



**Facultad de Ciencias
Departamento de Química Orgánica**

**IMINOÉSTERES DE α -AMINOÁCIDOS EN ADICIONES
Y CICLOADICIONES ENANTIOSELECTIVAS
CATALIZADAS POR COMPLEJOS Cu-FESULPHOS**

Jorge Hernández Toribio

Directores: Dr. Juan Carlos Carretero González
Catedrático (UAM)
Dr. Ramón Gómez Arrayás
Profesor Titular (UAM)

Madrid, 2011

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Madrid, bajo la dirección del Catedrático Juan Carlos Carretero González y del Profesor Titular Ramón Gómez Arrayás.

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN, CTQ2009-07791), y la Consejería de Educación de la Comunidad de Madrid (programa AVANCAT, S2009/PPQ-1634). Durante la realización de esta Tesis he disfrutado de una beca predoctoral (FPU) del Ministerio de Ciencia e Innovación (2006-2010).

ABREVIATURAS EMPLEADAS

Para esta memoria se han utilizado las abreviaturas y acrónimos comunes en química orgánica y organometálica.

AL:	Ácido de Lewis
Ar:	Aromático
BARF:	[tetra-(3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃)]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
cat:	Catalizador
Chiraphos:	2,3-Bis(difenilfosfino)butano
Conv:	Conversión
Cp:	Ciclopentadienilo
Cy:	Ciclohexilo
DBU:	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE:	1,2-Dicloroetano
Diop:	<i>trans</i> -4,5-Bis[(difenilfosfino)metil]-2,2'-dimetildioxolano
DIPEA:	Diisopropil etil amina
DMF:	Dimetilformamida
DME:	1,2-Dimetoxietano
DMSO:	Dimetil sulfóxido
DuPhos:	1,2-bis(fosfolano)benzeno
E ⁺ :	Electrófilo
<i>ed</i> :	Exceso diastereomérico
<i>ee</i> :	Exceso enantiomérico
equiv:	Equivalente(s)
ESI:	Electrospray
Fesulphos:	Sulfenilfosfinoferroceno
Fur:	Furilo
GAE:	Grupo atractor de electrones

HOMO:	Orbital molecular ocupado de mayor energía
HPLC:	Cromatografía líquida de alta presión
IE:	Impacto electrónico
L*:	Ligando quiral
LDA:	Diisopropilamido de litio
LUMO:	Orbital molecular vacío de menor energía
MS:	Tamiz molecular
Naft:	Naftilo
NOE:	Efecto nuclear Overhauser
NR:	No reacción
Nu:	Nucleófilo
Phox:	Fosfinooxazolona
PMP:	<i>para</i> -metoxifenilo
PPFA:	<i>N,N</i> -Dimetil-1-[2-(difenilfosfino)ferrocenil]etilamina
Py:	Piridina
QUINAP:	1-(2-Difenilfosfino-1-naftil)isoquinolina
rd:	Relación diastereomérica
Rdto:	Rendimiento
RMN:	Resonancia magnética nuclear
(<i>R</i>)-DTBM-SEGPHOS:	(<i>R</i>)-(-)-5,5'-Bis[di(3,5-di- <i>tert</i> -butil-4-metoxifenil)fosfino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxolo
SEGPHOS:	(4,4'-Bis-1,3-benzodioxol)-5,5'-diil-bis(difenilfosfina)
ta:	Temperatura ambiente
Taddol:	$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrafenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-dimetanol
TBDMS:	<i>tert</i> -Butildimetilsililo
THF:	Tetrahidrofurano
TMS:	Trimetilsililo
Tol:	Tolilo
Ts:	<i>p</i> -Toluenosulfonilo
vol:	volumen
Xiliphos:	1-[2-(Difenilfosfanil)ferrocenil]etil-di(3,5-xilil)fosfano

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN: LIGANDOS QUIRALES FERROCÉNICOS EN CATÁLISIS ASIMÉTRICA Y PRECEDENTES DEL GRUPO INVESTIGADOR	
1.1 IMPORTANCIA DE LA CATÁLISIS ASIMÉTRICA	3
1.2 LIGANDOS QUIRALES EN CATÁLISIS ASIMÉTRICA	9
1.2.1 Principales tipos de ligandos quirales.....	9
1.2.2 Tioéteres como ligandos quirales	14
1.2.3 Ligandos quirales con estructura ferrocénica	17
1.3 ANTECEDENTES DE NUESTRO GRUPO INVESTIGADOR	25
1.3.1 Síntesis de los ligandos Fesulphos	26
1.3.2 Aplicación de los ligandos Fesulphos en catálisis asimétrica.....	29
1.4 PLANTEAMIENTO Y OBJETIVO GENERAL DE LA TESIS DOCTORAL ..	36
2. REACCIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA ENTRE ILUROS DE AZOMETINO Y CETONAS α,β-INSATURADAS	
2.1 INTRODUCCIÓN: REACCIÓN 1,3 DIPOLAR CATALIZADA POR ÁCIDOS DE LEWIS QUIRALES	41
2.1.1 Aspectos generales de la reacción 1,3-dipolar.....	41
2.1.2 Precedentes sobre la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino catalizada por ácidos de Lewis quirales.....	46
2.2 PRECEDENTES INMEDIATOS Y OBJETIVOS	60
2.3 REACCIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA ENTRE ILUROS DE AZOMETINO Y CETONAS α,β-INSATURADAS	62
2.3.1 Síntesis de α -iminoésteres y cetonas α,β -insaturadas de partida.....	62
2.3.2 Reacción modelo entre el <i>N</i> -bencilidenglicinato de metilo y la 2-ciclopentenona: Optimización de las condiciones de reacción.....	66
2.3.3 Generalidad estructural	69
2.3.4 Asignación configuracional	76
2.3.5 Interpretación mecanística y modelo estereoquímico	78

2.4 CONCLUSIONES.....	84
3. ADICIÓN CONJUGADA ENANTIOSELECTIVA DE α-IMINOÉSTERES DE GLICINA A OLEFINAS <i>gem</i>-DIACTIVADAS	
3.1 REACCIÓN DE ADICIÓN CONJUGADA CATALÍTICA ASIMÉTRICA	89
3.1.1 Aspectos generales de la adición conjugada	89
3.1.2 Reacción de adición conjugada catalítica asimétrica	94
3.1.3 Iminoésteres de glicina en la síntesis enantioselectiva de α -aminoácidos.....	97
3.2 PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS.....	105
3.3 ADICIÓN CONJUGADA CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE IMINOÉSTERES DE GLICINA SOBRE OLEFINAS <i>gem</i> -DIACTIVADAS β -SUSTITUIDAS	107
3.3.1 Síntesis de las olefinas <i>gem</i> -diactivadas.....	107
3.3.2 Optimización de las condiciones de reacción.....	110
3.3.3 Generalidad de la adición conjugada de alquilidenmalonatos: Síntesis enantioselectiva de derivados de ácido glutámico.....	115
3.3.4 Extensión de la metodología a otros aceptores <i>gem</i> -diactivados	118
3.3.5 Aplicaciones sintéticas.....	121
3.3.6 Asignación configuracional y modelo estereoquímico.....	124
3.4 CONCLUSIONES.....	130
4. REACCIÓN DE MANNICH DIRECTA DE α-IMINOÉSTERES DE GLICINA CON <i>N</i>-SULFONIL IMINAS: SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE α,β-DIAMINOÁCIDOS	
4.1 REACCIÓN DE MANNICH CATALÍTICA ASIMÉTRICA.....	137
4.1.1 Estrategias de reacción de Mannich.....	137
4.1.2 Antecedentes inmediatos de nuestro grupo investigador.....	140
4.2 REACCIÓN DE MANNICH EN LA SÍNTESIS DE α,β -DIAMINOÁCIDOS .	142
4.2.1 Importancia de la síntesis de α,β -diaminoácidos.....	142

4.2.2 Precedentes sobre la reacción de Mannich directa catalítica asimétrica de α -iminoésteres de glicina.....	146
4.3 PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS	154
4.4 SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE DERIVADOS DE <i>anti</i>-α,β-DIAMINOÁCIDOS	155
4.4.1 Optimización del sistema catalítico y condiciones de reacción	155
4.4.2 Alcance estructural de la reacción.....	165
4.5 INVERSIÓN DE LA DIASTEREOSELECTIVIDAD: SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE DERIVADOS DE <i>sin</i>-α,β-DIAMINOÁCIDOS	170
4.5.1 Síntesis de los α -cetiminoésteres de glicina.....	171
4.5.2 Influencia de la naturaleza de los sustratos en la diastereoselectividad del proceso.....	172
4.5.3 Generalidad de la reacción de Mannich de cetiminoésteres de glicina.....	176
4.5.4 Reacción de Mannich en tres componentes.....	178
4.5 DESPROTECCIÓN SELECTIVA Y CORRELACIÓN QUÍMICA.....	180
4.6 ASIGNACIÓN CONFIGURACIONAL Y MODELO ESTEREOQUÍMICO ...	181
4.7 CONCLUSIONES	186
5. PARTE EXPERIMENTAL	
5.1 MATERIALES Y MÉTODOS	191
5.2 SÍNTESIS DE LOS LIGANDOS 1-SULFENIL-2-FOSFINOFERROCENOS: (<i>R</i>)-FESULPHOS	193
5.2.1 Síntesis de <i>terc</i> -butilsulfinilferroceno	193
5.2.2 Síntesis de 1- <i>terc</i> -butilsulfinil-2-fosfinoferrocenos	195
5.2.3 Síntesis de 1- <i>terc</i> -butilsulfenil-2-fosfinoferrocenos (ligandos <i>Fesulphos</i>)	196
5.3 REACCIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA ENTRE ILUROS DE AZOMETINO Y CETONAS α,β-INSATURADAS	198
5.3.1 Consideraciones generales	198

5.3.2	Síntesis de α -iminoésteres y cetonas α,β -insaturadas de partida.....	198
5.3.3	Reacción 1,3-dipolar de iluros de azometino con 2-ciclopentenona catalizada por complejos Cu^{I} -Fesulphos	203
5.3.4	Reacción 1,3-dipolar de iluros de azometino con enonas acíclicas catalizada por complejos Cu^{I} -Fesulphos	206
5.4	ADICIÓN CONJUGADA ENANTIOSELECTIVA DE α-IMINOÉSTERES DE GLICINA A OLEFINAS <i>gem</i>-DIACTIVADAS	220
5.4.1	Consideraciones generales	220
5.4.2	Adición conjugada catalítica asimétrica de α -iminoésteres de glicina sobre alquilidenmalonatos	220
5.4.3	Adición conjugada catalítica asimétrica de α -iminoésteres de glicina sobre 1,1-bis(sulfonil)etilenos	230
5.4.4	Aplicaciones sintéticas.....	234
5.5	REACCIÓN DE MANNICH DIRECTA DE α-IMINO ÉSTERES DE GLICINA CON <i>N</i>-SULFONIL IMINAS.....	239
5.5.1	Consideraciones generales	239
5.5.2	Síntesis de las <i>N</i> -(8-quinolil)sulfonil aldiminas	239
5.5.3	Síntesis de los α -iminoésteres α -sustituidos	244
5.5.4	Síntesis asimétrica de derivados de <i>anti</i> - α,β -diaminoácidos.....	245
5.5.5	Síntesis de α -cetiminoésteres de glicina	256
5.5.6	Síntesis asimétrica de derivados de <i>sin</i> - α,β -diaminoácidos.....	259
5.5.7	Desprotección selectiva y correlación química.....	271
	ANEXO I: PUBLICACIONES.....	275
	En el CD adjunto se encuentran los siguientes anexos:	
	ANEXO II: DIFRACCIÓN DE RAYOS X.....	1
	ANEXO III: COLECCIÓN DE ESPECTROS DE RMN.....	57

CAPÍTULO 1:

**INTRODUCCIÓN: LIGANDOS QUIRALES FERROCÉNICOS EN CATÁLISIS
ASIMÉTRICA Y PRECEDENTES DEL GRUPO INVESTIGADOR**

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 determinara la tetravalencia del átomo de carbono, Biot estableció que ciertos compuestos orgánicos rotaban el plano de luz polarizada,¹ fenómeno que fue corroborado años más tarde por Pasteur.² Posteriormente, tras establecer Kekulé el carácter tetravalente del carbono,³ los trabajos de Le Bell⁴ y van't Hoff⁵ 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.⁶ En este contexto cabe destacar que, en la actualidad, casi el 60% de los medicamentos están constituidos por moléculas enantioméricamente puras.⁷

En consecuencia, la síntesis asimétrica de compuestos quirales engloba un área de gran relevancia y especial interés dentro de la química moderna. Por sus características intrínsecas de economía de etapas y átomos, la *catálisis asimétrica*,⁸ según la cual un sustrato proquiral se transforma en un producto quiral en presencia de una cantidad subestequiométrica de un catalizador quiral, constituye la alternativa conceptualmente más eficaz para la preparación de compuestos con elevada pureza enantiomérica a partir de sustratos proquirales. En este contexto, la concesión del Premio Nobel de Química 2001 en dos partes iguales a William S. Knowles⁹ y Ryoji

-
1. Biot, J. B. *Bull. Soc. Philomath. Paris* **1815**, 190.
 2. *The Foundation of Stereochemistry*; Richardson, G. M. Ed.; Am. Book Co.: New York, 1901.
 3. Kekulé, A. *Annals*, **1858**, *106*, 154.
 4. Le Bel, J. A. *Bull. Soc. Chim. France* **1874**, *22*, 337.
 5. van't Hoff, J. H. *Bull. Soc. Chim. France* **1875**, *23*, 295.
 6. *Stereoselective Synthesis*; Nogradi, M. Ed.; VCH: Weinheim, 1995.
 7. a) Ravarello, P. *Future Med. Chem.* **2009**, *1*, 35. b) Francotte, E.; Lindner, W. *Chirality on Drug Discovery*, Wiley-VCH, 2006.
 8. a) *Fundamentals of Asymmetric Catalysis*; Walsh, P. J.; Kozlowski, M. C. Eds.; University Science Books: USA, 2009. b) *Asymmetric Synthesis: The Essentials*; Christmann, M.; Bräse, S. Eds.; Wiley-VCH: New York, 2007. c) *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*; Mikami, K.; Lautens, M. Eds.; Wiley-VCH, Weinheim, 2007. d) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. Eds.; Springer: Heidelberg, 2004. e) Trost, B. M. *Proc. Nat. Acad. Sci., USA* **2004**, *101*, 5348.
 9. Conferencia Premio Nobel: a) Knowles, W. S. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 3. b) Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998.

Noyori¹⁰ por sus contribuciones en procesos de hidrogenación catalítica, y a Karl Barry Sharpless¹¹ por el desarrollo de métodos enantioselectivos de oxidación de alquenos, representa un reconocimiento expreso del extraordinario potencial académico e industrial de este tipo de procesos.

El principal reto actual dentro de este área consiste en alcanzar la máxima eficacia posible, es decir, generar el máximo grado de complejidad estructural y estereoquímica empleando el mínimo número de etapas y reactivos, lo que se traduce en una disminución de los costes de producción y generación de residuos que puedan ser nocivos para el medio ambiente.^{12,13}

Además del gran impacto que está teniendo el reciente desarrollo de procesos de *organocatálisis*,¹⁴ el empleo de catalizadores quirales de naturaleza organometálica¹⁵ constituye la fuente de inducción de quiralidad más comúnmente utilizada en procesos de catálisis enantioselectiva. El éxito de los catalizadores organometálicos reside en su muy variada reactividad química y en la fácil modulación de sus propiedades mediante simples cambios estructurales y electrónicos en el ligando, permitiendo habitualmente optimizar la velocidad y selectividad de un determinado proceso controlando el entorno del metal generado por el ligando.

El entendimiento de la transmisión de quiralidad desde el complejo metal-ligando al producto final constituye un punto clave en el desarrollo de la catálisis organometálica, por lo que un conocimiento profundo de la estructura del catalizador

-
10. Conferencia Premio Nobel: a) Noyori, R. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 15. b) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008.
 11. Conferencia Premio Nobel: a) Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024.
 12. Para ejemplos de nuevos métodos sintéticos eficaces y respetuosos con el medioambiente, véase: a) Watson, D. A.; Su, M.; Teverovsky, G.; Zhang, Y.; García-Fortanet, J.; Kinzel, T.; Buchwald, S. L. *Science*, **2009**, *352*, 1661. b) Yang, J. W.; Chandler, C.; Stadler, M.; Kampen, D.; List, B. *Nature*. **2008**, *452*, 453. c) Hamilton, G. L.; Kang, E. J.; Mba, M.; Toste, D. F. *Science*, **2007**, *318*, 496. d) Beeson, T. D.; Mastraachio, A.; Hong, J.-B.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Science*, **2007**, *316*, 582. e) Chen, M. S.; White, C. M. *Science*, **2007**, *318*, 783.
 13. Para aplicaciones industriales de procesos de catálisis asimétrica, véase: a) Shimizu, H., Nagasaki, I.; Matsamura, K.; Sayo, N.; Saito, T. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1385. b) Johnson, N. B.; Lennon, I. C.; Moran, P. H.; Ramsden, J. A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1291. c) *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions*, Blaser, H.-U.; Schmidt, E. Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.
 14. Para revisiones bibliográficas sobre organocatálisis, véase: a) *Asymmetric Organocatalysis*; List, B. Ed.; Springer: Heidelberg, 2010. b) List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1730. c) Gromndal, C.; Mattiew, J.; Enders, D. *Nature Chem.* **2010**, *2*, 167. d) Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178. e) *Metal-free Organic Catalysts in Asymmetric Synthesis*; Berkessel, A.; Gröger, H. Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.
 15. Para revisiones bibliográficas sobre catálisis asimétrica organometálica: a) Ma, J.-A.; Cahard, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138. d) *Methodologies in Asymmetric Catalysis*, Malhotra, S. V. Ed. Oxford University Press: New York, 2004. Véase también ref. 8e (Trost, B. M. *Proc. Nat. Acad. Sci., USA* **2004**, *101*, 5348).

quiral y del mecanismo de la reacción ha demostrado ser de gran ayuda para mejorar la eficacia de dichos catalizadores. De forma muy simplificada, la Figura 1.1 utilizada por R. Noyori en su discurso de aceptación del Premio Nobel, ilustra el principio general de la catálisis asimétrica empleando especies organometálicas. A lo largo del curso mecanístico de la reacción, el metal (M) actúa de plantilla coordinando temporalmente a los compuestos de partida proquirales A y B (generalmente sustrato y reactivo), así como al ligando quiral (L^*) portador de funciones coordinantes. Tras la inducción asimétrica desde el ligando quiral al centro estereogénico creado en la reacción se forma un producto no racémico $(A-B)^*$, regenerándose el catalizador quiral que puede coordinarse de nuevo a las especies A y B.

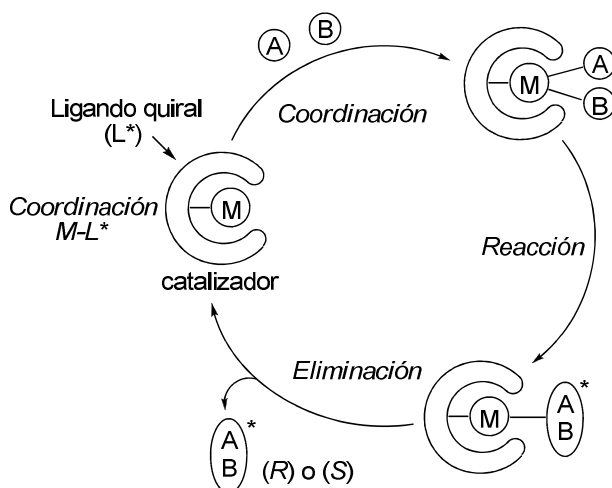


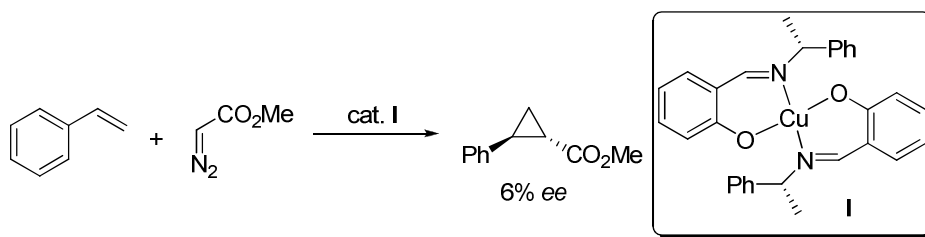
Figura 1.1

A continuación se recoge una breve reseña histórica con algunos de los principales hitos de la catálisis asimétrica.

◆ *Principales hitos en catálisis asimétrica*

El primer ejemplo de catálisis asimétrica organometálica fue descrito por Nozaki y Noyori en 1966,¹⁶ consistente en una ciclopropanación de alquenos catalizada por un complejo quiral de Cu y un ligando de tipo SALEN (Esquema 1.1). Aunque esta metodología proporcionó una inducción asimétrica de tan sólo un 6% ee, constituyó el punto de partida para el desarrollo de nuevos catalizadores de naturaleza organometálica en procesos asimétricos.

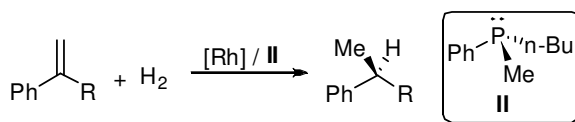
16. Nozaki, H.; Moruiti, S.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *22*, 5239.



Nozaki y Noyori, 1966

Esquema 1.1

Dos años más tarde, Horner¹⁷ y Knowles¹⁸ describieron de forma independiente los primeros ejemplos de hidrogenación enantioselectiva de olefinas catalizada por complejos de rodio empleando fosfinas quirales como ligandos (Esquema 1.2). A pesar de las bajas inducciones asimétricas obtenidas (hasta un 15% ee), cabe destacar que estos resultados constituyen los primeros casos en los que el catalizador homogéneo desarrollado por Wilkinson $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}]$ serviría de inspiración para el desarrollo de complejos quirales de rodio.

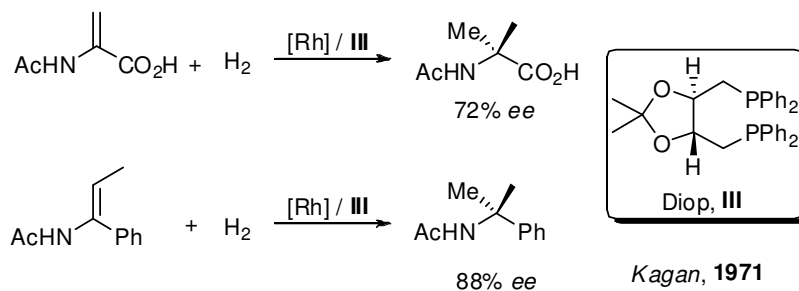


R = Et, 8% ee Horner, 1968
 R = COOH, 15% ee Knowles, 1968

Esquema 1.2

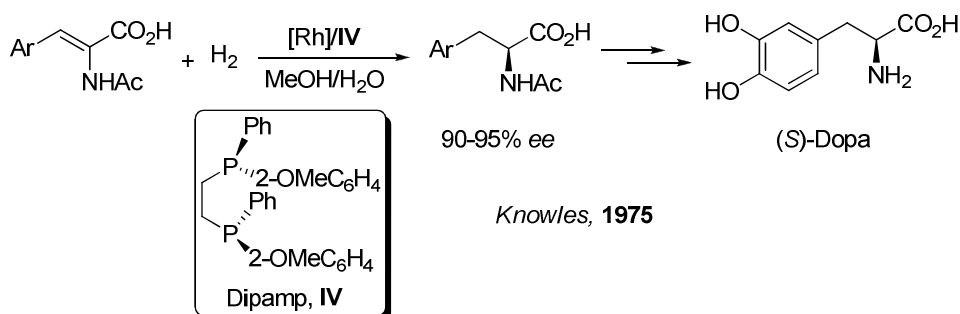
En 1971 el grupo de Kagan alcanzó inducciones asimétricas de hasta el 88% ee empleando la difosfina Diop (derivada del ácido tartárico) en la reacción de hidrogenación asimétrica de alquenos (Esquema 1.3).^{19,20} Lo más importante de esta contribución no fue el valor de inducción asimétrica obtenido sino la introducción del concepto de simetría C_2 en el diseño de ligandos quirales, que permite reducir a la mitad el número de posibles estados de transición diastereoisoméricos implicados.

17. Horner, L.; Siegel, H.; Buthe, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 942.
18. Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 1445.
19. a) Kagan, H. B.; Dang, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6429. b) Dang, T. P.; Kagan, H. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481.
20. Para la síntesis y aplicaciones del ligando Diop en otros procesos de hidrogenación asimétrica, véase: a) Kagan, H.; B.; Dang, T. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6429. b) Dang, T. P.; Kagan, H. B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 481.



Esquema 1.3

El desarrollo de métodos de hidrogenación asimétrica dio lugar a la aparición de nuevas generaciones de fosfinas quirales. Uno de los logros más importantes fue el empleo, por parte del grupo de Knowles, del ligando Dipamp (IV) en la hidrogenación asimétrica de α -amidoacrilatos (Esquema 1.4).²¹ Este ligando combina las buenas propiedades de un sistema bidentado con simetría C_2 y la presencia de fósforos estereogénicos, proporcionando inducciones asimétricas muy elevadas (90-95% ee). Empleando esta metodología, la síntesis a escala industrial de la (S)-Dopa, un fármaco para el tratamiento del Parkinson, constituye la primera aplicación industrial de un método catalítico asimétrico.



Esquema 1.4

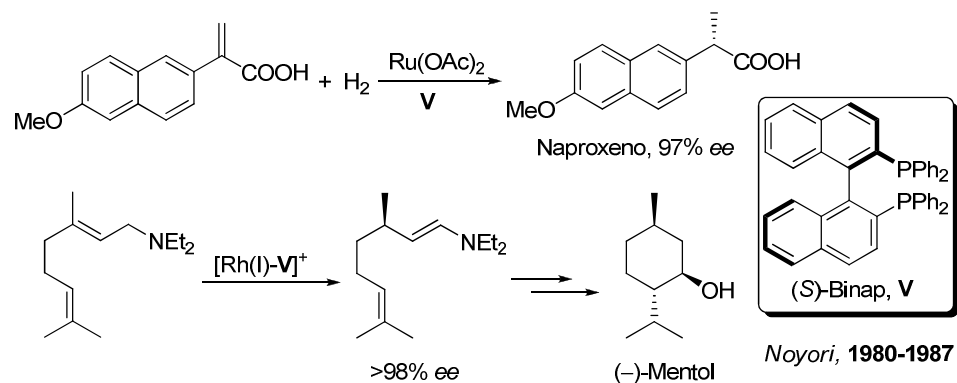
Otro ejemplo emblemático de difosfina con simetría C_2 que impulsó enormemente la reacción de hidrogenación catalítica asimétrica es el BINAP, desarrollado por Noyori y col.²² Los complejos de BINAP/Rh y BINAP/Ru²³ mostraron también

21. Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D.; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2567.

22. Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932.

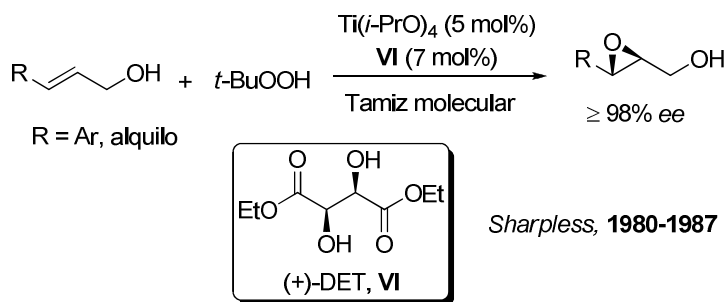
23. Ohta, T.; Takaya, A.; Kitamura, M.; Nagai, K.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3174.

excelentes resultados en este proceso y posteriormente también en reacciones de isomerización de alilaminas a enaminas.²⁴ Ambas metodologías han encontrado aplicaciones a la síntesis industrial de productos de gran relevancia como el naproxeno o el mentol (Esquema 1.5). En la actualidad el BINAP sigue siendo uno de los ligandos más empleados en catálisis asimétrica.²⁵



Otro acontecimiento trascendental en catálisis asimétrica fue el descubrimiento de la bien conocida epoxidación asimétrica de alcoholes alílicos, descrita por Sharpless y Katsuki empleando un catalizador basado en sales de Ti^{IV} y tartrato de dietilo (DET) como ligando quiral.²⁶ Aunque inicialmente la reacción requería cantidades estequiométricas de $Ti(i\text{-PrO})_4$, posteriormente demostraron que en presencia de tamiz molecular el proceso podía realizarse con una cantidad subestequiométrica de catalizador (Esquema 1.6).²⁷

-
24. Tani, K.; Yamagata, T.; Akutagawa, S.; Kumobayashi, H.; Taketomi, T.; Takaya, H.; Miyashita, A.; Noyori, R.; Otsuka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5208.
25. Para revisiones del uso de BINAP en catálisis asimétrica, véase: a) Berthod, M.; Mignani, G.; Woodward, G.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1801. b) Noyori, R.; Kitamura, M.; Ohkuma, T. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5356.
26. Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.
27. a) Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765. b) Hanson, R. M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1922.



Esquema 1.6

1.2 LIGANDOS QUIRALES EN CATÁLISIS ASIMÉTRICA

1.2.1 Principales tipos de ligandos quirales

Como se ha comentado en el apartado anterior, la elección adecuada de un ligando quiral en función de sus propiedades electrónicas, estéricas y conformacionales resulta fundamental para el desarrollo de un catalizador efectivo, ya que dicho ligando no sólo genera un entorno asimétrico alrededor del metal, sino que además puede provocar cambios en la reactividad y selectividad de éste.

La complejidad de la mayoría de los procesos catalíticos complica extraordinariamente el diseño puramente racional de catalizadores quirales.²⁸ De hecho, la mayor parte de los nuevos sistemas catalíticos se han descubierto empíricamente, en general como resultado de un amplio escrutinio sistemático de estructuras.²⁹ En ciertos casos en los que el mecanismo de la reacción está muy bien establecido, como la hidrogenación catalizada por rodio³⁰ o la alquilación alílica catalizada por paladio,³¹ resulta relativamente más sencillo afrontar el diseño de catalizadores de forma racional.

Por otro lado, tradicionalmente el diseño de ligandos quirales se ha llevado a cabo teniendo en cuenta sobre todo las potenciales interacciones estéricas, mientras

-
28. Para revisiones sobre el diseño racional de ligandos en catálisis asimétrica, véase: *Catalizadores bifuncionales*: Shibasaki, M.; Kanai, M.; Matsunaga, S.; Kumagai, N. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1117. *Catalizadores de transferencia de fase*: Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222.
 29. Para el empleo de métodos de química combinatoria para el desarrollo de librerías de ligandos, véase: a) Ding, K. *Pure. Appl. Chem.* **2006**, *78*, 293. b) Breit, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6816
 30. Para revisiones bibliográficas, véase: a) Gridnev, I. D.; Imamoto, T. *Chem. Commun.* **2009**, 7447. b) Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Noyori, R. en *Catalytic Asymmetric Síntesis*; Ojiva, I. Ed.; Wiley-VCH: New York, 2000.
 31. Para revisiones bibliográficas, véase: a) Dieguez, M.; Pamiés, O. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 312. b) Alexakis, A.; Bäckball, J. E.; Krause, N.; Pamiés, O.; Dieguez, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2796.

que los efectos electrónicos, en cambio, han sido mucho menos estudiados. Adicionalmente, hay que considerar otro tipo de factores que resultan cruciales para lograr una alta eficacia en una transformación asimétrica, como son el esqueleto carbonado, la simetría y la naturaleza de los sustituyentes del ligando, así como la geometría y el tamaño del complejo metálico final.

Con excepción de un número muy reducido de ligandos monodentados,³² los ligandos más efectivos son de naturaleza bidentada, que conducen a la formación de intermedios organometálicos más rígidos desde los que, en principio, es más favorable el proceso de inducción asimétrica.

◆ **Ligandos bidentados con simetría C_2**

Entre el gran abanico de ligandos descritos hasta la fecha, sólo unos pocos han destacado por ser altamente eficientes en un amplio rango de transformaciones asimétricas sustancialmente diferentes. Estas estructuras, en su mayoría de naturaleza bidentada con simetría C_2 , han recibido el nombre de *ligandos privilegiados*³³ (Figura 1.2). La principal ventaja de los ligandos con simetría C_2 es que reducen a la mitad el número de estados de transición diastereoméricos en competencia,³⁴ lo que además facilita el análisis del estudio estereoquímico del proceso.

-
32. Para revisiones bibliográficas, véase: a) Teichert, J. F.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2486. b) Eberhardt, L.; Armspach, D.; Harrowfield, J.; Matt, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 839. c) Erre, G.; Enthaler, S.; Junge, K.; Gladiali, S.; Beller, M. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 471. d) Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 581.
33. a) Pfaltz, A. *Asymm. Synth.* **2007**, 131. b) Pfaltz, A.; Drury III, W. J. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5723. c) Yoon, T. P.; Jacobsen E. N. *Science* **2003**, *299*, 1691.
34. Witesell, J. K. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581.

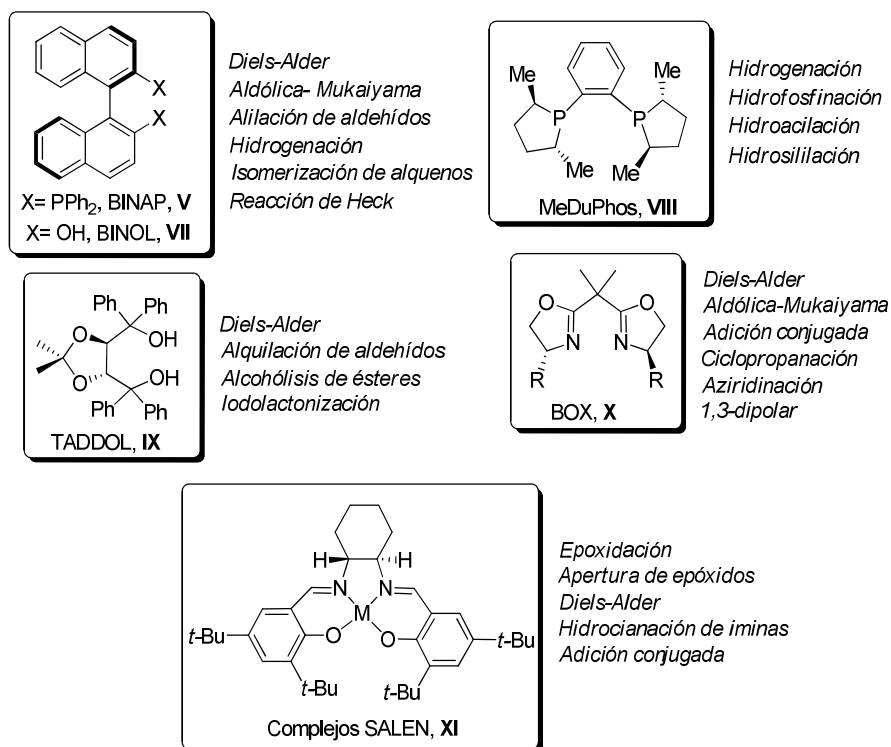


Figura 1.2

La coordinación al metal de este tipo de ligandos con simetría C_2 puede ser de tipo O,O (como por ejemplo los tartratos **VI** empleados en la epoxidación asimétrica de Sharpless,²⁷ el BINOL **VII**³⁵ o el TADDOL **IX** desarrollado por el grupo de Seebach),³⁶ coordinación N,N (como las bisoxazolinas **X** desarrolladas por el grupo de Evans),³⁷ coordinación N,N,O,O (especialmente los complejos de ligandos SALEN **XI** de Mn y Cr introducidos por los grupos de Katsuki y Jacobsen),³⁸ o coordinación

27. a) Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765. b) Hanson, R. M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1922.
35. Para una revisión sobre el empleo del ligando Binol, véase: Soriente, A.; de Rosa, M.; Villano, R.; Scettri, A. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 993.
36. Para una revisión bibliográfica, véase: Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 92.
37. Para revisiones sobre los ligandos BOX, véase: a) Pfaltz, A. *Asymmetric Synthesis* **2007**, *33*, 410. b) McManus, H. A.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4151. c) Basak, R. *Synlett*, **2003**, 1223.
38. Para revisiones sobre complejos SALEN, véase: a) Cozzi, P. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 410. b) Katsuki, T. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 437. b) Jacobsen, E. N. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421.

P,P como el BINAP (**V**) de Noyori,²⁵ los derivados de DuPhos **VIII** aportados por el grupo de Burk,³⁹ el Chiraphos **XII** desarrollado por el grupo de Bonisch,⁴⁰ los ligandos de dicitohexildiamina DPPBA **XIII** de Trost,⁴¹ las difosfinas biarílicas MeO-BIPHEP **XIV** de Hoffman-LaRoche⁴² o los ligandos Segphos **XV** desarrollados por Takasago Internacional.⁴³

En todos estos ligandos se utiliza como fuente de quiralidad la presencia de centros estereogénicos (quiralidad central) o de ejes estereogénicos (quiralidad axial). A modo de ejemplo, en la Figura 1.3 se indican algunas estructuras representativas.

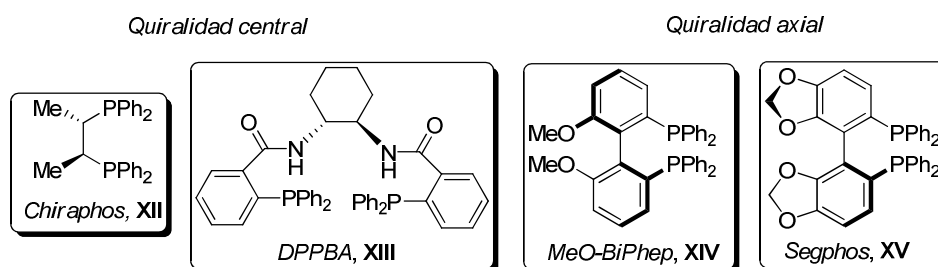


Figura 1.3

Otra familia de ligandos quirales que ha recibido recientemente una notable atención la constituyen las diolefinas quirales⁴⁴ desarrolladas independientemente por Hayashi⁴⁵ (**XVI**) y Carreira⁴⁶ (**XVII**). Estos ligandos han proporcionado muy buenos resultados en procesos enantioselectivos de adición conjugada catalizada por rodio y de resolución cinética de carbonatos alílicos catalizada por iridio, respectivamente (Figura 1.4).

25. Para revisiones del uso de BINAP en catálisis asimétrica, véase: a) Berthod, M.; Mignani, G.; Woodward, G.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1801. b) Noyori, R.; Kitamura, M.; Ohkuma, T. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5356.
39. Burk, M. J.; Stammers, T. A.; Straub, J. A. *Org. Lett.* **1999**, 1, 387.
40. Fryzuk, M. D.; Bonisch, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 6262.
41. a) Trost, B. M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5813. b) Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 345.
42. Schmid, R.; Broger, E. A.; Cereghetti, M.; Cramer, Y.; Foricehr, J.; Lalonde, M.; Muller, R. K.; Scalone, M.; Schoettel, G.; Zutter, U. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 131.
43. Saito, T.; Yokozawa, T.; Ishizaki, T.; Moroi, T.; Sayo, N.; Miura, T.; Kumobayashi, H. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 264.
44. Para una revisión bibliográfica sobre el empleo de diolefinas quirales en catálisis asimétrica, véase: Defieber, C.; Grützmacher, H.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4482. Para una revisión sobre las primeras aplicaciones de dienos quirales como ligandos en catálisis asimétrica, véase: Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3364.
45. Hayashi, T.; Veyama, K.; Tokunaga, N.; Yoshida, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11508.
46. Fischer, C.; Defieber, C.; Suzuki, T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1628.

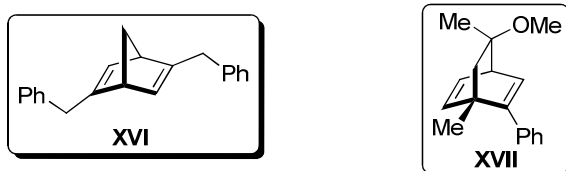
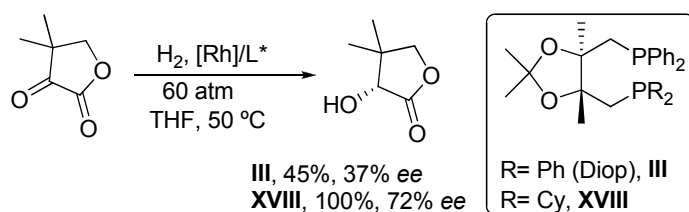


Figura 1.4

♦ **Ligandos bidentados con coordinación mixta**

Como se ha comentado en el apartado anterior, el empleo de ligandos con simetría C_2 ha proporcionado excelentes inducciones asimétricas en multitud de transformaciones. Sin embargo, no existe ninguna razón fundamental por la que este tipo de ligandos simétricos deban ser superiores a los no simétricos. De hecho, se han documentado numerosas transformaciones asimétricas en las que ligandos bidentados con simetría C_1 proporcionan enantioselectividades superiores a la de los mejores ligandos C_2 -simétricos. Por ejemplo, el grupo de Achiwa⁴⁷ observó que la sustitución de una de las difenilfosfinas del ligando Diop (con simetría C_2) por la dicitclohexilfosfina, más rica en electrones, (ligando **XVIII**, con simetría C_1) se producía un notable incremento de la actividad catalítica y de la inducción asimétrica en la hidrogenación catalizada por Rh mostrada en el Esquema 1.7.



Esquema 1.7

Otro concepto que ha proporcionado excelentes resultados en ausencia de simetría C_2 consiste en el empleo de ligandos bidentados con coordinación mixta, en los que la diferenciación electrónica del complejo resultante (por ejemplo la influencia *trans*) viene impuesta por la diferente naturaleza electrónica de los dos heteroátomos coordinantes. Dentro de este apartado, destacan los ligandos nitrogenados,⁴⁸ siendo

47. Chiba, M.; Takahashi, H.; Takahashi, H.; Morimoto, T.; Achiwa, K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3675.
48. Para revisiones bibliográficas sobre ligandos nitrogenados, véase: a) Caputo, C. A.; Jones, N. D. *Dalton Trans.* **2007**, 4627. b) Kwong, H.-L.; Yeung, H.-L.; Yeung, G.-T.; Lee, W. -S.; Lee, G.-S.; Wong, W.-L. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 2188. c) Fache, F.; Schulz, E.; Tommasino, M. L.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159.

los que presentan coordinación P,N^{49,50} los más empleados. El éxito de estos ligandos bidentados se ha atribuido a la combinación especialmente favorable de dos heteroátomos con propiedades electrónicas tan dispares como un grupo fosfina con fuerte carácter π -aceptor y un átomo de nitrógeno que actúa principalmente como ligando σ -dador. En la Figura 1.5 se ilustran los dos ejemplos más representativos de este tipo de ligandos, las fosfino-oxazolinas (**XIX**)⁵¹ desarrolladas independientemente por los grupos de Pfaltz,⁵² Helmchen⁵³ y Williams,⁵⁴ y el QUINAP (**XX**) de Brown con quiralidad axial.⁵⁵

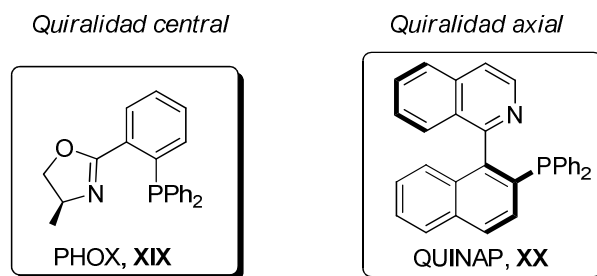


Figura 1.5

1.2.2 Tioéteres como ligandos quirales

La alta capacidad coordinante del átomo de azufre hacia la gran mayoría de los metales de transición queda reflejada en el gran número de ligandos, especialmente tioles y tioéteres,⁵⁶ empleados con éxito en química organometálica. A pesar de ello, los ligandos quirales de azufre han suscitado un interés mucho menor que sus análogos basados en grupos coordinantes de P, N y O.

-
49. Para revisiones bibliográficas sobre ligandos mixtos P,N, véase: a) Kostas, I. P. *Curr. Org. Syn.* **2008**, *5*, 227. b) Guiry, P. J.; Saunders, C. P.; *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 497.
50. Para el empleo de ligandos mixtos P,O, véase por ejemplo: Pu, L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9873.
51. Para una revisión sobre el uso de PHOX, véase: Helmchen, G.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336. Para un artículo sobre el estado actual de los ligandos PHOX, véase: Bélanger, E.; Pouliot, M.-M.; Paquin, J.-F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2201.
52. a) Koch, G.; Pfaltz, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2213. b) Pfaltz, A.; *Acad. Chem. Scand.* **1996**, *50*, 189.
53. Langer, T.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1381.
54. a) Williams, J. M. J. *Synlett* **1996**, 750. b) Newman, L. M.; Williams, J. M. J.; McCague, R.; Potter, G. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1597. c) Baldwin, I. C.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1515. d) Dawson, G. J.; Williams, J. M. J.; Coote, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 461.
55. Alcock, N. W.; Brown, J. M.; Hulmes, D. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 743.
56. Para una revisión bibliográfica sobre complejos metálicos de funciones de azufre, véase: Butenschon, H. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1527.

Sin embargo, la naturaleza peculiar de los ligandos con una función tioéter hace que sean candidatos muy atractivos para el diseño de nuevos catalizadores quirales. Por ejemplo, a diferencia de los átomos de fósforo o nitrógeno, el átomo de azufre (con dos sustituyentes distintos) se convierte en un centro estereogénico tras su coordinación con el metal, generando un entorno asimétrico muy diferenciado próximo al centro reactivo del complejo resultante. Sin embargo, es conocido que estos átomos de azufre estereogénicos no son configuracionalmente estables, siendo muy baja su barrera energética de epimerización ($10-15 \text{ Kcal mol}^{-1}$). La formación de mezclas de diastereoisómeros en la etapa de complejación del tioéter al metal (Figura 1.6) es posiblemente una de las razones fundamentales por las que este tipo de ligandos han encontrado muchas menos aplicaciones en el campo de la catálisis asimétrica.

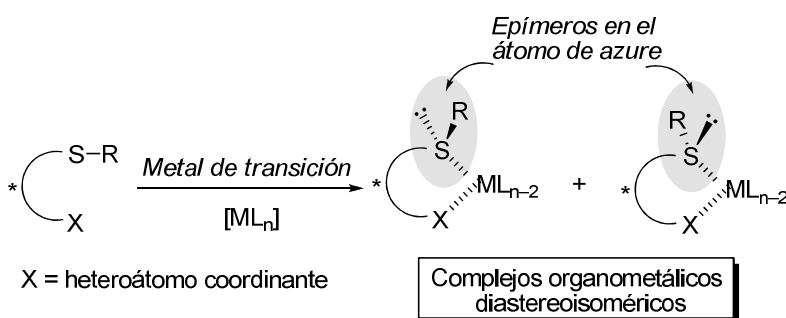


Figura 1.6

En los últimos años han aparecido un buen número de ligandos bidentados de azufre con coordinación N,S, S,S y sobre todo P,S (Figura 1.7).⁵⁷ Este último tipo de ligandos mixtos destacan por presentar dos átomos electrónicamente muy diferenciados, ya que el átomo de azufre es mucho peor σ -dador y π -aceptor que el fósforo y, por lo tanto, ofrecen un abanico de posibilidades muy diverso a la hora de modular la actividad del sistema catalítico. En la Figura 1.7 se recogen los casos más significativos de tioéteres quirales utilizados como ligandos en catálisis asimétrica.

57. Para revisiones bibliográficas recientes sobre ligandos quirales portadores de funciones de azufre, véase: a) Lam, F. L.; Kwong, F. Y.; Chan, A. S. C. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4649. b) Kunio, H.; Sone, T. *Curr. Org. Syn.* **2008**, 5, 305. c) Mellah, M.; Voituriez, M.; Schullz, E. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5133.

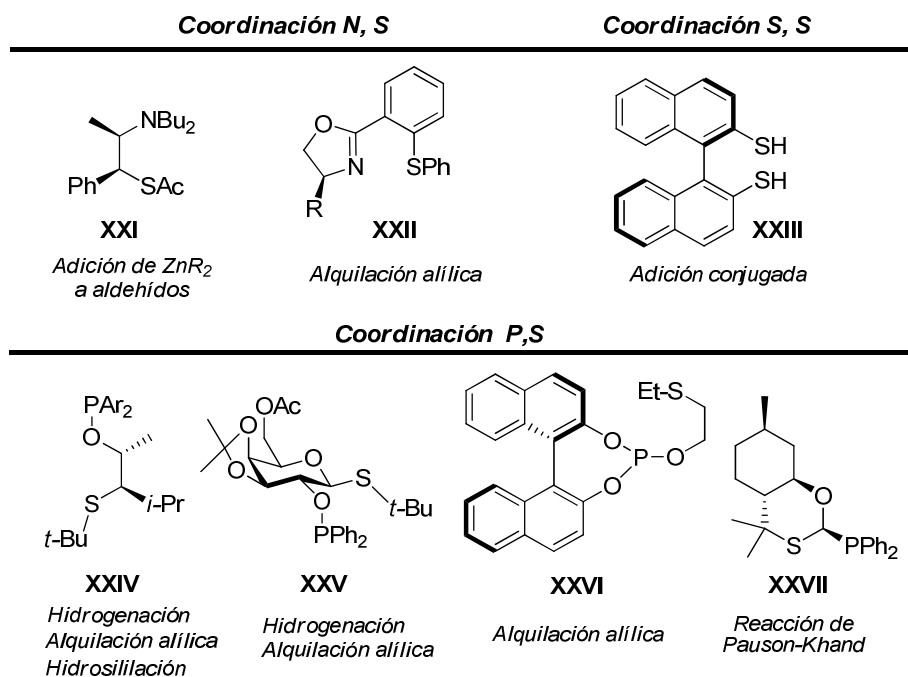


Figura 1.7

A pesar de estas características, hasta la fecha, los ligandos quirales portadores de una función tioéter se han aplicado satisfactoriamente en un número muy reducido de reacciones catalíticas asimétricas, principalmente en la reacción de sustitución alílica asimétrica.⁵⁸ De entre todos ellos, los sulfenilfosfinitos **XXIV** desarrollados por el grupo de Evans^{58g,h} constituyen la familia de ligandos que se ha utilizado con éxito

58. **Ligando XXI:** a) Jin, M.-J.; Ahn, S.-J.; Lee, K. S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8767. **Ligando XXII:** b) Allen, J. V.; Coote, S. J.; Dawson, G. J.; Frost, C. G.; Martin, C. J.; Williams, J. M. J. *J. Chem. Soc.; Perkin Trans. 1* **1994**, *15*, 2065. c) Dawson, G. J.; Frost, C.; Martin, C. J.; Williams, J. M.; Coote, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7793. **Ligando XXIII:** d) Green, J.; Woodward, S. *Synlett* **1995**, 155. e) Azad, S. M.; Bennett, S. M. W.; Brown, S. M.; Green, J.; Sinn, E.; Topping, C. M.; Woodward, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 687. f) Bennett, S. M. W.; Brown, S. M.; Conole, G.; Dennis, M. R.; Fraser, P. K.; Radojevic, S.; McPartlin, M.; Topping, C. M.; Woodward, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3127. **Ligando XXIV:** g) Evans, D. S.; Michael, F. E.; Tedrow, J. S.; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3534. h) Evans, D. A.; Campos, K. R.; Tedrow, J. S.; Michael, F. E.; Gagné, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7905. **Ligando XXV:** i) Khiar, N.; Suárez, B.; Valdivia, V.; Fernández, I.; *Synlett*, **2005**, *19*, 2963. j) Kiar, N.; Suárez, B.; Stiller, M.; Valdivia, V.; Fernández, I. *Phosphorous, Sulfur, and Silicon* **2005**, *180*, 1253. **Ligando XXVI:** k) Kanayama, T.; Yoshida, K.; Miyabe, H.; Kimachi, T.; Takemoto, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6197. l) Kanayama, T.; Yoshida, K.; Miyabe, H.; Takemoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2054. **Ligando XXVII:** m) Verdagner, X.; Lledó, A.; López-Mosquera, C.; Maestro, M. A.; Pericás, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8053.

en un mayor número de reacciones, incluyendo la sustitución alílica catalizada por Pd, la hidrogenación de alquenos y la hidrosililación de cetonas catalizadas por Rh.

1.2.3 Ligandos quirales con estructura ferrocénica

Desde su descubrimiento en 1951,⁵⁹ el ferroceno ha despertado un enorme interés en distintas áreas de la química, hasta el punto de convertirse en una de las estructuras más relevantes en química organometálica, ciencia de materiales y, especialmente, en el amplio campo de la catálisis.⁶⁰ Además de su interesante estructura de tipo sándwich, el ferroceno presenta una serie de características muy prácticas para su aplicación en síntesis, tales como su bajo coste, alta cristalinidad, elevada estabilidad térmica y gran tolerancia a la humedad, al oxígeno y a numerosos reactivos.

Por otro lado, su comportamiento como compuesto aromático rico en electrones en procesos de sustitución electrófila aromática, su fácil litiación y dilitiación (en las posiciones 1 y 1'), y su extraordinaria capacidad para estabilizar carbocationes en la posición bencílica son propiedades químicas clave que permiten el desarrollo de métodos muy directos para la preparación de ferrocenos funcionalizados con muy diferente patrón de sustitución.

Estructuralmente, un aspecto de especial relevancia en síntesis asimétrica es el hecho de que un derivado de ferroceno con dos sustituyentes diferentes en el mismo anillo de ciclopentadienilo no presenta ningún elemento de simetría y, en consecuencia, es quiral. A este tipo de quiralidad no asociada a la presencia de centros estereogénicos (central) ni de ejes estereogénicos (axial) se le denomina quiralidad planar. La configuración absoluta de estos ferrocenos sustituidos se determina fácilmente mirando el ferroceno desde el anillo portador de los sustituyentes y estableciendo la prioridad de los mismos según las reglas de Cahn-Ingold-Prelog⁶¹ (Figura 1.8).

59. Kealy, T. J.; Pauson, P. L. *Nature*, **1951**, *168*, 1039.

60. Para revisiones generales sobre síntesis y aplicaciones de sistemas ferrocénicos, véase: a) Laurenti, D.; Santelli, M. *Org. Prep. Proced. Int.* **1999**, *31*, 245. b) Richards, C. F.; Lock, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2377. c) Togni, A en *Metallocenes: Synthesis, Reactivity and Applications*; Togni, A.; Hartelman, R. L. Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 1998, vol 2, pág. 685. d) Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1475. e) Kagan, H. B.; Dieter, P.; Gref, A.; Guillaneux, D.; Masson-Szymczak, A.; Rebière, F.; Riant, O.; Samuel, O.; Taudien, S. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 29. f) *Ferrocenes: Homogeneous catalysis, Organic Synthesis, Material Science*; Togni, A.; Hayashi, T. Ed.; Wiley: Weinheim, 1995. Para aplicaciones industriales, véase: Togni, A. *Chimia* **1996**, *50*, 86.

61. La notación (*R_P*) o (*S_P*) se utiliza para describir la quiralidad planar y diferenciarla de la central cuando ambos tipos de quiralidad coexisten en la misma molécula (caso más frecuente en ligandos quirales de ferroceno).

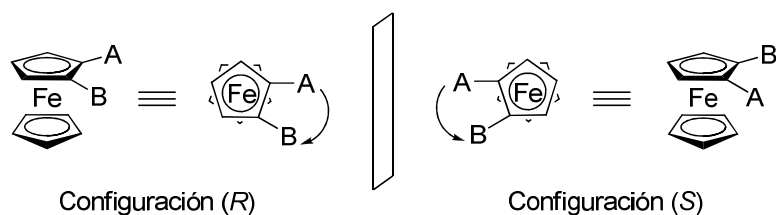


Figura 1.8

En la Figura 1.9 se representan algunas de las familias más relevantes de ligandos de ferroceno empleados en catálisis asimétrica, organizados de acuerdo con el tipo de sustitución en el esqueleto ferrocénico, que incluye derivados 1-sustituídos, 1,2-disustituídos, 1,1',2-trisustituídos y 1,1',2,2'- tetrasustituídos, así como ferrocenos polisustituídos, bisferrocenos y ferrocenos heteocíclicos. Por otro lado, la naturaleza de los heteroátomos coordinantes es también muy variada, siendo los ligandos P,P y P,N los más frecuentes, aunque los de tipo P,S también son conocidos y han experimentado recientemente un gran avance.

Los ferrocenos 1,2-disustituídos han sido los más estudiados y los que han dado lugar a aplicaciones más importantes en catálisis asimétrica, especialmente los que exhiben quiralidad planar y central (por ejemplo ppfa, Josiphos, Taniaphos, Walphos, Ferriphos, Fc-Phox y BoPhoz). Muchos de estos ligandos son comerciales, lo que está contribuyendo claramente a su expansión.

Las aplicaciones de los ligandos de ferroceno en catálisis asimétrica son muy numerosas y han sido objeto de diversas revisiones bibliográficas,⁶² una de las más recientes por parte de nuestro grupo investigador.^{62b}

62. Para revisiones bibliográficas sobre ligandos con estructura ferrocénica en catálisis asimétrica, véase: a) Moyano, A.; Rios, R. *Synlett* **2009**, 1863. b) Gómez Arrayás, R.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7674. c) Atkinson, R. C. J. Gibson, V. C.; Long, N. J. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 313. d) Colacot, T. J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3101. e) Dai, L.-X.; Tu, T.; You, S.-L.; Deng, W.-P.; Hou, X. L. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 659.

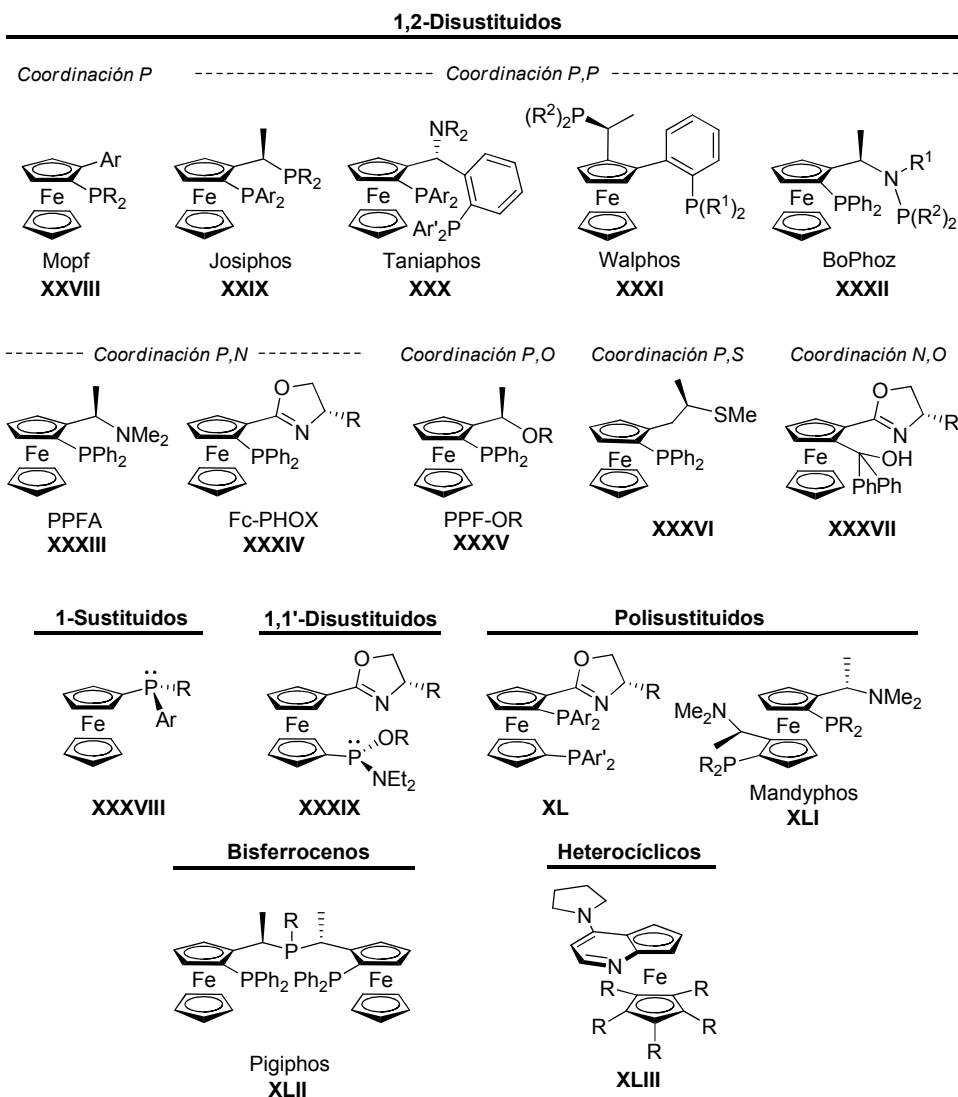


Figura 1.9

La alta eficacia de este tipo de ligandos queda reflejada en su aplicación a procesos industriales.⁶³ Por ejemplo, la síntesis del antidiabético MK-0431 presenta como etapa clave la hidrogenación asimétrica catalizada por complejos quirales de

63. Breuer, M.; Ditrich, K.; Habicher, T.; Hauer, B.; Kebeler, M.; Stürmer, R.; Zelinski, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 788.

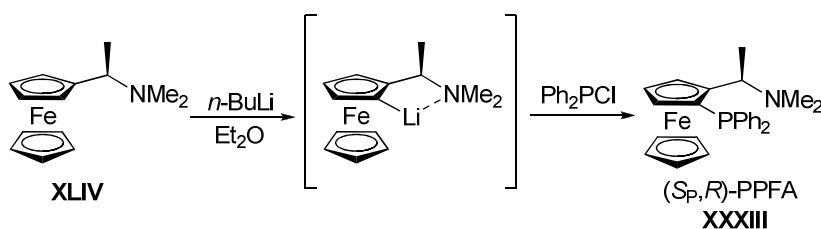
rodio y ligandos de tipo Josiphos.⁶⁴ Otra aplicación muy importante se basa en la síntesis del herbicida (*S*)-metolaclor por reacción de hidrogenación enantioselectiva catalizada por complejos Ir-Xyliphos. Este proceso resulta extraordinariamente efectivo, ya que únicamente requiere una carga catalítica de 0,0001 mol% y, en la actualidad, constituye la transformación catalítica asimétrica con mayor índice de producción (más de 10.000 toneladas anuales).⁶⁵

Dado el interés de los ligandos con estructura de ferroceno 1,2-disustituido, existen varios procedimientos para su síntesis, de entre los cuales destacan los basados en la *orto*-metalación diastereoselectiva de ferrocenos 1-sustituidos con grupos auxiliares quirales directores.⁶⁶ En este contexto, desde el trabajo pionero de Ugi y col.,⁶⁷ se han utilizado un gran número de grupos *orto*-directores quirales, tales como oxazolinas,⁶⁸ sulfóxidos,⁶⁹ acetales,⁷⁰ hidrazonas,⁷¹ azepinas,⁷² pirrolidinas,⁷³

-
64. a) Rouhi, M. *Chem. Eng. News* **2004**, *82*, 28. b) Hsiao, Y.; Rivera, N. R.; Rosner, T.; Krska, S. W.; Njolito, E.; Wang, F.; Sun, Y.; Armstrong III, J. D.; Grabowski, E. J. J.; Tillyer, R. D.; Spindler, F.; Malan, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9918.
65. a) Dorta, R.; Brogini, D.; Stoop, R.; Spindler, F.; Togni, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 267. b) Blaser, H.-U. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 17. c) Blaser, H.-U.; Brieden, W.; Pugin, B.; Spindler, F.; Studer, M.; Togni, A. *Top. Catal.* **2002**, *19*, 3.
66. Otra aproximación interesante, aunque mucho menos estudiada, es la *orto*-litiación enantioselectiva de ferrocenos proquirales con el empleo de bases quirales. Véase, por ejemplo: a) Laufer, R.; Veith, U.; Taylor, N. J.; Snieckus, V. *Can. J. Org. Chem.* **2006**, *84*, 356. b) Meallinos, C.; Szillat, H.; Taylor, N. J.; Snieckus, V. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *354*, 370. c) Laufer, R. S.; Veith, U.; Taylor, N. J.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 629. d) Tsukazaki, M.; Tinkl, M.; Roglans, A.; Chapell, B. J.; Taylor, N. J.; Snieckus, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 685. e) Simpkins, N. S. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 691. f) Price, D.; Simpkins, N. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6135.
67. a) Marquarding, D.; Klusacek, H.; Gokel, G.; Hoffman, P.; Ugi, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5389. b) Marquarding, D.; Klusacek, H.; Gokel, G.; Hoffman, P.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1970**, *9*, 371.
68. a) Sammakia, T.; Latham, H. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1629. b) Richards, C. J.; Damalidis, Y.; Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B. *Synlett* **1995**, 74. c) Sammakia, T.; Latham, H. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6002. d) Sammakia, T.; Latham, H. A.; Schaad, D. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 10. e) Nishibayashi, Y.; Uemura, S.; *Synlett* **1995**, 79.
69. a) Riant, O.; Argouarch, G.; Guillaneux, D.; Samuel, O.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3511. b) Rebière, F.; Riant, O.; Ricard, L.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 568.
70. a) Wölfe, H.; Kopacka, H.; Wurst, K.-H.; Ongania, K.-H.; Görtz, H.-H.; Preishuber-Pfügl, P.; Bildstein, B. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 1197. b) Riant, O.; Samuel, O.; Flessner, T.; Taudien, S.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6733. c) Riant, O.; Samuel, O.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5835.
71. a) Enders, D.; Peters, R.; Lochtman, R.; Runsink, J. S. *J. Org. Chem.* **2000**, 2839. b) Enders, D.; Peters, R.; Lochtman, J.; Raabe, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2421. c) Enders, D.; Peters, R.; Lochtman, R.; Runsink, J. *Synlett* **1997**, 1462.
72. Wildhalm, M.; Mereiter, K.; Bourghida, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2983
73. a) Farrell, Y.; Goddard, R.; Guiry, P. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4209. b) Ganter, C.; Wagner, T. *Chem. Ber.* **1995**, *128*, 1157.

sulfoximinas,⁷⁴ derivados de la efedrina,⁷⁵ imidazolininas,⁷⁶ oxazafosfolidinas⁷⁷ y óxidos de fosfina.⁷⁸

La *orto*-metalación de la amina de Ugi (**XLIV**)⁷⁹ constituye en la actualidad la alternativa más frecuente para la preparación de ferrocenos 1,2-sustituidos con quiralidad planar. Por ejemplo, la *orto*-litiación de **XLIV** con *n*-BuLi procede de forma altamente diastereoselectiva en C-2 (y no en C-5) por razones estéricas. La posterior reacción del intermedio litiado con la clorodifenilfosfina conduce al ligando PPFA (**XXXIII**)⁸⁰ con quiralidad central (*R*) y quiralidad planar (*S_p*), el cual ha sido aplicado con éxito en distintas transformaciones asimétricas (Esquema 1.8).⁸¹

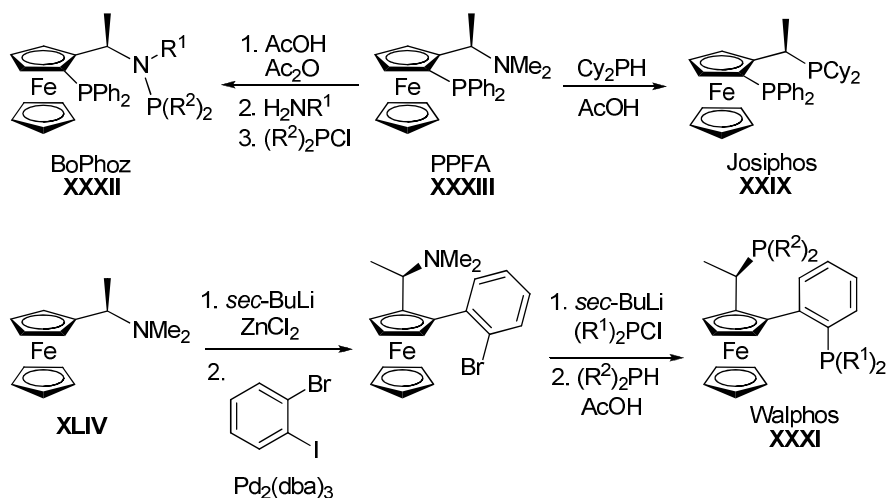


Esquema 1.8

Una característica muy particular de este método es que, una vez introducido el sustituyente en C-2, el desplazamiento del grupo dimetilamino mediante procesos S_N1 con diferentes nucleófilos (derivados oxigenados, nitrogenados o fosfinas) transcurre de forma estereoespecífica con total retención de la configuración. Este método ha permitido el acceso a algunas de las familias de ligandos más importantes en catálisis asimétrica, tales como Josiphos (**XXIX**),⁸² Taniaphos (**XXX**),⁸³ Walphos

-
74. Bolm, C.; Kesselgruber, M.; Muñoz, K.; Raabe, G. *Organometallics* **2000**, *19*, 1648.
 75. a) Farrel, A.; Goddard, R.; Guiry, P. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4208. b) Xiao, L.; Kizler, R.; Weissensteiner, W. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8912. c) Wildhalm, M.; Mereiter, K.; Bourghuida, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2983.
 76. Peters, R.; Fischer, D. F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4137.
 77. Vinci, D.; Mateus, N.; Wu, X.; Hancock, F.; Steiner, A.; Xiao, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 215.
 78. Nettekoven, U.; Wildhalm, M.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Mereiter, K.; Lutz, M.; Spek, A. *Organometallics* **2000**, *19*, 2299.
 79. La amina de Ugi se puede obtener en ambas formas enantioméricas por resolución del correspondiente racémico con ácido tartárico, por resolución enzimática (Nicolosi, G.; Patti, A.; Piattelli, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 251) o por síntesis enantioselectiva (Lam, W. -S.; Kok, S. H. Au-Yeung, T. T.-L.; Wu, J.; Cheung, H.-Y.; Lam, F.-L.; Yeung, C.-H.; Chan, A. S. C. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 370).
 80. Hayashi, T.; Mise, T.; Fukushima, M.; Kagotani, M.; Nagashima, N.; Hamada, Y.; Matsumoto, A.; Kawakami, S.; Konishi, M.; Yamamoto, K.; Kumada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 138.
 81. Véase, por ejemplo: Han, J. W.; Tokunaga, N.; Hayashi, T. *Synlett* **2002**, 871.
 82. a) Togni, A.; Breutel, C.; Soares, M. C.; Zanetti, N.; Gerfin, T.; Gramlich, V.; Spindler, F.; Rihs, G. *Inorg. Chi. Acta* **1994**, *222*, 213. b) Togni, A.; Breutel, C.; Schnyder, A.; Spindler, F.; Landert, H.; Tijani, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062.

(XXXI),⁸⁴ BoPhoz (XXXII)⁸⁵ o Pigiphos (XLII).⁸⁶ El Esquema 1.9 recoge algunas de estas síntesis.

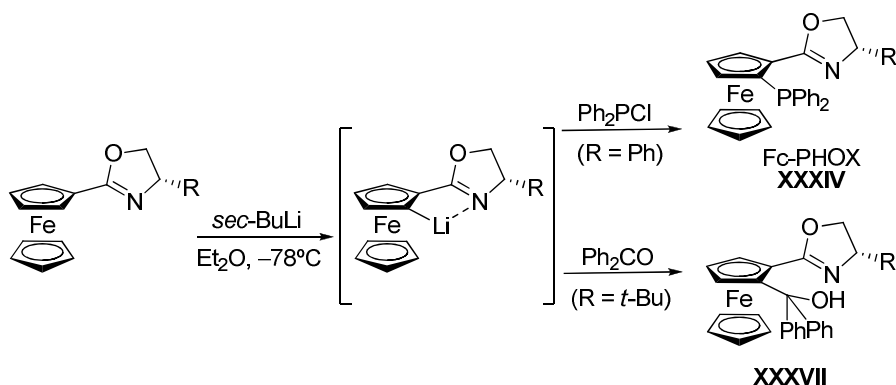


Esquema 1.9

Por otro lado, debido al gran éxito de las oxazolinas quirales como ligandos en catálisis asimétrica,³⁷ no es de extrañar que la combinación de esta unidad estructural con la quiralidad planar de los ferrocenos 1,2-disustituidos haya conducido a familias de ligandos quirales muy interesantes, conocidos como ferrocenil-oxazolinas. Su preparación se realiza igualmente por *orto*-litiación diastereoselectiva en C-2 y posterior reacción con electrófilos.⁸⁷ Dentro de este grupo han adquirido una relevancia especial las ferrocenilfosfinooxazolinas (XXXIV)⁸⁸ con coordinación P,N

83. a) Spindler, F.; Malan, C.; Lotz, M.; Kesselgruber, M.; Pitterkow, U.; Rivas-Nass, A.; Briel, O.; Blazer, H.-U. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2299. b) Ireland, T.; Tappe, K.; Grossheimann, G.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 843. c) Lotz, M.; Polborn, K.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4708. d) Ireland, T.; Grossheimann, G.; Wieser-Jeunesse, C.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3212.
84. Sturm, T.; Weissensteiner, W.; Spindler, F. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *354*, 160.
85. Boaz, N. W.; Debenham, S. D.; Mackenzie, E. B.; Large, S. E. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 421.
86. Barbaro, P.; Togni, A. *Organometallics* **1995**, *14*, 3570.
37. Para revisiones sobre los ligandos BOX, véase: a) Pfaltz, A. *Asymmetric Synthesis* **2007**, *33*, 410. b) McManus, H. A.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4151. c) Basak, R. *Synlett*, **2003**, 1223.
87. a) Sammakia, T.; Latham, H. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1629. b) Sammakia, T.; Latham, H. A.; Schaad, D. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 10. c) Richards, C. J.; Damalidis, T.; Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B. *Synlett* **1995**, 74. d) Nishibayashi, Y.; Uemura, S. *Synlett* **1995**, 79.
88. Para ejemplos sobre el empleo de ligandos Fc-PHOX, véase: a) Takei, I., Nishibayashi, Y.; Ishii, Y.; Mizobe, Y.; Uemura, S.; Hidai, M. *Chem. Commun.* **2001**, 2360. b) Malone, Y. M.; Guiry, P. J. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *603*, 110. c) Cheng, K.-G.; Miyake, Y.; Uemura, S. *J. Chem. Soc., Perkins Trans.* **1 2000**, 2725.

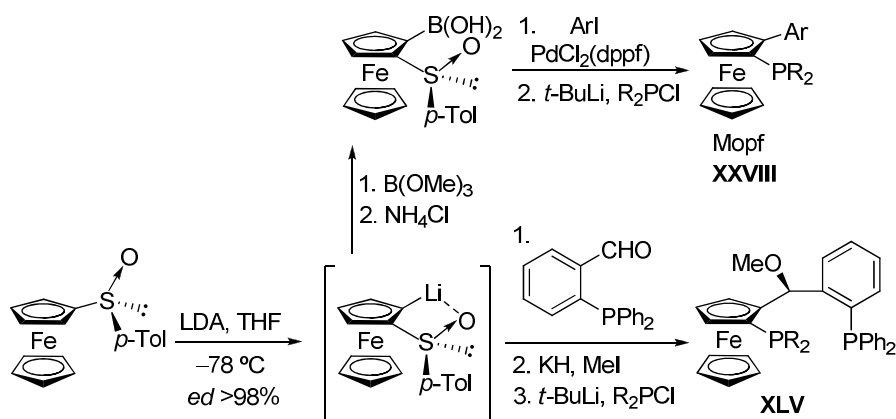
descritas independientemente por Richards⁸⁹ y Ahn,⁹⁰ y las hidroxioxazolinas (XXXVII) con coordinación N,O desarrolladas por Bolm⁹¹ (Esquema 1.10).



En los últimos años, el empleo de la unidad sulfóxido como grupo *ortho*-director ha ampliado considerablemente el acceso a ligandos quirales ferrocénicos 1,2-disustituídos.⁶² La desprotonación diastereoselectiva de ferrocenilsulfóxidos empleando bases de litio fue descrita por Kagan y col. en 1993. La adición de electrófilos sobre la especie litiada intermedia permite la obtención de ferrocenilsulfóxidos con quiralidad planar.⁹² También se ha descrito que un intercambio Li/Zn o Li/B permite la introducción de sustituyentes aromáticos mediante acoplamientos de Negishi⁹³ o Suzuki.⁹⁴ Por otra parte, una gran ventaja que presenta el grupo sulfínilo es que puede ser reemplazado posteriormente por otro grupo mediante tratamiento con *t*-BuLi y adición de un electrófilo. El Esquema 1.11 ilustra la preparación de algunos ligandos siguiendo esta estrategia, tales como el Mopf

89. Richards, C. J.; Mulvaney, A. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1419.
90. Ahn, K. H.; Cho, C.-W.; Baek, H.-H.; Park, J.; Lee, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4937.
91. a) Rudolph, J.; Bolm, C.; Norrby, P.-O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1548. b) Rudolph, J.; Hermanns, N.; Bolm, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3997. c) Bolm, C.; Rudolph, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14850. d) Bolm, C.; Hidebrand, J. P.; Muñoz, K.; Hermanns, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3284.
62. b) Para revisiones bibliográficas sobre ligandos con estructura ferrocénica en catálisis asimétrica, véase: a) Moyano, A.; Rios, R. *Synlett* **2009**, 1863. b) Gómez Arrayás, R.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7674. c) Atkinson, R. C. J. Gibson, V. C.; Long, N. J. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 313. d) Colacot, T. J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3101. e) Dai, L.-X.; Tu, T.; You, S.-L.; Deng, W.-P.; Hou, X. L. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 659.
92. a) Lagneau, N. M.; Chem, Y.; Robben, P. M.; Sin, H.-S.; Takasu, K.; Chem, J.-S.; Robinson, P. D.; Hua, D. H. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7301. b) Hua, D. H.; Lagneau, N. M.; Chem, Y.; Robben, P. M.; Clapham, G.; Robinson, P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4508.
93. a) Kloetzing, R. J.; Knochel, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 116. b) Pedersen, H. L.; Johannsen, M. *Chem. Commun.* **1999**, 2517.

(**XXVIII**)⁹⁴ con sólo quiralidad planar, descrito por el grupo de Johannsen, o el ligando **XLV**, análogo oxigenado del Taniaphos.⁹⁵



Esquema 1.11

La mayoría de los ligandos quirales de azufre con soporte ferrocénico presentan coordinación mixta P,S, recogiendo en la Figura 1.10 las estructuras más representativas.^{96,57} Sin embargo, la aplicación de complejos quirales de este tipo de ligandos en catálisis asimétrica es muy limitada, y únicamente han demostrado ser altamente eficientes en reacciones de alquilación alílica catalizada por Pd⁹⁷ y, más recientemente, en procesos muy concretos de cicloadición 1,3-dipolar catalizada por Cu.⁹⁸

94. a) Seitzberg, J. G.; Dissing, C.; Søtofte, I.; Norrby, P.-O.; Johannsen, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8332.
95. Lotz, M.; Polborn, K.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4708.
96. Para una revisión bibliográfica sobre ligandos de ferroceno quirales portadores de funciones de azufre, véase: Bonini, B. F.; Fochi, M. F.; Ricci, A. *Synlett*, **2007**, 360.
57. Para revisiones bibliográficas recientes sobre ligandos quirales portadores de funciones de azufre, véase: a) Lam, F. L.; Kwong, F. Y.; Chan, A. S. C. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4649. b) Kunio, H.; Sone, T. *Curr. Org. Syn.* **2008**, *5*, 305. c) Mellah, M.; Voituriez, M.; Schullz, E. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5133.
97. **Ligando XLVI**: a) Kang, J.; Lee, J. H.; Im, K. S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *196*, 55. **Ligando XLVII**: b) Tu, T.; Zhou, Y.-G.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X.; Dong, X.-C.; Yu, Y.-H.; Sun, T. *Organometallics*, **2003**, *22*, 1255. **Ligando XLVIII**: c) Nakamura, S.; Fukuzumi, T.; Toru, T. *Chirality* **2004**, *16*, 10. **Ligando IL**: d) Routaboul, L.; Vincendeau, S.; Daran, J.-C.; Manoury, E. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 2685. **Ligando LI**: e) Cheung, H. Y.; Yu, W.-Y.; Zhou, Z.; Chan, A. S. C. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1412. **Ligando LII**: f) Lam, F. L.; Au-Yeung, T. T.-L.; Kwong, F. Y.; Zhou, Z.; Wong, K. Y.; Chan, A. S. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1280. g) Cheung, H. Y.; Yu, W.-Y.; Lam, F. L.; Au-Yeung, T. T.-L.; Zhou, Z.; Chan, T. H.; Chan, A. S. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4295.
98. **Ligando L**: a) Zeng, W.; Zhou, Y.-G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4619. **Ligando LIII**: b) Oura, I.; Shimizu, K.; Ogata, K.; Fukuzawa, S.-I. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1752.

Ferrocenos con coordinación P,S

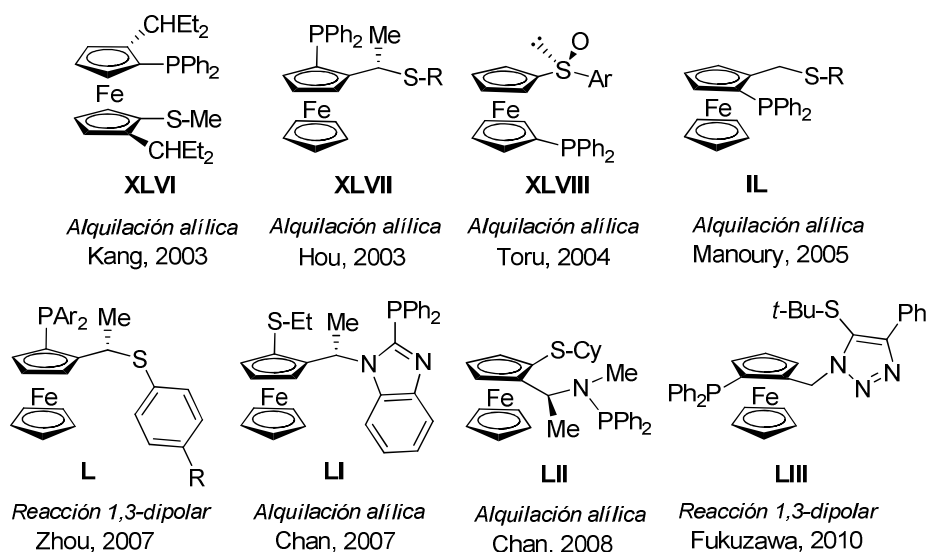


Figura 1.10

1.3 ANTECEDENTES DE NUESTRO GRUPO INVESTIGADOR

En este escenario de interés creciente de los ligandos con estructura ferrocénica en catálisis asimétrica, nuestro grupo de investigación desarrolló en 2002 la primera familia de ligandos quirales de ferroceno con coordinación P,S y presencia exclusiva de quiralidad planar: los 1-fosfino-2-sulfenilferrocenos (**1**), denominados de forma simplificada *Fesulphos* (*Phosphino-Sulfonyl-Ferrocenes*, Figura 1.11).⁹⁹ Este tipo de ligandos presentan un conjunto de características que los hacen muy atractivos para su uso en catálisis asimétrica:

- Coordinación bidentada P/S al metal, en lugar de las tradicionales coordinaciones P/P (por ejemplo Josiphos, Walphos o BoPhoz) o P/N [por ejemplo ppfa, Taniaphos o las ferrocenil-fosfinooxazolinas (Fc-PHOX)], y presencia exclusiva de quiralidad planar como fuente de inducción asimétrica.

99. a) García Mancheño, O.; Priego, J.; Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Llamas, T.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3679. b) Priego, J., García Mancheño, O.; Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Llamas, T. Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2002**, 2512.

- b) Formación de un metalacido de 5 miembros tras coordinación con el metal, en lugar de la formación de uno de 6 miembros (por ejemplo Josiphos, Walphos, ppfa, Taniaphos o Fc-PHOX).
- c) Ligandos fácilmente accesibles en tres etapas a partir de ferroceno (sulfinilación, fosfinilación en *orto* y reducción del sulfóxido) con amplia modulación de la sustitución en los átomos de azufre y fósforo (sustituyentes R^1 y R^2).
- d) Sólidos estables y cristalinos, fácilmente purificables por recristalización o columna cromatográfica.
- e) Desde el año 2007 el ligando modelo ($R^1 = t\text{-Bu}$, $R^2 = \text{Ph}$) es comercial.

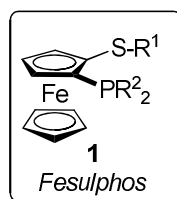


Figura 1.11

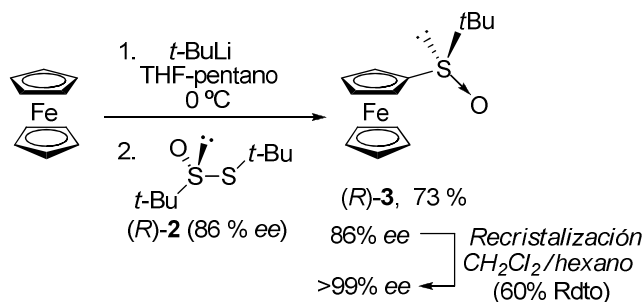
Como se verá a continuación, en estos últimos años los ligandos Fesulphos están demostrando ser altamente eficientes en diversas reacciones catalizadas por Pd y Cu de gran valor sintético, para muchas de las cuales apenas existían precedentes. En términos de reactividad e inducción asimétrica, en muchos casos los ligandos Fesulphos han proporcionado resultados claramente superiores al de otros tipos de ligandos bien establecidos.

1.3.1 Síntesis de los ligandos Fesulphos

La síntesis de los ligandos Fesulphos tiene lugar en tres etapas a partir de ferroceno (sulfinilación del ferroceno, fosfinilación via *orto*-metalación y reducción del sulfóxido). Aprovechando el carácter modular de esta secuencia, nuestro grupo ha desarrollado una amplia gama de ligandos Fesulphos con una gran diversidad estructural en lo que a las propiedades electrónicas y estéricas se refiere.¹⁰⁰

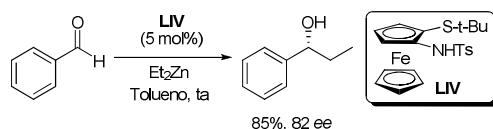
100. Nuestro grupo también ha desarrollado una familia de ligandos con coordinación mixta N,S: los 1-amino-2-sulfenilferrocenos (**LIV**) que han encontrado aplicación en catálisis asimétrica. Por ejemplo, los ligandos portadores de un grupo sulfonamida en C-2 han proporcionado elevados excesos enantioméricos en la reacción de adición de dietilzinc a aldehídos aromáticos. Véase: a) Priego, J., García Mancheño, O.; Cabrera, S.; Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2001**, 2026. b) Priego, J., García Mancheño, O.; Cabrera, S.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1346.

La primera etapa consiste en la sulfinilación directa del ferrocenil-litio con el agente sulfinilante de Ellman [(*R*)-*tert*-butiltiosulfinato de *tert*-butilo (**2**)],¹⁰¹ que conduce al sulfinilferroceno **3** con buen rendimiento sin observarse racemización en el sulfóxido.¹⁰² Dado que la síntesis del tiosulfinato (*R*)-**2** a escala multigramo (hasta 100 g) proporciona este compuesto con un 86% *ee*, su reacción con el ferrocenil-litio dio lugar a (*R*)-**3** con la misma pureza óptica. No obstante, la elevada cristalinidad de (*R*)-**3** permite su fácil enriquecimiento enantiomérico mediante una simple recristalización de CH₂Cl₂/hexano, obteniéndose con un exceso enantiomérico superior al 99% (Esquema 1.12).



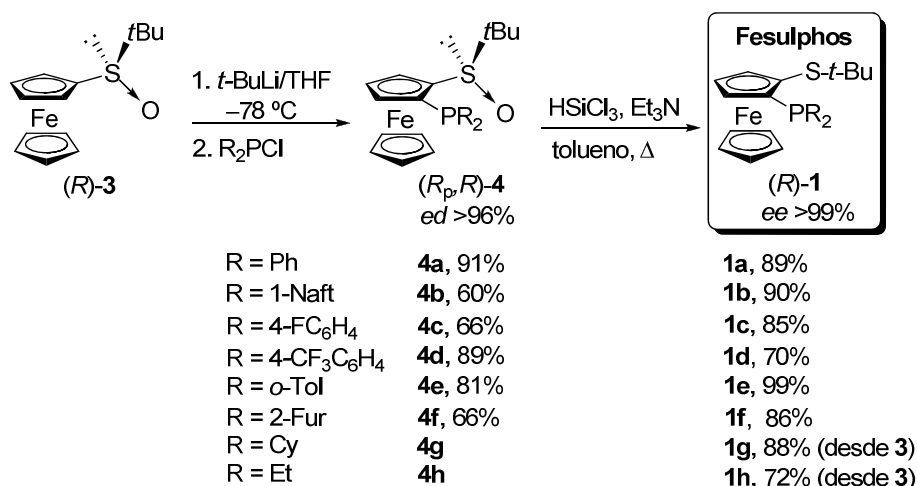
Esquema 1.12

La *orto*-litiación altamente diastereoselectiva de (*R*)-**3** en C-2 había sido descrita inicialmente por Kagan⁶⁹ y posteriormente por Hua⁹² empleando como base *n*-BuLi o el 2,4,6-triisopropilfenil-litio, respectivamente. Nuestro grupo investigador ha comprobado posteriormente que el empleo de *t*-BuLi también conduce a la *orto*-metalación en C-2 con completa diastereoselectividad. El tratamiento del intermedio litiado con la correspondiente clorofosfina permitió la fácil introducción del grupo



101. a) Weix, D. J.; Ellman, J. A. *Organic Synthesis* **2005**, *82*, 157. b) Weix, D. J.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1317. c) Blum, S. A.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 150. d) Cogan, D. A.; Liu, G.; Kim, K.; Backes, B. J.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8011. e) Liu, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913.
102. En la síntesis del agente sulfinilante de Ellman (*R*)-**2**, éste se obtiene con un 86% *ee*.
69. a) Riant, O.; Argouarch, G.; Guillaneux, D.; Samuel, O.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3511 b) Rebière, F.; Riant, O.; Ricard, L.; Kagan, H. B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 568.
92. a) Lagneau, N. M.; Chem, Y.; Robben, P. M.; Sin, H.-S.; Takasu, K.; Chem, J.-S.; Robinson, P. D.; Hua, D. H. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7301. b) Hua, D. H.; Lagneau, N. M.; Chem, Y.; Robben, P. M.; Clapham, G.; Robinson, P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4508.

coordinante fosfina, obteniéndose los derivados (*R_p*,*R*)-**4** con buenos rendimientos. Finalmente, una vez que el grupo sulfinilo ha cumplido su función de inducir quiralidad planar en el sistema ferrocénico, su reducción al correspondiente tioéter con HSiCl₃/Et₃N conduce a los ligandos Fesulphos con exclusiva quiralidad planar y enantioméricamente puros. Para cubrir un abanico amplio de fosfinas con diferentes propiedades estéricas y electrónicas se prepararon los ocho ligandos Fesulphos **1a-h** recogidos en el Esquema 1.13, de naturaleza diarilfosfina (**1a-e**), diheteroarilfosfina (**1e** y **1f**) y dialquilfosfina (**1g** y **1h**).



