



**Facultad de Ciencias  
Departamento de Química Orgánica**

**SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE PIRROLIDINAS CON NUEVOS  
PATRONES DE SUSTITUCIÓN MEDIANTE CICLOADICIÓN [3+2]  
CATALÍTICA ASIMÉTRICA**

**SILVIA PADILLA OLIVAS**

Directores: Prof. Juan Carlos Carretero González  
Catedrático (UAM)  
Prof. Javier Adrio Sevilla  
Profesor Titular (UAM)

Madrid, 2013







Esta Tesis Doctoral ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Madrid, bajo la dirección del Prof. Juan Carlos Carretero González y del Prof. Javier Adrio Sevilla.

La financiación de este trabajo ha provenido del Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN CTQ2009-07791) y Consejería de Educación de la Comunidad de Madrid (programa AVANCAT, S2009/PPQ-1634).



## ABREVIATURAS EMPLEADAS

AL:	Ácido de Lewis
Ar:	Aromático
BARF:	[Tetra-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)]borato sódico
BINAP:	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
BINOL:	2,2'-1,1'-Bi-2-naftol
Bn:	Bencilo
Boc:	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
BOX:	Bisoxazolina
BSA:	N,O-Bis(trimetilsilil)-acetamida
cat:	Catalizador
Conv.:	Conversión
Cp:	Ciclopentadienilo
CuTC:	Tiofeno 2-carboxilato de cobre (I)
Cy:	Ciclohexilo
DBU:	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE:	1,2-Dicloroetano
DIPEA:	Diisopropil etil amina

DMAP:	4-Dimetilaminopiridina
DMF:	Dimetilformamida
DME:	1,2-Dimetoxietano
DMSO:	Dimetil sulfóxido
DuPhos:	1,2-Bis(fosfolano)benceno
E:	Grupo atractor de electrones
<i>ed</i> :	Exceso diastereomérico
<i>ee</i> :	Exceso enantiomérico
equiv.:	Equivalente(s)
ESI:	Electrospray
FESULPHOS:	Sulfenilfosfinoferroceno
Fur:	Furilo
HOMO:	Orbital molecular ocupado de mayor energía
HPLC:	Cromatografía líquida de alta resolución
IE:	Impacto electrónico
JOSIPHOS:	2-(Difenilfosfino)ferroceniletildiciclohexilfosfina
L*:	Ligando quiral
LDA:	Diisopropilamiduro de litio
LUMO:	Orbital molecular vacío de menor energía

MANDYPHOS:	1,1'-Bis[( <i>R</i> )- $\alpha$ -(dimetilamino)bencil]-2,2'-bis(difenilfosfino)ferroceno
MeOBIPHEP:	2,2'-Bis(difenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenil
MS:	Tamiz molecular
Naft:	Naftilo
N.D.	No determinado
NOE:	Efecto nuclear Overhauser
NORPHOS:	2,3-Bis(difenilfosfino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno
NR:	No reacción
Nu:	Nucleófilo
PHANEPHOS:	4,12-Bis(difenilfosfino)-[2.2]-paraciclofano
PHOX:	Fosfinooxazolina
PMP:	<i>p</i> -metoxifenilo
PPFA:	<i>N,N</i> -Dimetil-1-[2-(difenilfosfino)ferrocenil]etilamina
Py:	Piridina
PyBOX:	2,6-Bisoxazolinpiridina
QUINAP:	1-(2-Difenilfosfino-1-naftil)isoquinolina
rd:	Relación diastereomérica
Rdto.:	Rendimiento
RMN:	Resonancia magnética nuclear

(R)-DTBM-SEGPHOS:	(R)-(-)-5,5'-Bis[di(3,5-di- <i>terc</i> -butil-4-metoxifenil)fosfino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxolo
SEGPHOS:	(4,4'-Bis-1,3-benzodioxol)-5,5'-diil-bis(difenilfosfina)
SOLPHOS:	7,7'-bis(diarilfosfino)-3,3',4,4'-tetrahidro-4,4'-dimetil-8,8'-bis-2H-1,4-benzoxazino
ta:	Temperatura ambiente
TANIAPHOS:	1-[(R)-(Dimetilamino)[2-(difenilfosfino)fenil]metil]-2-(difenilfosfino)ferroceno
TBDMS:	<i>terc</i> -Butildimetilsililo
THF:	Tetrahidrofurano
TMS:	Trimetilsililo
Tol:	Tolilo
Ts:	<i>p</i> -Toluenosulfonilo
Vol.:	Volumen
WALPHOS:	2-[2-[Bis(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)fosfino]fenil]ferrocenil

# ÍNDICE

<b>P. PREFACIO</b>	<b>1</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN: REACCIÓN DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE ILUROS DE AZOMETINO</b>	<b>11</b>
1.1. IMPORTANCIA DE LA CATÁLISIS ASIMÉTRICA	13
1.2. REACCIONES DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR	16
1.2.1. Aspectos generales de la cicloadición 1,3-dipolar	16
1.2.2. Cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino catalizada por ácidos de Lewis quirales	23
1.2.3. Cicloadiciones 1,3-dipolares organocatalíticas de iluros de azometino	60
<b>2. CICLOADICIÓN FORMAL [3+2] CATALÍTICA ASIMÉTRICA ENTRE ISOCIANOACETATOS Y OLEFINAS ACTIVADAS</b>	<b>63</b>
2.1. ASPECTOS GENERALES DE LOS ISOCIANUROS	65
2.2. ANTECEDENTES DEL EMPLEO DE ISOCIANOACETATOS EN CATÁLISIS ASIMÉTRICA	71
2.3. ANTECEDENTES: REACCIONES DE CICLOADICIÓN FORMAL [3+2] ENTRE ISOCIANOACETATOS Y OLEFINAS ACTIVADAS	74
2.4. PLANTEAMIENTO GENERAL Y OBJETIVOS	77
2.5. REACCIÓN DE CICLOADICIÓN [3+2] CATALÍTICA ASIMÉTRICA ENTRE ISOCIANOACETATOS Y OLEFINAS ACTIVADAS	78
2.5.1. Síntesis de isocianoacetatos diferentemente sustituidos	78
2.5.2. Reacción modelo. Optimización de las condiciones de reacción	80
2.5.3. Cicloadición [3+2] con isocianoacetatos $\alpha$ -sustituidos	90
2.5.4. Cicloadición formal [3+2] de isocianoacetatos con otras olefinas activadas	93
2.5.5. Aplicaciones sintéticas	95

2.5.6. Asignación configuracional	97
2.5.7. Interpretación mecanística y modelo estereoquímico	100
2.6. CONCLUSIONES	106
<b>3. <math>\alpha</math>-IMINOPIRIDINAS COMO PRECURSORES DE ILUROS DE AZOMETINO EN LA CICLOADICIÓN [3+2] CATALÍTICA ASIMÉTRICA</b>	<b>111</b>
3.1. MÉTODOS PARA LA PREPARACIÓN DE ILUROS DE AZOMETINO	113
3.2. ANTECEDENTES: UTILIZACIÓN DE PRECURSORES DE ILUROS DE AZOMETINO DIFERENTES DE $\alpha$ -IMINOÉSTERES	115
3.3. ANTECEDENTES DIRECTOS, PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS	118
3.4. REACCIÓN DE CICLOADICIÓN [3+2] CATÁLITICA ASIMÉTRICA DE $\alpha$ -IMINOPIRIDINAS	123
3.4.1. Síntesis de las $\alpha$ -iminopiridinas de partida	123
3.4.2. Reacción modelo. Optimización de las condiciones de reacción	125
3.4.3. Alcance estructural de la reacción de $\alpha$ -iminopiridinas con <i>N</i> -metilmaleimida catalizada por Cu <sup>I</sup> /bisoxazolona XX	130
3.4.4. Cicloadición [3+2] de $\alpha$ -iminopiridinas con otros dipolarófilos catalizada por el complejo Cu <sup>I</sup> /bisoxazolona XX	134
3.5. APLICACIONES COMO LIGANDOS EN QUÍMICA ORGANOMETÁLICA	139
3.5.1. Ligandos en química organometálica	139
3.6. ASIGNACIÓN CONFIGURACIONAL	150
3.7. ESTUDIO TEÓRICO E INTERPRETACIÓN MECANÍSTICA	156
3.8. CONCLUSIONES	163
<b>4. CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA ENTRE <math>\alpha</math>-SILILIMINAS Y OLEFINAS ACTIVADAS</b>	<b>169</b>
4.1. REACCIÓN DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR A PARTIR DE $\alpha$ -SILILIMINAS COMO PRECURSORES DE ILUROS DE AZOMETINO	171
4.2. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS	176
4.3. REACCIÓN DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CON $\alpha$ -SILILIMINOÉSTERES	178
4.3.1. Síntesis de las $\alpha$ -sililimas de partida	178

4.3.2. Reacción modelo: optimización de las condiciones de reacción	180
4.3.3. Alcance estructural de la cicloadición 1,3-dipolar con $\alpha$ -sililiminoésteres	185
4.3.4. Extensión de la metodología a otros dipolarófilos	188
4.3.5. Aplicaciones sintéticas	195
4.3.6. Reacción 1,3-dipolar de $\alpha$ -sililiminopiridinas	197
4.3.7. Asignación configuracional	205
4.3.8. Interpretación mecanística	210
4.4. CONCLUSIONES	214
<b>5. PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>219</b>
A. TÉCNICAS GENERALES	221
B. DISOLVENTES, REACTIVOS Y CONDICIONES DE REACCIÓN	222
5.1. CICLOADICIÓN FORMAL [3+2] CATALÍTICA ASIMÉTRICA ENTRE ISOCIANOACETATOS Y OLEFINAS ACTIVADAS	224
5.1.1. Síntesis de los isocianoacetatos diferentemente sustituidos	224
5.1.2. Cicloadición formal [3+2] entre isocianoacetatos $\alpha$ sustituidos y la <i>N</i> -fenilmaleimida	229
5.1.3. Cicloadición formal [3+2] de isocianoacetato con otras olefinas activadas	237
5.1.4. Aplicaciones sintéticas	240
5.2. $\alpha$ -IMINOPIRIDINAS COMO PRECURSORES DE ILUROS DE AZOMETINO EN LA CICLOADICIÓN [3+2] CATALÍTICA ASIMÉTRICA	243
5.2.1. Síntesis de las $\alpha$ -iminopiridinas de partida	243
5.2.2. Cicloadición [3+2] entre $\alpha$ -iminopiridinas y <i>N</i> -metilmaleimida catalizada por Cu <sup>I</sup> /bisoxazolina	252
5.2.3. Preparación de los complejos de hierro	275
5.3. CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE $\alpha$ -SILILIMINAS	275
5.3.1. Síntesis de las $\alpha$ -sililiminas de partida	275

5.3.2. Cicloadición 1,3-dipolar entre $\alpha$ -sililiminoésteres catalizada por Cu <sup>I</sup> /DTBM-Segphos	284
5.3.3. Aplicaciones sintéticas	302
5.3.4. Cicloadición 1,3-dipolar de $\alpha$ -sililiminopirrolidinas catalizada por Cu <sup>I</sup> /Walphos	304
<b>ANEXO I. PUBLICACIONES</b>	<b>309</b>

# **PREFACIO**

**Estructura general de la Tesis Doctoral**



**PREFACIO: ESTRUCTURA GENERAL DE LA TESIS DOCTORAL**

El anillo de pirrolidina está considerado como una estructura privilegiada tanto en síntesis orgánica como en química médica, ya que su estructura se encuentra presente en numerosos productos naturales y ha servido como plataforma para el descubrimiento de nuevos agentes terapéuticos<sup>1</sup>. En particular, los derivados de prolina con un centro cuaternario en posición 2 han sido ampliamente utilizados en la preparación de peptidomiméticos<sup>2</sup>. En este campo, la introducción de un aminoácido cíclico  $\alpha,\alpha'$ -disustituido produce una restricción de la flexibilidad conformacional de la cadena peptídica, que se traduce generalmente en un aumento de su estabilidad metabólica<sup>3</sup>.

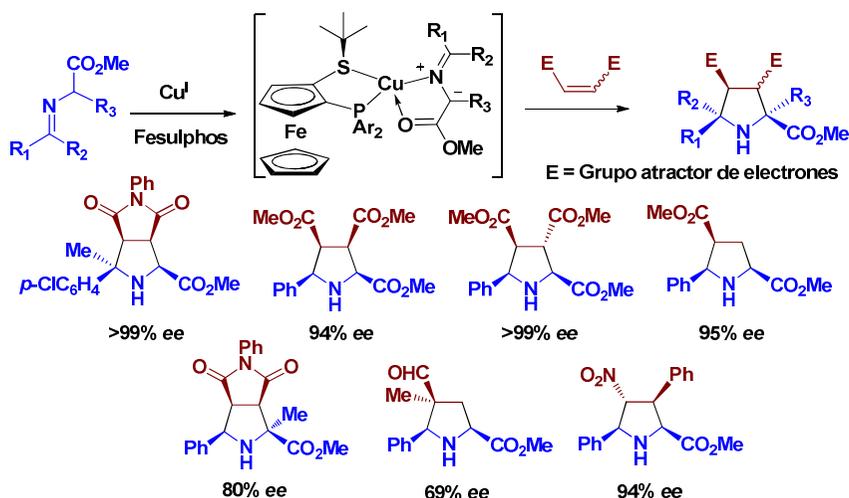
Adicionalmente, los derivados de prolina han adquirido una especial relevancia en los últimos años debido a su uso como organocatalizadores<sup>4</sup>.

En este contexto, la reacción de cicloadición **1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y alquenos activados** es un método especialmente práctico y convergente para la preparación de pirrolidinas

1. Revisiones bibliográficas: a) D. Enders, C. Thiebes, *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 573. b) S. G. Pyne, A. S. Davis, N. J. Gates, K. B. Lindsay, T. Machan, M. Tang, *Synlett* **2004**, 2670. c) Y. Cheng, Z. -T. Huang, M. -X. Wang, *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 325. d) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 139. En los últimos años el interés de los derivados de prolina enantioenriquecidos ha aumentado, más si cabe, debido a sus aplicaciones como organocatalizadores en síntesis asimétrica: e) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471. f) J. Zhang, X. Li, H. Zhu, Q. Wang, J. Feng, J. Mou, Y. Li, H. Fang, W. Xu, *Drug Discov. Ther. Strateg.* **2010**, *4*, 5. g) N. J. Parmar, B. R. Pansuriya, H. A. Barad, R. Kant, V. K. Gupta, *Bio. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4075.
2. a) B. E. Evans, G. F. Lundell, K. F. Gilbert, M. G. Bock, K. E. Rittle, L. A. Carroll, P. D. Williams, J. M. Pawluczzyk, J. L. Leighton, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3993. b) A. Giannis, F. Rübsam, *Adv. Drug Res.* **1997**, *29*, 1. c) N. B. Malkar, J. L. Lauer-Fields, J. A. Borgia, G. B. Fields, *Biochemistry* **2002**, *41*, 6054. d) R. M. Aroutiounian, G. G. Hovhannisyanyan, G. H. Gasparyan, K. S. Margaryan, D. N. Aroutiounian, N. K. Sarkissyan, A. A. Galoyan, *Neurochem. Res.* **2010**, *35*, 598. e) M. Marchini, M. Mingozzi, R. Colombo, I. Guzzetti, L. Belvisi, F. Vasile, D. Potenza, U. Piarulli, D. Arosio, C. Gennari, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6195.
3. a) R. Hirschmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1278. b) A. Giannis, T. Kolter, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1244. c) J. Gante, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1699. d) A. Perdih, M. S. Dolenc, *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 801. e) Y. Tal-Gan, N. S. Freeman, S. Klein, A. Levitzki, C. Gilon, *Chem. Biol. Drug Des.* **2011**, *78*, 887.
4. Para revisiones bibliográficas sobre organocatálisis, véase: a) *Metal-free Organic Catalysts in Asymmetric Synthesis*; A. Berkessel, H. Gröger, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**. b) *Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; A. Berkessel, H. Groger, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2005**. c) S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178. d) C. Gromndal, J. Mattiew, D. Enders, *Nature Chem.* **2010**, *2*, 167. e) B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1730. f) *Asymmetric Organocatalysis*; B. List, Ed.; Springer: Heidelberg, **2010**. g) *Science of Synthesis: Asymmetric Organocatalysis*; B. List, Ed.; Thieme: Stuttgart, **2012**.

enantioenriquecidas. El gran potencial sintético de esta reacción ha originado que numerosos grupos de investigación hayan centrado sus esfuerzos en este campo, produciéndose grandes avances en los últimos años. Los mejores resultados descritos hasta el momento se han conseguido utilizando como sistema catalítico la combinación de una sal metálica y un ligando quiral<sup>5</sup>. Sin embargo, aún quedan grandes retos por resolver sobre todo en lo que respecta al alcance estructural de la reacción tanto en cuanto a la sustitución en el dipolo como en el dipolarófilo.

En el año 2005 nuestro grupo de investigación describió los primeros resultados en este campo, encontrándose que el sistema catalítico **Fesulphos/Cu<sup>I</sup>** era extraordinariamente eficaz en la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino derivados de  $\alpha$ -iminoésteres. La reacción resultó compatible con una amplia gama de dipolarófilos, tales como maleimidias, ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados, aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados y nitroalquenos (Esquema P.1).



*J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16394; *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1714; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6587.

### Esquema P.1

A partir de estos primeros resultados, nuestro grupo investigador se embarcó en un ambicioso proyecto encaminado a ampliar el alcance estructural de

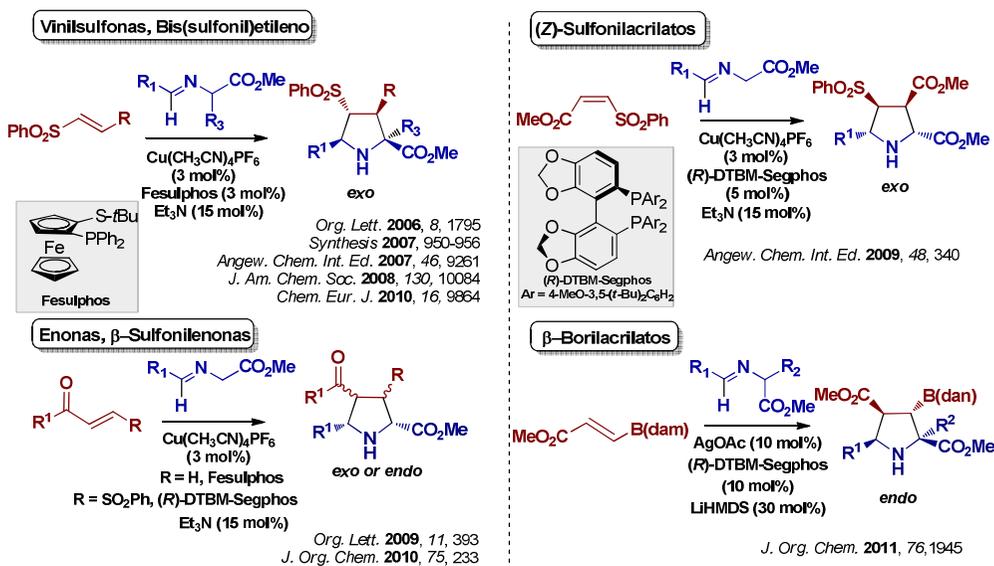
5. Revisiones bibliográficas: a) S. Kanemasa, *Synlett* **2002**, 1971. b) C. Nájera, J. M. Sansano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6272. c) I. Coldham, R. Hufton, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2765. d) S. Husinec, V. Savic, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2047. e) M. Bonin, A. Chauveau, L. Micouin, *Synlett* **2006**, 2349. f) T. M. V. D. Pinho e Melo, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2873. g) G. Pandey, P. S. Banerjee, R. Gadre, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4484. h) C. Nájera, J. M. Sansano, *Monatsch. Chem.* **2011**, *142*, 659. i) J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6784.

la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino, mediante su extensión a una gama lo más amplia posible de dipolarófilos y dipolos, hasta ahora no explorados en catálisis asimétrica, pero cuya reactividad abriría nuevas alternativas en la síntesis enantioselectiva de pirrolidinas. Aunque estos resultados inmediatamente anteriores al inicio de esta Tesis Doctoral se describirán con más detalle en el capítulo 1, a continuación se enumeran de manera sucinta.

• Nuevos dipolarófilos

Durante los últimos años nuestro grupo ha descrito los primeros ejemplos de reacción catalítica asimétrica utilizando vinilsulfonas (catalizada por complejos Taniaphos/Cu<sup>I</sup>), enonas y bis(sulfonil)etileno (catalizadas por complejos Fesulphos/Cu<sup>I</sup>), β-sulfonilenoas (catalizada por complejos Segphos/Cu<sup>I</sup>), (Z)-sulfonilacrilatos (catalizada por complejos DTBM-Segphos/Cu<sup>I</sup>) y β-borilacrilatos (catalizada por complejos DTBM-Segphos/Ag<sup>I</sup>). La utilización de estos nuevos dipolarófilos ha permitido abrir el acceso a pirrolidinas con nuevos patrones de sustitución (Esquema P.2).

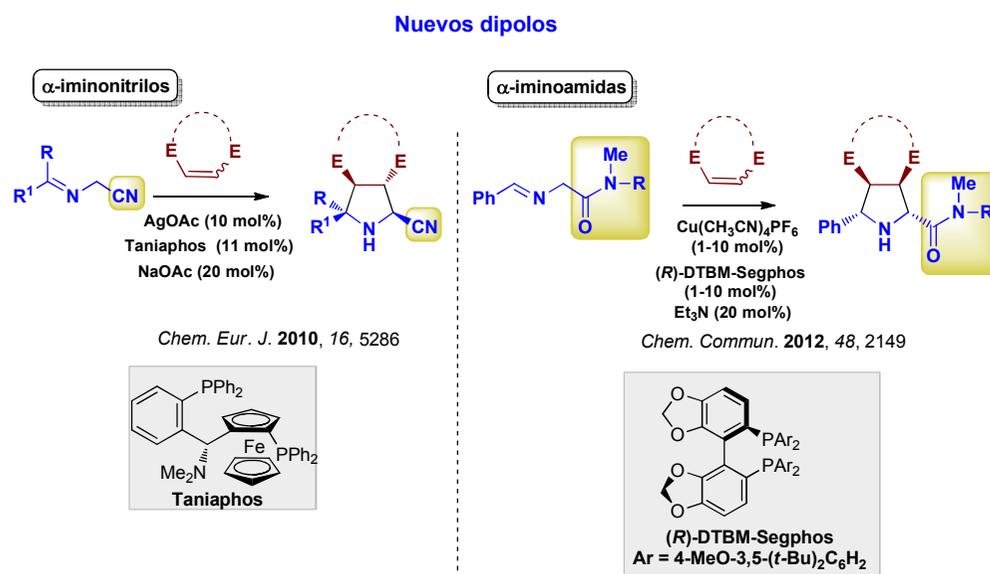
Nuevos dipolarófilos



Esquema P.2

- Nuevos dipolos

La limitación estructural de la reacción es aún más acusada en lo que respecta al dipolo, generalmente restringida a la utilización de  $\alpha$ -iminoésteres derivados de la glicina y alanina como precursores del iluro de azometino. Muy recientemente, nuestro grupo de investigación ha descrito los primeros ejemplos de utilización de  $\alpha$ -iminonitrilos y  $\alpha$ -iminoamidas como precursores del iluro de azometino (Esquema P.3).



**Esquema P.3**

*Siguiendo esta estrategia general de ampliación de los límites de la cicloadición [3+2], esta Tesis Doctoral se encuadra en el desarrollo de nuevas variantes de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar con iluros de azometino. Concretamente, el desarrollo de nuevos dipolos que permitan aumentar la variedad estructural de las pirrolidinas obtenidas y, en consecuencia, la aplicabilidad sintética de este proceso.*

**La estructura de la presente Memoria es la siguiente:**

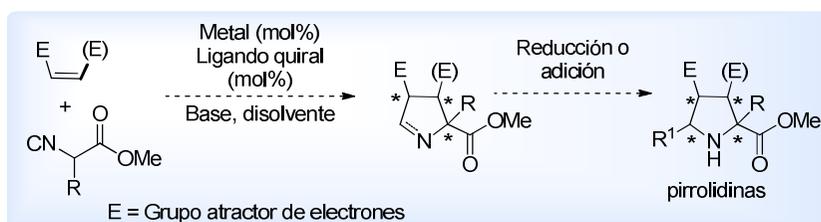
Capítulo 1: Introducción: Reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino

Este capítulo recoge de forma sistemática los precedentes bibliográficos que configuran la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino.

Capítulo 2: Cicloadición formal [3+2] catalítica asimétrica entre isocianoacetatos y olefinas activadas

A pesar del indudable potencial sintético de los isocianoacetatos, su utilización en procesos de catálisis asimétrica apenas ha sido estudiada. En este capítulo se desarrolla una versión enantioselectiva de la reacción de cicloadición formal [3+2] entre isocianoacetatos y olefinas activadas. La reacción daría lugar a la formación de  $\Delta^1$ - o  $\Delta^2$ -pirrolinas enantioenriquecidas. La posterior reacción de reducción o adición de nucleófilos al enlace C=N posibilitaría la preparación de una variedad de pirrolidinas, con un patrón de sustitución difícilmente accesible mediante los métodos descritos hasta el momento (Esquema P.4).

El desarrollo de este objetivo, así como una introducción sobre el empleo de isocianoacetatos en catálisis asimétrica, prestando especial atención a los procesos de cicloadición, se describen en este capítulo 2 de la Memoria.

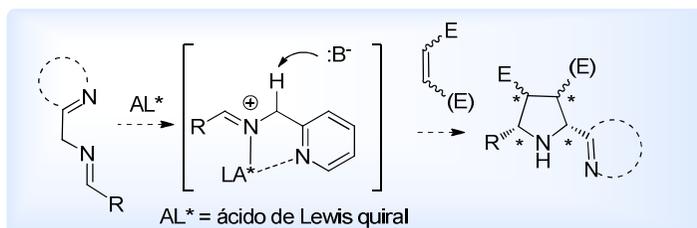


**Esquema P.4**

Capítulo 3:  $\alpha$ -Iminopiridinas como precursores de iluros de azometino en la cicloadición [3+2] catalítica asimétrica

La utilización de precursores de iluros de azometino diferentes de  $\alpha$ -iminoésteres en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica apenas había sido estudiada hasta el momento. En este capítulo nos proponemos estudiar la reactividad de iminas sustituidas con un heterociclo coordinante en posición  $\alpha$  como precursores del dipolo. La coordinación del ácido de Lewis al átomo de nitrógeno del heterociclo y al nitrógeno imínico podría ser clave tanto en la reactividad como en la inducción asimétrica (Esquema P.5).

La utilización de este tipo de dipolos aportaría un nuevo procedimiento para el acceso a pirrolidinas 2,5-disustituidas ópticamente activas sustituidas con un heterociclo en posición 2, en lugar de la tradicional función éster. El desarrollo de este objetivo se describe en el capítulo 3 de esta memoria.

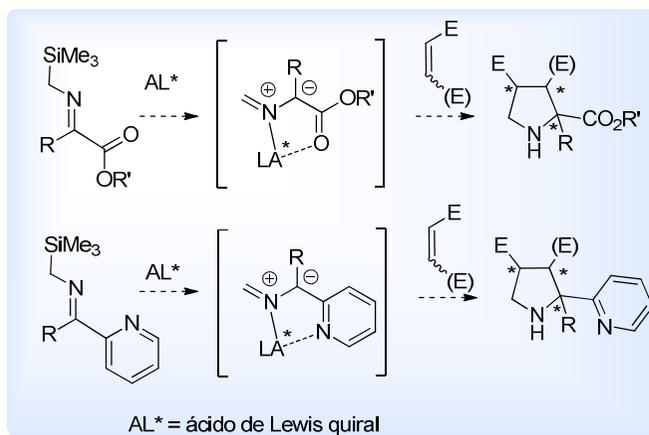


**Esquema P.5**

#### Capítulo 4: Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre $\alpha$ -sililiminas y olefinas activadas

La utilización de  $\alpha$ -sililiminas como precursores de iluros de azometino permite el acceso a pirrolidinas con un patrón de sustitución diferente del obtenido mediante los procesos clásicos con  $\alpha$ -iminoésteres. Sin embargo, hasta donde nosotros conocemos no se ha descrito ningún ejemplo eficaz de variante enantioselectiva de este tipo de procesos. En este capítulo nos planteamos el desarrollo de una versión catalítica asimétrica de la reacción entre  $\alpha$ -sililiminas y olefinas activadas. La introducción de un grupo potencialmente coordinante en posición  $\alpha$  a la imina podría proporcionar los dos puntos de anclaje necesarios para promover la formación de un metalociclo de cinco miembros y de esta manera facilitar la inducción asimétrica del proceso (Esquema P.6).

En este capítulo se presentan los resultados obtenidos utilizando  $\alpha$ -sililiminas como nuevos precursores de iluros de azometino en la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica.



**Esquema P.6**

Capítulo 5: Parte experimental

En este capítulo se recogen los procedimientos experimentales y datos de caracterización de todos los compuestos preparados en los capítulos 2, 3 y 4.



# **CAPÍTULO 1**

**Introducción: Reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino**



## 1.1. IMPORTANCIA DE LA CATÁLISIS ASIMÉTRICA

La quiralidad se puede definir como la propiedad intrínseca de un objeto de no ser superponible con su imagen especular. Esta característica estructural de algunas moléculas orgánicas es conocida desde principios del siglo XIX. En 1815, antes de que se hubiera determinado la tetravalencia del átomo de carbono, Biot estableció que ciertos compuestos orgánicos rotaban el plano de luz polarizada<sup>6</sup>, fenómeno que fue corroborado años más tarde por Pasteur<sup>7</sup>. Posteriormente, tras establecer Kekulé el carácter tetravalente del carbono<sup>8</sup>, los trabajos de Le Bell<sup>9</sup> y van't Hoff<sup>10</sup> sobre la disposición tetraédrica de dichas valencias sentaron las bases de lo que hoy conocemos como estereoquímica.

La importancia de la quiralidad no sólo queda reflejada en su enorme influencia en el desarrollo de la gran mayoría de las funciones vitales de los sistemas biológicos, sino además en la creciente y continua demanda de productos enantioméricamente puros de uso cotidiano tales como fármacos, compuestos agroquímicos, fragancias y materiales poliméricos o cristales líquidos<sup>11</sup>. En este contexto cabe destacar que, en la actualidad, casi el 60% de los medicamentos están constituidos por moléculas enantioméricamente puras<sup>12</sup>.

Los principios activos quirales que se extraen de fuentes naturales suelen contener una única forma enantiomérica mientras que los procesos de síntesis convencionales desarrollados por los químicos suelen conducir a mezclas racémicas. Entre las diferentes estrategias para la obtención de compuestos enantiopuros la síntesis asimétrica<sup>13</sup> supone, frente a otras opciones como la resolución de racematos o la utilización de productos naturales quirales como productos de partida, una de las alternativas más interesantes.

- 
6. J. B. Biot, *Bull. Soc. Philomath. Paris* **1815**, 190.
  7. *The Foundation of Stereochemistry*; G. M. Richardson, Ed.; Am. Book Co.: New York, **1901**.
  8. A. Kekulé, *Annals* **1858**, *106*, 154.
  9. J. A. Le Bel, *Bull. Soc. Chim. France* **1874**, *22*, 337.
  10. J. H. van't Hoff, *Bull. Soc. Chim. France* **1875**, *23*, 295.
  11. *Stereoselective Synthesis*; M. Nogradi, Ed.; VCH: Weinheim, **1995**.
  12. a) P. Ravarello, *Future Med. Chem.* **2009**, *1*, 35. b) *Chirality on Drug Discovery*; E. Francotte, W. Lindner, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2006**.
  13. a) *Advances in Asymmetric Synthesis*; A. Hassner, Ed.; Jai: Greenwich, **1995**. b) R. E. Gawley, J. Aubé, *Principles of Asymmetric Synthesis*; J. E. Baldwin, P. D. Magnus, Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1996**, p 78. c) *Asymmetric Synthesis: The essentials*; M. Christmann, S. Bräse, Eds.; Wiley-VCH: New York, **2007**. d) *Catalytic Methods in Asymmetric Synthesis: Advanced Materials, Techniques, and Applications*; M. Gruttadauria, F. Giacalone, Eds.; John Wiley & Sons: New York, **2011**.

En este contexto, la **catálisis asimétrica**<sup>14</sup>, método por el cual un sustrato proquiral se transforma en un producto quiral en presencia de una cantidad subestequiométrica de un catalizador quiral, se ha convertido en una herramienta extremadamente atractiva y eficaz para la preparación de compuestos enantioméricamente puros. En comparación con los procesos tradicionales de síntesis asimétrica basados en la utilización estequiométrica de auxiliares quirales, la catálisis asimétrica supone un aumento de la efectividad química sin precedentes, tanto si consideramos la reducción en el número de etapas como el principio de economía de átomos. El hecho de que una sola molécula de catalizador quiral pueda inducir la formación de miles de moléculas de producto quiral con alta pureza enantiomérica, unido a la menor cantidad de residuos químicos generados, se traduce en una notable disminución de los costes energéticos y medioambientales<sup>15,16</sup>, haciendo que esta estrategia sea cada vez más atractiva para la industria<sup>17</sup>.

- 
14. Monografías sobre catálisis asimétrica: a) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Eds.; Springer: New York, **1999**. b) *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*; G. Q. Lin, Y. M. Li, A. S. C. Chan, Eds.; John Wiley & Sons: New York, **2001**. c) *Catalytic Asymmetric Synthesis, 2nd Ed*; I. Ojima, Ed.; VCH: New York, **2000**, *43*, 4566. d) I. Fernández, N. Khair, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651. e) J. -A. Ma, D. Cahard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566. f) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Eds.; Springer: Heidelberg, **2004**. g) *Asymmetric Synthesis: The Essentials*; M. Christmann, S. Bräse, Ed.; Wiley-VCH: New York, **2007**. h) *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*; K. Mikami, M. Lautens, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2007**. i) *Fundamentals of Asymmetric Catalysis*; P. J. Walsh, M. C. Kozlowski, Eds.; University Science Books: USA, **2009**. Para revisiones bibliográficas véase, por ejemplo: j) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395. k) I. Ojima, M. Tzamarioudaki, Z. Li, R. J. Donovan, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 635. l) H. W. Frühauf, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 523. m) L. Yet, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2963. n) B. M. Trost, F. D. Toste, A. B. Pinkerton, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2067. o) C. Aubert, O. Buisine, M. Malacria, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813. p) G. C. Lloyd-Jones, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 21. q) M. Willis, *Science* **2006**, *311*, 619. r) T. Satyanarayana, S. Abraham, H. B. S. Kagan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 456. s) A. Pradal, P. Y. Toullec, V. Michelet, *Synthesis* **2011**, *10*, 1501. t) S. Davey, *Nature Chem.* **2012**, *4*, 4. u) B. D. Ward, L. H. Gade, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10587.
  15. A. M. Thayer, *Chem. Eng. News* **2007**, *83*, 40.
  16. Para ejemplos destacados de nuevos métodos sintéticos eficaces y respetuosos con el medioambiente, véase: a) M. S. Chen, C. M. White, *Science* **2007**, *318*, 783. b) T. D. Beeson, A. Mastraachio, J. -B. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Science* **2007**, *316*, 582. c) G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. Mba, D. F. Toste, *Science* **2007**, *318*, 496. d) J. W. Yang, C. Chandler, M. Stadler, D. Kampen, B. List, *Nature* **2008**, *452*, 453. e) D. A. Watson, M. Su, G. Teverovsky, Y. Zhang, J. García-Fortanet, T. Kinzel, S. L. Buchwald, *Science* **2009**, *352*, 1661. f) G. D. Faveri, G. Ilyashenko, M. Watkinson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1722.
  17. Para aplicaciones industriales de procesos de catálisis asimétrica, véase: a) H. Shimizu, I. Nagasaki, K. Matsamura, N. Sayo, T. Saito, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1385. b) N. B. Johnson, I. C. Lennon, P. H. Moran, J. A. Ramsden, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1291. c) *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions*; H. U. Blaser, E. Schmidt, Eds.; Wiley-VCH:

En el campo de la catálisis asimétrica, una de las áreas más importantes y ampliamente desarrolladas es la que implica el empleo de catalizadores quirales de naturaleza organometálica<sup>18</sup>. La catálisis mediante metales de transición permite llevar a cabo de manera selectiva reacciones de formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo que difícilmente serían posibles utilizando reactivos orgánicos convencionales. Como ejemplos claros de la importancia de los catalizadores metálicos dentro de la síntesis orgánica podemos destacar las reacciones de acoplamiento cruzado y de metátesis, que constituyen dos de los métodos más importantes de formación de enlaces carbono-carbono desarrollados en las últimas décadas. Prueba de la relevancia de estos procesos ha sido la concesión del Premio Nobel de Química de 2005 a los científicos Grubbs, Schrock y Chauvin<sup>19</sup> (descubrimiento de los catalizadores para reacciones de metátesis) y en 2010 a los investigadores Heck, Suzuki y Negishi<sup>20</sup> (reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio).

Una ventaja adicional de la catálisis organometálica es que en presencia de un ligando quiral permite una aproximación extraordinariamente directa para la preparación de compuestos con elevada pureza enantiomérica. Los catalizadores quirales organometálicos, formados por la combinación de una sal metálica y un ligando quiral, son la fuente de inducción de quiralidad más comúnmente utilizada, debido a que combina la variada reactividad que ofrecen las especies metálicas con la diversidad estructural que presentan los ligandos quirales. Esta estrategia ha permitido la optimización de multitud de procesos hasta alcanzar niveles de alta eficacia, existiendo importantes aplicaciones en procesos industriales. Fruto de su extraordinario interés, el Premio Nobel de Química de 2001 se concedió a los científicos Knowles, Noyori y Sharpless<sup>21</sup> por sus contribuciones pioneras al desarrollo de los primeros catalizadores quirales homogéneos derivados de metales de transición (a Knowles y Noyori por sus contribuciones en procesos de

---

Weinheim, **2004**. d) *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*; H. U. Blaser, H. -J. Federsel, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2010**.

18. Para revisiones bibliográficas sobre catálisis asimétrica organometálica: a) J. -A. Ma, D. Cahard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138. b) *Methodologies in Asymmetric Catalysis*; S. V. Malhotra, Ed.; Oxford University Press: New York, **2004**. c) M. Pérez, M. Fananas-Mastral, P. H. Bos, A. Rudolph, S. R. Harutyunyan, B. L. Feringa, *Nature Chem.* **2011**, *3*, 377.
19. a) R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760. b) R. R. Schrock, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3748. c) Y. Chauvin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3741.
20. a) [nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2010/press.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/press.html). b) A. M. Echavarren, *Chem. Cat. Chem.* **2010**, *2*, 1331.
21. a) W. S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998. b) R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008. c) K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024.

hidrogenación catalítica asimétrica y a Sharpless por el desarrollo de métodos enantioselectivos de oxidación de alquenos).

A pesar del apreciable grado de madurez alcanzado en el área de la catálisis asimétrica, una gran parte de los sistemas catalíticos descritos no cumplen aún hoy en día los criterios necesarios para el desarrollo de aplicaciones industriales<sup>22</sup>. En consecuencia, la búsqueda de nuevos procesos catalíticos asimétricos, así como el desarrollo de catalizadores altamente eficaces que combinen baja carga catalítica, tiempos de vida prolongados, fácil accesibilidad y manejo (elevada estabilidad al aire y a la humedad), además de proporcionar elevadas inducciones asimétricas en una amplia gama de reacciones, sigue constituyendo hoy en día un auténtico desafío.

## 1.2. REACCIONES DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR

### 1.2.1. Aspectos generales de la cicloadición 1,3-dipolar

Las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar son posiblemente la herramienta sintética más eficaz para la construcción de heterociclos de cinco eslabones con un elevado grado de funcionalización y control estereoquímico. Su versión asimétrica presenta un extraordinario potencial sintético ya que permite generar en una única etapa dos nuevos enlaces y hasta cuatro centros estereogénicos contiguos de forma estereocontrolada. Adicionalmente, la elevada tolerancia estructural tanto en el dipolo como en el dipolarófilo otorga a este proceso una gran versatilidad, por lo que es muy habitual encontrar en la bibliografía ejemplos de su aplicación en la síntesis total de moléculas complejas<sup>23</sup>.

La primera reacción de cicloadición 1,3-dipolar fue descrita por Buchner en 1888<sup>24</sup>. Sin embargo, se considera a Huisgen<sup>25</sup> como el padre de esta reacción por ser quien, en 1960, acuñó el término de *cicloadición 1,3-dipolar* y por su enorme contribución al estudio y aplicación general de los 1,3-dipolos en la síntesis de heterociclos de cinco miembros. La definición de un 1,3-dipolo como una especie

---

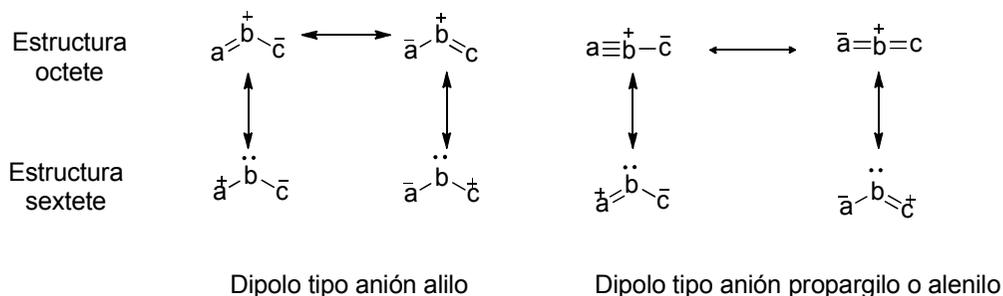
22. a) *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*; H. U. Blaser, E. Schmidt, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2006**. b) T. Laird, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 1521.

23. a) *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; A. Padwa, Ed.; Wiley: New York, **1984**. b) K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863. c) G. Broggini, G. Zecchi, *Synthesis* **1999**, 905. d) A. Padwa, *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Towards Heterocycles and Natural Products*; A. Padwa, W. H. Pearson, Eds.; Wiley: New York, **2002**, Capítulo 3, p 169.

24. E. Buchner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, *21*, 2637.

25. a) R. Huisgen, *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 357. b) R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *75*, 604.

que se puede representar a través de estructuras resonantes zwiteriónicas de tipo anión alilo o anión propargilo también se debe a este científico alemán. Dos de las cuatro estructuras resonantes zwiteriónicas a través de las que se puede representar el 1,3-dipolo son de tipo octete, donde el átomo central está cargado positivamente y la carga negativa se distribuye entre los dos átomos terminales; las otras dos son de tipo sextete, en las que el átomo central se encuentra en su forma neutra y los átomos terminales, ambos cargados (Esquema 1.1).

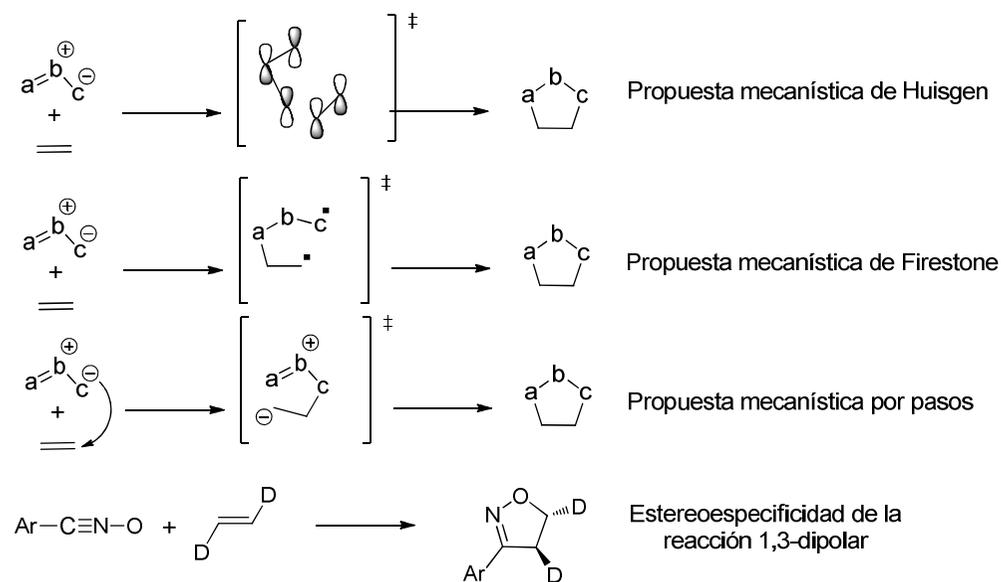


**Esquema 1.1**

La reacción de cicloadición 1,3-dipolar de 1,3-dipolos con alquenos y alquinos implica poner en juego 4 electrones  $\pi$  del dipolo y 2 electrones  $\pi$  del alqueno/alquino. Si la reacción de cicloadición 1,3-dipolar procede a través de un mecanismo concertado es un proceso térmicamente permitido clasificado como  $[\pi 4s+\pi 2s]$  por las reglas de Woodward-Hoffmann<sup>26</sup>. Esto significa que los orbitales  $p_z$  del 1,3-dipolo y los dos orbitales  $p_z$  del alqueno se combinan de forma *suprafacial* (Esquema 1.2).

26. a) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395. b) *The Conservation of Orbital Symmetry*; R. B. Woodward, R. Hoffmann, Eds.; Verlag Chemie: Weinheim, **1970**.

## Introducción: Reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino



**Esquema 1.2**

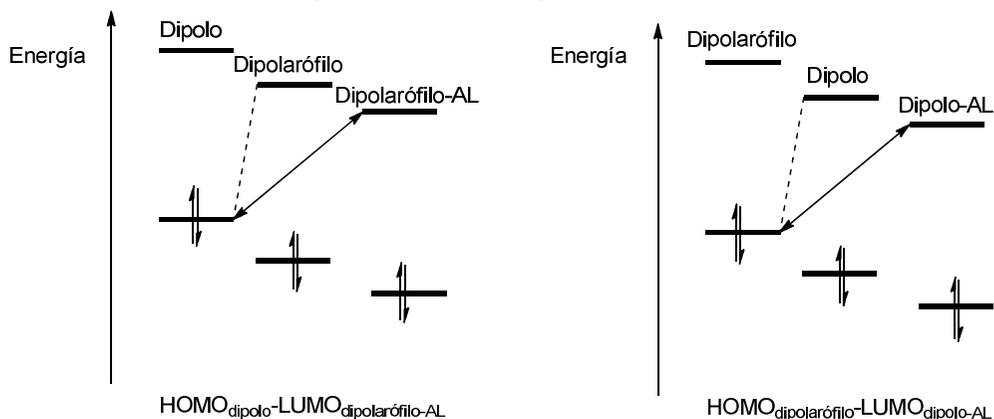
En la década de 1960, el mecanismo de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares fue objeto de una gran controversia entre R. Huisgen<sup>27</sup> y R. A. Firestone<sup>28</sup>. En base a los datos recogidos en una serie de investigaciones, Huisgen desarrolló los fundamentos de un mecanismo concertado para las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar. Por contra, Firestone consideró que las cicloadiciones 1,3-dipolares tenían lugar a través de un intermedio singlete birradicalario. Ambos científicos basaban sus argumentos en una serie de hechos experimentales aunque, en base a la estereoespecificidad de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar, la disputa se resolvió a favor del mecanismo concertado: la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre el óxido de benzonitrilo con etileno *trans*-dideuterado daba exclusivamente una *trans*-isoxazolina. Un intermedio birradicalario permitiría una rotación de 180° del enlace terminal formado y daría lugar a una mezcla de isómeros *cis* y *trans* en la isoxazolina. Posteriormente, Huisgen tuvo que aceptar que las reacciones podían tener lugar en ciertos casos a través de un mecanismo por pasos que implicaba una secuencia de adición y ciclación mediante un intermedio (Esquema 1.2).

Según la teoría de los orbitales moleculares frontera (OMF) en el estado de transición de la reacción 1,3-dipolar existen dos posibles interacciones favorables:

27. a) R. J. Huisgen, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2291. b) R. J. Huisgen, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2291.

28. a) R. A. Firestone, *J. Org. Chem.* **1967**, 33, 2285. b) R. A. Firestone, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2181.

HOMOdipolo-LUMOdipolarófilo (reacciones de demanda normal) o bien LUMOdipolo-HOMOdipolarófilo (reacciones de demanda inversa). Existen diversos factores que pueden afectar a las energías y coeficientes de los orbitales moleculares frontera implicados y, por tanto, alterar las correspondientes interacciones del proceso, dando lugar a cambios drásticos en la reactividad, regio- y diastereoselectividad (*endo/exo*) de la reacción. Los sustituyentes, tanto en el dipolo como en el dipolarófilo, pueden afectar significativamente a las energías y coeficientes de los OMF. Asimismo, la presencia de ácidos de Lewis en el medio de reacción puede influir de manera importante en la reactividad y selectividad del proceso. En general, la coordinación de un ácido de Lewis al dipolo o al dipolarófilo disminuye la diferencia de energía entre el HOMO y el LUMO de las especies reactivas, observándose un notable aumento de la velocidad de la reacción (Figura 1.1). Dicho ácido de Lewis también puede afectar a la regio-, diastereo- e incluso a la enantioselectividad del proceso si éste es quiral.



AL = Ácido de Lewis

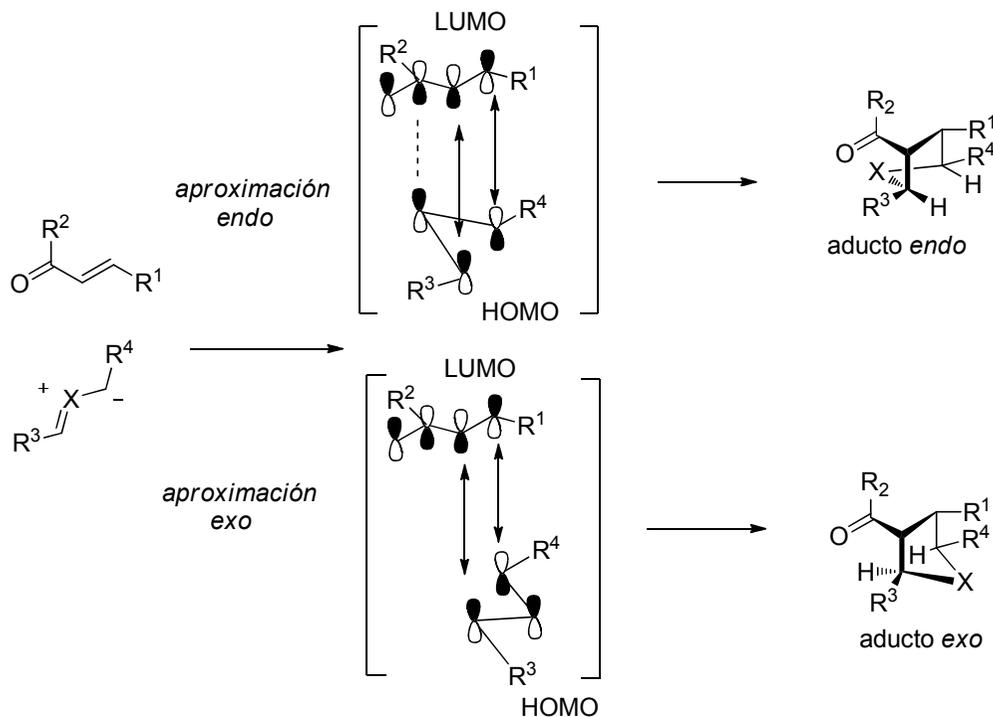
**Figura 1.1.** Energías del HOMO y LUMO de los reactivos

➤ *Selectividad endo/exo*

En las reacciones dipolares con dipolos de tipo anión alilo hay que considerar la formación de dos posibles diastereoisómeros: los denominados aductos *endo* y *exo*. Por analogía con la reacción de Diels-Alder, el aducto *endo* proviene de la aproximación en la cual el átomo central del dipolo tiene la misma orientación que el sustituyente atractor o dador de electrones del alqueno (interacción orbitalica secundaria), mientras que en la aproximación *exo* dichos grupos están en disposiciones opuestas en el estado de transición (Figura 1.2).

## Introducción: Reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino

Sin embargo, en la reacción 1,3-dipolar la posible estabilización del estado de transición *endo* por interacciones orbitales  $\pi$  secundarias es relativamente pequeña en comparación con la magnitud de dicha estabilización en la reacción de Diels-Alder. Por este motivo, frecuentemente la *endo/exo* selectividad de la reacción 1,3-dipolar está gobernada por la estructura de las especies reaccionantes o por el catalizador.



**Figura 1.2.** Interacciones orbitales en las aproximaciones *endo* y *exo*

### ➤ Desarrollo de versiones asimétricas

El desarrollo de la versión asimétrica de la cicloadición 1,3-dipolar con iluros de azometino se ha llevado a cabo mediante distintas estrategias:

- Empleo de un auxiliar quiral en el dipolo.
- Empleo de un auxiliar quiral en el dipolarófilo.
- Utilización de un ácido de Lewis quiral capaz de coordinarse al dipolo, al dipolarófilo o a ambos a la vez.

- d) Empleo de un organocatalizador quiral (generalmente amina secundaria) capaz de activar el dipolo o el dipolarófilo e inducir quiralidad.

Teniendo en cuenta que las dos primeras estrategias requieren cantidades estequiométricas del inductor quiral (además del alargamiento de la secuencia sintética con las necesarias etapas de introducción y eliminación del auxiliar quiral), la tercera y cuarta estrategia son las que poseen mayor atractivo sintético al ser necesaria únicamente una cantidad catalítica del inductor quiral.

En los últimos años la reacción de cicloadición 1,3-dipolar asimétrica catalizada por complejos metálicos quirales se ha convertido en un importante campo de investigación<sup>29</sup>. Concretamente, de los más de 24<sup>30</sup> tipos distintos de dipolos que se conocen, los más habitualmente utilizados en catálisis asimétrica son las nitronas<sup>31</sup>, iluros de azometino<sup>5</sup>, iluros de carbonilo<sup>33</sup>, óxidos de nitrilo<sup>34</sup>, diazoalcanos<sup>35</sup> y, más recientemente, iminas de azometino<sup>36</sup> y nitril-iminas<sup>37</sup>.

- 
29. a) K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863. b) S. Karlsson, H. -E. Hogberg, *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, *33*, 103. c) K. V. Gothelf, *Cycloaddition Reaction in Organic Synthesis*; Kobayashi, K. A. Jørgensen, Eds.; Wiley-VCH: Verlag, **2001**, p 211. d) A. Padwa, *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Towards Heterocycles and Natural Products*; A. Padwa, W. H. Pearson, Eds.; Wiley: New York, **2002**, Capítulo 3, p 209. e) H. Pellisier, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3235. f) L. M. Stanley, M. P. Sibi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2887. g) Y. Xing, N. -X. Wang, *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256*, 938.
30. Y. Lan, L. Zou, Y. Cao, K. N. Houk, *J. Phys. Chem. A.* **2011**, *115*, 13906.
31. Para una revisión de la reacción 1,3-dipolar con nitronas catalizada por ácidos de Lewis quirales, véase: a) K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2000**, 1449. b) M. P. Sibi, Z. Ma, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 718. c) M. Shirahase, S. Kanemasa, Y. Oderaotoshi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 675. d) Z. -Z. Huang, Y. -B. Kang, J. Zhou, M. -C. Ye, Y. Tang, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1677. e) M. P. Sibi, Z. Ma, K. Itoh, N. Prabakaran, C. P. Jasperse, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2349. f) H. Suga, T. Nakajima, K. Itoh, A. Kakehi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1431. g) M. P. Sibi, Z. Ma, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5764. h) T. Kano, T. Hashimoto, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11926. i) C. Palomo, M. Oiarbide, E. Arceo, J. M. García, R. López, A. González, A. Linden, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6187. j) D. A. Evans, H. -J. Song, K. R. Fandrick, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3351. k) K. -C. Lim, Y. -T. Hong, S. Kim, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 380. l) D. Carmona, M. P. Lamata, F. Viguri, R. Rodríguez, F. J. Lahoz, M. J. Fabra, L. A. Oro, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1197. m) A. Badoiu, G. Bernardinelli, J. E. Mareda, P. Kundig, F. Viton, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 1021. n) A. Badoiu, G. Bernardinelli, P. Kundig, *Synthesis* **2010**, *13*, 2207. o) S. Barroso, G. Blay, M. C. Nuñez, J. R. Pedro, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 402. p) X. Wang, Q. M. Abrahams, P. Y. Zavalij, M. P. Doyle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5907.
5. Revisiones bibliográficas: a) S. Kanemasa, *Synlett* **2002**, 1971. b) C. Nájera, J. M. Sansano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6272. c) I. Coldham, R. Hufton, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2765. d) S. Husinec, V. Savic, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2047. e) M. Bonin, A. Chauveau, L. Micouin, *Synlett* **2006**, 2349. f) T. M. V. D. Pinho e Melo, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2873. g) G.

En lo que respecta a los iluros de azometino, el desarrollo de reacciones catalíticas enantioselectivas es muy reciente (desde 2002 hasta el presente). Como se detallará a continuación, se han descrito cicloadiciones 1,3-dipolares asimétricas utilizando complejos metálicos quirales de Ag<sup>I</sup>, Cu<sup>I</sup>, Cu<sup>II</sup>, Zn<sup>II</sup>, Ni<sup>II</sup>, Ca<sup>II</sup> y Au<sup>I</sup> proporcionando enantio- y diastereoselectividades de moderadas a excelentes para determinados tipos de dipolarófilos (habitualmente derivados de ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados). Cabe mencionar también que en los últimos años se han descrito las primeras versiones organocatalíticas de esta reacción<sup>39</sup>.

- 
- Pandey, P. S. Banerjee, R. Gadre, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4484. h) C. Nájera, J. M. Sansano, *Monatsch. Chem.* **2011**, *142*, 659. i) J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6784.
33. a) M. P. Doyle, D. C. Forbes, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 911. b) G. Bentabed, M. Rahmouni, F. Mongin, A. Derdour, J. Hamelin, J. P. Bazureau, *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 2935. c) G. Li, X. Huang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6944. d) N. Shimada, M. Anada, S. Nakamura, H. Nambu, H. Tsutsui, S. Hashimoto, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3603. e) H. Nambu, M. Hikime, J. Krishnamurthi, M. Kamiya, N. Shimada, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3675. f) N. Shimada, T. Hanari, Y. Kurosaki, M. Anada, H. Nambu, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6572. g) Z. Chen, L. Wei, J. Zhang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1170.
34. a) M. P. Sibi, K. Itoh, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5366. b) M. P. Sibi, Z. Ma, K. Itoh, N. Prabakaran, C. P. Jasperse, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2349. c) V. V. Vaidya, K. S. Wankhede, M. M. Salunkhe, G. K. Trivedi, *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 2392. d) H. Suga, Y. Adachi, K. Fujimoto, Y. Furihata, T. Tsuchida, A. Kakehi, T. Baba, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1099. e) F. Ono, Y. Ohta, M. Hasegawa, S. Kanemasa, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2111. f) D. Goyard, S. M. Telligmann, C. Goux-Henry, M. M. K. Baysen, E. Framery, D. Geneyrard, S. Vidal, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 374. g) M. Nonn, L. Kiss, R. Sillanpaa, F. Fulop, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9942.
35. a) S. Kanemasa, T. Tanai, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10710. b) T. Kano, T. Hashimoto, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2174. c) Y. Qian, X. Xu, X. Wang, P. J. Zavalij, W. Hu, M. P. Doyle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5900. d) A. K. Swenson, K. E. Higgins, M. G. Brewer, W. W. Brennessel, M. G. Coleman, *Org. Bio. Chem.* **2012**, *10*, 7483.
36. a) R. Shintani, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10778. b) A. Suárez, W. Downey, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11244. c) H. Suga, A. Funyu, A. Kakehi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 97. d) M. Sibi, D. Rane, L. M. Stanley, T. Soeta, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2971. e) H. Suga, T. Arikama, K. Itoh, Y. Okumura, A. Kakehi, M. Shiro, *Heterocycles* **2010**, *81*, 1669. f) R. L. Na, H. Liu, Z. Li, B. Wang, J. Liu, M. -A. Wang, M. Wang, J. Zhong, H. Guo, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *68*, 2349.
37. a) M. P. Sibi, L. M. Stanley, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8276. b) N. M. M. Moura, F. Giuntini, M. A. F. Faustino, M. G. P. M. S. Neves, A. C. Tomé, A. M. S. Silva, E. M. Rakib, A. Hannioui, S. Abouricha, B. Röder, J. A. S. Cavaleiro, *Arkivoc* **2010**, 24. c) M. Milen, P. Abranyi-Balogh, Z. Mucsi, A. Dancso, T. Kortvelyesi, G. Keglevich, *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 1811.
39. a) J. L. Vicario, S. Reboredo, D. Badía, L. Carrillo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5168. b) I. Ibrahim, R. Rios, J. Vesely, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6252. c) X. -H. Chen, W. -Q. Zhang, L. -Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5652. d) C. Guo, M. -X. Xue, M. -K. Zhu, L. -Z. Gong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3414. e) Y. -K. Liu, H. Liu, W. Du, L. Yue, Y. -C. Chen, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9873. f) M. Nakano, M. Terada, *Synlett* **2009**, 1674. g) X. -H. Chen, Q. Wei, S. -W. Luo, H. Xiao, L. -Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13819. h) J. Yu, L. He, X. -H. Chen, J. Song, W. -J. Chen, L. -Z. Gong, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4946. i) J. Yu, W. -J. Chen, L. -Z. Gong, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4050. j) L. Weselinski, E. Słyk, J. Jurazak, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 381. k) A. M. Sarotti, R. A. Spanevello, A. G. Suárez, G. A. Echeverría, O. E. Piro, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2556.

### 1.2.2. Cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino catalizada por ácidos de Lewis quirales

Como se ha indicado anteriormente, los derivados de pirrolidina ocupan un lugar destacado en la química médica y síntesis orgánica al tratarse de una unidad estructural presente en numerosos productos con actividad biológica<sup>1</sup>.

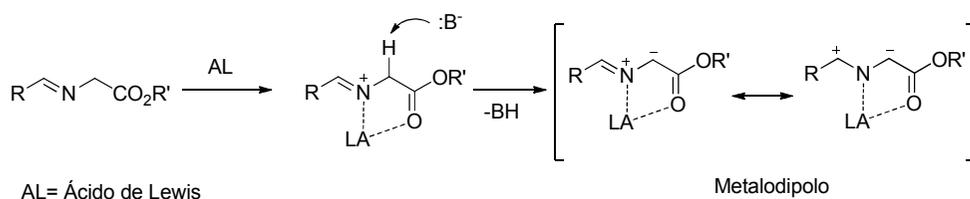
Por otra parte, los derivados de prolina enantiopuros han despertado un enorme interés durante la última década como catalizadores orgánicos quirales en diversas transformaciones asimétricas<sup>4</sup>. A pesar de que se han descrito numerosos métodos para la preparación de pirrolidinas sustituidas<sup>42</sup>, el desarrollo de nuevos procedimientos más eficaces, que den acceso a pirrolidinas con amplio espectro de sustitución y elevado control estereoquímico aún continúa siendo un auténtico desafío.

En este contexto, la reacción de cicloadición entre iluros de azometino y alquenos pobres en electrones catalizada por ácidos de Lewis quirales posee un extraordinario valor como método para la síntesis enantioselectiva de pirrolidinas

- 
1. a) D. Enders, C. Thiebes, *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 573. b) S. G. Pyne, A. S. Davis, N. J. Gates, K. B. Lindsay, T. Machan, M. Tang, *Synlett* **2004**, 2670. c) Y. Cheng, Z. -T. Huang, M. -X. Wang, *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 325. d) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 139. En los últimos años el interés de los derivados de prolina enantioenriquecidos ha aumentado, más si cabe, debido a sus aplicaciones como organocatalizadores en síntesis asimétrica: e) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471. f) J. Zhang, X. Li, H. Zhu, Q. Wang, J. Feng, J. Mou, Y. Li, H. Fang, W. Xu, *Drug Discov. Ther. Strateg.* **2010**, *4*, 5. g) N. J. Parmar, B. R. Pansuriya, H. A. Barad, R. Kant, V. K. Gupta, *Bio. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4075.
  4. Para revisiones bibliográficas sobre organocatálisis, véase: a) *Metal-free Organic Catalysts in Asymmetric Synthesis*; A. Berkessel, H. Gröger, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**. b) *Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; A. Berkessel, H. Groger, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2005**. c) S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178. d) C. Gromndal, J. Mattiew, D. Enders, *Nature Chem.* **2010**, *2*, 167. e) B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1730. f) *Asymmetric Organocatalysis*; B. List, Ed.; Springer: Heidelberg, **2010**. g) *Science of Synthesis: Asymmetric Organocatalysis*; B. List, Ed.; Thieme: Stuttgart, **2012**.
  42. Selección de ejemplos recientes de síntesis asimétricas de pirrolidinas no basados en cicloadiciones de iluros de azometino: a) B. M. Trost, D. B. Horne, M. J. Wolterling, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6607. b) J. M. Schomaker, S. Bhattachriee, J. Yang, B. Borham, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1996. c) M. G. Unthank, B. Tavassoli, V. K. Aggarwal, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1433. d) S. K. Jackson, A. Karadeolian, A. B. Driega, M. A. Kerr, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4196. e) J. L. Blike, S. P. Moore, P. O'Brian, J. Gilday, *Org. Lett.* **2009**, *9*, 1935. f) Y. -G. Wang, T. Kumano, T. Kano, K. Maruoka, *Org. Lett.* **2009**, *9*, 2027. g) H. Shu, A. R. April, S. Zhang, L. Miao, M. L. Trudell, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4428. h) N. Chandan, A. L. Thompson, M. G. Moloney, *Org. Bio. Chem.* **2012**, *10*, 7863.

altamente funcionalizadas<sup>5</sup>. Uno de los requisitos necesarios para el desarrollo de versiones catalíticas asimétricas de esta reacción es lograr que la coordinación del metal con el ligando quiral sea más fuerte que con el 1,3-dipolo, pero que su interacción con la pirrolidina final sea débil, de modo que permita la regeneración del catalizador quiral. Por otra parte, la estructura tridimensional del complejo ligando quiral-metal-1,3-dipolo debe diferenciar eficazmente las dos caras enantiotópicas del 1,3-dipolo durante la aproximación del dipolarófilo.

Los iluros de azometino son en general especies inestables, por lo que han de generarse in situ en el medio de reacción. De todos los procedimientos que existen para la formación de iluros de azometino<sup>43</sup>, la metalación de  $\alpha$ -iminoésteres ha sido con diferencia la más empleada y atractiva, ya que debido a la acidez de la posición  $\alpha$  al carbonilo la desprotonación tiene lugar en condiciones suaves de reacción y requiere materiales de partida fácilmente asequibles. Por otra parte, la coordinación del ión metálico al átomo de nitrógeno y al carbonilo del iminoéster conduce a la formación del correspondiente metalodipolo reactivo, muy restringido conformacionalmente, lo que favorece el control estereoquímico del proceso (Esquema 1.3).

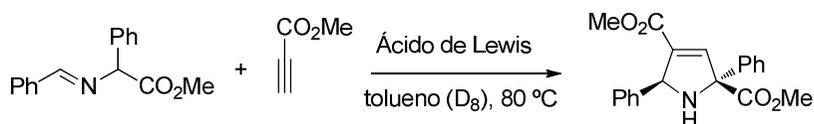


Esquema 1.3

Aunque era conocido desde 1960 que la presencia de ácidos de Lewis aceleraba notablemente la reacción de Diels-Alder<sup>44</sup>, permitiendo llevar a cabo dicha cicloadición en condiciones mucho más suaves, el primer ejemplo de reacción 1,3-dipolar promovida por ácidos de Lewis fue descrito por el grupo de Grigg en

5. Revisiones bibliográficas: a) S. Kanemasa, *Synlett* **2002**, 1971. b) C. Nájera, J. M. Sansano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6272. c) I. Coldham, R. Hufton, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2765. d) S. Husinec, V. Savić, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2047. e) M. Bonin, A. Chauveau, L. Micouin, *Synlett* **2006**, 2349. f) T. M. V. D. Pinho e Melo, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2873. g) G. Pandey, P. S. Banerjee, R. Gadre, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4484. h) C. Nájera, J. M. Sansano, *Monatsch. Chem.* **2011**, *142*, 659. i) J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6784.
43. Revisión bibliográfica: C. Nájera, J. M. Sansano, *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1105.
44. P. Yates, P. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4436.

1987<sup>45</sup> (Esquema 1.4). El gran aumento de velocidad en la reacción de cicloadición entre iluros de azometino y propiolato de metilo en presencia de cantidades estequiométricas de AgOAc, LiOAc o Zn(OAc)<sub>2</sub> constituyó el punto de partida para la búsqueda de ácidos de Lewis más eficaces y, lo que es más importante, sentó las bases para el desarrollo posterior de versiones catalíticas enantioselectivas. En general, las reacciones 1,3-dipolares catalizadas por ácidos de Lewis tienen lugar a través de estados de transición bastante rígidos y ordenados, evitando así la isomerización *Z/E* que existe en ciertos dipolos cuando la reacción se lleva a cabo bajo condiciones térmicas. Este carácter robusto del metalo-dipolo intermedio es en gran medida responsable del elevado control estereoquímico observado en las reacciones catalizadas por diversos ligandos quirales.



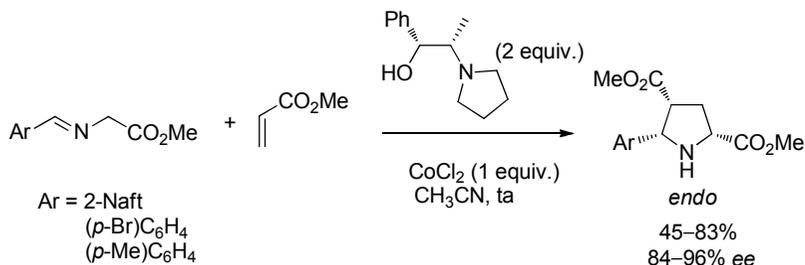
AL (1 equiv.)	t (h)	Rdto (%)
--	38	94
Zn(OAc) <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	3.0	88
AgOAc	3.2	95
LiOAc·2H <sub>2</sub> O	5.5	93

**Esquema 1.4**

El primer ejemplo de reacción 1,3-dipolar de iluros de azometino promovida por ácidos de Lewis quirales fue descrito por Grigg en 1991 utilizando cantidades estequiométricas de CoCl<sub>2</sub> o MnBr<sub>2</sub> en presencia de derivados de la efedrina como ligando quiral<sup>46</sup>. La reacción de  $\alpha$ -iminoésteres aromáticos con el acrilato de metilo da lugar, con buena selectividad, a las correspondientes pirrolidinas de configuración *endo*. Los mejores resultados de reactividad y enantioselectividad se obtuvieron empleando CoCl<sub>2</sub> y acetonitrilo como disolvente, alcanzándose inducciones asimétricas de hasta el 96% *ee* (Esquema 1.5). Sin embargo, este trabajo pionero no recoge la utilización de otros dipolarófilos, ni lo que es más importante, la adaptación a procesos catalíticos utilizando cantidades subestequiométricas de fuente metálica y ligando quiral.

45. R. Grigg, H. Q. N. Gunaratne, V. Sridharan, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5887.

46. P. Allway, R. Grigg, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5817.



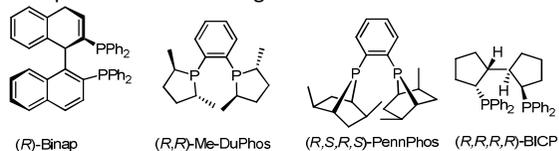
### Esquema 1.5

- *Cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino catalizada por complejos quirales de Ag<sup>I</sup>*

Las primeras reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino empleando cantidades catalíticas de un ácido de Lewis quiral no se describieron hasta el año 2002. El grupo de Zhang<sup>47</sup> encontró que 1 mol% de AgOAc en combinación con un 2 mol% de PPh<sub>3</sub> constituye un sistema catalítico muy eficaz para la reacción entre el *N*-bencilidenglicinato de metilo y el maleato de dimetilo, obteniéndose exclusivamente el correspondiente cicloadducto *endo* con buen rendimiento. Este descubrimiento sirvió de inspiración a este grupo investigador para la búsqueda de sistemas catalíticos asimétricos basados en complejos de plata de fosfinas quirales. Numerosas difosfinas quirales comerciales, tales como Binap, Me-DuPhos, PennPhos y BICP<sup>48</sup>, en combinación con AgOAc (3 mol%) dieron lugar a enantioselectividades y *endo/exo*-selectividades muy pobres en la reacción modelo entre *N*-bencilidenglicinato de metilo y maleato de dimetilo. Sin embargo, el ligando de Trost (*R,R*-DACH-Fenilo)<sup>49</sup> conduce a la correspondiente pirrolidina con completa *endo*-selectividad y un prometedor 59% *ee*, evidenciando la importancia de la interacción débil adicional entre la plata y los nitrógenos del sistema bisamida (Esquema 1.6). Finalmente, el empleo de los ligandos FAP<sup>50</sup> con estructura de bisferrocenil amidofosfina diseñados por el propio grupo de Zhang como análogos del ligando de Trost, exhibió niveles muy elevados de inducción asimétrica (hasta

47. J. M. Longmire, B. Wang, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13400.

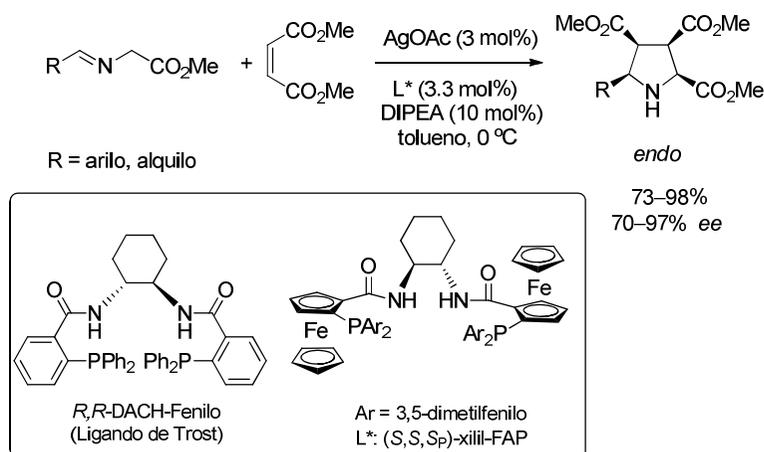
48. Las estructuras correspondientes a estos ligandos se muestran a continuación:



49. B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345.

50. J. M. Longmire, B. Wang, X. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5435.

97% *ee*), manteniéndose la completa diastereoselectividad *endo*. Concretamente, el ligando con la fosfina voluminosa xilil-FAP (Ar= 3,5-dimetilfenilo) proporcionó los mejores resultados en la reacción con iluros de azometino derivados de aldehídos aromáticos. Los  $\alpha$ -iminoésteres derivados de aldehídos alquílicos también condujeron a las correspondientes pirrolidinas con buenos excesos enantioméricos, si bien fueron necesarios tiempos prolongados de reacción y temperaturas superiores dada su menor reactividad. Igualmente, se estudiaron otros dipolarófilos monoactivados (acrilatos) y diactivados (fumaratos y maleimidas *N*-sustituidas), obteniéndose generalmente enantioselectividades inferiores a las obtenidas con maleato de dimetilo.

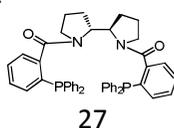


**Esquema 1.6**

Muy recientemente, el grupo de Che ha descrito que la combinación de AgOTf con un ligando de tipo bifosfina, que posee una estructura referible al ligando de Trost, cataliza la cicloadición [3+2] entre iluros de azometino y derivados de ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados. El sistema catalítico proporcionó las correspondientes pirrolidinas con buenos rendimientos pero diastereo- y enantioselectividades moderadas<sup>51</sup>.

En el año 2003 el grupo de Schreiber publicó un sistema catalítico basado en un ligando comercial con coordinación P,N (Quinap), que presentaba un grado

51. X. Gu, Z. -J. Xu, V. K. -Y. Lo, C. -M. Che, *Synthesis* **2012**, *44*, 3307. La estructura del ligando de tipo bifosfina se muestra a continuación:

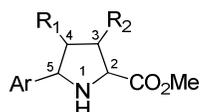


de aplicabilidad superior al descrito previamente por Zhang. Así, la combinación Quinap-AgOAc constituye un excelente ácido de Lewis quiral en la reacción 1,3-dipolar de iluros de azometino<sup>52</sup>. En este caso se obtuvieron enantioselectividades muy elevadas (89-96% *ee*) y completa *endo*-selectividad en la reacción entre iminoésteres aromáticos derivados de la glicina y acrilato de *tert*-butilo (Esquema 1.7). Se observaron reactividades e inducciones asimétricas algo inferiores cuando se empleó crotonato de *tert*-butilo (84% *ee*) o cinamato de *tert*-butilo (81% *ee*), obteniéndose en este último caso una *endo*-selectividad muy pobre (*endo/exo* 2:1). Por otra parte, la reacción con maleato de dimetilo como dipolarófilo desactivado conduce a la correspondiente pirrolidina con tan sólo un 60% *ee*.

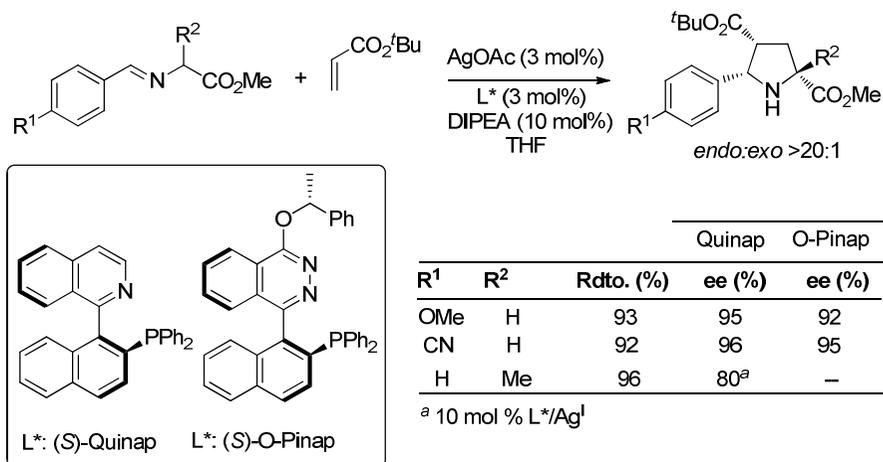
Además de presentar una gran tolerancia estructural respecto a la sustitución en el dipolarófilo, este sistema catalítico destaca por proporcionar muy buenos resultados en la cicloadición [3+2] con iminoésteres distintos del glicinato. Así, los iluros de azometino derivados de la alanina ( $R^2 = \text{Me}$ ), leucina ( $R^2 = \text{isobutilo}$ ), fenilalanina ( $R^2 = \text{bencilo}$ ) y triptófano ( $R^2 = \text{3-indolilmetilo}$ ), todos ellos incorporando un sustituyente en posición  $\alpha$  del iminoéster, proporcionaron las correspondientes pirrolidinas con un centro estereogénico en posición C-2<sup>53</sup> con buenos rendimientos (47-98%), completa *endo*-selectividad y notable inducción asimétrica (77-81% *ee*). Aunque la menor reactividad de estos dipolos hizo necesario incrementar la cantidad de catalizador hasta un 10 mol%, éste es el primer procedimiento eficaz de reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica que permite la generación de pirrolidinas con centros estereogénicos cuaternarios en C-2. Una de las mayores limitaciones de este método es el precio elevado del Quinap<sup>54</sup>.

52. C. Chen, X. Li, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10174.

53. Con el fin de unificar la discusión estructural se ha seguido la siguiente numeración de la unidad pirrolidínica:



54. 50 mg de (*R*)- o (*S*)-Quinap cuestan 143 € (Strem).



Esquema 1.7

Basándose en este tipo de sistema catalítico, un año después (2004) Carreira y col.<sup>55</sup> describieron resultados similares empleando el ligando O-Pinap, que es más barato y sencillo de sintetizar que el Quinap<sup>56</sup>. Sin embargo, tan sólo se han descrito los dos ejemplos de reacción 1,3-dipolar enantioselectiva indicados en el Esquema 1.7, por lo que el alcance estructural de este método está por determinar.

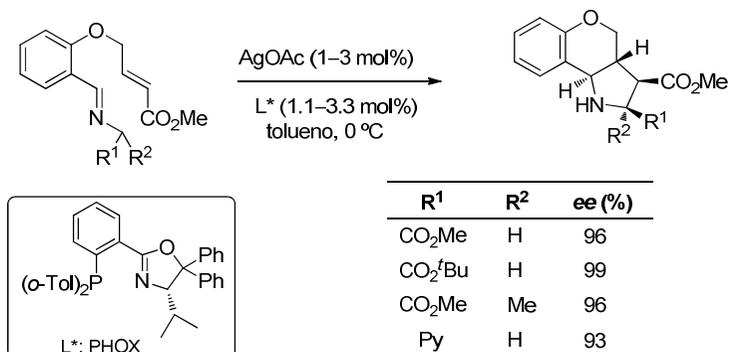
En 2005 el grupo de Pfaltz describió los primeros ejemplos de reacción 1,3-dipolar intramolecular asimétrica catalizada por ácidos de Lewis quirales<sup>57</sup>. Tal y como se muestra en el Esquema 1.8, complejos de Ag<sup>I</sup> y fosfinooxazolininas (PHOX) resultaron ser catalizadores muy eficaces en la cicloadición intramolecular entre iluros de azometino y ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados, conduciendo a un solo producto tricíclico con elevadas inducciones asimétricas (93-99% *ee*). Las mejores enantioselectividades se obtuvieron empleando un iminoéster *tert*-butilico (R<sup>1</sup>=CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu, 99% *ee*). Por otra parte, esta metodología permite reducir la carga catalítica hasta 1 mol%. Desafortunadamente, este sistema catalítico da lugar a moderadas inducciones asimétricas ( $\leq 65\%$  *ee*) en la versión intermolecular (por ejemplo en la reacción de arilidenglicinatos y acrilato de metilo).

55. T. F. Knöpfel, P. Aschwanden, T. Ichikawa, T. Watanabe, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5971.

56. N. W. Alock, J. M. Brown, D. I. Hulmes, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 743.

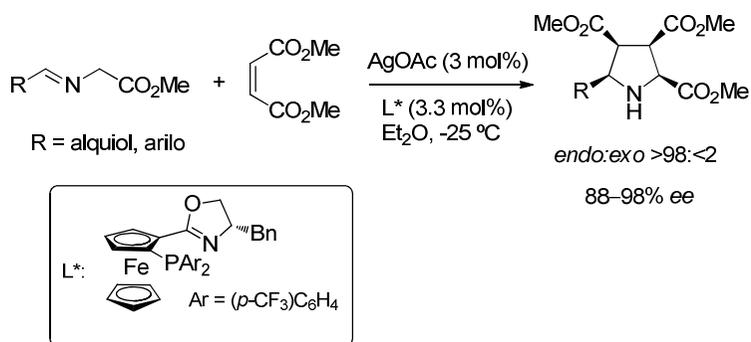
57. R. Stohler, F. Wahl, A. Pfaltz, *Synthesis* **2005**, *9*, 1431.

## Introducción: Reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino



**Esquema 1.8**

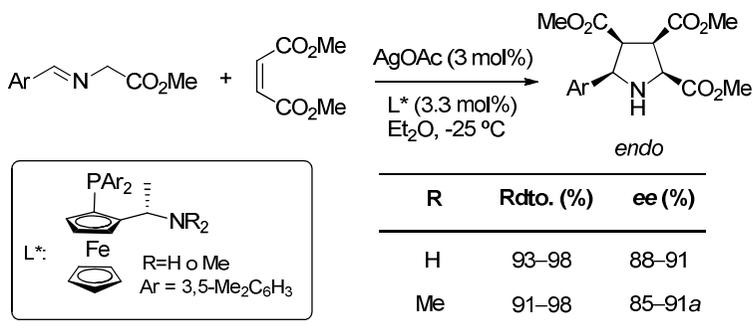
Por otra parte, Zhou y col. han demostrado que la presencia de una base, generalmente una amina terciaria, no es siempre necesaria en las reacciones catalizadas por AgOAc, siendo suficiente la basicidad del propio ión acetato para generar el metalodipolo<sup>58</sup>. La combinación de cantidades catalíticas de esta sal de plata (3 mol%) y ferrocenil-PHOX como ligando quiral (3.3 mol%) proporcionó buenos rendimientos (56-99%), excelentes *endo*-selectividades (*ed*>96%) y enantioselectividades (88-98% *ee*) en la reacción del maleato de dimetilo con  $\alpha$ -iminoésteres aromáticos y alifáticos derivados del glicinato de metilo (Esquema 1.9). También se emplearon otros dipolarófilos como el acrilato de *tert*-butilo, el fumarato de dimetilo y la *N*-fenilmaleimida, manteniéndose una elevada inducción asimétrica (88-93% *ee*).



**Esquema 1.9**

58. W. Zeng, Y. -G. Zhou, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5055.

En un trabajo más reciente Zhou y col. han descrito una nueva clase de ligandos ferrocénicos de tipo N,P que permiten lograr la inversión casi total de la enantioselectividad en la cicloadición con maleatos, en función de la sustitución en el átomo de nitrógeno del ligando P,N<sup>59</sup> (Esquema 1.10). Posteriormente, el mismo grupo describió la utilización de ligandos ferrocénicos con coordinación P,S para este tipo de cicloadición<sup>60</sup>.



<sup>a</sup> Se obtiene el enantiómero contrario

### Esquema 1.10

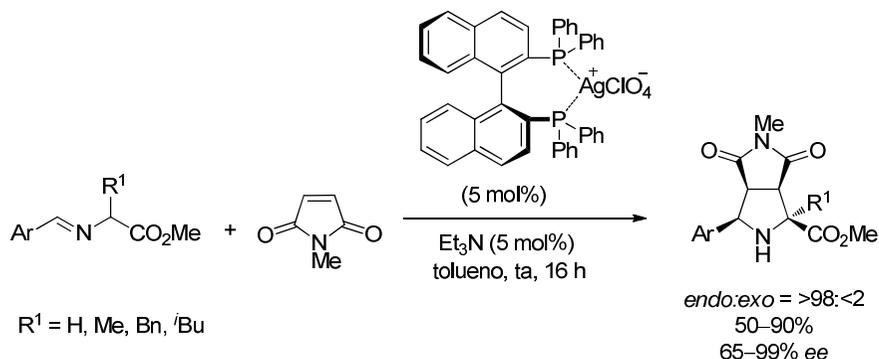
Nájera y col.<sup>61</sup> han descrito la utilización del complejo preformado [(S)-BINAP]AgClO<sub>4</sub> en la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino con *N*-metilmaleimida. Este catalizador, que presenta coordinación bidentada de tipo P,P con la plata, proporcionó los cicloaductos *endo* con buenos rendimientos y enantioselectividades elevadas. El complejo es estable y se puede recuperar mediante una simple filtración (Esquema 1.11).

59. W. Zeng, G. Chen, Y. -G. Zhou, Y. X. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 750.

60. W. Zeng, Y. -G. Zhou, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 7, 5055.

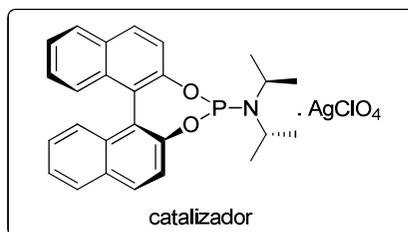
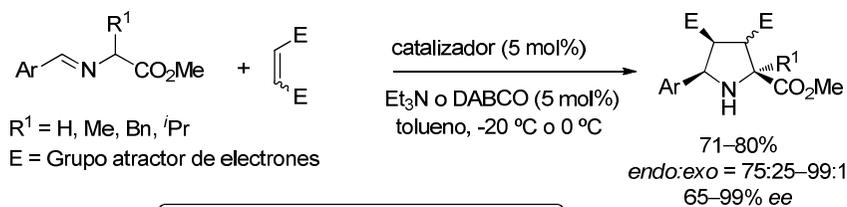
61. C. Nájera, M. G. Retamosa, J. M. Sansano, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4025.

## Introducción: Reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino



**Esquema 1.11**

En el año 2008, el mismo grupo investigador describió la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino con alquenos activados utilizando un complejo quiral de  $\text{Ag}^I$  con un ligando monodentado de tipo fosforamidito<sup>62</sup>. La principal ventaja que proporciona este sistema catalítico, frente a los que utilizan complejos con ligandos bidentados, es que permite llevar a cabo la reacción utilizando iminoésteres con sustituyentes voluminosos en posición  $\alpha$ , obteniéndose buenos resultados de diastereo- y enantioselectividad (Esquema 1.12).

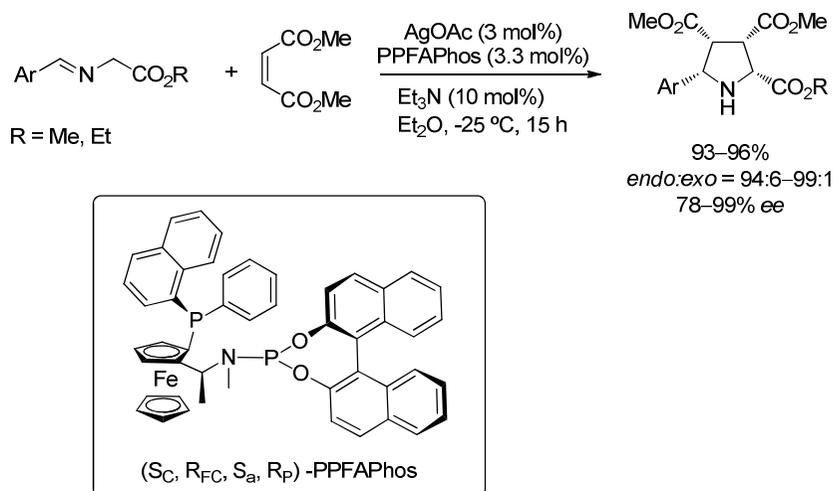


**Esquema 1.12**

Posteriormente, Zheng y col. han descrito el uso de  $\text{AgOAc}$  y ligandos quirales con estructura ferrócena de tipo fosfina-fosforamidito, que poseen un

62. a) C. Nájera, M. G. Retamosa, J. M. Sansano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6055. b) C. Nájera, M. G. Retamosa, M. Martín-Rodríguez, J. M. Sansano, A. Cózar, F. P. Cossio, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *32*, 5622.

fósforo estereogénico (PPFAPhos), en la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino con maleato de metilo<sup>63</sup>. Así, el complejo AgOAc/(*S<sub>C</sub>, R<sub>FC</sub>, S<sub>a</sub>, R<sub>P</sub>*)-PPFAPhos (en Et<sub>2</sub>O a -25 °C) proporcionó predominantemente los cicloaductos *endo* con buenos rendimientos y altas enantioselectividades. Sin embargo, este sistema catalítico no fue eficaz en la cicloadición de iluros de azometino con otros dipolarófilos como *N*-fenilmaleimida o acrilato de metilo, con los que se obtuvo una baja inducción asimétrica (Esquema 1.13).



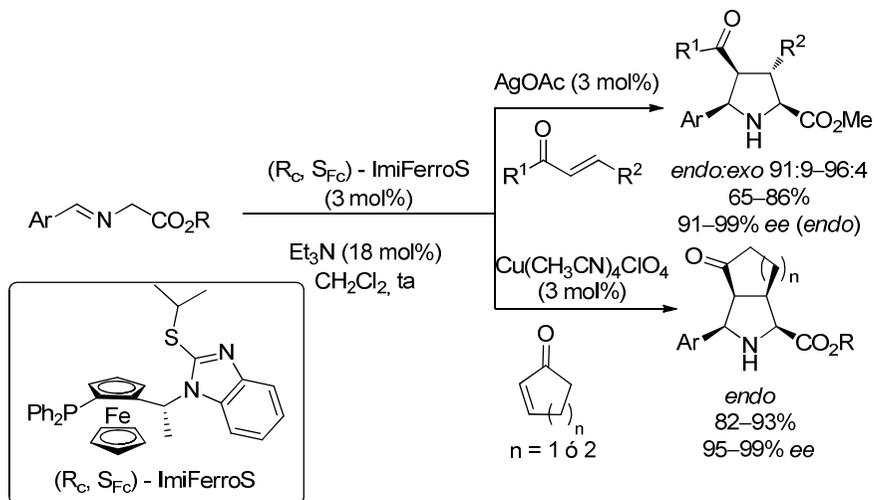
**Esquema 1.13**

Recientemente Zheng y col.<sup>64</sup> han desarrollado la tercera familia de ligandos ferrocénicos con coordinación P,S eficaces para la reacción de cicloadición empleando enonas como dipolarófilos. El sistema catalítico AgOAc/(*R<sub>C</sub>, S<sub>FC</sub>*)-ImiFerroS mostró alta diastereo- y enantioselectividad en la cicloadición de enonas acíclicas. La utilización de Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>ClO<sub>4</sub> como fuente metálica conduce exclusivamente a los aductos *endo* con excelentes enantioselectividades en el caso de la utilización de enonas cíclicas. Este sistema catalítico se mostró excepcionalmente efectivo cuando se utilizó ciclohexenona como dipolarófilo (Esquema 1.14).

63. S. -B. Yu, X. -P. Hu, J. Deng, D. -Y. Wang, Z. -C. Duan, Z. Zheng, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 621.

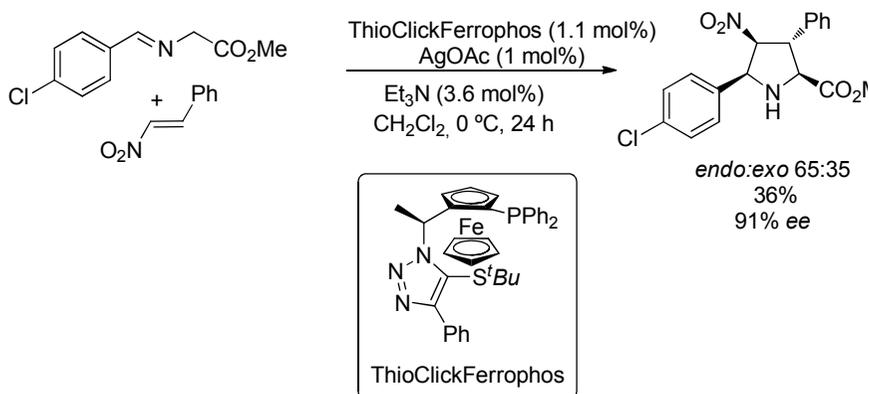
64. a) C. Zhang, S. -B. Yu, X. -P. Hu, D. -Y. Wang, Z. Zheng, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1752. b) M. -L. Han, D. -Y. Wang, P. -W. Zeng, Z. Zheng, X. -P. Hub, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 306.

# Introducción: Reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino



**Esquema 1.14**

En el año 2008, Fukuzawa y col. describieron los primeros ejemplos de la utilización de una familia de ligandos derivados del Taniaphos, preparados mediante la metodología de química “click”, que han denominado ClickFerrophos<sup>65</sup>. Recientemente han ampliado la utilización de su sistema catalítico ThioClickFerrophos/AgOAc a la cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino y nitroestireno<sup>66</sup>. El procedimiento ofreció una moderada diastereoselectividad (*endo:exo*, 65:35) aunque buena enantioselectividad en el cicloaducto mayoritario (91% *ee*) (Esquema 1.15).

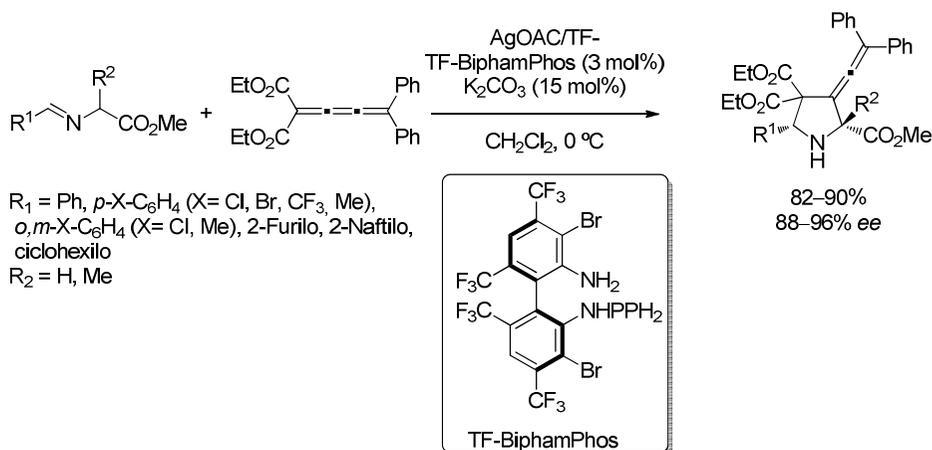


**Esquema 1.15**

65. H. Oki, S. -I. Fukuzawa, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1747.

66. K. Shimizu, K. Ogata, S. -I. Fukuzawa, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5068.

Más recientemente, Wang y col. han descrito un nuevo sistema catalítico basado en la combinación del ligando quiral TF-BiphamPhos con sales de  $\text{Ag}^{\text{I}}$  o  $\text{Cu}^{\text{I}}$ , que muestra una alta eficiencia en la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino sustituidos en posición  $\alpha$  con diversas olefinas activadas<sup>67</sup>. Usando esta familia de ligandos, en el año 2011, el grupo de Wang describió el primer precedente de cicloadición 1,3-dipolar utilizando 1,2-dienilideno-malonatos<sup>68</sup> como dipolarófilos. La reacción catalizada por el complejo quiral  $\text{Ag}^{\text{I}}$ /TF-BiphamPhos transcurre con excelentes rendimientos y enantioselectividades para una amplia variedad de iminoésteres aromáticos (Esquema 1.16). La reacción es compatible con la utilización de iminoésteres que poseen un sustituyente en la posición  $\alpha$ , generándose así un centro estereogénico cuaternario en posición C-2. El mismo sistema catalítico se ha utilizado posteriormente con éxito en la cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino y 3-metilen-2-oxoindoles<sup>69</sup>.



