



DPTO. QUÍMICA ORGÁNICA
FACULTAD DE QUÍMICA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA



INSTITUTO DE INVESTIGACIONES
QUÍMICAS. CONSEJO SUPERIOR DE
INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

**FUNCIONALIZACIÓN ASIMÉTRICA DE
COMPUESTOS CARBONÍlicos MEDIANTE
ORGANOCATÁLISIS BIFUNCIONAL**

Memoria presentada por la Licenciada

Inmaculada Serrano Vallez

Para optar al grado de Doctor en Química.

Sevilla, Diciembre 2015

Índice general.	i
I. Introducción.	1
II. Antecedentes.	4
II.1. Equivalentes sintéticos del anión formilo (sintón d ¹).	4
II.2. Reactividad de <i>N,N</i> -dialquilhidrazonas. Generalidades.	8
II.2.1. Antecedentes de adiciones nucleofílicas diastereoselectivas de <i>N,N</i> -dialquilhidrazonas.	13
II.2.2. Antecedentes de reacciones catalíticas enantioselectivas de <i>N,N</i> -dialquilhidrazonas.	14
II.3. Antecedentes de reacciones catalíticas enantioselectivas de <i>N</i> -monoalquil(aril)hidrazonas.	20
III. Objetivos.	24
IV. Adición organocatalítica enantioselectiva de la <i>N-terc</i>-butilhidrazona del formaldehído (1a) a α-cetoésteres.	25
IV.1. Organocatálisis asimétrica mediada por donadores de enlaces de hidrógeno tipo tio(urea).	25
IV.1.1. Catálisis múltiple y catálisis multifuncional.	31
IV.1.2. Catalizadores bifuncionales basados en (tio)ureas.	33
IV.2. Antecedentes de reacciones hetero-énicas enantioselectivas.	41
IV.3. Resultados y discusión.	51
IV.3.1. Adición organocatalítica enantioselectiva de la <i>N-terc</i> -butilhidrazona del formaldehído a α -cetoésteres aromáticos.	51
IV.3.1.1. Modelo de activación y transcurso estereoquímico.	52
IV.3.1.2. Análisis de las interacciones por resonancia magnética nuclear.	54

IV.3.1.3. Diseño, síntesis y evaluación catalítica de nuevos organocatalizadores de segunda generación.	59
IV.3.1.3.1. Diseño de nuevos organocatalizadores híbridos derivados del BINAM.	59
IV.3.1.3.2. Síntesis de nuevos organocatalizadores híbridos derivados del BINAM.	61
IV.3.1.3.3. Evaluación catalítica de organocatalizadores híbridos derivados del BINAM.	64
IV.3.1.4. Productos primarios de la reacción hetero-carbonil-énica: Versatilidad sintética.	67
IV.3.1.4.1. Aminación reductora de α -hidroxialdehídos Y : Síntesis de β -amino α -hidroxi ésteres 12	71
IV.3.1.4.2. Oxidación de diazenos 3 : Síntesis de Azoxiésteres 13	71
IV.3.1.4.3. Síntesis enantioselectiva “one-pot” de azoxiésteres 13	73
IV.3.2. Adición organocatalítica enantioselectiva de la <i>N-terc</i> -butilhidrazona de formaldehído 1a a α -ceto ésteres alifáticos.	76
IV.3.2.1. Estudio preliminar de la reacción enantioselectiva: (tio)ureas bifuncionales. ..	77
IV.3.2.2. Diseño y síntesis de tioureas derivadas de carbohidratos.	80
IV.3.2.2.1. (Tio)ureas derivadas de carbohidratos en organocatálisis asimétrica.	81
IV.3.2.2.2. Diseño de nuevas tioureas derivadas de carbohidratos.	92
IV.3.2.2.3. Síntesis de nuevas tioureas derivadas de carbohidratos.	96
IV.3.2.2.3.1. Síntesis de tioureas contenidas en α -metil glicósidos.	96
IV.3.2.2.3.2. Síntesis de tioureas contenidas en β -piranosas tetra- <i>O</i> -aciladas.	100
IV.3.2.2.4. Evaluación catalítica de las nuevas tioureas derivadas de carbohidratos.	102
IV.3.2.2.4.1. Evaluación catalítica de tioureas contenidas en α -metil glicósidos 17-19 y 22	102
IV.3.2.2.4.2. Evaluación catalítica de (tio)ureas contenidas en β -piranosas tetra- <i>O</i> -aciladas 30-33	106
IV.3.2.3. Extensión a otros α -cetoésteres alifáticos.	108
V. Adición organocatalítica enantioselectiva de <i>N</i>-mono(alquil)aril-hidrazonas de aldehídos a α-cetofosfonatos.	112

V.1. α -cetofosfonatos en organocatálisis asimétrica mediada por donadores de enlaces de hidrógeno.	114
V.2. Resultados y discusión.	118
V.2.1. Adición de <i>N</i> -monoalquil(aril)hidrazonas a α -cetofosfonatos. Elección del reactivo.	118
V.2.2. Adición organocatalítica enantioselectiva de la <i>N-terc</i> -butilhidrazona de formaldehído a α -cetofosfonatos.	121
V.2.2.1. Optimización de la reacción: Estudio de organocatalizadores y condiciones de reacción.	121
V.2.3. Extensión a otros α -cetofosfonatos aromáticos.	125
V.2.4. Determinación de la configuración absoluta y transcurso estereoquímico.	128
V.2.5. Azofosfonatos como intermedios para la síntesis de fosfaisoserinas.	129
VI. Conclusiones.	138
VII. Parte experimental.	140
VII.1. Métodos generales.	140
VII.2. Disolventes y reactivos.	142
VII.3. Materias primas y sustancias de partida.	144
VII.4. Síntesis de la 1-(<i>terc</i> -butil)-2-metilenehidracina (1a).	148
VII.5. Síntesis de los catalizadores bifuncionales derivados del (<i>R</i>)-BINAM IV-V	149
VII.5.1. Síntesis de la (<i>R</i>)-1-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-3-{2'-[3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-tioureido]-1,1'-binaftalen-2-il}urea (IV).	149
VII.5.2. Síntesis de la (<i>R</i>)- <i>N</i> -{2'-[3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)tioureido]-[1,1'-binaftalen]-2-il}pirrolidin-1-carboxamida (V).	151
VII.6. Síntesis de catalizadores bifuncionales derivados de carbohidratos.	152
VII.6.1. Síntesis del organocatalizador XII	152
VII.6.2. Procedimiento general para la síntesis de los organocatalizadores 17	153
VII.6.2.1. Síntesis del organocatalizador 17a	154

VII.6.2.1. Síntesis del organocatalizador 17b	155
VII.6.2.1. Síntesis del organocatalizador 17c	156
VII.6.3. Procedimiento general para la síntesis de los organocatalizadores 18	157
VII.6.3.1. Síntesis del organocatalizador 18a	157
VII.6.3.1. Síntesis del organocatalizador 18b	158
VII.6.3.1. Síntesis del organocatalizador 18c	159
VII.6.4. Procedimiento general para la síntesis de los organocatalizadores 19	160
VII.6.4.1. Síntesis del organocatalizador 19a	161
VII.6.4.2. Síntesis del organocatalizador 19c	162
VII.6.5. Síntesis del organocatalizador 20	163
VII.6.6. Procedimiento general para la síntesis de los organocatalizadores 21 y 22	164
VII.6.6.1. Síntesis del organocatalizador 21a	164
VII.6.6.2. Síntesis del organocatalizador 21b	165
VII.6.6.3. Síntesis del organocatalizador 22a	166
VII.6.6.3. Síntesis del organocatalizador 22b	167
VII.6.7. Procedimiento general para la síntesis de 27-29	169
VII.6.7.1. Síntesis 27a	171
VII.6.7.2. Síntesis 27b	171
VII.6.7.3. Síntesis 28a	172
VII.6.7.4. Síntesis 29a	173
VII.6.8. Procedimiento general para la síntesis de 30-33	174
VII.6.8.1. Síntesis del organocatalizador 30a	174
VII.6.8.2. Síntesis del organocatalizador 31a	175
VII.6.8.3. Síntesis del organocatalizador 31b	176
VII.6.8.4. Síntesis del organocatalizador 32a	177
VII.6.8.5. Síntesis del organocatalizador 33a	178
VII.7. Procedimiento general para la síntesis de los α -cetoésteres alifáticos 2h y 2j	179
VII.7.1. Síntesis del 2-oxooctanoato de etilo (2h).	180
VII.7.2. Síntesis del 3,3-dimetil-2-oxobutanoato de etilo (2j).	180

VII.8. Procedimiento general para la adición organocatalítica enantioselectiva de la <i>N</i> - <i>tert</i> -butilhidrazona del formaldehido (1a) a los α -cetoésteres aromáticos 2a-e	181
VII.9. Procedimiento general para la adición organocatalítica enantioselectiva de la <i>N</i> - <i>tert</i> -butilhidrazona del formaldehido (1a) a los α -cetoésteres alifáticos 2f-j	182
VII.9.1. (<i>R,E</i>)-2-[(<i>tert</i> -Butildiazenil)metil]-2-hidroxi-3-metilbutanoato de etilo (3f).	183
VII.9.2. (<i>R,E</i>)-3-(<i>tert</i> -Butildiazenil)-2-hidroxi-2-metilpropanoato de etilo (3g).	184
VII.9.3. (<i>R, E</i>)-2-[(<i>tert</i> -Butildiazenil)metil]-2-hidroxi octanoato de etilo (3h).	185
VII.9.4. (<i>R, E</i>)-2-[(<i>tert</i> -Butildiazenil)metil]-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo (3i). ..	186
VII.9.5. (<i>R, E</i>)-2-[(<i>tert</i> -Butildiazenil)metil]-2-hidroxi-3,3-dimetilbutanoato de etilo (3j)	187
VII.10. Síntesis del (<i>R</i>)-2-hidroxi-3-[(4-metoxifenil)amino]-2-fenilpropanoato de etilo (12a).	188
VII.11.1. <i>N</i> -Óxido del (<i>R,E</i>)-3-(<i>tert</i> -butildiazenil)-2-hidroxi-2-fenilpropanoato de etilo (13a).	190
VII.11.2. <i>N</i> -Óxido del (<i>R,E</i>)-3-(<i>tert</i> -butildiazenil)-2-hidroxi-2-(4-cianofenil)-propanoato de etilo (13d).	191
VII.11.3. <i>N</i> -Óxido del (<i>R,E</i>)-3-(<i>tert</i> -butildiazenil)-2-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxi-propanoato de etilo (13e).	192
VII.11.4. <i>N</i> -Óxido del (<i>R,E</i>)-2-[(<i>tert</i> -butildiazenil)metil]-2-hidroxi-3-metilbutanato de etilo (13f).	193
VII.11.5. <i>N</i> -Óxido del (<i>R,E</i>)-3-(<i>tert</i> -butildiazenil)-2-hidroxi-2-metilpropanoato de etilo (13g).	194
VII.11.6. <i>N</i> -Óxido del (<i>R,E</i>)-2-[(<i>tert</i> -butildiazenil)metil]-2-hidroxi octanoato de etilo (13h).	195
VII.11.7. <i>N</i> -Óxido del (<i>R,E</i>)-2-[(<i>tert</i> -butildiazenil)metil]-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo (13i).	196
VII.11.8. <i>N</i> -Óxido del (<i>R,E</i>)-2-[(<i>tert</i> -butildiazenil)metil]-2-hidroxi-3,3-dimetil-butanoato de etilo (13j).	197
VII.12. Síntesis del (2,4-diclorobenzoil)fosfonato de dimetilo (34h).	198

VII.13. Procedimiento general para la adición organocatalítica enantioselectiva de la <i>N-terc</i> -butilhidrazona del formaldehído (1a) a los α -cetofosfonatos aromáticos 34a , 34c-m	199
VII.14. Adición organocatalítica enantioselectiva de la <i>N-terc</i> -butilhidrazona del formaldehído (1a) al α -cetofosfonato alifático 34b	200
VII.15. Procedimiento general para la síntesis “ <i>one pot</i> ” de los azoxifosfonatos 36a-m	200
VII.15.1. <i>N</i> -Óxido del (<i>R,E</i>)-[2-(<i>terc</i> -butildiazenil)-1-(2-clorofenil)-1-hidroxietil]fosfonato de dimetilo (36a).	201
VII.15.2. <i>N</i> -Óxido del (<i>E</i>)-[1-(<i>terc</i> -butildiazenil)-2-hidroxi-3-metilbutan-2-il]fosfonato de dimetilo (36b).	202
VII.15.3. <i>N</i> -Óxido del (<i>R,E</i>)-[2-(<i>terc</i> -butildiazenil)-1-(2-clorofenil)-1-hidroxietil]fosfonato de dietilo (36c).	203
VII.15.4. <i>N</i> -Óxido del (<i>R,E</i>)-[2-(<i>terc</i> -butildiazenil)-1-(4-metilfenil)-1-hidroxietil]fosfonato de dimetilo (36d).	204
VII.15.5. <i>N</i> -Óxido del (<i>R,E</i>)-[2-(<i>terc</i> -butildiazenil)-1-(4-metoxifenil)-1-hidroxietil]fosfonato de dimetilo (36e).	205
VII.15.6. <i>N</i> -Óxido de la (<i>R,E</i>)-[2-(<i>terc</i> -butildiazenil)-1-(4-clorofenil)-1-hidroxietil]fosfonato de dimetilo (36f).	206
VII.15.7. <i>N</i> -Óxido del (<i>R,E</i>)-[2-(<i>terc</i> -butildiazenil)-1-(2-clorofenil)-1-hidroxietil]fosfonato de dimetilo (36g).	207
VII.15.8. <i>N</i> -Óxido del (<i>R,E</i>)-[2-(<i>terc</i> -butildiazenil)-1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxietil]fosfonato de dimetilo (36h).	208
VII.15.9. <i>N</i> -Óxido del (<i>R,E</i>)-[2-(<i>terc</i> -butildiazenil)-1-(3-bromofenil)-1-hidroxietil]fosfonato de dimetilo (36i).	209
VII.15.10. <i>N</i> -Óxido del (<i>R,E</i>)-[2-(<i>terc</i> -butildiazenil)-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxietil]fosfonato de dimetilo (36j).	210
VII.15.11. <i>N</i> -Óxido del (<i>R,E</i>)-[2-(<i>terc</i> -butildiazenil)-1-(2-flúorfenil)-1-hidroxietil]fosfonato de dimetilo (36k).	211

VII.15.12. <i>N</i> -Óxido del [<i>R,E</i>]-2-(<i>terc</i> -butildiazenil)-1-(furan-2-il)-1-hidroxi-etil]fosfonato de dimetilo (36l).	212
VII.15.13. <i>N</i> -Óxido del (<i>R,E</i>)-[2-(<i>terc</i> -butildiazenil)-1-hidroxi-1-(tiofen-2-il)etil]fosfonato de dimetilo (36m).	213
VII.16. Procedimiento general para la síntesis “one pot” de los β-amino-α-hidroxifosfonatos 40	214
VII.16.1. Síntesis del (<i>S</i>)-{1-hidroxi-2-[(4-metoxifenil)amino]-1-feniletil} fosfonato de dimetilo (40a).	215
VII.16.2. Síntesis del (<i>S</i>)-{1-(4-metilfenil)-1-hidroxi-2-[(4-metoxifenil)amino]etil} fosfonato de dimetilo (40d).	216
VII.16.3. Síntesis del (<i>S</i>)-{1-(3-bromofenil)-1-hidroxi-2-[(4-metoxifenil)amino]etil} fosfonato de dimetilo (40i).	217
VII.16.4. Síntesis del (<i>S</i>)-{1-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-2-[(4-metoxifenil)amino]etil} fosfonato de dimetilo (40j).	218
VII.16.5. Síntesis del (<i>S</i>)-{1-(2-fluorofenil)-1-hidroxi-2-[(4-metoxifenil)amino]etil} fosfonato de dimetilo (40k).	219

I. Introducción.

A pesar de la ingente cantidad de nuevos métodos y reacciones descubiertos por los químicos en el último siglo, la química sintética aún se enfrenta a numerosos retos. Hay una gran necesidad de nuevas metodologías que permitan transformar precursores asequibles en productos valiosos de una manera fácil y eficiente. El desarrollo de nuevos fármacos depende en gran medida de la disponibilidad de candidatos para la evaluación de sus propiedades médicas y farmacológicas. La necesidad de cantidades considerables de estas moléculas (naturales o no) es una de las fuerzas que impulsan constantemente el descubrimiento y desarrollo de nuevas metodologías sintéticas eficientes. Además, la alta diversidad y complejidad estructural de compuestos con propiedades biológicas importantes implica retos extraordinarios para los químicos sintéticos encaminados al descubrimiento y desarrollo de estrategias sintéticas más eficientes, económicas y versátiles.

Los objetivos de la química sintética no son sólo productos naturales específicos de actividad demostrada. A menudo moléculas con pequeñas modificaciones en la estructura de los mismos, así como moléculas completamente nuevas diseñadas al efecto pueden tener propiedades mejoradas y nuevas funciones de interés.

Por lo tanto, uno de los principales objetivos en la química orgánica actual es el desarrollo de nuevas metodologías que permitan un acceso rápido y versátil a moléculas objetivo complejas en un número reducido de etapas a partir de materias fácilmente asequibles. En este contexto, el desarrollo de procesos catalíticos es especialmente atractivo.

La catálisis homogénea enantioselectiva constituye un campo de enorme importancia por su potencial en procesos encaminados a la preparación de compuestos enantioméricamente puros o enriquecidos con aplicaciones de interés biológico y tecnológico (fármacos, agroquímicos, piensos, fungicidas, feromonas, esencias y aromas). En los últimos años, se han desarrollado de una manera exponencial los procedimientos sintéticos de naturaleza catalítica, y en particular, aquellos que emplean como catalizadores sustancias puramente orgánicas sencillas y de bajo peso molecular,

denominados procesos organocatalíticos. Claramente, las transformaciones catalíticas proporcionan la mejor “economía atómica”, ya que en ellas es posible minimizar la introducción estequiométrica de un auxiliar quiral que posteriormente habría que reciclar, en el mejor de los casos. Por otra parte, las ventajas ofrecidas por la organocatálisis (bajos costes del catalizador, simplicidad operacional y bajo impacto medioambiental que deriva de la ausencia de metales pesados) resultan de vital importancia para el desarrollo sostenible de una sociedad moderna, en la que la protección del medio ambiente también es crucial.

El avance de la investigación en este campo se está desarrollando en varios frentes. El primero y más evidente consiste en el desarrollo de versiones organocatalíticas enantioselectivas de reacciones de interés empleando catalizadores que han demostrado su eficiencia en procesos bien establecidos. Por otra parte, el diseño y la síntesis de nuevos organocatalizadores quirales es quizás la clave para un crecimiento sostenible de la disciplina, introduciendo cada vez más procesos de mejora que permitirán reacciones más eficientes y rentables a gran escala.

En la presente Tesis Doctoral, y con base a experiencias previas de nuestro grupo de investigación, se ha abordado el desarrollo nuevos procesos de formilación catalítica enantioselectiva de α -cetoésteres y α -cetofosfonatos, empleando para ello procedimientos organocatalíticos. Los resultados obtenidos se han estructurado de la siguiente manera:

En el Apartado **II** se recogen los antecedentes, en los que se contextualizan a las *N*-mono y *N,N*-dialquilhidrazonas del formaldehído como equivalentes sintéticos del ión formilo (sintón d^1).

En el Apartado **III** se definen los objetivos generales a desarrollar.

En el Apartado **IV** se resumen los resultados obtenidos en la adición enantioselectiva de la *N*-terc-butilhidrazona del formaldehído a α -cetoésteres empleando organocatalizadores como inductores de quiralidad.

En el Apartado **V** se presentan los resultados obtenidos en la adición enantioselectiva de la *N*-terc-butilhidrazona del formaldehído a α -cetofosfonatos.

En el Apartado **VI** se resumen las conclusiones generales de los resultados recogidos en los apartados **IV** y **V**.

En el Apartado **VII** se detalla la parte experimental.

II. Antecedentes.

II.1. Equivalentes sintéticos del anión formilo (sintón d¹).

Las estrategias basadas en el concepto “umpolung”¹ para invertir la reactividad natural de un grupo funcional son herramientas muy poderosas para la formación de enlaces C-C mediante patrones de reactividad no convencionales.

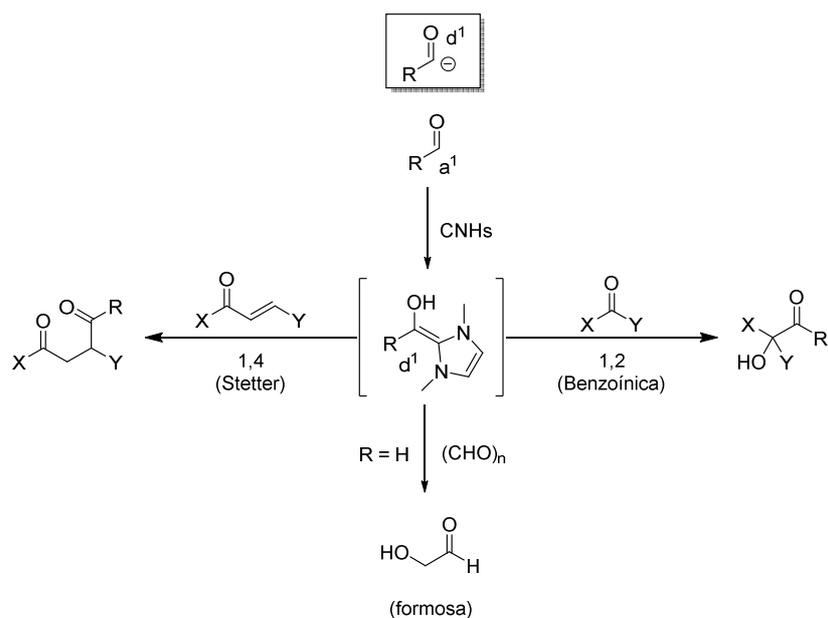
Entre las distintas metodologías disponibles para convertir un grupo carbonilo (aceptor a¹) en un equivalente de acilo (donador d¹), la activación por carbenos *N*-heterocíclicos (CNHs)² aparece como una de las alternativas más elegantes, que además ha permitido el desarrollo de versiones catalíticas y enantioselectivas muy eficaces.³ Entre los ejemplos más significativos se encuentran las adiciones conjugadas a aceptores de Michael (reacción de Stetter) y las adiciones 1,2 a compuestos carbonílicos (reacción benzoinica) para obtener compuestos 1,4-dicarbonílicos y carbinoles funcionalizados, respectivamente (*Esquema I*). Sin embargo, para el caso particular del formaldehído, la estrategia falla debido a la mayor inestabilidad de unos intermedios de Breslow menos sustituidos, que junto con la mayor electrofilia del formaldehído conduce a reacciones de oligomerización (Formosa).⁴

¹ a) Ager, D. J. *Umpoled Synthons: A Survey of Sources and Uses in Synthesis*; **1987**, Wiley: New York. b) Dondoni, A. *Advances in the Use of Synthons in Organic Chemistry*, **1993**, Jai Press LTD, Ed.; London. c) Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 239.

² Artículos de revisión: a) Enders, D.; Balenseifer, T. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 534. b) Christmann, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2632. c) Johnson, J. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1326. d) Bugaut, X.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3511.

³ a) Kerr, M. S.; de Alaniz, J. R.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *124*, 10298. b) Enders, D.; Kallfass, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1743.

⁴ Matsumoto, T.; Yamamoto, H.; Inoue, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4829.



Esquema 1.

Para resolver esta problemática se han desarrollado diversos reactivos formilantes, entre los que se encuentran monoalquilhidrazonas litiadas,⁵ carbaniones estabilizados en estructuras de ditiano⁶ o bis-sulfóxido y α -silil sililéteres en presencia de una base de Lewis⁷ (*Figura 1*).

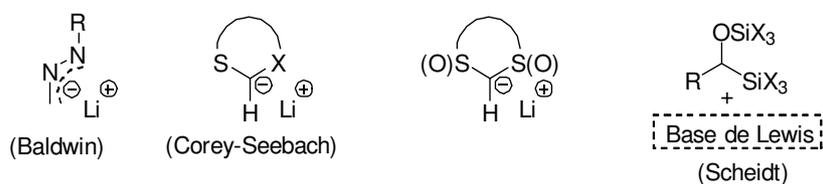


Figura 1

⁵ Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Bottaro, J. C.; Kolhe, J. N.; Perry, M. W. D.; Jain, A. U. *Tetrahedron* **1986**, 42, 4223.

⁶ Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 239.

⁷ Brekan, J. A.; Chernyak, D.; White, K. L.; Scheidt, K. A. *Chemical Science*. **2012**, 3 (4), 1205.

Sin embargo, los métodos desarrollados para la formilación nucleofílica ofrecen soluciones satisfactorias en un número reducido de casos y se encuentran, en general, sujetos a varias limitaciones:

a) la necesidad de trabajar en medios fuertemente básicos (BuLi, LDA, HNa), indispensables para generar el propio reactivo, lo que trae como consecuencia la incompatibilidad o falta de selectividad del reactivo frente a diversos grupos funcionales presentes en la molécula;

b) la dificultad para la liberación de la función carbonílica que, en muchos casos, requiere procedimientos drásticos como ácidos minerales y/o metales pesados, que presentan también problemas de compatibilidad con numerosos grupos funcionales y cuyo empleo debe restringirse al máximo en la química moderna por consideraciones medioambientales;

c) la falta de generalidad respecto al tipo de sustratos posibles; y

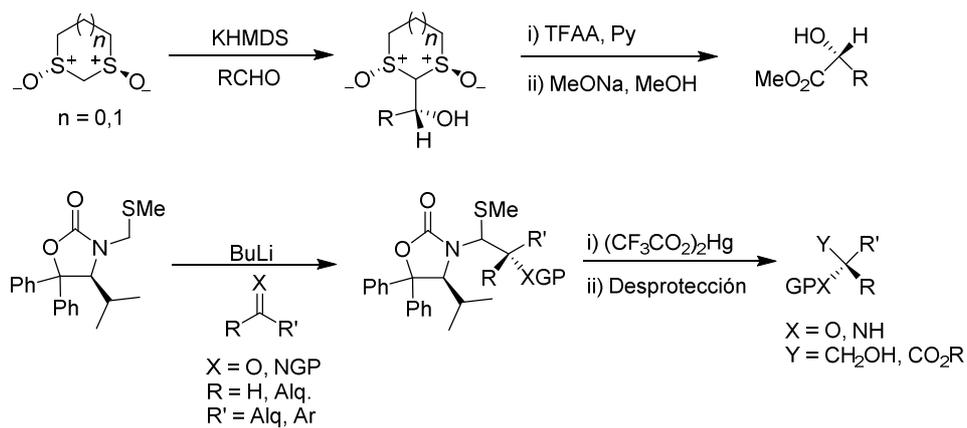
d) la carencia de reactivos o metodologías que permitan la introducción eficaz del grupo formilo de forma enantioselectiva.

Conviene mencionar entre las distintas versiones diastereoselectivas descritas⁸ el empleo del *trans*-1,3-ditiolano-1,3-dióxido y el derivado de ditiano análogo desarrollados por Aggarwal y col., cuyo uso se encuentra restringido a la adición asimétrica a aldehídos,⁹ y la (*S*)-4-isopropil-3-[(metiltio)metil]-5,5-difeniloxazolidin-2-ona descrita por Seebach y col.,¹⁰ que ha permitido realizar adiciones de tipo aldólica y Michael (*Esquema 2*).

⁸ Hemitioacetales: a) Lynch, J. E.; Eliel, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2943. b) Kaulen, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 462. 1,3-Dioxolanos: Colombo, L.; Giacomo, M. D.; Brusotti, G.; Delogu, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2063. 1,3-Oxazolidinas: Colombo, L.; Giacomo, M. D.; Brusotti, G.; Milano, E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2863.

⁹ a) Aggarwal, V. K.; Schade, S.; Adams, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1139. b) Aggarwal, V. K.; Franklin, R.; Maddock, J.; Evans, G. R.; Thomas, A.; Mahon, M. F.; Molloy, K. C.; Rice, M. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2174.

¹⁰ a) Gaul, C.; Seebach, D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1501. b) Gaul, C.; Schärer, K.; Seebach, D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3059. c) Gaul, C.; Arvidsson, P. I.; Bauer, W.; Gawley, R. E.; Seebach, D. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4117. d) Gaul, C.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 772. e) Gawley, R. E.; Campagna, S. A.; Santiago, M.; Ren, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 29.

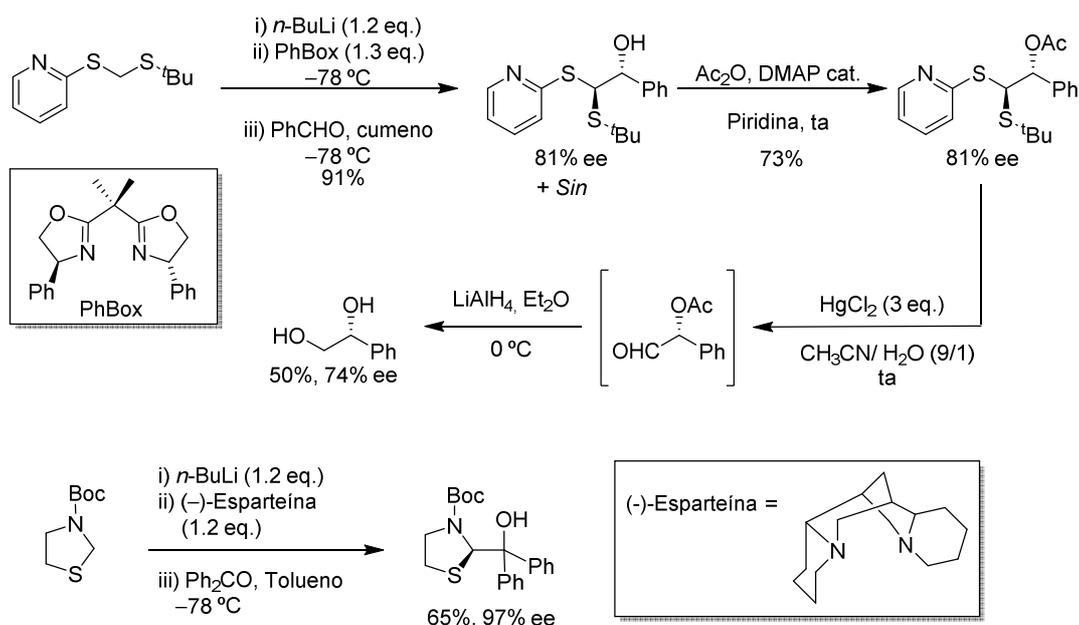


Esquema 2. Empleo de reactivos formilantes quirales.

En 2004, Toru y col. desarrollaron una versión enantioselectiva empleando como equivalentes sintéticos de anión formilo carbaniones de litio generados a partir de ditioacetales¹¹ o tiazolidinas¹² en presencia de un exceso de aditivo quiral como PhBox o (-)-esparteína, respectivamente (*Esquema 3*).

¹¹ Nakamura, S.; Ito, Y.; Wang, L.; Toru, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1581.

¹² Wang, L.; Nakamura, S.; Toru, T. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2168; Wang, L.; Nakamura, S.; Ito, Y.; Toru, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3059.



Esquema 3. Reacciones de formilación enantioselectivas.

En las estrategias mencionadas, los reactivos formilantes deben ser más bien considerados como “equivalentes formales” del anión formilo, debido a que las dificultades en la etapa de desprotección impiden la liberación directa de la función carbonílica, obteniéndose en su lugar ésteres o alcoholes.

En este contexto, nuestro grupo de investigación se planteó hace algunos años el estudio de las posibilidades sintéticas de las *N,N*-dialquilhidrazonas del formaldehído (*DAHf*), reactivos neutros, en procesos de adición nucleofílica que supusieran una alternativa a los procedimientos de formilación de sustratos electrofílicos previamente descritos.¹³

¹³ a) Artículos de revisión: Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Synlett* **2000**, 1228. b) Brehme, R.; Enders, D.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 34, 5629. c) Capítulo de libro: Díez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M.; Martín-Zamora, E.; Vázquez, J. *New Methods for Asymmetric Synthesis of Nitrogen Heterocycles*, **2005**, Kerala, India, 165.

II.2. Reactividad de *N,N*-dialquilhidrazonas. Generalidades.

La versatilidad y utilidad de las *N,N*-dialquilhidrazonas como reactivos e intermedios en síntesis orgánica han sido puestas de manifiesto en un gran número de reacciones de formación de enlaces C-C.¹⁴ En este contexto, en nuestro grupo de investigación venimos desarrollando una línea de investigación encaminada a estudiar las posibilidades sintéticas de hidrazonas en el campo de la síntesis asimétrica.

Las *N,N*-dialquilhidrazonas presentan propiedades híbridas entre las mostradas por iminas y por enaminas, y constituyen un caso singular de reactividad ambifílica.

Para entender mejor la reactividad de las hidrazonas resulta conveniente analizar las analogías estructurales que presentan las hidrazonas con respecto a compuestos más conocidos como Aza-enolatos, *N*-Dialquilaminoiminas y Aza-Enaminas (*Figura 2*). Como análogos de Aza-enolatos, pueden ser usados para la introducción de varios tipos de electrófilos en la posición α . En su versión asimétrica, empleando derivados de (*S*)- o (*R*)-1-amino-2-metoximetilpirrolidina (SAMP o RAMP), este procedimiento ha llegado a ser un clásico en síntesis asimétrica.¹⁵

¹⁴ Corey, E. J.; Enders, D. *Chem. Ber.* **1979**, *111*, 1337 y referencias allí citadas.

¹⁵ a) Job, A.; Janeck, C. F.; Betray, W.; Peters, R.; Enders, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253, y referencias allí citadas. b) Enders, D. *Asymmetric Synthesis*. Morrison, J. D. Ed. Academic Press: Orlando, **1984**, Vol. 3, Cap. 4. c) Ejemplo de reactividad nucleofílica tipo en-hidracina de *N,N*-dialquilhidrazonas derivadas de aldehídos enolizables, sin precedentes en condiciones neutras: Pettersen, D.; Herrera, R. P.; Bernardi, L.; Fini, F.; Sgarzani, V.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M.; Ricci, A. *Synlett* **2006**, 239.

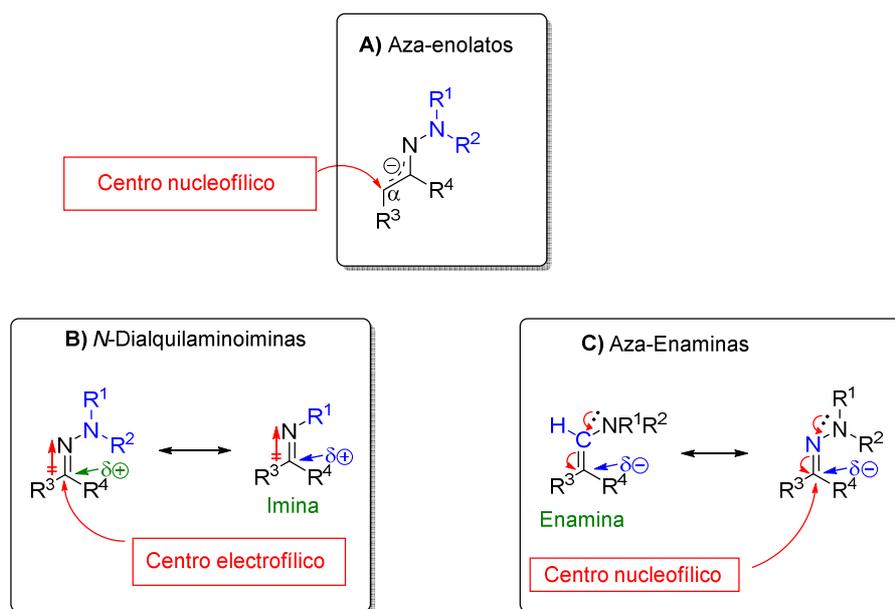


Figura 2. Reactividad de las hidrazonas.

Las hidrazonas pueden visualizarse como *N*-dialquilaminoiminas (Figura 2, B) en las que el resto alquilo o arilo sobre el nitrógeno sp^2 de una imina ha sido reemplazado por un segundo átomo de nitrógeno de hibridación sp^3 . En principio, se puede esperar que la polarización intrínseca del doble enlace $C=N$, que hace de las iminas reactivos electrofílicos, se mantenga en las hidrazonas y por tanto, sea posible realizar reacciones similares sobre ellas. Sin embargo, la introducción del grupo dialquilamino provoca modificaciones notables en el comportamiento químico de estos compuestos. Como electrófilos, las hidrazonas muestran baja reactividad en relación a alquil- o ariliminas sustituidas, pero ésta alcanza para llevar a cabo reacciones de interés sintético como la adición 1,2 de compuestos organometálicos, lo que constituye una ruta bien establecida para la síntesis de aminas ópticamente enriquecidas.¹⁶ Adicionalmente, el carbono

¹⁶ a) Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron: Asymm.* **1997**, *8*, 1895. b) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407. c) Enders, D.; Díez, E.; Fernández, R.; Martín-Zamora, E.; Muñoz, J. M.; Pappalardo, R. R.; Lassaletta, J. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6329. d) Ceré, V.; Peri, F.; Pollicino, S.; Ricci, A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1087.

azometínico de diversas hidrazonas funcionalizadas puede actuar como una excelente diana para el ataque de radicales libres nucleófilos, debido a la extraordinaria estabilización que presentan los sistemas radicalarios de tres electrones de tipo hidracilo. Este tipo de procesos se desarrolló inicialmente en reacciones de carbociclación¹⁷ y se ha extendido posteriormente a procesos intermoleculares.¹⁸

Por otro lado, las *N,N*-dialquilhidrazonas pueden también visualizarse como análogos de enaminas (*Figura 2, C*) en las que el carbono α ha sido reemplazado por un nitrógeno sp^2 . Por tanto, es de suponer que los efectos estructurales que hacen de las enaminas unos excelentes nucleófilos puedan operar de la misma forma en hidrazonas.

Todo lo anteriormente expuesto indica que las *N,N*-dialquilhidrazonas poseen propiedades híbridas entre las exhibidas por iminas y por enaminas, y constituyen un caso singular de reactividad ambifílica. Sin embargo, la coexistencia de factores estructurales de tendencias opuestas conlleva, en general, una reactividad limitada en ambos sentidos.

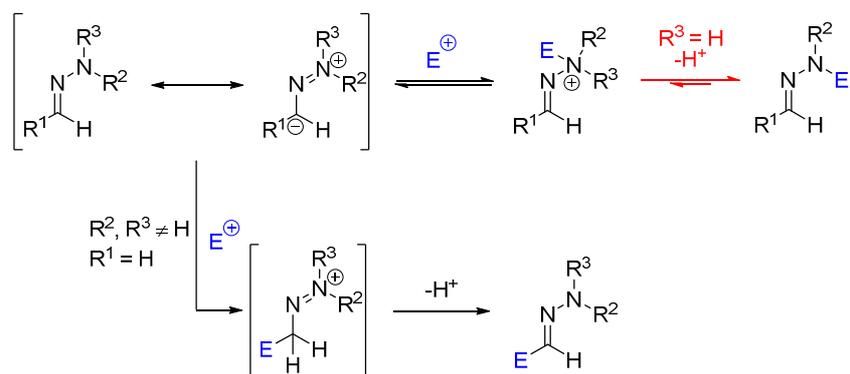
No obstante, una observación de gran interés la constituye el hecho constatado de que el comportamiento del doble enlace C=N depende fuertemente de la estructura del fragmento amínico,¹⁹ siendo posible potenciar en cierta medida la reactividad deseada modificando factores estructurales que varíen el grado de conjugación del sistema N-N=C.

En lo que se refiere al comportamiento nucleofílico, las hidrazonas pueden reaccionar con electrófilos tanto en el nitrógeno amínico como en el carbono azometínico, siendo normalmente el centro nitrogenado el que presenta mayor nucleofilia (*Esquema 4*).

¹⁷ a) Sturino, C. F.; Fallis, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7447. b) Fallis, A. G.; Brinza, I. M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17543. c) Miyata, O.; Muroya, K.; Kobayashi, T.; Yamanaka, R.; Kajisa, S.; Koide, J.; Naito, T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4459. d) Miyata, O.; Muroya, K.; Koide, J.; Naito, T. *Synlett* **1998**, 271. e) Clive, D. L. J.; Zhang, J.; Subedi, R.; Bouétard, V.; Hiebert, S.; Ewanuk, R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1233. f) El Kaim, L.; Gacon, A.; Perroux, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 371. g) Friestad, G. K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1499. h) Riber, D.; Hazell, R.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5382. i) Tauh, P.; Fallis, A. G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6960. j) Marco-Contelles, J.; Balme, G.; Bouyssi, D.; Destabel, C.; Henriët-Bernard, C. D.; Grimaldi, J.; Hatem, J. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1202. k) Kim, S.; Kee, I. S.; Lee, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9882.

¹⁸ a) Friestad, G. K.; Qin, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9922. b) Miyabe, H.; Ueda, M.; Naito, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5043. c) Miyabe, H.; Ueda, M.; Nishimura, A.; Naito, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 131.

¹⁹ a) Prieto, M. A. Tesis Doctoral. Universidad de Sevilla, **2003**. b) Maji, B.; Troshin, K.; Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11900.



Esquema 4. Reactividad nucleofílica de las hidrazonas.

Para el caso particular de los sustratos *N,N*-disustituidos (R^2 , $R^3 \neq H$) la pérdida de H^+ representada en el segundo paso del esquema (en rojo) no es posible, y debe establecerse un equilibrio entre la sal de hidrazonio y la hidrazona de partida, de forma similar al que se propone para las enaminas. En esta situación, la reacción en el carbono azometínico puede de hecho competir en un proceso muy similar al descrito para las enaminas, que evoluciona al producto final gracias al carácter fundamentalmente irreversible de la formación del enlace C-C.

Aprovechando esta reactividad de tipo aza-enamina que aparece como consecuencia de la conjugación $n \rightarrow \pi$ entre el par de electrones no compartido del nitrógeno amínico y el doble enlace $C=N$, en nuestro grupo de investigación se han desarrollado diversas estrategias de formación de enlaces C-C estereoselectivas empleando *N,N*-dialquilhidrazonas del formaldehído (DAHFs) como nucleófilos frente a electrófilos de gran utilidad sintética, y se ha demostrado su equivalencia sintética con el ión formilo mediante desprotección selectiva de la función *N,N*-dialquilhidrazona,²⁰ así

²⁰ Artículos de revisión: a) Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Synlett* **2000**, 1228. b) Díez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M.; Martín-Zamora, E.; Vázquez, J. *New Methods for the Asymmetric Synthesis of Nitrogen Heterocycles*, **2005**, Kerala, India, 165. c) Brehme, R.; Enders, D.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 34, 5629.

como con el ión cianuro mediante desprotección oxidativa con monoperoxifalato de magnesio (MMPP).

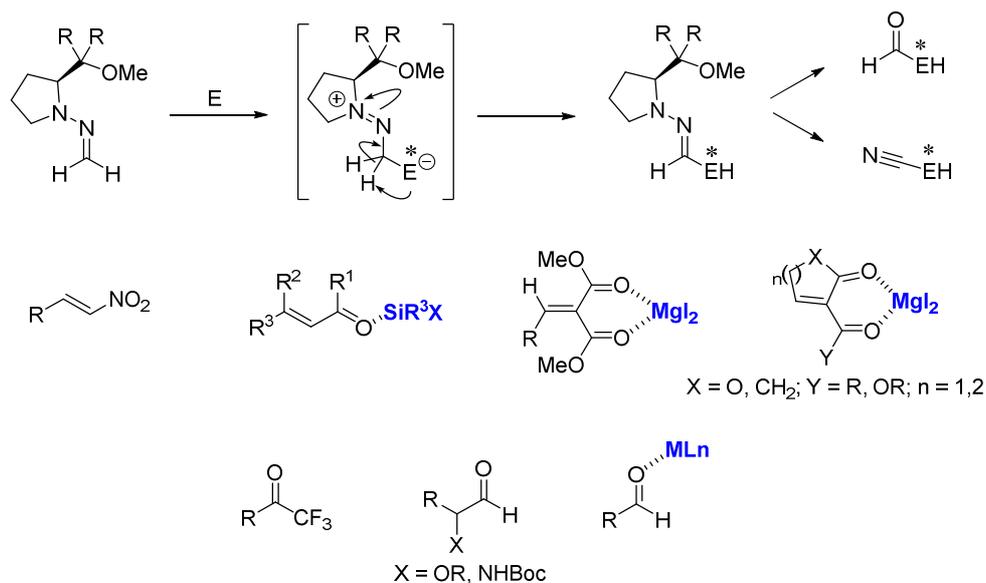
II.2.1. Antecedentes de adiciones nucleofílicas diastereoselectivas de *N,N*-dialquilhidrazonas.

La estrategia desarrollada hace uso de DAHFs derivadas de prolina, en las que el bajo impedimento estérico en torno al carbono azometínico unido a la potenciada reactividad nucleofílica asociada al anillo de pirrolidina permitió expandir la reactividad nucleofílica con electrófilos de interés sintético.

En el *Esquema 5* se recogen los sustratos electrofílicos ensayados con éxito, que incluyen diversos aceptores de Michael,²¹ como nitroalquenos, enonas, alquilidén malonatos y lactonas α,β -insaturadas, y compuestos carbonílicos de distinta naturaleza²² (trifluorometilcetonas, α -amino- y α -alcoxialdehídos y aldehídos sencillos). En algunos casos las reacciones de adición fueron espontáneas, mientras que con otros sustratos se hizo necesaria la activación con cantidades equimoleculares de ácidos de Lewis (triflato de trialquilsililo, ioduro de magnesio, cloruro de zinc o haluros de dialquilaluminio).

²¹ a) Nitroalquenos: Fernández, R.; Gasch, C.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 471. Fernández, R.; Gasch, C.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M. *Synthesis*, **1996**, 627. Enders, D.; Syrig, R.; Raabe, G.; Fernández, R.; Gasch, C.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M. *Synthesis* **1996**, 48. b) Enonas: Lassaletta, J. M.; Fernández, R.; Martín-Zamora, E.; Díez, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7002; Díez, E.; Fernández, R.; Gasch, C.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M.; Martín-Zamora, E.; Vázquez, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5144. c) Lactonas α,β -insaturadas: Enders, D.; Vázquez, J.; Raabe, G. *Chem. Commun.* **1999**, 701. d) Alquilidén malonatos: Vázquez, J.; Prieto, A.; Fernández, R.; Enders, D.; Lassaletta, J. M. *Chem. Commun.* **2002**, 498; Lassaletta, J. M.; Vázquez, J.; Prieto, A.; Fernández, R.; Raabe, G.; Enders, D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2698.

²² a) Trifluorometil cetonas: Fernández, R.; Martín-Zamora, E.; Pareja, C.; Vázquez, J.; Díez, E.; Monge, A.; Lassaletta, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3428; Pareja, C.; Martín-Zamora, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8846. b) α -Alcoxi y α -amino aldehídos: Fernández, R.; Martín-Zamora, E.; Pareja, C.; Lassaletta, J. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5201. c) Aldehídos simples: Fernández, R.; Martín-Zamora, E.; Pareja, C.; Alcarazo, M.; Martín, J.; Lassaletta, J. M. *Synlett* **2001**, 1158.



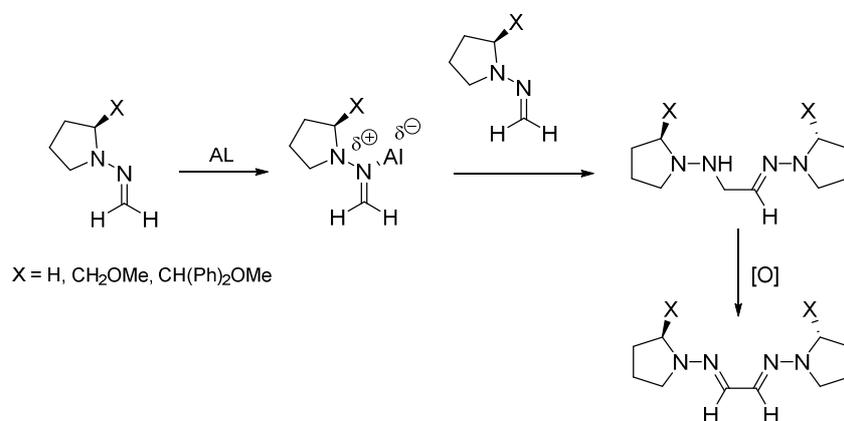
Esquema 5. Adiciones nucleofílicas diastereoselectivas de las DAHFs.

La novedad del enfoque estratégico reside fundamentalmente en el carácter neutro de las DAHFs como equivalentes del anión formilo y cianuro, lo que les confiere características particulares y resuelve algunas de las dificultades que presentan otras metodologías.

II.2.2. Antecedentes de reacciones catalíticas enantioselectivas de *N,N*-dialquilhidrazonas.

Durante los últimos veinte años, las posibilidades sintéticas de las *N,N*-dialquilhidrazonas en síntesis asimétrica se habían asociado a la eficiencia de auxiliares quirales como el SAMP y otros relacionados derivados de prolina. La difícil compatibilidad de los ácidos de Lewis con las *N,N*-dialquilhidrazonas que, como otros muchos compuestos nitrogenados forman complejos metálicos fuertes con la mayoría de los ácidos de Lewis originando descomposiciones del reactivo o reacciones secundarias

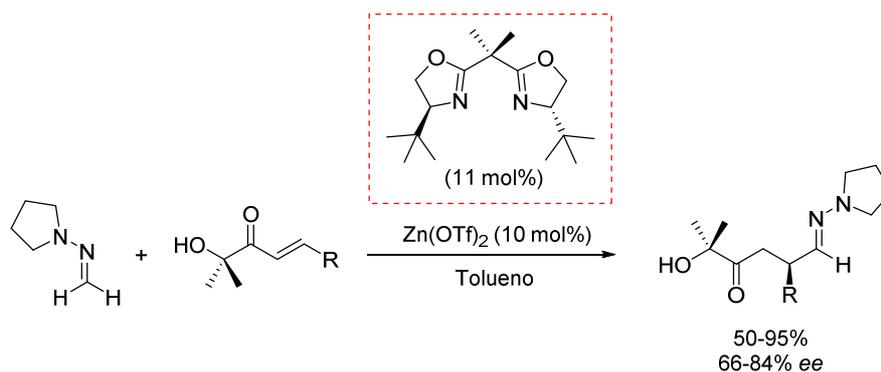
indeseadas como la dimerización (*Esquema 6*), había demorado el desarrollo de versiones enantioselectivas catalizadas por metales.



Esquema 6. Comportamiento de DAHF en presencia de ácidos de Lewis (AL).

Como excepción, en el año 2007 desarrollamos en nuestro grupo el primer sistema catalítico metálico compatible con *N,N*-dialquilhidrazonas basado en la activación de α -hidroxienonas mediante complejos generados *in situ* a partir de Zn(OTf)₂ y un ligando bis-oxazolona (^tBuBox), que permite la adición conjugada de 1-metilenaminopirrolidina con buenos rendimientos y enantioselectividades (*Esquema 7*).²³

²³ Monge, D.; Martín-Zamora, E.; Vázquez, J.; Alcarazo, M.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2867.



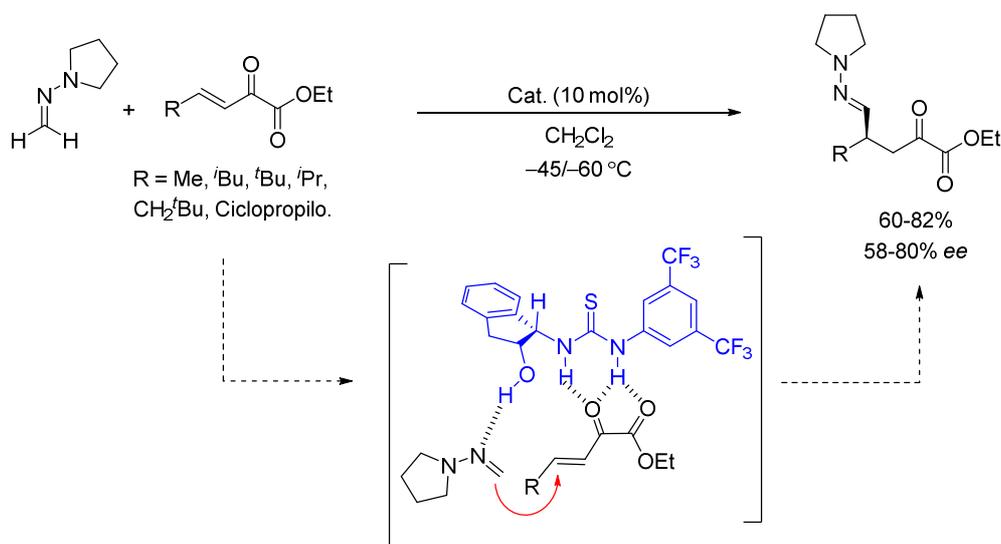
Esquema 7. Adición catalítica enantioselectiva de la 1-metilenaminopirrolidina a α -hidroxienonas.

Teniendo en cuenta las dificultades discutidas anteriormente para la catálisis asimétrica empleando catalizadores metálicos, la activación por especies más suaves como organocatalizadores se planteaba como una alternativa particularmente apropiada para las características de las *N,N*-dialquilhidrazonas como reactivos. De hecho, uno de los precedentes más significativos de adiciones conjugadas de hidrazonas del formaldehído lo constituye un trabajo realizado por nuestro grupo en colaboración con el Prof. Ricci,²⁴ en el que se demostró por primera vez la posibilidad de llevar a cabo la activación de electrófilos como nitroalquenos para la adición conjugada de hidrazonas empleando tioureas como organocatalizadores.

Con estos precedentes de activación, en nuestro grupo de investigación se desarrolló una nueva aproximación enantioselectiva para la adición nucleofílica conjugada de *N,N*-dialquilhidrazonas derivadas del formaldehído a α -cetoésteres β,γ -insaturados como equivalentes de enoato, empleando como organocatalizadores

²⁴ Pettersen, D.; Herrera, R. P.; Bernardi, L.; Fini, F.; Sgarzani, V.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M.; Ricci, A. *Synlett* **2006**, 239.

tioureas quirales derivadas del (1*S*,2*R*)-1-aminoindan-2-ol. Con este sistema catalítico la reacción tuvo lugar con buenos rendimientos y enantioselectividades (*Esquema 8*).²⁵



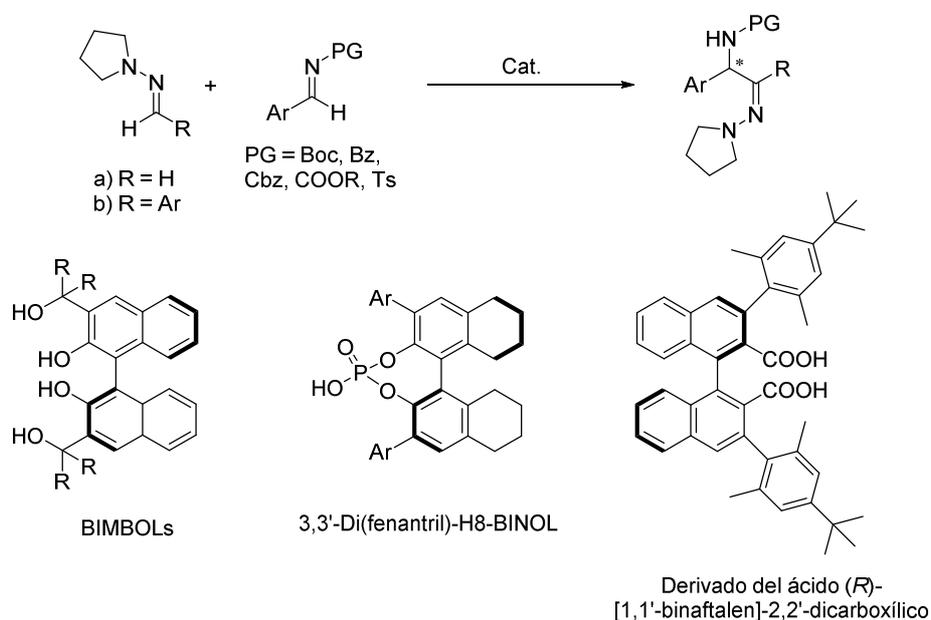
Esquema 8. Adición organocatalítica enantioselectiva de la 1-metilenaminopirrolidina a α -cetoésteres β,γ -insaturados.

Evidencias experimentales sugieren un modo de acción bifuncional de la tiourea que podría explicar la enantioselectividad observada. El posible modelo estereoquímico supone una activación de los grupos carbonilo del sustrato por la tiourea (NH ácidos), lo que fijaría la posición del cetoéster, mientras que el carbono azometínico de la hidrazona se aproximaría al carbono γ del sustrato activado dirigido por la existencia de un enlace de hidrógeno adicional entre el O-H del organocatalizador y el N imínico de la hidrazona.

Diversas estrategias de activación organocatalítica compatible con *N,N*-dialquilhidrazonas han sido empleadas por otros grupos de investigación para la adición 1,2 a iminas (*Esquema 9*). Así, la primera adición enantioselectiva catalizada por ácidos de Brønsted de la 1-metilenaminopirrolidina a iminas aromáticas *N*-Boc

²⁵ Herrera, R. P.; Monge, D.; Martín-Zamora, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3303.

sustituidas se ha llevado a cabo en presencia de catalizadores derivados del 3,3'-bismetanol-2,2'-binaftol (BIMBOLs) en una reacción asimétrica de tipo imino énica.²⁶ Se obtuvieron los aductos correspondientes con rendimientos y excesos enantioméricos moderados.



Esquema 9. Adición organocatalítica de DAHFs a iminas en presencia de derivados de BINOL.

Para esta misma reacción se obtuvieron mejores resultados empleando ácidos fosfóricos derivados del 3,3'-di(fenantril)-H8-BINOL²⁷, que originaron las correspondientes aminohidrazonas con buenos rendimientos y enantioselectividades. Maruoka y col. demostraron que estas adiciones de DAHFs a iminas eran susceptibles de ser extendidas a *N,N*-dialquilhidrazonas derivadas de aldehídos aromáticos en presencia

²⁶ Dixon, D. J.; Tillman, L. *Synlett* **2005**, 17, 2635.

²⁷ Rueping, M.; Sugiono, E.; Theissmann, T.; Kuenkel, A.; Köckritz, A.; Pews-Davtyan, A.; Nemati, N.; Beller, M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1065.

de un catalizador derivado del ácido (*R*)-[1,1'-binaftalen]-2,2'-dicarboxílico.²⁸ De esta forma se obtuvieron los correspondientes aductos con buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades.

En este contexto, nuestro grupo de investigación se propuso el estudio de las adiciones de *N,N*-dialquilhidrazonas a compuestos carbonílicos, para las que no existían precedentes. En contexto se abordó la adición 1,2 a α -cetoésteres para la síntesis de alcoholes altamente funcionalizados; reacción que habíamos desarrollado previamente en versión racémica sobre agua sin necesidad de catalizador ni otro co-disolvente.²⁹ Los experimentos preliminares demostraron cierto nivel de activación empleando catalizadores tipo tiourea, si bien los tiempos de reacción eran muy largos y la versión asimétrica no condujo a resultados satisfactorios. Esto nos llevó a reconsiderar la estrategia central en lo que se refiere al diseño del reactivo. Como alternativa a las *N,N*-dialquilhidrazonas, decidimos estudiar el comportamiento de la *N-terc*-butilhidrazona del formaldehído **1a** (*Figura 3*), de la que se esperaba que la presencia de un solo grupo voluminoso sobre el N amínico, permitiera anular la reactividad del centro nitrogenado, manteniendo la nucleofilia del carbono azometínico. De este reactivo se esperaba adicionalmente que la presencia de un hidrógeno amínico contribuyera a establecer diferentes interacciones adicionales con organocatalizadores que permitieran emular modelos de activación dual reconocidos para sistemas enzimáticos (Apartado **IV.1.2**).

²⁸ Hashimoto, T.; Hirose, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7556.

²⁹ Crespo, A.; Martín-Zamora, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Chem. Asian J.* **2011**, 2287.

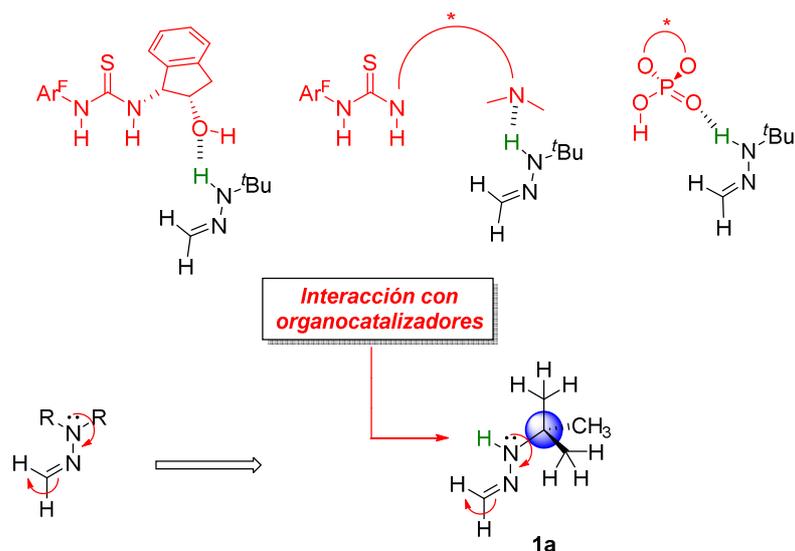
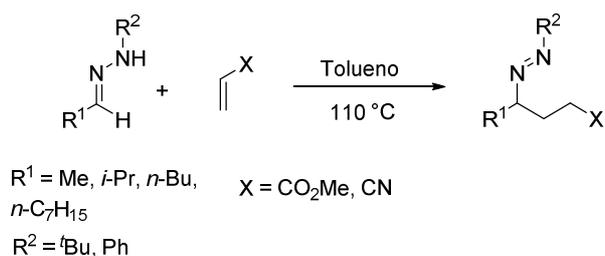


Figura 3.

II.3. Antecedentes de reacciones catalíticas enantioselectivas de *N*-monoalquil(aril)hidrazonas.

Los antecedentes más directos de la hipótesis de partida eran los trabajos de Baldwin y col., que estudiaron en la década de los 80 la reactividad de *N*-monoalquil(aril)hidrazonas de aldehídos en reacciones hetero-énicas térmicas con acrilato de metilo y acrilonitrilo (*Esquema 10*).³⁰

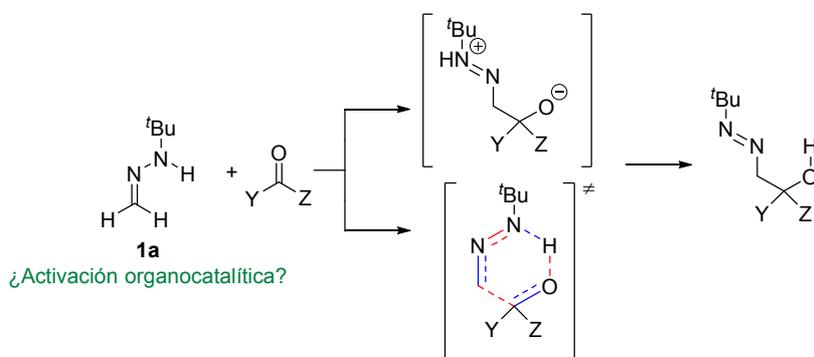
³⁰ Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Jain, A. U.; Kolhe, J. N.; Perry, M. W. D. *Tetrahedron* **1986**, 42, 4247.