Esquema 1.13

Con objeto de optimizar otros parámetros estructurales del catalizador, hemos realizado un estudio muy amplio de variabilidad estructural en torno al concepto de ligandos bidentados de azufre con quiralidad planar (Figura 1.12). Por ejemplo, se ha evaluado la sustitución en el átomo de azufre (ligando **LV**)⁹⁹ y la naturaleza del grupo coordinante en C-2 (ligandos **LVI** y **LVII**).^{99,103} Igualmente, se ha estudiado la influencia del tamaño del metalociclo resultante de la coordinación bidentada con el metal (ligando homólogo **LVI**),⁹⁹ así como el empleo de sistemas no ferrocénicos (ligando **LVIII**).¹⁰⁴

99. a) García Mancheño, O.; Priego, J.; Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Llamas, T.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3679. b) Priego, J., García Mancheño, O.; Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Llamas, T. Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2002**, 2512.
103. Estos ligandos deberían generar un metalociclo de seis eslabones en lugar de uno de cinco miembros.
104. Gómez Arrayás, R.; García Mancheño, O.; Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2004**, 1654.

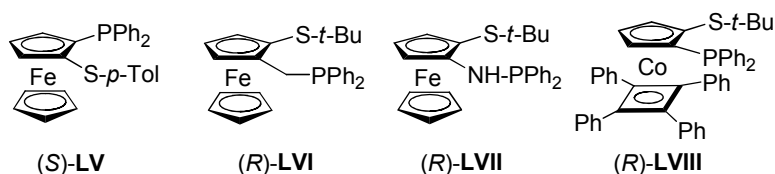


Figura 1.12

1.3.2 Aplicación de los ligandos Fesulphos en catálisis asimétrica

A continuación se comentan brevemente las aplicaciones de esta familia de ligandos desde su descubrimiento en el año 2002.

♦ *Sustitución alílica asimétrica catalizada por Pd*⁹⁹

Los ligandos Fesulphos han proporcionado enantioselectividades muy elevadas (hasta 99.5% *ee*) en reacciones de sustitución alílica catalizada por Pd de acetatos arílicos con nucleófilos carbonados (malonato de dimetilo), y nitrogenados (bencilamina y ftalimida) (Esquema 1.14). Los mejores resultados se obtuvieron con fosfinas voluminosas (**1b** o **1e**) o pobres electrónicamente (**1d**).

El aislamiento y posterior caracterización por difracción de rayos X del complejo Fesulphos-Pd-sustrato **LIX** (Figura 1. 13) indica que la alta inducción obtenida con estos ligandos se debe a una combinación sinérgica de efectos electrónicos (mayor influencia *trans* del grupo fosfina) y estéricos (generación de un entorno estéricamente muy diferenciado tras formación de un átomo de azufre estereogénico como epímero único).

99. a) García Mancheño, O.; Priego, J.; Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Llamas, T.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3679. b) Priego, J., García Mancheño, O.; Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Llamas, T. Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2002**, 2512.

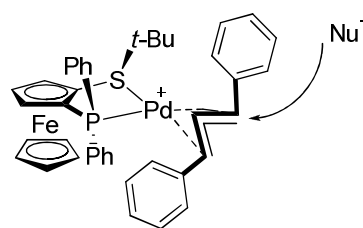
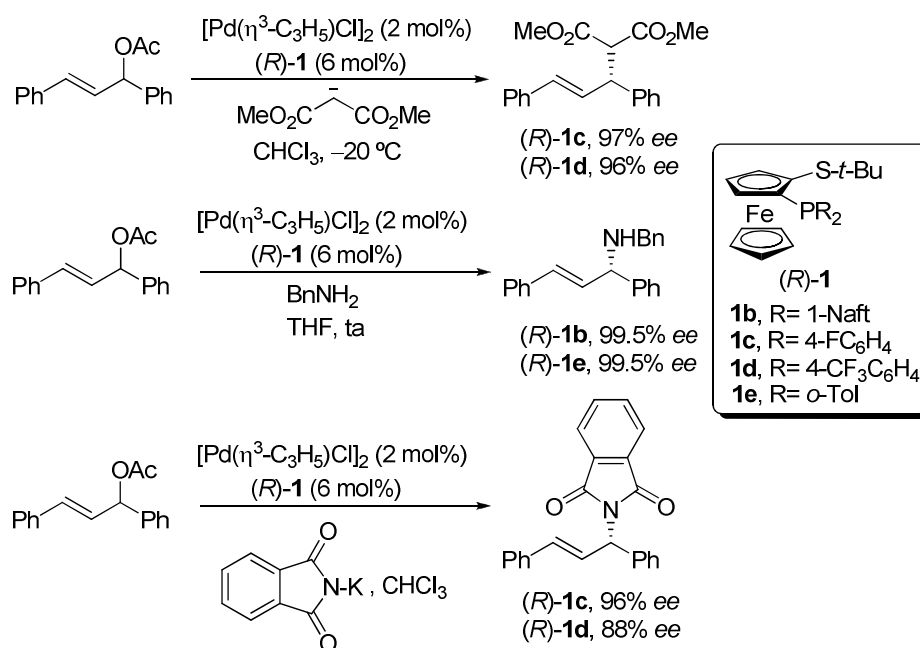


Figura 1. 13

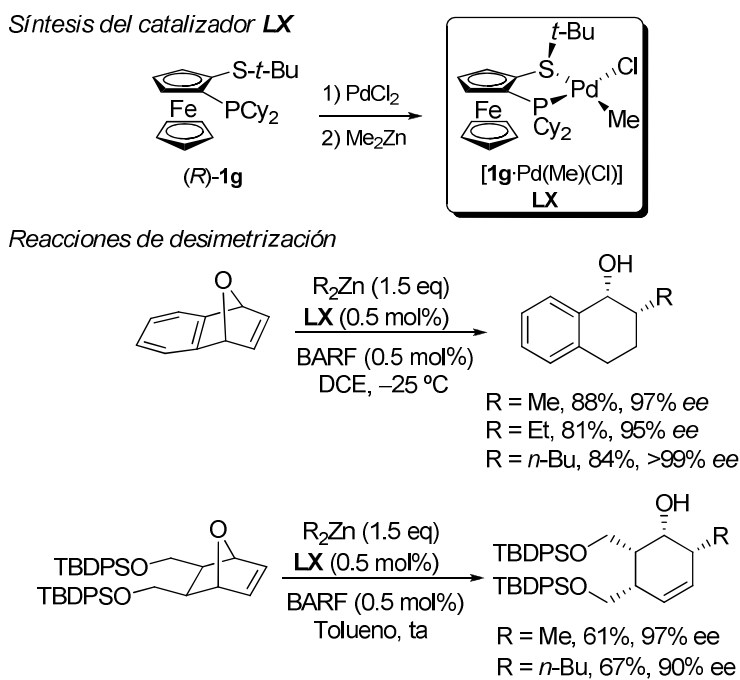
◆ *Apertura enantioselectiva de alquenos catalizada por Pd*¹⁰⁵

En el año 2000 el grupo de Lautens describió la reacción de desimetrización enantioselectiva de oxabenzonorbornadienos con reactivos de dialquilzinc catalizada por complejos Pd-BINAP o Pd-PHOX.¹⁰⁶ Inspirándonos en estudios mecanísticos desarrollados por el mismo grupo investigador, que sugerían que la reacción

105. a) Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *Synthesis*, **2006**. b) Cabrera, S., Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17938. c) Cabrera, S., Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3944.

106. Lautens, M.; Renaud, J.-L.; Hiebert, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1804.

transcurre a través de especies catiónicas de tipo alquil-Pd(II),¹⁰⁷ nuestro grupo preparó la especie Fesulphos·Pd·(Me)·(Cl) **LX** y demostró su excelente reactividad e inducción asimétrica en esta reacción (Esquema 1.15). La especie catalíticamente activa se genera *in situ* a partir del complejo de paladio(II) **LX** y cantidades catalíticas del reactivo de Brookhart (BARF). En estas condiciones la desimetrización de alquenos oxabíciclicos aromáticos y no aromáticos tiene lugar con una excelente enantioselectividad (habitualmente $\geq 95\%$ ee) en presencia de una baja carga catalítica (0.5-1 mol%).



Esquema 1.15

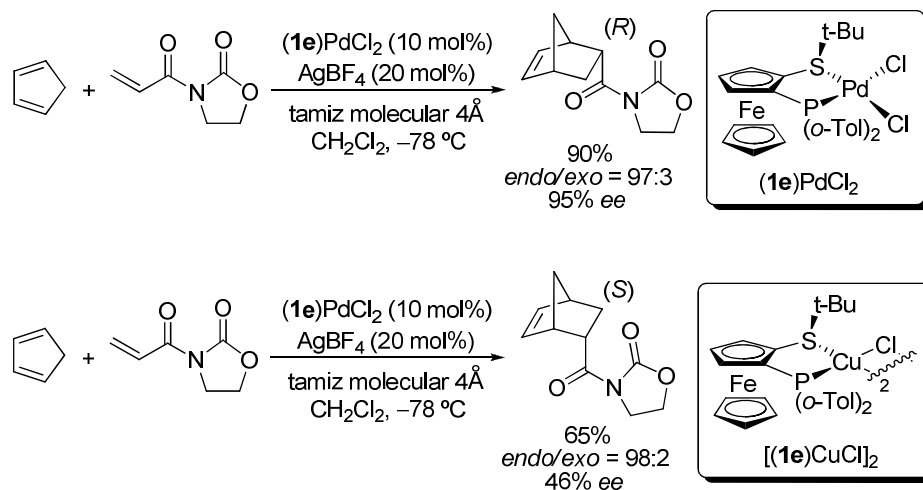
♦ **Reacción de Diels-Alder catalizada por Pd y Cu**¹⁰⁸

Los complejos organometálicos de los ligandos Fesulphos se han comportado como ácidos de Lewis quirales muy eficaces en reacciones de cicloadición. Concretamente, las especies formalmente dicatiónicas de paladio(II), generadas *in situ* mediante tratamiento de complejos [Fesulphos·PdCl₂] con una sal de plata

107. a) Lautens, M.; Fagnou, K. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5455. b) Lautens, M.; Fagnou, K.; Hieber, S. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 48.

108. García Mancheño, O.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *Organometallics* **2005**, *24*, 557.

(AgBF₄), proporcionaron excelentes niveles de reactividad y enantioselectividad en la reacción estándar de Diels-Alder entre el ciclopentadieno y la *N*-acrililoxazolidinona. En esta reacción, la combinación del complejo [1e·PdCl₂] (conteniendo la fosfina voluminosa di(*o*-tolil)fosfina) y AgBF₄ resultó óptima, alcanzándose un 95% ee. Es interesante mencionar que en el caso del empleo del mismo ligando, pero en forma de complejo de Cu^I [1e·CuCl]₂, esta reacción de Diels-Alder tuvo lugar con la generación del enantiómero contrario (Esquema 1.16).



Esquema 1.16

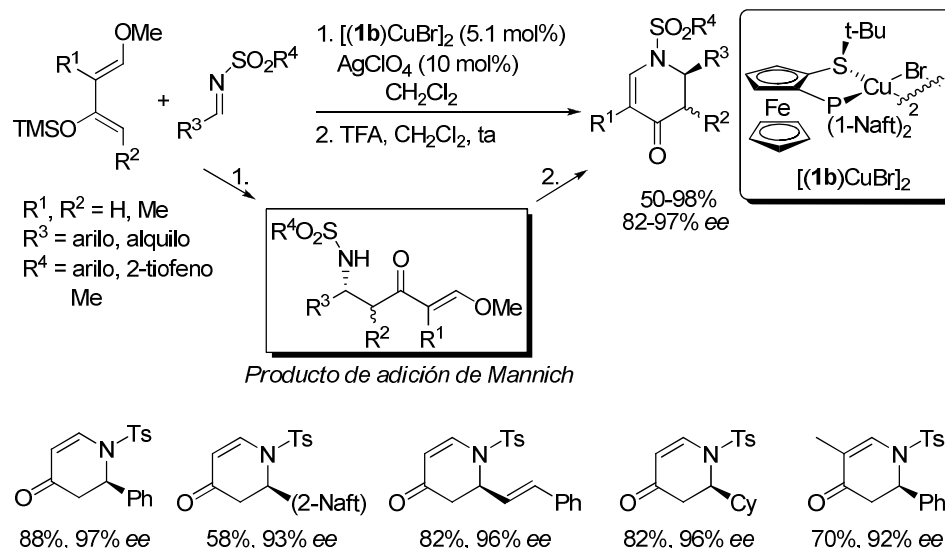
♦ *Reacción de aza-Diels-Alder catalizada por Cu*¹⁰⁹

Los resultados obtenidos en la reacción formal aza-Diels-Alder entre *N*-sulfonil aldiminas y el dieno de Danishefsky constituyen un método muy valioso para la obtención de 4-piridonas enantioenriquecidas (Esquema 1.17). En esta transformación, los complejos de cobre(I) fueron muy superiores a los de paladio(II).

El sistema catalítico se basa en la generación "in situ" de un complejo catiónico quiral Fesulphos-Cu^I a partir del complejo dimérico [1b·CuBr]₂ y AgClO₄ como agente secuestrante de halógenos. En este caso el ligando portador de la fosfina más voluminosa de bis(1-naftilo) (1b) proporcionó las mejores inducciones asimétricas. El alcance estructural de la reacción es muy amplio, siendo compatible con *N*-sulfonil iminas arílicas, iminas α,β-insaturadas e iminas alifáticas enolizables. Es importante destacar que esta reacción formal [4+2] transcurre en dos etapas: reacción inicial tipo

109. a) García Mancheño, O.; Adrio, J.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10294. b) García Mancheño, O.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 456.

Mannich entre el fragmento de éter sililado del dieno de Danishefsky y la *N*-sulfonil imina, con formación del aducto Mannich intermedio, y posterior ciclación ácida “in situ” para conducir a las 2,3-dihidro-4-piridonas *N*-tosiladas. Como ejemplos representativos de la gran tolerancia estructural de este método, en el Esquema 1.17 se incluyen algunas 2,3-dihidropiridonas sintetizadas.



Esquema 1.17

♦ *Reacción de Mannich y Mannich viníloga catalizada Cu*¹¹⁰

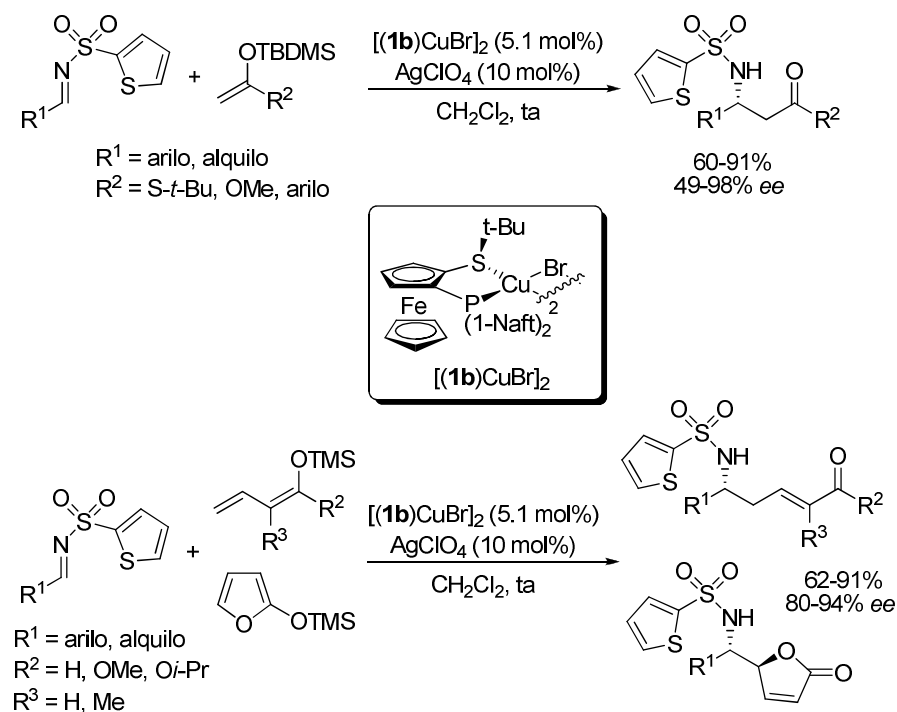
Teniendo en cuenta que la cicloadición formal aza-Diels-Alder del ejemplo anterior transcurre a través de una reacción inicial de adición de tipo Mannich a la *N*-sulfonil imina, también se ha estudiado de forma independiente el comportamiento de los complejos $[(1b)CuBr]_2$ en la reacción de Mannich catalítica asimétrica de enolatos sililados de diferentes compuestos carbonílicos con *N*-sulfonil aldiminas (Esquema 1.18).

Este estudio nos ha permitido desarrollar la primera variante catalítica asimétrica de la reacción de Mannich entre enolatos sililados y *N*-sulfonil iminas, proporcionando los correspondientes derivados β -aminocarbonílicos con buenos rendimientos (60-91%) y grado de enantiocontrol (49-98% ee). La presencia de un grupo 2-

110. a) Salvador González, A.; Gómez Arrayás, R.; Rodríguez Rivero, M.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4335. b) Salvador González, A.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2977.

tienilsulfonilo sobre el nitrógeno imínico resultó clave para alcanzar elevados niveles de reactividad y enantioselectividad. Este sistema catalítico tolera una gran variedad de iminas aromáticas, heteroaromáticas, α,β -insaturadas y alifáticas enolizables, siendo también muy amplia la generalidad estructural en cuanto al nucleófilo (enolatos sililados de tioésteres, ésteres y cetonas).^{110b}

Posteriormente, este mismo sistema catalítico se extendió a la variante Mannich vinílica, es decir, al empleo de dienolatos sililados como pronucleófilos, que condujo a los correspondientes derivados carbonílicos δ -amino- α,β -insaturados con elevada reactividad (62-91%), completa *E* diastereoselectividad y elevadas inducciones asimétricas (normalmente 80-94% ee, Esquema 1.18). En este caso el grupo *N*-(2-tienil)sulfonilo resultó determinante para obtener completa selectividad γ en la adición del dienolato sililado, además de un elevado enantiocontrol. Esta reacción de Mannich vinílica asimétrica también mostró un amplio alcance estructural tanto en cuanto a la naturaleza del sustrato imínico como en cuanto a la naturaleza del dienolato sililado, tolerando derivados tanto cíclicos como acíclicos.^{110a}



◆ *Reacción 1,3-dipolar catalizada por Cu*

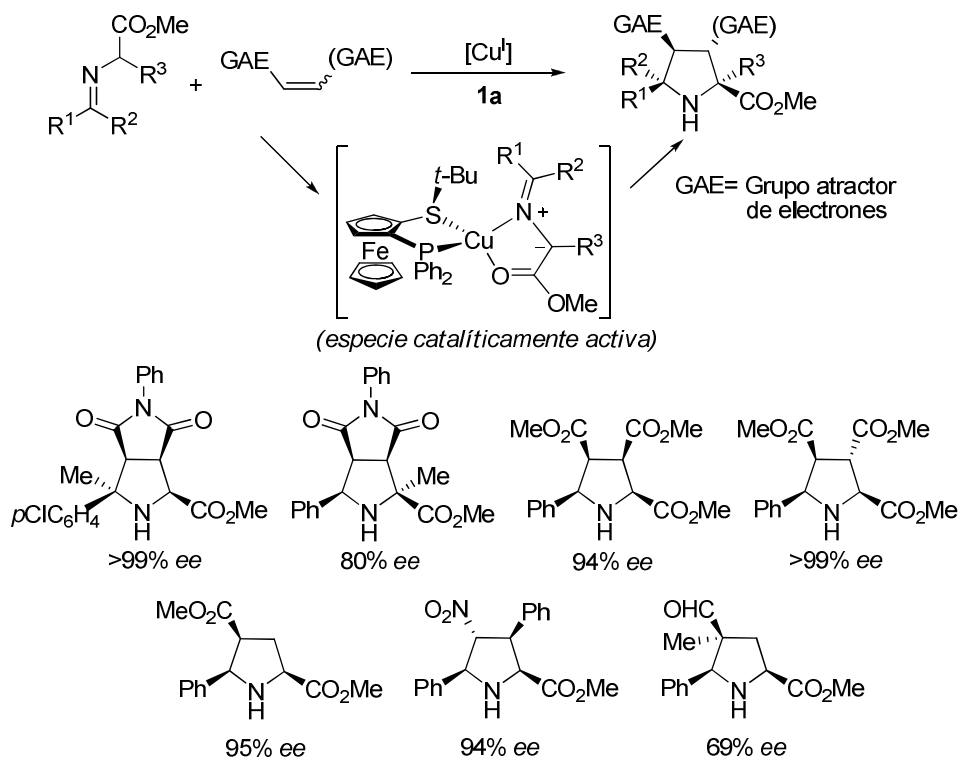
Mención aparte merece la excelente actividad de los ligandos Fesulphos en reacciones 1,3-dipolares de iluros de azometino generados a partir de iminoésteres de α -aminoácidos. Estos ligandos han demostrado ser eficaces frente a la mayor gama de dipolarófilos descrita hasta la fecha. Así, se han utilizado con éxito olefinas activadas tan variadas como maleimidias, maleatos, fumaratos, acrilatos, fumaronitrilo, enales, enonas, nitroalquenos y bissulfonil etilenos en este tipo de cicloadición, obteniéndose las correspondientes pirrolidinas generalmente con elevada enantioselectividad.

En 2005¹¹¹ nuestro grupo de investigación describió que el sistema catalítico Fesulphos-Cu^I era extraordinariamente eficaz en la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino con una variedad de dipolarófilos incluyendo acrilatos, fumaratos, maleatos, maleimidias, enales y nitroalquenos (Esquema 1.19).

Estudios teóricos, realizados en colaboración con el Prof. Cossío, demostraron que el origen de esta elevada enantioselectividad se debe a la formación selectiva del complejo intermedio Fesulphos-Cu-iminoéster, en el que una de las caras del metalo-dipolo está fuertemente impedida por la presencia del grupo *tert*-butilo del azufre.¹¹²

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

112. Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Martín-Matute, B.; Cossío, F. P.; Carretero, J. C. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6587.



Esquema 1.19

Más recientemente este sistema catalítico se ha utilizado con éxito en reacciones 1,3-dipolares con otros dipolarófilos novedosos, si bien estos precedentes se comentan con más detalle en el Capítulo 2 de la presente Tesis Doctoral debido a la estrecha relación que guardan con los resultados que allí se recogen.

1.4 PLANTEAMIENTO Y OBJETIVO GENERAL DE LA TESIS DOCTORAL

La catálisis asimétrica organometálica ocupa una posición privilegiada en el desarrollo de procesos cada vez más eficaces de síntesis enantioselectiva. Desde el año 2002, nuestro grupo investigador ha realizado contribuciones relevantes en este área en dos frentes de investigación: el diseño de nuevos ligandos quirales altamente efectivos y generales, y el desarrollo de variantes altamente enantioselectivas para reacciones de formación de enlaces C–C y C–heteroátomo de relevancia sintética.

En este contexto, una de las aportaciones más importantes ha consistido en el desarrollo de una nueva familia de ligandos quirales de ferroceno: los ligandos *Fesulphos*, que están proporcionando excelentes resultados en diversas reacciones

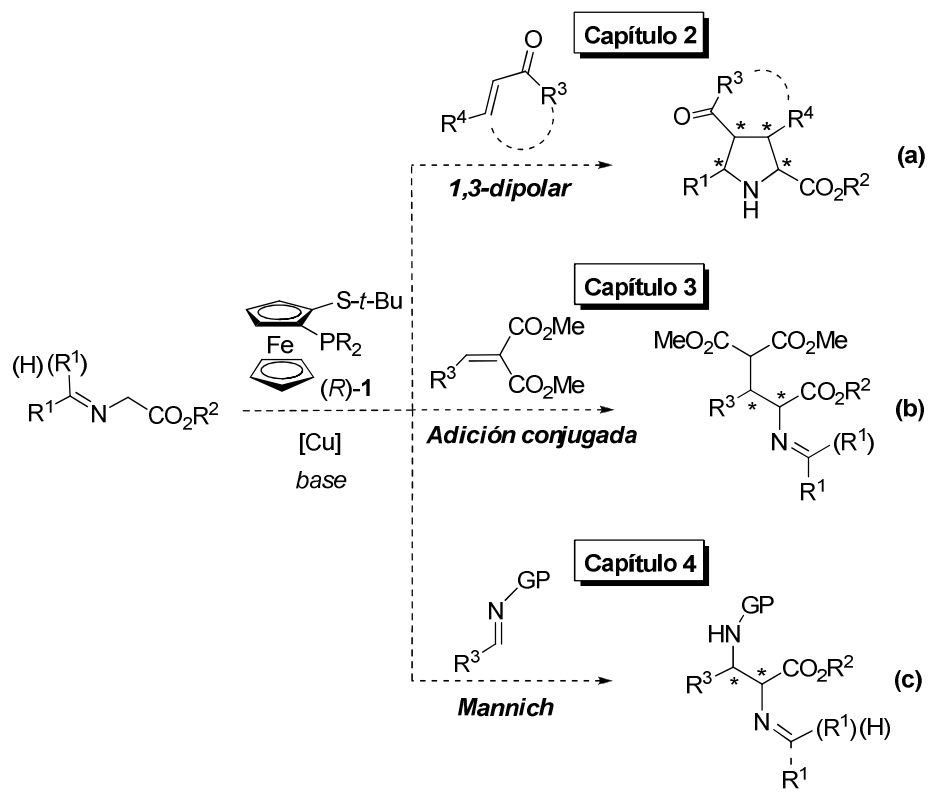
catalizadas por metales de transición, especialmente Pd y Cu. Entre estas aplicaciones destaca especialmente, por su amplia versatilidad estructural, la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino generados a partir de iminoésteres de α -aminoácidos. Estudios mecanísticos mediante cálculos DFT sugieren claramente que la elevada inducción asimétrica se debe a la formación de un complejo bien definido Fesulphos-Cu-iminoéster que exhibe una gran selectividad facial controlada por la orientación del grupo voluminoso S-*t*-Bu del ligando quiral.

Apoyándonos en estos buenos resultados, nos planteamos como objetivo general de la presente Tesis Doctoral *extender la aplicabilidad del sistema catalítico Fesulphos-Cu- α -iminoéster a nuevos procesos de adición y cicloadición que impliquen resolver importantes limitaciones con respecto a metodologías ya descritas.*

Las reacciones concretas que nos planteamos estudiar se muestran a continuación (Esquema 1.20). Los resultados obtenidos en cada una de ellas, precedidos por una introducción general sobre el estado actual del tema, se describen de forma independiente en los Capítulos 2-4 de la presente memoria.¹¹³

- **Capítulo 2:** *Reacción 1,3-dipolar entre iluros de azometino y cetonas α,β -insaturadas*, que conducen a derivados de prolina acil-sustituídos (Esquema 1.20a).
- **Capítulo 3:** *Adición conjugada de iminoésteres de glicina sobre olefinas gem-diaclivadas β -sustituídas*, como una nueva ruta de acceso a derivados de α -aminoácidos β -ramificados (Esquema 1.20b).
- **Capítulo 4:** *Reacción de Mannich directa de iminoésteres de glicina con N-sulfonil iminas*, que proporciona una ruta muy convergente a derivados de α,β -diaminoácidos (Esquema 1.20c).

113. Por otra parte, el Capítulo 5 corresponde a la *Parte experimental*, que recoge los procedimientos experimentales y la caracterización de los nuevos productos sintetizados. Por último, en el **CD adjunto** se recogen los datos de difracción de rayos X (Anexo II) y los espectros de RMN de los compuestos preparados (Anexo III).



CAPÍTULO 2:
REACCIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA ENTRE
ILUROS DE AZOMETINO Y CETONAS α,β -INSATURADAS

2.1 INTRODUCCIÓN: REACCIÓN 1,3-DIPOLAR CATALIZADA POR ÁCIDOS DE LEWIS QUIRALES

2.1.1 Aspectos generales de la reacción 1,3-dipolar

Las reacciones de cicloadición destacan sin duda entre los procesos sintéticos con mayor eficiencia química y economía de átomos, ya que en una única etapa se crean dos o más enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo y se generan simultáneamente varios centros estereogénicos, generalmente con elevado control regioquímico y estereoquímico.¹¹⁴ Un claro ejemplo de este tipo de procesos es la reacción de cicloadición 1,3-dipolar, que constituye una de las herramientas sintéticas más potentes para el diseño de heterociclos funcionalizados de cinco eslabones. En su versión asimétrica se pueden generar hasta cuatro estereocentros contiguos, lo que unido a la gran versatilidad en cuanto a la diversidad estructural de los sustratos, hacen que esta reacción se utilice muy frecuentemente en la síntesis de productos naturales y otros materiales de gran interés.¹¹⁵

Aunque la primera reacción de cicloadición 1,3-dipolar fue desarrollada por Buchner en 1888,¹¹⁶ se considera a Rolf Huisgen¹¹⁷ como descubridor de este proceso por su gran contribución al estudio y aplicación de 1,3-dipolos en la síntesis de heterociclos de cinco miembros. De él proviene el término cicloadición 1,3-dipolar (o cicloadición de Huisgen), que consiste en un proceso de cicloadición (3+2)¹¹⁸ entre un 1,3-dipolo y una molécula con un enlace múltiple denominada dipolarófilo en el cual intervienen dos electrones π del dipolarófilo y cuatro electrones π del dipolo de forma concertada ($[4_s+2_s]$)¹¹⁸, y transcurre a través de un estado de transición

114. *Cycloaddition reactions in Organic Synthesis*; Kobayashi, S.; Jørgensen, K. A. Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2002.

115. Véase, por ejemplo: a) Seo, T. S.; Bai, X.; Ruparel, H.; Li, Z.; Turro, N. J.; Ju, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5488. b) Collman, J. P.; Devaraj, N. K.; Chidsey, C. E. D. *Langmuir* **2004**, *20*, 1051. c) Speers, A. E.; Adam, G. C.; Cravatt, B. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4686. d) Harwood, L. M.; Vickers, R. J. *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Towards Heterocycles and Natural Products*; Padwa, A.; Pearson, W. H. Eds.; Wiley: New Jersey, 2003. e) Broggini, G.; Zecchi, G. *Synthesis* **1999**, 905. f) *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Padwa, A. Ed.; Wiley: New York, 1984.

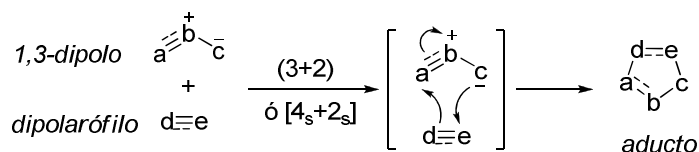
116. Buchner, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, *21*, 2637.

117. a) Huisgen, R. *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604. b) Huisgen, R. *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 357. c) Huisgen, R. *10 Jahre Fonds der Chemischen Industrie*; Düsseldorf, 1960, pág. 73.

118. Según la IUPAC, existen dos connotaciones posibles para especificar el tipo de cicloadición (<http://old.iupac.org/goldbook>):

1. Se emplea la suma del número de átomos de cada uno de los sustratos que intervienen entre paréntesis (ej. (3+2) para cicloadiciones 1,3-dipolares).
2. Se emplea la suma del número de electrones de cada uno de los sustratos que intervienen entre corchetes (ej. $[4_s+2_s]$ para cicloadiciones 1,3-dipolares). El subíndice "s" (suprafacial) indica la estereoquímica de la adición de cada fragmento.

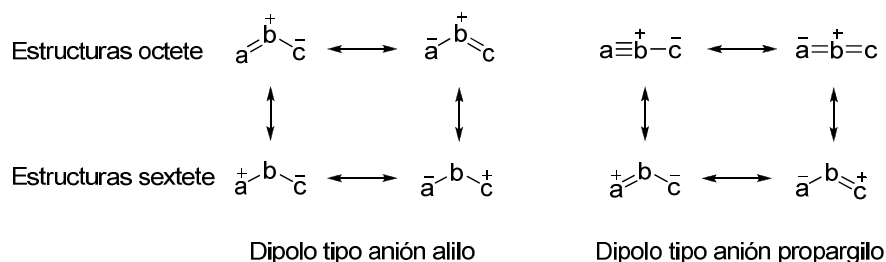
favorable (suprafacial) según las reglas de conservación de la simetría orbitalica de Woodward-Hoffmann¹¹⁹ (Esquema 2.1).



Esquema 2.1

Un 1,3-dipolo se puede definir como una especie representada por cuatro estructuras resonantes zwitteriónicas de tipo anión alilo o anión propargilo: dos de estructura octete, donde el átomo central está cargado positivamente y la carga negativa se distribuye en los dos átomos terminales, y las otras dos de estructura sextete, en las que el átomo central se presenta en su forma neutra y los átomos terminales, ambos cargados, presentan estructura tipo sextete (Esquema 2.2). Como ejemplos de dipolos de tipo anión alilo se encuentran las nitronas, iluros e iminas de azometino, e iluros, iminas y óxidos de carbonilo. Entre los dipolos de tipo anión propargilo destacan los óxidos, iluros e iminas de nitrilo, diazoalcanos y azidas.

En lo que al dipolarófilo se refiere, la mayor parte de éstos son alquenos, alquinos y moléculas portadoras de grupos funcionales con heteroátomos que presenten dobles o triples enlaces, como por ejemplo carbonilos o nitrilos.



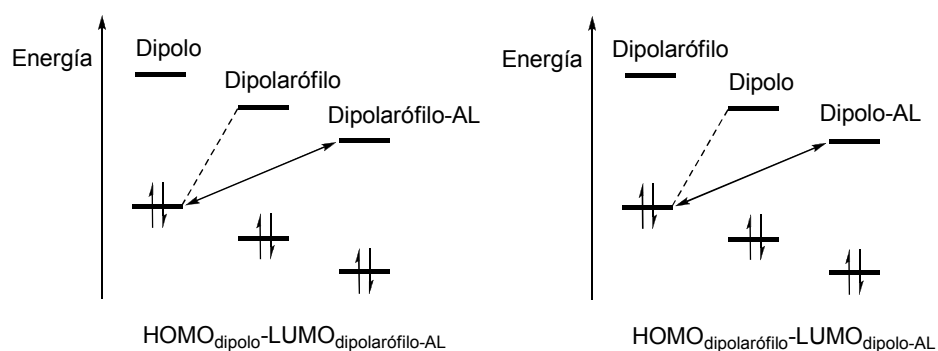
Esquema 2.2

♦ *Estado de transición y orbitales moleculares frontera (OMF)*

El estado de transición en las cicloadiciones 1,3-dipolares está controlado por los orbitales moleculares frontera (OMF) de los sustratos; por tanto, existen dos posibles interacciones favorables: $\text{HOMO}_{\text{dipolo}}-\text{LUMO}_{\text{dipolarófilo}}$ (demanda normal) o $\text{LUMO}_{\text{dipolo}}-$

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

HOMO_{dipolarófilo} (demanda inversa). Existen distintos 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 significativos no sólo en la reactividad sino también en la regio-, diastereo- (*endo/exo*) y enantioselectividad de la reacción.¹²⁰ Así, existen factores electrónicos o estéricos producidos por la presencia de los sustituyentes tanto en el dipolo como en el dipolarófilo. Por otro lado, la presencia de un metal que actúe como ácido de Lewis también puede influir de manera importante en el proceso. De forma general, la coordinación de un ácido de Lewis a uno de los sustratos hace que disminuya la diferencia de energía entre los orbitales HOMO-LUMO, aumentando la velocidad de la reacción, es decir, catalizando el proceso. Además, el empleo de un ácido de Lewis quiral también puede ejercer un estereocontrol del proceso de cicloadición (Figura 2.1).



AL = ácido de Lewis

Figura 2.1

♦ *Regioselectividad*

En 1966, Fukui estableció que el estado de transición más favorable es el que permite el máximo solapamiento de los orbitales HOMO-LUMO de las especies implicadas.¹²¹ En las cicloadiciones concertadas¹²² la orientación favorecida es

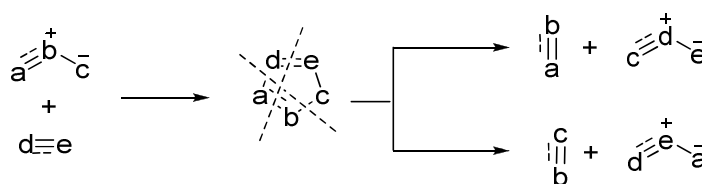
120. Para un estudio teórico reciente sobre la aplicación de la teoría OMF en reacciones 1,3-dipolares, véase: a) Ess, D. H.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10187. Véase también: b) *Pericyclic Reactions-A Textbook*; Sankararaman, S., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005. c) *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*; Fleming, I., Ed.; Wiley: Chichester, 2002.

121. a) Fukui, R. *Topics in Current Chem.* **1970**, *15*, 1. b) Fukui, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1966**, *39*, 498.

122. Aunque, en general, se considera que estas cicloadiciones transcurren por un mecanismo concertado, existen trabajos que sugieren un mecanismo por pasos, en el que bien se da

aquella en la que interaccionan los átomos con coeficientes orbitales atómicos más grandes, siendo el tamaño de dichos coeficientes muy dependiente de la naturaleza electrónica de los sustituyentes tanto en el dipolo como en el dipolarófilo. En este contexto, también son muy importantes los efectos estéricos, pudiéndose formar mayoritariamente el regioisómero menos favorable desde el punto de vista de las interacciones orbitales, si éstas conducen a importantes repulsiones estéricas.

Por otro lado, al igual que ocurre en la reacción retro-Diels-Alder, existen ejemplos de cicloadiciones 1,3-dipolares que pueden experimentar una reacción de cicloversión¹²³ bajo determinadas condiciones, que frecuentemente no conducen a los reactivos iniciales sino a una pareja distinta de dipolo-dipolarófilo (Esquema 2.3), lo que puede originar cambios en la regioselectividad del proceso si se produce una nueva reacción de cicloadición.



Esquema 2.3

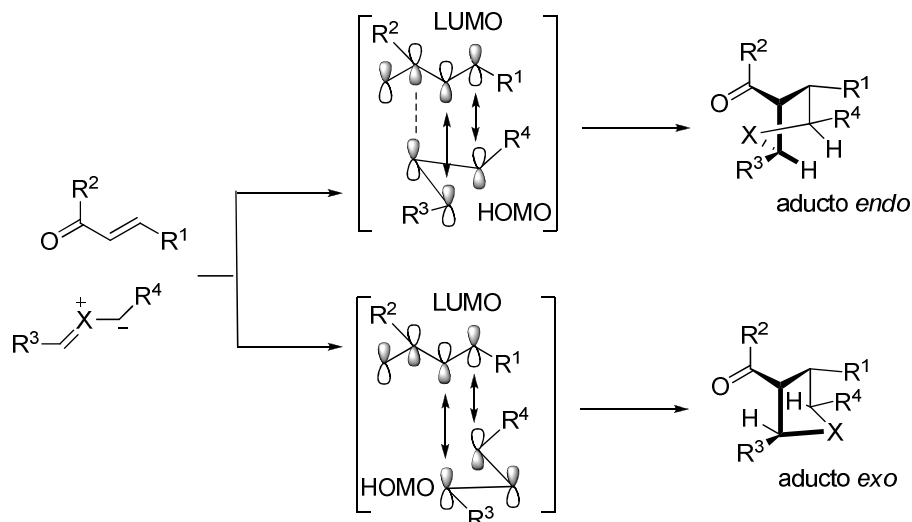
♦ *Selectividad endo/exo*

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*. El estado de transición *endo* se encuentra estabilizado por pequeñas interacciones orbitales π secundarias que se producen entre el átomo central del dipolo y el sustituyente atractor o dador de electrones del dipolarófilo, mientras que en el estado de transición *exo* dichos grupos están en disposiciones opuestas (Figura 2.2).

En la reacción 1,3-dipolar, la posible estabilización del estado de transición *endo* es pequeña en comparación con la magnitud de dicha estabilización en la reacción de Diels-Alder. Por ello, la selectividad *endo/exo* en la reacción 1,3-dipolar está condicionada principalmente por los efectos electrónicos y estéricos de los sustituyentes de los sustratos o por la presencia de un catalizador.

una primera adición conjugada y posterior reacción de Mannich (por ejemplo, véase: a) Arai, T.; Yokoyama, N.; Sato, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7895), o bien procede a través de intermedios diradicálicos (por ejemplo, véase: b) Houk, K. N.; González, J.; Li, Y. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 81).

123. a) Stanovnik, B. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2925. b) Bianchi, G.; De Micheli, C.; Gandolfi, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 73.


Figura 2.2

♦ *Variante asimétrica*

El desarrollo de la versión asimétrica de esta reacción se ha llevado a cabo siguiendo distintas estrategias:

- Empleando un auxiliar quiral en el dipolo o en el dipolarófilo.¹²⁴
- Utilizando un organocatalizador quiral capaz de activar el dipolo o el dipolarófilo.
- Con la ayuda de un ácido de Lewis quiral capaz de coordinarse al dipolo o al dipolarófilo o bien a ambos.

Teniendo en cuenta que la primera aproximación requiere cantidades estequiométricas del inductor quiral (además del alargamiento de la secuencia sintética con las consiguientes etapas de introducción y eliminación de dicho auxiliar quiral), las dos últimas estrategias son las que poseen mayor potencial, ya que sólo requieren una cantidad catalítica del inductor quiral.

124. Para una revisión bibliográfica sobre el empleo de dipolos o dipolarófilos quirales, véase: Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3235.

2.1.2 Precedentes bibliográficos sobre la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino catalizada por ácidos de Lewis quirales

Durante las dos últimas décadas, la reacción 1,3-dipolar en su variante enantioselectiva se ha convertido en el proceso más relevante para la síntesis de heterociclos de cinco miembros ópticamente activos.^{124,125} Así, en esta transformación han sido objeto de estudio distintos dipolos, tanto de tipo anión alilo (nitronas,¹²⁶ iluros de azometino,¹²⁷ iluros de carbonilo¹²⁸ e iminas de azometino),¹²⁹ como de tipo anión propargilo (óxidos de nitrilo,¹³⁰ nitril-iminas,¹³¹ diazoalcanos y

-
124. Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3235.
125. Revisiones bibliográficas de reacciones 1,3-dipolares catalizadas por ácidos de Lewis quirales: a) Nájera, C.; Sansano, J. M.; Yus, M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 377. b) Naodovic, M.; Yamamoto, H. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3132. c) Stanley, L. M.; Sibi, M. P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2887. d) Padwa, A.; Bur, S. K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5341. e) Bonin, M.; Chauveau, A.; Micouin, L. *Synlett* **2006**, 2349. f) Kanemasa, S. *Synlett* **2002**, 1971.
126. Para revisiones bibliográficas de la reacción 1,3-dipolar con nitronas catalizada por ácidos de Lewis quirales, véase: a) Hyrosova, Y.; Fisera, L.; Medvecký, M.; Reissing, H.-U.; Al-Harrasi, A.; Koos, M. *Arkivoc* **2009**, *9*, 122. b) *From Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis*; Grigor'ev, I. A.; Feuer, H. Eds.; Wiley: New Jersey, 2008. c) Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2000**, 1449. Para ejemplos recientes, véase: d) Carmona, D.; Lamata, M. P.; Viguri, F.; Rodríguez, R.; Lahoz, F. J.; Fabra, M. J.; Oro, L. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1197. e) Weselinski, L.; Stepniak, P.; Jurczak, J. *Synlett* **2009**, 2261. f) Badoiu, A.; Bernardinelli, G.; Mareda, J. E.; Kundig, P.; Viton, F. *Chem. Asian. J.* **2009**, *4*, 1021. g) Jiao, P.; Nakashima, D.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2411.
127. Revisiones de la reacción 1,3-dipolar con iluros de azometino catalizada por ácidos de Lewis quirales: a) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *1,3-Dipolar Cycloaddition. In Handbook of Cyclization Reactions*; Ma, S. Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2010; Vol. 1. b) Pandey, G.; Banerjee, P.; Gadre, S. R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4484. c) Nájera, C.; Sansano, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6272. d) Husinec, S.; Savic, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2047. Véase también ref. 125a (Nájera, C.; Sansano, J. M.; Yus, M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 377). Para ejemplos recientes, véase: e) Xue, Z.-Y.; Liu, T.-L.; Lu, Z.; Huang, H.; Tao, H.-Y.; Wang, C.-J. *Chem. Commun.* **2010**, 1727. f) Martín-Rodríguez, M.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; Costa, P. R. R.; de Lima, E. C.; Dias, A. G. *Synlett* **2010**, 962. g) Robles-Machín, R.; López-Pérez, A.; González-Esguevillas, M.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9864. h) Oura, I.; Shimizu, K.; Ogata, K.; Fukuzawa, S.-I. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1752. i) Shimizu, K.; Ogata, K.; Fukuzawa, S.-I. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5068.
128. a) Suga, H.; Highchi, S.; Ohtsuka, M.; Ishimoto, D.; Arikawa, T.; Hashimoto, Y.; Misawa, S.; Tsuchida, T.; Kakehi, A.; Baba, T. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3070. b) Nambu, H.; Hikime, M.; Krishnamurthi, J.; Kamiya, M.; Shimada, N.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3675. c) Shimada, N.; Anada, M.; Nakamura, S.; Nambu, H.; Tsutsui, H.; Hashimoto, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3603. d) Li, G.; Huang, X.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6944.
129. a) Sibi, M.; Rane, D.; Stanley, L. M.; Soeta, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2971. b) Suga, H.; Funiyu, A.; Kakehi, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 97. c) Chen, W.; Du, W.; Duan, Y.-Z.; Wu, Y.; Yang, S.-Y.; Chen, Y.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7667.
130. a) Ono, F.; Ohta, Y.; Hasegawa, M.; Kanemasa, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2111. b) Suga, H.; Adachi, Y.; Fujimoto, K.; Furihata, Y.; Tsuchida, T.; Kakehi, A.; Baba, T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1099. c) Golebiewski, W. M.; Gucma, M. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*,

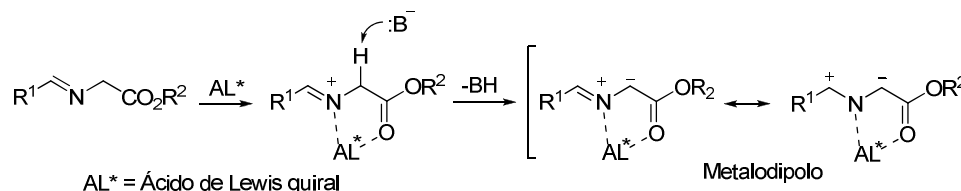
diazoacetatos).¹³² Entre éstos, destacan las nitronas y, más recientemente, los iluros de azometino, dipolos que han experimentado un avance espectacular en los últimos cinco años, superando a las nitronas en número de procedimientos catalíticos asimétricos publicados.

La reacción de cicloadición entre iluros de azometino y alquenos pobres en electrones catalizada por ácidos de Lewis quirales constituye uno de los métodos más convergentes y versátiles para la síntesis enantioselectiva de pirrolidinas altamente funcionalizadas,¹³³ unidad estructural presente en numerosos fármacos y productos biológicamente activos.¹³⁴ Por otro lado, el empleo de derivados de prolina como organocatalizadores quirales en distintas transformaciones asimétricas también ha despertado un enorme interés durante los últimos años, haciendo que la demanda de este tipo de heterociclos sea cada vez mayor.¹³⁵

Los iluros de azometino son en general especies inestables, por lo que han de generarse *in situ* en el medio de reacción. Existen distintos métodos para su preparación,¹³⁶ entre los que se incluyen la apertura de aziridinas, la desililación de derivados de sililamina, la descarboxilación-condensación de aminoácidos, la desprotonación de sales de iminio y las transformaciones de iminoésteres, bien por 1,2-prototropía en condiciones térmicas, o bien por metalación de éstos en presencia de una base. La metalación de iminoésteres es sin duda la ruta más empleada debido a la acidez de la posición α al carbonilo (desprotonación en presencia de

-
1687. d) Brinkmann, Y.; Madhushaw, R. J.; Jazzar, R.; Bernardinelli, G.; Kündig, E. P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8413.
131. a) Sibi, M. P.; Stanley, L. M.; Soeta, T. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2371. b) Sibi, M. P.; Stanley, L. M.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8276.
132. a) Hodgson, D. M.; Glen, R.; Redgrave, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 754. b) Tsutsui, H.; Shimada, N.; Abe, T.; Anada, M.; Nakajima, M.; Nakamura, S.; Nambu, H.; Hashimoto, S. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 521. c) Kano, T.; Hashimoto, T.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2174.
133. Para la síntesis asimétrica de pirrolidinas por otros métodos, véase por ejemplo: a) Parsons, A. T.; Smith, A. G.; Neel, A. J.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9688. b) Wang, Y.-G.; Kumano, T.; Kano, T.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2009**, *9*, 2027. c) Blike, J. L.; Moore, S. P.; O'Brian, P.; Gilday, J. *Org. Lett.* **2009**, *9*, 1935. d) Jackson, S. K.; Karadeolian, A.; Driega, A. B.; Kerr, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4196.
134. Revisiones bibliográficas: a) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 139. b) Cheng, Y.; Huang, Z.-T.; Wang, M.-X. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 325. Véase también ref. 115d (Harwood, L. M.; Vickers, R. J. *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Towards Heterocycles and Natural Products*; Padwa, A.; Pearson, W. H. Eds.; Wiley: New Jersey, 2003).
135. Revisiones bibliográficas sobre derivados de prolina en organocatálisis asimétrica: a) Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178. b) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138. c) Gruttadauria, M.; Giacalone, F.; Noto, R. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1666. d) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471. e) *Enantioselective Organocatalysis*; Dalko, P. I. Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2007.
136. Nájera, C.; Sansano, J. M. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1105.

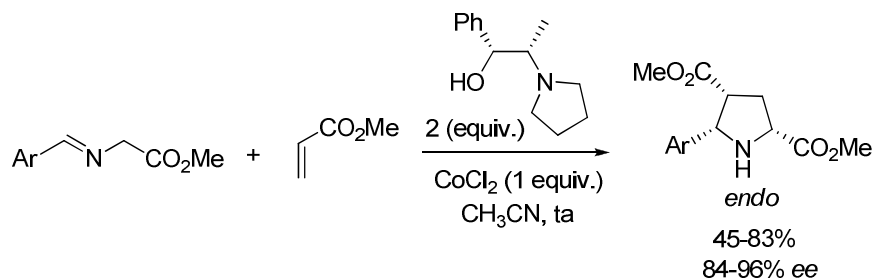
bases débiles). Una gran ventaja de este procedimiento es que la coordinación del ácido de Lewis quiral al átomo de nitrógeno y al carbonilo del iminoéster hace que el complejo del iluro de azometino *N*-metalado (o metalodipolo) resultante quede muy restringido conformacionalmente, facilitando así una diferenciación eficaz de las dos caras enantiotópicas en el proceso de cicloadición (Esquema 2.4).



Esquema 2.4

El primer ejemplo de reacción 1,3-dipolar promovida por ácidos de Lewis fue descrito en 1987 por el grupo de Grigg,¹³⁷ encontrando que la presencia de cantidades estequiométricas de AgOAc, LiOAc o Zn(OAc)₂ en la reacción de cicloadición entre iluros de azometino y propiolato de metilo producía un aumento considerable de la velocidad de la reacción.

Años más tarde, el mismo grupo de investigación llevó a cabo el primer ejemplo asimétrico promovido por ácidos de Lewis quirales, empleando cantidades estequiométricas de complejos de Co^{II} o Mn^{II} de derivados de efedrina en la reacción 1,3-dipolar de aldiminoésteres de glicina con acrilato de metilo. Se obtuvieron las correspondientes pirrolidinas de configuración *endo* con buenos rendimientos e inducciones asimétricas de hasta el 96% *ee* (Esquema 2.5).¹³⁸

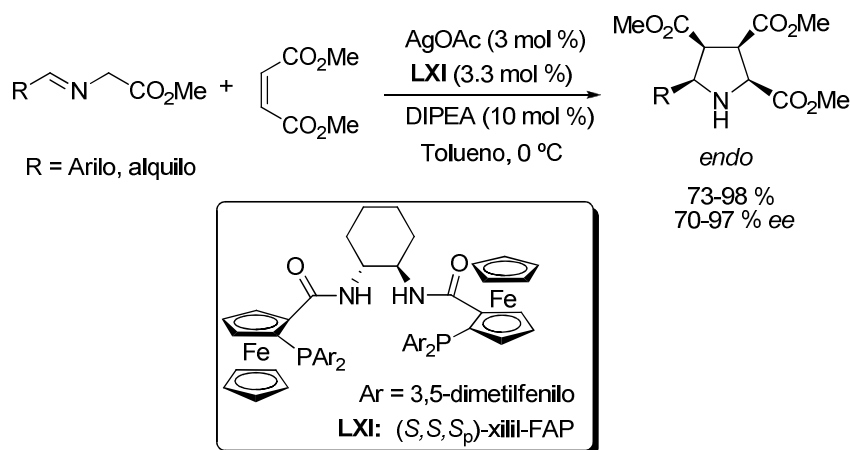


Esquema 2.5

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

138. a) Grigg, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2475. b) Allway, P.; Grigg, R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5817.

La primera reacción asimétrica verdaderamente catalítica (promovida por una cantidad subestequiométrica de un ácido de Lewis quiral) se describió en el año 2002 por el grupo de Zhang,¹³⁹ que desarrolló un sistema catalítico eficaz basado en la combinación de AgOAc (3 mol%) con ligandos de estructura bisferrocenil-amidofosfina FAP¹⁴⁰ (3.3 mol%) (Esquema 2.6). En presencia de cantidades subestequiométricas de base (DIPEA), dicho complejo de plata quiral cataliza la reacción entre *N*-arilidenglicinatos de metilo y maleato de dimetilo proporcionando las correspondientes pirrolidinas con completa *endo*-diastereoselectividad y altas inducciones asimétricas (70-97% *ee*). Aunque este sistema catalítico demostró ser compatible con un abanico muy amplio de iminoésteres aromáticos y alifáticos, el empleo de otros dipolarófilos (acrilatos, fumaratos y maleimidas) proporcionó niveles inferiores de enantioselectividad.



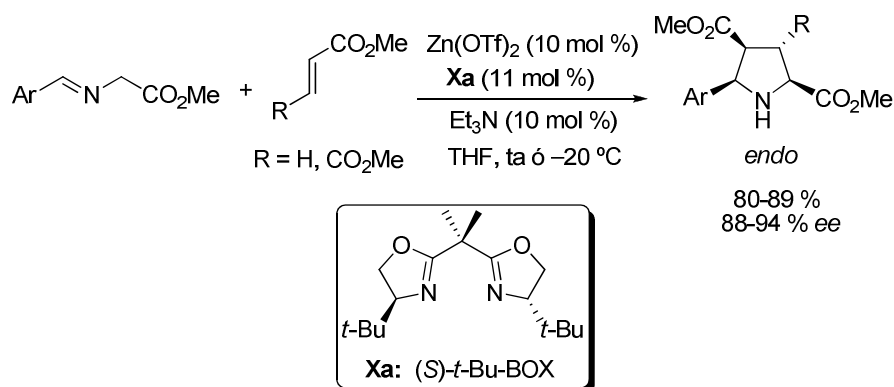
Esquema 2.6

Ese mismo año, el grupo de Jørgensen describió un sistema catalítico formado por sales de Zn^{II} y bisoxazolininas quirales (10 mol%) para la reacción de iminoésteres de glicina con acrilatos o con fumarato de dimetilo, en presencia de Et₃N como base (10 mol%). En estas condiciones se obtuvieron exclusivamente las pirrolidinas de configuración *endo* con elevadas inducciones asimétricas (Esquema 2.7).¹⁴¹

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

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

141. Gothelf, A. S.; Gothelf, K. V.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4236.



Esquema 2.7

Desde la aparición de estos dos precedentes, han ido emergiendo nuevas metodologías para la reacción 1,3-dipolar de iluros de azometino con diversos dipolarófilos mono- y diactivados basadas en la combinación de distintas sales metálicas [Ag(I),^{142,143} Cu(I),^{125c} Cu(II),¹⁴⁴ Zn(II),¹⁴⁵ Ni(II),¹⁴⁶ Ca(II)¹⁴⁷ o Au(I)¹⁴⁸] y ligandos quirales.

A partir del año 2007, este arsenal de procedimientos se ha ampliado con el desarrollo de varios procesos asimétricos organocatalíticos, empleando cinchonas,

-
142. Para revisiones recientes sobre reacciones 1,3-dipolares de iluros de azometino derivados de iminoésteres empleando ácidos de Lewis quirales de sales de Ag^I, véase: a) Chen, Q.-A.; Wang, D.-S.; Zhou, Y.-G. *Chem. Commun.* **2010**, 4043. b) Álvarez-Corral, M.; Muñoz-Dorado, M.; Rodríguez-García, I.; *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3174. c) Yanagisawa, A.; Arai, T. *Chem. Commun.*, **2008**, 1165. Véase también, ref. 125b (Naodovic, M.; Yamamoto, H. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3132).
143. Para el empleo de ácidos de Lewis de Ag^I en cicloadiciones 1,3-dipolares con iluros de azometino no derivados de iminoésteres, véase por ejemplo: a) Robles-Machín, R.; Alonso, I.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5286. b) Yamashita, Y.; Guo, X. X.; Takashita, R.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3262.
125. c) Stanley, L. M.; Sibi, M. P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2887.
144. a) Arai, T.; Mishiro, A.; Yokoyama, N.; Suzuki, K.; Sato, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5338. b) Filippone, S.; Maroto, E. E.; Domenech, A. M.; Suárez, M.; Martín, N. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 578. c) Oderaotoshi, Y.; Cheng, W.; Fujitomi, S.; Kasano, Y.; Minakata, S.; Komatsu, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5043.
145. Dogan, O.; Koyuncu, H.; Garner, P.; Bulut, A.; Youngs, W. J.; Panzner, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4687.
146. Shi, J.-W.; Zhao, M.-X.; Lei, Z.-Y.; Shi, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 305. Véase también ref. 122a (Arai, T.; Mishiro, A.; Yokoyama, N.; Sato, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7895).
147. a) Tsubogo, T.; Saito, S.; Seki, K.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13321. b) Saito, S.; Tsubogo, T.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *29*, 5364.
148. Martín-Rodríguez, M.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; Wu, F.-L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1184. b) Melhado, A. D.; Luparia, M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12638.

prolinas, tioureas o ácidos fosfóricos como catalizadores quirales.¹⁴⁹ No obstante, este tipo de estrategia presenta aún ciertas limitaciones estructurales en comparación con los catalizadores metálicos, como son la necesidad de una cantidad elevada de catalizador, el requerimiento de iminoésteres muy activados (fundamentalmente iminomalonatos) y el limitado alcance estructural con respecto al dipolarófilo.

Por el contrario, las reacciones basadas en ácidos de Lewis quirales han sido mucho más estudiadas, y han dado lugar al desarrollo de numerosos procedimientos compatibles con dipolos y dipolarófilos muy variados estructuralmente y empleando cargas catalíticas más bajas (generalmente ≤ 5 mol%). La modulación de la naturaleza de dichos ácidos de Lewis, tanto en el tipo de sal metálica como en el ligando quiral, ha permitido desarrollar procedimientos con un control muy elevado de la diastereo- y la enantioselectividad del proceso. Entre los ácidos de Lewis empleados en esta reacción, aquéllos basados en sales de Ag^I y Cu^I han demostrado ser los más versátiles, abarcando la mayoría de los precedentes bibliográficos.

En lo referente a las reacciones 1,3-dipolares de iluros de azometino catalizadas por Ag^I , han sido muchos los ejemplos que han ido apareciendo desde el trabajo pionero desarrollado por Zhang.¹³⁹ Los ácidos de Lewis quirales formados por AgOAc (o AgClO_4 en algunos casos) y ligandos quirales de distinta naturaleza han demostrado ser excelentes sistemas catalíticos.

-
149. Para algunos ejemplos representativos, véase: a) Iza, A.; Carrillo, L.; Vicario, J. L.; Badia, D.; Reyes, E.; Martínez, J. I. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2238. b) Nakano, M.; Terada, M.; *Synlett* **2009**, 1670. c) Guo, C.; Xue, M.-X.; Zhu, M.-K.; Gong, L.-Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3414. d) Liu, Y.-K.; Liu, H.; Du, W.; Yue, L.; Chen, Y.-C. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9873. e) Xie, J.; Yoshida, K.; Takasu, K.; Takemoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6910. f) Chen, X.-H.; Zhang, W.-Q.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5652. g) Ibrahim, I.; Ríos, R.; Vesely, J.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6252. h) Vicario, J. L.; Reboredo, S.; Badía, D.; Carrillo, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5168.
139. Longmire, J. M.; Wang, B.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13400.

Tabla 2.1 Precedentes de reacción 1,3-dipolar de iluros de azometino catalizada por complejos quirales de Ag^I

GAE = Grupo atractor de electrones

Dipolarófilo	L*	endo/exo	ee (%)	Grupo investigador
		>95:<5	80-96	Schreiber ¹⁵⁰
		>95:<5	93-95	Carreira ¹⁵¹
		>99:<1	85-91	Zhou ¹⁵²
		94:6-99:1	78-99	Zheng ¹⁵³
		75:25-99:1	65-99	Nájera ¹⁵⁴
		>98:<2	91-98	Wang ¹⁵⁵

En la Tabla 2.1 se muestra a modo de resumen los procedimientos más estereoselectivos catalizados por Ag^I descritos hasta la fecha.^{150,151,152,153,154,155} Estos procedimientos emplean una carga catalítica bastante baja (3-5 mol%) y han proporcionado excelentes resultados con dipolarófilos derivados de ácido tanto diactivados (maleimidas, maleatos y fumaratos) como monoactivados (acrilatos). En cuanto a la naturaleza del ligando quiral, en la mayoría de los casos se han empleado ligandos quirales bidentados con coordinación P,N y quiralidad axial (binaftilos) o planar (ferrocenos 1,2-sustituídos), aunque también se han logrado muy buenos resultados con ligandos monodentados de tipo fosforamidito.

Todos los sistemas catalíticos basados en complejos de Ag^I proporcionan con buena diastereoselectividad los productos de configuración *endo*, lo que ha suscitado el interés en la búsqueda de otros sistemas catalíticos capaces de proporcionar acceso a los correspondientes aductos *exo* con elevada diastereoselectividad. En este sentido, las reacciones 1,3-dipolares asimétricas de iluros de azometino catalizadas por complejos quirales de Cu^I han demostrado ser más flexibles en términos de diastereocontrol, 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.^{125c}

Por otro lado, cabe destacar también que las sales de Cu son especialmente apropiadas cuando el 1,3-dipolo involucrado presenta nitrógeno como átomo central (dipolo tipo aza-alilo), como ocurre en los iluros de azometino, debido a la alta afinidad que presenta este metal en la coordinación con átomos de nitrógeno.

El primer precedente de cicloadición 1,3-dipolar catalizado por ácidos de Lewis quirales de Cu^I fue descrito por el grupo de Zhang en el año 2005.¹⁵⁶ El sistema catalítico formado por CuClO_4 (5 mol%) y un ligando quiral de estructura ferrocenil-oxazolina (5.5 mol%) resultó altamente eficaz en la cicloadición de iminoésteres con acrilato de *tert*-butilo en presencia de Et_3N como base, obteniéndose las correspondientes pirrolidinas de configuración *exo* con buenos excesos enantioméricos (Esquema 2.8).

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

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

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

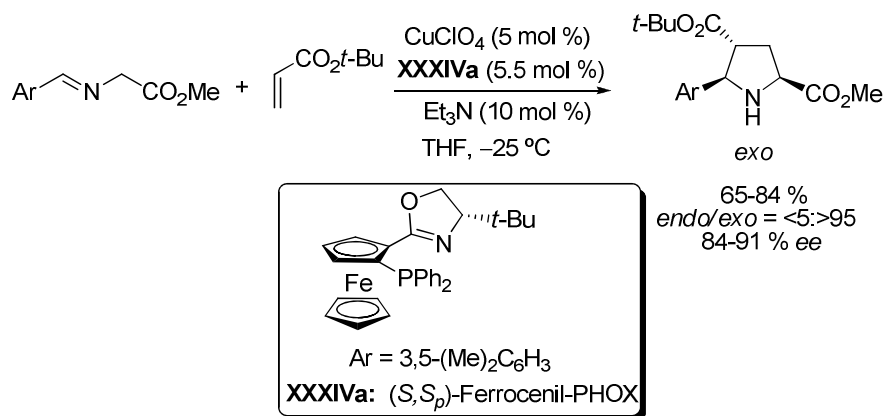
153. Yu, S. B.; Hu, X.-P.; Deng, J.; Wang, D.-Y.; Duan, Z.-C.; Zheng, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 621.

154. a) Nájera, C.; Retamosa, M. G.; Sansano, J. M.; de Cózar, A.; Cossío, F. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *32*, 5622. b) Nájera, C.; Retamosa, M. G.; Sansano, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6055.

155. Wang, C. J.; Xue, Z.-Y.; Liang, G.; Lu, Z. *Chem. Commun.* **2009**, 2905.

125. c) Stanley, L. M.; Sibi, M. P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2887.

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

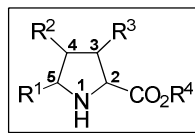


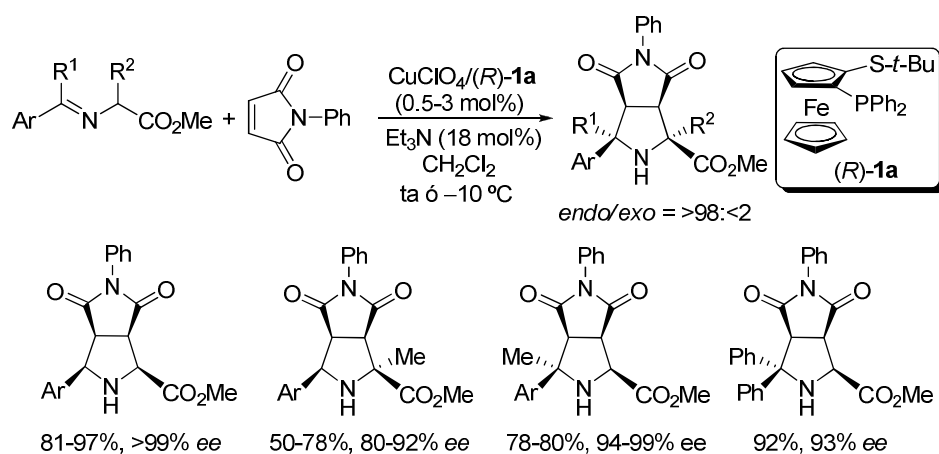
Esquema 2.8

Paralelamente al trabajo anterior, también en 2005 nuestro grupo de investigación desarrolló una nueva metodología para la reacción entre iluros de azometino derivados de iminoésteres y distintos dipolarófilos.¹¹¹ La aplicación del sistema catalítico formado por complejos quirales Cu^I -(*R*)-**1a** (0.5-3 mol%) a la reacción con maleimidias dio lugar a un proceso con completas diastereo- (*endo/exo* = >98:<2) y enantioselectividades (>99% ee), compatible con una gran variedad de iminoésteres de glicina de distinta naturaleza electrónica y estérica. Además, la alta reactividad del sistema permitió llevar a cabo la reacción con iminoésteres α -sustituidos como el derivado de alanina (α -Me), así como cetiminoésteres, obteniéndose las correspondientes pirrolidinas con centros estereogénicos tetrasustituidos en las posiciones C-2 y C-5,¹⁵⁷ respectivamente, con completa diastereoselectividad y enantioselectividades generalmente mayores del 90% ee (Esquema 2.9).

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

157. Con el fin de unificar criterios con los diferentes dipolarófilos, se ha seguido la siguiente numeración en la discusión de resultados concernientes a la numeración de protones y carbonos pirrolidínicos:



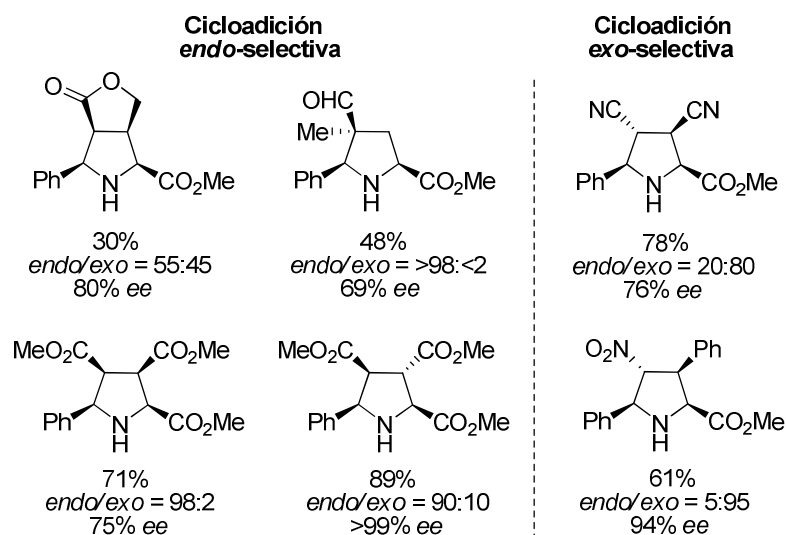

Esquema 2.9

La aplicabilidad de este sistema catalítico a otros dipolarófilos, tanto diactivados (maleatos, fumaratos y fumaronitrilo) como monoactivados (acroleínas, acrilatos y β -nitroestirenos), puso de manifiesto la versatilidad del método, permitiendo la síntesis de distintos derivados de prolina altamente funcionalizados (Esquema 2.10).¹¹² Actualmente, el sistema catalítico Fesulphos-Cu^I es el que presenta la mayor generalidad en cuanto a la diversidad estructural de dipolarófilos.

Por otra parte, esta reacción de cicloadición también puede llevarse a cabo con complejos quirales de Cu^I y ligandos Fesulphos inmovilizados en resinas poliméricas de tipo Merrifield, alcanzándose en esta variante heterogénea niveles de stereocontrol muy similares a los de sus homólogos solubles pero con la ventaja adicional de poder ser reciclados.¹⁵⁸

112. Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Martín-Matute, B.; Cossío, F. P.; Carretero, J. C. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6587.

158. Martín-Matute, B.; Pereira, S. D.; Peña-Cabrera, E.; Adrio, J.; Silva, A. M. S.; Carretero, J. C. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1714.



Esquema 2.10

A partir de aquí, el empleo de catalizadores quirales basados en complejos de Cu^I ha propiciado un avance extraordinario en esta transformación. En la Tabla 2.2 se recogen los sistemas catalíticos más eficaces, proporcionando en general inducciones asimétricas superiores al 90% ee.^{159,160,161,162,163} Es importante destacar que la catálisis por Cu^I ha hecho posible que el alcance estructural respecto al dipolarófilo no se limite al uso de dipolarófilos diactivados o acrilatos como ocurría en las reacciones catalizadas por Ag^I, sino también a acroleínas, vinil sulfonas y β-nitroestirenos.

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

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

161. Fukuzawa, S.; Oki, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1747.

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

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

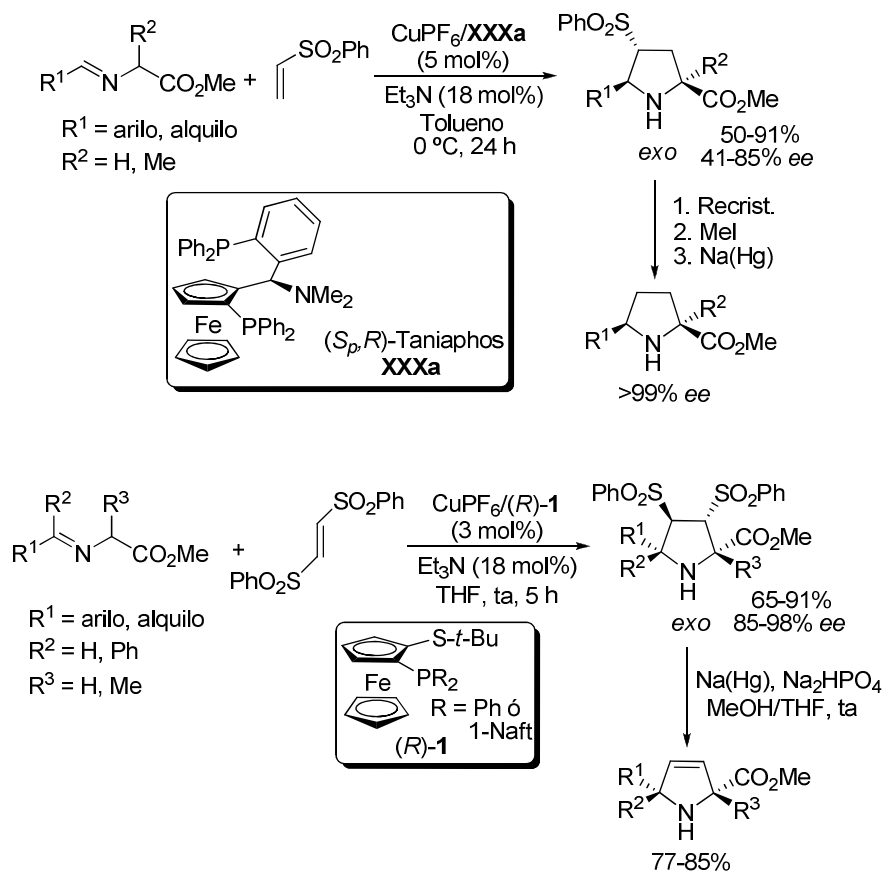
Tabla 2.2 Precedentes de reacción 1,3-dipolar de iluros de azometino catalizada por complejos quirales de Cu^I

GAE = Grupo atractor de electrones

endo o exo

Dipolarófilo	L* / Cu ^I	Resultados	Grupo investigador
	 (S,S)-Ferrocenil-PHOX LXXIVb / CuClO ₄	70-96% <i>endo/exo</i> = <2:>98 92-98% <i>ee</i>	Hou ¹⁵⁹
	 (S,S)- LXVII / CuClO ₄	60-85% <i>endo/exo</i> = >99:<1 26-74% <i>ee</i>	Shi ¹⁶⁰
	 (S,R _p)-ClickFerrophos LXVIII / CuOAc	71-94% <i>endo/exo</i> = 30:70-2:98 80->99% <i>ee</i>	Fukuzawa ¹⁶¹
	 (S)-TF-BiphamPhos LXVI / CuBF ₄	72-95% <i>endo/exo</i> = >98:<2 97->99% <i>ee</i>	Wang ¹⁶²
 R = Me, <i>t</i> -Bu	 (S)- LXIX / CuClO ₄	50-98% <i>endo/exo</i> = >98:<2 85-96% <i>ee</i>	Oh ¹⁶³

Nuestro grupo de investigación ha sido pionero en extender esta reacción enantioselectiva catalizada por Cu^I a otro tipo de dipolarófilos novedosos que ofrecen una gran versatilidad sintética y que presentan nuevas posibilidades de funcionalización de los aductos resultantes (Esquema 2.11). Por ejemplo, el empleo de vinil sulfonas¹⁶⁴ y bis(sulfonil)etileno¹⁶⁵ ha permitido el acceso a derivados de prolina 2,5-disustituídos (sin sustituyentes en C-3 y C-4) gracias a la posibilidad de eliminación reductora del grupo sulfonilo. En estas reacciones, la vinil sulfona actúa como equivalente sintético de etileno, mientras que el bis(sulfonil)etileno se comporta como equivalente sintético del acetileno.

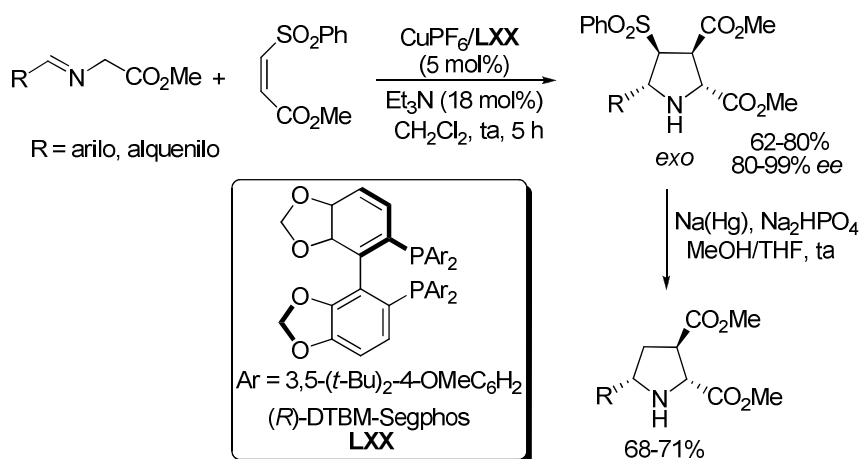


Esquema 2.11

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

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

Por otra parte, nuestro grupo también ha descrito recientemente el primer ejemplo de cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino y dipolarófilos 1,2-diactivados no simétricos. Concretamente, la reacción entre iminoésteres derivados de glicina y (*Z*)-sulfonilacrilatos catalizada por el complejo $\text{Cu}^I/(\text{R})\text{-DTBM-Segphos}$ condujo a las correspondientes pirrolidinas con excelentes rendimientos y enantioselectividades (Esquema 2.12).¹⁶⁶ Como aspecto innovador de este tipo de dipolarófilos, 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.



Esquema 2.12

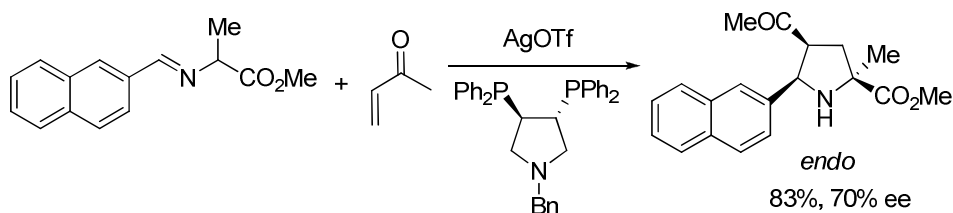
Los resultados comentados anteriormente, la gran mayoría publicados en los últimos años, reflejan la enorme relevancia de la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino con alquenos activados como herramienta para la síntesis de pirrolidinas ópticamente activas. Desde un punto 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. En la actualidad, la búsqueda de nuevas metodologías más eficaces y estructuralmente versátiles continúa siendo un importante reto para numerosos grupos de investigación.

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

2.2 PRECEDENTES INMEDIATOS Y OBJETIVOS

A pesar de los grandes avances logrados, esta reacción presenta aún ciertas limitaciones, sobre todo en cuanto a la generalidad estructural tanto en el dipolo como en el dipolarófilo. Por ejemplo, una revisión de los precedentes bibliográficos al inicio del presente trabajo reveló que las cetonas α,β -insaturadas permanecían virtualmente inexploradas en la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino. Esta circunstancia nos resultó sorprendente teniendo en cuenta las numerosas posibilidades sintéticas que ofrece un sustituyente de tipo cetona en los aductos pirrolidínicos resultantes.¹⁶⁷ De hecho, las cetonas α,β -insaturadas se habían utilizado en reacciones 1,3-dipolares catalíticas asimétricas con otro tipo de dipolos, demostrándose el potencial sintético de este tipo de dipolarófilos.¹⁶⁸

Hasta la fecha de inicio de este trabajo, el único precedente bibliográfico relativo a la reacción 1,3-dipolar entre iluros de azometino y enonas promovida por un ácido de Lewis quiral se refiere a un ejemplo aislado desarrollado por Grigg (Esquema 2.13).¹⁶⁹ En concreto, la reacción del éster metílico de la 2-naftilidenalanina con metilvinilcetona, en presencia de una cantidad estequiométrica de un complejo quiral de tipo Ag^{I} -difosfina, proporcionó la correspondiente pirrolidina acilada *endo* con buen rendimiento y moderado enantiocontrol (70% ee). Sin embargo, este trabajo pionero no recoge el estudio de la sustitución en el dipolo ni la extensión del método a otras enonas. Por otra parte, sería fundamental disponer de una variante realmente catalítica, es decir, que opere con cantidades subestequiométricas de metal y ligando quiral.



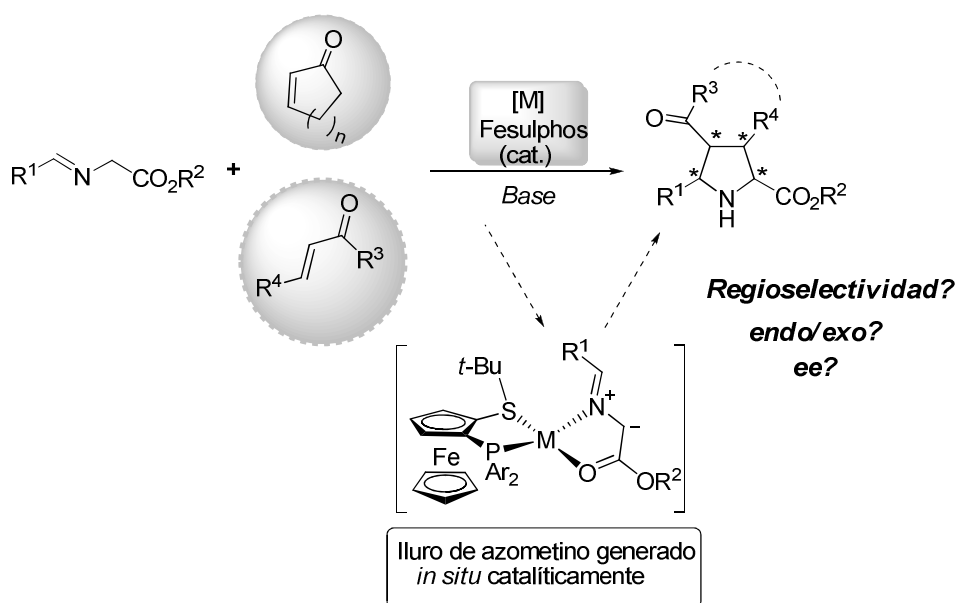
Esquema 2.13

167. Para procesos relacionados empleando auxiliares quirales, véase: a) Ruano, J. L.; Tito, A.; Peromingo, M. T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10013. b) Galley, G.; Liebscher, J.; Pätzelt, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5005.
168. Para el empleo de cetonas α,β -insaturadas con otros dipolos en cicloadiciones catalíticas, véase: a) Liu, L.; Montgomery, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3885. b) Huang, X.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6398. c) Chen, W.; Wu, Y. Y.; Chen, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7667. d) Wilson, J. E.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1426. e) Palomo, C.; Arceo, E.; López, R.; Linden, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6187. f) Grubert, L.; Galley, G.; Pätzelt, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1137.
169. Grigg, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2475.

A la vista de estas limitaciones, nos planteamos como objetivo el desarrollo de un sistema catalítico eficaz y versátil que permitiera incorporar las cetonas α,β -insaturadas al arsenal de dipolarófilos con aplicabilidad general en esta reacción (Esquema 2.14).

Teniendo en cuenta los buenos resultados obtenidos en nuestro grupo de investigación empleando complejos metálicos de ligandos Fesulphos como ácidos de Lewis quirales, este estudio se iniciará examinando complejos Fesulphos-Cu^I y Fesulphos-Ag^I en las condiciones puestas a punto anteriormente en nuestro grupo. Del mismo modo, con el fin de alcanzar el máximo control de la regio-, diastereo- y enantioselectividad, se llevará a cabo un estudio detallado de las condiciones de reacción, profundizando en la influencia de la fuente metálica, de la naturaleza de la base y de otros parámetros de reacción como el efecto del disolvente y la temperatura.

Buscando la mayor versatilidad estructural posible, se estudiará la sustitución tanto en el dipolo como en el dipolarófilo. En lo que a este último se refiere, nos planteamos evaluar enonas tanto de naturaleza cíclica como acíclica.



Recientemente, con posterioridad a la publicación de los resultados recogidos en el presente Capítulo de esta Tesis Doctoral,¹⁷⁰ se ha descrito en la bibliografía un

170. Hernández-Toribio, J.; Gómez Arrayás, R.; Martín-Matute, B.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 393.

nuevo ejemplo de reacción 1,3-dipolar entre iluros de azometino y cetonas α,β -insaturadas.¹⁷¹

2.3 REACCIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA ENTRE ILUROS DE AZOMETINO Y CETONAS α,β -INSATURADAS

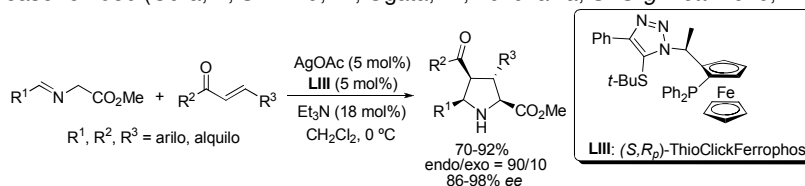
2.3.1 Síntesis de α -iminoésteres y cetonas α,β -insaturadas de partida

Con el propósito de disponer de iluros de azometino de naturaleza lo más variada posible, decidimos sintetizar aldiminas derivadas del glicinato de metilo y aldehídos tanto aromáticos como alifáticos. Por la misma razón, se prepararon diversas enonas acíclicas β -sustituidas de distinta naturaleza electrónica y estérica para su uso como dipolarófilos. La síntesis de estos materiales de partida se detalla a continuación.

♦ Síntesis de aldiminas de glicinato de metilo

Los correspondientes iminoésteres aril- y alquil-sustituídos **5a-h** precursores de los iluros de azometino se prepararon por condensación entre el clorhidrato del glicinato de metilo y el correspondiente aldehído, empleando Et_3N como base y MgSO_4 como agente deshidratante.¹⁷² Tras filtración de la mezcla y eliminación del disolvente se obtuvieron las iminas deseadas con elevada pureza, por lo que se usaron en la reacción 1,3-dipolar sin purificación adicional. Aplicando este procedimiento las aril iminas **5a-f** (entradas 1-6), con distinta sustitución estérica y electrónica, y la imina **5g** (entrada 7) se aislaron con buenos rendimientos (67-94%). Por otra parte, la imina de naturaleza alifática (entrada 8) se obtuvo por condensación de la amina libre (obtenida tras neutralización del clorhidrato con NH_4OH al 30%) con el ciclohexanocarboxaldehído. La menor reactividad de este

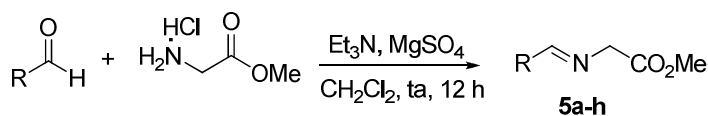
171. El grupo de Fukuzawa ha desarrollado un método *endo*-selectivo basado en complejos de $\text{AgOAc}/\text{ThioClickFerrophos}$ (5 mol%). En presencia de Et_3N como base (18 mol%), este sistema catalítico resulta muy eficaz en la cicloadición de diversos iluros de azometino aromáticos derivados de glicinato de metilo con distintas enonas, obteniéndose las correspondientes pirrolidinas aciladas con elevados excesos enantioméricos (86-98% *ee*). Véase ref. 98b (Oura, I.; Shimizu, K.; Ogata, K.; Fukuzawa, S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1752).



172. Para la síntesis de este tipo iminoésteres, véase por ejemplo: Cooper, D. M.; Grigg, R.; Hargreaves, S.; Kennewell, P.; Redpath, J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7791.

aldehído y la baja estabilidad del iminoéster resultante son la causa del bajo rendimiento obtenido (35%, Tabla 2.3).

Tabla 2.3 Síntesis de ariliden-, alqueniliden- y alquilidenglicinatos de metilo **5a-h**



Entrada	R	Imina	Rdto (%) ^a
1	Ph	5a	94
2	2-Naft	5b	92
3	4-ClC ₆ H ₄	5c	72
4	4-BrC ₆ H ₄	5d	81
5	4-OMeC ₆ H ₄	5e	67
6	2-MeC ₆ H ₄	5f	78
7	(<i>E</i>)-PhCH=CH	5g	82
8	Cy	5h	35

♦ Síntesis de cetonas α,β -insaturadas β -sustituidas

Para acceder a una batería de enonas con distintos sustituyentes aromáticos, heteroaromáticos y alquílicos, e incluso funcionalizados se hizo uso de tres métodos distintos bien documentados en la bibliografía.

- Síntesis de enonas de tipo chalcona o con sustituyentes no enolizables

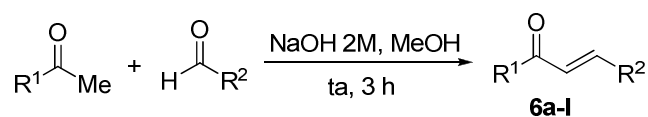
Método A. Reacción de Claisen-Schmidt

La síntesis de las cetonas α,β -insaturadas con sustituyentes no enolizables **6a-l** se llevó a cabo por condensación de tipo Claisen-Schmidt entre las arilmetilcetonas y los aldehídos aromáticos correspondientes, empleando NaOH como base, en metanol y a temperatura ambiente.¹⁷³ La mayoría de los productos resultantes, de configuración *E*, precipitan en el medio de reacción tras 3 h, aislándose puros tras una simple filtración y posterior lavado con MeOH (Tabla 2.4). Los productos **6d** y **6h**

173. Sivakumar, P. M.; Seenivasan, S. P.; Kumarb, V.; Doble, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1695.

tuvieron que purificarse mediante columna cromatográfica ya que se aislaron como aceites (entradas 4 y 8).

