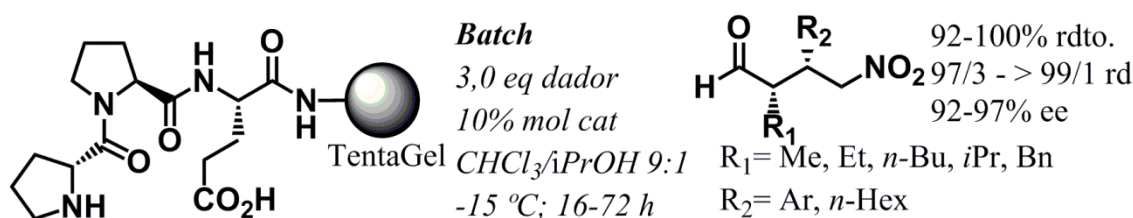


Figura 3.70

Animados por estos resultados, los mismos autores desarrollaron en el año 2013 un procedimiento de flujo continuo para la adición conjugada de propanal y butanal sobre nitroolefinas aromáticas^[186]. Como organocatalizador a inmovilizar emplearon de nuevo el tripéptido H-D-Pro-Pro-Glu-NH₂, si bien el soporte elegido en este caso fue una resina de poliestireno dadas las mejores propiedades de estas frente a las TentaGel en condiciones de flujo continuo. La inclusión de un espaciador entre el oligopéptido y el polímero permitió mejorar la enantioselectividad de la reacción de adición. Sobre un reactor con el catalizador se bombeo a temperatura ambiente una disolución de nitroalqueno y aldehído en proporción 1/3 en cloroformo/*iso*-propanol 9:1 a un flujo de entre 0,12 y 0,23 ml/min (lo que equivalía a 0,9-3,6 horas de tiempo de residencia) durante un total de 170 h (**Figura 3.71**). De este modo se obtuvieron los correspondientes productos de Michael con elevados rendimientos y excelentes estereoselectividades. Tras haber sido transformados más de 400 moles de producto por mol de organocatalizador, el tripéptido soportado mostró una disminución de su actividad, que se recuperó tras ser lavado con disolución al 1% de trietilamina en diclorometano.

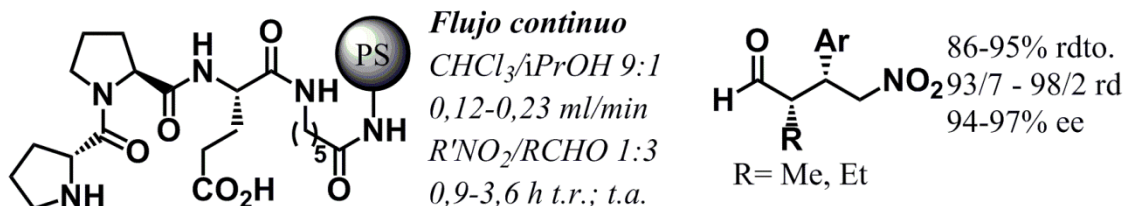


Figura 3.71

Muy similar a este trabajo había sido el realizado por Fülöp y colaboradores en 2012^[187]. Desarrollaron un procedimiento de flujo continuo para la reacción de nitro-Michel entre aldehídos no ramificados en α y β -*trans*-nitroestireno utilizando como catalizador el tripéptido H-D-Pro-Pro-Asp-NH₂ inmovilizado sobre una resina de 4-metilbencihidrilamina (MBHA). Con un flujo 0,1 ml/min de una disolución de nitroolefina y aldehído en proporción 1/5 en cloroformo/*iso*-propanol 9:1, lo que equivalía a un tiempo de residencia de tan solo 7 minutos, trabajando a temperatura ambiente y a una presión de 60 bares para mejorar la difusión de los sustratos hasta los centros catalíticos y mejorar así la conversión, los correspondiente aductos de Michael procedentes de aldehídos lineales abandonaron el dispositivo de flujo continuo con rendimientos ente buenos y muy buenos y excelentes estereoselectividades (**Figura 3.72**). Estos resultados son comparables a los obtenidos en condiciones batch tras 24 horas de reacción. La excepción fue el γ -nitro aldehído proveniente del 3-metilbutanal, que se obtuvo tan solo con un rendimiento del 22%, aunque eso sí, con excelente estereoselectividad. Los autores estudiaron la degradación del H-D-Pro-Pro-Asp-NH-MBHA en condiciones de flujo continuo repitiendo la reacción entre butanal y β -*trans*-nitroestireno en tandas de 50 min. Se observó que el rendimiento de la reacción disminuía progresivamente aunque se mantenía por encima del 70% tras la décima, mientras que la enantioselectividad se mantenía constante y la diastereoselectividad incluso aumentaba, según los autores debido a que el propio catalizador epimerizaba los γ -nitro aldehídos.

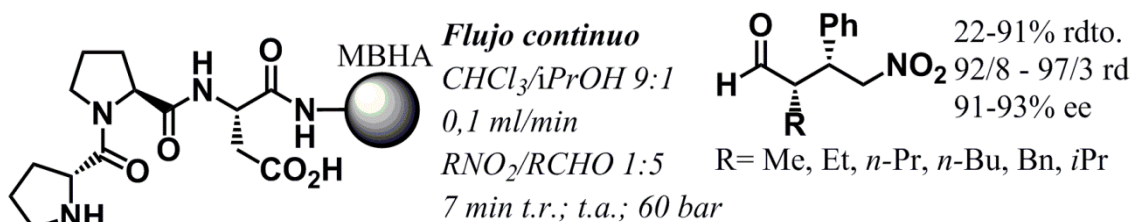


Figura 3.72

Recientemente, en el año 2015, el grupo de investigación de Cozzi desarrolló otro eficiente procedimiento de reacción de nitro-Michael con nitroalquenos, tanto en batch como en flujo continuo, utilizando 9-amino-9-desoxi-*epi*-quinina inmovilizada sobre poliestireno^[188] (**Figura 3.73**). Este catalizador fue sintetizado mediante la copolimerización entre estireno y el alcaloide artificial funcionalizado con vinilbenceno para obtener una resina porosa. En condiciones batch, a una carga de este organocatalizador soportado equivalente a un 20-30% mol, en presencia de un 30% mol de ácido benzoico, en tolueno, bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente, la adición conjugada de aldehídos α,α -disustituidos y ciclohexanona sobre varias nitroolefinas transcurrió con rendimientos de buenos a cuantitativos, entre buenas y excelentes diastereoselectividades y muy buenos excesos enantioméricos. Con la 3-pentanona, única cetona acíclica ensayada, si bien se alcanzaban excelentes valores de estereoselectividad (95/5 *sin/anti*, 98% ee), el rendimiento tan solo era de un 17%. Para la reacción entre 2-metilpropanal y β -*trans*-nitroestireno se estudió la reciclabilidad del catalizador. Podía ser recuperado mediante centrifugación y lavado, y ser reutilizado en hasta 6 ciclos catalíticos sin pérdida en la enantioselectividad del proceso, pero la actividad del catalizador comenzaba a caer de manera notable a partir del tercero. Esta reacción también fue estudiada en un reactor de flujo continuo. Trabajando a un flujo de 0,1 ml/min con una disolución de β -*trans*-nitroestireno, ácido benzoico y 2-metilpropanal en proporción 1/1/5 en tolueno, se vio que el rendimiento del proceso, que durante las primeras 60 h era cuantitativo, comenzaba a bajar, si bien la enantioselectividad se mantenía constante e incluso aumentaba ligeramente. No obstante, el lavado de la resina con una disolución de ácido benzoico en tolueno permitía recuperar parcialmente la actividad de la misma y trabajar hasta 196 h con rendimientos por encima del 70%.

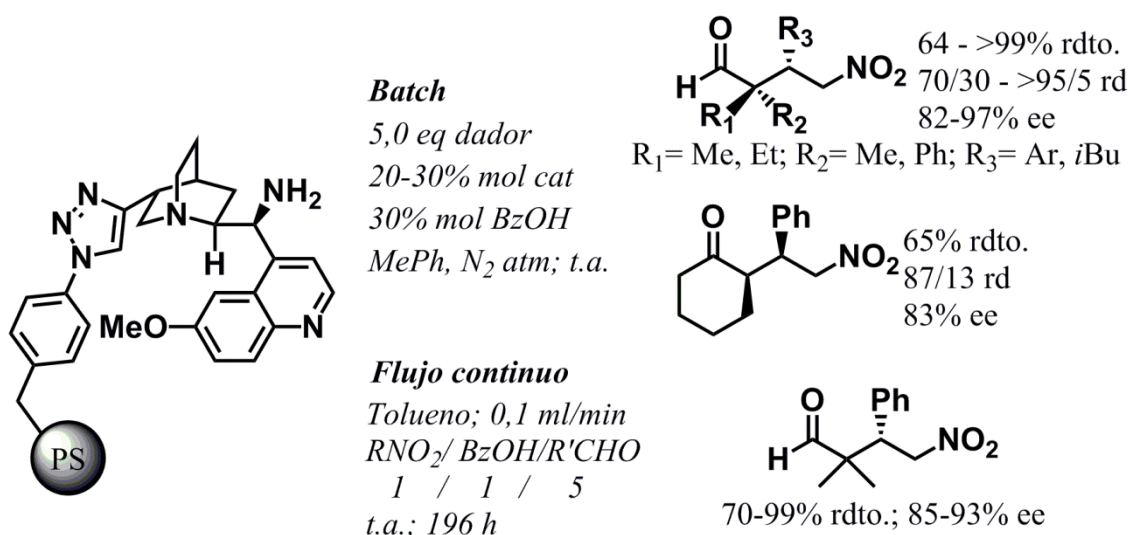


Figura 3.73

3.4.5 Nanopartículas magnéticas como soporte

La principal ventaja de utilizar materiales magnéticos como soporte de organocatalizadores reside precisamente en esa propiedad, ya que pueden ser fácilmente separados del medio de reacción mediante el uso de imanes, lo que a su vez permite, al no ser necesarios procesos de filtrado o centrifugación, trabajar con nanopartículas que gracias a su diminuto tamaño poseen con una gran superficie específica. Sin embargo, los materiales magnéticos adolecen de ciertos inconvenientes frente a otros soportes más tradicionales. Son principalmente metales u óxidos suyos con cierta dificultad para ser funcionalizados con moléculas orgánicas, y que además pueden degradarse en presencia de humedad o de aditivos tan comunes como los ácidos. Otro inconveniente es la tendencia a la agregación de las partículas, lo que puede provocar una importante disminución de su superficie específica. Por tanto, las nanopartículas magnéticas sobre las que se inmovilizan organocatalizadores suelen tener una capa que las recubre aislándolas del medio y sobre la que se anclan las moléculas orgánicas. Dado este nivel de sofisticación, lo cierto es que no existen muchos organocatalizadores soportados sobre este tipo de materiales. No obstante, hay un puñado de ejemplos en lo que se refiere a adiciones conjugadas de aldehídos sobre nitroalquenos catalizadas por α,α -diarilprolinol silil éteres inmovilizados sobre nanopartículas magnéticas^[176, 189].

El primero fue publicado por Wang y colaboradores en el año 2010. Soportaron *O*-TMS-(*S*)- α,α -difenilprolinol través de los grupos fenilo de este sobre nanopartículas de Fe₃O₄ recubiertas de una capa de óxido de sílice, cuyo diámetro tras la inmovilización

fue de 190 ± 10 nm^[189c]. Una cantidad de estas nanopartículas equivalente a un 20% mol de difenilprolinol, a temperatura ambiente y en agua como medio de reacción, catalizó la adición conjugada de aldehídos lineales, presentes en un exceso de 10 equivalentes, sobre nitroolefinas aromáticas con rendimientos entre moderados y muy buenos, de moderadas a totales diastereoselectividades y elevados excesos enantioméricos (**Figura 3.74**). Durante los experimentos de reciclado del catalizador los autores se dieron cuenta que la adición de 1,0 equivalente de ácido benzoico resultaba crucial. Para la reacción entre propanal y β -*trans*-nitroestireno, los rendimientos se mantuvieron estables durante los dos primeros ciclos catalíticos y luego cayeron hasta un 42% en el cuarto. También los excesos enantioméricos del proceso disminuyeron, aunque ligeramente, con cada nuevo ciclo, mientras que las diastereoselectividades se mantuvieron constantes hasta por lo menos el cuarto ciclo.

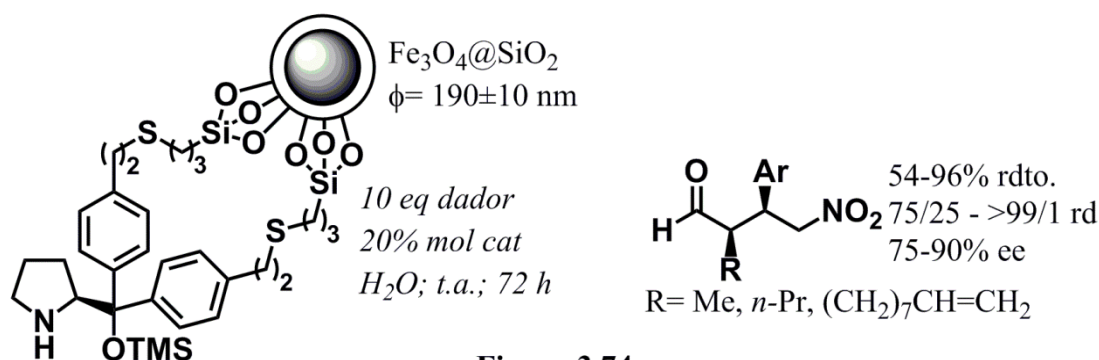


Figura 3.74

Un año más tarde, Pericàs y colaboradores consiguieron inmovilizar el (*S*)- α,α -difenilprolinol trimetilsilil éter sobre nanopartículas de Fe_3O_4 de un tamaño todavía menor $5,7\pm 1,1$ nm^[189b]. La unión se produjo mediante reacción click entre un 4-propinil éter del correspondiente 4-hidroxi-prolinol y 3-azidopropilsilano que recubría las nanopartículas. Este catalizador se ensayó en la adición de propanal sobre nitroalquenos aromáticos, proporcionando, a una carga equivalente a un 10% mol, en diclorometano, a temperatura ambiente y con un ligero exceso de aldehído (1,5 equivalentes), elevados rendimientos y diastereoselectividades, y excesos enantioméricos superiores al 90% (**Figura 3.75**). En cambio, al usar acetaldehído como dador, en la reacción con β -*trans*-nitroestireno solo se obtenía el correspondiente producto racémico. Los estudios de reciclado del catalizador demostraron una disminución progresiva de su actividad tras cada ciclo catalítico y, aunque mucho menos marcado, de su capacidad de estereoinducción. Esto era debido, según los autores, a la hidrólisis del grupo

trimetilsililo junto con la lixiviación de parte del organocatalizador, y no a fenómenos de agregación de las nanopartículas.

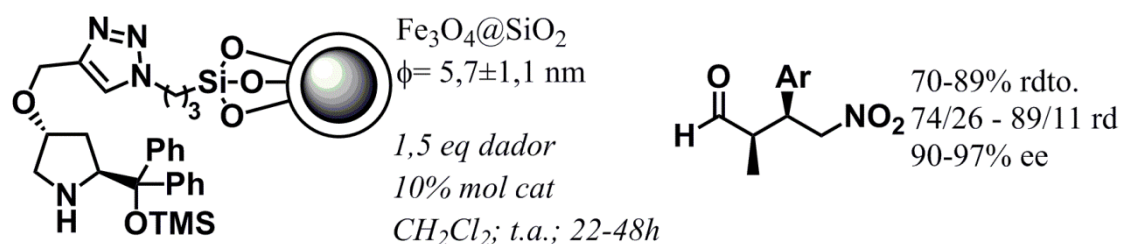


Figura 3.75

En el 2013, Caminade, Majoral, Ouali y colaboradores decidieron estudiar otros soportes magnéticos además del Fe_3O_4 ^[176]. Así pues, anclaron el *O*-TMS-(*S*)- α,α -difenilprolinol sobre nanopartículas magnéticas de cobalto recubiertas de carbono y funcionalizadas con poli(bencilazida)estireno, de nuevo mediante reacción click con un derivado del prolinol convenientemente funcionalizado. Este catalizador, en una cantidad equivalente a un 10% mol, en diclorometano y a 10 °C, propició que la reacción entre aldehídos lineales en ligero exceso (1,6 equivalente) y nitroalquenos aromáticos transcurriera con muy buenos rendimientos en general, así como diastereoselectividades entre buenas y elevadas, y excesos enantioméricos superiores al 95% en prácticamente todos los ensayos (**Figura 3.76**). Al estudiar la recuperación y reutilización de las nanopartículas en la reacción entre propanal y β -*trans*-nitroestireno se vio que su actividad caía drásticamente en el tercer ciclo catalítico, proporcionando el correspondiente γ -nitro aldehído con un rendimiento de tan solo un 34% en el cuarto. El mismo organocatalizador soportado sobre un dendrímero de fósforo, estudiado en ese mismo trabajo, proporcionó mejores resultados de actividad, estereoselectividad y reciclabilidad que sobre las nanopartículas magnéticas de cobalto.

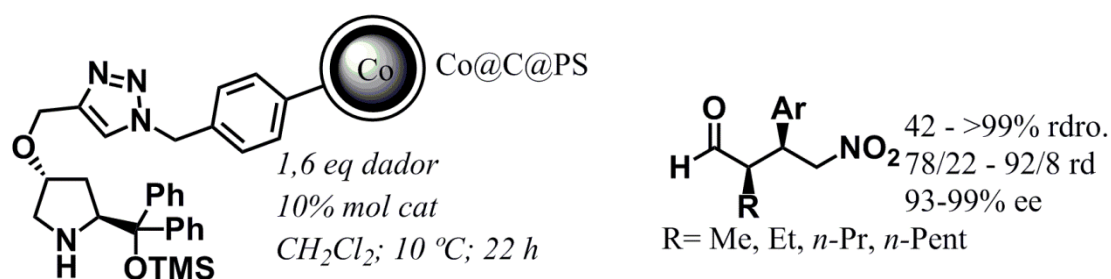


Figura 3.76

Un año más tarde, de nuevo el grupo de Pericàs inmovilizó el *O*-TMS-(*S*)- α,α -difenilprolinol sobre nanopartículas de Fe_3O_4 de pequeño diámetro mediante reacción

click azida-alquino, solo que en esta ocasión el material magnético estaba recubierto con el polisacárido natural y no tóxico κ -carragenano^[189a]. Aunque las nanopartículas sin funcionalizar mostraron actividad en la reacción de nitro-Michael entre aldehídos y nitroolefinas, los γ -nitro aldehídos resultantes solo se obtuvieron en forma racémica. Una vez inmovilizado el *O*-TMS-(*S*)- α,α -difenilprolinol, con una cantidad del material equivalente a un 20% mol de organocatalizador, a temperatura ambiente y con un gran exceso de compuesto carbonílico que actuaba como medio de reacción, se produjo la adición de tipo Michael de propanal sobre diferentes nitroalquenos aromáticos con rendimientos y diastereoselectividades entre moderados y elevados, y muy buenos excesos enantioméricos (**Figura 3.77**).

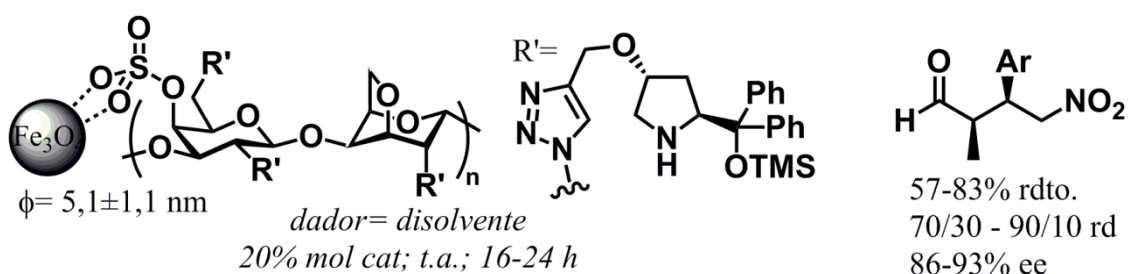


Figura 3.77

Un problema generalizado de las nanopartículas magnéticas funcionalizadas con (*S*)- α,α -difenilprolinol trimetilsilil éter era la caída de su actividad tras pocos ciclos catalíticos. Para intentar solucionar este problema, en el 2016 Xie, Ma y colaboradores decidieron emplear nanopartículas de Fe_3O_4 modificadas con el polímero polivinilpirrolidona (PVP) y recubiertas de óxidos de silicio con grupos orgánicos, sobre las que anclaron, mediante reacción click tiol-eno, el *O*-TMS-(*S*)- α,α -difenilprolinol a través de la posición 4 de la pirrolidina^[189d]. La capa de PVP disminuía notablemente la hidrólisis de los grupos $-\text{Si}(\text{OCH}_3)$ del armazón de SiO_2 . Aparentemente, esto provocaba que las nanopartículas, cuyo diámetro original era de 20-30 nm, tras ser revestidas con el SiO_2 se aglomeraran entre ellas de forma ordenada generando estructuras de tamaño del orden de micras (10^{-6} m) con mesoporos y una alta superficie específica. Por el contrario, en las nanopartículas de Fe_3O_4 carentes de PVP, el grado de hidrólisis de los grupos $-\text{Si}(\text{OCH}_3)$ era mayor, causando que la aglomeración fuera más desordenada y dando lugar a un material con poros de menor tamaño y menor superficie específica. Estas nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{PVP}@/\text{SiO}_2$ funcionalizadas con el *O*-TMS-(*S*)- α,α -difenilprolinol fueron ensayadas, a una carga equivalente a un 7% mol,

en la adición conjugada de propanal sobre nitroalquenos. En presencia de un 10% mol de ácido *m*-nitrobenzoico y de un exceso de 6,0 equivalentes del aldehído, en cloroformo y a 0 °C, se obtuvieron los correspondientes productos de Michael con rendimientos y excesos enantioméricos superiores al 95%, y muy buenas diastereoselectividades (**Figura 3.78**). En los estudios de reciclado, este catalizador mostró una progresiva, aunque ligera, caída en su actividad a partir del sexto ciclo catalítico, si bien tras ser reutilizado 10 veces permitía alcanzar rendimientos superiores al 70% conservando totalmente su poder de estereoinducción. Según los autores, la adsorción de impurezas en los poros del catalizador provocaba la hidrólisis parcial de sus grupos -Si(OCH₃) y esta a su vez cambios estructurales que eran los responsables de la disminución de la actividad.

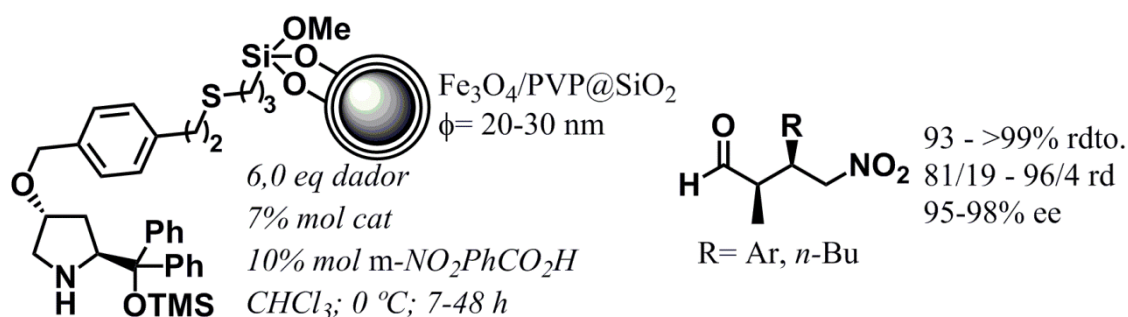


Figura 3.78

Capítulo 4

Discusión de resultados

"There is excitement, adventure and challenge, and there can be great

art in organic synthesis."

Robert Burns Woodward

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1 Pirrolidinas 2-monosustituidas.....	165
4.1.1 Síntesis de pirrolidinas 2-monosustituidas.....	166
4.1.2 Estudio de las pirrolidinas 2-monosustituidas como organocatalizadores en la adición conjugada de aldehídos a nitroolefinas.....	174
4.1.3 Estudio de las pirrolidinas 2-monosustituidas como organocatalizadores en la adición conjugada de aldehídos a nitroolefinas en medio acuoso.....	189
4.1.4 Estudio de las pirrolidinas 2-monosustituidas como organocatalizadores en la adición conjugada de cetonas a nitroolefinas.....	191
4.2 Pirrolidinas 2,4-disustituidas.....	197
4.2.1 Síntesis de las pirrolidinas 2,4-disustituidas.....	199
4.2.2 Determinación de la estereoquímica de las pirrolidinas 2,4-disustituidas ...	215
4.2.3 Estudio de las pirrolidinas 2,4-disustituidas como organocatalizadores en la adición de aldehídos sobre nitroalquenos.....	220
4.2.4 Estudio de las pirrolidinas 2,4-disustituidas como organocatalizadores en la adición de cetonas sobre nitroalquenos.....	231
4.3 Pirrolidinas bicíclicas.....	239
4.3.1 Síntesis de las pirrolidinas bicíclicas.....	243
4.3.2 Determinación de la estereoquímica de las pirrolidinas bicíclicas.....	262
4.3.3 Estudio de las pirrolidinas bicíclicas como organocatalizadores en la adición conjugada de compuestos carbonílicos sobre nitroolefinas.....	268

En la presente tesis doctoral se han sintetizado de manera enantioméricamente pura varias pirrolidinas y se ha estudiado su aplicación como organocatalizadores en la reacción de Michael entre compuestos carbonílicos y nitroolefinas. Teniendo en cuenta los antecedentes existentes en la bibliografía sobre otros aminocatalizadores activos en dichas transformaciones y basados en este heterociclo, todas las pirrolidinas sintetizadas comparten la característica común de presentar en su estructura un grupo voluminoso en torno al átomo de nitrógeno que actúa como centro catalítico. No obstante, y dado que la parte más importante de este trabajo ha sido el estudio de la influencia de la estructura del organocatalizador en el proceso de adición conjugada, lo cierto es que se han sintetizado pirrolidinas con una gran diversidad estructural que escapan a la mera etiqueta de poseer simplemente un sustituyente de elevada demanda estérica. Los organocatalizadores sintetizados y estudiados en este trabajo de investigación se agrupan en tres clases o familias diferentes, dentro de las cuales todos sus miembros provienen de un mismo intermedio común y poseen unas características similares (**Figura 4.1**):

1. **Pirrolidinas 2-monosustituidas**, en las que en el carbono 2 del heterociclo, además de ser un centro estereogénico, posee un sustituyente 1,2-etanodiol protegido en forma de acetal y por tanto con un importante impedimento estérico.
2. **Pirrolidinas 2,4-disustituidas**, que comparten con las anteriores el fragmento 1,2-etanodiol protegido en forma de acetal en la posición 2 del anillo, pero que además incorporan un grupo dador de enlaces de hidrógeno en la posición 4. Ambos carbonos, el 2 y el 4, son estereogénicos.
3. **Pirrolidinas bicíclicas**, basadas en el esqueleto de hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol, en el que el anillo de tetrahydrofurano fusionado es el que genera impedimento estérico en torno al nitrógeno, y con sustituyentes modulables en las posiciones 3 y 6. Estos carbonos, junto con los dos carbonos a través de los cuales se realiza la fusión, son centros estereogénicos.

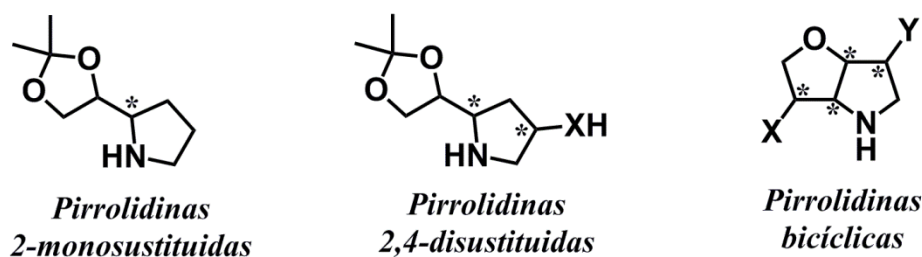


Figura 4.1 Familias de organocatalizadores sintetizados

A pesar de las evidentes diferencias estructurales que presentan las tres baterías de organocatalizadores entre sí, especialmente notables tal vez entre la de los bicíclicos y las otras dos, todos han sido sintetizados mediante procedimientos diastereoselectivos partiendo del mismo producto de partida, procedente de fuentes renovables, fácilmente disponible y barato: el D-manitol. Los carbohidratos son un grupo de compuestos del denominado *pool quiral* ampliamente utilizados en la síntesis de gran número de moléculas quirales de forma enantioméricamente pura^[190] debido a que, por un lado son productos accesibles y de bajo precio, y por otro a que poseen un elevado número de centros estereogénicos funcionalizados y de estereoquímica definida. Una de las características más destacadas de la molécula de D-manitol es que presenta un eje de simetría C_2 , por lo que la escisión oxidativa a través del mismo da como resultado dos moléculas idénticas de D-gliceraldehído (**Figura 4.2**).

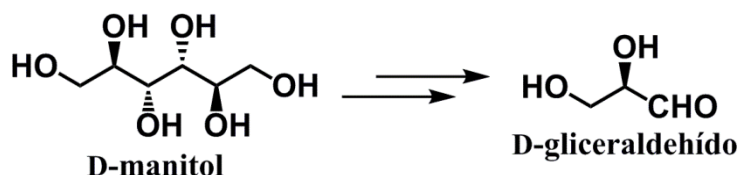


Figura 4.2

El D-gliceraldehído, con los grupos hidroxilo convenientemente protegidos o funcionalizados, ha sido empleado como intermedio y como única fuente de quiralidad en multitud de síntesis totales de compuestos ópticamente activos de interés^[191]. Es más, a pesar de su menor reactividad, las iminas derivadas de este aldehído son precursores tremendamente útiles en la síntesis orgánica de compuestos nitrogenados quirales. El grupo de investigación de Procesos Estereoselectivos, en el cual se ha realizado la presente tesis doctoral, ha demostrado la versatilidad de este tipo de iminas desarrollando una gran diversidad de procedimientos estereoselectivos a partir de este intermedio. Entre ellos destacan reacciones de Strecker^[192], adiciones de Mannich^[193],

reacciones de aza-Diels-Alder [4+2]^[194], cicloadiciones 1,3-dipolares^[195], y procesos de adición de compuestos organometálicos^[196].

Tal como muestran estos trabajos, las aminas procedentes de la adición de bromuro de vinil y de alilmagnesio sobre iminas derivadas de D-gliceraldehído son intermediarios sintéticos versátiles para la obtención de pirrolidinas y piperidinas funcionalizadas a través de reacciones de metátesis con cierre de anillo^[196h, j, k, 197]. La adición diastereoselectiva de organomagnesianos, además de proporcionar los productos resultantes con buenos rendimientos y elevadas estereoselectividades, permite controlar la configuración absoluta del nuevo centro estereogénico generado mediante una adecuada elección de los grupos protectores de las funcionalidades hidroxilo del D-gliceraldehído, del reactivo organometálico y de las condiciones de reacción. Por otra parte, el doble enlace C-C proveniente del organomagnesiano es una funcionalidad con alta versatilidad a la hora de ciclar estas aminas para formar el anillo de pirrolidina. Por consiguiente, para todos los organocatalizadores preparados en el presente trabajo de investigación se ha planteado un esquema retrosintético general cuyas etapas clave consisten en la obtención de aminas quirales abiertas mediante la adición estereoselectiva bromuro de alil o vinilmagnesio a iminas derivadas de D-gliceraldehído convenientemente protegidas, y la posterior ciclación de estas aminas para dar lugar al heterociclo de pirrolidina (**Figura 4.3**).

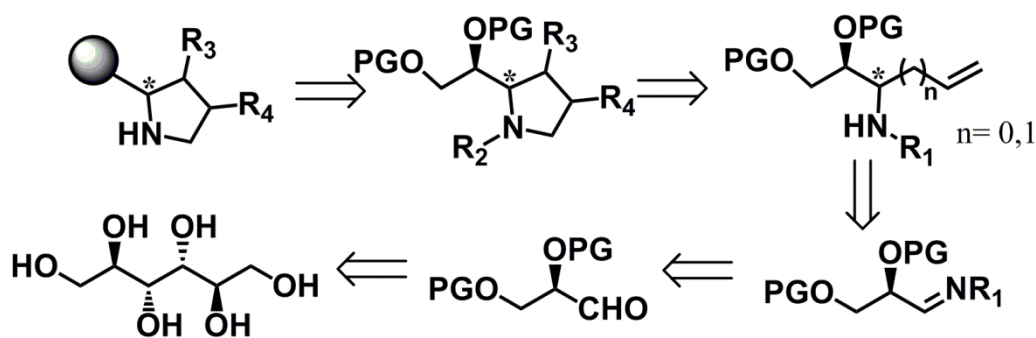


Figura 4.3 Esquema retrosintético general

4.1 Pirrolidinas 2-monosustituidas

Las pirrolidinas 2-monosustituidas son los organocatalizadores de estructura más sencilla y fueron los primeros en ser sintetizados. Consisten en un heterociclo de pirrolidina cuyo carbono 2 es quiral y está funcionalizado con un motivo estructural (*S*)-1,3-dioxolan-4-il 2,2-disustituido, proveniente de la protección del fragmento 1,2-

etanodiol en forma de acetal (**Figura 4.4**). La presencia de un carbono estereogénico en el anillo de pirrolidina unido directamente al átomo de nitrógeno, así como el sustituyente con elevada demanda estérica enlazado a este carbono buscan generar un entorno estereorrestringido en las inmediaciones del centro catalítico. Estas pirrolidinas se diseñaron teniendo en mente compuestos similares, poseedores de un grupo voluminoso en posición 2, que habían resultado ser excelentes organocatalizadores en la reacción entre compuestos carbonílicos y nitroolefinas, como por ejemplo la 1-isopropil-2,2'-bipirrolidina^[78] o el *O*-TMS- α,α -difenilprolinol^[63]; y con el objetivo de estudiar la influencia que tanto la configuración del carbono estereogénico en posición 2 del anillo de pirrolidina como las características estéricas y estereoelectrónicas del fragmento dioxolano unido a este carbono tienen en el proceso de adición conjugada de compuestos carbonílicos sobre nitroolefinas.

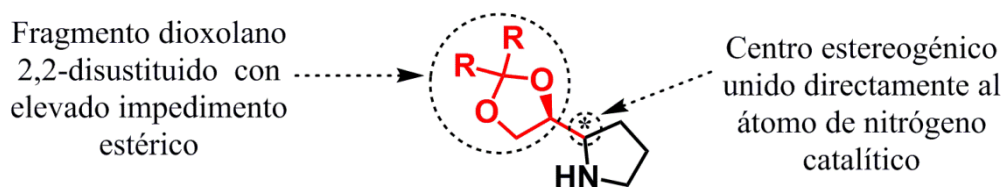


Figura 4.4 Pirrolidinas 2-monosustituidas

4.1.1 Síntesis de pirrolidinas 2-monosustituidas

Para la obtención de esta familia de organocatalizadores, se planteó un análisis retrosintético (**Figura 4.5**) en el que la adición de bromuro de alil magnesio sobre una imina derivada del D-gliceraldehído protegido en forma de acetal de isopropilideno constituía una etapa clave que permitía obtener de manera selectiva homoalilaminas de configuración *R* o *S* en el nuevo centro estereogénico generado, de acuerdo con estudios previamente realizados en el grupo de investigación. Tras la ciclación de las homoalilaminas y la hidrólisis del acetal de isopropilideno se obtendrían dos pirrolidinas de estereoquímica *R* o *S* en el carbono estereogénico del anillo nitrogenado y con el grupo 1,2-etanodiol libre que posteriormente puede ser protegido proporcionando acetales de diferente demanda estérica y características estereoelectrónicas.

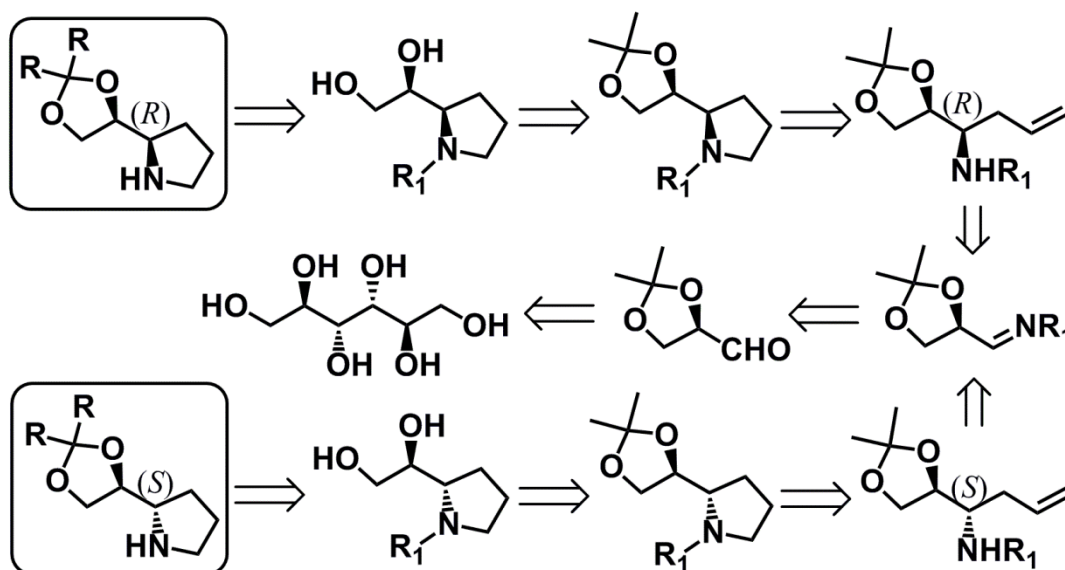
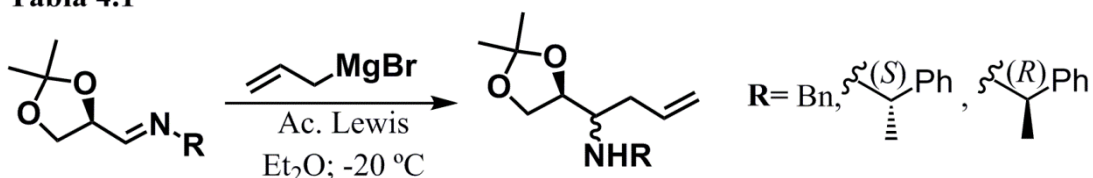


Figura 4.5 Análisis retrosintético de las pirrolidinas 2-monosustituidas

La etapa clave de adición estereoselectiva de bromuro de alilmagnesio sobre iminas derivadas de 2,3-*O*-isopropilideno-D-gliceraldehído para obtener selectivamente las homoalilaminas de configuración relativa *sin* o *anti* con respecto al centro estereogénico del grupo etanodiol ya había sido estudiada previamente por el grupo de investigación de Procesos Estereoselectivos^[196k] (Tabla 4.1).

Tabla 4.1

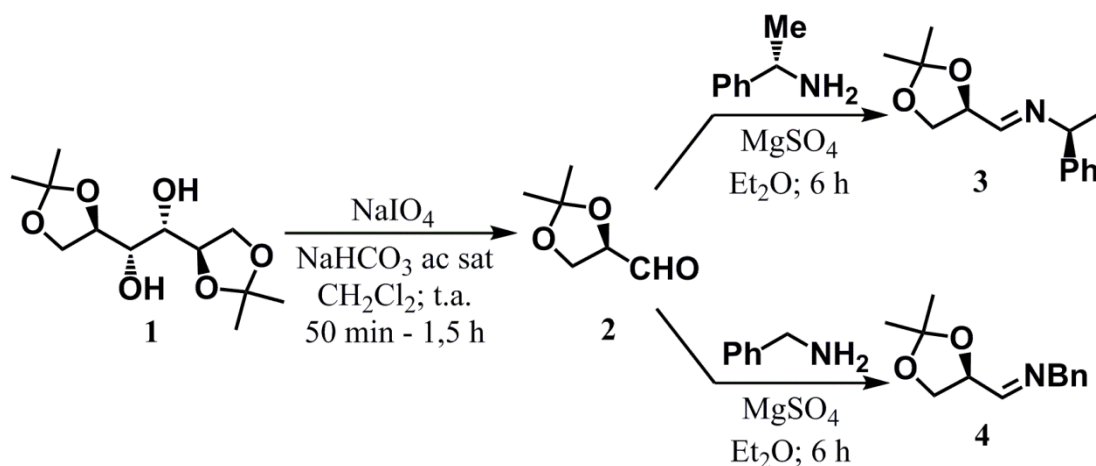


	R	Acido Lewis	Rdto.(%)	<i>sin/anti</i>
1	Bn	-	70	80/20
2	Bn	ZnI ₂	60	68/32
3	Bn	BF ₃ ·Et ₂ O	72	13/87
4	(<i>S</i>)-CH(CH ₃)Ph	-	80	>98/2
5	(<i>S</i>)-CH(CH ₃)Ph	BF ₃ ·Et ₂ O	55	<2/98
6	(<i>R</i>)-CH(CH ₃)Ph	-	70	80/20
7	(<i>R</i>)-CH(CH ₃)Ph	BF ₃ ·Et ₂ O	53	9/91

De acuerdo con estos precedentes, las mejores condiciones para obtener la amina de configuración *sin* serían realizar la adición del bromuro de alilmagnesio a la imina derivada de la (*S*)-1-feniletilamina en ausencia de ácido de Lewis (Tabla 4.1, entrada 4); mientras que para la obtención de la amina *anti* serían la adición del reactivo

organometálico a la misma imina pero en presencia de trifluoruro de boro eterato ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) (**Tabla 4.1, entrada 5**). Sin embargo, al escalar el proceso para realizar la síntesis de las pirrolidina 2-monosustituída *anti* resultó más adecuado realizar la adición de bromuro de alilmagnesio en presencia de trifluoruro de boro eterato utilizando la *N*-bencilimina como sustrato (**Tabla 4.1, entrada 3**).

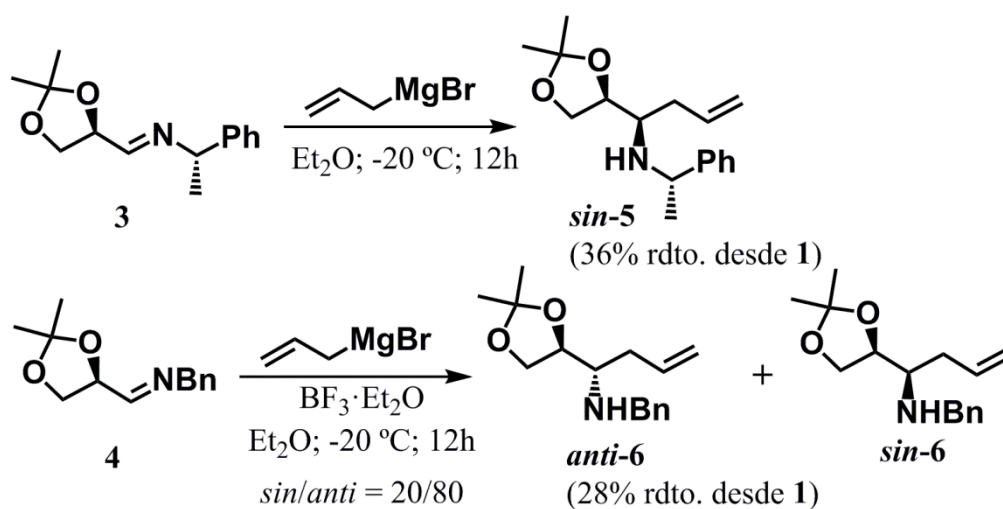
La preparación de las *N*-bencil y *N*-(*S*)-feniletíl iminas se llevó a cabo en dos etapas (**Esquema 4.1**), comenzando con la rotura oxidativa del 1,2:5,6-di-isopropilideno-D-manitol **1**, derivado del D-manitol selectivamente *O*-protegido que puede ser obtenido a partir de este en una sola transformación^[198]. Así, siguiendo un procedimiento similar al descrito por Schmith y colaboradores^[199], el compuesto **1** se trató con (meta)periyodato de sodio en un medio de reacción formado por una mezcla de diclorometano y disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , lo que proporcionó un crudo compuesto por el 2,3-*O*-isopropilidenogliceraldehído **2** lo suficientemente puro como para ser usado en la etapa de formación de las iminas. Esta transformación tuvo lugar mediante reacción con un equivalente de (*S*)-1-feniletílmina o bencilamina en presencia de sulfato de magnesio, obteniéndose las iminas **3** y **4** respectivamente, que fueron utilizadas en el proceso de adición del magnesiano sin necesidad de ningún proceso de purificación previo.



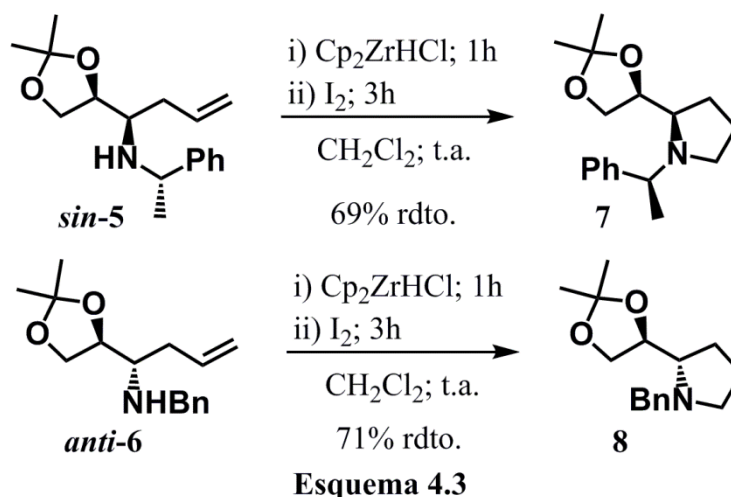
Esquema 4.1

La adición diastereoselectiva de bromuro de alilmagnesio al doble enlace $\text{C}=\text{N}$ de las iminas **3** y **4** permitió generar de manera controlada un nuevo centro estereogénico de configuración *R* o *S* en las moléculas (**Esquema 4.2**). La reacción de la imina **3** con este reactivo organometálico, en dietil éter como disolvente, a una temperatura de -20 °C y en ausencia de ácidos de Lewis condujo a la obtención de la homoalilamina **5**, de

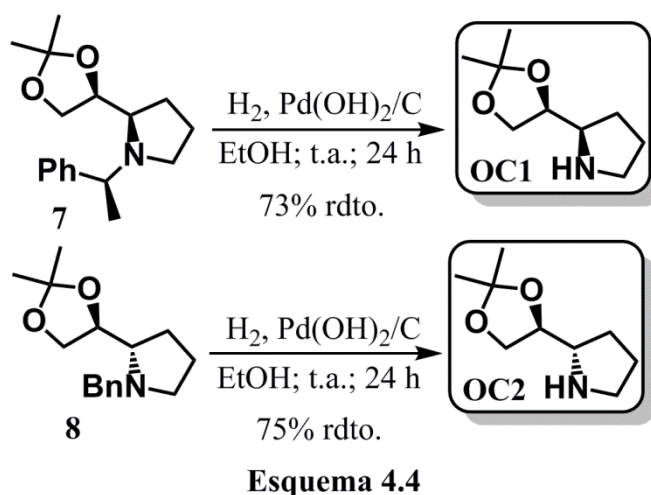
configuración relativa *sin*, sin que en el $^1\text{H-RMN}$ del crudo de reacción se apreciara la formación del diastereoisómero *anti*. Una vez purificada la amina por cromatografía en columna, el rendimiento global para las etapas de rotura oxidativa, formación de la imina y reacción con el magnesiano fue del 36%. La adición de bromuro de alilmagnesio a la imina **4** tuvo lugar en presencia de trifluoruro de boro eterato, y en este caso proporcionó una mezcla de las homoalilaminas diastereoisómeras *anti-6* y *sin-6* en proporción 80/20. Ambos estereoisómeros pudieron separarse mediante cromatografía en gel de sílice, obteniéndose *anti-6* con un rendimiento global del 28% desde el compuesto **1**.



Para la construcción del ciclo de pirrolidina se estudió la ciclación intramolecular de las homoalilaminas resultantes de la adición del bromuro de alilmagnesio mediante una secuencia de hidrozirconación-yodación^[200], procedimiento alternativo a las reacciones de metátesis por cierre de anillo tradicionalmente empleadas por el grupo de Procesos Estereoselectivos en la obtención de heterociclos nitrogenados. El tratamiento de *sin-5* o *anti-6* primero con bis(ciclopentadienil)hidrocloruro de zirconio (IV), también conocido como reactivo de Schwartz, y posteriormente con yodo condujo a las correspondientes pirrolidinas **7** y **8** con rendimientos del 69 y del 71% respectivamente (**Esquema 4.3**).

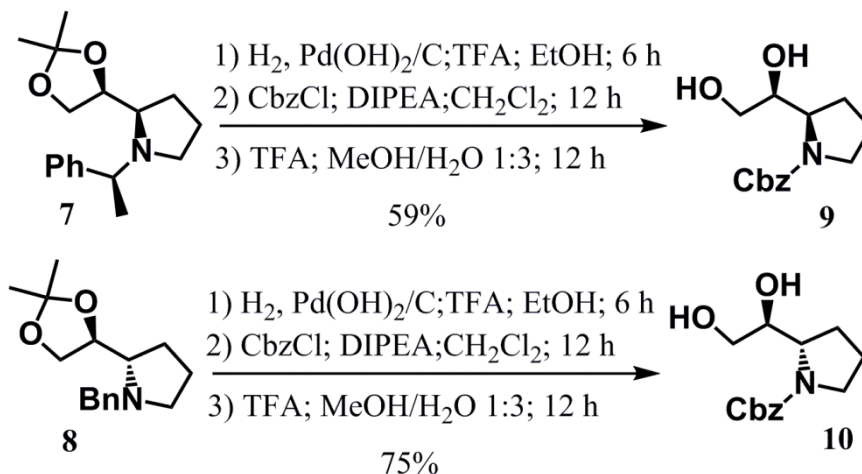


La obtención de los primeros organocatalizadores a partir de las pirrolidinas **7** y **8** se llevó a cabo por desprotección el átomo de nitrógeno mediante hidrogenólisis de los grupos feniletilo y bencilo respectivamente (**Esquema 4.4**). Para ello se utilizó como catalizador hidróxido de paladio sobre carbono a una carga de un 35% en masa con relación a la pirrolidina, lo que proporcionó tras 24 horas de reacción los organocatalizadores **OC1** y **OC2**, ambos de igual estructura salvo por la configuración *R* o *S* del carbono estereogénico del heterociclo de nitrógeno, con rendimientos en torno al 75%.



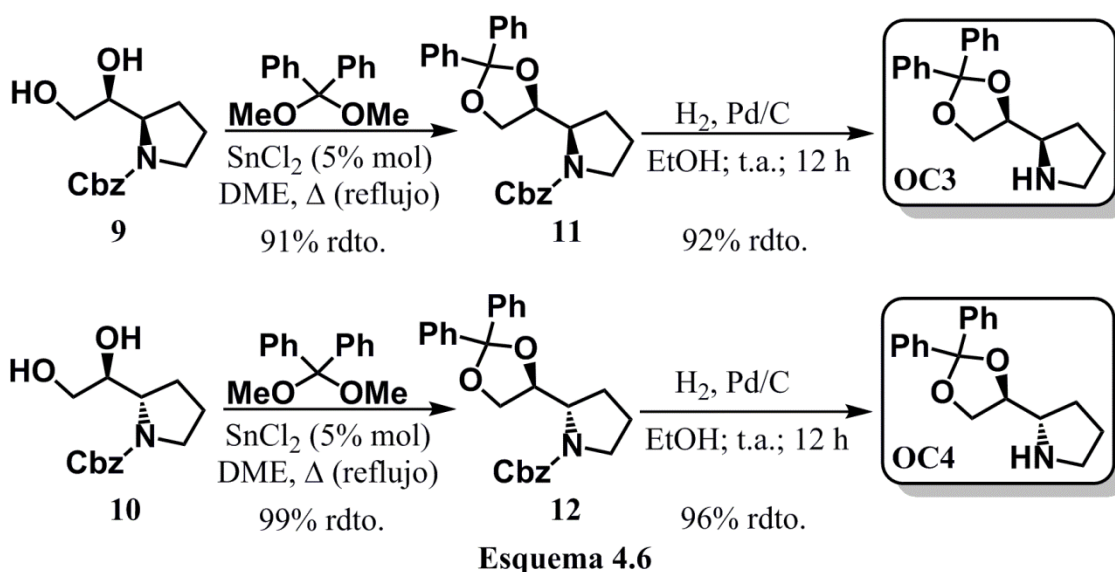
Las pirrolidinas **7** y **8** también sirvieron de precursores de los compuestos **9** y **10** respectivamente (**Esquema 4.5**), intermedios sintéticos a partir de los cuales se elaboraron el resto de pirrolidinas 2-monosustituidas estudiadas como organocatalizadores. Para ello, se comenzó hidrogenando **7** y **8** empleando hidróxido de paladio sobre carbono como catalizador y en presencia de ácido trifluoroacético. Tras filtrar las mezclas de reacción en Celite® y neutralizar el medio ácido, los crudos

resultantes se trataron con cloroformiato de bencilo para proteger el nitrógeno en forma del correspondiente carbamato. Seguidamente, la hidrólisis del acetal de isopropilideno en medio ácido acuoso y la posterior purificación por cromatografía en columna de los crudos obtenidos proporcionó los dioles diastereoisómeros **9** y **10** con rendimientos del 59 y el 75% respectivamente desde **7** y **8**.

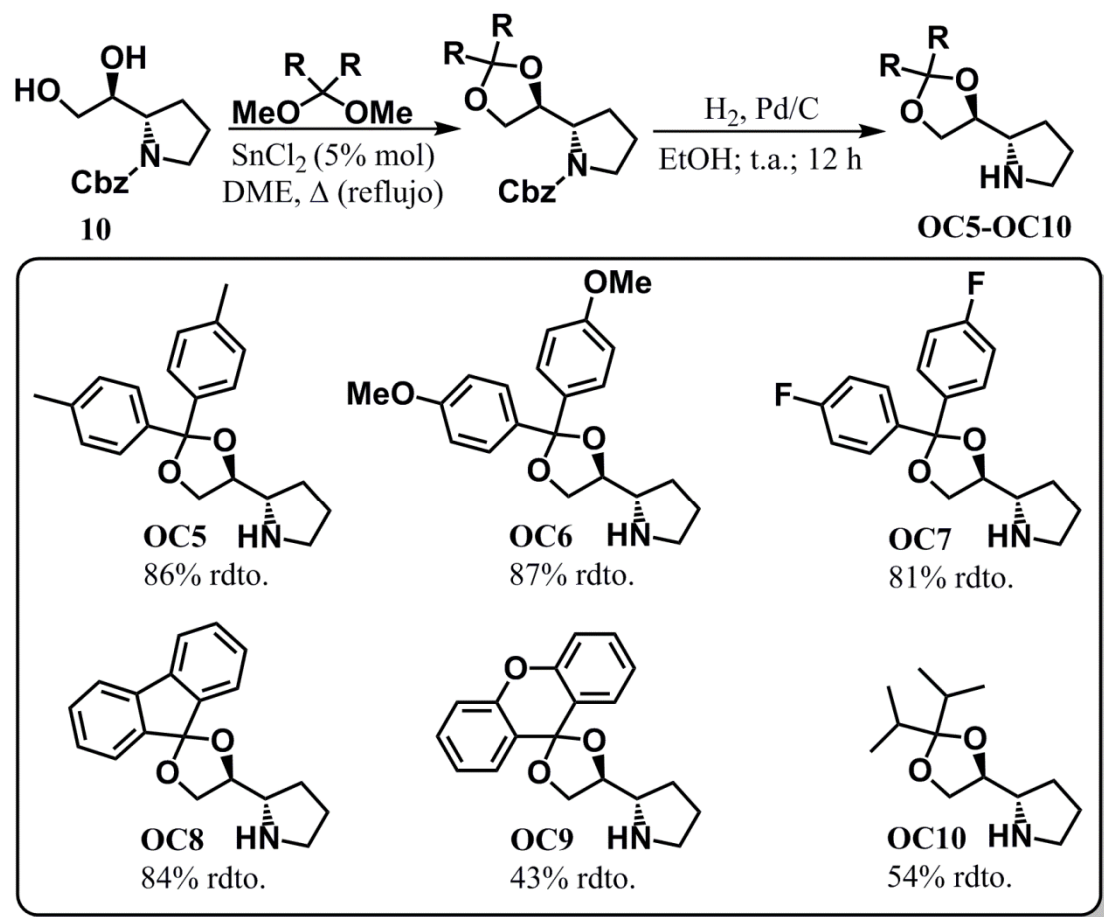


Esquema 4.5

Los compuestos **9** y **10** son intermedios sintéticos versátiles cuyos fragmentos 1,2-etanodiol pueden ser protegidos con diversos grupos para obtener diferentes organocatalizadores con impedimento estérico modulable y de estereoquímica *R* o *S* en el centro estereogénico del heterociclo de pirrolidina. Los primeros de ellos en ser sintetizados fueron los que poseían el ciclo 2,2-difenil-1,3-dioxolan-4-il (**Esquema 4.6**). Así pues, se trataron los dioles **9** y **10** con benzofenona en forma de dimetil acetal, en presencia de una cantidad catalítica de cloruro de estaño (II), utilizando 1,2-dimetoxietano como disolvente y a temperatura de reflujo, obteniéndose los compuestos **11** y **12** con rendimientos superiores al 90% tras 3 horas de reacción. Finalmente, la hidrogenación de **11** y **12** en presencia de paladio sobre carbono como catalizador permitió conseguir las pirrolidinas **OC3** y **OC4** con rendimientos también superiores al 90%.

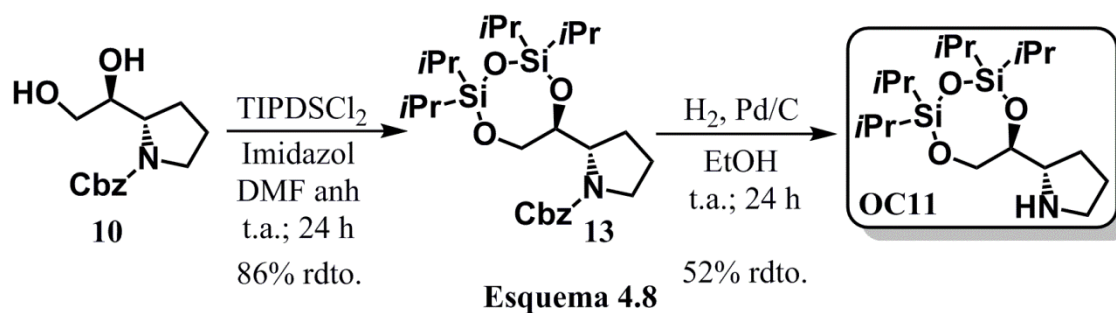


Además, siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el párrafo anterior, se prepararon varias pirrolidinas derivadas del diol **10** (**Esquema 4.7**). Primero se llevó a cabo la formación de diferentes acetales sobre el compuesto **10** por reacción con las correspondientes cetonas en forma de dimetilacetal en presencia de una cantidad catalítica de cloruro de estaño (II), para posteriormente eliminar el grupo protector benciloxicarbonilo de los productos resultantes por hidrogenación utilizando paladio sobre carbono como catalizador. De esta manera se obtuvieron las pirrolidinas **OC5-OC10**, todas ellas de configuración relativa *anti* y por tanto de estereoquímica *S* en el carbono asimétrico del anillo de pirrolidina, pero que se diferenciaban en las características estéricas y estereoelectrónicas del anillo de 1,3-dioxolano 2,2-disustituido unido al carbono adyacente al nitrógeno catalítico. Los rendimientos globales de las dos etapas dependieron del dimetoxiacetal utilizado como grupo protector. En general fueron elevados excepto en el caso de las pirrolidinas **OC9** y **OC10**, que se obtuvieron con rendimientos moderados.



Esquema 4.7

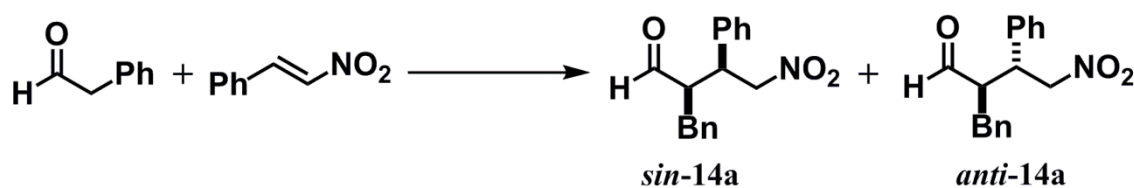
Adicionalmente a **OC5-OC10**, y en busca de un sustituyente en posición 2 todavía más voluminoso, se sintetizó una nueva pirrolidina con el fragmento etanodiol protegido no como acetal sino como trioxadisilepano (**Esquema 4.8**). Para ello, primero, se hizo reaccionar el diol **10** con un ligero exceso de 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano (TIPDSCl₂) en presencia de imidazol, obteniéndose el compuesto **13** con un rendimiento del 86%. A continuación, la desprotección del átomo de nitrógeno de este producto por hidrogenólisis catalizada por paladio sobre carbono proporcionó **OC11** con un rendimiento del 52%.



Esquema 4.8

4.1.2 Estudio de las pirrolidinas 2-monosustituidas como organocatalizadores en la adición conjugada de aldehídos a nitroolefinas

Una vez sintetizadas las pirrolidinas **OC1-OC10** se procedió a estudiar su comportamiento como organocatalizadores en la adición conjugada de aldehídos a nitroolefinas. Se seleccionó la reacción entre 3-fenilpropanal y β -*trans*-nitroestireno como proceso modelo. Este puede conducir hasta a cuatro estereoisómeros del 2-bencil-4-nitro-3-fenilbutanal **14a**, divididos en dos parejas de enantiómeros de configuraciones relativas *sin* y *anti* (**Esquema 4.9**).



Los factores a estudiar son la influencia de la estereoquímica y la estructura de los organocatalizadores de tipo pirrolidina 2-monosustituida en el rendimiento, la diastereoselectividad y la enantioselectividad del proceso modelo. Los dos primeros, rendimiento y relación diastereomérica, se determinaron a partir del espectro de ^1H -RMN del crudo de reacción (**Figura 4.6**). El rendimiento se cuantificó a partir de la integración relativa de las señales de los dos protones del CH_2 unido al grupo nitro de ambos diastereoisómeros de **14a**, que aparecen como un multiplete a 4,68-4,77 ppm para el aducto *sin* y como dos dobletes de dobletes a 4,81 y 4,88 ppm en el caso del *anti*, con respecto a la señal de los protones aromáticos del 1,3,5-trimetoxibenceno utilizado como patrón interno, que aparecen como singlete a 6,11 ppm. La diastereoselectividad se calculó por integración relativa entre las señales de los protones del grupo aldehído de ambos diastereoisómeros, que aparecen como dobletes a 9,71 y 9,56 ppm para los productos de Michael *sin* y *anti* respectivamente. En cuanto a la determinación de la enantioselectividad de la reacción, se llevó a cabo por cromatografía líquida de alta resolución en fase estacionaria quiral, mediante la integración de los picos que aparecen a tiempos de retención de 28,6 y 31,8 min para la pareja de enantiómeros *sin-14a* y de 39,5 y 44,0 min para la *anti-14a* cuando se trabaja en las siguientes condiciones (**Figura 4.7**): columna Chiralcel[®] OD-H (4,6 mm ϕ x 25 cm), mezcla eluyente Hx/EtOH 93/7, flujo= 1,0 ml/min, λ = 220 nm.

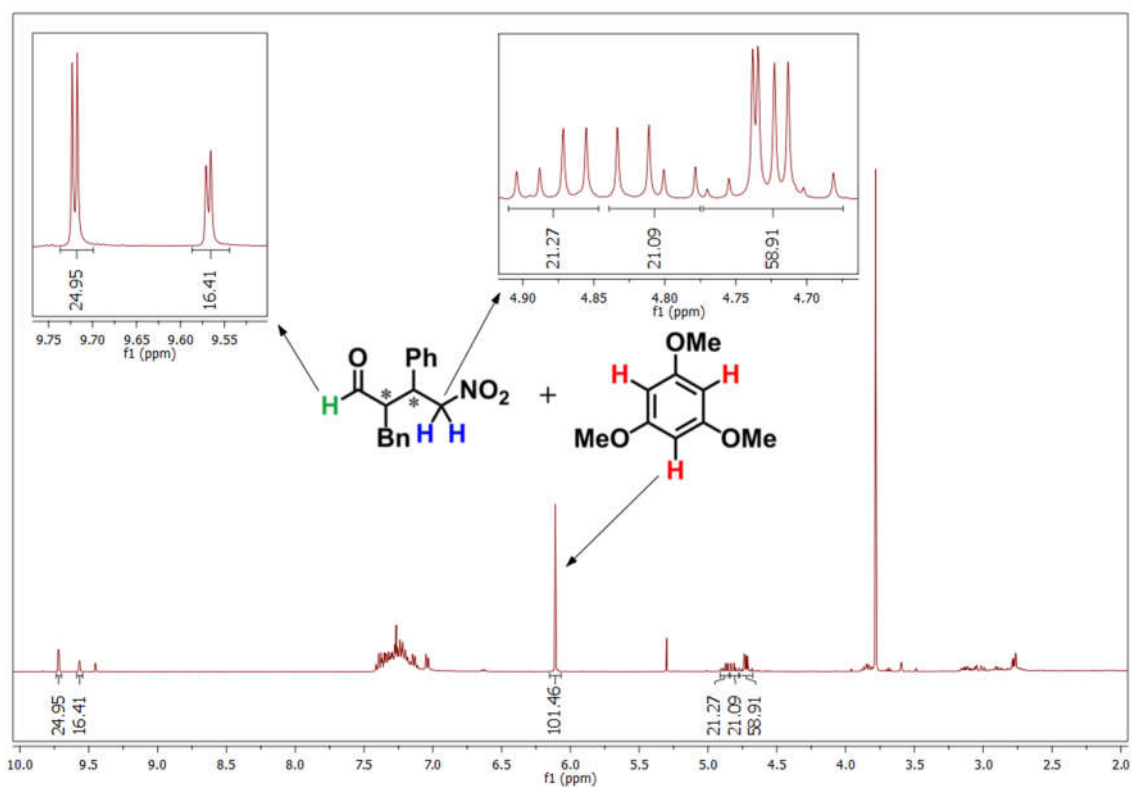


Figura 4.6 ^1H -RMN crudo de reacción entre 3-fenilpropanal y β -*trans*-nitrostireno

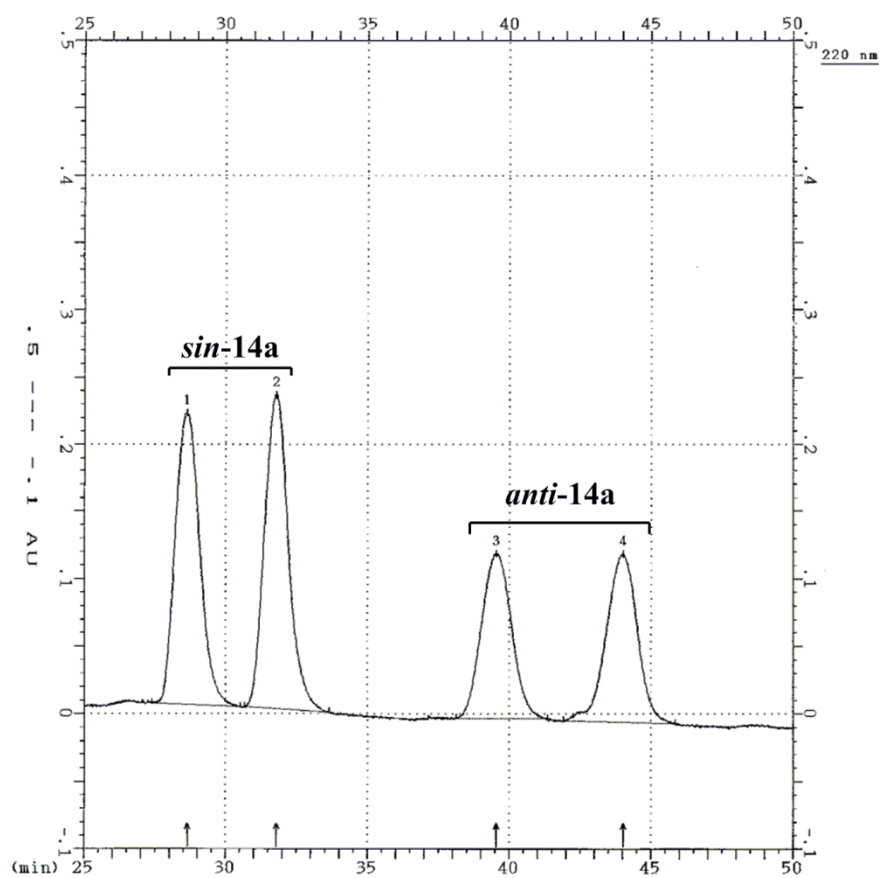
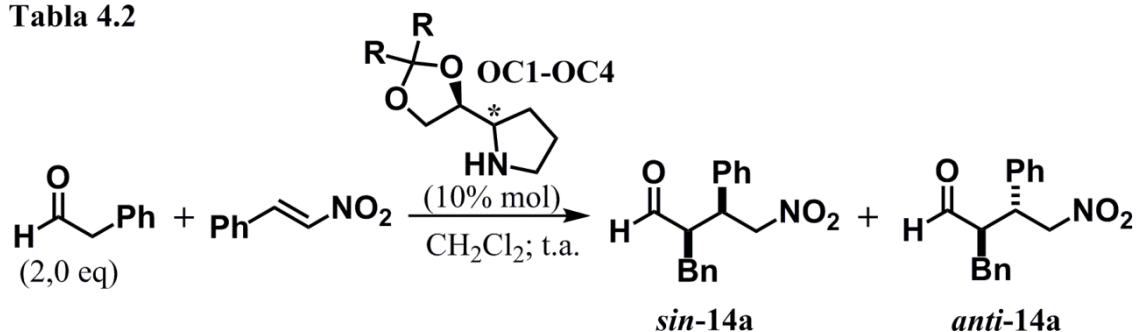


Figura 4.7

Los ensayos preliminares de adición organocatalizada de 3-fenilpropanal a β -*trans*-nitroestireno se realizaron con las pirrolidinas **OC1-OC4**, trabajando con un exceso de 2 equivalentes de aldehído por uno de nitroalqueno y con una carga de catalizador de un 10% mol con respecto al reactivo limitante. Se utilizó diclorometano como medio de reacción dada su buena capacidad para disolver tanto reactivos como organocatalizadores y se trabajó a temperatura ambiente (**Tabla 4.2**).

Tabla 4.2



	Pirrolidina	t(h)	Rdto. (%)	<i>sin/anti</i>	ee <i>sin</i> ¹	ee <i>anti</i> ¹
1	OC1	7	95	70/30	68 (1)	63 (3)
2	OC2	7	97	78/22	68 (2)	46 (4)
3	OC3	7	99	74/26	68 (1)	44 (3)
4	OC4	7	96	77/23	66 (2)	44 (4)

¹ Los números entre paréntesis hacen referencia a la pico mayoritario en el cromatograma de la **Figura 4.7**.

Todas las pirrolidinas exhibieron una actividad similar, alcanzándose tras 7 horas de reacción rendimientos superiores al 95%. También, como ocurre con la gran mayoría de organocatalizadores basados en el heterociclo de pirrolidina, las cuatro proporcionaron mayoritariamente los aductos *sin-14a* frente a los *anti-14a*, si bien las diastereoselectividades obtenidas con las pirrolidinas de configuración relativa *anti*, **OC2** y **OC4** (**Tabla 4.2, entradas 2 y 4**) fueron ligeramente mayores que las alcanzadas por las *sin*, **OC1** y **OC3** (**Tabla 4.2, entradas 1 y 3**). Las cuatro pirrolidinas proporcionaron unos excesos enantioméricos similares para el γ -nitro aldehído *sin*, mientras que con **OC1** se observó una mejor enantioselectividad en la formación de *anti-14a*. Los enantiómeros mayoritarios fueron diferentes según el organocatalizador utilizado: **OC1** y **OC3** dieron de manera predominante los estereoisómeros de tiempos de retención 28,6 y 39,5 min para *sin-14a* y *anti-14a* respectivamente (**Tabla 4.2, entradas 1 y 3**), mientras que en el caso de las pirrolidinas **OC2** y **OC4** fueron justo los

contrarios, de tiempos de retención 31,8 min para *sin*-14a y 44,0 min para *anti*-14a (Tabla 4.2, entradas 2 y 4).

La configuración absoluta del producto de Michael obtenido de forma mayoritaria en las pruebas organocatalizadas se determinó comparando el signo de la rotación óptica de *sin*-14a con los valores descritos en la bibliografía para este compuesto^[201]. De esta forma se pudo establecer que en el cromatograma de la Figura 4.7, el pico de tiempo de retención 28,6 min corresponde al (2*S*,3*R*)-2-bencil-4-nitro-3-fenilbutanal y el de 31,8 min a su enantiómero (2*R*,3*S*)-2-bencil-4-nitro-3-fenilbutanal.

En base a modelos de estereoinducción propuestos anteriormente con organocatalizadores similares a los aquí utilizados, se puede racionalizar el curso estereoquímico de la adición conjugada de 3-fenilpropanal a β -*trans*-nitroestireno catalizada por OC1-OC4 suponiendo un estado de transición sinclinal para la etapa de formación del enlace C-C entre la nitroolefina y la enamina derivada del aldehído y el organocatalizador, en el que hay presentes interacciones electrostáticas favorables entre el grupo nitro del primero y el nitrógeno del intermedio (Figura 4.8); modelo similar al propuesto originalmente por Seebach y Goliński^[69].

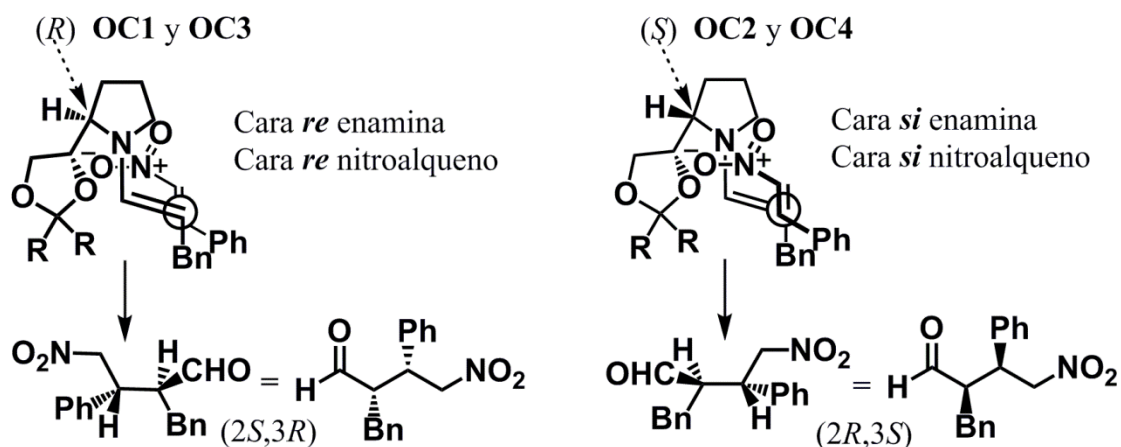


Figura 4.8

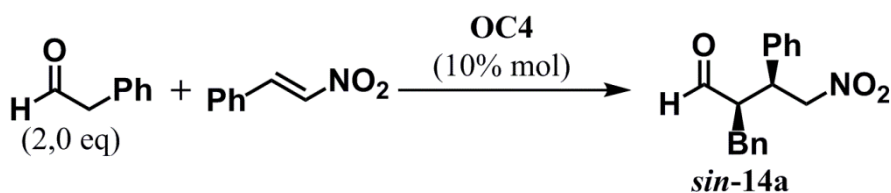
De las dos posibles geometrías para la enamina en este hipotético estado de transición, el hecho de que los cuatro organocatalizadores estudiados OC1-OC4 proporcionen mayoritariamente *sin*-14a frente a *anti*-14a parece indicar que la enamina *E* es la predominante. Esto es lo lógico con organocatalizadores de tipo pirrolidina ya que la (*E*)-enamina permite minimizar las repulsiones estéricas entre el heterociclo y el sustituyente del aldehído. Durante el proceso de adición conjugada, el voluminoso

anillo de 1,3-dioxolano 2,2-disustituido del organocatalizador cumple una doble función a la hora inducir quiralidad en los productos de Michael. Por un lado, provoca la formación preferente del conformero *s-trans* de la (*E*)-enamina para minimizar las interacciones estéricas con él^[66-67]; y por otro bloquea una de las dos caras enantiotópicas de la enamina, favoreciendo que el ataque nucleófilo de esta al β -*trans*-nitroestireno transcurra preferentemente por la cara contraria. Aquí es donde entra en juego la configuración del carbono estereogénico de la posición 2 del heterociclo de pirrolidina de los organocatalizadores **OC1-OC4**, ya que en función de si es *R* o *S* dirigirá el sustituyente 1,3-dioxolano unido a él hacia una u otra cara del intermedio enamina. Así, las pirrolidinas **OC1** y **OC3**, con estereoquímica *R* en este carbono, orientan el grupo dioxolano hacia la cara *si* de la (*E*)-enamina que forman con el 3-fenilpropanal, de manera que la reacción transcurre entre la cara *re* del intermedio y la *re* del β -*trans*-nitroestireno; mientras que en los organocatalizadores **OC2** y **OC4** ocurre justo lo contrario debido a que la configuración del carbono 2 es *S*, y la aproximación del nitroalqueno y la enamina tiene lugar por las caras *si* de ambos.

Estos resultados obtenidos con **OC1-OC4** (**Tabla 4.2**) están de acuerdo con los descritos con organocatalizadores similares también basados en el heterociclo de pirrolidina. Así, por ejemplo, las 1-isopropil-2,2'-bipirrolidinas de Alexakis *et al.* proporcionaban preferentemente los compuestos de adición 1,4 entre aldehídos y nitroalquenos de configuración relativa *sin*, dependiendo el enantiómero mayoritario de los mismos de la configuración del centro estereogénico del anillo de pirrolidina del organocatalizador^[78a, c, d]. También se observa este comportamiento en los α,α -diarilprolinoles. Así, con el *O*-TMS-(*S*)- α,α -difenilprolinol se obtienen mayoritariamente los aductos de Michael entre aldehídos y nitroalquenos de estereoquímica (*2R,3S*)^[63], y con su enantiómero los (*2S,3R*)^[154].

Tras los primeros ensayos recogidos en la **Tabla 4.2**, se pasó a optimizar el disolvente y la temperatura para el proceso modelo, la adición conjugada de 3-fenilpropanal a β -*trans*-nitroestireno, utilizando la pirrolidina **OC4** (**Tabla 4.3**). Las condiciones elegidas para llevar a cabo este estudio fueron un exceso 2 a 1 de aldehído frente a nitroalqueno y un 10% mol de organocatalizador con respecto al reactivo limitante.

Tabla 4.3



	Disolvente	t (h)	T (°C)	Rdto. (%)	sin/anti	ee sin ¹	ee anti ¹
1	CH ₂ Cl ₂	7	t.a.	96	77/23	66%(2)	44%(4)
2	CHCl ₃	7	t.a.	89	78/22	57%(2)	43%(4)
3	MeCN	7	t.a.	87	77/23	57%(2)	23%(4)
4	EtOH	7	t.a.	85	76/24	62%(2)	21%(4)
5	THF	7	t.a.	86	80/20	71%(2)	51%(4)
6	THF anh	7	t.a.	90	78/12	72%(2)	47%(4)
7	TBME anh	7	t.a.	96	87/13	63%(2)	35%(4)
8	MePh	7	t.a.	82	84/16	74%(2)	44%(4)
9	cHx	7	t.a.	87	86/14	81%(2)	67%(4)
10	CF ₃ Ph	7	t.a.	93	89/11	78%(2)	75%(4)
11	C ₆ F ₆	7	t.a.	90	92/8	80%(2)	62%(4)
12	PerfluoroMecHx	7	t.a.	85	68/32	76%(2)	74%(4)
13	Perfluorodecalina	7	t.a.	82	73/27	76%(2)	73%(4)
14	MecHx	24	0	87	92/8	85%(2)	58%(4)
15	MePh	24	0	84	86/14	80%(2)	39%(4)
16	CF ₃ Ph	24	0	98	81/19	72%(2)	76%(4)
17	C ₆ F ₆	24	4	93	86/14	76%(2)	68%(4)
18	MecHx	24	-20	77	94/6	85%(2)	40%(4)
19	MecHx ²	24	0	81	89/11	82%(2)	59%(4)
20	MecHx ³	24	0	23	78/22	82%(2)	45%(4)

¹ Los números entre paréntesis hacen referencia al pico mayoritario en el cromatograma de la **Figura 4.7**, correspondiendo el 2 al aducto (2*R*,3*S*). ² 5% mol de **OC4** con respecto al β-*trans*-nitroestireno. ³ 2% mol **OC4** con respecto β-*trans*-nitroestireno.

Todos los disolventes proporcionaron elevados rendimientos para el proceso organocatalizado y dieron mayoritariamente el estereoisómero de configuración (2*R*,3*S*), si bien los valores de diastereo y especialmente de enantioselectividad variaron de manera importante entre los medios de reacción estudiados (**Tabla 4.3, entradas 1-13**). Los disolventes más polares, el acetonitrilo y el etanol, junto con los clorados proporcionaron tan solo moderada relación de diastereoisómeros y exceso enantiomérico para los aductos *sin* (**Tabla 4.3, entradas 1-4**), valores que mejoraron ligeramente al ensayar los de tipo éter (**Tabla 4.3, entradas 5-7**). Un salto cualitativo en la estereoselectividad se observó al emplear tolueno y en especial ciclohexano,

alcanzándose buenos datos de diastereo y enantioselectividad (**Tabla 4.3, entradas 8-9**). En vista a esta mejora en los resultados dada por los disolventes apolares, se ensayaron varios disolvente fluorados (**Tabla 4.3, entradas 10-13**) ya que la sustitución de átomos de hidrogeno por flúor en moléculas orgánicas suele incrementar la lipofilia de estas además de modificar sustancialmente su momento dipolar. Con estos disolventes se alcanzaron buenos excesos enantioméricos, al nivel de los obtenidos con tolueno y ciclohexano. Sin embargo, mientras que las diastereoselectividades con trifluorometilbenceno y hexafluorobenceno acompañaron esta tendencia, no así con los análogos perfluorados del metilciclohexano y decalina que proporcionaron relaciones diastereoméricas similares a los disolventes polares.

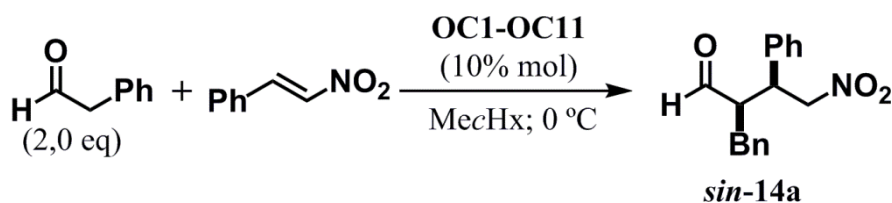
El efecto de la temperatura en el proceso organocatalizado se ensayó con aquellos disolventes que mejores resultados habían proporcionado (**Tabla 4.3, entradas 14-18**). Debido al punto de fusión del ciclohexano, se sustituyó este disolvente por el metilciclohexano para realizar las pruebas a temperaturas inferiores, mientras que por la misma razón con el hexafluorobenceno solo se pudo trabajar a 4 °C. En general, se observó que al disminuir la temperatura a 0 °C se producía un descenso en la velocidad del proceso de adición conjugada, por lo que eran necesarios tiempos de reacción de 24 h para alcanzar los rendimientos obtenidos en las pruebas a temperatura ambiente. Este descenso de temperatura demostró ser beneficioso en la estereoselectividad de las reacciones que transcurrían en tolueno y en metilciclohexano, lo que permitió conseguir con este último disolvente muy buena diastereoselectividad y exceso enantiomérico (**Tabla 4.3, entrada 14**). No ocurrió lo mismo con los disolventes fluorados ensayados a 0 °C, donde se observaron menores valores de estereoselectividad que los obtenidos a temperatura ambiente. Una bajada mayor de la temperatura a -20 °C con metilciclohexano como disolvente, no propició una mejora sustancial en la estereoselectividad del proceso organocatalizado y ralentizó la reacción dando lugar a una disminución del rendimiento (**Tabla 4.3, entrada 18**).

Finalmente, se estudió el proceso modelo variando la carga de organocatalizador empleada (**Tabla 4.3, entradas 19 y 20**) bajo las condiciones que hasta ese momento habían demostrado ser las mejores (metilciclohexano como disolvente y a 0 °C). Se pudo trabajar con una cantidad de **OC4** de un 5% y un 2% mol sin que se resintieran los excesos enantioméricos obtenidos previamente con mayor carga de organocatalizador, pero sí que se observó un descenso importante de la diastereoselectividad en el ensayo

con un 2% mol. Además, también se produjo una disminución del rendimiento al bajar la carga de organocatalizador, especialmente a un 2% mol.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción para el proceso modelo utilizando **OC4**, se estudió la influencia de las características del sustituyente en posición 2 del anillo de pirrolidina, para lo cual se ensayaron el resto de organocatalizadores **OC1-OC11** en la adición conjugada de 3-fenilpropanal a β -*trans*-nitroestireno a una carga de un 10% mol con respecto al reactivo limitante, en metilciclohexano y a 0 °C (**Tabla 4.4**)

Tabla 4.4



	Pirrolidina	t (h)	Rdto. (%)	<i>sin/anti</i>	ee <i>sin</i> ¹	ee <i>anti</i> ¹
1	OC1	24	84	84/16	77%(1)	72%(3)
2	OC2	24	77	94/6	81%(2)	50%(4)
3	OC3	24	91	78/22	77%(1)	65%(3)
4	OC4	24	87	93/7	85%(2)	58%(4)
5	OC5	24	99	92/8	84%(2)	63%(4)
6	OC6	24	86	88/12	80%(2)	61%(4)
7	OC7	24	90	92/8	83%(2)	57%(4)
8	OC8	24	93	93/7	76%(2)	n.d.
9	OC9	24	83	93/7	85%(2)	n.d.
10	OC10	24	91	93/7	73%(2)	70%(4)
11	OC11	51	72	87/13	63%(2)	n.d.

¹ Los números entre paréntesis hacen referencia al pico mayoritario en el cromatograma de la **Figura 4.7**, correspondiendo el 1 al aducto (2*S*,3*R*) y el 2 al (2*R*,3*S*).

Analizando los datos recopilados en la **Tabla 4.4** se puede concluir que el impedimento estérico y las características estereoelectrónicas del acetal protector del sustituyente etanodiol de las pirrolidinas de configuración *anti* **OC2,OC4-OC10** no poseen ningún efecto significativo en el rendimiento, la diastereoselectividad o la enantioselectividad en la formación del aducto *sin* mayoritario del proceso organocatalizado (**Tabla 4.4, entradas 2, 4-10**). Por ejemplo, no se aprecian diferencias que puedan considerarse sustanciales entre los resultados obtenidos con la pirrolidina poseedora del acetal de isopropilideno **OC2** con ninguna de las que tienen acetales derivados de diarilcetonas **OC4-OC7**, ni entre estas y **OC8** y **OC9** con acetales rígidos ciclofusionados, ni

tampoco con **OC10** con el anillo de 2,2-diisopropil-1,3-dioxolano en posición 2. Por otra parte, si se comparan las pirrolidinas **OC4-OC7** se puede observar que a pesar de los diferentes sustituyentes de los anillos aromáticos que las dotan de un carácter electrónico diferente, prácticamente todas ellas proporcionan los mismos valores de estereoselectividad para *sin*-**14a**. En lo que respecta a las pirrolidinas de configuración relativa *sin*, **OC1** y **OC3** proporcionaron valores de estereoselectividad algo inferiores en relación a sus diastereoisómeros *anti* **OC2** y **OC4** (**Tabla 4.4, entradas 1 y 3 vs. entradas 2 y 4**). Esta diferencia se aprecia de manera más marcada en los valores de diastereoselectividad. Por último, tanto el rendimiento (incluso tras 51 h de reacción) como las estereoselectividades conseguidas con **OC11** son notablemente más bajos que con el resto de pirrolidinas de igual configuración relativa *anti* (**OC2, OC4-OC10**). Parece ser pues, que la excesiva demanda estérica del grupo protector 1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano no es la adecuada para la actividad catalítica de las pirrolidinas 2-monosustituidas en los procesos de nitro-Michael aquí estudiados.

A la vista de los datos recogidos en la **Tabla 4.4**, se eligió **OC4** como organocatalizador de referencia para posteriores estudios ya que fue el que permitió alcanzar unos mejores resultados globales de rendimiento, diastereoselectividad y exceso enantiomérico.

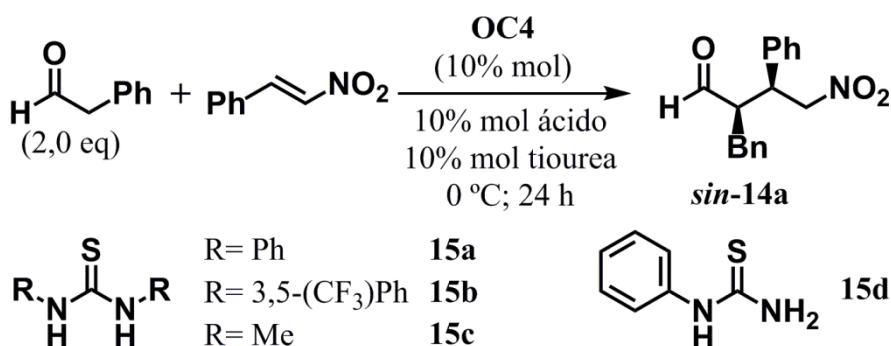
El uso de cocatalizadores, además de los propios organocatalizadores, ha sido una estrategia ampliamente utilizada en la adición organocatalizada de compuestos carbonílicos a nitroolefinas como forma de mejorar los resultados. De todos los posibles aditivos, los ácidos de Brønsted han sido los más comúnmente empleados. Esta estrategia es muy habitual con organocatalizadores de tipo di/triamina^[78c, 81, 83] ya que es una manera de protonar precisamente estos grupos amina y transformarlos en dadores de enlaces de hidrógeno. Pero también con otros organocatalizadores carentes de centros básicos el uso de aditivos ácidos ha permitido una mejora del rendimiento, la estereoselectividad o ambos a la vez en procesos de nitro-Michael^[92, 101, 111]. Esto se debe a que las especies con carácter ácido pueden influir de manera importante en varias etapas del ciclo catalítico, como por ejemplo en la formación de la enamina o en la limitante de la velocidad^[55-56, 59].

No obstante, los ácidos de Brønsted no son los únicos cocatalizadores utilizados. Muchos organocatalizadores eficientes para la reacción entre compuestos carbonílicos y nitroalquenos incorporan un grupo tiourea en su estructura^[90-91, 112, 124-125] debido a que

los dos protones unidos a los átomos de nitrógeno de este sustituyente son capaces de formar enlaces de hidrógeno con el grupo nitro de los nitroalquenos activando la electrofilia de estos y orientándolos durante la transformación^[124b]. De hecho, existen ejemplos de este tipo de reacciones organocatalizadas donde la presencia de tioureas orgánicas no quirales como cocatalizadores resulta fundamental para alcanzar buenos resultados^[202].

Teniendo en cuenta estos precedentes, se decidió investigar sobre el efecto que tenía en el proceso modelo la presencia como cocatalizadores de ácidos de Brønsted y/o tioureas orgánicas aquirales (**Tabla 4.5**).

Tabla 4.5



	Ácido (pKa)	Tiourea	Disolvente	Rdto. (%)	<i>sin/anti</i>	ee <i>sin</i>	ee <i>anti</i>
1	-	-	MecHx	87	93/7	85%	58%
2	-	-	MePh	84	86/14	80%	39%
3	Benzoico (4,2)	-	MecHx	93	75/25	77%	83%
4	Acético (4,8)	-	MecHx	98	60/40	75%	83%
5	TFA (-0,25)	-	MecHx	32	74/26	83%	82%
6	-	15a	MePh	92	76/24	72%	63%
7	-	15b	MePh	87	87/13	61%	24%
8	-	15c	MePh	97	83/17	79%	72%
9	-	15d	MePh	100	81/19	79%	63%
10	Benzoico	15a	MePh	94	67/33	87%	91%
11	Acético	15a	MePh	90	80/20	80%	58%
12	Benzoico	15b	MePh	94	74/26	83%	80%
13	Acético	15b	MePh	85	90/10	77%	36%
14	Benzoico	15c	MePh	95	65/35	87%	n.d.
15	Benzoico	15d	MePh	100	62/38	87%	n.d.

El empleo de ácidos de Brønsted de fuerza moderada (**Tabla 4.5, entradas 3 y 4**) dio lugar a un ligero incremento en el rendimiento de la reacción y un gran aumento en el

exceso enantiomérico del γ -nitro aldehído minoritario *anti*, pero desafortunadamente también a disminuciones importantes en la enantioselectividad del aducto *sin* y en la propia relación diastereomérica. La adición de un ácido fuerte como es el ácido trifluoroacético (**Tabla 4.5, entrada 5**) si bien provocó cambios similares sobre la estereoselectividad que los ácidos anteriores, tenía como efecto más destacado una drástica caída del rendimiento de la reacción.

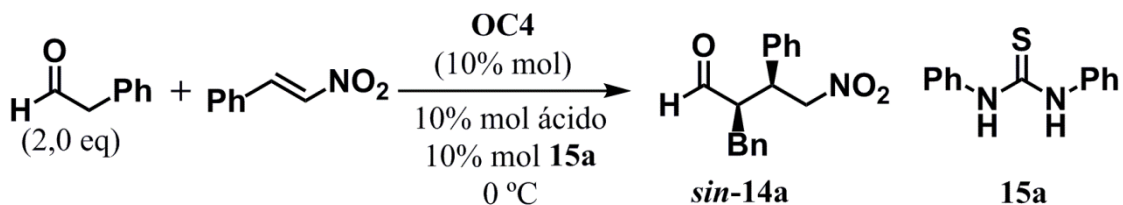
Al utilizar tioureas como cocatalizadores (**Tabla 4.5, entradas 6-9**) también se observó una ligera mejora en el rendimiento del proceso modelo, en especial con **15c** y **15d**. Sin embargo, la diastereoselectividad y/o los excesos enantioméricos disminuyeron con respecto a la reacción sin aditivos. El uso de tolueno en lugar de metilciclohexano en estos ensayos con tioureas así como en los siguientes donde se emplea este tipo de cocatalizador se debió a su baja solubilidad en el cicloalcano.

Dado que ninguno de los dos tipos de aditivos por separado proporcionó mejores resultados que los obtenidos anteriormente, se decidió comprobar si había alguna mejora al utilizarlos conjuntamente (**Tabla 4.6 entradas 10-15**). De nuevo, se producía un ligero incremento en los rendimientos del proceso de adición conjugada, pero en presencia de las tioureas, los ácidos acético y benzoico modificaban la estereoselectividad de manera diferente (**Tabla 4.5, entradas 11 y 13 vs. 12 y 14**). Mientras que el empleo como cocatalizadores de ácido acético junto con las tioureas **15a** o **15b** hacía que las diastereo y enantioselectividades del aducto *sin* se mantuvieran más o menos constantes en comparación con las obtenidas en tolueno como disolvente en ausencia de aditivos (**Tabla 4.5, entrada 2**), la combinación de ácido benzoico con las mismas tioureas tenía un efecto beneficioso para los excesos enantioméricos de los aductos *sin* y *anti*, alcanzándose los valores más altos hasta ese momento, pero a costa de una bajada drástica de la diastereoselectividad del proceso organocatalizado. Este mismo comportamiento con el ácido benzoico se mantuvo al utilizarlo conjuntamente con las tioureas **15c** y **15d** (**Tabla 4.5, entradas 15 y 16**), consiguiendo los mismos datos de exceso enantiomérico para el aducto *sin* que los obtenidos con la tiourea **15a**, pero con relaciones diastereoméricas incluso ligeramente más bajas.

La combinación entre el ácido benzoico y la *N,N'*-difeniltiourea **15a** había permitido obtener el mejor dato de exceso enantiomérico para el γ -nitro aldehído *sin-14a*, pero tan solo con una relación de diastereoisómeros próxima a 2/1. En un intento por mejorar

esta baja diastereoselectividad, manteniendo o incluso incrementando el elevado exceso enantiomérico alcanzado, se substituyó el ácido benzoico por otros derivados suyos con substituyentes de diferente naturaleza en la posición 4 del anillo aromático para modificar las características electrónicas del ácido (Tabla 4.6).

Tabla 4.6



	Ácido	Tiourea	Disolvente	Rdto. (%)	<i>sin/anti</i>	ee <i>sin</i>	ee <i>anti</i>
1	-	-	MecHx	87	93/7	85%	58%
2	Benzoico	15a	MePh	94	67/33	87%	91%
3	<i>p</i> -Metilbenzoico	15a	MePh	89	63/37	86%	n.d.
5	<i>p</i> -Metoxibenzoico	15a	MePh	92	80/20	85%	n.d.
6	<i>p</i> -Clorobenzoico	15a	MePh	96	72/28	85%	n.d.
7	<i>p</i> -Fluorobenzoico	15a	MePh	90	63/37	87%	n.d.
8	<i>p</i> -Nitrobenzoico	15a	MePh	91	61/39	90%	n.d.

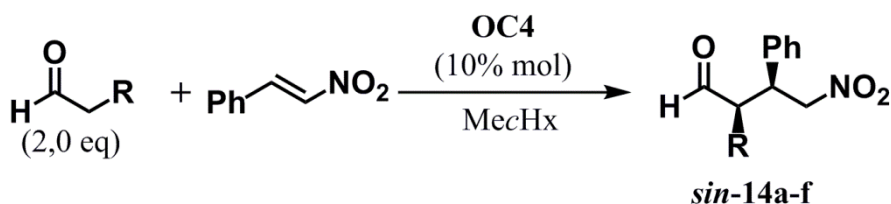
Los derivados del ácido benzoico con substituyentes dadores de electrones mostraron mejores valores de diastereoselectividad que el propio ácido benzoico (Tabla 4.6, entradas 5 y 6), especialmente el *p*-metoxibenzoico. Los derivados con substituyentes electroattractores ejercieron justo el efecto contrario sobre este parámetro, disminuyendo todavía más la relación diastereomérica, aunque afectaron de manera positiva a la enantioselectividad (Tabla 7 y 8). De hecho, la utilización conjunta como cocatalizadores de la tiourea **15a** y el ácido *p*-nitrobenzoico permitió lograr un exceso enantiomérico del 90% para el γ -nitro aldehído *sin-14a*, pero con una mala relación de diastereoisómeros (Tabla 4.6, entrada 8).

Por tanto, y después de los diferentes ensayos realizados con la reacción modelo se concluyó que las *condiciones que se pueden considerar como óptimas en cuanto a rendimiento, diastereoselectividad y exceso enantiomérico para la reacción entre el 3-fenilpropanal y el β -trans-nitroestireno incluyen el uso de la pirrolidina OC4 como organocatalizador, a una carga de un 10% mol con respecto al reactivo limitante (el nitroestireno), en metilciclohexano como disolvente, a 0 °C y durante 24 h de reacción.*

Una vez establecidas unas condiciones consideradas como óptimas, se estudiaron otros aldehídos (**Tabla 4.7**) y nitroalquenos aromáticos (**Tabla 4.8**) como sustratos. Los rendimientos y las relaciones diastereoméricas se calcularon a partir de los espectros de $^1\text{H-RMN}$ de los crudos de reacción, de manera análoga a como se determinaron estos parámetros en la reacción modelo entre 3-fenilpropanal y β -*trans*-nitroestireno (**Figura 4.6**). Así pues, la integración relativa de las señales de los dos protones del CH_2 unido al grupo nitro de ambos diastereoisómeros, que aparecían a un desplazamiento de entre 4,50 y 4,90 ppm en todos los γ -nitro aldehídos sintetizados, con respecto a la señal singlete a 6,11 ppm de los protones aromáticos del 1,3,5-trimetoxibenceno utilizado como patrón interno fue el método usado para calcular el rendimiento de las diferentes pruebas. La integración relativa de las señales del protón del grupo aldehído de los aductos *sin* y *anti*, que aparecen entre 9,35 y 9,95 ppm en todos los casos estudiados, correspondiendo la de mayor desplazamiento al aducto *sin* y la de menor desplazamiento al aducto *anti*, sirvió para obtener los valores de diastereoselectividad. Por su parte, la determinación de los excesos enantioméricos de los diferentes aductos **14a-m** de configuración *sin* se llevó a cabo mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase estacionaria quiral, empleando las columnas cromatográficas de celulosa Chiralcel[®] OD-H o Chiralpak[®] IC. Como eluyente se utilizaron mezclas de *iso*-propanol o etanol con hexano e incluso también con una pequeña cantidad de acetona en algún caso puntual.

En primer lugar, se ensayó la reacción entre diferentes aldehídos y β -*trans*-nitroestireno organocatalizada por la pirrolidina **OC4** (**Tabla 4.7**).

Tabla 4.7



	14	R	T (°C)	t (h)	Rdto. (%)	sin/anti	ee sin
1	14a	Bn	0	24	87	93/7	85%
2	14b	<i>n</i> -Pr	0	48	18	66/34	72%
3	14b	<i>n</i> -Pr	t.a.	24	99	87/13	79%
4	14c	Me	t.a.	20	100	79/21	83%
5	14d	Et	t.a.	22	100	77/23	82%
6	14e	<i>n</i> -Hx	t.a.	24	94	86/14	83%
7	14f	(CH ₂) ₇ CH=CH ₂	t.a.	70	100	95/5	84%

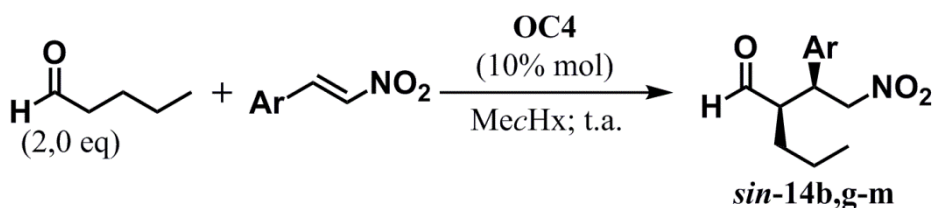
Al estudiar el proceso de adición conjugada con otros aldehídos se observó que el organocatalizador **OC4** mostraba una actividad menor con aquellos de cadena lateral alifática que con el 3-fenilpropanal, tal como se puede constatar al comparar los valores de rendimiento obtenidos con dicho aldehído y con pentanal a una temperatura de reacción de 0 °C (**Tabla 4.7, entrada 1 vs. entrada 2**). No obstante, trabajando a temperatura ambiente, se pudo obtener el producto de Michael **14b** con un rendimiento prácticamente cuantitativo en 24 horas y además con mejor estereoselectividad (**Tabla 4.7, entrada 3**). Bajo estas nuevas condiciones de reacción, se obtuvieron el resto de γ -nitro aldehídos **14b-f** con rendimientos entre altos y cuantitativos en tiempos de reacción comprendidos aproximadamente entre uno y tres días. Las estereoselectividades fueron buenas en general, con relaciones diastereoméricas que oscilaron entre moderadas y excelentes, y de elevados a muy buenos excesos enantioméricos.

Se observó que la longitud de la cadena alifática del compuesto carbonílico tenía un efecto significativo en la velocidad y la estereoselectividad de la reacción (**Tabla 4.7, entradas 3-7**), al igual que ocurre con otros organocatalizadores poseedores de grupos con alta demanda estérica^[63]. Así, por ejemplo, tanto con el 10-undecenal como con el pentanal se obtuvieron rendimientos cuantitativos, pero para ello el primero necesitó casi el triple de tiempo que el segundo. Esta tendencia se observa también de manera clara en los datos de diastereoselectividad, que oscilaron entre aproximadamente un

78/22 para el propanal y el butanal y un 95/5 para el 10-undecenal; mientras que el caso de los excesos enantioméricos las diferencias fueron menores entre los aldehídos ensayados.

Se estudió también la adición conjugada de pentanal sobre diversas nitroolefinas aromáticas además del β -*trans*-nitroestireno bajo las condiciones consideradas como óptimas (**Tabla 4.8**). Después de los resultados obtenidos en la extrapolación con aldehídos alifáticos, las pruebas se realizaron a temperatura ambiente y no a 0 °C.

Tabla 4.8



	14	Ar	t (h)	Rdto. (%)	sin/anti	ee sin
1	14b	Ph	24	99	87/13	79%
2	14g	2-Furil	24	88	74/26	72%
3	14h	4-MePh	46	100	89/11	84%
4	14i	4-OMePh	44	100	87/13	80%
5	14j	4-ClPh	24	100	88/12	85%
6	14k	4-BrPh	22	92	89/11	82%
7	14l	3-BrPh	31	100	93/7	84%
8	14m	2-BrPh	33	100	92/8	82%

La reacción entre pentanal y varios nitroalquenos aromáticos organocatalizada por **OC4** transcurrió, en general, con buenos resultados. La presencia de sustituyentes de diferente naturaleza en la posición 4 del anillo bencénico de la nitroolefina afectó de manera positiva a la estereoselectividad del proceso organocatalizado (**Tabla 4.8, entradas 3-6**), alcanzándose diastereoselectividades cercanas al 90/10 y excesos enantioméricos del 85%. Los grupos metilo y metoxi propiciaron que la reacción entre los correspondientes nitroalquenos y el pentanal transcurriera más lentamente (**Tabla 4.8, entradas 3-4**). Utilizando diferentes regioisómeros del (*E*)-bromo-(2-nitrovinil)benceno se comprobó que cuando el halógeno se encontraba en las posiciones *orto* y *meta* se producía un aumento de la diastereoselectividad del proceso de adición conjugada, obteniéndose valores de relación diastereomérica superiores al 90/10, aunque acompañado de un descenso en la velocidad de reacción (**Tabla 4.8, entradas**

6-8). Por otra parte, el (*E*)-2-(2-nitrovinil)furano demostró ser un sustrato problemático, proporcionando valores de rendimiento y estereoselectividad por debajo de los conseguidos con las nitroolefinas aromáticas con un anillo bencénico (**Tabla 4.8, entrada 2**).

Por consiguiente, de los resultados resumidos en las **Tablas 4.7 y 4.8**, se puede afirmar que el uso de un 10% mol de la pirrolidina **OC4** como organocatalizador ha permitido obtener los γ -nitro aldehídos **14a-14m**, procedentes de la reacción entre diversos aldehídos y nitroalquenos aromáticos, con rendimientos cuantitativos en la mayoría de los casos, entre buenas y excelentes diastereoselectividades, y en general muy buenos excesos enantioméricos para los estereoisómeros de configuración *sin*.

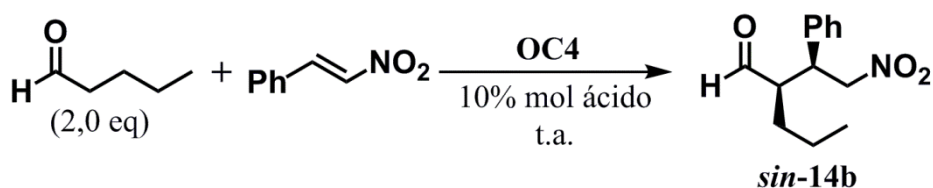
4.1.3 Estudio de las pirrolidinas 2-monosustituidas como organocatalizadores en la adición conjugada de aldehídos a nitroolefinas en medio acuoso

Una vez puesto a punto un proceso de adición conjugada en disolventes orgánicos entre diferentes aldehídos y nitroolefinas promovido por la pirrolidina **OC4**, en el que se alcanzaron elevados rendimientos y estereoselectividades, se decidió estudiar la posibilidad de trabajar con este organocatalizador en medio acuoso. El agua es un medio de reacción con unas características completamente diferentes al resto de disolventes orgánicos. De hecho, en una gran parte de los procesos organocatalizados ni tan siquiera se la puede considerar como “disolvente” ya que la mayoría de especies que participan en los mismos, incluidos los organocatalizadores, poseen una solubilidad muy baja en agua. En realidad, la función del medio acuoso es la de actuar como dispersante, dando lugar a una fase orgánica concentrada donde hay un elevado contacto entre reactivos, catalizadores y aditivos, y en cuya interfase estas especies pueden establecer interacciones con las moléculas de agua o reaccionar con ellas. Esto puede provocar un incremento en la actividad del organocatalizador, en la estereoselectividad de la reacción o ambos a la vez al extrapolar un proceso organocatalizado de un medio orgánico a uno acuoso. Muy buen ejemplo de ello es la reacción aldólica organocatalizada, donde el desarrollo de procesos en medios acuosos con organocatalizadores de carácter lipofílico ha permitido disminuir la carga de organocatalizador y a la vez mejorar los resultados obtenidos^[142-143, 175], pero también en la reacción de nitro-Michael entre compuestos carbonílicos y nitroolefinas^[153-154].

Además, el agua es el disolvente más abundante, barato y biocompatible que existe, y dada su nula inflamabilidad, es mucho más seguro que cualquier disolvente orgánico.

Así pues, se llevaron a cabo diferentes ensayos de reacción de nitro-Michael análogos a los realizados en disolventes orgánicos utilizando la pirrolidina **OC4** pero en dos medios acuosos diferentes, agua y disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (**Tabla 4.9**). En este caso, se decidió estudiar como reacción modelo la adición de pentanal sobre β -*trans*-nitroestireno. También, se realizaron pruebas con cocatalizadores ácidos, ya que, dado el carácter altamente prótico del agua, pueden tener una notable influencia en el proceso organocatalizado. Los dos ácidos seleccionados fueron el *p*-nitrobenzoico y el benzoico, no solo por las diferentes características electrónicas y el pK_a de ambos, sino sobre todo por la diferente solubilidad en agua que exhiben los dos ácidos: mientras el benzoico es moderadamente soluble en agua, el *p*-nitrobenzoico tiene una solubilidad menor de 0,1 g por cada 100 ml de H₂O.

Tabla 4.9



	% mol OC4 ¹	Medio	Ácido	t (h)	Rdto. (%)	<i>sin/anti</i>	ee <i>sin</i>	ee <i>anti</i>
1	10	MecHx	-	24	99	87/13	79%	75%
2	10	H ₂ O	-	49	82	87/13	73%	n.d.
3	10	H ₂ O	<i>p</i> -Nitrobenzoico	49	85	61/39	79%	81%
4	10	H ₂ O	Benzoico	24	85	55/45	78%	77%
5	10	NaCl ac sat	-	48	64	69/31	74%	75%
6	10	NaCl ac sat	<i>p</i> -Nitrobenzoico	23	96	61/39	83%	78%
7	5	NaCl ac sat	<i>p</i> -Nitrobenzoico	24	96	68/32	79%	83%

¹ Con respecto al reactivo limitante, el β -*trans*-nitroestireno.

Los resultados resumidos en la **Tabla 4.9** demuestran que la pirrolidina **OC4** puede catalizar perfectamente la adición conjugada de pentanal a β -*trans*-nitroestireno en medio acuoso, si bien es cierto que con resultados algo inferiores a los que es capaz de proporcionar con disolventes orgánicos. Precisamente, el incremento de la velocidad de reacción que se observa en algunos procesos organocatalizados que transcurren en medio acuoso como resultado de una fase orgánica concentrada no se da con **OC4**, y de

hecho, para obtener rendimientos cercanos a los alcanzados en metilciclohexano fue necesario o duplicar el tiempo de reacción o utilizar cocatalizadores ácidos.

En ausencia de este tipo de aditivos, el agua proporcionó claramente mejores resultados que la disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (**Tabla 4.9, entradas 2 y 5**), con el mismo valor de diastereoselectividad que el logrado en metilciclohexano y cifras de rendimiento y exceso enantiomérico ligeramente por debajo. De hecho, al utilizar disolución saturada de cloruro de sodio tan solo se obtuvieron pobres datos de rendimiento y relación diastereomérica.

El uso de ácido benzoico o *p*-nitrobenzoico en agua como medio del proceso organocatalizado propició una caída drástica de la diastereoselectividad del mismo (**Tabla 4.9, entradas 3 y 4**). Pero en el caso de la disolución saturada de cloruro de sodio, la presencia de una cantidad catalítica de ácido *p*-nitrobenzoico demostró ser tremendamente beneficiosa, permitiendo alcanzar un rendimiento cercano al cuantitativo en un día de reacción y muy buen valor de exceso enantiomérico para **sin-14b** (**Tabla 4.9, entrada 6**). De hecho, bajo estas condiciones se pudo reducir la carga de catalizador a un 5% mol, sin alterar el rendimiento ni el tiempo de reacción, aunque al realizar esta modificación disminuía ligeramente la enantioselectividad y la relación diastereomérica continuaba siendo baja (**Tabla 4.9, entrada 7**).

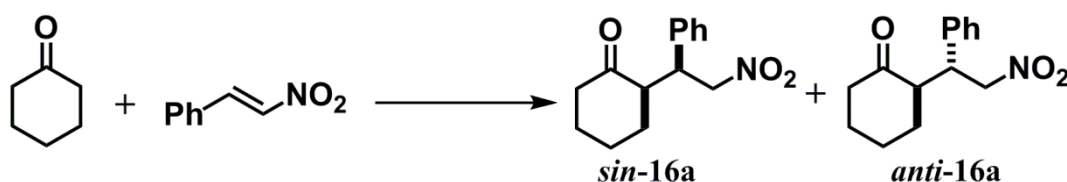
Por tanto, a la vista de los resultados recogidos en la **Tabla 4.9**, se puede afirmar que la pirrolidina **OC4** es capaz de promover la adición 1,4 de aldehídos a nitroolefinas en medio acuoso. En el caso de la reacción entre pentanal y β -*trans*-nitroestireno, este organocatalizador, a una carga de un 5% mol permitió obtener un rendimiento superior al 95% acompañado de buenos valores de enantioselectividad utilizando disolución saturada de cloruro de sodio como medio de reacción y ácido *p*-nitrobenzoico como aditivo.

4.1.4 Estudio de las pirrolidinas 2-monosustituidas como organocatalizadores en la adición conjugada de cetonas a nitroolefinas

Las cetonas son sustratos con diferencias sustanciales con respecto a los aldehídos en lo que a las reacciones de nitro-Michael se refiere. La presencia de dos grupos alquilo unidos al carbonilo en lugar de solo uno y un protón hace de las cetonas compuestos estéricamente más impedidos en comparación con los aldehídos y por lo general menos

reactivos que estos. De manera análoga, las enaminas derivadas de cetonas también son menos reactivas que las derivadas de aldehídos debido de nuevo al impedimento estérico causado por ese grupo alquilo extra. Muestra de ello es que, organocatalizadores tan efectivos en la reacción de Michael ente aldehídos y nitroolefinas como son los α,α -diarilprolinol sililéteres demuestran escasa actividad con cetonas. Además y por la misma causa, el mayor impedimento estérico derivado de poseer dos grupos alquilo en lugar de solo uno, hace que la disposición espacial de los sustituyentes de las enaminas derivadas de cetonas pueda ser muy diferente de la que se observa en las enaminas provenientes de aldehídos.

Gracias a los buenos resultados obtenidos por las pirrolidinas 2-monosustituídas, y particularmente por **OC4**, en la adición conjugada de aldehídos a nitroolefinas, se decidió estudiar el comportamiento de estos organocatalizadores con sustratos de tipo cetona. Para realizar los primeros ensayos se optó por seleccionar como proceso modelo la reacción entre β -*trans*-nitroestireno y ciclohexanona, cetona cíclica de 6 miembros comúnmente utilizada en procesos organocatalizados de nitro-Michael^[90a, 92, 94, 111, 144, 181]. Esta transformación puede conducir hasta a cuatro estereoisómeros diferentes de la 2-(1-fenil-2-nitroetil)ciclohexan-1-ona **16a** (**Esquema 4.10**).



Esquema 4.10

Nuevamente se pretende determinar el rendimiento, la diastereoselectividad y la enantioselectividad del proceso modelo organocatalizado por pirrolidinas 2-monosustituídas. Los dos primeros parámetros se calcularon a partir del espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción (**Figura 4.9**). El rendimiento se cuantificó por integración relativa de la señal de los protones aromáticos del 1,3,5-trimetoxibenceno utilizado como patrón interno, que aparece como singlete a 6,11 ppm, con respecto a las señales correspondientes a los protones del CH₂ unido al grupo nitro de **16a**. Estos últimos aparecen, en el caso del aducto *sin* como dos dobletes de dobletes a 4,64 y 4,95 ppm, y en el del *anti* como un multiplete entre 4,82 y 4,92 ppm. Estas mismas señales se utilizaron también para calcular la diastereoselectividad, mediante integración relativa

entre las correspondientes a *sin*-**16a** y las de *anti*-**16a**. En cuanto a la determinación de la enantioselectividad de la reacción, se llevó a cabo por cromatografía líquida de alta resolución en fase estacionaria quiral, mediante la integración de los picos que aparecen a tiempos de retención de 11,2 y 17,8 min para la pareja de enantiómeros *sin*-**16a** y de 12,7 y 16,4 min para la *anti*-**16a** cuando se trabaja en las siguientes condiciones (**Figura 4.10**): columna Chiralpak[®] IA (4,6 mm ϕ x 25 cm), mezcla eluyente Hx/EtOH/acetona en proporción 85/15/1, flujo= 1,0 ml/min, λ = 220 nm.