Esquema 10. Reacciones hetero-énicas en condiciones térmicas de *N*-monoalquil(aril)hidrazonas de aldehídos.

A pesar de que esta reactividad no había sido desarrollada en la adición 1,2 a compuestos carbonílicos, la *N*-*tert*-butilhidrazona del formaldehído **1a** aparecía como un sistema muy atractivo para llevar a cabo este tipo de reacciones empleando estrategias de activación organocatalíticas. Adicionalmente, este reactivo presenta como peculiaridad el carácter neutro no sólo de la propia hidrazona, sino de los intermedios esperables de la reacción, que podría dejar de ser una reacción de adición nucleofílica y pasar a constituir una reacción hetero-carbonil-énica (*Esquema 11*).³¹

Reacción formal hetero-carbonil-énica
 Reactivo neutro → ¿Intermedio zwitteriónico o proceso pericíclico? → Producto neutro



³¹ Clarke, M. L.; France, M. B. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9003.

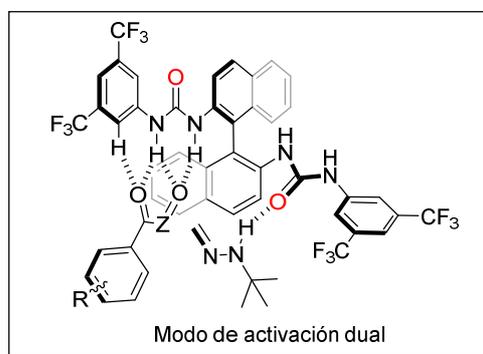
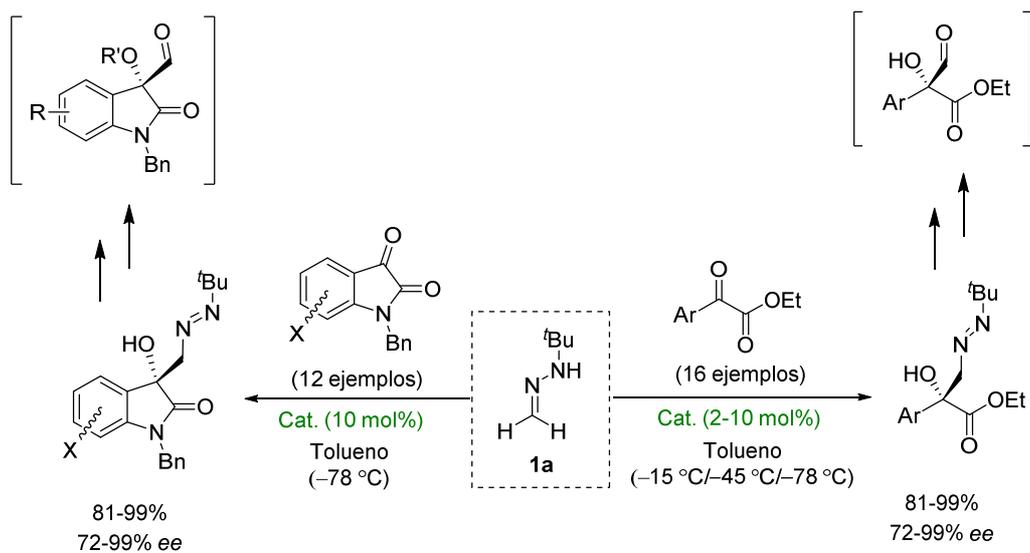
Esquema 11. Reacción formal hetero-carbonil-énica de la *N-terc*-butilhidrazona del formaldehído.

Recientemente hemos demostrado la validez de estas hipótesis y se han desarrollado reacciones enantioselectivas entre la *terc*-butilhidrazona del formaldehído **1a** y compuestos carbonílicos de interés [α -cetoésteres aromáticos³² e isatinas,³³ (*Esquema 12*)]. En ambos casos, la activación dual de los dos reactivos que ejercerían catalizadores tipo bis-urea parece ser la clave para controlar la enantioselectividad. Con la reactividad inédita desarrollada (reacciones formalmente hetero-carbonil-énicas), se obtienen diazenos enantioméricamente puros o enriquecidos y altamente funcionalizados. La metodología se completa con reacciones de transformación de los diazenos en sus correspondientes aldehídos, intermedios clave para la síntesis de una gran variedad de compuestos de interés biológico y tecnológico.³⁴

³² Crespo, A. M.; Monge, D.; Martín Zamora, E.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12912.

³³ Monge, D.; Crespo, A. M.; Martín Zamora, E.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8421.

³⁴ Lassaletta, J. M.; Crespo, A.; Monge, D.; Fernández, R.; Martín-Zamora, E. P201230770 (2012).



Esquema 12. Reacciones asimétricas hetero-carbonil-énicas entre la *N*-*tert*-butilhidrazona del formaldehído **1a** y compuestos carbonílicos activados.

III. Objetivos.

En la presente Tesis Doctoral y, como continuación de investigaciones encaminadas al desarrollo de nuevas reacciones formalmente hetero-carbonil-énicas entre *N*-monoalquilhidrazonas del formaldehído y compuestos carbonílicos, se han abordado los siguientes objetivos generales:

Estudio de la adición enantioselectiva de la *N-terc*-butilhidrazona del formaldehído **1a** a α -cetoésteres empleando organocatalizadores tipo (tio)urea. Los resultados obtenidos se recogen en el Apartado **IV**. En primer lugar se analizará el modelo de activación y transcurso estereoquímico sugerido para las reacciones hetero-carbonil-énicas presentadas en los antecedentes, con objeto de efectuar un diseño racional de catalizadores de segunda generación, procesos de mejora y extensión a otros sustratos.:

Estudio de la adición enantioselectiva de *N*-mono(alquil)aril-hidrazonas de aldehídos a α -cetofosfonatos empleando los mismos sistemas catalíticos. Los resultados se resumen en el Apartado **V**.

Adicionalmente, se explorarán las transformaciones de los diazenos (productos primarios de dichas reacciones) en compuestos de interés biológico, como azoxi compuestos y precursores de isoserinas/fosfaisoserinas.

IV. Adición organocatalítica enantioselectiva de la *N*-*tert*-butilhidrazona del formaldehído (1a) a α -cetoésteres.

Para la discusión de los resultados recogidos en este Apartado de la Tesis Doctoral resulta conveniente un análisis del modo de activación empleado, organocatálisis mediada por (tio)ureas, con especial énfasis en los sistemas bifuncionales descritos en la bibliografía que servirán de soporte a los modelos de activación propuestos, así como una discusión de los ejemplos más significativos del tipo de reactividad a desarrollar, es decir, las reacciones hetero-énicas asimétricas.

IV.1. Organocatálisis asimétrica mediada por donadores de enlaces de hidrógeno tipo tio(urea).

Los enlaces de hidrógeno tienen un tremendo impacto en la naturaleza.³⁵ Además del papel crucial que juegan en las propiedades del agua, son esenciales para mantener la forma y función de muchos sistemas biológicos, así como en el reconocimiento molecular del ADN y otras moléculas. También son importantes en las estructuras secundarias y terciarias de las proteínas, y en el ciclo catalítico de algunas enzimas.

Especies capaces de donar dos enlaces de hidrógeno como las (tio)ureas,³⁶ las escuaramidas,³⁷ y los iones amidinio y guanidinio,³⁸ se han convertido en una nueva clase

³⁵ Prins, L. J.; Reinhoudt, D. N.; Timmerman, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2382.

³⁶ Artículos de revisión: a) Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289. b) Pihko, P. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2062. c) Takemoto, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4299. d) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520. e) Connon, S. J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418. f) Akiyama, T.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999. g) Takemoto, Y. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2006**, *64*, 1139. h) Takemoto, Y.; Miyabe, H. *Chimia* **2007**, *61*, 269. i) Marqués-López, E.; Herrera, R. P. *An. Quim.* **2009**, *105*, 5. j) Takemoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 593. k) Siau, W-Y.; Wang, J. *Catal. Sci. Technol.*, **2011**, *1*, 1298. l) Pihko, P. (Edts). *M. Hydrogen Bonding in Organic Synthesis.* **2009**, 141-351. Publisher: Wiley-VCH Verlag GMBH&Co. KGaA, Weinheim, Germany. m) Connon, S. J. *Synlett*, **2009**, *3*, 354, y referencias allí citadas. n) Benjamin, L.; Maruoka, K. (Edts). *Science of Synthesis, Asymmetric Organocatalysis.* **2012**. Capítulo 2. Publisher: Georg Thime Verlag, Stuttgart, Germany.

³⁷ Artículo de revisión: Alemán, J.; Parra, A.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6890.

³⁸ Leow, D.; Tan, C. H. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 488.

de catalizadores privilegiados que han encontrado aplicaciones en transformaciones mecanísticamente diversas. La donación simultánea de dos enlaces de hidrógeno ha demostrado ser una estrategia altamente eficiente para la activación electrofílica tanto en enzimas como en sistemas catalíticos sintéticos. Varias propiedades de este enlace de hidrógeno “bifurcado” pueden contribuir a su utilidad en catálisis. Estas interacciones se benefician de una superior fuerza y direccionalidad, en comparación con los enlaces de hidrógeno simples. De una manera análoga, la existencia de dos puntos de anclaje es una estrategia tremendamente poderosa en la síntesis asimétrica con ácidos de Lewis metálicos.³⁹ Sin embargo, mientras que los requerimientos para la coordinación multidentada a un ácido de Lewis quiral imponen frecuentes limitaciones en lo referente a la estructura del sustrato, en principio cualquier base de Lewis es capaz de quedar involucrada en enlaces de hidrógeno bifurcados.

Los ejemplos más destacados de este tipo de catalizadores son las ureas y las tioureas, compuestos ampliamente estudiados en el campo del reconocimiento molecular debido precisamente a su facilidad para formar enlaces de hidrógeno.⁴⁰

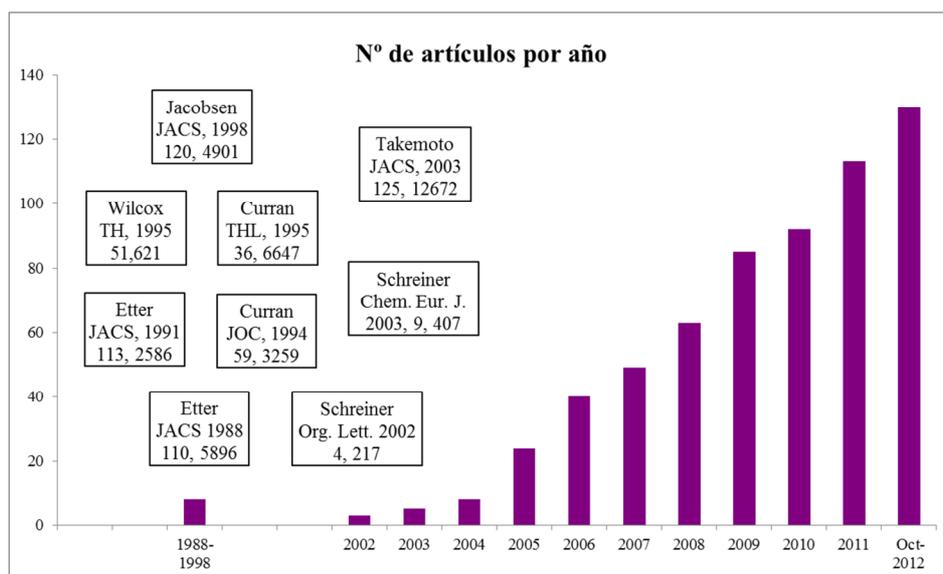
Un análisis de la bibliografía refleja la evolución histórica de este campo, expandiéndose claramente desde el año 2002. En la *Gráfica I* se refleja el incremento de publicaciones por año desde 1988 hasta la actualidad y se identifican los trabajos de investigación pioneros que supusieron un gran paso adelante en lo que se refiere al desarrollo de conceptos y aplicaciones (SciFinder®).⁴¹

³⁹ Johnson, J.S.; Evans, D. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325.

⁴⁰ a) Etter, M. C.; Panunto, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5896. b) Etter, M. C.; Urbańczyk-Lipkowska, Z.; Zia-Ebrahimi, M.; Panunto, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8415. c) Etter, M. C. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 120. d) Kelly, T. R.; Kim, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7072.

d) Artículo de revisión: Schreiner, P. R.; Zhang, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187.

⁴¹ Datos obtenidos directamente de Scifinder®.

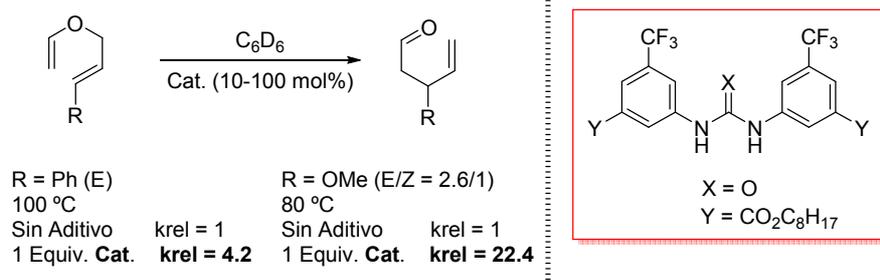


Gráfica 1. Número de artículos donde aparecen los términos "Organocatalizadores con doble donación de enlaces de hidrógeno tipo (tio)urea" del año 1988 a octubre del 2012.

Los primeros en utilizar este tipo de moléculas como organocatalizadores fueron Curran y col., quienes emplearon di-aril(tio)ureas aquirales con grupos atractores de electrones en el anillo aromático, en varias transformaciones orgánicas de importancia, como la alilación radicalaria de sulfóxidos⁴² o la transposición de Claisen de alil vinil éteres⁴³ (*Esquema 13*).

⁴² D. P. Curran, L. H. Kuo, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3259.

⁴³ D. P. Curran, L. H. Kuo, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6647.



Esquema 13. Transposición de Claisen de alil vinil éteres.

Las ureas y tioureas presentan una serie de características estructurales que determinan su capacidad para catalizar reacciones de un variado tipo de nucleófilos y electrófilos. Por una parte, y según se deduce de estudios llevados a cabo en estado sólido y en disolución, la doble interacción por enlaces de hidrógeno permite a las (tio)ureas activar aceptores estructuralmente diversos. Adicionalmente, estos compuestos son fácilmente asequibles y modulables. Así, la modificación de los sustituyentes en los átomos de nitrógeno permite un alto grado de variabilidad de las propiedades electrónicas y estéricas de los catalizadores.

Por otra parte, no debe resultar extraño que se hayan desarrollado más catalizadores tioureas que ureas, debido principalmente a las siguientes razones: a) las tioureas son, en general, más solubles en los disolventes orgánicos habituales; b) poseen una capacidad donadora de hidrógeno superior a la de las ureas, como consecuencia de su mayor acidez (pK_a tiourea = 21.0, pK_a urea = 26.9);⁴⁴ c) en el caso de los catalizadores de tipo tiourea existe una menor tendencia a la autoasociación que en el de las ureas, por tratarse estas últimas de aceptores más fuertes de enlaces de hidrógeno, lo que conlleva frecuentemente una pérdida de concentración efectiva de catalizador en forma monómera (*Figura 4*).⁴⁵

⁴⁴ Bordwell, F. G.; Algrim, D. J.; Jr. Harrelson, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5903.

⁴⁵ a) Wilcox, C. S.; Kim, E. I.; Romano, D.; Kuo, L. H.; Burt, A.L.; Curran, D. P. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 621. b) Schreiner, P. R.; Wittkopp, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 217.

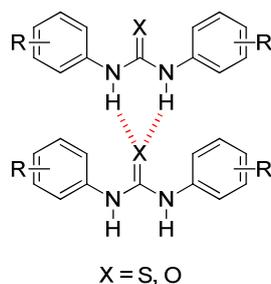
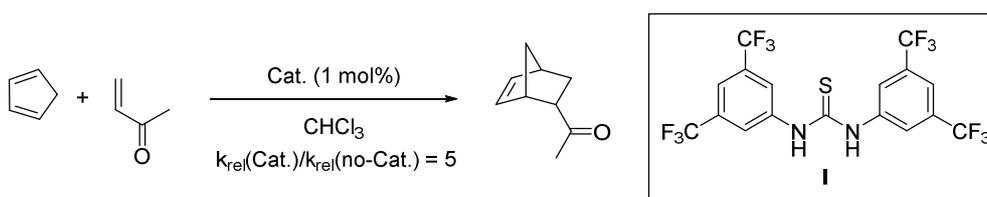


Figura 4. Autoasociación de (tio)ureas.

La tiourea **I**⁴⁶ representada en el Esquema 14 es actualmente uno de los catalizadores de referencia para el estudio inicial de activación de nuevas reacciones en versión racémica. Schreiner y col. la introdujeron para el estudio de la reacción de Diels-Alder. Los autores explicaron los resultados obtenidos en dicha reacción en función de los efectos entrópicos del estado de transición, mediante el uso de una pequeña librería de tioureas diferentemente *N,N*-disustituidas.



Esquema 14. Reacción de Diels-Alder catalizada por **I**.

El aumento de velocidad observado podía entenderse mediante la teoría de Orbitales Moleculares Frontera. De este modo, la coordinación de un par de electrones localizado en el dienófilo, a los protones de la tiourea, disminuiría la energía del orbital LUMO del sistema conjugado. Este hecho mejoraría la interacción $\text{HOMO}_{\text{dieno}}\text{-LUMO}_{\text{dienófilo}}$ favoreciendo la reacción.

⁴⁶ Wittkopp, A.; Schreiner, P. R. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 407.

El análisis de los ejemplos de catálisis con diarilureas o tioureas aquirales revela que la máxima aceleración se consigue con derivados que poseen grupos fuertemente atractores de electrones en las posiciones *meta* (3 y 5) del anillo aromático. Diversos factores pueden contribuir al comportamiento especial de estos compuestos. La presencia de grupos atractores de electrones serviría para disminuir el pK_a (aumento de la acidez de los protones de los grupos N-H), aumentando su capacidad donadora de enlaces de hidrógeno. También se ha sugerido que la introducción de grupos atractores de electrones que no sean capaces de formar enlaces de hidrógeno (ej. CF_3) en las posiciones *meta* de los anillos aromáticos podría aumentar la eficiencia catalítica debido a la rigidez conformacional que se consigue por interacciones intramoleculares X-H entre los hidrógenos en orto del anillo aromático, relativamente ácidos, y el heteroátomo de la urea o tiourea (*Figura 5*), que minimizarían la pérdida de entropía producida en la complejación de los compuestos aceptores de enlaces de hidrógeno.⁴⁷

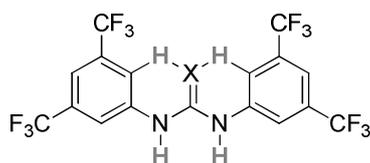
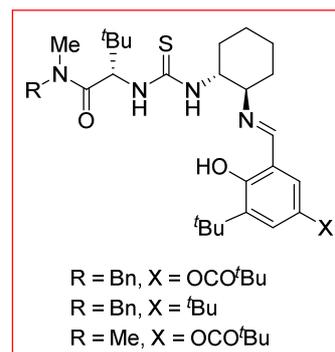
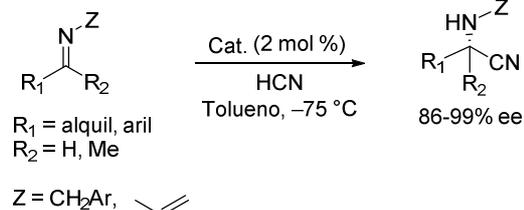


Figura 5. Conformación rígida debido a interacciones X-H.

Tras los trabajos iniciales de Curran, Jacobsen y col. demostraron el potencial de catalizadores tipo (tio)urea para reacciones estereoselectivas. En 1998, durante el desarrollo de la reacción de Strecker asimétrica mediante activación por ácidos de Lewis metálicos, descubrieron que determinados ligandos basados en un fragmento de (tio)urea combinado con una base de Schiff proporcionaban mayores enantioselectividades en ausencia de metal (*Esquema 15*).⁴⁸

⁴⁷ Connon, S. J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418.

⁴⁸ a) Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901. b) Sigman, M. S.; Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1279. c) Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.*



Esquema 15. Hidrocianación de iminas.

Investigaciones exhaustivas sobre el mecanismo de estas reacciones de hidrocianación⁴⁹ establecen que la clave del éxito para esta transformación consiste en la sinergia de múltiples interacciones no covalentes que ocurren de manera cooperativa para la activación de nucleófilo y electrófilo simultáneamente, originando complejos supramoleculares altamente ordenados.

IV.1.1. Catálisis múltiple y catálisis multifuncional.

Las enormes repercusiones económicas de los procesos catalíticos han estimulado una investigación creciente dirigida al diseño y desarrollo de nuevas familias de catalizadores que contribuyeran, por una parte, a mejorar algunas de las propiedades de los ya existentes, permitiendo procesos efectivos y rentables a gran escala y por otra, a ampliar la diversidad sintética, permitiendo ampliar el rango de sustratos. En la *Figura 6*

2000, 2, 867. d) Su, J. T.; Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 197. e) Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10012.

⁴⁹ a) Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901. b) Sigman, M. S.; Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1279. c) Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2000**, 2, 870. d) Su, J. T.; Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 197. e) Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10012.

se ilustran las dos estrategias empleadas para la activación simultánea de nucleófilo y electrófilo, que permiten aumentar la velocidad de las reacciones y mejorar la transferencia de la información estereoquímica. En la primera estrategia, diferentes catalizadores (al menos uno de ellos quiral) no enlazados covalentemente actuarían en el proceso (*Figura 6*, izquierda), mientras que la catálisis multifuncional (*Figura 6*, derecha) hace referencia a una única molécula con dos o más grupos funcionales con actividad catalítica diferenciada.⁵⁰ Actualmente, la catálisis múltiple se ve potenciada por los nuevos métodos provenientes de la química combinatoria, junto con los avances en las técnicas instrumentales analíticas, mientras que la catálisis multifuncional, que es una aproximación más racional, intenta ahorrar tiempo de optimización, potenciando el entendimiento y la transferencia de conocimiento de los sistemas catalíticos bien establecidos, ya sean biológicos o químicos. De este modo, las mayores dificultades aparecen frecuentemente en la síntesis del catalizador, que puede requerir de reacciones químicas complejas o no descritas, y manipulaciones más o menos tediosas de grupos funcionales.⁵¹

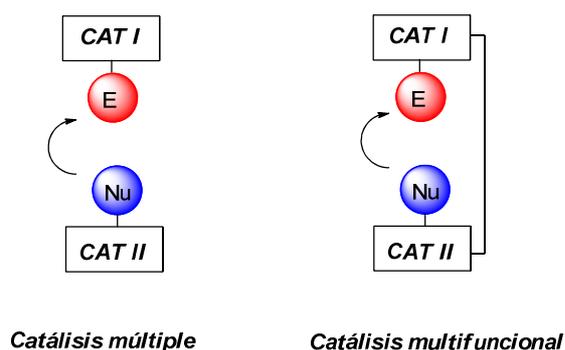


Figura 6. Catálisis múltiple y catálisis multifuncional.

⁵⁰ Artículo de revisión: a) Gröger, H. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 5247.

⁵¹ Artículo de revisión: Piovesana, S.; Schietroma, D. M. S.; Bella, M. *Angew. Chem. Int. Ed* **2011**, 50, 6216.

Los primeros diseños de catalizadores bifuncionales presentaban en su estructura varios centros metálicos actuando como ácido/base de Lewis. Corey y col.⁵² y Noyori y col.⁵³ contribuyeron enormemente a la implantación de complejos bimetálicos como catalizadores para la reducción asimétrica de compuestos carbonílicos mediada por boranos y para la adición de dietil zinc a aldehidos. Posteriormente, Shibasaki y col. desarrollaron catalizadores heterobimetálicos quirales muy eficientes, que mostraron ser muy generales y se aplicaron en numerosas reacciones de formación de nuevos enlaces C-C, C-S, C-P, C-O y C-H.⁵⁴ El ejemplo más simple de organocatalizador bifuncional lo constituye la prolina, que es capaz de activar un compuesto carbonílico mediante la formación de un intermedio de tipo enamina y al otro reactivo por interacciones no covalentes con el grupo carboxilo.

La organocatálisis por donadores de enlaces de hidrógeno se ha erigido como una de las estrategias más poderosas en este campo, ya que la compatibilidad de grupos funcionales donadores como las ureas y tioureas con un amplio rango de funcionalidades adicionales, ofrece una puesta en escena inmejorable para la catálisis bifuncional.

IV.1.2. Catalizadores bifuncionales basados en (tio)ureas.

La catálisis bifuncional⁵⁵ en la que la activación de un electrófilo y un nucleófilo ocurren simultáneamente es uno de los modelos de activación clave de los sistemas enzimáticos naturales. Por ejemplo, se conoce que la aldolasa de tipo II (*L*)-*fuculosa 1-fosfato aldolasa (FucA)* cataliza una reacción aldólica estereoselectiva con dihidroxiacetona fosfato (DHAP) y (*L*)-Lactaldehído como donador y aceptor, respectivamente (*Figura 7*, izquierda). Así, los fragmentos ácidos de dos residuos de

⁵² Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986.

⁵³ Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1991**, *30*, 34.

⁵⁴ a) Shibasaki, M.; Sasai, H.; Arai, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 1236.

⁵⁵ Para revisiones recientes, véase: a) Shibasaki, M.; Matsunaga, S.; Kumagai, N. *Synlett.* **2008**, 1583. b) Connon, S. J. *Chem. Commun.* **2008**, 2499. c) Zhang, Z. G.; Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187. d) Kotke, M.; Schreiner, P. R. *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*. Ed.: P. Pihko, **2009**, Wiley-VCH. e) Pihko, P. M.; Rahaman, H. *Enantioselective Organocatalyzed Reactions I.* **2011**, Ed.: R. Mahrwald, Springer, Heidelberg. f) Briere, J.-F.; Oudeyer, S.; Dalla, V.; Levacher, V. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1696.

tirosina generan presumiblemente lo que se conoce como un “hueco oxianiónico”, que mediante enlaces de hidrógeno estabilizaría las cargas negativas generadas en el electrófilo durante la reacción aldólica. Al mismo tiempo, la forma enólica del nucleófilo se genera en una posición básica definida (Glu-73) con la ayuda de zinc como cofactor. En este escenario, se producirían los estados de transición ordenados que explican la alta estereoselectividad conseguida en estas reacciones bio-catalíticas.

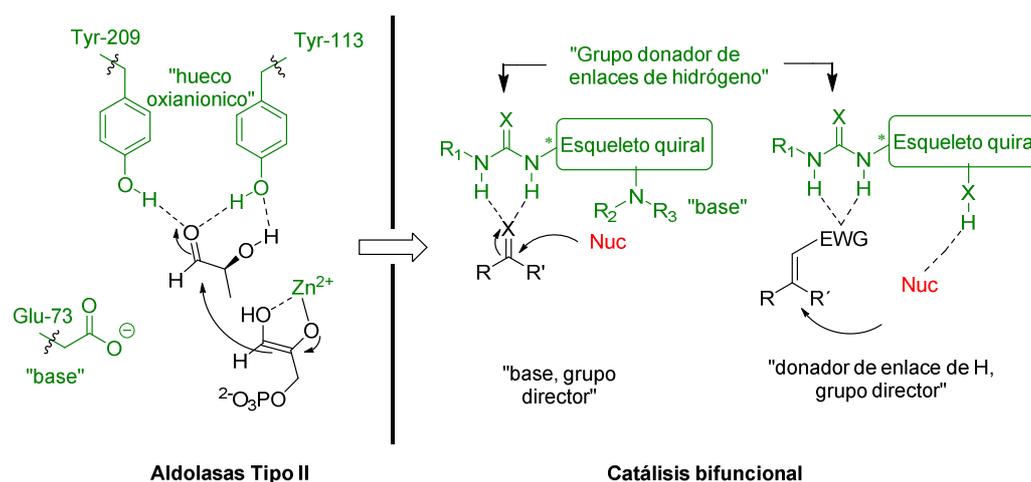


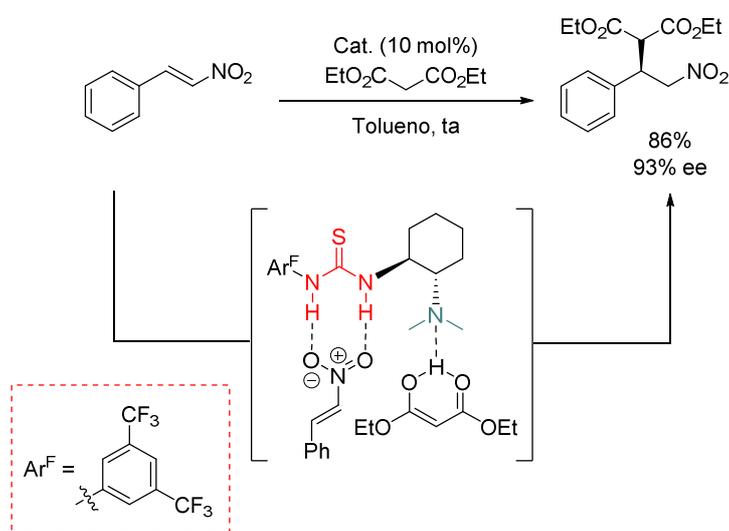
Figura 7. Enlaces de hidrógeno en bio- y organocatálisis.

El diseño de nuevos organocatalizadores bifuncionales (Figura 7, derecha) se ha inspirado en comportamientos enzimáticos como el que acabamos de describir, cuya eficiencia es debida a la presencia de múltiples grupos funcionales que trabajan de manera simultánea en las proximidades del entorno quiral del catalizador.

El primer catalizador tiourea-amina bifuncional fue desarrollado por Takemoto y col. para la adición conjugada de malonatos a β -nitroestirenos (Esquema 16).⁵⁶ En este sistema, el grupo dimetilamino genera el nucleófilo (desprotonación del malonato de

⁵⁶ a) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672; b) Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119.

dietilo) mediante una catálisis básica general, mientras que la tiourea activa y posiciona al electrófilo (nitroalqueno) mediante enlaces de H con el grupo nitro.



Esquema 16. Adición conjugada de malonatos a β -nitroestirenos.

La estructura general de este tipo de organocatalizadores bifuncionales incluye, normalmente, dos elementos estructurales clave: el grupo donador de enlaces de hidrógeno, típicamente una urea, tiourea o más recientemente un derivado del ácido escuárico (escuaramida), que proporciona la activación/coordinación de uno de los reactivos mediante una doble donación de enlaces de hidrógeno, y otro grupo funcional (aminas, fosfinas, hidroxilos, amidas, guanidinos,...) que dirige la aproximación del otro reactivo mediante diferentes posibilidades de activación (catálisis básica/nucleofílica, interacciones débiles adicionales, aminocatálisis, etc.). Como se ilustra en la *Figura 8*, se ha llevado a cabo la síntesis y evaluación en organocatálisis asimétrica de catalizadores con una gran diversidad estructural que contienen esqueletos quirales derivados de aminoácidos, alcaloides, aminoalcoholes, o diaminas con centros estereogénicos en las cadenas alquílicas, ejes quirales contenidos en unidades de biarilo, etc.

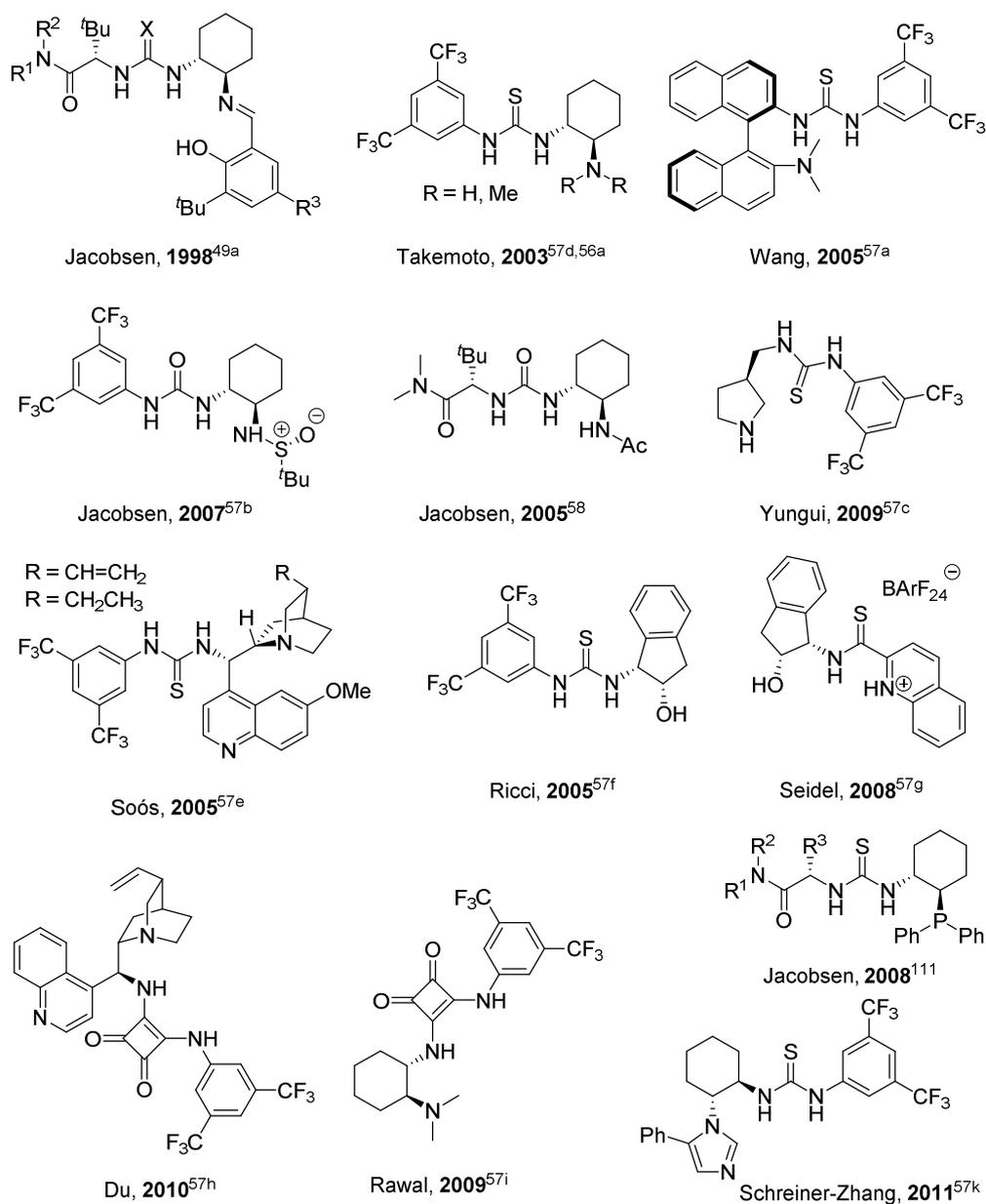


Figura 8. Catalizadores bifuncionales donador de enlace de hidrógeno-X.^{57,58}

⁵⁷ a) Wang, J.; Li, H.; Yu, X.; Zu, L.; Wang, W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4293. b) Tan, K. L.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1315. c) Zhang, H.; Chuan, Y.; Li, Z.; Peng, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2288. d) Berkessel, A.; Seelig, B. *Synthesis* **2009**, *12*, 2113. e) Vakulya, B.; Varga, S.; Csampai, A.; Soos, T. *Org. Lett.* **2005**, *10*, 1967. f) Herrera, R. P.; Sgarzani, V.;

Recientemente se han incorporado a estos estudios los llamados catalizadores multicentro homo-funcionales,⁵⁹ los cuales contienen varias unidades donadoras de enlaces de hidrógeno, como las bis-(tio)ureas, y pueden actuar mediante diversos modelos de activación (*Figura 9*).

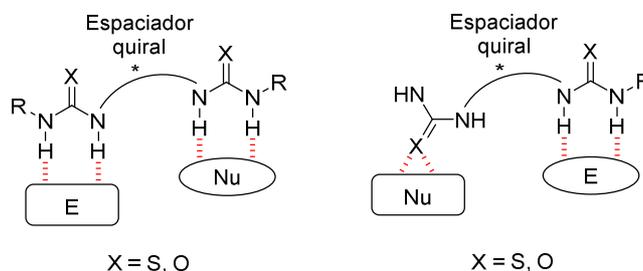


Figura 9. Organocatalizadores multicentro homo-funcionales.

Empleando este tipo de organocatalizadores se desarrollaron varios ejemplos de la reacción de Baylis-Hillman enantioselectiva catalizada por *bis*-tioureas derivadas de (1*R*,2*R*)-ciclohexildiamina,⁶⁰ isoforona⁶¹ y (*R*)-BINAM [(*R*)-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diamina],⁶² respectivamente (*Esquema 17*).

Bernardi, L.; Ricci, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6576. g) Ganesh, M.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16464. h) Yang, W.; Du, D. *Org. Lett.* **2010**, *23*, 5450. i) Qian, Y.; Ma, G.; Lv, A.; Zhu, H.; Zhao, J.; Rawal, V. H. *Chem. Commun.* **2010**, 3004. j) Fang, Y.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5660. k) Zhang, Z.; Lippert, K. M.; Hausmann, H.; Kotke, M.; Schreiner, P. R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9764.

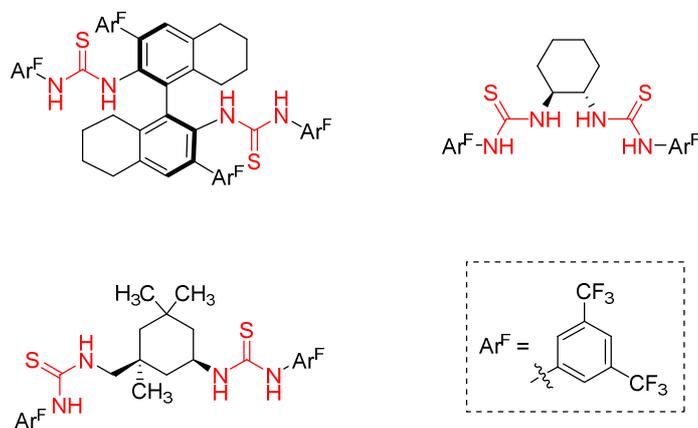
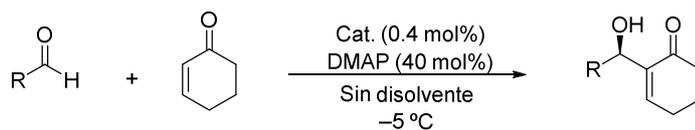
⁵⁸ Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 466.

⁵⁹ a) Sohtome, Y.; Nagasawa, K. *Synlett* **2010**, 1. Para modelos de activación análogos pero hetero-funcionales, ver por ejemplo, guanidinio-tiourea: b) Sohtome, Y.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1643. c) Sohtome, Y.; Takemura, N.; Iguchi, T.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Synlett* **2006**, 52, 144. d) Sohtome, Y.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2894. e) Sohtome, Y.; Takemura, N.; Takada, K.; Takagi, R.; Iguchi, T. Nagasawa, K. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1150. f) Takada, K.; Takemura, N.; Cho, K.; Sohtome, Y.; Nagasawa, K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1623.

⁶⁰ a) Sohtome, Y.; Tanatani, A.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Tetrahedron. Lett.* **2004**, *45*, 5589. b) Shi, M.; Liu, X.G.; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1043. Aplicación de esta bis-tiourea en una reacción tipo Mannich: c) Zhang, Y.; Liu, Y. K.; Kang, T. R.; Hu, Z. K.; Chen, Y. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2456.

⁶¹ Shi, M.; Liu, X-G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1043.

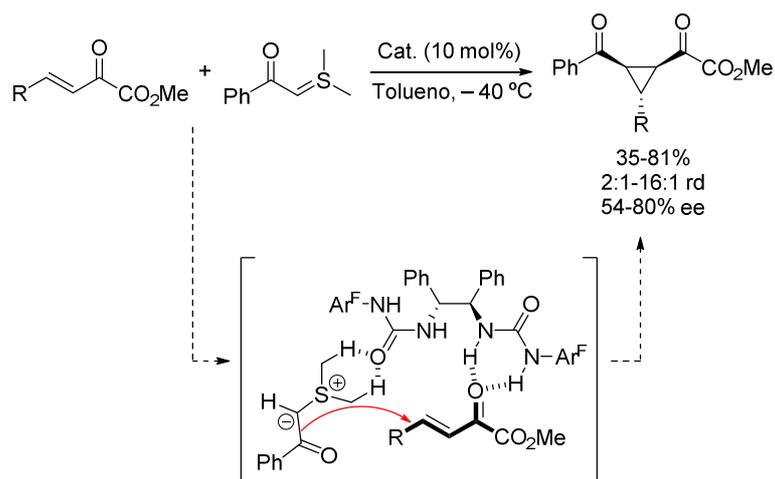
⁶² Berkessel, A.; Roland, K.; Neudörfl, J. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4195.



Esquema 17. Reacción de Baylis-Hillman enantioselectiva.

Adicionalmente, se han desarrollado reacciones aza-Henry y Henry catalizadas por *bis*-tioureas derivadas de (*R*)-BINAM y diamino-[2,2]para-ciclofano (*Esquema 18*).⁶³

⁶³ a) Rampalagos, C.; Wulff, W. D. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1785. Henry: b) Liu, X. G.; Jianga, J. J.; Shi, M. *Tetrahedron: Asymm.* **2007**, 18, 2773. c) Kitagaki, S.; Ueda, T.; Mukai, C. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 4030. d) Breugst, M.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 6302.



Esquema 19. Ciclopropanación de α -cetoésteres β,γ -insaturados con iluros de azufre.

Finalmente, merece la pena comentar el diseño de catalizadores híbridos tiourea-urea, en los que la capacidad donadora de la tiourea se potencia mediante la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular entre el fragmento de urea y el grupo tiocarbonilo (*Figura 10*). Este tipo de catalizadores han conseguido promover reacciones tipo Mannich altamente enantioselectivas.⁶⁵

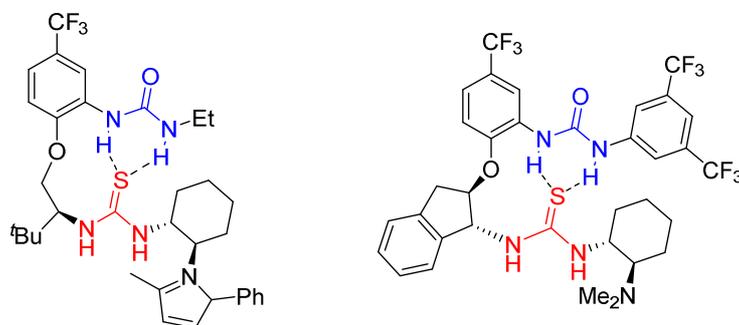
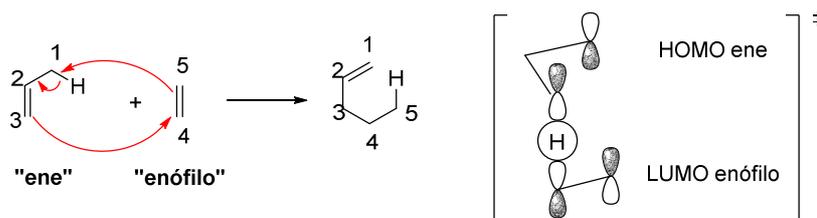


Figura 10.

⁶⁵ a) Jones, C. R.; Dan Pantoş, G.; Morrison, A. J.; Smith, M. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7391. b) Probst, N.; Madarász, A.; Valkonen, A.; Pápai, I.; Rissanen, K.; Neuvonen, A.; Pihko, P. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8495.

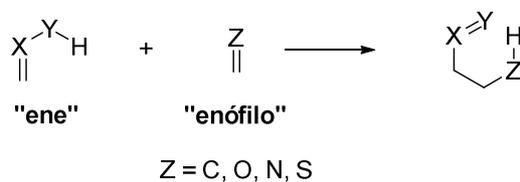
IV.2. Antecedentes de reacciones hetero-énicas enantioselectivas.

Las reacciones denominadas énicas o Alder-énicas⁶⁶ son reacciones pericíclicas en las que un alqueno con un hidrógeno alílico (“ene”) y un “enófilo” reaccionan, dando lugar a la formación de un nuevo enlace carbono-carbono. La interacción se produce entre el orbital molecular más alto ocupado (HOMO) del “ene” y el orbital más bajo vacío (LUMO) del “enófilo” (*Esquema 20*).



Esquema 20. Reacción Alder-énica.

Estas reacciones, descubiertas por Alder en 1943 como parasitarias de la reacción de Diels-Alder, se han desarrollado fundamentalmente en versiones hetero-énicas,⁶⁷ es decir, en las que alguno de los átomos de carbono ha sido sustituido por un heteroátomo (*Esquema 21*).⁶⁸



Esquema 21. Reacción hetero-énica.

⁶⁶ Alder, K.; Pascher, F.; Schmitz, A. *Ber.* **1943**, *76*, 2753.

⁶⁷ Liu, X.; Zheng, K.; Feng, X. *Synthesis* **2014**, *46*, 2241.

⁶⁸ Se han representado los casos que conservan átomos de carbono en las posiciones que forman el enlace.

Dentro de las reacciones hetero-énicas podemos distinguir varios tipos:

Tipo I en las que todos los átomos del componente énico (alqueno, alquino, areno o aleno) son carbonos, mientras que el enófilo presenta algún heteroátomo en su estructura.

Tipo II en las que el componente énico tiene algún heteroátomo y el enófilo presenta únicamente átomos de carbono y,

Tipo III en las que tanto el componente énico como el enófilo tienen algún heteroátomo en su estructura.

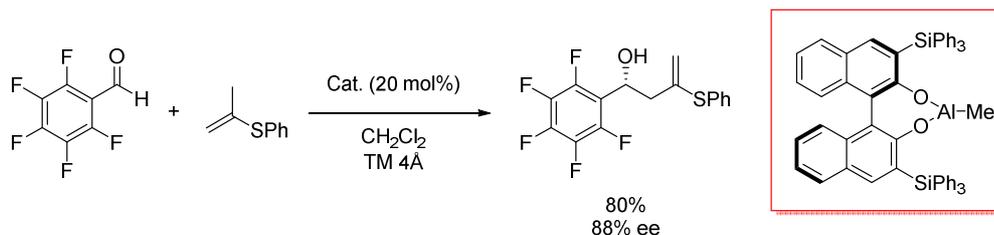
El potencial sintético de estos procesos es enorme, especialmente en su versión catalítica enantioselectiva. Estas reacciones pueden generar hasta dos centros estereogénicos contiguos, y la gran diversidad estructural que abarcan, junto con la simplicidad del procedimiento, las convierten en una herramienta fundamental para la síntesis de intermedios quirales funcionalizados.⁶⁹ Antes de comentar los resultados obtenidos en esta investigación, se expondrá un resumen de algunos aspectos generales de las reacciones que originan productos de una reacción tipo hetero-énica enantioselectiva.

Existen en la bibliografía diversos precedentes que describen reacciones hetero-énicas asimétricas empleando activación mediante metales de transición, bien empleando auxiliares quirales o, más recientemente, ligandos quirales para el desarrollo de versiones catalíticas enantioselectivas. Nos centraremos fundamentalmente en reacciones intermoleculares, pues son los precedentes directos de la investigación que se presenta en esta Tesis Doctoral. Conviene destacar que, en comparación con las versiones intramoleculares, las reacciones énicas intermoleculares se caracterizan por necesitar energías de activación muy elevadas, y en general sólo son conocidas reacciones en las que uno u otro de los componentes están muy activados.

El primer ejemplo conocido de catálisis asimétrica para este tipo de reacciones data de 1988, cuando Yamamoto y col. describieron la utilización de cantidades subestequiométricas de complejos de aluminio de 1,1'-binaftaleno-2,2'-diol (BINOL) para la reacción de alquenos terminales con aldehídos altamente reactivos, como pentafluorobenzaldehído ó cloral (*Esquema 22*).⁷⁰

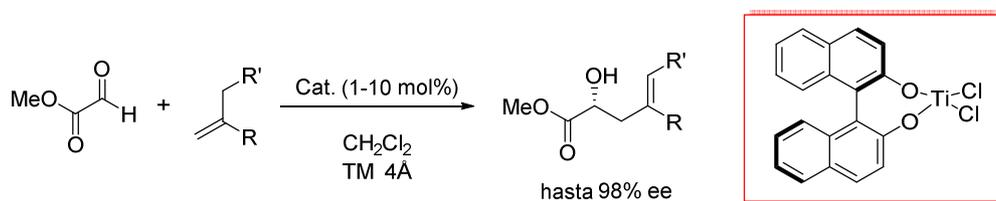
⁶⁹ Artículo de revisión: Clarke, M. L.; France, M. B. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9003.

⁷⁰ Maruoka, K.; Hoshino, Y.; Shirasaka, T.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3967.



Esquema 22.

Posteriormente, Mikami y col. desarrollaron una versión altamente enantioselectiva de la reacción análoga de alquenos terminales con glioxilatos, empleando en este caso catalizadores BINOL/Ti(IV) con un nivel superior de acidez de tipo Lewis (*Esquema 23*).⁷¹

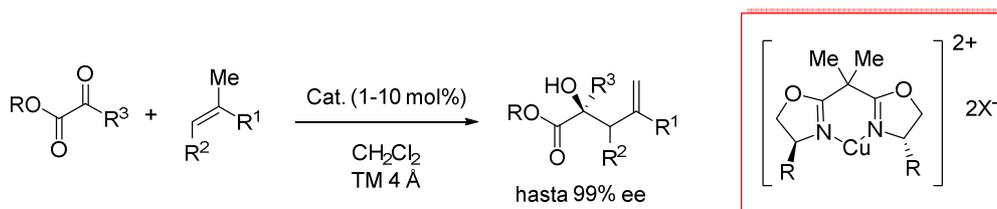


Esquema 23.

El uso de los catalizadores de tipo bis-oxazolona (Box)/Cu(II) catiónicos, aún más ácidos, desarrollados por Evans y col., permitió la extensión a alquenos no terminales en sus reacciones con glioxilatos y, por primera vez, a piruvatos (*Esquema 24*).⁷²

⁷¹ Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3949.

⁷² Evans, D. A.; Tregay, S. W.; Burgey, C. S.; Paras, N. A.; Vojkovsky, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7936.



Esquema 24.

Con posterioridad a estas contribuciones pioneras, se han desarrollado otros muchos procedimientos basados en catalizadores ácidos de Lewis con diversos ligandos quirales con diferentes metales, como Sc,⁷³ Co,⁷⁴ Ni,⁷⁵ Cr,⁷⁶ Pd,⁷⁷ In,⁷⁸ etc.⁷⁹

Los antecedentes mencionados hasta este momento proporcionan una visión del estado actual del tema en lo que se refiere a las reacciones hetero-énicas enantioselectivas empleando catálisis mediante ácidos de Lewis quirales. Sin embargo, como se ha mencionado, las condiciones de reacción en estos procesos, incompatibles con muchos grupos funcionales, unido a los inconvenientes que desde el punto de vista medioambiental presentan estas metodologías, han potenciado el desarrollo de la activación mediante moléculas puramente orgánicas (libres de metales contaminantes). Este campo constituye un área de creciente interés académico e industrial que proporciona una alternativa que resuelve en gran medida estos inconvenientes.

No ha sido hasta muy recientemente que se han publicado investigaciones que demuestran la posibilidad de realizar reacciones hetero-énicas mediante activación organocatalítica. El primer ejemplo data del año 2006, cuando Terada y col. describieron la reacción aza-énica enantioselectiva de *N*-benzoiliminas con enamidas o carbamoil

⁷³ Evans, D. A.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8006.

⁷⁴ Hutson, G. E.; Dave, A. H.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3869.

⁷⁵ Zheng, K.; Shi, J.; Liu, X.; Feng, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 15770.

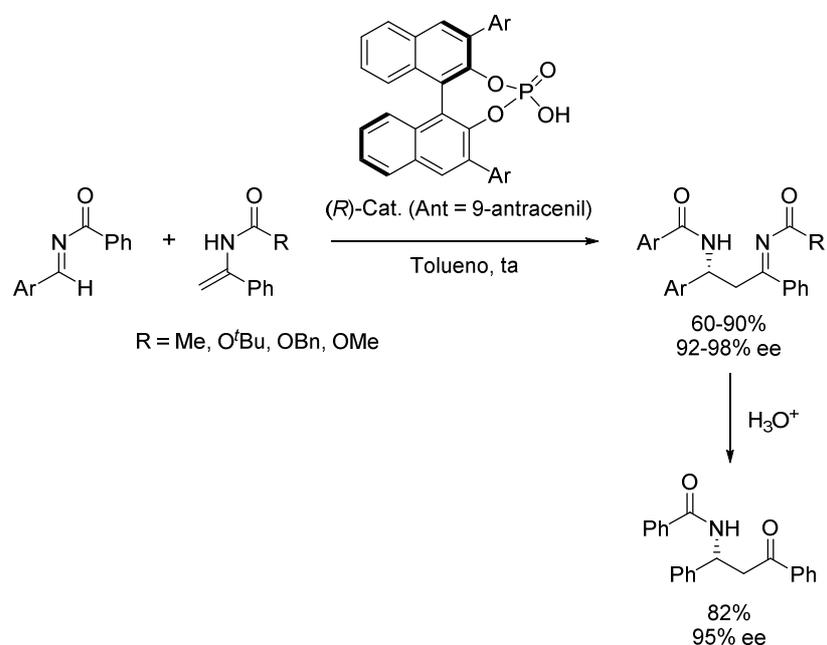
⁷⁶ Grachan, M. L.; Tudge, M. T.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1469 y ref. allí citadas.

⁷⁷ Mikami, K.; Kawakami, Y.; Akiyama, K.; Aikawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12950.

⁷⁸ Zhao, J.-F.; Tsui, H.-Y.; Wu, P.-J.; Lu, J.; Loh, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16492.

⁷⁹ Para un artículo de revisión reciente ver: Clarke, M. L.; France, M. B. *Tetrahedron* **2008**, 64, 9003.

enaminas, empleando como catalizadores ácidos fosfóricos derivados de BINOL (*Esquema 25*).⁸⁰ Se puede destacar de esta reacción la alta eficiencia del catalizador, inusual en el campo de la organocatálisis, que permitió llevar a cabo las reacciones con cargas catalíticas de hasta 0.05 mol%.

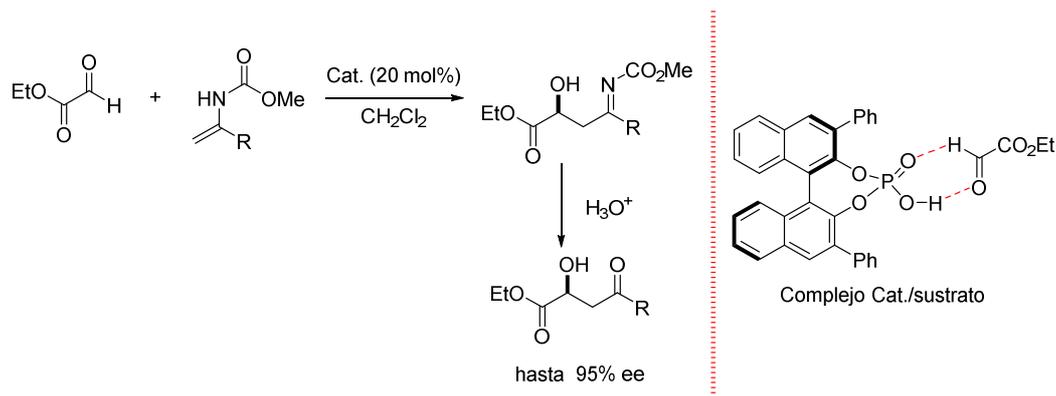


Esquema 25.

Respecto a la reacción carbonil-énica (enófilo $\text{C}=\text{Z}$, $\text{Z} = \text{O}$) en versión organocatalítica, el primer antecedente data del año 2007, cuando Clarke y col. demostraron que la *N,N*-bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]tiourea **I** catalizaba eficientemente la reacción de alquenos terminales (derivados de estireno) con trifluoropiruvato de etilo, un compuesto carbonílico muy activado (*Esquema 26*).⁸¹ Los autores describieron asimismo la reacción catalizada por la bis-tiourea **II** derivada del

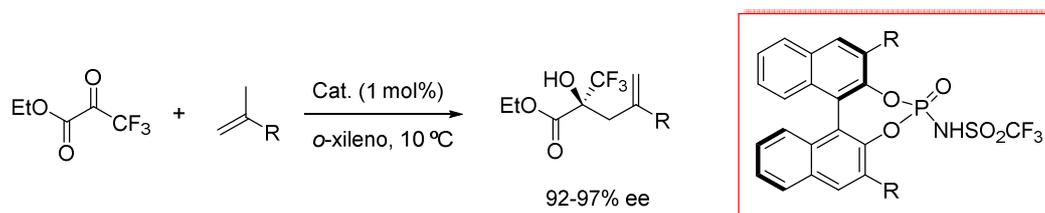
⁸⁰ Terada, M.; Machioka, K.; Sorimachi, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2254.

⁸¹ Clarke, M. L.; Jones, C. E. S.; France, M. B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, *3*:24.



Esquema 27.

Casi simultáneamente, Rueping y col. comunicaron la utilización de catalizadores con un nivel superior de acidez de tipo Brønsted, como son las *N*-trifilfosforamidas también derivadas de BINOL, para llevar a cabo las reacciones descritas por Clarke entre trifluoropiruvato y derivados de estireno, alcanzándose en este caso niveles altos de enantioselectividad (Esquema 28).⁸³



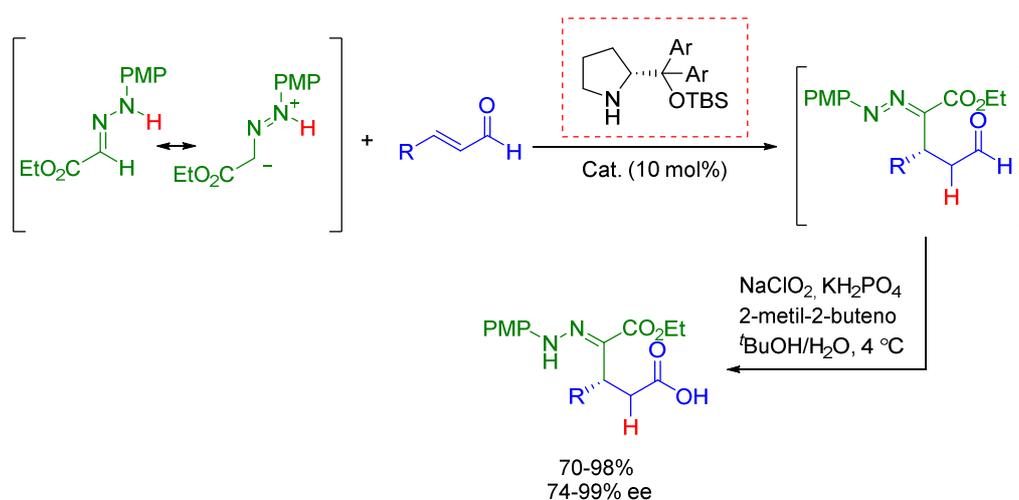
Esquema 28.

Cuando comenzaron nuestras investigaciones sobre la reactividad de *N*-monoalquilhidrazonas con compuestos carbonílicos, resultaba sorprendente los escasos ejemplos descritos sobre el empleo de dichos reactivos como componentes énicos de

⁸³ Rueping, M.; Theissmann, T.; Kuenkel, A.; Koenigs, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6798.

reacciones hetero-énicas. Paralelamente a la investigación llevada a cabo en nuestro grupo, y empleando diversas activaciones organocatalíticas, se han descrito recientemente reacciones formalmente diaza-énicas entre mono(aril)hidrazonas con grupos atractores de electrones en el carbono azometínico (CO₂Et, CF₃, etc.) y compuestos carbonílicos α,β-insaturados.

Este tipo de reactividad fue estudiada por Vicario y col. empleando aldehídos α,β-insaturados en una reacción diaza-énica enantioselectiva vía activación de tipo iminio en presencia de una amina secundaria quiral como catalizador (*Esquema 29*).⁸⁴



Esquema 29.

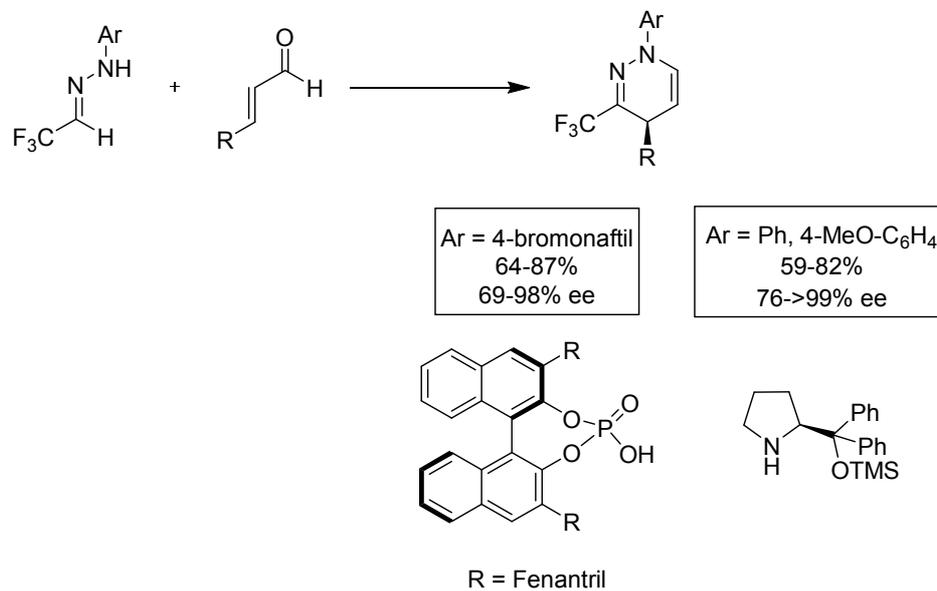
Posteriormente, Rueping y col. llevaron a cabo la adición de mono-arilhidrazonas a aldehídos α,β-insaturados para la síntesis de 1,4-dihidropiridazinas enantioméricamente puras, empleando ácidos fosforicos derivados del BINOL⁸⁵ o difenil prolinol éteres⁸⁶

⁸⁴ Fernández, M.; Uria, U.; Vicario, J. L.; Reyes, E.; Carrillo, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11872.

⁸⁵ Das, A.; Volla, Chandra M. R.; Atodiresei, I.; Bettray, W.; Rueping, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1.

⁸⁶ Volla, Chandra M. R.; Das, A.; Atodiresei, I.; Rueping, M. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7889.