Tabla 2.4 Síntesis de las enonas de tipo chalcona **6a-l**



Entrada	R ¹	R ²	Producto	Rdto (%)
1	4-ClC ₆ H ₄	Ph	6a	82
2	4-OMeC ₆ H ₄	Ph	6b	77
3	2-Naft	Ph	6c	91
4	CF ₃	Ph	6d	75 ^a
5	Ph	4-FC ₆ H ₄	6e	79
6	Ph	4-OMeC ₆ H ₄	6f	82
7	Ph	2-Naft	6g	85
8	Ph	2-furil	6h	71 ^a
9	Ph	2-tienil	6i	83
10	Ph	PhCH=CH	6j	88
11	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2-MeC ₆ H ₄	6k	76
12	2-BrC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	6l	95

^a Rendimiento del producto tras columna cromatográfica

- Síntesis de enonas enolizables

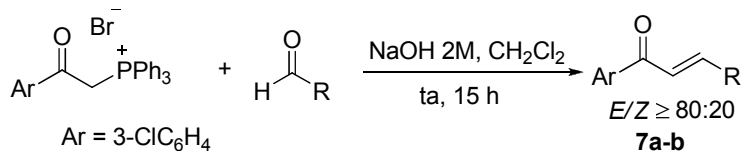
La síntesis de las enonas **7a-b** y **8a-b** portadoras de sustituyentes alifáticos enolizables en la posición β o sobre el carbono carbonílico no pudo llevarse a cabo mediante condensación de tipo Claisen-Schmidt debido a reacciones secundarias de autocondensación en medio básico dada la naturaleza alifática enolizable del correspondiente aldehído y/o cetona. Por ello, se emplearon otros dos métodos alternativos que se detallan a continuación. La utilización de uno u otro se eligió de acuerdo a la disponibilidad de los sustratos de partida requeridos.

Método B. Reacción de Wittig

La síntesis de las enonas **7a-b** se realizó por reacción de Wittig entre la sal de fosonio y el aldehído correspondientes en presencia de NaOH como base en CH₂Cl₂

a temperatura ambiente.¹⁷⁴ Se obtuvieron mezclas *E/Z* de las enonas, siendo el producto de configuración (*E*) muy mayoritario. Dichos productos se aislaron configuracionalmente puros con buenos rendimientos tras columna cromatográfica (Tabla 2.5).

Tabla 2.5 Síntesis de las enonas 7a-b



Entrada	R	Producto	Rdto (%) ^a
1	<i>n</i> -Bu	7a	62
2	-(CH ₂) ₂ -SMe	7b	70

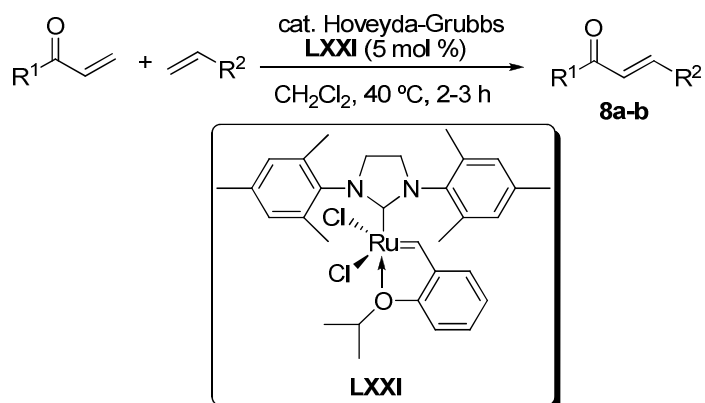
^a Rendimiento del producto tras columna cromatográfica

Método C. Reacción de metátesis cruzada

Por último, las enonas β -alquilfuncionalizadas **8a-b** se sintetizaron por reacción de metátesis cruzada entre las vinilcetonas oportunas y el alqueno terminal correspondiente en presencia del catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2^a generación (**LXXI**), a reflujo en CH₂Cl₂.¹⁷⁵ Se obtuvieron así, exclusivamente, los productos deseados de configuración *E* con rendimientos muy elevados. La enona **8b** es el producto de homoacoplamiento de la metilvinilcetona, obtenido en las mismas condiciones pero en ausencia de alqueno terminal (Tabla 2.6).

174. Therkelson, F.D.; Hansen, A.L.; Pedersen, E. B.; Nielsen, C. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2908.

175. a) Chatterjee, A.; Morgan, J. P.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783. b) Gessler, S.; Randl, S.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9973.

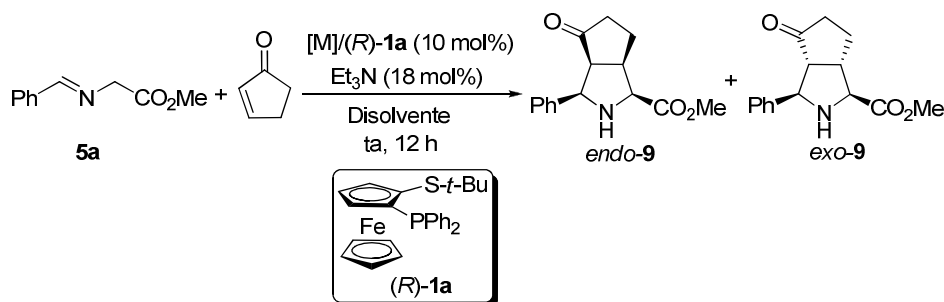
Tabla 2.6 Síntesis de las enonas **8a-b** mediante metátesis

Entrada	R ¹	R ²	Producto	Rdto (%) ^a
1	3-ClC ₆ H ₄	-(CH ₂) ₃ -OTBDMS	8a	81
2	Me	COMe	8b	92

^aRendimiento del producto tras columna cromatográfica

2.3.2 Reacción modelo entre el *N*-bencilidenglicinato de metilo y la 2-ciclopentenona: Optimización de las condiciones de reacción

Para los estudios de optimización del sistema catalítico se eligió como reacción modelo la cicloadición del *N*-bencilidenglicinato de metilo (**5a**) con la 2-ciclopentenona comercial, en presencia de una cantidad subestequiométrica de Et₃N como base (18 mol %) y complejos de Ag^I o Cu^I del ligando Fesulphos (*R*)-**1a** (Tabla 2.7).

Tabla 2.7 Reacción 1,3-dipolar de iluros de azometino en presencia del ligando Fesulphos **1a**

Entrada	[M]	Disolvente	<i>endo/exo</i> ^a	Rdto (%) ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1	AgOAc	CH ₂ Cl ₂	80:20	72	63
2	CuClO ₄		90:10	71	93
3	AgOAc	THF	76:24	32	40
4	CuClO ₄		82:18	30	88
5	AgOAc	CH ₃ CN	90:10	61	60
6	CuClO ₄		-	-	-
7	AgOAc	Tolueno	84:16	55	40
8	CuClO ₄		84:16	<10	-

^a Determinado por ¹H RMN en el crudo de reacción. ^b Rendimiento del producto *endo* tras columna cromatográfica. ^c Determinado por HPLC quiral en el aducto *endo*.

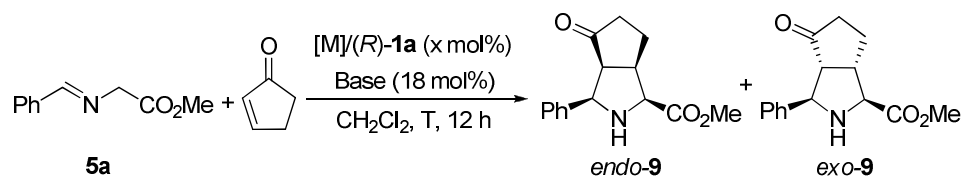
Este primer estudio comparativo empleando sales de cobre(I) o plata(I) en distintos disolventes nos permitió extraer conclusiones importantes:

- La pirrolidina de configuración *endo* **9** se obtiene de forma mayoritaria independientemente de la sal metálica o el disolvente empleados.
- La naturaleza del disolvente ejerce una gran influencia en la reactividad y enantioselectividad del proceso, efecto que se muestra mucho más acentuado en la reacción catalizada por Cu^I. Así, mientras que la catálisis por complejos Fesulphos-AgOAc proporciona la pirrolidina **9** con buen rendimiento y niveles similares de estereocontrol en disolventes tan dispares como CH₂Cl₂ o CH₃CN (entradas 1 y 5), la catálisis por complejos Fesulphos-Cu^I únicamente dio lugar a conversiones aceptables en CH₂Cl₂. Sin embargo, la diastereo- y enantioselectividad fueron claramente superiores en las reacciones catalizadas por CuClO₄/(*R*)-**1a** (compárense entradas 2 y 4 con 1 y 3, respectivamente). Otros disolventes como CH₃CN o tolueno inhiben total o

parcialmente la reacción en presencia de CuClO_4 como catalizador (entradas 6 y 8).

Aunque este barrido de condiciones nos permitió acceder al aducto deseado **9** con buen rendimiento (71%), así como elevada *endo*-selectividad (*endo/exo* = 90:10) e inducción asimétrica (93% *ee*), en este punto decidimos afinar otros parámetros de reacción tales como la carga catalítica y la naturaleza del contraión de la sal metálica, la temperatura y la base (Tabla 2.8).

Tabla 2.8 Efecto de otros parámetros de reacción



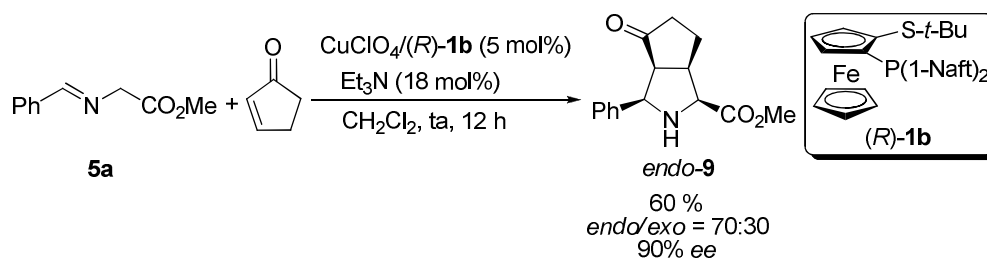
Entrada	[M] / x (mol%)	Base	T (°C)	<i>endo/exo</i> ^a	Rdto (%) ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1	CuClO_4 / 5	Et_3N	25	90:10	70	94
2 ^d	CuClO_4 / 3	Et_3N	25	88 :12	52	94
3	CuClO_4 / 5	Et_3N	0	90:10	58	95
4	CuPF_6 / 5	Et_3N	25	87:13	52	93
5	CuClO_4 / 5	DIPEA	25	88:12	66	89
6	CuClO_4 / 5	DBU	25	85:15	62	91

^a Determinado por ^1H RMN en el crudo de reacción. ^b Rendimiento del producto *endo* tras columna cromatográfica. ^c Determinado por HPLC quira (*endo-9*). ^d Conversión del 80% tras 12 h.

La reactividad del sistema permitió reducir la carga catalítica hasta un 5 mol% (entrada 1), obteniéndose el aducto bicíclico **9** con buen rendimiento (70%) y alto grado de estereocontrol (*endo/exo* = 90:10, 94% *ee*). Una disminución de dicha carga a un 3 mol% se tradujo en un descenso notable de la reactividad (80% de conversión tras 12 h, 52% en producto aislado, entrada 2). De forma análoga, la disminución de la temperatura de reacción a 0 °C tampoco produjo una mejora apreciable en los niveles de diastereo- y enantiocontrol, observándose únicamente un proceso más lento (entrada 3).

Por otro lado, un cambio en la naturaleza del contraión de la sal catiónica de Cu^{I} (de CuClO_4 a CuPF_6) tampoco ejerció una influencia importante en la diastereo- o enantioselectividad (entrada 4). También comprobamos la superioridad de la Et_3N como base sobre otras aminas como la DIPEA (66% rdto, *endo/exo* = 88:12, 89% *ee*) o la DBU (62% rdto, *endo/exo* = 85:15, 91% *ee*), que proporcionaron resultados inferiores (entradas 5 y 6, respectivamente).

Finalmente, también decidimos evaluar la influencia del ligando Fesulphos **1b**, con una fosfina más voluminosa bis(1-naftilo), en lugar del ligando **1a** portador de un grupo difenilfosfino. En algunas reacciones estudiadas con anterioridad en nuestro grupo investigador, incluyendo reacciones 1,3-dipolares de iluros de azometino,¹⁶⁵ este ligando **1b** había proporcionado niveles superiores de inducción asimétrica. Sin embargo, en este caso, como se muestra en el Esquema 2.15, el uso del complejo de Cu^I del ligando **1b** se tradujo en una sensible disminución de la *endo*-selectividad (*endo/exo* = 70:30), manteniéndose elevados los niveles de reactividad e inducción asimétrica.



Esquema 2.15

2.3.3 Generalidad estructural

♦ Reacción con la 2-ciclopentenona: sustitución en el dipolo

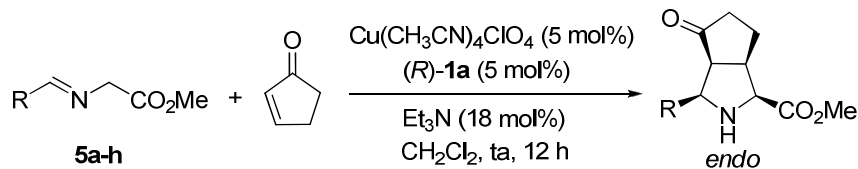
Tomando como condiciones óptimas de reacción el empleo de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{ClO}_4$ (5 mol %) en combinación con el ligando Fesulphos (*R*)-**1a** (5 mol %) como ácido de Lewis quiral, una cantidad catalítica de Et_3N (18 mol %) y CH_2Cl_2 como disolvente a temperatura ambiente, decidimos evaluar la generalidad estructural con respecto a la sustitución en el dipolo.

Como se muestra en la Tabla 2.9, una serie representativa de ariliminoésteres derivados de glicina con distinto patrón de sustitución proporcionó las correspondientes pirrolidinas *endo* con buenos rendimientos (61-70%) y altos niveles de diastereo- (*endo/exo* = 90:10-98:2) y enantioselectividad (91-95% ee) (entradas 1-4). Como única excepción, el derivado **5e**, con un sustituyente fuertemente dador de electrones *p*-metoxifenilo, resultó ser menos reactivo (52% rdt), y proporcionó valores inferiores de diastereoselectividad (*endo/exo* = 75:25) e inducción asimétrica (85% ee) (entrada 5).

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

En claro contraste, las iminas de glicinato de metilo con sustituyentes alquénicos y alquílicos como **5g** (derivada del cinamaldehído, entrada 6) y **5h** (derivada del ciclohexanocarbaldehído, entrada 7) no mostraron reactividad tras 10 h de reacción.

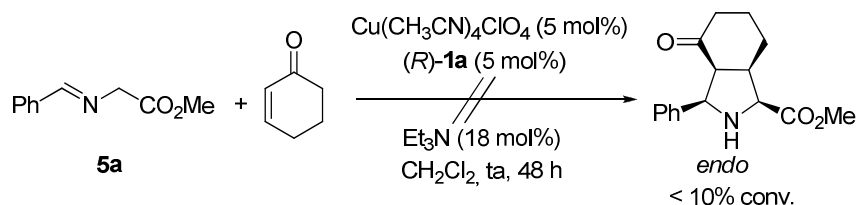
Tabla 2.9 Reacción 1,3-dipolar de los iminoésteres **5a-h** con 2-ciclopentenona



Entrada	Imina	R	Prod.	<i>endo/exo</i> ^a	Rdto (%) ^b	ee (%) ^c
1	5a	Ph	9	90:10 ^d	70	94
2	5b	2-Naft	10	98:2 ^d	61	91
3	5c	4-ClC ₆ H ₄	11	98:2 ^d	67	94
4	5d	4-BrC ₆ H ₄	12	98:2 ^d	68	95
5	5e	4-OMeC ₆ H ₄	13	75:25	52	85
6	5g	PhCH=CH	-	-	-	-
7	5h	Cy	-	-	-	-

^a Determinado por ¹H RMN en el crudo de reacción. ^b Rendimiento del producto *endo* tras columna cromatográfica. ^c Determinado por HPLC quiral (isómero *endo*). ^d En el crudo de reacción se observa también una pequeña cantidad del producto de adición de Michael (5-10%).

Por otra parte, intentamos extender esta metodología a otras enonas cíclicas como la 2-ciclohexenona. Sin embargo, la reactividad fue muy inferior, no superándose el 10% de conversión tras 48 h bajo idénticas condiciones de reacción (Esquema 2.16).



Esquema 2.16

◆ Reacción con enonas acíclicas

Con el propósito de ampliar el alcance estructural en lo que al dipolarófilo se refiere, abordamos el estudio de enonas acíclicas como dipolarófilos. En primer lugar, para tener una idea del efecto de los sustituyentes en la enona, realizamos un estudio preliminar con una pequeña serie representativa de enonas con distinto patrón de sustitución en la posición β (R^2) y en el carbono carbonílico (R^1). Tal y como se muestra en la Tabla 2.10, tanto la diastereo- como la enantioselectividad del proceso son muy dependientes de la naturaleza de dichos sustituyentes, siendo clave la presencia de un sustituyente en la posición β de la enona. Así, el empleo de metil vinil cetona como dipolarófilo condujo mayoritariamente a la pirrolidina de configuración *endo* con una diastereoselectividad aceptable (*endo/exo* = 80:20) aunque con una inducción asimétrica muy inferior a los valores obtenidos anteriormente (35% *ee*, entrada 1). Por el contrario, la presencia en la posición β de la enona de un grupo metilo (*trans*-pent-3-en-2-ona, entrada 2) o fenilo (*trans*-4-fenilbut-3-en-2-ona, entrada 3) invirtió la diastereoselectividad del proceso a favor del aducto *exo* (*endo/exo* \geq 20:80), obteniéndose los productos *exo*-**15** y *exo*-**16** con buenos rendimientos y elevados excesos enantioméricos (85-87% *ee*). Los niveles de diastereoselectividad e inducción asimétrica fueron aún mayores al emplear la *trans*-chalcona como dipolarófilo (*endo/exo* = 2:98, 96% *ee*, entrada 4).

Tabla 2.10 Estudio preliminar con enonas acíclicas

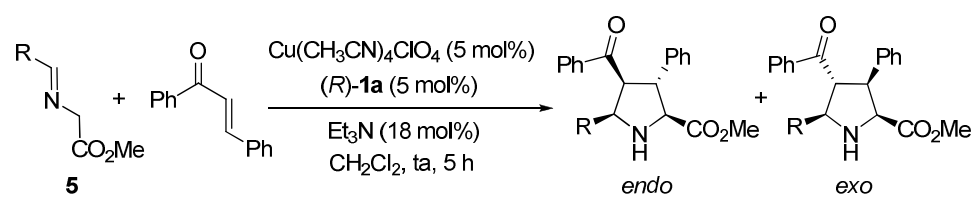
Entrada	R ¹	R ²	T (°C)/t (h)	Prod.	<i>endo/exo</i> ^a	Rdto (%) ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1	Me	H	-10 / 12	14	80:20	51 ^d	35 ^d
2	Me	Me	-10 / 12	15	20:80	45	85
3	Me	Ph	25 / 5	16	18:82	60	87
4	Ph	Ph	25 / 5	17	2:98	69	96

^a Determinado por ¹H RMN en el crudo de reacción. ^b Rendimiento del producto *exo* tras columna cromatográfica. ^c Determinado por HPLC quiral (isómero *exo*). ^d Para el diastereoisómero mayoritario *endo*-**14**.

a) *Reacción con la trans-chalcona: sustitución en el iluro de azometino*

A la vista de los resultados anteriores, elegimos la *trans*-chalcona como dipolarófilo modelo para evaluar el alcance estructural en el dipolo. Como se muestra en la Tabla 2.11, la reacción con una variedad de α -iminoésteres aril- y alquénil-sustituídos resultó *exo*-selectiva en todos los casos, aislándose las correspondientes pirrolidinas de configuración *exo* con rendimientos de moderados a buenos (52-69%) y excesos enantioméricos generalmente superiores al 90% *ee*. De nuevo, el iminoéster 4-metoxifenil-sustituído **5e** fue el único que proporcionó niveles más pobres de diastereo- (*endo/exo* = 30:70) y enantioselectividad (82% *ee*). Cabe destacar también el buen comportamiento del iminoéster alquénico **5g**, el cual dio lugar a la pirrolidina **22** con un elevado grado de diastereo- y enantiocontrol (*endo/exo* = 10:90, 91% *ee*, entrada 5).

Tabla 2.11 *Reacción 1,3-dipolar de los iminoésteres 5 con la trans-chalcona*



Entrada	Imina	R	Prod.	<i>endo/exo</i> ^a	Rdto (%) ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1	5b	2-Naft	18	2:98	68	96
2	5d	4-BrC ₆ H ₄	19	12:88	65	95
3	5e	4-OMeC ₆ H ₄	20	30:70	52	82
4	5f	2-MeC ₆ H ₄	21	20:80	55	94
5 ^d	5g	PhCH=CH	22	10:90	52	91

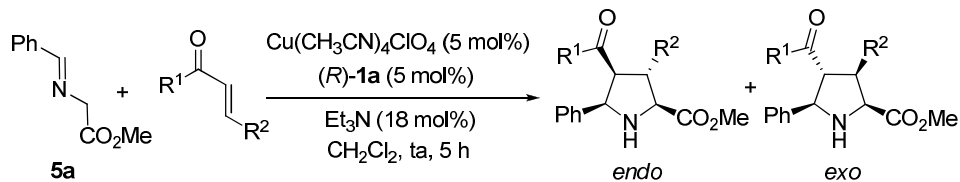
^a Determinado por ¹H RMN en el crudo de reacción. ^b Rendimiento del producto *exo* tras columna cromatográfica. ^c Determinado por HPLC quiral (isómero *exo*). ^d Reacción a -10 °C durante 6 h.

b) *Sustitución en la cetona α,β -insaturada*

A continuación se estudió la generalidad de la reacción con respecto a la sustitución en la enona acíclica, tanto en la posición β (R^2) como en el carbono carbonílico (R^1). En la Tabla 2.12 se presentan los resultados obtenidos con derivados de tipo chalcona, es decir, con sustituyentes R^1 y R^2 de carácter aromático o heteroaromático. En todas las cicloadiciones estudiadas se observaron buenos valores de *exo*-selectividad (típicamente *endo/exo* = 20:80-4:96) y niveles homogéneamente elevados de enantiocontrol (81-98% *ee*). En todos los casos el

aducto mayoritario *exo* se separó por cromatografía en columna con rendimientos de aceptables a buenos (49-75%).

Tabla 2.12 Reacción 1,3-dipolar del *N*-bencilidenglicinato de metilo **5a** con *trans*-chalconas



Entr.	Enona	R ₁	R ₂	Prod.	<i>endo/exo</i> ^a	Rdto (%) ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1	6a	4-ClC ₆ H ₄	Ph	23	4:96	75	95
2	6b	4-OMeC ₆ H ₄	Ph	24	32:68	49	89
3	6c	2-Naft	Ph	25	3:97	76	98
4	6e	Ph	4-FC ₆ H ₄	26	18:82	70	94
5	6f	Ph	4-OMeC ₆ H ₄	27	30:70	58	85
6	6g	Ph	2-Naft	28	15:85	62	93
7	6k	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2-MeC ₆ H ₄	29	15:85	69	95
8	6l	2-BrC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	30	5:95	75	92
9	6h	Ph	2-furil	31	12:88	75	81
10	6i	Ph	2-tienil	32	12:88	70	93

^a Determinado por ¹H RMN en el crudo de reacción. ^b Rendimiento del producto *exo* tras columna cromatográfica. ^c Determinado por HPLC quiral (isómero *exo*).

El método es compatible con un amplio rango de sustituyentes aromáticos de distinta naturaleza electrónica y estérica en ambas posiciones del dipolarófilo (entradas 1-8), así como con sustituyentes heteroaromáticos en la posición β (entradas 9 y 10). Al igual que se observó en estudios anteriores, la presencia de sustituyentes dadores de electrones se tradujo en una caída significativa de la diastereo- y enantioselectividad (entradas 2, 5 y 9). En este sentido, el sustrato con un sustituyente 2-furilo en la posición β proporcionó la enantioselectividad más baja de esta serie (81% *ee*, entrada 9). Para el resto de sustratos estudiados, los excesos enantioméricos se mantuvieron por encima del 90% (92-98% *ee*).

La alta reactividad del proceso también permitió llevar a cabo la transformación con sustituyentes de carácter alquénico o alifático de distinta naturaleza, tanto en la posición β como en el carbono carbonílico del sistema enónico (Tabla 2.13). En estos

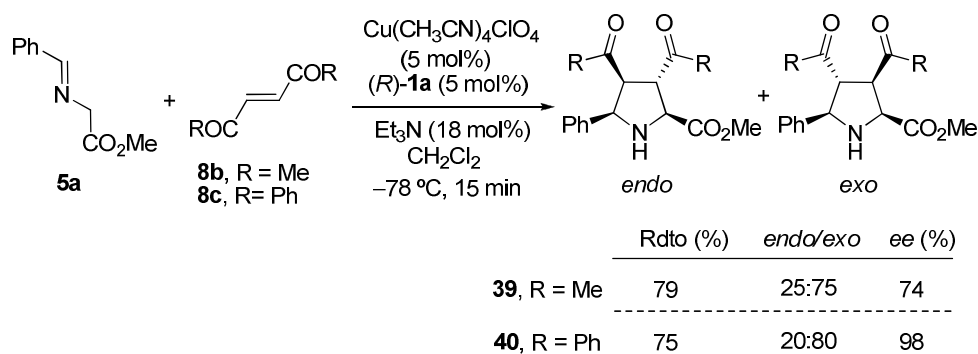
casos la diastereoselectividad fue generalmente moderada y la enantioselectividad resultó ligeramente inferior en comparación con la obtenida con los sustratos de tipo chalcona, en general, con excesos enantioméricos inferiores al 90% *ee* (69-93% *ee*). Es destacable la tolerancia del sistema catalítico a la presencia de grupos funcionales en el fragmento alifático, tales como un tioéter (entrada 5) o un éter sililado (entrada 6).

Tabla 2.13 Reacción 1,3-dipolar del *N*-bencilidenglicinato de metilo **5a** con enonas con sustituyentes alquénicos o alquílicos

Entr.	En.	R ¹	R ²	T (°C)/ t (h)	Prod.	<i>endo/exo</i> ^a	Rdto (%) ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1	6d	CF ₃	Ph	25/5	33	25:75	57	87
2	6m	PhCH=CH	Ph	-40/3	34	40:60	55	93
3	6j	Ph	PhCH=CH	-10/6	35	15:85	74	89
4	7a	3-ClC ₆ H ₄	<i>n</i> -Bu	-20/12	36	23:77	63	69
5	7b	3-ClC ₆ H ₄	(CH ₂) ₂ -SMe	-20/12	37	25:75	60	87
6	8a	3-ClC ₆ H ₄	(CH ₂) ₃ - OTBDMS	-20/12	38	12:88	69	84

^a Determinado por ¹H RMN en el crudo de reacción. ^b Rendimiento del producto *exo* tras columna cromatográfica. ^c Determinado por HPLC quiral (isómero *exo*).

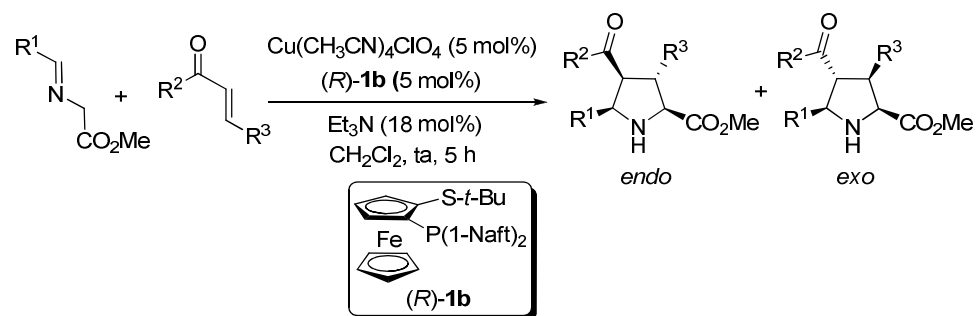
Como cabía esperar, las en-dionas **8b** y **8c** resultaron ser mucho más reactivas, completándose la reacción de cicloadición con **5a** en tan sólo 15 minutos a -78 °C (Esquema 2.17). La reacción del sustrato de naturaleza aromática **8c** tuvo lugar con buenos niveles de *exo*-selectividad (*endo/exo* = 20:80) y excelente inducción asimétrica (98% *ee*), aunque en este caso la mezcla de diastereoisómeros no pudo separarse por cromatografía en columna. La 3-hexen-2,5-diona **8b** proporcionó valores más moderados de estereoselectividad.


Esquema 2.17

c) Efecto del ligando Fesulphos^{Naft} (**1b**)

En la reacción modelo de cicloadición con la 2-ciclopentenona observamos que el ligando Fesulphos^{Naft} **1b**, portador de una fosfina muy voluminosa bis(1-naftilo), era ligeramente menos *endo*-selectivo que el correspondiente ligando difenilfosfina (Fesulphos **1a**). Sin embargo, este ligando **1b** proporcionó unos niveles similares de enantiocontrol (véase Esquema 2.15). Por tanto, decidimos explorar su uso en las reacciones con enonas acíclicas en los que el ligando **1a** condujo a valores modestos de diastereo- y enantioselectividad con la esperanza de mejorarlos.

Como puede observarse en la Tabla 2.14, en la mayoría de los casos examinados el ligando Fesulphos **1b** dio lugar a mejoras significativas tanto en la diastereoselectividad como en la inducción asimétrica (entradas 1, 3, 4, 6 y 7) en comparación con los valores obtenidos con el ligando original **1a** (resultados entre paréntesis), mientras que en un par de casos el comportamiento de ambos ligandos fue muy similar (entradas 2 y 5). El caso más destacado de mejora se observó en la formación de la pirrolidina **27**, portadora de un grupo *p*-metoxifenilo en la posición 3 (entrada 3): la reacción en presencia del ligando Fesulphos **1a** condujo a *exo*-**27** con moderada diastereoselectividad (*endo/exo* = 30:70) y un 85% *ee*, mientras que en presencia del ligando **1b** se incrementó sustancialmente la enantioselectividad (hasta un 94% *ee*) y la *exo*-selectividad (*endo/exo* = 3:97).

Tabla 2.14 Efecto del ligando (*R*)-**1b** en la selectividad de la reacción

Entr.	R ₁	R ₂	R ₃	Prod.	endo/exo ^{a,b}	Rdto (%) ^{c,b}	ee (%) ^{d,b}
1	PMP	Ph	Ph	20	15:85 (30:70)	67 (52)	86 (82)
2	Ph	PMP	Ph	24	30:70 (32:68)	55 (49)	89 (89)
3	Ph	Ph	PMP	27	3:97 (30:70)	65 (58)	94 (85)
4 ^e	Ph	Ph	2-furil	31	10:90 (12:88)	73 (75)	82 (81)
5 ^e	Ph	PhCH=CH	Ph	34	30:70 (40:60)	64 (55)	96 (93)
6	Ph	3-ClC ₆ H ₄	<i>n</i> -Bu	36	20:80 (23:77)	62 (63)	81 (69)
7	Ph	Me	COMe	39	10:90 (25:75)	85 (79)	82 (74)

PMP = *p*-metoxifenilo. ^a Determinado por ¹H RMN en el crudo de reacción. ^b Entre paréntesis, valores previamente obtenidos con el ligando **1a**. ^c Rendimiento del producto *exo* tras columna cromatográfica. ^d Determinado por HPLC quiral (isómero *exo*). ^e Reacción a -40 °C durante 3 h.

2.3.4 Asignación configuracional

La determinación de la configuración relativa de los aductos *endo* **9-13**, obtenidos por reacción con la 2-ciclopentenona se intentó inicialmente por estudios de resonancia magnética nuclear (RMN). Sin embargo, la gran similitud encontrada en los espectros ¹H RMN de los aductos *endo* y *exo*, dificultó encontrar patrones característicos en los desplazamientos químicos y/o constantes de acoplamiento de los protones pirrolidínicos. Únicamente se observaron dos pequeñas diferencias:

- La señal del grupo metoxicarbonilo aparece ligeramente más desapantallada en el aducto *endo* que en el *exo* (aproximadamente 0.05 ppm de diferencia).
- El protón H-5 se encuentra más desapantallado en el aducto *exo* que en el *endo* (del orden de 0.1 ppm de diferencia), debido al efecto anisotrópico que ejerce el grupo carbonilo de la cetona en C-4 (disposición *cis* del carbonilo y H-5 en el aducto *exo*, Figura 2.3 a).

Por otra parte, la dificultad a la hora de interpretar los espectros 2D-NOESY debido a la flexibilidad intrínseca del ciclo de cinco miembros tampoco ayudó demasiado a corroborar esta primera asignación. Afortunadamente, la configuración absoluta y relativa de estos aductos pudo determinarse inequívocamente por análisis de difracción de rayos-X de la pirrolidina *endo*-12 portadora de un átomo pesado (Br) en su estructura (Figura 2.3 b).

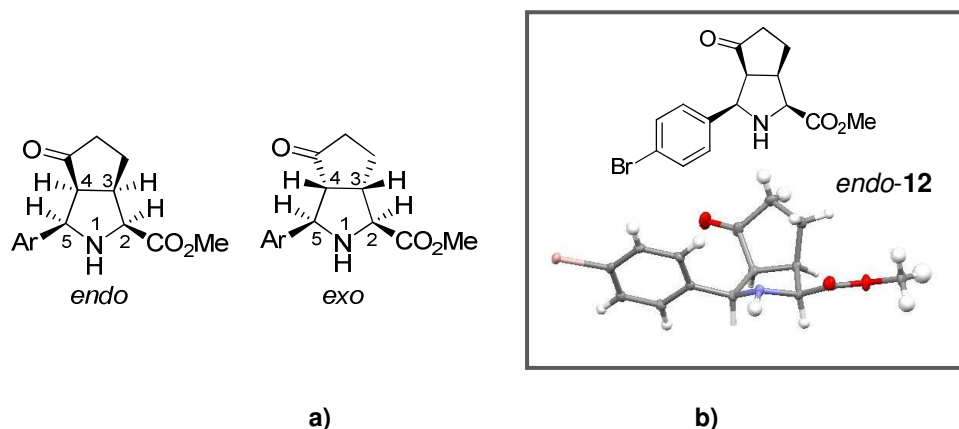


Figura 2.3

La determinación estructural y estereoquímica de los aductos *exo* (14-40) obtenidos en las cicloadiciones con enonas acíclicas se llevó a cabo por estudios de RMN y se confirmó posteriormente mediante análisis de difracción de rayos-X. El estudio comparativo de los espectros de ¹H-RMN de los aductos *endo* y *exo* por separado fue más fácil en este caso. A continuación se enumeran los elementos diferenciadores más característicos de cada diastereoisómero:

- La señal correspondiente al grupo metoxicarbonilo aparece bastante más apantallada en el aducto *exo* que en el *endo* ($\Delta\delta = 0.3-0.5$ ppm), diferencia que se ve mucho más acentuada cuando el sustituyente R³ es de tipo arilo, debido al efecto anisotrópico que ejerce dicho grupo aromático cuando ambos grupos están en disposición *cis* (aducto *exo*).

- Al igual que se observó en los productos bicíclicos, la señal de H-5 aparece generalmente más desapantallada en el aducto *exo* que en el *endo* por la anisotropía ejercida por el carbonilo de la cetona ($\Delta\delta = 0.1-0.7$ ppm).

- Por otro lado, la señal de H-4 se presenta a un menor desplazamiento en el aducto *exo* ($\Delta\delta = 0.2-0.4$ ppm) por efecto anisotrópico del grupo arilo en posición 5, y la señal de H-2 está, por la misma razón, más apantallada en el producto *endo* (anisotropía producida por el grupo arilo en posición 3, $\Delta\delta = 0.1-0.4$ ppm).

A modo de ejemplos representativos, en la Figura 2.4 se incluyen las señales más características de los aductos *endo/exo-19* y *endo/exo-37*.

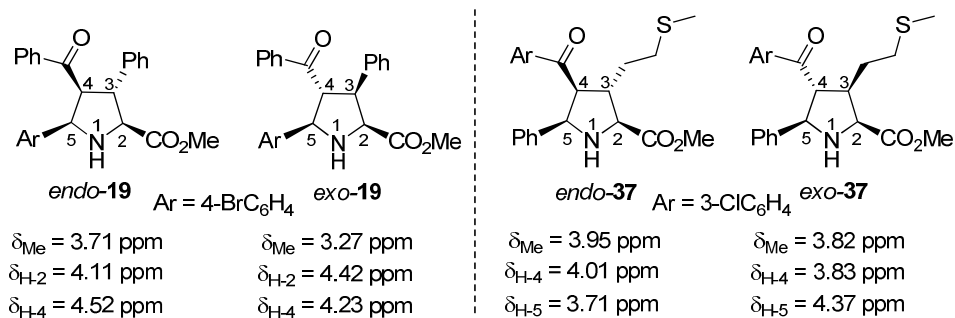


Figura 2.4

El análisis de difracción de rayos-X del producto *exo-23*, con un grupo *p*-clorofenilo en su estructura (Figura 2.5), permitió confirmar la configuración relativa *exo* y establecer inequívocamente la configuración absoluta.

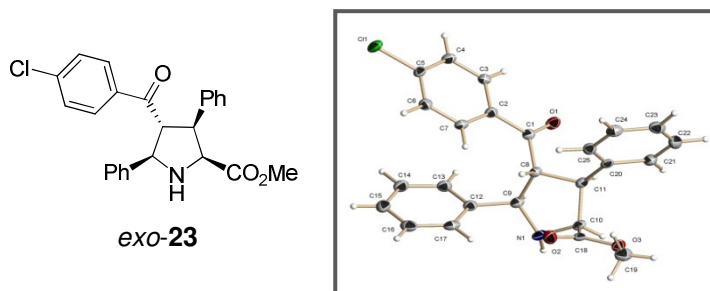


Figura 2.5

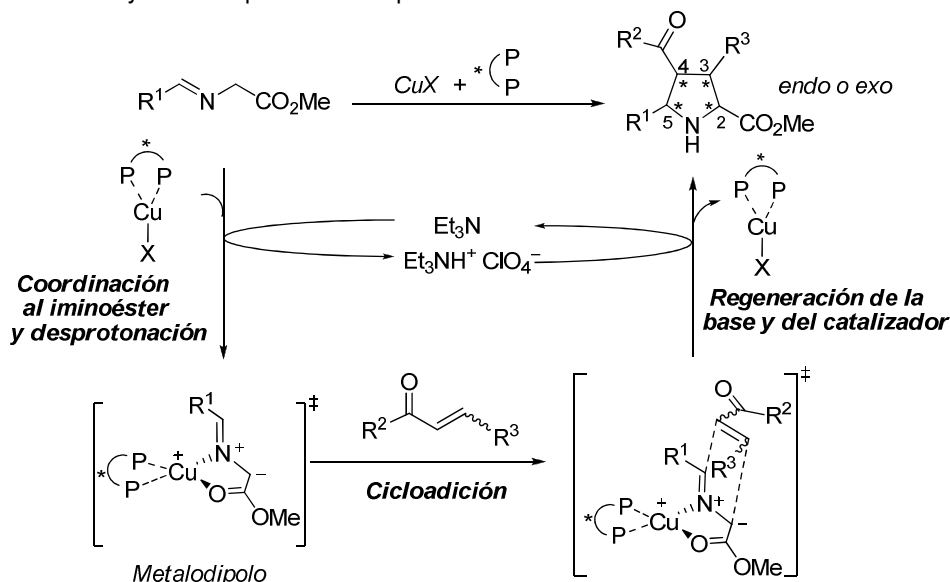
2.3.5 Interpretación mecanística y modelo estereoquímico

En el Esquema 2.18 se muestra el mecanismo generalmente aceptado^{139,144c} de la reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino, adaptado al empleo de enonas como dipolarófilos. El ciclo catalítico comienza con la coordinación del ácido de Lewis quiral al átomo de nitrógeno y al carbonilo del iminoéster, lo que provoca un aumento en la acidez del protón en la posición α al carbonilo. Tras

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

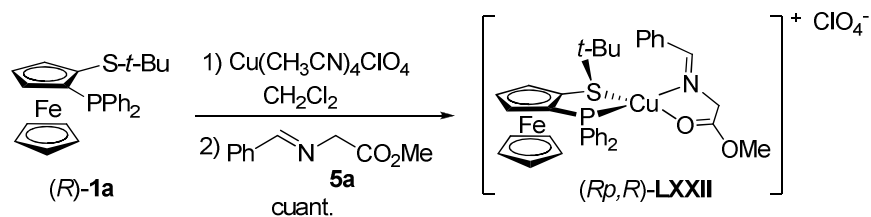
144. c) Oderaotoshi, Y.; Cheng, W.; Fujitomi, S.; Kasano, Y.; Minakata, S.; Komatsu, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5043.

desprotonación (en condiciones débilmente básicas) se genera el correspondiente iluro de azometino *N*-metalado o metalodipolo. Esta especie reactiva produce la reacción de cicloadición 1,3-dipolar con la correspondiente enona, 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.



Para obtener información mecanística sobre el origen de la elevada diastereo- y enantioselectividad obtenidas en la cicloadición de iluros de azometino en presencia de complejos Fesulphos-Cu^I, nuestro grupo llevó a cabo en 2007 el aislamiento y análisis estructural del complejo Fesulphos-Cu^I-imina **LXXII**, cuyo metalodipolo actúa como especie activa en el proceso.¹¹² Dicho complejo se forma como único producto tras el tratamiento de (*R*)-**1a** con Cu(CH₃CN)₄ClO₄ (1 equiv) y posterior adición de la imina de glicinato **5a** (1 equiv) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente, aislándose como un sólido amarillo estable (Esquema 2.19). La estructura de este complejo se determinó tentativamente mediante técnicas de RMN (principalmente experimentos NOESY).

112. Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Martín-Matute, B.; Cossío, F. P.; Carretero, J. C. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6587.



Esquema 2.19

Por otra parte, los cálculos computacionales empleando métodos DFT (B3LYP), desarrollados por el Prof. Fernando Cossío, sobre la estructura del metalodipolo Fesulphos-Cu^I-azometino, establecieron que el complejo tetracoordinado **LXXIIA**, que muestra una geometría tetraédrica distorsionada en torno al átomo de cobre, es con gran diferencia el complejo más estable, actuando el ligando Fesulphos como ligando bidentado P,S.¹¹² Estos cálculos teóricos indicaron que el otro complejo tetracoordinado posible **LXXIIB** es unas 3.6 Kcal/mol menos estable (Figura 2.6).

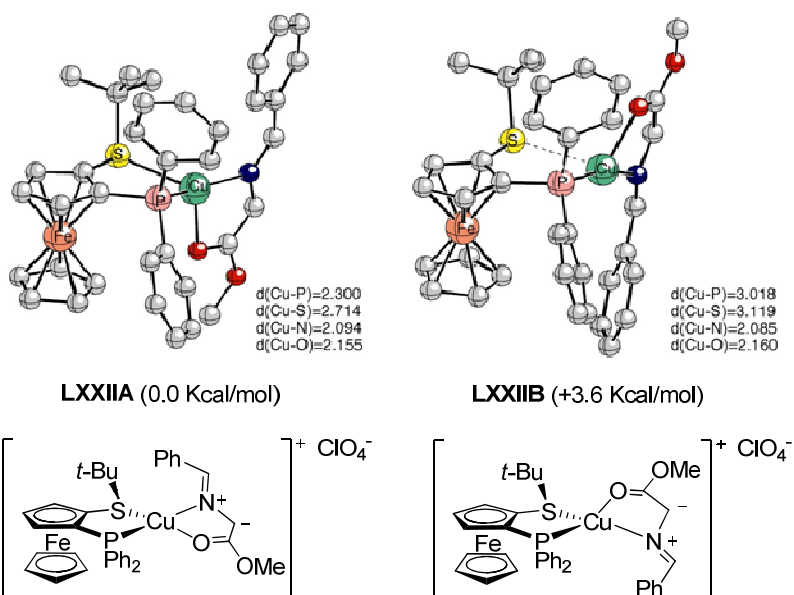


Figura 2.6

112. Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Martín-Matute, B.; Cossío, F. P.; Carretero, J. C. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6587.

En el complejo **LXXIIA**, la elevada congestión estérica impuesta por la presencia del grupo *tert*-butilo unido al átomo de azufre bloquea la cara *Si* del enlace C=N del metalodipolo, lo que impide la aproximación del dipolarófilo por dicha cara. De este modo, la cicloadición por la cara más accesible (*Re*) del dipolo permite explicar la alta enantioselectividad observada en el proceso a favor de las pirrolidinas de configuración (*2S*, *5R*), independientemente de la estructura de la enona (

Figura 2.7). El hecho de que todas las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar catalizadas por complejos Fesulphos-Cu descritas hasta la fecha (véase antecedentes del grupo investigador) proporcionen las correspondientes pirrolidinas con la misma configuración absoluta (*2S*, *5R*) pone de manifiesto la gran fidelidad de este modelo estereoquímico.

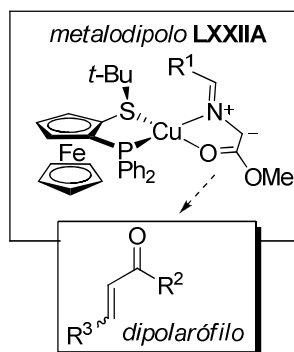


Figura 2.7

Por otro lado, la opuesta diastereoselectividad observada en la reacción con enonas cíclicas (reacción *endo*-selectiva) o acíclicas (reacción *exo*-selectiva) podría explicarse tentativamente por la diferente configuración del doble enlace y las consecuentes interacciones estéricas en el estado de transición entre los sustituyentes de dichos sustratos y los del ligando quiral. Así, en el caso de la cicloadición con la 2-ciclopentenona (de configuración *cis*), la aproximación *endo* podría estabilizarse por una interacción adicional π orbitálica secundaria entre el átomo de nitrógeno del dipolo y el grupo carbonilo de la cetona (Figura 2.8a). De forma análoga, nuestro grupo investigador ya había descrito una elevada endoselectividad en la reacción con dipolarófilos cíclicos o *cis*-sustituidos como maleimidias y maleatos.¹¹²

Este modelo también puede explicar cómo afecta el volumen estérico de la fosfina del ligando Fesulphos a la *endo/exo* selectividad de la reacción (Figura 2.8). Concretamente, se había comprobado que al emplear el ligando Fesulphos^{Naph} (**1b**),

112. Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Martín-Matute, B.; Cossío, F. P.; Carretero, J. C. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6587

con sustituyentes más voluminosos (1-Naph) en el átomo de fósforo, se observaba una disminución de la endoselectividad (*endo/exo* = 70:30, Esquema 2.15), en comparación con la obtenida en la misma reacción en presencia del ligando **1a** (*endo/exo* = 90:10, Tabla 2.8, entrada 1), manteniéndose en ambos casos una elevada inducción asimétrica (90% y 94% *ee*, respectivamente). Este resultado puede racionalizarse asumiendo que en la aproximación *endo*, más favorecida por efectos electrónicos, los dos sustituyentes del doble enlace (de configuración *cis*) se orientan hacia el interior del complejo metal-ligando, produciéndose una interacción estérica relativamente importante cuando los sustituyentes de la fosfina son muy voluminosos (ligando **1b**, Figura 2.8b). Esta interacción dificultaría en cierta medida la aproximación *endo* e incrementaría en consecuencia la formación del cicloaducto *exo*.

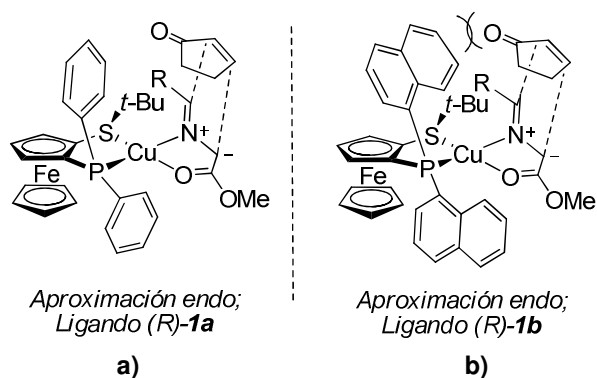


Figura 2.8

Por otra parte, en el caso de la reacción 1,3-dipolar con enonas acíclicas, el estado de transición *endo* podría verse ahora desfavorecido debido a la interacción entre uno de los anillos aromáticos de la fosfina y el sustituyente R^2 unido al grupo carbonilo de la enona, que se orienta hacia el interior del complejo metal-ligando (Figura 2.9). Esta interacción estérica sería tanto mayor cuanto más voluminosos sean los sustituyentes de la fosfina y/o del carbono carbonílico de la cetona, lo que justificaría la mejora en el grado de diastereocontrol logrado en muchos casos al emplear el ligando voluminoso **1b**. La aproximación *exo* se encontraría más favorecida al evitar dichas interacciones desestabilizantes.

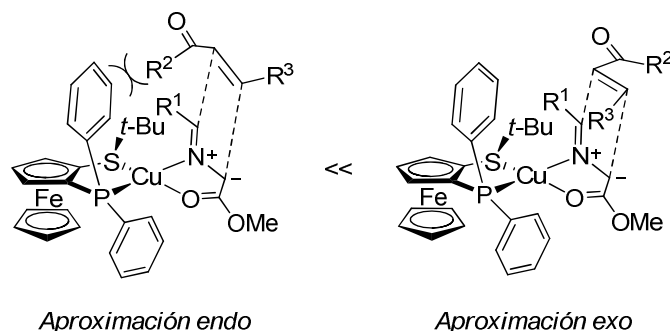
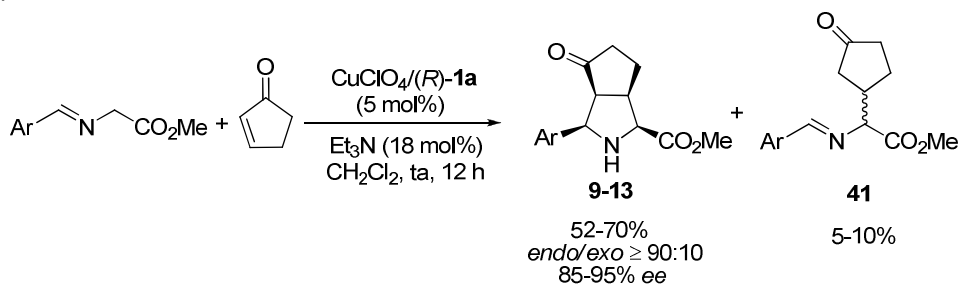


Figura 2.9

Otro aspecto mecanístico relevante de la reacción 1,3-dipolar consiste en la posibilidad de que el proceso transcurra de forma concertada o por pasos¹²² (adición de tipo Michael + ciclación). A este respecto, en la reacción de cicloadición con la 2-ciclopentenona, además de los productos de cicloadición 1,3-dipolar **9-13**, se detectó en ciertos casos la presencia de los correspondientes productos de adición conjugada **41** en cantidades muy minoritarias (<10%, Esquema 2.20). La presencia de dichos subproductos podría ser indicativa de un mecanismo de cicloadición por pasos, o bien de una reacción de Michael competitiva que transcurre paralela a un proceso de cicloadición concertado.



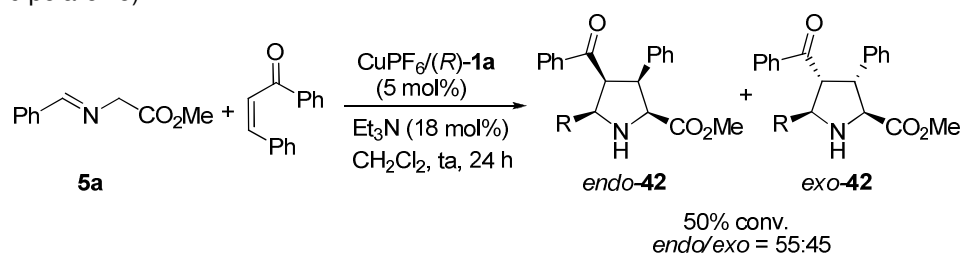
Esquema 2.20

El carácter cíclico de las enonas utilizadas determina la estereoquímica 3,4-*cis* observada en las pirrolidinas resultantes. Por otra parte, la reacción 1,3-dipolar con enonas acíclicas de configuración *trans* conduce exclusivamente a las

122. Aunque, en general, a estas cicloadiciones se las considera que transcurren por un mecanismo concertado, existen trabajos que sugieren un mecanismo por pasos en el que bien se da una primera adición conjugada y posterior reacción de Mannich (por ejemplo, véase: a) Arai, T.; Yokoyama, N.; Sato, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7895) o bien transcurre a través de intermedios diradicálicos (por ejemplo, véase: b) Houk, K. N.; González, J.; Li, Y. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 81).

correspondientes pirrolidinas 3,4-*trans*. Por tanto, resultaba muy interesante evaluar una enona acíclica de configuración *cis* y ver si en este caso también se conserva la configuración 3,4-*cis* en la pirrolidina final.

Como se observa en el Esquema 2.21, la reacción entre el *N*-bencilidenglicinato de metilo **5a** y la *cis*-chalcona dio lugar a una mezcla 55:45 de pirrolidinas *endo/exo*-**42**, ambas de configuración 3,4-*cis*. Este dipolarófilo resultó ser bastante menos reactivo (50% de conversión tras 24 h). Estos resultados ponen de manifiesto la importancia de la configuración del doble enlace de la enona en el estereocontrol de la reacción y sugieren un mecanismo concertado para esta reacción. Por otra parte, la pobre diastereoselectividad obtenida en la reacción con la *cis*-chalcona puede atribuirse a una competencia en el estado de transición entre factores electrónicos (que favorecen la aproximación *endo*) y repulsiones estéricas provocadas por los dos grupos aromáticos de dicha enona (que favorecen la aproximación *exo* del dipolarófilo).



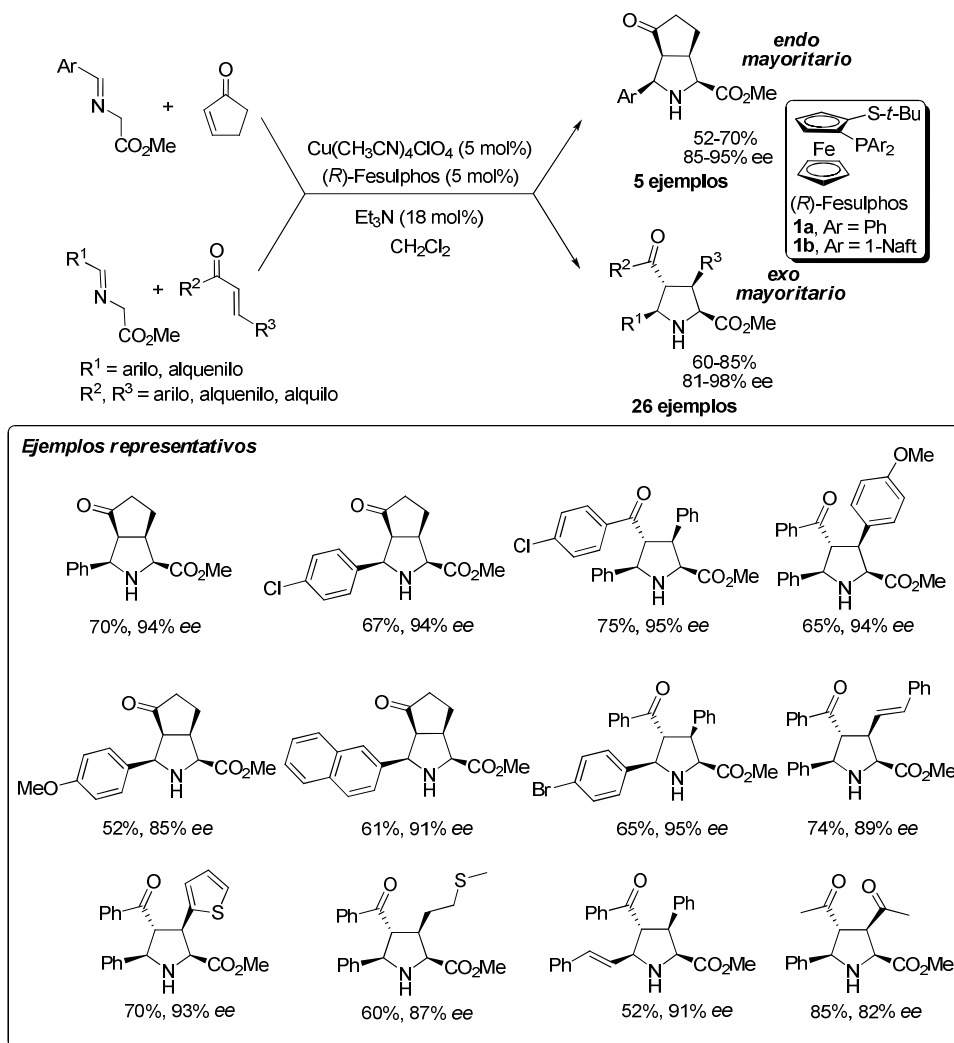
Esquema 2.21

2.4 CONCLUSIONES

Como conclusión principal, el trabajo de investigación recogido en este capítulo demuestra por primera vez que las cetonas α,β -insaturadas son excelentes dipolarófilos con aplicabilidad general en la reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino. Este nuevo procedimiento proporciona acceso a pirrolidinas 3-aciladas ópticamente activas con buenos rendimientos y elevado grado de diastereo y enantiocontrol. A continuación se detallan otras conclusiones importantes extraídas de este trabajo:

1.- La combinación de los ligandos Fesulphos (**1a** o **1b**) y $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{ClO}_4$ constituye un excelente ácido de Lewis quiral en este proceso. En presencia de una cantidad subestequiométrica de Et_3N (18 mol%), este sistema ofrece una gran reactividad con tan sólo un 5 mol% de carga catalítica en condiciones muy suaves de reacción, así como elevadas *endo/exo*-selectividad e inducción asimétrica.

2.- El alcance estructural de la reacción es muy amplio. La cicloadición es altamente *endo*-selectiva en el caso de enonas cíclicas como la 2-ciclopentenona, mientras que el empleo de cetonas α,β -insaturadas β -sustituidas acíclicas proporciona una elevada *exo*-selectividad. Para ambos tipos de dipolarófilos los niveles de diastereo- y enantiocontrol son en general consistentemente elevados con independencia de la sustitución en el iluro de azometino (Esquema 2.22).



Esquema 2.22

3.- Asumiendo la participación del complejo Cu^{I} -Fesulphos-azometino **LXXIIA** como especie catalíticamente activa, la elevada enantioselectividad observada a favor de las pirrolidinas de configuración (2*S*, 5*R*) se ha atribuido a la elevada congestión estérica impuesta por el grupo *tert*-butilo próximo al átomo de Cu^{I} , que impide la aproximación del dipolarófilo por la cara *Si* del grupo C=N del azometino, produciéndose el ataque por la cara *Re*. Por otra parte, la inversión de la diastereoselectividad observada con dipolarófilos cíclicos o acíclicos podría justificarse por la distinta configuración del doble enlace de estas especies, que genera diferentes interacciones estéricas en el estado transición (Figura 2.10).

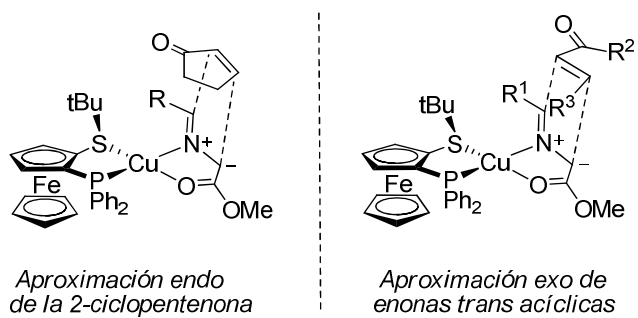


Figura 2.10

CAPÍTULO 3:
ADICIÓN CONJUGADA ENANTIOSELECTIVA DE α -IMINOÉSTERES
DE GLICINA A OLEFINAS *gem*-DIATIVADAS

3.1 REACCIÓN DE ADICIÓN CONJUGADA CATALÍTICA ASIMÉTRICA

3.1.1 Aspectos generales de la adición conjugada

La reacción de adición conjugada es una de las transformaciones orgánicas más relevantes y versátiles para la formación de enlaces C–C y C–heteroátomo.¹⁷⁶ El potencial sintético de este proceso aumenta extraordinariamente en su variante enantioselectiva, quedando reflejado en el gran número de aplicaciones descritas en la bibliografía a la síntesis de productos naturales, fármacos y otros materiales.¹⁷⁷ La Figura 3.1 recoge, a modo de ejemplo, algunas estructuras relevantes que se han preparado empleando esta reacción como etapa clave.

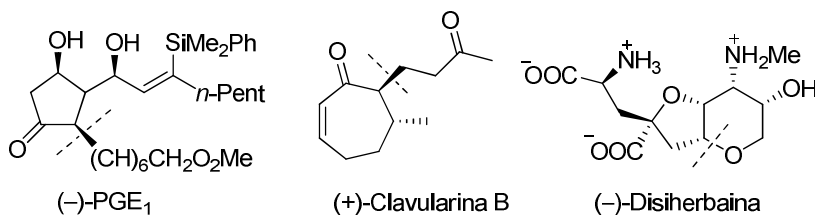


Figura 3.1

La primera reacción de adición conjugada fue descrita por Komenos en 1883, quien descubrió de forma casual la adición del anión del malonato de dietilo sobre etilidenmalonatos.¹⁷⁸ Sin embargo, no fue hasta 1887, cuando Michael^{179,180} investigó extensamente la adición de aniones estabilizados sobre la posición β de sistemas carbonílicos α,β -insaturados, reconociendo el enorme potencial sintético de este nuevo proceso como herramienta para la formación de enlaces C–C. Esta importante contribución fue el punto de partida de lo que hoy conocemos como reacción de Michael: la adición conjugada de un carbono nucleófilo estabilizado sobre un compuesto carbonílico α,β -insaturado. A lo largo de muchas décadas los grandes

176. Revisiones bibliográficas: a) Perlmutter, P. *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*; Baldwin, J. E.; Magnus, P. D. Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1992. b) Perlmutter, P. *Conjugate Addition Reactions in Organic Chemistry*; Tetrahedron Organic Chemistry Series, Vol. 7; Elsevier: Amsterdam, 1992.

177. a) Amslinger, S. *Chem. Med. Chem.* **2010**, *5*, 351. b) Alexakis, A.; Bäckvall, J. E.; Krause, N.; Pàmies, O.; Diéguez, M. *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 2796. c) López, F.; Feringa, B. L. *Asymmetric Synthesis—The Essentials*; Christmann, M.; Bräse, S. Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2007. d) Alexakis, A. *Methodologies in Asymmetric Catalysis*; American Chemical Society: Washington DC, 2004. e) Blaser, H.-U.; Schmidt, E. *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions*; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.

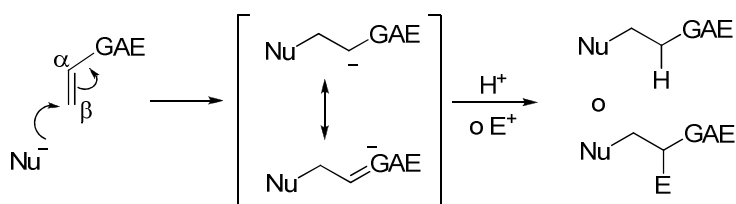
178. Kommenos, T. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1883**, *218*, 145.

179. a) Michael, A. *J. Prakt. Chem.* **1887**, *35*, 349. b) Michael, A. *Am. Chem. J.* **1887**, *9*, 112.

180. Para una revisión bibliográfica reciente acerca del descubrimiento de la reacción de Michael, véase: Tokoroyama, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2009.

avances logrados en esta reacción han permitido ampliar enormemente el alcance estructural tanto en el tipo de nucleófilos como en la naturaleza del aceptor. Por ello, el término adición conjugada (o adición 1,4) engloba cualquier reacción de un nucleófilo (sea o no carbonado y/o estabilizado) sobre la posición β de un alqueno activado por un grupo atractor de electrones, quedando la reacción de Michael incluida dentro del campo de las adiciones conjugadas.

Mecanísticamente, tal y como se muestra en el Esquema 3.1, tras el ataque nucleófilo en la posición β del alqueno activado, la carga negativa se deslocaliza hacia el grupo atractor de electrones (GAE) formándose un carbanión estabilizado. La protonación final de este intermedio o una reacción posterior del mismo con otro electrófilo conduce al correspondiente aducto con uno o dos nuevos enlaces, respectivamente.



Esquema 3.1

♦ *Reactividad*

La reacción de adición conjugada está controlada por los orbitales moleculares frontera (OMF) de los sustratos que intervienen. La teoría OMF^{120c} establece que la reacción entre dos compuestos se encuentra gobernada por el grado de interacción de los orbitales moleculares de cada componente en el estado de transición, que es tanto más eficaz cuanto más cercanos en energía se encuentren los orbitales implicados y mayor sea el solapamiento orbital. Éste, a su vez, depende de factores electrónicos y/o estéricos producidos por la naturaleza de los sustituyentes o por la presencia de un ácido de Lewis. Estos efectos pueden, por tanto, alterar los OMF y provocar cambios drásticos no sólo en la reactividad, sino también en la selectividad de la reacción.

En las adiciones conjugadas, la formación del nuevo enlace tiene lugar como resultado de la interacción del orbital HOMO del nucleófilo al orbital LUMO del alqueno activado. La coordinación reversible de un ácido de Lewis al grupo atractor de electrones del alqueno (portador de uno o varios heteroátomos) produce una disminución sustancial de las energías de sus orbitales LUMO y HOMO, facilitándose

120. c) *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*; Fleming, I., Ed.; Wiley: Chichester, 2002.

la interacción del primero con el HOMO del nucleófilo, rebajando con ello la energía de activación del proceso y produciendo un aumento de la velocidad de reacción. Esta activación se ilustra en la Figura 3.2, donde se representan los niveles de energías calculados teóricamente para la acroleína libre y para ésta tras coordinación a un ácido de Lewis (se empleó un protón como modelo para la simplificación de los cálculos teóricos).¹⁸¹

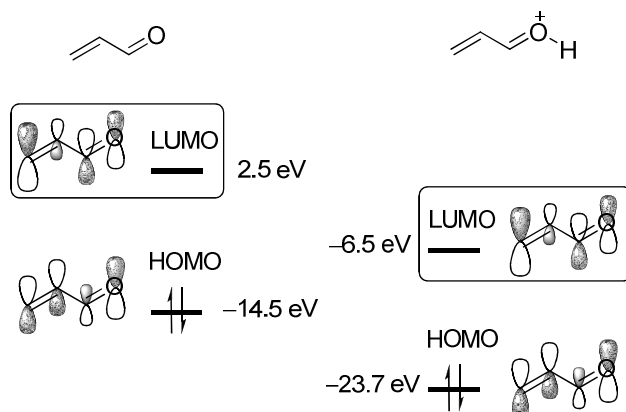


Figura 3.2

La activación del sistema también puede llevarse a cabo mediante modificaciones estructurales de los sustratos. La presencia de grupos dadores o atractores de electrones en el nucleófilo o en el electrófilo pueden provocar un cambio en la polarización del enlace y, por tanto, alterar los orbitales moleculares implicados y afectar al curso de la reacción. Así, el empleo de reactivos organometálicos como nucleófilos o la presencia de grupos electroattractores adicionales en el electrófilo son estrategias comúnmente utilizadas para aumentar la reactividad de este proceso.

Por otro lado, además de los factores electrónicos, son muy importantes los efectos estéricos, ya que la presencia de sustituyentes muy voluminosos puede también influir en el solapamiento entre los orbitales de los sustratos y ocasionar cambios en la reactividad y selectividad.

♦ *Regioselectividad 1,2 vs 1,4*

Uno de los principales problemas asociados a la adición conjugada sobre compuestos carbonílicos α,β -insaturados es la reacción directa sobre el grupo carbonilo del electrófilo (adición 1,2). Este proceso puede evitarse con la elección adecuada del tipo de nucleófilo y electrófilo, y de las condiciones de reacción. La

181. Houk, K. N.; Strozier, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4094.

regioselectividad en la adición conjugada está gobernada por el tamaño de los coeficientes de los orbitales HOMO-LUMO. Una vez más, los distintos efectos electrónicos y estéricos de los sustratos, así como la presencia de un ácido de Lewis, juegan un papel muy importante en lo que respecta a la magnitud de dichos coeficientes, siendo a menudo factores clave para lograr un elevado regiocontrol.

- Influencia de las condiciones de reacción

En términos muy generales, la reacción de adición 1,2 transcurre de forma más rápida (control cinético) que la adición 1,4, debido a la mayor densidad de carga positiva en el carbono carbonílico del electrófilo que en el carbono β . En cambio, el producto de adición conjugada es más estable (control termodinámico) que el correspondiente producto de la adición 1,2. En muchos casos, el proceso de adición 1,2 es reversible, por lo que, en general, tiempos cortos y bajas temperaturas favorecen esta aproximación. Por el contrario, tiempos prolongados y temperaturas más altas favorecen el producto de adición conjugada (Figura 3.3).

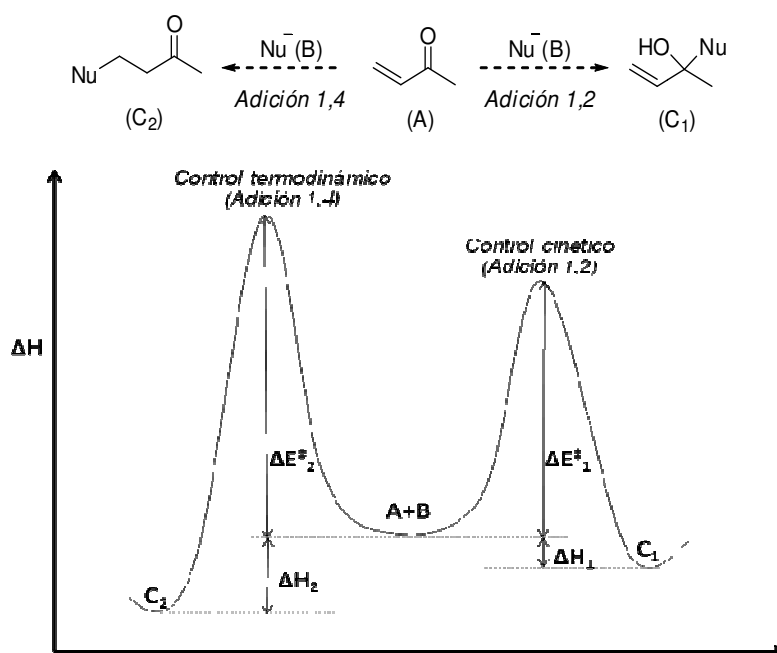


Figura 3.3

- Factores estructurales

Además del solapamiento orbital HOMO-LUMO, otro tipo de interacción que controla la reacción entre nucleófilo y electrófilo es la electrostática (entre cargas positivas y negativas). El hecho de que predomine una u otra y se favorezca la formación de un regioisómero en concreto depende de la naturaleza de los sustratos.

En lo que a la especie nucleófila se refiere, aquellos compuestos que contienen átomos pequeños y con alta densidad de carga tienden a reaccionar preferentemente por medio de interacciones electrostáticas, y se les denominan nucleófilos duros. Por el contrario, los nucleófilos blandos presentan generalmente átomos más grandes y menos cargados, con orbitales más polarizables (más difusos o estabilizados), y sus interacciones suelen basarse en efectos orbitálicos. De acuerdo con estas definiciones, las especies electrófilas también pueden ser duras o blandas, y reaccionan preferentemente con especies de naturaleza similar, es decir con nucleófilos duros o blandos, respectivamente. Un compuesto carbonílico α,β -insaturado presenta dos centros electrófilos: el carbono carbonílico y el carbono β . En el primero existe una alta diferencia electrónica debido a la alta polarización del enlace C=O (duro) y reaccionará preferentemente con nucleófilos duros. Por otro lado, el carbono β del aceptor de Michael es el que posee el coeficiente de mayor tamaño en el orbital LUMO (blando) y tenderá a interactuar con nucleófilos blandos (Figura 3.4).

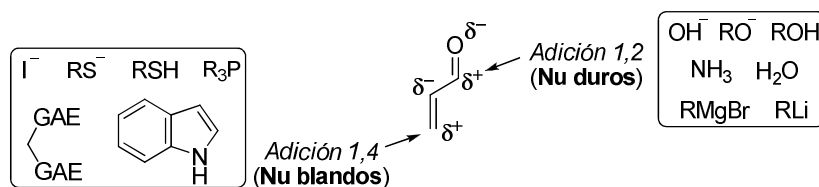


Figura 3.4

La sustitución en el electrófilo también es un factor a tener en cuenta en la regioselectividad del proceso, aunque menos importante que los anteriores. De forma muy general, cuanto más reactivo sea el grupo carbonilo del aceptor de Michael, más se favorecerá la adición 1,2. Es importante destacar igualmente que la presencia de sustituyentes (especialmente sustituyentes voluminosos) tanto en la posición contigua al carbono carbonílico como en el carbono β del aceptor dificultan muy significativamente la adición en dicha posición reactiva por impedimento estérico.

♦ *Versión asimétrica*

La variante asimétrica de la adición conjugada permite la preparación de productos ópticamente activos con al menos un nuevo centro estereogénico.

Inicialmente, la reacción de adición conjugada asimétrica se basó en el empleo de cantidades estequiométricas de un inductor quiral a través de dos estrategias: (1) Utilizando un aceptor de Michael portador de un auxiliar quiral, por ejemplo una amida, un éster α,β -insaturado quiral o un sulfóxido;¹⁸² (2) por reacción de un reactivo nucleófilo quiral con un alqueno proquiral deficiente en electrones.¹⁸² En este segundo escenario existen, a su vez, dos aproximaciones diferentes: compuestos dadores con un auxiliar quiral, principalmente derivados de enamina y enolatos sililados, o bien el empleo de reactivos organometálicos quirales, sobre todo cupratos, reactivos de Grignard, organocincatos y organolíticos.¹⁸³

Mucho más desafiante, y a la vez más interesante desde el punto de vista de economía atómica y eficiencia química, resulta el desarrollo de metodologías generales que empleen catalizadores quirales y sustratos proquirales fácilmente asequibles. A continuación se realiza un breve recorrido bibliográfico sobre esta estrategia, poniendo el énfasis en los procesos que implican la formación de enlaces C–C. Los precedentes se han organizado en función del tipo de nucleófilo involucrado en la reacción de adición conjugada.

3.1.2 Reacción de adición conjugada catalítica asimétrica

La enorme utilidad de las reacciones de adición conjugada es en parte debida a la gran variedad de compuestos dadores y aceptores que pueden emplearse, destacando especialmente las combinaciones que dan lugar a la formación de un enlace C–C. La gran relevancia sintética de este tipo de procesos ha dado lugar al desarrollo de un gran número de procedimientos catalíticos altamente enantioselectivos.¹⁸⁴ En este campo, los primeros precedentes de construcción de centros cuaternarios estereogénicos de forma enantiocontrolada se han descrito muy recientemente y aún presentan grandes limitaciones estructurales.¹⁸⁵ Entre los

-
182. Para revisiones generales sobre la reacción de adición conjugada asimétrica, véase: a) Gnás, Y.; Glorius, F. *Synthesis* **2006**, 1899. b) Rossiter, B. E.; Swingle, N. M. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 771.
183. Como ejemplos destacados, véase: a) Davies, S. G.; Walker, J. C. *Chem. Commun.* **1985**, 209. b) Liebeskind, L. S.; Welker, N. E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3079.
184. Para revisiones bibliográficas sobre adiciones conjugadas catalíticas asimétricas, véase: a) *Catalytic Asymmetric Conjugate Reactions*; Cordova, A. Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2010. b) Jerphagnon, T.; Pizzuti, M. G.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1039. c) Harutyunyan, S. R.; Hartog, T.; Geurts, K.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2824. d) Christoffers, J.; Koripelly, G.; Rosiak, A.; Rössle, M. *Synthesis*, **2007**, 1279. e) Tsogoeva, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701.
185. Para el diseño de moléculas con centros cuaternarios por medio de esta transformación, véase: a) Hawner, C.; Alexakis, A. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7295. b) Vuagnoux-d'Agustin, M.; Martin, D.; Kehrl, S.; Palais, L.; Hénon, H.; Hawner, C.; Alexakis, A. *Chimia*, **2008**, *62*, 461. c) Jiang, C.; Trost, B. M. *Synthesis* **2006**, 369.

nucleófilos carbonados que se han aplicado con éxito destacan principalmente dos tipos: reactivos organometálicos (en procesos catalizados por metales de transición) y especies de tipo carbanión estabilizado.

a) *Nucleófilos no estabilizados: reactivos organometálicos*

Durante las últimas dos décadas se ha realizado un considerable progreso en el desarrollo de sistemas catalíticos quirales para la adición conjugada asimétrica de reactivos organometálicos. Aunque en la actualidad siguen apareciendo nuevas estrategias para la adición catalítica asimétrica de especies organometálicas, dos alternativas concretas destacan de forma significativa por su complementariedad y por los niveles de sofisticación y eficacia alcanzados:

- La adición catalizada por sales de cobre(I)¹⁸⁶ de restos alifáticos a través de reactivos organocínquicos,¹⁸⁷ Grignard¹⁸⁸ y organoaluminatos.¹⁸⁹
- La adición catalizada por complejos de rodio(I)¹⁹⁰ de restos arílicos y alquenílicos de diversos reactivos organometálicos, especialmente ácidos borónicos y derivados,¹⁹¹ y en menor medida organotitanios, haluros de aril zinc y organosilanos.¹⁹²

-
186. a) Thaler, T.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 645. b) López, F.; Minnaard, B. L.; Feringa, B. L. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 179. c) Alexakis, A.; Benhaim, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221. d) *Modern Organocopper Chemistry*; Krause, N. Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2002.
187. a) Smith, A. J.; Abbott, L. K.; Martin, S. F. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 4200. b) Wilsily, A.; Fillion, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8583. c) Morimoto, T.; Obara, N.; Yoshida, I.; Tanaka, K.; Kan, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3093. d) Brown, M. K.; May, T. L.; Baxter, C. A.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1097. e) Lee, K. S.; Brown, M. K.; Hird, A. W.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7182.
188. a) Hung Lee, J. C.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5544. b) Kehrl, S.; Martin, D.; Rix, D.; Mauduit, M.; Alexakis, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9890. c) Bos, P. H.; Minnaard, P. J.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4219. d) Robert, T.; Velder, J.; Schmalz, H.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7718.
189. a) Palais, L.; Alexakis, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10473. b) Hawner, C.; Li, K.; Cirriez, V.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8211. c) Hénon, H.; Mauduit, M.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9122.
190. a) Edwards, H. J.; Hargrave, J. D.; Penrose, S. D.; Frost, C. G. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2093. b) Yoshida, K.; Hayashi, T. *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions*; Evans, P. A. Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005. c) Hayashi, T. *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 465. d) Fagnou, K.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 169.
191. Para algunos ejemplos recientes sobre el empleo de derivados de boro en esta reacción, véase: a) Nishimura, T.; Wang, J.; Nagaosa, M.; Okamoto, K.; Shintani, R.; Kwong, F.-Y.; Yu, W.-Y.; Chan, A. S. C.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 464. b) Brown, M. K.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 172. c) Shintani, R.; Tsutsumi, T.; Nagaosa, M.; Nishimura, T.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13588. d) Sorgel, S.; Tokunaga, N.; Sasaki, K.; Okamoto, K.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 589.
192. Para una revisión bibliográfica reciente sobre el empleo de otros reactivos organometálicos, véase: a) Hargrave, J. D.; Allen, J. C.; Frost, C. G. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 386.

b) Nucleófilos estabilizados

Entre los nucleófilos estabilizados más utilizados en la variante catalítica asimétrica de esta reacción se encuentran los dadores de Michael clásicos, los carbaniones de nitroalcanos, los enolatos (y derivados), éteres de enol sililados (adición Mukaiyama-Michael),¹⁹³ enaminas (Stork-Michael)¹⁹⁴ y compuestos heteroaromáticos nucleófilos (generalmente indoles).¹⁹⁵ La adición conjugada catalítica asimétrica de estas especies sobre aceptores de Michael se ha llevado a cabo empleando organocatalizadores quirales¹⁹⁶ o bien complejos metálicos quirales,¹⁹⁷ dando lugar a procesos altamente eficaces y en muchos casos complementarios.

Un tipo particular de nucleófilos estabilizados son los enolatos de α -iminoésteres derivados de glicina, principalmente iminas de la benzofenona y ésteres de glicina. Este grupo de dadores ha despertado un enorme interés ya que sus reacciones de adición enantioselectiva conducen a derivados de α -aminoácidos ópticamente activos. Debido a su estrecha relación con los objetivos de este capítulo de la presente Tesis Doctoral, el siguiente apartado recoge de forma más sistemática los precedentes bibliográficos relativos al empleo de α -iminoésteres de glicina (y derivados) en la síntesis enantioselectiva de α -aminoácidos mediante reacción de adición conjugada catalítica asimétrica, destacando la preparación de derivados de ácido glutámico.

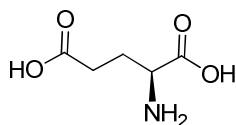
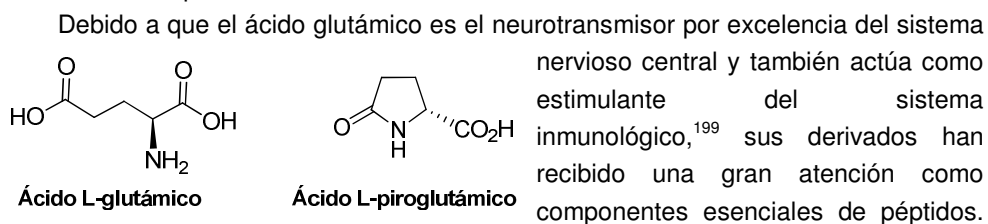
-
193. a) Borths, C. J.; Carrera, D. E.; MacMillan, D. W. C. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 6746. b) Yang, H.; Kim, S. *Synlett*, **2008**, 555. c) Wang, W.; Li, H.; Wang, J.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1637. d) Harada, T.; Yamauchi, T.; Adachi, S. *Synlett* **2005**, 2151.
194. a) Kroidler, B.; Baro, A.; Frey, W.; Christoffers, J. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2660. b) Desmaële, D.; Delarue-Cochin, S.; Cavé, C.; d'Angelo, J.; Morgant, G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2421.
195. Para revisiones bibliográficas recientes, véase: a) Bandini, M.; Eichholzer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608. b) You, S.-L.; Cai, Q.; Zeng, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2190. c) Poulsen, T. B.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2903.
196. Para revisiones bibliográficas sobre reacciones de Michael organocatalíticas, véase: a) Núñez, M. G.; García, P.; Moro, R. F.; Díez, D. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2089. b) Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178. c) Vicario, J. L.; Badia, D.; Carrillo, L. *Synthesis* **2007**, 2065. d) Tsogoeva, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701. e) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713.
197. Para revisiones bibliográficas sobre la reacción de Michael catalizada por complejos metálicos quirales, véase: a) Jautze, S.; Peters, R. *Synthesis* **2010**, 365. b) Ikariya, T.; Murata, K.; Noyori, R. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 393. c) Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Palmieri, A.; Petrini, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 933. d) Comelles, J.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A. *ARKIVOC* **2005**, *IX*, 207. Para ejemplos recientes, véase: e) Larionov, O. V.; Corey, E. J.; *Org. Lett.* **2010**, *12*, 300. f) Nakamura, A.; Lectard, S.; Hashizume, D.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4036. g) Xu, Y.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3246. h) Trost, B. M.; Hitce, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4572.

3.1.3 Iminoésteres de glicina en la síntesis enantioselectiva de α -aminoácidos

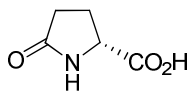
a) Importancia de la síntesis de α -aminoácidos: derivados del ácido glutámico

Dentro del descubrimiento de nuevos medicamentos, las terapias basadas en fármacos de naturaleza peptídica están experimentando un avance espectacular debido a que, en comparación con los fármacos tradicionales, los péptidos ofrecen una menor toxicidad y un grado de especificidad muy superior. Aunque hoy día los fármacos de naturaleza peptídica constituyen sólo un 2% de los productos en el mercado, más del 35% de los nuevos fármacos aprobados por la FDA (*Food and Drug Administration*) en 2007 fueron moléculas biotecnológicas de naturaleza peptídica, y actualmente suponen un 50% de la cartera de negocios de la mayoría de las empresas farmacéuticas. Por ejemplo, este tipo de agentes terapéuticos está implicado en el desarrollo de vacunas contra el cáncer o en los medicamentos de última generación anti-VIH.

La modificación de fármacos peptídicos con aminoácidos no naturales ha resultado clave en el descubrimiento de péptidos con nuevas actividades frente a dianas específicas. Una familia especialmente interesante de aminoácidos no naturales son los α -aminoácidos β -ramificados, ya que la incorporación de un sustituyente en la posición β generalmente introduce importantes restricciones conformacionales que permiten el diseño de entidades peptídicas con una estructura tridimensional predeterminada.¹⁹⁸



Ácido L-glutámico



Ácido L-pirrolutámico

Por otro lado, el ácido pirrolutámico es una forma protegida del glutámico, por lo que constituye un precursor idóneo para la síntesis de diversos derivados del ácido glutámico.²⁰⁰

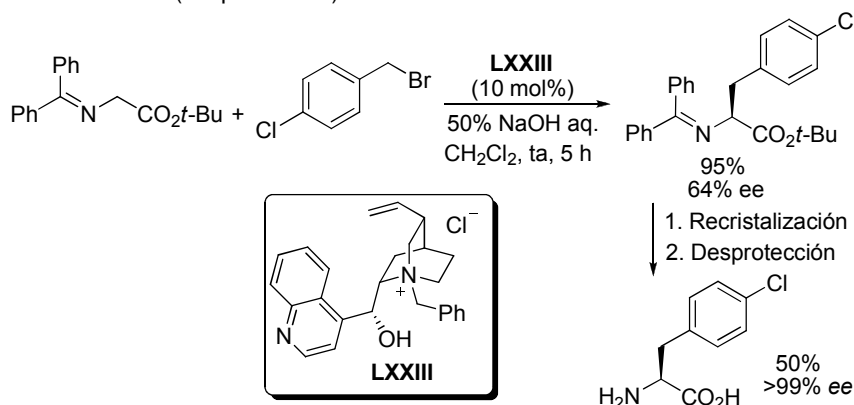
198. a) Vasudev, P. G.; Chatterjee, S.; Shamala, N.; Balaram, P. *Chem. Rev.* **2010**, ASAP. b) Watt, P. M. *Nat. Biotechnol.* **2006**, *24*, 177. c) Hruby, V. J. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4215.

199. Para algunas aplicaciones de derivados de ácido glutámico, véase: a) Kotnik, M.; Humljan, J.; Contreras-Martel, C.; Oblak, M.; Kristan, K.; Hervé, M.; Blanot, D.; Urleb, U.; Gobec, S.; Dessen, A.; Solmajer, T. *J. Mol. Biol.* **2007**, *370*, 107. b) Lu, I. L.; Lee, S. J.; Tsu, H.; Wu, S. Y.; Kao, K. H.; Chien, C. H.; Chang, Y. Y.; Chen, Y. S.; Cheng, J. H.; Chang, C. N.; Chen, T. W.; Chang, S. P.; Chen, X.; Jiaang, W. T. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3271.

200. Para una revisión bibliográfica, véase: Nájera, C.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2245.

b) α -Iminoésteres de glicina como nucleófilos: breve reseña histórica

En 1976, el grupo de Stork describió la alquilación de iminas de ésteres de glicina como método altamente efectivo para la síntesis de derivados de α -aminoácidos en versión racémica.²⁰¹ Posteriormente, el grupo de Dolling fue pionero en el empleo de sales de amonio cuaternarias quirales (derivadas de alcaloides Cinchona) como catalizadores de transferencia de fase en reacciones de alquilación catalítica asimétrica, concretamente, de derivados de indanona.²⁰² Estos dos trabajos sirvieron de inspiración para que en 1989 O'Donnell y col. describieran la primera alquilación enantioselectiva de iminas de glicinato, empleando como sustrato la imina de la benzofenona y el glicinato de *tert*-butilo, y catalizadores derivados de Cinchona o Cinchonidina. Aunque se obtuvieron enantioselectividades moderadas (hasta un 66% ee), fue posible obtener en algunos casos los aminoácidos enantiopuros (>99% ee) tras recristalización (Esquema 3.2).²⁰³



Esquema 3.2

Este primer trabajo desató una intensa actividad investigadora en este campo que ha conducido al desarrollo de métodos altamente eficaces no sólo organocatalíticos, sino también basados en el empleo de ácidos de Lewis quirales, hasta el punto de convertir esta estrategia en una de las más eficaces y fiables para acceder a derivados tanto naturales como no naturales de α -aminoácidos ópticamente activos.²⁰⁴

201. Stork, G.; Leong, A. Y. W.; Touzin, A. M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3491.

202. Dolling, U.-H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446.

203. O'Donnell, M. J.; Bennet, W. D.; Wu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353

204. Para revisiones bibliográficas sobre la síntesis catalítica asimétrica de α -aminoácidos, véase: a) Nájera, C.; Sansano, J. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584. b) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5656. c) Ohfuné, Y.; Shinada, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5127. d) Aurelio, L.; Brownlee, R. T. C.; Hughes, A. B. *Chem. Rev.* **2004**, *104*,

Los derivados de glicina presentan una serie de características que los convierten en sustratos muy atractivos en reacciones de alquilación:

- En condiciones suavemente básicas proporcionan exclusivamente el producto mono-sustituido en la posición α . Esta completa selectividad resulta de la diferencia en la acidez entre el sustrato de partida y el producto monoalquilado final. Por ejemplo, el H_{α} de la imina de la benzofenona del glicinato de etilo es aproximadamente 10^4 veces más ácido que el H_{α} del correspondiente producto α -metilado o α -bencilado (Figura 3.5).²⁰⁵ Esta diferencia de acidez es crucial para el desarrollo con éxito de variantes asimétricas, ya que el nuevo centro estereogénico formado en el producto final no sufre racemización en las condiciones de reacción.