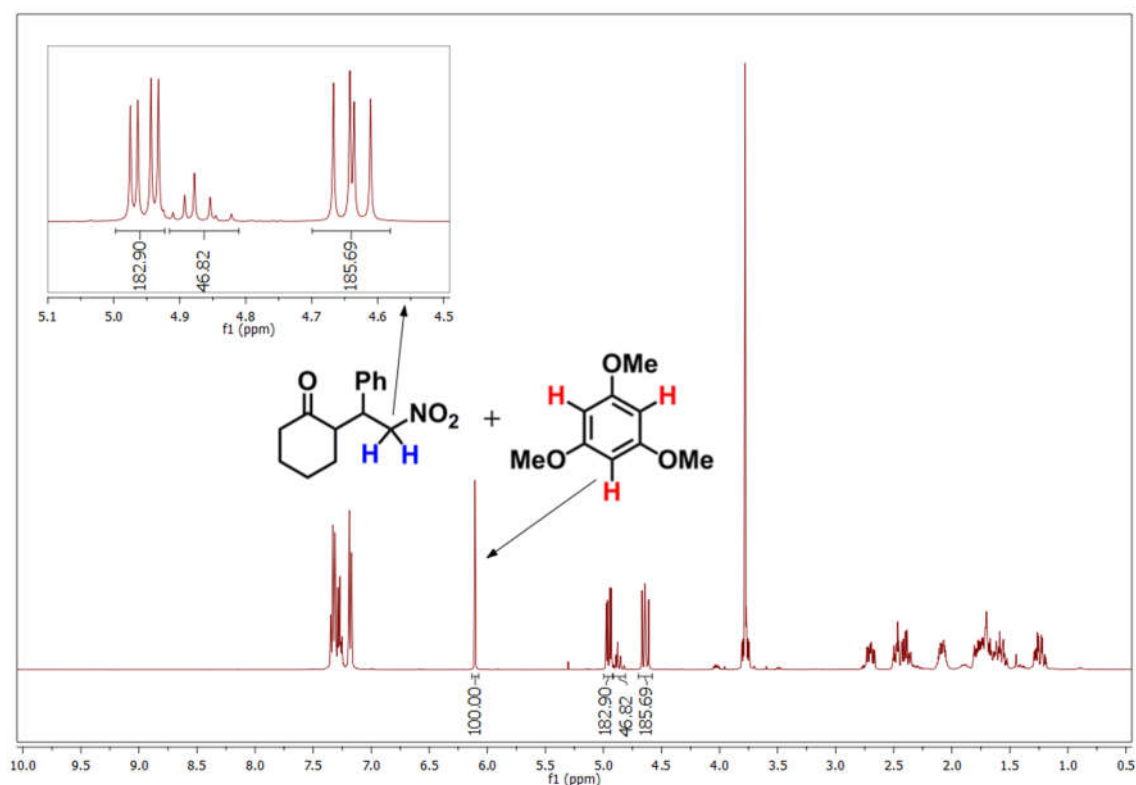


Figura 4.9 ¹H-RMN crudo de reacción entre ciclohexanona y β-*trans*-nitroestireno

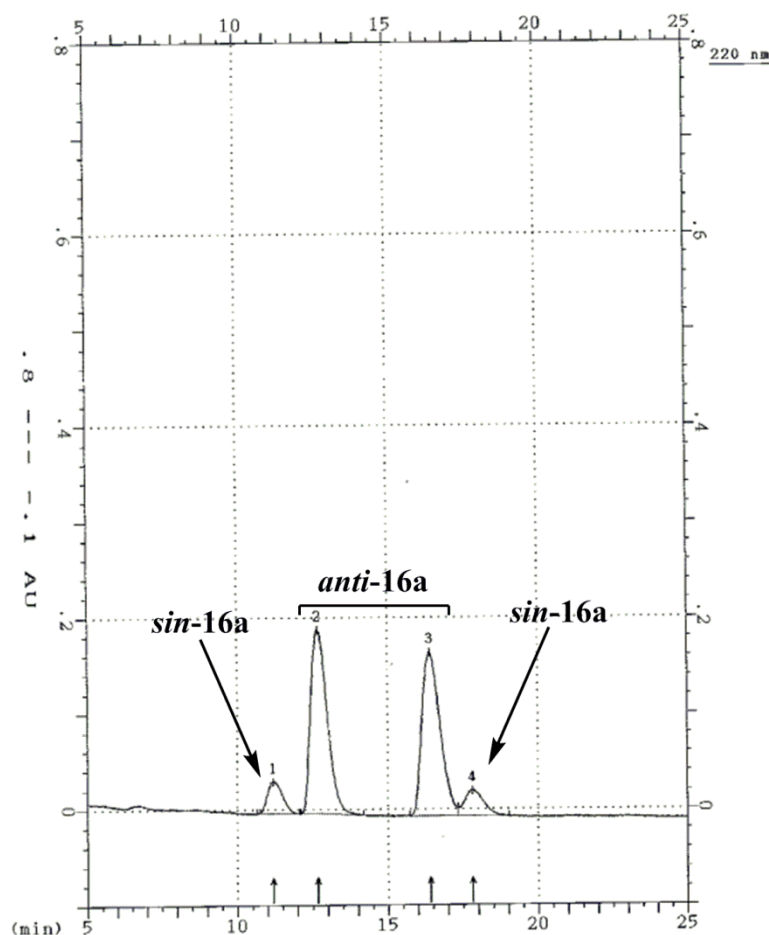
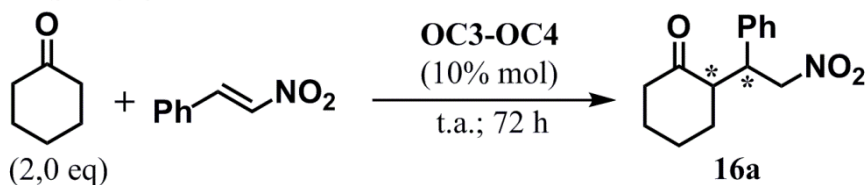


Figura 4.10

Los ensayos de adición conjugada de ciclohexanona a β -*trans*-nitroestireno (**Tabla 4.10**) se realizaron en condiciones análogas a las empleadas cuando los sustratos eran aldehídos, y que incluyen el uso de dos equivalentes de compuesto carbonílico frente a nitroolefina, un carga de especie catalítica de un 10% mol con respecto al reactivo limitante y el trabajar a temperatura ambiente. Como organocatalizadores se estudiaron la pirrolidina **OC4**, que era la que mejores resultados había proporcionado en la reacción entre 3-fenilpropanal y β -*trans*-nitroestireno, así como su análogo de configuración relativa *anti*, **OC3**; mientras que como disolventes se seleccionaron el tolueno, el metilciclohexano, y el trifluorometilbenceno que también habían resultado ser los más adecuados en el estudio con aldehídos.

Tabla 4.10



	Pirrolidina	Disolvente	Rdto. (%)	<i>sin/anti</i>	ee <i>sin</i> ¹
1	OC3	MePh	20	>90/10	83% (1)
2	OC4	MePh	41	95/5	81% (4)
3	OC4	MecHx	44	97/3	80% (4)
4	OC4	CF ₃ Ph	50	94/6	88% (4)

¹ El número entre paréntesis hace referencia al pico mayoritario en el cromatograma de la **Figura 4.10**.

En general, las pirrolidinas **OC3** y **OC4** catalizaron el proceso modelo con buenos resultados de estereoselectividad, pero demostraron escasa actividad con la ciclohexanona como sustrato. En tres días de reacción, la pirrolidina **OC3** solo permitió alcanzar un rendimiento del 20%, y en ese mismo periodo de tiempo utilizando la pirrolidina **OC4** no se llegó a superar el 50% de rendimiento. En todos los ensayos realizados los valores de diastereoselectividad fueron superiores al 90/10, siempre a favor del diastereoisómero de configuración relativa *sin*, y los datos de exceso enantiomérico se situaron para *sin-16a* por encima del 80%. El curso estereoquímico del proceso de adición conjugada estaba controlado por la configuración del centro estereogénico del anillo de pirrolidina del organocatalizador. Así, la pirrolidina **OC3** proporcionó mayoritariamente el aducto de *sin-16a* correspondiente al pico 1 del cromatograma de la **Figura 4.10**, mientras que **OC4** dio de manera preferente su enantiómero, al que le corresponde el pico 4.

La estereoquímica de los productos de Michael *sin-16a* en las pruebas organocatalizadas se determinó comparando el signo de la rotación específica con los valores descritos en la literatura^[111]. Así pudo establecerse que el pico 1 de la **Figura 4.10** corresponde a la (*S*)-2-((*R*)-1-fenil-2-nitroetil)ciclohexan-1-ona, y el 4 a su enantiómero, la (*R*)-2-((*S*)-1-fenil-2-nitroetil)ciclohexan-1-ona.

Por tanto, en base a modelos de estereoinducción propuestos anteriormente^[78a, c, 83, 87, 94], se pueden racionalizar los resultados obtenidos suponiendo un estado de transición sinclinal y acíclico para la etapa de formación del enlace C-C entre el β -*trans*-nitrostireno y el intermedio (*E*)-enamina proveniente de la condensación entre la

ciclohexanona y el organocatalizador, similar al postulado originalmente por Seebach y Goliński^[69], y que se encuentra estabilizado por interacciones electrostáticas favorables entre el grupo nitro del nitroalqueno y el nitrógeno de la enamina. De nuevo, el papel del fragmento 1,3-dioxolano 2,2-disustituido, con elevado impedimento, es el de bloquear una de las caras de la enamina, aquella hacia la que se encuentra orientado, y el de controlar el equilibrio entre los posibles rotámeros de este intermedio. La estereoselectividad observada en el caso de la ciclohexanona, inversa a la obtenida con aldehídos, viene dada por la mayor estabilidad de la enamina de conformación *s-cis* frente a la *s-trans* debido las menores tensiones estéricas resultantes de situar un carbono sp^2 próximo al voluminoso anillo de dioxolano^[68b, 78c]. Consecuentemente, la reacción entre ciclohexanona y β -*trans*-nitroestireno organocatalizada por **OC3** tiene lugar por la cara *si* de la enamina y la *si* del nitroalqueno dando lugar al producto **16a** de configuración *R,S*; mientras que cuando se utiliza la pirrolidina **OC4** la aproximación transcurre por la cara *re* de ambos y se obtiene el estereoisómero *S,R* (**Figura 4.11**).

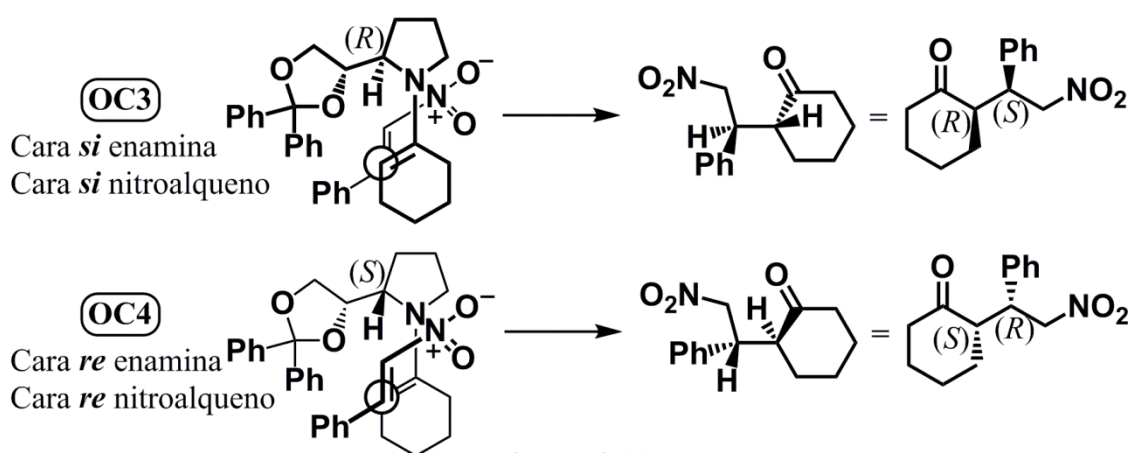


Figura 4.11

En cualquier caso, la principal conclusión que se puede deducir del estudio recogido en la **Tabla 4.10** es que a pesar de sus buenas propiedades con sustratos de tipo aldehído, las pirrolidinas 2-monosustituidas resultan organocatalizadores poco adecuados para la adición conjugada de cetonas a nitroolefinas debido a su baja actividad.

4.2 Pirrolidinas 2,4-disustituidas

Las buenas propiedades como organocatalizadores que poseen las moléculas que combinan en su estructura el heterociclo de pirrolidina unido a través de uno de los carbonos en α al nitrógeno a otro de 1,3-dioxolano 2,2-disustituido ha quedado demostrado por los resultados obtenidos con las pirrolidinas 2-monosustituidas en la reacción de nitro-Michael entre aldehídos y nitroalquenos. De manera especial aquellas de estereoquímica *S* en el carbono adyacente al átomo de nitrógeno, y entre ellas **OC4**. No obstante, los niveles de estereoinducción proporcionados por estas pirrolidinas, si bien son muy buenos, todavía poseen un cierto margen de mejora. Además, la actividad de las mismas con sustratos poco reactivos, como por ejemplo cetonas, es baja.

Por consiguiente, en la presente tesis doctoral, también se ha llevado a cabo la síntesis y estudio de sus propiedades como organocatalizadores de una nueva familia de pirrolidinas, las 2,4-disustituidas, basadas en la estructura de las 2-monosustituidas pero que además incorporan grupos dadores de enlaces de hidrógeno en la posición 4 del heterociclo nitrogenado (**Figura 4.12**). El objetivo era que ambos sustituyentes, el voluminoso anillo de 1,3-dioxolano y el grupo con protones ácidos capaz de formar enlaces de hidrógeno, trabajasen de manera sinérgica durante el transcurso del ciclo catalítico haciendo de las pirrolidinas 2,4-disustituidas todavía mejores catalizadores que las 2-monosustituidas. Según el trabajo de Palomo *et al.* sobre organocatalizadores similares a las pirrolidinas 2,4-disustituidas aquí estudiadas^[110], el sustituyente con elevado impedimento estérico en posición 2, el 1,3-dioxolano en este caso, tiene la doble función de controlar el equilibrio entre los diferentes conformeros del intermedio enamina que se forma entre el compuesto carbonílico y el organocatalizador, y además bloquear una de las caras de la misma para que la reacción con el nitroalqueno transcurra por la contraria. Por su parte, el grupo dador con protones ácidos se encarga de establecer enlaces de hidrógeno con los oxígenos de la funcionalidad nitro de la nitroolefina, activando la electrofilia de esta y a la vez orientándola para que reaccione por una de sus caras enantiotópicas con la enamina. Como grupo protector del fragmento etanodiol se optó por el acetal de isopropilideno, ya que, si bien es cierto que el difenilacetal había proporcionado resultados ligeramente mejores y de hecho la pirrolidina **OC4** fue la finalmente seleccionada como óptima para el proceso organocatalizado, se consideró que el 2,2-dimetil-1,3-dioxolano era un grupo lo suficientemente voluminoso. En este caso se centró el interés en analizar la influencia

de las características del grupo dador de enlaces de hidrógeno en posición 4 del heterociclo nitrogenado, así como la estereoquímica de este carbono en relación con el sustituyente dioxolano en posición 2.

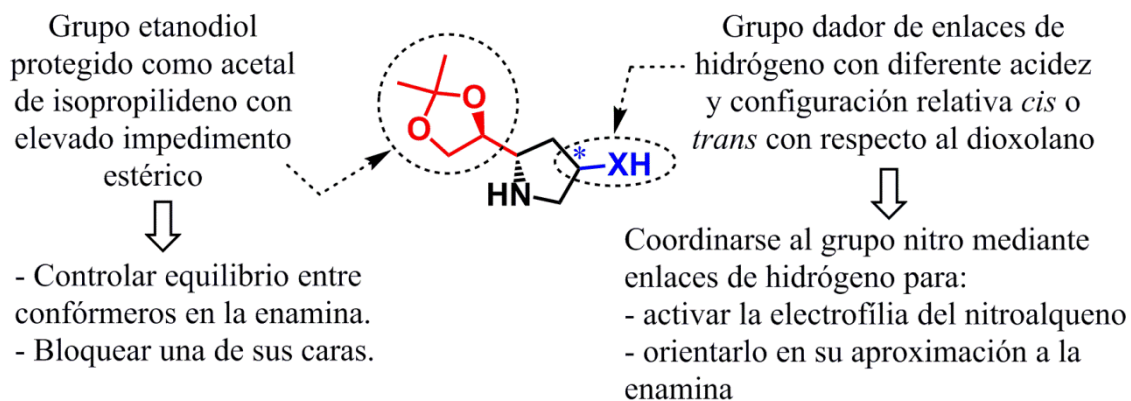


Figura 4.12 Pirrolidinas 2,4-disustituidas

Los sustituyentes con propiedades dadoras de enlaces de hidrógeno seleccionados para ser introducidos en las pirrolidinas 2,4-disustituidas fueron: trifluorometilsulfonamida, *p*-toluensulfonamida, (3,5-bis(trifluorometil)fenil)tiourea y tetrazol. De forma orientativa, tomando como estimación los valores de pK_a de compuestos mucho más sencillos descritos en la literatura^[203] o estimados por métodos teóricos (Software ACD/Labs V11.02[©]) (**Figura 4.13**), los grupos *p*-toluensulfonamida y bis(trifluorometil)fenil)tiourea son los menos ácidos, con unos valores de pK_a muy próximos en torno a 11,0-12,5 unidades. Mientras que el primero puede formar un único enlace de hidrógeno, la funcionalidad tiourea posee dos protones capaces de coordinarse al grupo nitro de los nitroalquenos. El sustituyente trifluorometilsulfonamida ya es considerablemente más ácido, con un valor de pK_a aproximadamente de 6,5-8,0. Pero el más ácido de todos ellos es el grupo tetrazol. Presente en dos formas tautoméricas, la *1H* y la *2H*, su valor de pK_a está en torno a 5,0-6,0, muy próximo a los ácidos carboxílicos.

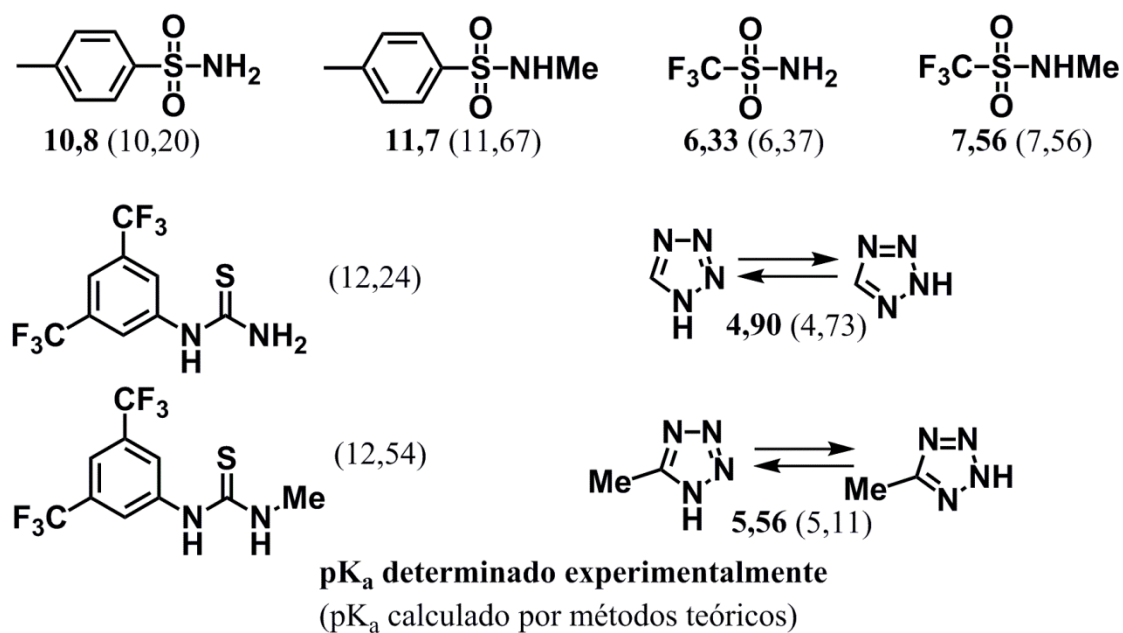


Figura 4.13 Acidez de varios protones unidos a nitrógeno

Además de su acidez, otro factor de vital importancia en el diseño de los organocatalizadores de tipo pirrolidina 2,4-disustituida es la disposición relativa *cis* o *trans* de los grupos dadores de enlaces de hidrógeno con respecto al anillo de dioxolano, lo cual viene determinado por la configuración de los dos centros estereogénicos del ciclo de pirrolidina. Ya se ha comentado que, dado que las pirrolidinas 2-monosustituidas de configuración *S* en el carbono 2 fueron las que mejores resultados proporcionaron (véase **Tabla 4.4**), se mantendrá esa estereoquímica en dicho carbono en las 2,4-disustituidas. Por tanto, que los grupos con protones ácidos y el dioxolano se encuentren en disposición relativa *cis* o *trans* en torno al ciclo de pirrolidina depende de la configuración del carbono 4 de la misma (**Figura 4.14**).

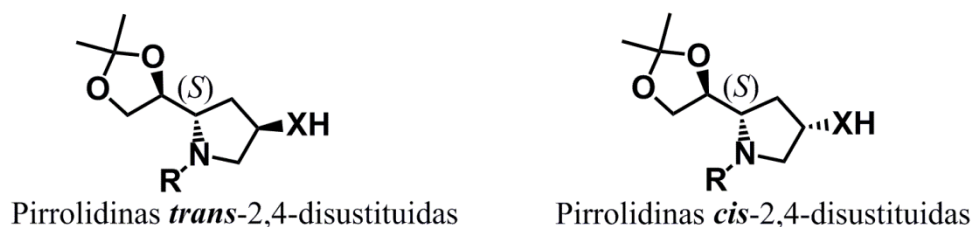


Figura 4.14 Disposición relativa sustituyentes en pirrolidinas 2,4-disustituidas

4.2.1 Síntesis de las pirrolidinas 2,4-disustituidas

La ruta sintética propuesta para la preparación de las pirrolidinas 2,4-disustituidas (**Figura 4.15**) utiliza como producto de partida la homoalilamina *anti*-6, ya que se

pretende que la estereoquímica del carbono del anillo de pirrolidina sea *S*. Para la ciclación de **anti-6** dirigida a la obtención de las pirrolidinas 2,4-disustituidas se propuso la síntesis previa de un intermedio cíclico de 3 miembros donde uno de ellos es un heteroátomo, de manera que la apertura del mismo seguida de ciclación intramolecular con el átomo de nitrógeno diera lugar al anillo de pirrolidina con el heteroátomo unido al carbono 4. Posteriormente, la sustitución nucleófila de este heteroátomo permitiría introducir los diferentes grupos dadores de enlace de hidrógeno. En cuanto a la disposición relativa *cis* o *trans* de estos grupos ácidos con respecto al sustituyente dioxolano en posición 2, su control resulta complejo. Vendría determinada por la configuración del carbono más sustituido del intermedio heterocíclico, así como por el propio proceso de ciclación intramolecular. La última etapa de la ruta sintética implicaría la desprotección del nitrógeno de la pirrolidina.

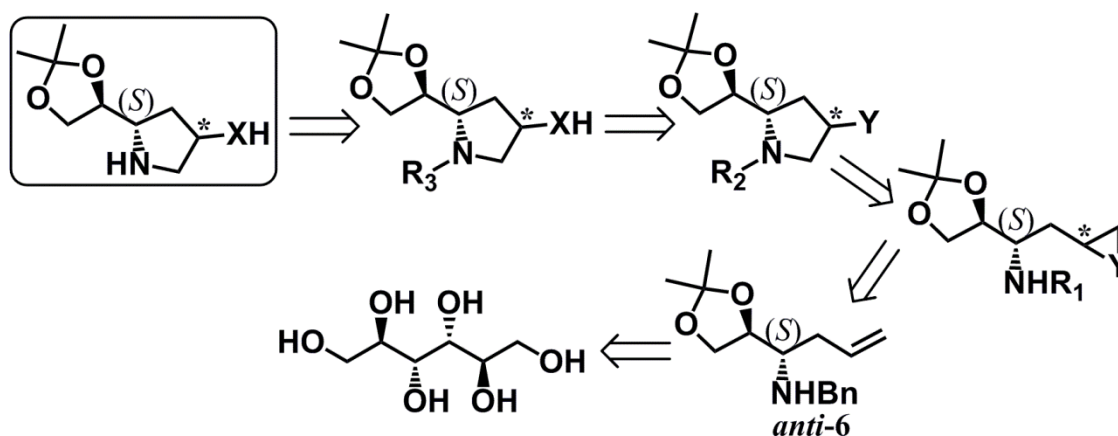
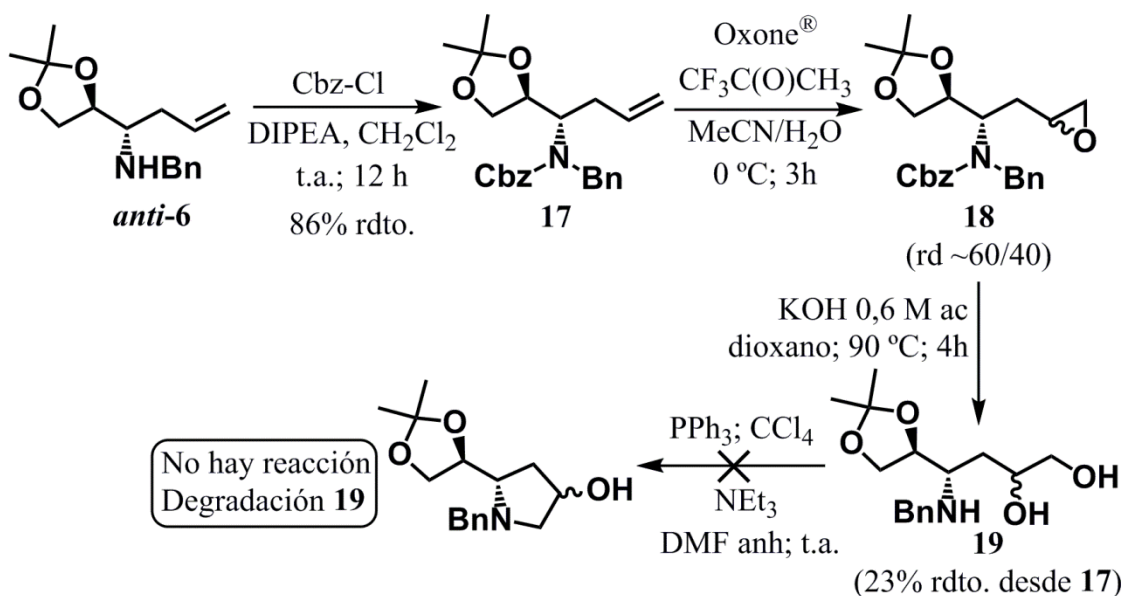


Figura 4.15 Análisis retrosintético de las pirrolidinas 2,4-disustituidas

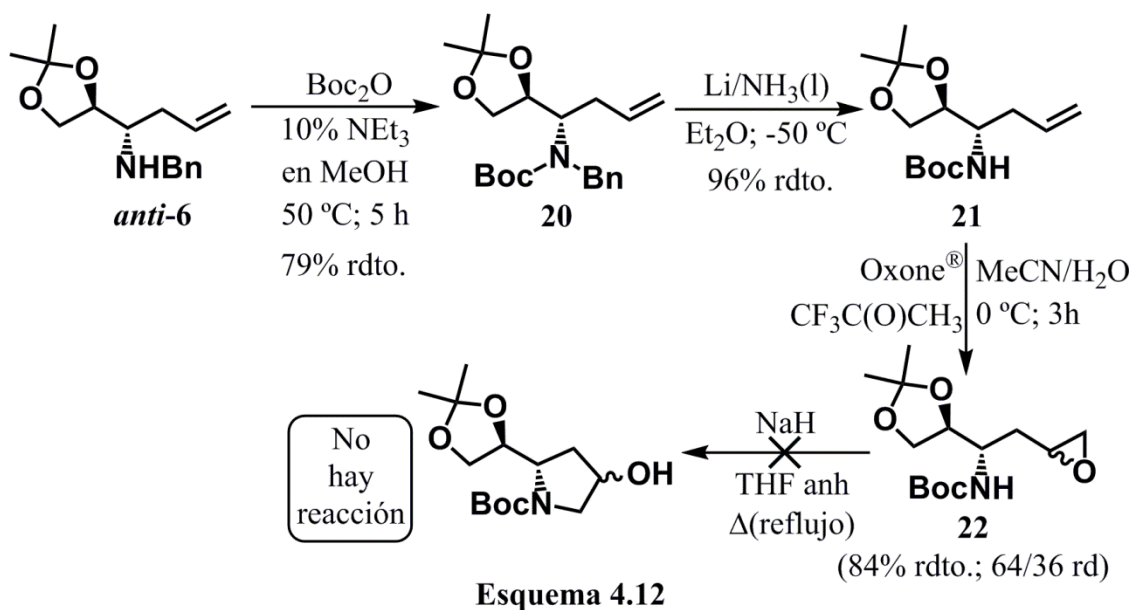
Teniendo en cuenta este análisis retrosintético, lo primero que se pensó fue en llevar a cabo la apertura del oxirano resultante de la epoxidación del doble enlace C-C de **anti-6**. Mediante las transformaciones adecuadas se podría obtener una 4-hidroxipirrolidina fácilmente funcionalizable a través de su grupo hidroxilo.

Sin embargo, esta estrategia sintética resultó problemática desde el comienzo. En primer lugar, fue necesario proteger el grupo amino de **anti-6**, ya que de lo contrario resultaba imposible llevar a cabo la epoxidación del doble enlace C-C (**Esquema 4.11**). Se protegió el grupo bencilamino de **anti-6** en forma de carbamato de bencilo, obteniéndose el compuesto **17** con un 86% de rendimiento. A continuación, se llevó a cabo la epoxidación del doble enlace de **17** con 3-metil-3-(trifluorometil)dioxirano, generado *in situ* a partir de una mezcla de Oxone[®] y 1,1,1-trifluoroacetona, que

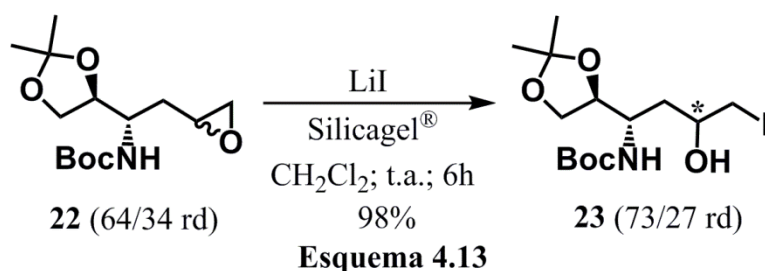
proporcionó el compuesto **18** en forma de una mezcla de diastereoisómeros en relación aproximada 60/40 que no pudo ser separada. Al agitar **18** con una disolución acuosa 0,6 M de hidróxido de potasio en dioxano, a 90°C y durante 4 h, se obtuvo el aminodiol **19**, de nuevo como mezcla de dos diastereoisómeros y con un rendimiento del 23% desde el compuesto **17**. Se detectó la presencia de una impureza que no pudo ser separada del producto **19** por cromatografía en columna. A continuación, se trató **19** bajo condiciones de Appel^[204] con tetracloruro de carbono en presencia de trietilfosfina, lo que desafortunadamente solo condujo a la paulatina descomposición de **19**.



Como alternativa se optó por llevar a cabo la reacción de ciclación directamente desde el epóxido mediante apertura del mismo por ataque intramolecular del nitrógeno del carbamato (**Esquema 4.12**). Por consiguiente, se comenzó protegiendo el grupo bencilamino de *anti-6* como carbamato de *terc*-butilo, utilizando dicarbonato de di-*terc*-butilo en una mezcla de trietilamina al 10% (v/v) en metanol, para dar el compuesto **20** con un rendimiento del 79%. A continuación, mediante reducción de Birch con litio y amoniaco líquido se obtuvo el producto **21** con un rendimiento prácticamente cuantitativo, que seguidamente y sin ningún tipo de purificación fue sometido a una reacción de epoxidación con Oxone[®]/trifluoroacetona en las mismas condiciones que las utilizadas con el compuesto **17**. El resultado fue el producto **22** como mezcla no separable de diastereoisómeros en proporción 64/36 y con un rendimiento del 84%. Sin embargo, al tratar el epóxido **22** con hidruro de sodio en THF anhidro como disolvente, no se produjo ningún tipo de reacción incluso en condiciones de reflujo.

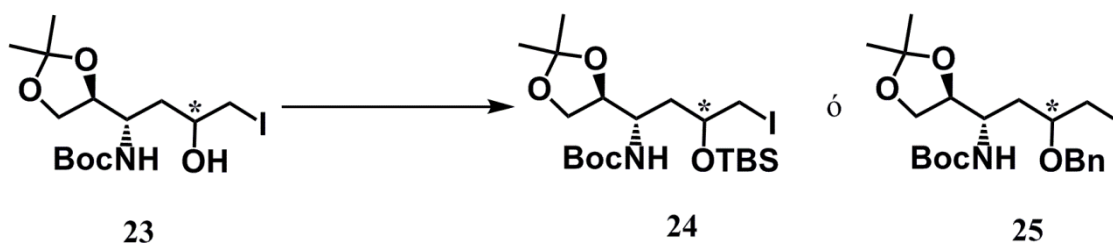


Se decidió entonces realizar la apertura del epóxido del compuesto **22** por ataque nucleófilo con ion yoduro para obtener la yodhídrica **23** (**Esquema 4.13**); transformación que tuvo lugar en 6 horas utilizando yoduro de litio y en presencia de silicagel^[205]. El rendimiento de la reacción fue prácticamente cuantitativo, con regioselectividad total a favor del halogenuro primario. De este modo se obtuvo el compuesto **23** como una mezcla de diastereoisómeros en proporción 73/27 que pudieron ser fácilmente separados por cromatografía en columna.



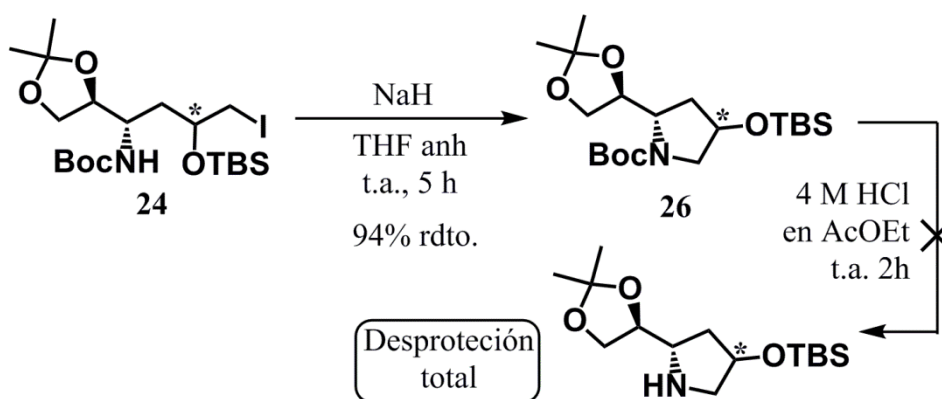
El objetivo al abrir el epóxido de **22** con un yoduro a través de su posición menos impedida era tener un grupo saliente en ese carbono que permitiera llevar a cabo la formación del anillo de pirrolidina mediante sustitución nucleófila intramolecular con el nitrógeno. Previamente a realizar ese paso era necesaria la protección del hidroxilo con grupos resistentes ante el medio básico, ya que de lo contrario, si se producía la desprotonación de este sustituyente, el compuesto **23** revertiría al **22**. Sin embargo, todos los intentos de proteger el hidroxilo de **23** en forma de *tert*-butildimetilsilil éter o bencil éter bajo condiciones que no implicaran la previa desprotonación del alcohol resultaron poco fructíferos (**Esquema 4.14**). Finalmente, se consiguió obtener una

pequeña cantidad de compuesto **24**, que se pudo ciclar exitosamente a la pirrolidina **26** (Esquema 4.15). Pero desafortunadamente, al intentar desproteger el átomo de nitrógeno de **26** en medio ácido anhidro se produjo paralelamente la hidrólisis del resto de grupos protectores.



Prod.	Condiciones	Resultado
24	TBSCl, Imidazol, CH ₂ Cl ₂ , t.a.	Reacción se para. 37% rdto.
24	TBSCl, DIPEA, CH ₂ Cl ₂ , 40°C	No hay reacción. Revierte a 22
24	TBSCl, Imidazol, DMF, t.a.	Reacción se para. Aparecen impurezas
24	TBSOTf, lutidina, CH ₂ Cl ₂ , t.a.	Reacción se para. Epimerización. 64% rdto.
24	TBSOTf (en 4 adiciones), lutidina, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	Epimerización. 71% rdto.
25	Bencil 2,2,2-tricloroacetamida, TfOH, CH ₂ Cl ₂ /Hx, t.a.	Degradación del producto
25	Bencil 2,2,2-tricloroacetamida, TfOH, CH ₂ Cl ₂ /Hx, 0°C	Degradación del producto

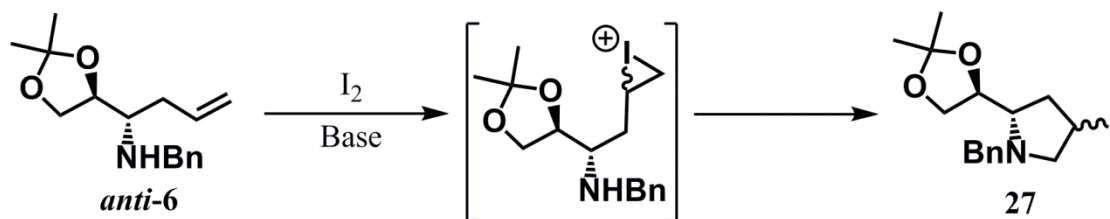
Esquema 4.14



Esquema 4.15

Las numerosas dificultades que habían surgido en la ruta sintética que pasa por los intermedios de tipo epóxido **18** y **22** provocaron que finalmente fuera abandonada. Mucho más efectiva resultó otra ruta desarrollada paralelamente a la anterior, basada en un proceso de yodociclación de la homoalilamina *anti*-**6**, que transcurre a través de un intermedio de tipo yodirano y permite obtener la 4-yodopirrolidina **27** (Esquema 4.16).

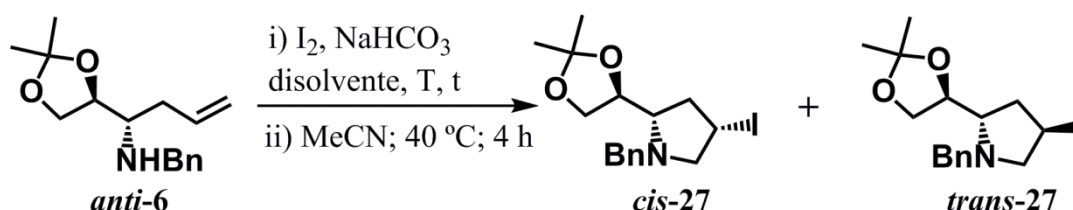
Esta estrategia ya había sido usada en síntesis de pirrolidinas mediante tratamiento de homoalilaminas con yodo molecular^[206].



Esquema 4.16

Así pues, siguiendo un procedimiento muy similar al utilizado por Fossey y colaboradores^[206d, e], se hizo reaccionar la homoalilamina *anti-6* con yodo molecular en presencia de hidrogenocarbonato de sodio para, a continuación, agitar el crudo resultante en acetonitrilo a 40 °C durante 4 h con el fin de obtener la 4-yodopirrolidina **27**. Este protocolo se ensayó utilizando varios disolventes en la primera etapa del proceso y bajo diferentes condiciones (Tabla 4.11)

Tabla 4.11



	Disolvente	Equiv. I ₂	T (°C)	t (h)	Rdto. (%)	cis/trans	<i>anti-6</i> sin reaccionar
1	MeCN	3	t.a.	16	50	68/32	16%
2	MeCN	4	t.a.	16	62	67/33	-
3	MeCN	4	0	16	72	68/32	-
4	MeCN	4	-20	24	64	73/27	3%
5	THF	4	t.a.	16	50	74/26	-
6	THF	4	0	48	52	77/23	5%
7	THF	4	-20	24	76	74/26	8%
8	MePh	4	t.a.	16	80	59/41	11%
9	MePh	4	0	48	83	63/37	12%
10	MeOH	4	t.a.	16	-	-	-
11	Et ₂ O/THF/ NaHCO ₃ (ac) ¹	4	0	16	55	75/25	-

¹ Medio bifásico Et₂O/THF/NaHCO₃ ac. sat. en proporción 2/1/1,6.

En general, salvo al utilizar metanol como disolvente, en todas las pruebas realizadas se consiguió obtener la 4-yodopirrolidina **27** con rendimientos de moderados a muy

buenos, y en forma de una mezcla de diastereoisómeros *cis* y *trans*. En lo que respecta al rendimiento, el uso de 4,0 equivalentes de yodo en lugar de 3 resultó beneficioso para el mismo (**Tabla 4.11, entrada 1 vs. entrada 2**), mientras que el tolueno demostró ser el disolvente más adecuado de cara a maximizar este parámetro (**Tabla 4.11, entradas 8 y 9**). Independientemente de las condiciones de reacción *cis-29* era el diastereoisómero que se obtenía de forma mayoritaria. Sin embargo, su proporción con respecto a *trans-29* sí que variaba entre una prueba y otra. Los valores de diastereoselectividad más próximos a 50/50 se obtuvieron en tolueno, mientras que el THF se situó en el extremo contrario (**Tabla 4.11, entradas 5-7**). La temperatura no demostró poseer una influencia importante en la relación diastereomérica, si bien, en general se observó un ligero incremento en la proporción de *cis-29* al disminuir la misma. De manera adicional se realizó un ensayo en un medio bifásico dietil éter/THF/NaHCO₃ ac. sat.^[206h], en el que se obtuvieron resultados similares a los proporcionados por el THF salvo que con un tiempo de reacción menor (**Tabla 4.11, entrada 11 vs. entrada 6**).

Los datos de rendimiento, diastereoselectividad y cantidad de *anti-6* que no ha reaccionado recopilados en la **Tabla 4.11** se calcularon a partir de los espectros de ¹H-RMN de los crudos de reacción resultantes tras los ensayos de yodociclación (**Figura 4.16**). Así, la integración relativa de las señales correspondientes al protón en posición 2 del anillo de pirrolidina de los dos diastereoisómeros, que aparecen como dobletes de dobletes a un desplazamiento de 3,17 ppm para *cis-29* y 3,42 ppm para *trans-29*, se utilizó para medir la proporción de los mismos. La suma de estas dos integrales en comparación con la de la señal de los protones aromáticos del 1,3,5-trimetoxibenceno empleado como patrón interno, que aparece como singlete a 6,11 ppm, sirvió para calcular el rendimiento de la reacción. La cantidad de *anti-6* sin reaccionar se determinó por el valor de la integral de la señal correspondiente a uno de sus protones olefínicos, que aparece como multiplete a 5,76-5,86 ppm, con respecto a la del patrón interno.

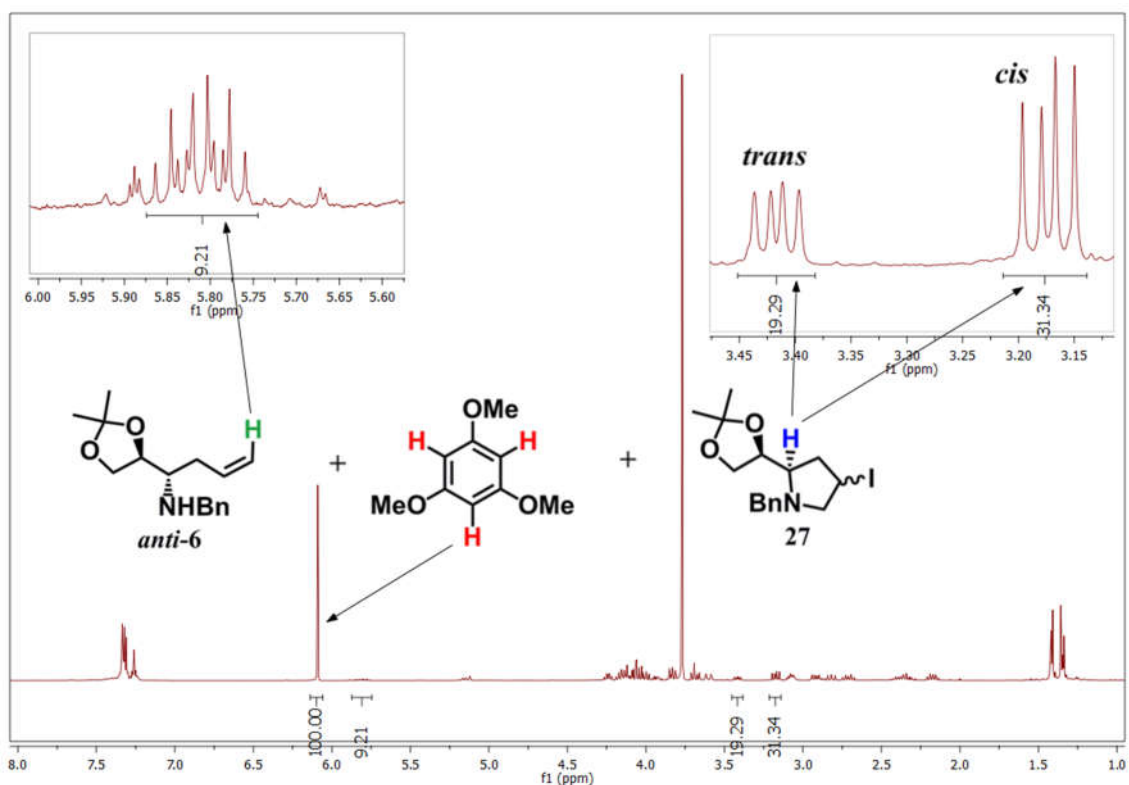
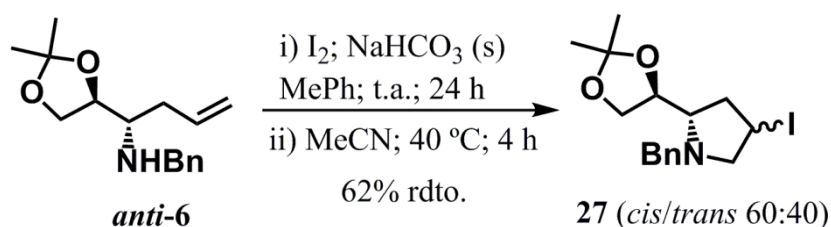


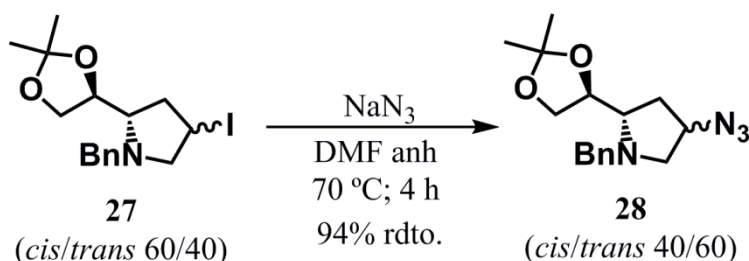
Figura 4.16 ^1H -RMN del crudo de reacción de yodociclación de *anti*-6

Finalmente, el empleo de tolueno como disolvente y temperatura ambiente fueron las condiciones escogidas para llevar a cabo la yodociclación de la homoalilamina *anti*-6. Teniendo en cuenta que se pretendía sintetizar tanto los diastereoisómeros *trans* como los *cis* de las pirrolidinas 2,4-disustituidas, estas condiciones eran las que arrojaban un mejor valor de rendimiento para el compuesto **27** (Tabla 4.9, entrada 8). Así pues, mediante yodociclación de *anti*-6 con yodo molecular, en presencia NaHCO_3 , en tolueno y a temperatura ambiente, y tras posterior agitación del crudo resultante en acetonitrilo a $40\text{ }^\circ\text{C}$ durante 4 horas, se obtuvo el compuesto **29** con un rendimiento del 62% y como mezcla de diastereoisómeros *cis/trans* en proporción 60/40 que no pudieron ser separados por columna cromatográfica (Esquema 4.17).



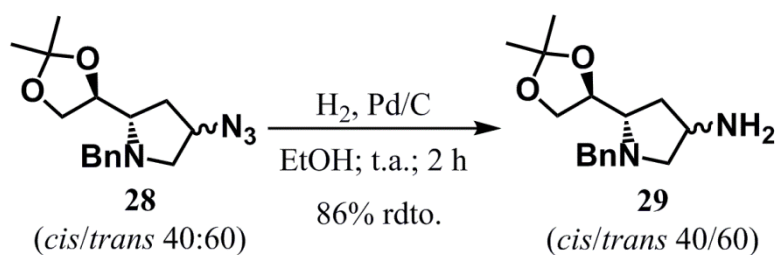
El desplazamiento nucleófilo del átomo de yodo por azida permitió transformar la mezcla de *cis*-**27** y *trans*-**27** de proporción 60/40 en las 4-azidopirrolidinas **28**, también

de configuración relativa *cis* y *trans*. Utilizando DMF anhidra como disolvente, a 70 °C y durante 4 horas de reacción, el compuesto **28** se obtuvo con un rendimiento del 94% (**Esquema 4.18**). De nuevo, no fue posible separar ambos diastereoisómeros de **28**, de manera que ambos se encontraban presentes en el producto resultante con una proporción del 60/40, solo que siendo *trans*-**28** el estereoisómero mayoritario.



Esquema 4.18

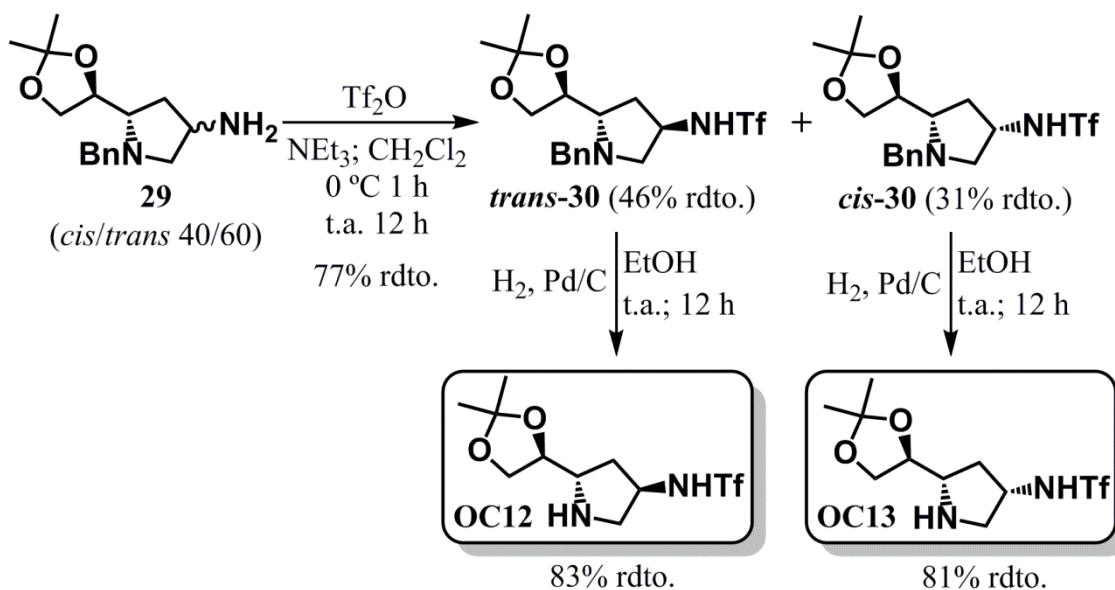
La hidrogenación de las 4-azidopirrolidinas **28** catalizada por paladio sobre carbono en una proporción del 10% en masa con respecto al producto permitió conseguir, tras 2 horas de reacción, las 4-aminopirrolidinas **29**, también como la correspondiente mezcla de los diastereoisómeros de configuración relativa *cis* y *trans* en proporción 40/60 y con un rendimiento del 86% (**Esquema 4.19**). Las 4-aminopirrolidinas *cis*-**29** y *anti*-**29** obtenidas tras el tratamiento poseían una buena pureza y teniendo en cuenta que además la separación de ambas iba a resultar complicada, fueron utilizadas en las siguientes etapas de la ruta sintética sin someterlas previamente a un proceso de purificación.



Esquema 4.19

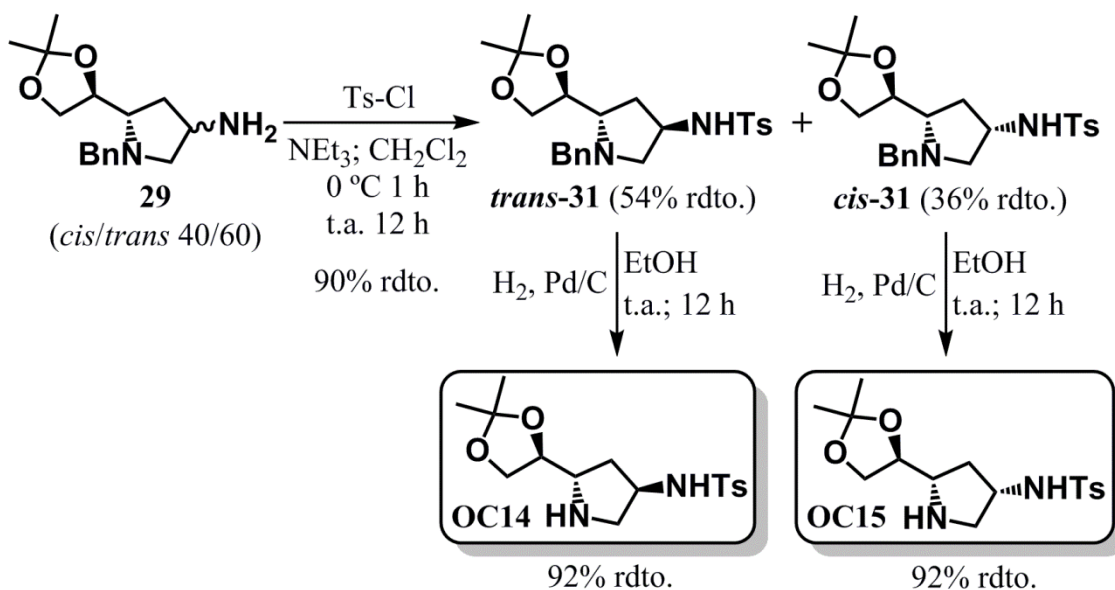
La preparación de las pirrolidinas **OC12** y **OC13**, con el grupo trifluorometilsulfonamida en posición 4 del heterociclo nitrogenado y de configuración relativa entre este y el sustituyente 1,3-dioxolano *trans* y *cis* respectivamente, se llevó a cabo en dos etapas a partir de *trans*-**29** y *cis*-**29** (**Esquema 4.20**). La primera consistió en el tratamiento de la mezcla de estas dos aminopirrolidinas con anhídrido trifluorometanosulfónico y en presencia de trietilamina. Esta reacción permitió sintetizar con un rendimiento total del 77% los diastereoisómeros *trans*-**30** y *cis*-**30**, que pudieron

ser fácilmente separados por columna cromatográfica con un 46% y un 31% de rendimiento individual respectivamente. La segunda etapa consistió en la hidrogenólisis del grupo bencilo de *trans*-**30** y *cis*-**30**, que se llevó a cabo en presencia de paladio sobre carbono. Con una cantidad de este catalizador de un 35% en masa con respecto a la pirrolidina y tras 12 horas de reacción, los productos finales **OC12** y **OC13**, provenientes de *trans*-**30** y *cis*-**30** respectivamente, fueron obtenidos con rendimientos superiores al 80%.



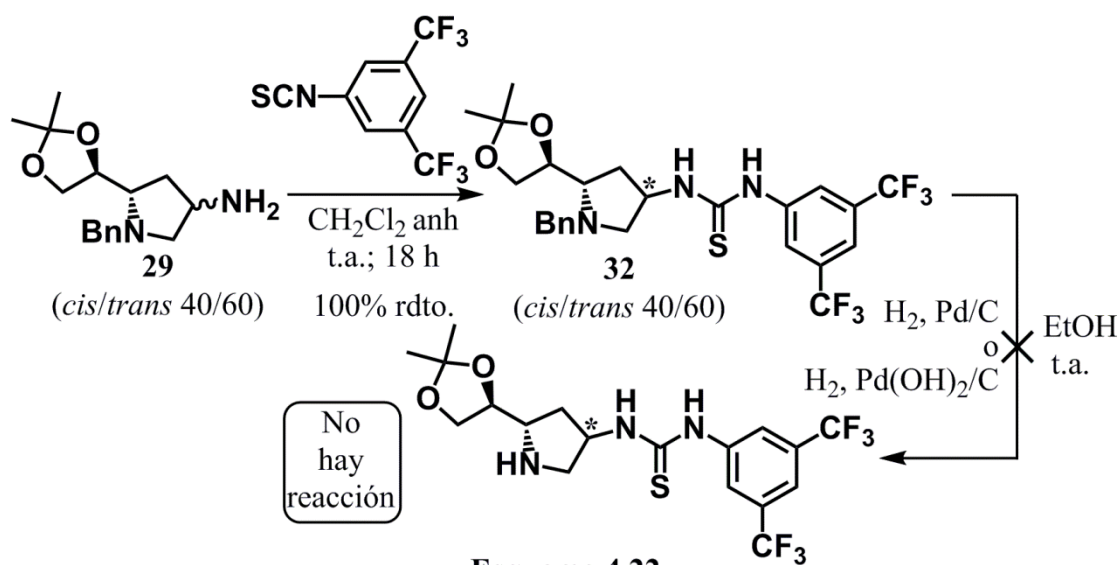
Esquema 4.20

De manera similar, la tosilación de la mezcla de diastereoisómeros *trans* y *cis* de **29** con cloruro de *p*-toluensulfonilo en presencia de trietilamina proporcionó los compuestos *trans*-**31** y *cis*-**31** con un rendimiento total del 90%. Ambos diastereoisómeros de **31** pudieron aislarse de manera sencilla mediante columna cromatográfica, con rendimientos individuales del 54% para el diastereoisómero *trans* y 36% para el *cis*. Finalmente, la hidrogenólisis por separado de *trans*-**33** y *cis*-**33** catalizada por paladio sobre carbono en una carga de un 35% en masa con respecto a las pirrolidinas, dio acceso a los productos finales **OC14** y **OC15**, de configuración relativa *trans* y *cis* respectivamente, con rendimientos del 92% para ambos tras 12 horas de reacción (Esquema 4.21).



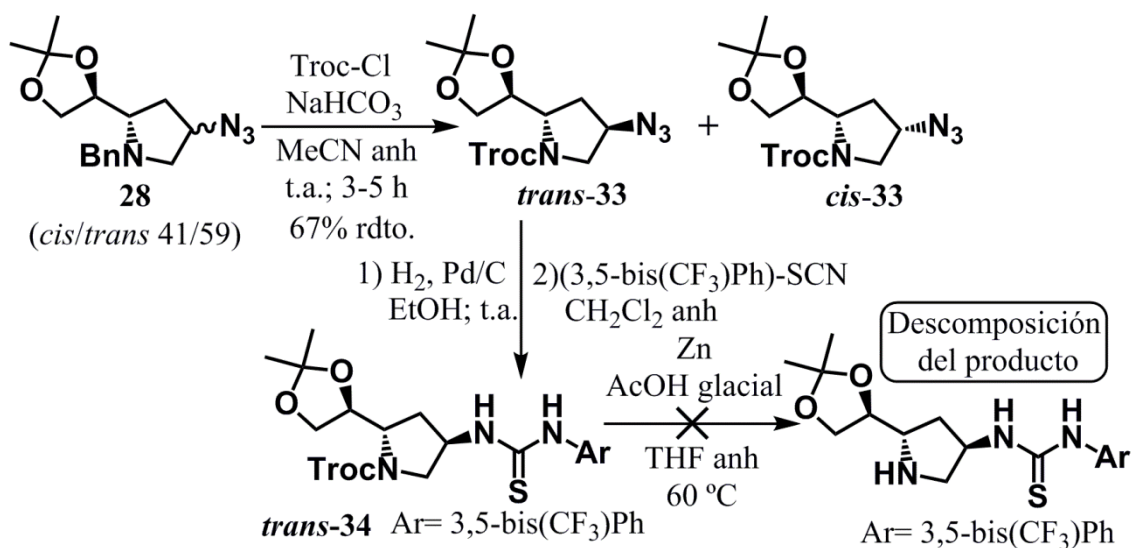
Esquema 4.21

Desafortunadamente, esta estrategia sintética resulto inútil a la hora de sintetizar las pirrolidinas 2,4-disustituidas con el grupo (bis(trifluorometil)fenil)tiourea. Si bien la mezcla *cis* y *trans* de las 4-aminopirrolidinas **29** reaccionó de manera prácticamente cuantitativa con el 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianato para dar los correspondientes diastereoisómeros del compuesto **32**, que pudieron ser aislados, aunque con cierta dificultad, por columna cromatográfica; la desbencilación de los mismos por hidrogenólisis catalítica no tuvo lugar ni con paladio sobre carbono ni con hidróxido de paladio sobre carbono (Esquema 4.22).



Esquema 4.22

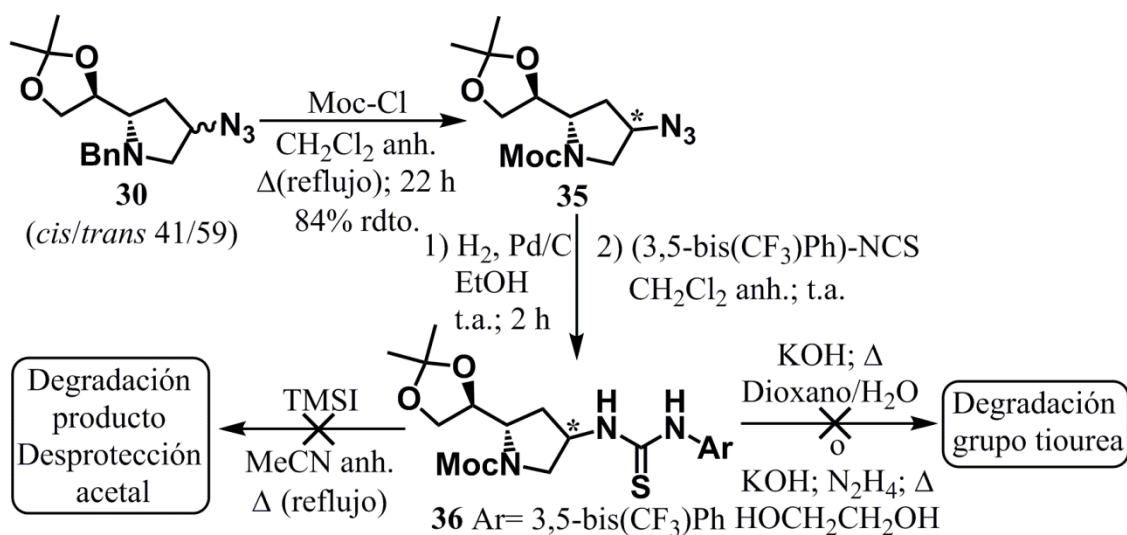
Dada pues la imposibilidad de llevar a cabo la hidrogenólisis del grupo bencilo debido a la naturaleza del sustituyente tiourea, se decidió sustituir el grupo protector del nitrógeno por otro cuya escisión requiriera de condiciones de reacción diferentes. Se pensó en el 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo (Troc) y en el metoxicarbonilo (Moc). El primero de ellos fue introducido en la 4-azidopirrolidina **28** mediante tratamiento con cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo, en presencia de NaHCO₃ como base y empleando acetonitrilo anhidro como disolvente. De los dos productos diastereoisómeros resultantes de esta transformación *cis*-**33** y *trans*-**33**, que pudieron ser separados por cromatografía en columna, el segundo fue sometido a hidrogenación del grupo azida en condiciones similares a las utilizadas en la obtención **29** para, posteriormente, formar la correspondiente tiourea con 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianato, consiguiendo así el compuesto *trans*-**34**. Sin embargo, al intentar eliminar el grupo 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo de *trans*-**34** con zinc y ácido acético se produjo, la descomposición del producto de partida (Esquema 4.23).



Esquema 4.23

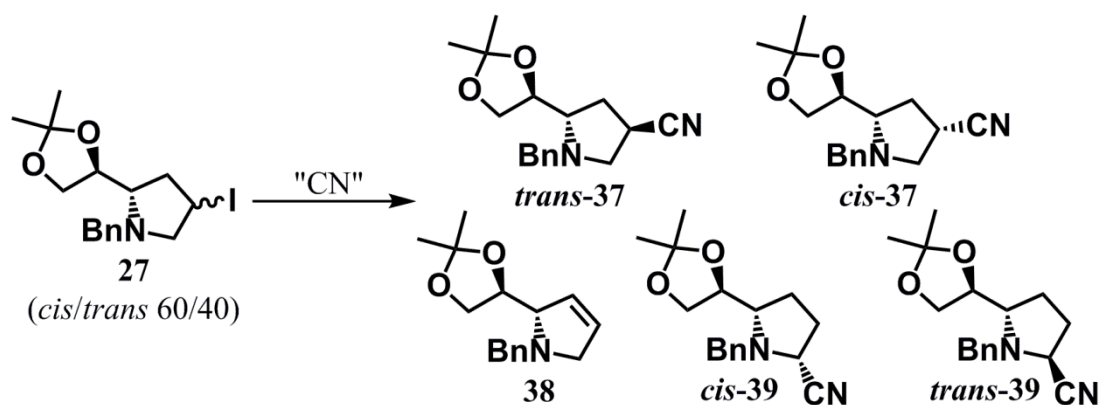
Siguiendo la misma estrategia se sustituyó el grupo bencilo de las 4-azidopirrolidinas **28** por metiloxicarbonilo mediante reacción con cloroformiato de metilo a reflujo de diclorometano. Los productos resultantes, *cis*-**35** y *trans*-**35**, fueron fácilmente separados entre sí, para a continuación ser primero sometidos a condiciones de hidrogenación con paladio sobre carbono como catalizador, y posteriormente tratados con 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianato, obteniéndose finalmente los dos diastereoisómeros aislados *cis* y *trans* del compuesto **36**. Desafortunadamente, todos

los intentos de eliminar en condiciones básicas el grupo metiloxycarbonilo tanto de *cis*-**36** como de *trans*-**36** provocaron la degradación del fragmento tiourea; mientras que al hacer reaccionar cualquiera de estos dos diastereoisómeros con yoduro de trimetilsililo (TMSI) en reflujo de acetonitrilo el principal producto obtenido fue aquel en el que tanto los grupos protectores metiloxycarbonilo como acetal de isopropilideno habían sido eliminados, y además con muy bajo rendimiento (**Esquema 4.24**).



Tras todos estos intentos fallidos, finalmente se optó por no continuar insistiendo en la síntesis de las pirrolidinas 2,4-disustituidas con el grupo (bis(trifluorometil)fenil)tiourea y se centraron esfuerzos en la preparación de aquellas con el sustituyente tetrazol. Para ello era necesario sintetizar previamente las pirrolidinas con el grupo nitrilo en posición 4. La sustitución nucleófila del yodo de la mezcla de diastereoisómeros del compuesto **27** con cianuro de sodio resultó tener una importante competencia con procesos de eliminación (**Esquema 4.25**), de manera que junto con las 4-cianopirrolidinas diastereoisómeras *cis*-**37** y *trans*-**37**, apareció una importante cantidad del dihidropirrol **38**. Además, también se formaron, aunque de manera más minoritaria, las 5-cianopirrolidinas **39**. A pesar de la mezcla compleja de cinco compuestos formalmente diferentes que se obtiene en la reacción de sustitución, prácticamente todos pudieron ser separados entre sí mediante cromatografía en gel de sílice, salvo *trans*-**37** y uno de los dos diastereoisómeros de **39**. La disminución de la temperatura del proceso, o el reemplazo del sodio por tetrabutilamonio como contraión del cianuro (generado *in situ* por reacción entre cianuro de trimetilsililo con fluoruro de tetrabutilamonio) no mejoraron el rendimiento de la sustitución nucleófila hacia las 4-cianopirrolidinas **37**.

Como alternativa se pensó en el uso de cianuro de trimetilsililo como fuente menos básica de cianuro y por tanto menos propensa a producir procesos de eliminación. Sin embargo, bajo ninguna de las condiciones en las que se ensayó este reactivo fue posible obtener los productos deseados. Así pues, finalmente las primeras condiciones ensayadas fueron las mejores. Permitían obtener *trans*-37 con un rendimiento total aproximado del 33%, pero que si se tenía en cuenta la proporción de *cis*-27, de dónde provenía esta 4-cianopirrolidina, el rendimiento alcanzaba un valor más que aceptable de en torno al 55%.



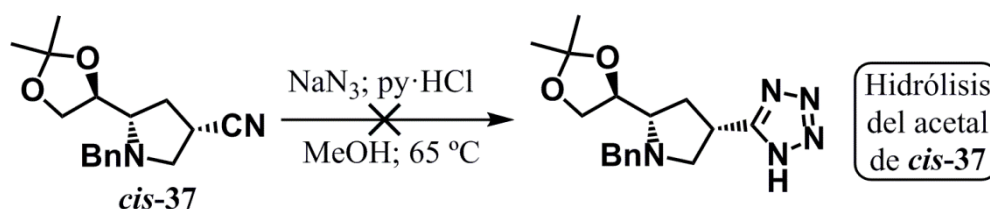
Condiciones	<i>trans</i> -37 + diast'. 39	<i>cis</i> -37	38	Diast. 39
4 eq. NaCN, DMF, 80 °C, 7 h	37% (33%)	15%	38%	10%
4 eq NaCN, DMF, 40 °C, 14 h	30% (26%) ¹	18%	36%	n.d.
3 eq. TMSCN, 3 eq Bu ₄ NF, MeCN anh., atm. Ar, 50 °C, 17 h	24%	13%	46%	14%
6 eq TMSCN, CH ₂ Cl ₂ , 40 °C, 22 h	0%	0%	0%	0%
6 eq. TMSCN, 3 eq. ZnI ₂ , CH ₂ Cl ₂ , 40 °C, 9 h	0% ²	0%	0%	0%
3 eq. TMSCN, 1,5 eq. BF ₃ ·Et ₂ O, CH ₂ Cl ₂ anh, atm Ar, 0 °C	0%	0%	0%	0%
i) 6 eq. TMSCN, 7 eq. AcOH glacial, MeCN/H ₂ O 10/1 ii) TFA	0% ³	0%	0%	0%
3 eq. TMSCN, 3 eq. K ₂ CO ₃ , MeCN, 80 °C	0%	0%	0%	0%

¹ Entre paréntesis, rendimiento de *trans*-37 calculado a partir de una proporción 88/12 (determinada por ¹H-RMN) entre este y el diastereoisómero de 39 que le acompaña.

² Formación de manera mayoritaria de una impureza cuya estructura no se pudo determinar. ³ Al final se produjo la hidrólisis del acetal de isopropilideno sin que se observara sustitución del yodo.

Esquema 4.25

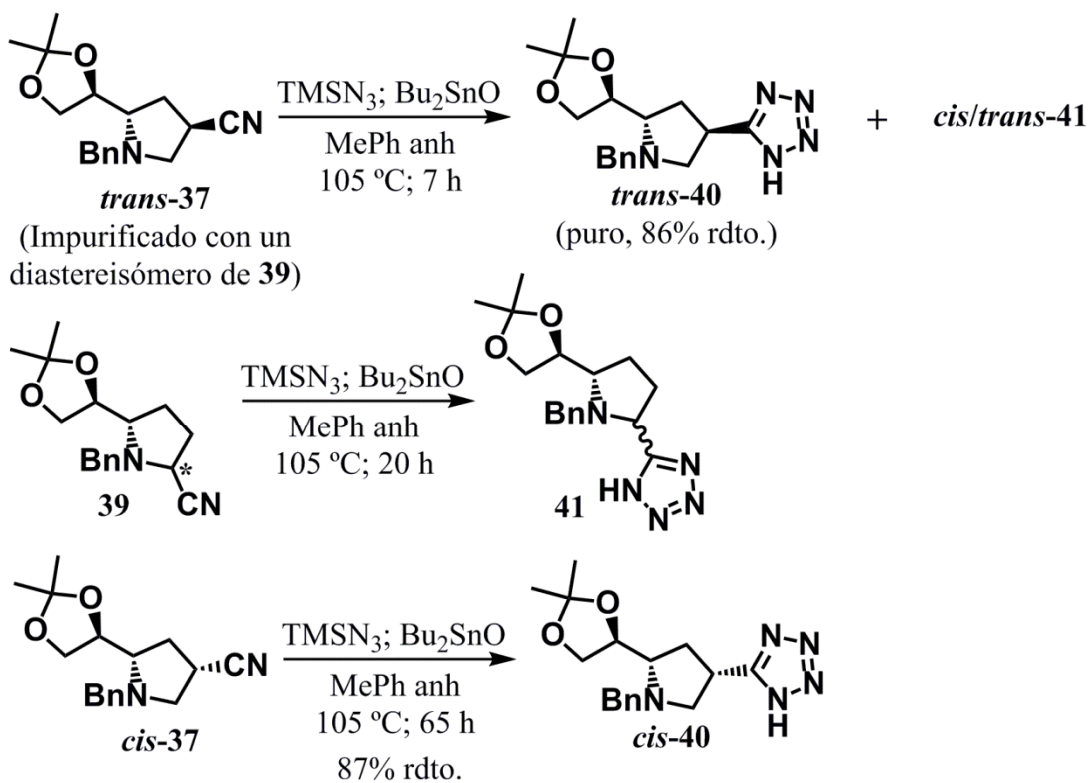
Los métodos más clásicos para la síntesis de tetrazoles a partir de nitrilos consisten, en la reacción, de estos con ácido hidrazoico^[207]. No obstante, este reactivo es un líquido muy volátil, tóxico y explosivo, por lo que rápidamente se desarrollaron alternativas que consistían en generarlo *in situ* en el medio de reacción a partir de una sal de azida y un cloruro de amonio cuaternario^[208]. Se optó pues por transformar las 4-cianopirrolidinas **37** utilizando procedimientos de este tipo. Concretamente, se trató una disolución de *cis*-**37** en metanol a reflujo con azida de sodio y cloruro de piridinio (**Esquema 4.26**). A pesar de realimentar la reacción periódicamente, no se observó ningún cambio en la misma hasta que, tras 5 días, se detectó que el acetal de isopropilideno del sustituyente diol comenzaba a hidrolizarse sin que se formara ningún producto con el anillo de tetrazol en su estructura.



Esquema 4.26

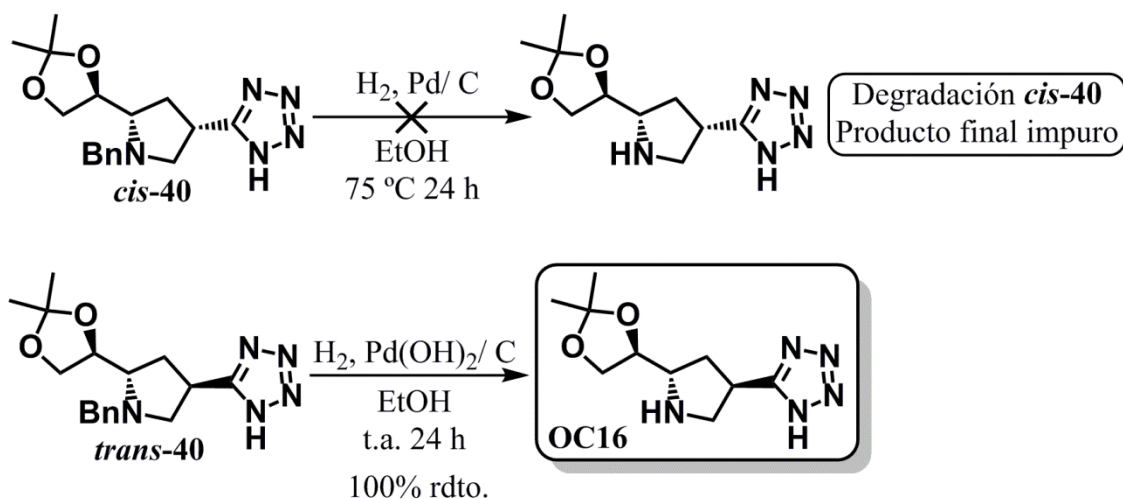
Por otra parte, los reactivos de tipo azida de alquilestaño y alquilsililo, además de poseer una solubilidad notablemente mejor en disolventes orgánicos que la azida de sodio, han demostrado ser sustitutos más seguros y eficaces del ácido hidrazoico en la formación de tetrazoles 5-alquil y aril sustituidos mediante reacción con nitrilos^[209]. Los primeros tienen una mayor reactividad, y se pueden generar *in situ* en pequeñas cantidades a partir de los segundos en presencia de óxido de dibutilestaño, para seguidamente reaccionar con la molécula con el sustituyente nitrilo^[210]. De esta manera, al agitar a 105 °C y bajo atmósfera de argón una mezcla de *trans*-**37**, impurificada con uno de los diastereoisómeros de **39**, con azida de trimetilsililo (TMSN₃) y óxido de dibutilestaño en tolueno anhidro, se obtuvo después de 7 horas de reacción el compuesto *trans*-**40** con un rendimiento estimado del 86% una vez purificado por cromatografía en gel de sílice. Además, este proceso de purificación permitió aislar *trans*-**40** de la 5-cianopirrolidina **39** que lo acompañaba, transformada también en el correspondiente derivado tetrazólico **41** solo que a diferencia del producto del que procedía, no como un diastereoisómero único, sino como mezcla de dos. De hecho, al someter a las mismas condiciones de reacción al otro diastereoisómero de las 5-cianopirrolidinas **39**, al que se accedía puro tras el proceso de sustitución nucleófila, el

resultado fue de nuevo, además de la formación del anillo de tetrazol, la epimerización del producto y por tanto la obtención de los dos diastereoisómeros de **41**. Prácticamente el mismo rendimiento que en el logrado para *trans*-**40** se alcanzó en la síntesis de su diastereoisómero *cis*-**40** empleando el mismo procedimiento, solo que en este caso, la reacción se detuvo y fue necesario adicionar de nuevo azida de trimetilsililo y óxido de dibutilestaño (**Esquema 4.27**).



Esquema 4.27

Una vez formado el anillo de tetrazol, la última etapa para la preparación de las pirrolidinas 2,4-disustituidas deseadas era la desprotección del átomo de nitrógeno de **40** mediante reacción de hidrogenólisis. Al utilizar paladio sobre carbono como catalizador, el cual había resultado efectivo en la obtención de las pirrolidinas **OC12-OC15**, no se observó ningún tipo de transformación del compuesto *cis*-**40**. Al forzar condiciones elevando la temperatura a 75°C y añadiendo más catalizador de paladio, sí que se formó una cierta cantidad de producto final, pero acompañado de varias impurezas procedentes de la descomposición del compuesto de partida. Afortunadamente, la reacción de hidrogenación transcurrió mucho mejor utilizando hidróxido de paladio sobre carbono. Así, al agitar *trans*-**40** bajo atmósfera de hidrógeno y en presencia de este catalizador en una carga de un 30% en masa respecto al de producto de partida, se obtuvo la pirrolidina **OC16** con un rendimiento prácticamente cuantitativo (**Esquema 4.28**).



Esquema 4.28

4.2.2 Determinación de la estereoquímica de las pirrolidinas 2,4-disustituidas

Una característica de las pirrolidinas 2,4-disustituidas fundamental para su actividad catalítica y cuya influencia de hecho se pretende estudiar en el presente trabajo de investigación, es la configuración relativa entre los dos sustituyentes del heterociclo nitrogenado. Es decir, si el fragmento de alta demanda estérica 1,3-dioxolano y el grupo dador de enlaces de hidrógeno se disponen en la misma cara del ciclo de pirrolidina o por el contrario se encuentran en caras opuestas, lo cual probablemente resulte un factor crucial a la hora de interactuar con los diferentes sustratos durante el proceso catalítico.

Una de las técnicas más sencillas y rápidas para conocer la estereoquímica de moléculas orgánicas con cierto grado de rigidez son los experimentos de acoplamiento dipolar en resonancia magnética nuclear, denominados experimentos nOe. La determinación de la disposición de los sustituyentes en torno a un sistema cíclico es uno de los casos donde este tipo de técnicas resultan de extrema utilidad, ya que la presencia de efecto nuclear Overhauser (nOe) entre dos protones en ocasiones puede ser un indicio claro de que ambos se disponen hacia la misma cara del anillo. No obstante, no sirve cualquier correlación, sino que en la gran mayoría de ciclos de 6 y de 5 miembros, incluidas las pirrolidinas, la relajación dipolar entre dos protones unidos a carbonos contiguos no proporciona información concluyente y hay que ir más allá y buscar nOes entre protones que se encuentran situados en posiciones relativas 1 y 3. Así pues, en el caso de las pirrolidinas 2,4-disustituidas aquí estudiadas, para determinar la estereoquímica relativa de los dos sustituyentes en torno al heterociclo nitrogenado resultarían

concluyentes los nOes entre los protones H_A y H_D en el caso de las *cis*, o entre H_D y al menos uno de los protones del sustituyente dioxolano en las *trans* (Figura 4.17).

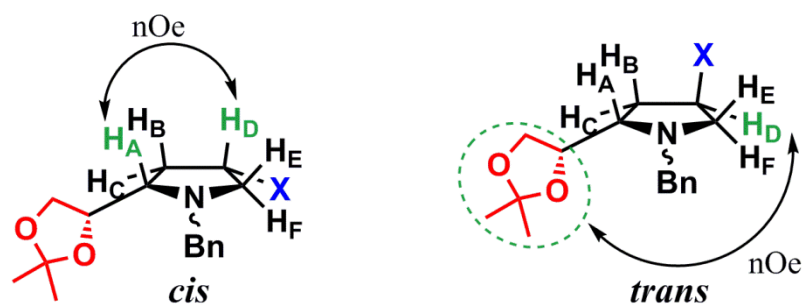


Figura 4.17 Disposición *cis* y *trans* de los sustituyente en torno al ciclo de pirrolidina

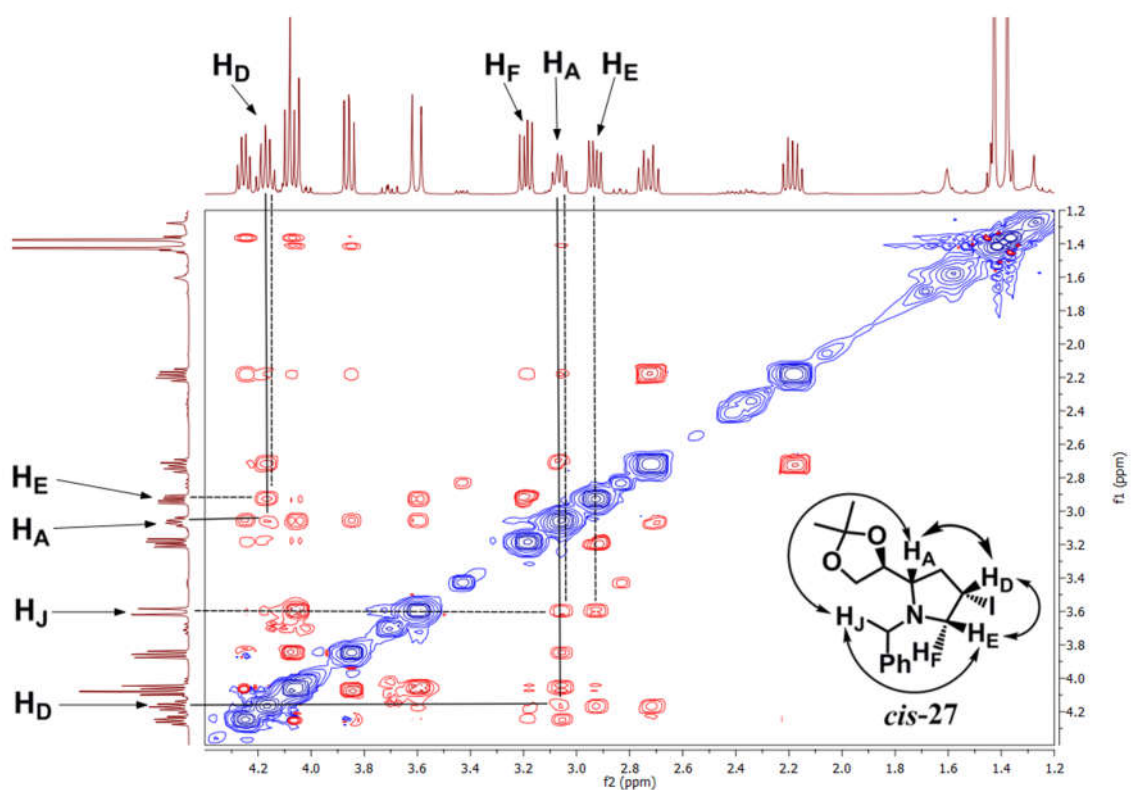


Figura 4.18 NOESY del compuesto *cis*-27

Una de estas correlaciones concluyentes se detectó en el espectro de NOESY de *cis*-27 (Figura 4.18). En él se puede ver la presencia de relajación dipolar entre los protones H_A y H_D (Figura 4.18, línea continua) situados en posiciones relativas 1,3 en el anillo de pirrolidina. Esto constituye una prueba clara de que ambos núcleos están situados en la misma cara del heterociclo nitrogenado y consecuentemente el sustituyente 1,3-dioxolano y el yodo se encuentran en disposición relativa *cis*. Además, se puede observar también como tanto el protón H_A como H_E relajan con H_J, uno de los protones del CH₂ del grupo bencilo (Figura 4.18, línea discontinua). Es un indicio de que H_A y

H_E se hallan en la misma cara del ciclo de pirrolidina. Aunque H_D da nOe tanto con H_E como con el otro protón diastereotópico unido a ese mismo carbono, H_F , es más intensa la correlación con el primero (**Figura 4.18, línea discontinua**), lo que indica de manera indirecta que H_D y H_A tienen, efectivamente, una disposición *cis*.

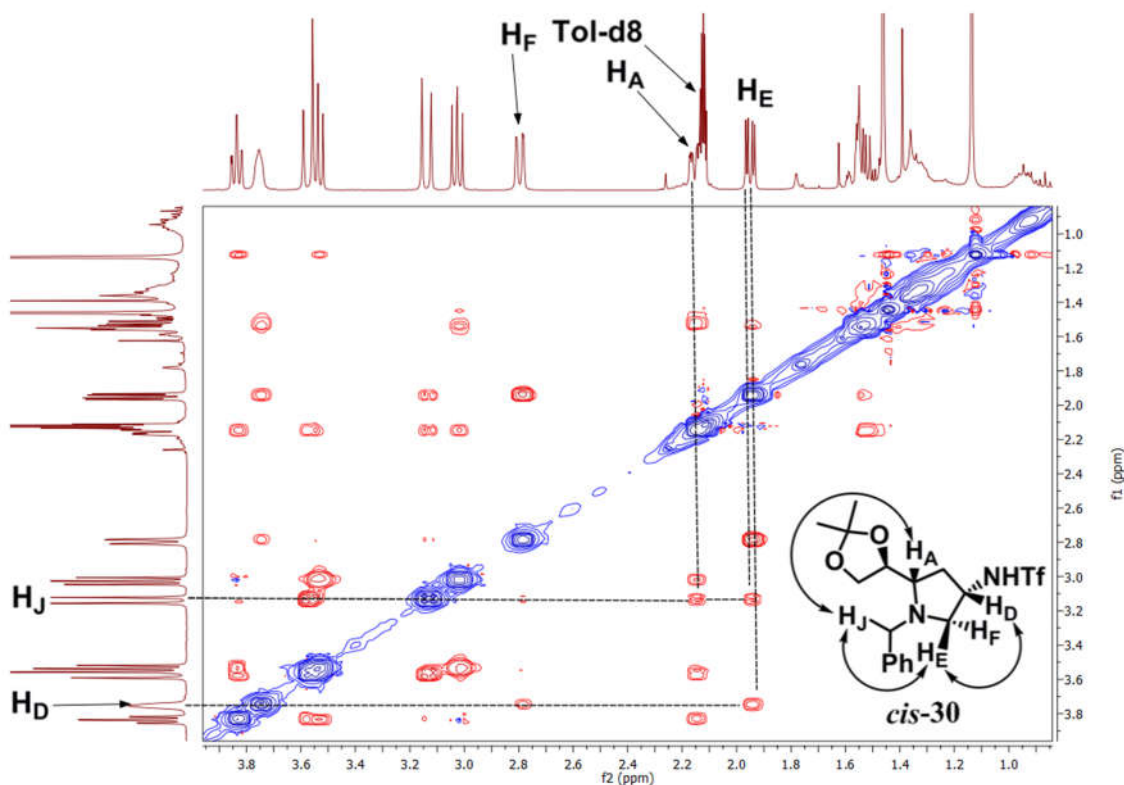


Figura 4.19 NOESY del compuesto *cis-30*

Aunque el derivado yodado *cis-27* fue la única pirrolidina de configuración relativa *cis* donde se observó nOe concluyente entre los protones H_A y H_D , lo cierto es que en algunos casos las correlaciones indirectas entre los núcleos H_A , H_D , H_E y H_J indicaban, que los dos sustituyentes del heterociclo nitrogenado se encontraban situados por la misma cara del anillo. Así, por ejemplo, en el espectro de nOe bidimensional del compuesto *cis-30* realizado en tolueno (**Figura 4.19**) se puede observar relajación dipolar de H_A con uno de los protones H_J del CH_2 del grupo bencilo. Este mismo núcleo, H_J , correlaciona tanto con H_E como con el protón H_F unido al mismo carbono, pero de manera mucho más intensa con el primero lo que se puede interpretar con cierta confianza como que H_A y H_E se disponen en *cis* en torno al anillo de pirrolidina. Y, de nuevo, H_D da nOe también de manera más intensa con H_E que con H_F , de forma que parece indicar que H_D está orientado hacia la misma cara del heterociclo que H_E y por tanto que H_A .

En el caso de las pirrolidinas 2,4-disustituidas *trans* no se observaron correlaciones 1,3 concluyentes entre los protones del anillo de 1,3-dioxolano y el del carbono 4 del heterociclo nitrogenado. Sin embargo, las correlaciones indirectas mostraban indicios claros de que los protones de las posiciones 2 y 4 del ciclo de pirrolidina se disponían en *trans* entre ellos. Por ejemplo en el espectro de NOESY del compuesto ***trans*-31** (Figura 4.20), los nOes permitían identificar rápidamente que protones se situaban hacia la misma cara del anillo de pirrolidina que el grupo tosilo y cuales hacia la contraria. Así, H_A correlacionaba de manera mucho más intensa con H_B que con H_C y además también lo hacía con H_E. Por el contrario, H_D mostraba correlaciones notablemente más intensas con H_F y H_C que con los protones H_E y H_B unidos a los mismos carbonos. Por tanto, estos datos indican que los núcleos H_A, H_B y H_E están orientados hacia la misma cara del heterociclo de pirrolidina, H_D, H_C y H_F hacia la contraria, y que consecuentemente la disposición relativa entre el anillo de dioxolano y el grupo tosilsulfonamida es *trans*.

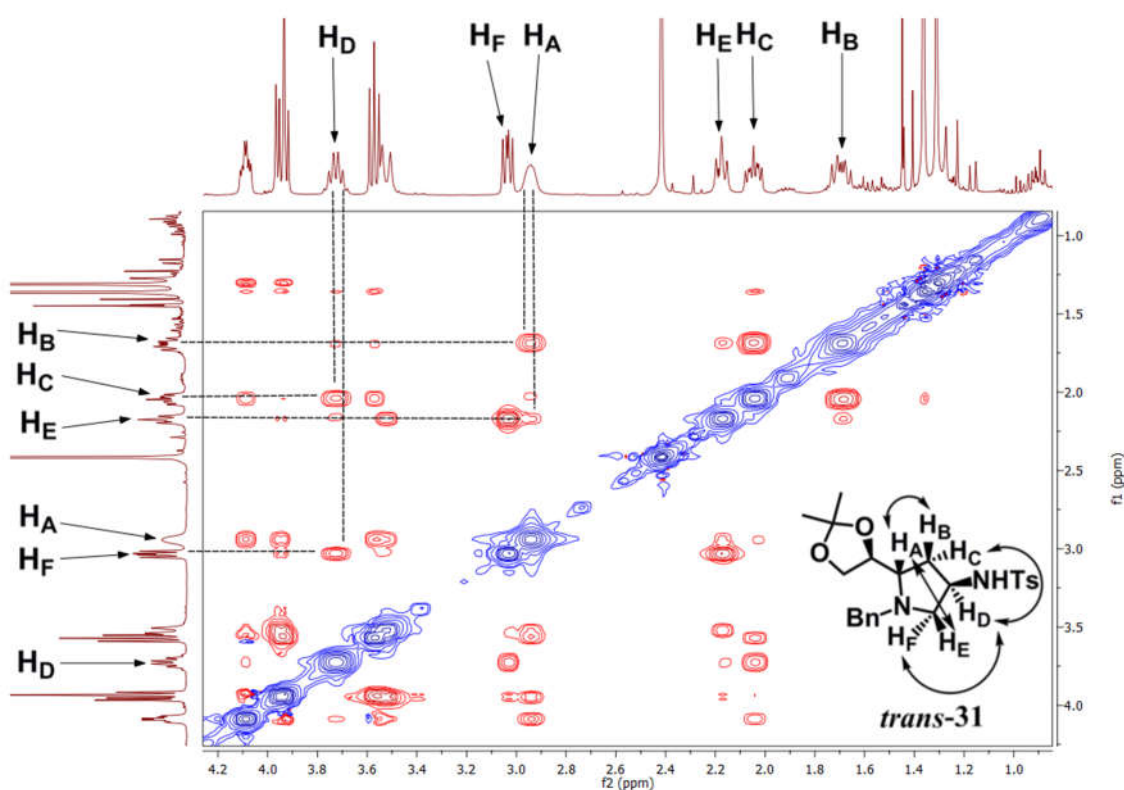


Figura 4.20 NOESY del compuesto ***trans*-31**

Posteriormente se consiguieron obtener cristales del compuesto ***cis*-31** mediante recristalización en una mezcla de diclorometano y ciclohexano, lo que permitió llevar a cabo un experimento de difracción de rayos X en monocristal. La interpretación de los

datos resultantes confirmaron que en el producto *cis*-**31** los sustituyentes tosilsulfonamida y 1,3-dioxolano se hallaban en disposición relativa *cis* en torno al ciclo de pirrolidina (**Figura 4.21**). Además, en el experimento de difracción de rayos X se observó que en el grupo bencilo de *cis*-**31** se orientaba hacia la cara contraria del heterociclo nitrogenado que los otros dos sustituyentes citados, tal como sugerían los experimentos de nOe de las pirrolidinas *cis* 2,4-disustituidas.

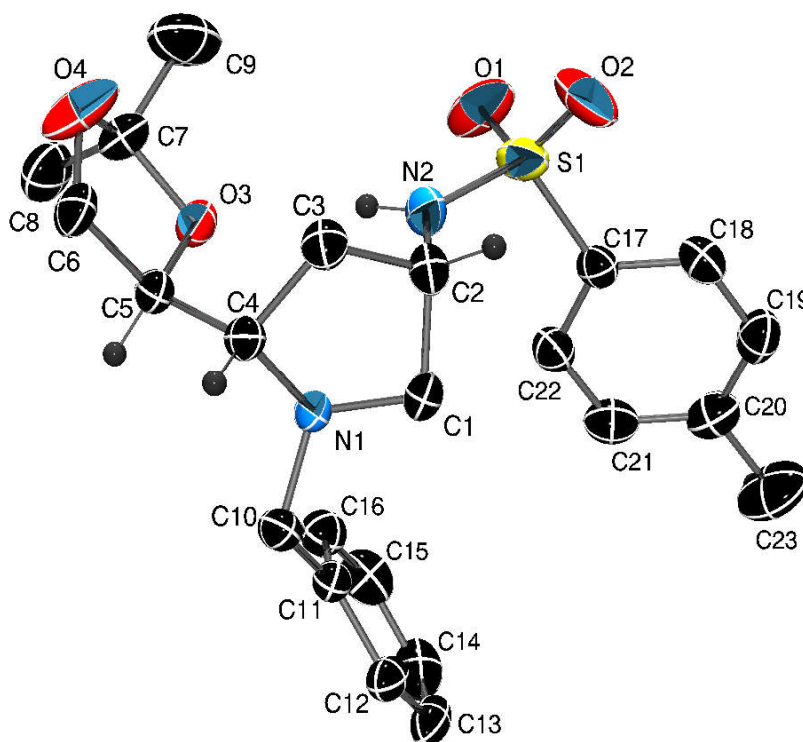


Figura 4.21 Representación ORTEP del compuesto *cis*-**31**

Por consiguiente, y tras los experimentos de RMN de efecto nOe y de difracción de rayos X realizados, se determinó de forma inequívoca la configuración relativa *cis* o *trans* tanto de las pirrolidinas 2,4-disustituidas finales **OC12-OC14**, como la de todos los intermedios involucrados en su síntesis a partir de la homoalilamina *anti*-**6**.

En los compuestos derivados de las 4-cianopirrolidinas **37** se determinó su estereoquímica relativa gracias al espectro de nOe bidimensional del producto *cis*-**37** (**Figura 4.22**). En él se observa una correlación concluyente entre los protones H_A y H_D (**Figura 4.22, línea continua**), indicando que ambos núcleos se encontraban situados en la misma cara del heterociclo de pirrolidina y por consiguiente que los sustituyentes ciano y etanodiol se hallaban en disposición relativa *cis* en torno al heterociclo nitrogenado. Esta afirmación, además, estaba reforzada por nOes intensos entre núcleos

de hidrógeno contiguos (**Figura 4.22, línea discontinua**). Concretamente, uno de los protones del CH₂ del grupo bencilo, H_J, correlacionaba con H_A, H_D y H_E, lo cual es una prueba de que los cuatro núcleos se disponían en la misma cara de la pirrolidina.

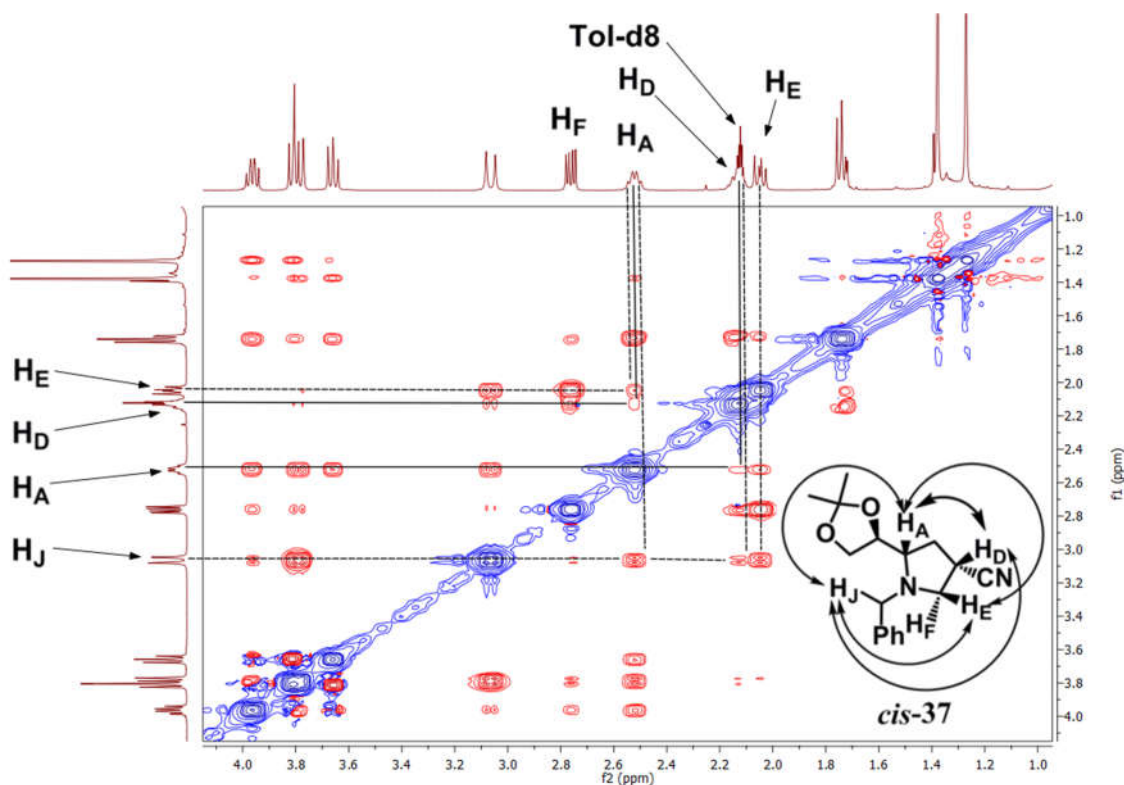
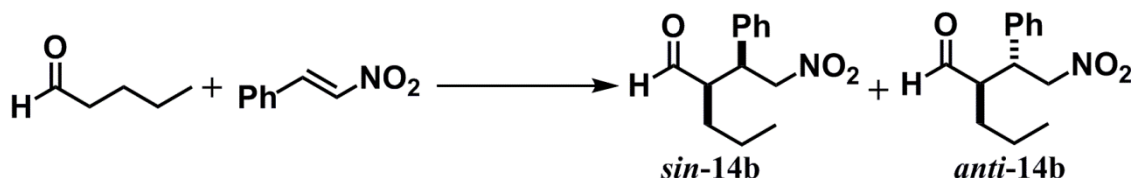


Figura 4.22 NOESY del compuesto *cis*-37

4.2.3 Estudio de las pirrolidinas 2,4-disustituidas como organocatalizadores en la adición de aldehídos sobre nitroalquenos

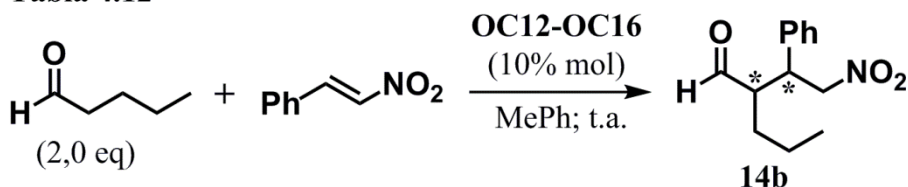
Una vez preparadas las pirrolidinas 2,4-disustituidas **OC12-OC15** se procedió a estudiar su comportamiento como organocatalizadores en la reacción de nitro-Michael entre aldehídos y nitroalquenos. En este caso se decidió seleccionar como proceso modelo la adición de pentanal a β -*trans*-nitroestireno. El resultado de la misma pueden ser hasta 4 estereoisómeros diferentes del 2-(1-fenil-2-nitroetil)pentanal **14b**, agrupados en dos parejas de enantiómeros de configuración relativa *sin* y *anti* entre los fragmentos propilo y fenilo provenientes del pentanal y del β -*trans*-nitroestireno respectivamente (**Esquema 4.29**).



Esquema 4.29

Como punto de partida para los ensayos de organocatálisis con las pirrolidinas 2,4-disustituídas con aldehídos como sustrato (**Tabla 4.12**) se decidió utilizar unas condiciones muy similares a las que habían funcionado bien con **OC4**; más aun teniendo en cuenta que también se pretende comparar como afecta la presencia del grupo dador de enlaces de hidrógeno en las propiedades catalíticas de las pirrolidinas con un motivo 1,3-dioxolano en la posición 2 del heterociclo. Así pues, se utilizó una carga de especie catalítica de un 10% mol con respecto al β -*trans*-nitroestireno, un exceso de pentanal de 2,0 equivalentes frente a la nitroolefina, así como trabajar a temperatura ambiente y con disolventes apolares, que fueron los que mejores resultados de estereoselectividad habían proporcionado con **OC4**. Sin embargo, la incorporación del sustituyente ácido propició una disminución considerable de la solubilidad de las pirrolidinas en disolventes apolares. Así pues, se decidió utilizar tolueno para llevar a cabo los ensayos preliminares.

Tabla 4.12



	Pirrolidina	t	Rdto. (%)	sin/anti	ee <i>sin</i> ¹
1	OC12	24 h	100	94/6	87% (<i>R,S</i>)
2	OC13	7 d	11	85/15	75% (<i>R,S</i>)
3	OC14	24 h	100	94/6	93% (<i>R,S</i>)
4	OC15	7 d	43	89/11	81% (<i>R,S</i>)
5	OC16	5 d	28	86/14	52% (<i>R,S</i>)

¹ Las letras entre paréntesis indican la estereoquímica del producto de Michael **14b** mayoritario, correspondiendo el (*R,S*) al (*R*)-2-((*S*)-1-fenil-2-nitroetil)pentanal.

La conclusión más inmediata que se desprendió de estas primeras pruebas realizadas con las cinco pirrolidinas 2,4-disustituídas fue que la configuración relativa *trans* entre los sustituyentes del anillo nitrogenado resultó ser la más favorable de cara a la

actividad catalítica. Mientras que **OC12** y **OC14** proporcionaron rendimientos cuantitativos en un día de reacción en la adición de pentanal a β -*trans*-nitroestireno (**Tabla 4.12, entradas 1 y 3**), **OC15** necesitó una semana para alcanzar menos de la mitad de rendimiento (**Tabla 4.12, entrada 4**) y en ese mismo tiempo con **OC13** tan solo se obtuvo un 11% de rendimiento en la misma transformación (**Tabla 4.12, entrada 2**). Esta observación está de acuerdo con los resultados descritos en la literatura utilizando otros organocatalizadores basados en el heterociclo de pirrolidina que combinan un sustituyente de elevada demanda estérica en posición 2 del anillo y otro con protones ácidos en la 4, donde los autores utilizan solo aquellos con disposición *trans* entre ambos grupos en la reacción de Michael con nitroalquenos ^[110-113]. Por su parte, **OC16**, a pesar de tener una configuración relativa *trans*, tan solo proporcionó el γ -nitro aldehído **14b** con un rendimiento del 28% tras 5 días de reacción (**Tabla 4.12, entrada 5**), dando indicios de que el grupo tetrazol podía no ser el adecuado para el diseño de este tipo de organocatalizadores en la reacción de adición conjugada de aldehídos a nitroolefinas.

En cuanto a la estereoselectividad, todas las pirrolidinas 2,4-disustituidas condujeron a la formación preferente del producto de Michael *sin-14b* frente al de configuración relativa *anti*, tal como suele ocurrir con los organocatalizadores con una estructura basada en este heterociclo nitrogenado. Además, en todos los ensayos se obtuvo mayoritariamente el mismo enantiómero de *sin-14b*, independientemente de la configuración *cis* o *trans* de la pirrolidina 2,4-disustituida utilizada. Según las condiciones cromatográficas descritas en la literatura ^[158c], este estereoisómero mayoritario era el (*R*)-2-((*S*)-1-fenil-2-nitroetil)pentanal, el mismo que se obtenía al emplear **OC4** como organocatalizador. También en la capacidad de estereoinducción de las pirrolidinas 2,4-disustituidas la disposición relativa *trans* entre el anillo de 1,3-dioxolano y el sustituyente dador de enlaces de hidrógeno resultaba beneficiosa, si bien no era tan determinante como en el caso de la actividad del organocatalizador. Así, **OC12** y, en especial, **OC14** proporcionaron valores de relación diastereomérica y exceso enantiomérico superiores a los alcanzados por **OC13** y **OC15** (**Tabla 4.12 entradas 1 y 3 vs. 2 y 4**). En lo que respecta a las características del sustituyente dador de enlaces de hidrógeno, para la adición conjugada de pentanal a β -*trans*-nitroestireno los mejores datos de estereoselectividad se obtuvieron empleando el organocatalizador **OC14**, poseedor del grupo *p*-toluensulfonamida, mientras que **OC12** con el sustituyente

trifluorometilsulfonamida proporcionó resultados a un nivel ligeramente inferior. Utilizando **OC16** tan solo se alcanzó un exceso enantiomérico moderado (**Tabla 4.12, entrada 5**), demostrando que el sustituyente tetrazol además de no ser el adecuado de cara a la actividad de las pirrolidinas 2,4-disustituidas, tampoco resultaba apto para lograr buenas estereoselectividades.

Teniendo en cuenta los resultados recopilados en la **Tabla 4.12** así como los modelos de estereoinducción previamente propuestos para organocatalizadores de este tipo ^[110, 113]; se puede considerar que la reacción entre pentanal y β -*trans*-nitroestireno catalizada por **OC12** u **OC14** transcurre a través de la formación de un intermedio enamina entre la pirrolidina y el aldehído, que posteriormente reacciona con el nitroalqueno. El curso estereoquímico de dicha transformación se puede racionalizar asumiendo la formación mayoritaria de la (*E*)-enamina, que adoptaría una conformación *s-trans* para minimizar las repulsiones estéricas con el fragmento 2,2-dimetil-1,3-dioxolano. Además, este sustituyente de elevada demanda estérica bloquearía la cara *re* de la enamina, de forma que la adición del β -*trans*-nitroestireno se produciría por la contraria, la *si*. Hasta este punto, el modelo aquí expuesto sería muy similar al postulado para las pirrolidinas 2-monosustituidas de configuración *S* en el carbono estereogénico unido al nitrógeno. Pero además, en el caso de **OC12** y de **OC14**, el grupo sulfonamida se encargaría de interaccionar mediante un enlace de hidrógeno con un átomo de oxígeno de la función nitro del β -*trans*-nitroestireno. Como resultado, en primer lugar, se incrementaría la electrofilia del nitroalqueno. Pero además, ayudaría a dirigir la aproximación de la nitroolefina a la enamina. Por un lado favoreciendo que esta aproximación tuviera lugar por la misma cara del intermedio donde se encuentra el grupo sulfonamida, la *si*, y por otro orientando al nitroalqueno para que reaccionara por su cara *si*.

Por tanto, el modelo propuesto para el estado de transición de la adición de pentanal sobre β -*trans*-nitroestireno en presencia de **OC12** u **OC14** implicaría la reacción de la (*E*)-enamina *s-trans* por su cara *si*, con la *si* del nitroalqueno, que se encontraría además coordinado por un enlace de hidrógeno al grupo sulfonamido del organocatalizador (**Figura 4.23**).

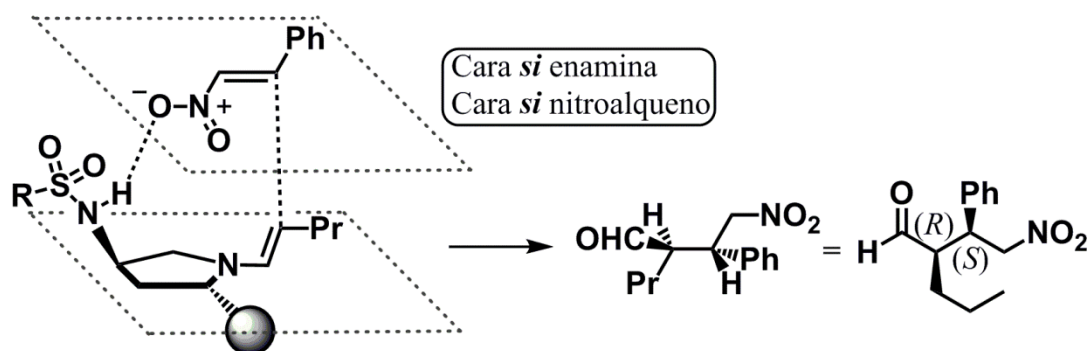


Figura 4.23

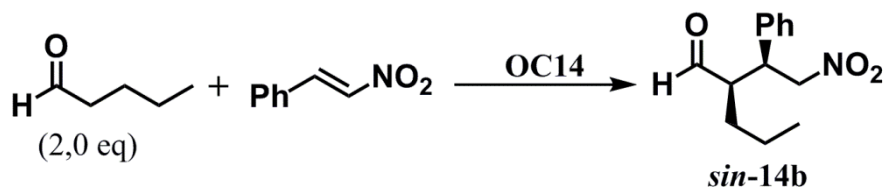
Según el modelo aquí expuesto para el estado de transición, la configuración relativa *trans* entre los dos sustituyentes del organocatalizador es fundamental para que trabajen de manera sinérgica durante el proceso catalítico, bloqueando el fragmento 1,3-dioxolano la cara *re* del intermedio enamina y orientando el grupo dador de enlaces de hidrógeno al nitroalqueno hacia la contraria. No obstante, y tal como se ha comentado anteriormente, el director principal del curso estereoquímico de la adición de Michael es el sustituyente sobre el carbono 2 de la pirrolidina, mientras que la función del grupo dador de enlaces de hidrógeno en cuanto a la estereoquímica de la transformación es la de apoyar la dirección marcada y permitir así alcanzar elevados niveles de diastereo y enantioselectividad. También resulta importante que las características de esta funcionalidad ácida del organocatalizador sean adecuadas para interactuar con el grupo nitro de la nitroolefina, tal como se ha visto con **OC16**, pirrolidina que ha mostrado malas propiedades como organocatalizador en la adición 1,4 de pentanal a β -*trans*-nitroestireno.

De los ensayos preliminares con las pirrolidinas 2,4-disustituidas sintetizadas (**Tabla 4.12**) se concluyó que, tanto para la actividad catalítica como para el poder de estereoinducción, la disposición relativa *trans* de los dos sustituyentes del heterociclo nitrogenado, el fragmento dioxolano y el grupo con protones ácidos; y valores de pK_a superiores a los de un ácido carboxílico para este segundo sustituyente, eran las características que debía ostentar el organocatalizador adecuado para la reacción entre pentanal y β -*trans*-nitroestireno. De las pirrolidinas preparadas eran **OC12** y **OC14** las que reunían esas características y efectivamente proporcionaron excelentes resultados en el proceso modelo. Los valores de enantioselectividad alcanzados con **OC14** fueron cualitativamente superiores, superando la barrera del 90% de exceso enantiomérico, por

lo que se eligió este segundo catalizador para continuar el estudio de la reacción de Michael con otros aldehídos y nitroalquenos.

Así, se investigó como afectaban a los resultados del proceso modelo la variación de ciertas condiciones de reacción. En concreto se realizaron ensayos con diferentes medios de reacción, tanto orgánicos como acuosos, a menor temperatura, y con una carga inferior de organocatalizador (**Tabla 4.13**).

Tabla 4.13



	carga OC14 ¹	Medio	T (°C)	t	Rdto. (%)	<i>sin/ anti</i>	ee <i>sin</i>
1	10	MePh	t.a.	24 h	100	94/6	93%
2	10	CHCl ₃	t.a.	24 h	99	87/13	69%
3	10	THF	t.a.	24 h	13	72/28	49%
4	10	MeCN	t.a.	24 h	36	68/32	44%
5	10	EtOH	t.a.	24 h	70	61/39	33%
6	10	CF ₃ Ph	t.a.	24 h	100	87/13	82%
7	10	H ₂ O	t.a.	24 h	85	93/7	86%
8	10	NaCl ac sat	t.a.	24 h	100	87/13	72%
9	10	MePh	0	3 d	100	95/5	91%
10	10	CF ₃ Ph	0	5 d	100	90/10	87%
11	5	MePh	t.a.	3 d	100	95/5	92%

¹ Cantidad de **OC14** en porcentaje en moles con respecto al reactivo limitante (el β-*trans*-nitroestireno).

De todos los disolventes orgánicos estudiados a temperatura ambiente y con una carga de **OC14** del 10% mol (**Tabla 4.13, entradas 1-6**), los aromáticos fueron los que mejores resultados proporcionaron tanto en cuanto rendimiento como a estereoselectividad, en especial el tolueno. Utilizando estos disolventes se obtuvieron rendimientos cuantitativos en un día de reacción, y elevados valores de diastereoselectividad y exceso enantiomérico. En ese mismo periodo de tiempo, con THF, acetonitrilo y etanol tan solo se alcanzaron resultados de rendimiento y estereoselectividad entre moderados y bajos; mientras que el empleo de cloroformo solamente permitió obtener un exceso enantiomérico inferior al 70% para *sin-14b*.

La adición de pentanal a β -*trans*-nitroestireno catalizada por **OC14** también se ensayó en medios acuosos (**Tabla 4.13, entradas 7 y 8**). Tanto el agua como la disolución acuosa saturada de cloruro de sodio proporcionaron buenos resultados en el proceso modelo, de hecho por encima de los alcanzados en la mayoría de disolventes orgánicos y solo superados claramente por los obtenidos en tolueno. La actividad de **OC14** fue mayor en el segundo medio acuoso, lográndose un rendimiento cuantitativo tras un día de reacción, mientras que en agua el rendimiento alcanzó un valor del 85%. En cuanto a estereoselectividad, los mejores datos se obtuvieron en agua, con una relación diastereomérica y un exceso enantiomérico del 93/7 y el 86% respectivamente, los mejores resultados conseguidos en cualquier medio de reacción después del tolueno. La disolución saturada de cloruro de sodio proporcionó valores más modestos para estos parámetros.

Por otra parte, la disminución de la temperatura de reacción a 0 °C afectó negativamente a la actividad de la pirrolidina **OC14** (**Tabla 4.13, entradas 9 y 10**). En tolueno se necesitaron tres días para conseguir un rendimiento cuantitativo en la adición de pentanal a β -*trans*-nitroestireno, y todavía más tiempo, cinco días, cuando el disolvente era trifluorometilbenceno. Los valores de estereoselectividad de la transformación no sufrieron grandes cambios al trabajar a menor temperatura. Al utilizar tolueno se observó solamente una ligera disminución del exceso enantiomérico. Contrariamente, a 0 °C la diastereo y enantioselectividad obtenidas en trifluorometilbenceno fueron sensiblemente superiores que a temperatura ambiente.

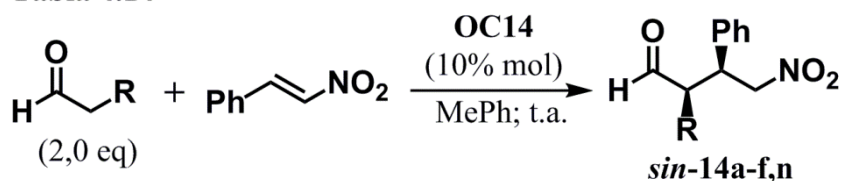
Finalmente, se estudió como afectaba a la reacción modelo el trabajar con una menor carga de **OC14**. Esta se pudo bajar a un 5% mol (**Tabla 4.13, entrada 11**) sin que se observaran cambios significativos en la estereoselectividad de la reacción con respecto a los resultados obtenidos en tolueno y a temperatura ambiente, aunque si en su velocidad, ya que hicieron falta casi 3 días para alcanzar el mismo rendimiento que con un 10% mol de la pirrolidina.

Por consiguiente, *las condiciones consideradas como las mejores de las ensayadas para la adición de tipo Michael de pentanal sobre β -*trans*-nitroestireno empleando las pirrolidinas 2,4-disustituidas, en cuanto a rendimiento, diastereoselectividad y enantioselectividad, incluían el uso de OC14, a una carga de un 10% mol, en tolueno como disolvente y a temperatura ambiente.* Si bien los datos de actividad y poder de

estereoinducción de **OC14** no alcanzaron las excelentes cotas logradas en tolueno, lo cierto es que los resultados obtenidos en agua fueron muy buenos, haciendo de este medio de reacción una alternativa para desarrollar procesos de Michael entre aldehídos y nitroolefinas organocatalizados por **OC14** en ausencia de disolventes orgánicos.

Una vez optimizado el proceso, se decidió extender la aplicación de **OC14** como organocatalizador en la adición conjugada de otros aldehídos diferentes del pentanal sobre β -*trans*-nitroestireno (**Tabla 4.14**).

Tabla 4.14



	14	R	Disolvente	T (°C)	t	Rdto. (%)	sin/anti	ee sin
1	14b	<i>n</i> -Pr	MePh	t.a.	24 h	100	94/6	93%
2	14c	Me	MePh	t.a.	24 h	100	95/5	91%
3	14d	Et	MePh	t.a.	24 h	100	91/1	91%
4	14e	<i>n</i> -Hx	MePh	t.a.	24 h	100	93/7	93%
5	14f	(CH ₂) ₇ CH=CH ₂	MePh	t.a.	26 h	100	97/3	92%
6	14n	<i>i</i> Pr	MePh	t.a.	7 d	100	98/2	97%
7	14n ¹	<i>i</i> Pr	MePh	t.a.	4 d	100	85/15	95%
8	14a	Bn	MePh	t.a.	10 h	100	95/5	88%
9	14a	Bn	CF ₃ Ph	0	24 h	94	96/4	91%

¹ Reacción en presencia de un 10% mol de ac. *p*-nitrobenzoico con respecto al β -*trans*-nitroestireno.

La pirrolidina **OC14** proporcionó rendimientos cuantitativos, diastereoselectividades superiores al 90/10 y excesos enantioméricos por encima del 90% en la adición conjugada de diversos aldehídos sobre β -*trans*-nitroestireno. De nuevo, el impedimento estérico de la cadena hidrocarbonada del aldehído demostró tener un efecto significativo en la actividad de **OC14** durante el proceso organocatalizado así como en la estereoselectividad del mismo. Mientras la reacción entre aldehídos lineales de cadena corta y β -*trans*-nitroestireno se completó en un día de reacción (**Tabla 4.14, entradas 1-4**), el 10-undecenal precisó de algo más de 24 horas (**Tabla 4.14, entrada 5**), y el 3-metilpropanal requirió de una semana (**Tabla 4.14, entrada 6**), si bien finalmente también se obtuvo el γ -nitro aldehído **16n** con rendimiento cuantitativo. La utilización

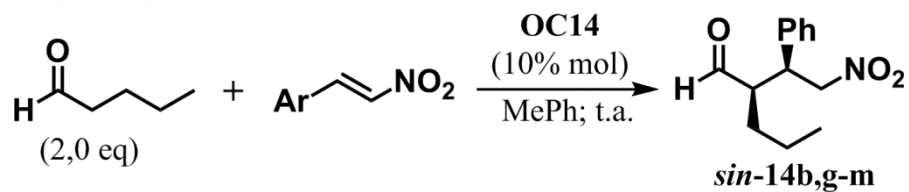
de aditivos ácidos, concretamente ácido *p*-nitrobenzoico, permitió acortar el tiempo de reacción del 3-metilbutanal a algo más de la mitad (**Tabla 4.13, entrada 7**) sin alterar de manera apreciable el resultado de exceso enantiomérico. Sin embargo, se produjo un descenso notable en la diastereoselectividad de la transformación.