Esquema 1.16

En el mismo año, Wang y col. ampliaron la aplicabilidad del sistema catalítico  $\text{Ag}^{\text{I}}$ /TF-BiphamPhos a la utilización de enonas  $\alpha,\alpha,\beta$ -trisustituidas como dipolarófilos<sup>70</sup>. El sistema permitió la construcción de espirociclos con elevadas diastereo- y enantioselectividades (Esquema 1.17).

67 G. Liang, Z. -Y. Xue, F. Gao, C. -J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17250.

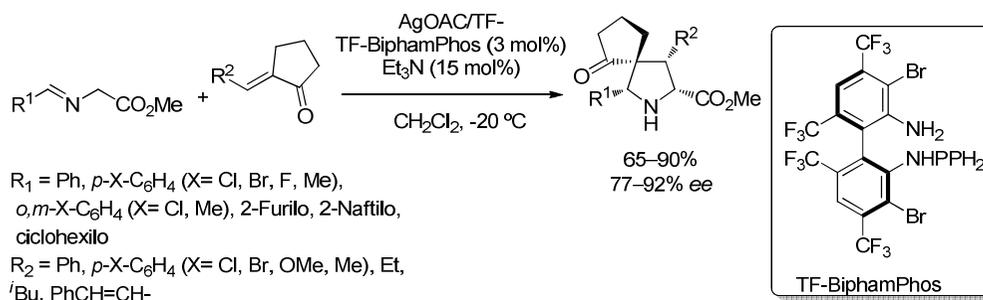
68. a) Z. -Y. Xue, T. -L. Liu, Z. Lu, H. Huang, H. -Y. Tao, C. -J. Wang, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1727.

b) Z. -Y. Xue, X. Fanga, C. -J. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3622.

69. T. -L. Liu, Z. -Y. Xue, H. -Y. Tao, C. -J. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1980.

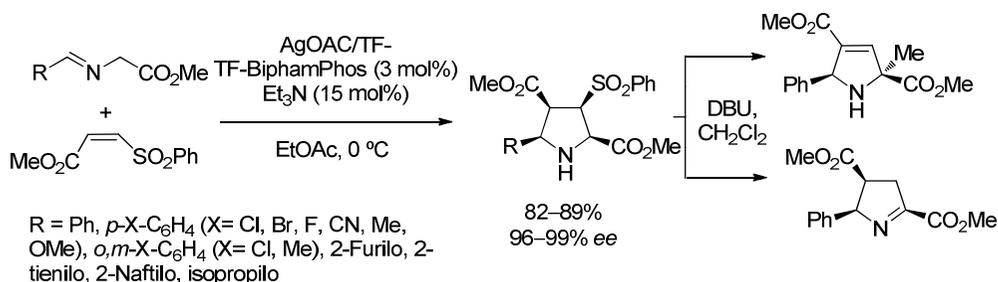
70. T. -L. Liu, Z. -L. He, Q. -H. Li, H. -Y. Tao, C. -J. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1713.

## Introducción: Reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino



**Esquema 1.17**

Posteriormente, el mismo grupo de investigación<sup>71</sup> describió la cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino y sulfonilacrilatos. Concretamente, la reacción catalizada por el complejo  $\text{Ag}^I/\text{TF-BiphamPhos}$  conduce a las pirrolidinas de configuración *endo* con excelentes rendimientos y enantioselectividades (Esquema 1.18). En contraste con los resultados obtenidos por nuestro grupo de investigación en la reacción catalizada por  $\text{Cu}^I/\text{DTBM-Segphos}$ <sup>72</sup>, en esta reacción la regioselectividad de la cicloadición está controlada por el grupo éster en lugar de por el grupo sulfonilo. La posterior eliminación básica del grupo sulfonilo conduce a la preparación de dihidropirroles.



**Esquema 1.18**

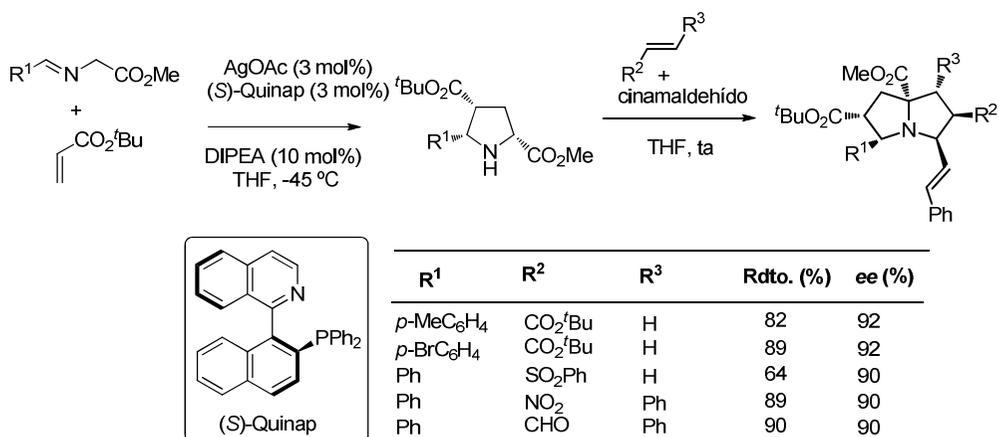
Más recientemente, el grupo de Reisman<sup>73</sup> ha descrito un procedimiento muy eficaz para la preparación de pirrolizidinas mediante un proceso de doble cicloadición 1,3-dipolar con iluros de azometino utilizando el complejo  $\text{AgOAc}/(\text{S})\text{-Quinap}$  como catalizador. Independientemente de la naturaleza del segundo

71. M. -C. Tong, J. Li, H. -Y. Tao, Y. -X. Li, C. -J. Wang, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12922.

72. A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 340.

73. A. D. Lim, J. A. Codelli, S. E. Reisman, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 650.

dipolarófilo utilizado, se obtuvieron las correspondientes pirrolizidinas con elevadas diastereo- y enantioselectividades (Esquema 1.19).



**Esquema 1.19**

En el año 2012 Duan y col. han desarrollado un nuevo sistema catalítico de naturaleza metalo-orgánica (MOF)<sup>74</sup>, formado a partir de un derivado de cinchona y una sal de plata (I). El catalizador mostró una completa *endo* selectividad y elevada enantioselectividad en la cicloadición [3+2] entre el (*E*)-(fenilmetileno)amino acetato de metilo y la *N*-metilmaleimida.

- *Cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino catalizada por complejos quirales de Cu<sup>I</sup>*

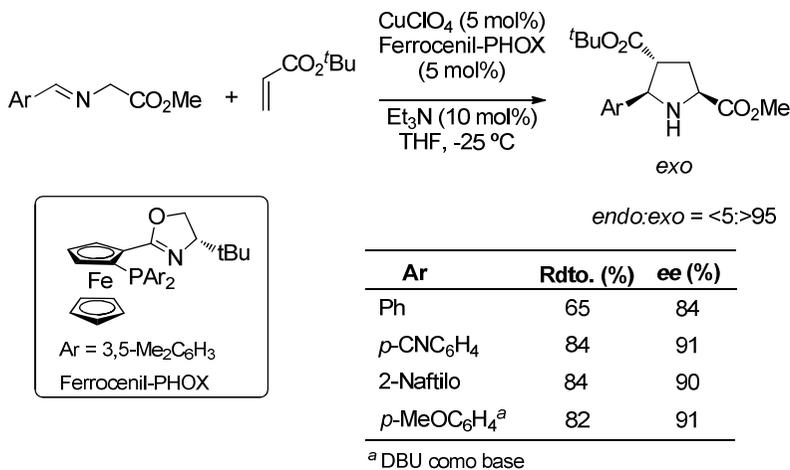
En el año 2005 el grupo de Zhang describió el primer precedente de cicloadición 1,3-dipolar catalizada por complejos quirales de cobre utilizando un sistema catalítico basado en la combinación CuClO<sub>4</sub> (5 mol%) como fuente metálica y ferrocenil-PHOX (5.5 mol%) como ligando quiral<sup>75</sup>. Este sistema catalítico resultó muy eficaz en la cicloadición de α-iminoésteres aromáticos con acrilatos y maleatos como dipolarófilos. En presencia de un 10 mol% de Et<sub>3</sub>N o DBU como base<sup>76</sup> se obtuvieron las correspondientes pirrolizidinas de configuración *exo* con elevados excesos enantioméricos (84-98% *ee*) (Esquema 1.20).

74. X. Jing, C. He, D. Dong, L. Yang, C. Duan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10127.

75. W. Gao, X. Zhang, M. Raghunath, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4241.

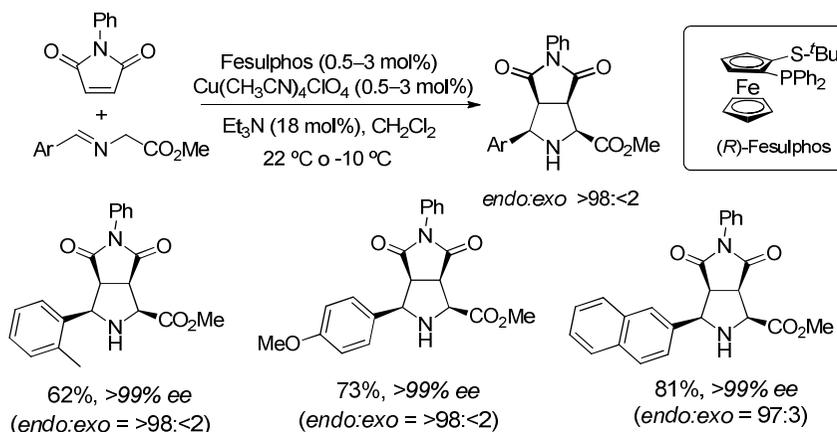
76. Los iminoésteres derivados de benzaldehído o aldehídos ricos en electrones mostraron una reactividad menor que los iminoésteres con grupos atractores de electrones, siendo necesaria la adición de bases más fuertes como DBU.

# Introducción: Reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino



## Esquema 1.20

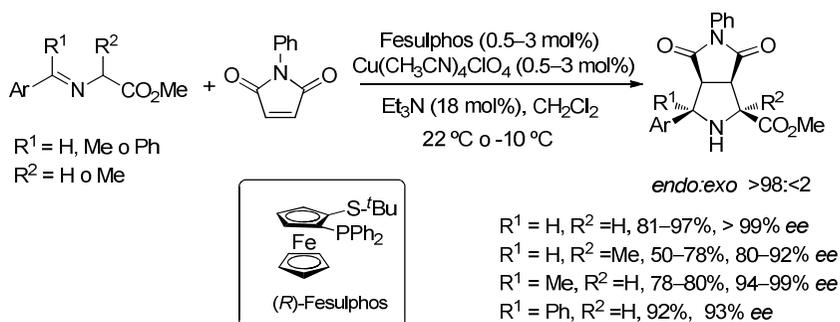
En 2005 nuestro grupo describió que la combinación del ligando Fesulphos y Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>ClO<sub>4</sub> constituye un excelente sistema catalítico en la cicloadición de iluros de azometino y maleimidaz<sup>77</sup>. La reacción transcurre con diastereoselectividad (*endo:exo* = >98:<2) y enantioselectividad (>99% *ee*) prácticamente completa para una amplia variedad de  $\alpha$ -iminoésteres aromáticos con independencia de su naturaleza estérica y electrónica<sup>78</sup> (Esquema 1.21).



## Esquema 1.21

77. S. Cabrera, R. Gómez-Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16394.  
78. S. Cabrera, R. Gómez-Arrayás, B. Martín-Matute, F. P. Cossío, J. C. Carretero, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6587.

Como muestra de la gran tolerancia estructural de este método con respecto a la sustitución en el dipolo, iminoésteres derivados de cetiminas e iminoésteres derivados de la alanina también dieron lugar a la reacción de cicloadición, permitiendo la preparación de derivados de prolina con centros cuaternarios en C-5 o C-2, respectivamente, con completa diastereoselectividad y excelentes excesos enantioméricos (93-99% *ee*). Especialmente destacable es el caso de cetiminas derivadas de cetonas no simétricas, que conducen a la generación de centros cuaternarios estereogénicos en C-5 (Esquema 1.22).



Esquema 1.22

El alcance estructural de la reacción se amplió a una amplia gama de dipolarófilos tanto diactivados (fumaratos, maleatos) como monoactivados (nitroalquenos, aldehídos y ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados). En la Figura 1.3 se muestran algunos de los productos de cicloadición más representativos obtenidos siguiendo esta metodología. Sin embargo, como en otros casos descritos previamente en la bibliografía, la *endo/exo*-selectividad de la cicloadición resultó ser muy dependiente del dipolarófilo utilizado.

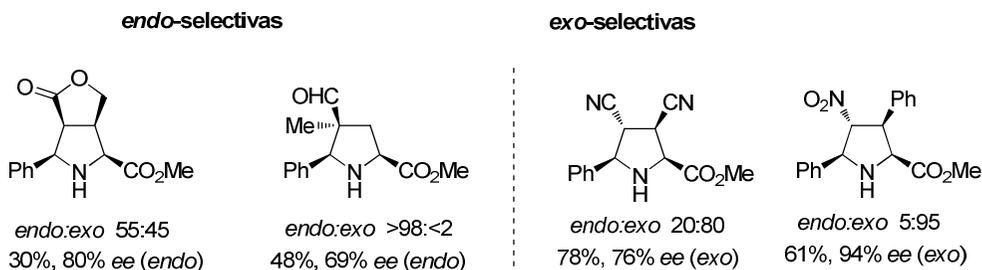
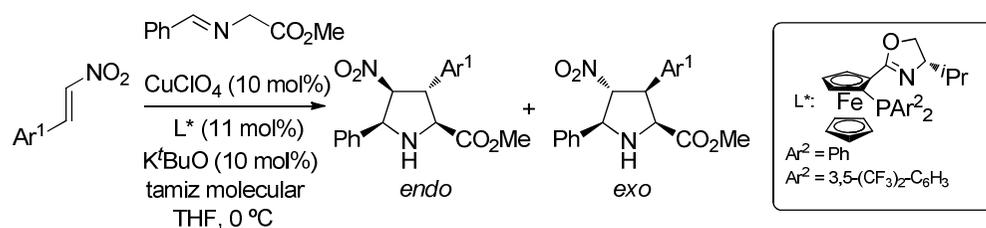


Figura 1.3. Productos de cicloadición

## Introducción: Reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino

Posteriormente, el grupo de Hou, utilizando el sistema catalítico  $\text{CuClO}_4$ /ferrocenil-PHOX (10 mol%), generalizó la utilización de nitroalquenos en la cicloadición 1,3-dipolar con iluros de azometino<sup>79</sup>. Este sistema permite cambiar la estereoselectividad *endo/exo* variando las propiedades electrónicas del ligando. Así, la utilización de grupos arilo con sustituyentes ricos en electrones en el átomo de fósforo del ligando conduce mayoritariamente a los aductos *exo*, mientras que si los sustituyentes son electrón-aceptores se obtienen los aductos *endo* de forma mayoritaria. En ambos casos las enantioselectividades fueron elevadas (generalmente >90% *ee*). En el Esquema 1.23 se muestran algunos de estos resultados.



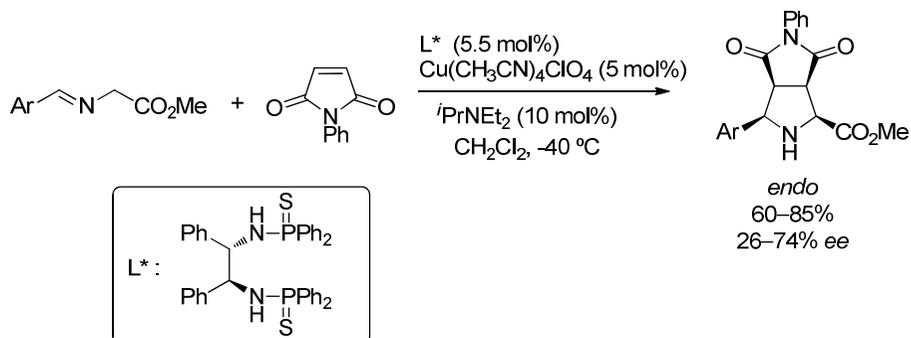
$\text{L}^*$	$\text{Ar}^1$	<i>endo/exo</i>	<i>ee</i> (%)
$\text{Ar}^2 = \text{Ph}$	Ph	<2:>98	95
	( <i>p</i> -MeO) $\text{C}_6\text{H}_4$	<2:>98	96
	( <i>m</i> -Cl) $\text{C}_6\text{H}_4$	<2:>98	95
$\text{Ar}^2 = 3,5\text{-(CF}_3)_2\text{-C}_6\text{H}_3$	Ph	86:14	98
	( <i>p</i> -MeO) $\text{C}_6\text{H}_4$	70:30	95
	( <i>m</i> -Cl) $\text{C}_6\text{H}_4$	89:11	92

Esquema 1.23

Por otra parte, Shi y col.<sup>80</sup> han descrito otro ejemplo de cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino con *N*-aril y *N*-alquilmaleimidias usando como sistema catalítico  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{ClO}_4$  y un ligando de tipo tiofosforamidito. El proceso es completamente *endo*-selectivo, pero las enantioselectividades son moderadas (Esquema 1.24).

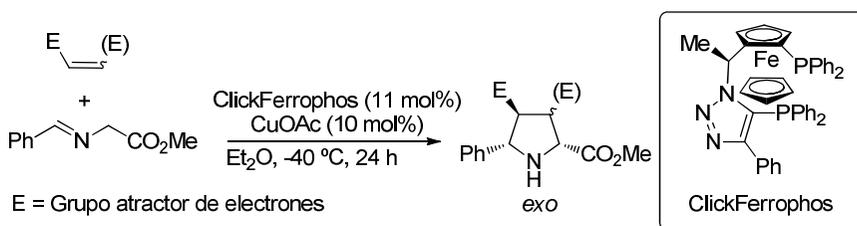
79. X. -X. Yan, Q. Peng, Y. Zhang, K. Zhang, W. Hong, X. -L. Hou, Y.-D. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1979.

80. M. Shi, J. -W. Shi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 645.



Esquema 1.24

El ligando ClickFerrophos desarrollado por Fukuzawa y col.<sup>65</sup> en combinación con acetato de cobre (I) constituye un sistema catalítico eficaz para la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino con diversos dipolarófilos (acrilatos, maleato de dimetilo y *N*-fenilmaleimida), dando lugar a la formación mayoritaria de los isómeros *exo* con enantioselectividades elevadas (80-99% *ee*). En el caso del fumarato de dimetilo la diastereoselectividad se invierte, obteniéndose el cicloadducto *endo* (91% *ee*) (Esquema 1.25).



Dipolarófilo	Rdto. (%)	<i>exo/endo</i>	<i>ee</i> (%) ( <i>exo</i> )
Acrilato de metilo	89	70/30	96
Acrilato de <i>terc</i> -butilo	87	95/5	91
Maleato de dimetilo	66	98/2	80
Fumarato de dimetilo	71	2/98	91 <sup>a</sup>
<i>N</i> -fenilmaleimida	95	75/25	91

<sup>a</sup> Aducto *endo*

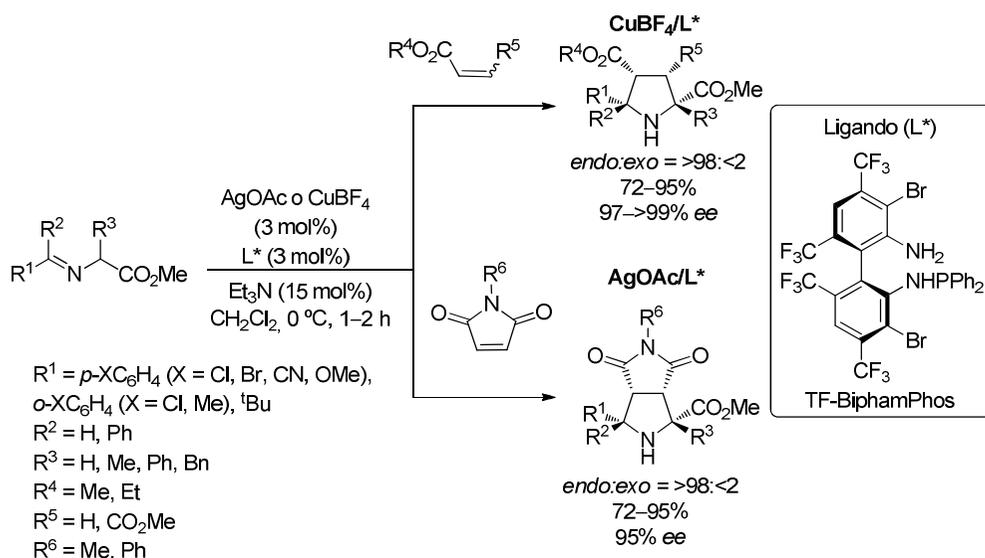
Esquema 1.25

Cabe destacar que recientemente se han obtenido excelentes resultados en cicloadiciones de iluros de azometino utilizando sistemas catalíticos basados en

65. H. Oki, S. -I. Fukuzawa, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1747.

la combinación de un mismo ligando y diferente metal ( $\text{Cu}^I$  o  $\text{Ag}^I$ ). Así, Wang y col. han utilizado el sistema catalítico basado en la combinación del ligando quiral TF-BiphamPhos con una sal de  $\text{Cu}^I$  en la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino sustituidos en posición  $\alpha$  con diversos dipolarófilos como maleato de dimetilo, acrilato de metilo y de *tert*-butilo<sup>67,81</sup> (97-99% *ee* y  $>98$ : $<2$  *endo/exo*) (Esquema 1.26).

Sin embargo, cuando se usa como dipolarófilo *N*-metil o *N*-fenilmaleimida la enantioselectividad obtenida es muy pobre (66% y 39% *ee*, respectivamente). Este problema lo solucionaron posteriormente utilizando el mismo ligando quiral (TF-BiphamPhos) en combinación con  $\text{AgOAc}$ <sup>71</sup>. Este sistema catalítico proporcionó excelentes diastereo y enantioselectividades tanto con *N*-metil y *N*-fenilmaleimida (95% *ee* en ambos casos y  $>98$ : $<2$  *endo/exo*).



Esquema 1.26

El grupo de Oh<sup>82</sup> ha descrito la inversión de la enantioselectividad en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino mediante la utilización de complejos quirales formados a partir de la combinación de una sal de  $\text{Cu}^I$  o  $\text{Ag}^I$  y un amino alcohol derivado de la brucina. Esta inversión de la enantioselectividad se

67. G. Liang, Z. -Y. Xue, F. Gao, C. -J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17250.

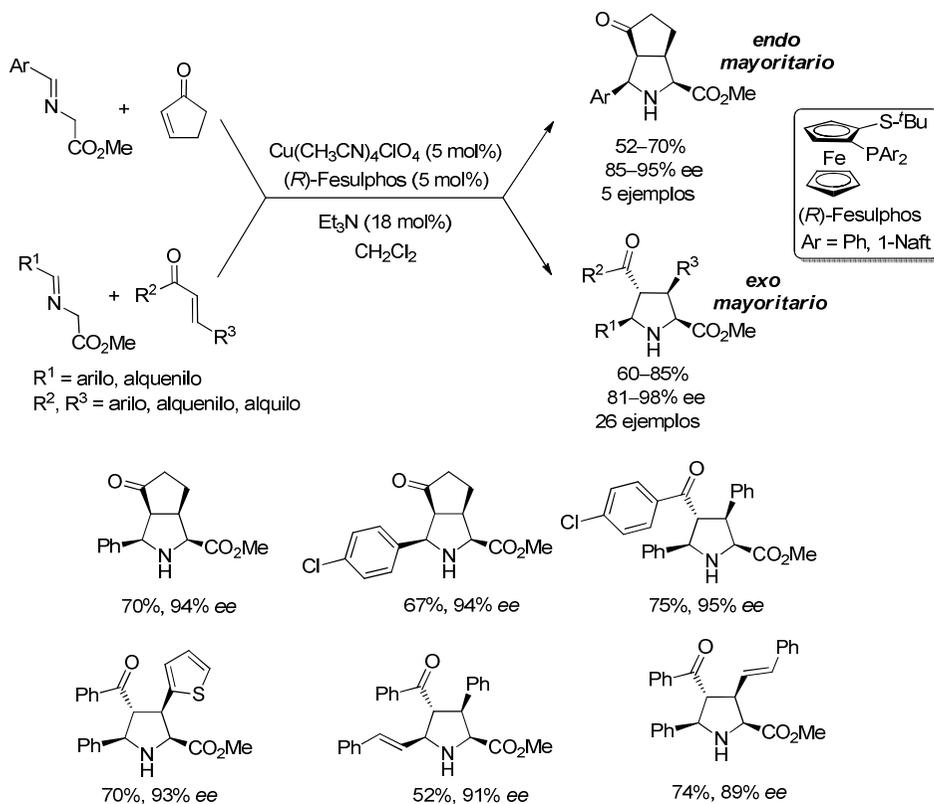
81. G. Liang, Z. -Y. Xue, Z. Lou, C. -J. Wang, *Chem. Commun.* **2009**, 2905.

71. M. -C. Tong, J. Li, H. -Y. Tao, Y. -X. Li, C. -J. Wang, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12922.

82. H. Y. Kim, H. -J. Shih, W. E. Knabe, K. Oh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7420.



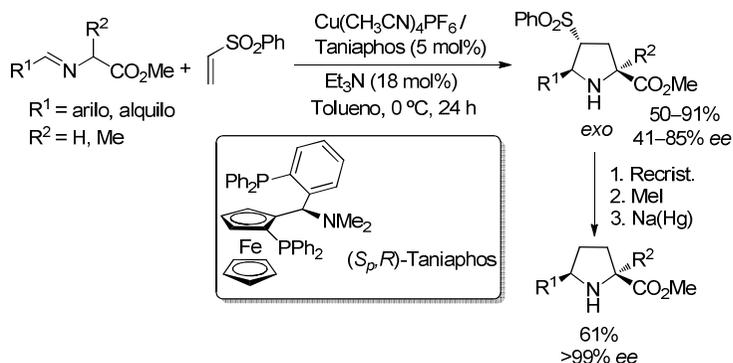
## Introducción: Reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino



**Esquema 1.28**

Posteriormente, la gran versatilidad sintética que presenta el grupo sulfonilo nos impulsó a estudiar la viabilidad de las vinilsulfonas en la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica con iluros de azometino. Por un lado, la reacción entre la vinilsulfona<sup>84</sup> e iluros de azometino catalizada por un complejo de cobre (I) y el ligando Taniaphos dio lugar a las correspondientes sulfonil pirrolidinas de configuración *exo* con rendimientos de moderados a buenos (50-91%) y buenos excesos enantioméricos (41-85% ee). La posterior eliminación reductora del grupo sulfonilo en los aductos permitió el acceso a derivados de prolina 2,5-disustituídos. Es destacable que en este proceso la vinilsulfona actúa como equivalente sintético de etileno, dipolarófilo inerte en este tipo de transformaciones (Esquema 1.29).

84. a) T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1795. b) T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Synthesis* **2007**, 950.

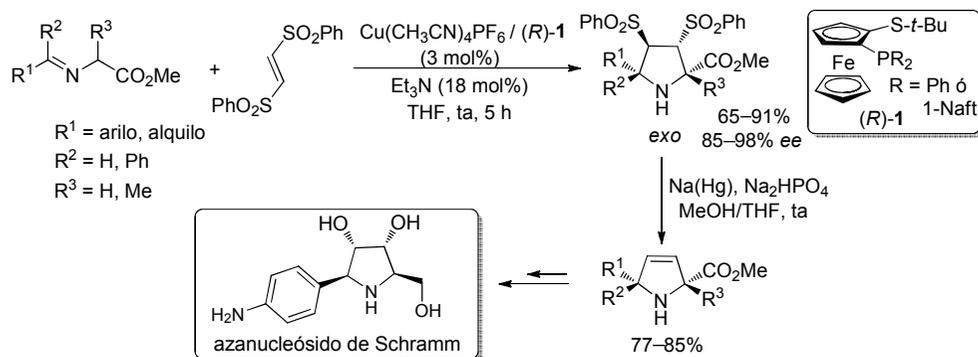


Esquema 1.29

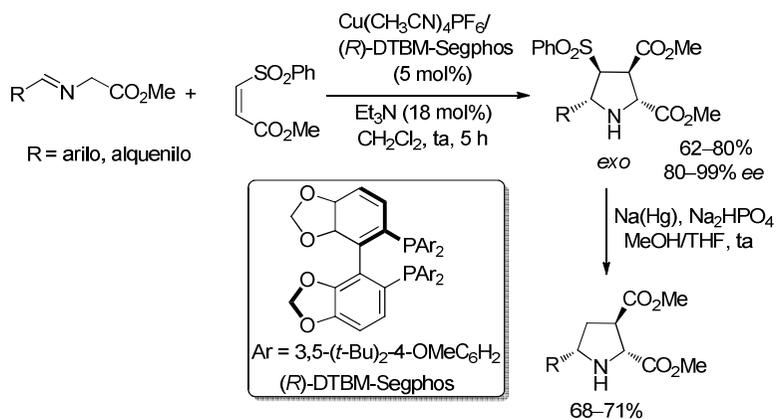
La reacción entre el (*E*)-1,2-bis-sulfoniletileno e iluros de azometino derivados de iminoésteres catalizada por el complejo Fesulphos/Cu<sup>I</sup> dio lugar a la correspondiente bis-sulfonyl pirrolidina de configuración *exo* con excelente rendimiento (85%) y exceso enantiomérico (98% *ee*). El alcance estructural de la reacción es bastante general: iminoésteres con sustituyentes aromáticos, heteroaromáticos y alquénlicos condujeron a las correspondientes bis-sulfonylpirrolidinas como únicos diastereoisómeros, con excelentes rendimientos y enantioselectividades. La posterior eliminación reductora de los dos grupos sulfonilo, por tratamiento con amalgama de sodio, dio lugar a las correspondientes 3-pirrolinas con buenos rendimientos. Desde un punto de vista sintético es importante resaltar que en esta secuencia en dos etapas, cicloadición 1,3-dipolar y desulfonylación, el (*E*)-1,2-bis-sulfoniletileno actúa como equivalente sintético de acetileno. Por otra parte, las 3-pirrolinas obtenidas son intermediarios sintéticos muy interesantes para la preparación enantioselectiva de polihidroxi-pirrolidinas como se demostró mediante la preparación del azanucleósido de Schramm<sup>85</sup> (Esquema 1.30).

85. A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10084.

## Introducción: Reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino

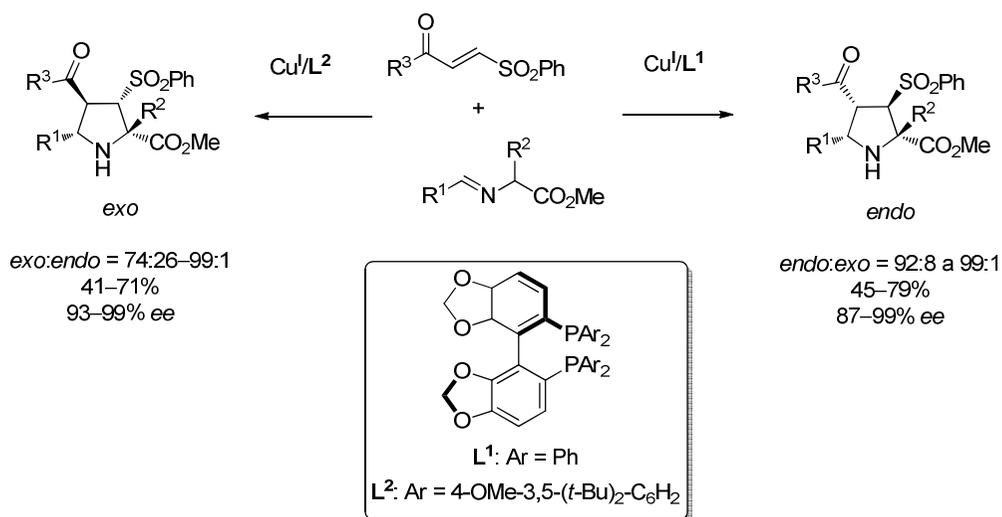


Posteriormente, nuestro grupo investigador describió el primer ejemplo de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y dipolarófilos 1,2-diactivados no simétricos. Concretamente, la reacción entre iminoésteres derivados de glicina y (*Z*)-sulfonilacrilatos<sup>72</sup> catalizada por el complejo  $\text{Cu}^I/(\text{R})\text{-DTBM-Segphos}$  conduce a las correspondientes pirrolidinas con excelentes rendimientos y enantioselectividades (Esquema 1.31). Como aspecto innovador de este tipo de dipolarófilos cabe destacar que la regioselectividad de la cicloadición está controlada por el grupo sulfonilo y no por el éster, lo que permite acceder tras desulfonilación a las pirrolidinas 2,3,5-trisustituidas en lugar de los regioisómeros 2,4,5-trisustituidos que se obtienen al utilizar acrilatos como dipolarófilos.



72. A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 340.

Estos excelentes resultados nos animaron a ampliar este estudio a otros dipolarofilos sulfonilados no simétricos. Así, en el año 2010 nuestro grupo ha descrito una nueva metodología para la reacción entre iluros de azometino derivados de iminoésteres y  $\beta$ -fenilsulfonil enonas<sup>86</sup>. La combinación de una sal de Cu<sup>I</sup> con ligandos de tipo Segphos constituyó un excelente ácido de Lewis quiral para esta cicloadición, obteniéndose mayoritariamente los aductos de control regioquímico del grupo carbonilo en todos los casos estudiados, con buenos rendimientos, diastereoselectividades y enantioselectividades. La *endo/exo* selectividad del proceso se pudo controlar dependiendo de la sustitución existente en el ligando quiral de tipo Segphos. Con el ligando (*R*)-Segphos se obtuvo mayoritariamente el aducto *endo*, mientras que con el ligando (*R*)-DTBM-Segphos, que presenta mayor impedimento estérico, se obtuvo selectivamente el aducto *exo* (Esquema 1.32).



Esquema 1.32

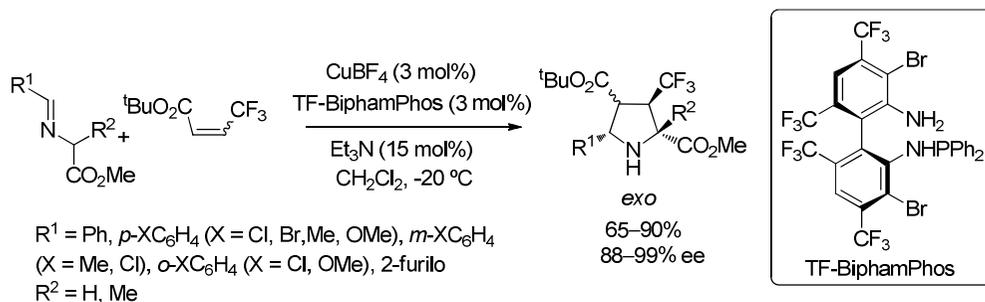
Recientemente, el grupo de Wang<sup>87</sup> ha ampliado el alcance estructural de esta reacción a la utilización de  $\beta$ -trifluorometilacrilatos como dipolarófilos. Al utilizar el sistema catalítico formado a partir de  $Cu(CH_3CN)_4BF_4$  y un ligando TF-BiphamPhos se obtuvieron las correspondientes pirrolidinas con un grupo

86. R. Robles-Machín, M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 233.

87. a) Q. -H. Li, M. -C. Tong, J. Li, H. -Y. Tao, C. -J. Wang, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 11110. b) Q. -H. Li, Z. Y. Xue, H. -Y. Tao, C. -J. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3650.

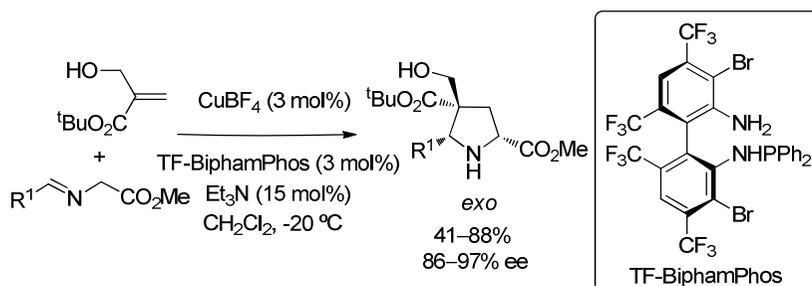
## Introducción: Reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino

trifluorometilo en posición 3 con excelente diastereoselectividad y buena enantioselectividad. Posteriormente, esta metodología se ha ampliado a la utilización de *cis*-trifluorocrotonatos<sup>87b</sup>, obteniéndose exclusivamente los aductos *exo* con alta reactividad y buenos excesos enantioméricos (Esquema 1.33).



Esquema 1.33

Recientemente se ha descrito la utilización de alcoholes alílicos, resultantes de la reacción Morita-Baylis-Hillman<sup>88</sup>, como dipolarófilos en la reacción 1,3-dipolar con iluros de azometino. De entre los numerosos sistemas catalíticos estudiados, el complejo Cu<sup>I</sup>/TF-BiphamPhos conduce a los mejores resultados, dando lugar mayoritariamente a las correspondientes pirrolidinas portadoras de un carbono cuaternario en la posición 4 con buenos excesos enantioméricos.



Esquema 1.34

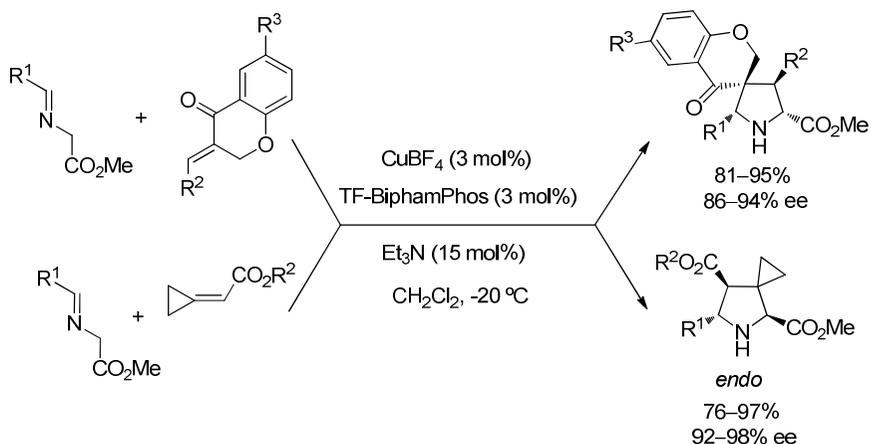
El mismo sistema catalítico también se ha mostrado eficaz en la cicloadición entre iluros de azometino y diversos dipolarófilos con dobles enlaces endocíclicos, lo que ha permitido un acceso directo a diversos sistemas espirocíclicos. La reacción con ciclopropilacetatos da lugar a la formación

87. b) Q. -H. Li, Z. Y. Xue, H. -Y. Tao, C. -J. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3650.

88 H. -L. Teng, H. Huang, H. -Y. Tao, C. -J. Wang, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5494.

exclusiva de los espirociclos *endo* con elevadas enantioselectividades<sup>90</sup> (Esquema 1.35).

Por otro lado, la reacción con dipolarófilos de tipo 3-bencilcroman-4-ona<sup>91</sup> proporcionó las correspondientes espiro-pirrolidinas con buenos rendimientos y enantioselectividades (Esquema 1.35).



**Esquema 1.35**

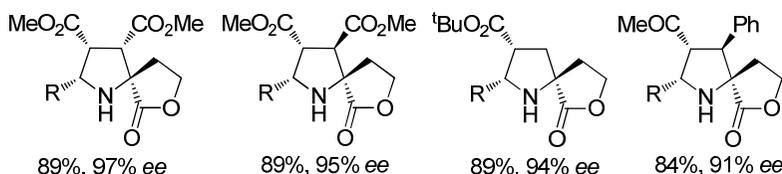
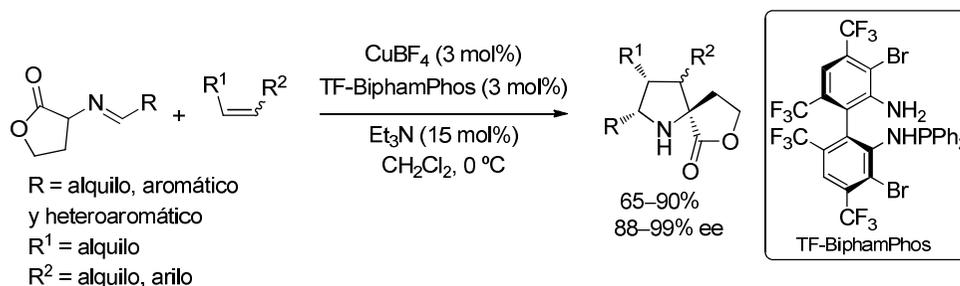
El mismo grupo investigador ha descrito también el primer ejemplo de utilización de iminolactonas como dipolos la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica<sup>92</sup>. En presencia del complejo  $\text{Cu}^{\text{I}}/\text{TF-BiphamPhos}$  se obtuvieron las espiro-butirolactonas con altos rendimientos, excelente diastereoselectividad y buena enantioselectividad. El alcance estructural de la reacción se amplió a la utilización de una variedad de olefinas mono- y diactivadas (fumarato y maleato de dimetilo, acrilato de *terc*-butilo y la (*E*)-4-fenilbut-3-en-2-ona) (Esquema 1.36).

90. T.-L. Liu, Z. -L. He, H. -Y. Tao, Y. -P. Cai, C. -J. Wang, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 2616.

91. T. -L. Liu, Z. -L. He, C. -J. Wang, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 9600.

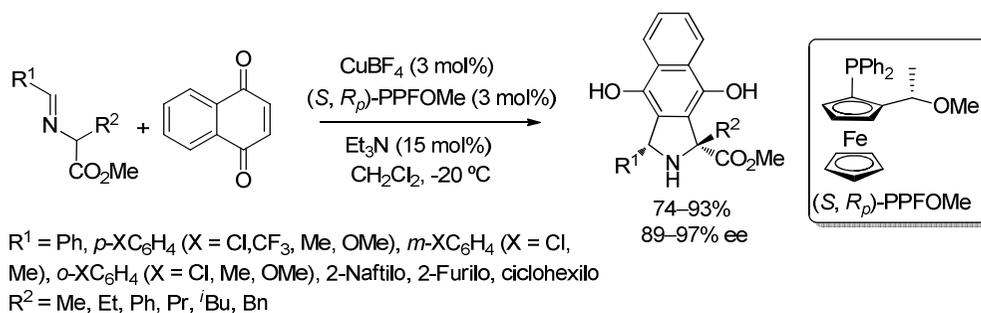
92. T. -L. Liu, Z. -L. He, H. -Y. Tao, C. -J. Wang, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 8042.

## Introducción: Reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino



**Esquema 1.36**

Más recientemente, este grupo investigador ha utilizado un sistema catalítico basado en la combinación de una sal de  $\text{Cu}^I$  y el ligando ferrocénico PPFOMe para el desarrollo de una versión catalítica asimétrica de la cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino y derivados de quinonas<sup>93</sup>. La reacción transcurre con altos rendimientos y una excelente diastereo- y enantioselectividad para una amplia gama de iminoésteres (Esquema 1.37).



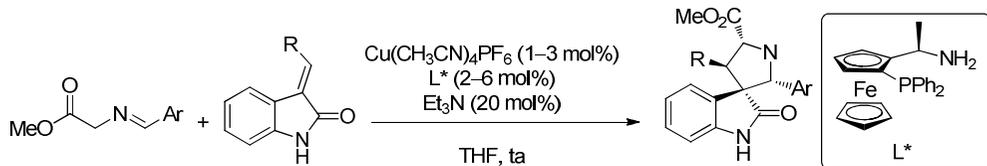
**Esquema 1.37**

En 2010 el grupo de Waldmann describió la preparación de 3,3-pirrolidinil espirooxindoles bioactivos mediante la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino y 3-metileno-2-oxindol<sup>94</sup>. La combinación de  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  y un ligando ferrocénico de coordinación P,N conduce a los mejores resultados. Una

93. Z. He, T. Liu, H. Tao, C. -J. Wang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6230.

94. A. P. Antonchick, C. Gerding-Reimers, M. Catarinella, M. Schürmann, H. Preut, S. Ziegler, D. Rauh, H. Waldmann, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 735.

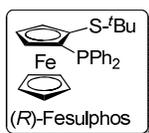
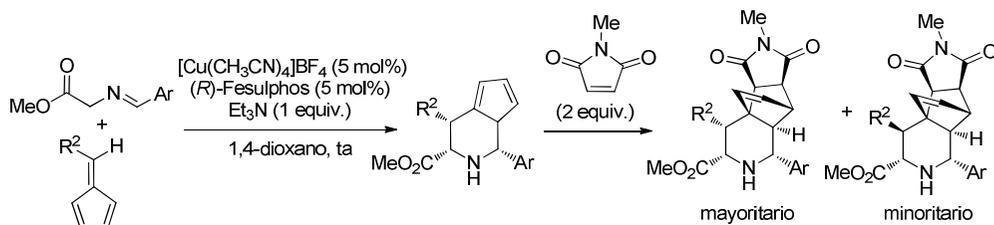
relación molar 2:1 ligando/Cu<sup>I</sup> fue necesaria para alcanzar un buen diastereocontrol y altas enantioselectividades, dando acceso a pirrolidinas con un espirocentro cuaternario y tres centros terciarios en una única operación sintética (Esquema 1.38).



R	Ar	Rdto. (%)	ee (%) (exo)
<i>p</i> -OMe	<i>p</i> -BrPh	80	96
<i>t</i> Bu	<i>p</i> -BrPh	50	90
CO <sub>2</sub> Me	<i>p</i> -BrPh	97	85
Ph	<i>p</i> -CF <sub>3</sub> Ph	95	94

Esquema 1.38

Posteriormente el mismo grupo de investigación desarrolló el primer procedimiento de cicloadición [6+3] catalítico asimétrico entre iluros de azometino y fulvenos<sup>95</sup>. De entre los sistemas catalíticos estudiados, el complejo (*R*)-Fesulphos/[Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>]BF<sub>4</sub> conduce a los mejores resultados, proporcionando derivados de piperidinas con cuatro estereocentros, con alta regio-, diastereo- y enantioselectividad (Esquema 1.39).

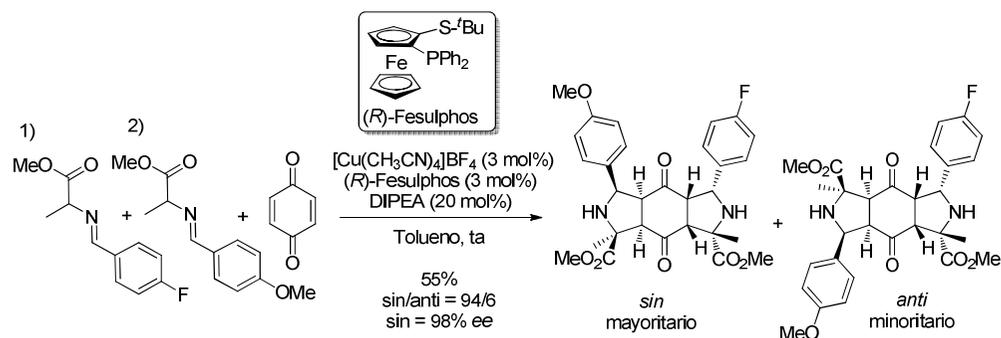


R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Rdto. (%)	mayoritario /minoritario	ee (%) (exo)
<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	70	83/13	92
<i>p</i> -OMe	H	80	83/17	94
Naftilo	H	79	83/17	92
<i>m</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	65	83/17	92
Me	Me	96	95/5	60

Esquema 1.39

95. M. Potowski, J. O. Bauer, C. Strohmann, A. Antonchick, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9512.

Más recientemente, el mismo sistema catalítico se ha empleado con éxito en la reacción de cicloadición entre iluros de azometino con *p*-benzoquinona<sup>96</sup>. La formación de los compuestos tríclicos mediante dos ciclaciones consecutivas tiene lugar con elevado control de la diastereo- y enantioselectividad. Además, variando sólo el orden de adición de los iluros de azometino se pudieron obtener selectivamente los cicloaductos *anti*- o *sin*- (Esquema 1.40).



Esquema 1.40

En términos generales, las reacciones 1,3-dipolares asimétricas de iluros de azometino catalizadas por complejos quirales de  $\text{Cu}^{\text{I}}$  han demostrado ser más flexibles en términos de diastereocontrol que las catalizadas por plata, y han dado lugar al desarrollo de variantes *endo*- o *exo*-selectivas con excelentes inducciones asimétricas dependiendo del tipo y estructura del ligando complejoado al metal y de la naturaleza del dipolarófilo.

- *Cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino catalizada por complejos quirales<sup>97</sup> de  $\text{Zn}^{\text{II}}$ ,  $\text{Cu}^{\text{II}}$ ,  $\text{Ni}^{\text{II}}$ ,  $\text{Ca}^{\text{II}}$  y  $\text{Au}^{\text{I}}$*

En el año 2002 el grupo del Profesor Jørgensen describió que los complejos de bisoxazolinas quirales (BOX) con triflato de zinc constituyen ácidos de Lewis apropiados para esta reacción<sup>98a</sup>. Así, la combinación BOX/ $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  (10 mol%) cataliza la cicloadición de iminoésteres aromáticos con acrilato y fumarato de dimetilo en presencia de  $\text{Et}_3\text{N}$  (10 mol%), formándose exclusivamente los

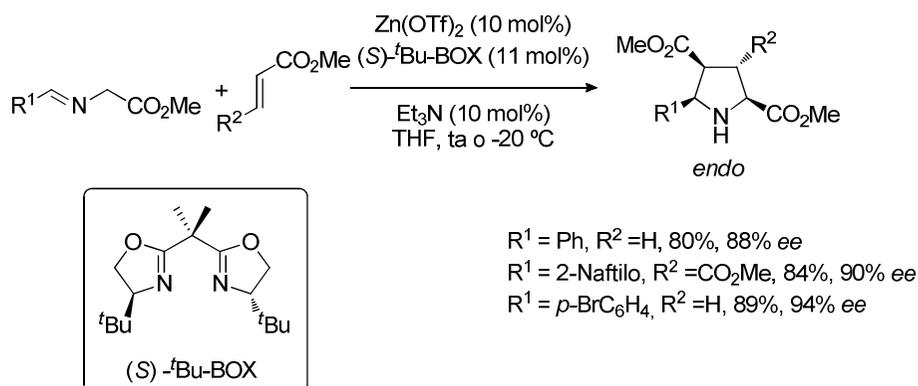
96. a) M. Potowski, M. Schürmann, H. Preut, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Nat. Chem. Bio.* **2012**, *8*, 428. b) M. Zanda, *Synthesis* **2012**, *44*, A77.

97. Este tipo de cicloadiciones 1,3-dipolares asimétricas utilizando complejos metálicos quirales de  $\text{Au}^{\text{I}}$  se estudiarán con detalle en el Capítulo 3.

98. a) A. S. Gothelf, K. V. Gothelf, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4236. Para un trabajo más reciente de cicloadición 1,3-dipolar asimétrica catalizada por  $\text{Zn}^{\text{II}}$ , véase: b) O. Dogan, H. Koyuncu, P. Garner, A. Bulut, W. J. Youngs, M. Panzner, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4687.

productos de cicloadición *endo* con buenos rendimientos y elevada enantioselectividad (61-94% *ee*, Esquema 1.41). La elevada carga catalítica necesaria (10 mol%) y la gran sensibilidad mostrada frente al volumen estérico de los sustituyentes del dipolarófilo (el rendimiento y la inducción asimétrica decaen drásticamente al utilizar acrilato de *tert*-butilo en lugar de acrilato de metilo) constituyen limitaciones importantes de este sistema catalítico.

Los autores han explicado la *endo*- y enantioselectividad a través de un complejo quiral de  ${}^t\text{Bu-BOX}/\text{Zn}^{\text{II}}$  de geometría bipiramidal en el que el átomo de zinc se coordinaría al iluro de azometino, al ligando quiral y al grupo carbonilo del dipolarófilo. Por último, es interesante destacar que el empleo de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  en lugar de  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  conduce a los correspondientes cicloadductos con elevada *endo*-selectividad pero nula inducción asimétrica.

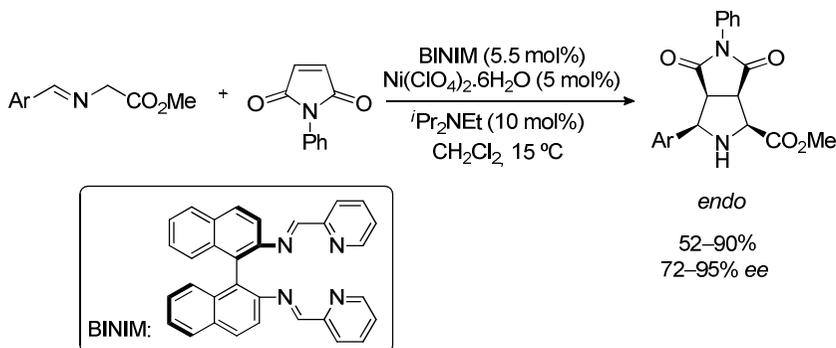


**Esquema 1.41**

Posteriormente, Shi y col. demostraron la viabilidad de la utilización de complejos quirales de níquel. Cuando se utilizó  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  y la binaftalenodiimina quiral (BINIM) como ligando<sup>99</sup> se obtuvieron excelentes *endo*-selectividades y buenas enantioselectividades (Esquema 1.42).

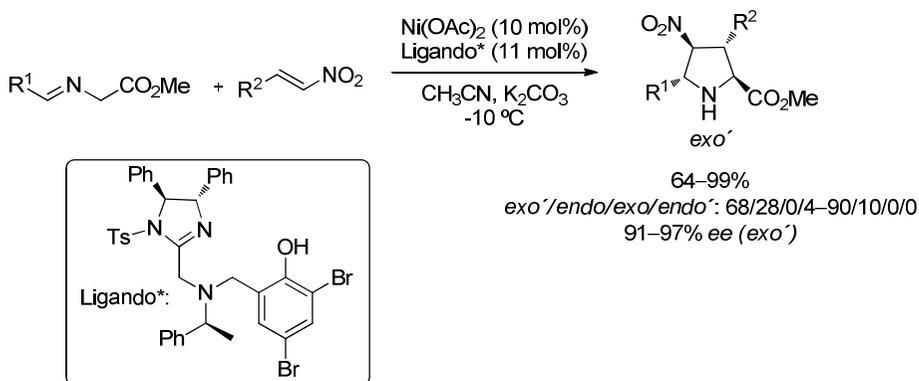
99. J. -W. Shi, M. -X. Zhao, Z. -Y. Lei, M. Shi, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 305.

## Introducción: Reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino



**Esquema 1.42**

En todos los precedentes descritos hasta el momento se habían obtenido exclusivamente los aductos de configuración 2,5-*cis* como consecuencia de la participación de un intermedio metalacíclico bidentado con coordinación N,O. Sin embargo, muy recientemente, Arai y col. han desarrollado el primer ejemplo general de reacción *exo'*-selectiva (obtención mayoritaria de pirrolidinas con configuración 2,5-*trans*)<sup>100</sup>. El catalizador formado a partir del acetato de níquel (II) y un ligando con estructura de imidazolina-aminofenol resultó ser muy eficaz en la reacción entre iluros de azometino y nitroalquenos, permitiendo la construcción de pirrolidinas 2,5-*trans* con excelentes excesos enantioméricos (Esquema 1.43). Cálculos de DFT sugieren que el mecanismo de la cicloadición no es concertado, sino que transcurre por pasos.



**Esquema 1. 43**

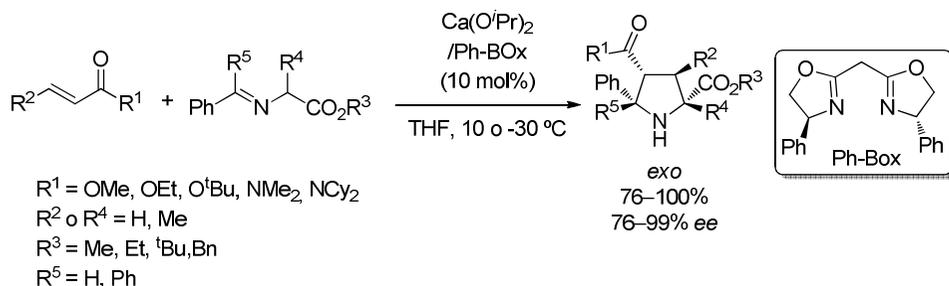
100. T. Arai, N. Yokoyama, A. Mishiro, H. Sato, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7895.

El primer ejemplo de cicloadiciones [3+2] utilizando complejos quirales de  $\text{Ca}^{\text{II}}$  fue descrito por el grupo de Kobayashi<sup>101</sup>. Este catalizador, preparado a partir de isopropóxido de calcio y bisoxazolinas quirales, resultó ser eficaz en la cicloadición 1,3-dipolar de crotonatos y acrilamidas con iminoésteres derivados de glicina y alanina, permitiendo la construcción de pirrolidinas con centros estereogénicos terciarios y cuaternarios con buenas diastereo y enantioselectividades (Esquema 1.44). Sin embargo, este sistema catalítico es poco general, siendo necesario utilizar diferentes bisoxazolinas en función de la estructura del dipolo y del dipolarófilo (Esquema 1.45).

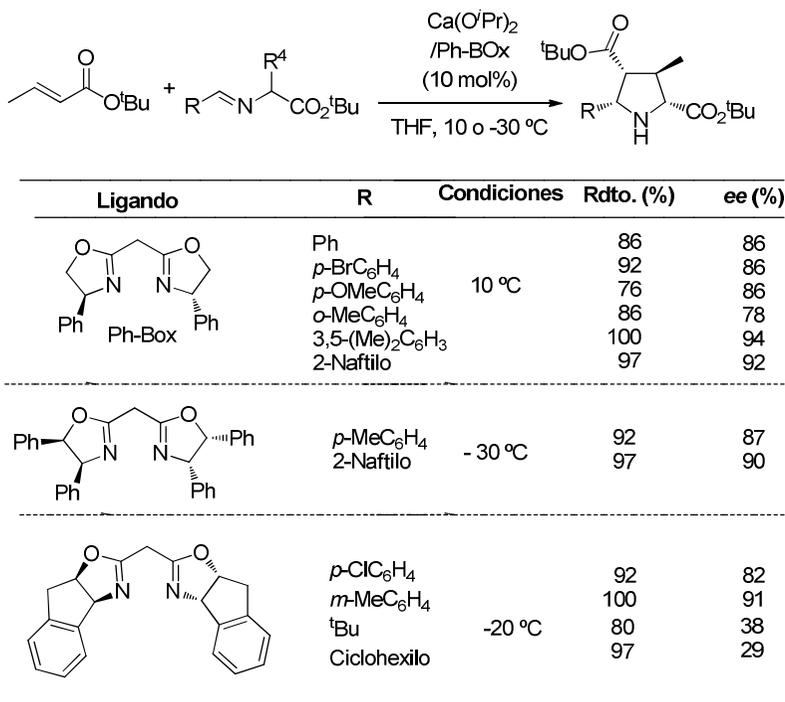
---

101. a) S. Susumu, T. Tsubogo, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5364. b) T. Tsubogo, S. Saito, K. Seki, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13321. c) S. Kobayashi, Y. Yamashita, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 58.

Introducción: Reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino



Esquema 1.44

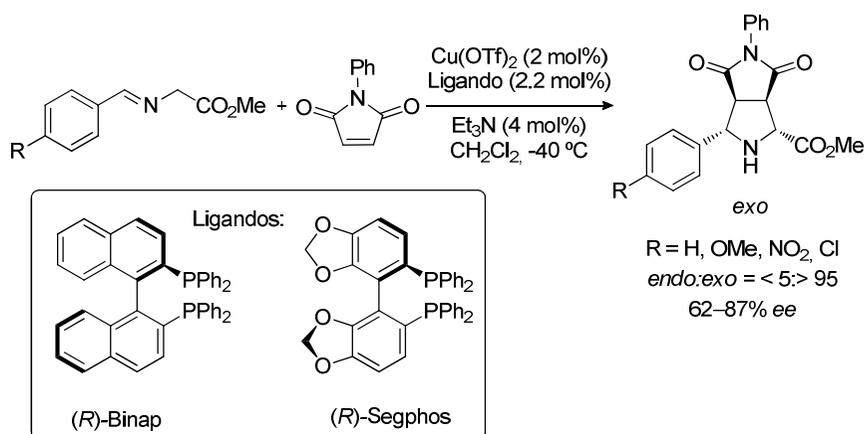


Esquema 1.45

Contrariamente a los pobres resultados obtenidos por el grupo de Jørgensen empleando Cu<sup>II</sup>/BOX como sistema catalítico, Komatsu y col.<sup>103</sup> publicaron resultados interesantes utilizando complejos quirales de cobre (II). Ligandos con coordinación P,P como el Binap y el Segphos mostraron una completa *exo*-selectividad y una moderada enantioselectividad (64-87% *ee*) en la cicloadición de iminoésteres aromáticos con la *N*-fenilmaleimida (Esquema 1.46). Sin embargo,

103. Y. Oderaotshi, W. Cheng, S. Fujitomi, Y. Kasano, S. Minakata, M. Komatsu, *Org. Lett.* **2003**, 5, 5043.

otros alquenos diactivados como el fumarato de dimetilo o el fumarodinitrilo, e incluso la *N*-metilmaleimida, condujeron a mezclas *endo/exo* en proporción variable. Es interesante destacar que este método constituye el primer ejemplo de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica con selectividad *exo*. Los autores especulan que la elevada *exo*-selectividad se debe a fuertes interacciones estéricas entre el grupo fenilo de la *N*-fenilmaleimida y el ligando en la aproximación *endo*. Esta hipótesis estaría de acuerdo con la disminución de la *exo*-selectividad observada con los dipolarófilos menos voluminosos.

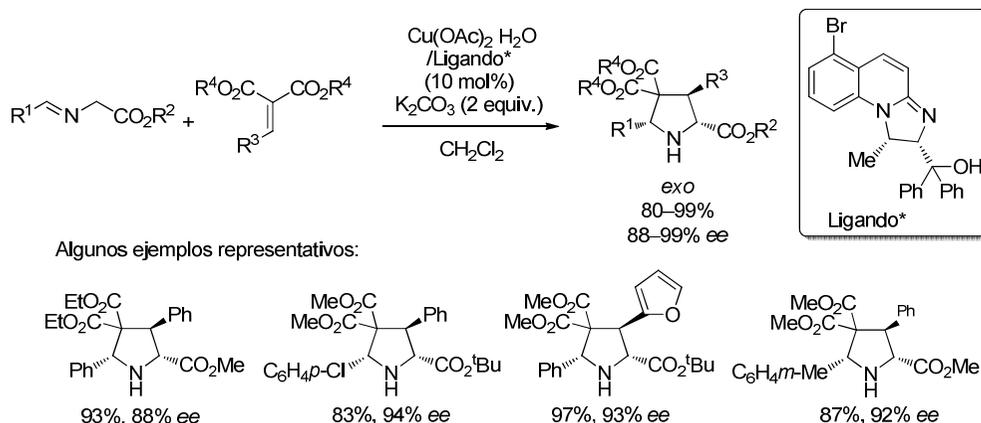


**Esquema 1.46**

Recientemente, Deng y col.<sup>104</sup> han descrito la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino con alquiliden malonatos catalizada por complejos de  $\text{Cu}^{\text{II}}$ . Al utilizar un ligando bidentado con coordinación N,O se obtuvieron únicamente los aductos *exo* con excelentes rendimientos (80-99%) y enantioselectividades (88-99% *ee*) (Esquema 1.47).

104. M. Wang, Z. Wang, Y. -H. Shi, X. -X. Shi, J. S. Fossey, W. -P. Deng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4897.

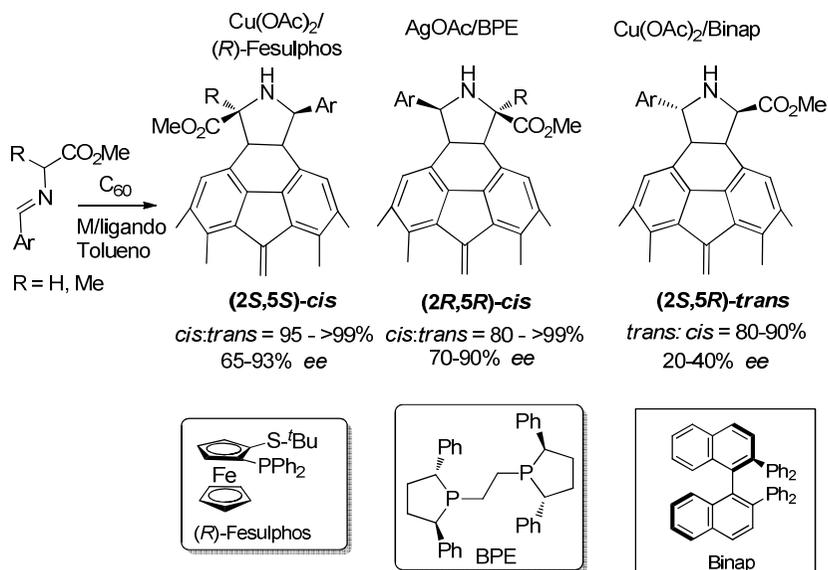
## Introducción: Reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino



Los derivados de fullerenos quirales enantioenriquecidos son productos de gran interés dentro de la química orgánica actual debido a su intenso uso en ciencia de materiales<sup>105</sup>. Una de las transformaciones más importantes en la química de fullerenos es su reacción térmica con iluros de azometino, más conocida como reacción de Prato. Recientemente, Nazario Martín y col. han descrito que la cicloadición catalizada por complejos metálicos transcurre en condiciones muy suaves y con rendimientos superiores a los obtenidos en la versión térmica clásica.

La utilización de Cu<sup>II</sup>/Fesulphos como sistema catalítico conduce a los aductos (2*S*, 5*S*)-*cis* con diastereo- y enantioselectividades de buenas a excelentes. Se observó un cambio en la enantioselectividad cuando se utilizó el complejo Ag<sup>I</sup>/BPE, que dio lugar a la formación de los aductos (2*R*, 5*R*)-*cis*. En cambio, la utilización de Cu<sup>II</sup>/BINAP como sistema catalítico permitió la inversión de la diastereoselectividad, obteniéndose los aductos 2,5-*trans* con alta diastereoselectividad (80-90%), aunque moderados excesos enantioméricos (20-40%) (Esquema 1.48).

105. a) S. Filippone, E. E. Maroto, A. M. Domenech, M. Suárez, N. Martín, *Nature Chem.* **2009**, *1*, 578. b) E. E. Maroto, A. de Cózar, S. Filippone, A. M. Domenech, M. Suárez, F. P. Cossío, N. Martín, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6060. c) E. E. Maroto, A. de Cózar, S. Filippone, A. M. Domenech, M. Suarez, F. P. Cossío, N. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17746. d) E. E. Maroto, S. Filippone, A. M. Domenech, M. Suárez, N. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12936.



Esquema 1.48

Posteriormente, se amplió esta metodología a la cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino y derivados del C<sub>70</sub>. Nuevamente, la utilización del sistema catalítico Cu<sup>II</sup>/Fesulphos dio lugar a la formación de los pirrolidinofullerenos correspondientes de manera regio-, diastereo- y enantioselectiva<sup>105b</sup>. Cabe destacar que muy recientemente el mismo grupo investigador ha publicado la primera síntesis asimétrica de fullerenos endohedrales por reacción de cicloadición 1,3-dipolar con un iluro de azometino *N*-metalado en condiciones experimentales muy suaves<sup>105c</sup>.

Los resultados comentados anteriormente, la gran mayoría publicados en los últimos años, reflejan la enorme relevancia de la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino con alquenos activados como herramienta para la síntesis de pirrolidinas ópticamente activas. Desde un punto de vista estereoquímico, además de una elevada enantioselectividad, la utilidad práctica de esta reacción exige un control eficaz de la *endo/exo*-selectividad, que a su vez es altamente dependiente de distintos parámetros tales como la estructura del ligando, la geometría del complejo metálico o la naturaleza del dipolarófilo empleado. A pesar de estos significativos avances, la búsqueda de nuevas

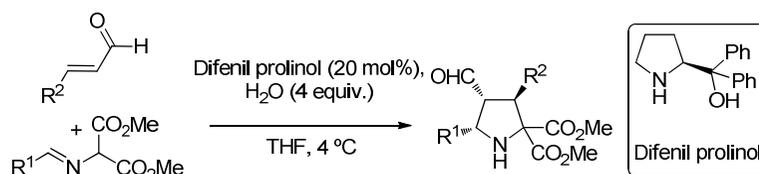
105. b) E. E. Maroto, A. de Cózar, S. Filippone, A. M. Domenech, M. Suárez, F. P. Cossío, N. Martín, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6060. c) E. E. Maroto, A. de Cózar, S. Filippone, A. M. Domenech, M. Suárez, F. P. Cossío, N. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17746.

metodologías eficaces y la ampliación del alcance estructural continúa siendo un importante reto en esta área de investigación.

### 1.2.3. Cicloadiciones 1,3-dipolares organocatalíticas de iluros de azometino

Paralelamente al desarrollo de catalizadores de naturaleza organometálica, en la última década se han desarrollado varios métodos catalíticos asimétricos de este proceso en ausencia de metal<sup>106</sup>. A continuación se enumeran algunos de los ejemplos más relevantes de las cicloadiciones 1,3-dipolares catalizadas por organocatalizadores.

El primer ejemplo de reacción de cicloadición 1,3-dipolar organocatalítica de iluros de azometinos fue descrita por Vicario y col.<sup>107</sup> en 2007. La reacción, donde se utilizaron aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados como dipolarófilos, proporcionó las pirrolidinas correspondientes con completa regioselectividad y muy alta diastereo- y enantioselectividad. La activación del dipolarófilo se llevó a cabo vía ion iminio utilizando cantidades catalíticas de un difenil prolinol (Esquema 1.49).



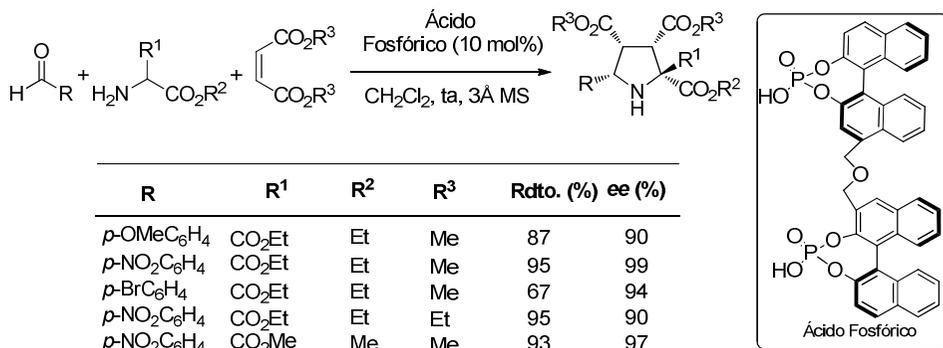
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rdto. (%)	exolendo	ee (%) (exo)
Ph	CuOAc/L <sup>1</sup>	91	95/5	97
<i>p</i> -OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CuOAc/L <sup>1</sup>	88	97/3	85
<i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CuOAc/L <sup>1</sup>	74	95/5	98
Ph	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	80	95/5	94
2-furilo	Me	84	95/5	98

Esquema 1.49

106. Para revisiones bibliográficas sobre organocatálisis, véase: a) *Metal-free Organic Catalysts in Asymmetric Synthesis*; A. Berkessel, H. Gröger, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**. b) *Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; A. Berkessel, H. Groger, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2005**. c) S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178. d) C. Gromndal, J. Mattiew, D. Enders, *Nature Chem.* **2010**, *2*, 167. e) B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1730. f) *Asymmetric Organocatalysis*; B. List, Ed.; Springer: Heidelberg, **2010**. g) *Science of Synthesis: Asymmetric Organocatalysis*; B. List, Ed.; Thieme: Stuttgart, **2012**.
107. a) J. L. Vicario, S. Reboredo, D. Badía, L. Carrillo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5168. b) A. Iza, L. Carrillo, J. L. Vicario, D. Badía, E. Reyes, J. I. Martínez, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2238.

Posteriormente, esta metodología ha sido empleada por numerosos grupos para el desarrollo de nuevos protocolos donde se varían tanto la estructura del iluro de azometino como de la olefina activada utilizada<sup>108,109,110</sup>.

En el año 2008 el grupo de Gong describió la reacción 1,3-dipolar asimétrica catalizada por un ácido fosfórico derivado del BINOL<sup>111</sup>. La reacción entre el iluro de azometino, generado in situ, y olefinas diactivadas dio lugar a las pirrolidinas deseadas con altos rendimientos y excelentes enantioselectividades (Esquema 1.50). El control de la estereoselectividad del proceso viene dado por la activación del dipolo por el ácido de Brønsted quiral. Posteriormente, el alcance estructural de esta metodología se ha extendido a la utilización de una amplia gama de dipolarófilos<sup>112,113</sup>.



Esquema 1.50

108. S. Lin, L. Deiana, G. -L. Zhao, J. Sun, A. Córdova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7624  
 109. C. Nájera, J. M. Sansano, M. Yus, *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 377.  
 110. a) M. -X. Xue; X. -M. Zhang, L. -Z. Gong, *Synlett* **2008**, *5*, 691. b) X. -M. Zhang, L. -Z. Gong, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2418.  
 111. a) M. -X. Xue; X. -M. Zhang, L. -Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5652.  
 112. F. Shi, Z. -L. Tao, S. -W. Luo, S. -J. Tu, L. -Z. Gong, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6885.  
 113 a) M. -N. Cheng, H. Wang, L. -Z. Gong, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2418. b) F. Shi, S. -W. Luo, Z. -L. Tao, L. He, J. Yu, S. -J. Tu, L. -Z. Gong, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4680. c) L. He, X. -H. Chen, D. -N. Wang, Shi -W. Luo, W. -Q. Zhang, J. Yu, L. Ren, L. -Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13504.



# **CAPÍTULO 2**

**Cicloadición formal [3+2] catalítica asimétrica  
entre isocianoacetatos y olefinas activadas**



## 2.1. ASPECTOS GENERALES DE LOS ISOCIANUROS

El grupo isocianuro es uno de los pocos grupos funcionales estables con un carbono divalente, que le permite funcionar tanto como electrófilo como nucleófilo. Estas propiedades le confieren un enorme potencial para su utilización en síntesis orgánica. Sin embargo, resulta sorprendente que los isocianuros, a pesar de haber sido descubiertos hace más de 130 años<sup>114</sup>, sólo han adquirido una posición importante en síntesis orgánica desde hace aproximadamente 30 años. En cierta medida, su olor desagradable y la volatilidad de los isocianuros de bajo peso molecular desanimaron a los químicos a desarrollar nuevos métodos eficaces para sintetizarlos. De hecho, lo que impulsó la utilización más generalizada de los isocianuros en síntesis fue el desarrollo en 1958 de un método práctico para su obtención a partir de formamidas *N*-monosustituidas en presencia de oxiclورو de fósforo y una base<sup>115</sup>.

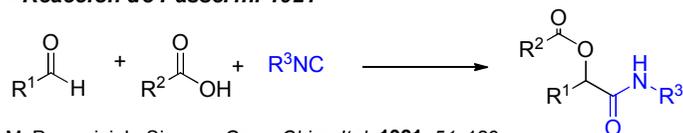
La diversidad de transformaciones que pueden sufrir los isocianuros incluye, entre otras, las reacciones multicomponente<sup>116,117</sup>, inserciones catalizadas por metales<sup>118</sup> y polimerizaciones<sup>119</sup>. Algunos ejemplos seleccionados de estas transformaciones se recogen en el Esquema 2.1.

- 
114. a) E. Meyer, *J. Prakt. Chem.* **1856**, 68, 279. b) W. Lieke, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, 112, 316.
115. I. Ugi, R. Meyr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1958**, 70, 702.
116. a) I. Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, C. Steinbrückner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1959**, 71, 386. b) M. Passerini, L. Simone, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 126.
117. Para revisiones bibliográficas, véase: a) I. Ugi, *Angew. Chem.* **1962**, 74, 9. b) A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168. c) H. Bienayme, C. Hulme, G. Oddon, P. Schmitt, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3321. d) J. Zhu, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 7, 1133. e) V. Nair, C. Rajesh, A. U. Vinod, S. Bindu, A. R. Sreekanth, J. S. Mathen, L. Balagopal, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 899. f) A. Dömling, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17. g) L. El Kaïm, L. Grimaud, *Tetrahedron* **2009**, 65, 2153. h) J. Brioché, G. Masson, J. Zhu, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1432. i) T. M. Vishwanatha, N. Narendra, V. V. Sureshbabu, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5620. j) N. Chéron, R. Ramozzi, L. El Kaïm, L. Grimaud, P. Fleurat-Lessard, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1361.
118. Para revisiones bibliográficas de complejos metal-isocianuro, véase: a) Y. Yamamoto, H. Yamazaki, *Coord. Chem. Rev.* **1972**, 8, 225. b) P. M. Treichel, *Adv. Organomet. Chem.* **1973**, 11, 21. c) Y. Yamamoto, *Coord. Chem. Rev.* **1980**, 32, 193. d) E. Shingleton, H. E. Oosthuizen, *Adv. Organomet. Chem.* **1983**, 22, 209. e) J. G. P. Delis, P. G. Aubel, K. Vrieze, P. W. N. M. Van Leeuwen, *Organometallics* **1997**, 16, 2948. f) M. Suginome, T. Fukuda, H. Nakamura, Y. Ito, *Organometallics* **2000**, 19, 719. g) J. Vicente, M. T. Chicote, A. J. Martínez-Martínez, A. Abellán-López, D. Bautista, *Organometallics* **2010**, 29, 5693. h) B. F. Wicker, M. Pink, D. J. Mindiola, *Dalton transactions* **2011**, 40, 9020.
119. a) M. Suginome, Y. Ito, *Adv. Polym. Sci.* **2004**, 171, 77. b) T. Miyabe, Y. Hase, H. Iida, K. Maeda, E. Yashima, *Chirality* **2009**, 21, 44. c) Y. Nagata, M. Suginome, *Polymeric Chiral Catalyst Design and Chiral Polymer Synthesis*; S. Itsuno, Ed.; John Wiley & Sons: New York, **2011**, p 223.

## Cicloadición formal [3+2] catalítica asimétrica entre isocianoacetatos y olefinas activadas

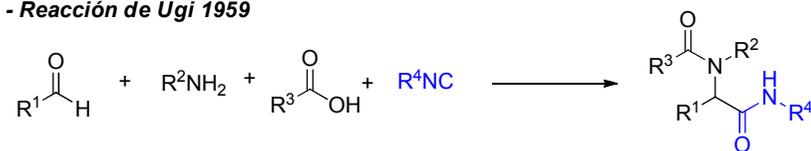
### REACCIONES MULTICOMPONENTE:

#### - Reacción de Passerini 1921



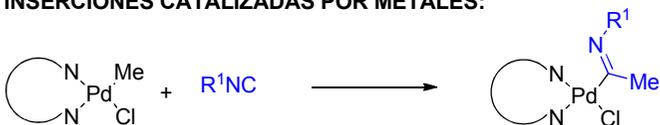
M. Passerini, L. Simone, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 126.

#### - Reacción de Ugi 1959



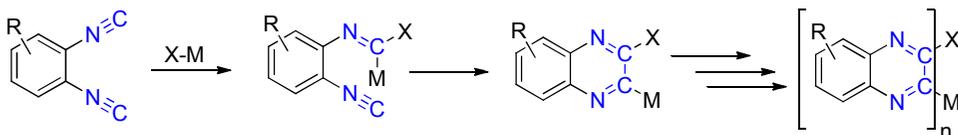
I. Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, C. Steinbrückner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1959**, 71, 386

### INSERCIONES CATALIZADAS POR METALES:



J. G. P. Delis, P. G. Aubel, K. Vrieze, P. W. N. M. van Leeuwen, *Organometallics* **1997**, 16, 2948

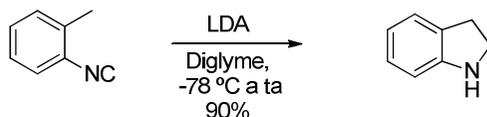
### REACCIONES DE POLIMERIZACIÓN:



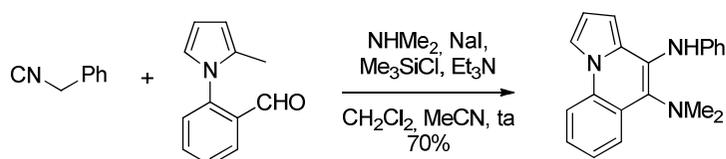
M. Suginome, Y. Ito, *Adv. Polym. Sci.* **2004**, 171, 77

### Esquema 2.1

Especialmente destacable dentro de la química de los isocianuros es su participación en reacciones de ciclación, las cuales dan lugar de manera muy eficiente a la formación de heterociclos nitrogenados. En el Esquema 2.2 se recogen algunos ejemplos significativos.

**Síntesis de indoles**


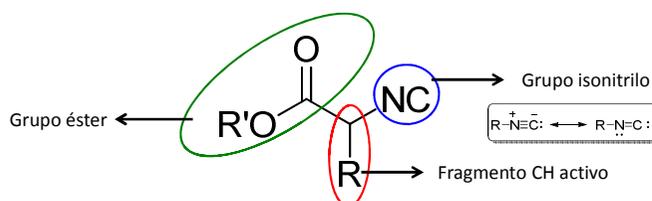
Y. Ito, K. Kobayashi, N. Seko, T. Saegusa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 73.

**Síntesis de quinolinas**


K. Kobayashi, A. Takanohashi, K. Hashimoto, O. Morikawa, H. Konishi, *Tetrahedron* **2006**, 62, 10379.

**Esquema 2.2**

En esta área, los isocianoacetatos han adquirido gran relevancia debido a que presentan cuatro posibles centros reactivos en su estructura, lo que les confiere una gran versatilidad sintética. El grupo isocianuro es de carácter ambifílico y puede reaccionar tanto por el átomo de carbono como por el átomo de nitrógeno, dependiendo de su sustitución y el sustrato con el que vaya a reaccionar. Un protón ácido en posición  $\alpha$ , que puede dar lugar a la generación de un nucleófilo y un grupo éster susceptible de ser utilizado en diversas transformaciones (Figura 2.1).

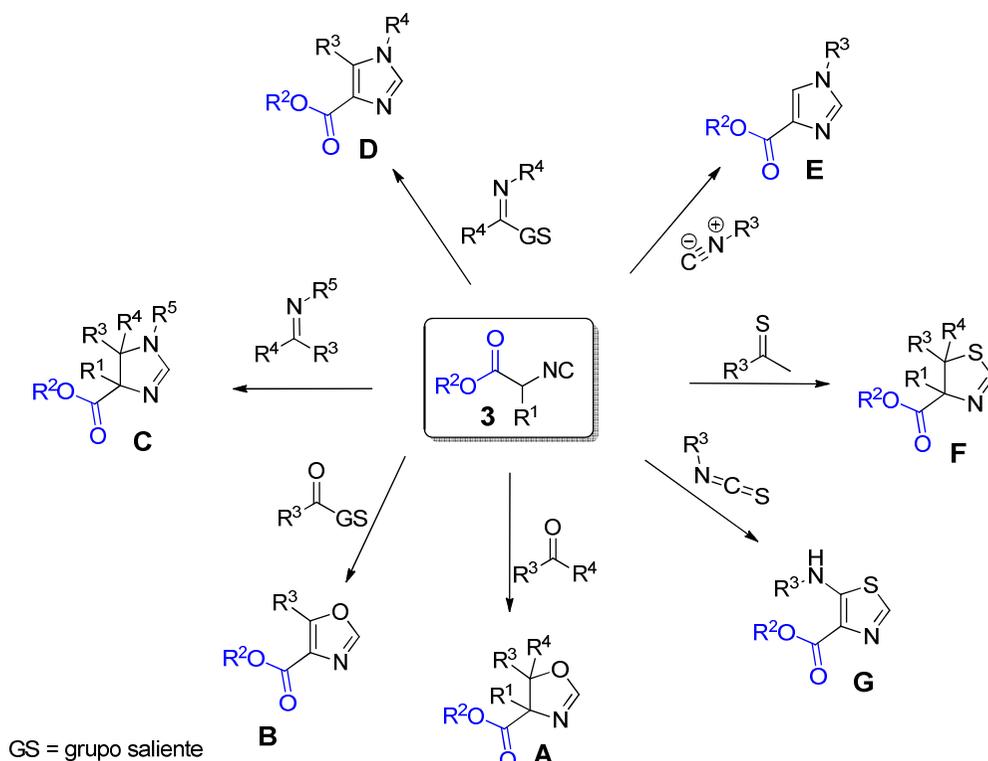


**Figura 2.1.** Isocianoacetato

En el Esquema 2.3 se resumen las principales aplicaciones de los isocianoacetatos en reacciones de formación de heterociclos. La mayoría de los ejemplos recogidos involucran cicloadiciones [3+2] con enlaces múltiples  $C=X$ . Por ejemplo, las cicloadiciones de los aniones de derivados de isocianoacetato con

dobles enlaces de tipo C=O, C=N y C=S proporcionan oxazolinas **A**<sup>120</sup>, imidazolinas **C**<sup>121</sup> y tiazolina **F**<sup>122</sup>, respectivamente. Por otra parte, los correspondientes heterociclos aromáticos **B** (oxazoles)<sup>123</sup> y **D** (imidazoles)<sup>124</sup> se obtienen cuando el reactivo presenta un grupo saliente unido al enlace C=X. Además, imidazoles de tipo **E** se pueden obtener mediante la cicloadición del anión del isocianoacetato **3** con isocianuros<sup>125</sup>. De manera similar se pueden preparar anillos de tiazol (**G**) por tratamiento de **3** con isotiocianatos<sup>126</sup>.

- 
120. a) T. Seagusa, Y. Ito, H. Hinoshita, S. Tomita, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3316. b) D. Hoppe, U. Schöllkopf, *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, *1*. c) M. D. Bachi, A. Melman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1896.
121. a) R. Meyer, U. Schöllkopf, P. Böhme, *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 1183. b) T. Hayashi, E. Kishi, V. A. Soloshonok, Y. Uozumi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4969. c) Y. R. Lin, X. T. Zhou, L. X. Dai, J. Sun, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1799. d) D. Benito-Garagorri, V. Bocokic, K. Kirchner, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8641.
122. a) R. Meyer, U. Schöllkopf, K. Madawinate, D. Stafforst, *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, *159*, 1982. b) D. Hoppe, H. Schmincke, H. W. Kleemann, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 687.
123. a) M. Suzuki, T. Iwasaki, K. Matsumoto, K. Okumura, *Synth. Commun.* **1972**, *2*, 237. b) M. Suzuki, T. Iwasaki, K. Matsumoto, K. Okumura, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3571. c) K. Matsumoto, M. Suzuki, N. Yoneda, M. Miyoshi, *Synthesis* **1976**, 805. d) K. -I. Nunami, M. Suzuki, K. Matsumoto, M. Miyoshi, N. Yoneda, *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27*, 1373. e) K. -W. Henneke, U. Schöllkopf, T. Neudecker *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 1370. f) B. A. Kulkarni, A. Ganesan, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5633. g) R. Krishna, V. V. R. Reddy, R. Srinivas, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9871. h) Y. Li, X. Xu, J. Tan, C. Xia, D. Zhang, Q. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *33* 1775.
124. a) M. Gerecke, E. Kyburz, R. Borer, W. Gassner, *Heterocycles* **1994**, *39*, 693. b) D. Matecka, G. Wong, Z. -Q. Gu, P. Skolnick, K. C. Rice, *Med. Chem. Res.* **1995**, *5*, 63. c) E. J. Jacobsen, L. S. Stelzer, R. E. TenBrink, K. L. Belonga, D. B. Carter, H. K. Im, I. M. Bin, V. H. Sethy, A. H. Tang, P. F. VonVoigtlander, J. D. Petke, W. -Z. Zhong, J. W. Mickelson, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1123.
125. a) C. Kanazawa, S. Kamijo, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10662. b) M. -A. Bonin, D. Giguere, R. Roy, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4912.
126. a) M. Suzuki, T. Moriya, K. Matsumoto, M. Miyoshi, *Synthesis* **1982**, 874. b) D. M. Solomon, R. K. Rizvi, J. J. Kaminski, *Heterocycles* **1987**, *26*, 651. c) E. E. Boros, B. A. Johns, E. P. Garvey, C. S. Koble, W. H. Miller, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5668.



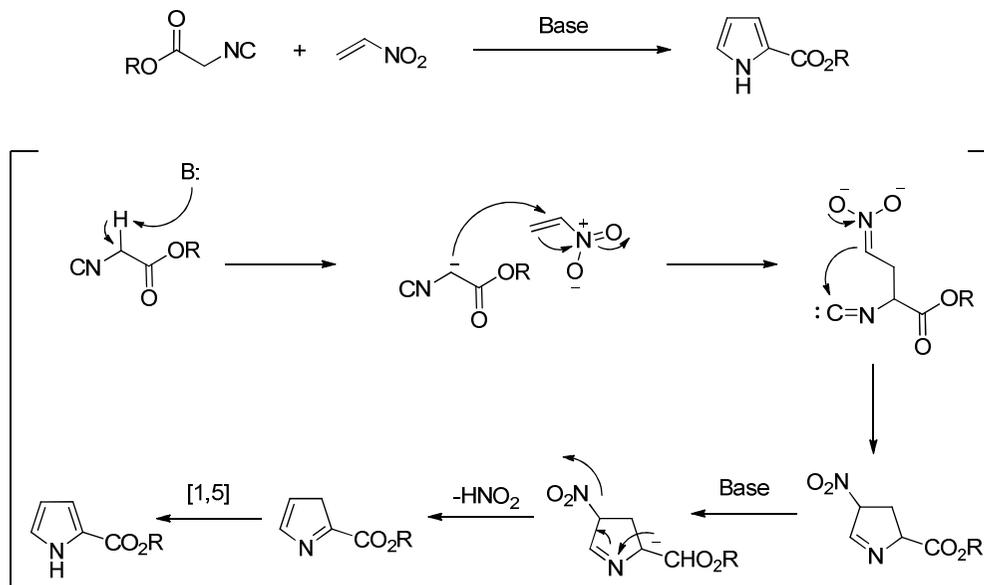
Esquema 2.3

Especial mención dentro de este apartado, dada su contrastada utilidad sintética, merece el proceso de preparación de pirroles conocido como Barton-Zard<sup>127</sup>. Este método, que consiste en la reacción de cicloadición entre isocianoacetatos y nitroalquenos, tiene lugar a través de tres etapas fundamentales: adición de Michael entre el enolato del isocianoacetato y el nitroalqueno, ciclación entre el nitronato resultante y el isocianuro y posterior aromatización con eliminación del grupo nitro (Esquema 2.4). Posteriormente el proceso se amplió a la utilización de otros aceptores de Michael como

127. a) D. H. R. Barton, S. Z. Zard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1098, 1098. b) N. Ono, H. Kawamura, K. Maruyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, 62, 3386. c) D. H. R. Barton, J. Kervagoret, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **1990**, 46, 7587. d) T. D. Lash, J. R. Belletini, J. A. Bastian, K. B. Couch, *Synthesis* **1994**, 170. e) N. Ono, H. Katayama, S. Nisiyama, T. Ogawa, *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, 31, 707. f) P. Bobal, D. A. Lightner, *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, 38, 527. g) J. J. Li, E. J. Corey, *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; J. J. Li, Ed.; John Wiley & Sons: New York, **2005**, p 70. h) N. Ono, *Heterocycles* **2008**, 75, 243.

## Cicloadición formal [3+2] catalítica asimétrica entre isocianoacetatos y olefinas activadas

isocianoalquenos<sup>128</sup>, sulfonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas<sup>129</sup>, nitrilos  $\alpha,\beta$ -insaturados<sup>130</sup> y alquinos activados<sup>131</sup>.



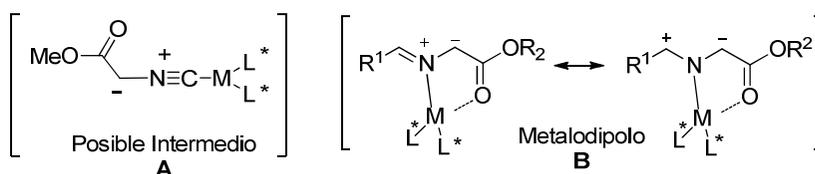
Esquema 2.4

Otro aspecto destacado de la reactividad de los isocianoacetatos es que la coordinación entre el carbono terminal del isocianuro y un metal de transición provoca un aumento significativo de su acidez en la posición  $\alpha$ , lo que permite su desprotonación con una base débil<sup>132</sup>. Este descubrimiento ha servido como punto de partida para el desarrollo de variantes catalíticas asimétricas de reacciones de isocianoacetatos utilizando ligandos quirales coordinados a un metal de transición.

128. a) M. Suzuki, M. Miyoshi, K. Matsumoto, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1980. b) K. Matsumoto, M. Suzuki, Y. Ozaki, M. Miyoshi, *Argic. Biol. Chem.* **1976**, *40*, 2271. c) K. Sakai, M. Suzuki, K. I. Nunami, N. Yoneda, Y. Onoda, Y. Iwasawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *8*, 2384.
129. a) H. Uno, K. Sakamoto, T. Tominaga, N. Ono, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 1441. b) M. G. H. Vicente, A. C. Tome, A. Walter, J. A. S. Cavaleiro, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3639. c) W. Schmidt, F. P. Monforts, *Synlett* **1997**, *8*, 903. d) Y. Abel, E. Haake, G. Haake, W. Schmidt, D. Struve, A. Walter, F. P. Monforts, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 1978. e) N. Ono, *Heterocycles* **2008**, *75*, 243.
130. J. L. Bullington, R. R. Wolff, P. F. Jackson, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9439.
131. a) S. Kamijo, C. Kanazawa, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2563. b) S. Kamijo, C. Kanazawa, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9260. c) O. V. Larionov, A. de Meijere, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *117*, 5809.
132. Y. Ito, T. Matsuura, T. Saegusa, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5781.

## 2.2. ANTECEDENTES DEL EMPLEO DE ISOCIANOACETATOS EN CATÁLISIS ASIMÉTRICA

A pesar de la especial reactividad y al potencial sintético de los isocianoacetatos resulta sorprendente que su aplicación en procesos de catálisis asimétrica haya sido relativamente poco estudiada. Esta escasez de precedentes podría ser debida a la dificultad que supone que los isocianoacetatos presentan en principio un único punto de coordinación con el metal y además en una posición bastante alejada del centro reactivo (Intermedio A, Figura 2.2). Por ejemplo, si los comparamos con los iluros de azometino derivados de  $\alpha$ -iminoéster, con los que se han obtenido excelentes resultados en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar catalíticas asimétricas, éstos presentan una coordinación bidentada N,O que provoca que el ligando quiral se encuentre más cercano al centro reactivo (Metalodipolo B, Figura 2.2).

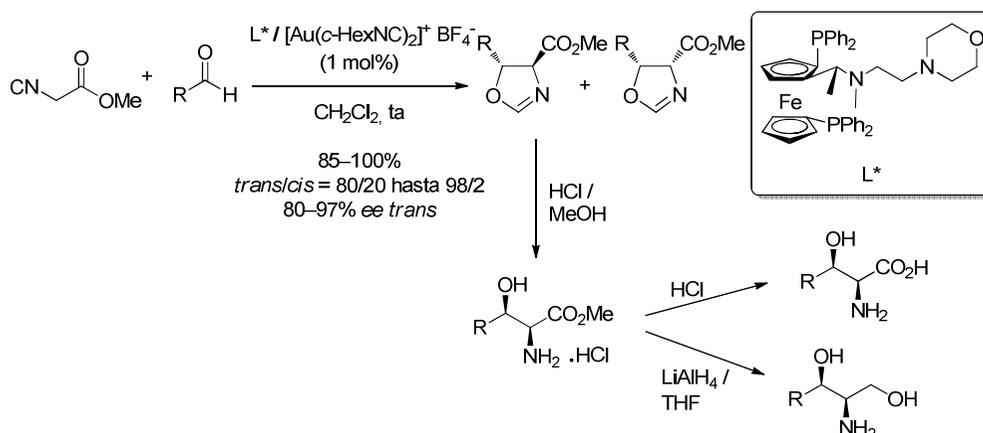


**Figura 2.2.** Coordinación del ácido de Lewis quiral al isocianoacetato e iluro de azometino respectivamente

El primer precedente bibliográfico de la utilización de isocianoacetatos en catálisis asimétrica, publicado por el grupo de Hayashi<sup>133</sup> en 1986, consistía en la reacción de condensación aldólica entre aldehídos e isocianoacetato de metilo catalizada por complejos quirales de oro. Tras llevar a cabo un exhaustivo proceso de optimización, los mejores resultados se obtuvieron al utilizar Au(*c*-HexNC)<sub>2</sub>BF<sub>4</sub> como fuente metálica y un ligando quiral ferrocénico en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente. Utilizando estas condiciones e independientemente del aldehído utilizado se obtuvieron las correspondientes oxazolinas con buena enantioselectividad (80-97% *ee*) y diastereoselectividades moderadas (*trans*:*cis* = 79:21, Esquema 2.5). La posterior hidrólisis de las oxazolinas resultantes permitió un rápido acceso a  $\beta$ -hidroxi- $\alpha$ -aminoácidos ópticamente activos.

133. Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6406.

## Cicloadición formal [3+2] catalítica asimétrica entre isocianoacetatos y olefinas activadas

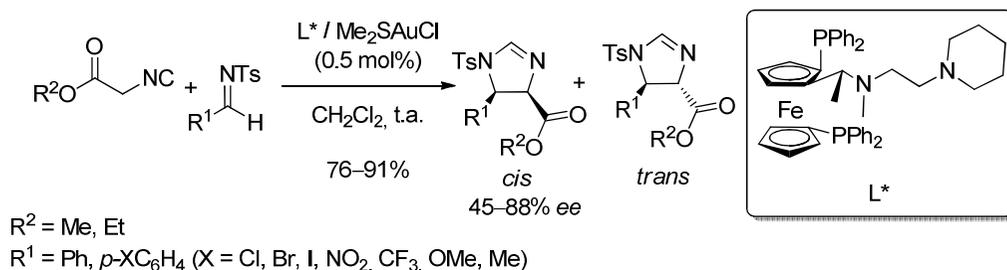


**Esquema 2.5**

En trabajos posteriores, el mismo grupo de investigación amplió el alcance estructural de la reacción a la utilización de aldehídos fluorados<sup>134</sup> y  $\alpha$ -cetoésteres<sup>135</sup>. Pocos años más tarde se describió que la utilización de complejos quirales formados a partir de una sal de plata ( $\text{AgOTf}$  o  $\text{AgClO}_4$ ) y un ligando de estructura ferrocénica también conducía a la formación de las correspondientes oxazolinonas con buenas diastereoselectividades y excesos enantioméricos ( $\geq 80\%$  ee)<sup>136</sup>. Complejos quirales de  $\text{Pd}^{\text{II}}$ ,  $\text{Pt}^{\text{II}}$ ,  $\text{Pt}^{\text{IV}}$  han sido igualmente empleados en esta transformación<sup>137</sup>, aunque los resultados obtenidos en todos los casos fueron inferiores a los obtenidos por el grupo de Hayashi al utilizar complejos quirales de  $\text{Au}^{\text{I}}$ .

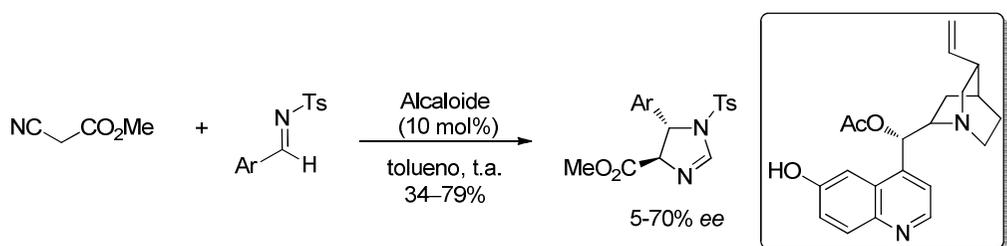
134. a) Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6215. b) Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 239. c) Y. Ito, M. Sawamura, H. Hamashima, T. Emura, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4681. d) V. A. Soloshonok, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1091.
135. V. A. Soloshonok, A. Kacharov, D. Alexey, T. Hayashi, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 245.
136. T. Hayashi; Y. Uozumi, A. Yamazaki, M. Sawamura, H. Hamashima, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2799.
137. a) F. Gorla, A. Togni, L. M. Venanzi, A. Albinati, F. Lianza, *Organometallics* **1994**, *13*, 1607. b) J. M. Longmire, X. Zhang, M. Shang, *Organometallics* **1998**, *17*, 4374. c) M. S. Yoon, R. Ramesh, J. Kim, D. Ryu, K. H. Ahn, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5927. d) S. Gosiewska, S. Martínez-Herreras, M. Lutz, A. L. Spek, R. W. Havenith, G. P. M. Van Klink, G. Van Koten, R. J. M. Klein Gebbink, *Organometallics* **2008**, *27*, 2549. e) J. Aydin, A. Ryden, K. J. Szabo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1867.

En 1999, el grupo de Zhou<sup>138</sup> amplió el alcance estructural de este proceso a la utilización de iminas como electrófilos. Concretamente, en este primer precedente, se estudió la reacción entre isocianatos de metilo o etilo con tosyliminas diferentemente sustituidas. Utilizando el complejo quirral formado a partir de  $\text{Me}_2\text{SAuCl}$  y el ligando de estructura ferrocénica se obtuvo una amplia variedad de *cis*-2-imidazolininas con buenos rendimientos (76%-91%) y diastereoselectividades (*cis/trans* = 96/4) aunque, en general, con moderados excesos enantioméricos (45-88% *ee*, Esquema 2.6).



Esquema 2.6

En 2010, Hayashi, Zhang y col.<sup>139</sup> publicaron la primera cicloadición organocatalítica asimétrica entre el isocianoacetato de metilo y varias sulfinilimas catalizadas por un alcaloide derivado de la chinchona. La reacción tuvo lugar con excelentes diastereoselectividades, pero moderados rendimientos y excesos enantioméricos (Esquema 2.7).



Esquema 2.7

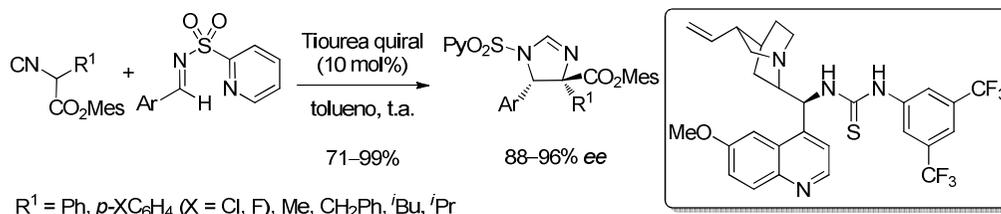
Más recientemente se ha descrito que la utilización de tioureas quirales, derivadas de la quinina, en la reacción de *N*-(2-piridil)sulfonyliminas con isocianoacetatos  $\alpha$ -sustituidos conduce a la formación de 2-imidazolininas con

138. X. T. Zhou, Y. R. Liu, L. X. Dai, L. J. Xia, M. H. Tang, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1331.

139. Z. E. Zhang, G. Lu, M. M. Chen, N. Lin, Y. B. Li, T. Hayashi, A. S. C. Chan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1715.

## Cicloadición formal [3+2] catalítica asimétrica entre isocianoacetatos y olefinas activadas

excelentes rendimientos<sup>140</sup>. Además, la reacción fue altamente *trans*-selectiva ( $\geq 99:1$ ) y enantioselectiva (88-96% *ee*) (Esquema 2.8).



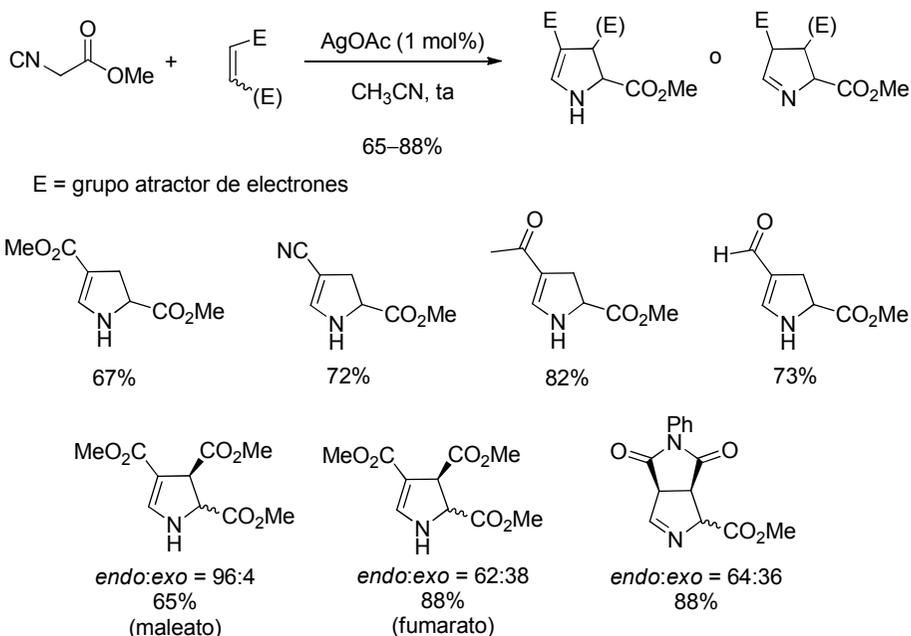
Esquema 2.8

### 2.3. ANTECEDENTES: REACCIONES DE CICLOADICIÓN FORMAL [3+2] ENTRE ISOCIANOACETATOS Y OLEFINAS ACTIVADAS

En 1999, el grupo de Grigg<sup>141</sup> describió el primer ejemplo de reacción de cicloadición formal [3+2] entre isocianoacetatos y olefinas activadas. Cuando se utilizó acrilato de metilo como dipolarófilo y AgOAc como catalizador se obtuvo la correspondiente  $\Delta^2$ -pirrolina con un 67% de rendimiento, pero sin ningún diastereocontrol. El empleo de otros dipolarófilos como acilonitrilo, metilvinilcetona, acroleína, maleato de metilo, fumarato de metilo y fenilmaleimida permitió el acceso a una gran variedad de  $\Delta^1$ -pirrolinas y  $\Delta^2$ -pirrolinas diferentemente sustituidas (Esquema 2.9).

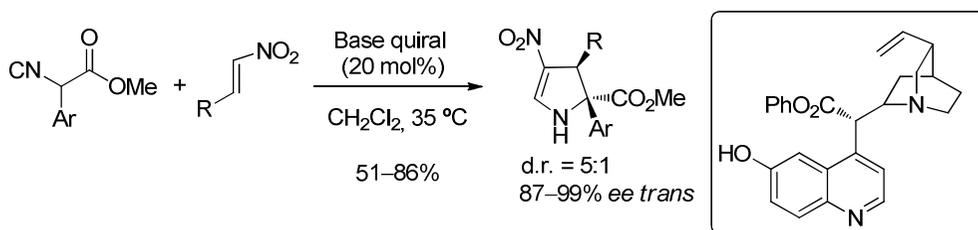
140. S. Nakamura, Y. Maeno, M. Ohara, A. Yamamura, Y. Funahashi, N. Shibata, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2960.

141. R. Grigg, M. I. Lansdell, M. Thorton-Pett, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2025.



Esquema 2.9

La primera versión catalítica asimétrica de la reacción entre isocianoacetatos y olefinas activadas fue descrita por Gong y col. en 2008<sup>39d</sup>. La reacción entre  $\alpha$ -arilisocianoacetatos y nitroolefinas, utilizando como base quiral una cantidad catalítica de un alcaloide derivado de cinchona, tuvo lugar con buenos rendimientos y excelentes excesos enantioméricos (Esquema 2.10).



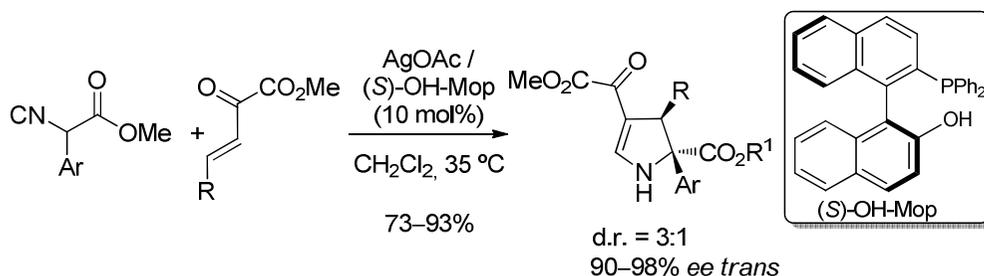
Esquema 2.10

Muy avanzado el trabajo experimental correspondiente a esta Tesis Doctoral han aparecido dos nuevos ejemplos de utilización de isocianoacetatos en reacciones de cicloadición catalítica asimétrica con olefinas activadas. En el año

39 d) C. Guo, M. -X. Xue, M. -K. Zhu, L. -Z. Gong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3414.

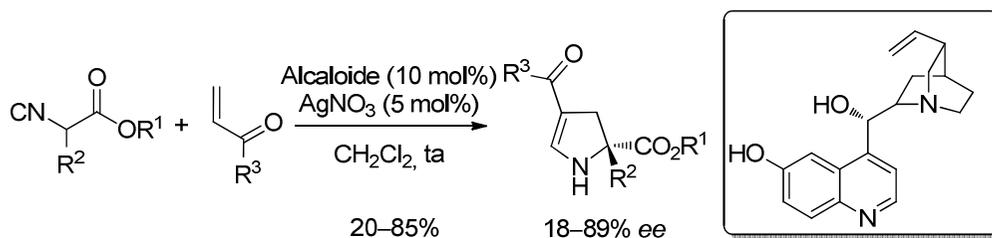
## Cicloadición formal [3+2] catalítica asimétrica entre isocianoacetatos y olefinas activadas

2011, de nuevo el grupo de Gong<sup>142</sup> describió la reacción entre  $\alpha$ -arilisocianoacetatos y  $\beta$ -cetoésteres catalizado por un complejo quiral de plata (Esquema 2.11). El sistema catalítico basado en la combinación de AgOAc y el ligando (S)-OH-Mop proporcionó las  $\Delta^2$ -pirrolinas correspondientes con altos rendimientos y elevadas enantioselectividades. Sin embargo, la diastereoselectividad obtenida fue moderada.



Esquema 2.11

Poco después, Escolano y col.<sup>143</sup> demostraron que la combinación de un alcaloide tipo cinchona con AgNO<sub>3</sub> es un catalizador eficaz para la reacción entre isocianoacetatos  $\alpha$ -arilsustituídos y cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. Los correspondientes 2,3-dihidropirroles se obtuvieron con rendimientos y excesos enantioméricos moderados (Esquema 2.12).



Esquema 2.12

142. J. Song, C. Guo, P. H. Chen, J. Yu, S. W. Luo, L. Z. Gong, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7786.

143. C. Arróniz, A. Gil-González, V. Semak, C. Escolano, J. Bosh, M. Amat, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3755.

## 2.4. PLANTEAMIENTO GENERAL Y OBJETIVOS

Las  $\Delta^1$ -o  $\Delta^2$ -pirrolinas son motivos estructurales presentes en numerosos productos naturales, por ejemplo podemos encontrar estos heterociclos en el esqueleto de feromonas, alcaloides, esteroides, porfirinas y clorofilas<sup>144</sup>. Además, presentan un amplio rango de propiedades biológicas y son importantes intermedios sintéticos. Por ejemplo, las  $\Delta^1$ -pirrolinas presentan un centro proquiral (imina cíclica) que es susceptible a la adición de nucleófilos, lo que constituye una alternativa muy atractiva para la preparación de pirrolidinas.

Según acaba de presentarse, la reacción de cicloadición [3+2] entre isocianoacetatos y olefinas activadas es un procedimiento muy eficaz para la formación de  $\Delta^1$ - o  $\Delta^2$ -pirrolinas. Es importante destacar que la utilización de isocianoacetatos  $\alpha$ -sustituídos facilitaría el acceso a pirrolinas con un centro cuaternario en posición C-2. La posterior reacción de reducción o adición al enlace C=N permitiría la preparación de pirrolidinas con un patrón de sustitución difícilmente accesible mediante los métodos descritos hasta el momento para la síntesis de pirrolidinas enantioenriquecidas<sup>145</sup>.

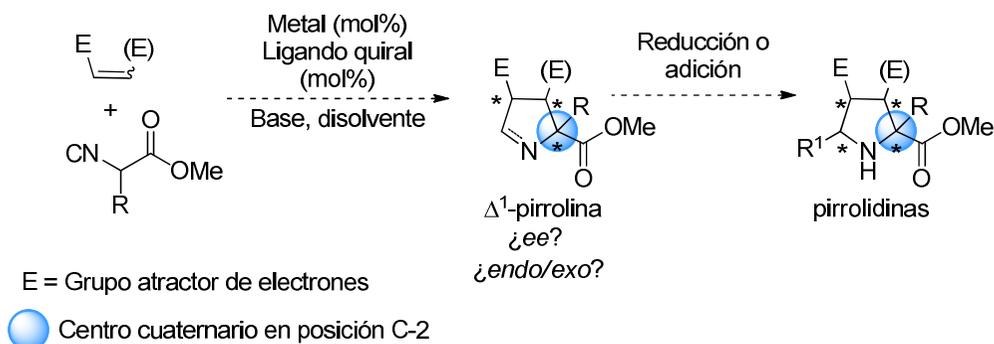
Por lo tanto, nos planteamos como objetivo general del presente capítulo desarrollar una versión catalítica asimétrica de la reacción entre isocianoacetatos y olefinas activadas. Como punto de partida se emplearían las condiciones de reacción puestas a punto anteriormente en nuestro grupo de investigación, pero sin descartar el uso de otros metales y ligandos que puedan mejorar la diastereoselectividad o la enantioselectividad del proceso. Una vez optimizadas las condiciones de reacción se estudiaría la generalidad estructural del proceso en relación a la sustitución en la posición  $\alpha$  del isocianoacetato y en el dipolarófilo. Posteriormente se estudiarían posibles transformaciones sintéticas de las pirrolinas resultantes (Esquema 2.13).

---

144 a) W. Milyk, J. A. Palka, *Comp. Biochem. Physiol.* **2000**, *125*, 265. b) A. Stapon, R. Li, C. A. Townsend, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8486.

145. Por ejemplo, la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y olefinas activadas, posiblemente el método más eficaz descrito hasta el momento para la preparación de este tipo de compuestos, conduce siempre a pirrolidinas 2,5-disustituídas (ver Capítulo 1).

## Cicloaddición formal [3+2] catalítica asimétrica entre isocianoacetatos y olefinas activadas



Esquema 2.13

### 2.5. REACCIÓN DE CICLOADICIÓN [3+2] CATALÍTICA ASIMÉTRICA ENTRE ISOCIANOACETATOS Y OLEFINAS ACTIVADAS

#### 2.5.1. Síntesis de isocianoacetatos diferentemente sustituidos

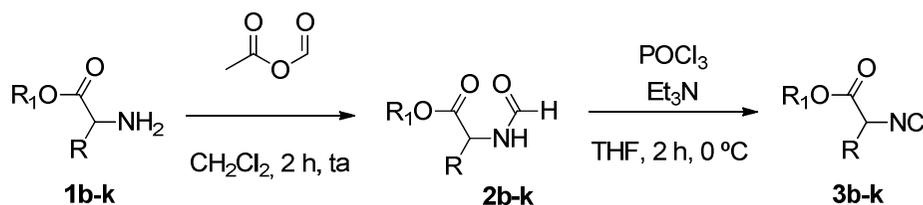
Con el propósito de disponer de una amplia gama de sustratos de naturaleza lo más variada posible, decidimos sintetizar isocianoacetatos diferentemente sustituidos en posición  $\alpha$ . Para su preparación recurrimos a los métodos descritos en la bibliografía<sup>146</sup>.

Así los sustratos **3b-k** fueron sintetizados a partir de los correspondientes amino ésteres comerciales **1b-k** en dos pasos de reacción con rendimientos globales entre el 55 y el 80%. En primer lugar se forman las formamidas **2b-k** mediante reacción con anhídrido acético fórmico<sup>147</sup> que, a continuación, se deshidratan en presencia de oxiclورو de fósforo para formar los isocianoacetatos **3b-k**<sup>148</sup> (Tabla 2.1).

146. R. V. A. Orru, A. L. Spek, M. Lutz, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3759.

147. El anhídrido acético fórmico fue preparado mediante la mezcla de anhídrido acético (1 equiv.) y ácido fórmico (1.2 equiv.) a 55 °C durante 2 h.

148. El último paso, la deshidratación de la amida, es una transformación muy delicada debido a que se necesita una pureza muy elevada tanto de la amida como del oxiclورو de fósforo.

**Tabla 2.1.** Síntesis de los derivados de isocianoacetato

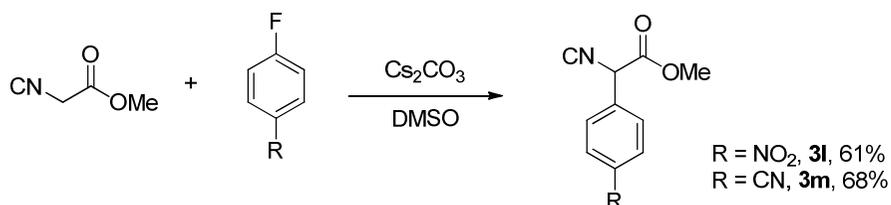
Entrada	R	R <sup>1</sup>	Producto	Rdto. (%) <sup>a</sup>
1	Ph	Me	<b>3b</b>	55
2	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	<b>3c</b>	64
3	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	<b>3d</b>	65
4	Me	Me	<b>3e</b>	60
5	Et	Me	<b>3f</b>	59
6	CH <sub>2</sub> Ph	Et	<b>3g</b>	62
7	<sup>i</sup> Pr	Me	<b>3h</b>	80
8	<sup>s</sup> Bu	Me	<b>3i</b>	75
9	<sup>t</sup> Bu	Me	<b>3j</b>	63
10	CH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> Ph	Me	<b>3k</b>	60

<sup>a</sup> Rendimiento global.

Para el caso de los sustratos **3l** y **3m** empleamos un método de síntesis distinto, que consistía en una sustitución nucleófila aromática entre el isocianoacetato de metilo comercial y el 4-fluoro-nitrobenzoceno o 4-fluoro-cianobenceno en DMSO en presencia de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub><sup>149</sup> (Esquema 2.14).

149. C. Lalli, M. J. Bouma, D. Bonne, G. Masson, J. Zhu, *Chem. Eur. J.* **2010**, *17*, 880.

## Cicloadición formal [3+2] catalítica asimétrica entre isocianoacetatos y olefinas activadas



**Esquema 2.14**

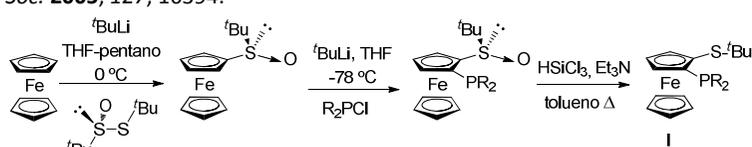
Estos isocianoacetatos así obtenidos son relativamente estables, pero es recomendable su rápida utilización una vez sintetizados, o bien su conservación a baja temperatura si no van a ser utilizados en varios días. Tanto la manipulación como el almacenamiento de dichas sustancias requieren extremar las medidas de seguridad ya que son sustancias conocidas por su desagradable olor y elevada toxicidad<sup>150</sup>.

### 2.5.2. Reacción modelo. Optimización de las condiciones de reacción

Como reacción modelo se escogió la cicloadición del isocianoacetato de metilo (**3a**) con *N*-fenilmaleimida (**4**), ambos comercialmente accesibles. Para comenzar nuestro estudio escogimos las condiciones de reacción previamente puestas a punto en nuestro grupo de investigación en cicloadiciones 1,3-dipolares utilizando  $\alpha$ -iminoésteres: Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (10 mol%) como fuente metálica, ligando Fesulphos (**I**)<sup>151</sup> (10 mol%) como inductor quiral, Et<sub>3</sub>N (30 mol%) como base y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente. Utilizando estas condiciones obtuvimos los productos de cicloadición deseados con un rendimiento del 66%. Sin embargo, tanto la diastereoselectividad (mezclas *cis:trans*, 55:45) como la enantioselectividad (10%

150. Ver parte experimental para más detalles.

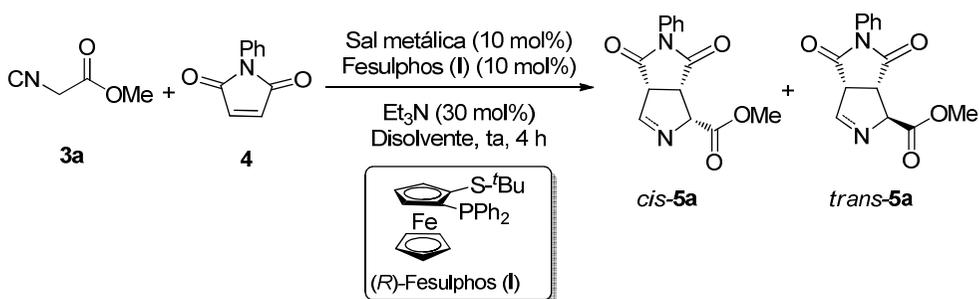
151. Síntesis de los ligandos Fesulphos I: nuestro grupo de investigación ha puesto a punto un procedimiento modular para la síntesis de los ligandos Fesulphos a partir de ferroceno que permite la introducción de un amplio rango de sustituyentes en los átomos de azufre y fósforo. Este método consiste en una secuencia de tres etapas: sulfinilación asimétrica del anión litado del ferroceno, reacción de *orto*-fosfinilación diastereoselectiva dirigida por el grupo sulfinilo y reducción del sulfóxido a tioéter. a) J. Priego, O. García Mancheño, S. Cabrera, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1346. b) J. Priego, O. García Mancheño, S. Cabrera, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2001**, 2026. Véase, referencia 78: S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16394.



*ee*, diastereómero mayoritario) del proceso fueron insatisfactorias (Tabla 2.2, entrada 1). Cuando se utilizó CH<sub>3</sub>CN como disolvente, siguiendo las condiciones descritas en la bibliografía para este tipo de procesos<sup>141</sup>, se obtuvieron resultados sólo ligeramente mejores (entrada 2).

Tomando como punto de partida estos resultados, decidimos realizar un estudio sistemático de las condiciones de reacción. En primer lugar analizamos el efecto del complejo metálico en la reacción. En este primer barrido utilizamos sales de cobre (I) y plata (I), que son las que habían ofrecido mejores resultados en cicloadiciones referibles. Cuando se utilizó AgOAc se observó una ligera mejora en la diastereoselectividad (*cis:trans* = 63:37), aunque acompañado por un significativo descenso en la reactividad y una enantioselectividad prácticamente nula (entrada 3). Por otro lado, la naturaleza del contraión de la sal de cobre (I) utilizada parece no tener una influencia significativa en el proceso (comparar entradas 2 y 4).

**Tabla 2.2 . Efecto de la sal metálica**



Entrada	Sal metálica	Disolvente	<i>cis/trans</i> <sup>a</sup>	Rdto. (%) <sup>b</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>c</sup>
1	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	55/45	32	10
2	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	CH <sub>3</sub> CN	55/45	42	17
3	AgOAc	CH <sub>3</sub> CN	63/37	37	2
4	CuOAc	CH <sub>3</sub> CN	55/45	40	13

<sup>a</sup> Proporción determinada por <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>b</sup> Rendimiento del producto *cis*-3a tras columna cromatográfica. <sup>c</sup> Determinado por HPLC (Daicel Chiralpak AS-H).

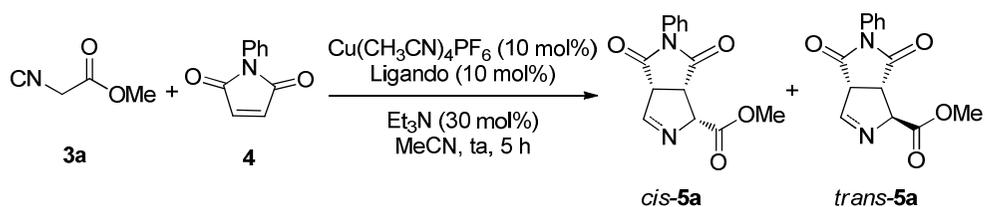
141. R. Grigg, M. I. Lansdell, M. Thorton-Pett, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2025.

## Cicloadición formal [3+2] catalítica asimétrica entre isocianoacetatos y olefinas activadas

A la vista de los resultados resumidos en la Tabla 2.2 elegimos como fuente metálica el complejo  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  y pasamos a evaluar el efecto del ligando quiral en la reacción. Para ello se utilizó una amplia batería de ligandos bidentados comerciales con coordinación P-P, P-N y P-S. De los resultados obtenidos (Tabla 2.3) se pueden destacar las siguientes conclusiones:

- La reactividad observada es bastante similar para todos los ligandos utilizados, obteniéndose rendimientos moderados en todos los casos estudiados (48-65%).
- La diastereoselectividad *cis/trans* observada fue muy pobre en todos los casos, independientemente del ligando quiral utilizado (proporciones entre 53/47 y 67/33 a favor del isómero *cis*).
- Los excesos enantioméricos obtenidos para el aducto mayoritario *cis* fueron muy bajos, inferiores a los obtenidos anteriormente con el ligando Fesulphos (entrada 1), excepto para los ligandos (*R*)-DTBM-Segphos **X** (entrada 10, 25% *ee*) y el ligando Taniaphos **III** (entrada 3, 37% *ee*). La utilización del derivado del ligando Taniaphos **IV** con grupos ciclohexilo en lugar de fenilo conduce a una caída en el exceso enantiomérico (comparar entradas 3 y 4).

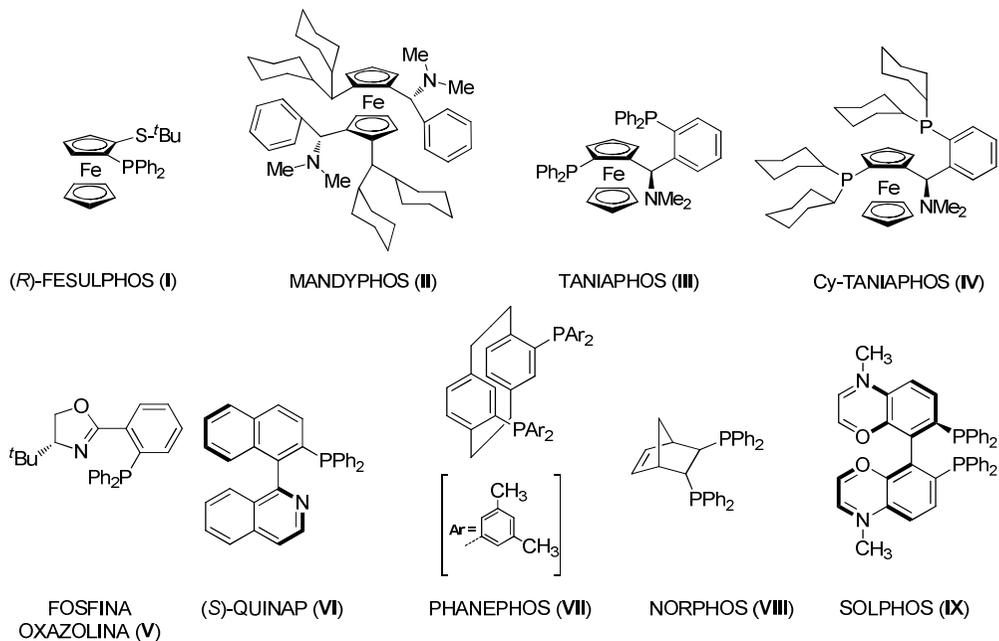
**Tabla 2.3.** Influencia del ligando quiral en la reacción de isocianoacetato de metilo con *N*-fenilmaleimida



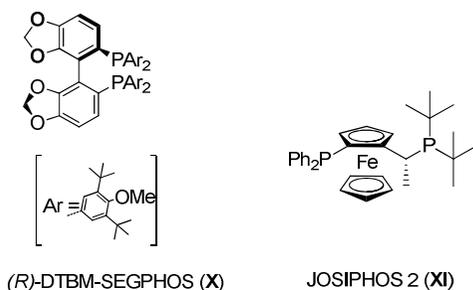
Entrada	Ligando	<i>cis/trans</i> <sup>a</sup>	Rdto. (%) <sup>b,f</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>c,d</sup>
1	( <i>R</i> )-Fesulphos ( <b>I</b> )	55/45	42	17
2	Mandyphos ( <b>II</b> )	57/43	N.D. <sup>e</sup>	2
3	Taniaphos ( <b>III</b> )	67/33	21	37

4	Cy-Taniaphos (IV)	54/46	N.D.	3
5	Fosfina oxazolina (V)	55/45	N.D.	3
6	(S)-Quinap (VI)	59/41	N.D.	2
7	Phanephos (VII)	62/38	N.D.	4
8	Norphos (VIII)	53/47	N.D.	0
9	Solphos (IX)	53/47	N.D.	5
10	(R)-DTBM-Segphos (X)	63/37	22	25
11	Josiphos 2 (XI)	60/40	N.D.	0

<sup>a</sup> Determinado por <sup>1</sup>H RMN en la mezcla de reacción. <sup>b</sup> Rendimiento del producto *cis*-5a tras columna cromatográfica. <sup>c</sup> *ee* del producto *cis*-5a determinado por HPLC (Daicel Chiralpak AS-H). <sup>d</sup> El exceso enantiomérico se determinó en el crudo de reacción tras filtración sobre celita. <sup>e</sup> N.D.: no determinado. <sup>f</sup> Sólo en los casos en los que se obtuvo un *ee* mayor del 10% se determinó el rendimiento tras comatografía en columna.



## Cicloadición formal [3+2] catalítica asimétrica entre isocianoacetatos y olefinas activadas



Dado que cambiando la naturaleza del ligando no conseguimos mejorar los excesos enantioméricos por encima del 37% obtenido con el complejo  $\text{Cu}^I$ /Taniaphos, decidimos volver a evaluar el efecto del complejo metálico en la reacción.

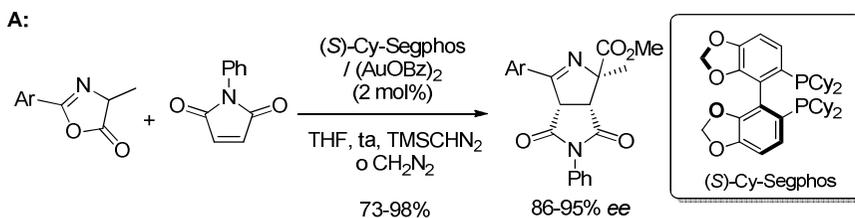
Como se ha indicado en la introducción de este capítulo, los mejores resultados obtenidos hasta el momento en procesos de catálisis asimétrica utilizando isocianoacetatos se habían logrado empleando complejos quirales de  $\text{Au}^I$  (ver precedente de Hayashi<sup>133</sup>, Esquema 2.5). Además, recientemente se habían descrito varios ejemplos de cicloadición [3+2] asimétricas catalizadas por complejos de oro.

En el año 2007, el grupo de Toste<sup>152</sup> describió la primera versión catalítica asimétrica de cicloadición 1,3-dipolar entre azalactonas y alquenos activados. La reacción tuvo lugar con gran control de la diastereo- y enantioselectividad cuando se utilizó el complejo  $\text{Au}^I$ /(S)-Cy-Segphos (Esquema 2.15, A). Posteriormente, Nájera y col.<sup>153</sup> describieron el mismo proceso utilizando un dímero de oro derivado del ligando Segphos como catalizador (Esquema 2.15, B).

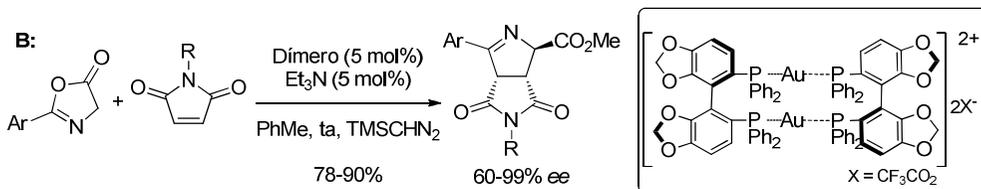
133. Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6406.

152. a) A. D. Melhado, M. Luparia, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12638. b) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351. c) A. D. Melhado, G. W. Amarante, Z. J. Wang, M. Luparia, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3517.

153. M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, *Synlett* **2012**, *23*, 62.



A. D. Melhado, M. Luparia, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12638.



M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, *Synlett* **2012**, *23*, 62.

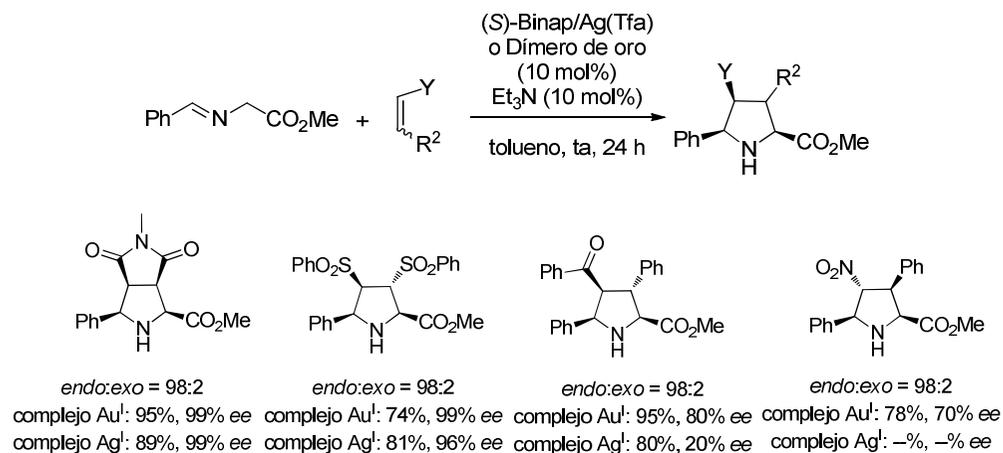
### Esquema 2.15

El mismo grupo de investigación había descrito anteriormente que el mismo dímero de oro era un excelente catalizador para la cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino y una amplia gama de olefinas activadas<sup>154</sup>. Este complejo ofrecía por lo general mejores resultados que el correspondiente ligando quiral formado a partir de una sal de Ag<sup>155</sup> (Esquema 2.16).

154. a) C. Nájera, M. G. Retamosa, J. M. Sansano, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4025. b) C. Nájera, M. G. Retamosa, J. M. Sansano, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2913.

155. M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, A. Cósaz, F. P. Cossío, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14224.

## Cicloadición formal [3+2] catalítica asimétrica entre isocianoacetatos y olefinas activadas



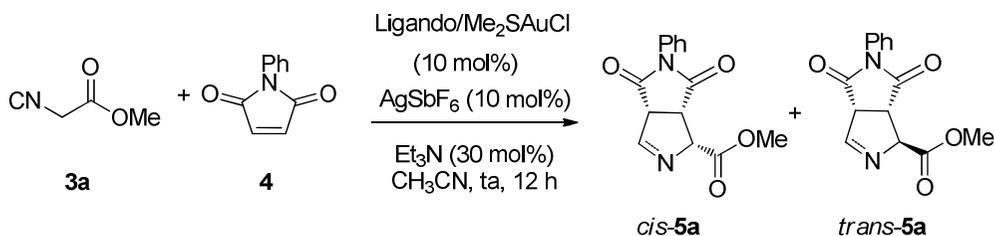
M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, A. Cósaz, F. P. Cossío, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14224

### Esquema 2.16

Por lo tanto, teniendo en cuenta estos precedentes, decidimos evaluar el comportamiento de la utilización de complejos quirales de oro en la reacción de cicloadición entre el isocianoacetato de metilo y la *N*-fenilmaleimida.

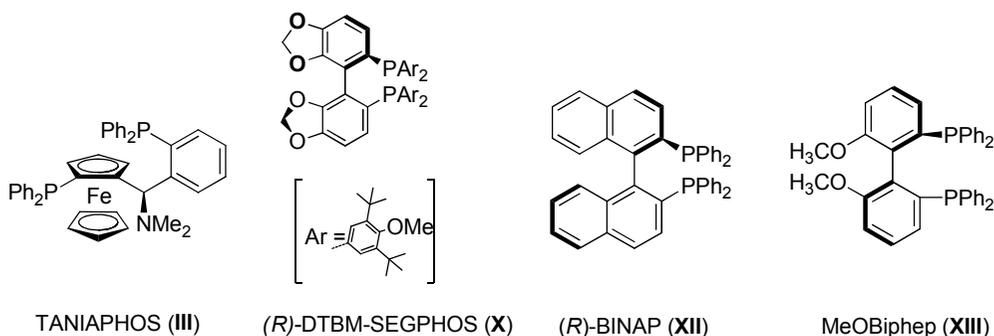
En primer lugar, se llevó a cabo la reacción utilizando complejos catiónicos de Au<sup>I</sup> generados a partir de Me<sub>2</sub>SAuCl y AgSbF<sub>6</sub> en combinación con un ligando quiral<sup>156</sup>. Así mismo, se utilizó CH<sub>3</sub>CN como disolvente y Et<sub>3</sub>N como base, que habían ofrecido los mejores resultados en el estudio anterior con complejos de Cu y Ag (Tabla 2.4). La reactividad observada fue similar aunque la diastereoselectividad se mejoró hasta una relación 80/20 en favor nuevamente del aducto *cis*. Sin embargo, la enantioselectividad obtenida continuó siendo insatisfactoria. No obstante, los mejores resultados se obtuvieron nuevamente cuando se utilizó el ligando (*R*)-DTBM-Segphos (**X**) (35% ee, entrada 4).

156. El complejo (*R*)-DTBM-Segphos (AuCl)<sub>2</sub> se preparó mediante reacción entre Me<sub>2</sub>SAuCl y el ligando en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Una vez aislado el complejo, mediante concentración a sequedad y purificación por columna, es estable a temperatura ambiente. El correspondiente complejo catiónico se forma in situ mediante la reacción de una sal de plata. Ver parte experimental para más detalles.

**Tabla 2.4.** Reacción catalizada por complejos quirales de Au

Entrada	Ligando	<i>cis/trans</i> <sup>a</sup>	Rdto. (%) <sup>b</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>c</sup>
1	( <i>R</i> )-Binap ( <b>XII</b> )	55/45	26	7
2	Taniaphos ( <b>III</b> )	63/37	45	5
3	MeOBiphep ( <b>XIII</b> )	55/45	35	0
4	( <i>R</i> )-DTBM-Segphos ( <b>X</b> )	80/20	35	35

<sup>a</sup> Proporción determinada por <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>b</sup> Rendimiento del producto *cis*-**5a** tras columna cromatográfica. <sup>c</sup> Determinado por HPLC (Daicel Chiralpak AS-H).



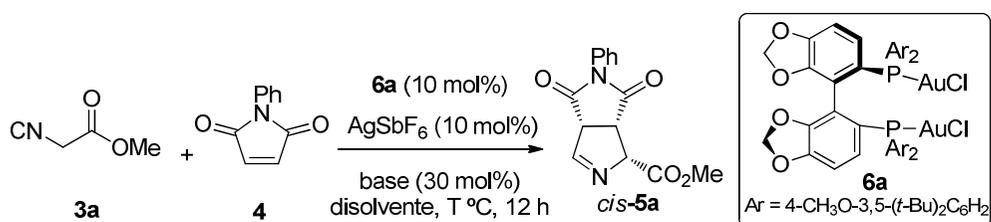
Teniendo en cuenta los prometedores resultados obtenidos con el complejo Au<sup>I</sup>/(*R*)-DTBM-Segphos (**X**), decidimos proceder a la optimización del resto de condiciones de reacción (disolvente, temperatura, base y carga catalítica) con el fin de mejorar estos resultados (Tabla 2.5).

En primer lugar llevamos a cabo un pequeño estudio del efecto del disolvente (entradas 1-4). Cuando se utilizó CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se observó un ligero aumento de la reactividad y enantioselectividad, manteniéndose los mismos niveles de

## Cicloadición formal [3+2] catalítica asimétrica entre isocianoacetatos y olefinas activadas

diastereoselectividad (entrada 1). Sin embargo cuando se utilizó MeCN se observó un descenso tanto en el rendimiento como en el exceso enantiomérico (entrada 2). La utilización de tolueno conduce a un aumento mucho más significativo de la diastereo- y enantioselectividad, detectándose únicamente el aducto *cis* en el crudo de reacción y con un exceso enantiomérico del 71% (entrada 3). Finalmente, el rendimiento de la reacción se incrementó significativamente, conservándose los mismos niveles de diastereo- y enantioselectividad cuando se utilizó THF como disolvente (entrada 4).

**Tabla 2.5.** Optimización de las condiciones de reacción



Entrada	Base	Disolvente	<i>cis/trans</i> <sup>a</sup>	Rdto. (%) <sup>b</sup>	ee ( <i>cis</i> ) (%) <sup>c</sup>
1	$\text{Et}_3\text{N}$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	80/20	55	50
2	$\text{Et}_3\text{N}$	$\text{CH}_3\text{CN}$	80/20	35	35
3	$\text{Et}_3\text{N}$	tolueno	>98/<2	50	71
4	$\text{Et}_3\text{N}$	THF	>98/<2	71	70
5	--	THF	--	--	--
6	$i\text{Pr}_2\text{EtN}$	THF	>98/<2	65	68
7	DBU	THF	60/40	69	29
8	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	THF	>98/<2	63	65
9 <sup>d</sup>	$\text{Et}_3\text{N}$	THF	>98/<2	70	79

<sup>a</sup> Proporción determinada por  $^1\text{H}$  RMN del crudo de reacción. <sup>b</sup> Rendimiento del producto *cis*-**5a** tras columna cromatográfica. <sup>c</sup> Determinado por HPLC (Daicel Chiralpak AS-H). <sup>d</sup> Reacción realizada a 0 °C.

A continuación se pasó a estudiar el efecto de la base en la reacción. En primer lugar se comprobó que la presencia de la base era indispensable para que la reacción tuviera lugar (entrada 5). La utilización de otras bases de tipo amina

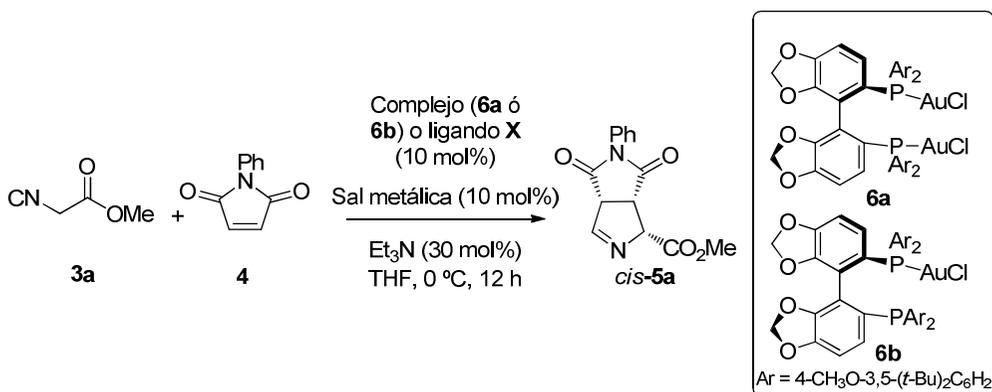
conduce a resultados similares en reactividad a los obtenidos con  $\text{Et}_3\text{N}$ , pero acompañados de un descenso de la enantioselectividad (entradas 6-8).

La disminución de la temperatura a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  conduce a un ligero aumento de la enantioselectividad (entrada 9). Sin embargo, una mayor disminución de la temperatura se tradujo en una pérdida muy notable de reactividad.

Seguidamente se pasó a estudiar el efecto de la sal de plata en la reacción (Tabla 2.6). En primer lugar comprobamos que la formación del complejo catiónico de Au es crítica para que la reacción tuviera lugar, ya que cuando no se añade una sal de plata no se observa la formación de producto (entrada 1). Cuando se utilizó un 20 mol% de sal de plata, lo que debería conducir a la formación del complejo dicatiónico de Au, la reacción tuvo lugar con peor enantioselectividad (entrada 2). Así mismo, cuando se utilizó el complejo formado por (*R*)-DTBM-Segphos (**X**) y  $\text{AgBF}_6$  en ausencia de Au la reacción transcurrió con peores diastereoselectividades y enantioselectividades (entrada 3).

Basándonos en estos resultados, nos planteamos la posibilidad de utilizar el complejo de Au monometálico **6b** en lugar del complejo bimetálico **6a**, reduciendo de esta manera la cantidad de Au neta necesaria para llevar a cabo la reacción. Para nuestra satisfacción, cuando se llevó a cabo la reacción en presencia del complejo **6b** (10 mol%) y  $\text{AgSbF}_6$  (10 mol%) se obtuvo el correspondiente aducto con resultados equivalentes de reactividad y selectividad (entrada 4).

**Tabla 2.6.** Efecto de la sal de plata



## Cicloadición formal [3+2] catalítica asimétrica entre isocianoacetatos y olefinas activadas

Entrada	Ligando	Sal metálica	<i>cis/trans</i> <sup>a</sup>	Rdto. (%) <sup>b</sup>	<i>ee (cis)</i> (%) <sup>c</sup>
1 <sup>d</sup>	<b>6a</b>	--	--	--	--
2 <sup>e</sup>	<b>6a</b>	AgSbF <sub>6</sub>	>98/<2	70	55
3	<b>X</b>	AgSbF <sub>6</sub>	80/20	68	70
4	<b>6b</b>	AgSbF <sub>6</sub>	>98/<2	70	78
5	<b>6b</b>	AgBF <sub>4</sub>	>98/<2	60	66
6	<b>6b</b>	AgClO <sub>4</sub>	>98/<2	63	72
7 <sup>f</sup>	<b>6b</b>	AgSbF <sub>6</sub>	>98/<2	61	54

<sup>a</sup> Proporción determinada por <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>b</sup> Rendimiento del producto *cis*-**5a** tras columna cromatográfica. <sup>c</sup> Determinado por HPLC (Daicel Chiralpak AS-H). <sup>d</sup> Reacción en ausencia de sal de plata. <sup>e</sup> 20 mol% de AgSbF<sub>6</sub>. <sup>f</sup> 5 mol% de catalizador.

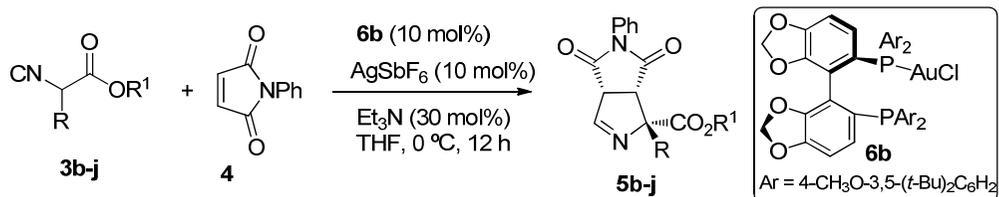
También se estudió el efecto del contraión del complejo catiónico, mediante la utilización de otras sales de plata como AgBF<sub>4</sub> y AgClO<sub>4</sub>, pero en ambos casos se obtuvieron peores enantioselectividades (entradas 5 y 6).

Por último, se intentó optimizar la carga catalítica necesaria para llevar a cabo la reacción. Sin embargo, al reducir la cantidad de catalizador hasta un 5 mol% observamos una notable pérdida de reactividad y enantioselectividad (entrada 7).

Por consiguiente, se puede concluir que las mejores condiciones encontradas para la cicloadición entre el isocianoacetato de metilo con *N*-fenilmaleimida son las siguientes: utilización del complejo catiónico de Au<sup>I</sup>/**6b** (10 mol%) como catalizador, Et<sub>3</sub>N (30 mol%) como base, en THF a 0 °C.

### 2.5.3. Cicloadición [3+2] con isocianoacetatos α-sustituídos

Una vez encontradas las condiciones idóneas de reacción, procedimos a estudiar el alcance estructural del proceso. Para ello, se efectuó la reacción entre la *N*-fenilmaleimida y una amplia variedad de isocianoacetatos α-sustituídos (Tabla 2.7).

**Tabla 2.7.** Reacción de cicloadición [3+2] de **4** con diversos isocianoacetatos

Entrada	R	R <sup>1</sup>	Producto	Rdto. (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	Ph	Me	<b>5b</b>	55	92
2	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	<b>5c</b>	60	87
3	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	<b>5d</b>	--	--
4	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	<b>5l</b>	--	--
5	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	<b>5m</b>	--	--
6	Me	Me	<b>5e</b>	65	85
7	Et	Me	<b>5f</b>	71	87
8	CH <sub>2</sub> Ph	Et	<b>5g</b>	54	83
9	<sup>i</sup> Pr	Me	<b>5h</b>	70	95
10	<sup>s</sup> Bu	Me	<b>5i</b>	62	97
11	<sup>t</sup> Bu	Me	<b>5j</b>	69	96
12	CH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> Ph	Me	<b>5k</b>	68	80(95) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Rendimiento tras purificación cromatográfica. <sup>b</sup> Determinación por HPLC (la columna quiral utilizada en cada caso se detalla en la parte experimental, Capítulo 5). <sup>c</sup> Entre paréntesis exceso enantiomérico determinado tras recristalización en <sup>i</sup>PrOH.

En presencia de un 10 mol% de catalizador, los isocianoacetatos **3b** y **3c** sustituidos en posición  $\alpha$  con un grupo fenilo o *m*-tolilo, mostraron buena reactividad a 0 °C, obteniéndose las correspondientes  $\Delta^1$ -pirrolinas con completa *cis*-selectividad y enantioselectividades del 92% y 87%, respectivamente (entradas 1 y 2), superiores en ambos casos a las alcanzadas en la reacción modelo. Sin embargo, cuando se probaron los isocianoacetatos **3d** y **3l-m** con grupos atradores de electrones en el grupo arilo no se obtuvo el producto de cicloadición esperado, sino una mezcla compleja de reacción (entradas 3-5)<sup>157</sup>.

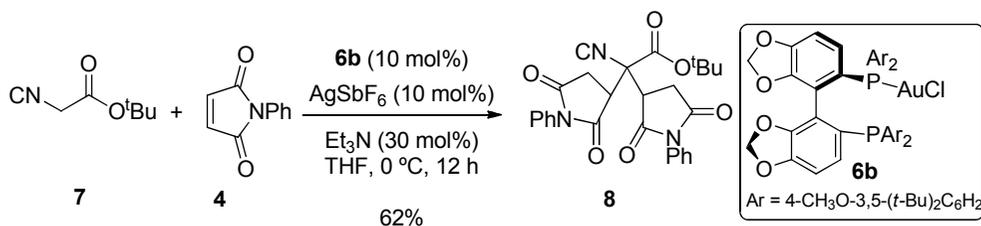
Es interesante destacar que los isocianoacetatos con sustituyentes alquílicos también son compatibles con el sistema catalítico (entradas 6-11). Hasta donde nosotros conocemos, estas reacciones constituyen el primer ejemplo de utilización de isocianoacetatos  $\alpha$ -alquil sustituidos en catálisis asimétrica. Particularmente notable fue el excelente enantiocontrol obtenido con los sustratos que poseían los sustituyentes más voluminosos (<sup>i</sup>Pr, <sup>s</sup>Bu, <sup>t</sup>Bu, 95-97% *ee*, entradas 9-11), lo que refleja la sensibilidad de la reacción a los efectos estéricos en la estructura del isocianoacetato. Por último, se probó el sustrato **3j** con un tioéter como sustituyente, que dio lugar a la correspondiente  $\Delta^1$ -pirrolina con buen rendimiento y un 80% *ee*. Es interesante destacar que en este caso el exceso enantiomérico pudo incrementarse hasta  $\geq 95\%$  mediante una simple recristalización en isopropanol (entrada 12).

A raíz de estos resultados pensamos que un aumento del impedimento estérico del sustituyente del grupo éster podría traducirse en un aumento en la enantioselectividad. Sin embargo, la reacción entre el isocianoacetato de *tert*-butilo y la *N*-fenilmaleimida no dio lugar al producto deseado sino al producto correspondiente de la doble adición sobre la maleimida<sup>158</sup> (Esquema 2.17).

---

157. En estas reacciones se obtuvo como producto mayoritario el aducto de adición del isocianoacetato correspondiente sobre la *N*-fenilmaleimida (Rdto = 55-65%). Ver parte experimental.

158. Ejemplo de adición enantioselectiva de isocianoacetatos  $\alpha$ -sustituidos con maleimidias: J. -F. Bai, L. -L. Wang, L. Peng, Y. -L. Guo, L. -N. Jia, F. Tian, G. -Y. Xu, L. -X. Wang, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2947. En este ejemplo se describe una adición de Michael entre isocianoacetatos  $\alpha$ -sustituidos y maleimidias catalizado por una tiourea quiral.



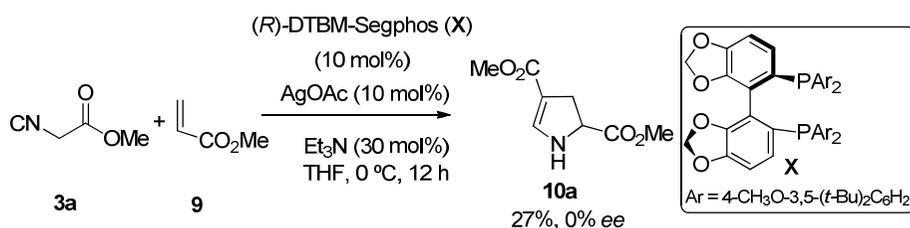
Esquema 2.17

#### 2.5.4. Cicloadición formal [3+2] de isocianoacetatos con otras olefinas activadas

A continuación, con el propósito de ampliar el alcance estructural del proceso abordamos el estudio del comportamiento de otros aceptores de Michael en la cicloadición.

##### ➤ Olefinas monoactivadas

En primer lugar estudiamos la reacción con el acrilato de metilo. Utilizando las condiciones de reacción optimizadas para el caso de la *N*-fenilmaleimida (**6b**/AgSbF<sub>6</sub> (10 mol%), Et<sub>3</sub>N (30 mol%), en THF a 0 °C), la reacción no tuvo lugar, recuperándose los productos de partida tras 48 h de reacción. Al contrario que en el caso de la fenilmaleimida se obtuvieron mejores resultados al utilizar un complejo quiral de Ag como catalizador<sup>141</sup>. Así, cuando se utilizó el ligando DTBM-Segphos (**X**) se obtuvo la Δ<sup>2</sup>-pirrolina deseada pero con un rendimiento bajo (27%) y con nula enantioselectividad (Esquema 2.18).



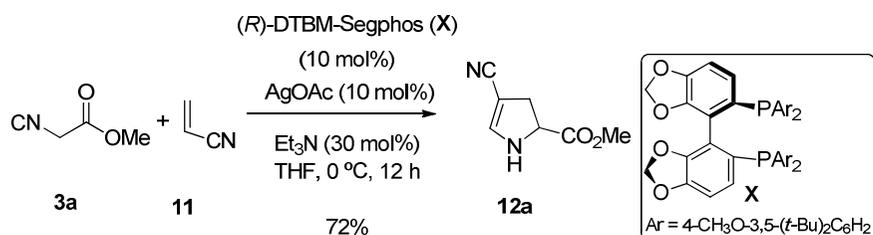
Esquema 2.18

Al utilizar las condiciones de reacción optimizadas para la *N*-fenilmaleimida tampoco se observó reacción cuando se utilizó acrilonitrilo, recuperándose los materiales de partida tras 48 h. En cambio, la utilización del complejo AgOAc/(*R*-

141. R. Grigg, M. I. Lansdell, M. Thorton-Pett, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2025.

## Cicloadición formal [3+2] catalítica asimétrica entre isocianoacetatos y olefinas activadas

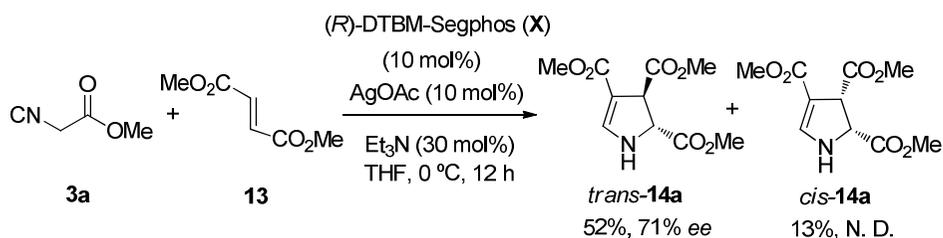
DTBM-Segphos (**X**) como catalizador, proporcionó un único cicloaducto con buen rendimiento (72%) pero igualmente racémico (Esquema 2.19).



Esquema 2.19

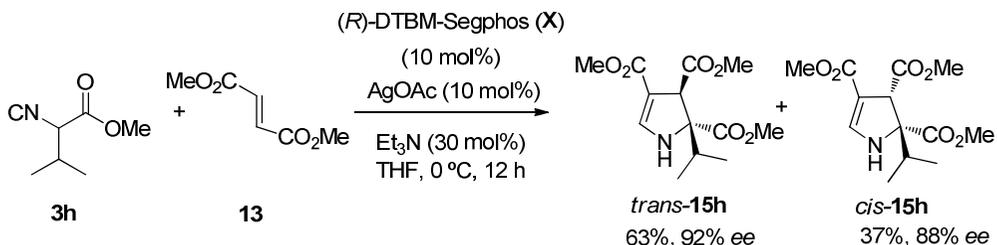
### ➤ Olefinas diactivadas

En primer lugar se estudió la reacción entre el isocianoacetato de metilo **3a** y el fumarato de dimetilo. De nuevo, al utilizar las condiciones estándar (**6b**/AgSbF<sub>6</sub> (10 mol%), Et<sub>3</sub>N (30 mol%), en THF a 0 °C) no se observó producto de reacción. Afortunadamente, cuando se utilizó la combinación de AgOAc y el ligando DTBM-segphos (**X**) se obtuvieron las pirrolinas correspondientes como mezcla de diastereoisómeros (*trans*:*cis*= 4:1, Esquema 2.20). El exceso enantiomérico del isómero mayoritario *trans* resultó ser del 71% *ee*.



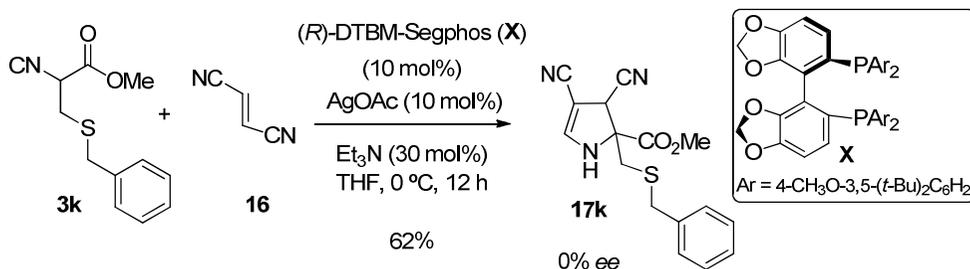
Esquema 2.20

A la vista de estos resultados decidimos repetir la reacción con el isocianoacetato **3h**, que nos había proporcionado mejores inducciones asimétricas en la reacción modelo con la *N*-fenilmaleimida. Como preveíamos, en este caso se aislaron los aductos *trans* y *cis* con inducción asimétrica superior (92% *ee* y 88% *ee*, respectivamente). Por el contrario, se observó una pérdida acusada en la diastereoselectividad (*trans*:*cis* = 63:37, Esquema 2.21).



Esquema 2.21

A continuación, se estudió el comportamiento del fumaronitrilo, observándose resultados similares. No se observó reacción al tratar el isocianoacetato **3k** con el fumaronitrilo (**16**) en presencia del catalizador de oro **6b**, tras 48 h de reacción. Cuando se empleó la combinación de AgOAc con el ligando **X** se llegó a obtener un único cicloadducto con buen rendimiento pero, como en los casos anteriores, sin inducción asimétrica (Esquema 2.22).



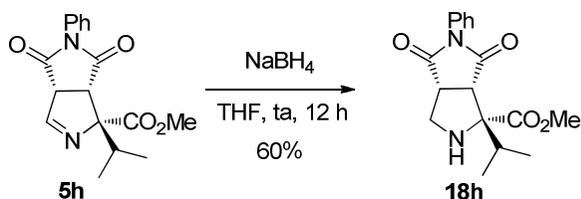
Esquema 2.22

### 2.5.5. Aplicaciones sintéticas

Como se ha indicado anteriormente, la reacción de cicloadición [3+2] entre isocianoacetatos y olefinas activadas ofrece una ruta muy eficaz para la preparación de  $\Delta^1$ -pirrolinas enantioenriquecidas. En este apartado se describen las transformaciones sintéticas realizadas sobre estos sustratos con el objetivo de preparar pirrolidinas. Un especial interés ofrece la preparación de derivados de prolina con centros cuaternarios en posición C-2, que constituye una limitación en la mayoría de los métodos conocidos de preparación enantioselectiva de pirrolidinas.

➤ Reducción del enlace C=N

Para llevar a cabo la reducción del doble enlace utilizamos las condiciones habituales descritas en la bibliografía para este tipo de transformación<sup>159</sup>. Así, al tratar la pirrolina **5h** con NaBH<sub>4</sub> (en THF a temperatura ambiente) se obtuvo la pirrolidina correspondiente con un 60% de rendimiento (Esquema 2.23).



Esquema 2.23

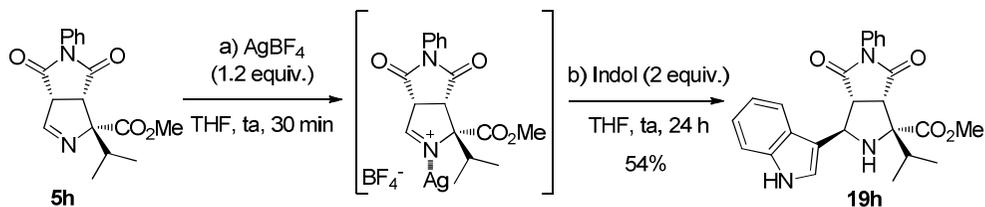
➤ Reacciones de adición al enlace C=N

A continuación pasamos a estudiar la posibilidad de utilizar el enlace C=N para formar un nuevo enlace C-C. La reacción aza Friedel-Crafts entre anillos aromáticos ricos en electrones e iminas es un proceso bien establecido<sup>160</sup>. Recientemente en nuestro grupo de investigación se había estudiado la reacción de adición de índoles a iones imonio generados a partir de 2-ciano pirrolidinas<sup>161</sup>. Utilizando estas condiciones (1.2 equiv. AgBF<sub>4</sub>, 2 equiv. del indol en THF a temperatura ambiente) se obtuvo la indol-pirrolidina **19h** con un 54% de rendimiento (Esquema 2.24). La estereoquímica del producto formado se corresponde con el ataque del indol por la cara menos impedida del catión imonio intermedio.

159. Como ejemplo reciente de reducción del doble enlace de una imina cíclica: H. Wu, H. Zhang, G. Zhao, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6454.

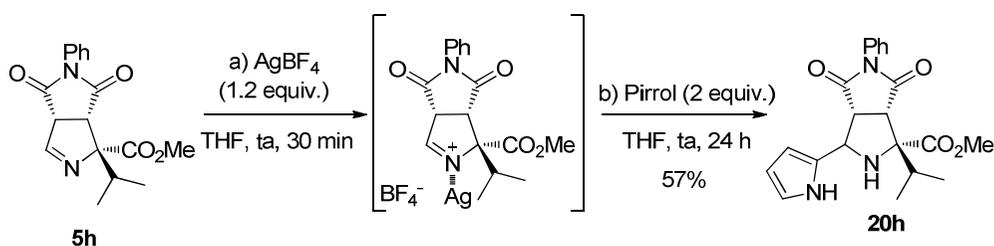
160. Como ejemplo reciente de reacción Aza Friedel-Crafts: E. A. Peterson, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6328.

161. Como ejemplo reciente de adición de indol a ión iminio: R. Robles-Machín, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5286.



Esquema 2.24

De manera similar, la reacción de aza Friedel-Crafts utilizando el pirrol como nucleófilo conduce a la pirrol-pirrolidina **20h** como único producto de reacción con un 57% de rendimiento<sup>162</sup> (Esquema 2.25).



Esquema 2.25

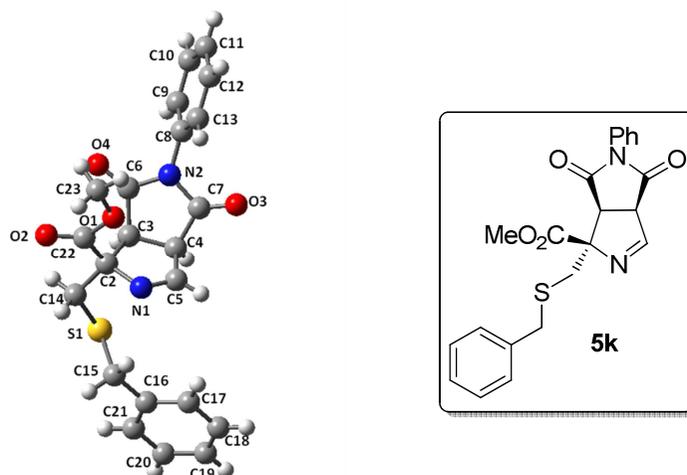
### 2.5.6. Asignación configuracional

#### ➤ Cicloadición con *N*-fenilmaleimida

La recristalización de una muestra enriquecida de **5k** (80% *ee*) en *i*-PrOH a temperatura ambiente proporcionó la pirrolina **5k** en forma enantioméricamente pura (>95% *ee* determinado por HPLC). Estos cristales fueron adecuados para estudios de difracción de rayos X. De esta manera se pudo establecer de forma inequívoca su configuración relativa (*cis*) y absoluta (1*R*, 3*aR*, 6*aS*) (Figura 2.3).

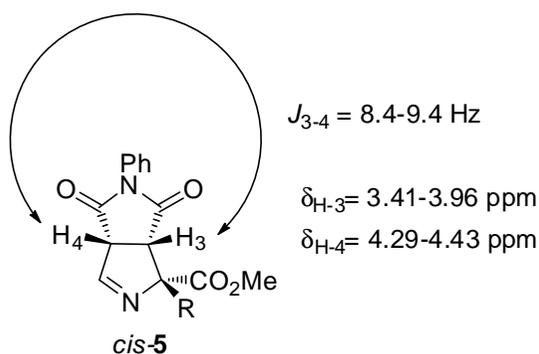
162. Se llevó a cabo la reacción con el malonato de dimetilo como potencial nucleófilo. Sin embargo, no se observó reacción.

## Cicloaddición formal [3+2] catalítica asimétrica entre isocianoacetatos y olefinas activadas



**Figura 2.3.** Estructura cristalina de *cis*-**5k**

Por analogía química, y dado que todas las cicloaddiciones [3+2] proporcionaron un único diastereoisómero, se ha supuesto que la reacción es completamente *cis*-selectiva en todos los casos. De acuerdo con ello, todas las  $\Delta^1$ -pirrolinas obtenidas presentan una constante de acoplamiento y desplazamientos químicos muy similares para los protones de las posiciones C-3 y C-4 (Figura 2.4).



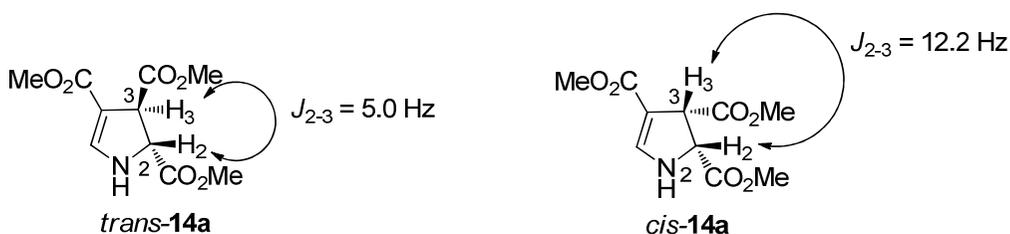
**Figura 2.4.** Constantes de acoplamiento  $J_{3-4}$  y desplazamientos  $\delta_{H-3}$  y  $\delta_{H-4}$  (en  $CDCl_3$ )

### ➤ Cicloaddición con fumarato de dimetilo

La cicloaddición del isocianoacetato de metilo con fumarato de dimetilo proporcionó dos productos **14**. Ambos cicloadductos racémicos se encontraban

descritos en la bibliografía<sup>141</sup>, lo que permitió asignar sus configuraciones relativas *trans* y *cis* comparando sus datos de RMN con los ya publicados.

El estudio de los espectros de <sup>1</sup>H RMN de ambos cicloadductos reveló una constante de acoplamiento en torno al enlace C2-C3 ( $J_{2-3} = 5.0$  Hz) del cicloadducto *trans* mucho más pequeña que en el cicloadducto *cis* ( $J_{2-3} = 12.2$  Hz) (Figura 2.5). Este tipo de comportamiento, debido a la dependencia de estos acoplamientos con el ángulo diedro entre los enlaces C-H, la naturaleza y orientación espacial de los sustituyentes y los ángulos de valencia, se encuentra bien documentado en la bibliografía para este tipo de compuestos<sup>163</sup>.



**Figura 2.5.** Constantes de acoplamiento C2-C3

La configuración absoluta se estableció de manera provisional, asumiendo un comportamiento similar (ataque por la misma cara) que en el caso de la *N*-fenilmaleimida. Sin embargo, la confirmación de esta asignación tentativa está pendiente de la obtención de unos cristales adecuados para llevar a cabo un estudio de difracción de rayos X.

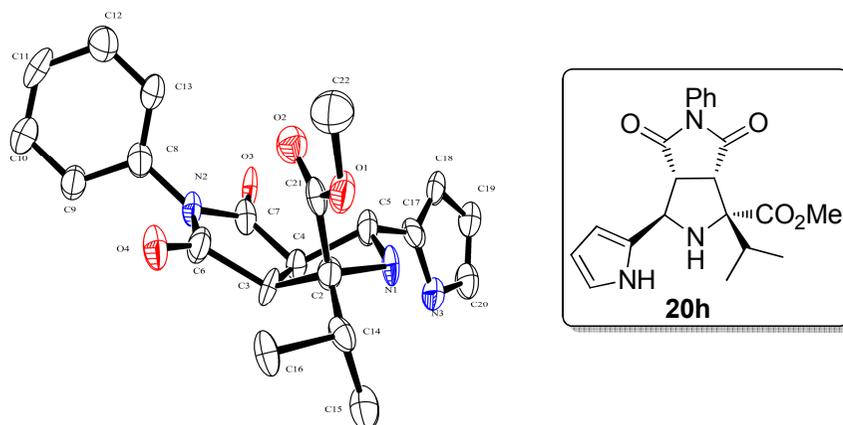
➤ *Productos de adición al enlace C=N*

La configuración del cicloadducto **20h** se estableció mediante difracción de rayos X. De esta manera se pudo establecer de manera inequívoca la configuración relativa (*cis*) y absoluta (1*R*, 3*S*, 3*aR*, 6*aS*) (Figura 2.6).

141. R. Grigg, M. I. Lansdell, M. Thorton-Pett, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2025.

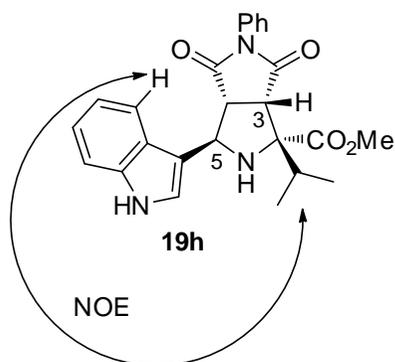
163. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 7 ed; R. M. Silverstein, F. X. Webster, D. Kiemle, Eds.; John Wiley & Sons: New York, **2005**.

## Cicloadición formal [3+2] catalítica asimétrica entre isocianoacetatos y olefinas activadas



**Figura 2.6.** Estructura ORTEP de rayos X de **20h**

Por analogía, la reacción del indol debería producirse por la misma cara que en la reacción con el pirrol, por lo tanto, se asignó la misma configuración relativa y absoluta para el aducto **19h**. Esta asignación se confirmó mediante experimentos de RMN. Así, el espectro de NOESY bidimensional reveló correlaciones muy intensas entre los protones de los metilos del isopropilo y el C-H<sub>indol</sub> (Figura 2.7).

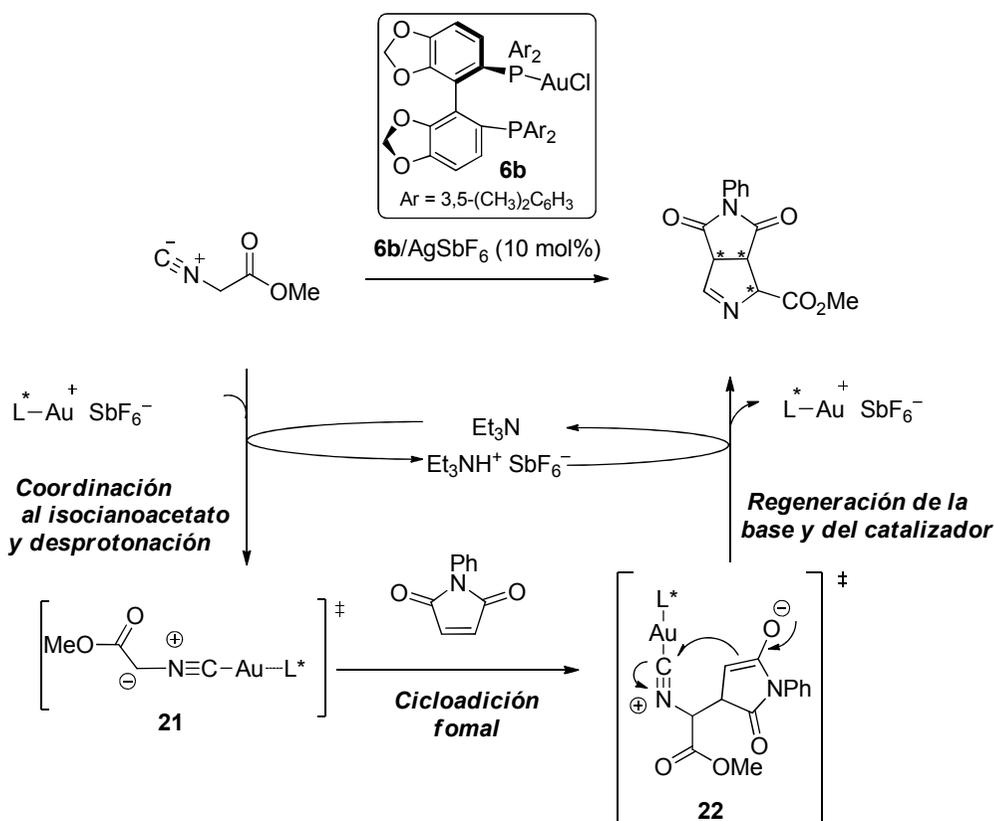


**Figura 2.7.** Correlación significativa en el experimento de NOESY bidimensional

### 2.5.7. Interpretación mecanística y modelo estereoquímico

En el Esquema 2.26 se muestra el mecanismo propuesto por Grigg para la reacción de cicloadición formal [3+2] entre isocianoacetatos y olefinas

activadas<sup>141</sup>, adaptado al empleo de maleimidias como aceptores de Michael y un complejo de Au<sup>I</sup> como catalizador. El ciclo catalítico comenzaría con la coordinación del ácido de Lewis quiral al átomo de carbono del isocianoacetato (Intermedio **21**), lo que provoca un aumento en la acidez del protón en la posición  $\alpha$ . Tras desprotonación (en condiciones débilmente básicas) se generaría el correspondiente nucleófilo, que se adicionaría 1,4 a la olefina proporcionando una especie intermedia **22**. A continuación se produciría el cierre del anillo mediante reacción del enolato con el átomo de carbono del isocianoacetato. Finalmente, la protonación del aducto y simultánea descoordinación del ácido de Lewis quiral conducirían a la obtención de la correspondiente pirrolina, regenerándose el catalizador y la base que se reincorporarían al ciclo catalítico.

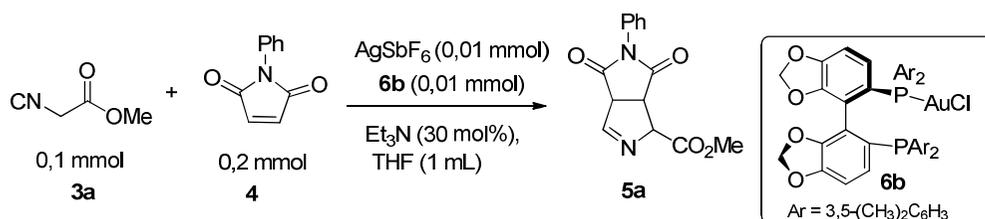


Esquema 2.26

 141. R. Grigg, M. I. Lansdell, M. Thorton-Pett, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2025.

## Cicloadición formal [3+2] catalítica asimétrica entre isocianoacetatos y olefinas activadas

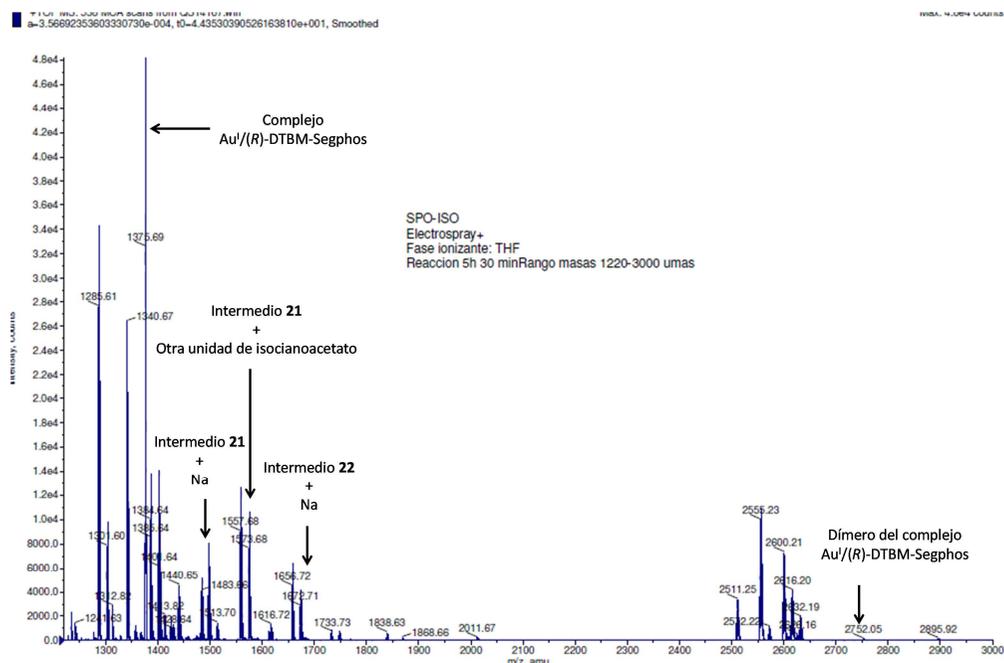
Por otro lado, para obtener información mecanística sobre los intermedios implicados en el proceso se llevó a cabo un estudio por espectrometría de masas de la reacción modelo utilizando la técnica de ionización por electroespray (ESI). El estudio de masas consistió en monitorizar la reacción modelo entre el isocianoacetato de metilo y la *N*-fenilmaleimida utilizando el complejo **6b**/AgSbF<sub>6</sub> (10 mol%) como catalizador, Et<sub>3</sub>N (30 mol%) como base, en THF a 0 °C y extraer varias alícuotas a lo largo de 24 h de reacción<sup>164</sup> (Esquema 2.27). Cada alícuota se diluyó en THF y se inyectó directamente en el aparato de espectroscopia de masas.



Esquema 2.27

De este modo se detectaron varios iones que podrían corresponder a posibles intermedios iónicos (Figura 2.8).

164. Espectros muy similares se observaron a otros tiempos de reacción, menos a 24 h donde el espectro de masas se llenó de señales sin identificar probablemente por el deterioro de la reacción modelo.

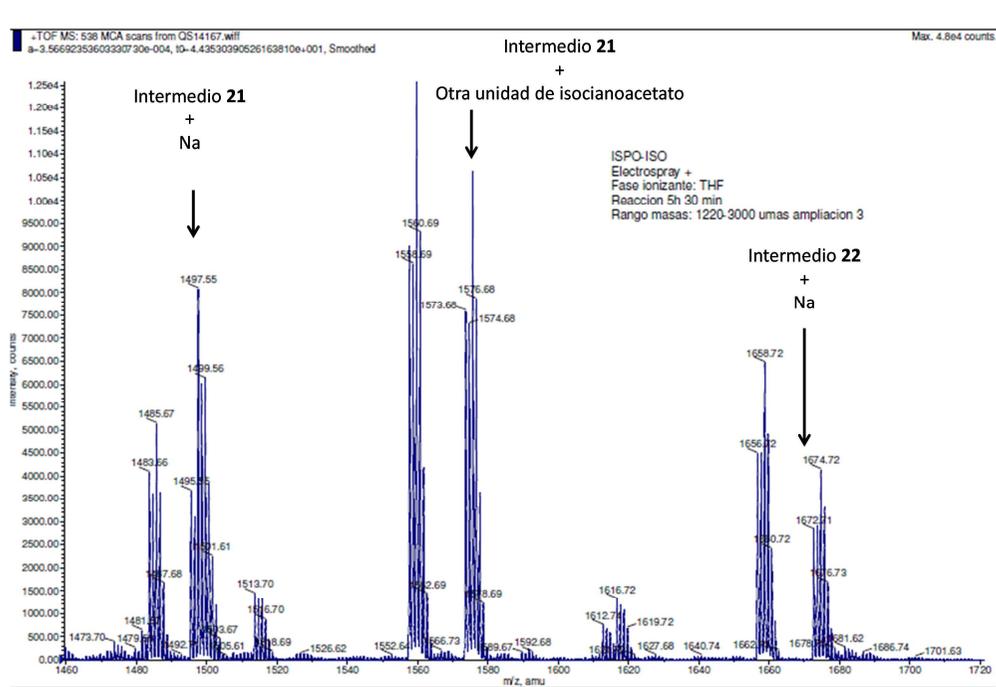


**Figura 2.8.** Espectro de masas, ESI, obtenido de la cicloadición entre la *N*-fenilmaleimida y el isocianoacetato **3a** catalizado por el complejo **6b**/AgSbF<sub>6</sub> (tiempo: 5 h 30 min, región: 1220-3000 umas)

El pico base del espectro corresponde a un pico  $m/z$  1375.6 atribuible al complejo de Au monometálico **6b**. Igualmente se pudo detectar un pico de baja intensidad a  $m/z$  2752.0 que se podría atribuir a la especie dimérica de este complejo de oro.

Después realizamos otra medida pero acotando la región para poder observar con mayor precisión las señales del centro del espectro. En la Figura 2.9 se pudieron identificar varias señales. La primera señal con un pico a  $m/z$  1497.5 podría atribuirse a la masa del intermedio **21** más una unidad de Na que podría provenir de la disolución tampón. La segunda señal que se observó correspondía al pico a  $m/z$  1573.6 que podría atribuirse a la coordinación del intermedio **21** con otra unidad adicional del isocianoacetato de metilo. Fue más interesante observar una señal con pico a  $m/z$  1672.7 que se podría atribuir al intermedio de adición **22** más un átomo de Na.

# Cicloadición formal [3+2] catalítica asimétrica entre isocianoacetatos y olefinas activadas

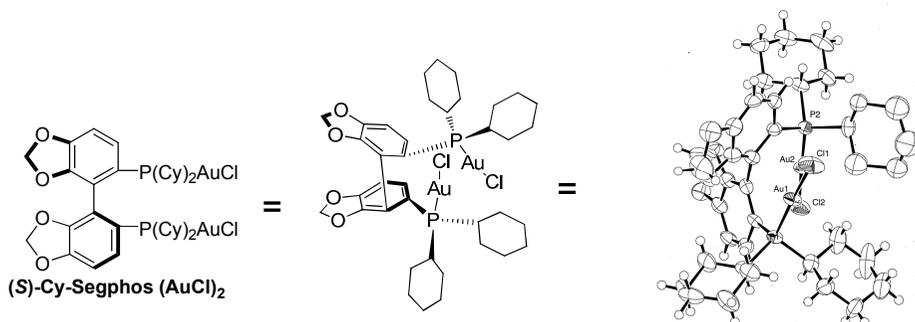


**Figura 2.9.** Espectro de masas, ESI, obtenido de la cicloadición entre la *N*-fenilmaleimida y el isocianoacetato **3a** en la región 1460-1720 umas a 5 h 30 min

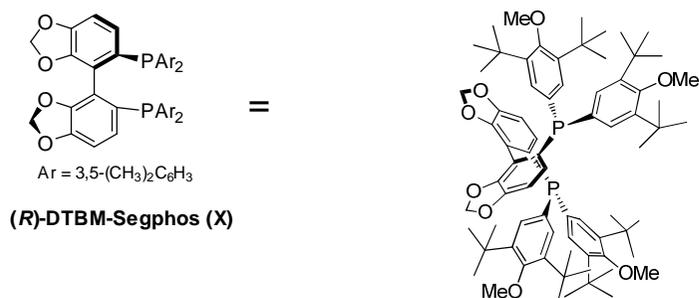
Por otro lado, hasta donde nosotros conocemos no se encuentra descrita en la bibliografía ninguna estructura de rayos X para el complejo (*R*)-DTBM-Segphos-Au<sup>I</sup>. Sin embargo, sí se encuentra descrita la estructura de rayos X del complejo (*S*)-Cy-Segphos-Au<sup>I</sup> que tomaremos como modelo<sup>152a</sup>. Tomando el Cy-Segphos como ligando biarílico modelo, el análisis por difracción de rayos X de su complejo metálico revela que los átomos de Au<sup>I</sup> se coordinan linealmente con los átomos de fósforo (Figura 2.10). De este modo, el átomo de fósforo adquiere una estructura tetraédrica en la que los sustituyentes de los grupos arilo van a tener un papel muy relevante en la selectividad del proceso. Así, cuando la olefina se aproxime al centro metálico lo hará de forma que las interacciones estéricas con estos grupos sean mínimas<sup>166</sup>.

152. a) A. D. Melhado, M. Luparia, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12638.

166. A. Togni, S. D. Pastor, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1649.



A. D. Melhado, M. Luparia, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12638



**Figura 2.10.** Estructura de (S)-Cy-Segphos-(AuCl)<sub>2</sub> y de (R)-DTBM-Segphos

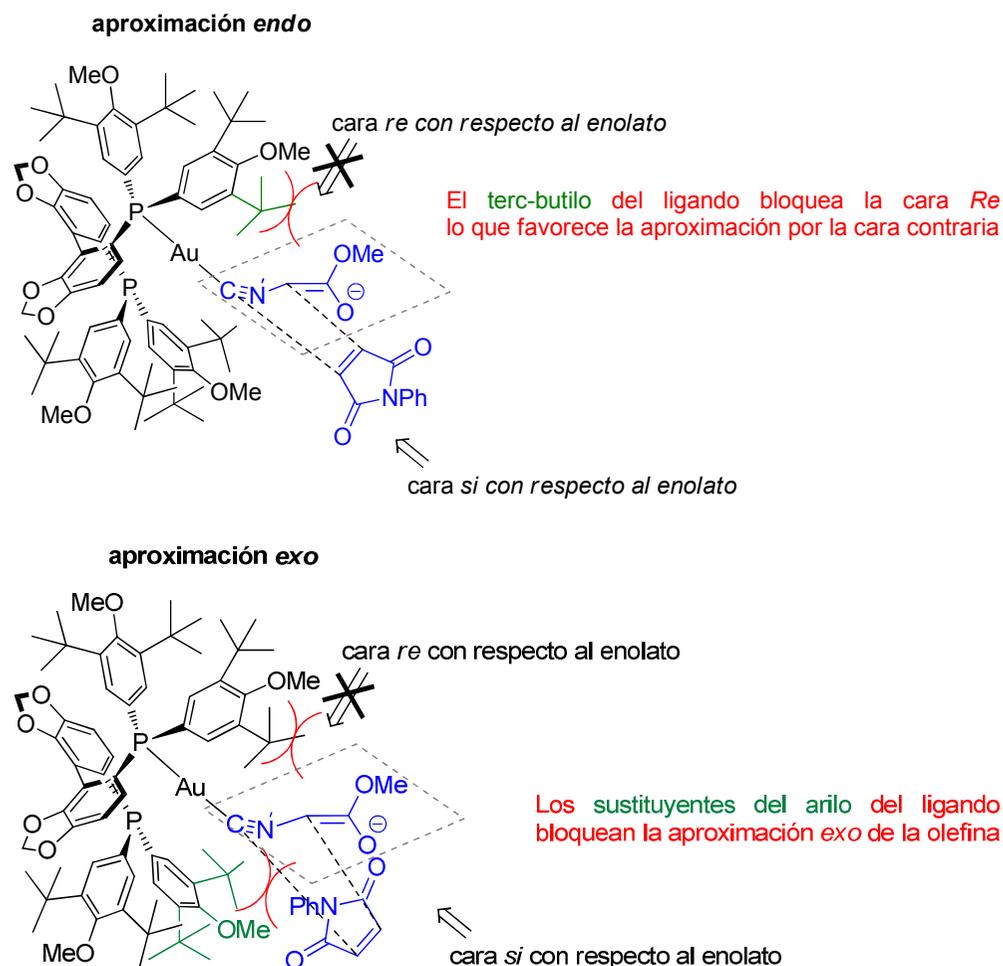
Teniendo en cuenta los datos anteriormente expuestos y los precedentes bibliográficos, el curso estereoquímico de la reacción se puede racionalizar a través de los modelos representados en la Figura 2.11. La coordinación del complejo (R)-DTBM-Segphos-Au<sup>I</sup> con el isocianoacetato de metilo daría lugar al complejo correspondiente donde el átomo Au presenta un entorno lineal (ver precedente de Hayashi<sup>133</sup>). La aproximación de la olefina con los sustituyentes orientados hacia el exterior del complejo (aproximación *endo*, Figura 2.11) es estéricamente mucho más favorable, lo que explicaría la formación prácticamente exclusiva del aducto *cis*.

Además, la elevada congestión estérica impuesta por la presencia del grupo *tert*-butilo del arilo del ligando bloquea la cara *Re* del enlace C=C del isocianoacetato, lo que impide la aproximación del dipolarófilo por dicha cara. De

133. Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6406.

## Cicloadición formal [3+2] catalítica asimétrica entre isocianoacetatos y olefinas activadas

este modo, la cicloadición tendrá lugar por la cara más accesible (*Si*) del isocianoacetato y permite explicar la alta enantioselectividad observada en el proceso.



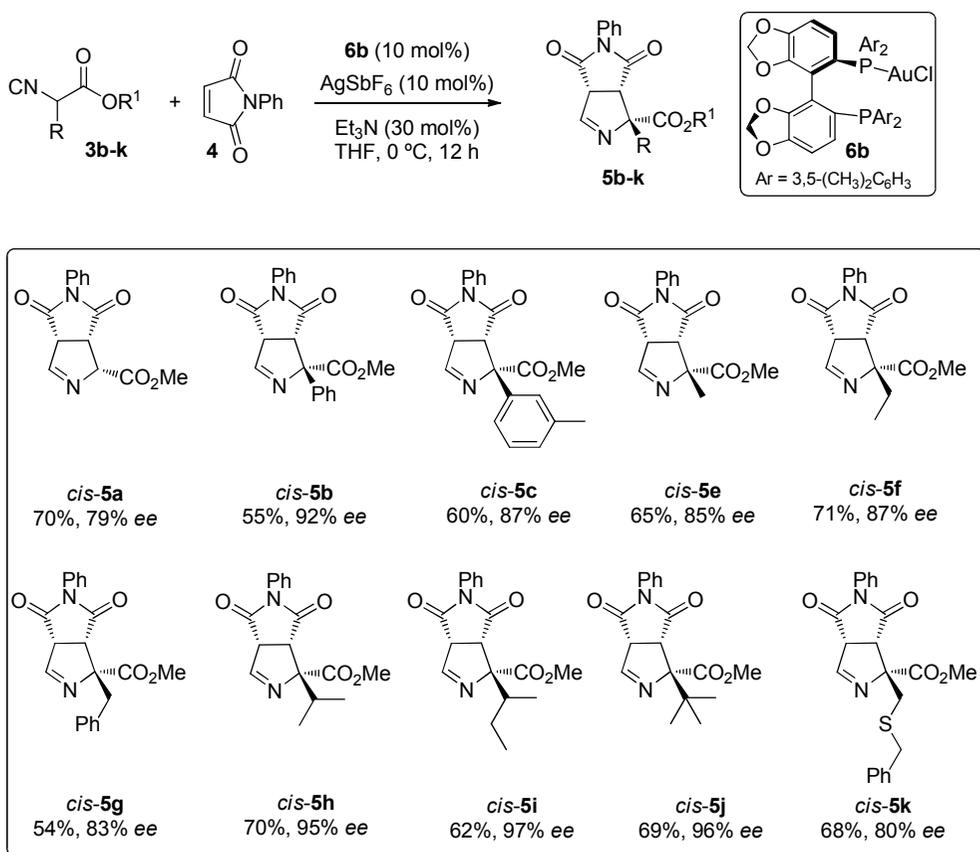
**Figura 2.11.** Modelos de las aproximaciones endo y exo de la *N*-fenilmaleimida

## 2.6. CONCLUSIONES

1) Se ha desarrollado un nuevo método catalítico asimétrico de cicloadición [3+2] entre isocianoacetatos y *N*-fenilmaleimida. El complejo catiónico de oro generado a partir de DTBM-Segphos (**X**)/Au<sup>I</sup> (**6b**) y AgSbF<sub>6</sub> constituye un excelente ácido de Lewis quiral en este proceso. En presencia de una cantidad subestequiométrica de

$\text{Et}_3\text{N}$  (30 mol%), este sistema ofrece una gran reactividad en condiciones suaves de reacción, dando lugar a los correspondientes aductos con elevada diastereoselectividad e inducción asimétrica.