R	pKa (DMSO)
H	18.7
Me	22.8
Bn	23.2

Figura 3.5

- Otra importante ventaja es el fácil acceso a un rango muy amplio de iminas de α -aminoésteres mediante condensación estándar de éstos con un compuesto carbonílico (generalmente benzofenona) o por transiminación.²⁰⁶ Además, la desprotección del grupo imino puede llevarse a cabo en condiciones suaves de reacción tales como medios débilmente ácidos, hidrogenolisis o transiminación, haciendo esta agrupación compatible con numerosos grupos funcionales u otros grupos protectores presentes la molécula.

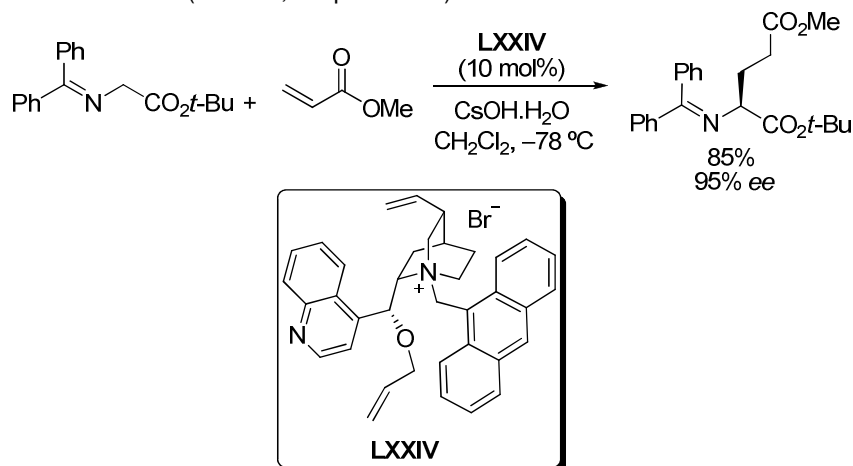
c) *Adición conjugada catalítica asimétrica de iminoésteres de glicina: síntesis de derivados de ácido glutámico*

La adición conjugada catalítica asimétrica de iminas de glicinato a compuestos carbonílicos α,β -insaturados, principalmente acrilatos, constituye una reacción muy versátil y directa para la síntesis de derivados de ácido glutámico.^{204a,b,f,g,206a,207}

-
5823. e) O'Donnell, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506. f) Lygo, B.; Andrews, B. I. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 518. g) Maruoka, K.; Ooi, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3013.
205. O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Bruder, W. A.; Jacobsen, W. N.; Knuth, K.; LeClef, B.; Polt, R. L.; Bordwell, F. G.; Mrozack, S. R.; Cripe, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8520.
206. Para revisiones bibliográficas sobre iminoésteres derivados de glicina, véase: O'Donnell, M. J. *Aldrichim. Acta.* **2001**, *34*, 3. Véase también ref. 204e (O'Donnell, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506).
204. a) Nájera, C.; Sansano, J. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584. b) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5656. f) Lygo, B.; Andrews, B. I. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 518. g) Maruoka, K.; Ooi, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3013.

A continuación se presentan con más detalle los precedentes bibliográficos y la evolución de esta reacción.

El primer ejemplo catalítico asimétrico relativo al empleo de iminas de glicinato en la reacción de adición conjugada fue descrito por el grupo de Corey.²⁰⁸ La reacción entre el *N*-(difenilmetileno)glicinato de *tert*-butilo y acrilato de metilo en presencia de un catalizador de transferencia de fase basado en una sal de amonio quiral derivada de Cinchona condujo al correspondiente derivado de ácido glutámico con elevada inducción asimétrica (95% ee, Esquema 3.3).

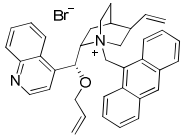
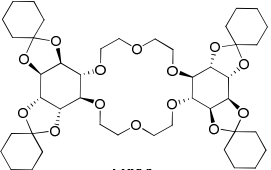
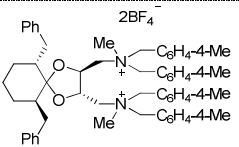
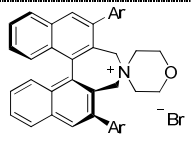
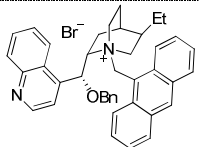


Esquema 3.3

A partir de este primer ejemplo han ido emergiendo un buen número de sistemas catalíticos eficaces para la adición conjugada enantioselectiva de derivados de glicina a acrilatos sencillos. La gran mayoría de estas metodologías explotan la catálisis de transferencia de fase con sales de amonio cuaternarias quirales de naturaleza muy variada. A modo de resumen los métodos basados en organocatálisis descritos hasta la fecha se recogen en la Tabla 3.1.^{209,210,211,212,213}

207. Para la adición conjugada de iminoésteres de glicina y derivados sobre otros aceptores de Michael, véase: Acrilonitrilos: a) Zhang, F.-Y.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1097. Enonas: b) Weber, M.; Jautze, S.; Frey, W.; Peters, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12222. c) Wang, Y.-G.; Kumano, T.; Kano, T.; Maruoka, K.; *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2027. Nitroalquenos: d) Li, Q.; Ding, C.-H.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *Org. Lett.* **2010**, *121*, 1080. Maleimidas: Alba, A.-N. R.; Valero, G.; Calbet, T.; Font-Bardía, M.; Moyano, A.; Rios, R. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9884.
208. Corey, E. J.; Noe, M. C.; Xu, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5347.
209. O'Donnell, M. J.; Delgado, F.; Dominguez, E.; de Blas, J.; Scott, W. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 821.
210. Akiyama, T.; Hara, M.; Fuchibe, K.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. *Chem. Commun.* **2003**, 1734.
211. Shibiguchi, T.; Mihara, H.; Kuramochi, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 794.

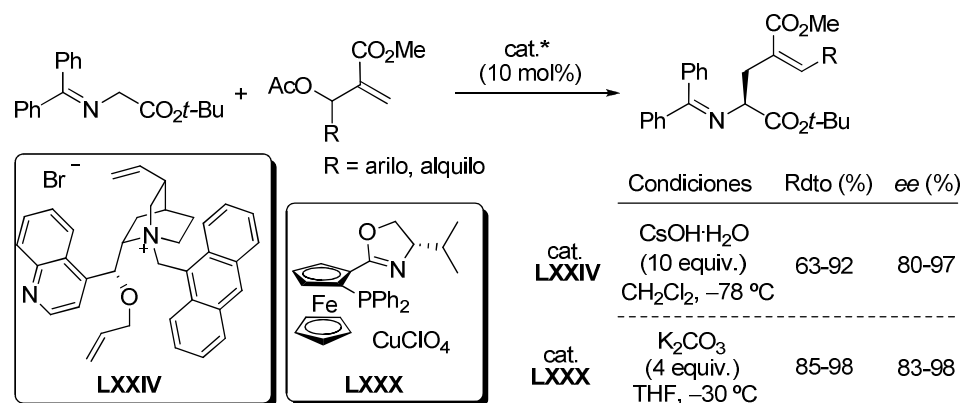
Tabla 3.1 Precedentes de adición conjugada catalítica asimétrica de iminoésteres de glicina sobre acrilatos

Catalizador	x (mol%)	base	R ¹	R ²	R ³	ee (%)	Grupo investigador
 LXXV	10	CsOH·H ₂ O	H	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	89	O'Donnell ²⁰⁹
 LXXVI	20	K <i>t</i> -BuO	H	Et	<i>t</i> -Bu	87	Akiyama ²¹⁰
 LXXVII	10	Cs ₂ CO ₃	H	Bn	Me	88	Shibasaki ²¹¹
 LXXVIII Ar = 3,5-(3,4,5-F ₃ -C ₆ H ₂) ₂ -C ₆ H ₃	1	K ₂ CO ₃	H Me	<i>t</i> -Bu <i>t</i> -Bu	Me Me	97 90	Maruoka ²¹²
 LXXIX	10	KOH	H	<i>t</i> -Bu	Me	98	Lygo ²¹³

212. Kano, T.; Kumano, T.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2023.213. Lygo, B.; Beynon, C.; Lumley, C.; McLeod, M. C.; Wade, C. E. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3363.

Aunque en la mayoría de los casos se han logrado rendimientos e inducciones asimétricas elevadas, incluso en la generación de centros estereogénicos cuaternarios a partir de derivados de alanina, estos métodos requieren generalmente cargas catalíticas elevadas (10-20 mol%) y tiempos de reacción prolongados. Esta baja reactividad limita el alcance estructural en cuanto a la sustitución en el componente aceptor de Michael, quedando éste restringido en todos los casos a acrilatos que no presentan sustitución en la posición β .

Un modo de solventar esta limitación ha consistido en el empleo de acrilatos α -sustituidos con un grupo saliente acetato en la posición alílica (Esquema 3.4). En las condiciones básicas de reacción con el iminoéster, estos sustratos sufren un proceso tándem adición conjugada/eliminación, conduciendo a glutamatos 4-alkilidensustituidos en los que el doble enlace se encuentra conjugado al grupo éster terminal. El grupo de Ramachandran describió un procedimiento general altamente enantioselectivo (80-97% ee) empleando catalizadores quirales de transferencia de fase de tipo Cinchona (**LXXIV**), en combinación con hidróxido de cesio dihidratado.²¹⁴ Más recientemente, el grupo de Hou ha conseguido llevar a cabo la misma reacción empleando como catalizador ácidos de Lewis quirales basados en complejos de Cu^I y ligandos ferrocenilfosfino-oxazolona (**LXXX**), alcanzando niveles de enantioselectividad muy similares a los del caso anterior (Esquema 3.4).²¹⁵



Esquema 3.4

En claro contraste con este nutrido número de ejemplos que emplean aceptores de Michael no sustituidos en la posición reactiva β , una de las principales limitaciones actuales de esta reacción consiste en su aplicación a la preparación de derivados de

214. Ramachandran, P. V.; Madhi, S.; Bland-Berry, L.; Reddy, M. V. R.; O'Donnell, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13450.

215. Chen, C.-G.; Hou, X.-L.; Pu, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2073.

glutámico β -ramificados mediante adición conjugada de iminas de glicinato a sistemas aceptores β -sustituídos. Además de la baja reactividad intrínseca que ofrecen los correspondientes ésteres α,β -insaturados β -sustituídos (crotonatos) en comparación con sus análogos de tipo acrilato, otro obstáculo añadido muy importante es el control de la diastereo- y la enantioselectividad en los dos nuevos centros estereogénicos generados. El empleo de bases fuertes para superar estas dificultades ha demostrado ser incompatible con la obtención de elevadas enantioselectividades en procedimientos catalíticos, y sólo ha tenido éxito con el empleo de auxiliares quirales.²¹⁶

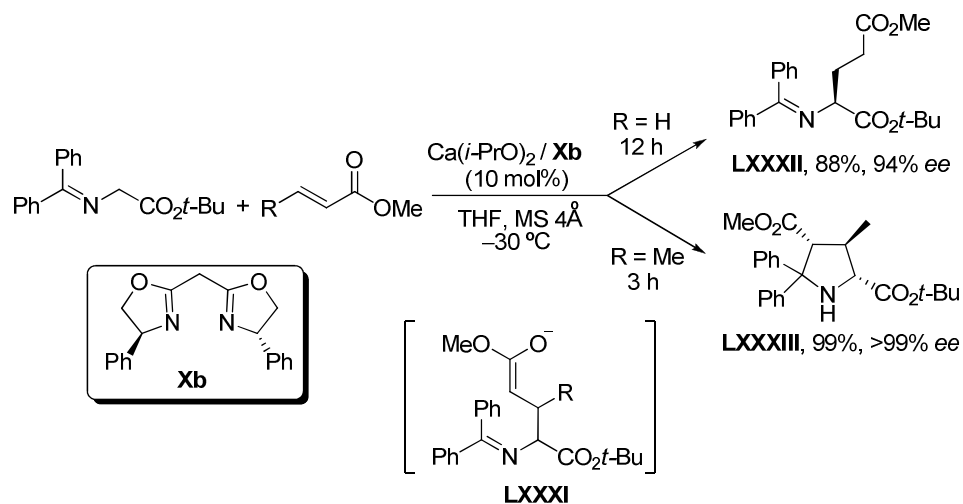
El único ejemplo catalítico asimétrico descrito hasta la fecha de síntesis de derivados de ácido glutámico 3-sustituídos ha sido desarrollado recientemente por el grupo de Kobayashi.²¹⁷ El sistema catalítico formado por complejos quirales de Ca^{II} y ligandos aniónicos de tipo bisoxazolina resultó muy eficaz en la adición conjugada de bases de Schiff de glicinato sobre acrilatos β -sustituídos, obteniéndose los correspondientes glutamatos de forma altamente diastereo- y enantioselectiva. Sin embargo, el curso de la reacción demostró ser muy dependiente de la sustitución tanto en el iminoéster como en el aceptor de Michael. Así la reacción del glicinato de *tert*-butilo derivado de la benzofenona con acrilatos no sustituídos en presencia del complejo $\text{Ca}(i\text{-PrO})_2/\mathbf{Xb}$ (10 mol%) condujo exclusivamente al aducto 1,4 **LXXXII** con excelente rendimiento e inducción asimétrica (Esquema 3.5). En cambio, cuando se empleó como sustrato un acrilato β -sustituído como el crotonato de metilo, la reacción transcurrió muy rápidamente para dar la pirrolidina *endo*-**LXXXIII**, resultante del proceso de cicloadición (3+2), como un único diastereoisómero.¹⁴⁷

Un cuidadoso estudio mecanístico reveló que la reacción transcurre a través de un proceso por etapas, es decir, adición nucleófila para generar el enolato intermedio **LXXXI**, cuya protonación conduce al aducto 1,4 o bien evoluciona mediante una ciclación para dar lugar a la correspondiente pirrolidina.

216. Para una revisión bibliográfica sobre el empleo de auxiliares quirales en esta transformación: a) Soloshonok, V. A. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 341. Para otros ejemplos, véase: b) Soloshonok, V. A.; Cai, C.; Yamada, T.; Ueki, H.; Ohfune, Y.; Hruby, V. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15296. c) Herdeis, C.; Kelm, B. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 217.

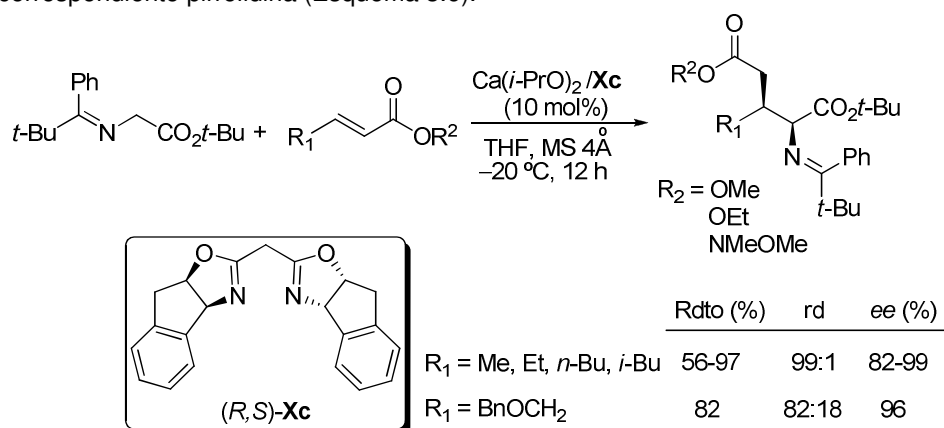
217. Kobayashi, S.; Tsubogo, T.; Saito, S.; Yamashita, Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 807.

147. a) Tsubogo, T.; Saito, S.; Seki, K.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13321. b) Saito, S.; Tsubogo, T.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5364.



Esquema 3.5

El curso de la reacción logró controlarse eficazmente alterando las propiedades estéricas del componente pronucleófilo. Así, el empleo del glicinato de *tert*-butilo derivado de una cetona mucho más voluminosa como la fenil *tert*-butil cetona, permitió obtener exclusivamente los aductos 1,4 con elevadas diastereo- y enantioselectividades al verse dificultada la reacción de ciclación a la correspondiente pirrolidina (Esquema 3.6).²¹⁷



Esquema 3.6

217. Kobayashi, S.; Tsubogo, T.; Saito, S.; Yamashita, Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 807.

Sin embargo, hasta donde nosotros conocemos, el potencial de esta reacción no ha podido extenderse a acrilatos portadores de sustituyentes aromáticos en la posición β ($R^1 = Ar$).

3.2 PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

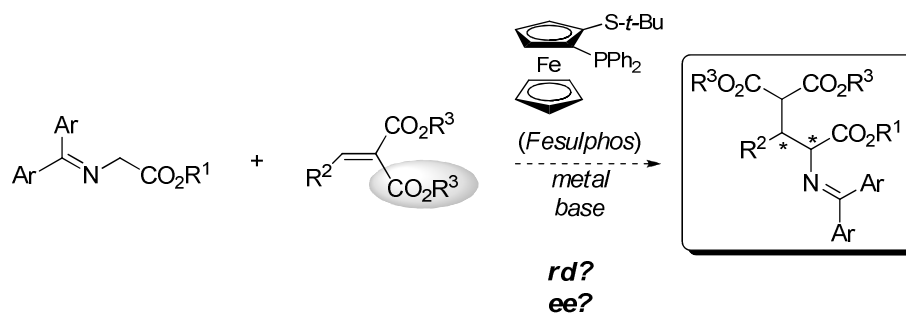
A pesar del avance que ha experimentado la reacción de adición conjugada catalítica asimétrica de derivados de glicina a compuestos carbonílicos α,β -insaturados para la síntesis de derivados de ácido glutámico, aún quedan problemas importantes por resolver.

La mayoría de los sistemas catalíticos descritos emplean catálisis por transferencia de fase quirale. En cambio, los complejos de metales de transición han sido mucho menos explorados a pesar de que han demostrado ser mucho más reactivos y requieren cargas catalíticas inferiores, bajas temperaturas y tiempos de reacción mucho más prácticos.

Por otra parte, en la mayoría de los casos descritos es estrictamente necesario el empleo de cantidades estequiométricas (o exceso) de una base de Brønsted para lograr conversiones elevadas. Sin embargo, conceptualmente, una cantidad catalítica de base debería ser suficiente para completar la reacción.

Por último, a pesar del gran interés de la síntesis de péptidos que contengan α -aminoácidos β -sustituidos de forma diastereo- y enantiocontrolada, tan sólo se ha descrito un precedente relativo a la adición conjugada catalítica asimétrica de iminas de glicinato a compuestos carbonílicos α,β -insaturados β -sustituidos.

Por todo esto, nos planteamos como objetivo fundamental *el desarrollo de un método eficaz de síntesis diastereo- y enantioselectiva de derivados de ácido glutámico y piroglutámico β -ramificados basado en la adición conjugada de iminoésteres de glicina sobre derivados de ésteres α,β -insaturados β -sustituidos. Con el fin de superar la escasa reactividad de este tipo de sustratos, decidimos explorar el uso de olefinas gem-diaclivadas, como alquilidenmalonatos y especies relacionadas* (Esquema 3.7). Hasta la fecha este tipo de sustratos no habían sido estudiados en este proceso.



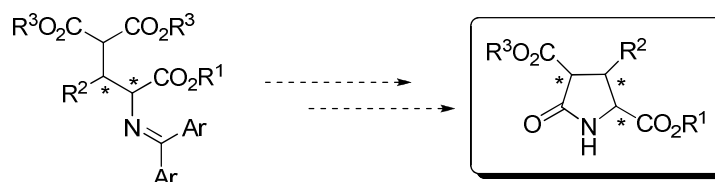
Esquema 3.7

Siguiendo un planteamiento metodológico típico en el desarrollo de procesos de catálisis asimétrica, se cubrirán las siguientes etapas:

- Optimización del sistema catalítico y refinamiento de las condiciones de reacción, poniendo un especial énfasis en reducir al máximo la carga catalítica y emplear cantidades subestequiométricas de base. Ante los buenos resultados logrados en nuestro grupo en reacciones de cicloadición con iminas de glicinato empleando complejos metálicos del ligando Fesulphos, centraremos inicialmente nuestros esfuerzos en este tipo de catalizadores.

- Evaluación del alcance estructural del proceso atendiendo a la sustitución en ambos componentes de la reacción. También se intentará extender el método a otros aceptores de Michael diactivados con el fin de lograr la máxima diversidad estructural.

- Se estudiará también el potencial sintético de los aductos Michael obtenidos. En este sentido, la desprotección de la agrupación imino de los aductos 1,4 debería proporcionar derivados de ácido piroglutámico altamente funcionalizados (Esquema 3.8).



Esquema 3.8

3.3 ADICIÓN CONJUGADA CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE IMINOÉSTERES DE GLICINA SOBRE OLEFINAS *gem*-DIACTIVADAS β -SUSTITUIDAS

3.3.1 Síntesis de las olefinas *gem*-diactivadas

Para que el estudio del alcance estructural con respecto al aceptor de Michael fuera lo más amplio posible era necesario disponer de una gran variedad alquiliden- y benciliden-malonatos. Del mismo modo, era muy interesante evaluar el comportamiento de otras olefinas *gem*-diactivadas con grupos atractores de electrones diferentes a un éster. A continuación se detalla la síntesis se estas especies.

a) Síntesis de alquilidenmalonatos aromáticos

Los bencilidenmalonatos sustituidos en la posición β con anillos aromáticos de diversa naturaleza se prepararon con buenos rendimientos siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía consistente en la reacción de Knoevenagel entre malonatos y el aldehído aromático correspondiente en presencia de TiCl_4 (1.2 equiv) y piridina (1.2 equiv), en THF a temperatura ambiente (Tabla 3.2).²¹⁸

b) Síntesis de bencilidenmalonatos de naturaleza heteroaromática, alquilidenmalonatos y otras olefinas *gem*-diactivadas

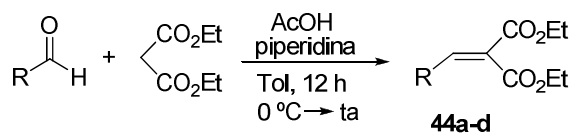
Debido a la presencia de heteroátomos potencialmente coordinantes en los aldehídos heteroaromáticos y a la mayor labilidad de los aldehídos alifáticos enolizables en presencia de ácidos de Lewis fuertes, la síntesis de estos aceptores de Michael también se llevó a cabo por condensación de tipo Knoevenagel, siguiendo un método también descrito en la bibliografía, pero empleando ácido acético y piperidina en tolueno a temperatura ambiente.²¹⁹ La Tabla 3.3 recoge la síntesis de una serie representativa de bencilidenmalonatos heteroaromáticos, que transcurre en general con buenos rendimientos (60-89%), con excepción del derivado con un sustituyente 2-piridilo (36% rdto, entrada 4).

218. Para la síntesis de alquilidenmalonatos aromáticos, véase por ejemplo: Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Gianotti, M.; Perciaccante, R.; Tolomelli, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8657.

219. Para la síntesis de estos sustratos, véase por ejemplo: Schuppan, J.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.* **2004**, 792.

Tabla 3.2. Síntesis de los bencilidenmalonatos **43a-l**

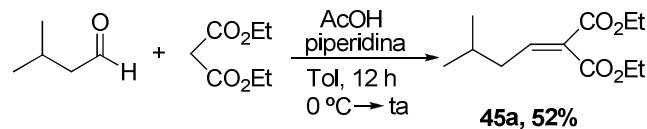
Entrada	Ar	R	Producto	Rdto (%) ^a
1	Ph	Me	43a	78
2	Ph	Et	43b	77
3	Ph	<i>i</i> -Pr	43c	76
4	Ph	<i>t</i> -Bu	43d	81
5	4-BrC ₆ H ₄	Et	43e	96
6	4-CF ₃ C ₆ H ₄	Et	43f	76
7	4-OMeC ₆ H ₄	Et	43g	70
8	2,5-(OMe) ₂ C ₆ H ₄	Et	43h	94
9	2-MeC ₆ H ₄	Et	43i	57
10	2-BrC ₆ H ₄	Et	43j	86
11	2-naftil	Et	43k	67
12	1-naftil	Et	43l	60

^a Rendimiento tras columna cromatográfica.**Tabla 3.3.** Síntesis de los bencilidenmalonatos heteroaromáticos **44a-d**

Entrada	R ₁	Producto	Rdto (%) ^a
1	2-tienil	44a	77
2	2-furil	44b	89
3	3-piridil	44c	60
4	2-piridil	44d	36

^a Rendimiento tras columna cromatográfica.

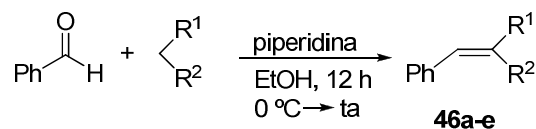
Del mismo modo se preparó el derivado de naturaleza alifática **45a**, portador de un sustituyente *iso*-butilo en la posición β , con un 52% de rendimiento (Esquema 3.9).²¹⁹ El etilidenmalonato de dietilo, que también habíamos planeado utilizar para evaluar el alcance estructural del método, es comercialmente asequible, por lo que no fue necesaria su preparación.



Esquema 3.9

Como última familia de sustratos, se sintetizaron otras olefinas *gem*-diactivadas con grupos atractores de electrones diferentes de éster a partir de benzaldehído y varios nucleófilos 1,3-diactivados con grupos ciano, fosfonato, tioéster o sulfona. Los sustratos **46a-e**, que se encontraban descritos en la bibliografía,²²⁰ se obtuvieron con buenos rendimientos bajo condiciones de reacción similares (50-86% rdto, Tabla 3.4).

Tabla 3.4 Síntesis de otras olefinas *gem*-diactivadas



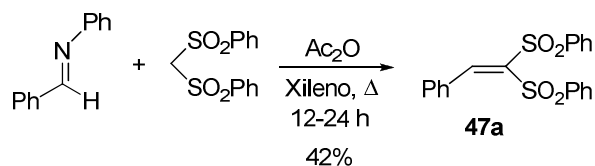
Entrada	R ¹	R ²	Producto	Rdto (%) ^a
1	CN	CN	46a	84
2	PO(OEt) ₂	PO(OEt) ₂	46b	51 ^b
3	COSPh	COSPh	46c	86
4	CN	CO ₂ Et	46d	50 ^c
5	PO(OEt) ₂	CO ₂ Et	46e	72 ^{b,c}

^a Rendimiento tras columna cromatográfica. ^b Se empleó TiCl₄ (1 equiv.) y THF como disolvente. ^c Rendimiento para el aducto de configuración *E*.

219. Para la síntesis de estos sustratos, véase por ejemplo: Schuppan, J.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.* **2004**, 792.

220. Para la síntesis de los sustratos **46a**, **46c** y **46d**, véase: Guo, K.; Thompson, M. J.; Chen, B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6999. Para la síntesis de **46b** y **46e**, véase: Takagi, R.; Hashizume, M.; Nakamura, M.; Begum, S.; Hiraga, Y.; Kojima, S.; Ohkata, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **2002**, 179.

Por otro lado, la síntesis del 1,1-bis(sulfonil)estireno **47a** se realizó siguiendo el procedimiento bibliográfico consistente en la reacción entre el bis(fenilsulfonil)metano y la (*E*)-*N*-bencilidenanilina en presencia de anhídrido acético y a reflujo en xileno. La posterior eliminación del disolvente y trituración del crudo de reacción con una mezcla éter/hexano condujo a **47a** puro con un 42% de rendimiento (Esquema 3.10).²²¹



Esquema 3.10

3.3.2 Optimización de las condiciones de reacción

Para los estudios de optimización del sistema catalítico elegimos como reacción modelo la adición del *N*-(difenilmetileno)glicinato de metilo (**48a**)²²² al bencilidenmalonato de dietilo (**43b**). Teniendo en cuenta los buenos resultados previos de los complejos metálicos de ligandos Fesulphos en la reacción 1,3-dipolar con iminoésteres de glicina, comenzamos explorando complejos de Ag^I y Cu^I del ligando Fesulphos **1a** como ácido de Lewis quiral en combinación con diferentes bases, obteniéndose los resultados recogidos en la Tabla 3.5.

Los primeros resultados en las condiciones típicas de cicloadición 1,3-dipolar, es decir, en presencia de una cantidad subestequiométrica de Et₃N (20 mol%) en THF a temperatura ambiente, no fueron muy alentadores al no observarse reacción tras 12 h, con independencia de la sal metálica utilizada (entradas 1 y 2). El uso de una base más fuerte como el Na₂CO₃, en este caso en exceso (2 equiv), permitió detectar el producto de adición conjugada en la mezcla de reacción, pero con conversiones muy bajas (<15%, entradas 3 y 4). Afortunadamente, el empleo de una base más soluble como K₂CO₃ (2 equiv) dio lugar al producto de adición conjugada **49**²²³ con conversión completa en 5 h en la reacción catalizada por el sistema Cu^I-Fesulphos. Este sistema catalítico proporcionó además excelentes niveles de diastereo- (*sin/anti* = 93:7) y enantiocontrol (96% *ee*, entrada 5). En idénticas condiciones el proceso

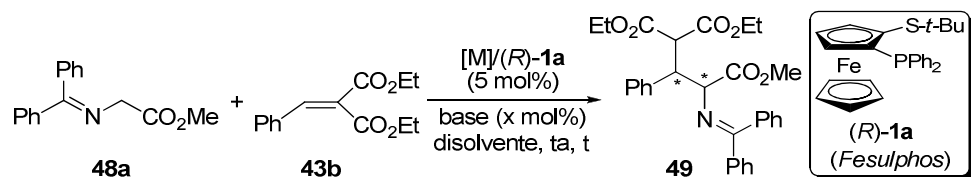
221. Para la síntesis del 1,1-bis(sulfonil)etilenos **47a**, véase: Ziegler, E.; Rűf, W.; Zwainz, J. G. *Z. Naturforsch., B: Anorg. Chem., Org. Chem.* **1975**, 30b, 755.

222. La síntesis del sustrato **48a** se detalla en el capítulo 4.

223. El aducto **49** se aisló como mezcla de diastereoisómeros *sin/anti* tras purificación en columna cromatográfica. Ambos diastereoisómeros presentaron valores idénticos de R_f en TLC empleando distintos eluyentes.

catalizado por Ag^{I} -Fesulphos condujo a **49** con inferior reactividad (90% conversión tras 12 h) y estereoselectividad (*sin/anti* = 87:13, 76% *ee*, entrada 6).

Tabla 3.5 Estudios preliminares de optimización del sistema catalítico



Entrada	[M]	base (x mol%)	Disolv.	t (h)	conv. (%) ^a	Rdto (%) ^b	<i>sin:anti</i> ^a	<i>ee</i> (%) ^c
1	Cu^{I}	Et_3N (20)	THF	12	0	-	-	-
2	Ag^{I}	Et_3N (20)	THF	12	0	-	-	-
3	Cu^{I}	Na_2CO_3 (200)	THF	12	<15	-	-	-
4	Ag^{I}	Na_2CO_3 (200)	THF	12	<15	-	-	-
5	Cu^{I}	K_2CO_3 (200)	THF	5	100	82	93:7	96
6	Ag^{I}	K_2CO_3 (200)	THF	12	90	68	87:13	76
7	Cu^{I}	K_3PO_4 (200)	THF	12	80	45	88:12	60
8	Cu^{I}	K_2CO_3 (200)	CH_2Cl_2	5	100	70	85:15	95
9	Cu^{I}	K_2CO_3 (200)	Tolueno	12	<10	-	-	-
10	Cu^{I}	K_2CO_3 (200)	CH_3CN	12	25	-	82:18	-

Cu^{I} = $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$; Ag^{I} = AgOAc . ^a Determinado por ^1H RMN en el crudo de reacción. ^b Rendimiento de la mezcla diastereomérica tras columna cromatográfica. ^c Determinado por HPLC quiral (isómero *sin*).

La reacción en presencia de K_3PO_4 (2 equiv) mostró una reactividad bastante inferior a la observada con K_2CO_3 , además de niveles poco prácticos de diastereoselectividad e inducción asimétrica (entrada 7).²²⁴

Un pequeño estudio de disolventes (entradas 8-10) permitió confirmar el THF como disolvente óptimo. La reacción en CH_2Cl_2 produjo resultados sensiblemente inferiores en cuanto a reactividad y estereoselectividad (entrada 8),²²⁵ mientras que el

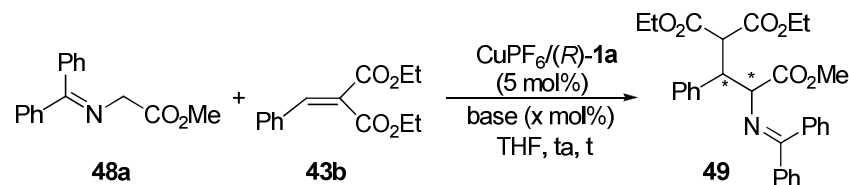
224. Una base más fuerte como *Kt*-BuO proporcionó el derivado **49** con buen rendimiento (72%) y diastereoselectividad moderada (*sin/anti* = 76:24), pero con inducción asimétrica nula (0% *ee*), probablemente debido a que en estas condiciones la reacción no catalizada compite eficazmente con la catalizada por el complejo Cu^{I} -Fesulphos.

225. En el caso de la reacción con K_2CO_3 (2 equiv) en CH_2Cl_2 se constató nuevamente la superioridad como catalizador del complejo Fesulphos/ $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (Tabla 3.5,

tolueno o el acetonitrilo no resultaron adecuados ya que proporcionaron conversiones muy bajas (entradas 9 y 10).

Con un sistema catalítico altamente eficaz en la mano, afrontamos a continuación el reto de llevar a cabo la reacción en condiciones de transferencia de protón, es decir, utilizando una cantidad subestequiométrica de base. En este sentido, los resultados anteriores sugerían que la solubilidad de la base juega un papel muy importante en la generación catalítica del enolato nucleófilo. De acuerdo con esta hipótesis, decidimos evaluar bases más solubles en la reacción modelo entre **48a** y **43b** (Tabla 3.6).

Tabla 3.6 Reacción en presencia de cantidad catalítica de base



Entrada	base (x mol%)	t (h)	Conv (%) ^a	Rdto (%) ^b	<i>sin:anti</i> ^a	<i>ee</i> (%) ^c
1	Cs ₂ CO ₃ (20)	4	100	85	96:4	95
2	NBu ₄ OBz (20)	12	70	-	82:18	-
3	(NBu ₄) ₃ PO ₄ (20)	12	85	71	93:7	95
4	NEt ₄ HCO ₃ (20)	4	100	72	95:5	96

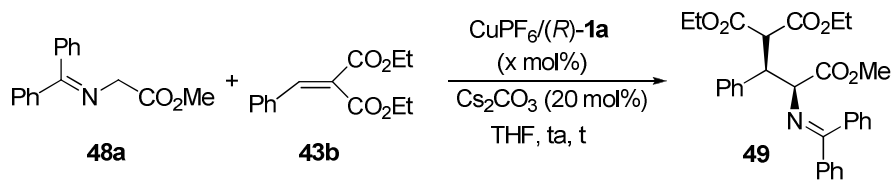
^a Determinado por ¹H RMN en el crudo de reacción. ^b Rendimiento de la mezcla diastereomérica tras columna cromatográfica. ^c Determinado por HPLC quiral (isómero *sin*).

El uso de Cs₂CO₃ en cantidad catalítica (20 mol%) resultó muy eficaz, aislándose el correspondiente derivado de ácido glutámico **49** con buen rendimiento (85%) tras 4 h de reacción, sin que se vieran afectados los excelentes niveles de diastereo- (*sin/anti* = 96:4) y enantioselectividad (95% *ee*, entrada 1). También se evaluaron bases orgánicas,²²⁶ compuestas por un catión amonio y un anión básico, encontrándose que todas ellas permitían llevar a cabo la reacción en cantidades subestequiométricas (20 mol%) con buenas conversiones (entradas 2-4). Sin embargo, sólo el bicarbonato de tetraetilamonio (NEt₄HCO₃) demostró ser una

entrada 8) frente al Fesulphos/AgOAc (90% conversión tras 12 h, 68% rdto, *sin/anti* = 66:34, 85% *ee*).

226. Debido a su naturaleza, este tipo de bases son altamente solubles en disolventes orgánicos. Para su empleo en otras transformaciones, véase: Yang, C.-T.; Fu, Y.; Huang, Y.-B.; Yi, J.; Guo, Q.-X.; Liu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7398.

alternativa comparable al Cs_2CO_3 , proporcionando niveles similares de reactividad y estereocontrol (entrada 4). En cualquier caso, se eligió la combinación de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6/\mathbf{1a}$ (5 mol%) con Cs_2CO_3 (20 mol%) como sistema catalítico óptimo al observarse una reacción más limpia, conduciendo al producto **49** con un rendimiento superior. En estas condiciones se comprobó que la carga catalítica podía reducirse a la mitad (2.5 mol%), obteniéndose valores elevados de diastereo- y enantiocontrol, aunque con un ligero descenso de la reactividad (71% rdto tras 12 h de reacción, Esquema 3.11).



x (mol%)	t (h)	Rdto (%) ^a	sin:anti ^b	ee (%) ^c
5	4	85	96:4	95
2.5	12	71	94:6	91

^a Rendimiento de la mezcla diastereomérica tras columna cromatográfica. ^b Determinado por ¹H RMN en el crudo de reacción. ^c Determinado por HPLC quiral (isómero *sin*).

Esquema 3.11

Con objeto de comprobar si la elevada eficacia mostrada por el sistema Cu^{I} -Fesulphos podía superarse, se estudió el efecto de otros complejos metálicos quirales que habían demostrado ser altamente eficaces en otras reacciones de adición conjugada (Tabla 3.7). Así, se evaluaron en la reacción modelo entre **48a** y **43b** una gran variedad de ácidos de Lewis quirales formados por combinación de sales de Cu^{I} , Cu^{II} , Ca^{II} , y Ag^{I} y ligandos quirales de estructuras muy diversas como bisoxazolininas (**Xb**), fosfino-oxazolininas (**LXXXV**), difosfinas de naturaleza biarílica y quiralidad axial (**LXX**, **LXV**, **LXXXIV**) o difosfinas de estructura ferrocénica con quiralidad planar y central (**XXX-XXXI**). En general todos los sistemas catalíticos examinados proporcionaron resultados claramente inferiores a los obtenidos con el ligando Fesulphos. Únicamente la combinación Josiphos (**XXIX**)/ $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$, condujo a niveles elevados de reactividad (71% rdto tras 2 h), diastereoselectividad (*sin/anti* = 85:15) e inducción asimétrica (87% ee), si bien sensiblemente por debajo de los valores ofrecidos por el sistema Fesulphos- Cu^{I} .

Estos resultados confirman de nuevo la gran eficacia del sistema catalítico Fesulphos-Cu en las reacciones de adición y cicloadición^{111,112} enantioselectivas de α -iminoésteres.

Tabla 3.7 Estudio comparativo con otros sistemas catalíticos

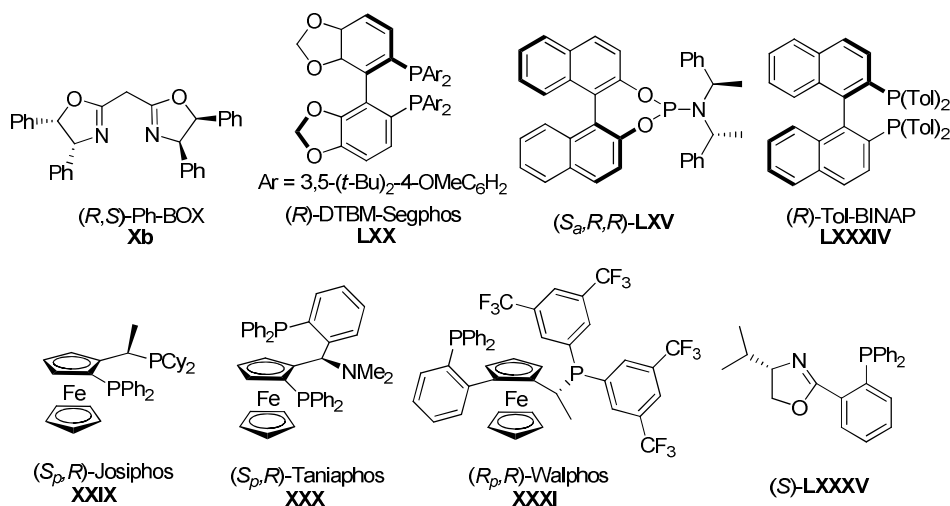
Reaction scheme: **48a** + **43b** $\xrightarrow[\text{THF, ta, t}]{\text{[M]/L* (5 mol%), Cs}_2\text{CO}_3 (20 \text{ mol}\%)}$ **49**

Entrada	[M]	L*	t (h)	conv. (%) ^a	Rdto (%) ^b	sin/anti ^a	ee (%) ^c
1	Cu(OTf) ₂	Xb	12	-	-	-	-
2	Ca(<i>i</i> PrO) ₂	Xb	12	-	-	-	-
3	AgOAc	LXX	12	30	-	74:26	-
4	CuPF ₆ ^d	LXX	12	31	-	75:25	-
5	CuPF ₆ ^d	LXV	12	85	-	70:30	-
6	CuPF ₆ ^d	LXXXIV	12	85	56	91:9	55
7	CuPF ₆ ^d	XXIX	2	100	71	85:15	87
8	CuPF ₆ ^d	XXX	12	30	-	76:24	-
9	CuPF ₆ ^d	XXXI	12	42	-	77:23	-
10	CuPF ₆ ^d	LXXXV	2	100	93	93:7	36

^a Determinado por ¹H RMN en el crudo de reacción. ^b Rendimiento de la mezcla diastereomérica tras columna cromatográfica. ^c Determinado por HPLC (isómero *sin*). ^d Cu(CH₃CN)₄PF₆

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

112. Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Martín-Matute, B.; Cossío, F. P.; Carretero, J. C. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6587.



3.3.3 Generalidad de la adición conjugada de alquilidenmalonatos: Síntesis enantioselectiva de derivados de ácido glutámico

A continuación nos propusimos establecer el alcance estructural y las limitaciones del método. Iniciamos este estudio analizando el comportamiento de una amplia gama de bencilidenmalonatos con sustituyentes electrodonadores o electroattractores en las posiciones *orto*-, *meta*- o *para*- del anillo aromático (sustratos **43**, Tabla 3.8). En todos los casos se obtuvieron los correspondientes derivados de glutámico β -sustituídos de configuración *sin* con buenos rendimientos y excelentes diastereoselectividades (*sin/anti* = 92:8-98:2) e inducciones asimétricas (90-97% ee).²²⁷

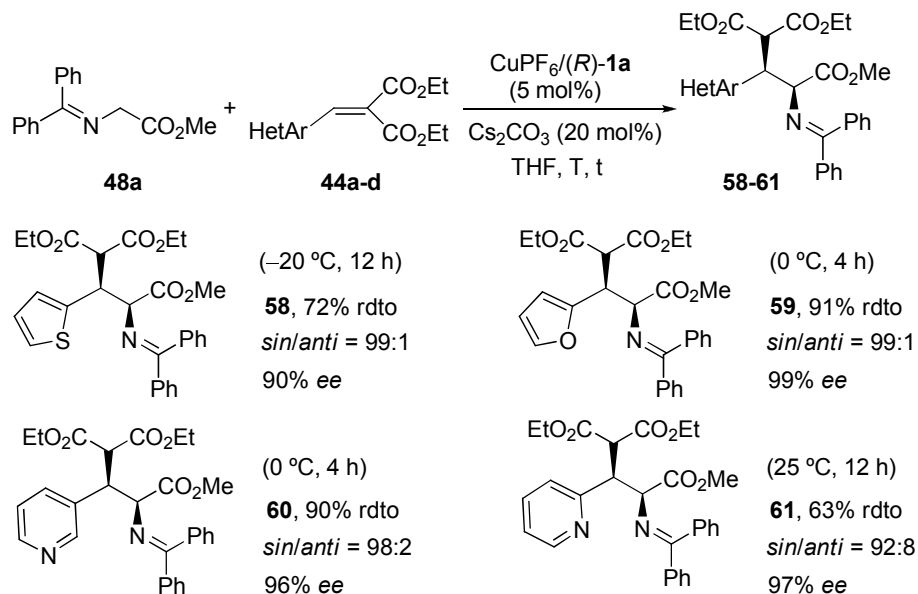
227. Las mezclas de los aductos de configuración *sin* y *anti* derivados de ácido glutámico **49-57** no pudieron ser separados mediante cromatografía en columna, obteniéndose como mezclas de diastereoisómeros.

Tabla 3.8 Alcance estructural: adición conjugada enantioselectiva de bencilidenmalonatos

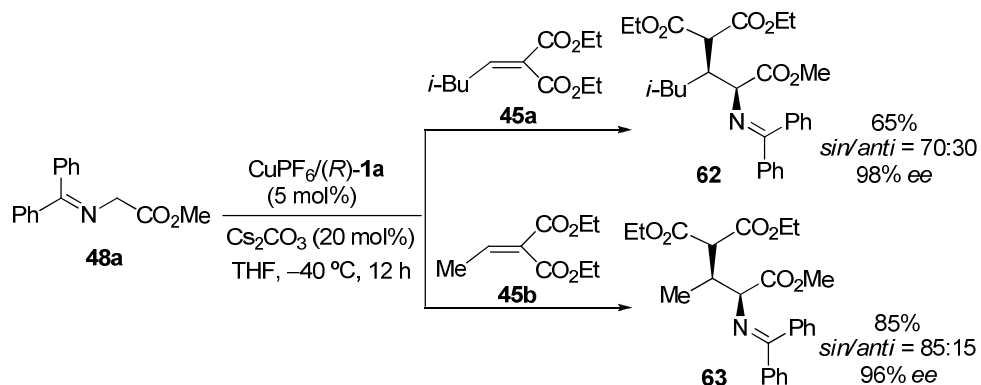
Entrada	Sustrato	R	Prod.	T (°C) / t (h)	Rdto. (%) ^a	<i>sin:anti</i> ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1	43b	Ph	49	25 / 4	85	96:4	95
2	43e	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	50	0 / 6	73	97:3	96
3	43f	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	51	0 / 6	74	97:3	95
4	43g	<i>p</i> -OMeC ₆ H ₄	52	0 / 8	81	96:4	96
5	43h	2,5-(OMe) ₂ C ₆ H ₄	53	0 / 8	53	92:8	90
6	43i	<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	54	25 / 6	74	96:4	93
7	43j	<i>o</i> -BrC ₆ H ₄	55	0 / 6	79	98:2	96
8	43k	2-naftil	56	0 / 6	70	97:3	93
9	43l	1-naftil	57	0 / 7	77	96:4	97

^a Rendimiento de la mezcla diastereomérica tras columna cromatográfica. ^b Determinado por ¹H RMN en el crudo de reacción. ^c Determinado por HPLC (isómero *sin*).

Este procedimiento es también aplicable a bencilidenmalonatos de naturaleza heteroaromática, alcanzándose valores similarmente elevados de reactividad y estereocontrol (*sin/anti* = 92:8–99:1 y 90–99% *ee*, Tabla 3.9), incluso para sustratos particularmente difíciles como los portadores de grupos básicos 2-piridilo y 3-piridilo (aductos **60** y **61**). Este resultado es especialmente destacable teniendo en cuenta que los catalizadores de cobre no suelen ser compatibles con sustratos que presentan sustituyentes piridilo o grupos relacionados con nitrógenos básicos, debido a su alta afinidad por el átomo de cobre.

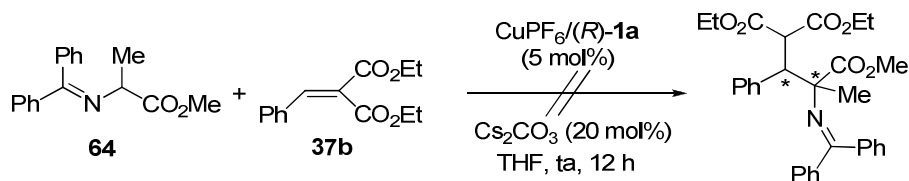
Tabla 3.9 Alcance estructural: bencilidenmalonatos heteroaromáticos

Los alquidenmalonatos **45** también participaron eficazmente en la reacción, proporcionando los correspondientes derivados de glutámico β -alquil-sustituidos **62** y **63** con elevadas inducciones asimétricas (96-98% *ee*), aunque con diastereoselectividades *sin/anti* significativamente inferiores (Esquema 3.12).

**Esquema 3.12**

Desafortunadamente, el intento de sintetizar derivados de ácido glutámico portadores de centros cuaternarios en la posición α resultó fallido, al no observarse

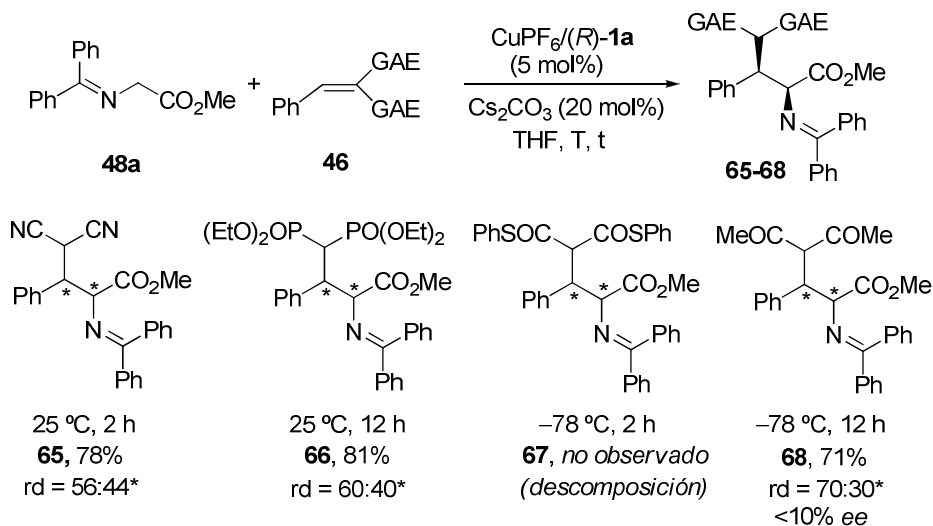
reacción entre el iminoéster de alanina (**64**) y **43b** bajo las condiciones de reacción optimizadas (Esquema 3.13).



Esquema 3.13

3.3.4 Extensión de la metodología a otros aceptores *gem*-diactivados

Ante la alta reactividad y estereocontrol alcanzados en la reacción con alquilidemalonatos, decidimos extender esta metodología a aceptores de Michael diactivados con otros grupos atradores de electrones tales como ciano (**46a**), fosfonato (**46b**), tioéster (**46c**) o cetona. Los resultados de la adición conjugada del iminoéster **48a** a estos sustratos en las condiciones optimizadas se muestran en el Esquema 3.14.



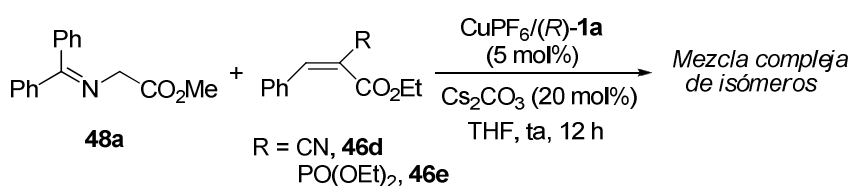
* Asignación estereoquímica no determinada

Esquema 3.14

La reacción con el bencilidenedimalonitrilo **46a** se completó en tan sólo 2 h a temperatura ambiente, aislándose el correspondiente aducto **65** con buen rendimiento (78%) pero con un nivel de diastereoselectividad muy bajo (rd = 56:44). De manera similar, la adición de Michael sobre el correspondiente bis(fosfonato) **46b**

también transcurrió con pobre diastereocontrol (rd = 60:40). Por otra parte, el bencilidentiomalonato **46c** demostró ser incompatible con las condiciones de reacción, observándose únicamente productos de descomposición en el crudo de reacción, incluso a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La bencilidenpropanodiona condujo al producto **68** con buen rendimiento y diastereoselectividad moderada (rd = 70:30), aunque desafortunadamente se observó una inducción asimétrica prácticamente nula (<10% ee para el isómero mayoritario).

Del mismo modo, también se exploraron en esta reacción aceptores de Michael con dos grupos atractores de electrones distintos (**46d-e**), que presentan la dificultad añadida de que generan un nuevo centro estereogénico en una posición relativamente lejana al carbono nucleófilo. Estos sustratos condujeron a mezclas de reacción muy complejas con formación de los cuatro isómeros posibles (Esquema 3.15).



Esquema 3.15

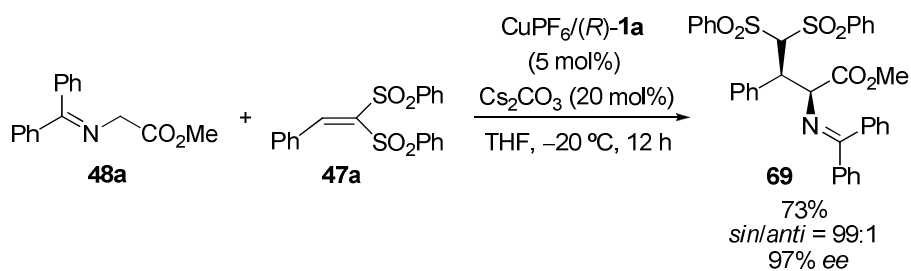
♦ *1,1-Bis(sulfonil)etilenos como aceptores de Michael*

Los 1,1-bis(sulfonil)etilenos son un tipo de aceptores de Michael altamente reactivos que han encontrado importantes aplicaciones en reacciones de adición conjugada.²²⁸ Además, la gran variedad de posibilidades que ofrece el grupo sulfonilo para su transformación posterior²²⁹ convierte a este tipo de vinil sulfonas en unos sustratos particularmente versátiles.

En claro contraste con los alquenos evaluados en el Esquema 3.12, la reacción del iminoéster **48a** con el bis(sulfonil)estireno **47a** condujo limpiamente al correspondiente aducto **69** con buen rendimiento (73%) y excelente diastereoselectividad (*sin/anti* = 99:1) y enantioselectividad (97% ee, Esquema 3.16).

228. Para el uso de este tipo de sustratos en adiciones conjugadas: a) Sulzer-Mossé, S.; Alexakis, A.; Mareda, J.; Bollet, G.; Bernardinelli, G.; Filinchuk, Y. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 320. b) Landa, A.; Maestro, M.; Masdeu, C.; Puente, A.; Vera, S.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1562. c) Zhu, Q.; Lu, Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4803.

229. Para una revisión bibliográfica reciente sobre transformaciones del grupo sulfonilo: a) Nielsen, M.; Jacobsen, C. B.; Holub, N.; Paixão, M. W.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2668. Para métodos de eliminación del grupo sulfonilo, véase: a) Lee, G. H.; Youn, I. K.; Choi, E. B.; Lee, H. K.; Yon, G. H.; Yang, H. C.; Pak, C. S. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1263. b) Nájera, C.; Yus, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10547.

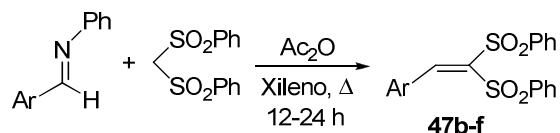


Esquema 3.16

El excelente comportamiento de la bisulfona **47a** nos impulsó a preparar una serie de bis(sulfonil)estirenos²²¹ con sustituyentes aromáticos²³⁰ de distinta naturaleza electrónica y estérica, con objeto de establecer la generalidad de esta reacción.

Los sustratos **47b-f** se prepararon con buenos rendimientos por reacción entre el bis(sulfonil)metano y las correspondientes aldiminas aromáticas siguiendo el mismo procedimiento general empleado para la síntesis del derivado original **47a**, comentado al inicio del presente capítulo (Tabla 3.10).

Tabla 3.10 Síntesis de 1,1-bis(sulfonil)etilenos 2-aril-sustituídos



Entrada	Ar	Producto	Rdto (%)
1	4-FC ₆ H ₄	47b	61
2	4-OMeC ₆ H ₄	47c	56
3	2-MeC ₆ H ₄	47d	50
4	2-naftil	47e	43
5	2-furil	47f	66

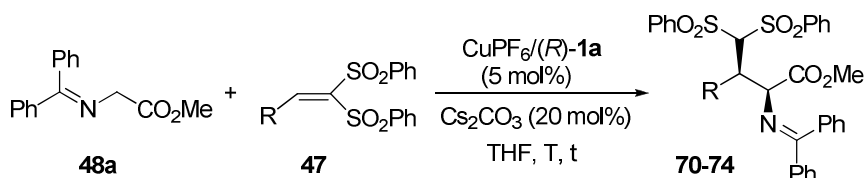
Como se muestra en la Tabla 3.11, estas bisulfonas **47b-f** reaccionaron eficazmente con el iminoéster **48a** en las condiciones optimizadas, conduciendo a los aductos deseados **70-74** con buenos rendimientos (65-81%) y excelentes

221. Ziegler, E.; Rűf, W.; Zwainz, J. G. *Z. Naturforsch, B: Anorg. Chem., Org. Chem.* **1975**, *30b*, 755.

230. La síntesis de bis(sulfonil)etilenos portadores de sustituyentes alifáticos no pudo lograrse debido a la baja estabilidad de este tipo de vinil sulfonas, que evolucionan espontáneamente a las correspondientes alil sulfonas.

diastereoselectividades (*sin/anti* \geq 95:5) e inducciones asimétricas (94-97% *ee*), muy similares a las obtenidas con la bisulfona modelo **47a**.²³¹ La única excepción a esta tendencia se observó con el sustrato **47d**, con un sustituyente voluminoso *o*-tolilo, cuyo producto de adición **72** se aisló con valores de diastereo- y enantiocontrol ligeramente inferiores (entrada 3).

Tabla 3.11 Adición conjugada enantioselectiva de 1,1-bis(sulfonil)etilenos



Entrada	Sustrato	R	Producto	T (°C) / t (h)	Rdto (%) ^a	<i>sin:anti</i> ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1	47b	4-FC ₆ H ₄	70	-20 / 12	74	95:5	95
2	47c	4-OMeC ₆ H ₄	71	-40 / 16	65	95:5	95
3	47d	2-MeC ₆ H ₄	72	-40 / 16	70	85:15	89
4	47e	2-naftil	73	-40 / 24	81	99:1	94
5	47f	2-furil	74	-20 / 12	79	98:2	95

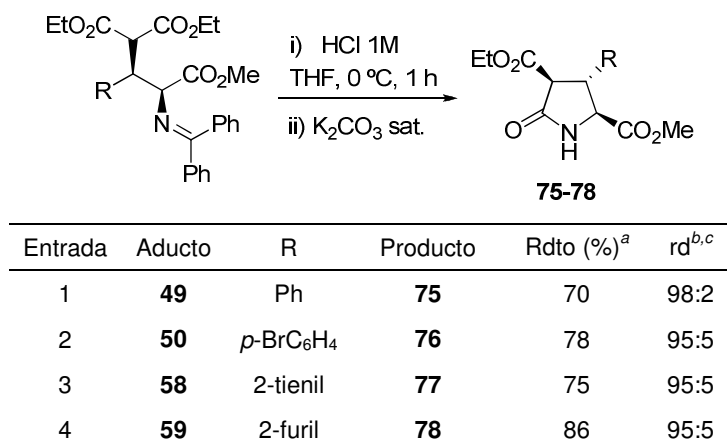
^a Rendimiento del aducto *sin* tras columna cromatográfica. ^b Determinado por ¹H RMN en el crudo de reacción. ^c Determinado por HPLC (isómero *sin*).

3.3.5 Aplicaciones sintéticas

Para demostrar la versatilidad sintética de los derivados de α -aminoácidos β -ramificados obtenidos se llevaron a cabo diversas transformaciones.

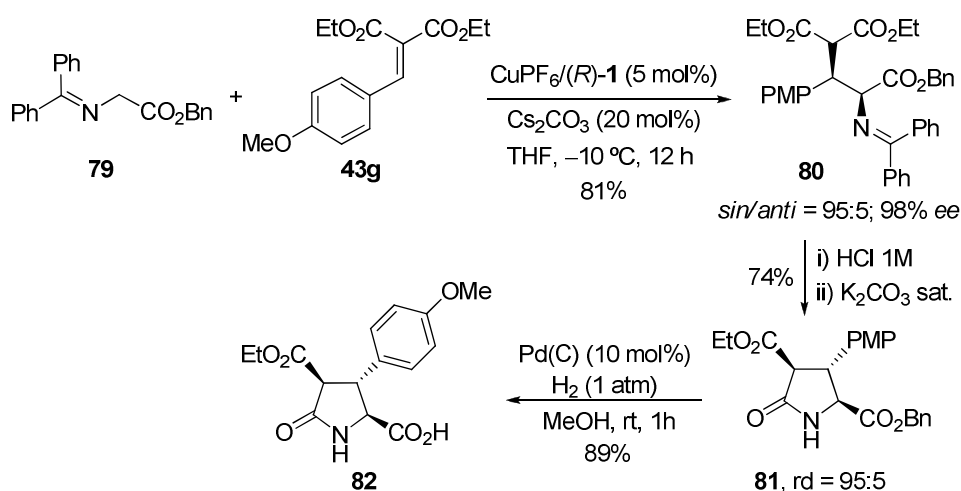
En primer lugar, los derivados de ácido glutámico β -sustituídos **49-50** y **58-59** se transformaron fácilmente en los correspondientes *trans,trans*-piroglutamatos funcionalizados **75-78** por desprotección de la función imino en medio débilmente ácido y posterior lactamización espontánea de la amina libre generada tras neutralización (Tabla 3.12). Es interesante destacar que en la etapa de ciclación se genera un nuevo centro estereogénico en C _{α} con casi completo diastereocontrol, correspondiente a la formación de la 2-pirrolidinona termodinámicamente más estable con los tres sustituyentes en disposición relativa *trans*. En los cuatro casos estudiados, estas 2-pirrolidinonas se obtuvieron con buen rendimiento (70-86%).

231. En estos casos, los diastereoisómeros mayoritarios de configuración *sin* pudieron aislarse puros tras purificación en columna cromatográfica.

Tabla 3.12 Síntesis de piroglutamatos sustituidos

^a Rendimiento de la mezcla diastereomérica tras columna cromatográfica.
^b Determinado por ¹H RMN en el crudo de reacción. ^c Relación de diastereoisómeros *trans/cis* en posición α.

Sin embargo, para que estos derivados de ácido piroglutámico puedan aplicarse a la síntesis de péptidos sería conveniente que tuvieran los dos grupos ésteres ortogonalmente protegidos. Para solucionar este problema llevamos a cabo la reacción de adición conjugada utilizando la imina de benzofenona del glicinato de bencilo (**79**), ya este grupo éster puede desprotegerse selectivamente en presencia de un éster etílico (Esquema 3.17). Cuando el derivado **79** se sometió a la reacción con el bencilidenmalonato *p*-metoxifenil-sustituido **43g** se obtuvieron resultados totalmente referibles a los proporcionados por el α-aminoéster metílico **48a**, aislándose el correspondiente producto ortogonalmente protegido **80** con un 81% de rendimiento y excelente stereocontrol (*sin/anti* = 95:5, 98% *ee*). Este aducto se transformó en el diéster derivado de piroglutámico **81** en las condiciones anteriores de hidrólisis /ciclación. La desprotección selectiva del éster bencilico de **81** se logró fácilmente utilizando las condiciones típicas de hidrogenolisis (H₂, Pd⁰) para dar el correspondiente ácido carboxílico **82** (rendimiento global del 63% desde el aducto acíclico **80**, Esquema 3.17).



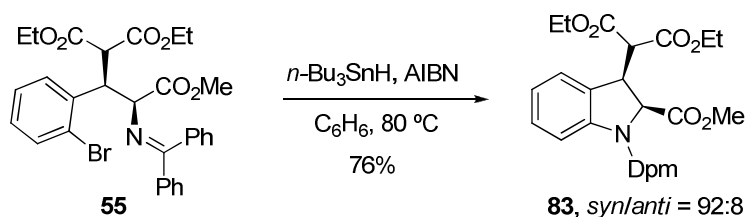
Esquema 3.17

Por otro lado, la presencia de un sustituyente aromático adecuadamente funcionalizado en posición β también ofrece opciones interesantes para la transformación de estos aductos 1,4 en heterociclos nitrogenados de gran valor sintético. Por ejemplo, el derivado sustituido con un grupo *orto*-bromofenilo **55** se sometió a una reacción de ciclación radicalica para dar la correspondiente indolina 2,3-disustituida ópticamente activa **83** con un 76% de rendimiento y elevada diastereoselectividad ($\text{sin/anti} = 92:8$, Esquema 3.18). En presencia de $n\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$, el radical aromático generado tras ruptura homolítica del enlace C–Br sufre una ciclación sobre el nitrógeno imínico,²³² formándose la indolina **83** que queda protegida con un grupo *N*-benzhidrido (*N*-Dpm, Dpm = difenilmetano). Esta metodología es potencialmente aplicable a la síntesis enantioselectiva de productos naturales,²³³ ya que la unidad estructural de indolina se encuentra presente en una gran variedad de alcaloides y productos bioactivos.²³⁴

232. Esta metodología ha sido descrita en su versión racémica: a) Viswanathan, R.; Smith, C. R.; Prabhakaran, E. N.; Johnston, J. N. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3040. b) Viswanathan, R.; Mutnick, D.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7266.

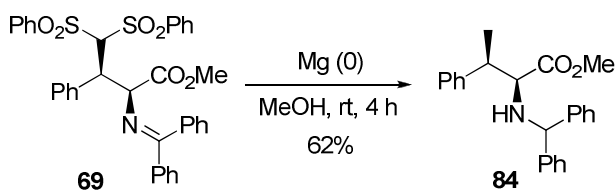
233. Para la aplicación de esta estrategia, en su versión racémica, a la síntesis del producto natural *Ambiguina G*, véase: Chandra, A.; Viswanathan, R.; Johnston, J. N. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5027.

234. Para algunos ejemplos sobre estructuras indolínicas presentes en productos biológicamente activos, véase: A) Gan, Z.; Reddy, P. T.; Quevillon, S.; Couve-Bonnaire, S.; Arya, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1366. b) Natesh, R.; Schwager, S. L. U.; Evans, H. R.; Sturrock, E. D.; Acharya, K.R. *Biochemistry* **2004**, *43*, 8718. c) Marino, J. P.; Rubio, M. B.; Cao, G. F.; de Dios, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13398. d) Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products-A Biosynthetic Approach*; John Wiley and Sons: New York, 2002.



Esquema 3.18

Los derivados de α -aminoácidos γ -disulfonilados **69-74** también ofrecen oportunidades para su derivatización hacia productos de interés. Como ejemplo representativo, la simple desulfonilación del aducto **69** en condiciones reductoras suaves (Mg^0 , MeOH, ta) proporcionó limpiamente (62% rdt) el correspondiente derivado de β -(metil)fenilalanina ópticamente activo **84**, difícilmente accesible mediante otras rutas sintéticas (Esquema 3.19).²³⁵



Esquema 3.19

3.3.6 Asignación configuracional y modelo estereoquímico

♦ Asignación configuracional

La configuración relativa de los derivados de ácido glutámico **49-63** resultaba difícil de establecer de forma inequívoca por ^1H RMN al tratarse de moléculas acíclicas con un elevado grado de flexibilidad conformacional. Afortunadamente, la obtención de cristales aptos para su análisis mediante difracción de rayos X a partir de una muestra recristalizada del aducto **58** (*sin/anti* $\geq 99:1$, $>99\%$ *ee*) permitió asignar inequívocamente la configuración absoluta y relativa (*sin*) de dicho producto (Figura 3.6a).

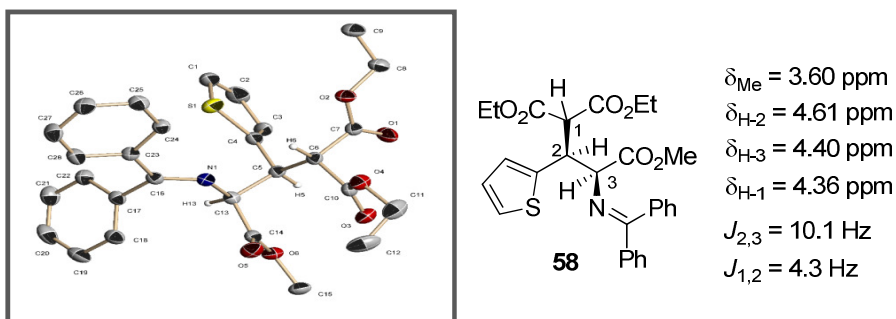
Aunque por analogía química esta asignación configuracional podía hacerse extensiva al resto de derivados de glutámico, tratamos de identificar analogías en cuanto a desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento de las señales clave en los espectros de ^1H RMN de los aductos. En el caso particular del producto

235. Para la síntesis de derivados de alanina β -alquil-sustituidos ópticamente activos por reacción de alquilación de iminoésteres de glicina con resolución cinética de bromuros de alquilo secundarios racémicos, véase: Ooi, T.; Kato, D.; Inamura, K.; Ohmatsu, K.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3945.

modelo **49** (R = Ph) el solapamiento entre las señales de los protones H-1, H-2 y H-3 complicó en gran medida la asignación de los mismos. Sin embargo, a medida que se fue estudiando el alcance estructural del proceso, la introducción de sustituyentes de distinta naturaleza electrónica y estérica ayudó enormemente a la interpretación de los espectros de ^1H RMN, permitiendo la identificación de los protones clave en la mayoría de los casos. Como se muestra en la Figura 3.6b, se observó un patrón de señales bastante homogéneo, tanto en desplazamiento químico como en las constantes de acoplamiento para las señales del diastereoisómero mayoritario *sin* de los aductos estudiados.

Por otra parte, la pequeña proporción relativa con la que se obtiene el diastereoisómero minoritario (*anti*: $\leq 5\%$), unido a la imposibilidad de caracterizar estos aductos por separado hizo muy difícil estudiar comparativamente las correspondientes señales e identificar elementos diferenciadores característicos de los isómeros de configuración *anti*.

a)



b)

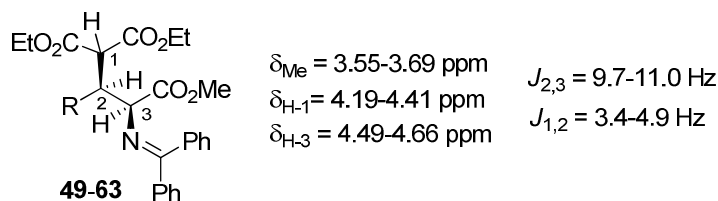


Figura 3.6

Por otra parte, la asignación configuracional de los correspondientes aminoácidos portadores de un grupo bis(sulfonilo) **69-74** se determinó inequívocamente por difracción de rayos X de una muestra diastereo- y enantioméricamente pura (*sin/anti* $\geq 99:1$, $\geq 99\%$ ee) del aducto **69**, obtenida tras recristalización (Figura 3.7a). Como cabía esperar, la configuración *sin* de este aducto resultó idéntica a la obtenida en el caso de los aductos derivados de los alquilidenmalonatos.

En los aductos bisulfonilados fue relativamente fácil asignar los espectros de ^1H RMN e identificar analogías, ya que las señales de los protones clave aparecen bastante mejor definidas y en ningún caso se observó solapamiento entre ellas.²³⁶ Como se observa en la Figura 3.7b, los desplazamientos, multiplicidad y constantes de acoplamiento de los protones H-2, H-3 y H-4 del diastereoisómero mayoritario (*sin*) presentaron valores muy homogéneos en todos los sustratos estudiados. Por ejemplo, el protón H-2 aparece siempre a desplazamientos superiores a 5 ppm y con una constante de acoplamiento con H-3 de alrededor de 11 Hz. En cambio, la señal de H-4 se presenta como un doblete mucho más desapantallado (6.18-6.39 ppm), debido al carácter fuertemente electroattractor de los grupos sulfonilo, y una constante de acoplamiento $J_{2,3}$ dentro del intervalo 2.2-2.8 Hz. Por último, la señal de protón H-3 aparece en todos los casos como un doblete entre 4.79 y 4.91 ppm.

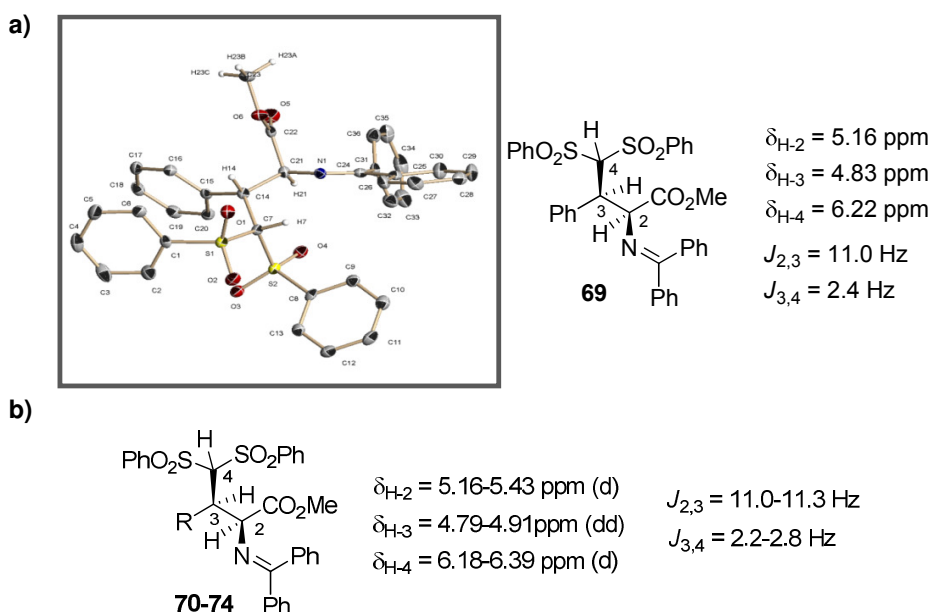
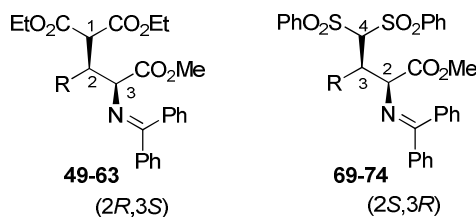


Figura 3.7

236. Debido a la distinta numeración de la cadena carbonada, la configuración absoluta de los aductos sulfonilados **69-74** es $2S,3R$.



En el caso de los correspondientes piroglutamatos **75-78**, era necesario determinar la configuración relativa del nuevo centro estereogénico en C₃, si bien una disposición relativa *trans,trans* de los tres sustituyentes sobre carbonos contiguos parecía la más razonable dada la mayor estabilidad termodinámica de dicho producto. Una búsqueda bibliográfica reveló que se encontraba descrito el piroglutamato **85**,²³⁷ análogo a **75** pero con un grupo etoxicarbonilo en C-2 en lugar de un grupo metoxicarbonilo. En la Figura 3.8 se puede observar la gran similitud tanto en los desplazamientos químicos como en las constantes de acoplamiento de los hidrógenos del anillo de 2-pirrolidinona (H-3, H-4 y H-5) entre el producto descrito **85** y los cuatro derivados de ácido piroglutámico preparados por nosotros (**75-78**).

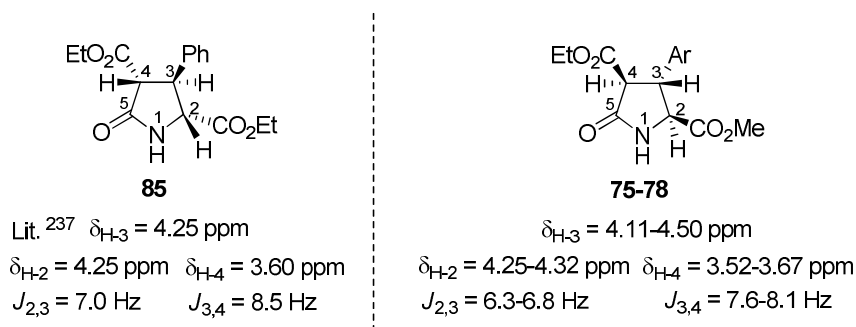
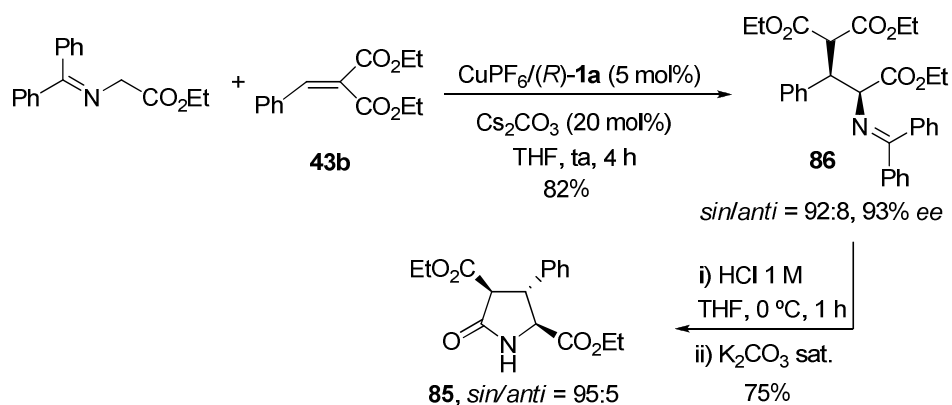


Figura 3.8

A pesar de esta semejanza en las señales características de ¹H RMN, decidimos preparar el compuesto descrito **85** empleando nuestra metodología. Esta correlación química sirvió para confirmar de forma inequívoca la configuración relativa *trans,trans* de los derivados de piroglutámico **75-78** (Esquema 3.20). La adición conjugada de la imina del glicinato de etilo al bencilidenmalonato de dietilo **43b** proporcionó el correspondiente aducto **86** con valores muy elevados de diastereo- y enantiocontrol. La desprotección/ciclación en medio ácido suave y posterior neutralización condujo al producto **85**, cuyos datos espectroscópicos (¹H RMN y ¹³C RMN) resultaron ser idénticos a los descritos en la bibliografía.

237. Pachaly, P; Kang, H.-S.; Wahl, D. *Arch. Pharm.* **1991**, *324*, 989.



Finalmente, la configuración relativa *cis* de la indolina **83** se determinó por comparación de sus espectros de resonancia de ^1H y ^{13}C RMN con los de las indolinas análogas de configuración 2,3-*cis*- y 2,3-*trans*-**LXXXVI** previamente descritas,^{232a} siendo clave el valor de la constante de acoplamiento entre los protones H-2 y H-3 ($J_{2,3}$). Como puede apreciarse en la Figura 3.9, existe una gran semejanza en los desplazamientos químicos de los protones más representativos entre *cis*-**LXXXVI** y *cis*-**83**. Igualmente relevante fue el valor de la constante de acoplamiento $J_{2,3}$ (= 8.3 Hz), el cual se determinó empleando C_6D_6 como disolvente en lugar de CDCl_3 , debido al solapamiento entre H-2 y H-3 en este último disolvente.

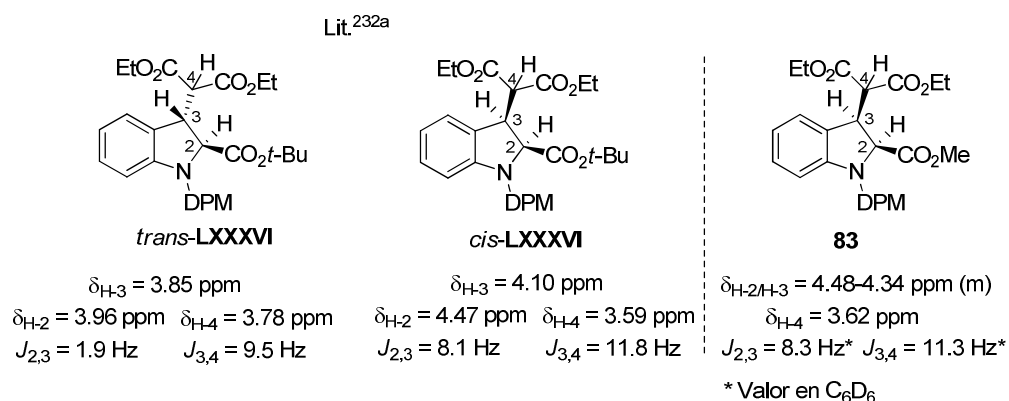


Figura 3.9

232. a) Viswanathan, R.; Smith, C. R.; Prabhakaran, E. N.; Johnston, J. N. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3040.

♦ *Modelo estereoquímico*

Al igual que ocurría en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar presentada en el capítulo anterior, la elevada enantioselectividad observada en las reacciones de adición conjugada de derivados de glicina a olefinas *gem*-diactivadas catalizada por el complejo $\text{Cu}^{\text{I}}\text{-}(R)\text{-Fesulphos}$ puede explicarse asumiendo la participación del complejo intermedio $\text{Cu-Fesulphos-enolato}$ **LXXXVII**¹¹² como especie catalíticamente activa.

En este complejo, el grupo *tert*-butilo se dispone bloqueando la cara *Re* del correspondiente enolato, haciendo más favorable la aproximación del aceptor de Michael por la cara *Si* de este complejo que conduce a la formación muy mayoritaria de los correspondientes α -aminoácidos de configuración *S* en la posición C_α .²³⁶

Del mismo modo, la adición de este enolato a la cara del aceptor de Michael representada en la Figura 3.10, que es aquella que presenta menor repulsión estérica con los grupos fenilo del cetiminoéster, justificaría la formación de los aductos *sin R,S*²³⁶ mayoritarios (Figura 3.10).

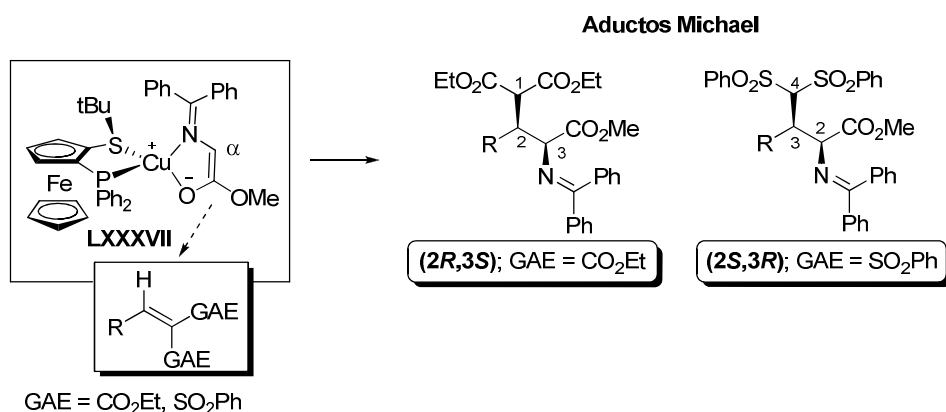
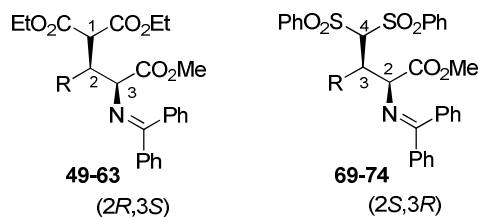


Figura 3.10

112. Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Martín-Matute, B.; Cossío, F. P.; Carretero, J. C. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6587.

236. Debido a la distinta numeración de la cadena carbonada, la configuración absoluta de los aductos sulfonilados **69-74** es *2S,3R*.

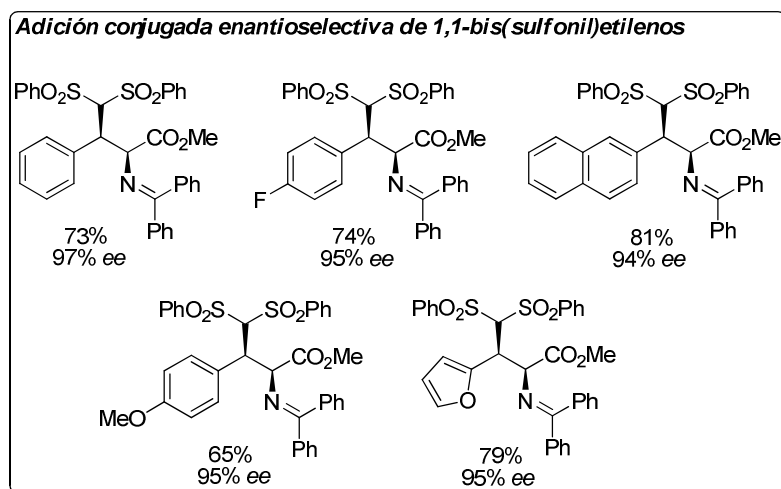
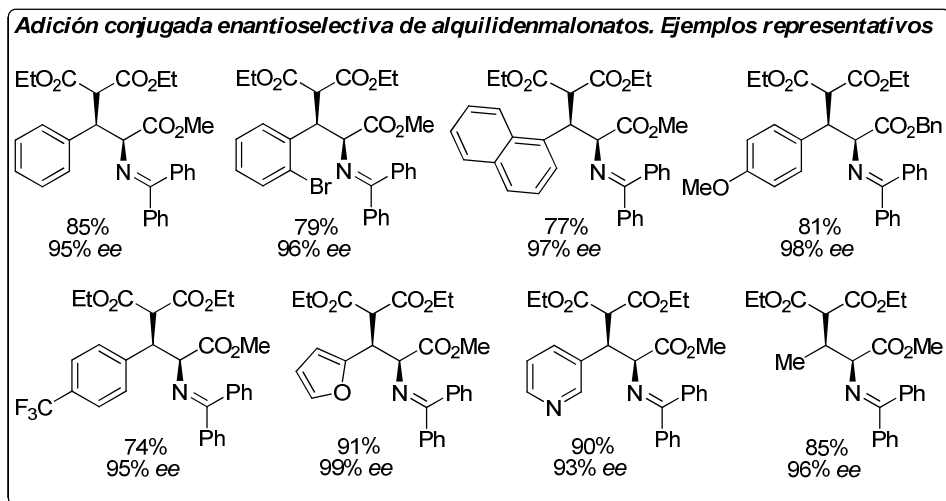
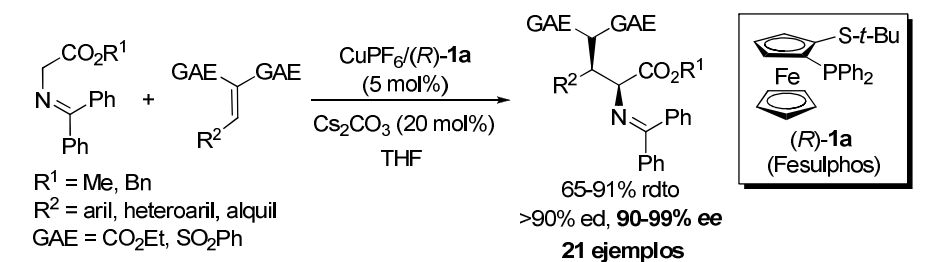


Aunque este modelo permite explicar la alta diastereoselectividad y enantioselectividad observadas en la reacción de Michael con alquilidenmalonatos y bis(sulfonil)etilenos, no resulta fácil justificar la pérdida de selectividad al emplear otros aceptores de Michael con resto cetona, tioéter o fosfonato (Esquema 3.14). Un posible factor a tener en cuenta podría ser la mayor tendencia de estos grupos a coordinar el átomo de cobre, lo que podría interferir en la formación del complejo clave **LXXXVII**.

3.4 CONCLUSIONES

Se ha desarrollado un nuevo método catalítico asimétrico de adición conjugada de iminas de glicinato a olefinas *gem*-diactivadas β -sustituidas, proporcionando acceso a derivados de α -aminoácidos β -ramificados, especialmente aquéllos con un sustituyente aromático en posición β . La doble activación presente en sustratos como los alquilidenmalonatos o los 1,1-bis(sulfonil)etilenos ha permitido vencer la escasa reactividad asociada a los sistemas aceptores de Michael β -sustituidos. El uso como catalizador de complejos de Cu^I del ligando Fesulphos (*R*)-**1a** (5 mol%) ha resultado crucial para alcanzar, en presencia de cantidades catalíticas de base (Cs_2CO_3 , 20 mol%), niveles consistentemente elevados de diastereo- (generalmente *sin/anti* = >90:<10) y enantiocontrol (90-99% *ee* en 21 ejemplos, Esquema 3.21).

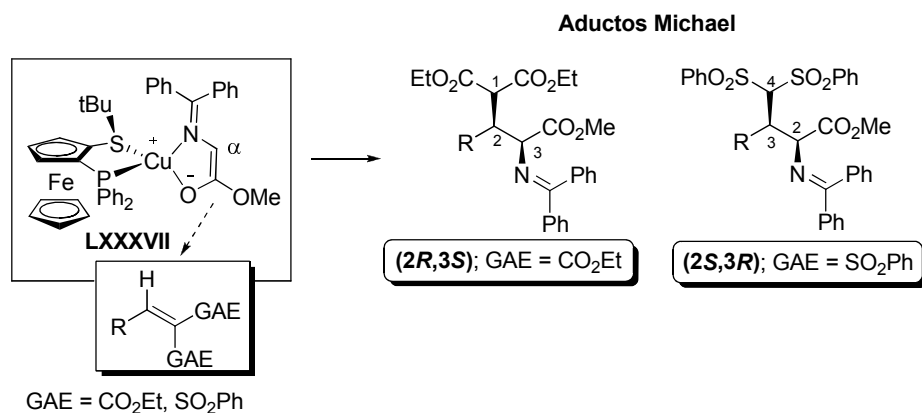
1. Uno de los puntos fuertes de esta metodología es la amplia versatilidad estructural en cuanto al componente aceptor de Michael. El empleo de benciliden- y alquiliden-malonatos conduce a los correspondientes derivados de ácido glutámico ópticamente activos portadores de sustituyentes aromáticos y heteroaromáticos de distinta naturaleza electrónica y estérica, así como sustituyentes alifáticos, en la posición β de la cadena carbonada. Por otro lado, el empleo de bis(sulfonil)estirenos como aceptores de Michael conduce a otros tipos de derivados de aminoácido β -ramificados de forma igualmente estereocontrolada.