No tan marcado pero también apreciable fue el efecto del tamaño de la cadena lateral en la estereoselectividad del proceso organocatalizado. Así, con los aldehídos de menor peso molecular, el propanal y el butanal, los excesos enantioméricos alcanzaron la cifra del 91% (**Tabla 4.14, entradas 2 y 3**), mientras que los aductos procedentes del pentanal y del hexanal se obtuvieron con excesos enantioméricos del 93% (**Tabla 4.14, entrada 1 y 4**). El producto de Michael **16f**, derivado del 10-undecenal superó la barrera de diastereoselectividad del 95/5, con un exceso enantiomérico del 92% (**Tabla 4.14, entrada 5**). Y con el 3-metilbutanal se lograron excelentes resultados de estereoselectividad, con una relación diastereomérica del 98/2 y un exceso enantiomérico del 97% para *sin*-**16n** (**Tabla 4.14, entrada 6**).

Por su parte, el 3-fenilpropanal tuvo un comportamiento atípico en comparación con los otros aldehídos ensayados (**Tabla 4.14, entradas 8 y 9**). Este sustrato demostró mayor reactividad que el resto, proporcionando el correspondiente producto de Michael **14a** con rendimiento cuantitativo en 10 horas de reacción a temperatura ambiente. Además, los mejores resultados de estereoselectividad se obtuvieron en trifluorometilbenceno a 0 °C, si bien, debido a la menor temperatura se necesitó de un día para que se completara la reacción.

El empleo de la pirrolidina **OC14** como organocatalizador en la reacción de nitro-Michael se extendió también a la adición conjugada de pentanal a diferentes nitroolefinas aromáticas bajo las condiciones consideradas como óptimas (**Tabla 4.15**)

Tabla 4.15



	14	Ar	T (°C)	t	Rdto. (%)	sin/anti	ee sin
1	14b	Ph	t.a.	14 h	100	94/6	93%
2	14g	2-Furil	t.a.	24 h	98	89/11	75%
3	14g	2-Furil	0	4 d	91	85/15	74%
4	14g¹	2-Furil	t.a.	24 h	91	82/18	53%
5	14h	4-MePh	t.a.	24 h	100	93/7	92%
6	14i	4-OMePh	t.a.	34 h	100	93/7	89%
7	14j	4-ClPh	t.a.	24 h	100	92/8	91%
8	14k	4-BrPh	t.a.	24 h	99	94/6	92%
9	14l	3-BrPh	t.a.	24 h	100	95/5	92%
10	14m	2-BrPh	t.a.	24 h	100	95/5	92%

¹ Uso de **OC12** como organocatalizador en lugar de **OC14**.

Tal como se puede comprobar en los datos resumidos en la **Tabla 4.15**, la pirrolidina **OC14** proporcionó los aductos procedentes de la adición conjugada de pentanal a diferentes nitroalquenos aromáticos con rendimientos cuantitativos y excelentes estereoselectividades en general. La introducción de halógenos o un metilo en la posición *para* del anillo bencénico del β -*trans*-nitroestireno no produjo cambios significativos en el transcurso del proceso organocatalizado (**Tabla 4.15, entradas 5, 7 y 8 vs. entrada 1**), obteniéndose los γ -nitro aldehydos **14h**, **14j** y **14k** con rendimientos cuantitativos en un día de reacción, excelentes diastereoselectividades y excesos enantioméricos para el aducto *sin* superiores al 90%. Se trata pues de resultados muy similares a los logrados en el proceso modelo entre pentanal y β -*trans*-nitroestireno. La presencia de la funcionalidad metoxi en la posición *para* del anillo bencénico del nitroalqueno sí que propició una disminución de la reactividad del nitroderivado, presumiblemente debido a las características dadoras por efecto resonante de este grupo funcional. Por tanto, fue necesario incrementar el tiempo de reacción hasta 34 horas, pero finalmente se obtuvo el producto de Michael **14i** con un rendimiento cuantitativo, una excelente relación diastereomérica y un exceso enantiomérico para el estereoisómero *sin* que rozó el valor del 90% (**Tabla 4.15, entrada 6**).

La nitroolefina que resultó ser un sustrato más problemático fue el (*E*)-2-(2-nitrovinil)furano (**Tabla 4.15, entradas 2-4**). Bajo las condiciones consideradas como las mejores, la reacción entre este nitroalqueno y pentanal transcurrió con un rendimiento prácticamente cuantitativo, muy buena diastereoselectividad, pero con un exceso enantiomérico del 75%. Este valor, si bien constituye un buen resultado de enantioselectividad, se encuentra claramente por debajo de los niveles logrados con el resto de nitroalquenos. La disminución de la temperatura de reacción a 0 °C no provocó cambios significativos en el exceso enantiomérico del proceso de adición conjugada, pero en cambio sí que se produjo una disminución considerable de la velocidad del mismo. La sustitución de la pirrolidina **OC14** por **OC12** dio lugar a una caída de los resultados de estereoselectividad, en especial de exceso enantiomérico, lo cual constituye una prueba más de la superioridad de **OC14** con sustratos de tipo aldehído.

La influencia de la posición del sustituyente del anillo bencénico en el proceso organocatalizado se estudió con los diferentes regioisómeros del (*E*)-bromo-(2-nitrovinil)benceno (**Tabla 4.15, entradas 8-10**). Realmente, no se observó ningún cambio significativo, y los tres nitroalquenos ensayados proporcionaron los correspondientes γ -nitro aldehídos **14k-14m** prácticamente con los mismos resultados, es decir, rendimientos cuantitativos en un día de reacción, relaciones diastereoméricas del 95/5 y excesos enantioméricos para los aductos *sin* del 92%.

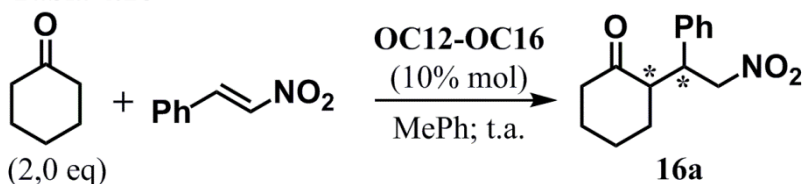
Por consiguiente, a partir de los datos resumidos en las **Tablas 4.14 y 4.15** se puede concluir que la pirrolidina **OC14** resulta un excelente organocatalizador para la adición conjugada de aldehídos a nitroolefinas aromáticas, permitiendo obtener los γ -nitro aldehídos **14a-14n** con rendimientos cuantitativos en general, excelentes diastereoselectividad y excesos enantioméricos superiores al 90% en la mayoría de los casos. Estos resultados demuestran claramente que **OC14** posee unas características superiores como organocatalizador que **OC4**; y que consecuentemente la introducción del sustituyente *p*-toluensulfonamida en el carbono 4 del heterociclo de pirrolidina en disposición relativa *trans* con respecto al fragmento 1,3-dioxolano produce una mejora considerable de las propiedades catalíticas de este tipo de organocatalizadores.

4.2.4 Estudio de las pirrolidinas 2,4-disustituidas como organocatalizadores en la adición de cetonas sobre nitroalquenos

Las cetonas son sustratos que presentan diferencias significativas con respecto a los aldehídos, en especial en lo que atañe a su reactividad, tal como se ha podido comprobar al ensayar la pirrolidina **OC4** con este tipo de compuestos carbonílicos. No obstante, dado los excelentes resultados obtenidos en la adición conjugada de aldehídos a nitroalquenos con las pirrolidinas 2,4-disustituidas, en especial **OC14**, así como la mayor actividad de estas en comparación con las 2-monosustituidas, se decidió afrontar el reto de desarrollar un procedimiento organocatalizado de reacción de nitro-Michael con nitroolefinas empleando cetonas como sustrato.

Los estudios previos se realizaron seleccionando como proceso modelo la reacción entre ciclohexanona y β -*trans*-nitroestireno. Al igual que con los aldehídos se optó por utilizar 2,0 moles de cetona por mol de nitroolefina, en presencia de un 10% mol de pirrolidina 2,4-disustituida en relación al reactivo limitante, a temperatura ambiente y en tolueno como disolvente (**Tabla 4.16**).

Tabla 4.16



	Pirrolidina	t	Rdto. (%)	<i>sin/anti</i>	ee <i>sin</i> ¹
1	OC12	48 h	88	94/6	85%(4)
2	OC13	7 d	< 2	n.d.	n.d.
3	OC14	72 h	88	94/6	74%(4)
4	OC15	7 d	4	>90/10	n.d.
5	OC16	8 d	6	>90/10	n.d.

¹ Los números entre paréntesis hacen referencia al pico mayoritario en el cromatograma de la **Figura 4.10**, correspondiendo el 4 a la (*S*)-2-((*R*)-1-fenil-2-nitroetil)ciclohexan-1-ona.

De la misma manera que ocurría con sustratos de tipo aldehído, se puede comprobar en la **Tabla 4.16** como solo las pirrolidinas 2,4-disustituidas de configuración relativa *trans* mostraban buena actividad catalítica en la adición de tipo Michael de ciclohexanona a β -*trans*-nitroestireno. Únicamente **OC12** y **OC14** proporcionaron

rendimientos elevados en dicha transformación (**Tabla 4.16, entradas 1 y 3**), mientras que **OC13** y **OC15** no fueron capaces de alcanzar ni tan siquiera un rendimiento del 5% tras una semana de reacción (**Tabla 4.16, entradas 2 y 4**). Por su parte, **OC16** también demostró muy poca actividad, obteniéndose el producto de Michael **16a** con un anecdótico 6% de rendimiento tras 8 días de reacción (**Tabla 4.16, entrada 5**).

Realmente, tal como se había observado previamente en el estudio con las pirrolidinas 2-monosustituidas (**Tabla 4.10**) la ciclohexanona resultaba un sustrato menos reactivo que la mayoría de aldehídos. Por ejemplo, para lograr un rendimiento cercano al 90% con **OC12** como organocatalizador se necesitaron casi dos días de reacción y tres con **OC14**, mientras que en condiciones similares en la adición 1,4 de pentanal a β -*trans*-nitroestireno los mismos catalizadores proporcionaban rendimientos cuantitativos en 24 horas.

En lo que respecta a la estereoselectividad del proceso modelo con ciclohexanona, todas las pirrolidinas 2,4-disustituidas condujeron a la formación preferente del producto de Michael *sin*-**16a** con diastereoselectividades superiores al 90/10. Con los organocatalizadores **OC12** y **OC14** se obtuvo de forma mayoritaria la (*S*)-2-((*R*)-1-fenil-2-nitroetil)ciclohexan-1-ona, el mismo enantiómero que se obtenía al utilizar **OC4** y justamente el de configuración opuesta al que proporcionaba mayoritariamente **OC3**. Los valores de estereoinducción logrados con **OC12** fueron superiores a los obtenidos con **OC14** ya que aunque ambas pirrolidinas proporcionaron excelentes diastereoselectividades próximas al 95/5, la primera de ellas permitió alcanzar un exceso enantiomérico mayor para la γ -nitro cetona *sin*-**16a**. Además, tal como se ha comentado en el párrafo anterior, **OC12** resultaba un organocatalizador notablemente más activo que **OC14** en el proceso modelo con ciclohexanona. Por tanto, estos datos parecen indicar que con sustratos de tipo cetona el grupo trifluorometilsulfonamida podía ser más adecuado que el *p*-toluensulfonamida, al contrario de lo que ocurría con los aldehídos.

Partiendo de estas observaciones y en base a los modelos postulados previamente con organocatalizadores similares a los aquí empleados^[111-112], se puede considerar que la adición conjugada de ciclohexanona a β -*trans*-nitroestireno catalizada por **OC12** u **OC14** tiene lugar a través de un intermedio enamina, formado entre la pirrolidina y la cetona, que posteriormente reacciona con el nitroalqueno. El curso estereoquímico de la

transformación se puede racionalizar asumiendo que el conformero mayoritario de la (*E*)-enamina sería el *s-cis* para minimizar las repulsiones estéricas con el fragmento 1,3-dioxolano de la pirrolidina orientando hacia ese sustituyente un carbono sp^2 en lugar de un carbono sp^3 ^[68b, 78c]. Este es el punto clave para explicar por qué la estereoselectividad es la inversa que la observada con aldehídos, ya que con estos sustratos se tiene preferentemente el rotámero *s-trans* de la enamina. Además de regular el equilibrio conformacional de la enamina, el fragmento 1,3-dioxolano también se encargaría de bloquear la cara *si* de este intermedio, induciendo que el ataque a la nitroolefina tuviera lugar por la contraria, la *re*. Por su parte, el grupo sulfonamida se coordinaría mediante enlace de hidrógeno al nitro del β -*trans*-nitroestireno, incrementando la electrofilia de este reactivo. Además, de esta manera dirigiría la aproximación de la nitroolefina a la cara *re* de la enamina y por la cara *re* del propio nitroderivado. Por tanto, la reacción entre la ciclohexanona y el β -*trans*-nitroestireno organocatalizada por **OC12** u **OC14** transcurriría por las caras enantiotópicas *re* tanto del intermedio enamina como del nitroalqueno, proporcionando así el estereoisómero (*S*)-2-((*R*)-1-fenil-2-nitroetil)ciclohexan-1-ona (**Figura 4.24**).

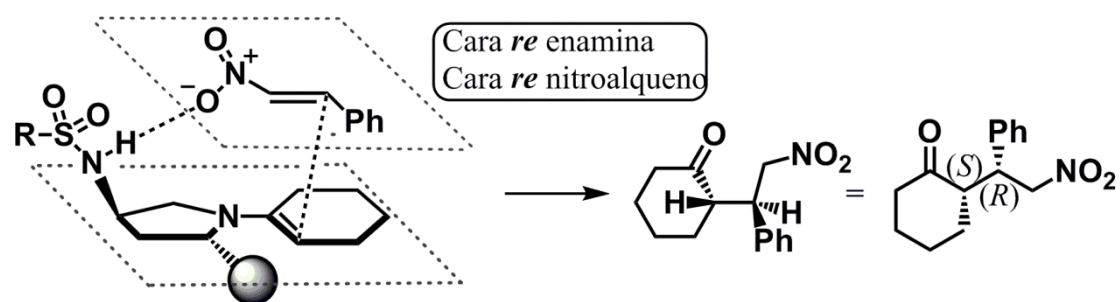
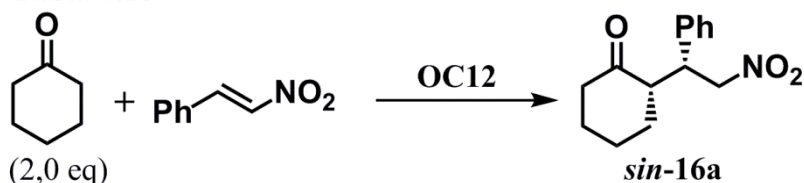


Figura 4.24

Ante los buenos resultados obtenidos en las pruebas preliminares en la adición tipo Michael de ciclohexanona a β -*trans*-nitroestireno, se decidió estudiar diferentes condiciones de reacción para este proceso modelo utilizando **OC12** como organocatalizador (**Tabla 4.17**). Se ensayaron diferentes disolventes orgánicos y, dadas sus peculiares propiedades, también medios acuosos; así como temperaturas de reacción de 0 °C, y cargas de organocatalizador inferiores al 10% mol con respecto al reactivo limitante.

Tabla 4.17



	% mol OC12 ¹	Medio	T (°C)	t	Rdto. (%)	sin/ anti	ee sin
1	10	MePh	t.a.	48	88	94/6	85%
2	10	CHCl ₃	t.a.	48	92	96/4	74%
3	10	THF	t.a.	48	22	>98/2	79%
4	10	MeCN	t.a.	48	100	95/5	95%
5	10	EtOH	t.a.	48	21	96/4	70%
6	10	CF₃Ph	t.a.	48	100	97/3	99%
7	10	H ₂ O	t.a.	48	60	94/6	90%
8	10	NaCl ac sat	t.a.	48	93	95/5	91%
9	10	CF ₃ Ph	0	48	54	96/4	91%
10	5	CF ₃ Ph	t.a.	4 d	100	95/5	91%

¹ Cantidad de organocatalizador en porcentaje en moles con respecto al reactivo limitante (el β -*trans*-nitroestireno).

De las pruebas con diferentes disolventes orgánicos (Tabla 4.17, entradas 1-6) se puede observar que los mejores resultados en la adición 1,4 de ciclohexanona a β -*trans*-nitroestireno organocatalizada por OC12 se obtienen en trifluorometilbenceno y en acetonitrilo. Ambos disolventes permiten conseguir rendimientos cuantitativos en dos días de reacción, acompañados de excelentes valores de estereoselectividad. En especial destaca el trifluorometilbenceno, disolvente en el cual se obtuvo el producto **16a** con una relación de diastereoisómeros del 97/3 y un exceso enantiomérico prácticamente total para el aducto *sin*. La pirrolidina OC12 también mostró un buen comportamiento en tolueno y cloroformo, con buenos resultados en general de rendimiento y estereoselectividad, pero en cualquier caso inferiores a los obtenidos en trifluorometilbenceno. En cambio, al utilizar THF o etanol, el rendimiento del proceso organocatalizado cayó bruscamente, alcanzándose solamente valores de en torno al 20% para este parámetro tras dos días de reacción.

En cuanto a los medios de reacción acuosos, tanto el agua como, en especial, la disolución acuosa saturada de cloruro de sodio resultaron ser adecuados para la adición conjugada de ciclohexanona a β -*trans*-nitroestireno organocatalizada por OC12 (Tabla 4.17, entradas 7 y 8). Ciertamente, en el primero de ellos la actividad de esta

pirrolidina fue más baja que en varios disolventes orgánicos, alcanzándose un rendimiento del 60% en dos días de reacción. Pero en el segundo se consiguió un rendimiento superior al 90% en ese mismo periodo de tiempo. Además, en ambos medios de reacción se obtuvieron excelentes valores de estereoselectividad, con datos de diastereoselectividad de en torno al 95/5 y excesos enantioméricos por encima del 90% para *sin*-16a, resultados solo superados al utilizar trifluorometilbenceno o acetonitrilo como disolventes.

Al trabajar a 0 °C en lugar de a temperatura ambiente (**Tabla 4.17, entrada 9** vs. **entrada 6**), se observó una disminución importante de la actividad de **OC12**, obteniéndose en dos días de reacción un rendimiento ligeramente por encima del 50%. Además, también se produjo un descenso, aunque menos marcado, en el exceso enantiomérico del proceso modelo.

Finalmente, la disminución de la carga de **OC12** a un 5% mol no afectó de manera negativa a la diastereoselectividad del proceso modelo (**Tabla 4.17, entrada 10**). En cambio sí que se redujo apreciablemente el exceso enantiomérico del mismo, aunque para el aducto *sin* todavía se mantuvo por encima del 90%. El parámetro más afectado por la reducción en la carga de pirrolidina fue la velocidad de reacción, haciéndose necesarios casi 4 días para que se consumiera completamente el reactivo limitante (el β -*trans*-nitroestireno).

Por tanto, a la vista de los resultados recogidos en las **Tablas 4.16 y 4.17** se concluyó que *las condiciones óptimas en cuanto a rendimiento, diastereo y enantioselectividad para la reacción entre ciclohexanona y β -trans-nitroestireno incluían el uso de la pirrolidina OC12 como organocatalizador, en una proporción de un 10% mol con respecto a la nitroolefina, con trifluorometilbenceno como disolvente, a temperatura ambiente y durante 48 horas de reacción.* No obstante, hay que resaltar que si bien los mejores resultados para el proceso modelo se obtuvieron empleando **OC12** en un disolvente orgánico, trifluorometilbenceno concretamente, lo cierto es que utilizando un medio de reacción compuesto por disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, este organocatalizador proporcionó rendimientos elevados, y excelentes diastereoselectividades y excesos enantioméricos; demostrando que los medios acuosos podían ser una interesante alternativa a los disolventes orgánicos para llevar a cabo

procesos de adición conjugada de cetonas a nitroalquenos organocatalizadas por dicha pirrolidina.

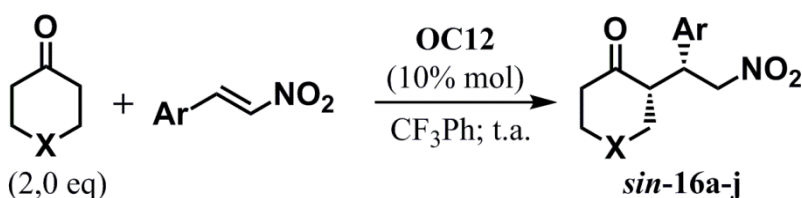
Por consiguiente, una vez establecidas unas condiciones consideradas como óptimas para la reacción de nitro-Michael entre ciclohexanona y β -*trans*-nitroestireno utilizando como organocatalizadores las pirrolidinas aquí desarrolladas, se procedió a estudiar otras cetonas cíclicas y otros nitroalquenos aromáticos como sustratos (**Tabla 4.18**). De nuevo, los rendimientos y las relaciones diastereoméricas fueron calculados a partir de los espectros de ^1H -RMN de los crudos de reacción, de manera análoga a como se determinaron estos parámetros en la reacción modelo entre ciclohexanona y β -*trans*-nitroestireno. Así pues, los rendimientos por la integración relativa de la señal correspondiente a los dos protones del CH_2 unido al grupo nitro de ambos diastereoisómeros de las γ -nitro cetonas, que aparecen a un desplazamiento químico de entre 4,50 y 4,90 ppm, con respecto a la señal de los protones aromáticos del 1,3,5-trimetoxibenceno empleado como patrón interno, que aparece como singlete a 6,11 ppm. La única excepción a este procedimiento fue el aducto **16c**, proveniente de la reacción entre *N*-acetil-4-piperidona y β -*trans*-nitroestireno, en el que debido a la complejidad de su crudo de reacción (por la presencia de rotámeros entre otros factores), fue imposible calcular el rendimiento por RMN, por lo que este se cuantificó por simple pesada del producto de Michael una vez purificado.

La determinación de la diastereoselectividad se realizó por comparación de la integración relativa de las señales de los protones del CH_2 unido a la función nitro entre los dos diastereoisómeros *sin* y *anti* de las γ -nitro cetonas. En general, en todos los productos **16** estas señales siguen un patrón similar: a menor desplazamiento, como doblete de dobletes, aparece uno de los protones del diastereoisómero *sin*; seguido de la señal correspondiente a ambos protones del *anti*, bien como dos dobletes de dobletes o, de manera más común, como un multiplete; y finalmente el doblete de dobletes del otro protón del aducto *sin*, que en ocasiones se encuentra solapada con las señales de los protones *anti*. Hubo dos productos de Michael cuya relación diastereomérica resultó imposible de calcular por este método. Uno de ellos fue de nuevo **16c**, donde fue necesario recurrir a la integración en el espectro de ^{13}C -RMN, en tolueno- d_8 y calentando, de las señales correspondientes a los carbonos del grupo cetona. El otro fue **16j**, compuesto en el que se utilizó la señal correspondiente al CH unido al sustituyente

2-bromofenilo del aducto *sin*, que aparece como multiplete a 4,28-4,36 ppm, comparando el valor de su integral con respecto a la señal de los protones del CH₂ unido al grupo nitro que en el caso de este producto de Michael aparecen como un enorme multiplete entre 4,84-4,98 ppm que reúne a los dos protones de ambos diastereoisómeros.

En cuanto a la pureza enantiomérica de los aductos *sin-16*, se determinó mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase estacionaria quirál, empleando las columnas cromatográficas basadas en amilosa Chiralpak[®] AS-H, Chiralpak[®] IA y en celulosa Chiralpak[®] IC; utilizando como eluyente mezclas en diferente proporción de *iso*-propanol o etanol con hexano, e incluso con una pequeña cantidad de acetona en ciertas ocasiones.

Tabla 4.18



	16	X	Ar	t	Rdto. (%)	<i>sin/anti</i>	ee <i>sin</i>
1	16a	CH ₂	Ph	48 h	100	97/3	99%
2	16b	O	Ph	48 h	100	98/2	94%
3	16c	N-Ac	Ph	7 d	90 ¹	85/15	91%
4	16d	CH ₂	2-Furil	24 h	96	90/10	94%
5	16e	CH ₂	4-MePh	48 h	100	98/2	96%
6	16f	CH ₂	4-OMePh	7 d	100	96/4	84%
7	16g	CH ₂	4-ClPh	48 h	100	95/5	98%
8	16h	CH ₂	4-BrPh	48 h	100	96/4	93%
9	16i	CH ₂	3-BrPh	36 h	100	95/5	93%
10	16j	CH ₂	2-BrPh	36 h	100	97/3	94%

¹ Rendimiento calculado tras purificación en columna.

La pirrolidina **OC12** fue capaz de promover la reacción entre diversas cetonas cíclicas y nitroolefina, permitiendo obtener elevados rendimientos y estereoselectividades siempre a favor de los aductos *sin* de configuración *S* en el centro estereogénico contiguo al carbonilo y *R* en el unido al sustituyente aromático.

Además de la ciclohexanona, se ensayaron otras dos cetonas cíclicas con un heteroátomo en el carbono 4 del anillo (Tabla 4.18, entradas 1-3). La adición

conjugada de tetrahidro-4*H*-piranona a β -*trans*-nitroestireno transcurrió con rendimiento cuantitativo tras dos días de reacción, una diastereoselectividad cercana a la total y un exceso enantiomérico excelente. En cambio, la *N*-acetil-4-piperidona resultó ser un sustrato más problemático, no solo desde el punto de vista del análisis de resultados sino también por su propia reactividad química. No obstante, utilizando la pirrolidina **OC12** se consiguió obtener el producto de Michael **16c** con un rendimiento del 90%, si bien fue necesaria una semana de reacción, y elevados valores de diastereoselectividad y, en especial, de enantioselectividad. Este tipo de γ -nitro cetonas procedentes de la *N*-acetil-4-piperidona son de gran interés como intermedios sintéticos de productos naturales y principios activos enantioméricamente puros dado que un elevado número de estos compuestos presentan en su estructura el heterociclo de piperidina con centros estereogénicos. A pesar de ello, no se han encontrado muchos precedentes donde utilicen dicha cetona como sustrato^[92].

La sustitución del β -*trans*-nitroestireno por otras nitroolefinas aromáticas condujo, en general, a excelentes resultados al utilizar la pirrolidina **OC12** como organocatalizador. Así, los productos e Michael **16e**, **16g** y **16h**, con un sustituyente metilo, cloro y bromo respectivamente en la posición *para* del anillo bencénico, se obtuvieron con rendimientos cuantitativos en dos días de reacción, relaciones diastereoméricas superiores al 95/5 y excelentes enantioselectividades (**Tabla 4.18, entradas 5, 7 y 8**); con valores de exceso enantiomérico que en el caso de los dos primeros aductos se situaron por encima del 95%. En cambio, cuando dicho sustituyente era el grupo metoxi, la reacción de adición conjugada tuvo lugar más lentamente, siendo necesaria una semana para alcanzar un rendimiento cuantitativo (**Tabla 4.18, entrada 6**). El correspondiente compuesto **16f** se obtuvo con un excelente valor de diastereoselectividad, pero con un exceso enantiomérico del 84%, que aunque es un buen resultado, es claramente inferior al logrado con el resto de nitroolefinas aromáticas ensayadas.

El efecto de la posición del sustituyente en el anillo bencénico del nitroalqueno se estudió con los tres derivados bromados del β -*trans*-nitroestireno, no observándose diferencias sustanciales entre los diferentes sustratos (**Tabla 4.18, entradas 8-10**). Así, los productos de Michael **16h**, **16i** y **16j** se obtuvieron con rendimientos cuantitativos,

diastereoselectividades superiores al 95/5 y excesos enantioméricos de entre el 93 y el 94%.

Por último, el (E)-2-(2-nitrovinil)furano se comportó como un sustrato más reactivo que el resto de nitroalquenos ensayados (**Tabla 4.18, entrada 4**). En 24 horas de reacción proporcionó el correspondiente aducto de Michael **16d** con un rendimiento cuantitativo, además de un muy buen dato de diastereoselectividad y un excelente exceso enantiomérico.

Por tanto, en vista de los resultados resumidos en la **Tabla 4.18**, se puede afirmar que la pirrolidina **OC12** posee excelentes propiedades como organocatalizador para la adición conjugada de cetonas cíclicas de 6 miembros a nitroolefinas aromáticas, proporcionando los correspondientes productos de Michael **16a-16j** en general con rendimientos cuantitativos, diastereoselectividades superiores al 95/5 a favor de los aductos de configuración *sin* y excelentes excesos enantioméricos, con valores por encima del 95% en varios casos. Aunque la pirrolidina 2-mosustituida **OC4** solo se ensayó en la reacción entre ciclohexanona y β -*trans*-nitroestireno, lo cierto es que a diferencia de **OC12** demostró muy poca actividad catalítica en dicha transformación, y consecuentemente resultó un organocatalizador poco apropiado para la adición de tipo Michael de cetonas sobre nitroolefinas. Así pues, parece ser que la introducción de un sustituyente trifluorometilsulfonamida en disposición relativa *trans* con respecto al anillo de 1,3-dioxolano produce una mejora considerable de las propiedades catalíticas de este tipo de pirrolidinas también con sustratos de tipo cetona.

4.3 Pirrolidinas bicíclicas

Esta tercera familia de pirrolidinas es la más diferente de las desarrolladas en esta tesis doctoral, lo cual se puede verificar con un simple vistazo a su estructura (**Figura 4.25**). No obstante, fueron escogidas como posibles organocatalizadores en base a los mismos conceptos que habían resultado exitosos con las otras dos baterías de pirrolidinas. Su motivo estructural característico es, efectivamente, un sistema bicíclico, el hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol, que presenta el heterociclo de pirrolidina como principal organizador de los diferentes sustituyentes en torno al átomo de nitrógeno que actúa como centro catalítico, mientras que el anillo de tetrahydrofurano se encarga de cumplir las funciones de grupo con alta demanda estérica tal como hacía el 1,3-dioxolano en las pirrolidinas mono y disustituidas. Por tanto, el papel de este ciclo de tetrahydrofurano

durante el proceso catalítico es el de controlar el equilibrio conformacional de los intermedios enamina, así como bloquear una de las caras enantiotópicas de la misma para forzar al electrófilo (la nitroolefina en el caso de la reacción de nitro-Michael) a aproximarse por la contraria. Pero además, los carbonos 3 y 6 de este esqueleto de hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol se encuentran funcionalizados por sustituyentes modulables, que permiten modificar tanto su propia naturaleza como la estereoquímica de los carbonos a los que están unidos. De esta manera, en principio, se pretende que estos sustituyentes en las posiciones 3 y 6 puedan actuar como grupos voluminosos para complementar el entorno con alta demanda estérica proporcionado por el ciclo de tetrahidrofurano, o por el contrario, como dadores de enlaces de hidrógeno capaces de coordinarse al nitroalqueno y orientar su aproximación. La estereoquímica regulable de los carbonos asimétricos a los que están unidos estos sustituyentes sirve para modificar su orientación espacial con respecto al sistema ciclofusionado de hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol según resulte más conveniente.

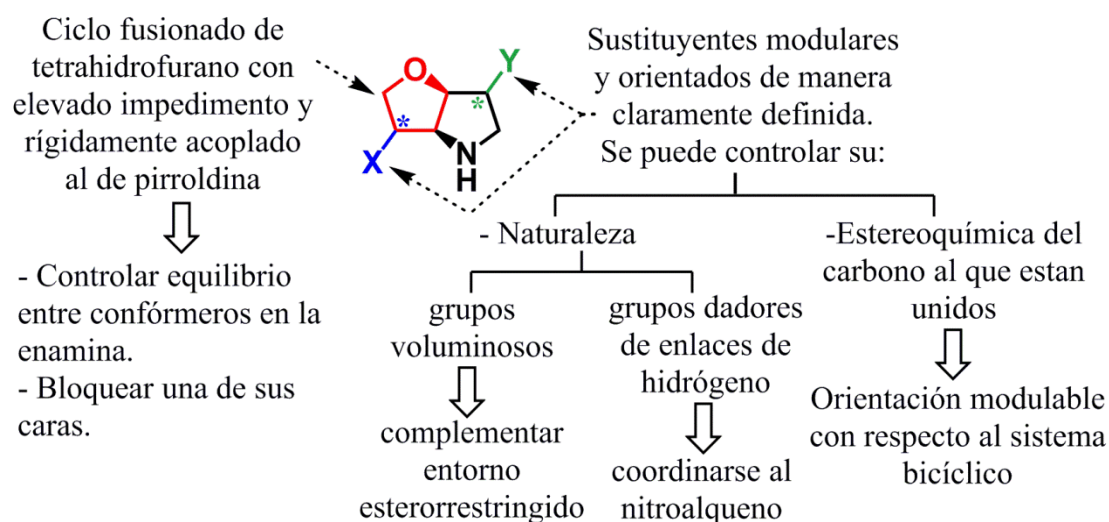


Figura 4.25 Pirrolidinas bicíclicas

No obstante, y a pesar de las similitudes a la hora de llevar a cabo el proceso catalítico entre las pirrolidinas bicíclicas y las otras dos familias de organocatalizadores, la principal diferencia y la razón por la cual se decidió optar por este sistema ciclofusionado es la rigidez del mismo. La estructura hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol presenta un grado de libertad muy reducido, y sus sustituyentes una orientación claramente definida. De esta manera se pretende que las pirrolidinas bicíclicas posean un entorno altamente estereorrestringido alrededor del centro catalítico (el átomo de nitrógeno) que durante el proceso de adición conjugada proporcione un elevado nivel de

discriminación entre los posibles rotámeros de los intermedios enamina y las posibles aproximaciones de las nitroolefinas.

La obtención de las pirrolidinas bicíclicas se llevó a cabo a partir de un trabajo previo realizado por el grupo de Procesos Estereoselectivos sobre la síntesis de nuevas pirrolidinas polihidroxiladas como inhibidores de enzimas glicosilasas^[211]. En él, se había desarrollado una eficiente ruta sintética en la que partiendo de un derivado del D-gliceraldehído se llegaba al compuesto **47**, con estructura de 2,5-dihidro-1*H*-pirrol y el sustituyente 1,2-etanodiol, con los grupos hidroxilos protegidos como éteres bencílicos, unido al carbono 2 del heterociclo (**Figura 4.26**). Se pensó que este producto **47**, que es un versátil intermedio sintético para la preparación de pirrolidinas polihidroxiladas, podía serlo también para la obtención de compuestos con estructura de hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol mediante reacciones de cicloeterificación desbencilativa.

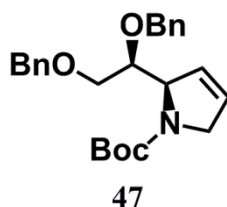
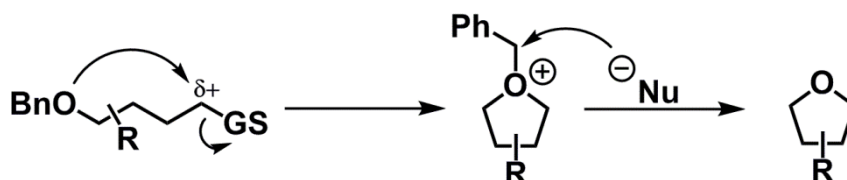


Figura 4.26

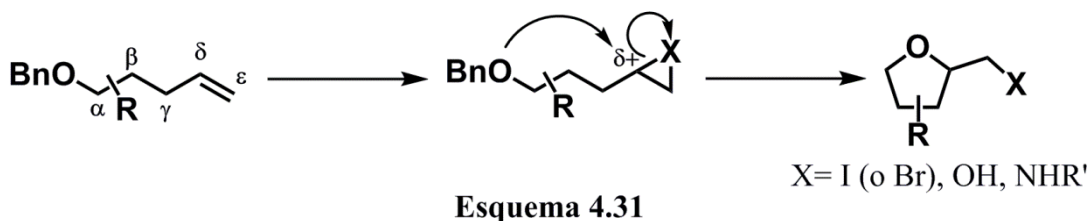
Las reacciones de cicloeterificación desbencilativa, DBCE por sus siglas en inglés, constituyen un conjunto de reacciones de ciclación intramolecular regioselectivas tremendamente útiles para generar anillos de tetrahydrofurano^[212]. Tienen lugar cuando un éter bencílico ataca a un centro electrófilo, situado en posición relativa 1,4, formándose el heterociclo de tetrahydrofurano con la pérdida simultánea del grupo bencilo unido al oxígeno (**Esquema 4.30**).



Esquema 4.30

Una de las diferentes variantes de la DBCE, es la que ocurre entre un éter bencílico y un doble enlace C-C situado en δ,ϵ respecto al primero. Si el alqueno se activa convenientemente, se vuelve susceptible de ser atacado por el átomo de oxígeno y dar el

correspondiente tetrahidrofurano (**Esquema 4.31**). El método más común de activar este doble enlace C-C es utilizando agentes de halogenación electrófila, principalmente reactivos de yodo, para formar un yodirano, que tras el proceso de DBCE proporciona un tetrahidrofurano con un sustituyente yodometilo en el carbono en α al oxígeno del heterociclo^[213]. De manera análoga, se han desarrollado estrategias similares que transcurren a través de intermedios epóxido para dar lugar a tetrahidrofuranos funcionalizados con grupo hidroximetilo, y puntualmente a través de aziridinas^[214].



En base a estos precedentes, se planteó un análisis retrosintético para la preparación de las pirrolidinas bicíclicas (**Figura 4.27**) que consistía en obtener compuestos con la estructura de hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol con diferentes sustituyentes en el carbono 6 a través de reacciones de DBCE regio y estereoselectivas utilizando el dihidropirrol **47** como sustrato. Este intermedio sintético es fácilmente accesible a partir del 1,2,5,6-tetra-*O*-bencil-D-manitol **41**, mediante adición de bromuro de vinilmagnesio a la imina **43** y posterior ciclación intramolecular por metátesis con cierre de anillo de la dialilamina **44** resultante. Una vez obtenidos los sistemas ciclofusionados hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol con sustituyentes halógeno, hidroxilo o amina/amida en el carbono 6, las diferentes pirrolidinas bicíclicas finales se sintetizarían mediante conversión de los grupos funcionales, tanto los citados en la posición 6 como el de la posición 3.

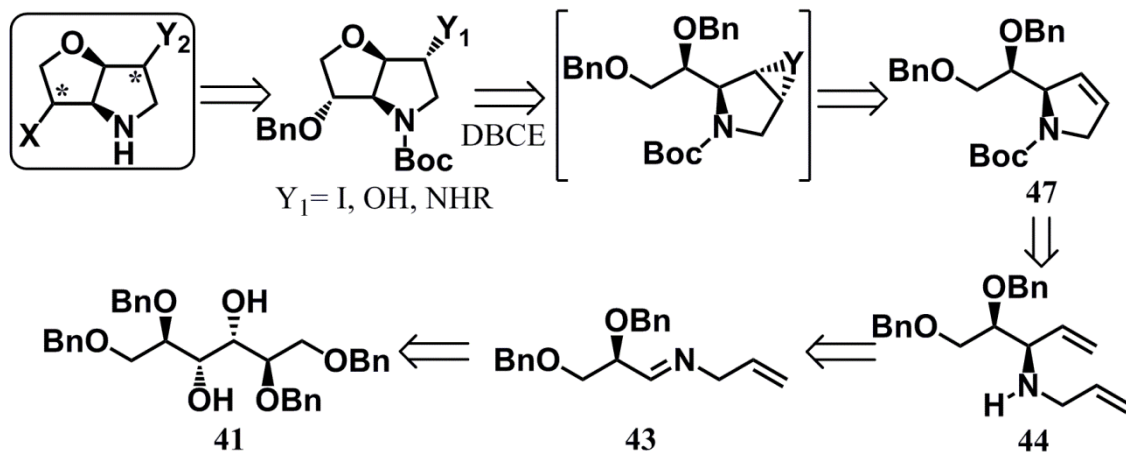
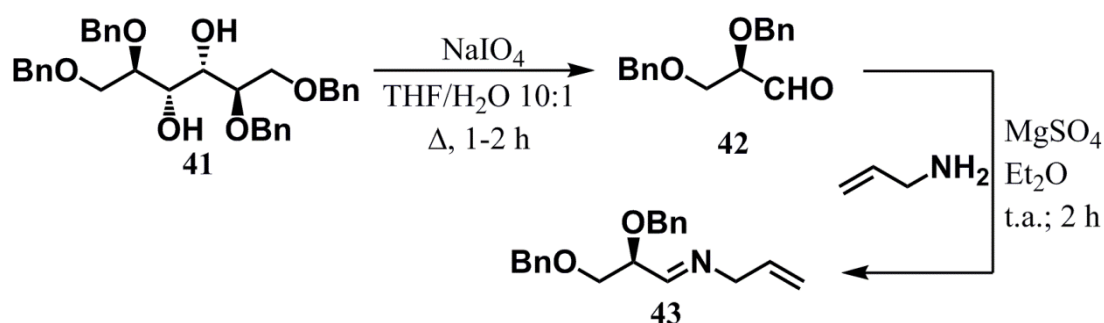


Figura 4.27 Análisis retrosintético de las pirrolidinas bicíclicas

4.3.1 Síntesis de las pirrolidinas bicíclicas

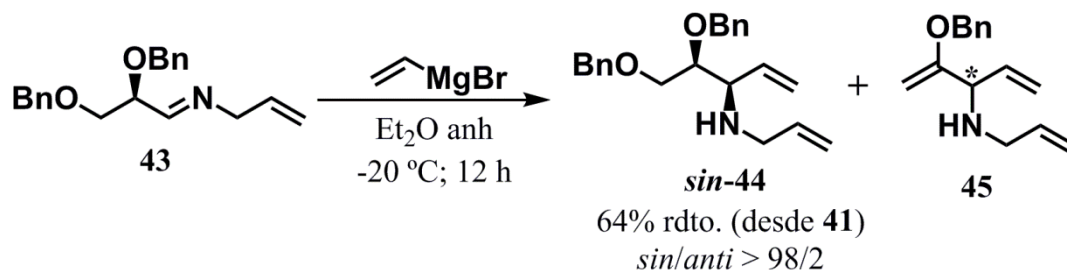
En base al esquema retrosintético de la **Figura 4.27**, el primer paso es la preparación del dihidropirrol **47**. La ruta sintética que lleva a este intermedio fue desarrollada por el grupo de investigación de Procesos Estereoselectivos y consta de cinco etapas a partir del 1,2,5,6-tetra-*O*-bencil-D-manitol **41**, el cual a su vez se puede obtener fácilmente a escala de gramos partiendo de D-manitol^[215]. La primera de estas etapas consiste en la rotura oxidativa del compuesto **41** en dos moléculas de 2,3-di-*O*-bencil-D-gliceraldehído **42**. Esta transformación se llevó a cabo con (meta)peryodato de sodio en THF con un 10% en volumen de agua para mejorar la solubilidad el agente oxidante, y ofreció el 2,3-di-*O*-bencil-D-gliceraldehído **42** que sin ningún tipo de purificación se trató con alilamina. El resultado de esta reacción de condensación fue un crudo compuesto mayoritariamente por la imina **43**, que se utilizó en la siguiente etapa de la ruta sintética sin someterse previamente a ningún proceso de purificación (**Esquema 4.32**).



Esquema 4.32

La adición de bromuro de vinilmagnesio a la imina **43** tuvo lugar bajo las condiciones previamente desarrolladas por el grupo de investigación^[196]; utilizando un exceso del organomagnesiano algo superior a 2,0 equivalentes, en éter anhidro como disolvente, a -20 °C de temperatura y durante 12 horas de reacción. En este caso se observó que, junto con la dialilamina **44** deseada, aparecía en cantidades importantes el producto **45** como consecuencia de un proceso de eliminación. Esta tendencia pudo minimizarse adicionando la imina **43** sobre el reactivo organometálico y no a la inversa como se solía realizar. El análisis por ¹H-RMN del crudo de reacción resultante reveló la presencia de un único juego de señales correspondiente a la dialilamina **44** de configuración relativa *sin*, indicando por tanto que la adición del bromuro de vinilmagnesio había transcurrido con diastereoselectividad total. Junto con *sin*-**44**

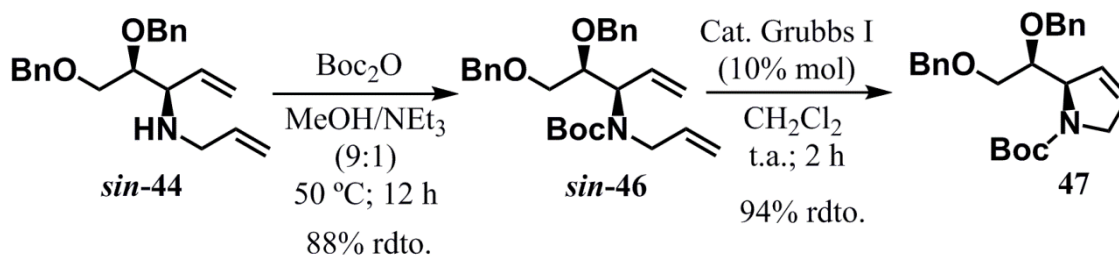
también se hallaban presentes en el crudo, aunque en una cantidad mucho menor, la citada trialilamina **45** y alcohol bencílico. Ambas impurezas pudieron ser separadas mediante cromatografía en gel de sílice, obteniéndose **sin-44** con un rendimiento del 64% para las 3 etapas de reacción consistentes en la rotura oxidativa, la formación de la imina y la adición del reactivo de Grignard (**Esquema 4.33**).



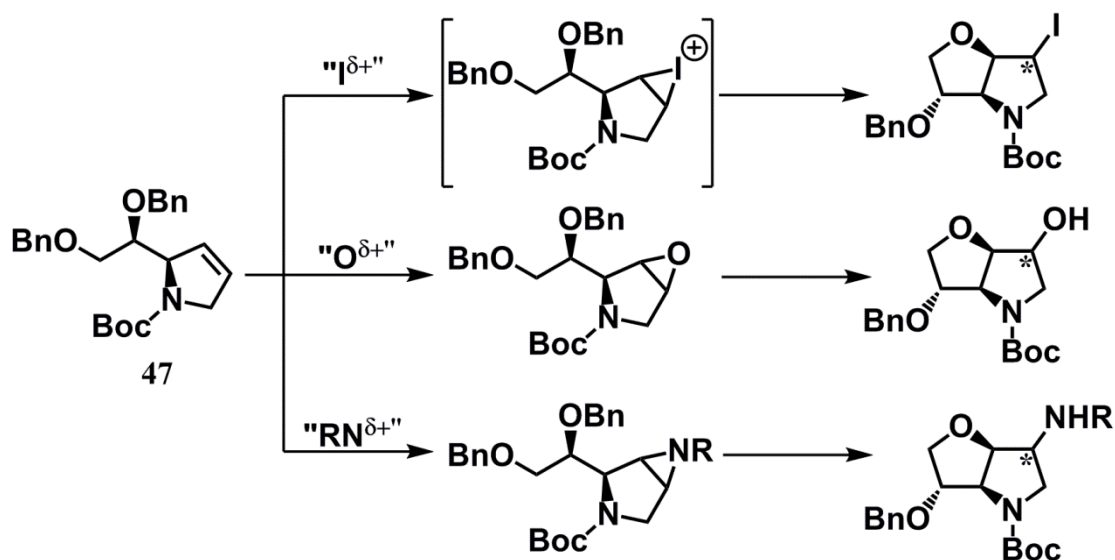
La ciclación intramolecular de la dialilamina **sin-44** para formar la estructura cíclica de 2,5-dihidro-1*H*-pirrol se llevó a cabo por metátesis por cierre de anillo (RCM) utilizando catalizadores de rutenio^[216] y siguiendo una estrategia similar a la empleada anteriormente por el grupo de investigación de Procesos Estereoselectivos en la construcción de heterociclos nitrogenados a partir de alil y homoalilaminas^[196h, j, k, 197]. Como paso previo se llevó a cabo la protección del grupo amino libre en forma de carbamato para evitar posibles interferencias tanto en la propia reacción de RCM^[217], ya que el átomo de nitrógeno debido a su carácter básico es capaz de coordinarse al catalizador y desactivarlo, como en la posterior etapa de DBCE. Además, de cara a obtener intermedios sintéticos fácilmente derivatizables con la estructura de hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol, resultaba mucho más interesante que tuvieran el nitrógeno protegido que libre.

Por tanto, para la preparación del dihidropirrol **47** a partir de **sin-44** (**Esquema 4.34**), en primer lugar se trató esta dialilamina con un exceso de dicarbonato de di-*tert*-butilo en una disolución de trietilamina en metanol al 10% en volumen. Tras 12 horas de reacción a 50 °C, se obtuvo el compuesto **sin-46** con el grupo amino como *tert*-butil carbamato y con un rendimiento del 88%. A continuación, **sin-46** se sometió a un proceso de RCM empleando el catalizador de Grubbs de primera generación^[218], en una cantidad de un 10% mol con respecto a la diolefina, con diclorometano como disolvente, a temperatura ambiente y sin la necesidad de utilizar condiciones de reacción inertes (atmósfera de Ar, etc.). En dos horas se constató por cromatografía en capa fina la

completa desaparición del producto de partida, observándose la presencia de una nueva mancha correspondiente al dihidropirrol **47**, que se consiguió aislar con un rendimiento del 94%.

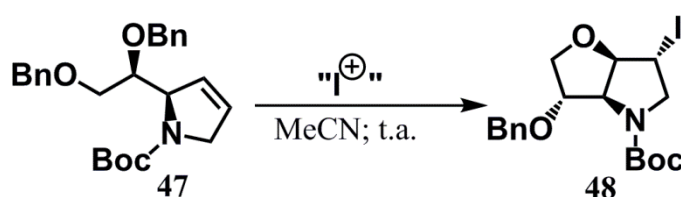


Una vez sintetizado el dihidropirrol **47**, dicho intermedio se sometió a tres tipos de procedimientos de DBCE para formar un anillo de tetrahydrofurano fusionado al ya presente de pirrolidina (**Esquema 4.35**). La diferencia entre estos tres procesos consistía en el modo de activación del doble enlace C-C, que puede ser mediante la formación de un ion yodirano, un epóxido o una aziridina. Una vez generados estos intermedios ciclofusionados, se produciría el ataque nucleofílico por parte del éter bencílico situado en δ , dando lugar al sistema de hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol con tres posibles sustituyentes en la posición 6 en función del modo de activación: un yodo, un hidroxilo, o un aminoderivado.



El primero de los tres métodos de DBCE propuestos en ser estudiado fue la yodociclación, es decir, el que transcurre a través del intermedio yodirano (**Esquema**

4.36). Este tipo de reacciones de DBCE fue desarrollada por primera vez por Rychnovsky y Barlett en 1981^[213], y desde entonces ha sido utilizado como herramienta sintética en la obtención de tetrahidrofuranos sustituidos para la preparación de compuestos de interés^[219]. Todos estos precedentes comparten el uso de yodo molecular como agente de halogenación, y algunos de ellos además emplean medios de reacción ligeramente ácidos^[219d, e, i]. Así pues, al tratar el dihidropirrol **47** con yodo molecular en acetonitrilo y a temperatura ambiente tuvo lugar el proceso de DBCE, obteniéndose el compuesto **48**, poseedor del sistema ciclofusionado hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol y con un sustituyente yodo en la posición 6. Sin embargo, la reacción se detenía antes de consumirse completamente el intermedio **47**, obligando a realimentar con más yodo. Esta misma tendencia, solo que más marcada todavía, se observó al usar *N*-yodosuccinimida como agente de halogenación en lugar de yodo molecular. Que el dihidropirrol **47** se consumiera completamente no era solo beneficioso para el rendimiento del proceso de DBCE, sino que además era necesario para poder llevar a cabo la purificación del compuesto **48** ya que tanto el producto de partida como el final eluían muy próximos en cromatografía en gel de sílice. Al utilizar conjuntamente yodo molecular y la misma cantidad de ácido benzoico se consiguió que **47** se transformara totalmente, obteniéndose el compuesto bicíclico **48** con un rendimiento del 62%. De manera similar, empleando una cantidad catalítica de ácido trifluoroacético en lugar de 2 equivalentes de ácido benzoico, se consiguió de nuevo que el dihidropirrol **47** se consumiera completamente, proporcionando **48** con un rendimiento del 64%.



	Condiciones	Rdto.	Observaciones
1	2 eq I ₂ ; MeCN; t.a.; 7 h	47%	Reacción se detiene Realimentar con I ₂
2	2 eq NIS; MeCN; t.a.; 32 h	18%	Reacción se detiene Realimentar con más NIS
3	2 eq I ₂ ; 2 eq BzOH MeCN; t.a.; 4 h	62%	
4	2 eq I ₂ ; 10% mol TFA; MeCN; t.a.; 2,5 h	64%	

Esquema 4.36

En el espectro de ^1H -RMN y de APT del producto **48** a temperatura ambiente, se hubiera obtenido por cualquiera de los cuatro métodos anteriores, se observaban dos juegos de señales en proporción similar que podían indicar la presencia de dos diastereoisómeros. Sin embargo, al realizar el correspondiente experimento de NOESY (**Figura 4.28**), se constató que ambos juegos de señales estaban relacionados mediante correlaciones del mismo signo que la diagonal, es decir, las señales correspondían a especies en intercambio. Por tanto lo que se estaba observando en los espectros de ^1H -RMN y de APT no era la presencia de dos diastereoisómeros, sino de uno solo que podía encontrarse en forma de dos especies en equilibrio entre sí. Teniendo en cuenta la estructura del compuesto **48**, con un grupo *tert*-butil carbamato, lo lógico es pensar que ambas especies observadas por RMN prevenían de fenómenos dinámicos debido a un equilibrio rotacional en torno al enlace del átomo de nitrógeno y el grupo carbonilo. Así pues, bajo las condiciones ensayadas, el proceso de DCBE del dihidropirrol **47** transcurría con total estereoselectividad, proporcionando un único estereoisómero del producto bicíclico **48**.

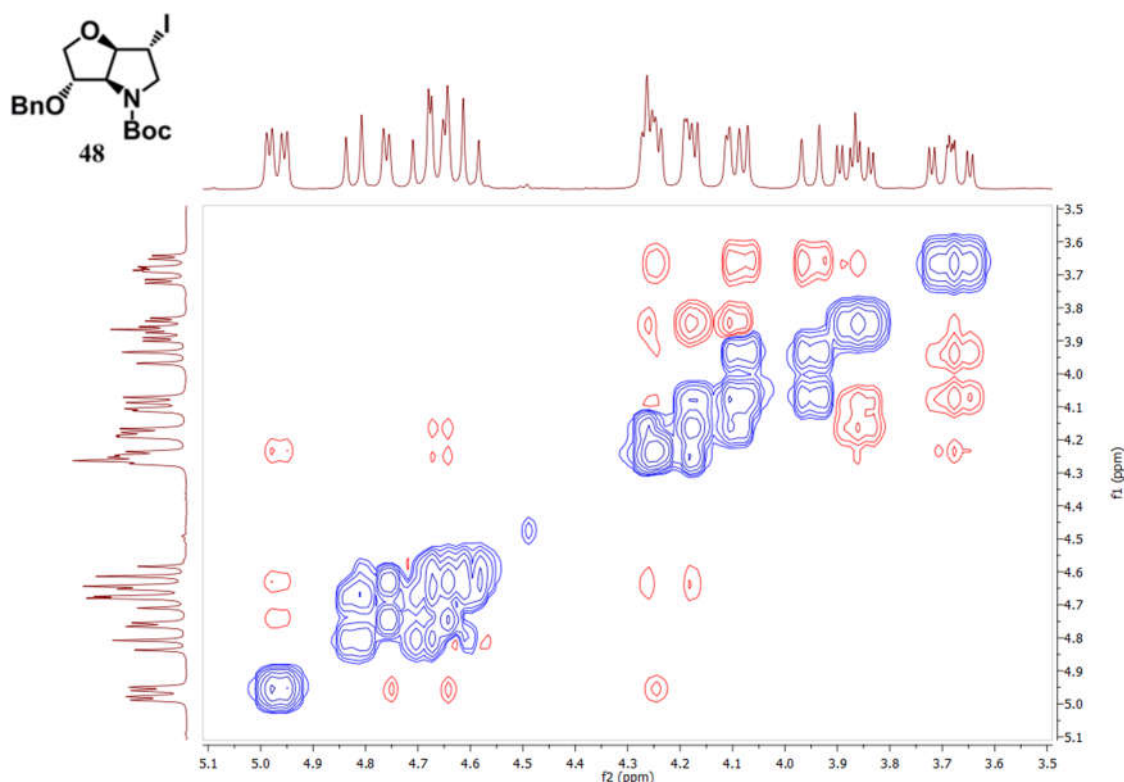
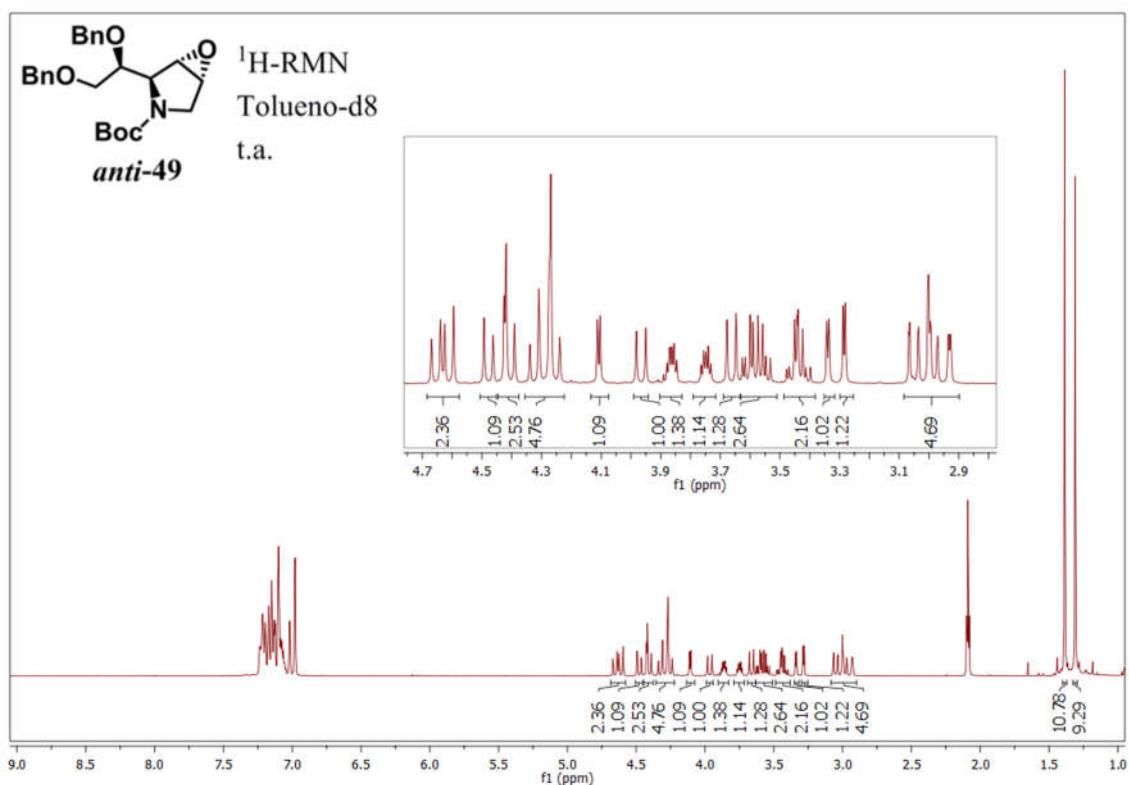
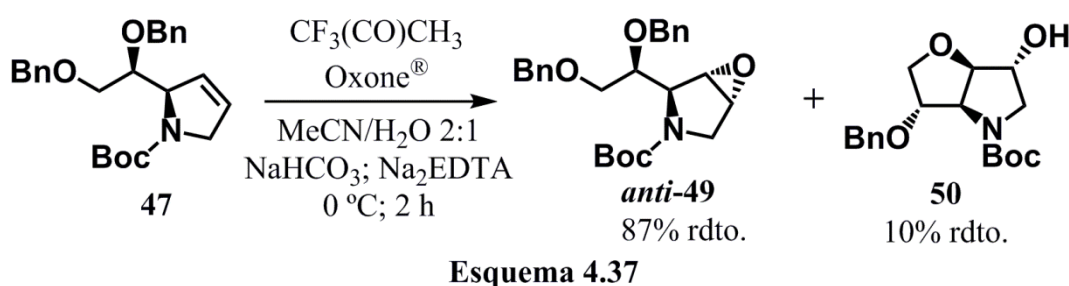


Figura 4.28 NOESY del compuesto **48** a temperatura ambiente y en CDCl_3

Una vez desarrollado un método para obtener el producto bicíclico **48**, se pasó a estudiar el procedimiento de DBCE del dihidropirrol **47** a través del intermedio de tipo

oxirano. La epoxidación del doble enlace C-C de **47** se llevó a cabo utilizando 3-metil-3-(trifluorometil)dioxirano, generado *in situ* a partir de Oxone[®] y 1,1,1-trifluoroacetona (**Esquema 4.37**). Este agente oxidante provocó la epoxidación total del dihidropirrol **47** a 0 °C, en un medio compuesto por una mezcla acetonitrilo/agua en proporción 2:1 y tras 2 horas de reacción, obteniéndose como resultado el oxirano **49** con un rendimiento del 87%. En la cromatografía en capa fina del crudo de reacción se observó, además de la mancha correspondiente al epóxido **49**, la presencia de otro producto minoritario que se aisló con un rendimiento del 10% y se caracterizó como el compuesto **50** con estructura de hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol proveniente del proceso de DBCE de **49**.



El análisis de RMN del producto **49** a temperatura ambiente reveló una mezcla compleja de señales tanto en el espectro de protón (**Figura 4.29**) como de APT debido,

presumiblemente, a la lenta interconversión entre rotámeros de la molécula. Esta hipótesis se confirmó al realizar el experimento de ^1H -RMN (**Figura 4.30**) y APT a mayor temperatura, observándose un solo juego de señales producto de la coalescencia de las señales complejas que aparecían a temperatura ambiente. Por tanto, la reacción de epoxidación de **47** con Oxone[®] y 1,1,1-trifluoroacetona tuvo lugar de manera totalmente estereoselectiva, proporcionando únicamente el oxirano **49** de configuración relativa *anti*.

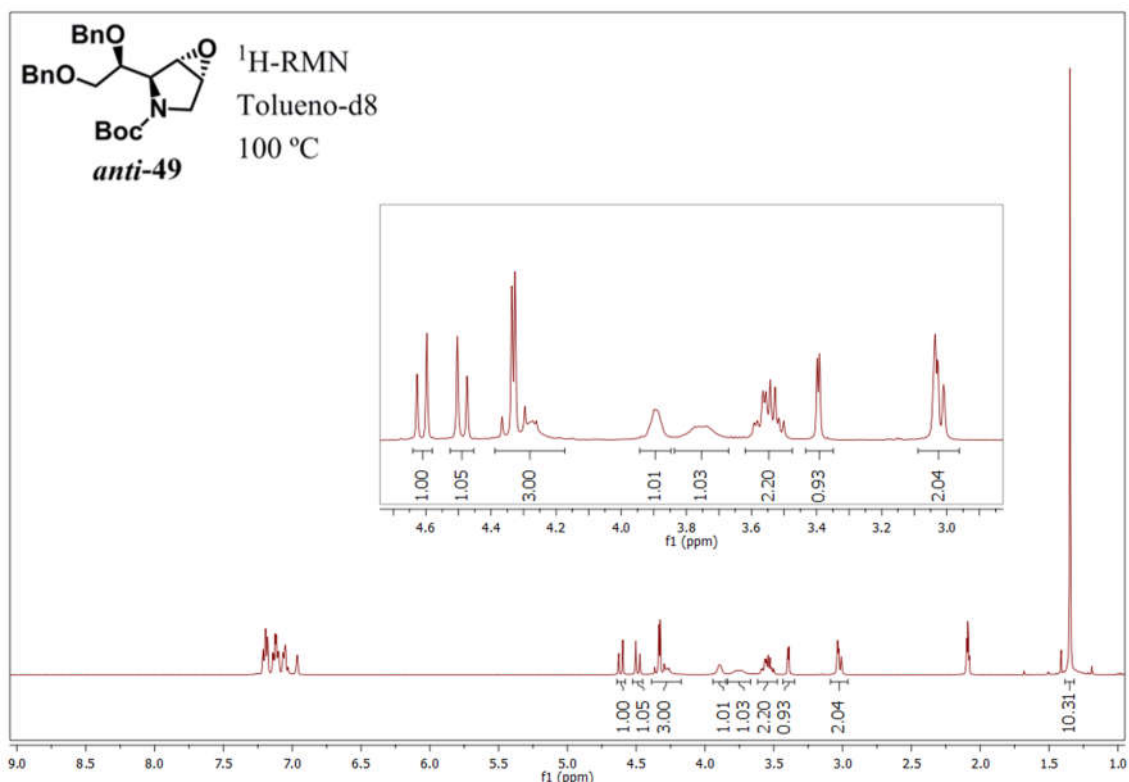
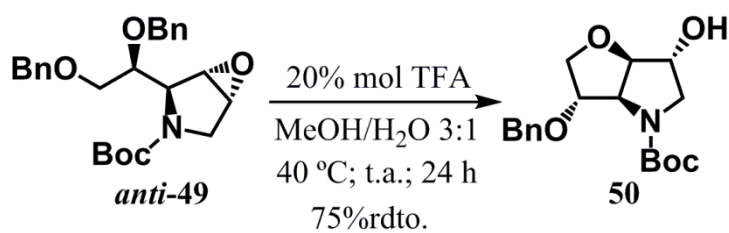


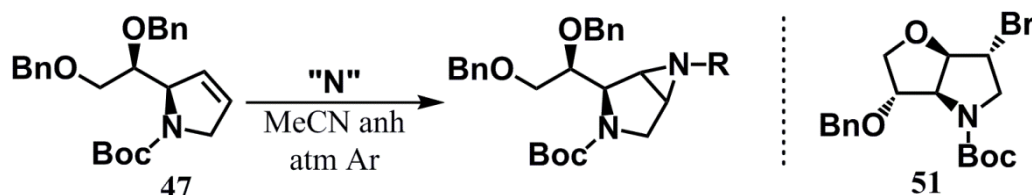
Figura 4.30

La transformación del oxirano *anti-49* en el producto ciclofusionado **50** se llevó cabo utilizando una cantidad catalítica de ácido. Así, por tratamiento del compuesto *anti-49* con ácido trifluoroacético en una proporción de un 20% mol con respecto al epóxido, en una mezcla metanol/agua 3:1 a 40 °C, se obtuvo en aproximadamente un día de reacción el producto **50** con un rendimiento del 75% (**Esquema 4.38**).



Esquema 4.38

El último proceso de DBCE estudiado con el dihidropirrol **47** fue el que transcurre a través de intermedios de tipo aziridina. Esta clase de reacciones DBCE ha sido mucho menos utilizada que sus análogas con iones yodirano o epóxidos, habiéndose encontrado solamente tres precedentes bibliográficos de esta reacción^[214, 220]. Por tanto, se comenzó intentando llevar a cabo la aziridinización del dihidropirrol **47** (**Esquema 4.39**).



	R	Condiciones	Resultado
1	Ts	PhI=NTs; Cu(OTf) ₂ (cat); t.a. 4h; 80°C 14 h.	Degradación de 47
2	Ts	Cloramina-T; CuCl; Cu(s); t.a. 16h; 80°C 24h	Degradación parcial de 47
3	Ts	Cloramina-T; NBS; t.a.; 21 h	Formación 51
4	Ts	Cloramina-T; NBS; DIPEA; 80 °C; 20h	No hay reacción
5	H	3 eq <i>O</i> -(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina, Rh ₂ (esp) ₂ (1 o 5% mol); t.a.; 24 h	No hay reacción Lenta descomposición de 47

Esquema 4.39

Es poco común que las reacciones de formación de aziridinas a partir de dobles enlaces C-C den como resultado el azaciclopropano con el nitrógeno libre. Por lo general se encuentra unido a grupos atractores de densidad electrónica, entre los que se encuentra el *p*-toluensulfonilo. Así, la reacción de DBCE del dihidropirrol **47** podría dar como resultado el sistema bicíclico hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol con el sustituyente *p*-toluensulfonamida en posición 6, grupo funcional que tal como se ha visto con las pirrolidinas 2,4-disustituida presenta buenas características en el diseño de organocatalizadores para la adición de compuestos carbonílicos a nitroolefinas.

La primera aproximación estudiada fue la adición a **47** de nitrenos estabilizados por sales de cobre. Como precursor de estas especies nitrogenadas se utilizó [*N*-(*p*-toluilsulfonil)imino]fenil yodirano, PhI=NTs, sintetizado según procedimientos descritos en la literatura^[221]. Cuando se trató el compuesto **47** con una mezcla de este precursor y una cantidad catalítica de triflato de cobre(II) en acetonitrilo, no se produjo ningún tipo de transformación a temperatura ambiente. Sin embargo, el dihidropirrol se degradó

completamente al poner la reacción en condiciones de reflujo (**Esquema 4.39, entrada 1**).

Como alternativa, se decidió emplear *N*-clorotosilamida de sodio (cloramina-T) como fuente de nitrógeno. A diferencia del $\text{PhI}=\text{NTs}$, este reactivo se encuentra disponible en fuentes comerciales, y en los últimos años ha ido ganado atención como agente de formación de aziridinas a partir de alquenos. No obstante, no se observó que se estuviera consumiendo **47** cuando este compuesto se puso a reaccionar con cloramina-T en presencia de cantidades estequiométrica de cloruro de cobre(I) y cobre sólido a temperatura ambiente. Pero de nuevo, el dihidropirrol comenzó a descomponer cuando se elevó la temperatura hasta el punto de ebullición del acetonitrilo empleado como disolvente (**Esquema 4.39, entrada 2**). En cambio, el producto **47** sí que se transformó al tratarlo con cloramina-T y NBS sin necesidad de calentar la reacción, pero desafortunadamente lo que se produjo fue un proceso de DBCE para dar el derivado bromado **51**, sin que se detectara absolutamente nada de la aziridina deseada (**Esquema 4.39, entrada 3**). Esta reacción lateral pudo evitarse utilizando una base no nucleófila, DIPEA concretamente, pero en este caso tampoco se produjo la formación del anillo de aziridina ni tan siquiera en condiciones de reflujo de acetonitrilo (**Esquema 4.39, entrada 4**).

Ya como último intento de construir el anillo de azaciclopropano con el dihidropirrol **47**, se decidió ensayar un novedoso método de síntesis de aziridinas a partir de alquenos desarrollado recientemente por Ess, Falck y colaboradores^[222]. Tiene como principal atractivo que permite introducir directamente en el doble enlace C-C el átomo de nitrógeno libre o unido a sustituyentes alquílicos. Este procedimiento se basa en el uso de la *O*-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina como agente de aminación electrófila, reactivo que se sintetizó, aunque de manera ciertamente problemática, en dos etapas según un protocolo que aparece en la literatura^[223], y del catalizador de Du Bois, $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$. Sin embargo, tanto con una carga del catalizador de rodio de un 1% respecto a los moles del producto **49**, como de un 5%, tan solo se observó la lenta descomposición del dihidropirrol bajo unas condiciones muy similares a las empleadas por Ess, Falck *et al.* sin que se produjera la formación de la aziridina deseada (**Esquema 4.39, entrada 5**).

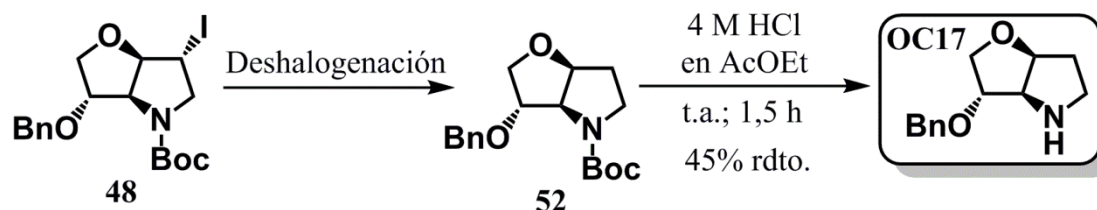
En vista de los resultados resumidos en la tabla del **Esquema 4.39**, obtenidos en los diferentes intentos para generar intermedios azaciclopropano a partir del dihidropirrol

47, se tomó la decisión de abandonar el desarrollo de un proceso de DBCE a través de aziridinas y centrar esfuerzos en la síntesis de pirrolidinas bicíclicas a partir de los dos intermedios con el sistema ciclofusionado hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol que si se habían conseguido sintetizar con éxito, los compuestos **48** y **50** (Figura 4.31).



Figura 4.31 Intermedios sintetizados con éxito mediante procesos de DBCE

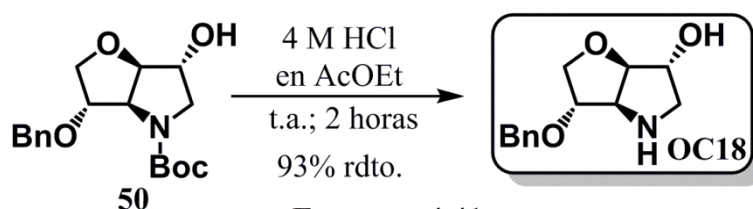
La primera síntesis desarrollada fue la que conducía a la pirrolidina bicíclica que carecía de grupos funcionales en el carbono 6 del sistema de hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol. Esta se podía considerar como el equivalente en la familia de pirrolidinas bicíclicas de las pirrolidinas 2-monosustituidas, cuya única manera de inducir estereoselectividad durante el proceso organocatalizado era mediante el impedimento estérico proporcionado por el fragmento 1,3-dioxolano unido al carbono 2 del heterociclo nitrogenado. La síntesis de este organocatalizador se llevó a cabo en dos etapas a partir del compuesto **48**, mediante desahalogenación reductiva del yodo y posterior desprotección del nitrógeno (Esquema 4.40). Para la primera de estas transformaciones se estudiaron dos condiciones reductoras comúnmente empleadas: mediante mecanismo radicalario, empleando hidruro de tributilestaño en presencia de AIBN como iniciador, en tolueno y a 80 °C; y usando trietilborohidruro de litio, conocido comúnmente como superhidruro debido a su gran capacidad reductora. Ambas reacciones transcurrieron de manera similar. Se detuvieron tras un cierto tiempo y fue necesario realimentar reactivos. Asimismo, en el caso de la segunda, hubo que dejar que la temperatura se elevara de 0 °C a temperatura ambiente. En ambos casos, además del compuesto **52**, carente de sustituyentes en la posición 6 del esqueleto ciclofusionado, se obtuvieron varios subproductos, propiciando que los rendimientos fueran moderados y que el producto deseado estuviera acompañado de alguna impureza tras la columna cromatográfica. Seguidamente, se eliminó el grupo *tert*-butoxicarbonilo de **52** utilizando disolución 4 M de ácido clorhídrico en acetato de etilo, obteniéndose la pirrolidina **OC17** con un rendimiento aproximado del 45%.



	Condiciones deshalogenación	Rdto. (%)	Observaciones
1	2 eq. Bu ₃ SnH; 0,1 eq. AIBN; MePh; 80 °C; 8 h	62%	La reacción se detuvo. Realimentar Aparición de múltiples subproductos
2	4 eq. LiBEt ₃ H; THF anh; atm Ar; 0 °C 5 h; t.a. 24 h	50%	La reacción se detuvo. Realimentar Aparición de múltiples subproductos

Esquema 4.40

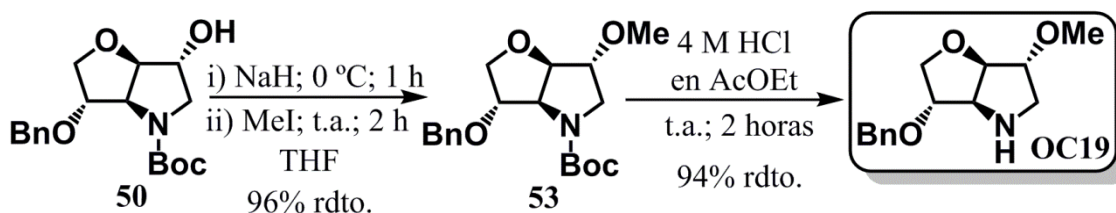
El resto de pirrolidinas bicíclicas preparadas después de **OC17** presentaban sustituyentes en la posición 6 de la estructura ciclofusionada hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol. La primera de ellas fue **OC18**, con un grupo funcional hidroxilo. Esta pirrolidina se sintetizó directamente a partir de **50**, por tratamiento con disolución 4 M de ácido clorhídrico en acetato de etilo para desproteger el átomo de nitrógeno del heterociclo (**Esquema 4.41**). Tras dos horas de reacción a temperatura ambiente se obtuvo el organocatalizador **OC18** con un rendimiento del 93%.



Esquema 4.41

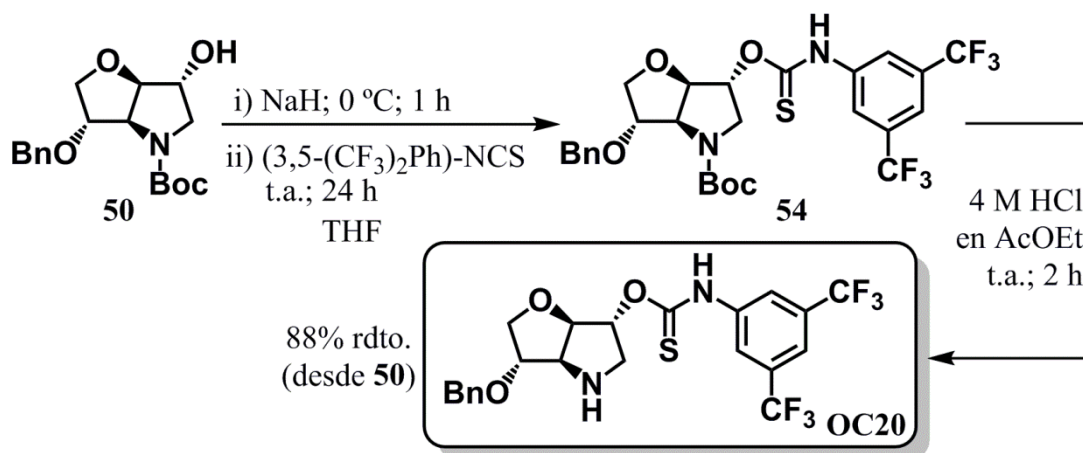
Adicionalmente, se introdujeron otros grupos funcionales en el carbono 6 para evaluar como afectaban las características de los diferentes sustituyentes en las propiedades catalíticas de las pirrolidinas bicíclicas. Así, se prepararon **OC19** y **OC20** a partir del intermedio **50**, con grupos metoxi y *N*-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)tiocarbamato respectivamente. El primero de ellos es incapaz de actuar como dador de enlaces de hidrógeno, de manera que con la pirrolidina **OC19** se pretende valorar la importancia de que la funcionalidad de la posición 6 del sistema de hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol posea protones con carácter ácido. Esta pirrolidina se sintetizó mediante protección del hidroxilo libre de **50** y posterior escisión del grupo *tert*-butoxicarbonilo unido al nitrógeno (**Esquema 4.42**). La primera de esta transformación se realizó por desprotonación del alcohol con hidruro de sodio y posterior reacción con yoduro de

metilo, lo que proporcionó el compuesto **53** con un rendimiento del 96%. A continuación, este derivado *O*-metilado se agitó durante dos horas con disolución 4 M de ácido clorhídrico en acetato de etilo, obteniéndose la pirrolidina **OC19** con el nitrógeno libre y un rendimiento del 94%.



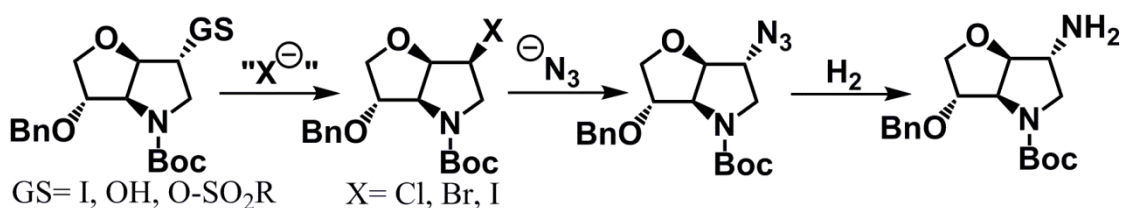
Esquema 4.42

A diferencia de la funcionalidad metoxi, el grupo *N*-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)tiocarbamato sí que es capaz de donar enlaces de hidrógeno. De hecho, posee un valor de pK_a notablemente inferior que el grupo hidroxilo y su acidez se acerca más a los grupos tiourea, *p*-toluensulfonamida o incluso trifluorometilsulfonamida. La introducción de este sustituyente en la posición 6 de la estructura bicíclica hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol se pudo llevar a cabo de manera sencilla y eficiente partiendo del intermedio **50** (Esquema 4.43). El primer paso fue la adición del grupo hidroxilo de **50**, previamente desprotonado con hidruro de sodio, al 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianato; reacción que en THF, a temperatura ambiente y tras 24 horas dio como resultado el compuesto **54**. Seguidamente, la desprotección de este producto intermedio se llevó a cabo con disolución 4 M de ácido clorhídrico en acetato de etilo, obteniéndose la pirrolidina **OC20** con un rendimiento global del 88% para las dos etapas sintéticas.



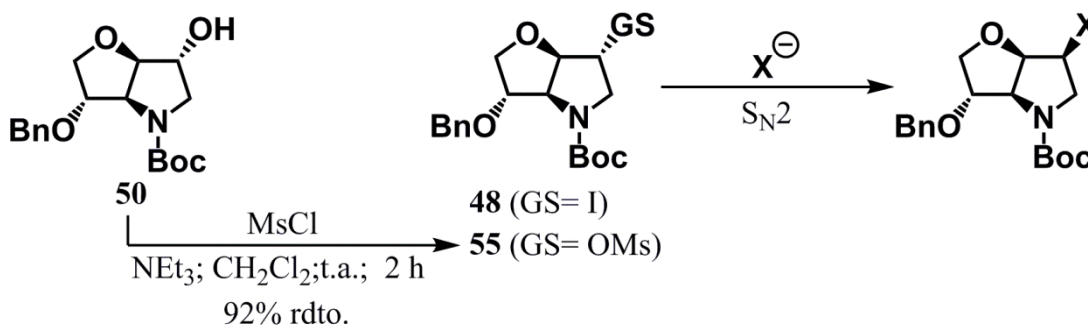
Esquema 4.43

En principio la introducción de otros grupos funcionales dadores de enlaces de hidrógeno como sulfonamidas o tioureas se había planteado mediante el fallido procedimiento de DBCE del dihidropirrol **47** a través de intermedios de tipo aziridina. Como alternativa, se decidió intentar llevar a cabo la sustitución de los grupos yodo o hidroxilo de los intermedios **48** o **50** por un grupo amino (**Esquema 4.44**). Dada la estereoquímica de estos compuestos bicíclicos, se debía realizar una doble sustitución nucleófila sobre el carbono 6 para que la funcionalidad amino quedara en disposición relativa *trans* con respecto al anillo de tetrahydrofurano.



Esquema 4.44

Sin embargo, la introducción de halógenos en los productos **48** o **55**, este último proveniente de la mesilación del grupo hidroxilo de **50** para convertirlo en buen grupo saliente, por métodos clásicos de sustitución nucleófila biomolecular resultaron infructuosos y como mucho se produjo la degradación del sustrato (**Esquema 4.45**).

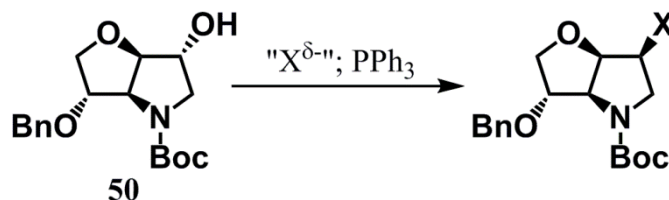


	Producto	Condiciones Sustitución	Resultado
1	48	4,0 eq Bu ₄ NBr; DMF; 90 °C; 24 h	No hay reacción Paulatina degradación 48
2	55	4 eq Bu ₄ NI; THF; 70 °C; 24 h	No hay reacción
3	55	3 eq LiI; DMF; 130 °C; 4 d	Degradación 55

Esquema 4.45

Tampoco se tuvo éxito en todas las tentativas de sustituir el grupo hidroxilo de **50** mediante reacciones de tipo Appel^[224] (**Esquema 4.46**). Los intentos por introducir cualquiera de los tres halógenos cloro, bromo o yodo, condujeron, como mucho,

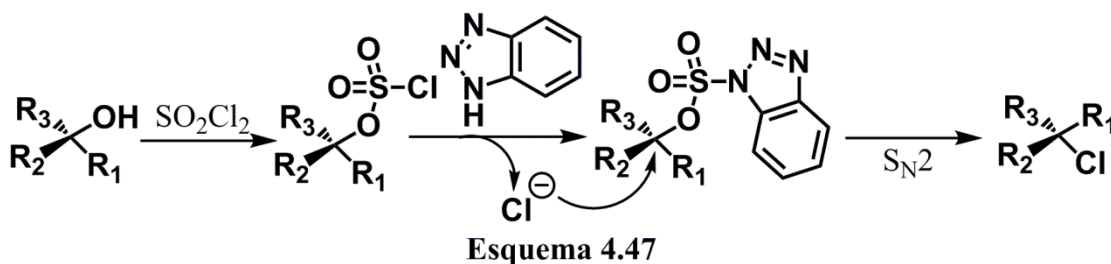
únicamente la eliminación del grupo *tert*-butoxicarbonilo de **50**. Tampoco se produjo ningún tipo de reacción entre **50** y yoduro de metilo en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD).



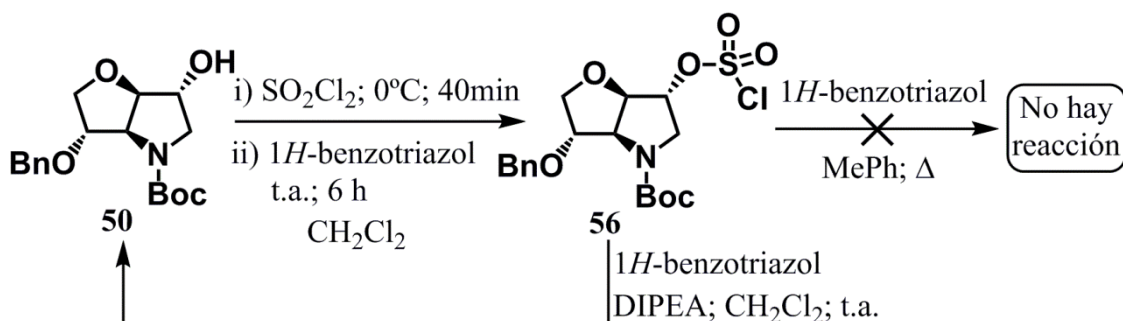
	X	Condiciones	Resultado
1	Cl	i) PPh ₃ ; CCl ₄ /CH ₂ Cl ₂ 1:1; t.a.; 3 h ii) EtOH; t.a.; 18 h	No hay reacción
2	Br	CBr ₄ ; PPh ₃ ; CH ₂ Cl ₂ ; t.a.; 4 horas	Desprotección parcial del Boc.
3	I	I ₂ ; PPh ₃ ; Imidazol; CH ₂ Cl ₂ ; 40 °C; 12 h	Desprotección parcial del Boc
4	I	MeI; PPh ₃ ; DIAD; THF; t.a.; 20 h	No hay reacción

Esquema 4.46

Ya como último recurso, se optó por probar un protocolo de sustitución de alcoholes impedidos de carbohidratos desarrollado recientemente por Azad y Saxena^[225]. Este procedimiento consiste en la reacción del grupo hidroxilo del carbohidrato con cloruro de sulfurilo y 1*H*-benzotriazol para dar como resultado el correspondiente cloruro con inversión de la configuración del carbono que sufre la sustitución. Según los autores, el mecanismo de esta transformación (**Esquema 4.47**) comienza con la formación del alquil sulfuroclorhidrato entre el hidroxilo y el cloruro de sulfurilo. A continuación, el 1*H*-benzotriazol desplaza el átomo de cloro de este intermedio generando el benzotriazol-1*H*-sulfonato, que se comporta como un excelente grupo saliente cuando el carbono al que está unido es atacado por el ion cloruro generado en esta etapa. Como resultado, se produce una sustitución nucleófila bimolecular que da lugar al cloruro de alquilo, y que transcurre con inversión de la configuración del carbono al que estaba enlazado el grupo hidroxilo.



A pesar de la eficacia de este método de sustitución con un elevado número de alcoholes impedidos, tal como muestran Azad y Saxena en su publicación^[225], al poner a reaccionar el compuesto **50** con cloruro de sulfurilo y 1-*H*-benzotriazol, la transformación se detuvo en el intermedio sulfuroclorhidrato **56** (Esquema 4.48). Los intentos de que el proceso de sustitución continuara avanzando, elevando la temperatura o adicionando DIPEA para desprotonar el 1-*H*-benzotriazol y que intercambiara con el átomo de cloro de **56** solo consiguieron revertir al producto **50**. De hecho, ni tan siquiera se produjo la sustitución nucleófila intramolecular con retención de la configuración del carbono atacado que según los autores debería tener lugar en ausencia de 1-*H*-benzotriazol.

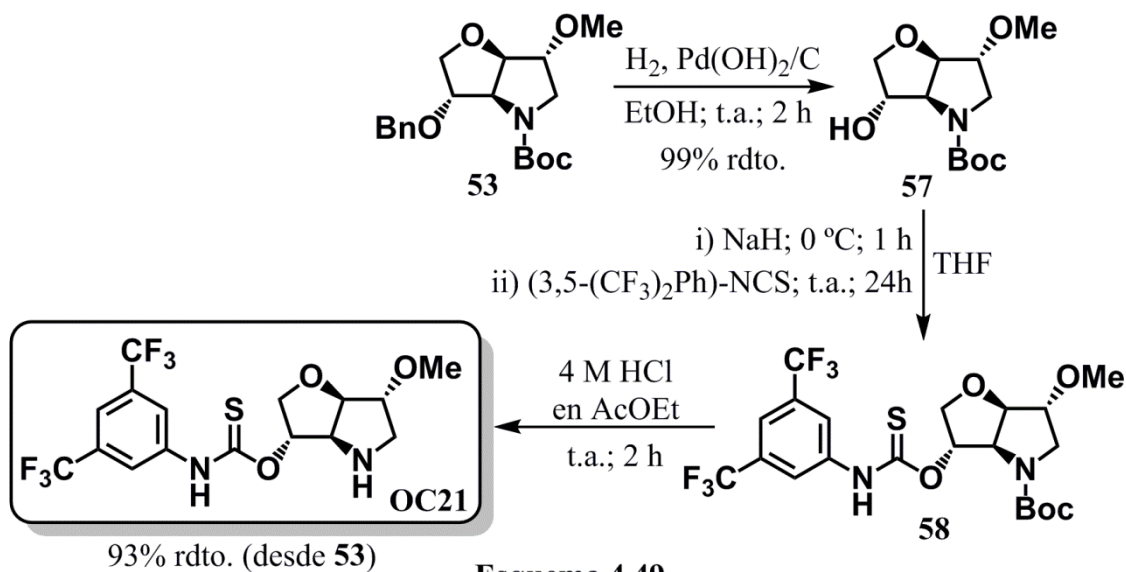


Esquema 4.48

Finalmente, ante las dificultades que había que afrontar para poder funcionalizar el carbono 6 de la estructura bicíclica de hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol con sustituyentes dadores de enlaces de hidrógeno derivados del grupo amino, se tomó la decisión de focalizar los esfuerzos sintéticos en modificar la posición 3 del sistema bicíclico.

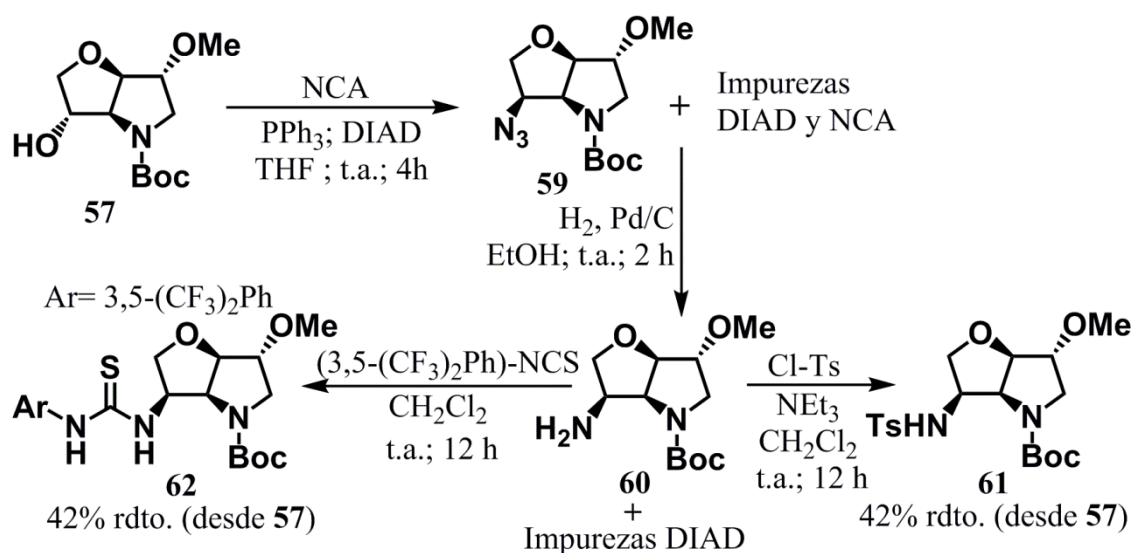
La primera opción abordada fue la de sustituir el éter bencílico presente en el carbono 3 por grupos dadores de enlaces de hidrógeno. Así pues, partiendo del derivado *O*-metilado **53**, se llevó a cabo la hidrogenación de dicho éter bencílico para obtener el correspondiente alcohol. Esta transformación tuvo lugar en dos horas utilizando hidróxido de paladio sobre carbono en una cantidad de un 25% en masa con respecto a **53**, proporcionando el compuesto **57** con un rendimiento prácticamente cuantitativo. A continuación, se puso a reaccionar **57** con 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianato, previa desprotonación del hidroxilo libre con hidruro de sodio, obteniéndose el tiocarbamato **58**. La escisión del grupo protector del átomo de nitrógeno de **58** se llevó a cabo con ácido clorhídrico utilizando una disolución 4 M en acetato de etilo. Dio como resultado la pirrolidina **OC21** con el grupo dador de enlaces de hidrógeno *N*-(3,5-

bis(trifluorometil)fenil)tiocarbamato unido al carbono 3 y un rendimiento global del 93% para las dos etapas (**Esquema 4.49**).



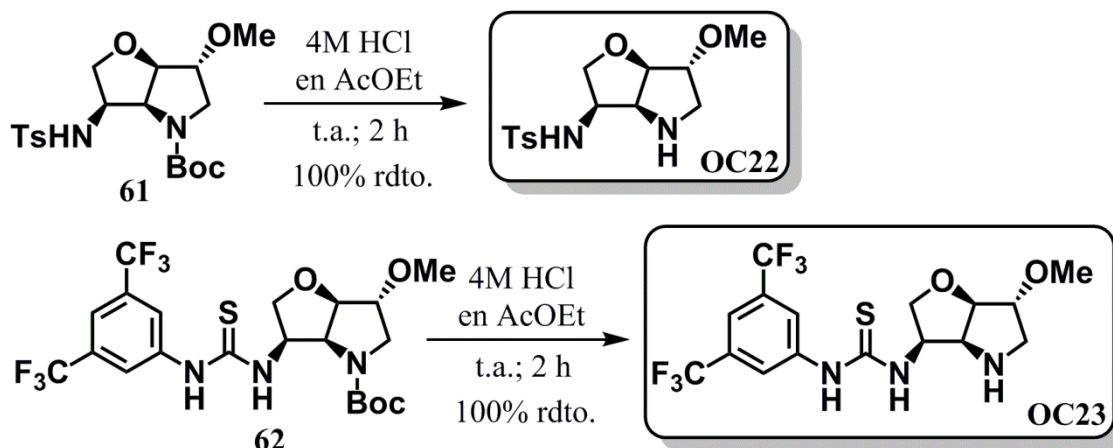
Además de incorporar sustituyentes ácidos en el carbono 3 del sistema bicíclico hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol, también se estudió la influencia de la configuración de dicho carbono. Para ello, se sintetizaron pirrolidinas con la estereoquímica contraria en el carbono 3 a la procedente del intermedio **50** mediante sustitución nucleófila del grupo hidroxilo. Esta transformación se llevó a cabo bajo condiciones de Mitsunobu^[226], tratando el compuesto **57**, ya con el alcohol libre, con azida de ácido nicotínico (NCA) en presencia de trifenilfosfina y DIAD. De esta manera se obtuvo el compuesto **59**, con el grupo azida en posición 3 situado hacia la misma cara del heterociclo de tetrahydrofurano que el anillo de pirrolidina, aunque con bajo rendimiento debido a que la reacción de sustitución se detenía antes de consumirse completamente el producto de partida **57**. Este inconveniente se solventó incrementando las cantidades de azida de ácido nicotínico, trifenilfosfina y DIAD, consiguiendo así hacer reaccionar por completo el compuesto **57**. Después de purificar por cromatografía en columna el crudo resultante, se obtuvo un aceite compuesto por una mezcla del producto **59** con impurezas derivadas del DIAD y de la azida de ácido nicotínico en cantidades importantes, estimándose según la proporción del producto de interés calculada por ¹H-RMN un rendimiento de aproximadamente el 60%. Seguidamente, la hidrogenación catalizada por paladio sobre carbono del aceite compuesto por **59** más las impurezas provenientes de la reacción de Mitsunobu dio como resultado un crudo en el que estaba presente el producto **60**, poseedor de un grupo amino, y el derivado de DIAD, pero no

de la azida de ácido nicotínico. Este crudo se utilizó sin ningún tipo de purificación en las siguientes etapas sintéticas, que consistían en la reacción del grupo amino de **60** con cloruro de tosilo y con 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianato para dar lugar a las correspondientes tosilamida **61** y tiourea **62**. La primera de las reacciones tuvo lugar en presencia de trietilamina y utilizando diclorometano como disolvente, y permitió obtener tras 12 horas de transformación el compuesto **61** libre de cualquier tipo de impureza. El rendimiento global en la transformación del producto **57** al **61**, es decir de la sustitución del hidroxilo por azida, la hidrogenación y la tosilación fue de un 42%. La reacción con el isotiocianato transcurrió de manera similar, aunque en ausencia de base, y tras 12 horas dio como resultado la tiourea **61** libre de impurezas y con un rendimiento global para las tres etapas sintéticas también del 42% (**Esquema 4.50**).



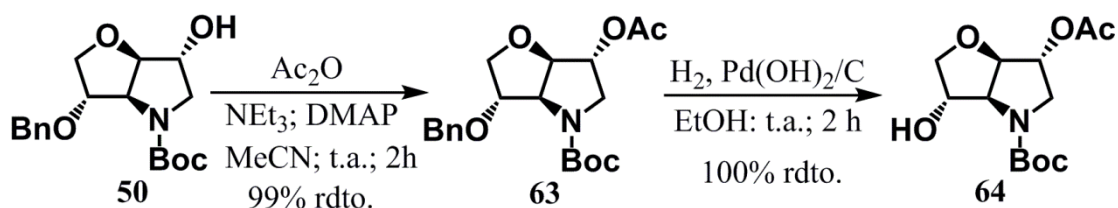
Esquema 4.50

Una vez obtenidos los productos **61** y **62**, sólo restaba la desprotección del átomo de nitrógeno para sintetizar las correspondientes pirrolidinas bicíclicas con sustituyentes dadores de enlaces de hidrógeno en la posición 3, y de estereoquímica inversa en dicho carbono con respecto al resto de organocatalizadores de esta familia. En ambos casos, se utilizó disolución 4 M de ácido clorhídrico en acetato de etilo, proporcionando los productos finales **OC22** y **OC23** con rendimientos cuantitativos (**Esquema 4.51**).



Esquema 4.51

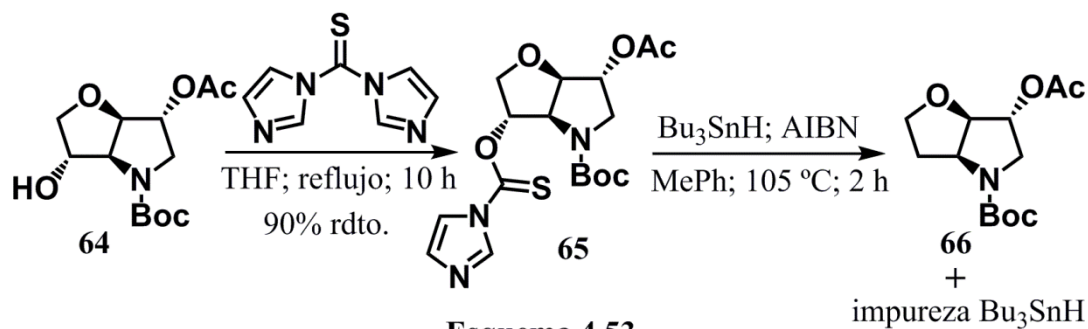
Ya finalmente, la última de las pirrolidinas bicíclicas en ser sintetizada fue la que carecía de sustituyentes en la posición 3 del sistema de hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol. Para ello, en primer lugar se llevó a cabo la acetilación del grupo hidroxilo libre de **50** con anhídrido acético, empleando acetonitrilo como disolvente y en presencia de trietilamina y DMAP, esta última en cantidad catalítica. Tras dos horas de reacción se obtuvo el compuesto **63** con un rendimiento prácticamente cuantitativo una vez purificado por cromatografía en columna. A continuación, este derivado *O*-acetilado se agitó bajo atmósfera de hidrógeno con hidróxido de paladio sobre carbono en una proporción de un 25% en masa con respecto al compuesto bicíclico, proporcionando como resultado el producto **64** con el hidroxilo en posición 3 libre y con un rendimiento cuantitativo tras filtración en lecho de Celite[®] (Esquema 4.52).



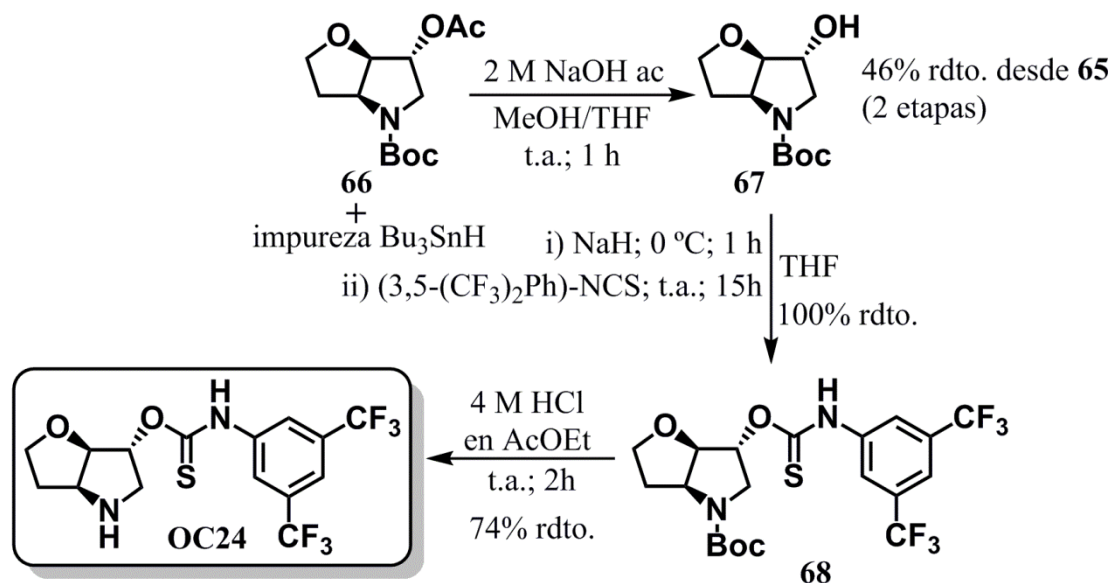
Esquema 4.52

Para la eliminación del alcohol en la posición 3 del sistema bicíclico se optó por el método de desoxigenación de Barton y McCombie^[227], que transcurre a través del correspondiente tiocarbamato de 1*H*-imidazol^[228] (Esquema 4.53). El primer paso consistió en la transformación del hidroxilo libre de **64** en este grupo funcional mediante reacción con 1,1'-tiocarbonildiimidazol a reflujo de THF, obteniéndose el compuesto **65** con un rendimiento del 90%. A continuación, **65** se sometió a una reducción radicalaria con hidruro de tributilestaño y en presencia del iniciador AIBN,

utilizando tolueno como disolvente y a 105 °C. En aproximadamente 2 horas se constató por cromatografía en capa fina la total desaparición de **65**, así como la aparición de múltiples productos, de entre los cuales se pudo aislar por cromatografía en columna el compuesto **66** aunque acompañado de una impureza procedente del hidruro de tributilestaño.



Ya con el compuesto **66** sintetizado, se procedió a introducir un grupo dador de enlaces de hidrógeno en la posición 6 del sistema ciclofusionado y a desproteger el átomo de nitrógeno del ciclo de pirrolidina (**Esquema 4.54**). Así pues, el producto **66** con la impureza derivada del hidruro de tributilestaño se trató con disolución acuosa 2 M de hidróxido de sodio en un medio compuesto además por metanol y THF, para hidrolizar el acetilo presente en el compuesto bicíclico. Efectivamente, tras 1 hora de reacción se obtuvo el producto **67** con el grupo hidroxilo libre, constatándose un rendimiento del 46% desde **65**, es decir, para las reacciones de reducción radicalaria y de saponificación. A continuación, se incorporó a la molécula el grupo dador de enlaces de hidrógeno *N*-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)tiocarbamato mediante reacción de **67** con el correspondiente isotiocianato, previa desprotonación del alcohol. Esta transformación proporcionó el compuesto **68** con un rendimiento cuantitativo. Por último, se agitó **68** durante dos horas en disolución 4 M de ácido clorhídrico en acetato de etilo, obteniéndose la pirrolidina **OC23** con un rendimiento del 74%.



Esquema 4.54

4.3.2 Determinación de la estereoquímica de las pirrolidinas bicíclicas

Durante la ruta sintética que conduce a la preparación de las pirrolidinas bicíclicas se generan tres nuevos centros estereogénicos de manera totalmente diastereoselectiva a partir del ya existente en el derivado de D-gliceraldehído utilizado como precursor. A partir de este estereocentro de configuración conocida y mediante el estudio de las constantes de acoplamiento en experimentos de RMN, se pudo determinar la estereoquímica del resto de centros estereogénicos presentes en las pirrolidinas bicíclicas.

En general, los productos intermedios de la síntesis de las pirrolidinas bicíclicas con el nitrógeno protegido como *tert*-butil carbamato presentan una geometría lo suficientemente rígida como para que el ángulo diedro entre protones unidos a carbonos adyacentes situados en caras opuestas del sistema ciclofusionado se encuentre muy próximo a 90° , propiciando que, según la ecuación de Karplus, la constante de acoplamiento entre ellos sea cercana a cero. De esta manera, analizando el acoplamiento entre protones vecinales se puede determinar que núcleos forman un ángulo diedro próximo a 90° y por tanto se disponen orientados hacia diferentes caras del sistema de hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol.

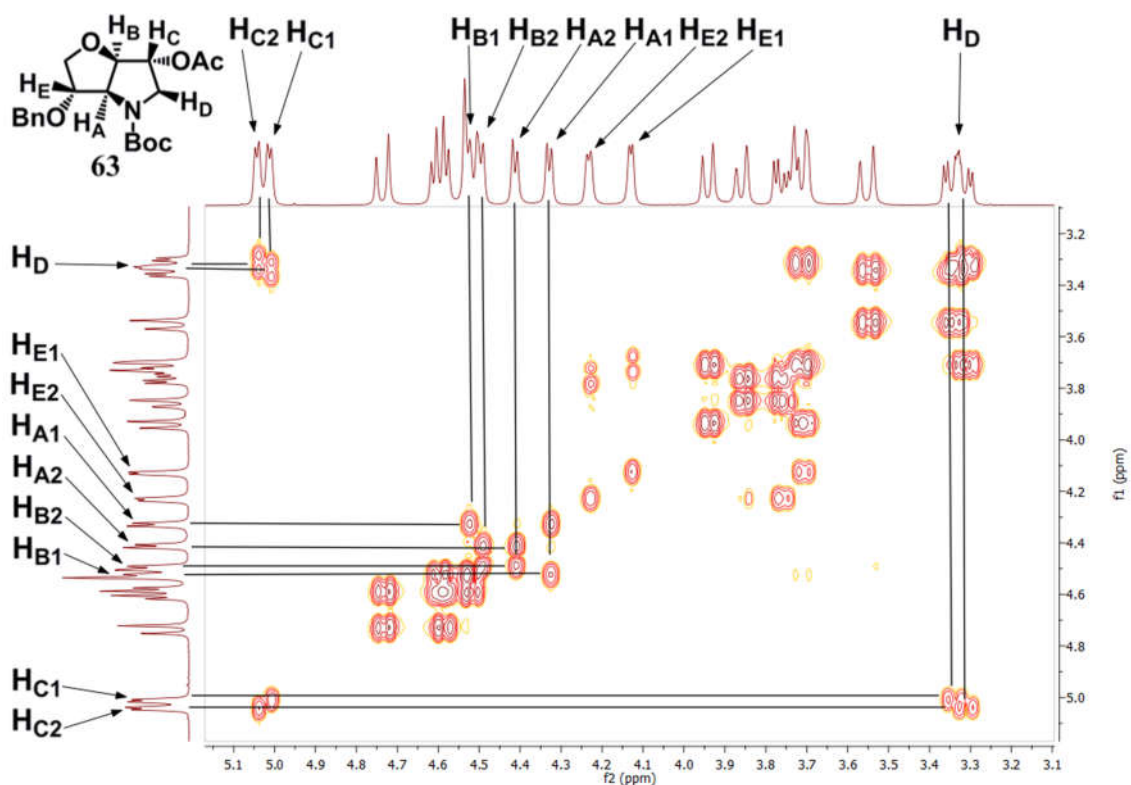


Figura 4.32 COSY ^1H - ^1H del compuesto **63** a temperatura ambiente y en CDCl_3

Un ejemplo muy representativo es el compuesto **63**, procedente del proceso de DBCE a través del epóxido. En el espectro de ^1H -RMN realizado a temperatura ambiente, se puede observar que las señales correspondientes a los protones denotados como H_A y H_E son dobletes con constantes de acoplamiento bastante diferentes de 4,4 y 3,2 Hz respectivamente, indicando que no se acoplan entre ellos. Véase que en el compuesto **63**, al igual que muchos otros intermedios con el grupo *tert*-butoxicarbonilo, las señales de varios protones están desdobladas debido a que este grupo tiene una velocidad de interconversión tan lenta entre los diferentes isómeros conformacionales que permite verlos nítidamente separados. Así para el núcleo de hidrógeno H_A se observan dos señales denotadas como H_{A1} y H_{A2} , y lo mismo ocurre con H_E y otros núcleos. Volviendo al patrón de acoplamiento de la molécula, en el espectro de COSY ^1H - ^1H del producto **63** (Figura 4.32) se observa que las señales correspondiente con los protones H_A correlacionan únicamente con H_B , y no con las de H_E . De hecho, las señales de este último núcleo solo correlacionan con las del CH_2 contiguo. Por tanto, el valor de la constante de acoplamiento entre H_A y H_E es prácticamente cero, lo que según la ecuación de Karplus indica que ambos átomos de hidrogeno forman un ángulo diedro próximo a 90° , lo que es debido a que se sitúan en distintas caras del anillo de tetrahidrofurano. Dado que la configuración del carbono 3 del sistema ciclofusionado

hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol, el que está unido a H_E, es *S*, perfectamente conocida debido a que este fragmento proviene del D-gliceraldehído, la ausencia de acoplamiento permite establecer que la estequímica del carbono 3a, al que está unido a H_A, es *S*. Adicionalmente, el protón H_B no presenta acoplamiento con el núcleo de hidrógeno denotado como H_C. Es más las señales correspondientes a H_C son dobletes que correlacionan únicamente con H_D, uno de los protones del CH₂ unido al nitrógeno. Por tanto de los espectros de ¹H-RMN y COSY ¹H-¹H del compuesto **63** se deduce además que los protones H_B y H_C se disponen en caras opuestas del heterociclo de pirrolidina.

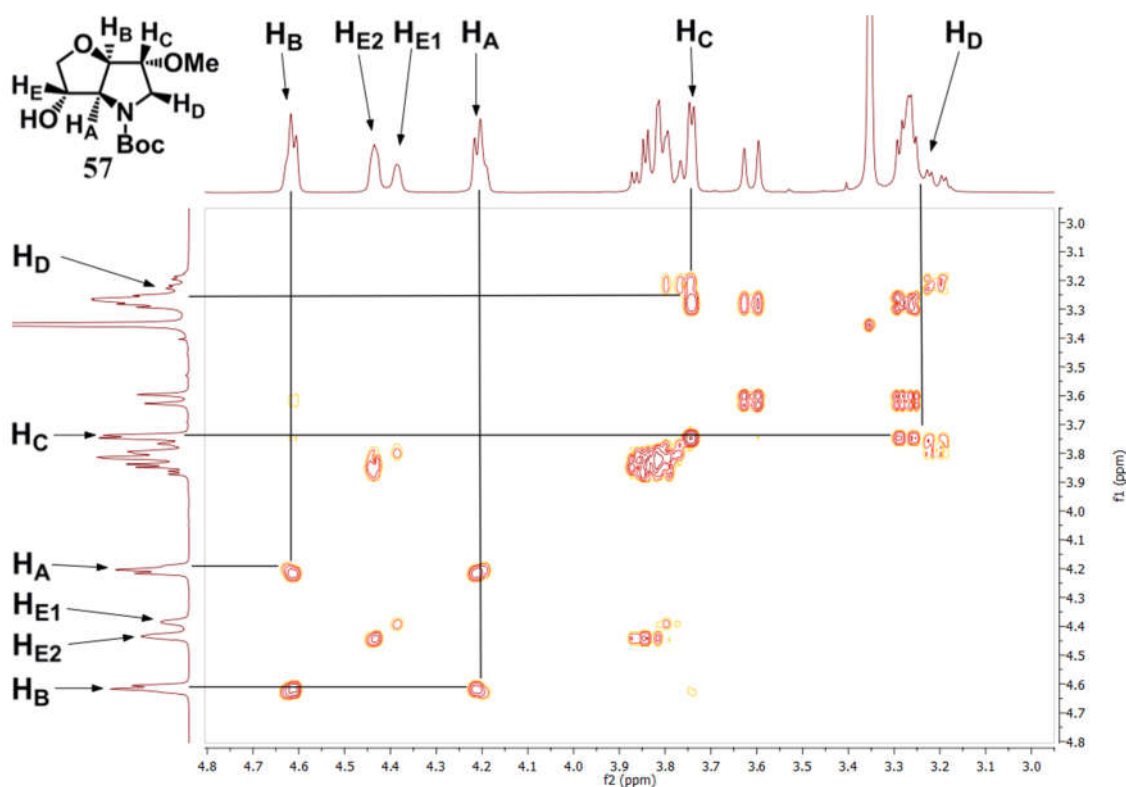


Figura 4.33 COSY ¹H-¹H del compuesto **57** a temperatura ambiente y en CDCl₃

Las correlaciones (o la ausencia de las mismas) con el núcleo H_B se pueden constatar todavía más claras en el compuesto **57** debido a que al carecer del grupo bencílico, las señales de este protón no se solapan con las del grupo protector. Así, en el espectro de COSY ¹H-¹H del producto **57** (Figura 4.33), no se observa ninguna correlación entre las señales de H_B y H_C, por lo que ambos núcleos deben poseer una disposición relativa *trans* en torno al heterociclo de pirrolidina. H_C se acopla únicamente con H_D, uno de los protones del CH₂ unido al átomo de nitrógeno, mientras que H_B solo correlaciona con H_A. A su vez, tal como se ha comentado en el caso del compuesto **63**, no se observa

correlación alguna entre este último núcleo de hidrógeno y el protón H_E debido a que ambos se orientan hacia diferentes caras del ciclo de tetrahydrofurano.

Por tanto, en base a los perfiles de acoplamiento de los intermedios de la ruta sintética que lleva a las pirrolidinas bicíclicas se dedujo por un lado que la configuración del carbono 3a del sistema ciclofusionado (el que está unido a H_A) es *S*, y por otro que los protones H_B y H_C se sitúan en diferentes caras del ciclo de pirrolidina. Por tanto, para determinar por completo la estereoquímica de los organocatalizadores basados en la estructura del hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol, era necesario conocer la configuración absoluta del estereocentro 6a (el carbono al que está unido a H_B). No obstante, dado que las pirrolidinas bicíclicas constan de dos ciclos de 5 miembros condensados, la única opción viable es que la fusión sea *cis*, ya que de lo contrario la estructura de hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol se encontraría demasiado tensionada. Por consiguiente la configuración del carbono 6a ha de ser *R*, y consecuentemente la del carbono 6 (el enlazado con H_C) *R* (Figura 4.34).

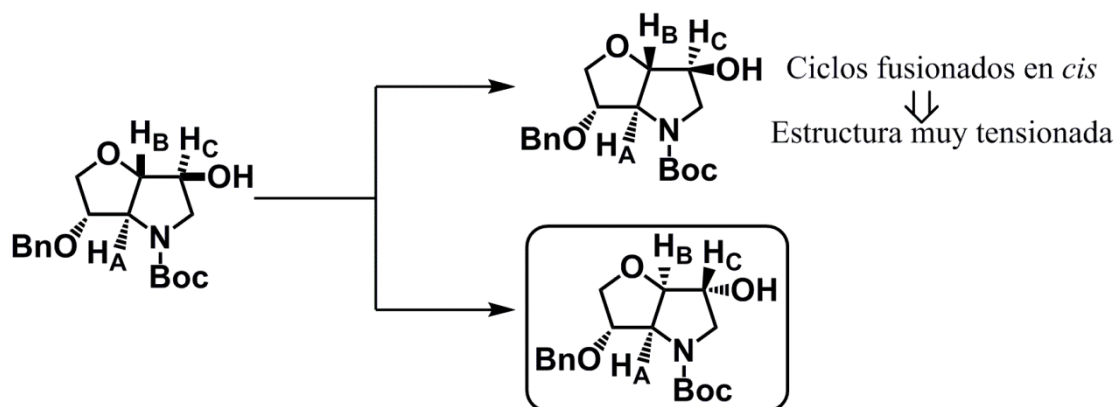


Figura 4.34 Posibles estructuras derivadas del análisis de acoplamientos en RMN

Esta misma metodología sirvió también para establecer la estereoquímica del compuesto **48** procedente del proceso de DBCE con yodo. En el espectro de ¹H-RMN de este producto se observa que las señales correspondientes a los protones H_A y H_B son dobletes con constantes de acoplamiento de 4,0 Hz. Adicionalmente, en el espectro de COSY ¹H-¹H (Figura 4.35) se puede constatar que estos núcleos de hidrógeno solo muestran acoplamiento entre ellos, no detectándose ninguna correlación con las señales correspondientes a los protones H_C o H_E. De esta manera y siguiendo el razonamiento expuesto en los párrafos anteriores se deduce que la estereoquímica del compuesto **48** es

equivalente al de las pirrolidinas bicíclicas procedentes del proceso de DBCE a través de epóxidos.