2) Utilizando *N*-fenilmaleimida como dipolarófilo, la reacción presenta una gran generalidad con respecto a la sustitución en el isocianoacetato, obteniéndose en todos los casos las correspondientes  $\Delta^1$ -pirrolinas ópticamente activas con buenos rendimientos y elevado grado de diastereo- y enantiocontrol (Esquema 2.28).



Esquema 2.28

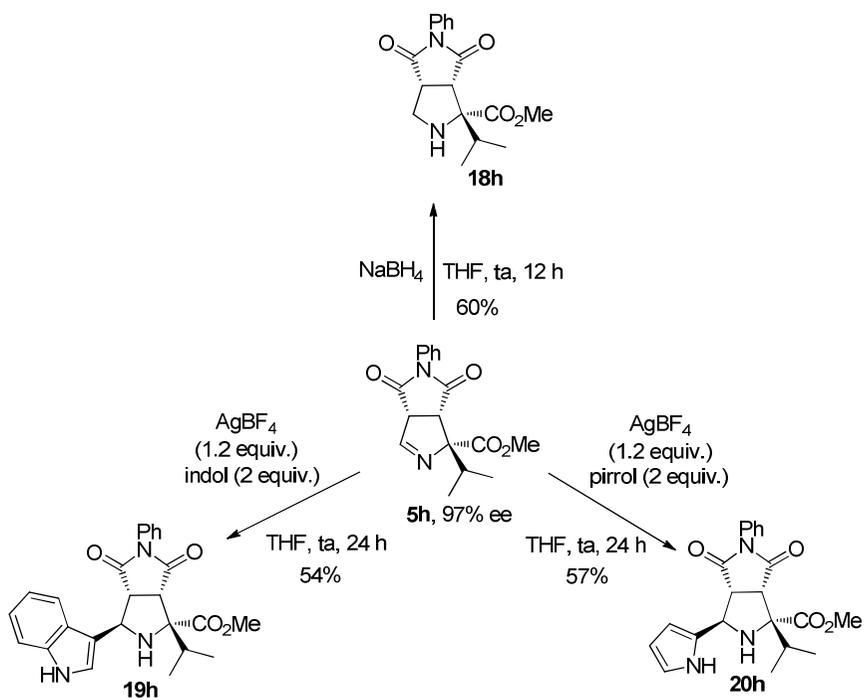
3) El alcance estructural de esta metodología se ha extendido a otras olefinas tanto mono como diactivadas. Cuando se utilizó el complejo catiónico generado a partir de (*R*)-DTBM-Segphos(**X**)- $\text{Au}^{\text{I}}$  y  $\text{AgSbF}_6$  en ningún caso se observó la formación de los aductos esperados. Sin embargo, al utilizar el complejo formado por el ligando (*R*)-DTBM-Segphos/ $\text{AgOAc}$ , la reacción con fumarato de metilo dio lugar

mayoritariamente al aducto *trans* con buena enantioselectividad. Utilizando el complejo quiral de plata ((*R*)-DTBM-Segphos/AgOAc), la reacción con el fumaronitrilo y acrilonitrilo dio lugar a un único cicloaducto con buenos rendimientos (62% y 72%, respectivamente) pero sin inducción asimétrica.

4) La versatilidad sintética de las  $\Delta^1$ -pirrolinas obtenidas se ha demostrado mediante la preparación de una variedad de pirrolidinas enantioenriquecidas con un patrón de sustitución difícil de obtener utilizando métodos alternativos descritos en la bibliografía.

a) La reducción del doble enlace de la pirrolina **5h** en presencia de  $\text{NaBH}_4$  proporcionó la pirrolidina **18h**, no sustituida en la posición C-5, con un rendimiento del 60%.

b) Se ha llevado a cabo la reacción de arilación en la posición C-5 vía formación de la sal de imonio intermedia y reacción aza-Friedels-Crafts. La reacción de la pirrolina **5h** con indol y pirrol en presencia de  $\text{AgBF}_4$  proporcionó la indol-pirrolidina **19h** y el pirrol-pirrolidina **20h** como únicos productos de reacción con un rendimiento del 54% y 57%, respectivamente (Esquema 2.29).



Esquema 2.29



# **CAPÍTULO 3**

**$\alpha$ -Iminopiridinas como precursores de iluros de  
azometino en la cicloadición [3+2] catalítica  
asimétrica**

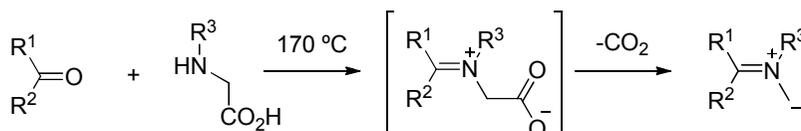


### 3.1. MÉTODOS PARA LA PREPARACIÓN DE ILUROS DE AZOMETINO

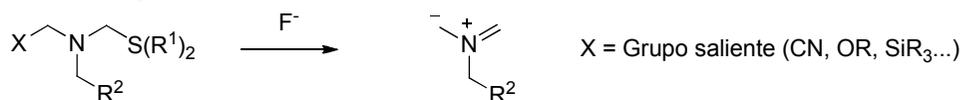
Como se ha comentado en la introducción de la presente Tesis Doctoral, la cicloadición 1,3 dipolar entre iluros de azometino y olefinas activadas es uno de los procedimientos más eficaces para la preparación de pirrolidinas polisustituidas enantioenriquecidas<sup>168</sup>.

La gran utilidad sintética de este proceso ha promovido la aparición de numerosos métodos para la generación in situ de iluros de azometino<sup>169</sup>. Entre los más utilizados se incluyen la apertura de aziridinas<sup>170</sup>, la desililación de derivados de sililamina<sup>171</sup>, la descarboxilación-condensación de aminoácidos<sup>172</sup>, la desprotonación de sales de iminio<sup>173</sup> y las transformaciones de iminoésteres, bien por 1,2-prototropía en condiciones térmicas<sup>174</sup>, o bien por metalación de éstos en presencia de una base<sup>175</sup>. En general, los iluros de azometino se pueden clasificar en tres categorías: (a) no estabilizados, (b) estabilizados no metalados y (c) estabilizados *N*-metalados (Esquema 3.1).

#### Iluros de azometino no estabilizados



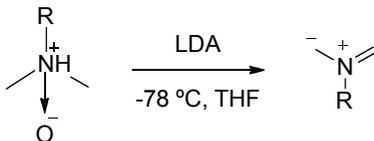
G. P. Rizzi, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 2079



A. Padwa, W. Dent, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 235

A. Padwa, Y. -Y. Chen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 24, 3447

G. Pandey, G. Lakehmaiah, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 24, 4861



R. Beugelmans, G. Negron, R. G. Roussi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1313

168. A. J. Burrell, I. Coldham, *Curr. Org. Chem.* **2010**, 7, 312.

169. C. Nájera, J. M. Sansano, *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 1105.

170. J. W. Lown, R. K. Smalley, G. Dallas, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1313.

171. Este tipo de precursores de iluros de azometino se estudiarán con detalle en el capítulo 4.

172. G. P. Rizzi, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 2079.

173. J. A. Deyrup, W. A. Szabo, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1975.

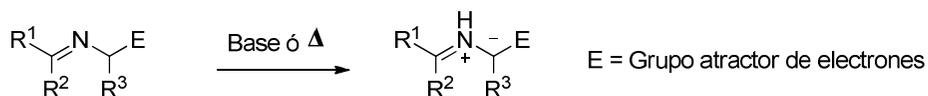
174. J. G. P. Delis, P. G. Aubel, K. Vrieze, P. W. N. M. van Leeuwen, *Organometallics* **1997**, 16, 2948.

175. R. Grigg, V. Sridharan, *Adv. Cycloaddition* **1993**, 3, 161

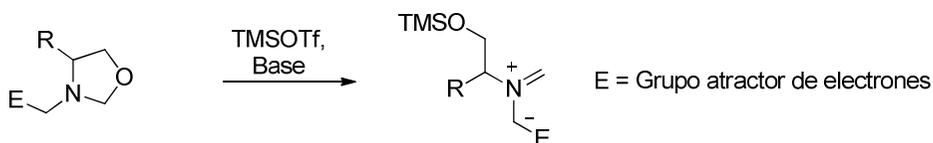
### Iluros de azometino estabilizados no metalados



J. W. Lown, R. K. Smalley, G. Dallas, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1313



J. G. P. Delis, P. G. Aibel, K. Vrieze, P. W. N. M. van Leeuwen, *Organometallics* **1997**, *16*, 2948  
M. Jouda, J. Hamelin, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2885



P. N. Confalone, E. M. Huie, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7175  
P. N. Confalone, R. A. Earl, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2695

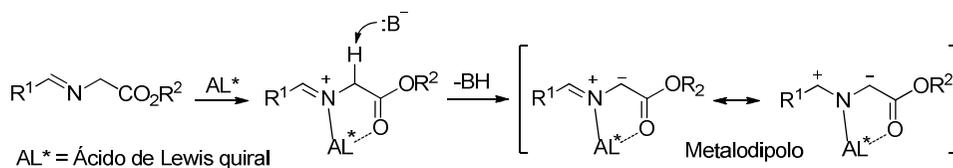
### Iluros de azometino estabilizados N-metalados



R. Grigg, V. Sridharan, *Adv. Cycloaddition* **1993**, *3*, 161

### Esquema 3.1

De todos los métodos indicados en el Esquema 3.1, la desprotonación de iminoésteres asistida por una sal metálica es sin duda la ruta que ha sido más empleada en catálisis asimétrica. Una gran ventaja de este procedimiento es que la coordinación del ácido de Lewis quiral al átomo de nitrógeno y al carbonilo del éster permite la desprotonación del iminoéster en presencia de bases débiles y hace que el complejo del iluro de azometino *N*-metalado (o metalodipolo) resultante quede muy restringido conformacionalmente, facilitando así una diferenciación eficaz de las dos caras enantiotópicas en el proceso de cicloadición (Esquema 3.2).



Esquema 3.2

La limitación intrínseca de la utilización de  $\alpha$ -iminoésteres en los procesos de cicloadición 1,3-dipolar asimétricos es que sólo permite la obtención de pirrolidinas con un grupo éster en posición C-2. Por ello, para aumentar la versatilidad sintética de este proceso sería de importancia capital el desarrollo de variantes catalíticas asimétricas que impliquen la formación de *N*-metalodipolos quirales estabilizados por otros grupos funcionales distintos del grupo éster.

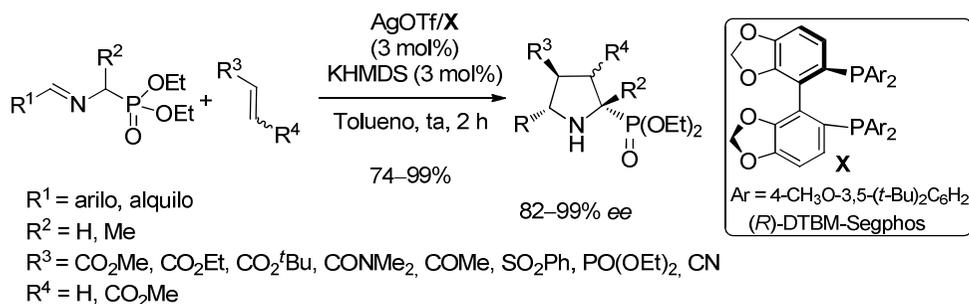
### 3.2. ANTECEDENTES: UTILIZACIÓN DE PRECURSORES DE ILUROS DE AZOMETINO DIFERENTES DE $\alpha$ -IMINOÉSTERES

A continuación se detallan los precedentes catalíticos asimétricos descritos hasta la fecha que no utilizan  $\alpha$ -iminoésteres en la formación del metalo-azometino reactivo.

En 2010 el grupo de Kobayashi describió el primer procedimiento de utilización de  $\alpha$ -iminofosfonatos como dipolos en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica<sup>176</sup>. Debido a la menor acidez de los protones en  $\alpha$  al grupo fosfonato (en comparación con el caso de los  $\alpha$ -iminoésteres), resultó clave la utilización de una base más fuerte. Así, cuando se utilizó AgOTf como fuente metálica, (*R*)-DTBM-Segphos (**X**) como ligando y KHMDS como base se obtuvieron las correspondientes 2-fosfinopirrolidinas con buenos rendimientos, completa *exo*-selectividad y excelentes excesos enantioméricos (Esquema 3.3).

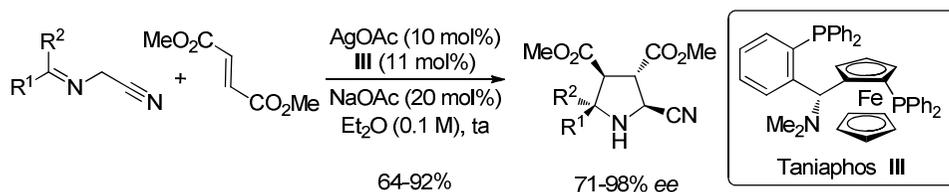
176. Y. Yamashita, X.-X. Guo, R. Takashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3262.

## $\alpha$ -Iminopiridinas como precursores de iluros de azometino en la cicloadición [3+2] catalítica asimétrica



Esquema 3.3

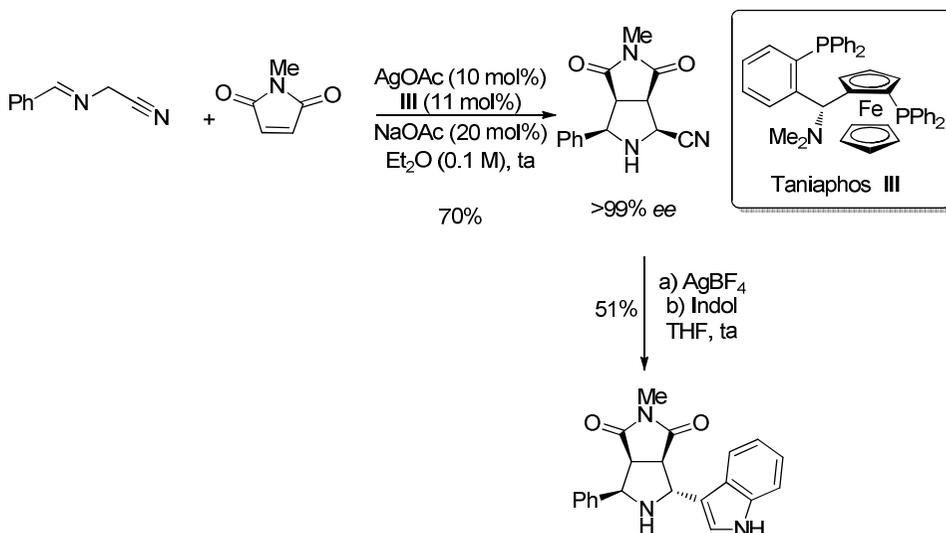
También en el año 2010 nuestro grupo de investigación desarrolló el primer método catalítico asimétrico de cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino derivados de  $\alpha$ -iminonitrilos y alquenos activados<sup>177</sup>. De entre los numerosos sistemas catalíticos estudiados, el complejo Taniaphos/ $\text{AgOAc}$  conduce a los mejores resultados, dando lugar mayoritariamente a las 2-cianopirrolidinas de configuración *endo* con buenos excesos enantioméricos. Es de destacar que en contra de los precedentes existentes para la versión racémica de la reacción, dónde se obtenían mezclas de diastereoisómeros, se obtuvieron exclusivamente las pirrolidinas de configuración 2,5-*cis* (Esquema 3.4).



Esquema 3.4

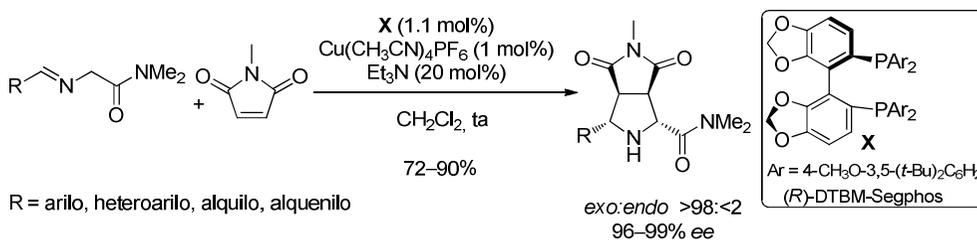
La posterior sustitución del grupo ciano por un nucleófilo carbonado puso de manifiesto la versatilidad sintética de esta metodología, permitiendo la preparación de pirrolidinas diferentemente sustituidas en C-2 (Esquema 3.5).

177. R. Robles-Machín, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5286.



Esquema 3.5

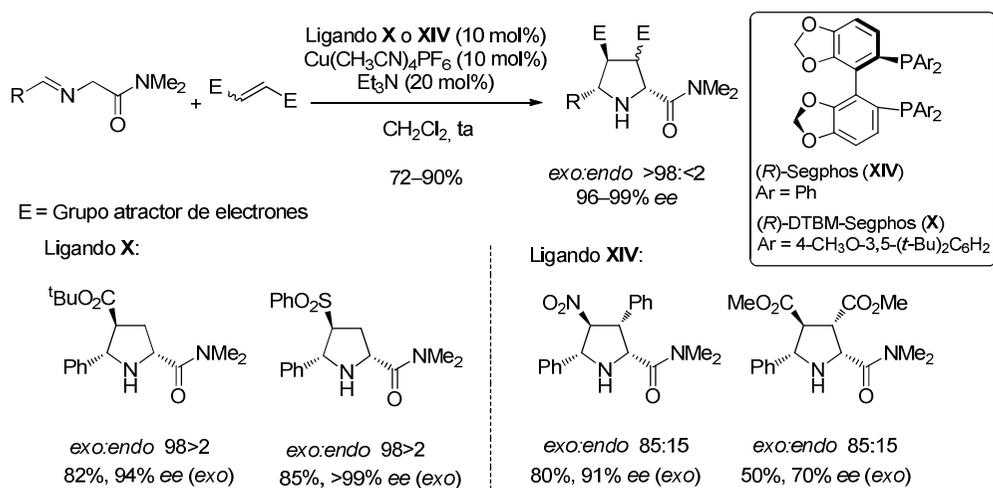
Muy recientemente, nuestro grupo investigador ha demostrado que la presencia de una amida coordinante en posición  $\alpha$  al grupo imino proporciona la activación suficiente para promover la reacción de cicloadición 1,3-dipolar. La combinación de  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  y el ligando (*R*)-DTBM-Segphos constituye un excelente sistema catalítico para la reacción entre  $\alpha$ -iminoamidas y *N*-metilmaleimida<sup>178</sup> (Esquema 3.6). El proceso transcurre con diastereoselectividad prácticamente completa (*exo:endo*,  $\geq 98:2$ ) y enantioselectividades muy elevadas para una amplia variedad de  $\alpha$ -iminoamidas aromáticas, independientemente de la naturaleza electrónica y el volumen estérico del sustituyente. La metodología también se mostró compatible con la utilización de amidas de Weinreb, lo que supuso un aumento considerable de la aplicabilidad sintética del método.



Esquema 3.6

 178. M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2149.

El alcance estructural de esta metodología se extendió a una amplia gama de dipolarófilos. Alquenos monoactivados como acrilatos y fenilvinilsulfona mostraron un excelente comportamiento en la cicloadición proporcionando excelentes *exo*-selectividades e inducciones asimétricas (96-99% *ee*). Por el contrario, cuando se usó nitroestireno o *trans*-chalcona como dipolarófilos no se observó reacción. Afortunadamente, este inconveniente se pudo solventar mediante la utilización del ligando menos impedido (*R*)-Segphos (**XIV**), que conduce a las 2-amidopirrolidinas con buenos rendimientos y excesos enantioméricos, aunque en el caso del nitroestireno la *exo*-selectividad no fue completa. Por último, la reacción con el fumarato de metilo conduce mayoritariamente al aducto *exo* aunque con enantioselectividades moderadas (Esquema 3.7).

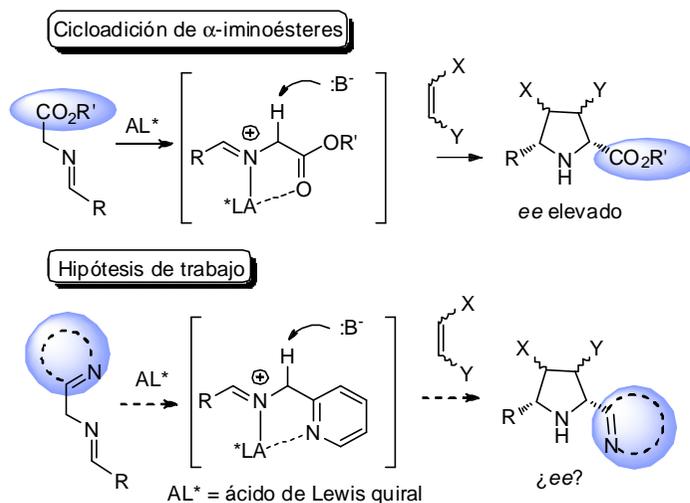


Esquema 3.7

### 3.3. ANTECEDENTES DIRECTOS, PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

Como se ha indicado anteriormente, la gran efectividad encontrada en las reacciones de cicloadición utilizando  $\alpha$ -iminoésteres como dipolos se sustenta en la pronunciada acidez de la posición  $\alpha$  y en la formación de un metalociclo de cinco eslabones con coordinación bidentada, que facilita la inducción asimétrica en la reacción. Una estrategia para la preparación de pirrolidinas enantioenriquecidas con diferente patrón de sustitución sería la utilización de un heterociclo potencialmente coordinante en posición  $\alpha$  al grupo imino que podría proporcionar

la activación suficiente para que la reacción tuviera lugar. La coordinación del ácido de Lewis al átomo de nitrógeno del heterociclo y al nitrógeno imínico podría ser clave para la obtención de elevados niveles de reactividad y en la inducción asimétrica (Esquema 3.8).

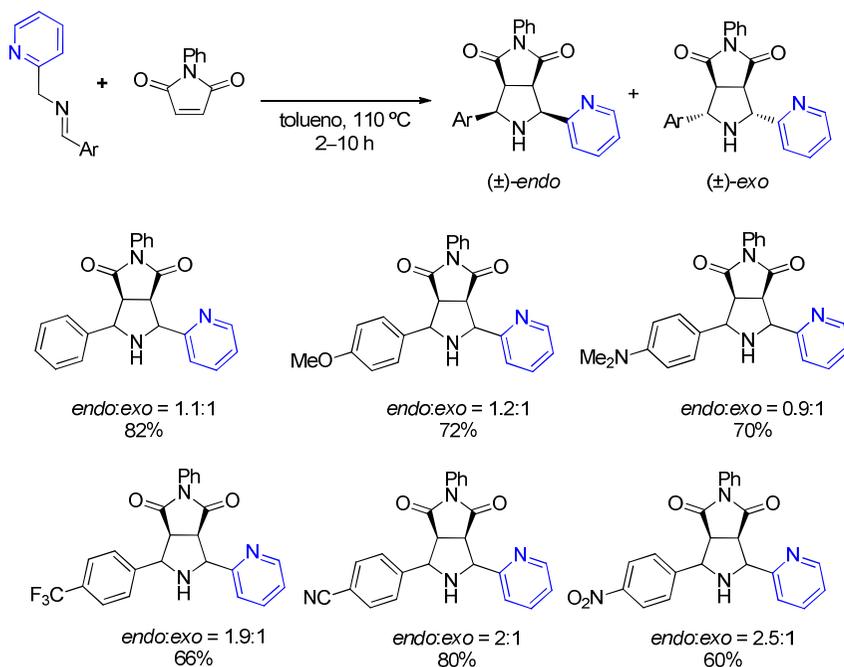


**Esquema 3.8**

A pesar de este evidente interés, existen pocos ejemplos de utilización de iminas con heterociclos en posición  $\alpha$  en cicloaddiciones 1,3-dipolares, y ninguno en su variante catalítica asimétrica. El primer ejemplo fue publicado por el grupo de Grigg<sup>179</sup> en 1983 y consistía en la cicloaddición entre  $\alpha$ -iminopiridinas y la *N*-fenilmaleimida, en ausencia de catalizador a altas temperaturas (Esquema 3.9). Las correspondientes pirrolidinas racémicas se obtuvieron con buen rendimiento (60-82%) pero con bajo control de la diastereoselectividad.

179. V. Sridharan, H. Q. N. Gunaratne, R. Grigg, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4363.

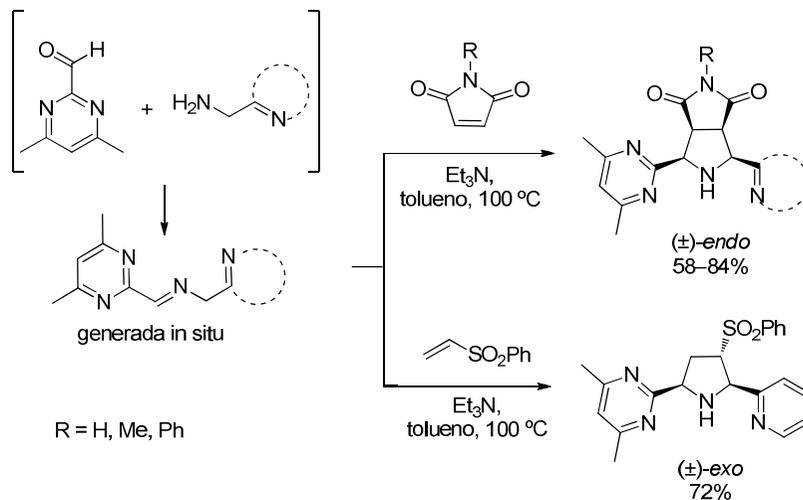
# $\alpha$ -Iminopiridinas como precursores de iluros de azometino en la cicloadición [3+2] catalítica asimétrica



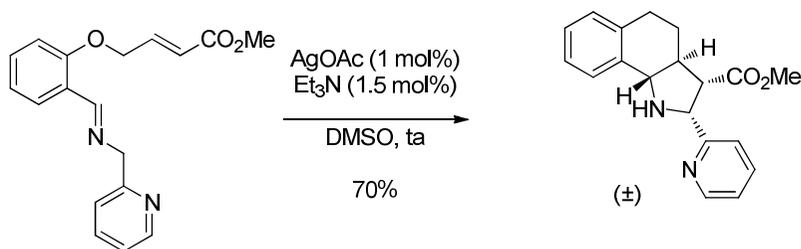
Esquema 3.9

Muy recientemente, el mismo grupo investigador ha llevado a cabo un estudio en el que se ha ampliado el alcance estructural de la reacción a la utilización de iminas sustituidas con un heterociclo coordinante en posición  $\alpha$ , generadas in situ, para la preparación de pirimidinilpirrolidinas<sup>180</sup>. La reacción con maleimida tuvo lugar en todos los casos con elevada *endo*-selectividad y buenos rendimientos. Por el contrario, cuando se utilizó vinilsulfona como dipolarófilo se obtuvo mayoritariamente el aducto *exo* (Esquema 3.10).

180. a) E. E. Elboray, R. Grigg, C. W. G. Fishwick, C. Kilner, M. A. B. Sarker, M. F. Aly, H. H. Abbas-Temirek, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5700. b) Recientemente se ha desarrollado la reacción de cicloadición intramolecular de iluros de azometino activados por un anillo de pirimidina: H. Xie, J. Xiang, Q. Dang, X. Bai, *Synlett* **2012**, *4*, 585.


**Esquema 3.10**

En 1989, el grupo de Grigg también describió el primer ejemplo de cicloadición 1,3-dipolar intramolecular con  $\alpha$ -imino piridinas<sup>181</sup>. La utilización de una sal de plata como catalizador conduce a la formación del tricíclico correspondiente con buen rendimiento (Esquema 3.11).

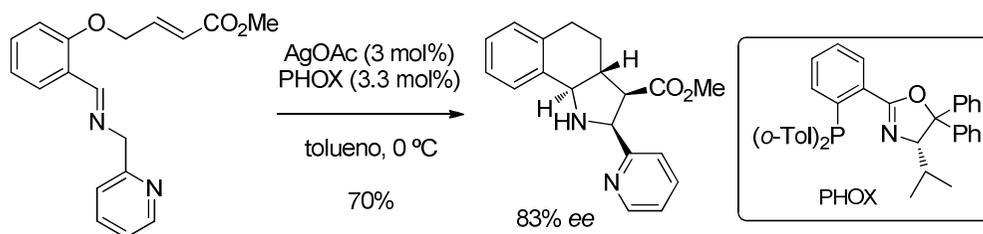

**Esquema 3.11**

Posteriormente, el grupo de Pfaltz<sup>57</sup> describió la versión catalítica asimétrica de este proceso. Tal y como se muestra en el Esquema 3.12, en el único ejemplo descrito hasta la fecha, el complejo de fosfinooxazolona (PHOX/AgOAc) resultó ser un catalizador muy eficaz en la cicloadición de la  $\alpha$ -iminopiridina, conduciendo a un único producto tricíclico con elevada inducción asimétrica (83% ee).

181. R. Grigg, G. Donegan, H. Q. N. Gunaratne, D. A. Kennedy, J. F. Malone, V. Sridharan, S. Thianpatanagul, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1723.

57. R. Stohler, F. Wahl, A. Pfaltz, *Synthesis* **2005**, *9*, 1431.

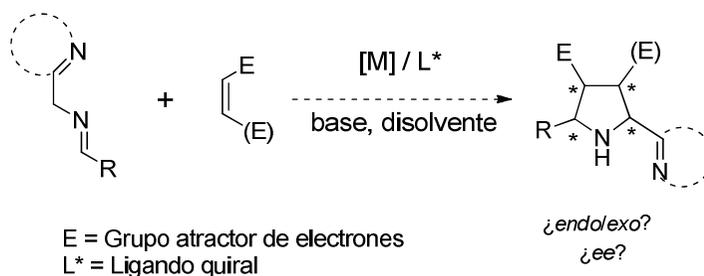
## $\alpha$ -Iminopiridinas como precursores de iluros de azometino en la cicloadición [3+2] catalítica asimétrica



**Esquema 3.12**

Ante este único precedente en procesos asimétricos, en esta Tesis Doctoral nos planteamos estudiar la viabilidad de la utilización de iminas sustituidas con un heterociclo coordinante en posición  $\alpha$  como nuevos dipolos en la reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica.

Dada la práctica ausencia de precedentes, en primer lugar sería necesario seleccionar el heterociclo coordinante adecuado. A continuación se realizaría un amplio barrido de ligandos quirales, fuentes metálicas y bases para intentar controlar la regioselectividad, diastereoselectividad y enantioselectividad del proceso. Una vez optimizadas las condiciones de reacción se pasaría a estudiar la generalidad estructural del proceso tanto en el dipolo como en el dipolarófilo. Como punto final se abordarían posibles transformaciones sintéticas y la posibilidad de utilizar las pirrolidinas resultantes como ligandos en catálisis asimétrica (Esquema 3.13).



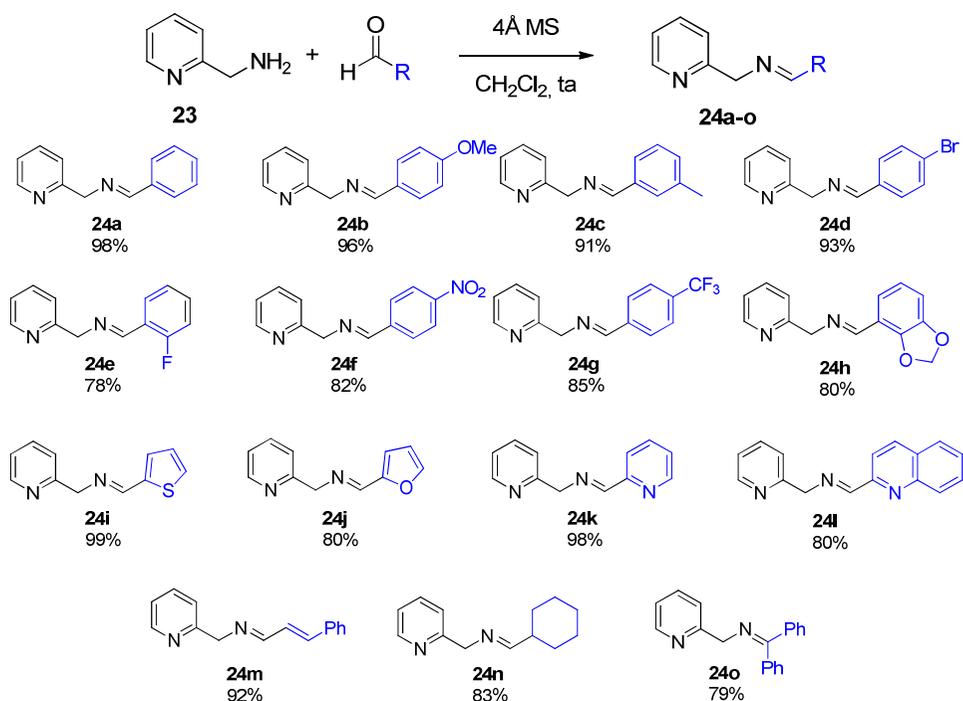
**Esquema 3.13**

### 3.4. REACCIÓN DE CICLOADICIÓN [3+2] CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE $\alpha$ -IMINOPIRIDINAS

#### 3.4.1. Síntesis de las $\alpha$ -iminopiridinas de partida

Para comenzar nuestro estudio decidimos utilizar  $\alpha$ -iminopiridinas como precursores de iluros de azometino, dado que la 2-picolamina de partida es comercial. Para su síntesis recurrimos al método habitualmente empleado en nuestro grupo de investigación para la preparación de  $\alpha$ -iminoésteres<sup>182</sup>.

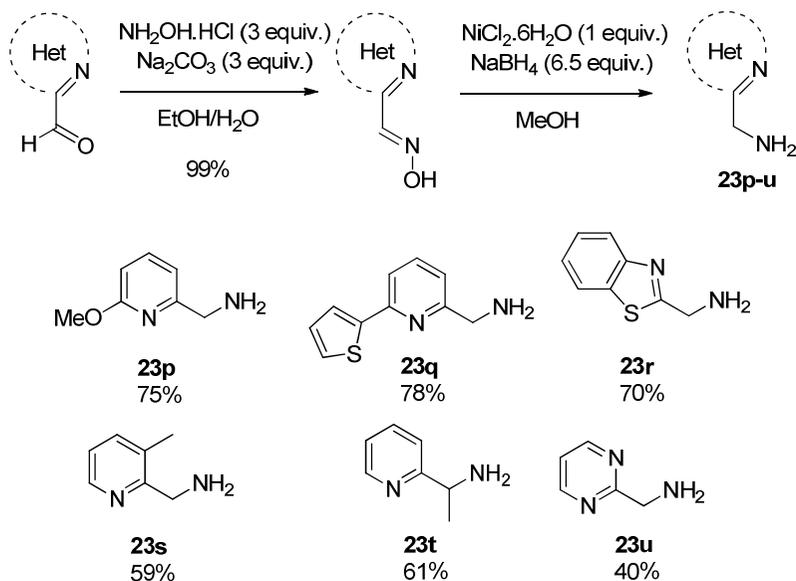
Así, los sustratos **24a-24o** se obtuvieron con muy buenos rendimientos mediante condensación de la 2-picolamina con el correspondiente aldehído en presencia de tamiz molecular (4Å MS) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente. Dada su labilidad estas  $\alpha$ -iminopiridinas se utilizaron sin purificación previa en la posterior etapa de cicloadición (Esquema 3.14).



Esquema 3.14

182. G. Bashiardes, C. Cano, B. Mauzé, *Synlett* **2005**, 4, 587.

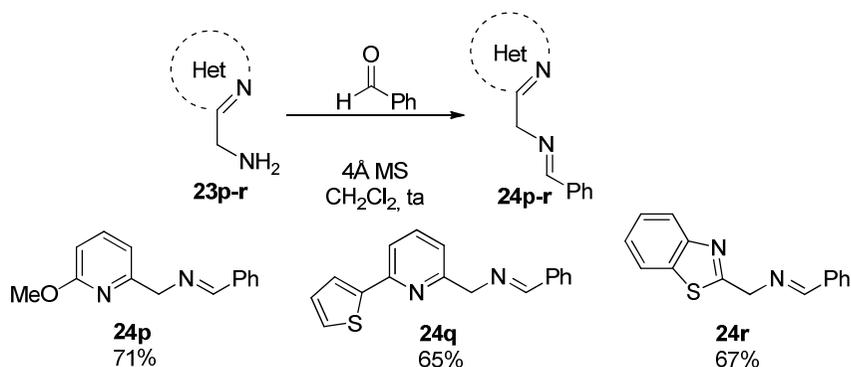
Las iminas derivadas de otros heterociclos se prepararon siguiendo un procedimiento similar. Sin embargo, en este caso las aminas necesarias no eran comerciales, por lo que se prepararon previamente a partir de la oxima, siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía<sup>183</sup> (Esquema 3.15).



Esquema 3.15

Por último, una vez obtenidas las aminas se sintetizaron las correspondientes iminas mediante condensación de la amina con benzaldehído en presencia de tamiz molecular y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente. Sin embargo, sólo las aminas **23p-r** dieron lugar a las correspondientes iminas (Esquema 3.16). Cuando se utilizaron las aminas **23s** y **23t**, que presentan mayor impedimento estérico, no proporcionaron las iminas correspondientes recuperándose los productos de partida. La amina **23u** dio lugar a una mezcla compleja de reacción debido probablemente a factores electrónicos.

183. I. Tsukamoto, H. Koshio, T. Kuramochi, C. Saitoh, H. Yanai-Inamura, C. Kitada-Nozawa, E. Yamamoto, T. Yatsu, Y. Shimada, S. Sakamoto, S. -I. Tsukamoto, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 3130.

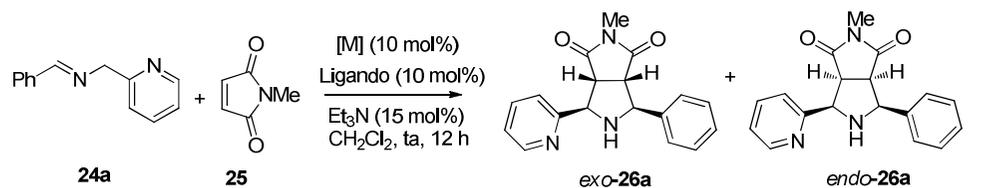


Esquema 3.16

### 3.4.2. Reacción modelo. Optimización de las condiciones de reacción

Para evaluar la reactividad de las  $\alpha$ -iminopiridinas en la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica elegimos la reacción entre la iminopiridina **24a** y la *N*-metilmaleimida **25** como modelo. En primer lugar probamos las condiciones que mejores resultados previos habían proporcionado en nuestro grupo de investigación en la reacción 1,3-dipolar con  $\alpha$ -iminoésteres como precursores de iluros de azometino<sup>77</sup>.

**Tabla 3.1.** Reacción modelo: optimización de las condiciones de reacción

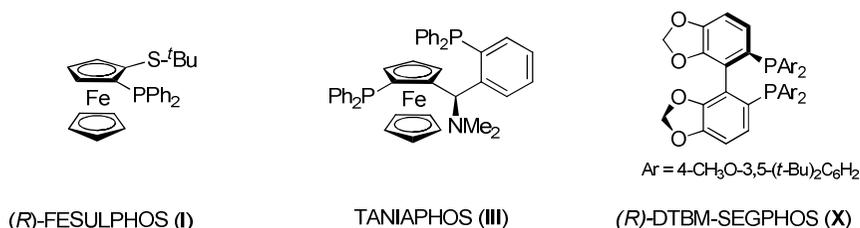


Entrada	[M]	Ligando	exo/endo <sup>a</sup>	Rdto. (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup> exo-26a
1	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	( <i>R</i> )-DTBM-Segphos ( <b>X</b> )	20/80	13	0
2	AgOAc	( <i>R</i> )-DTBM-Segphos ( <b>X</b> )	80/20	38	38
3	AgOAc	Taniaphos ( <b>III</b> )	25/75	11	15
4	AgOAc	( <i>R</i> )-Fesulphos ( <b>I</b> )	75/25	34	5

<sup>a</sup> Determinado por  $^1\text{H}$  RMN en la mezcla de reacción. <sup>b</sup> Rendimiento del producto **exo-26a** tras columna cromatográfica. <sup>c</sup> Determinado por HPLC.

77. S. Cabrera, R. Gómez-Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16394.

# $\alpha$ -Iminopiridinas como precursores de iluros de azometino en la cicloadición [3+2] catalítica asimétrica

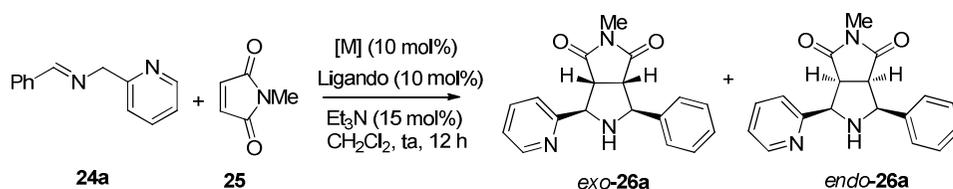


La utilización de  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (10 mol%) como fuente metálica, (R)-DTBM-Segphos como ligando,  $\text{Et}_3\text{N}$  como base y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como disolvente (Tabla 3.1, entrada 1) dio lugar mayoritariamente al aducto *endo* (*exo:endo* = 20:80) con bajo rendimiento (56%) y nula enantioselectividad. Sin embargo, al utilizar  $\text{AgOAc}$  como fuente metálica se aisló mayoritariamente el aducto *exo* con bajo rendimiento (47%) y exceso enantiomérico (38%, entrada 2).

La combinación de  $\text{AgOAc}$  con otros ligandos utilizados por nuestro grupo investigador en procesos referibles (Fesulphos<sup>77</sup> y Taniaphos<sup>177</sup>) tampoco conduce a una mejora de los resultados (entrada 3 y 4).

En base a estos resultados preliminares, decidimos realizar un estudio de diferentes fuentes metálicas (cobre y zinc)<sup>184</sup> en presencia de una amplia batería de ligandos quirales (Tabla 3.2).

**Tabla 3.2.** Efecto de la fuente metálica y el ligando



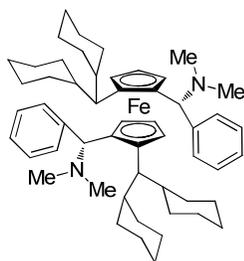
77. S. Cabrera, R. Gómez-Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16394.

177. R. Robles-Machín, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5286.

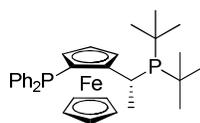
184. Para ejemplos de utilización de complejos quirales de Zn en cicloadiciones 1,3-dipolares de iluros de azometino, ver referencia 98: a) A. S. Gothelf, K. V. Gothelf, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4236. b) O. Dogan, H. Koyuncu, P. Garner, A. Bulut, W. J. Youngs, M. Panzner, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4687.

Entrada	[M]	Ligando	<i>exo/endo</i> <sup>a</sup>	Rdto. (%) <sup>b</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>c</sup> <i>exo-26a</i>
1	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	( <i>R</i> )-Binap (XII)	85/15	40	0
2	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	Mandyphos (II)	>98/<2	58	0
3	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	Josphos 2 (XI)	91/9	70	40
4	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	Bisoxazolina XVI	66/34	68	20
5	Cu(OTf) <sub>2</sub>	( <i>R</i> )-Binap (XV)	66/34	60	5
6	Cu(OTf) <sub>2</sub>	Bisoxazolina XVI	40/60	45	77
7	Cu(OTf) <sub>2</sub>	Bisoxazolina XXI	65/36	40	0
8	Zn(OTf) <sub>2</sub>	Bisoxazolina XXI	85/15	60	0
9	Zn(OTf) <sub>2</sub>	Bisoxazolina XVII	90/10	65	0
10	Zn(OTf) <sub>2</sub>	Bisoxazolina XVIII	>98/<2	58	0
11	Zn(OTf) <sub>2</sub>	Bisoxazolina XX	>98/<2	75	53
12	Zn(OTf) <sub>2</sub>	Bisoxazolina XV	>98/<2	45	0
13	Zn(OTf) <sub>2</sub>	Bisoxazolina XIX	>98/<2	58	0
14	Zn(OTf) <sub>2</sub>	Bisoxazolina XVI	85/15	65	13

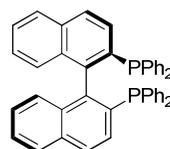
<sup>a</sup> Determinado por <sup>1</sup>H RMN en la mezcla de reacción. <sup>b</sup> Rendimiento total de los productos *endo* y *exo* **26a** tras columna cromatográfica. <sup>c</sup> Determinado por HPLC (Daicel Chiralpak IB).



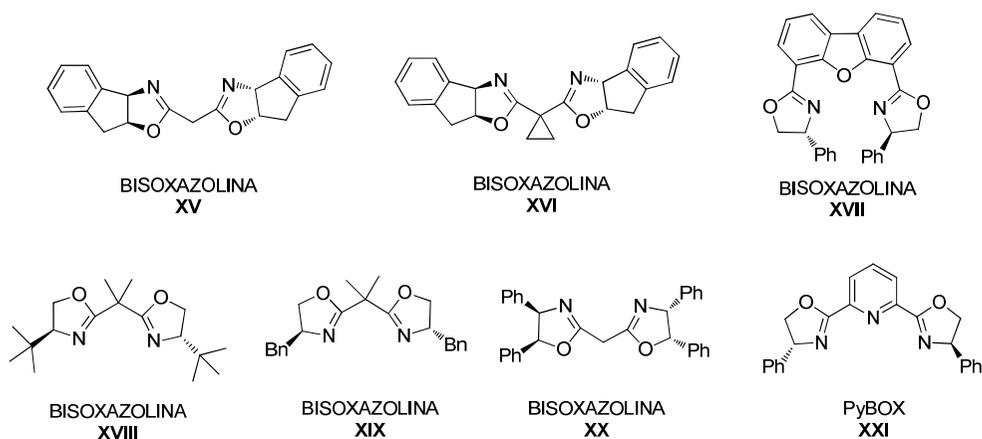
MANDYPHOS (II)



JOSIPHOS 2 (XI)


 (*R*)-BINAP (XII)

## $\alpha$ -Iminopiridinas como precursores de iluros de azometino en la cicloadición [3+2] catalítica asimétrica



De los resultados expuestos en la Tabla 3.2 se extraen las siguientes conclusiones:

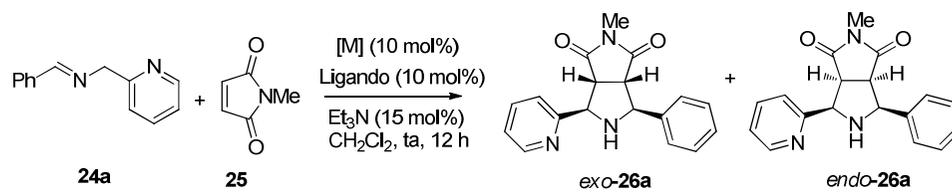
a) Reactividad. Independientemente del complejo metálico utilizado, la reactividad observada resultó ser bastante homogénea (Rdto: 40-75%, tras 12 h).

b) Diastereoselectividad. En la mayoría de los casos estudiados (con excepción de la entrada 6) se obtuvo mayoritariamente el aducto *exo*. Los mejores resultados se obtuvieron al utilizar  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  como fuente metálica, observándose una completa diastereoselectividad con varios ligandos (entradas 10-13).

c) Enantioselectividad. Los excesos enantioméricos obtenidos fueron muy dependientes del ligando quiral utilizado. Los mejores resultados se obtuvieron al utilizar ligandos de tipo bisoxazolina, que condujeron a excesos enantioméricos de moderados a buenos para el aducto mayoritario *exo* (77% *ee* y 53% *ee*, entradas 6 y 11, respectivamente).

A la vista de que la combinación de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  con el ligando **XVI** dió lugar a la mejor enantioselectividad (77% *ee*, entrada 6), decidimos estudiar otras combinaciones de sales de cobre y ligandos bisoxazolina (Tabla 3.3).

**Tabla 3.3.** Utilización de sales de cobre y ligandos de tipo bisoxazolina en la reacción de **24a** con *N*-metilmaleimida



Entrada	[M]	Ligando Bisoxazolina *	<i>exo/endo</i> <sup>a</sup>	Rdto. (%) <sup>b</sup>	<i>ee (exo)</i> (%) <sup>c</sup>
1	Cu(OTf) <sub>2</sub>	<b>XVI</b>	34/66	30	51
2	Cu(OTf) <sub>2</sub>	<b>XIX</b>	40/60	45	77
3	Cu(OTf) <sub>2</sub>	<b>XX</b>	65/35	60	95
4	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	<b>XIX</b>	75/25	72	6
5	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	<b>XV</b>	>98/<2	70	40
6	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	<b>XVIII</b>	>98/<2	62	50
7	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	<b>XX</b>	>98/<2	85	97

<sup>a</sup> Determinado por <sup>1</sup>H RMN en la mezcla de reacción. <sup>b</sup> Rendimiento del producto **26a** tras columna cromatográfica. <sup>c</sup> Determinado por HPLC (Daicel Chiralpak IB). \* Ver página 126, Tabla 3.2, para la estructura de los ligandos.

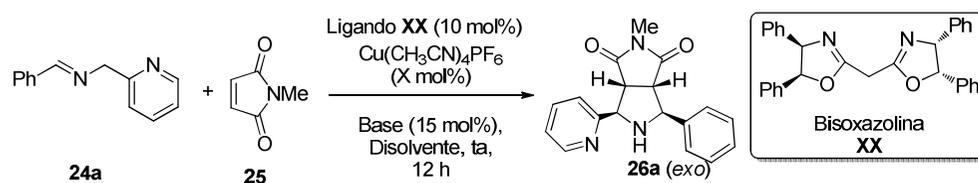
Cuando se utilizaron complejos metálicos basados en la combinación de Cu(OTf)<sub>2</sub> y ligandos tipo bisoxazolina la enantioselectividad aumentó notablemente, especialmente en el caso de la bisoxazolina **XX** (95% *ee*, entrada 3), aunque la reactividad y diastereoselectividad continuaron siendo moderadas. Cuando se utilizó Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> como fuente metálica la reacción fue mucho más diastereoselectiva, obteniéndose mayoritariamente el aducto *exo* para la bisoxazolina **XIX** (entrada 4) y exclusivamente para las bisoxazolinas **XV**, **XVIII**, **XX** (entradas 5-7). El mejor resultado se obtuvo mediante la combinación de Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> y el ligando bisoxazolina **XX**, proporcionando únicamente el aducto *exo* con un 85% de rendimiento y un excelente 97% *ee* (entrada 7).

Una vez establecido el sistema catalítico óptimo pasamos a estudiar el resto de los parámetros de la reacción (Tabla 3.4). En primer lugar determinamos que la naturaleza del disolvente utilizado tenía poca influencia tanto en la reactividad como en la selectividad del proceso (entradas 1-4). La utilización de

# $\alpha$ -Iminopiridinas como precursores de iluros de azometino en la cicloadición [3+2] catalítica asimétrica

otras bases como NaOAc o DIPEA conduce a un ligero descenso del rendimiento y de la enantioselectividad (92% y 90% *ee*, entradas 5 y 6, respectivamente). La disminución de la carga catalítica utilizada en la reacción hasta un 5 mol% dio lugar a un descenso en el rendimiento y en el exceso enantiomérico, que fue más pronunciado al utilizar un 3 mol% de complejo metálico (entradas 7 y 8).

**Tabla 3.4.** Estudio de la carga catalítica, la base y el disolvente



Entrada	Disolvente	Base	Carga catalítica (X)	Rdto. (%) <sup>a</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>b</sup>
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	10	83	99
2	MeCN	Et <sub>3</sub> N	10	60	91
3	Tolueno	Et <sub>3</sub> N	10	75	91
4	THF	Et <sub>3</sub> N	10	70	90
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	NaOAc	10	60	92
6	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DIPEA	10	65	90
7	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	5	76	91
8	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	3	66	88

<sup>a</sup> Rendimiento del producto *exo*-**26a** tras columna cromatográfica. <sup>b</sup> Determinado por HPLC (Daicel Chiralpak IB).

### 3.4.3. Alcance estructural de la reacción de $\alpha$ -iminopiridinas con *N*-metilmaleimida catalizada por Cu<sup>I</sup>/bisoxazolina

Una vez establecidas las condiciones óptimas de reacción,  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (10 mol%), bisoxazolina **XX** (10 mol%), Et<sub>3</sub>N (15 mol%) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente a temperatura ambiente, pasamos a evaluar la generalidad estructural del proceso con respecto a la sustitución en el dipolo.

En la Tabla 3.5 se recogen los resultados obtenidos al evaluar las diferentes iminopiridinas de naturaleza aromática **24b-o** en la reacción con la *N*-fenilmaleimida. Independientemente de la naturaleza estérica y electrónica de los sustituyentes aromáticos, la reacción presenta una elevada fidelidad estereoquímica, proporcionando niveles homogéneamente elevados de diastereo- y enantiocontrol. Así, el método es compatible con iminas portadoras de sustituyentes aromáticos, ricos en electrones (sustratos **24b-c**, entrada 1-2), pobres en electrones (sustratos **24d-g**, entradas 3-6) y con sustituyentes voluminosos, como el sustrato **24h** (entrada 7). En todos los casos se obtuvieron las pirrolidinas correspondientes con buenos rendimientos (62-86%), con completa *exo*-selectividad y elevada enantioselectividad (86-97% *ee*, entradas 1-7).

Las iminopiridinas heteroaromáticas **24i** y **24j** (entradas 8 y 9) también presentaron una buena reactividad, proporcionando altos niveles de diastereo- y enantioselectividad, aunque en el caso de la furilimina **24j** se produjo un ligero descenso del exceso enantiomérico (89% *ee*).

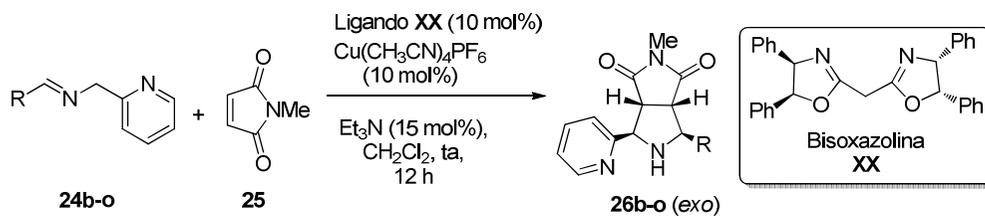
La imina **24k** con doble sustitución piridínica proporcionó el compuesto *meso* **26k** con un excelente rendimiento del 90% (entrada 10). Por el contrario, la iminopiridina **24l** conduce a una mezcla compleja de reacción (entrada 11).

Es importante destacar que el sustrato **24m** con un sustituyente alquénico también fue compatible con el sistema catalítico, proporcionando la alquénilpirrolidina **26m** con buen rendimiento (entrada 12, 78%) aunque moderada enantioselectividad (68% *ee*). Un comportamiento similar se observó cuando se utilizó la imina **24n** con un sustituyente alquílico (78% de rendimiento, 74% *ee*, entrada 13).

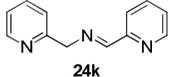
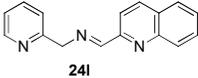
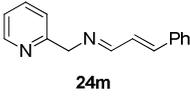
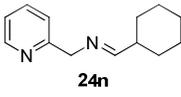
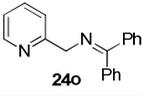
Por último, nos planteamos el estudio de la cetimina **24o**, que daría lugar a una pirrolidina con un centro cuaternario en la posición C-5. Sin embargo, la reacción no tuvo lugar recuperándose los productos de partida inalterados, independientemente del tiempo de reacción utilizado. Este resultado refleja la sensibilidad de la cicloadición a los efectos estéricos en la estructura del dipolo.

$\alpha$ -Iminopiridinas como precursores de iluros de azometino en la cicloadición [3+2] catalítica asimétrica

**Tabla 3.5. Sustitución en las 2-piridiliminas**



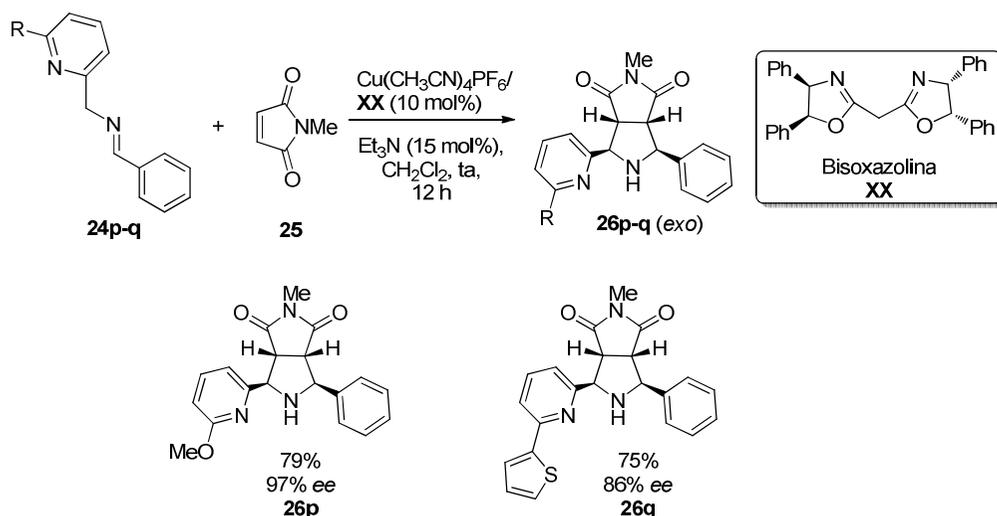
Entrada	Imina	Prod.	Rdto. (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1		<b>26b</b>	78	90
2		<b>26c</b>	83	94
3		<b>26d</b>	86	92
4		<b>26e</b>	78	94
5		<b>26f</b>	62	97
6		<b>26g</b>	70	86
7		<b>26h</b>	74	95
8		<b>26i</b>	83	95
9		<b>26j</b>	72	89

10	 <b>24k</b>	<b>26k</b>	90	Aducto meso
11	 <b>24l</b>	<b>26l</b>	--	--
12	 <b>24m</b>	<b>26m</b>	78	68
13	 <b>24n</b>	<b>26n</b>	79	74
14	 <b>24o</b>	<b>26o</b>	--	--

<sup>a</sup> Rendimiento del producto *exo*-**26** tras columna cromatográfica. <sup>b</sup> Determinado por HPLC (la columna quiral utilizada en cada caso se detalla en la parte experimental, Capítulo 5)

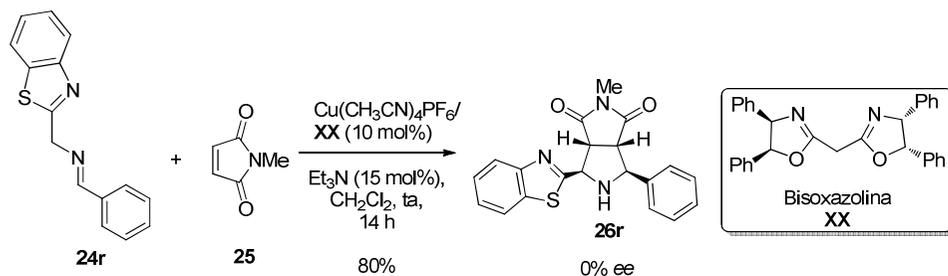
A continuación, intentamos extender esta metodología a iminopiridinas que presentan sustituyentes en el anillo de piridina (Esquema 3.17). Al utilizar las iminopiridinas **24p** (con un grupo metoxi en posición 6) y **24q** (con un grupo tiofeno en la misma posición) se observó un comportamiento similar al de los casos anteriores, obteniéndose mayoritariamente el cicloaducto *exo* con altos rendimientos y excesos enantioméricos.

## $\alpha$ -Iminopiridinas como precursores de iluros de azometino en la cicloadición [3+2] catalítica asimétrica



Esquema 3.17

Finalmente, se estudió el efecto de la sustitución de la piridina por otro heterociclo coordinante. Sin embargo, la utilización del derivado de benzotiazol **24r** proporcionó el correspondiente cicloaducto *exo* con buen rendimiento (80%) pero con una pérdida total de la enantioselectividad (Esquema 3.18).



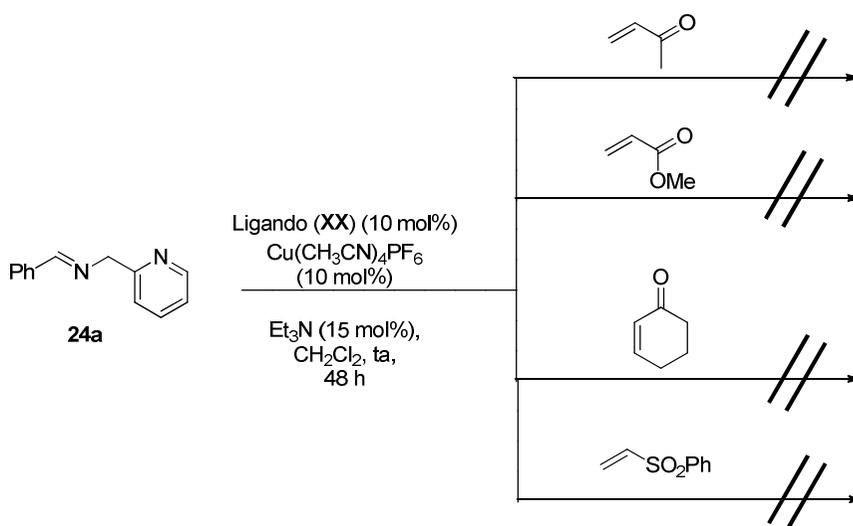
Esquema 3.18

### 3.4.4. Cicloadición [3+2] de $\alpha$ -iminopiridinas con otros dipolarófilos catalizada por el complejo $\text{Cu}^I$ /bisoxazolina **XX**

Con el propósito de ampliar el alcance estructural de la reacción, abordamos el estudio de una amplia gama de dipolarófilos monoactivados y diactivados tanto simétricos como no simétricos.

➤ *Dipolarófilos monoactivados*

En primer lugar estudiamos la reacción con el acrilato de metilo utilizando las condiciones de reacción optimizadas para la *N*-metilmaleimida ( $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ /bisoxazolona **XX** 10 mol%,  $\text{Et}_3\text{N}$  15 mol% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Desafortunadamente, no se observó producto tras 48 h de reacción. Se evaluaron otros dipolarófilos monoactivados (metilvinilcetona, acrilato de metilo, ciclohexenona y vinilsulfona), pero tampoco se observó producto de cicloadición en estos casos, recuperándose los materiales de partida tras 48 h de reacción (Esquema 3.19).



Esquema 3.19

➤ *Reacción con dipolarófilos diactivados simétricos*

Dados los buenos resultados obtenidos con la maleimida empezamos estudiando la reacción con otro dipolarófilo con estereoquímica *cis*, el maleato de dimetilo (Tabla 3.6, entrada 1). La cicloadición con la  $\alpha$ -iminopiridina **24a** en las condiciones óptimas, proporcionó una mezcla equimolecular de aductos *exo/endo* con un rendimiento global del 64% y con un exceso enantiomérico moderado (65% *ee*, diastereoisómero *exo*).

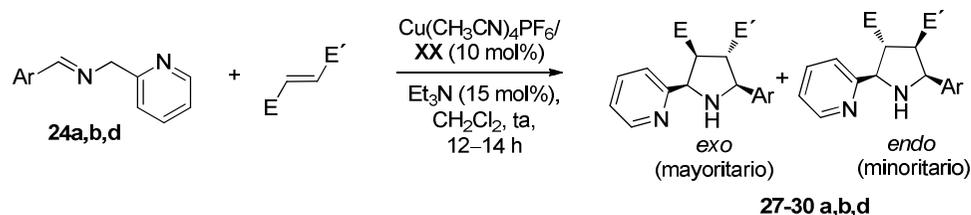
A continuación, como ejemplo de dipolarófilo *trans*, estudiamos la reacción con el fumarato de dimetilo. Utilizando las condiciones habituales la  $\alpha$ -iminopiridina **24a** dio lugar mayoritariamente al aducto *exo* con

## $\alpha$ -Iminopiridinas como precursores de iluros de azometino en la cicloadición [3+2] catalítica asimétrica

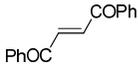
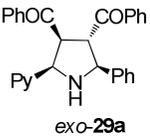
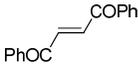
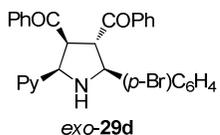
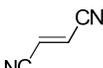
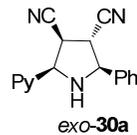
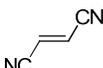
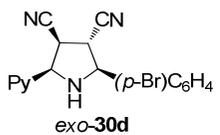
diastereoselectividad moderada y buena enantioselectividad (entrada 2). El exceso enantiomérico se pudo incrementar hasta un 91% cuando se utilizó la  $\alpha$ -iminopiridina **24b** con un grupo metoxi en el anillo aromático (entrada 3).

Teniendo en cuenta estos resultados preliminares, se decidieron evaluar otros dipolarófilos con estereoquímica *trans*. Por un lado, la reacción con el dibenzoiletileno nos proporcionó (independientemente de la  $\alpha$ -iminopiridina utilizada, entradas 4 y 5) una diastereoselectiva moderada en favor del aducto *exo*, aunque el exceso enantiomérico fue ligeramente inferior que en el caso del fumarato de metilo. La reacción con el fumarodinitrilo proporcionó una mezcla 1:1 de aductos *endo* y *exo* pero una buena enantioselectividad para el aducto *exo* (entradas 6 y 7).

**Tabla 3.6.** Reacción modelo con dipolarófilos diactivados simétricos



Entrada	Dipolarofilo	Ar	Rdto. (%) <sup>b</sup>	Producto	<i>exo</i> / <i>endo</i> <sup>a</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>c</sup> <i>exo</i>
1		Ph, <b>24a</b>	32		50/50	65
2		Ph, <b>24a</b>	60		77/23	82(90) <sup>d</sup>
3		<i>p</i> -(OMe) <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , <b>24b</b>	58		77/23	91

4		Ph, <b>24a</b>	54		75/25	70
5		<i>p</i> -(Br)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , <b>24d</b>	63		75/25	72(93) <sup>d</sup>
6		Ph, <b>24a</b>	42		50/50	83
7		<i>p</i> -(Br)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , <b>24d</b>	45		50/50	87(97) <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Determinado por <sup>1</sup>H RMN en la mezcla de reacción. <sup>b</sup> Rendimiento del producto *exo* tras columna cromatográfica. <sup>c</sup> Determinado por HPLC. <sup>d</sup> Exceso enantiomérico del aducto *exo* tras recristalización.

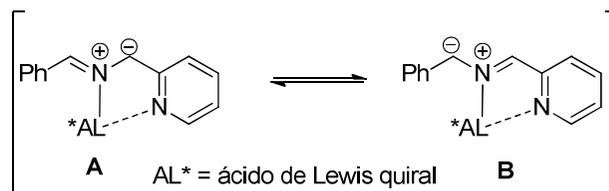
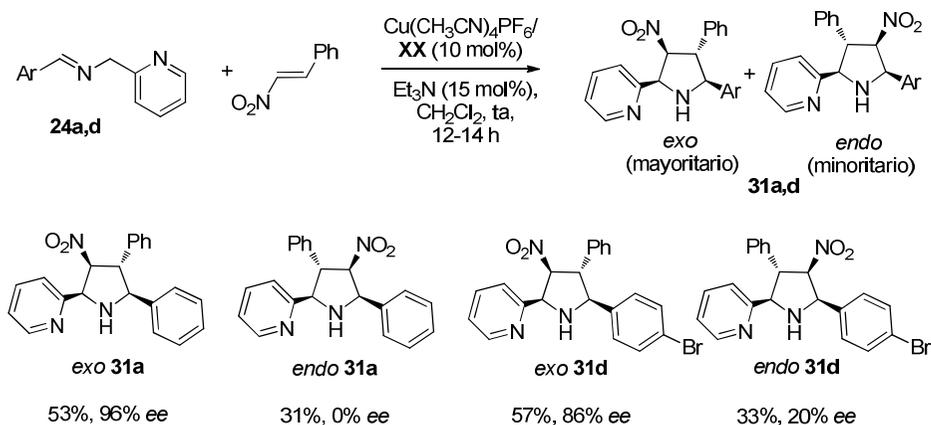
Finalmente, es importante destacar que el exceso enantiomérico de los cicloaductos obtenidos pudo incrementarse hasta valores del  $\geq 93\%$  *ee* mediante una simple recristalización en isopropanol (entradas 2, 5 y 7).

#### ➤ *Dipolarófilos no simétricos*

Cuando realizamos la reacción entre la  $\alpha$ -iminopiridina **24a** y el *trans*- $\beta$ -nitroestireno utilizando las condiciones optimizadas anteriormente, se obtuvo una mezcla 63/37 de aductos con buen rendimiento y una elevada enantioselectividad para el aducto mayoritario (96% *ee*) (Esquema 3.20). Resultados similares se obtuvieron cuando se utilizó la  $\alpha$ -iminopiridina **24d** en la cicloadición, aunque la enantioselectividad fue un poco inferior (86% *ee*)<sup>185</sup>. Es interesante destacar que el aducto mayoritario resultó ser el regioisómero que presenta el grupo piridina en el

185. Afortunadamente, al igual que en los casos anteriores, se pudo incrementar el exceso enantiomérico del cicloaducto **31d** (mayoritario) hasta el  $\geq 96\%$  *ee* mediante una simple recristalización en isopropanol.

carbono contiguo al grupo nitro<sup>186,187</sup>. Estos resultados parecen indicar que de las dos formas resonantes posibles para el anión de la  $\alpha$ -iminopiridina la más reactiva es la que presenta la carga negativa en la posición  $\alpha$  al grupo fenilo (intermedio B, Figura 3.1), probablemente debido al mayor efecto estabilizante del anillo piridínico.

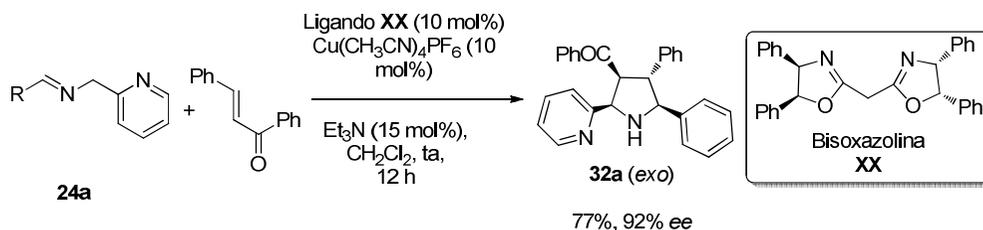


**Figura 3.1.** Posibles intermedios de reacción

Análogamente, cuando se llevó a cabo la reacción entre la  $\alpha$ -iminopiridina **24a** y la *trans*-chalcona utilizando las mismas condiciones se observó la formación exclusiva del aducto **32a** correspondiente al diastereoisómero *exo* del regioisómero que presenta el grupo carbonilo en el carbono contiguo a la piridina, resultante del ataque a través del intermedio B (Esquema 3.21).

186. La estructura del diastereoisómero mayoritario se determinó mediante la resolución de su estructura de rayos X, ver apartado de la asignación configuracional, página 152.

187. Muy recientemente, la estructura del regioisómero minoritario *endo* se ha determinado de forma inequívoca igualmente por difracción de rayos X, ver página 153.



Esquema 3.21

### 3.5. APLICACIONES COMO LIGANDOS EN QUÍMICA ORGANOMÉTALICA

#### 3.5.1. Ligandos en química organometálica

Por sus características intrínsecas de economía de etapas y átomos, la catálisis asimétrica constituye la alternativa conceptualmente más eficaz para la preparación de compuestos con elevada pureza enantiomérica a partir de sustratos proquirales, siendo claramente una de las áreas punteras y en expansión de la química actual<sup>14</sup>. La concesión del Premio Nobel de Química del año 2001 a W. S. Knowles, R. Noyori y K. B. Sharpless por sus contribuciones pioneras en procesos de catálisis asimétrica mediados por metales de transición representa un reconocimiento expreso del extraordinario interés académico e industrial de este tipo de procesos<sup>21</sup>. En esta área, en la actualidad, la introducción de mejoras a los procesos ya existentes y, especialmente, su extensión a otros procesos

14. Monografías sobre catálisis asimétrica: a) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Eds.; Springer: New York, **1999**. b) *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*; G. Q. Lin, Y. M. Li, A. S. C. Chan, Eds.; John Wiley & Sons: New York, **2001**. c) *Catalytic Asymmetric Synthesis, 2nd Ed*; I. Ojima, Ed.; VCH: New York, **2000**. d) I. Fernández, N. Khair, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651. e) J. -A. Ma, D. Cahard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566. f) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Eds.; Springer: Heidelberg, **2004**. g) *Asymmetric Synthesis: The Essentials*; M. Christmann, S. Bräse, Eds.; Wiley-VCH: New York, **2007**. h) *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*; K. Mikami, M. Lautens, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2007**. i) *Fundamentals of Asymmetric Catalysis*; P. J. Walsh, M. C. Kozlowski, Eds.; University Science Books: USA, **2009**. Para revisiones bibliográficas véase, por ejemplo: j) B. M. Trost, D. L. van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395. k) I. Ojima, M. Tzamarioudaki, Z. Li, R. J. Donovan, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 635. l) H. W. Fröhlich, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 523. m) L. Yet, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2963. n) B. M. Trost, F. D. Toste, A. B. Pinkerton, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2067. o) C. Aubert, O. Buisine, M. Malacria, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813. p) G. C. Lloyd-Jones, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 21. q) M. Willis, *Science* **2006**, *311*, 619. r) T. Satyanarayana, S. Abraham, H. B. S. Kagan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 456. s) A. Pradal, P. Y. Toullec, V. Michelet, *Synthesis* **2011**, *10*, 1501. t) S. Davey, *Nature Chem.* **2012**, *4*, 4. u) B. D. Ward, L. H. Gade, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10587.
21. a) W. S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998. b) R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008. c) K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024.

fundamentales de formación de enlaces C-C y C-X constituye un campo de actividad prioritario. Para ello, y sobre todo para el desarrollo de aplicaciones prácticas a escala industrial, será imprescindible el descubrimiento de catalizadores más eficaces que permitan avanzar en una doble vía: ampliar el alcance estructural de los métodos desarrollados y disminuir notablemente la cantidad necesaria de catalizador.

En esta Tesis Doctoral hemos iniciado el estudio del comportamiento de las piridilpirrolidinas sintetizadas como ligandos en algunos procesos de catálisis asimétrica<sup>188</sup>.

➤  *$\alpha$ -Piridilpirrolidinas como ligandos en reacciones de sustitución alílica catalizada por paladio*

La alquilación alílica catalizada por paladio (0), reacción de Tsuji-Trost, se ha convertido en una importante herramienta sintética para la formación de enlaces C-C y C-heteroátomo. Su utilidad ha quedado ampliamente demostrada mediante su utilización como etapa clave en la síntesis de numerosos productos naturales y biológicamente activos<sup>189</sup>.

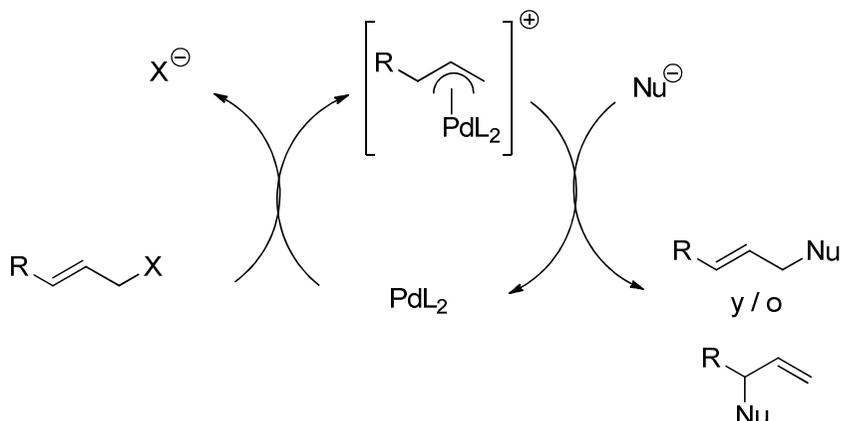
En el Esquema 3.22 se representa el ciclo catalítico que tiene lugar en este tipo de reacciones. En primer lugar un sistema alílico reacciona con la especie de paladio (0) para formar el complejo catiónico de  $\eta^3$ -alilpaladio (II). Esto es posible porque la especie PdL<sub>2</sub> está coordinativamente insaturada y puede coordinarse al doble enlace C-C. Esta especie catiónica fuertemente electrofílica puede reaccionar con un nucleófilo para formar los productos de alquilación correspondientes, recuperándose nuevamente la especie catalíticamente activa.

La reacción global consiste en el desplazamiento de un grupo saliente X en posición alílica por un nucleófilo.

---

188. Recientemente el grupo de investigación del Prof. Cossío ha demostrado que pirrolidinas 2,5-disustituidas pueden actuar como ligandos en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino y como organocatalizadores en la reacción de condensación aldólica: E. Conde, D. Bello, A. de Cózar, M. Sánchez, M. A. Vázquez, F. P. Cossío, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1486.

189 Para revisiones, véase: a) *Comprehensive Organometallic Chemistry*; B. M. Trost, T. R. Verhoeven, Eds.; Pergamon Press: New York, **1982**. b) J. Tsuji, I. Minami, *Acc. Chem. Res.* **1989**, *20*, 140. c) *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; M. Moreno-Mañás, R. Pleixats, Eds.; JohnWiley and Sons, **2002**. d) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442. e) C. J. Engelin, P. Fristrup, *Molecules* **2011**, *16*, 951.



Esquema 3.22

Esta reacción ha sido ampliamente estudiada con una gran variedad de sustratos y nucleófilos en diferentes condiciones de reacción y sirve como campo de pruebas para el desarrollo de nuevos ligandos quirales. A pesar de que se conoce el mecanismo por el que opera, así como los equilibrios en que están involucradas las especies activas, el sistema catalítico es muy dependiente de factores tales como naturaleza del sustrato y nucleófilo, medio de reacción, precursor catalítico y tipo de ligando.

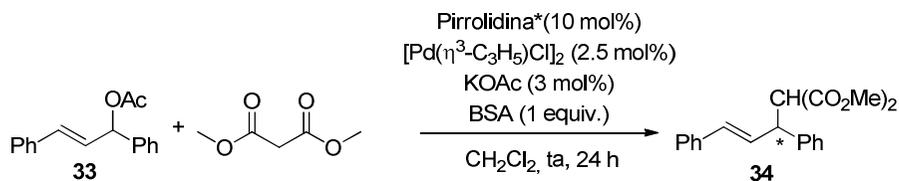
En este contexto nos planteamos explorar brevemente la utilización de las pirrolidinas ópticamente activas sintetizadas previamente como ligandos *N,N*-bidentados en la reacción de alquilación alílica asimétrica catalizada por paladio<sup>190</sup>.

Como reacción modelo elegimos la bien conocida alquilación del *trans*-3-acetoxi-1,3-difenilpropeno con malonato de dimetilo en las condiciones habituales<sup>191</sup>:  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$  como fuente de paladio, KOAc y BSA (*N*,*O*Bis(trimetilsilil)-acetamida) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente.

190. Para ejemplos de reacciones de alquilación alílica catalizadas por Pd utilizando piridilpirrolidinas como ligandos, véase: a) G. Chelucci, V. Caria, A. Saba, *J. Mol. Catal. Chem. A Chem.* **1998**, *130*, 51. b) X. Hu, H. Dai, C. Bai, H. Chen, Z. Zheng, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1065. c) H. Chen, J. A. Sweet, K. -C. Lam, A. L. Rheingold, D. V. McGrath, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1672.

191. D. L. V. Vranken, B. M. Trost, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395.

**Tabla 3.7.** Reacción de alquilación alílica asimétrica catalizada por pirrolidinas



Entrada	Pirrolidina*	Rdto. (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1		--	--
2		--	--
3		--	--
4		45	51

<sup>a</sup> Rendimiento tras purificación cromatográfica del producto **34**. <sup>b</sup> Determinado por HPLC (Daicel Chiralpak AD).

Cuando se llevó a cabo la reacción utilizando las pirrolidinas **26d** y **30a,d** como ligandos no se observó producto de reacción, recuperándose el producto de partida inalterado (Tabla 3.7, entrada 1-3). Únicamente la pirrolidina **31d** proporcionó el producto deseado con un rendimiento de 45% y un exceso enantiomérico del 51% (entrada 4).

Si bien este resultado preliminar demuestra el potencial del sustrato **31d** como ligando quiral en este proceso, la moderada reactividad y enantioselectividad observada nos invitó a explorar otros tipos de reacciones. En este aspecto es

importante tener en cuenta que existen en la actualidad ligandos extremadamente eficaces en la reacción de alquilación alílica catalizada por paladio<sup>192</sup>.

➤  *$\alpha$ -Piridilpirrolidinas como ligandos en reacciones de oxidación C-H*

La oxidación selectiva de enlaces C-H constituye un objetivo prioritario dentro de la química moderna. Existen en la naturaleza varias enzimas que catalizan estos procesos, las cuales han inspirado el desarrollo de modelos sintéticos para la oxidación selectiva de compuestos orgánicos<sup>193</sup>.

En este campo, el grupo de investigación química QBIS de la Universidad de Girona, dirigido por el Prof. Miquel Costas, ha realizado importantes contribuciones en los últimos años<sup>194</sup>. Una de sus líneas de investigación está dedicada al desarrollo de nuevos catalizadores de hierro, cobre y manganeso para reacciones de oxidación catalíticas bioinspiradas.

Dentro de esta área, este grupo de investigación ha desarrollado una amplia gama de catalizadores de hierro<sup>195</sup>, cuyas estructuras presentan varios anillos de piridina, que han sido empleados en reacciones de oxidación de enlaces C-H. Por ejemplo, en el Esquema 3.23 se muestra la reacción de oxidación del 1,2-dimetilciclohexano catalizada por uno de estos catalizadores de hierro que presentan coordinación tetradentada *N,N,N,N* con dos unidades de piridina y dos aminas terciarias.

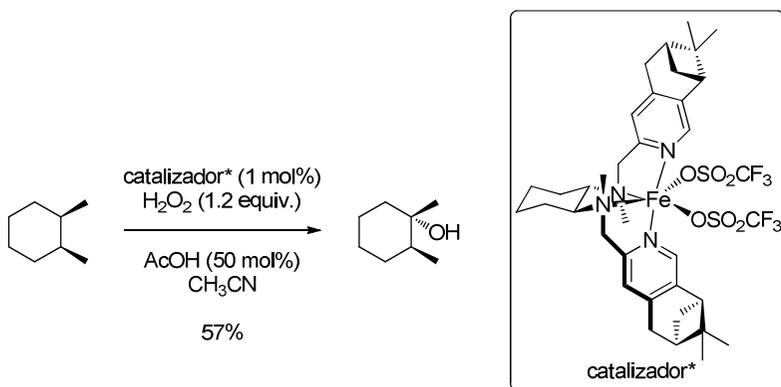
---

192. a) K. E. Thiesen, K. Maitra, M. M. Olmstead, S. Attar, *Organometallics* **2010**, *29*, 6334. b) I. Guerrero Rios, A. Rosas-Hernandez, E. Martin, *Molecules* **2011**, *16*, 960.

193. C. A. Martínez, J. D. Stewart, *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 263.

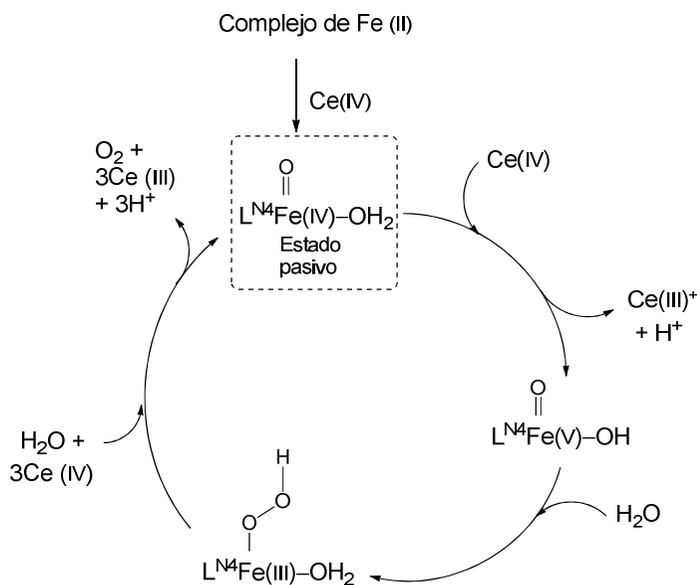
194. Para ejemplos recientes, véase: a) A. E. King, L. M. Huffman, A. Casitas, M. Costas, X. Ribas, S. J. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12068. b) I. Prat, J. S. Mathieson, M. Guell, X. Ribas, J. M. Luis, L. Cronin, M. Costas, *Nature Chem.* **2011**, *3*, 788. c) A. Casitas, M. Canta, M. Sola, M. Costas, X. Ribas, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19386. d) I. García-Bosch, Z. Codola, I. Prat, X. Ribas, J. Lloret-Fillol, M. Costas, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13269.

195. Para ejemplos recientes de la utilización de complejos de hierro, véase: a) M. Costas, L. J. Que, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *200*, 517. b) M. Costas, A. K. Tipton, K. Chen, D. H. Jo, L. J. Que, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6722. c) K. Chen, M. Costas, J. Kim, A. K. Tipton, L. J. Que, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3026. d) M. Fujita, M. Costas, L. J. Que, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9912. e) A. Company, L. Gómez, M. Guell, X. Ribas, J. M. Luis, L. J. Que, M. Costas, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15766. f) L. Gómez, I. García-Bosch, A. Company, J. Benet-Buchholz, A. Polo, X. Sala, X. Ribas, M. Costas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5720. g) J. L. Fillol, Z. Codola, I. García-Bosch, L. Gómez, J. J. Pla, M. Costas, *Nature Chem.* **2011**, *3*, 807. h) I. García-Bosch, I. Prat, X. Ribas, M. Costas, *Innovative Catalysis in Organic Synthesis*; P. G. Andersson, Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2012**, Capítulo 2, p 27.



**Esquema 3.23**

Recientemente, el mismo grupo ha iniciado una línea de investigación para llevar a cabo reacciones de oxidación catalítica del agua<sup>195g</sup>. Recientemente, ha obtenido excelentes resultados utilizando un complejo de hierro, un ligando con coordinación tetradentada  $N,N,N,N$  y una sal de cerio como oxidante (Esquema 3.24).



**Esquema 3.24**

195. g) J. L. Fillol, Z. Codola, I. García-Bosch, L. Gómez, J. J. Pla, M. Costas, *Nature Chem.* **2011**, 3, 807.

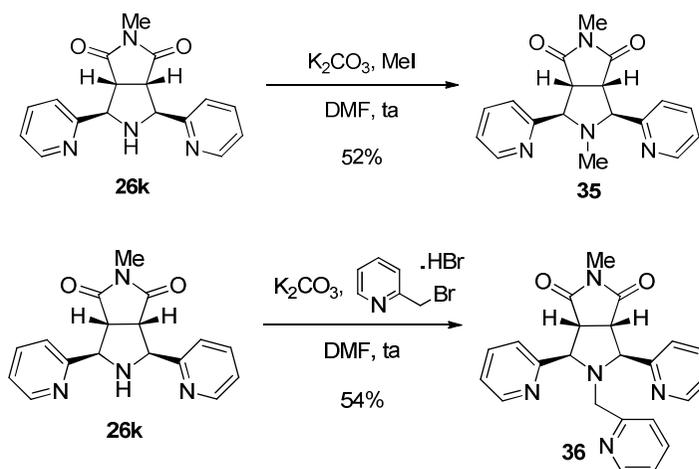
Teniendo en cuenta los antecedentes anteriormente expuestos y las similitudes estructurales de estos ligandos con las piridilpirrolidinas sintetizadas en este capítulo, recientemente hemos iniciado un proyecto en colaboración con el grupo del Prof. Miquel Costas encaminado a la síntesis de complejos de hierro a partir de piridilpirrolidinas para utilizarlos como catalizadores en diversas reacciones de oxidación.

➤ *Alquilación de la pirrolidina*

En primer lugar llevamos a cabo la alquilación del nitrógeno de la pirrolidina, ya que según se había demostrado con anterioridad era imprescindible que la amina coordinante fuera terciaria.

La metilación de la pirrolidina **26k** se efectuó utilizando condiciones habituales (MeI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF), obteniéndose la correspondiente pirrolidina metilada **35** con un 52% de rendimiento (Esquema 3.25).

Igualmente, abordamos la introducción de una tercera unidad de piridina. Para ello llevamos a cabo la reacción con la 2-bromometilpiridina en las mismas condiciones, obteniendo la pirrolidina **36** con un 54% de rendimiento. De esta manera obtuvimos un potencial ligando con cuatro nitrógenos susceptibles de coordinarse con el metal.



**Esquema 3.25**

Una vez sintetizadas las pirrolidinas alquiladas se pusieron a disposición del grupo del Prof. Miquel Costas, para la preparación de los complejos de hierro y su

posterior utilización como catalizadores en diversas reacciones de oxidación. En la Figura 3.2 se muestran los complejos que se pudieron sintetizar.

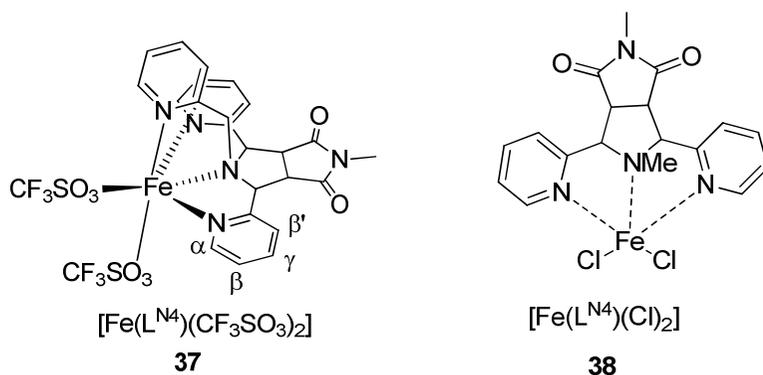
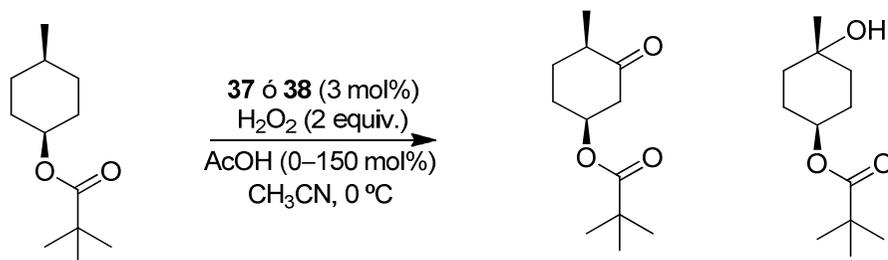


Figura 3.2. Complejos de hierro

Los complejos  $[\text{Fe}(\text{L}^{\text{N}4})(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2]$  y  $[\text{Fe}(\text{L}^{\text{N}4})(\text{Cl})_2]$  se utilizaron como catalizadores en reacciones de oxidación de enlaces C-H y C=C.

Como reacción modelo para la oxidación de enlaces C-H se escogió como sustrato la *trans*-4-metilciclohexil-éster en las condiciones habituales para esta transformación<sup>195f</sup> (Esquema 3.26).



Esquema 3.26

Cuando se utilizó el complejo  $[\text{Fe}(\text{L}^{\text{N}4})(\text{Cl})_2]$  **38** como catalizador no se observó ninguna actividad catalítica. La utilización del complejo  $[\text{Fe}(\text{L}^{\text{N}4})(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2]$

195. f) L. Gómez, I. García-Bosch, A. Company, J. Benet-Buchholz, A. Polo, X. Sala, X. Ribas, M. Costas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5720.

**37** dio lugar a la formación del alcohol con muy baja conversión (<5%) determinado por cromatografía de gases.

El complejo de hierro  $[\text{Fe}(\text{L}^{\text{N4}})(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2]$  **37** se probó en la reacción de oxidación C=C del cicloocteno. En la Tabla 3.8 se muestran los resultados obtenidos en la reacción de oxidación del cicloocteno en las mismas condiciones de reacción.

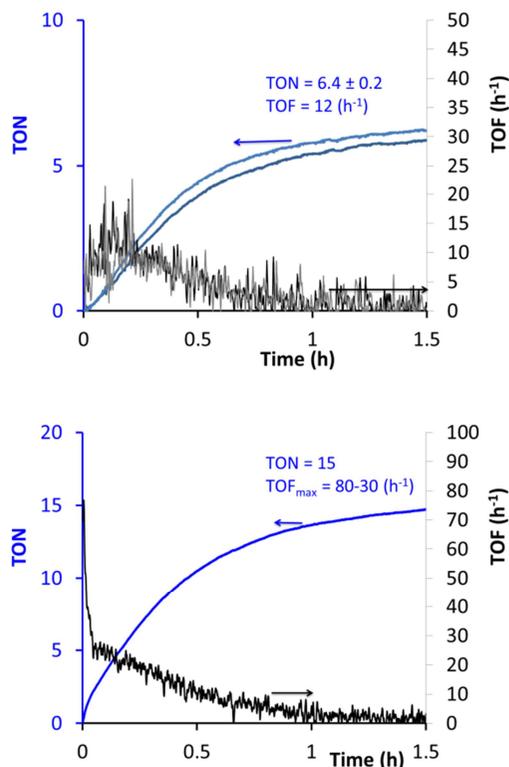
**Tabla 3.8.** Resultados de la oxidación del ciclooteno con el catalizador **37**

Entrada	$\text{H}_2\text{O}_2$ (x equiv.)	AcOH (x mol%)	Conv.	Diol %	Epóxido %	Cetona %	Diol/Epóxido
1	1	50%	38	10	18	-	0.54
2	1	-	49	16	13	3	1.16
3	2	-	73	28	23	-	1.23
4 <sup>a</sup>	0.1	-	-	19	14	-	1.3
5 <sup>b</sup>	1	-	35	8	5	-	1.66

<sup>a</sup> Condiciones 1/100/1000 (cat/ $\text{H}_2\text{O}_2$ / sustrato). <sup>b</sup> 1-octeno como sustrato

Los mejores resultados para la obtención del diol se obtuvieron al utilizar el complejo **37** como catalizador, 1 equivalente de  $\text{H}_2\text{O}_2$  y 50 mol% de AcOH (entrada 1). La proporción del epóxido aumentó cuando la reacción se llevó a cabo en ausencia de AcOH (entrada 5). Nuevamente, el complejo de hierro **38** fue inactivo en esta transformación.

Teniendo en cuenta estos resultados preliminares, se realizó un estudio de la actividad catalítica del complejo  $[\text{Fe}(\text{L}^{\text{N4}})(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2]$  en la reacción de oxidación del agua. Para ello se monitorizó por cromatografía de gases dos reacciones donde se varió la cantidad de catalizador de hierro utilizado. Se extrajeron varias alícuotas a diferentes tiempos para poder medir la cantidad de  $\text{O}_2$  generado.



**Figura 3.3.** Evolución de la cantidad de oxígeno liberado para 75  $\mu\text{M}$  (arriba) y 50  $\mu\text{M}$  (abajo) de catalizador de hierro  $\text{TON} = (\text{moles de } \text{O}_2 / \text{moles de catalizador})$ .  $\text{TOF} = \text{TON} \cdot \text{h}^{-1}$

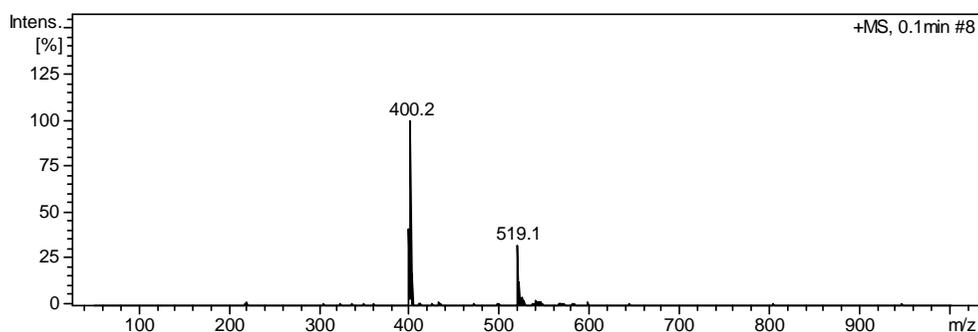
En la figura 3.3 se puede observar como utilizando menor cantidad de catalizador se obtienen unos valores de TON (15) más elevados, es decir que se genera una mayor cantidad de  $\text{O}_2$  con menos cantidad de catalizador. Sin embargo, en ambos casos el valor de TOF disminuye de manera exponencial, por lo tanto es como si el catalizador se fuera deteriorando.