Esquema 3.21

2. La elevada enantioselectividad observada podría explicarse asumiendo la participación del mismo complejo Cu-Fesulphos-enolato **LXXXVII** implicado en las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar. En este complejo, el grupo *terc*-butilo bloquea

la cara *Re* del enolato, haciendo más favorable la aproximación del aceptor de Michael por la cara *Si*, que conduce a la formación de los correspondientes α -aminoácidos de configuración *sin* 2*R*,3*S* (GAE = CO₂Et) y *sin* 2*S*,3*R* (GAE = SO₂Ph) muy mayoritaria (Esquema 3.22).

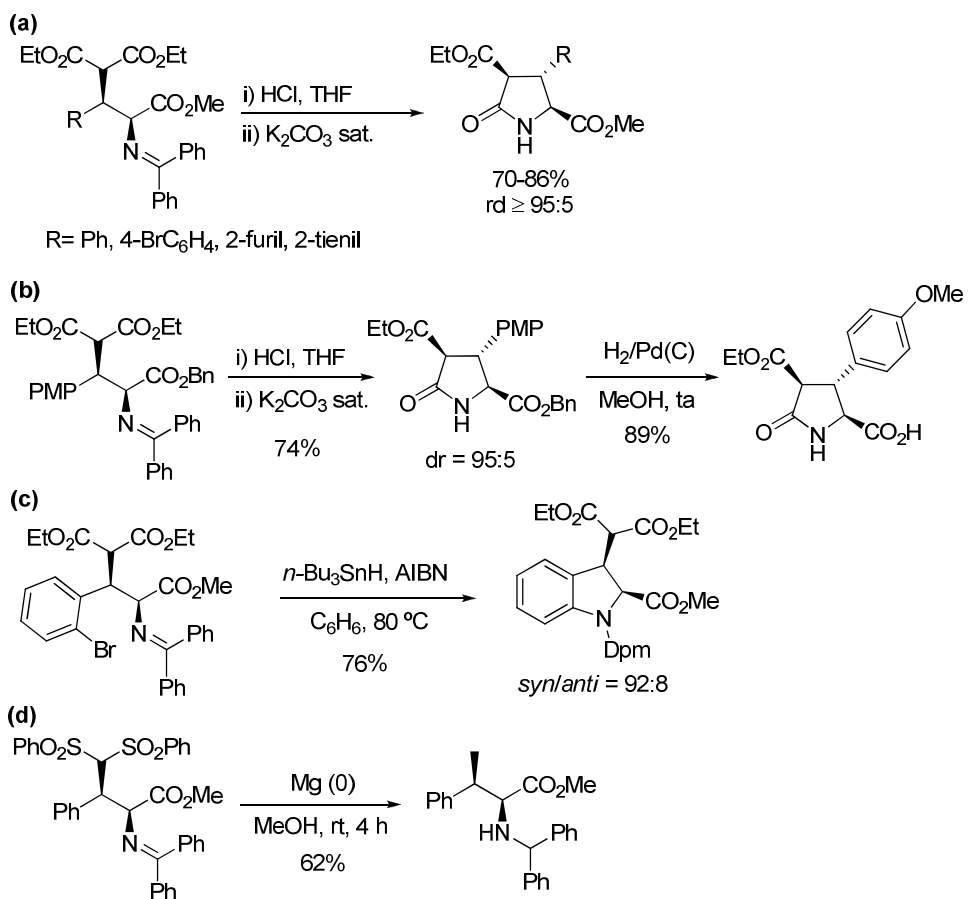


Esquema 3.22

3. Los aductos 1,4 obtenidos han demostrado ser valiosos intermedios sintéticos (Esquema 3.23). Los derivados de ácido glutámico β -sustituídos se han transformado fácilmente en los correspondientes *trans,trans*-piroglutamatos altamente funcionalizados mediante hidrólisis/lactamización (Esquema 3.23a). Esta metodología se ha aplicado a derivados de ácido piroglutámico ortogonalmente protegidos, con potencial aplicación directa en síntesis de péptidos (Esquema 3.23b).

Por otra parte, la presencia de un sustituyente *orto*-bromofenilo en posición β ha permitido preparar indolinas 2,3-*sin*-disustituídas ópticamente activas (Esquema 3.23c).

Finalmente, la desulfonilación de los α -aminoácidos γ -disulfonilados en condiciones reductoras suaves conduce limpiamente a derivados de β -(metil)fenilalanina ópticamente activos (Esquema 3.23d).



Esquema 3.23

CAPÍTULO 4:

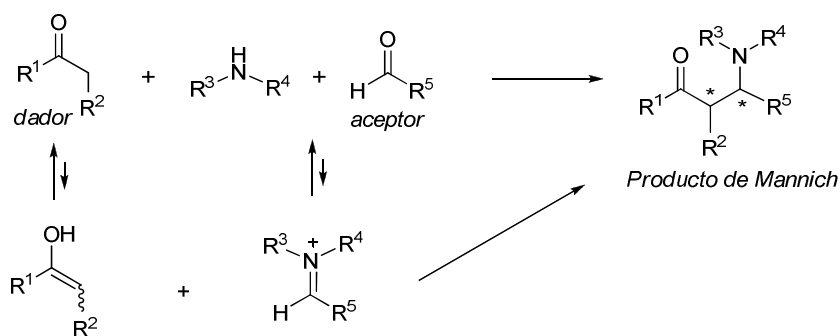
**REACCIÓN DE MANNICH DIRECTA DE IMINOÉSTERES DE GLICINA CON *N*-
SULFONIL IMINAS: SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE α,β -DIAMINOÁCIDOS**

4.1 REACCIÓN DE MANNICH CATALÍTICA ASIMÉTRICA

4.1.1 Estrategias de reacción de Mannich

A principios del siglo XX Carl Mannich estableció y reconoció el alcance sintético de una nueva reacción de aminoalquilación de compuestos carbonílicos enolizables con un aldehído y una amina secundaria.²³⁸ Desde entonces esta reacción ha recibido una creciente atención hasta convertirse en una de las herramientas sintéticas más potentes para la síntesis de compuestos nitrogenados y uno de los métodos más eficaces de formación de enlaces C-C. Además de la marcada economía atómica y gran capacidad para generar diversidad estructural, los compuestos β -aminocarbonílicos resultantes de la reacción de Mannich son valiosos intermedios sintéticos, además de constituir una unidad estructural presente en numerosos compuestos con actividad biológica tales β -aminoácidos, β -lactamas o peptidomiméticos.²³⁹

Mecanísticamente, la reacción de Mannich implica la reacción de un compuesto carbonílico enolizable (dador) y una sal de iminio resultante de la condensación entre una amina secundaria y un aldehído aceptor. Ambas especies reactivas se encuentran en concentraciones muy bajas en el equilibrio por lo que, en ausencia de un promotor (catalizador) la reacción requiere típicamente condiciones enérgicas y tiempos prolongados (Esquema 4.1).



Esquema 4.1

Sin embargo, la reacción así planteada presenta ciertos problemas en lo que se refiere al control de la reactividad y la selectividad. Por ejemplo, la reacción

238. Mannich, C. *Arch. Pharm.* **1917**, 255, 261.

239. Para revisiones sobre el empleo de la reacción de Mannich en la síntesis de productos naturales, véase: a) Toure, B. B.; Hall, D. G. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 4439. a) Para el empleo de iminas en síntesis total, véase: Martin, S. F. *Pure App. Chem.* **2009**, 81, 195. b) Martin, S. F. *Pure and applied chemistry*, **1997**, 63, 571.

secundaria de tipo aldólica entre los dos compuestos carbonílicos puede producir una merma importante en el rendimiento, lo que llevó inicialmente al uso exclusivo de formaldehído como aceptor (reacción de aminometilación). Otra limitación muy importante de este planteamiento en tres componentes es que, en principio, sólo es aplicable a aldehídos y cetonas, mientras que otros compuestos con enlace C=O como los derivados de ácido carboxílico no son compatibles debido a la menor acidez de sus hidrógenos en C- α .

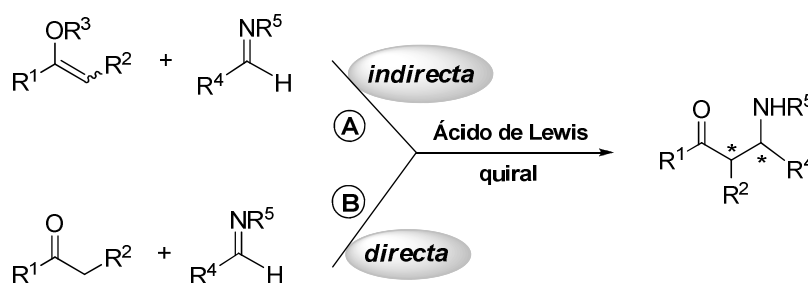
Por otra parte, las múltiples aplicaciones de los compuestos β -aminocarbonílicos enantioméricamente puros en áreas tan diversas como los productos farmacéuticos, auxiliares quirales y ligandos quirales, hace extraordinariamente atractivo el desarrollo de variantes catalíticas asimétricas eficaces de la reacción de Mannich.^{240,241}

Aunque en los últimos años se han desarrollado metodologías muy eficaces de reacción de Mannich catalítica asimétrica en tres componentes,²⁴² las limitaciones anteriormente mencionadas se han conseguido solventar de forma más general con el desarrollo de procesos en dos componentes. Por ejemplo, el empleo de iminas preformadas como reactivos aceptores evita la reacción aldólica competitiva.²⁴³ A su vez, la menor electrofilia de estas especies en comparación con las correspondientes aldehídos se ha logrado vencer con el empleo de catalizadores de naturaleza ácido de Lewis y/o nucleófilos más potentes.

-
240. Para revisiones bibliográficas sobre reacciones de Mannich asimétricas con el empleo de auxiliares quirales, véase: a) Friestad, G. K.; *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3157. b) Zhou, P.; Chen, B.; Davis, F. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8003.
241. Para revisiones bibliográficas sobre reacciones de Mannich catalíticas asimétricas, véase: a) Verkade, J. M. M.; vanHemert, L. J. C.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Rutjes, F. P. J. T. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 29. b) Ting, A.; Schaus, S. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *35*, 5797. c) Marques, M. M. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 348. d) Córdova, A. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 102.
242. Para algunos ejemplos recientes sobre reacciones de Mannich catalíticas asimétricas en tres componentes, véase: a) Dagousset, G.; Drouet, F.; Masson, G.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5546. b) Izumiseki, A.; Yoshida, K.; Yanagisawa, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5310. c) Chen, S.; Hou, Z.; Zhu, Y.; Wang, J.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5884. d) Mandai, H.; Mandai, K.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17961.
243. Para algunos ejemplos recientes sobre reacciones de Mannich directas catalíticas asimétricas con el empleo de iminas preformadas, véase: a) Hatano, M.; Moriyama, K.; Maki, T.; Ishihara, K. *Angew. Chem, Int. Ed.* **2010**, *49*, 3823. b) Pan, Y.; Zhao, Y.; Ma, T.; Yang, Y.; Liu, H.; Jiang, Z.; Tan, C.-H. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 779. c) Hatano, M.; Horibe, T.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 56. d) González, P. B.; López, R.; Palomo, C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3920. e) Xu, Y.; Lu, G.; Poisson, T.; Tsubogo, T.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 963. f) Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3353. g) Yin, L.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9610.

Así, los éteres de enol sililados son significativamente mejores nucleófilos que los correspondientes derivados carbonílicos y su empleo en la reacción de Mannich ha permitido suavizar las condiciones de reacción, así como proporcionar derivados β -aminocarbonílicos que no pueden prepararse empleando las condiciones clásicas, tales como los β -aminoésteres y otros derivados de ácido.²⁴⁴ En presencia de ácidos de Lewis los enolatos sililados reaccionan fácilmente con iminas, haciendo posible extender el alcance estructural a procesos de aminoalquilación mucho más generales y con un grado de estereocontrol muy superior.

Así, una variante muy utilizada de la reacción de Mannich catalítica asimétrica consiste en la reacción entre éteres de enol sililados e iminas en presencia de un ácido de Lewis quiral como catalizador (Esquema 4.2, **A**).²⁴⁵ Esta aproximación, que emplea equivalentes sintéticos de enolato en lugar del propio compuesto carbonílico, recibe el nombre de *reacción de Mannich indirecta*. Sin embargo, este tipo de variante presenta como inconvenientes la necesidad de sintetizar de forma estereocontrolada el correspondiente enolato sililado que, además suele exhibir una baja estabilidad química.



Esquema 4.2

Frente a esta reacción indirecta, recientemente se han desarrollado procedimientos que permiten utilizar como pronucleófilos derivados de ácidos carboxílicos adecuadamente sustituidos, alternativa que se conoce como *reacción de*

244. Más recientemente, gracias al diseño de nuevos catalizadores altamente reactivos, se han desarrollado metodologías que permiten el uso de derivados de ácidos carboxílicos como nucleófilos sin la necesidad de preformar el correspondiente enolato sililado. Véase, por ejemplo: a) Kohler, M. C.; Yost, J. M.; Garnsey, M. R.; Coltart, D. M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3376. b) Yamaguchi, A.; Aoyama, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3387.

245. Para algunos ejemplos sobre reacciones de Mannich catalíticas asimétricas con el empleo de éteres de enol sililados como nucleófilos, véase: a) Notte, G. T.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *130*, 6676. b) Yamanaka, M.; Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6756. c) Suto, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 500. d) Salvador González, A.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2977.

Mannich directa (Esquema 4.2, **B**). La clave del éxito de esta estrategia reside en el empleo de sustratos sustituidos con grupos que confieren una mayor acidez a sus H_{α} , facilitando así, tras su coordinación al ácido de Lewis, la generación catalítica de un enolato quiral y la catálisis por transferencia de protón. Entre los derivados de ácido carboxílico que cumplen estos requisitos y que se han empleado con éxito en la reacción de Mannich directa (algunos de los más importantes se incluyen en la Figura 4.1) destacan las bases de Schiff de glicinato, ya que permiten el acceso a α,β -diaminoácidos ópticamente activos.

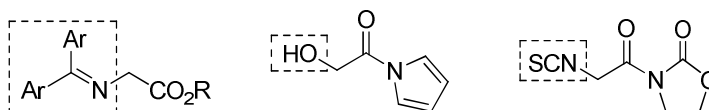
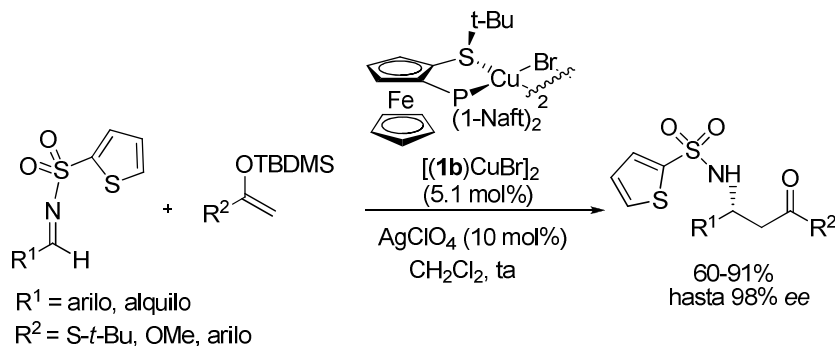


Figura 4.1

4.1.2 Antecedentes inmediatos de nuestro grupo investigador

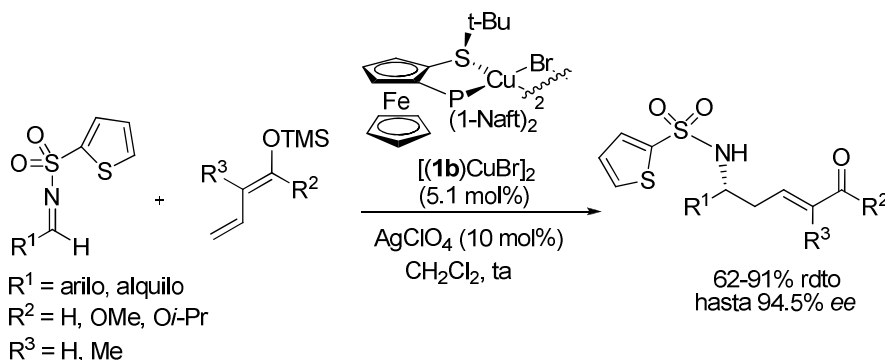
Como se ha comentado en la introducción de la presente Tesis Doctoral (capítulo 1), nuestro grupo había desarrollado la primera variante catalítica asimétrica de la reacción de Mannich entre enolatos sililados y *N*-sulfonil iminas, que proporciona los correspondientes derivados β -amino carbonílicos con buenos rendimientos y elevadas enantioselectividades (típicamente 82-94% *ee*, Esquema 4.3).^{110a} Las claves del éxito de esta metodología residen en el uso combinado de iminas con el grupo protector *N*-(2-tienil)sulfonilo y especies catiónicas Fesulphos-Cu^I como catalizador. El complejo catiónico de cobre catalíticamente activo se genera in situ por combinación del complejo **1b**-CuBr₂ (10.2 mol%) con AgClO₄ (10 mol%).



Esquema 4.3

110. a) Salvador González, A.; Gómez Arrayás, R.; Rodríguez Rivero, M.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4335.

Este mismo sistema catalítico se ha aplicado con éxito a la reacción de dienolatos sililados con iminas, también conocida como reacción de Mannich viníloga, que conduce a derivados carbonílicos δ -amino- α,β -insaturados con buenos rendimientos, completa diastereoselectividad *E* y elevado enantiocontrol (normalmente 80-94% *ee*, Esquema 4.4).^{110b} En esta reacción la presencia de un grupo 2-tienilsulfonilo sobre el nitrógeno imínico también resultó clave para alcanzar elevada reactividad y enantioselectividad.



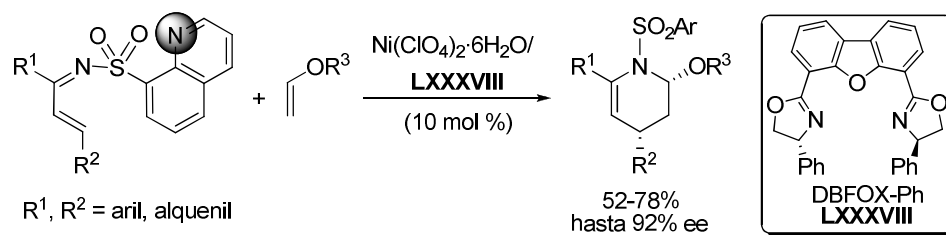
Esquema 4.4

Por otra parte, durante los últimos años, nuestro grupo investigador ha introducido el empleo de *N*-(heteroaril)sulfonil iminas, en lugar de las tradicionales *N*-fenilsulfonil o *N*-tosil iminas, en reacciones de adición y cicloadición catalizadas por metales de transición. Este tipo de aproximación no sólo permite la activación de la reacción por la coordinación adicional del metal al grupo heteroarilo, sino que también facilita la eliminación del grupo protector sulfonilo en los productos finales. Concretamente, las *N*-(2-piridil)²⁴⁶ y *N*-(8-quinolil)²⁴⁷ sulfonil iminas han exhibido una reactividad excepcional, haciendo posible reacciones que no tienen lugar en ausencia del grupo auxiliar coordinante. Por ejemplo, la activación ejercida por el grupo coordinante *N*-(8-quinolil)sulfonilo nos ha permitido desarrollar la primera variante de la reacción Diels-Alder de demanda inversa de 1-azadienos catalizada por ácidos de Lewis quirales (Esquema 4.5). En idénticas condiciones, las cetiminas α,β -insaturadas con grupos *N*-sulfonilo tales como *N*-tosilo o *N*-(2-tienil)sulfonilo resultaron inertes.

110. b) Salvador González, A.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2977.

246. a) J. Esquivias, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9257. b) J. Esquivias, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 629. c) J. Esquivias, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7451.

247. a) J. Esquivias, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Synthesis* **2009**, 113. b) J. Esquivias, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1480.



Esquema 4.5

4.2 REACCIÓN DE MANNICH EN LA SÍNTESIS DE α,β -DIAMINOÁCIDOS

4.2.1 Importancia de la síntesis de α,β -diaminoácidos

Los α,β -diaminoácidos son un tipo de α -aminoácidos no proteínogénicos que han despertado un enorme interés ya que, además de ser valiosos intermedios sintéticos debido a su riqueza funcional, constituyen una unidad estructural presente en un buen número de productos con actividades biológicas muy diversas (Figura 4.2).^{248,249} Algunas moléculas sencillas poseen actividad neurotóxica (Dab) o antitumoral [(S)-Alanosina)], aunque la mayoría de los compuestos con interés farmacológico son de naturaleza peptídica como la Mureidomicina, un peptidilnucleósido natural con actividad antibacteriana o el Roxifiban, un antibiótico de origen sintético.²⁵⁰ El diseño de nuevos peptidomiméticos es otra área en la que

248. Para una revisión general sobre la importancia biológica de α,β -diaminoácidos, véase: Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; García, A.; Flores, A. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3167.
249. Para algunos ejemplos, véase: a) Meierhenrich, U. J.; Muñoz Caro, G. M.; Bredehöft, J. H.; Jessberger, E. K.; Thiemann, W. H.-P. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 9182. b) Hermit, M. B.; Greenwood, J. R.; Bräuner-Osborne, H. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 34811. c) Cox, P. A.; Banack, S. A.; Murch, S. J. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2003**, *100*, 13380. d) Howard, N. I.; Bugg, T. D. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3083.
250. Para ejemplos sobre derivados de diaminoácidos presentes en agentes terapéuticos, véase: a) Pesti, J. A.; Yin, J.; Zhang, L.-H.; Anzalone, L.; Waltermire, R. E.; Ma, P.; Gorko, E.; Confalone, P. N.; Fortunak, J.; Silverman, C.; Blackwell, J.; Chung, J. C.; Hrytsak, M. D.; Cooke, M.; Powell, L.; Ray, C. *Org. Proc. Res. Develop.* **2004**, *8*, 22. b) Delaet, N. G. J.; Robinson, L. A.; Wilson, D. M.; Sullivan, R. W.; Bradley, E. K.; Dankwardt, S. M.; Martin, R. L.; Van Wart, H. E.; Walker, K. A. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2101. c) Murphy, J.; Wright, R. S.; Gussak, I.; Williams, B.; Daly, R. N.; Cain, V. A.; Pieniaszek, H. J.; Sy, S. K. B.; Ebling, W.; Simonson, K.; Wilcox, R. A.; Kopecky, S. L. *Am. J. Cardiovascular Drugs* **2003**, *3*, 101. d) Cheng, M.; De, B.; Pikul, S.; Almstead, N. G.; Natchus, M. G.; Anastasio, M. V.; McPhail, S. J.; Snider, C. E.; Taiwo, Y. O.; Chen, L.; Dunaway, C. M.; Gu, F.; Dowty, M. E.; Mieling, G. E.; Janusz, M. J.; Wang-Weigand, S. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 369.

este tipo de α -aminoácidos ha encontrado una de sus aplicaciones más importantes.²⁵¹

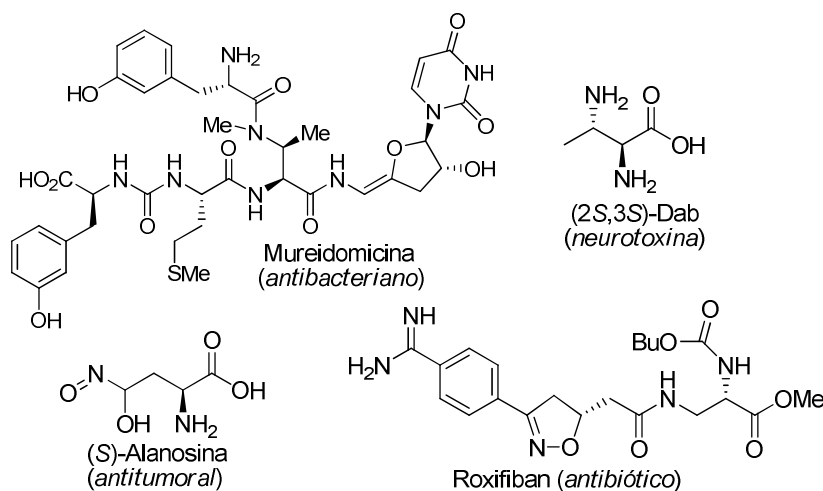


Figura 4.2

No es de extrañar, por tanto, que la búsqueda de métodos cada vez más directos y eficientes de síntesis de α,β -diaminoácidos ópticamente activos presente un gran interés y continúe siendo el objetivo de numerosos grupos de investigación. Sin embargo, la naturaleza polifuncional de estas estructuras y la necesidad de controlar la configuración absoluta y relativa de dos centros estereogénicos contiguos portadores de una función amino, hacen que su síntesis asimétrica constituya un desafío.

La derivatización de aminoácidos y otros compuestos naturales quirales se ha utilizado con éxito en la síntesis de α,β -diaminoácidos enantioméricamente puros y sus derivados.²⁵² Aunque esta estrategia se beneficia de la existencia de un buen

251. Para ejemplos sobre peptidomiméticos portadores de unidades derivadas de α,β -diaminoácidos, véase: a) Wilczynski, A.; Wang, X. S.; Joseph, C. G.; Xiang, Z.; Bauzzo, R. M.; Scott, J. W.; Sorensen, N. B.; Shaw, A. M.; Millard, W. J.; Richards, N. G.; Haskell-Luevano, C. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2194. b) Schottelius, M.; Poethko, T.; Herz, M.; Reubi, J. C.; Kessler, H.; Schwaiger, M.; Wester, H.-J. *Clinical Cancer Res.* **2004**, *10*, 3593. c) Smith, C. J.; Sieckman, G. L.; Owen, N. K.; Hayes, D. L.; Mazuru, D. G.; Kannan, R.; Volkert, W. A.; Hoffman, T. J. *Cancer Res.* **2003**, *63*, 4082. d) Liu, F.; Lewis, R. N. A. H.; Hodges, R. S.; McElhaney, R. N. *Biochemistry* **2002**, *41*, 9197.
252. Para algunos ejemplos, véase: a) Turner, J. J.; Sikkema, F. D.; Filippov, D. V.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H. *Synlett* **2001**, 1727. b) Luo, Y.; Blaskovich, M. A.; Lajoie, G. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6106. c) Rossi, F. M.; Powers, E. T.; Yoon, R.; Rosenberg, L.; Meinwald, J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10279. d) Kogan, T. P.; Rawson, T. E. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7089. e) Schmidt, U.; Munding, K.; Riedl, B.; Haas, G.; Lau, R. *Synthesis* **1992**, 1201.

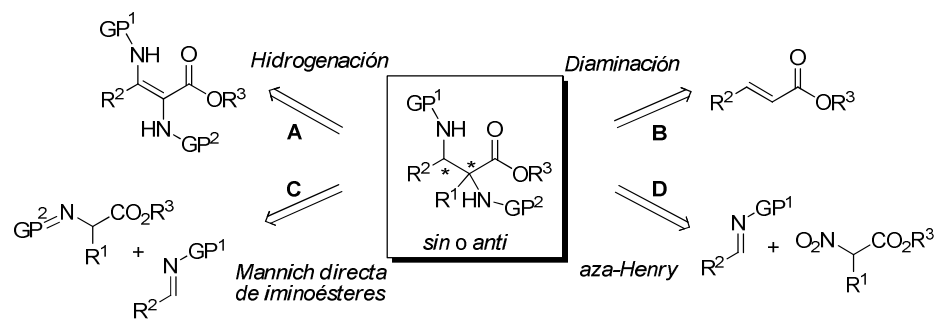
número de estructuras quirales muy asequibles, generalmente implica secuencias sintéticas largas y una limitada versatilidad estructural.

Por otra parte, la inducción asimétrica mediante el empleo de auxiliares quirales ha sido otro modo muy importante de acceder a derivados de α,β -diaminoácidos ópticamente activos.²⁵³ Sin embargo, la necesidad de emplear el inductor quiral en cantidad estequiométrica y el correspondiente alargamiento de la secuencia sintética con las etapas de introducción y eliminación del auxiliar quiral, ha hecho que esta aproximación haya cedido su protagonismo a los métodos de catálisis asimétrica, mucho más atractivos en términos de eficacia química y versatilidad estructural.

Los métodos catalíticos asimétricos descritos en la bibliografía para la síntesis de derivados de α,β -diaminoácidos se resumen en la Figura 4.3. La hidrogenación catalítica de α,β -bis-(amino)acrilatos (estrategia **A**) es una ruta muy eficaz en cuanto a economía atómica y permite su aplicación a escala industrial.²⁵⁴ Sin embargo, esta reacción no es útil para la síntesis de productos con centros estereogénicos tetrasustituídos. Otra estrategia muy convergente es la diaminación de derivados de ácido α,β -insaturados (estrategia **B**), que introduce los dos grupos amino en el esqueleto carbonado generando simultáneamente los dos estereocentros contiguos.^{255,256}

Las aproximaciones **A** y **B** emplean como material de partida un alqueno que contiene el esqueleto básico del producto final, siendo la configuración *Z* o *E* del doble enlace la que determina la configuración *sin* o *anti* del producto final. Por lo tanto, estas estrategias conllevan disponer de métodos para la preparación diastereoselectiva del sustrato de partida insaturado.

-
253. Para algunos ejemplos sobre el empleo de auxiliares quirales en esta reacción, véase: a) Wang, J.; Shi, T.; Deng, G.; Jiang, H.; Liu, H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8563. b) Zhang, H.-H.; Hu, X.-Q.; Wang, X.; Luo, Y.-C.; Xu, P.-F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3634. c) Davis, F. A.; Zhang, Y.; Qiu, H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 833. d) Deng, G.; Wang, J.; Zhou, Y.; Jiang, H.; Liu, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8932.
254. Para ejemplos representativos sobre hidrogenación catalítica de α,β -bis-(amino)acrilatos, véase: Zeitler, K.; Steglich, W. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6134. b) Robinson, A. J.; Lim, C. Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4141. c) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Galarza, R.; Mielgo, A. *Chem. Commun.* **1996**, 633.
255. El grupo de Muñiz ha desarrollado un procedimiento eficaz para la diaminación enantioselectiva de *N*-ariloil-oxazolidinonas empleando complejos Os-bisimido como fuente de nitrógeno electrófila en presencia de un complejo Ti^{IV} -Taddol como catalizador: a) Almodovar, I.; Hövelmann, C. H.; Streuff, J.; Nieger, M.; Muñiz, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 704. b) Nieger, M.; Muñiz, K. *Chem. Commun.* **2005**, 2729.
256. Para otros ejemplos sobre reacciones de diaminación enantioselectiva de derivados carbonílicos α,β -insaturados, véase: a) Pei, W.; Timmons, C.; Xu, X.; Wei, H.-X.; Li, G. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2919. b) Li, G.; Wei, H.-X.; Kim, S. H.; Carducci, M. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4277.



GP = Grupo protector

Figura 4.3

Alternativamente, uno de los métodos más atractivos y versátiles para la síntesis asimétrica de α,β-diaminoácidos es la reacción de Mannich directa entre un nucleófilo nitrogenado proquiral y una imina, que implica la construcción de un nuevo enlace C-C y la generación simultánea de los dos centros estereogénicos contiguos portadores de las funciones nitrogenadas.²⁵⁷ En los últimos años, esta estrategia ha acaparado una intensa actividad investigadora a través de dos aproximaciones complementarias: la reacción de Mannich directa entre α-iminoésteres de glicina e iminas (C) y la reacción de aza-Henry (o nitro-Mannich) entre nitrocompuestos e iminas (D).²⁵⁸ Entre las ventajas que hacen que ambas rutas resulten muy atractivas destacan:

- Emplean como pronucleófilos sustratos fácilmente asequibles, derivados de α-aminoácidos o nitrocompuestos.
- Tanto la diastereo- como la enantioselectividad pueden ser controladas por el sistema catalítico en la etapa de formación del enlace C-C, siendo factible acceder a derivados *sin* o *anti* a partir de la misma combinación de sustratos.

257. Para una revisión reciente sobre la síntesis catalítica asimétrica de α,β-diaminoácidos por esta vía, véase: Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1940.

258. Para ejemplos sobre la síntesis catalítica asimétrica de α,β-diaminoácidos por reacción de aza-Henry, véase: a) Uraguchi, D.; Koshimoto, K.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10878. b) Singh, A.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5866. c) Rueping, M.; Antonchick, A. P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1731. d) Chen, Z. H.; Morimoto, H.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2170. e) Han, B.; Liu, Q.-P.; Li, R.; Tian, X.; Xiong, X.-F.; Deng, J.-G.; Chen, Y.-C. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8094. f) Singh, A.; Yoder, R. A.; Shen, B.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3466. g) Chowdari, N. S.; Ahmad, M.; Albertshofer, K.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2839. h) Nishiwaki, N.; Knudsen, K. R.; Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2992.

- Estas estrategias basadas en la reacción de Mannich han demostrado ser aplicables a la síntesis de productos con un centro estereogénico tetrasustituido en la posición α del aminoácido.²⁵⁹

Como resultado, las estrategias **C** y **D** rivalizan entre sí en cuanto a versatilidad estructural y excelentes niveles de estereocontrol alcanzados, tanto con catalizadores organometálicos como con métodos organocatalíticos.²⁵⁷ Por su relación directa con la investigación desarrollada en este capítulo de la Tesis Doctoral, a continuación se detallan los precedentes bibliográficos relativos a la reacción de Mannich catalítica asimétrica que emplean iminas de glicinato como nucleófilos (estrategia **C**).

4.2.2 Precedentes sobre la reacción de Mannich directa catalítica asimétrica de α -iminoésteres de glicina

La reacción de Mannich directa de α -iminoésteres de glicina con iminas puede considerarse a priori como una extensión bastante obvia de la reacción de alquilación de estos derivados de α -aminoácidos con derivados halogenados o aceptores de Michael. Sin embargo, a pesar de que esta reacción proporciona una ruta muy convergente hacia derivados de α,β -diaminoácidos ópticamente activos ortogonalmente protegidos, al inicio del presente trabajo investigador sólo se encontraban descritos tres procedimientos catalíticos asimétricos para dicho proceso.

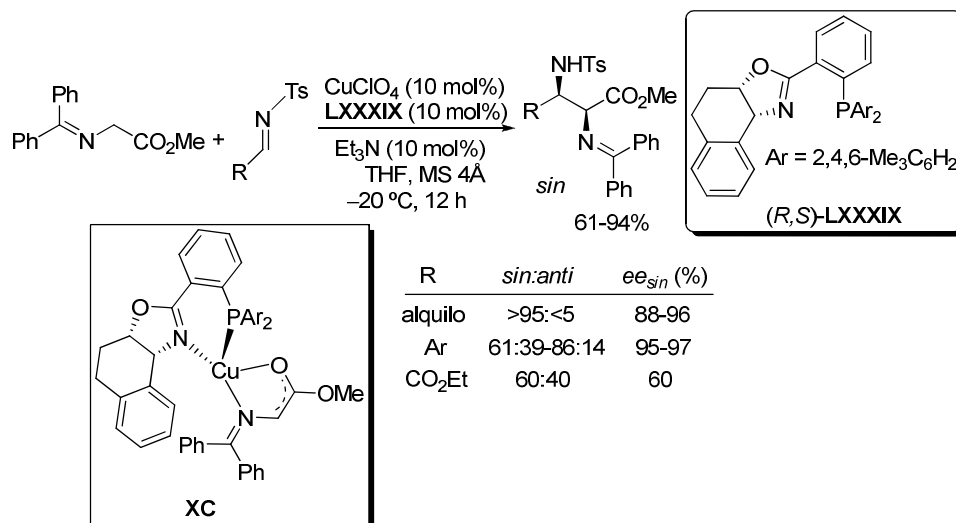
El primer ejemplo catalítico asimétrico de la reacción de Mannich directa de derivados de glicina con iminas fue desarrollado por el grupo investigador de Jørgensen en 2003.²⁶⁰ El sistema catalítico formado por combinación de CuClO_4 y un ligando quiral de tipo fosfino-oxazolona (10 mol%) demostró ser un excelente ácido de Lewis quiral para la adición de la imina de la benzofenona del glicinato de metilo a *N*-tosil iminas (Esquema 4.6). El proceso resultó ser altamente altamente *sin*-diastereoselectivo (*sin/anti* = >95:<5) con el empleo de iminas de naturaleza alifática, mientras que los sustratos aromáticos y heteroaromáticos proporcionaron niveles de diastereocontrol significativamente inferiores (*sin/anti* = 61:39-86:14), aunque en todos los casos la inducción asimétrica fue muy elevada (88-97% *ee*). En cambio, la reacción con *N*-tosil iminas derivadas del glioxalato condujo a los correspondientes bis- α -aminoácidos con buenos rendimientos pero valores bastante pobres de diastereoselectividad (*sin/anti* = 60:40) y enantioselectividad (60% *ee*).

259. Para una revisión bibliográfica sobre la generación de centros tetrasustituidos, véase: Cozzi, P. G.; Hilgraf, R.; Zimmermann, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5969. Véase también ref. 185c (Trost, B. M.; Jiang, C. H. *Synthesis*, **2006**, 369).

257. Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1940.

260. Bernardi, L.; Gothelf, A. S.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2583.

Basándose en estudios de RMN y cálculos teóricos a nivel semiempíricos (PM3), que muestran que únicamente el iminoéster de glicina se coordina al ácido de Lewis, los autores sugirieron la generación del complejo quiral fosfinooxazolina-Cu^I-enolato **XC** como especie nucleófila catalíticamente activa en el proceso de adición.

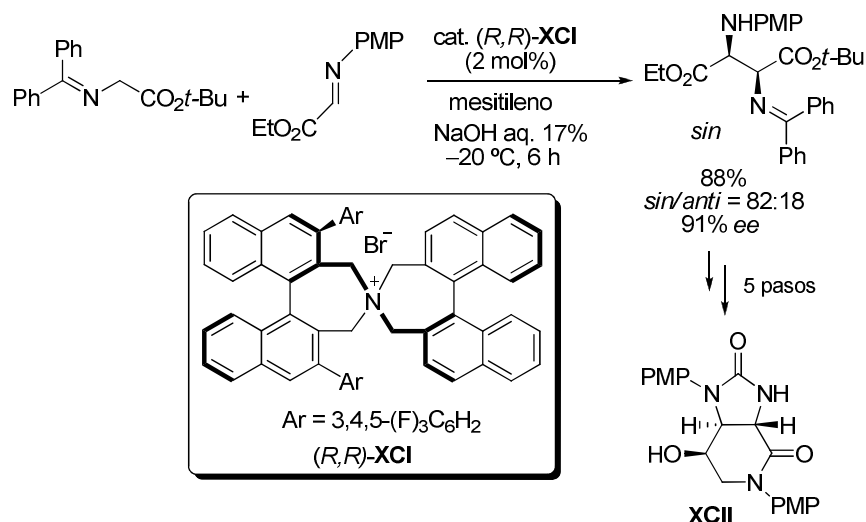


Esquema 4.6

Un año después, el grupo de Maruoka describió la primera variante organocatalítica de esta reacción,²⁶¹ aprovechando su experiencia en catálisis por transferencia de fase quiral.^{204b} Concretamente, este grupo desarrolló un sistema catalítico basado en el bromuro de amonio *N*-espirocíclico quiral **XCI** en combinación con NaOH como base (Esquema 4.7). La reacción entre la imina de benzofenona del glicinato de *terc*-butilo y una *N*-aril imina del glioxalato de etilo condujo al derivado de 3-aminoaspartato ortogonalmente protegido, un análogo nitrogenado del tartrato, con buena diastereoselectividad (*syn/anti* = 88:12) y elevada enantioselectividad (91% *ee*). La protección ortogonal del aducto obtenido permitió su transformación en la lactama **XCII**, que es un precursor de los antibióticos de la familia de la Estreptotricina.

261. Ooi, T.; Kameda, M.; Fujii, J.-I.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2397.

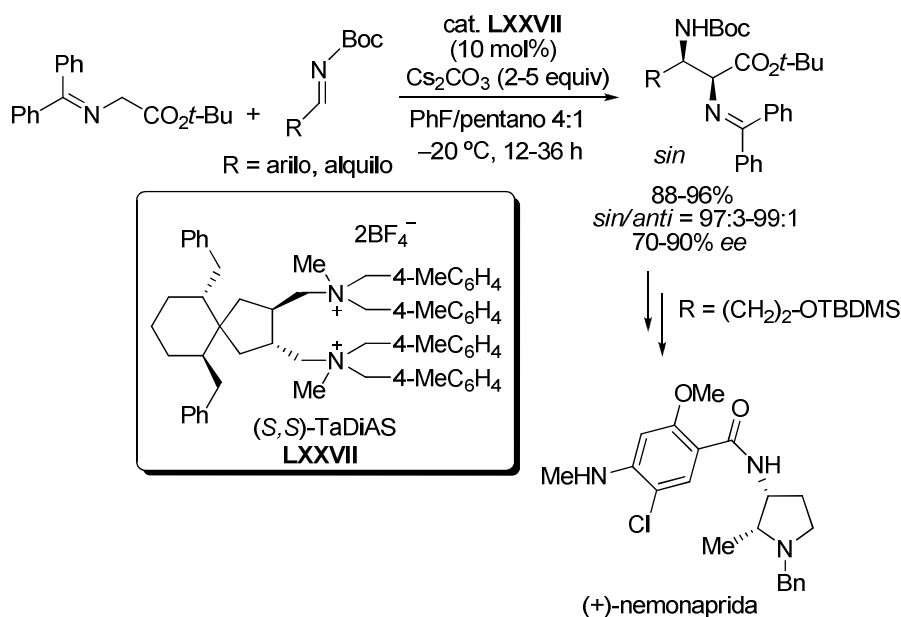
204. b) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5656.



Un procedimiento más general de esta reacción de tipo Mannich bajo condiciones de transferencia de fase quiral fue desarrollado poco después por el grupo de Shibasaki²⁶² empleando como catalizador sus sales de diamonio derivadas del tartrato (TaDiAS), que previamente ya habían proporcionado buenos resultados en alquilaciones de iminas de glicinato con derivados halogenados y acrilatos.²¹¹ Tras intensos estudios de optimización de la estructura del catalizador, los mejores resultados se obtuvieron con la sal de diamonio **LXXVII**. La presencia del éster voluminoso de *tert*-butilo en el componente dador y el grupo protector *N*-Boc en el aceptor resultó esencial para obtener elevada reactividad (88-96%), excelente diastereoselectividad ($\text{sin/anti} = >97:<3$) y niveles de enantiocontrol razonablemente buenos (70-90% *ee*). Cabe destacar que este procedimiento tolera la presencia no sólo de iminas de carácter aromático sino también de iminas alifáticas enolizables, aunque en este último caso son necesarios cinco equivalentes de Cs_2CO_3 para lograr buenas conversiones. De hecho, empleando una imina alifática funcionalizada ($\text{R} = (\text{CH}_2)_2\text{-OTBDMS}$), esta metodología se ha aplicado a la síntesis enantioselectiva del agente antipsicótico (+)-nemonaprida (Esquema 4.8).

262. Okada, A.; Shibuguchi, T.; Ohshima, T.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4564.

211. Shibiguchi, T.; Mihara, H.; Kuramochi, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 794.



Los derivados de α -aminoácidos de tipo azalactona²⁶³ constituyen una alternativa eficaz a las bases de Schiff de glicinato dada la elevada acidez de la posición C_α en estos sustratos. Coincidiendo con la publicación de nuestros resultados en 2008,²⁶⁴ y empleando este tipo de pronucleófilos α -sustituidos, el grupo de Ooi ha desarrollado un nuevo procedimiento de catálisis por transferencia de fase quiral basado en un catalizador bifuncional novedoso con estructura de carboxilato de tetraaminofosonio (**XCIII**, Esquema 4.9).²⁶⁵ La reacción de estas azalactonas con *N*-(2,5-xilil)sulfonil iminas en presencia del pivalato de fosfonio [5,5]-*P*-espirocíclico **XCIII** (2 mol%) proporcionó los correspondientes derivados de α,β -diaminoácidos con un centro estereogénico tetrasustituido en C_α con excelentes rendimientos y enantioselectividades (90-96% *ee*) y de moderadas a buenas *sin*-diastereoselectividades (*sin/anti* = 70:30-92:8).²⁶⁶ Los aductos Mannich pudieron

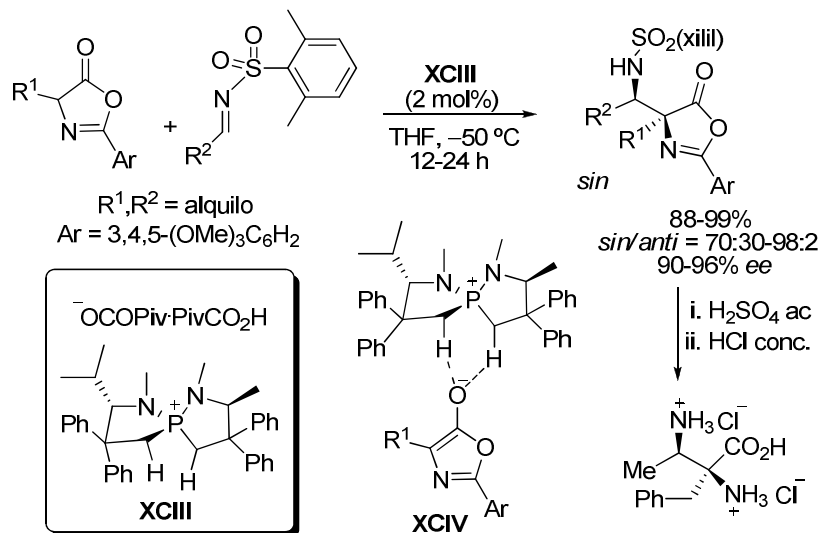
263. Para el empleo de azalactonas en otras transformaciones, véase: a) Fisk, J. S.; Mosey, R. A.; Tepe, J. J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1432. b) Trost, B. M.; Jakel, C.; Plietker, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4438. c) Trost, B. M.; Dogra, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7256.

264. Hernández-Toribio, J.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16150.

265. Uraguchi, D.; Ueki, Y.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14088.

266. En un trabajo más reciente, el grupo de Wang ha desarrollado una metodología muy similar también basada en el uso de azalactonas como pronucleófilos pero, en este caso, empleando *N*-tosil iminas como especies electrófilas y un catalizador de transferencia de fase de tipo cinchona, que proporciona niveles de reactividad y enantiocontrol

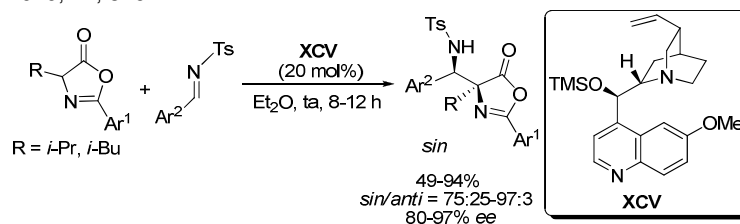
convertirse en los correspondientes diaminoácidos (como clorhidratos) sin pérdida de pureza enantiomérica mediante tratamiento ácido. Los autores proponen que ambos componentes del catalizador participan activamente en el ciclo catalítico: el anión carboxilato básico desprotona el sustrato mientras que el catión quiral captura el enolato resultante por medio de enlaces de hidrógeno bien definidos (**XCIV**).



Esquema 4.9

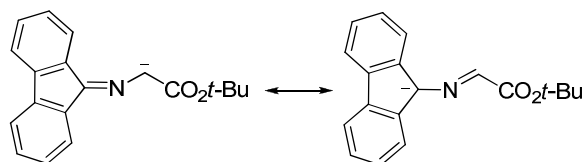
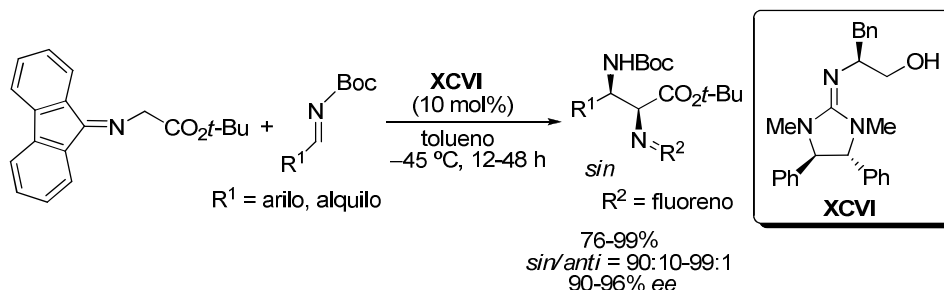
También en 2008, el grupo de Kobayashi publicó que las iminas de glicinato derivadas de fluorenona poseen una reactividad muy superior a la de las correspondientes iminas de benzofenona (Esquema 4.10).²⁶⁷ En presencia de una guanidina quiral como catalizador básico (10 mol%), la reacción del derivado de fluorenona del glicinato de *tert*-butilo con aldinas *N*-Boc de naturaleza aromática, heteroaromática o alifática dio lugar a los correspondientes derivados de α,β -

considerablemente más bajos: Liu, X.; Deng, L.; Jiang, X.; Yan, W.; Liu, C.; Wang, R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 876.



267. Kobayashi, S.; Yazaki, R.; Seki, K.; Yamashita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5613.

diaminoácidos ópticamente activos con elevados rendimientos y excelentes *syn*-diastereoselectividades (*syn/anti* = 90:10-99:1) e inducciones asimétricas (90-96% *ee*). La superior reactividad mostrada por estas iminas de fluorenona se ha justificado por la mayor estabilidad de los correspondientes enolatos, en comparación con los de otras iminas de glicinato, debido a la implicación de los 14 electrones π del sistema aromático de la fluorenona en la estabilización por resonancia de dicho anión.

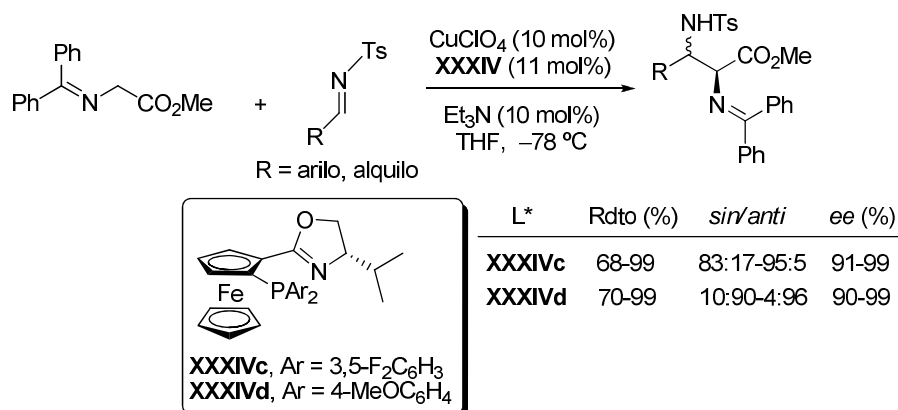


Esquema 4.10

Una importante limitación de las síntesis catalíticas que se encontraban descritas para la reacción de Mannich de iminas de glicinato era su elevada tendencia a proporcionar los productos de configuración *syn*. El primer ejemplo diastereoselectivo de síntesis de derivados de *anti*- α,β -diaminoácidos apareció en la bibliografía con posterioridad al envío para su publicación de nuestros propios resultados. Concretamente, el grupo de Hou, Wu y col. logró controlar eficazmente la diastereoselectividad *syn* o *anti* en la reacción del α -iminoéster **48** con *N*-tosil aldiminas catalizada por complejos Cu^I-(ferrocenil)fosfino-oxazolona **XXXIV** modulando las propiedades electrónicas del ligando quiral.²⁶⁸ Como se muestra en el Esquema 4.11, se observó una drástica inversión de la diastereoselectividad de *syn* a *anti* sin más que remplazar el ligando **XXXIVc**, con grupos deficientes de electrones *p*-fluorofenilo sobre el átomo de fósforo por una fosfina mucho más rica en electrones como la bis(*p*-metoxifenil)fosfina **XXXIVd**, alcanzando en ambos casos un elevado diastereocontrol y excelente inducción asimétrica. Para explicar este fenómeno, los autores han comprobado mediante cálculos teóricos (DFT) que existe una correlación

268. Yan, X.-X.; Peng, Q.; Li, Q.; Zhang, K.; Yao, J.; Hou, X.-L.; Wu, Y.-D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14632.

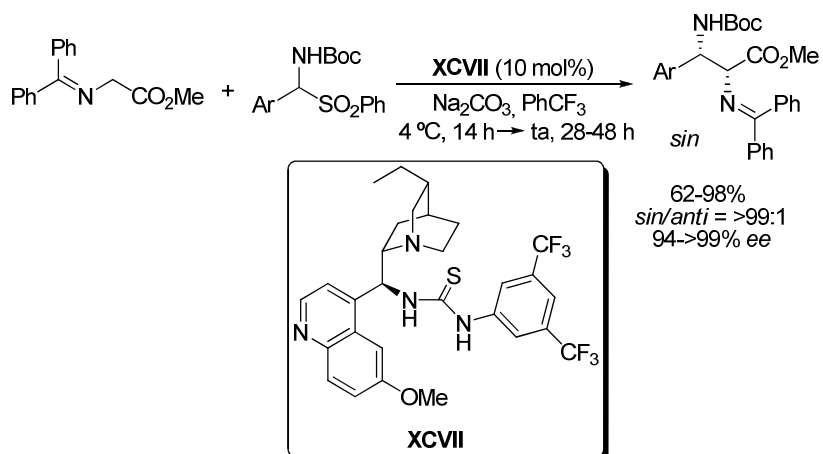
directa entre la diastereoselectividad y los potenciales electrostáticos sobre los anillos aromáticos de la fosfina y sobre el carbono α del enolato del iminoéster.



Esquema 4.11

En los últimos dos años, otros grupos de investigación, además del nuestro, han continuado estudiando esta reacción, lográndose nuevos procedimientos tanto *sin*- como *anti*-diastereoselectivos. Por ejemplo, el grupo de Barbas III ha desarrollado un sistema catalítico muy práctico que emplea como material de partida α -amidosulfonas, que se transforman en las correspondientes iminas en las condiciones básicas de reacción, pero a diferencia de éstas son sólidos estables y almacenables.²⁶⁹ En presencia del organocatalizador de tipo tiourea **XCVII** (10 mol%), el derivado de glicinato de metilo reaccionó con una variedad de *N*-Boc iminas aromáticas generadas *in situ*, proporcionando los correspondientes derivados de α,β -diaminoácidos con completa diastereoselectividad *sin* (*sin/anti* = >99:<1) y excelentes inducciones asimétricas (94-99% *ee*). La naturaleza bifuncional del catalizador **XCVII** ha resultado clave para obtener elevadas conversiones y estereoselectividades, participando tanto en la formación del enolato del iminoéster como en la activación de la imina electrófila mediante interacciones de tipo enlace de hidrógeno entre la agrupación tiourea y el nitrógeno imínico (Esquema 4.12).

269. Zhang, H.; Syed, S.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 708.

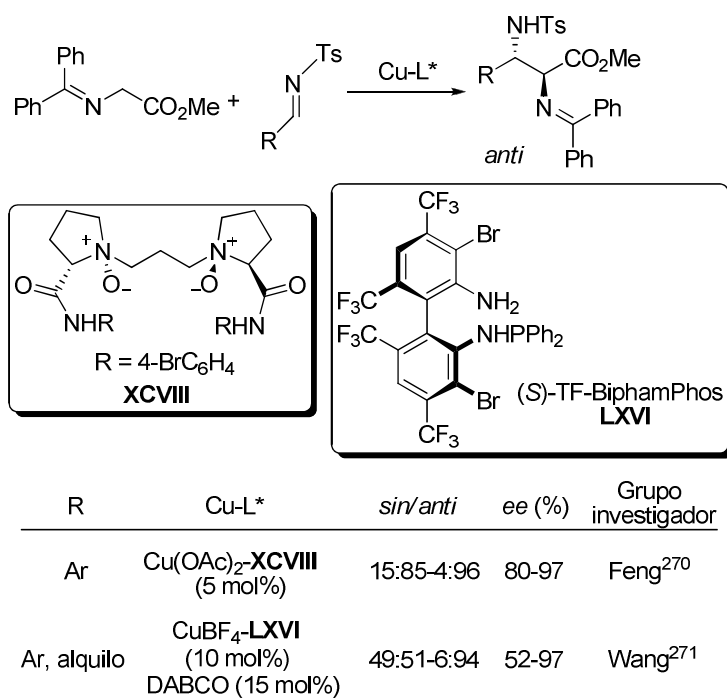


Esquema 4.12

Por otra parte, los grupos de Feng²⁷⁰ y Wang²⁷¹ han descrito de forma independiente procedimientos altamente *anti*-diastereoselectivos basados en el empleo de complejos de Cu de ligandos quirales nitrogenados como catalizador. Ambos sistemas implican la reacción del derivado del glicinato de metilo como pronucleófilo con *N*-tosil aldiminas como sustratos aceptores, proporcionando mayoritariamente los aductos de configuración *anti* con niveles de diastereo- y enantiocontrol de moderados a buenos (Esquema 4.13).

270. Shang, D.; Liu, Y.; Zhou, X.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3678.

271. Liang, G.; Tong, M.-C.; Tao, H.; Wang, C.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1851.



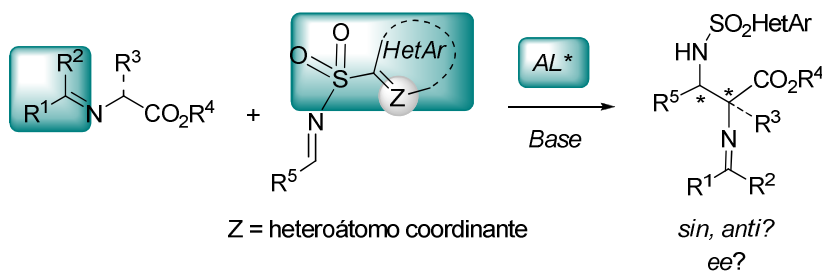
Esquema 4.13

4.3 PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

Los tres precedentes bibliográficos existentes cuando iniciamos este proyecto a finales de 2007 ponían claramente de manifiesto el enorme potencial de la reacción de Mannich catalítica asimétrica de α -iminoésteres de glicina a iminas como una nueva ruta de acceso a derivados de α,β -diaminoácidos ópticamente activos. Sin embargo, esta reacción se encontraba en sus inicios y presentaba importantes limitaciones por resolver, sobre todo relativas al control estereoquímico y versatilidad estructural. Por ejemplo, todos los casos descritos habían demostrado ser aplicables únicamente a la síntesis de productos de configuración relativa *syn*, por lo que el desarrollo de métodos complementarios *anti* constituía un auténtico reto. Otro importante desafío, tampoco resuelto, consistía en la construcción de derivados de α,β -diaminoácidos con un centro tetrasustituido en C $_{\alpha}$, resultantes del empleo de iminoésteres sustituidos en C $_{\alpha}$ como pronucleófilos.

Aprovechando la experiencia de nuestro grupo, no sólo en reacciones catalíticas asimétricas de α -iminoésteres de glicina, sino también en la utilización de *N*-sulfonil iminas en reacciones de adición y cicloadición catalizadas por metales de transición, decidimos investigar la reacción de Mannich directa catalítica asimétrica de derivados

de glicinato a *N*-sulfonil iminas catalizada por ácidos de Lewis quirales. El estudio de esta reacción supone un gran avance en cuanto a economía atómica y eficacia química con respecto a las reacciones de Mannich indirectas con éteres de enol sililados estudiadas previamente en nuestro grupo.



Esquema 4.14

En la búsqueda de un procedimiento que permitiera un control eficaz de la diastereo- y enantioselectividad prestaríamos una atención especial a la modulación de las propiedades estéricas y electrónicas de ambos componentes, tanto del glicinato dador como de la imina aceptora. En cuanto al derivado del glicinato, la mayoría de los esfuerzos se han dirigido a la modificación del tamaño del grupo éster. Sin embargo, se ha dedicado muy poca atención a la alteración de las propiedades de la agrupación imina de estos pronucleófilos, siendo la correspondiente imina de la benzofenona el sustrato generalmente elegido. Por otra parte, resultaba muy interesante estudiar el efecto de la presencia de un grupo *N*-heteroarilsulfonilo potencialmente coordinante en el componente aceptor, sobre todo teniendo en cuenta los resultados excepcionales que ha proporcionado esta estrategia en otras transformaciones.

4.4 SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE DERIVADOS DE *anti*- α,β -DIAMINOÁCIDOS

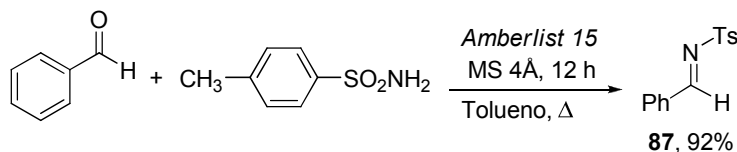
4.4.1 Optimización del sistema catalítico y condiciones de reacción

a) Síntesis de *N*-sulfonil iminas

La síntesis de las *N*-sulfonil aril aldminas se llevó a cabo empleando el procedimiento descrito en la bibliografía, consistente en la condensación directa entre aldehídos aromáticos y las correspondientes sulfonamidas en presencia de tamiz molecular (4Å) y la resina ácida *Amberlist 15* como catalizador.²⁷² La reacción en un tubo sellado entre el benzaldehído y la *para*-toluensulfonamida en tolueno a reflujo

272. Vishwakarma, L. C.; Stringer, O. D.; Davis, F. A. *Org. Synth.* **1987**, *66*, 203.

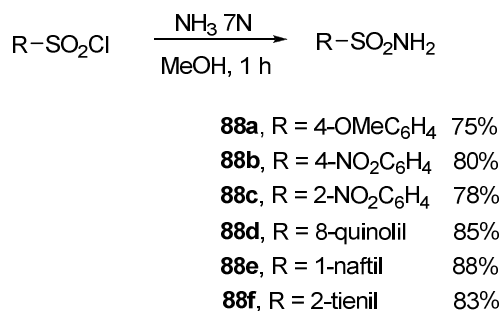
durante 12 horas condujo limpiamente a la correspondiente *N*-tosil imina **87**, que se aisló con un 92% de rendimiento tras una simple trituración del crudo de reacción con una mezcla Et₂O/*n*-hexano 1:1 y filtración (Esquema 4.15).



Esquema 4.15

Para poder evaluar la influencia del grupo sulfonilo protector de la imina electrófila en la reactividad y estereoselectividad decidimos preparar una amplia batería de iminas del benzaldehído con grupos *N*-arilsulfonilo y *N*-heteroarilsulfonilo.

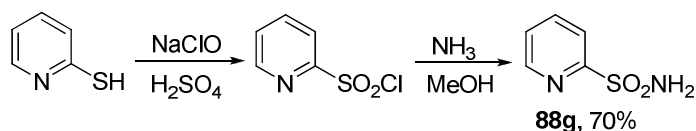
A su vez, las aril o heteroaril sulfonamidas se prepararon con buenos rendimientos a partir de los correspondientes cloruros de sulfonilo (en la mayoría de los casos comercialmente asequibles) por tratamiento con una disolución comercial 7N de amoníaco en metanol a temperatura ambiente (Esquema 4.16).



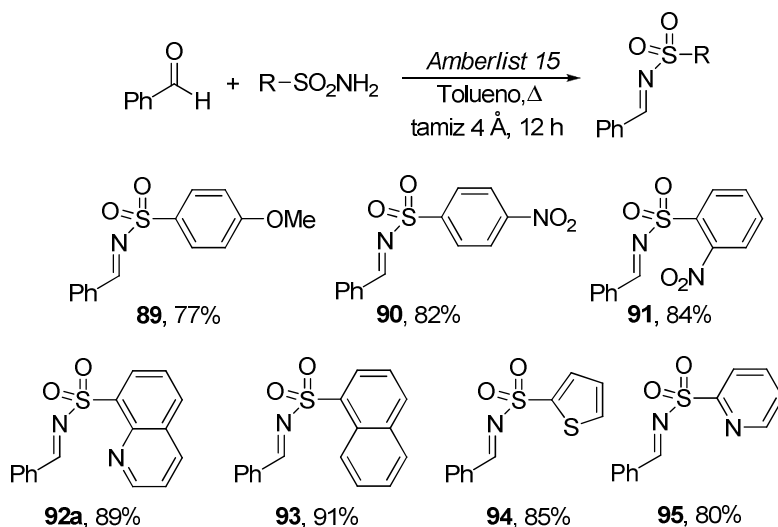
Esquema 4.16

La preparación de la 2-piridilsulfonamida **88g** tuvo que realizarse en dos etapas a partir de la 2-mercaptopiridina debido a que el correspondiente cloruro de sulfonilo no es asequible comercialmente y no muy estable químicamente. El cloruro de 2-piridilsulfonilo se preparó mediante oxidación de la 2-mercaptopiridina con hipoclorito sódico (lejía comercial) en ácido sulfúrico, siguiendo el protocolo desarrollado por el grupo de Walsh²⁷³ (Esquema 4.17). El tratamiento del cloruro de sulfonilo con una disolución comercial 7N de amoníaco en metanol condujo a la 2-piridilsulfonamida (**88g**) con un rendimiento global del 70%.

273. Diltz, S.; Aguirre, G.; Ortega, F.; Walsh, P. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3559.

**Esquema 4.17**

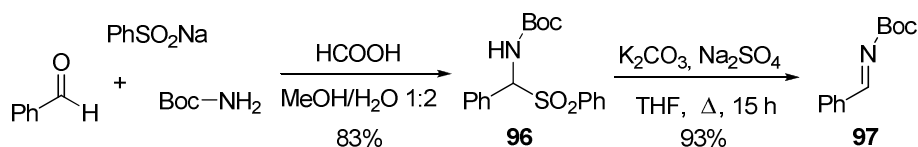
La reacción de condensación del benzaldehído con estas sulfonamidas aromáticas y heteroaromáticas se llevó a cabo en las mismas condiciones anteriormente empleadas para la preparación de la *N*-tosil aldimina **87**, aislándose las correspondientes *N*-sulfonil aldiminas con buenos rendimientos como sólidos estables que se pueden almacenar durante meses a baja temperatura (Esquema 4.18).

**Esquema 4.18**

Para estudiar el efecto de un grupo protector de naturaleza no sulfonílica, se preparó el derivado *N*-Boc **97**, que se obtuvo en dos etapas siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía.²⁷⁴ La primera etapa consiste en la reacción en tres componentes entre el fenilsulfonato sódico, el *tert*-butil carbamato y el benzaldehído. Tras agitar la mezcla de reacción en presencia de ácido fórmico a temperatura ambiente durante 48 h precipitó el correspondiente carbamato α -sulfonilado **96**, que se aisló con buen rendimiento (83%) tras una simple filtración. En

274. Kanazawa, A. M.; Denis, J. N.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1238.

una segunda etapa, el intermedio **96** se transformó en la imina **97** con buen rendimiento (93%) por tratamiento con una base débil (Esquema 4.19).

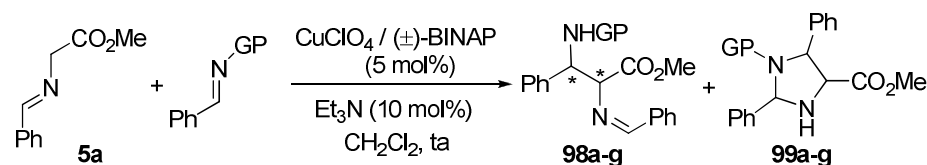


Esquema 4.19

b) Optimización del grupo protector de la imina electrófila

Iniciamos el estudio de la reacción de Mannich evaluando la influencia del grupo protector de la imina electrófila en la reactividad y diastereoselectividad. Para ello, las iminas **87**, **89-95** y **97** se sometieron a la reacción modelo del *N*-bencilidenglicinato de metilo **5a** catalizada por complejos $\text{Cu}^{\text{I}}(\pm)\text{-BINAP}$ (5 mol%) en presencia de Et_3N como base en (10 mol%) (Tabla 4.1).

Los primeros resultados no fueron muy prometedores ya que tanto la imina protegida como *N*-Boc **97** como las arilsulfonil iminas *para*-sustituidas con grupos atractores o dadores de electrones **87-89** condujeron a mezclas *sin+anti* del correspondiente aducto Mannich **98** con muy baja diastereoselectividad ($ed = 0\text{-}20\%$, entradas 1-4). Además del producto deseado **98** se observó en la mayoría de los casos la formación de la imidazolidina **99**, resultante de la reacción 1,3-dipolar. Las heteroarilsulfonil iminas **94** y **95** proporcionaron resultados muy similares a éstos (entradas 5 y 6). Sin embargo, la imina más voluminosa con un grupo *orto*-nosilo **91** condujo limpiamente al producto deseado **98g** con una diastereoselectividad *anti* bastante prometedora ($sin/anti = 30:70$, entrada 7) y sin que se detectara el subproducto **99g** en el espectro de ^1H RMN de la mezcla de reacción.

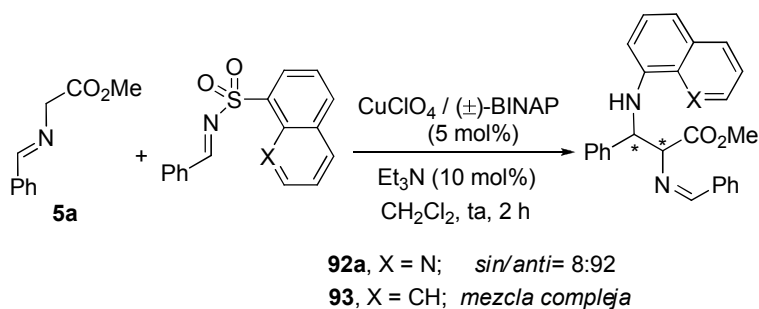
Tabla 4.1 Influencia del grupo protector imínico en la reacción modelo

Entrada	Imina	GP	Producto	t (h)	rd- 98 / 99 ^{a,b}
1	97	Boc	98a	6	60:40:--
2	87	Ts	98b	3	43:52 / 5
3	90	4-Ns	98c	5	38:37 /25
4	89	4-OMeC ₆ H ₄ SO ₂	98d	5	40:40 / 20
5	94	(2-tienil)SO ₂	98e	3	17:48 / 35
6	95	(2-piridil)SO ₂	98f	2	35 :35 / 30
7	91	2-Ns	98g	2	30:70 / --
8	92a	(8-quinolil)SO ₂	98h	2	2:98 / --

^a Determinado por ¹H RMN en el crudo de reacción (rd-**98** = relación de diastereoisómeros de **98**).

^b Las imidazolininas **99** se obtuvieron como mezclas diastereoméricas.

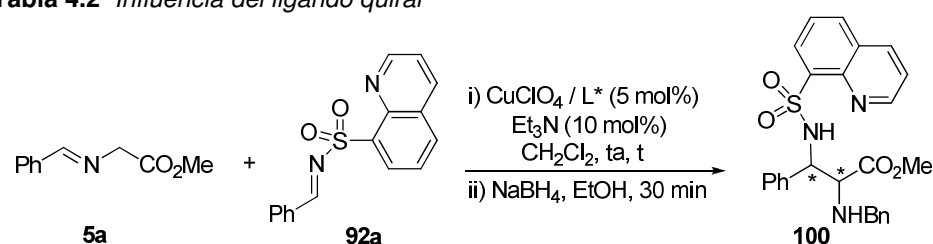
La reacción con la imina protegida con un grupo 8-quinolilsulfonilo (**92a**) fue mucho más satisfactoria, ya que condujo al correspondiente derivado de α,β-diaminoácido con elevada reactividad (2 h, ta) y excelente *anti*-diastereocontrol (*sin/anti* = 2:98). El papel clave del nitrógeno quinolínico pudo constatarse al someter la 1-naftilsulfonil imina **93**, estéricamente similar a **92a**, a la reacción con **5a** bajo idénticas condiciones de reacción, obteniéndose una mezcla compleja de productos (Esquema 4.20).

**Esquema 4.20**

c) Desarrollo de una variante enantioselectiva

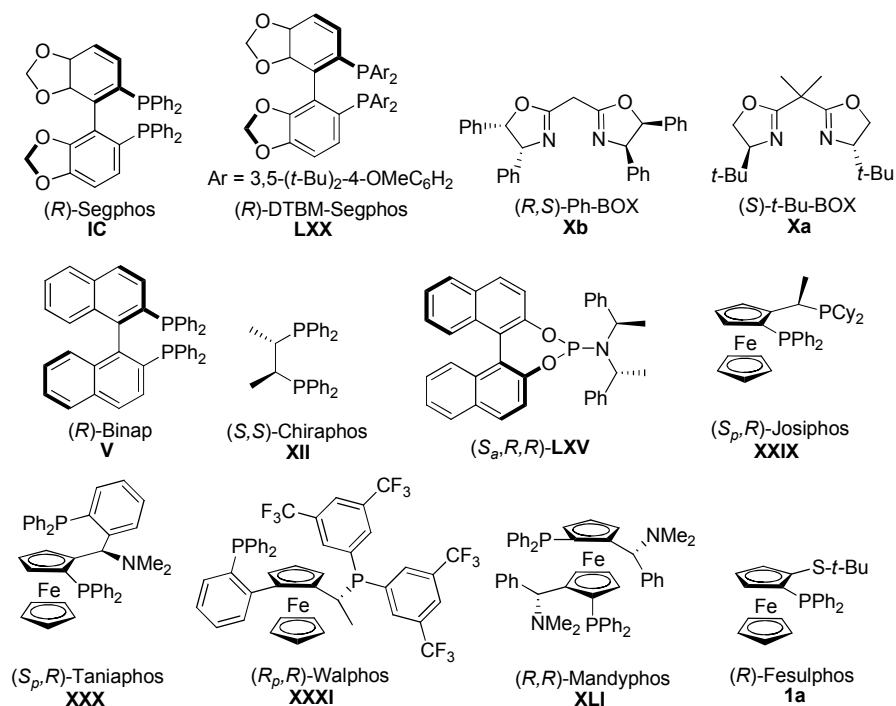
Habiendo logrado un procedimiento muy eficaz y altamente *anti*-diastereoselectivo de reacción de Mannich entre la aldimina del glicinato de metilo **5a** y la 8-quinolilsulfonil imina **92a**, centramos nuestra atención en el desarrollo de una variante enantioselectiva. Para ello, se evaluaron en la reacción modelo un buen número de ligandos quirales bien establecidos en procesos asimétricos catalizados por cobre, incluyendo nuestro ligando Fesulphos **1a** (Tabla 4.2). Debido a la baja estabilidad de la agrupación aldimina en el producto **98h** y con objeto de lograr una mejor separación de los enantiómeros por HPLC empleando una fase estacionaria quiral, para este estudio el aducto Mannich **98h** se redujo *in situ* al correspondiente derivado bencilamino-sustituido **100** por tratamiento de la mezcla de reacción con NaBH₄/EtOH una vez que se comprobó por TLC que se había completado la reacción de Mannich.

Tabla 4.2 Influencia del ligando quiral



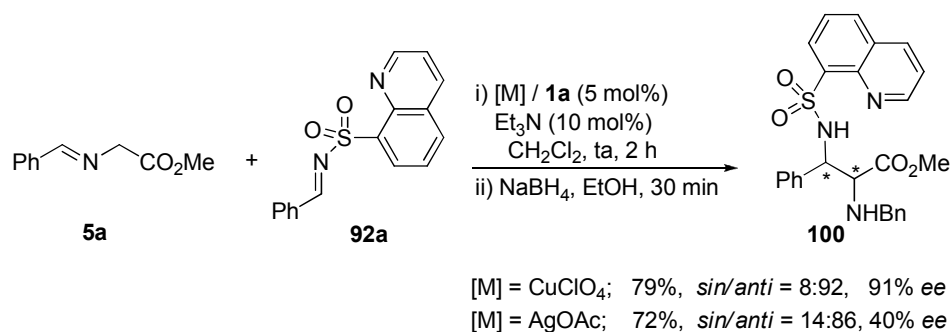
Entrada	L*	t (h) ^a	Conv (%) ^b	Rdto (%) ^c	sin:anti ^b	ee (%) ^d
1	IC	12	85	69	16:84	-10
2	LXX	12	10	-	30:70	-
3	Xb	12	100	-	40:60	0
4	Xa	12	25	-	25:75	-
5	XII	12	40	-	27:73	-15
6	V	2	100	81	8:92	60
7	LXV	2	100	77	10:90	53
8	XXIX	5	90	71	17:83	57
9	XXX	2	100	77	10:90	10
10	XXXI	2	100	73	48:52	-20
11	XLI	2	100	70	10:90	81
12	1a	2	100	79	8:92	91

^a Para la reacción de Mannich. ^b Determinado por ¹H RMN en el crudo de reacción. ^c Rendimiento de la mezcla diastereomérica tras columna cromatográfica. ^d Determinado por HPLC quiral (isómero *anti*).



Tanto la reactividad como el estereocontrol se vieron muy influenciados por la naturaleza del ligando quiral. Algunos ligandos como el (*R*)-BINAP (**V**), el fosforamidito de Feringa (**LXV**) y las cinco ferrocenilfosfinas examinadas mostraron una elevada reactividad (90-100% de conversión tras 2-5 h a temperatura ambiente, entradas 6-12). Por otra parte, exceptuando el ligando Walphos (**XXXI**, *sin/anti* = 48:52, entrada 10), todos los ligandos proporcionaron una marcada diastereoselectividad *anti* (*sin/anti* = 30:70-8:92). Sin embargo, en la gran mayoría de los casos, estos buenos niveles de diastereocontrol estuvieron acompañados de inducciones asimétricas de moderadas a bajas (10-60% *ee*, entradas 5-10). Únicamente los ligandos Mandyphos (81% *ee*, entrada 11) y, especialmente, Fesulphos (91% *ee*, entrada 12) proporcionaron buenas enantioselectividades.

En este punto, decidimos comprobar una vez más la superioridad de los complejos Fesulphos-Cu^I frente a los correspondientes Fesulphos-Ag^I en esta reacción. Como se observa en el Esquema 4.21, la reactividad es similar en ambos casos, si bien la diastereoselectividad es ligeramente inferior (*sin/anti* = 14:86) y la inducción asimétrica mucho más baja (40% *ee*) al emplear sales de plata como catalizador.

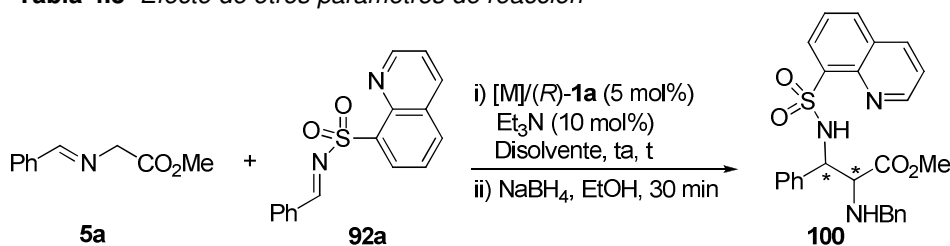


Esquema 4.21

En definitiva, el excelente comportamiento mostrado por el complejo Fesulphos-Cu^I (79%, *sin/anti* = 8:92, 91% ee) permitió cumplir nuestro objetivo de desarrollar una variante enantioselectiva del proceso.

d) *Refinamiento de las condiciones de reacción*

Una vez identificado el sistema catalítico más eficaz entre todos los estudiados, pensamos que un refinamiento de las condiciones de reacción podría traducirse en una mejora de la inducción asimétrica y/o la diastereoselectividad. Según se indica en la Tabla 4.3, la naturaleza del contraión de la sal de Cu^I no parece ejercer un efecto muy importante en la reactividad o estereoselectividad (entradas 1 y 2), decidiendo emplear Cu(CH₃CN)₄PF₆ por su mayor estabilidad y disponibilidad comercial. Más sorprendente fue la escasa influencia de la polaridad del disolvente en la estereoselectividad del proceso. Así, se obtuvieron resultados muy similares en disolventes con polaridades tan diferentes como CH₃CN (*sin/anti* = 9:91, 90% ee, entrada 3) o tolueno (*sin/anti* = 6:94, 91% ee, entrada 4), si bien los mejores resultados de diastereo- y enantiocontrol se obtuvieron en THF (*sin/anti* = 4:96, 92% ee, entrada 5).

Tabla 4.3 Efecto de otros parámetros de reacción

Entrada	[M]	Disolvente	t (h) ^a	Rdto (%) ^b	<i>sin:anti</i> ^c	<i>ee</i> (%) ^d
1	CuOTf	CH ₂ Cl ₂	2	77	6:94	91
2	CuPF ₆	CH ₂ Cl ₂	2	85	7:93	92
3	CuPF ₆	CH ₃ CN	6	62	9:91	90
4	CuPF ₆	Tol	2	79	6:94	91
5	CuPF ₆	THF	1	80	4:96	92
6 ^e	CuPF ₆	THF	3	74	1:99	96
7 ^f	CuPF ₆	THF	5	73	1:99	96

^a Para la reacción de Mannich. ^b Rendimiento de la mezcla diastereomérica tras columna cromatográfica. ^c Determinado por ¹H RMN en el crudo de reacción. ^d Determinado por HPLC quiral (isómero *anti*). ^e Reacción a -40 °C. ^f Reacción a -78 °C.

La elevada reactividad proporcionada por este sistema catalítico permitió descender la temperatura a -40 °C o a -78 °C, sin observarse un aumento importante de los tiempos de reacción (3-5 h) o una disminución de los rendimientos (73-74%). Afortunadamente, este descenso de la temperatura se tradujo en un aumento de la diastereoselectividad (*sin/anti* = 1:99) y de la inducción asimétrica (96% *ee*) hasta niveles excelentes (entradas 6 y 7).

Finalmente, nos centramos en estudiar el efecto de la reducción de la carga catalítica, observando que ésta pudo disminuirse hasta un 3 mol%, manteniéndose los elevados niveles de reactividad (71%) y estereocontrol (*sin/anti* = 2:98, *ee* = 91%), incluso llevándose a cabo la transformación a escala de 2 mmol (entrada 2, Tabla 4.4). Sin embargo, se observó un descenso considerable de la reactividad al emplear 1 mol% de catalizador (35% rdto tras 12 h, entrada 3).

Tabla 4.4 Influencia de la temperatura y la carga catalítica

Entrada	x (mol%)	T (°C)	t (h) ^a	Rdto (%) ^b	sin:anti ^c	ee (%) ^d
1	5	-40	3	74	1:99	96
2	3	-40	5	71	2:98	91
3	1	25	12	35	1:91	-

^a Para la reacción de Mannich. ^b Rendimiento de la mezcla diastereomérica tras columna cromatográfica. ^c Determinado por ¹H RMN en el crudo de reacción. ^d Determinado por HPLC quiral (isómero *anti*).

e) Modulación de las propiedades electrónicas y estéricas del pronucleófilo

Teniendo en cuenta el mecanismo de la reacción basado en catálisis por transferencia de protón, una modulación de las propiedades electrónicas del glicinato ofrece una excelente oportunidad de incrementar la reactividad del sistema optimizando el balance entre la acidez de los protones en C_α y la nucleofilia/estabilidad del enolato resultante tras la desprotonación. En este sentido, aunque las iminas de glicinato se han utilizado extensivamente en la síntesis de derivados de α-aminoácidos, las modificaciones estructurales sobre estos sustratos se han centrado en variar la naturaleza estérica del grupo éster para optimizar el control estereoquímico de la reacción. Sin embargo, apenas existen estudios sobre la influencia de las propiedades estéricas o electrónicas de la parte imínica, quedando ésta limitada al empleo de iminas de benzofenona. El grupo de Kobayashi ha sido el único que ha demostrado que la naturaleza de la imina del pronucleófilo puede influir notablemente en la reactividad y estereoselectividad en reacciones de tipo Mannich.²⁶⁷

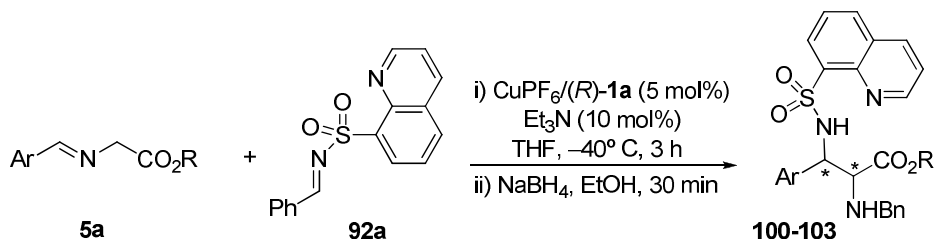
Por este motivo, las aldiminas de glicinato de metilo **5c** y **5e** se sometieron a la reacción con la imina modelo **92a** en las condiciones optimizadas. Como se muestra en la Tabla 4.5, la modificación de la naturaleza del anillo aromático con grupos atractores de electrones (sustrato **5c**) o dadores de electrones (sustrato **5e**) no produjo cambios sustanciales en la reactividad o estereocontrol, si bien el sustrato más rico en electrones **5e** proporcionó el correspondiente producto con una inducción

267. Kobayashi, S.; Yazaki, R.; Seki, K.; Yamashita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5613.

asimétrica ligeramente inferior (entrada 3). El glicinato **5i**, con un grupo éster *terc*-butílico mucho más voluminoso, condujo a elevados niveles de diastereoselectividad (*sin/anti* = 5:95) y enantiocontrol (94% *ee*), aunque el correspondiente producto **103** se aisló con un rendimiento inferior (58%, entrada 4).

De este modo, pudimos concluir que ninguno de los cambios estructurales introducidos en el pronucleófilo mejoraron los resultados iniciales obtenidos con el derivado de glicina **5a**.

Tabla 4.5 Efecto de la naturaleza del sustrato pronucleófilo



Entrada	Imina	Ar	R	Producto	Rdto (%) ^a	<i>sin:anti</i> ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1	5a	Ph	Me	100	74	1:99	96
2	5c	4-ClC ₆ H ₄	Me	101	72	4:96	94
3	5e	4-OMeC ₆ H ₄	Me	102	70	4:96	87
4	5i	Ph	<i>t</i> -Bu	103	58	5:95	94

^a Rendimiento de la mezcla diastereomérica tras columna cromatográfica. ^b Determinado por ¹H RMN en el crudo de reacción. ^c Determinado por HPLC quiral (isómero *anti*).

4.4.2 Alcance estructural de la reacción

Todos estos estudios de optimización nos permitieron encontrar un procedimiento altamente *anti*-diastereoselectivo y enantioselectivo de reacción de Mannich en presencia de complejos Fesulphos-CuPF₆ (3-5 mol%) y Et₃N como base (10 mol%), en THF a -40 °C o -78 °C.

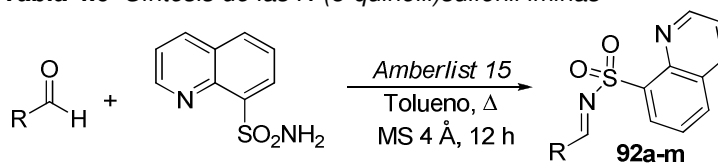
a) Síntesis de *N*-(8-quinolil)sulfonil iminas

Para evaluar el alcance estructural de la reacción con respecto al sustrato imínico aceptor decidimos sintetizar un amplio abanico de *N*-(8-quinolil)sulfonil iminas de distinta naturaleza aromática, heteroaromática y alquénica.²⁷⁵ Así, las iminas **92a-m** se prepararon siguiendo el procedimiento general, ya comentado en el apartado anterior, de condensación directa entre el correspondiente aldehído y la 8-

275. La síntesis de *N*-(8-quinolil)sulfonil iminas con sustituyentes alifáticos no pudo ser llevada a cabo bajo las mismas condiciones de reacción.

quinolilsulfonamida en presencia de *Amberlist 15* como catalizador ácido. La Tabla 4.6 recoge la síntesis de estos sustratos, que se aislaron con buenos rendimientos como sólidos estables.

Tabla 4.6 Síntesis de las *N*-(8-quinolil)sulfonil iminas



Entrada	R	Producto	Rdto (%)
1	Ph	92a	89
2	4-ClC ₆ H ₄	92b	91
3	4-CF ₃ C ₆ H ₄	92c	78
4	4-OMeC ₆ H ₄	92d	67
5	2-naftil	92e	89
6	1-naftil	92f	88
7	2-MeC ₆ H ₄	92g	78
8	2-BrC ₆ H ₄	92h	81
9	2-furil	92i	75
10	2-tienil	92j	72
11	3-piridil	92k	60
12	PhCH=CH-	92l	83
13	(2-furil)CH=CH-	92m	71

b) Alcance estructural: sustitución en la imina electrófila

La Tabla 4.7 recoge los resultados obtenidos al evaluar las iminas de naturaleza aromática **92a-k** en la reacción con el iminoéster **5a** en las condiciones estándar. Llama la atención la elevada fidelidad estereoquímica mostrada por este sistema catalítico, que proporciona niveles homogéneamente elevados de diastereo- y enantiocontrol, a pesar de la muy variada naturaleza estérica y electrónica de los sustratos estudiados. Así, el método es compatible con iminas portadoras de sustituyentes aromáticos pobres en electrones (sustrato **92b**, entrada 2), ricos en electrones (sustrato **92d**, entrada 3) e incluso sustituyentes voluminosos como los sustratos 2-naftil- y *o*-tolil-sustituídos (**92e** y **92g**, entradas 4 y 5, respectivamente). En todos los casos se obtuvieron los derivados de α,β -diaminoácidos de

configuración *anti* (*sin/anti* = $\leq 3:\geq 97$) con excelentes rendimientos (72-92%) y excesos enantioméricos (93-97% *ee*).