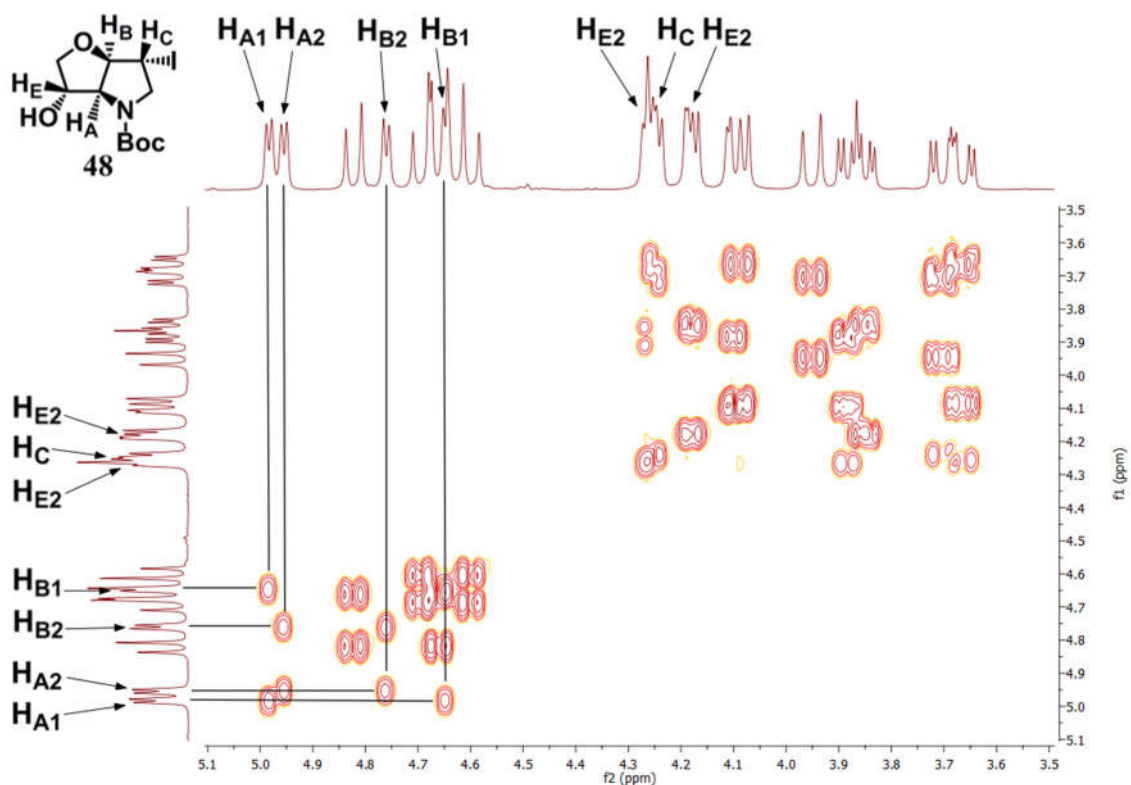


Figura 4.35 COSY ^1H - ^1H del compuesto **48** a temperatura ambiente y en CDCl_3

Adicionalmente, la estructura de las pirrolidinas bicíclicas se resolvió mediante difracción de rayos X. Utilizando una mezcla de hexano y dietiléter se lograron obtener cristales del compuesto **50** con los que se pudo llevar a cabo experimentos de difracción de rayos X en monocristal que permitieron confirmar la estereoquímica de todos los centros estereogénicos presentes en la molécula (**Figura 4.36**).

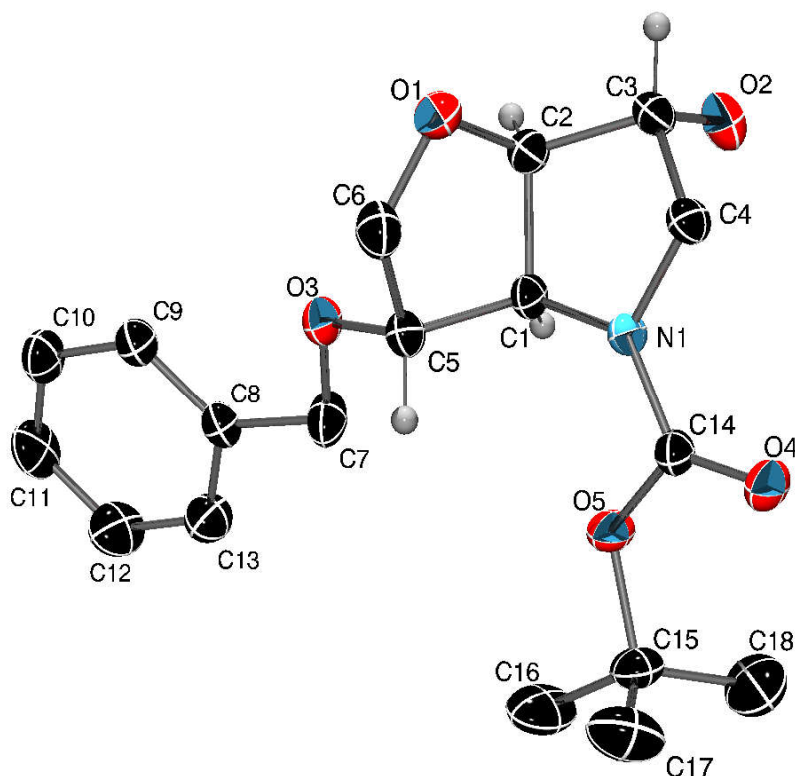


Figura 4.36 Representación ORTEP del compuesto **50**

Por último, solo queda comentar como se determinó la estructura del intermedio de tipo epóxido **49**. Este compuesto presenta también un sistema ciclocondensado, concretamente de 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano procedente de la fusión de un anillo de pirrolidina con otro de oxirano. De nuevo, la fusión solo puede ser *cis*, ya que de lo contrario el sistema estaría muy tensionado. Y de nuevo, la geometría de esta estructura bicíclica reúne las características adecuadas para que los átomos de hidrógeno enlazados a carbonos adyacentes situados en caras opuestas del sistema ciclocondensado se dispongan en un ángulo diedro cercano a 90° y consecuentemente la constante de acoplamiento entre sus núcleos sea prácticamente nula. Así, en el espectro de ^1H -RMN a temperatura ambiente del compuesto **49** las señales correspondientes al protón H_A son dobletes. Al estudiar los acoplamientos de este núcleo mediante experimentos de COSY ^1H - ^1H (**Figura 4.37**) se puede comprobar que únicamente se acopla con el protón H_E , no apreciándose correlación entre las señales correspondientes a H_A y las dos posibles señales candidatas para pertenecer a H_B . Por tanto, H_A y el H_B se orientan hacia diferentes caras del heterociclo de pirrolidina y consecuentemente la configuración relativa del compuesto **49** es *anti*. Dado que se conoce la estereoquímica del carbono unido a H_A , el estudio de los acoplamientos permite resolver también la configuración absoluta de todos los estereocentros del intermedio **49**.

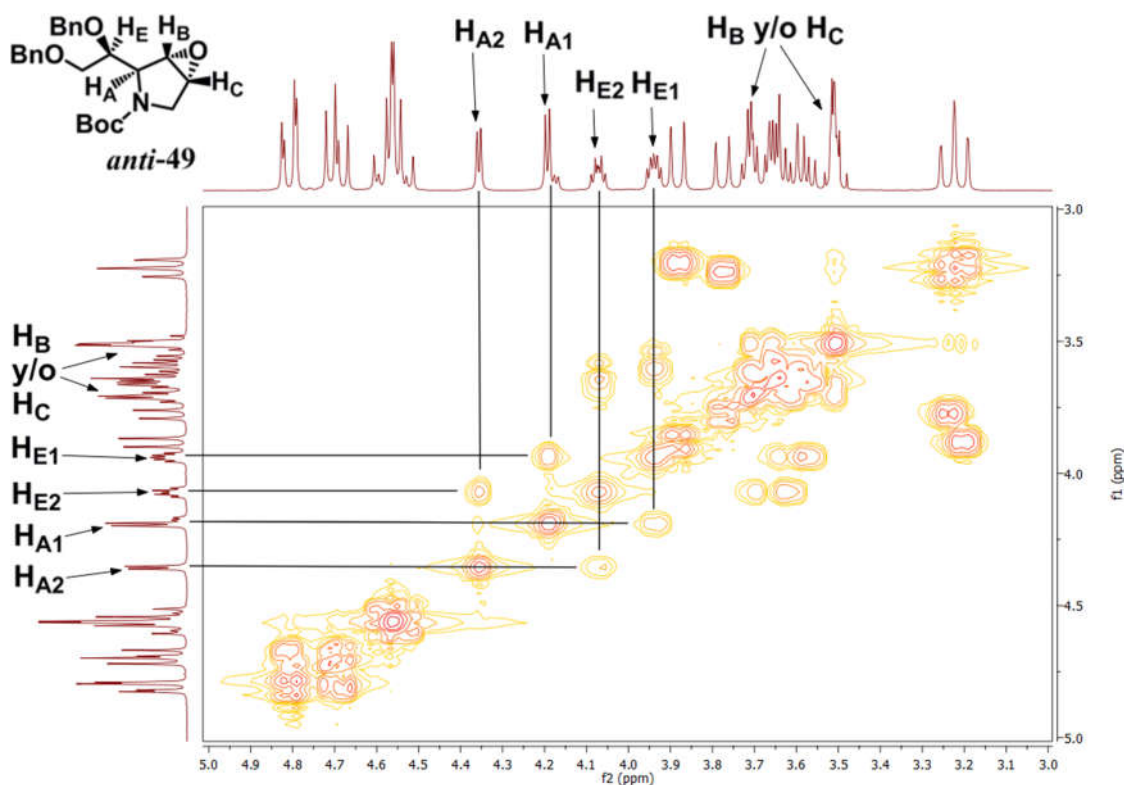


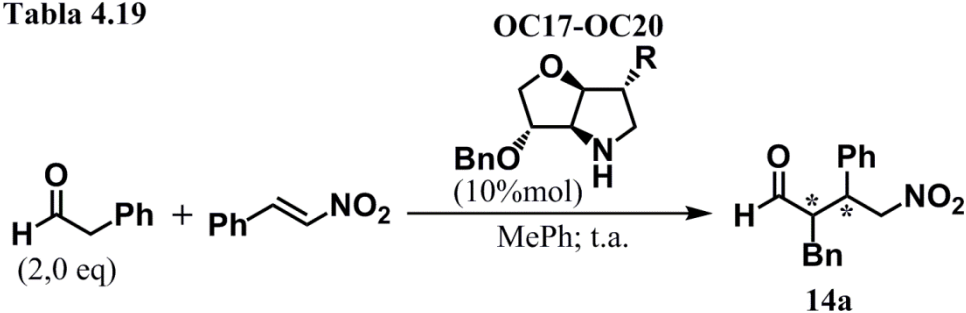
Figura 4.37 COSY ^1H - ^1H del compuesto *anti*-49 a temperatura ambiente en CDCl_3

4.3.3 Estudio de las pirrolidinas bicíclicas como organocatalizadores en la adición conjugada de compuestos carbonílicos sobre nitroolefinas

Las pirrolidinas bicíclicas basadas en el sistema hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol se ensayaron como catalizadores enantioselectivos en la reacción entre compuestos carbonílicos y nitroalquenos con el objetivo de evaluar las propiedades de esta estructura ciclofusionada rígida y con elevado impedimento estérico en el diseño de organocatalizadores, así como la influencia de los diferentes sustituyentes de la misma en el transcurso del proceso de adición conjugada.

En primer lugar, se estudiaron las pirrolidinas **OC17-OC20**, con diferentes grupos funcionales en posición 6 del sistema ciclocondensado hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol pero que mantienen el fragmento de éter bencílico unido al carbono 3. Se seleccionó la reacción entre 3-fenilpropanal y β -*trans*-nitroestireno como proceso modelo, mientras que las pruebas organocatalizadas se llevaron a cabo en condiciones similares a ensayos realizados anteriormente con otras pirrolidinas. Entre ellas se incluyen el uso de un exceso de 2 moles de aldehído por cada mol de nitroolefina, una carga de pirrolidina de un 10% mol con respecto al reactivo limitante (el nitroalqueno), emplear tolueno como disolvente y trabajar a temperatura ambiente (**Tabla 4.19**).

Tabla 4.19



	Pirrolidina	R	t	Rdto. (%)	sin/anti	ee sin ¹
1	OC17	H	6 d	100	90/10	40% (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
2	OC18	OH	7 d	100	80/20	51% (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
3	OC19	OMe	7 d	21	80/20	>99% (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
4	OC20	-O-C(S)-NH-Ar ³	6 d	71	93/7	88% (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
5	OC17 ²	H	72 h	95	78/22	17% (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
6	OC18 ²	OH	48 h	94	85/15	62% (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
8	OC19 ²	OMe	72 h	57	69/31	89% (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
9	OC20 ²	-O-C(S)-NH-Ar ³	72 h	95	94/6	66% (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)

¹ Entre paréntesis, configuración absoluta del aducto mayoritario. ² Ensayos realizados en presencia de un 10% mol de ácido *p*-nitrobenzoico con respecto al reactivo limitante (el β -*trans*-nitroestireno). ³ Ar= 3,5-bis(trifluorometil)fenilo.

Las pirrolidinas bicíclicas **OC17-OC20** proporcionaron de manera predominante los γ -nitro aldehídos de configuración relativa *sin*, mientras que el estereoisómero mayoritario fue el de estereoquímica (2*S*,3*R*). Se trata del enantiómero del aducto *sin*-**14a** obtenido con **OC4** o con las pirrolidinas 2,4-disustituidas, debido a que estos organocatalizadores poseen una estereoquímica inversa a las pirrolidinas bicíclicas en el centro estereogénico contiguo al átomo de nitrógeno.

A partir de los datos resumidos en la **Tabla 4.19** resulta obvio que **OC17-OC20** son organocatalizadores mucho menos activos en la adición 1,4 de 3-fenilpropanal a β -*trans*-nitroestireno que los principales integrantes de las otras dos familias de pirrolidinas, **OC4**, **OC12** y **OC14**. La mayoría de pirrolidinas bicíclicas estudiadas requieren tiempos de reacción cercanos a una semana para alcanzar buenos rendimientos en el proceso modelo (**Tabla 4.19**, **entradas 1-4**). La actividad de estos organocatalizadores está relacionada con el tamaño y las características del grupo funcional en la posición 6 del sistema ciclofusionado. En lo que respecta a las pirrolidinas bicíclicas, con un entorno estéricamente muy restringido alrededor del centro catalítico, parece ser que el menor impedimento estérico prima sobre la

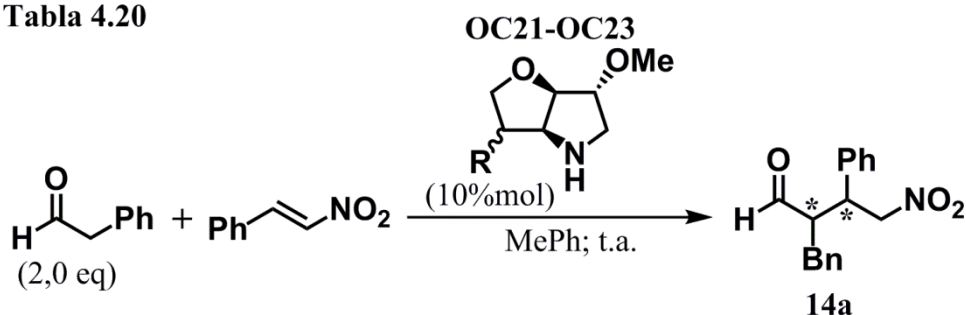
capacidad para donar enlaces de hidrógeno Así, **OC17**, que carece de sustituyentes unidos a este carbono es la pirrolidina que muestra una mayor actividad, seguida de **OC18** y **OC20**. Estas últimas poseen los grupos dadores de enlaces de hidrógeno hidroxilo y *N*-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)tiocarbamato. El tiocarbamato es un dador de enlaces de hidrogeno con una acidez notablemente mayor que el hidroxilo, sin embargo también es mucho más voluminosos, propiciando que **OC18** catalice el proceso modelo significativamente más rápido que **OC20**. La pirrolidina bicíclica menos activa de las estudiadas fue **OC19** con diferencia. El grupo metoxi es incapaz de donar enlaces de hidrógeno y solo proporciona a la molécula impedimento estérico. Consecuentemente, **OC19** resultó un organocatalizador muy poco activo en la adición conjugada de 3-fenilpropanal a β -*trans*-nitroestireno.

Las propiedades de los sustituyentes del carbono 6 afectaron de manera inversa a la estereoselectividad que al rendimiento del proceso modelo. La pirrolidina **OC17** proporcionó el peor resultado de exceso enantiomérico para *sin*-**14a**, con un dato inferior al 50%. Utilizando **OC18**, con el grupo hidroxilo, se superó esta cota. Y **OC20**, con el sustituyente *N*-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)tiocarbamato, de elevado impedimento estérico y con buenas características como dador de enlaces de hidrógeno, proporciono un excelente valor de diastereoselectividad y un exceso enantiomérico para el aducto *sin* cercano al 90%. Por su parte la pirrolidina **OC19**, con un entorno altamente estereorrestringido, permitió lograr una enantioselectividad prácticamente total para el proceso modelo.

Dada la baja actividad mostrada por las pirrolidinas bicíclicas, se decidió comprobar si la utilización de aditivos ácidos podía mejorar los resultados obtenidos (**Tabla 4.19, entradas 5-9**). Efectivamente, la presencia en el medio de reacción de un 10% mol de ácido *p*-nitrobenzoico propiciaba un aumento importante en la velocidad del proceso organocatalizado, permitiendo alcanzar rendimientos elevados en periodos de tiempo comprendidos entre dos y tres días. El efecto del aditivo ácido sobre la estereoselectividad del proceso modelo fue más variable. En general, provocó una disminución de la diastereo o de la enantioselectividad de la reacción organocatalizada, salvo con la pirrolidina **OC18**, ensayo en el que ambos parámetros se incrementaron sensiblemente.

A continuación, se estudiaron el resto de pirrolidinas bicíclicas **OC21-OC23**, caracterizadas por mantener el grupo metoxi en el carbono 6 del sistema ciclofusionado hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol, y variar el sustituyente de la posición 3 (**Tabla 4.20**). La pirrolidina **OC19**, a pesar de poseer muy baja actividad catalítica, había demostrado un excepcional poder de estereoinducción. Lo que se pretendía con la inclusión de sustituyentes dadores de hidrógeno en la posición 3 del sistema ciclofusionado era mejorar la primera de esas propiedades manteniendo la segunda. La reacción tomada como modelo fue de nuevo la adición de 3-fenilpropanal a β -*trans*-nitroestireno y bajo las mismas condiciones utilizadas con el resto de pirrolidinas bicíclicas, que implican un exceso de 2 equivalentes de aldehído frente a la nitroolefina, una carga de organocatalizador de un 10% mol con respecto al reactivo limitante, el empleo de tolueno como disolvente y la realización de las pruebas a temperatura ambiente.

Tabla 4.20



	Pirrolidina	R	t	Rdto. (%)	sin/anti	ee sin ¹
1	OC19	(3 <i>S</i>)-OBn	7 d	21	80/20	>99% (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
2	OC21	(3 <i>S</i>)-O-C(S)NH-Ar ³	7 d	0	-	-
3	OC21 ²	(3 <i>S</i>)-O-C(S)NH-Ar ³	7 d	13	69/31	>99% (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
4	OC22	(3 <i>R</i>)-NHTs	7 d	0	-	-
5	OC22·TFA	(3 <i>R</i>)-NHTs	4 d	0	-	-
6	OC22·TFA ²	(3 <i>R</i>)-NHTs	5 d	0	-	-
7	OC23·TFA	(3 <i>R</i>)-NH-C(S)-NH-Ar ³	4 d	0	-	-
8	OC23·TFA ²	(3 <i>R</i>)-NH-C(S)-NH-Ar ³	5 d	0	-	-

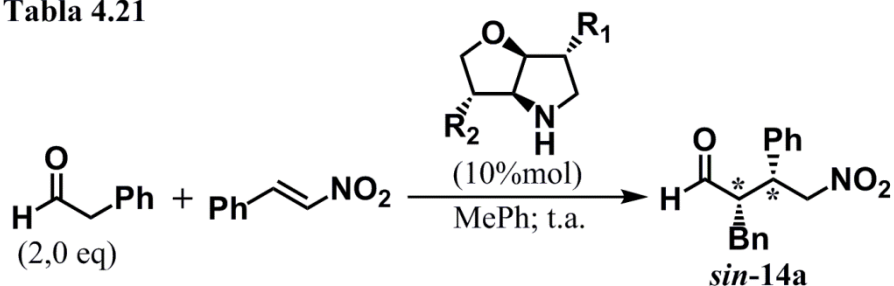
¹ Entre paréntesis, configuración absoluta del aducto mayoritario. ² Ensayos realizados en presencia de un 10% mol de ácido *p*-nitrobenzoico con respecto al reactivo limitante (el β -*trans*-nitroestireno). ³ Ar= 3,5-bis(trifluorometil)fenilo.

La introducción de sustituyentes dadores de enlaces de hidrógeno en posición 3 no permitió incrementar la actividad de las pirrolidinas basadas en la estructura ciclofusionada hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol, sino que de hecho provocó justo el efecto contrario (**Tabla 4.20, entradas 2-8**). La incorporación del fragmento *N*-(3,5-

bis(trifluorometil)fenil)tiocarbamato dio lugar a un organocatalizador muy poco activo que tan solo fue capaz de promover la reacción entre 3-fenilpropanal y β -*trans*-nitroestireno con la ayuda de aditivos ácidos, y aun así con un rendimiento muy bajo; si bien es cierto que la pirrolidina **OC21** proporcionó un exceso enantiomérico para *sin*-**14a** prácticamente total (**Tabla 4.20, entradas 2 y 3**). La inversión de la estereoquímica del carbono 3 resultó ser especialmente perniciosa para la actividad de la pirrolidinas bicíclicas. **OC22** y **OC23**, de configuración *R* en dicho carbono y con sustituyentes dadores de enlaces hidrógeno unidos a él, fueron completamente inactivas en adición 3-fenilpropanal a β -*trans*-nitroestireno bajo todas las condiciones estudiadas (**Tabla 4.20, entradas 4-8**). Estas pirrolidinas incluso se llegaron a ensayar en forma de sales de ácido trifluoroacético, pero tampoco así fueron capaces de catalizar el proceso modelo.

Por último, se estudió la pirrolidina **OC24** como organocatalizador en la adición de 3-fenilpropanal a β -*trans*-nitroestireno bajo las mismas condiciones utilizadas en las pruebas anteriores (**Tabla 4.21**).

Tabla 4.21



	Pirrolidina	R ₁	R ₂	t	Rdto. (%)	<i>sin/anti</i>	ee <i>sin</i>
1	OC17	H	OBn	6 d	100	90/10	40%
2	OC18	OH	OBn	7 d	100	80/20	51%
3	OC20	-O-C(S)-NH-Ar ¹	OBn	6 d	71	93/70	88%
4	OC24	-O-C(S)-NH-Ar ¹	H	32 h	100	94/6	79%

¹ Ar= 3,5-bis(trifluorometil)fenilo

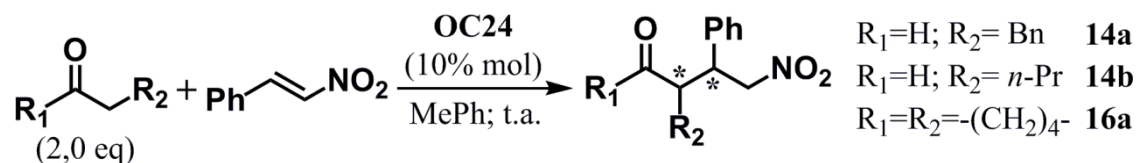
La pirrolidina **OC24**, con el grupo dador de enlaces de hidrógeno *N*-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)tiocarbamato en el carbono 6 y carente de sustituyentes en el 3, catalizó el proceso modelo entre 3-fenilpropanal y β -*trans*-nitroestireno con un rendimiento cuantitativo tras 32 horas de reacción, lo que la convierte en la pirrolidina bicíclica más activa de todas las ensayadas. Al parecer, la presencia de grupos funcionales en posición 3 de estructuras de tipo hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol

contribuye excesivamente a limitar el entorno ya de por sí muy estereorrestringido que este sistema ciclofusionado generan alrededor del centro catalítico.

Además, el organocatalizador **OC24** permitió obtener el correspondiente γ -nitro aldehído *sin*-**14a** con una excelente diastereoselectividad próxima al 95/5 y un buen valor de exceso enantiomérico. Estos resultados de estereoselectividad son claramente mejores que los proporcionados por **OC18**, demostrando la importancia que tiene en este parámetro la presencia de un grupo dador de enlaces de hidrógeno con las características adecuadas en el carbono 6 de las pirrolidinas bicíclicas. Sin embargo, el dato de exceso enantiomérico está por debajo del alcanzado con **OC20**, indicio de que la ausencia del éter bencílico influye negativamente en la enantioselectividad del proceso organocatalizado.

Dados estos buenos resultados ofrecidos por la pirrolidina **OC24** empleando 3-fenilpropanal como sustrato, se decidió estudiar este organocatalizador en los otros dos procesos modelo utilizados anteriormente: la adición conjugada de pentanal o ciclohexanona a β -*trans*-nitroestireno (**Tabla 4.22**).

Tabla 4.22



	Producto de Michael	t	Rdto. (%)	<i>sin/anti</i>	ee <i>sin</i> ¹
1	14a	32 h	100	94/6	79% (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
2	14b	48 h	100	84/16	46% (<i>S</i> , <i>R</i>)
3	14b ²	36 h	100	71/29	65% (<i>S</i> , <i>R</i>)
4	16a	7 d	100	94/6	49% (<i>R</i> , <i>S</i>)

¹ Entre paréntesis configuración absoluta del aducto mayoritario. El primer término hace referencia al centro estereogénico en α al carbonilo y el segundo al que se encuentra en β . ² Ensayos realizados en presencia de un 10% mol de ácido *p*-nitrobenzoico con respecto al reactivo limitante (el β -*trans*-nitroestireno).

La pirrolidina **OC24** fue capaz de promover la reacción del pentanal y de la ciclohexanona con β -*trans*-nitroestireno con rendimientos cuantitativos, y proporcionando preferentemente con ambos sustratos el enantiómero del compuesto γ -nitro carbonílico que se obtenía mayoritariamente con los organocatalizadores más

representativos de las otras dos familias de pirrolidinas. No obstante, en general, los resultados alcanzados utilizando **OC24** como organocatalizador con estos dos compuestos carbonílicos son claramente inferiores a los logrados con el 3-fenilpropanal (**Tabla 4.22** entradas **2** y **4** vs. **entrada 1**). Por un lado, la pirrolidina bicíclica demostró tener menor actividad al emplear pentanal, y en especial ciclohexanona como sustratos, siendo necesarias 48 horas y una semana respectivamente para conseguir rendimientos cuantitativos. Además, los datos de estereoselectividad proporcionados por **OC24** en ambos procesos de adición conjugada fueron inferiores a los obtenidos en la reacción entre el 3-fenilpropanal y el β -*trans*-nitroestireno. Se estudió la utilización de un aditivo ácido, concretamente el ácido *p*-nitrobenzoico, en la reacción de pentanal con β -*trans*-nitroestireno (**Tabla 4.22**, **entrada 3**). Aunque este cocatalizador permitió mejorar la velocidad y la enantioselectividad del proceso de adición conjugada, estos resultados continuaron estando por debajo de los logrados con el 3-fenilpropanal.

Por tanto, en base al estudio completo realizado con las pirrolidinas bicíclicas en la adición 1,4 de 3-fenilpropanal a β -*trans*-nitroestireno, y a los ensayos realizados utilizando **OC24** con los sustratos pentanal y ciclohexanona recogidos en la **Tabla 4.22**, se concluyó que *no era posible mejorar los resultados obtenidos con las pirrolidinas 2-monosustituidas y 2,4-trans-disustituidas como catalizadores en la adición conjugada de compuestos carbonílicos a nitroalquenos empleando organocatalizadores basados en la estructura del hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol*. Este sistema bicíclico resultaba demasiado restringido como para proporcionar buenos valores de actividad, y pese a ello, tampoco poseía las características adecuadas para inducir buenas estereoselectividades. Las modificaciones realizadas sobre la estructura para mejorar una de las propiedades por lo general iban en detrimento de la otra haciendo imposible obtener una pirrolidina bicíclica con unas características de actividad catalítica y poder de estereoinducción bien balanceadas.

Capítulo 5

Nuevos inhibidores de enzimas fosfodiesterasas

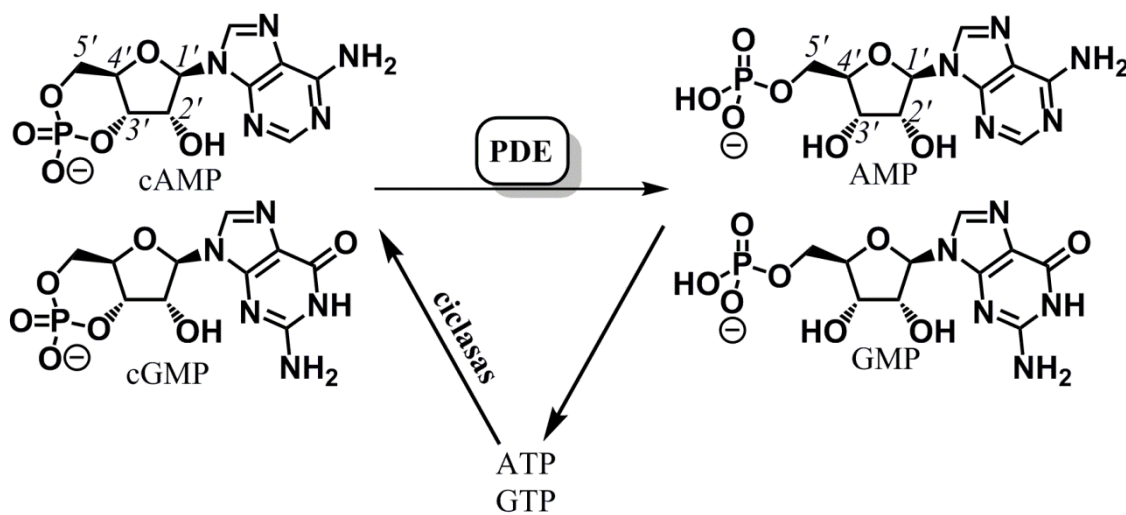
"Soy de las que pienso que la ciencia tiene una gran
belleza. Un científico en su laboratorio no es sólo un
técnico: también es un niño colocado ante fenómenos
naturales que lo impresionan como un cuento de hadas."
Marie Curie

NUEVOS INHIBIDORES DE ENZIMAS FOSFODIESTERASAS

5.1 Enzimas fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos y sus inhibidores. Introducción	281
5.2 Fosfodiesterasas de tipo 1 y sus inhibidores	286
5.3 Síntesis y estudio de propiedades biológicas de nuevos inhibidores de PDE1 de tipo quinazolina basados en la estructura hexahidro-2<i>H</i>-furo[3,2-<i>b</i>]pirrol	293
5.3.1 Síntesis de nuevos compuestos de tipo quinazolina basados en la estructura hexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol	294
5.3.2 Determinación de la estereoquímica de los nuevos compuestos de tipo quinazolina basados en la estructura hexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol	302
5.3.3 Ensayos de actividad biológica con los compuestos de tipo quinazolina basados en la estructura hexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol	304

5.1 Enzimas fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos y sus inhibidores. Introducción

Las fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos (PDEs) conforman un amplio grupo de enzimas hidrolasas que selectivamente catalizan la degradación del enlace 3'-fosfodiéster de los nucleótidos cíclicos adenosín 3',5'-monofosfato (cAMP) y/o guanosín 3',5'-monofosfato (cGMP), transformándolos en los correspondientes nucleótidos 5'-monofosfato^[229] (**Esquema 5.1**). En los mamíferos se han detectado 11 familias diferentes de fosfodiesterasas de clase I, que se pueden dividir en función de su afinidad por los mencionados nucleótidos cíclicos monofosfato, existiendo fosfodiesterasas específicas de cAMP, de cGMP y duales de ambos sustratos^[230] (**Tabla 5.1**). Dentro de cada una de estas familias existen además varias isoenzimas con características estructurales propias, y que a su vez poseen diferentes isoformas.



Esquema 5.1

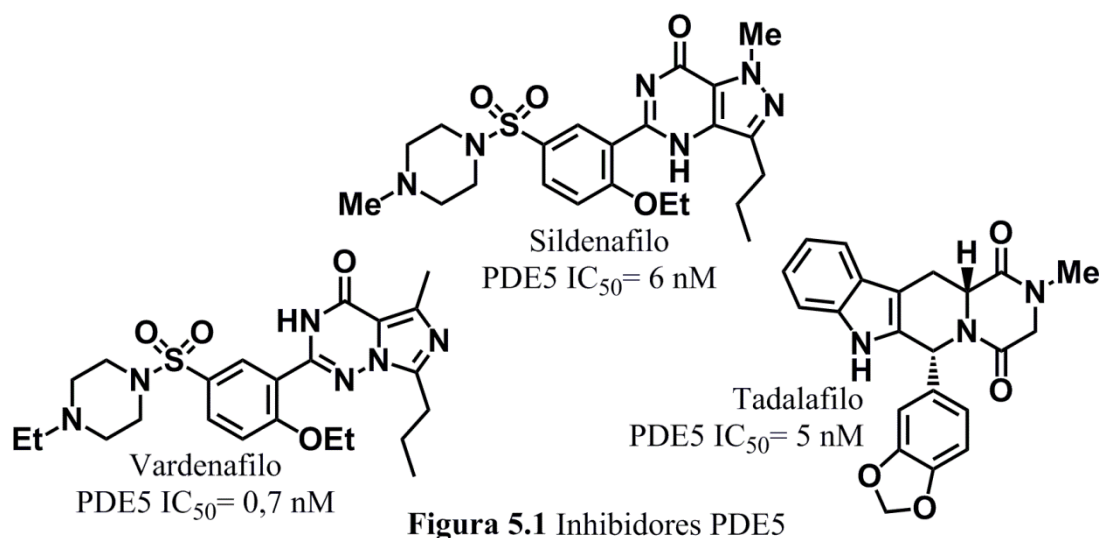
Tabla 5.1 Preferencia de sustrato para cada familia de PDE

Ambos cAMP y cGMP (duales)	Específicas cAMP	Específicas cGMP
PDE1	PDE4	PDE5
PDE2	PDE7	PDE6
PDE3	PDE8	PDE9
PDE10		
PDE11		

Ambos nucleótidos cíclicos 3',5'-monofosfato participan como segundos mensajeros en cascadas enzimáticas de transducción y amplificación de señal implicadas en innumerables procesos biológicos, como la proliferación o apoptosis celular, la reacción a la insulina, la contracción muscular, la transmisión de impulsos nerviosos o la

respuesta inmunitaria entre muchos otros^[231]. La concentración endógena de cAMP y de cGMP es muy pequeña y debe encontrarse dentro de un estrecho rango de valores para el correcto funcionamiento de la célula. Incluso una pequeña modificación dentro de este intervalo puede producir una importante respuesta biológica. Esta concentración depende de la actividad de dos tipos de enzimas de función contrapuesta. Por un lado de las ciclasas, encargadas de ciclar los nucleótidos trifosfato a nucleótidos cíclicos 3',5'-monofosfato, y por otro de las fosfodiesterasas, únicas enzimas que llevan a cabo su hidrólisis (**Esquema 5.1**). Por consiguiente, las fosfodiesterasas constituyen una potencial diana terapéutica tremendamente interesante para un elevado número de trastornos, y muestra de ello es la atención que en los últimos años está recibiendo la investigación sobre inhibidores selectivos para las diferentes familias de este tipo de enzimas^[232].

Probablemente el inhibidor de fosfodiesterasas popularmente más conocido es el sildenafil^[233] (**Figura 5.1**), principio activo del preparado Viagra[®]. Este compuesto, junto con el vardenafilo^[234] (Levitra[®]) y el tadalafilo^[235] (Cialis[®]) (**Figura 5.1**) comercializados posteriormente, actúa inhibiendo la PDE5, específica de cGMP. Aunque en un principio el sildenafil se desarrolló para su utilización en la hipertensión arterial y la angina de pecho, durante los ensayos clínicos de fase I demostró su capacidad para tratar la disfunción eréctil masculina^[236], trastorno para el cual finalmente fue lanzado al mercado por Pfizer en el año 1998. Si bien es una aplicación menos conocida, el uso de sildenafil y el tadalafilo también ha sido aprobado en la hipertensión pulmonar^[236-237]. Más allá de su innegable éxito comercial, el sildenafil ha sido un claro ejemplo del gran potencial de las fosfodiesterasas como dianas terapéuticas, impulsando la búsqueda de nuevas familias pertenecientes a este grupo de enzimas así como de sus inhibidores selectivos. De hecho, la propia PDE5 es actualmente una de las enzimas fosfodiesterasas sobre la que más se está investigando, con el objetivo de desarrollar tratamientos para múltiples trastornos entre los que se incluyen problemas cardíacos, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o el Alzheimer entre muchas otras^[232f, 238].



Aunque no tan mediáticos, los inhibidores de la PDE4 también han copado una parte importante de los esfuerzos investigadores, principalmente debido a que esta familia de fosfodiesterasas se encuentra presente en una amplia gama de tejidos y está ligada a procesos fisiológicos tan importantes como la respuesta inflamatoria e inmunitaria o procesos neuronales^[239]. Sin embargo, el desarrollo de nuevos fármacos basados en esta diana terapéutica se ha visto lastrado por la aparición de un efecto emético no deseado que limita la dosis diaria que se le puede administrar al paciente. Un claro ejemplo es el rolipram (**Figura 5.2**). Conocido desde los años 70, es uno de los inhibidores de fosfodiesterasas en general y de PDE4 en particular más estudiado. Ha pasado múltiples ensayos clínicos para una gran variedad de trastornos, como la depresión^[240] o enfermedades tumorales^[241], siendo descartado en todos ellos. Ambos enantiómeros del rolipram poseen capacidad de inhibición sobre la PDE4, sin embargo, el *R*(-)-rolipram es aproximadamente 3 veces más activo que el *S*^[242]. Recientemente, la FDA ha aprobado el uso de dos inhibidores de PDE4 administrados por vía oral. El roflumilast^[243] (Daxas[®]) en el 2011, para disminuir la inflamación y mejorar la capacidad pulmonar de pacientes con EPOC; y el apremilast^[244] (Otezla[®]) en el 2014 para la psoriasis y la artritis psoriásica (**Figura 5.2**). Ambos principios activos comparten junto con el rolipram y otros inhibidores de PDE4 el motivo estructural catecol, fundamental para su actividad ya que interactúa mediante enlaces de hidrógeno con varios residuos del bolsillo hidrofóbico de esta familia de enzimas. Dicha característica hace de estos compuestos pan-inhibidores de las cuatro isoenzimas A-D de las fosfodiesterasas de tipo 4, y aunque no está del todo claro, parece ser que este es un factor determinante del efecto emético indeseado que también tienen en común todos

ellos. Por ello, los esfuerzos investigadores se centran en el desarrollo de inhibidores selectivos de cada una de las isoenzimas de la PDE4, y actualmente, existen un gran número de compuestos patentado con objetivos tan ambiciosos como el ayudar a estabilizar los niveles de glucosa en sangre en personas con diabetes o el tratamiento de desórdenes cognitivos^[232f, g, m, 245]. Alternativamente, también se están ensayando compuestos pan-inhibidores cuya administración sea directamente sobre la zona afectada, intentando así evitar que induzcan el vómito como efecto secundario. Un ejemplo es el crisaborole^[246] (Eucrisa[®]) (**Figura 5.2**), aprobado a finales del 2016 por la FDA para el tratamiento tópico de la psoriasis.

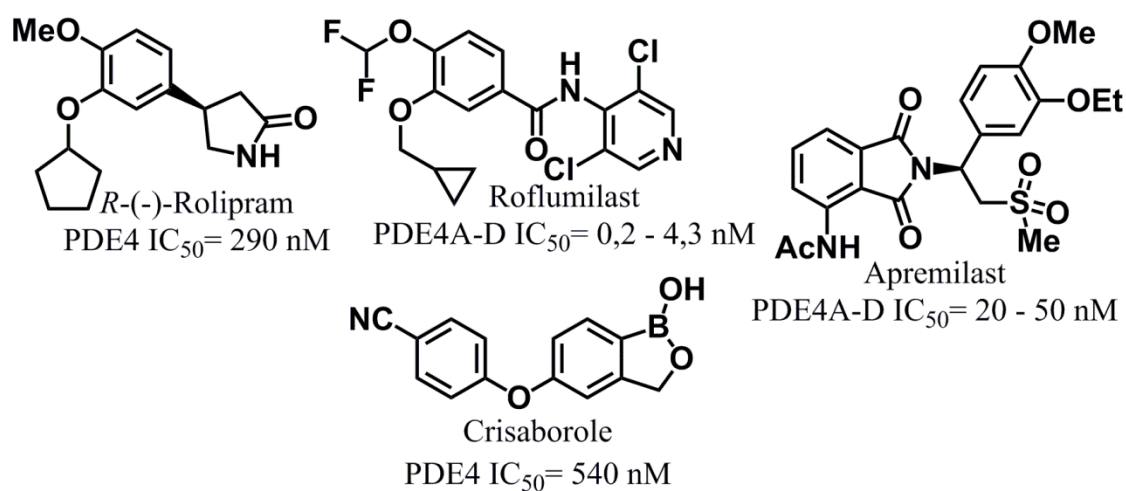


Figura 5.2 Inhibidores PDE4

Además de la PDE5 y la PDE4, existen otras familias de fosfodiesterasas, por no decir prácticamente todas, que están siendo ampliamente investigadas como posibles dianas terapéuticas. Entre ellas destaca la PDE10A, debido que esta expresada de manera muy específica en el cuerpo estriado del cerebro y a su peculiar dominio catalítico en comparación con otras fosfodiesterasas^[247] (dentro de lo que cabe esperar teniendo en cuenta que todas son enzimas que actúan sobre los mismos sustratos). Estas características la convierten en una diana terapéutica ideal para el desarrollo de fármacos que actúen sobre desórdenes del sistema nervioso central. De hecho, el número de patentes en inhibidores específicos de PDE10A ha crecido enormemente en los últimos años^[248]. Hasta hace poco, el más prometedor de todos ellos era el mardepodect (PF-2545920) (**Figura 5.3**), desarrollado por Pfizer para la enfermedad de Huntington y como tratamiento adyuvante para la esquizofrenia^[249], pero cuyos ensayos clínicos se suspendieron en el 2017. Más recientemente, la compañía Takeda descubrió un nuevo inhibidor selectivo de la PDE10A, el TAK-063^[250] (**Figura 5.3**), que

actualmente se encuentra en la fase II de ensayos clínicos para tratar diferentes síntomas asociados a la esquizofrenia.

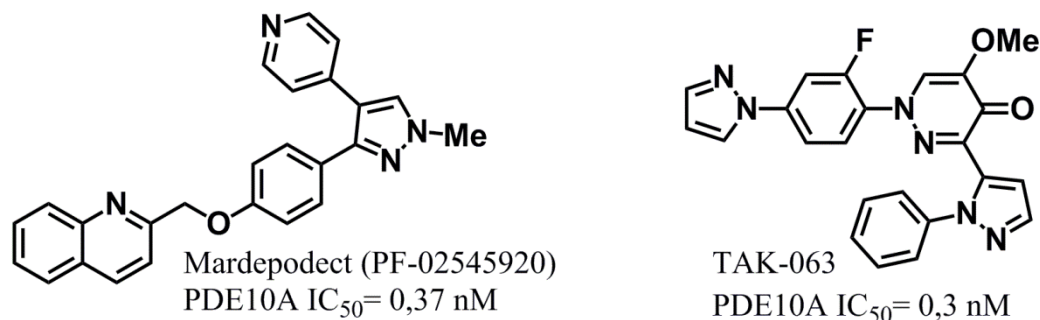


Figura 5.3 Inhibidores PDE10A

La PDE9A también ha emergido como potencial diana terapéutica para una gran variedad de trastornos, como desordenes del sistema nervioso central, la diabetes mellitus o enfermedades tumorales^[232f, 251]. La gran mayoría de inhibidores selectivos de la PDE9A comparten el motivo estructural pirazolopirimidinona, muy similar a la guanina, y que resulta fundamental para fijarlos en el centro catalítico de la enzima por interacción mediante enlaces de hidrógeno con la cadena lateral de un residuo de glutamina. Uno de los inhibidores selectivos más potentes de esta enzima es el BAY 73-9961, sintetizado por la compañía Bayer^[252] y del que se están investigando posibles aplicaciones en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (Figura 5.4). Otro es el PF-04447943 de la empresa Pfizer^[253], que se encuentra en la fase I de ensayos clínicos para disminuir la inflamación en pacientes con anemia de células falciformes. Paralelamente, el BI 409306 desarrollado por Boehringer Ingelheim, se halla en ensayos clínicos de fase II, en este caso para la enfermedad de Alzheimer y la esquizofrenia^[254].

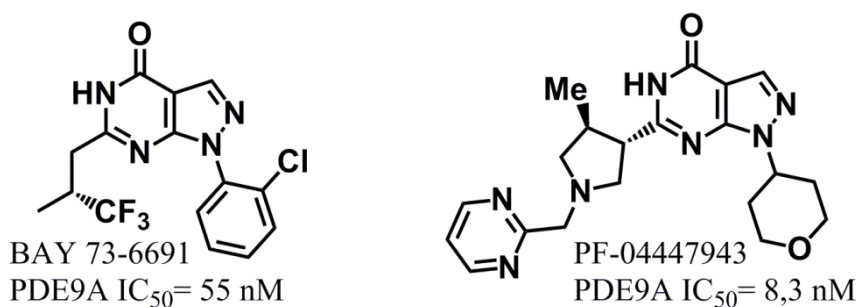


Figura 5.4 Inhibidores de PDE9A

Aunque no en estados tan avanzados en las aplicaciones biomédicas, existen otras familias de fosfodiesterasas que también han recibido notable atención como posibles dianas terapéuticas de múltiples trastornos (Figura 5.5). Por ejemplo varias compañías

biofarmacéuticas han desarrollado tanto inhibidores selectivos de PDE2 como duales de PDE2 y PDE10A, principalmente para el tratamiento de desórdenes neurológicos y psiquiátricos^[232f, 255]. También la familia PDE8, en especial la isoenzima PDE8B, cuya expresión específica en el tiroides, las glándulas suprarrenales y el páncreas la convierte en un atractiva diana terapéutica para disfunciones de estos órganos endocrinos, como por ejemplo la diabetes, o de procesos tumorales relacionados con ellos^[232f, 256]. O la PDE7, que al igual que la PDE4 es una familia de fosfodiesterasas específica de cAMP y cuya isoenzima PDE7A está presente en células del sistema inmune. Consecuentemente, los inhibidores selectivos de PDE7A o duales de PDE7A/PDE4 están emergiendo como una alternativa a los que actúan únicamente sobre la PDE4 para el tratamiento de patologías inflamatorias^[232f, 257].

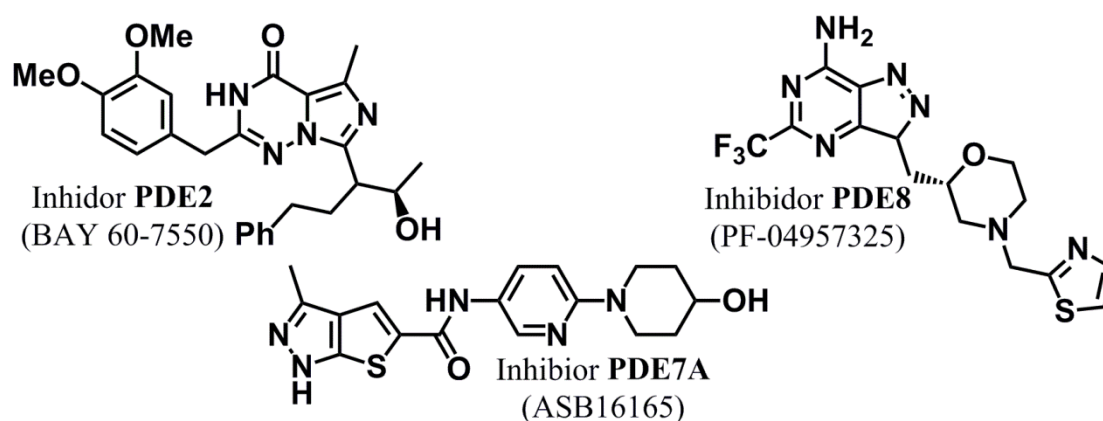


Figura 5.5 Algunos inhibidores selectivos de PDE2, PDE7 y PDE8

5.2 Fosfodiesterasas de tipo 1 y sus inhibidores

Las PDEs1 constituyen una familia de enzimas con un tremendo potencial como posibles dianas terapéuticas. Fueron unas de las primeras fosfodiesterasas en ser descubiertas, en el año 1970 de manera independiente por Cheung^[258], y por Kakiuchi y Yamazaki^[259]. Su principal característica diferenciadora es que su actividad está regulada por la unión del complejo Ca^{2+} /calmodulina (CaM), por lo que las PDEs1 también reciben el nombre de fosfodiesterasas dependientes de Ca^{2+} /CaM^[260]. Un aumento de la concentración de Ca^{2+} conlleva un incremento en la actividad de estas enzimas hidrolasas y consecuentemente una mayor degradación de los nucleótidos cíclicos. La familia de fosfodiesterasas de tipo 1 está compuesta por tres isoenzimas diferentes: PDE1A, PDE1B y PDE1C; cada una de las cuales está además integrada por diferentes isoformas (por ejemplo la PDE1B1 y la PDE1B2). Estas tres isoenzimas se

distribuyen de manera diferenciada en los tejidos, y también presentan distinta afinidad tanto por los nucleótidos cíclicos cAMP y cGMP como por la unión al complejo Ca^{2+}/CaM ^[229, 260-261] (Tabla 5.2).

Tabla 5.2 Localización y afinidad por el sustrato de las tres isoenzimas de la PDE1

	Localización	K_M (μM)	
		cGMP	cAMP
PDE1A	Músculo liso, corazón, cerebro (córtex e hipocampo ^[261b]), testículos, espermatozoides	2,6 – 3,5	72,7 – 124
PDE1B	Cerebro (cuerpo estriado y giros dentados ^[261b]), músculo liso, linfocitos y macrófagos	1,2 – 5,9	10 – 24
PDE1C	Células proliferativas del músculo liso, corazón, islotes pancreáticos ^[261a] , cerebro (neuronas olfativas), epitelio olfativo, testículos	0,6 – 2,2	0,3 – 1,1

La PDE1A se localiza preferentemente en el músculo liso, el corazón y el cerebro, de manera especial en el córtex y el hipocampo, además de en los testículos y los espermatozoides. La PDE1B se expresa mayoritariamente en el cerebro, con altos niveles en el cuerpo estriado y los giros dentados de la sustancia gris. También aparece en algunas células del sistema inmune y en el músculo liso. La PDE1C es especialmente abundante en el músculo liso proliferativo, aunque también se halla presente de manera importante en el corazón, los islotes pancreáticos, los testículos, el epitelio olfativo y las neuronas olfativas del cerebro. Las tres isoenzimas de la PDE1 hidrolizan el cGMP con afinidad similar. No ocurre así con el cAMP, sustrato para el cual los valores de K_M difieren considerablemente de unas y otras. Así, la PDE1A es en torno a 30 veces más selectiva por el cGMP que por el cAMP. Con la PDE1B la diferencia es menor, de aproximadamente un orden de magnitud, mientras que la PDE1C muestra similar afinidad por ambos nucleótidos cíclicos.

Debido a su distribución de manera diferenciada en tejidos vivos con determinadas funciones fisiológicas, a que participan del sistema de regulación Ca^{2+}/CaM , así como a la importancia del cAMP y el cGMP como segundos mensajeros, las PDEs1 constituyen un grupo de enzimas con propiedades muy atractivas como posibles dianas terapéuticas para el tratamiento de una amplia gama de trastornos^[229, 232b, h, n]. Entre ellos destacan aquellos relacionados con el sistema nervioso central^[232c, e, m] y el sistema cardiovascular^[232a, k, o] como consecuencia de la amplia distribución que tiene esta familia de fosfodiesterasas en las células que componen las arterias y el corazón e

importantes partes del encéfalo como el cuerpo estriado o el hipocampo. Así, la PDE1A podría jugar un papel destacado en el tratamiento de la hipertensión y los fallos cardiacos, la PDE1B en el incremento de las capacidades cognitivas de pacientes con desórdenes neurológicos o psiquiátricos, y la PDE1C en patologías vasculares hiperplásicas. Pero además, también se piensa que las PDEs1 podrían estar involucradas en otros tipos de trastornos, como los relacionados con el sistema urinario, inmune, reproductor masculino o la diabetes debido a la presencia de estas enzimas fosfodiesterasas en el músculo liso, células defensivas, testículos y espermatozoides o el páncreas.

Además, debido a la importancia del sistema Ca^{2+}/CaM y de la correcta homeostasis de los nucleótidos cíclicos en la transducción de señales celulares, las PDEs1 son un grupo de enzimas a tener en cuenta en el diseño de nuevas terapias dirigidas contra enfermedades cancerosas. Multitud de tumores presentan parámetros alterados para varios mediadores involucrados en las rutas de señalización del cAMP y del cGMP^[262], y un incremento en la concentración intracelular de estos nucleótidos mediante inhibición de las fosfodiesterasas puede impedir la proliferación o provocar la apoptosis de las células cancerosas^[263]. En el caso de las PDEs1, la inhibición de esta familia de enzimas ha demostrado inducir la apoptosis de líneas celulares de leucemia^[264]. También parecen estar involucradas en el glioma, el tumor cerebral más común y más mortal. Concretamente la PDE1C es la principal enzima responsable de la degradación de cAMP y de cGMP en los glioblastomas y su actividad se encuentra íntimamente ligada a la proliferación, la migración y la invasión de las células de este tumor maligno^[265]. Además, las PDEs1 también se han relacionado con otras enfermedades neoplásicas, como el melanoma^[266] o el osteosarcoma^[267].

Sin embargo, a pesar de ser una de las primeras familias de fosfodiesterasas en ser descubierta y de su potencial terapéutico, lo cierto es que se conocen muy pocos inhibidores potentes y selectivos de las PDEs1^[229, 268], lo cual ha lastrado tanto el estudio de las funciones fisiológicas de estas enzimas como el desarrollo de posibles fármacos que actúen sobre las mismas. Los primeros compuestos conocidos con actividad sobre las PDEs1 eran moléculas con moderado poder de inhibición y carentes de selectividad que actuaban además sobre otros tipos de proteínas aparte de las fosfodiesterasas (**Figura 5.6**). Un claro ejemplo es la vincocetina. Se trata de un derivado semisintético del alcaloide vincamina con una moderada capacidad de

inhibición de la PDE1^[269] (IC_{50} = 14 μ M), pero que además actúa sobre los canales de sodio^[270] y la proteína quinasa $I\kappa B$ ^[271]. En algunos países se utiliza como vasodilatador y además se le atribuyen propiedades neuroprotectoras. Otro inhibidor de la PDE1 de potencia moderada (IC_{50} = 2 μ M) que además es un bloqueador de los canales de calcio es la nimodipina^[272]. Este compuesto es una dihidropiridina que se utiliza como fármaco en ciertos casos de hemorragia cerebral debido a su acción sobre los canales de calcio. También se incluyen en este grupo varias xantinas con propiedades como antagonistas de los receptores de adenosina y que además poseen cierta capacidad de inhibición de enzimas fosfodiesterasas, entre ellas la PDE1 aunque con baja intensidad^[268]. La más conocida (y consumida) de todas ellas es la cafeína (IC_{50} = 479 μ M), pero además su derivado teofilina (IC_{50} = 280 μ M), también presente en el café, y la 3-isobutil-1-metilxantina (IBMX) (IC_{50} = 19 μ M), muy utilizada en estudios sobre fosfodiesterasas.

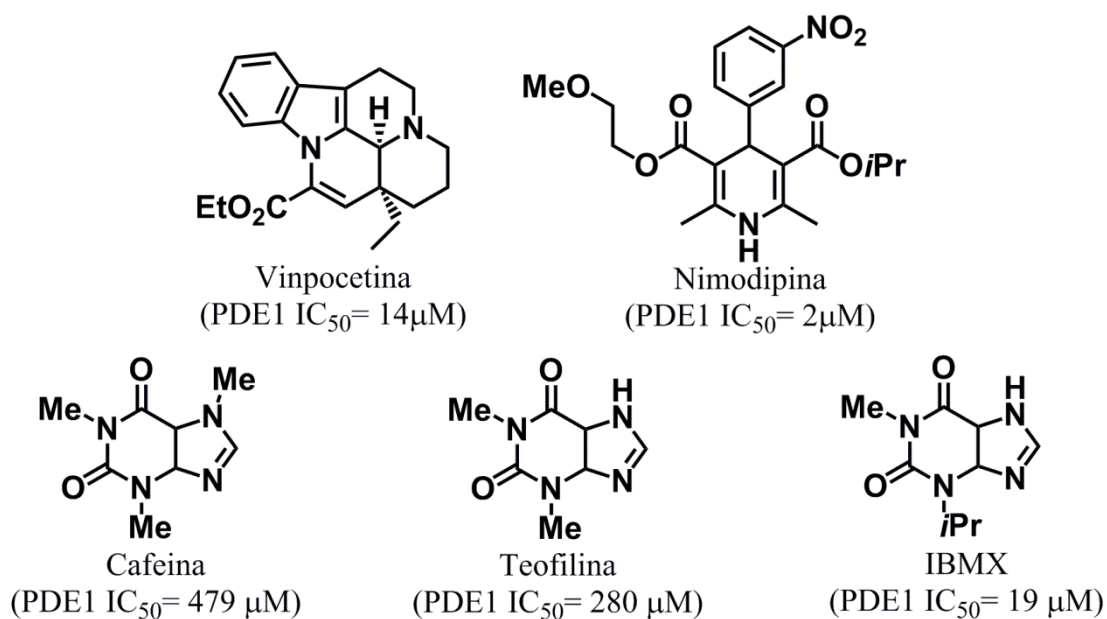


Figura 5.6 Inhibidores de PDE1 no selectivos de fosfodiesterasas

Otros inhibidores específicos de la superfamilia de las fosfodiesterasas presentan actividad frente a las PDEs1 (**Figura 5.7**). Principalmente los de PDE5, como el sildenafilo^[233b] y el vardemafilo^[234]. Ambos principios activos presentes en el mercado poseen una buena selectividad por la PDE5, pero además inhiben la PDE6 y en menor medida las PDEs1. También se han observado interacciones con compuestos que actúan principalmente sobre la PDE2. Tal es el caso de una purin-6-ona patentada por Bayer^[273] en el año 2000 que inhibía además las PDEs1, aunque con una intensidad

10 veces menor que a la PDE2. Con más potencia sobre las PDEs1 que los principios activos anteriormente citados se encuentra el SCH-51866^[274]. Este compuesto fue desarrollado por la compañía Schering-Plough en 1996, y se considera un inhibidor dual tanto de las fosfodiesterasas dependientes de $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$ como de la PDE5.

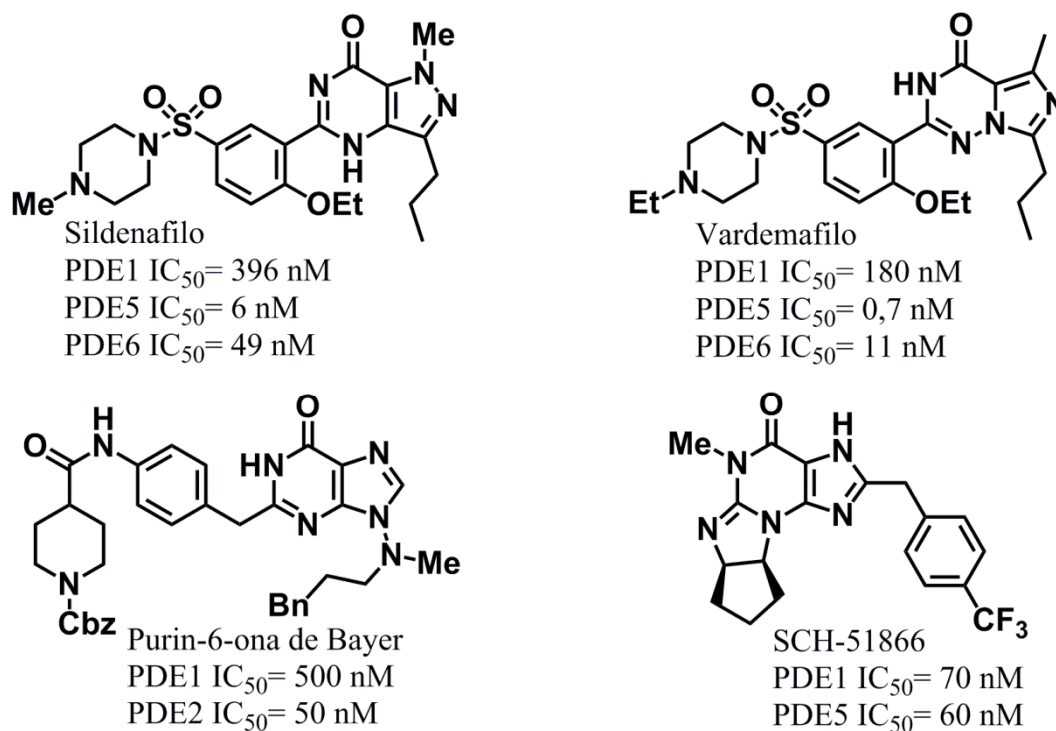


Figura 5.7 Inhibidores de PDEs1 además de otras fosfodiesterasas

El motivo estructural característico del SCH-51866 es el sistema tricíclico 7,8-dihidro-3*H*-imidazo[2,1-*b*]purin-4(5*H*)-ona, que mimetiza la estructura de la guanina. De hecho, el grupo más amplio de los inhibidores selectivos de la PDE1 desarrollados hasta la fecha basan su actividad en poseer sistemas ciclofusionadas de tipo purinona, pirazolopirimidinona o relacionados que actúan como análogos de guanina^[268]. La gran mayoría derivan de la propia estructura del SCH-51866. Así, un año después de desarrollar este producto, en 1997, Schering-Plough descubrieron otros dos compuestos basados en el sistema tricíclico 7,8-dihidro-3*H*-imidazo[2,1-*b*]purin-4(5*H*)-ona con capacidad de inhibición de las PDEs1 en el rango de picomolar y al menos 300 veces más selectivos frente a la familia PDE5 y 1000 veces frente a la PDE3^[275] (**Figura 5.8**). A partir del año 2010, la compañía Intra-Cellular Therapies llevó a cabo exhaustivas investigaciones para identificar compuestos con potencial actividad como inhibidores selectivos de PDE1 basados en estructuras tricíclicas de tipo imidazo[1,2-*a*]pirazolo[3,4-*e*]pirimidin-4(5*H*)-ona^[276], cuya principal diferencia con respecto a la del

SCH-51866 es la sustitución del biciclo de purinona por pirazolopirimidinona. Estos esfuerzos concluyeron en el descubrimiento del ITI-214^[277], molécula con una capacidad de inhibición de las tres isoenzimas de la PDE1 en el rango de picomolar y una selectividad superior a 4000 veces con respecto a las otras 10 familias de fosfodiesterasas (**Figura 5.9**). Actualmente, el ITI-214 se encuentra en fase I/II de ensayos clínicos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y de desórdenes cognitivos relacionados con la esquizofrenia; lo que, hasta donde llega nuestro conocimiento, lo convierte en el único principio activo que basa su actividad en la acción sobre la PDE1 que se encuentra en fase clínica hoy en día.

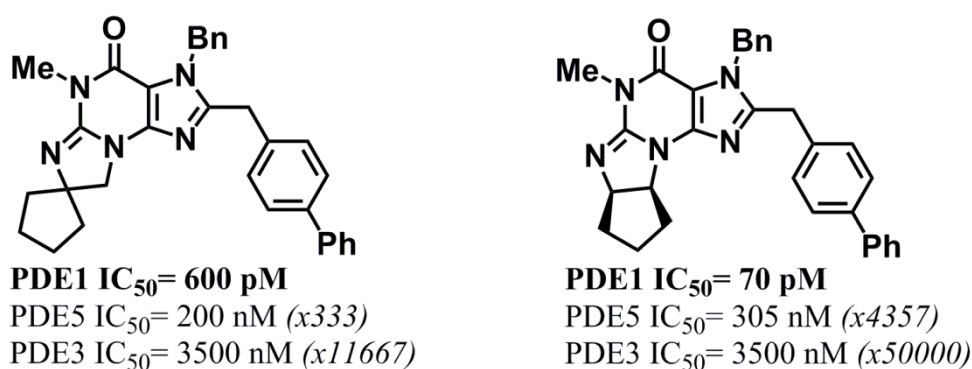


Figura 5.8 Guaninas tetracíclicas de Schering-Plough inhibidores selectivos de PDEs1

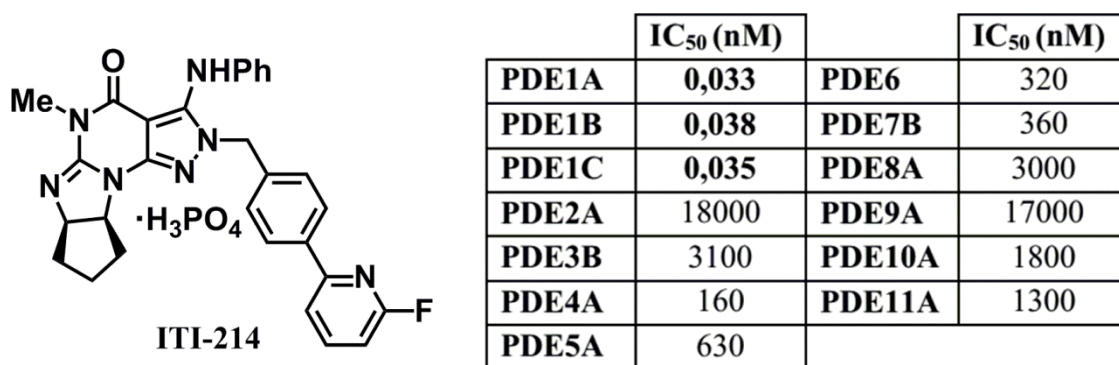


Figura 5.9

Alternativamente a los compuestos que mimetizan la estructura de la guanina, existe otro conjunto de inhibidores selectivos de PDE1 basados en quinazolininas sustituidas con grupos alcoxi. La empresa Pfizer fue la pionera en el desarrollo de este tipo de moléculas^[278] (**Figura 5.10**), con un trabajo del año 2014 donde ensayaban diversos productos de bajo peso molecular basados en los heterociclos de quinazolina, quinolina, isoquinolina, ftalazina o cinolina con sustituyentes metoxi en diversas posiciones. De todos ellos, únicamente los compuestos derivados de quinazolina mostraron actividad

sobre las PDE1, demostrando mayor poder de inhibición aquellos presentaban los grupos metoxi en los carbonos 7 y 8 del heterociclo. La unión mediante sustitución nucleófila aromática de diferentes aminas a la 4-cloro-6,7,8-trimetoxiquinazolina condujo al PF-04471141, compuesto con muy buena capacidad de inhibición sobre las PDEs1, con valores de IC₅₀ de entre 35 y 118 nM para las tres isoenzimas, y por lo menos 30 veces más selectivo frente al resto de familias de enzimas fosfodiesterasas. Siguiendo una estrategia similar para acoplar la 4-cloro-7,8-dimetoxiquinolina a diferentes éters metílicos procedentes de derivados de los ácidos fenilacético y 1*H*-inden-1-carboxílico, los investigadores de Pfizer obtuvieron un inhibidor de PDEs1 más potente que el anterior, el PF-04822163. Los datos de IC₅₀ de este nuevo compuesto sobre las tres isoenzimas de la PDE1 oscilaron entre 2 y 7 nM, valores al menos 105 veces menores que con el resto de familias de fosfodiesterasas.

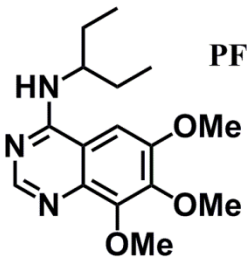
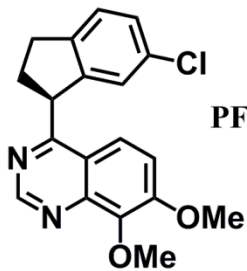
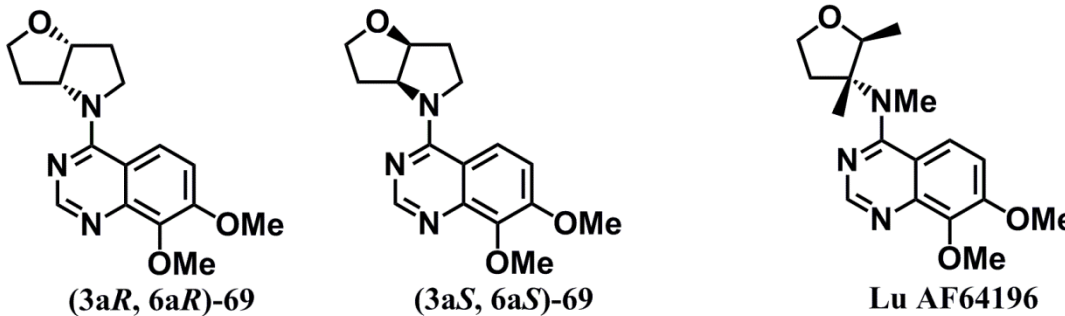
	IC ₅₀ (nM)	
	PF-04471141	PF-04822163
 PF-04471141	118	2
 PF-04822163	35	2,4
PDE1C	36	7
PDE2A1	>30 000	5895
PDE3A1	>30 000	>30 000
PDE4D3	>23 600	7620
PDE5A1	9010	>30 000
PDE6A	9260	>29 500
PDE7B	>30 000	>29 800
PDE8B	>30 000	3467
PDE9A1	>30 000	>30 000
PDE10A1	4820	252
PDE11A4	3780	8257

Figura 5.10 Inhibidores de PDE1 de tipo quinazolina de Pfizer

Un año más tarde, en 2015, la compañía farmacéutica Lundbeck patentó varias tetrahydrofuran 4-quinazolinaminas procedentes del acoplamiento por sustitución nucleófila aromática entre 4-cloro-7,8-dimetoxiquinazolina y diferentes tetrahydrofuran-3-aminas, con el objetivo de desarrollar fármacos para desordenes cognitivos del sistema nervioso central^[279] (**Figura 5.11**). Entre las quinazolinaminas descritas, el 4-(7,8-dimetoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol **69** presentaba propiedades inhibitoras de la PDE1^[279a]. La configuración de los centros estereogénicos de este

compuesto resultaba de gran importancia en su potencia de inhibición, presentando el estereoisómero (3a*S*,6a*S*) datos de IC₅₀ para las tres isoenzimas de la PDE1 de 120 a 160 nM, valores entre 20 y 30 veces más pequeños que su enantiómero (3a*R*,6a*R*). La optimización de la estructura de esta molécula condujo a los investigadores de Lundbeck al Lu AF64196^[279b], producto con una excelente capacidad de inhibición de las PDEs1, con cifras de IC₅₀ de entre 13 nM y 33 nM para las tres isoenzimas de esta fosfodiesterasas, y con escasa actividad sobre muchas de las otras familias.



	IC ₅₀ (nM)			
	PDE1A	PDE1B	PDE1C	PDE2A, PDE3A, PDE4D, PDE5A, PDE7B, PDE10, PDE11
(3a <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-69	2800	3700	3200	n.d.
(3a <i>S</i> ,6a <i>S</i>)-69	120	120	160	n.d.
Lu AF64196	13	14	33	Inhibición < 26% @ 10μM

Figura 5.11

5.3 Síntesis y estudio de propiedades biológicas de nuevos inhibidores de PDE1 de tipo quinazolina basados en la estructura hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol

En vista a las buenas propiedades inhibitoras sobre las PDEs1 exhibidas por el compuesto **69** de configuración absoluta (3a*S*,6a*S*), y dada la eficiente ruta sintética desarrollada durante la presente tesis doctoral para la obtención de manera estereoselectiva de estructuras de tipo hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol con sustituyentes en las posiciones 3 y 6, se decidió llevar a cabo la síntesis de nuevos compuestos análogos del (3a*S*,6a*S*)-**69** para estudiar el efecto de dichos sustituyentes en las propiedades inhibitoras sobre las PDEs1 y además investigar la posible capacidad antiproliferativa de estos nuevos productos sobre líneas celulares de melanoma. Con este fin, se han preparado y ensayado nuevas tetrahydrofuran 4-quinazolinaminas (**Figura 5.12**) constituidas por la unión entre hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirroles y quinazolinas, que se pueden clasificar en dos series atendiendo a la estructura de estas

segundas: la **serie A**, derivada de la 7,8-dimetoxiquinazolina, y la **serie B**, procedentes de la 6,7-dimetoxiquinazolina.

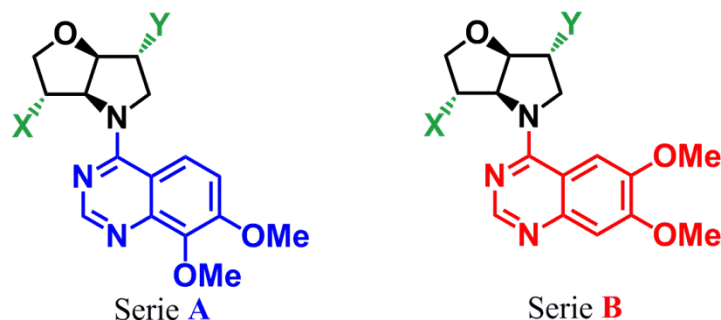


Figura 5.12

5.3.1 Síntesis de nuevos compuestos de tipo quinazolina basados en la estructura hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol

Para llevar a cabo la síntesis de estos nuevos compuestos de tipo tetrahydrofuran 4-quinazolinamina (**Figura 5.13**), en primer lugar se debía proceder a la obtención de varios hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirroles. Estos derivados podrían ser fácilmente accesibles a partir del versátil intermedio **47** mediante procedimientos de cicloeterificación desbencilativa^[212] (DBCE). De hecho, algunos de ellos ya habían sido sintetizados previamente para su empleo como organocatalizadores. La preparación de las tetrahydrofuran 4-quinazolinaminas se completaría mediante un proceso de sustitución nucleófila aromática entre estos hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirroles y las 4-cloroquinazolinas sustituidas por grupos metoxi en posiciones 6,7 o 7,8.

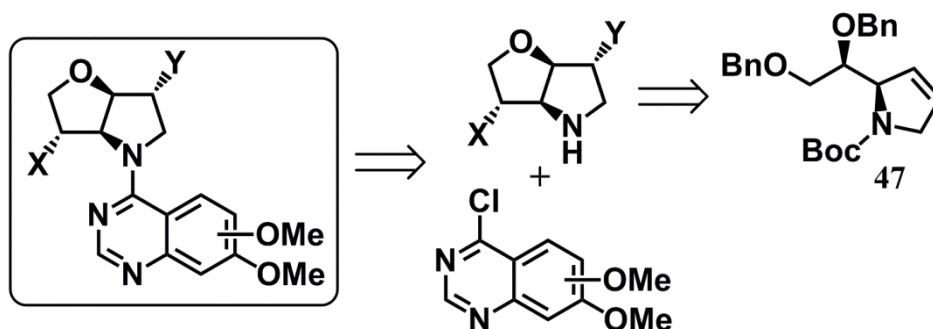


Figura 5.13 Esquema retrosintético para la obtención de nuevas tetrahydrofuran 4-quinazolinaminas basadas en la estructura hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol

Para comenzar este estudio se planteó la obtención de diferentes hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirroles en los que se fue variando el grupo funcional en posición 6 del sistema bicíclico, manteniendo el éter bencílico de la posición 3 (**Figura 5.14**). Así pues,

además de la pirrolidina **OC18** con la funcionalidad hidroxilo en dicho carbono y cuya síntesis ya ha sido detallada en la presente tesis doctoral, se prepararon otros dos análogos suyos. El compuesto **70** con el hidroxilo protegido en forma de acetato y el **72** donde este grupo ha sido sustituido por un átomo de cloro.

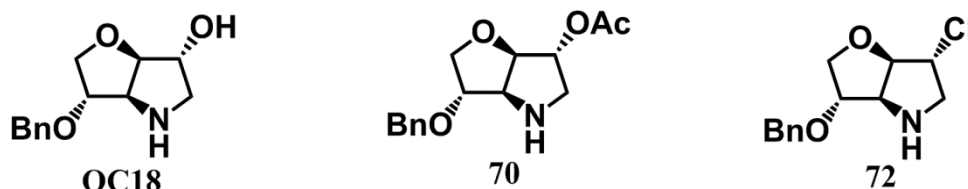
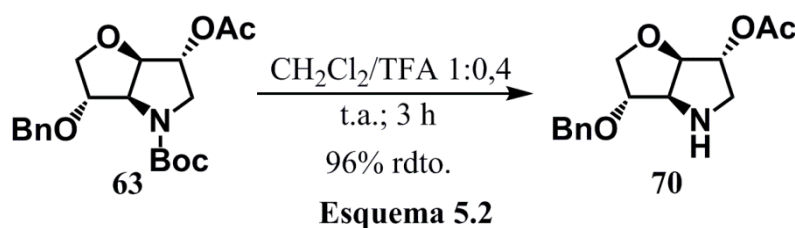


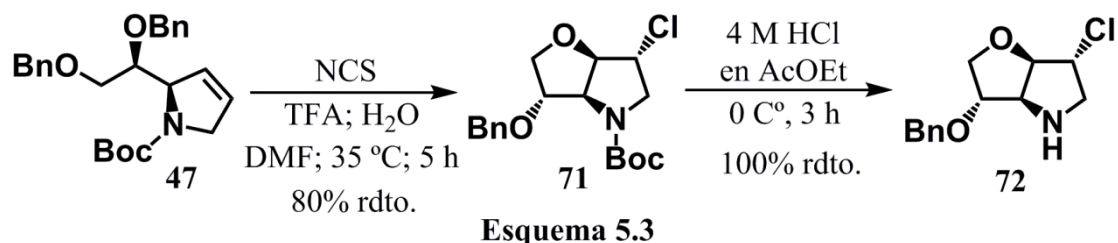
Figura 5.14

El producto **70** se obtuvo mediante escisión del grupo protector *tert*-butoxicarbonilo de **63** en un medio compuesto por diclorometano y ácido trifluoroacético en proporción 1/0,4 (**Esquema 5.2**). Para evitar problemas debidos a la hidrólisis del acetilo en medio básico, la neutralización del nitrógeno de la pirrolidina resultante tras la ruptura del grupo carbamato se realizó por lavado con disolución acuosa tamponada por el sistema $\text{KHCO}_3/\text{K}_2\text{CO}_3$ en concentración 0,6 M. Siguiendo este procedimiento se obtuvo la pirrolidina **70** con un rendimiento del 96% y lista para ser utilizada en el proceso de sustitución nucleófila con las 4-cloroquinazolinas.



El cloro es un grupo presente en numerosos compuestos bioactivos y resulta de gran valor en el desarrollo de nuevos fármacos^[280]. Sin embargo, suele encontrarse unido a anillos aromáticos debido a que los halogenuros de alquilo, salvo el flúor, pueden actuar en los organismos vivos como agentes alquilantes de biomoléculas con centro nucleófilos. Consecuentemente, la presencia de un átomo de cloro unido a un carbono sp^3 debe tomarse con precaución a la hora de diseñar posibles productos con actividad biológica. No obstante, en el caso de la estructura hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol, la posición 6 resulta muy poco reactiva frente al ataque de nucleófilos, y por lo tanto es de esperar que compuestos poseedores de este sistema bicíclico y sustituyentes de tipo halógeno en el carbono 6 no actúen como agentes alquilantes.

Así pues, se decidió incluir el átomo de cloro en la estructura de los posibles inhibidores de PDEs1 preparados. La síntesis del derivado **72** (**Esquema 5.3**), con un sustituyente cloro en el carbono 6 del sistema ciclofusionado de hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol, se abordó mediante un proceso de DBCE del intermedio **47**, estrategia que había permitido conseguir de manera eficiente y enantioselectivamente pura el 6-yododerivado **48** y el 6-hidroxiderivado **50**. Efectivamente, al tratar **47** con *N*-clorosuccinimida (NCS) en acetonitrilo como disolvente se obtuvo como resultado el compuesto bicíclico **71**. El proceso de DBCE transcurrió con total estereoselectividad, no detectándose ningún estereoisómero del producto **71**. Se observó que esta reacción tendía a detenerse antes de consumirse completamente **47**. Este problema se podía solventar utilizando ácido trifluoroacético como aditivo, trabajando a una temperatura ligeramente por encima de la temperatura ambiente, concretamente en torno a 35 °C, y realimentando con NCS si era necesario. Al elevar más la temperatura se producían reacciones laterales que provocaban la drástica caída del rendimiento. La sustitución del acetonitrilo por DMF como disolvente permitía que el proceso de DBCE transcurriera más rápido y con mejor rendimiento. Siguiendo esta metodología se obtuvo el compuesto **71** con un rendimiento del 80% tras 5 horas de reacción. Durante el trabajo de investigación realizado en la presente tesis doctoral no se ha hallado ningún precedente en la bibliografía donde se informe de un proceso de DBCE con éteres bencílicos γ,δ -insaturados que permitan obtener 2-(clorometil)tetrahydrofuranos. A continuación, se eliminó el grupo *tert*-butoxicarbonilo agitando el compuesto **71** durante 3 horas en una disolución 4 M de ácido clorhídrico en acetato de etilo a 0 °C, lo que proporcionó la pirrolidina **72** con un rendimiento prácticamente cuantitativo. Este hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol se utilizó en las siguientes etapas de acoplamiento a las 4-cloroquinazolininas sin necesidad de ningún tipo de proceso de purificación adicional.



Alternativamente, se modificó el éter bencílico del carbono 3 de la estructura de hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol para incluir otros grupos funcionales. Concretamente, se optó por las pirrolidinas **74** y **77**, además de por **OC21**, compuesto con un fragmento *N*-

(3,5-bis(trifluorometil)fenil)tiocarbamato, cuya síntesis y estudio de actividad catalítica en la adición de aldehídos a nitroolefinas se recoge en el capítulo anterior del presente trabajo de investigación. (Figura 5.15).

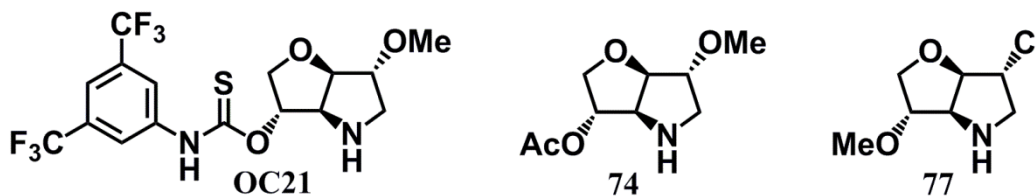
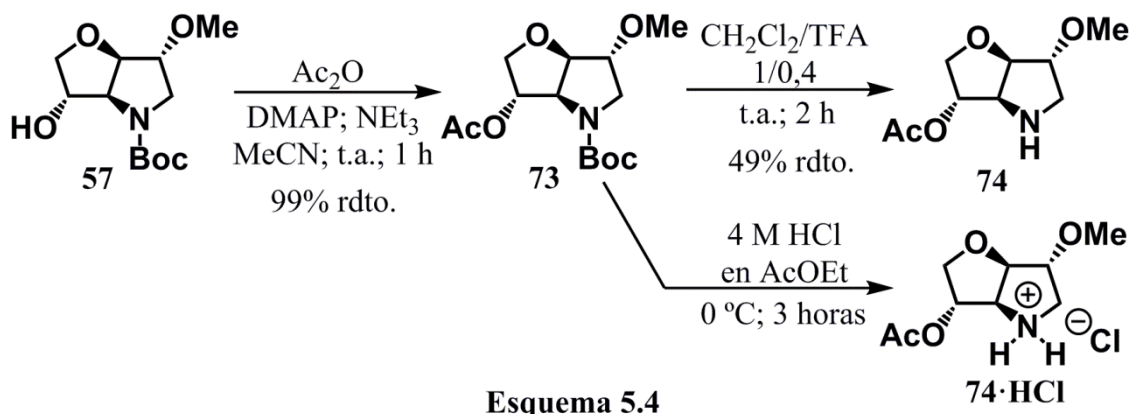
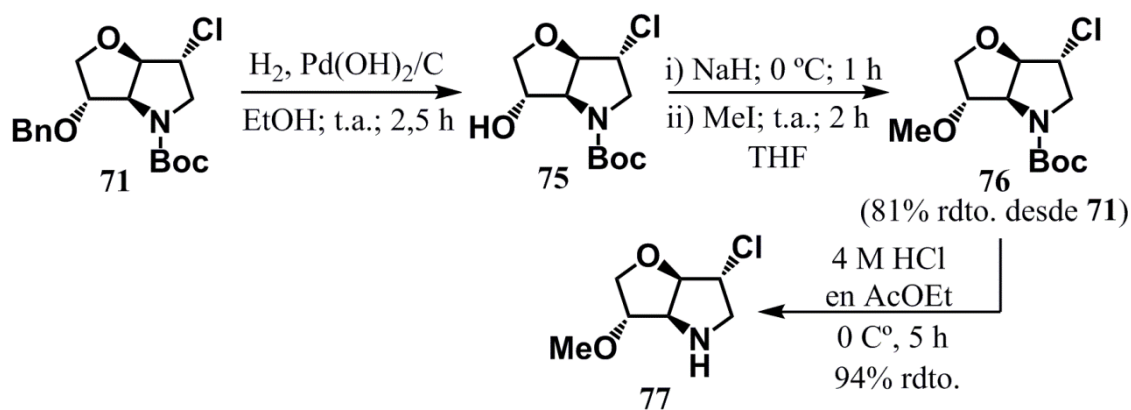


Figura 5.15

La síntesis de la pirrolidina **74** (Esquema 5.4) comenzó con la protección del grupo hidroxilo libre en posición 3 del compuesto **57**. Esta transformación se llevó a cabo utilizando anhídrido acético, en acetonitrilo como disolvente, a temperatura ambiente y en presencia de trietilamina y DMAP, esta última en cantidad subestequiométrica. Transcurrida una hora de reacción, se obtuvo el compuesto **73** con un rendimiento del 99%. Desafortunadamente, la siguiente etapa sintética, que consistía en la desprotección del grupo amino de la pirrolidina, resultó ser problemática debido a que el grupo acetilo en la posición 3 era muy lábil al medio básico. En primera instancia, esta transformación se abordó utilizando una mezcla de diclorometano/ácido trifluoroacético en proporción 1:0,4. Sin embargo, durante el lavado del crudo con disolución acuosa tamponada por el sistema $\text{KHCO}_3/\text{K}_2\text{CO}_3$, parte del grupo acetilo se desprotegió propiciando que la pirrolidina **74** se obtuviera solamente con un rendimiento moderado del 49%. Alternativamente, se optó por trabajar con el clorhidrato de **74** en vez de con el compuesto con la amina libre. Para ello, se eliminó el grupo *tert*-butoxicarbonilo de **73** con disolución 4 M de ácido clorhídrico en acetato de etilo a 0 °C, y tras tres horas, una vez finalizada la reacción, simplemente se evaporó dicha disolución sin realizar previamente ningún tipo de tratamiento básico. El crudo resultante, compuesto mayoritariamente por **74**·HCl se empleó directamente en la reacción de sustitución nucleófila aromática con la 4-cloro-7,8-dimetoxiquinazolina.

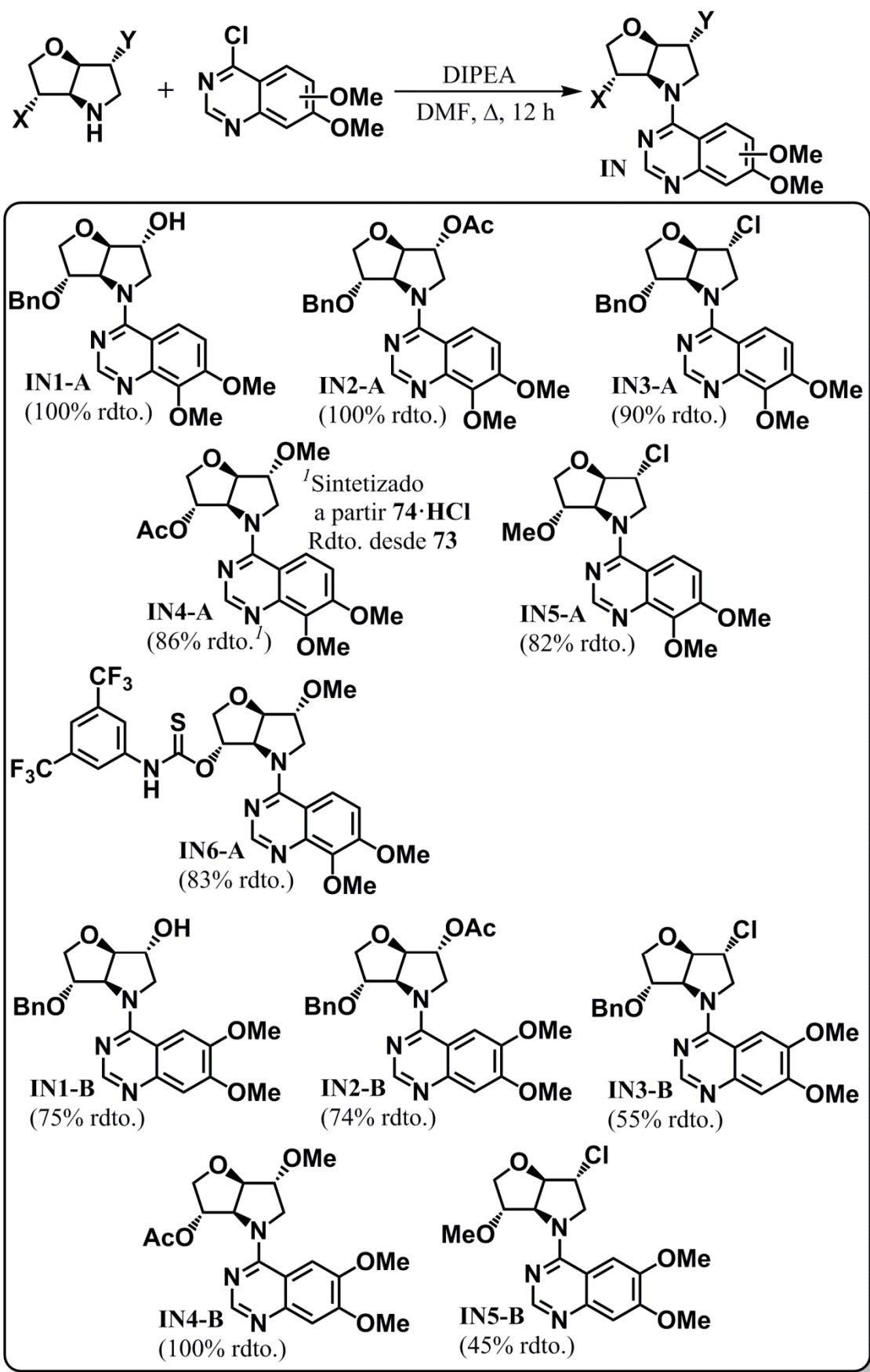


La preparación de **77** se llevó a cabo mediante una secuencia de reacciones que constan de la hidrogenólisis del éter bencílico de **71**, metilación del grupo hidroxilo libre y escisión del *tert*-butoxicarbonilo (**Esquema 5.5**). Para la primera de estas transformaciones se utilizó, además de una atmósfera de hidrógeno, hidróxido de paladio sobre carbono como catalizador, en una cantidad de un 25% en masa con respecto al compuesto **71**, y etanol como disolvente. El crudo resultante tras 2,5 horas de reacción y posterior filtración en Celite[®], compuesto mayoritariamente por el producto **75**, se sometió directamente al proceso de metilación sin ningún otro tipo de purificación adicional. Esta segunda etapa consistió en primer lugar en la desprotonación a 0 °C del grupo hidroxilo libre con hidruro de sodio, seguida de la reacción con yoduro de metilo a temperatura ambiente; todo en THF como disolvente y en un tiempo total de 3 horas. De esta manera se obtuvo el compuesto **76** con un rendimiento del 81% desde **71**. Para la eliminación del grupo *tert*-butoxicarbonilo se agitó el producto **76** durante 5 horas con disolución 4 M de ácido clorhídrico en acetato de etilo a 0 °C, lo que seguido de un tratamiento con disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio proporcionó la pirrolidina **77** con un rendimiento del 94%.



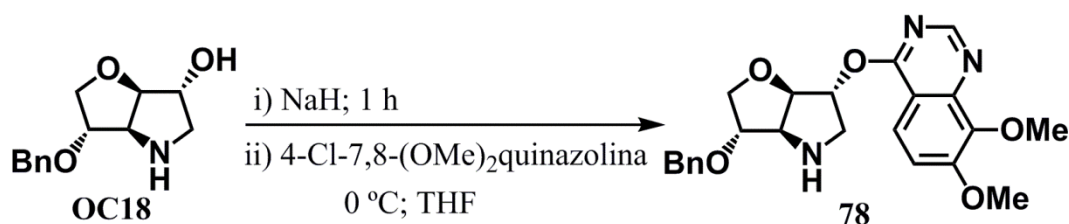
Tal como se ha comentado, las diferentes pirrolidinas con estructura de hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol se utilizaron en la reacción de sustitución nucleófila aromática con las 4-clorodimetoxiquinazolininas sin ningún tipo de purificación previa tras la desprotección del átomo de nitrógeno. Estos acoplamientos se llevaron a cabo en presencia de DIPEA como base y con DMF como disolvente, siguiendo un procedimiento similar al descrito por los investigadores de la empresa Lundbeck^[279a] (**Esquema 5.6**). Ciertamente fue necesario calentar para que se produjeran las reacciones, pero no hasta temperaturas de reflujo tal como informaba la patente. De hecho, temperaturas tan elevadas resultaban contraproducentes para el rendimiento de las transformaciones. Así, en el caso de los acoplamientos con la 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina se trabajó generalmente a 80 °C, mientras que la 4-cloro-7,8-dimetoxiquinazolina demostró ser un compuesto más reactivo frente a la sustitución nucleófila aromática, permitiendo que las reacciones tuvieran lugar a temperaturas de 60 °C por lo general. En cuanto a los diferentes hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirroles, no se observaron diferencias sustanciales de reactividad entre unos y otros. No obstante, con aquellos que poseían el sustituyente cloro en posición 6, los compuestos **72** y **77**, se trabajó a temperaturas por debajo del resto. Concretamente a 45 °C para las reacciones con la 4-cloro-7,8-dimetoxiquinazolina y a 70 °C con la 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina. Asimismo, hay que destacar el caso particular de la pirrolidina **74**, cuya reacción con la 4-cloro-7,8-dimetoxiquinazolina tuvo lugar a partir del clorhidrato **74·HCl** y no de la amina libre.

Además de en la temperatura de reacción, la mayor reactividad en sustituciones nucleófilas aromáticas de la 4-cloro-7,8-dimetoxiquinazolina frente a su regioisómero 6,7-dimetoxi disustituido también se pudo observar en el mayor rendimiento obtenido para los productos de la serie A que para los de la serie B. Los rendimientos alcanzados en el acoplamiento entre los diferentes hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirroles y la 4-cloro-7,8-dimetoxiquinazolina fueron superiores al 80%, y con los compuestos **OC18** y **70** se lograron valores prácticamente cuantitativos. Con la 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina los rendimientos fueron más variables, pero salvo el caso particular de **IN4-B**, no superaron la cota del 75%.

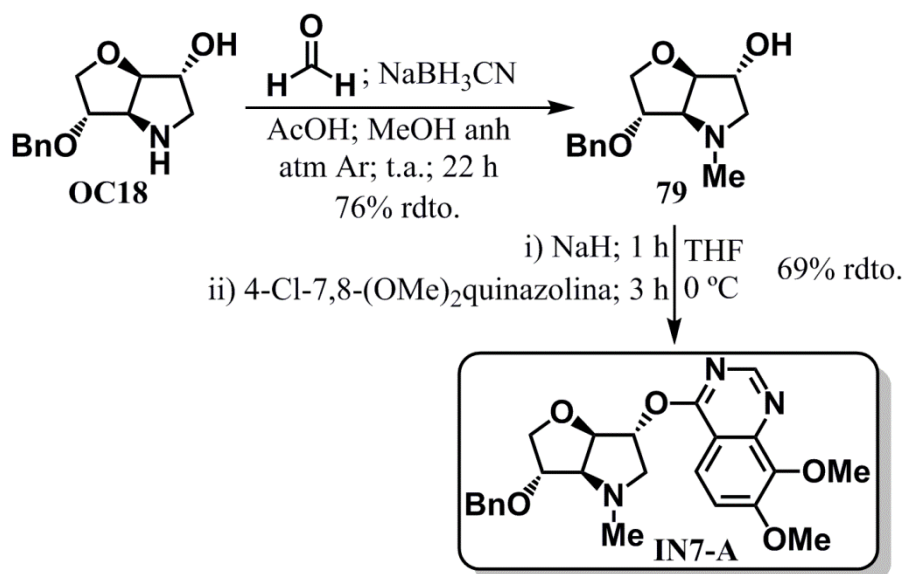


Esquema 5.6

Finalmente, también se preparó un posible compuesto bioactivo resultante de la unión del hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol **OC18** y la 7,8-dimetoxiquinazolina, pero no a través del nitrógeno de la pirrolidina sino del grupo hidroxilo libre. La síntesis de este producto se llevó a cabo a partir de **OC18**, por tratamiento con hidruro de sodio para desprotonar el alcohol y posterior reacción de sustitución nucleófila aromática con la 4-cloro-7,8-dimetoxiquinazolina, realizando todo el proceso a 0 °C (**Esquema 5.7**).



De esta forma se obtuvo el producto **78**, pero contaminado con una impureza cuya proporción se incrementaba durante el proceso de purificación por cromatografía en gel de sílice. La impureza parecía poseer una estructura que concordaría con la incorporación de una segunda unidad de 7,8-dimetoxiquinazolina en **78** a través del nitrógeno libre, posiblemente por reacción de dos moléculas del propio compuesto **78**. Para evitar esta reacción indeseada se diseñó una ruta alternativa conducente al derivado *N*-metilado del producto **78** (**Esquema 5.8**). La aminación reductora de **OC18** con formaldehído y utilizando cianoborohidruro de sodio como agente reductor proporcionó el producto **79** con un rendimiento del 76%. A continuación, este compuesto se hizo reaccionar con 4-cloro-7,8-dimetoxiquinazolina a 0 °C, previa desprotonación del grupo hidroxilo con hidruro de sodio. El crudo resultante se purificó sin ningún problema mediante cromatografía en gel de sílice, ofreciendo el producto **IN7-A** con un rendimiento del 69% y excelente pureza.



Esquema 5.8

5.3.2 Determinación de la estereoquímica de los nuevos compuestos de tipo quinazolina basados en la estructura hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol

La estereoquímica del compuesto **50**, procedente del proceso de DBCE del dihidropirrol **47** a través del intermedio epóxido, es ya conocida y su determinación se discutió en el capítulo anterior de este trabajo de investigación (**Figura 5.16**). Por tanto, todos los intermedios y productos finales sintetizados en este apartado que en última instancia provienen de **50** comparten con este la configuración de sus centros estereogénicos.

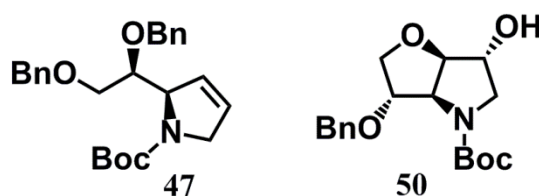
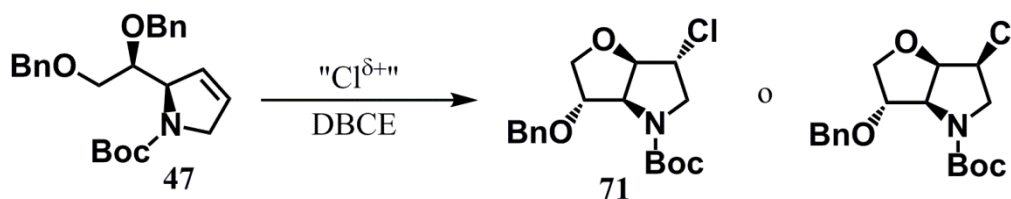


Figura 5.16 Compuestos intermedios de estereoquímica ya conocida

Sin embargo, se desconoce la configuración absoluta de uno de los dos nuevos centros estereogénicos generados durante el proceso de DBCE del compuesto **47** con el agente de cloración electrófila así como de los compuestos obtenidos a partir del derivado clorado **71**. Esta reacción transcurría con total estereoselectividad proporcionando únicamente un estereoisómero. Dado que la fusión *trans* entre dos ciclos de 5 miembros estaría energéticamente desfavorecida, se puede afirmar que la configuración absoluta del carbono 6a debe ser *R*. Por tanto solo pueden resultar dos posibles estereoisómeros del proceso de DBCE de **47** con reactivos electrófilos de cloración (**Esquema 5.9**).



Esquema 5.9

Siguiendo un procedimiento basado en el análisis de los acoplamientos en RMN de los núcleos de hidrógeno, análogo al utilizado previamente con **50**, se pudo determinar fácilmente la estereoquímica de estos nuevos compuestos que incorporan un átomo de cloro en su estructura.

Al estudiar el espectro de ^1H -RMN del producto **76**, obtenido a partir de **71** según el **Esquema 5.5**, se observó que las señales de los protones denotados como H_A , H_B y H_C (siguiendo la nomenclatura usada en ejemplos anteriores) aparecían como dobletes con valores para las constantes de acoplamiento muy similares, comprendidos entre 4,0 y 4,4 Hz. Recordar que al igual que ocurría con **50** y otros compuestos bicíclicos similares con el nitrógeno del anillo de pirrolidina protegido en forma de *tert*-butil carbamato, en los espectros de ^1H -RMN y de APT realizados a temperatura ambiente muchos núcleos presentaban dos juegos de señales diferentes debido a la lenta conversión entre rotámeros de la molécula. Al estudiar dichos acoplamientos mediante experimentos de COSY ^1H - ^1H (**Figura 5.17**) se comprobó que las señales correspondientes a los protones H_A y H_B solo correlacionaban entre ellas (de nuevo H_{A1} únicamente con H_{B1} y H_{A2} solo con H_{B2}), no observándose ninguna correlación entre las señales de los núcleos H_B y H_C . De hecho, H_C mostraba acoplamiento únicamente con H_D . Por tanto, según la ecuación de Karplus, parece que los protones H_B y H_C se encuentran formando un ángulo diedro cercano a 90° , lo cual solo es posible si se hallan en caras contrarias del heterociclo de pirrolidina. De esta manera, de los dos posibles diastereoisómeros que podían resultar en el proceso de DBCE del dihidropirrol **47** con agentes de cloración, solo se obtuvo aquel que poseía estereoquímica relativa *trans* entre los sustituyentes de las posiciones 6 y 6a del sistema hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol.

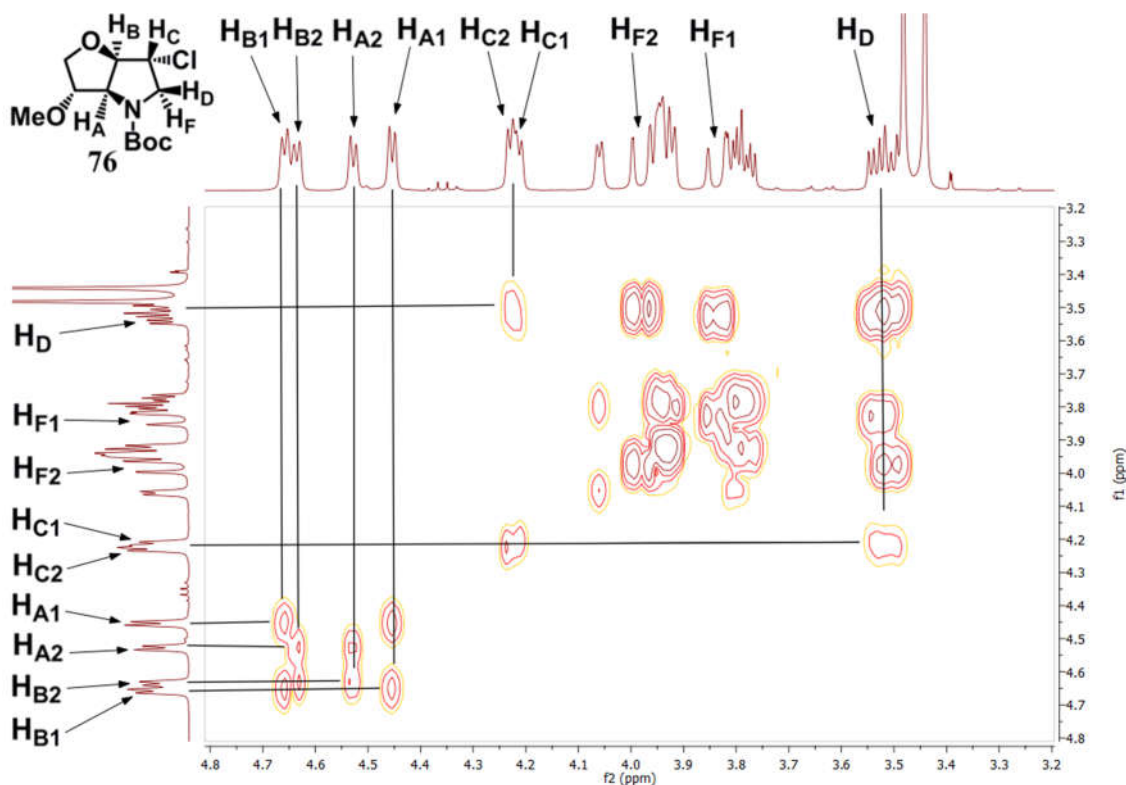


Figura 5.17 COSY ^1H - ^1H del compuesto **76** a temperatura ambiente y en CDCl_3

5.3.3 Ensayos de actividad biológica con los compuestos de tipo quinazolina basados en la estructura hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol

Una vez sintetizados los compuestos **IN1** – **IN7**, resultantes de la unión entre varios hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirroles y quinazolininas 6,7- o 7,8-dimetoxisustituidas, se estudió su posible actividad biológica mediante dos tipos de ensayos *in vitro*: de inhibición de las PDEs1 y PDE4, y de antiproliferación de líneas celulares de melanoma A375. El primero de ellos se realizó en colaboración con el doctor Jan Kehler y su equipo (**Tabla 5.3**), pertenecientes a la compañía H. Lundbeck A/S, mientras que el segundo se ha llevado a cabo conjuntamente con el grupo de investigación del doctor Ralf Köhler, del Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón.

Tabla 5.3 Ensayos de inhibición sobre PDE1 y PDE4 de los tetrahidrofuran 4-quinazolinaminas **IN1 – IN6**

	IN	PDE1A		PDE1B		PDE1C		PDE4
		<i>IC</i> ₅₀ (nM)	% <i>inib.</i> @ 10 μM	<i>IC</i> ₅₀ (nM)	% <i>inhib.</i> @ 10 μM	<i>IC</i> ₅₀ (nM)	% <i>inhib.</i> @ 10 μM	% <i>inhib.</i> @ 10 μM
1	IN1-A		32		22		68	0
2	IN1-B		22		11		19	14
3	IN2-A		22		19		36	11
4	IN2-B		8		-2		12	9
5	IN3-A	4664	70	2829	72	573	97	27
6	IN3-B		28		22		56	24
7	IN4-A		14		16		12	0
8	IN4-B		48		39	2167	87	0
9	IN5-A		41		31		56	13
10	IN-5B		30		40	2367	83	3
11	IN6-A	2120	85	2993	78	321	99	0

En base a los resultados de inhibición sobre las tres isoenzimas conocidas de la PDE1 recopilados en la **Tabla 5.3**, se puede observar claramente que tanto los sustituyentes del sistema hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol como la posición de los grupos metoxi de la quinazolina ejercen un importante efecto en la capacidad inhibidora de los compuestos **IN** ensayados. Los productos que exhibieron mayor poder inhibitorio sobre las PDEs1 fueron **IN3-A** e **IN6-A**, ambos pertenecientes a la serie A, es decir, con el fragmento de quinazolina sustituido por los metilos en las posiciones 7 y 8, en la línea de lo que sugerían los trabajos de los investigadores de Pfizer^[278]. Además, el compuesto **IN3-A** se identifica por poseer un sustituyente cloro en el carbono 6 del sistema hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol y un éter bencílico en el 3, mientras que los grupos funcionales característicos del **IN6-A** son el *N*-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)tiocarbamato en la posición 3 y el metoxi unido al carbono 6. Estos dos compuestos mostraron una capacidad de inhibición sobre las PDEs1 notablemente por encima del resto de productos estudiados, en especial sobre la PDE1C, con valores de *IC*₅₀ para esta isoenzima en el rango de nanomolar. Además, si bien la tetrahidrofuran 4-quinazolinamina (**3aS,6aS**)-**69**^[279a] posee un poder de inhibición sobre las PDEs1 en general algo mayor que **IN3-A** e **IN6-A**, estas dos moléculas muestran cierta selectividad por la isoenzima PDE1C frente a la PDE1A y la PDE1B, interesante propiedad de la cual carece el compuesto de referencia **69**.

Adicionalmente, se realizaron ensayos de inhibición con la PDE4. Todos los compuestos estudiados mostraron escasa o nula actividad sobre esta familia de enzima, incluidos **IN3-A** e **IN6-A**, por lo que se puede decir que estas tetrahidrofurán 4-quinazolinaminas muestran selectividad por las PDEs1 frente a la PDE4.

De manera paralela a estas pruebas de inhibición, se estudiaron *in vitro* las propiedades antitumorales de los productos **IN1 – IN7** preparados ya que, como se ha mencionado anteriormente, las fosfodiesterasas, y entre ellas las PDEs1, constituyen una opción a tener en cuenta para el desarrollo de nuevas terapias dirigidas y en el tratamiento de enfermedades tumorales debido al destacado papel que juegan en la transducción y amplificación de las señales celulares ^[262-263]. En estos ensayos de antiproliferación se estudió por un lado la actividad de los compuestos **IN1 – IN7** en líneas celulares malignas de melanoma A375 (**Figura 5.18**), mientras que como referencia de tejidos sanos se utilizaron células de fibroblastos 3T3 (**Figura 5.19**) para obtener información sobre la posible citotoxicidad de estos productos.

En la primera gráfica de la **Figura 5.18** se recogen los resultados obtenidos de los ensayos con líneas celulares de melanoma A375. Los datos muestran el porcentaje de células tumorales normalizado con respecto al control en diferentes días tras la inoculación de los productos estudiados. De ellos se desprende que a una concentración en el medio de cultivo de 10 μM , los compuestos que presentan mayor actividad antiproliferativa son el **IN3-A**, **IN3-B** e **IN6-A**, en especial el primero de ellos. Este compuesto se ensayó de nuevo a concentraciones 10 μM y a 1 μM . Los resultados obtenidos en este segundo set de pruebas están resumidos, junto con los proporcionados originalmente por **IN3-B** e **IN6-A** a 10 μM , en la segunda gráfica de la **Figura 5.18**. En ella se observa como a concentración de 1 μM , el **IN3-A** todavía conserva una capacidad antiproliferativa importante sobre las células de melanoma.

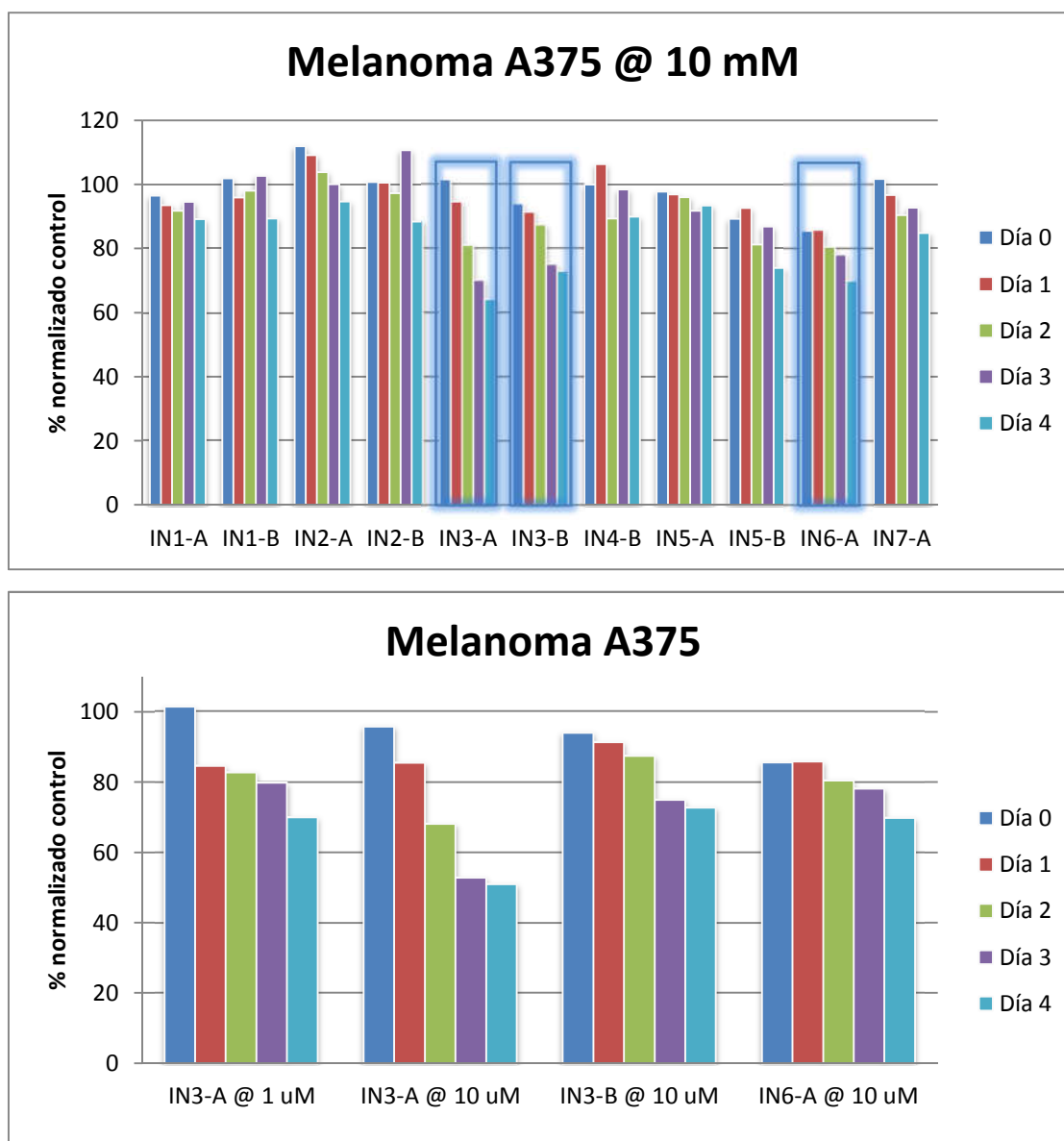


Figura 5.18 Ensayos de antiproliferación melanoma A375

Precisamente, el **IN3-A** y el **IN6-A** habían sido los productos que mayor poder de inhibición sobre la PDE1 habían demostrado, en especial sobre la PDE1C. En cambio, el **IN3-B** había manifestado escasa actividad sobre esta isoenzima. En la bibliografía, algunos autores han asociado el efecto inhibitor de ciertas sustancias sobre las PDEs1, concretamente la PDE1A o la PDE1C, con sus propiedades antiproliferativas sobre líneas celulares de melanoma^[266, 281]. Además, las PDEs1 pueden estar implicadas en la capacidad migratoria de este tipo de células cancerosas^[282].

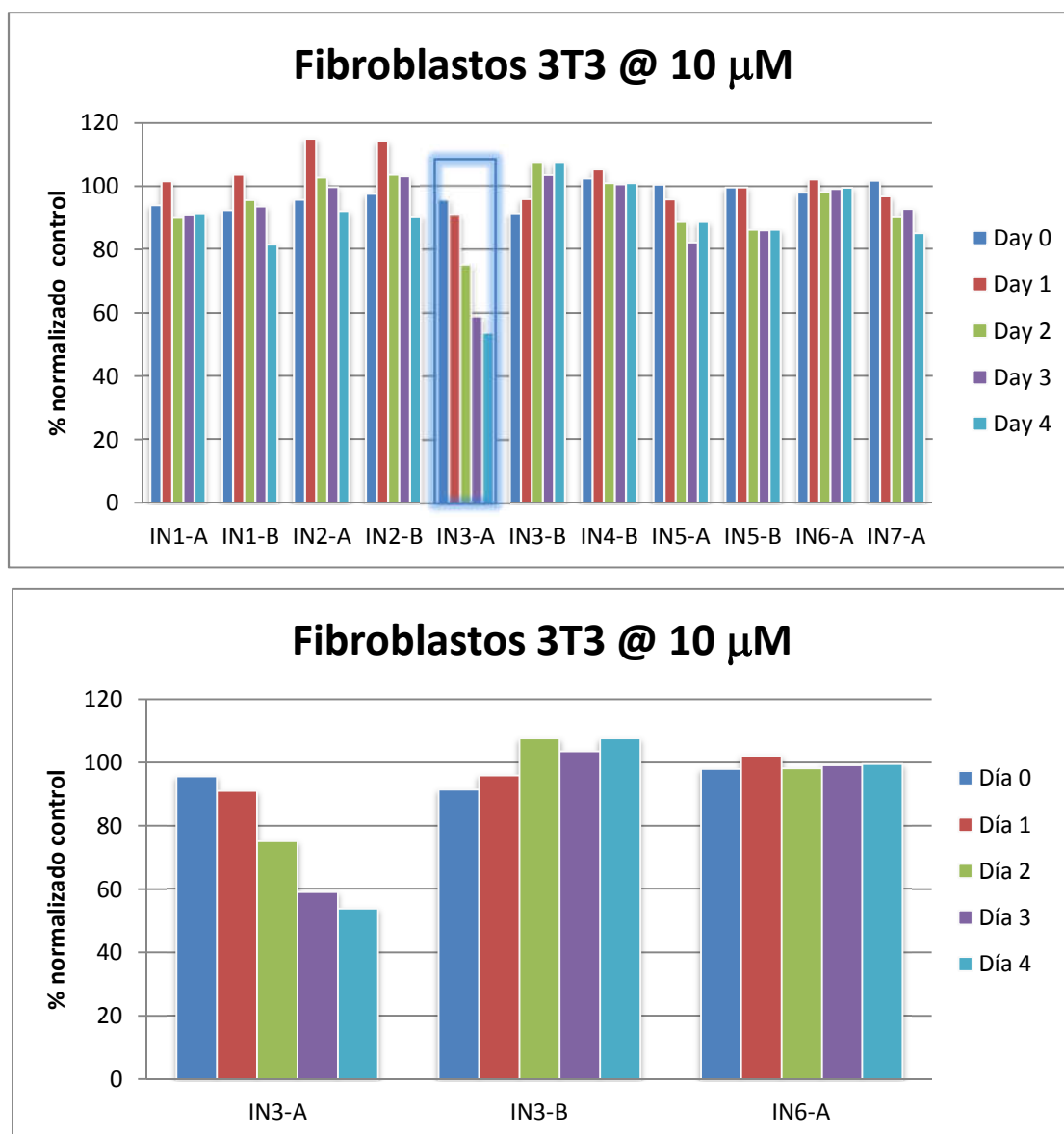


Figura 5.19 Ensayos de citotoxicidad con fibroblastos 3T3

En cuanto a los ensayos sobre las líneas celulares de fibroblastos 3T3 resumidos en la primera gráfica de la **Figura 5.19**, la mayoría de compuestos estudiados mostraban baja citotoxicidad a concentración 10 μM sobre este tipo de células, incluidos el **IN3-B** y el **IN6-A**, que habían manifestado actividad antiproliferativa sobre el melanoma A375. No así el producto **IN3-A**, que a una concentración de 10 μM inhibía el crecimiento de ambos tipos de células. En la segunda gráfica de la **Figura 5.19** se recogen únicamente los datos proporcionados por los tres compuestos citados, donde se puede comprobar mejor la diferencia entre el **IN3-A** y los otros dos.