Teniendo en cuenta estos resultados se realizaron pruebas al complejo  $[\text{Fe}(\text{L}^{\text{N}4})(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2]$  para evaluar su estabilidad como catalizador. Por un lado, se llevó a cabo la reacción de oxidación del agua con nuestro catalizador en presencia de elevadas cantidades de CAN para comprobar si se forma la especie  $\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$ . En estudios previos en el grupo del Prof. Miquel Costas se había observado que la formación de dicha especie disminuye la actividad catalítica de los

catalizadores<sup>194b</sup>. Por lo tanto su presencia sería una explicación de la moderada actividad catalítica.

La presencia de las especies de  $\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$  se determina mediante la realización de espectros de UV-Vis, ya que se observa un cambio significativo de cuando está presente en el medio.

Cuando se llevó a cabo el estudio para la reacción catalizada por el complejo **37** se observó la presencia de la especie  $\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$  pero el cambio observado en el espectro de UV-Vis fue inferior a los observados en estudios referibles. A su vez se cogió una alícuota de esa reacción con elevadas cantidades de CAN en el medio de reacción y se realizó un estudio por espectrometría de masas ESI-MS (Figura 3.4). Se pudieron observar tres picos: los dos primeros a 308.3 y 400.2 m/z se podrían atribuir a los complejos  $[\text{Ligando} - \text{H}]^+$  y  $[\text{Ligando} + \text{H}]^+$ . El pico monocatónico a 519.1 m/z no fue posible su identificación.



**Figura 3.4.** Espectro de masas de la reacción de oxidación del  $\text{H}_2\text{O}$  con CAN y el catalizador **37**

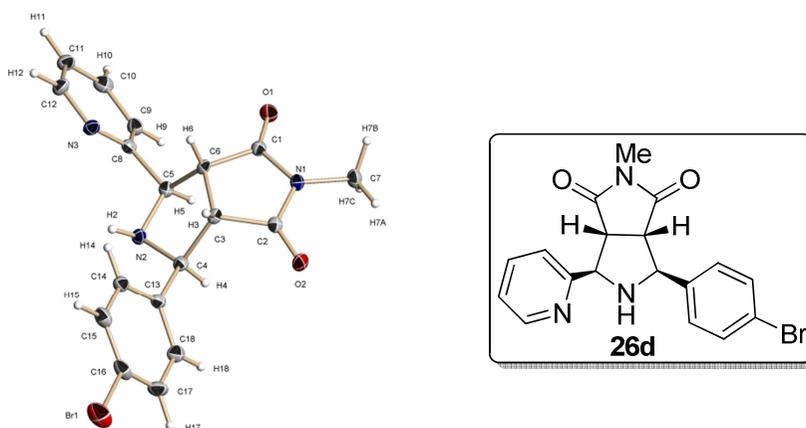
No se observaron más picos en el espectro de masas. Es importante destacar que en estas condiciones fuertes de oxidación impuestas por la presencia de Ce (IV) el pico principal en el espectro de masas suele corresponderse al complejo  $[\text{Ligando} + \text{H}]^+$ . Estos datos sugieren que la estructura básica del ligando es estable bajo condiciones fuertemente oxidantes.

194. b) I. Prat, J. S. Mathieson, M. Guell, X. Ribas, J. M. Luis, L. Cronin, M. Costas, *Nature Chem.* **2011**, 3, 788.

### 3.6. ASIGNACIÓN CONFIGURACIONAL

➤ *Cicloadición con N-metilmaleimida*

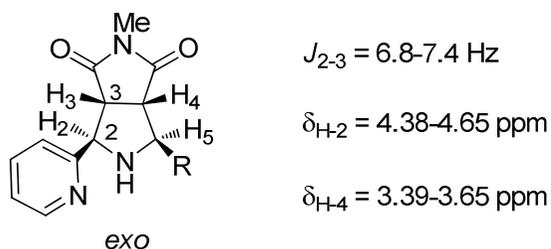
La determinación de la configuración relativa *exo* y absoluta (3*aS*, 4*S*, 6*R*, 6*aR*) de los aductos obtenidos en la cicloadición con la *N*-metilmaleimida se determinó inequívocamente por difracción de rayos X de una muestra recristalizada enantiopura de **26d** (Figura 3.5).



**Figura 3.5.** Estructura cristalina del aducto *exo*-**26d**

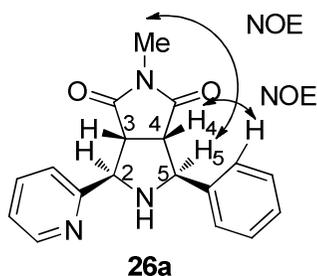
Dado que todas las cicloadiciones 1,3-dipolares con *N*-metilmaleimida proporcionaron un único diastereoisómero (productos **26a-26r**), por analogía química se ha supuesto que la reacción es completamente *exo*-selectiva en todos los casos.

En concordancia con ello todas las pirrolidinas 2,5-disustituidas obtenidas presentan una constante de acoplamiento similar en torno al enlace C2-C3 ( $J_{2-3} = 6.8-7.4$  Hz) y desplazamientos químicos muy similares para los protones H-2 y H-4 (Figura 3.6).



**Figura 3.6.** Constante de acoplamiento  $J_{2-3}$  y desplazamientos químicos de  $H_2$  y  $H_4$  (en  $CDCl_3$ )

Además, el espectro de 2D-NOESY bidimensional reveló correlaciones muy significativas entre  $H_4$  y los protones orto del fenilo y entre  $H_5$  y el grupo  $N$ -Me (Figura 3.7).



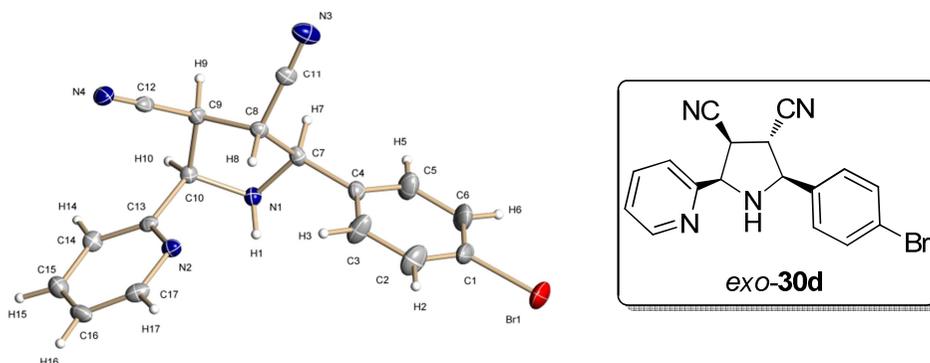
**Figura 3.7.** Correlaciones significativas en el experimento de NOESY de **26a**

➤ *Cicloaddición con dipolarófilos diactivados simétricos*

- Cicloaddición con fumarodinitrilo:

La configuración absoluta y relativa del producto *exo*-**30d** que proviene de la reacción de cicloaddición entre la iminopiridina **24a** y el fumarodinitrilo se asignó inequívocamente por difracción de rayos X (Figura 3.8).

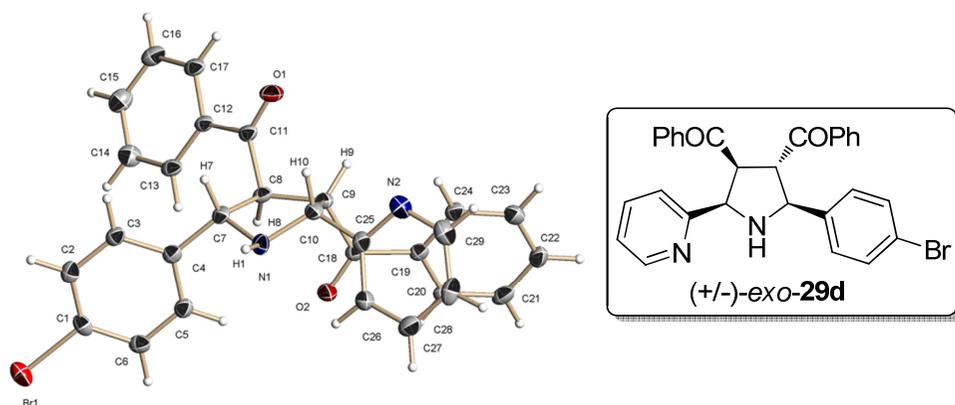
# $\alpha$ -Iminopiridinas como precursores de iluros de azometino en la cicloadición [3+2] catalítica asimétrica



**Figura 3.8.** Estructura cristalina de *exo-30d*

- Cicloadición con dibenzoiletileno:

En primer lugar, se intentó cristalizar una muestra enantioenriquecida del aducto mayoritario *exo-29d* pero no se pudieron obtener cristales de calidad suficiente para resolver la estructura. Por el contrario, la cristalización de una muestra del aducto mayoritario (+/-)-*exo-29d* en una mezcla hexano:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5:1) proporcionó los cristales adecuados para estudios de difracción de rayos X. De esta manera se pudo establecer de forma inequívoca su configuración relativa *exo* (Figura 3.9).



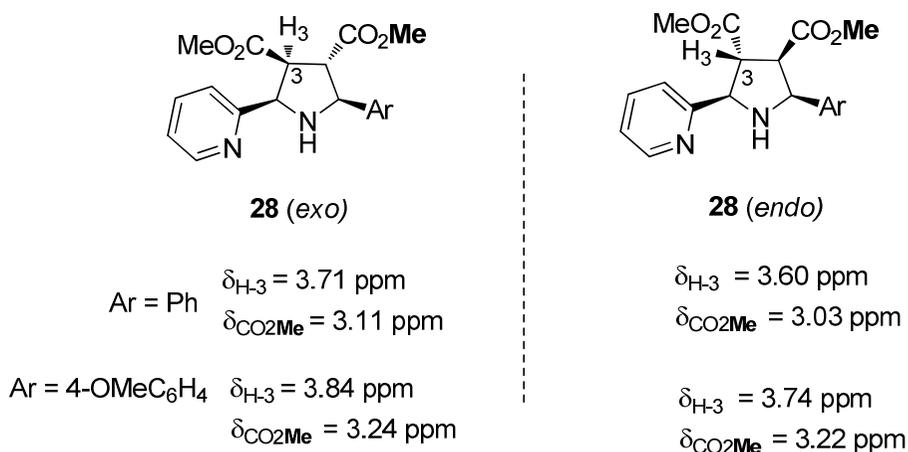
**Figura 3.9.** Estructura cristalina de *exo-29d*

La configuración absoluta se estableció suponiendo que el dibenzoiletieno tendría un comportamiento similar (ataque por la misma cara) al observado en el caso del fumarodinitrilo.

- Cicloadición con fumarato de dimetilo:

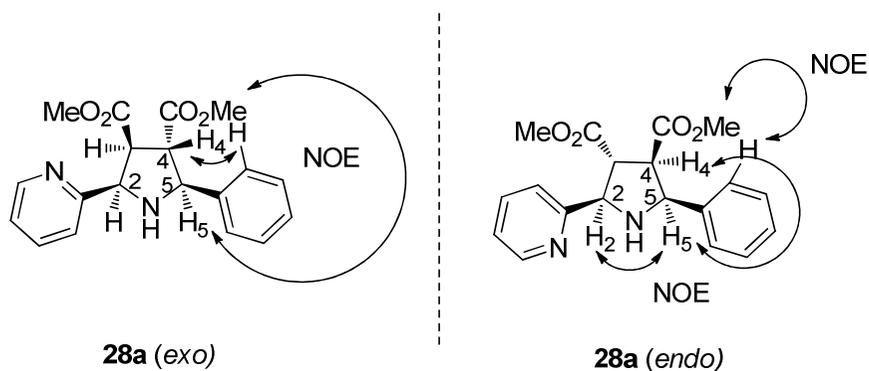
La determinación de la estereoquímica de los aductos *exo* y *endo* (**28a** y **28d**) obtenidos en las cicloadiciones con el fumarato de dimetilo se realizó mediante estudios de resonancia magnética nuclear (RMN). La gran similitud encontrada en los espectros  $^1\text{H}$  RMN monodimensionales de los aductos *endo* y *exo* dificultó encontrar patrones característicos en los desplazamientos químicos y/o constantes de acoplamiento de los protones pirrolidínicos. Sin embargo, pudimos deducir la siguiente información con valor diagnóstico:

- La señal del metilo del grupo metoxicarbonilo contiguo al grupo arilo aparece significativamente más apantallada en el aducto *endo* que en el *exo* (aproximadamente 0.02-0.1 ppm de diferencia) debido al efecto anisotrópico del grupo fenilo en posición C-5 (se encuentra en disposición *cis*).
- El protón H-3 se encuentra más apantallado en el aducto *endo* que en el *exo* (del orden de 0.1 ppm de diferencia) debido a la disposición *cis* del grupo piridina (Figura 3.10).



**Figura 3.10.** Desplazamientos químicos significativos de los aductos **28** (en CDCl<sub>3</sub>)

Los espectros 2D-NOESY permitieron corroborar esta primera asignación. Se realizó un estudio minucioso de los espectros de NOESY utilizando como disolvente  $C_6D_6$  en lugar de  $CDCl_3$  para evitar el solapamiento entre H-3 y H-4 en este último disolvente. En el espectro del aducto *exo* se observaron correlaciones intensas entre los protones H-4 y H-5 con los protones del fenilo y  $CO_2Me$ , respectivamente. El espectro NOESY del cicloaducto *endo-28a* reveló dos correlaciones intensas: una entre los protones H-2, H-4 y H-5 y otra entre el grupo  $CO_2Me$  y los protones orto del fenilo (Figura 3.11).



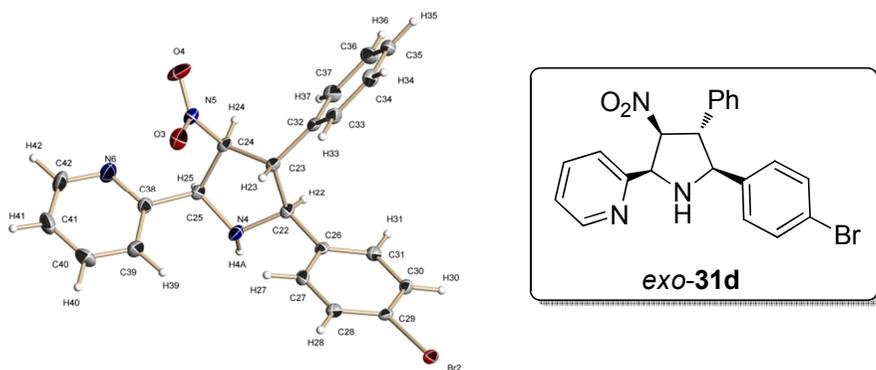
**Figura 3.11.** Correlaciones significativas en el experimento de NOESY bidimensional de **28a**

Nuevamente, asumimos que la configuración absoluta de los aductos obtenidos en la reacción con fumarato de dimetilo presenta la misma configuración absoluta que los resultantes de la reacción con fumarodinitrilo, ya que la discriminación ejercida por el complejo metálico quirral debería ser la misma en ambos casos (ataque de ambos dipolarófilos por la misma cara).

➤ *Cicloadición con dipolarófilos diactivados no simétricos*

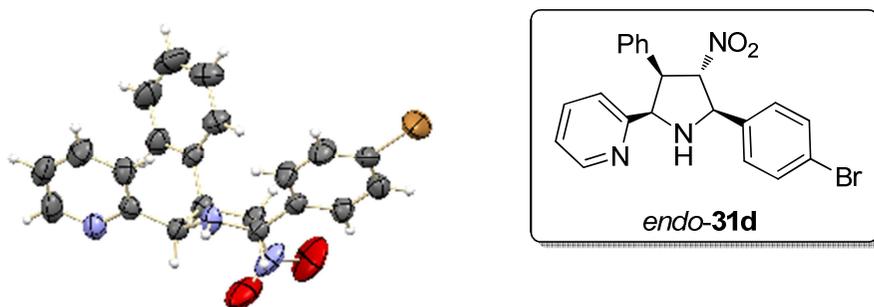
- Cicloadición con el *trans*- $\beta$ -nitroestireno:

La cicloadición de la  $\alpha$ -iminopiridina **24d** con el *trans*- $\beta$ -nitroestireno proporcionó dos productos: *exo-31d* y el regioisómero de configuración *endo*, regio-*endo-31d*. La configuración absoluta del cicloaducto **31d** se estableció mediante difracción de rayos X (Figura 3.12).



**Figura 3.12.** Estructura cristalina de *exo-31d*

De manera análoga, posteriormente, la estructura del aducto minoritario *regio-endo-31d* se determinó también de forma inequívoca mediante difracción de rayos X (Figura 3.13).

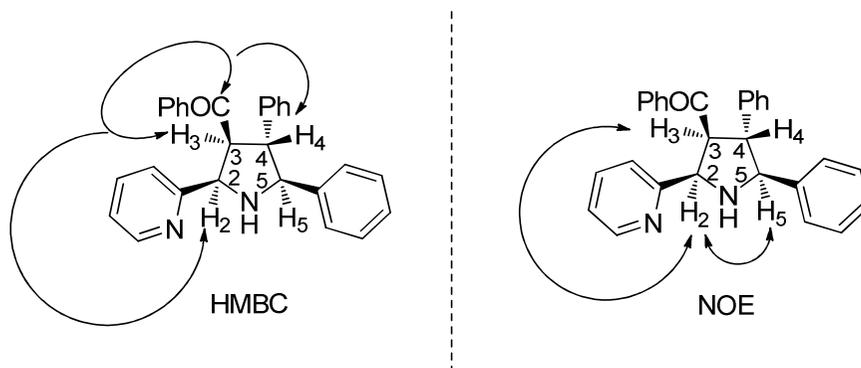


**Figura 3.13.** Estructura cristalina de *regio-endo-31d*

- Cicloadición con chalcona:

Para finalizar, la cicloadición de la  $\alpha$ -iminopiridina modelo **24a** con la chalcona proporcionó un único producto. El estudio de los espectros de RMN bidimensional resultó ser determinante para corroborar esta asignación. En el espectro de HMBC se encontró una correlación intensa entre el carbono del carbonilo y los protones H-2, H-3, H-4. Por otra parte, el espectro NOESY nos reveló

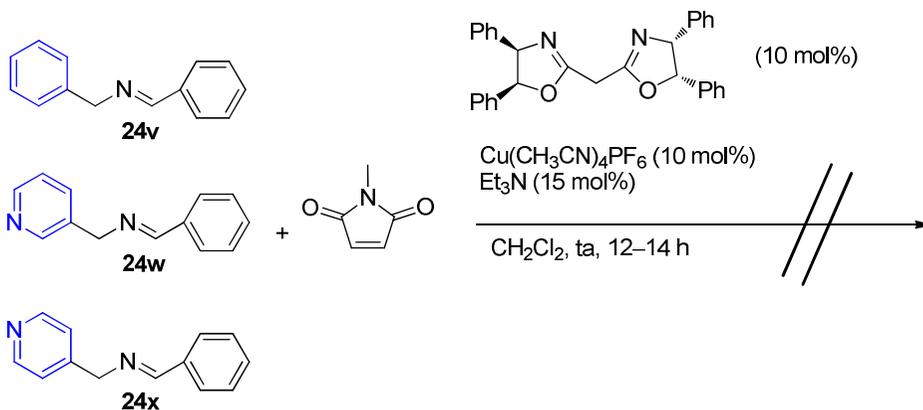
una correlación intensa entre los pares de protones H-2/H-3 y H-2/H-5 (Figura 3.14).



**Figura 3.14.** Correlaciones significativas en los experimentos de HMBC y NOESY bidimensional de **32a**

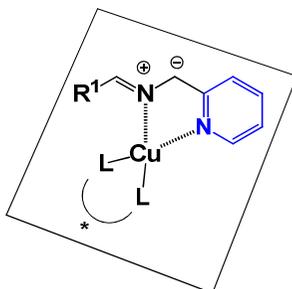
### 3.7. ESTUDIO TEÓRICO E INTERPRETACIÓN MECANÍSTICA

Para intentar esclarecer el curso mecanismo de la reacción llevamos a cabo una serie de estudios tanto teóricos como experimentales. En primer lugar comprobamos que al utilizar la imina derivada de la bencilamina **24v** como precursor del iluro de azometino, utilizando las condiciones optimizadas anteriormente, la reacción no tenía lugar. De la misma manera, no se observaron productos de cicloadición cuando se utilizaron las iminas derivadas de las picolinas con los nitrógenos en posiciones 3 y 4 (**24w**) y 4 (**24x**) (Esquema 3.27).



### Esquema 3.27

Estos resultados sugieren poderosamente que la formación de un *N,N*-metalaciclo de cinco eslabones entre el complejo de cobre y la  $\alpha$ -iminopiridina es fundamental para que la reacción tenga lugar. Por otra parte, este tipo de coordinación determinaría una configuración en forma de W para la estructura azometínica, lo que explicaría la formación exclusiva de pirrolidinas de configuración *2,5-cis* (Figura 3.15).



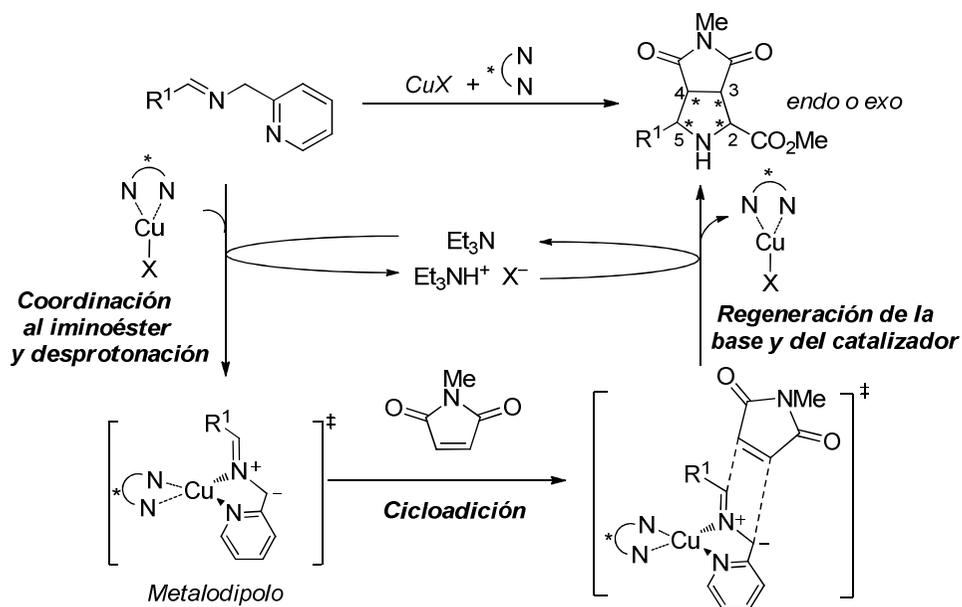
**Figura 3.15.** Posible metalodipolo intermedio

En el Esquema 3.28 se muestra el mecanismo generalmente aceptado<sup>196</sup> para la reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y maleimidias, adaptado al empleo de  $\alpha$ -iminopiridinas, catalizada por un complejo  $\text{Cu}^{\text{I}}$ /bisoxazolina. El ciclo catalítico comenzaría con la coordinación del ácido de Lewis quiral al átomo de nitrógeno imínico y al nitrógeno del grupo 2-piridilo, lo

196. Y. Oderaotoshi, W. Cheng, S. Fujitomi, Y. Kasano, S. Minakata, M. Komatsu, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5043.

que provoca un aumento en la acidez del protón en la posición  $\alpha$  a la piridina. Tras desprotonación (en condiciones débilmente básicas) se generaría el correspondiente metalodipolo.

Esta especie reactiva produce la reacción de cicloadición 1,3-dipolar con la correspondiente maleimida que actúa como dipolarófilo. Finalmente, la protonación del aducto y simultánea descoordinación del ácido de Lewis quiral conducen a la correspondiente pirrolidina, regenerándose el catalizador y la base que se reincorporan al ciclo catalítico.



Esquema 3.28

Para obtener información mecanística sobre el origen de la elevada diastereo- y enantioselectividad obtenidas en la cicloadición [3+2] de  $\alpha$ -iminopiridinas se han llevado a cabo una serie de estudios teóricos. Éstos han sido realizados en nuestro grupo de investigación por la Dra. Inés Alonso Montero.

Como se ha comentado anteriormente en el apartado introductorio, mientras que la estructura  $N,O$ -bidentada de los 1,3-metalodipolos derivados de  $\alpha$ -iminoésteres está perfectamente establecida, no existía ningún dato sobre la estructura de los 1,3-metalodipolos derivados de  $\alpha$ -iminopiridinas. Con el fin de

establecer cuál es la disposición más favorable en la coordinación de la  $\alpha$ -iminopiridina al complejo Cu<sup>I</sup>/bisoxazolina **XX** se optimizó el posible complejo resultante.

En la Figura 3.16 se muestra la estructura optimizada para el complejo bisoxazolina-Cu<sup>I</sup>, con el iluro de azometino derivado de la  $\alpha$ -iminopiridina **24a**, mediante cálculos DFT utilizando el paquete de programas Gaussian 09<sup>197</sup>. En este complejo el átomo de cobre está coordinado con los dos átomos de N del ligando bisoxazolina, así como con los dos del iluro de azometino. El complejo **I** muestra una geometría tetraédrica distorsionada en torno al átomo de cobre con un ángulo de 66.4° entre los planos definidos por cada grupo de átomos N-Cu-N (N1-Cu-N2 y N<sub>py</sub>-Cu-N<sub>imi</sub>). Todos los intentos de localizar complejos con una geometría diferente alrededor del metal o diferentes conformaciones del ligando no funcionaron o resultaron menos estables. El análisis NBO<sup>198</sup> del complejo **I** indica que existen fuertes interacciones orbitálicas estabilizantes entre el orbital atómico vacío 4s del Cu<sup>I</sup> y los pares libres localizados en todos los átomos de nitrógeno especialmente en el de la piridina (N<sub>py</sub>). Este átomo de N<sub>py</sub> muestra el valor más negativo de la carga natural (-0.59 a.u.), lo que está de acuerdo con la elevada capacidad del anillo de piridina para deslocalizar la carga del iluro. Este hecho también se puede observar en las posiciones reactivas del iluro, siendo las correspondientes cargas naturales de los átomos C1 y C3, -0.12 y -0.04 a.u., respectivamente.

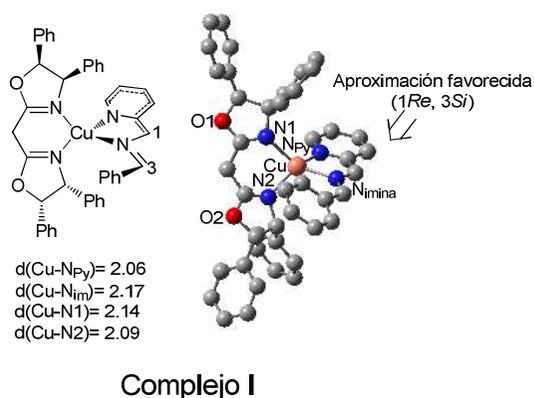
En el complejo **I** la elevada congestión estérica impuesta por la presencia del grupo fenilo del anillo de la oxazolina contiguo al átomo N2 bloquea la cara inferior (1*Si*, 3*Re*), lo que impide la aproximación del dipolarófilo por dicha cara. Los ángulos entre los planos definidos por C1-N<sub>imi</sub>-C3 y C<sub>orto</sub>-C<sub>ipso</sub>-C<sub>orto</sub> de los grupos fenilos más cercanos del ligando localizados en cada cara del iluro son 68.7° y 58.2° para la cara de arriba (grupo fenilo contiguo a N1) y la cara de abajo (grupo fenilo contiguo a N2), respectivamente.

De este modo, la cicloadición por la cara más accesible (1*Re*, 3*Si*) del dipolo permite explicar la alta enantioselectividad observada en el proceso a favor de las pirrolidinas de configuración (2*S*, 5*R*).

---

197. a) M. J. Frish y col.; Gaussian 09, Revision A.02, Gaussian, Inc.; Wallingford CT, **2009**. b) M. J. Frish y col.; Gaussian 09, Revision C.01, Gaussian, Inc.; Wallingford CT, **2010**.

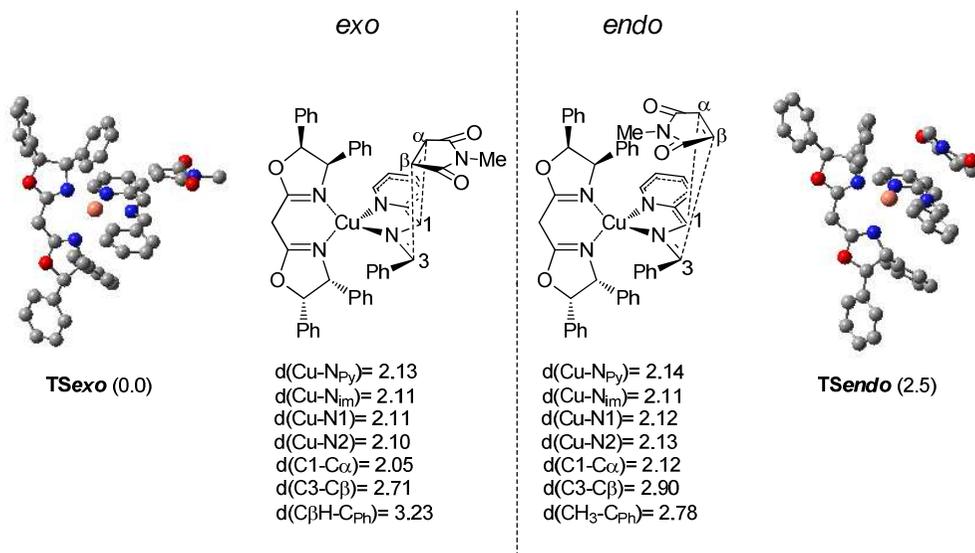
198. NBO Version 3.1, E. D. Glendening, A. E. Reed, J. E. Carpenter, F. Weinhold.



**Figura 3.16.** Estructura molecular y distancias representativas (Å) alrededor del metal en el complejo I optimizado mediante cálculos DFT [B3LYP<sup>199</sup>/6-31G(d)(C,H,N,O);LANL2DZ(Cu)]. En la representación espacial se han omitido los átomos de hidrógeno por claridad.

Con el fin de esclarecer el origen de la elevada *endo/exo* selectividad observada en la reacción con la *N*-metilmaleimida, se estudiaron los correspondientes estados de transición resultantes de la aproximación de la maleimida por la cara menos impedida del complejo I (Figura 3.17).

199. a) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, **1988**, 37, 785. b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 1372.



**Figura 3.17.** Distancias representativas ( $\text{\AA}$ ) y energía libre relativa [CPCM<sup>200</sup><sub>(DCM)/B3LYP<sup>201</sup>/6-311G(d,p)(C,H,N,O); cc-pVTZ-pp(Cu)//6-G(d)(C,H,N,O);LANL2DZ(Cu)] en kcal·mol<sup>-1</sup> de los estados de transición correspondientes a las aproximaciones *exo* y *endo* de la *N*-metilmaleimida por la cara menos impedida del complejo I.</sub>

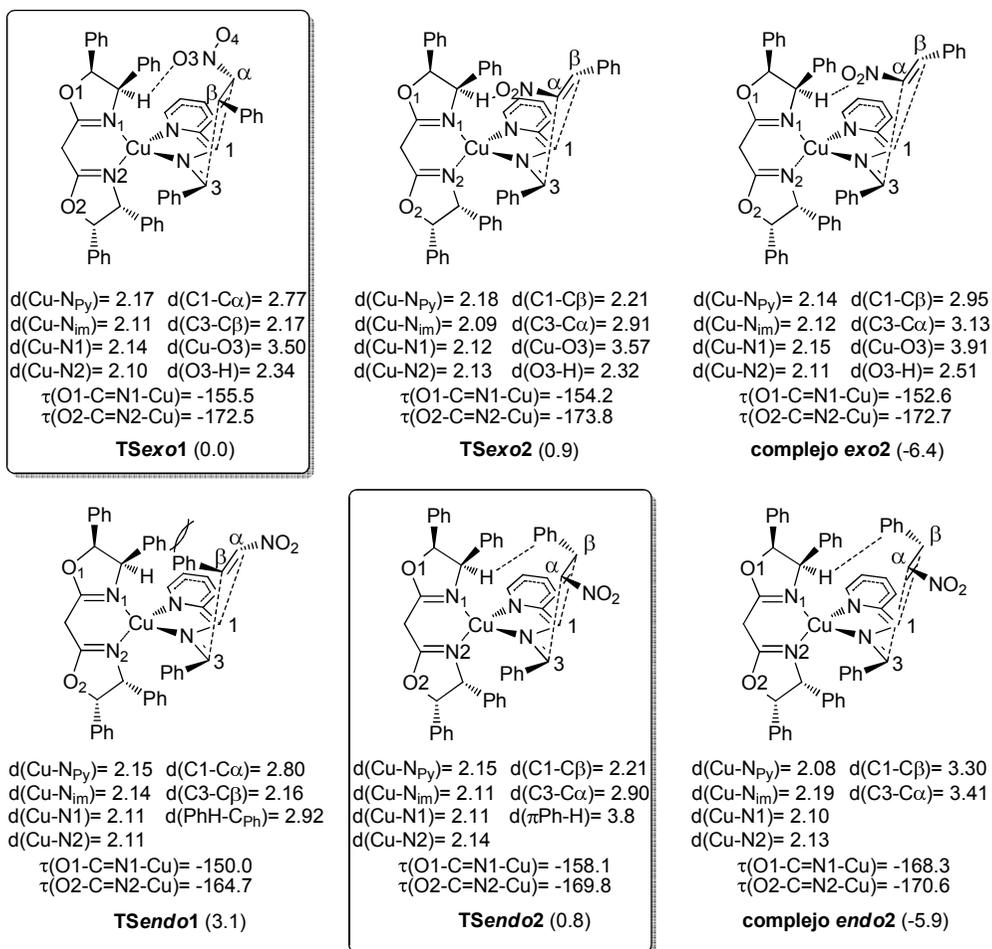
La diferencia de energía calculada en disolución para los dos estados de transición es de 2.5 kcal/mol a favor del *exo*, lo que conduciría a una selectividad de 98:2. Este valor está en perfecto acuerdo con el resultado experimental y justificaría la ausencia del aducto *endo*. Esta diferencia de energía se debe principalmente a las interacciones estéricas del grupo *N*-metilo en el TSendo con el resto Ph más próximo del ligando (ver distancias en la figura con el CH<sub>3</sub> más próximo del grupo Ph) lo que provoca un ligero aumento de las distancias Cu-N con respecto a las del aducto *exo* y una disminución de la estabilización.

Por otro lado, para estudiar el origen de la regioselectividad de la cicloadición, se optimizaron los estados de transición correspondientes a las dos posibles aproximaciones *endo* y *exo* regioisómeras entre el complejo I y el *trans*- $\beta$ -nitroestireno, como modelo de alqueno diactivado no simétrico (Figura 3.18).

200. a) V. Barone, M. Cossi, *J. Phys. Chem.* **1998**, *102*, 1995. b) M. Cossi, N. Rega, G. Scalmani, V. Barone, *J. Comput. Chem.* **2003**, *24*, 669.

201. a) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev.* **1988**, *37*, 785. b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372.

Todos los estados de transición son bastante asíncronos, siendo la distancia C-C del enlace en formación mucho más corta en la posición  $\beta$  del nitroestireno que en la posición  $\alpha$ . La diferencia de energía entre los estados de transición más estables **TS<sub>exo1</sub>** y **TS<sub>endo2</sub>** justificaría la formación de dos aductos con una selectividad de 79:21, cuya estructura concuerda con la de los aductos observados experimentalmente. La elevada energía del **TS<sub>endo1</sub>** justificaría la ausencia del otro aducto *endo* que no se observa experimentalmente. Sin embargo, debería observarse el aducto derivado de **TS<sub>exo2</sub>**, que sólo difiere en 0.1 kcal/mol con **TS<sub>endo2</sub>**. Por ello se optimizó también la estructura de los complejos previos a **TS<sub>exo2</sub>** y **TS<sub>endo2</sub>** siendo el primero de ellos 0.5 kcal/mol más estable. Por lo tanto, la energía de activación necesaria para alcanzar **TS<sub>exo2</sub>** es ligeramente superior a la necesaria para alcanzar **TS<sub>endo2</sub>** lo que podría justificar que sea finalmente el aducto **endo2** el que se forma como aducto minoritario. En los análisis NBO de los estados de transición se observan fuertes interacciones estabilizantes entre el metal y los 4 átomos de N, así como con uno de los átomos de O del grupo nitro en los estados de transición *exo*. En el caso de los *endo* se mantienen las interacciones N-Cu, siendo menos eficaz el solapamiento entre los orbitales, de acuerdo con el valor del ángulo diedro O-C=N-Cu, en el caso del **TS<sub>endo1</sub>** debido a la fuerte interacción estérica entre los grupos Ph del mismo lado.



**Figura 3.18.** Distancias representativas ( $\text{\AA}$ ) y energías libres relativas [ $\text{CPCM}_{(\text{DCM})}/\text{B3LYP}/6\text{-}31\text{G}(d,p)(\text{C,H,N,O})$ ;  $\text{cc-pVTZ-pp}(\text{Cu})//6\text{-}31\text{G}(d)(\text{C,H,N,O})$ ;  $\text{LANL2DZ}(\text{Cu})$ ]  $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$  de los estados de transición e intermedios correspondientes a las posibles aproximaciones exo y endo del nitroestireno por la cara menos impedida del complejo I.

### 3.8. CONCLUSIONES

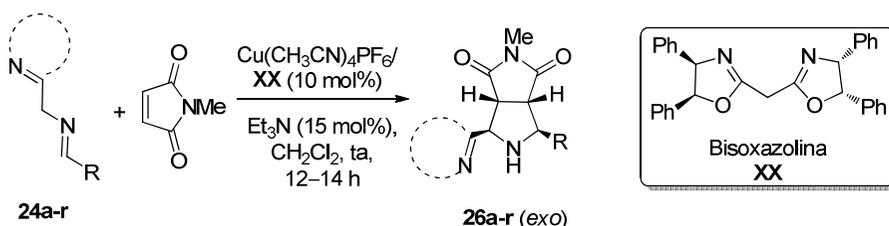
En el trabajo de investigación recogido en este capítulo se demuestra por primera vez que las  $\alpha$ -iminopiridinas son excelentes precursores de iluros de azometino en la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica. Este nuevo procedimiento abre el acceso a la obtención de pirrolidinas 2,5-disustituidas ópticamente activas con un patrón estructural no accesible mediante la típica reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino derivados de

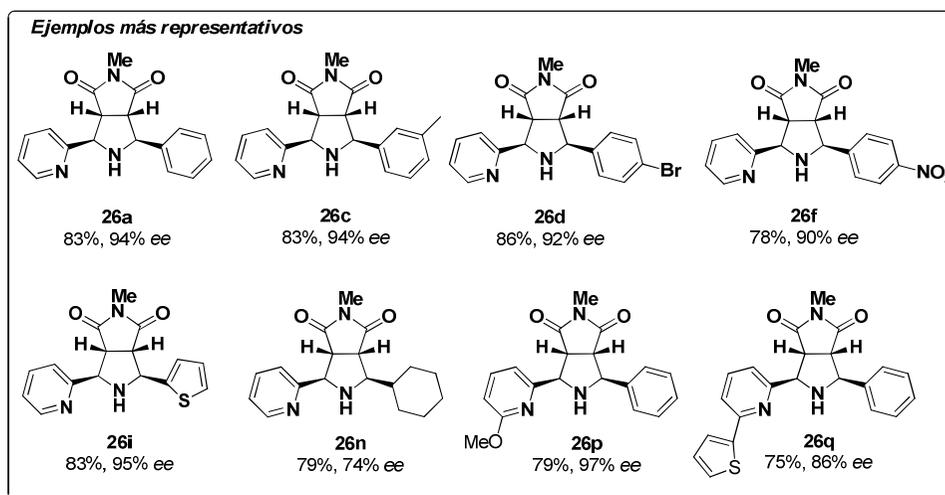
## $\alpha$ -Iminopiridinas como precursores de iluros de azometino en la cicloadición [3+2] catalítica asimétrica

iminoésteres y alquenos activados. A continuación se concretan las conclusiones más importantes extraídas de este trabajo:

1) De entre los diversos sistemas catalíticos estudiados, se ha demostrado que la combinación bisoxazolina **XX**/ $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  constituye un excelente ácido de Lewis quiral para la reacción entre la  $\alpha$ -iminopiridina y la *N*-metilmaleimida, obteniéndose únicamente el cicloaducto 2,5-*cis*-*exo* con excelente exceso enantiomérico.

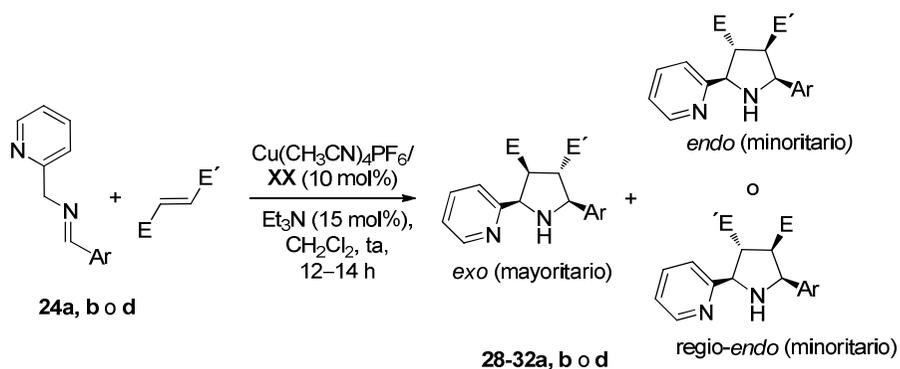
2) El alcance estructural de la reacción es muy amplio (Esquema 3.29). Así, utilizando la *N*-metilmaleimida como dipolarófilo la reacción presenta una gran generalidad con respecto a la sustitución en la  $\alpha$ -iminopiridina, obteniéndose en todos los casos las correspondientes pirrolidinas **26a-o** con buenos rendimientos (62-90%), completa *exo*-selectividad y altos excesos enantioméricos (68-97% *ee*). El proceso también se mostró compatible con la introducción de sustituyentes en la posición 6 del anillo de piridina (aductos **26p** y **26q**).

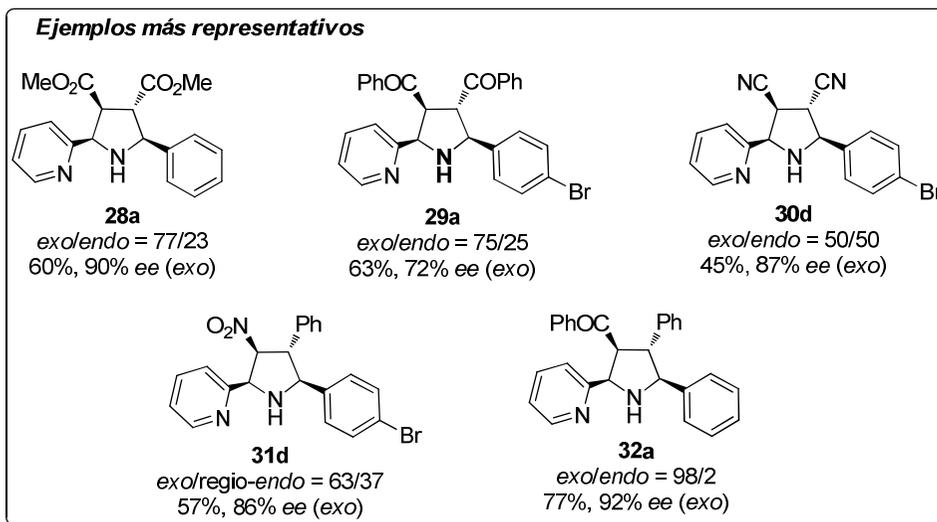




Esquema 3.29

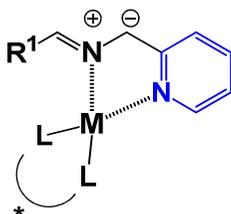
3) El alcance estructural de esta metodología se ha extendido a otros dipolarófilos diactivados tanto simétricos como no simétricos (Esquema 3.30). Para ambos tipos de dipolarófilos los niveles de diastereo- y enantiocontrol son en general consistentemente elevados con independencia de la sustitución en la  $\alpha$ -iminopiridina. En la cicloadición de la imina modelo **24a** con fumarato de metilo, *trans*- $\beta$ -nitroestireno y dibenzoiletieno se obtuvo como aducto mayoritario la pirrolidina *exo* con buena enantioselectividad (70-86% *ee*). Únicamente en el caso del fumaronitrilo no se obtuvo diastereocontrol pero sí una elevada enantioselectividad (83-87% *ee*). Por último, la cicloadición de la imina modelo **24a** con la *trans*-chalcona proporcionó únicamente el aducto *exo* con un 92% *ee*.





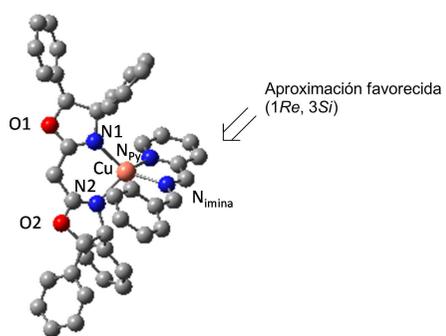
### Esquema 3.30

4) Se ha confirmado que la formación de un metalaciclo de cinco miembros, con participación del nitrógeno de la piridina, entre el complejo metálico y la imina es imprescindible para que la reacción tenga lugar (Figura 3.19).



**Figura 3.19.** Posible metalodipolo intermedio

Cálculos DFT indican que la conformación más estable del complejo formado entre el sistema  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -bisoxazolona con el iluro de azometino derivado de la  $\alpha$ -iminopiridina es la representada en la Figura 3.20. La estructura optimizada de este complejo muestra claramente que la aproximación del dipolarófilo a la cara (1*Si*, 3*Re*) del metalodipolo está estéricamente impedida por el grupo fenilo del ligando oxazolona. Por lo tanto, la aproximación *exo* por la cara más accesible (1*Re*, 3*Si*) justifica la configuración de los aductos obtenidos.



Complejo I

**Figura 3.20.** Estructura optimizada para el complejo bisoxazolona-Cu<sup>I</sup> con el dipolo



# **CAPÍTULO 4**

**Cicloaddición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre  
 $\alpha$ -sililiminas y olefinas activadas**

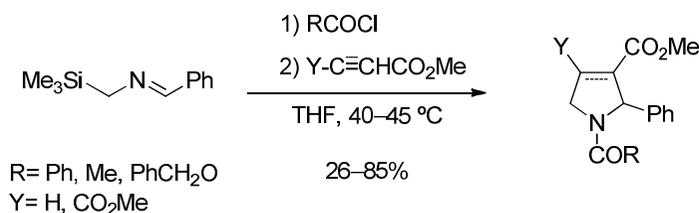


#### 4.1. REACCIÓN DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR A PARTIR DE $\alpha$ -SILILIMINAS COMO PRECURSORES DE ILUROS DE AZOMETINO

A pesar del enorme desarrollo que ha experimentado en los últimos años la reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica con iluros de azometino (véase Capítulo 1), aún quedan importantes retos por resolver, principalmente en lo que respecta al alcance estructural en el dipolo.

Como se ha indicado en el capítulo anterior, aunque existen numerosos métodos para la preparación de iluros de azometino, la amplia mayoría de los ejemplos descritos hasta el momento para la variante catalítica asimétrica de esta reacción se basan en la utilización de derivados de  $\alpha$ -iminoésteres como precursores. Este hecho ha limitado significativamente la aplicabilidad sintética de esta metodología impidiendo, por ejemplo, la preparación de pirrolidinas diferentemente sustituidas en C-2. En este contexto, una estrategia que permitiría ampliar la diversidad estructural de las pirrolidinas obtenidas sería la utilización de  $\alpha$ -sililiminas como precursores de iluros de azometino. Sin embargo, hasta donde nosotros conocemos, no existen ejemplos de la utilización de este tipo de dipolos en catálisis asimétrica. A continuación se enumeran los ejemplos descritos hasta el momento de la versión racémica de este proceso.

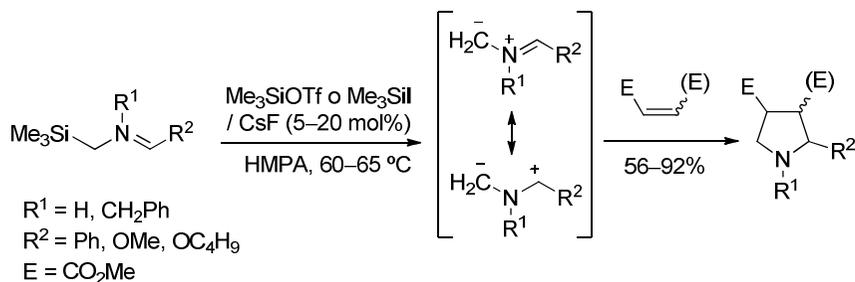
En 1981<sup>202</sup>, Achiwa y Sekiya describieron el primer ejemplo de reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre la *N*-(sililmetil)imina y diferentes dipolarófilos (acrilato de metilo, fumarato de dimetilo, propiolato de metilo y acetilendicarboxilato de dimetilo). La reacción en presencia de un cloruro de acilo en THF a 45 °C dio lugar a las correspondientes pirrolidinas con rendimientos de moderados a buenos (Esquema 4.1). Sin embargo, siempre se obtuvieron mezclas equimoleculares de los dos diastereoisómeros posibles.



**Esquema 4.1**

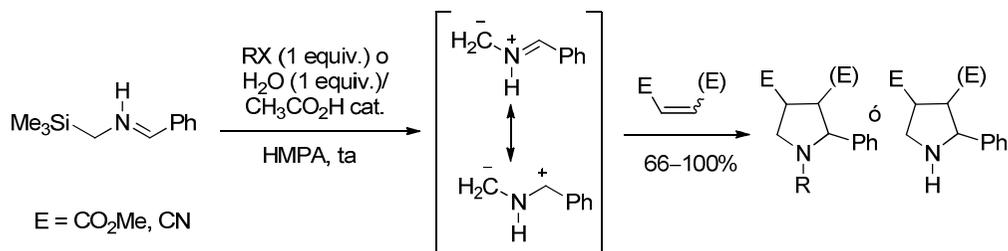
202. K. Achiwa, M. Sekiya, *Chem. Lett.* **1981**, 1213.

En un trabajo posterior, el mismo grupo de investigación desarrolló un método catalítico para la ruptura del enlace carbono silicio basado en la utilización de trimetilsililtriflato<sup>203a</sup> o trimetilsilioduro<sup>203b</sup> en combinación con CsF como promotores de la reacción (Esquema 4.2). Los rendimientos y diastereoselectividades obtenidos en la reacción con una amplia variedad de olefinas fueron referibles a los obtenidos anteriormente cuando se utilizó cloruro de acilo.



**Esquema 4.2**

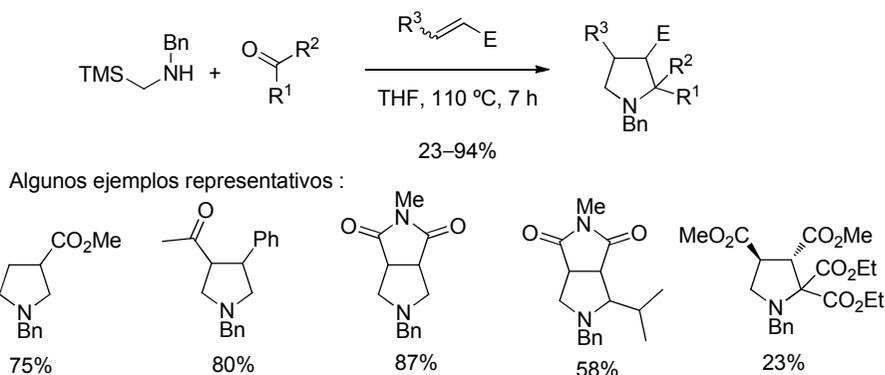
Posteriormente se describieron otros métodos para promover la reacción basados en la utilización de haluros de alquilo<sup>203d</sup>, ácido trifluoroacético<sup>203d,e</sup>, con ácido acético/ $\text{H}_2\text{O}$ <sup>203c</sup> o  $\text{LiF}$ <sup>203f</sup>. La ventaja de estos métodos sobre los existentes se plasma en su compatibilidad con una gran variedad de dipolarófilos de naturaleza variada y en las suaves condiciones de reacción, que proporcionaron las correspondientes pirrolidinas con altos rendimientos (66-100%) (Esquema 4.3).



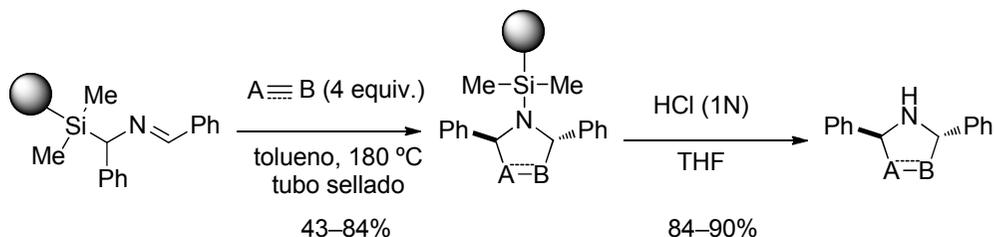
**Esquema 4.3**

203. a) K. Achiwa, M. Sekiya, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2589. b) A. Hosomi, Y. Sakata, H. Sakurai *Chem. Lett.* **1984**, 1117. c) O. Tsuge, S. Kanemasa, A. Hatada, K. Matsuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 2537. d) A. Padwa, W. Dent, *J. Org. Chem.* **1986**, 52, 235. e) A. Padwa, W. Dent *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 235. f) A. Padwa, W. Dent, *Org. Synth.* **1989**, 67, 133.

En 1996<sup>204</sup>, se describió la primera versión de la cicloadición 1,3-dipolar utilizando sililiminas sin la necesidad de añadir un aditivo para promover la reacción (Esquema 4.4). Así, las sililiminas preparadas in situ a partir de la trimetilsililbencilamina y compuestos carbonílicos (frecuentemente formaldehído), reaccionaron a 70 °C con una amplia variedad de dipolarófilos, para dar lugar a las pirrolidinas con rendimientos de moderados a buenos.


**Esquema 4.4**

Más recientemente, Komatsu y col.<sup>205</sup> han descrito que la generación del 1,3-dipolo a partir de  $\alpha$ -sililiminas transcurre vía transposición 1,2-silatrópica del grupo sililo hacia el nitrógeno de la imina. El empleo de un polímero unido al grupo silicio permite aumentar la versatilidad del método y la rápida purificación de las pirrolidinas obtenidas. La reacción transcurre en condiciones neutras, no requiere la presencia de aditivos y es compatible con una amplia variedad de dipolarófilos (Esquema 4.5).

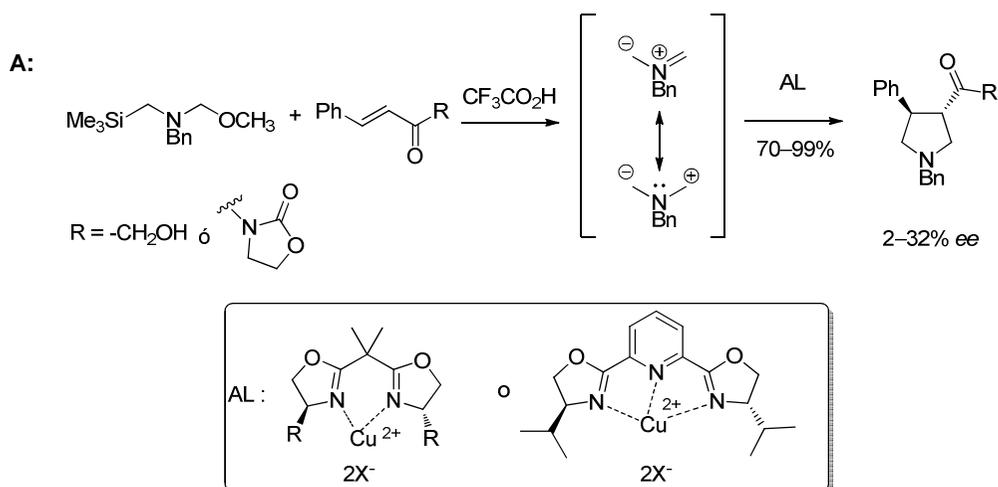

**Esquema 4.5**

204. S. Torii, H. Okumoto, A. Genba, *Chem. Lett.* **1996**, 747.

205. a) M. Komatsu, H. Okada, T. Akaki, Y. Oderaotoshi, S. Minakata, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3505. b) H. Okada, T. Akaki, Y. Oderaotoshi, S. Minakata, M. Komatsu, *Tetrahedron* **2003**, 59, 197.

## Ciclización 1,3-dipolar catalítica asimétrica de $\alpha$ -sililiminas

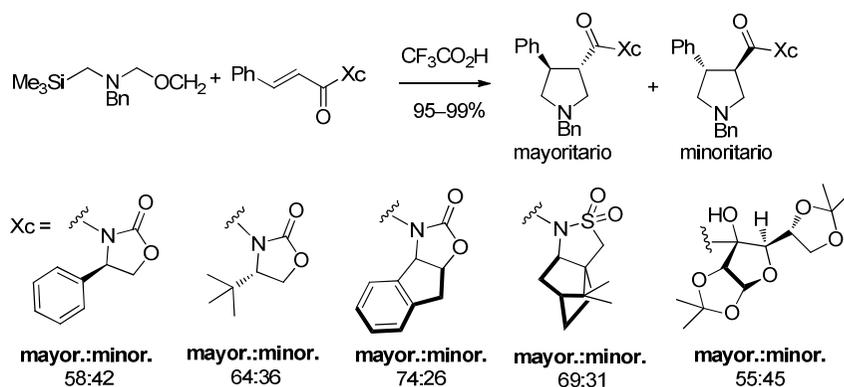
En 1999, Caldirola, Högberg y col.<sup>206</sup> describieron las primeras versiones asimétricas de la reacción entre iluros de azometino generados a partir de sililiminas y alquenos activados. Por un lado, la utilización de una sal de cobre (II) en combinación de un ligando quiral tipo bisoxazolona proporcionó las pirrolidinas con buenos rendimientos aunque con muy bajas enantioselectividades (2-32% ee) (Esquema 4.6, A). La utilización de auxiliares quirales<sup>207</sup> unidos al dipolarófilo proporcionó las pirrolidinas con excelentes rendimientos y diastereoselectividades moderadas (Esquema 4.6, B).



206 a) S. Karlsson, F. Han, H. -E. Högberg, P. Caldirola, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2605. b) S. Karlsson, H. -E. Högberg, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1977.

207 Z. Ma, S. Wang, C. S. Cooper, A. K. L. Fung, J. K. Lynch, F. Plagge, D. T. Chu, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 883.

B:

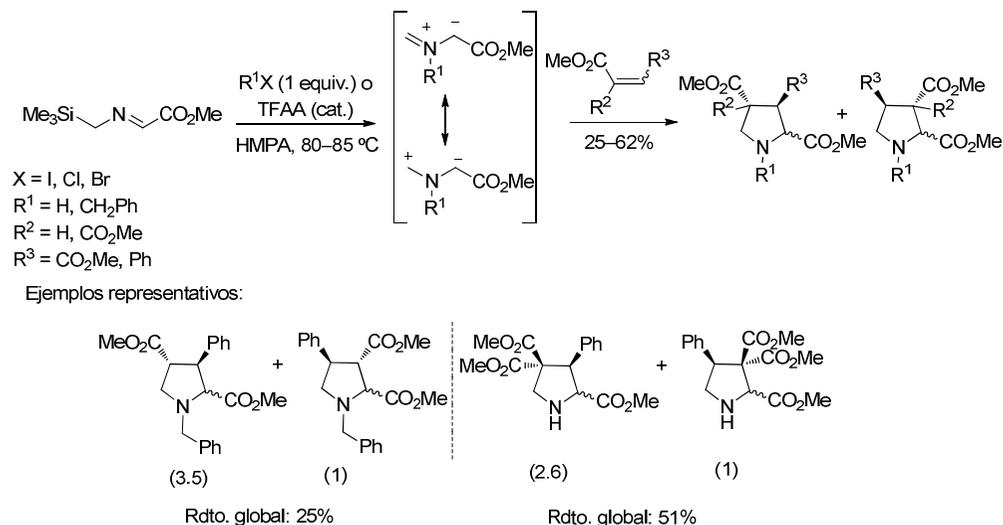


Esquema 4.6

En el momento de redactar esta Memoria sólo existía un ejemplo descrito en la bibliografía de utilización de  $\alpha$ -sililiminoésteres como dipolos. En 1985 el grupo de Achiwa<sup>208</sup> describió la cicloadición 1,3-dipolar promovida por haluros de alquilo o por ácido trifluoroacético entre  $\alpha$ -sililiminoésteres y olefinas activadas (Esquema 4.7). En este caso, la reacción conduce a las pirrolidinas correspondientes con rendimientos moderados y bajas regio- y diastereoselectividades.

208. a) N. Imai, Y. Terao, K. Achiwa, *Heterocycles* **1985**, 23, 1985. b) N. Imai, Y. Terao, K. Achiwa, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 2085.

## Cicloaddición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de $\alpha$ -sililiminas

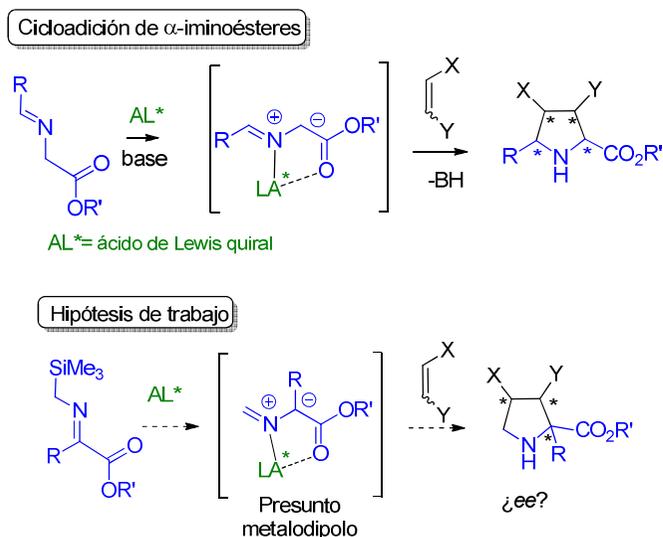


Esquema 4.7

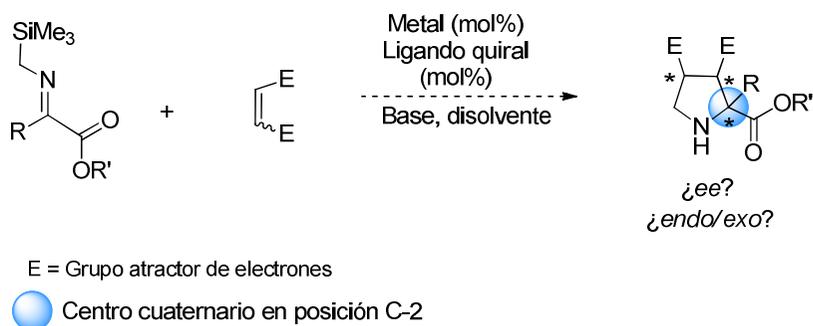
### 4.2. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

Los precedentes bibliográficos expuestos anteriormente ponen de manifiesto el enorme potencial de la reacción de cicloaddición 1,3-dipolar utilizando  $\alpha$ -sililiminas como precursores de 1,3-dipolos. Este método permitiría el acceso a pirrolidinas con un patrón de sustitución no accesible mediante los procesos clásicos que utilizan  $\alpha$ -iminoésteres como precursores del iluro de azometino. Sin embargo, a pesar del interés sintético que presenta este tipo de dipolos, hasta donde nosotros conocemos, no existe ningún precedente bibliográfico para la versión catalítica asimétrica de esta reacción.

Como se ha indicado anteriormente la gran selectividad encontrada en las reacciones de cicloaddición utilizando  $\alpha$ -iminoésteres como precursores de 1,3-dipolos se basa en la formación de un metalociclo de cinco eslabones, que facilita la inducción asimétrica en la reacción. Así, pensamos que la introducción de un grupo éster en posición  $\alpha$  a la imina podría proporcionar los dos puntos de anclaje necesarios para promover la formación de un metalociclo de cinco miembros y de esta manera facilitar la inducción asimétrica del proceso (Esquema 4.8).


**Esquema 4.8**

En este capítulo nos planteamos el desarrollo de una versión catalítica asimétrica de la reacción entre  $\alpha$ -sililiminas y olefinas activadas (Esquema 4.9). Ante la ausencia de precedentes se llevará a cabo un amplio barrido de ligandos quirales, fuentes metálicas y bases con el objeto de obtener buenas regio-, diastereo- y enantioselectividades. A continuación, se evaluará el alcance estructural del proceso atendiendo a la sustitución en el dipolo y también se intentará extender el método a diferentes olefinas activadas con el fin de lograr la máxima diversidad estructural posible. Finalmente, se estudiará también el potencial sintético de los aductos obtenidos mediante transformaciones sencillas que conduzcan a productos de interés.


**Esquema 4.9**

### 4.3. REACCIÓN DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CON $\alpha$ -SILILIMINOÉSTERES

#### 4.3.1. Síntesis de las $\alpha$ -sililiminas de partida

Para evaluar la generalidad estructural de la reacción necesitábamos disponer de una colección de  $\alpha$ -sililiminoésteres de naturaleza variada (Tabla 4.1). Para la preparación de las sililiminas con distintos sustituyentes aromáticos y alquílicos en posición  $\alpha$  se hizo uso de diferentes métodos documentados en la bibliografía.

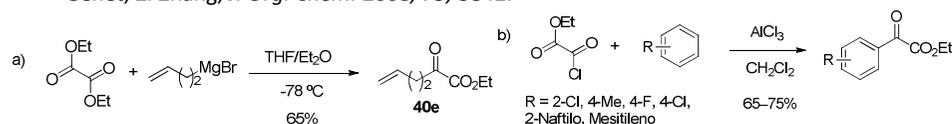
➤ *Método A*<sup>210,211</sup>

Los sustratos **41a-c**, **41p** y **41r** se obtuvieron con excelentes rendimientos (91-98%) mediante condensación de la 1-(trimetilsilil)metilamina (**39**) con el  $\alpha$ -cetoéster adecuado **40**<sup>212</sup> en presencia de MgSO<sub>4</sub> en tolueno a temperatura ambiente (Tabla 4.1, entradas 1-3, 17 y 19). Para la preparación de los sustratos **41d-f** se obtuvieron mejores resultados al utilizar CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente (entradas 4-6).

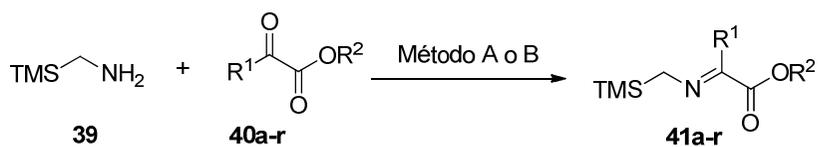
➤ *Método B*<sup>213</sup>

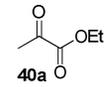
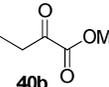
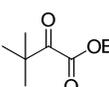
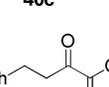
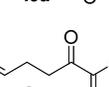
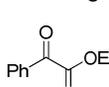
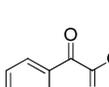
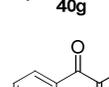
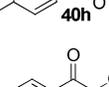
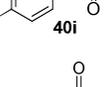
Por último, la preparación de los sustratos **41g-o** y **41q** se llevó a cabo mediante reacción entre la 1-(trimetilsilil)metilamina y el  $\alpha$ -cetoéster adecuado, en presencia de tamiz molecular, en tolueno a reflujo durante 2 h (entradas 7-16 y 18).

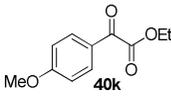
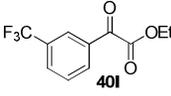
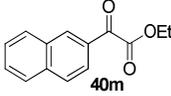
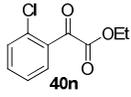
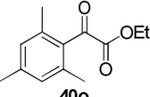
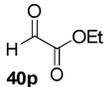
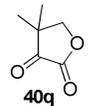
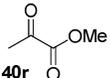
210. a) Q. Meng, Y. Sun, V. Ratovelomanana-Vidal, J. P. Genêt, Z. Zhang, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3842.  
 b) M. Hayashi, S. Nakamura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2249.
211. G. C. Hirst, P. J. Parsons, *Org. Synth.* **1990**, *69*, 169.
212. Los  $\alpha$ -cetoésteres **40a-d**, **40f**, **40j-l** y **40p-r** son comerciales. El resto de los cetoésteres de partida se prepararon fácilmente siguiendo los procedimientos descritos en la bibliografía; para más detalles véase la parte experimental: a) D. M. Speare, S. M. Fleming, M. N. Beckett, J. J. Li, T. D. Bugg, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2942. b) Q. Meng, Y. Sun, V. Ratovelomanana-Vidal, J. P. Genet, Z. Zhang, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3842.



213. O. Tsuge, S. Kanemasa, A. Hatada, K. Matsuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 2537.

**Tabla 4.1.** Síntesis de las  $\alpha$ -sililiminas


Entrada	40	Método	Imina	Rdto. (%) <sup>a</sup>
1		A	41a	98
2		A	41b	95
3		A	41c	91
4		A	41d	92
5		A	41e	93
6		A	41f	91
7		B	41g	90
9		B	41h	90
10		B	41i	86
11		B	41j	88

12		B	41k	92
13		B	41l	91
14		B	41m	89
15		B	41n	76
16		B	41o	68
17		A	41p	91
18		B	41q	92
19		A	41r	93

<sup>a</sup> Rendimiento global.

Dada la limitada estabilidad de las  $\alpha$ -sililiminas **41**, se utilizaron sin purificación previa en las reacciones de cicloadición.

#### 4.3.2. Reacción modelo: optimización de las condiciones de reacción

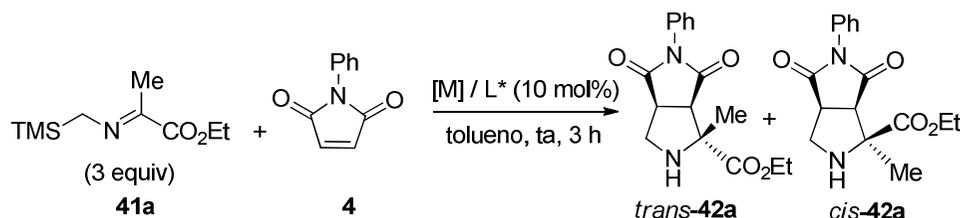
Para comprobar la viabilidad de nuestra hipótesis inicial decidimos utilizar el sililiminoéster **41a** y la *N*-fenilmaleimida **4** como sustratos modelo; y la combinación de AgOAc y ( $\pm$ )-Binap como catalizador (10 mol%) en tolueno a temperatura ambiente, como condiciones iniciales. Se observó que la reacción tenía lugar con buena diastereoselectividad (*trans/cis* = 10/90)<sup>214</sup> pero bajo

214. La configuración *trans/cis* se refiere a la disposición relativa del grupo éster con respecto al sustituyente en posición 4.

rendimiento 32% (Tabla 4.2, entrada 1), que pudo incrementarse hasta un 57% cuando se utilizaron 3 equivalentes de sililimina **41a** (Tabla 4.2, entrada 2).

A continuación utilizando AgOAc como sal metálica, se llevó a cabo un estudio del comportamiento de diferentes ligandos quirales en la reacción. Bifosfinas bidentadas tanto de naturaleza ferrocénica **III**, **XI**, **XXII**, como con quiralidad axial **X**, **XII**, **XIV**, o la fosfinooxazolina **V** dieron lugar a los correspondientes aductos con rendimientos de moderados a buenos y elevada diastereoselectividad (*trans/cis* = 10/90). Sin embargo, la inducción asimétrica fue prácticamente nula. Cuando se utilizó el ligando DTBM-Segphos **X**, mucho más voluminoso y rico en electrones, se produjo una completa inversión de la diastereoselectividad (*trans/cis* = 95/5). Afortunadamente en este caso la inducción asimétrica fue del 81% (entrada 9). Cuando se disminuyó la temperatura a -40 °C el exceso enantiomérico se pudo incrementar hasta un 89% pero acompañado de un marcado descenso en la reactividad (entrada 10).

**Tabla 4.2.** Reacción modelo catalizada por AgOAc: Efecto del ligando quiral

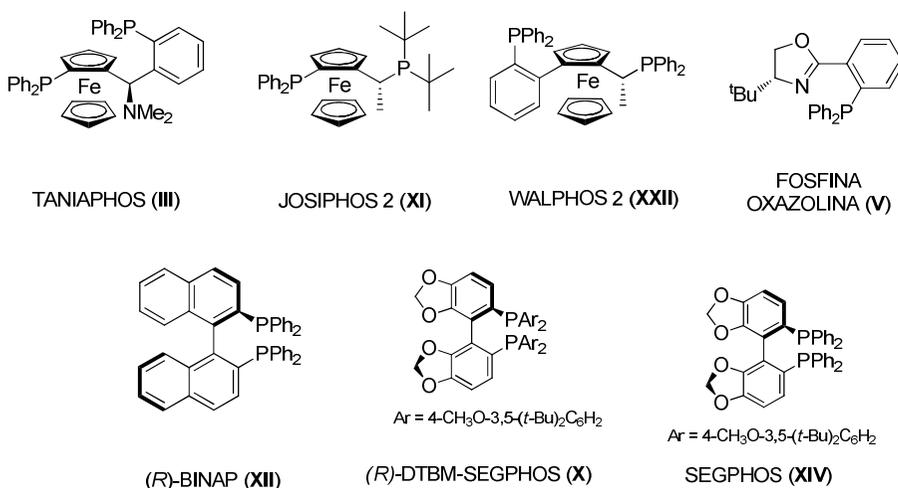


Entrada	M	Ligando	t (h)	<i>trans/cis</i> <sup>a</sup>	Rdto. (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1 <sup>d</sup>	AgOAc	(±)-BINAP	2	10/90	32	0
2	AgOAc	(±)-BINAP	2	10/90	57	0
3	AgOAc	( <i>R</i> )-BINAP ( <b>XII</b> )	2	10/90	57	0
4	AgOAc	Fosfina Oxazolina ( <b>V</b> )	2	22/78	56	0
5	AgOAc	( <i>S,R</i> )-Josiphos2 ( <b>XI</b> )	1	14/86	68	0

## Cicladición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de $\alpha$ -sililiminas

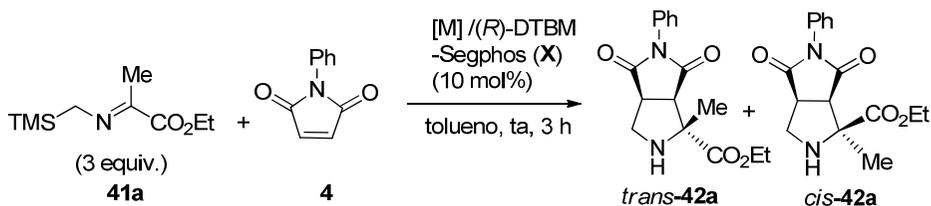
6	AgOAc	( <i>S,R</i> )-Walphos2 ( <b>XXII</b> )	1	10/90	75	0
7	AgOAc	Taniaphos ( <b>III</b> )	1	14/86	65	0
8	AgOAc	( <i>R</i> )-Segphos ( <b>XIV</b> )	2	12/88	72	0
9	AgOAc	( <i>R</i> )-DTBM-Segphos ( <b>X</b> )	1	>95/5	73	81
10 <sup>e</sup>	AgOAc	( <i>R</i> )-DTBM-Segphos ( <b>X</b> )	3	>95/5	47	89

<sup>a</sup> Determinado por <sup>1</sup>H RMN en el crudo de reacción. <sup>b</sup> Rendimiento global tras columna cromatográfica. <sup>c</sup> Determinado por HPLC (Daicel Chiralpak IA). <sup>d</sup> Reacción con 1.5 equiv. de la imina **41a**. <sup>e</sup> Reacción a -40 °C.



A continuación, fijando como ligando el DTBM-Segphos, decidimos realizar un estudio sistemático de las condiciones de reacción. Para comenzar, realizamos un barrido de sales de cobre (Tabla 4.3).

Tabla 4.3. Efecto de las sales de cobre



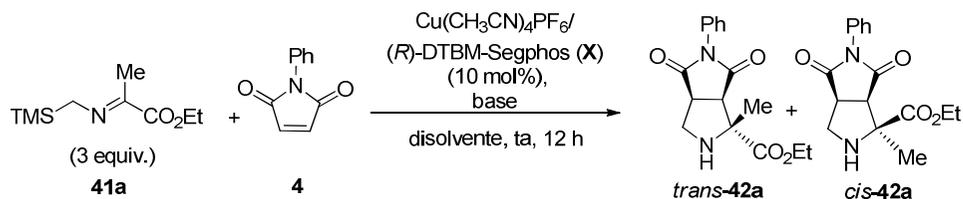
Entrada	M	t (h)	<i>trans/cis</i> <sup>a</sup>	Rdto. (%) <sup>b</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>c</sup>
1	Cu(OAc) <sub>2</sub>	12	--	--	--
2	CuOAc	3	>95/5	66	88
3	CuTC	12	>95/5	65	92
4	CuBr	12	>95/5	56	92
5	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	3	>95/5	71	92
6 <sup>d</sup>	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	12	>95/5	40	92

<sup>a</sup> Determinado por <sup>1</sup>H RMN en el crudo de reacción. <sup>b</sup> Rendimiento global tras columna cromatográfica. <sup>c</sup> Determinado por HPLC (Daicel Chiralpak IA). <sup>d</sup> Reacción con 1.5 equiv. de imina **41a**.

Cuando se utilizó una sal de cobre (II) no se observó reacción (entrada 1). Sin embargo, con todas las sales de cobre (I) utilizadas se obtuvieron diastereoselectividades prácticamente completas y buenos excesos enantioméricos (88-92% *ee*, entradas 2-6). Los mejores resultados se observaron al utilizar Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>, lo que permitió obtener exclusivamente el aducto de configuración *trans* con 71% de rendimiento y un 92% *ee* (entrada 5). Nuevamente, la reducción de los equivalentes de  $\alpha$ -sililimina utilizada conduce a un significativo descenso en el rendimiento (entrada 6).

Tomando la combinación de Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> y (*R*)-DTBM-Segphos como sistema catalítico óptimo, pasamos a optimizar el resto de parámetros de la reacción (disolvente, carga catalítica y base). Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 4.4.

**Tabla 4.4.** Optimización del disolvente, base y carga catalítica



Entrada	X mol%	Base	Disolvente	<i>trans/cis</i> <sup>a</sup>	Rdto. (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	10	--	THF	>95/5	65	91
2	10	--	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	>95/5	68	88
3	10	--	Trifluorotolueno	>95/5	63	85
4	10	--	Éter	>95/5	35	80
5 <sup>d</sup>	10	Piridina	Tolueno	>95/5	65	90
6 <sup>d</sup>	10	DMAP	Tolueno	>95/5	51	85
7 <sup>d</sup>	10	2,6-lutidina	Tolueno	>95/5	68	91
8 <sup>d</sup>	10	CsF	Tolueno	>95/5	56	90
9	5	--	Tolueno	>95/5	45	82

<sup>a</sup> Determinado por  $^1\text{H}$  RMN en el crudo de reacción. <sup>b</sup> Rendimiento global tras columna cromatográfica. <sup>c</sup> Determinado por HPLC (Daicel Chiralpak IA). <sup>d</sup> Se utilizaron 1.5 equiv. de  $\alpha$ -sililiminoéster **41a**.

El empleo de otros disolventes como THF,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , trifluorotolueno y éter no condujo a una mejora de los resultados obtenidos previamente utilizando tolueno (entradas 1-4).

A continuación, con el propósito de disminuir los equivalentes de  $\alpha$ -sililiminoéster, pasamos a evaluar el efecto de la adición de una base externa.

Cuando se utilizaron 1.5 equiv. de la sililimina **41a** en presencia de piridina, DMAP o 2,6-lutidina se obtuvieron las pirrolidinas correspondientes con una ligera pérdida de reactividad y enantioselectividad (entradas 5-7). Resultados similares se obtuvieron cuando se utilizó una fuente de fluoruro (CsF) como aditivo (entrada 8).

Finalmente, cuando redujimos la carga catalítica del sistema Cu<sup>I</sup>/DTBM-Segphos hasta un 5 mol% se observó una disminución apreciable tanto de la reactividad como de la enantioselectividad (entrada 9).

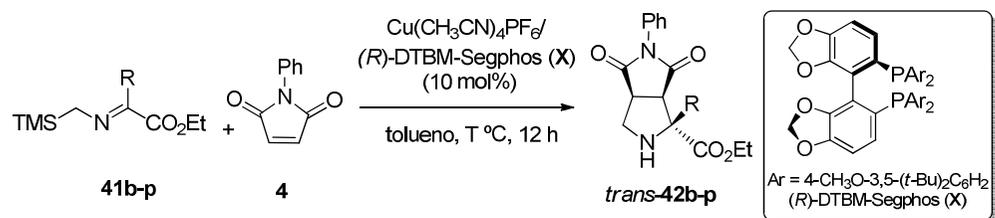
### 4.3.3. Alcance estructural de la cicloadición 1,3-dipolar con $\alpha$ -sililiminoésteres

Una vez establecidas las condiciones óptimas de reacción (3 equiv. de la imina, Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>/X (10 mol%) como catalizador, en tolueno a temperatura ambiente) nos propusimos establecer el alcance estructural del proceso con respecto a la estructura del dipolo. Iniciamos este estudio analizando el comportamiento de una amplia gama de  $\alpha$ -sililiminoésteres **41** diferentemente sustituidos en posición  $\alpha$  en la reacción con la *N*-fenilmaleimida **4**.

Los resultados obtenidos se indican en la Tabla 4.5. Todas las sililiminas con sustituyentes alquílicos estudiadas, independientemente de su naturaleza estérica, proporcionaron las correspondientes pirrolidinas **42b-d** con buenos rendimientos, total diastereoselectividad (sólo se observó la formación del diastereoisómero *trans* en el <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción) y excelente exceso enantiomérico (entradas 1-3). Cabe destacar, que la metodología admite la presencia de un doble enlace en el sustituyente, obteniéndose la pirrolidina **42e** con excelente rendimiento y enantioselectividad (entrada 4).

La mayoría de las  $\alpha$ -sililiminas con sustituyentes aromáticos estudiadas mostraron una reactividad inferior por lo que la temperatura tuvo que aumentarse a 60 °C (entradas 6-9 y 11-12). De este modo las correspondientes pirrolidinas se obtuvieron con buenos rendimientos, selectividad *trans* prácticamente completa y elevada enantioselectividad (92-96% *ee*), independientemente de la naturaleza electrónica del grupo arilo. Únicamente en el caso de las sililiminas **41n** y **41p** con sustituyentes en la posición orto la reacción no tuvo lugar, debido probablemente al mayor impedimento estérico que presentan (entradas 13 y 14).

**Tabla 4.5.** Reacción 1,3-dipolar de **4** con diversos sililiminoésteres  $\alpha$ -sustituídos catalizada por Cu/DTBM-Segphos



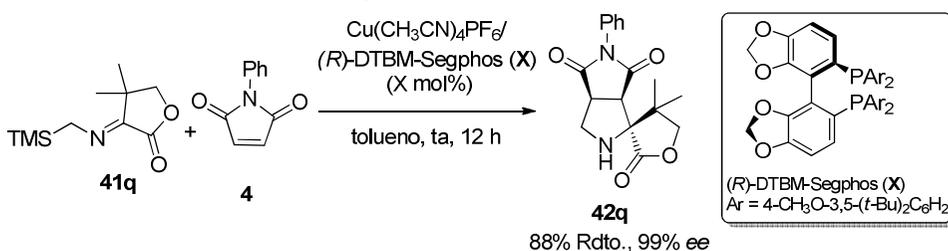
Entrada	R <sup>1</sup>	T (°C)	t (h)	Prod.	Rdto. (%) <sup>a,b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	Et	ta	3	<b>42b</b>	58	92
2	<sup>i</sup> Bu	ta	3	<b>42c</b>	58	92
3	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	ta	3	<b>42d</b>	78	98
4	CH <sub>2</sub> =CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	ta	12	<b>42e</b>	80	96
5	Ph	ta	3	<b>42f</b>	61	93
6	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	60	12	<b>42g</b>	64	94
7	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	60	12	<b>42h</b>	60	93
8	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	60	12	<b>42i</b>	45	92
9	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	60	12	<b>42j</b>	65	92
10	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	ta	12	<b>42k</b>	79	96
11	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	60	12	<b>42l</b>	64	95
12	2-Naftilo	60	12	<b>42m</b>	78	94
13	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	60	12	<b>42n</b>	--	--

14	Mesitileno	60	12	<b>42p</b>	--	--
15	H	ta	3	<b>42o</b>	50	81

<sup>a</sup> Sólo se observó el isómero *trans* en el <sup>1</sup>H RMN en los crudos de reacción. <sup>b</sup> Rendimiento global tras columna cromatográfica. <sup>c</sup> Determinado por HPLC (la columna quiral utilizada en cada caso se detalla en la parte experimental, Capítulo 5).

Por último, la imina **41o** derivada del glioxilato de etilo, que no posee sustituyentes en posición  $\alpha$ , resultó ser menos reactiva (50%) y proporcionó valores inferiores de enantioselectividad (81% *ee*) (entrada 15). En este caso el aumento de la temperatura a 60 °C no conduce a una mejora de los resultados.

La reacción con la sililimina cíclica **41q** dio lugar a la espirolactona **42q** como un único diastereoisómero con un rendimiento del 88% y un exceso enantiomérico del 99% *ee* (Esquema 4.10)<sup>215</sup>.



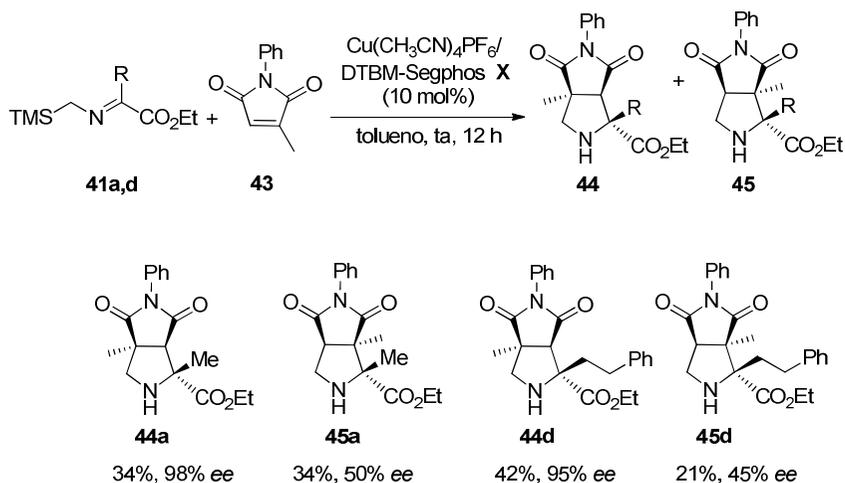
**Esquema 4.10**

A continuación se estudió el comportamiento de la maleimida no simétrica **43**. Cuando se llevó a cabo la reacción con la sililimina **41a** se obtuvo una mezcla equimolecular de los dos posibles regioisómeros (ambos con configuración *trans*).

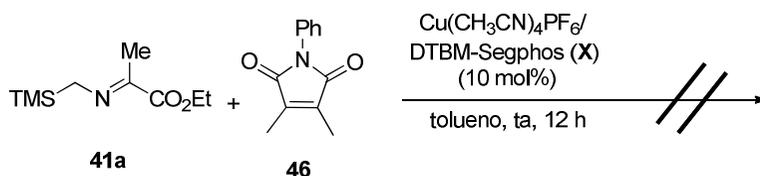
En el caso del regioisómero **44a** proporcionó excelentes enantioselectividades (98% *ee*) mientras que el regioisómero **45a**, que posee dos centros cuaternarios adyacentes, presentó una pobre inducción asimétrica.

Cuando se utilizó la sililimina **41d** con un sustituyente más voluminoso en posición  $\alpha$  se observó un comportamiento similar, pero con un aumento de la regioselectividad a favor del compuesto **44d** y una enantioselectividad similar (Esquema 4.11).

215. R. M. Williams, G. J. Fegley, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6755.



Desafortunadamente, cuando se llevó a cabo la reacción entre la 3,4-dimetilmaleimida **46** y la sililimina **41a**, que conduciría a la formación de una pirrolidina con tres centros cuaternarios consecutivos, no se observó formación del aducto deseado (Esquema 4.12).



#### 4.3.4. Extensión de la metodología a otros dipolarófilos

A continuación pasamos a estudiar la generalidad de la reacción con respecto a la naturaleza del dipolarófilo.

##### ➤ *Dipolarófilos sulfonilados*

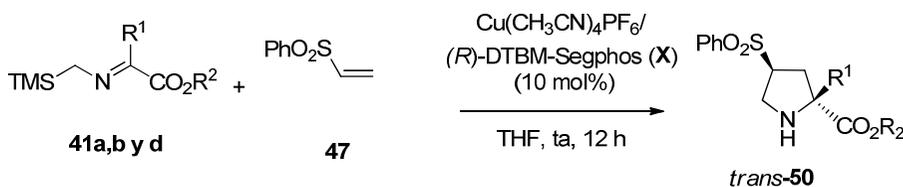
Como se ha indicado en la introducción general nuestro grupo investigador había estudiado el comportamiento de diversos dipolarófilos sulfonilados en la reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica con iluros de azometino derivados de

$\alpha$ -iminoésteres<sup>72,84,85,86</sup>. La gran versatilidad sintética del grupo sulfonilo permitió utilizar los aductos obtenidos para la preparación de pirrolidinas de alto interés sintético, difícilmente accesible por otros métodos. En este sentido, es importante destacar que las vinilsulfonas actúan, tras eliminación reductora del grupo sulfonilo en los correspondientes aductos, como equivalentes sintéticos de etileno o acetileno, sustratos inertes en la cicloadición 1,3-dipolar (ver Esquema 1.29 en la página 45 del Capítulo 1).

Por lo tanto, decidimos evaluar el comportamiento de una variedad de sulfonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas como dipolarófilos en la reacción con  $\alpha$ -sililiminas.

En primer lugar llevamos a cabo la reacción entre la imina **41a** y la fenilvinilsulfona<sup>84</sup> (**47**), utilizando las condiciones de reacción optimizadas para el caso de la *N*-fenilmaleimida [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>/**X** (10 mol%), en tolueno a temperatura ambiente]. Únicamente se observó la formación del diastereoisómero *trans*, pero tanto el rendimiento (48%) como la enantioselectividad (55% *ee*) fueron moderadas (Tabla 4.6, entrada 1). Tras un pequeño estudio de las condiciones de reacción observamos que al utilizar THF como disolvente los resultados mejoraron notablemente (75% rdto, 83% *ee*, entrada 2).

**Tabla 4.6.** Fenilvinilsulfona como dipolarófilo



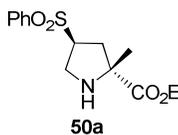
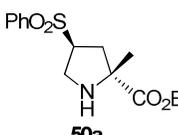
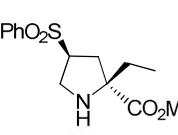
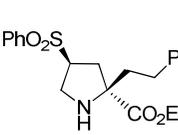
72. A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 340.

84. a) T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1795. b) T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Synthesis* **2007**, 950.

85. A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10084.

86. R. Robles-Machín, M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 233.

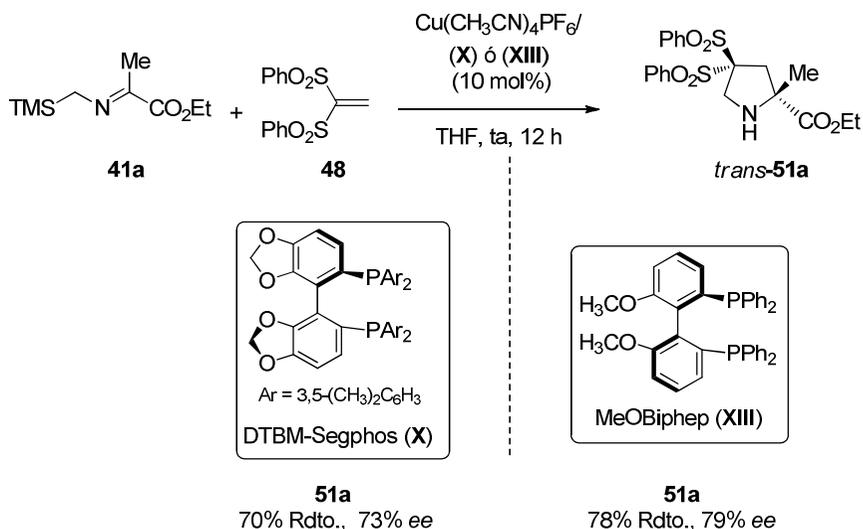
## Cicladición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de $\alpha$ -sililiminas

Entrada	R <sup>1</sup>	Imina	Prod.	Rdto. (%) <sup>a,b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1 <sup>d</sup>	Me	<b>41a</b>		48	55
2	Me	<b>41a</b>		75	83
3	Et	<b>41b</b>		73	89
4	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	<b>41d</b>		72	94

<sup>a</sup> Sólo se observó el isómero *trans*. <sup>b</sup> Rendimiento global tras columna cromatográfica. <sup>c</sup> Determinado por HPLC. <sup>d</sup> Se utilizó tolueno como disolvente.

Cuando se utilizaron las sililiminas **41b** y **41d** se formaron las correspondientes pirrolidinas **50b** y **50d** con rendimientos similares pero mejores enantioselectividades (89% *ee* y 94% *ee*, entradas 3 y 4, respectivamente).

A continuación se pasó a estudiar la reacción entre la imina **41a** y el 1,1-bis(fenilsulfonil)etileno (**48**). Al utilizar las condiciones de reacción habituales, la reacción conduce a un único producto **51a** con un rendimiento del 70% y un exceso enantiomérico del 73% (Esquema 4.13). Tras de un estudio de optimización de las condiciones de reacción, se pudo mejorar la inducción asimétrica hasta un 79% *ee* mediante el uso del ligando MeO-biphep (**XIII**).



Esquema 4.13

Recientemente, en nuestro grupo de investigación se había descrito la utilización de  $\beta$ -sulfonilacrilatos como dipolarófilos en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica con  $\alpha$ -iminoésteres<sup>72</sup>. Cuando se utilizó Cu<sup>I</sup>/DTBM-Segphos como sistema catalítico, la regioquímica de la reacción está controlada por el grupo sulfonilo, obteniéndose las correspondientes pirrolidinas con buenas regio-, diastereo- y enantioselectividades. La eliminación del grupo sulfonilo en los aductos obtenidos conduce a la formación de pirrolidinas 2,3-dicarboxílicas<sup>216,217</sup>. Por lo tanto, en el proceso el grupo sulfonilo actúa como un controlador temporal de la regioquímica de la reacción (ver Esquema 1.31 en la página 46 del Capítulo 1).

72. A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 340.

216. Este tipo de unidad estructural se encuentra con frecuencia en compuestos biológicamente activos: a) H. Bräuner-Osborne, L. Bunch, N. Chopin, F. Couty, G. Evano, A. A. Jensen, M. Kusk, B. Nielsen, N. Rabaso, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3926. b) K. Shimamoto, Y. Shigeri, *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.* **2006**, *6*, 59. También se han utilizado en el diseño de nuevos péptidos y peptidomiméticos: c) R. B. Perni, L. J. Farmer, K. M. Cottrell, J. J. Court, L. F. Courtney, D. D. Deininger, C. A. Gates, S. L. Harbeson, J. L. Kim, C. Lin, Y. -P. Luong, J. P. Maxwell, M. A. Murcko, J. Pitlik, B. G. Rao, W. C. Schairer, R. D. Tung, J. H. Van Drie, K. Wilson, J. A. Thomson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1939. d) J. M. Ndungu, J. P. Cain, P. Davis, S. -W. Ma, T. W. Vanderah, J. Lai, F. Porreca, V. J. Hruby, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2233.

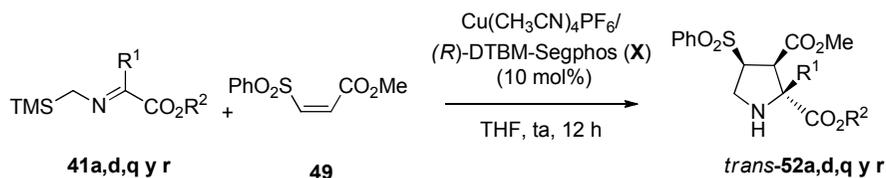
217. Los métodos utilizados para la preparación de pirrolidinas 2,3-dicarboxílicas se basan en enfoques que requieren múltiples etapas utilizando generalmente  $\alpha$ -aminoácidos como precursores: a) R. Pauly, C. Fontain, A. Chiaroni, C. Riche, P. Potier, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 241. b) I. B. Parr, S. K. Boehlein, A. B. Dribben, S. M. Shuster, N. G. Richards, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2367. c) N. A. Sasaki, M. Dockner, A. Chiaroni, C. Riche, P. Potier, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 765. d) C. Flamant-Robin, Q. Wang, A. Chiaroni, A. N. Sasaki, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10475.