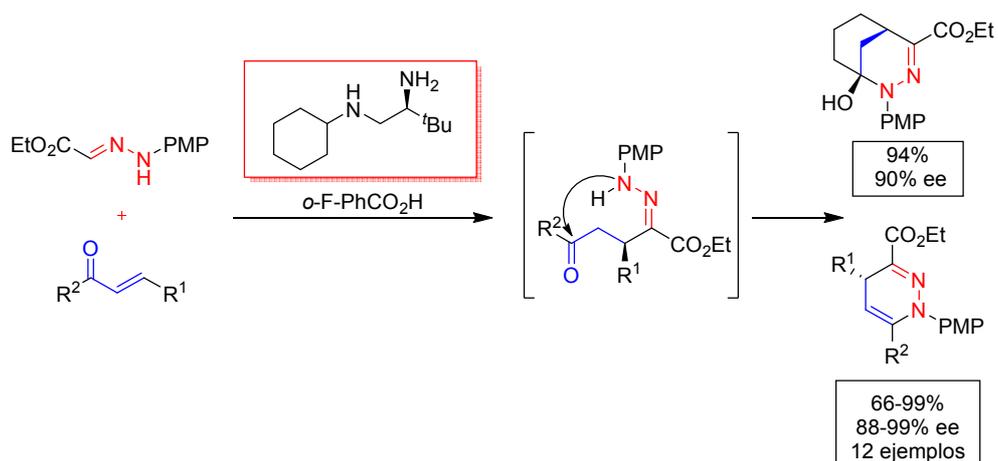
como catalizadores, originando los productos deseados con excelentes niveles de enantioselectividad (*Esquema 30*).



Esquema 30.

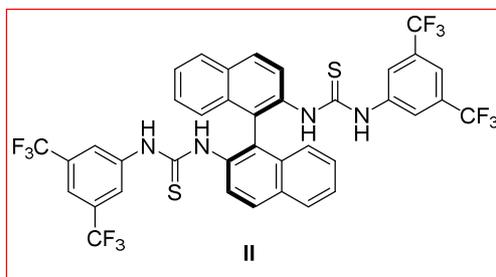
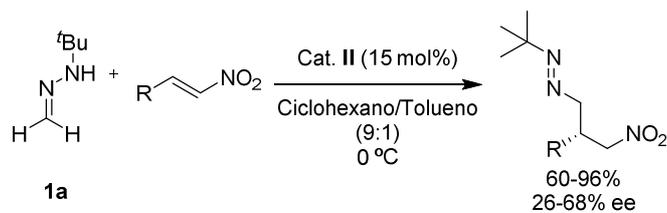
Por otro lado, Ye y col.⁸⁷ extendieron este tipo de reacciones a enonas, activadas por aminas primarias, obteniéndose las correspondientes hidropiridazinas con excelentes rendimientos y enantioselectividades (*Esquema 31*).

⁸⁷ Wu, W.; Xiaoqian, Y.; Hu, J.; Wu, X.; Wei, Y.; Liu, Z.; Lu, J.; Ye, J. *Org. Lett.* **2013**, *134*, 11872.



Esquema 31.

Por otra parte, en una investigación paralela a esta Tesis Doctoral llevada a cabo en nuestro grupo de investigación se ha desarrollado la reacción de adición asimétrica de la *N*-*tert*-butilhidrazona del formaldehído **1a** a nitroalquenos empleando la bis-tiourea **II** como organocatalizador, en una reacción que nuevamente desde el punto de vista formal se podría describir como una reacción diaza-énica (*Esquema 32*).



Esquema 32. Adición de hidrazona **1a** a nitroalquenos catalizada por la bis-tiourea **II**.

IV.3. Resultados y discusión.

IV.3.1 Adición organocatalítica enantioselectiva de la *N-tert*-butilhidrazona del formaldehído a α -cetoésteres aromáticos.

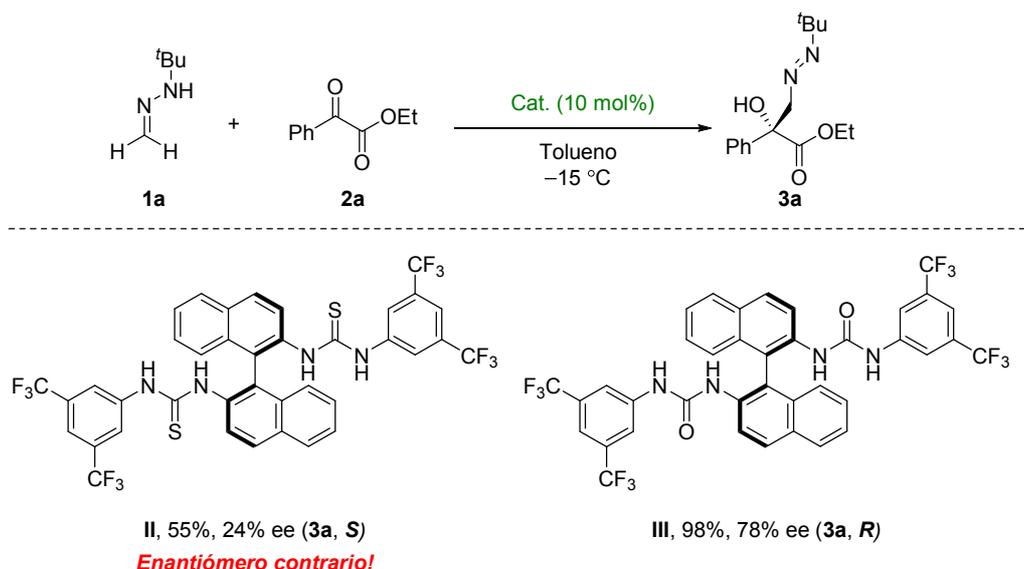
Tras los resultados comentados, en esta Tesis Doctoral nos propusimos el estudio de la extensión de las posibilidades sintéticas de la *N-tert*-butilhidrazona del formaldehído mediante adición a otros sustratos carbonílicos. Antes de pasar a la discusión de los resultados obtenidos en este Apartado de la Tesis Doctoral, procederemos a un análisis profundo del mecanismo de acción sugerido para las reacciones hetero-carbonil-énicas de la *tert*-butilhidrazona del formaldehído **1a** presentada en los antecedentes, aspecto necesario para efectuar un diseño racional de procesos mejorados y para la extensión a otros sistemas.

IV.3.1.1. Modelo de activación y transcurso estereoquímico.

En los experimentos preliminares de la reacción modelo entre la *tert*-butilhidrazona del formaldehído **1a** y el fenilglioxilato de etilo **2a** (carga catalítica de 10 mol%, tolueno como disolvente y temperatura de $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, *Esquema 33*),⁸⁸ se habían alcanzado niveles altos de enantioselectividad y rendimientos prácticamente cuantitativos empleando la *bis*-urea del BINAM **III**. Sin embargo, cuando se empleó la *bis*-tiourea análoga **II**, se obtuvieron reactividades y enantioselectividades inferiores y productos con *configuración absoluta contraria*. Esta divergencia estereoquímica sugiere fuertemente la participación de modos de activación diferentes en ambos casos. Considerando la estrecha similitud estructural de ambos catalizadores, la mayor capacidad del átomo de oxígeno (grupo carbonilo) frente al de azufre (grupo tiocarbonilo) para actuar como receptor de enlaces de hidrógeno aparece como la diferencia fundamental entre ambos. De hecho, como se indicó en el apartado **IV.1**, esta propiedad de las ureas es la responsable de los fenómenos de autoasociación que, junto a su menor acidez, hace de las ureas peores catalizadores en la mayoría de los casos.⁸⁹

⁸⁸ Ana, C. P. Tesis Doctoral. Universidad de Sevilla, 2013.

⁸⁹ a) Obrzud, M.; Rospenk, M.; Koll, A. *J. Phys. Chem. B* **2010**, *114*, 15905. b) Obrzud, M.; Rospenk, M.; Koll, A. *J. Mol. Struct.* **2012**, *1018*, 54.

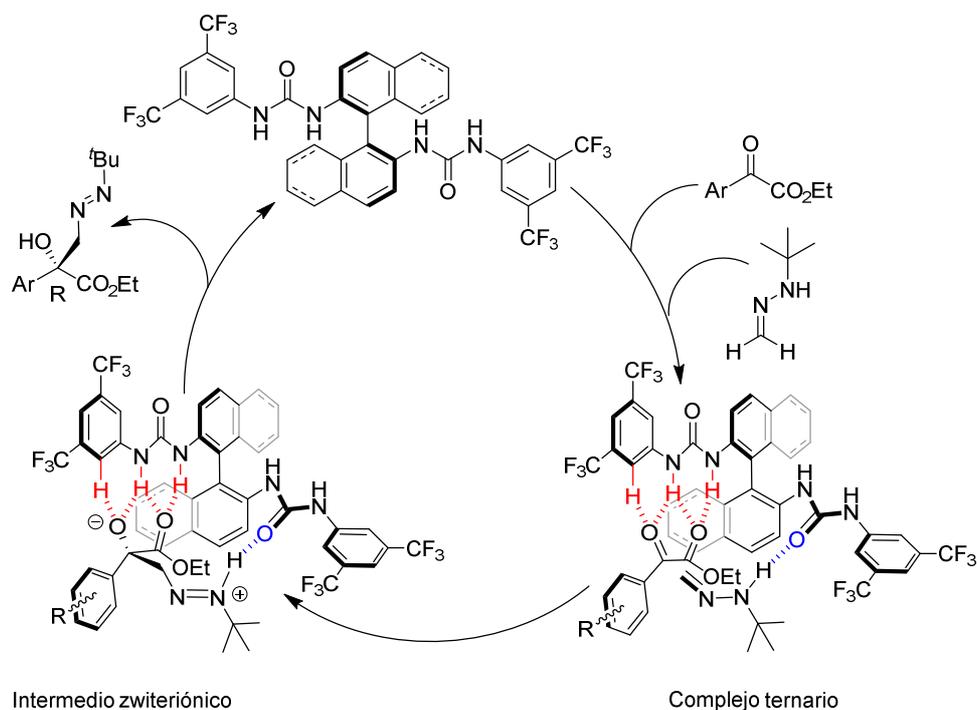


Esquema 33. Comparación de los resultados preliminares obtenidos en la reacción modelo de **1a** y **2a** empleando bis-(tio)ureas derivadas del BINAM.

Estas consideraciones experimentales nos llevaron a proponer un modelo de activación dual en el que existiría una activación del α -cetoéster por la primera unidad de urea mediante una doble donación de enlaces de hidrógeno a los grupos carbonilo del mismo, mientras que la aproximación de la hidrazona vendría asistida por una interacción de enlace de hidrógeno adicional NH-O, que difícilmente podría llevarse a cabo de manera efectiva en el caso de la bis-tiourea **II** (*Esquema 34*).⁹⁰ Se formaría de esta manera un complejo ternario, en el que la orientación del α -cetoéster situaría el anillo aromático hacia la zona menos impedida estéricamente. La aproximación del carbono azometínico a la cara *re* del carbonilo cetónico, menos impedida, daría lugar a un intermedio zwitteriónico, estabilizado también por enlaces de hidrógeno, que evolucionaría hasta el azocompuesto **3** con la estereoquímica **R** observada.

⁹⁰ Para una discusión sobre interacciones no covalentes actuando de modo cooperativo en organocatálisis asimétrica, ver: Knowles, R. R.; Jacobsen, E. N. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 20678. Para un ejemplo relacionado, ver: Cheng, Y.; An, J.; Lu, L.-Q.; Luo, L.; Wang, Z.-Y.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 281.

Con la formación del enlace de hidrógeno NH—O propuesto se esperaría un incremento de la densidad electrónica en el sistema conjugado de la hidrazona, por lo que la nucleofilia del carbono azometínico debería incrementarse. Este modo de activación dual podría explicar por tanto la mayor actividad catalítica y selectividad de la bis-urea **III** como resultado de interacciones cooperativas.



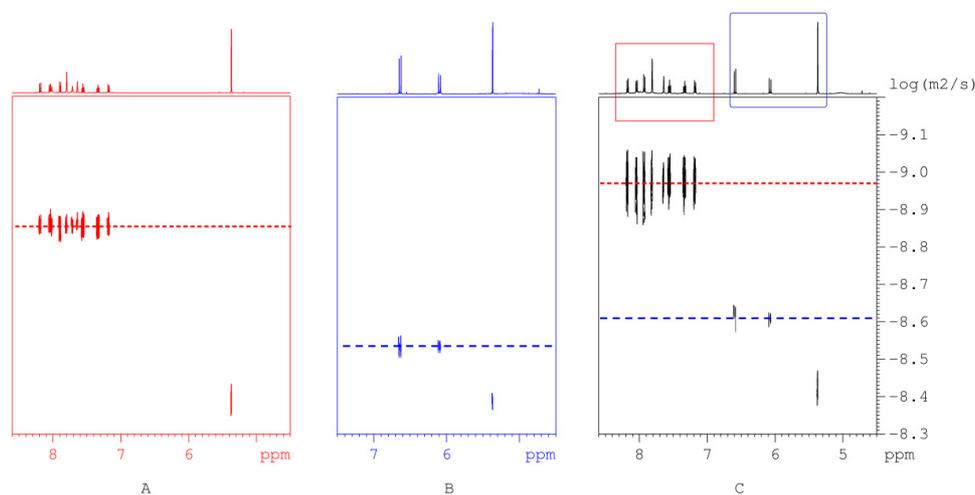
Esquema 34. Ciclo catalítico y modelo estereoquímico propuestos

IV.3.1.2. Análisis de las interacciones por resonancia magnética nuclear.

Con objeto de obtener información sobre las hipotéticas interacciones propuestas en el modelo de activación, se realizaron diversos experimentos de resonancia magnética nuclear.

Interacción catalizador-hidrazona:

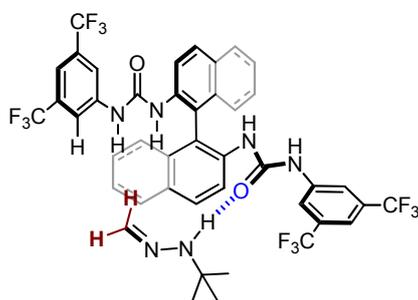
Para recopilar evidencias experimentales sobre la hipotética interacción fundamental entre la *tert*-butilhidrazona del formaldehído **1a** y la bis-urea **III** se llevaron a cabo diferentes estudios de resonancia magnética de protón. En primer lugar, se registraron experimentos ¹H DOSY RMN.⁹¹ Como se muestra en la *Figura II*, los coeficientes de difusión de la bis-urea **III** y de la *N-tert*-butilhidrazona **1a** decrecen significativamente ($\Delta D = 0.35$ y 0.87 para **1a** y **III**, respectivamente) en una mezcla 1:1 a 0.03M en CD₂Cl₂, lo que indica la existencia de interacciones que hacen que los compuestos **1a** y **III** difundan más lentamente en disolución, debido a un mayor radio de solvatación en el agregado que forman.



⁹¹ La técnica DOSY (diffusion ordered spectroscopy) RMN ha sido considerada recientemente como una herramienta de valor incalculable para el estudio de fenómenos de asociación/agregación en disolución. a) Jang, H. B.; Rho, H. S.; Oh, J. S.; Nam, E. H.; Park, S. E. Bae, H. Y.; Song, C. E. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3918. b) Johnson, C. S. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1999**, *34*, 203. c) Morris, G. *Magn. Reson. Chem.* **2002**, *20*, S2 (volumen especial sobre ‘NMR and diffusion’). d) Cohen, Y; Avramand, L.; Frish, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 520. e) Lee, J. W.; Ryu, T. H.; Oh, J. S.; Bae, H. Y.; Jang, H. B.; Song, C. E. *Chem. Commun.* **2009**, 7224.

Figura 11. ^1H DOSY RMN (500 MHz) de **III** (0.02 mmol en CD_2Cl_2 , 0.03M, **A**, izquierda), **1a** (0.02 mmol en CD_2Cl_2 , 0.03M, **B**, centro) y **III** + **1a** (mezcla equimolecular de 0.02 mmol de cada componente en CD_2Cl_2 , 0.03M, **C**, derecha).

Experimentos adicionales de resonancia magnética nuclear de protón (^1H RMN) apoyan esta interacción. Así, los espectros de ^1H -RMN de la hidrazona **1a** registrados en presencia de cantidades crecientes del catalizador **III** mostraron un desplazamiento hacia valores de δ menores de los protones azometínicos ($\Delta\delta$ hasta -0.07 ppm para una relación 1:1 en tolueno deuterado), consistente con un aumento de la densidad electrónica sobre el carbono azometínico (*Figura 12*).



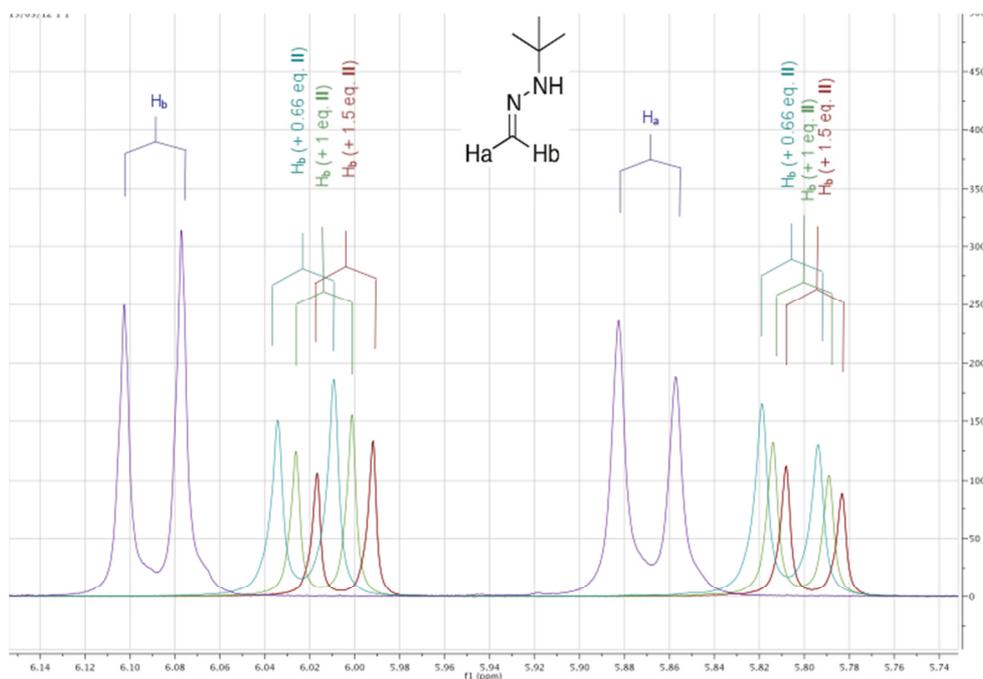


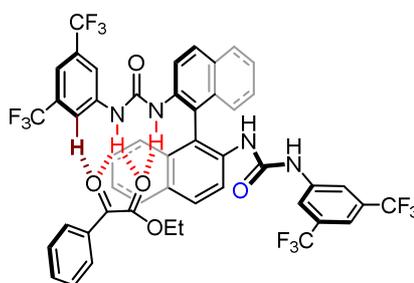
Figura 12. Estudio por ^1H -RMN de las interacciones entre **1a** y **III**.

Interacción catalizador- α -cetoéster:

Por otra parte, cuando una disolución del catalizador **III** en tolueno deuterado se trató con cantidades crecientes del sustrato carbonílico, se observó un desplazamiento de las señales correspondientes de los protones NH junto con una perturbación adicional de los protones en *orto* del anillo de bis-trifluorometil-fenilo. El seguimiento de dichos protones durante el proceso de titración se representa en la Figura 13.⁹² Inicialmente se produce un desplazamiento hacia valores de δ menores (por adición de hasta 0.25 eq. del cetoéster), que podría interpretarse como la perturbación del estado inicial del catalizador

⁹² Para estudios relacionados que muestren la participación de los enlaces CH en *orto* de los grupos 3,5-bis(trifluorometil)fenil como donadores de enlaces de hidrógeno ver: a) Zhang, Z.; Lippert, K. M.; Hausmann, H.; Kotke, M.; Schreiner, P. R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9764. b) Lippert, K. M.; Hof, K.; Gerbig, D.; Ley, D.; Hausmann, H.; Guenther, S.; Schreiner, P. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5919. c) Bastida, D.; Liu, Y.; Tian, X.; Escudero-Adán, E.; Melchiorre, P. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 220.

que sufriría un cambio conformacional, presumiblemente tras romperse enlaces de hidrógeno intramoleculares.⁹³ Posteriormente la misma señal se desplaza progresivamente hacia valores de δ mayores ($\Delta\delta$ hasta 0.10 ppm para una relación 1:4 **III**/cetoéster **2a**), sugiriendo su participación en el establecimiento de la red de enlaces de hidrógeno implicada en la activación del sustrato carbonílico. En el modelo de activación propuesto se asume que el grupo arilo del sustrato, más voluminoso, se sitúa lejos de la región interna del catalizador más impedida estéricamente. Sin embargo, esta simplificación por factores estéricos desprecia interacciones no covalentes⁹⁴ adicionales (hidrófobas, π - π , CH- π , etc), que podrían ser fundamentales para definir dicha orientación favorable. De hecho, como veremos posteriormente (Apartado **IV.3.2**), los α -cetoésteres con sustituyentes alifáticos no proporcionan niveles tan elevados de enantioselectividad en este sistema catalítico.



⁹³ Estructura de rayos X de una bis-urea relacionada que muestra dicha interacción intramolecular: Holakovský, R.; Pojarová, M.; Dusek, M.; Cejka, J.; Císarová, I. *Acta Crystallogr. Sect. E* **2011**, *67*, 6384.

⁹⁴ Artículos de revisión: a) Brière, J. F.; Oudeyer, S.; Dalla, V.; Levacher, V. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1696. b) Brak, K.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 534.

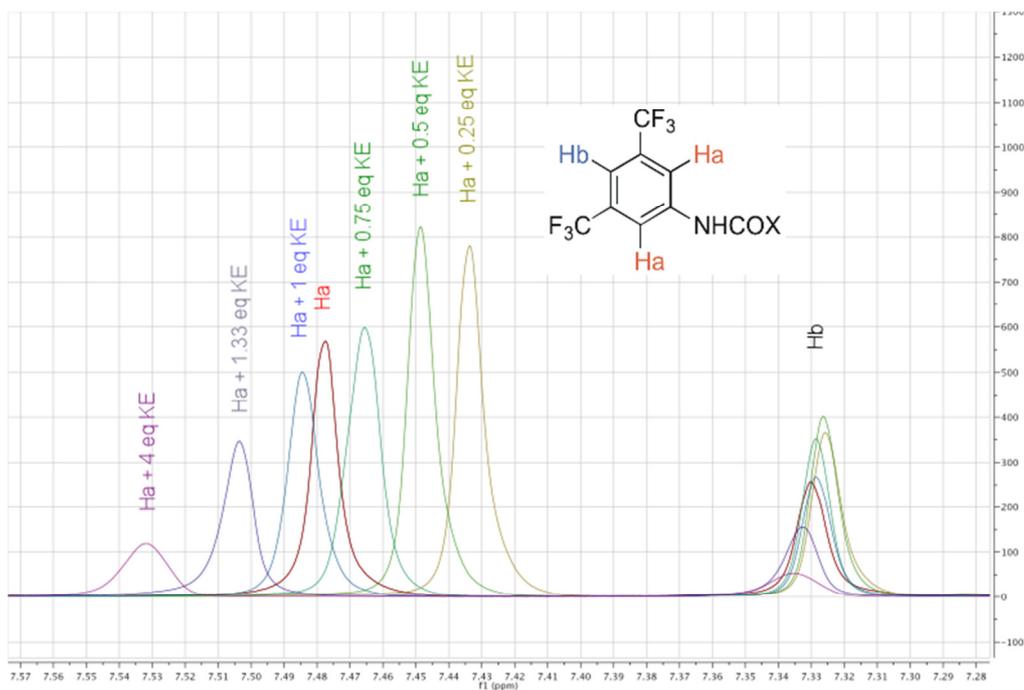


Figura 13. Estudio por ^1H -RMN de las interacciones entre **III** y el cetoéster **2a**.

IV.3.1.3. Diseño, síntesis y evaluación catalítica de nuevos organocatalizadores de segunda generación.

IV.3.1.3.1. Diseño de nuevos organocatalizadores híbridos derivados del BINAM.

Tras el estudio de las posibles interacciones propuestas en el modelo de activación dual desglosado en el Apartado **IV.3.1.2**, en la presente Tesis Doctoral se abordó el diseño de catalizadores de segunda generación (*Figura 14*) para la potenciación de la actividad catalítica y selectividad ampliada a una mayor gama de sustratos.

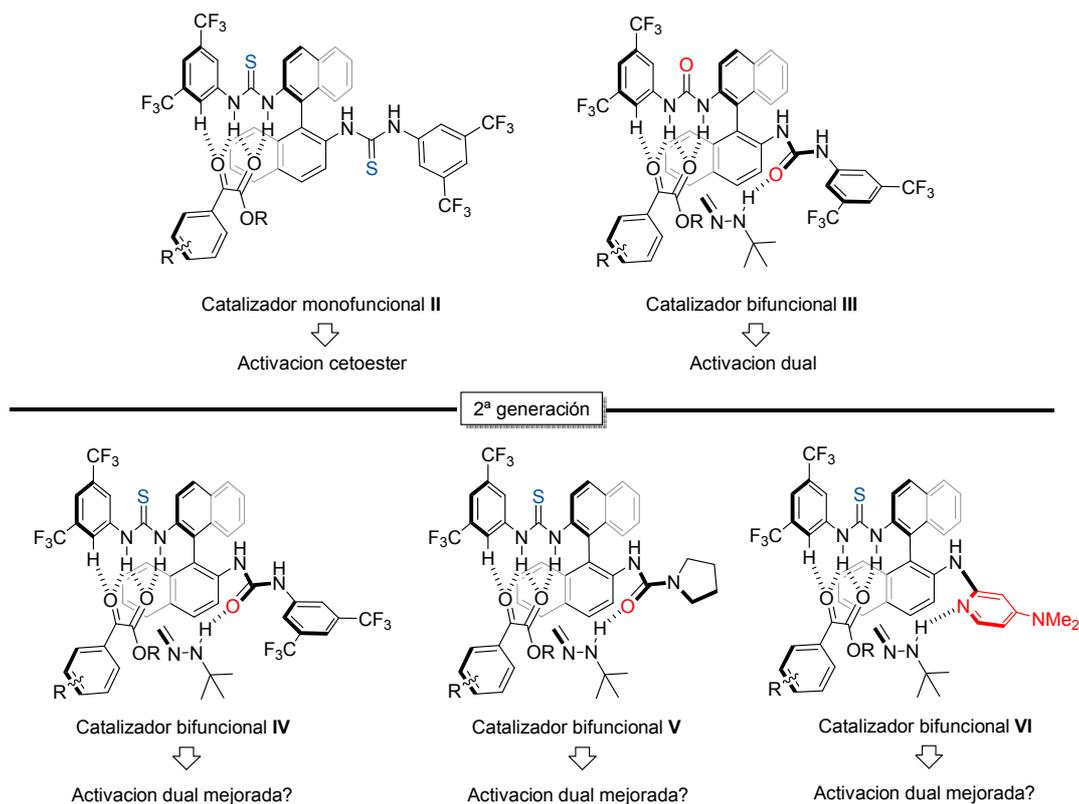


Figura 14. Diseño de nuevos organocatalizadores híbridos derivados del BINAM.

De este modo, y manteniendo la geometría proporcionada por la estructura del BINAM, se propuso, en primer lugar, un catalizador híbrido tiourea-urea **IV** que mantiene el elemento estructural clave (un carbonilo disponible para actuar como receptor de enlaces de hidrógeno). De este catalizador se esperaba una inducción de la enantioselectividad así como del sentido de la misma, similar a la bis-urea **III**, pudiendo mostrar una mejor actividad catalítica como consecuencia de la superior acidez del fragmento de tiourea. También se propusieron catalizadores híbridos en los que se incrementaría el carácter básico de una de las funcionalidades, con objeto de conseguir activaciones más eficientes para la hidrazona. Concretamente, se consideró la introducción de sustituyentes para aumentar la basicidad del grupo carbonilo, como la unidad de pirrolidina en **V**, cuya eficiencia en este sentido es bien conocida.

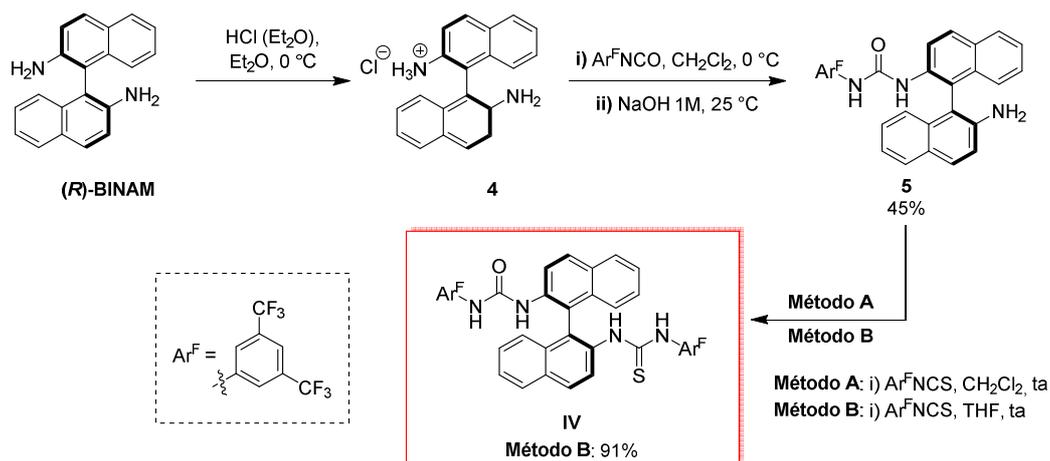
Alternativamente, se abordó la sustitución del átomo de oxígeno del grupo carbonilo por un nitrógeno básico, como ocurre en el derivado de dimetilaminopiridina (DMAP) **VI**. Este catalizador es conocido,⁹⁵ aunque se ha empleado en su forma protonada en un contexto sin relación con la presente Tesis Doctoral.

IV.3.1.3.2. Síntesis de nuevos organocatalizadores híbridos derivados del BINAM.

En una primera etapa abordamos la síntesis de catalizadores derivados del (*R*)-BINAM mediante la secuencia sintética recogida en el *Esquema 35*. La ruta sintética comienza con la síntesis de los precursores urea/amina primaria **5**, mediante un procedimiento descrito en la bibliografía,⁹⁶ que supone la formación del monoclorhidrato **4** y posterior adición al 3,5-bis(trifluorometil)fenil isocianato. Seguidamente, nos propusimos introducir el fragmento de tiourea en la amina **5**. Cuando se empleó diclorometano como disolvente (Método **A**), no se obtuvo el compuesto deseado. Sin embargo, el empleo de THF (Método **B**) condujo a la formación del catalizador híbrido tiourea/urea **IV** con un 91% de rendimiento.

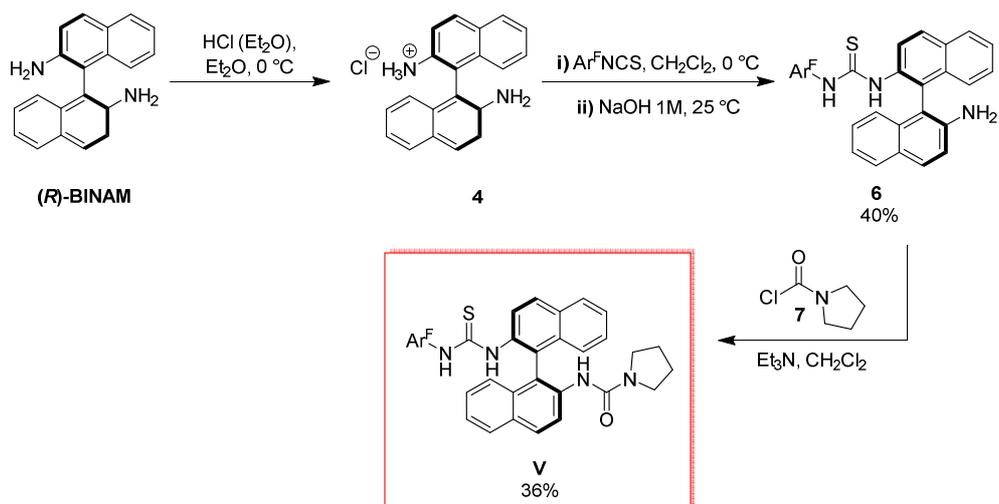
⁹⁵ Rabalakos, C.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13524.

⁹⁶ Rampalakos, C.; Wulff, W. *Adv. Synth. Cat.* **2008**, *350*, 1785.



Esquema 35. Síntesis del catalizador híbrido **IV**.

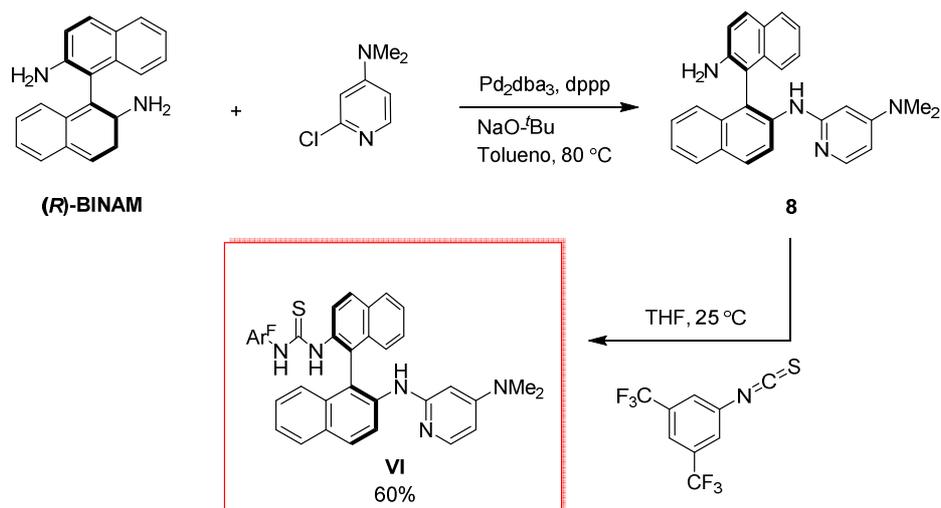
Siguiendo un procedimiento similar al anterior, abordamos la síntesis del catalizador **V** (*Esquema 36*). En este caso, el clorhidrato **4** se adicionó al 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianato, obteniéndose la correspondiente tiourea **6**. A continuación, por reacción del compuesto **6** con el cloruro de acilo **7** en diclorometano en presencia de Et_3N , se obtuvo el catalizador **V** con un 36% de rendimiento.



Esquema 36. Síntesis del catalizador híbrido **V**.

Para la síntesis del catalizador **VI** se partió también de BINAM y se utilizó una reacción de tipo Buchwald-Hartwig catalizada por Pd(0) con 2-cloro-4-dimetilaminopiridina⁹⁷ como reactivo. Seguidamente, la amina **8** se adicionó al correspondiente isotiocianato, originando el catalizador híbrido **VI** con un 60% de rendimiento (*Esquema 37*).

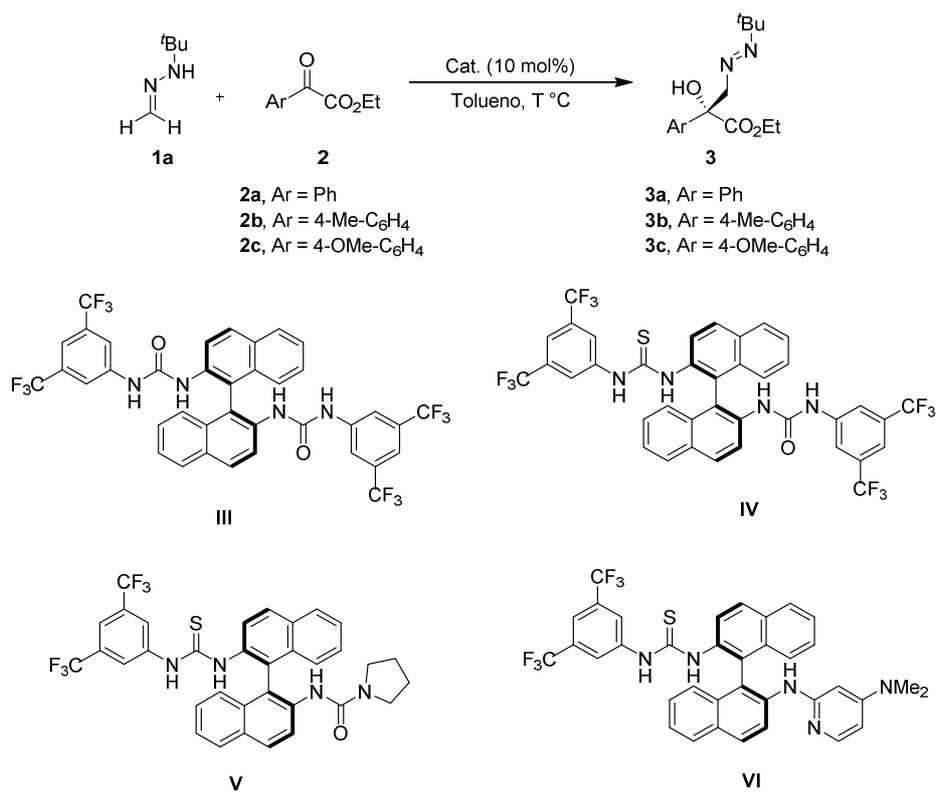
⁹⁷ Este compuesto se prepara fácilmente a partir de 2,4-dicloropiridina (comercial) y dimetilamina: Schlosser, M.; Bobbio, C.; Rausis, T. *J. Org. Chem.* **2005**, **70**, 2494.



Esquema 37. Síntesis del catalizador híbrido **VI**.

IV.3.1.3.3. Evaluación de la actividad catalítica de organocatalizadores híbridos derivados del BINAM.

Los nuevos catalizadores híbridos sintetizados fueron evaluados en las condiciones de reacción previamente optimizadas para la reacción de la *N*-*tert*-butilhidrazona del formaldehído y el fenil glioxilato de etilo **2a** (tolueno/ -30 °C) (Esquema 38).



Esquema 38.

Tabla 1. Adición de la *N-terc*-butilhidrazona del formaldehído (**1a**) a los α -cetoésteres **2**.^a

Entrada	2	T (°C)	Cat.	t (h)	Rend 3a-c (%) ^b	ee (%) ^c
1	2a	-30	III	78	96	90
2	2a	-30	IV	64	98	88
3	2a	-30	V	86	70	<i>rac</i>
4	2a	-30	VI	86	60	<i>rac</i>
5	2b	-15	III	72	96	82
6	2b	-15	IV	70	94	80
7	2c	-15	III	144	67	72
8	2c	-15	IV	135	70	70

^a Las reacciones se llevaron a cabo con **2** (0.5 mmol), **1a** (1 mmol), catalizador (10 mol %) en tolueno (0.5 mL) a la temperatura correspondiente. ^b Rendimiento de producto aislado. ^c Determinado mediante HPLC.

Como puede observarse de los datos recogidos en la *Tabla 1*, el catalizador tiourea-urea **IV** originó el diazeno **3a** (Ar = Ph) con un 98% de rendimiento y un 88% de exceso enantiomérico (resultados similares a los obtenidos con la bis-urea **III**, *Tabla 1*, entradas 1 vs 2) y en un tiempo de reacción ligeramente más corto (64 h). Estos resultados refuerzan el modelo de activación dual propuesto, demostrando que un único fragmento de urea serviría para mantener la activación de la hidrazona, mientras que la mayor velocidad de reacción vendría dada por la mejor capacidad donadora de enlaces de hidrógeno del fragmento de tiourea (activación de **2**). Por otro lado, los catalizadores **V** y **VI** demostraron ser menos reactivos, originando el diazeno **3a** (Ar = Ph) con rendimientos moderados (60-70%) en tiempos de reacción más prolongados (86 h) y, sorprendentemente en forma racémica (entradas 3 y 4, *Tabla 1*). En el caso del catalizador **V**, que presenta una urea con mayor capacidad aceptora de enlaces de hidrógeno, podría considerarse una desactivación del catalizador debido a un reconocimiento molecular intramolecular tiourea-urea demasiado fuerte (*Figura 15*);⁹⁸

⁹⁸ Estructura de Rayos X para una bisurea análoga en la que se observa dicha interacción: *Acta Cryst. Sect. E*, 2011, 67, 0384-0385.

mientras que el resultado obtenido con el catalizador **VI** indica que la combinación tiourea/DMAP (base de Brønsted) no es adecuada para nuestro sistema.

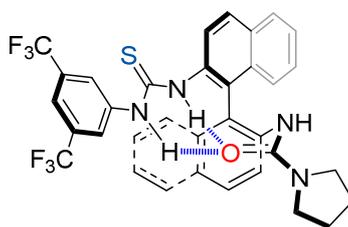


Figura 15.

Con objeto de discernir si el catalizador híbrido **IV** es realmente un catalizador con actividad mejorada respecto al catalizador **III**, llevamos a cabo el estudio de la reacción con los sustratos menos reactivos de la serie (sustituyentes arilo ricos en electrones; **2b**, Ar = 4-Me-C₆H₄ y **2c**, Ar = 4-OMe-C₆H₄), en tolueno a -15 °C. De nuevo, se obtuvieron resultados consistentes con los obtenidos empleando **III** tanto en reactividad como enantioselectividad (*Tabla 1*, entradas 5-8). Sin embargo, los tiempos de reacción esencialmente semejantes no justifican el empleo de un catalizador híbrido más difícil de sintetizar.

IV.3.1.4. Productos primarios de la reacción hetero-carbonil-énica: Versatilidad sintética.

Los diazenos sintetizados **3**, productos primarios de la reacción hetero-carbonil-énica, que contienen centros estereogénicos cuaternarios altamente funcionalizados, presentan un elevado valor sintético como intermedios de diversos tipos de compuestos con actividad biológica, como la anisodina (actividad antiespasmódica y anticolinérgica) y fármacos antifúngicos del grupo de los derivados triazólicos, como el voriconazol y el posaconazol (*Figura 16*). El primero de ellos se comercializa por Pfizer con el nombre VFEND[®], y se ha constituido como el tratamiento de referencia para la aspergilosis

invasiva que ataca a pacientes inmunodeprimidos como consecuencia de cánceres ematológicos ó transplantes de órganos, mostrándose claramente más eficiente que la anfotericina B.⁹⁹ El posaconazol, por su parte, que se comercializa por Schering-Plough con el nombre de Noxafil[®], presenta una mayor actividad respecto a otros antifúngicos de la serie,¹⁰⁰ y además es activo frente a un espectro más amplio de patógenos.¹⁰¹

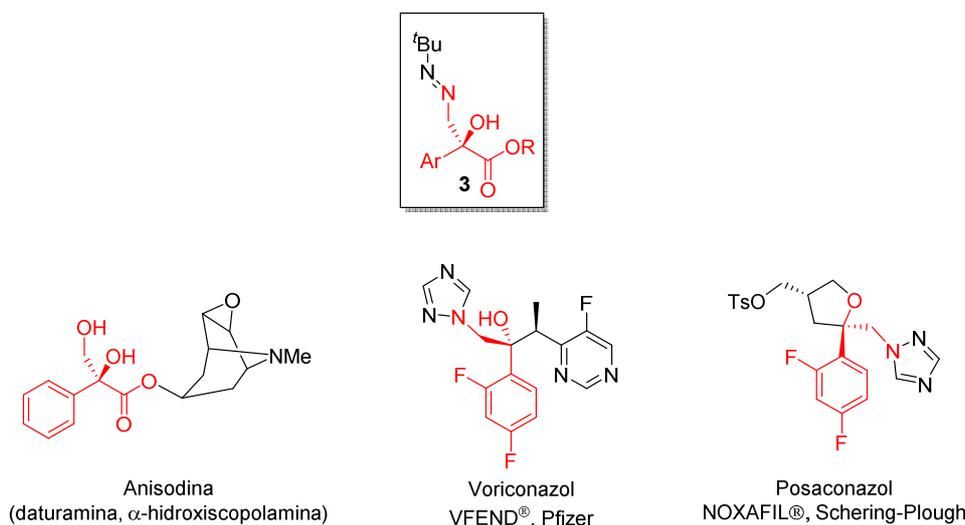


Figura 16.

⁹⁹ a) Herbrecht, R.; Denning, D. W.; Patterson, T. F.; Bennett, J. E.; Greene, R. E.; Oestmann, J.-W.; Kern, W. V.; Marr, K. A.; Ribaud, P.; Lortholary, O.; Sylvester, R.; Rubin, R. H.; Wingard, J. R.; Stark, P.; Durand, C.; Caillot, D.; Thiel, E.; Chandrasekar, P. H.; Hodges, M. R.; Schlamm, H. T.; Troke, P. F.; De Pauw, B. *For The Invasive Fungal Infections Group Of The European Organisation For Research And Treatment Of Cancer And The Global Aspergillus Study Group*, *N. Engl. J. Med.* **2002**, 347, 408. b) Patterson, T.; Boucher, H.; Herbrecht, R.; Denning, D.; Lortholary, O.; Ribaud, P.; Rubin, R.; Wingard, J.; DePauw, B.; Schlamm, H.; Troke, P.; Bennett, J. *Clin. Infect. Dis.* **2005**, 41, 1448.

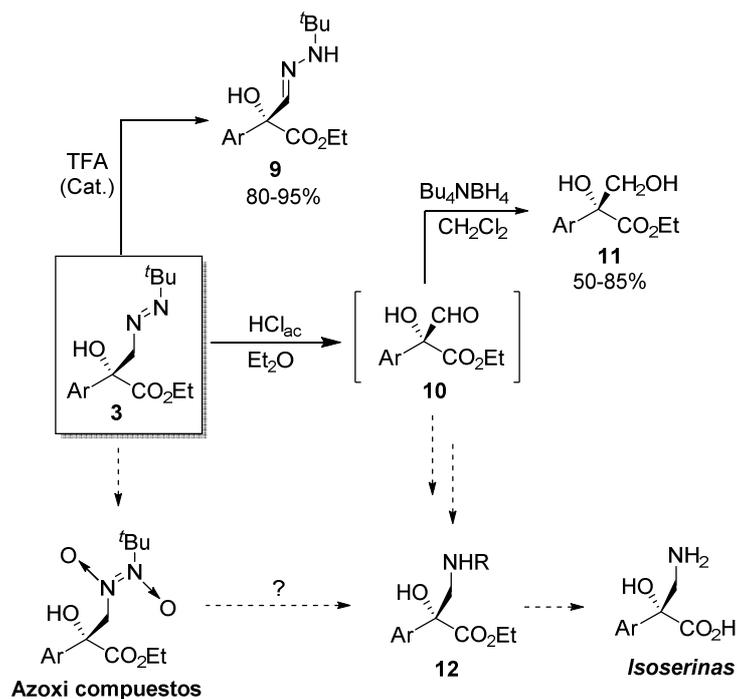
¹⁰⁰ a) Cornely, O.; Maertens, J.; Winston, D.; Perfect, J.; Ullmann, A.; Walsh, T.; Helfgott, D.; Holowiecki, J.; Stockelberg, D.; Goh, Y.; Petrini, M.; Hardalo, C.; Suresh, R.; Angulo-González, D. *N. Engl. J. Med.* **2007**, 356, 348. b) Ullmann, A.; Lipton, J.; Vesole, D.; Chandrasekar, P.; Langston, A.; Tarantolo, S.; Greinix, V.; Morais de Azevedo, W.; Reddy, V.; Boparai, N.; Pedicone, L.; Patino, H.; Durrant, S. *N. Engl. J. Med.* **2007**, 356, 335.

¹⁰¹ Schiller, D. S.; Fung, H. B. *Clin. Ther.* **2007**, 29, 1862.

Para explotar el potencial sintético de los productos obtenidos, en nuestro grupo de investigación se optimizaron diversas transformaciones de interés (*Esquema 39*).¹⁰² Desde los trabajos de Baldwin es conocido que los azocompuestos tautomerizan fácilmente mediante catálisis ácida a sus correspondientes hidrazonas **9**, que a su vez son fácilmente hidrolizables.¹⁰³ Por tanto, un simple tratamiento con HCl acuoso en un medio bifásico proporciona los correspondientes α -hidroxialdehídos **10**, que si bien no resisten una purificación cromatográfica, se aíslan con un alto grado de pureza y pueden ser usados directamente en cualquier transformación. En el caso particular de los α -hidroxialdehídos **10**, una reducción in situ con borohidruro de tetrabutilamonio en diclorometano originó los dioles **11** con buenos rendimientos globales (diazeno \rightarrow diol).

¹⁰² Crespo-Peña, A.; Monge, D.; Martín-Zamora, E.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12912.

¹⁰³ Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Jain, A. U.; Koine, J. N.; Perry, M. W. D. *Tetrahedron* *1986*, *42*, **4234**.



Esquema 39.

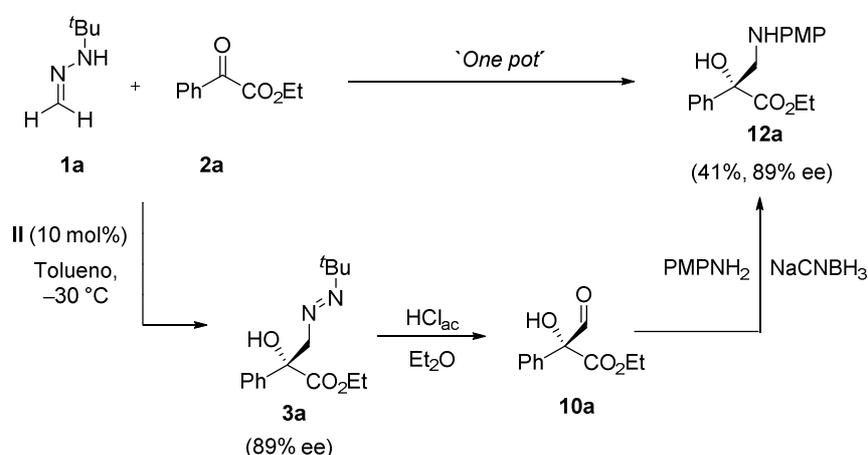
En la presente Tesis Doctoral se ha extendido el potencial de estos compuestos abordando la síntesis de los correspondientes β -amino α -hidroxi ésteres **12** (precursores de isoserinas¹⁰⁴ y β -lactamas¹⁰⁵) mediante dos variantes sintéticas: a) aminación reductora de los α -hidroxialdehídos **10**. b) posible labilización del enlace N=N mediante procesos oxidantes de los azocompuestos **3**.

¹⁰⁴ Galeazzi, R.; Martelli, G.; Mobbili, G.; Orena, M.; Rinaldi, S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2571.

¹⁰⁵ a) Greenlee, W. J.; Springer, J. P.; Patchett, A. A. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 165. b) Kiyota, H.; Takai, T.; Saitoh, M.; Nakayama, O.; Oritani, T.; Kuwahara, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8191.

IV.3.1.4.1. Aminación reductora de los α -hidroxialdehídos **10**: Síntesis de los β -amino α -hidroxiésteres **12**.

Tras comprobar que el α -hidroxi aldehído **10a** era compatible con una aminación reductora convencional ($\text{PMPNH}_2/\text{NaCNBH}_3$), se llevó a cabo la síntesis *one-pot* del β -amino α -hidroxiéster **12a**. Empleando como sistema modelo el producto primario de la reacción hetero-carbonil-énica entre la *N*-*tert*-butilhidrazona del formaldehído (**1a**) y el fenilglioxilato de etilo (**2a**), y siguiendo un protocolo optimizado para la secuencia tautomerización/hidrólisis/aminación reductora, se obtuvo **12a** con un rendimiento global del 41%, conservándose el exceso enantiomérico del azocompuesto **3a** (89% ee) (*Esquema 40*).

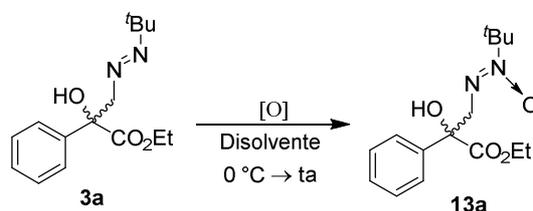


Esquema 40. Síntesis “one-pot” de β -amino α -hidroxialdehído **12a**.

IV.3.1.4.2. Oxidación de diazenos **3**: Síntesis de Azoxiésteres **13**.

Alternativamente, con el mismo diazeno modelo **3a**, se investigó la posible labilización del enlace $\text{N}=\text{N}$ mediante *N*-oxidación o doble *N*-oxidación, procesos poco desarrollados en la bibliografía. Los ensayos iniciales se llevaron a cabo sobre el diazeno **3a** (racémico) empleando varios reactivos oxidantes en distintos medios de reacción

(Tabla 2). El empleo de peryodato sódico/CH₂Cl₂ y ácido peracético/CH₃COOH (entradas 1 y 2) originó una mezcla compleja de reacción, mientras que ácido *meta*-cloroperbenzóico (mCPBA)/CH₂Cl₂ dio lugar a una reacción limpia y regioselectiva [*N*-oxidación del átomo de nitrógeno adyacente al grupo *tert*-butilo voluminoso (confirmado en estructuras de rayos X)], proporcionando el azoxi éster **13a** con un 70% de rendimiento tras 4 horas (entrada 3). Finalmente, la combinación de monoperoxifalato de magnesio (MMPP)/MeOH (medio prático ligeramente ácido) resultó ser más eficiente, obteniéndose, tras 1 hora de reacción, **13a** con excelente rendimiento (95%) y completa regioselectividad (entrada 4). El azoxi éster **13a** resultó ser un producto extremadamente resistente a condiciones de oxidación más forzadas (doble *N*-oxidación); así como a reacciones de rotura del enlace N=N por hidrogenólisis.



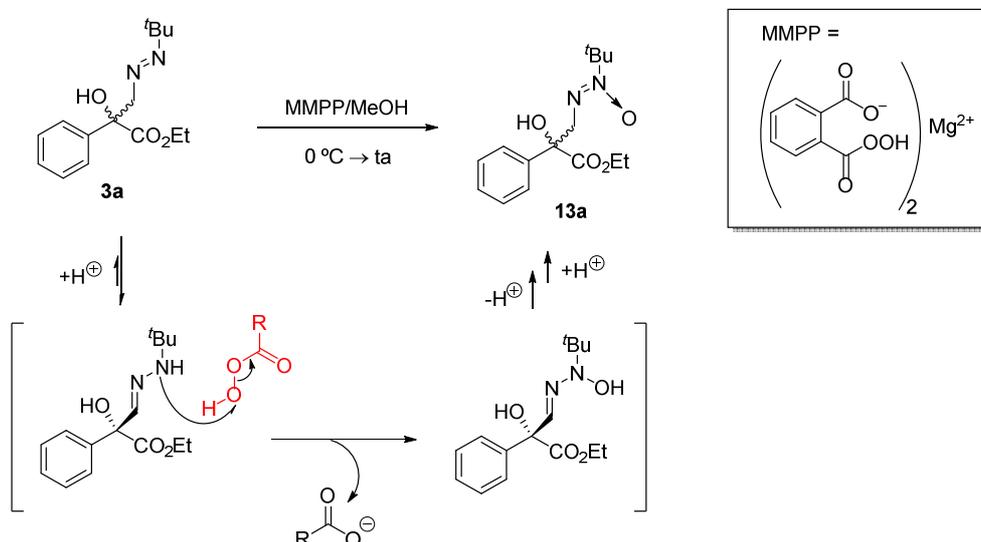
Esquema 41.

Tabla 2.^a

Entrada	Oxidante	Disolvente	t (h)	Rdto 13a (%)
1	NaIO ₄	CH ₂ Cl ₂	2	Mezcla compleja
2	CH ₃ CO ₃ H	CH ₃ COOH	4	Mezcla compleja
3	mCPBA	CH ₂ Cl ₂	4	70
4	MMPP	MeOH	1	95

^a Las reacciones se llevaron a cabo con **3a** (0.3 mmol), **oxidante** (2-3equiv.), en el disolvente correspondiente (1.0 mL).

La oxidación regioselectiva sobre el nitrógeno que presenta como sustituyente el grupo *terc*-butilo, y que por tanto está más impedido estéricamente, podría explicarse asumiendo que tiene lugar una tautomerización previa diazeno-hidrazona, facilitada por el medio ligeramente ácido prótico (*Esquema 42*).¹⁰⁶



Esquema 42. Mecanismo posible para la *N*-oxidación selectiva de los diazenos **3**.

IV.3.1.4.3. Síntesis enantioselectiva “one-pot” de los azoxiésteres **13**.

Los azoxi compuestos de origen natural, caracterizados por la presencia del grupo azoxi $N=N \rightarrow O$, constituyen una familia importante de compuestos con actividades biológicas diversas.¹⁰⁷ Entre los miembros más destacados se puede incluir el agente

¹⁰⁶ La oxidación de monoalquil-hidrazonas a azoxi compuestos por perácidos ha sido descrita: Gillis, B. T.; Schimmel, K. F. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 413.

¹⁰⁷ Ejemplos seleccionados: Antimicrobial y citotóxico elaiomicina: a) Ding, I.; Ndejoung, B. L. T.; Maier, A.; Fiebig, H. H.; Hertweck, C. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 1729; Antibiótico valanimicina: b) Garg, R. P.; Qian, X. L. L.; Alemany, L. B.; Moran, S.; Parry, R. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2008**, *105*, 6543; Agente antifúngico maniwamicina A: c) Nakayama, M.; Takahashi, Y.; Itoh, H.; Kamiya, K.; Shiratsuchi, M.; Otani, G. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1535; Azoxibacilina: d)

antitumoral Valanimicina,¹⁰⁸ el antibiótico Elaiomicina (Stevens *et al.*, 1956; 1958; 1959),¹⁰⁹ los agentes antifúngicos Maniwamicina A y azoxibacilina,¹¹⁰ y los compuestos nematocidal Jietacinas A y B.¹¹¹ Sin embargo, la creciente demanda de azoxi compuestos sintéticos con potenciales propiedades biológicas contrasta con la escasez de metodologías eficientes para su síntesis.

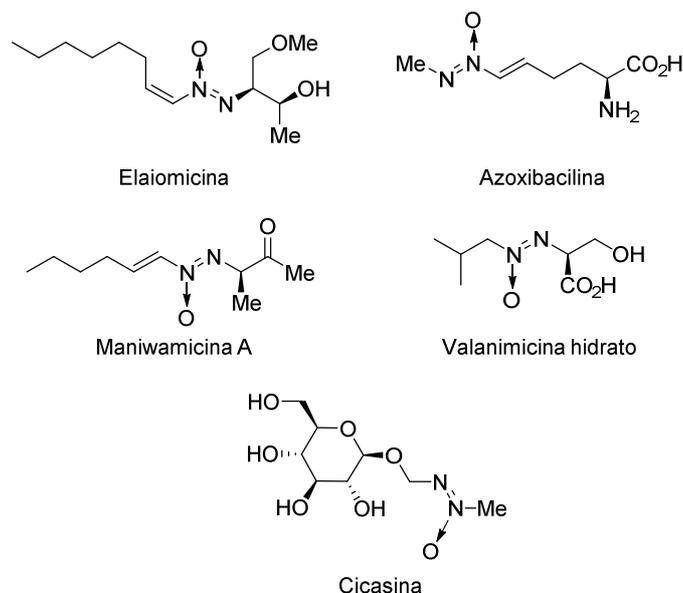


Figura 17. Azoxi compuestos de origen natural.

Aoki, Y.; Yamamoto, M.; Hosseini-Mazinani, S. M.; Koshikawa, N.; Sugimoto, K.; Arisawa, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, *40*, 127.

¹⁰⁸ Yamato, M.; Inuma, H.; Naganawa, H.; Yamagishi, Y.; Hamada, M.; Masuda, T.; Umezawa, H. *The Journal of Antibiotics.* **1986**, *39*.

¹⁰⁹ a) Stevens, C. L.; Gillis, B. T.; French, J. C.; Haskell, T. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3229.

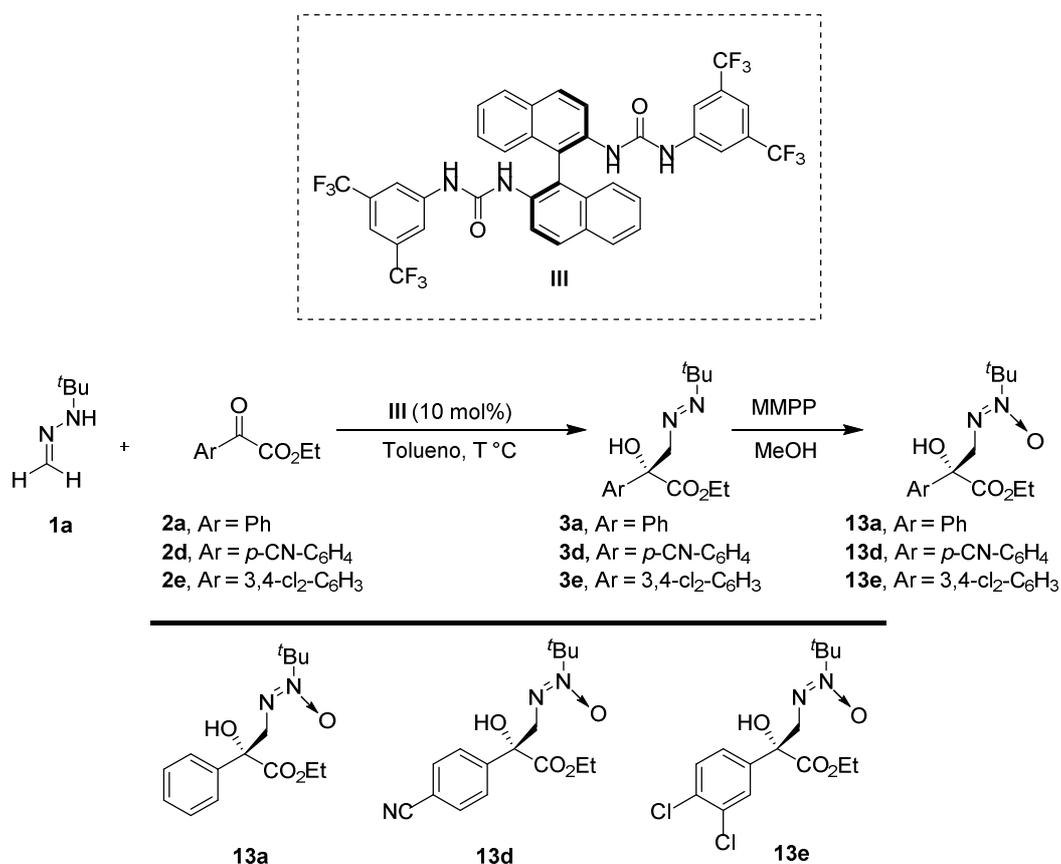
b) Stevens, C. L.; Gillis, B. T.; French, J. C.; Haskell, T. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6088. c)

Stevens, C. L.; Gillis, B. T.; Haskell, T. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1435.

¹¹⁰ Fujiu, M.; Sawairi, S.; Shimada, H.; Takaya, H.; Aoki, Y.; Okuda, T.; Yokose, K. *The Journal of Antibiotics.* **1994**, *47*.

¹¹¹ Imamura, N.; Kuga, H.; Otaguro, K.; Takaya, H.; Omura, S. *The Journal of Antibiotics.* **1989**.