Por tanto, en vista a los diferentes ensayos biológicos realizados con los productos **IN1** – **IN7** se puede concluir que tanto la naturaleza de los sustituyentes del sistema bicíclico

hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol como la posición de los grupos metoxi de la quinazolina poseen una influencia importante en la actividad biológica de las nuevas tetrahydrofuran 4-quinazolinaminas sintetizadas. Los compuestos **IN3-A** e **IN6-A** han destacado sobre el resto. Por un lado han exhibido capacidad de inhibición sobre la PDE1C en el rango de nanomolar, con cierta selectividad frente a las otras dos isoenzimas de las fosfodiesterasas de tipo 1 y buena selectividad frente a la familia PDE4. Por otro lado, han demostrado, junto con **IN3-B**, propiedades antiproliferativas sobre líneas celulares malignas de melanoma A375, en especial **IN3-A**. Además, se ha observado que *in vitro* este compuesto inhibe el crecimiento de cultivos de fibroblastos 3T3, pero no así el producto **IN6-A**.

Capítulo 6

Conclusiones

Karl Raimund Popper
"La ciencia se va siempre un poquito más allá de lo que se describe en el momento. Es un viaje, nunca una llegada."

Durante el trabajo experimental realizado y de la redacción de la memoria recogida en esta tesis doctoral se han obtenido una serie de conclusiones que se hallan desperdigadas a lo largo de la misma. Todas ellas se pueden agrupar de manera general del siguiente modo:

En primer lugar, las conclusiones derivadas la síntesis de nuevos tipos pirrolidinas:

1) Partiendo del producto natural, accesible y barato D-manitol, y siguiendo procedimientos de síntesis estereoselectivos es posible preparar de manera eficiente y de forma enantioméricamente pura intermedios quirales de gran versatilidad sintética. La derivatización de estos intermedios ha permitido acceder a nuevos organocatalizadores de tipo pirrolidina quiral que, atendiendo a su estructura, se clasifican en tres grandes familias: pirrolidinas 2-monosustituidas, pirrolidinas 2,4-disustituidas y pirrolidinas bicíclicas. Las primeras constan básicamente del heterociclo nitrogenado con un fragmento de (*S*)-1,3-dioxolan-4-il 2,2-disustituido unido al carbono 2. Las segundas incluyen además la presencia de un grupo dador de enlaces de hidrógeno en el carbono 4 del anillo de pirrolidina. Y las últimas constan de un esqueleto de hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol con sustituyentes de diversa naturaleza en las posiciones 3 y 6 del sistema ciclofusionado. Las etapas clave para la síntesis de estos compuestos heterocíclicos han sido la adición estereoselectiva de bromuro de alil o de vinilmagnesio a iminas derivadas del D-gliceraldehído y el correspondiente proceso de ciclación intramolecular para generar el anillo de pirrolidina. Además, en el caso de las pirrolidinas bicíclicas, ha resultado también clave la etapa de formación del ciclo de tetrahydrofurano mediante procesos estereoselectivos de cicloeterificación desbencilativa (DBCE) a través de intermedios de tipo yodirano y epóxido.

Conclusiones derivadas del estudio del comportamiento de las nuevas pirrolidinas sintetizadas como organocatalizadores:

2) Las pirrolidinas monocíclicas monosustituidas que poseen un fragmento (*S*)-1,3-dioxolan-4-il 2,2-disustituido unido al carbono 2 son organocatalizadores adecuados para la adición de tipo Michael de aldehídos a nitroalquenos, proporcionado rendimientos de altos a cuantitativos, y muy buenas estereoselectividades bajo las condiciones optimizadas. Las pirrolidinas monocíclicas disustituidas que poseen un sustituyente adicional de tipo sulfonamida en posición relativa *trans* unido al carbono 4 son organocatalizadores adecuados para la adición de tipo Michael tanto de aldehídos

como de cetonas cíclicas a nitroalquenos proporcionando rendimientos de altos a cuantitativos, y estereoselectividades de muy buenos a excelentes bajo las condiciones optimizadas. El sistema bicíclico de hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol no parece ser el adecuada en el diseño de organocatalizadores para la adición conjugada de compuestos carbonílicos a nitroolefinas. En general, las pirrolidinas basadas en esta estructura ciclofusionada han mostrado baja actividad, y las modificaciones sobre los sustituyentes de los carbonos 3 y 6 para incrementar dicha propiedad han ido en detrimento de su capacidad de estereoinducción, impidiendo obtener un organocatalizador bien balanceado

3) El fragmento (*S*)-1,3-dioxolan-4-il 2,2-disustituido posee el impedimento estérico adecuado para proporcionar a la vez una buena actividad catalítica y poder de estereoinducción a las pirrolidinas que presentan este motivo estructural en el carbono 2. Las características de los sustituyentes en la posición 2 del ciclo de dioxolano parecen no influir de manera determinante en ninguna de estas dos propiedades.

4) La incorporación en la posición 4 del heterociclo de pirrolidina de un grupo funcional sulfonamida, con capacidad para donar enlaces de hidrógeno, con una disposición relativa *trans* con respecto al sustituyente 1,3-dioxolano, proporciona una importante mejora en la actividad y en el poder de estereoinducción de las pirrolidinas.

De todas las pirrolidinas estudiadas, el compuesto **OC14**, con el grupo funcional *p*-toluensulfonamida, ha resultado ser el organocatalizador más adecuado en la adición 1,4 de aldehídos a nitroalquenos, mientras que **OC12**, con el sustituyente trifluorometilsulfonamida, lo ha sido con sustratos de tipo cetona.

5) Todas las pirrolidinas ensayadas proporcionan compuestos γ -nitro carbonílicos de configuración relativa *sin*, lo cual está de acuerdo con el modelo general propuesto para la adición conjugada de compuestos carbonílicos a nitroalquenos utilizando aminas secundarias como organocatalizadores. La configuración absoluta del aducto mayoritario está determinada por la configuración del carbono estereogénico contiguo al nitrógeno de la pirrolidina.

Por último, conclusiones derivadas de la síntesis y estudios de actividad biológica realizados con tetrahidrofuran 4-quinazolinaminas quirales basadas en la estructura hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol:

6) La extrapolación del proceso de cicloeterificación desbencilativa utilizado en la síntesis de pirrolidinas bicíclicas empleando reactivos de cloración electrófila permite obtener hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirroles sustituidos con un átomo de cloro en el carbono 6. Según los antecedentes bibliográficos consultados en la elaboración de la presente tesis doctoral, este constituye el primer ejemplo de un proceso de este tipo que permite acceder a 2-(clorometil)tetrahidrofuranos. La sustitución nucleófila aromática de 4-cloro-6,7 y 7,8-dimetoxiquinazolina con varios hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirroles sustituidos en las posiciones 3 y 6 constituye una metodología sintética adecuada para la preparación de nuevos compuestos de tipo tetrahidrofuran 4-quinazolinamina quirales basados en la estructura hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol con potencial actividad biológica.

8) El estudio de la actividad biológica de estas tetrahidrofuran 4-quinazolinaminas mediante ensayos *in vitro* de inhibición sobre enzimas fosfodiesterasas de tipo 1 y de tipo 4, realizados en colaboración con el equipo del investigador Jan Kehler de la compañía H. Lundbeck A/S, así como de antiproliferación en líneas celulares de melanoma A375, realizados en colaboración con el equipo del investigador Ralf Köhler del Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón, permiten concluir que tanto la naturaleza de los sustituyentes del sistema hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol como la posición de los grupos metoxi en el fragmento quinazolina juegan un importante papel en las propiedades biológicas de las moléculas. Algunos de los nuevos compuestos sintetizados muestran capacidad de inhibición sobre las PDEs1, en especial la PDE1C, selectividad frente a la PDE4, propiedades antiproliferativas en las líneas celulares de melanoma A375 y/o citotoxicidad en los cultivos de fibroblastos 3T3 utilizados como control.

9) Los ensayos biológicos han permitido identificar las tetrahidrofuran 4-quinazolinaminas **IN3-A** e **IN6-A** como interesantes compuestos bioactivos, cuya estructura puede ser convenientemente optimizada en posteriores trabajos del grupo de investigación de Proceso Estereoselectivos para obtener nuevos productos con mejores propiedades de inhibición sobre las PDEs1 y de antiproliferación en líneas tumorales malignas.

Referencias

- [1] P. Cintas, *Angewandte Chemie - International Edition* **2007**, *46*, 4016-4024.
- [2] R. Hoffmann, *The Same and not the Same*, Columbia University Press, New York, **1995**.
- [3] G. Q. Lin, Q. D. You, J. F. Cheng, *Chiral Drugs: Chemistry and Biological Action*, John Wiley & Sons, Hoboken, **2011**.
- [4] D. J. Ager, M. B. East, *Asymmetric Synthetic Methodology*, CRC Press, Boca Raton, **1995**.
- [5] Y. Wang, A. Chen, in *Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products*, John Wiley & Sons, Hoboken, **2013**, pp. 1-20.
- [6] S. Ahuja, *Chiral Separation Methods for Pharmaceutical and Biotechnological Products*, John Wiley & Sons, Hoboken, **2010**.
- [7] M. Todd, *Separation of Enantiomers: Synthetic Methods*, Wiley-VHC, Weinheim, **2014**.
- [8] S. Hanessian, S. Giroux, B. L. Merner, *Design and Strategy in Organic Synthesis: From the Chiron Approach to Catalysis*, Wiley-VHC, Weinheim, **2013**.
- [9] a) M. Christmann, S. Brase, *Asymmetric Synthesis: The Essentials, 2nd Edition*, Wiley-VHC, Weinheim, **2007**; b) D. Enders, K.-E. Jaeger, G. Helmchen, *Asymmetric Synthesis with Chemical and Biological Methods*, Wiley-VHC, Weinheim, **2007**.
- [10] A. Smith, S. P. Datta, G. H. Smith, P. N. Campbell, R. Bentley, H. A. McKenzie, *Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology*, Oxford University Press (OUP), Oxford, **2000**.
- [11] a) K. Drauz, H. Gröger, O. May, *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis: A Comprehensive Handbook, Vol. 3^a edition*, Wiley-VHC, Weinheim, **2012**; b) P. Grunwald, *Industrial Biocatalysis*, CRC Press, Boca Raton, **2014**; c) A. Goswami, J. D. Stewart, *Organic Synthesis Using Biocatalysis*, Academic Press, Amsterdam, **2015**.
- [12] M. J. Warren, E. Raux, H. L. Schubert, J. C. Escalante-Semerena, *Natural Product Reports* **2002**, *19*, 390-412.
- [13] V. Caprio, J. M. Williams, *Catalysis in Asymmetric Synthesis, 2nd Edition*, John Wiley & Sons, Chichester, **2009**.

- [14] W. S. Knowles, *Advanced Synthesis and Catalysis* **2003**, 345, 3-13.
- [15] R. Noyori, *Advanced Synthesis and Catalysis* **2003**, 345, 15-32.
- [16] K. B. Sharpless, *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, 41, 2024-2032.
- [17] K. Tani, T. Yamagata, S. Akutagawa, H. Kumobayashi, T. Taketomi, H. Takaya, A. Miyashita, R. Noyori, S. Otsuka, *Journal of the American Chemical Society* **1984**, 106, 5208-5217.
- [18] W. Kaminsky, K. Külper, H. H. Brintzinger, F. R. W. P. Wild, *Angewandte Chemie International Edition in English* **1985**, 24, 507-508.
- [19] P. I. Dalko, *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysts, Reactions, and Applications, Vol. 1-3*, Wiley-VHC, Weinheim, **2013**.
- [20] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angewandte Chemie - International Edition* **2004**, 43, 5138-5175.
- [21] a) H. Pracejus, *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1960**, 634, 9-22; b) H. Pracejus, H. Mätje, *Journal für Praktische Chemie* **1964**, 24, 195-205.
- [22] a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angewandte Chemie International Edition in English* **1971**, 10, 496-497; b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *Journal of Organic Chemistry* **1974**, 39, 1615-1621.
- [23] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *Journal of the American Chemical Society* **2000**, 122, 2395-2396.
- [24] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *Journal of the American Chemical Society* **2000**, 122, 4243-4244.
- [25] E. Marqués-López, R. P. Herrera, in *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysts, Reactions and Applications* (Ed.: P. I. Dalko), Wiley-VHC, Weinheim, **2013**, pp. 1359-1383.
- [26] a) E. Marqués-López, R. P. Herrera, M. Christmann, *Natural Product Reports* **2010**, 27, 1138-1167; b) A. Ricci, *ISRN Organic Chemistry* **2014**, 2014, 1-29; c) A. Y. Sukhorukov, A. A. Sukhanova, S. G. Zlotin, *Tetrahedron* **2016**, 72, 6191-6281.
- [27] a) N. Majumdar, N. D. Paul, S. Mandal, B. De Bruin, W. D. Wulff, *ACS Catalysis* **2015**, 5, 2329-2366; b) S. Shirakawa, S. Liu, S. Kaneko, *Chemistry - An Asian Journal* **2016**, 11, 330-341; c) B. Yu, H. Xing, D. Q. Yu, H. M. Liu, *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2016**, 12, 1000-1039.
- [28] a) U. H. Dolling, P. Davis, E. J. J. Grabowski, *Journal of the American Chemical Society* **1984**, 106, 446-447; b) D. L. Hughes, U. H. Dolling, K. M.

- Ryan, E. F. Schoenewaldt, E. J. J. Grabowski, *The Journal of Organic Chemistry* **1987**, *52*, 4745-4752.
- [29] M. S. Sigman, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Angewandte Chemie - International Edition* **2000**, *39*, 1279-1281.
- [30] P. I. Dalko, *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis, Volume 1: Privileged Catalysts*, Wiley-VHC, Weinheim, **2013**.
- [31] a) T. Marcelli, H. Hiemstra, *Synthesis* **2010**, 1229-1279; b) P. Melchiorre, *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51*, 9748-9770; c) C. E. Song, *Cinchona Alkaloids in Synthesis & Catalysis: Ligands, Immobilization and Organocatalysis*, Wiley-VHC, Weinheim, **2009**; d) E. M. O. Yeboah, S. O. Yeboah, G. S. Singh, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1725-1762.
- [32] S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chemical Reviews* **2007**, *107*, 5471-5569.
- [33] A. Erkkilä, I. Majander, P. M. Pihko, *Chemical Reviews* **2007**, *107*, 5416-5470.
- [34] M. Meciariová, P. Tisovský, R. Šebesta, *New Journal of Chemistry* **2016**, *40*, 4855-4864.
- [35] a) S. J. Connon, *Chemistry – A European Journal* **2006**, *12*, 5418-5427; b) S. J. Connon, *Synlett* **2009**, *2009*, 354-376; c) X. Fang, C.-J. Wang, *Chemical Communications* **2015**, *51*, 1185-1197.
- [36] A. Rouf, C. Tanyeli, *Current Organic Chemistry* **2016**, *20*, 2996-3013.
- [37] S. J. Connon, *Chemical Communications* **2008**, 2499-2510.
- [38] O. V. Serdyuk, C. M. Heckel, S. B. Tsogoeva, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2013**, *11*, 7051-7071.
- [39] a) T. Akiyama, *Chemical Reviews* **2007**, *107*, 5744-5758; b) M. Terada, *Chemical Communications* **2008**, 4097-4112.
- [40] T. Ooi, M. Kameda, K. Maruoka, *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121*, 6519-6520.
- [41] a) K. Maruoka, *Organic Process Research and Development* **2008**, *12*, 679-697; b) K. Maruoka, in *Asymmetric Phase Transfer Catalysis* Wiley -VHC, **2008**, pp. 71-113.
- [42] a) X. Bugaut, F. Glorius, *Chemical Society Reviews* **2012**, *41*, 3511-3522; b) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chemical Reviews* **2007**, *107*, 5606-5655.
- [43] S. J. Ryan, L. Candish, D. W. Lupton, *Chemical Society Reviews* **2013**, *42*, 4906-4917.

- [44] a) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angewandte Chemie - International Edition* **2008**, *47*, 6138-6171; b) J. Liu, L. Wang, *Synthesis* **2017**, *49*, 960-972.
- [45] B. S. Donslund, T. K. Johansen, P. H. Poulsen, K. S. Halskov, K. A. Jørgensen, *Angewandte Chemie - International Edition* **2015**, *54*, 13860-13874.
- [46] V. Marcos, J. Aleman, *Chemical Society Reviews* **2016**, *45*, 6812-6832.
- [47] A. Michael, *Journal für Praktische Chemie* **1887**, *35*, 349-356.
- [48] P. Perlmutter, *Conjugate Additions in Organic Synthesis*, Pergamon Press, Oxford, **1992**.
- [49] N. Ono, *The Nitro Group in Organic Synthesis*, Wiley-VHC, **2001**.
- [50] a) M. Candy, T. Durand, J. M. Galano, C. Oger, *European Journal of Organic Chemistry* **2016**, *2016*, 5813-5816; b) Y. Hoashi, T. Yabuta, Y. Takemoto, *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 9185-9188; c) B.-C. Hong, P. Kotame, C.-W. Tsai, J.-H. Liao, *Organic Letters* **2010**, *12*, 776-779; d) Z. Yu, X. Liu, L. Zhou, L. Lin, X. Feng, *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, *48*, 5195-5198.
- [51] a) H. H. Jorn, Z. Muhammad, *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2014**, *11*, 432-444; b) B. List, *Accounts of Chemical Research* **2004**, *37*, 548-557; c) B. List, *Chemical Communications* **2006**, 819-824; d) A. Moyano, in *Stereoselective Organocatalysis: Bond Formation Methodologies and Activation Modes* (Ed.: R. Rios), John Wiley & Sons, Hoboken, **2013**; e) P. M. Pihko, I. Majander, A. Erkkilä, in *Topics in Current Chemistry, Vol. 291*, **2010**, pp. 29-75; f) M. Waser, in *Asymmetric Organocatalysis in Natural Product Syntheses* Springer-Verlag, Viena, **2012**, pp. 7-44.
- [52] G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkowicz, R. Terrell, *Journal of the American Chemical Society* **1963**, *85*, 207-222.
- [53] D. Díez, M. Jose Gil, R. F. Moro, I. S. Marcos, P. García, P. Basabe, N. M. Garrido, H. B. Broughton, J. G. Urones, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 740-747.
- [54] D. Seebach, X. Sun, C. Sparr, M.-O. Ebert, W. B. Schweizer, A. K. Beck, *Helvetica Chimica Acta* **2012**, *95*, 1064-1078.
- [55] G. Sahoo, H. Rahaman, Á. Madarász, I. Pápai, M. Melarto, A. Valkonen, P. M. Pihko, *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51*, 13144-13148.
- [56] K. Patora-Komisarska, M. Benohoud, H. Ishikawa, D. Seebach, Y. Hayashi, *Helvetica Chimica Acta* **2011**, *94*, 719-745.

- [57] J. Burés, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133*, 8822-8825.
- [58] D. Seebach, X. Sun, M.-O. Ebert, W. B. Schweizer, N. Purkayastha, A. K. Beck, J. Duschmalé, H. Wennemers, T. Mukaiyama, M. Benohoud, Y. Hayashi, M. Reiher, *Helvetica Chimica Acta* **2013**, *96*, 799-852.
- [59] a) J. Burés, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134*, 6741-6750; b) J. Burés, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134*, 14264-14264.
- [60] T. Földes, Á. Madarász, Á. Révész, Z. Dobi, S. Varga, A. Hamza, P. R. Nagy, P. M. Pihko, I. Pápai, *Journal of the American Chemical Society* **2017**, *139*, 17052-17063.
- [61] J. Burés, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *Accounts of Chemical Research* **2016**, *49*, 214-222.
- [62] J. Duschmalé, H. Wennemers, *Chemistry - A European Journal* **2012**, *18*, 1111-1120.
- [63] Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, *44*, 4212-4215.
- [64] a) F. Bächle, J. Duschmalé, C. Ebner, A. Pfaltz, H. Wennemers, *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52*, 12619-12623; b) J. Duschmale, J. Wiest, M. Wiesner, H. Wennemers, *Chemical Science* **2013**, *4*, 1312-1318.
- [65] a) M. Wiesner, M. Neuburger, H. Wennemers, *Chemistry - A European Journal* **2009**, *15*, 10103-10109; b) M. Wiesner, J. D. Revell, S. Tonazzi, H. Wennemers, *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130*, 5610-5611; c) M. Wiesner, J. D. Revell, H. Wennemers, *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47*, 1871-1874; d) M. Wiesner, G. Upert, G. Angelici, H. Wennemers, *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 6-7.
- [66] Y. Hayashi, D. Okamura, T. Yamazaki, Y. Ameda, H. Gotoh, S. Tsuzuki, T. Uchimaru, D. Seebach, *Chemistry – A European Journal* **2014**, *20*, 17077-17088.
- [67] a) U. Grošelj, D. Seebach, D. M. Badine, W. B. Schweizer, A. K. Beck, I. Krossing, P. Klose, Y. Hayashi, T. Uchimaru, *Helvetica Chimica Acta* **2009**, *92*, 1225-1259; b) K. S. Halskov, B. S. Donslund, B. M. Paz, K. A. Jørgensen, *Accounts of Chemical Research* **2016**, *49*, 974-986; c) M. Nielsen, D. Worgull, T. Zweifel, B. Gschwend, S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chemical Communications* **2011**, *47*, 632-649; d) M. B. Schmid, K. Zeitler, R. M.

- Gschwind, *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133*, 7065-7074; e) M. B. Schmid, K. Zeitler, R. M. Gschwind, *Chemistry – A European Journal* **2012**, *18*, 3362-3370.
- [68] a) P. Dinér, A. Kjærsgaard, M. A. Lie, K. A. Jørgensen, *Chemistry – A European Journal* **2008**, *14*, 122-127; b) T. Husch, D. Seebach, A. K. Beck, M. Reiher, *Helvetica Chimica Acta* **2017**, *100*, e1700182; c) M. P. Patil, A. K. Sharma, R. B. Sunoj, *The Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75*, 7310-7321; d) M. B. Schmid, K. Zeitler, R. M. Gschwind, *Chemical Science* **2011**, *2*, 1793-1803; e) H. Yang, M. W. Wong, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2012**, *10*, 3229-3235.
- [69] D. Seebach, J. Goliński, *Helvetica Chimica Acta* **1981**, *64*, 1413-1423.
- [70] B. List, *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122*, 9336-9337.
- [71] B. List, P. Pojarliev, H. J. Martin, *Organic Letters* **2001**, *3*, 2423-2425.
- [72] K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas, *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, 5260-5267.
- [73] D. Enders, A. Seki, *Synlett* **2002**, 0026-0028.
- [74] a) B. List, P. Pojarliev, C. Castello, *Organic Letters* **2001**, *3*, 573-575; b) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124*, 6798-6799; c) W. Notz, B. List, *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122*, 7386-7387.
- [75] a) A. Córdova, S.-I. Watanabe, F. Tanaka, W. Notz, C. F. Barbas, *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124*, 1866-1867; b) Y. Hayashi, W. Tsuboi, I. Ashimine, T. Urushima, M. Shoji, K. Sakai, *Angewandte Chemie International Edition* **2003**, *42*, 3677-3680; c) B. List, P. Pojarliev, W. T. Biller, H. J. Martin, *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124*, 827-833.
- [76] J. M. Betancort, K. Sakthivel, R. Thayumanavan, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 4441-4444.
- [77] J. M. Betancort, C. F. Barbas, *Organic Letters* **2001**, *3*, 3737-3740.
- [78] a) A. Alexakis, O. Andrey, *Organic Letters* **2002**, *4*, 3611-3614; b) O. Andrey, A. Alexakis, G. Bernardinelli, *Organic Letters* **2003**, *5*, 2559-2561; c) O. Andrey, A. Alexakis, A. Tomassini, G. Bernardinelli, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2004**, *346*, 1147-1168; d) S. Mossé, O. Andrey, A. Alexakis, *Chimia* **2006**, *60*, 216-219.
- [79] O. Andrey, A. Vidonne, A. Alexakis, *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 7901-7904.

- [80] S. Mossé, M. Laars, K. Kriis, T. Kanger, A. Alexakis, *Organic Letters* **2006**, *8*, 2559-2562.
- [81] N. Mase, R. Thayumanavan, F. Tanaka, C. F. Barbas, *Organic Letters* **2004**, *6*, 2527-2530.
- [82] J. He, Q. Chen, B. Ni, *Tetrahedron Letters* **2014**, *55*, 3030-3032.
- [83] T. Ishii, S. Fujioka, Y. Sekiguchi, H. Kotsuki, *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 9558-9559.
- [84] M.-K. Zhu, L.-F. Cun, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, L.-Z. Gong, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 491-493.
- [85] S. V. Pansare, K. Pandya, *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 9624-9625.
- [86] A. J. A. Cobb, D. A. Longbottom, D. M. Shaw, S. V. Ley, *Chemical Communications* **2004**, 1808-1809.
- [87] C. E. T. Mitchell, A. J. A. Cobb, S. V. Ley, *Synlett* **2005**, *2005*, 611-614.
- [88] D. Terakado, M. Takano, T. Oriyama, *Chemistry Letters* **2005**, *34*, 962-963.
- [89] a) J. Wang, H. Li, B. Lou, L. Zu, H. Guo, W. Wang, *Chemistry - A European Journal* **2006**, *12*, 4321-4332; b) W. Wang, J. Wang, H. Li, *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, *44*, 1369-1371.
- [90] a) C.-L. Cao, M.-C. Ye, X.-L. Sun, Y. Tang, *Organic Letters* **2006**, *8*, 2901-2904; b) Y.-J. Cao, H.-H. Lu, Y.-Y. Lai, L.-Q. Lu, W.-J. Xiao, *Synthesis* **2006**, *2006*, 3795-3800.
- [91] C. L. Cao, Y. Y. Zhou, J. Zhou, X. L. Sun, Y. Tang, Y. X. Li, G. Y. Li, J. Sun, *Chemistry - A European Journal* **2009**, *15*, 11384-11389.
- [92] C. G. Kokotos, D. Limnios, D. Triggidou, M. Trifonidou, G. Kokotos, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2011**, *9*, 3386-3395.
- [93] M. Tsakos, M. Trifonidou, C. G. Kokotos, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8630-8635.
- [94] S. Luo, H. Xu, X. Mi, J. Li, X. Zheng, J.-P. Cheng, *The Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71*, 9244-9247.
- [95] S. Chandrasekhar, K. Mallikarjun, G. Pavankumarreddy, K. V. Rao, B. Jagadeesh, *Chemical Communications* **2009**, 4985-4987.
- [96] L. Wang, J. Liu, T. Miao, W. Zhou, P. Li, K. Ren, X. Zhang, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2010**, *352*, 2571-2578.
- [97] S. Chandrasekhar, T. P. Kumar, K. Haribabu, C. R. Reddy, C. R. Kumar, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 697-702.

- [98] T. P. Kumar, *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 1286-1291.
- [99] M. L. Clarke, J. A. Fuentes, *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, *46*, 930-933.
- [100] T. Mandal, C.-G. Zhao, *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47*, 7714-7717.
- [101] S. Zhu, S. Yu, Y. Wang, D. Ma, *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, *49*, 4656-4660.
- [102] L. Guo, Y. Chi, A. M. Almeida, I. A. Guzei, B. K. Parker, S. H. Gellman, *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131*, 16018-16020.
- [103] L. Wang, X. Zhang, D. Ma, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7675-7679.
- [104] R. J. Reddy, K. Chen, *Organic Letters* **2011**, *13*, 1458-1461.
- [105] a) R. Gurubrahamam, Y.-S. Cheng, K. Chen, *Organic Letters* **2015**, *17*, 430-433;
b) B. Han, X. Xie, W. Huang, X. Li, L. Yang, C. Peng, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2014**, *356*, 3676-3682.
- [106] P. García-García, A. Ladépêche, R. Halder, B. List, *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47*, 4719-4721.
- [107] Y. Hayashi, T. Itoh, M. Ohkubo, H. Ishikawa, *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47*, 4722-4724.
- [108] R. Husmann, M. Jörres, G. Raabe, C. Bolm, *Chemistry - A European Journal* **2010**, *16*, 12549-12552.
- [109] K. I. Jentsch, T. Min, J. I. Etcheson, J. C. Fettingner, A. K. Franz, *The Journal of Organic Chemistry* **2011**, *76*, 7065-7075.
- [110] C. Palomo, S. Vera, A. Mielgo, E. Gómez-Bengoa, *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, *45*, 5984-5987.
- [111] C. Wang, C. Yu, C. Liu, Y. Peng, *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 2363-2366.
- [112] Y. M. Chuan, L. Y. Yin, Y. M. Zhang, Y. G. Peng, *European Journal of Organic Chemistry* **2011**, *2011*, 578-583.
- [113] a) R. J. Reddy, H. H. Kuan, T. Y. Chou, K. Chen, *Chemistry - A European Journal* **2009**, *15*, 9294-9298; b) Y. F. Ting, C. Chang, R. J. Reddy, D. R. Magar, K. Chen, *Chemistry - A European Journal* **2010**, *16*, 7030-7038.
- [114] a) C. He, X. Ren, Y. Feng, Y. Chai, S. Zhang, W. Chen, *Tetrahedron Letters* **2015**, *56*, 4036-4038; b) C. He, X. Ren, Y. Feng, Y. Chai, S. Zhang, W. Chen, *Tetrahedron Letters* **2015**, *56*, 4558.
- [115] J. Xiao, F.-X. Xu, Y.-P. Lu, T.-P. Loh, *Organic Letters* **2010**, *12*, 1220-1223.

- [116] R. Kastl, H. Wennemers, *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52*, 7228-7232.
- [117] D. Enders, S. Chow, *European Journal of Organic Chemistry* **2006**, *2006*, 4578-4584.
- [118] D.-C. Liang, R.-S. Luo, L.-H. Yin, A. S. C. Chan, G. Lu, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2012**, *10*, 3071-3079.
- [119] T. Kano, H. Sugimoto, O. Tokuda, K. Maruoka, *Chemical Communications* **2013**, *49*, 7028-7030.
- [120] A.-B. Xia, C. Wu, D.-Q. Xu, Y.-F. Wang, X.-H. Du, Z.-B. Li, Z.-Y. Xu, *The Journal of Organic Chemistry* **2013**, *78*, 1254-1259.
- [121] Y. Xu, W. Zou, H. Sundén, I. Ibrahim, A. Córdova, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2006**, *348*, 418-424.
- [122] Y. Xu, A. Córdova, *Chemical Communications* **2006**, 460-462.
- [123] a) T. C. Nugent, M. Shoaib, A. Shoaib, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2011**, *9*, 52-56; b) M. Yoshida, E. Masaki, H. Ikehara, S. Hara, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2012**, *10*, 5289-5297.
- [124] a) S. B. Tsogoeva, S. Wei, *Chemical Communications* **2006**, 1451-1453; b) D. A. Yalalov, S. B. Tsogoeva, S. Schmatz, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2006**, *348*, 826-832.
- [125] a) H. Huang, E. N. Jacobsen, *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 7170-7171; b) M. P. Lalonde, Y. Chen, E. N. Jacobsen, *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, *45*, 6366-6370.
- [126] a) K. Liu, H.-F. Cui, J. Nie, K.-Y. Dong, X.-J. Li, J.-A. Ma, *Organic Letters* **2007**, *9*, 923-925; b) H. Ma, K. Liu, F.-G. Zhang, C.-L. Zhu, J. Nie, J.-A. Ma, *The Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75*, 1402-1409.
- [127] X. Jiang, Y. Zhang, A. S. C. Chan, R. Wang, *Organic Letters* **2009**, *11*, 153-156.
- [128] J.-R. Chen, Y.-Q. Zou, L. Fu, F. Ren, F. Tan, W.-J. Xiao, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5367-5372.
- [129] H. Uehara, C. F. Barbas, *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, *48*, 9848-9852.
- [130] X. Zhang, S. Liu, M. Li, M. Yan, A. S. C. Chan, *Chemical Communications* **2009**, 833-835.
- [131] F. Xue, S. Zhang, W. Duan, W. Wang, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2008**, *350*, 2194-2198.

- [132] R. Rasappan, O. Reiser, *European Journal of Organic Chemistry* **2009**, 2009, 1305-1308.
- [133] a) J. A. Romero, A. Navarrate, F. A. Servín, D. Madrigal, A. L. Cooksy, G. Aguirre, D. Chávez, R. Somanathan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, 25, 997-1001; b) F. A. Servín, D. Madrigal, J. A. Romero, D. Chávez, G. Aguirre, C. Anaya de Parrodi, R. Somanathan, *Tetrahedron Letters* **2015**, 56, 2355-2358.
- [134] D. J. Morris, A. S. Partridge, C. V. Manville, D. T. Racys, G. Woodward, G. Docherty, M. Wills, *Tetrahedron Letters* **2010**, 51, 209-212.
- [135] A. Lu, T. Liu, R. Wu, Y. Wang, Z. Zhou, G. Wu, J. Fang, C. Tang, *European Journal of Organic Chemistry* **2010**, 2010, 5777-5781.
- [136] A. Lu, T. Liu, R. Wu, Y. Wang, G. Wu, Z. Zhou, J. Fang, C. Tang, *The Journal of Organic Chemistry* **2011**, 76, 3872-3879.
- [137] J. Flores-Ferrándiz, A. Stiven, L. Sotorríos, E. Gómez-Bengoa, R. Chinchilla, *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, 26, 970-979.
- [138] a) T. Liu, M. Zhou, T. Yuan, B. Fu, X. Wang, F. Peng, Z. Shao, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2017**, 359, 89-95; b) Z.-W. Sun, F.-Z. Peng, Z.-Q. Li, L.-W. Zou, S.-X. Zhang, X. Li, Z.-H. Shao, *The Journal of Organic Chemistry* **2012**, 77, 4103-4110.
- [139] S. H. McCooey, S. J. Connon, *Organic Letters* **2007**, 9, 599-602.
- [140] D. G. Blackmond, A. Armstrong, V. Coombe, A. Wells, *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, 46, 3798-3800.
- [141] N. Mase, K. Watanabe, H. Yoda, K. Takabe, F. Tanaka, C. F. Barbas, *Journal of the American Chemical Society* **2006**, 128, 4966-4967.
- [142] N. Mase, Y. Nakai, N. Ohara, H. Yoda, K. Takabe, F. Tanaka, C. F. Barbas, *Journal of the American Chemical Society* **2006**, 128, 734-735.
- [143] F. Giacalone, M. Gruttadauria, P. Agrigento, R. Noto, *Chemical Society Reviews* **2012**, 41, 2406-2447.
- [144] Vishnumaya, V. K. Singh, *Organic Letters* **2007**, 9, 1117-1119.
- [145] L. Zu, J. Wang, H. Li, W. Wang, *Organic Letters* **2006**, 8, 3077-3079.
- [146] Y.-J. Cao, Y.-Y. Lai, X. Wang, Y.-J. Li, W.-J. Xiao, *Tetrahedron Letters* **2007**, 48, 21-24.
- [147] Z. Y. Wang, S. R. Ban, M. C. Yang, Q. S. Li, *Chirality* **2016**, 28, 721-727.
- [148] J. Lin, H. Tian, Y.-J. Jiang, W.-B. Huang, L.-Y. Zheng, S.-Q. Zhang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 1434-1440.

- [149] N. Kaplaneris, G. Koutoulogenis, M. Raftopoulou, C. G. Kokotos, *The Journal of Organic Chemistry* **2015**, *80*, 5464-5473.
- [150] S.-E. Syu, T.-T. Kao, W. Lin, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 891-897.
- [151] C. Luo, D.-M. Du, *Synthesis* **2011**, *2011*, 1968-1973.
- [152] T. P. Kumar, L. Radhika, K. Haribabu, V. N. Kumar, *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 1555-1560.
- [153] Z.-Y. Yan, Y.-N. Niu, H.-L. Wei, L.-Y. Wu, Y.-B. Zhao, Y.-M. Liang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3288-3293.
- [154] S. Zhu, S. Yu, D. Ma, *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47*, 545-548.
- [155] S. Belot, A. Massaro, A. Tenti, A. Mordini, A. Alexakis, *Organic Letters* **2008**, *10*, 4557-4560.
- [156] Y. Wang, S. Zhu, D. Ma, *Organic Letters* **2011**, *13*, 1602-1605.
- [157] J. Wu, B. Ni, A. D. Headley, *Organic Letters* **2009**, *11*, 3354-3356.
- [158] a) P. Chintala, S. K. Ghosh, E. Long, A. D. Headley, B. Ni, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2011**, *353*, 2905-2909; b) Y. Qiao, J. He, B. Ni, A. D. Headley, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2012**, *354*, 2849-2853; c) Z. Zheng, B. L. Perkins, B. Ni, *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 50-51.
- [159] S. Luo, X. Mi, L. Zhang, S. Liu, H. Xu, J. P. Cheng, *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, *45*, 3093-3097.
- [160] S. Luo, X. Mi, S. Liu, H. Xu, J.-P. Cheng, *Chemical Communications* **2006**, 3687-3689.
- [161] D. Xu, S. Luo, H. Yue, L. Wang, Y. Liu, Z. Xu, *Synlett* **2006**, *2006*, 2569-2572.
- [162] S. Luo, L. Zhang, X. Mi, Y. Qiao, J.-P. Cheng, *The Journal of Organic Chemistry* **2007**, *72*, 9350-9352.
- [163] L.-Y. Wu, Z.-Y. Yan, Y.-X. Xie, Y.-N. Niu, Y.-M. Liang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2086-2090.
- [164] a) B. Ni, Q. Zhang, K. Dhungana, A. D. Headley, *Organic Letters* **2009**, *11*, 1037-1040; b) B. Ni, Q. Zhang, A. D. Headley, *Green Chemistry* **2007**, *9*, 737-739; c) Q. Zhang, B. Ni, A. D. Headley, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5091-5097.
- [165] D. Q. Xu, S. P. Luo, Y. F. Wang, A. B. Xia, H. D. Yue, L. P. Wang, Z. Y. Xu, *Chemical Communications* **2007**, 4393-4395.
- [166] M. Lombardo, M. Chiarucci, A. Quintavalla, C. Trombini, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2009**, *351*, 2801-2806.

- [167] D. Sarkar, R. Bhattarai, A. D. Headley, B. Ni, *Synthesis* **2011**, 2011, 1993-1997.
- [168] S. K. Ghosh, Y. Qiao, B. Ni, A. D. Headley, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2013**, *11*, 1801-1804.
- [169] a) B. Ni, Q. Zhang, A. D. Headley, *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 1249-1252; b) W.-H. Wang, X.-B. Wang, K. Kodama, T. Hirose, G.-Y. Zhang, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4970-4976; c) D.-Q. Xu, B.-T. Wang, S.-P. Luo, H.-D. Yue, L.-P. Wang, Z.-Y. Xu, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1788-1794; d) D.-Z. Xu, Y. Liu, S. Shi, Y. Wang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2530-2534; e) Z. Yacob, J. Shah, J. Leistner, J. Liebscher, *Synlett* **2008**, 2008, 2342-2344.
- [170] a) P. Li, L. Wang, Y. Zhang, G. Wang, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7633-7638; b) A. Monge-Marcet, R. Pleixats, X. Cattoen, M. W. C. Man, D. A. Alonso, C. Najera, *New Journal of Chemistry* **2011**, *35*, 2766-2772; c) G. S. Scatena, A. F. de la Torre, Q. B. Cass, D. G. Rivera, M. W. Paixão, *ChemCatChem* **2014**, *6*, 3208-3214; d) W. Zheng, C. Lu, G. Yang, Z. Chen, J. Nie, *Catalysis Communications* **2015**, *62*, 34-38.
- [171] T. E. Kristensen, T. Hansen, *European Journal of Organic Chemistry* **2010**, 2010, 3179-3204.
- [172] Y. Li, X.-Y. Liu, G. Zhao, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2034-2039.
- [173] M. C. Varela, S. M. Dixon, K. S. Lam, N. E. Schore, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10087-10090.
- [174] C. A. Wang, Z. K. Zhang, T. Yue, Y. L. Sun, L. Wang, W. D. Wang, Y. Zhang, C. Liu, W. Wang, *Chemistry - A European Journal* **2012**, *18*, 6718-6723.
- [175] D. Font, C. Jimeno, M. A. Pericàs, *Organic Letters* **2006**, *8*, 4653-4655.
- [176] M. Keller, A. Perrier, R. Linhardt, L. Travers, S. Wittmann, A. M. Caminade, J. P. Majoral, O. Reiser, A. Ouali, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2013**, *355*, 1748-1754.
- [177] a) E. Alza, M. A. Pericàs, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2009**, *351*, 3051-3056; b) E. Alza, S. Sayalero, P. Kasaplar, D. Almaşi, M. A. Pericàs *Chemistry - A European Journal* **2011**, *17*, 11585-11595; c) X. Fan, C. Rodríguez-Esrich, S. Sayalero, M. A. Pericàs, *Chemistry - A European Journal* **2013**, *19*, 10814-10817.
- [178] I. Sagamanova, C. Rodríguez-Esrich, I. G. Molnár, S. Sayalero, R. Gilmour, M. A. Pericàs, *ACS Catalysis* **2015**, *5*, 6241-6248.

- [179] C. Sparr, W. B. Schweizer, H. M. Senn, R. Gilmour, *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, *48*, 3065-3068.
- [180] A.-B. Xia, C. Zhang, Y.-P. Zhang, Y.-J. Guo, X.-L. Zhang, Z.-B. Li, D.-Q. Xu, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2015**, *13*, 9593-9599.
- [181] E. Alza, X. C. Cambeiro, C. Jimeno, M. A. Pericàs, *Organic Letters* **2007**, *9*, 3717-3720.
- [182] F. Giacalone, M. Gruttadauria, P. Agrigento, V. Campisciano, R. Noto, *Catalysis Communications* **2011**, *16*, 75-80.
- [183] S. Luo, J. Li, L. Zhang, H. Xu, J. P. Cheng, *Chemistry - A European Journal* **2008**, *14*, 1273-1281.
- [184] R. Zhang, G. Yin, Y. Li, X. Yan, L. Chen, *RSC Advances* **2015**, *5*, 3461-3464.
- [185] Y. Arakawa, M. Wiesner, H. Wennemers, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2011**, *353*, 1201-1206.
- [186] Y. Arakawa, H. Wennemers, *ChemSusChem* **2013**, *6*, 242-245.
- [187] S. B. Ötvös, I. M. Mándity, F. Fülöp, *ChemSusChem* **2012**, *5*, 266-269.
- [188] R. Porta, M. Benaglia, F. Coccia, F. Cozzi, A. Puglisi, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2015**, *357*, 377-383.
- [189] a) C. A. Mak, S. Ranjbar, P. Riente, C. Rodríguez-Escrich, M. A. Pericàs, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 6169-6173; b) P. Riente, C. Mendoza, M. A. Pericàs, *Journal of Materials Chemistry* **2011**, *21*, 7350-7355; c) B. G. Wang, B. C. Ma, Q. Wang, W. Wang, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2010**, *352*, 2923-2928; d) T. Wu, D. Feng, B. Xie, X. Ma, *RSC Advances* **2016**, *6*, 25246-25254.
- [190] a) M. Bols, *Carbohydrate Building Blocks*, John Wiley & Sons, New York, **1996**; b) G.-J. Boons, K. J. Hale, *Organic Synthesis with Carbohydrates, Vol. 1*, John Wiley & Sons, **2008**; c) G. Casiraghi, F. Zanardi, G. Rassu, P. Spanu, *Chemical Reviews* **1995**, *95*, 1677-1716; d) P. M. Collins, R. J. Ferrier, *Monosaccharides: Their Chemistry and Their Roles in Natural Products*, John Wiley & Sons, New York, **1996**; e) S. Hanessian, *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*, Pergamon Press, Oxford, **1983**; f) D. E. Levy, P. Fügedi, *The Organic Chemistry of Sugars*, CRC Press, Boca Raton, **2005**.
- [191] Algunos ejemplos recientes de *pool quiral* con D-glicerladehído en síntesis totales: a) C. Anastasi, M. A. Crowe, J. D. Sutherland, *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129*, 24-25; b) J. Bi, V. K. Aggarwal, *Chemical Communications* **2008**, 120-122; c) M. Kageyama, T. Nagasawa, M. Yoshida, H.

- Ohru, S. Kuwahara, *Organic Letters* **2011**, *13*, 5264-5266; d) D. B. Ramachary, Y. Vijayendar Reddy, *The Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75*, 74-85; e) A. Sartori, L. Dell'Amico, L. Battistini, C. Curti, S. Rivara, D. Pala, P. S. Kerry, G. Pelosi, G. Casiraghi, G. Rassu, F. Zanardi, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2014**, *12*, 1561-1569; f) J.-L. Ye, Y. Liu, Z.-P. Yang, P.-Q. Huang, *Chemical Communications* **2016**, *52*, 561-563.
- [192] a) R. Badorrey, C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, J. A. Gálvez *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1015-1025; b) R. Badorrey, C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, R. Díez, F. Galbiati, J. A. Gálvez, *The Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70*, 10102-10105; c) C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, J. A. Gálvez, J. I. García, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9563-9574; d) C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, J. A. Gálvez, *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 2859-2860.
- [193] R. Badorrey, C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, J. A. Gálvez, *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 9189-9192.
- [194] a) R. Badorrey, C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, J. A. Gálvez, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7601-7612; b) R. Badorrey, C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, J. A. Gálvez, *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 2547-2550; c) P. Etayo, R. Badorrey, M. D. Díaz-de-Villegas, J. A. Gálvez, *Synlett* **2006**, *2006*, 2799-2803; d) P. Etayo, R. Badorrey, M. D. Díaz-de-Villegas, J. A. Gálvez, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2812-2819.
- [195] J. A. Gálvez, M. D. Díaz-de-Villegas, M. Alías, R. Badorrey, *The Journal of Organic Chemistry* **2013**, *78*, 11404-11413.
- [196] a) R. Badorrey, C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, J. A. Gálvez, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 341-354; b) R. Badorrey, C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, R. Díez, J. A. Gálvez, *European Journal of Organic Chemistry* **2002**, *2002*, 3763-3767; c) R. Badorrey, C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, R. Díez, J. A. Gálvez, *European Journal of Organic Chemistry* **2003**, *2003*, 2268-2275; d) R. Badorrey, C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, J. A. Gálvez, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1411-1416; e) R. Badorrey, C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, J. A. Gálvez, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14145-14160; f) R. Badorrey, C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, J. A. Gálvez, *Synthesis* **1997**, *1997*, 747-749; g) C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, J. A. Gálvez, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 529-536; h) J. A. Díez, J. A. Gálvez, M. D. Díaz-de-Villegas, R. Badorrey, B. Bartholomew, R. J. Nash, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2012**, *10*, 9278-

- 9286; i) R. Díez, R. Badorrey, M. D. Díaz-de-Villegas, J. A. Gálvez, *European Journal of Organic Chemistry* **2007**, 2007, 2114-2120; j) P. Etayo, R. Badorrey, M. D. Díaz-de-Villegas, J. A. Gálvez, P. López-Ram-de-Víu, *Synlett* **2010**, 2010, 1775-1778; k) J. A. Gálvez, M. D. Díaz de Villegas, R. Badorrey, P. López-Ram-de-Víu, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2011**, 9, 8155-8162; l) A. C. Allepuz, R. Badorrey, M. D. Díaz-de-Villegas, J. A. Gálvez, *European Journal of Organic Chemistry* **2009**, 2009, 6172-6178.
- [197] a) R. Badorrey, C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, R. Díez, J. A. Gálvez, *Synlett* **2005**, 2005, 1734-1736; b) R. Badorrey, C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, R. Díez, J. A. Gálvez, *Tetrahedron Letters* **2004**, 45, 719-722.
- [198] M. J. Earle, A. Abdur-Rashid, N. D. Priestley, *The Journal of Organic Chemistry* **1996**, 61, 5697-5700.
- [199] C. R. Schmid, J. D. Bryant, M. Dowlatzedah, J. L. Phillips, D. E. Prather, R. D. Schantz, N. L. Sear, C. S. Vianco, *The Journal of Organic Chemistry* **1991**, 56, 4056-4058.
- [200] a) M. Ahari, A. Joosten, J.-L. Vasse, J. Szymoniak, *Synthesis* **2008**, 2008, 61-68; b) P. O. Delaye, T. K. Pradhan, É. Lambert, J. L. Vasse, J. Szymoniak, *European Journal of Organic Chemistry* **2010**, 2010, 3395-3406.
- [201] K. S. Feu, A. F. de la Torre, S. Silva, M. A. F. de Moraes Junior, A. G. Correa, M. W. Paixao, *Green Chemistry* **2014**, 16, 3169-3174.
- [202] a) A. S. Demir, S. Basceken, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, 24, 1218-1224; b) G. Talavera, E. Reyes, J. L. Vicario, L. Carrillo, *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, 51, 4104-4107; c) W.-H. Wang, T. Abe, X.-B. Wang, K. Kodama, T. Hirose, G.-Y. Zhang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 2925-2933.
- [203] a) P. Buskens, J. Klankermayer, W. Leitner, *Journal of the American Chemical Society* **2005**, 127, 16762-16763; b) L. D. Hansen, E. J. Baca, P. Scheiner, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1970**, 7, 991-996; c) Puttaswamy, R. V. Jagadeesh, *Industrial & Engineering Chemistry Research* **2006**, 45, 1563-1570; d) R. A. Scherrer, S. F. Donovan, *Analytical Chemistry* **2009**, 81, 2768-2778.
- [204] a) T. Ayad, Y. Génisson, S. Broussy, M. Baltas, L. Gorrichon, *European Journal of Organic Chemistry* **2003**, 2003, 2903-2910; b) U. Veith, O. Schwardt, V. Jäger, *Synlett* **1996**, 1996, 1181-1183.
- [205] H. Kotsuki, T. Shimanouchi, *Tetrahedron Letters* **1996**, 37, 1845-1848.

- [206] a) E. A. Brock, S. G. Davies, J. A. Lee, P. M. Roberts, J. E. Thomson, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2013**, *11*, 3187-3202; b) I. Coldham, S. P. Robinson, C. A. Baxter, *Synlett* **2012**, *23*, 2405-2407; c) F. Diaba, G. Puigbó, J. Bonjoch, *European Journal of Organic Chemistry* **2007**, *2007*, 3038-3044; d) A. Feula, S. S. Dhillon, R. Byravan, M. Sangha, R. Ebanks, M. A. Hama Salih, N. Spencer, L. Male, I. Magyary, W.-P. Deng, F. Muller, J. S. Fossey, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2013**, *11*, 5083-5093; e) A. Feula, L. Male, J. S. Fossey, *Organic Letters* **2010**, *12*, 5044-5047; f) W. Fu, X. Huang, *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 562-565; g) Y. Kondo, N. Suzuki, M. Takahashi, T. Kumamoto, H. Masu, T. Ishikawa, *The Journal of Organic Chemistry* **2012**, *77*, 7988-7999; h) W. Song Lee, K. Chang Jang, J. Hyo Kim, K. Hun Park, *Chemical Communications* **1999**, 251-252.
- [207] J. v. Braun, W. Keller, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft (A and B Series)* **1932**, *65*, 1677-1680.
- [208] a) P. R. Bernstein, E. P. Vacek, *Synthesis* **1987**, *1987*, 1133-1134; b) W. G. Finnegan, R. A. Henry, R. Lofquist, *Journal of the American Chemical Society* **1958**, *80*, 3908-3911; c) B. S. Jursic, B. W. Leblanc, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1998**, *35*, 405-408; d) P. Saiprathima, K. Srinivas, B. Sridhar, M. M. Rao, *RSC Advances* **2013**, *3*, 7708-7712.
- [209] a) J. V. Duncia, M. E. Pierce, J. B. Santella, *The Journal of Organic Chemistry* **1991**, *56*, 2395-2400; b) B. E. Huff, M. A. Staszak, *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, 8011-8014; c) P. Kotian, S. W. Mascarella, P. Abraham, A. H. Lewin, J. W. Boja, M. J. Kuhar, F. I. Carroll, *Journal of Medicinal Chemistry* **1996**, *39*, 2753-2763; d) K. Sisido, K. Nabika, T. Isida, S. Kozima, *Journal of Organometallic Chemistry* **1971**, *33*, 337-346.
- [210] a) E. Gómez-Sánchez, E. Soriano, J. Marco-Contelles, *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73*, 6784-6792; b) S. J. Wittenberger, B. G. Donner, *The Journal of Organic Chemistry* **1993**, *58*, 4139-4141.
- [211] Resultados no publicados
- [212] A. Tikad, J. A. Delbrouck, S. P. Vincent, *Chemistry - A European Journal* **2016**, *22*, 9456-9476.
- [213] S. D. Rychnovsky, P. A. Bartlett, *Journal of the American Chemical Society* **1981**, *103*, 3963-3964.

- [214] H. Dehmlow, J. Mulzer, C. Seilz, A. R. Strecker, A. Kohlmann, *Tetrahedron Letters* **1992**, *33*, 3607-3610.
- [215] A. Bouzide, G. Sauvé, G. Sévigny, J. Yelle, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2003**, *13*, 3601-3605.
- [216] R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413-4450.
- [217] A. J. Phillips, A. D. Abell, *Aldrichimica Acta* **1999**, *32*, 75-88.
- [218] E. L. Dias, S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, *Journal of the American Chemical Society* **1997**, *119*, 3887-3897.
- [219] a) L. Cipolla, E. Forni, J. Jiménez-Barbero, F. Nicotra, *Chemistry – A European Journal* **2002**, *8*, 3976-3983; b) Y. Honda, A. Ori, G.-i. Tsuchihashi, *Chemistry Letters* **1987**, *16*, 1259-1262; c) V. Kumar, A. K. Shaw, *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73*, 7526-7531; d) S. Kundooru, P. Das, S. Meena, V. Kumar, M. I. Siddiqi, D. Datta, A. K. Shaw, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2015**, *13*, 8241-8250; e) F. Nicotra, L. Panza, F. Ronchetti, G. Russo, L. Toma, *Carbohydrate Research* **1987**, *171*, 49-57; f) R. Vannam, M. W. Peczu, *Organic Letters* **2013**, *15*, 4122-4125; g) J. D. White, L. Quaranta, G. Wang, *The Journal of Organic Chemistry* **2007**, *72*, 1717-1728; h) J. D. White, G. Wang, L. Quaranta, *Organic Letters* **2003**, *5*, 4109-4112; i) D. R. Williams, F. H. White, *Tetrahedron Letters* **1986**, *27*, 2195-2198.
- [220] a) T. K. Chakraborty, S. Ghosh, S. Jayaprakash, J. A. R. P. Sharma, V. Ravikanth, P. V. Diwan, R. Nagaraj, A. C. Kunwar, *The Journal of Organic Chemistry* **2000**, *65*, 6441-6457; b) T. K. Chakraborty, S. Jayaprakash, P. V. Diwan, R. Nagaraj, S. R. B. Jampani, A. C. Kunwar, *Journal of the American Chemical Society* **1998**, *120*, 12962-12963.
- [221] Y. Yamada, T. Yamamoto, M. Okawara, *Chemistry Letters* **1975**, *4*, 361-362.
- [222] J. L. Jat, M. P. Paudyal, H. Gao, Q. L. Xu, M. Yousufuddin, D. Devarajan, D. H. Ess, L. Ākurti, J. R. Falck, *Science* **2014**, *343*, 61-65.
- [223] C. Legault, A. B. Charette, *Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68*, 7119-7122.
- [224] R. Appel, *Angewandte Chemie International Edition in English* **1975**, *14*, 801-811.
- [225] C. S. Azad, A. K. Saxena, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2608-2612.
- [226] O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, *1981*, 1-28.
- [227] D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I* **1975**, 1574-1585.

- [228] a) P. Chochrek, J. Wicha, *The Journal of Organic Chemistry* **2007**, *72*, 5276-5284; b) A. I. Haziri, P. Silhar, D. Renneberg, C. J. Leumann, *Synthesis* **2010**, *2010*, 823-827.
- [229] A. T. Bender, J. A. Beavo, *Pharmacological Reviews* **2006**, *58*, 488-520.
- [230] J. A. Beavo, S. H. Francis, M. D. Houslay, *Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases in Health and Disease*, CRC Press, Boca Raton, **2006**.
- [231] a) T. Bartfai, in *Current Topics in Cellular Regulation, Vol. 2016* (Eds.: B. L. Horecker, E. L. Stadtman), Academic Press, Oxford, **2016**, pp. 226-254; b) A. Blokland, R. Schreiber, J. Prickaerts, *Current Pharmaceutical Design* **2006**, *12*, 2511-2523; c) R. S. Duman, E. J. Nestler, in *Basic Neurochemistry: Principles of Molecular, Cellular and Medicinal Neurobiology* (Ed.: S. T. Brady), Academic Press, Oxford, **2012**, pp. 423-442; d) S. H. Francis, J. D. Corbin, *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* **1999**, *36*, 275-328; e) M. Montminy, in *Annual Review of Biochemistry, Vol. 66*, **1997**, pp. 807-822; f) M. Morgado, E. Cairrão, A. J. Santos-Silva, I. Verde, *Cellular and Molecular Life Sciences* **2012**, *69*, 247-266; g) J. A. Nathanson, J. W. Kebabian, *Cyclic Nucleotides: Biochemistry, Physiology and Pharmacology*, Springer-Verlag, Berlin, **2012**; h) K. Omori, J. Kotera, *Circulation Research* **2007**, *100*, 309-327; i) M. Schmidt, F. J. Dekker, H. Maarsingh, *Pharmacological Reviews* **2013**, *65*, 670-709; j) C. H. Serezani, M. N. Ballinger, D. M. Aronoff, M. Peters-Golden, *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* **2008**, *39*, 127-132.
- [232] a) P. Bobin, M. Belacel-Ouari, I. Bedioune, L. Zhang, J. Leroy, V. Leblais, R. Fischmeister, G. Vandecasteele, *Archives of Cardiovascular Diseases* **2016**, *109*, 431-443; b) S. H. Francis, M. Conti, M. D. Houslay, *Phosphodiesterases as a Drug Targets*, Springer, Heidelberg, **2011**; c) A. García-Osta, M. Cuadrado-Tejedor, C. García-Barroso, J. Oyarzábal, R. Franco, *ACS Chemical Neuroscience* **2012**, *3*, 832-844; d) P. R. A. Heckman, A. Blokland, J. Ramaekers, J. Prickaerts, *Neurobiology of Learning and Memory* **2015**, *119*, 108-122; e) P. E. Knott, M. Assi, N. S. Rao, M. Ghosh, D. D. Pearse, *International Journal of Molecular Sciences* **2017**, *18*; f) R. Mannhold, H. Kubinyi, G. Folkers, *Phosphodiesterases and Their Inhibitors*, Wiley-VHC, Weinheim, **2014**; g) A. Martinez, C. Gil, *Expert Opinion on Therapeutic Patents* **2014**, *24*, 1311-1321; h) D. H. Maurice, H. Ke, F. Ahmad, Y. Wang, J. Chung, V. C. Manganiello, *Nature Reviews Drug Discovery* **2014**, *13*, 290; i) J. Mokry,

- D. Mokra, *Respiratory Physiology & Neurobiology* **2013**, *187*, 11-17; j) C. Schudt, G. Dent, K. F. Rabe, *Phosphodiesterase Inhibitors*, Academic Press, Oxford, **1996**; k) R. Shafiee-Nick, A. R. Afshari, S. H. Mousavi, A. Rafighdoust, V. R. Askari, H. Mollazadeh, S. Fanoudi, E. Mohtashami, V. B. Rahimi, M. Mohebbi, M. M. Vahedi, *Biomedicine & Pharmacotherapy* **2017**, *94*, 541-556; l) T. Umar, N. Hoda, *MedChemComm* **2015**, *6*, 2063-2080; m) H.-T. Zhang, Y. Xu, J. M. O'Donnell, *Phosphodiesterases: CNS Functions and Diseases*, Springer, Gewerbestrasse, **2017**; n) F. Ahmad, T. Murata, K. Shimizu, E. Degerman, D. Maurice, V. Manganiello, *Oral Diseases* **2015**, *21*, e25-e50; o) K. Kokkonen, D. A. Kass, *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* **2017**, *57*, 455-479.
- [233] a) G. Jackson, H. Gillies, I. Osterloh, *International Journal of Clinical Practice* **2005**, *59*, 680-691; b) N. K. Terrett, A. S. Bell, D. Brown, P. Ellis, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1996**, *6*, 1819-1824.
- [234] T. Reffelmann, R. A. Kloner, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* **2007**, *8*, 965-974.
- [235] a) A. J. Bella, G. B. Brock, *Current Urology Reports* **2003**, *4*, 472-478; b) A. Daugan, P. Grondin, C. Ruault, A.-C. Le Monnier de Gouville, H. Coste, J. M. Linget, J. Kirilovsky, F. Hyafil, R. Labaudinière, *Journal of Medicinal Chemistry* **2003**, *46*, 4533-4542.
- [236] H. A. Ghofrani, I. H. Osterloh, F. Grimminger, *Nature Reviews Drug Discovery* **2006**, *5*, 689-702.
- [237] N. Galiè, M. M. Hoeper, M. Humbert, A. Torbicki, J. L. Vachiery, J. A. Barbera, M. Beghetti, P. Corris, S. Gaine, J. S. Gibbs, M. A. Gomez-Sanchez, G. Jondeau, W. Klepetko, C. Opitz, A. Peacock, L. Rubin, M. Zellweger, G. Simonneau, *European Respiratory Journal* **2009**, *34*, 1219-1263.
- [238] a) M. P. Giovannoni, C. Vergelli, A. Graziano, V. D. Piaz, *Current Medicinal Chemistry* **2010**, *17*, 2564-2587; b) T. Mostafa, *Sexual Medicine Reviews* **2017**, *5*, 170-199; c) S. Korkmaz-Icöz, T. Radovits, G. Szabó, *British Journal of Pharmacology* **2018**, *175*, 223-231.
- [239] M. D. Houslay, P. Schafer, K. Y. J. Zhang, *Drug Discovery Today* **2005**, *10*, 1503-1519.
- [240] J. Zhu, E. Mix, B. Winblad, *CNS Drug Reviews* **2001**, *7*, 387-398.
- [241] T. C. Chen, P. Wadsten, S. Su, N. Rawlinson, F. M. Hofman, C. K. Hill, A. H. Schonthal, *Cancer Biology & Therapy* **2002**, *1*, 268-276.

- [242] J. E. Souness, L. C. Scott, *Biochemical Journal* **1993**, *291*, 389.
- [243] A. Hatzelmann, E. J. Morcillo, G. Lungarella, S. Adnot, S. Sanjar, R. Beume, C. Schudt, H. Tenor, *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* **2010**, *23*, 235-256.
- [244] a) S. Georg, S. S. Victor, M. S. Randall, S. Peter, *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* **2010**, *2*, 271-278; b) A. C. Palfreeman, K. E. McNamee, F. E. McCann, *Drug Design, Development and Therapy* **2013**, *7*, 201-210.
- [245] a) N. Kumar, A. M. Goldminz, N. Kim, A. B. Gottlieb, *BMC Medicine* **2013**, *11*:96; b) W. Richter, F. S. Menniti, H.-T. Zhang, M. Conti, *Expert Opinion on Therapeutic Targets* **2013**, *17*, 1011-1027; c) C. Wu, S. Rajagopalan, *Obesity Reviews* **2016**, *17*, 429-441.
- [246] T. Akama, S. J. Baker, Y.-K. Zhang, V. Hernandez, H. Zhou, V. Sanders, Y. Freund, R. Kimura, K. R. Maples, J. J. Plattner, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2009**, *19*, 2129-2132.
- [247] T. A. Chappie, C. J. Helal, X. Hou, *Journal of Medicinal Chemistry* **2012**, *55*, 7299-7331.
- [248] J. M. Bartolomé-Nebreda, S. Conde-Ceide, M. García, *Pharmaceutical patent analyst* **2015**, *4*, 161-186.
- [249] P. R. Verhoest, D. S. Chapin, M. Corman, K. Fonseca, J. F. Harms, X. Hou, E. S. Marr, F. S. Menniti, F. Nelson, R. O'Connor, J. Pandit, C. Proulx-LaFrance, A. W. Schmidt, C. J. Schmidt, J. A. Suiciak, S. Liras, *Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, *52*, 5188-5196.
- [250] J. Kunitomo, M. Yoshikawa, M. Fushimi, A. Kawada, J. F. Quinn, H. Oki, H. Kokubo, M. Kondo, K. Nakashima, N. Kamiguchi, K. Suzuki, H. Kimura, T. Taniguchi, *Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *57*, 9627-9643.
- [251] a) R. Saravani, F. Karami-Tehrani, M. Hashemi, M. Aghaei, R. Edalat, *Cell Proliferation* **2012**, *45*, 199-206; b) Y.-X. Shao, M. Huang, W. Cui, L.-J. Feng, Y. Wu, Y. Cai, Z. Li, X. Zhu, P. Liu, Y. Wan, H. Ke, H.-B. Luo, *Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *57*, 10304-10313; c) N. Singh, S. Patra, *Life Sciences* **2014**, *106*, 1-11.
- [252] F. Wunder, A. Tersteegen, A. Rebmann, C. Erb, T. Fahrig, M. Hendrix, *Molecular Pharmacology* **2005**, *68*, 1775.
- [253] P. R. Verhoest, K. R. Fonseca, X. Hou, C. Proulx-LaFrance, M. Corman, C. J. Helal, M. M. Claffey, J. B. Tuttle, K. J. Coffman, S. Liu, F. Nelson, R. J.

- Kleiman, F. S. Menniti, C. J. Schmidt, M. Vanase-Frawley, S. Liras, *Journal of Medicinal Chemistry* **2012**, *55*, 9045-9054.
- [254] a) K. Boland, V. Moschetti, C. Dansirikul, S. Pichereau, L. Gheyle, F. Runge, H. Zimdahl-Gelling, M. Sand, *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* **2017**, *32*, e2569-n/a; b) V. Moschetti, K. Boland, U. Feifel, A. Hoch, H. Zimdahl-Gelling, M. Sand, *British Journal of Clinical Pharmacology* **2016**, *82*, 1315-1324; c) J. Prickaerts, P. R. A. Heckman, A. Blokland, *Expert Opinion on Investigational Drugs* **2017**, *26*, 1033-1048.
- [255] C. Zhang, L. M. Lueptow, H.-T. Zhang, J. M. O'Donnell, Y. Su, in *Phosphodiesterases: CNS Functions and Diseases*, Springer, Gewerbestrasse, **2017**, pp. 307-347.
- [256] a) I. Levy, A. Horvath, M. Azevedo, R. B. de Alexandre, C. A. Stratakis, *Current Opinion in Pharmacology* **2011**, *11*, 689-697; b) L. C. L. Tsai, J. A. Beavo, *Horm Metab Res* **2012**, *44*, 790-794.
- [257] J. Agnieszka, S. Artur, C.-R. Grazyna, P. Maciej, W. Elzbieta, *Current Medicinal Chemistry* **2017**, *24*, 673-700.
- [258] W. Y. Cheung, *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1970**, *38*, 533-538.
- [259] S. Kakiuchi, R. Yamazaki, *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1970**, *41*, 1104-1110.
- [260] A. T. Bender, in *Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases in Health and Disease*, CRC Press, Boca Raton, **2006**, pp. 35-55.
- [261] a) N. J. Pyne, B. L. Furman, *Diabetologia* **2003**, *46*, 1179-1189; b) C. Yan, J. K. Bentley, W. K. Sonnenburg, J. A. Beavo, *The Journal of Neuroscience* **1994**, *14*, 973.
- [262] A. M. Fajardo, G. A. Piazza, H. N. Tinsley, *Cancers* **2014**, *6*, 436-458.
- [263] a) L. Hirsh, A. Dantes, B.-S. Suh, Y. Yoshida, K. Hosokawa, K. Tajima, F. Kotsuji, O. Merimsky, A. Amsterdam, *Biochemical Pharmacology* **2004**, *68*, 981-988; b) D. Marko, G. Pahlke, K. H. Merz, G. Eisenbrand, *Chemical Research in Toxicology* **2000**, *13*, 944-948; c) R. Savai, S. S. Pullamsetti, G.-A. Banat, N. Weissmann, H. A. Ghofrani, F. Grimminger, R. T. Schermuly, *Expert Opinion on Investigational Drugs* **2010**, *19*, 117-131.
- [264] a) A. Abusnina, M. Alhosin, T. Keravis, C. D. Muller, G. Fuhrmann, C. Bronner, C. Lugnier, *Cellular Signalling* **2011**, *23*, 152-160; b) X. Jiang, J. Li, M. Paskind,

- P. M. Epstein, *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1996**, *93*, 11236-11241.
- [265] a) T. R. Dunkern, A. Hatzelmann, *FEBS Journal* **2007**, *274*, 4812-4824; b) F. B. Rowther, W. Wei, T. P. Dawson, K. Ashton, A. Singh, M. P. Madiesse-Timchou, D. G. T. Thomas, J. L. Darling, T. Warr, *Molecular Carcinogenesis* **2016**, *55*, 268-279.
- [266] K. Shimizu, T. Murata, Y. Watanabe, C. H. U. Sato, H. Morita, T. Tagawa, *Anticancer Research* **2009**, *29*, 1119-1122.
- [267] M. Ahlström, M. Pekkinen, M. Huttunen, C. Lamberg-Allardt, *Cellular and Molecular Biology Letters* **2005**, *10*, 305-319.
- [268] J. M. Humpry, in *Phosphodiesterases and Their Inhibitors* Wiley-VHC, Weinheim, **2014**, pp. 155-165.
- [269] M. Hagiwara, T. Endo, H. Hidaka, *Biochemical Pharmacology* **1984**, *33*, 453-457.
- [270] P. Bönöczk, B. Gulyás, V. Adam-Vizi, A. Nemes, E. Kárpáti, B. Kiss, M. Kapás, C. Szántay, I. Koncz, T. Zelles, A. Vas, *Brain Research Bulletin* **2000**, *53*, 245-254.
- [271] A. E. Medina, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2010**, *107*, 9921-9922.
- [272] P. M. Epstein, K. Fiss, R. Hachisu, D. M. Andrenyak, *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1982**, *105*, 1142-1149.
- [273] T. Schenke, H. Haning, U. Niewöhner, U. Rosentreter, E. Bischoff, K. H. Schlemmer, J. Keldenich; *9-dialkylaminopurinon-derivate useful as phosphodiesterase inhibitors*; **2000**; Bayer Aktiengesellschaft; WO 2000/011002 A1
- [274] S. Vemulapalli, R. W. Watkins, M. Chintala, H. Davis, H. S. Ahn, A. Fawzi, D. Tulshian, P. Chiu, M. Chatterjee, C. C. Lin, E. J. Sybertz, *Journal of Cardiovascular Pharmacology* **1996**, *28*, 862-869.
- [275] H.-S. Ahn, A. Bercovici, G. Boykow, A. Bronnenkant, S. Chackalamannil, J. Chow, R. Cleven, J. Cook, M. Czarniecki, C. Domalski, A. Fawzi, M. Green, A. Gündes, G. Ho, M. Laudicina, N. Lindo, K. Ma, M. Manna, B. McKittrick, B. Mirzai, T. Nechuta, B. Neustadt, C. Puchalski, K. Pula, L. Silverman, E. Smith, A. Stamford, R. P. Tedesco, H. Tsai, D. Tulshian, H. Vaccaro, R. W. Watkins, X.

- Weng, J. T. Witkowski, Y. Xia, H. Zhang, *Journal of Medicinal Chemistry* **1997**, *40*, 2196-2210.
- [276] a) P. Li, L. P. Wennogle; **2010**; Intra-Cellular Therapies, Inc., USA; WO 2010/065151 A1; b) P. Li, H. Zheng, J. Zhao, L. P. Wennogle; *Preparation of Imidazopyrazolopyrimidines and Pyrimidopyrazolopyrimidines as Therapeutic PDE1 Inhibitors*; **2011**; Intra-Cellular Therapies, Inc., USA; WO 2011/153129 A1; c) P. Li, H. Zheng, J. Zhao, L. P. Wennogle; *Fused Pyrazolo[3,4-e]pyrimidinones as PDE-1 Inhibitors, their Preparation, Pharmaceutical Compositions, and Use in Therapy*; **2012**; Intra-Cellular Therapies, Inc., USA; WO 2012/171016 A1
- [277] P. Li, H. Zheng, J. Zhao, L. Zhang, W. Yao, H. Zhu, J. D. Beard, K. Ida, W. Lane, G. Snell, S. Sogabe, C. J. Heyser, G. L. Snyder, J. P. Hendrick, K. E. Vanover, R. E. Davis, L. P. Wennogle, *Journal of Medicinal Chemistry* **2016**, *59*, 1149-1164.
- [278] J. M. Humphrey, E. Yang, C. W. a. Ende, E. P. Arnold, J. L. Head, S. Jenkinson, L. A. Lebel, S. Liras, J. Pandit, B. Samas, F. Vajdos, S. P. Simons, A. Evdokimov, M. Mansour, F. S. Menniti, *MedChemComm* **2014**, *5*, 1290-1296.
- [279] a) J. Kehler, L. K. Rasmussen, M. Langgård; *Hexahydrofuopyrroles as PDE1 Inhibitors*; **2015**; H. Lundbeck A/S; WO 2015/118097 A1; b) J. Kehler, L. K. Rasmussen, M. Langgård; *Quinazolin-THF-amines as PDE1 Inhibitors*; **2015**; H. Lundbeck A/S; WO 2015/091805 A1
- [280] a) M. Z. Hernandez, S. M. T. Cavalcanti, D. R. M. Moreira, W. F. De Azevedo Jr, A. C. L. Leite, *Current Drug Targets* **2010**, *11*, 303-314; b) T. Kosjek, E. Heath, in *Halogenated Heterocycles*, Springer, Heidelberg, **2012**, pp. 219-247; c) K. Naumann, *Journal für Praktische Chemie* **1999**, *341*, 417-435; d) N. Winterton, *Green Chemistry* **2000**, *2*, 173-225.
- [281] A. Abusnina, T. Keravis, I. Yougbaré, C. Bronner, C. Lugnier, *Molecular Nutrition & Food Research* **2011**, *55*, 1677-1689.
- [282] W.-C. Hung, J. R. Yang, C. L. Yankaskas, B. S. Wong, P.-H. Wu, C. Pardo-Pastor, S. A. Serra, M.-J. Chiang, Z. Gu, D. Wirtz, M. A. Valverde, J. T. Yang, J. Zhang, K. Konstantopoulos, *Cell Reports* **2016**, *15*, 1430-1441.

Anexos:

Parte experimental

Leonardo Da Vinci
"Así también la inactividad destruye el intelecto"
"Así como el hierro se oxida por falta de uso,"

PARTE EXPERIMENTAL

Procedimientos experimentales y datos de caracterización de las pirrolidinas 2-monosustituidas	356
(<i>R</i>)- <i>N</i> -(<i>S</i>)-Feniletil-1-[(<i>S</i>)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-buten-1-amina (<i>sin</i> - 5)	356
(<i>S</i>)- <i>N</i> -Bencil-1-[(<i>S</i>)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-buten-1-amina (<i>anti</i> - 6)...	3568
(<i>R</i>)- <i>N</i> -(<i>S</i>)-Feniletil-2-[(<i>S</i>)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidina (7)	360
(<i>S</i>)- <i>N</i> -Bencil-2-[(<i>S</i>)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidina (8).....	362
(<i>R</i>)-2-[(<i>S</i>)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidina (OC1)	364
(<i>S</i>)-[(<i>S</i>)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidina (OC2).....	366
(<i>R</i>)- <i>N</i> -Benciloxicarbonil-2-[(<i>S</i>)-1,2-dihidroxietyl]pirrolidina (9)	368
(<i>S</i>)- <i>N</i> -Benciloxicarbonil-2-[(<i>S</i>)-1,2-dihidroxietyl]pirrolidina (10)	370
(<i>R</i>)- <i>N</i> -Benciloxicarbonil-2-[(<i>S</i>)-2,2-difenil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidina (11)....	372
(<i>S</i>)- <i>N</i> -Benciloxicarbonil-2-[(<i>S</i>)-2,2-difenil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidina (12)	374
(<i>R</i>)-2-[(<i>S</i>)-2,2-Difenil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidina (OC3)	376
(<i>S</i>)-2-[(<i>S</i>)-2,2-Difenil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidina (OC4)	378
(<i>S</i>)-2-[(<i>S</i>)-2,2-Bis(4-metil)-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidina (OC5)	381
(<i>S</i>)-2-[(<i>S</i>)-2,2-Bis(4-metoxifenil)-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidina (OC6).....	382
(<i>S</i>)-2-[(<i>S</i>)-2,2-Bis(4-fluorofenil)-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidina (OC7)	383
(<i>S</i>)-2-[(<i>S</i>)-Espiro[[1,3]dioxolan-2,9'-fluoren]-4-il]pirrolidina (OC8)	384
(<i>S</i>)-2-[(<i>S</i>)-Espiro[[1,3]dioxolan-2,9'-xanten]-4-il]pirrolidina (OC9)	385
(<i>S</i>)-2[(<i>S</i>)-2,2-Diisopropil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidina (OC10).....	386
(<i>S</i>)-1-Benciloxicarbonil-2-[(<i>S</i>)-2,2,4,4-tetraisopropil-1,3,5,2,4-trioxadisilepan-6-il]pirrolidina (13)	388
(<i>S</i>)-2-[(<i>S</i>)-2,2,4,4-Tetraisopropil-1,3,5,2,4-trioxadisilepan-6-il]pirrolidina (OC11) .	390

Procedimientos experimentales y datos de caracterización de las pirrolidinas 2,4-disustituidas.....	392
(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-Bencil-2-[(<i>S</i>)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-4-yodopirrolidina (<i>cis</i>-27) y (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-Bencil-2-[(<i>S</i>)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-4-yodopirrolidina (<i>trans</i>-27)	392
(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-Azido-1-bencil-2-[(<i>S</i>)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidina (<i>trans</i>-28) y (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-Azido-1-bencil-2-[(<i>S</i>)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidina (<i>cis</i>-28)	396
(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-Bencil-5-[(<i>S</i>)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidin-3-amina (<i>trans</i>-29) y (3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-1-Bencil-5-[(<i>S</i>)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidin-3-amina (<i>cis</i>-29)	400
<i>N</i> -{(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-Bencil-5-[(<i>S</i>)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidin-3-il}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (<i>trans</i>-30) y <i>N</i> -{(3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-1-Bencil-5-[(<i>S</i>)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidin-3-il}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (<i>cis</i>-30).....	404
<i>N</i> -{(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-Bencil-5-[(<i>S</i>)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidin-3-il}-4-metilbencensulfonamida (<i>trans</i>-31) y <i>N</i> -{(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-Bencil-5-[(<i>S</i>)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidin-3-il}-4-metilbencensulfonamida (<i>cis</i>-31).....	408
<i>N</i> -{(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-[(<i>S</i>)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidin-3-il}-1,1,1-trifluorometilsulfonamida (OC12)	412
<i>N</i> -{(3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-[(<i>S</i>)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidin-3-il}-1,1,1-trifluorometilsulfonamida (OC13)	414
<i>N</i> -{(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-[(<i>S</i>)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidin-3-il}-4-metilbencensulfonamida (OC14)	416
<i>N</i> -{(3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-[(<i>S</i>)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidin-3-il}-4-metilbencensulfonamida (OC15)	418
(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-Bencil-5-[(<i>S</i>)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidin-3-carbonitrilo (<i>trans</i>-37) y (3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-1-Bencil-5-[(<i>S</i>)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidin-3-carbonitrilo (<i>cis</i>-37)	420
5-{(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-Bencil-5-[(<i>S</i>)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidin-3-il}-1 <i>H</i> -tetrazol (<i>trans</i>-40).....	424

5-{(3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-1-Bencil-5-[(<i>S</i>)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidin-3-il}-1 <i>H</i> - tetrazol (cis-40).....	426
5-{(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-[(<i>S</i>)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidin-3-il}-1 <i>H</i> -tetrazol (OC16)	428

**Procedimientos experimentales y datos de caracterización de las pirrolidinas
bicíclicas..... 430**

(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- <i>N</i> -Alil-4,5-bis(benciloxi)pent-1-en-4-amina (sin-44).....	430
Alil[(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4,5-bis(benciloxi)pent-1-en-3-il]carbamato de <i>terc</i> -butilo (sin-46)	432
(<i>R</i>)-2-[(<i>S</i>)-1,2-Bis(benciloxietil)-2,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirrol-1-carboxilato de <i>terc</i> - butilo (47).....	434
(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-3-(benciloxi)-6-yodohexahidro-4 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (48).....	436
(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-[(<i>S</i>)-1,2-Bis(benciloxietil)]-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3- carboxilato de <i>terc</i> -butilo (anti-49).....	438
(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-3-(Benciloxi)-6-hidroxihexahidro-4 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol-4- carboxilato de <i>terc</i> -butilo (50).....	440
(3 <i>S</i> ,3 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i>)-3-(Benciloxi)hexahidro-4 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol-4-carboxilato de <i>terc</i> - butilo (52).....	442
(3 <i>S</i> ,3 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i>)-3-(Benciloxi)hexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol (OC17).....	444
(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-3-(Benciloxi)hexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol-6-ol (OC18).....	446
(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-3-(Benciloxi)-6-metoxihexahidro-4 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol-4- carboxilato de <i>terc</i> -butilo (53).....	448
(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-3-(Benciloxi)-6-metoxihexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol (OC19)	450
3,5-Bis(trifluorometil)fenil]carbamotioato de <i>O</i> -[(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-3-(benciloxi)-6- hexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol-6-ilo] (OC20).....	452
(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-3-(Benciloxi)-6-[(metilsulfonil)oxi]hexahidro-4 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (55).....	454
(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-3-Hidroxi-6-metoxihexahidro-4 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (57).....	456

[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]carbamotioato de <i>O</i> -[(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-6-metoxihexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol-3-ilo] (OC21).....	458
(3 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-3-[(4-Metilfenil)sulfonamido]-6-metoxihexahidro-4 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (61).....	460
(3 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-3-{[3-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)tioureido]}-6-metoxihexahidro-4 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (62).....	462
<i>N</i> -[(3 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-6-Metoxihexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol-3-il]-4-metilbencensulfonamida (OC22).....	464
Trifluoroacetato de (3 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-3-{3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]tioureido}-6-metoxihexahidro-2 <i>H</i> -4 λ^4 -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol-5-lium (OC23·TFA).....	466
(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-6-Acetoxi-3-(benciloxi)hexanhidro-4 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (63).....	468
(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-6-Acetoxi-3-hidroxihexanhidro-4 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (64).....	470
(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-3-[(1 <i>H</i> -Imidazo-1-carbonotioil)oxi]-6-acetoxihexahidro-4 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (65).....	472
(3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-6-Hidroxihexahidro-4 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (67).....	474
(3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-6{[(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)carbamotioil]oxi}hexahidro-4 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (68).....	476
[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]tiocarbamotioato de <i>O</i> -[(3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-hexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol-6-ilo] (OC24).....	478

Procedimientos experimentales y datos de caracterización de las tetrahidrofuran 4-quinazolinaminas..... 480

(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-6-Acetoxi-3-(benciloxi)hexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol (70).....	480
(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-3-(Benciloxi)-6-clorohexahidro-4 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (71).....	482
(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-3-(Benciloxi)-6-clorohexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol (72).....	484
(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-3-Acetoxi-6-metoxihexahidro-4 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (73).....	486

(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-3-Acetoxi-6-metoxihexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol (74)	488
(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-6-Cloro-6-metoxihexahidro-4 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol-4-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (76).....	490
(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-6-Cloro-3-metoxihexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol (77).....	492
(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-3-(Benciloxi)-4-(7,8-dimetoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol-6-ol (IN1-A).....	494
(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-3-(Benciloxi)-4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol-6-ol (IN1-B).....	496
(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-6-Acetoxi-3-(benciloxi)-4-(7,8-dimetoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol (IN2-A)	498
(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-6-Acetoxi-3-(benciloxi)-4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol (IN2-B)	500
(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-3-(Benciloxi)-6-cloro-4-(7,8-dimetoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol (IN3-A)	502
(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-3-(Benciloxi)-6-cloro-4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol (IN3-B)	504
(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-3-Acetoxi-4-(7,8-dimetoxiquinazolin-4-il)-6-metoxihexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol (IN4-A)	506
(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-3-Acetoxi-4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-6-metoxihexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol (IN4-B)	508
(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-6-Cloro-4-(7,8-dimetoxiquinazolin-4-il)-3-metoxihexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol (IN5-A)	510
(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-6-Cloro-4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-3-metoxihexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol (IN5-B).....	512
<i>O</i> -[(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-4-(7,8-Dimetoxiquinazolin-4-il)-6-metoxihexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol-3-il] [3,5-bis(trifluorometil)fenil]carbamatioato (IN6-A)	514
(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-3-(Benciloxi)-4-metilhexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol-6-ol (79).....	516
(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,3 <i>R</i> ,3 <i>aR</i>)-3-(Benciloxi)-6-[(7,8-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi]-4-metilhexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol (IN7-A).....	518

Procedimientos experimentales y datos de caracterización de los compuestos γ-nitro carbonílicos	521
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-Bencil-3-fenil-4-nitrobutanal (14a)	522
(<i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-1-Fenil-2-nitroetil)pentanal (14b)	524
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-Fenil-2-metil-4-nitrobutanal (14c)	526
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-Etil-3-fenil-4-nitrobutanal (14d)	528
(<i>R</i>)-2-[(<i>S</i>)-1-Fenil-2-nitroetil]octanal (14e)	530
(<i>R</i>)-2-[(<i>S</i>)-1-Fenil-2-nitroetil]undec-10-enal (14f)	532
(<i>R</i>)-2-[(<i>R</i>)-1-(Furan-2-il)-2-nitroetil]pentanal (14g)	534
(<i>R</i>)-2-[(<i>S</i>)-2-Nitro-1-(<i>p</i> -tolil)etil]pentanal (14h)	536
(<i>R</i>)-2-[(<i>S</i>)-1-(4-Metoxifenil)-2-nitroetil]pentanal (14i)	538
(<i>R</i>)-2-[(<i>S</i>)-1-(4-Clorofenil)-2-nitroetil]pentanal (14j)	540
(<i>R</i>)-2-[(<i>S</i>)-1-(4-Bromofenil)-2-nitroetil]pentanal (14k)	542
(<i>R</i>)-2-2[(<i>S</i>)-1-(3-Bromofenil)-2-nitroetil]pentanal (14l)	544
(<i>R</i>)-2-[(<i>S</i>)-1-(2-Bromofenil)-2-nitroetil]pentanal (14m)	546
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-Fenil-2-isopropil-4-nitrobutanal (14n)	548
(<i>S</i>)-2-[(<i>R</i>)-2-Nitro-1-feniletil]ciclohexanona (16a)	550
(<i>R</i>)-[(<i>R</i>)-2-Nitro-1-feniletil]dihidro-2 <i>H</i> -piran-4(3 <i>H</i>)-ona (16b)	552
(<i>R</i>)-1-Acetil-3-[(<i>R</i>)-2-nitro-1-feniletil]piperidin-4-ona (16c)	554
(<i>S</i>)-2-[(<i>S</i>)-1-(Furan-2-il)-2-nitroetil]ciclohexanona (16d)	556
(<i>S</i>)-2-[(<i>R</i>)-1-(4-Metilfenil)-2-nitroetil]ciclohexanona (16e)	558
(<i>S</i>)-2-[(<i>R</i>)-1-(4-Metoxifenil)-2-nitroetil]ciclohexanona (16f)	560
(<i>S</i>)-2-[(<i>R</i>)-1-(4-Clorofenil)-2-nitroetil]ciclohexanona (16g)	562
(<i>S</i>)-2-[(<i>R</i>)-1-(4-Bromofenil)-2-nitroetil]ciclohexanona (16h)	564
(<i>S</i>)-2-[(<i>R</i>)-1-(3-Bromofenil)-2-nitroetil]ciclohexanona (16i)	566
(<i>S</i>)-2-[(<i>R</i>)-1-(2-Bromofenil)-2-nitroetil]ciclohexanona (16j)	568

Detalles de los experimentos de difracción de rayos X.....	570
Compuesto <i>cis-31</i>	571
Compuesto 50	578

Consideraciones Generales:

Todos los reactivos utilizados en las reacciones descritas se obtuvieron de fuentes comerciales y fueron utilizados sin previa purificación salvo que se indique lo contrario. Todos los disolventes se obtuvieron de fuentes comerciales y, cuando fue necesario, se purificaron convenientemente previamente a su uso.

Siempre que fue posible, las reacciones se monitorizaron mediante cromatografía en capa fina. Los análisis de cromatografía en capa fina se realizaron en placas de poliéster recubiertas de silicagel con un indicador F₂₅₄. Los productos se visualizaron con luz ultravioleta ($\lambda = 254$ nm) y utilizando disoluciones de ninhidrina, permanganato de potasio, anisaldehído y ácido fosfomolibdico seguido de calentamiento.

Las cromatografías en columna se realizaron utilizando silicagel (Kieselgel 60, 230-400 mesh).

Los puntos de fusión se determinaron en capilares de vidrio abiertos empleando un aparato Gallenkamp y no están corregidos.

Los espectro de infrarrojo de transformada de Fourier se obtuvieron en un espectrofotómetro Nicolet Avatar 360 FT-IR, utilizando films del compuesto entre placas de cloruro de sodio en el caso de los aceites y placas prensadas elaboradas con el producto disperso en bromuro de potasio en el caso de compuestos sólidos. En esta memoria se recogen los valores máximos de número de ondas de los principales picos de cada compuesto descrito, expresados en cm^{-1} .

Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro Jasco 1020 a una longitud de onda de 589 nm y una temperatura de 25 °C. Los valores de rotación específica están descritos en unidades de 10^{-1} grados $\cdot \text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$, y las concentraciones en gramos por 100 ml.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón, carbono-13 y flúor-19 se adquirieron en un espectrómetro Bruker AV-300, que opera a 300 MHz para ^1H -RMN y a 75 MHz para ^{13}C -RMN, y en un espectrómetro Bruker AV-400, que opera a 400 MHz para ^1H -RMN, 376 MHz para ^{19}F -RMN y 100 MHz para ^{13}C -RMN. Si no se indican otras especificaciones, los espectros de RMN se realizaron a temperatura ambiente en un tubo de 5 mm. Los desplazamientos químicos se han expresado en partes por millón,

tomando como referencia el tetrametilsilano y utilizando la señal residual del disolvente como estándar interno. Las constantes de acoplamiento se han descrito en hertzios. Se han utilizado las siguientes abreviaturas: s (singlete), s_a (singlete ancho), d (doblete), dd(doblete de dobletes), ddd (doblete de dobletes de dobletes), dddd (doblete de dobletes de dobletes de dobletes), t (triplete), c (cuartete), m (multiplete).

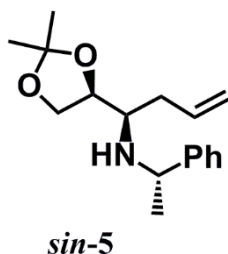
Los espectros de NOESY bidimensionales se adquirieron en modo sensible a la fase, con gradientes de pulsos en el tiempo de mezcla y empleando en todos los caso un tiempo de mezcla optimizado de 900 milisegundos. En ninguno de los espectros de NOESY se tomaron precauciones especiales, como desgasificar la muestra.

Los espectros de masas de alta resolución se obtuvieron de disoluciones en metanol o acetonitrilo de los compuestos descritos en un instrumento Bruker Daltonics MicroToF-Q utilizando el modo de ionización positiva por electroespray.

Los análisis de cromatografía líquida de alta resolución se realizaron en un sistema Waters de HPLC compuesto por una bomba de gradiente de baja presión M-600 y un detector de fotodiodos M-2996 o en un sistema Waters de HPLC compuesto por una bomba de gradiente de baja presión M-600 y un detector de absorbancia dual M-2487, utilizando el software Empower de Waters. Se usaron las columnas comerciales de fase estacionaria quiral derivadas de polisacáridos Chiralcel[®] OD-H, Chiralpak[®] IA, Chiralpak[®] IC y Chiralpak[®] AS-H.

Procedimientos experimentales y datos de caracterización de las pirrolidinas 2-monosustituidas

(R)-N-(S)-Feniletíl-1-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-buten-1-amina (*sin-5*)



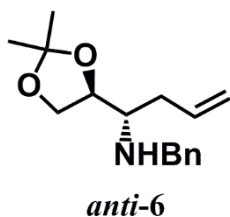
A una disolución de 1,2:5,6-isopropilideno-D-manitol **1** (2,00 g; 7,62 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C se le añade disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (3,4 ml) y (meta)peryodato de sodio (3,26 g; 15,2 mmol) en pequeñas fracciones. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante unos 50 minutos hasta que no se observa producto de partida por cromatografía en capa fina, tras lo cual se filtra y se concentra a presión reducida.

El crudo resultante, compuesto mayoritariamente por el 2,3-*O*-isopropilideno-D-gliceraldehído **2**, se disuelve en dietil éter (20 ml) y se le añade sulfato de magnesio anhidro (2,26 g; 18,8 mmol) y (*S*)-feniletiamina (1,51 g; 12,5 mmol). La mezcla se agita durante 6 horas a temperatura ambiente. A continuación se filtra y se concentra a presión reducida.

El crudo resultante, compuesto principalmente por la imina **3**, se disuelve en dietil éter anhidro (50 ml). Sobre esta disolución a -20 °C, se adiciona gota a gota disolución 1M de bromuro de alilmagnesio en dietil éter (17,5 ml; 17,5 mmol) bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agita a -20 °C y bajo atmósfera inerte durante 12 horas, tras lo cual se le adiciona lentamente y a 0 °C disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (15 ml) y agua (15 ml). A continuación se separan las dos fases que se han formado, y la fase acuosa se extrae con dietil éter (2 x 30 ml). Se reúnen los diferentes extractos orgánicos, se secan con sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna (Eluyente: Et₂O/Hx 1:5;), lo que proporciona 1,52 g de la homoalilamina *sin-5* (36% rdto.) en forma de aceite ligeramente amarillo.

Peso molecular		275,39	
Punto de fusión (°C)		aceite	
$[\alpha]_D^{25}$ (c=1,0; CHCl ₃)		-10,5	
IR (cm⁻¹, NaCl)		3340, 1639, 1602	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MH⁺)	Encontrado(MH⁺)
C ₁₇ H ₂₅ NO ₂	ESI+	276,1958	276,1973
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J(Hz))	
1,34 (s, 3H)		25,3	
1,36 (d; J= 6,4; 3H)		25,5	
1,38 (s, 3H)		26,6	
1,81 (s _a , 1H)		35,1	
2,13-2,20 (m, 1H)		54,9	
2,26-2,34 (m, 1H)		56,0	
2,47 (ddd; J= 6,2; J= 6,2; J= 4,8; 1H)		66,6	
3,70 (dd; J= 7,6; J= 7,2; 1H)		77,8	
3,88 (dd; J= 8,0; J= 6,8; 1H)		108,9	
3,95 (ddd; J= 6,6; J= 6,6; J= 6,6; 1H)		117,3	
4,02 (ddd; J= 6,4; J= 6,4; J= 6,4; 1H)		126,8	
5,06-5,12 (m, 2H)		126,9	
5,77-5,88 (m, 1H)		128,5	
7,22-7,28 (m, 1H)		135,2	
7,30-7,36 (m, 4H)		145,7	

(S)-N-Bencil-1-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-buten-1-amina (*anti*-6)



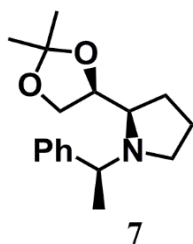
A una disolución de 1,2:5,6-isopropilideno-D-manitol **1** (2,0 g; 7,62 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C se le añade disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (3,4 ml) y (meta)periyodato de sodio (3,26 g; 15,2 mmol) en pequeñas fracciones. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante unos 50 minutos hasta que no se observa producto de partida por cromatografía en capa fina, tras lo cual se filtra y se concentra a presión reducida.

El crudo resultante, compuesto mayoritariamente por el 2,3-*O*-isopropilideno-D-gliceraldehído **2**, se disuelve en dietil éter (20 ml) y se le añade sulfato de magnesio anhidro (2,26 g; 18,8 mmol) y bencilamina (1,34 g; 12,5 mmol). La mezcla se agita durante 6 horas a temperatura ambiente. A continuación se filtra y se concentra a presión reducida.

El crudo resultante, compuesto principalmente por la imina **4**, se disuelve en dietil éter anhidro (65 ml), se le añade bajo atmósfera de argón trifluoruro de boro eterato (1,52 ml; 10,7 mmol) Esta disolución se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Seguidamente se enfría a -20 °C y se le adiciona gota a gota disolución 1M de bromuro de alilmagnesio en dietil éter (23,5 ml; 23,5 mmol). La mezcla de reacción se agita a -20 °C y bajo atmósfera de argón durante 12 horas, tras lo cual se le adiciona 40 ml de agua lentamente y a 0 °C. A continuación se decantan las dos fases que se han formado, y la fase acuosa se extrae con dietil éter (2 x 40 ml). Se reúnen los diferentes extractos orgánicos, se secan con sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose un crudo que se purifica mediante columna cromatográfica (Eluyente: 1) Et₂O/Hx 1:5; 2) Et₂O/Hx 1:3), lo que proporciona 1,12 g de la homoalilamina *anti*-**6** (28% rdto.) en forma de aceite ligeramente amarillo.

Peso molecular		261,37	
Punto de fusión (°C)		aceite	
$[\alpha]_D^{25}$ (c=1,0; CHCl₃)		+36,1	
IR (cm⁻¹, NaCl)		3320, 1639	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MH⁺)	Encontrado(MH⁺)
C ₁₆ H ₂₃ NO ₂	ESI+	262,1802	262,1789
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J(Hz))	
1,29 (s, 3H)		25,4	
1,37 (s, 3H)		26,7	
2,27-2,31 (m, 2H)		35,1	
2,79 (ddd; J= 5,8; J= 5,8; J= 5,8; 1H)		51,9	
3,75 (d; J= 13,2 Hz; 1H)		58,2	
3,83-3,88 (m, 2H)		66,9	
3,99 (dd; J= 8,0; J= 6,4; 1H)		77,8	
4,05 (ddd; J= 6,2; J= 6,2; J= 6,2; 1H)		108,9	
5,06-5,11 (m, 2H)		118,0	
5,71-5,81 (m, 1H)		127,0	
7,17-7,21 (m, 1H)		128,2	
7,24-7,31 (m, 4H)		128,5	
		134,9	
		140,6	

(R)-N-(S)-Feniletil-2-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidina (7)



Sobre una disolución de homoalilamina *sin-5* (1,50 g, 5,45 mmol) en diclorometano anhidro (33 ml), se adiciona bis(ciclopentadienil)hidrocloruro de zirconio (IV) (3,10 g, 12,0 mmol) bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente. Tras haber estado 1 hora bajo agitación, se añade yodo (1,80 g, 7,11 mmol) y la agitación se mantiene durante 3 horas más. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se diluye con diclorometano (50 ml) y se adiciona disolución acuosa 1 M de HCl (15 ml). La fase orgánica se separa y se lava con disolución acuosa saturada de Na₂SO₃ (25 ml). A continuación se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. Mediante purificación del crudo resultante por cromatografía en gel de sílice (Eluyente: Et₂O/Hx 1:3 con 1% (v/v) de trietilamina) se obtienen 1,03 g de la pirrolidina **7** (69% rdto.) en forma de aceite amarillento.

Peso molecular		275,39	
Punto de fusión (°C)		aceite	
$[\alpha]_D^{25}$ (c=1,0; CHCl ₃)		+34,6	
IR (cm⁻¹, NaCl)		1603, 1493	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MH⁺)	Encontrado(MH⁺)
C ₁₇ H ₂₅ NO ₂	ESI+	276,1958	276,1978
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J(Hz))	
1,23 (s, 3H)		15,6	
1,38 (d; J= 6,8; 3H)		24,2	
1,39 (s, 3H)		25,0	
1,61-1,69 (m, 3H)		26,4	
1,71-1,75 (m, 1H)		26,7	
2,51-2,58 (m, 1H)		49,1	
2,77-2,82 (m, 1H)		59,9	
3,06-3,11 (m, 1H)		62,6	
3,68 (dd; J= 7,6; J= 6,8; 1H)		66,3	
3,83 (c, J= 6,2; 1H)		78,0	
3,88 (dd; J= 7,0; J= 7,0; 1H)		108,9	
4,01 (ddd; J= 6,6; J= 6,6; J= 6,6; 1H)		126,8	
7,20-7,24 (m, 1H)		127,6	
7,28-7,33 (m, 2H)		128,2	
7,35-7,38 (m, 2H)		145,4	

(S)-N-Bencil-2-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidina (8)

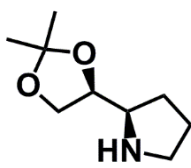


8

Sobre una disolución de homoalilamina *anti-6* (1,05 g, 4,02 mmol) en diclorometano anhidro (24 ml), se adiciona bis(ciclopentadienil)hidrocloruro de zirconio (IV) (2,28 g, 8,84 mmol) bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente. Tras haber estado 1 hora bajo agitación, se añade yodo (1,33 g, 5,23 mmol), y la agitación se mantiene durante 3 horas más. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se diluye con diclorometano (50 ml) y se adiciona disolución acuosa 1 M de HCl (15 ml). La fase orgánica se separa y se lava con disolución acuosa saturada de Na₂SO₃ (25 ml). A continuación se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. Mediante purificación del crudo resultante por cromatografía en gel de sílice (Eluyente: Et₂O/Hx 1:3 con 1% (v/v) de trietilamina) se obtienen 744 mg de la pirrolidina **8** (71% rdto.) en forma de aceite amarillento.

Peso molecular		261,37	
Punto de fusión (°C)		aceite	
$[\alpha]_D^{25}$ (c=1,0; CHCl ₃)		-34,2	
IR (cm⁻¹, NaCl)		1639, 1062	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MH⁺)	Encontrado(MH⁺)
C ₁₆ H ₂₃ NO ₂	ESI+	262,1802	262,1800
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J(Hz))	
1,37 (s, 3H)		23,5	
1,44 (s, 3H)		25,4	
1,69-1,82 (m, 3H)		26,6	
1,86-1,96 (m, 1 H)		27,1	
2,26-2,32 (m, 1H)		55,0	
2,84 (ddd, J= 8,8; J= 4,4; J= 4,4 1H)		60,4	
2,94-2,99 (m, 1H)		64,3	
3,78 (d; J= 13,0; 1H)		66,9	
3,81 (dd; J= 7,6; J= 7,6; 1H)		78,1	
4,05 (dd; J= 7,6; J= 6,4; 1H)		108,8	
4,12 (d; J= 13,0; 1 H)		126,9	
4,16 (ddd; J= 7,6; J= 6,4; J= 4,8; 1H)		128,3	
7,23-7,37 (m, 5H)		128,9	
		139,8	

(R)-2-[(S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidina (OC1)

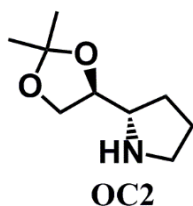


OC1

Una disolución de pirrolidina **7** (284 mg, 1,03 mmol) en etanol (20 ml) se agita bajo atmósfera de hidrógeno, a presión atmosférica, durante 24 horas y en presencia de 10% paladio sobre carbono (99,4 mg). Transcurrido este tiempo, el catalizador se separa de la mezcla de reacción mediante filtración a través de Celite[®] y el filtrado se concentra a presión reducida. El crudo resultante se redissuelve en diclorometano (20 ml) y se agita con disolución acuosa 2 M de NaOH (10 ml). Se separa la fase acuosa y se extrae con diclorometano (2 x 15 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se evapora el disolvente a vacío. La purificación del residuo por columna cromatográfica (Eluyente: AcOEt/EtOH 1:1 con 1% (v/v) de trietilamina) proporciona 128 mg de **OC1** (73% rdto.) en forma de aceite ligeramente amarillento.

Peso molecular		171,24	
Punto de fusión (°C)		aceite	
$[\alpha]_D^{25}$ (c=1,0; CHCl ₃)		+7,4	
IR (cm⁻¹, NaCl)		3345	
Formula molecular	HRMS	Teórico (MH⁺)	Encontrado(MH⁺)
C ₉ H ₁₇ NO ₂	ESI+	172,1332	172,1368
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J(Hz))	
1,31-1,39 (m, 1H)		25,1	
1,35 (s, 3H)		25,4	
1,42 (s, 3H)		26,8	
1,68-1,84 (m, 3H)		27,4	
2,03 (s _a , 1H)		46,2	
2,87-2,93 (m, 1H)		61,0	
2,98-3,03 (m, 1H)		67,1	
3,10 (ddd; J= 7,4; J= 7,4; J= 7,4; 1H)		79,0	
3,61-3,68 (m, 1H)		109,3	
3,95-4,03 (m, 2H)			

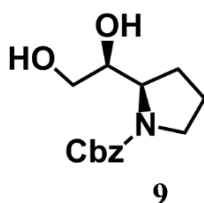
(S)-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidina (OC2)



Una disolución de pirrolidina **8** (248 mg; 0,95 mmol) en etanol (20 ml) se agita bajo atmósfera de hidrógeno, a presión atmosférica, durante 24 horas y en presencia de 10% paladio sobre carbono (86,7 mg). Transcurrido este tiempo, el catalizador se separa de la mezcla de reacción mediante filtración a través de Celite[®] y el filtrado se concentra a presión reducida. El crudo resultante se redisuelve en diclorometano (20 ml) y se agita con disolución acuosa 2 M de NaOH (10 ml). Se separa la fase acuosa y se extra con diclorometano (2 x 15 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se evapora el disolvente a vacío. La purificación del residuo por columna cromatográfica (Eluyente: AcOEt/EtOH 1:1 con 1% (v/v) de trietilamina) proporciona 122 mg de **OC2** (75% rdto.) en forma de aceite ligeramente amarillento.

Peso molecular		171,24	
Punto de fusión (°C)		aceite	
$[\alpha]_D^{25}$ (c=1,0; CHCl ₃)		+9,8	
IR (cm⁻¹, NaCl)		3367	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MH⁺)	Encontrado(MH⁺)
C ₉ H ₁₇ NO ₂	ESI+	172,1332	172,1340
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J(Hz))	
1,34 (s, 3H)		25,4	
1,41 (s, 3H)		25,8	
1,55-1,66 (m, 1H)		26,8	
1,66-1,82 (m, 2H)		28,1	
1,83-1,93 (m, 1H)		47,1	
2,35 (s _a , 1H)		60,7	
2,50-2,97 (m, 2H)		67,7	
3,15 (ddd; J= 7,0; J= 7,0; J= 7,0; 1H)		78,9	
3,74 (dd; J= 7,6; J= 6,0; 1H)		109,1	
4,01 (ddd; J= 6,4; J= 6,4; J= 6,4; 1H)			
4,06 (dd; J= 7,6; J= 6,8; 1H)			

(R)-N-Benciloxycarbonil-2-[(S)-1,2-Dihidroxietyl]pirrolidina (9)



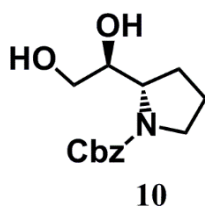
Una disolución de pirrolidina **7** (449 mg; 1,63 mmol) y ácido trifluoroacético (375 μ l; 4,90 mmol) en etanol (30 ml) se agita bajo atmósfera de hidrógeno, a presión atmosférica, durante 6 horas y en presencia de 20% hidróxido de paladio sobre carbono (112 mg). Transcurrido ese tiempo, el catalizador se separa de la mezcla de reacción mediante filtración a través de Celite[®]. Al filtrado se le añade disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml) y se evapora el etanol a presión reducida. El residuo resultante se diluye con agua (10 ml) y disolución acuosa 2 M de NaOH (5 ml), y se extrae con diclorometano (3 x 20 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose un aceite que se utiliza en la siguiente etapa de la ruta sintética sin ningún tipo de purificación.

Este aceite se disuelve en diclorometano anhidro (27 ml) y se le adiciona de manera secuencial DIPEA (453 μ l; 4,02 mmol) y cloroformiato de bencilo (462 μ l; 2,01 mmol). Tras agitar la disolución resultante a temperatura ambiente durante 12 horas, se le añade agua (10 ml). La fase acuosa se decanta, y se extrae con diclorometano (2 x 15 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentra a presión reducida. El aceite resultante se utiliza en la siguiente etapa sin necesidad de purificación adicional.

Este aceite se disuelve en una mezcla metanol/agua 3:1 (12 ml) y se agita a temperatura ambiente junto con ácido trifluoroacético (51 μ l; 0,67 mmol) durante 12 horas. Transcurrido ese tiempo, se adiciona disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 ml) a la mezcla de reacción, y el metanol de la misma se evapora a vacío. El residuo se diluye con agua (5 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 15 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentra a presión reducida. El crudo resultante se purifica por cromatografía en gel de sílice (Eluyente: 1) Et₂O/Hx 2:1; 2) AcOEt), lo que proporciona 254 mg de diol **9** (59% rdtó.) en forma de un aceite amarillento.

Peso molecular		265,31	
Punto de fusión (°C)		aceite	
$[\alpha]_D^{25}$ (c=1,0; CHCl₃)		+77,7	
IR (cm⁻¹, NaCl)		3404, 1674	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MNa⁺)	Encontrado(MNa⁺)
C ₁₄ H ₁₉ NO ₄	ESI+	288,1206	288,1196
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J(Hz))	
1,70-1,83 (m, 2H)		24,3	
1,88-1,97 (m, 1H)		28,7	
1,99-2,06 (m, 1H)		47,5	
3,36 (ddd; J= 10,8; J= 7,6; J= 6,0; 1H)		60,3	
3,53-3,58 (m, 1H)		64,4	
3,60-3,66 (m, 3H)		67,7	
4,02-4,07 (m, 1H)		75,9	
5,14 (s, 2H)		128,0	
7,29-7,36 (m, 5H)		128,3	
		128,6	
		136,3	
		158,2	

(S)-N-Benciloxycarbonil-2-[(S)-1,2-dihidroxiethyl]pirrolidina (10)



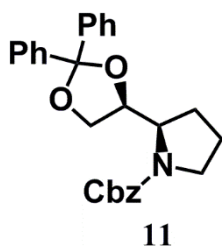
Una disolución de pirrolidina **8** (700 mg; 2,68 mmol) y ácido trifluoroacético (616 μ l; 8,04 mmol) en etanol (53 ml) se agita bajo atmósfera de hidrógeno, a presión atmosférica, durante 6 horas y en presencia de 20% hidróxido de paladio sobre carbono (175 mg). Transcurrido ese tiempo, el catalizador se separa de la mezcla de reacción mediante filtración a través de Celite[®]. Al filtrado se le añade disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml) y se evapora el etanol a presión reducida. El residuo resultante se diluye con agua (10 ml) y disolución acuosa 2 M NaOH (5 ml), y se extrae con diclorometano (3 x 20 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose un aceite que se utiliza en la siguiente etapa de la ruta sintética sin ningún tipo de purificación.

Este aceite se disuelve en diclorometano anhidro (27 ml) y se le adiciona de manera secuencial DIPEA (870 μ l; 8,04 mmol) y cloroformiato de bencilo (920 μ l; 4,02 mmol). Tras agitar la disolución resultante a temperatura ambiente durante 12 horas, se le añade agua (10 ml). La fase acuosa se decanta, y se extrae con diclorometano (2 x 15 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. El aceite resultante se utiliza en la siguiente etapa sin necesidad de purificación adicional.

Este aceite se disuelve en una mezcla metanol/agua 3:1 (22 ml) y se agita a temperatura ambiente junto con ácido trifluoroacético (51 μ l; 0,67 mmol) durante 12 horas. Transcurrido ese tiempo, se adiciona disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 ml) a la mezcla de reacción, y el metanol de la misma se evapora a vacío. El residuo se diluye con agua (5 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 20 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. El crudo resultante se purifica por cromatografía en gel de sílice (Eluyente: 1) Et₂O/Hx 2:1; 2) AcOEt), lo que proporciona 533 mg de diol **10** (75% rdto.) como un sólido blanco.

Peso molecular		265,31	
Punto de fusión (°C)		73,0 – 74,2	
[α]_D²⁵ (c=1,0; CHCl₃)		-28,0	
IR (cm⁻¹, KBr)		3406, 3350, 1685	
Formula molecular	HRMS	Teórico (MNa⁺)	Encontrado(MNa⁺)
C ₁₄ H ₁₉ NO ₄	ESI+	288,1206	288,1210
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
1,84-1,97 (m, 3H)		23,4	
2,07-2,12 (m, 1H)		27,7	
3,31-3,47 (m, 4H)		47,1	
3,55-3,62 (m, 2H)		59,4	
3,90-3,93 (m, 1H)		62,9	
3,97-4,00 (m, 1H)		67,4	
5,17 (d; J= 2,0; 2H)		72,7	
7,29-7,37 (m, 5H)		127,9	
		128,2	
		128,6	
		136,5	
		157,1	

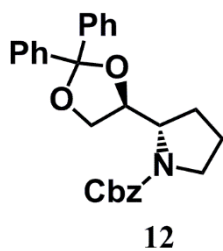
(R)-N-Benciloxycarbonil-2-[(S)-2,2-difenil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidina (11)



A una disolución del diol **9** (242 mg; 0,912 mmol) y difenildimetoximetano (416 mg; 1,824 mmol) en 1,2-dimetoxietano (7 ml) se adiciona SnCl₂ (8,6 mg; 0,046 mmol), y la mezcla resultante se agita durante 3 horas en condiciones de reflujo. La reacción se detiene adicionando piridina (8 μl), y se concentra a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna (Eluyente: 1) Et₂O/Hx 1:4; 2) Et₂O/Hx 1:2) proporciona 355 mg de pirrolidina **11** (91% rdto.) como aceite amarillento.

Peso molecular		429,52	
Punto de fusión (°C)		Aceite	
$[\alpha]_D^{25}$ (c=1,0; CHCl₃)		+84,2	
IR (cm⁻¹, NaCl)		1699	
Formula molecular	HRMS	Teórico (MNa⁺)	Encontrado(MNa⁺)
C ₂₇ H ₂₇ NO ₄	ESI+	452,1832	452,1869
¹H-RMN (CDCl₃, 333 K, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (CDCl₃, 333 K, 100 MHz, δ (ppm), J(Hz))	
1,80-1,89 (m, 1H)		24,1	
2,02-2,18 (m, 3H)		28,1	
3,31-3,37 (m, 1H)		47,5	
3,61-3,68 (m, 1H)		58,0	
3,97-4,01 (m, 1H)		66,6	
4,07-4,14 (m, 1H)		67,0	
4,31-4,35 (m, 1H)		78,5	
4,51-4,55 (m, 1H)		109,9	
5,20 (s, 2H)		126,1	
7,28-7,40 (m, 11H)		126,3	
7,55-7,61 (m, 4H)		127,8	
		127,9	
		128,1	
		128,5	
		137,0	
		142,5	
		142,8	
		155,6	

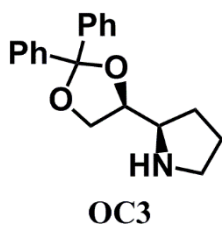
(S)-N-Benciloxycarbonil-2-[(S)-2,2-difenil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidina (12)



A una disolución del diol **10** (259 mg; 0,976 mmol) y difenildimetoximetano (447 mg; 1,824 mmol) en 1,2-dimetoxietano (7 ml) se adiciona SnCl₂ (9,3 mg; 0,05 mmol), y la mezcla resultante se agita durante 3 horas en condiciones de reflujo. La reacción se detiene adicionando piridina (8 µl), y se concentra a presión reducido. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna (Eluyente: Et₂O/Hx 1:4) proporciona 417 mg de pirrolidina **12** (99% rdto.) como aceite incoloro.

Peso molecular		429,52	
Punto de fusión (°C)		Aceite	
$[\alpha]_D^{25}$ (c=1,0; CHCl ₃)		-44,9	
IR (cm⁻¹, NaCl)		1693	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MNa⁺)	Encontrado(MNa⁺)
C ₂₇ H ₂₇ NO ₄	ESI+	452,1832	452,1845
¹H-RMN (CDCl₃, 333 K, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (CDCl₃, 333 K, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
1,74-1,84 (m, 1H)		23,8	
1,86-2,00 (m, 2H)		27,0	
1,16-2,24 (m, 1H)		47,2	
3,43-3,55 (m, 2H)		59,7	
3,97-4,07 (m, 3H)		67,0	
4,33-4,40 (m, 1H)		68,5	
5,14-5,16 (m, 2H)		77,7	
7,24-7,38 (m, 11H)		110,0	
7,50-7,53 (m, 4H)		126,2	
		126,3	
		128,0	
		128,0	
		128,1	
		128,1	
		128,2	
		128,6	
		137,1	
		142,8	
		142,9	
		155,4	

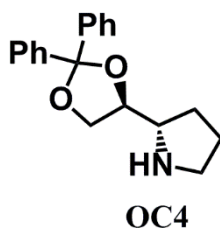
(R)-2-[(S)-2,2-Difenil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidina (OC3)



Una disolución del compuesto **11** (226 mg, 0,526 mmol) en etanol (10 ml) se agita bajo atmósfera de hidrógeno, a presión atmosférica, durante 12 horas y en presencia de 10% paladio sobre carbono (18,0 mg). Transcurrido este tiempo, el catalizador se separa de la mezcla de reacción mediante filtración a través de Celite[®] y el filtrado se concentra a presión reducida. El crudo resultante se redissuelve en diclorometano (20 ml) y se agita con disolución acuosa 2 M de NaOH (10 ml). Se separa la fase acuosa y se extrae con diclorometano (2 x 10 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se evapora el disolvente a vacío. La purificación del residuo por columna cromatográfica (Eluyente: AcOEt/EtOH 1:1 con 1% (v/v) de trietilamina) proporciona 143 mg de la pirrolidina **OC3** (92% rdto.) en forma de aceite ligeramente amarillento.

Peso molecular		295,38	
Punto de fusión (°C)		aceite	
$[\alpha]_D^{25}$ (c=1,0; CHCl ₃)		+16,7	
IR (cm⁻¹, NaCl)		3351	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MH⁺)	Encontrado(MH⁺)
C ₁₉ H ₂₁ NO ₂	ESI+	296,1645	296,1643
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
1,31-1,41 (m, 1H)		25,2	
1,66-1,81 (m, 3H)		27,4	
2,25 (s _a , 1H)		46,4	
2,84-2,90 (m, 1H)		61,0	
2,97-3,02 (m, 1H)		67,7	
3,14-3,19 (m, 1H)		80,2	
3,79-3,87 (m, 1H)		109,9	
4,02-4,10 (m, 2H)		126,2	
7,24-7,35 (m, 6H)		126,4	
7,49-7,55 (m, 4H)		128,0	
		128,1	
		128,1	
		128,2	
		142,4	
		142,5	

(S)-2-[(S)-2,2-Difenil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidina (OC4)



Una disolución del compuesto **12** (410 mg, 0,955 mmol) en etanol (18 ml) se agita bajo atmósfera de hidrógeno, a presión atmosférica, durante 12 horas y en presencia de 10% paladio sobre carbono (32,8 mg). Transcurrido este tiempo, el catalizador se separa de la mezcla de reacción mediante filtración a través de Celite[®] y el filtrado se concentra a presión reducida. El crudo resultante se redisuelve en diclorometano (20 ml) y se agita con disolución acuosa 2 M de NaOH (10 ml). Se separa la fase acuosa y se extrae con diclorometano (2 x 10 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se evapora el disolvente a vacío. La purificación del residuo por columna cromatográfica (eluyente: AcOEt/EtOH 1:1 con 1% (v/v) de trietilamina) proporciona 272 mg (96% rdto.) de la pirrolidina **OC4** en forma de aceite ligeramente amarillento.