En este contexto, nos planteamos el estudio del comportamiento de  $\beta$ -sulfonilacrilatos como dipolarófilos en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar con  $\alpha$ -sililiminoésteres.

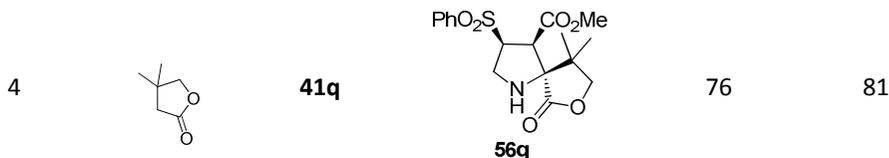
Como se puede observar en la Tabla 4.7, cuando se llevó a cabo la reacción utilizando las condiciones habituales, se observó la formación únicamente de la pirrolidina **52a**, donde la regioselectividad observada está controlada por el grupo sulfonilo, con completa diastereoselectividad *trans* y elevada enantioselectividad (entrada 1). Como cabía esperar, cuando se llevó a cabo la reacción con la sililimina **41r**, derivada del piruvato de metilo, se obtuvieron resultados referibles (entrada 2).

La utilización de la sililimina **41d** y de la imina cíclica **41q** también conduce a la formación de las correspondientes pirrolidinas como un único isómero con buenos rendimientos y excesos enantioméricos (entradas 3 y 4)

**Tabla 4.7.** Utilización de sulfonilacrilatos como dipolarófilos

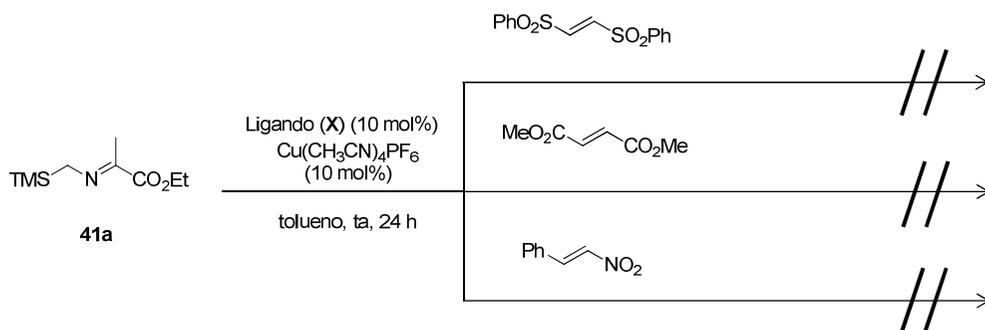


Entrada	R <sup>1</sup>	Imina	Prod.	Rdto. (%) <sup>a,b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	Me	<b>41a</b>	<p style="text-align: center;"><b>56a</b></p>	80	97
2	Me	<b>41r</b>	<p style="text-align: center;"><b>56r</b></p>	89	99
3	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	<b>41d</b>	<p style="text-align: center;"><b>56d</b></p>	78	97



<sup>a</sup> Sólo se observó el isómero *trans*. <sup>b</sup> Rendimiento global tras columna cromatográfica. <sup>c</sup> Determinado por HPLC.

A continuación, se intentó llevar a cabo la cicloadición 1,3-dipolar entre la imina modelo **41a** y el *trans*-1,2-bis(fenilsulfonil)etileno. Sin embargo, al utilizar las condiciones habituales no se observó la formación del producto de cicloadición. En concordancia con este resultado, tampoco se observó reacción al utilizar otros dipolarófilos con configuración *trans* (fumarato de dimetilo y el *trans*- $\beta$ -nitroestireno) (Esquema 4.14).



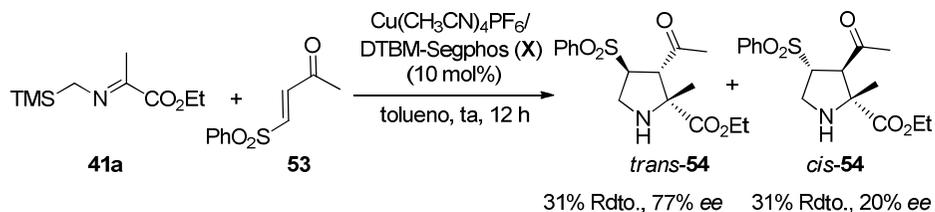
**Esquema 4.14**

Por el contrario, cuando se utilizó la *trans*-fenilsulfonileno **53** como dipolarófilo la reacción sí tuvo lugar. La reacción con la  $\alpha$ -sililimina **41a**, utilizando las condiciones de reacción optimizadas para el caso de la *N*-fenilmaleimida, dio lugar a un único regioisómero como mezcla de diastereoisómeros (*trans/cis* = 50:50), con un 77% *ee* y un 20% *ee*, respectivamente (Esquema 4.15). Sorprendentemente, la regioselectividad observada está controlada por el grupo sulfonilo<sup>218</sup>. Este dato, contrasta con los resultados obtenidos previamente por nuestro grupo de investigación en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre  $\beta$ -sulfonilenoas y  $\alpha$ -iminoésteres<sup>86</sup>, en la cual la regioquímica de la reacción estaba controlada preferentemente por el grupo carbonilo del

218. La asignación configuracional del producto se explica con detalle en el apartado 4.3.7 página 209.

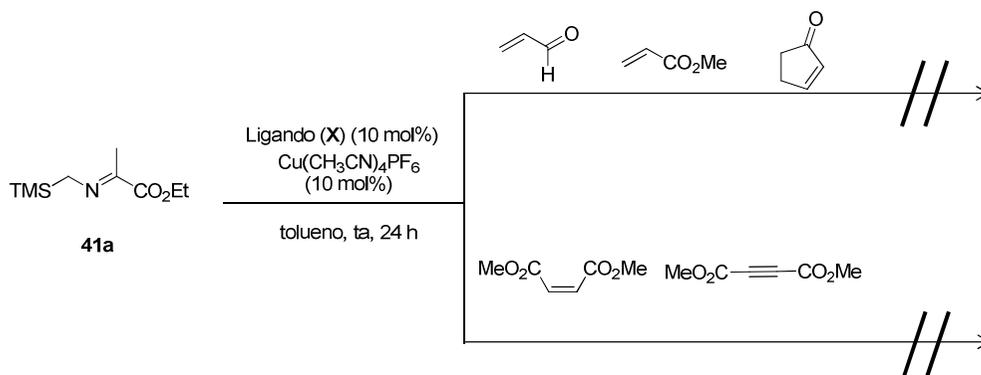
86. R. Robles-Machín, M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 233.

dipolarófilo utilizando  $\text{Cu}^I$  como fuente metálica (ver Esquema 1.32 en la página 47 del Capítulo 1).



Esquema 4.15

Por último, en esta exploración sistemática en la estructura del dipolarófilo, en el Esquema 4.16 se recogen los dipolarófilos ensayados en la reacción que no condujeron a los resultados deseados. En el caso de las olefinas monoactivadas (acroleína, acrilato de metilo y ciclohexenona) se obtuvieron mezclas complejas tras 24 h de reacción. Cuando se utilizaron el maleato de dimetilo y acetilendicarboxilato de dimetilo se recuperaron los productos de partida inalterados.



Esquema 4.16

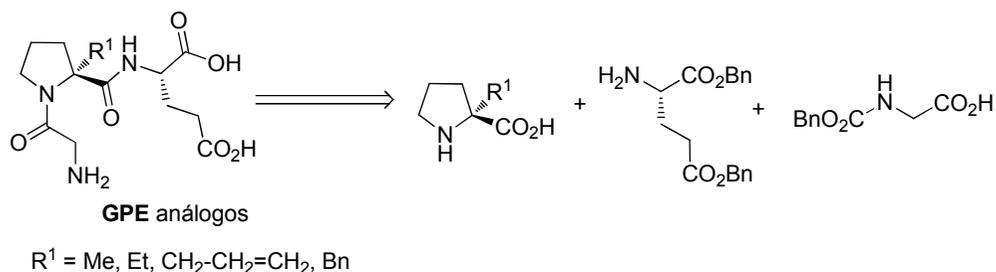
### 4.3.5. Aplicaciones sintéticas

Los derivados de prolina son estructuras privilegiadas tanto en síntesis orgánica como en química médica<sup>1</sup>. En especial, los derivados con un centro cuaternario en posición C-2 han adquirido especial relevancia en los últimos años<sup>2</sup>.

En particular, los derivados cuaternarios de prolina han permitido llevar a cabo interesantes estudios de estructura-actividad dirigidos hacia la elucidación de las conformaciones biológicamente activas de determinados péptidos<sup>219</sup>. Además, su introducción en péptidos bioactivos y otros sistemas biológicos produce un aumento de la lipofilia y por tanto la estabilidad metabólica de la molécula<sup>3</sup>. Además, la presencia de sustituyentes en posición  $\alpha$  del aminoácido limita su libertad conformacional, lo que se traduce en una mayor facilidad para fijar la estructura secundaria responsable de la actividad biológica del péptido<sup>220</sup>.

- 
1. Revisiones bibliográficas: a) D. Enders, C. Thiebes, *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 573. b) S. G. Pyne, A. S. Davis, N. J. Gates, K. B. Lindsay, T. Machan, M. Tang, *Synlett* **2004**, 2670. c) Y. Cheng, Z. -T. Huang, M. -X. Wang, *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 325. d) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 139. En los últimos años el interés de los derivados de prolina enantioenriquecidos ha aumentado, más si cabe, debido a sus aplicaciones como organocatalizadores en síntesis asimétrica: e) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471. f) J. Zhang, X. Li, H. Zhu, Q. Wang, J. Feng, J. Mou, Y. Li, H. Fang, W. Xu, *Drug Discov. Ther. Strateg.* **2010**, *4*, 5. g) N. J. Parmar, B. R. Pansuriya, H. A. Barad, R. Kant, V. K. Gupta, *Bio. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4075.
  2. a) B. E. Evans, G. F. Lundell, K. F. Gilbert, M. G. Bock, K. E. Rittle, L. A. Carroll, P. D. Williams, J. M. Pawluczyk, J. L. Leighton, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3993. b) A. Giannis, F. Rübsam, *Adv. Drug Res.* **1997**, *29*, 1. c) N. B. Malkar, J. L. Lauer-Fields, J. A. Borgia, G. B. Fields, *Biochemistry* **2002**, *41*, 6054. d) R. M. Aroutiounian, G. G. Hovhannisyanyan, G. H. Gasparyan, K. S. Margaryan, D. N. Aroutiounian, N. K. Sarkissyan, A. A. Galoyan, *Neurochem. Res.* **2010**, *35*, 598. e) M. Marchini, M. Mingozzi, R. Colombo, I. Guzzetti, L. Belvisi, F. Vasile, D. Potenza, U. Piarulli, D. Arosio, C. Gennari, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6195.
  219. a) J. H. Neale, T. Bzdega, B. Wroblewska, *J. Neurochem.* **2000**, *75*, 443. b) T. Nishikawa, H. Nakagami, A. Maeda, R. Morishita, N. Miyazaki, T. Ogawa, Y. Tabata, Y. Kikuchi, H. Hayashi, Y. Tatsu, N. Yumoto, K. Tamai, K. Tomono, Y. Kaneda, *J. Cell. Mol. Med.* **2009**, *13*, 535. c) A. Bryan, L. Joseph, J. A. Bennett, H. I. Jacobson, T. T. Andersen, *Peptides* **2011**, *32*, 2504.
  3. a) R. Hirschmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1278. b) A. Giannis, T. Kolter, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1244. c) J. Gante, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1699. d) A. Perdih, M. S. Dolenc, *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 801. e) Y. Tal-Gan, N. S. Freeman, S. Klein, A. Levitzki, C. Gilon, *Chem. Biol. Drug Des.* **2011**, *78*, 887.
  220. a) *Asymmetric Synthesis-Construction of Chiral Molecules Using Amino Acids*; G. M. Coppola, H. F. Schuster, Eds.; John Wiley & Sons: New York, **1987**. b) *Synthesis of Optically Active Amino Acids*; R. M. Williams, Ed.; Pergamon Press: Oxford, **1989**. c) H. Heimgartner, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 238. d) D. R. Clemmons, *Endocrine Rev.* **2001**, *22*, 800. e) G. Zhao, E. London, *Protein Sci.* **2006**, *15*, 1987. f) C. E. Minnihan, M. R. Seyedsayamdost, U. Uhlin, J. Stubbe, *J. Am. Soc. Chem.* **2011**, *133*, 9430.

Como ejemplo representativo, en el Esquema 4.17 se muestran los análogos del tripéptido *N*-terminal Gly-Pro-Glu (GPE), capaces de modular la liberación de ciertos neurotransmisores cuya preparación se basa en la utilización de una estructura pirrolidínica con un centro cuaternario en posición C-2<sup>221</sup>.



#### Esquema 4.17

Adicionalmente, en el ámbito de la organocatálisis, el empleo de derivados cuaternarios de prolina como catalizadores ha sido objeto de estudio en los últimos años debido a los excelentes resultados que proporcionan<sup>222</sup>.

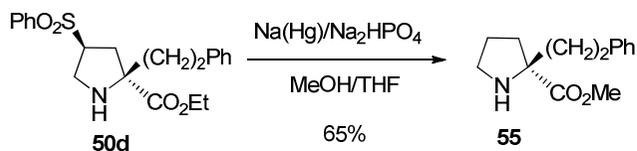
En este contexto, la metodología desarrollada en este capítulo daría acceso de manera muy eficiente a la preparación enantioselectiva de derivados de prolina con un centro cuaternario en C-2 mediante la eliminación reductora del grupo sulfonilo.

La desulfonilación del aducto **50d** se llevó a cabo utilizando las condiciones habituales usadas para esta transformación<sup>223</sup>, amalgama de sodio en medio tamponado ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , EtOH, THF). Sin embargo, en lugar de la pirrolidina cuaternaria esperada se obtuvo una mezcla compleja de reacción. Como alternativa estudiamos la reacción de desulfonilación empleando como disolvente la mezcla MeOH/THF, más habitual para este tipo de transformaciones. De este modo, obtuvimos la pirrolidina **55** con buen rendimiento, pero observándose una transesterificación del éster etílico al metílico (Esquema 4.18).

221. P. W. R. Harris, M. A. Brimble, V. J. Muir, M. Y. H. Lai, N. S. Trotter, D. J. Callis, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10018.

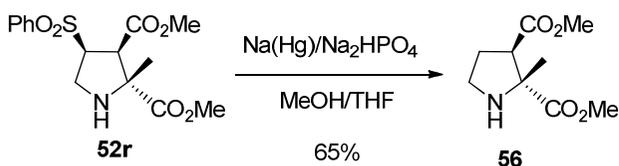
222. Para revisiones recientes sobre organocatálisis asimétrica con *L*-prolinas y derivados, véase: a) B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573. b) G. Guillena, M. C. Hita, C. Najera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1027. c) M. Gruttadauria, F. Giacalone, R. Noto, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1666. d) J. N. Moorthy, S. Saha, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *33*, 6359. e) T. Kanemitsu, A. Umehara, R. Haneji, K. Nagata, T. Itoh, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3893.

223. C. Nájera, M. Yus, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10547.



Esquema 4.18

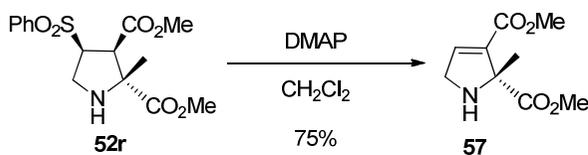
Utilizando las mismas condiciones se llevó a cabo la eliminación del grupo sulfonilo de la pirrolidina **52r**, obteniéndose la pirrolidina **56** con buen rendimiento y sin observarse epimerización (Esquema 4.19).



Esquema 4.19

Es importante destacar que aplicando esta estrategia sintética se obtiene la regioselectividad opuesta a la obtenida usando dipolarófilos de tipo acrilato, lo que pone de manifiesto una vez más la capacidad del grupo sulfonilo como controlador temporal de la regioquímica de este tipo de cicloadiciones.

Finalmente, la eliminación básica del grupo sulfonilo (DMAP en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) dio lugar a la 3-pirrolina **57** con buen rendimiento (75%, Esquema 4.20).



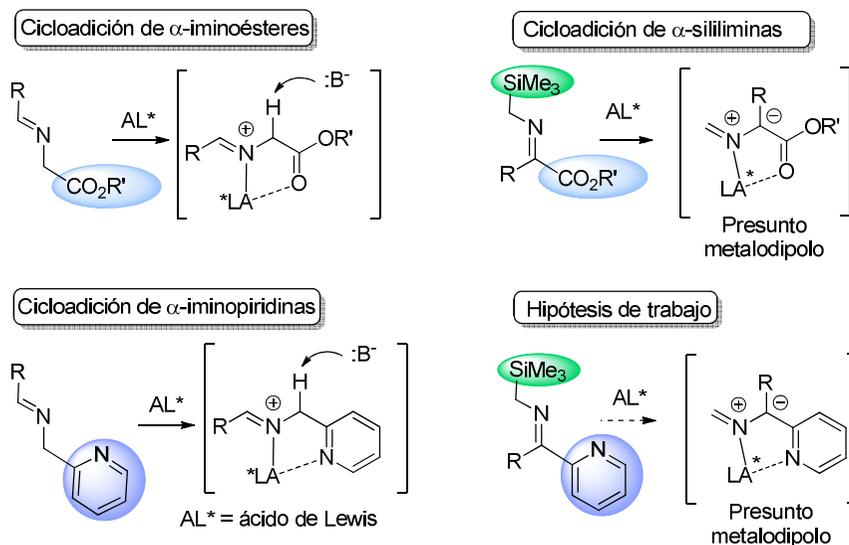
Esquema 4.20

#### 4.3.6. Reacción 1,3-dipolar de $\alpha$ -sililiminopiridinas

En el Capítulo 3 de esta Memoria se describió el excelente comportamiento de las  $\alpha$ -iminopiridinas como dipolos en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica con olefinas activadas. Se trata de una estrategia alternativa a la utilización de iminoésteres como precursores de iluros de azometino donde se

obtienen pirrolidinas con un grupo 2-piridilo en la posición C-2 en lugar de la tradicional función carboxílica.

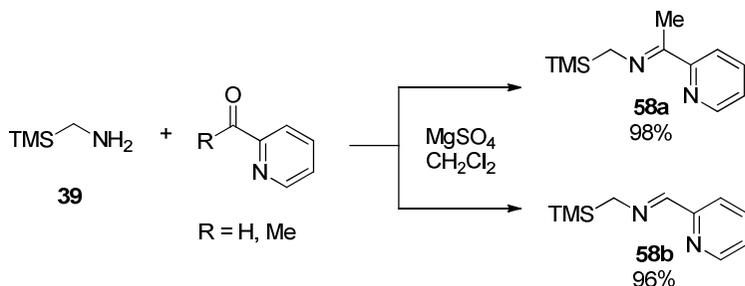
Teniendo en cuenta estos resultados y los obtenidos en la reacción 1,3-dipolar entre  $\alpha$ -sililiminas y olefinas activadas, expuestos en el apartado anterior, decidimos estudiar el comportamiento de  $\alpha$ -sililiminopiridinas como dipolos en la reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica (Esquema 4.21).



Esquema 4.21

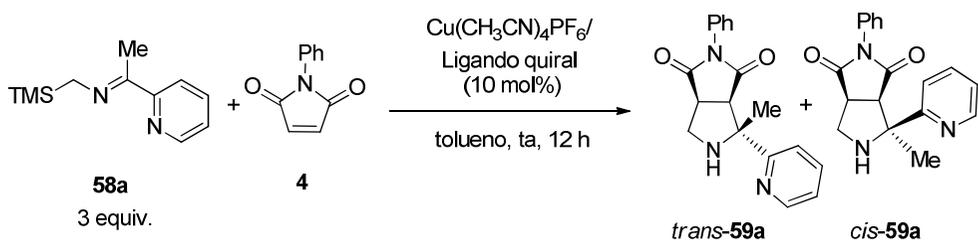
➤ *Síntesis de las iminas de partida*

La preparación de las  $\alpha$ -sililiminas con un grupo 2-piridilo en la imina se abordó mediante condensación de la sililamina **39** con la 1-(2-piridil)etanona o el 2-piridinacetaldehído en presencia de  $\text{MgSO}_4$ . En el Esquema 4.22 se muestran los rendimientos obtenidos.


**Esquema 4.22**

➤ *Optimización de las condiciones de reacción*

Como reacción modelo se escogió la cicloadición entre la  $\alpha$ -sililimina **58a** y la *N*-fenilmaleimida **4**. En primer lugar se utilizaron las condiciones de reacción optimizadas para el caso de las sililiminas derivadas de  $\alpha$ -cetoésteres con la *N*-fenilmaleimida: 3 equiv. de sililimina,  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (10 mol%) como fuente metálica, ligando DTBM-Segphos (**X**) (10 mol%) como inductor quiral y tolueno como disolvente, a temperatura ambiente. Utilizando estas condiciones obtuvimos los productos de cicloadición deseados con un rendimiento global del 40% aunque con una nula diastereoselectividad (*trans*:*cis* = 50:50) y enantioselectividad (0% *ee*) (Tabla 4.8, entrada 1). Dado el pobre stereocontrol exhibido por el ligando (*R*)-DTBM-Segphos, decidimos realizar un amplio barrido de ligandos bidentados comerciales de naturaleza variada.

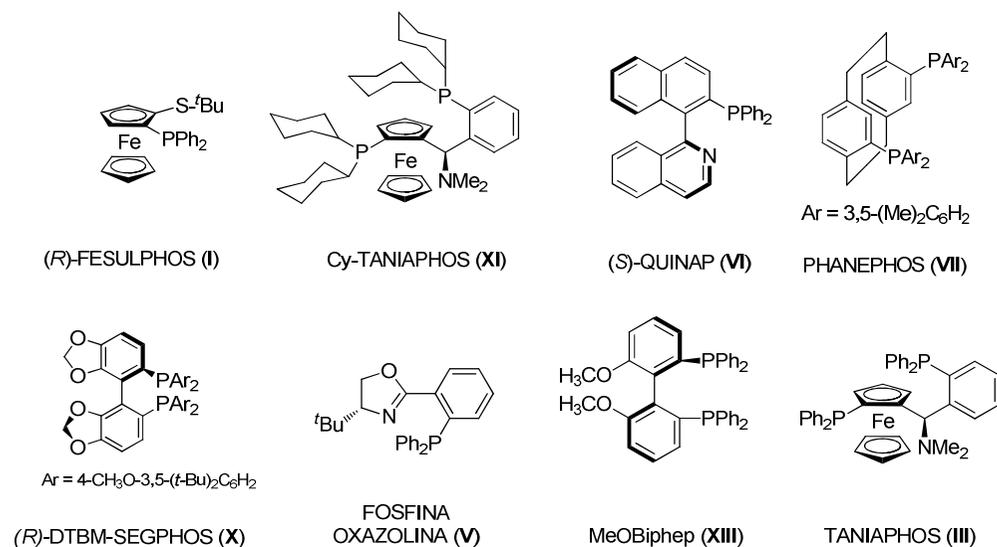
**Tabla 4.8.** *Influencia del ligando quiral en la reacción de 58a con N-fenilmaleimida*


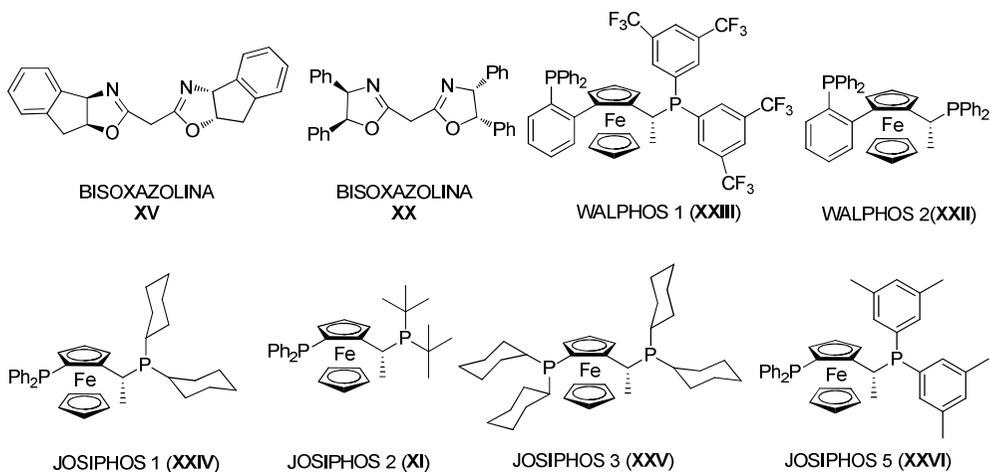
Entrada	Ligando	<i>trans/cis</i> <sup>a</sup>	Rdto. (%)	<i>ee</i> (%) <sup>c</sup>
1	( <i>R</i> )-DTBM-Segphos ( <b>X</b> )	53/47	40	0
2	Fosfina oxazolina ( <b>V</b> )	70/30	32	0
3	( <i>S</i> )-Quinap ( <b>VI</b> )	55/45	37	0

# Cicladición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de $\alpha$ -sililiminas

4	Phanephos (VII)	53/47	40	0
5	MeoBiphep (XIII)	62/38	35	0
6	Bisoxazolina XX	52/48	32	0
7	Bisoxazolina XV	51/49	35	0
8	( <i>R</i> )-Fesulphos (I)	78/22	45	0
9	Taniaphos (III)	83/17	50	44
10	Cy-Taniaphos (IV)	80/20	46	0
11	Josiphos 2 (XI)	>98/2	56	33
12	Josiphos 1 (XXIV)	>98/2	46	0
13	Josiphos 3 (XXV)	>98/2	43	0
14	Josiphos 5 (XXVI)	>98/2	58	13
15	Walphos 1 (XXIII)	>98/2	55	80
16	Walphos 2 (XXII)	>98/2	54	37

<sup>a</sup> Determinado por <sup>1</sup>H RMN en el crudo de reacción. <sup>b</sup> Rendimiento global tras columna cromatográfica. <sup>c</sup> Determinado por HPLC (Daicel Chiralpak IC).



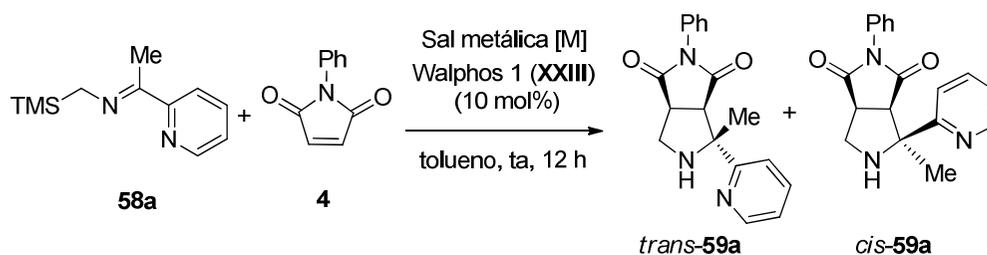


De los resultados obtenidos (Tabla 4.8) se pueden destacar las siguientes conclusiones:

- La reactividad observada fue bastante similar para todos los ligandos utilizados, obteniéndose rendimientos moderados en todos los casos estudiados (30-58%).
- La diastereoselectividad *trans/cis* se mostró muy dependiente del ligando quiral. Los mejores resultados se obtuvieron con la serie de ligandos de estructura ferrocénica, llegando a obtenerse una total *trans*-selectividad con varios ligandos (entradas 11-16).
- Los excesos enantioméricos obtenidos para el aducto mayoritario *trans* fueron en general muy bajos (13-44% *ee*), incluso nulos en muchos casos. Sin embargo, al utilizar el ligando Walphos 1 (XXIII) se obtuvo un prometedor exceso enantiomérico del 80%, aunque con moderado rendimiento (55%, entrada 15).

Dado que la combinación de  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  y el ligando Walphos 1 (XXIII) proporcionó los mejores resultados decidimos realizar un estudio de la sal metálica para intentar mejorar la reactividad (Tabla 4.9).

**Tabla 4.9.** Efecto de la sal metálica



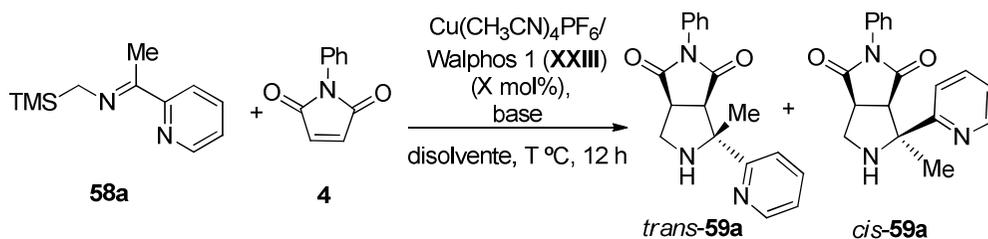
Entradas	[M]	<i>trans/cis</i> <sup>a</sup>	Rdto. (%) <sup>b</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>c</sup>
1	AgOAc	80/20	56	0
2	Cu(OAc) <sub>2</sub>	>98/2	55	0
3	CuOAc	>98/2	55	79
4	CuClO <sub>4</sub>	>98/2	50	77
5	CuBr	>98/2	58	60

<sup>a</sup> Determinado por <sup>1</sup>H RMN en el crudo de reacción. <sup>b</sup> Rendimiento global tras columna cromatográfica. <sup>c</sup> Determinado por HPLC (Daicel Chiralpak IC).

Cuando se utilizó AgOAc como fuente metálica se observó un descenso en la diastereoselectividad (*trans/cis* = 80/20) y nula enantioselectividad (entrada 1). La utilización de una sal de cobre (II) conduce a una pérdida total de la enantioselectividad. La naturaleza del contraión de la sal catiónica de Cu<sup>I</sup> (CuBr, CuOAc y CuClO<sub>4</sub>) no tuvo un efecto importante ni en la diastereo- ni en enantioselectividad (entradas 3-5), proporcionando resultados ligeramente inferiores que al utilizar Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>.

A continuación pasamos a explorar otras variables de reacción (disolvente, temperatura, base y carga catalítica) (Tabla 4.10).

Tabla 4.10. Efecto del disolvente, temperatura, base y carga catalítica



Entradas	X mol%	Base	Disolvente	<i>trans/cis</i> <sup>a</sup>	Rdto. (%) <sup>b</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>c</sup>
1	10	--	CH <sub>3</sub> CN	80/20	53	30
2	10	--	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	80/20	68	69
3	10	--	Éter	>98/2	32	73
4	10	--	THF	>98/2	51	85
5 <sup>d</sup>	10	--	THF	>98/2	53	86
6 <sup>e</sup>	10	--	THF	>98/2	52	90
7 <sup>f</sup>	10	--	THF	80/20	40	90
8 <sup>d,e</sup>	10	Et <sub>3</sub> N	THF	>98/2	54	87
9 <sup>d,e</sup>	10	CsF	THF	>98/2	42	80
10 <sup>d</sup>	5	--	THF	>98/2	63	80

<sup>a</sup> Determinado por <sup>1</sup>H RMN en el crudo de reacción. <sup>b</sup> Rendimiento global tras columna cromatográfica. <sup>c</sup> Determinado por HPLC (Daicel Chiralpak IC). <sup>d</sup> Reacción realizada a 0 °C. <sup>e</sup> Reacción realizada a -10 °C. <sup>f</sup> Reacción realizada a -20 °C. <sup>e</sup> Se utilizaron 1.5 equiv. de sililimina **58a**

En primer lugar llevamos a cabo un pequeño estudio del efecto del disolvente (entradas 1-5). La utilización de CH<sub>3</sub>CN o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dio lugar a un descenso de la diastereoselectividad (*trans/cis* = 80/20) y enantioselectividad (30% *ee* y 69% *ee* respectivamente, entradas 1 y 2). Al utilizar éter se mantuvo la diastereo- y

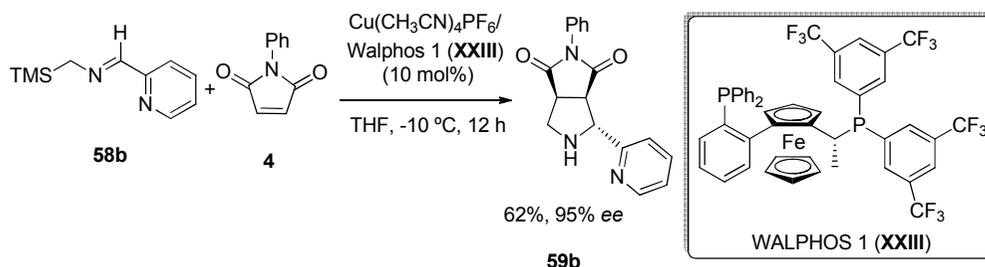
enantioselectividad, sin embargo el rendimiento bajó notablemente (32%, entrada 3). En cambio, en THF se observó un aumento sustancial de la enantioselectividad (85% *ee*) conservándose la excelente diastereoselectividad (entrada 4).

La disminución de la temperatura a 0 °C conduce a un ligero aumento de la enantioselectividad (entrada 5). Dicha tendencia se siguió observando al bajar la temperatura a -10 °C (90% *ee*, entrada 6). Una mayor disminución de la temperatura se tradujo en una pérdida apreciable de reactividad (entrada 7).

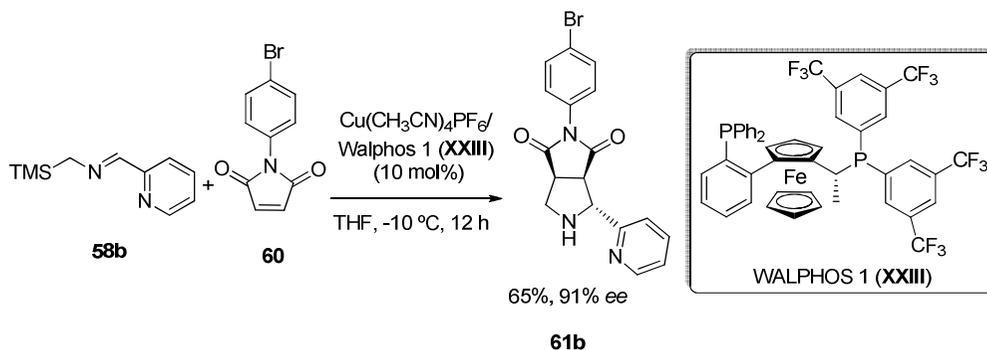
Al igual que en el caso de los  $\alpha$ -sililiminoésteres se intentó reducir el número de equivalentes de imina. En presencia de una base externa ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) se obtuvo el correspondiente aducto con similar rendimiento pero con un ligero descenso del exceso enantiomérico (entrada 8). La introducción de una fuente de flúor ( $\text{CsF}$ ) conduce a un descenso más pronunciado del exceso enantiomérico (entrada 9). Por último, se intentó disminuir la carga catalítica necesaria para llevar a cabo la reacción. Sin embargo, al reducir la cantidad de catalizador hasta un 5 mol% observamos una disminución del exceso enantiomérico (entrada 10).

Por consiguiente, se puede concluir que las mejores condiciones encontradas para la cicloadición entre la sililimina **58a** con *N*-fenilmaleimida son las siguientes: 3 equivalente de sililimina,  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6/\text{Walphos 1}$  como catalizador, THF como disolvente a -10 °C.

Para comprobar que la reacción era compatible con la ausencia de sustituyentes en la posición  $\alpha$  de la imina, llevamos a cabo la reacción entre la  $\alpha$ -sililimina **58b** y la *N*-fenilmaleimida. Al utilizar las condiciones óptimas de reacción se obtuvo un único aducto *trans*-**59b** con buen rendimiento y excelente exceso enantiomérico (95% *ee*, Esquema 4.23).



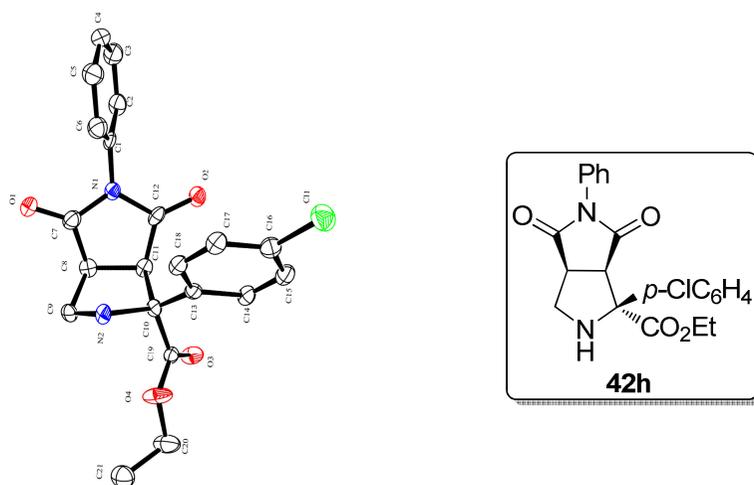
Por último, con el propósito de determinar la configuración relativa y absoluta de los productos se preparó una pirrolidina con un átomo pesado en su estructura. Para ello, llevamos a cabo la cicloadición 1,3-dipolar entre la  $\alpha$ -sililimina **58b** y la 4-bromo-*N*-fenilmaleimida **60**, aislándose el aducto **61b** con buen rendimiento (68%) y buena enantioselectividad (91% *ee*) (Esquema 4.24).



#### 4.3.7. Asignación configuracional

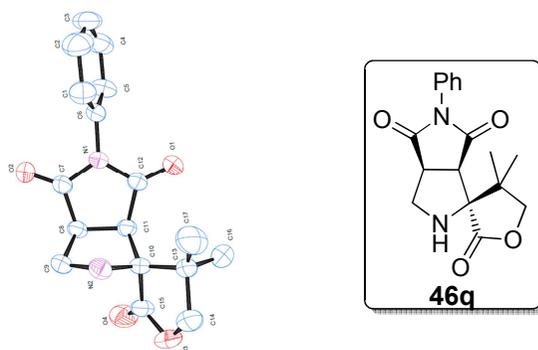
➤ *Cicloadición entre el  $\alpha$ -sililiminoéster **41** y la *N*-fenilmaleimida*

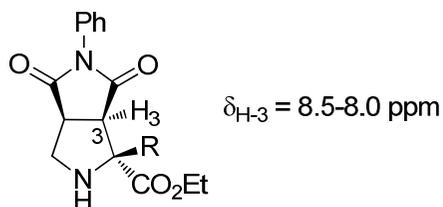
La configuración relativa (*trans*) y absoluta (1*S*, 3*aS*, 6*aR*) de las pirrolidinas **42a-r** se estableció mediante combinación de estudios de RMN y difracción de rayos X. El análisis de difracción de rayos X del producto *trans*-**42h**, con un grupo 4-clorofenilo en su estructura, permitió confirmar la configuración relativa *trans* y establecer inequívocamente la configuración absoluta (Figura 4.1).



**Figura 4.1.** Estructura de rayos X de *trans*-**42h**

Adicionalmente, la cristalización de una muestra enriquecida de **42q** (99% ee) en isopropanol a 25 °C proporcionó los cristales adecuados para estudios de difracción de rayos X, lo que confirmó la asignación realizada anteriormente (Figura 4.2).

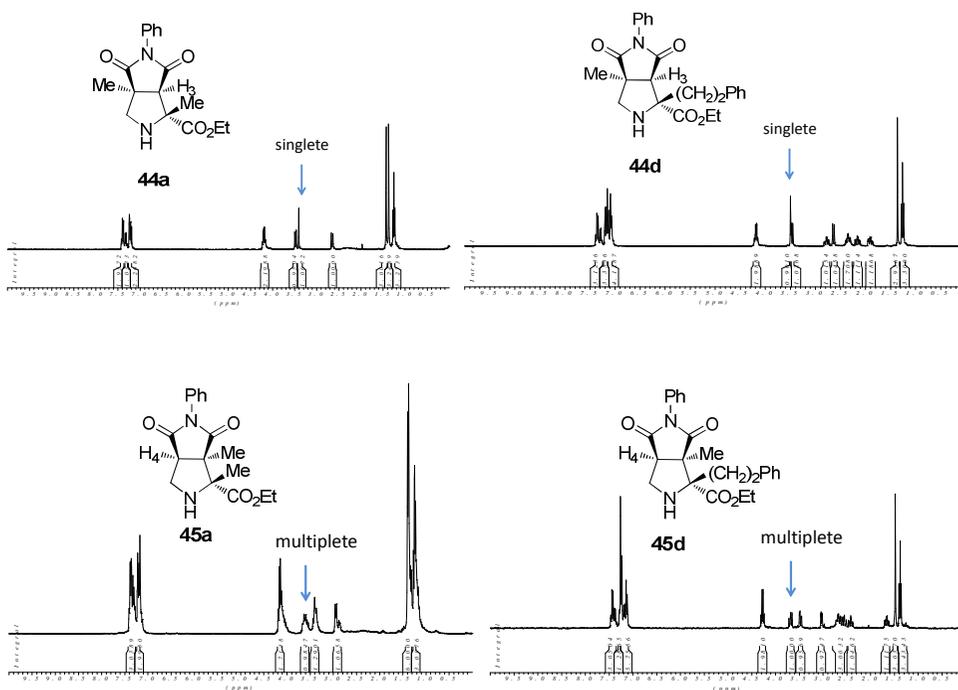




**Figura 4.3.**  $\delta$  de H-3 en las pirrolidinas **42** (en  $\text{CDCl}_3$ )

➤ *Asignación de la regioquímica de los aductos **44** y **45***

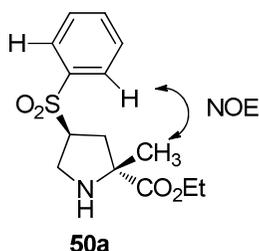
La regioquímica de los adutos **44** y **45** se determinó analizando sus espectros de  $^1\text{H}$  RMN. En los regioisómeros **44a** y **44d** cuando el metilo se encuentra en la posición C-4 el protón H-3 aparece, lógicamente, como un singlete (Figura 4.4). Sin embargo, en el espectro  $^1\text{H}$  RMN de los regioisómeros **45a** y **45d** con dos centros cuaternarios consecutivos, cuando el metilo se encuentra en la posición C-3, el protón en H-4 aparece como un multiplete.



**Figura 4.4.**  $^1\text{H}$  RMN de los productos **44** y **45**

➤ *Aductos sulfonilados*

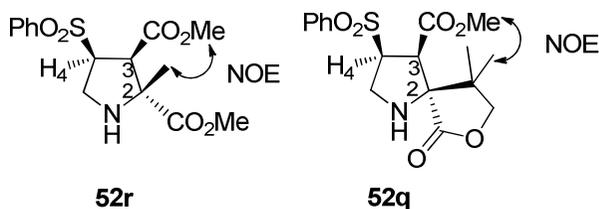
La asignación de la configuración de los aductos **50** se realizó mediante estudios de RMN bidimensionales. En el espectro NOESY del cicloaducto **50a** se observaron correlaciones intensas entre los protones en posiciones *orto* del grupo fenilo de la sulfona y el metilo en posición C-2 (Figura 4.5).



**Figura 4.5.** Espectro NOESY del cicloaducto **50a**

La configuración absoluta se asignó tentativamente en base a los resultados obtenidos para el caso de *N*-fenilmaleimida.

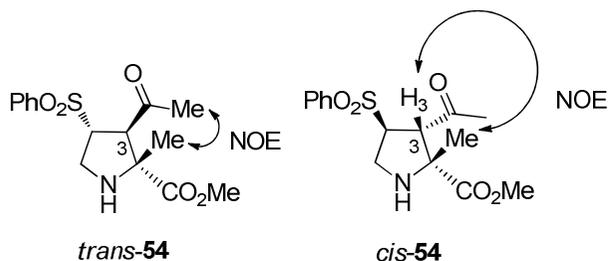
Igualmente, la asignación configuracional de los correspondientes aductos **52** se estableció mediante estudios de RMN. Por un lado, la multiplicidad del protón H4 (en  $\alpha$  al grupo sulfonilo) nos sirvió para asignar la regioselectividad de los aductos obtenidos. La multiplicidad de dicho protón pirrolidínico es un cuartete lo que no sería posible si estuviera en la posición 3 contigua al carbono cuaternario. Por otro lado, los espectros NOESY de los cicloaductos **52r** y **52q**, revelaron correlaciones intensas entre los grupos metilos en la posición 2 y el grupo metilo del éster en la posición 3, lo que permitió establecer su configuración relativa *trans* (Figura 4.6).



**Figura 4.6.** Efectos NOE significativos en las pirrolidinas **52r** y **52q**

La cicloadición de la  $\alpha$ -sililimina modelo **41a** con la *trans*-fenilsulfonilena proporcionó dos diastereoisómeros **54** cuya configuración se asignó mediante

estudios de RMN bidimensional. Los espectros NOESY del producto *trans*-**54** revelaron correlaciones intensas entre el grupo metilo de la cetona y el metilo en posición C-2, mientras que en el espectro de NOESY del cicloaducto *cis*-**54** no se observa esa correlación, pero sí un pico de cruce intenso entre el grupo metilo en posición C-2 y el protón H-3 (Figura 4.7).



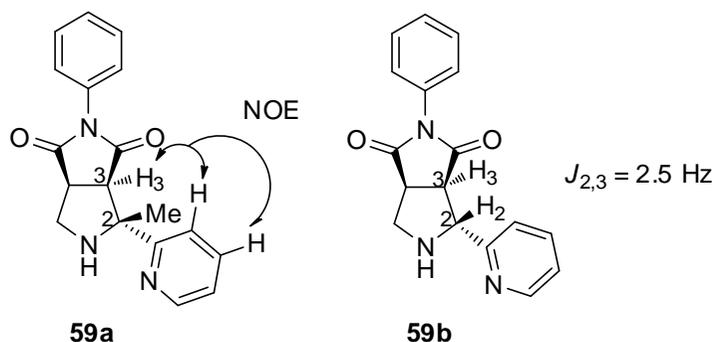
**Figura 4.7.** Correlaciones significativas en el experimento NOESY de **54**

➤ *Aductos sustituidos en posición C-2 con un grupo 2-pirridilo*

La determinación estructural y estereoquímica de los aductos **59a-b** obtenidos en las cicloadiciones entre las sililiminas **58a-b** y la *N*-fenilmaleimida se llevó a cabo por estudios de RMN y difracción de rayos X. El estudio de los espectros de <sup>1</sup>H RMN del aducto **59a** y el aducto **59b** nos proporcionó información suficiente para asignar su configuración relativa (Figura 4.8). A continuación se enumeran los elementos diferenciadores más característicos de cada producto:

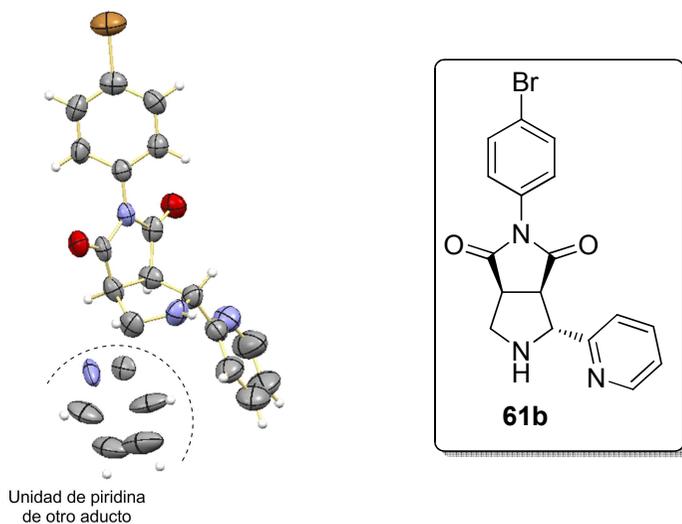
- El espectro de NOESY del cicloaducto **59a** nos reveló correlaciones intensas entre el protón H-3 y el hidrógeno en posición *orto* de la piridina.
- En pirrolidinas 2,3-disustituidas la constante de acoplamiento entre los protones H-2 y H-3 se ha usado como valor diagnóstico para la determinación de su configuración relativa<sup>163</sup>. Así, el valor tan pequeño de la constante de acoplamiento ( $J_{2-3} = 2.5$  Hz) se corresponde con una disposición *trans*.

163. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 7 ed; R. M. Silverstein, F. X. Webster, D. Kiemle, Eds.; John Wiley & Sons: New York, **2005**.



**Figura 4.8.** Estudios RMN mono y bidimensional de los productos **59a** y **59b**

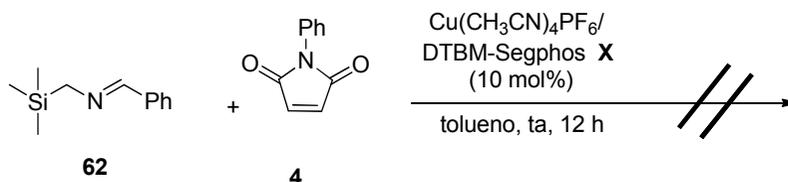
La configuración absoluta y relativa de estos aductos pudo determinarse inequívocamente por análisis de difracción de rayos X de la pirrolidina *trans*-**61b** ( $\geq 91\%$  *ee* determinado por HPLC) portadora de un átomo pesado (Br) en su estructura (Figura 4.9).



**Figura 4.9.** Estructura de rayos X del producto **61b**

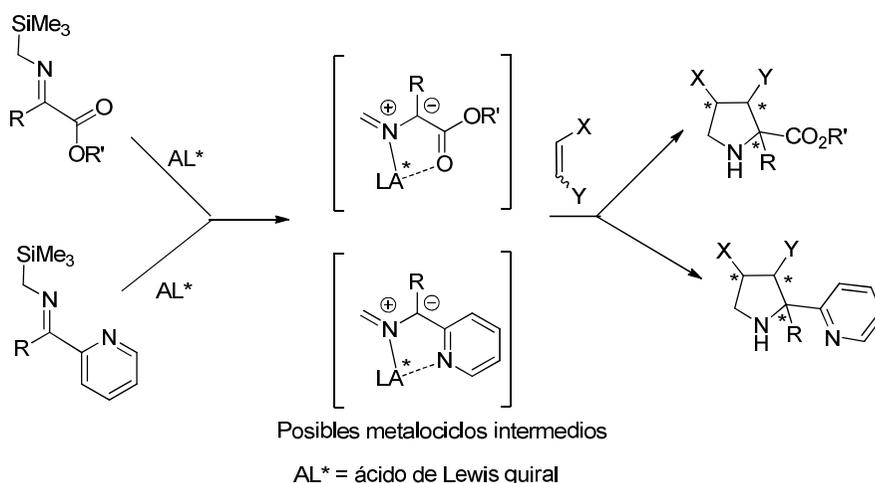
#### 4.3.8. Interpretación mecanística

Al llevar a cabo la reacción entre la sililimina **62** y la *N*-fenilmaleimida, utilizando las condiciones habituales, no se observó la formación de producto de cicloadición (Esquema 4.25).



Esquema 4.25

Este resultado sugiere poderosamente que es imprescindible la formación de un metalociclo de cinco miembros para que la reacción tenga lugar (Esquema 4.26).



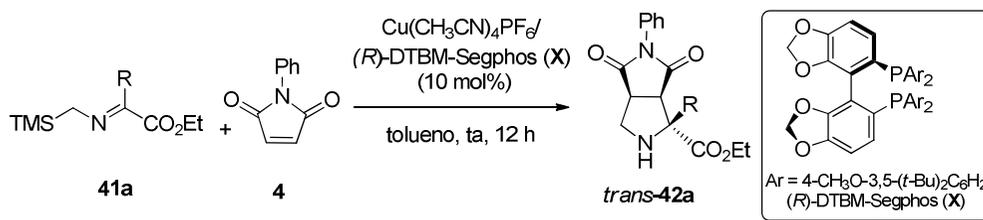
Esquema 4.26

Para obtener información mecanística sobre los posibles intermedios de reacción en la cicloadición de  $\alpha$ -sililiminas en presencia del complejo  $\text{Cu}^I/(R)$ -DTBM-Segphos, llevamos a cabo un estudio de la reacción por espectrometría de masas

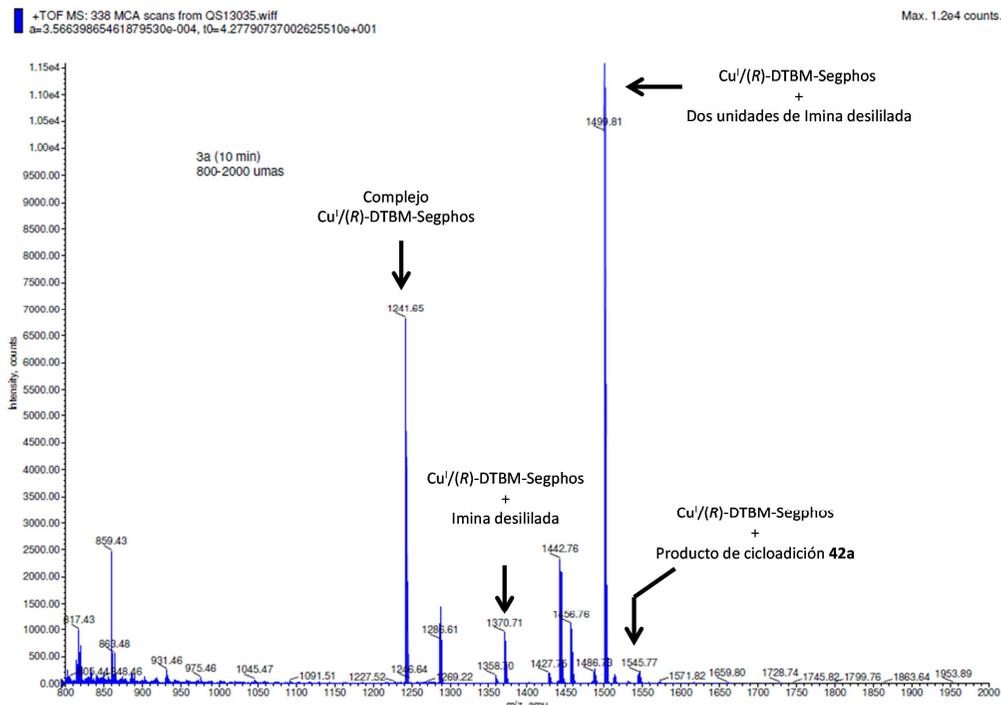
Para realizar el estudio se escogió como modelo la reacción entre la  $\alpha$ -sililimina **41a** y la *N*-fenilmaleimida (Esquema 4.27). Se extrajeron varias alícuotas a lo largo de 150 min de reacción; cada alícuota se diluyó en metanol y se inyectó directamente en el aparato de espectroscopia de masas.

La primera alícuota se extrajo a los 10 min y ya se pudieron observar los siguientes picos significativos (Figura 4.10):

- El pico a  $m/z$  1241.6 se podría atribuir al complejo catiónico  $\text{Cu}^I/(R)\text{-DTBM-Segphos}$ .
- El pico a  $m/z$  1370.7 podría corresponder al complejo  $\text{Cu}^I/(R)\text{-DTBM-Segphos}$  unido a una unidad de la imina desililada (Intermedio **64**, Esquema 4.27).
- El pico a  $m/z$  1499.8 se podría atribuir al complejo  $\text{Cu}^I/(R)\text{-DTBM-Segphos}$  unido a dos unidades de la imina desililada.
- El pico a  $m/z$  1543.7 podría corresponder a la masa del complejo  $\text{Cu}^I/(R)\text{-DTBM-Segphos}$  unido al producto de cicloadición **42a** (intermedio **65**, Esquema 4.27).



Esquema 4.27

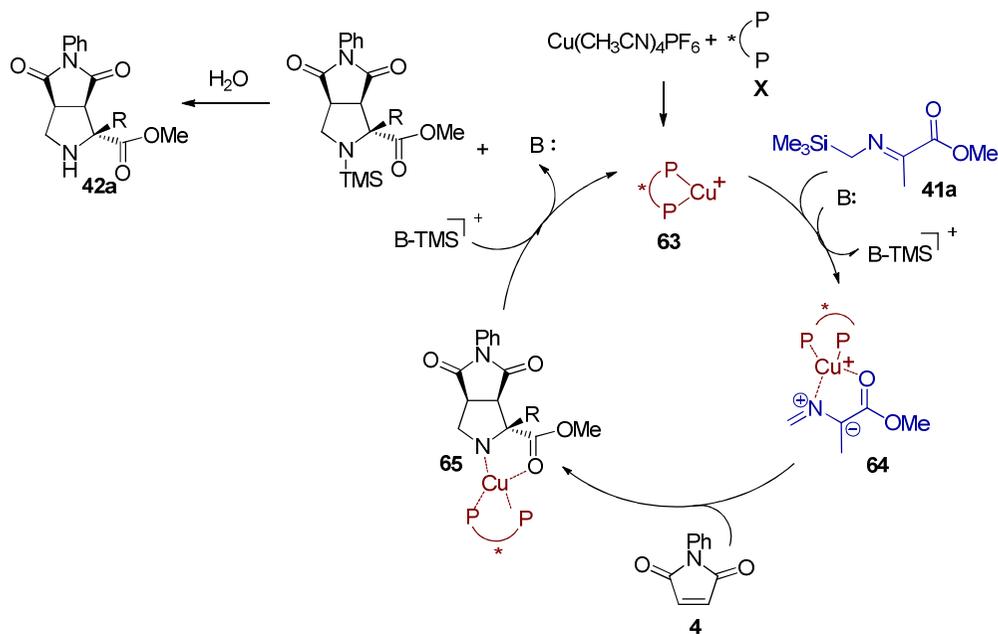


**Figura 4.10.** Espectro de masas con la técnica de ionización por electroespray, de la reacción de cicloadición modelo a un tiempo de 10 min en la región 800-2000 umas

Más adelante, se extrajeron alícuotas a diferentes tiempos (60 min, 120 min y 150 min) pero no se observaron variaciones significativas.

Por lo tanto estos datos parecen sugerir que la etapa de desililación, promovida probablemente por el exceso de imina, o un aditivo (base o fuente de fluor), sucede antes que la propia cicloadición.

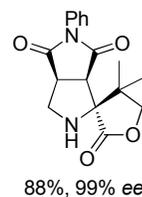
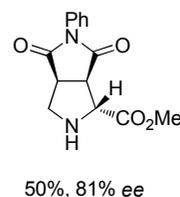
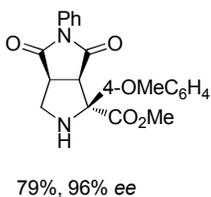
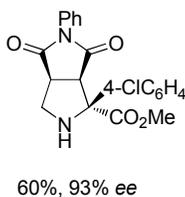
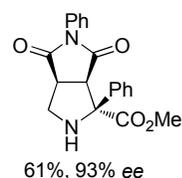
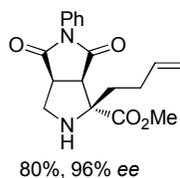
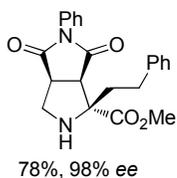
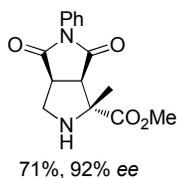
Teniendo en cuenta los resultados anteriormente expuestos, propusimos la siguiente hipótesis mecánica (Esquema 4.28). El ciclo catalítico comenzaría por la formación del complejo Cu<sup>I</sup>/(R)-DTBM-Segphos (Intermedio **63**), después vendría la coordinación de la sililimina al catalizador, seguida de una desililación (promovida por el exceso de imina, una base externa o una fuente de flúor) que generaría un intermedio de tipo metalodipolo **64**. A continuación se produciría la reacción de cicloadición con la *N*-fenilmaleimida (Intermedio **65**), seguida de la descoordinación del ácido de Lewis quiral que conduciría a la correspondiente pirrolidina y a la regeneración del catalizador.



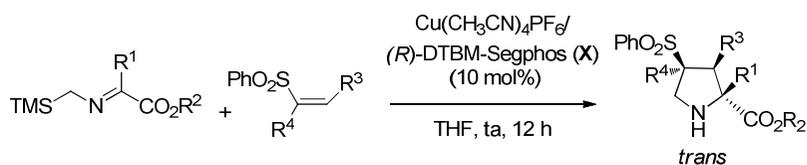
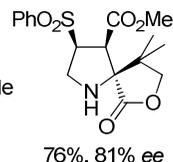
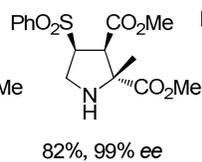
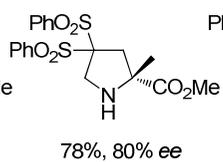
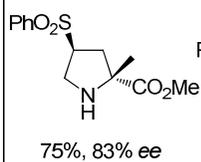
Esquema 4.28

#### 4.4. CONCLUSIONES

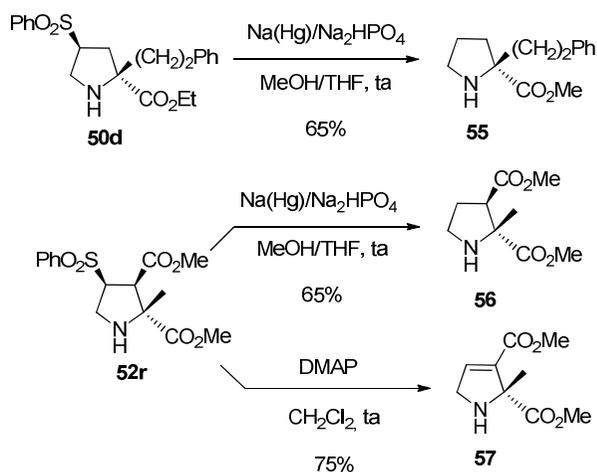
1) Se ha desarrollado el primer método catalítico asimétrico de cicloadición 1,3 dipolar entre  $\alpha$ -sililiminas y maleimidias. La combinación del ligando (*R*)-DTBM-Segphos **X** con  $Cu(CH_3CN)_4PF_6$  constituye un excelente sistema catalítico para llevar a cabo esta reacción. La cicloadición presenta gran generalidad con respecto a la sustitución en  $\alpha$  a la sililimina, obteniéndose en todos los casos las correspondientes pirrolidinas con buen rendimiento, completa *trans*-selectividad y elevado exceso enantiomérico (hasta 99% *ee*) (Esquema 4.29).


**Ejemplos más representativos**

**Esquema 4.29**

2) El empleo de olefinas sulfoniladas *cis*, tanto mono- como diactivadas, conduce a las correspondientes pirrolidinas con buenos rendimientos (76-82%), diastereoselectividades prácticamente completas y elevadas enantioselectividades (80-99% ee) (Esquema 4.30).

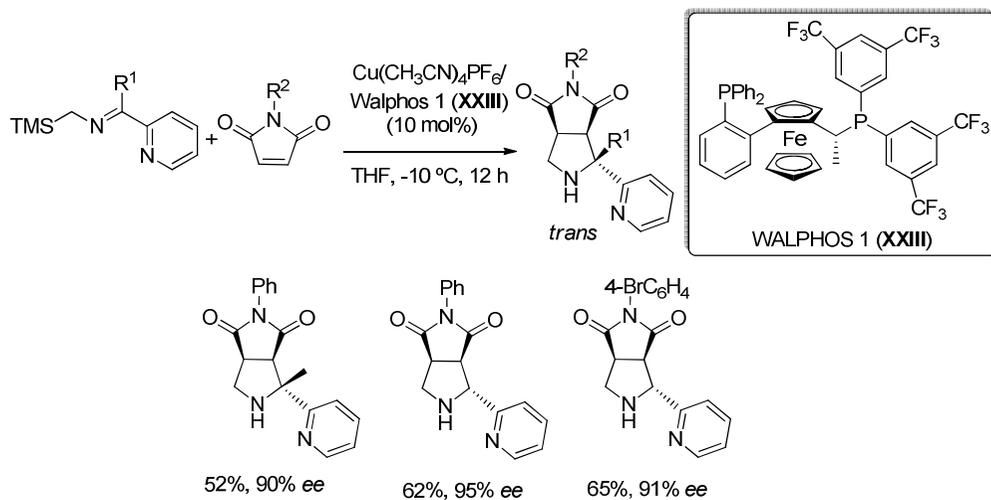

**Ejemplos representativos**

**Esquema 4.30**

La desulfonilación de las pirrolidinas **50d** y **52r** en condiciones reductoras conduce limpiamente a derivados de prolina enantioenriquecidos con un centro cuaternario en C-2 (Esquema 4.31). Además, la eliminación básica del grupo sulfonilo de la pirrolidina **52r** conduce al hidropirrol **57** con un buen rendimiento (75%).



Esquema 4.31

3) La metodología se amplió a la utilización de  $\alpha$ -sililiminopiridinas. En este caso, el sistema catalítico formado por  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ /Walphos 1 (**XXIII**) en THF a  $-10^\circ\text{C}$  en THF proporcionó las pirrolidinas correspondientes con completa *trans*-selectividad y excelentes enantioselectividades (Esquema 4.32).



Esquema 4.32



# **CAPÍTULO 5**

**Parte experimental**



## A. TÉCNICAS GENERALES

### Cromatografía

#### *Cromatografía en capa fina*

El seguimiento de las reacciones se ha efectuado por cromatografía en capa fina utilizando cromatofolios de aluminio con gel de sílice (*Merck-60 230-400 mesh*) de 0.2 mm de espesor.

#### *Cromatografía en columna*

Las cromatografías en columna se realizaron con gel de sílice (*Merck, 230-400 mesh ASTM*) o con alúmina (*Merck-90, actividad I*). En el último caso la alúmina se desactivó previamente con H<sub>2</sub>O (6-8% en peso). El eluyente se indica en cada caso, así como las proporciones relativas de disolventes en volumen/volumen.

#### *Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)*

Los excesos enantioméricos (*ee*) se han determinado en un aparato *Agilent 1100* empleando las columnas quirales *Daicel Chiralpak AD, AS-H, IA, IB, IC, Chiralcel OD y OJ*. El flujo (mL/min) y el eluyente que se indica en cada caso.

### Espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros de <sup>1</sup>H RMN y <sup>13</sup>C RMN se han realizado a temperatura ambiente en un equipo *Bruker AC-300* (300 y 75 MHz, respectivamente). Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se dan en ppm, tomando como referencia el disolvente empleado, CDCl<sub>3</sub> (7.26 y 77.0 ppm). Para los espectros realizados en otros disolventes como CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.30 y 53.4 ppm), D<sub>2</sub>O (4.80 ppm) o C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> (7.27 y 128.0 ppm) se indica entre paréntesis el disolvente deuterado utilizado.

Los espectros bidimensionales COSY, NOESY y correlación heteronuclear <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C se realizaron en un espectrómetro *Bruker AC-300* o *Bruker AC-500*, en el servicio interdepartamental de investigación (SIdI) de la Universidad Autónoma de Madrid.

Para los compuestos que contienen átomos de fluor se enumera el listado de picos observados en los espectros de <sup>13</sup>C RMN, excepto para los casos en los que las constantes *J<sub>F-C</sub>* han sido determinadas inequívocamente. Para la descripción de

los espectros se han empleado las siguientes abreviaturas: m (multiplete), s (singlete), sa (singlete ancho), d (doblete), t (triplete), c (cuartete), q (quintete), sext. (sextete), sept. (septete), etc.

### **Espectrometría de masas**

Los espectros de masas (EM) y los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se han registrado en un espectrómetro de sector magnético *VGAutoSpec* de la casa comercial Waters usando técnicas de impacto electrónico (IE) a 70eV o bombardeo con átomos rápidos (FAB). Los resultados se expresan en función de la relación masa/carga (m/e) y los valores entre paréntesis corresponden a las intensidades relativas al pico base (100%). Para el análisis de las muestras en modo de ionización electrospray se utilizó un espectrómetro con analizador híbrido QTOF modelo QSTAR pulsar i de la casa comercial AB Sciex. En este último caso las muestras se introdujeron vía infusión directa utilizando una bomba de jeringa.

### **Análisis elemental**

Los análisis elementales se han realizado con un analizador *Perkin-Elmer* serie *II 2400 CHN* en el servicio interdepartamental de investigación (Sidi) de la Universidad Autónoma de Madrid.

### **Punto de fusión**

Los puntos de fusión (Pf) se han determinado en un aparato *Büchi B-540* en tubos capilares abiertos.

### **Rotaciones específicas**

Los valores de rotación óptica ( $[\alpha]_D$ ) se han medido a temperatura ambiente en un polarímetro *Perkin Elmer 241C*. En cada caso se indica el disolvente y la concentración (mg/mL) utilizados.

## **B. DISOLVENTES, REACTIVOS Y CONDICIONES DE REACCIÓN**

### **Disolventes**

Los disolventes anhidros utilizados en las reacciones bajo atmósfera de argón se secaron y almacenaron sobre tamiz molecular 3 ó 4 Å. Previamente el tamiz molecular se activó en microondas doméstico (500 W, 2 min) y se seca a presión reducida, repitiendo este proceso dos veces. Dichos disolventes se dejaron

reposar en presencia del tamiz activado durante una semana antes de su utilización.

### **Reactivos**

En casi todos los casos los reactivos comerciales se utilizaron sin purificación previa. La amalgama de sodio<sup>224</sup> [Na(Hg)] al 5% se preparó según el procedimiento descrito en la bibliografía.

### **Condiciones de reacción**

En general, las reacciones se han llevado a cabo en condiciones anhidras, bajo atmósfera de argón o nitrógeno. El término “proceso estándar de aislamiento” se refiere a la separación de la fase orgánica, extracción reiterada de la fase acuosa con el disolvente orgánico (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o AcOEt), el secado conjunto de las fases orgánicas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o MgSO<sub>4</sub> anhidro y la eliminación del disolvente a presión reducida en un rotavapor.

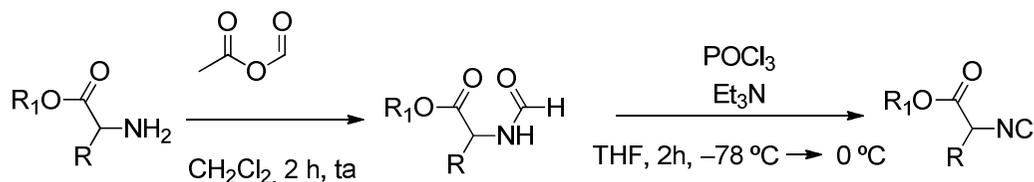
---

224. E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1345.

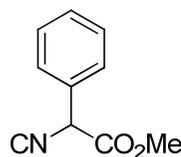
## 5.1. CICLOADICIÓN FORMAL [3+2] CATALÍTICA ASIMÉTRICA ENTRE ISOCIANOACETATOS Y OLEFINAS ACTIVADAS

### 5.1.1. Síntesis de los isocianoacetatos diferentemente sustituidos

➤ Procedimiento general para la síntesis de isocianoacetatos



#### 2-Isociano-2-fenilacetato de metilo (**3b**)<sup>146</sup>

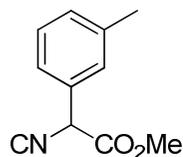


Sobre una disolución de 2-amino-2-fenil acetato de metilo (321.3 mg, 2.1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) se añade el anhídrido acético fórmico (168.0 µL, 184.8 mg, 2.1 mmol) a temperatura ambiente.

Después de 2 h de reacción la mezcla se concentra a sequedad. Sobre la amida resultante (405.3 mg, 2.1 mmol) en THF (5 mL) se añade Et<sub>3</sub>N (2.8 ml, 19.8 mmol) a -78 °C. La disolución se agita durante 15 min a -78 °C y se añade lentamente una disolución de POCl<sub>3</sub> (246.6 µl, 394.6 mg, 2.6 mmol) en THF (5 mL). La mezcla de reacción se deja alcanzar una temperatura de 0 °C, se agita durante otras 2 h y se adiciona H<sub>2</sub>O (10 mL). La mezcla de reacción se diluye con Et<sub>2</sub>O (60 mL) y se lava sucesivamente con disoluciones saturadas de NaCl (3 x 25 mL). La fase orgánica se seca (MgSO<sub>4</sub>) y concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 2:1), obteniéndose el isocianoacetato **3b** (202.1 mg, 55%, aceite naranja).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.82 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.57-7.33 (m, 4H), 5.37 (s, 1H), 3.79 (s, 3H).

#### 3-Isociano-3-*m*-tolilacrilato de metilo (**3c**)



Siguiendo el procedimiento general, el isocianoacetato **3c** se obtiene a partir del metil 3-paramamido-3-*m*-tolilacrilato (441 mg,

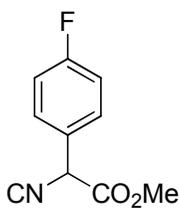
2.1 mmol) y POCl<sub>3</sub> (246.6 μl, 394.6 mg, 2.6 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C como un aceite amarillo (274.0 mg, 64%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.39-7.23 (m, 4H), 5.37 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz): δ 166.2, 161.4, 139.2, 131.7, 130.4, 129.1, 127.2, 123.8, 60.2, 53.7, 21.4.

EMAR (ESI+): Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 190.0790, encontrado: 190.0815.

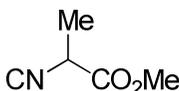
### 2-Isociano-2-(4-fluorofenil)-acetato de metilo (3d)<sup>225</sup>



Siguiendo el procedimiento general, el isocianoacetato **3d** se obtiene a partir del metil-2-(4-fluorofenil)-2-formamidoacetato (443.1 mg, 2.1 mmol) y POCl<sub>3</sub> (246.6 μl, 394.6 mg, 2.6 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C como un aceite amarillo (263.4 mg, 65%).

<sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.46-7.21 (m, 2H), 7.15-6.87 (m, 2H), 5.63 (s, 1H), 3.72 (s, 3H).

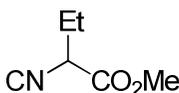
### 2-Isocianopropanoato de metilo (3e)<sup>226</sup>



Siguiendo el procedimiento general, el isocianoacetato **3e** se obtiene a partir del metil 2-formamidopropanoato (275.1 mg, 2.1 mmol) y POCl<sub>3</sub> (246.6 μl, 394.6 mg, 2.6 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C como un aceite amarillo (142.3 mg, 60%).

<sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.32 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.61 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

### 2-Isocianobutanoato de metilo (3f)<sup>226</sup>



Siguiendo el procedimiento general, el isocianoacetato **3f** se obtiene a partir del metil 2-formamidobutanoato (304.6 mg, 2.1 mmol) y POCl<sub>3</sub> (246.6 μl, 394.6 mg, 2.6 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C como un aceite amarillo (157.3 mg, 59%).

225. J. Song, C. Guo, P. -H Chen, J. Yu, S. -W. Luo, L. -Z. Gong, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7786.

226. R. S. Bon, V. Van, S. Bart, E. Nanda, R. F. Schmitz, F. J. J. De Kanter, C. V. Stevens, M. Swart, F. M. Bickelhaupt, M. B. Groen, R. V. A. Orru, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3542.

$^1\text{H RMN}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.29-4.10 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.00-1.72 (m, 2H), 1.61 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).

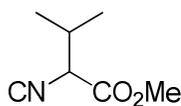
### 2-Isociano-3-fenilpropanoato de metilo (**3g**)<sup>227</sup>



Siguiendo el procedimiento general, el isocianoacetato **3g** se obtiene a partir del metil 2-formamido-3-fenilpropanoato (434.7 mg, 2.1 mmol) y  $\text{POCl}_3$  (246.6  $\mu\text{l}$ , 394.6 mg, 2.6 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C como un aceite amarillo (246.0 mg, 62%).

$^1\text{H RMN}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.46-7.09 (m, 5H), 4.51 (dd,  $J = 8.2, 4.8$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.40-2.99 (m, 2H).

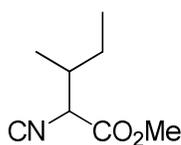
### 2-Isociano-3-metilbutanoato de metilo (**3h**)<sup>226</sup>



Siguiendo el procedimiento general, el isocianoacetato **3h** se obtiene a partir del metil-2-formamido-3-metilbutanoato (333.9 mg, 2.1 mmol) y  $\text{POCl}_3$  (246.6  $\mu\text{l}$ , 394.6 mg, 2.6 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C como un aceite amarillo (236.8 mg, 80%).

$^1\text{H RMN}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.15 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.37-2.15 (m, 1H), 1.06 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.96 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

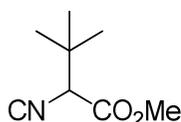
### 2-Isociano-3-metilpentanoato de metilo (**3i**)<sup>226</sup>



Siguiendo el procedimiento general, el isocianoacetato **3i** se obtiene a partir del metil-2-formamido-3-metilpentanoato (363.3 mg, 2.1 mmol) y  $\text{POCl}_3$  (246.6  $\mu\text{l}$ , 394.6 mg, 2.6 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C como un aceite amarillo (244.1 mg, 75%).

$^1\text{H RMN}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.29 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.07-1.81 (s, 1H), 1.51-1.21 (m, 2H), 1.03-0.68 (m, 6H).

### 2-Isociano-3,3-dimetilbutanoato de metilo (**3j**)<sup>226</sup>



Siguiendo el procedimiento general, el isocianoacetato **3j** se obtiene a partir del metil-2-formamido-3,3-dimetilbutanoato

227. H. P. Hemantha, V. V. Sureshbabu, *J. Pept. Sci.* **2010**, *16*, 644.

226. R. S. Bon, V. Van, S. Bart, E. Nanda, R. F. Schmitz, F. J. J. De Kanter, C. V. Stevens, M. Swart, F. M. Bickelhaupt, M. B. Groen, R. V. A. Orru, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3542.

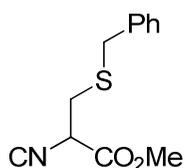
(363.3 mg, 2.1 mmol) y POCl<sub>3</sub> (246.6 μl, 394.6 mg, 2.6 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C como un aceite amarillo (205.0 mg, 63%).

<sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.98 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.09 (s, 9H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz): δ 176.2, 161.3, 66.4, 59.8, 52.7, 26.1.

EMAR (ESI+): Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub> [M]<sup>-</sup>: 154.0868, encontrado: 154.0869.

### 2-Isociano-3-(benciltio)-propanoato de metilo (3k)



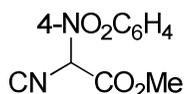
Siguiendo el procedimiento general, el isocianoacetato **3k** se obtiene a partir del metil 3-(benciltio)-2-formamidopropanoato (531.3 mg, 2.1 mmol) y POCl<sub>3</sub> (246.6 μl, 394.6 mg, 2.6 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C como un aceite amarillo (296.1 mg, 60%).

<sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38-7.24 (m, 5H), 4.35 (dd, *J* = 7.0, 5.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.91 (dq, *J* = 14.3, 6.1 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz): δ 165.8, 161.8, 137.2, 129.1, 128.7, 128.6, 127.5, 127.2, 56.8, 53.6, 36.7, 33.4.

EMAR (ESI+): Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S [M]<sup>-</sup>: 234.0667, encontrado: 234.1035.

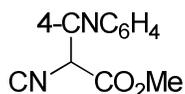
### 2-Isociano-2-(4-nitrofenil)-acetato de metilo (3l)<sup>149</sup>



Siguiendo el procedimiento general, el isocianoacetato **3l** se obtiene a partir del metil-2-formamido-2-(4-nitrofenil)acetato (499.8 mg, 2.1 mmol) y POCl<sub>3</sub> (246.6 μl, 394.6 mg, 2.6 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C como un aceite amarillo (281.8 mg, 61%).

<sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.56 (s, 1H), 3.87 (s, 3H).

### 2-Isociano-2-(4-cianofenil)-acetato de metilo (3m)<sup>149</sup>



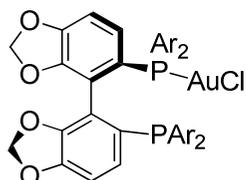
Siguiendo el procedimiento general, el isocianoacetato **3m** se obtiene a partir del metil 2-(4-cianofenil)-2-formamidoacetato (457.8 mg, 2.1 mmol) y POCl<sub>3</sub> (246.6 μl, 394.6 mg, 2.6 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C como un aceite amarillo (285.6 mg, 68%).

149. C. Lalli, M. J. Bouma, D. Bonne, G. Masson, J. Zhu, *Chem. Eur. J.* **2010**, *17*, 880.

$^1\text{H RMN}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.80-7.68 (m, 2H), 7.64 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 5.52 (s, 1H), 3.81 (s, 3H).

➤ *Preparación del complejo [DTBM-Segphos/Au]*

### Complejo de Au monometálico (6b)



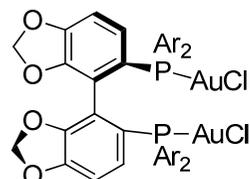
Ar = 4- $\text{CH}_3\text{O}$ -3,5-(*t*-Bu) $_2\text{C}_6\text{H}_2$

Una mezcla de DTBM-Segphos (**X**) (200 mg, 0.17 mmol) y  $\text{AuSMe}_2\text{Cl}$  (49.9 mg, 0.17) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6.3 mL) se agita durante 24 h a temperatura ambiente. El disolvente se elimina a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de alúmina (hexano-AcOEt, 8:1) obteniéndose primero el complejo mono-coordinado (98.4 mg, 32%, sólido blanco), seguido del complejo di-coordinado (133.6 mg, 61%, sólido blanco).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.24-7.17 (m, 4H), 7.14-7.04 (m, 4H), 6.54 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 6.72 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 5.69 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.63 (s, 6H), 1.36-1.24 (m, 72H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  160.1, 159.3, 147.3, 146.6, 146.5, 146.4, 142.9, 142.8, 142.7, 142.6, 142.5, 142.4, 133.1, 133.0, 132.9, 132.8, 132.2, 132.1, 132.0, 131.9, 131.6, 131.5, 131.4, 127.4, 108.0, 100.5, 64.2, 64.1, 60.3, 35.8, 35.7, 32.1, 32.0, 21.0, 14.2.

### Complejo bimetálico (6a)

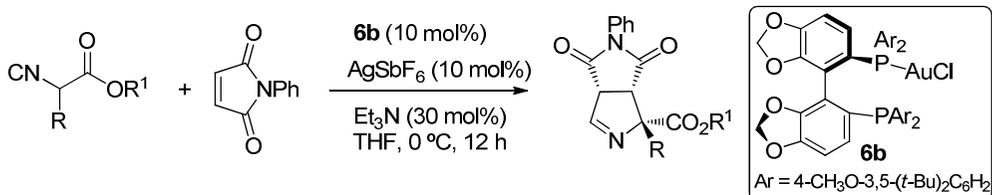


Ar = 4- $\text{CH}_3\text{O}$ -3,5-(*t*-Bu) $_2\text{C}_6\text{H}_2$

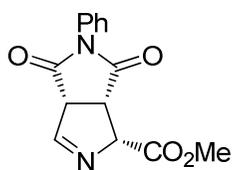
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.57 (d,  $J = 13.5$  Hz, 4H), 7.33 (d,  $J = 13.2$  Hz, 4H), 6.99-6.88 (m, 4H), 5.54 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.68 (s, 6H), 1.38 (s, 35H), 1.30 (s, 37H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  162.7, 149.6, 148.2, 143.9, 143.8, 143.6, 134.9, 134.7, 133.8, 133.5, 130.3, 124.8, 124.0, 123.2, 122.4, 121.7, 120.8, 108.5, 101.3, 64.5, 64.4, 36.0, 35.8, 31.8, 31.7.

### 5.1.2 Cicloadición formal [3+2] entre isocianoacetatos $\alpha$ sustituidos y la *N*-fenilmaleimida



#### (1*R*, 3*aR*, 6*aS*)-4,6-Dioxo-5-fenil-1,3*a*,4,5,6,6*a*-hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de metilo (*cis*-5*a*)



Sobre una disolución del complejo **6b** (34.3 mg, 0.024 mmol) y  $\text{AgSbF}_6$  (8.4 mg, 0.024 mmol) en THF (0.5 mL), bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente, se adiciona sucesivamente una disolución de isocianoacetato de metilo **3a** (21.8  $\mu\text{L}$ , 23.7 mg, 0.24 mmol) en THF (0.5 mL) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (3.9  $\mu\text{L}$ , 0.029 mmol). La mezcla de reacción se deja agitándose durante 20 min, se enfría la mezcla de reacción a 0 °C y se adiciona la *N*-fenilmaleimida **4** (63.0 mg, 0.36 mmol) en THF (0.5 mL). La disolución resultante se agita a 0 °C durante 12 h, se filtra sobre Celita® y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 2:1) proporcionando *cis*-5*a* (46.3 mg, 70%, sólido blanco).

**Pf:** 151.2-153.9 °C.

**$[\alpha]_D^{20}$ :** +24.2 ( $c = 0.2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 79% *ee*.

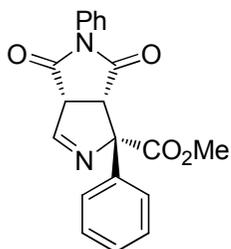
**HPLC:** Daicel Chiralpak AS-H,  $i$ PrOH-hexano 15/85, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 18.0 min (1*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*cis*-5*a* y 21.4 min (1*R*, 3*aR*, 6*aS*)-*cis*-5*a*.

**$^1\text{H RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.71 (dd,  $J = 2.3, 1.2$  Hz, 1H), 7.45-7.29 (m, 3H), 7.18 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 5.26 (q,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 4.35 (ddd,  $J = 8.4, 2.7, 1.2$  Hz, 1H), 3.96 (dd,  $J = 8.4, 2.6$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H).

**$^{13}\text{C RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.3, 171.1, 169.7, 162.8, 131.1, 129.3, 129.1, 126.3, 78.6, 59.0, 53.3, 45.4, 29.7.

**EMAR (FAB+):** Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4$  [M+H]: 273.0875, encontrado: 273.0867.

**(1S, 3aR, 6aS)-4,6-Dioxo-1,5-difenil-1,3a,4,5,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-1-carboxilato de metilo (cis-5b)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **3b** (32 mg, 0.18 mmol) con **4** (47.3 mg, 0.27 mmol), en presencia de  $\text{AgSbF}_6$  (6.26 mg, 0.018 mmol), del complejo **6b** (30.0 mg, 0.018 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (5.0  $\mu\text{L}$ , 0.035 mmol) en THF (1.5 mL) a 0 °C conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:1), a *cis-5b* (34.8 mg, 55%, sólido blanco).

**Pf:** 174.3-179.3 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : +25.0 ( $c = 0.9$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 92% *ee*.

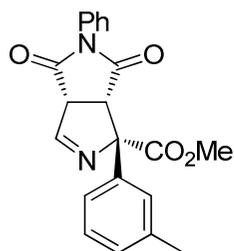
**HPLC:** Daicel Chiralpak IB,  $i$ PrOH-hexano 15/85, flujo 0.7 mL/min, ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 12.2 min (1S, 3aR, 6aS)-*cis-5b* y 22.1 min (1R, 3aS, 6aR)-*cis-5b*.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.92 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.54 (dd,  $J = 8.3, 1.3$  Hz, 2H), 7.46-7.21 (m, 8H), 4.32 (dd,  $J = 9.2, 1.5$  Hz, 1H), 3.82 (d, d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 3.57 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.3, 171.1, 161.7, 140.7, 131.5, 129.3, 128.5, 128.2, 127.0, 126.6, 90.5, 59.9, 54.1, 53.7.

**EMAR (FAB+):** Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4$  [M+H]: 349.1188, encontrado: 349.1178.

**(1S, 3aR, 6aS)-4,6-Dioxo-5-fenil-1-m-tolil-1,3a,4,5,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-1-carboxilato de metilo (cis-5c)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **3c** (60.0 mg, 0.32 mmol) con **4** (83.0 mg, 0.48 mmol), en presencia de  $\text{AgSbF}_6$  (10.8 mg, 0.032 mmol), del complejo **6b** (45.2 mg, 0.032 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (13.2  $\mu\text{L}$ , 0.096 mmol) en THF (2 mL) a 0 °C conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 2:1), a *cis-5c* (68.9 mg, 60%, sólido blanco).

**Pf:** 110.2-112.8 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : +114.0 ( $c = 0.5$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 87% *ee*.

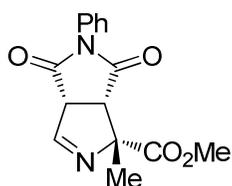
**HPLC:** Daicel Chiralpak IA,  $i$ PrOH-hexano 15/85, flujo 0.7 mL/min, ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 39.6 min (1R, 3aS, 6aR)-*cis-5c* y 51.9 min (1S, 3aR, 6aS)-*cis-5c*.

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.01 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.49 (dd,  $J = 15.2, 7.0$  Hz, 2H), 7.46-7.39 (m, 3H), 7.36-7.30 (m, 3H), 7.18 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 4.41 (dd,  $J = 9.4, 1.4$  Hz, 1H), 3.92 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.3, 171.1, 170.1, 161.5, 140.6, 138.2, 133.3, 131.6, 129.3, 128.9, 128.4, 127.5, 126.5, 126.2, 124.1, 90.5, 59.9, 53.9, 53.6, 21.5.

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$  [M+H]: 363.1345, encontrado: 363.1342.

**(1S, 3aR, 6aS)-1-Metil-4,6-dioxo-5-fenil-1,3a,4,5,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-1-carboxilato de metilo (cis-5e)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **3e** (40.0 mg, 0.35 mmol) con **4** (92.0 mg, 0.48 mmol), en presencia de  $\text{AgSbF}_6$  (12.0 mg, 0.035 mmol), del complejo **6b** (49.0 mg, 0.035 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (15.0  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol) en THF (2 mL) a 0 °C conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 4:1), a *cis-5e* (65.0 mg, 65%, aceite amarillo).

$[\alpha]_D^{20}$ : +47.5 ( $c = 0.2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 85% *ee*.

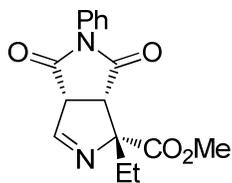
**HPLC**: Daicel Chiralpak IA,  $^i\text{PrOH}$ -hexano 15/85, flujo 0.7 mL/min, ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 31.6 min (1R, 3aS, 6aR)-*cis-5e* y 39.0 min (1S, 3aR, 6aS)-*cis-5e*.

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.74 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.42 (t,  $J = 1.51$  Hz, 1H), 7.22 (dd,  $J = 1.5, 7.0$  Hz, 2H), 4.43 (dd,  $J = 1.3, 8.7$  Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.41 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 1.70 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.2, 171.0, 170.4, 160.1, 131.4, 129.3, 129.0, 126.4, 84.1, 59.4, 53.0, 52.0, 25.9.

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$  [M+H]: 287.1032, encontrado: 287.1036.

**(1R, 3aR, 6aS)-1-Etil-4,6-dioxo-5-fenil-1,3a,4,5,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-1-carboxilato de metilo (cis-5f)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **3f** (50 mg, 0.39 mmol) con **4** (102 mg, 0.59 mmol), en presencia de  $\text{AgSbF}_6$  (13 mg, 0.039 mmol), del complejo **6b** (55 mg, 0.039 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (16  $\mu\text{L}$ , 0.12 mmol) en THF (2 mL) a 0 °C conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:1), a *cis-5f* (83 mg, 71%, sólido blanco).

**Pf:** 83.2-85.1 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : +70.0 (c = 4, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 87% *ee*.

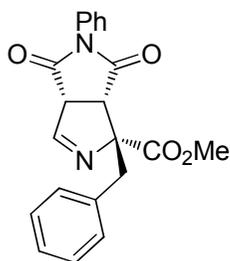
**HPLC:** Daicel Chiralpak IB, <sup>i</sup>PrOH-hexano 15/85, flujo 0.7 mL/min, (λ = 254 nm), *t<sub>R</sub>*: 9.2 min (1*R*, 3*aR*, 6*aS*)-*cis*-**5e** y 11.3 min (1*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*cis*-**5e**.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.82 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.51-7.38 (m, 4H), 7.22 (dd, *J* = 6.9, 1.5 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 8.7, 1.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.26 (qd, *J* = 14.7, 7.3 Hz, 1H), 2.26 (dt, *J* = 14.6, 7.3 Hz, 1H), 1.21 (t, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.4, 171.0, 170.1, 160.5, 131.4, 129.3, 129.0, 126.4, 87.9, 59.6, 52.8, 49.7, 31.2, 7.9.

**EMAR** (FAB+): Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]: 301.1188, encontrado: 301.1190.

**(1*R*, 3*aR*, 6*aS*)-1-Bencil-4,6-dioxo-5-fenil-1,3*a*,4,5,6*a*-hexahidropirrollo[3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de metilo (*cis*-**5g**)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **3g** (50 mg, 0.24 mmol) con **4** (64 mg, 0.37 mmol), en presencia de AgSbF<sub>6</sub> (8.2 mg, 0.024 mmol), del complejo **6b** (34 mg, 0.024 mmol) y Et<sub>3</sub>N (10 μL, 0.074 mmol) en THF (2 mL) a 0 °C conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 2:1), a *cis*-**5g** (48 mg, 54%, sólido amarillo).

$[\alpha]_D^{20}$ : +15.0 (c = 0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 83% *ee*.

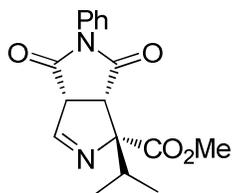
**HPLC:** Daicel Chiralpak AS-H, <sup>i</sup>PrOH-hexano 15/85, flujo 0.7 mL/min, (λ = 254 nm), *t<sub>R</sub>*: 27.5 min (1*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*cis*-**5g** y 43.5 min (1*R*, 3*aR*, 6*aS*)-*cis*-**5g**.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.65 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.47-7.35 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 3H), 7.19-7.12 (m, 5H), 4.22 (ttd, *J* = 14.2, 10.7, 7.1 Hz, 2H), 3.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.31 (dd, *J* = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173.4, 169.9, 168.8, 160.5, 133.5, 130.3, 130.1, 128.2, 127.9, 127.3, 126.3, 125.3, 85.8, 61.4, 58.6, 47.9, 41.4, 12.9.

**EMAR** (FAB+): Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]: 377.1501, encontrado: 377.1506.

**(1*R*, 3*aR*, 6*aS*)-1-Isopropil-4,6-dioxo-5-fenil-1,3*a*,4,5,6,6*a*-hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de metilo (*cis*-5*h*)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **3h** (50 mg, 0.35 mmol) con **4** (92.1 mg, 0.59 mmol), en presencia de AgSbF<sub>6</sub> (12.2 mg, 0.035 mmol), del complejo **6b** (49.4 mg, 0.035 mmol) y Et<sub>3</sub>N (14.6 μL, 0.105 mmol) en THF (2 mL) a 0 °C conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:1), a *cis*-**5h** (76.9 mg, 70%, sólido blanco).

**Pf:** 107.6-108.7 °C.

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +33.0 (c = 0.3, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 95% *ee*.

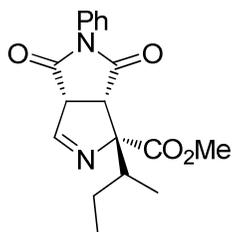
**HPLC:** Daicel Chiralpak IB, <sup>i</sup>PrOH-hexano 15/85, flujo 0.7 mL/min, (λ = 254 nm), *t<sub>R</sub>*: 23.3 min (1*R*, 3*aR*, 6*aS*)-*cis*-**5h** y 34.6 min (1*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*cis*-**5h**.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.83 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.50-7.35 (m, 4H), 7.25 (dd, *J* = 6.9, 1.5 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 8.8, 1.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.74 (td, *J* = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 0.98 (m, 6H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.7, 171.1, 170.0, 160.8, 131.4, 129.2, 128.9, 126.4, 91.8, 59.8, 52.8, 47.6, 34.1, 17.6, 16.7.

**EMAR (FAB+):** Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]: 315.1345, encontrado: 315.1339.

**(1*R*, 3*aR*, 6*aS*)-1-((*S*)-*Sec*-butil)-4,6-dioxo-5-fenil-1,3*a*,4,5,6,6*a*-hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de metilo (*cis*-5*i*)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **3i** (100 mg, 0.64 mmol) con **4** (133 mg, 0.77 mmol), en presencia de AgSbF<sub>6</sub> (22 mg, 0.064 mmol), del complejo **6b** (90 mg, 0.064 mmol) y Et<sub>3</sub>N (26 μL, 0.19 mmol) en THF (3.5 mL) a 0 °C conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2:1:2), a *cis*-**5i** (130.1 mg, 62%, aceite amarillo).

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +65.6 (c = 0.8, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 97% *ee*.

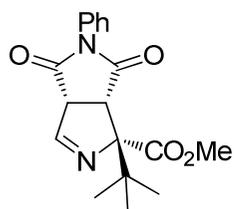
**HPLC:** Daicel Chiralpak OD, <sup>i</sup>PrOH-hexano 15/85, flujo 0.7 mL/min, (λ = 254 nm), *t<sub>R</sub>*: 30.5 min (1*R*, 3*aR*, 6*aS*)-*cis*-**5i** y 37.0 min (1*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*cis*-**5i**.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.84 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.51-7.35 (m, 3H), 7.27-7.20 (m, 2H), 4.29 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.49 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 1.32 (d, *J* = 7.67 Hz, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.42 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.6, 171.1, 170.1, 160.7, 131.5, 129.2, 128.9, 126.4, 92.4, 59.8, 52.8, 47.9, 41.1, 24.8, 13.3, 12.2.