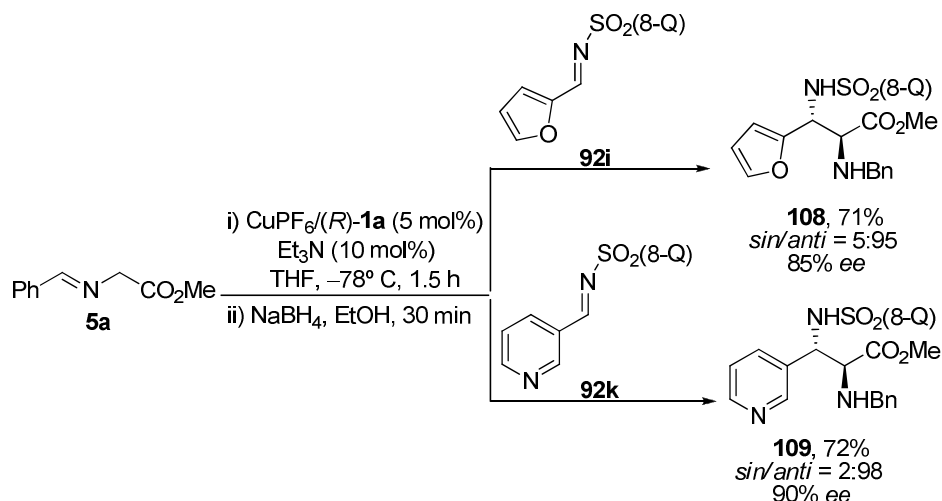
Tabla 4.7 Alcance estructural de la reacción de Mannich para la síntesis de *anti*- α,β -diaminoácidos

Entrada	Imina	R	T (°C)	t (h) ^a	Prod.	Rdto (%) ^b	<i>sin:anti</i> ^c	<i>ee</i> (%) ^d
1	92a	Ph	-40	3	100	74	1:99	96
2	92b	4-ClC ₆ H ₄	-78	1	104	92	2:98	93
3	92d	4-OMeC ₆ H ₄	-78	3	105	72	2:98	95
4	92e	2-naftil	-78	2	106	75	3:97	94
5	92g	2-MeC ₆ H ₄	-40	1.5	107	80	2:98	97

^a Para la reacción de Mannich. ^b Rendimiento de la mezcla diastereomérica tras columna cromatográfica. ^c Determinado por ¹H RMN en el crudo de reacción. ^d Determinado por HPLC quiral (isómero *anti*).

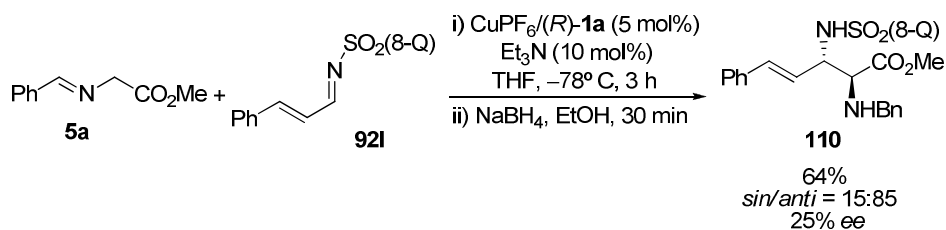
Las iminas derivadas de aldehídos heteroaromáticos también participan eficazmente en la reacción (

Esquema 4.22), siendo particularmente destacable el excelente comportamiento de la imina derivada del nicotinaldehído (**92k**), portadora de un grupo básico 3-piridilo potencialmente coordinante, que proporcionó el correspondiente aducto Mannich con un elevado grado de diastereo- y enantiocontrol (*sin/anti* = 2:98, 90% *ee*).



Esquema 4.22

Como se muestra en el Esquema 4.23, la única excepción a esta tendencia general la encontramos en el caso de la *N*-sulfonil imina α,β -insaturada derivada del cinamaldehído **92i**, que proporcionó una aceptable *anti*-diastereoselectividad (*sin/anti* = 15:85) pero una pobre inducción asimétrica (25% ee, entrada 8). Desafortunadamente, las iminas de naturaleza alifática no han podido ser exploradas en esta reacción al no disponer de un método eficaz para su preparación.



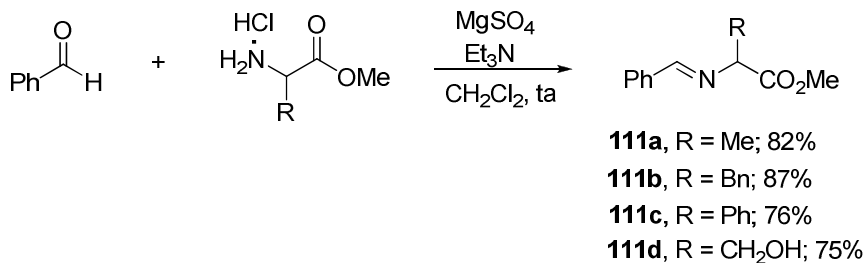
Esquema 4.23

c) Alcance estructural: estudio de la sustitución en C _{α} del pronucleófilo

En cuanto a la sustitución en el glicinato dador, resultaba muy interesante estudiar el comportamiento de α -iminoésteres con un sustituyente en C _{α} , cuya reacción de Mannich conduce a derivados de α,β -diaminoácido con un centro estereogénico tetrasustituido en la posición α . A pesar de su interés, este tipo de sustratos no

habían sido explorados con anterioridad en la reacción de Mannich catalítica asimétrica.²⁷⁶

La síntesis de los fenil iminoésteres α -alquilados **111a-d** se realizó, tal y como se encuentra descrita en la bibliografía,¹⁷² por condensación del clorhidrato del éster metílico del α -aminoácido correspondiente con benzaldehído, en presencia de Et₃N y MgSO₄ (CH₂Cl₂, temperatura ambiente), obteniéndose los correspondientes derivados α -sustituídos con buenos rendimientos (75-87%, Esquema 4.24).



Esquema 4.24

Como se muestra en la Tabla 4.8, la reacción del derivado de alanina **111a** (con un grupo metilo en C_α) con varias *N*-(8-quinolil)sulfonil aldiminas diferentemente sustituidas resultó igualmente satisfactoria, conduciendo a los correspondientes aductos **112-115** con un centro estereogénico tetrasustituído con diastereoselectividad e inducciones asimétricas (87-96% *ee*) muy similares a las alcanzadas con el derivado de glicina **5a**, aunque con rendimientos ligeramente inferiores.

276. En 2008, coincidiendo con la publicación de nuestros resultados, el grupo de Ooi describió la reacción de Mannich catalítica asimétrica de azalactonas α -sustituidas, que conduce a derivados de α,β -diaminoácidos con un centro estereogénico sustituido en C_α. Estos estudios se comentan con más detalle en el apartado de precedentes bibliográficos (véase Esquema 4.9), ref. 265: Uraguchi, D.; Ueki, Y.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14088.

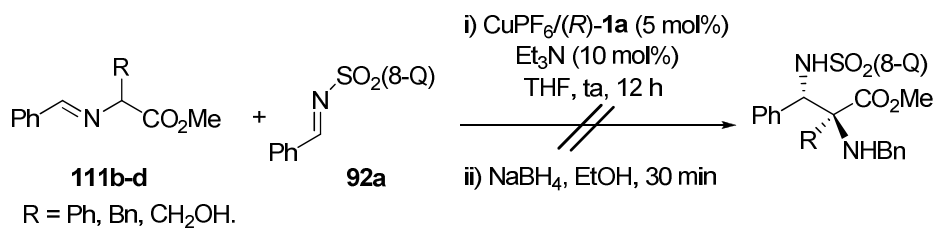
172. Cooper, D. M.; Grigg, R.; Hargreaves, S.; Kennewell, P.; Redpath, J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7791

Tabla 4.8 Síntesis asimétrica de anti-diaminoésteres con centros tetrasustituídos

Entrada	Imina	R	T (°C)	t (h) ^a	Prod.	Rdto (%) ^b	sin:anti ^c	ee (%) ^d
1	92a	Ph	-40	3	112	55	10:90	89
2	92b	4-ClC ₆ H ₄	-78	2	113	65	3:97	87
3	92j	2-tienil	-78	2	114	52	6:94	96
4	92h	2-BrC ₆ H ₄	-40	3	115	61	11:89	92

^a Para la reacción de Mannich. ^b Rendimiento de la mezcla diastereomérica tras columna cromatográfica. ^c Determinado por ¹H RMN en el crudo de reacción. ^d Determinado por HPLC quiral (isómero *anti*).

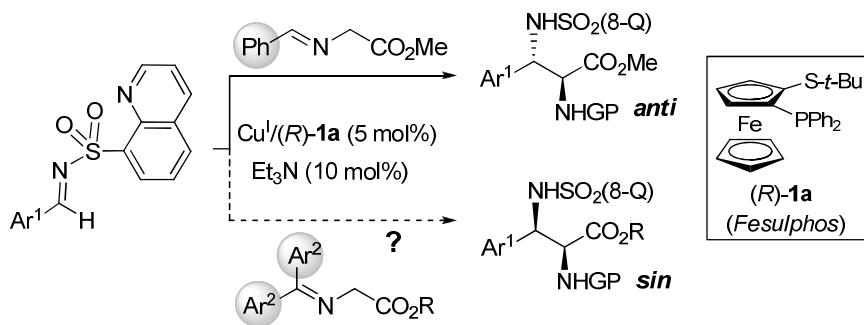
Desafortunadamente, bajo estas condiciones, la tolerancia estructural de este sistema catalítico en cuanto a la sustitución en la posición α del pronucleófilo parece verse restringida a un H o a un grupo CH₃, ya que derivados con sustituyentes más voluminosos, tales como **111b** (R = Bn), **111c** (R = Ph) o **111d** (R = CH₂OH), resultaron inertes incluso tras tiempos prolongados de reacción (12 h) a temperatura ambiente (Esquema 4.25).



4.5 INVERSIÓN DE LA DIASTEREOSELECTIVIDAD: SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE DERIVADOS DE *sin*- α,β -DIAMINOÁCIDOS

Habiendo puesto a punto un método muy eficaz de síntesis diastereo- y enantiocontrolada de derivados de *anti*- α,β -diaminoácidos, decidimos centrarnos en aumentar aún más la generalidad del procedimiento haciéndolo extensivo a la preparación selectiva de productos con la configuración opuesta *sin*.

Teniendo en cuenta que la mayoría de los precedentes descritos con iminas de glicinato de la benzofenona exhiben una gran tendencia a la formación de los productos de configuración *sin*, pensamos que en nuestro caso el uso de pronucleófilos derivados de cetiminas, en lugar de aldiminas, podría generar nuevas interacciones estéricas en el estado de transición dando como resultado una inversión de la diastereoselectividad del proceso (Esquema 4.26).



Esquema 4.26

En este contexto, es necesario recordar que tan sólo se había descrito un sistema catalítico que permite modular la diastereoselectividad proporcionando derivados de α,β -diaminoácidos de configuración *sin* o *anti* con buen diastereo- y enantiocontrol (véase Esquema 4.11, apartado 4.1.2 b).²⁶⁸ En este caso, la inversión de la diastereoselectividad se logró modificando las propiedades electrónicas del ligando quiral. Por tanto, nuestra hipótesis plantea un método complementario de diastereocontrol basado en la modulación de las propiedades del sustrato,²⁷⁷ manteniendo intacto el catalizador.

4.5.1 Síntesis de los α -cetiminoésteres derivados de glicina

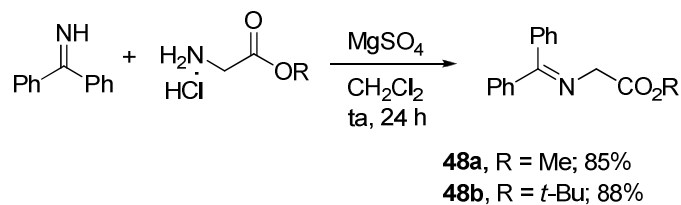
Para evaluar la hipótesis comentada anteriormente, elegimos como sustratos modelos las iminas del glicinato de metilo y del glicinato de *tert*-butilo de la benzofenona (**48a** y **48b**, respectivamente). Dichos sustratos se prepararon fácilmente por el procedimiento descrito por el grupo de O'Donnell,²⁷⁸ que consiste en

268. Yan, X.-X.; Peng, Q.; Li, Q.; Zhang, K.; Yao, J.; Hou, X.-L.; Wu, Y.-D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14632

277. Para algunos ejemplos referentes al efecto positivo que conlleva la modificación de la naturaleza electrónica y estérica de los sustratos sobre la reactividad y selectividad del proceso, véase: Salter, M. M.; Kobayashi, J.; Shimizu, Y.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3533. Véase también ref. 267 (Kobayashi, S.; Yazaki, R.; Seki, K.; Yamashita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5613).

278. O'Donnell, M. J.; Polt, R. L. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2663.

una reacción de transiminación entre la correspondiente difenilmetanimina²⁷⁹ y el clorhidrato de α -aminoéster de glicina correspondiente en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente durante 24 h. Tras una filtración, lavado con agua de la fase orgánica (para eliminar el exceso de clorhidrato de glicinato) y eliminación del disolvente, se obtuvieron los dos α -cetiminioésteres puros con buenos rendimientos (85 y 88%, Esquema 4.27).



Esquema 4.27

4.5.2 Influencia de la naturaleza de los sustratos en la diastereoselectividad del proceso

a) Efecto del grupo protector de la imina electrófila

Teniendo en cuenta que los sustratos con naturaleza cetiminica introducen un mayor impedimento estérico en el proceso de adición a la imina electrófila, decidimos comenzar los estudios de optimización evaluando la influencia del grupo *N*-protector de esta última en la diastereoselectividad. Para ello, las iminas **87** y **89-95**, todas ellas derivadas del benzaldehído pero con grupos *N*-sulfonilo de distinta naturaleza, así como la correspondiente imina *N*-Boc **97** se sometieron a la reacción con el derivado de glicinato de metilo **48a** en las condiciones puestas a punto previamente.

Los resultados recogidos en la Tabla 4.9 demuestran la validez de nuestra hipótesis de partida, ya que en todos los casos el aducto Mannich de configuración *sin* fue el producto predominante de la mezcla de reacción. Sin embargo, la diastereoselectividad fue muy baja en la mayoría de los sustratos examinados, exceptuando los valores prometedores proporcionados por los grupos *N*-Boc (sustrato **97**, *sin/anti* = 73:27, entrada 1) y *N*-(8-quinolil)sulfonilo (sustrato **92a**, *sin/anti* = 77:23, entrada 6). Por otra parte, también en este caso se confirmó el papel crucial del nitrógeno de la unidad 8-quinolilo en el diastereocontrol, ya que la imina estéricamente similar **93**, con un grupo *N*-(1-naftil)sulfonilo produjo una mezcla 55:45 de diastereoisómeros *sin/anti* (producto **122**, entrada 7).

279. Brenner, D. G.; Cavolowsky, K. M.; Shepard, K. L. *J. Het. Chem.* **1985**, *22*, 805.

El derivado del glicinato de *tert*-butilo **48b**, más congestionado estéricamente, proporcionó un notable incremento de la diastereoselectividad en la reacción con la *N*-(8-quinolil)sulfonil imina **92b** (*sin/anti* = 84:16, entrada 9). Esta diastereoselectividad *sin* pudo incrementarse hasta una relación *sin/anti* = 88:12 llevando a cabo la reacción a -20°C , alcanzándose igualmente un excelente enantiocontrol (97% *ee*, entrada 10).

Tabla 4.9 Influencia de la imina electrófila en la reacción de Mannich con α -cetiminoésteres

$\text{Ph} \begin{array}{c} \text{Ph} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{N} \end{array} \text{CH}_2\text{CO}_2\text{R} + \text{Ph} \begin{array}{c} \text{N-GP} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{N} \end{array} \xrightarrow[\text{Et}_3\text{N (10 mol\%)}]{\text{CuPF}_6 / (\text{R})\text{-1a (5 mol\%)}} \text{Ph} \begin{array}{c} \text{NHGP} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{N} \end{array} \begin{array}{c} \text{CO}_2\text{R} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{N} \end{array} \begin{array}{c} \text{Ph} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{N} \end{array} \begin{array}{c} \text{Ph} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{N} \end{array}$

48a: R = Me
48b: R = *t*-Bu
116-124

Entrada	R	GP (imina)	t (h)	Prod.	Rdto (%) ^a	<i>sin:anti</i> ^b	<i>ee</i> (%) ^c	
							<i>sin</i>	<i>anti</i>
1	Me	Boc (97)	3	116	93	73:27	96	98
2	Me	Ts (87)	5	117	85	55:45	95	94
3	Me	(2-tienil)SO ₂ (94)	3	118	78	58:42	-	-
4	Me	(2-piridil)SO ₂ (95)	4	119	78	68:32	97	88
5	Me	2-Ns (91)	1	120	94	60:40	-	-
6	Me	(8-quinolil)SO ₂ (92a)	1	121	79	77:23	97	96
7	Me	(1-naftil)SO ₂ (93)	3	122	94	52:48	~	-
8	<i>t</i> -Bu	Boc (97)	5	123	86	55:45	93	99
9	<i>t</i> -Bu	(8-quinolil)SO ₂ (92a)	2	124	83	84:16	97	-
10 ^d	<i>t</i> -Bu	(8-quinolil)SO ₂ (92a)	3	124	80	88:12	97	-

^a Rendimiento de la mezcla diastereomérica tras columna cromatográfica. ^b Determinado por ¹H RMN en el crudo de reacción. ^c Determinado por HPLC quiral. ^d Reacción a -20°C .

Un aspecto muy destacable de los valores mostrados en la Tabla 4.9 es la elevada fiabilidad del sistema Cu^I-Fesulphos en cuanto a inducción asimétrica, proporcionando en todos los casos excesos enantioméricos excelentes tanto para los aductos mayoritarios de configuración *sin* como para los minoritarios de configuración *anti* (generalmente 93-99% *ee*).

b) Efecto de la naturaleza de la sustitución en el pronucleófilo

Con el propósito de conseguir el máximo grado de diastereocontrol, decidimos modular la naturaleza electrónica y estérica de los sustituyentes aromáticos del α -

cetiminoéster de glicina. Para ello, sintetizamos la imina derivada de la fluorenona **48c**,²⁶⁷ así como una serie representativa de α -iminoésteres de glicina de derivados de benzofenona con grupos aromáticos de distinta naturaleza electrónica y estérica (**48d-h**). Estos nuevos derivados se prepararon siguiendo el mismo procedimiento utilizado para la síntesis de **48a-b** (Esquema 4.28 y Tabla 4.10).

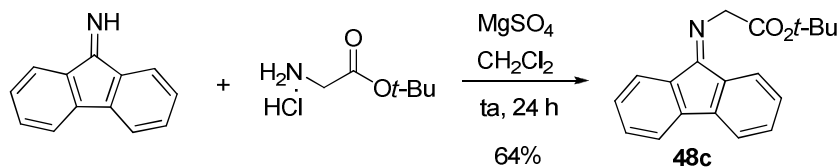


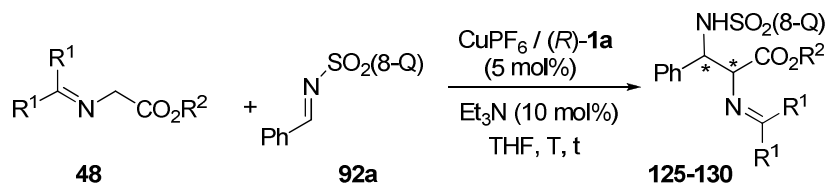
Tabla 4.10 Síntesis de iminas de glicinato derivadas de benzofenonas



Entrada	Ar	R	Producto	Rdto (%)
1	4-ClC ₆ H ₄	Me	48d	74
2	4-ClC ₆ H ₄	<i>t</i> -Bu	48e	89
3	4-FC ₆ H ₄	Me	48f	89
4	4-FC ₆ H ₄	<i>t</i> -Bu	48g	86
5	4-OMeC ₆ H ₄	<i>t</i> -Bu	48h	92

Inicialmente, evaluamos en nuestra reacción el iminoéster de glicina derivado de la fluorenona **48c**, que había demostrado ser mucho más reactivo que la correspondiente imina de la benzofenona en reacciones de tipo Mannich relacionadas.²⁶⁷ En concordancia con los resultados publicados por el grupo de Kobayashi, la reacción de **48c** con la imina **92a** se completó en tan sólo 30 min a temperatura ambiente, aunque con un grado de diastereocontrol prácticamente nulo (*sin/anti* = 55:45, Tabla 4.11, entrada 1). La diastereoselectividad pudo mejorarse moderadamente al llevar a cabo la reacción a -78 °C aunque hasta niveles poco prácticos (*sin/anti* = 70:30, entrada 2). En cambio, con esta imina también se mantuvo una elevada inducción asimétrica (94% *ee*).

267. Kobayashi, S.; Yazaki, R.; Seki, K.; Yamashita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5613.

Tabla 4.11 Influencia de la naturaleza del cetiminoéster de glicina

Entrada	R ¹	R ² (imina)	T (°C)/t (h)	Prod.	Rdto (%) ^a	sin:anti ^b	ee (%) ^c	
							sin	anti
1	Fluorenil	<i>t</i> -Bu (48c)	25 / 0.5	125	76	55:45	-	-
2	Fluorenil	<i>t</i> -Bu (48c)	-78 / 4	125	71	70:30	94	92
3	4-OMeC ₆ H ₄	<i>t</i> -Bu (48h)	25 / 8	126	55 ^d	88:12	-	-
4	4-ClC ₆ H ₄	<i>t</i> -Bu (48e)	25 / 2	127	91	93:7	98	99
5	4-ClC ₆ H ₄	<i>t</i> -Bu (48e)	-20 / 3	127	88	97:3	99	99
6	4-ClC ₆ H ₄	<i>t</i> -Bu (48e)	-40 / 6	127	77	97:3	99	99
7	4-FC ₆ H ₄	<i>t</i> -Bu (48g)	-20 / 3	128	71	94:6	98	99
8	4-ClC ₆ H ₄	Me (48d)	-40 / 5	129	74	95:5	99	99
9	4-FC ₆ H ₄	Me (48f)	-20 / 2	130	73	90:10	98	99

^a Rendimiento de la mezcla diastereomérica tras columna cromatográfica. ^b Determinado por ¹H RMN en el crudo de reacción. ^c Determinado por HPLC quiral. ^d % de conversión.

Decidimos entonces volver a los iminoésteres derivados de la benzofenona y explorar el efecto en la reactividad y diastereoselectividad de la introducción de sustituyentes dadores o atractores de electrones en los anillos aromáticos. El sustrato derivado de la 4,4'-dimetoxibenzofenona **48h** demostró ser menos reactivo (55% de conversión tras 8 h a ta), pero mejoró la diastereoselectividad (*sin/anti* = 88:12, entrada 3) obtenida por el sustrato original **48a**. Por el contrario, la presencia de grupos atractores de electrones produjo un efecto claramente beneficioso tanto en la reactividad como en la diastereoselectividad, sin que se vieran alterados los excelentes niveles de enantiocontrol. Por ejemplo, la 4,4'-diclorobenzofenona condujo al correspondiente α,β -diaminoéster **127** con excelentes rendimiento (91%), diastereoselectividad (*sin/anti* = 93:7) y enantioselectividad ($\geq 98\%$ ee para ambos aductos *sin* y *anti*) (entrada 4). Más aun, la diastereoselectividad pudo mejorarse hasta *sin/anti* = 97:3 llevando a cabo la reacción a -20 °C sin que se viera erosionada la reactividad (88% rdto) y manteniendo la enantioselectividad en 99% ee. Un descenso más acusado de la temperatura (-40 °C) proporcionó valores idénticos de estereoselectividad (entrada 6). El derivado de glicinato más electrófilo **48g**, con dos

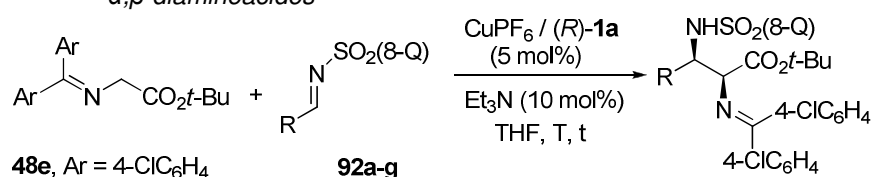
grupos *p*-fluorofenilo, mostró niveles ligeramente inferiores de reactividad (77% tras 3 h a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) y diastereoselectividad (*sin/anti* = 94:6), aunque manteniéndose la excelente enantioselectividad (98% *ee*, entradas 7).

Finalmente, con los últimos dos derivados más reactivos de la Tabla 4.11 confirmamos el mejor comportamiento de un éster voluminoso *tert*-butílico frente a los correspondientes sustratos con ésteres metílicos (entradas 8 y 9), aunque en ambos casos el efecto es menos acentuado que en la reacción con los iminoésteres de benzofenona **48a** y **48b** (véanse las entradas 6 y 9 de la Tabla 4.9).

4.5.3 Generalidad de la reacción de Mannich de cetiminoésteres de glicina

El alcance estructural de esta nueva metodología *sin*-diastereoselectiva de síntesis de α,β -diaminoésteres se evaluó con un amplio rango de *N*-(8-quinolil)sulfonil iminas no enolizables de carácter aromático, heteroaromático y alquénico. Como se refleja en la Tabla 4.12, una extensa batería de iminas aromáticas con grupos dadores y atractores de electrones y diferente patrón de sustitución, incluyendo sustratos voluminosos *orto*-sustituídos, evolucionaron limpiamente bajo las condiciones optimizadas a los correspondientes productos de configuración *sin* con buenos rendimientos (80-88%) y excelentes niveles de diastereo- (generalmente *sin/anti* = >90:<10) y enantiocontrol (98-99% *ee*).

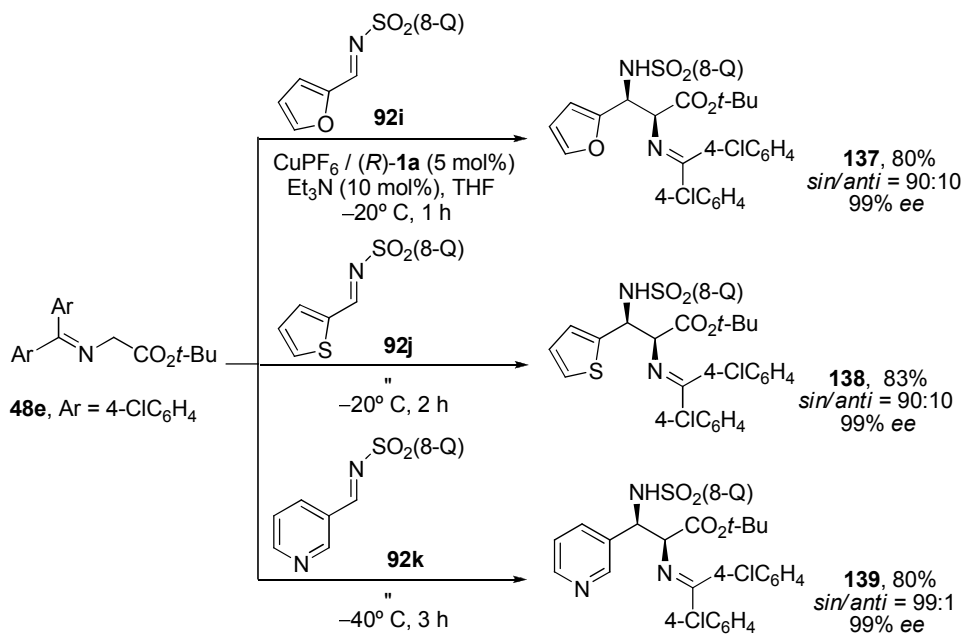
Tabla 4.12 Alcance estructural de la reacción de Mannich para la síntesis de *sin*- α,β -diaminoácidos



Entrada	imina	R	T ($^{\circ}\text{C}$)/t (h)	Producto	Rdto (%) ^a	<i>sin:anti</i> ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1	92a	Ph	$-20 / 3$	127	88	97:3	99
2	92b	4-ClC ₆ H ₄	$-20 / 1$	131	85	95:5	99
3	92c	4-CF ₃ C ₆ H ₄	$-40 / 1$	132	81	99:1	99
4	92d	4-OMeC ₆ H ₄	$-20 / 2$	133	84	89:11	98
5	92e	2-naftil	$-20 / 1$	134	80	94:6	98
6	92f	1-naftil	$-40 / 3$	135	82	95:5	99
7	92g	2-MeC ₆ H ₄	$-40 / 5$	136	82	97:3	99

^a Rendimiento de la mezcla diastereomérica tras columna cromatográfica. ^b Determinado por ¹H RMN en el crudo de reacción. ^c Determinado por HPLC quiral (isómero *sin*).

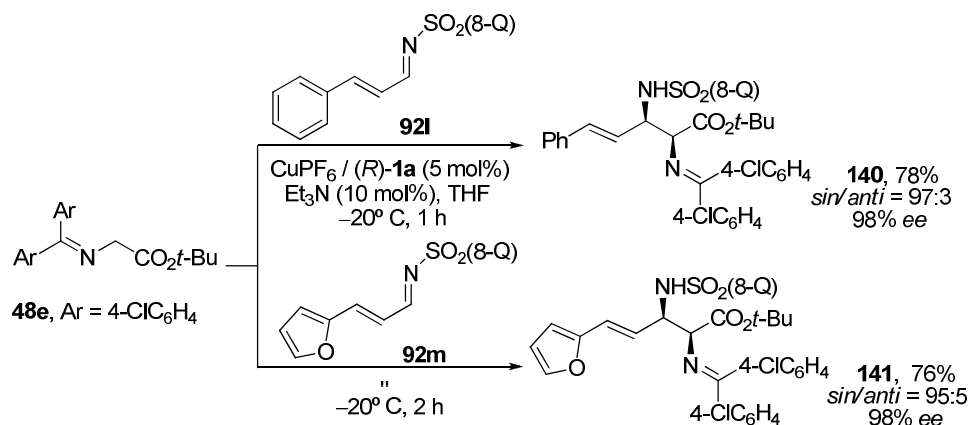
Las heteroariliminas **92i-k** también resultaron ser excelentes sustratos en esta reacción, proporcionando niveles igualmente elevados de reactividad, diastereo- y enantioselectividad, incluyendo el derivado del nicotinaldehído **92k** con un grupo básico 3-piridilo (producto **139**, 80% rdt, *sin/anti* = 99:1, 99% ee, Esquema 4.29).



Esquema 4.29

Es también muy destacable que las iminas α,β -insaturadas tales como la derivada del cinamaldehído (sustrato **92l**) y del 3-(2-furil)-2-propenal (sustrato **92m**) mostraron un comportamiento comparable, en términos de reactividad, diastereo- y enantiocontrol, al de las iminas aromáticas y heteroaromáticas (Esquema 4.30). Los derivados de α,β -diaminoácido- γ,δ -insaturados resultantes ofrecen posibilidades muy interesantes de funcionalización posterior, además de constituir un método alternativo al uso de iminas alifáticas (tras hidrogenación del doble enlace). A pesar de este interés sólo se han descrito dos sistemas catalíticos eficaces en la reacción de Mannich directa de iminas de glicinato sobre este tipo de iminas (en particular la derivada del cinamaldehído) y ambos muestran limitaciones en cuanto a

diastereoselectividad (Willis y col., *sin/anti* = 28:72, 97% *ee*)²⁸⁰ o enantiocontrol (Shibasaki y col., *sin/anti* = 98:2, 66% *ee*).²⁶²



Esquema 4.30

4.5.4 Reacción de Mannich en tres componentes

Con el fin de dar un paso más en cuanto a economía atómica, decidimos investigar la variante de la reacción de Mannich en tres componentes (aldehído + sulfonamida + glicinato dador), que evitaría la necesidad de preformar y aislar la imina electrófila. Aunque la síntesis de estas iminas requiere condiciones relativamente enérgicas bajo catálisis ácida, pensamos que en presencia del ácido de Lewis Cu^I-Fesulphos podría formarse “in situ” suficiente cantidad de la correspondiente *N*-sulfonil imina, cuya reacción con el enolato de glicina iría desplazando el equilibrio de formación de dicha imina.

En un experimento inicial, llevamos a cabo la reacción de benzaldehído (1.5 equiv), 8-quinolilsulfonamida (1.2 equiv) y el derivado de glicina **48e** (1.0 equiv) en presencia del sistema catalítico Cu^I-Fesulphos (10 mol%), Et₃N (10 mol%) en CH₂Cl₂²⁸¹ a temperatura ambiente y empleando tamiz molecular de 4 Å para facilitar la formación de la imina electrófila (Tabla 4.13). Esta transformación condujo limpiamente al producto Mannich esperado **127** con una excelente inducción asimétrica (95% *ee*) y *sin*-diastereocontrol (*sin/anti* = 95:5), aunque con un

280. Cutting, G. A.; Stainforth, N. E.; John, M. P.; Kociok-Köhn, G.; Willis, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10632.

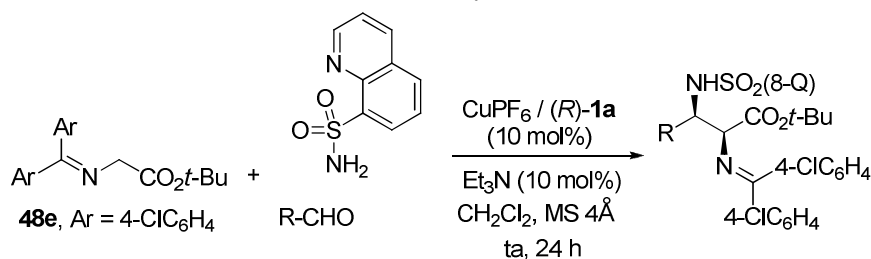
262. Okada, A.; Shibuguchi, T.; Ohshima, T.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4564.

281. La reacción en tres componentes proporcionó peores conversiones en otros disolventes como tolueno (<5%), THF (15%) o CH₃CN (25%).

rendimiento muy moderado (42%) debido a la baja conversión del proceso (50% tras 24 h, entrada 1). Es importante señalar que no se detectaron trazas del correspondiente subproducto de reacción aldólica por ^1H RMN, lo que pone de manifiesto la mayor reactividad de la *N*-(8-quinolil)sulfonil imina frente al correspondiente aldehído.

Este resultado tan alentador nos animó a evaluar aldehídos alifáticos enolizables en esta variante de reacción en tres componentes. Desafortunadamente, el empleo de ciclohexanocarboxaldehído (entrada 2) o butiraldehído (entrada 3), en combinación con la 8-quinolilsulfonamida resultó en una completa ausencia de reacción de tipo Mannich bajo idénticas condiciones. Un aldehído α,β -insaturado como el cinamaldeído proporcionó conversiones muy bajas (20%, entrada 4), mientras que el alquilaldehído 3-fenil-2-propinal demostró ser más reactivo, proporcionando una mezcla 50:50 del correspondiente aducto Mannich (30% rdto) y el producto de reacción aldólica (25% rdto). El aducto Mannich **142** se aisló con elevada diastereoselectividad (*sin/anti* = 90:10) y enantiocontrol (91% *ee*, entrada 5).

Tabla 4.13 Reacción de Mannich en tres componentes



Entrada	R	Prod.	Conv. (%)	Rdto (%) ^a	<i>sin:anti</i> ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1	Ph	127	50	42	95:5	95
2	Cy	--	--	--	--	--
3	<i>n</i> -Bu	--	--	--	--	--
4	PhCH=CH-	140	20	--	--	--
5	PhC≡C-	142	72 ^d	30	90:10	91

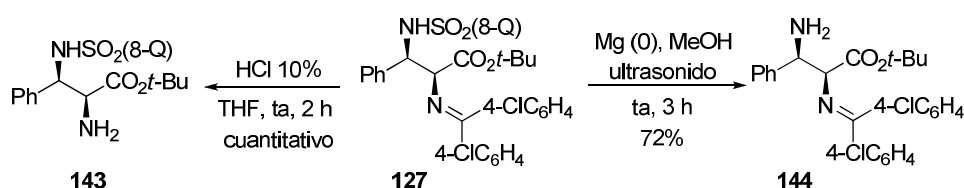
^a Rendimiento de la mezcla diastereomérica tras columna cromatográfica.

^b Determinado por ^1H RMN en el crudo de reacción. ^c Determinado por HPLC quiral (isómero *sin*).

^d Se obtuvo una mezcla 50:50 de los productos Mannich y de condensación aldólica. (25% rdto, rd = 90:10).

4.6 DESPROTECCIÓN SELECTIVA Y CORRELACIÓN QUÍMICA

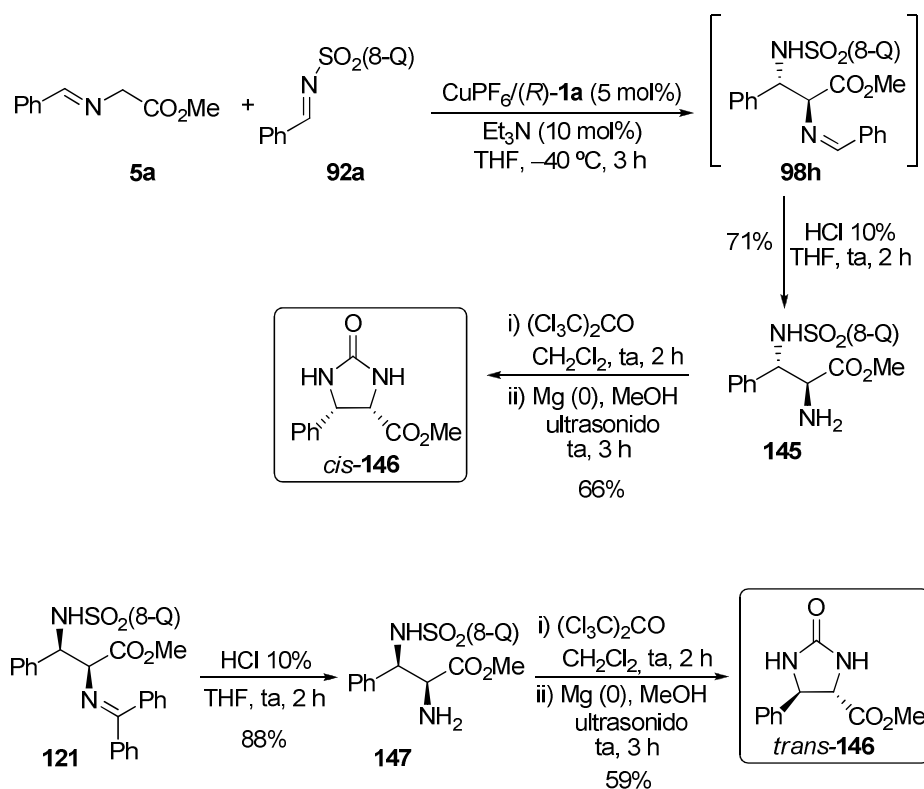
Una gran ventaja de esta metodología es que proporciona los correspondientes derivados de α,β -diaminoácidos ortogonalmente protegidos, lo que permite efectuar la desprotección selectiva de cualquiera de los dos grupos amino presentes en la molécula en condiciones suaves. El Esquema 4.31 ilustra esta posibilidad a partir del derivado **127**. La desprotección del grupo amino en C_α se llevó a cabo con rendimiento cuantitativo mediante hidrólisis ácida de la función imina (10% HCl/THF 1:1, ta, 2 h), para dar el producto **143**. Por otro lado, la eliminación reductora del grupo 8-quinolilsulfonilo del grupo amino en β del mismo sustrato **127** se logró fácilmente por tratamiento con exceso de Mg^0 (10 equiv) en MeOH, una reacción que se ve fuertemente acelerada con ultrasonidos, obteniéndose así la correspondiente amina libre **144** con buen rendimiento.



Esquema 4.31

También resultó factible la doble desprotección secuencial de las dos funciones nitrogenadas de los productos Mannich, tanto de configuración *sin* como *anti*, y su transformación en dos ureas cíclicas conocidas (Esquema 4.32).²⁸² Así, el aminoéster ópticamente activo *anti*-**145** se obtuvo directamente a partir de la reacción de **5a** con la imina **92a** y posterior hidrólisis del aducto resultante *anti*-**98h** añadiendo HCl acuoso diluido a la mezcla de reacción. La transformación de *anti*-**145** en la urea cíclica *cis*-**146** se logró con buen rendimiento mediante tratamiento con trifosgeno seguido de desprotección del grupo *N*-sulfonilo con Mg/MeOH. Una secuencia de reacciones idéntica permitió preparar la urea isómera *trans*-**146** a partir del aducto Mannich *sin*-**121**, procedente de la reacción de Mannich del derivado de glicinato **48a** con la imina modelo **92a** (Esquema 4.32). Por otra parte, ambas ureas *cis*-**146** y *trans*-**146** se encontraban descritas en la bibliografía en su forma enantioméricamente pura, por lo que estas reacciones de correlación química permitieron asignar la configuración absoluta y relativa de los aductos Mannich obtenidos (véase apartado siguiente).

282. Lee, S. H.; Yoon, J.; Chung, S. H.; Lee, Y. S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2139.



Esquema 4.32

4.7 ASIGNACIÓN CONFIGURACIONAL Y MODELO ESTEREOQUÍMICO

♦ *Asignación configuracional*

La determinación de la configuración absoluta y relativa de los aductos de configuración *anti* se determinó inequívocamente por difracción de rayos X de una muestra recristalizada (>99% *ee*) de (-)-*anti*-**100** (Figura 4.4).

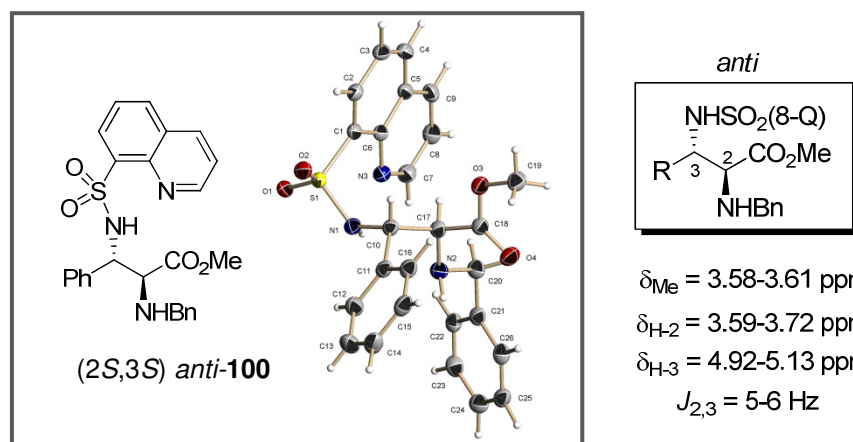
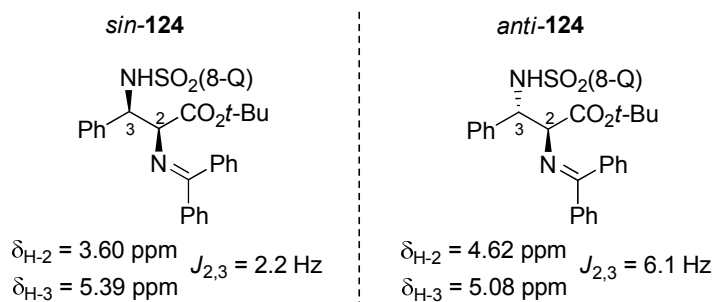


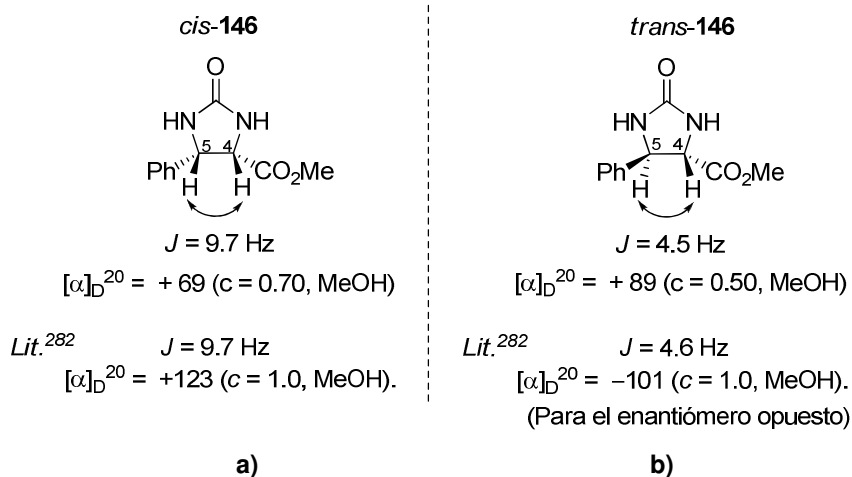
Figura 4.4

La configuración del resto de los productos Mannich obtenidos a partir de la aldmina del glicinato de metilo **5a** (productos **101-110**) se asignó por analogía química con *anti-100*. En concordancia con dicha asignación, todos los aductos *anti* mostraron un patrón de señales bastante homogéneo en sus espectros de ¹H RMN. Además, se observaron diferencias características tanto en desplazamiento químico como en constantes de acoplamiento correspondientes a protones clave entre los diastereoisómeros *sin* y *anti* de los aductos Mannich, que resultaron de gran valor de diagnóstico. Por ejemplo, la constante de acoplamiento entre H-2 y H-3 en los productos de configuración *anti* es significativamente más grande (generalmente 5-6 Hz) que en los aductos *sin* (típicamente 2 Hz).

Por otra parte, en el caso de los productos Mannich con el grupo α -amino protegido como imina de tipo benzofenona (productos **124-142**) el protón H-3 en los aductos *sin* aparece más desapantallado que en los aductos *anti* ($\Delta\delta = 0.2\text{-}0.3 \text{ ppm}$). Una situación opuesta se encuentra en el hidrógeno H-2, que aparece significativamente más desapantallado en el caso de los aductos *sin* ($\Delta\delta = 0.7\text{-}1.0 \text{ ppm}$). Como ejemplo representativo, en la Figura 4.5 se recogen comparativamente los datos más significativos de los diastereoisómeros *sin* y *anti* del producto **124**.


Figura 4.5

La preparación de las imidazolidinonas conocidas **146**, comentada en el apartado anterior, sirvió como correlación química para confirmar la asignación de la configuración relativa y absoluta de los aductos Mannich precursores, encontrándose valores de constantes de acoplamiento y de rotación específica consistentes con los descritos en la bibliografía (Figura 4.6).²⁸²


Figura 4.6

Así la imidazolidina *cis*-**146**, sintetizada a partir del aducto de configuración *anti*-**145** (véase Esquema 4.32), presentó una constante de acoplamiento entre H-4 y H-5 de 9.7 Hz, claramente indicativa de una disposición relativa *cis* entre ambos, e idéntico al descrito en la bibliografía. La constante de acoplamiento para la misma pareja de hidrógenos (H-4/H-5) en el derivado *trans*-**146** fue de 4.6 Hz, característica de una disposición relativa *trans* entre H-4 y H-5.

282. Lee, S. H.; Yoon, J.; Chung, S. H.; Lee, Y. S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2139.

♦ *Modelo estereoquímico*

La elevada fidelidad estereoquímica exhibida por el sistema catalítico Fesulphos-Cu¹, en cuanto a la obtención de elevadas inducciones asimétricas para un abanico muy variado de sustratos, puede explicarse nuevamente recurriendo a la participación del complejo tetracoordinado Fesulphos-Cu-azometino **C**.²⁸³ Así, la configuración 2*S* observada en todos los derivados de α,β -diaminoácidos obtenidos con esta metodología era la esperada de acuerdo con el mismo modelo aplicado anteriormente a la reacción de cicloadición 1,3-dipolar (Capítulo 2) y a la reacción de adición conjugada (Capítulo 3). Como se ilustra en la Figura 4.7, asumiendo nuevamente la participación del enolato **C** como especie nucleófila catalíticamente activa en la adición de tipo Mannich sobre *N*-sulfonil iminas, la cara *Re* de dicho enolato se encuentra bloqueada estéricamente por el grupo *tert*-butilo del ligando Fesulphos, haciendo mucho más favorable la aproximación de la imina electrófila por la cara *Si*.

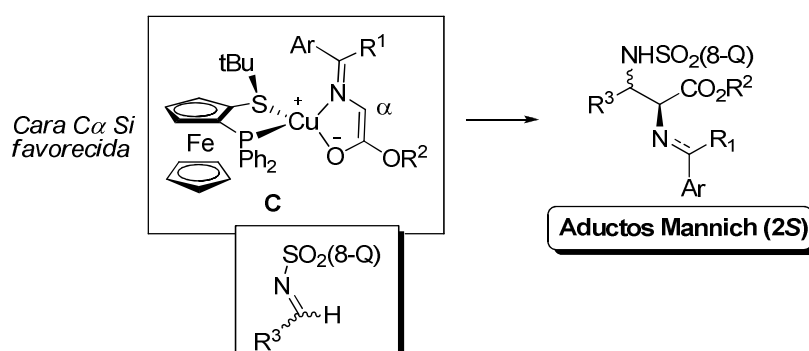


Figura 4.7

Por otro lado, la inversión de la diastereoselectividad de *anti* (al emplear aldiminoésteres de glicina como pronucleófilos) a *syn* (en el caso de cetiminoésteres de glicina) podría explicarse por interacciones estéricas producidas durante la aproximación del enolato a la imina (intermedios **Cl**, Figura 4.8). Así, la reacción con pronucleófilos de naturaleza aldimina (R¹ = H) podría transcurrir más favorablemente a través del intermedio **Cl_a**, que justifica la formación de los aductos *anti*-(2*S*,3*S*).

Esta aproximación de la imina por su cara *Re* minimizaría la repulsión estérica del sustituyente voluminoso *N*-sulfonilo con el fragmento difenilfosfino del ligando quiral,

283. Como se indicó en el capítulo introductorio, tanto resultados experimentales como cálculos DFT realizados por el Prof. Cossío para la reacción de cicloadición 1,3-dipolar, sugerían la formación de este complejo como especie catalíticamente activa. Véase ref. 112 (Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Martín-Matute, B.; Cossío, F. P.; Carretero, J. C. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6587.).

teniendo en cuenta que la interacción estérica del grupo *N*-(8-quinolil)sulfonilo con el grupo R^1 de la imina no es muy desfavorable dado que en este caso $R^1 = H$.

Por el contrario, la presencia de un sustituyente más voluminoso en el α -cetiminioéster de glicina ($R^1 = Ar$) dificultaría la aproximación a través del intermedio **Cla** debido a la interacción estérica severa entre dicho sustituyente y el grupo 8-quinolilsulfonilo de la especie electrófila, favoreciéndose en este caso la aproximación de la sulfonil imina por su cara *Sí* (intermedio **C1b**) que conduciría a los aductos *sin*-(2*S*,3*R*).

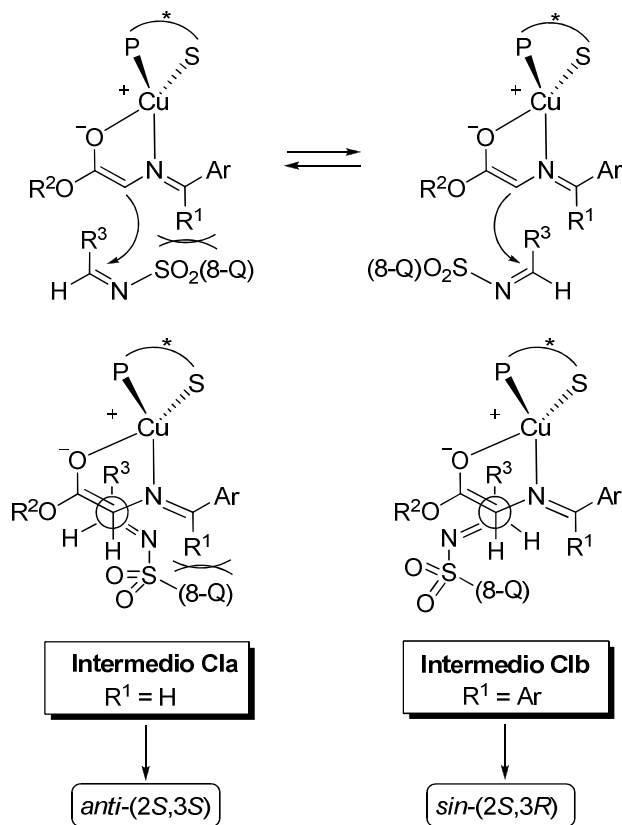


Figura 4.8

Aunque todavía no tenemos una explicación clara del papel clave del grupo 8-quinolil sulfonilo en la elevada diastereoselectividad observada en los dos tipos de aproximaciones, una posibilidad sería que el átomo de nitrógeno de dicho grupo contribuyera a fijar la conformación reactiva alrededor del enlace N-S en los intermedios **C1** a través de interacciones electrostáticas con el átomo de Cu del

complejo quiral o por interacciones dipolares con los grupos éster e imino del azometino.

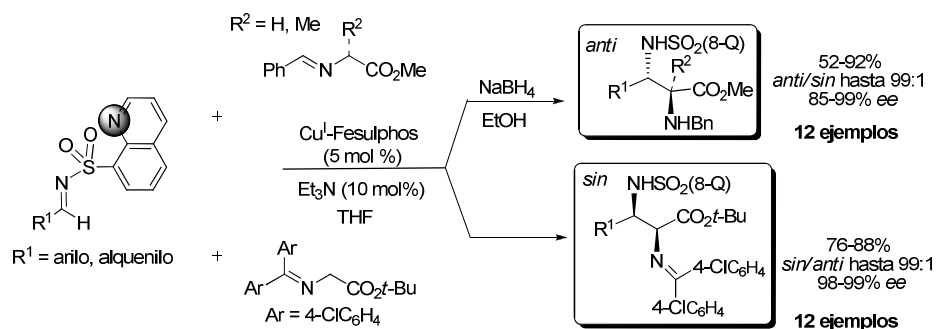
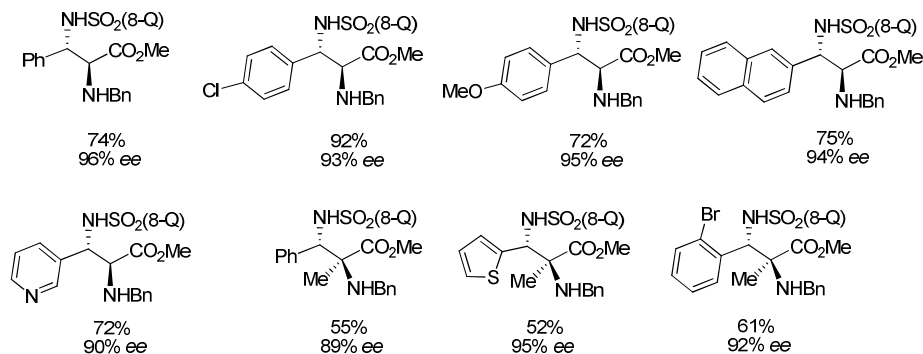
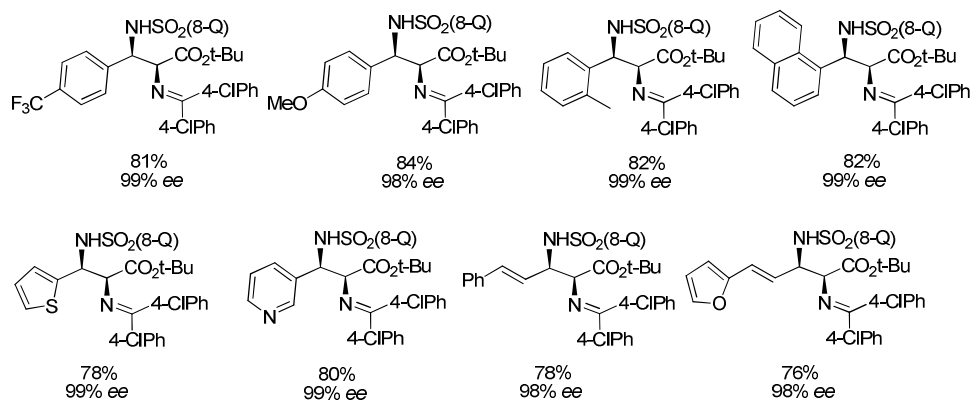
4.8 CONCLUSIONES

Se ha desarrollado una nueva metodología para la reacción de Mannich directa catalítica asimétrica entre bases de Schiff de glicinato y *N*-sulfonil iminas. Este procedimiento es aplicable a la síntesis de derivados de α,β -diaminoácidos de configuración *sin* o *anti* con altos niveles de reactividad, diastereoselectividad e inducción asimétrica (generalmente >90% *ee*).

1. Cabe destacar que la diastereoselectividad del proceso puede controlarse modulando las propiedades electrónicas y estéricas de los iminoésteres que actúan como pronucleófilos. Así, el empleo de aldiminoésteres derivados de glicina proporciona derivados de α,β -diaminoácidos de configuración *anti* con alto grado de diastereocontrol (*sin/anti* = <10:>90), mientras que la reacción con los correspondientes α -cetiminoésteres de glicina conduce a los aductos Mannich con elevada *sin*-diastereoselectividad (*sin/anti* = 89:11-99:1).

2. El empleo de catalizadores Cu^I-Fesulphos ha demostrado ser óptimo, proporcionando niveles excelentes de enantiocontrol (>90% *ee* en 22 casos). Por otra parte, la presencia de un grupo protector 8-quinolilsulfonilo en la imina electrófila ha resultado determinante para lograr elevado *sin*- o *anti*-diastereocontrol.

3. Uno de los elementos más destacables de esta metodología es su amplia versatilidad estructural, tolerando una gran variedad de iminas electrófilas con naturaleza aromática, heteroaromática y α,β -insaturadas. Por otro lado, este sistema es compatible con el empleo como pronucleófilos de α -iminoésteres α -sustituidos derivados de alanina, lo que permite la generación de derivados de α,β -diaminoácidos con un centro estereogénico tetrasustituido en C α de una forma altamente diastereo- y enantiocontrolada.


anti- α,β -diaminoésteres (ejemplos representativos)

sin- α,β -diaminoésteres (ejemplos representativos)

Esquema 4.33

4. En los aductos Mannich, la agrupación α,β -diamino ortogonalmente protegida permite la desprotección selectiva de cualquiera de las dos funciones amino en condiciones suaves de reacción.

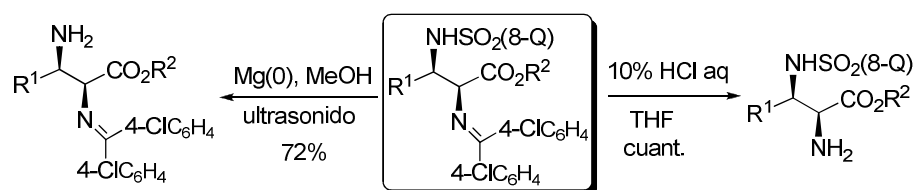


Figura 4.9

CAPÍTULO 5:
PARTE EXPERIMENTAL

5.1 MATERIALES Y MÉTODOS

A. TÉCNICAS GENERALES

Cromatografía

Cromatografía en capa fina

El seguimiento de las reacciones se ha efectuado por cromatografía en capa fina utilizando cromatofolios de gel de sílice (*Merck*-60, 230-400 mesh) de 0.2 mm de espesor soportada sobre aluminio. El análisis de las placas se ha llevado a cabo con una lámpara de UV de 254 y 365 nm y posterior revelado con ácido fosfomolibdico o permanganato potásico.

Cromatografía en columna

Las cromatografías en columna se realizaron con gel de sílice (*Merck*, 230-400 mesh ASTM). El eluyente y las proporciones relativas de disolventes en volumen/volumen se indican en cada caso.

Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

Los excesos enantioméricos (*ee*) se han determinado en un aparato *Agilent 1100*. La columna quiral empleada (*Daicel Chiralpak AS, AS-H, IA, IB, IC* o *Chiralcel OD*), el eluyente, el flujo (mL/min), el tiempo de retención de cada enantiómero (t_R , min) y la longitud de onda de detección (λ , nm) se indican en cada caso.

Espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN se han realizado en un equipo *Bruker AC-300* (300 y 75 MHz, respectivamente) o *AC-500* (500 y 125 MHz, respectivamente). Los desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm, tomando como referencia el disolvente empleado: CDCl_3 (7.26 y 77.0 ppm), CD_3OD (4.87 y 49.0 ppm) o $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ (5.91 y 74.2 ppm). Los experimentos se realizaron a temperatura ambiente excepto en los que se utilizó $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ como disolvente, los cuales se llevaron a cabo a 100 °C. El equipo y disolvente empleados se indican en cada caso.

Para los compuestos que contienen átomos de fluor o fósforo se enumera el listado de picos observados en los espectros de ^{13}C RMN. 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), etc.

Espectrometría de masas

Los espectros de masas (EM) y los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se han realizado en el servicio interdepartamental de investigación (SidI) de la Universidad Autónoma de Madrid. Se han registrado en un espectrómetro *HP 5985*

usando técnicas *impacto electrónico* (IE) a 70 eV o *bombardeo con átomos rápidos* (FAB). Los resultados se expresan en función de la relación masa/carga (m/e) para los picos más importantes y los valores entre paréntesis corresponden a las intensidades relativas al pico base (100%). También se empleó *electrospray* (ESI) como modo de ionización en un espectrómetro *Agilent Technologies* y un HPLC *MDS 1100* como inyector de la muestra.

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.

Puntos de fusión

Los puntos de fusión (Pf) se han determinado en un aparato *Büchi B-450* en tubos capilares abiertos.

Rotaciones específicas

Los valores de rotación óptica ($[\alpha]_D^{20}$) se han medido a temperatura ambiente en un polarímetro *Perkin Elmer 241C*. En cada caso se indica el disolvente y la concentración (g/100mL) utilizados.

B. DISOLVENTES Y REACTIVOS

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 un microondas doméstico (500 W, 2 min) y se secó a presión reducida repitiendo este proceso dos veces. Dichos disolventes se dejaron reposar en presencia del tamiz activado durante una semana antes de su uso.

Reactivos

La mayoría de los reactivos comerciales utilizados se adquirieron en *Aldrich* o *Fluka* y se utilizaron sin purificación previa. La síntesis del complejo metálico $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{ClO}_4$ ²⁸⁴ se detalla a continuación: Sobre una suspensión de Cu_2O (2.0 g, 14.0 mmol) en CH_3CN (40 mL) se añade una disolución acuosa de HClO_4 al 70% (5 mL, 57.0 mmol) en porciones de 1 mL (reacción muy exotérmica). Tras 30 min en

284. Kubas, G. J. *Inorg. Synth.* 1979, Vol. XIX, pág. 90.

agitación, el sólido formado se filtra en caliente en un Büchner y se recrystaliza en Et₂O, obteniéndose Cu(CH₃CN)₄ClO₄ como un sólido blanco (4.12 g, 79%).

Dentro de los apartados “*consideraciones generales*” de cada capítulo se muestran los materiales de partida cuya síntesis se encuentra descrita en la bibliografía y, por tanto, no ha sido detallada en la parte experimental.

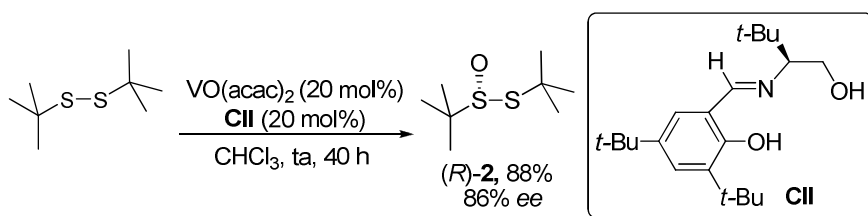
Condiciones de reacción

En general, las reacciones se han llevado a cabo en condiciones anhidras, bajo atmósfera de argón o nitrógeno.

5.2 SÍNTESIS DE LOS LIGANDOS 1-SULFENIL-2-FOSFINOFERROCENOS: (*R*)-FESULPHOS

5.2.1 Síntesis de *tert*-butilsulfinilferroceno (3)

(*R*)-*tert*-Butanotiosulfinato de *tert*-butilo (2)¹⁰¹



Sobre un cristizador de 200 mm de diámetro se añade VO(acac)₂ (331 mg, 1.25 mmol), el ligando quiral **CII**²⁸⁵ (434 mg, 1.30 mmol), CHCl₃ (440 mL) y una barra agitadora de 5 mm de longitud. La disolución azul verdosa resultante, se agita durante 10 min a temperatura ambiente y se añade sucesivamente *tert*-butildisulfuro (89 g, 0.5 mol) y una disolución acuosa de H₂O₂ al 30% (65 mL) enfriada a 0 °C, de manera que la temperatura de la mezcla de reacción no aumente de forma significativa. La agitación, que debe ser lo más rápida posible pero con precaución de no romper la interfase,²⁸⁶ se mantiene durante 40 h. Transcurrido este tiempo el color de la fase orgánica cambia de marrón oscuro a amarillo y el de la fase acuosa de amarillo a naranja. A continuación se añade una disolución acuosa saturada de NaCl

101. a) Weix, D. J.; Ellman, J. A. *Organic Synthesis* **2005**, *82*, 157. b) Weix, D. J.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1317. c) Blum, S. A.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 150. d) Cogan, D. A.; Liu, G.; Kim, K.; Backes, B. J.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8011. e) Liu, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913.

285. Bolm, C.; Bienewald, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2640.

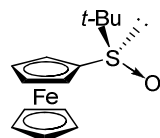
286. Estas condiciones experimentales son determinantes para el resultado satisfactorio de la reacción.

(300 mL), se separan las fases y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3x200 mL). El combinado de fases orgánicas se seca con Na_2SO_4 , se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 3:1), obteniéndose el tiosulfinato **2** como un aceite incoloro (94.0 g, 88%, *ee* = 86%).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.56 (s, 9H), 1.38 (s, 9H).

HPLC: Daicel Chiralpak AS, *i*-PrOH/hexano 3/97, flujo 1 mL/min (λ = 210 nm), t_R : 6.5 min para (*S*)-**2** y 7.9 min para (*R*)-**2**.

(*R*)-*terc*-Butilsulfinilferroceno (3**)**^{69, 287}



Sobre una disolución de ferroceno (3.01 g, 16.18 mmol) en THF (25 mL) enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se adiciona gota a gota una disolución 1.7 M de *t*-BuLi en pentano (9.8 ml, 16.66 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 20 min a 0 °C, se diluye con pentano (50 mL) y se añade una disolución de (*R*)-*terc*-butiltiosulfinato de *terc*-butilo (*R*)-**2** (1.55 g, 7.97 mmol, *ee* = 86%) en pentano (5 mL). Tras agitar la reacción durante 1 h a 0 °C se añade una disolución saturada de NaCl (20 mL), se separan las fases y la fase acuosa se extrae con Et_2O (3x20 ml). El conjunto de fases orgánicas se seca con Na_2SO_4 , se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por columna cromatográfica (hexano/AcOEt 2:1) obteniéndose (*R*)-**3** como un sólido amarillo anaranjado (1.83 g, 78%, *ee* = 86%). Una recrystalización simple en CH_2Cl_2 /hexano (1:1) conduce al compuesto (*R*)-**3** de forma enantioméricamente pura (1.0 g, 60%, *ee* > 99%).

Siguiendo el mismo procedimiento (\pm)-**3** se preparó por reacción del ferrocenil-litio con (\pm)-**2**.

Pf = 150-151 °C; *Lit.*⁶⁹ **Pf** = 149-150 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ = -355 (*c* = 0.50, CHCl_3), >99% *ee*; *Lit.*⁶⁹ $[\alpha]_D^{20}$ = -339 (*c* = 0.50, CHCl_3), 95% *ee*.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 4.68 (s, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.38 (s, 5H), 4.36-4.34 (m, 1H), 1.12 (s, 9H).

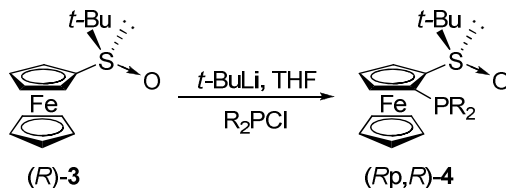
HPLC: Daicel Chiralcel OD, *i*-PrOH/hexano 2/98, flujo 0.7 mL/min, (λ = 254 nm), t_R : 19.3 min para (*R*)-**3** y 24.3 min para (*S*)-**3**.

69. a) Riant, O.; Argouarch, G.; Guillaneux, D.; Samuel, O.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3511. b) Lagneau, N. M.; Chen, Y.; Robben, P. M.; Rebière, F.; Riant, O.; Ricard, L.; Kagan, H. B. *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 568

287. a) Priego, J.; García Mancheño, O.; Cabrera, S.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1346. b) Priego, J.; García Mancheño, O.; Cabrera, S.; Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2001**, 2026.

5.2.2 Síntesis de 1-*tert*-butilsulfinil-2-fosfinoferrocenos (4)

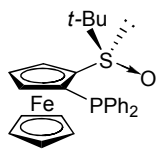
- ♦ Procedimiento general para la síntesis de 1-*tert*-butilsulfinil-2-fosfinoferrocenos **4**⁹⁹



Sobre una disolución de (*R*)-**3** (0.70 g, 2.41 mmol) en THF (24 mL), bajo atmósfera de argón y a -78 °C, se adiciona una disolución 1.7 M de *t*-BuLi en pentano (2.1 mL, 3.62 mmol). La mezcla resultante se agita a -78 °C durante 1.5 h y se añade la correspondiente clorofosfina (3.62 mmol). La disolución se agita a -78 °C durante 30 min, se adiciona H₂O (5 mL) y se deja alcanzar temperatura ambiente, se separan las fases y la fase acuosa se extrae con Et₂O (3x20 ml). El conjunto de fases orgánicas se seca con Na₂SO₄, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (la proporción de eluyentes se indica en cada caso).

Siguiendo el mismo procedimiento las fosfinas (\pm)-**4** se prepararon a partir de (\pm)-**2**.

(*R_p,R*)-1-(*tert*-Butilsulfinil)-2-(difenilfosfino)ferroceno (**4a**)⁹⁹



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de (*R*)-**3** (700 mg, 2.41 mmol) con clorodifenilfosfina (0.6 mL, 3.62 mmol) conduce, tras cromatografía en columna (CH₂Cl₂/AcOEt 2:1), a **4a** como un sólido amarillo; rendimiento: 1.0 g (91%).

Pf = 162-163 °C; Lit.⁶⁹ Pf: 162-163 °C

[α]_D²⁰ = -437 ($c = 0.40$, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.61-7.52 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 3H), 7.27-7.14 (m, 5H), 4.58 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.10 (s, 5H), 0.98 (s, 9H).

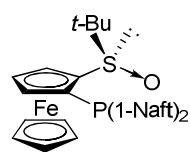
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 140.6, 140.4, 138.8, 138.6, 135.8, 135.5, 132.9, 132.7, 129.2, 128.1, 127.9, 127.8, 90.1, 89.8, 76.5, 76.2, 75.3, 75.2, 74.0, 72.5, 71.5, 55.9, 23.7.

EM (IE⁺): 474 (M, 13), 418 (91), 352 (100), 228 (25), 170 (22).

99. a) García Mancheño, O.; Priego, J.; Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Llamas, T.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3679. b) Priego, J.; García Mancheño, O.; Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Llamas, T.; Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2002**, 2512.
69. a) Riant, O.; Argouarch, G.; Guillaneux, D.; Samuel, O.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3511. b) Rebière, F.; Riant, O.; Ricard, L.; Kagan, H. B. *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 568.

Análisis elemental calculado para $C_{26}H_{27}FeOPS$: C, 65,83; H, 5,74; S, 6,76. Encontrado: C, 65,64; H, 5,78; S, 6,26.

(*R_p*,*R*)-1-(*tert*-Butilsulfinil)-2-[bis(1-naftil)fosfino]ferroceno (4b**)⁹⁹**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de (*R*)-**3** (1.00 g, 3.45 mmol) con bis(1-naftil)clorofosfina²⁸⁸ conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 4:1), a **4b** como un sólido amarillo (990.2 mg, 50%).

Pf = >200 °C (descomp.).

$[\alpha]_D^{20} = -233$ ($c = 0.12$, $CHCl_3$).

¹H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.78 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 8.0, 3.3$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.86-7.78 (m, 2H), 7.74 (dd, $J = 8.0, 3.4$ Hz, 1H), 7.60 (td, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.40-7.18 (m, 5H), 7.12 (ddd, $J = 8.4, 7.1, 1.3$ Hz, 1H), 4.72-4.68 (m, 1H), 4.63 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.49-4.45 (m, 1H), 3.75 (s, 5H), 1.09 (s, 9H).

5.2.3 Síntesis de 1-*tert*-butilsulfenil-2-fosfinoferrocenos (*R*)-1 (ligandos *Fesulphos*)

♦ **Procedimiento general de reducción del grupo sulfinilo**⁹⁹



Sobre una solución de (*R_p*,*R*)-**4** (1.10 mmol) en tolueno (12 mL) se adicionan sucesivamente Et_3N (2.3 mL, 16.5 mmol) y $HSiCl_3$ (1.1 mL, 11.0 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo en un tubo cerrado durante 12 horas (temperatura del baño 110 °C). Transcurrido este tiempo, se deja enfriar y se vierte sobre una mezcla de CH_2Cl_2 (35 mL) y una disolución acuosa de NaOH 2M (40 mL) enfriada a 0 °C. La mezcla se agita vigorosamente durante 30 min, se separan las fases y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3x40 mL). El combinado de fases orgánicas se seca con

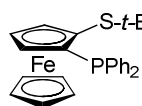
99. a) García Mancheño, O.; Priego, J.; Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Llamas, T.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3679. b) Priego, J.; García Mancheño, O.; Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Llamas, T.; Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2002**, 2512.

288. Casalnuovo, A. L.; RajanBabu, T. V.; Ayers T. A.; Warren, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9869.

MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna (el eluyente se indica en cada caso).

Siguiendo el mismo procedimiento las fosfinas (±)-**1** se prepararon a partir de (±)-**4**.

(R)-1-(*tert*-Butilsulfenil)-2-(difenilfosfino)ferroceno (1a**)**⁹⁹



Siguiendo el procedimiento general, la reducción de **4a** (668.0 mg, 1.41 mmol) conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 10:1), a **1a** como un sólido anaranjado (574.7 mg, 89%).

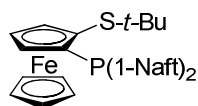
Pf = 148-149 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -200$ ($c = 0.50$, CHCl₃), >99% *ee*.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.70-7.58 (m, 2H), 7.39-7.28 (m, 5H), 7.28-7.20 (m, 3H), 4.71-4.67 (m, 1H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.15-4.12 (m, 1H), 3.98 (s, 5H), 1.00 (s, 9H).

HPLC: Daicel Chiracel OD, *i*-PrOH/hexano 0.2/98.2, flujo 0.5 mL/min, 254 nm, tiempos de retención: (*R*)-**1a** *t*_R = 22.0 min, (*S*)-**1a** *t*_R = 26.1 min].

(R)-1-(*tert*-Butilsulfenil)-2-[bis-(1-naftil)fosfino]ferroceno (1b**)**⁹⁹



Siguiendo el procedimiento general, la reducción de **4b** (675.1 mg, 1.18 mmol) conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 4:1), a **1b** como un sólido (590.1 mg, 90%).

Pf > 200 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -13$ ($c = 0.1$, CHCl₃), >99% *ee*.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.73 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* = 8.1, 3.6 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.85-7.72 (m, 4H), 7.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.44-7.15 (m, 6H), 4.80-4.76 (m, 1H), 4.55 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 2.6, 1.4 Hz, 1H), 3.65 (s, 5H), 1.04 (s, 9H).

99. a) García Mancheño, O.; Priego, J.; Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Llamas, T.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3679. b) Priego, J.; García Mancheño, O.; Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Llamas, T.; Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2002**, 2512.

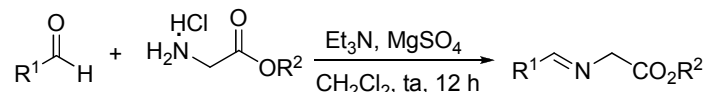
5.3 REACCIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE ILUROS DE AZOMETINO Y CETONAS α,β -INSATURADAS

5.3.1 Consideraciones generales

La síntesis de las enonas β -arilsustituidas de tipo chalcona **6a-I** se llevó a cabo siguiendo los procedimientos descritos en la bibliografía.¹⁷³ En todos los casos los datos relativos a la caracterización de los mismos coinciden con los descritos.

5.3.2 Síntesis de α -iminoésteres y cetonas α,β -insaturadas de partida

a) Síntesis de los α -imino ésteres **5**¹⁷²



♦ Método A: Síntesis de ariliminoésteres

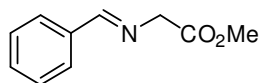
Sobre una suspensión del clorhidrato correspondiente (3.0 mmol) y MgSO_4 (421.1 mg, 3.5 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) se adiciona Et_3N (0.42 mL, 3.0 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Posteriormente, se adiciona el aldehído (3.0 mmol) y la reacción se mantiene en agitación 12 h. El precipitado se filtra y el filtrado se lava con agua (3 mL). La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3x3 mL) y el conjunto de fases orgánicas se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl (5 mL), se seca sobre MgSO_4 y se filtra. La eliminación del disolvente a presión reducida conduce a los correspondientes iminoésteres puros.

♦ Método B: Síntesis de alquiliminoésteres

Una suspensión del clorhidrato del glicinato de metilo (251.0 mg, 2.0 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) se lava con una disolución acuosa de NH_3 al 30% (2 mL) y la fase orgánica se seca con MgSO_4 y se filtra. Sobre esta disolución de amina libre se adiciona MgSO_4 (421.1 mg, 3.5 mmol) y el correspondiente aldehído (2.0 mmol), y la reacción se agita durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se lava con agua (3 mL). La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3x3 mL) y el conjunto de fases orgánicas se lava con una disolución acuosa de NaCl saturada (5 mL), se seca sobre MgSO_4 y se filtra. La eliminación del disolvente a presión reducida conduce a los iminoésteres que se usaron en la reacción posterior sin purificación adicional.

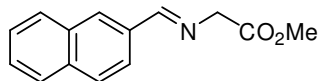
173. Sivakumar, P. M.; Seenivasan, S. P.; Kumarb, V.; Doble, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1695.

172. Para la síntesis de este tipo iminoésteres, véase por ejemplo: Cooper, D. M.; Grigg, R.; Hargreaves, S.; Kennewell, P.; Redpath, J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7791.

(E)-N-(Benciliden)glicinato de metilo (5a)

Siguiendo el método A, la imina **5a** se obtiene a partir del clorhidrato del glicinato de metilo (376.0 mg, 3.0 mmol) y el benzaldehído (0.31 mL, 3.0 mmol) como un aceite amarillento (499.7 mg, 94%).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.26 (s, 1H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 3H), 4.39 (s, 2H), 3.75 (s, 3H).

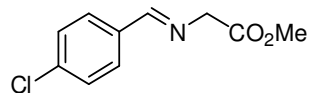
(E)-N-[(2-Naftil)metilen]glicinato de metilo (5b)

Siguiendo el método A, la imina **5b** se obtiene a partir del clorhidrato del glicinato de metilo (376.0 mg, 3.0 mmol) y el 2-naftaldehído (468.6 mg, 3.0 mmol) como un sólido amarillo (627.0 mg, 92%).

$\text{Pf} = 95\text{-}96\text{ }^\circ\text{C}$.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.45 (s, 1H), 8.10-8.01 (m, 2H), 7.92-7.85 (m, 3H), 7.55-7.51 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

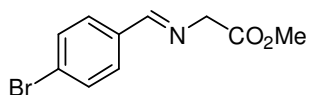
$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 170.5, 165.4, 134.9, 133.1, 132.9, 130.5, 128.6, 128.4, 127.8, 127.3, 126.4, 123.8, 62.0, 52.1.

(E)-N-[(4-Clorofenil)metilen]glicinato de metilo (5c)

Siguiendo el método A, la imina **5c** se obtiene a partir del clorhidrato del glicinato de metilo (376.0 mg, 3.0 mmol) y el 4-clorobenzaldehído (421.8 mg, 3.0 mmol) como un sólido amarillo (457.1 mg, 72%).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.20 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.74 (s, 3H).

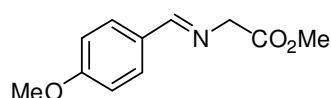
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.20 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.74 (s, 3H).

(E)-N-[(4-Bromofenil)metilen]glicinato de metilo (5d)

Siguiendo el método A, la imina **5d** se obtiene a partir del clorhidrato del glicinato de metilo (376.0 mg, 3.0 mmol) y el 4-bromobenzaldehído (555.2 mg, 3.0 mmol) como un sólido blanco (622.3 mg, 81%).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.25 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.25 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

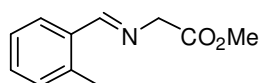
(E)-N-[(4-Metoxifenil)metilen]glicinato de metilo (5e)

Seguendo el método A, la imina **5e** se obtiene a partir del clorhidrato del glicinato de metilo (376.0 mg, 3.0 mmol) y el 4-metoxibenzaldehído (0.36 mL, 3.0 mmol) como un sólido blanco (416.5 mg, 67%).

Pf = 67-69 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.21 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 170.6, 164.5, 161.9, 130.0, 128.4, 113.8, 61.8, 55.2, 51.9.

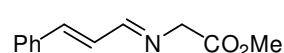
(E)-N-[(2-Metilfenil)metilen]glicinato de metilo (5f)

Seguendo el método A, la imina **5f** se obtiene a partir del clorhidrato del glicinato de metilo (376.0 mg, 3.0 mmol) y el 2-metilbenzaldehído (0.35 mL, 3.0 mmol) como un sólido blanco (447.3 mg, 78%).

Pf = 50-51 °C.

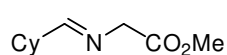
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.60 (s, 1H), 7.98-7.91 (m, 1H), 7.37-7.17 (m, 3H), 4.44 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 170.6, 164.0, 137.9, 133.5, 130.7, 127.7, 126.1, 62.3, 52.0, 19.7.

(E,E)-N-[(3-Fenil)aliliden]glicinato de metilo (5g)

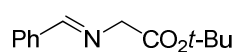
Seguendo el método A, la imina **5g** se obtiene a partir del clorhidrato del glicinato de metilo (376.0 mg, 3.0 mmol) y el *trans*-cinamaldehído (0.38 mL, 3.0 mmol) como un aceite anaranjado (499.9 mg, 82%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.06-8.02 (m, 1H), 7.50 -7.22 (m, 5H), 7.01-6.99 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).

(E)-N-(Ciclohexilmetilen)glicinato de metilo (5h)

Seguendo el método B la imina **5h** se obtiene a partir del clorhidrato del glicinato de metilo (251.0 mg, 2.0 mmol) y el ciclohexanocarboxaldehído (0.24 mL, 2.0 mmol) como un aceite incoloro (128.2 mg, 35%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.49 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.86-1.67 (m, 5H), 1.56-1.21 (m, 6H).

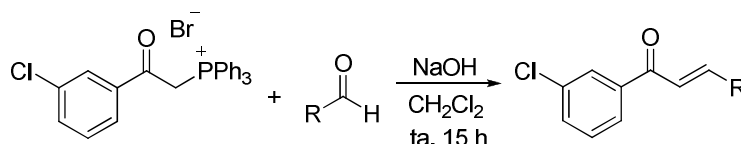
(E)-N-(Fenilmetileno)glicinato de *tert*-butilo (5i)

Seguendo el método A la imina **5i** se obtiene a partir del clorhidrato del glicinato de metilo (251.0 mg, 2.0 mmol) y el pivaldehído (0.21 mL, 2.0 mmol) como un aceite amarillo (350.1 mg, 80%).

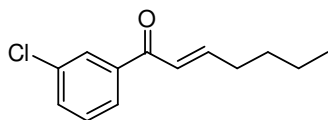
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.26 (s, 1H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 3H), 4.31 (s, 2H), 1.49 (s, 9H).

b) Síntesis de cetonas α,β -insaturadas β -sustituidas

- ♦ **Procedimiento general para la síntesis de las enonas 7 por reacción de Wittig**¹⁷⁴



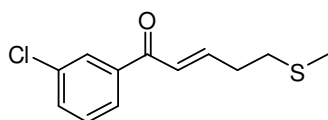
Sobre una disolución de bromuro de (2-(3-clorofenil)-2-oxoetil)trifenilfosfonio (1.0 g, 2.01 mmol) en CH_2Cl_2 (5.0 mL) se añade una disolución 2M de NaOH (2.5 mL), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 14 h. Se separan las fases y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (10.0 mL). Sobre el conjunto de fases orgánicas se añade el correspondiente aldehído (10.0 mmol) gota a gota durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se agita durante 1 h más, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 10:1), para obtener las correspondientes enonas de configuración *E*.

(E)-1-(3-Clorofenil)hept-2-en-1-ona (7a)

Seguendo el procedimiento general, la reacción con el valeraldehído (1.1 mL, 10.0 mmol) conduce a **7a** como un aceite incoloro (277.5 mg, 62%).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.92-7.86 (m, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.15-7.02 (m, 1H), 6.82 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.38- 2.28 (m, 2H), 1.58-1.45 (m, 2H), 1.42-1.31 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

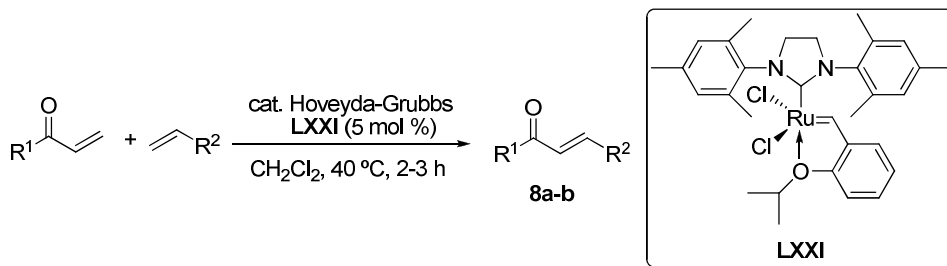
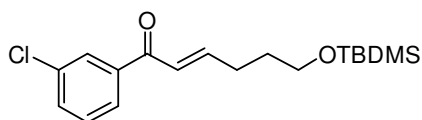
174. Therkelson, F.D.; Hansen, A.L.; Pedersen, E. B.; Nielsen, C. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2908.

(E)-1-(3-Clorofenil)-5-(metiltio)pent-2-en-1-ona (7b)

Siguiendo el procedimiento general, la reacción con el 3-(metiltio)propionaldehído (1.0 mL, 10.0 mmol) conduce a **7b** como un aceite incoloro (338.7 mg, 70%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.92-7.87 (m, 1H), 7.84-7.77 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.06 (dt, *J* = 15.3, 6.8 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 2.73-2.53 (m, 4H), 2.14 (s, 3H).

♦ Síntesis de las enonas **8** por reacción de metátesis cruzada¹⁷⁵

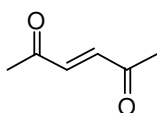
**(E)-6-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-1-(3-clorofenil)hex-2-en-1-ona (8a)**

Sobre una disolución del catalizador de Hoveyda-Grubbs **LXXI** (15.6 mg, 0.025 mmol) en CH₂Cl₂ (2.0 mL) se añaden sucesivamente 1-(*tert*-butildimetilsililoxi) pent-4-eno (100 mg, 0.5 mmol) y 1-(3-clorofenil)prop-2-en-1-ona (120 mg, 0.75 mmol). La mezcla de reacción se agita a 40 °C en un tubo cerrado durante 3 h, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 10:1) para obtener **8a** como un aceite incoloro (137.2 mg, 81%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.91-7.86 (m, 1H), 7.82-7.75 (m, 1H), 7.57-7.45 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.10 (dt, *J* = 15.4, 6.9 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 3.72-3.62 (m, 2H), 2.48-2.33 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 189.3, 150.6, 139.6, 134.8, 132.4, 129.8, 128.6, 126.5, 125.6, 62.1, 31.2, 29.3, 25.9, 18.3, -5.3.

175. a) Chatterjee, A.; Morgan, J. P.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783. b) Gessler, S.; Randl, S.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9973.

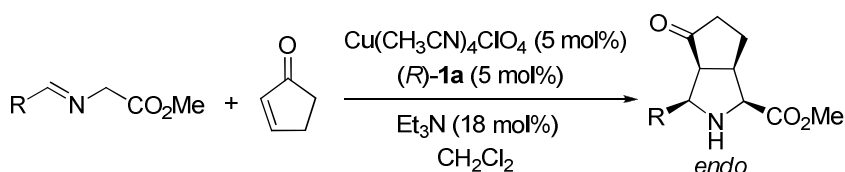
(E)-Hex-3-en-2,5-diona (8b)

Seguendo el procedimiento anterior, y utilizando la metilvinilcetona (240 μ L, 3.0 mmol) como único alqueno, se obtiene, tras cromatografía en columna, la endiona **8b** como un aceite incoloro (154.7 mg, 92%).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.79 (s, 2H), 2.37 (s, 6H).

5.3.3 Reacción 1,3-dipolar de iluros de azometino con 2-ciclopentenona catalizada por complejos Cu^{I} -Fesulphos

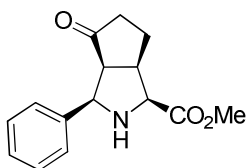
♦ Procedimiento general para la reacción de cicloadición 1,3-dipolar con la 2-ciclopentenona



Sobre una disolución del ligando Fesulphos **1a** (3.9 mg, 0.0085 mmol, 5 mol%) y $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{ClO}_4$ (2.8 mg, 0.0085 mmol, 5 mol%) en CH_2Cl_2 (0.5 mL) bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente, se adicionan sucesivamente una disolución de la correspondiente imina (0.17 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2 (1.0 mL), Et_3N (3 μ L, 0.031 mmol, 18 mol%) y 2-ciclopentenona (0.25 mmol, 1.5 equiv). La reacción se agita a temperatura ambiente hasta la desaparición del producto de partida (seguimiento por cromatografía en capa fina), se filtra sobre *Celita*[®] y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se analiza por $^1\text{H RMN}$ para determinar la proporción *endo/exo* y se purifica por cromatografía en columna (el eluyente se indica en cada caso), para obtener puros los correspondientes aductos de configuración *endo*.

Las correspondientes pirrolidinas racémicas se obtuvieron siguiendo un procedimiento idéntico pero empleando PPh_3 , (\pm)-BINAP o (\pm)-Fesulphos (5 mol%) como ligando, conduciendo a mezclas *endo/exo* en proporción variable.

(1S,3R,3aS,6aR)-3-Fenil-4-(oxo)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-1-carboxilato de metilo (*endo-9*)



Seguendo el procedimiento general, la reacción del (*E*)-*N*-(benciliden)glicinato de metilo **5a** (30.0 mg, 0.17 mmol) con la 2-ciclopentenona (21 μ L, 0.25 mmol) durante 12 h a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1), a *endo-9* como un sólido blanco (30.7 mg, 70%).

Pf = 98-99 °C.

[α]_D²⁰ = +35 (*c* = 0.5, CH₂Cl₂), 94% *ee*.

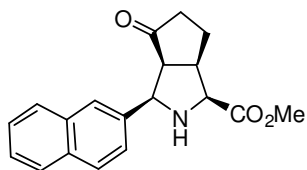
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.25 (m, 5H), 4.48 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.27-3.17 (m, 1H), 2.91 (dd, *J* = 8.7, 9.5 Hz, 1H), 2.37 (sa, 1H), 2.28-1.95 (m, 3H), 1.92-1.78 (m, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 217.0, 172.0, 138.3, 128.3, 127.7, 127.1, 65.1, 64.3, 55.7, 51.2, 42.5, 39.7, 23.8.