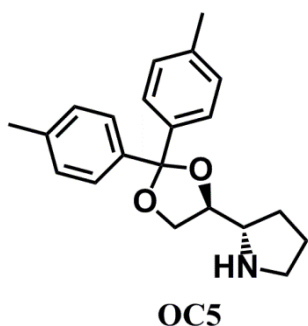
Peso molecular		295,38	
Punto de fusión (°C)		aceite	
$[\alpha]_D^{25}$ (c=1,0; CHCl₃)		+12,1	
IR (cm⁻¹, NaCl)		3361	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MH⁺)	Encontrado(MH⁺)
C ₁₉ H ₂₁ NO ₂	ESI+	296,1645	296,1637
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
1,69-1,84 (m, 3H)		25,8	
1,92-2,01 (m, 1H)		28,4	
2,32 (s _a , 1H)		47,1	
2,87-2,97 (m, 2H)		60,6	
3,22-3,27 (m, 1H)		68,4	
3,93-3,99 (m, 1H)		79,6	
4,09-4,15 (m, 2H)		109,8	
7,27-7,38 (m, 6H)		126,2	
7,51-7,60 (m, 4H)		126,3	
		128,0	
		128,1	
		128,2	
		142,6	
		142,6	

Procedimiento general para la síntesis de las pirrolidinas OC5-OC10

A una disolución de diol **10** (265 mg; 0,999 mmol) y el correspondiente dimetoxiacetal (2,00 mmol) en 1,2-dimetoxietano (7 ml) se adiciona SnCl₂ (9,3 mg; 0,05 mmol), y la mezcla resultante se agita durante 3 horas a temperatura de reflujo. La reacción se detiene adicionando piridina (8 µl), y se concentra a presión reducido. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente mezclas de éter y hexano.

El producto así obtenido se disuelve en etanol (18 ml por mol de compuesto) y se agita durante 12 horas en atmósfera de hidrógeno, a presión atmosférica y en presencia de 10% mol paladio sobre carbono (8 mg por cada 100 mg de compuesto). Transcurrido este tiempo, el catalizador se separa de la mezcla de reacción mediante filtración a través de Celite[®] y el filtrado se concentra a presión reducida. El crudo resultante se redisuelve en diclorometano (20 ml) y se agita con disolución acuosa 2 M de NaOH (10 ml). Se separa la fase acuosa y se extrae con diclorometano (2 x 10 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se evapora el disolvente a vacío. La purificación del residuo por columna cromatográfica (Eluyente: AcOEt/EtOH 1:1 con 1% (v/v) de trietilamina) proporciona la correspondiente pirrolidina **OC5-OC10**.

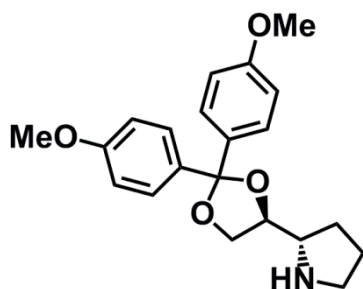
(S)-2-[(S)-2,2-Bis(4-metil)-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidina (OC5)



Aceite incoloro, 72,5 mg (86% rdto.) partiendo de 0,26 mmol de diol **10**.

Peso molecular	323,44
Fórmula molecular	C ₂₁ H ₂₅ NO ₂
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))
1,68-1,82 (m, 3H)	21,2
1,90-1,98 (m, 1H)	25,8
2,32 (s, 3H)	28,4
2,34 (s, 3H)	47,1
2,57 (s _a , 1H)	60,7
2,85-2,98 (m, 2H)	68,3
3,23 (ddd; J= 6,4; J= 6,4; J= 6,4; 1H)	79,4
3,90-3,95 (m, 1H)	110,0
4,07-4,12 (m, 2H)	126,2
7,11-7,16 (m, 4H)	126,3
7,37-7,42 (m, 4H)	127,7
	128,9
	137,6
	137,7
	139,7
	139,9

(S)-2-[(S)-2,2-Bis(4-metoxifenil)-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidina (OC6)

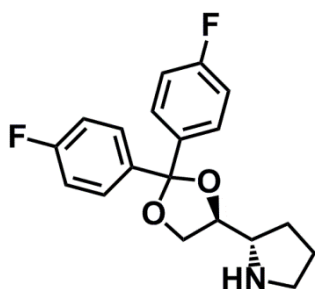


OC6

Aceite incoloro, 80,2 mg (87% rdto.) partiendo de 0,26 mmol de diol **10**.

Peso molecular	355,43
Fórmula molecular	C ₂₁ H ₂₅ NO ₄
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))
1,67-1,82 (m, 3H)	25,6
1,90-1,98 (m, 1H)	28,2
2,87-2,99 (m, 2H)	46,9
3,25 (ddd; <i>J</i> = 6,8; <i>J</i> = 6,8; <i>J</i> = 6,8; 1H)	55,3
3,76 (s, 3H)	55,3
3,78 (s, 3H)	60,7
3,87 (s _a , 1H)	68,2
3,90 (dd; <i>J</i> = 7,4; <i>J</i> = 5,8; 1H)	78,9
4,04-4,13 (m, 2H)	110,0
6,80-6,87 (m, 4H)	113,3
7,35-7,42 (m, 4H)	113,5
	127,8
	134,6
	134,9
	159,4
	159,4

(S)-2-[(S)-2,2-Bis(4-fluorofenil)-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidina (OC7)

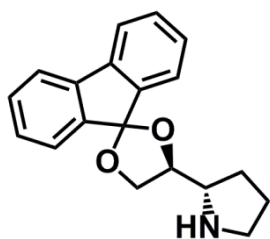


OC7

Aceite incoloro, 102,4 mg (81% rdt.) partiendo de 0,38 mmol de diol **10**.

Peso molecular	331,36
Fórmula molecular	C ₁₉ H ₁₉ F ₂ NO ₄
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))
1,62-1,80 (m, 3H)	25,8
1,88-1,97 (m, 1H)	28,5
2,45 (s _a , 1H)	47,1
2,85-2,95 (m, 2H)	60,5
3,18-3,24 (m, 1H)	68,4
3,89-3,95 (m, 1H)	79,7
4,03-4,09 (m, 2H)	109,2
6,95-7,03 (m, 4H)	115,0 (d; J= 21,4)
7,41-7,49 (m, 4H)	115,2 (d; J= 21,4)
	128,1 (d; J= 8,2)
	128,2 (d; J= 8,2)
	138,2 (d; J= 3,0)
	138,4 (d; J= 3,1)
	162,6 (d; J= 245, 1)
	162,6 (d; J= 245,1)
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 376 MHz, δ (ppm), J (Hz))	-114,1
	-114, 3

(S)-2-[(S)-Espiرو[[1,3]dioxolan-2,9'-fluoren]-4-il]pirrolidina (OC8)

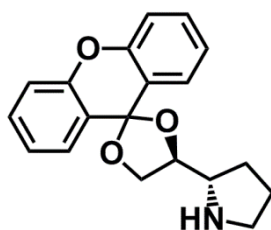


OC8

Aceite incoloro, 94,0 mg (84% rdto.) partiendo de 0,38 mmol de diol **10**.

Peso molecular	293,37
Fórmula molecular	C ₁₉ H ₁₉ NO ₂
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))
1,71-1,87 (m, 3H)	25,8
1,97-2,04 (m, 1H)	28,4
2,67 (s _a , 1H)	47,1
2,93-3,03 (m, 2H)	60,6
3,46 (ddd; J= 6,6; J= 6,6; J= 6,6; 1H)	69,0
4,20-4,26 (m, 1H)	80,1
4,52-4,59 (m, 2H)	113,1
7,29 (dddd; J= 11,0; J= 7,4; J= 7,4; J=1,2; 2H)	119,9
7,37 (dddd; J= 10,4; J= 7,4; J= 7,4; J=1,2; 2H)	120,0
7,48-7,57 (m, 4H)	123,7
	124,2
	128,3
	128,3
	130,1
	130,5
	139,3
	140,0
	143,5
	144,9

(S)-2-[(S)-Espiرو[[1,3]dioxolan-2,9'-xanten]-4-il]pirrolidina (OC9)

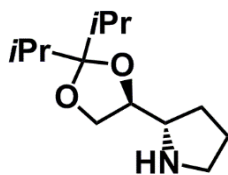


OC9

Aceite ligeramente amarillento, 51,1 mg (43% rdto.) partiendo de 0,38 mmol de diol **10**.

Peso molecular	309,37
Fórmula molecular	C ₁₉ H ₁₉ NO ₃
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))
1,74-1,92 (m, 3H)	25,5
2,03-2,12 (m, 1H)	28,8
3,02-3,05 (m, 2H)	46,9
3,45-3,57 (m, 2H)	60,2
4,16-4,24 (m, 1H)	69,7
4,50-4,57 (m, 2H)	80,0
7,20-7,28 (m, 4H)	101,8
7,39-7,44 (m, 2H)	116,8
7,63 (dd; J= 8,0; J= 1,6; 1H)	117,0
7,76 (dd; J= 7,6; J= 1,6; 1H)	123,0
	123,3
	123,4
	123,7
	126,0
	126,4
	129,9
	130,1
	151,6
	152,1

(S)-2[(S)-2,2-Diisopropil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidina (OC10)

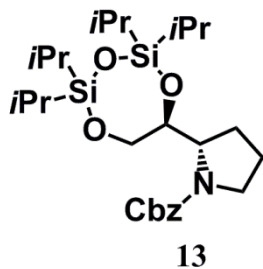


OC10

Aceite ligeramente amarillento, 30,9 mg (54% rdto.) partiendo de 0,25 mmol de diol **10**.

Peso molecular	227,35
Fórmula molecular	C ₁₃ H ₂₅ NO ₂
¹H-RMN(CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))
0,89-0,91 (m, 12H)	17,5
1,64-1,82 (m, 3H)	17,6
1,94-2,08 (m, 3H)	17,7
2,84 (s _a , 1H)	17,8
2,86-2,96 (m, 2H)	25,6
3,14 (ddd; J= 7,6; J= 7,6; J= 7,6; 1H)	29,6
3,66 (dd; J= 8,4; J= 7,6; 1H)	33,9
3,97 (ddd; J= 8,2; J= 8,2; J= 6,4; 1H)	34,8
4,18 (dd; J= 7,6; J= 6,8; 1H)	47,0
	61,2
	71,1
	81,1
	116,5

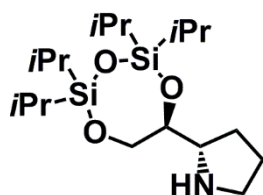
(S)-1-Benciloxycarbonil-2-[(S)-2,2,4,4-tetraisopropil-1,3,5,2,4-trioxadisilepan-6-il]pirrolidina (13)



A una disolución de diol **10** (58,8 mg; 0,222 mmol) en DMF anhidra (1 ml) a 0 °C, se adiciona secuencialmente imidazol (67,9 mg; 0,997 mmol) y 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano (106 µl; 0,332 mmol). La mezcla resultante se agita a 0 °C durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 24 horas. Transcurrido ese tiempo se detiene la reacción con metanol (200 µl), y se diluye con acetato de etilo (5 ml) y agua (3 ml). La mezcla resultante se filtra, y la fase acuosa se decanta y se extrae con acetato de etilo (2 x 5ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄ anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: Et₂O/Hx 1:6), obteniéndose 96,5 mg del compuesto **13** (86% rdt.) en forma de aceite incoloro.

Peso molecular	507,82
Fórmula molecular	C ₂₆ H ₄₅ NO ₅ Si ₂
¹H-RMN, mezcla de rotámeros (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))	¹³C-RMN, mezcla de rotámeros (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))
0,87-1,08 (m, 28H)	12,4
1,70-1,83 (m, 2H)	12,9
1,96-2,08 (m, 2H)	17,1
3,30-3,39 (m, 1H)	17,2
3,48-3,69 (m, 2H)	17,4
3,74-3,91 (m, 2H)	17,4
4,24 y 4,41 (dd; J= 8,4; J= 2,4 y J= 8,8; J= 2,4; 1H)	17,5
5,08 y 5,08 (d; J= 12,5 y J= 12,2; 1H)	17,6
5,13 y 5,19 (d; J= 12,5 y J= 12,2; 1H)	24,0 y 24,7
7,27-7,41 (m, 5H)	25,3 y 26,1
	46,8 y 47,2
	59,0 y 59,5
	66,8 y 67,0
	68,3 y 68,4
	75,6 y 76,6
	128,0 y 128,0
	128,2 y 128,4
	128,5 y 128,6
	136,8 y 137,1
	154,8 y 155,0

(S)-2-[(S)-2,2,4,4-Tetraisopropil-1,3,5,2,4-trioxadisilepan-6-il]pirrolidina (OC11)



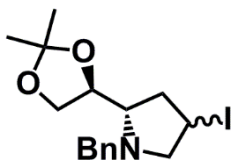
OC11

Una disolución de pirrolidina **13** (96,5 mg, 0,190 mmol) en etanol (3,5 ml) se agita bajo atmósfera de hidrógeno, a presión atmosférica, durante 24 horas y en presencia de 10% paladio sobre carbono (7,7 mg). Transcurrido este tiempo, el catalizador se separa de la mezcla de reacción mediante filtración a través de Celite[®] y el filtrado se concentra a presión reducida. El crudo resultante se redissuelve en diclorometano (15 ml) y se agita con disolución acuosa 2 M de NaOH (6 ml). Se separa la fase acuosa y se extrae con diclorometano (2 x 10 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se evapora el disolvente a vacío. La purificación del residuo por columna cromatográfica (Eluyente: 1) Et₂O/Hx 1:1; 2) AcOEt/EtOH 1:1 con 1% (v/v) de trietilamina) proporciona 36,6 mg de **OC11** (52% rdto.) en forma de aceite ligeramente amarillento.

Peso molecular	373,68
Fórmula molecular	C ₁₈ H ₃₉ NO ₃ Si ₂
¹H-RMN, mezcla de rotámeros (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))	¹³C-RMN, mezcla de rotámeros (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))
0,98-1,08 (m, 28H)	12,5
1,63-1,81 (m, 4H)	12,8
2,87-2,94 (m, 1H)	13,2
3,04-3,10 (m, 2H)	17,4
3,67 (dd; J= 12,2; J= 8,2; 1H)	17,4
3,91 (dd; J= 12,2; J= 1,2; 1H)	17,5
4,10 (ddd; J= 8,0; J= 4,8; J= 1,2; 1H)	17,5
4,46 (s _a , 1H)	17,6
	17,6
	17,7
	25,6
	26,4
	46,5
	60,9
	68,4
	76,5

Procedimientos experimentales y datos de caracterización de las pirrolidinas 2,4-disustituidas

(2*S*,4*S*)-1-Bencil-2-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-4-yodopirrolidina (*cis*-27) y (2*S*,4*R*)-1-Bencil-2-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-4-yodopirrolidina (*trans*-27)



cis/trans-27

A una disolución de homoalilamina *anti*-6 (1,30 g, 4,97 mmol) en tolueno (50 ml) a temperatura ambiente se adiciona NaHCO₃ (2,09 g, 24,9 mmol) y yodo (5,05 g, 19,9 mmol), formándose una mezcla marrón oscuro que se agita durante 24 horas. Transcurrido este tiempo, se añaden 40 ml de disolución acuosa saturada de Na₂SO₃, se agita la mezcla durante 15 minutos mientras va perdiendo color, se separan ambas fases y la acuosa se extrae AcOEt (2 x 40 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a vacío. El crudo obtenido se redissuelve en 120 ml de acetonitrilo y se agita a 40 °C durante 4 h; tras lo cual se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: 1) Et₂O/Hx 1:7; 2) Et₂O/Hx 1:4) proporcionando 1,20 g de una mezcla en relación 60/40 de 4-yodopirrolidinas *cis*-27 y *trans*-27 (62% rdt.) en forma de aceite amarillento, que se utiliza en la siguiente etapa sin ningún tipo de purificación adicional. Con el objetivo de caracterizar ambos diastereoisómeros, una pequeña cantidad de la mezcla anterior se purificó nuevamente mediante columna cromatográfica (Eluyente: Et₂O/Hx 1:15), obteniéndose fracciones de compuesto 27 muy enriquecidas en cada uno de los dos estereoisómeros.



cis-27

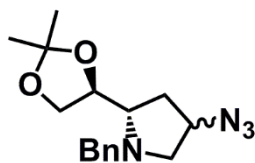
Peso molecular	387,26
Fórmula molecular	C ₁₆ H ₂₂ INO ₂
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))
1,36 (s, 3H)	17,5
1,41 (s, 3H)	25,4
2,17 (ddd; <i>J</i> = 14,4; <i>J</i> =7,2; <i>J</i> =7,2; 1H)	26,8
2,71 (ddd; <i>J</i> = 14,4; <i>J</i> =7,4; <i>J</i> =7,4; 1H)	41,8
2,91 (dd; <i>J</i> = 11,6; <i>J</i> = 6,2; 1H)	60,0
3,04 (ddd; <i>J</i> = 7,4; <i>J</i> =7,4; <i>J</i> =6,0; 1H)	64,9
3,17 (dd; <i>J</i> = 11,6; <i>J</i> = 6,8; 1H)	65,3
3,58 (d; <i>J</i> = 13,6; 1H)	67,2
3,84 (dd; <i>J</i> =8,0; <i>J</i> = 7,2; 1H)	78,6
4,03-4,08 (m, 2H)	109,1
4,12-4,19 (m, 1H)	127,3
4,23 (ddd; <i>J</i> =6,8; <i>J</i> =6,0; <i>J</i> =6,0; 1H)	128,5
7,23-7,34 (m, 5H)	128,6
	139,3



trans-27

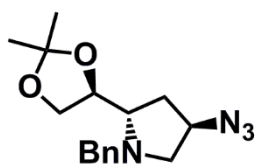
Peso molecular	387,26
Fórmula molecular	C ₁₆ H ₂₂ INO ₂
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm) J (Hz))
1,34 (s, 3H)	16,7
1,42 (s, 3H)	25,3
2,27-2,46 (m, 2H)	26,6
2,82 (dd; <i>J</i> = 10,0; <i>J</i> = 8,8; 1H)	40,5
3,06-3,10 (m; 1H)	59,8
3,42 (dd; <i>J</i> =10,0; <i>J</i> = 6,0; 1H)	64,5
3,66-3,71 (m; 2H)	65,5
4,00 (dd; <i>J</i> = 7,8; <i>J</i> = 6,6; 1H)	66,9
4,09-4,19 (m; 3H)	77,4
7,23-7,34 (m; 5H)	109,2
	127,3
	128,5
	128,9
	138,9

(2*S*,4*R*)-4-Azido-1-bencil-2-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidina (*trans*-28) y (2*S*,4*S*)-4-Azido-1-bencil-2-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidina (*cis*-28)



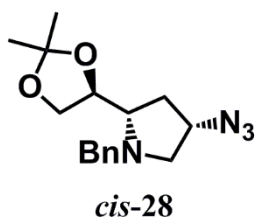
trans/cis-28

Se agita a 70 °C una disolución de la mezcla de 4-yodopirrolidinas *cis*-27 y *trans*-27 en proporción 60/40 (836 mg, 2,16 mmol), y azida de sodio (561 mg, 8,64 mmol) en DMF anhidra (16 ml) durante 4 horas, tras lo cual se concentra la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo se diluye con agua (20 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 30 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se evapora el disolvente a vacío. El crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (Eluyente: Et₂O/hexano 1:4), obteniéndose 613 mg (Rdto.= 94%) de una mezcla de las 4-azidopirrolidina diastereoisómeras *trans*-28 y *cis*-28 (94% rdto.) en proporción 60/40 que se utiliza en la siguiente etapa sintética sin ningún tipo de purificación adicional. Para caracterizar ambos diastereoisómeros, el mismo procedimiento sintético se aplicó a las muestras de *cis*-27 y *trans*-27 aisladas en la etapa anterior.



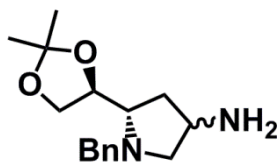
trans-28

Peso molecular	302,37
Fórmula molecular	C ₁₆ H ₂₂ N ₄ O ₂
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))
1,28 (s, 3H)	25,1
1,37 (s, 3H)	26,4
1,88 (ddd; <i>J</i> =13,6; <i>J</i> =8,4; <i>J</i> = 5,6; 1H)	33,2
2,01-2,08 (m, 1H)	58,9
2,35 (dd; <i>J</i> =10,0; <i>J</i> =6,4; 1H)	59,2
2,99 (ddd; <i>J</i> = 8,6; <i>J</i> = 6,2; <i>J</i> = 3,6; 1H)	59,6
3,12 (dd; <i>J</i> = 10,0; <i>J</i> = 6,0; 1H)	63,4
3,52 (d; <i>J</i> = 13,2; 1H)	66,8
3,62 (dd; <i>J</i> = 7,6; <i>J</i> = 7,6; 1H)	77,1
3,90-3,96 (m, 2H)	109,1
3,99 (d; <i>J</i> = 13,2; 1H)	127,2
4,07-4,11 (m, 1H)	128,4
7,16-7,29 (m, 5H)	128,8
	138,8



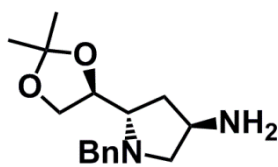
Peso molecular	302,37
Fórmula molecular	C ₁₆ H ₂₂ N ₄ O ₂
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))
1,30 (s, 3H)	25,3
1,36 (s, 3H)	26,6
1,81 (dddd, J= 14,2; J= 6,0; J= 2,8; J= 1,4; 1H)	34,1
2,24 (ddd; J= 14,2; J= 9,2; J= 7,6; 1H)	58,9
2,42 (dd; J=10,8; J= 5,2; 1H)	59,4
2,83 (ddd; J= 9,4; J= 6,0; J= 4,8; 1H)	59,4
2,92 (ddd; J=10,8; J= 1,6; J= 1,6; 1H)	63,4
3,33 (d; J= 13,4; 1H)	66,8
3,79-3,84 (m, 2H)	77,9
4,01 (dd; J= 8,0; J= 6,4; 1H)	109,0
4,11 (d; J=13,4; 1H)	127,2
4,19 (ddd; J= 7,6; J= 6,4; J= 4,8; 1H)	128,4
7,16-7,28 (m, 5H)	128,7
	138,7

**(3*R*,5*S*)-1-Bencil-5-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidin-3-amina (*trans*-29) y
(3*S*,5*S*)-1-Bencil-5-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidin-3-amina (*cis*-29)**



trans/cis-29

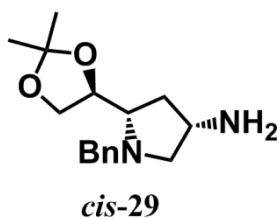
Una disolución de la mezcla de 4-azidopirrolidinas diastereoisómeras *trans*-28 y *cis*-28 en proporción 60/40 (613 mg, 2,03 mmol) en etanol (16 ml) se agita bajo atmósfera de hidrógeno, a presión atmosférica, durante 2 horas y en presencia de 10% paladio sobre carbono (61,3 mg). A continuación, el catalizador se separa de la mezcla de reacción mediante filtración a través de Celite[®] y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se redisuelve en diclorometano (30 ml), se le añade disolución acuosa 1 M de NaOH (15 ml) y la mezcla bifásica se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se decanta la fase acuosa y se extrae con diclorometano (2 x 30 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose 480 mg de mezcla de las 4-aminopirrolidinas diastereoisómeras *trans*-29 y *cis*-29 (86% rdto.) en proporción 60/40, como un aceite ligeramente amarillento que se utiliza en la siguiente etapa de la ruta sintética sin ningún tipo de purificación adicional.



trans-29

Peso molecular	276,37
Fórmula molecular	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₂
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))⁽¹⁾	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))⁽¹⁾
1,31 (s, 3H)	25,1
1,39 (s, 3H)	26,4
1,52-1,60 (m, 1H)	36,8
1,85-1,98 (m, 2H)	49,7
2,00-2,07 (m, 2H)	59,9
2,96-3,00 (m, 1H)	63,2
3,08-3,12 (m, 1H)	63,4
3,38-3,49 (m, 2H)	66,5
3,63-3,72 (m, 1H)	77,5
3,95-4,06 (m, 2H)	108,8
4,09-4,13 (m, 1H)	126,9
7,18-7,31 (m, 5H)	128,1
	128,8
	139,0

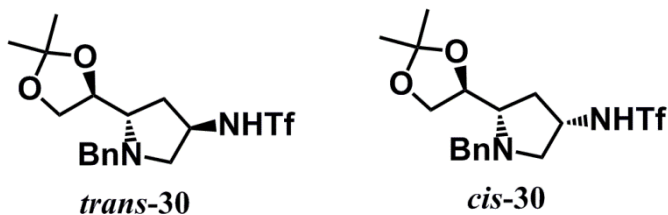
⁽¹⁾ Datos de RMN obtenidos del espectro de la mezcla de diastereoisómeros *trans*-29 y *cis*-29.



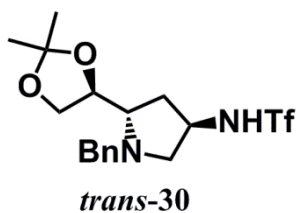
Peso molecular	276,37
Fórmula molecular	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₂
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 400 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz)) ⁽¹⁾	¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 100 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz)) ⁽¹⁾
1,32 (s, 3H)	25,0
1,42 (s, 3H)	26,3
1,52-1,60 (m, 1H)	35,9
1,85-1,98 (m, 2H)	49,6
2,18 (ddd; <i>J</i> = 14,0; <i>J</i> = 10,0; <i>J</i> = 7,2; 1H)	58,7
2,42 (dd; <i>J</i> = 10,0; <i>J</i> = 4,8; 1H)	63,2
2,66-2,70 (m, 1H)	63,4
2,73-2,78 (m, 1H)	66,7
3,26-3,35 (m, 1H)	76,4
3,38-3,49 (m, 1H)	108,9
3,63-3,72 (m, 1H)	126,8
3,95-4,06 (m, 2H)	128,1
4,23 (ddd; <i>J</i> = 7,2; <i>J</i> = 7,2; <i>J</i> = 2,4; 1H)	128,7
7,18-7,31 (m, 5H)	139,0

⁽¹⁾ Datos de RMN obtenidos del espectro de la mezcla de diastereoisómeros *trans*-29 y *cis*-29.

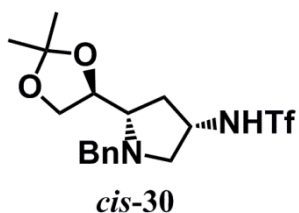
N-{(3*R*,5*S*)-1-Bencil-5-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidin-3-il}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (*trans*-30) y *N*-{(3*S*,5*S*)-1-Bencil-5-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidin-3-il}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (*cis*-30)



Sobre una disolución de la mezcla de las 4-aminopirrolidinas diastereoisómeras *trans*-29 y *cis*-29 (456 mg; 1,65 mmol) y trietilamina (276 μ l; 1,98 mmol) en diclorometano (3,5 ml) se adiciona a 0 °C anhídrido trifluorometanosulfónico (280 μ l, 1,65 mmol). La mezcla resultante se agita durante 1 hora a 0 °C y posteriormente durante 12 horas a temperatura ambiente mientras se monitoriza su avance por cromatografía en capa fina. Si se observa que la reacción se ha detenido, se realimenta con trietilamina. Una vez finalizada la reacción, se concentra a presión reducida y el crudo resultante se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: 1) Et₂O/Hx 1:2; 2) Et₂O/Hx 1:1), lo que proporciona 312 mg de compuesto *trans*-30 diastereoméricamente puro (46% rdto.) como un sólido blanco, y 206 mg de compuesto *cis*-30 diastereoméricamente puro (31% rdto.) en forma de aceite ligeramente amarillento, lo que supone un rendimiento global del 77%.

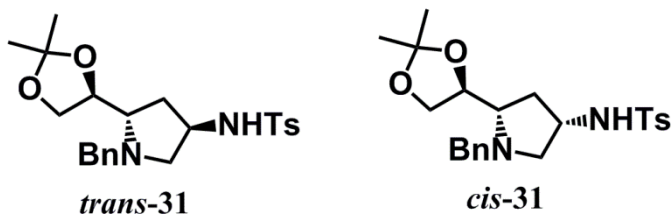


Peso molecular		408,44	
Punto de fusión (°C)		96,6 – 98,5	
[α]_D²⁵ (c=1,0; CHCl₃)		-30,2	
IR (cm⁻¹, KBr)		1498, 1459, 1353, 1185	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MH⁺)	Encontrado(MH⁺)
C ₁₇ H ₂₃ F ₃ N ₂ O ₄ S	ESI+	409,1403	409,1420
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))		¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))	
1,27 (s, 3H)		25,0	
1,36 (s, 3H)		26,3	
1,72 (ddd; <i>J</i> = 13,2; <i>J</i> = 9,2; <i>J</i> = 7,6; 1H)		34,1	
2,19-2,28 (m, 2H)		53,2	
2,96 (ddd; <i>J</i> = 8,0; <i>J</i> = 4,4; <i>J</i> = 3,2; 1H)		58,2	
3,19 (dd; <i>J</i> = 9,2; <i>J</i> = 6,0; 1H)		59,6	
3,52-3,58 (m, 2H)		62,2	
3,89-3,93 (m, 2H)		66,6	
4,03-4,12 (m, 2H)		76,4	
4,40 (s _a , 1H)		109,5	
7,12-7,27 (m, 5H)		119,6 (c, <i>J</i> = 320)	
		127,6	
		128,6	
		128,9	
		137,9	

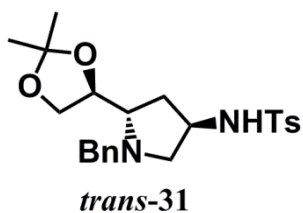


Peso molecular		408,44	
Punto de fusión (°C)		aceite	
[α]_D²⁵ (c=1,0; CHCl₃)		-57,6	
IR (cm⁻¹, NaCl)		3224, 1378, 1193, 1153	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MNa⁺)	Encontrado(MNa⁺)
C ₁₇ H ₂₃ F ₃ N ₂ O ₄ S	ESI+	431,1223	431,1250
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
1,28 (s, 3H)		24,7	
1,44 (s, 3H)		25,9	
1,83 (ddd; J= 14,0; J= 2,4; J= 2,4; 1H)		32,4	
2,10-2,20 (m, 1H)		53,9	
2,44 (dd; J= 9,8; J= 3,4; 1H)		57,5	
2,80 (ddd; J= 10,6; J= 2,4; J= 1,4; 1H)		60,4	
2,88 (dd; J= 9,8; J= 2,2; 1H)		62,2	
3,37 (dd; J= 8,0; J= 7,6; 1H)		66,9	
3,51 (d; J= 13,6; 1H)		75,0	
3,90-3,95 (m, 3H)		110,0	
4,18 (ddd; J= 7,4; J= 7,4; J= 1,2; 1H)		119,8 (c, J= 320)	
7,17-7,28 (m, 5H)		127,5	
		128,5	
		128,6	
		138,2	

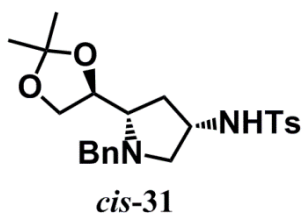
N-{(3*R*,5*S*)-1-Bencil-5-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidin-3-il}-4-metilbencensulfonamida (*trans*-31) y *N*-{(3*S*,5*S*)-1-Bencil-5-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidin-3-il}-4-metilbencensulfonamida (*cis*-31)



Sobre una disolución de la mezcla de las 4-aminopirrolidinas diastereoisómeras *trans*-29 y *cis*-29 (410 mg; 1,48 mmol) y trietilamina (414 μ l; 2,97 mmol) en diclorometano (3 ml) se adiciona a 0 °C cloruro de *p*-toluensulfonilo (424 mg, 2,23 mmol). La mezcla resultante se agita durante 1 hora a 0 °C y posteriormente durante 12 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el crudo resultante se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: 1) Et₂O/Hx 1:1; 2) Et₂O/Hx 2:1), lo que proporciona 345 mg de compuesto *trans*-31 diastereoméricamente puro (54% rdto.), y 231 mg de compuesto *cis*-31 diastereoméricamente puro (36% rdto.) en forma de sólidos blancos, lo que supone un rendimiento global del 90%.

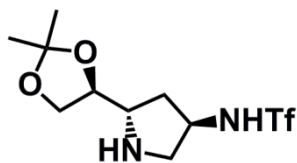


Peso molecular		430,56	
Punto de fusión (°C)		87,9 – 89,3	
[α]_D²⁵ (c=1,0; CHCl₃)		-10,7	
IR (cm⁻¹, KBr)		3304, 1329, 1160, 1090	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MH⁺)	Encontrado(MH⁺)
C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₄ S	ESI+	431,1999	431,2006
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ(ppm), J (Hz))	
1,31 (s, 3H)		21,6	
1,36 (s, 3H)		25,1	
1,69 (ddd; <i>J</i> =13,2; <i>J</i> = 9,2; <i>J</i> =7,6; 1H)		26,3	
1,99-2,06 (m, 1H)		33,6	
2,17 (dd; <i>J</i> =8,8; <i>J</i> =8,8; 1H)		51,3	
2,42 (s, 3H)		59,1	
2,89-2,94 (m, 1H)		59,8	
3,02 (dd; <i>J</i> = 9,2; <i>J</i> = 6,4; 1H)		62,5	
3,49 (d; <i>J</i> =13,2; 1H)		66,5	
3,57 (dd; <i>J</i> = 7,6; <i>J</i> = 7,6; 1H)		76,7	
3,67-6,76 (m, 1H)		109,2	
3,91-3,96 (m, 2H)		127,2	
4,07 (ddd; <i>J</i> =6,8; <i>J</i> =6,8; <i>J</i> =3,2; 1H)		128,3	
5,24 (sa, 1H)		129,0	
7,22-7,30 (m, 7H)		129,8	
7,73-7,76 (m, 2H)		137,3	
		138,3	
		143,6	



Peso molecular		430,56	
Punto de fusión (°C)		118,8-121,0	
[α]_D²⁵ (c=1,0; CHCl₃)		-86,6	
IR (cm⁻¹, KBr)		3318, 1328, 1156, 1097	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MH⁺)	Encontrado(MH⁺)
C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₄ S	ESI+	431,1999	431,2003
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
1,38 (s, 3H)		21,5	
1,54 (s, 3H)		24,9	
1,76-1,81 (m, 1H)		26,3	
2,12 (ddd; <i>J</i> = 13,8; <i>J</i> = 10,4; <i>J</i> = 7,0; 1H)		32,8	
2,22 (dd; <i>J</i> = 9,6; <i>J</i> = 3,6; 1H)		51,9	
2,37 (s, 3H)		57,9	
2,51-2,55 (m, 1H)		59,3	
2,73-2,77 (m, 1H)		62,7	
3,40 (d; <i>J</i> = 13,6; 1H)		66,9	
3,47 (dd; <i>J</i> = 7,6; <i>J</i> = 7,6; 1H)		75,2	
3,78-3,83 (m, 1H)		109,7	
3,94-4,02 (m, 2H)		126,9	
4,25 (ddd; <i>J</i> = 7,2; <i>J</i> = 7,2; <i>J</i> = 1,6; 1H)		127,2	
5,95 (d; <i>J</i> = 9,6; 1H)		128,4	
7,15-7,18 (m, 2H)		128,7	
7,22-7,33 (m, 5H)		129,6	
7,66-7,69 (m, 2H)		138,6	
		138,7	
		142,9	

***N*-{(3*R*,5*S*)-5-[(*S*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidin-3-il}-1,1,1-trifluorometilsulfonamida (OC12)**

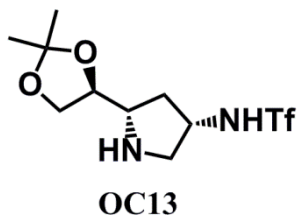


OC12

Una disolución del compuesto ***trans*-30** (294 mg, 0,720 mmol) en etanol (6 ml) se agita bajo atmósfera de hidrógeno, a presión atmosférica, durante 12 horas y en presencia de 10% paladio sobre carbono (103 mg). Tras ello, el catalizador se separa de la mezcla de reacción mediante filtración a través de Celite[®] y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (Eluyente: 1) Et₂O/Hx 1:1; 2) AcOEt/EtOH 7:1) proporcionando 190 mg de **OC12** (83% rdto.) como un sólido ligeramente marrón.

Peso molecular		318,31	
Punto de fusión (°C)		178,8 – 181,0	
[α]_D²⁵ (c=1,0; MeOH)		+1,9	
IR (cm⁻¹, KBr)		3568, 3497, 3100-2400, 1270, 1202	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MH⁺)	Encontrado(MH⁺)
C ₁₀ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₄ S	ESI+	319,0934	319,0927
¹H-RMN (acetona-d₆, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (acetona-d₆, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
1,28 (s, 3H)		25,3	
1,36 (s, 3H)		26,9	
2,00-2,15 (m, 2H)		36,7	
3,05 (ddd; J= 11,4; J= 3,4; J= 1,0; 1H)		54,7	
3,32 (dd; J= 11,4; J=5,6; 1H)		56,4	
3,66 (ddd; J=7,6; J= 7,6; J= 6,4; 1H)		60,3	
3,77 (dd; J= 8,4; J= 6,0; 1H)		67,9	
4,08 (dd; J= 8,4; J= 6,4, 1H)		77,8	
4,14-4,20 (m, 1H)		110,0	
4,23 (ddd; J= 6,0; J= 6,0; J= 6,0; 1H)		121,9 (c, J= 320)	
¹⁹F-RMN (acetone-d₆, 376 MHz, δ (ppm), J (Hz))		-80,0	

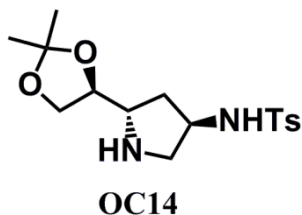
***N*-{(3*S*,5*S*)-5-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidin-3-il}-1,1,1-trifluorometilsulfonamida (**OC13**)**



Una disolución del compuesto *cis*-**30** (206 mg, 0,505 mmol) en etanol (4 ml) se agita bajo atmósfera de hidrógeno, a presión atmosférica, durante 12 horas y en presencia de 10% paladio sobre carbono (72,2 mg). Tras ello, el catalizador se separa de la mezcla de reacción mediante filtración a través de Celite[®] y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (Eluyente: AcOEt/EtOH 7:1) proporcionando 129 mg de **OC13** (81% rdto.) como un sólido ligeramente marrón.

Peso molecular		318,31	
Punto de fusión (°C)		187,2 – 187,9	
[α]_D²⁵ (c=1,0; MeOH)		-3,8	
IR (cm⁻¹, KBr)		3500-2500, 1255, 1189, 1166	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MH⁺)	Encontrado(MH⁺)
C ₁₀ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₄ S	ESI+	319,0934	319,0950
¹H-RMN (acetona-d₆, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (acetona-d₆, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
1,27 (s, 3H)		25,6	
1,34 (s, 3H)		27,0	
1,71 (ddd; J= 13,6; J= 7,2; J= 7,2; 1H)		36,7	
2,40 (ddd; J= 13,6; J= 8,0; J= 8,0; 1H)		53,7	
2,84 (dd; J= 11,2; J= 6,0; 1H)		56,4	
3,19 (dd; J= 11,2; J= 6,8; 1H)		60,2	
3,23-3,28 (m, 1H)		68,2	
3,69-3,76 (m, 1H)		79,7	
4,01-4,11 (m, 3H)		109,6	
		121,0 (c, J= 320)	
¹⁹F-RMN (acetone-d₆, 376 MHz, δ (ppm), J (Hz))		-80,1	

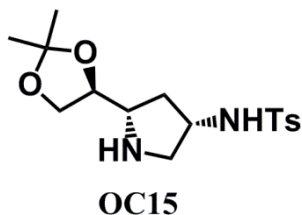
***N*-{(3*R*,5*S*)-5-[(*S*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidin-3-il}-4-metilbencensulfonamida (OC14)**



Una disolución del compuesto ***trans*-31** (301 mg, 0,700 mmol) en etanol (5,6 ml) se agita bajo atmósfera de hidrógeno, a presión atmosférica, durante 12 horas y en presencia de 10% paladio sobre carbono (106 mg). Tras ello, el catalizador se separa de la mezcla de reacción mediante filtración a través de Celite[®] y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (Eluyente: AcOEt/EtOH 5:1) proporcionando 219 mg de **OC14** (92% rdto.) como un sólido ligeramente marrón.

Peso molecular		340,44	
Punto de fusión (°C)		99,8 – 101,3	
[α]_D²⁵ (c=1,0; CHCl₃)		+6,4	
IR (cm⁻¹, KBr)		3561, 3317, 3101, 1327, 1163, 1057	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MH⁺)	Encontrado(MH⁺)
C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₄ S	ESI+	341,1530	341,1538
¹H-RMN (acetona-d₆, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (acetona-d₆, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
1,22 (s, 3H)		21,4	
1,27 (s, 3H)		25,6	
1,69-1,82 (m, 2H)		27,1	
2,42 (s, 3H)		36,5	
2,68 (dd; J= 11,2; J= 4,6; 1H)		53,8	
2,88 (dd; J= 11,2; J= 5,6; 1H)		55,3	
3,20 (ddd; J= 7,2; J= 7,2; J= 7,2; 1H)		60,1	
3,64 (dd; J= 8,0; J= 6,0; 1H)		68,3	
3,66-3,71 (m, 1H)		80,0	
3,81 (ddd; J= 7,2; J= 6,4; J= 6,4; 1H)		109,4	
3,95 (dd; J= 8,0; J= 6,4; 1H)		127,8	
7,38-7,41 (m, 2H)		130,4	
7,74-7,77 (m, 2H)		139,7	
		143,8	

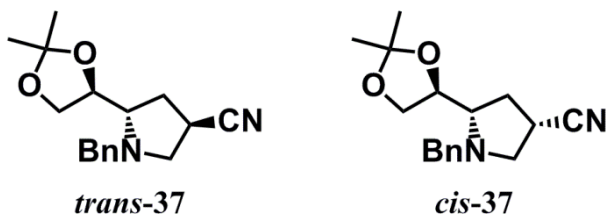
***N*-{(3*S*,5*S*)-5-[(*S*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidin-3-il}-4-metilbencensulfonamida (OC15)**



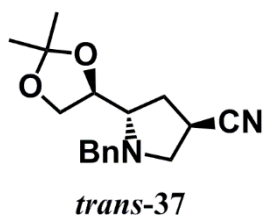
Una disolución del compuesto *cis*-**31** (168 mg, 0,391 mmol) en etanol (3 ml) se agita bajo atmósfera de hidrógeno, a presión atmosférica, durante 12 horas y en presencia de 10% paladio sobre carbono (59,0 mg). Tras ello, el catalizador se separa de la mezcla de reacción mediante filtración a través de Celite[®] y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (Eluyente: AcOEt/EtOH 5:1) proporcionando 122 mg de **OC15** (92% rdo.) como un sólido ligeramente marrón.

Peso molecular		340,44	
Punto de fusión (°C)		122,5 – 123,9	
[α]_D²⁵ (c=1,0; CHCl₃)		-10,1	
IR (cm⁻¹, KBr)		3337, 3100-2500, 1302, 1150, 1074	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MH⁺)	Encontrado(MH⁺)
C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₄ S	ESI+	341,1530	341,1519
¹H-RMN (acetona-d₆, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (acetona-d₆, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
1,24 (s, 3H)		21,4	
1,29 (s, 3H)		25,6	
1,46 (ddd; J= 13,2; J= 7,6; J= 7,6; 1H)		27,1	
2,10 (ddd; J= 13,2; J= 7,6; J= 7,6; 1H)		36,7	
2,42 (s, 3H)		53,3	
2,55 (dd; J= 11,2; J= 6,0; 1H)		55,3	
2,89 (dd; J= 11,2; J= 6,8; 1H)		60,2	
3,06 (ddd; J= 7,6; J= 7,6; J= 7,6; 1H)		68,3	
3,63-3,70 (m, 2H)		80,2	
3,91(ddd; J= 6,4; J= 6,4; J= 6,4; 1H)		109,4	
3,96 (dd; J= 7,6; J= 6,4; 1H)		127,8	
7,38-7,41 (m, 2H)		130,4	
7,74-7,77 (m, 2H)		139,8	
		143,8	

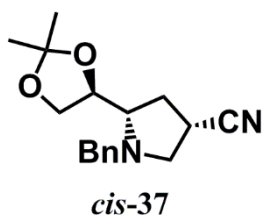
(3*R*,5*S*)-1-Bencil-5-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidin-3-carbonitrilo (*trans*-37) y (3*S*,5*S*)-1-Bencil-5-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidin-3-carbonitrilo (*cis*-37)



A una disolución de la mezcla de 4-yodopirrolidinas diastereoisómeras *cis*-27 y *trans*-27 en proporción 60/40 (809 mg; 2,09 mmol) en DMF anhidra (16 ml) se le añade cianuro de sodio (410 mg; 8,36 mmol), y se agita a 80 °C durante 7 horas. Transcurrido este tiempo, se evapora la DMF a vacío. El residuo se diluye con agua (30 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 40 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. El crudo resultante se purifica por cromatografía en columna (Eluyente: 1) Et₂O/Hx 1:3; 2) Et₂O/Hx 1:1), obteniéndose 228 mg de 4-cianopirrolidina *trans*-37 impurificada con algo de 5-cianopirrolidina **39** (33% de rendimiento aproximado), y 90,2 mg de 4-cianopirrolidina diastereoméricamente pura *cis*-37 (15% rdt.), lo que supone un rendimiento global aproximado del 48%.

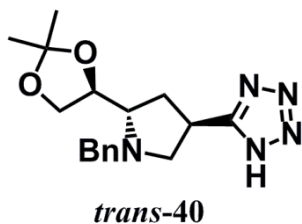


Peso molecular	286,37
Fórmula molecular	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₂
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))
1,35 (s, 3H)	25,0
1,44 (s, 3H)	26,0
2,18-2,23 (m, 1H)	26,4
2,29 (ddd; <i>J</i> = 12,8; <i>J</i> = 8,8; <i>J</i> = 4,8; 1H)	31,2
2,64 (dd; <i>J</i> = 9,4; <i>J</i> = 9,4; 1H)	57,2
2,96-3,04 (m, 2H)	58,9
3,26 (dd; <i>J</i> = 9,0; <i>J</i> = 7,0; 1H)	63,5
3,60-3,66 (m, 2H)	66,7
4,00-4,07 (m, 2H)	76,5
4,11-4,17 (m, 1H)	109,3
7,26-7,38 (m, 5H)	121,1
	127,5
	128,5
	128,9
	137,9



Peso molecular	286,37
Fórmula molecular	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₂
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))
1,36 (s, 3H)	25,1
1,43 (s, 3H)	26,2
2,09 (ddd; <i>J</i> = 13,2; <i>J</i> = 5,6; <i>J</i> = 5,6; 1H)	26,5
2,36 (ddd; <i>J</i> = 13,6; <i>J</i> = 8,8; <i>J</i> = 8,8; 1H)	32,2
2,68 (dd; <i>J</i> = 10,4; <i>J</i> = 6,8; 1H)	56,9
2,91-2,99 (m, 2H)	58,7
3,14 (dd; <i>J</i> = 10,4; <i>J</i> = 4,4; 1H)	63,8
3,49 (d; <i>J</i> = 13,6; 1H)	66,8
3,80 (dd; <i>J</i> = 8,0; <i>J</i> = 6,8; 1H)	77,4
4,09-4,09 (m, 2H)	109,2
4,25 (ddd; <i>J</i> = 6,6; <i>J</i> = 6,6; <i>J</i> = 4,8; 1H)	121,8
7,23-7,33 (m, 5H)	127,3
	128,5
	128,5
	138,2

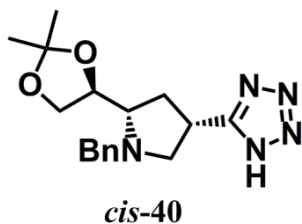
5-**{(3*R*,5*S*)-1-Bencil-5-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidin-3-il}-1*H*-tetrazol**
(*trans*-**40**)



A una disolución de la mezcla de 4-cianopirrolidina *trans*-**37** y la 5-cianopirrolidina **39** (203 mg; 0,616 mmol de *trans*-**37** y 0,070 mmol de **39**) en tolueno anhidro (3,0 ml) se le añade bajo atmósfera de argón óxido de dibutilestaño (194 mg; 0,779 mmol) y azida de trimetilsililo (282 μ l, 2,13 mmol). La mezcla resultante se agita bajo atmósfera de argón a 105 °C durante 7 horas, tras lo cual se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: 1) AcOEt; 2) AcOEt/EtOH 7:1) obteniéndose 174 mg del compuesto *trans*-**40** (86% rdto.) en forma de sólido amarillo y 13,1 mg de una mezcla de los productos diastereoisómeros *trans*-**41** y *cis*-**41** (57% rdto.).

Peso molecular		329,40	
Punto de fusión (°C)		76,9 – 78,1	
[α]_D²⁵ (c=1,0; CH₃OH)		-50,4	
IR (cm⁻¹, KBr)		3600-3200, 3000-2000, 1455, 1419, 1371, 1207, 1061	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MH⁺)	Encontrado(MH⁺)
C ₁₇ H ₂₃ N ₅ O ₂	ESI+	330,1925	330,1935
¹H-RMN (acetona-d₆, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (acetona-d₆, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
1,31 (s, 3H)		25,4	
1,37 (s, 3H)		26,7	
2,35-2,39 (m, 2H)		33,0	
2,68 (dd; J= 9,6; J= 9,6; 1H)		33,1	
3,24 (ddd; J= 6,8; J= 6,8; J= 4,4; 1H)		59,4	
3,33 (dd; J= 9,0; J= 7,0; 1H)		60,1	
3,60 (d; J= 13,2; 1H)		65,0	
3,69-3,78 (m, 1H)		67,2	
3,85 (dd; J= 8,0; J= 7,4; 1H)		78,4	
4,10 (dd; J= 8,0; J= 6,4; 1H)		109,3	
4,26 (d; J= 13,2; 1H)		127,9	
4,31 (ddd; J= 6,8; J= 6,8; J= 4,4; 1H)		129,1	
7,22-7,27 (m, 1H)		129,6	
7,30-7,34 (m, 2H)		140,0	
7,39-7,41 (m, 2H)		158,5	

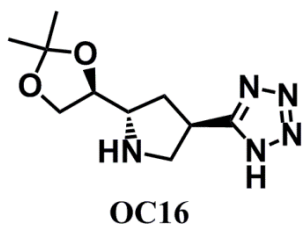
5- $\{(3S,5S)$ -1-bencil-5- $\{(S)$ -2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidin-3-il}-1H-tetrazol
(*cis*-40)



A una disolución de 4-cianopirrolidina *cis*-37 (50,6 mg; 0,177 mmol) en tolueno anhidro (3,0 ml) se le añade bajo atmósfera de argón óxido de dibutilestaño (48,4 mg; 0,194 mmol) y azida de trimetilsililo (70 μ l, 0,53 mmol). La mezcla resultante se agita bajo atmósfera de argón a 105 °C. Se monitoriza el avance de la reacción mediante cromatografía en capa fina para realimentar con más óxido de dibutilestaño y azida de trimetilsililo si se observa que se ha detenido. Transcurridas 65 horas, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (Eluyente: 1) Et₂O/Hx 2:1; 2) AcOEt/EtOH 4:1), lo que proporciona 50,4 mg de compuesto *cis*-40 (87% rdto.) en forma de aceite amarillento.

Peso molecular	329,40
Punto de fusión (°C)	C ₁₇ H ₂₃ N ₅ O ₂
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
1,37 (s, 3H)	24,7
1,43 (s, 3H)	25,6
1,98 (dd; <i>J</i> =14,0; <i>J</i> = 5,6; 1H)	29,7
2,46 (ddd; <i>J</i> = 14,0; <i>J</i> = 10,4; <i>J</i> = 9,2; 1H)	31,4
2,61 (dd; <i>J</i> = 9,6; <i>J</i> = 5,2; 1H)	57,1
2,80 (d; <i>J</i> = 9,6; 1H)	58,7
2,87 (ddd; <i>J</i> = 10,4; <i>J</i> = 5,6; <i>J</i> = 1,2; 1H)	63,3
3,44 (d; <i>J</i> = 13,2; 1H)	66,8
3,58 (dd; <i>J</i> = 8,2; <i>J</i> = 7,0; 1H)	73,6
3,86 (dd; <i>J</i> = 8,8; <i>J</i> = 5,2; 1H)	110,2
4,11-4,17 (m, 2H)	127,5
4,64 (ddd; <i>J</i> = 7,2; <i>J</i> = 7,2; <i>J</i> = 1,6; 1H)	128,4
7,21-7,30 (m, 5H)	128,6
	137,8
	159,7

5-{{(3*R*,5*S*)-5-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirrolidin-3-il}-1*H*-tetrazol (OC16)

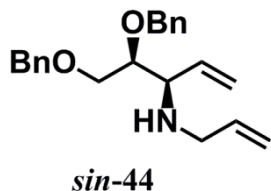


Una disolución de compuesto **trans-40** (98,3 mg; 0,298 mmol) en etanol (2,4 ml) se agita bajo atmósfera de hidrógeno, a presión atmosférica, durante 2 horas y en presencia de 20% hidróxido de paladio sobre carbono (29,5 mg). Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se filtra a través de gel de sílice (Eluyente: 1) AcOEt/EtOH 7:1; 2) MeOH) obteniéndose 72,0 mg de pirrolidina **OC16** (100% rdto.) como un sólido marrón.

Peso molecular		239,27	
Punto de fusión (°C)		Descompone a partir de 170-180 °C	
[α]_D²⁵ (c=0,25; DMSO)		+12,2	
IR (cm⁻¹, KBr)		3600-3200, 1410, 1384, 1066	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MH⁺)	Encontrado(MH⁺)
C ₁₀ H ₁₇ N ₅ O ₂	ESI+	240,1455	240,1452
¹H-RMN (metanol-d4, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (metanol-d4, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
1,34 (s, 3H)		25,2	
1,43 (s, 3H)		26,7	
2,25-2,38 (m, 2H)		33,7	
3,27 (dd; J= 10,8; J= 7,4; 1H)		36,5	
3,52 (dd; J= 10,8; J= 7,2; 1H)		52,8	
3,67 (ddd; J= 7,2; J= 7,2; J= 5,6; 1H)		61,9	
3,72-3,79 (m, 2H)		68,2	
4,14 (dd; J= 8,8; J= 6,4; 1H)		77,5	
4,30 (ddd; J= 6,0; J= 6,0; J= 6,0; 1H)		111,0	
		164,0	

Procedimiento experimental y datos de caracterización de las pirrolidinas bicíclicas

(3*R*,4*S*)-*N*-Alil-4,5-bis(benciloxi)pent-1-en-4-amina (*sin*-44)



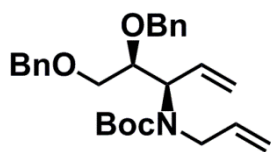
A una disolución de 1,2,5,6-tetra-*O*-bencil-D-manitol **41** (4,00 g; 7,37 mmol) en THF (37 ml) se adiciona (meta)peryodato de sodio (3,15 g; 14,7 mmol) y agua (3,7 ml), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente entre 1 y 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se filtra y se concentra a presión reducida, obteniéndose un aceite compuesto mayoritariamente por el 2,3-di-*O*-bencil-D-gliceraldehído **42**.

Este aceite se disuelve en dietil éter anhidro (26 ml) y se le añade sulfato de magnesio (3,22 g; 25,9 mmol) y alilamina (741 mg; 13,0 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtra y se concentra a presión reducida, obteniéndose un aceite compuesto de forma mayoritaria por la imina **43** que se utiliza en la siguiente etapa sin ningún tipo de purificación adicional.

Una disolución del aceite compuesto mayoritariamente por la imina **43** en dietil éter anhidro (65 ml) se adiciona gota a gota, bajo atmósfera de argón y a -20 °C, sobre una disolución 1 M de bromuro de vinilmagnesio en éter (28,5 ml; 28,5 mmol). La mezcla resultante se agita durante 12 horas bajo atmósfera de argón y a -20 °C. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se coloca en un baño de hielo y se le añade lentamente 40 ml de agua. La mezcla obtenida se filtra a través de Celite[®], se decanta la fase acuosa del filtrado y se extrae con dietil éter (2 x 80 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía en gel de sílice (Eluyente: Et₂O/Hx 2:3 con un 1% (v/v) de trietilamina) proporcionando 3,20 g (64% rdto.) de dialilamina *sin*-44 en forma de aceite ligeramente amarillento.

Peso molecular		337,46	
Punto de fusión (°C)		aceite	
$[\alpha]_D^{25}$ (c=1,02; CHCl ₃)		-11,0	
IR (cm⁻¹, NaCl)		3332, 1642	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MH⁺)	Encontrado(MH⁺)
C ₂₂ H ₂₇ NO ₂	ESI+	338,2115	338,2120
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
1,95 (s _a , 1H)		49,6	
3,08 (dddd; J= 14,2; J= 6,6; J= 1,2; J=1,2; 1H)		62,5	
3,28-3,34 (m, 2H)		70,6	
3,60-3,65 (m, 2H)		73,1	
3,74-3,79 (m, 1H)		73,4	
4,55 (d; J= 12,0; 1H)		81,0	
4,58 (d; J= 12,0; 1H)		115,7	
4,62 (d; J=11,4; 1H)		118,6	
4,84 (d; J= 12,0; 1H)		127,7	
5,10 (dddd; J= 10,4; J= 1,6; J= 1,6; J=1,6; 1H)		127,7	
5,17 (dddd; J= 10,4; J= 1,6; J= 1,6; J=1,6; 1H)		128,0	
5,20-5,26 (m, 2H)		128,4	
5,63-5,72 (m, 1H)		128,5	
5,90 (dddd; J= 17,2; J= 10,4; J= 6,6; J=5,4; 1H)		137,0	
7,30-7,41 (m, 10H)		137,7	
		138,4	
		138,6	

Alil[(3*R*,4*S*)-4,5-bis(benciloxi)pent-1-en-3-il]carbamato de *tert*-butilo (*sin*-46)

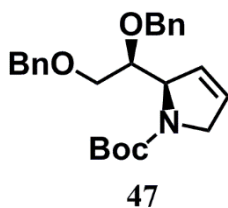


sin-46

Sobre una disolución de la dialilamina *sin*-46 (3,35 g; 9,93 mmol) en una mezcla metanol/trietilamina en proporción 9:1 (30 ml) se adiciona dicarbonato de di-*tert*-butilo (4,98 g; 22,8 mmol), y la reacción se deja agitando a 50 °C durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se concentra a vacío, y el crudo resultante se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: 1) Et₂O/Hx 1:7; 2) Et₂O/Hx 1:5) obteniéndose 3,82 g del compuesto *sin*-46 (88% rdto.) en forma de aceite incoloro.

Peso molecular		437,58	
Punto de fusión (°C)		aceite	
$[\alpha]_D^{25}$ (c=1,02; CHCl ₃)		+4,3	
IR (cm⁻¹, NaCl)		1691, 1642	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MNa⁺)	Encontrado(MNa⁺)
C ₂₇ H ₃₅ NO ₄	ESI+	460,2458	460,2454
¹H-RMN (CDCl₃, 333 K 300 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (CDCl₃, 333 K, 300 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
1,48 (s, 9H)		28,7	
3,59 (dd; J= 10,5; J= 5,2; 1H)		50,4	
3,71 (dd; J= 10,5; J= 3,3; 1H)		62,0	
3,84 (dddd; J= 15,9; J= 6,3; J= 1,3; J=1,3; 1H)		71,4	
3,98-4,11 (m, 2H)		73,2	
4,39 (dd; J= 7,6; J= 7,6; 1H)		73,7	
4,52 (d; J=12,0; 1H)		79,6	
4,58 (d; J=12,0; 1H)		79,8	
4,60 (d; J=11,7; 1H)		115,8	
4,79 (d; J=11,7; 1H)		118,2	
5,06 (dddd; J= 10,2; J= 1,5; J= 1,5; J=1,5; 1H)		127,8	
5,12 (dddd; J= 17,2; J= 1,6; J= 1,6; J=1,6; 1H)		127,8	
5,16-5,21 (m, 2H)		128,3	
5,86 (dddd; J= 17,1; J= 10,6; J= 5,9; J=5,9; 1H)		128,4	
6,08 (ddd; J= 17,4; J= 10,0; J= 7,5; 1H)		135,2	
7,25-7,39 (m, 10H)		136,1	
		138,7	
		139,2	
		155,6	

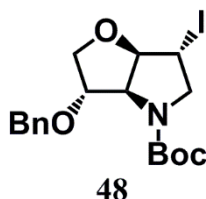
(R)-2-[(S)-1,2-Bis(benciloxietil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (47)



Una disolución del compuesto ***sin-46*** (3,38 g; 7,73 mmol) en diclorometano (38 ml) se adiciona sobre una disolución de catalizador de Grubbs de primera generación (636 mg; 0,77 mmol) en diclorometano (190 ml), y la disolución resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Transcurrido este tiempo, se evapora el disolvente a presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: Et₂O/Hx 1:4), obteniéndose 2,98 g (94% rdt.) de dihidropirrol **47** en forma de aceite ligeramente amarillento.

Peso molecular		409,52	
Punto de fusión (°C)		aceite	
$[\alpha]_D^{25}$ (c=1,05; CHCl ₃)		+123,4	
IR (cm⁻¹, NaCl)		1699	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MNa⁺)	Encontrado(MNa⁺)
C ₂₅ H ₃₁ NO ₄	ESI+	432,2145	432,2163
¹H-RMN, mezcla de rotámeros (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN, mezcla de rotámeros (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
1,47 y 1,50 (s, 9H)		28,5	
3,44-3,53 (m, 2H)		54,1 y 54,3	
3,92-4,00 (m, 1H)		65,0	
4,14-4,22 y 4,23-4,29 (m, 1H)		71,2	
4,14-4,22 y 4,34-4,39 (m, 1H)		72,8 y 73,1	
4,50 (d; J= 12,0; 1H)		73,2 y 73,4	
4,53 (d; J= 12,4; 1H)		78,5 y 79,2	
4,72-4,79 y 4,88-4,92 (m, 1H)		79,6 y 80,1	
4,72-4,79 y 4,80-4,86 (m, 2H)		126,7 y 126,8	
5,76-5,90 (m, 2H)		127,0 y 127,2	
7,26-7,42 (m, 10H)		127,5 y 127,5	
		127,6 y 127,7	
		128,4	
		138,4 y 138,6	
		138,9 y 139,1	
		154,2 y 154,4	

(3*S*,3*aS*,6*R*,6*aR*)-3-(Benciloxi)-6-yodohexahidro-4*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4-carboxilato de *tert*-butilo (48)



Método A: Utilizando ácido benzoico

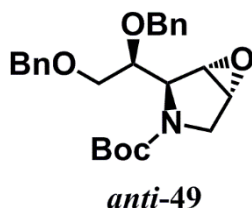
Se adiciona ácido benzoico (60,8 mg; 0,498 mmol) y yodo molecular (63,2 mg; 0,498 mmol) a una disolución de dihidropirrol **47** (102 mg; 0,249 mmol) en acetonitrilo (1,2 ml), y la mezcla se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente. El avance de la reacción se sigue por cromatografía en capa fina y se realimenta con más yodo si se observa que se ha detenido. Transcurridas 4 horas, la mezcla de reacción se diluye con agua (2 ml), disolución acuosa saturada de Na₂SO₃ (3,0 ml) y disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2,0 ml), y se extrae con diclorometano (3 x 10 ml). Se juntan los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. La purificación del residuo resultante mediante columna cromatográfica (Eluyente: AcOEt/Hx 1:9) permiten obtener 68,7 mg de compuesto bicíclico **48** (62% rdto.) en forma de sólido ligeramente marrón.

Método B: Utilizando una cantidad catalítica de ácido trifluoroacético

Se adiciona ácido trifluoroacético (2 µl; 0,026 mmol) y yodo molecular (64,2 mg; 0,506 mmol) a una disolución de dihidropirrol **47** (104 mg; 0,253 mmol) en acetonitrilo (1,2 ml), y la mezcla se mezcla se mantiene bajo agitación y a temperatura ambiente. El avance de reacción se sigue por cromatografía en capa fina y se realimenta con más yodo si se observa que se ha detenido. Tras 2 horas y media, se diluye la mezcla de reacción con disolución acuosa saturada de Na₂SO₃ (5 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 10 ml). Se juntan los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. La purificación del residuo resultante mediante columna cromatográfica (Eluyente: AcOEt/Hx 1:9) permiten obtener 72,2 mg de compuesto bicíclico **48** (64% rdto.) en forma de sólido ligeramente marrón.

Peso molecular		445,30	
Punto de fusión (°C)		74,7 – 76,2	
[α]_D²⁵ (c=0,25; CHCl₃)		+41,8	
IR (cm⁻¹, KBr)		1691, 1114	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MNa⁺)	Encontrado(MNa⁺)
C ₁₈ H ₂₄ INO ₄	ESI+	468,0642	468,0649
¹H-RMN, mezcla de rotámeros (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN, mezcla de rotámeros (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
1,50 y 1,52 (s, 9H)		25,5 y 25,9	
3,66 y 3,70 (dd; J= 13,6; J= 4,0 y J= 13,6; J= 4,0; 1H)		28,5 y 28,6	
3,85 y 3,88 (dd; J= 10,0; J= 3,6 y J= 10,0 J= 3,6; 1H)		55,1 y 55,7	
3,95 y 4,09 (d; J= 13,6 y J= 13,6; 1H)		65,2 y 65,3	
4,10 y 4,18 (d; J= 10,0 y J= 10,0; 1H)		71,5 y 71,6	
4,18 y 4,27 (d; J= 3,6 y J= 3,6; 1H)		74,6 y 75,0	
4,24 y 4,26 (d; J= 4,0 y J= 4,0; 1H)		80,8 y 81,0	
4,60 y 4,66 (d; J= 12,0 y J= 12,0; 1H)		82,4 y 83,1	
4,65 y 4,76 (d; J= 4,0 y J= 4,0; 1H)		88,9 y 89,8	
4,69 y 4,82 (d; J= 12,0 y J= 12,0; 1H)		127,6 y 127,9	
4,95 y 4,98 (d; J= 4,0 y J= 4,0; 1H)		127,8 y 128,0	
7,26-7,39 (m, 5H)		128,5 y 128,7	
		137,7 y 138,1	
		154,1 y 154,4	

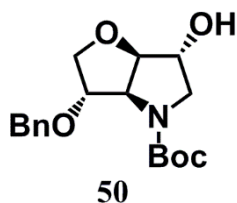
(1*S*,2*S*,5*R*)-[(*S*)-1,2-Bis(benciloxietil)]-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *tert*-butilo (*anti*-49)



Una disolución acuosa 0,1 M de Na₂EDTA (504 μl), 1,1,1-trifluoroacetona (2,44 ml; 27,2 mmol) y agua (16 ml) se adicionan sucesivamente a una disolución de dihidropirrol **47** (1,03 g; 2,52 mmol) en acetonitrilo (30 ml) a 0 °C. A la mezcla resultante se le añade lentamente, a 0 °C y la largo de una hora, una mezcla sólida de Oxone[®] (7,90 g; 12,9 mmol) y NaHCO₃ (1,48 g; 17,64 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante dos horas. A continuación los sólidos presentes en la misma se separan mediante filtración, el filtrado se diluye con agua (10 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 40 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a vacío. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: Et₂O/Hx 1:2), proporcionando 933 mg del epóxido *anti*-**49** (87% rdtó.) en forma de sólido blanco.

Peso molecular		425,53	
Punto de fusión (°C)		66,4 – 67,6	
[α]_D²⁵ (c=1,0; CHCl₃)		+63,5	
IR (cm⁻¹, KBr)		1679, 1109	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MNa⁺)	Encontrado(MNa⁺)
C ₂₅ H ₃₁ NO ₅	ESI+	448,2094	448,2081
¹H-RMN, mezcla de rotámeros (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN, mezcla de rotámeros (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
1,40 y 1,46 (s, 9H)		28,4 y 28,5	
3,21 y 3,24 (dd; J= 12,8; J= 1,2 y J= 12,4; J= 0,8; 1H)		47,9 y 48,5	
3,48-3,53 (m, 1H)		55,0 y 55,6	
3,55-3,63 (m, 1H)		57,1 y 57,4	
3,63-3,67 (m, 1H)		59,0 y 59,5	
3,69-3,73 (m, 1H)		70,3 y 70,7	
3,78 y 3,88 (d; J= 12,4 y J= 12,8; 1H)		72,8 y 73,1	
3,94 y 4,07 (ddd; J= 6,4; J= 3,6; J= 3,6 y J= 7,2; J= 3,6; J= 3,6; 1H)		73,7 y 73,7	
4,19 y 4,36 (d; J= 4,0 y J= 3,6; 1H)		77,6 y 77,7	
4,51-4,61 (m, 2H)		80,1 y 80,4	
4,68 y 4,71 (d; J= 12,0 y J= 12,0; 1H)		127,7 y 127,7	
4,80 y 4,81 (d; J= 12,0 y J= 12,0; 1H)		127,8 y 127,9	
7,28-7,40 (m, 10H)		128,4 y 128,5	
		128,5 y 128,5	
		138,0 y 138,2	
		138,4 y 138,6	
		154,9 y 155,2	

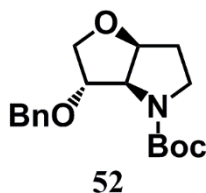
(3*S*,3*aS*,6*R*,6*aR*)-3-(Benciloxi)-6-hidroxihexahidro-4*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4-carboxilato de *tert*-butilo (50**)**



A una dispersión de compuesto *anti*-**49** (910 mg; 2,14 mmol) en metanol/agua 3:1 (18 ml) se adiciona ácido trifluoroacético (33 μ l; 0,43 mmol), y la mezcla se agita a 40 °C durante 24 horas. Transcurrido este tiempo se evapora el metanol a presión reducida. El residuo se diluye con agua (15 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 30 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a vacío. La purificación del crudo resultante por columna cromatográfica (Eluyente: 1) Et₂O/Hx 1:1; 2) Et₂O) proporciona 538 mg del compuesto bicíclico **50** (75% rdto,) en forma de sólido blanco.

Peso molecular		335,40	
Punto de fusión (°C)		124,3 – 128,5	
[α]_D²⁵ (c=0,63; CHCl₃)		+44,1	
IR (cm⁻¹, KBr)		3430, 1680	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MNa⁺)	Encontrado(MNa⁺)
C ₁₈ H ₂₅ NO ₅	ESI+	358,1625	358,1636
¹H-RMN, mezcla de rotámeros (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN, mezcla de rotámeros (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
1,49 (s, 9H)		28,5 y 28,6	
3,01 (s _a , 1H)		53,2 y 53,5	
3,27-3,33 (m, 1H)		65,1	
3,61 y 3,72 (d; J= 12,4 y J= 12,4; 1H)		71,4 y 71,5	
3,76-3,83 (m, 1H)		72,5 y 73,0	
3,92 y 4,00 (d; J= 10,0 y J= 10,4; 1H)		72,7 y 73,4	
4,16-4,22 (m, 1H)		80,2 y 80,8	
4,16-4,22 y 4,28-4,31 (m, 1H)		82,4 y 83,2	
4,47-4,56 (m, 2H)		86,4 y 87,0	
4,59 y 4,67 (d; J= 12,0 y J= 10,8; 1H)		127,5 y 127,7	
4,70 y 4,82 (d; J= 11,6 y J= 12,0; 1H)		127,9	
7,26-7,40 (m, 5H)		128,4 y 128,6	
		137,8 y 138,2	
		154,4 y 154,6	

(3*S*,3*aR*,6*aS*)-3-(Benciloxi)hexahidro-4*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4-carboxilato de *tert*-butilo (52)



Método A: Deshalogenación radicalaria

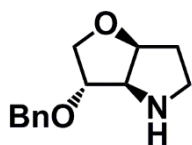
Se agita a 80 °C una disolución de compuesto bicíclico **48** (62,0 mg; 0,139 mmol), hidruro de tributilestaño (75 µl; 0,278 mmol) y AIBN (2,3 mg; 0,014 mmol) en tolueno (1 ml). El avance de la reacción se monitoriza mediante cromatografía en capa fina y se realimenta con más hidruro de tributilestaño y AIBN si se observa que se ha detenido. Una vez que ha consumido todo el compuesto **48**, la mezcla de reacción se concentra a vacío y el crudo resultante se purifica mediante cromatografía en capa fina (Eluyente: 1) Et₂O/Hx 1:5; 2) Et₂O/Hx 1:3), obteniéndose 27,9 mg del compuesto **52** (62% rdto.) en forma de aceite amarillento.

Método B: Deshalogenación con superhidruro

A una disolución de compuesto bicíclico **48** (64,1 mg; 0,144 mmol) en THF (1 ml) se adiciona disolución 1 M de trietilborohidruro de litio en THF (576 µl; 0,576 mmol), a 0 °C y bajo atmósfera de argón. La mezcla se agita bajo estas condiciones y la reacción se monitoriza por cromatografía en capa fina. Al no observarse cambios en la misma, se deja que la temperatura suba hasta temperatura ambiente y se realimenta con más disolución 1M de trietilborohidruro de litio. Una vez consumido el producto **48**, la mezcla de reacción se diluye con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 10 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl (7 ml), se secan con sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía en columna (Eluyente: 1) Et₂O/Hx 1:5; 2) Et₂O/Hx 1:3) conduce a la obtención de 23,1 mg de compuesto **52** (50% rdto.) en forma de aceite amarillento.

Peso molecular	319,40
Fórmula molécula	C ₁₈ H ₂₅ NO ₄
¹H-RMN, mezcla de rotámeros (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))	¹³C-RMN, mezcla de rotámeros (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))
1,51 (s, 9H)	28,6 y 28,7
1,81-1,93 (m, 1H)	32,0 y 32,2
2,01-2,10 (m, 1H)	45,2 y 45,5
3,21 (ddd; J= 11,2; J= 11,8; J= 6,4; 1H)	66,7 y 66,9
3,64 y 3,79 (dd; J= 9,8; J= 9,8 y J= 9,8; J= 9,8; 1H)	71,5
3,86 y 3,89-3,93 (dd; J= 10,0; J= 3,6 y m; 1H)	73,0 y 73,6
3,89-3,93 y 3,97-4,02 (m, 1H)	82,0 y 82,9
4,19 y 4,25-4,29 (d; J= 2,4 y m; 1H)	83,3 y 84,2
4,25-4,29 y 4,34 (m y d; J= 4,4; 1H)	127,6 y 127,6
4,61 y 4,71 (d; J= 12,0 y J= 12,0; 1H)	127,9 y 128,0
4,70 y 4,85 (d; J= 12,8 y J= 12,8; 1H)	128,4 y 128,6
4,75-4,79 y 4,80-4,83 (m, 1H)	
7,26-7,41 (m, 5H)	

(3*S*,3*aR*,6*aS*)-3-(Benciloxi)hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol (OC17)

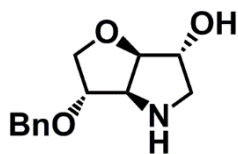


OC17

El compuesto **52** (51,0 mg; 0,160 mmol) se disuelve en una disolución 4 M de ácido clorhídrico en acetato de etilo (0,6 ml) y se agita a temperatura ambiente durante una hora y media. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El residuo se diluye con disolución acuosa 1 M de NaOH (3 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 7 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se evapora el disolvente a vacío. El crudo resultante se purifica por cromatografía en gel de sílice (Eluyente: 1) Et₂O; 2) AcOEt/EtOH 2:1), obteniéndose 15,8 mg de la pirrolidina **OC17** (45% rdto.) como un sólido ligeramente amarillento.

Peso molecular		219,28	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MH⁺)	Encontrado(MH⁺)
C ₁₃ H ₁₇ NO ₂	ESI+	220,1332	220,1336
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
1,75 (dddd; <i>J</i> = 13,2; <i>J</i> = 9,6; <i>J</i> = 7,6; <i>J</i> =5,4; 1H)		34,8	
1,92-1,98 (m, 1H)		46,1	
2,37 (s _a , 1H)		63,8	
2,88 (ddd; <i>J</i> = 10,2; <i>J</i> = 10,2; <i>J</i> = 6,0; 1H)		71,7	
2,98 (ddd; <i>J</i> = 10,8; <i>J</i> = 7,6; <i>J</i> = 3,2; 1H)		71,9	
3,77-3,83 (m, 2H)		83,4	
3,91-3,95 (m, 2H)		85,8	
4,55 (d; <i>J</i> = 11,8; 1H)		127,9	
4,60 (d; <i>J</i> = 11,8; 1H)		127,9	
4,72 (ddd; <i>J</i> = 5,4; <i>J</i> = 5,4; <i>J</i> = 1,2; 1H)		128,6	
7,26-7,35 (m, 5H)		138,1	

(3*S*,3*aS*,6*R*,6*aR*)-3-(Benciloxi)hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-6-ol (OC18)

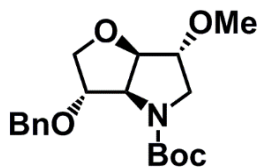


OC18

El compuesto **50** (167 mg; 0,498 mmol) se disuelve en una disolución 4 M de ácido clorhídrico en acetato de etilo (1 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El residuo se diluye con disolución acuosa 1 M de NaOH (8 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 15 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose 109 mg de la pirrolidina **OC18** (93% rdto.) como un sólido ligeramente amarillento.

Peso molecular		235,28	
Punto de fusión (°C)		112,1 – 115,3	
[α]_D²⁵ (c=1,0; CHCl₃)		-41,1	
IR (cm⁻¹, KBr)		3298, 3113, 1118, 1097, 1080, 1043	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MH⁺)	Encontrado(MH⁺)
C ₁₃ H ₁₇ NO ₃	ESI+	236,1281	236,1288
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
2,76 (s _a , 2H)		53,2	
2,85 (dd; J= 12,4; J= 3,2; 1H)		66,7	
2,91 (d; J= 12,4; 1H)		71,5	
3,80 (dd; J= 10,0; J= 4,0; 1H)		72,0	
3,86 (dd; J= 10,0; J= 2,4; 1H)		76,3	
3,92-3,94 (m, 1H)		85,3	
4,01 (d; J= 5,2; 1H)		88,4	
4,16-4,18 (m, 1H)		127,8	
4,43 (d; J= 5,2; 1H)		127,9	
4,55 (d; J= 12,0; 1H)		128,6	
4,60 (d; J= 12,0; 1H)		137,9	
7,27-7,38 (m, 5H)			

(3*S*,3*aS*,6*R*,6*aR*)-3-(Benciloxi)-6-metoxihexahidro-4*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4-carboxilato de *tert*-butilo (53**)**

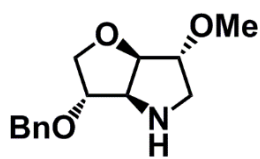


53

Se adiciona hidruro de sodio disperso al 60% en parafina (90 mg; 2,24 mmol) a una disolución de compuesto **50** (301 mg; 0,898 mmol) en THF (12 ml) a 0 °C y bajo atmósfera de argón. La mezcla resultante se agita a 0 °C durante 1 hora, tras lo cual se adiciona yoduro de metilo (335 µl; 5,39 mmol) y la reacción se deja agitando a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón. Transcurridas 2 horas el exceso de hidruro de sodio se neutraliza adicionando a 0 °C agua (7,5 ml) y disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (7,5 ml), y la mezcla obtenida se extrae con diclorometano (3 x 30 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl (10 ml), se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: Et₂O/Hx 3:2) conduce a la obtención de 301 mg de compuesto **53** (96% rdtó.) en forma de aceite incoloro.

Peso molecular		349,43	
Punto de fusión (°C)		aceite	
[α]_D²⁵ (c=1,0; CHCl₃)		+35,9	
IR (cm⁻¹, NaCl)		1702, 1100	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MNa⁺)	Encontrado(MNa⁺)
C ₁₉ H ₂₇ NO ₅	ESI+	372,1781	372,1789
¹H-RMN, mezcla de rotámeros (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN, mezcla de rotámeros (CDCl₃, 400 MHz, δ(ppm), J (Hz))	
1,50 (s, 9H)		28,5 y 28,6	
3,22 y 3,27 (dd; J= 12,8; J= 3,6 y J= 12,8; J= 3,6; 1H)		49,8 y 50,7	
3,37 (s, 3H)		57,0	
3,69 y 3,86 (d; J= 12,4 y J= 12,8; 1H)		65,1 y 65,3	
3,75-3,85 (m, 2H)		71,4 y 71,5	
3,93 y 4,00 (d; J= 10,0 y J= 10,0; 1H)		72,4 y 72,9	
4,20 y 4,31 (d; J= 3,2 y J= 3,6; 1H)		80,0 y 80,5	
4,41 y 4,48 (d; J= 4,4 y J= 4,4; 1H)		81,9 y 82,5	
4,60 y 4,84 (d; J= 12,0 y J= 11,6; 1H)		82,5 y 83,4	
4,63-4,65 (m, 1H)		83,5 y 84,7	
4,69 Y 4,71 (d; J= 11,6 y J= 11,6; 1H)		127,5 y 127,6	
7,26-7,40 (m, 5H)		127,9 y 127,9	
		128,4 y 128,6	
		137,8 y 138,3	
		154,0 y 154,3	

(3*S*,3*aS*,6*R*,6*aR*)-3-(Benciloxi)-6-metoxihexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol (OC19)

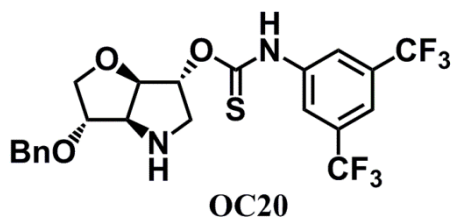


OC19

El compuesto **53** (63,0 mg; 0,180 mmol) se disuelve en una disolución 4 M de ácido clorhídrico en acetato de etilo (750 μ l) y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El residuo se diluye con disolución acuosa 1 M de NaOH (5 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 10 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose 42,2 mg de la pirrolidina **OC19** (94% rdto.) en forma de aceite ligeramente amarillento.

Peso molecular		249,31	
Punto de fusión (°C)		Aceite	
$[\alpha]_D^{25}$ (c=1,0; CHCl ₃)		-23,3	
IR (cm⁻¹, NaCl)		3355, 1095	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MH⁺)	Encontrado(MH⁺)
C ₁₄ H ₁₉ NO ₃	ESI+	250,1438	250,1449
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
2,60 (s _a , 1H)		50,7	
2,85 (dd; J= 12,4; J= 3,6; 1H)		56,9	
3,04 (ddd; J= 12,4; J= 1,4; J= 1,4; 1H)		67,0	
3,37 (s, 3H)		71,5	
3,74-3,76 (m, 1H)		72,0	
3,86 (d; J= 3,6; 2H)		85,2	
3,96-3,99 (m, 2H)		85,4	
4,56 (d; J= 11,6; 1H)		85,8	
4,55-4,57 (m, 1H)		127,8	
4,61 (d; J= 12,0; 1H)		127,9	
7,27-7,38 (m, 5H)		128,5	
		138,0	

3,5-Bis(trifluorometil)fenil]carbamoioato de *O*-[(3*S*,3*aS*,3*R*,6*aR*)-3-(benciloxi)-6-hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-6-ilo] (OC20)

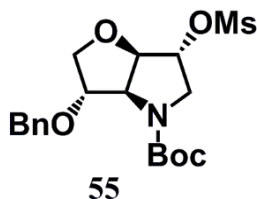


Se adiciona hidruro de sodio disperso al 60% en parafina (12,7 mg; 0,318 mmol) a una disolución de compuesto **50** (53,3 mg; 0,159 mmol) en THF (1,7 ml) a 0 °C y bajo atmósfera de argón. La mezcla resultante se agita a 0 °C durante 1 hora, tras lo cual se adiciona 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianato (32 µl; 0,175 mmol) y la reacción se deja agitando a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón. Transcurridas 12 horas, se destruye el exceso de hidruro de sodio con agua (5 ml) y la mezcla se extrae con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se juntan los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a vacío. El residuo se purifica mediante columna cromatográfica (Eluyente: 1) Et₂O/Hx 1:3; 2) Et₂O), obteniéndose un aceite compuesto mayoritariamente por el producto **54**.

Este aceite se disuelve en una disolución 4 M de ácido clorhídrico en acetato de etilo (1,0 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El residuo se diluye con disolución acuosa 1 M de NaOH (4 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 10 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. La purificación del residuo resultante por cromatografía en columna (Eluyente: AcOEt/Hx 2:1 con 1% (v/v) de trietilamina) conduce a la obtención de 71,1 mg de pirrolidina **OC20** (88% rdto.) en forma de aceite ligeramente amarillento.

Peso molecular		506,46	
Punto de fusión (°C)		aceite	
$[\alpha]_D^{25}$ (c=0,5; CHCl₃)		-28,4	
IR (cm⁻¹, NaCl)		3258, 1380, 1278, 1182, 1134	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MH⁺)	Encontrado(MH⁺)
C ₂₂ H ₂₀ F ₆ N ₂ O ₃ S	ESI+	507,1172	507,1172
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
3,17 (dd; J= 13,2; J= 3,4; 1H)		51,1	
3,29 (d; J= 13,2; 1H)		67,2	
3,90 (dd; J= 10,0; J= 4,0; 1H)		71,6	
3,97 (dd; J= 10,0; J= 1,6; 1H)		72,3	
3,99-4,03 (m, 1H)		85,1	
4,08 (d; J= 4,4; 1H)		85,6	
4,57 (d; J= 11,8; 1H)		118,8	
4,61 (d; J= 11,8; 1H)		123,0 (c; J= 271,2)	
4,77 (d; J= 4,8; 1H)		127,8	
5,71-5,75 (m, 1H)		128,1	
7,26-7,37 (m, 5H)		128,6	
7,55-8,28 (m, 3H)		132,5 (c; J=32,8)	
		137,6	
		168,8	
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 376 MHz, δ (ppm), J (Hz))		-63,0	

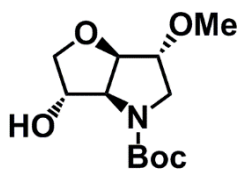
(3*S*,3*aS*,6*R*,6*aR*)-3-(Benciloxi)-6-[(metilsulfonil)oxi]hexahidro-4*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4-carboxilato de *tert*-butilo (55**)**



Se adiciona cloruro de metanosulfonilo (182 μ l; 2,36 mmol) a una disolución de compuesto **50** (132 mg; 0,394 mmol) y trietilamina (328 μ l; 2,36 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml) a cero 0 °C y bajo atmósfera de argón. Se deja que la mezcla resultante alcance la temperatura ambiente y se agita durante 2 horas en atmosfera inerte. Transcurrido este tiempo, se añade disolución acuosa de NaHCO₃ (5 ml) a la mezcla de reacción, y se extrae con diclorometano (3 x 7ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. La purificación del residuo resultante por cromatografía en gel de sílice (Eluyente: Et₂O) proporciona 151 mg del compuesto **55** (92% rdto.) en forma de aceite ligeramente amarillento.

Peso molecular		413,49	
Punto de fusión (°C)		aceite	
$[\alpha]_D^{25}$ (c=1,3; CHCl ₃)		+27,1	
IR (cm⁻¹, NaCl)		1698, 1397, 1366, 1172	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MNa⁺)	Encontrado(MNa⁺)
C ₁₉ H ₂₇ NO ₇ S	ESI+	436,1400	436,1414
¹H-RMN, mezcla de rotámeros (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN, mezcla de rotámeros (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
1,48 (s, 9H)		28,4 y 28,5	
3,03 (s, 3H)		38,7	
3,40 y 3,44 (dd; J= 13,2; J= 3,0 y J= 12,4; J= 3,0; 1H)		50,8 y 51,5	
3,76 y 3,81 (dd; J= 10,4; J= 3,4 y J= 10,4; J= 4,0; 1H)		65,2 y 65,3	
3,90 y 3,99-4,04 (d; J= 13,6 y m; 1H)		71,5 y 71,5	
3,95 y 3,99-4,04 (d; J= 10,4 y m; 1H)		72,7 y 73,2	
4,19 y 4,30 (d; J= 2,6 y J= 2,6; 1H)		80,1 y 80,4	
4,46 y 4,53 (d; J= 4,2 y J= 4,2; 1H)		80,8 y 81,1	
4,58 y 4,65 (d; J= 11,6 y J= 11,6; 1H)		82,2 y 83,0	
4,65-4,71 (m, 1H)		84,0 y 85,0	
4,76-4,81 (m, 1H)		127,5 y 127,8	
4,98 (d; J= 3,2; 1H)		127,7 y 128,0	
7,25-7,37 (m, 5H)		128,4 y 128,6	
		137,6 y 138,0	
		153,6 y 153,9	

(3*S*,3*aS*,6*R*,6*aR*)-3-Hidroxi-6-metoxihexahidro-4*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4-carboxilato de *tert*-butilo (57)

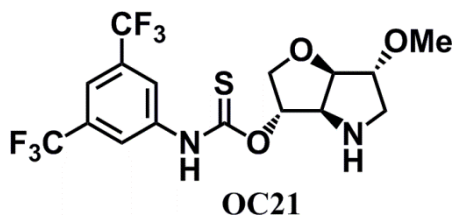


57

Una disolución de compuesto **53** (298 mg; 0,853 mmol) en etanol (10 ml) se agita bajo atmósfera de hidrógeno, a presión atmosférica, durante 2 horas y en presencia de 20% hidróxido de paladio sobre carbono (74,5 mg). Transcurrido este tiempo, el catalizador se separa de la mezcla de reacción mediante filtración a través de Celite[®] y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante columna en gel de sílice (Eluyente: 1) Et₂O/Hx 2:1; 2) Et₂O), lo que proporciona 220 mg (99% rdt.) de compuesto **57** en forma de aceite incoloro.

Peso molecular		259,30	
Punto de fusión (°C)		aceite	
$[\alpha]_D^{25}$ (c=1,0; CHCl ₃)		+51,9	
IR (cm⁻¹, NaCl)		3437, 1700, 1168, 1102	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MNa⁺)	Encontrado(MNa⁺)
C ₁₂ H ₂₁ NO ₅	ESI+	282,1312	282,1318
¹H-RMN, mezcla de rotámeros (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN, mezcla de rotámeros (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
1,44 y 1,47 (s, 9H)		28,5 y 28,6	
3,20 y 3,26 (dd; J= 12,4; J= 4,4 y J= 12,4; J= 3,8; 1H)		49,7 y 50,8	
3,34 (s, 3H)		57,1	
3,59 y 3,75-3,81 (d; J= 12,4 y m; 1H)		68,1 y 68,8	
3,73 (d; J= 4,0; 1H)		74,2 y 74,3	
3,75-3,81 (m, 1H)		75,6 y 76,5	
3,75-3,81 y 3,85 (m y dd; J= 9,8; J= 4,4; 1H)		80,4 y 80,6	
4,17-4,21 (m, 1H)		81,9 y 82,5	
4,35-4,38 y 4,41-4,43 (m, 1H)		83,4 y 84,6	
4,58-4,61 (m, 1H)		154,9 y 155,1	

[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]carbamotioato de *O*-[(3*S*,3*aS*,6*R*,6*aR*)-6-metoxihexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-3-ilo] (**OC21**)

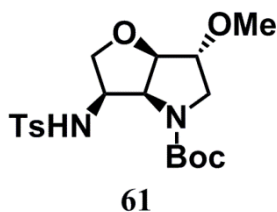


Se adiciona hidruro de sodio disperso al 60% en parafina (20,1 mg; 0,503 mmol) a una disolución de compuesto **57** (65,2 mg; 0,251 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C y bajo atmósfera de argón. La mezcla resultante se agita a 0 °C durante 1 hora, tras lo cual se adiciona 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianato (50 µl; 0,27 mmol) y la reacción se deja agitando a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón. Transcurridas 12 horas, se destruye el exceso de hidruro de sodio con agua (8 ml) y la mezcla se extrae con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se juntan los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a vacío. El residuo se purifica mediante columna cromatográfica (Eluyente: 1) Et₂O/Hx 1:3; 2) Et₂O), obteniéndose un aceite compuesto mayoritariamente por el producto **58**.

Este aceite se disuelve en disolución 4 M de ácido clorhídrico en acetato de etilo (1,0 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El residuo se diluye con disolución acuosa 1 M de NaOH (6 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 12 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose 101 mg de pirrolidina **OC21** (93% rdt.) en forma de sólido ligeramente amarillento.

Peso molecular		430,37	
Punto de fusión (°C)		57,0 – 58,3	
[α]_D²⁵ (c=0,1; MeCN)		-54,7	
IR (cm⁻¹, KBr)		3227, 1381, 1278, 1181, 1131	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MH⁺)	Encontrado(MH⁺)
C ₁₆ H ₁₆ F ₆ N ₂ O ₃ S	ESI+	431,0859	431,0865
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ(ppm), <i>J</i> (Hz))		¹³C-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ(ppm), <i>J</i> (Hz))	
2,14 (s _a , 1H)		50,8	
2,96 (dd; <i>J</i> = 12,0; <i>J</i> = 4,2; 1H)		57,1	
3,06 (ddd; <i>J</i> = 12,0; <i>J</i> = 2,6; <i>J</i> = 1,0; 1H)		66,4	
3,38 (s, 3H)		71,8	
3,80-3,82 (m, 1H)		85,6	
4,03 (dd; <i>J</i> = 10,8; <i>J</i> = 3,2; 1H)		85,9	
4,08 (d; <i>J</i> = 10,8; 1H)		118,8	
4,12 (d; <i>J</i> = 5,2; 1H)		123,0 (c; <i>J</i> = 271,1)	
4,59 (d; <i>J</i> = 5,2; 1H)		132,6 (c; <i>J</i> = 34,8)	
5,63-5,67 (m, 1H)		135,3	
7,62-8,32 (m, 3H)		187,0	
8,86 (s _a , 1H)			
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 376 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))		-63,1	

(3*R*,3*aS*,6*R*,6*aR*)-3-[(4-Metilfenil)sulfonamido]-6-metoxihexahidro-4*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4-carboxilato de *tert*-butilo (**61**)



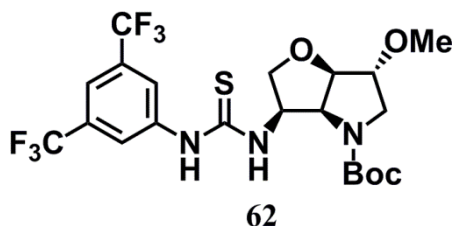
A una disolución de compuesto **57** (83,4 mg; 0,322 mmol) y trifenilfosfina (422 mg; 1,61 mmol) en THF anhidro (5 ml) se adiciona gota a gota, a 0 °C y bajo atmósfera de argón, DIAD (317 μ l; 1,61 mmol). La mezcla resultante se agita durante 15 minutos a 0 °C y bajo atmósfera de argón, tras lo cual se añade azida de ácido nicotínico (205 mg; 1,38 mmol). Se permite que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente, y se deja agitando bajo atmósfera de argón hasta que por cromatografía en capa fina se observa la total desaparición del producto de partida, aproximadamente unas 4 horas. Se adiciona agua (7,0 ml) a la mezcla de reacción, y se extrae con diclorometano (3 x 15 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato de MgSO₄, se filtran y se concentran a vacío. El residuo se filtra a través de gel de sílice (Eluyente: AcOEt/Hx 1:3), obteniéndose un aceite compuesto por el producto **59**, pero en el que también se encuentran presentes impurezas derivadas del DIAD y de la azida de ácido nicotínico.

Este aceite se disuelve en etanol (2,5 ml) y se agita en atmósfera de hidrógeno, a presión atmosférica durante 2 horas y en presencia de 10% paladio sobre carbono (9,1 mg). Transcurrido este tiempo, el catalizador se separa de la mezcla de reacción mediante filtración en Celite[®]. El filtrado se concentra a vacío, obteniéndose un aceite en el que está presente la amina **60**.

A una disolución de este aceite y trietilamina (90 μ l; 0,64 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml) se le adiciona a 0 °C cloruro de *p*-toluensulfonilo (92,0 mg; 0,482 mmol). La disolución resultante se deja agitando a 0 °C durante 1 hora y seguidamente a temperatura ambiente durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: Et₂O/Hx 2:1), obteniéndose 55,4 mg de compuesto **61** (42% rdto.) en forma de sólido ligeramente amarillento.

Peso molecular		412,50	
Punto de fusión (°C)		116,4 – 117,9	
[α]_D²⁵ (c=0,5; CHCl₃)		+44,2	
IR (cm⁻¹, KBr)		3277, 1696, 1403, 1168, 1093	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MNa⁺)	Encontrado(MNa⁺)
C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₆ S	ESI+	435,1560	435,1579
¹H-RMN, mezcla de rotámeros (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
1,48 (s, 9H)		21,6	
2,42 (s, 3H)		28,4	
3,07-3,41 (m, 1H)		52,0	
3,29 (s, 3H)		56,9	
3,0-3,41 y 3,44-3,58 (m, 1H)		57,3	
3,44-3,58 (m, 1H)		62,4	
3,67 (d; J= 3,6; 1H)		71,5	
3,83 (d; J= 12,4; 1H)		81,8	
3,99-4,19 (m, 1H)		82,5	
3,34-3,49 (m, 2H)		83,5	
7,30-7,32 (m, 2H)		127,3	
7,70-7,81 (m, 2H)		129,9	
		136,5	
		143,6	

(3*R*,3*aS*,6*R*,6*aR*)-3-{{3-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil}tioureido)-6-metoxihexahidro-4*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4-carboxilato de *tert*-butilo (62)



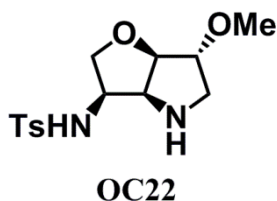
A una disolución de compuesto **57** (43,3 mg; 0,167 mmol) y trifenilfosfina (219 mg; 0,835 mmol) en THF anhidro (5 ml) se adiciona gota a gota, a 0 °C y bajo atmósfera de argón, DIAD (164 µl; 0,835 mmol). La mezcla resultante se agita durante 15 minutos a 0 °C y bajo atmósfera de argón, tras lo cual se añade azida de ácido nicotínico (106 mg; 0,718 mmol). Se permite que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente, y se deja agitando bajo atmósfera de argón hasta que por cromatografía en capa fina se observa la total desaparición del producto de partida, aproximadamente unas 4 horas. Se adiciona agua (5,0 ml) a la mezcla de reacción, y se extrae con diclorometano (3 x 10 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato de MgSO₄, se filtran y se concentran a vacío. El residuo se filtra a través de gel de sílice (Eluyente: AcOEt/Hx 1:3), obteniéndose un aceite compuesto por el producto **59**, pero en el que también se encuentran presentes impurezas derivadas del DIAD y de la azida de ácido nicotínico.

Este aceite se disuelve en etanol (1,3 ml) y se agita en atmósfera de hidrógeno, a presión atmosférica durante 2 horas y en presencia de 10% paladio sobre carbono (4,7 mg). Transcurrido este tiempo, el catalizador se separa de la mezcla de reacción mediante filtración en Celite[®]. El filtrado se concentra a vacío, obteniéndose un aceite en el que está presente la amina **60**.

A una disolución de este aceite en diclorometano anhidro (1 ml) se le adiciona cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianato (40 µl; 0,22 mmol), y la disolución resultante se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: Et₂O/Hx 2:1), obteniéndose 37,2 mg de compuesto **62** (42% rdt.) en forma de aceite ligeramente amarillento.

Peso molecular	529,50
Fórmula molecular	C ₂₁ H ₂₅ F ₆ N ₃ O ₄ S
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
1,23 (s, 9H)	28,1
3,16-3,38 (m, 2H)	52,1
3,34 (s, 3H)	57,1
3,65-3,95 (m, 3H)	62,8
4,32-4,51 (m, 1H)	81,8
4,51-4,76 (m, 2H)	81,9
7,60-8,07 (m, 3H)	123,1 (c; <i>J</i> = 271,4)
8,28-9,29 (m, 1H)	135,9

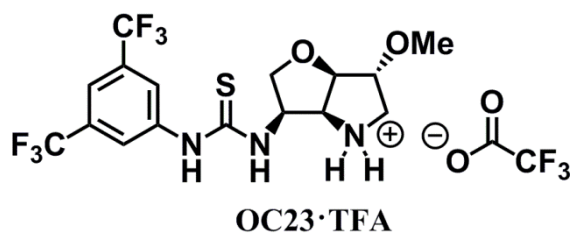
***N*-[(3*R*,3*aS*,6*R*,6*aR*)-6-Metoxihexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-3-il]-4-metilbencensulfonamida (OC22)**



El compuesto **61** (60,3 mg; 0,146 mmol) se disuelve en una disolución 4 M de ácido clorhídrico en acetato de etilo (1 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El residuo se diluye con disolución acuosa saturada de K_2CO_3 (5 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 15 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose 45,5 mg de la pirrolidina **OC22** (100% rdto.) como un sólido blanco.

Peso molecular		312,28	
Punto de fusión (°C)		105,9 – 106,8	
$[\alpha]_D^{25}$ (c=0,5; CHCl₃)		-14,1	
IR (cm⁻¹, KBr)		3323, 3239, 1327, 1165, 1092	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MH⁺)	Encontrado(MH⁺)
C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₄ S	ESI+	313,1217	313,1219
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
2,41 (s, 3H)		21,6	
2,59 (dd; J= 13,2; J= 3,6; 1H)		51,4	
3,02 (dd; J= 13,2; 1H)		54,4	
3,28 (s, 3H)		56,8	
3,36-3,41 (m, 1H)		61,9	
3,59-3,65 (m, 2H)		72,5	
3,68 (d; J= 3,6; 1H)		85,8	
3,74-3,78 (m, 1H)		86,7	
4,28 (d; J= 4,8; 1H)		127,1	
7,27-7,30 (m, 2H)		129,9	
7,72-7,51 (m, 2H)		137,6	
		143,6	

Trifluoroacetato de (3*R*,3*aS*,6*R*,6*aR*)-3-{3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]tioureido}-6-metoxihexahidro-2*H*-4λ⁴-furo[3,2-*b*]pirrol-5-ilium (OC23·TFA)

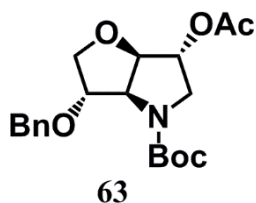


El compuesto **62** (33,5 mg; 0,063 mmol) se disuelve en una disolución 4 M de ácido clorhídrico en acetato de etilo (1 ml) y se agita a temperatura ambiente durante una hora. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El residuo se diluye con disolución acuosa saturada de K₂CO₃ (3 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 10 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose 27,0 mg de la pirrolidina **OC23** (100% rdto.) en forma de aceite ligeramente amarillento.

Para formar la sal de ácido trifluoroacético, **OC23** se disuelve en cloroformo (2 ml) y se le adiciona ácido trifluoroacético (10 μl; 0,13 mmol). La disolución resultante se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente y se concentra a vacío, obteniéndose 34,3 mg de **OC23·TFA** (100% rdto.) en forma de un aceite marrón.

Peso molecular	542,40
Fórmula molecular	C ₁₈ H ₁₇ F ₉ N ₃ O ₄ S
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
3,05 (d; <i>J</i> = 12,4; 1H)	56,6
3,35 (s, 3H)	58,0
3,33-3,40 (m, 1H)	60,4
3,73 (dd; <i>J</i> = 10,8; <i>J</i> = 4,0; 1H)	71,6
4,05-4,11 (m, 2H)	76,3
4,28 (d; <i>J</i> = 2,8; 1H)	84,0
4,71 (dd; <i>J</i> = 7,2; <i>J</i> = 4,0; 1H)	86,1
4,96 (dd; <i>J</i> = 7,6; <i>J</i> = 3,2; 1H)	116,9 (c; <i>J</i> = 153,9)
6,67 (s _a , 1H)	119,4
7,67-7,74 (m, 3H)	121,9
	122,7 (c; <i>J</i> = 271,4)
	133,5 (c; <i>J</i> = 33,8)
	137,8
	162,5 (c; <i>J</i> = 37,9)
	182,6
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 376 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))	-63,1
	-75,9

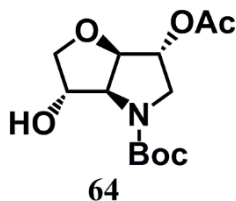
(3*S*,3*aS*,6*R*,6*aR*)-6-Acetoxy-3-(benciloxi)hexanhidro-4*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4-carboxilato de *terc*-butilo (63**)**



Sobre una disolución de compuesto **50** (315 mg; 0,940 mmol), DMAP (57,4 mg; 0,470 mmol) y trietilamina (524 μ l; 3,76 mmol) en acetonitrilo (3 ml), se adiciona a 0 °C anhídrido acético (355 μ l; 3,76 mmol). La mezcla resultante se agita a 0 °C durante 5 minutos y a temperatura ambiente durante 2 horas, tras lo cual se diluye con diclorometano (30 ml) y agua (15 ml). La fase acuosa se separa y se extrae con diclorometano (2 x 20 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl (15 ml), se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. La purificación del crudo obtenido mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: Et₂O/Hx 1:2) proporciona 350 mg de compuesto **63** (99% rdto.) en forma de sólido ligeramente amarillento.

Peso molecular		377,44	
Punto de fusión (°C)		78,1 – 80,5	
[α]_D²⁵ (c=1,0; CHCl₃)		+16,7	
IR (cm⁻¹, KBr)		1736, 1699, 1239, 1114	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MNa⁺)	Encontrado(MNa⁺)
C ₂₀ H ₂₇ NO ₆	ESI+	400,1731	400,1745
¹H-RMN, mezcla de rotámeros (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN, mezcla de rotámeros (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
1,47 y 1,50 (s, 9H)		21,0	
2,03 y 2,04 (s, 3H)		28,5 y 28,6	
3,38 y 3,41 (dd; J= 12,8; J= 3,6 y J= 12,8; J= 3,6; 1H)		50,9 y 51,3	
3,62 y 3,78 (d; J= 13,2 y J= 13,2; 1H)		65,5 y 65,5	
3,76-3,85 (m, 1H)		71,4 y 71,4	
3,92 y 4,08 (d; J= 10,0 y J= 10,0; 1H)		72,4 y 73,0	
4,19 y 4,30 (d; J= 3,2 y J= 3,6; 1H)		74,5 y 75,2	
4,40 y 4,48 (d; J= 4,4 y J= 4,4; 1H)		80,4 y 80,7	
4,56 y 4,60 (d; J= 5,2 y J= 5,2; 1H)		82,4 y 83,2	
4,59 y 4,65 (d; J= 12,4 y J= 11,6; 1H)		84,0 y 84,8	
4,67 y 4,80 (d; J= 12,0 y J= 11,6; 1H)		127,4 y 127,8	
7,23-7,37 (m, 5H)		127,6 y 127,9	
		128,4 y 128,5	
		137,7 y 138,1	
		153,8 y 154,2	
		169,7 y 169,9	

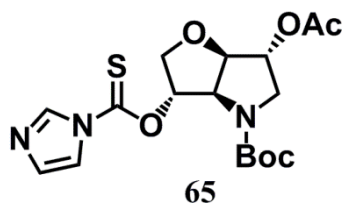
(3*S*,3*aS*,6*R*,6*aR*)-6-Acetoxy-3-hidroxihexanhidro-4*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4-carboxilato de *tert*-butilo (64**)**



Una disolución de compuesto **63** (224 mg; 0,593 mmol) en etanol (7 ml) se agita bajo atmósfera de hidrógeno, a presión atmosférica, durante 2 horas y en presencia de 20% hidróxido de paladio sobre carbono (56,0 mg). Transcurrido este tiempo, el catalizador se separa de la mezcla de reacción mediante filtración a través de Celite[®]. El filtrado se concentra a vacío, obteniéndose 176 mg de un aceite compuesto mayoritariamente por el compuesto **64** (100% rdt.), que se utiliza en la siguiente etapa de la ruta sintética sin someterlo previamente a ningún proceso de purificación.

Peso molecular	287,31
Fórmula molecular	C ₁₃ H ₂₁ NO ₆
¹H-RMN, mezcla de rotámeros (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))	¹³C-RMN, mezclas de rotámeros (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))
1,44 y 1,49 (s, 9H)	21,1
2,03 y 2,04 (s, 3H)	28,5 y 28,6
3,24 (s _a , 1H)	50,9 y 51,4
3,38 y 3,42 (dd; J= 13,2; J= 4,0 y J= 13,2; J= 4,0; 1H)	68,3 y 68,9
3,56 y 3,72 (d; J= 13,2 y J= 13,2; 1H)	74,4 y 74,5
3,79-3,83 (m, 1H)	74,6 y 75,3
3,79-3,83 y 3,87 (m y dd; J= 10,0; J= 4,4; 1H)	75,6 y 76,5
4,21 y 4,24 (d; J= 4,8 y J= 4,8; 1H)	80,7 y 81,0
4,39-4,41 y 4,44-4,47 (m, 1H)	83,9 y 84,7
4,57 y 4,59 (d; J= 4,8 y J= 4,8; 1H)	153,9 y 154,7
5,06 y 5,09 (d; J= 4,0 y J= 3,6; 1H)	169,9 y 170,1

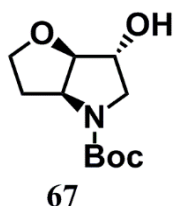
(3*S*,3*aS*,6*R*,6*aR*)-3-[(1*H*-Imidazo-1-carbonotioil)oxi]-6-acetoxihexahidro-4*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4-carboxilato de *tert*-butilo (65**)**



Se adiciona 1,1'-tiocarbonildiimidazol (122 mg; 0,685 mmol) a una disolución de compuesto **64** (98,4 mg; 0,342 mmol) en THF (3 ml). La mezcla resultante se agita a reflujo durante 10 horas, tras lo cual se concentra a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía en columna (Eluyente: Et₂O/Hx 3:1) conduce a la obtención de 123 mg de compuesto **65** (90% rdto.) en forma de sólido ligeramente amarillento.

Peso molecular		397,45	
Punto de fusión (°C)		53,7 – 55,3	
[α]_D²⁵ (c=0,5; CHCl₃)		-10,4	
IR (cm⁻¹, KBr)		1752, 1703, 1392, 1230	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MNa⁺)	Encontrado(MNa⁺)
C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₆ S	ESI+	420,1200	420,1200
¹H-RMN, mezcla de rotámeros (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN, mezcla de rotámeros (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
1,46 (s, 9H)		21,0	
2,08 (s, 3H)		28,4	
3,50 (dd; J= 13,2; J= 4,0; 1H)		50,7 y 51,3	
3,67 y 3,80 (d; J= 12,8 y J= 12,8; 1H)		65,3 y 65,4	
4,02 y 4,09-4,18 (d; J= 11,2 y m; 1H)		72,2 y 72,3	
4,09-4,18 (m, 1H)		74,1 y 74,9	
4,51-4,56 y 4,60-4,65 (m, 1H)		81,2 y 81,4	
4,64-4,69 (m, 1H)		84,4 y 85,1	
5,14-5,20 (m, 1H)		85,4 y 85,8	
5,93-5,98 y 5,98-6,03 (m, 1H)		118,0	
7,02-7,09 (m, 1H)		130,9 y 131,1	
7,59-7,63 (m, 1H)		137,3 (solo se observa en HSQC)	
8,33-8,37 (m, 1H)		153,4 y 154,0	
		169,7 y 169,8	
		182,3 y 182,4	

(3a*S*,6*R*,6a*R*)-6-Hidroxihexahidro-4*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4-carboxilato de *tert*-butilo (67)

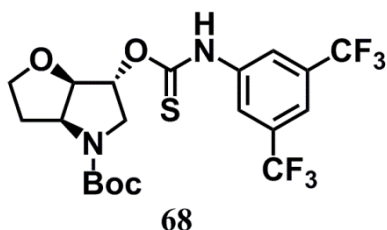


Sobre una disolución de hidruro de tributilestaño (244 μ l; 0,909 mmol) en tolueno (6,8 ml) a 105 °C se adiciona gota a gota y a lo largo de una hora, una disolución de compuesto **65** (90,3 mg; 0,227 mmol) y AIBN (7,5 mg; 0,045 mmol) en tolueno (3,4 ml). La mezcla resultante se agita a 105 °C durante 2 horas más, y a continuación se concentra presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: Et₂O/Hx 2:3) obteniéndose un aceite en el que está presente el compuesto **66**, pero en el que además se encuentra en una cantidad importante una impureza derivada del hidruro de tributilestaño.

Este aceite se disuelve en una mezcla de metanol (0,5 ml) y THF (0,1 ml). A continuación se le adiciona disolución acuosa 2 M de NaOH (0,5 ml) y la dispersión resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con agua (5 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 10 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄ se filtran y se concentran a vacío. La purificación del residuo obtenido por cromatografía en gel de sílice (Eluyente: 1) Et₂O/Hx 2:1; 2) Et₂O) proporciona 24,2 mg de compuesto **67** (46% rdt.) en forma de aceite incoloro.

Peso molecular	293,37
Fórmula molecular	C ₁₁ H ₁₉ NO ₄
¹H-RMN, mezcla de rotámeros (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))	¹³C-RMN, mezcla de rotámeros (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))
1,45 (s, 9H)	26,8
2,03-2,14 (m, 1H)	33,3 y 34,2
2,03-2,14 y 2,19-2,26 (m, 1H)	53,5 y 54,0
2,58 (s _a , 1H)	61,2 y 61,3
3,36 (dd; J= 12,4; J= 4,0; 1H)	67,9 y 68,1
3,58 y 3,65-3,73 (d; J= 12,4 y m; 1H)	73,1 y 73,8
3,65-3,73 (m, 1H)	80,1
3,82-3,87 (m, 1H)	87,4 y 88,0
4,17-4,21 (m, 1H)	154,5
4,23-4,28 (m, 1H)	
4,41-4,46 y 4,46-4,52 (m, 1H)	

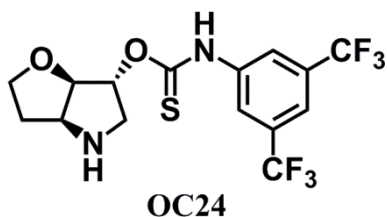
(3a*S*,6*R*,6a*R*)-6{[(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)carbamoil]oxi}hexahidro-4*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4-carboxilato de *terc*-butilo (**68**)



Se adiciona hidruro de sodio disperso al 60% en parafina (12,7 mg; 0,317 mmol) a una disolución de compuesto **67** (24,2 mg; 0,106 mmol) en THF (1 ml) a 0 °C y bajo atmósfera de argón. La mezcla resultante se agita a 0 °C durante 1 hora, tras lo cual se adiciona 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianato (25 µl; 0,137 mmol) y la reacción se deja agitando a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón. Transcurridas 12 horas, se destruye el exceso de hidruro de sodio con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (2 ml) y agua (3 ml), y la mezcla se extrae con diclorometano (3 x 10 ml). Se juntan los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a vacío. El residuo se purifica mediante columna cromatográfica (Eluyente: 1) Et₂O/Hx 1:3; 2) Et₂O/Hx 1:1), obteniéndose 52,8 mg de compuesto **68** (100% rdto.) en forma de aceite ligeramente incoloro.

Peso molecular		500,46	
Punto de fusión (°C)		aceite	
$[\alpha]_D^{25}$ (c=0,75; CHCl ₃)		+53,1	
IR (cm⁻¹, NaCl)		3226, 1675, 1382, 1281, 1166, 1127	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MNa⁺)	Encontrado(MNa⁺)
C ₂₀ H ₂₂ F ₆ N ₂ O ₄ S	ESI+	523,1097	523,1072
¹H-RMN, mezcla de rotámeros (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN, mezcla de rotámeros (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
1,46 y 1,49 (m, 9H)		28,5	
2,04-2,35 (m, 2H)		33,5 y 34,4	
3,56 y 3,60 (dd; J= 13,4; J= 3,6 y J= 13,2; J= 4,0; 1H)		51,1 y 51,6	
3,75-3,84 (m, 1H)		61,8 y 61,9	
3,75-3,84 y 3,90-4,00 (m, 1H)		68,2 y 68,3	
3,90-4,00 (m, 1H)		80,7	
4,41-4,45 y 4,45-4,55 (m, 1H)		84,7 y 85,4	
4,47-4,55 (m, 1H)		118,8	
5,72-5,79 (m, 1H)		122,1	
7,62-7,67 (m, 1H)		123,1 (c; J= 271,1)	
7,69-8,50 (m, 1H)		132,3	
7,69-8,50 y 9,23-9,75 (m, 1H)		154,1	
		186,5	

[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]tiocarbamotiato de *O*-[(3*aS*,6*R*,6*aR*)-hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-6-ilo] (**OC24**)

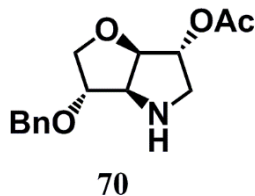


El compuesto **68** (50,1 mg; 0,100 mmol) se disuelve en una disolución 4 M de ácido clorhídrico en acetato de etilo (0,75 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El residuo se diluye con agua (2 ml) y disolución acuosa saturada de K₂CO₃ (3 ml), y se extrae con diclorometano (3 x 10 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. La purificación del residuo resultante por cromatografía en columna (Eluyente: 1) AcOEt; 2) AcOEt/EtOH 4:1 con 1% (v/v) de trietilamina) conduce a la obtención de 29,6 mg de pirrolidina **OC24** (74% rdto.) en forma de sólido ligeramente amarillento.

Peso molecular		400,34	
Punto de fusión (°C)		115,8 – 117,5	
[α]_D²⁵ (c=0,2; CHCl₃)		-18,9	
IR (cm⁻¹, NaCl)		3490-3228, 1383, 1277, 1172, 1129	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MH⁺)	Encontrado(MH⁺)
C ₁₅ H ₁₄ F ₆ N ₂ O ₂ S	ESI+	401,0753	401,0744
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
1,83-1,91 (m, 1H)		34,1	
2,14-2,23 (m, 1H)		50,7	
3,25 (d; J= 2,4; 2H)		62,6	
3,80 (ddd; J= 8,8; J= 7,6; J= 6,0; 1H)		68,7	
3,91 (ddd; J= 8,4; J= 7,2; J= 7,2; 1H)		77,4	
4,10-4,16 (m, 1H)		86,2	
4,50 (d; J= 5,6; 1H)		118,8	
5,71 (dd; J= 2,4; J= 2,4; 1H)		121,8	
7,63-7,67 (m, 1H)		123,0 (c; J= 271,2)	
7,59-8,25 (m, 2H)		132,5 (c; J= 33,0)	
		138,9	
		186,5	

Procedimientos experimentales y datos de caracterización de las tetrahidrofuran 4-quinazolinaminas

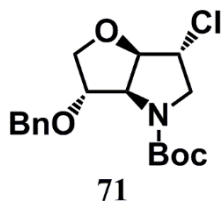
(3*S*,3*aS*,6*R*,6*aR*)-6-Actoxi-3-(benciloxi)hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol (70)



El compuesto **63** (61,3 mg; 0,162 mmol) se disuelve en una mezcla de diclorometano (1 ml) y ácido trifluoroacético (200 μ l). La disolución resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, tras lo cual se concentra a presión reducida. El residuo se diluye con disolución tampón 0,6 M de $\text{KHCO}_3/\text{K}_2\text{CO}_3$ (4 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 8 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO_4 , se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose 43,4 mg de la pirrolidina **70** (96% rdto.) como un sólido amarillento.