En este contexto, el acceso a azoxi compuestos densamente funcionalizados y enantioméricamente enriquecidos resulta relevante. Por tanto, se abordó el desarrollo de un protocolo para llevar a cabo una síntesis enantioselectiva “one-pot” basada en la reacción hetero-carbonil-énica (etapa de funcionalización asimétrica) seguida por la oxidación selectiva promovida por MMPP. Es de destacar que la optimización de la *N*-oxidación en el medio de reacción tolueno/MeOH y en presencia del catalizador **III** y la hidrazona **1a** en exceso requirió 5 equivalentes de MMPP. En las condiciones optimizadas, se sintetizó una serie representativa de azoxi ésteres **13a**, **13d,e** con buenos rendimientos y excesos enantioméricos, recogidos en la *Tabla 3*.



Esquema 43.

Tabla 3. Síntesis enantioselectiva de los axoziésteres **13a** y **13d,e**.^a

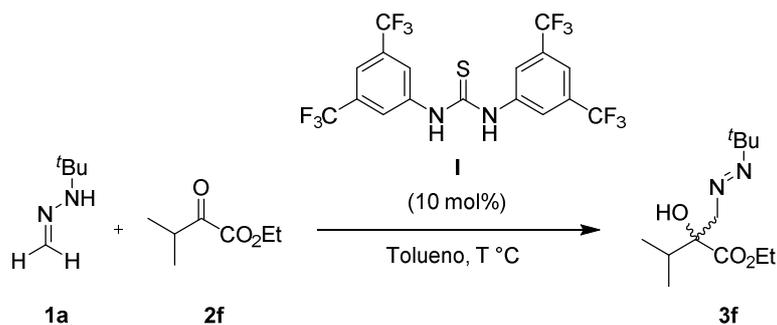
Entrada	Sustrato 2	T (°C)	t (h) ^b	Producto 13	Rend. (%) ^c	ee (%) ^d
1	2a	-30	48	13a	80	90
2	2d	-45	7	13d	90	92
3	2e	-45	9	13e	83	89

^a Las reacciones se llevaron a cabo con **1a** (1.2 mmol), **2** (0.6 mmol), catalizador (10 mol %) en tolueno (0.6 mL) a la temperatura correspondiente. ^b Tiempo de reacción del primer paso. ^c Rendimiento de producto aislado. ^d Determinado mediante HPLC.

IV.3.2. Adición organocatalítica enantioselectiva de la *N-terc*-butilhidrazona de formaldehído (**1a**) a α -ceto ésteres alifáticos.

Teniendo en cuenta los excelentes resultados obtenidos en la reacción heterocarbonil-énica de la *N-terc*-butilhidrazona del formaldehído **1a** con los α -cetoésteres aromáticos **2**, en la siguiente etapa de este proyecto se consideró el estudio de la expansión de la metodología a α -cetoésteres alifáticos. Experimentos preliminares llevados a cabo en nuestro grupo empleando 3-metil-2-oxobutanoato de etilo **2f** como sustrato modelo alifático (*Esquema 44*), en tolueno y a temperatura ambiente, indicaron que la reacción en condiciones térmicas (no catalizada) procede con un 85% de conversión en 6 horas.¹¹² Esta alta reactividad observada en el denominado “background” dificultaría en principio el desarrollo de la versión catalítica enantioselectiva que se pretendía desarrollar. Sin embargo, a -15 °C, se observó una notable ralentización, teniendo lugar una conversión del 60% tras 48 h de reacción. Por otra parte, la adición de un 10 mol% de la *N,N*-bis[3,5-bis(trifluorometil)]fenil tiourea **I** produjo un aumento relativo de la conversión (90% tras 48 h).

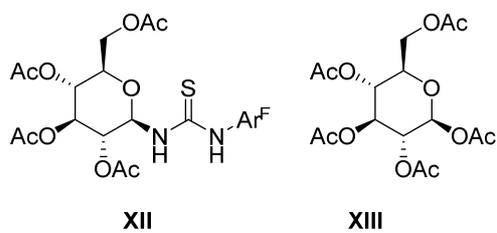
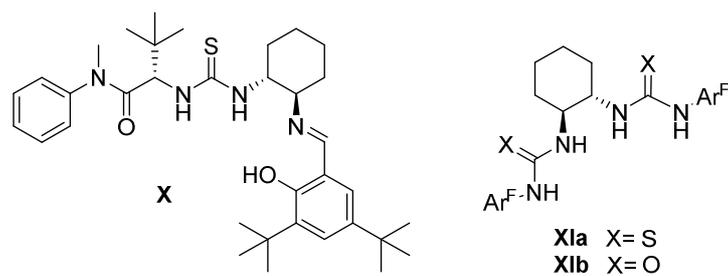
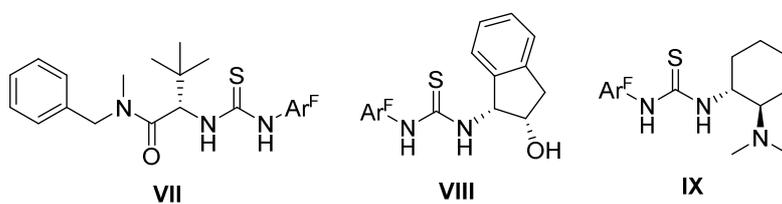
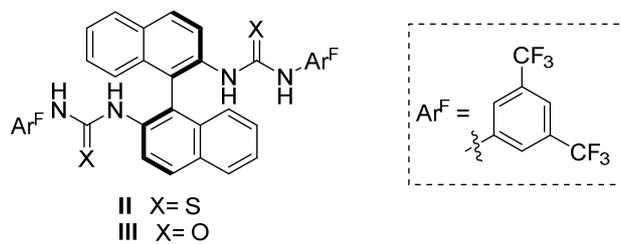
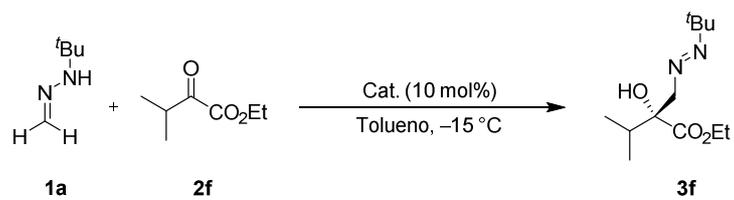
¹¹² El seguimiento de la reacción se llevó a cabo mediante cromatografía de gases [columna Chrompark CP7500 (β -ciclodextrina, 225 m x 0.25 mm x 0.25 μ m)]. Mediante esta técnica se determinaron las conversiones, y los excesos enantioméricos de las reacciones enantioselectivas.



Esquema 44.

IV.3.2.1. Estudio preliminar de la reacción catalítica enantioselectiva: (tio)ureas bifuncionales.

En la siguiente etapa de la investigación de esta Tesis Doctoral, tomando como referencia la activación proporcionada por la tiourea **I**, se llevó a cabo una investigación preliminar de la versión enantioselectiva de la reacción modelo (*Esquema 45*). Los estudios preliminares se llevaron a cabo en tolueno, a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ empleando un 10 mol% de los organocatalizadores **II**, **III**, **VII-XIII**.



Esquema 45. Adición organocatalítica enantioselectiva de **1a** a **2f**.

Inicialmente se exploró el comportamiento de las tioureas bifuncionales **VII-IX**, las cuales contienen en su estructura fragmentos derivados de aminoácido, aminoalcohol y diamina. Estos catalizadores proporcionaron un nivel aceptable de activación, originando el diazeno **3f** con bajos excesos enantioméricos (*Tabla 4*, entradas 1-3). El catalizador tipo Jacobsen **X**, que posee una estructura en la que el grupo tiourea es flanqueado por un fragmento derivado de aminoácido y una base de Schiff con un hidroxilo fenólico, se mostró más selectivo y menos activo (*Tabla 4*, entrada 4). La menor reactividad podría correlacionarse con la menor acidez del grupo tiourea, que en este caso carece del sustituyente aromático [3,5-bis(trifluorometil)fenil] directamente unido a los átomos de nitrógeno.

Seguidamente se analizaron catalizadores multicentro bis(tio)urea que se habían mostrado muy efectivos con los cetoésteres aromáticos. La bistiourea **XIa** resultó ser un catalizador más activo que la bisurea **XIb** (*Tabla 4*, entradas 5-6), en consonancia con la mayor acidez de las tioureas (pK_a tiourea = 21.0, pK_a urea = 26.9 en DMSO).¹¹³ Sin embargo, la geometría proporcionada por el esqueleto de *trans*-ciclohexil-1,2-diamina resultó ser inapropiada, originando reacciones poco selectivas (<20% ee). Por otro lado, en la serie de bis(tio)ureas derivadas del BINAM (**II**, **III**), la bis-urea **III** resultó ser más selectiva, mostrando un nivel de reactividad similar a la bis-tiourea **II** (*Tabla 4*, entradas 7-9), y conduciendo al diazeno **3f** con un rendimiento moderado del 64% y un 72% de exceso enantiomérico. Al igual que ocurría en las reacciones con los α -ceto ésteres aromáticos, la divergencia estereoquímica entre bis-tiourea **II** y bis-urea **III** apoyan un mecanismo de activación dual basado en la participación diferencial del fragmento de urea, que en el diseño basado en derivados del BINAM, permitiría activar/dirigir a la hidrazona mediante la formación de un enlace de hidrógeno (NH--O=).

Finalmente se evaluó el catalizador **XII**, derivado de D-Glucosa con la tiourea en la posición 1, observándose una alta actividad catalítica en una reacción poco enantioselectiva (*Tabla 4*, entrada 10). Un experimento control con la glucosa peracetilada **XIII** (entrada 11) confirmó que la presencia del carbohidrato proporciona una vía de activación no selectiva del sistema (presumiblemente activación de la

¹¹³ Bordwell, F.G.; Algrim, D. J.; Jr. Harrelson, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *110*, 5903.

hidrazona); al mismo tiempo que justifica la necesidad de catalizadores bifuncionales para la activación simultánea de ambos reactivos.

Tabla 4. Ensayos de síntesis catalítica enantioselectiva de **3f**.^a

Entrada	Catalizador	t (h)	Conv. (%) ^b	Rend. (%) ^c	ee (%) ^d
1	VII	43	87	78	16
2	VIII	43	85	67	8
3	IX	43	87	76	14
4	X	72	41	38	60
5	XIa	22	86	85	12
6	XIb	22	30	25	20
7	II	22	45	39	40
8	III	22	44	38	72
9	III	43	66	64	72
10	XII	43	95	90	22
11	XIII	43	65	60	<i>rac</i>

^a Las reacciones se llevaron a cabo con **2f** (0.5 mmol), **1a** (1 mmol), catalizador (10 mol %) en tolueno (0.5 mL) a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^b Determinada mediante CG. ^c Determinado mediante CG. ^d Determinado mediante CG.

Es importante destacar que la reactividad intrínseca del α -ceto éster alifático **2f** dificulta la optimización de la reacción con la bis-urea **III**, limitando la temperatura a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ y conduciendo a conversiones máximas del 70% en tiempos de reacción prolongados.

IV.3.2.2. Diseño y síntesis de tioureas derivadas de carbohidratos.

Motivados por la excelente actividad catalítica de la tiourea **XII** en la reacción hetero-carbonil-énica de la *terc*-butilhidrazona del formaldehído (**1a**) con **2f** y las enormes posibilidades de modulación que ofrecen los carbohidratos, nos propusimos el

diseño y la síntesis de nuevas familias de catalizadores tipo tiourea derivados de éstos, como herramienta para conseguir extender la reacción con α -ceto ésteres alifáticos de una manera eficiente desde el punto de vista de la enantioselectividad.

IV.3.2.2.1. (Tio)ureas derivadas de carbohidratos en organocatálisis asimétrica.

Aminoácidos, terpenos, hidroxiácidos y alcaloides han encontrado una amplia aplicación en síntesis estereoselectiva. Sin embargo, un análisis de la bibliografía revela que los carbohidratos, que son los compuestos quirales más abundantes en la naturaleza, han recibido una menor atención en este contexto.¹¹⁴ Su diversidad estructural, abundancia natural, estabilidad conformacional y alta densidad de grupos funcionales, ofrecen una amplia variedad de oportunidades, y en los últimos años han motivado el desarrollo de estrategias basadas en esta fuente de quiralidad introducida en auxiliares quirales,¹¹⁵ reactivos,¹¹⁶ ligandos de complejos organometálicos¹¹⁷ u organocatalizadores.¹¹⁸

¹¹⁴ Artículos de revisión: a) Boysen, M. M. K. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8648. b) Lehnert, T.; Özüdüru, G.; Grugel, H.; Albrecht, F.; Telligmann, S. M.; Boysen, M. M. K. *Synthesis*. **2011**, 2685.

¹¹⁵ a) Ugi, I.; Offermann, K.; Herlinger, H.; D. Marquarding, D. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1967**, *709*, 1. b) Kunz, H.; Sager, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 557. c) Kunz, H.; Sager, W.; Pfrengle, W.; Schanzenbach, D. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4397. d) Kunz, H.; Schanzenbach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1068. e) Kunz, H.; Sager, W.; Schanzenbach, D.; Decker, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 649. f) Kunz, H.; RNck, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 336. g) Kunz, H. *Pure Appl. Chem.* **1995**, *67*, 1627. h) Lehnhoff, S.; Goebel, M.; Karl, R. M.; R. Klçsel, R.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1104. i) Hultin, P. G.; Earle, P. G.; Sudharshan, M. A.;. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14823. j) Kunz, H.; Burgard, A.; Schanzenbach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 386. k) Totani, K.; Nagatsuka, T.; Takao, K.; Ohba, S.; Tadano, K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1447. l) Totani, K.; Nagatsuka, T.; Yamaguchi, S.; Takao, K.; Ohba, S.; Tadano, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5965. m) Totani, K.; Takao, K.; Tadano, K. *Synlett* **2004**, 2066. n) Knauer, S.; Kranke, B.; Krause, L.; Kunz, H. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1739.

¹¹⁶ a) Riediker, M.; Duthaler, R. O. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 494. b) Duthaler, R.O.; Hafner, A.; Riediker, M. *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 631. c) Hafner, A.; Duthaler, R. O.; Marti, R.; Rihs, G.; Rothe-Streit, P.; Schwarzenbach, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2321. d) Duthaler, R. O.; Hafner, A. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 807.

¹¹⁷ a) Cullen, W. R.; Sugi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1635. b) Jackson, R.; Thompson, D. J. *J. Organomet. Chem.* **1978**, *159*, C29. c) Selke, R. *React. Kinet. Catal. Lett.* **1979**, *10*, 135. d) Sinou, D.; Descotes, G. *React. Kinet. Catal. Lett.* **1980**, *14*, 463. e) Selke, R.; Prakt. *J. Chem.* **1987**, 329, 717. f) Cho, B. T.; Kim, N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1996**, *1*, 2901. g) Girser, B.; Kunz, H.

El ejemplo más representativo de este tipo de organocatalizadores es sin lugar a dudas la cetona derivada de D-fructosa **XIV** (Figura 18), empleada en la metodología de Shi para la epoxidación de alquenos.¹¹⁹ Por otra parte, el carbohidrato más simple empleado como organocatalizador es la D-glucosamina **XV** (Figura 18), sustancia presente en el tejido cartilaginoso y en el cartílago que se encuentra entre las articulaciones de los seres humanos. La D-glucosamina cataliza una serie de reacciones involucradas en la síntesis de los tejidos.¹²⁰ Este hecho, y el conocimiento de que algunos derivados de glucosamina están implicados en diversas reacciones biológicas, hizo que Tripathi y col. investigaran la posibilidad de utilizar la glucosamina como catalizador para reacciones aldólicas.¹²¹ Más recientemente, Zhang, Chen y colaboradores llevaron a cabo reacciones aldólicas entre isatinas y cetonas empleando como organocatalizador el derivado de glucosamina **XVI**.¹²²

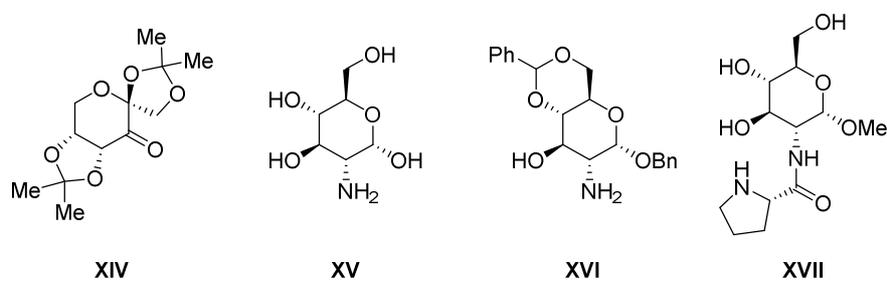


Figura 18. Organocatalizadores derivados de carbohidratos simples.

Synlett **1998**, 53. h) Yonehara, K.; Hashizume, T.; Mori, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *Chem. Commun.* **1999**, 415. i) Yonehara, K.; Hashizume, T.; Mori, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9374. j) Hashizume, T.; Mori, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5197. k) Yonehara, K.; Mori, K.; Hashizume, T.; Chung, K.-G.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *603*, 40. l) Bauer, T.; Tarasiuk, T.; Pas´niczek, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 77.

¹¹⁸ Artículo de revision: Phillips, A. M. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7291.

¹¹⁹ Shi, Y. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 488. b) Frohn, M.; Shi, Y. *Synthesis* **2000**, 1979.

¹²⁰ Singh, N.; Pandey, J.; Tripathi, R. P. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 743.

¹²¹ a) Bañón-Caballero, A.; Guillena, G.; Nájera, C. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2014**, *11*, 118. b) Mlynarski, J.; Bas, S. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 577. c) Modificaciones posteriores de D-glucosamina: Agarwal, J.; Peddinti, R. K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3502.

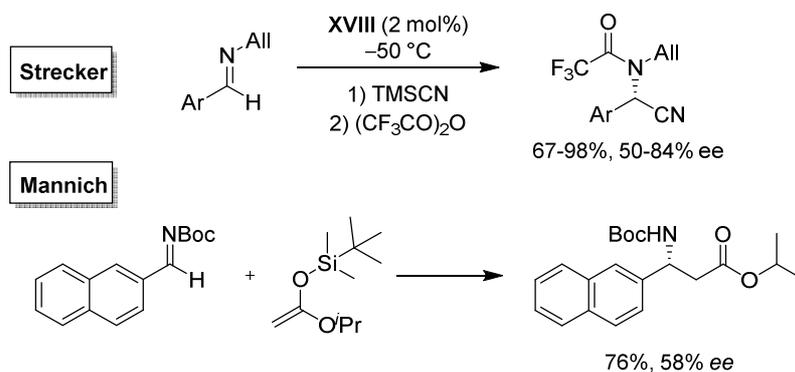
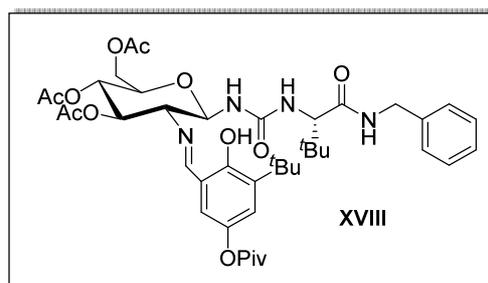
¹²² Shen, C.; Shen, F.; Xia, H.; Zhang, P.; Chen, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 708.

La compatibilidad de muchos de estos catalizadores con el agua (debido a la presencia de grupos hidroxilo libres) ha sido una motivación adicional para el diseño de nuevos organocatalizadores bifuncionales basados en carbohidratos, que han permitido el estudio de reacciones en medio acuoso. Machinami y col. en 2007 sintetizaron el primer organocatalizador derivado de prolinamida **XVII** (*Figura 18*) en un esqueleto de carbohidrato, y lo emplearon en reacciones aldólicas en medio acuoso.¹²³

El primer ejemplo de organocatalizador urea-carbohidrato fue introducido por Kunz y col., que inspirados por la estructura de los catalizadores de Jacobsen derivados del *trans*-1,2-diaminociclohexano, desarrollaron el catalizador **XVIII**, derivado de la D-glucosamina, que presenta un grupo urea enlazado al carbono anomérico en configuración β y una base de Schiff en el grupo amino de la posición 2 (*Esquema 46*). Este catalizador **XVIII**, en el que una unidad de piranosa sustituye a la unidad de *trans*-1,2-diaminociclohexano, fue empleado en reacciones de Strecker y Mannich con resultados aceptables.¹²⁴

¹²³ Tsutsui, A.; Takeda, H.; Kimura, M.; Fujimoto, T.; Machinami, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5213.

¹²⁴ Becker, C.; Hoben, C.; Kunz, H. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 417.



Esquema 46.

Organocatalizadores (tio)urea-amina derivados de carbohidratos.

La mayoría de catalizadores (tio)urea-amina contienen en la misma molécula dos unidades de estereocontrol. Estos catalizadores, como se indicó en el caso del catalizador de Takemoto representado en el *Esquema 16*, presentan un modo dual de acción: por una parte el fragmento (tio)urea activa a uno de los sustratos (electrófilo) mediante la formación de enlaces de hidrógeno, y por otra, el grupo amino puede actuar dando lugar a la formación de la correspondientes enamina de un compuesto carbonílico enolizable (aminocatálisis)¹²⁵ (Modelo **A**, *Figura 19*), o bien como base de Brønsted (Modelo **B**, *Figura 19*).

¹²⁵ Para revisiones sobre catálisis vía enamina, véase: a) List, B. *Tetrahedron* **2002**, 58, 5573. b) List, B. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 548. c) List, B. *Chem. Commun.* **2006**, 819. d) Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2006**, 2001. e) Guillena, G.; Ramón D. J. *Tetrahedron*

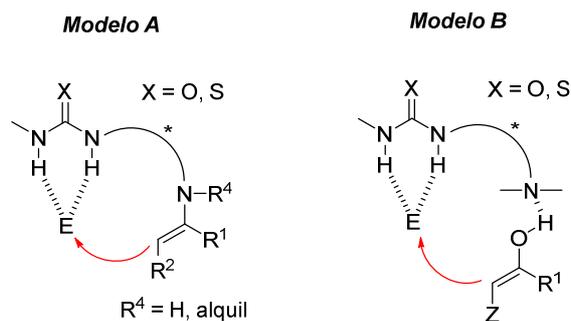


Figura 19. Modelos de activación dual de catalizadores (tio)urea-amina

Adicionalmente, los catalizadores de este tipo que derivan de carbohidratos presentan en su estructura un fragmento de azúcar quiral altamente modulable, que eventualmente puede también aumentar su solubilidad en medios acuosos (*Figura 20*).

Asymmetry **2006**, *17*, 1465. f) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471. g) Sulzer- Mossé, S.; Alexakis, A. *Chem. Commun.* **2007**, 3123. h) Kano, T.; Maruoka, K. *Chem. Commun.* **2008**, 5465. i) Kumar, I.; Ramaraju, P.; Nisar, A. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 709. j) Peng, F-Z.; Shao, Z-H. *Current Org. Chem.* **2011**, *15*, 4144. k) Xiao, J. *Chem. Cat. Chem.* **2012**, *4*, 612. Para revisiones sobre catálisis vía ion iminio, véase: a) Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79. b) Tsogoeva, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701. c) Almasi, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymm.* **2007**, *18*, 299. d) Erkkilä, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416. e) Jense, K. L.; Dickmeiss, G.; Jiang, H.; Albercht, L.; Jorgensen, K. A. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 248. f) Melchiorre, O.; Giuseppe, B. *Synlett*, **2008**, 1759.

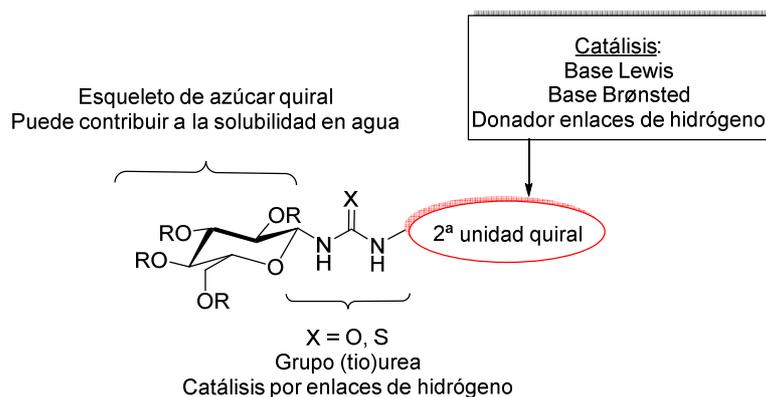


Figura 20.

Ma y col. en 2007 introdujeron el primer catalizador tiourea-amina primaria **XIX**¹²⁶ derivado de la D-glucosa, que presenta un grupo tiourea enlazado por una parte al carbono anomérico en configuración β y por otra a la (*R,R*)-1,2-ciclohexildiamina, que fue empleado en adiciones de Michael de acetofenona a β -nitroestirenos (*Esquema 47*), obteniéndose los productos deseados con altos rendimientos y excelentes enantioselectividades.

Posteriormente, el cambio de los grupos acetilo en **XIX** por grupos pivaloilo en **XX** permitió extender la reacción a nitrodienos.¹²⁷

Wu y col. en 2009 prepararon nuevos catalizadores de estructura relacionada derivados de D-glucosa, D-galactosa- o D-manosa y la (*R,R*)-1,2-difeniletano-1,2-diamina,¹²⁸ destacando los resultados obtenidos con el catalizador **XXI** en la adición de Michael de acetona a nitroolefinas (*Esquema 47*).

La activación de sustratos carbonílicos se ha desarrollado de manera extraordinaria empleando organocatalizadores procedentes de aminas secundarias, como

¹²⁶ a) Liu, K.; Cui, H.-F.; Nie, J.; Dong, K.-Y.; Li, X.-J.; Ma, J.-A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 923. Reacciones con trifluoroacetaldehído catalizadas por **XIX**: b) Wang, Y.; Yang, H.; Yu, J.; Miao, Z.; Chen, R. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3057. c) Nie, J.; Li, X. J.; Zheng, D. H.; Zhang, S.; Cui, J. A.; Ma, J. *Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 468.

¹²⁷ Ma, H.; Liu, K.; Zhang, F.-G.; Zhu, C.-L.; Nie, J.; Ma, J.-A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1402.

¹²⁸ Gu, Q.; Guo, X.-T.; Wu, X.-Y. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5265.

la prolina¹²⁹ (o derivados como α,α -diarilprolinol trialkilsilil éteres).¹³⁰ Por tanto, como lógica extensión de los catalizadores bifuncionales comentados en este apartado, Zhou y col. prepararon catalizadores derivados de carbohidratos y prolina, destacando los resultados obtenidos en la adición de ciclohexanona a nitroolefinas catalizada por **XXII** (*Esquema 47*).¹³¹

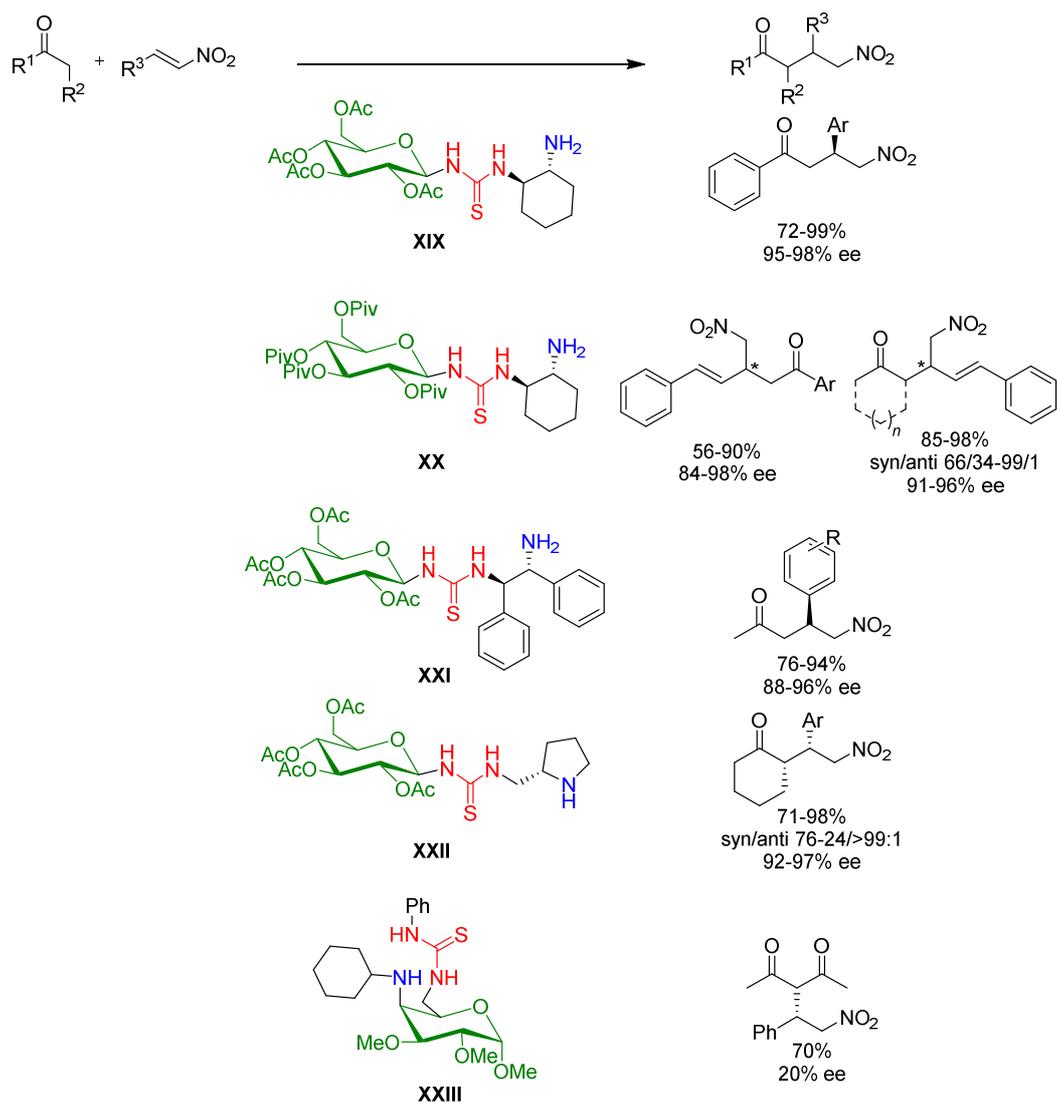
Ágoston y Fügedi desarrollaron catalizadores con un grupo tiourea en la posición 6 y una amina secundaria en la posición 5 de un anillo de un metil glicopiranosido, en los que el único fragmento quiral era la unidad de carbohidrato.¹³² Sin embargo, los excesos enantioméricos obtenidos en la adición 1,4 de acetilacetona a β -nitroestirenos fueron muy bajos (20% ee con el catalizador **XXIII** derivado de D-galactosa, *Esquema 47*).

¹²⁹ Primera reacción aldólica intramolecular catalizada por *L*-prolina, ver: a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *Ger. Pat.* **1971**, DE 2102623. b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615. c) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Ger. Pat.* **1971**, DE 2014757. d) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496. Primera reacción aldólica intermolecular catalizada por *L*-prolina: e) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.

¹³⁰ a) Jensen, K. L.; Dickmeiss, G.; Jiang, H.; Albrecht, L.; Jørgensen, K. A. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 248. b) Xu, L.-W.; Li, L.; Shia, Z.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 243.

¹³¹ Lu, A.; Gao, P.; Wu, Y.; Wang, Y.; Zhou, Z.; Tang, C. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3141.

¹³² Ágoston, K.; Fügedi, P. *Carbohydr. Res.* **2014**, *389*, 50.



Esquema 47. Organocatalizadores tiourea/amina primaria o secundaria.

Como se ha indicado anteriormente, se han diseñado catalizadores bifuncionales en los que es posible una catálisis tipo base de Brønsted mediante aminas terciarias (Modelo **B**, *Figura 19*). En 2008, Tang y col. describieron el catalizador bifuncional

XXIV,¹³³ variante del de Takemoto, en el que el grupo 3,5-bis(trifluorometil)fenil se ha sustituido por un fragmento de carbohidrato. Este catalizador se empleó en la adición conjugada de dimetilmalonato a nitroalquenos, obteniéndose los productos deseados con excelentes rendimientos y enantioselectividades en todos los casos (*Esquema 48*).

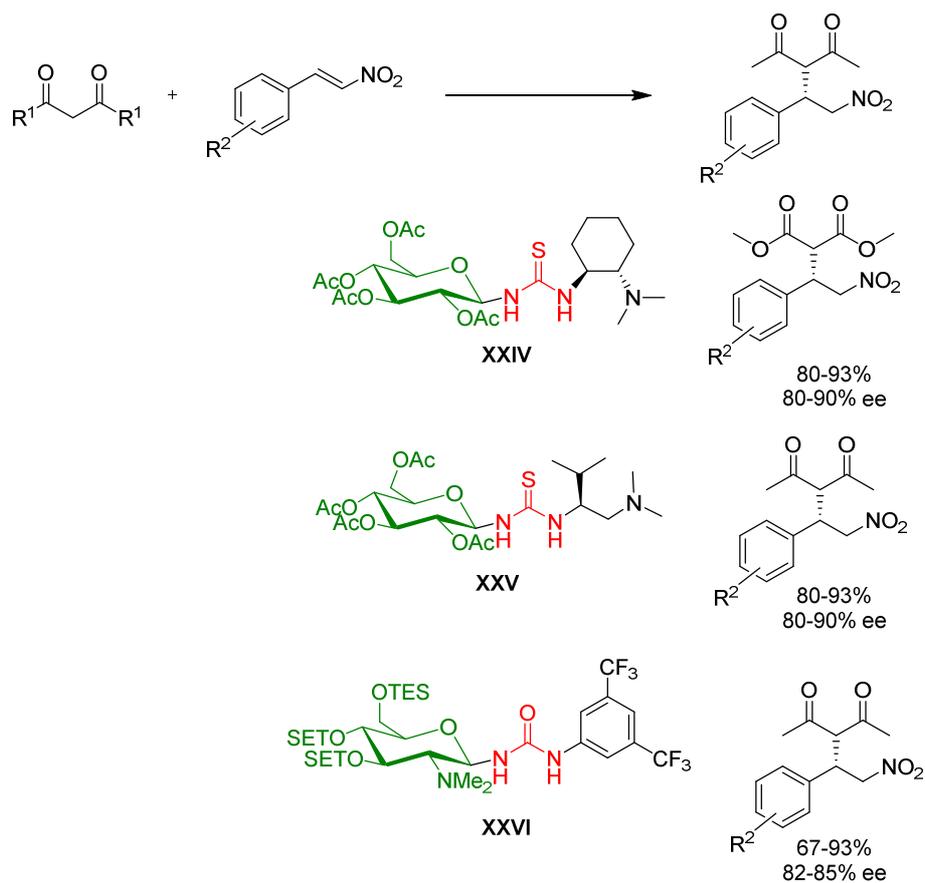
En 2009, Shao y col. sintetizaron una nueva familia de tioureas derivadas de α -amino ácidos y carbohidratos.¹³⁴ En el estudio de la reacción de adición de Michael de acetilacetona a nitroolefinas descubrieron que la combinación óptima del catalizador **XXV** (L-Valina y β -D-glucopiranos) proporcionaba los correspondientes aductos con buenos rendimientos y enantioselectividades (*Esquema 48*).

El grupo de Benaglia y Lay diseñaron y sintetizaron el catalizador **XXVI** basado exclusivamente en la quiralidad proporcionada por un derivado de D-glucosamina,¹³⁵ con resultados satisfactorios en la misma reacción de adición 1,4 comentada anteriormente (*Esquema 48*) y en reacciones de adición 1,2 de dietil malonato a *N*-Boc iminas.

¹³³ a) Peng, G.; Chungui, W.; Yang, W.; Zhenghong, Z.; Chuchi, T. *Eur. J. Chem.* **2008**, 4563. Reacciones aza-Henry: b) Wang, C.; Zhou, Z.; Tang, C. *Org. Lett.*, **2008**, 10, 1707. c) Gao, P.; Wang, C.; Yang, W.; Zhou, Z.; Tang, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4563.

¹³⁴ a) Pu, X.; Li, P.; Peng, F.; Li, X.; Zhang, H.; Shao, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4622. b) Pu, X.-W.; Peng, F.-Z.; Zhang, H.-B.; Shao, Z.-H. *Tetrahedron* **2010**, 66, 3655.

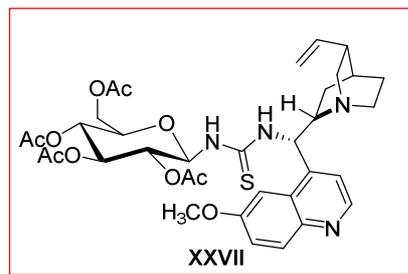
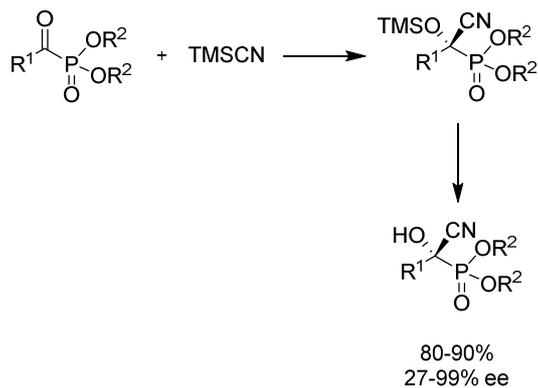
¹³⁵ Puglisi, A.; Benaglia, M.; Raimondi, L.; Lay, L.; Poletti, L. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 3295.



Esquema 48. Organocatalizadores (tio)urea/amina terciaria.

Recientemente, Miao y col. decidieron explotar la combinación carbohidrato/alcaloide del catalizador **XXVII** para la adición 1,2 de TMSCN a acilfosfonatos (*Esquema 49*).¹³⁶

¹³⁶ Kong, S.; Fan, W.; Wu, G.; Miao, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8864.

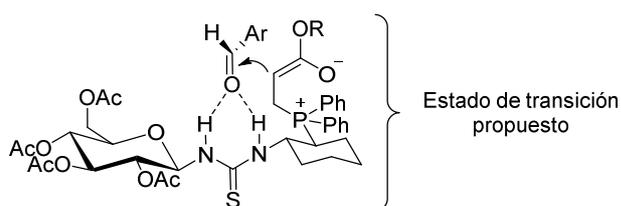
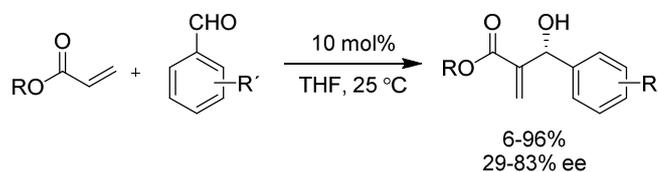
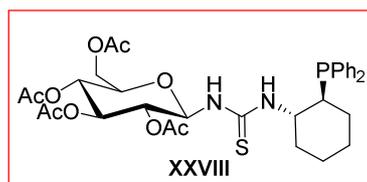


Esquema 49.

Organocatalizadores (tio)urea-fosfina derivados de carbohidratos.

Finalmente destacaremos los catalizadores bifuncionales tiourea/fosfina derivados de carbohidratos que fueron diseñados y sintetizados por Xinyan y col. para la reacción de Morita-Baylis-Hilman (MBH) enantioselectiva entre acrilatos y aldehídos. El catalizador óptimo fue el derivado de D-glucosa **XXVIII**, obteniéndose los correspondientes alcoholes alílicos con rendimientos superiores al 96% en algunos casos y excesos enantioméricos de hasta 83% (*Esquema 50*).¹³⁷

¹³⁷ Yang, W.; Sha, F.; Zhang, X. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 2652.



Esquema 50. Reacción de Morita-Baylis-Hilman catalizada por la tiourea/fosfina **XXVIII**.

IV.3.2.2.2. Diseño de nuevas tioureas derivadas de carbohidratos.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, en esta Tesis Doctoral nos propusimos el diseño de nuevas tioureas basadas en carbohidratos como única estructura quiral, cuya polifuncionalidad y diversidad estructural permitiese una alta capacidad de modulación. La síntesis de nuevos organocatalizadores bifuncionales, inéditos en la bibliografía, está justificada no sólo dentro de la problemática presentada en este apartado de la Tesis, sino también en un contexto más amplio, que está siendo abordado en otros proyectos en desarrollo en nuestro grupo de investigación.

Uno de los fragmentos privilegiados en organocatálisis asimétrica es el de 1,2-aminoalcohol. Como se observa en la *Figura 21*, la combinación de esta agrupación con

donadores de enlaces de hidrógeno ha proliferado durante los últimos años y ha permitido el desarrollo de reacciones con un eficiente control de la enantioselectividad.¹³⁸

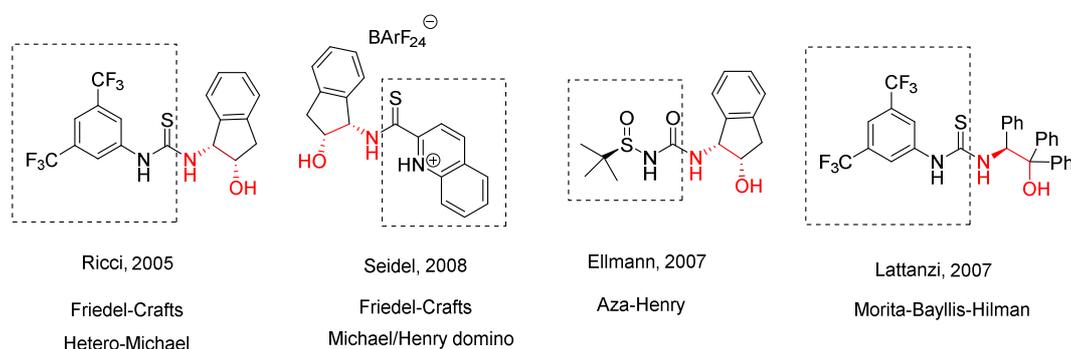


Figura 21.

Considerando estos catalizadores modelo, se planteó un diseño genérico de catalizadores que, basados en la estructura de un carbohidrato, permitiera disponer del fragmento de 1,2-amino alcohol en distintas configuraciones relativas (*Figura 22*). Por otra parte, los grupos hidroxilo del carbohidrato podrían establecer interacciones adicionales con los reactivos y disolventes, proporcionando además puntos potenciales de anclaje a soportes sólidos, lo cual presenta un alto interés industrial. Adicionalmente, los grupos hidroxilo podrían transformarse fácilmente en aminas y fosfinas mediante las

¹³⁸ Tiourea derivada de (1*R*,2*S*)-*cis*-1-amino-2-indanol **A**: a) Herrera, R. P.; Sgarzani, V.; Bernardi, L.; Ricci, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 6576. b) Sibi, M. P.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8064. c) Herrera, R. P.; Monge, D.; Martín-Zamora, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3303. Tioamida derivada de (1*R*,2*S*)-*cis*-1-amino-2-indanol **B**: d) Ganesh, M.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16464. e) Loh, C. C. J.; Atodiressei, I.; Enders, D. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10822. *N*-Sulfinil urea derivada de (1*R*,2*S*)-*cis*-1-amino-2-indanol **C**: f) Robak, M. T.; Trincado, M.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15110. Tiourea **D**: g) Lattanzi, A. *Synlett*, **2007**, 2106.

adecuadas interconversiones de dichos grupos funcionales, multiplicando las posibilidades para el diseño de catalizadores eficientes en otros contextos.

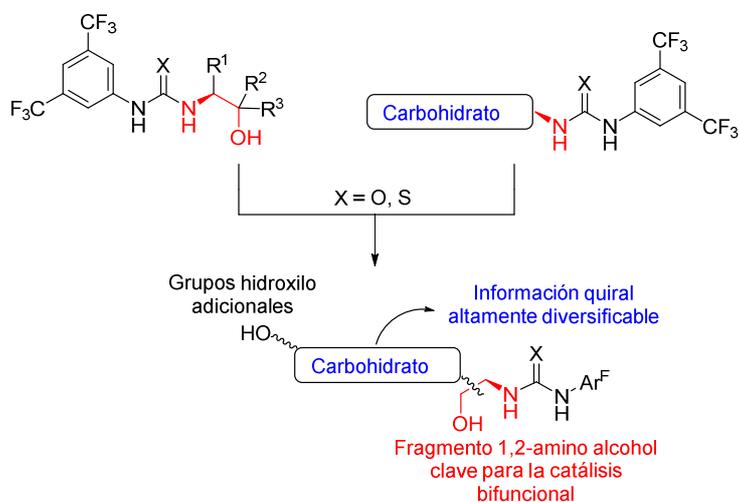


Figura 22. Catalizadores bifuncionales hidroxilo/(tio)urea.

Para la síntesis de las tioureas derivadas de carbohidratos propuestas en esta Tesis Doctoral, decidimos emplear como sustancias de partida D-hexosaminas, fácilmente accesibles y relativamente baratas en comparación con otros precursores quirales.

En la *Figura 23* se representa el diseño de una primera serie de esta nueva familia de tioureas contenidas en α -metil glicósidos derivados de D-hexosaminas (configuracionalmente estables) con grupos hidroxilo libres en distintas posiciones del carbohidrato y en distintas configuraciones relativas con respecto al grupo bis-trifluorometilfenil(tio)urea, que permitirían explorar diversos modos de activación en catálisis bifuncional.

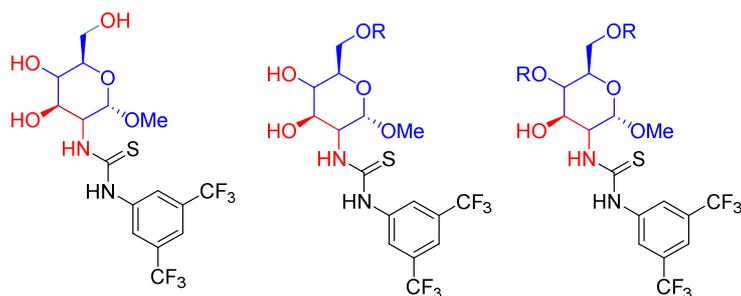


Figura 23. Tioureas en la posición 1 de α -O-metil glicósidos (Serie 1).

Por otra parte, teniendo en cuenta la posible activación de la *N*-terc-butilhidrazona del formaldehído (**1a**) mediante aceptores de enlaces de hidrógeno, como los grupos carbonilo de los ésteres presentes en el catalizador **XII** derivado de la D-glucosa, con el que se observó una alta reactividad en la reacción de **1a** con **2f** (entrada 10, *Tabla 4*), se diseñó otra familia de tioureas que permitiera disponer del máximo número de grupos carbonilo (ésteres con distintas propiedades estéricas y electrónicas) en un fragmento de carbohidrato con una tiourea en la posición 2 (modificaciones del catalizador **XII** con la tiourea en la posición 1, *Figura 24*). A partir de las tioureas con estructura de α -metil glicósidos de la Serie 1 se podrían sintetizar los correspondientes metil α -glicopiranosidos tri-*O*-acilados (Serie 2). Adicionalmente, partiendo de las mismas D-hexosaminas comerciales se podría acceder a los glicopiranosidos tetra-*O*-acilados de la serie β (Serie 3).

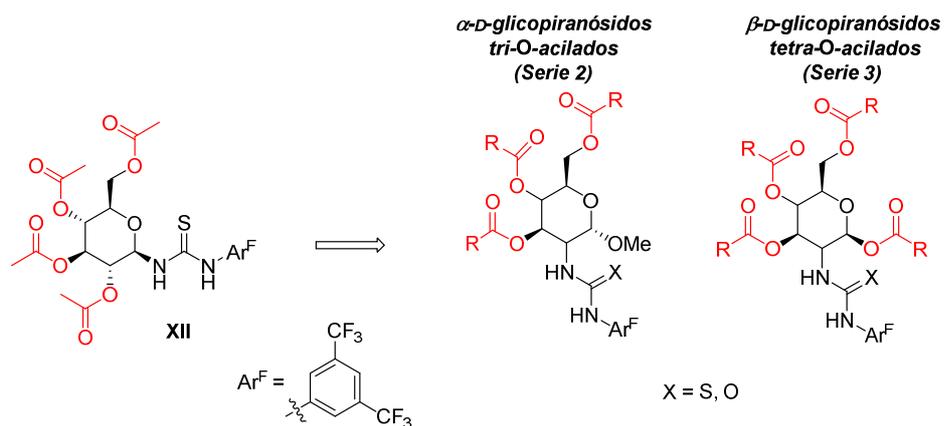
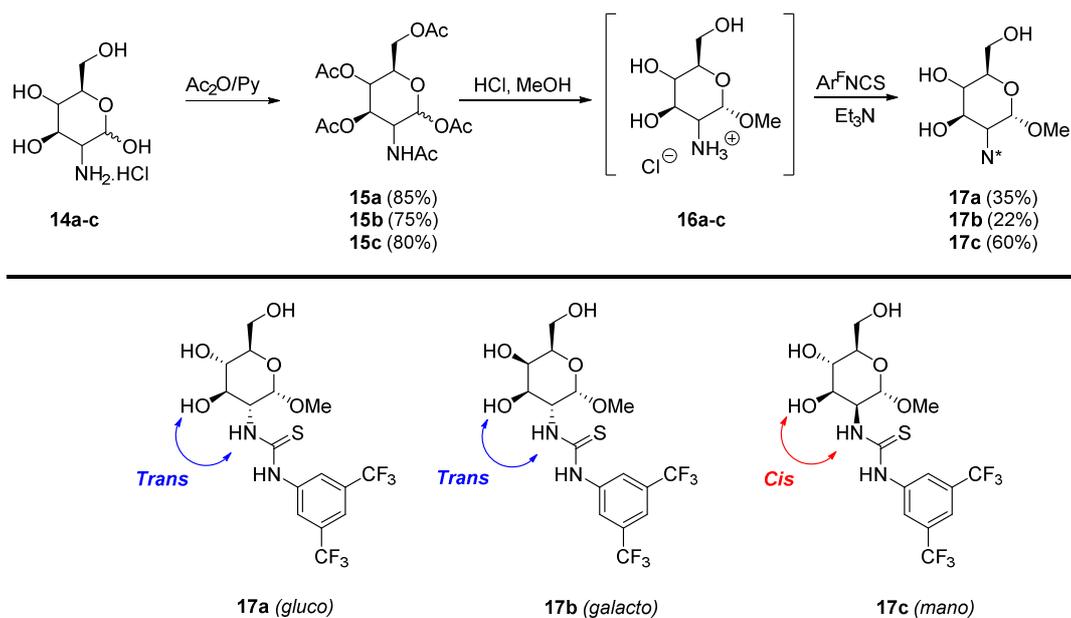


Figura 24. (Tio)ureas contenidas en glicopiranosidos tri/tetra-O-acilados.

IV.3.2.2.3. Síntesis de nuevas tioureas derivadas de carbohidratos.

IV.3.2.2.3.1. Síntesis de tioureas derivadas de α -metil glicósidos (Serie 1).

Inicialmente se abordó la síntesis de los catalizadores **17** siguiendo la ruta sintética representada en el *Esquema 51*. Se prepararon α -metilglicósidos de las tres series de hexosaminas contempladas (D-gluco, D-galacto, y D-mano) a partir de hexosaminas libres (comercialmente asequibles en forma de hidrocloruros) siguiendo un procedimiento común consistente en: a) peracetilación, b) hidrólisis/glicosidación, c) adición a un isotiocianato.



Esquema 51.

Partiendo del correspondiente hidrocloreto de hexosamina **14a-c**, se llevó a cabo una per-acetilación (grupos hidroxilo y grupo amino) en condiciones estándar, originando **15a-c** con buenos rendimientos. Seguidamente, los compuestos **15a-c** se sometieron a hidrólisis ácida empleando HCl en MeOH. En estas condiciones se hidrolizan todos los grupos acetilo y el hidroxilo anomérico se metila, dando lugar a los correspondientes metil α -D-glicopiranosidos **16a-c**. Posteriormente, el crudo de la reacción anterior se adicionó directamente al 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianato, originando la primera serie de catalizadores carbohidrato/tiourea **17a-c** con rendimientos aceptables (22-60%, 2 últimos pasos).

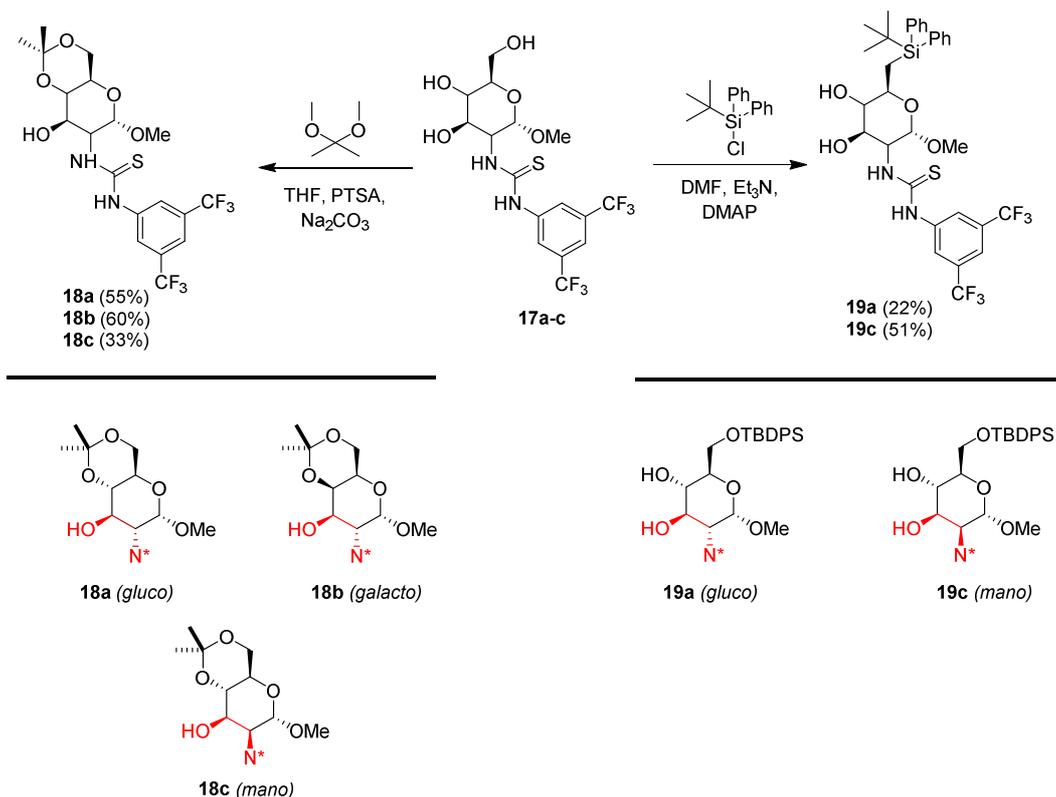
A partir de éstos catalizadores **17** se proyectaron dos tipos de modificaciones:

- a) Catalizadores sustituidos en las posiciones 4 y 6 mediante acetalación. Se conservaría así un grupo hidroxilo libre en la posición 3, contigua a la de la tiourea, facilitando su participación activa en catálisis bifuncional.
- b) Catalizadores sustituidos selectivamente en la posición 6 (sililación selectiva del OH primario como un grupo voluminoso). Con esta estrategia se accedería a derivados

dihidroxiol/tiourea, generando una zona hidrofílica en las proximidades de la tiourea y un extremo lipófilo que les podría conferir solubilidad en disolventes orgánicos.

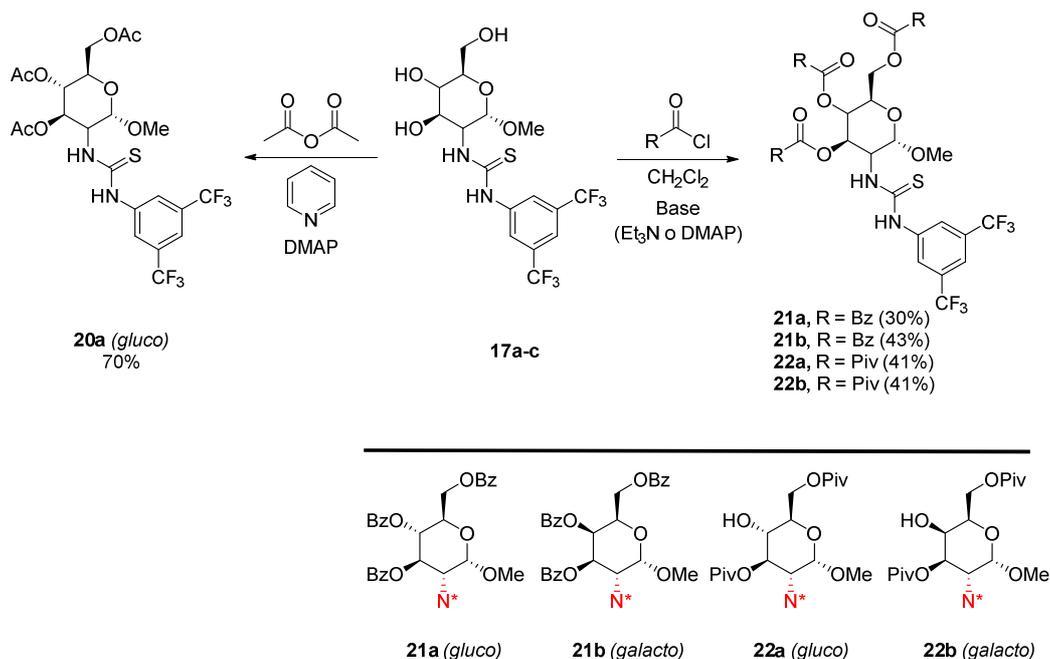
En el *Esquema 52* se representa la secuencia sintética que da lugar a los catalizadores **18** y **19**. Las reacciones de acetalación de los hidroxilos 4 y 6 de **17a-c** se llevaron a cabo empleando 2,2-dimetoxipropano como reactivo en presencia de ácido *p*-toluensulfónico como catalizador ácido, y prolongando los tiempos de reacción para permitir la isomerización de los subproductos de acetalación en posiciones 3 y 4 (productos de control cinético) en los productos finales deseados **18a-c**, más estables termodinámicamente.

Por otra parte, atendiendo a criterios de selectividad, estabilidad e hidrofobicidad, se llevó a cabo la protección selectiva del hidroxilo 6 de los compuestos **17a-c** con el grupo *tert*-butildifenilsililo en condiciones estándar. Este grupo protector (TBDPS) es considerablemente más resistente a la hidrólisis ácida que el más habitual *tert*-butildimetilsililo (TBDS), al tiempo que introduce un mayor componente hidrófobo. De esta manera se obtuvieron los correspondientes catalizadores **19a,c**.



Esquema 52.

Teniendo en cuenta la mencionada activación de la *tert*-butilhidrazona del formaldehído mediante carbonilos de grupos ésteres, llevamos a cabo una tercera modificación de los catalizadores **17** consistente en la esterificación de todos los hidroxilos. Siguiendo procedimientos convencionales, se introdujeron grupos acetilo y benzoilo en las posiciones 3, 4 y 6, obteniéndose los catalizadores **20a** y **21a,b** con buenos rendimientos (*Esquema 53*). Por otro lado, la protección con cloruro de pivaloilo condujo a los catalizadores **22a,b**, con el hidroxilo en la posición 4 libre.



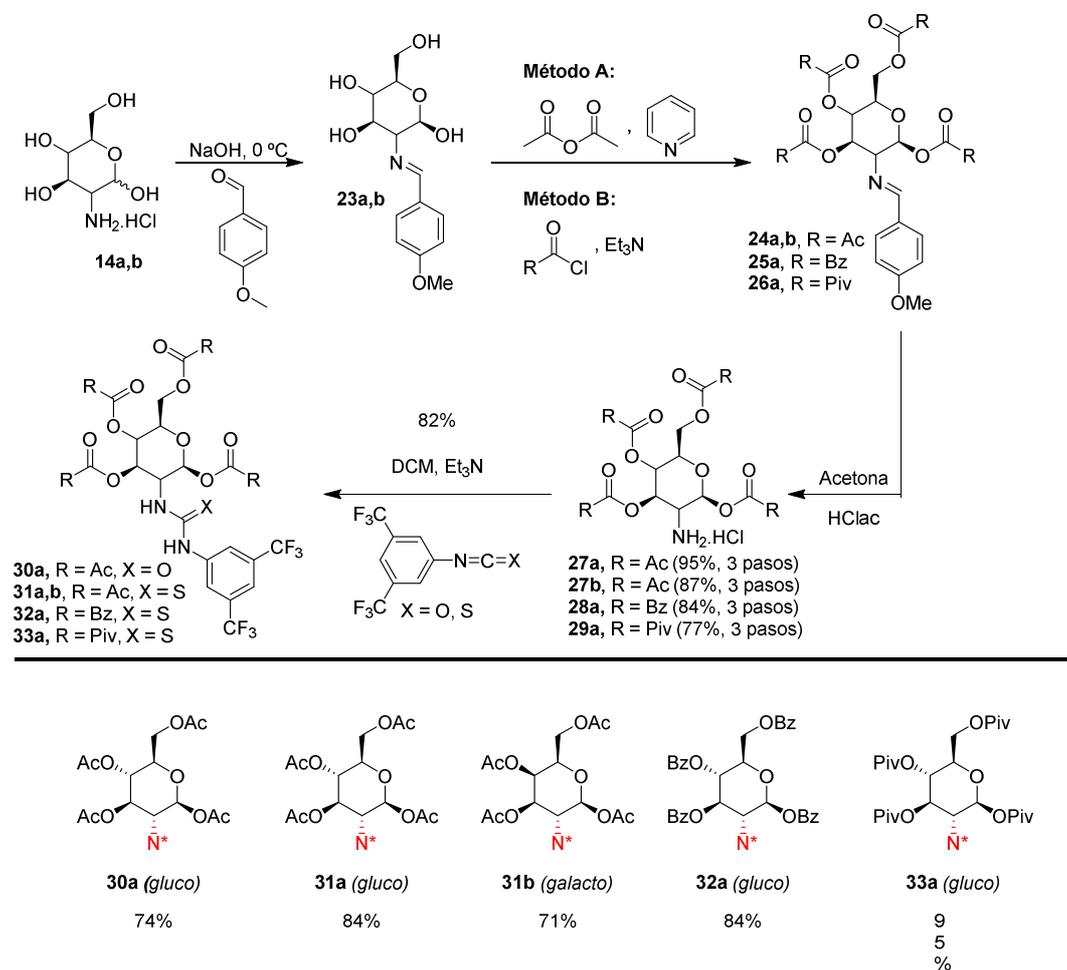
Esquema 53.

IV.3.2.2.3.2. Síntesis de tioureas derivadas de β -glicósidos tetra-*O*-acilados.

En el *Esquema 54* se representa la síntesis general de este tipo de catalizadores, que partiendo también de las correspondientes *D*-hexosaminas comerciales, implica una estrategia de grupos protectores. Partiendo de los hidrocloruros de hexosamina **14** y tras tres etapas sintéticas (protección del grupo amino, esterificación de los grupos hidroxilo y desprotección del grupo amino), se obtuvieron los clorhidratos de las aminas **27-29** con buenos rendimientos globales.