Análisis elemental calculado para C₁₅H₁₇NO₃: C, 69.48; H, 6.61; N, 5.40. Encontrado: C, 69.21; H, 6.60; N, 5.39.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, *i*-PrOH/hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), *t*_R: 16.4 min para (1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-**9** y 19.9 min para (1*R*,3*S*,3*aR*,6*aS*)-**9**.

(1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-3-(2-Naftil)-4-(oxo)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-1-carboxilato de metilo (*endo*-10**)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del (*E*)-*N*-(2-naftilmetileno)glicinato de metilo **5b** (30.2 mg, 0.13 mmol) con la 2-ciclopentenona (17 μ L, 0.20 mmol) durante 12 h a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1), a *endo*-**10** como un sólido amarillo (27.3 mg, 61%).

Pf = 111-113 °C.

[α]_D²⁰ = +44 (*c* = 2.1, CH₂Cl₂), 94% *ee*.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.86-7.79 (m, 4H), 7.47-7.39 (m, 3H), 4.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 2.98 (dd, *J* = 8.2, 8.8 Hz, 1H), 2.42 (sa, 1H), 2.30-1.98 (m, 3H), 1.96-1.82 (m, 1H).

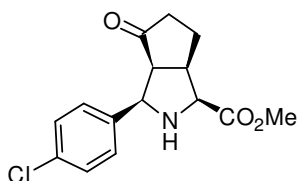
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 216.8, 172.0, 135.8, 133.3, 133.1, 128.0, 127.8, 127.7, 126.0, 125.7, 125.6, 125.3, 65.0, 64.3, 55.6, 52.0, 42.6, 39.6, 23.8.

EM (IE⁺): *m/e* 309 (M, 6), 167 (68), 153 (100), 127 (45), 82 (34).

EMAR (IE⁺) (M⁺): Calculado para C₁₉H₁₉NO₃: 309.1365. Encontrado: 309.1360.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min (λ = 210 nm), *t*_R: 44.1 min para (1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-**10** y 56.2 min para (1*R*,3*S*,3*aR*,6*aS*)-**10**.

(1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-3-(4-Clorofenil)-4-(oxo)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-1-carboxilato de metilo (*endo*-11**)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del (*E*)-*N*-(4-clorobencilideno)glicinato de metilo **5c** (30.0 mg, 0.14 mmol) con la 2-ciclopentenona (18 μ L, 0.21 mmol) durante 12 h a temperatura ambiente conduce, tras

cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1), a *endo*-**11** como un aceite amarillo (28.0 mg, 67%).

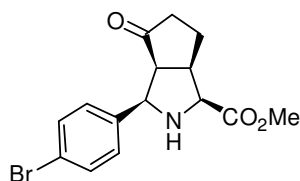
$[\alpha]_D^{20} = +48$ ($c = 0.7$, CH_2Cl_2), 94% *ee*.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.31-7.22 (m, 4H), 4.41 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.23-3.17 (m, 1H), 2.85 (dd, $J = 8.8, 9.1$ Hz, 1H), 2.31 (sa, 1H), 2.21-1.93 (m, 3H), 1.87-1.73 (m, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 216.9, 171.9, 137.0, 133.2, 128.5, 128.4, 64.1, 64.0, 55.3, 51.9, 42.3, 39.7, 23.8.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, *i*-PrOH/hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R : 31.9 min para (1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-**11** y 39.6 min para (1*R*,3*S*,3*aR*,6*aS*)-**11**.

(1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-3-(4-Bromofenil)-4-(oxo)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-1-carboxilato de metilo (*endo*-12**)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del (*E*)-*N*-(4-bromobenciliden)glicinato de metilo **5d** (30.0 mg, 0.12 mmol) con la 2-ciclopentenona (15 μL , 0.18 mmol) durante 12 h a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1), a *endo*-

12 como un sólido blanco (39.0 mg, 68%).

Pf = 140-141 $^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_D^{20} = +74$ ($c = 1.1$, CH_2Cl_2), 95% *ee*.

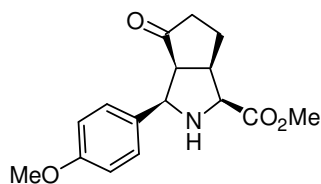
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.44 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.25-3.17 (m, 1H), 2.89 (dd, $J = 8.8, 9.2$ Hz, 1H), 2.32 (sa, 1H), 2.21-1.97 (m, 3H), 1.89-1.75 (m, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 216.8, 171.8, 137.5, 131.4, 128.8, 121.5, 64.2, 64.0, 55.3, 51.9, 42.3, 39.7, 23.8.

Análisis Elemental calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3$: C, 53.27; H, 4.77; N, 4.14. Encontrado: C, 53.12; H, 4.74; N, 4.14.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, *i*-PrOH/hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R : 36.1 min para (1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-**12** y 47.6 min para (1*R*,3*S*,3*aR*,6*aS*)-**12**.

(1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-3-(4-Metoxifenil)-4-(oxo)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-1-carboxilato de metilo (*endo*-13**)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del (*E*)-*N*-(4-metoxibenciliden)glicinato de metilo **5e** (30.2 mg, 0.14 mmol) con la 2-ciclopentenona (18 μL , 0.21 mmol) durante 12 h a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1), a

endo-**13** como un aceite amarillo (21.8 mg, 52%).

$[\alpha]_D^{20} = +26$ ($c = 0.6$, CH_2Cl_2), 85% *ee*.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.57 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.35-3.24 (m, 1H), 2.86 (dd, $J = 5.2, 5.3$ Hz, 1H), 2.48-2.25 (m, 3H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 217.7, 173.1, 158.7, 135.6, 127.3, 113.9, 63.6, 63.0, 60.5, 55.3, 52.0, 45.1, 39.7, 22.7.

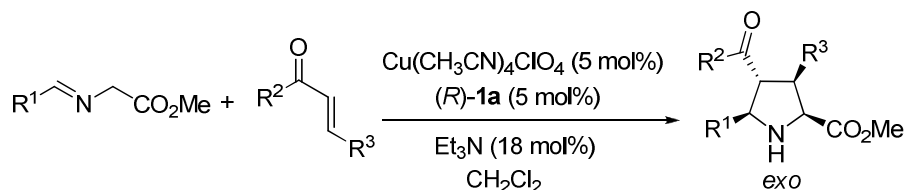
EM (IE^+): m/e 289 (M, 4), 147 (83), 135 (74), 82 (100).

EMAR (IE^+) (M^+): Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: 289.1314. Encontrado: 289.1303.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 20/80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 8.3 min para (1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-**13** y 10.9 min para (1*R*,3*S*,3*aR*,6*aS*)-**13**.

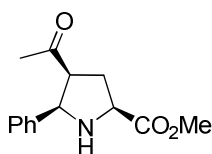
5.3.4 Reacción 1,3-dipolar de iluros de azometino con enonas acíclicas catalizada por complejos Cu^{I} -Fesulphos

- ♦ Procedimiento general para la reacción de cicloadición 1,3-dipolar con enonas acíclicas



Sobre una disolución del ligando Fesulphos **1a** ó **1b** (0.0085 mmol, 5 mol%) y $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{ClO}_4$ (2.8 mg, 0.0085 mmol, 5 mol%) en CH_2Cl_2 (0.5 mL) bajo atmósfera inerte y a la temperatura adecuada (se indica en cada caso), se adicionan sucesivamente una disolución de la correspondiente imina (0.17 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2 (1.0 mL), Et₃N (3 μL , 0.031 mmol, 18 mol%) y una disolución del dipolarófilo (1.5 equiv) en CH_2Cl_2 (1.0 mL). La reacción se agita hasta la desaparición del producto de partida (seguimiento por cromatografía en capa fina), se filtra sobre *Celita*[®] y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se analiza por $^1\text{H RMN}$ para determinar la proporción *endo/exo* y se purifica por cromatografía en columna (el eluyente se indica en cada caso), para obtener puros los correspondientes aductos de configuración *exo*.

Las correspondientes pirrolidinas racémicas se obtuvieron siguiendo un procedimiento idéntico pero empleando PPh_3 , (\pm)-BINAP o (\pm)-Fesulphos (5 mol%) como ligando, conduciendo a mezclas *endo/exo* en proporción variable.

(2*S*,4*S*,5*R*)-4-Acetil-5-fenilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (*endo*-14)²⁸⁹

Empleando el ligando **1a** (3.9 mg, 0.0085 mmol), la reacción del (*E*)-*N*-(benciliden)glicinato de metilo **5a** (30.1 mg, 0.17 mmol) con la metilvinilcetona (71 μ L, 0.85 mmol) en CH_2Cl_2 a -10°C durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 1:1), a *endo*-**14** como un aceite amarillo (21.3 mg, 51%).

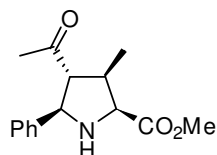
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6$ ($c = 0.8$, CH_2Cl_2), 35% *ee*.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.36-7.24 (m, 5H), 4.56 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.43 (dt, $J = 5.6, 7.5$ Hz, 1H), 2.76 (sa, 1H), 2.47-2.24 (m, 2H), 1.57 (s, 3H).

EM (IE^+): m/e 247 (M, 1), 196 (18), 144 (18), 117 (32), 106 (100).

EMAR (IE^+) (M^+): Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: 247.1208. Encontrado: 247.1217.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, *i*-PrOH/hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_{R} : 33.8 min para (2*S*, 4*R*,5*R*)-**14** y 41.0 min para (2*R*,4*S*,5*S*)-**14**.

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-Acetil-5-fenil-3-metilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (*exo*-15)

Empleando el ligando Fesulphos **1a** (3.9 mg, 0.0085 mmol), la reacción del (*E*)-*N*-(benciliden)glicinato de metilo **5a** (30.1 mg, 0.17 mmol) con la (*E*)-3-penten-2-ona (25 μ L, 0.25 mmol) en CH_2Cl_2 a -10°C durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 1:1), a *exo*-**15** como un aceite incoloro

(20.0 mg, 45%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +19$ ($c = 0.3$, CH_2Cl_2), 85% *ee*.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.86-7.79 (m, 4H), 7.47-7.39 (m, 1H), 4.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.85 (d, 6H), 3.23 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.98 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.42 (sa, 1H), 2.30-1.98 (m, 3H), 1.96-1.82 (m, 1H).

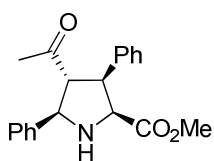
$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 208.7, 174.5, 141.3, 128.8, 128.0, 127.1, 67.0, 66.4, 63.6.6, 51.8, 41.6, 32.0

EM (IE^+): m/e 261 (M, 2), 202 (47), 117 (66), 106 (100), 69 (55).

EMAR (IE^+) (M^+): Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: 261.1365. Encontrado: 261.1368.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, *i*-PrOH/hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_{R} : 13.9 min para (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-**15** y 37.8 min para (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-**15**.

289. Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Yoshioka, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1384.

(2S,3S,4R,5R)-4-Acetil-3,5-difenilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (exo-16)

Empleando el ligando Fesulphos **1a** (3.9 mg, 0.0085 mmol), la reacción del (*E*)-*N*-(benciliden)glicinato de metilo **5a** (30.1 mg, 0.17 mmol) con la (*E*)-4-fenilbut-3-en-2-ona (37 mg, 0.25 mmol) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente durante 5 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1), a *exo*-**16** como un sólido blanco (32.6 mg, 60%).

Pf = 100-102 °C.

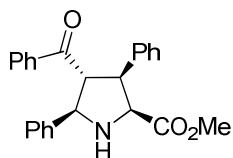
$[\alpha]_D^{20} = +70$ ($c = 0.2$, CH₂Cl₂), 87% *ee*.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.59-7.55 (m, 2H), 7.41-7.17 (m, 8H), 4.38 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 9.5, 9.7$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 9.5, 9.8$ Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.62 (sa, 1H), 1.76 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 207.9, 173.2, 140.6, 138.8, 128.9, 128.5, 128.2, 128.0, 127.4, 127.1, 66.6, 65.5, 65.2, 53.0, 51.5, 32.0.

EMAR (ESI⁺) (M^+): Calculado para C₂₀H₂₁NO₃: 323.1521. Encontrado: 323.1519.

HPLC: Daicel Chiralpak AS-H, *i*-PrOH/hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R : 17.8 min para (2S,3S,4R,5R)-**16** y 26.1 min para (2R,3R,4S,5S)-**16**.

(2S,3S,4R,5R)-4-Benzoil-3,5-difenilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (exo-17)

Empleando el ligando Fesulphos **1a** (3.9 mg, 0.0085 mmol), la reacción del (*E*)-*N*-(benciliden)glicinato de metilo **5a** (30.0 mg, 0.17 mmol) con la (*E*)-chalcona (53.2 mg, 0.25 mmol) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente durante 5 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1), a *exo*-**17** como un sólido blanco (45.0 mg, 69%).

Pf = 99-101 °C.

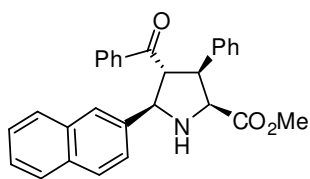
$[\alpha]_D^{20} = +23$ ($c = 0.3$, CH₂Cl₂), 96% *ee*.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.56-7.47 (m, 4H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.32-7.15 (m, 10H), 4.71 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 8.8, 8.9$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 8.5, 8.7$ Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.74 (sa, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 200.3, 172.9, 140.8, 139.2, 137.0, 133.1, 128.7, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 127.9, 127.3, 126.9, 67.0, 65.5, 60.8, 53.9, 51.4.

EMAR (ESI⁺) (M^+): Calculado para C₂₅H₂₃NO₃: 385.1678. Encontrado: 385.1673.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 29.2 min para (2S,3S,4R,5R)-**17** y 38.4 min para (2R,3R,4S,5S)-**17**.

(2S,3S,4R,5R)-4-Benzoil-3-fenil-5-naftilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (*exo*-18)

Empleando el ligando Fesulphos **1a** (3.0 mg, 0.0065 mmol), la reacción del (*E*)-*N*-(2-naftilmetileno)glicinato de metilo **5b** (30.1 mg, 0.13 mmol) con la (*E*)-chalcona (41.4 mg, 0.20 mmol) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente durante 5 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1), a *exo*-**18** como un sólido blanco (39.0 mg, 68%).

Pf = 136-137 °C.

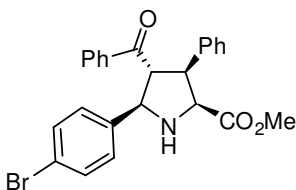
$[\alpha]_D^{20} = +60$ ($c = 0.7$, CH₂Cl₂), 96% *ee*.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.93 (s, 1H), 7.84-7.72 (m, 4H), 7.53-7.42 (m, 4H), 7.36-7.19 (m, 6H), 7.15-7.11 (m, 2H), 4.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J = 8.5, 8.6$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 8.5, 8.6$ Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.85 (sa, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 200.4, 172.9, 139.4, 138.3, 137.0, 133.3, 133.2, 133.1, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 127.6, 127.3, 126.1, 125.9, 125.8, 124.8, 66.8, 65.5, 60.6, 54.1, 51.5.

EMAR (ESI⁺) (M⁺): Calculado para C₂₉H₂₅NO₃: 435.1834. Encontrado: 435.1831.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, *i*-PrOH/hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 19.7 min para (2S,3S,4R,5R)-**18** y 29.4 min para (2R,3R,4S,5S)-**18**.

(2S,3S,4R,5R)-4-Benzoil-5-(4-bromofenil)-3-fenilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (*exo*-19)

Empleando el ligando Fesulphos **1a** (2.9 mg, 0.0062 mmol), la reacción del (*E*)-*N*-(4-bromobencilideno)glicinato de metilo **5d** (30.2 mg, 0.12 mmol) con la (*E*)-chalcona (37.4 mg, 0.17 mmol) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente durante 5 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1), a *exo*-**19** como un sólido blanco (35.3 mg, 65%).

Pf = 131-133 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +18$ ($c = 1.0$, CH₂Cl₂), 95% *ee*.

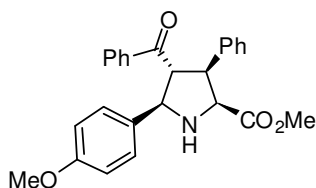
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.52-7.46 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 5H), 7.26-7.18 (m, 7H), 4.71 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 7.5, 8.5$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J = 7.9, 8.2$ Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.65 (sa, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 199.9, 172.3, 140.2, 139.0, 136.8, 133.4, 131.8, 128.6, 128.5, 128.4, 128.1, 127.4, 121.6, 65.9, 65.2, 60.4, 53.7, 51.5.

Análisis Elemental calculado para C₂₅H₂₂BrNO₃: C, 64.66; H, 4.78; N, 3.02. Encontrado: C, 64.22; H, 4.85; N, 3.06.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, *i*-PrOH/hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 15.5 min para (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-**19** y 19.7 min para (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-**19**.

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-Benzoil-3-fenil-5-(4-metoxifenil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (*exo*-20**)**



Empleando el ligando Fesulphos **1b** (3.9 mg, 0.007 mmol), la reacción del (*E*)-*N*-(4-metoxibenciliden)glicinato de metilo **5e** (30.0 mg, 0.14 mmol) con la (*E*)-chalcona (45.2 mg, 0.22 mmol) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente durante 5 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1), a *exo*-**20** como un sólido amarillo claro (40.3 mg, 67%).

Pf = 106-107 °C.

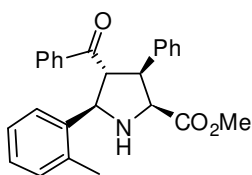
$[\alpha]_D^{20} = +51$ ($c = 0.8$, CH₂Cl₂), 86% *ee*.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.53-7.36 (m, 6H), 7.28-7.16 (m, 6H), 6.84-6.80 (m, 2H), 4.64 (sa, 1H), 4.41 (sa, 1H), 4.28 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.12 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.69 (sa, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 200.4, 171.2, 159.3, 139.3, 137.0, 133.1, 132.8, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.3, 114.1, 71.2, 66.8, 60.5, 55.3, 54.0, 51.4.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 20/80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 47.5 min para (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-**20** y 50.3 min para (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-**20**.

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-Benzoil-3-fenil-5-(2-metilfenil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (*exo*-21**)**



Empleando el ligando Fesulphos **1a** (3.7 mg, 0.008 mmol), la reacción del (*E*)-*N*-(2-metilbenciliden)glicinato de metilo **5f** (30.0 mg, 0.16 mmol) con la (*E*)-chalcona (49.3 mg, 0.23 mmol) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente durante 5 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1), a *exo*-**21** como un sólido blanco (34.4 mg, 55%).

Pf = 104-106 °C.

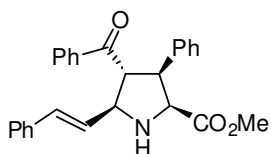
$[\alpha]_D^{20} = +14$ ($c = 0.5$, CH₂Cl₂), 94% *ee*.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.12-8.05 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.40-7.10 (m, 11H), 6.98-6.92 (m, 1H), 4.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 8.9$, 9.0 Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 8.7$, 9.0 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.70 (sa, 1H), 2.13 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 200.3, 173.3, 139.0, 138.8, 136.9, 136.6, 133.1, 130.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.5, 127.2, 126.7, 126.0, 65.4, 63.0, 60.0, 54.1, 51.5, 19.5.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 20.4 min para (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-**21** y 35.5 min para (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-**21**.

(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-Benzoil-3-fenil-5-(fenilaliliden)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (*exo*-22**)**



Empleando el ligando Fesulphos **1a** (3.2 mg, 0.007 mmol), la reacción del (*E,E*)-*N*-(3-fenilaliliden)glicinato de metilo **5g** (30.2 mg, 0.14 mmol) con la (*E*)-chalcona (42.1 mg, 0.20 mmol) en CH₂Cl₂ a -10 °C durante 6 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1), a *exo*-**22** como un sólido amarillo claro (30.4 mg, 52%).

Pf = 113-115 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +12$ ($c = 1.7$, CH₂Cl₂), 91% *ee*.

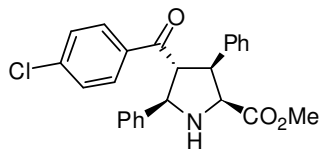
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.81-7.75 (m, 2H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 6H), 7.24-7.16 (m, 5H), 6.55 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 6.1, 15.5$ Hz, 1H), 4.36 (sa, 1H), 4.28 (sa, 1H), 4.17 (dd, $J = 6.6, 7.3$ Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.42 (sa, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 200.1, 172.6, 139.2, 137.0, 136.4, 133.4, 132.4, 131.2, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.1, 127.7, 127.6, 127.4, 126.5, 68.6, 65.6, 53.9, 51.5, 51.4.

EMAR (ESI⁺) (M⁺): Calculado para C₂₇H₂₅NO₃: 411.1834. Encontrado: 411.1826.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, *i*-PrOH/hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 18.2 min para (2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-**22** y 33.8 min para (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-**22**.

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(4-Clorobenzoil)-3,5-difenilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (*exo*-23**)**



Empleando el ligando Fesulphos **1a** (3.9 mg, 0.0085 mmol), la reacción del (*E*)-*N*-(benciliden)glicinato de metilo **5a** (30.1 mg, 0.17 mmol) con la (*E*)-1-(4-clorofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona **6a** (61.2 mg, 0.25 mmol) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente durante 5 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1), a *exo*-**23** como un sólido blanco (53.3 mg, 75%).

Pf = 144-146 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +20$ ($c = 1.0$, CH₂Cl₂), 95% *ee*.

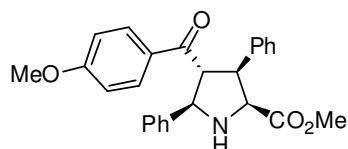
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.58-7.49 (m, 3H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.34-7.21 (m, 7H), 7.19-7.14 (m, 2H), 4.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 8.8, 8.9$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 8.7, 8.9$ Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.79 (sa, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 199.0, 172.9, 140.7, 139.7, 139.0, 135.3, 129.8, 128.7, 128.6, 128.4, 128.1, 128.0, 127.4, 126.8, 67.1, 65.4, 60.7, 53.9, 51.4.

Análisis Elemental calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClNO}_3$: C, 71.51; H, 5.28; N, 3.34. Encontrado: C, 71.52; H, 5.32; N, 3.34.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, *i*-PrOH/hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 10.0 min para (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-**23** y 31.1 min para (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-**23**.

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,5-Difenil-4-(4-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (*exo*-**24**)



Empleando el ligando Fesulphos **1b** (4.7 mg, 0.0085 mmol), la reacción del (*E*)-*N*-(benciliden)glicinato de metilo **5a** (30.1 mg, 0.17 mmol) con la (*E*)-3-fenil-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona **6b** (60.0 mg, 0.25

mmol) en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente durante 5 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 1:1), a *exo*-**24** como un sólido amarillo claro (39.7 mg, 55%).

Pf = 142-143 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +51$ ($c = 0.9$, CH_2Cl_2), 89% *ee*.

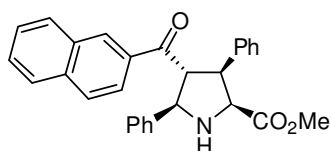
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.57-7.46 (m, 4H), 7.33-7.15 (m, 8H), 6.66 (m, 2H), 4.70 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 8.6, 8.9$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 8.5, 8.8$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.49 (sa, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 198.4, 173.0, 163.5, 141.0, 139.4, 130.8, 130.0, 128.6, 128.3, 128.1, 127.7, 127.2, 126.9, 113.4, 67.0, 65.4, 60.1, 55.3, 54.0, 51.4.

Análisis Elemental calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_4$: C, 75.16; H, 6.06; N, 3.37. Encontrado: C, 74.78; H, 6.00; N, 3.36.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 30/70, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 23.0 min para (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-**24** y 27.9 min para (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-**24**.

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,5-Difenil-4-naftoilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (*exo*-**25**)



Empleando el ligando Fesulphos **1a** (3.9 mg, 0.0085 mmol), la reacción del (*E*)-*N*-(benciliden)glicinato de metilo **5a** (30.0 mg, 0.17 mmol) con la (*E*)-3-fenil-1-(2-naftil)prop-2-en-1-ona **6c** (65.1 mg, 0.25 mmol) en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente durante 5 h conduce,

tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 1:1), a *exo*-**25** como un sólido blanco (53.2 mg, 76%).

Pf = 135-137 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +32$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2), 98% *ee*.

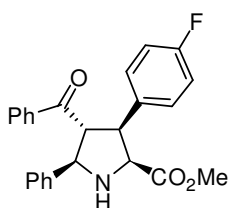
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.80-7.68 (m, 4H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.56-7.40 (m, 3H), 7.35-7.18 (m, 8H), 4.79 (sa, 1H), 4.49 (sa, 1H), 4.43 (dd, *J* = 8.6, 8.7 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 8.5, 8.6 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.81 (sa, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 199.8, 173.1, 141.1, 139.5, 135.5, 134.2, 132.2, 131.0, 129.7, 128.8, 128.6, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.5, 127.3, 127.0, 126.5, 123.9, 67.0, 65.4, 61.2, 53.9, 51.4.

EMAR (ESI⁺) (M⁺): Calculado para C₂₉H₂₅NO₃: 435.1834. Encontrado: 435.1826.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, *i*-PrOH/hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), *t*_R: 18.9 min para (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-**25** y 31.6 min para (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-**25**.

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-Benzoil-5-fenil-3-(4-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo
(*exo*-**26**)



Empleando el ligando Fesulphos **1a** (3.9 mg, 0.0085 mmol), la reacción del (*E*)-*N*-(benciliden)glicinato de metilo **5a** (30.0 mg, 0.17 mmol) con la (*E*)-1-fenil-3-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-ona **6e** (57.3 mg, 0.25 mmol) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente durante 5 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1), a *exo*-**26** como un sólido blanco (47.8 mg, 70%).

Pf = 132-134 °C.

[α]_D²⁰ = +42 (*c* = 1.2, CH₂Cl₂), 94% *ee*.

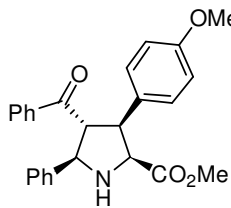
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.56-7.37 (m, 5H), 7.32-7.17 (m, 7H), 6.97-6.90 (m, 2H), 4.69 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 8.6, 8.7 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 8.5, 8.6 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.72 (sa, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 200.0, 172.8, 140.8, 136.9, 135.3, 135.2, 133.2, 129.8, 129.7, 128.7, 128.4, 128.3, 127.9, 126.9, 115.4, 115.1, 66.8, 65.2, 60.9, 52.9, 51.5.

EMAR (ESI⁺) (M⁺): Calculado para C₂₅H₂₂FNO₃: 403.1584. Encontrado: 403.1576.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, *i*-PrOH/hexano 30/70, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), *t*_R: 9.3 min para (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-**26** y 24.1 min para (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-**26**.

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-Benzoil-5-fenil-3-(4-metoxifenil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo
(*exo*-**27**)



Empleando el ligando Fesulphos **1b** (4.7 mg, 0.0085 mmol), la reacción del (*E*)-*N*-(benciliden)glicinato de metilo **5a** (30.0 mg, 0.17 mmol) con la (*E*)-1-fenil-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona **6f** (60.2 mg, 0.25 mmol) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente durante 5 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1), a *exo*-**27** como un sólido amarillo claro (45.7 mg, 65%).

Pf = 111-112 °C.

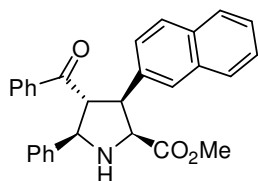
$[\alpha]_D^{20} = +62$ ($c = 0.8$, CH_2Cl_2), 94% *ee*.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.56-7.48 (m, 4H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.32-7.15 (m, 7H), 6.76 (m, 2H), 4.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 8.6$, 8.8 Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 8.6$, 8.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.31 (s, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 200.3, 173.0, 158.7, 141.0, 137.0, 133.0, 131.2, 129.2, 128.6, 128.4, 128.2, 127.8, 126.8, 113.7, 66.7, 65.4, 60.8, 55.1, 53.2, 51.5.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 30/70, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 16.6 min para (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-**27** y 20.1 min para (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-**27**.

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-Benzoil-5-fenil-3-(2-naftil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (*exo*-28**)**



Empleando el ligando Fesulphos **1a** (3.9 mg, 0.0085 mmol), la reacción del (*E*)-*N*-(benciliden)glicinato de metilo **5a** (30.0 mg, 0.17 mmol) con la (*E*)-1-fenil-3-(2-naftil)prop-2-en-1-ona **6g** (65.1 mg, 0.25 mmol) en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente durante 5 h conduce, tras cromatografía en columna

(hexano/AcOEt 2:1), a *exo*-**28** como un sólido blanco (45.7 mg, 62%).

Pf = 105-107 °C.

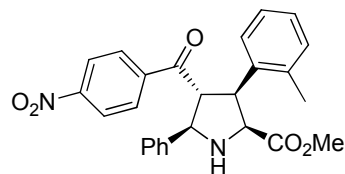
$[\alpha]_D^{20} = +75$ ($c = 1.1$, CH_2Cl_2), 94% *ee*.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$): δ 7.75-7.65 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 3H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 2H), 4.73 (sa, 1H), 4.48 (sa, 1H), 4.36 (dd, $J = 8.0$, 8.2 Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 7.9$, 8.2 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.76 (sa, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$): δ 200.9, 173.9, 137.8, 133.6, 133.0, 128.8, 128.5, 128.4, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 127.3, 127.2, 126.6, 126.2, 126.0, 67.3, 65.8, 61.3, 54.6, 51.3.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, *i*-PrOH/hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 17.5 min para (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-**28** y 23.8 min para (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-**28**.

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-Fenil-3-(2-metilfenil)-4-(4-nitrobenzoi)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (*exo*-29**)**



Empleando el ligando Fesulphos **1a** (3.9 mg, 0.0085 mmol), la reacción del (*E*)-*N*-(benciliden)glicinato de metilo **5a** (30.1 mg, 0.17 mmol) con la (*E*)-3-(2-metilfenil)-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona **6k** (67.3

mg, 0.25 mmol) en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente durante 5 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 1:1), a *exo*-**29** como un sólido amarillo (51.9 mg, 69%).

Pf = 112-114 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +22$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2), 95% ee.

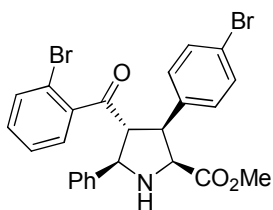
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.1 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.61-7.52 (m, 4H), 7.35-7.20 (m, 4H), 7.14-7.02 (m, 3H), 4.61-4.39 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 2.75 (sa, 1H), 2.34 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 199.0, 173.6, 150.1, 141.4, 140.4, 137.0, 136.3, 130.4, 129.2, 129.0, 128.5, 127.3, 127.0, 126.2, 125.5, 123.4, 67.9, 63.5, 60.5, 51.2, 49.2, 19.9.

EMAR (ESI⁺) (M^+): Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$: 444.1685. Encontrado: 444.1675.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, *i*-PrOH/hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 22.4 min para (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-**29** y 42.1 min para (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-**29**.

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(2-Bromobenzoil)-3-(4-bromofenil)-5-fenilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (*exo*-30**)**



Empleando el ligando Fesulphos **1a** (3.9 mg, 0.0085 mmol), la reacción del (*E*)-*N*-(benciliden)glicinato de metilo **5a** (30.0 mg, 0.17 mmol) con la (*E*)-1-(2-bromofenil)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona **6i** (92.1 mg, 0.25 mmol) en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente durante 5 h conduce, tras

cromatografía en columna (hexano/AcOEt 3:1), a *exo*-**30** como un sólido blanco (68.9 mg, 75%).

Pf = 123-124 °C.

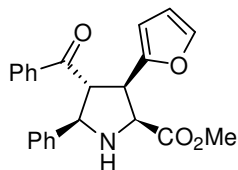
$[\alpha]_D^{20} = +67$ ($c = 1.2$, CH_2Cl_2), 92% ee.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.36-7.22 (m, 5H), 7.14-6.98 (m, 4H), 6.74-6.70 (m, 1H), 4.62 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.11-4.02 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.67 (sa, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 202.4, 172.5, 140.6, 140.2, 138.4, 133.6, 131.6, 131.4, 131.3, 129.7, 128.6, 128.5, 128.0, 127.1, 126.8, 121.1, 119.0, 66.2, 65.0, 53.4, 52.2, 51.6.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, *i*-PrOH/hexano 20/80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 14.9 min para (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-**30** y 25.1 min para (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-**30**.

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-Benzoil-5-fenil-3-(2-furil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (*exo*-31**)**



Empleando el ligando Fesulphos **1a** (3.9 mg, 0.0085 mmol), la reacción del (*E*)-*N*-(benciliden)glicinato de metilo **5a** (30.1 mg, 0.17 mmol) con la (*E*)-3-(4-fluorofenil)-1-(2-furil)prop-2-en-1-ona **6h** (50.3 mg, 0.25 mmol) en CH_2Cl_2 a temperatura

ambiente durante 5 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1), a *exo*-**31** como un sólido blanco (47.7 mg, 75%).

Pf = 89-91 °C.

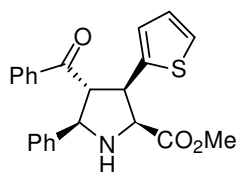
$[\alpha]_D^{20} = +42$ ($c = 1.5$, CH₂Cl₂), 82% *ee*.

¹H RMN (300 MHz, C₂D₂Cl₄): δ 7.54-7.49 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.29 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.27-7.17 (m, 5H), 6.20 (dd, $J = 3.1, 1.9$ Hz, 1H), 6.03 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 8.8, 8.2$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 8.5, 8.2$ Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.42 (sa, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, C₂D₂Cl₄): δ 200.2, 172.5, 152.7, 142.3, 137.5, 133.2, 128.9, 128.8, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.0, 127.3, 110.6, 107.8, 67.7, 64.6, 59.1, 52.1, 48.4.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, *i*-PrOH/hexano 30/70, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 10.2 min para (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-**31** y 25.3 min para (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-**31**.

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-Benzoil-5-fenil-3-(2-tiofenil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo
(*exo*-**32**)



(*exo*-**32**)

Empleando el ligando Fesulphos **1a** (3.9 mg, 0.0085 mmol), la reacción del (*E*)-*N*-(benciliden)glicinato de metilo **5a** (30.0 mg, 0.17 mmol) con la (*E*)-3-(2-tienil)prop-2-en-1-ona **6i** (55.2 mg, 0.25 mmol) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente durante 5

h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1), a *exo*-**32** como un sólido blanco (46.3 mg, 70%).

Pf = 119-121 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +20$ ($c = 0.6$, CH₂Cl₂), 93% *ee*.

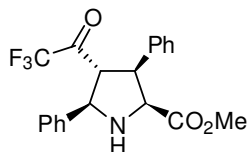
¹H RMN (300 MHz, C₂D₂Cl₄): δ 7.54-7.50 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.26-7.17 (m, 5H), 7.09 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 4.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 9.0, 7.2$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 7.9, 7.3$ Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.53 (sa, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, C₂D₂Cl₄): δ 200.0, 172.2, 142.4, 141.0, 137.5, 133.2, 128.8, 128.5, 128.1, 127.2, 126.8, 126.1, 124.6, 67.1, 66.0, 62.6, 51.7, 49.4.

EMAR (ESI⁺) (M⁺): Calculado para C₂₃H₂₁NO₃: 391.1242. Encontrado: 391.1239.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, *i*-PrOH/hexano 40/60, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 9.4 min para (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-**32** y 31.0 min para (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-**32**.

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,5-Difenil-4-(2,2,2-trifluoroacetil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo
(*exo*-**33**)



(*exo*-**33**)

Empleando el ligando Fesulphos **1a** (3.9 mg, 0.0085 mmol), la reacción del (*E*)-*N*-(benciliden)glicinato de metilo **5a** (30.0 mg, 0.17 mmol) con la (*E*)-4-fenil-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-

ona **6d** (57.2 mg, 0.25 mmol) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente durante 5 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 1:1), a *exo*-**33** como un aceite amarillo (38.9 mg, 57%).

$[\alpha]_D^{20} = +48$ ($c = 1.8$, CH₂Cl₂), 87% *ee*.

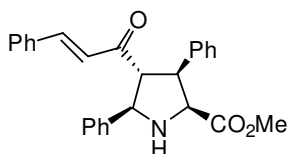
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.56-7.52 (m, 2H), 7.43-7.21 (m, 8H), 4.81-4.21 (sa, 2H), 4.14 (sa, 1H), 3.89 (sa, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.32 (sa, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 189.4, 171.3, 138.7, 137.1, 129.0, 128.7, 128.6, 128.0, 127.8, 127.2, 126.8, 126.6, 65.3, 61.0, 52.5, 51.7, 46.4.

EMAR (ESI⁺) (M⁺): Calculado para C₂₀H₁₈F₃NO₃: 377.1239. Encontrado: 377.1231.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 13.6 min para (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-**33** y 21.5 min para (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-**33**.

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,5-Difenil-4-((*E*)-3-fenilacriloil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (*exo*-34**)**



Empleando el ligando Fesulphos **1b** (4.7 mg, 0.0085 mmol), la reacción del (*E*)-*N*-(benciliden)glicinato de metilo **5a** (30.1 mg, 0.17 mmol) con la (*E,E*)-dibencilidenoacetofenona **6m** (59.2 mg, 0.25 mmol) en CH₂Cl₂ a -40 °C durante 3 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1), a *exo*-**34** como un

sólido amarillo (44.8 mg, 64%).

Pf = 137-138 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +20$ ($c = 1.1$, CH₂Cl₂), 96% *ee*.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.68-7.62 (m, 2H), 7.42-7.15 (m, 13H), 7.07 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 4.57 (sa, 1H), 4.39 (sa, 1H), 4.13 (dd, $J = 9.0, 9.4$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 9.1, 9.2$ Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.55 (sa, 1H).

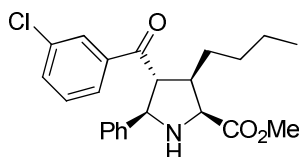
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 199.0, 173.2, 144.0, 141.1, 139.5, 134.2, 130.6, 128.8, 128.5, 128.3, 128.2, 127.3, 127.2, 126.5, 66.6, 65.3, 63.6, 53.0, 51.5.

EM (FAB⁺): m/e 412 (M+H, 54), 178 (18), 131 (100), 103 (23).

EMAR (ESI⁺) (M⁺): Calculado para C₂₇H₂₅NO₃: 411.1834. Encontrado: 411.1827.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, *i*-PrOH/hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 20.8 min para (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-**34** y 33.8 min para (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-**34**.

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-Butil-4-(3-clorobenzoil)-5-fenilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (*exo*-36**)**



Empleando el ligando **1b** (4.7 mg, 0.0085 mmol), la reacción del (*E*)-*N*-(benciliden)glicinato de metilo **5a** (30.0 mg, 0.17 mmol) con la (*E*)-1-(3-clorofenil)hept-2-

en-1-ona **7a** (56.1 mg, 0.25 mmol) en CH₂Cl₂ a -20 °C durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 3:1), a *exo*-**36** como un aceite incoloro (41.9 mg, 62%).

$[\alpha]_D^{20} = -6$ ($c = 0.7$, CH₂Cl₂), 81% *ee*.

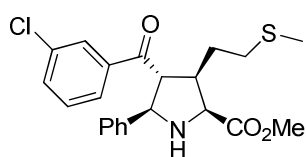
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.51-7.35 (m, 5H), 7.29-7.14 (m, 4H), 4.36 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (dd, $J = 8.2, 9.4$ Hz, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.57 (sa, 1H), 1.43-1.07 (m, 6H), 0.77 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 200.3, 173.7, 141.2, 139.1, 134.7, 132.9, 129.6, 128.7, 128.3, 128.0, 127.7, 126.9, 126.3, 69.2, 63.1, 59.5, 51.8, 48.9, 30.3, 29.7, 22.6, 13.7.

EMAR (ESI⁺) (M⁺): Calculado para C₂₃H₂₆ClNO₃: 399.1601. Encontrado: 399.1594.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 14.6 min para (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-**36** y 17.8 min para (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-**36**.

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-(3-Clorobenzoi)-5-fenil-3-(2-(metiltio)etil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (*exo*-37**)**



Empleando el ligando Fesulphos **1a** (3.9 mg, 0.0085 mmol), la reacción del (*E*)-*N*-(benciliden)glicinato de metilo **5a** (30.2 mg, 0.17 mmol) con la (*E*)-1-(3-clorofenil)-5-(metiltio)pent-2-en-1-ona **7b** (61.3 mg, 0.25

mmol) en CH₂Cl₂ a -20 °C durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1), a *exo*-**37** como un aceite incoloro (42.4 mg, 60%).

$[\alpha]_D^{20} = -10$ ($c = 0.7$, CH₂Cl₂), 87% *ee*.

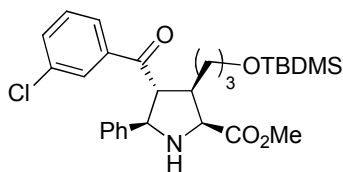
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.49-7.34 (m, 5H), 7.29-7.14 (m, 4H), 4.37 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J = 8.5, 9.6$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.22 (ddt, $J = 8.6, 9.5$ Hz, 1H), 2.59 (sa, 1H), 2.51-2.41 (m, 1H), 2.38-2.28 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.75-1.55 (m, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 199.7, 174.6, 141.1, 138.9, 134.8, 133.1, 129.6, 128.7, 128.4, 128.1, 126.9, 126.3, 68.8, 62.8, 59.5, 51.9, 47.7, 32.3, 29.5, 15.3.

EMAR (ESI⁺) (M⁺): Calculado para C₂₂H₂₄ClNO₃S: 417.1165. Encontrado: 417.1158.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R : 22.6 min para (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-**37** y 30.4 min para (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-**37**.

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)propil)-4-(3-clorobenzoi)-5-fenilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (*exo*-38**)**



Empleando el ligando **1a** (3.9 mg, 0.0085 mmol), la reacción del (*E*)-*N*-(benciliden)glicinato de metilo **5a** (30.0 mg, 0.17 mmol) con la (*E*)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(3-clorofenil)hex-2-en-1-ona **8a**

(86.2 mg, 0.25 mmol) en CH_2Cl_2 a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1), a *exo*-**38** como un aceite amarillo (60.3 mg, 69%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20$ ($c = 1.2$, CH_2Cl_2), 84% *ee*.

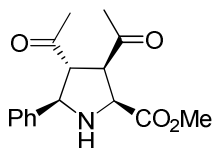
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.51-7.34 (m, 5H), 7.28-7.00 (m, 4H), 4.37 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (dd, $J = 8.1, 9.6$ Hz, 1H), 3.46 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.09 (ddt, $J = 7.8, 8.5$, 1H), 2.49 (sa, 1H), 1.55-1.20 (m, 4H), 0.83 (s, 9H), -0.05 (s, 6H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 200.1, 174.7, 141.1, 139.0, 134.8, 132.9, 129.6, 128.7, 128.6, 128.4, 128.0, 127.8, 126.9, 126.3, 69.1, 63.3, 62.6, 60.0, 51.8, 48.9, 31.4, 26.5, 25.8, 18.2, 5.4.

EMAR (ESI⁺) (M^+): Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{ClNO}_4\text{Si}$: 515.2259. Encontrado: 515.2251.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_{R} : 10.9 min para (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-**38** y 13.4 min para (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-**38**.

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*) 3,4-Diacetil-5-fenilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (*exo*-**39**)



Empleando el ligando **1b** (4.7 mg, 0.0085 mmol), la reacción del (*E*)-*N*-(benciliden)glicinato de metilo **5a** (30.1 mg, 0.17 mmol) con la (*E*)-hex-3-en-2,5-diona **8b** (28.5 mg, 0.25 mmol) en CH_2Cl_2 a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 min conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 1:1), a *exo*-**39** como un aceite amarillo

(41.6 mg, 85%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -15$ ($c = 1.1$, CH_2Cl_2), 81 % *ee*.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.51-7.46 (m, 2H), 7.42-7.30 (m, 3H), 4.24 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 9.0, 8.8$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.51 (dd, $J = 9.5, 9.3$ Hz, 1H), 2.66 (sa, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.82 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 207.2, 206.5, 172.5, 140.1, 129.0, 128.5, 127.3, 67.2, 61.8, 61.6, 57.9, 52.3, 31.1, 30.7.

EM (FAB⁺): m/e 290 ($M+H$, 100), 246 (7), 230 (9), 144 (12), 88 (9), 73 (12).

EMAR (ESI⁺) (M^+): Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: 289.1314. Encontrado: 289.1306.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_{R} : 26.4 min para (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-**39** y 30.6 min para (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-**39**.

5.4 ADICIÓN CONJUGADA ENANTIOSELECTIVA DE α -IMINOÉSTERES DE GLICINA SOBRE OLEFINAS *gem*-DIACTIVADAS

5.4.1 Consideraciones generales

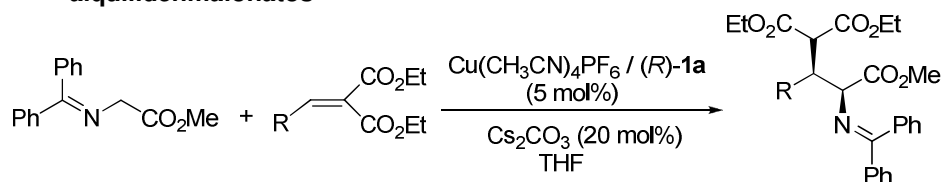
La síntesis y caracterización del cetiminoéster de glicina **48a**²⁷⁸ se detalla en el apartado 5.5.5.

La síntesis de los alquilidenmalonatos **43-46**^{218,219,220} y vinil sulfonas **47**²²¹ se llevó a cabo siguiendo los procedimientos descritos en la bibliografía. En todos los casos los datos relativos a la caracterización de los mismos coinciden con los descritos.

Los aductos Michael **49-59**, **61** y **63** fueron aislados como mezclas inseparables de diastereoisómeros (diastereoisómero *sin* muy mayoritario), mientras que los aductos *sin* **60**, **62** y **69-74** se aislaron diastereoméricamente puros tras cromatografía en columna.

5.4.2 Adición conjugada catalítica asimétrica de α -iminoésteres de glicina sobre alquilidenmalonatos

♦ Procedimiento general para la adición conjugada sobre alquilidenmalonatos



Sobre una disolución del ligando Fesulphos **1a** (2.3 mg, 5 mol%) y $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (1.9 mg, 5 mol%) en THF (0.5 mL), bajo atmósfera inerte y a la temperatura adecuada, se adicionan sucesivamente una disolución del cetiminoéster de glicina (0.1 mmol) en THF (0.5 mL), Cs_2CO_3 (6.5 mg, 20 mol%) y una disolución del correspondiente alquilidenmalonato (0.11 mmol) en THF (0.5 mL). La mezcla de reacción se agita a dicha temperatura hasta la desaparición del material de partida (seguimiento por cromatografía en capa fina), se filtra sobre *Celita*[®] y el filtrado se

278. O'Donnell, M. J.; Polt, R. L. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2663.

218. Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Gianotti, M.; Perciaccante, R.; Tolomelli, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8657.

219. Schuppan, J.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.* **2004**, 792.

220. a) Guo, K.; Thompson, M. J.; Chen, B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6999. b) Takagi, R.; Hashizume, M.; Nakamura, M.; Begum, S.; Hiraga, Y.; Kojima, S.; Ohkata, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 179.

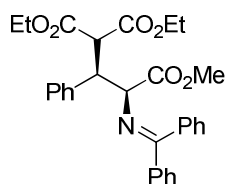
221. Ziegler, E.; Rűf, W.; Zwainz, J. G. *Z. Naturforsch., B: Anorg. Chem., Org. Chem.* **1975**, *30b*, 755.

concentra a presión reducida. El crudo obtenido se analiza por ^1H RMN para determinar la relación diastereomérica y se purifica por cromatografía en columna.

Para cada producto se indican las mejores condiciones de reacción encontradas así como el eluyente empleado para su purificación por cromatografía en columna.

Reacción de adición conjugada racémica: La obtención de los aductos Michael racémicos se llevó a cabo siguiendo un procedimiento idéntico pero empleando $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6/(\pm)\text{-BINAP}$ (5 mol%) como catalizador, conduciendo a mezclas *sin/anti* en proporción variable.

(2*R*,3*S*)-3-Difenilmetilnamino-2-fenil-3-metoxicarbonilpropano-1,1-dicarboxilato de dietilo (49)



Seguendo el procedimiento general, la reacción del *N*-(difenilmetil)glicinato de metilo **48a** (25.3 mg, 0.10 mmol) con el 2-bencilidenmalonato de dietilo **43b** (27.3 mg, 0.11 mmol) en THF a temperatura ambiente durante 4 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 4:1), a **49** como un aceite incoloro (42.6 mg, 85%, *sin/anti* = 96:4).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -80$ ($c = 1.6$, CH_2Cl_2), 95% *ee*.

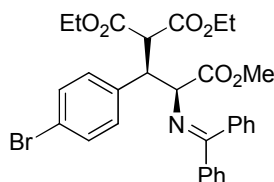
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.75-7.65 (m, 2H), 7.45-7.28 (m, 6H), 7.20 (s, 5H), 6.92-6.80 (m, 2H), 4.41-4.27 (m, 3H), 4.17-4.02 (m, 2H), 3.92-3.78 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.89 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 171.6, 170.9, 168.2, 167.9, 139.5, 139.1, 135.9, 130.6, 129.0, 128.8, 128.5, 128.4, 128.1, 128.0, 127.3, 127.1, 68.9, 61.5, 61.1, 54.3, 51.9, 48.5, 13.9, 13.6.

EMAR (ESI $^+$) (M+H) $^+$: Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{NO}_6$: 502.2230. Encontrado: 502.2221.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 5/95, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_{R} (*sin*): 17.5 min para (2*S*,3*R*)-**49** y 20.1 min para (2*R*,3*S*)-**49**. t_{R} (*anti*): 13.8 min.

(2*R*,3*S*)-2-(4-Bromofenil)-3-difenilmetilnamino-3-metoxicarbonilpropano-1,1-dicarboxilato de dietilo (50)



Seguendo el procedimiento general, la reacción del *N*-(difenilmetil)glicinato de metilo **48a** (25.3 mg, 0.10 mmol) con el 2-(4-bromobenciliden)malonato de dietilo **43e** (36.0 mg, 0.11 mmol) en THF a 0 $^{\circ}\text{C}$ durante 6 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 4:1), a **50** como un aceite incoloro (42.4 mg, 73%, *sin/anti* = 97:3).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -56$ ($c = 3.8$, CH_2Cl_2), 96% *ee*.

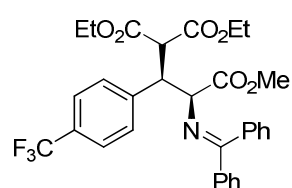
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.46-7.30 (m, 8H), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.95-6.85 (m, 2H), 4.37-4.21 (m, 3H), 4.15-4.02 (m, 2H), 3.94-3.82 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 172.0, 170.7, 167.9, 167.7, 138.9, 138.4, 135.7, 131.20, 130.7, 130.6, 129.0, 128.6, 128.4, 128.1, 127.3, 121.2, 68.4, 61.6, 61.3, 54.0, 52.0, 47.9, 13.8, 13.6.

EMAR (ESI⁺) (M+H)⁺: Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{BrNO}_6$: 580.1335. Encontrado: 580.1347.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 5/95, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R (*sin*): 21.7 min para (2*S*,3*R*)-**50** y 30.2 min para (2*R*,3*S*)-**50**. t_R (*anti*): 15.7 min y 23.6 min.

(2*R*,3*S*)-3-Difenilmetilnamino-3-metoxicarbonil-2-(4-(trifluorometil)fenil)propano-1,1-dicarboxilato de dietilo (51)



propano-1,1-dicarboxilato de dietilo (51)

Siguiendo el procedimiento general, la reacción del *N*-(difenilmetilamino)glicinato de metilo **48a** (25.3 mg, 0.10 mmol) con el 2-(4-(trifluorometil)benziliden)malonato de dietilo **43f** (34.8 mg, 0.11 mmol) en THF a 0 °C durante 6 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt

4:1), a **51** como un aceite incoloro (42.2 mg, 74%, *sin/anti* = 97:3).

$[\alpha]_D^{20} = -83$ ($c = 1.7$, CH_2Cl_2), 95% ee.

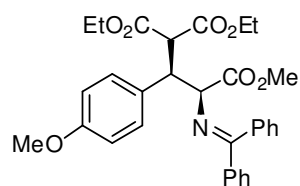
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.73-7.64 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.39-7.28 (m, 7H), 6.90-6.83 (m, 2H), 4.44-4.33 (m, 2H), 4.31 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.16-4.04 (m, 2H), 3.94-3.82 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 172.1, 170.6, 167.9, 167.6, 143.7, 138.8, 135.7, 130.8, 129.7, 129.3, 129.0, 128.7, 128.4, 128.1, 127.2, 125.8, 125.1, 125.0, 68.3, 61.7, 61.4, 53.8, 52.1, 48.3, 13.9, 13.6.

EMAR (ESI⁺) (M+H)⁺: Calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{NO}_6$: 570.2103. Encontrado: 570.2097.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 5/95, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R (*sin*): 9.9 min para (2*S*,3*R*)-**51** y 13.1 min para (2*R*,3*S*)-**51**. t_R (*anti*): 8.4 min y 10.9 min.

(2*R*,3*S*)-3-Difenilmetilnamino-3-metoxicarbonil-2-(4-metoxifenil)propano-1,1-dicarboxilato de dietilo (52)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del *N*-(difenilmetilamino)glicinato de metilo **48a** (25.3 mg, 0.10 mmol) con el 2-(4-metoxibenziliden)malonato de dietilo **43g** (30.6 mg, 0.11 mmol) en THF a 0 °C durante 8 h

conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 4:1), a **52** como un aceite incoloro (43.0 mg, 81%, *sin/anti* = 96:4).

$[\alpha]_D^{20} = -76$ ($c = 3.7$, CH_2Cl_2), 96% *ee*.

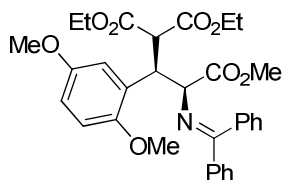
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.73-7.63 (m, 2H), 7.47-7.29 (m, 6H), 7.09 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.96-6.89 (m, 2H), 6.73 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.34-4.24 (m, 3H), 4.14-4.00 (m, 2H), 3.92-3.81 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 171.6, 170.9, 168.2, 167.9, 158.6, 139.1, 135.9, 131.3, 130.6, 129.90, 129.0, 128.5, 128.4, 128.0, 127.4, 113.5, 69.1, 61.5, 61.1, 55.1, 54.6, 51.9, 47.8, 13.9, 13.7.

EMAR (ESI⁺) (M+H)⁺: Calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{NO}_7$: 532.2335. Encontrado: 532.2326.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 5/95, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R (*sin*): 28.3 min para (2*S*,3*R*)-**52** y 38.6 min para (2*R*,3*S*)-**52**. t_R (*anti*): 22.3 min y 42.3 min.

(2*R*,3*S*)-3-Difenilmetilnamino-2-(2,5-dimetoxifenil)-3-metoxicarbonilpropano-1,1-dicarboxilato de dietilo (53**)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del *N*-(difenilmetil)glicinato de metilo **48a** (25.3 mg, 0.10 mmol) con el 2-(2,5-dimetoxibenciliden)malonato de dietilo **43h** (33.9 mg, 0.11 mmol) en THF a 0 °C durante 8 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt

4:1), a **53** como un aceite amarillo (29.8 mg, 53%, *sin/anti* = 92:8).

$[\alpha]_D^{20} = -75$ ($c = 2.5$, CH_2Cl_2), 90% *ee*.

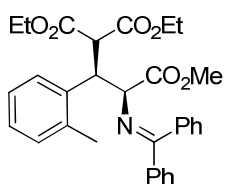
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.72-7.62 (m, 2H), 7.44-7.27 (m, 6H), 6.94 (sa, 2H), 6.83-6.74 (m, 1H), 6.71-6.60 (m, 2H), 4.71-4.44 (m, 2H), 4.35 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.14-3.94 (m, 2H), 3.91-3.78 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 1.11 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.89 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 171.4, 171.0, 168.3, 167.9, 153.0, 151.7, 139.1, 136.1, 130.5, 129.0, 128.3, 128.2, 127.9, 127.6, 113.5, 111.9, 67.4, 61.4, 61.0, 55.7, 55.6, 53.6, 51.8, 13.8, 13.6.

EMAR (ESI⁺) (M+H)⁺: Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{NO}_8$: 562.2441. Encontrado: 562.2436.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 5/95, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R (*sin*): 13.8 min para (2*S*,3*R*)-**53** y 16.8 min para (2*R*,3*S*)-**53**. t_R (*anti*): 10.9 min y 12.6 min.

(2*R*,3*S*)-3-Difenilmetilenamino-2-(2-metilfenil)-3-metoxicarbonilpropano-1,1-dicarboxilato de dietilo (54)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del *N*-(difenilmetileno)glicinato de metilo **48a** (25.3 mg, 0.10 mmol) con el 2-(2-metilbencilideno)malonato de dietilo **43i** (28.8 mg, 0.11 mmol) en THF a temperatura ambiente durante 6 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 4:1), a **54** como un sólido blanco (38.2 mg, 74%, *sin/anti* = 96:4).

Pf = 92-93 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -98$ ($c = 1.7$, CH₂Cl₂), 93% *ee*.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.72-7.66 (m, 2H), 7.44-7.27 (m, 6H), 7.09-6.93 (m, 4H), 6.80-6.72 (m, 2H), 4.70 (dd, $J = 11.0, 4.3$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.16-4.04 (m, 2H), 3.89-3.75 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.86 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

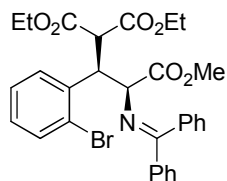
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 171.6, 171.1, 168.4, 168.0, 139.0, 138.1, 137.0, 135.9, 130.6, 130.4, 129.0, 128.4, 128.3, 128.0, 127.3, 127.1, 126.8, 125.6, 68.4, 61.6, 61.1, 54.6, 52.0, 42.9, 19.8, 13.9, 13.5.

EMAR (ESI⁺) (M+H)⁺: Calculado para C₃₁H₃₄NO₆: 516.2386. Encontrado: 516.2385.

Análisis elemental calculado para C₃₁H₃₃NO₆: C, 72.21; H, 6.45; N, 2.72. Encontrado: C, 71.76; H, 6.45; N, 2.76.

HPLC: Daicel Chiralpak IC, *i*-PrOH/hexano 5/95, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R (*sin*): 45.0 min para (2*S*,3*R*)-**54** y 56.2 min para (2*R*,3*S*)-**54**. t_R (*anti*): 31.3 min y 33.3 min.

(2*R*,3*S*)-2-(2-Bromofenil)-3-Difenilmetilenamino-3-metoxicarbonilpropano-1,1-dicarboxilato de dietilo (55)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del *N*-(difenilmetileno)glicinato de metilo **48a** (25.3 mg, 0.10 mmol) con el 2-(2-bromobencilideno)malonato de dietilo **43j** (36.0 mg, 0.11 mmol) en THF a 0 °C durante 6 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 4:1), a **55** como un aceite incoloro (45.8 mg, 79%, *sin/anti* = 98:2).

$[\alpha]_D^{20} = -109$ ($c = 1.9$, CH₂Cl₂), 96% *ee*.

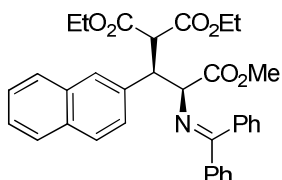
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.72-7.64 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.45-7.23 (m, 6H), 7.19-7.11 (m, 2H), 7.08-6.99 (m, 1H), 6.69-6.58 (m, 2H), 4.96 (dd, $J = 10.9, 3.4$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.99-3.80 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 171.9, 170.7, 168.0, 167.7, 139.1, 138.9, 135.8, 133.1, 130.6, 129.2, 129.0, 128.5, 128.3, 128.1, 128.0, 125.6, 66.8, 61.6, 61.3, 53.7, 52.1, 46.2, 13.9, 13.6.

EMAR (ESI⁺) (M+H)⁺: Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{BrNO}_6$: 580.1335. Encontrado: 580.1341.

HPLC: Daicel Chiralpak IC, *i*-PrOH/hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R (*sin*): 21.8 min para (2*S*,3*R*)-**55** y 26.5 min para (2*R*,3*S*)-**55**. t_R (*anti*): 17.6 min.

(2*R*,3*S*)-3-Difenilmetilnamino-3-metoxicarbonil-2-(2-naftil)propano-1,1-dicarboxilato de dietilo (56)



Si siguiendo el procedimiento general, la reacción del *N*-(difenilmetil)glicinato de metilo **48a** (25.3 mg, 0.10 mmol) con el 2-(2-naftilid)malonato de dietilo **43k** (32.8 mg, 0.11 mmol) en THF a 0 °C durante 6 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 4:1), a **56** como un sólido blanco (38.6 mg, 70%, *sin/anti* = 97:3).

Pf = 116-118 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -64$ ($c = 0.7$, CH_2Cl_2), 93% *ee*.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.78-7.66 (m, 5H), 7.63 (sa, 1H), 7.45-7.21 (m, 9H), 6.88-6.80 (m, 2H), 4.52-4.48 (m, 2H), 4.41 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.18-4.05 (m, 2H), 3.85-3.73 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.81 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

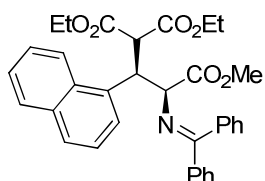
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 171.8, 171.0, 168.2, 167.9, 139.1, 137.1, 135.9, 133.1, 132.6, 130.6, 129.1, 128.5, 128.4, 128.0, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.3, 127.0, 125.9, 125.7, 68.8, 61.6, 61.2, 54.5, 52.0, 48.6, 13.9, 13.6.

EMAR (ESI⁺) (M+H)⁺: Calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{NO}_6$: 552.2386. Encontrado: 552.2389.

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{NO}_6$: C, 74.03; H, 6.03; N, 2.54. Encontrado: C, 73.51; H, 6.10; N, 2.57.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 5/95, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R (*sin*): 31.0 min para (2*S*,3*R*)-**56** y 37.8 min para (2*R*,3*S*)-**56**. t_R (*anti*): 23.1 min y 52.7 min.

(2*R*,3*S*)-3-Difenilmetilnamino-3-metoxicarbonil-2-(1-naftil)propano-1,1-dicarboxilato de dietilo (57)



Si siguiendo el procedimiento general, la reacción del *N*-(difenilmetil)glicinato de metilo **48a** (25.3 mg, 0.10 mmol) con el 2-(1-naftilid)malonato de dietilo **43l** (32.8 mg, 0.11 mmol) en THF a 0 °C durante 7 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 4:1), a **57** como un aceite amarillo (42.5 mg, 77%, *sin/anti* = 96:4).

$[\alpha]_D^{20} = -114$ ($c = 2.8$, CH_2Cl_2), 97% *ee*.

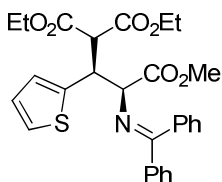
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.39-8.29 (m, 1H), 7.84-7.74 (m, 1H), 7.72-7.63 (m, 3H), 7.53-7.23 (m, 7H), 7.19-7.11 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.54-6.49 (m, 2H), 5.36 (dd, $J = 11.0, 3.4$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.72 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.62 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 171.8, 171.2, 168.5, 167.9, 139.0, 136.1, 135.6, 133.9, 131.7, 130.6, 130.0, 129.0, 128.5, 128.2, 128.0, 128.0, 127.7, 126.9, 126.2, 125.5, 124.7, 124.6, 123.5, 68.0, 61.7, 61.1, 54.4, 52.1, 42.0, 13.9, 13.3.

EMAR (ESI⁺) (M+H)⁺: Calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{NO}_6$: 552.2386. Encontrado: 552.2390.

HPLC: Daicel Chiralpak IC, *i*-PrOH/hexano 5/95, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R (*sin*): 51.6 min para (2*S*,3*R*)-**57** y 61.7 min para (2*R*,3*S*)-**57**. t_R (*anti*): 33.0 min y 36.9 min.

(2*S*,3*S*)-3-Difenilmetilenoamino-3-metoxicarbonil-2-(2-tienil)propano-1,1-dicarboxilato de dietilo (58**)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del *N*-(difenilmetileno)glicinato de metilo **48a** (25.3 mg, 0.10 mmol) con el 2-(2-tienilideno)malonato de dietilo **44a** (28.0 mg, 0.11 mmol) en THF a -20 °C durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 4:1), a **58** como un

sólido amarillo claro (36.5 mg, 72%, *sin/anti* = 99:1).

Pf = 80-81 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -96$ ($c = 2.2$, CH_2Cl_2), 90% *ee*.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.75-7.68 (m, 2H), 7.45-7.32 (m, 6H), 7.11 (dd, $J = 4.6, 1.3$ Hz, 1H), 6.98-6.91 (m, 2H), 6.88-6.80 (m, 2H), 4.60 (dd, $J = 10.0, 4.4$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.01-3.88 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.01 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

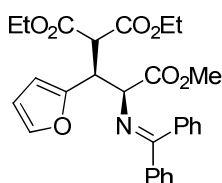
$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 172.2, 170.7, 168.0, 167.7, 141.4, 139.1, 135.9, 130.7, 129.2, 128.6, 128.4, 128.0, 127.4, 126.2, 126.2, 124.7, 68.5, 61.6, 61.3, 54.9, 52.0, 44.0, 13.9, 13.7.

EMAR (ESI⁺) (M+H)⁺: Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{NO}_6\text{S}$: 508.1794. Encontrado: 508.1797.

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{S}$: C, 66.25; H, 5.76; N, 2.76; S, 6.32. Encontrado: C, 65.93; H, 5.72; N, 2.80; S, 6.07.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 5/95, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R (*sin*): 16.0 min para (2*R*,3*R*)-**58** y 19.5 min para (2*S*,3*S*)-**58**. t_R (*anti*): 46.6 min.

(2S,3S)-3-Difenilmetilenoamino-2-(2-furil)-3-metoxicarbonilpropano-1,1-dicarboxilato de dietilo (59)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del *N*-(difenilmetileno)glicinato de metilo **48a** (25.3 mg, 0.10 mmol) con el 2-(2-furilideno)malonato de dietilo **44b** (26.2 mg, 0.11 mmol) en THF a 0 °C durante 4 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 4:1), a **59** como un aceite amarillo

(44.7 mg, 91%, *sin/anti* = 99:1).

$[\alpha]_D^{20} = -74$ ($c = 2.0$, CH_2Cl_2), 99% *ee*.

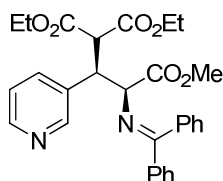
¹H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.70-7.63 (m, 2H), 7.45-7.28 (m, 6H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.03-6.95 (m, 2H), 6.22 (dd, $J = 3.1, 1.8$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J = 9.5, 4.8$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.06-3.95 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.07 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 171.9, 170.8, 167.9, 167.8, 152.7, 141.5, 139.2, 135.9, 130.6, 129.1, 128.6, 128.4, 128.0, 127.5, 110.2, 107.6, 66.6, 61.6, 61.3, 52.8, 52.1, 42.5, 13.9, 13.8.

EMAR (ESI⁺) (M+H)⁺: Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{NO}_7$: 492.2022. Encontrado: 492.2007.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 5/95, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R (*sin*): 20.4 min para (2S,3S)-**59** y 25.7 min para (2R,3R)-**59**. t_R (*anti*): 18.8 min y 27.0 min.

(2R,3S)-3-Difenilmetilenoamino-3-metoxicarbonil-2-(3-piridil)propano-1,1-dicarboxilato de dietilo (60)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del *N*-(difenilmetileno)glicinato de metilo **48a** (25.3 mg, 0.10 mmol) con el 2-(3-piridileno)malonato de dietilo **44c** (27.4 mg, 0.11 mmol) en THF a 0 °C durante 4 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 4:1), a **60** como un sólido amarillo

claro (45.2 mg, 90%, *sin/anti* = 98:2).

Pf = 83-84 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -80$ ($c = 1.9$, CH_2Cl_2), 96% *ee*.

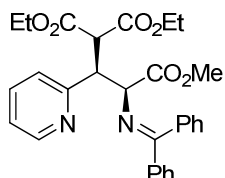
¹H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.46 (sa, 2H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.61-7.51 (m, 1H), 7.46-7.29 (m, 6H), 7.15 (bs, 1H), 6.97-6.91 (m, 2H), 4.39 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.35-4.25 (m, 2H), 4.14-4.03 (m, 2H), 3.94-3.80 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172.2, 170.5, 167.8, 167.5, 150.4, 148.5, 138.8, 136.3, 135.7, 130.8, 129.0, 128.7, 128.5, 128.1, 127.2, 68.0, 61.7, 61.4, 53.7, 52.0, 46.2, 13.8, 13.6.

EMAR (ESI^+) ($\text{M}+\text{H}^+$): Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6$: 503.2182. Encontrado: 503.2174.

HPLC: Daicel Chiralpak IA,²⁹⁰ *i*-PrOH/hexano 15/85, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_{R} (*sin*): 29.7 min para (2*S*,3*R*)-**60** y 32.8 min para (2*R*,3*S*)-**60**. t_{R} (*anti*): 21.3 min y 42.2 min.

(2*S*,3*S*)-3-Difenilmetilnamino-3-metoxicarbonil-2-(2-piridil)propano-1,1-dicarboxilato de dietilo (61**)**



Seguendo el procedimiento general, la reacción del *N*-(difenilmetilén)glicinato de metilo **48a** (25.3 mg, 0.10 mmol) con el 2-(2-piridil)malonato de dietilo **44d** (27.4 mg, 0.11 mmol) en THF a temperatura ambiente durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 4:1), a **61** como un aceite incoloro (31.7 mg, 63%).²⁹¹

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -44$ ($c = 1.9$, CH_2Cl_2), 97% *ee*.

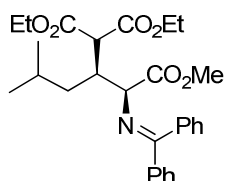
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.41 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.59-7.46 (m, 2H), 7.42-7.27 (m, 6H), 7.11-7.02 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 2H), 4.52-4.34 (m, 3H), 4.13-4.01 (m, 2H), 3.97-3.85 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.97 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 171.4, 171.0, 168.5, 168.2, 159.4, 148.7, 139.3, 136.0, 135.9, 130.5, 130.0, 129.1, 128.3, 127.9, 127.5, 124.6, 121.8, 67.9, 61.4, 61.1, 53.6, 51.9, 50.1, 13.9, 13.7.

EMAR (ESI^+) ($\text{M}+\text{H}^+$): Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6$: 503.2182. Encontrado: 503.2176.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 5/95, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_{R} (*sin*): 29.8 min para (2*R*,3*R*)-**61** y 38.0 min para (2*S*,3*S*)-**61**.

(2*S*,3*S*)-3-Difenilmetilnamino-2-isobutil-3-metoxicarbonilpropano-1,1-dicarboxilato de dietilo (62**)**



Seguendo el procedimiento general, la reacción del *N*-(difenilmetilén)glicinato de metilo **48a** (25.3 mg, 0.10 mmol) con el 2-(3-metilbutilidén)malonato de dietilo **45a** (25.1 mg, 0.11 mmol) en THF a -40 °C durante 12 h conduce, tras

290. Se emplearon dos columnas IA unidas para lograr una buena separación de los correspondientes enantiómeros.

291. Este producto se obtiene diastereoméricamente puro, tras cromatografía en columna, a partir de una mezcla *sin/anti* = 92:8.

cromatografía en columna (hexano/AcOEt 4:1), a **62** como un aceite amarillo (31.3 mg, 65%).²⁹²

$[\alpha]_D^{20} = -59$ ($c = 1.7$, CH_2Cl_2), 98% *ee*.

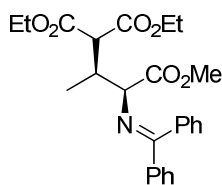
¹H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.69-7.62 (m, 2H), 7.45-7.28 (m, 6H), 7.14-7.07 (m, 2H), 4.25-4.08 (m, 5H), 3.89 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.14-3.04 (m, 1H), 1.31-1.22 (m, 7H), 1.19-1.08 (m, 2H), 0.82 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.77 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172.3, 171.4, 169.1, 169.0, 139.3, 136.2, 130.5, 129.0, 128.7, 128.4, 128.0, 127.6, 65.4, 61.3, 61.0, 53.8, 52.0, 40.0, 38.8, 25.3, 23.4, 21.3, 14.1, 14.0.

EMAR (ESI⁺) (M+H)⁺: Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{NO}_6$: 482.2543. Encontrado: 482.2539.

HPLC: Daicel Chiralpak IC, *i*-PrOH/hexano 5/95, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R (*sin*): 27.9 min para (2*S*,3*S*)-**62** y 39.3 min para (2*R*,3*R*)-**62**. t_R (*anti*): 16.9 min y 19.8 min.

(2*S*,3*S*)-3-Difenilmetilenamino-2-metil-3-metoxicarbonilpropano-1,1-dicarboxilato de dietilo (63)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del *N*-(difenilmetileno)glicinato de metilo **48a** (25.3 mg, 0.10 mmol) con el 2-etilidienmalonato de dietilo **45b** (20.4 μL , 0.11 mmol) en THF a -40 °C durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 4:1), a **63** como un aceite amarillo

(37.4 mg, 85%, *sin/anti* = 85:15).

$[\alpha]_D^{20} = -68$ ($c = 2.8$, CH_2Cl_2), 96% *ee*.

¹H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.69-7.62 (m, 2H), 7.44-7.29 (m, 6H), 7.15-7.06 (m, 2H), 4.24 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.20-4.08 (m, 2H), 4.04-3.90 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.36 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.11-2.97 (m, 1H), 1.25-1.17 (m, 6H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

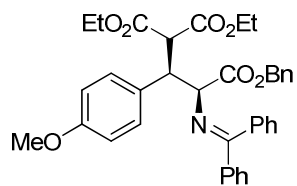
¹³C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172.2, 171.6, 168.5, 168.0, 139.4, 136.2, 130.5, 128.9, 128.7, 128.4, 128.0, 127.6, 66.4, 61.3, 61.2, 54.8, 52.1, 36.6, 14.0, 13.8, 13.2.

EMAR (ESI⁺) (M+H)⁺: Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{NO}_6$: 440.2073. Encontrado: 440.2069.

HPLC: Daicel Chiralpak IC, *i*-PrOH/hexano 5/95, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R (*sin*): 57.2 min para (2*R*,3*R*)-**63** y 61.2 min para (2*S*,3*S*)-**63**. t_R (*anti*): 53.7 min y 75.8 min.

292. Este producto se obtiene diastereoméricamente puro, tras cromatografía en columna, a partir de una mezcla *sin/anti* = 70:30.

(2*R*,3*S*)-3-Benciloxycarbonil-3-difenilmetilenoamino-2-(4-metoxifenil)-1,1-dicarboxilato de dietilo (80)



Seguendo el procedimiento general, la reacción del *N*-(difenilmetileno)glicinato de metilo **79** (32.9 mg, 0.1 mmol) con el 2-(4-metoxibencilideno)malonato de dietilo **43g** (30.6 mg, 0.11 mmol) en THF a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 4:1), a **80** como un aceite amarillo (49.2 mg, 81%, *sin/anti* = 95:5).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -85$ ($c = 1.9$, CH_2Cl_2), 98% *ee*.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.72-7.66 (m, 2H), 7.45-7.25 (m, 9H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.91-6.87 (m, 2H), 6.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.03-4.89 (m, 2H), 4.39-4.30 (m, 2H), 4.25 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.12-3.96 (m, 2H), 3.92-3.82 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

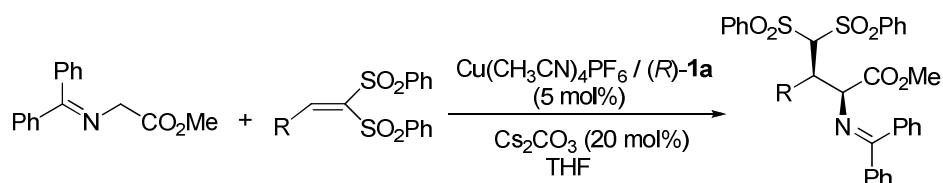
$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 171.7, 170.3, 168.2, 167.9, 158.6, 139.1, 135.9, 135.7, 131.1, 130.6, 130.0, 129.0, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.4, 113.4, 69.1, 66.4, 61.4, 61.1, 55.1, 54.8, 47.8, 13.8, 13.7.

EMAR (ESI⁺) (M+H)⁺; Calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{NO}_7$: 608.2648. Encontrado: 608.2658.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH-hexano 5/95, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_{R} (*sin*): 26.0 min para (2*S*,3*R*)-**80** y 31.2 min para (2*R*,3*S*)-**80**. t_{R} (*anti*): 18.7 min y 29.6 min.

5.4.3 Adición conjugada catalítica asimétrica de α -iminoésteres de glicina sobre 1,1-bis(sulfonil)etilenos

♦ **Procedimiento general para la adición conjugada sobre 1,1-bis(sulfonil)etilenos 2-*aril*-sustituídos**



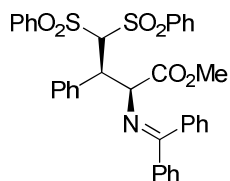
Sobre una disolución del ligando Fesulphos **1a** (2.3 mg, 5 mol%) y $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (1.9 mg, 5 mol%) en THF (0.5 mL), bajo atmósfera inerte y a la temperatura adecuada, se adicionan sucesivamente una disolución del cetiminoéster (0.1 mmol) en THF (0.5 mL), Cs_2CO_3 (6.5 mg, 20 mol%) y una disolución del correspondiente 1,1-bis(sulfonil)etileno (0.15 mmol) en THF (0.5 mL). La mezcla de reacción se agita a dicha temperatura hasta la desaparición del material de partida (seguimiento por cromatografía en capa fina), se filtra sobre *Celita*[®] y el filtrado se

concentra a presión reducida. El crudo obtenido se analiza por ^1H RMN para determinar la relación diastereomérica de la mezcla y se purifica por cromatografía en columna.²⁹³

Para cada producto se indican las mejores condiciones de reacción encontradas así como el eluyente empleado para su purificación por cromatografía en columna.

Reacción de adición conjugada racémica: La obtención de los aductos Michael racémicos se llevó a cabo siguiendo un procedimiento idéntico pero empleando $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6/(\pm)\text{-BINAP}$ (5 mol%) como catalizador, conduciendo a mezclas *sin/anti* en proporción variable.

(2*S*,3*R*)-4,4-Bis(fenilsulfonyl)-2-difenilmetilenoamino-3-fenilbutanoato de metilo (69)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del *N*-(difenilmetileno)glicinato de metilo **48a** (25.3 mg, 0.10 mmol) con el 2,2-bis(fenilsulfonyl)estireno **47a** (57.7 mg, 0.15 mmol) en THF a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 3:1), a **69** como un sólido blanco (46.6

mg, 73%).

Pf = 98-100 $^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_D^{20} = -14$ ($c = 2.1$, CH_2Cl_2), 97% *ee*.

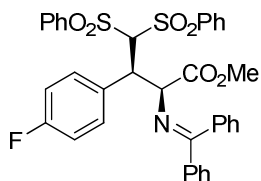
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.77-7.70 (m, 2H), 7.69-7.61 (m, 4H), 7.55-7.47 (m, 5H), 7.47-7.40 (m, 4H), 7.40-7.26 (m, 5H), 7.21-7.08 (m, 5H), 6.32 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.31 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.70 (dd, $J = 11.1, 2.6$ Hz, 1H), 3.05 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 173.2, 171.2, 141.2, 139.0, 138.7, 135.8, 133.9, 133.6, 133.3, 131.1, 130.8, 129.3, 128.9, 128.9, 128.6, 128.5, 128.5, 128.2, 128.0, 127.9, 127.5, 83.5, 66.8, 51.4, 50.6.

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{S}_2$: C, 67.80; H, 4.90; N, 2.20; S, 10.06. Encontrado: C, 67.37; H, 4.93; N, 2.29; S, 9.88.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, *i*-PrOH/hexano 20/80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R (*sin*): 17.3 min para (2*R*,3*S*)-**69** y 19.1 min para (2*S*,3*R*)-**69**.

(2*S*,3*R*)-4,4-Bis(fenilsulfonyl)-2-difenilmetilenoamino-3-(4-fluorofenil) butanoato de metilo (70)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del *N*-(difenilmetileno)glicinato de metilo **48a** (25.3 mg, 0.10 mmol) con el 2,2-bis(fenilsulfonyl)vinil-4-fluorobenceno **47b** (60.4

293. Estos productos se obtienen diastereoméricamente puros tras cromatografía en columna.

mg, 0.15 mmol) en THF a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 3:1), a **70** como un sólido blanco (48.5 mg, 74%).

Pf = 121-123 $^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -40$ ($c = 1.5$, CH_2Cl_2), 95% *ee*.

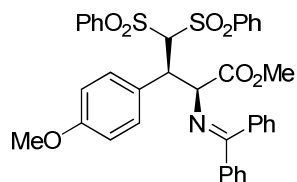
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.75-7.68 (m, 2H), 7.66-7.33 (m, 15H), 7.26-7.12 (m, 5H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.29 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.70 (dd, $J = 2.3$, 11.2 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 173.3, 171.1, 164.1, 160.8, 141.1, 138.9, 138.8, 135.7, 134.0, 133.9, 133.7, 132.8, 132.7, 132.5, 131.8, 131.2, 129.4, 129.1, 129.0, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4, 128.2, 127.4, 126.6, 125.2, 123.2, 115.0, 114.7, 83.0, 66.7, 51.4, 49.6.

EMAR (ESI⁺) (M+H)⁺: Calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{FNO}_6\text{S}_2$: 656.1577. Encontrado: 656.1572.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, *i*-PrOH/hexano 20/80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_{R} (*sin*): 11.3 min para (2*R*,3*S*)-**70** y 12.3 min para (2*S*,3*R*)-**70**.

(2*S*,3*R*)-4,4-Bis(fenilsulfonyl)-2-difenilmetilenoamino-3-(4-metoxifenil) butanoato de metilo (71)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del *N*-(difenilmetileno)glicinato de metilo **48a** (25.3 mg, 0.10 mmol) con el 2,2-bis(fenilsulfonyl)vinil-4-metoxibenceno **47c** (62.2 mg, 0.15 mmol) en THF a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 16 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt

3:1), a **71** como un sólido blanco (43.4 mg, 65%).

Pf = 137-139 $^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -37$ ($c = 1.5$, CH_2Cl_2), 95% *ee*.

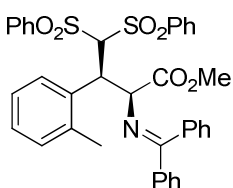
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.01-7.94 (m, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.67-7.57 (m, 5H), 7.54-7.42 (m, 7H), 7.42-7.32 (m, 4H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.27 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.66 (dd, $J = 11.3$, 2.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.08 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 173.1, 171.3, 159.2, 141.3, 139.0, 138.9, 135.8, 134.8, 133.9, 133.6, 132.0, 131.1, 129.4, 129.2, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4, 128.2, 127.5, 125.2, 113.4, 83.4, 66.9, 55.1, 51.4, 49.6.

EMAR (ESI⁺) (M+H)⁺: Calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{NO}_7\text{S}_2$: 668.1777. Encontrado: 668.1779.

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{33}\text{NO}_7\text{S}_2$: C, 66.55; H, 4.98; N, 2.10; S, 9.60. Encontrado: C, 66.35; H, 5.12; N, 2.00; S, 9.34.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, *i*-PrOH/hexano 20/80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_{R} (*sin*): 18.1 min para (2*R*,3*S*)-**71** y 20.1 min para (2*S*,3*R*)-**71**.

(2*S*,3*R*)-4,4-bis(fenilsulfonil)-2-difenilmetilenoamino-3-(2-metilfenil)butanoato de metilo (72)

Seguendo el procedimiento general, la reacción del *N*-(difenilmetileno)glicinato de metilo **48a** (25.3 mg, 0.10 mmol) con el 2,2-bis(fenilsulfonil)vinil-2-metilbenceno **47d** (59.8 mg, 0.15 mmol) en THF a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 16 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 3:1), a **72** como un sólido amarillo claro (45.6 mg, 70%).

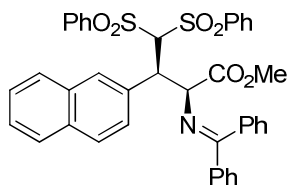
Pf = 104-107 $^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28$ ($c = 2.6$, CH_2Cl_2), 89% *ee*.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.85-7.79 (m, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.68-6.63 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 3H), 7.47-7.36 (m, 8H), 7.26-7.21 (m, 3H), 7.07-6.97 (m, 5H), 6.51 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.19 (dd, $J = 10.5, 4.1$ Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172.8, 171.8, 141.3, 139.1, 138.7, 137.8, 136.1, 133.6, 133.3, 133.1, 131.1, 130.4, 130.0, 129.5, 129.0, 128.84, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 127.3, 126.3, 84.4, 67.4, 51.4, 45.5, 19.9.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, *i*-PrOH/hexano 5/95, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_{R} (*sin*): 29.4 min para (2*S*,3*R*)-**72** y 34.5 min para (2*R*,3*S*)-**72**.

(2*S*,3*R*)-4,4-Bis(fenilsulfonil)-2-difenilmetilenoamino-3-(2-naftil)butanoato de metilo (73)

Seguendo el procedimiento general, la reacción del *N*-(difenilmetileno)glicinato de metilo **48a** (25.3 mg, 0.10 mmol) con el 2,2-bis(fenilsulfonil)vinil-2-naftaleno **47e** (65.2 mg, 0.15 mmol) en THF a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 24 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt

3:1), a **73** como un sólido amarillo claro (57.7 mg, 81%).

Pf = 193-195 $^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -57$ ($c = 0.4$, CH_2Cl_2), 94% *ee*.

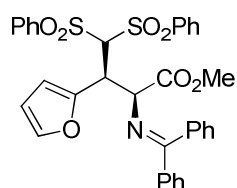
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.88 (s, 1H), 7.77-7.61 (m, 10H), 7.56-7.36 (m, 9H), 7.33-7.25 (m, 3H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.11-7.04 (m, 2H), 6.39 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.91 (dd, $J = 11.1, 2.8$ Hz, 1H), 2.98 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 173.2, 171.3, 141.1, 139.0, 138.9, 135.8, 133.8, 133.6, 132.8, 131.2, 130.8, 130.5, 129.3, 129.0, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 127.9, 127.6, 127.5, 127.3, 126.1, 125.7, 83.8, 66.8, 51.4, 50.6.

EMAR (ESI⁺) (M+H)⁺: Calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{34}\text{NO}_6\text{S}_2$: 688.1828. Encontrado: 688.1819.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, *i*-PrOH/hexano 20/80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R (*sin*): 14.5 min para (2*R*,3*S*)-**73** y 16.0 min para (2*S*,3*R*)-**73**.

(2*S*,3*S*)-4,4-Bis(fenilsulfonil)-2-difenilmetileno-3-(2-furil)butanoato de metilo (74**)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del *N*-(difenilmetileno)glicinato de metilo **48a** (25.3 mg, 0.10 mmol) con el 2,2-bis(fenilsulfonil)vinil-2-furano **47f** (56.2 mg, 0.15 mmol) en THF a -20 °C durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 3:1), a **74** como un sólido marrón (49.6 mg, 79%).

Pf = 80-82 °C (descomp.)

$[\alpha]_D^{20} = -29$ ($c = 0.2$, CH_2Cl_2), 95% *ee*.

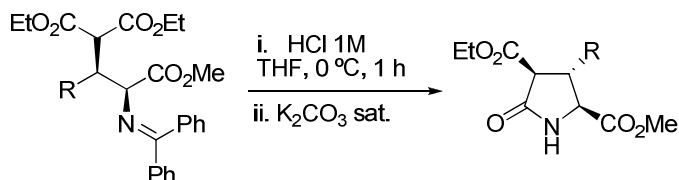
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.94-7.88 (m, 2H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.67-7.57 (m, 3H), 7.53-7.33 (m, 9H), 7.29-7.16 (m, 4H), 7.13 (s, 1H), 6.40 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.09 (dd, $J = 3.2, 2.0$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.79 (dd, $J = 2.1, 10.9$ Hz, 1H), 3.25 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 173.3, 171.0, 147.0, 141.7, 141.0, 138.9, 138.1, 135.7, 134.1, 133.8, 131.2, 129.8, 129.0, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.2, 127.5, 111.1, 110.8, 82.5, 65.6, 51.9, 43.5.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, *i*-PrOH/hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R (*sin*): 18.8 min para (2*R*,3*R*)-**74** y 20.0 min para (2*S*,3*S*)-**74**.

5.4.4 Aplicaciones sintéticas

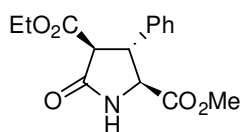
♦ Procedimiento general para la síntesis de derivados de ácido piroglutámico



Sobre una disolución del correspondiente aducto Michael (0.06 mmol) en THF (1 mL), enfriada a 0 °C, se añade una disolución acuosa 1M de HCl (1 mL). La mezcla de reacción se agita durante 1 h a 0 °C y se añaden sucesivamente AcOEt (2 mL) y una disolución acuosa saturada de K_2CO_3 (2 mL). Se separan las fases, la fase acuosa se extrae con AcOEt (3x2 mL) y el conjunto de fases orgánicas se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 , se filtra y se elimina el

disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna (el eluyente se indica en cada caso).

(2S,3R,4S)-3-Fenil-2-metoxicarbonil-5-oxopirrolidin-4-carboxilato de etilo (75)



Seguendo el procedimiento general, la reacción del aducto **49** (30.1 mg, 0.06 mmol) conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 1:1), a **75** como un sólido blanco (12.2 mg, 70%, rd = 98:2).

Pf = 64-65 °C.