Peso molecular	277,32
Fórmula molecular	C ₁₅ H ₁₉ NO ₄
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
1,97 (s, 3H)	21,1
2,64 (s _a , 1H)	51,2
2,91-2,98 (m, 2H)	67,1
3,76 (dd; <i>J</i> = 10,0; <i>J</i> = 4,2; 1H)	71,5
3,80 (dd; <i>J</i> = 10,0; <i>J</i> = 2,8; 1H)	72,0
3,88-3,91 (m, 1H)	78,8
3,94 (d; <i>J</i> = 5,2; 1H)	85,0
4,47 (d; <i>J</i> = 5,6; 1H)	85,9
4,48 (d; <i>J</i> = 12,0; 1H)	127,7
4,51 (d; <i>J</i> = 12,0; 1H)	127,9
4,99-5,02 (m, 1H)	128,5
7,19-7,29 (m, 5H)	137,9
	170,0

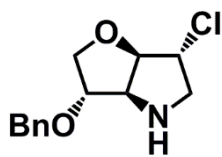
(3*S*,3*aS*,6*R*,6*aR*)-3-(Benciloxi)-6-clorohexahidro-4*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4-carboxilato de *tert*-butilo (71)



Sobre una disolución de dihidropirrol **47** (118 mg; 0,287 mmol) en DMF (1,5 ml) se adiciona a temperatura ambiente *N*-clorosuccinimida (76,8 mg; 0,575 mmol), ácido trifluoroacético (27 μ l; 0,35 mmol) y agua (118 μ l). La mezcla resultante se agita a 35 °C y se monitoriza el avance de la reacción por cromatografía en capa fina. Si se observa que se ha detenido, se realimenta con más *N*-clorosuccinimida hasta la completa desaparición del producto de partida. Tras 5 horas, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: AcOEt/Hx 1:9) conduce a la obtención de 81,4 mg del compuesto **71** (80% rdt.) en forma de sólido blanco.

Peso molecular		353,84	
Punto de fusión (°C)		57,8 – 59,5	
[α]_D²⁵ (c=1,0; CHCl₃)		+43,2	
IR (cm⁻¹, KBr)		1702, 1164, 1115	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MNa⁺)	Encontrado(MNa⁺)
C ₁₈ H ₂₄ ClNO ₄	ESI+	376,1286	376,1292
¹H-RMN, mezcla de rotámeros (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN, mezcla de rotámeros (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
1,52 y 1,53		28,4 y 28,5	
3,54 y 3,56 (dd; J= 13,0; J= 3,8 y J= 13,0; J= 3,8; 1H)		53,2 y 53,8	
3,83 y 3,85-3,89 (dd; J= 10,4; J= 3,6 y m; 1H)		58,3 y 58,8	
3,85-3,89 y 4,02 (m y d; J= 13,2; 1H)		64,9	
3,99 y 4,07 (d; J= 10,0 y J= 10,4; 1H)		71,4 y 71,5	
4,21 y 4,31 (d; J= 3,4 y J= 3,4; 1H)		73,4 y 73,9	
4,25 y 4,26 (d; J= 3,8 y J= 3,8; 1H)		80,6 y 80,9	
4,56 y 4,66 (d; J= 4,0 y J= 4,0; 1H)		82,1 y 82,8	
4,62 y 4,68 (d; J= 12,0 y J= 12,0; 1H)		86,9 y 87,8	
4,71 y 4,84 (d; J= 11,6 y J= 12,0; 1H)		127,5 y 127,8	
4,73 y 4,76 (d; J= 4,0 y J= 4,0; 1H)		127,7 y 127,9	
4,27-4,41 (m, 5H)		128,4 y 128,6	
		137,6 y 138,0	
		153,9 y 154,2	

(3*S*,3*aS*,6*R*,6*aR*)-3-(Benciloxi)-6-clorohexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol (72)

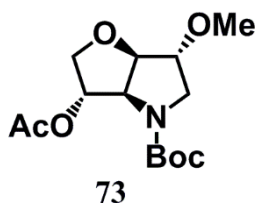


72

El compuesto **71** (66,1 mg; 0,187 mmol) se disuelve en una disolución 4 M de ácido clorhídrico en acetato de etilo (750 μ l) y se agita a 0 °C durante 3 horas. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El residuo se diluye con disolución acuosa 1 M de NaOH (4 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 8 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose 47,4 mg de la pirrolidina **72** (100% rdtó.) como un sólido ligeramente amarillento.

Peso molecular	253,73
Fórmula molecular	C ₁₃ H ₁₆ ClNO ₂
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
2,55 (s _a , 1H)	54,3
3,10 (dd; <i>J</i> = 13,6; <i>J</i> = 3,0; 1H)	63,4
3,16 (d; <i>J</i> = 13,6; 1H)	66,7
3,82 (dd; <i>J</i> = 10,0; <i>J</i> = 4,0; 1H)	71,4
3,92 (dd; <i>J</i> = 10,0; <i>J</i> = 1,6; 1H)	72,7
4,00-4,02 (m, 1H)	85,1
4,13 (d; <i>J</i> = 4,4; 1H)	88,7
4,28 (d; <i>J</i> = 2,8; 1H)	127,8
4,56 (d; <i>J</i> = 12,0; 1H)	127,9
4,60 (d; <i>J</i> = 12,0; 1H)	128,6
4,69 (d; <i>J</i> = 4,8; 1H)	137,9
7,27-7,37 (m, 5H)	

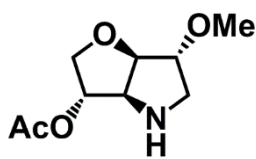
(3*S*,3*aS*,6*R*,6*aR*)-3-Acetoxi-6-metoxihexahidro-4*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4-carboxilato de *tert*-butilo (73)



Sobre una disolución de compuesto **57** (95,5 mg; 0,368 mmol), DMAP (22,5 mg; 0,184 mmol) y trietilamina (205 μ l; 1,47 mmol) en acetonitrilo (1 ml), se adiciona a 0 °C anhídrido acético (139 μ l; 1,47 mmol). La mezcla resultante se agita a 0 °C durante 5 minutos y a temperatura ambiente durante una hora, tras lo cual se diluye con diclorometano (12 ml) y agua (5 ml). La fase acuosa se separa y se extrae con diclorometano (2 x 6 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl (6 ml), se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. La purificación del crudo obtenido mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: Et₂O/Hx 2:1) proporciona 110 mg de compuesto **73** (99% rdto.) en forma de aceite incoloro.

Peso molecular		301,34	
Punto de fusión (°C)		aceite	
$[\alpha]_D^{25}$ (c=1,0; CHCl ₃)		+16,7	
IR (cm⁻¹, NaCl)		1747, 1699, 1233, 1102	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MNa⁺)	Encontrado(MNa⁺)
C ₁₄ H ₂₃ NO ₆	ESI+	324,1418	324,1423
¹H-RMN, mezcla de rotámeros (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN, mezcla de rotámeros (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
1,41 (s, 9H)		20,9	
2,02 (s, 3H)		28,4	
3,15-3,21 (m, 1H)		49,5 y 50,5	
3,30 (s, 3H)		57,0	
3,61 y 3,70-3,81 (d; J= 12,4 y m; 1H)		65,3 y 65,5	
3,70-3,81 (m, 2H)		72,5 y 72,9	
3,85 (dd; J= 10,6; J= 3,8; 1H)		77,3 y 77,6	
4,19 y 4,31 (d; J= 4,0 y J= 3,6; 1H)		80,4 y 80,6	
4,49 y 4,54 (m, 1H)		81,5 y 82,4	
5,25 y 5,30 (m, 1H)		83,7 y 84,9	
		153,9 y 154,1	
		169,7 y 170,0	

(3*S*,3*aS*,6*R*,6*aR*)-3-Acetoxy-6-metoxihexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol (74)

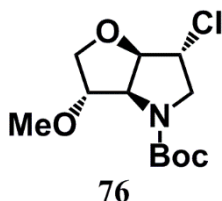


74

El compuesto **73** (94,9 mg; 0,315 mmol) se disuelve a 0 °C en una mezcla de diclorometano (1,75 ml) y ácido trifluoroacético (700 µl). La disolución resultante se agita a 0 °C durante 10 minutos, y a temperatura ambiente durante 2 horas. Transcurrido ese tiempo, la reacción se concentra a presión reducida. El residuo se diluye con disolución tampón 0,6 M de KHCO₃/K₂CO₃ (9 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 15 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose 31,0 mg de la pirrolidina **74** (49% rdto.) como un aceite ligeramente amarillento.

Peso molecular	201,22
Fórmula molecular	C ₉ H ₁₅ NO ₄
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
2,04 (s, 3H)	21,1
2,26 (s _a , 1H)	50,6
2,86 (dd; <i>J</i> = 12,0; <i>J</i> = 4,0; 1H)	57,0
2,98 (ddd; <i>J</i> = 12,0; <i>J</i> = 2,4; <i>J</i> = 0,8; 1H)	66,6
3,34 (s, 3H)	71,9
3,70-3,73 (m, 1H)	80,2
3,78-3,82 (m, 1H)	85,6
3,88 (d; <i>J</i> = 5,6; 1H)	85,7
3,91 (dd; <i>J</i> = 10,6; <i>J</i> = 3,8; 1H)	170,5
4,50 (d; <i>J</i> = 5,2; 1H)	
4,95-4,97 (m, 1H)	

(3*S*,3*aS*,6*R*,6*aR*)-6-Cloro-6-metoxihexahidro-4*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4-carboxilato de *tert*-butilo (76)

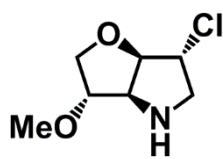


Una disolución de compuesto **71** (77,7 mg; 0,220 mmol) en etanol (2,6 ml) se agita bajo atmósfera de hidrógeno, a presión atmosférica, durante 2,5 horas y en presencia de 20% hidróxido de paladio sobre carbono (19,4 mg). Transcurrido este tiempo, el catalizador se separa de la mezcla de reacción mediante filtración a través de Celite[®] y el filtrado se concentra a presión reducida, obteniéndose un aceite compuesto mayoritariamente por el compuesto **75**.

Sobre una disolución de este aceite en THF (1,4 ml) se adiciona hidruro de sodio disperso en parafina (13,4 mg; 0,333 mmol) a 0 °C y bajo atmósfera de argón. La mezcla resultante se agita a 0 °C durante 1 hora, tras lo cual se añade yoduro de metilo (83 µl; 1,3 mmol) y la reacción se deja agitando a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón. Transcurridas 2 horas el exceso de hidruro de sodio se neutraliza adicionando a 0 °C agua (3 ml) y disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 ml), y la mezcla obtenida se extrae con diclorometano (3 x 10 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: Et₂O/Hx 2:3) conduce a la obtención de 49,4 mg de compuesto **76** (81% rdto.) en forma de sólido ligeramente amarillento.

Peso molecular		277,75	
Punto de fusión (°C)		73,1 – 74,5	
[α]_D²⁵ (c=1,0; CHCl₃)		+89,7	
IR (cm⁻¹, KBr)		1693, 1116, 1076	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MNa⁺)	Encontrado(MNa⁺)
C ₁₂ H ₂₀ ClNO ₄	ESI+	300,0973	300,0980
¹H-RMN, mezcla de rotámeros (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN, mezcla de rotámeros (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
1,47 y 1,52 (s, 9H)		28,5 y 28,6	
3,44 y 3,48 (s, 3H)		53,2 y 53,9	
3,50 y 3,53 (dd; J= 12,8; J= 4,0 y J= 12,8; J= 4,0; 1H)		57,3 y 57,4	
3,78 y 3,91-3,95 (dd; J= 10,4; J= 3,6 y m; 1H)		58,4 y 58,9	
3,79 y 3,91-3,95 (d; J= 10,4 y m; 1H)		64,1 y 64,4	
3,84 y 3,98 (d; J= 13,2 y J= 13,2; 1H)		73,5	
3,91-3,95 y 4,06 (m y d; J= 3,6; 1H)		80,6 y 80,9	
4,21 y 4,23 (d; J= 4,0 y J= 4,0; 1H)		83,8 y 84,7	
4,45 y 4,53 (d; J= 4,0 y J= 4,0; 1H)		86,9 y 87,8	
4,63 y 4,66 (d; J= 4,4 y J= 4,4; 1H)		153,9 y 154,2	

(3*S*,3*aS*,6*R*,6*aR*)-6-cloro-3-metoxihexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol (77)

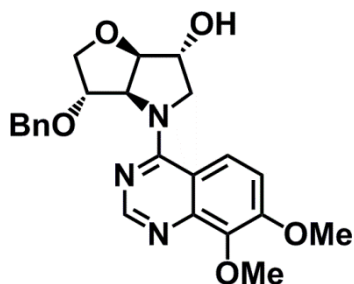


77

El compuesto **76** (48,9 mg; 0,176 mmol) se disuelve en una disolución 4 M de ácido clorhídrico en acetato de etilo (750 μ l) y se agita a 0 °C durante 5 horas. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El residuo se diluye con disolución acuosa 1 M de NaOH (4 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 8 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose 29,4 mg de la pirrolidina **77** (94% rdto.) como un aceite ligeramente amarillento.

Peso molecular	177,63
Fórmula molecular	C ₇ H ₁₂ CINO ₂
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
2,55 (s _a , 1H)	54,3
3,06 (dd; <i>J</i> = 13,6; <i>J</i> = 2,8; 1H)	57,0
3,13 (d; <i>J</i> = 13,2; 1H)	63,4
3,37 (s, 3H)	66,1
3,74-3,78 (m, 2H)	72,3
3,87 (dd; <i>J</i> = 10,8; <i>J</i> = 3,2; 1H)	87,1
4,04 (d; <i>J</i> = 4,8; 1H)	88,6
4,26 (d; <i>J</i> = 2,8; 1H)	
4,62 (d; <i>J</i> = 4,8; 1H)	

(3*S*,3*aS*,6*R*,6*aR*)-3-(Benciloxi)-4-(7,8-dimetoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-6-ol (IN1-A)

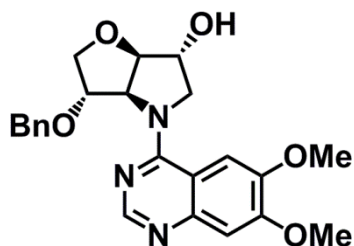


IN1-A

Sobre una disolución de pirrolidina **OC18** (25,4 mg; 0,108 mmol) y DIPEA (100 μ l; 0,576 mmol) en DMF anhidra (1 ml) se adiciona 4-cloro-7,8-dimetoxiquinazolina (32,3 mg; 0,144 mmol), y la mezcla resultante se agita a 60 °C durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: 1) AcOEt/CH₂Cl₂ 1:1; 2) AcOEt/CH₂Cl₂/EtOH 5:5:1), obteniéndose 45,9 mg de tetrahidrofuran 4-quinazolinamina **IN1-A** (100% rdt.) en forma de sólido blanco.

Peso molecular		423,47	
Punto de fusión (°C)		178,8 – 180,2	
[α]_D²⁵ (c= 0,25; CHCl₃)		+100,0	
IR (cm⁻¹, KBr)		3245, 1494, 1102	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MH⁺)	Encontrado(MH⁺)
C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₅	ESI+	424,1867	424,1871
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
3,81 (s, 3H)		56,2	
3,90-3,94 (m, 1H)		58,3	
3,93 (s, 1H)		61,6	
4,02 (d; J= 10,0; 1H)		68,5	
4,09 (dd; J= 12,0; J= 2,8; 1H)		71,4	
4,14 (d; J= 3,6; 1H)		73,7	
4,57 (d; J= 2,8; 1H)		74,2	
4,80 (d; J= 4,4; 1H)		82,2	
4,82 (d; J= 12,0; 1H)		84,9	
4,86 (d; J= 12,6; 1H)		110,2	
4,98 (d; J= 12,6; 1H)		110,7	
5,39 (d; J= 4,4; 1H)		122,5	
6,97 (d; J= 9,4; 1H)		127,8	
7,28 (d; J= 7,2; 1H)		127,9	
7,35 (dd; J= 7,4; J= 7,4; 1H)		128,6	
7,43 (d; J= 7,2; 1H)		138,3	
7,67 (d; J= 9,4; 1H)		139,3	
8,27 (s, 1H)		153,0	
		154,0	
		160,0	

(3*S*,3*aS*,6*R*,6*aR*)-3-(Benciloxi)-4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-6-ol (IN1-B)

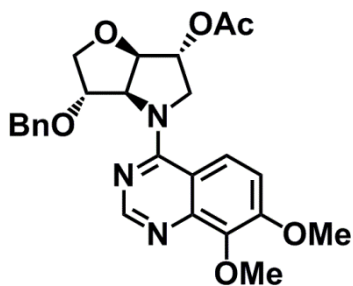


IN1-B

Sobre una disolución de pirrolidina **OC18** (42,6 mg; 0,181 mmol) y DIPEA (168 μ l; 0,966 mmol) en DMF anhidra (1,3 ml) se adiciona 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (54,2 mg; 0,241 mmol), y la mezcla resultante se agita a 80 °C durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: 1) AcOEt; 2) AcOEt/EtOH 9:1), obteniéndose 57,7 mg de tetrahidrofuran 4-quinazolinamina **IN1-B** (75% rdto.) en forma de sólido blanco.

Peso molecular		423,47	
Punto de fusión (°C)		163,7 – 164,9	
[α]_D²⁵ (c= 0,5; CHCl₃)		+92,2	
IR (cm⁻¹, KBr)		3361, 1510, 1077, 1003	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MH⁺)	Encontrado(MH⁺)
C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₅	ESI+	424,1867	424,1872
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
3,92 (s, 3H)		56,3	
3,95 (s, 3H)		56,3	
3,95-3,99 (m, 1H)		58,3	
4,01 (dd; J= 10,2; J= 1,0; 1H)		68,1	
4,14-4,18 (m, 2H)		71,5	
4,24 (d; J= 11,2; 1H)		73,5	
4,54 (d; J= 3,2; 1H)		74,1	
4,74 (d; J= 4,2; 1H)		82,3	
4,79 (d; J= 12,2; 1H)		85,1	
4,89 (d; J= 12,2; 1H)		104,2	
5,36 (d; J= 4,2; 1H)		105,9	
7,03 (s, 1H)		109,7	
7,21 (s, 1H)		127,9	
7,25-7,40 (m, 5H)		127,9	
8,31 (s, 1H)		128,6	
		138,2	
		147,0	
		147,8	
		151,9	
		154,3	
		158,8	

(3*S*,3*aS*,6*R*,6*aR*)-6-Acetoxy-3-(benciloxi)-4-(7,8-dimetoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol (IN2-A)

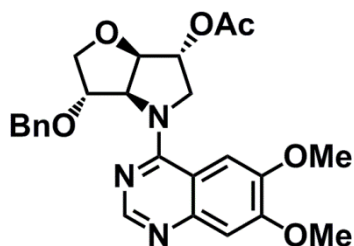


IN2-A

Sobre una disolución de pirrolidina **70** (45,3 mg; 0,163 mmol) y DIPEA (152 μ l; 0,871 mmol) en DMF anhidra (1,3 ml) se adiciona 4-cloro-7,8-dimetoxiquinazolina (48,9 mg; 0,218 mmol), y la mezcla resultante se agita a 60 °C durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: 1) Et₂O; 2) AcOEt/EtOH 9:1 con 1% (v/v) de trietilamina), obteniéndose 75,9 mg de tetrahidrofuran 4-quinazolinamina **IN2-B** (100% rdt.) en forma de sólido blanco.

Peso molecular		465,51	
Punto de fusión (°C)		81,3 – 84,7	
[α]_D²⁵ (c= 1,0; CHCl₃)		+78,8	
IR (cm⁻¹, KBr)		1750, 1492, 1231, 1098, 1046	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MNa⁺)	Encontrado(MNa⁺)
C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O ₆	ESI+	488,1792	488,1770
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
1,97 (s, 3H)		21,0	
3,94 (dd; J= 10,2; J= 4,2; 1H)		56,4	
3,98-4,01 (m, 1H)		56,5	
3,99 (s, 3H)		61,7	
4,03 (d; J= 12,0; 1H)		68,2	
4,05 (s, 3H)		71,3	
4,23-4,27 (m, 2H)		73,7	
4,67 (d; J= 4,0; 1H)		75,5	
4,83 (d; J= 12,4; 1H)		81,9	
4,93 (d; J= 12,4; 1H)		82,1	
5,31 (d; J= 3,6; 1H)		111,7	
4,34 (d; J= 4,0; 1H)		112,0	
7,13 (d; J= 9,6; 1H)		121,3	
7,23-7,28 (m, 1H)		127,8	
7,30-7,35 (m, 2H)		127,9	
7,39-7,41 (m, 2H)		128,5	
7,74 (d; J= 9,6; 1H)		138,1	
8,71 (s, 1H)		142,2	
		146,9	
		154,1	
		154,2	
		159,9	
		170,0	

(3*S*,3*aS*,6*R*,6*aR*)-6-Acetoxy-3-(benciloxi)-4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol (IN2-B)

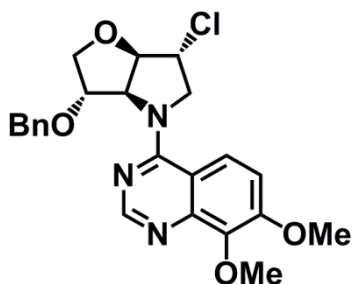


IN2-B

Sobre una disolución de pirrolidina **70** (32,3 mg; 0,116 mmol) y DIPEA (108 μ l; 0,621 mmol) en DMF anhidra (1 ml) se adiciona 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (34,9 mg; 0,155 mmol), y la mezcla resultante se agita a 80 °C durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: AcOEt), obteniéndose 39,9 mg de tetrahidrofuran 4-quinazolinamina **IN2-B** (74% rdtó.) en forma de sólido blanco.

Peso molecular		465,51	
Punto de fusión (°C)		170,1 – 172,0	
[α]_D²⁵ (c= 0,05; CHCl₃)		+104,0	
IR (cm⁻¹, KBr)		1760, 1504, 1229, 1110, 1061	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MH⁺)	Encontrado(MH⁺)
C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O ₆	ESI+	466,1973	466,1970
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
2,00 (s, 3H)		21,1	
3,95 (s, 3H)		56,1	
3,97-4,03 (m, 2H)		56,3	
4,02 (s, 3H)		56,4	
4,04 (d; J= 12,0; 1H)		68,2	
4,21-4,23 (m, 1H)		71,5	
4,28 (dd; J= 12,0; J= 4,0; 1H)		73,7	
4,70 (d; J= 4,4; 1H)		75,4	
4,81 (d; J= 12,2; 1H)		82,2	
4,90 (d; J= 12,2; 1H)		82,6	
5,35 (d; J= 4,0; 1H)		103,7	
5,36 (d; J= 4,4; 1H)		107,4	
7,25 (s, 1H)		110,3	
7,27 (s, 1H)		127,9	
7,26-7,29 (m, 1H)		127,9	
7,31-7,36 (m, 2H)		128,6	
7,37-7,40 (m, 2H)		138,1	
8,62 (s, 1H)		148,2	
		148,8	
		152,8	
		154,5	
		159,0	
		170,0	

(3*S*,3*aS*,6*R*,6*aR*)-3-(Benciloxi)-6-cloro-4-(7,8-dimetoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol (IN3-A)

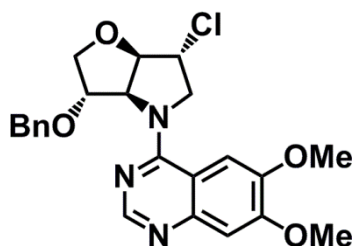


IN3-A

Sobre una disolución de pirrolidina **72** (36,2 mg; 0,143 mmol) y DIPEA (132 μ l; 0,760 mmol) en DMF anhidra (1 ml) se adiciona 4-cloro-7,8-dimetoxiquinazolina (42,7 mg; 0,190 mmol), y la mezcla resultante se agita a 45 °C durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: 1) Et₂O; 2) AcOEt con 0,5% (v/v) de trietilamina), obteniéndose 56,6 mg de tetrahidrofuran 4-quinazolinamina **IN3-A** (90% rdto.) en forma de sólido ligeramente amarillento.

Peso molecular		441,91	
Punto de fusión (°C)		49,6 – 52,3	
[α]_D²⁵ (c=0,5; CHCl₃)		+125,7	
IR (cm⁻¹, KBr)		1492, 1104, 1041	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MH⁺)	Encontrado(MH⁺)
C ₂₃ H ₂₄ ClN ₃ O ₄	ESI+	442,1528	442,1549
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
3,97 (dd; J= 10,4; J= 4,0; 1H)		56,6	
4,00 (s, 3H)		58,9	
4,05 (d; J= 10,4; 1H)		59,0	
4,07 (s, 3H)		61,8	
4,21-4,23 (m, 1H)		67,5	
4,23 (d; J= 11,6; 1H)		71,4	
4,41 (dd; J= 11,6; J= 3,6; 1H)		74,6	
4,47 (d; J= 3,6; 1H)		81,6	
4,82 (d; J= 12,2; 1H)		85,4	
4,83 (d; J= 4,6; 1H)		111,6	
4,92 (d; J= 12,2; 1H)		112,2	
5,53 (d; J= 4,0; 1H)		121,1	
7,14 (d; J= 9,4; 1H)		127,9	
7,25-7,29 (m, 1H)		128,0	
7,31-7,36 (m, 2H)		128,6	
7,38-7,42 (m, 2H)		138,0	
7,70 (d; J= 9,4; 1H)		142,3	
8,74 (s, 1H)		146,8	
		154,1	
		154,3	
		160,1	

(3*S*,3*aS*,6*R*,6*aR*)-3-(Benciloxi)-6-cloro-4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol (IN3-B)

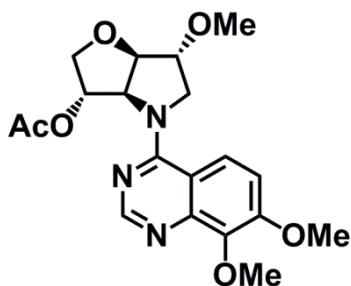


IN3-B

Sobre una disolución de pirrolidina **72** (47,4 mg; 0,187 mmol) y DIPEA (174 μ l; 0,996 mmol) en DMF anhidra (1,1 ml) se adiciona 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (55,9 mg; 0,249 mmol), y la mezcla resultante se agita a 70 °C durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: AcOEt/Hx 3:1), obteniéndose 45,3 mg de tetrahidrofuran 4-quinazolinamina **IN3-B** (55% rdt.) en forma de sólido ligeramente amarillo.

Peso molecular		441,91	
Punto de fusión (°C)		62,0 – 63,0	
[α]_D²⁵ (c=0,15; CHCl₃)		+70,8	
IR (cm⁻¹, KBr)		1509, 1219, 1104	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MH⁺)	Encontrado(MH⁺)
C ₂₃ H ₂₄ ClN ₃ O ₄	ESI+	442,1528	442,1539
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))		¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))	
3,95 (s, 3H)		56,3	
3,99 (dd; <i>J</i> = 10,4; <i>J</i> = 4,0; 1H)		56,4	
4,03 (s, 3H)		58,5	
4,06 (d; <i>J</i> = 10,0; 1H)		58,9	
4,18 (d; <i>J</i> = 3,6; 1H)		67,5	
4,24 (d; <i>J</i> = 11,6; 1H)		71,5	
4,42 (dd; <i>J</i> = 11,6; <i>J</i> = 4,0; 1H)		74,5	
4,48 (d; <i>J</i> = 4,0; 1H)		81,8	
4,78 (d; <i>J</i> = 12,0; 1H)		85,8	
4,84-4,86 (m, 1H)		103,6	
4,87 (d; <i>J</i> = 12,0; 1H)		107,3	
5,53 (d; <i>J</i> = 4,0; 1H)		110,2	
7,20 (s, 1H)		128,0	
7,25-7,39 (m, 6H)		128,0	
8,63 (s, 1H)		128,6	
		137,9	
		148,3	
		148,6	
		152,7	
		154,6	
		159,1	

(3*S*,3*aS*,6*R*,6*aR*)-3-Acetoxy-4-(7,8-dimetoxiquinazolin-4-il)-6-metoxihexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol (IN4-A)



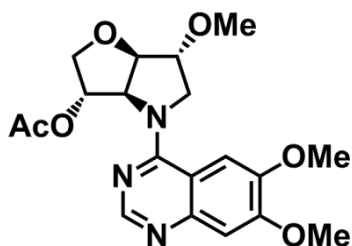
IN4-A

El compuesto **73** (50,8 mg; 0,169 mmol) se disuelve en una disolución 4 M de ácido clorhídrico en acetato de etilo (1,0 ml) y se agita a 0 °C durante 3 horas. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se concentra a vacío, obteniéndose como residuo un aceite compuesto mayoritariamente por el clorhidrato de la pirrolidina **74**, que se utiliza en la siguiente etapa de la ruta sintética sin ningún tipo de tratamiento o purificación adicional.

Este aceite se disuelve en DMF anhidra (1,4 ml), a la disolución resultante se le adiciona DIPEA (196 μ l; 1,12 mmol) y 4-cloro-7,8-dimetoxiquinazolina (50,5 mg; 0,225 mmol), y se agita a 45 °C durante 2 horas y media. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: 1) AcOEt/CH₂Cl₂ 1:1; 2) AcOEt/CH₂Cl₂/EtOH 9:9:2), obteniéndose 56,6 mg de tetrahidrofuran 4-quinazolinamina **IN4-A** (86% rdtó.) en forma de sólido blanco.

Peso molecular		389,41	
Punto de fusión (°C)		180,1 – 181,6	
$[\alpha]_D^{25}$ (c=1,0; CHCl₃)		+88,4	
IR (cm⁻¹, KBr)		1731, 1485, 1244, 1111	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MH⁺)	Encontrado(MH⁺)
C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₆	ESI+	390,1660	390,1663
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
2,11 (s, 3H)		21,1	
3,29 (s, 3H)		55,9	
3,89 (d; J= 10,8; 1H)		56,5	
3,94-3,97 (m, 1H)		57,2	
3,96 (s, 3H)		61,7	
4,00 (dd; J= 10,8; J= 3,6; 1H)		67,4	
4,00 (s, 3H)		73,5	
4,02-4,07 (m, 2H)		77,4	
4,66 (d; J= 4,4; 1H)		82,0	
5,21 (d; J= 4,4; 1H)		82,5	
5,26 (d; J= 3,6; 1H)		111,8	
7,11 (d; J= 9,4; 1H)		111,9	
7,77 (d; J= 9,4; 1H)		121,3	
8,63 (s, 1H)		142,2	
		146,9	
		154,1	
		154,1	
		160,2	
		170,1	

(3*S*,3*aS*,6*R*,6*aR*)-3-Acetoxy-4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-6-metoxihexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol (IN4-B)

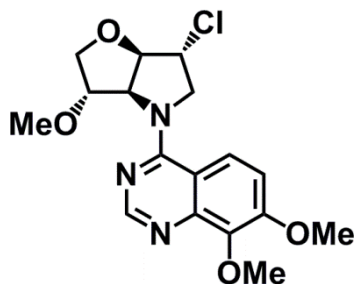


IN4-B

Sobre una disolución de pirrolidina **74** (28,4 mg; 0,141 mmol) y DIPEA (131 μ l; 0,733 mmol) en DMF anhidra (1 ml) se adiciona 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (42,3 mg; 0,188 mmol), y la mezcla resultante se agita a 80 °C durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: 1) AcOEt/CH₂Cl₂ 1:1; 2) AcOEt/CH₂Cl₂/EtOH 10:10:1), obteniéndose 54,9 mg de tetrahidrofuran 4-quinazolinamina **IN4-B** (100% rdtó.) en forma de sólido blanco.

Peso molecular		389,41	
Punto de fusión (°C)		65,2 – 66,5	
[α]_D²⁵ (c=0,25; CHCl₃)		+58,7	
IR (cm⁻¹, KBr)		1736, 1509, 1240, 1094	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MNa⁺)	Encontrado(MNa⁺)
C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₆	ESI+	412,1479	412,1476
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
2,13 (s, 3H)		21,2	
3,35 (s, 3H)		55,7	
3,91 (d; J= 10,8; 1H)		56,2	
3,97 (s, 3H)		56,4	
3,99-4,01 (m, 1H)		57,3	
4,00 (s, 3H)		67,5	
4,04-4,12 (m, 3H)		73,6	
4,71 (d; J= 4,2; 1H)		77,6	
5,24 (d; J= 3,6; 1H)		82,4	
5,25 (d; J= 4,6; 1H)		82,5	
7,27 (s, 1H)		103,9	
7,28 (s, 1H)		107,0	
8,54 (s, 1H)		110,2	
		148,1	
		152,5	
		154,5	
		159,3	
		170,2	

(3*S*,3*aS*,6*R*,6*aR*)-6-Cloro-4-(7,8-dimetoxiquinazolin-4-il)-3-metoxihexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol (IN5-A)

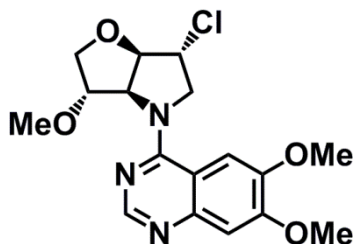


IN5-A

Sobre una disolución de pirrolidina **77** (29,1 mg; 0,164 mmol) y DIPEA (152 μ l; 0,873 mmol) en DMF anhidra (1 ml) se adiciona 4-cloro-7,8-dimetoxiquinazolina (49,0 mg; 0,218 mmol), y la mezcla resultante se agita a 45 °C durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: 1) Et₂O; 2) AcOEt/ EtOH 9:1 con 0,5% (v/v) de trietilamina), obteniéndose 49,3 mg de tetrahidrofuran 4-quinazolinamina **IN5-A** (82% rdto.) en forma de sólido ligeramente amarillento.

Peso molecular		365,81	
Punto de fusión (°C)		224,7 – 226,9	
[α]_D²⁵ (c=0,5; CHCl₃)		+156,5	
IR (cm⁻¹, KBr)		1492, 1105	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MH⁺)	Encontrado(MH⁺)
C ₁₇ H ₂₀ ClN ₃ O ₄	ESI+	366,1215	366,1206
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
3,56 (s, 3H)		56,6	
3,93 (dd; J= 10,0; J= 4,0; 1H)		57,6	
3,99-4,02 (m, 1H)		58,9	
4,00 (s, 3H)		59,0	
4,01 (d; J= 4,0; 1H)		61,8	
4,05 (s, 3H)		66,9	
4,20 (d; J= 12,0; 1H)		74,1	
4,38 (dd; J= 12,0; J= 3,8; 1H)		84,1	
4,43 (d; J= 3,8; 1H)		85,4	
4,74 (d; J= 4,0; 1H)		111,7	
5,44 (d; J= 4,0; 1H)		112,2	
7,16 (d; J= 9,4; 1H)		121,1	
7,71 (d; J= 9,4; 1H)		142,4	
8,69 (s, 1H)		147,1	
		154,2	
		154,2	
		160,2	

(3*S*,3*aS*,6*R*,6*aR*)-6-Cloro-4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-3-metoxihexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol (IN5-B)

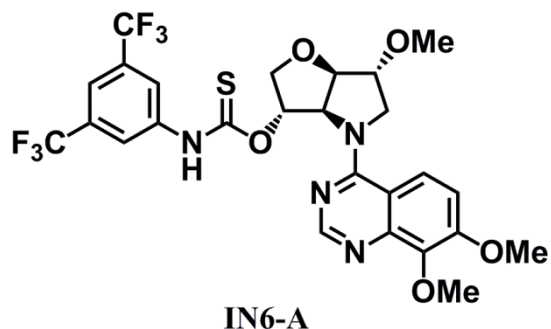


IN5-B

Sobre una disolución de pirrolidina **77** (29,4 mg; 0,166 mmol) y DIPEA (154 μ l; 0,883 mmol) en DMF anhidra (1 ml) se adiciona 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (49,6 mg; 0,221 mmol), y la mezcla resultante se agita a 70 °C durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: 1) AcOEt/CH₂Cl₂ 1:1; 2) AcOEt/CH₂Cl₂/EtOH 10:10:1), obteniéndose 27,2 mg de tetrahidrofuran 4-quinazolinamina **IN5-B** (45% rdt.) en forma de sólido ligeramente amarillento.

Peso molecular		365,81	
Punto de fusión (°C)		106,8 – 108,4	
$[\alpha]_D^{25}$ (c=0,5; CHCl ₃)		+161,3	
IR (cm⁻¹, KBr)		1511, 1249, 1109, 1002	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MH⁺)	Encontrado(MH⁺)
C ₁₇ H ₂₀ ClN ₃ O ₄	ESI+	366,1215	366,1227
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
3,51 (s, 3H)		56,2	
3,93 (dd; J= 10,0; J= 4,0; 1H)		56,4	
3,97-3,99 (m, 1H)		57,5	
3,98 (s, 3H)		58,4	
4,01 (s, 3H)		58,7	
4,02 (d; J= 9,6; 1H)		67,1	
4,24 (d; J= 12,0; 1H)		73,7	
4,36 (dd; J= 12,0; J= 3,6; 1H)		84,2	
4,44 (d; J= 3,6; 1H)		86,0	
4,79 (d; J= 4,0; 1H)		103,5	
5,43 (d; J= 4,0; 1H)		107,4	
7,25 (s, 1H)		110,2	
7,27 (s, 1H)		148,2	
8,58 (s, 1H)		148,7	
		152,8	
		154,5	
		159,0	

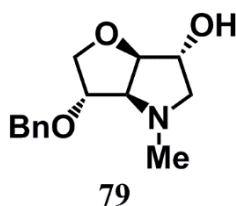
***O*-[(3*S*,3*aS*,6*R*,6*aR*)-4-(7,8-Dimetoxiquinazolin-4-il)-6-metoxihexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-3-il] [3,5-bis(trifluorometil)fenil]carbamatioato (IN6-A)**



Sobre una disolución de pirrolidina **OC21** (44,8 mg; 0,104 mmol) y DIPEA (97 μ l; 0,554 mmol) en DMF anhidra (1 ml) se adiciona 4-cloro-7,8-dimetoxiquinazolina (31,2 mg; 0,139 mmol), y la mezcla de resultante se agita a 60 °C durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida, y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: 1) AcOEt/CH₂Cl₂ 1:1; 2) AcOEt/CH₂Cl₂ con 3% (v/v) de EtOH), obteniéndose 53,3 mg de tetrahidrofuran 4-quinazolinamina **IN6-A** (83% rdto.) en forma de sólido blanco.

Peso molecular		618,55	
Punto de fusión (°C)		137,8 – 139,4	
[α]_D²⁵ (c= 0,5; CHCl₃)		-12,4	
IR (cm⁻¹, KBr)		1488, 1381, 1278, 1176, 1133	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MH⁺)	Encontrado(MH⁺)
C ₂₆ H ₂₄ F ₆ N ₄ O ₅ S	ESI+	619,1444	619,1426
¹H-RMN (CDCl₃, 333 K, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (CDCl₃, 333 K, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
3,32 (s, 3H)		56,2	
4,01-4,24 (m, 4H)		56,8	
4,03 (s, 3H)		57,1	
4,07 (s, 3H)		61,6	
4,30 (dd; J= 11,2; J= 4,0; 1H)		68,2	
4,67 (d; J= 4,0; 1H)		73,8	
5,36 (d; J= 4,0; 1H)		82,2	
5,79-5,84 (m, 1H)		82,6	
7,23 (d; J= 9,6; 1H)		84,1	
7,65-7,68 (m, 1H)		111,4	
7,87 (d; J= 9,6; 1H)		113,0	
8,08-8,28 (m, 2H)		118,5 (c; J= 3,6)	
8,82 (s, 1H)		121,4	
		122,4	
		123,2 (c; J= 271,3)	
		132,3 (c; J= 33,3)	
		139,6	
		141,9	
		145,2	
		153,5	
		154,6	
		160,4	
		187,1	

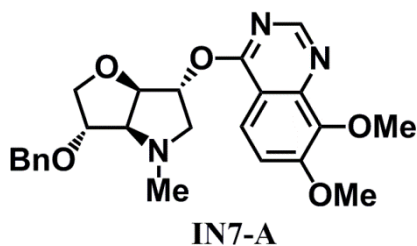
(3*S*,3*aS*,6*R*,6*aR*)-3-(benciloxi)-4-metilhexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-6-ol (79)



Sobre una disolución de la pirrolidina **OC18** (36,6 mg; 0,156 mmol) en metanol anhidro (3,4 ml) se adiciona bajo atmósfera de argón, ácido acético (20 μ l; 0,34 mmol) y disolución al 35% en peso de formaldehído en metanol (32 μ l; 0,40 mmol). La mezcla se agita durante 15 minutos bajo atmósfera de argón. A continuación se le añade cianoborohidruro de sodio (33,2 mg; 0,527 mmol) y se agita bajo atmósfera de argón durante 22 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se concentra a vacío, se diluye con diclorometano (10 ml) y agua (5 ml), y se le añade gota a gota disolución acuosa 1 M de NaOH hasta alcanzar un pH en torno a 12. La fase acuosa se decanta y se extrae con diclorometano (2 x 10 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl (5 ml), se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. La purificación del residuo resultante mediante columna cromatográfica (Eluyente: 1) AcOEt; 2) AcOEt/EtOH 10:1) conduce a la obtención de 29,4 mg de pirrolidina **79** (76% rdt.) en forma de aceite ligeramente amarillento.

Peso molecular	249,31
Fórmula molecular	C ₁₄ H ₁₉ NO ₃
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
2,30 (dd; <i>J</i> = 9,2; <i>J</i> = 8,0; 1H)	41,0
2,34 (s, 3H)	62,1
2,79 (s _a , 1H)	71,2
3,14-3,19 (m, 2H)	72,0
3,83-3,88 (m, 2H)	74,3
3,95 (d; <i>J</i> = 9,6; 1H)	76,0
4,18 (ddd; <i>J</i> = 7,0; <i>J</i> = 7,0; <i>J</i> = 2,8; 1H)	81,8
4,49 (dd; <i>J</i> = 6,4; <i>J</i> = 2,8; 1H)	90,3
4,52 (s, 2H)	127,8
7,25-7,36 (m, 5H)	127,9
	128,6
	137,8

(3*S*,3*aS*,3*R*,3*aR*)-3-(benciloxi)-6-[(7,8-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi]-4-metilhexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol (IN7-A)



Se adiciona hidruro de sodio disperso al 60% en parafina (10,0 mg; 0,251 mmol) a una disolución de pirrolidina **79** (28,4 mg; 0,114 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C y bajo atmósfera de argón. La mezcla resultante se agita a 0 °C durante 1 hora, tras lo cual se adiciona 4-cloro-7,8-dimetoxiquinazolina (28,1 mg; 0,125 mmol) y la reacción se deja agitando a 0 °C y bajo atmósfera de argón. Transcurridas 3 horas el exceso de hidruro de sodio se neutraliza adicionando a 0 °C agua (3 ml) y disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 ml), y la mezcla obtenida se extrae con diclorometano (3 x 10 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl (5 ml), se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: 1) AcOEt/CH₂Cl₂ 1:1; 2) AcOEt/CH₂Cl₂/EtOH 9:9:1) conduce a la obtención de 34,4 mg de compuesto **IN7-A** (69% rdto.) en forma sólido blanco.

Peso molecular		437,50	
Punto de fusión (°C)		93,5 – 94,9	
[α]_D²⁵ (c=0,25; CHCl₃)		-32,9	
IR (cm⁻¹, KBr)		1611, 1478, 1265, 1092, 1044	
Fórmula molecular	HRMS	Teórico (MH⁺)	Encontrado(MH⁺)
C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₅	ESI+	438,2023	438,2027
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))		¹³C-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))	
2,36 (s, 3H)		41,0	
2,43 (dd; J= 9,6; J= 7,6; 1H)		56,7	
3,19 (d; J= 6,0; 1H)		60,6	
3,65 (dd; J= 9,6; J= 6,4; 1H)		62,0	
3,89-3,92 (m, 1H)		71,2	
3,96 (s, 3H)		72,3	
3,99 (d; J= 2,4; 2H)		74,1	
4,02 (s, 3H)		80,2	
4,49 (d; J= 12,2; 1H)		81,8	
4,53 (d; J= 12,2; 1H)		87,5	
4,83 (dd; J= 6,0; J= 2,4; 1H)		111,7	
5,45 (ddd; J= 6,8; J= 6,8; J= 2,4; 1H)		114,2	
7,21-7,30 (m, 5H)		119,7	
7,22 (d; J= 9,0; 1H)		127,7	
7,84 (d; J= 9,0; 1H)		127,9	
8,72 (s, 1H)		128,6	
		137,9	
		142,3	
		146,4	
		154,5	
		155,2	
		166,0	

Procedimientos experimentales y datos de caracterización de los compuestos γ -nitro carbonílicos

Procedimiento general para las reacciones organocatalizadas entre compuestos carbonílicos y nitroalquenos

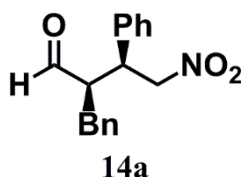
En disolventes orgánicos:

Una disolución de la correspondiente pirrolidina **OC1 – OC24** (0,020 mmol), aditivos (0,020 mmol) y compuesto carbonílico (0,400 mmol) en el disolvente seleccionado (2 ml) se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se adiciona la nitroolefina (0,200 mmol), y la agitación se mantiene el tiempo requerido a la temperatura deseada. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida, y el crudo resultante se analiza mediante $^1\text{H-RMN}$ utilizando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente mezclas de éter y hexano permite obtener los correspondientes compuestos γ -nitro carbonílicos. La enantioselectividad del proceso organocatalizado se determina por análisis de HPLC quiral de los productos de Michael purificados.

En medios acuosos:

Una dispersión de la correspondiente pirrolidina **OC1 – OC24** (0,020 mmol), aditivos (0,020 mmol) y compuesto carbonílico (0,400 mmol) en agua o disolución acuosa saturada de NaCl (2 ml) se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se adiciona la nitroolefina (0,200 mmol), y la agitación se mantiene el tiempo requerido a la temperatura deseada. La mezcla de reacción se extrae con diclorometano (3 x 5 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO_4 anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida. El crudo resultante se analiza mediante $^1\text{H-RMN}$ utilizando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente mezclas de éter y hexano permite obtener los correspondientes compuestos γ -nitro carbonílicos. La enantioselectividad del proceso organocatalizado se determina por análisis de HPLC quiral de los productos de Michael purificados.

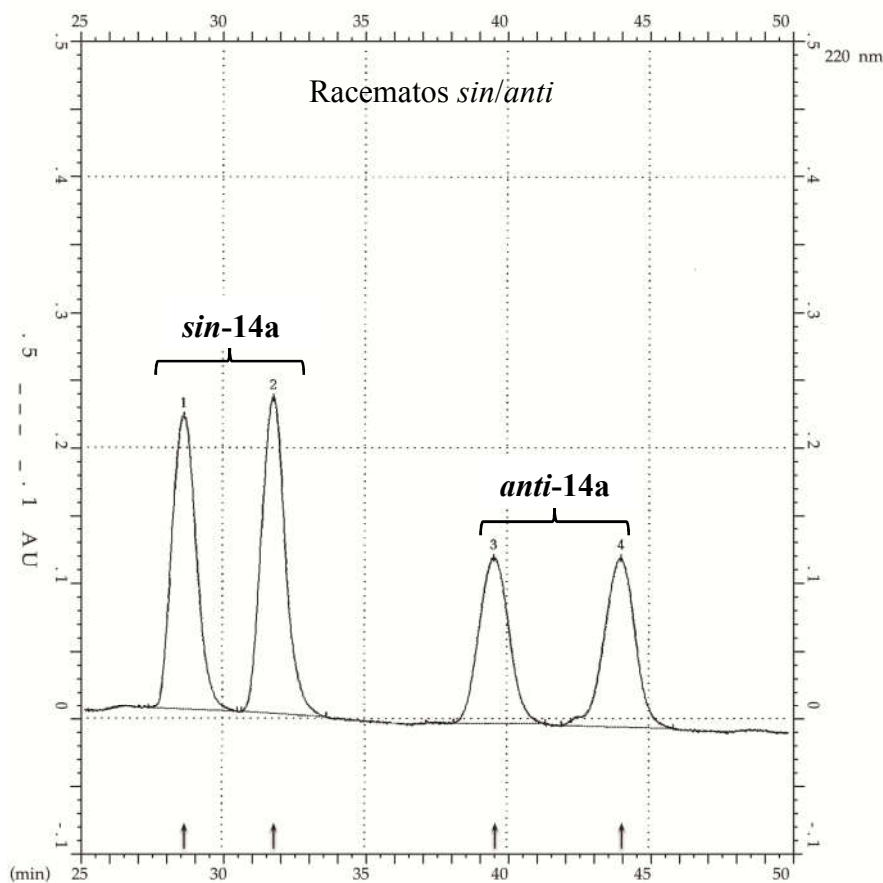
(2*R*,3*S*)-2-Bencil-3-fenil-4-nitrobutanal (**14a**)



Obtenido con un 94% de rendimiento, una diastereoselectividad del 96/4 y un 91% ee, en 24 horas de reacción a 0 °C, utilizando **OC14** como organocatalizador y trifluorometilbenceno como disolvente (**Tabla 4.14, entrada 9**). Eluyente para la purificación del compuesto γ -nitro carbonílico por cromatografía en gel de sílice: Et₂O/Hx 1:3.

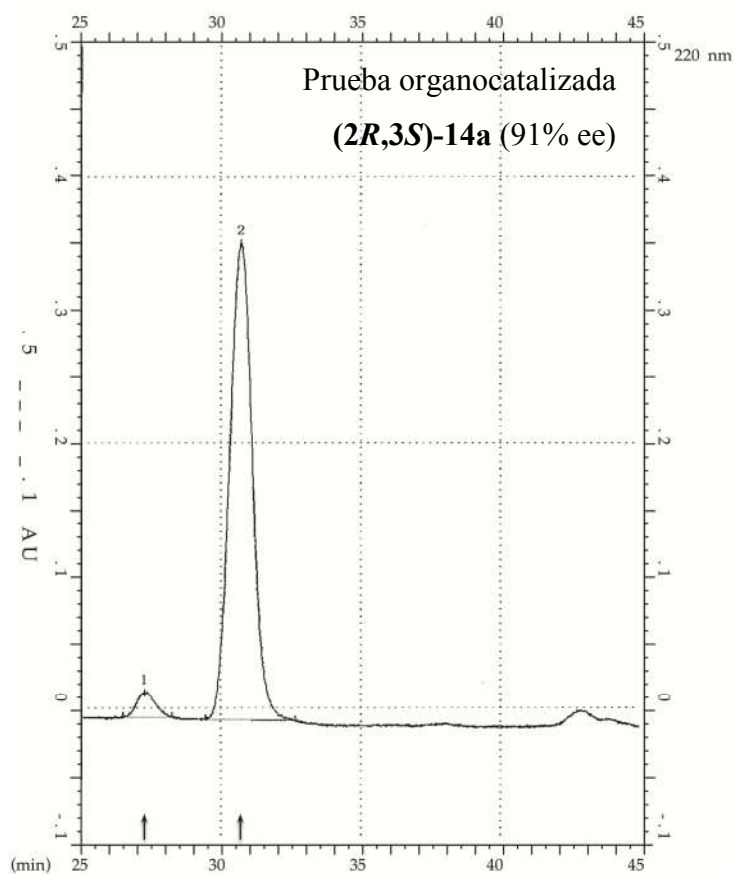
Análisis de HPLC quiral: columna Chiralcel[®] OD-H (4,6 mm ϕ x 25 cm), Hx/EtOH 93/7, flujo 1,0 ml/min, λ = 220 nm, t_R = 28,3 min (minoritario) y 32,7 min (mayoritario).

Peso molecular	283,32
$[\alpha]_D^{25}$ (c= 1,0; CHCl ₃)	+14,7
$[\alpha]_D^{25}$ (c= 1,0; MeOH)	-14,1
Formula molecular	C ₁₇ H ₁₇ NO ₃
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
2,74-2,84 (m, 2H)	34,3
3,14 (dddd; <i>J</i> = 8,8; <i>J</i> = 8,8; <i>J</i> = 6,4; <i>J</i> = 2,4; 1H)	43,6
3,86 (ddd; <i>J</i> = 8,8; <i>J</i> = 8,8; <i>J</i> = 6,0; 1H)	55,4
4,72 (dd; <i>J</i> = 12,8; <i>J</i> = 8,8; 1H)	78,1
4,76 (dd; <i>J</i> = 12,8; <i>J</i> = 6,0; 1H)	127,1
7,04-7,07 (m, 2H)	128,2
7,23-7,37 (m, 6H)	128,4
7,37-7,43 (m, 2H)	128,9
9,73 (d, <i>J</i> = 2,2; 1H)	128,9
	129,4
	136,8
	137,3
	203,1



Report File YBAN2001.DT3

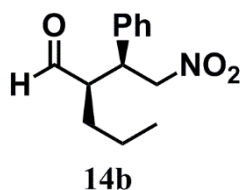
No.	Retention time	Height [AU]	Left time	Right time	Area [AU*min]	Area [%]	Mark
1	28.65	0.2171	27.39	30.53	0.216229	28.654	1
2	31.79	0.2338	30.66	33.66	0.227620	30.163	1
3	39.53	0.1223	38.12	41.35	0.151201	20.036	1
4	44.01	0.1251	41.91	45.84	0.159579	21.147	1



Report File pulk3001.DT3

No.	Retention time	Height [AU]	Left time	Right time	Area [AU*min]	Area [%]	Mark
1	28.28	0.0188	26.48	28.24	0.014835	4.227	1
2	32.73	0.3597	29.46	32.65	0.336135	95.773	1

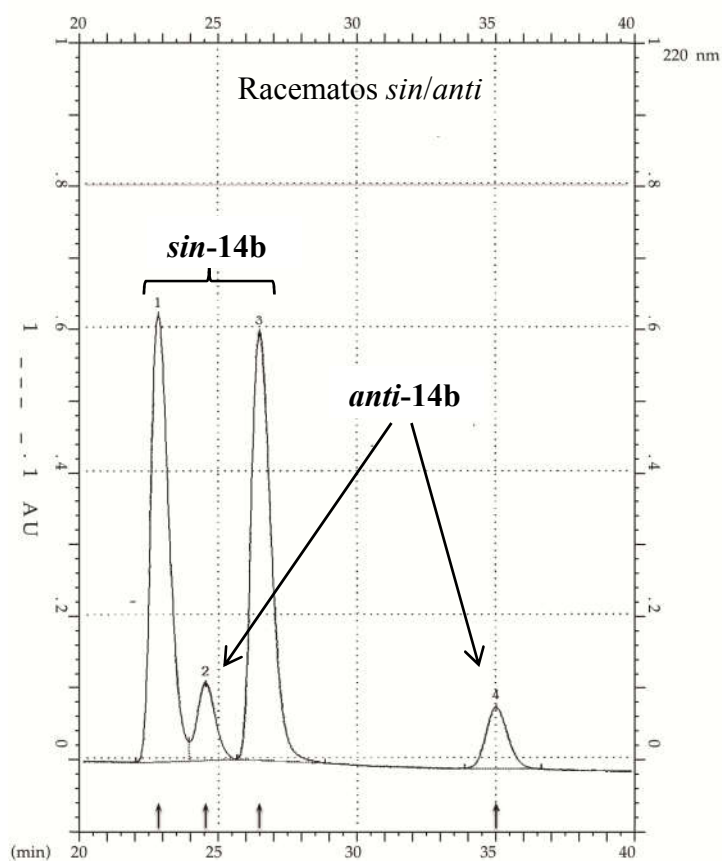
(R)-2-((S)-1-Fenil-2-nitroetil)pentanal (14b)



Obtenido con rendimiento cuantitativo, una diastereoselectividad del 94/6 y un 93% ee, en 24 horas de reacción a temperatura ambiente, utilizando **OC14** como organocatalizador y tolueno como disolvente (**Tabla 4.14, entrada 1**). Eluyente para la purificación del compuesto γ -nitro carbonílico por cromatografía en gel de sílice: Et₂O/Hx 1:3.

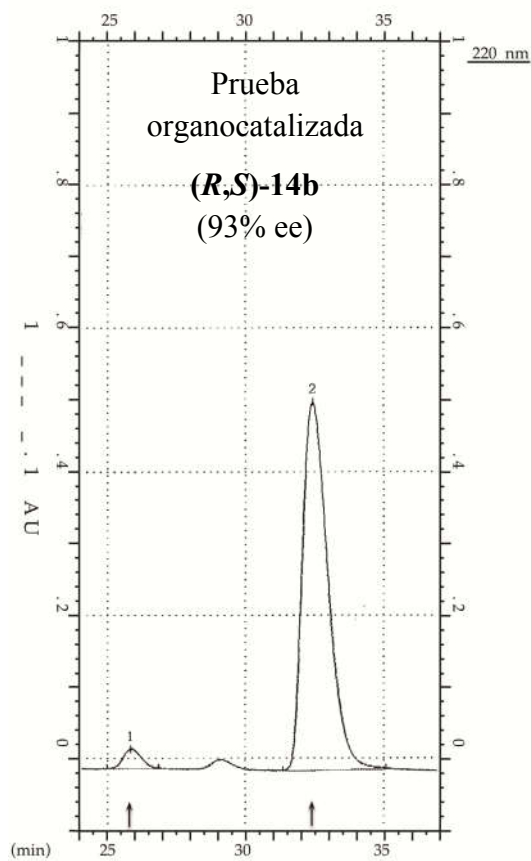
Análisis de HPLC quiral: columna Chiralcel[®] OD-H (4,6 mm ϕ x 25 cm), Hx/*i*PrOH 95/5, flujo 1,0 ml/min, λ = 220 nm, t_R = 25,8 (minoritario) y 32,4 (mayoritario).

Peso molecular	235,28
Fórmula molecular	C ₁₃ H ₁₇ NO ₃
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
0,79 (dd; <i>J</i> = 7,2; <i>J</i> = 7,2; 3H)	14,0
1,10-1,22 (m, 1H)	19,9
1,24-1,39 (m, 2H)	29,6
1,41-1,52 (m, 1H)	43,2
2,70 (dddd; <i>J</i> = 9,2; <i>J</i> = 9,2; <i>J</i> = 3,2; <i>J</i> = 3,2; 1H)	53,9 78,5
3,77 (ddd; <i>J</i> = 9,6; <i>J</i> = 9,6; <i>J</i> = 5,2; 1H)	128,1
4,64 (dd; <i>J</i> = 12,6; <i>J</i> = 9,4; 1H)	128,2
4,70 (dd; <i>J</i> = 12,6; <i>J</i> = 5,2; 1H)	129,2
7,15-7,18 (m, 2H)	136,9
7,25-7,36 (m, 3H)	203,4
9,69 (d; <i>J</i> = 2,8; 1H)	



Report File PUL23001.DT3

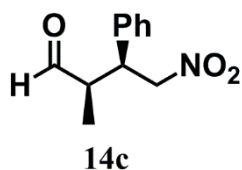
No.	Retention time	Height [AU]	Left time	Right time	Area [AU*min]	Area [%]	Mark
1	22.85	0.6223	22.00	23.00	0.477169	42.197	
2	24.54	0.1069	23.94	25.67	0.082345	7.282	V
3	26.50	0.5952	25.64	28.83	0.492885	43.586	I
4	35.01	0.0847	33.88	36.64	0.078422	6.935	I



Report File PUL22001.DT3

No.	Retention time	Height [AU]	Left time	Right time	Area [AU*min]	Area [%]	Mark
1	25.83	0.0277	24.99	26.86	0.021267	3.748	I
2	32.43	0.5146	31.35	35.09	0.546207	96.252	I

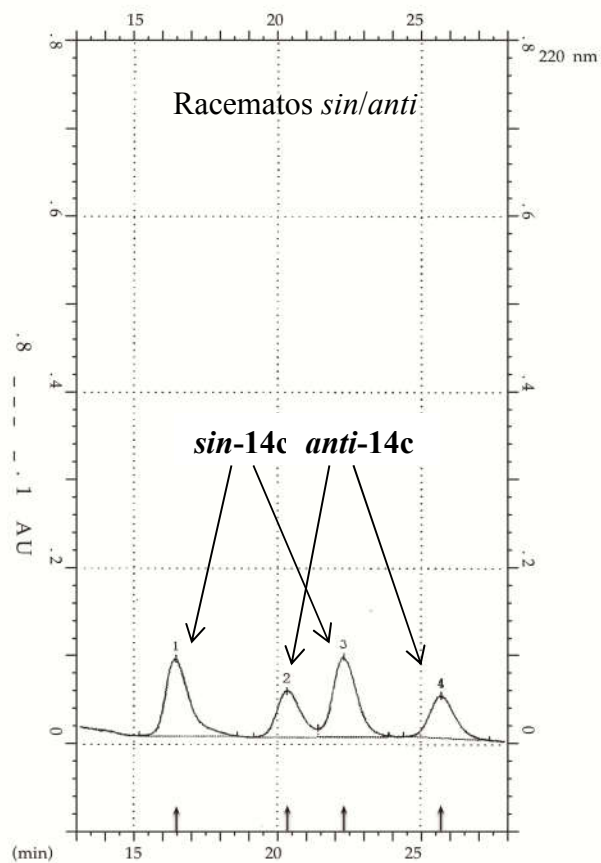
(2*R*,3*S*)-3-Fenil-2-metil-4-nitrobutanal (**14c**)



Obtenido con rendimiento cuantitativo, una diastereoselectividad del 95/5 y un 91% ee, en 24 horas de reacción a temperatura ambiente, utilizando **OC14** como organocatalizador y tolueno como disolvente (**Tabla 4.14, entrada 2**). Eluyente para la purificación del compuesto γ -nitro carbonílico por cromatografía en gel de sílice: Et₂O/Hx 1:2.

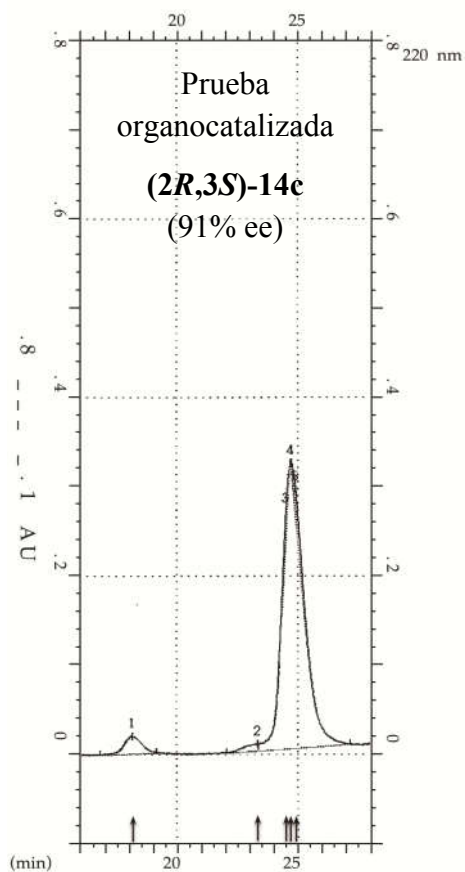
Análisis de HPLC quiral: columna Chiralcel[®] OD-H (4,6 mm ϕ x 25 cm), hexano/*i*PrOH 80/20, flujo 1,0 ml/min, λ = 220 nm, t_R = 18,2 min (minoritario) y 24,7 min (mayoritario).

Peso molecular	207,23
Fórmula molecular	C ₁₁ H ₁₃ NO ₃
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
0,99 (d; <i>J</i> = 7,2; 3H)	12,2
2,72-2,83 (m, 1H)	44,1
3,81 (ddd; <i>J</i> = 9,2; <i>J</i> = 9,2; <i>J</i> = 5,6; 1H)	48,5
4,68 (dd; <i>J</i> = 12,4; <i>J</i> = 9,2; 1H)	78,2
4,80 (dd; <i>J</i> = 12,4; <i>J</i> = 5,6; 1H)	128,2
7,14-7,18 (m, 2H)	128,2
7,26-7,35 (m, 3H)	129,2
9,70 (d; <i>J</i> = 2,0; 1H)	136,7
	202,4



Report File PUL23001.DT3

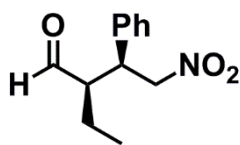
No.	Retention time	Height [AU]	Left time	Right time	Area [AU*min]	Area [%]	Mark
1	16.48	0.0871	15.18	18.60	0.085382	31.081	I
2	20.33	0.0523	19.17	21.43	0.052145	18.982	V
3	22.31	0.0901	21.43	23.88	0.086726	31.570	I
4	25.71	0.0479	24.40	27.39	0.050458	18.368	I



Report File Yban4001.DT3

No.	Retention time	Height [AU]	Left time	Right time	Area [AU*min]	Area [%]	Mark
1	18.17	0.0193	16.86	19.19	0.016042	4.539	I
2	23.32	0.0074	22.04	23.35	0.005165	1.461	TB
3	24.50	0.0322	24.20	24.67	0.008641	2.445	V
4	24.70	0.3193	23.35	27.16	0.315767	89.339	TA
5	24.90	0.0233	24.73	25.35	0.007833	2.216	TA

(2*R*,3*S*)-2-Etil-3-fenil-4-nitrobutanal (**14d**)

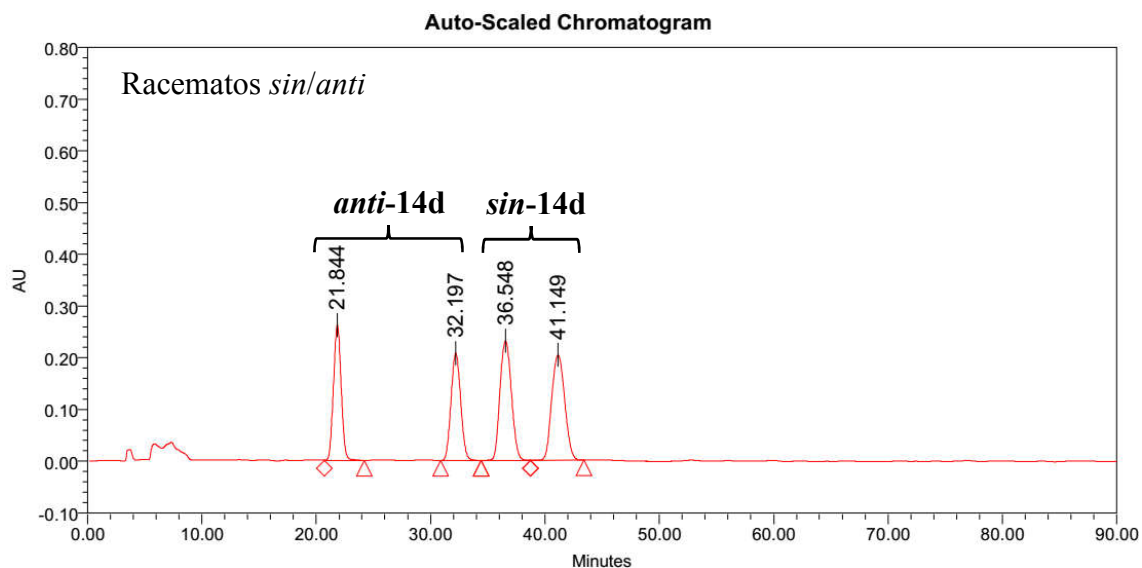


14d

Obtenido con rendimiento cuantitativo, una diastereoselectividad del 91/9 y un 91% ee, en 24 horas de reacción a temperatura ambiente, utilizando **OC14** como organocatalizador y tolueno como disolvente (**Tabla 4.14, entrada 3**). Eluyente para la purificación del compuesto γ -nitro carbonílico por cromatografía en gel de sílice: Et₂O/Hx 1:4.

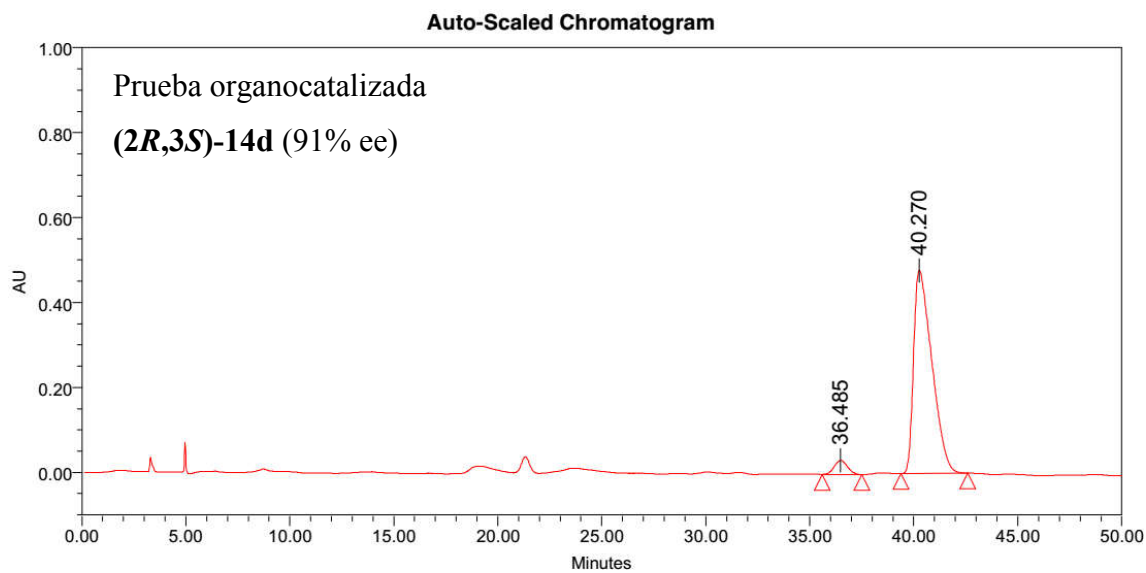
Análisis de HPLC quiral: Chiralpak[®] IC (4,6 mm ϕ x 25 cm); Hx/*i*PrOH 90/10; flujo 1,0 ml/min; λ = 220 nm; t_R = 36,5 min (minoritario) y 40,3 min (mayoritario)

Peso molecular	221,26
Fórmula molecular	C ₁₂ H ₁₅ NO ₃
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
0,83 (dd; <i>J</i> = 7,4; <i>J</i> = 7,4; 3H)	10,8
1,47-1,55 (m, 2H)	20,5
2,65-2,71 (m, 1H)	42,8
3,79 (ddd; <i>J</i> = 9,8; <i>J</i> = 9,8; <i>J</i> = 5,0; 1H)	55,1
4,63 (dd; <i>J</i> = 12,8; <i>J</i> = 9,8; 1H)	78,7
4,72 (dd; <i>J</i> = 12,8; <i>J</i> = 4,8; 1H)	128,1
7,16-7,19 (m, 2H)	128,3
7,27-7,37 (m, 3H)	129,2
9,72 (d; <i>J</i> = 2,8; 1H)	136,9
	203,3



Processed Channel:

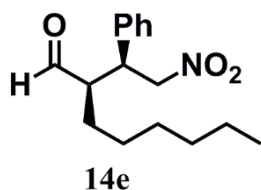
	Peak Name	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	Peak1	21.844	12369715	21.76	261765
2	Peak2	32.197	12309531	21.65	207955
3	Peak3	36.548	16133522	28.38	231364
4	Peak4	41.149	16043287	28.22	203876



Processed Channel:

	Peak Name	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	Peak1	36.485	1441610	4.69	32758
2	Peak2	40.270	29294838	95.31	478734

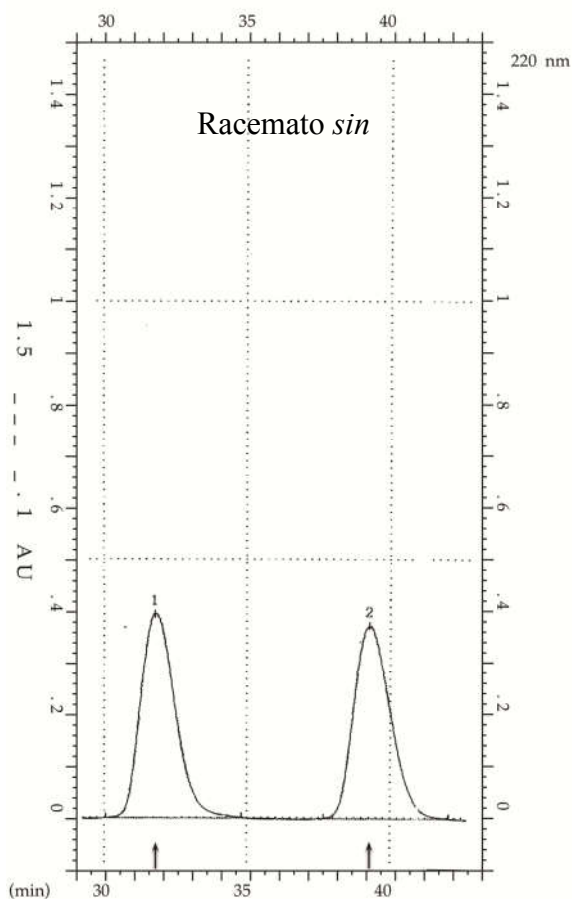
(*R*)-2-[(*S*)-1-Fenil-2-nitroetil]octanal (**14e**)



Obtenido con rendimiento cuantitativo, una diastereoselectividad del 93/7 y un 93% ee, en 24 horas de reacción a temperatura ambiente, utilizando **OC14** como organocatalizador y tolueno como disolvente (**Tabla 4.14, entrada 4**). Eluyente para la purificación del compuesto γ -nitro carbonílico por cromatografía en gel de sílice: Et₂O/Hx 1:5.

Análisis de HPLC quiral: columna Chiralcel[®] OD-H (4,6 mm ϕ x 25 cm), Hx/*i*PrOH 90/10, flujo 0,5 ml/min, λ = 220 nm, t_R = 31,4 min (minoritario) y 38,4 min (mayoritario).

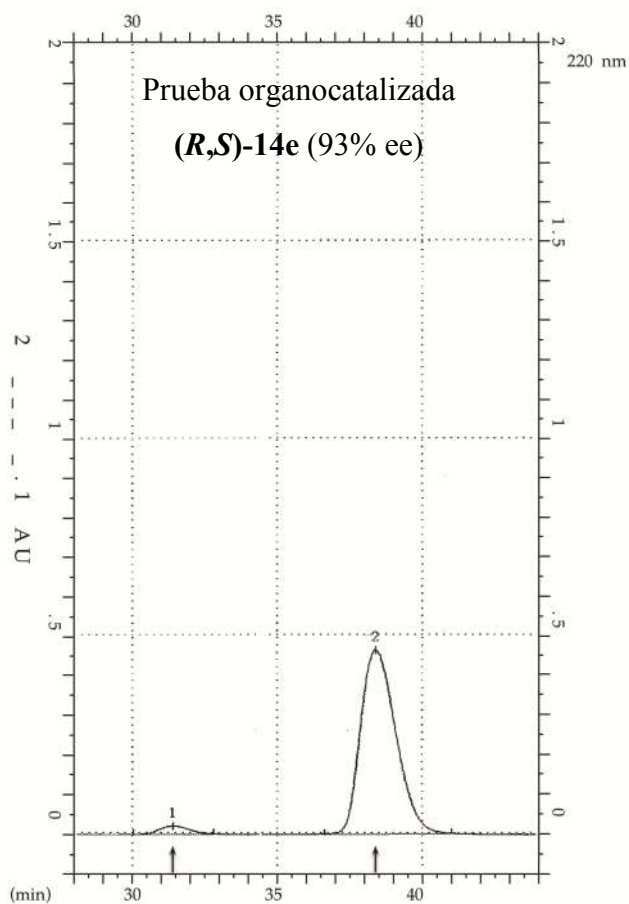
Peso molecular	277,36
Fórmula molecular	C ₁₆ H ₂₃ NO ₃
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
0,82 (dd; <i>J</i> = 7,2; <i>J</i> = 7,2; 3H)	14,1
1,11-1,51 (m, 10H)	22,5
2,70 (dddd; <i>J</i> = 9,2; <i>J</i> = 9,2; <i>J</i> = 4,0; <i>J</i> = 2,8; 1H)	26,5
3,77 (ddd; <i>J</i> = 9,6; <i>J</i> = 9,6; <i>J</i> = 5,2; 1H)	27,5
4,64 (dd; <i>J</i> = 12,8; <i>J</i> = 9,6; 1H)	29,2
4,71 (dd; <i>J</i> = 12,8; <i>J</i> = 5,2; 1H)	31,5
7,16-7,19 (m, 2H)	43,3
7,27-7,37 (m, 3H)	54,0
9,70 (d; <i>J</i> = 2,8; 1H)	78,6
	128,1
	128,3
	129,2
	136,9
	203,4



Report File yban3001.DT3

220 nm

No.	Retention time	Height [AU]	Left time	Right time	Area [AU*min]	Area [%]	Mark
1	31.79	0.3962	30.06	34.82	0.556779	50.120	1
2	39.26	0.3750	37.66	42.06	0.554123	49.880	1

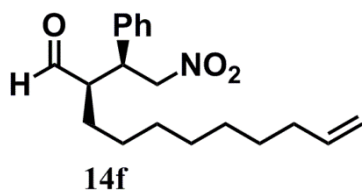


Report File YBAN3001.DT3

220 nm

No.	Retention time	Height [AU]	Left time	Right time	Area [AU*min]	Area [%]	Mark
1	31.41	0.0210	30.03	32.81	0.024844	3.665	1
2	38.39	0.4654	36.62	41.02	0.653003	96.335	1

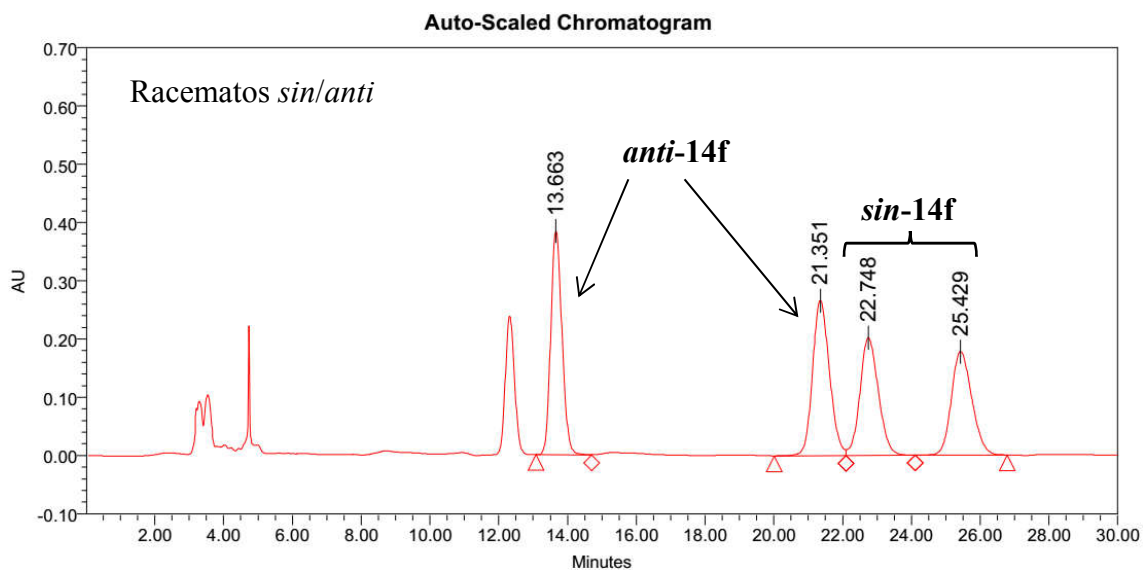
(*R*)-2-[(*S*)-1-Fenil-2-nitroetil]undec-10-enal (**14f**)



Obtenido con rendimiento cuantitativo, una diastereoselectividad del 97/3 y un 92% ee, en 26 horas de reacción a temperatura ambiente, utilizando la pirrolidina **OC14** como organocatalizador y tolueno como disolvente (**Tabla 4.14, entrada 5**). Eluyente para la purificación del compuesto γ -nitro carbonílico por cromatografía en gel de sílice: 1) Et₂O/Hx 1:8; 2) Et₂O/Hx 1:4

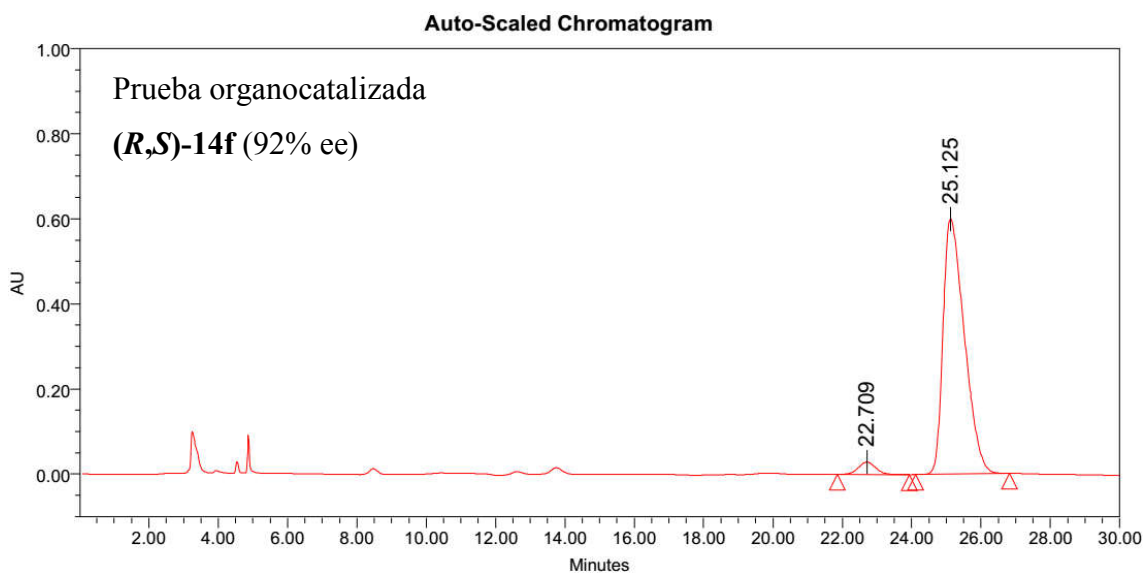
Análisis de HPLC quiral: columna Chiralpak[®] IC (4,6 mm ϕ x 25 cm), Hx/*i*PrOH 90/10, flujo 1,0 ml/min, λ = 220 nm, t_R = 22,7 min (minoritario) y 25,1 min (mayoritario).

Peso molecular	317,43
Fórmula molecular	C ₁₉ H ₂₇ NO ₃
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
1,11-1,52 (m, 12H)	26,4
1,96-2,02 (m, 2H)	27,4
2,69 (dddd; <i>J</i> = 9,4; <i>J</i> = 9,4; <i>J</i> = 3,8; <i>J</i> = 2,8; 1H)	28,9
3,77 (ddd; <i>J</i> = 9,6; <i>J</i> = 9,6; <i>J</i> = 5,2; 1H)	28,9
4,63 (dd; <i>J</i> = 12,8; <i>J</i> = 9,4; 1H)	29,1
4,70 (dd; <i>J</i> = 12,8; <i>J</i> = 5,2; 1H)	29,4
4,92 (dddd; <i>J</i> = 10,2; <i>J</i> = 2,4; <i>J</i> = 1,2; <i>J</i> =1,2; 1H)	33,8
4,97 (dddd; <i>J</i> = 17,0; <i>J</i> = 2,4; <i>J</i> = 1,8; <i>J</i> =1,8; 1H)	43,2
4,78 (dddd; <i>J</i> = 17,0; <i>J</i> = 10,2; <i>J</i> = 6,8; <i>J</i> =6,8; 1H)	54,0
7,15-7,18 (m, 2H)	78,6
7,27-7,36 (m, 3H)	114,3
9,70 (d; <i>J</i> = 2,4; 1H)	128,1
	128,3
	129,2
	136,9
	139,2
	203,3



Processed Channel:

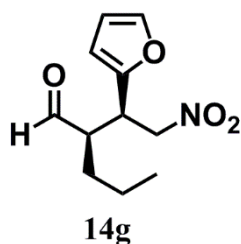
	Peak Name	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	Peak1	13.663	8729994	26.67	384646
2	Peak2	21.351	9098892	27.80	266172
3	Peak3	22.748	7543260	23.04	202115
4	Peak4	25.429	7362156	22.49	177689



Processed Channel:

	Peak Name	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	Peak1	22.709	1022072	3.84	29201
2	Peak2	25.125	25603965	96.16	600672

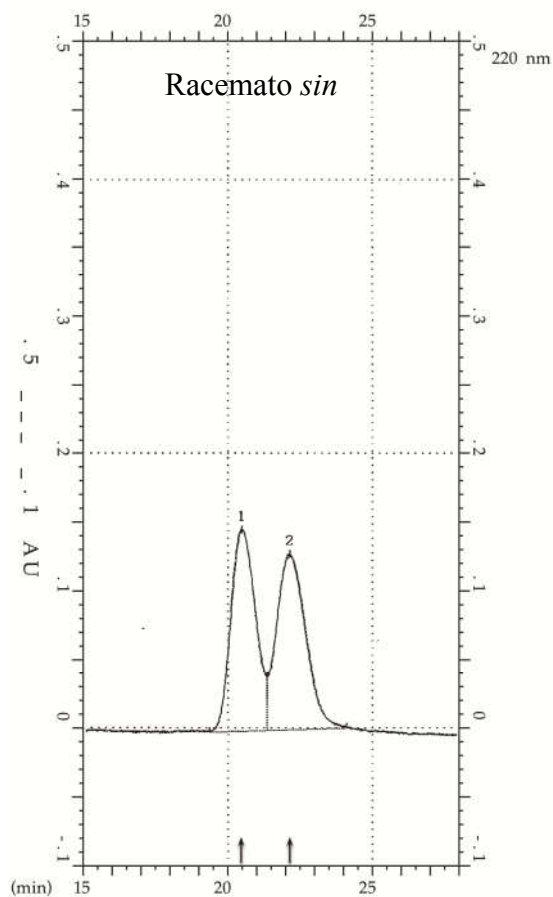
(*R*)-2-[(*R*)-1-(Furan-2-il)-2-nitroetil]pentanal (**14g**)



Obtenido con un 98% de rendimiento, una diastereoselectividad del 89/11 y un 75% ee, en 24 horas de reacción a temperatura ambiente, utilizando **OC14** como organocatalizador y tolueno como disolvente (**Tabla 4.15, entrada 2**). Eluyente para la purificación del compuesto γ -nitro carbonílico por cromatografía en gel de sílice: Et₂O/Hx 1:5.

Análisis de HPLC quiral: columna Chiralcel[®] OD-H (4,6 mm ϕ x 25 cm), Hx/*i*PrOH 95/5, flujo 0,8 ml/min, λ = 220 nm, t_R = 17,3 min (mayoritario) y 18,5 min (minoritario).

Peso molecular	225,24
Fórmula molecular	C ₁₁ H ₁₅ NO ₄
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
0,88 (dd; <i>J</i> = 7,2; <i>J</i> = 7,2; 3H)	14,2
1,20-1,57 (m, 4H)	20,1
2,78 (dddd; <i>J</i> = 8,2; <i>J</i> = 8,2; <i>J</i> = 4,0; <i>J</i> = 2,0; 1H)	29,2
4,00 (ddd; <i>J</i> = 9,0; <i>J</i> = 8,2; <i>J</i> = 5,2; 1H)	37,1
4,65 (dd; <i>J</i> = 12,8; <i>J</i> = 5,2; 1H)	52,3
4,72 (dd; <i>J</i> = 12,8; <i>J</i> = 9,2; 1H)	76,2
6,19 (dd; <i>J</i> = 3,2; <i>J</i> = 0,8; 1H)	108,9
6,31 (dd; <i>J</i> = 3,2; <i>J</i> = 1,8; 1H)	110,6
7,37 (dd; <i>J</i> = 1,8; <i>J</i> = 0,8; 1H)	142,8
9,71 (d; <i>J</i> =2,0; 1H)	150,2
	202,5



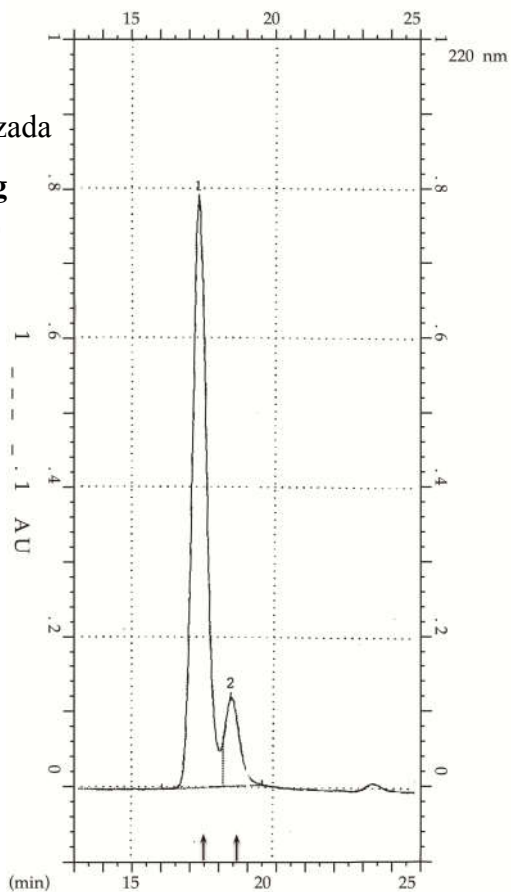
Report File PULK2001.DT3

220 nm

No.	Retention time	Height [AU]	Left time	Right time	Area [AU*min]	Area [%]	Mark
1	20.48	0.1467	19.35	21.36	0.146410	49.431	V
2	22.14	0.1280	21.36	24.11	0.149779	50.569	V

Prueba organocatalizada

(R,S)-14g
(75% ee)

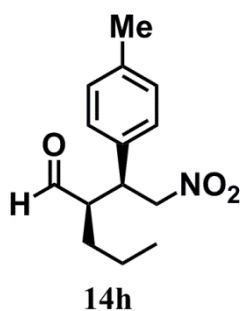


Report File PULK2001.DT3

220 nm

No.	Retention time	Height [AU]	Left time	Right time	Area [AU*min]	Area [%]	Mark
1	17.32	0.7865	16.06	18.20	0.461638	86.812	V
2	18.48	0.1187	18.20	19.62	0.070132	13.188	V

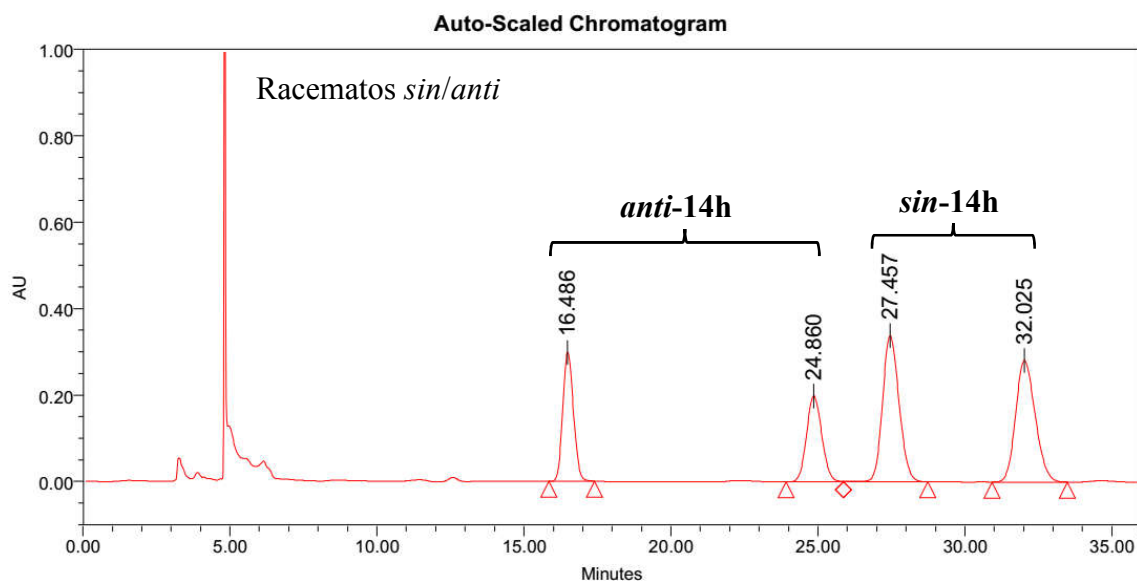
(R)-2-[(S)-2-Nitro-1-(p-tolil)etil]pentanal (14h)



Obtenido con rendimiento cuantitativo, una diastereoselectividad del 93/7 y un 92% ee, en 24 horas de reacción a temperatura ambiente, utilizando **OC14** como organocatalizador y tolueno como disolvente (**Tabla 4.15, entrada 5**). Eluyente para la purificación del compuesto γ -nitro carbonílico por cromatografía en gel de sílice: Et₂O/Hx 1:6.

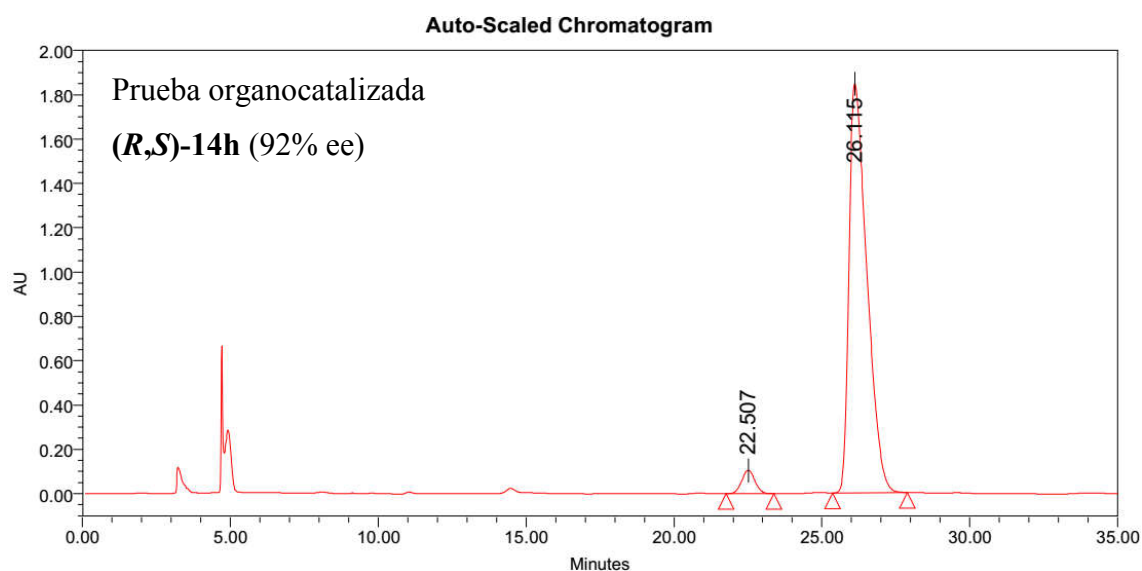
Análisis de HPLC quiral: Chiralpak[®] IC; Hx/*i*PrOH 90:10 (4,6 mm ϕ x 25 cm); flujo 1,0 ml/min; λ = 220 nm; t_R = 22,5 min (minoritario) y 26,1 min (mayoritario).

Peso molecular	249.31
$[\alpha]_D^{25}$ (c=0,5; CH ₂ Cl ₂)	+39,8
Fórmula molecular	C ₁₄ H ₁₉ NO ₃
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
0,80 (dd; <i>J</i> = 7,0; <i>J</i> = 7,0; 3H)	14,0
1,10-1,23 (m, 1H)	19,9
1,24-1,40 (m, 2H)	21,2
1,42-1,53 (m, 1H)	29,6
2,32 (s, 3H)	43,0
2,67 (dddd; <i>J</i> = 9,4; <i>J</i> = 9,4; <i>J</i> = 3,2; <i>J</i> = 3,2; 1H)	54,0
3,73 (ddd; <i>J</i> = 9,6; <i>J</i> = 9,6; <i>J</i> = 5,2; 1H)	78,7
4,61 (dd; <i>J</i> = 12,8; <i>J</i> = 9,6; 1H)	128,0
4,68 (dd; <i>J</i> = 12,8; <i>J</i> = 5,2; 1H)	129,9
7,03-7,06 (m, 2H)	133,8
7,13-7,16 (m, 2H)	138,0
9,69 (d; <i>J</i> = 2,8; 1H)	203,5



Processed Channel:

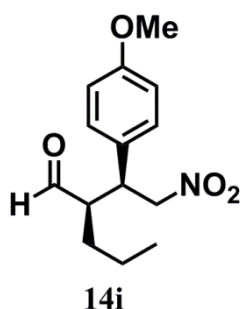
	Peak Name	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	Peak1	16.486	7563572	18.43	298126
2	Peak2	24.860	7197350	17.53	199174
3	Peak3	27.457	13238987	32.25	338499
4	Peak4	32.025	13049130	31.79	281732



Processed Channel:

	Peak Name	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	Peak1	22.507	3299447	4.09	105570
2	Peak2	26.115	77404952	95.91	1846668

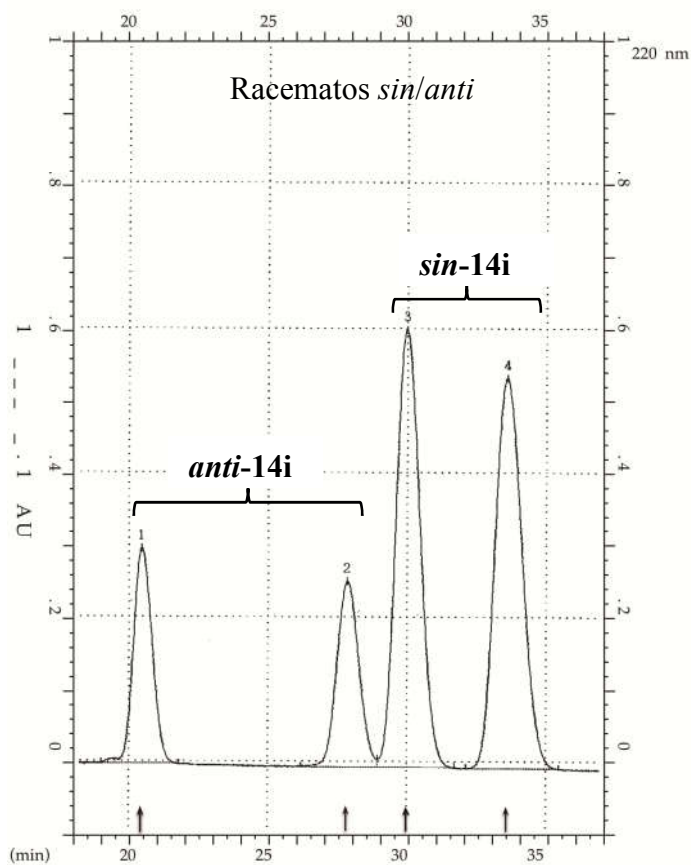
(*R*)-2-[(*S*)-1-(4-Metoxifenil)-2-nitroetil]pentanal (**14i**)



Obtenido con rendimiento cuantitativo, una diastereoselectividad del 93/7 y un 89% ee, en 34 horas de reacción a temperatura ambiente, utilizando **OC14** como organocatalizador y tolueno como disolvente (**Tabla 4.15, entrada 6**). Eluyente para la purificación del compuesto γ -nitro carbonílico por cromatografía en gel de sílice: Et₂O/Hx 1:5.

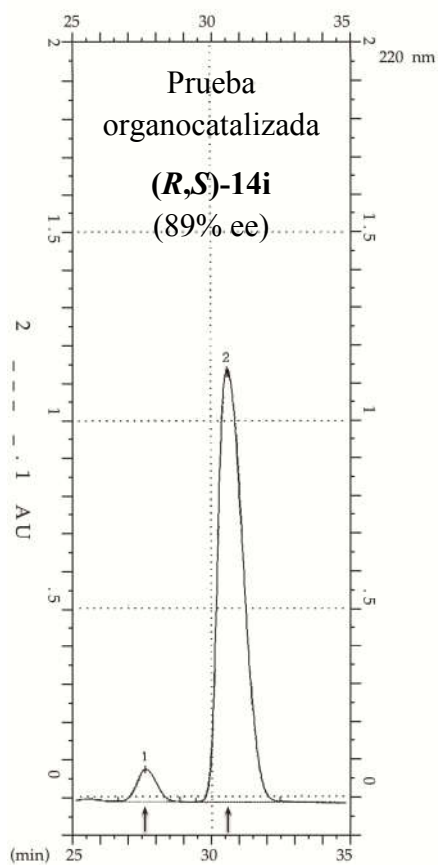
Análisis de HPLC quiral: columna Chiralpak[®] IC, Hx/*i*PrOH 80/20 (4,6 mm ϕ x 25 cm), flujo 0,8 ml/min, λ = 220 nm, t_R = 27,6 min (minoritario) y 30,6 min (mayoritario).

Peso molecular	265,30
Fórmula molecular	C ₁₄ H ₁₉ NO ₄
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
0,80 (dd; <i>J</i> = 7,2; <i>J</i> = 7,2; 3H)	14,1
1,11-1,22 (m, 1H)	19,9
1,26-1,40 (m, 2H)	29,6
1,43-1,52 (m, 1H)	42,6
2,65 (dddd; <i>J</i> = 9,4; <i>J</i> = 9,4; <i>J</i> = 3,2; <i>J</i> = 3,2; 1H)	54,1
3,72 (ddd; <i>J</i> = 9,8; <i>J</i> = 9,8; <i>J</i> = 5,2; 1H)	55,4
3,79 (s, 3H)	78,8
4,59 (dd; <i>J</i> = 12,4; <i>J</i> = 9,6; 1H)	114,6
4,67 (dd; <i>J</i> = 12,4; <i>J</i> = 5,2; 1H)	128,6
6,84-6,88 (m, 2H)	129,2
7,06-7,10 (m, 2H)	159,4
9,69 (d; <i>J</i> = 2,8; 1H)	203,5



Report File YBAN2001.DT3

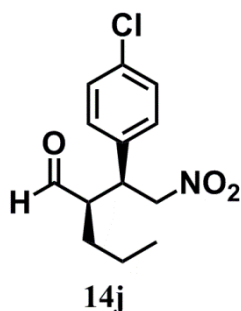
No.	Retention time	Height [AU]	Left time	Right time	Area [AU*min]	Area [%]	Mark
1	20.46	0.2972	19.00	21.82	0.237271	14.014	I
2	27.83	0.2570	26.19	28.93	0.237125	14.005	V
3	29.99	0.6070	28.93	31.70	0.609378	35.992	I
4	33.60	0.5403	32.12	35.47	0.609339	35.989	I



Report File PULK1001.DT3

No.	Retention time	Height [AU]	Left time	Right time	Area [AU*min]	Area [%]	Mark
1	27.59	0.0863	26.60	28.84	0.072246	5.689	I
2	30.58	1.1476	29.42	32.46	1.197758	94.311	I

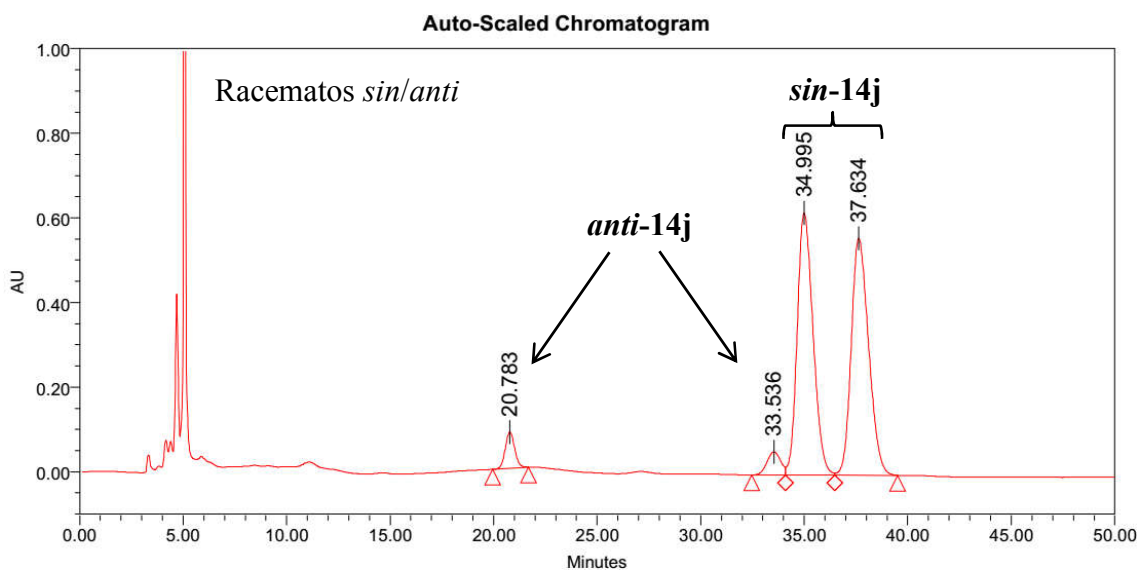
(*R*)-2-[(*S*)-1-(4-Clorofenil)-2-nitroetil]pentanal (**14j**)



Obtenido con rendimiento cuantitativo, una diastereoselectividad del 92/8 y un 91% ee, en 24 horas de reacción a temperatura ambiente, utilizando **OC14** como organocatalizador y tolueno como disolvente (**Tabla 4.15, entrada 7**). Eluyente para la purificación del compuesto γ -nitro carbonílico por cromatografía en gel de sílice: Et₂O/Hx 1:3.

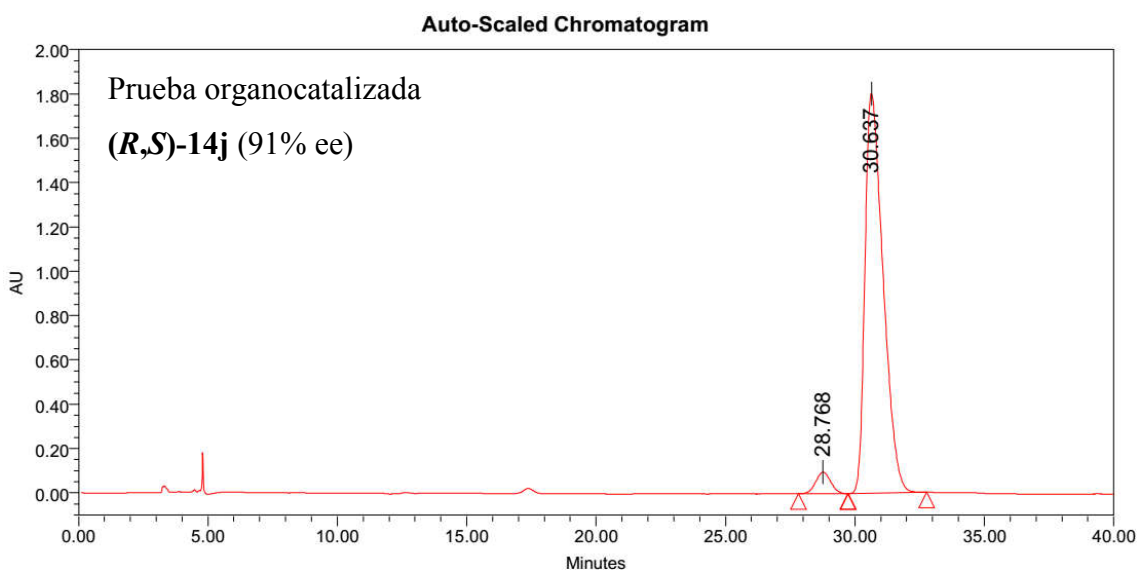
Análisis de HPLC quiral: columna Chiralpak[®] IC (4,6 mm ϕ x 25 cm), Hx/*i*PrOH 90/10, flujo 1,0 ml/min, λ = 220 nm, t_R = 28,8 min (minoritario) y 30,6 min (mayoritario).

Peso molecular	269,63
$[\alpha]_D^{25}$ (c=1,0; CHCl ₃)	+25,7
Fórmula molecular	C ₁₃ H ₁₆ ClNO ₃
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
0,80 (dd; <i>J</i> = 7,2; <i>J</i> = 7,2; 3H)	14,0
1,11-1,23 (m, 1H)	19,8
1,24-1,40 (m, 2H)	29,6
1,42-1,51 (m, 1H)	42,6
2,68 (dddd; <i>J</i> = 9,2; <i>J</i> = 9,2; <i>J</i> = 3,4; <i>J</i> = 2,6; 1H)	53,7
3,76 (ddd; <i>J</i> = 9,8; <i>J</i> = 9,8; <i>J</i> = 5,0; 1H)	78,3
4,61 (dd; <i>J</i> = 12,8; <i>J</i> = 10,0; 1H)	129,5
4,70 (dd; <i>J</i> = 12,8; <i>J</i> = 5,2; 1H)	129,5
7,10-7,14 (m, 2H)	134,2
7,30-7,34 (m, 2H)	135,5
9,69 (d; <i>J</i> = 2,8; 1H)	202,9



Processed Channel:

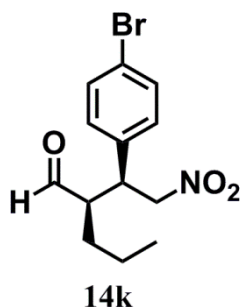
	Peak Name	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	Peak1	20.783	2697137	3.80	85793
2	Peak2	33.536	2521514	3.55	54810
3	Peak3	34.995	33026303	46.55	619620
4	Peak4	37.634	32704407	46.10	560072



Processed Channel:

	Peak Name	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	Peak1	28.768	3933648	4.28	97113
2	Peak2	30.637	87878572	95.72	1803181

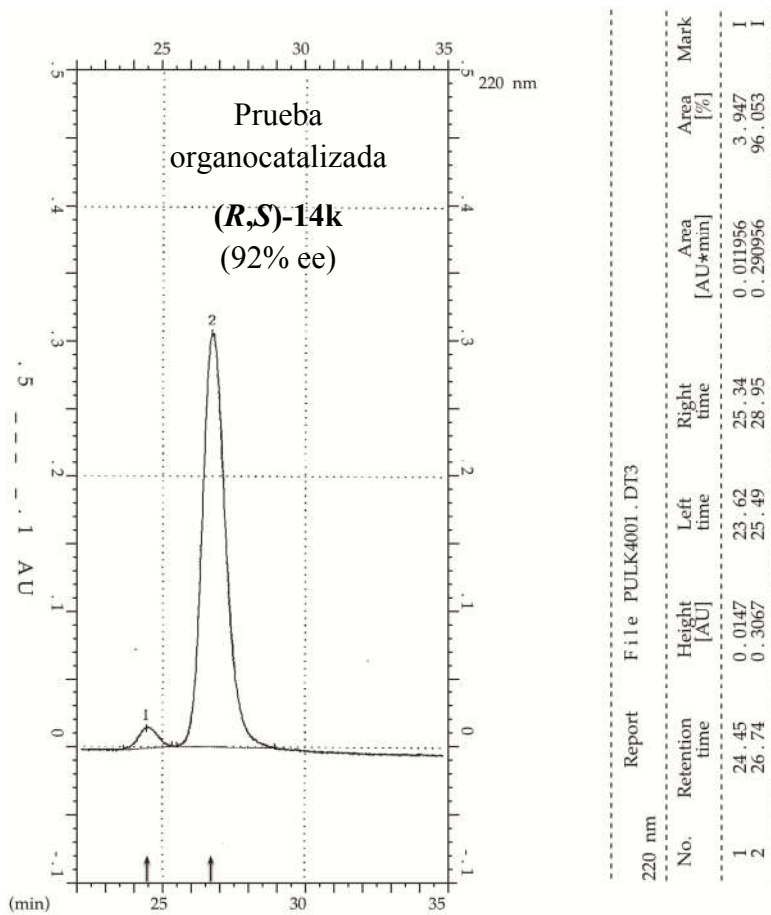
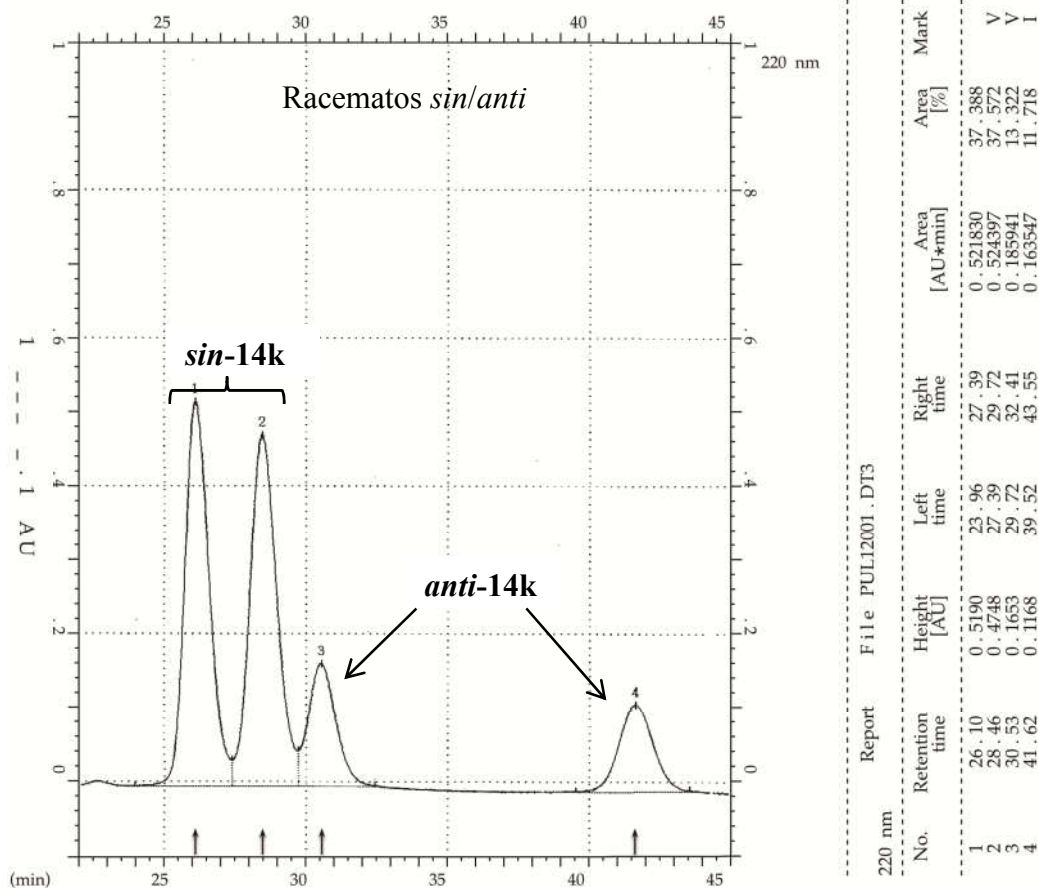
(*R*)-2-[(*S*)-1-(4-Bromofenil)-2-nitroetil]pentanal (**14k**)



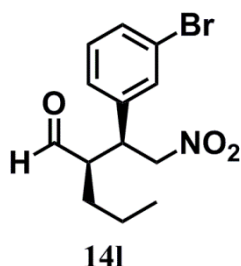
Obtenido con un 99% de rendimiento, una diastereoselectividad del 94/6 y un 92% ee, en 24 horas de reacción a temperatura ambiente, utilizando **OC14** como organocatalizador y tolueno como disolvente (**Tabla 4.15, entrada 8**). Eluyente para la purificación del compuesto γ -nitro carbonílico por cromatografía en gel de sílice: Et₂O/Hx 1:3.

Análisis de HPLC quiral: columna Chiralcel[®] OD-H (4,6 mm ϕ x 25 cm), Hx/*i*PrOH 93/7, flujo 1,0 ml/min, λ = 220 nm, t_R = 24,4 min (minoritario) y 26,7 min (mayoritario).

Peso molecular	314,18
Fórmula molecular	C ₁₃ H ₁₆ BrNO ₃
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
0,80 (dd; <i>J</i> = 7,0; <i>J</i> = 7,0; 3H)	14,0
1,12-1,21 (m, 1H)	19,8
1,24-1,40 (m, 2H)	29,6
1,41-1,50 (m, 1H)	42,7
2,68 (dddd; <i>J</i> = 9,2; <i>J</i> = 9,2; <i>J</i> = 3,6; <i>J</i> =2,8; 1H)	53,6
3,75 (ddd; <i>J</i> = 9,8; <i>J</i> = 9,8; <i>J</i> = 4,8; 1H)	78,2
4,60 (dd; <i>J</i> = 12,8; <i>J</i> = 9,6; 1H)	122,2
4,69 (dd; <i>J</i> = 12,8; <i>J</i> = 4,8; 1H)	129,8
7,04-7,08 (m, 2H)	132,4
7,46-7,49 (m, 2H)	136,0
9,68 (d; <i>J</i> = 2,4; 1H)	202,9



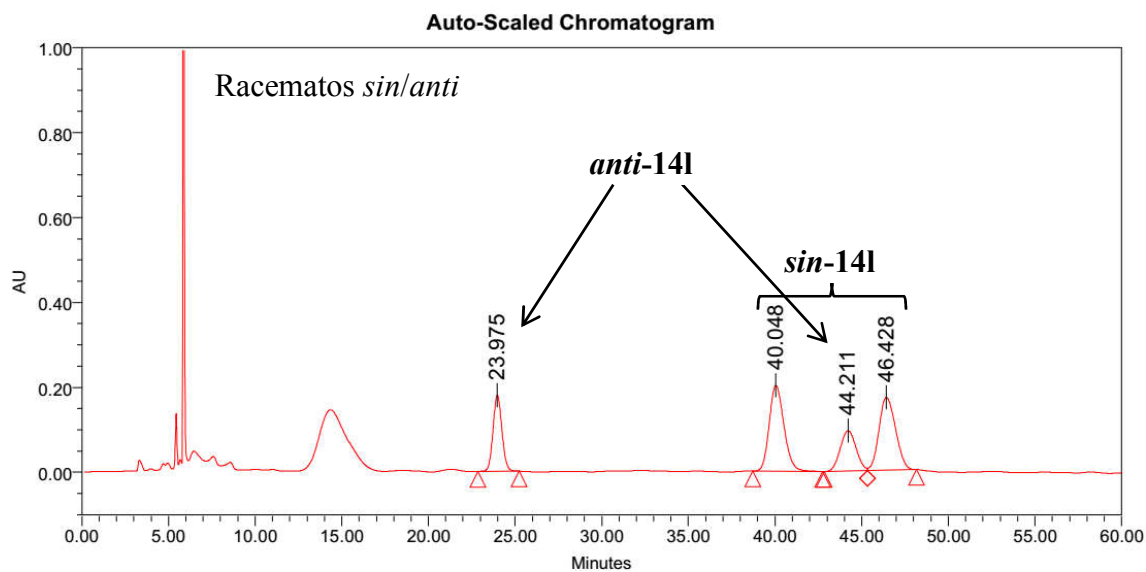
(R)-2-2[(S)-1-(3-Bromofenil)-2-nitroetil]pentanal (14I)



Obtenido con rendimiento cuantitativo, una diastereoselectividad del 95/5 y 92% ee, en 24 horas de reacción a temperatura ambiente, utilizando **OC14** como organocatalizador y tolueno como disolvente (**Tabla 4.15, entrada 9**). Eluyente para la purificación del compuesto γ -nitro carbonílico por cromatografía en gel de sílice: Et₂O/Hx 1:3.