En primer lugar se llevó a cabo la protección del grupo amino como base de Schiff. Esta reacción, en condiciones de control cinético (0 °C) proporciona los anómeros β de las iminas **23**. Posteriormente se esterificaron todos los grupos hidroxilo, empleando anhídrido acético (Método **A**) o los correspondientes cloruros de ácido (Método **B**) en presencia de base. Finalmente, la hidrólisis ácida de las iminas **24-26** originó los

clorhidratos de las aminas **27-29**, que mediante adición al 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianato o isocianato proporcionan los catalizadores **30-33** con buenos rendimientos.

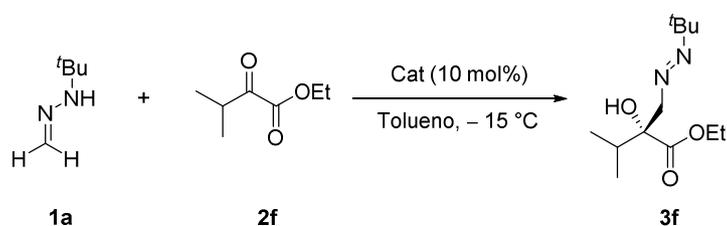


Esquema 54.

IV.3.2.2.4. Evaluación de la actividad catalítica de las nuevas tioureas derivadas de carbohidratos sintetizadas.

IV.3.2.2.4.1. Evaluación de la actividad catalítica de tioureas derivadas de α -metil glicósidos 17-19 y 22.

Inicialmente se evaluó la actividad catalítica de los nuevos organocatalizadores **17a-c**, **18a-c**, **19a,c** y **22a,b** (Figura 25) en la reacción modelo de la *N*-terc-butilhidrazona del formaldehído (**1a**) con el 3-metil-2-oxobutanoato de etilo (**2f**) en tolueno a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Esquema 55). Como ya se ha indicado, de estos catalizadores, que presentan grupos hidroxilos libres en el fragmento de carbohidrato, se esperaba la posibilidad de establecer diferentes redes cooperativas de enlaces de hidrógeno para la activación de los reactivos.



Esquema 55. Reacción de la hidrazona **1a** con el α -cetoéster **2f**.

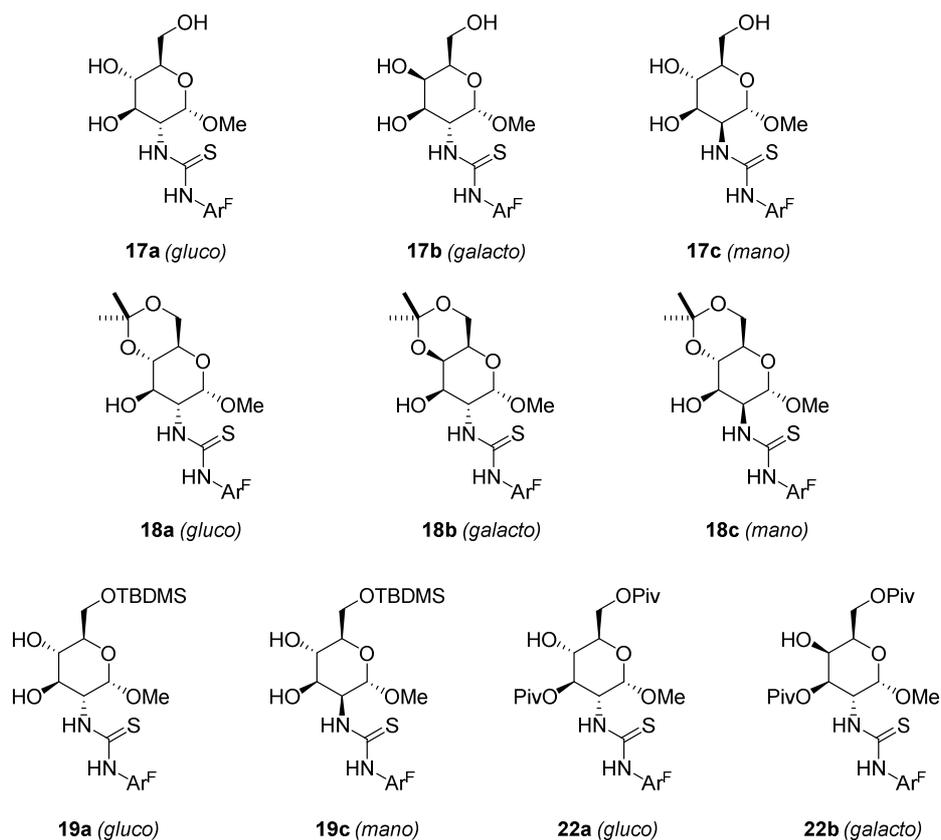


Figura 25. Organocatalizadores tiourea-carbohidrato evaluados.

En una primera fase se evaluó el comportamiento de los catalizadores **17**, que contienen en su estructura tres grupos hidroxilos libres en las posiciones 3, 4 y 6 del anillo. Estos compuestos proporcionaron niveles aceptables de activación (65-72% de conversión tras 22 horas), obteniéndose el diazeno **3f** con bajos excesos enantioméricos (entradas 1, 5 y 6, *Tabla 5*). Seguidamente se analizaron los catalizadores **18**, **19** y **22**, que presentan uno o dos de los grupos hidroxilo libres estratégicamente protegidos. Estos catalizadores, si bien son más solubles en tolueno, mostraron un nivel de actividad catalítica y selectividad similares a las obtenidas con los compuestos **17** (entradas 7-11 y 15-16, *Tabla 5*).

Como puede observarse en la *Tabla 5*, el empleo de distintos disolventes, tales como diclorometano (CH₂Cl₂), hexano y dioxano no mejoró, en los casos estudiados, las enantioselectividades obtenidas en las reacciones llevadas a cabo en tolueno (entradas 2-4 y 12-14, *Tabla 5*).

Tabla 5. Evaluación de la actividad catalítica de los organocatalizadores **17-19** y **22** en la reacción de **1a** con **2f**.^a

Entrada	Catalizador	Dvte.	t(h)	Conv. (%) ^b	ee (%) ^c
1	17a	Tolueno	22	71	22
2	17a	CH ₂ Cl ₂	22	71	16
3	17a	Hexano	22	81	20
4	17a	Dioxano	22	87	14
5	17b	Tolueno	22	72	24
6	17c	Tolueno	22	65	6
7	18a	Tolueno	22	80	8
8	18b	Tolueno	22	67	32
9	18c	Tolueno	22	74	18
10	19a	Tolueno	22	67	17
11	19c	Tolueno	22	76	18
12	19c	CH ₂ Cl ₂	22	72	18
13	19c	Hexano	22	82	12
14	19c	Dioxano	22	81	8
15	22a	Tolueno	22	93	22
16	22b	Tolueno	22	57	20

^a Las reacciones se llevaron a cabo con **2f** (0.5 mmol), **1a** (1 mmol), catalizador (10 mol %) en el disolvente correspondiente (0.5 mL) a -15 °C. ^b Determinada mediante CG. ^c Determinado mediante CG.

En una fase posterior se evaluaron los catalizadores **20** y **21** que presentan todos los grupos hidroxilo del carbohidrato protegidos como ésteres con distintas propiedades estéricas (*Figura 26*). El conjunto de resultados obtenidos empleando estos catalizadores en la reacción modelo (*Tabla 6*) indica niveles adecuados de actividad catalítica (75-79% de conversión tras 22 horas) y una mayor capacidad para inducir selectividad, alcanzándose las mejores enantioselectividades con las tioureas derivadas de D-glucosamina **20a** y **21a** derivadas de D-glucosamina (44-48% de exceso eantiomérico, entradas 1 y 2).

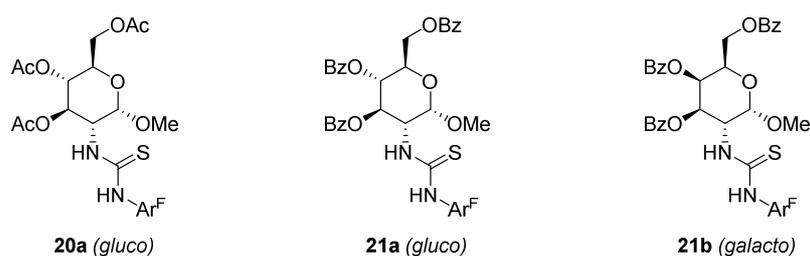


Figura 26. Organocatalizadores tiourea-carbohidrato evaluados.

Tabla 6. Evaluación de la actividad catalítica de los organocatalizadores **20** y **21** en la reacción de **1a** con **2f**.^a

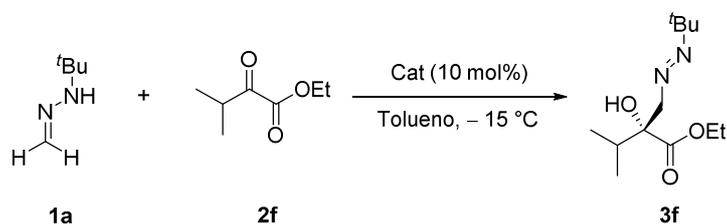
Entrada	Catalizador	Dvte.	t (h)	Conv. (%) ^b	ee (%) ^c
1	20a	Tolueno	22	78	44
2	21a	Tolueno	22	75	48
3	21b	Tolueno	22	79	28

^a Las reacciones se llevaron a cabo con **2f** (0.5 mmol), **1a** (1 mmol), catalizador (10 mol %) en tolueno (0.5 mL) a -15 °C. ^b Determinada mediante CG. ^c Determinado mediante CG.

IV.3.2.2.4.2. Evaluación de la actividad catalítica de (tio)ureas derivadas de los β -glicopiranosidos tetra-*O*-acilados XXII y 30-33.

Finalmente se evaluaron los catalizadores **30-33** (Figura 27) en la misma reacción modelo de la *N*-*tert*-butilhidrazona del formaldehído (**1a**) con el 3-metil-2-oxobutanoato de etilo (**2f**) en tolueno a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. Estos catalizadores bifuncionales, que contienen en su estructura todos los grupos hidroxilo de la unidad de carbohidrato esterificados (acetatos, benzoatos y pivaloatos) y suponen una modificación del catalizador **XXII**, podrían establecer diferentes interacciones con ambos reactivos.

En primer lugar, se comprobó que el cambio de posición del fragmento de tiourea de la posición 1 en **XXII** a la posición 2 en **31a** disminuye ligeramente la actividad catalítica y conlleva a un aumento significativo de la enantioselectividad (entrada 1 vs 3, Tabla 7), originándose el diazeno **3f** con un 58% de exceso enantiomérico. Como era de esperar, la urea análoga **30a** resultó ser menos activa y selectiva (entrada 2), en consonancia con su menor acidez. Es de destacar que el cambio configuracional en la posición 4 del derivado de D-galactosamina **31b** conlleva una disminución marcada de la enantioselectividad (entrada 7).



Esquema 56. Reacción de la hidrazona **1a** con el α -cetoéster **2f**.

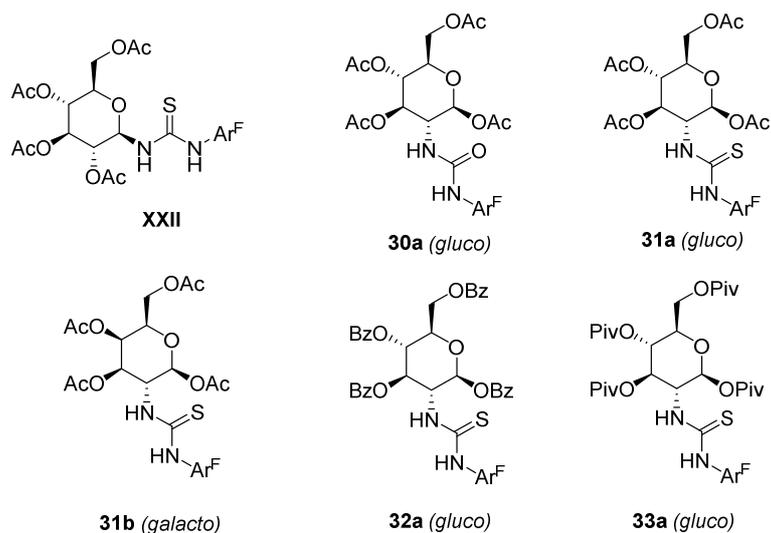


Figura 27. Organocatalizadores tiourea-carbohidrato evaluados.

Seguidamente se evaluaron los catalizadores derivados de D-glucosamina **32a** y **33a**, que contienen los grupos hidroxilo benzoilados y pivaloilados, respectivamente. Ambos catalizadores proporcionaron niveles aceptables de activación, aunque el análisis de la enantioselectividad alcanzada en comparación con la del catalizador **31a** correlaciona inversamente con el volumen estérico del fragmento de éster; siendo el catalizador peracetilado **31a** el más selectivo (entradas 8 y 9 vs 3).

Tabla 7. Evaluación de la actividad catalítica de los organocatalizadores **XXV** y **30-33** en la reacción de **1a** con **2f**.^a

Entrada	Catalizador	Dvte.	t (h)	Conv. (%) ^b	ee (%) ^c
1	XXII	Tolueno	43	95	22
2	30a	Tolueno	43	62	42
3	31a	Tolueno	43	75	58
4	31a	TBME	43	30	34
5	31a	Hexano	43	70	48
6	31a	CH ₂ Cl ₂	43	60	54
7	31a	Tolueno	43	88	8
8	32a	Tolueno	43	79	24
9	33a	Tolueno	43	85	6, <i>rac</i>

^a Las reacciones se llevaron a cabo con **2f** (0.5 mmol), **1a** (1 mmol), catalizador (10 mol %) en tolueno (0.5 mL) a -15 °C. ^b Determinada mediante CG. ^c Determinado mediante CG.

En un intento por mejorar los resultados obtenidos, se analizó la influencia del disolvente en la reacción modelo catalizada por **31a**. Como puede observarse en la *Tabla 7*, el empleo de *tert*-butilmetiléter (TBME) lleva a conversiones y enantioselectividades marcadamente inferiores (entrada 4); mientras que el hexano y el diclorometano tampoco mejoran los resultados obtenidos en las reacciones llevadas a cabo en tolueno (entradas 5 y 6 vs 3). Por otro lado, el descenso de la temperatura a -30 °C con el catalizador **31a** en tolueno no tuvo un efecto positivo sobre la enantioselectividad del proceso.

IV.3.2.3. Extensión a otros α -cetoésteres alifáticos.

Como puede observarse en la *Tabla 8*, los catalizadores más selectivos para la reacción de la *N-tert*-butil-hidrazona del formaldehído (**1a**) con el sustrato modelo **2f** (Apartados **IV.3.2.1** y **IV.3.2.2.4.1**), son la bis-urea **III** [derivada del (*R*)-BINAM], y la

tiourea **31a** (derivada de la D-glucosamina), que permiten la obtención del azocompuesto **3f** con un 72% ee y un 58% ee, respectivamente.

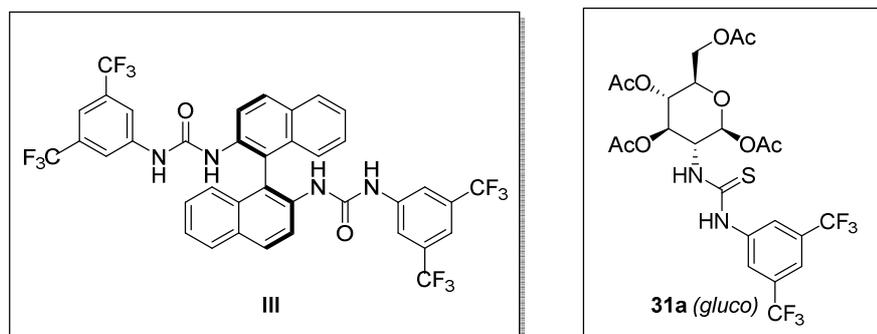
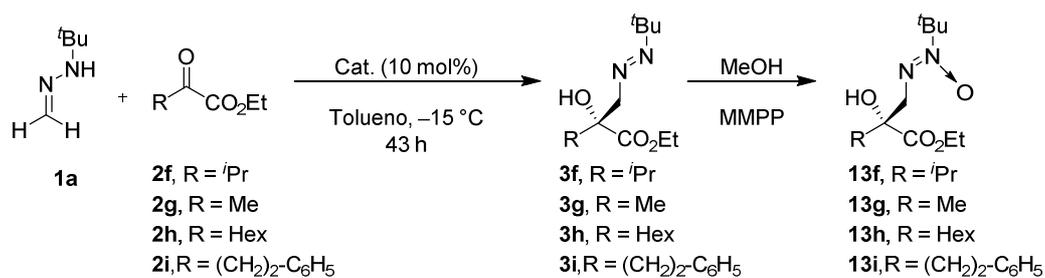
En una siguiente fase de la investigación, se analizó el alcance y limitaciones de la metodología desarrollada empleando ambos sistemas catalíticos con los α -cetoésteres **2f-j** que presentan diferentes sustituyentes alifáticos (*Esquema 57*).

Destacaremos que la bis-urea **III** proporciona rendimientos aceptables para la serie **2f-j** (60-85%) y enantioselectividades altamente influenciadas por el fragmento alquílico: **2g**, R = Me (49% ee, entrada 5); **2h**, R = *n*-Hex (16% ee, entrada 9); **2i**, R = CH₂CH₂Ph (14% ee, entrada 13).

Por otra parte, la tiourea **31a** mostró un comportamiento más uniforme para la síntesis de los azocompuestos **3f-j**, que se obtuvieron con rendimientos de buenos a excelentes (85-98%) y enantioselectividades consistentes en todos los casos (58-64% ee, entradas 3, 7, 11 y 15).

Como excepción, el sustrato **2j** (R = *t*Bu) mostró una baja reactividad en ambos sistemas catalíticos, obteniéndose el azocompuesto **3j** con bajos rendimientos (14-20%) y enantioselectividades que no superan a las obtenidas con el resto de sustratos (entradas 17 y 19).

Finalmente, y aplicando la metodología desarrollada para la síntesis “*one-pot*” de azoxi compuestos aromáticos derivados de diazenos comentados en el Apartado **IV.3.1.4.3**, se obtuvieron los correspondientes azoxi compuestos **13f-j** con buenos rendimientos y enantioselectividades (entradas 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 y 20, *Tabla 8*). La comparación de los excesos enantioméricos de los azocompuestos **3f**, **3g**, determinado por cromatografía de gases, con la de los azoxi compuestos **13f**, **13g**, determinado por HPLC, confirman que el proceso de oxidación transcurre sin racemización.



Esquema 57.

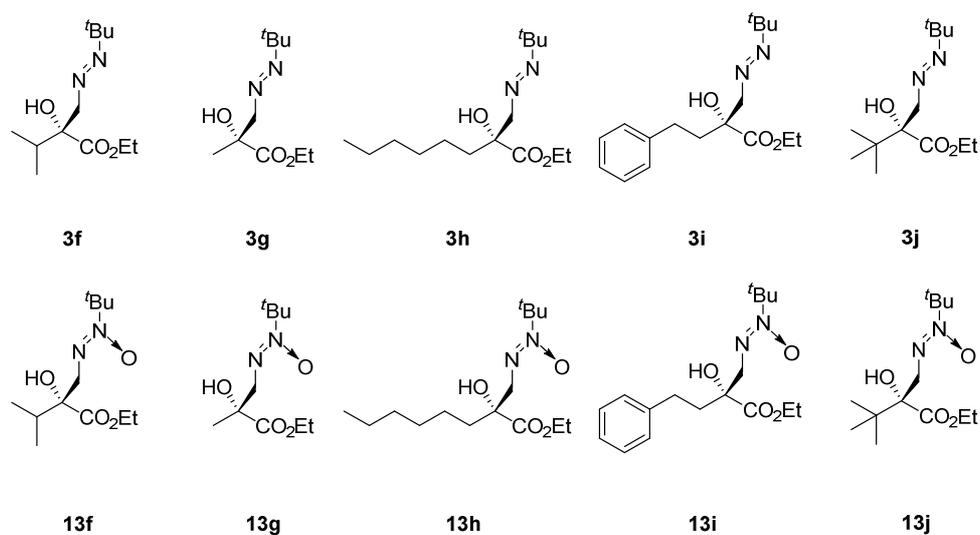


Tabla 8. Adición catalítica enantioselectiva de **1a** a los α -cetoésteres **2f-j**.^a

Entrada	Sustrato 2	Catalizador	Producto	Rend. (%) ^a	ee (%)
1	2f	III	3f	74	72 ^b , (-) ^e
2	2f	III	13f	66	72 ^c , (-) ^e
3	2f	31a	3f	98	58 ^b , (+) ^e
4	2f	31a	13f	98	58 ^c , (+) ^e
5	2g	III	3g	75	49 ^b , (+) ^e
6	2g	III	13g	70	48 ^c , (+) ^e
7	2g	31a	3g	85	60 ^b , (-) ^e
8	2g	31a	13g	77	60 ^c , (-) ^e
9	2h	III	3h	60	16 ^d , (-) ^e
10	2h	III	13h	51	16 ^c , (-) ^e
11	2h	31a	3h	90	62 ^d , (+) ^e
12	2h	31a	13h	84	62 ^c , (+) ^e
13	2i	III	3i	88	14 ^d , (-) ^e
14	2i	III	13i	79	14 ^c , (-) ^e
15	2i	31a	3i	86	64 ^d , (+) ^e
16	2i	31a	13i	77	64 ^c , (+) ^e
17	2j	III	3j	14	38 ^d , (+) ^e
18	2j	III	13j	7	38 ^c , (+) ^e
19	2j	31a	3j	20	64 ^d , (+) ^e
20	2j	31a	13j	12	64 ^c , (+) ^e

^a Las reacciones se llevaron a cabo con **1a** (1.2 mmol), Catalizador (0.6 mmol) en tolueno (0.6 mL) a -15 °C. ^b Rendimiento producto aislado. ^c Determinado mediante CG para el producto **3**. ^d Determinado mediante HPLC para el producto **4**. ^e Determinado mediante HPLC en su correspondiente azoxi compuesto. ^e Poder rotatorio.

El conjunto de resultados obtenidos en esta investigación indica la conveniencia del empleo de la tiourea **31a** como organocatalizador de la reacción hetero-carbonil-énica entre la *N-terc*-butil-hidrazona del formaldehído (**1a**) y α -cetoésteres alifáticos por

diversas razones: a) Es un catalizador fácilmente accesible a partir de D-glucosamina (producto de partida barato)¹³⁹, y b) Es hasta el momento el catalizador óptimo, combinando reactividad, enantioselectividad y generalidad.

¹³⁹ [(*R*)-Binam,CAS: 18741-85-0]: 122.7 euro/gramo.
[D-(+)-Glucosamina hidrocloreuro, CAS: 66-84-2]: 0.7 euro/gramo.
Precios en Sigma Aldrich (09/01/2015).

V. Adición organocatalítica enantioselectiva de *N*-mono(alquil)aril-hidrazonas de aldehídos a α -cetofosfonatos.

Teniendo en cuenta los excelentes resultados obtenidos por nuestro grupo de investigación en las reacciones hetero-carbonil-énicas con α -cetoésteres e isatinas, en la presente Tesis Doctoral nos propusimos expandir la metodología a la adición a α -cetofosfonatos, por el interés genérico de los productos esperados. Los ácidos fosfónicos con heteroátomos en posiciones α y/o β ¹⁴⁰ han despertado un considerable interés, debido a su utilización como inhibidores de enzimas proteolíticas, como la renina¹⁴¹ y la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana (VIH),¹⁴² o como haptenos en el desarrollo de anticuerpos monoclonales.¹⁴³

El análisis de la naturaleza de las interacciones que se han propuesto entre el catalizador **III** y los α -cetoésteres **2** en el modelo de activación descrito en el Apartado **IV.3.1.3**, sugería la posibilidad de introducir otros sustratos carbonílicos activados como los α -cetofosfonatos (*Figura 28*), asumiendo que este sistema catalítico permitiría acomodar la perturbación geométrica, en torno al grupo carbonilo cetónico, que supone pasar de un α -cetoéster (C_{α} trigonal) a un α -cetofosfonato (C_{α} tetraédrico). Sin embargo, un factor a tener en cuenta en los α -cetofosfonatos reside en el hecho de que su enlace C-P inherentemente más lábil, les confiere reactividad como equivalentes de acilo, con el grupo dialquil fosforil actuando como grupo saliente.

¹⁴⁰ (a) *Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids*, ed. Kukhar, V. P.; Hudson, H. R. *John Wiley & Sons*, **2000**. (b) Kaplan, A. P.; Bartlett, P. A. *Biochemistry* **1991**, *30*, 8165. (c) Hiratake, J.; Oda, J. *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **1997**, *61*, 211.

¹⁴¹ Dellaria Jr., F.; Maki, R. G.; Stein, H. H.; Cohen, J.; Whittern, D.; Marsh, K.; Hoffman, D. J.; Plattner, J. J.; Perun, T. J. *J. Med. Chem.* **1990**, 534.

¹⁴² Stowasser, B.; Budt, K.-H.; Jian-Qi, L.; Peyman, A.; Ruppert, D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6625.

¹⁴³ Hirschmann, R.; Smith, A. B., III; Taylor, C. M.; Benkovic, P. A.; Taylor, S. D.; Yager, K. M.; Sprengeler, P. A.; Benkovic, S. J. *Science* **1994**, *265*, 234.

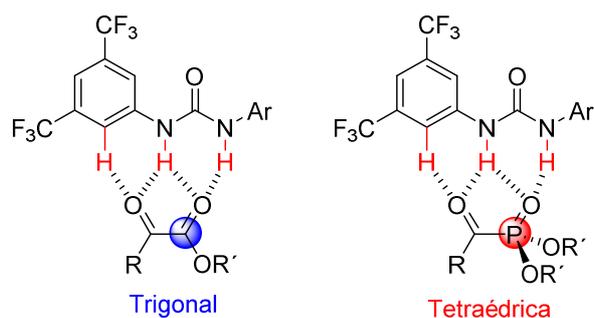


Figura 28. α -Ceto ésteres vs α -cetofosfonatos (perturbación geométrica).

V.1. α -Cetofosfonatos en organocatálisis asimétrica mediada por donadores de enlaces de hidrógeno.

Los α -cetofosfonatos se caracterizan por la presencia de un grupo carbonilo (C=O) y un grupo fosforilo (P=O) adyacentes, que se colocan formando un ángulo diedro de 180° debido a un efecto dipolar.¹⁴⁴ Breuer y col. calcularon que la rotación del enlace C-P en el benzoilfosfonato de dimetilo, que da lugar a un cambio conformacional de *s-trans* a *s-cis*, implicaba tan solo una energía de 1.8 Kcal/mol (Figura 29).¹⁴⁵ Por tanto, esta reorientación es factible y permite maximizar las interacciones del sustrato con diversos catalizadores. Evans y col. demostraron que catalizadores basados en complejos quirales metálicos podían ejercer esta interacción favorable, posibilitando el desarrollo de aplicaciones de α -cetofosfonatos β,γ -insaturados en diversas adiciones 1,4 y reacciones hetero-Diels-Alder.¹⁴⁶ Recientemente, Jørgensen y col. demostraron la idoneidad de este tipo de sustratos como aceptores de enlaces de hidrógeno en organocatálisis asimétrica.¹⁴⁷

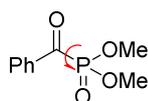
¹⁴⁴ Libro: Breuer, E The chemistry of organophosphorus compounds, 4. Ter-and quinque-valent phosphorus acids and their derivatives.

¹⁴⁵ Karaman, R.; Goldblum, A.; Breuer, E.; Leader, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 765.

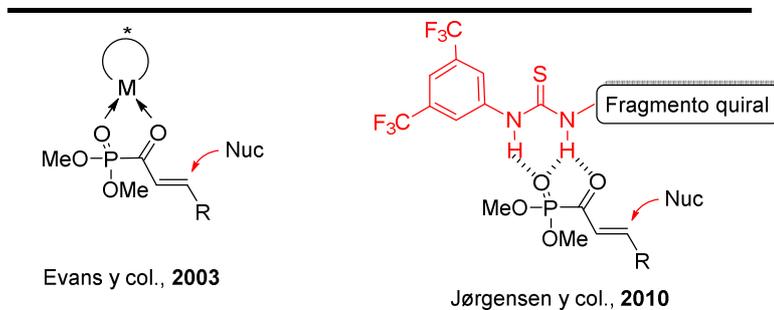
¹⁴⁶ Evans, D. A.; Scheidt, K. A.; Fandrick, K. R.; Lam, H. W.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10780.

¹⁴⁷ Jiang, H.; Paixão, M. W.; Monge, D.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2775.

Barrera rotacional: 1.8 Kcal/mol
(*s-cis* vs *s-trans*)



Breuer y col., 1989



Evans y col., 2003

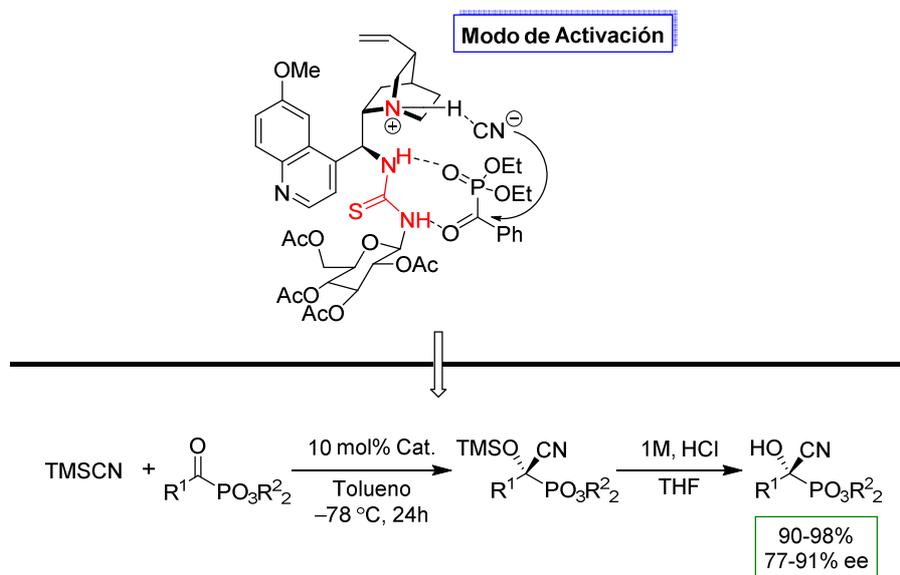
Jørgensen y col., 2010

Figura 29.

En el contexto de esta Tesis Doctoral merecen una mención especial los sistemas catalíticos basados en organocatalizadores bifuncionales (*Esquema 58*). Los sistemas descritos en la bibliografía han proporcionado la activación necesaria de acil fosfonatos [acción de un grupo donador de enlaces de hidrógeno (tiourea/escuaramida)], mientras que, simultáneamente, han activado y dirigido la aproximación de diversos nucleófilos (oxazolonas, compuestos 1,3-dicarbonílicos, 2-hidroxi-1,4-naftoquinonas¹⁴⁸ e indoles.) mediante bases de Brønsted (catalizadores **XXIX-XXXI**) o grupos hidroxilo adicionales (catalizador **XXXII**). Siguiendo esta estrategia se obtuvieron los correspondientes productos de adición 1,4 con excelentes rendimientos y enantioselectividades.

¹⁴⁸ Tao Liu, Y. W.; Guiping, W.; Haibin, S.; Zhenghong, Z.; Chuchi, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *76*, 4119.

Por otra parte, y como se indicó en el Apartado **IV.3.2.2.1**, Mia y col describieron una cianosililación de α -ceto fosfonatos (adición 1,2 a carbonilo) mediada por la tiourea **XXVII** (combinación de alcaloide y carbohidrato), obteniéndose las correspondientes cianohidrinas fosforadas con excelentes rendimientos y enantioselectividades (*Esquema 59*).¹⁴⁹



Esquema 59.

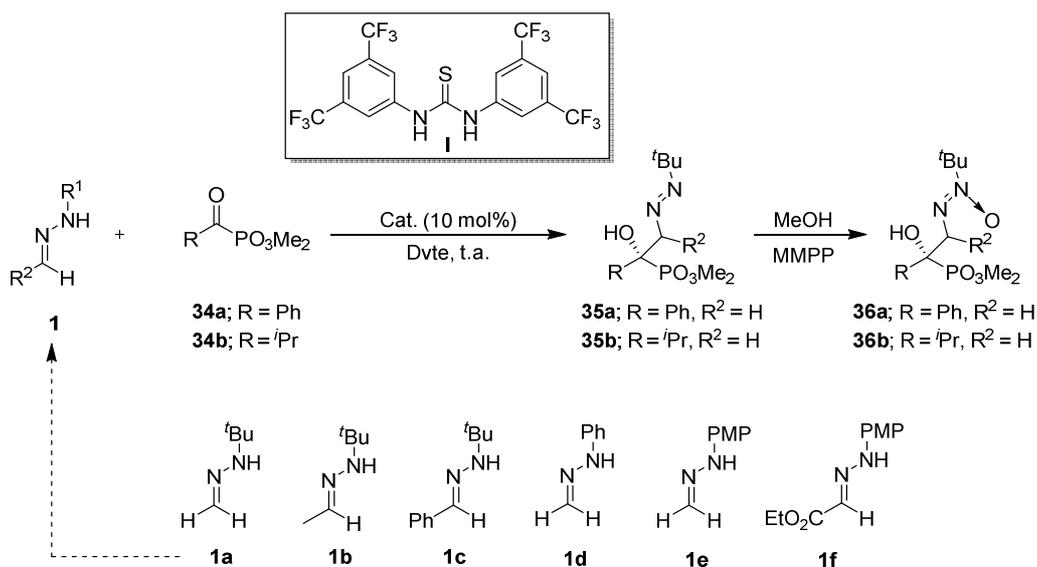
¹⁴⁹ Kong, S.; Fan, W.; Wu, G.; Miao, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8864.

V.2. Resultados y discusión.

V.2.1. Adición de *N*-monoalquil(aril)hidrazonas de aldehídos a α -cetofosfonatos.

Como ya se ha indicado, en una siguiente fase de la investigación se abordó la extensión de las reacciones hetero-carbonil-énicas entre distintas *N*-monoalquil(aril)hidrazonas de aldehídos y α -cetofosfonatos.

En una etapa preliminar, se abordó el estudio de la reacción entre distintas *N*-monoalquil(aril)hidrazonas de aldehídos **1** [*N*-*tert*-butil-hidrazona del formaldehído (**1a**), *N*-*tert*-butil-hidrazonas de aldehídos superiores (**1b,c**), *N*-aril-hidrazonas del formaldehído (**1d,e**), y la *N*-*p*-metoxifenilhidrazona del glioxilato de etilo **1f**] y los α -cetofosfonatos **34a,b**, elegidos como representantes modelo de sustratos con sustituyentes aromático y alifático, respectivamente empleando un 10 mol% de la tiourea aquiral **I**, a temperatura ambiente (*Esquema 60*).



Esquema 60.

Como se puede observar en la *Tabla 9*, los ensayos llevados a cabo con el sistema modelo constituido por el benzoilfosfonato de dimetilo (**34a**) y la *N-terc*-butilhidrazona del formaldehído (**1a**) indicaron que la reacción en condiciones térmicas (no catalizada) procedía suavemente en tolueno a temperatura ambiente, obteniéndose el correspondiente diazeno **35a** de una manera eficiente (90% de conversión tras una hora) (entrada 1, *Tabla 9*). Por otra parte, la adición de un 10 mol% de la *N,N'*-bis[3,5-bis(trifluorometil)]fenil tiourea **I** no produjo una aceleración apreciable de la reacción (entrada 2, *Tabla 9*), lo que podría dificultar en principio el desarrollo de una versión catalítica enantioselectiva, por la interferencia que podría suponer el denominado “background” (reacción térmica no catalizada) en detrimento de la reacción enantioselectiva empleando el catalizador quiral adecuado.

El diazeno **35a** demostró ser inestable, no pudiendo ser purificado ni analizado por técnicas cromatográficas. Afortunadamente, el correspondiente azoxi fosfonato **36a** fue estable y se obtuvo con un 80% de rendimiento tras el proceso de adición y posterior oxidación con MMPP/MeOH empleando las condiciones previamente optimizadas para los α -cetoésteres **2** (Apartado **IV.3.1.4.3**).

En las reacciones de las *N-terc*-butilhidrazonas de aldehídos superiores [derivada de acetaldehído (**1b**) y benzaldehído (**1c**)], en las que el impedimento estérico en torno al carbono azometínico es mucho mayor que en el caso del formaldehído, con el cetofosfonato **34a** no se observó la formación del producto de adición deseado en ningún caso (entradas 3-6, *Tabla 9*).

Por otra parte, se estudió la reacción de **34a** con las *N*-arilhidrazonas del formaldehído **1d,e**, de las que se esperaba que el cambio del grupo voluminoso *terc*-butilo por un grupo arilo mantuviera la anulación de la reactividad nucleofílica del centro nitrogenado por efecto electrónico, manteniendo la nucleofilia del carbono azometínico, y por otra parte la *N-p*-metoxifenilhidrazona del glioxilato de etilo **1f**, en la que podría estar estabilizada una forma zwitteriónica reactiva por efecto push-pull. Desafortunadamente, las reacciones de estas hidrazonas en condiciones térmicas indicaron una ausencia total de reactividad (entradas 7, 9 y 11, *Tabla 9*), mientras que en presencia de la tiourea **I** se observaron mezclas de reacción complejas (entradas 8, 10 y 12, *Tabla 9*).

Finalmente, la reacción entre la *N-terc*-butilhidrazona del formaldehído (**1a**) y el isobutiril fosfonato de dimetilo **34b** reveló una menor reactividad intrínseca de este α -cetofosfonato con un sustituyente alifático de tamaño intermedio, alcanzándose conversiones moderadas tanto en presencia como en ausencia del catalizador **I** (entradas 13 y 14, *Tabla 9*), obteniéndose, tras la oxidación, el azoxicompuesto **36b** con rendimientos máximos del 40%.

Tabla 9. Adición de las *N*-monoalquil(aril)hidrazonas de aldehídos **1a-f** a los α -cetofosfonatos **34a,b**.^a

Entrada	1	34	Catalizador	Dvte.	t (h)	Rend.^b (%)
1	1a	34a	-	Tolueno	1	36a , 80
2	1a	34a	I	Tolueno	1	36a , 80
3	1b	34a	-	Tolueno	48	nr
4	1b	34a	I	Tolueno	48	nd
5	1c	34a	-	Tolueno	48	nr
6	1c	34a	I	Tolueno	48	nd
7	1d	34a	-	Tolueno	24	nr
8	1d	34a	I	Tolueno	24	nd
9	1e	34a	-	Tolueno	24	nr
10	1e	34a	I	Tolueno	24	nd
11	1f	34a	-	CH ₂ Cl ₂	24	nr
12	1f	34a	I	CH ₂ Cl ₂	24	nd
13	1a	34b	-	Tolueno	24	36b , 30
14	1a	34b	I	Tolueno	24	36b , 40

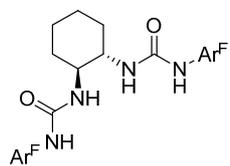
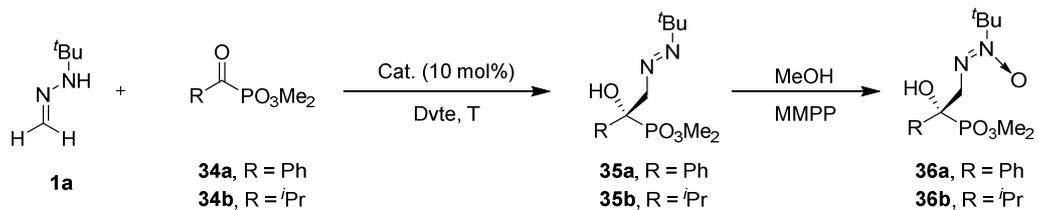
^a Las reacciones se llevaron a cabo con **1a-f** (0.2 mmol), **34** (0.1 mmol), catalizador (10 mol %) en el disolvente correspondiente (0.1 mL) a t.a. ^b Rendimiento del producto **36** aislado.

V.2.2. Adición organocatalítica enantioselectiva de la *N-terc*-butilhidrazona del formaldehído (**1a**) a α -cetofosfonatos.

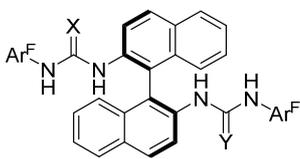
V.2.2.1. Optimización de la reacción: Estudio de organocatalizadores y condiciones de reacción.

Tras los resultados comentados quedó patente que el comportamiento más prometedor correspondía a la *N-terc*-butilhidrazona del formaldehído (**1a**). Por ello, en primer lugar se estableció como sistema modelo de estudio el constituido por esta hidrazona y el benzoilfosfonato de dimetilo **34a**. En las reacciones llevadas a cabo con estos sustratos en tolueno a -78 °C, condiciones en las que la reacción no catalizada prácticamente se inhibe, se obtuvieron sólo trazas del producto **35a** tras 48 horas (entrada 1 vs 2, *Tabla 10*).

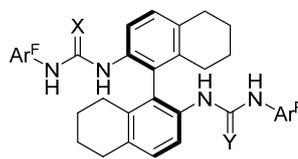
Teniendo en cuenta estos datos y los excelentes resultados obtenidos previamente con los α -cetoésteres aromáticos **3** en las reacciones organocatalíticas enantioselectivas (Apartado **IV.3.1**), se decidió evaluar el comportamiento de los catalizadores tipo bis-(tio)urea derivados de *trans*-ciclohexildiamina **XIb** y de BINAM **II-IV** y **XXXIII**, **XXXIV** así como el catalizador derivado de D-glucosamina **31a**, en reacciones llevadas a cabo en tolueno a -78 °C (*Esquema 61*).



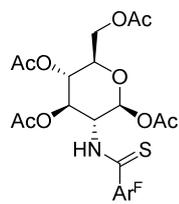
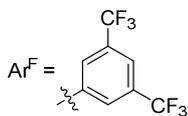
XIb



II: X=S, Y=S
III: X=O, Y=O
IV: X=O, Y=S



XXXIII: X=O, Y=O
XXXIV: X=S, Y=S



31a

Esquema 61.

Tabla 10. Optimización de las condiciones de reacción.^a

Entrada	Sustrato 34	Catalizador	Dvte.	T (°C)	t (h)	Rend. (%) ^b	ee (%) ^c
1	34a	-	Tolueno	ta	1	36a , 80	-
2	34a	-	Tolueno	-78	48	trazas	-
3	34a	XIb	Tolueno	-78	48	36a , 62	56
4	34a	III	Tolueno	-78	48	36a , 85	90
5	34a	II	Tolueno	-78	48	36a , 66	60
6	34a	IV	Tolueno	-78	48	36a , 63	92
7	34a	XXXIII	Tolueno	-78	48	36a , 90	78
8	34a	XXXIV	Tolueno	-78	48	36a , 54	34
9	34a	31a	Tolueno	-78	48	36a , 24	4
10	34a	III	TBME ^d	-78	48	36a , 56	80
11	34a	III	Hexano ^d	-78	48	36a , 57	68
12	34a	III	CH ₂ Cl ₂	-78	48	36a , 56	84
13	34a	III	THF ^d	-78	48	36a , 50	48
14	34a	III	CH ₃ CN ^d	-78	48	36a , 63	62
15	34b	-	Tolueno	ta	24	36b , 30	-
16	34b	-	Tolueno	-15	48	trazas	-
17	34b	III	Tolueno	-15	48	36b , 25	46
18	34b	31a	Tolueno	-15	48	36b , 30	50

^a Las reacciones se llevaron a cabo con **1a** (0.8 mmol), **34** (0.4 mmol), catalizador (10 mol %) en el disolvente correspondiente (0.4 mL) a -78 °C. ^b Rendimiento de producto aislado. ^c Determinada mediante HPLC. ^d Después de 46 h la reacción se deja evolucionar lentamente y con agitación hasta temperatura ambiente.

Como se puede observar en la *Tabla 10* (entradas 3-8), y en consonancia con los resultados obtenidos en la adición de **1a** a los α -cetoésteres aromáticos **2a-e**, la bis-urea derivada de BINAM **III** es el catalizador más prometedor, originando en 48 horas y tras oxidación *in situ* el azoxi fosfonato **36a** con un 85% de rendimiento y un 90% de exceso enantiomérico (entrada 4).

Por otra parte, la bis-tiourea análoga **II**, que había demostrado ser un catalizador más eficiente que la bis-urea **III** en reacciones relacionadas,¹⁵⁰ originó peores rendimientos y enantioselectividades (entrada 5, *Tabla 10*). Este comportamiento *a priori* anómalo se observó también para la serie de derivados del BINAM parcialmente hidrogenados **XXXIII** y **XXXIV** (entradas 7 y 8, *Tabla 10*), confirmando que el fenómeno observado no debe ser considerado como un caso aislado y podría explicarse como consecuencia de la inferior capacidad aceptora de enlaces de hidrógeno del átomo de azufre en el grupo tiocarbonilo, lo que ejercería una interacción clave entre el catalizador y la hidrazona, en concordancia con el modelo de activación dual propuesto en el Apartado **IV.3.1.1**.

El catalizador híbrido tiourea-urea **IV** proporcionó también en este sistema niveles altos de enantioselectividad, pero inferior actividad catalítica (entrada 6, *Tabla 10*).

El catalizador derivado de carbohidrato **31a** dio lugar a una nula enantioselectividad, proporcionando al mismo tiempo una baja reactividad (entrada 9, *Tabla 10*).

En una siguiente etapa, se analizó la influencia del disolvente en la reacción modelo empleando el catalizador **III**, que había proporcionado los mejores resultados, llevando a cabo la reacción a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en disolventes polares, como CH_2Cl_2 , THF, y CH_3CN , y apolares, como TBME, hexano y tolueno. En general, se observaron reacciones incompletas tras 46 horas, que se dejaron evolucionar hasta temperatura ambiente, obteniéndose de esta manera resultados inferiores en cuanto a reactividad y enantioselectividad que los proporcionados empleando tolueno como disolvente (entradas 10-14 vs 4, *Tabla 10*).

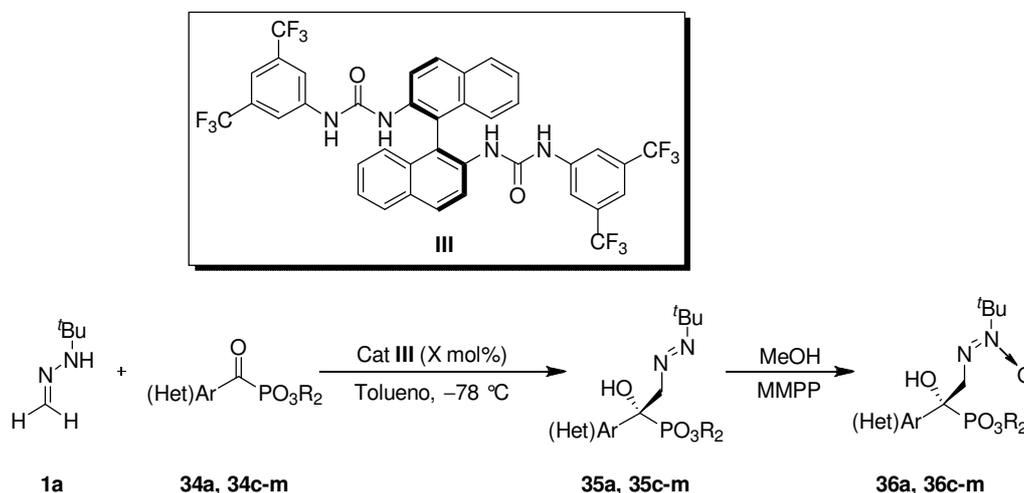
Finalmente se investigó la reacción de **1a** con el acil fosfonato **34b**, sustrato alifático menos reactivo, empleando tolueno como disolvente y los catalizadores **III** y **31a** a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. Desafortunadamente, en este caso los rendimientos fueron bajos (25-30%

¹⁵⁰ a) Fleming, E. M.; McCabe, T.; Connon, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7037. b) Rampalakosa, C.; Wulff, W. D. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1785.

tras 48 horas) y las enantioselectividades determinadas en el correspondiente azoxi fosfonato **36b** fueron sólo moderadas (46-50%) (entradas 17 y 18, *Tabla 10*).

V.2.3. Extensión de la adición catalítica enantioselectiva de **1a** a α -cetofosfonatos aromáticos.

Una vez establecidas las condiciones de reacción óptimas para la adición de la hidrazona **1a** al sustrato modelo **34a**, la reacción se extendió a una variada gama de α -cetofosfonatos aromáticos con distintos sustituyentes donadores o atractores de electrones en el anillo y sustratos heteroaromáticos (*Esquema 62*). Se obtuvieron de esta manera los correspondientes azocompuestos **35a**, **35c-m**, que se oxidaron *in situ* a los correspondientes azoxi fosfonatos **36a**, **36c-m**¹⁵¹ con excelentes rendimientos.



Esquema 62.

¹⁵¹ Azoxi compuestos bioactivos; (a) Antimicrobial y citotóxico elaiomicina: Ding, L.; Ndejoung, B. L. T.; Maier, A.; Fiebig, H. H and Hertweck, C. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 1729. (b) Antibiótico valanimicina: Garg, R. P.; Qian, X. L. L.; Alemany, L. B.; Moran, S y Parry, R. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2008**, *105*, 6543. (c) Agente antifungal maniwamicina: Nakayama, M.; Takahashi, Y.; Itoh, H.; Kamiya, K.; Shiratsuchi, M y Otani, G. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1535.

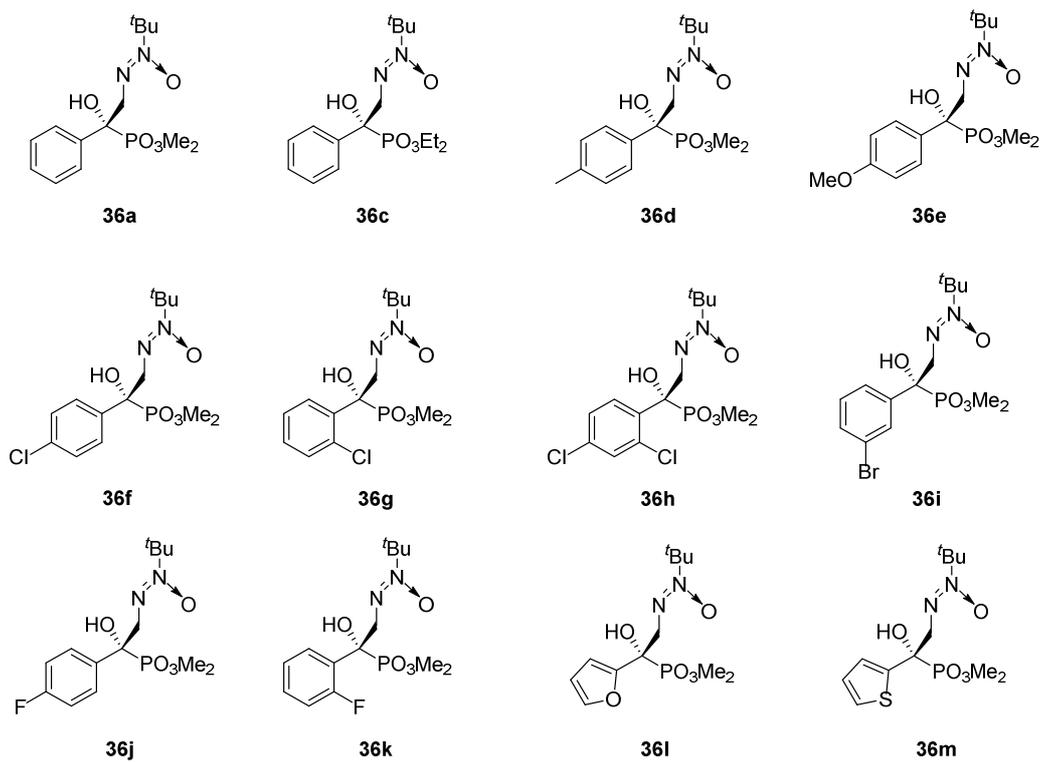


Figura 30.

Tabla 11. Adición catalítica de **1a** a los α -cetofosfonatos **34a**, **34c-m**.^a

Entrada	Sustrato 34	mol % III	<i>t</i> ^b	Producto 36	Rend. (%) ^c	ee (%) ^d
1	34a	10	48 h	36a	85	90
2	34c	10	48 h	36b	80	86
3	34d	10	5 d	36c	95	97
4	34e	10	7 d	36d	60	84
5	34f	7	24 h	36e	83	98
6	34g	7	24 h	36f	80	92
7	34h	7	24 h	36g	80	97
8	34i	7	24 h	36h	82	96
9	34j	7	24 h	36i	84	95
10	34k	7	24 h	36j	80	97
11	34l	10	24 h	36k	68	96
12	34m	10	7 d	36l	70	95

^a Las reacciones se llevaron a cabo con **1a** (1.2 mmol), **34** (0.6 mmol) en Tolueno (0.6 mL) a -78 °C. ^b Tiempo de reacción del primer paso. ^c Rendimiento de producto aislado. ^d Determinado mediante HPLC.

Como puede observarse en la *Tabla 11* los productos **36a**, **36c-m** (*Figura 30*) se obtuvieron con buenos rendimientos (60-95%) y excelentes enantioselectividades (86-98%) en la mayoría de los casos.

En lo que se refiere al efecto del tamaño del sustituyente en el cetofosfonato se observó que el cambio de un fosfonato de dimetilo en **34a** por un fosfonato de dietilo en **34c** conlleva a un ligero descenso de la reactividad y la enantioselectividad (entrada 1 vs 2, *Tabla 11*), originándose el correspondiente azoxi fosfonato **36c** con un 80% de rendimiento y un 86% de exceso enantiomérico (entrada 2, *Tabla 11*).

Como era de esperar, las velocidades de reacción fueron claramente dependientes de las propiedades electrónicas del grupo arilo (Ar). Así, los derivados **34d,e**, que presentan sustituyentes donadores de electrones en el anillo aromático, requirieron tiempos de reacción más prolongados (entradas 3 y 4, *Tabla 11*), mientras que, los

sustratos halogenados **34f-k** fueron más reactivos, completándose las reacciones en tiempos más cortos (entradas 5-10, *Tabla II*). La alta reactividad mostrada en estos casos hizo posible bajar la carga catalítica hasta el 7 mol% sin disminuir la selectividad ni el rendimiento químico.

Finalmente, se estudiaron las reacciones de los sustratos **34l** y **34m**, como ejemplos representativos de sustratos heteroaromáticos, obteniéndose también en este caso los correspondientes productos **36l** y **36m** con altas enantioselectividades, aunque con rendimientos ligeramente inferiores (entradas 11 y 12, *Tabla II*).

V.2.4. Determinación de la configuración absoluta y transcurso estereoquímico.

El axozi fosfonato **36k** pudo ser cristalizado y su estructura elucidada mediante un estudio de difracción de rayos X (*Figura 3I*).¹⁵² Los datos cristalográficos permitieron determinar la regioselectividad de la etapa de *N*-oxidación, así como la configuración absoluta inequívoca del nuevo centro estereogénico creado. La configuración (*R*)¹⁵³ observada está de acuerdo con el modelo estereoquímico mostrado en la *Figura 3I*. De acuerdo con este modelo de activación dual discutido a lo largo de la presente Tesis Doctoral, una de las unidades de urea del catalizador activaría al α -cetofosfonato mediante el establecimiento de una red de enlaces de hidrógeno. La aproximación del reactivo **1a** por la cara *re* del carbonilo cetónico vendría asistida por una interacción adicional de tipo enlace de hidrógeno entre el átomo de O del segundo fragmento de urea del catalizador y el N-H de la hidrazona. Adicionalmente, fruto de esta interacción, la mayor densidad electrónica inducida sobre **1a** se traduciría en un aumento de la nucleofilia del carbono azometínico de **1a**.

¹⁵² **Datos cristalográficos para 4j:** C₁₄H₂₂FN₂O₅P, *M* = 348.31, monoclinica, *a* = 7.710(2) Å, *b* = 12.999(4) Å, *c* = 17.692(5) Å, α = 90.00°, β = 92.506(8)°, γ = 90.00°, *V* = 1771.4(9) Å³, *T* = 213(2) K, grupo espacial *P* 2₁, *Z* = 4, μ (MoK α) = 0.189 mm⁻¹, 24983 reflexiones acumuladas, 6290 reflexiones independientes (*R*_{int} = 0.0804). El último *R*_{*I*} fue 0.1084 (*I* > 2 σ (*I*)) y el último *wR*(*F*²) fue 0.2394 (Todos los datos). El mejor de *F*² fue 1.011.

¹⁵³ Por analogía, se asignó la configuración absoluta de los restantes axozi fosfonatos, asumiendo un transcurso estereoquímico uniforme de la reacción.

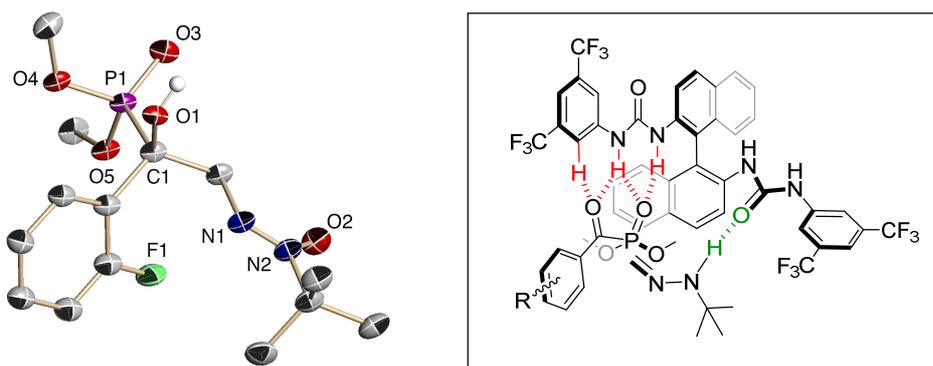


Figura 31. Estructura de Rayos X de (*R*)-**36k**. [Los átomos de H (excepto H1) se han omitido para mayor claridad] y modelo estereoquímico.

V.2.5. Azofosfonatos como intermedios para la síntesis de fosfaisoserinas.

Los ácidos β -amino- α -hidroxifosfónicos (fosfaisoserinas) y derivados,¹⁵⁴ son compuestos muy relevantes en química médica y bio-orgánica, debido a sus excelentes capacidades como inhibidores de enzimas, tales como la renina,¹⁵⁵ la HIV proteasa¹⁵⁶ y el benzoilfosfonato (*Esquema 63*).¹⁵⁷ Se ha demostrado que la configuración absoluta de los centros estereogénicos en α al centro fosforado influye notablemente en su actividad

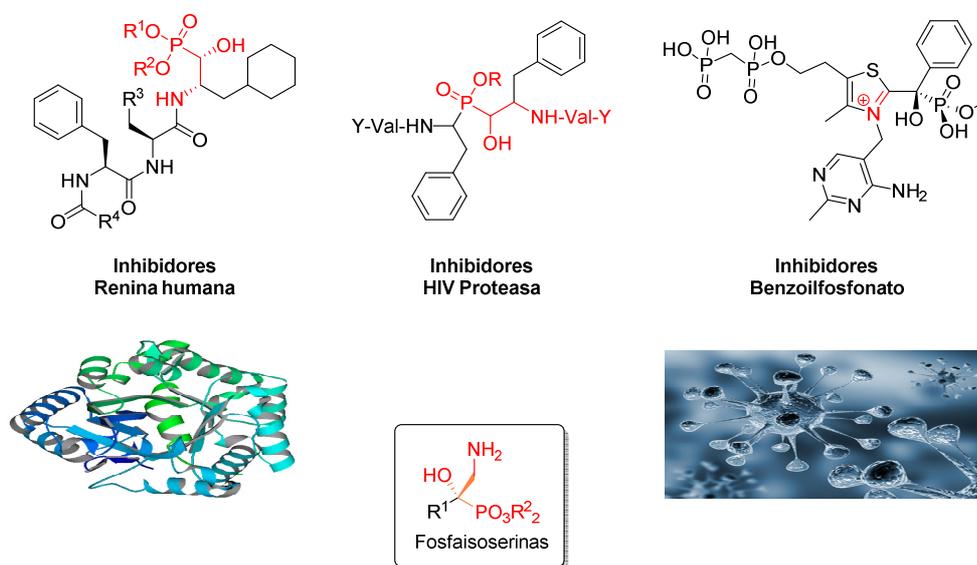
¹⁵⁴ Derivados de ácidos β -amino- α -hidroxifosfónicos en compuestos naturales: (a) Mastalerz, P.; Kafarski, P. In *Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids-Chemistry and Biological Activity*; Kukhar, V. P.; Hudson, H. R. Eds.; John Wiley: Chichester, **2000**, pp 1-31. Ver también: (b) Metcalf, W.W and van der Donk, W. A. *Annu. Rev. Biochem.* **2009**, *78*, 65.

¹⁵⁵ (a) Patel, D. V.; Rielly-Gauvin, K and Ryono, D. E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5587. (b) Patel, D. V.; Rielly-Gauvin, K.; Ryono, D. E.; Free, C. A.; Rogers, W. L.; Smith, S. A.; DeForrest, J. M.; Oehl, R. S and Petrillo, E. W. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4557.

¹⁵⁶ Stowasser, B.; Budt, K. H.; Li, J. Q.; Peyman, A and Ruppert, D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6625.

¹⁵⁷ Brandt, G. S.; Kneen, M. M.; Chakraborty, S.; Baykal, A. T.; Nemeria, N.; Yep, A.; Ruby, D. I.; Petsko, G. A.; Kenyon, G. L.; Meleish, M. J.; Jordon, F.; Ringe, D. *Biochemistry.* **2009**, *48*, 3247.

biológica,¹⁵⁸ y como consecuencia, se han desarrollado diversos métodos catalíticos para la síntesis asimétrica de derivados de ácidos α - y β -aminofosfónicos.¹⁵⁹



Esquema 63.