**EMAR** (FAB+): Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]: 329.1501, encontrado: 329.1500.

**(1*S*, 3*aR*, 6*aS*)-1-Terc-butil-4,6-dioxo-5-fenil-1,3*a*,4,5,6,6*a*-hexahidropirrol-3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de metilo (*cis*-5*j*)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **3j** (50 mg, 0.32 mmol) con **4** (83 mg, 0.48 mmol), en presencia de AgSbF<sub>6</sub> (11 mg, 0.032 mmol), del complejo **6b** (45 mg, 0.032 mmol) y Et<sub>3</sub>N (13 μL, 0.096 mmol) en THF (1.5 mL) a 0 °C conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 2:1), a *cis*-**5j** (72.5 mg, 69%, aceite amarillo).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +12.5 (c = 0.5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 96% *ee*.

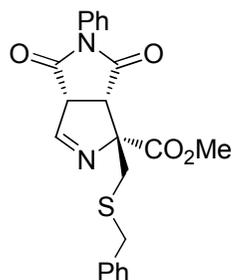
**HPLC**: Daicel Chiralpak AS-H, <sup>i</sup>PrOH-hexano 15/85, flujo 0.7 mL/min, (λ = 254 nm), t<sub>R</sub>: 21.3 min (1*S*, 3*aR*, 6*aS*)-*cis*-**5j** y 42.8 min (1*R*, 3*aS*, 6*aR*)-*cis*-**5j**.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.89 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.50-7.36 (m, 3H), 7.24-7.19 (m, 2H), 4.33 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.22 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.8, 171.2, 168.6, 160.3, 131.5, 129.2, 128.9, 126.2, 93.9, 60.1, 52.3, 47.3, 37.3, 25.7.

**EMAR** (FAB+): Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]: 329.1501, encontrado: 329.1495.

**(1*R*, 3*aR*, 6*aS*)-1-(Benciltiometil)-4,6-dioxo-5-fenil-1,3*a*,4,5,6,6*a*-hexahidropirrol-3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de metilo (*cis*-5*k*)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **3k** (50 mg, 0.21 mmol) con **4** (55 mg, 0.32 mmol), en presencia de AgSbF<sub>6</sub> (7.4 mg, 0.021 mmol), del complejo **6b** (29 mg, 0.021 mmol) y Et<sub>3</sub>N (8.8 μL, 0.063 mmol) en THF (1.5 mL) a 0 °C conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 2:1), a *cis*-**5k** (58.3 mg, 68%, sólido blanco).

Pf: 100.2-101.8 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : +30.0 (c = 0.2, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 80% ee.

**HPLC**: Daicel Chiralpak IB, <sup>i</sup>PrOH-hexano 15/85, flujo 0.7 mL/min, (λ = 254 nm), t<sub>R</sub>: 13.2 min (1*R*, 3*aR*, 6*aS*)-*cis*-**5k** y 24.5 min (1*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*cis*-**5k**.

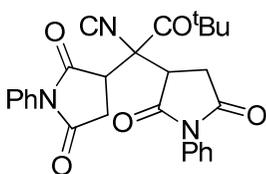
**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.83 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.54-7.40 (m, 3H), 7.35-7.27 (m, 5H), 7.23-7.17 (m, 2H), 4.42 (dd, *J* = 8.8, 1.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.24 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.16 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.3, 170.9, 169.4, 162.5, 137.8, 131.3, 129.3, 129.1, 129.0, 128.7, 127.4, 126.4, 87.9, 60.7, 53.2, 49.8, 38.8, 37.5.

**EMAR** (FAB+): Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]: 409.1222, encontrado: 409.1219.

➤ *Aductos de adición del isocianoacetato*

### 3,3-Dimetil-(2,2-dioxo-1-fenilpirrolidina-3-il)-isocianoacetato de tercbutilo (**8**)



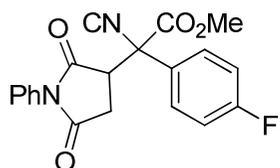
Sobre una disolución del complejo **6b** (29.0 mg, 0.021 mmol) y AgSbF<sub>6</sub> (7.4 mg, 0.021 mmol) en THF (0.5 mL), bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente, se adiciona sucesivamente una disolución de isocianoacetato de terc-butilo **7** (30.5 μL, 29.6 mg, 0.21 mmol) en THF (0.5 mL) y Et<sub>3</sub>N (8.8 μL, 0.063 mmol). La mezcla se deja agitando durante 20 min, se enfría a 0 °C y se adiciona la *N*-fenilmaleimida **4** (55.0 mg, 0.32 mmol) en THF (0.5 mL). La disolución resultante se agita a 0 °C durante 12 h, se filtra sobre Celita® y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:1) proporcionando el aducto **8** (63.3 mg, 62%, aceite amarillo).

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.62-7.38 (m, 6H), 7.38-7.23 (m, 4H), 3.94 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.23 (m, 4H), 1.56 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173.6, 172.7, 164.4, 131.2, 129.3, 129.1, 126.4, 115.3, 87.8, 49.3, 43.7, 32.1, 27.7.

**EMAR** (FAB+): Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M+H]: 487.1821, encontrado: 487.1824.

**(2,5-Dioxo-1-fenilpirrolidin-3-il)-2-(4-fluorofenil)-2-isocianoacetato de metilo (8d)**

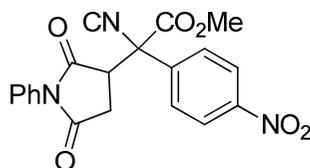


Seguindo el procedimiento general, la reacción del **3c** (46.3mg, 0.24 mmol) con **4** (63.0 mg, 0.36 mmol), en presencia de  $\text{AgSbF}_6$  (8.4 mg, 0.024 mmol), del complejo **6b** (34.3 mg, 0.024 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (3.9  $\mu\text{L}$ , 0.029 mmol) en THF (1.5 mL) a 0 °C conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 2:1), al aducto **8d** (48.3 mg, 55%, aceite amarillo).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.36 (dd,  $J = 8.7, 5.6$  Hz, 2H), 7.23-7.05 (m, 4H), 6.68-6.52 (m, 2H), 6.30 (d,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 4.06 (dd,  $J = 7.9, 4.6$  Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 1.51-1.17 (m, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.1, 170.3, 162.9, 161.5, 156.9, 135.5, 134.5, 133.9, 132.0, 130.8, 130.0, 124.6, 70.6, 64.2.

**(2,5-Dioxo-1-fenilpirrolidin-3-il)-2-(4-nitrofenil)-2-isocianoacetato de metilo (8i)**

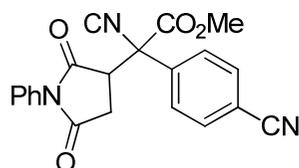


Seguindo el procedimiento general, la reacción de **3i** (46.2 mg, 0.21 mmol) con **4** (55 mg, 0.32 mmol), en presencia de  $\text{AgSbF}_6$  (7.4 mg, 0.021 mmol), del complejo **6b** (29 mg, 0.021 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (8.8  $\mu\text{L}$ , 0.063 mmol) en THF (1.5 mL) a 0 °C conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 2:1), al aducto **8i** (53.6 mg, 65%, aceite amarillo).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.36 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.89 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.57-7.39 (m, 3H), 7.35-7.26 (m, 2H), 4.43 (dd,  $J = 9.4, 6.1$  Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.82 (dd,  $J = 18.4, 9.5$  Hz, 1H), 2.59-2.40 (m, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.7, 172.2, 166.4, 165.6, 148.9, 138.5, 131.0, 129.4, 129.2, 126.9, 126.4, 124.6, 70.7, 55.0, 48.5, 30.5.

**(2,5-Dioxo-1-fenilpirrolidin-3-il)-2-(4-cianofenil)-2-isocianoacetato de metilo (8m)**



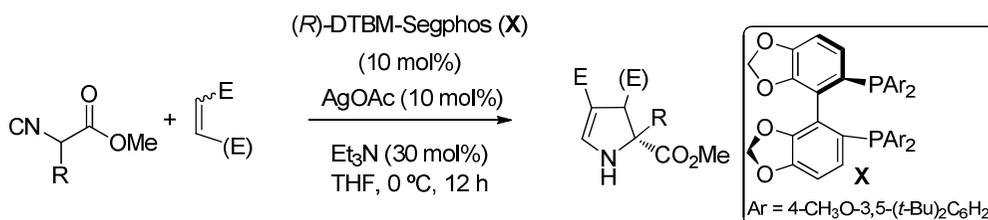
Seguindo el procedimiento general, la reacción de **3m** (42.1 mg, 0.21 mmol) con **4** (55 mg, 0.32 mmol), en presencia de  $\text{AgSbF}_6$  (7.4 mg, 0.021 mmol), del complejo **6b** (29 mg, 0.021 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (8.8  $\mu\text{L}$ , 0.063 mmol) en THF (1.5 mL) a 0 °C conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 2:1), al aducto **8m** (45.4 mg, 58%, aceite amarillo).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.88 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.77-7.65 (m, 2H), 7.64-7.48 (m, 5H), 4.24 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 4.16-4.02 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77-3.59 (m, 1H).

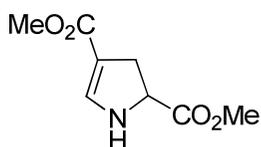
$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.1, 172.8, 166.8, 163.8, 159.9, 132.1, 132.0, 131.2, 130.7, 129.2, 129.0, 127.4, 126.1, 125.8, 74.5, 61.7, 50.8, 49.5.

### 5.1.3. Cicloadición formal [3+2] de isocianoacetato con otras olefinas activadas

➤ *Procedimiento general para la cicloadición catalizada con  $\text{Ag}^+$ /DTBM-Segphos*



#### (±)-2,3-Dihidro-1H-pirrol-2,4-dicarboxilato de dimetilo (**10a**)<sup>141</sup>



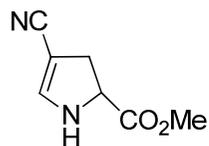
Sobre una disolución del ligando (*R*)-DTBM-Segphos (**X**) (58,9 mg, 0.05 mmol) y AgOAc (8.3 mg, 0.05 mmol) en THF (0.5 mL), bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente, se adiciona sucesivamente una disolución de isocianoacetato de metilo **3a** (50.0 mg, 0.50 mmol) en THF (0.5 mL) y Et<sub>3</sub>N (3.9  $\mu\text{L}$ , 0.029 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 20 min, se enfría a 0 °C y se adiciona el acrilato de metilo (64.5 mg, 0.75 mmol) en THF (0.5 mL). La disolución resultante se agita a 0 °C durante 16 h, se filtra sobre Celita® y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 2:1) proporcionando el cicloaducto **10a** (24.9 mg, 27%, aceite amarillo).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.21 (s, 1H), 4.60 (sa, 1H), 4.42 (dd,  $J = 11.4, 6.6$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.13-2.89 (m, 2H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.5, 167.3, 145.8, 101.3, 54.2, 53.8, 51.7, 45.2.

141. R. Grigg, M. I. Lansdell, M. Thorton-Pett, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2025.

**(±)-4-Ciano-2,3-dihidro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (12a)**<sup>141</sup>



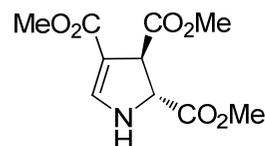
Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición del isocianoacetato de metilo **3a** (50.0 mg, 0.50 mmol) con el acrilonitrilo (39.7 mg, 0.75 mmol), en presencia de AgOAc (8.3 mg, 0.05 mmol), del ligando (*R*)-DTBM-Segphos (**X**) (58.9 mg, 0.05 mmol) y Et<sub>3</sub>N (3.9 μL, 0.029 mmol) en THF (2.5 mL) a 0 °C conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:1), al cicloaducto **12a** (54.7 mg, 72%, aceite amarillo).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.01 (s, 1H), 4.74 (sa, 1H), 4.44 (dd, *J* = 11.7, 6.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.33-2.78 (m, 2H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172.7, 150.0, 117.9, 79.6, 59.4, 52.8, 32.9.

EMAR (FAB+): Calculado para C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M]: 152.0586, encontrado: 152.0582.

**(2*R*, 3*R*)-2,3-Dihidro-1H-pirrol-2,3,4-tricarboxilato de metilo (*trans*-14a)**<sup>141</sup>



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición del isocianoacetato de metilo **3a** (50.0 mg, 0.50 mmol) con el fumarato de dimetilo (108.1 mg, 0.75 mmol), en presencia de AgOAc (8.3 mg, 0.05 mmol), del ligando (*R*)-DTBM-Segphos (**X**) (58.9 mg, 0.05 mmol) y Et<sub>3</sub>N (3.9 μL, 0.029 mmol) en THF (2.5 mL) a 0 °C conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 2:1), al cicloaducto *trans*-**14a** (63 mg, 52%, aceite amarillo), seguido del cicloaducto *cis*-**14a** (16 mg, 13%, aceite amarillo).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -7.6 (*c* = 0.3 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 71% *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak OD, <sup>i</sup>PrOH-hexano 15/85, flujo 0.7 mL/min, (λ = 254 nm), *t*<sub>R</sub>: 25.2 min (1*S*, 3*S*)-*trans*-**14a** y 28.5 min (2*R*, 3*R*)-*trans*-**16a**.

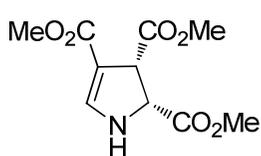
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.31 (dd, *J* = 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.80 (sa, 1H), 4.67 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 5.0, 1.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77(s, 3H), 3.68 (s, 3H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172.9, 171.7, 165.1, 148.7, 102.1, 64.1, 52.8, 52.5, 50.7, 49.1.

EMAR (FAB+): Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>6</sub> [M+H]: 244.0743, encontrado: 244.0826.

141. R. Grigg, M. I. Lansdell, M. Thorton-Pett, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2025.

**(2R, 3S)-2,3-Dihidro-1H-pirrol-2,3,4-tricarboxilato de metilo (cis-14a)**

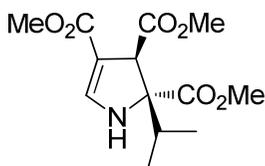


$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.34 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 4.76 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 4.65 (sa, 1H), 4.21 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.66 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.7, 170.5, 164.9, 149.2, 103.2, 63.4, 52.6, 52.2, 50.8, 49.0.

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_6$  [M+H]: 244.0743, encontrado: 244.0828.

**(2R, 3R)-2-Isopropil-2,3-dihidro-1H-pirrol-2,3,4-tricarboxilato de metilo (trans-15h)**



Seguendo el procedimiento general, la cicloadición del isocianoacetato **3h** (50 mg, 0.35 mmol) con el fumarato de metilo (76.6 mg, 0.53 mmol), en presencia de  $\text{AgOAc}$  (5.84 mg, 0.035 mmol), el ligando (*R*)-DTBM-Segphos (**X**) (41.2 mg, 0.035 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (14.6  $\mu\text{L}$ , 0.11 mmol) en THF (2.5 mL) a 0 °C conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:1), al cicloaducto *trans*-**15h** (42.8 mg, 43%, aceite amarillo), seguido del cicloaducto *cis*-**15h** (27.9 mg, 28%, aceite amarillo).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : -5.8 ( $c = 0.7$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 92% *ee*.

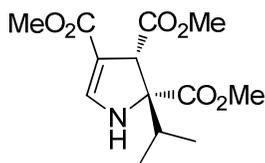
**HPLC**: Daicel Chiralpak IA,  $i$ PrOH-hexano 15/85, flujo 0.7 mL/min, ( $\lambda = 254$  nm),  $t_{\text{R}}$ : 13.8 min (1*S*, 3*S*)-*trans*-**15h** y 15.7 min (2*R*, 3*R*)-*trans*-**15h**.

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.31 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 4.98 (sa, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.12 (hept,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 0.91 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.82 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.2, 170.1, 163.8, 148.7, 104.9, 88.4, 53.7, 52.6, 52.5, 52.7, 50.8, 19.2, 18.1.

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_6$  [M+H]: 286.1290, encontrado: 286.1298.

**(2R, 3S)-2-Isopropil-2,3-dihidro-1H-pirrol-2,3,4-tricarboxilato de metilo (cis-15h)**



$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +12.8 ( $c = 1$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 88% *ee*.

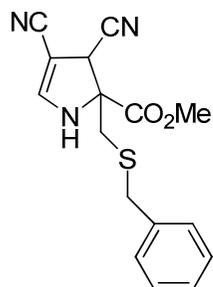
**HPLC:** Daicel Chiralpak IB, <sup>i</sup>PrOH-hexano 20/80, flujo 0.7 mL/min, ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 18.8 min (2*R*, 3*S*)-*cis*-**15h** y 26.7min (1*S*, 3*S*)-*cis*-**15h**.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.33 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 4.97 (sa, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.27 (dt,  $J = 13.6, 6.8$  Hz, 1H), 0.96 (d,  $J = 4.1$  Hz, 3H), 0.94 (d,  $J = 3.6$  Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  173.6, 171.5, 165.1, 148.7, 105.2, 78.3, 52.7, 52.1, 51.8, 50.9, 32.1, 18.8, 18.04.

**EMAR** (FAB+): Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>6</sub> [M+H]: 286.1290, encontrado: 286.1285.

**(±)-2-((Benciltio)metil)-3,4-diciano-2,3-dihidro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (17k)**



Seguindo el procedimiento general, la cicloadición del isocianoacetato **3k** (50 mg, 0.21 mmol) con el fumarato de dinitrilo (24.2 mg, 0.31 mmol), en presencia de AgOAc (3.5 mg, 0.021 mmol), el ligando (*R*)-DTBM-Segphos (**X**) (24.7 mg, 0.050 mmol) y Et<sub>3</sub>N (8.8  $\mu$ L, 0.063 mmol) en THF (2.0 mL) a 0 °C conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 2:1), al cicloadducto **17k** (40.7 mg, 62%, aceite amarillo).

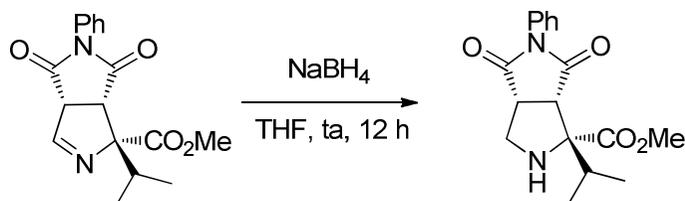
**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.33-7.23 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.18-7.18 (m, 1H), 6.74 (dd,  $J = 3.2, 1.2$  Hz, 1H), 5.05 (sa, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76-3.55 (m, 3H), 3.00 (d,  $J = 13.7$  Hz, 1H), 2.70 (d,  $J = 13.7$  Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  170.6, 157.7, 137.4, 129.0, 128.9, 127.8, 115.9, 114.2, 100.8, 71.9, 53.9, 41.0, 37.4, 36.8.

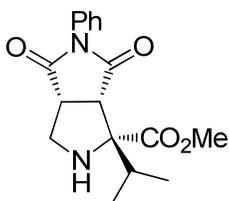
**EMAR** (FAB+): Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 314.0963, encontrado: 314.0970.

**5.1.4. Aplicaciones sintéticas**

➤ *Reducción del enlace C=N*



**(1R, 3aR, 6aS)-1-Isopropil-4,6-dioxo-5-feniloctahidropirrolo[3,4-c]pirrol-1-carboxilato de metilo (18h)**



Sobre una suspensión de  $\text{NaBH}_4$  (6.0 mg, 0.16 mmol) en THF (1.0 mL) bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente, se adiciona lentamente una disolución del aducto *cis*-**5h** (50.0 mg, 0.16 mmol) en THF (0.8 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 h, se filtra sobre Celita<sup>®</sup> y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 2:1) proporcionando el cicloaducto **18h** (30 mg, 60%, aceite amarillo).

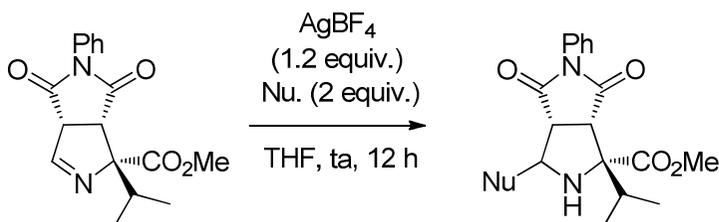
$[\alpha]_D^{20}$ : -14.5 ( $c = 0.3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.46 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.38 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.28 (d,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.59 (dt,  $J = 5.6, 8.5$  Hz, 1H), 3.53-3.43 (m, 2H), 2.37-2.30 (m, 1H), 1.61 (bs, 1H), 1.09 (dd,  $J = 6.8, 11.6$  Hz, 6H).

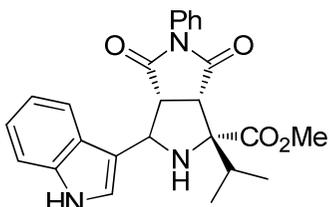
<sup>13</sup>C RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  176.9, 175.3, 175.0, 131.9, 129.1, 128.7, 126.5, 77.9, 52.7, 52.1, 49.1, 47.8, 34.5, 18.0, 17.8.

EMAR (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  [M+H]: 317.1501, encontrado: 317.1485.

➤ *Reacciones de adición al enlace C=N*



**(1R, 3S, 3aR, 6aS)-3-(1H-Indol-3-il)-1-isopropil-4,6-dioxo-5-feniloctahidropirrolo[3,4-c]pirrol-1-carboxilato de metilo (19h)**



Sobre una mezcla de la pirrolidina *cis*-**5h** (50 mg, 0.159 mmol) y  $\text{AgBF}_4$  (37.1 mg, 0.191 mmol), en THF (0.7 mL) bajo atmósfera inerte, se adiciona una disolución de indol (37.3 mg, 0.318 mmol) en THF (1.5 mL). La mezcla de reacción se agita durante 24 h a temperatura ambiente y se filtra sobre Celita<sup>®</sup> con ayuda de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL). El filtrado se lava con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 x 5 mL). La fase orgánica se

seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de alúmina (hexano-AcOEt, 1:1) proporcionando el producto indol-pirrolidina **19h** (37.2 mg, 54%, aceite amarillo).

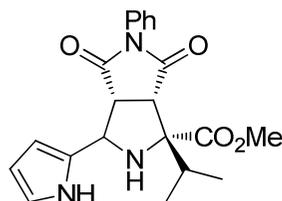
$[\alpha]_D^{20}$ : -50.0 ( $c = 0.2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.18 (sa, 1H), 7.99 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.52 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.43 (dd,  $J = 7.6, 12.7$  Hz, 4H), 7.33 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.26 (t,  $J = 7.2, 10.1$  Hz, 1H), 7.18 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.85 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (dd,  $J = 7.2, 10.1$  Hz, 1H), 3.65 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 2.50 (td,  $J = 6.8, 13.5$  Hz, 1H), 1.61 (sa, 1H), 1.31 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.25 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  176.2, 174.8, 173.2, 136.9, 132.4, 129.1, 128.4, 126.6, 125.5, 122.8, 122.5, 120.1, 119.7, 115.9, 111.5, 76.4, 56.5, 52.6, 52.4, 48.8, 33.6, 18.5, 17.2.

EMAR (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4$  [M+H]: 432.1923, encontrado: 432.1913.

**(1R, 3S, 3aR, 6aS)-1-Isopropil-4,6-dioxo-5-fenil-3-(1H-pirrol-2-il)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-1-carboxilato de metilo (20h)**



Seguendo el mismo procedimiento anterior, la reacción de la pirrolidina *cis*-**5h** (50 mg, 0.159 mmol) y el pirrol (21.2 mg, 0.318 mmol) en presencia de  $\text{AgBF}_4$  (37.1 mg, 0.191 mmol) en THF (1.5 mL) conduce, tras purificación cromatográfica en alúmina (hexano-AcOEt, 1:1), al producto **20h** (34.3 mg, 57%, aceite amarillo).

$[\alpha]_D^{20}$ : -83.3 ( $c = 0.2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.83 (sa, 1H), 7.50 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.41 (dt,  $J = 0.8, 8.0$  Hz, 3H), 6.80 (ddd,  $J = 1.3, 2.6, 3.7$  Hz, 1H), 6.20-6.14 (m, 2H), 4.56 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.47-3.38 (m, 2H), 2.57 (sa, 1H), 2.41 (td,  $J = 6.7, 13.4$  Hz, 1H), 1.17 (t,  $J = 6.7$  Hz, 6H).

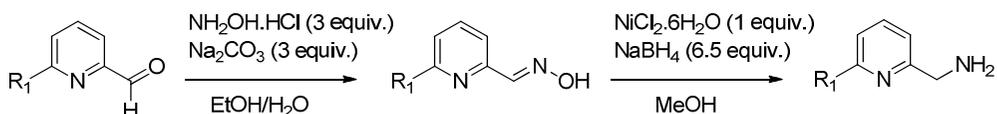
$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  176.6, 174.7, 172.7, 132.2, 131.1, 129.2, 128.6, 126.5, 118.0, 108.3, 104.5, 76.7, 56.7, 52.9, 52.7, 48.7, 33.4, 18.5, 16.9.

EMAR (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4$  [M+H]: 382.1767, encontrado: 382.1769.

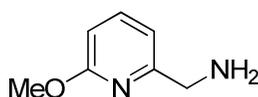
## 5.2. $\alpha$ -IMINOPIRIDINAS COMO PRECURSORES DE ILUROS DE AZOMETINO EN LA CICLOADICIÓN [3+2] CATALÍTICA ASIMÉTRICA

### 5.2.1. Síntesis de las $\alpha$ -iminopiridinas de partida

➤ Procedimiento general para la síntesis de las aminas de partida



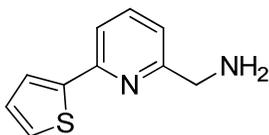
#### 6-Metoxipiridin-2-il-metilamina (**23p**)<sup>183</sup>



Sobre una suspensión de 6-metoxipicolinaldehído (397.0  $\mu\text{L}$ , 452.5 mg, 3.3 mmol) en una mezcla  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$  (10 mL/5mL) se añade  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (640.0 mg, 9.9 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1.0 g, 9.9 mmol). La mezcla se agita a 80 °C durante 2 h, después la mezcla de reacción se extrae con  $\text{AcOEt}$ , se seca ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Sobre la oxima resultante (501.6, 3.3 mmol) se añade  $\text{NiCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (778 mg, 3.3 mmol) en  $\text{MeOH}$  (50.0 mL) y  $\text{NaBH}_4$  (804 mg, 21.3 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 min, se filtra el precipitado y se concentra parcialmente (volumen final aprox. 5mL) y se vierte sobre una disolución de  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL) que contiene 30%  $\text{NH}_4\text{OH}$  (4 mL). La mezcla se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se seca ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose la correspondiente amina (341.5 mg, 75%, aceite amarillo) que se utiliza sin purificación previa en la reacción de formación de la imina.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.45 (dd,  $J = 8.4, 7.1$  Hz, 1H), 6.74 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.54 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).

#### 6-(Tiofen-2-il)piridin-2-il-metilamina (**23q**)<sup>183</sup>



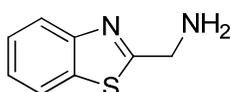
Siguiendo el procedimiento general, la amina **23q** se obtiene a partir de la oxima correspondiente (501.6, 3.3 mmol) con  $\text{NiCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (778 mg, 3.3 mmol) y  $\text{NaBH}_4$  (804 mg, 21.3 mmol) en  $\text{MeOH}$  (50.0 mL) como un aceite

183. I. Tsukamoto, H. Koshio, T. Kuramochi, C. Saitoh, H. Yanai-Inamura, C. Kitada-Nozawa, E. Yamamoto, T. Yatsu, Y. Shimada, S. Sakamoto, S. -I. Tsukamoto, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 3130.

amarillo (495.3 mg, 78%).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.63-7.40 (m, 2H), 7.32-7.25 (s, 1H), 7.16 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.02 (dd,  $J = 5.0, 3.5$  Hz, 2H), 3.96 (s, 2H).

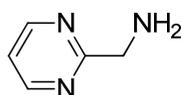
### Benzo[d]tiazol-2-il-metilamina (**23r**)<sup>228</sup>



Seguendo el procedimiento general, la amina **23r** se obtiene a partir de la oxima correspondiente (587.4, 3.3 mmol) con  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (778 mg, 3.3 mmol) y  $\text{NaBH}_4$  (804 mg, 21.3 mmol) en MeOH (50.0 mL) como un aceite amarillo (378.8 mg, 70%).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.52-7.29 (m, 2H), 6.70 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.56 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 3.84 (s, 2H).

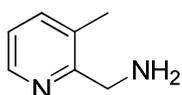
### Pirimidin-2-il-metilamina (**23s**)<sup>228</sup>



Seguendo el procedimiento general, la amina **23s** se obtiene a partir de la oxima correspondiente (405.9, 3.3 mmol) con  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (778 mg, 3.3 mmol) y  $\text{NaBH}_4$  (804 mg, 21.3 mmol) en MeOH (50.0 mL) como un aceite amarillo (143.8 mg, 40%).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.79-8.25 (m, 2H), 6.87 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 3.79 (s, 2H).

### 3-Metilpiridin-2-il-metilamina (**23t**)<sup>229</sup>



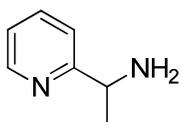
Seguendo el procedimiento general, la amina **23t** se obtiene a partir de la oxima correspondiente (448.8, 3.3 mmol) con  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (778 mg, 3.3 mmol) y  $\text{NaBH}_4$  (804 mg, 21.3 mmol) en MeOH (50.0 mL) como un aceite amarillo (237.5 mg, 59%).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.33 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.26 (dd,  $J = 7.8, 4.6$  Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 2.67 (s, 3H).

228. J. L. Maurel, J. -M. Autin, P. Funes, A. Newman-Tancredi, F. Colpaert, B. Vacher, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5024.

229. K. Illgen, S. Nerdinger, D. Behnke, C. Friedrich, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2005.

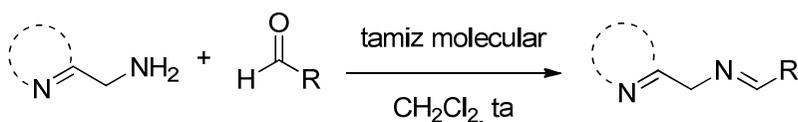
### 1-Piridin-2-il-etilamina (**23u**)<sup>230</sup>



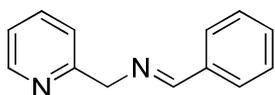
Seguindo el procedimiento general, la amina **23u** se obtiene a partir de la oxima correspondiente (501.6, 3.3 mmol) con NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (778 mg, 3.3 mmol) y NaBH<sub>4</sub> (804 mg, 21.3 mmol) en MeOH (50.0 mL) a temperatura ambiente como un aceite amarillo (495.3 mg, 78%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.46 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.73 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.28-7.18 (m, 1H), 7.01 (dd, *J* = 20.7, 7.2 Hz, 1H), 4.36 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.49 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

➤ Procedimiento general para la síntesis de α-iminopiridinas<sup>182</sup>



### (*E*)-*N*-Fenilmetilen-1-(2-piridil)metilamina (**24a**)



Sobre una suspensión de 2-picolilamina (900 mg, 8.3 mmol) y tamiz molecular 4 Å (aprox. 3.5 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL), se adiciona benzaldehído (883 mg, 8.3 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 h, se filtra sobre Celita® y se lava con NaOH 1N (2 x 10 mL). La fase orgánica se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra a sequedad, obteniéndose la iminopiridina **24a** (1.6 g, 98%, aceite naranja) que se utiliza sin purificación previa en la cicloadición 1,3-dipolar.

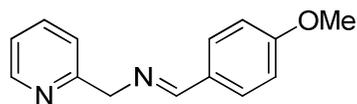
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.61 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.90-7.70 (m, 3H), 7.50-7.40 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.21 (dd, *J* = 5.3, 6.9 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 163.1, 159.3, 149.3, 136.6, 136.1, 130.9, 128.6, 128.4, 122.3, 122.0, 66.8.

230. J. D. Bower, G. R. Ramage, *J. Chem. Soc.* **1955**, 2834.

182. G. Bashiardes, C. Cano, B. Mauzé, *Synlett* **2005**, 4, 587.

**(E)-N-(4-Metoxifenil)metilen-1-(2-piridil)metilamina (24b)**

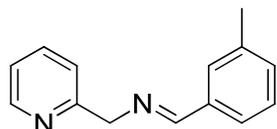


Siguiendo el procedimiento general, la imina **24b** se obtiene a partir de la 2-picolilamina (900 mg, 8.3 mmol) y 4-metoxibenzaldehído (1.1 g, 8.3 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) a temperatura ambiente como aceite amarillo (2.7 g, 96%).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.46 (dd,  $J = 4.8, 1.6$  Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.51 (dt,  $J = 7.4, 1.7$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J = 7.6, 4.7$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H) 4.81 (s, 2H), 3.66 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  162.2, 161.7, 159.5, 149.1, 136.5, 129.8, 128.9, 122.1, 121.8, 113.9, 66.6, 55.2.

**(E)-N-(3-Metilfenil)metilen-1-(2-piridil)metilamina (24c)**



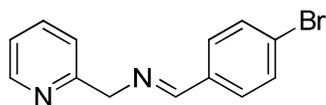
Siguiendo el procedimiento general, la imina **24c** se obtiene a partir de la 2-picolilamina (400 mg, 3.7 mmol) con *m*-tolilaldehído (443 mg, 3.7 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL) a temperatura ambiente como sólido amarillo (709 mg, 91%).

**Pf:** 67.6-69.7 °C.

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.46 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 3H), 7.30 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.17-7.14 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 4.84 (s, 2H) ppm 2.24 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  163.1, 159.3, 149.1, 138.1, 136.5, 136.0, 131.6, 128.5, 128.4, 125.8, 122.1, 121.9, 66.7, 21.2.

**(E)-N-(4-Bromofenil)metilen-1-(2-piridil)metilamina(24d)**

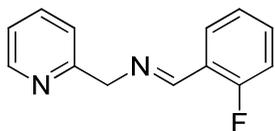


Siguiendo el procedimiento general, la imina **24d** se obtiene a partir de la 2-picolilamina (900 mg, 8.3 mmol) y 4-bromobenzaldehído (333 mg, 1.8 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) a temperatura ambiente como aceite naranja (2.13 g, 93%).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.46 (dd,  $J = 4.8, 1.6$  Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.48 (dd,  $J = 6.2, 4.0$  Hz, 3H), 7.53 (td,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 2H), 7.24 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.97 (dd,  $J = 7.3, 4.8$  Hz, 1H), 4.76 (s, 2H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  161.7, 158.9, 149.4, 136.7, 135.0, 131.9, 129.7, 125.3, 122.3, 122.1, 66.8.

**(E)-N-2-(Fluorofenil)metilen-1-(2-piridil)metilamina(24e)**



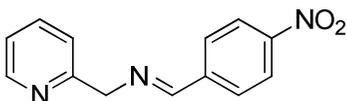
Siguiendo el procedimiento general, la imina **24e** se obtiene a partir de la 2-picolilamina (400 mg, 3.7 mmol) y *o*-fluorobenzaldehído (459 mg, 3.7 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL) a temperatura ambiente como aceite amarillo (556 mg,

78%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.80-8.48 (m, 1H), 8.39 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 1H), 7.92 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 7.43 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 7.21-7.10 (m, 2H), 7.05-6.86 (m, 1H), 4.80 (s, 2H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159.1, 156.3, 149.3, 149.2, 142.3, 136.7, 131.0, 129.2, 127.4, 122.3, 122.1, 122.0, 66.3.

**(E)-N-(4-Nitrofenil)metilen-1-(2-piridil)metilamina(24f)**

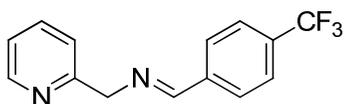


Siguiendo el procedimiento general, la imina **24f** se obtiene a partir de la 2-picolilamina (400 mg, 3.7 mmol) y 4-nitrobenzaldehído (557 mg, 3.7 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL) a temperatura ambiente como aceite naranja (730 mg, 82%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.43 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 8.10 (dd,  $J$  = 6.9, 2.0 Hz, 2H), 7.83 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.56 (dt,  $J$  = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.30 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J$  = 7.5, 5.1 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz):  $\delta$  160.6, 158.3, 149.3, 149.0, 141.5, 136.7, 128.9, 123.7, 122.4, 122.2, 66.8.

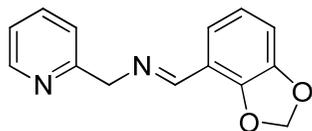
**(E)-1-(Piridin-2-il)-N-(4-(trifluorometil)benciliden)metilamina (24g)**



Siguiendo el procedimiento general, la imina **24g** se obtiene a partir de la 2-picolilamina (400 mg, 3.7 mmol) y 4-(trifluorometil)benzaldehído(644 mg, 3.7 mmol) a temperatura ambiente como aceite naranja (1.2 g, 85%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.16 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.42 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.18 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 3H), 7.00 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 6.67 (m, 1H), 4.55 (s, 2H).

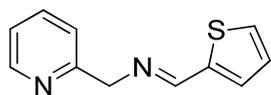
**(E)-N-(Benzo[1,3]dioxol-4-ilmetilen)-1-(piridin-2-il)metilamina (24h)**



Siguiendo el procedimiento general, la imina **24h** se obtiene a partir de la 2-picolilamina (400 mg, 3.7 mmol) y benzo[1,3]dioxole-5-carbaldehído (555 mg, 3.7 mmol) a temperatura ambiente como aceite naranja (708.5 g, 80%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.55 (s, 2H), 7.62 (dt, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.48-7.23 (m, 2H), 7.12 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.3 Hz, 1H), 6.93-6.68 (m, 2H), 6.00 (s, 2H), 4.95 (s, 2H).

**(E)-(2-Piridil)-N-(tiofenil-2-ilmetilen)metilamina (24i)**

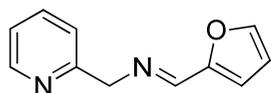


Siguiendo el procedimiento general, la imina **24i** se obtiene a partir de la 2-picolilamina (400 mg, 3.7 mmol) y 2-tiofenocarboxaldehído (557 mg, 3.7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) a temperatura ambiente como aceite naranja (1.1 g, 99%, aceite naranja).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.40 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.45 (dt, *J* = 1.1, 7.6 Hz, 1H), 7.29-7.12 (m, 3H), 6.96 (dd, *J* = 7.3, 5.0 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 3.9, 1.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 3.8, 1.0 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 159.0, 156.1, 149.1, 142.2, 136.5, 130.9, 129.1, 127.4, 122.1, 121.9, 66.1.

**(E)-N-(2-Furil)metilen-1-(2-piridil)metilamina (24j)**

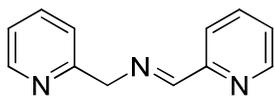


Siguiendo el procedimiento general, la imina **24j** se obtiene a partir de la 2-picolilamina (400 mg, 3.7 mmol) y furfural (355 mg, 3.7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) a temperatura ambiente como aceite naranja (551 mg, 80%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.26 (ddd, *J* = 0.9, 1.8, 4.9 Hz, 1H), 7.98 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.36 (dt, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 7.7, 5.0, 1.3 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 158.7, 151.5, 151.4, 149.2, 144.8, 136.6, 122.4, 122.0, 114.5, 111.6, 66.8.

### **(E)-(Piridin-2-il)-N-((2-piridil)metilen)metilamina (24k)**

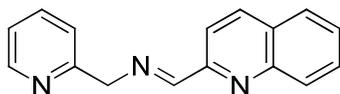


Siguiendo el procedimiento general, la imina **24k** se obtiene a partir de la 2-picolilamina (200 mg, 1.8 mmol) y piridina-2-carboxaldehído (198 mg, 1.8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) a temperatura ambiente como aceite marrón (350 mg, 98%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.50 (dd, *J* = 4.8, 0.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 2H), 7.94 (dd, *J* = 0.7, 7.9 Hz, 1H), 7.53 (dt, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (ddd, *J* = 7.4, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 163.9, 158.8, 154.5, 149.5, 149.4, 136.6, 136.5, 124.9, 122.4, 122.1, 121.5, 66.5.

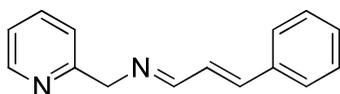
### **(E)-1-(Piridin-2-il)-N-(quinolin-2-metilen)metilamina (24l)**



Siguiendo el procedimiento general, la imina **24l** se obtiene a partir de la 2-picolilamina (500.0 mg, 4.62 mmol) y 3,4-dimetoxibenzaldehído (767.2 mg, 4.62 mmol) a temperatura ambiente como aceite naranja (1.1 g, 89%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.67 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.57-8.46 (m, 1H), 8.21-7.94 (m, 3H), 7.75-7.50 (m, 3H), 7.49-7.28 (m, 2H), 7.11-6.98 (m, 1H), 5.02 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H).

### **(E, E)-N-(3-Fenilprop-2-en-1-ilideno)-1-(2-piridil)metilamina (24m)**

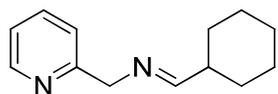


Siguiendo el procedimiento general, la imina **24m** se obtiene a partir de la 2-picolilamina (200 mg, 1.8 mmol) y cinamaldehído (244 mg, 1.8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) a temperatura ambiente como aceite naranja (380 mg, 92%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.46 (dd, *J* = 1.7, 4.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 2.6, 4.3 Hz, 1H), 7.41 (dt, *J* = 1.9, 7.7 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 1.7, 8.1 Hz, 1H), 7.21-6.95 (m, 5H), 6.91 (dd, *J* = 4.9, 7.5 Hz, 1H), 6.82-6.75 (m, 1H), 4.62 (s, 2H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 164.6, 159.1, 149.3, 142.6, 136.6, 135.6, 129.1, 128.8, 128.7, 128.1, 127.2, 127.1, 122.3, 122.0, 66.9.

**(E)-N-Ciclohexilmetilen-1-(2-piridil)metilamina (24n)**

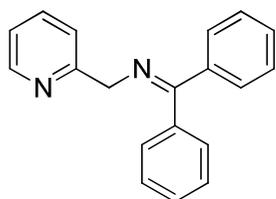


Siguiendo el procedimiento general, la imina **24n** se obtiene a partir de la 2-picolilamina (400 mg, 3.7 mmol) y ciclohexanocarboxaldehído (450 mg, 3.7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) a temperatura ambiente como aceite naranja (623 mg, 83%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.41 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.61 (td, *J* = 1.6, 4.6 Hz, 1H), 7.49 (dt, *J* = 1.9, 7.7 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 5.0, 6.8 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.14 (s, 1H), 1.65 (m, 5H), 1.11 (m, 5H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.9, 159.3, 148.8, 136.2, 121.7, 121.5, 66.4, 43.3, 29.4 (2C), 25.8, 25.3 (2C).

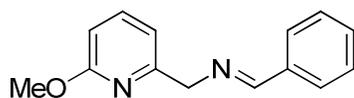
**(E)-N-(Difenilmetilen)-1-(piridin-2-yl)metilamina (24o)**



Siguiendo el procedimiento general, la imina **24o** se obtiene a partir de la 2-picolilamina (500.0 mg, 4.62 mmol) y la benzofenona (767.2 mg, 4.62 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) a temperatura ambiente como aceite naranja (1.1 g, 89%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.44 (dt, *J* = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 7.77-7.67 (m, 2H), 7.62-7.47 (m, 2H), 7.35-7.22 (d, *J* = 13.8 Hz, 6H), 7.17-7.04 (m, 2H), 6.98 (ddd, *J* = 6.8, 4.9, 1.8 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H).

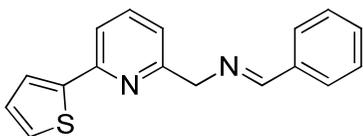
**(E)-N-Benciliden-1-(6-metoxipiridin-2-il)metilamina (24p)**



Siguiendo el procedimiento general, la imina **24p** se obtiene a partir de la amina **23p** previamente sintetizada (89 mg, 0.64 mmol) y el benzaldehído (68.3 mg, 0.64 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) a temperatura ambiente como aceite amarillo (102.7 mg, 71%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.35 (s, 1H), 7.80-7.59 (m, 2H), 7.43 (dd, *J* = 8.3, 7.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 6.86 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).

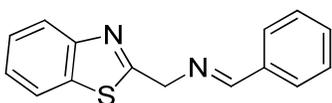
### **(E)-N-Benciliden-1-(6-(tiofen-2-il)piridin-2-il)metilamina (24q)**



Siguiendo el procedimiento general, la imina **24q** se obtiene a partir de la amina **23q** previamente sintetizada (74.4 mg, 0.39 mmol) y el benzaldehído (41.5 mg, 0.39 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) a temperatura ambiente como aceite naranja (72.3 mg, 65%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.51 (s, 1H), 7.83 (dd, *J* = 6.8, 3.0 Hz, 1H), 7.71-7.41 (m, 7H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.10 (dd, *J* = 5.1, 3.7 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H).

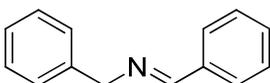
### **(E)-1-(Benzo[d]tiazol-2-il)-N-bencilidenmetilamina (24r)**



Siguiendo el procedimiento general, la imina **24r** se obtiene a partir de la amina **23r** previamente sintetizada (112.5 mg, 0.68 mmol) y benzaldehído (72.7 mg, 0.68 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.5 mL) a temperatura ambiente como aceite naranja (114.8 mg, 67%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.42 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 4H), 7.32-7.07 (m, 4H), 5.12 (s, 2H).

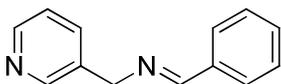
### **(E)-N-Fenilmetilen-1-fenilmetilamina (24v)**



Siguiendo el procedimiento general, la imina **24v** se obtiene a partir de la fenilmetanamina (200 mg, 1.9 mmol) y benzaldehído (202 mg, 1.9 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) a temperatura ambiente como un aceite naranja (280 mg, 80%).

<sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.50 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.11-7.92 (m, 2H), 7.61-7.31 (m, 8H), 4.96 (s, 2H).

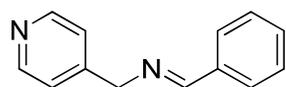
### **(E)-N-Fenilmetilen-1-(3-piridil)metilamina (24w)**



Siguiendo el procedimiento general, la imina **24w** se obtiene a partir de la 3-picolilamina (200 mg, 1.8 mmol) y benzaldehído (191 mg, 1.8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) a temperatura ambiente como aceite naranja (406 mg, 100%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.52 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.38 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.21 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 6.7, 3.1 Hz, 2H), 7.49 (ddd, *J* = 7.7, 2.3, 1.6 Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 3H), 7.07 (ddd, *J* = 7.9, 4.9, 0.8 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H).

**(E)-N-Fenilmetilen-1-(4-piridil)metilamina (24x)**

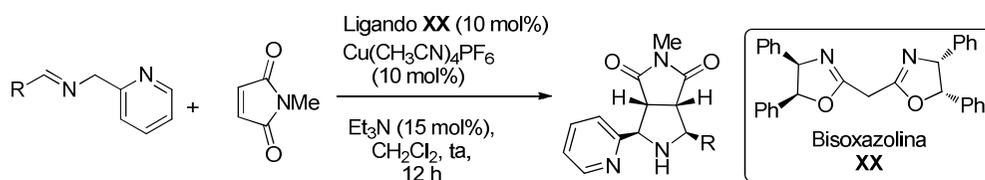


Siguiendo el procedimiento general, la imina **24x** se obtiene a partir de la 4-picolilamina (200 mg, 1.8 mmol) y benzaldehído (191 mg, 1.8 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL) a temperatura ambiente como aceite naranja (335 mg, 95%).

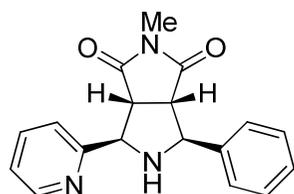
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.52 (dd,  $J = 4.5, 1.7$  Hz, 1H), 8.36 (t,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 8.19 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 1H), 7.39-7.15 (m, 5H), 7.09 (dd,  $J = 4.5, 1.5$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 1H), 4.75 (s, 2H).

**5.2.2. Cicloadición [3+2] entre  $\alpha$ -iminopiridinas y N-metilmaleimida catalizada por Cu<sup>I</sup>/bisoxazolina**

➤ *Procedimiento general para la cicloadición de  $\alpha$ -iminopiridinas con la N-metilmaleimida*



**(3aS, 4S, 6R, 6aR)-2-Metil-4-fenil-6-(2-piridil)-octahidropirrol[3,4-c]pirroli-1,3-dina (exo-26a)**



Sobre una disolución de bisoxazolina **XX** (12.4 mg, 0.027 mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (10.1 mg, 0.027 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (5.3  $\mu\text{L}$ , 0.041 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL), bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente, se adiciona sucesivamente una disolución de la imina **24a** (79.4 mg, 0.41 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) y la N-metilmaleimida (30.0 mg, 0.27 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 h, se filtra sobre Celita<sup>®</sup> y se lava con  $\text{NH}_3$  5% (aq.) (2 x 10 mL). La fase orgánica se seca ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:2) proporcionando la pirrolidina *exo-26a* (70.5 mg, 85%, sólido blanco).

**Pf:** 125.5-126.8 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : +21.3 (c = 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 97% ee.

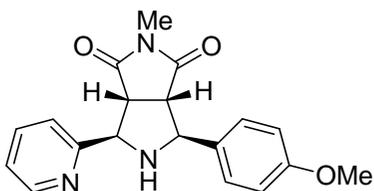
**HPLC:** Daicel Chiralpak IB, <sup>i</sup>PrOH-hexano 15/85, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), *t*<sub>R</sub>: 15.8 min (3aS, 4S, 6R, 6aR)-*exo*-**26a** y 20.8 min (3aR, 4R, 6S, 6aS)-*exo*-**26a**.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.46 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.59 (dt, *J* = 1.6, 7.7 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.4, 3.8 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 7.1, 2.2 Hz, 2H), 3.55 (dd, *J* = 9.4, 7.2 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* = 9.4, 7.6 Hz, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.97 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 176.9, 158.3, 149.5, 140.1, 136.9, 128.7, 127.8, 126.8, 123.1, 122.9, 66.5, 65.9, 54.8, 54.1, 24.8.

**Anal. Calculado Para** C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 70.34; H, 5.58; N, 13.67, encontrado: C, 69.95; H, 5.43; N, 13.56.

**(3aS, 4S, 6R, 6aR)-4-(4-Metoxifenil)-2-metil-6-(2-piridil)octahidropirrol[3,4-c]pirroli-1,3-dina (exo-26b)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de la imina **24b** (92.6 mg, 0.41 mmol) con *N*-metilmaleimida (30.0 mg, 0.27 mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (10.1 mg, 0.027 mmol), bisoxazolona **XX** (12.4 mg, 0.027 mmol) y Et<sub>3</sub>N (5.3 μL, 0.041 mmol), en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) a

temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:2), al aducto *exo*-**26b** (75.0 mg, 78%, sólido amarillo).

**Pf:** 46.8-47.2 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : +33.2 (c = 0.3, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 90% ee.

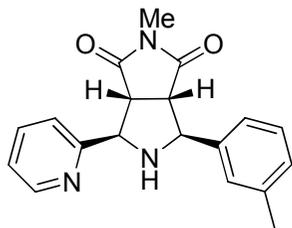
**HPLC:** Daicel Chiralpak IB, <sup>i</sup>PrOH-hexano 15/85, flujo 0.6 mL/min (λ = 254 nm), *t*<sub>R</sub>: 22.1 min (3aR, 4R, 6S, 6aS)-*exo*-**26b** y 27.1 min (3aS, 4S, 6R, 6aR)-*exo*-**26b**.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.50 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.67 (dt, *J* = 1.6, 7.7 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.19 (dd, *J* = 8.1, 5.0 Hz, 2H), 6.85 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.45 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.63 (dd, *J* = 9.5, 7.2 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 9.4, 7.8 Hz, 1H), 2.96 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 176.6, 159.4, 157.4, 149.4, 137.4, 131.0, 128.2, 123.4, 123.1, 114.2, 65.8, 65.4, 55.3, 54.2, 53.7, 25.0, 14.2.

**EMAR (FAB+):** Calculado para  $C_{19}H_{20}N_3O_3$  [M+H]: 338.1504, encontrado: 338.1501.

**(3aS, 4S, 6R, 6aR)-2-Metil-6-(2-piridil)-4-m-tolilpirrolo-octahidropirrolo[3,4-c]pirroli-1,3-dina (26c)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de la imina **24c** (141.8 mg, 0.68 mmol) con *N*-metilmaleimida (50.0 mg, 0.45 mmol),  $Cu(CH_3CN)_4PF_6$  (16.7 mg, 0.045 mmol), bisoxazolina **XX** (20.6 mg, 0.045 mmol) y  $Et_3N$  (9.4  $\mu$ L, 0.067 mmol), en  $CH_2Cl_2$  (2.0 mL) a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:2), al aducto *exo*-**26c** (120.0 mg, 83%, sólido blanco).

**Pf:** 117.2-123.0 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : +22.5 ( $c = 0.9$ ,  $CH_2Cl_2$ ), 94% *ee*.

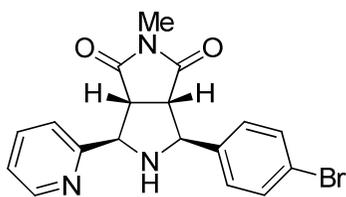
**HPLC:** Daicel Chiralpak IB,  $i$ PrOH-hexano 15/85, flujo 1.0 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 35.7 min (3aS, 4S, 6R, 6aR)-*exo*-**26c** y 46.1 min (3aR, 4R, 6S, 6aS)-*exo*-**26c**.

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.64 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 7.76 (dt,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.16 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.50-4.35 (m, 2H), 3.72 (dd,  $J = 9.4, 6.9$  Hz, 1H), 3.57 (dd,  $J = 9.4, 7.3$  Hz, 1H), 3.25 (s, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  177.1, 176.9, 158.3, 149.6, 140.0, 138.4, 136.9, 128.6, 127.6, 123.9, 123.2, 123.0, 66.6, 66.1, 54.8, 54.1, 24.9, 21.5.

**EMAR (FAB+):** Calculado para  $C_{19}H_{20}N_3O_2$  [M+H]: 322.1555, encontrado: 322.1559.

**(3aS, 4S, 6R, 6aR)-4-(4-Bromofenil)-2-metil-6-(2-piridil)octahidropirrolo[3,4-c]pirroli-1,3-dina (26d)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de la imina **24d** (112.3 mg, 0.41 mmol) con *N*-metilmaleimida (30.0 mg, 0.27 mmol),  $Cu(CH_3CN)_4PF_6$  (10.1 mg, 0.027 mmol), bisoxazolina **XX** (12.3 mg, 0.027 mmol) y  $Et_3N$  (5.3  $\mu$ L, 0.041 mmol), en  $CH_2Cl_2$  (2.0 mL) a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:2), al aducto *exo*-**26d** (89.4 mg, 83%, sólido blanco).

**Pf:** 66.5-69.8 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : +29.5 (c = 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 92% ee.

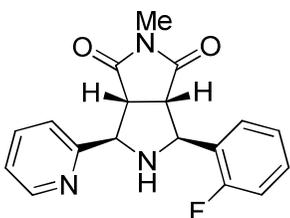
**HPLC**: Daicel Chiralpak IB, <sup>i</sup>PrOH-hexano 15/85, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), *t*<sub>R</sub>: 29.2 min (3aS, 4S, 6R, 6aR)-*exo*-**26d** y 33.3 min (3aR, 4R, 6S, 6aS)-*exo*-**26d**.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.53 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 5H), 7.19 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 9.2, 7.4 Hz, 1H), 3.39 (dd, *J* = 9.9, 7.3 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 1.61 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 176.8, 176.7, 158.2, 149.6, 139.2, 137.1, 131.8, 128.6, 123.3, 122.9, 121.8, 66.4, 65.3, 54.6, 53.8, 24.9.

**Anal. Calculado Para** C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 55.97; H, 4.18; Br, 20.69; N, 10.88, encontrado: C, 55.40; H, 4.24; N, 10.77.

**(3aS, 4S, 6R, 6aR)-4-(2-Fluorofenil)-2-metil-6-(2-piridil)octahidropirrol[3,4-c]pirroli-1,3-dina (26e)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de la imina **24e** (144.1 mg, 0.68 mmol) con *N*-metilmaleimida (50.0 mg, 0.45 mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (16.7 mg, 0.045 mmol), bisoxazolina **XX** (20.6 mg, 0.045 mmol) y Et<sub>3</sub>N (9.4 μL, 0.067 mmol), en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL) a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:2), al aducto *exo*-**26e** (114.1 mg, 78%, aceite amarillo).

$[\alpha]_D^{20}$ : +15.1 (c = 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 94% ee.

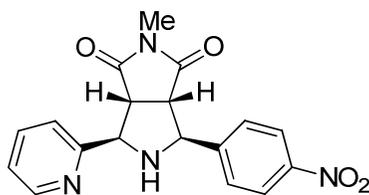
**HPLC**: Daicel Chiralpak IB, <sup>i</sup>PrOH-hexano 15/85, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), *t*<sub>R</sub>: 39.7 min (3aS, 4S, 6R, 6aR)-*exo*-**26e** y 45.6 min (3aR, 4R, 6S, 6aS)-*exo*-**26e**.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.61 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.76 (dt, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.32-7.21 (m, 4H), 7.05 (dd, *J* = 4.8, 3.7 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 9.5, 6.5 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 9.5, 7.3 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 176.9, 176.3, 158.0, 149.5, 143.2, 137.2, 127.0, 125.1, 125.0, 123.2, 122.9, 66.5, 62.3, 55.2, 54.0, 24.9.

**EMAR (FAB+)**: Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]: 326.1305, encontrado: 326.1282.

**(3aS, 4S, 6R, 6aR)-2-Metil-4-(4-nitrofenil)-6-(2-piridil)octahidropirrolo[3,4-c]pirroli-1,3-dina (26f)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de la imina **24f** (162.7 mg, 0.68 mmol) con *N*-metilmaleimida (50.0 mg, 0.45 mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (16.7 mg, 0.045 mmol), bisoxazolina **XX** (20.6 mg, 0.045 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (9.4  $\mu\text{L}$ , 0.067 mmol), en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.0 mL) a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:2), al aducto *exo*-**26f** (98.2 mg, 62%, aceite amarillo).

$[\alpha]_D^{20}$ : +18.0 ( $c = 0.7$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 97% *ee*.

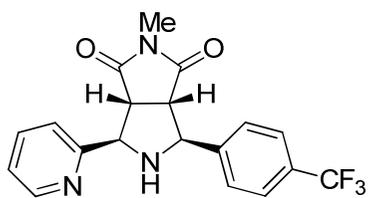
**HPLC**: Daicel Chiralpak IA,  $i$ PrOH-hexano 15/85, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 19.7 min (3aR, 4R, 6S, 6aS)-*exo*-**26f** y 32.3 min (3aS, 4S, 6R, 6aR)-*exo*-**26f**.

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.52 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.17 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.77 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.68 (dt,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 4.45 (dd,  $J = 9.1, 7.1$  Hz, 2H), 3.69 (dd,  $J = 9.8, 7.1$  Hz, 1H), 3.42 (dd,  $J = 9.4, 7.5$  Hz, 1H), 3.01 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  176.6, 176.5, 157.9, 149.6, 148.7, 147.6, 137.1, 127.8, 123.8, 123.3, 122.8, 66.3, 64.9, 54.4, 53.3, 25.1.

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_4$  [M+H]: 353.1250, encontrado: 353.1240.

**(3aR, 4R, 6S, 6aS)-2-Metil-4-(piridin-2-il)-6-(4-trifluorometil)fenil)tetrahidropirrolo[3,4-c]pirroli-1,3(2H,3aH)-dina (26g)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de la imina **24g** (213.8 mg, 0.81 mmol) con *N*-metilmaleimida (60.0 mg, 0.54 mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (20.1 mg, 0.054 mmol), bisoxazolina **XX** (33.6 mg, 0.054 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (23.4  $\mu\text{L}$ , 0.16 mmol), en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.5 mL) a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:1), al aducto *exo*-**26g** (141.8 mg, 70%, aceite amarillo).

$[\alpha]_D^{20}$ : +14.0 ( $c = 0.3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 86% *ee*.

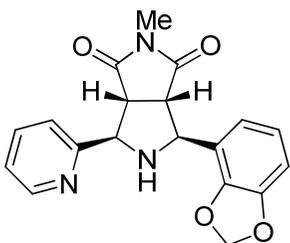
**HPLC:** Daicel Chiralpak OJ, <sup>i</sup>PrOH-hexano 15/85, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 36.0 min (3aR, 4R, 6S, 6aS)-*exo*-**26g** y 46.9 min (3aS, 4R, 6R, 6aR)-*exo*-**26g**.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.60 (dt,  $J = 4.7, 1.3$  Hz, 1H), 7.81-7.71 (m, 3H), 7.65 (m, 2H), 7.56 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 4.48 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.73 (dd,  $J = 9.6, 7.0$  Hz, 1H), 3.50 (dd,  $J = 9.6, 7.4$  Hz, 1H), 3.06 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  176.7, 176.7, 158.1, 149.5, 144.2, 144.2, 137.0, 127.2, 125.6, 125.5, 123.2, 122.8, 66.3, 65.2, 54.5, 53.6, 24.9.

**EMAR** (FAB+): Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub> [M+H]: 376.1273, encontrado: 376.1279.

**(3aS, 4S, 6R, 6aR)-4-(Benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-2-metil-6-(piridin-2-il)tetrahidropirrollo[3,4-c]pirroli-1,3(2H,3aH)-dina (26h)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de la imina **24h** (163.2 mg, 0.68 mmol) con *N*-metilmaleimida (50.0 mg, 0.45 mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (16.7 mg, 0.045 mmol), bisoxazolina **XX** (20.6 mg, 0.045 mmol) y Et<sub>3</sub>N (9.4  $\mu$ L, 0.067 mmol), en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL) a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:3), al aducto *exo*-**26h** (104.8 mg, 74%,

aceite amarillo).

$[\alpha]_D^{20}$ : +103.0 ( $c = 1.0$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 95% *ee*.

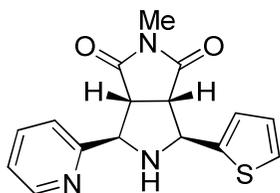
**HPLC:** Daicel Chiralpak IB, <sup>i</sup>PrOH-hexano 15/85, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 20.6 min (3aR, 4S, 6S, 6aS)-*exo*-**26h** y 23.9 min (3aS, 4S, 6R, 6aR)-*exo*-**26h**.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.51 (dd,  $J = 4.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.68-7.53 (m, 1H), 7.41 (dd,  $J = 7.8, 1.0$  Hz, 1H), 7.23-7.09 (m, 1H), 6.91-6.84 (m, 1H), 6.82-6.65 (m, 2H), 5.92 (m, 2H), 4.32 (d,  $J = 3.0$  Hz, 2H), 3.68 (t,  $J = 3.2$  Hz, 2H), 3.45 (sa, 1H), 2.95 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  177.2, 176.7, 157.9, 149.5, 147.7, 145.0, 136.9, 123.1, 123.1, 122.0, 121.3, 120.9, 108.5, 101.1, 67.0, 63.1, 54.1, 53.4, 24.9.

**EMAR** (FAB+): Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M+H]: 352.1291, encontrado: 352.1272.

**(3a*S*, 4*S*, 6*R*, 6a*R*)-2-Metil-6-(2-piridil)-4-(tiophen-2-il)octahidropirrolo[3,4-c]pirroli-1,3-dina (26i)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de la imina **24i** (136.0 mg, 0.68 mmol) con *N*-metilmaleimida (50.0 mg, 0.45 mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (16.7 mg, 0.045 mmol), bisoxazolina **XX** (20.6 mg, 0.045 mmol) y Et<sub>3</sub>N (9.4 μL, 0.067 mmol), en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL) a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:2), al aducto *exo*-**26i** (117.1 mg, 95%, aceite amarillo).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +45.9 (c = 2.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 95% *ee*.

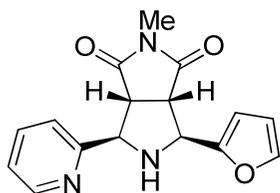
**HPLC**: Daicel Chiralpak AS-H, <sup>i</sup>PrOH-hexano 15/85, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), *t*<sub>R</sub>: 37.6 min (3a*R*, 4*R*, 6*S*, 6a*S*)-*exo*-**26i** y 40.6 min (3a*S*, 4*S*, 6*R*, 6a*R*)-*exo*-**26i**.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.57 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.71 (dt, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 3H), 7.00 (dd, *J* = 4.9, 3.8 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 9.5, 6.8 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 9.3, 7.3 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 176.9, 176.3, 158.0, 149.5, 143.3, 137.0, 127.0, 125.1, 124.9, 123.2, 122.9, 66.5, 62.4, 55.2, 54.0, 24.9.

**EMAR** (FAB<sup>+</sup>): Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]: 314.0963, encontrado: 314.0968.

**(3a*S*, 4*S*, 6*R*, 6a*R*)-4-(Furan-2-il)-2-metil-6-(2-piridil)octahidropirrolo[3,4-c]pirroli-1,3-dina (26j)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de la imina **24j** (125.5 mg, 0.68 mmol) con *N*-metilmaleimida (50.0 mg, 0.45 mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (16.7 mg, 0.045 mmol), bisoxazolina **XX** (20.6 mg, 0.045 mmol) y Et<sub>3</sub>N (9.4 μL, 0.067 mmol), en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL) a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:2), al aducto *exo*-**26j** (96.2 mg, 72%, sólido amarillo).

**Pf**: 98.2-90.1 °C.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +51.2 (c = 0.4, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 89% *ee*.

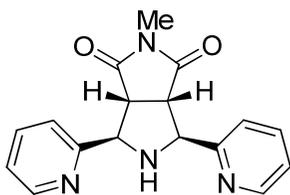
**HPLC:** Daicel Chiralpak IB, <sup>i</sup>PrOH-hexano 15/85, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 12.5 min (3aR, 4R, 6S, 6aS)-*exo*-**26j** y 16.9 min (3aS, 4S, 6R, 6aR)-*exo*-**26j**.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.60 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 7.71 (dt,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.41 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.25 (dd,  $J = 8.1, 5.1$  Hz, 1H), 6.46-6.32 (m, 2H), 4.50 (dd,  $J = 9.1, 6.8$  Hz, 2H), 3.82 (ddd,  $J = 16.2, 9.2, 5.9$  Hz, 2H), 3.39 (s, 1H), 3.08 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  177.3, 176.6, 158.1, 152.1, 149.4, 142.5, 136.9, 123.0, 122.7, 110.5, 107.6, 66.7, 60.1, 53.4, 52.4, 25.0.

**EMAR (FAB+):** Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]: 298.1113, encontrado: 298.1179.

**(3aS, 4S, 6R, 6aR)-2-Metil-4,6-di(2-piridil)-octahidropirrololo[3,4-c]pirroli-1,3-dina (26k)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de la imina **24k** (209.5 mg, 0.68 mmol) con *N*-metilmaleimida (50.0 mg, 0.45 mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (16.7 mg, 0.045 mmol), bisoxazolina **XX** (20.6 mg, 0.045 mmol) y Et<sub>3</sub>N (9.4  $\mu$ L, 0.067 mmol), en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL) a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:4), al aducto *meso*-**26k** (124.7 mg, 90%, sólido blanco).

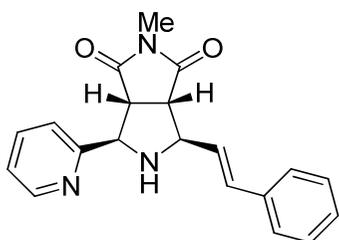
**Pf:** 198.0-201.1 °C.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.53 (dd,  $J = 3.9, 1.0$  Hz, 2H), 7.62 (ddt,  $J = 7.7, 1.7, 0.6$  Hz, 2H), 7.39 (dd,  $J = 7.7, 0.7$  Hz, 2H), 7.21-7.12 (m, 2H), 4.38 (dd,  $J = 4.3, 2.2$  Hz, 2H), 3.71 (dd,  $J = 4.3, 1.5$  Hz, 2H), 2.97 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  177.3, 157.9, 149.7, 136.8, 123.2, 123.1, 67.4, 54.5, 24.8.

**EMAR (FAB+):** Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]: 309.1351, encontrado: 309.1332.

**(3a*S*, 4*R*, 6*R*, 6a*R*)-2-Metil-6-(2-piridil)-4-stiril-octahidropirrolo[3,4-*c*]pirroli-1,3-dina (26*m*)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de la imina **24m** (91.0 mg, 0.41 mmol) con *N*-metilmaleimida (30.0 mg, 0.27 mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (10.1 mg, 0.027 mmol), bisoxazolina **XX** (12.4 mg, 0.027 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (5.3  $\mu\text{L}$ , 0.041 mmol), en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:2), al aducto *exo*-**26m** (70.1 mg, 78%, sólido blanco).

**Pf:** 137.9-139.5 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : +34.5 ( $c = 0.8$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 68% *ee*.

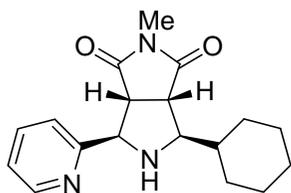
**HPLC:** Daicel Chiralpak IB,  $i$ PrOH-hexano 15/85, flujo 0.6 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 18.4 min (3a*R*, 4*S*, 6*S*, 6a*S*)-*exo*-**26m** y 24.2 min (3a*S*, 4*R*, 6*R*, 6a*R*)-*exo*-**26m**.

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.60 (dt,  $J = 7.7, 1.6$  Hz, 1H), 7.50 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 7H), 6.74 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.38 (dd,  $J = 15.9, 6.4$  Hz, 1H), 4.43 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 4.00 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 3.71 (dd,  $J = 9.3, 6.5$  Hz, 1H), 3.35 (dd,  $J = 9.3, 7.3$  Hz, 1H), 3.03 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  177.4, 176.8, 158.6, 149.6, 137.0, 136.4, 132.2, 128.6, 128.1, 127.9, 126.6, 123.1, 123.0, 66.3, 64.9, 53.5, 53.4, 24.9.

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$  [M+H]: 334.1555, encontrado: 334.1552.

**(3a*S*, 4*R*, 6*R*, 6a*R*)-4-Ciclohexil-2-metil-6-(2-piridil)octahidropirrolo[3,4-*c*]pirroli-1,3-dina (26*n*)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de la imina **24n** (211.4 mg, 0.68 mmol) con *N*-metilmaleimida (50.0 mg, 0.45 mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (16.7 mg, 0.045 mmol), bisoxazolina **XX** (20.6 mg, 0.045 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (9.4  $\mu\text{L}$ , 0.067 mmol), en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.0 mL) a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:2), al aducto *exo*-**26n** (111.3 mg, 74%, sólido blanco).

**Pf:** 86.0-88.7 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : +3.1 ( $c = 1.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 74% *ee*.

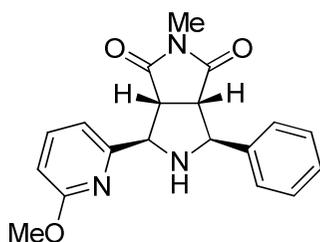
**HPLC**: Daicel Chiralpak AS-H, *i*PrOH-hexano 15/85, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 21.8 min (3aS, 4R, 6R, 6aR)-*exo*-**26n** y 27.4 min (3aR, 4S, 6S, 6aS)-*exo*-**26n**.

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.49 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.68-7.59 (m, 2H), 7.18-7.09 (m, 2H), 4.63 (q,  $J = 14.6$  Hz, 2H), 2.97 (dd,  $J = 9.0, 5.6$  Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.64 (dq,  $J = 7.3, 17.9$  Hz, 2H), 2.09-1.91 (m, 2H), 1.58 (m, 8H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.8, 176.6, 169.8, 158.8, 149.2, 136.6, 121.9, 121.8, 66.5, 45.3, 44.5, 32.6, 32.1, 31.6, 25.5, 24.4, 21.6, 21.4.

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$  [M+H]: 314.1868, encontrado: 314.1863.

**(3aR, 4R, 6S, 6aS)-4-(6-Metoxipiridin-2-il)-2-metil-6-feniltetrahidropirrolo[3,4-c]pirroli-1,3(2H,3aH)-dina (26p)**



Seguendo el procedimiento general, la cicloadición de la imina **24p** (153.7 mg, 0.68 mmol) con *N*-metilmaleimida (50.0 mg, 0.45 mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (16.7 mg, 0.045 mmol), bisoxazolina **XX** (20.6 mg, 0.045 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (9.4  $\mu\text{L}$ , 0.067 mmol), en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.0 mL) a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:3), al aducto *exo*-**26p** (119.8 mg, 79%, aceite amarillo).

$[\alpha]_D^{20}$ : +14.8 ( $c = 0.6$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 97% *ee*.

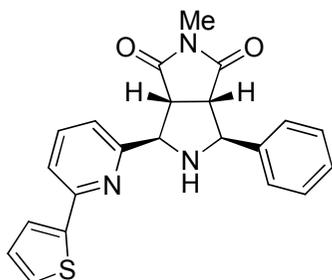
**HPLC**: Daicel Chiralpak AS-H, *i*PrOH-hexano 15/85, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 23.3 min (3aS, 4R, 6R, 6aR)-*exo*-**26p** y 41.7 min (3aR, 4S, 6S, 6aS)-*exo*-**26p**.

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.65-7.55 (m, 3H), 7.43-7.29 (m, 3H), 7.08 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 6.70 (dd,  $J = 8.2, 0.7$  Hz, 1H), 4.40 (dd,  $J = 15.2, 7.1$  Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75-3.64 (m, 1H), 3.52 (dd,  $J = 9.5, 7.2$  Hz, 1H), 3.05 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  176.0, 163.0, 154.5, 139.4, 138.5, 127.7, 126.8, 125.7, 114.4, 109.3, 65.3, 65.0, 54.0, 52.8, 52.2, 23.8.

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$  [M+H]: 338.1499, encontrado: 338.1509.

**(3aS, 4S, 6R, 6aR)-2-Metil-4-fenil-6-(6-(tiofen-2-il)piridin-2-il)tetrahidropirrolo[3,4-c]pirroli-1,3(2H,3aH)-dina (26q)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de la imina **24q** (189.0 mg, 0.68 mmol) con *N*-metilmaleimida (50.0 mg, 0.45 mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (16.7 mg, 0.045 mmol), bisoxazolona **XX** (20.6 mg, 0.045 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (9.4  $\mu\text{L}$ , 0.067 mmol), en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.0 mL) a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:3), al aducto *exo*-**26q** (131.3 mg, 75%, aceite amarillo).

$[\alpha]_D^{20}$ : +27.1 ( $c = 1.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 86% *ee*.

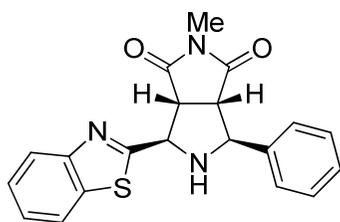
**HPLC**: Daicel Chiralpak IB,  $^i\text{PrOH}$ -hexano 15/85, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 18.0 min (3*aS*, 4*R*, 6*R*, 6*aR*)-*exo*-**26q** y 26.5 min (3*aR*, 4*S*, 6*S*, 6*aS*)-*exo*-**26q**.

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.76-7.67 (m, 1H), 7.66-7.56 (m, 4H), 7.39 (dq,  $J = 15.0$ , 7.3 Hz, 4H), 7.10 (dd,  $J = 5.0$ , 3.6 Hz, 2H), 4.46 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.75 (dd,  $J = 9.5$ , 6.7 Hz, 1H), 3.56 (dd,  $J = 9.6$ , 7.2 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  176.0, 163.0, 154.5, 139.4, 138.5, 127.7, 126.8, 125.7, 114.4, 109.3, 65.3, 65.0, 54.0, 52.8, 52.2, 23.8.

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  [M+H]: 390.1276, encontrado: 390.1277.

**(3*aR*, 4*R*, 6*S*, 6*aS*)-4-(Benzo[*d*]tiazol-2-il)-2-metil-6-feniltetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirroli-1,3(2*H*,3*aH*)-dina (26r)**



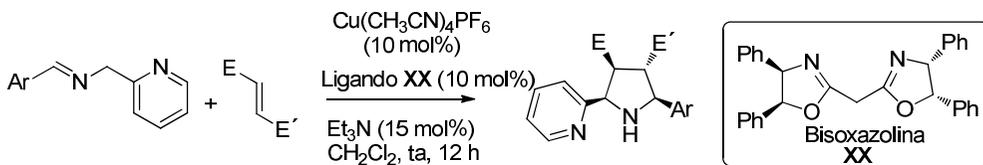
Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de la imina **24r** (171.4 mg, 0.68 mmol) con *N*-metilmaleimida (50.0 mg, 0.45 mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (16.7 mg, 0.045 mmol), bisoxazolona **XX** (20.6 mg, 0.045 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (9.4  $\mu\text{L}$ , 0.067 mmol), en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.0 mL) a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:1), al aducto *exo*-**26r** (130.7 mg, 80%, aceite amarillo).

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.02-7.91 (m, 1H), 7.81 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.46-7.21 (m, 7H), 5.00 (dd,  $J = 8.2$ , 4.1 Hz, 1H), 4.64 (dd,  $J = 8.2$ , 3.8 Hz, 1H), 3.68 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 3.44 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 2.74 (s, 3H).

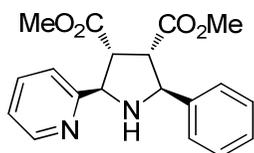
**$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.5, 174.4, 171.0, 170.9, 153.4, 136.9, 134.5, 128.42, 127.1, 126.1, 125.1, 123.1, 121.9, 64.0, 61.7, 60.3, 49.5, 24.9, 21.0, 14.2.

**EMAR (FAB+):** Calculado para  $C_{20}H_{18}N_3O_2S$  [M+H]: 364.1119, encontrado: 364.1128.

➤ *Cicloadiación con otros dipolarófilos.*



### (2*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-2-Fenil-5-(2-piridil)pirrolidina-3,4-dicarboxilato de dimetilo (**27a**)



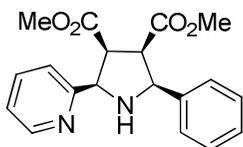
Seguendo el procedimiento general, la cicloadiación de la imina **24a** (41.2 mg, 0.21 mmol) con maleato de dimetilo (20.0 mg, 0.14 mmol),  $Cu(CH_3CN)_4PF_6$  (5.2 mg, 0.014 mmol), bisoxazolina **XX** (6.4 mg, 0.014 mmol) y  $Et_3N$  (3.7  $\mu$ L, 0.028 mmol), en  $CH_2Cl_2$  (1.5 mL) a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:2) al aducto *exo*-**27a** (15.0 mg, 32%, aceite naranja) seguido del aducto *endo*-**27a** (15.0 mg, 32%, aceite naranja).

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.51 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 7.61 (td,  $J$  = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 3H), 7.34-7.21 (m, 4H), 4.71 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.34 (dd,  $J$  = 10.2, 8.2 Hz, 2H).

$^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  173.3, 172.3, 158.2, 148.9, 140.2, 136.2, 128.5, 127.9, 127.4, 122.6, 122.5, 67.2, 66.2, 54.7, 54.2, 52.0, 51.5.

**EMAR (FAB+):** Calculado para  $C_{19}H_{21}N_2O_4$  [M+H]: 341.1501, encontrado: 341.1505.

#### *endo*-**27a**

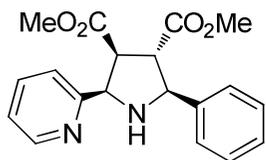


$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.49 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.56-7.43 (s, 3H), 7.41-7.19 (m, 3H), 7.11 (ddd,  $J$  = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 4.74 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 4.39 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 3.77 (dd,  $J$  = 8.7, 6.6 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.18 (s, 3H).

$^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  173.3, 172.3, 158.2, 148.9, 140.2, 136.2, 128.5, 127.9, 127.4, 122.6, 122.5, 67.2, 66.2, 54.7, 54.2, 52.0, 51.5.

**EMAR (FAB+):** Calculado para  $C_{19}H_{21}N_2O_4$  [M+H]: 341.1501, encontrado: 341.1505.

**(2S, 3S, 4S, 5R)-2-Fenil-5-(2-piridil)pirrolidina-3,4-dicarboxilato de dimetilo (28a)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de la imina **24a** (41.2 mg, 0.21 mmol) con el fumarato de dimetilo (20.0 mg, 0.14 mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (5.2 mg, 0.014 mmol), bisoxazolina **XX** (6.4 mg, 0.014 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (3.7  $\mu\text{L}$ , 0.028 mmol), en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:2) al aducto *exo*-**28a** (29 mg, 45%, aceite naranja) seguido del aducto *endo*-**28a** (10 mg, 15%, aceite naranja).

$[\alpha]_D^{20}$ : -3.0 ( $c = 1.3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 82% *ee*, (90% *ee* después de cristalización en  $i$ PrOH).

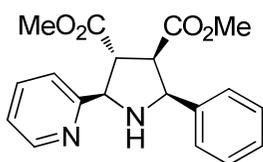
**HPLC**: Daicel Chiralpak OJ,  $i$ PrOH-hexano 15/75, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_R$ : 35.4 min (2R, 3R, 4R, 5S)-*exo*-**28a** y 54.0 min (2S, 3S, 4S, 5R)-*exo*-**28a**.

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.41 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 7.54 (dt,  $J = 7.7, 1.6$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.30-7.15 (m, 4H), 7.05 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 4.67 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 4.32 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.71 (dd,  $J = 8.6, 6.8$  Hz, 1H), 3.55 (dd,  $J = 9.4, 7.2$  Hz, 1H), 3.52 (dd,  $J = 8.8, 6.8$  Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.11 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.3, 172.3, 158.2, 148.9, 140.2, 136.2, 128.5, 127.9, 127.4, 122.6, 122.5, 67.2, 66.2, 54.7, 54.2, 52.0, 51.5.

**Anál. Calculado Para**  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 67.05; H, 5.92; N, 8.23, encontrado: C, 66.78; H, 6.11; N, 8.1.

***endo*-28a**

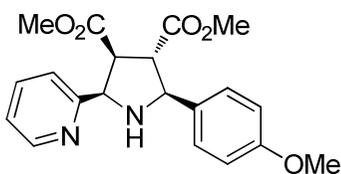


$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.48 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 7.54 (dt,  $J = 7.7, 1.6$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 7.7$  Hz 2 H), 7.26-7.10 (m 4 H Ar), 4.64 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.41 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.03 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.3, 172.3, 158.2, 148.9, 140.2, 136.2, 128.5, 127.9, 127.4, 122.6, 122.5, 67.2, 66.2, 54.7, 54.2, 52.0, 51.5.

**EMAR (FAB+)**: Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$  [M+H]: 341.1501, encontrado: 341.1501.

**(2*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-2-(4-Metoxifenil)-5-(2-piridil)pirrolidina-3,4-dicarboxilato de dimetilo (28b)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de la imina **24b** (148.7 mg, 0.66 mmol) con el fumarato de dimetilo (50.0 mg, 0.43 mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (16.0 mg, 0.043 mmol), bisoxazolona **XX** (19.6 mg, 0.014 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (8.7  $\mu\text{L}$ , 0.028 mmol), en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:2) al aducto *exo*-**28b** (92 mg, 58%, aceite amarillo) seguido del aducto *endo*-**28b** (30 mg, 19%, aceite amarillo).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +27.3 ( $c = 0.7$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 91% *ee*.

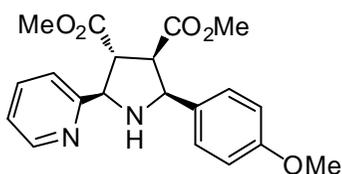
**HPLC**: Daicel Chiralpak IB,  $i$ PrOH-hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 245$  nm),  $t_{\text{R}}$ : 62.3 min (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-*exo*-**28b** y 70.1 min (2*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-*exo*-**28b**.

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.55 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 7.65 (dt,  $J = 7.7, 1.6$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.41 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.17 (dd,  $J = 7.2, 5.1$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.78 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 4.40 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.85-3.82 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.62-3.59 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.24 (s, 1H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.4, 172.4, 159.4, 158.2, 148.9, 136.3, 132.2, 128.6, 122.7, 122.6, 114.0, 66.8, 66.1, 55.3, 54.8, 54.2, 52.1, 51.5.

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$  [M+H]: 371.1607, encontrado: 371.1613.

***endo*-28b**

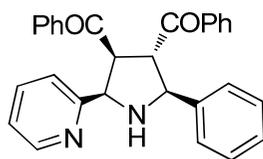


**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.62 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.69 (dt,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.23 (ddd,  $J = 7.8, 5.2, 1.1$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.75 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.53 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76-3.70 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.22 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.5, 172.5, 159.4, 158.3, 149.0, 136.3, 132.4, 128.6, 122.7, 122.6, 114.0, 66.9, 66.2, 55.3, 54.8, 54.3, 52.1, 51.6.

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$  [M+H]: 371.1607, encontrado: 371.1599.

**(2S, 3S, 4S, 5R)-3,4-Dibenzoil-2-fenil-5-(2-piridil)pirrolidina (29a)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de la imina **24a** (38.3 mg, 0.20 mmol) con *trans*-1,2-dibenzoiletileno (30.0 mg, 0.13 mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (4.8 mg, 0.013 mmol), bisoxazolona **XX** (6.0 mg, 0.013 mmol) y Et<sub>3</sub>N (3.4 μL, 0.026 mmol), en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:1), al aducto *exo*-**29a** (34 mg, 63%, aceite naranja) seguido del aducto *endo*-**29a** (9 mg, 21%, aceite naranja).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -5.4 (c = 1.2, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 60% *ee*.

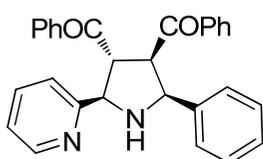
**HPLC** : Daicel Chiralpak IB, iPrOH-hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min (λ = 210 nm), t<sub>R</sub>: 29.7 min (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-*exo*-**29a** y 35.1 min (2*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-*exo*-**29a**.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.33 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.76 (dt, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.65 (m, *J* = 7.5 Hz, 4H), 7.47-7.20 (m, 10H Ar), 6.95 (dd, *J* = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 5.10-4.95 (m, 2H), 4.89 (dd, *J* = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 200.9, 200.1, 157.8, 148.7, 140.5, 137.5, 136.7, 135.8, 133.1, 132.6, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2, 128.1, 127.9, 127.5, 122.8, 122.3, 68.3, 68.0, 57.7, 58.9.

**EMAR** (FAB<sup>+</sup>): Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]: 433.1916, encontrado: 433.1918.

***endo*-29a**

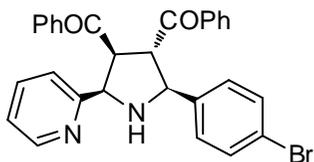


<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.60 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H), 7.40-7.10 (m, 9H), 7.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.96 (m, 3H), 4.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.45 (sa, 1H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 200.9, 199.7, 158.7, 149.6, 139.1, 137.6, 136.9, 136.5, 133.1, 132.6, 128.7, 128.3, 128.1, 128.0, 127.8, 127.5, 122.8, 122.6, 68.9, 66.8, 58.4, 56.7.

**EMAR** (FAB<sup>+</sup>): Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]: 433.1916, encontrado: 433.1918.

**(2S, 3S, 4S, 5R)-3,4-Dibenzoil-2-(4-bromofenil)-5-(2-piridil)pirrolidina (29d)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de la imina **24d** (55.0 mg, 0.20 mmol) con el *trans*-1,2-dibenzoiletileno (30.0 mg, 0.13 mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (4.8 mg, 0.013 mmol), bisoxazolona **XX** (6.0 mg, 0.013 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (3.4  $\mu\text{L}$ , 0.026 mmol), en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL)

a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:1) al aducto *exo*-**29d** (41 mg, 63%, aceite naranja) seguido del aducto *endo*-**29d** (10 mg, 15%, aceite naranja).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +5.7 ( $c = 1.3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 72% *ee*, (93% *ee* después de recristalización en *i*PrOH).

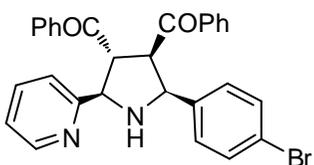
**HPLC** : Daicel Chiralpak IB, *i*PrOH-hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_{\text{R}}$ : 27.7 min (2R, 3R, 4R, 5S)-*exo*-**29d** y 32.8 min (2S, 3S, 4S, 5R)-*exo*-**29d**.

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.24 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.55-7.15 (m, 14H, Ar), 6.88 (dd,  $J = 7.2, 5.1$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 5.00 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.92 (dd,  $J = 8.6, 5.9$  Hz, 1H), 4.77 (dd,  $J = 8.3, 6.1$  Hz, 1H), 4.62 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 3.00 (s, 1H)

**$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  200.6, 199.8, 157.5, 148.8, 139.8, 137.3, 136.5, 135.9, 133.4, 132.7, 131.8, 129.3, 128.7, 128.5, 128.2, 128.1, 122.8, 122.4, 121.7, 67.9, 67.1, 57.3, 56.8.

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{BrN}_2\text{O}_2$  [M+H]: 511.1021, encontrado: 511.1014.

***endo*-29d**

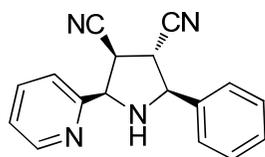


**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.59 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.55-7.48 (m, 4H), 7.41 (t,  $J = 9.2, 1.8$  Hz, 2H), 7.28-7.07 (m, 9H), 4.97 (m, 3H), 4.68 (m, 1H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  200.7, 199.4, 158.7, 149.6, 138.4, 137.5, 136.9, 136.5, 133.2, 133.0, 131.1, 129.5, 128.7, 128.4, 128.3, 128.1, 122.9, 122.6, 121.4, 68.8, 66.0, 57.9, 56.5.

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{BrN}_2\text{O}_2$  [M+H]: 511.1021, encontrado: 511.1024.

**(2S, 3S, 4S, 5R)-3,4-Dicarbonitrilo-2-fenilo-(2-piridil)pirrolidina (30a)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de la imina **24a** (76.5 mg, 0.39 mmol) con el fumarodinitrilo (20.0 mg, 0.26 mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (9.7 mg, 0.026 mmol), bisoxazolona **XX** (11.9 mg, 0.026 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (6.8  $\mu\text{L}$ , 0.052 mmol), en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:1) al aducto *exo*-**30a** (32 mg, 42%, sólido blanco) seguido del aducto *endo*-**30a** (30 mg, 41%, sólido blanco).

**Pf:** 144.0-146.8 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : -9.1 ( $c = 1.3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 64% *ee*, (98% *ee* después de recristalización en *i*PrOH).

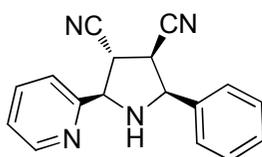
**HPLC:** Daicel Chiralpak IA, *i*PrOH-hexano 15/75, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_R$ : 39.8 min (2S, 3S, 4S, 5R)-*exo*-**30a** y 68.0 min (2R, 3R, 4R, 5S)-*exo*-**30a**.

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.50 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.62 (dt,  $J = 7.7, 1.6$  Hz, 1H), 7.45-7.02 (m, 7H), 4.64 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.31 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 3.53-3.41 (m,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 3.21 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 2.91 (sa, 1H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  156.5, 149.8, 137.2, 137.0, 129.2, 126.8, 123.9, 122.3, 117.5, 116.7, 67.2, 64.4, 41.5, 40.2.

**EMAR** (EI+): Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_4$  [M+H]: 275.1297, encontrado: 275.1284.

***endo*-30a**



**Pf:** 130.2-131.4 °C.

$[\alpha]_D^{20}$  (*endo*): +8.0 ( $c = 1.0$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 78% *ee*.

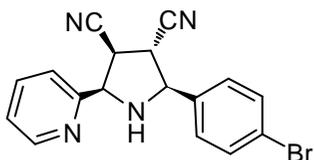
**HPLC** (*endo*): Daicel Chiralpak IA, *i*PrOH-hexano 15/75, flow rate 0.7 mL/min,  $t_R$ : 42.2 min (2R, 3S, 4S, 5S)-*endo*-**30a** y 56.1 min (2S, 3R, 4R, 5R)-*endo*-**30a**.

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.43 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 7.54 (dt,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.35-7.05 (m, 7H Ar), 4.55 (t,  $J = 7.34$  Hz, 1H), 4.39 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.21 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 2.89 (sa, 1H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  156.5, 149.7, 137.1, 137.0, 134.3, 129.2, 126.8, 123.9, 122.2, 117.5, 116.7, 67.2, 64.3, 41.4, 40.1.

EMAR (EI+): Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4$  [M+H]:275.1297, encontrado: 275.1291.

**(2S, 3S, 4S, 5R)-2-(4-Bromofenil)-5-(2-piridil)pirrolidina-3,4-dicarbonitrilo (30d)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de la imina **24d** (107.3 mg, 0.39 mmol) con el fumarodinitrilo (20.0 mg, 0.26 mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (9.7 mg, 0.026 mmol), bisoxazolona **XX** (11.9 mg, 0.026 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (6.8  $\mu\text{L}$ , 0.052 mmol), en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL)

a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:1) al aducto *exo*-**30d** (40 mg, 45%, sólido blanco) seguido del aducto *endo*-**30d** (41 mg, 44%, sólido blanco).

Pf: 156.4-157.5  $^\circ\text{C}$ .

$[\alpha]_D^{20}$ : +1.8 ( $c = 1.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 87% *ee*, (97% *ee* después de recristalización en  $i$ PrOH).

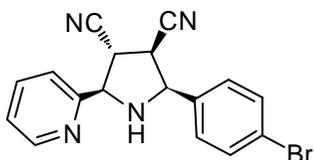
HPLC: Daicel Chiralpak IA,  $i$ PrOH-hexano 20/80, flujo 0.5 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_R$ : 53.0 min (*2S, 3S, 4S, 5R*)-*exo*-**30d** y 63.2 min (*2R, 3R, 4R, 5S*)-*exo*-**30d**.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.65 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 7.80 (dt,  $J = 7.7, 1.4$  Hz, 1H), 7.57 (t,  $J = 8.4$  Hz, 3H), 7.50 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 7.34 (dd,  $J = 7.1, 5.1$  Hz, 1H), 4.81 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 3.82 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 3.36 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 3.05 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  156.4, 149.8, 137.3, 136.1, 132.4, 128.5, 124.0, 123.3, 122.2, 117.2, 116.5, 66.4, 64.2, 41.3, 40.0

Anál. Calculado Para  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrN}_4$ : C, 57.81; H, 3.71; N, 15.86, encontrado: C, 57.23; H, 3.70; N, 15.91.

**endo-30d**



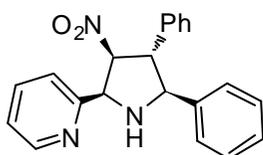
Pf: 139.6-141.7  $^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.65 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.78 (dt,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, 1H), 7.56 (t,  $J = 8.1$  Hz, 3H), 7.42-7.30 (m, 3H), 4.74 (s, 1H), 4.62 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 3.74-3.65 (m, 2H), 3.06 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  155.8, 150.1, 137.4, 135.2, 132.2, 128.8, 124.1, 123.2, 122.3, 118.0, 116.7, 67.5, 64.3, 41.4, 40.2.

**Anál. Calculado Para**  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrN}_4$ : C, 57.81; H, 3.71; N, 15.86, encontrado: C, 57.27; H, 3.76; N, 15.56.

**(2S, 3R, 4S, 5R)-4-Nitro-2,3-difenil-5-(2-piridil)pirrolidina (31a)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de la imina **24a** (59.2 mg, 0.30 mmol) con el nitroestireno (30.0 mg, 0.20 mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (7.5 mg, 0.020 mmol), bisoxazolina **XX** (9.2 mg, 0.020 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (5.3  $\mu\text{L}$ , 0.040 mmol), en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:1) al aducto *exo*-**31a** (35 mg, 53%, sólido blanco) seguido del aducto *endo*-**31a** (18 mg, 26%, aceite naranja).

**Pf:** 126.6-129.2 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : +22.2 ( $c = 0.7$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 96% *ee*.

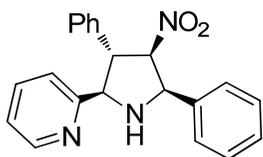
**HPLC:** Daicel Chiralpak IB,  $i$ PrOH-hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_R$ : 27.5 min (2*R*, 3*S*, 4*R*, 5*S*)-*exo*-**31a** y 36.9 min (2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*R*)-*exo*-**31a**.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.52 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 7.65 (dt,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 7.30-7.10 (m, 9H), 5.60 (dd,  $J = 7.2, 5.7$  Hz, 1H), 5.04 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.36 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.02 (dd,  $J = 9.0, 5.4$  Hz, 1H), 3.25 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  155.6, 149.3, 139.3, 138.3, 136.8, 129.0, 128.7, 128.2, 127.7, 127.3, 123.3, 122.0, 97.4, 70.7, 68.1, 59.5.

**EMAR (FAB+):** Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$  [M+H]: 346.1556, encontrado: 346.1567.

**endo-31a**

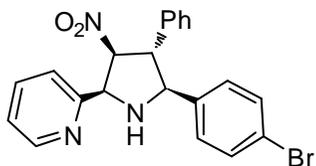


$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.49 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.49-7.39 (m, 3H), 7.32 (td,  $J = 7.7, 1.05$  Hz, 1H), 7.03 (m, 4H), 6.91-6.85 (m, 3H), 5.41 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.04 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 4.91 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.53 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  158.8, 148.7, 138.2, 136.2, 135.8, 129.0, 128.8, 128.3, 128.1, 127.2, 123.0, 122.3, 94.8, 67.9, 66.3, 56.1.