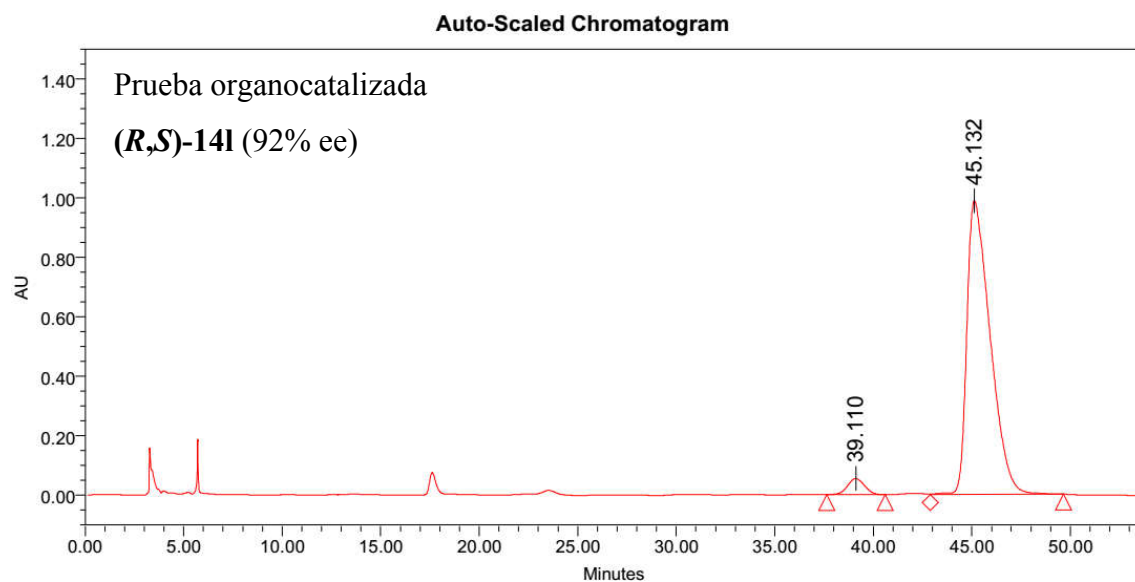
Análisis de HPLC quiral: columna Chiralpak[®] IC (4,6 mm ϕ x 25 cm), Hx/*i*PrOH 95/5, flujo 1,0 ml/min, λ =220 nm, t_R = 39,1 min (minoritario) y 45,1 min (mayoritario).

Peso molecular	314,18
$[\alpha]_D^{25}$ (c=0,5; CHCl ₃)	+41,9
Fórmula molecular	C ₁₃ H ₁₆ BrNO ₃
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
0,81 (dd; <i>J</i> = 7,2; <i>J</i> = 7,2; 3H)	14,1
1,13-1,52 (m, 4H)	19,8
2,70 (dddd; <i>J</i> = 9,2; <i>J</i> = 9,2; <i>J</i> = 3,6; <i>J</i> = 2,4; 1H)	29,6
3,74 (ddd; <i>J</i> = 9,6; <i>J</i> = 9,6; <i>J</i> = 5,2; 1H)	42,8
4,62 (dd; <i>J</i> = 12,8; <i>J</i> = 9,6; 1H)	53,7
4,70 (dd; <i>J</i> = 12,8; <i>J</i> = 5,2; 1H)	78,1
7,12 (ddd; <i>J</i> = 7,8; <i>J</i> = 1,8; <i>J</i> = 0,8; 1H)	123,3
7,22 (dd; <i>J</i> = 7,8; <i>J</i> = 7,8; 1H)	126,8
7,33 (dd; <i>J</i> = 1,8; <i>J</i> = 1,8; 1H)	130,8
7,44 (ddd; <i>J</i> = 8,0; <i>J</i> = 2,0; <i>J</i> = 0,8; 1H)	131,2
9,69 (d; <i>J</i> = 2,4; 1H)	131,5
	139,5
	202,8



Processed Channel:

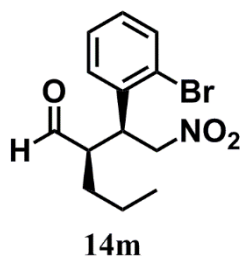
	Peak Name	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	Peak1 2487Channel 1	23.975	6443861	17.93	179574
2	Peak2 2487Channel 1	40.048	11977582	33.33	202334
3	Peak3 2487Channel 1	44.211	6065578	16.88	95254
4	Peak4 2487Channel 1	46.428	11453171	31.87	171632



Processed Channel:

	Peak Name	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	Peak1	39.110	3235518	3.83	53879
2	Peak2	45.132	81341078	96.17	989167

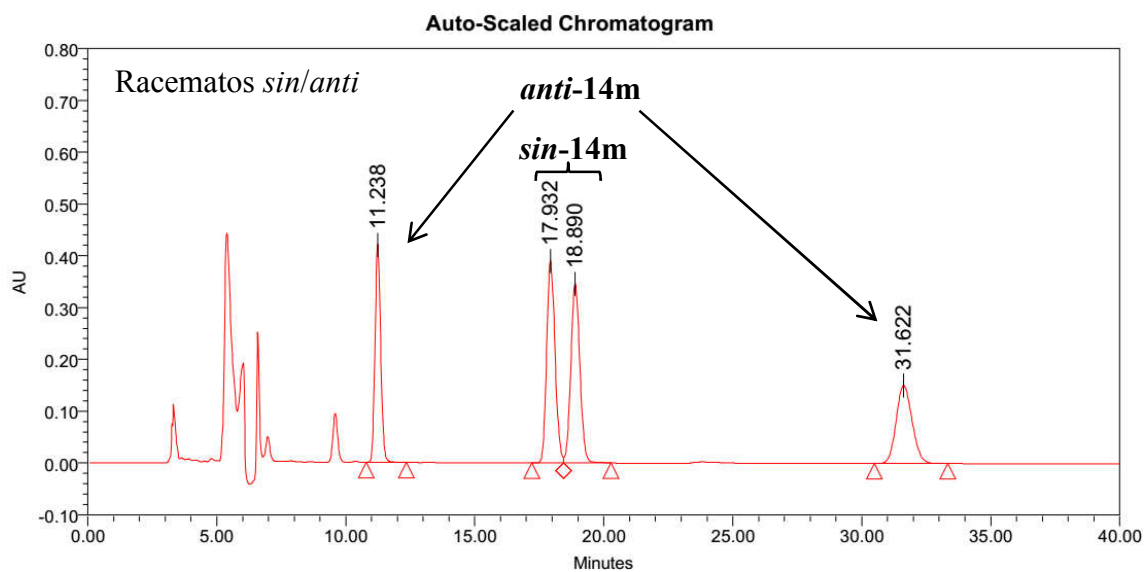
(*R*)-2-[(*S*)-1-(2-Bromofenil)-2-nitroetil]pentanal (**14m**)



Obtenido con rendimiento cuantitativo, una diastereoselectividad del 95/5 y un 92% ee., en 24 horas de reacción a temperatura ambiente, utilizando **OC14** como organocatalizador y tolueno como disolvente (**Tabla 4.15, entrada 10**). Eluyente para la purificación del compuesto γ -nitro carbonílico por cromatografía en gel de sílice: Et₂O/Hx 1:6.

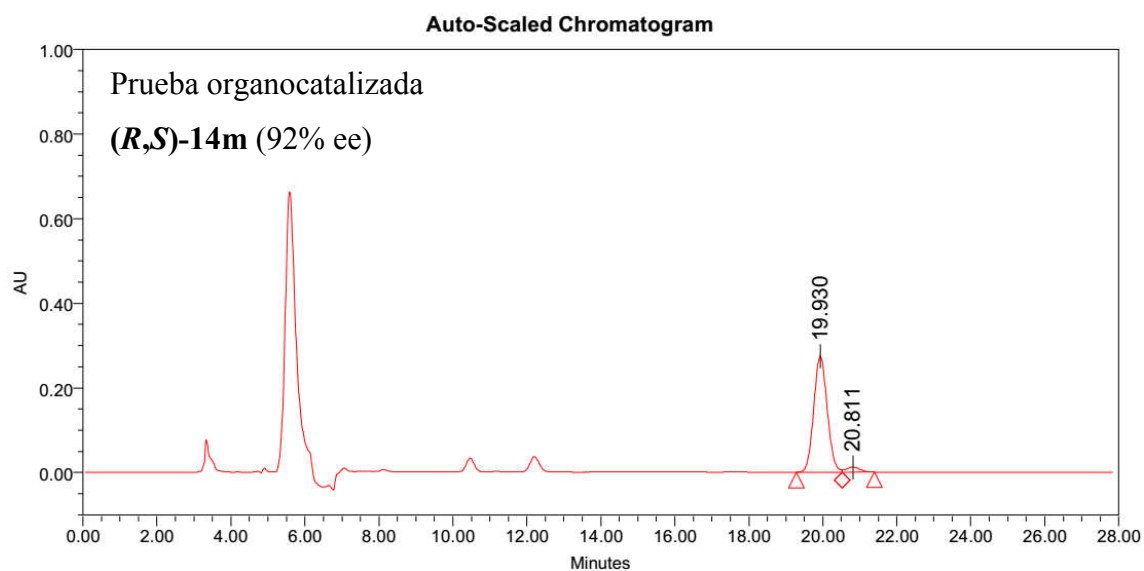
Análisis de HPLC quiral: columna Chiralpak[®] IC (4,6 mm ϕ x 25 cm), Hx/*i*PrOH/acetona 95/4/1, flujo 1,0 ml/min, λ = 220 nm, t_R = 19,9 min (mayoritario) y 20,8 min (minoritario).

Peso molecular	314,18
$[\alpha]_D^{25}$ ($c=0,5$; CHCl ₃)	+56,3
Fórmula molecular	C ₁₃ H ₁₆ BrNO ₃
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
0,83 (dd; <i>J</i> = 7,0; <i>J</i> = 7,0; 3H)	14,1
1,18-1,40 (m, 4H)	20,0
2,93-3,00 (m, 1H)	29,7
4,33-4,39 (m, 1H)	41,9
4,67 (dd; <i>J</i> = 13,2; <i>J</i> = 4,8; 1H)	53,3
4,86 (dd; <i>J</i> = 13,2; <i>J</i> = 9,2; 1H)	76,9
7,16 (ddd; <i>J</i> = 8,0; <i>J</i> = 7,2; <i>J</i> = 1,6; 1H)	128,2
7,21 (dd; <i>J</i> = 8,0; <i>J</i> = 1,6; 1H)	129,6
7,32 (ddd; <i>J</i> = 8,0; <i>J</i> = 7,2; <i>J</i> = 1,2; 1H)	134,0
7,61 (dd; <i>J</i> = 8,0; <i>J</i> = 1,2; 1H)	136,4
9,72 (d; <i>J</i> = 2,4; 1H)	203,3



Processed Channel:

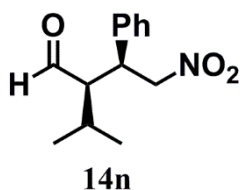
	Peak Name	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	Peak1	11.238	6453038	21.39	421259
2	Peak2	17.932	8813518	29.21	389924
3	Peak3	18.890	8444232	27.99	346020
4	Peak4	31.622	6461770	21.42	151025



Processed Channel:

	Peak Name	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	Peak1 2487Channel 1	19.930	6929283	95.79	274564
2	Peak2 2487Channel 1	20.811	304521	4.21	11514

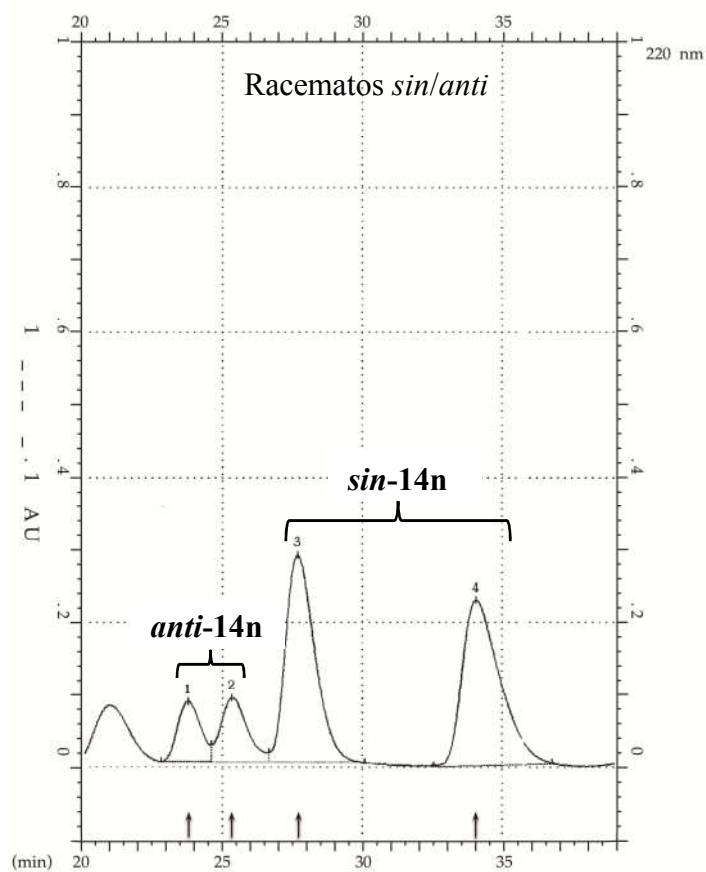
(2*R*,3*S*)-3-Fenil-2-isopropil-4-nitrobutanal (**14n**)



Obtenido con rendimiento cuantitativo, una diastereoselectividad del 98/2 y un 97% ee., en una semana de reacción a temperatura ambiente, utilizando **OC14** como organocatalizador y tolueno como disolvente (**Tabla 4.14, entrada 6**). Eluyente para la purificación del compuesto γ -nitro carbonílico por cromatografía en gel de sílice: Et₂O/Hx 1:4.

Análisis de HPLC quiral: columna Chiralpak[®] IA (4,6 mm ϕ x 25 cm), Hx/*i*PrOH 98/2, flujo 0,5 ml/min, λ =220 nm, t_R = 31,3 min (mayoritario) y 40,3 min (minoritario).

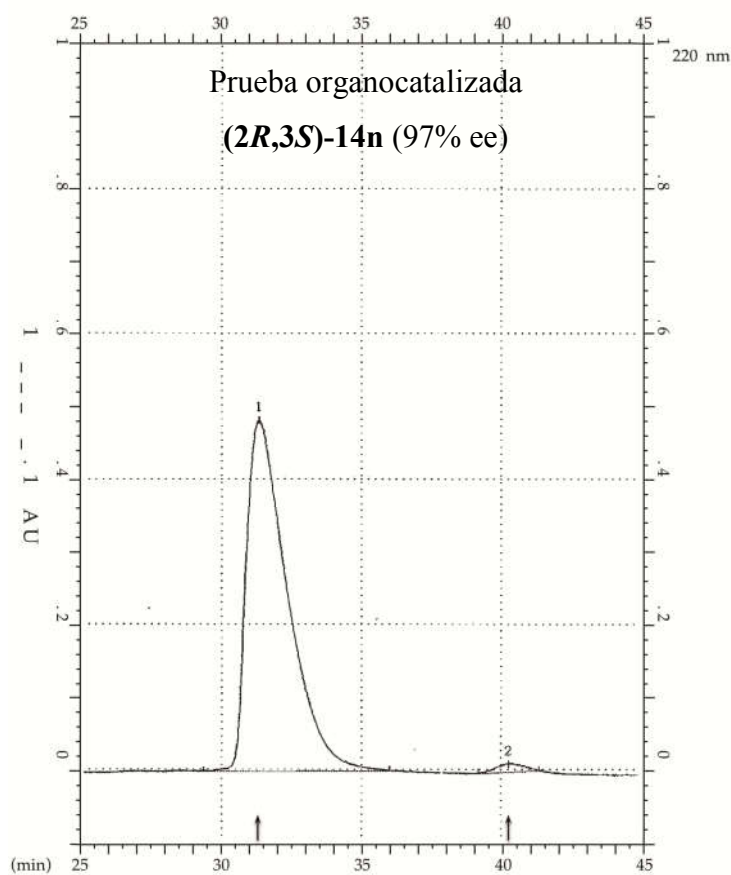
Peso molecular	235,28
$[\alpha]_D^{25}$ (c=1,0; CHCl ₃)	+74,1
Fórmula molecular	C ₁₃ H ₁₇ NO ₃
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
0,81 (d; <i>J</i> = 6,8; 3H)	17,1
1,03 (d; <i>J</i> = 7,2; 3H)	21,8
1,59-,170 (m, 1H)	28,0
2,70 (ddd; <i>J</i> = 10,8; <i>J</i> = 4,0; <i>J</i> = 2,4; 1H)	42,1
3,83 (ddd; <i>J</i> = 10,4; <i>J</i> = 10,4; <i>J</i> = 4,4; 1H)	58,9
4,50 (dd; <i>J</i> = 12,4; <i>J</i> = 10,0; 1H)	79,1
4,60 (dd; <i>J</i> = 12,4; <i>J</i> = 4,4; 1H)	128,1
7,10-7,13 (m, 2H)	128,2
7,19-7,30 (m, 3H)	129,3
9,86 (d; <i>J</i> = 2,4; 1H)	137,2
	204,5



Report File PUL12001.DT3

220 nm

No.	Retention time	Height [AU]	Left time	Right time	Area [AU*min]	Area [%]	Mark
1	23.76	0.0829	22.80	24.60	0.079177	8.997	V
2	25.34	0.0888	24.60	26.67	0.098664	11.211	V
3	27.68	0.2870	26.67	30.08	0.346854	39.412	V
4	34.07	0.2282	32.54	36.80	0.355369	40.380	I

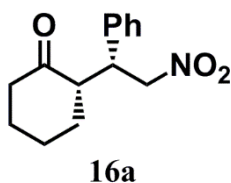


Report File YBAN3001.DT3

220 nm

No.	Retention time	Height [AU]	Left time	Right time	Area [AU*min]	Area [%]	Mark
1	31.32	0.4843	29.35	36.00	0.820271	98.422	I
2	40.28	0.0114	39.18	41.35	0.013153	1.578	I

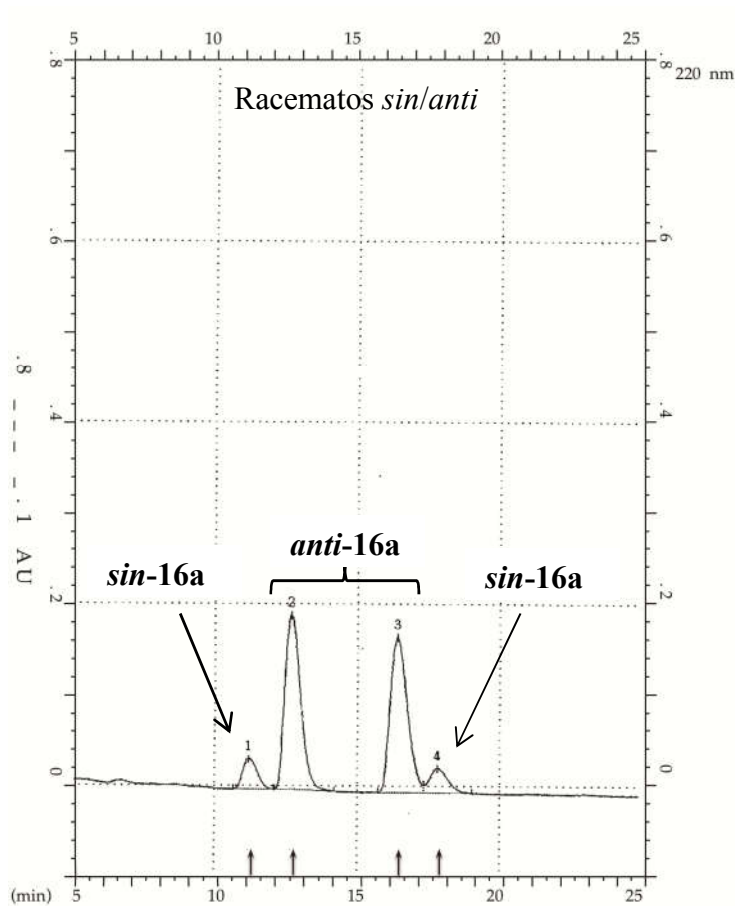
(S)-2-[(R)-2-Nitro-1-feniletil]ciclohexanona (16a)



Obtenido con rendimiento cuantitativo, una diastereoselectividad del 97/3 y un 99% ee., tras 48 horas de reacción a temperatura ambiente, utilizando **OC12** como organocatalizador y trifluorometilbenceno como disolvente (**Tabla 4.18, entrada 1**). Eluyente para la purificación del compuesto γ -nitro carbonílico por cromatografía en gel de sílice: Et₂O/Hx 1:3.

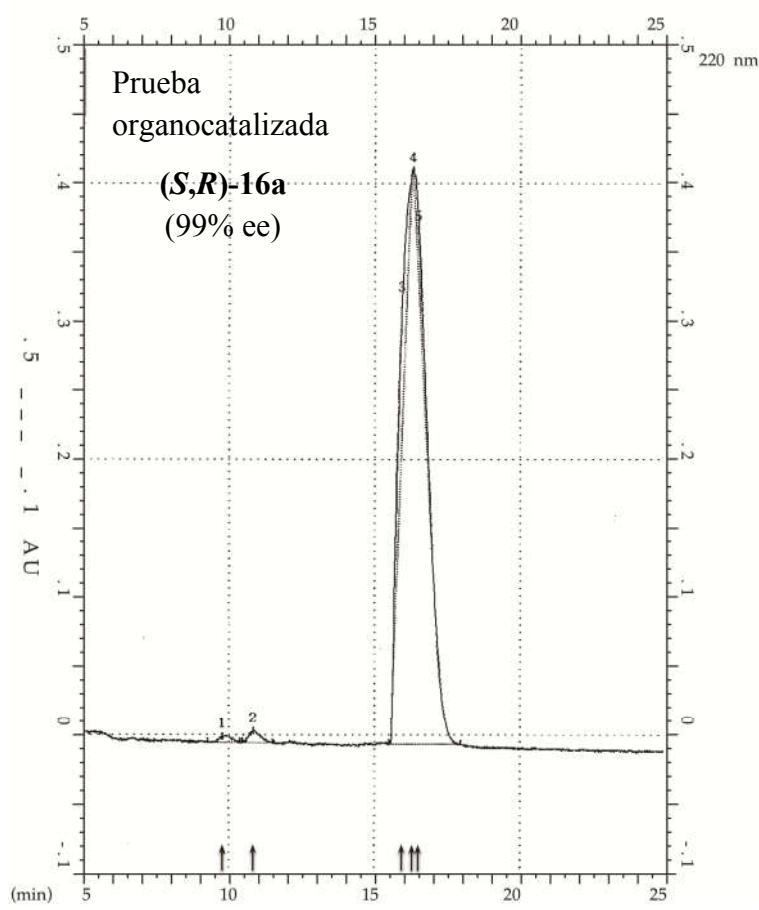
Análisis de HPLC quiral: columna Chiralpak[®] IA (4,6 mm ϕ x 25 cm), Hx/EtOH/acetona 84/15/1, flujo 1,0 ml/min, λ = 220 nm, t_R = 9,8 min (minoritario) y 16,3 min (mayoritario).

Peso molecular	247,29
$[\alpha]_D^{25}$ (c=1,0; CHCl ₃)	-25,3
Fórmula molecular	C ₁₄ H ₁₇ NO ₃
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
1,10-1,22 (m, 1H)	25,1
1,46-1,72 (m, 4H)	28,6
1,97-2,03 (m, 1H)	33,3
2,31(ddd; <i>J</i> = 12,8; <i>J</i> = 12,8; <i>J</i> = 6,0; 1H)	42,8
2,37-2,42 (m, 1H)	44,0
2,61 (ddd; <i>J</i> = 11,0; <i>J</i> = 11,0; <i>J</i> =4,8; 1H)	52,6
3,69 (ddd; <i>J</i> = 10,0; <i>J</i> = 10,0; <i>J</i> = 4,4; 1H)	79,0
4,55 (dd; <i>J</i> = 12,4; <i>J</i> = 10,0; 1H)	127,8
4,87 (dd; <i>J</i> = 12,4; <i>J</i> = 4,4; 1H)	128,3
7,08-7,26 (m, 5H)	129,0
	137,9
	212,0



Report File PUL21001.DT3

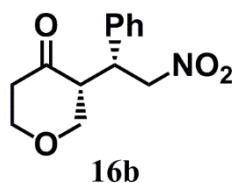
No.	Retention time	Height [AU]	Left time	Right time	Area [AU*min]	Area [%]	Mark
1	11.18	0.0335	10.65	12.08	0.019702	6.973	I
2	12.66	0.1918	12.06	14.19	0.122910	43.498	I
3	16.41	0.1709	15.73	17.34	0.119848	42.415	V
4	17.82	0.0269	17.34	19.02	0.020103	7.115	V



Report File YABN3001.DT3

No.	Retention time	Height [AU]	Left time	Right time	Area [AU*min]	Area [%]	Mark
1	9.76	0.0049	9.27	10.38	0.002633	0.592	I
2	10.84	0.0090	10.46	11.51	0.004363	0.981	I
3	15.94	0.1022	15.61	16.27	0.044582	10.021	TB
4	16.31	0.4161	15.51	17.97	0.382958	86.079	I
5	16.51	0.0310	16.34	16.97	0.010356	2.328	TA

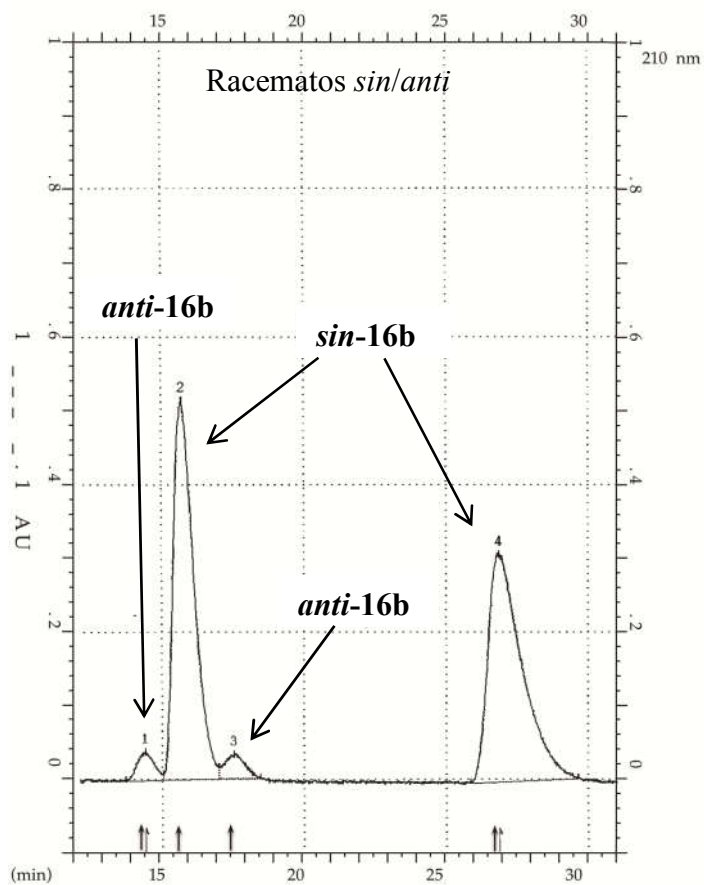
(R)-[(R)-2-Nitro-1-feniletil]dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (16b)



Obtenido con rendimiento cuantitativo, una diastereoselectividad del 98/2 y un 94% ee, tras 48 horas de reacción a temperatura ambiente, utilizando **OC12** como organocatalizador y trifluorometilbenceno como disolvente (**Tabla 4.18, entrada 2**). Eluyente para la purificación del compuesto γ -nitro carbonílico por cromatografía en gel de sílice: Et₂O/Hx 2:1.

Análisis de HPLC quiral: columna Chiralpak[®] IA (4,6 mm ϕ x 25 cm), Hx/*i*PrOH 85/15, flujo 1,0 ml/min, λ = 210 nm, t_R = 16,0 min (minoritario) y 27,1 min (mayoritario).

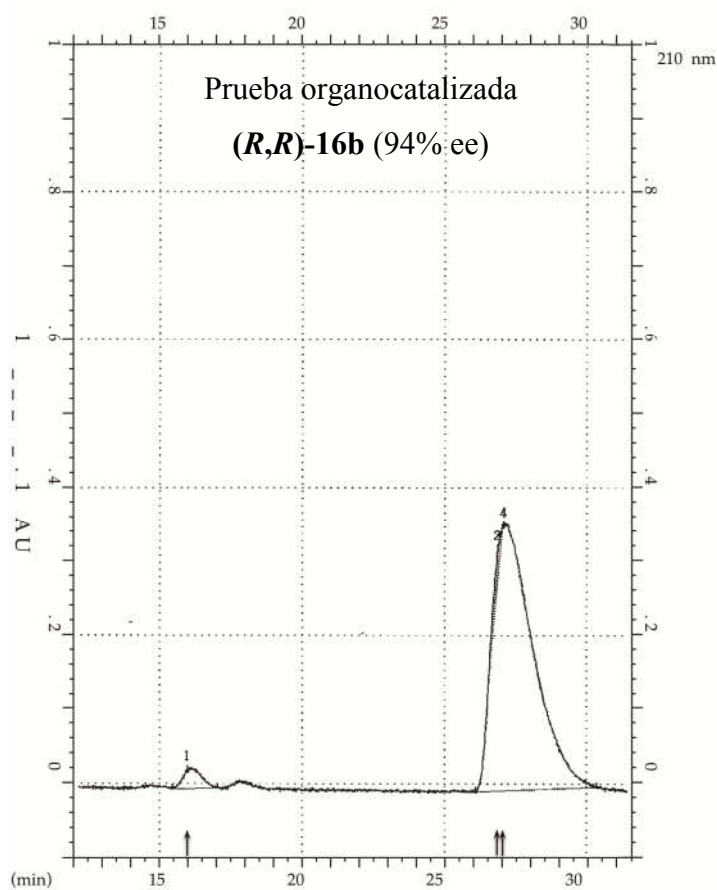
Peso molecular	249,26
$[\alpha]_D^{25}$ (c=1,0; CHCl ₃)	-37,9
Fórmula molecular	C ₁₃ H ₁₅ NO ₄
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), J (Hz))
2,58 (ddd; J= 14,0; J= 4,0; J=4,0; 1H)	41,5
2,69 (dddd; J= 14,0; J= 9,6; J= 6,4; J=1,2; 1H)	43,1
2,90 (dddd; J= 10,6; J= 8,8; J= 5,4; J=1,0; 1H)	53,4
3,29 (dd; J= 11,4; J= 9,0; 1H)	69,1
3,71 (ddd; J= 11,4; J= 5,2; J= 1,2; 1H)	71,7
3,79 (ddd; J= 11,2; J= 10,0; J= 4,0; 1H)	78,8
3,85 (ddd; J= 10,4; J= 10,4; J= 4,4; 1H)	128,0
4,16 (dddd; J= 11,2; J= 6,4; J= 4,0; J=1,2; 1H)	128,4
4,67 (dd; J= 12,6; J= 10,2; 1H)	129,4
4,95 (dd; J= 12,6; J= 4,4; 1H)	136,4
4,19-4,38 (m, 5H)	207,5



Report File PUL31001.DT3

210 nm

No.	Retention time	Height [AU]	Left time	Right time	Area [AU*min]	Area [%]	Mark
1	14.40	0.0386	13.69	15.03	0.027355	2.999	V
2	15.70	0.5144	15.03	16.99	0.428187	46.948	V
3	17.53	0.0330	16.99	18.46	0.027245	2.987	V
4	26.84	0.3086	25.85	29.63	0.429257	47.065	I

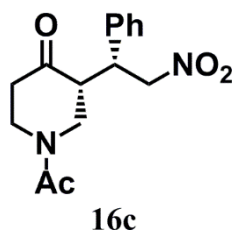


Report File YBAN2001.DT3

210 nm

No.	Retention time	Height [AU]	Left time	Right time	Area [AU*min]	Area [%]	Mark
1	15.98	0.0260	15.46	17.04	0.020156	3.211	I
2	26.86	0.0399	26.57	27.02	0.011526	1.836	TB
3	26.86	0.0399	26.57	27.02	0.011526	1.836	TB
4	27.06	0.3588	26.08	30.38	0.584535	93.117	I

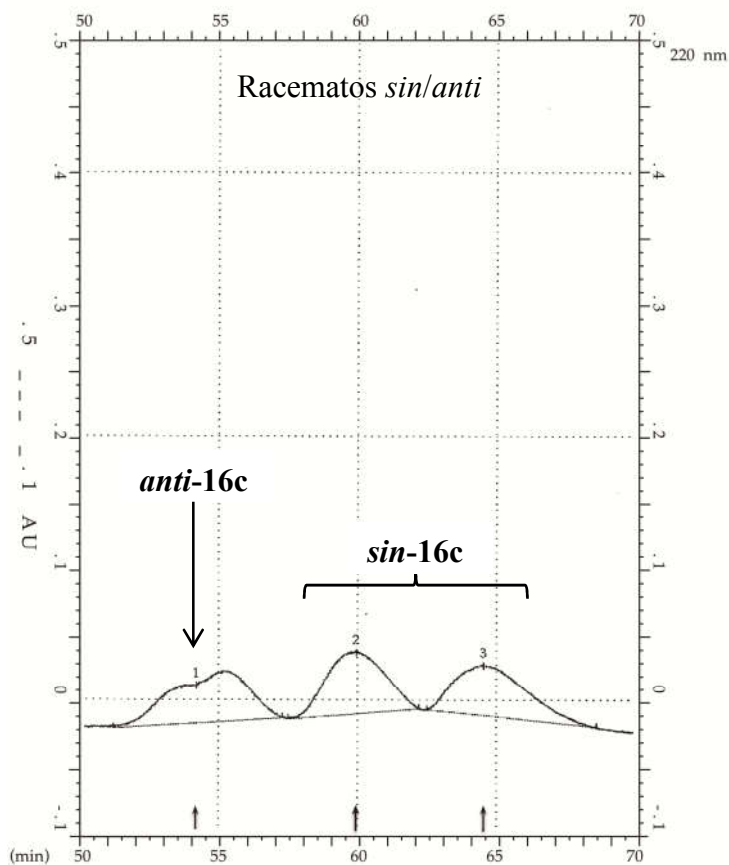
(R)-1-Acetil-3-[(R)-2-nitro-1-feniletil]piperidin-4-ona (16c)



Obtenido con un 90% de rendimiento, una diastereoselectividad del 85/15 y un 91% ee., tras una semana de reacción a temperatura ambiente, utilizando **OC12** como organocatalizador y trifluorometilbenceno como disolvente (**Tabla 4.18, entrada 3**). Eluyente para la purificación del compuesto γ -nitro carbonílico por cromatografía en gel de sílice: AcOEt.

Análisis de HPLC quiral: columna Chiralpak[®] IA (4,6 mm ϕ x 25 cm), Hx/EtOH/acetona 92/7/1, flujo 1,5 ml/min, λ = 220 nm, t_R = 58,1 min (minoritario) y 61,7 min (mayoritario).

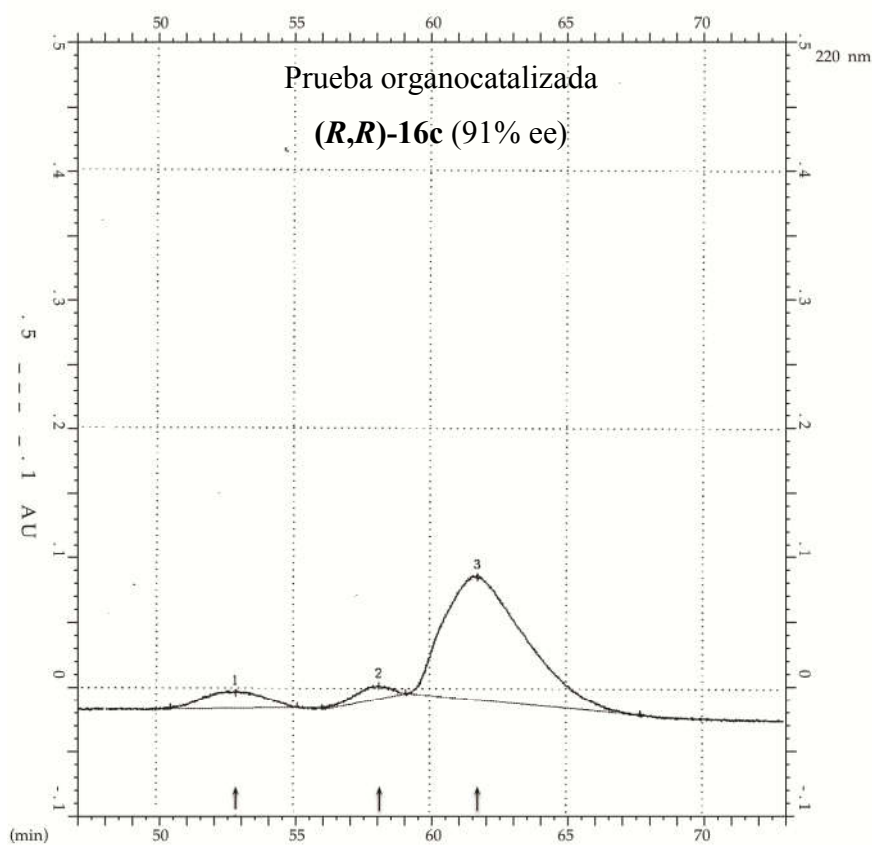
Peso molecular	290,31
$[\alpha]_D^{25}$ (c=1,0; CH ₂ Cl ₂)	+12,9
Fórmula molecular	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₄
¹H-RMN (Tolueno-d8, 353 K, 300 MHz, δ (ppm), J (Hz))	¹³C-RMN (Tolueno-d8, 353 K, 75 MHz, δ (ppm), J (Hz))
1,55 (s, 3H)	20,5
1,95-2,08 (m, 2H)	41,3
2,24-2,47 (m, 2H)	42,4
2,61-2,73 (m, 1H)	43,6
2,94-4,20 (m, 2H)	47,4
3,51-3,72 (m, 1H)	52,2
4,26 (dd; J= 12,6; J= 9,3; 1H)	78,7
4,63 ((dd; J= 12,6; J= 5,0; 1H)	128,1
6,92-7,08 (m, 5H)	128,6
	129,3
	138,0
	168,3
	206,4



Report File PULK1001.DT3

220 nm

No.	Retention time	Height [AU]	Left time	Right time	Area [AU*min]	Area [%]	Mark
1	54.20	0.0284	51.24	57.30	0.121607	34.318	1
2	59.95	0.0466	57.50	62.21	0.115317	32.542	1
3	64.55	0.0385	62.49	68.60	0.117435	33.140	1

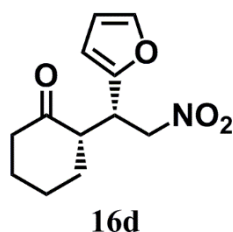


Report File yabn3001.DT3

220 nm

No.	Retention time	Height [AU]	Left time	Right time	Area [AU*min]	Area [%]	Mark
1	52.90	0.0123	50.52	55.15	0.033751	8.866	1
2	58.15	0.0100	56.05	59.13	0.016071	4.222	1
3	61.75	0.0943	59.13	67.70	0.330863	86.912	1

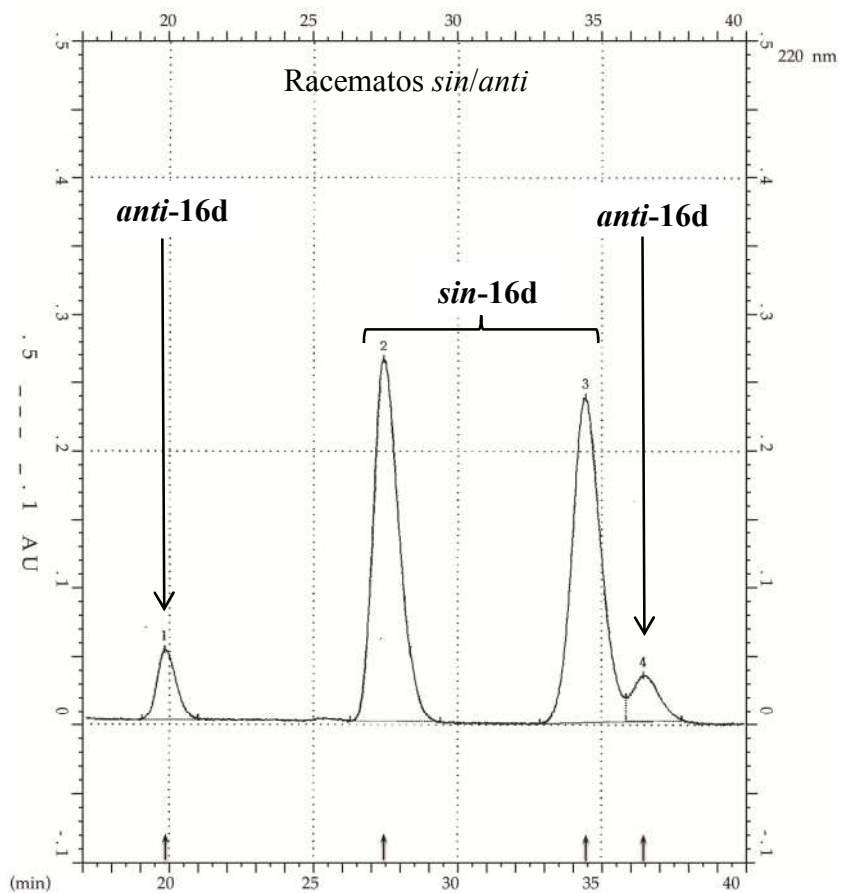
(S)-2-[(S)-1-(Furan-2-il)-2-nitroetil]ciclohexanona (16d)



Obtenido con un 96% de rendimiento, una diastereoselectividad del 90/10 y un 94% ee., tras 24 horas de reacción a temperatura ambiente, utilizando **OC12** como organocatalizador y trifluorometilbenceno como disolvente (**Tabla 4.18, entrada 4**). Eluyente para la purificación del compuesto γ -nitro carbonílico por cromatografía en gel de sílice: Et₂O/Hx 1:3.

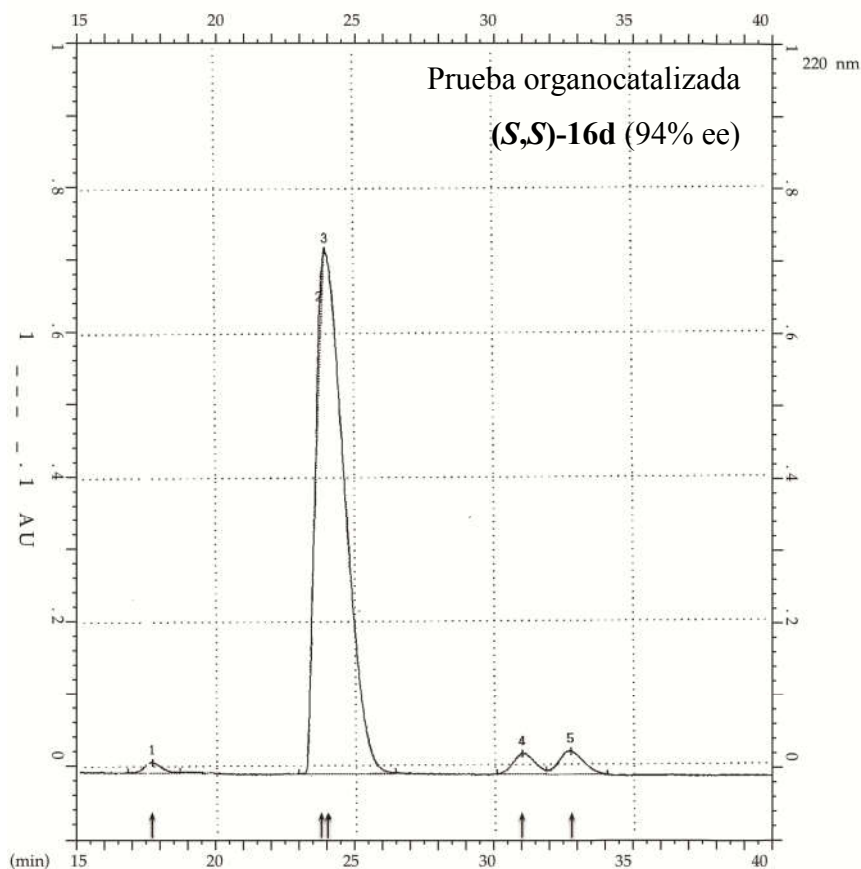
Análisis de HPLC quiral: columna Chiralpak[®] IA (4,6 mm ϕ x 25 cm), Hx/EtOH 90/10, flujo 0,8 ml/min, λ = 220 nm, t_R = 24,0 min (mayoritario) y 31,0 min (minoritario).

Peso molecular	237,25
$[\alpha]_D^{25}$ (c=1,0; CHCl ₃)	-14,7
Fórmula molecular	C ₁₂ H ₁₅ NO ₄
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
1,22-1,32 (m, 1H)	25,2
1,60-1,67 (m, 2H)	28,3
1,71-1,78 (m, 1H)	32,6
1,80-1,86 (m, 1H)	37,7
2,06-2,12 (m, 1H)	42,7
2,31-2,39 (m, 1H) 2,42-2,47 (m, 1H)	51,2
2,74 (dddd; <i>J</i> = 12,4; <i>J</i> = 9,2; <i>J</i> = 5,4; <i>J</i> = 1,0; 1H)	76,8
3,96 (ddd; <i>J</i> = 9,2; <i>J</i> = 9,2; <i>J</i> = 4,8; 1H)	109,1
4,65 (dd; <i>J</i> = 12,4; <i>J</i> = 9,6; 1H)	110,4
4,78 (dd; <i>J</i> = 12,4; <i>J</i> = 4,8; 1H)	142,4
6,17 (dd; <i>J</i> = 3,2; <i>J</i> = 0,4; 1H)	151,0
6,27 (dd; <i>J</i> = 3,2; <i>J</i> = 2,0; 1H)	211,0
7,33 (dd; <i>J</i> = 2,0; <i>J</i> = 0,6; 1H)	



Report File yban1001.DT3

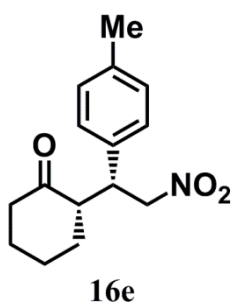
No.	Retention time	Height [AU]	Left time	Right time	Area [AU*min]	Area [%]	Mark
1	19.82	0.0517	19.04	20.99	0.039430	6.251	I
2	27.43	0.2645	26.27	29.39	0.276453	43.824	I
3	34.43	0.2375	32.85	35.84	0.277385	43.972	I
4	36.46	0.0341	35.84	37.79	0.037557	6.954	V



Report File yban2001.DT3

No.	Retention time	Height [AU]	Left time	Right time	Area [AU*min]	Area [%]	Mark
1	17.68	0.0145	16.80	18.66	0.010139	1.080	I
2	23.77	0.0766	23.57	23.94	0.015862	1.690	TB
3	23.97	0.7255	22.41	26.41	0.853084	90.877	I
4	30.98	0.0288	30.83	31.83	0.025798	2.748	I
5	32.73	0.0328	31.04	34.04	0.033841	3.605	V

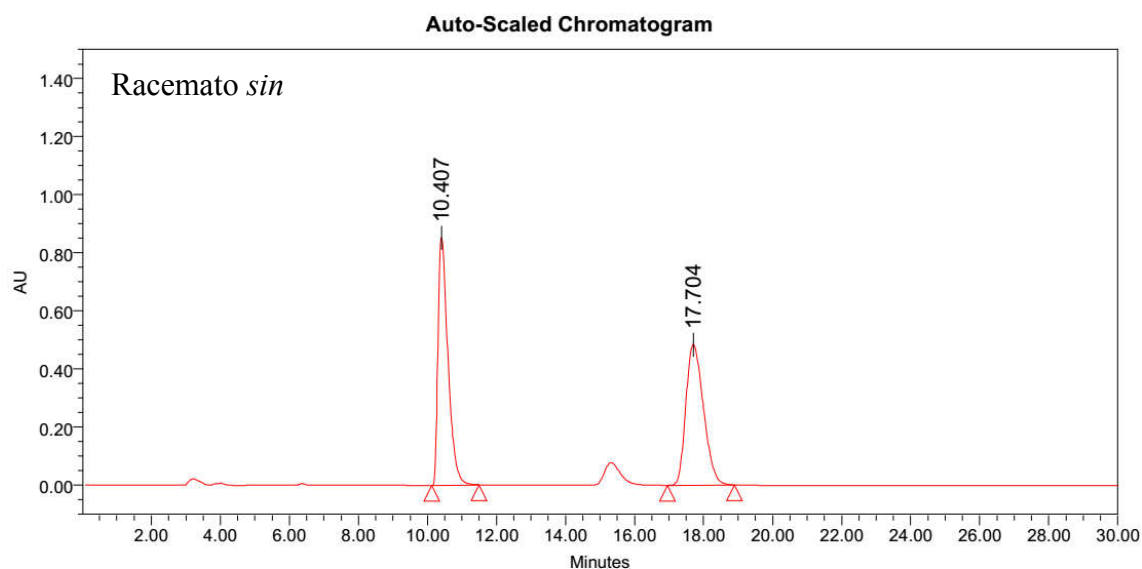
(S)-2-[(R)-1-(4-Metilfenil)-2-nitroetil]ciclohexanona (16e)



Obtenido con rendimiento cuantitativo, una diastereoselectividad del 98/2 y un 96% ee., tras 48 horas de reacción a temperatura ambiente, utilizando **OC12** como organocatalizador y trifluorometilbenceno como disolvente (**Tabla 4.18, entrada 5**). Eluyente para la purificación del compuesto γ -nitro carbonílico por cromatografía en gel de sílice: Et₂O/Hx 1:3.

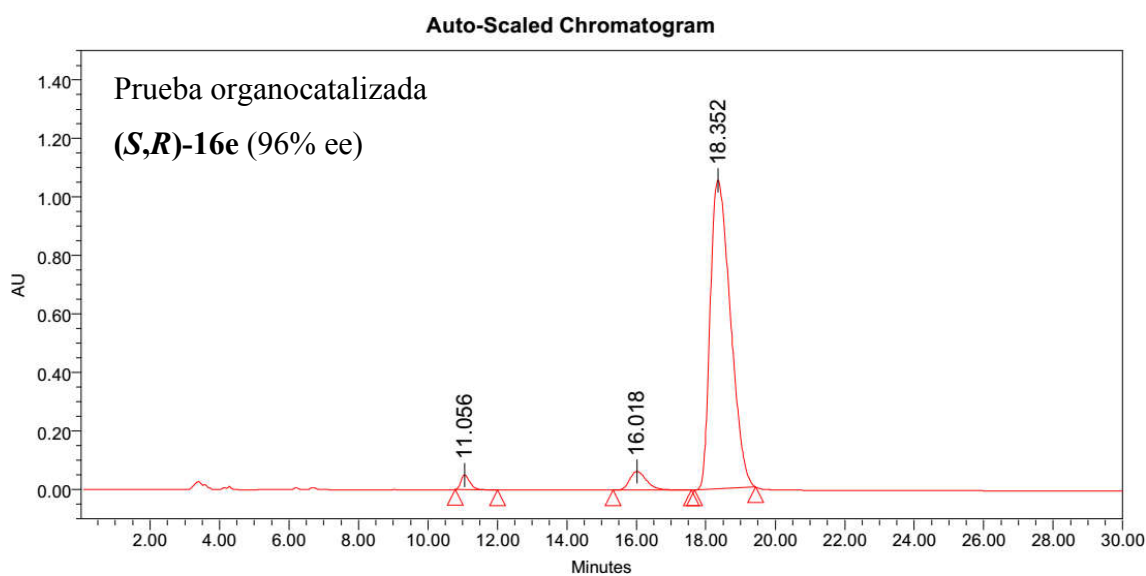
Análisis de HPLC quiral: columna Chiralpak[®] AS-H (4,6 mm ϕ x 25 cm), Hx/*i*PrOH 90/10, flujo 1,0 ml/min, λ = 220 nm, t_R = 11,1 min (minoritario) y 18,4 min (mayoritario).

Peso molecular	261,32
Fórmula molecular	C ₁₅ H ₁₉ NO ₃
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
1,23 (dddd; <i>J</i> = 12,4; <i>J</i> = 12,4; <i>J</i> = 12,4; <i>J</i> =3,6; 1H)	21,2
1,51-1,81 (m, 4H)	25,1
2,03-2,11 (m, 1H)	28,7
2,31 (s, 3H)	33,3
2,38 (dddd; <i>J</i> = 12,4; <i>J</i> = 12,4; <i>J</i> = 6,0; <i>J</i> =1,0; 1H)	42,9
2,47 (dddd; <i>J</i> = 12,8; <i>J</i> = 4,8; <i>J</i> = 3,4; <i>J</i> =1,2; 1H)	43,7
2,66 (dddd; <i>J</i> = 12,0; <i>J</i> = 10,0; <i>J</i> = 4,8; <i>J</i> =0,8; 1H)	52,7
3,72 (ddd; <i>J</i> = 10,0; <i>J</i> = 10,0; <i>J</i> = 4,8; 1H)	79,1
4,60 (dd; <i>J</i> = 12,4; <i>J</i> = 10,0; 1H)	128,1
4,91 (dd; <i>J</i> = 12,4; <i>J</i> = 4,4; 1H)	129,7
7,03-7,06 (m, 2H)	134,7
7,10-7,13 (m, 2H)	137,6
	212,2



Processed Channel: PDA 220.0 nm

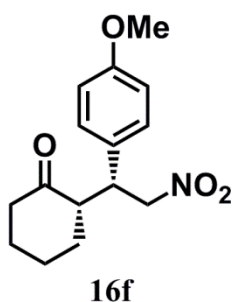
	Peak Name	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	Peak1	PDA 220.0 nm	10.407	17048856	49.77	853955
2	Peak2	PDA 220.0 nm	17.704	17203142	50.23	483840



Processed Channel: PDA 220.0 nm

	Peak Name	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	Peak1	PDA 220.0 nm	11.056	926879	2.03	50717
2	Peak2	PDA 220.0 nm	16.018	2184437	4.78	64192
3	Peak3	PDA 220.0 nm	18.352	42602781	93.19	1055820

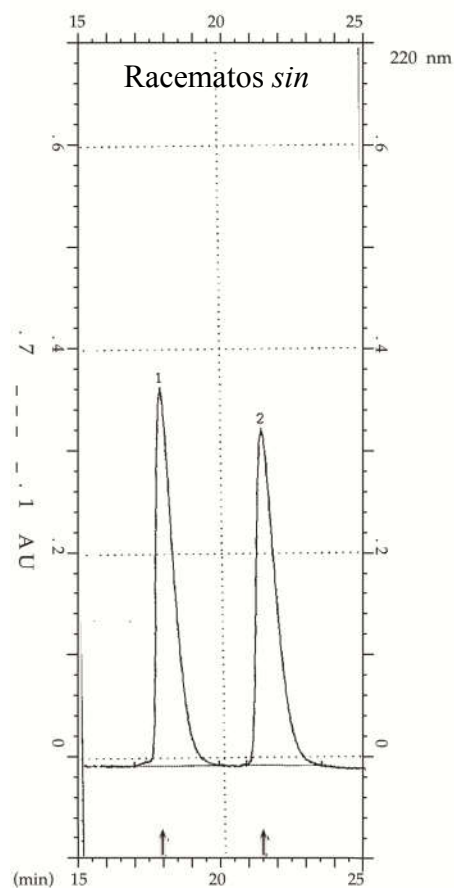
(S)-2-[(R)-1-(4-Metoxifenil)-2-nitroetil]ciclohexanona (16f)



Obtenido con rendimiento cuantitativo, una diastereoselectividad del 96/4 y un 84% ee., tras una semana de reacción a temperatura ambiente, utilizando **OC12** como organocatalizador y trifluorometilbenceno como disolvente (**Tabla 4.18, entrada 6**). Eluyente para la purificación del compuesto γ -nitro carbonílico por cromatografía en gel de sílice: Et₂O/Hx 1:3.

Análisis de HPLC quiral: columna Chiralpak[®] IA (4,6 mm ϕ x 25 cm), Hx/*i*PrOH 95/5, flujo 1,0 ml/min, λ = 220 nm, t_R = 18,8 min (minoritario) y 22,0 min (mayoritario).

Peso molecular	277,32
$[\alpha]_D^{25}$ (c=1,0; CHCl ₃)	-21,9
Fórmula molecular	C ₁₅ H ₁₉ NO ₄
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
1,16-1,26 (m, 1H)	25,1
1,53-1,79 (m, 4H)	28,6
2,02-2,10 (m, 1H)	33,2
2,36 (dddd; <i>J</i> = 12,8; <i>J</i> = 12,8; <i>J</i> = 6,0; <i>J</i> =0,8; 1H)	42,8
2,45 (dddd; <i>J</i> = 12,8; <i>J</i> = 4,0; <i>J</i> = 4,0; <i>J</i> =1,2; 1H)	43,3
2,60-2,67 (m, 1H)	52,7
3,70 (ddd; <i>J</i> = 10,0; <i>J</i> = 10,0; <i>J</i> = 4,4; 1H)	55,3
3,76 (s, 3H)	79,2
4,56 (dd; <i>J</i> = 12,4; <i>J</i> = 10,0; 1H)	114,4
4,90 (dd; <i>J</i> = 12,4; <i>J</i> = 4,4; 1H)	129,3
6,81-6,85 (m, 2H)	129,6
7,05-7,09 (m, 2H)	159,1
	212,2



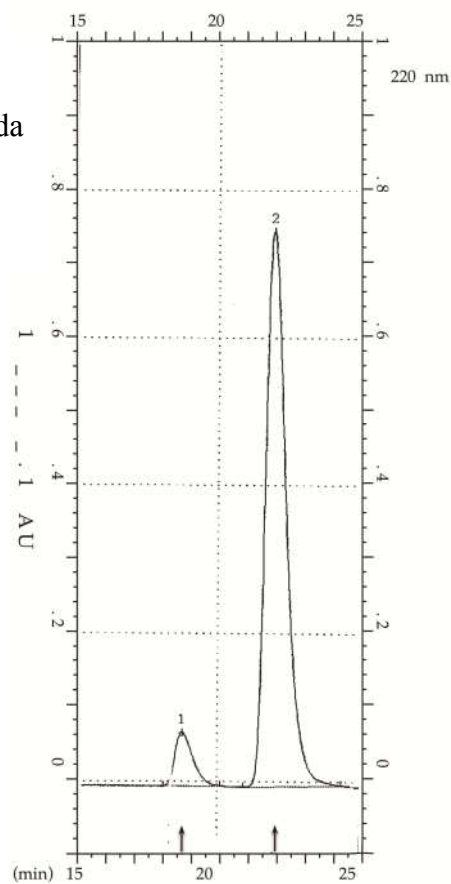
Report File pul12001.DT3

220 nm

No.	Retention time	Height [AU]	Left time	Right time	Area [AU*min]	Area [%]	Mark
1	17.90	0.3678	16.83	19.82	0.262925	50.423	I
2	21.43	0.3278	20.76	23.40	0.258513	49.577	I

Prueba organocatalizada

(*S,R*)-16f
(84% ee)

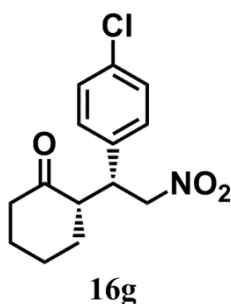


Report File PUL12001.DT3

220 nm

No.	Retention time	Height [AU]	Left time	Right time	Area [AU*min]	Area [%]	Mark
1	18.76	0.0721	18.09	20.10	0.053557	7.884	I
2	21.96	0.7507	20.92	24.34	0.625802	97.117	I

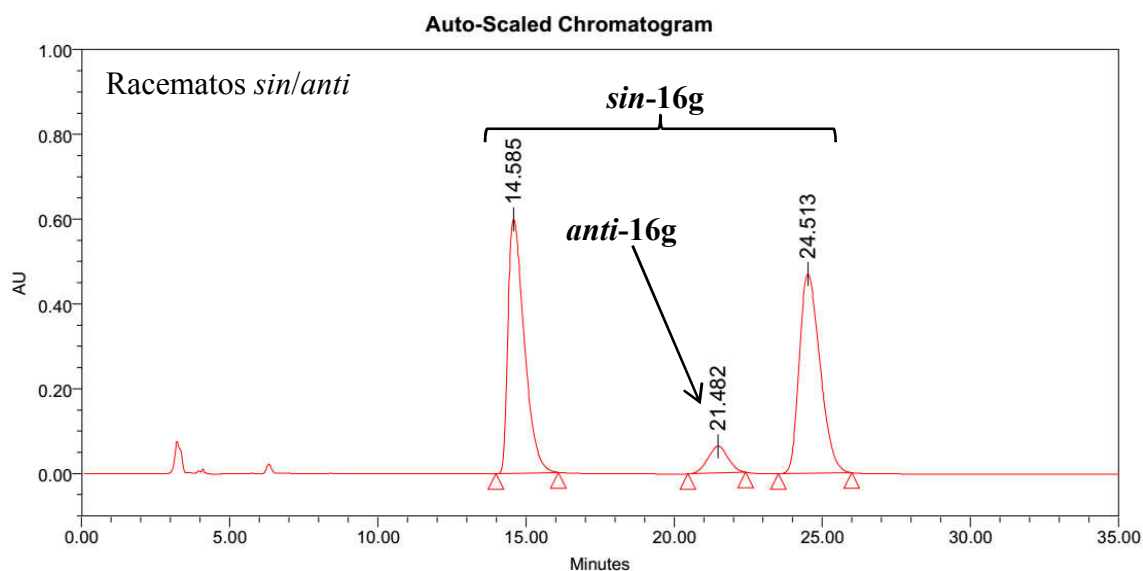
(S)-2-[(R)-1-(4-Clorofenil)-2-nitroetil]ciclohexanona (16g)



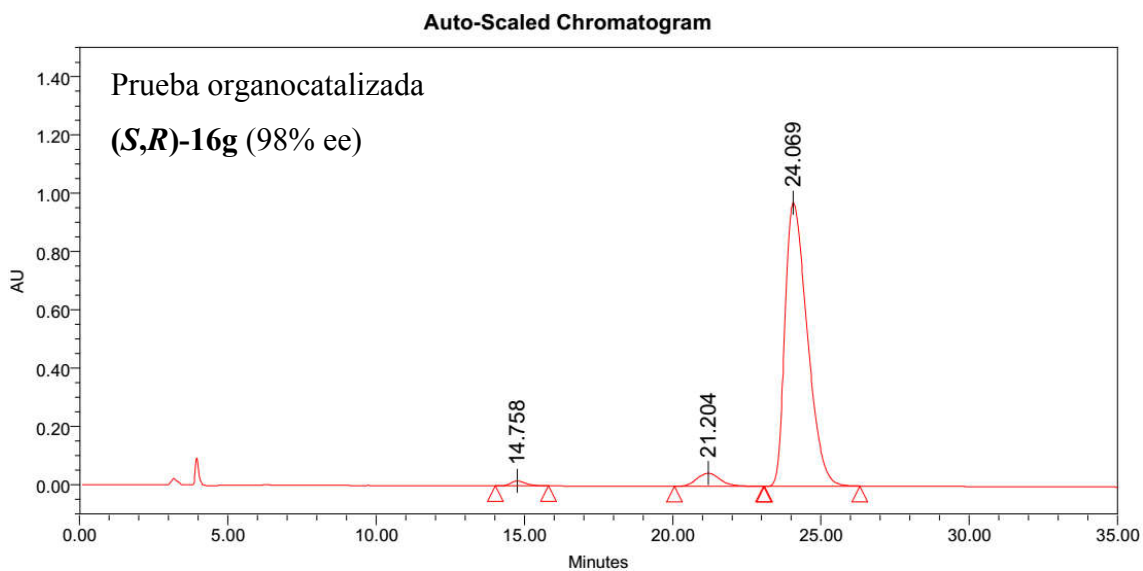
Obtenido con rendimiento cuantitativo, una diastereoselectividad del 95/5 y un 98% ee., tras 48 horas de reacción a temperatura ambiente, utilizando **OC12** como organocatalizador y trifluorometilbenceno como disolvente (**Tabla 4.18, entrada 7**). Eluyente para la purificación del compuesto γ -nitro carbonílico por cromatografía en gel de sílice: Et₂O/Hx 1:3.

Análisis de HPLC quiral: columna Chiralpak[®] AS-H (4,6 mm ϕ x 25 cm), Hx/*i*PrOH 90/10, flujo 1,0 ml/min, λ = 220 nm, t_R = 14,8 min (minoritario) y 24,1 min (mayoritario).

Peso molecular	281,74
Fórmula molecular	C ₁₄ H ₁₆ ClNO ₃
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
1,17-1,27 (m, 1H)	25,2
1,51-1,75 (m, 3H)	28,6
1,76-1,82 (m, 1H)	33,3
2,05-2,12 (m, 1H)	42,9
2,37 (dddd; <i>J</i> = 12,8; <i>J</i> = 12,8; <i>J</i> = 6,0; <i>J</i> =0,8 1H)	43,5
2,47 (dddd; <i>J</i> = 12,8; <i>J</i> = 4,6; <i>J</i> = 3,4; <i>J</i> = 1,4 1H)	52,5
2,64 (dddd; <i>J</i> = 12,2; <i>J</i> = 9,6; <i>J</i> = 5,0; <i>J</i> = 0,8 1H)	78,7
3,75 (ddd; <i>J</i> = 9,8; <i>J</i> = 9,8; <i>J</i> = 4,6; 1H)	129,3
4,59 (dd; <i>J</i> = 12,8; <i>J</i> = 10,0; 1H)	129,7
4,93 (dd; <i>J</i> = 12,8; <i>J</i> = 4,6; 1H)	133,8
7,09-7,13 (m, 2H)	136,4
7,28-7,31 (m, 2H)	211,6

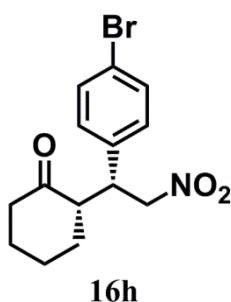


	Peak Name	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	Peak1	PDA 220.0 nm	14.585	22826991	46.84	599044
2	Peak2	PDA 220.0 nm	21.482	2990293	6.14	63398
3	Peak3	PDA 220.0 nm	24.513	22918630	47.03	470070



	Peak Name	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	Peak1	PDA 220.0 nm	14.758	575597	1.07	16930
2	Peak2	PDA 220.0 nm	21.204	2412546	4.49	44250
3	Peak3	PDA 220.0 nm	24.069	50761413	94.44	972713

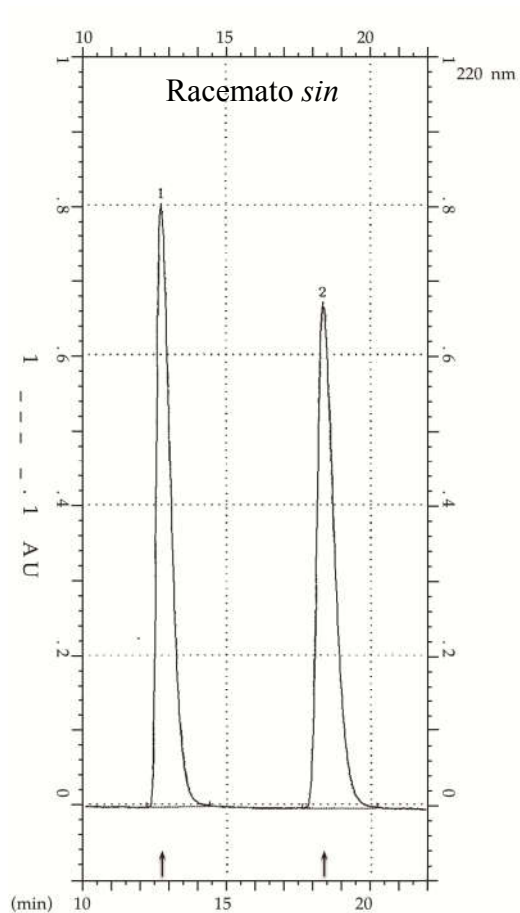
(S)-2-[(R)-1-(4-Bromofenil)-2-nitroetil]ciclohexanona (16h)



Obtenido con rendimiento cuantitativo, una diastereoselectividad del 96/4 y un 93% ee., tras 48 horas de reacción a temperatura ambiente, utilizando **OC12** como organocatalizador y trifluorometilbenceno como disolvente (**Tabla 4.18, entrada 8**). Eluyente para la purificación del compuesto γ -nitro carbonílico por cromatografía en gel de sílice: 1) Et₂O/Hx 1:3; 2) Et₂O/Hx 1:1.

Análisis de HPLC quiral: columna Chiralpak[®] IA (4,6 mm ϕ x 25 cm), Hx/*i*PrOH 90/10, flujo 1,0 ml/min, λ = 220 nm, t_R = 14,0 min (minoritario) y 20,4 min (mayoritario).

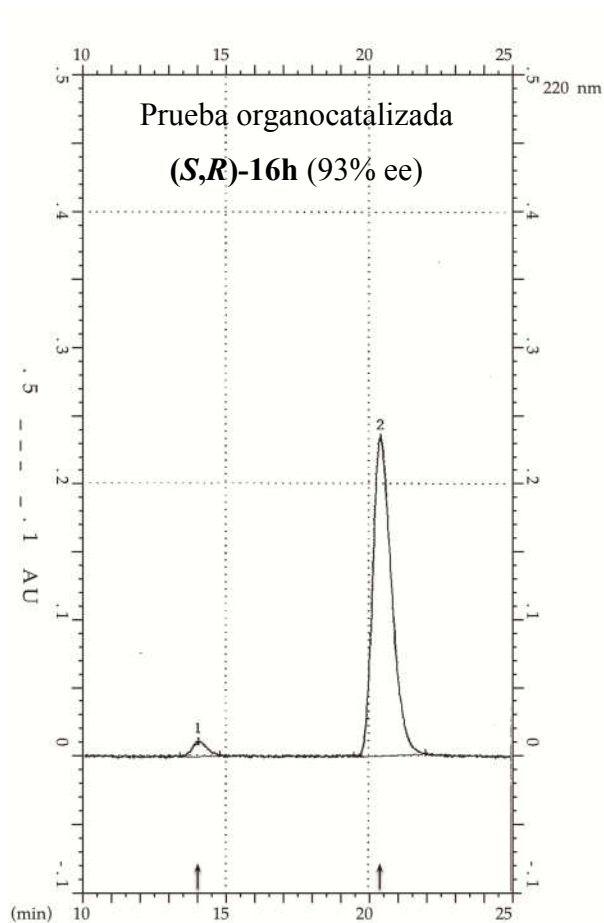
Peso molecular	326,19
$[\alpha]_D^{25}$ (c=0,5; CHCl ₃)	-12,9
Fórmula molecular	C ₁₄ H ₁₆ BrNO ₃
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
1,22 (dddd; <i>J</i> = 12,4; <i>J</i> = 12,4; <i>J</i> = 12,4; <i>J</i> = 3,2; 1H)	25,2
1,53-1,73 (m, 3H)	28,5
1,76-1,81 (m, 1H)	33,3
2,06-2,11 (m, 1H)	42,9
2,36 (ddd; <i>J</i> = 12,4; <i>J</i> = 12,4; <i>J</i> = 5,6; 1H)	43,5
2,44-2,48 (m, 1H)	52,4
2,61-2,67 (m, 1H)	78,6
3,74 (ddd; <i>J</i> = 10,0; <i>J</i> = 10,0; <i>J</i> = 4,4; 1H)	121,8
4,59 (dd; <i>J</i> = 12,4; <i>J</i> = 10,0; 1H)	130,0
4,92 (dd; <i>J</i> = 12,4; <i>J</i> = 4,4; 1H)	132,2
7,04-7,07 (m, 2H)	136,9
7,43-7,46 (m, 2H)	211,6



Report File PULK1001.DT3

220 nm

No.	Retention time	Height [AU]	Left time	Right time	Area [AU*min]	Area [%]	Mark
1	12.20	0.8010	12.20	14.39	0.461572	49.895	1
2	17.63	0.6698	17.63	20.20	0.463518	50.105	1

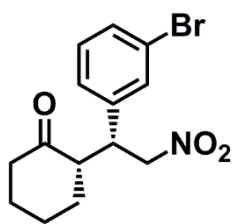


Report File PULK2001.DT3

220 nm

No.	Retention time	Height [AU]	Left time	Right time	Area [AU*min]	Area [%]	Mark
1	13.40	0.0109	13.40	14.80	0.006752	3.613	1
2	19.48	0.2343	19.48	22.00	0.180122	96.387	1

(S)-2-[(R)-1-(3-Bromofenil)-2-nitroetil]ciclohexanona (16i)

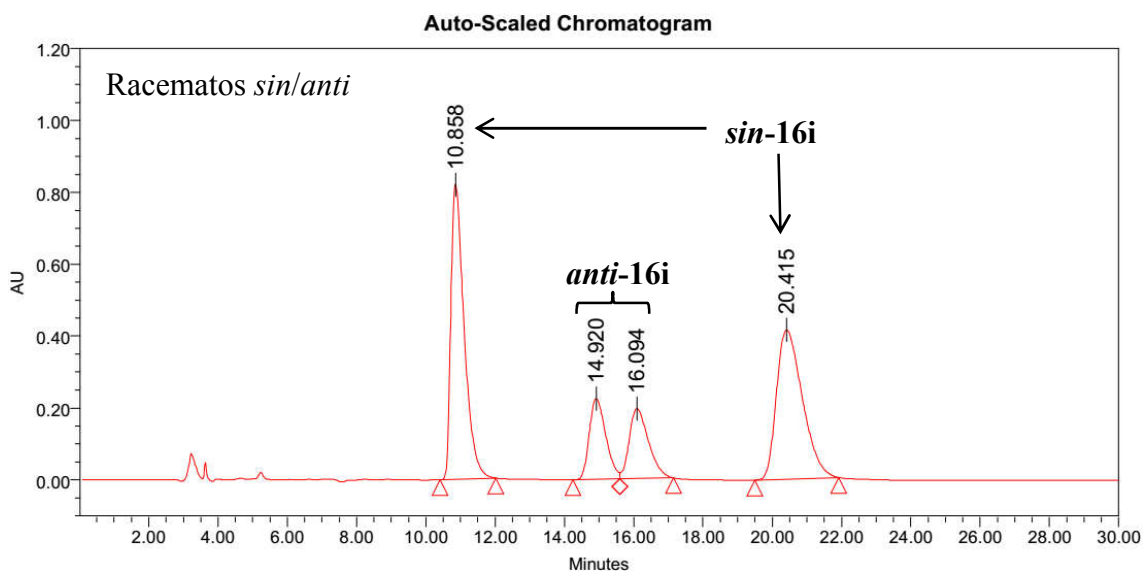


16i

Obtenido con rendimiento cuantitativo, una diastereoselectividad del 95/5 y un 93% ee., tras 36 horas de reacción a temperatura ambiente, utilizando **OC12** como organocatalizador y trifluorometilbenceno como disolvente (**Tabla 4.18, entrada 9**). Eluyente para la purificación del compuesto γ -nitro carbonílico por cromatografía en gel de sílice: Et₂O/Hx 1:3.

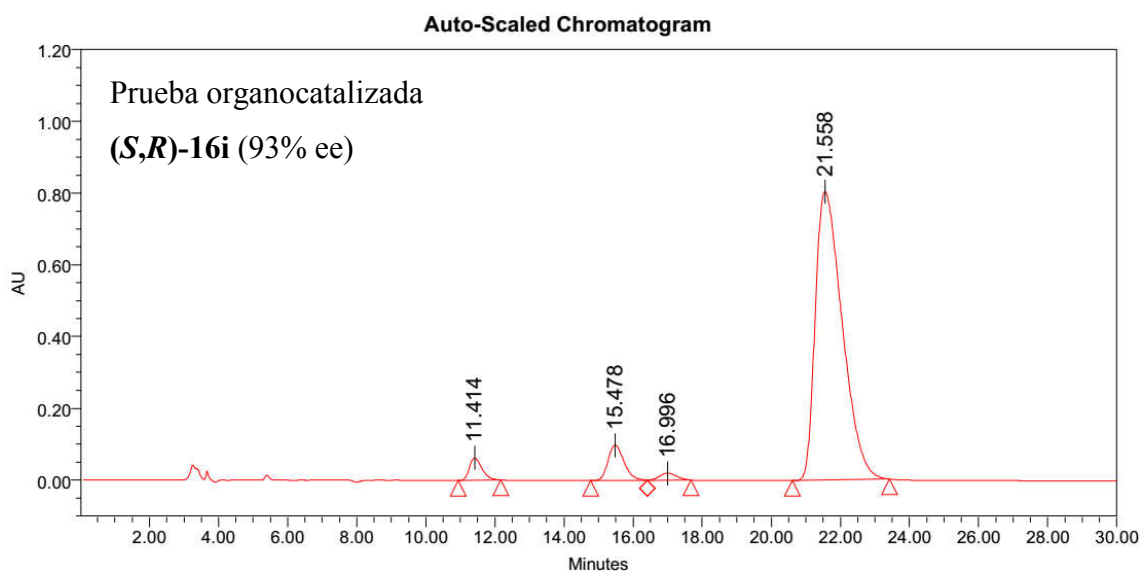
Análisis de HPLC: columna Chiralpak[®] AS-H (4,6 mm ϕ x 25 cm), hexano/*i*PrOH 80/20, flujo 1,0 ml/min, λ = 220 nm, t_R = 11,4 min (minoritario) y 21,6 min (mayoritario).

Peso molecular	326,19
Fórmula molecular	C ₁₄ H ₁₆ BrNO ₃
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
1,23 (dddd; <i>J</i> = 12,2; <i>J</i> = 12,2; <i>J</i> = 12,2; <i>J</i> =3,4; 1H)	25,2
1,52-1,66 (m, 2H)	28,6
1,67-1,75 (m, 1H)	33,4
1,78-1,83 (m, 1H)	42,9
2,05-2,13 (m, 1H)	43,8
2,37 (dddd; <i>J</i> = 12,8; <i>J</i> = 12,8; <i>J</i> = 6,0; <i>J</i> = 0,8; 1H)	52,5
2,47 (dddd; <i>J</i> = 12,8; <i>J</i> = 4,6; <i>J</i> = 3,6; <i>J</i> =1,6; 1H)	78,5
2,65 (dddd; <i>J</i> = 12,4; <i>J</i> = 9,8; <i>J</i> = 5,0; <i>J</i> =0,8; 1H)	123,1
3,74 (ddd; <i>J</i> = 10,0; <i>J</i> = 10,0; <i>J</i> = 4,8; 1H)	127,1
4,60 (dd; <i>J</i> = 12,8; <i>J</i> = 10,0; 1H)	130,6
4,93 (dd; <i>J</i> = 12,8; <i>J</i> = 4,8; 1H)	131,1
7,11 (ddd; <i>J</i> = 7,6; <i>J</i> = 1,2; <i>J</i> = 1,2; 1H)	131,3
7,19 (dd; <i>J</i> = 7,8; <i>J</i> = 7,8; 1H)	140,4
7,32 (dd; <i>J</i> = 1,8; <i>J</i> = 1,8; 1H)	211,5
7,40 (ddd; <i>J</i> = 7,8; <i>J</i> = 2,0; <i>J</i> = 1,2; 1H)	



Processed Channel:

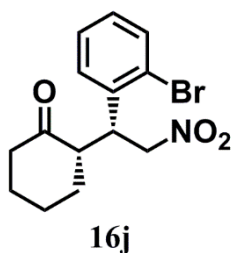
	Peak Name	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	Peak1	10.858	21823883	37.38	821484
2	Peak2	14.920	7469073	12.79	224962
3	Peak3	16.094	7536193	12.91	194901
4	Peak4	20.415	21553255	36.92	415007



Processed Channel:

	Peak Name	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	Peak1	11.414	1562112	3.19	62181
2	Peak2	15.478	3149214	6.43	98406
3	Peak3	16.996	656272	1.34	19375
4	Peak4	21.558	43579281	89.03	804484

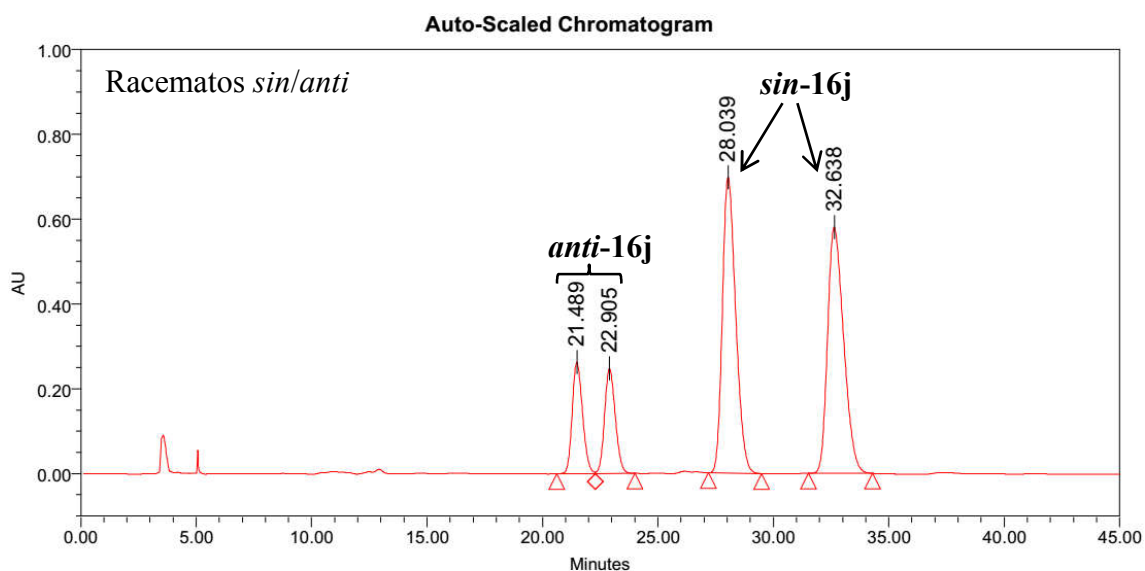
(*S*)-2-[(*R*)-1-(2-Bromofenil)-2-nitroetil]ciclohexanona (**16j**)



Obtenido con rendimiento cuantitativo, una diastereoselectividad del 97/3 y un 94% ee., tras 36 horas de reacción a temperatura ambiente, utilizando **OC12** como organocatalizador y trifluorometilbenceno como disolvente (**Tabla 4.18, entrada 10**). Eluyente para la purificación del compuesto γ -nitro carbonílico por cromatografía en gel de sílice: Et₂O/Hx 1:3.

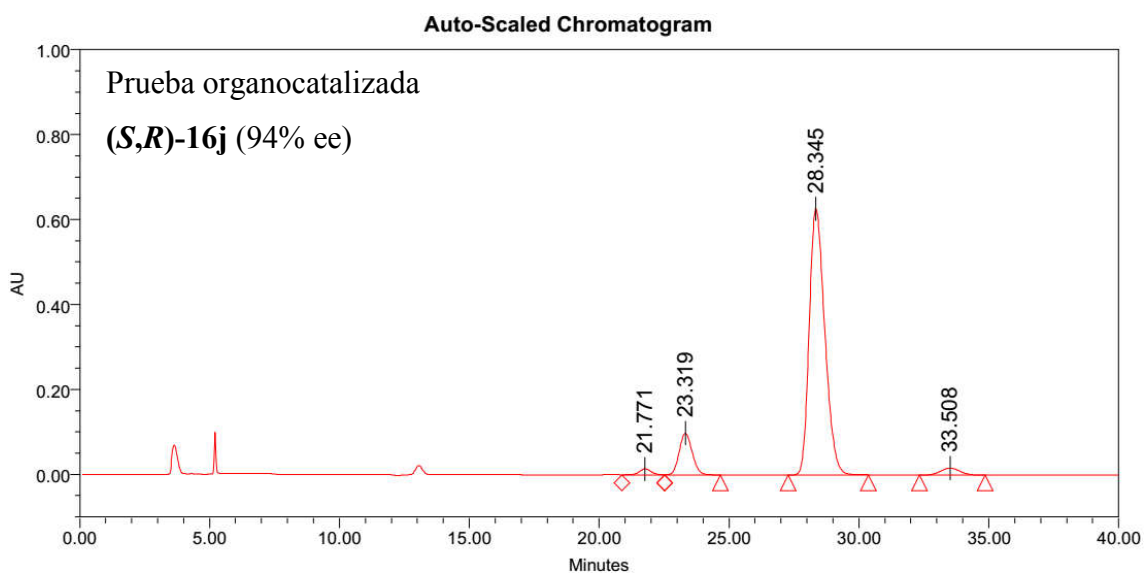
Análisis de HPLC quiral: columna Chiralpak[®] IC (4,6 mm ϕ x 25 cm), Hx/*i*PrOH 90/10, flujo 1,0 ml/min, λ = 220 nm, t_R = 28,3 min (mayoritario) y 33,5 min (minoritario).

Peso molecular	326,19
$[\alpha]_D^{25}$ (c=0,75; CHCl ₃)	-40,7
Fórmula molecular	C ₁₄ H ₁₆ BrNO ₃
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))	¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
1,32-1,42 (m, 1H)	25,4
1,53-1,77 (m, 3H)	28,6
1,78-1,84 (m, 1H)	33,1
2,06-2,14 (m, 1H)	42,9
2,38 (dddd; <i>J</i> = 12,8; <i>J</i> = 12,8; <i>J</i> = 6,0; <i>J</i> =0,8; 1H)	43,0
2,47 (dddd; <i>J</i> = 12,8; <i>J</i> = 4,6; <i>J</i> = 3,2; <i>J</i> =1,4; 1H)	52,2
2,82-2,96 (m, 1H)	77,5
4,27s-4,34 (m, 1H)	128,1
4,85-4,94 (m, 2H)	129,2
7,12 (ddd; <i>J</i> = 8,0; <i>J</i> = 7,4; <i>J</i> = 1,8; 1H)	133,8
7,21 (dd; <i>J</i> = 7,6; <i>J</i> = 1,6; 1H)	137,4
7,29 (ddd; <i>J</i> = 7,6; <i>J</i> = 7,6; <i>J</i> = 1,2; 1H)	211,7
7,57 (dd; <i>J</i> = 8,0; <i>J</i> = 1,2; 1H)	



Processed Channel:

	Peak Name	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	Peak1	21.489	8265207	11.40	262847
2	Peak2	22.905	8015376	11.05	248163
3	Peak3	28.039	28120220	38.78	698699
4	Peak4	32.638	28112705	38.77	580718



Processed Channel: PDA 220.0 nm

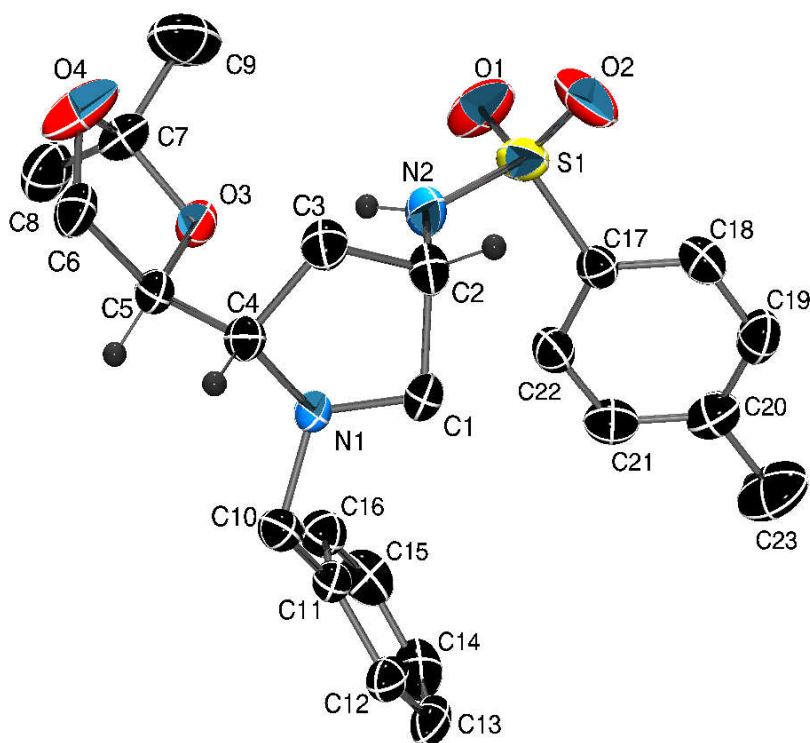
	Peak Name	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	Peak1	PDA 220.0 nm	21.771	444699	1.45	14024
2	Peak2	PDA 220.0 nm	23.319	3376479	10.98	97893
3	Peak3	PDA 220.0 nm	28.345	26099001	84.85	626622
4	Peak4	PDA 220.0 nm	33.508	839420	2.73	16451

Detalles de los experimentos de difracción de rayos X

Los datos de difracción de rayos X se tomaron a temperatura ambiente en un difractómetro Siemens P4 de 4 círculos, usando radiación Mo- K_{α} ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) después de su paso por un monocromador de grafito. Las reflexiones se midieron en el modo $\theta/2\theta$ -scans en un rango de 2θ de $2,95$ a $31,12^{\circ}$ para el compuesto **cis-31** y de $3,15$ a $28,82^{\circ}$ para **50**. Las estructuras cristalinas se resolvieron mediante métodos directos utilizando el programa SHELXS-97. El refinamiento de las estructuras se llevó a cabo empleando el programa SHELXS-97, por el método de mínimos cuadrados sobre la matriz completa con factores térmicos anisotrópicos para los átomos pesados. Los átomos de hidrógeno unidos a nitrógeno se localizaron en el mapa de diferencia de Fourier y se refinaron con un factor térmico isotrópico. El resto de átomos de hidrógeno se colocaron en posiciones idealizadas calculadas y fueron refinados isotrópicamente, estando afectados por un factor térmico isotrópico fijado en 1,2 veces el valor de U_{eq} del átomo que lo soporta (1,5 veces en el caso de los metilos).

A continuación se muestran los datos cristalográficos obtenidos en la resolución y el refinamiento de las estructuras quirales de los compuestos **cis-31** y **50**. Para ambos, tras indicar los datos referentes al cristal analizado y los datos experimentales de la toma de medidas, aparecen posteriormente una serie de tablas en las que se han recopilado los valores de las coordenadas atómicas, de los parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente de los átomos no hidrogenoides, de la longitud del enlace, de los ángulos de enlace y de los parámetros de desplazamiento anisotrópico.

Compuesto *cis*-31



Representación ORTEP del compuesto *cis*-31

Datos del cristal

Fórmula molecular:	C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₄ S	
Peso molecular:	430,56 g/mol	
Características del cristal:	incolore, transparente	
Tamaño del cristal:	0,43 x 0,15 x 0,06 mm ³	
Sistema cristalino:	ortorrómbico	
Grupo espacial:	P212121	
Dimensiones de la celdilla unidad:	a= 9,7197(6) Å	α= 90°
	b= 12,3037(5) Å	β= 90°
	c= 19,6860(9) Å	γ= 90°
Volumen celdilla unidad:	2354,2(2) Å ³	
Número de moléculas por celdilla unidad:	4	
Densidad calculada:	1,215 g/cm ³	
Coefficiente de absorción:	0,167 mm ⁻¹	
F(000):	920	

Datos experimentales

Temperatura:	293,(2) K
Rango de medida:	$2,95^\circ \leq 2\theta \leq 31,12^\circ$
Intervalo para los índices de Miller:	$-14 \leq h \leq 12$; $-16 \leq k \leq 17$; $-24 \leq l \leq 28$
Número de reflexiones medidas:	27289
Número de reflexiones únicas:	6801 ($R_{\text{int}} = 0,0581$)
Número de datos:	6801
Número de parámetros:	271
Número de restricciones:	0
Bondad del ajuste sobre F^2 (GooF):	0,994
Índices R finales ($I > 2\sigma I$):	$R1 = 0,0664$; $wR2 = 0,1025$
Índices R finales (todos los datos):	$R1 = 0,1471$; $wR2 = 0,1263$
Pico de densidad electrónica residual máxima:	$0,383 \text{ e} \cdot \text{Å}^3$
Pico de densidad electrónica residual mínima:	$-0,226 \text{ e} \cdot \text{Å}^3$
Corrección de absorción:	multi-scan

Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{Å}^2 \times 10^{-3}$) de los átomos no hidrogenoides del compuesto cis-31:

Átomo	x	y	z	U_{eq}
S(1)	6236(1)	5221(1)	9180(1)	79(1)
O(1)	5743(4)	4821(2)	9820(1)	122(1)
O(2)	7568(3)	4931(2)	8937(2)	124(1)
O(3)	2514(2)	3600(1)	8548(1)	58(1)
O(4)	2440(3)	1863(2)	8231(1)	114(1)
N(1)	2997(2)	5482(1)	7691(1)	46(1)
N(2)	5121(3)	4854(2)	8632(1)	62(1)
C(1)	4373(3)	5938(2)	7646(1)	51(1)
C(2)	5244(3)	5008(2)	7900(1)	55(1)
C(3)	4610(3)	4047(2)	7526(2)	57(1)
C(4)	3074(3)	4352(2)	7451(1)	48(1)
C(5)	2101(3)	3638(2)	7850(1)	52(1)
C(6)	2115(4)	2442(2)	7634(2)	69(1)
C(7)	2207(4)	2534(2)	8793(2)	68(1)
C(8)	769(4)	2469(3)	9060(2)	95(1)
C(9)	3255(4)	2263(4)	9334(2)	125(2)
C(10)	1933(3)	6156(2)	7378(1)	58(1)
C(11)	1683(3)	7164(2)	7789(1)	50(1)
C(12)	1748(3)	8189(2)	7503(2)	58(1)
C(13)	1506(3)	9113(2)	7890(2)	72(1)
C(14)	1185(4)	9017(3)	8558(2)	84(1)
C(15)	1122(4)	8007(3)	8853(2)	80(1)
C(16)	1359(3)	7089(2)	8472(2)	66(1)
C(17)	6196(3)	6650(2)	9230(1)	52(1)
C(18)	7417(3)	7222(2)	9267(1)	64(1)
C(19)	7390(4)	8331(3)	9384(2)	75(1)
C(20)	6178(5)	8883(2)	9461(2)	75(1)
C(21)	4959(4)	8300(3)	9401(1)	71(1)
C(22)	4969(3)	7199(2)	9292(1)	62(1)
C(23)	6154(6)	10092(3)	9613(2)	133(2)

Longitudes de enlace (Å) del compuesto cis-31:

Átomo	Longitud	Átomo	Longitud
S(1)-O(2)	1.425(3)	C(13)-H(13)	0.9300
S(1)-O(1)	1.436(3)	C(14)-C(15)	1.374(4)
S(1)-N(2)	1.594(2)	C(14)-H(14)	0.9300
S(1)-C(17)	1.762(3)	C(15)-C(16)	1.376(4)
O(3)-C(7)	1.429(3)	C(15)-H(15)	0.9300
O(3)-C(5)	1.433(3)	C(16)-H(16)	0.9300
O(4)-C(7)	1.400(3)	C(17)-C(22)	1.376(4)
O(4)-C(6)	1.410(3)	C(17)-C(18)	1.382(4)
N(1)-C(1)	1.453(3)	C(18)-C(19)	1.384(4)
N(1)-C(10)	1.462(3)	C(18)-H(18)	0.9300
N(1)-C(4)	1.471(3)	C(19)-C(20)	1.368(5)
N(2)-C(2)	1.457(3)	C(19)-H(19)	0.9300
N(2)-HN2	0.8600	C(20)-C(21)	1.390(5)
C(1)-C(2)	1.509(4)	C(20)-C(23)	1.518(4)
C(1)-H(1A)	0.9700	C(21)-C(22)	1.372(4)
C(1)-H(1B)	0.9700	C(21)-H(21)	0.9300
C(2)-C(3)	1.522(4)	C(22)-H(22)	0.9300
C(2)-H(2)	0.9800	C(23)-H(23A)	0.9600
C(3)-C(4)	1.547(4)	C(23)-H(23B)	0.9600
C(3)-H(3A)	0.9700	C(23)-H(23C)	0.9600
C(3)-H(3B)	0.9700		
C(4)-C(5)	1.511(4)		
C(4)-H(4)	0.9800		
C(5)-C(6)	1.533(3)		
C(5)-H(5)	0.9800		
C(6)-H(6A)	0.9700		
C(6)-H(6B)	0.9700		
C(7)-C(8)	1.495(4)		
C(7)-C(9)	1.511(5)		
C(8)-H(8A)	0.9600		
C(8)-H(8B)	0.9600		
C(8)-H(8C)	0.9600		
C(9)-H(9A)	0.9600		
C(9)-H(9B)	0.9600		
C(9)-H(9C)	0.9600		
C(10)-C(11)	1.501(3)		
C(10)-H(10A)	0.9700		
C(10)-H(10B)	0.9700		
C(11)-C(12)	1.382(3)		
C(11)-C(16)	1.384(4)		
C(12)-C(13)	1.389(4)		
C(12)-H(12)	0.9300		
C(13)-C(14)	1.356(4)		

Ángulo de enlace (°) del compuesto cis-31:

Enlace	Ángulo	Enlace	Ángulo
O(2)-S(1)-O(1)	120.8(2)	C(4)-C(5)-H(5)	109.7
O(2)-S(1)-N(2)	108.65(14)	C(6)-C(5)-H(5)	109.7
O(1)-S(1)-N(2)	105.68(16)	O(4)-C(6)-C(5)	104.9(2)
O(2)-S(1)-C(17)	106.77(17)	O(4)-C(6)-H(6A)	110.8
O(1)-S(1)-C(17)	106.59(14)	C(5)-C(6)-H(6A)	110.8
N(2)-S(1)-C(17)	107.80(13)	O(4)-C(6)-H(6B)	110.8
C(7)-O(3)-C(5)	107.2(2)	C(5)-C(6)-H(6B)	110.8
C(7)-O(4)-C(6)	108.9(2)	H(6A)-C(6)-H(6B)	108.8
C(1)-N(1)-C(10)	114.0(2)	O(4)-C(7)-O(3)	104.0(2)
C(1)-N(1)-C(4)	107.4(2)	O(4)-C(7)-C(8)	113.4(3)
C(10)-N(1)-C(4)	115.8(2)	O(3)-C(7)-C(8)	111.3(3)
C(2)-N(2)-S(1)	125.2(2)	O(4)-C(7)-C(9)	108.5(3)
C(2)-N(2)-HN2	117.4	O(3)-C(7)-C(9)	107.5(3)
S(1)-N(2)-HN2	117.4	C(8)-C(7)-C(9)	111.8(3)
N(1)-C(1)-C(2)	101.7(2)	C(7)-C(8)-H(8A)	109.5
N(1)-C(1)-H(1A)	111.4	C(7)-C(8)-H(8B)	109.5
C(2)-C(1)-H(1A)	111.4	H(8A)-C(8)-H(8B)	109.5
N(1)-C(1)-H(1B)	111.4	C(7)-C(8)-H(8C)	109.5
C(2)-C(1)-H(1B)	111.4	H(8A)-C(8)-H(8C)	109.5
H(1A)-C(1)-H(1B)	109.3	H(8B)-C(8)-H(8C)	109.5
N(2)-C(2)-C(1)	112.3(2)	C(7)-C(9)-H(9A)	109.5
N(2)-C(2)-C(3)	110.1(2)	C(7)-C(9)-H(9B)	109.5
C(1)-C(2)-C(3)	101.6(2)	H(9A)-C(9)-H(9B)	109.5
N(2)-C(2)-H(2)	110.8	C(7)-C(9)-H(9C)	109.5
C(1)-C(2)-H(2)	110.8	H(9A)-C(9)-H(9C)	109.5
C(3)-C(2)-H(2)	110.8	H(9B)-C(9)-H(9C)	109.5
C(2)-C(3)-C(4)	104.4(2)	N(1)-C(10)-C(11)	110.8(2)
C(2)-C(3)-H(3A)	110.9	N(1)-C(10)-H(10A)	109.5
C(4)-C(3)-H(3A)	110.9	C(11)-C(10)-H(10A)	109.5
C(2)-C(3)-H(3B)	110.9	N(1)-C(10)-H(10B)	109.5
C(4)-C(3)-H(3B)	110.9	C(11)-C(10)-H(10B)	109.5
H(3A)-C(3)-H(3B)	108.9	H(10A)-C(10)-H(10B)	108.1
N(1)-C(4)-C(5)	110.5(2)	C(12)-C(11)-C(16)	117.8(3)
N(1)-C(4)-C(3)	104.3(2)	C(12)-C(11)-C(10)	121.9(2)
C(5)-C(4)-C(3)	114.4(2)	C(16)-C(11)-C(10)	120.3(2)
N(1)-C(4)-H(4)	109.2	C(11)-C(12)-C(13)	121.1(3)
C(5)-C(4)-H(4)	109.2	C(11)-C(12)-H(12)	119.5
C(3)-C(4)-H(4)	109.2	C(13)-C(12)-H(12)	119.5
O(3)-C(5)-C(4)	110.1(2)	C(14)-C(13)-C(12)	120.0(3)
O(3)-C(5)-C(6)	103.4(2)	C(14)-C(13)-H(13)	120.0
C(4)-C(5)-C(6)	114.1(2)	C(12)-C(13)-H(13)	120.0
O(3)-C(5)-H(5)	109.7	C(13)-C(14)-C(15)	119.9(3)
O(3)-C(5)-H(5)	109.7	C(13)-C(14)-H(14)	120.0

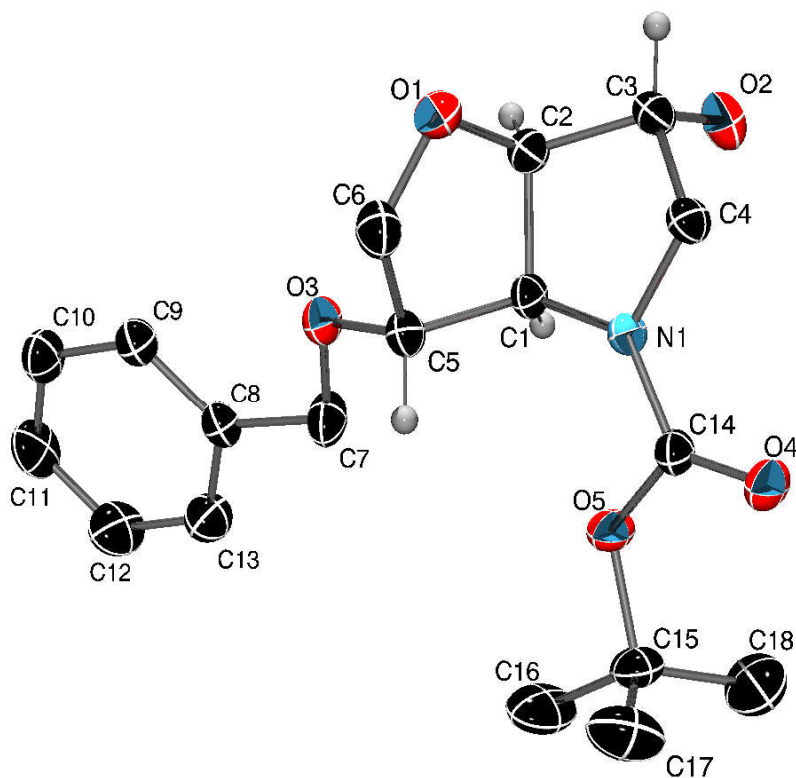
(continuación) *Ángulos de enlace (°) del compuesto cis-31:*

Enlace	Ángulo
C(15)-C(14)-H(14)	120.0
C(14)-C(15)-C(16)	120.3(3)
C(14)-C(15)-H(15)	119.8
C(16)-C(15)-H(15)	119.8
C(15)-C(16)-C(11)	120.9(3)
C(15)-C(16)-H(16)	119.6
C(11)-C(16)-H(16)	119.6
C(22)-C(17)-C(18)	119.4(2)
C(22)-C(17)-S(1)	120.9(2)
C(18)-C(17)-S(1)	119.5(2)
C(17)-C(18)-C(19)	119.6(3)
C(17)-C(18)-H(18)	120.2
C(19)-C(18)-H(18)	120.2
C(20)-C(19)-C(18)	121.6(3)
C(20)-C(19)-H(19)	119.2
C(18)-C(19)-H(19)	119.2
C(19)-C(20)-C(21)	117.9(3)
C(19)-C(20)-C(23)	121.4(4)
C(21)-C(20)-C(23)	120.6(4)
C(22)-C(21)-C(20)	121.1(3)
C(22)-C(21)-H(21)	119.4
C(20)-C(21)-H(21)	119.4
C(21)-C(22)-C(17)	120.3(3)
C(21)-C(22)-H(22)	119.9
C(17)-C(22)-H(22)	119.9
C(20)-C(23)-H(23A)	109.5
C(20)-C(23)-H(23B)	109.5
H(23A)-C(23)-H(23B)	109.5
C(20)-C(23)-H(23C)	109.5
H(23A)-C(23)-H(23C)	109.5
H(23B)-C(23)-H(23C)	109.5

Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^{-3}$) de los átomos no hidrogenoides del compuesto cis-31:

Átomo	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
S(1)	95(1)	56(1)	85(1)	-6(1)	-43(1)	10(1)
O(1)	216(3)	77(2)	72(2)	24(1)	-58(2)	-25(2)
O(2)	82(2)	99(2)	191(3)	-64(2)	-65(2)	43(2)
O(3)	67(1)	47(1)	61(1)	2(1)	-3(1)	-9(1)
O(4)	202(3)	43(1)	97(2)	-1(1)	27(2)	13(2)
N(1)	46(1)	37(1)	55(1)	-1(1)	-6(1)	-2(1)
N(2)	67(2)	58(1)	60(1)	-2(1)	-18(1)	-11(1)
C(1)	55(2)	45(1)	53(2)	-2(1)	2(1)	-10(1)
C(2)	46(2)	58(2)	59(2)	-8(1)	0(1)	-6(1)
C(3)	55(2)	51(2)	63(2)	-11(1)	4(2)	4(1)
C(4)	56(2)	42(1)	47(2)	-6(1)	-8(1)	-1(1)
C(5)	50(2)	43(1)	64(2)	-4(1)	-7(2)	-2(1)
C(6)	83(2)	45(2)	79(2)	-8(2)	-12(2)	-13(2)
C(7)	87(3)	47(2)	71(2)	7(2)	5(2)	1(2)
C(8)	99(3)	80(2)	105(3)	18(2)	12(2)	-20(2)
C(9)	123(4)	130(4)	124(3)	58(3)	-5(3)	25(3)
C(10)	61(2)	51(2)	62(2)	1(1)	-17(2)	2(1)
C(11)	45(2)	44(2)	61(2)	1(1)	-4(1)	0(1)
C(12)	49(2)	50(2)	75(2)	7(2)	7(2)	1(1)
C(13)	50(2)	45(2)	120(3)	2(2)	11(2)	0(1)
C(14)	62(2)	76(2)	114(3)	-33(2)	12(2)	7(2)
C(15)	69(2)	104(3)	67(2)	-15(2)	6(2)	12(2)
C(16)	61(2)	69(2)	68(2)	7(2)	2(2)	3(2)
C(17)	55(2)	55(2)	46(2)	-2(1)	-12(2)	0(1)
C(18)	55(2)	75(2)	62(2)	-6(2)	-9(2)	7(2)
C(19)	83(3)	71(2)	70(2)	2(2)	-11(2)	-22(2)
C(20)	105(3)	60(2)	59(2)	-1(2)	-4(2)	2(2)
C(21)	80(3)	72(2)	62(2)	-1(2)	6(2)	20(2)
C(22)	55(2)	68(2)	62(2)	2(2)	-6(2)	-1(2)
C(23)	201(5)	57(2)	141(3)	-14(2)	-13(4)	6(3)

Compuesto 50



Representación ORTEP del compuesto 50

Datos del cristal

Fórmula molecular:	$C_{18}H_{25}NO_5$
Peso molecular:	335,39 g/mol
Características del cristal:	incoloro, transparente
Tamaño del cristal:	0,52 x 0,46 x 0,25 mm ³
Sistema cristalino:	ortorrómbico
Grupo espacial:	P212121
Dimensiones de la celdilla unidad:	a= 8,6708(15) Å $\alpha= 90^\circ$ b= 11,5329(18) Å $\beta= 90^\circ$ c= 17,874(3) Å $\gamma= 90^\circ$
Volumen celdilla unidad:	1787,4(5) Å ³
Número de moléculas por celdilla unidad:	4
Densidad calculada:	1,246 g/cm ³
Coefficiente de absorción:	0,091 mm ⁻¹
F(000):	720

Datos experimentales

Temperatura:	293,(2) K
Rango de medida:	$3,15 \leq 2\theta \leq 28,82^\circ$
Intervalo para los índices de Miller:	$-11 \leq h \leq 8; -15 \leq k \leq 15; -23 \leq l \leq 20$
Número de reflexiones medidas:	14059
Número de reflexiones únicas:	4196 ($R_{\text{int}} = 0,0360$)
Número de datos:	4196
Número de parámetros:	221
Número de restricciones:	0
Bondad del ajuste sobre F^2 (GooF):	1,152
Índices R finales ($I > 2\sigma I$):	$R1 = 0,0508; wR2 = 0,1160$
Índices R finales (todos los datos):	$R1 = 0,0720; wR2 = 0,1266$
Pico de densidad electrónica residual máxima:	$0,158 \text{ e} \cdot \text{Å}^3$
Pico de densidad electrónica residual mínima:	$-0,246 \text{ e} \cdot \text{Å}^3$
Corrección de absorción:	no aplicada

Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{Å}^2 \times 10^{-3}$) de los átomos no hidrogenoides del compuesto bicíclico 50:

Átomo	x	y	z	U_{eq}
O(1)	10229(2)	1317(2)	10862(1)	58(1)
O(2)	11832(2)	-1143(2)	9893(1)	57(1)
O(3)	9327(2)	2789(1)	9569(1)	49(1)
O(4)	6914(2)	-1724(1)	9418(1)	54(1)
O(5)	7278(2)	-69(1)	8759(1)	49(1)
N(1)	8622(2)	-371(2)	9790(1)	38(1)
C(1)	9500(3)	690(2)	9650(1)	38(1)
C(2)	10775(3)	650(2)	10242(1)	42(1)
C(3)	10913(3)	-623(2)	10452(1)	43(1)
C(4)	9262(3)	-1044(2)	10410(1)	43(1)
C(5)	8599(3)	1779(2)	9856(1)	41(1)
C(6)	8751(3)	1797(2)	10695(2)	53(1)
C(7)	9031(4)	2968(2)	8795(1)	57(1)
C(8)	9302(3)	4207(2)	8587(1)	42(1)
C(9)	9912(3)	5013(2)	9068(2)	51(1)
C(10)	10086(4)	6157(2)	8849(2)	59(1)
C(11)	9652(4)	6493(3)	8152(2)	69(1)
C(12)	9042(4)	5701(3)	7668(2)	75(1)
C(13)	8885(4)	4565(2)	7879(2)	60(1)
C(14)	7551(3)	-798(2)	9330(1)	39(1)
C(15)	6029(3)	-293(2)	8218(1)	53(1)
C(16)	6074(5)	782(3)	7737(2)	86(1)
C(17)	4523(4)	-371(4)	8628(2)	89(1)
C(18)	6393(6)	-1355(3)	7768(2)	99(1)

Longitudes de enlace (Å) del compuesto bicíclico 50:

Átomo	Longitud	Átomo	Longitud
O(1)-C(6)	1.428(3)	C(16)-H(16B)	0.9600
O(1)-C(2)	1.430(3)	C(16)-H(16C)	0.9600
O(2)-C(3)	1.412(3)	C(17)-H(17A)	0.9600
O(2)-H(20)	0.94(4)	C(17)-H(17B)	0.9600
O(3)-C(5)	1.421(3)	C(17)-H(17C)	0.9600
O(3)-C(7)	1.422(3)	C(18)-H(18A)	0.9600
O(4)-C(14)	1.213(3)	C(18)-H(18B)	0.9600
O(5)-C(14)	1.344(3)	C(18)-H(18C)	0.9600
O(5)-C(15)	1.475(3)		
N(1)-C(14)	1.335(3)		
N(1)-C(4)	1.462(3)		
N(1)-C(1)	1.462(3)		
C(1)-C(5)	1.524(3)		
C(1)-C(2)	1.530(3)		
C(1)-H(1)	0.9800		
C(2)-C(3)	1.521(3)		
C(2)-H(2)	0.9800		
C(3)-C(4)	1.514(3)		
C(3)-H(3)	0.9800		
C(4)-H(4A)	0.9700		
C(4)-H(4B)	0.9700		
C(5)-C(6)	1.505(3)		
C(5)-H(5)	0.9800		
C(6)-H(6A)	0.9700		
C(6)-H(6B)	0.9700		
C(7)-C(8)	1.496(3)		
C(7)-H(7A)	0.9700		
C(7)-H(7B)	0.9700		
C(8)-C(9)	1.373(3)		
C(8)-C(13)	1.379(4)		
C(9)-C(10)	1.385(4)		
C(9)-H(9)	0.9300		
C(10)-C(11)	1.358(4)		
C(10)-H(10)	0.9300		
C(11)-C(12)	1.365(4)		
C(11)-H(11)	0.9300		
C(12)-C(13)	1.369(4)		
C(12)-H(12)	0.9300		
C(13)-H(13)	0.9300		
C(15)-C(18)	1.499(4)		
C(15)-C(17)	1.500(5)		
C(15)-C(16)	1.509(4)		
C(16)-H(16A)	0.9600		

Ángulos de enlace (°) del compuesto bicíclico 50:

Enlace	Ángulo	Enlace	Ángulo
C(6)-O(1)-C(2)	110.07(19)	O(3)-C(7)-C(8)	110.6(2)
C(3)-O(2)-H(20)	104(2)	O(3)-C(7)-H(7A)	109.5
C(5)-O(3)-C(7)	112.89(19)	C(8)-C(7)-H(7A)	109.5
C(14)-O(5)-C(15)	121.17(19)	O(3)-C(7)-H(7B)	109.5
C(14)-N(1)-C(4)	122.30(18)	C(8)-C(7)-H(7B)	109.5
C(14)-N(1)-C(1)	124.45(18)	H(7A)-C(7)-H(7B)	108.1
C(4)-N(1)-C(1)	112.12(18)	C(9)-C(8)-C(13)	118.3(2)
N(1)-C(1)-C(5)	112.42(19)	C(9)-C(8)-C(7)	123.4(2)
N(1)-C(1)-C(2)	103.47(17)	C(13)-C(8)-C(7)	118.3(2)
C(5)-C(1)-C(2)	103.23(18)	C(8)-C(9)-C(10)	120.6(3)
N(1)-C(1)-H(1)	112.3	C(8)-C(9)-H(9)	119.7
C(5)-C(1)-H(1)	112.3	C(10)-C(9)-H(9)	119.7
C(2)-C(1)-H(1)	112.3	C(11)-C(10)-C(9)	120.1(3)
O(1)-C(2)-C(3)	110.7(2)	C(11)-C(10)-H(10)	120.0
O(1)-C(2)-C(1)	106.26(19)	C(9)-C(10)-H(10)	120.0
C(3)-C(2)-C(1)	104.85(18)	C(10)-C(11)-C(12)	119.9(3)
O(1)-C(2)-H(2)	111.6	C(10)-C(11)-H(11)	120.0
C(3)-C(2)-H(2)	111.6	C(12)-C(11)-H(11)	120.0
C(1)-C(2)-H(2)	111.6	C(11)-C(12)-C(13)	120.2(3)
O(2)-C(3)-C(4)	111.3(2)	C(11)-C(12)-H(12)	119.9
O(2)-C(3)-C(2)	106.3(2)	C(13)-C(12)-H(12)	119.9
C(4)-C(3)-C(2)	102.91(19)	C(12)-C(13)-C(8)	120.9(3)
O(2)-C(3)-H(3)	112.0	C(12)-C(13)-H(13)	119.6
C(4)-C(3)-H(3)	112.0	C(8)-C(13)-H(13)	119.6
C(2)-C(3)-H(3)	112.0	O(4)-C(14)-N(1)	124.2(2)
N(1)-C(4)-C(3)	103.06(19)	O(4)-C(14)-O(5)	124.7(2)
N(1)-C(4)-H(4A)	111.2	N(1)-C(14)-O(5)	111.07(18)
C(3)-C(4)-H(4A)	111.2	O(5)-C(15)-C(18)	109.9(3)
N(1)-C(4)-H(4B)	111.2	O(5)-C(15)-C(17)	109.3(2)
C(3)-C(4)-H(4B)	111.2	C(18)-C(15)-C(17)	113.4(3)
H(4A)-C(4)-H(4B)	109.1	O(5)-C(15)-C(16)	102.1(2)
O(3)-C(5)-C(6)	108.0(2)	C(18)-C(15)-C(16)	111.1(3)
O(3)-C(5)-C(1)	111.16(19)	C(17)-C(15)-C(16)	110.5(3)
C(6)-C(5)-C(1)	101.91(19)	C(15)-C(16)-H(16A)	109.5
O(3)-C(5)-H(5)	111.8	C(15)-C(16)-H(16B)	109.5
C(6)-C(5)-H(5)	111.8	H(16A)-C(16)-H(16B)	109.5
C(1)-C(5)-H(5)	111.8	C(15)-C(16)-H(16C)	109.5
O(1)-C(6)-C(5)	106.4(2)	H(16A)-C(16)-H(16C)	109.5
O(1)-C(6)-H(6A)	110.4	H(16B)-C(16)-H(16C)	109.5
C(5)-C(6)-H(6A)	110.4	C(15)-C(17)-H(17A)	109.5
O(1)-C(6)-H(6B)	110.4	C(15)-C(17)-H(17B)	109.5
C(5)-C(6)-H(6B)	110.4	H(17A)-C(17)-H(17B)	109.5
H(6A)-C(6)-H(6B)	108.6	C(15)-C(17)-H(17C)	109.5

(continuación) *Ángulos de enlace (°) del compuesto bicíclico 50:*

Enlace	Ángulo
H(17A)-C(17)-H(17C)	109.5
H(17B)-C(17)-H(17C)	109.5
C(15)-C(18)-H(18A)	109.5
C(15)-C(18)-H(18B)	109.5
H(18A)-C(18)-H(18B)	109.5
C(15)-C(18)-H(18C)	109.5
H(18A)-C(18)-H(18C)	109.5
H(18B)-C(18)-H(18C)	109.5

Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^{-3}$) de los átomos no hidrogenoides del compuesto bicíclico 50:

Átomo	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
o(1)	70(1)	54(1)	49(1)	-11(1)	-17(1)	8(1)
o(2)	53(1)	46(1)	70(1)	7(1)	9(1)	10(1)
o(3)	61(1)	32(1)	53(1)	7(1)	-9(1)	-3(1)
o(4)	61(1)	40(1)	62(1)	7(1)	-12(1)	-16(1)
o(5)	55(1)	47(1)	45(1)	10(1)	-17(1)	-10(1)
N(1)	43(1)	31(1)	40(1)	8(1)	-7(1)	-4(1)
C(1)	43(1)	30(1)	40(1)	4(1)	0(1)	-2(1)
C(2)	41(1)	39(1)	48(1)	2(1)	-4(1)	-3(1)
C(3)	42(1)	40(1)	47(1)	6(1)	-7(1)	4(1)
C(4)	48(1)	38(1)	44(1)	10(1)	-7(1)	-2(1)
C(5)	45(1)	33(1)	46(1)	3(1)	-2(1)	1(1)
C(6)	63(2)	44(1)	52(2)	-3(1)	4(1)	7(1)
C(7)	87(2)	36(1)	47(1)	0(1)	-1(2)	0(1)
C(8)	41(1)	38(1)	48(1)	5(1)	4(1)	4(1)
C(9)	55(2)	43(1)	53(1)	2(1)	-3(1)	4(1)
C(10)	60(2)	41(1)	77(2)	1(1)	2(2)	-7(1)
C(11)	74(2)	45(2)	89(2)	25(2)	3(2)	-7(2)
C(12)	91(3)	70(2)	64(2)	26(2)	-10(2)	-8(2)
C(13)	70(2)	56(2)	55(2)	6(1)	-8(2)	-5(2)
C(14)	44(1)	33(1)	39(1)	1(1)	-2(1)	-1(1)
C(15)	51(2)	64(2)	44(1)	0(1)	-15(1)	-4(1)
C(16)	92(3)	101(3)	67(2)	31(2)	-34(2)	-11(2)
C(17)	52(2)	121(3)	95(3)	21(2)	-10(2)	1(2)
C(18)	130(4)	98(3)	69(2)	-32(2)	-34(2)	14(3)