Sin embargo, un análisis de la bibliografía indica que existen escasas aproximaciones para la síntesis de fosfaisoserinas que contienen centros estereogénicos cuaternarios. Entre las distintas estrategias desarrolladas para la síntesis asimétrica de algunos precursores válidos para dicho propósito cabe destacar: a) varias reacciones nitroaldólicas de α -cetofosfonatos promovidas por organocatalizadores (Esquema 63),¹⁶⁰ en las que se describe un único ejemplo de síntesis de un derivado de β -amino- α -

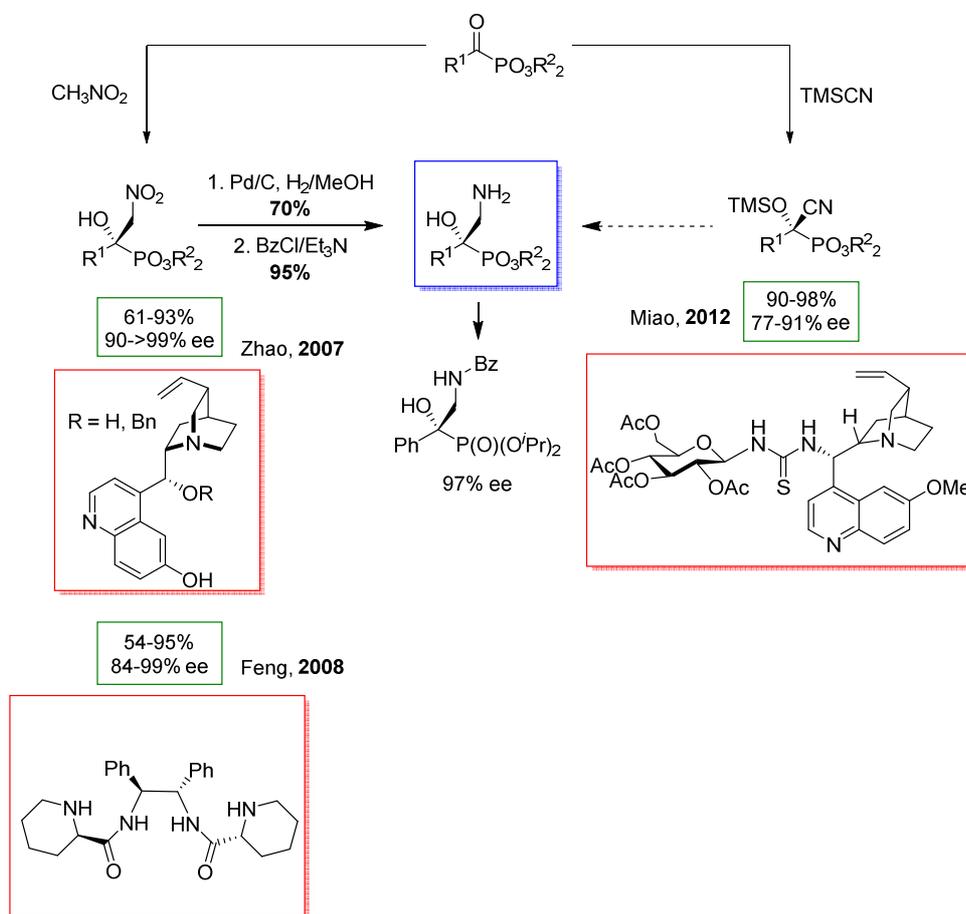
¹⁵⁸ (a) Smith, A. B.; Yager, K. M and Taylor, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10879.

(b) Kolodiazhnyi, O. I. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2005**, *16*, 3295.

¹⁵⁹ Artículos de revisión: a) Ma, J. -A. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 630. b) Albrecht, L.; Albrecht, A.; Krawczyk, H and Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 28. c) Mikołajczyk, M.; Drabowicz, J and Łyżwa, P in *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, Juaristi, E and Soloshonok, V. Eds. John Wiley & Sons, New Jersey, USA, **2005**, Chapter 12, pp. 261.

¹⁶⁰ a) Mandal, T.; Samanta, S.; Zhao, C. -G. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 943. b) Chen, X.; Wang, J.; Zhu, Y.; Shang, D.; Gao, B.; Liu, X.; Feng, X.; Su, Z.; Hu, C. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10896.

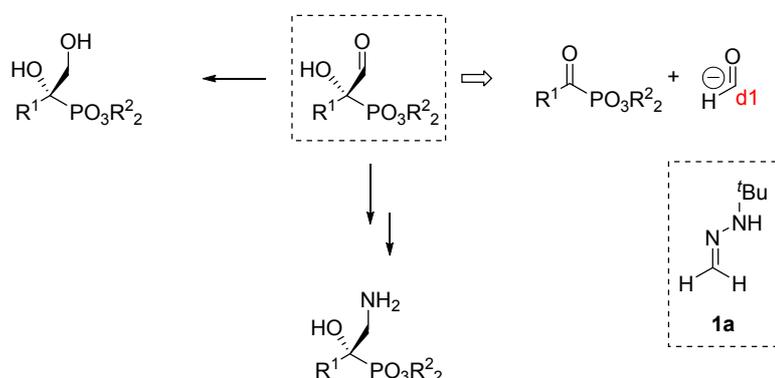
hidroxifosfonato mediante hidrogenación del grupo nitro en el correspondiente α -hidroxi- β -nitrofosfonato y b) la cianosililación de α -cetofosfonatos comentada en los apartados **IV.3.2.2.1** y **V.1** (*Esquema 64*). Sin embargo, en este último ejemplo, el potencial sintético de las correspondientes cianohidrinas no fue demostrado.



Esquema 64.

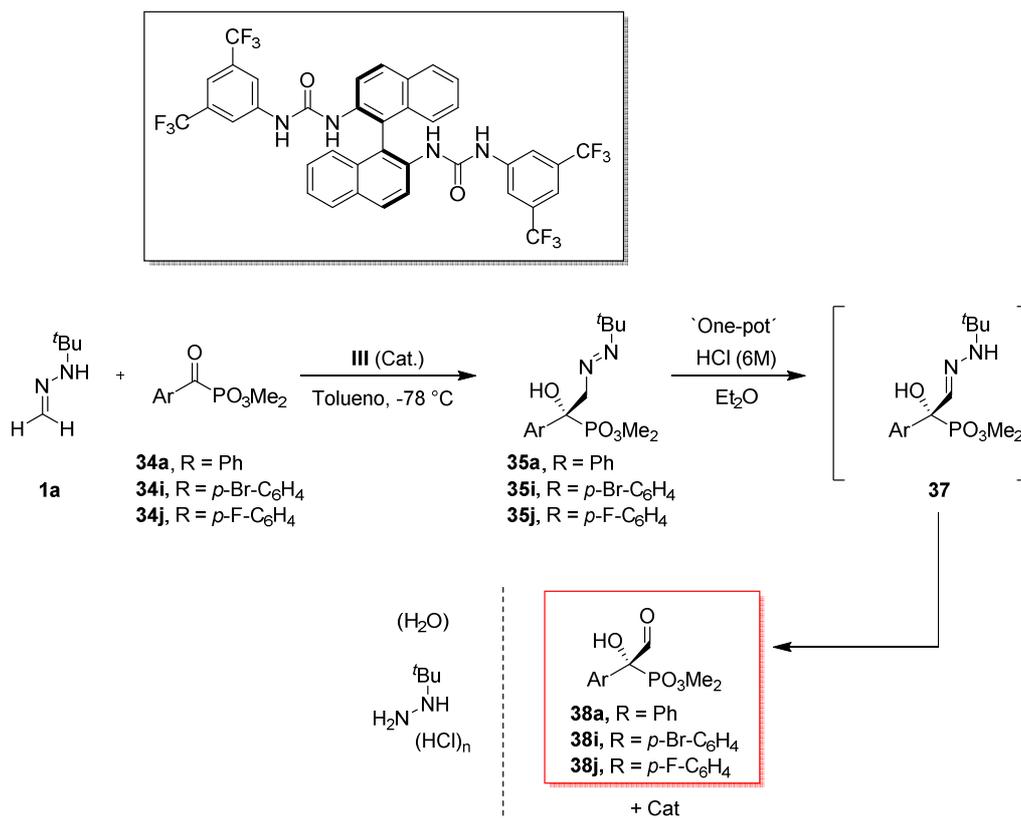
En este contexto, la adición 1,2 de equivalentes sintéticos del ión formilo a los mismos reactivos fosforados aparece como una aproximación particularmente interesante, en la que los correspondientes α -hidroxialdehídos constituirían precursores muy

convenientes de las fosfaisoserinas deseadas y de otros compuestos polifuncionales de interés (*Esquema 65*).



Esquema 65.

Para confirmar esta hipótesis, en una primera fase se optimizó la síntesis “*one-pot*” de los α -hidroxialdehidos **38** mediante una secuencia tautomerización-hidrólisis empleando un simple tratamiento del crudo de la reacción, conteniendo los azo compuestos inestables **35**, con HCl en un medio bifásico H₂O/Et₂O (*Esquema 66*). Los α -hidroxialdehidos **38** no resistieron una purificación mediante técnicas cromatográficas, pero los crudos de reacción aislados presentaron un satisfactorio grado de pureza (>80%, estimada por ¹H-RMN), como puede observarse en los espectros de ¹H-RMN representados en la *Figura 32*.



Esquema 66. Síntesis “one-pot” de los α -hidroxialdehidos **38**.¹⁶¹

¹⁶¹ Las reacciones se llevaron a cabo con **4** (0.6 mmol) en Et₂O (5.4 mL) y HCl 6M (2.4 mL) a -78 °C.

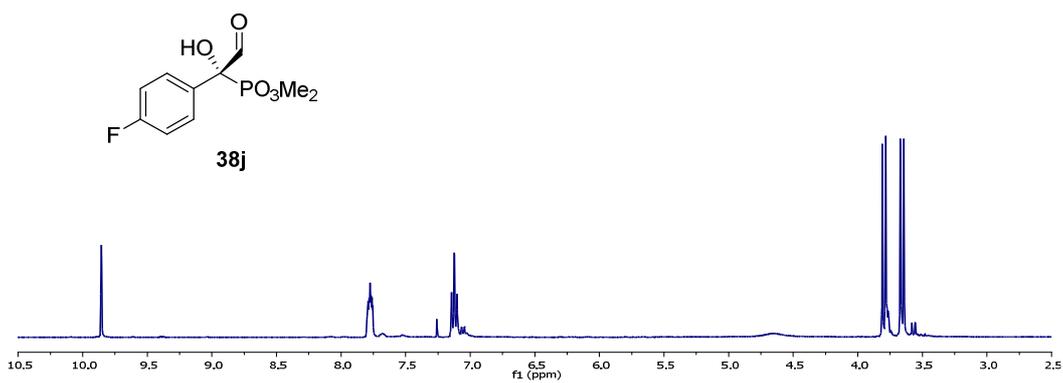
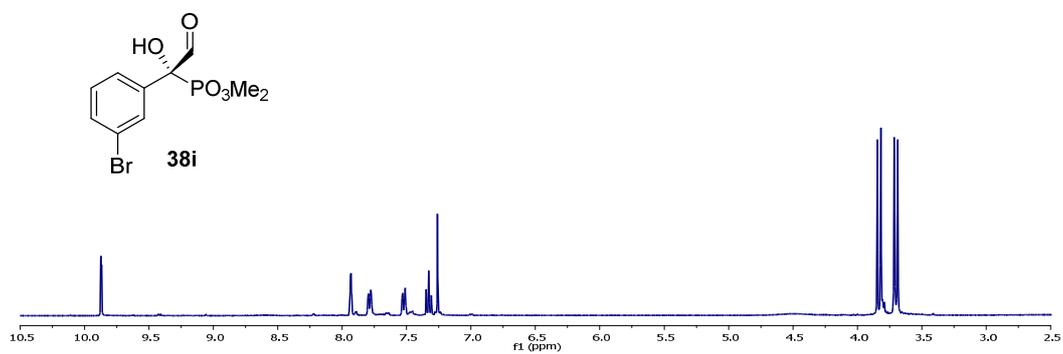
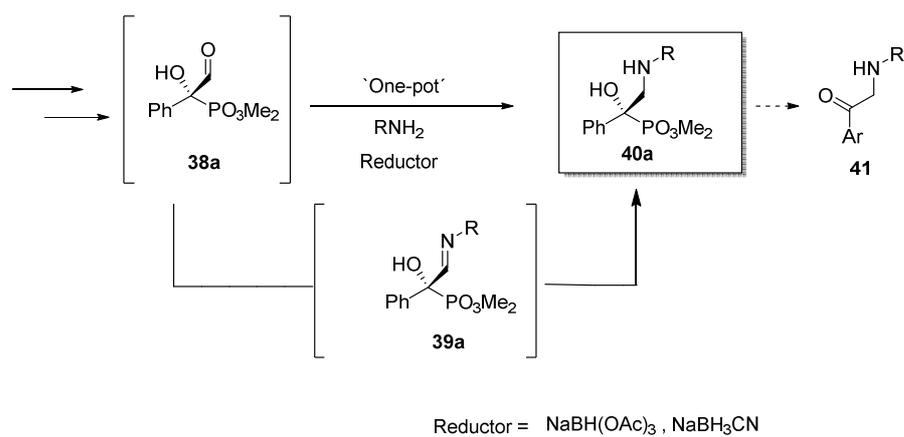


Figura 32.

Con objeto de obtener los β -amino- α -hidroxifosfonatos deseados **40**, en la siguiente etapa de la investigación, el crudo del aldehído **38a** fue sometido a una aminación reductora empleando *p*-metoxifenilamina como grupo protector versátil en presencia de un agente reductor convencional (*Esquema 67*). Destacaremos que en

presencia de triacetoxiborohidruro de sodio, se obtuvo la correspondiente imina **39a**, mientras que el cianoborohidruro de sodio condujo a la amina deseada **40a** con rendimiento global satisfactorios (41%), considerando que se trata de un proceso en varias etapas.

El rendimiento de esta etapa final disminuye en aminaciones reductoras con tiempos de reacción más prolongados, observándose la formación de los productos secundarios **41** (espectro de $^1\text{H-RMN}$ en *Figura 33*), presumiblemente favorecidos por el medio de reacción relativamente básico.



Esquema 67. Optimización de la reacción de aminación reductora “one-pot”.

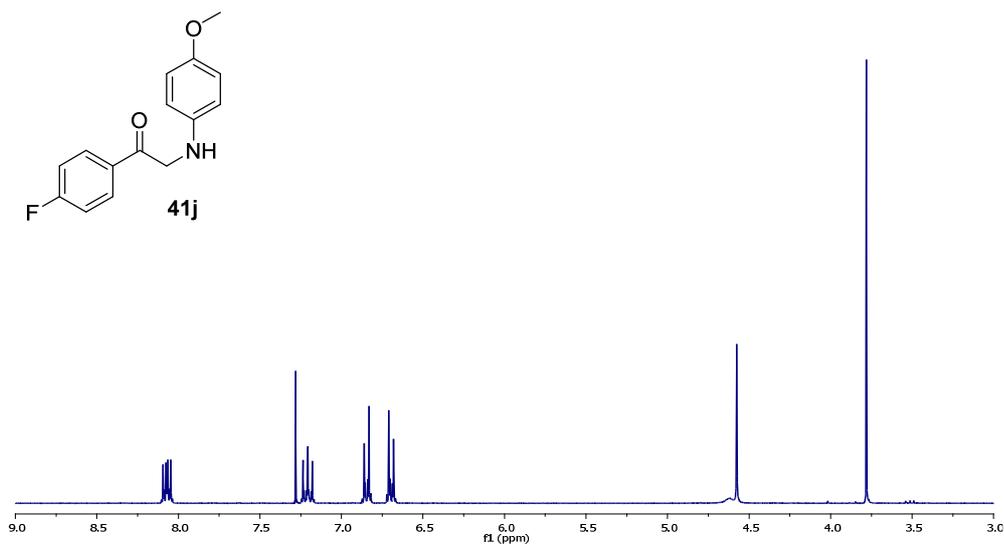
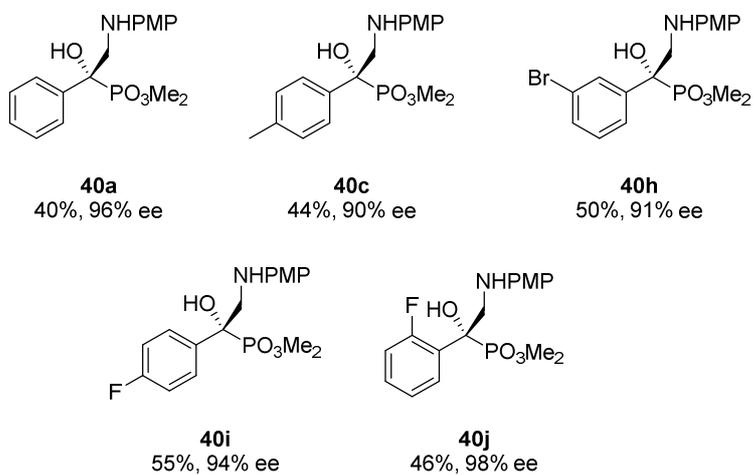
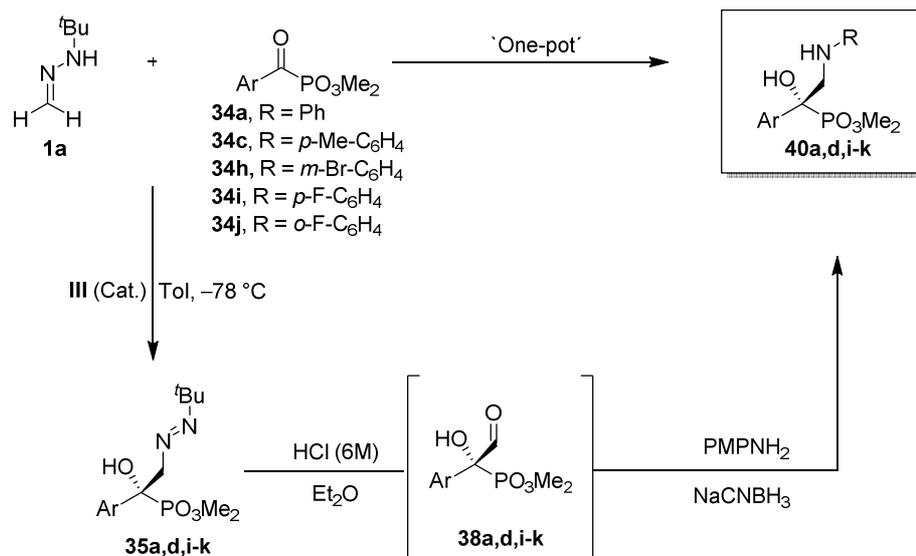


Figura 33.

Con las condiciones optimizadas para la secuencia representada en el *Esquema 68* (Hetero-carbonil-énica/Isomerización/Hidrólisis/Aminación reductora), la metodología desarrollada se extendió para la síntesis “*one-pot*” de un conjunto representativo de β -amino- α -aril- α -hidroxifosfonatos **40a**, **40d**, **40i-k**, que se obtuvieron con rendimientos satisfactorios y excelentes enantioselectividades. Finalmente, la síntesis de **40j** se llevó a cabo a una escala de 3 mmoles sin afectar al rendimiento o la selectividad, y el catalizador **III** pudo ser recuperado cuantitativamente tras la purificación cromatográfica final.



Esquema 68. Síntesis de precursores de α -arilfosfaisoserinas.

VI. Conclusiones.

De los resultados expuestos en esta Tesis Doctoral se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- Se ha analizado el modelo de activación propuesto para la reacción formal hetero-carbonil-énica entre la *N-terc*-butilhidrazona del formaldehído (**1a**) y α -ceto ésteres aromáticos catalizada por bis-ureas derivadas del (*R*)-BINAM. Evidencias experimentales y varios estudios de ^1H RMN sugieren un modo de activación dual: por una parte, una unidad de urea actúa como donador de enlaces de hidrógeno activando al sustrato carbonílico, y por otra el grupo carbonilo del segundo fragmento de urea actúa como aceptor de enlaces de hidrógeno activando a la hidrazona. Este modelo explica el alto nivel de control estereoquímico y la configuración absoluta observada en los diazenos, productos primarios de la reacción.
- En base a la discusión del modelo de activación y como apoyo experimental adicional se ha sintetizado un catalizador híbrido tioure-urea derivado del (*R*)-BINAM, que proporciona niveles semejantes de activación y estereocontrol que el catalizador original.
- Se ha estudiado la extensión de la reacción a α -ceto ésteres alifáticos. Si bien los resultados alcanzados son inferiores, se ha demostrado la mayor eficacia, combinando reactividad, enantioselectividad y generalidad respecto al sustrato, del organocatalizador **31a**, fácilmente accesible a partir de D-glucosamina.
- El proceso de optimización de catalizadores nos ha llevado al diseño y la síntesis de nuevos organocatalizadores bifuncionales **17-22**, **30-33**, derivados de carbohidratos como única estructura quiral. La alta capacidad de modulación de dichos catalizadores en virtud de la polifuncionalidad y diversidad estructural de los carbohidratos, hacen presagiar aplicaciones exitosas en organocatálisis asimétrica.
- Se ha desarrollado la reacción formal hetero-carbonil-énica entre la *N-terc*-butilhidrazona del formaldehído (**1a**) y α -ceto fosfonatos aromáticos y hetero-aromáticos catalizada por bis-ureas derivadas del (*R*)-BINAM, obteniéndose

diazenos altamente funcionalizados con buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades (86-97% ee).

- Se han desarrollado con éxito una serie de transformaciones “one-pot” de los diazenos (productos primarios de este tipo de reacciones) en compuestos de interés biológico, como azoxi compuestos y β -amino- α -hidroxi-ésteres/fosfonatos.

VII. Parte experimental.

VII.1. Métodos generales.

Las **evaporaciones de disolventes** se han realizado a presión reducida y a temperaturas inferiores a 40 °C.

Para las reacciones llevadas a cabo en **atmósfera inerte** se ha utilizado N₂ comercial calidad “U” y Ar comercial “N-50”.

El seguimiento de las reacciones se ha realizado por control cualitativo mediante cromatografía sobre capa fina (c.c.f.), empleando cromatoplasmas de aluminio prefabricadas de gel de sílice Macherey-Nagel 60 F₂₅₄ de 0.25 mm de espesor. Como eluyentes se han empleado los indicados en cada caso. La detección de las sustancias se realizó por exposición de las cromatoplasmas a una fuente de luz UV ($\lambda = 254$ nm), y por revelado con revelador de anisaldehído (450 mL de EtOH al 96 %, 25 mL de anisaldehído, 25 mL de H₂SO₄ y 1 mL de AcOH), revelador de Mostain (20 g de molibdato amónico tetrahidratado, 0.4 g de Ce(SO₄)₂ y 400 mL de H₂SO₄ al 10 %), revelador fosfomolibdico (ácido fosfomolibdico al 5 % en EtOH), revelador de ácido sulfúrico (H₂SO₄ etanólico al 10 %), revelador de KMnO₄ (10 g KMnO₄, 66 g K₂CO₃, 17 mL AcOH, 1 L H₂O), revelador de ninhidrina (0.1 % en EtOH al 96 %) y revelador 2,4-dinitrofenilhidracina (12 g de 2,4-dinitrofenilhidracina, 60 mL de H₂SO₄, 80 mL de H₂O en 200 mL de EtOH al 96 %).

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

- a) Cromatografía en columna empleando como relleno gel de sílice Merck 60 (tamaño de poro 0.035-0.070 mm) y eluyendo por gravedad o por presión de aire comprimido, siempre inferior a 0.5 bar. Como eluyentes se han empleado los que se indican en cada caso.
- b) Cristalizaciones a partir de disolventes adecuados.

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

La **determinación de las relaciones enantioméricas** se ha llevado a cabo empleando distintos métodos:

- **Método A:** Separación cromatográfica por HPLC mediante las columnas quirales adecuadas con fase estacionaria quiral (Daicel Chiralpak) y mezclas de hexano-isopropanol como fase móvil. HPLC Waters 26915 con detector Waters 996 (Photodiode Array).
- **Método B:** Cromatografía de gases mediante las columnas quirales adecuadas con fase estacionaria quiral (β -Dex-110) y helio como gas portador. La detección de los compuestos se llevó a cabo usando un detector de llama (FID).

Los **puntos de fusión** (P.f.) se han medido empleando un aparato *Stuart SMP3*.

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

Los **espectros de resonancia magnética nuclear de protón** (^1H -RMN) se han registrado en los espectrómetros *Bruker Advance DRX-500* (500 MHz), *Bruker Advance DRX-400* (400 MHz), *Bruker Advance DPX-300* (300 MHz). Se han usado disoluciones en CDCl_3 (comercial), acetona- d_6 (comercial) y CD_3OD (comercial). La asignación de las señales se ha completado mediante la realización de experimentos de correlación homonuclear 2D (COSY) y heteronuclear (HETCOR). Los valores de desplazamiento químico (δ) se dan en ppm, usando como referencia interna el disolvente y los valores de las constantes de acoplamiento (J) se dan Hz. Las abreviaturas empleadas para indicar la multiplicidad de las señales son: s (singulete), sa (singulete ancho), d (doblete), t (triplete), c (cuartete), dd (doble doblete), dt (doble triplete) y m (multiplete).

Los **espectros de resonancia magnética nuclear de carbono 13** (^{13}C -RMN) se han registrado a 75, 100 ó 125 MHz en espectrómetros *Bruker Advance DRX-500*, *Bruker Advance DRX-400*, *Bruker Advance DPX-300*. Se han utilizado los disolventes y referencias internas indicados para los espectros de ^1H -RMN. Para la interpretación de

algunos espectros se han realizado experimentos de correlación heteronuclear carbono-protón (HETCOR).

Los **espectros de resonancia magnética nuclear de fósforo 31** (^{31}P -RMN) se han registrado a 400 MHz en espectrómetros *Bruker AMX 400*. Se ha utilizado el disolvente y la referencia interna indicada en su caso para los espectros de ^{31}P -RMN.

Los **espectros de resonancia magnética nuclear de flúor 19** (^{19}F -RMN) se han registrado a 400 MHz en espectrómetros *Bruker AMX 400*. Se ha utilizado el disolvente y la referencia interna indicada en su caso para los espectros de ^{19}F -RMN.

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

Los **espectros de masas** (EM) se han realizado en los espectrómetros *Kratos MS-80 RFA* y *Micromass AutoSpecQ* de los Servicios Generales de la Universidad de Sevilla (CITIUS). En los espectros de alta resolución se comparan el valor de m/z encontrado hasta la cuarta cifra decimal para el pico molecular (o uno pseudomolecular), con el calculado a partir de los isótopos más abundantes.

VII.2. Disolventes y reactivos.

- **Acetato de etilo (AcOEt).**

Para columna cromatográfica se usó AcOEt comercial (*Fisher Chemical*).

- **Acetona.**

Para columna cromatográfica se usó Acetona comercial (*Fisher Chemical*).

- **Acetonitrilo (MeCN).**

Para reacciones se usó MeCN comercial (*Fluka*).

- **Ácido acético (AcOH).**

Para reacciones se usó AcOH comercial (*Fluka*).

- **Ciclohexano.**

Para reacciones y columnas cromatográficas se usó ciclohexano comercial (VWR).

- **Cloroformo (CHCl₃).**

Para poderes rotatorios se usó CHCl₃ comercial (*Panreac*).

- **1,4-Dioxano.**

Para reacciones se usó 1,4-dioxano comercial (*Fluka*).

- **Diclorometano (CH₂Cl₂).**

Para reacciones y columnas cromatográficas se usó CH₂Cl₂ comercial (VWR).

Para las reacciones en ausencia de H₂O se usó CH₂Cl₂ seco tras destilación sobre CaH₂ bajo atmósfera de N₂.

- **Dietil éter (Et₂O).**

Para columnas cromatográficas se usó Et₂O comercial (*SDS*).

- **Dimetilformamida (DMF).**

Para reacciones se usó DMF comercial (VWR).

- **Disolventes de HPLC.**

Para HPLC se usaron ⁱPrOH y hexano comerciales (*Merck*), calidad HPLC.

- **Hexano.**

Para columnas cromatográficas se usó hexano comercial (*SDS*).

- **Metanol (MeOH).**

Para reacciones y columnas cromatográficas se usó MeOH comercial (*Fisher Chemical*).

- **Pentano.**

Para columnas cromatográficas se usó pentano comercial (VWR).

- **Piridina.**

Se usó destilada sobre KOH, bajo atmósfera de N₂ y conservada sobre tamiz molecular (*SDS*).

- **Tamiz molecular (TM).**

Se ha empleado recién activado (*Aldrich*).

- ***tert*-Butil metil éter (TBME).**

Se ha usado TBME comercial (*SDS*).

- **Tetrahidrofurano (THF).**

Se ha usado THF comercial (*SDS*).

- **Tolueno.**

Se ha usado tolueno comercial (*VWR*).

- **Trietilamina (Et₃N).**

Se ha usado Et₃N destilada sobre CaH₂ bajo atmósfera inerte.

VII.3. Materias primas y sustancias de partida.

- Ácido clorhídrico (Et₂O, 2M) (*Aldrich*)
- Ácido *m*-cloroperbenzóico (*Aldrich*)
- Ácido peracético (*Aldrich*)
- Ácido *p*-toluensulfónico (*Aldrich*)
- Anhídrido acético (*SDS*)
- Benzoilfosfonato de dietilo (**34b**) (*Aldrich*)
- Bicarbonato sódico (*Panreac*)
- [1,1'-Binaftaleno]-2,2'-diamina, (**R**)-**BINAM** (*Aldrich*)
- Bromuro de hexil magnesio (*Aldrich*)
- 3,5-Bis(trifluorometil)fenil isocianato (*Aldrich*)
- 3,5-Bis(trifluorometil)fenil isotiocianato (*Aldrich* y *Mybridge*)
- Carbonato sódico (*Panreac*)
- Cianoborohidruro sódico (*Aldrich*)
- 2-(4-Cianofenil)-2-oxoacetato de etilo (**2d**) (*Aldrich*)
- (1*R*,2*R*)-Ciclohexano-1,2-diamina (**26**) (*Fluka*)
- Cloruro de bencilo (*Aldrich*)
- Cloruro de 3-bromobenzoilo (*Aldrich*)
- Cloruro de 4-clorobenzoilo (*Aldrich*)
- Cloruro de 2-clorobenzoilo (*Aldrich*)

- Cloruro de 2,4-diclorobenzoilo (*Aldrich*)
- Cloruro de 4-fluorbenzoilo (*Aldrich*)
- Cloruro de 2-fluorbenzoilo (*Aldrich*)
- Cloruro de 2-fluoroilo (*Aldrich*)
- Cloruro de *p*-metoxibenzoilo (*Aldrich*)
- Cloruro de pirrolidin-1-carbonilo (*Aldrich*)
- Cloruro de pivaloilo (*Aldrich*)
- Cloruro de *terc*-butildifenilsililo (*Aldrich*)
- Cloruro de *terc* butil magnesio (*Aldrich*)
- Cloruro de 2-tiofenocarbonilo (*Aldrich*)
- Cloruro de *p*-toluolilo (*Aldrich*)
- Cloruro sódico (*Aldrich*)
- 2-(3,4-Diclorofenil)-2-oxoacetato de etilo (**2e**) (*Mybridge*)
- 4-(dimetilamino)-piperidina (*Aldrich*)
- 2,2-Dimetoxipropano (*Aldrich*)
- Hidrocloruro de D-galactosamina (*Aldrich*)
- Hidrocloruro de *terc*-butilhidracina (*Aldrich*)
- Hidruro sódico (*Aldrich*)
- 4-metilbenzoato de etilo (**2b**) (*Aldrich*)
- 3-Metil-2-oxobutanoato de etilo (**2f**) (*Aldrich*)
- Monoperoxifalato de magnesio hexahidrato (*Fluka*)
- 2-oxo-4-fenilbutanoato de etilo (**2i**) (*Aldrich*)
- Oxalato de dietilo (*Aldrich*)
- 2-Oxo-2-fenilacetato de etilo (**2a**) (*Aldrich*)
- *p*-anisato de etilo (**2c**) (*Aldrich*)
- *p*-Anisidina (*Aldrich*)
- Paraformaldehído (*Aldrich*)
- Piruvato de etilo o 2-oxopropanoato de etilo (**2g**) (*Aldrich*)

- (*S*)-*N*-Bencil-2-{3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]tioureido}-*N*,3,3-trimetilbutanamida (**VII**, *Aldrich*).
- Sulfato magnésico anhidro (*Panreac*)
- Triacetoxiborohidruro sódico (*Aldrich*)
- Trimetilfosfito (*Aldrich*)
- Yodato sódico (*Aldrich*)

Los siguientes productos se han preparado según procedimientos descritos en la bibliografía:

- 2-oxooctanoato de etilo (**2h**)¹⁶²
- 3-metil-2-oxobutanoato de etilo (**2j**)¹⁶²
- Benzoilfosfonato de dimetilo (**34a**)¹⁶³
- Isobutirilfosfonato de dimetilo (**34b**)¹⁶³
- 4-(metilbenzoil)fosfonato de dimetilo (**34d**)¹⁶³
- 4-(metoxibenzoil)fosfonato de dimetilo (**34e**)¹⁶³
- 4-(clorobenzoil)fosfonato de dimetilo (**34f**)¹⁶³
- 2-(clorobenzoil)fosfonato de dimetilo (**34g**)¹⁶³
- 2,4-(diclorobenzoil)fosfonato de dimetilo (**34h**)¹⁶³
- 3-(bromobenzoil)fosfonato de dimetilo (**34i**)¹⁶³
- 4-(fluorbenzoil)fosfonato de dimetilo (**34j**)¹⁶³
- 2-(fluorbenzoil)fosfonato de dimetilo (**34k**)¹⁶³

¹⁶² Creary, X. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5026-5030.

¹⁶³ Los cetofosfonatos **34** fueron preparados siguiendo la reacción de Michaelis-Arbuzov: a) Nicholson, D. A.; Vaughn, H. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3843. Para la caracterización de **34b**, **34d**, y **34e**: b) Huang, Y.; Berthiol, F.; Stegink, B.; Pollard, M.M.; Minnaard, A.J. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1423. Para la caracterización de **34c** y **34i**: c) Chen, X.; Wang, J.; Zhu, Y.; Shang, D.; Gao, B.; Liu, X.; Feng, X.; Su, Z.; Hu, C. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10896. Para la caracterización de **34f** y **34j**: d) Griffiths, D. V.; Karim, K.; Harris, J. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1997**, *1*, 2539. Para la caracterización de **34k** y **34l**: e) Griffiths, D. V.; Al-Jeboori, M. J.; Cheong, Y.-K.; Duncanson, P.; Harris, J. E.; Salt, M. C.; Taylor, H. V. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 577.

- (Furan-2-carbonil)fosfonato de dimetilo (**34l**)¹⁶³
- (Tiofen-2-carbonil)fosfonato de dimetilo (**34m**)¹⁶³
- (*R*)-*N,N*-Bis[3,5-bis(trifluorometil)fenilisotiocianato]-1,1'-binaftil-2,2'-diamina (**II**)¹⁶⁴
- (*R*)-*N,N*-Bis[3,5-bis(trifluorometil)fenilisocianato]-1,1'-binaftil-2,2'-diamina (**III**)¹⁶⁴
- (*R*)-1-(3,5-bis(Trifluorometil)fenil)-3-{1-[2-(4-(dimetilamino)piridin-2-ilamino)naftalen-1-il]naftalen-2-il] tiourea (**VI**).¹⁶⁵
- 1-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-3-[(1*R*,2*S*)-2,3-dihidro-1-hidroxi-1*H*-inden-2-il]tiourea (**VIII**)¹⁶⁶
- *N*-[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*,2*R*)-2-(dimetilamino)ciclohexil]tiourea (**IX**)¹⁶⁷
- *N*-[(1*R*,2*R*)-2-(2-Hidroxi-3,5-di-*terc*-buyilbenciliden)amino-1-ciclohexilamino-tiocarbonil]-*L-terc*-leucina *N',N'*-bencilmetilamida (**X**)¹⁶⁸
- 1,1'-[(1*R*,2*R*)-ciclohexano-1,2-diil]-bis-[3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)]tiourea (**XIa**)¹⁶⁹
- 1,1'-[(1*R*,2*R*)-ciclohexano-1,2-diil]-bis-[3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)]urea (**XIb**)¹⁷⁰

¹⁶⁴ Liu, X. G.; Jiang, J. J.; Shi, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *18*, 2773.

¹⁶⁵ Rabalakos, C.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13524.

¹⁶⁶ Herrera, R. P.; Sgarzani, V.; Bernardi, L.; Ricci, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6576.

¹⁶⁷ Berkessel, A.; Seelig, B. *Synthesis* **2009**, *12*, 2113.

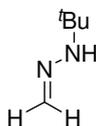
¹⁶⁸ Raheem, I. T.; Jacobsen, E. N. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1701.

¹⁶⁹ Sohtome, Y.; Tanatani, A.; Hashimoto, Y.; Ngasawa, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5589.

¹⁷⁰ Sohtome, Y.; Tanatani, A.; Hashimoto, Y.; Ngasawa, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5589.

VII.4. Síntesis de la 1-(*tert*-butil)-2-metilenehidracina (**1a**).

Para la síntesis del compuesto **1a** se sigue una modificación del procedimiento descrito en la bibliografía.¹⁷¹

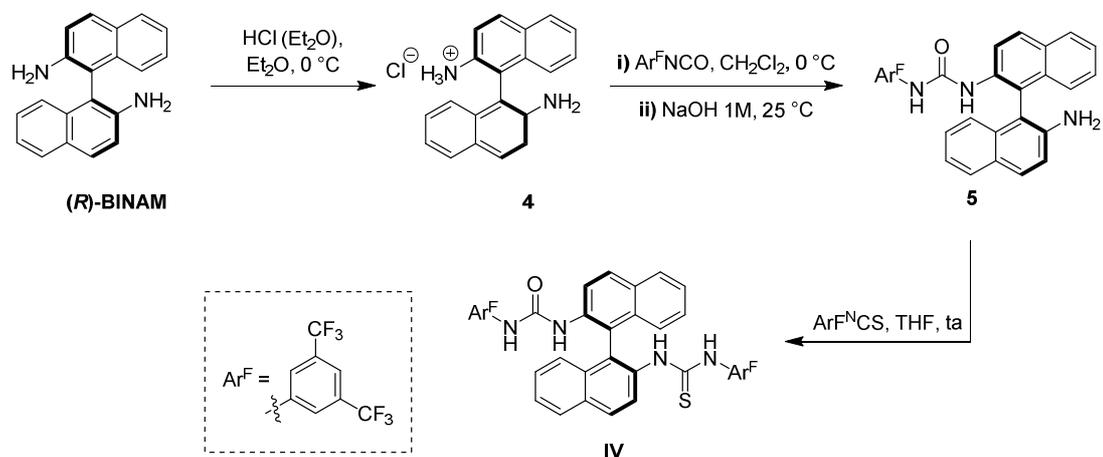


A una disolución de hidrocloreto *tert*-butilhidrazina (25 g, 0.2 moles) en una mezcla H₂O/Et₂O 1:1 (150 mL) se adiciona poco a poco NaOH (8.1 g, 0.2 moles) bajo atmósfera de argón. Una vez finalizada la adición y observado la completa disolución de los reactivos, se añade para-formaldehído (6.3 g, 0.2 mmol) y la mezcla se agita durante 12 h. A continuación se añade H₂O (1 x 15 mL) y se lava con NaCl saturado (2 x 15 mL). Se extrae con Et₂O (3 x 5 mL) y se elimina el disolvente mediante destilación simple (35-40) °C. El residuo resultante se purifica mediante destilación a presión reducida (0 °C, 1.9 x 10⁻¹ mmHg). Se obtiene de esta manera el producto **1a** (25 mg, 0.1%), cuyos datos físicos coinciden con los descritos en la bibliografía.

¹⁷¹ a) Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Ohara, S.; Yokohama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 129. b) Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Bottaro, J. C.; Kolhe, J. N.; Perry, M. W. D.; Jain, A. U. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4223. c) Lehn, J-S. M.; Javed, S.; Hoffman, D. M. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 993. b) Barbero, M.; Cadamuro, S.; Dughera, S.; Ghigo, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 862.

VII.5. Síntesis de los catalizadores bifuncionales derivados del (*R*)-BINAM IV-V.

VII.5.1. Síntesis de la (*R*)-1-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-3-{2'-[3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-tioureido]-1,1'-binaftalen-2-il}urea (IV).



Para la síntesis del compuesto **IV** se sigue un procedimiento descrito en la bibliografía para compuestos similares.¹⁷²

A una disolución de (*R*)-BINAM (5.0 g, 17.6 mmol) en Et₂O/CH₂Cl₂ 5:1 (50 mL) a 0 °C se adiciona gota a gota HCl (Et₂O, 2M) (8.8 mL, 17.6 mmol). El precipitado formado se lava con Et₂O (2 x 100 mL), obteniéndose **4** como un sólido blanco (5.3 g, cuantitativo).

A una disolución de **4** (5.3 g, 16.4 mmol) en CH₂Cl₂ (35 mL) a 0 °C, se adiciona una disolución del 3,5-bis(trifluorometil)fenil isocianato (2.1 mL, 12.3 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) a velocidad constante (2 mL/h) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Seguidamente, se adiciona NaOH 1M (5 mL) y se agita vigorosamente hasta completa disolución. A continuación se añade H₂O (10 mL) y NaOH 1M, se extrae con

¹⁷² Rampalagos, C.; Wulff, W. *Adv. Synth. Cat.* **2008**, 350, 1785.

CH₂Cl₂ (3 x 100 mL), la fase orgánica se seca (MgSO₄) y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 1:8→1:4), obteniéndose el compuesto **5** como un sólido blanco (6 g, 68%).

A una disolución de **5** (269 mg, 0.5 mmol) en THF (2 mL) se adiciona 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianato (151.3 μL, 0.8 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 h y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (Et₂O/Ciclohexano 1:4), obteniéndose el compuesto **IV** como un sólido amarillo (367 mg, 91%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **IV** son los siguientes:

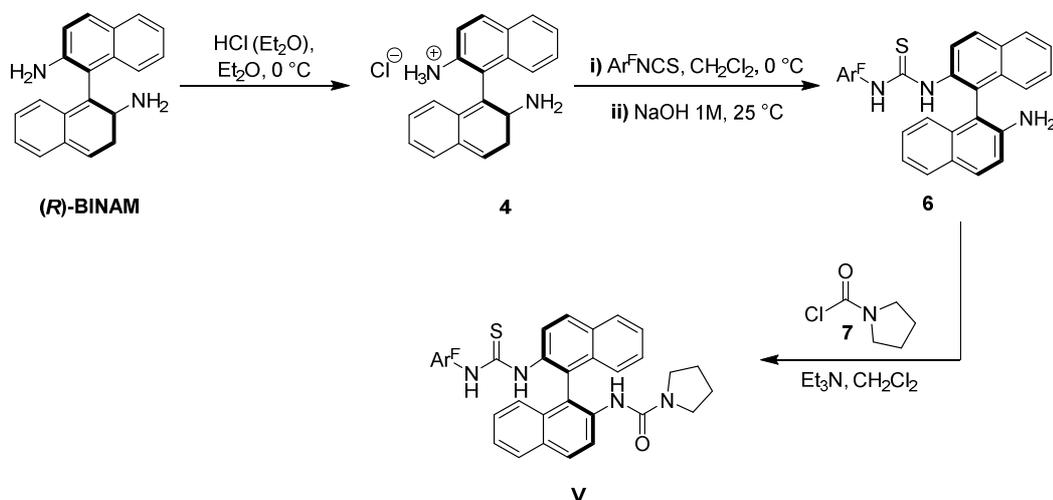
P.f.: 99-101 °C.

[α]_D²⁰ = +106.7 (c 1.0, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.30-8.15 (m, 2H), 8.09-8.01 (m, 2H), 7.98-7.90 (m, 2H), 7.72-7.61 (m, 4H), 7.51-7.38 (m, 6H), 7.32-7.23 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.77 (sa, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 153.2, 139.5, 134.6, 132.9, 132.1 (c, *J* = 33.5 Hz), 131.1, 129.9, 128.3, 127.4, 125.8, 125.3, 122.9 (c, *J* = 272.8 Hz), 122.5, 121.8, 118.5, 116.4.

HRMS: m/z calcd. para C₃₈H₂₂F₁₂N₄NaOS (M⁺ + Na): 833.1220; encontrado: 833.1226.

VII.5.2. Síntesis de la (*R*)-*N*-{2'-[3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)tioureido]-[1,1'-binaftalen]-2-il}pirrolidin-1-carboxamida (**V**).



El compuesto **4** se sintetiza según se ha descrito en el apartado VII.5.1. A una disolución de **4** (5.6 g, 17.6 mmol) en CH₂Cl₂ (35 mL) a 0 °C se adiciona una disolución de 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianato (2.2 mL, 12.3 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) a velocidad constante (2 mL/h). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h, se adiciona NaOH 1M (5 mL), y se agita vigorosamente hasta completa disolución. Seguidamente, se añade H₂O (10 mL), se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 100 mL), la fase orgánica se seca (MgSO₄) y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 1:8→1:4), obteniéndose el compuesto **6** como un sólido blanco (5 g, 51%). A continuación, a una disolución de **6** (200 mg, 0.4 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) se adiciona Et₃N (111 µL, 0.8 mmol) y el correspondiente cloruro de pirrolidin-1-carbonilo **7** (88 µL, 0.8 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 h y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 1:9), obteniéndose el compuesto **V** como un sólido blanco (156 mg, 66%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **V** son los siguientes:

P.f.: 100-103 °C.

[α]_D²⁰ = +115.0 (c 1.0, CHCl₃).

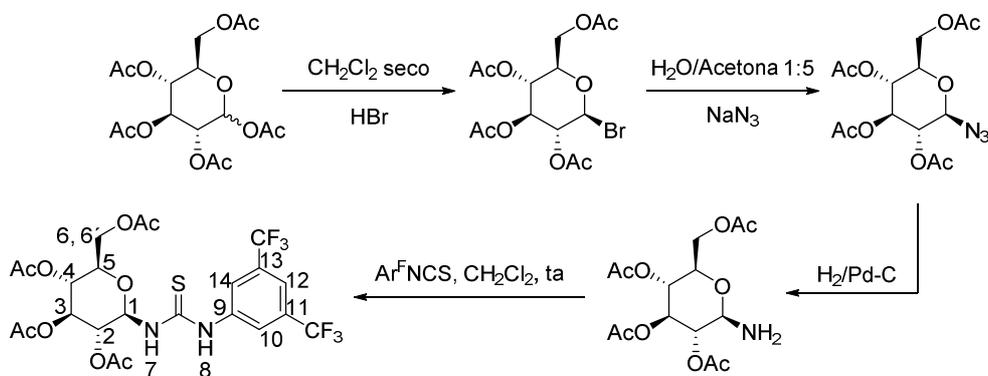
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.98-7.87 (m, 3H), 7.61 (sa, 1H), 7.45-7.40 (m, 6H), 3.60 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz), 3.50 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz), 1.99-1.92 (m, 4H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 179.9 (C=S), 153.1 (C=O), 140.2, 137.7, 133.9, 133.0, 127.0, 127.2, 124.8, 121.5, 119.1, 117.4, 115.5 (C), 48.3, 24.9.

HRMS: *m/z* calcd. para C₃₄H₂₆F₆N₄OS (M⁺): 639.6614; encontrado: 639.6630.

VII.6. Síntesis de catalizadores bifuncionales derivados de carbohidratos.

VII.6.1. Síntesis del organocatalizador XII.



A una disolución de la glucosa acetilada (2.0 g, 5.1 mmol) en CH₂Cl₂ seco (15 mL) se adiciona HBr (2.0 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 h. A continuación se añade hielo (10 mg) y NaHCO₃, se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL), la fase orgánica se seca (MgSO₄) y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se diluye en una mezcla Acetona/H₂O 5:1 (15 mL), se adiciona azida sódica (1.6 g, 24.1 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente 24 h. Seguidamente, se añade H₂O (10 mL), se extrae con AcOEt (3 x 100 mL), la fase orgánica se seca (MgSO₄) y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 2:1), obteniéndose la azida como un sólido

blanco (1.5 g, 80%). A continuación se hidrogena en presencia de H₂ Pd/C obteniéndose la amina.

A una disolución de la amina (256.4 mg, 0.7 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se adiciona 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianato (151.3 μL, 0.8 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 h y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (Et₂O/Hexano/CH₂Cl₂ 5:1:1), obteniéndose el catalizador **XII** como un sólido blanco (243 mg, 56%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **XII** son los siguientes:

P.f.: 75-77 °C.

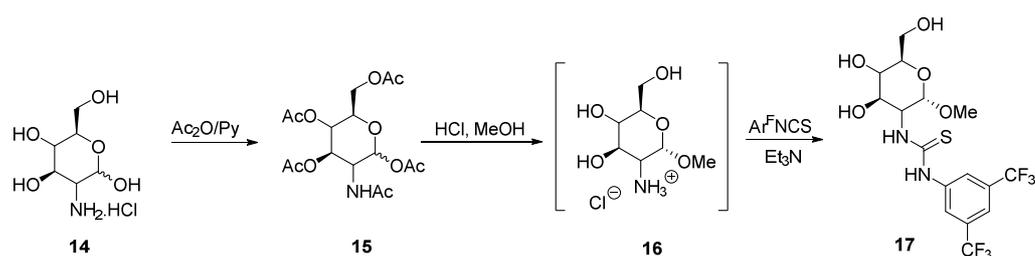
[α]_D²⁰ = -18.7 (c 0.5, CHCl₃).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.95 (s, 1H, H₈), 7.98 (s, 2H, H₁₀ y H₁₄), 7.53 (s, 1H, H₁₂), 7.15 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₇), 5.82-5.73 (m, 1H, H₁), 5.38 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₃), 5.25 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₂), 5.14 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₄), 4.83 (dd, 1H, *J* = 12.0, 8.0 Hz, H₆ ó H_{6'}), 4.00-3.85 (m, 2H, H₅ y H₆ ó H_{6'}), 2.08 (s, 3H, CH₃), 2.07 (s, 6H, 2CH₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 182.4 (C=S), 172.3 (C=O), 171.1 (2C=O), 170.2 (C=O), 169.5 (C=O), 139.1 (C₉), 131.6 (c, *J* = 34.0 Hz, C₁₁ y C₁₃), 124.3 (c, *J* = 262.0 Hz, 2CF₃), 124.2 (C₁₀ y C₁₄), 119.0 (t, *J* = 4.0 Hz, C₁₂), 82.8 (C₁), 75.5 (C₅), 73.7 (C₃), 70.9 (C₂), 68.7 (C₄), 62.5 (C₆), 21.1 (CH₃), 20.7 (CH₃), 20.6 (CH₃), 20.5 (CH₃).

HRMS: *m/z* calcd. para C₂₃H₂₄F₆N₂O₉SNa (M⁺ + Na): 641.0999; encontrado: 641.1002.

VII.6.2. Procedimiento general para la síntesis de los organocatalizadores 17.

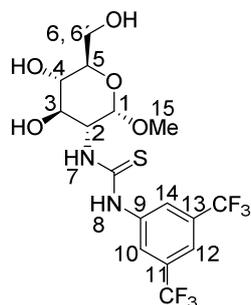


A una disolución del correspondiente hidrocloreto de hexosamina **14** (2 g, 9.3 mmol) en piridina (8.6 mL, 106.5 mmol) se adiciona anhídrido acético (10 mL, 106.5 mmol) y dimetilaminopiridina (catalítico). La mezcla de reacción se agita durante ~ 24 h. Una vez finalizada la reacción se añade una mezcla de H₂O-hielo (5 mL), se lava con HCl 2M (1 x 20 mL) y una disolución saturada de NaHCO₃ (1 x 20 mL), y después se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre MgSO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose las amidas **15**.

A una disolución de la amida **15** (2 g, 5 mmol) se adiciona HCl 0.5M en MeOH (130 mL, 65 mmol). La mezcla de reacción se agita a reflujo durante ~ 48 h y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el hidrocloreto de la amina **16**.

A una disolución de **16** (1 g, 4.5 mmol) en CH₂Cl₂:MeOH, 1:1 (10 mL) se añade Et₃N (1.3 mL, 9.1 mmol) y 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianato (2 mL, 5 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante ~ 24 h, se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna empleando, en cada caso, la mezcla de disolventes adecuada

VII.6.2.1. Síntesis del organocatalizador **17a**.



Siguiendo el procedimiento general (Apartado VII.6.2.) y partiendo del hidrocloreto de D-glucosamina **14a**, tras purificación cromatográfica (CH₂Cl₂/MeOH, 7:3) se obtiene **17a** como un sólido blanco (731 mg, 35%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **17a** son los siguientes:

P.f.: 64-66 °C.

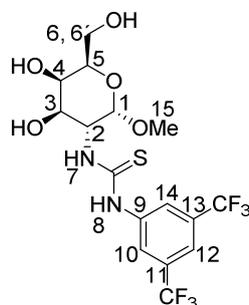
$[\alpha]_D^{20} = +35.7$ (c 0.5, MeOH).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.24 (s, 2H, H_{10} y H_{14}), 7.64 (s, 1H, H_{12}), 4.94 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz, H_1), 4.66 (sa, 1H, H_2), 3.87 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz, H_6 ó H_6'), 3.76-3.72 (m, 2H, H_3 y H_6 ó H_6'), 3.61-3.57 (m, 1H, H_5), 3.45 (t, 1H, $J = 9.2$ Hz, H_4), 3.43 (s, 3H, H_{15}).

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CD_3OD): δ 183.3 ($\text{C}=\text{S}$), 143.1 (C_9), 132.7 (c, $J = 33.0$ Hz, C_{11} y C_{13}), 124.7 (c, $J = 272.0$ Hz, 2CF_3), 123.5 (C_{10} y C_{14}), 117.9 (C_{12}), 99.2 (C_1), 73.8 (C_5), 73.6 (C_3), 72.3 (C_4), 62.7 (C_6), 59.6 (C_2), 55.6 (C_{15}).

HRMS : m/z calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (M^+): 464.0841; encontrado: 464.0849.

VII.6.2.2. Síntesis del organocatalizador **17b**.



Siguiendo el procedimiento general (Apartado **VII.6.2.**) y partiendo del hidrocloreto de D-galactosamina **14b**, tras purificación cromatográfica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) se obtiene **17b** como un sólido blanco (460 mg, 22%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **17b** son los siguientes:

P.f. : 114-116 °C.

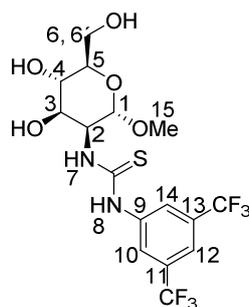
$[\alpha]_D^{20} = +43.2$ (c 0.5, MeOH).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.24 (s, 2H, H_{10} y H_{14}), 7.64 (s, 1H, H_{12}), 5.02 (sa, 1H, H_2), 4.96 (s, 1H, H_1), 3.96 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz, H_3), 3.87 (dd, 1H, $J = 10.7$ Hz, 2.6 Hz, H_6 ó H_6'), 3.85-3.74 (m, 3H, $\text{H}_{4,5,6}$ ó H_6'), 3.42 (s, 3H, H_{15}).

^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD): δ 183.6 ($\text{C}=\text{S}$), 143.1 (C_9), 132.7 (c, $J = 33.0$ Hz, C_{11} y C_{13}), 124.7 (c, $J = 272.0$ Hz, 2CF_3), 123.6 (C_{10} y C_{14}), 117.9 (C_{12}), 99.5 (C_1), 72.5 (C_5), 70.8 (C_3), 70.5 (C_4), 62.8 (C_6), 55.9 (C_2), 55.7 (C_{15}).

HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (M^+): 464.0841; encontrado: 464.0829.

VII.6.2.3. Síntesis del organocatalizador 17c.



Siguiendo el procedimiento general (Apartado VII.6.2.) y partiendo del hidrocloreuro de D-manosamina **14c**, tras purificación cromatográfica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) se obtiene **17c** como un sólido blanco (1.2 g, 60%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **17c** son los siguientes:

P.f.: 112-114 °C.

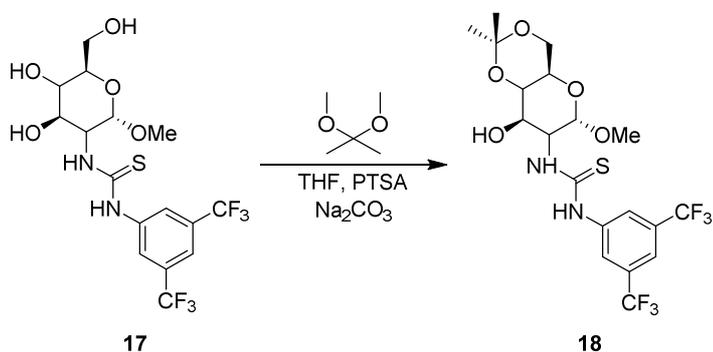
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +19.6$ (c 0.5, MeOH).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8.27 (s, 2H, H_{10} y H_{14}), 7.64 (s, 1H, H_{12}), 4.90 (s, 1H, H_1), 4.06 (dd, 1H, $J = 8.5, 5.0$ Hz, H_4), 3.89 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz, H_6 ó H_6'), 3.79 (dd, 1H, $J = 11.7, 4.4$ Hz, H_6 ó H_6'), 3.60-3.52 (m, 2H, H_5 y H_3), 3.42 (s, 3H, H_{15}).

^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD): δ 183.8 ($\text{C}=\text{S}$), 145.2 (C_9), 132.7 (c, $J = 33.0$ Hz, C_{11} y C_{13}), 124.7 (c, $J = 270.0$ Hz, 2CF_3), 123.4 (C_{10} y C_{14}), 117.8 (C_{12}), 101.0 (C_1), 74.0 (C_5 ó C_3), 70.7 (C_4), 69.0 (C_5 ó C_3), 62.5 (C_6), 58.7 (C_2), 55.4 (C_{15}).

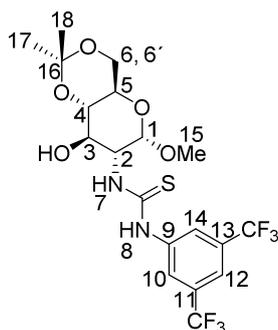
HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (M^+): 464.0841; encontrado: 464.0847.

VII.6.3. Procedimiento general para la síntesis de los organocatalizadores 18.



A una disolución del compuesto **17** (605 mg, 1.3 mmol) en THF (9 mL) a 0 °C se le adiciona 2,2-dimetoxipropano (407 mg, 3.9 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (20 mg, 0.1 mmol). La mezcla se deja evolucionar lentamente y con agitación hasta temperatura ambiente (~ 4 h). Se adiciona 2,2-dimetoxipropano (62 mg, 0.6 mmol) y se agita ~ 2 h. Se adiciona Na₂CO₃ (688 mg, 6.5 mmol), con una disolución saturada de NaCl (4 x 15 mL) y se extrae con Et₂O (4 x 10 mL). Las fases orgánicas reunidas, se secan (MgSO₄) y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna empleando, en cada caso, la mezcla de disolventes adecuada.

VII.6.3.1. Síntesis del organocatalizador 18a.



Siguiendo el procedimiento general (Apartado VII.6.3.), partiendo de **17a**, tras purificación cromatográfica (Tolueno/Acetona, 5:1) se obtiene **18a** como un sólido blanco (360 mg, 55%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **18a** son los siguientes:

P.f.: 114-116 °C.

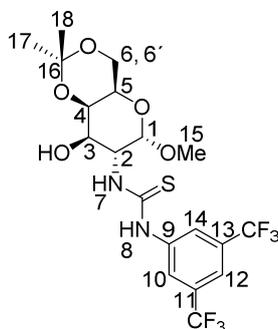
[α]_D²⁰ = +31.0 (c 0.5, MeOH).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8.25 (s, 2H, H₁₀ y H₁₄), 7.66 (s, 1H, H₁₂), 4.94 (d, 1H, J = 3.5 Hz, H₁), 4.79 (sa, 1H, H₂), 3.85 (d, 2H, J = 7.6 Hz, H₅ y H₆ ó H_{6'}), 3.80 (t, 1H, J = 9.5 Hz, H₃), 3.70 (t, 1H, J = 9.2 Hz, H₆), 3.72-3.59 (m, 2H, H₄ y H₆ ó H_{6'}), 3.42 (s, 3H, H₁₅), 1.56 (s, 3H, H₁₇ ó H₁₈), 1.41 (s, 3H, H₁₇ ó H₁₈).

¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD): δ 183.4 (C=S), 143.1 (C₉), 132.7 (q, J = 34 Hz, C₁₁ y C₁₃), 124.7 (c, J = 272.0 Hz, 2CF₃), 123.6 (C₁₀ y C₁₄), 118.0 (C₁₂), 101.0 (C₁₆), 100.0 (C₁), 76.1 (C₅), 70.9 (C₃), 65.0 (C₄), 63.4 (C₆), 60.0 (C₂), 55.7 (C₁₅), 29.5 (C₁₇ ó C₁₈), 19.4(C₁₇ ó C₁₈).

HRMS: m/z calcd. para C₁₉H₂₂F₆N₂O₅S (M⁺): 504.1154; encontrado: 504.1157.

VII.6.3.2. Síntesis del organocatalizador **18b**.



Siguiendo el procedimiento general (Apartado VII.6.3.), partiendo de **17b**, tras purificación cromatográfica (Tolueno/Acetona, 7:1) se obtiene **18b** como un sólido blanco

(98 mg, 60%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **18b** son los siguientes:

P.f.: 88-90 °C.

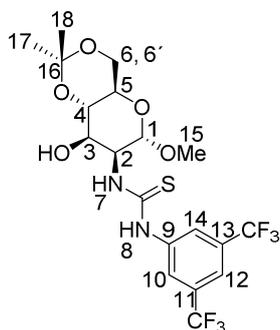
$[\alpha]_D^{20} = +43.2$ (c 0.5, MeOH).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.23 (s, 2H, H_{10} y H_{14}), 7.63 (s, 1H, H_{12}), 5.00 (bs, 2H, H_1 y H_2), 4.28 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz, H_4), 4.17 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz, H_6 ó H_6'), 3.94 (dd, 1H, $J = 10.8, 3.4$ Hz, H_3), 3.81 (d, 1H, $J = 12.8$ Hz, H_6 ó H_6'), 3.61 (s, 1H, H_5), 3.41 (s, 3H, H_{15}), 1.52 (s, 3H, H_{17} ó H_{18}), 1.48 (s, 3H, H_{17} ó H_{18}).

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CD_3OD): δ 183.5 ($\text{C}=\text{S}$), 143.1 (C_9), 132.7 (c, $J = 33.0$ Hz, 2CF_3), 124.7 (c, $J = 272.0$ Hz, C_{11} y C_{13}), 123.5 (C_{10} y C_{14}), 117.8 (C_{12}), 100.1 (C_{16}), 100.0 (C_1), 69.9 (C_4), 68.7 (C_3), 64.0 (C_5), 63.8 (C_6), 55.9 (C_{15}), 55.8 (C_2), 29.7 (C_{17} ó C_{18}), 18.9 (C_{17} ó C_{18}).

HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (M^+): 504.1154; encontrado: 504.1159.

VII.6.3.3. Síntesis del organocatalizador **18c**.



Seguindo el procedimiento general (Apartado VII.6.3.), partiendo de **17c**, tras purificación cromatográfica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Acetona}$, 35:1) se obtiene el **18c** como un sólido blanco (136 mg, 33%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **18c** son los siguientes:

P.f.: 76-78 °C.

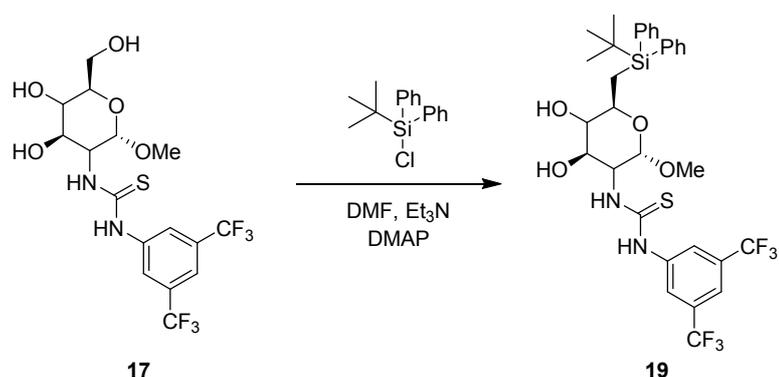
$[\alpha]_D^{20} = +3.4$ (c 0.5, MeOH).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.29 (s, 2H, H_{10} y H_{14}), 7.63 (s, 1H, H_{12}), 5.04 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz, H_1), 4.98-4.93 (m, 1H, H_2), 4.46 (t, 1H, $J = 4.9$ Hz, H_3), 4.39 (c, 1H, $J = 6.3$ Hz, H_5), 4.17 (dd, 1H, $J = 6.3, 4.5$ Hz, H_4), 4.10 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, H_6 ó H_6'), 4.06-3.98 (m, 1H, H_6 ó H_6'), 3.40 (s, 3H, H_{15}), 1.41 (s, 3H, H_{17} ó H_{18}), 1.34 (s, 3H, H_{17} ó H_{18}).