**EMAR (FAB+):** Calculado para  $C_{21}H_{20}N_3O_2$  [M+H]: 346.1556, encontrado: 346.1564.

**(2S, 3R, 4S, 5R)-2-(4-Bromofenil)-4-nitro-3-fenil-5-(2-piridil)pirrolidina (31d)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de la imina **24d** (82.5 mg, 0.30 mmol) con el nitrostireno (30.0 mg, 0.20 mmol),  $Cu(CH_3CN)_4PF_6$  (7.5 mg, 0.020 mmol), bisoxazolona **XX** (9.2 mg, 0.020 mmol) y  $Et_3N$  (5.3  $\mu$ L, 0.040 mmol), en  $CH_2Cl_2$  (1.5 mL) a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:1) al aducto *exo*-**31d** (46 mg, 57%, sólido blanco) seguido del aducto *endo*-**31d** (20 mg, 24%, aceite naranja).

**Pf:** 159.3-161.4 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : +25.6 ( $c = 1.0$ ,  $CH_2Cl_2$ ), 87% *ee*, (97% *ee* después de recristalización en *i*PrOH).

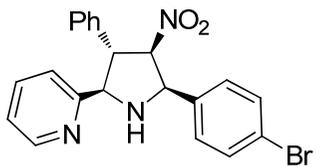
**HPLC:** Daicel Chiralpak IA, *i*PrOH-hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_R$ : 45.4 min (2R, 3S, 4R, 5S)-*exo*-**31d** y 52.6 min (2S, 3R, 4S, 5R)-*exo*-**31d**.

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.49 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.63 (dt,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.27-7.13 (m, 6H), 7.05 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 5.54 (dd,  $J = 7.5, 5.7$  Hz, 1H), 5.01 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.29 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 3.93 (dd,  $J = 9.1, 5.5$  Hz, 1H), 3.15 (s, 1H).

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  155.5, 149.3, 138.5, 137.9, 136.9, 131.8, 129.1, 128.9, 127.9, 127.7, 123.4, 122.1, 122.0, 97.0, 69.9, 67.9, 59.2.

**Anál. Calculado Para**  $C_{21}H_{18}BrN_3O_2$ : C, 59.45; H, 4.28; N, 9.90, encontrado: C, 58.66; H, 4.16; N, 9.81.

***endo*-31d**

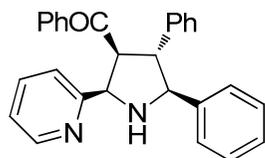


**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.64 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 7.63 (dt,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.27-7.13 (m, 6H), 7.05 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 5.51 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.01 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.52 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.21 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1H).

**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  158.7, 148.8, 137.4, 135.9, 135.8, 132.2, 128.9, 128.3, 128.2, 127.3, 123.0, 122.8, 122.4, 94.5, 67.2, 66.3, 55.9.

**EMAR (FAB+):** Calculado para  $C_{21}H_{19}BrN_3O_2$  [M+H]: 424.0660, encontrado: 424.0639.

**(2S, 3R, 4S, 5R)-4-Benzoil-2,3-difenil-5-(2-piridil)pirrolidina (32a)**



Seguindo el procedimiento general, la cicloadición de la imina **24a** (141.2 mg, 0.48 mmol) con la *trans*-chalcona (100.0 mg, 0.48 mmol),  $Cu(CH_3CN)_4PF_6$  (17.9 mg, 0.048 mmol), bisoxazolina **XX** (22.0 mg, 0.048 mmol) y  $Et_3N$  (10.0  $\mu$ L, 0.072 mmol), en  $CH_2Cl_2$  (3.5 mL) a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:2), al aducto *exo*-**32a** (149 mg, 77%, aceite amarillo).

$[\alpha]_D^{20}$ : +2.6 ( $c = 1.2$ ,  $CH_2Cl_2$ ), 92% *ee*.

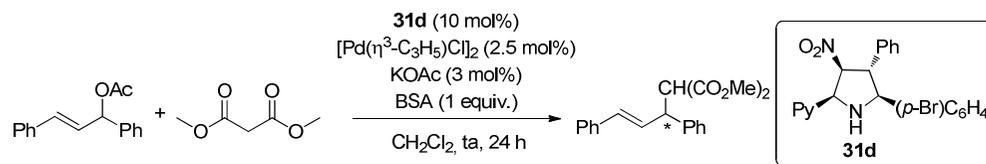
**HPLC** : Daicel Chiralpak IA,  $i$ PrOH-hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_R$ : 50.4 min (2S,3R,4S,5R)-*exo*-**32a** y 79.8 min (2R,3S,4R,5S)-*exo*-**32a**.

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.22 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.55 (t,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.43 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.37 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.32 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.25-7.10 (m, 14H), 6.89 (ddd,  $J = 7.7, 5.0, 1.2$  Hz, 1H), 5.12 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.71 (dd,  $J = 9.2, 7.2$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 3.94 (dd,  $J = 9.7, 7.4$  Hz, 1H), 2.28 (s, 1H).

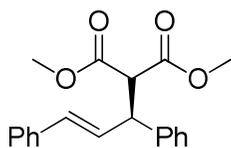
**$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  200.2, 159.1, 148.5, 141.2, 140.6, 137.8, 136.0, 132.5, 128.6, 128.4, 128.2, 128.1, 127.9, 127.4, 126.7, 122.6, 122.2, 71.4, 67.6, 59.9, 56.8.

**EMAR (FAB+):** Calculado para  $C_{28}H_{25}N_2O$  [M+H]: 405.1967, encontrado: 405.1953.

➤ *Utilización de las  $\alpha$ -piridilpirrolidinas como ligandos en la reacción de sustitución alílica catalizada por Pd*



### (*E*)-1,3-(Difenilalil)-2-malonato de dimetilo (**34**)<sup>191</sup>

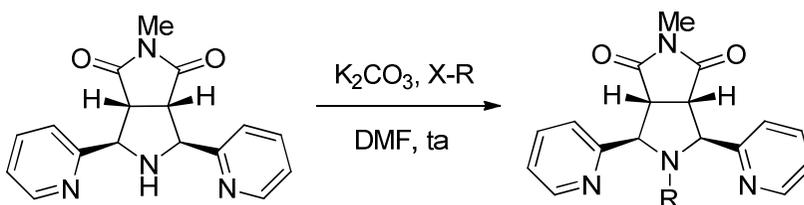


Sobre una disolución de pirrolidina **31d** (11.4 mg, 0.027 mmol),  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$  (2.5 mg, 0.067 mmol), KOAc (1.0 mg, 0.081 mmol) y BSA (205.5  $\mu\text{L}$ , 164.4, 0.81 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL), bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente, se adiciona sucesivamente una disolución *trans*-3-acetoxi-1,3-difenilpropeno (68.0 mg, 0.27 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) y malonato de dimetilo (53.4 mg, 0.40 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 h, se filtra sobre Celita® y se lava con NaCl (2 x 10 mL). La fase orgánica se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 9:1) proporcionando el producto **34** (39.3 mg, 45%, aceite amarillo).

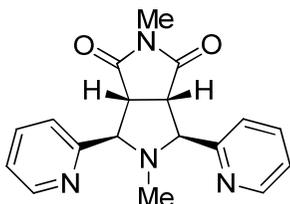
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.33-7.20 (m, 10H), 6.58-6.46 (m, 1H), 6.44-6.28 (m, 1H), 4.31 (dd,  $J = 10.9, 8.4$  Hz, 1H), 4.00 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.56 (s, 3H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168.2, 167.8, 140.2, 136.8, 131.8, 129.1, 128.7, 127.8, 127.6, 127.2, 126.4, 57.6, 52.6, 52.5, 49.2.

#### ➤ Procedimiento general para la N-alquilación



### (*3aR*, *4R*, *6S*, *6aS*)-2,5-Dimetil-4,6-di(piridin-2-il)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona (**35**)



A una disolución de pirrolidina **26k** (215.6, 0.7 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (398.0 mg, 2.9 mmol) en DMF (7.0 mL) se añade MeI (65  $\mu\text{L}$ , 197.4 mg, 1.4 mmol). La mezcla se agita durante 4 h y entonces se añade  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL), se lava con  $\text{H}_2\text{O}$  (3 x 10 mL) y la fase acuosa se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL). El conjunto de las fases orgánicas se seca ( $\text{MgSO}_4$ ) y

191. D. L. V. Vranken, B. M. Trost, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395.

concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna (AcOEt), obteniéndose el cicloaducto **35** (117.2 mg, 52%, sólido marrón).

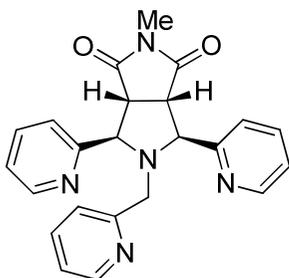
**Pf:** 205.0-211.2 °C.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.63 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 7.66 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.28-7.09 (m, 2H), 3.60 (ddd, *J* = 25.7, 5.5, 2.1 Hz, 4H), 2.95 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 176.1, 154.9, 150.0, 136.9, 123.2, 122.9, 74.6, 51.2, 37.9, 30.6.

**EMAR** (FAB+): Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]: 323.1508, encontrado: 323.1518

**(3aR, 4R, 6S, 6aS)-2-Metil-4,6-di(piridin-2-il)-5-(piridin-2-ilmetil)tetrahidropirrollo[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona (36)**



Siguiendo el procedimiento general, la pirrolidina **26k** (215.6, 0.7 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (398.0 mg, 2.9 mmol) y bromometilpiridina (321.8 μL, 354.1 mg, 1.4 mmol), en DMF (7.0 mL) a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 10%), a la pirrolidina sustituida (150.8 mg, 54%, aceite amarillo).

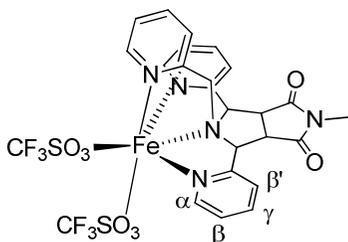
**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.63 (ddd, *J* = 4.6, 1.7, 0.8 Hz, 2H), 8.32 (dd, *J* = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 7.67-7.54 (m, 2H), 7.54-7.44 (m, 2H), 7.32 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.16 (ddd, *J* = 7.4, 4.8, 1.3 Hz, 2H), 6.93 (m, 2H), 4.19 (dd, *J* = 4.9, 2.0 Hz, 2H), 3.88 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.99 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 176.9, 158.6, 156.8, 149.8, 148.5, 136.6, 135.6, 23.87, 123.01, 121.6, 77.4, 77.0, 76.5, 71.6, 55.8, 51.2, 24.9.

**EMAR** (FAB+): Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]: 400.1695, encontrado: 400.1700

### 5.2.3. Preparación de los complejos de hierro

#### Complejo $[\text{Fe}(\text{L}^{\text{N4}})(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2]$ (**37**)

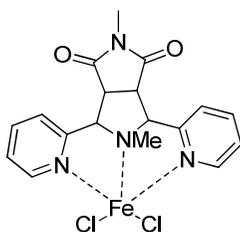


Una suspensión de  $\text{Fe}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$  (123.5 mg, 0.28 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (1 mL) se añade gota a gota sobre una disolución de la pirrolidina **36** (113.0 mg, 0.28 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL). La suspensión resultante se vuelve turbia y aparece un precipitado amarillo. La mezcla de reacción se agita durante 12 h a temperatura ambiente. A continuación se filtra la mezcla, obteniendo un sólido amarillo que se seca a vacío. El sólido se recristaliza en éter obteniendo cristales amarillos (30.0 mg, 14%).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 400 MHz, 300K):  $\delta$  177.6 (s), 129.4 (s), 114.4 (s), 79.6 (s), 68.9 (s), 58.1 (s), 57.6 (s), 55.6 (s), 13.0 (s), -11.8 (s), -25.1 (s).

ESI-MS (m/z): 604.0  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{SO}_3]^+$ , 227.5  $[\text{M}]^{2+}$ .

#### Complejo $[\text{Fe}(\text{LN4})(\text{Cl})_2]$ (**38**)



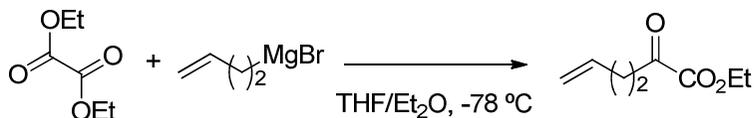
Siguiendo el procedimiento general, la pirrolidina **35** (106.0 mg, 0.34 mmol) y  $\text{FeCl}_2$  (43.8 mg, 0.34 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) a temperatura ambiente conduce a un sólido verde (55.0 mg, 37%).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 400 MHz, 300K):  $\delta$  150.0 (s), 59.1 (s), 53.1 (s), 19.8 (s), 16.7 (s).

## 5.3. CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE $\alpha$ -SILILIMINAS

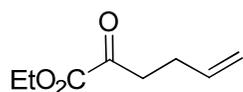
### 5.3.1. Síntesis de las $\alpha$ -sililiminas de partida

➤ Procedimiento general A para la síntesis los  $\alpha$ -cetoésteres<sup>212a</sup>



212. a) D. M. Speare, S. M. Fleming, M. N. Beckett, J. J. Li, T. D. Bugg, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2942.

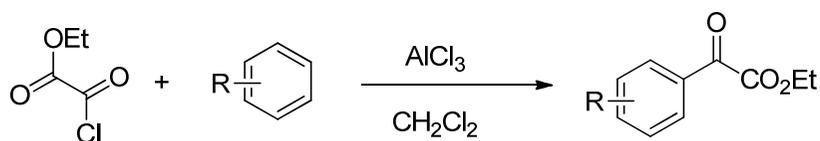
### 2-Oxohex-5-en-acetato de etilo (40e)



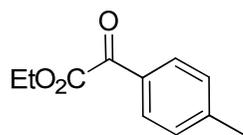
Sobre una suspensión de Mg (360.0 mg, 15.0 mmol) y  $I_2$  (3.8 g, 15.0 mmol) en THF (1 mL) se adiciona 4-bromo-1-buteno (1.5 mL, 2.0 g, 15.0 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Posteriormente la mezcla se enfría a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y se adiciona dietil oxalato (1,3 mL, 1.4 g, 10.0 mmol) diluido en una disolución de THF:dietiléter (15 mL:15mL). La disolución resultante se deja alcanzar temperatura ambiente, se agita durante 1 h y se adiciona HCl 1N (10 mL). La mezcla de reacción se diluye con  $Et_2O$  (60 mL) y se lava sucesivamente con disoluciones saturadas de NaCl (3 x 25 mL). La fase orgánica se seca ( $MgSO_4$ ) y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 10:1), obteniéndose el  $\alpha$ -cetoéster **40e** (1.1 g, 65%, aceite naranja).

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  5.82 (ddt,  $J = 16.8, 10.2, 6.5$  Hz, 1H), 5.18-4.92 (m, 2H), 4.32 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.95 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.48-2.26 (m, 2H), 1.37 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

➤ Procedimiento general B para la síntesis los  $\alpha$ -cetoésteres<sup>210a</sup>



### 2-Oxo-2-(p-tolil)acetato de etilo (40g)



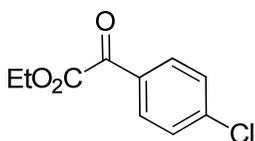
Sobre una suspensión de  $AlCl_3$  (5.2 g, 40.0 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (30.0 mL) se adiciona etil 2-cloro-2-oxoacetato (4.5 mL, 5.5 g, 40.0 mmol) gota a gota durante 15 min a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agita a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  durante 10 min hasta que la mezcla adquiere un color amarillo. Después se añade lentamente durante 10 min el tolueno (2.1 mL, 1.8 g, 20.0 mmol). La disolución resultante se deja alcanzar temperatura ambiente, se agita durante 1 h y se adiciona sucesivamente HCl concentrado (10 mL) y hielo (aprox. 150 g). La mezcla de reacción se extrae con  $CH_2Cl_2$  (3 x 15 mL) y la fase orgánica se lava primero con NaOH 0.1M (20 mL) y a continuación con una disolución saturada de NaCl (2 x 25 mL). La fase orgánica se seca ( $MgSO_4$ ) y se

210. a) Q. Meng, Y. Sun, V. Ratovelomanana-Vidal, J. P. Genet, Z. Zhang, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3842.

concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 8:1), obteniéndose el  $\alpha$ -cetoéster **40g** (1.1 g, 70%, aceite naranja).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.98 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.95 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 4.41 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.40 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

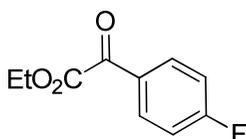
#### 2-(4-Clorofenil)-2-oxoacetato de etilo (40h)



Siguiendo el procedimiento general B, el cetoéster **40h** se obtiene a partir de etil 2-cloro-2-oxoacetato (4.5 mL, 5.5 g, 40.0 mmol) y clorobenceno (2.0 mL, 2.2 g, 20.0 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) como un aceite amarillo (3.2 g, 75%).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.99 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.50 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.46 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.43 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

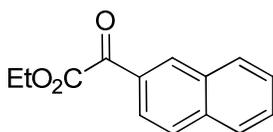
#### 2-(4-Fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (40i)



Siguiendo el procedimiento general B, el cetoéster **40i** se obtiene a partir de etil 2-cloro-2-oxoacetato (4.5 mL, 5.5 g, 40.0 mmol) y fluorobenceno (1.8 mL, 1.9 g, 20.0 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) como un aceite amarillo (2.5 g, 65%).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.18-7.93 (m, 2H), 7.19 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.41-4.30 (m, 2H), 1.45-1.39 (m, 3H).

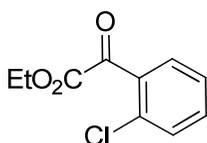
#### 2-(Naftalen-2-il)-2-oxoacetato de etilo (40m)



Siguiendo el procedimiento general B, el cetoéster **40m** se obtiene a partir de etil 2-cloro-2-oxoacetato (4.5 mL, 5.5 g, 40.0 mmol) y naftaleno (2.2 mL, 2.5 g, 20.0 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) como un aceite amarillo (3.0 g, 66%).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.04 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.26-7.74 (m, 4H), 7.77-7.31 (m, 2H), 4.49 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.45 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

#### 2-(2-Clorofenil)-2-oxoacetato de etilo (40n)

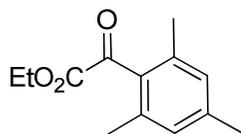


Siguiendo el procedimiento general A, el cetoéster **40n** se obtiene a partir de 1-bromo-2-diclorobenceno (1.7 mL, 2.8 g, 15.0 mmol) y dietil oxalato (1,3 mL, 1.4 g, 10.0 mmol) en

THF:dietiléter (15 mL:15mL) como un aceite amarillo (1.5 g, 72%).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.76 (dd,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.58-7.48 (m, 1H), 7.47-7.35 (m, 2H), 4.42 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.40 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

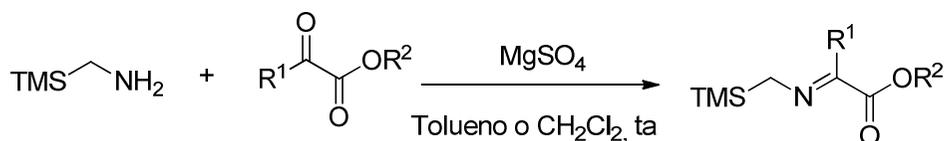
### 2-Mesitil-2-oxoacetato de etilo (40o)



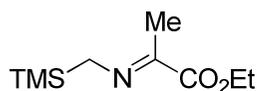
Siguiendo el procedimiento general B, el cetoéster **40o** se obtiene a partir de etil 2-cloro-2-oxoacetato (4.5 mL, 5.5 g, 40.0 mmol) y mesitileno (2.7 mL, 2.4 g, 20.0 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) como un aceite amarillo (2.8 g, 65%).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.30 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.54-4.00 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 1.29 (s, 3H).

➤ Procedimiento general A para la síntesis de las  $\alpha$ -sililiminas<sup>210,211</sup>



### (E)-2-((Trimetilsilil)metilimino)propanoato de etilo (41a)



Sobre una suspensión de 1-(trimetilsilil)metilamina (92.9 mg, 120.5  $\mu\text{L}$ , 0.9 mmol) y  $\text{MgSO}_4$  (aprox. 300 mg) en tolueno (1 mL) se adiciona el piruvato de etilo (104.5 mg, 100.0  $\mu\text{L}$ , 0.9 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h, se filtra sobre Celita® y se concentra a sequedad obteniéndose la  $\alpha$ -sililimina **41a** (177.3 mg, 98%, aceite amarillo) que se utiliza sin purificación previa en la cicloadición 1,3-dipolar.

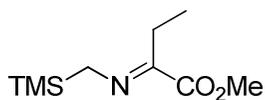
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.28 (dd,  $J = 14.2, 7.1$  Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.07 (s, 9H).

210 a) Q. Meng, Y. Sun, V. Ratovelomanana-Vidal, J. P. Genêt, Z. Zhang, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3842.

b) M. Hayashi, S. Nakamura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 2249.

211. G. C. Hirst, P. J. Parsons, *Org. Synth.* **1990**, 69, 169.

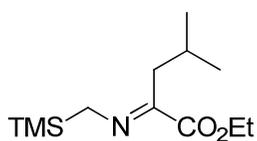
### **(E)-2-((Trimetilsilil)metilimino)butanoato de metilo (41b)**



Seguendo el procedimiento general A, la imina **41b** se obtiene a partir de 1-(trimetilsilil)metilamina (92.9 mg, 120.5  $\mu$ L, 0.9 mmol) y metilo-2-oxobutanoato (104.4 mg, 94.9  $\mu$ L, 0.9 mmol) en tolueno (1 mL) como sólido amarillo (164.6 mg, 91%).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.72 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.42 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 0.98 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.00 (s, 9H).

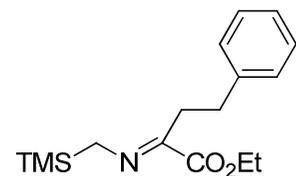
### **(E)-4-Metil-2-((trimetilsilil)metilimino)pentanoato de etilo (41c)**



Seguendo el procedimiento general A, la imina **41c** se obtiene a partir de 1-(trimetilsilil)metilamina (92.9 mg, 120.5  $\mu$ L, 0.9 mmol) y etil 4-metil-2-oxopentanoato (142.2 mg, 0.9 mmol) en tolueno (1 mL) como un sólido amarillo (199.0 mg, 91%).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.27 (dd,  $J = 14.4, 7.2$  Hz, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.34 (s, 1H), 2.37 (dd,  $J = 19.3, 7.3$  Hz, 2H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.33 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.98-0.89 (m, 6H), 0.06 (s, 9H).

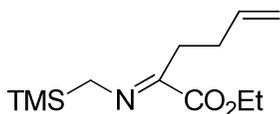
### **(E)-4-Fenil-2-((trimetilsilil)metilimino)butanoato de etilo (41d)**



Seguendo el procedimiento general A, la imina **41d** se obtiene a partir de 1-(trimetilsilil)metilamina (92.9 mg, 120.5  $\mu$ L, 0.9 mmol) y etil 2-oxo-4-fenilbutirato (185.6 mg, 170.2  $\mu$ L, 0.9 mmol) en tolueno (1 mL) como un aceite amarillo (240.9 mg, 92%).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.45-7.20 (m, 5H), 4.27 (dd,  $J = 14.4, 7.2$  Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.78-2.72 (m, 2H), 1.57-1.51 (m, 2H), 1.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.05 (s, 9H).

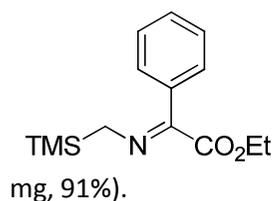
### **(E)-2-((Trimetilsilil)metilimino)hex-5-enoato de etilo (41e)**



Seguendo el procedimiento general A, la imina **41e** se obtiene a partir de 1-(trimetilsilil)metilamina (92.9 mg, 120.5  $\mu$ L, 0.9 mmol) y etil 4-metil-2-oxopentanoato (142.2 mg, 0.9 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) como un sólido amarillo (201.7 mg, 93%).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.81 (dt,  $J = 16.8, 8.8$  Hz, 1H), 5.11-4.99 (m, 2H), 4.30 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.56 (dd,  $J = 15.5, 7.3$  Hz, 1H), 2.22 (dd,  $J = 14.7, 7.3$  Hz, 2H), 1.34 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.08 (s, 9H).

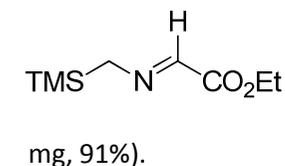
**(E)-2-Fenil-2-((trimetilsilil)metilimino)acetato de etilo (46f)**



Siguiendo el procedimiento general A, la imina **46f** se obtiene a partir de 1-(trimetilsilil)metilamina (92.9 mg, 120.5  $\mu\text{L}$ , 0.9 mmol) y etil 2-oxo-2-fenilacetato (160.2 mg, 0.9 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) como un sólido amarillo (215.4 mg, 91%).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.02 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.66-7.39 (m, 4H), 4.43 (dd,  $J = 14.4, 7.2$  Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 1.41 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.11 (s, 9H).

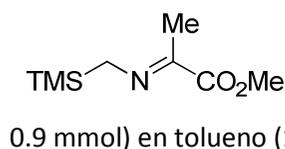
**(E)-2-((Trimetilsilil)metilimino)acetato de etilo (41p)**



Siguiendo el procedimiento general A, la imina **41p** se obtiene a partir de 1-(trimetilsilil)metilamina (92.9 mg, 120.5  $\mu\text{L}$ , 0.9 mmol) y etil glioxalato (91.8 mg, 89.2  $\mu\text{L}$ , 0.9 mmol) en tolueno (1.0 mL) como un aceite amarillo (153.1 mg, 91%).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.55 (s, 1H), 4.32 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 1.35 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.08 (s, 9H).

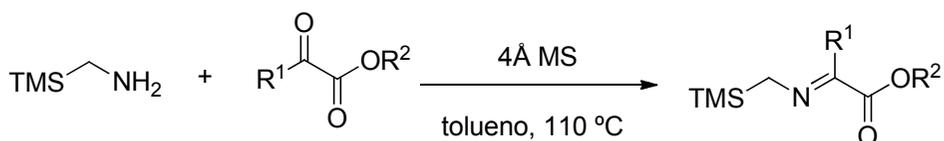
**(E)-2-((Trimetilsilil)metilimino)propanoato de metilo (41r)**



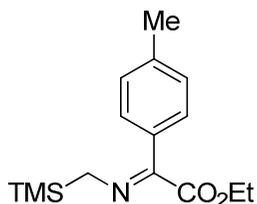
Siguiendo el procedimiento general A, la imina **41r** se obtiene a partir de 1-(trimetilsilil)metilamina (92.9 mg, 120.5  $\mu\text{L}$ , 0.9 mmol) y metil piruvato (115.3 mg, 81.3  $\mu\text{L}$ , 0.9 mmol) en tolueno (1 mL) como sólido amarillo **1r** (156.5 mg, 93%).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.80 (s, 3H), 2.75 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 0.07 (s, 9H).

➤ Procedimiento general B para la síntesis de las  $\alpha$ -sililiminas aromáticas y heteroaromáticas<sup>213</sup>



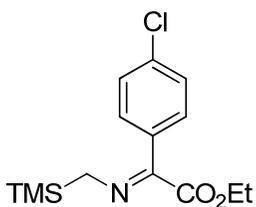
**(E)-2-(4-Tolil)-2-((trimetilsilil)metilimino)acetato de etilo (41g)**



Sobre una suspensión de 1-(trimetilsilil)metilamina (92.9 mg, 120.5  $\mu$ L, 0.9 mmol) y tamiz molecular 4 Å (1 g) en tolueno (1 mL) se adiciona etil 2-oxo-2-(4-tolil)acetato (172.8 mg, 0.9 mmol). La suspensión resultante se calienta a reflujo durante 2 h, tras lo cual se deja alcanzar temperatura ambiente, se filtra sobre Celita® y se concentra a sequedad obteniéndose la imina **41g** (224.4 mg, 90%, aceite amarillo) que se utiliza sin purificación previa en la cicloadición 1,3-dipolar.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.91 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.42-7.22 (m, 2H), 4.44 (dd,  $J$  = 14.2, 7.1 Hz, 2H), 2.44 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.42 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 0.10 (s, 9H).

**(E)-2-(4-Clorofenil)-2-((trimetilsilil)metilimino)acetato de etilo (41h)**

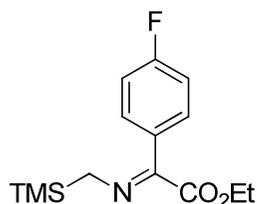


Siguiendo el procedimiento general B, la imina **41h** se obtiene a partir de 1-(trimetilsilil)metilamina (92.9 mg, 120.5  $\mu$ L, 0.9 mmol) y etil 2-(4-clorofenil)-2-oxoacetato (190.8 mg, 0.9 mmol) en tolueno (1 mL) como un aceite amarillo (240.5 mg, 90%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.69 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.51-7.20 (m, 2H), 4.26 (dd,  $J$  = 14.2, 7.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 2H), 1.25 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 0.08 (s, 9H).

213. O. Tsuge, S. Kanemasa, A. Hatada, K. Matsuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 2537.

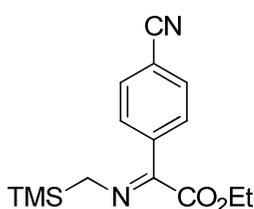
**(E)-2-(4-Fluorofenil)-2-(((trimetilsilil)metil)imina)acetato de etilo (41i)**



Siguiendo el procedimiento general B, la imina **41i** se obtiene a partir de 1-(trimetilsilil)metilamina (92.9 mg, 120.5  $\mu$ L, 0.9 mmol) y etil 2-(4-fluorofenil)-2-oxoacetato (176.4 mg, 0.9 mmol) en tolueno (1 mL) como un aceite amarillo (217.4 mg, 86%).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.64-7.43 (m, 2H), 7.21-7.09 (m, 2H), 4.08 (dd,  $J = 16.2$ , 7.4 Hz, 2H), 2.25 (s, 2H), 1.14 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.01 (s, 9H).

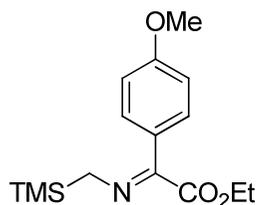
**(E)-2-(4-Cianofenil)-2-(((trimetilsilil)metil)imina)acetato de etilo (41j)**



Siguiendo el procedimiento general B, la imina **41j** se obtiene a partir de 1-(trimetilsilil)metilamina (92.9 mg, 120.5  $\mu$ L, 0.9 mmol) y etil 2-(4-cianofenil)-2-oxoacetato (182.8 mg, 154.9  $\mu$ L, 0.9 mmol) en tolueno (1 mL) como un metil aceite amarillo (228.0 mg, 88%, aceite amarillo).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.74-7.47 (m, 4H), 4.34 (dd,  $J = 14.8$ , 7.3 Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 1.28 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.02 (s, 9H).

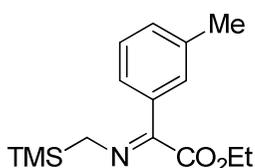
**(E)-2-(4-Metoxifenil)-2-(((trimetilsilil)metil)imina)acetato de etilo (41k)**



Siguiendo el procedimiento general B, la imina **41k** se obtiene a partir de 1-(trimetilsilil)metilamina (92.9 mg, 120.5  $\mu$ L, 0.9 mmol) y etil 2-(4-metoxifenil)-2-oxoacetato (187.2 mg, 0.9 mmol) en tolueno (1 mL) como un sólido amarillo (242.6 mg, 92%).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.16-7.55 (m, 4H), 4.50 (dd,  $J = 12.5$ , 5.4 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.26 (s, 2H), 1.33 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.01 (s, 9H).

**(E)-2-(*m*-Tolil)-2-(((trimetilsilil)metil)imina)acetato de etilo (41l)**

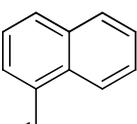


Siguiendo el procedimiento general B, la imina **41l** se obtiene a partir de 1-(trimetilsilil)metilamina (92.9 mg, 120.5  $\mu$ L, 0.9 mmol) y etil 2-oxo-2-3-tolilacetato (172.9 mg, 156.4  $\mu$ L, 0.9 mmol) en tolueno (1 mL) como un aceite

amarillo (226.8 mg, 91%, aceite amarillo).

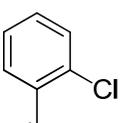
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.42-7.09 (m, 2H), 7.17-6.67 (m, 2H), 4.20 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.19 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.00 (s, 9H).

**(E)-2-(Naftaleno-2-il)-2-((trimetilsilil)metilimino)acetato de etilo (41m)**

 Siguiendo el procedimiento general B, la imina **41m** se obtiene a partir de 1-(trimetilsilil)metilamina (92.9 mg, 120.5  $\mu\text{L}$ , 0.9 mmol) y etil 2-(naftaleno-2-yl)-2-oxoacetato (205.2 mg, 0.9 mmol) en tolueno (1mL) como un sólido amarillo (250.7 mg, 89%).

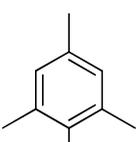
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.04 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.22-6.80 (m, 4H), 7.17 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.34 (dd,  $J = 14.4, 7.1$  Hz, 2H), 2.36 (s, 2H), 1.44 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.00 (s, 9H).

**(E)-2-(2-Clorofenil)-2-(((trimetilsilil)metil)imina)acetato de etilo (41n)**

 Siguiendo el procedimiento general B, la imina **41n** se obtiene a partir de 1-(trimetilsilil)metilamina (92.9 mg, 120.5  $\mu\text{L}$ , 0.9 mmol) y etil 2-(2-clorofenil)-2-oxoacetato (190.8 mg, 0.9 mmol) en tolueno (1 mL) como un sólido amarillo (203.2 mg, 76%).

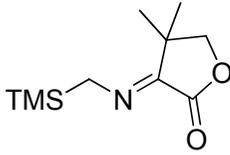
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.46-6.90 (m, 4H), 4.12 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.74 (s, 2H), 1.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.00 (s, 9H).

**(E)-2-Mesitil-2-(((trimetilsilil)metil)imina)acetato de etilo (41o)**

 Siguiendo el procedimiento general B, la imina **41o** se obtiene a partir de 1-(trimetilsilil)metilamina (92.9 mg, 120.5  $\mu\text{L}$ , 0.9 mmol) y etil 2-mesitil-2-oxoacetato (198.2 mg, 0.9 mmol) en tolueno (1 mL) como un aceite amarillo (186.7 mg, 68%).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.07 (m, 2H), 4.33 (q,  $J = 6.9, 6.4$  Hz, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.89 (s, 3H), 1.29 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.01 (s, 9H).

**(E)-4,4-Dimetil-3-((trimetilsilil)metilimino)dihidrofuran-2(3H)-ona (41q)**

 Siguiendo el procedimiento general B, la imina **41q** se obtiene a partir de 1-(trimetilsilil)metilamina (92.9 mg, 120.5  $\mu$ L, 0.9 mmol) y dihidro-4,4-dimetil-2,3-furiona (115.3 mg, 0.9 mmol), en tolueno (1 mL) como un sólido amarillo (176.4 mg, 92%).

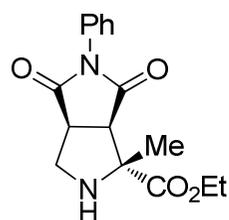
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.21 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 1.18 (s, 6H), 0.00 (s, 9H).

**5.3.2. Cicloadición 1,3-dipolar entre  $\alpha$ -sililiminoésteres catalizada por  $\text{Cu}^I/\text{DTBM-Segphos}$**

➤ *Procedimiento general para la cicloadición 1,3 dipolar de  $\alpha$ -sililiminoésteres con N-fenilmaleimida*



**(1R, 3aS, 6aR)-1-Metil-4,6-dioxo-5-feniloctahidropirrololo[3,4-c]pirrol-1-carboxilato de etilo (*trans*-42a)**



Sobre una disolución de (*R*)-DTBM-Segphos (**X**) (11.8 mg, 0.01 mmol) y  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (3.8 mg, 0.01 mmol) en tolueno (0.2 mL), bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente, se adiciona sucesivamente una disolución de *N*-fenilmaleimida (17.3 mg, 0.1 mmol) en tolueno (0.4 mL) y una disolución de la sililimina **41a** (40.2 mg, 0.2 mmol) en tolueno (0.4 mL). La

mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente y se sigue mediante cromatografía en capa fina. Tras la desaparición del material de partida (aprox. 12 h) se filtra sobre Celita® y se lava con una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1 mL). La fase acuosa se extrae con AcOEt (2 x 2 mL) y el combinado de fases orgánicas se seca ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 2:1) proporcionando la pirrolidina **42a** (21.5 mg, 71%, sólido blanco).

Pf: 141.2-143.3 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : -23.2 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>), 92% ee.

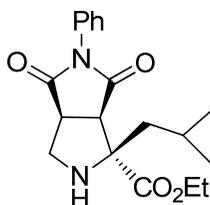
**HPLC**: Daicel Chiralpak IA, <sup>i</sup>PrOH-hexano 20/80, flujo 0.7 mL/min (λ = 210 nm), *t*<sub>R</sub>: 34.0 min (1*S*, 3*aR*, 6*aS*)-*trans*-**42a** y 38.5 min (1*R*, 3*aS*, 6*aR*)-*trans*-**42a**.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.51-7.35 (m, 3H), 7.30-7.23 (m, 2H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J* = 10.1, 7.5 Hz, 1H), 2.29 (bs, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 178.1, 175.1, 174.9, 131.9, 129.11, 128.6, 126.4, 68.8, 62.0, 48.9, 48.1, 45.7, 21.8, 14.2.

**EMAR** (FAB+): Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]: 303.1345, encontrado: 303.1339.

**(1*R*, 3*aS*, 6*aR*)-1-Isobutil-4,6-dioxo-5-feniloctahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de etilo (*trans*-**42c**)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de la *N*-fenilmaleimida (17.3 mg, 0.1 mmol) con la imina **41c** (48.6 mg, 0.2 mmol), el ligando **X** (11.8 mg, 0.01 mmol) y Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (3.8 mg, 0.01 mmol) en tolueno (1.5 mL) a temperatura ambiente durante 3 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 2:1), a la pirrolidina **42c** (20.0 mg, 58%, aceite amarillo).

$[\alpha]_D^{20}$ : -25.0 (c = 1.1, CHCl<sub>3</sub>), 92% ee.

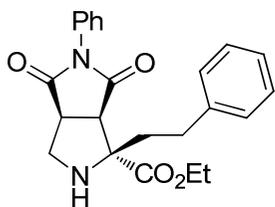
**HPLC**: Daicel Chiralpak IC, <sup>i</sup>PrOH-hexano 30/70, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), *t*<sub>R</sub>: 14.7 min (1*R*, 3*aS*, 6*aR*)-*trans*-**42c** y 16.8 min (1*S*, 3*aR*, 6*aS*)-*trans*-**42c**.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.52-7.43 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 4.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.38-3.22 (m, 1H), 3.09 (dd, *J* = 10.1, 7.8 Hz, 1H), 2.49 (bs, 1H), 2.18 (dd, *J* = 14.1, 5.1 Hz, 1H), 1.77-1.63 (m, 1H), 1.48 (dd, *J* = 14.1, 7.4 Hz, 1H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 178.0, 174.8, 174.4, 132.0, 129.1, 128.6, 126.5, 72.4, 61.8, 50.1, 48.0, 45.1, 44.0, 25.3, 24.0, 23.6, 14.2.

**EMAR** (FAB+): Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]: 345.1814, encontrado: 345.1825.

**(1R, 3aS, 6aR)-4,6-Dioxo-1-fenil-5-feniloctahidropirrolol[3,4-c]pirrol-1-carboxilato de etilo (*trans*-42d)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de la *N*-fenilmaleimida (17.3 mg, 0.1 mmol) con la imina **41d** (31.8 mg, 0.2 mmol), el ligando **X** (11.8 mg, 0.01 mmol) y  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (3.8 mg, 0.01 mmol) en tolueno (1.5 mL) a temperatura ambiente durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 2:1), a la pirrolidina **42d** (30.6 mg, 78%, como un aceite amarillo).

$[\alpha]_D^{20}$ : -62.1 ( $c = 1.2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 98% *ee*.

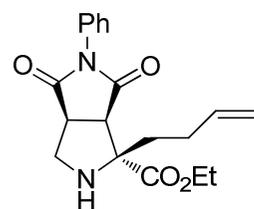
**HPLC**: Daicel Chiralpak IC,  $i$ PrOH-hexano 30/70, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_R$ : 33.5 min (1*S*, 3*aR*, 6*aS*)-*trans*-**42d** y 42.4 min (1*R*, 3*aS*, 6*aR*)-*trans*-**42d**.

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.52-7.35 (m, 3H), 7.34-7.21 (m, 4H), 7.21-7.14 (m, 3H), 4.27 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.95 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.54 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.38 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 3.08 (dd,  $J = 10.0, 7.8$  Hz, 1H), 2.87 (td,  $J = 12.6, 4.3$  Hz, 1H), 2.48 (td,  $J = 12.6, 4.8$  Hz, 1H), 2.34 (td,  $J = 12.7, 4.3$  Hz, 1H), 2.01 (td,  $J = 12.7, 4.9$  Hz, 1H), 1.36 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  177.9, 174.9, 174.0, 141.0, 131.9, 129.1, 128.7, 128.4, 126.5, 126.0, 72.6, 62.0, 48.7, 47.8, 45.2, 37.4, 31.4, 14.4.

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$  [M+H]: 393.1814, encontrado: 393.1803.

**(1R, 3aS, 6aR)-1-(But-3-enil)-4,6-dioxo-5-feniloctahidropirrolol[3,4-c]pirrol-1-carboxilato de etilo (*trans*-42e)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de la *N*-fenilmaleimida (17.3 mg, 0.1 mmol) con la imina **41e** (48.2 mg, 0.2 mmol), el ligando **X** (11.8 mg, 0.01 mmol) y  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (3.8 mg, 0.01 mmol) en tolueno (1.5 mL) a temperatura ambiente durante 3 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 2:1), a la pirrolidina **42e** (27.4 mg, 80%, aceite amarillo).

$[\alpha]_D^{20}$ : -34.5 ( $c = 1.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 96% *ee*.

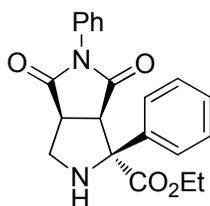
**HPLC:** Daicel Chiralpak IA, <sup>i</sup>PrOH-hexano 20/80, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_R$ : 19.7 min (1*S*, 3*aR*, 6*aS*)-*trans*-**42e** y 37.8 min (1*R*, 3*aS*, 6*aR*)-*trans*-**42e**.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.52-7.30 (m, 3H), 7.30-7.19 (m, 2H), 5.81-5.67 (m, 1H), 5.10-4.83 (m, 2H), 4.23 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.81 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 3.49 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.30 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 3.02 (dd,  $J = 10.1, 7.7$  Hz, 1H), 2.44 (bs, 1H), 2.25-2.07 (m, 2H), 1.99-1.85 (m, 1H), 1.79-1.60 (m, 1H), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  177.9, 174.8, 174.0, 137.3, 131.9, 129.1, 128.6, 126.4, 115.2, 72.5, 61.9, 49.0, 47.9, 45.2, 34.9, 29.4, 14.3.

**EMAR** (FAB+): Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]: 343.1658, encontrado: 343.1659.

**(1*S*, 3*aS*, 6*aR*)-4,6-Dioxo-1,5-difeniloctahidropirrolol[3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de etilo (*trans*-**42f**).**



Seguendo el procedimiento general, la cicloadición de la *N*-fenilmaleimida (17.3 mg, 0.1 mmol) con la imina **41f** (78.9 mg, 0.3 mmol), el ligando **X** (11.8 mg, 0.01 mmol) y Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (3.8 mg, 0.01 mmol) en tolueno (1.5 mL) a 60 °C durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 2:1), a la pirrolidina **42f** (22.2 mg, 61%, sólido blanco).

**Pf:** 180.3-182.5 °C.

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -208.1 ( $c = 1.1$ , CHCl<sub>3</sub>), 93% *ee*.

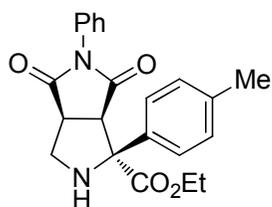
**HPLC:** Daicel Chiralpak IC, <sup>i</sup>PrOH-hexano 30/70, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 26.6 min (1*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*trans*-**42f** y 38.2 min (1*R*, 3*aR*, 6*aS*)-*trans*-**42f**.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.60-7.42 (m, 2H), 7.41-7.27 (m, 6H), 7.18-6.93 (m, 2H), 4.36-4.19 (m, 3H), 3.77 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 3.42 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 3.09 (dd,  $J = 9.7, 7.2$  Hz, 1H), 2.72 (bs, 1H), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  177.9, 174.0, 173.4, 136.2, 131.9, 128.9, 128.6, 128.4, 128.3, 126.2, 125.9, 75.8, 62.4, 50.3, 47.6, 45.6, 14.1.

**EMAR** (FAB+): Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]: 365.1501, encontrado: 365.1501.

**(1S, 3aS, 6aR)-4,6-Dioxo-5-fenil-1-4-toliloctahidropirrollo[3,4-c]pirrol-1-carboxilato de etilo (*trans*-42g)**



mg, 64%, sólido blanco).

Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de la *N*-fenilmaleimida (17.3 mg, 0.1 mmol) con la imina **41g** (83.1 mg, 0.3 mmol), el ligando **X** (11.8 mg, 0.01 mmol) y  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (3.8 mg, 0.01 mmol) en tolueno (1.5 mL) a 60 °C durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 2:1), a la pirrolidina **42g** (24.2

**Pf:** 193.2-195.3 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : -182.3 ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 94% *ee*.

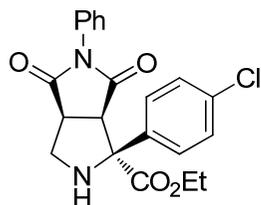
**HPLC:** Daicel Chiralpak IC, *i*PrOH-hexano 50/50, flujo 1.0 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 12.0 min (1S, 3aS, 6aR)-*trans*-**42g** y 24.9 min (1R, 3aR, 6aS)-*trans*-**42g**.

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.46-7.28 (m, 5H), 7.15 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.12-7.06 (m, 2H), 4.59-3.98 (m, 3H), 3.75 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 3.41 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 3.07 (dd,  $J = 9.7, 7.1$  Hz, 1H), 2.69 (bs, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.0, 174.1, 173.5, 138.2, 133.2, 131.9, 129.1, 129.0, 128.3, 126.2, 125.8, 75.7, 62.4, 50.3, 47.6, 45.6, 21.2, 14.1.

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4$  [M+H]: 379.1658, encontrado: 379.1661.

**(1S, 3aS, 6aR)-1-(4-Clorofenil)-4,6-dioxo-5-feniloctahidropirrollo[3,4-c]pirrol-1-carboxilato de etilo (*trans*-42h)**



pirrolidina **42h** (23.9 mg, 60%, sólido blanco).

Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de la *N*-fenilmaleimida (17.3 mg, 0.1 mmol) con la imina **41h** (89.4 mg, 0.3 mmol), el ligando **X** (11.8 mg, 0.01 mmol) y  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (3.8 mg, 0.01 mmol) en tolueno (1.5 mL) a temperatura ambiente durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 2:1), a la

**Pf:** 158.3-160.2 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : -235.7 ( $c = 0.9$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 93% *ee*.

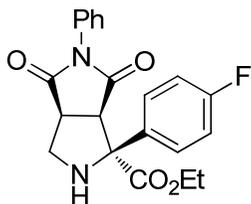
**HPLC:** Daicel Chiralpak IC, <sup>i</sup>PrOH-hexano 30/70, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 19.8 min (1*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*trans*-**42h** y 23.1 min (1*R*, 3*aR*, 6*aS*)-*trans*-**42h**.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.53-7.44 (m, 2H), 7.42-7.23 (m, 5H), 7.08 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 4.39-4.15 (m, 3H), 3.76 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 3.42 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.17-2.99 (m, 1H), 2.70 (bs, 1H), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  177.7, 173.9, 173.0, 134.8, 134.5, 131.8, 129.0, 128.6, 128.5, 127.4, 126.1, 75.3, 62.6, 50.2, 47.6, 45.4, 14.1.

**EMAR** (FAB+): Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]: 399.1112, encontrado: 399.1116.

**(1*S*, 3*aS*, 6*aR*)-1-(4-Fluorofenil)-4,6-dioxo-5-feniloctahidropirrololo[3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de etilo (*trans*-**42i**)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de la *N*-fenilmaleimida (34.6 mg, 0.2 mmol) con la imina **41i** (168.6 mg, 0.6 mmol), el ligando **X** (11.8 mg, 0.01 mmol) y Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (3.8 mg, 0.01 mmol) en tolueno (1.5 mL) a 60 °C durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 2:1), a la pirrolidina **42i** (34,4 mg, 45%, sólido

blanco).

**Pf:** 160.4-164.3 °C.

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -187.0 ( $c = 4.0$ , CHCl<sub>3</sub>), 92% *ee*.

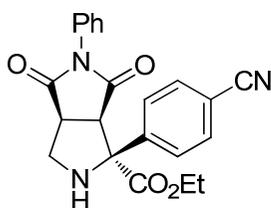
**HPLC:** Daicel Chiralpak IC, <sup>i</sup>PrOH-hexano 30/70, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 16.7 min (1*S*, 3*aS*, 6*aR*)-*trans*-**42i** y 19.1 (1*R*, 3*aR*, 6*aS*)-*trans*-**42i**.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.51 (dd,  $J = 8.9, 5.3$  Hz, 2H), 7.42-7.28 (m, 3H), 7.13-6.90 (m, 4H), 4.27 (dd,  $J = 7.5, 5.3$  Hz, 2H), 3.75 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 3.40 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.08 (dd,  $J = 9.8, 7.1$  Hz, 1H), 2.71 (m, 1H), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  177.8, 174.0, 164.4, 161.1, 132.1, 132.0, 131.8, 129.0, 128.5, 127.8, 127.7, 126.1, 115.5, 115.2, 75.3, 62.6, 50.2, 47.6, 45.5, 14.1.

**EMAR** (FAB+): Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]: 383.1407, encontrado: 383.1385.

**(1S, 3aS, 6aR)-1-(4-Cianofenil)-4,6-dioxo-5-feniloctahidropirrolo[3,4-c]pirrol-1-carboxilato de etilo (*trans*-42j)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de la *N*-fenilmaleimida (34.6 mg, 0.2 mmol) con la imina **41j** (172.8 mg, 0.6 mmol), el ligando **X** (11.8 mg, 0.01 mmol) y  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (3.8 mg, 0.01 mmol) en tolueno (1.5 mL) a 60 °C durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 2:1), a la pirrolidina **42j** (50.6 mg, 65%, sólido blanco).

**Pf:** 210.1-212.4 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : -11.5 ( $c = 0.4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 92% *ee*.

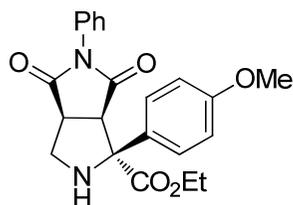
**HPLC:** Daicel Chiralpak IB,  $i$ PrOH-hexano 30/70, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 18.1 min (1S, 3aS, 6aR)-*trans*-**42j** y 21.9 min (1R, 3aR, 6aS)-*trans*-**42j**.

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.72-7.56 (m, 4H), 7.45-7.29 (m, 3H), 7.05 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 4.29 (dd,  $J = 14.3, 7.3$  Hz, 2H), 3.77 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 3.46 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.12 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 2.73 (m, 1H), 1.26 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  177.4, 173.7, 172.4, 141.6, 132.1, 129.1, 128.6, 126.9, 126.1, 118.5, 112.5, 75.4, 62.9, 50.4, 47.6, 45.2, 14.0.

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4$  [M+H]: 390.1454, encontrado: 390.1447.

**(1S, 3aS, 6aR)-1-(4-Metoxifenil)-4,6-dioxo-5-feniloctahidropirrolo[3,4-c]pirrol-1-carboxilato de etilo (*trans*-42k)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de la *N*-fenilmaleimida (17.3 mg, 0.1 mmol) con la imina **41k** (87.9 mg, 0.3 mmol), el ligando **X** (11.8 mg, 0.01 mmol) y  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (3.8 mg, 0.01 mmol) en tolueno (1.5 mL) a 60 °C durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 2:1), a la pirrolidina **42k** (31.1 mg, 79%, sólido blanco).

**Pf:** 194.8-196.9 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : -128.2 ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). 96% *ee*.

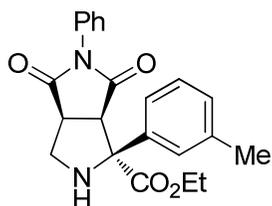
**HPLC:** Daicel Chiralpak IC, <sup>i</sup>PrOH-hexano 40/60, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 24.5 min (1S, 3aS,6aR)-*trans*-**42k** y 43.3 min (1R, 3aR, 6aS)-*trans*-**42k**.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.45 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.41-7.28 (m, 3H), 7.14-7.03 (m, 2H), 6.87 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.36-4.17 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 3.40 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.07 (dd,  $J = 9.8, 7.2$  Hz, 1H), 2.70 (bs, 1H), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  178.0, 174.2, 173.6, 159.6, 131.9, 129.0, 128.3, 128.2, 127.1, 126.2, 113.7, 75.5, 62.4, 55.1, 50.2, 47.5, 45.6, 14.1.

**EMAR (FAB+):** Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H]: 395.1607, encontrado: 395.1603.

**(1S, 3aS, 6aR)-4,6-Dioxo-5-fenil-1-(3-tolil)octahidropirrololo[3,4-c]pirrol-1-carboxilato de etilo (*trans*-**42l**)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de la *N*-fenilmaleimida (34.6 mg, 0.2 mmol) la imina **41l** (166.2 mg, 0.6 mmol), el ligando **X** (11.8 mg, 0.01 mmol) y Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (3.8 mg, 0.01 mmol) en tolueno (1.5 mL) a 60 °C durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 2:1), a la pirrolidina **42l** (48.4 mg, 64%,

aceite amarillo).

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -183.2 ( $c = 1.2$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 95% *ee*.

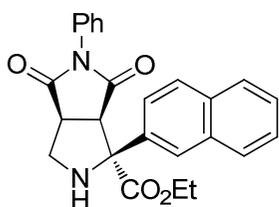
**HPLC:** Daicel Chiralpak IA, <sup>i</sup>PrOH-hexano 30/70, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 16.3 min (1S, 3aS, 6aR)-*trans*-**42l** y 26.7 min (1R, 3aR, 6aS)-*trans*-**42l**.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.43-7.18 (m, 6H), 7.15-7.01 (m, 3H), 4.33-4.21 (m, 2H), 3.61 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 3.26 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 2.92 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.12 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  177.9, 174.0, 173.4, 137.9, 136.1, 131.9, 129.4, 128.9, 128.3, 128.2, 126.4, 126.2, 123.0, 75.8, 62.4, 50.3, 47.5, 45.6, 21.5, 14.1.

**EMAR (FAB+):** Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]: 379.1658, encontrado: 379.1667.

**(1S, 3aS, 6aR)-1-(Naftalen-2-il)-4,6-dioxo-5-feniloctahidropirrolo[3,4-c]pirrol-1-carboxilato de etilo (*trans*-42m)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de la *N*-fenilmaleimida (17.3 mg, 0.1 mmol) con la imina **41m** (93.6 mg, 0.3 mmol), el ligando **X** (11.8 mg, 0.01 mmol) y  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (3.8 mg, 0.01 mmol) en tolueno (1.5 mL) a 60 °C durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 2:1), a la pirrolidina **42m** (32.3 mg, 78%, sólido blanco).

**Pf:** 197.2-199.4 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : -189.2 ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 94% *ee*.

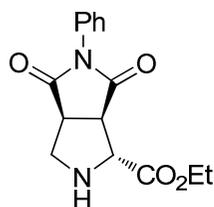
**HPLC:** Daicel Chiralpak IC,  $i$ PrOH-hexano 30/70, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 33.8 min (1S, 3aS, 6aR)-*trans*-**42m** y 39.6 min (1R, 3aR, 6aS)-*trans*-**42m**.

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.04 (bs, 1H), 7.86-7.74 (m, 3H), 7.58 (dd,  $J = 8.7, 1.9$  Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 3H), 7.06-6.95 (m, 2H), 4.40 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.32-4.18 (m, 2H), 3.81 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 3.46 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.16 (dd,  $J = 9.7, 7.3$  Hz, 1H), 2.83 (bs, 1H), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  177.9, 174.0, 173.3, 133.9, 133.3, 133.1, 131.8, 128.9, 128.3, 128.2, 128.0, 127.8, 126.3, 126.2, 126.1, 124.7, 124.1, 76.0, 62.5, 50.3, 47.6, 45.7, 14.1.

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4$  [M+H]: 415.1658, encontrado: 415.1661.

**(1R, 3aS, 6aR)-4,6-Dioxo-5-feniloctahidropirrolo[3,4-c]pirrol-1-carboxilato de etilo (*trans*-42p)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de la *N*-fenilmaleimida (17.3 mg, 0.1 mmol) con la imina **41p** (56.1 mg, 0.3 mmol), el ligando **X** (11.8 mg, 0.01 mmol) y  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (3.8 mg, 0.01 mmol) en tolueno (1.5 mL) a temperatura ambiente durante 3 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 2:1), a la pirrolidina **42p** (14.4 mg, 50%, aceite amarillo).

$[\alpha]_D^{20}$ : -25.3 ( $c = 0.8$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 81% *ee*.

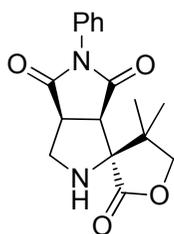
**HPLC:** Daicel Chiralpak IB, <sup>i</sup>PrOH-hexano 25/75, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_R$ : 20.7 min (1*S*, 3*aR*, 6*aS*)-*trans*-**42p** y 24.5 min (1*R*, 3*aS*, 6*aR*)-*trans*-**42p**.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.51-7.35 (m, 3H), 7.33-7.27 (m, 2H), 4.31-4.19 (m, 3H), 3.78 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 3.54 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 3.39 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 3.26 (dd,  $J = 10.1, 8.1$  Hz, 1H), 2.34 (bs, 1H), 1.33 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  177.8, 176.8, 172.1, 131.9, 129.1, 128.7, 126.4, 63.4, 61.9, 49.2, 47.9, 44.4, 14.2.

**EMAR (FAB+):** Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]: 289.1188, encontrado: 289.1187.

**(1'*S*, 3*a'S*, 6*a'R*)-4,4-Dimetil-5'-feniltetrahidro-2H,2'H-espiro[furan-3,1'-pirrolo[3,4-*c*]pirrol]-2,4',6'(5'H,6*a'H*)-triona (*trans*-**42q**)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de la *N*-fenilmaleimida (50.0 mg, 0.1 mmol) con la imina **41q** (123.0 mg, 0.3 mmol), el ligando **X** (11.8 mg, 0.01 mmol) y Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (3.8 mg, 0.01 mmol) en tolueno (1.5 mL) a temperatura ambiente durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:1), a la pirrolidina **42q** (80.0 mg, 88%, sólido blanco).

**Pf:** 179.3-181.5 °C.

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -36.1 ( $c = 0.5$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 99% *ee*.

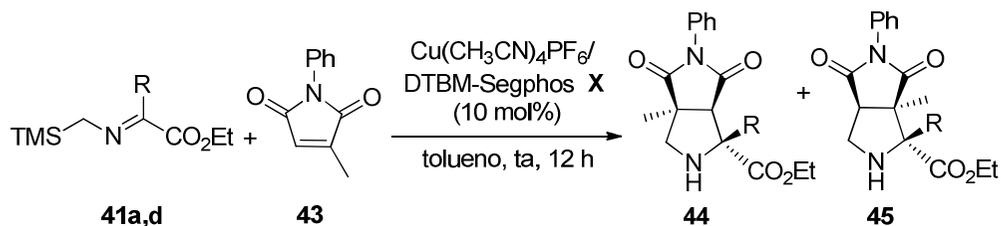
**HPLC:** Daicel Chiralpak IC, <sup>i</sup>PrOH-hexano 30/70, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 27.8 min (1'*S*, 3*a'S*, 6*a'R*)-*trans*-**42q** y 33.7 min (1'*R*, 3*a'R*, 6*a'S*)-*trans*-**42q**.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.44 (dq,  $J = 14.0, 7.1$  Hz, 3H), 7.25 (m,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 4.09 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 3.94 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 3.71 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 3.51 (dd,  $J = 13.7, 9.5$  Hz, 2H), 3.43-3.31 (m, 1H), 1.96 (bs, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.09 (s, 3H).

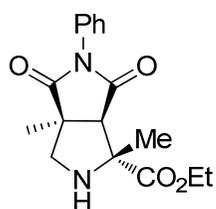
**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  177.6, 175.2, 174.8, 131.8, 129.3, 128.9, 126.5, 79.2, 74.6, 47.5, 47.1, 45.9, 40.9, 22.9, 16.4.

**EMAR (FAB+):** Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+]: 314.1267, encontrado: 314.1273.

➤ *Cicloadición con la maleimida 43*



**(1R, 3aS, 6aR)-1,3a-Dimetil-4,6-dioxo-5-feniloctahidropirrolol[3,4-c]pirrol-1-carboxilato de etilo (44a)**



Seguindo el procedimiento general, la cicloadición de la maleimida **43** (37.4 mg, 0.2 mmol) con la imina **41a** (120.6 mg, 0.6 mmol), el ligando **X** (11.8 mg, 0.01 mmol) y  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (3.8 mg, 0.01 mmol) en tolueno (1.5 mL) a temperatura ambiente durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:1), al cicloaducto **44a** (21.4 mg, 34%, sólido blanco), seguido del cicloaducto **45a** (21.4 mg, 34%, aceite amarillo).

**Pf:** 126.2-129.2 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : -24.0 ( $c = 1.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 98% *ee*.

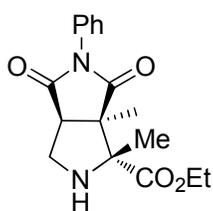
**HPLC:** Daicel Chiralpak IC,  $i$ PrOH-hexano 30/70, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_R$ : 15.3 min (1R, 3aS, 6aR)-**44a** y 21.1 min (1S, 3aR, 6aS)-**44a**.

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.47-7.25 (m, 3H), 7.25-7.11 (s, 2H), 4.19 (qd,  $J = 7.2$ , 2.1 Hz, 2H), 3.48 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.41 (s, 1H), 2.65 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  177.6, 177.3, 173.3, 131.9, 129.1, 128.6, 126.4, 71.0, 61.5, 56.0, 54.4, 48.0, 22.2, 19.5, 14.2.

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$  [M+H]: 317.1501, encontrado: 317.1507.

**(1R, 3aS, 6aR)-1,6a-Dimetil-4,6-dioxo-5-feniloctahidropirrolo[3,4-c]pirrol-1-carboxilato de etilo (45a):**

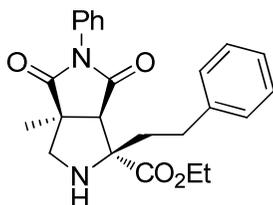


$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.46-7.26 (m, 3H), 7.27-7.04 (m, 2H), 4.17 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.65 (dd,  $J = 10.8, 8.2$  Hz, 1H), 3.40 (dd,  $J = 10.8, 2.5$  Hz, 1H), 2.97 (dd,  $J = 8.1, 2.4$  Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  177.6, 177.3, 173.3, 131.9, 129.1, 128.6, 126.4, 71.0, 61.5, 56.0, 54.4, 48.0, 22.2, 19.5, 14.2.

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$  [M+H]: 317.1501, encontrado: 317.1507.

**(1R, 3aS, 6aR)-3a-Metil-4,6-dioxo-1-fenil-5-feniloctahidropirrolo[3,4-c]pirrol-1-carboxilato de etilo (*trans*-44d)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de la maleimida **43** (37.4 mg, 0.2 mmol) con la imina **41d** (174.7 mg, 0.6 mmol), el ligando **X** (11.8 mg, 0.01 mmol) y  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (3.8 mg, 0.01 mmol) en tolueno (1.5 mL) a temperatura ambiente durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:1), al cicloaducto **44d** (34.1 mg, 42%, sólido blanco), seguido del cicloaducto **45d** (17.0 mg, 21%, aceite amarillo).

**Pf:** 133.3-135.5 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : -15.0 ( $c = 0.9$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 95% *ee*.

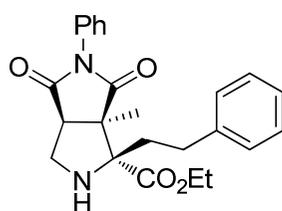
**HPLC:** Daicel Chiralpak IA,  $^i\text{PrOH}$ -hexano 30/70, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_R$ : 16.1 min (1S, 3aR, 6aS)-*trans*-**44d** y 23.2 min (1R, 3aS, 6aR)-*trans*-**44d**.

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.51-7.35 (m, 3H), 7.33-7.24 (m, 3H), 7.23-7.13 (m, 4H) 4.31-4.19 (m, 2H), 3.60 (s, 1H), 3.57 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 2.88 (dt,  $J = 12.6, 4.3$  Hz, 1H), 2.75 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 2.46 (dt,  $J = 12.6, 5.0$  Hz, 1H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.01 (td,  $J = 13.2, 4.5$  Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.37 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  180.9, 174.6, 174.3, 141.1, 132.0, 129.1, 128.6, 128.4, 128.3, 126.5, 126.0, 73.0, 61.9, 55.2, 55.1, 51.5, 37.6, 31.3, 20.3, 14.4.

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$  [M+H]: 407.1971, encontrado: 407.1950.

**(1R, 3aS, 6aR)-6a-Metil-4,6-dioxo-1-fenetil-5-feniloctahidropirrololo[3,4-c]pirrol-1-carboxilato de etilo (45d):**

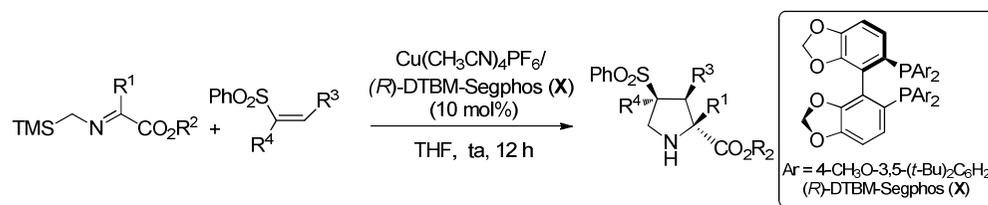


$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.51-7.37 (m, 3H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.23-7.09 (m, 6H) 4.27 (q, 2H), 3.69 (dd,  $J = 10.8$ , 8.3 Hz 1H), 3.48 (dd,  $J = 10.9$ , 2.5 Hz, 1H), 3.03 (dd,  $J = 8.2$ , 2.4 Hz, 1H), 2.62 (m, 3H), 2.41 (dt,  $J = 12.1$ , 3.8 Hz, 1H), 1.66 (dt,  $J = 11.9$ , 4.3 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.38 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

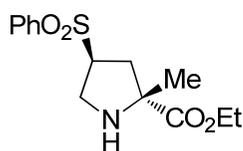
$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  177.2, 176.9, 172.5, 140.9, 131.8, 129.1, 128.6, 128.4, 128.3, 126.3, 126.1, 74.7, 61.5, 56.5, 54.7, 47.4, 37.1, 31.7, 20.1, 14.3.

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$  [M+H]: 407.1971, encontrado: 407.1982.

➤ *Cicloadición con otros dipolarófilos sulfonilados*



**(2R, 4S)-2-Metil-4-(fenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxilato de etilo (*trans*-50a)**



Seguindo el procedimiento general, la cicloadición de la fenilvinilsulfona **47** (50.0 mg, 0.3 mmol) con la imina **41a** (179.4 mg, 0.8 mmol), el ligando **X** (35.4 mg, 0.03 mmol) y  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (11.2 mg, 0.03 mmol) en THF (1.5 mL) a temperatura ambiente durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:3), a la pirrolidina **50a** (66.8 mg, 75%, aceite amarillo).

$[\alpha]_D^{20}$ : -31.2 ( $c = 0.4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 81% *ee*.

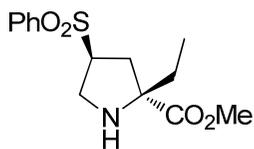
**HPLC**: Daicel Chiralpak IA,  $i$ PrOH-hexano 30/70, flujo 1.0 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_R$ : 18.1 min (*2R, 4S*)-*trans*-50a y 21.4 min (*2S, 4R*)-*trans*-50a.

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.89 (dd,  $J = 7.1$ , 1.6 Hz, 2H), 7.72-7.62 (m, 1H), 7.56 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.14 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.68 (ddd,  $J = 16.3$ , 8.3, 4.6 Hz, 1H), 3.49 (dd,  $J = 12.6$ , 4.5 Hz, 1H), 3.15 (dd,  $J = 12.6$ , 8.3 Hz, 1H), 2.57 (dd,  $J = 13.9$ , 8.8 Hz, 1H), 2.28 (sa, 1H), 2.10 (dd,  $J = 13.9$ , 7.6 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.2, 138.4, 133.9, 129.4, 128.4, 67.4, 64.3, 61.5, 47.5, 37.7, 24.4, 14.1.

EMAR (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{S}$  [M+H]: 298.1113, encontrado: 298.1119.

**(2R, 4S)-2-Etil-4-(fenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (*trans*-50b)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de la fenilvinilsulfona **47** (50.4 mg, 0.3 mmol) con la imina **41b** (160.8 mg, 0.8 mmol), el ligando **X** (35.4 mg, 0.03 mmol) y  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (11.2 mg, 0.03 mmol) en THF (1.5 mL) a temperatura ambiente durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:3), a la pirrolidina **50b** (65.0 mg, 73%, aceite amarillo).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : -25.4 ( $c = 0.6$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 89% *ee*.

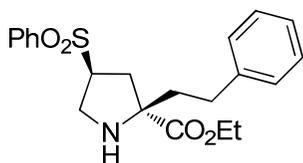
HPLC: Daicel Chiralpak IA,  $i$ PrOH-hexano 20/80, flujo 1.0 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_{\text{R}}$ : 21.2 min (*2R, 4S*)-*trans*-**50b** y 29.0 min (*2S, 4R*)-*trans*-**50b**.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.81 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.50 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 3.38 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.51 (dd,  $J = 13.6$ , 8.8 Hz, 1H), 2.17 (sa, 1H), 2.04 (dd,  $J = 13.8$ , 8.0 Hz, 1H), 1.75 (dd,  $J = 14.3$ , 7.0 Hz, 2H), 0.79 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.4, 138.4, 133.9, 129.4, 128.3, 71.7, 63.6, 52.5, 47.2, 36.1, 31.5, 9.4.

EMAR (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{S}$  [M+H]: 298.1113, encontrado: 298.1118.

**(2R, 4S)-2-Fenetil-4-(fenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxilato de etilo (*trans*-50d)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de la fenilvinilsulfona **47** (50.0 mg, 0.3 mmol) con la imina **41d** (262.0 mg, 0.8 mmol), el ligando **X** (35.4 mg, 0.03 mmol) y  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (11.2 mg, 0.03 mmol) en THF (1.5 mL) a temperatura ambiente durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:2), a la pirrolidina **50d** (83.5 mg, 72%, aceite amarillo).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +12.4 ( $c = 0.5$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 94% *ee*.

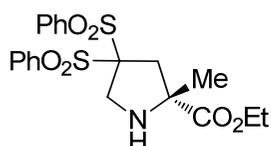
**HPLC:** Daicel Chiralpak IA <sup>i</sup>PrOH-hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_R$ : 21.3 min (2*S*, 4*R*)-*trans*-**50d** y 28.6 min (2*R*, 4*S*)-*trans*-**50d**.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.82 (dd,  $J = 6.9, 2.2$  Hz, 2H), 7.60 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.51 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.20 (dd,  $J = 9.6, 4.6$  Hz, 3H), 7.13 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 4.08 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.61-3.58 (m, 1H), 3.40 (dd,  $J = 12.3, 5.3$  Hz, 1H), 3.12 (dd,  $J = 12.3, 8.3$  Hz, 1H), 2.65-2.49 (m, 4H), 2.22-1.93 (m, 3H), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  174.8, 141.1, 138.4, 133.9, 129.4, 128.5, 128.4, 128.3, 126.1, 70.7, 63.6, 61.6, 47.2, 40.2, 36.7, 31.4, 14.2.

**EMAR** (FAB+): Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>S [M+H]: 388.1583, encontrado: 388.1580.

**(*R*)-2-Metil-4,4-bis(fenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxilato de etilo (*trans*-**51a**)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición del 1,1-bis(fenilsulfonil)etileno **48** (40.0 mg, 0.1 mmol) con la imina **41a** (78.2 mg, 0.3 mmol), el ligando MeOBiphep (**XIX**) (31.0 mg, 0.03 mmol) y Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (3.8 mg, 0.01 mmol) en THF (1.5 mL) a temperatura ambiente durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:1), a la pirrolidina **51a** (34.1 mg, 78%, sólido blanco).

**Pf:** 147.7-149.5 °C.

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -55.5 ( $c = 1.6$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 73% *ee*, (79% *ee*, cuando se utilizó el ligando MeoBiphep).

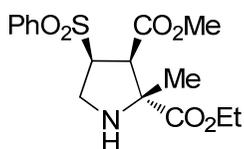
**HPLC:** Daicel Chiralpak IC, <sup>i</sup>PrOH-hexano 40/60, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_R$ : 19.1 min (*R*)-*trans*-**51a** y 27.2 min (*S*)-*trans*-**51a**.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.04 (t,  $J = 8.8$  Hz, 4H), 7.73 (dd,  $J = 12.2, 6.8$  Hz, 2H), 7.61 (dd,  $J = 14.3, 7.2$  Hz, 4H), 4.21 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.26 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 2.59 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  173.9, 136.2, 136.1, 134.9, 134.8, 131.3, 131.2, 128.9, 128.8, 93.5, 68.4, 61.8, 52.9, 42.7, 31.5, 25.1, 22.6, 14.1.

**EMAR** (FAB+): Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>6</sub>S<sub>2</sub> [M+H]: 438.1045, encontrado: 438.1054.

**(2*R*, 3*R*, 4*S*)-3-Metil-2-metil-4-(fenilsulfonil)pirrolidina-2,3-dicarboxilato de etilo (*trans*-**52a**)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición del *cis*-sulfonilacrilato **49** (22.6 mg, 0.1 mmol) con la imina **41a** (41.2 mg, 0.2 mmol), el ligando **X** (35.4 mg, 0.03 mmol) y  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (11.2 mg, 0.03 mmol) en THF (1.5 mL) a temperatura ambiente durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:1), a la pirrolidina **52a** (28.4 mg, 80%, aceite amarillo).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +6.2 ( $c = 1.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 97% *ee*.

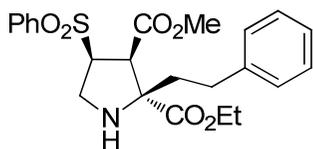
**HPLC**: Daicel Chiralpak IC, *i*PrOH-hexano 50/50, flujo 1.0 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_{\text{R}}$ : 33.5 min (2*S*, 3*S*, 4*R*)-*trans*-**52a** y 47.8 min (2*R*, 3*R*, 4*S*)-*trans*-**52a**.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.91-7.81 (m, 2H), 7.72-7.62 (m, 1H), 7.62-7.50 (m, 2H), 4.15 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.94-3.79 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (dd,  $J = 12.7, 7.8$  Hz, 1H), 3.57 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.24 (dd,  $J = 12.1, 8.9$  Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.9, 169.2, 139.8, 133.9, 129.3, 127.8, 70.6, 67.3, 62.0, 52.3, 51.9, 46.2, 19.9, 13.9.

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_6\text{S}$  [M+H]: 356.1168, encontrado: 356.1179.

**(2*R*, 3*R*, 4*S*)-3-Metil-2-fenetil-4-(fenilsulfonil)pirrolidina-2,3-dicarboxilato de etilo (*trans*-**52d**)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición del *cis*-sulfonilacrilato **49** (45.2 mg, 0.2 mmol) con la imina **41d** (174.7 mg, 0.6 mmol), el ligando **X** (35.4 mg, 0.03 mmol) y  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (11.2 mg, 0.03 mmol) en THF (1.5 mL) a temperatura ambiente durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:1), a la pirrolidina **52d** (67.7 mg, 78%, aceite amarillo).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +14.2 ( $c = 1.3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 97% *ee*.

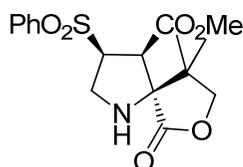
**HPLC**: Daicel Chiralpak IB, *i*PrOH-hexano 20/80, flujo 1.0 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_{\text{R}}$ : 13.5 min (2*S*, 3*R*, 4*S*)-*trans*-**52d** y 15.3 min (2*R*, 3*S*, 4*R*)-*trans*-**52d**.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.94-7.83 (m, 2H), 7.74-7.63 (m, 1H), 7.62-7.51 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.18 (ddd,  $J = 7.4, 3.6, 1.4$  Hz, 1H), 7.13-7.02 (m, 2H), 4.24-4.12 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81-3.69 (m, 2H), 3.64 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 3.30 (dd,  $J = 10.4, 8.4$  Hz, 1H), 2.65-2.52 (m, 1H), 2.48-2.35 (m, 1H), 2.18-1.94 (m, 1H), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.5, 169.2, 140.5, 139.8, 134.1, 129.4, 128.5, 128.1, 127.9, 126.2, 74.3, 66.9, 62.2, 52.5, 51.5, 46.0, 36.1, 31.3, 14.2.

EMAR (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_6\text{S}_2$  [M+H]: 446.1637, encontrado: 446.1640.

**(3S, 4R, 5S)-Metil-9,9-dimetil-6-oxo-3-(fenilsulfonil)-7-oxa-1-aza-espiro[4.4]nonano-4-carboxilato (*trans*-52q)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición del *cis*-sulfonilacrilato **49** (45.2 mg, 0.2 mmol) con la imina **41q** (127.8 mg, 0.6 mmol), el ligando **X** (23.5 mg, 0.02 mmol) y  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (7.5 mg, 0.02 mmol) en tolueno (1.5 mL) a temperatura ambiente durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:1), a la pirrolidina **52q** (55.8 mg, 76%, sólido blanco).

Pf: 121.4-123.6 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : -3.3 ( $c = 0.5$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 81% *ee*.

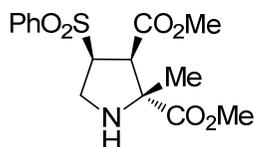
HPLC: Daicel Chiralpak IC,  $i$ PrOH-hexano 30/70, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 23.9 min (3R, 4S, 5R)-*trans*-52q y 27.3 min (3S, 4R, 5S)-*trans*-52q.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.89 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.67 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.58 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 4.09 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.09-4.87 (m, 1H), 4.12 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (dd,  $J = 36.1, 19.3$  Hz, 2H), 3.32-3.10 (m, 2H), 2.96 (sa, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.6, 169.1, 140.4, 133.9, 129.4, 127.8, 77.7, 75.4, 66.5, 52.5, 47.6, 45.8, 41.2, 23.2, 18.0.

EMAR (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$  [M+H]: 368.1168, encontrado: 368.1174.

**(2R, 3R, 4S)-2-Metil-4-(fenilsulfonil)pirrolidina-2,3-dicarboxilato de dimetilo (*trans*-52r)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición del *cis*-sulfonilacrilato **49** (45.2 mg, 0.2 mmol) la imina **41r** (112.2 mg, 0.6 mmol) en THF (1.5 mL) a temperatura ambiente durante 6 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:2), a la pirrolidina **52r** (77.8 mg, 89%, aceite amarillo).

$[\alpha]_D^{20}$ : +18.2 ( $c = 1.4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 99% *ee*.

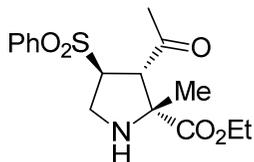
**HPLC**: Daicel Chiralpak IB,  $i$ PrOH-hexano 40/60, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_R$ : 15.8 min (2*S*, 3*S*, 4*R*)-*trans*-**52r** y 20.1 min (2*R*, 3*R*, 4*S*)-*trans*-**52r**.

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.83 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.67 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (dd,  $J = 16.8, 5.7$  Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.54 (t,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 3.20 (dd,  $J = 11.1, 9.1$  Hz, 1H), 2.69 (sa, 1H), 1.37 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.5, 169.2, 139.8, 134.0, 129.4, 127, 70.7, 67.4, 53.1, 52.4, 52.0, 46.4, 20.0.

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_6\text{S}$  [M+H]: 342.1011, encontrado: 342.1010.

### (2*R*, 3*S*, 4*S*)-3-Acetil-2-metil-4-(fenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxilato de etilo (**54**)



Seguendo el procedimiento general, la cicloadición de la  $\beta$ -fenilsulfonilenoona **53** (21.0 mg, 0.1 mmol) con la imina **41a** (40.2 mg, 0.2 mmol), el ligando **X** (11.8 mg, 0.01 mmol) y  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (3.8 mg, 0.01 mmol) en tolueno (2 mL) a temperatura ambiente durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 2:1), al cicloaducto *trans*-**54** (10.5 mg, 31 %, aceite amarillo), seguido del cicloaducto *cis*-**54** (10.5 mg, 31 %, aceite amarillo).

$[\alpha]_D^{20}$ : +128.6 ( $c = 0.7$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 77% *ee*.

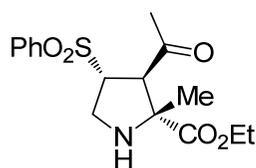
**HPLC**: Daicel Chiralpak IB,  $i$ PrOH-hexano 20/80, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 13.9 min (2*R*, 3*S*, 4*S*)-*trans*-**54** y 21.9 min (2*S*, 3*R*, 4*R*)-*trans*-**54**.

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.86 (dd,  $J = 8.4, 1.4$  Hz, 2H), 7.72-7.62 (m, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 4.31 (q,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 3.87 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.47 (dd,  $J = 12.8, 5.8$  Hz, 1H), 3.19 (dd,  $J = 12.7, 8.1$  Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.36 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.19 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  204.1, 173.3, 138.1, 134.0, 129.4, 128.3, 69.6, 66.9, 62.3, 59.1, 46.5, 31.1, 20.3, 14.1.

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}$  [M+H]: 340.1213, encontrado: 340.1198.

**cis-54**



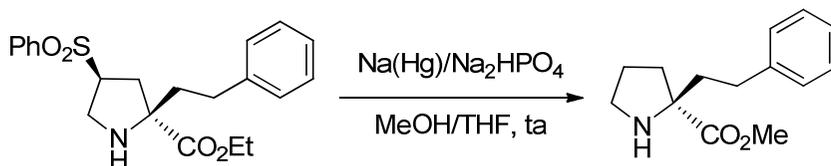
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.90-7.81 (m, 2H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 4.31 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.17 (td,  $J = 7.6, 5.0$  Hz, 2H), 4.12-4.03 (m, 2H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.46-3.41 (m, 1H), 3.38-3.31 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.21 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  204.4, 172.2, 138.0, 134.1, 129.5, 129.5, 128.3, 128.3, 71.7, 67.9, 62.5, 61.8, 47.4, 31.0, 25.4, 13.9.

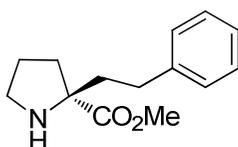
**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{S}$  [M+H]: 340.1213, encontrado: 340.1216.

**5.3.3. Aplicaciones sintéticas**

➤ *Eliminación reductora del grupo sulfonilo*



**(R)-2-Fenetilpirrolidieno-2-carboxilato de metilo (55)**



Sobre una disolución del cicloadducto **50d** (170.0 mg, 0.4 mmol) en una mezcla MeOH:THF (6 mL:9 mL) bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente, se adiciona sucesivamente Na(Hg) 8% (1.2 g) y  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (340.7 mg, 2.4 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 h. Entonces se diluye en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL), se decanta, se filtra y se lava con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 20 mL). Tras el "proceso estándar de aislamiento" el residuo se purifica por cromatografía en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH, 10:0.5), obteniéndose **55** (60.6 mg, 65%, aceite amarillo).

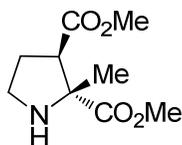
$[\alpha]_D^{20}$ : +31.2 ( $c = 0.3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.34 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.29-7.23 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.09 (td,  $J = 9.0, 3.1$  Hz, 2H), 2.78 (td,  $J = 13.2, 5.0$  Hz, 1H), 2.61-2.48 (m, 2H), 2.29-2.21 (m, 2H), 1.93-1.71 (s, 4H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  177.5, 141.8, 128.4, 128.3, 125.8, 69.2, 52.2, 46.6, 41.7, 36.2, 31.6, 25.0.

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $C_{14}H_{19}NO_2$  [M+H]: 234.1494, encontrado: 234.1481.

**(2R, 3R)-2-Metilpirrolidieno-2,3-dicarboxilato de dimetilo (56).**



Seguindo el procedimiento general, la reacción del aducto **52r** (68.2 mg, 0.2 mmol) con Na(Hg) 8% (600.0 mg) y  $Na_2HPO_4$  (141.9 mg, 1.0 mmol) en una mezcla MeOH:THF (4 mL:2 mL) a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna ( $CH_2Cl_2$ :MeOH, 15:1) al aducto **56** (26.1 mg, 65%, aceite amarillo).

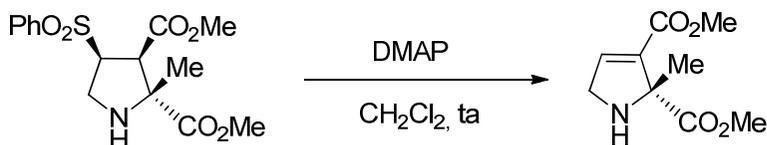
$[\alpha]_D^{20}$ : +92.0 (c = 0.2,  $CH_2Cl_2$ ).

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  3.69 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.21 (td,  $J$  = 10.6, 7.0 Hz, 1H), 3.02 (td,  $J$  = 10.6, 7.3 Hz, 2H), 2.85 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 2.15 (dd,  $J$  = 14.8, 7.4 Hz, 3H), 1.50 (s, 3H).

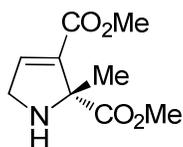
$^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  174.8, 173.5, 69.1, 53.9, 52.4, 51.9, 45.0, 29.3, 25.7.

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $C_9H_{16}NO_4$  [M+H]: 202.1079, encontrado: 202.1087.

➤ *La eliminación básica del grupo sulfonilo*



**(R)-2-Metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2,3-dicarboxilato de dimetilo (57)**



Sobre una disolución del cicloaducto **52r** (68.2 mg, 0.2 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (4.0 mL) se adiciona DMAP (220.8 mg, 1.8 mmol) y se agita durante 15 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con  $CH_2Cl_2$  (10 mL), se lava con una disolución saturada de  $NH_4Cl$  (2 x 5 mL) se seca sobre  $MgSO_4$  y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna ( $CH_2Cl_2$ :MeOH, 15:1) obteniéndose **57** (29.8 mg, 75%, aceite amarillo).

$[\alpha]_D^{20}$ : +47.2 (c = 0.8,  $CH_2Cl_2$ ).

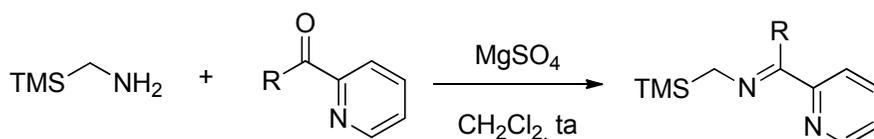
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.92 (t,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.92 (dd,  $J = 2.1, 1.3$  Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.14 (s, 1H), 1.60 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.3, 163.3, 142.5, 137.3, 71.1, 52.6, 52.5, 51.6, 23.7.

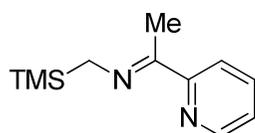
**EMAR:** Calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_4$  [M+H]: 200.0923, encontrado: 200.0915.

### 5.3.4. Cicloadición 1,3-dipolar de $\alpha$ -sililiminopiridinas catalizada por $\text{Cu}^I$ /Walphos

➤ *Procedimiento general para la síntesis de las  $\alpha$ -sililiminopiridinas*



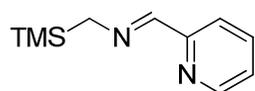
#### (*E*)-*N*-(1-(piridin-2-il)etiliden)-1-(trimetilsilil)metilamina (**58a**)



Sobre una suspensión de 1-(trimetilsilil)metilamina (92.9 mg, 120.5  $\mu\text{L}$ , 0.9 mmol) y  $\text{MgSO}_4$  (aprox. 300 mg) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) se adiciona el 1-(2-piridil)etanon (108.9 mg, 100.8  $\mu\text{L}$ , 0.9 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 h, se filtra sobre Celita<sup>®</sup> y se concentra a sequedad obteniéndose la imina **58a** (181.6 mg, 98%, aceite amarillo) que se utiliza sin purificación previa en la cicloadición 1,3-dipolar.

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.47 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.55 (td,  $J = 7.6, 1.9$  Hz, 1H), 7.12 (dd,  $J = 4.4, 3.0$  Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 0.23 (s, 9H).

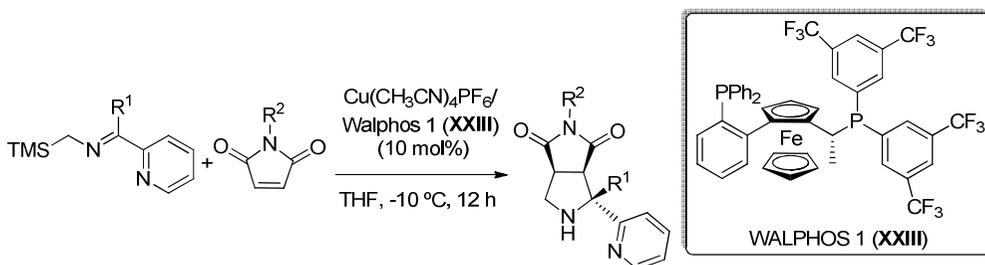
#### (*E*)-*N*-(piridin-2-ilmetilen)-1-(trimetilsilil)metilamina (**58b**)



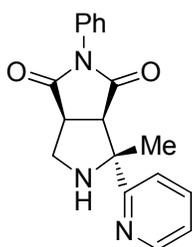
Siguiendo el procedimiento general, la imina **58b** se obtiene a partir de 1-(trimetilsilil)metilamina (92.9 mg, 120.5  $\mu\text{L}$ , 0.9 mmol) y 2-piridinacarboxaldehído (96.4 mg, 85.6  $\mu\text{L}$ , 0.9 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) como aceite amarillo (165.8 mg, 96%).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.58 (dt,  $J = 5.0, 1.0$  Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (dt,  $J = 8.0, 1.0$  Hz, 1H), 7.67 (td,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 0.07 (s, 9H).

➤ Procedimiento general de la cicloadición 1,3-dipolar entre  $\alpha$ -silyliminopiridinas y maleimidas



**(3aR, 4R, 6aS)-4-Metil-2-fenil-4-(piriden-2-il)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona (trans-59a)**



Sobre una disolución del ligando Walphos (**XXIII**) (19.5 mg, 0.021 mmol) y  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (7.8 mg, 0.021 mmol) en THF (0.5 mL), se adiciona sucesivamente una disolución de *N*-fenilmaleimida (36.3 mg, 0.21 mmol) en THF (0.5 mL) y una disolución de la sililimina **58a** (108.2 mg, 0.5 mmol) en THF (0.5 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 h, se filtra sobre Celita® y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:2) proporcionando el cicloaducto **59a** (33.5mg, 52%, sólido blanco).

Pf: 80.3-83.4 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : +33 ( $c = 1$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 90% *ee*.

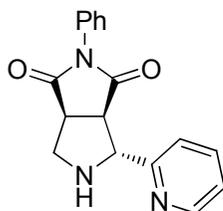
**HPLC**: Daicel Chiralpak IC,  $i$ PrOH-hexano 20/80, flujo 1.0 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 17.0 min (3aR, 4R, 6aS)-*trans*-**59a** y 19.9 min (3aS, 4S, 6aR)-*trans*-**59a**.

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.59 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.54-7.44 (m, 2H), 7.44-7.30 (m, 3H), 7.20 (ddd,  $J = 5.7, 4.8, 2.7$  Hz, 1H), 4.35 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 3.56 (dd,  $J = 11.9, 1.7$  Hz, 1H), 3.36 (td,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 3.02 (dd,  $J = 11.9, 7.9$  Hz, 1H), 1.70 (s, 1H), 1.59 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.6, 176.4, 163.8, 148.8, 137.1, 129.1, 128.5, 126.4, 122.1, 119.8, 70.6, 52.7, 48.7, 48.3, 26.4.

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$  [M+H]: 308.1399, encontrado: 308.1401.

**(3aR, 4R, 6aS)-2-Fenil-4-(piridin-2-il)tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-1,3-(2H,3aH)-diona (trans-59b)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de la *N*-fenilmaleimida (36.3 mg, 0.21 mmol) con la imina **58b** (100.8 mg, 0.5 mmol), el ligando **XXIII** (19.5 mg, 0.021 mmol) y  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (7.8 mg, 0.021 mmol) en THF (1.5 mL) a temperatura ambiente durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 2:1), a la pirrolidina **59b** (38.1 mg, 62%, sólido blanco).

Pf: 97.5-100.2 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : +17.4 ( $c = 0.5$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 95% *ee*.

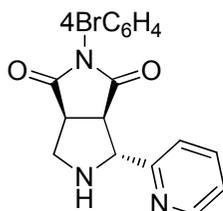
**HPLC**: Daicel Chiralpak AS-H,  $i$ PrOH-hexano 30/70, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 28.1 min (3aR, 4R, 6aS)-*trans*-**59b** y 30.8 min (3aS, 4S, 6aR)-*trans*-**59b**.

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.57 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 7.71 (td,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 7.54-7.42 (m, 3H), 7.38-7.30 (m, 3H), 7.23 (dd,  $J = 7.5, 4.9$  Hz, 1H), 4.79 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 4.01 (dd,  $J = 8.2, 2.6$  Hz, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.50-3.44 (m, 2H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.1, 177.7, 159.5, 149.1, 136.9, 129.1, 128.6, 126.4, 122.6, 121.9, 66.8, 51.5, 49.8, 46.9.

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$  [M+H]: 294.1243, encontrado: 294.1248.

**(3aR, 4R, 6aS)-2-(4-Bromofenil)-4-(piridin-2-il)tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-dione (trans-61b)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de la 4-bromo-*N*-fenilmaleimida **60** (52.5 mg, 0.21 mmol) con la imina **58b** (100.8 mg, 0.5 mmol), el ligando **XXIII** (19.5 mg, 0.021 mmol) y  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (7.8 mg, 0.021 mmol) en THF (1.5 mL) a temperatura ambiente durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 2:1), a la pirrolidina **61b** (50.6 mg, 65%, sólido blanco).

Pf: 167.3-170.4 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : +128.6 ( $c = 0.7$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 90% *ee*.

**HPLC:** Daicel Chiralpak AS-H, <sup>1</sup>PrOH-hexano 15/85, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 71.4 min (3aR, 4R, 6aS)-*trans*-**61b** y 82.7 min (3aS, 4S, 6aR)-*trans*-**61b**.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.50 (dd,  $J = 4.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.65 (td,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.39 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.19m7.13 (m, 3H), 4.73 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 3.93 (dd,  $J = 8.4, 2.5$  Hz, 1H), 3.49 (ddd,  $J = 8.3, 7.0, 4.0$  Hz, 1H), 3.42-3.38 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  177.7, 177.4, 159.2, 149.2, 137.0, 132.3, 127.9, 128.5, 122.8, 122.4, 121.9, 66.7, 51.4, 49.6, 46.8.

**EMAR (FAB+):** Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Br [M+H]: 372.0348, encontrado: 372.0358.



# **ANEXO I**

## **Publicaciones**



Hasta el momento de redactar esta memoria, los resultados aquí descritos han dado lugar a las siguientes publicaciones:

- “*N*-(2-Pyridylmethyl)imines as Azomethine Precursors in Catalytic Asymmetric [3+2] Cycloadditions”

Silvia Padilla, Rubén Tejero, Javier Adrio, Juan C. Carretero

*Org. Lett.* **2010**, *12*, 5608.

- “Au-Catalyzed Asymmetric Formal [3+2] Cycloaddition of Isocyanoacetates with Maleimides”

Silvia Padilla, Javier Adrio, Juan C. Carretero

*J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4161.

- “Catalytic Asymmetric Synthesis of  $\alpha$ -Quaternary Proline Derivatives by 1,3-Dipolar Cycloaddition of  $\alpha$ -Silylimines”

Jorge Hernández-Toribio, Silvia Padilla, Javier Adrio, Juan C. Carretero

*Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8854.