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CD_3OD): δ 182.4 ($\text{C}=\text{S}$), 143.1 (C_9), 132.7 (c, $J = 33.0$ Hz, 2CF_3), 124.7 (c, $J = 272.0$ Hz, C_{11} y C_{13}), 123.1 (C_{10} y C_{14}), 117.8 (C_{12}), 110.0 (C_{16}), 103.4 (C_1), 84.0 (C_4), 75.8 (C_5), 69.9 (C_3), 67.6 (C_6), 60.2 (C_2), 56.1 (C_{15}), 27.0 (C_{17} ó C_{18}), 25.5 (C_{17} ó C_{18}).

HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (M^+): 504.1154; encontrado: 504.1151.

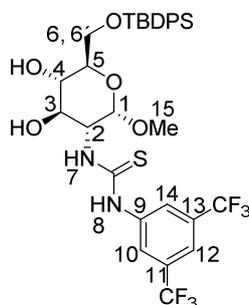
VII.6.4 Procedimiento general para la síntesis de los organocatalizadores **19**.



A una disolución del compuesto **17** (540 mg, 1.2 mmol) en DMF seca (13 mL) a 0 °C se le adiciona, bajo atmósfera de N_2 , dimetilaminopiridina (6 mg, 0.05 mmol), Et_3N (179 μL , 1.3 mmol) y cloruro de *tert*-butildifenilsililo (352 mg, 1.3 mmol). La mezcla de reacción se deja evolucionar lentamente y con agitación hasta temperatura ambiente y se agita durante ~ 24 h. Se lava con NaCl (4 x 15 mL) y se extrae con Et_2O (4 x 10 mL). Las fases orgánicas reunidas se secan (MgSO_4) y se elimina el disolvente a presión reducida.

El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna empleando, en cada caso, la mezcla de disolventes adecuada.

VII.6.4.1. Síntesis del organocatalizador **19a**.



Siguiendo el procedimiento general (Apartado VII.6.4.), partiendo de **17a**, tras purificación cromatográfica (CH₂Cl₂/Acetona, 7:1) se obtiene **19a** como un sólido blanco (178 mg, 22%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **19a** son los siguientes:

P.f.: 84-86 °C.

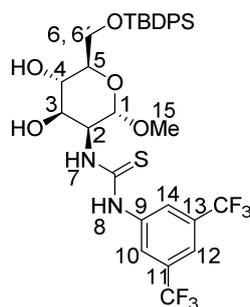
[α]_D²⁰ = +25.7 (c 0.5, MeOH).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8.25 (s, 2H, H₁₀ y H₁₄), 7.77-7.73 (m, 4H, H_{Ar}), 7.64 (s, 1H, H₁₂), 7.45-7.38 (m, 6H, H_{Ar}), 4.95 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz, H₁), 4.69 (sa, 1H, H₂), 4.00 (dd, 1H, *J* = 10.9, 1.9 Hz, H₆ ó H_{6'}), 3.90 (dd, 1H, *J* = 11.0, 5.6 Hz, H₆ ó H_{6'}), 3.76-3.66 (m, 2H, H₃ y H₅), 3.52 (t, 1H, *J* = 9.8, 8.9 Hz, H₄), 3.43 (s, 3H, H₁₅), 1.06 (s, 9H (C(CH₃)₃)).

¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD): δ 183.3 (C=S), 143.1 (C₉), 136.8 (4C_{Ar}), 134.8 (1C_{Ar}), 134.8 (1C_{Ar}), 132.7 (c, *J* = 33Hz, C₁₁ y C₁₃), 130.8 (2C_{Ar}), 128.7(4C_{Ar}), 124.7 (c, *J* = 272.0 Hz, 2CF₃), 123.5 (C₁₀ y C₁₄), 117.9 (C₁₂), 99.2 (C₁), 74.1 (C₅), 73.9 (C₃), 72.2 (C₄), 64.7 (C₆), 59.6 (C₂), 55.5 (C₁₅), 27.3 (C(CH₃)₃), 20.2 (s, (C(CH₃)₃)).

HRMS: *m/z* calcd. para C₃₂H₃₆F₆N₂O₅SSiNa (M⁺ + Na): 725.1916; encontrado: 725.1906

VII.6.4.2. Síntesis del organocatalizador **19c**.



Seguendo el procedimiento general (Apartado **VII.6.4.**) partiendo de **17c**, tras purificación cromatográfica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Acetona}$, 10:1) se obtiene **19c** como un sólido blanco (253 mg, 51%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **19c** son los siguientes:

P.f.: 75-77 °C.

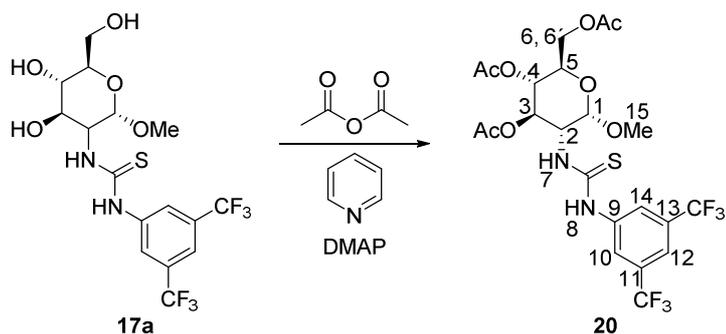
$[\alpha]_D^{20} = -18.7$ (c 0.5, MeOH).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.25 (s, 2H, H_{10} y H_{14}), 7.76-7.72 (m, 4H, H_{Ar}), 7.62 (s, 1H, H_{12}), 7.40-7.37 (m, 6H, H_{Ar}), 4.94 (sa, 1H, H_1), 4.12-4.04 (m, 2H, H_3 y H_6 ó H_6'), 3.86-3.74 (m, 2H, H_5 y H_6 ó H_6'), 3.45 (s, 3H, H_{15}), 3.40-3.36 (m, 1H, H_4), 1.04 (s, 9H ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$)).

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CD_3OD): δ 183.7 ($\text{C}=\text{S}$), 143.1 (C_9), 136.8 (2C_{Ar}), 136.7 (2C_{Ar}), 134.7 (2C_{Ar}), 132.7 (c, $J = 33.0$ Hz, C_{11} y C_{13}), 130.8 (C_{Ar}), 130.8 (C_{Ar}), 128.8 (2C_{Ar}), 128.7 (2C_{Ar}), 124.7 (c, $J = 272.0$ Hz, 2CF_3), 123.3 (C_{10} y C_{14}), 117.8 (C_{12}), 100.7 (C_1), 74.6 (C_5), 70.8 (C_3), 69.5 (C_4), 65.5 (C_6), 58.6 (C_2), 55.3 (C_{15}), 27.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 20.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

HRMS : m/z calcd. para $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_5\text{SSiNa}$ ($\text{M}^+ + \text{Na}$): 725.1916; encontrado: 725.1906.

VII.6.5. Síntesis del organocatalizador **20**.



A una disolución del compuesto **17a** (200 mg, 0.4 mmol) en piridina (0.8 mL, 0.01 mmol) a 0 °C se le adiciona anhídrido acético (1 mL, 0.01 mmol) y dimetilaminopiridina (catalítica). La mezcla se deja evolucionar lentamente y con agitación hasta temperatura ambiente y se agita durante ~24 h. Se le añade una mezcla de H₂O-hielo (~2 mL) y se lava con HCl 2M y disolución saturada de NaHCO₃. Se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL), las diferentes fases orgánicas reunidas se secan (MgSO₄) y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (Et₂O/Hexano/CH₂Cl₂, 5:1:1), obteniéndose **20** como un sólido blanco (134 mg, 70%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **20** son los siguientes:

P.f.: 78-80 °C.

[α]_D²⁰ = -20.1 (c 0.5, CHCl₃).

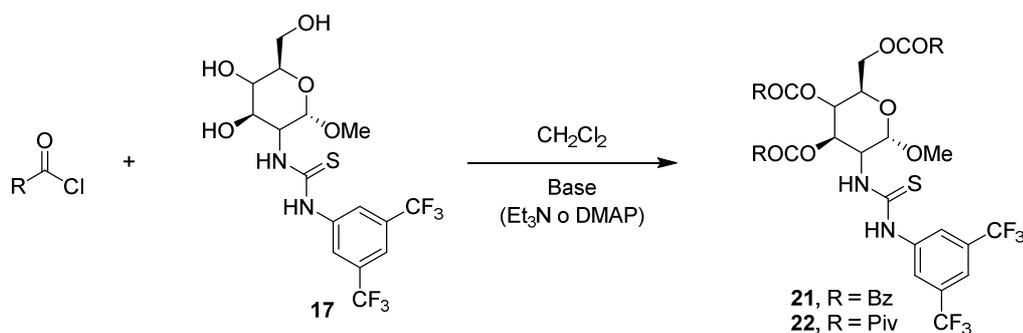
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H, H₈), 7.82 (s, 2H, H₁₀ y H₁₄), 7.26 (s, 1H, H₁₂), 6.51 (d, 1H, J = 8.0 Hz, H₇), 5.22 (t, 2H, J = 4.0 Hz, H₃ y H₄), 4.97 (d, 1H, J = 4.0 Hz, H₁), 4.28 (dd, 1H, J = 12.0, 4.0 Hz, H₅), 4.12 (d, 2H, J = 12.0 Hz, H₆ y H_{6'}), 3.96-3.93 (m, 1H, H₂), 3.42 (s, 3H, H₁₅), 2.12 (s, 3H, CH₃), 2.05 (s, 3H, CH₃), 2.03 (s, 3H, CH₃).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 180.8 (C=S), 172.2 (C=O), 170.8 (2C=O), 169.2 (C₉), 138.8 (C₁₀ y C₁₄), 132.8 (c, J = 33.7 Hz, C₁₁ y C₁₃), 122.8 (c, J = 271.2 Hz, 2CF₃),

119.4 (C₁₂), 97.6 (C₁), 71.8 (C₅), 67.7 (C₃), 67.6 (C₄), 61.9 (C₂), 57.1 (C₆), 55.5 (C₁₅), 20.9, 20.7, 20.5 (3OCOCH₃).

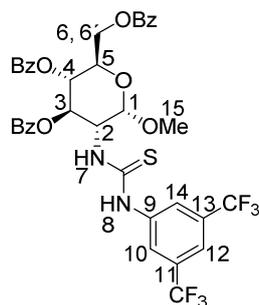
HRMS: m/z calcd. para C₂₂H₂₄F₆N₂O₈SNa (M⁺ + Na): 613.1050; encontrado: 613.1056.

VII.6.6. Procedimiento general para la síntesis de los organocatalizadores **21** y **22**.



A una disolución de **17** (93 mg, 0.2 mmol) en CH₂Cl₂ a 0 °C, se le adiciona la base adecuada (0.8 mmol) y el cloruro de ácido (0.8 mmol) correspondiente. La mezcla se deja evolucionar lentamente y con agitación hasta temperatura ambiente y se agita durante ~ 24 h. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (Tolueno/AcOEt, 6:1).

VII.6.6.1. Síntesis del organocatalizador **21a**.



Seguindo el procedimiento general (Apartado **VII.6.6.**) partiendo de **17a** (93 mg, 0.2 mmol), y empleando cloruro de benzoilo (90 μ L, 0.8 mmol), Et₃N (90 μ L, 0.8 mmol) y dimetilaminopiridina (catalítico), tras purificación cromatográfica (Tolueno/AcOEt, 6:1) se obtiene **21a** como un sólido blanco (46 mg, 30%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **21a** son los siguientes:

P.f.: 85-88 °C.

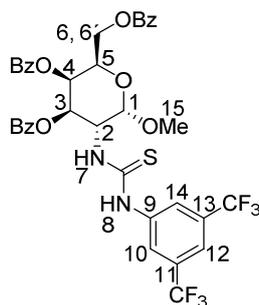
[α]_D²⁰ = -19.7 (c 0.5, CHCl₃).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.23 (bs, 1H, H₈), 8.04 (d, 2H, *J* = 10.0 Hz, H_{Ar}), 7.88 (d, 2H, *J* = 5.0 Hz, H_{Ar}), 7.85 (d, 2H, *J* = 5.0 Hz, H_{Ar}), 7.69 (s, 3H, H_{Ar}), 7.55 (t, 1H, *J* = 10.0 Hz H_{Ar}), 7.50-7.40 (m, 4H, H_{Ar}), 7.30 (c, 4H, *J* = 10.0 Hz, H_{Ar}), 6.82 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz, H₇), 5.77-5.70 (m, 2H, H₃ y H₄), 5.25 (s, 1H, H₁), 5.17 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, H₅), 4.62 (dd, 1H, *J* = 5.0, 15.0 Hz H₆ ó H_{6'}), 4.49 (dd, 1H, *J* = 5.0, 10.0 Hz, H₆ ó H_{6'}), 4.36 (s, 1H, H₂), 3.51 (s, 3H, H₁₅).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 181.0 (C=S), 167.8 (C=O), 166.2 (C=O), 165.1 (C=O), 138.7 (C₉), 133.8 (C₁₀ y C₁₄), 133.5 (1C_{Ar}), 133.2 (1C_{Ar}), 132.6 (c, *J* = 33.7 Hz, C₁₁ y C₁₃), 129.9 (2C_{Ar}), 129.7 (3C_{Ar}), 129.6 (2C_{Ar}), 128.6 (1C_{Ar}), 128.8 (1C_{Ar}), 128.5 (2C_{Ar}), 128.42 (3C_{Ar}), 128.41 (2C_{Ar}), 122.8 (c, *J* = 271.2 Hz, 2C_{F3}), 119.5 (C₁₂), 97.7 (C₁), 72.3 (C₃), 69.1 (C₅), 68.0 (C₄), 63.1 (C₂), 57.6 (C₆), 55.6 (C₁₅).

HRMS: *m/z* calcd. para C₃₇H₃₀F₆N₂O₈SNa (M⁺ + Na): 799.1519; encontrado: 799.1512.

VII.6.6.2. Síntesis del organocatalizador **21b**.



Seguindo el procedimiento general (Apartado **VII.6.6.**) partiendo de **17b** (93 mg, 0.2 mmol), y empleando cloruro de benzoilo (90 μ L, 0.8 mmol), Et₃N (90 μ L, 0.8 mmol) y dimetilaminopiridina (catalítico), tras purificación cromatográfica (Tolueno/AcOEt, 6:1) se obtiene **21b** como un sólido blanco (71 mg, 43%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **21b** son los siguientes:

P.f.: 90-93 °C.

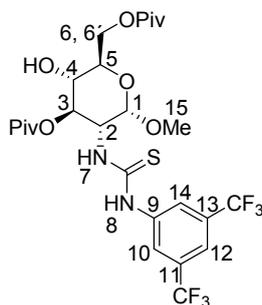
$[\alpha]_D^{20} = -25.4$ (c 0.5, CHCl₃).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.25 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H_{Ar}), 8.04 (t, 3H, $J = 8.0$ Hz, H_{Ar}), 7.81 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H_{Ar}), 7.27-7.42 (m, 10H, H_{Ar}), 7.30-7.26 (m, 2H, H_{Ar}), 6.69 (t, 1H, $J = 4.0$ Hz, H₇), 5.96 (s, 1H, H₁), 5.68 (s, 2H, H₃ y H₄), 5.23 (s, 2H, H₅), 4.63 (m, 1H, H₆ ó H_{6'}), 4.53 (t, 1H, $J = 4.0$ Hz, H₆ ó H_{6'}), 4.45 (m, 1H, H₂), 3.40 (s, 3H, H₁₅).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 181.4 (C=S), 166.9 (C=O), 166.1 (C=O), 166.0 (C=O), 139.0 (C₉), 133.7 (d, $J = 8.8$ Hz, C₁₀ y C₁₄), 133.3 (1C_{Ar}), 132.6 (c, $J = 33.8$ Hz, C₁₁ y C₁₃), 130.1 (2C_{Ar}), 129.9 (2C_{Ar}), 129.7 (3C_{Ar}), 129.5 (1C_{Ar}), 129.2 (1C_{Ar}), 128.7 (2C_{Ar}), 128.6 (1C_{Ar}), 128.5 (3C_{Ar}), 128.4 (2C_{Ar}), 124.0 (c, $J = 271.2$ Hz, 2CF₃), 119.3 (C₁₂), 98.94 (C₁), 69.7 (C₃), 68.6 (C₅), 67.4 (C₄), 62.7 (C₂), 55.7 (C₆), 54.1 (C₁₅).

HRMS: m/z calcd. para C₃₇H₃₀F₆N₂O₈SNa (M⁺ + Na): 799.1519; encontrado: 799.1504.

VII.6.6.3. Síntesis del organocatalizador **22a**.



Siguiendo el procedimiento general (Apartado **VII.6.6.**) partiendo de **17a** (93 mg, 0.2 mmol) y empleando cloruro de pivaloilo (95 μ L, 0.8 mmol), y dimetilaminopiridina (95 mg, 0.8 mmol) tras purificación cromatográfica (Tolueno/AcOEt, 6:1) se obtiene **22a** como un sólido blanco (69 mg, 41%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **22a** son los siguientes:

P.f.: 95-98 °C.

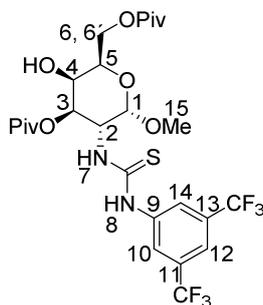
$[\alpha]_D^{20}$ = -27.6 (c 0.5, CHCl₃).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.52 (s, 1H, H₈), 7.87 (s, 2H, H₁₀ y H₁₄), 7.67 (s, 1H, H₁₂), 6.74 (d, 1H, J = 10.0 Hz, H₇), 5.13 (t, 1H, J = 10.0 Hz, H₃), 5.04-4.99 (m, 1H, H₂), 4.89 (d, 1H, J = 5.0 Hz, H₁), 4.46-4.39 (m, 2H, H₆ y H_{6'}), 3.86-3.83 (m, 1H, H₅), 3.63 (t, 1H, J = 5.0 Hz, H₄), 3.42 (s, 3H, H₁₅), 1.26 (s, 9H, (C(CH₃)₃)), 1.19 (s, 9H, (C(CH₃)₃)).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 181.1 (C=O), 180.8 (C=O), 179.7 (C=S), 139.4 (C₂), 132.4 (c, J = 33.7 Hz, C₁₁ y C₁₃), 123.9 (C₁₀ y C₁₄), 122.9 (c, J = 271.0 Hz, 2CF₃), 119.1 (C₁₂), 97.9 (C₁), 73.9 (C₅), 70.1 (C₃), 69.0 (C₄), 63.5 (C₂), 56.8 (C₆), 55.3 (C₁₅), 39.3 (C(CH₃)₃), 39.1 (C(CH₃)₃), 27.2 (C(CH₃)₃), 27.0 (C(CH₃)₃).

HRMS: m/z calcd. para C₂₆H₃₄F₆N₂O₇SNa (M⁺ + Na): 655.1883; encontrado: 655.1872.

VII.6.6.4. Síntesis del organocatalizador **22b**.



Seguendo el procedimiento general (Apartado **VII.6.6.**) partiendo de **17b** (93 mg, 0.2 mmol) y empleando cloruro de pivaloilo (95 μ L, 0.8 mmol), y dimetilaminopiridina (95 mg, 0.8 mmol) tras purificación cromatográfica (Tolueno/AcOEt, 6:1) se obtiene **22b** como un sólido blanco (69 mg, 41%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **22b** son los siguientes:

P.f.: 76-79 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ = -22.7 (c 0.5, CHCl₃).

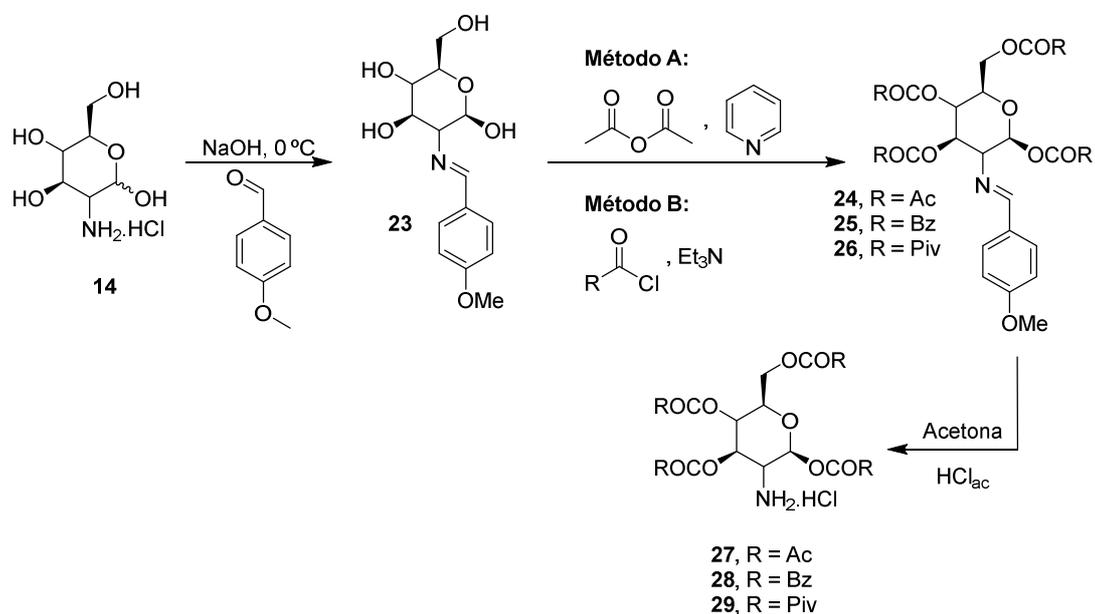
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.34 (s, 1H, H₈), 7.82 (s, 2H, H₁₀ y H₁₄), 7.70 (s, 1H, H₁₂), 6.53 (d, 1H, J = 10.0 Hz, H₇), 5.33 (bs, 1H, H₃), 5.16 (dd, 1H, J = 5.0, 10.0 Hz H₂), 4.92 (d, 1H, J = 5.0 Hz, H₁), 4.38-4.28 (m, 2H, H₆ y H_{6'}), 4.02-4.01 (m, 2H, H₄ y H₅), 3.40 (s, 3H, H₁₅), 1.22 (s, 9H, (C(CH₃)₃), 1.20 (s, 9H, (C(CH₃)₃)).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 180.9 (C=O), 179.2 (C=S), 178.5 (C=O), 139.0 (C₂), 132.7 (c, J = 35.0 Hz, C₁₁ y C₁₃), 122.9 (c, J = 271.0 Hz, 2CF₃), 123.9 (C₁₀ y C₁₄), 119.3 (C₁₂), 98.1 (C₁), 70.6 (C₅), 68.3 (C₃), 67.8 (C₄), 63.2 (C₂), 55.3 (C₆), 39.2 (C(CH₃)₃), 38.8 (C(CH₃)₃), 29.7 (C₁₅), 27.2 (C(CH₃)₃), 27.1 (C(CH₃)₃).

HRMS: m/z calcd. para C₂₆H₃₄F₆N₂O₇SNa (M⁺ + Na): 655.1883; encontrado: 655.1852.

VII.6.7. Procedimiento general para la síntesis de 27-29.

La síntesis de los catalizadores **27-29** se llevó a cabo siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía.¹⁷³



A una disolución del hidrocloreto de la amina **14** (5 g, 23.2 mmol) a 0 °C se le adiciona NaOH 1M (23 mL) y anisaldehído (2.8 mL, 36.6 mmol). La mezcla se agita durante ~ 3 h hasta la aparición de una masa cristalina que se filtra y se lava con H₂O fría, EtOH y Et₂O. El producto obtenido **23** se somete directamente a una reacción de esterificación.

¹⁷³ Silva, D. J.; Wang, H.; Allanson, N. M.; Jain, R. K.; Sofia, M. J. J. *Org. Chem.* 1999, 64, 5926.

Método A:

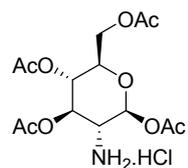
A una disolución de la imina **23** (5 g, 16.8 mmol) en piridina (15 mL, 182.2 mmol) a 0 °C, se le adiciona anhídrido acético (15 mL, 158.7 mmol). La mezcla se deja evolucionar lentamente y con agitación hasta temperatura ambiente. La reacción se agita durante ~ 24 h, se le añade una mezcla de H₂O-hielo, el sólido obtenido se filtra, se lava con H₂O fría y se purifica mediante cristalización empleando etanol absoluto.

Método B:

A una disolución de la imina **23** (5 g, 16.8 mmol) en CH₂Cl₂ a 0 °C ó 60 °C se le adiciona la base adecuada (11 equiv.) y el cloruro de ácido correspondiente (9 equiv.). La mezcla se agita durante ~ 24 h y se lava con NaHCO₃ (4 x 15 mL). El producto se extrae con CH₂Cl₂ (4 x 10 mL) y las diferentes fases orgánicas reunidas se secan (MgSO₄) y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cristalización o cromatografía en columna empleando en cada caso la mezcla de disolventes adecuada.

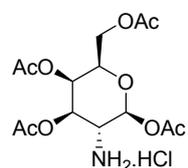
Seguidamente, a una disolución de la imina **24-26** (1.2 mmol) en acetona (3.0 mL) se adiciona HCl 5M (0.3 mL) y se agita durante 2 h. El disolvente se elimina a presión reducida y el sólido obtenido se filtra y se lava con Et₂O. Los compuestos **27-29** obtenidos se emplearon en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

VII.6.7.1. Síntesis de 27a.



Siguiendo el procedimiento general (Método A) (Apartado VII.6.7.) partiendo de **14a** se obtiene **27a** como un sólido blanco (437 mg, 95%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **27a** coinciden con los descritos en la bibliografía.¹⁷⁴

VII.6.7.2. Síntesis de 27b.

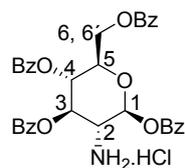


Siguiendo el procedimiento general (Método A) (Apartado VII.6.7.) partiendo de **14b** se obtiene **27b** como un sólido blanco (428 mg, 93%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **27b** coinciden con los descritos en la bibliografía.¹⁷⁵

¹⁷⁴ Silva, D. J.; Wang, H.; Allanson, N. M.; Jain, R. K.; Sofia, M. J. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 5926.

¹⁷⁵ Silva, D. J.; Wang, H.; Allanson, N. M.; Jain, R. K.; Sofia, M. J. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 5926.

VII.6.7.3. Síntesis de 28a.



Siguiendo el procedimiento general (Método B) (Apartado **VII.6.7.**) partiendo de **14a** se obtiene **28a** como un sólido blanco (650 mg, 84%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **28a** son los siguientes:

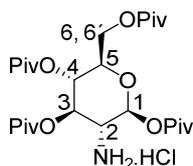
P.f.: 78-80 °C.

¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 8.18 (d, 2H, *J* = 10.0 Hz, H_{Ar}), 7.98 (t, 4H, *J* = 10.0 Hz, H_{Ar}), 7.85 (d, 2H, *J* = 5.0 Hz, H_{Ar}), 7.71 (t, 1H, *J* = 10.0 Hz, H_{Ar}), 7.60-7.52 (m, 6H_{Ar}), 7.44-7.40 (m, 4H_{Ar}), 7.36 (t, 2H, *J* = 10.0 Hz, H_{Ar}), 6.38 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz, H₁), 5.93 (t, 1H, *J* = 10.0 Hz, H₃), 5.80 (t, 1H, *J* = 10.0 Hz, H₄), 4.65-4.64 (m, 1H, H₅), 4.56-4.51 (m, 2H, H₆ y H_{6'}), 4.17 (t, 1H, *J* = 10.0 Hz H₂).

¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ 167.6 (C=O), 167.4 (C=O), 166.7 (C=O), 165.7 (C=O), 135.5 (C_{Ar}), 135.0 (C_{Ar}), 134.9 (C_{Ar}), 134.5 (C_{Ar}), 131.4 (2C_{Ar}), 131.0 (2C_{Ar}), 130.7 (4C_{Ar}), 129.9 (2C_{Ar}), 129.64 (2C_{Ar}), 129.62 (2C_{Ar}), 129.5 (2C_{Ar}), 92.8 (C₁), 74.2 (C₃), 73.2 (C₅), 70.4 (C₄), 63.6 (C₆), 54.8 (C₂).

HRMS: *m/z* calcd. para C₃₄H₃₀NO₉ (M⁺ - Cl): 596.6100; encontrado: 596.1900.

I.6.7.4. Síntesis de 29a.



Siguiendo el procedimiento general (Método B) (Apartado VII.6.7.) se obtiene **29a** como un sólido blanco (534 mg, 77%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **29a** son los siguientes:

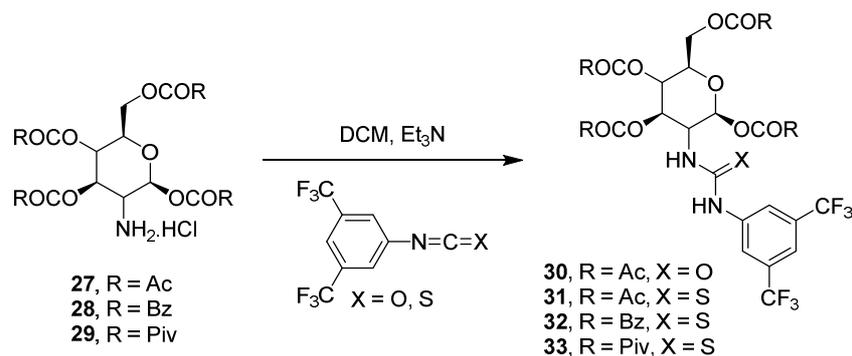
P.f.: 85-88 °C.

¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 5.93 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz, H₁), 5.45 (t, 1H, *J* = 10.0 Hz H₃ ó H₄), 5.18 (t, 1H, *J* = 10.0 Hz H₃ ó H₄), 4.14 (d, 2H, *J* = 5.0 Hz, H₆ y H_{6'}), 4.08-4.04 (m, 1H, H₂ ó H₅), 3.69 (t, 1H, *J* = 5.0 Hz, H₂ ó H₅), 1.27 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.22 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.19 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.18 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ 179.3 (C=O), 178.8 (C=O), 177.9 (C=O), 177.4 (C=O), 92.0 (C₁), 74.0 (C₃ ó C₅), 72.7 (C₃ ó C₅), 69.3 (C₄), 62.5 (C₆), 54.4 (C₂), 40.1 (C(CH₃)₃), 40.0 (C(CH₃)₃), 39.9 (C(CH₃)₃), 39.8 (C(CH₃)₃), 27.5 (C(CH₃)₃), 27.4 (2C(CH₃)₃), 27.2 (C(CH₃)₃).

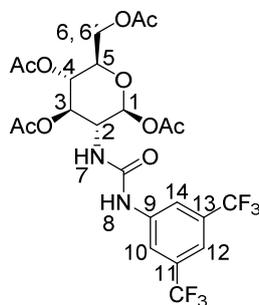
HRMS: *m/z* calcd. para C₂₆H₄₆NO₉ (M⁺ - Cl): 516.6525; encontrado: 516.3211.

VII.6.8. Procedimiento general para la síntesis de 30-33.



Finalmente, a una disolución del correspondiente hidrocloreuro de la amina **27-29** (2.2 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se le adiciona Et_3N (5.3 mmol, 736 μL) y 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianato ó 3,5-bis(trifluorometil)fenil isocianato (2.4 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante ~ 24 h y se elimina el disolvente a presión reducida. El sólido obtenido se purifica mediante cromatografía en columna empleando, en cada caso, la mezcla de disolventes adecuada.

VII.6.8.1. Síntesis del organocatalizador 30a.



Siguiendo el procedimiento general (Apartado **VII.6.8.**) partiendo de **27a** (844 mg, 2.2 mmol) y empleando 3,5-bis(trifluorometil)fenil isocianato (414.8 μL , 2.4 mmol) tras purificación cromatográfica ($\text{Et}_2\text{O}/\text{Hexano}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 5:1:1) se obtiene **30a** como un sólido

blanco (981 mg, 74 %). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **30a** son los siguientes:

P.f.: 194-196 °C.

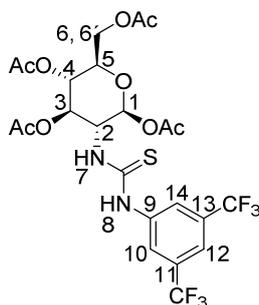
$[\alpha]_D^{24} = +9.2$ (c 1.0, CHCl₃).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (s, 2H), 7.50 (s, 2H), 5.87 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 5.42 (d, *J* = 8.6 Hz, H), 5.31 (t, 1H, *J* = 9.8 Hz), 5.16 (t, 1H, *J* = 9.8 Hz), 4.30 (dd, *J* = 4 Hz, *J* = 12.8 Hz, 1H, H), 4.17 (m, 2H), 3.95 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 2.15 (s, 3H, CH₃), 2.10 (s, 3H, CH₃), 2.08 (s, 3H, CH₃), 2.06 (s, 3H, CH₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 171.8 (C=O), 170.8 (C=O), 169.8 (C=O), 169.4 (C=O), 153.9 (C=O), 140.1 (1 C), 132.2 (c, *J* = 33.1 Hz, 2 C), 120.9 (c, *J* = 271.2 Hz, 2 CF₃), 118.6 (2 C), 116.3 (C), 92.8 (C), 72.7 (C), 72.6 (C), 67.97 (C), 61.7 (C), 54.2 (C), 20.9 (CH₃), 20.7 (CH₃), 20.6 (CH₃), 20.5 (CH₃).

HRMS: *m/z* calc. para C₂₃H₂₄N₂F₆O₁₀Na (M⁺ + Na): 625.4310, encontrado: 625.4302.

VII.6.8.2. Síntesis del organocatalizador **31a**.



Seguendo el procedimiento general (Apartado **VII.6.8.**) partiendo de **27a** (844 mg, 2.2 mmol) y empleando 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianato (458 μL, 2.4 mmol) tras purificación cromatográfica (Et₂O/Hexano/CH₂Cl₂, 5:1:1) se obtiene **31a** como un sólido blanco (1.1 g, 84%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **31a** son los siguientes:

P.f.: 64-66 °C.

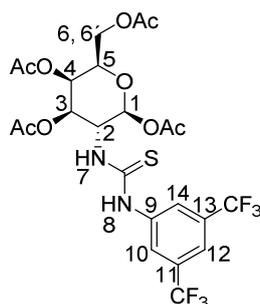
$[\alpha]_D^{24} = -1.6$ (c 1.0, CHCl₃).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.40 (s, 1H, H₈), 7.91 (s, 2H, H₁₀ y H₁₄), 7.69 (s, 1H, H₁₂), 6.61 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₇), 5.81 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H₁), 5.22 (m, 2H, H₄ y H₃), 5.12-4.92 (m, 1H, H₂), 4.28 (dd, 1H, *J* = 12.5, 4.5 Hz, H₆), 4.16 (dd, 1H, *J* = 12.5, 2.5 Hz, H_{6'}), 3.88 (m, 1H, H₅), 2.15 (s, 3H, CH₃), 2.10 (s, 3H, CH₃), 2.07 (s, 3H, CH₃), 2.04 (s, 3H, CH₃).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 182.1 (C=S), 171.8 (C=O), 170.8 (C=O), 169.7 (C=O), 169.4 (C=O), 139.2 (C₉), 132.5 (c, *J* = 33.3 Hz, C₁₁ y C₁₃), 124.1 (C₁₀ y C₁₄), 122.9 (c, *J* = 271.3 Hz, 2 CF₃), 119.4 (C₁₂), 92.9 (C₁), 72.9 (C₄ ó C₃), 72.9 (C₅), 67.8 (C₃ ó C₄), 61.7 (C₆), 57.7 (C₂), 20.9 (CH₃), 20.7 (CH₃), 20.7 (CH₃), 20.5 (CH₃).

HRMS: *m/z* calcd. para C₂₃H₂₄N₂SF₆O₉Na (M⁺ + Na): 641.1004, encontrado: 641.1015.

VII.6.8.3. Síntesis del organocatalizador **31b**.



Seguendo el procedimiento general (Apartado **VII.6.8.**) partiendo de **27b** (844 mg, 2.2 mmol) y empleando 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianato (458 μL, 2.4 mmol) tras purificación cromatográfica (Et₂O/Hexano/CH₂Cl₂, 5:1:1) se obtiene **31b** como un sólido blanco (966 mg, 71%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **31b** son los siguientes:

P.f.: 105-1077 °C.

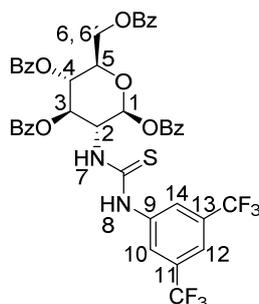
$[\alpha]_D^{20} = -38.7$ (c 0.5, CHCl_3).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.27 (s, 1H, H_8), 7.91 (s, 2H, H_{10} y H_{14}), 7.70 (s, 1H, H_{12}), 6.46 (bs, 1H, H_1), 5.81 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_7), 5.42 (s, 1H, H_3), 5.29 (s, 1H, H_4), 5.20 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, H_5), 4.22-4.07 (m, 3H, H_2 , H_6 y H_6'), 2.22 (s, 3H, CH_3), 2.07 (s, 3H, CH_3), 2.06 (s, 3H, CH_3), 2.04 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 182.3 ($\text{C}=\text{S}$), 171.2 ($\text{C}=\text{O}$), 170.6 ($2\text{C}=\text{O}$), 170.3 ($\text{C}=\text{O}$), 139.2 (C_9), 132.5 (c, $J = 34.0$ Hz, C_{11} y C_{13}), 124.2 (C_{10} y C_{14}), 123.9 (c, $J = 244.0$ Hz, 2CF_3), 93.3 (C_{12}), 72.0 (C_1), 70.7 (C_5), 66.4 (C_3), 61.4 (C_4), 54.8 (C_2), 53.4 (C_6), 21.0 (CH_3), 20.7-20.6 (3CH_3).

HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_9\text{SNa}$ ($\text{M}^+ + \text{Na}$): 641.0999; encontrado: 641.0989.

VII.6.8.4. Síntesis del organocatalizador **32a**.



Seguendo el procedimiento general (Apartado **VII.6.8.**) partiendo de **28a** (1.4 g, 2.2 mmol) y empleando 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianato (458 μL , 2.4 mmol) tras purificación cromatográfica ($\text{Et}_2\text{O}/\text{Hexano}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 5:1:1) se obtiene **32a** como un sólido blanco (1.6 g, 84%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **32a** son los siguientes:

P.f.: 95-77 °C.

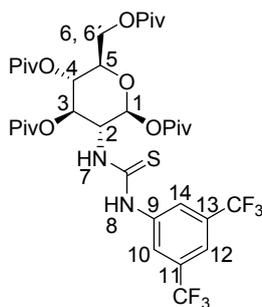
$[\alpha]_D^{20} = -28.5$ (c 0.5, CHCl_3).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.17 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H_{Ar}), 8.09 (bs, 1H, H_8), 8.01 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H_{Ar}), 7.91 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H_{Ar}), 7.84 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H_{Ar}), 7.58-7.50 (m, 6H, H_{Ar}), 7.43-7.32 (m, 8H, H_{Ar}), 7.22-7.10 (m, 1H, H_{Ar}), 6.89 (s, 1H, H_{11}), 6.35 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_7), 5.87-5.78 (m, 2H, H_3 y H_4), 5.67 (bs, 1H, H_2), 4.71 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz H_6 ó H_6'), 4.60-4.40 (m, 2H, H_5 , H_6 ó H_6').

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 182.3 ($\text{C}=\text{S}$), 167.8 ($\text{C}=\text{O}$), 166.3 ($\text{C}=\text{O}$), 165.4 ($2\text{C}=\text{O}$), 139.1 (C_9), 134.1 (4C_{Ar}), 133.6 (2C_{Ar}), 133.2 (2C_{Ar}), 132.1 (c, $J = 32.0$ Hz, C_{11} y C_{13}), 130.4 (4C_{Ar}), 128.8-128.4 (12C_{Ar}), 124.4 (c, $J = 365$ Hz, 2CF_3), 129.8 (t, $J = 19$ Hz, C_{10} y C_{14}), 119.2 (C_{12}), 93.7 (C_1), 73.6 (C_5), 72.9 (C_3), 69.8 (C_4), 62.8 (C_2), 57.8 (C_6).

HRMS : m/z calcd. para $\text{C}_{43}\text{H}_{32}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_9\text{SNa}$ ($\text{M}^+ + \text{Na}$): 889.1625; encontrado: 889.1611.

VII.6.8.5. Síntesis del organocatalizador **33a**.



Seguendo el procedimiento general (Apartado **VII.6.8.**) partiendo de **29a** (1.2 g, 2.2 mmol) y empleando 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianato (458 μL , 2.4 mmol) tras purificación cromatográfica ($\text{Et}_2\text{O}/\text{Hexano}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 5:1:1) se obtiene **33a** como un sólido blanco (1.6 g, 95%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **33a** son los siguientes:

P.f. : 108-110 $^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -25.7$ (c 0.5, CHCl_3).

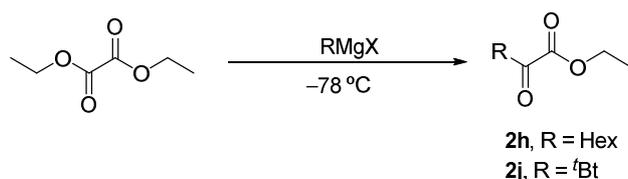
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.46 (bs, 1H, H_8), 7.95-7.55 (m, 3H, H_{12} , H_{10} y H_{14}), 6.55 (bs, 1H, H_7), 5.75 (s, 1H, H_1), 5.27 (s, 2H, H_3 y H_4), 4.17 (s, 2H, H_6 y H_6'), 3.89 (s, 1H, H_5), 2.28 (s, 1H, H_2), 1.35-1.05 (m, 36H, 4((CH_3)₃)).

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 182.0 ($\text{C}=\text{O}$), 180.3 ($\text{C}=\text{S}$), 179.9 ($\text{C}=\text{O}$), 178.3 ($\text{C}=\text{O}$), 176.3 ($\text{C}=\text{O}$), 139.1 (C_9), 138.9 (C_{10} y C_{14}), 132.5 (c, $J = 33.0$ Hz, C_{11} y C_{13}), 122.8 (c, $J = 271.0$ Hz, 2CF_3), 119.6 (C_{12}), 93.0 (C_1), 73.2 (C_5), 72.7 (C_3), 67.2 (C_4), 61.6 (C_2), 57.9 (C_6), 39.1 ($\text{C}(\text{H}_3)_3$), 38.9 ($2\text{C}(\text{H}_3)_3$), 38.8 ($\text{C}(\text{H}_3)_3$), 27.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_9\text{SNa}$ ($\text{M}^+ + \text{Na}$): 809.2877; encontrado: 809.2866.

VII.7. Procedimiento general para la síntesis de los α -cetoésteres alifáticos **2h** y **2j**.

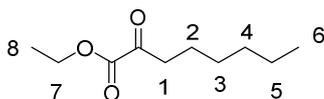
La síntesis de los α -cetoésteres **2h** y **2j** se llevó a cabo siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía.¹⁷⁶



A una disolución de oxalato de dietilo (10g, 68.4 mmol) se añade lentamente el correspondiente reactivo de Grignard (75.3 mmol) a -78°C . Una vez finalizada la adición se deja que el sistema alcance la temperatura ambiente lentamente, y se añade entonces una disolución de NH_4Cl (20 mL) seguida de una disolución diluida de HCl (20 mL). Se separan las fases, y la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl (20 mL) y se seca (MgSO_4). El disolvente se elimina a presión reducida y el producto se purifica por destilación

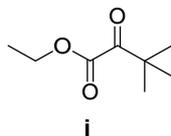
¹⁷⁶ Creary, X. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5026-5030.

VII.7.1. Síntesis del 2-oxooctanoato de etilo (2h).



Siguiendo el procedimiento general (Apartado VII.9.) a partir de oxalato de dietilo (10 g, 68.4 mmol) y bromuro de hexil magnesio (37.7 mL, 75.3 mmol), tras una destilación a presión reducida ($5.4 \cdot 10^{-1}$ mbar) a 80 °C se obtiene **2h** como un líquido transparente de color amarillo (7.6 g, 60%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **2h** coinciden con los descritos en la bibliografía.¹⁷⁷

VII.7.2. Síntesis del 3,3-dimetil-2-oxobutanoato de etilo (2j).

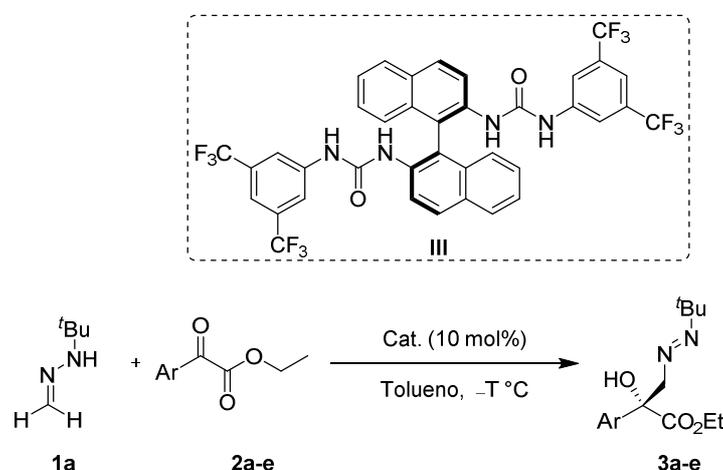


Siguiendo el procedimiento general (Apartado VII.9.) a partir de oxalato de dietilo (10g, 68.4 mmol) y cloruro de *terc* butil magnesio (75.3 ml, 75.3 mmol), tras una destilación a presión reducida (55 mbar) a 90 °C se obtiene **2j** como un líquido transparente de color amarillo (7.3 g, 68%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **2j** coinciden con los descritos en la bibliografía.¹⁷⁸

¹⁷⁷ Palmieri.; Alessandro.; *Beil. Jour. Org. Chem.* **2009**, 5, 23.

¹⁷⁸ Nelson, T.; LeBlond, C.; Frantz, D.; Matty, L. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3620.

VII.8. Procedimiento general para la adición organocatalítica enantioselectiva de la *N*-*tert*-butilhidrazona del formaldehído (**1a**) a los α -cetoésteres aromáticos **2a-e**.



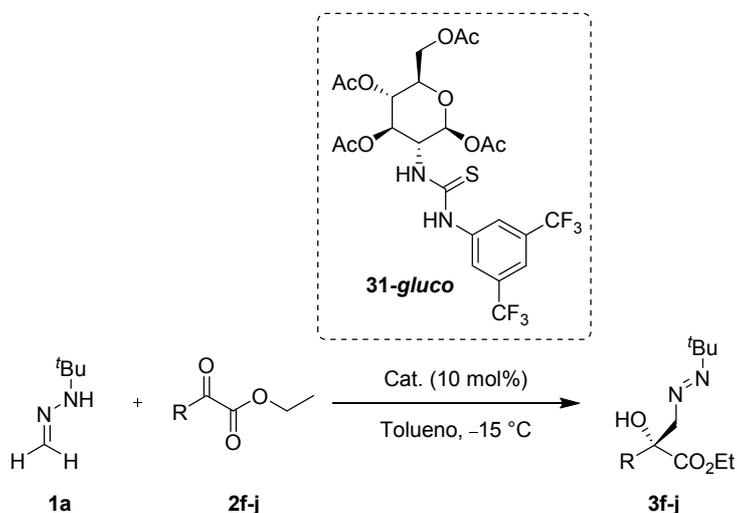
A una disolución de los α -cetoésteres **2a-e** (0.6 mmol) y el organocatalizador **III** (47.7 mg, 0.06 mmol) en tolueno (0.6 mL) a la temperatura indicada en cada caso, se le añade la *tert*-butilhidrazona del formaldehído (**1a**) (141 μ L, 1.2 mmol). La mezcla se agita hasta la completa desaparición del producto de partida (monitorización por c.c.f.). El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna empleando en cada caso la mezcla de disolventes adecuada.

Los compuestos racémicos se obtuvieron siguiendo el mismo procedimiento pero en ausencia de catalizador y a temperatura ambiente.

Los productos **3a-e** obtenidos siguiendo este procedimiento se encuentran descritos en la bibliografía.¹⁷⁹

¹⁷⁹ Crespo-Peña, A.; Monge, D.; Martín-Zamora, E.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12912.

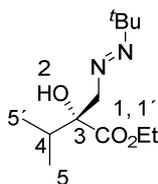
VII.9. Procedimiento general para la adición organocatalítica enantioselectiva de la *N*-*tert*-butilhidrazona del formaldehído (1a) a los α -cetoésteres alifáticos 2f-j.



A una disolución de los α -cetoésteres **2f-j** (0.6 mmol) y el organocatalizador **31a** (37.1 mg, 0.06 mmol) en tolueno (0.6 mL) a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le añade la *tert*-butilhidrazona del formaldehído (**1a**) (141 μL , 1.2 mmol). La mezcla de reacción se deja agitando hasta la completa desaparición del producto de partida (monitorización por c.c.f.). El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna empleando en cada caso la mezcla de disolventes adecuada.

Los compuestos racémicos se obtuvieron siguiendo el mismo procedimiento pero en ausencia de catalizador y a temperatura ambiente.

VII.9.1. (*R,E*)-2-[(*tert*-Butildiazenil)metil]-2-hidroxi-3-metilbutanoato de etilo (**3f**).



Siguiendo el procedimiento general (Apartado VII.9.) a partir del 3-metil-2-oxobutanoato de etilo (**2f**) y la *tert*-butilhidrazona del formaldehído (**1a**) a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, tras purificación cromatográfica (Tolueno/AcOEt, 6:1) se obtiene **3f** como un aceite amarillo (72 mg, 98%, 58% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante CG [Chrompack CP7500, cyclodextrin- β , 225m x 0.25 mm x 0.25 μm , He como gas portador, t_r (*minoritario*) = 18.8 min, t_r (*mayoritario*) = 18.9 min].

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **3f** son los siguientes:

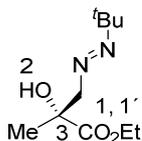
$$[\alpha]_D^{20} = +21.1 \text{ (} c \text{ 1.0, CH}_2\text{Cl}_2\text{, 58 \% ee)}.$$

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.23 (c, 1H, $J = 6.8$ Hz, OCH_2CH_3), 4.11 (d, 1H, $J = 12.8$ Hz, $\text{H}_{1, 1'}$), 3.85 (d, 1H, $J = 12.8$ Hz, $\text{H}_{1, 1'}$), 3.29 (s, 1H, H_2), 2.18-2.11 (m, 1H, H_4), 1.28 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz, OCH_2CH_3), 1.15 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.02 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H_5), 0.91 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H_5).

$^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 175.2 ($\text{C}=\text{O}$), 78.8 (C_3), 73.7 (C_1), 67.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 61.7 (OCH_2CH_3), 34.0 (C_4), 26.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 17.0 (C_5), 16.1 (C_5'), 14.1 (OCH_2CH_3).

HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ (M^+): 244.3314; encontrado: 244.1830.

VII.9.2. (*R,E*)-3-(*tert*-Butildiazenil)-2-hidroxi-2-metilpropanoato de etilo (**3g**).



Siguiendo el procedimiento general (Apartado **VII.9.**), a partir del piruvato de etilo (**2g**) y la *tert*-butilhidrazona del formaldehído (**1a**) a -15 °C, tras purificación cromatográfica (Tolueno:AcOEt, 6:1) se obtiene **3g** como un aceite amarillo (60 mg, 85%, 60% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante CG (Chrompack CP7500, cyclodextrin- β , 225m x 0.25 mm x 0.25 μ m, He como gas portador, t_r (*minoritario*) = 16.4 min., t_r (*mayoritario*) = 16.6 min.).

Los constantes físicas y los datos espectroscópicos de **3g** son los siguientes:

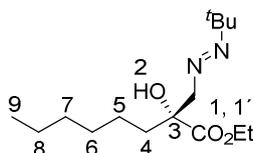
$$[\alpha]_D^{20} = -5.8 (c 1.0, \text{CH}_2\text{Cl}_2, 60 \% \text{ ee}).$$

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.25-4.19 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.17 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz, $\text{H}_{1,1'}$), 3.83 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz, $\text{H}_{1,1'}$), 3.46 (s, 1H, H_2), 1.49 (s, 3 H, H_4), 1.28 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, COCH_2CH_3), 1.17 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 175.3 ($\text{C}=\text{O}$), 77.1 (C_3), 75.2 (C_1), 73.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 61.7 (COCH_2CH_3), 26.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 23.9 (C_4), 14.1 (COCH_2CH_3).

HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (M^+): 216.1474; encontrado: 216.1468.

VII.9.3. (*R, E*)-2-[(*tert*-Butildiazenil)metil]-2-hidroxi octanoato de etilo (**3h**).



Seguindo el procedimiento general (Apartado VII.9.) a partir del 2-oxooctanoato de etilo (**2h**) y la *tert*-butilhidrazona del formaldehído (**1a**) a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, tras purificación cromatográfica (Tolueno/AcOEt, 6:1) se obtiene **3h** como un aceite amarillo (136 mg, 90%). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC en su correspondiente *N*-óxido **13h** (Apartado VII.11.6).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **3h** son los siguientes:

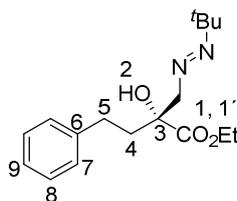
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +5.9 \text{ (c 1.0, CHCl}_3\text{)}.$$

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.23 (c, 2H, $J = 7.2$ Hz, OCH_2CH_3), 4.13 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz, H_1 ó $\text{H}_{1'}$), 3.80 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz, H_1 ó $\text{H}_{1'}$), 3.39 (s, 1H, H_2), 1.86-1.71 (m, 2H, H_4), 1.56-1.49 (m, 2H, H_8), 1.30-1.26 (m, 6H, $\text{H}_5, 6, 7$), 1.28 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz, OCH_2CH_3), 1.16 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.87 (t, 3H, $J = 6.4$ Hz, H_9).

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 175.1 ($\text{C}=\text{O}$), 75.1 (C_3), 67.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 61.8 (OCH_2CH_3), 37.3 (C_1), 31.6 (C_4), 29.3 (C_7), 26.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 22.9 (C_5), 22.5 (C_8), 14.3-14.0 ($\text{C}_6, \text{C}_9, \text{OCH}_2\text{CH}_3$).

HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}^+ + \text{Na}$): 309.2149; encontrado: 309.2142.

VII.9.4. (*R, E*)-2-[(*tert*-Butildiazenil)metil]-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo (**3i**).



Siguiendo el procedimiento general (Apartado VII.9.) a partir del 2-oxo-4-fenilbutanoato de etilo (**2i**) y la *tert*-butilhidrazona del formaldehído (**1a**) a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, tras purificación cromatográfica (Tolueno/AcOEt, 6:1) se obtiene **3i** como un aceite amarillo (182 mg, 86%). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC en su correspondiente *N*-óxido **13i** (Apartado VII.11.7).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **3i** son los siguientes:

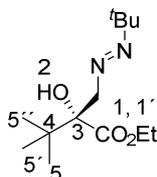
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4.7 \text{ (c 1.0, CHCl}_3\text{)}.$$

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz, $\text{H}_{8,9}$), 7.19 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz, H_7), 4.23 (c, 2H, $J = 7.2$ Hz, OCH_2CH_3), 4.17 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz, H_1 ó $\text{H}_{1'}$), 3.80 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz, H_1 ó $\text{H}_{1'}$), 2.94-2.85 (m, 1H, H_5), 2.62-2.51 (m, 1H, H_5), 2.22-2.08 (m, 2H, H_4), 1.29 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, OCH_2CH_3), 1.17 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 175.0 ($\text{C}=\text{O}$), 141.4 (C_6), 128.5-128.4 (C_7, C_8), 76.4 (C_3), 75.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 68.0 (OCH_2CH_3), 61.9 (C_1), 39.0 (C_4), 29.5 (C_5), 26.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 14.3 (OCH_2CH_3).

HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}^+ + \text{Na}$): 329.1836; encontrado: 326.1829.

VII.9.5. (*R, E*)-2-[(*tert*-Butildiazenil)metil]-2-hidroxi-3,3-dimetilbutanoato de etilo (**3j**).



Siguiendo el procedimiento general (Apartado VII.9.) a partir del 3,3-dimetil-2-oxobutanoato de etilo (**2j**) y la *tert*-butilhidrazona del formaldehído (**1a**) a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, tras purificación cromatográfica (Tolueno/AcOEt, 6:1) se obtiene **3j** como un aceite amarillo (17 mg, 20%). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC en su correspondiente *N*-óxido **13j** (Apartado VII.11.8).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **3j** son los siguientes:

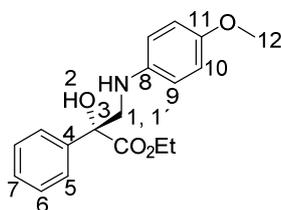
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.9 \text{ (c 0.7, CHCl}_3\text{)}.$$

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.32 (d, 1H, $J = 13.2\text{ Hz}$, H_1 ó $\text{H}_{1'}$), 4.27 (c, 2H, $J = 6.8\text{ Hz}$, OCH_2CH_3), 3.77 (d, 1H, $J = 16.0\text{ Hz}$, H_1 ó $\text{H}_{1'}$), 3.46 (s, 1H, H_2), 1.30 (t, 3H, $J = 7.2\text{ Hz}$, OCH_2CH_3), 1.14 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.06 (s, 9H, $\text{H}_{5, 5', 5''}$).

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 175.1 ($\text{C}=\text{O}$), 81.0 (C_3), 70.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 67.8 (OCH_2CH_3), 61.7 (C_1), 37.2 (C_4), 26.8 ($\text{C}_{5, 5', 5''}$), 25.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 14.3 (OCH_2CH_3).

HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}^+ + 1$): 259.2016; encontrado: 259.2010.

VII.10. Síntesis del (*R*)-2-hidroxi-3-[(4-metoxifenil)amino]-2-fenilpropanoato de etilo (**12a**).



A una disolución de **3a** (167 mg, 0.6 mmol, 90% ee) (obtenido siguiendo el procedimiento general (Apartado **VII.8**) en Et₂O (5.4 mL) a 0 °C se le adiciona HCl acuoso (2.4 mL, 6M). La mezcla se agita durante 2 h a temperatura ambiente y se extrae con Et₂O (2 x 5 mL) y CH₂Cl₂ (2 x 5 mL). Las fases orgánicas reunidas se secan (MgSO₄) y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo, que contiene el aldehído, se disuelve en CH₂Cl₂ (3 mL) y a temperatura ambiente, se le añade 4-metoxianilina (121 mg, 0.9 mmol) y NaCNBH₃ (88 mg, 1.4 mmol). La mezcla de reacción se agita durante ~ 2-3 h, se añade H₂O y se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). Las fases orgánicas reunidas se secan (MgSO₄) y se elimina el disolvente a presión reducida. Tras purificación cromatográfica del residuo (Hexano/AcOEt, 3:1) se obtiene **12a** como un aceite amarillo (81 mg, 41%, 90% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC [Chiralpak AD-H, Hexano/ⁱPrOH 90:10, 1 mL/min, 30 °C, *t_r* (mayoritario) = 42.8 min., *t_r* (minoritario) = 41.0 min].

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **12a** son los siguientes:

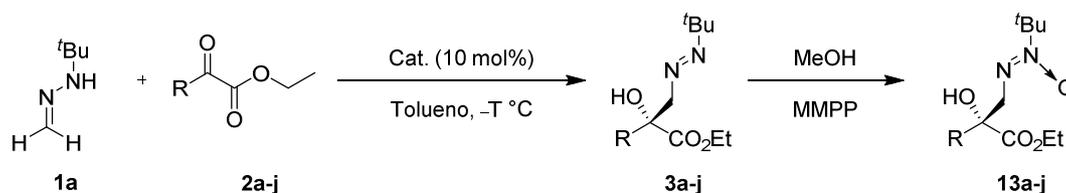
$$[\alpha]_D^{20} = +9.7 (c 0.5, \text{CHCl}_3, 90\% \text{ ee}).$$

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, H₅), 7.45-7.32 (m, 3H, H₆, ₇), 6.78 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H₉), 4.20 (c, 2H, *J* = 7.2 Hz, COCH₂CH₃), 4.01 (d, 1H, *J* = 12.4, H₁ ó H_{1'}), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.39 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz, H₁ ó H_{1'}), 1.23 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, COCH₂CH₃).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 174.2 (C=O), 152.7 (C_{11}), 142.2 (C_8), 139.7 (C_4), 128.5 (C_6), 125.5 (C_5), 128.2 (C_7), 115.5 (C_{10}), 114.8 (C_9), 78.7 (C_3), 62.8 (COCH_2CH_3), 55.8 (C_1), 53.4 (OCH_3), 14.0 (COCH_2CH_3).

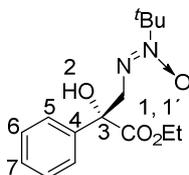
HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ ($\text{M}^+ + 1$): 316.1543; encontrado: 316.1540.

VII.11. Procedimiento general para la síntesis “one pot” de los azoxiésteres 13.



A una disolución de los α -cetoésteres **2** (0.6 mmol) y el organocatalizador (0.06 mmol) en tolueno (0.6 mL) a la temperatura indicada en cada caso se le añade la *N*-terc-butilhidrazona del formaldehído (**1a**) (141 μL , 1.2 mmol). La mezcla se agita hasta la completa desaparición del producto de partida (monitorización por c.c.f.). Se añade entonces MeOH (2 mL) y MMPP hexahidrato (494.7 mg, 1.1 mmol.) a la temperatura indicada en cada caso. La mezcla se deja evolucionar lentamente con agitación hasta temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción (2-3 h), se añade H_2O (5 mL) y el producto oxidado se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre MgSO_4 y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna empleando en cada caso la mezcla de disolventes adecuada.

VII.11.1. *N*-Óxido del (*R,E*)-3-(*terc*-butildiazenil)-2-hidroxi-2-fenilpropanoato de etilo (**13a**).



Siguiendo el procedimiento general (Apartado VII.11.), a partir de **3a** (166.9 mg, 0.6 mmol) empleando el catalizador **III** (47.7 mg, 0.06 mmol) a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, tras purificación cromatográfica (Tolueno/AcOEt, 10:1) se obtiene **13a** como un sólido blanco (121 mg, 70%, 90% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC [Chiralpak AD-H, Hexano/*i*PrOH 80:20, 1 mL/min, $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, t_r (*mayoritario*) = 10.4 min, t_r (*minoritario*) = 11.9 min].

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **13a** son los siguientes:

P.f.: = $100\text{-}102\text{ }^{\circ}\text{C}$.

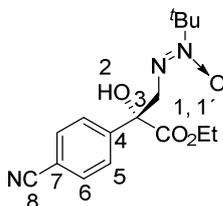
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = $+8.5$ (c 0.5, CHCl_3 , 90% ee).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz, H_5), 7.44-7.26 (m, 3H, H_6 , H_7), 4.31-4.17 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.16 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz, H_1 ó $\text{H}_{1'}$), 3.98 (s, 1H, H_2), 3.81 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz, H_1 ó $\text{H}_{1'}$), 1.53 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.25 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, OCH_2CH_3).

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 173.8 ($\text{C}=\text{O}$), 139.4 (C_4), 128.3 (C_6), 128.2 (C_5), 125.7 (C_7), 76.8 (C_3), 77.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 62.4 (C_1), 60.6 (OCH_2CH_3), 28.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 14.2 (OCH_2CH_3).

HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}^+ + \text{Na}$): 317.1472; encontrado: 317.1468.

VII.11.2. *N*-Óxido del (*R,E*)-3-(*tert*-butildiazenil)-2-hidroxi-2-(4-cianofenil)-propanoato de etilo (**13d**).



Siguiendo el procedimiento general (Apartado VII.11.), a partir de **3d** (182 mg, 0.6 mmol) empleando el catalizador **III** (47.7 mg, 0.06 mmol) a $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ tras purificación cromatográfica (Hexano/AcOEt, 3:1) se obtiene **13d** como un aceite amarillo (174 mg, 90%, 90% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC [Chiralpak AD-H, Hexano/PrOH 80:20, 1 mL/min, $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, t_r (mayoritario) = 17.0 min, t_r (minoritario) = 18.6 min].

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **13d** son los siguientes:

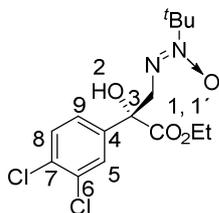
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7.5 \text{ (c 0.5, CHCl}_3\text{, 90\% ee)}.$$

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H_6), 7.64 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H_5), 4.29-4.16 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.12 (s, 1H, H_2), 4.08 (d, 1H, $J = 18.0$ Hz, H_1 ó H_1'), 3.75 (d, 1H, $J = 18.0$ Hz, H_1 ó H_1'), 1.49 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.23 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, OCH_2CH_3).

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.7 ($\text{C}=\text{O}$), 144.6 (C_4), 132.1 (C_6), 126.8 (C_5), 118.5 (C_8), 112.2 (C_7), 77.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 76.8 (C_3), 63.0 (C_1), 60.5 (OCH_2CH_3), 28.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 14.2 (OCH_2CH_3).

HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}^+ + \text{Na}$): 342.1424; encontrado: 342.1419.

VII.11.3. *N*-Óxido del (*R,E*)-3-(*terc*-butildiazenil)-2-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxi-propanoato de etilo (**13e**).



Siguiendo el procedimiento general (Apartado VII.11.), a partir de **3e** (208.3 mg, 0.6 mmol) empleando el catalizador **III** (47.7 mg, 0.06 mmol) a $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ tras purificación cromatográfica (Hexano/AcOEt, 3:1) se obtiene **13e** como un sólido blanco (158 mg, 73%, 90% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC [Chiralpak AD-H, Hexano/PrOH 80:20, 1 mL/min, $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, t_r (*mayoritario*) = 9.1 min, t_r (*minoritario*) = 10.3 min].

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **13e** son los siguientes:

P.f.: = $102\text{-}104\text{ }^{\circ}\text{C}$.

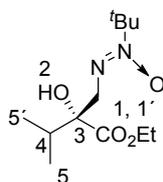
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +6.4$ (c 0.5, CHCl_3 , 90% ee).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (s, 1H, H_5), 7.48 (d, 1H, $J = 8.4\text{ Hz}$, H_8 ó H_9), 7.43 (d, 1H, $J = 8.4\text{ Hz}$, H_8 ó H_9) 4.29-4.20 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.10 (s, 1H, H_2), 4.03 (d, 1H, $J = 14.8\text{ Hz}$, H_1 ó $\text{H}_{1'}$), 3.75 (d, 1H, $J = 18.0\text{ Hz}$, H_1 ó $\text{H}_{1'}$), 1.52 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.26 (t, 3H, $J = 6.6\text{ Hz}$, OCH_2CH_3).

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 173.0 ($\text{C}=\text{O}$), 139.6 (C_4), 132.6 (C_6 ó C_7), 132.5 (C_6 ó C_7), 130.3 (C_5 ó C_8), 128.2 (C_5 ó C_8), 125.4 (C_9), 76.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 76.8 (C_3) (No veo el C_3 en el espectro), 62.9 (C_1), 60.5 (OCH_2CH_3), 28.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 14.2 (OCH_2CH_3).

HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}^+ + \text{Na}$): 385.0692; encontrado: 385.0689.

VII.11.4. *N*-Óxido del (*R,E*)-2-[(*tert*-butildiazenil)metil]-2-hidroxi-3-metilbutanato de etilo (**13f**).



Siguiendo el procedimiento general (Apartado VII.11.) a partir de **3f** (146.6 mg, 0.6 mmol) empleando el catalizador **31a** (37.1 mg, 0.06 mmol), tras purificación cromatográfica (Tolueno/AcOEt, 8:1) se obtiene **13f** como un aceite amarillo (154 mg, 98%, 58% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC [Chiralpak AD-H, Hexano/*i*PrOH 98:2, 1 mL/min, 30 °C, t_r (mayoritario) = 11.0 min, t_r (minoritario) = 10.0 min].

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **13f** son los siguientes:

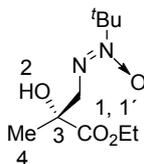
$$[\alpha]_D^{20} = +7.5 \text{ (c 1.0, CHCl}_3\text{, 58\% ee).}$$

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl₃) δ 4.20 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3.60 (d, 2H, $J = 4.8$ Hz, H_{1, 1'}), 3.36 (s, 1H, H₂), 2.10-2.07 (m, 1H, H₄), 1.49 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.24 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz, OCH₂CH₃), 1.00 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H₅), 0.88 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H_{5'}).

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl₃) δ 175.5 (C=O), 78.6 (C₃), 76.6 (C(CH₃)₃), 61.7 (OCH₂CH₃), 58.8 (C₁), 33.8 (C₄), 28.2 (C(CH₃)₃), 17.2 (C₅), 16.1 (C_{5'}), 14.3 (OCH₂CH₃).

HRMS: m/z calcd. para C₁₂H₂₄N₂O₄Na (M⁺ + Na): 283.1628; encontrado: 283.1623.

VII.11.5. *N*-Óxido del (*R,E*)-3-(*tert*-butildiazenil)-2-hidroxi-2-metilpropanoato de etilo (**13g**).



Seguendo el procedimiento general (Apartado VII.11.) a partir de **3g** (129.8 mg, 0.6 mmol), empleando como catalizador **31a** (37.1 mg, 0.06 mmol), tras purificación cromatográfica (Tolueno/AcOEt, 8:1) se obtiene **13g** como un sólido blanco (108 mg, 77%, 60% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC [Chiralpak OJ, Hexano/*i*PrOH 98:2, 1 mL/min, 30 °C, t_r (*mayoritario*) = 11.5 min, t_r (*minoritario*) = 13.5 min].

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **13g** son los siguientes:

P.f.: = 97-99 °C

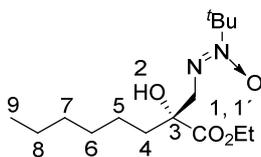
$[\alpha]_D^{20}$ = -3.5 (c 0.5, CHCl₃, 60% ee).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 4.24-4.13 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3.64 (d, 1H, J = 15.0 Hz, H₁ ó H_{1'}), 3.49 (d, 1H, J = 15.0 Hz, H₁ ó H_{1'}), 3.44 (s, 1H, H₂), 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.46 (s, 1H, CH₃), 1.22 (t, 3H, J = 5.0 Hz, OCH₂CH₃).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 175.3 (C=O), 76.6 (C(CH₃)₃), 73.3 (C₃), 61.7 (OCH₂CH₃), 60.5 (C₁), 28.1 (C(CH₃)₃), 23.7 (C₄), 14.1 (OCH₂CH₃).

HRMS: m/z calcd. para C₁₀H₂₁N₂O₄Na (M⁺ + Na): 255.1315; encontrado: 255.1311.

VII.11.6. *N*-Óxido del (*R,E*)-2-[(*tert*-butildiazenil)metil]-2-hidroxiocetanoato de etilo (**13h**).



Siguiendo el procedimiento general (Apartado VII.11.) a partir de **3h** (171.8 mg, 0.6 mmol), empleando como catalizador **31a** (37.1 mg, 0.06 mmol), tras purificación cromatográfica (Tolueno/AcOEt, 8:1) se obtiene **13h** como un aceite amarillo (152 mg, 84%, 62% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC [Chiralpak AD-H, Hexano/*i*PrOH 80:20, 1 mL/min, 30 °C, t_r (*mayoritario*) = 5.0 min, t_r (*minoritario*) = 4.3 min].

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **13h** son los siguientes:

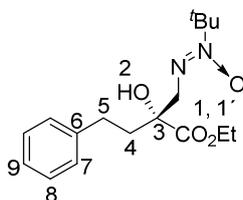
$$[\alpha]_D^{20} = +6.2 \text{ (c 1.0, CHCl}_3\text{, 62\% ee)}.$$

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl₃) δ 4.17 (c, 2H, $J = 6.8$ Hz, OCH₂CH₃), 3.54 (m, 3H, H_{1, 1', 2}), 1.69-1.73 (m, 2H, H₄), 1.56-1.49 (m, 2H, H₈), 1.47 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.27-1.9 (m, 9H, H_{5, 6, 7}, OCH₂CH₃), 0.83 (t, 3H, $J = 5.6$ Hz, H₉).

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl₃) δ 175.2 (C=O), 76.6 (C₃), 76.3 (C(CH₃)₃), 61.7 (OCH₂CH₃), 60.1 (C₁), 36.9 (C₄), 31.6 (C₇), 29.3 (C₆), 28.1 (C(CH₃)₃), 23.1 (C₅), 22.5 (C₈), 13.9 (OCH₂CH₃), 14.3 (C₉).

HRMS: m/z calcd. para C₁₅H₃₀N₂O₄Na (M⁺ + Na): 325.2098; encontrado: 325.2091.

VII.11.7. *N*-Óxido del (*R,E*)-2-[(*tert*-butildiazenil)metil]-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo (**13i**).



Siguiendo el procedimiento general (Apartado VII.11.) a partir de **3i** (183.8 mg, 0.6 mmol), empleando como catalizador **31a** (37.1 mg, 0.06 mmol), tras purificación cromatográfica (Tolueno/AcOEt, 8:1) se obtiene **13i** como un aceite amarillo (150 mg, 77%, 64% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC [Chiralpak AD-H, Hexano/*i*PrOH 80:20, 1 mL/min, 30 °C, t_r (*mayoritario*) = 6.1 min, t_r (*minoritario*) = 5.6 min].

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **13i** son los siguientes:

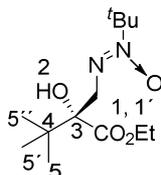
$$[\alpha]_D^{20} = +21.9 \text{ (c 1.0, CHCl}_3\text{, 64\% ee).}$$

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz, H_{8,9}), 7.15 (d, 2H, $J = 6.8$ Hz, H₇), 4.14 (c, 2H, $J = 6.8$ Hz, COCH₂CH₃), 3.67-3.54 (m, 3H, H_{1,1',2}), 2.84-2.80 (m, 1H, H₅), 2.54-2.45 (m, 1H, H₅), 2.11-2.03 (m, 2H, H₄), 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.22 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz, COCH₂CH₃).

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl₃) δ 174.9 (C=O), 141.4 (C₆), 128.4 (C₇ y C₈), 126.0 (C₉), 76.8 (C(CH₃)₃), 76.0 (C₃), 61.9 (COCH₂CH₃), 60.1 (C₁), 38.6 (C₄), 29.6 (C₅), 28.2 (C(CH₃)₃), 14.3 (COCH₂CH₃).

HRMS: m/z calcd. para C₁₇H₂₆N₂O₄Na (M⁺ + Na): 345.1785; encontrado: 345.1780.

VII.11.8. *N*-Óxido del (*R,E*)-2-[(*tert*-butildiazenil)metil]-2-hidroxi-3,3-dimetilbutanoato de etilo (**13j**).



Siguiendo el procedimiento general (Apartado VII.11.) a partir de **3j** (155 mg, 0.6mmol), empleando como catalizador **31a** (37.1 mg, 0.06 mmol), tras purificación cromatográfica (Tolueno/AcOEt, 8:1) se obtiene el **13j** como un aceite amarillo (20 mg, 12%, 64% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC [Chiralpak AD-H, Hexano/*i*PrOH 90:10, 1 mL/min, 30 °C, t_r (*mayoritario*) = 4.6 min, t_r (*minoritario*) = 4.1 min].

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **13j** son los siguientes:

$$[\alpha]_D^{20} = +3.7 \text{ (c 0.7, CHCl}_3\text{, 64\% ee).}$$

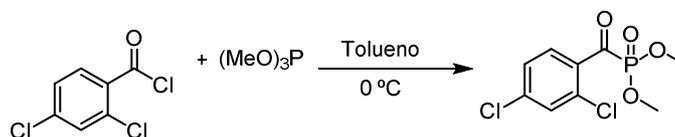
$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4.23 (m, 2H, OCH_2CH_3), 3.81 (d, 1H, $J = 20.0$ Hz, H_1 , ó $\text{H}_{1'}$), 3.58 (d, 1H, $J = 15.0$ Hz, H_1 , ó $\text{H}_{1'}$), 1.50 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.27 (t, 3H, $J = 10.0$ Hz, OCH_2CH_3), 1.05 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 175.2 ($\text{C}=\text{O}$), 80.7 (C_3), 61.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 55.9 (OCH_2CH_3), 50.2 (C_1), 36.9 (C_4), 28.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 14.3 (OCH_2CH_3).

HRMS : m/z calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}^+ + \text{Na}$): 297.1785; encontrado: 297.1780.

VII.12. Síntesis del (2,4-diclorobenzoyl)fosfonato de dimetilo (34h).

La síntesis del α -cetofosfonato **34h**, no disponibles comercialmente, se llevó a cabo siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía.¹⁸⁰



A una disolución de cloruro de 2,4-diclorobenzoylo (1 equiv.) se añade lentamente el correspondiente trimetilfosfito (1.3 equiv.) a 0 °C. Una vez finalizada la adición se deja que el sistema alcance la temperatura ambiente lentamente. Finalmente, los disolventes se eliminan a presión reducida y el producto se purifica mediante cromatografía en columna (Hexano/AcOEt, 1:3) obteniéndose **34h** como un aceite amarillo (3 g, 74%). Los datos espectroscópicos de **34h** son los siguientes:.

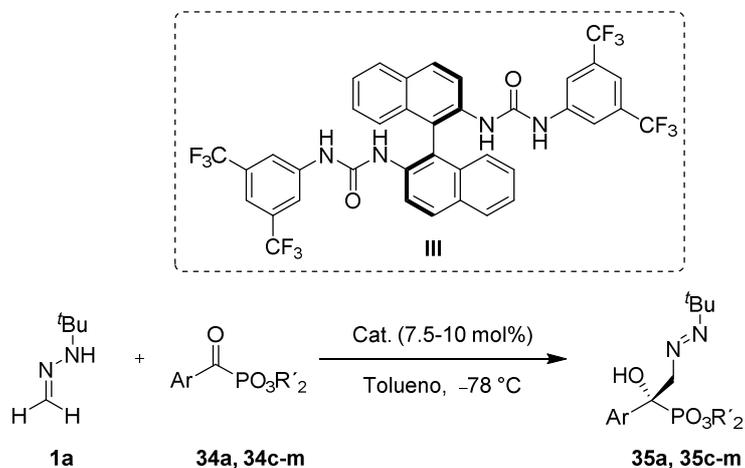
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 10.8 Hz, 6H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 198.2 (d, J = 184.1 Hz), 139.8, 133.8, 133.0, 131.5, 131.0, 127.2, 126.9, 54.5 (d, J = 7.5 Hz).

HRMS: m/z calcd. para C₉H₁₀Cl₂O₄P (M⁺ + 1): 282.9688; encontrado: 282.9680.

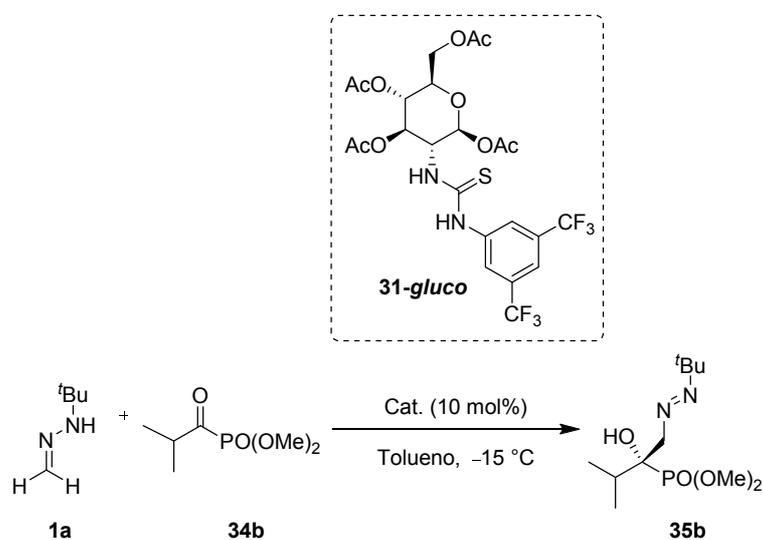
¹⁸⁰ El cetofosfonato **34h** fue preparado siguiendo la reacción de Michaelis-Arbuzov: Chen, X.; Wang, J.; Zhu, Y.; Shang, D.; Gao, B.; Liu, X.; Feng, X.; Su, Z.; Hu, C. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10896.

VII.13. Procedimiento general para la adición organocatalítica enantioselectiva de la *N*-*tert*-butilhidrazona del formaldehído (1a**) a los α -cetofosfonatos aromáticos **34a**, **34c-m**.**



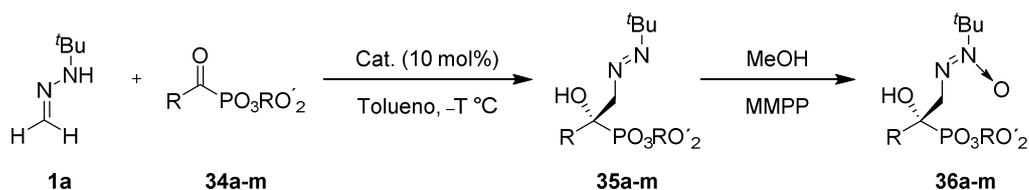
A una disolución del α -cetofosfonato **34a**, **34c-m** (0.6 mmol) y el organocatalizador **III** (47.7 mg, 0.06 mmol) en tolueno (0.6 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se le añade la *N*-*tert*-butilhidrazona del formaldehído (**1a**) (141 μL , 1.2 mmol). La mezcla se agita hasta la completa desaparición del producto de partida (monitorización por c.c.f.).

VII.14. Adición organocatalítica enantioselectiva de la *N*-*tert*-butilhidrazona del formaldehído (1a) al α -cetofosfonato alifático 34b.



A una disolución del α -cetofosfonato **34b** (108.1 mg, 0.6 mmol) y el organocatalizador **31a** (31.1 mg, 0.06 mmol) en tolueno (0.6 mL) a $-15\text{ }^\circ\text{C}$ se le añade la *N*-*tert*-butilhidrazona del formaldehído (**1a**) (141 μL , 1.2 mmol). La mezcla se agita hasta la completa desaparición del producto de partida (monitorización por c.c.f.).

VII.15. Procedimiento general para la síntesis “one pot” de los azoxifosfonatos 36a-m.

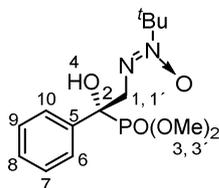


Siguiendo el procedimiento general para la adición catalítica enantioselectiva de **1a** a los α -cetofosfonatos **34** (Apartados VII.13 ó VII.14), tras observar la desaparición

de los sustratos de partida se añade MeOH (2 mL) y MMPP (742 mg, 1,7 mmol) a la temperatura indicada en cada caso. La mezcla se deja evolucionar lentamente y con agitación hasta temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción (2-3 h), se diluye con H₂O (5 mL), y se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). Las fases orgánicas reunidas se secan (MgSO₄) y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna empleando en cada caso la mezcla de disolventes adecuada.

Los compuestos racémicos se obtuvieron siguiendo el procedimiento correspondiente en ausencia de catalizador y a temperatura ambiente.

VII.15.1. N-Óxido del (R,E)-[2-(*terc*-butildiazenil)-1-(2-clorofenil)-1-hidroxietyl]fosfonato de dimetilo (36a).



Siguiendo el procedimiento general (Apartado VII.15.) a partir de **35a** (188.6 mg, 0.6 mmol) empleando el catalizador **III** (47.7 mg, 0.06 mmol), tras purificación cromatográfica (Hexano/AcOEt, 1:3) se obtiene **36a** como un sólido blanco (168 mg, 85%, 90% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC [Chiralpak OJ, Hexano/*i*PrOH 90:10, 1 mL/min, 30 °C, t_r (*mayoritario*) = 22.5 min., t_r (*minoritario*) = 12.9 min].

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **36a** son los siguientes:

P.f.: 72-74 °C.

[α]_D²⁰ = +23.0 (*c* 0.5, CHCl₃, 90% ee).

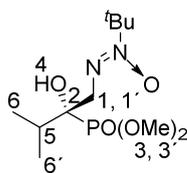
$^1\text{H RMN}$ (400R MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H_6 y H_{10}), 7.37 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, H_7 y H_9), 7.30 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_8), 4.23 (dd, 1H, $J = 17.6, 5.9$ Hz H_1 ó $\text{H}_{1'}$), 4.03 (t, 1H, $J = 17.8$ Hz, H_1 ó $\text{H}_{1'}$), 3.90 (s, 1H, OH), 3.76 (d, 3H, $J = 10.4$ Hz, H_3 ó $\text{H}_{3'}$), 3.52 (d, 3H, $J = 10.4$ Hz, H_3 ó $\text{H}_{3'}$), 1.47 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 138.2 (C_5), 128.2 (d, $J = 2.6$ Hz, C_7 y C_9), 127.8 (d, $J = 2.9$ Hz, C_8), 125.9 (d, $J = 4.3$ Hz, C_6 y C_{10}), 77.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 77.0 (d, $J = 161.0$ Hz, C_2), 58.52 (d, $J = 5.8$ Hz, C_1), 54.3 (d, $J = 7.4$ Hz C_3 ó $\text{C}_{3'}$), 53.8 (d, $J = 7.5$ Hz C_3 ó $\text{C}_{3'}$), 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{31}\text{P RMN}$ (162 MHz, CDCl_3) δ 23.3.

HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$ ($\text{M}^+ + 1$): 331.1423; encontrado: 331.1422.

VII.15.2. *N*-Óxido del (*E*)-[1-(*terc*-butildiazenil)-2-hidroxi-3-metilbutan-2-il]fosfonato de dimetilo (**36b**).



Siguiendo el procedimiento general (Apartado VII.15.) a partir de **35b** (168.2 mg, 0.6 mmol) empleando el catalizador **31a** (31.1 mg, 0.06 mmol), tras purificación cromatográfica (Hexano/AcOEt, 1:3) se obtiene **36b** como un aceite amarillo (54 mg, 30%, 50% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC [Chiralpak IA, Hexano/*i*PrOH 90:10, 1 mL/min, 30 °C, t_r (mayoritario) = 9.1 min., t_r (minoritario) = 8.3 min].

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **36b** son los siguientes:

$[\alpha]_D^{20} = +8.8$ (c 0.5, CHCl_3 , 50% ee).

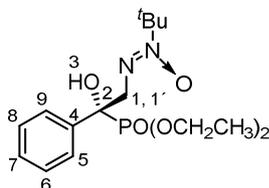
$^1\text{H RMN}$ (400R MHz, CDCl_3) δ 3.85 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_1 ó $\text{H}_{1'}$), 3.80 (d, 3H, $J = 8.0$ Hz, H_3 ó $\text{H}_{3'}$), 3.77 (d, 3H, $J = 8.0$ Hz, H_3 ó $\text{H}_{3'}$), 3.57 (dd, 1H, $J = 20.0, 24.0$ Hz, H_1 ó $\text{H}_{1'}$), 1.55 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.05 (d, 6H, $J = 8.0$ Hz, H_6 y H_6').

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 76.8 (d, $J = 158.0$ Hz, C_2), 53.9 (d, $J = 6.2$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 53.6 (d, $J = 10.0$ Hz, C_3 ó $\text{C}_{3'}$), 53.0 (d, $J = 8.7$ Hz, C_3 ó $\text{C}_{3'}$), 33.1 (d, $J = 5.0$ Hz, C_1), 28.1 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 17.4 (s, C_5), 16.7 (d, $J = 10.0$ Hz, C_6).

$^{31}\text{P RMN}$ (162 MHz, CDCl_3) δ 28.0.

HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5\text{PNa}$ ($\text{M}^+ + \text{Na}$): 319.1393; encontrado: 319.1389.

VII.15.3. *N*-Óxido del (*R,E*)-[2-(*terc*-butildiazenil)-1-(2-clorofenil)-1-hidroxietyl]fosfonato de dietilo (**36c**).



Siguiendo el procedimiento general (Apartado VII.15.) a partir de **35c** (205.4 mg, 0.6 mmol) empleando como catalizador **III** (47.7 mg, 0.06 mmol), tras purificación cromatográfica (Hexano/AcOEt, 1:3) se obtiene **36c** como un sólido blanco (173 mg, 81%, 86% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC [Chiralpak OJ, Hexano/*i*PrOH 98:2, 1 mL/min, 30 °C, t_r (*mayoritario*) = 28.2 min., t_r (*minoritario*) = 18.2 min].

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **36c** son los siguientes:

P.f.: 75-77 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +17.6$ (c 0.5, CHCl_3 , 86% ee).

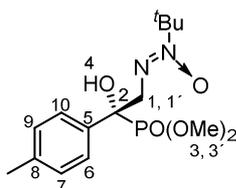
$^1\text{H RMN}$ (400R MHz, CDCl_3) δ 7.60 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz, H_5 y H_9), 7.37-7.27 (m, 3H, H_6 , H_7 y H_8), 4.23 (dd, 1H, $J = 17.7, 5.9$ Hz, H_1 ó H_1), 4.19-4.04 (m, 3H, OCH_2CH_3 , OH), 4.02-3.86 (m, 2H, OCH_2CH_3), 3.84-3.70 (m, 1H, H_1 ó H_1), 1.46 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.27 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 1.14 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3).

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 138.6 (C_4), 128.1 (d, $J = 2.0$ Hz, C_6 y C_8), 127.8 (d, $J = 3.0$ Hz, C_7), 126.1 (d, $J = 4.0$ Hz, C_5 y C_9), 77.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 75.5 (d, $J = 162.0$ Hz, C_2), 63.8 (d, $J = 7.0$ Hz, OCH_2CH_3), 63.3 (d, $J = 7.0$ Hz, OCH_2CH_3), 58.7 (d, $J = 6.0$ Hz, C_1), 28.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 16.5 (d, $J = 6.0$ Hz, OCH_2CH_3), 16.4 (d, $J = 6.0$ Hz, OCH_2CH_3).

$^{31}\text{P RMN}$ (162 MHz, CDCl_3) δ 21.3.

HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$ ($\text{M}^+ + 1$): 359.1736; encontrado: 359.1732.

VII.15.4. *N*-Óxido del (*R,E*)-[2-(*terc*-butildiazenil)-1-(4-metilfenil)-1-hidroxietil]fosfonato de dimetilo (**36d**).



Siguiendo el procedimiento general (Apartado **VII.15.**) a partir de **35d** (197 mg, 0.6 mmol) y empleando como catalizador **III** (47.7 mg, 0.06 mmol), tras purificación cromatográfica (Hexano/AcOEt, 1:3) se obtiene **36d** como un sólido blanco (196 mg, 95%, 97% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC [Chiralpak IA, Hexano/*i*PrOH 90:10, 1 mL/min, 30 °C, t_r (*mayoritario*) = 19.5 min., t_r (*minoritario*) = 14.2 min].

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **36d** son los siguientes:

P.f.: 92-94 °C.

[α]_D²⁰ = +27.1 (*c* 0.5, CHCl₃, 97% ee).

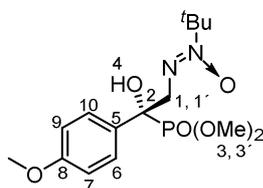
¹H RMN (400R MHz, CDCl₃) δ 7.48 (dd, 2H, *J* = 8.2, 1.9 Mz Hz H₆ y H₁₀), 7.17 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H₇ y H₉), 4.22 (dd, 1H, *J* = 17.6, 6.0 Hz, H₁ o H_{1'}), 3.99 (t, 1H, *J* = 17.9 Hz, H₁ o H_{1'}), 3.82 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz, OH), 3.75 (d, 3H, *J* = 10.4 Hz, H₃ ó H_{3'}), 3.52 (d, 3H, *J* = 10.3 Hz, H₃ ó H_{3'}), 2.34 (s, 3H, CH₃), 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 137.5 (d, *J* = 2.5, C₈), 135.3 (C₅), 128.9 (d, *J* = 1.7 Hz, C₆ y C₁₀), 125.8 (d, *J* = 4.2 Hz, C₇ y C₉), 77.2 (C(CH₃)₃), 75.6 (d, *J* = 163.1 Hz, C₂), 58.6 (d, *J* = 5.9 Hz, C₁), 54.3 (d, *J* = 7.2 Hz, C₃ ó C_{3'}), 53.7 (d, *J* = 7.4 Hz, C₃ ó C_{3'}), 28.2 (C(CH₃)₃), 21.1 (CH₃).

³¹P RMN (162 MHz, CDCl₃) δ 23.5.

HRMS: *m/z* calcd. para C₁₅H₂₆N₂O₅P (M⁺ + 1): 345.1579; encontrado: 345.1582.

VII.15.5. *N*-Óxido del (*R,E*)-[2-(*terc*-butildiazenil)-1-(4-metoxifenil)-1-hidroxietyl]fosfonato de dimetilo (**36e**).



Siguiendo el procedimiento general (Apartado VII.15.) a partir de **35e** (206.6 mg, 0.6 mmol) empleando como catalizador **III** (47.7 mg, 0.06 mmol), tras purificación cromatográfica (Hexano/AcOEt, 1:3) se obtiene **36e** como un sólido amarillo (130 mg, 60%, 84% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC [Chiralpak IA, Hexano/PrOH 90:10, 1 mL/min, 30 °C, *t_r* (mayoritario) = 30.3 min., *t_r* (minoritario) = 20.2 min].

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **36e** son los siguientes:

P.f.: 70-72 °C.

[α]_D²⁰ = +17.7 (*c* 0.5, CHCl₃, 84% ee).

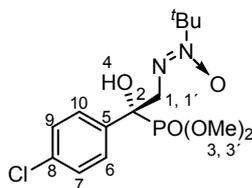
¹H RMN (400R MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, 2H, *J* = 6.8 Mz Hz H₆ y H₁₀), 6.85 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H₇ y H₉), 4.14 (dd, 1H, *J* = 17.6, 6.3 Hz, H₁ o H_{1'}), 3.98 (t, 1H, *J* = 17.3 Hz, H₁ o H_{1'}), 3.84 (s, 1H, OH), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.71 (d, 3H, *J* = 10.4 Hz, H₃ ó H_{3'}), 3.51 (d, 3H, *J* = 10.3 Hz H₃ ó H_{3'}), 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 159.0 (d, *J* = 2.5, C₈), 130.1 (C₅), 127.2 (d, *J* = 4.4 Hz, C₆ y C₁₀), 113.4 (d, *J* = 2.0 Hz, C₇ y C₉), 77.1 (C(CH₃)₃), 75.3 (d, *J* = 163.9 Hz, C₂), 58.3 (d, *J* = 6.9 Hz, C₁), 55.1 (OCH₃), 54.2 (d, *J* = 7.4 Hz, C₃ ó C_{3'}), 53.7 (d, *J* = 7.4 Hz, C₃ ó C_{3'}), 28.0 (C(CH₃)₃).

³¹P RMN (162 MHz, CDCl₃) δ 23.6.

HRMS: *m/z* calcd. para C₁₅H₂₆N₂O₆P (M⁺ + 1): 361.1529; encontrado: 361.1523.

VII.15.6. *N*-Óxido de la (*R,E*)-[2-(*terc*-butildiazenil)-1-(4-clorofenil)-1-hidroxietyl]fosfonato de dimetilo (**36f**).



Siguiendo el procedimiento general (Apartado VII.15.) a partir de **35f** (209.2 mg, 0.6 mmol) empleando como catalizador **III** (47.7 mg, 0.06 mmol), tras purificación cromatográfica (Hexano/AcOEt, 1:3) se obtiene **36f** como un sólido blanco (181 mg, 83%, 98% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC [Chiralpak IA, Hexano/PrOH 90:10, 1 mL/min, 30 °C, *t_r* (mayoritario) = 37.1 min., *t_r* (minoritario) = 13.9 min].

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **36f** son los siguientes:

P.f.: 86-88 °C.

[α]_D²⁰ = +28.2 (*c* 0.5, CHCl₃, 98% ee).

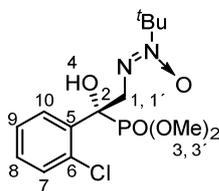
¹H RMN (400R MHz, CDCl₃) δ 7.55 (d, 2H, *J* = 6.7 Hz, H₇ y H₉), 7.33 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H₆ y H₁₀), 4.30 (bs, 1H, OH), 4.17 (dd, 1H, *J* = 17.5, 6.3 Hz, H₁ o H_{1'}), 4.03 (t, 1H, *J* = 16.6 Hz, H₁ o H_{1'}), 3.76 (d, 3H, *J* = 10.4 Hz, H₃ ó H_{3'}), 3.59 (d, 3H, *J* = 12.0 Hz, H₃ ó H_{3'}), 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 137.0 (C₅), 133.6 (d, *J* = 3.4 Hz, C₈), 128.2 (d, *J* = 2.2 Hz, C₇ y C₉), 127.5 (d, *J* = 4.2 Hz, C₆ y C₁₀), 77.2 (C(CH₃)₃), 75.4 (d, *J* = 163.7 Hz, C₂), 58.2 (d, *J* = 6.0 Hz, C₁), 54.2 (d, *J* = 7.4 Hz, C₃ ó C_{3'}), 53.9 (d, *J* = 7.4 Hz, C₃ ó C_{3'}), 28.0 (C(CH₃)₃).

³¹P RMN (162 MHz, CDCl₃) δ 22.8.

HRMS: *m/z* calcd. para C₁₄H₂₃ClN₂O₅P (M⁺ + 1): 365.1033; encontrado: 365.1028.

VII.15.7. N-Óxido del (*R,E*)-[2-(*terc*-butildiazenil)-1-(2-clorofenil)-1-hidroxietyl]fosfonato de dimetilo (**36g**).



Siguiendo el procedimiento general (Apartado VII.15.) a partir de **35g** (209.2 mg, 0.6 mmol) y empleando como catalizador **III** (47.7 mg, 0.06 mmol), tras purificación cromatográfica (Hexano/AcOEt, 1:3) se obtiene **36g** como un sólido blanco (175 mg, 80%, 92% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC [Chiralpak IA, Hexano/*i*PrOH 90:10, 1 mL/min, 30 °C, *t_r* (mayoritario) = 12.1 min., *t_r* (minoritario) = 14.0 min].

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **36g** son los siguientes:

P.f.: 122-124 °C.

[α]_D²⁰ = +21.5 (*c* 0.5, CHCl₃, 92% ee).

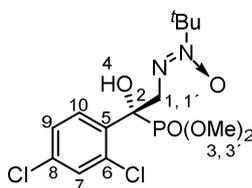
¹H RMN (400R MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H₇), 7.40-7.25 (m, 3H, H₈, H₉, H₁₀), 4.62-4.51 (m, 2H, H₁ ó H_{1'}, OH), 4.41 (dd, 1H, *J* = 18.0, 4.5 Hz H₁ ó H_{1'}), 3.78 (d, 3H, *J* = 10.2 Hz, H₃ y H_{3'}), 3.76 (d, 3H, *J* = 10.2 Hz, H₃ y H_{3'}), 1.49 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 136.0 (C₅), 131.8 (d, *J* = 4.6 Hz, C₆), 131.3 (d, *J* = 2.0 Hz, C₇), 129.9 (d, *J* = 4.2 Hz, C₈), 129.2 (d, *J* = 2.7 Hz, C₁₀), 126.7 (d, *J* = 2.3 Hz, C₉), 77.2 (C(CH₃)₃), 76.7 (d, *J* = 163.0 Hz, C₂), 57.6 (d, *J* = 5.6 Hz, C₁), 54.3 (d, *J* = 7.5 Hz, C₃ y C_{3'}), 54.2 (d, *J* = 7.4 Hz, C₃ y C_{3'}) 28.1 (C(CH₃)₃).

³¹P RMN (162 MHz, CDCl₃) δ 23.1.

HRMS: *m/z* calcd. para C₁₄H₂₃ClN₂O₅P (M⁺ + 1): 365.1033; encontrado: 365.1027.

VII.15.8. *N*-Óxido del (*R,E*)-[2-(*tert*-butildiazenil)-1-(2,4-diclorofenil)-1-hidroxietyl]fosfonato de dimetilo (**36h**).



Siguiendo el procedimiento general (Apartado VII.15.) a partir de **35h** (229.9 mg, 0.6 mmol) y empleando como catalizador **III** (47.7 mg, 0.06 mmol), tras purificación cromatográfica (Hexano/AcOEt, 1:3) se obtiene **36h** como un sólido blanco (192 mg, 80%, 96% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC [Chiralpak IB,

Hexano/PrOH 90:10, 1 mL/min, 30 °C, t_r (mayoritario) = 10.3 min., t_r (minoritario) = 9.6 min].

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **36h** son los siguientes:

P.f.: 108-110 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +25.1$ (c 0.5, CHCl₃, 96% ee).

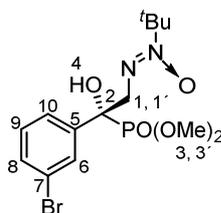
$^1\text{H RMN}$ (400R MHz, CDCl₃) δ 7.85 (dd, 1H, $J = 8.7, 2.1$ Hz, H₇), 7.36 (s, 1H, H₉), 7.34-7.28 (m, 1H, H₁₀), 4.49 (dd, 1H, $J = 17.7, 15.3$ Hz, H₁ o H_{1'}), 4.32 (dd, 1H, $J = 17.9, 4.4$ Hz, H₁ ó H_{1'}), 3.78 (d, 3H, $J = 10.0$ Hz H₃ ó H_{3'}), 3.76 (d, 3H, $J = 10.1$ Hz H₃ ó H_{3'}) 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃).

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl₃) δ 134.9 (C₅), 134.4 (d, $J = 3.4$ Hz, C₈), 132.5 (d, $J = 4.5$ Hz, C₆), 131.0 (d, $J = 4.2$ Hz, C₇), 130.9 (d, $J = 2.4$ Hz, C₁₀), 126.9 (d, $J = 2.0$ Hz, C₉), 77.2 (C(CH₃)₃), 76.6 (d, $J = 163.9$ Hz, C₂), 57.4 (d, $J = 5.9$ Hz, C₁), 54.4 (d, $J = 6.9$ Hz, C₃ y C_{3'}), 54.3 (d, $J = 6.9$ Hz, C₃ y C_{3'}), 28.1 (C(CH₃)₃).

$^{31}\text{P RMN}$ (162 MHz, CDCl₃) δ 22.5.

HRMS: m/z calcd. para C₁₄H₂₁Cl₂N₂O₅P (M⁺): 399.0643; encontrado: 399.0639.

VII.15.9. *N*-Óxido del (*R,E*)-[2-(*terc*-butildiazenil)-1-(3-bromofenil)-1-hidroxietyl]fosfonato de dimetilo (**36i**).



Siguiendo el procedimiento general (Apartado VII.15.) a partir de **35i** (235.9 mg, 0.6 mmol) y empleando como catalizador **III** (47.7 mg, 0.06 mmol), tras purificación cromatográfica (Hexano/AcOEt, 1:3) se obtiene **36i** como un sólido blanco (202 mg,

82%, 96% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC [Chiralpak OJ, Hexano/PrOH 98:2, 1 mL/min, 30 °C, t_r (mayoritario) = 31.3 min., t_r (minoritario) = 23.6 min].

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **36i** son los siguientes:

P.f.: 97-99 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ = +11.7 (*c* 0.5, CHCl₃, 96% ee).

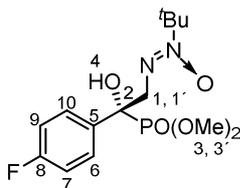
¹H RMN (400R MHz, CDCl₃) δ 7.83 (s, 1H, H₈), 7.58 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H₆), 7.48 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz, H₁₀), 7.21-7.14 (m, 1H, H₉), 4.22 (dd, 1H, *J* = 17.5, 6.2 Hz, H₁ ó H_{1'}), 4.14 (bs, 1H, OH), 4.06 (t, 1H, *J* = 17.0 Hz, H₁ ó H_{1'}), 3.82 (d, 3H, *J* = 10.4 Hz H₃ ó H_{3'}), 3.65 (d, 3H, *J* = 10.4 Hz H₃ ó H_{3'}), 1.52 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 140.8 (C₅), 130.8 (d, *J* = 2.8 Hz, C₆), 129.6 (d, *J* = 2.6 Hz, C₈), 129.1 (d, *J* = 4.5 Hz, C₉), 124.8 (d, *J* = 4.0 Hz, C₁₀), 122.4 (d, *J* = 2.9 Hz, C₇), 77.2 (C(CH₃)₃), 75.4 (d, *J* = 163.7 Hz, C₂), 58.3 (d, *J* = 5.7 Hz, C₁), 54.3 (d, *J* = 7.5 Hz, C₃ ó C_{3'}), 54.0 (d, *J* = 7.4 Hz, C₃ ó C_{3'}), 28.1 (C(CH₃)₃).

³¹P RMN (162 MHz, CDCl₃) δ 22.6.

HRMS: *m/z* calcd. para C₁₄H₂₂BrN₂O₅P (M⁺): 409.0528; encontrado: 409.0519.

VII.15.10. *N*-Óxido del (*R,E*)-[2-(*tert*-butildiazenil)-1-(4-fluorofenil)-1-hidroxietyl]fosfonato de dimetilo (**36j**).



Siguiendo el procedimiento general (Apartado VII.15.) a partir de **35j** (199.4 mg, 0.6 mmol) y empleando como catalizador **III** (47.7 mg, 0.06 mmol), tras purificación cromatográfica (Hexano/AcOEt, 1:3) se obtiene **36j** como un aceite (175 mg, 84%, 95%

ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC [Chiralpak IA, Hexano/ⁱPrOH 90:10, 1 mL/min, 30 °C, t_r (mayoritario) = 23.7 min., t_r (minoritario) = 11.4 min].

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **36j** son los siguientes:

$[\alpha]_D^{20} = +13.4$ (c 0.8, CHCl₃, 95% ee).

¹H RMN (400R MHz, CDCl₃) δ 7.60-7.53 (m, 2H, H₆ y H₁₀), 7.03 (t, 2H, $J = 8.6$ Hz, H₇ y H₉), 4.17 (dd, 1H, $J = 17.5, 6.2$ Hz, H₁ o H_{1'}), 4.01 (t, 1H, $J = 17.0$ Hz, H₁ o H_{1'}), 3.75 (d, 3H, $J = 10.4$ Hz, H₃ ó H_{3'}), 3.56 (d, 3H, $J = 10.3$ Hz H₃ ó H_{3'}), 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃).

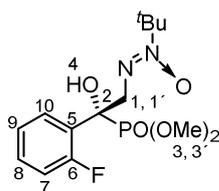
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 162.3 (dd, $J = 246.7, 3.2$ Hz, C₈), 134.1 (d, $J = 3.0$ Hz, C₅), 127.8 (m, C₇ y C₉), 115.0 (d, $J = 21.4$ Hz, C₆ y C₁₀), 77.3 (C(CH₃)₃), 75.4 (d, $J = 164.1$ Hz, C₂), 58.3 (d, $J = 6.5$ Hz, C₁), 54.3 (d, $J = 7.5$ Hz, C₃ ó C_{3'}), 53.8 (d, $J = 7.4$ Hz, C₃ ó C_{3'}), 28.1 (C(CH₃)₃).

¹⁹F RMN (376.5 MHz, CDCl₃) δ -114.7.

³¹P RMN (162 MHz, CDCl₃) δ 23.1 (d, $J = 3.5$ Hz).

HRMS: m/z calcd. para C₁₄H₂₃FN₂O₅P (M⁺ + 1): 349.1329; encontrado: 349.1336.

VII.15.11. N-Óxido del (*R,E*)-[2-(*terc*-butildiazenil)-1-(2-flúorfenil)-1-hidroxietil]fosfonato de dimetilo (**36k**).



Siguiendo el procedimiento general (Apartado VII.15.) a partir de **35k** (199.4 mg, 0.6 mmol) y empleando como catalizador **III** (47.7 mg, 0.06 mmol), tras purificación cromatográfica (Hexano/AcOEt, 1:3) se obtiene **36k** como un sólido blanco (167 mg,

80%, 97% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC [Chiralpak IA, Hexano/ⁱPrOH 90:10, 1 mL/min, 30 °C, t_r (mayoritario) = 15.5 min., t_r (minoritario) = 11.3 min].

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **36k** son los siguientes:

P.f.: 108-110 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ = +3.3 (c 0.5, CHCl₃, 97% ee).

¹H RMN (400R MHz, CDCl₃) δ 7.75 (t, 1H, J = 7.9 Hz, H₈), 7.33-7.27 (m, 1H, H₇), 7.18 (t, 1H, J = 7.6 Hz, H₁₀), 7.02 (dd, 1H, J = 12.0, 8.2 Hz, H₉), 4.35-4.21 (m, 3H, H₁, H_{1'}, OH), 3.72 (d, 6H, J = 10.5 Hz, H₃ y H_{3'}), 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃).

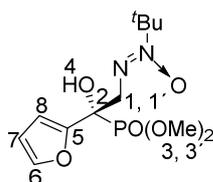
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 159.4 (dd, J = 248.4, 4.3 Hz, C₆), 129.9 (dd, J = 8.6, 3.0 Hz, C₈), 129.0 (t, J = 4.0 Hz, C₁₀), 125.5 (d, J = 12.1 Hz, C₅), 124.1 (m, C₉), 115.9 (dd, J = 23.8, 2.6 Hz, C₇), 77.1 (C(CH₃)₃), 75.0 (dd, J = 165.2, 4.2 Hz, C₂), 57.3 (dd, J = 7.5, 5.9 Hz, C₁), 54.1 (dd, J = 7.3, 4.9 Hz C₃ y C_{3'}), 28.1 (C(CH₃)₃).

¹⁹F RMN (376.5 MHz, CDCl₃) δ -109.82 (d, J = 5.4 Hz).

³¹P RMN (162 MHz, CDCl₃) δ 22.6 (d, J = 5.5 Hz).

HRMS: m/z calcd. para C₁₄H₂₃FN₂O₅P (M⁺ + 1): 349.1329; encontrado: 349.1335.

VII.15.12. *N*-Óxido del [*R,E*]-2-(*terc*-butildiazenil)-1-(furan-2-il)-1-hidroxietyl]fosfonato de dimetilo (**36l**).



Siguiendo el procedimiento general (Apartado VII.15.) a partir de **35l** (182.6 mg, 0.6 mmol) y empleando como catalizador **III** (47.7 mg, 0.06 mmol), tras purificación cromatográfica (Hexano/AcOEt, 1:3) se obtiene **36l** como un aceite (131 mg, 68%, 96%

HPLC [Chiralpak IA, Hexano/ⁱPrOH 90:10, 1 mL/min, 30 °C, t_r (mayoritario) = 17.3 min., t_r (minoritario) = 14.2 min].

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **36m** son los siguientes:

P.f.: 114-116 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +8.8$ (c 0.5, CHCl₃, 95% ee).

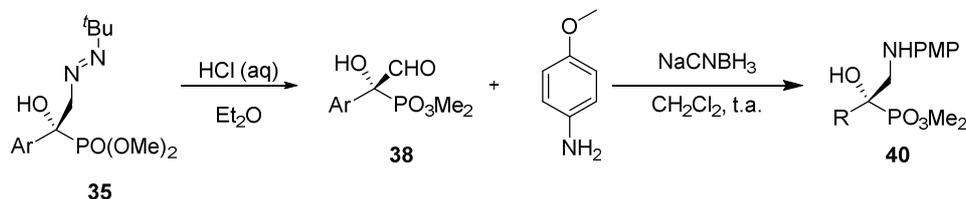
¹H RMN (400R MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.25 (m, 1H, H₆), 7.15-7.12 (m, 1H, H₇), 7.00-6.97 (m, 1H, H₈), 4.50 (bs, 1H, OH), 4.15-4.00 (m, 2H, H₁ y H_{1'}), 3.77 (d, 3H, $J = 10.4$ Hz, H₃ o H_{3'}), 3.65 (d, 3H, $J = 10.4$ Hz, H₃ ó H_{3'}), 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 142.8 (C₅), 127.0 (d, $J = 3.0$, C₆), 125.4 (d, $J = 3.0$ Hz, C₇), 125.1 (d, $J = 5.7$ Hz, C₈), 77.2 (C(CH₃)₃), 74.9 (d, $J = 169.6$ Hz, C₂), 58.8 (d, $J = 6.3$ Hz, C₁), 54.3 (d, $J = 7.6$ Hz, C₃ ó C_{3'}), 54.1 (d, $J = 7.4$ Hz, C₃ ó C_{3'}), 28.0 (C(CH₃)₃).

³¹P RMN (162 MHz, CDCl₃) δ 34.9.

HRMS: m/z calcd. para C₁₂H₂₂N₂O₅PS (M⁺ + 1): 337.0987; encontrado: 337.0995.

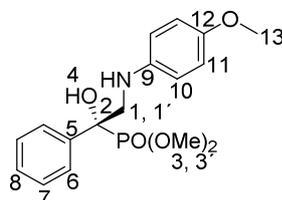
VII.16. Procedimiento general para la síntesis “one pot” de los β -amino- α -hidroxifosfonatos **40**.



Siguiendo el procedimiento general para la adición catalítica enantioselectiva de la hidrazona **1a** a los α -cetofosfonatos **34a,34c-m** (Apartado VII.13), tras observar la desaparición de los sustratos de partida, se adiciona Et₂O (5.4 mL) y HCl acuoso (2.4 mL, 6M). a -78 °C. La mezcla se deja agitando hasta observar el consumo del diazeno de partida. Una vez finalizada la reacción (3-8 h), las fases se separan y la fase acuosa se extrae con Et₂O (2 x 10 mL) y CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Las fases orgánicas reunidas, se

secan (MgSO_4) y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose los correspondientes aldehídos **38**. A una disolución del crudo del aldehído en CH_2Cl_2 (3 mL) se le añade inmediatamente 4-metoxianilina (103 mg, 0.8 mmol) y NaCNBH_3 (75 mg, 1.2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante ~ 2-3 h. Una vez finalizada la reacción, se añade H_2O y se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). Las fases orgánicas reunidas se secan (MgSO_4) y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Tolueno/ AcOEt , 1:3).

VII.16.1. Síntesis del (S)-{1-hidroxi-2-[(4-metoxifenil)amino]-1-feniletil} fosfonato de dimetilo (**40a**).



Siguiendo el procedimiento general (Apartado VII.16.) a partir de **35a** (188.6 mg, 0.6 mmol), tras purificación cromatográfica (Tolueno/ AcOEt , 1:3) se obtiene **40a** como un aceite amarillo (84 mg, 40%, 95% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC [Chiralpak AD-H, Hexano/ i PrOH 90:10, 1 mL/min, 30 °C, t_r (mayoritario) = 42.8 min., t_r (minoritario) = 41.0 min].

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **40a** son los siguientes:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +9.7 (c 0.5, \text{CHCl}_3, 95\% \text{ ee}).$$

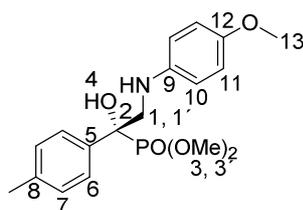
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz, H_6), 7.41 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz, H_7), 7.33 (t, 1H, $J = 6.4$ Hz, H_8), 6.76 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, H_{10}), 6.67 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, H_{11}), 3.96 (dd, 1H, $J = 12.8, 6.6$ Hz, H_1 ó $\text{H}_{1'}$), 3.82 (d, 3H, $J = 10.3$ Hz, H_3 ó $\text{H}_{3'}$), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 3.60-3.50 (m, 1H, H_1 ó $\text{H}_{1'}$), 3.57 (d, 3H, $J = 10.3$ Hz, H_3 ó $\text{H}_{3'}$).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 153.2, 141.6, 138.3, 128.4, 127.9, 125.8, 116.0, 114.7 (C_{Arom}), 75.0 (d, $J = 162.0$ Hz, C_2), 55.7 (C_{13}), 54.4 (d, $J = 7.2$ Hz, C_3 ó C_3'), 53.9 (d, $J = 7.6$ Hz, C_3 ó C_3'), 52.8 (d, $J = 5.5$ Hz, C_1).

^{31}P RMN (162 MHz, CDCl_3) δ 23.9.

HRMS: m/z calcd. Para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{P}$ ($\text{M}^+ + 1$): 352.1308; encontrado: 352.1298.

VII.16.2. Síntesis del (S)-{1-(4-metilfenil)-1-hidroxi-2-[(4-metoxifenil)amino]etil} fosfonato de dimetilo (40d).



Seguendo el procedimiento general (Apartado **VII.16.**) a partir de **38d** (197 mg, 0.6 mmol), tras purificación cromatográfica (Tolueno/AcOEt, 1:3) se obtiene **40d** como un sólido marrón (96 mg, 44%, 90% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC [Chiralpak AD-H, Hexano/ i PrOH 80:20, 1 mL/min, 30 °C, t_r (mayoritario) = 23.5 min, t_r (minoritario) = 21.2 min].

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **40d** son los siguientes:

P.f.: 99-101 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7.5$ (c 0.5, CHCl_3 , 90% ee).

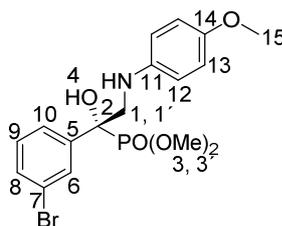
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, 2H, $J = 6.4$ Hz, H_6), 7.21 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H_7), 6.74 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_{10}), 6.64 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, H_{11}), 4.37 (bs, 1H, OH), 3.92 (dd, 1H, $J = 12.6, 6.4$ Hz, H_1 ó H_1'), 3.80 (d, 3H, $J = 10.3$ Hz, H_3 ó H_3'), 3.73 (s, 3H, OCH $_3$), 3.60-3.50 (m, 1H, H_1 ó H_1'), 3.58 (d, 3H, $J = 10.3$ Hz, H_3 ó H_3'), 2.36 (s, 3H, CH $_3$).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 153.0, 141.7, 137.6, 135.2, 129.0, 125.7, 115.7, 114.6 (C_{Arom}), 75.0 (d, $J = 162.2$ Hz, C_2), 55.6 (C_{13}), 54.3 (d, $J = 7.3$ Hz, C_3 ó C_3'), 53.8 (d, $J = 7.6$ Hz, C_3 ó C_3'), 52.5 (d, $J = 6.2$ Hz, C_1), 21.0 (CH_3).

^{31}P RMN (162 MHz, CDCl_3) δ 24.1.

HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{P}$ ($\text{M}^+ + 1$): 366.1465; encontrado: 366.1456.

VII.16.3. Síntesis del (S)-{1-(3-bromofenil)-1-hidroxi-2-[(4-metoxifenil)amino]etil} fosfonato de dimetilo (40i).



Seguendo el procedimiento general (Apartado VII.16.) a partir de **38i** (235.9 mg, 0.6 mmol), tras purificación cromatográfica (Tolueno/AcOEt, 1:3) se obtiene **40i** como un sólido marrón (129 mg, 50%, 90% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC [Chiralpak AD-H, Hexano/ i PrOH 85:15, 1 mL/min, 30 °C, t_r (mayoritario) = 20.9 min., t_r (minoritario) = 19.8 min].

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **40i** son los siguientes:

P.f.: 132-134 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8.3$ (c 0.5, CHCl_3 , 90% ee).

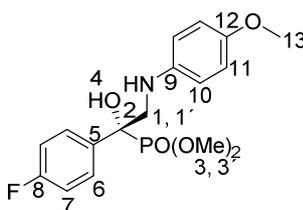
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (s, 1H, H_6), 7.59 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, H_8), 7.49 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, H_{10}), 7.28 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, H_9), 6.78 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_{12}), 6.68 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, H_{13}), 4.43 (bs, 1H, OH), 3.94 (dd, 1H, $J = 12.8, 6.6$ Hz, H_1 ó H_1'), 3.85 (d, 3H, $J = 10.3$ Hz, H_3 ó H_3'), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.66 (d, 3H, $J = 10.4$ Hz, H_3 ó H_3'), 3.54 (dd, 1H, $J = 20.4, 12.8$ Hz, H_1 ó H_1').

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 153.1, 141.4, 140.9, 131.0, 129.8, 129.0, 124.5, 122.6, 115.9, 114.7 (C_{Arom}), 74.8 (d, $J = 164.3$ Hz, C_2), 55.8 (C_{15}), 54.6 (d, $J = 7.3$ Hz, C_3 ó C_3), 53.9 (d, $J = 7.8$ Hz, C_3 ó C_3), 52.7 (d, $J = 5.6$ Hz, C_1).

^{31}P -RMN (162 MHz, CDCl_3) δ 23.3.

HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{BrNO}_3\text{P}$ (M^+): 430.0413; encontrado: 430.0400.

VII.16.4. Síntesis del (S)-{1-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-2-[(4-metoxifenil)amino]etil} fosfonato de dimetilo (**40j**).



Siguiendo el procedimiento general (Apartado VII.16.) a partir de **38j** (199.4 mg, 0.6 mmol), tras purificación cromatográfica (Tolueno/AcOEt, 1:3) se obtiene **40j** como un aceite amarillo (122 mg, 55%, 90% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC [Chiralpak AD-H, Hexano/ i PrOH 90:10, 1 mL/min, 30 °C, t_r (mayoritario) = 19.0 min, t_r (minoritario) = 20.5 min].

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **40j** son los siguientes:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3.6$ (c 0.5, CHCl_3 , 90% ee).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83-7.44 (m, 2H, H_6), 7.07 (t, 2H, $J = 8.6$ Hz, H_7), 6.74 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_{11}), 6.64 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_{10}), 4.51 (bs, 1H, OH), 3.92 (dd, 1H, $J = 12.7, 6.4$ Hz, H_1 ó $\text{H}_{1'}$), 3.79 (d, 3H, $J = 10.3$ Hz, H_3 ó $\text{H}_{3'}$), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.59 (d, 3H, $J = 10.4$ Hz, H_3 ó $\text{H}_{3'}$), 3.52 (dd, 1H, $J = 20.2, 12.8$ Hz, H_1 ó $\text{H}_{1'}$).

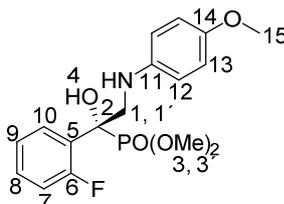
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 162.3 (dd, $J = 246.9, 2.6$ Hz, C_8), 153.1, 141.6, 134.1 (C_{Arom}), 127.7 (m, C_{Arom}), 115.8 (C_{Arom}), 115.2 (d, $J = 21.3$ Hz, C_7), 114.7 (C_{Arom}),

74.8 (d, $J = 162.7$ Hz, C_2), 55.6 (C_{13}), 54.4 (d, $J = 7.3$ Hz, C_3 ó C_3'), 53.9 (d, $J = 7.6$ Hz, C_3 ó C_3'), 52.6 (d, $J = 6.2$ Hz, C_1). ^{31}P -RMN (162 MHz, CDCl_3) δ 23.7 (d, $J = 4.5$ Hz).

^{19}F RMN (376.5 MHz, CDCl_3) δ -114.4 (d, $J = 4.4$ Hz).

HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{FNO}_5\text{P}$ ($\text{M}^+ + 1$): 370.1214; encontrado: 370.1203.

VII.16.5. Síntesis del (S)-{1-(2-fluorofenil)-1-hidroxi-2-[(4-metoxifenil)amino]etil} fosfonato de dimetilo (**40k**).



Siguiendo el procedimiento general (Apartado **VII.16.**) a partir de **38k** (199.4 mg, 0.6 mmol), tras purificación cromatográfica (Tolueno/AcOEt, 1:3) se obtiene **40k** como un sólido blanco (102 mg, 46%, 97% ee). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC [Chiralpak AD-H, Hexano/ i PrOH 85:15, 1 mL/min, 30 °C, t_r (mayoritario) = 26.2 min, t_r (minoritario) = 34.3 min (97% ee)].

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **40k** son los siguientes:

P.f.: 111-113 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +3.2$ (c 0.5, CHCl_3 , 97% ee).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, H_8), 7.37-7.27 (m, 1H, H_{10}), 7.21 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_9), 7.06 (dd, 1H, $J = 12.1, 8.2$ Hz, H_7), 6.77 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, H_{12}), 6.72 (d, 2H, $J = 9.1$ Hz, H_{13}), 4.74 (bs, 1H, OH), 4.32-4.06 (m, 1H, H_1 ó $\text{H}_{1'}$), 3.82 (d, 3H, $J = 10.2$ Hz, H_3 ó $\text{H}_{3'}$), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.72-3.60 (m, 1H, H_1 ó $\text{H}_{1'}$), 3.71 (d, 3H, $J = 10.5$ Hz, H_3 ó $\text{H}_{3'}$).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 159.6 (d, $J = 248.4$ Hz, C₆), 153.4, 141.6 (C_{Arom}), 129.9 (m, C_{Arom}), 129.2 (C_{Arom}), 125.7 (d, $J = 12.5$ Hz, C₇), 124.3, 116.5, (C_{Arom}), 116.1 (d, $J = 23.8$ Hz, C₅), 114.7 (C_{Arom}), 74.2 (dd, $J = 164.2, 4.8$ Hz, C₂), 55.9 (C₁₅), 54.7 (d, $J = 7.1$ Hz, C₃ ó C_{3'}), 53.8 (d, $J = 7.7$ Hz, C₃ ó C_{3'}), 51.5 (dd, $J = 9.4, 4.0$ Hz, C₁).

³¹P RMN (162 MHz, CDCl₃) δ 23.5 (d, $J = 5.7$ Hz).

¹⁹F RMN (376.5 MHz, CDCl₃) δ -109.7 (d, $J = 5.7$ Hz).

HRMS: m/z calcd. para C₁₇H₂₂FNO₅P (M⁺ + 1): 370.1214; encontrado: 370.1205.