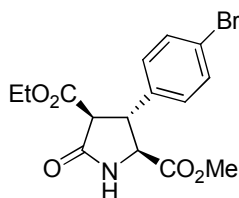
$[\alpha]_D^{20} = -16$ ($c = 0.6$, CHCl_3).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.43-7.27 (m, 5H), 6.48 (sa, 1H), 4.29 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.26-4.18 (m, 2H), 4.17 (dd, $J = 6.3, 7.5$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.57 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 170.7, 170.7, 168.1, 139.7, 129.2, 127.9, 127.1, 62.1, 60.9, 55.3, 52.8, 47.4, 14.1.

EMAR (ESI⁺) (M+H)⁺: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_5$: 292.1185. Encontrado: 292.1180.

(2S,3R,4S)-3-(4-Bromofenil)-2-metoxicarbonil-5-oxopirrolidin-4-carboxilato de etilo (76)



Seguendo el procedimiento general, la reacción del aducto **50** (34.7 mg, 0.06 mmol) conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 1:1), a **76** como un sólido amorfo (18.7 mg, 78%, rd = 95:5).

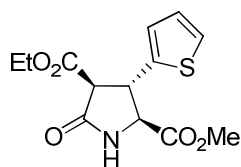
$[\alpha]_D^{20} = -10$ ($c = 0.7$, CHCl_3).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.47 (sa, 1H), 4.25 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.24-4.18 (m, 2H), 4.13 (dd, $J = 6.8, 8.0$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 170.4, 170.25, 167.8, 138.5, 132.3, 128.9, 122.0, 62.2, 60.5, 55.6, 52.8, 46.9, 14.1.

EMAR (ESI⁺) (M+H)⁺: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrNO}_5$: 370.0290. Encontrado: 370.0296.

(2S,3S,4S) 2-Metoxicarbonil-5-oxo-3-(2-tienil)pirrolidin-4-carboxilato de etilo (77)



Seguendo el procedimiento general, la reacción del aducto **58** (30.4 mg, 0.06 mmol) conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 1:1), a **77** como un aceite amarillo (13.4 mg, 75%, rd = 95:5).

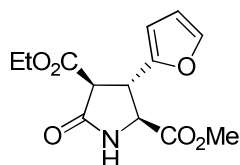
$[\alpha]_D^{20} = -12$ ($c = 0.7$, CHCl_3).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.24 (dd, *J* = 1.2, 5.1 Hz, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.97 (dd, *J* = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 6.38 (sa, 1H), 4.48 (dd, *J* = 6.8, 8.1 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.28-4.21 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 170.1, 169.9, 167.7, 142.1, 127.2, 125.4, 124.9, 62.3, 61.1, 56.4, 52.9, 42.8, 14.1.

EMAR (ESI⁺) (M+H)⁺: Calculado para C₁₃H₁₆NO₅S: 298.0749. Encontrado: 298.0749.

(2S,3S,4S)-3-(2-Furil)-2-metoxicarbonil-5-oxopirrolidin-4-carboxilato de etilo (78)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del aducto **59** (29.5 mg, 0.06 mmol) conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 1:1), a **78** como un aceite marrón (14.5 mg, 86%, rd = 95:5).

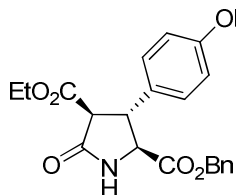
$[\alpha]_D^{20} = -11$ (*c* = 0.7, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.36 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.72 (sa, 1H), 6.31-6.34 (m, 1H), 6.24 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.32-4.18 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 170.3, 167.8, 151.1, 142.6, 110.5, 107.4, 62.2, 58.2, 52.9, 52.8, 41.0, 14.0.

EMAR (ESI⁺) (M+H)⁺: Calculado para C₁₃H₁₆NO₆: 282.0978. Encontrado: 282.0981.

(2S,3R,4S)-2-Benciloxycarbonil-3-(4-metoxifenil)-5-oxopirrolidin-4-carboxilato de etilo (81)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del aducto **80** (45.1 mg, 0.074 mmol) conduce, tras cromatografía en columna (hexan-AcOEt 2:1), a **81** como un aceite amarillo (21.8 mg, 74%, rd = 95:5).

$[\alpha]_D^{20} = -10$ (*c* = 1.7, CHCl₃).

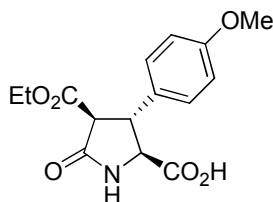
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.30 (m, 3H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.30 (sa, 1H), 5.23 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.24-4.13 (m, 2H), 4.09 (dd, *J* = 7.1, 8.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 170.0, 168.1, 159.2, 134.8, 131.2, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 114.4, 67.4, 62.0, 61.0, 55.9, 55.3, 47.1, 14.0.

EMAR (ESI⁺) (M+H)⁺: Calculado para C₂₂H₂₄NO₆: 398.1604. Encontrado: 398.1613.

♦ **Síntesis del ácido piroglutámico 82 por desprotección de 81**

(2S,3R,4S) Ácido 4-(etoxicarbonil)-3-(4-metoxifenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (82)



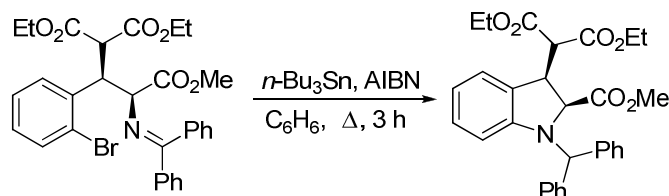
Una suspensión del aducto **81** (25 mg, 0.063 mmol) y Pd(C) al 30% (2.2 mg, 0.02 mmol) en etanol (1 mL) se agita durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de H₂ (1 atm). Pasado este tiempo, la mezcla de reacción se filtra sobre *Celita*[®] y se elimina el disolvente a presión reducida para obtener **82** como un sólido blanco (17.2 mg, 89%).

¹H RMN (300 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.29-4.23 (m, 1H), 4.21-4.11 (m, 2H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

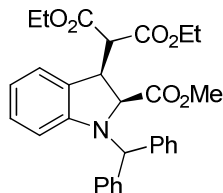
¹³C RMN (75 MHz, MeOH-*d*₄) δ 173.7, 170.4, 160.7, 132.6, 129.7, 115.3, 62.8, 62.1, 57.6, 55.7, 49.8, 14.4.

EMAR (ESI⁺) (M+H)⁺: Calculado para C₁₅H₁₈NO₆: 308.1134. Encontrado: 308.1142.

♦ **Síntesis de la indolina 83 a partir del aducto Michael 55**



(2S,3R)-2-(1-Bencidril-2,3-dihidro-1H-3-indolil-2-metoxicarbonil)malonato de dietilo (83)



Sobre una disolución de **55** (30.0 mg, 0.052 mmol) y *n*-Bu₃SnH (35 μL, 0.13 mmol) en benceno (1 mL), bajo atmósfera inerte y calentada a 80 °C, se añade gota a gota, con la ayuda de un perfusor, una disolución de AIBN (10.2 mg, 0.062 mmol) en benceno (1 mL) durante 2 h. Transcurrido

este tiempo, la mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante 1 h más, se enfría a temperatura ambiente y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se disuelve en éter etílico (2 mL), se añade una disolución saturada de KF (2 mL) y la mezcla se agita durante 10 min a temperatura ambiente. Se separan las fases y la fase orgánica se lava con agua (2 mL), se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna

(hexano/AcOEt 5:1) para obtener la indolina **83** como un aceite incoloro (19.7 mg, 76%, *cis/trans* = 92:8).

$[\alpha]_D^{20} = -87$ ($c = 0.9$, CH_2Cl_2).

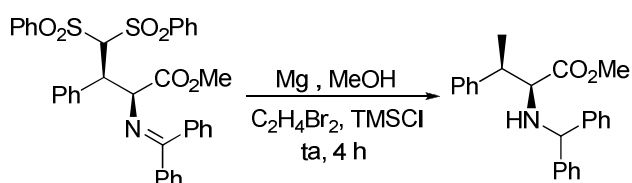
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.41-7.33 (m, 4H), 7.32-7.19 (m, 6H), 6.91 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.62 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.48 – 4.34 (m, 2H), 4.30 – 4.09 (m, 4H), 3.62 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 171.3, 168.0, 167.5, 151.3, 141.4, 140.0, 129.4, 128.6, 128.5, 128.2, 127.7, 127.6, 127.2, 122.9, 118.4, 109.6, 68.3, 67.2, 62.0, 61.7, 53.1, 51.2, 43.4, 14.0, 13.9.

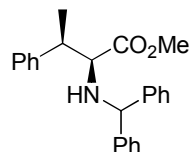
EM (FAB^+): m/e 502.2 ($\text{M}+\text{H}$, 29), 501.2 (M , 34), 167.1 (100).

EMAR (FAB^+) (M^+): Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{NO}_6$: 501.2151. Encontrado: 501.2156.

♦ **Eliminación del grupo bis-sulfonilo del aducto Michael **69****



(2S,3R)-2-Bencilamino-3-fenilbutanoato de metilo (84**)**



A una suspensión de virutas de Mg (29.2 mg, 1.2 mmol) en MeOH (1 mL), bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente, se añaden sucesivamente una disolución del aducto **69** (38.3 mg, 0.06 mmol) en MeOH (0.5 mL), una gota de 1,2-dibromoetano y una gota de TMSCl. La mezcla de reacción se agita durante 4 h a temperatura ambiente y se añade gota a gota una disolución saturada de NaHCO_3 (2 mL). Se separan las fases y la fase orgánica se extrae con AcOEt (3x3 mL). El conjunto de la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca con MgSO_4 , se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 30:1) para obtener **84** como un aceite incoloro (13.4 mg, 62%).

$[\alpha]_D^{20} = -38$ ($c = 0.8$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.34-7.24 (m, 6H), 7.22-7.16 (m, 9H), 4.66 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.29 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.07 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.19 (sa, 1H), 1.41 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 175.2, 144.5, 143.0, 142.5, 128.5, 128.3, 128.1, 128.0, 127.5, 127.2, 127.1, 127.0, 126.6, 65.7, 65.4, 51.4, 43.4, 16.5.

EMAR (ESI^+) ($\text{M}-\text{H}$) $^+$: Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NO}_2$: 358.1807. Encontrado: 358.1802.

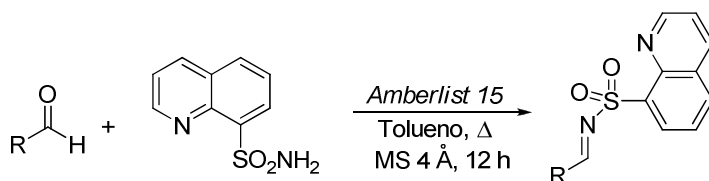
5.5 REACCIÓN DE MANNICH DIRECTA DE α -IMINOÉSTERES DE GLICINA CON *N*-SULFONIL IMINAS

5.5.1 Consideraciones generales

La síntesis de las iminas **48c**,²⁶⁷ **97**²⁷⁴ y las *N*-sulfonil iminas **87-95**²⁷² se llevó a cabo siguiendo los procedimientos descritos en la bibliografía. En todos los casos los datos relativos a la caracterización de los mismos coinciden con los descritos.

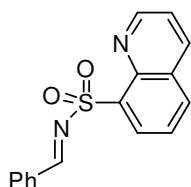
Los aductos Mannich **100-110** y **124-142** fueron aislados como mezclas inseparables de diastereoisómeros *sin+anti* (se detalla el diastereoisómero mayoritario en cada caso), mientras que los aductos **112-115** pudieron separarse de la mezcla y se aislaron diastereoméricamente puros tras cromatografía en columna.

5.5.2 Síntesis de las *N*-(8-quinolil)sulfonil aldiminas



Una mezcla de la 8-quinolilsulfonamida²⁹⁴ (0.62 g, 3.0 mmol), el correspondiente aldehído (3.3 mmol), tamiz molecular 4 Å (previamente activado) (1.00 g/mmol) y una cantidad catalítica de resina ácida *Amberlist 15*, se agita a reflujo en tolueno (5 mL) en un tubo cerrado durante 12 h. La mezcla resultante se enfría a temperatura ambiente, se filtra sobre *Celita*[®] y se lava con AcOEt (3x5 mL). El conjunto de filtrados se concentra a presión reducida y el residuo se tritura con una mezcla de Et₂O/hexano (ca. 1:1) enfriada a 0 °C, obteniéndose las correspondientes *N*-sulfonil iminas puras como sólidos estables que se usaron directamente en posteriores transformaciones.

(*E*)-Fenil-*N*-(8-quinolilsulfonil)metanimina (**92a**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la 8-quinolilsulfonamida (0.62 g, 3.0 mmol) con el benzaldehído (0.34 mL, 3.3 mmol) conduce a la aldimina **92a** como un sólido amarillo claro (0.79 g, 89%).

267. Kobayashi, S.; Yazaki, R.; Seki, K.; Yamashita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6255.

274. Kanazawa, A. M.; Denis, J. N.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1238.

272. Vishwakarma, L. C.; Stringer, O.D.; Davis, F. A. *Org. Synth.* **1987**, *66*, 203.

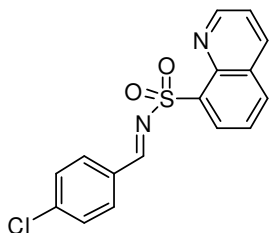
294. Chivers, G. E.; Cremlyn, R. J.; Guy, R.; Honeyman, R.; Reynolds, P. *Aust. J. of Chem.* **1975**, *28*, 413.

Pf = 113-114 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.59 (s, 1H), 8.92 (dd, *J* = 1.8, 4.3 Hz, 1H), 8.73 (dd, *J* = 1.3, 7.4 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 1.7, 8.3 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 1.3, 8.3 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 1.5, 7.0 Hz, 2H), 7.72 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (tt, *J* = 1.2, 7.4 Hz, 1H), 7.51-7.42 (m, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 175.4, 151.4, 143.5, 136.6, 134.9, 134.8, 134.1, 132.7, 132.6, 131.4, 129.1, 128.8, 125.6, 122.1.

(E)-4-Clorofenil-*N*-(8-quinolilsulfonil)metanimina (92b)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la 8-quinolilsulfonamida (0.62 g, 3.0 mmol) con el 4-clorobenzaldehído (0.46 g, 3.3 mmol) conduce a la aldimina **92b** como un sólido amarillo (0.91 g, 91%).

Pf = 159-160 °C.

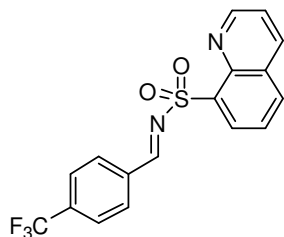
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.56 (s, 1H), 8.91 (dd, *J* = 1.8, 4.2 Hz, 1H), 8.74 (dd, *J* = 1.5, 7.4 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 1.4, 8.3 Hz, 1H), 7.93 (dt, *J* = 1.8, 8.4 Hz, 2H), 7.74 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 173.8, 151.3, 143.5, 141.3, 136.5, 134.8, 134.0, 132.7, 132.4, 131.1, 129.5, 128.8, 125.6, 122.0.

EM (FAB⁺): *m/e* 331.0 (M+H, 100), 209.0 (72), 155.1 (22).

EMAR (FAB⁺) (M⁺): Calculado para C₁₆H₁₁ClN₂O₂S: 330.0230. Encontrado: 330.0227.

(E)-4-(Trifluorometil)fenil-*N*-(8-quinolilsulfonil)metanimina (92c)

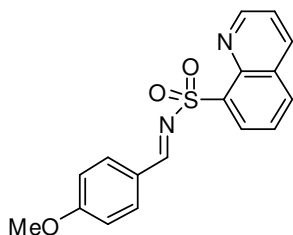


Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la 8-quinolilsulfonamida (0.62 g, 3.0 mmol) con el 4-(trifluorometil)benzaldehído (0.57 g, 3.3 mmol) conduce a la aldimina **92c** como un sólido blanco (0.85 g, 78%).

Pf = 115-117 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.63 (s, 1H), 8.91 (dd, *J* = 1.7, 4.1 Hz, 1H), 8.74 (dd, *J* = 1.1, 7.3 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 1.5, 8.3 Hz, 1H), 8.17-8.07 (m, 3H), 7.78-7.72 (m, 3H), 7.46 (dd, *J* = 4.3, 8.2 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 173.7, 151.4, 151.2, 137.1, 136.6, 135.0, 133.1, 132.9, 131.4, 129.9, 129.0, 128.9, 126.1, 125.6, 122.2, 122.1.

(E)-4-Metoxifenil-N-(8-quinolilsulfonil)metanimina (92d)

Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la 8-quinolilsulfonamida (0.62 g, 3.0 mmol) con el 4-metoxibenzaldehído (0.41 mL, 3.3 mmol) conduce a la aldimina **92d** como un sólido amarillo claro (0.66 g, 67%).

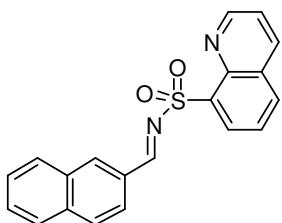
Pf = 113-115 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.49 (s, 1H), 8.92 (dd, *J* = 1.8, 4.2 Hz, 1H), 8.72 (dd, *J* = 1.4, 7.5 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 1.4, 8.3 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 1.8, 8.8 Hz, 2H), 7.70 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 4.3, 8.4 Hz, 1H), 6.98-6.94 (m, 2H), 3.87 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 174.2, 165.2, 151.2, 143.6, 136.4, 134.7, 134.4, 133.8, 132.4, 128.8, 125.6, 125.5, 121.9, 114.6, 55.6.

EM (FAB⁺): *m/e* 327.1 (M+H, 100), 73 (15).

EMAR (FAB⁺) (M⁺): Calculado para C₁₇H₁₄N₂O₃S: 326.0725. Encontrado: 326.0719.

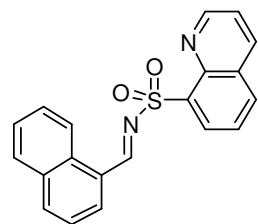
(E)-2-Naftil-N-(8-quinolilsulfonil)metanimina (92e)

Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la 8-quinolilsulfonamida (0.62 g, 3.0 mmol) con el 2-naftaldehído (0.52 g, 3.3 mmol) conduce a la aldimina **92e** como un sólido blanco (0.92 g, 89%).

Pf = 248-250 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.73 (s, 1H), 8.92 (dd, *J* = 1.5, 4.2 Hz, 1H), 8.76 (dd, *J* = 1.1, 7.4 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.19 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 1.3, 8.2 Hz, 1H), 8.06-7.95 (m, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.73 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.67-7.56 (m, 2H), 7.42 (dd, *J* = 4.2, 8.3 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 175.2, 151.4, 143.5, 136.5, 136.0, 134.7, 132.7, 130.4, 129.5, 129.4, 129.1, 128.9, 128.0, 127.1, 125.6, 124.5, 122.0.

(E)-1-Naftil-N-(8-quinolilsulfonil)metanimina (92f)

Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la 8-quinolilsulfonamida (0.62 g, 3.0 mmol) con el 1-naftaldehído (0.45 mL, 3.3 mmol) conduce a la aldimina **92f** como un sólido blanco (0.91 g, 88%).

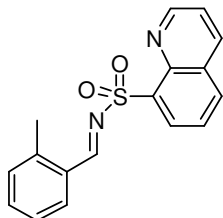
Pf = 188-189 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 10.25 (s, 1H), 9.04 (d, *J* = 8.3

Hz, 1H), 8.92 (dd, $J = 1.7, 4.1$ Hz, 1H), 8.78 (dd, $J = 1.1, 7.2$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 1.1, 8.3$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.76-7.54 (m, 4H), 7.40 (dd, $J = 4.2, 8.3$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 175.1, 151.3, 143.6, 136.6, 135.9, 134.7, 134.4, 134.1, 133.8, 132.7, 132.2, 129.1, 129.0, 128.9, 128.7, 128.1, 126.9, 125.6, 125.2, 124.2, 122.0.

(E)-2-Metilfenil-N-(8-quinolilsulfonil)metanimina (92g)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la 8-quinolilsulfonamida (0.62 g, 3.0 mmol) con el 2-metilbenzaldehído (0.38 mL, 3.3 mmol) conduce a la aldimina **92g** como un sólido amarillo (0.73 g, 78%).

Pf = 150-151 °C.

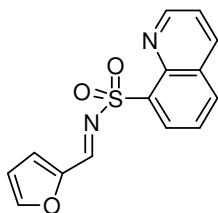
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9.93 (s, 1H), 8.94 (dd, $J = 1.8, 4.3$ Hz, 1H), 8.74 (dd, $J = 1.4, 7.4$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 1.7, 8.3$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 1.3, 8.1$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 1.1, 7.8$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.30-7.21 (m, 2H), 2.74 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 174.1, 151.1, 142.2, 136.6, 134.7, 134.4, 132.8, 132.7, 131.8, 131.3, 130.3, 128.8, 126.5, 125.8, 125.6, 122.0, 19.5.

EM (FAB^+): m/e 311.0 ($\text{M}+\text{H}$, 100), 256 (19), 155.0 (16).

EMAR (FAB^+) (M^+): Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 310.0776. Encontrado: 310.0777.

(E)-2-Furil-N-(8-quinolilsulfonil)metanimina (92i)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la 8-quinolilsulfonamida (0.62 g, 3.0 mmol) con el furfural (0.27 mL, 3.3 mmol) conduce a la aldimina **92i** como un sólido anaranjado (0.64 g, 75%).

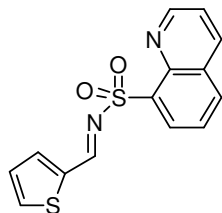
Pf = 188-189 °C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9.37 (s, 1H), 8.93 (dd, $J = 1.8, 4.2$ Hz, 1H), 8.72 (dd, $J = 1.5, 7.4$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 1.8, 8.3$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 1.4, 8.2$ Hz, 1H), 7.74-6.67 (m, 2H), 7.45 (dd, $J = 4.3, 8.3$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 1.7, 3.6$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 160.5, 151.2, 149.7, 149.3, 143.6, 136.5, 134.6, 134.1, 132.7, 128.8, 125.5, 121.9, 113.6.

EM (FAB^+): m/e 286.9 ($\text{M}+\text{H}$, 100), 129.0 (10).

EMAR (FAB^+) (M^+): Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 286.0412. Encontrado: 286.0410.

(E)-N-(8-quinolilsulfonil)-2-tienilmetanimina (92j)

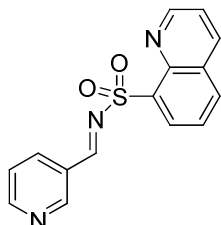
Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la 8-quinolilsulfonamida (0.62 g, 3.0 mmol) con el 2-tiofenocarboxaldehído (0.31 mL, 3.3 mmol) conduce a la aldimina **92j** como un sólido blanco (0.65 g, 72%).

Pf = 152-153 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.68 (s, 1H), 8.93 (dd, *J* = 1.5, 4.2 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 1.7, 8.3 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 4.3, 8.3 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 167.4, 151.2, 143.4, 139.0, 138.2, 136.7, 136.5, 134.6, 134.2, 132.5, 128.8, 128.7, 125.4, 121.9.

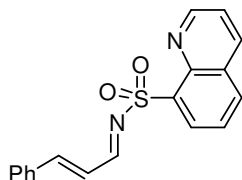
EMAR (FAB⁺) (M⁺): Calculado para C₁₄H₁₀N₂O₂S₂: 302.0184. Encontrado: 302.0179.

(E)-3-Piridil-N-(8-quinolilsulfonil)metanimina (92k)

Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la 8-quinolilsulfonamida (0.62 g, 3.0 mmol) con el 3-piridilcarboxaldehído (0.31 mL, 3.3 mmol) conduce a la aldimina **92k** como un sólido blanco (0.54 g, 60%).

Pf = 138-140 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.66 (s, 1H), 9.14 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.92 (dd, *J* = 1.8, 4.3 Hz, 1H), 8.81 (dd, *J* = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 8.75 (dd, *J* = 1.5, 7.4 Hz, 1H), 8.30 (dt, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 1.4, 8.2 Hz, 1H), 7.75 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 4.2, 8.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 4.7, 7.9 Hz, 1H).

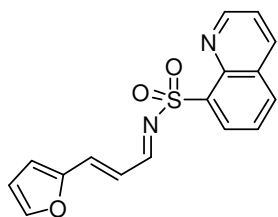
(E)-3-Fenil-N-(8-quinolilsulfonil)prop-2-en-1-imina (92l)

Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la 8-quinolilsulfonamida (0.62 g, 3.0 mmol) con el *trans*-cinamalaldehído (0.42 mL, 3.3 mmol) conduce a la aldimina **92l** como un sólido amarillo (0.80 g, 83%).

Pf = 165-166 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.31 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 8.99 (dd, *J* = 1.8, 4.3 Hz, 1H), 8.71 (dd, *J* = 1.4, 7.4 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 1.3, 8.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 7.4, 15.7 Hz, 1H), 7.63-7.55 (m, 3H), 7.50-7.42 (m, 4H), 7.02 (dd, *J* = 9.6, 15.7 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 175.6, 153.7, 151.3, 136.4, 134.6, 134.3, 134.1, 132.4, 131.5, 129.0, 128.7, 128.6, 125.4, 124.8, 121.9.

(E)-3-(2-Furil)-N-(8-quinolilsulfonil)prop-2-en-1-imina (92m)

Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la 8-quinolilsulfonamida (0.62 g, 3.0 mmol) con la *trans*-3-(2-furil)acroleína (0.41 mL, 3.3 mmol) conduce a la aldimina **92m** como un sólido anaranjado (0.73 g, 71%).

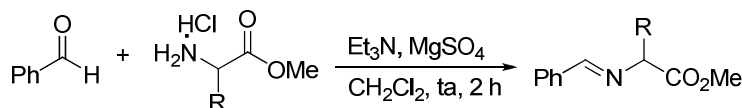
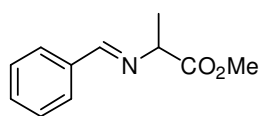
Pf = 175-177 °C (descomp.).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.97 (dd, *J* = 1.6, 4.2 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 7.5, 8.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (dd, *J* = 4.2, 8.3 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 6.89-6.78 (m, 2H), 6.54-6.51 (m, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 175.0, 151.3, 151.0, 146.4, 143.4, 138.5, 136.5, 134.6, 134.5, 132.5, 128.8, 125.5, 122.6, 121.9, 117.4, 113.0.

5.5.3 Síntesis de los α-iminoésteres α-sustituídos¹⁷²

Los α-iminoésteres α-sustituídos **111** se sintetizaron siguiendo el procedimiento general A (apartado 5.3.2) pero empleando el clorhidrato del (±)-α-aminoéster α-sustituído correspondiente (en lugar del clorhidrato de glicinato de metilo).

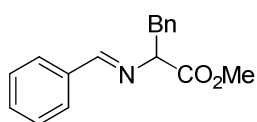
**(E)-N-(Benciliden)alaninato de metilo (111a)**

Siguiendo el procedimiento general A la imina **111a** se obtiene a partir del clorhidrato del (±)-alaninato de metilo (401.5 mg, 3.0 mmol) y benzaldehído (0.31 mL, 3.0 mmol) como un aceite amarillo (506.0 mg, 83%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.31 (s, 1H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 3H), 4.16 (c, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

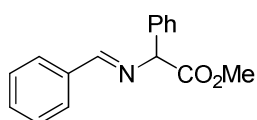
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 172.6, 162.6, 135.4, 130.8, 128.2, 128.1, 67.6, 51.8, 19.1.

172. Cooper, D. M.; Grigg, R.; Hargreaves, S.; Kennewell, P.; Redpath, J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7791.

(E)-N-(Benciliden)fenilalaninato de metilo (111b)

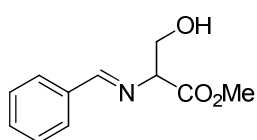
Seguendo el procedimiento general A la imina **111b** se obtiene a partir del clorhidrato del fenilalaninato de metilo (647.1 mg, 3.0 mmol) y benzaldehído (0.31 mL, 3.0 mmol) como un sólido blanco (697.6 mg, 87%).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.92 (s, 1H), 7.71-7.76 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 3H), 7.24-7.15 (m, 5H), 4.17 (dd, $J = 5.2, 8.8$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.38 (dd, $J = 5.2, 13.5$ Hz, 1H), 3.15 (dd, $J = 8.8, 13.5$ Hz, 1H).

(E)-N-(Benciliden)fenilglicinato de metilo (111c)

Seguendo el procedimiento general A la imina **111c** se obtiene a partir del clorhidrato del (\pm)-fenilglicinato de metilo (604.8 mg, 3.0 mmol) y benzaldehído (0.31 mL, 3.0 mmol) como un sólido blanco (577.5 mg, 76%).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.35 (s, 1H), 7.86-7.81 (m, 2H), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.47-7.29 (m, 6H), 5.21 (s, 1H), 3.75 (s, 3H).

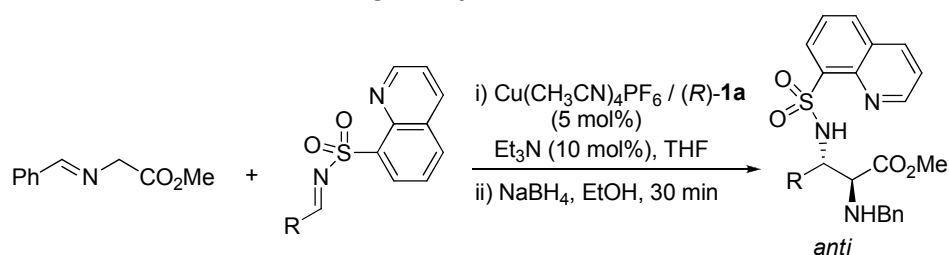
(E)-N-(Benciliden)serinato de metilo (111d)

Seguendo el procedimiento general A la imina **111d** se obtiene a partir del clorhidrato del (\pm)-serinato de metilo (466.8 mg, 3.0 mmol) y benzaldehído (0.31 mL, 3.0 mmol) como un aceite amarillo (466.2 mg, 75%).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.36 (s, 1H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.52-7.38 (m, 3H), 4.18 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.12-3.97 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.33 (sa, 1H).

5.5.4 Síntesis asimétrica de derivados de anti- α,β -diaminoácidos

- ♦ **Procedimiento general para la reacción de Mannich catalítica asimétrica de α -aldiminoésteres de glicina y N-sulfonyl iminas**

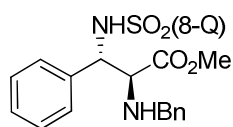


Sobre una disolución del ligando Fesulphos **1a** (3.4 mg, 5 mol%) y $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (2.8 mg, 5 mol%) en THF (0.5 mL), bajo atmósfera inerte y a la

temperatura adecuada, se adicionan sucesivamente una disolución del α -aldiminoéster (0.15 mmol) en THF (0.5 mL), Et₃N (2 μ L, 10 mol%) y una disolución de la correspondiente *N*-sulfonil imina (0.165 mmol) en THF (1.0 mL). La mezcla de reacción se agita a dicha temperatura hasta la desaparición del material de partida (seguimiento por cromatografía en capa fina) y se enfría a 0 °C. Se añaden sucesivamente EtOH (2 mL) y NaBH₄ (5.7 mg, 0.15 mmol), se deja alcanzar temperatura ambiente y se agita durante 30 min. Transcurrido este tiempo, la mezcla se vuelve a enfriar a 0 °C y se añade cuidadosamente una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (2 mL). Se separan las fases y la fase orgánica se extrae con AcOEt (3x3 mL). El conjunto de la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca con MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se analiza por ¹H RMN para determinar la relación diastereomérica de la mezcla y se purifica por cromatografía en columna. Para cada producto se indican las mejores condiciones de reacción encontradas así como el eluyente empleado para su purificación por cromatografía en columna.

Reacción de Mannich racémica: La obtención de los aductos Mannich racémicos se llevó a cabo siguiendo un procedimiento idéntico pero empleando Cu(CH₃CN)₄PF₆/(±)-BINAP (5 mol%) como catalizador, conduciendo a mezclas *sin/anti* en proporción variable.

(2*S*,3*S*)-2-(Bencilamino)-3-fenil-3-[(8-quinolil)sulfonilamino]propanoato de metilo (100)²⁹⁵



Seguendo el procedimiento general, la reacción del (*E*)-*N*-(benciliden)glicinato de metilo **5a** (26.6 mg, 0.15 mmol) con la (*E*)-fenil-*N*-(8-quinolilsulfonil)metanimina **92a** (48.8 mg, 0.165 mmol) en THF a -40 °C durante 3 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1), a **100** como un sólido blanco (53.1 mg, 74%, *anti/sin* = 99:1).

Pf = 102-104 °C (descomp.).

[α]_D²⁰ = -25 (*c* = 0.8, CH₂Cl₂), 96% *ee*.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.02 (dd, *J* = 1.5, 4.2 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 1.5, 8.3 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 1.1, 7.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 1.1, 8.3 Hz, 1H), 7.51-7.38 (m, 3H), 7.37-7.26 (m, 5H), 6.88.6.82 (m, 1H), 6.72 (d, *J* = 4.2 Hz, 4H), 4.98 (dd, *J* = 5.1, 9.6

295. La reacción también se llevó a cabo a escala de 2 mmol (355 mg de **5a**) y empleando 3 mol% de (*R*)-**1a**/Cu(CH₃CN)₄PF₆, obtenéndose **100** con un resultado similar (77%, *anti/sin* = 98:2, 96% *ee*)

Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.44 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 1.79 (sa, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 171.9, 151.0, 150.9, 143.2, 139.3, 137.3, 136.6, 135.8, 132.6, 130.0, 128.3, 128.0, 127.8, 127.6, 127.4, 127.1, 126.8, 125.3, 121.9, 65.1, 59.3, 52.8, 51.8.

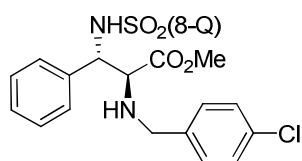
EM (FAB⁺): m/e 476.0 (M+H, 100), 297.0 (54), 91.1 (57).

EMAR (FAB⁺) (M⁺): Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 475.1566. Encontrado: 475.1562.

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 65.67; H, 5.30; N, 8.84; S, 6.74. Encontrado: C, 65.37; H, 5.31; N, 8.45; S, 6.58.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 30/70, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R (*anti*): 19.5 min para (2*R*,3*R*)-**100** y 29.4 min para (2*S*,3*S*)-**100**. t_R (*sin*): 39.1 y 43.4 min.

(2*S*,3*S*)-2-(4-clorobencilamino)-3-fenil-3-[(8-quinolil)sulfonilamino]propanoato de metilo (101**)**



Seguendo el procedimiento general, la reacción del (*E*)-*N*-(4-clorobenciliden)glicinato de metilo **5c** (31.7 mg, 0.15 mmol) con la (*E*)-fenil-*N*-(8-quinolilsulfonil)metanimina **92a** (48.8 mg, 0.165 mmol)

en THF a -40 °C durante 3 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 1:1), a **101** como un sólido blanco (54.9 mg, 72%, *anti/sin* = 96:4).

Pf = 51-53 °C.

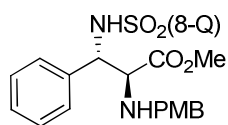
$[\alpha]_D^{20} = -16$ ($c = 1.6$, CH_2Cl_2), 94% *ee*.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.99 (dd, $J = 1.5, 4.2$ Hz, 1H), 8.16-8.09 (m, 2H), 7.84 (dd, $J = 1.1, 8.3$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 4.2, 8.3$ Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 8.3$, 2H), 7.18 (d, $J = 8.3$, 2H), 7.11-7.05 (m, 1H), 6.75-6.70 (m, 4H), 4.97 (dd, $J = 5.1, 9.7$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.57 (d, $J = 5.3$, 1H), 3.41 (d, $J = 13.1$, 1H), 1.76 (sa, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172.0, 150.9, 143.2, 137.8, 137.4, 136.6, 135.8, 132.9, 132.7, 130.1, 129.4, 128.6, 128.5, 128.2, 127.8, 127.7, 127.5, 126.8, 125.4, 121.9, 65.1, 59.3, 52.0, 51.9.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 30/70, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R (*anti*): 21.5 min para (2*R*,3*R*)-**101** y 32.0 min para (2*S*,3*S*)-**101**. t_R (*sin*): 53.2 y 56.3 min.

(2S,3S)-3-fenil-2-(4-metoxibencilamino)-[(8-quinolil)sulfonilamino] propanoato de metilo (102)



Seguendo el procedimiento general, la reacción del (*E*)-*N*-(4-metoxibenciliden)glicinato de metilo **5e** (31.1 mg, 0.15 mmol) con la (*E*)-fenil-*N*-(8-quinolilsulfonil)metanimina **92a** (48.8 mg, 0.165 mmol) en THF a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 1:1), a **102** como un sólido blanco (52.9 mg, 70%, *anti/sin* = 96:4).

Pf = 62-64 $^{\circ}\text{C}$

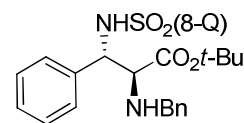
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18$ ($c = 1.1$, CH_2Cl_2), 87% *ee*.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9.02 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 4.2, 8.3$ Hz, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 8.5$, 2H), 6.86-6.82 (m, 3H), 6.71 (d, $J = 4.4$, 4H), 4.96 (dd, $J = 5.1, 9.7$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.65 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.57 (s, 4H), 3.38 (d, $J = 12.6$, 1H), 1.73 (sa, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 172.1, 158.8, 150.9, 143.2, 137.4, 136.6, 135.9, 132.6, 131.5, 130.1, 129.3, 128.5, 127.6, 127.4, 126.9, 125.3, 121.9, 113.7, 65.0, 59.3, 55.3, 52.2, 51.8.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 30/70, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_{R} (*anti*): 22.4 min para (*2R,3R*)-**102** y 35.4 min para (*2S,3S*)-**102**. t_{R} (*sin*): 52.8 y 55.6 min.

(2S,3S)-2-(bencilamino)-3-fenil-3-[(8-quinolil)sulfonilamino]propanoato de *tert*-butilo (103)



Seguendo el procedimiento general, la reacción del (*E*)-*N*-(benciliden)glicinato de *tert*-butilo **5i** (32.9 mg, 0.15 mmol) con la (*E*)-fenil-*N*-(8-quinolilsulfonil)metanimina **92a** (48.8 mg, 0.165 mmol) en THF a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 1:1), a **103** como un sólido blanco (44.9 mg, 58%, *anti/sin* = 95:5).

Pf = 135-136 $^{\circ}\text{C}$.

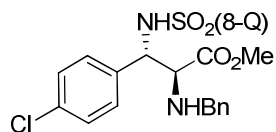
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -32$ ($c = 1.3$, CH_2Cl_2), 94% *ee*.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9.02 (dd, $J = 1.5, 4.3$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 1.5, 8.2$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 1.1, 7.2$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 1.1, 8.2$ Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.37-7.27 (m, 6H), 6.81-6.72 (m, 3H), 6.68-6.62 (m, 2H), 4.91 (dd, $J = 4.9, 9.7$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.57-3.51 (m, 2H), 1.82 (sa, 1H), 1.28 (s, 9H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 170.6, 150.8, 143.3, 139.7, 137.7, 136.5, 136.0, 132.4, 130.0, 128.5, 128.3, 128.2, 127.5, 127.4, 127.2, 127.1, 125.3, 121.9, 82.1, 65.6, 59.6, 53.2, 27.9.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 30/70, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R (*anti*): 15.6 min para (2*R*,3*R*)-**103** y 24.2 min para (2*S*,3*S*)-**103**.

(2*S*,3*S*)-2-(Bencilamino)-3-(4-clorofenil)-3-[(8-quinolil)sulfonilamino] propanoato de metilo (104**)**



Seguendo el procedimiento general, la reacción del (*E*)-*N*-(benciliden)glicinato de metilo **5a** (26.6 mg, 0.15 mmol) con la (*E*)-(4-clorofenil)-*N*-(8-quinolilsulfonil)metanimina **92b** (57.4 mg, 0.165 mmol) en THF a -78 °C durante 1 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1), a **104** como un sólido blanco (72.8 mg, 92%, *anti/sin* = 98:2).

Pf = 79-80 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -22$ ($c = 1.4$, CH₂Cl₂), 93% *ee*.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.00 (dd, $J = 1.7, 4.2$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 1.7, 8.3$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 1.4, 7.4$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 1.3, 8.2$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 4.3, 8.3$ Hz, 1H), 7.45-7.27 (m, 7H), 6.66 (s, 4H), 4.93 (dd, $J = 5.0, 9.8$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.47 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.78 (sa, 1H).

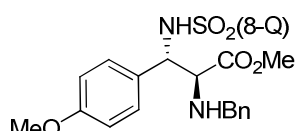
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 171.9, 151.0, 143.1, 139.2, 137.3, 136.7, 134.6, 133.5, 132.7, 130.2, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 127.5, 127.3, 125.4, 122.1, 64.9, 58.7, 53.0, 52.0.

EM (FAB⁺): m/e 510.0 (M+H, 100), 331.0 (53), 91.1 (94), 57.2 (48).

EMAR (FAB⁺) (M⁺): Calculado para C₂₆H₂₄N₃O₄S: 509.1176. Encontrado: 509.1171.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 30/70, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R (*anti*): 19.2 min para (2*R*,3*R*)-**104** y 35.1 min para (2*S*,3*S*)-**104**. t_R (*sin*): 22.0 y 53.1 min.

(2*S*,3*S*)-2-(Bencilamino)-3-(4-metoxifenil)-3-[(8-quinolil)sulfonilamino] propanoato de metilo (105**)**



Seguendo el procedimiento general, la reacción del (*E*)-*N*-(benciliden)glicinato de metilo **5a** (26.6 mg, 0.15 mmol) con la (*E*)-(4-metoxifenil)-*N*-(8-quinolilsulfonil)metanimina **92d** (53.9 mg, 0.165 mmol) en THF a -78 °C durante 3 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1), a **105** como un sólido blanco (54.6 mg, 72%, *anti/sin* = 98:2).

Pf = 59-61 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -25$ ($c = 3.0$, CH₂Cl₂), 95% *ee*.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.01 (dd, *J* = 1.7, 4.3 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 1.7, 8.3 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 1.3, 7.3 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 1.3, 8.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 4.3, 8.3 Hz, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 5H), 6.63 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.92 (dd, *J* = 4.9, 9.6 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 4H), 3.57 (s, 3H), 3.45 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.79 (sa, 1H).

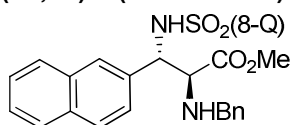
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 172.1, 158.7, 150.9, 139.4, 136.0, 132.5, 130.1, 128.3, 128.1, 128.0, 127.2, 125.4, 121.9, 112.8, 65.2, 58.8, 55.0, 52.9, 51.9.

EM (FAB⁺): *m/e* 506.0 (M+H, 100), 327.1 (81), 91.1 (53).

EMAR (FAB⁺) (M⁺): Calculado para C₂₇H₂₇N₃O₅S: 505.1671. Encontrado: 505.1673.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 30/70, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), *t_R* (*anti*): 21.2 min para (2*R*,3*R*)-**105** y 30.0 min para (2*S*,3*S*)-**105**. *t_R* (*sin*): 27.6 y 41.9 min.

(2*S*,3*S*)-2-(Bencilamino)-3-(2-naftil)-3-[(8-quinolil)sulfonilamino]propanoato de metilo (106**)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del (*E*)-*N*-(benciliden)glicinato de metilo **5a** (26.6 mg, 0.15 mmol) con la (*E*)-(2-naftil)-*N*-(8-quinolilsulfonil)metanimina **92e**

(57.1 mg, 0.165 mmol) en THF a -78 °C durante 2 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1), a **106** como un sólido blanco (59.1 mg, 75%, *anti/sin* = 97:3).

Pf = 99-101 °C.

[α]_D²⁰ = -39 (*c* = 2.3, CH₂Cl₂), 94% *ee*.

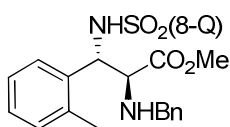
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.03 (dd, *J* = 1.7, 4.3 Hz, 1H), 8.04-7.97 (m, 2H), 7.62-7.41 (m, 5H), 7.37-7.22 (m, 7H), 7.20-7.12 (m, 3H), 6.83 (dd, *J* = 1.7, 8.5 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 5.3, 9.8 Hz, 1H), 3.78 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.54 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.91 (sa, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 172.1, 150.9, 143.1, 139.3, 137.2, 136.5, 133.4, 132.5, 132.4, 132.2, 130.0, 128.4, 128.3, 128.1, 127.6, 127.2, 127.1, 127.0, 126.5, 125.9, 125.7, 125.1, 124.6, 121.9, 65.1, 59.6, 52.9, 51.9.

EM (FAB⁺): *m/e* 526.0 (M+H, 100), 347.0 (66), 91.1 (49).

EMAR (FAB⁺) (M⁺): Calculado para C₃₀H₂₇N₃O₄S: 525.1722. Encontrado: 525.1723.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 30/70, flujo 0.7 mL/min (λ = 210 nm), *t_R* (*anti*): 21.4 min para (2*R*,3*R*)-**106** y 35.0 min para (2*S*,3*S*)-**106**. *t_R* (*sin*): 30.8 y 40.6 min.

(2S,3S)-2-(Bencilamino)-3-(2-metilfenil)-3-[(8-quinolil)sulfonilamino] propanoato de metilo (107)

Siguiendo el procedimiento general, la reacción del (*E*)-*N*-(benciliden)glicinato de metilo **5a** (26.6 mg, 0.15 mmol) con la (*E*)-(2-metilfenil)-*N*-(8-quinolilsulfonil)metanimina **92g** (51.3 mg, 0.165 mmol) en THF a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1.5 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1), a **107** como un sólido blanco (58.9 mg, 80%, *anti/sin* = 98:2).

Pf = 57-59 $^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -66$ ($c = 3.7$, CH_2Cl_2), 97% *ee*.

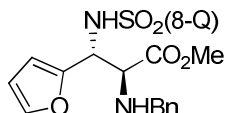
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9.00 (dd, $J = 1.7, 4.3$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J = 1.7, 8.4$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 1.2, 7.6$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 1.2, 8.3$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 4.3, 8.3$ Hz, 1H), 7.36-7.21 (m, 7H), 6.70-6.53 (m, 3H), 6.18 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.22 (dd, $J = 5.6, 9.8$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.98 (sa, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 172.5, 150.8, 143.1, 139.2, 137.2, 136.5, 135.2, 134.4, 132.6, 129.8, 129.6, 128.4, 128.3, 128.1, 127.1, 126.0, 125.2, 124.6, 121.9, 64.6, 54.4, 52.6, 51.8, 19.0.

EM (FAB⁺): m/e 490.2 (M+H, 100), 311.1 (58), 91.1 (40).

EMAR (FAB⁺) (M⁺): Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 489.1722. Encontrado: 489.1720.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 25/75, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_{R} (*anti*): 16.9 min para (*2R,3R*)-**107** y 28.6 min para (*2S,3S*)-**107**. t_{R} (*sin*): 23.1 y 27.4 min.

(2S,3R)-2-(Bencilamino)-3-(2-furil)-3-[(8-quinolil)sulfonilamino]propanoato de metilo (108)

Siguiendo el procedimiento general, la reacción del (*E*)-*N*-(benciliden)glicinato de metilo **5a** (26.6 mg, 0.15 mmol) con la (*E*)-(2-furil)-*N*-(8-quinolilsulfonil)metanimina **92i** (47.2 mg, 0.165 mmol) en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1), a **108** como un sólido gomoso (51.4 mg, 71%, *anti/sin* = 95:5).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13$ ($c = 2.5$, CH_2Cl_2), 85% *ee*.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.96 (dd, $J = 1.7, 4.3$ Hz, 1H), 8.19-8.14 (m, 2H), 7.90 (dd, $J = 1.3, 8.3$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.37-7.26 (m, 5H), 6.43 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.76 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.70 (dd, $J = 1.8, 3.2$ Hz, 1H), 5.03 (dd, $J = 5.1, 9.9$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.48 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H).

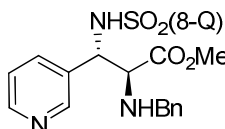
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 171.8, 150.9, 149.5, 143.1, 141.7, 139.4, 136.9, 136.4, 132.6, 130.0, 128.4, 128.3, 128.1, 127.1, 125.3, 121.9, 109.3, 108.9, 63.9, 53.0, 52.5, 52.0.

EM (FAB⁺): *m/e* 466.0 (M+H, 100), 287.0 (56), 91.1 (77), 55.2 (46).

EMAR (FAB⁺) (M⁺): Calculado para C₂₄H₂₃N₃O₅S: 465.1358. Encontrado: 465.1360.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 30/70, flujo 0.7 mL/min (λ = 210 nm), *t_R* (*anti*): 17.1 min para (2*R*,3*S*)-**108** y 24.1 min para (2*S*,3*R*)-**108**. *t_R* (*sin*): 26.2 y 35.9 min.

(2*S*,3*S*)-2-(Bencilamino)-3-(3-piridil)-3-[(8-quinolil)sulfonilamino]propanoato de metilo (109)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del (*E*)-*N*-(benciliden)glicinato de metilo **5a** (26.6 mg, 0.15 mmol) con la (*E*)-3-piridil-*N*-(8-quinolilsulfonil)metanimina **92k** (49.0 mg, 0.165 mmol) en THF a -78 °C durante 1.5 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1), a **109** como un sólido blanco (51.5 mg, 72%, *anti/sin* = 98:2).

Pf = 63-65 °C.

[α]_D²⁰ = -17 (*c* = 2.6, CH₂Cl₂), 90% *ee*.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.02 (dd, *J* = 1.8, 4.3 Hz, 1H), 8.20-8.11 (m, 3H), 8.04 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 1.3, 8.2 Hz, 1H), 7.53-7.44 (m, 3H), 7.36-7.25 (m, 5H), 7.11 (dt, *J* = 1.9, 7.9 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 4.7, 7.9 Hz, 1H), 5.02 (dd, *J* = 4.9, 9.6 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.51 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.82 (sa, 1H).

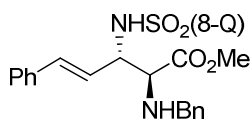
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 171.7, 151.1, 149.0, 148.5, 143.0, 139.0, 137.1, 136.8, 134.3, 133.0, 131.8, 130.1, 128.5, 128.4, 128.1, 127.3, 125.5, 122.2, 64.8, 57.2, 53.1, 52.2.

EM (FAB⁺): *m/e* 477.2 (M+H, 100), 298.1 (24), 91.1 (42), 71.2 (28).

EMAR (FAB⁺) (M⁺): Calculado para C₂₅H₂₄N₄O₄S: 476.1518. Encontrado: 476.1522.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 30/70, flujo 0.7 mL/min (λ = 210 nm), *t_R* (*anti*): 32.1 min para (2*R*,3*R*)-**109** y 36.9 min para (2*S*,3*S*)-**109**. *t_R* (*sin*): 30.5 y 49.4 min.

(2*S*,3*S*)-2-(Bencilamino)-5-fenil-3-[(8-quinolil)sulfonilamino]pent-4-enoato de metilo (110)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del (*E*)-*N*-(benciliden)glicinato de metilo **5a** (26.6 mg, 0.15 mmol) con la (*E*)-3-fenil-*N*-(8-quinolilsulfonil)prop-2-en-1-imina **92l** (53.2 mg, 0.165 mmol) en THF a -78 °C durante 3 h conduce, tras cromatografía en

columna (hexano/AcOEt 3:1), a **110** como un aceite incoloro (48.1 mg, 64%, *anti/sin* = 85:15).

$[\alpha]_D^{20} = -4$ ($c = 3.1$, CH_2Cl_2), 25% *ee*.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9.01 (dd, $J = 1.7, 4.2$ Hz, 1H), 8.31 (dd, $J = 1.4, 7.3$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 1.8, 8.3$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 1.3, 8.2$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 4.3, 8.3$ Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.38-7.27 (m, 6H), 7.13-7.05 (m, 3H), 6.73 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 1.1, 7.6$ Hz, 2H), 6.20 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.24 (dd, $J = 5.1, 9.6$ Hz, 1H), 4.61-4.52 (m, 1H), 3.78 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.48 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.83 (sa, 1H).

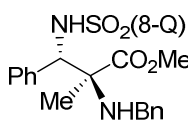
$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 172.2, 151.0, 143.2, 138.4, 138.0, 136.7, 135.4, 133.8, 132.6, 130.3, 128.7, 128.5, 128.3, 128.2, 128.0, 127.8, 127.2, 126.2, 126.1, 125.5, 122.6, 122.0, 64.6, 58.3, 53.0, 52.0.

EM (FAB⁺): *m/e* 502.2 (M+H, 100), 323.1 (54), 294.1 (35), 91.1 (96).

EMAR (FAB⁺) (M⁺): Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 501.1722. Encontrado: 501.1722.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 20/80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R (*anti*): 25.2 min para (2*R*,3*R*)-**110** y 32.4 min para (2*S*,3*S*)-**110**. t_R (*sin*): 20.5 y 27.1 min.

(2*S*,3*S*)-2-(Bencilamino)-3-fenil-2-metil-3-[(8-quinolil)sulfonilamino] propanoato de metilo (112**)**



Seguendo el procedimiento general, la reacción del (*E*)-*N*-(benciliden)alaninato de metilo **111a** (28.7 mg, 0.15 mmol) con la (*E*)-fenil-*N*-(8-quinolilsulfonil)metanimina **92a** (48.8 mg, 0.165 mmol) en THF a -40 °C durante 3 h conduce, tras cromatografía en columna

(hexano/AcOEt 2:1), a **112** como un sólido gomoso (40.3 mg, 55%).²⁹⁶

$[\alpha]_D^{20} = -36$ ($c = 1.3$, CH_2Cl_2), 89% *ee*.

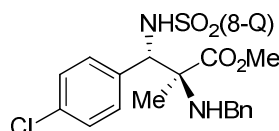
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9.08 (dd, $J = 1.6, 4.2$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 1.6, 8.3$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 1.3, 7.2$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 1.3, 8.2$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 4.3, 8.2$ Hz, 1H), 7.42-7.26 (m, 7H), 6.79-6.72 (m, 1H), 6.62-6.54 (m, 4H), 4.77 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.22 (sa, 1H), 1.50 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 174.5, 150.8, 143.3, 140.4, 137.6, 136.6, 135.7, 132.4, 129.8, 128.4, 128.2, 127.5, 127.2, 127.0, 125.3, 121.9, 65.8, 65.1, 51.9, 48.0, 20.1.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 20/80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R (*anti*): 20.1 min para (2*R*,3*R*)-**112** y 26.1 min para (2*S*,3*S*)-**112**.

296. Este producto se obtiene diastereoméricamente puro de una mezcla *anti/sin* = 90:10 tras cromatografía en columna.

(2S,3S)-2-(Bencilamino)-3-(4-clorofenil)-2-metil-3-[(8-quinolil)sulfonilamino]propanoato de metilo (113)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del (*E*)-*N*-(benciliden)alaninato de metilo **111a** (28.7 mg, 0.15 mmol) con la (*E*)-(4-clorofenil)-*N*-(8-quinolilsulfonil)metanimina **92b** (57.4 mg, 0.165 mmol) en THF a -78 °C durante 2 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1), a **113** como un sólido blanco (52.7 mg, 65%).²⁹⁷

Pf = 64-65 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -33$ ($c = 2.9$, CH_2Cl_2), 87% *ee*.

¹H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9.04 (dd, $J = 1.7, 4.3$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 1.7, 8.3$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 1.2, 7.2$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 1.2, 8.3$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 4.3, 8.3$ Hz, 1H), 7.39-7.28 (m, 7H), 6.56-6.49 (m, 4H), 4.74 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.15 (sa, 1H), 1.48 (s, 3H).

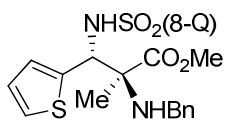
¹³C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 174.4, 150.9, 143.2, 140.1, 137.4, 136.7, 134.6, 133.4, 132.5, 129.9, 128.6, 128.5, 128.4, 128.1, 127.3, 127.1, 125.3, 122.0, 65.6, 64.4, 52.0, 48.1, 20.1.

EM (FAB⁺): *m/e* 524.1 (M+H, 100), 331.0 (43), 192.1 (88), 91.1 (98), 57.2 (53).

EMAR (FAB⁺) (M⁺): Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$: 523.1300. Encontrado: 523.1302.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 20/80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R (*anti*): 19.8 min para (*2R,3R*)-**113** y 30.8 min para (*2S,3S*)-**113**.

(2S,3R)-2-(Bencilamino)-2-metil-3-[(8-quinolil)sulfonilamino]-3-(2-tienil)propanoato de metilo (114)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del (*E*)-*N*-(benciliden)alaninato de metilo **111a** (28.7 mg, 0.15 mmol) con la (*E*)-(2-tienil)-*N*-(8-quinolilsulfonil)metanimina **92j** (52.8 mg, 0.165 mmol) en THF a -78 °C durante 2 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1), a **114** como un sólido gomoso (40.1 mg, 52%).²⁹⁸

$[\alpha]_D^{20} = -30$ ($c = 2.7$, CH_2Cl_2), 96% *ee*.

¹H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.99 (dd, $J = 1.6, 4.2$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 1.6, 8.3$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 1.2, 7.3$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 4.3, 8.3$ Hz, 1H), 7.43-7.28 (m, 7H), 6.57 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 5.08 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.37 (sa, 1H), 1.55 (s, 3H).

297. Este producto se obtiene diastereoméricamente puro de una mezcla *anti/sin* = 97:3 tras cromatografía en columna.

298. Este producto se obtiene diastereoméricamente puro de una mezcla *anti/sin* = 94:6 tras cromatografía en columna.

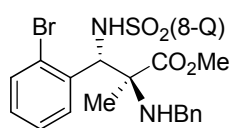
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 174.4, 150.8, 143.2, 140.3, 138.0, 137.3, 136.5, 132.5, 129.7, 128.4, 128.0, 127.0, 126.4, 125.3, 125.2, 124.7, 121.9, 65.6, 60.9, 52.0, 48.0, 19.9.

EM (FAB⁺): m/e 496.1 (M+H, 61), 303.0 (38), 192.1 (42), 91.1 (47), 55.2 (38).

EMAR (FAB⁺) (M⁺): Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$: 495.1286. Encontrado: 495.1279.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 20/80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R (*anti*): 20.7 min para (2*R*,3*S*)-**114** y 26.0 min para (2*S*,3*R*)-**114**.

(2*S*,3*S*)-2-(Bencilamino)-3-(2-bromofenil)-2-metil-3-[(8-quinolil)



sulfonilamino]propanoato de metilo (115)

Seguendo el procedimiento general, la reacción del (*E*)-*N*-(benciliden)alaninato de metilo **111a** (28.7 mg, 0.15 mmol) con el (*E*)-(2-bromofenil)-*N*-(8-quinolilsulfonil)metanimina **92h** (61.9 mg, 0.165 mmol) en THF a -40 °C durante 3 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1), a **115** como un sólido blanco (52.0 mg, 61%).²⁹⁹

Pf = 65-67 °C.

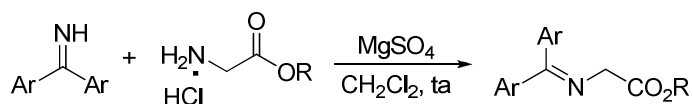
$[\alpha]_D^{20}$ = -75 ($c = 2.7$, CH_2Cl_2), 92% *ee*.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9.01 (dd, $J = 1.8, 4.3$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J = 1.4, 7.2$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 1.8, 8.4$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 1.3, 8.2$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 4.3, 8.3$ Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 6H), 7.18 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 1.2, 8.0$ Hz, 1H), 6.58 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.20 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.39 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.55 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.50 (sa, 1H), 1.47 (s, 3H).

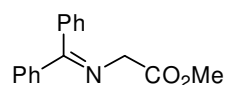
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 174.4, 150.8, 140.1, 136.6, 135.5, 133.1, 132.8, 132.3, 130.7, 128.6, 128.4, 128.3, 127.0, 125.8, 125.7, 125.4, 121.9, 65.7, 61.7, 52.2, 47.9, 19.2.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 20/80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R (*anti*): 22.0 min para (2*R*,3*R*)-**115** y 37.7 min para (2*S*,3*S*)-**115**.

299. Este producto se obtiene diastereoméricamente puro de una mezcla *anti/sin* = 89:11 tras cromatografía en columna.

5.5.5 Síntesis de α -cetiminioésteres de glicina²⁷⁸

Una mezcla de la correspondiente diarilmetanimina²⁷⁹ (1 mmol), el clorhidrato del α -aminoéster (1.1 mmol) y MgSO_4 (1.5 mmol) se agita en CH_2Cl_2 (10 mL) a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se filtra, el filtrado se lava sucesivamente con agua (10 mL) y con una disolución saturada de NaCl (10 mL), se seca con MgSO_4 y se elimina el disolvente a presión reducida, para obtener los correspondientes α -cetiminioésteres que se usaron sin purificación adicional.

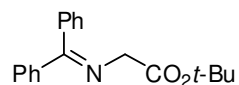
***N*-(Difenilmetileno)glicinato de metilo (48a)**

Seguendo el procedimiento general, la reacción de la difenilmetanimina (181.2 mg, 1.0 mmol) con el clorhidrato del glicinato de metilo (138.2 mg, 1.1 mmol) conduce a **48a** como un sólido amarillo claro (215.3 mg, 85%).

Pf = 42-43 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.53-7.49 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 3H), 7.18-7.08 (m, 3H), 6.99-6.95 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.51 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 171.2, 170.4, 138.8, 135.5, 130.0, 128.4, 128.3, 128.2, 127.6, 127.1, 55.1, 51.4.

***N*-(Difenilmetileno)glicinato de *tert*-butilo (48b)**

Seguendo el procedimiento general, la reacción de la difenilmetanimina (181.2 mg, 1.0 mmol) con el clorhidrato del glicinato de *tert*-butilo (184.4 mg, 1.1 mmol) conduce a **48b** como un sólido blanco (260.0 mg, 88%).

Pf = 112-113 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.69-7.64 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 3H), 7.39-7.30 (m, 3H), 7.20-7.17 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 1.46 (s, 9H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 171.4, 169.8, 139.4, 136.2, 130.3, 128.7, 128.6, 128.5, 128.0, 127.7, 81.0, 56.3, 28.1.

EM (FAB⁺): *m/e* 296.2 (M+H, 100), 240.1 (72), 194.1 (34), 91.1 (36).

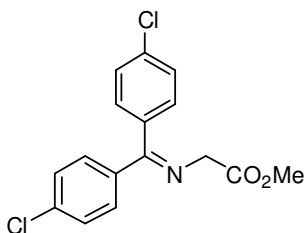
EMAR (FAB⁺) (M⁺): Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: 295.1572. Encontrado: 295.1568.

278. O'Donnell, M. J.; Polt, R. L. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2663.

279. Brenner, D. G.; Cavolowsky, K. M.; Shepard, K. L. *J. Het. Chem.* **1985**, *22*, 805.

Análisis elemental calculado para $C_{19}H_{21}NO_2$: C, 77.26; H, 7.17; N, 4.74. Encontrado: C, 77.29; H, 7.13; N, 4.71.

***N*-[Bis(4-clorofenil)metilen]glicinato de metilo (48d)**



Seguendo el procedimiento general, la reacción de la bis(4-clorofenil)metanimina (250.1 mg, 1.0 mmol) con el clorhidrato del glicinato de metilo (138.2 mg, 1.1 mmol) conduce a **48d** como un sólido blanco (237.5 mg, 74%).

Pf = 60-62 °C.

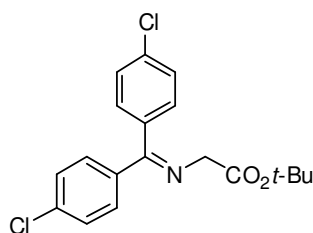
¹H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.75 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170.5, 169.6, 137.2, 136.9, 135.2, 133.6, 129.9, 129.1, 129.0, 128.3, 55.5, 52.0.

EM (FAB⁺): m/e 322.0 (M+H, 100), 250.0 (32), 125.1 (31).

EMAR (FAB⁺) (M⁺): Calculado para $C_{16}H_{13}Cl_2NO_2$: 321.0323. Encontrado: 321.0313.

***N*-[Bis(4-clorofenil)metilen]glicinato de *tert*-butilo (48e)**



Seguendo el procedimiento general, la reacción de la bis(4-clorofenil)metanimina (250.1 mg, 1.0 mmol) con el clorhidrato del glicinato de *tert*-butilo (184.4 mg, 1.1 mmol) conduce a **48e** como un sólido blanco (323.2 mg, 89%).

Pf = 88-89 °C.

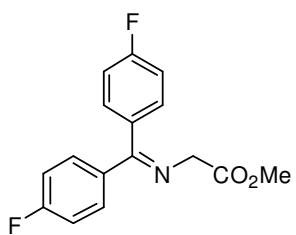
¹H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 1.45 (s, 9H).

¹³C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 169.4, 169.2, 137.5, 136.8, 135.1, 133.9, 130.0, 129.2, 129.1, 128.4, 81.4, 56.3, 28.1.

EM (FAB⁺): m/e 364.1 (M+H, 91), 308.0 (53), 95.1 (52), 81.1 (54), 57.1 (100).

EMAR (FAB⁺) (M⁺): Calculado para $C_{19}H_{19}Cl_2NO_2$: 363.0793. Encontrado: 363.0804.

Análisis elemental calculado para $C_{19}H_{19}Cl_2NO_2$: C, 62.65; H, 5.26; N, 3.85. Encontrado: C, 62.34; H, 5.25; N, 3.73.

N-[Bis(4-fluorofenil)metilen]glicinato de metilo (48f)

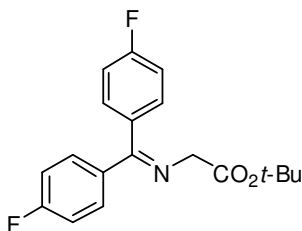
Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la bis(4-fluorofenil)metanimina (217.2 mg, 1.0 mmol) con el clorhidrato del glicinato de metilo (138.2 mg, 1.1 mmol) conduce a **48f** como un sólido blanco (257.5 mg, 89%).

Pf = 69-70 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.66-7.60 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 4H), 7.06-6.99 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.75 (s, 3H).

3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 170.5, 169.4, 165.8, 164.3, 162.5, 161.0, 135.2, 135.1, 132.3, 132.2, 130.7, 130.5, 129.6, 129.5, 115.9, 115.6, 115.0, 114.7, 55.2, 51.7.

N-[Bis(4-fluorofenil)metilen]glicinato de *tert*-butilo (48g)

Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la bis(4-fluorofenil)metanimina (217.2 mg, 1.0 mmol) con el clorhidrato del glicinato de *tert*-butilo (184.4 mg, 1.1 mmol) conduce a **48g** como un sólido blanco (284.7 mg, 86%).

Pf = 84-86 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.66-7.58 (m, 2H), 7.17-

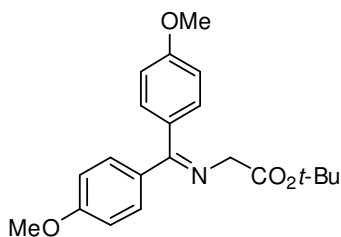
7.10 (m, 4H), 7.02-6.93 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 1.44 (s, 9H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 169.4, 169.2, 165.9, 164.4, 162.5, 161.1, 135.5, 135.4, 131.6, 131.5, 130.7, 130.6, 129.7, 129.6, 115.9, 115.6, 115.1, 114.8, 81.1, 56.1, 27.9.

EM (FAB⁺): *m/e* 332.2 (M+H, 100), 276.1 (76), 230.1 (33).

EMAR (FAB⁺) (M⁺): Calculado para C₁₉H₁₉F₂NO₂: 331.1384. Encontrado: 331.1372.

Análisis elemental calculado para C₁₉H₁₉F₂NO₂: C, 68.87; H, 5.78; N, 4.23. Encontrado: C, 68.83; H, 5.77; N, 4.20.

N-[Bis(4-metoxifenil)metilen]glicinato de *tert*-butilo (48h)

Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la bis(4-metoxifenil)metanimina (241.3 mg, 1.0 mmol) con el clorhidrato de glicinato de *tert*-butilo (184.4 mg, 1.1 mmol) conduce a **48h** como un sólido gomoso amarillo (326.7 mg, 92%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.60 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.7 Hz,

2H), 6.82 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

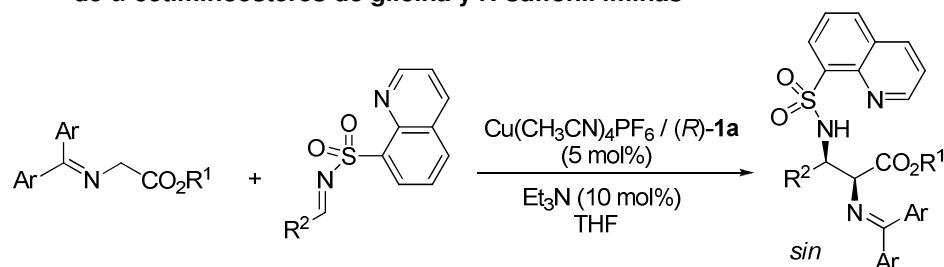
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 170.6, 170.1, 161.3, 159.6, 132.1, 130.3, 129.2, 113.8, 113.4, 113.2, 80.7, 56.1, 55.3, 55.2, 28.0.

EM (FAB⁺): m/e 356.2 (M+H, 91), 300.1 (100), 254.1 (41), 121.1 (58).

EMAR (FAB⁺) (M⁺): Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4$: 355.1784. Encontrado: 355.1794.

5.5.6 Síntesis asimétrica de derivados de *sin*- α,β -diaminoácidos

♦ Procedimiento general para la reacción de Mannich catalítica asimétrica de α -cetiminooésteres de glicina y *N*-sulfonil iminas

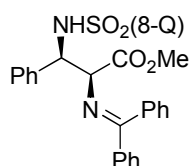


Sobre una disolución del ligando Fesulphos **1a** (2.3 mg, 5 mol%) y $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (1.9 mg, 5 mol%) en THF (0.5 mL), bajo atmósfera inerte y a la temperatura óptima (se indica en cada caso), se adicionan sucesivamente una disolución del cetiminooéster (0.1 mmol) en THF (0.5 mL), Et_3N (2 μL , 10 mol%) y una disolución de la correspondiente *N*-sulfonil imina (0.11 mmol) en THF (1.0 mL). La mezcla de reacción se agita a dicha temperatura hasta la desaparición del material de partida (seguimiento por cromatografía en capa fina), se filtra sobre *Celita*[®] y el filtrado se concentra a presión reducida. El crudo obtenido se analiza por ^1H RMN para determinar la relación diastereomérica y se purifica por cromatografía en columna.

Para cada producto se indican las mejores condiciones de reacción encontradas así como el eluyente empleado para su purificación por cromatografía en columna.

Reacción de Mannich racémica: La obtención de los aductos Mannich racémicos se llevó a cabo siguiendo un procedimiento idéntico pero empleando $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6/(\pm)\text{-BINAP}$ (5 mol%) como catalizador, conduciendo a mezclas *sin/anti* en proporción variable.

(2*S*,3*R*)-2-Difenilmetilnamino-3-fenil-3-[(8-quinolil)sulfonilamino] propanoato de metilo (**121**)



Seguendo el procedimiento general, la reacción del (*N*-difenilmetil)glicinato de metilo **48a** (25.3 mg, 0.1 mmol) con la (*E*)-fenil-*N*-(8-quinolilsulfonil)metanimina **92a** (32.6 mg, 0.11

mmol) en THF a temperatura ambiente durante 1 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1), a **121** como un sólido blanco (43.4 mg, 79%, *sin/anti* = 77:23).

Pf = 89-91 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -79$ ($c = 1.1$, CH₂Cl₂), 97% *ee*.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.17 (dd, $J = 1.5, 4.3$ Hz, 1H), 8.22-8.13 (m, 2H), 7.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.45-7.37 (m, 5H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.16 (dd, $J = 7.2, 7.8$ Hz, 2H), 6.92-6.79 (m, 5H), 6.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.38 (dd, $J = 2.1, 8.5$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.28 (s, 3H).

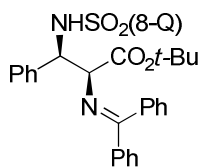
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 172.3, 169.4, 150.9, 143.4, 138.8, 138.6, 138.1, 136.5, 135.4, 132.3, 130.8, 129.6, 128.9, 128.4, 128.3, 128.1, 127.5, 127.1, 127.0, 126.9, 125.4, 121.9, 69.7, 60.3, 52.0.

EM (FAB⁺): *m/e* 550.1 (M+H, 100), 297.1 (71), 254.1 (27).

EMAR (FAB⁺) (M⁺): Calculado para C₃₂H₂₇N₃O₄S: 549.1722. Encontrado: 549.1712.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 20/80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R (*sin*): 21.4 min para (2*S*,3*R*)-**121** y 24.8 min para (2*R*,3*S*)-**121**. t_R (*anti*): 27.8 y 46.3 min.

(2*S*,3*R*)-2-Difenilmetilnamino-3-fenil-3-[(8-quinolil)sulfonilamino] propanoato de *tert*-butilo (124)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del (*N*-difenilmetil)glicinato de *tert*-butilo **48b** (29.5 mg, 0.1 mmol) con la (*E*)-fenil-*N*-(8-quinolilsulfonil)metanimina **92a** (32.6 mg, 0.11 mmol) en THF a -20 °C durante 3 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 3:1), a **124** como un sólido blanco (47.2 mg, 80%, *sin/anti* = 88:12).

Pf = 85-87 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -44$ ($c = 0.9$, CH₂Cl₂), 97% *ee*.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.18 (dd, $J = 1.5, 4.2$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 1.1, 8.2$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.45-7.30 (m, 5H), 7.25 (dd, $J = 1.2, 7.2$ Hz, 2H), 7.17 (dd, $J = 2.4, 7.7$ Hz, 2H), 6.72-6.60 (m, 4H), 6.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 5.31 (dd, $J = 2.5, 9.2$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 1.39 (s, 9H).

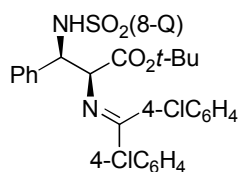
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 171.6, 168.0, 150.7, 143.4, 138.8, 138.1, 136.5, 135.7, 132.2, 130.6, 129.6, 128.8, 128.5, 128.3, 128.2, 128.0, 127.2, 127.1, 127.0, 126.9, 125.3, 121.8, 82.0, 70.2, 60.7, 27.8.

EM (FAB⁺): *m/e* 592.3 (M+H, 57), 297.1 (100), 284.2 (64), 128.1 (43), 73.0 (93).

EMAR (FAB⁺) (M⁺): Calculado para C₃₅H₃₃N₃O₄S: 591.2192. Encontrado: 591.2192.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 7/93, flujo 1.0 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R (*sin*): 29.2 min para (2*R*,3*S*)-**124** y 33.7 min para (2*S*,3*R*)-**124**. t_R (*anti*): 38.3 y 50.8 min.

(2*S*,3*R*)-2-[(Bis(4-clorofenil)metilenoamino)-3-fenil-3-[(8-quinolil)



sulfonilamino]propanoato de *tert*-butilo (127)

Siguiendo el procedimiento general, la reacción del *N*-[bis(4-clorofenil)metileno]glicinato de *tert*-butilo **48e** (36.4 mg, 0.1 mmol) con la (*E*)-fenil-*N*-(8-quinolilsulfonil)metanimina **92a** (32.6 mg, 0.11 mmol) en THF a -20 °C durante 3 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 3:1), a **127** como un sólido blanco (58.1 mg, 88%, *sin/anti* = 97:3).

Pf = 86-87 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -60$ ($c = 2.1$, CH_2Cl_2), 99% *ee*.

¹H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9.13 (dd, $J = 1.6, 4.3$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 1.2, 7.3$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 1.2, 8.4$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.59-7.52 (m, 3H), 7.37-7.31 (m, 3H), 7.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.83-6.76 (m, 1H), 6.66-6.62 (m, 4H), 6.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.31 (dd, $J = 2.9, 9.5$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 1.39 (s, 9H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 169.6, 167.6, 150.7, 143.4, 138.0, 137.9, 137.1, 136.9, 136.7, 134.8, 133.5, 132.4, 130.0, 129.7, 128.7, 128.6, 128.4, 127.3, 127.2, 127.1, 125.4, 121.9, 82.4, 70.5, 60.6, 27.9.

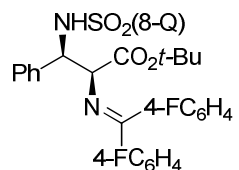
EM (FAB⁺): *m/e* 660.2 (M+H, 80), 297.1 (100), 352.1 (29), 297.1 (100), 91.1 (57), 73.0 (29).

EMAR (FAB⁺) (M⁺): Calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 659.1412. Encontrado: 659.1422.

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 63.63; H, 4.73; N, 6.36; S, 4.85. Encontrado: C, 63.33; H, 4.87; N, 6.13; S, 4.67.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R (*sin*): 25.9 min para (2*R*,3*S*)-**127** y 27.3 min para (2*S*,3*R*)-**127**. t_R (*anti*): 33.3 y 37.6 min.

(2*S*,3*R*)-2-[(Bis(4-fluorofenil)metilenoamino)-3-fenil-3-[(8-quinolil)



sulfonilamino]propanoato de *tert*-butilo (128)

Siguiendo el procedimiento general, la reacción del *N*-[bis(4-fluorofenil)metileno]glicinato de *tert*-butilo **48g** (33.1 mg, 0.1 mmol) con la (*E*)-fenil-*N*-(8-quinolilsulfonil)metanimina **92a** (32.6 mg, 0.11 mmol) en THF a -20 °C durante 3 h conduce,

tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 3:1), a **128** como un sólido amarillo claro (44.5 mg, 71%, *sin/anti* = 94:6).

Pf = 88-89 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -43$ ($c = 0.7$, CH₂Cl₂), 98% *ee*.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.13 (dd, $J = 1.2, 4.1$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 3H), 7.53 (dd, $J = 4.3, 8.3$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 7.6, 7.8$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 8.3, 8.7$ Hz, 2H), 6.89 (dd, $J = 8.2, 8.6$ Hz, 2H), 6.88-6.76 (m, 1H), 6.67-6.61 (m, 4H), 6.47-6.42 (m, 2H), 5.30 (dd, $J = 2.7, 9.2$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 1.38 (s, 9H).

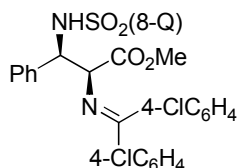
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 169.7, 167.7, 166.1, 164.2, 162.8, 160.9, 150.6, 143.4, 138.1, 138.0, 136.6, 135.0, 134.9, 132.3, 131.3, 131.2, 130.9, 130.8, 129.6, 129.1, 129.0, 128.6, 127.2, 127.1, 125.4, 121.9, 115.6, 115.3, 115.2, 115.0, 82.3, 70.3, 60.6, 27.8.

EM (FAB⁺): *m/e* 628.3 (M+H, 74), 320.2 (50), 297.1 (100), 73.0 (45), 57.1 (47).

EMAR (FAB⁺) (M⁺): Calculado para C₃₅H₃₁F₂N₃O₄S: 627.2003. Encontrado: 627.1994.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 10/90, flujo 1.0 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R (*sin*): 24.5 min para (2*R*,3*S*)-**128** y 28.9 min para (2*S*,3*R*)-**128**. t_R (*anti*): 33.8 y 49.5 min.

(2*S*,3*R*)-2-[(Bis(4-clorofenil)metilenoamino)-3-fenil-3-[(8-quinolil)sulfonilamino]propanoato de metilo (129)



sulfonilamino]propanoato de metilo (129)

Siguiendo el procedimiento general, la reacción del *N*-[bis(4-clorofenil)metileno]glicinato de metilo **48d** (32.2 mg, 0.1 mmol) con la (*E*)-fenil-*N*-(8-quinolilsulfonil)metanimina **92a** (32.6 mg, 0.11 mmol) en THF a -40 °C durante 5 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1), a **129** como un sólido blanco (45.7 mg, 74%, *sin/anti* = 95:5).

Pf = 89-91 °C.

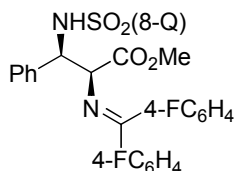
$[\alpha]_D^{20} = -45$ ($c = 0.7$, CH₂Cl₂), 99% *ee*.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.12 (dd, $J = 1.5, 4.2$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 1.4, 8.3$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.60-7.52 (m, 3H), 7.45 (dd, $J = 7.7, 7.9$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.96-6.89 (m, 1H), 6.85-6.78 (m, 4H), 6.30 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.37 (dd, $J = 2.4, 8.7$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.28 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 170.2, 168.9, 150.8, 143.3, 138.6, 137.9, 137.4, 136.7, 136.6, 134.9, 133.2, 132.4, 130.1, 129.7, 128.8, 128.6, 128.5, 128.4, 127.6, 127.3, 126.9, 125.5, 122.0, 69.9, 60.2, 52.1.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 15/85, flujo 1.0 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R (*sin*): 22.1 min para (2*S*,3*R*)-**129** y 25.9 min para (2*R*,3*S*)-**129**. t_R (*anti*): 27.9 y 41.5 min.

(2*S*,3*R*)-2-[(Bis(4-fluorofenil))metilenamino]-3-fenil-3-[(8-quinolil) sulfonilamino]propanoato de metilo (130**)**



Seguendo el procedimiento general, la reacción del *N*-[bis(4-fluorofenil)metilen]glicinato de metilo **48f** (28.9 mg, 0.1 mmol) con la (*E*)-fenil-*N*-(8-quinolilsulfonil)metanimina **92a** (32.6 mg, 0.11 mmol) en THF a -20 °C durante 2 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1), a **130** como un sólido amarillo claro (42.7 mg, 73%, *sin/anti* = 90:10).

Pf = 80-82 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -68$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2), 98% *ee*.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9.12 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.53 (dd, $J = 4.3, 8.2$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 7.8, 7.9$ Hz, 2H), 7.06 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.88-6.79 (m, 6H), 6.40-6.34 (m, 2H), 5.36 (dd, $J = 2.2, 8.5$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.27 (s, 3H).

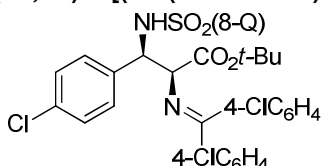
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 170.3, 169.1, 166.3, 164.2, 162.9, 160.9, 150.8, 143.3, 138.7, 138.0, 136.6, 134.8, 134.7, 132.4, 131.0, 130.9, 130.8, 129.7, 129.0, 128.9, 128.6, 127.6, 127.2, 126.9, 125.4, 122.0, 115.7, 115.4, 115.3, 115.0, 69.8, 60.2, 52.1.

EM (FAB⁺): m/e 586.2 (M+H, 100), 297.1 (78), 81.1 (52), 73.0 (84), 57.1 (96).

EMAR (FAB⁺) (M⁺): Calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 585.1534. Encontrado: 584.1530.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 15/85, flujo 1.0 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R (*sin*): 21.0 min para (2*S*,3*R*)-**130** y 25.5 min para (2*R*,3*S*)-**130**. t_R (*anti*): 26.0 y 40.3 min.

(2*S*,3*R*)-2-[(Bis(4-clorofenil))metilenamino]-3-(4-clorofenil)-3-[(8-quinolil) sulfonilamino]propanoato de *terc*-butilo (131**)**



Seguendo el procedimiento general, la reacción del *N*-[bis(4-clorofenil)metilen]glicinato de *terc*-butilo **48e** (36.4 mg, 0.1 mmol) con la (*E*)-4-clorofenil-*N*-(8-quinolilsulfonil)metanimina **92b** (36.4 mg, 0.11 mmol) en THF a -20 °C durante 1 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1), a **131** como un sólido blanco (59.1 mg, 85%, *sin/anti* = 95:5).

Pf = 110-111 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -48$ ($c = 0.7$, CH_2Cl_2), 99% *ee*.

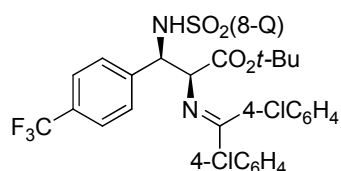
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.12 (dd, *J* = 1.7, 4.3 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 1.7, 8.4 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 1.3, 7.3 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 1.3, 8.3 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 3H), 7.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.65-6.57 (m, 4H), 6.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.27 (dd, *J* = 2.8, 9.4 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 169.9, 167.2, 150.6, 143.2, 137.7, 137.3, 136.8, 136.7, 136.6, 134.9, 133.3, 132.9, 132.4, 130.0, 129.9, 129.7, 128.8, 128.5, 128.4, 128.3, 127.2, 126.6, 125.4, 121.9, 82.6, 70.0, 59.9, 27.8.

Análisis elemental calculado para C₃₅H₃₀Cl₃N₃O₄S: C, 60.48; H, 4.35; N, 6.05; S, 4.61. Encontrado: C, 60.35; H, 4.45; N, 5.95; S, 4.59.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), *t_R* (*sin*): 25.8 min para (2*R*,3*S*)-**131** y 34.7 min para (2*S*,3*R*)-**131**. *t_R* (*anti*): 28.4 y 41.9 min.

(2*S*,3*R*)-2-[(Bis(4-clorofenil)metilenoamino)-3-[(8-quinolil)sulfonilamino]-3-[4-



(trifluorometil)fenil]-propanoato de *tert*-butilo (132)

Seguendo el procedimiento general, la reacción del *N*-[bis(4-clorofenil)metileno]glicinato de *tert*-butilo **48e** (36.4 mg, 0.1 mmol) con la (*E*)-4-(trifluorometil)fenil-*N*-(8-quinolilsulfonil)metanimina **92c** (40.1 mg, 0.11 mmol) en THF a -40 °C durante 1 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1), a **132** como un sólido blanco (59.0 mg, 81%, *sin/anti* = 99:1).

Pf = 190-192 °C (descomp.).

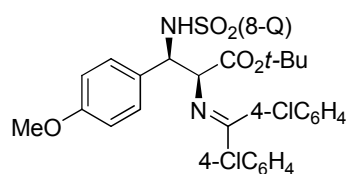
[α]_D²⁰ = -29 (*c* = 1.5, CH₂Cl₂), 99% *ee*.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.13 (dd, *J* = 1.7, 4.2 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 1.4, 8.4 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 1.2, 7.3 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 3H), 7.39-7.33 (m, 3H), 7.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.34 (dd, *J* = 2.7, 9.3 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 170.1, 167.1, 150.7, 143.2, 142.1, 137.7, 137.4, 136.8, 136.6, 135.1, 133.2, 132.6, 130.0, 129.8, 128.9, 128.6, 128.5, 128.4, 127.6, 125.4, 124.1, 124.0, 122.0, 82.8, 69.8, 60.1, 27.8.

EMAR (ESI⁺) (*M*⁺): Calculado para C₃₆H₃₀Cl₂F₃N₃O₄S: 727.1286. Encontrado: 727.1289.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min (λ = 254 nm), *t_R* (*sin*): 21.5 min para (2*R*,3*S*)-**132** y 28.6 min para (2*S*,3*R*)-**132**. *t_R* (*anti*): 19.0 y 36.7 min.

(2S,3R)-2-[(Bis(4-clorofenil)metileno)amino]-3-(4-metoxifenil)-3-[(8-quinolil)**sulfonilamino]propanoato de *tert*-butilo (133)**

Seguendo el procedimiento general, la reacción del *N*-[bis(4-clorofenil)metileno]glicinato de *tert*-butilo **48e** (36.4 mg, 0.1 mmol) con la (*E*)-4-metoxifenil-*N*-(8-quinolilsulfonyl)metanimina **92d** (35.9 mg, 0.11 mmol) en THF a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 3:1), a **133** como un sólido blanco (58.0 mg, 84%, *sin/anti* = 89:11).

Pf = 102-104 $^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -55 ($c = 1.0$, CH_2Cl_2), 98% *ee*.

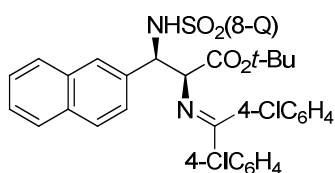
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9.11 (dd, $J = 1.5, 4.2$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J = 1.5, 8.3$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 1.1, 7.2$ Hz, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.61-7.50 (m, 4H), 7.37-7.31 (m, 3H), 7.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.55 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.49 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.11 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.22 (dd, $J = 2.7, 9.6$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 169.5, 167.6, 158.4, 150.6, 143.3, 138.0, 137.1, 136.9, 136.6, 134.8, 133.5, 132.2, 130.0, 129.9, 129.8, 129.6, 128.8, 128.6, 128.4, 128.3, 125.4, 121.9, 112.4, 82.3, 70.4, 60.1, 55.0, 27.8.

EMAR (ESI $^+$) (M^+): Calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 689.1518. Encontrado: 689.1513.

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 62.61; H, 4.82; N, 6.08; S, 4.64. Encontrado: C, 62.84; H, 4.94; N, 5.89; S, 4.56.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_{R} (*sin*): 34.8 min para (*2R,3S*)-**133** y 42.2 min para (*2S,3R*)-**133**. t_{R} (*anti*): 38.3 y 49.2 min.

(2S,3R)-2-[(Bis(4-clorofenil)metileno)amino]-3-(2-naftil)-3-[(8-quinolil)**sulfonilamino]propanoato de *tert*-butilo (134)**

Seguendo el procedimiento general, la reacción del *N*-[bis(4-clorofenil)metileno]glicinato de *tert*-butilo **48e** (36.4 mg, 0.1 mmol) con la (*E*)-2-naftil-*N*-(8-quinolilsulfonyl)metanimina **92e** (38.3 mg, 0.11 mmol) en THF a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 3:1), a **134** como un sólido amarillo claro (56.9 mg, 80%, *sin/anti* = 94:6).

Pf = 110-112 $^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -33 ($c = 0.6$, CH_2Cl_2), 98% *ee*.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9.18 (dd, $J = 1.7, 4.2$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 1.7, 8.3$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 1.2, 7.3$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.61-7.45 (m, 5H), 7.37-

7.20 (m, 4H), 7.11-7.01 (m, 6H), 6.75 (dd, $J = 1.5, 8.4$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.46 (dd, $J = 2.7, 9.6$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 1.44 (s, 9H).

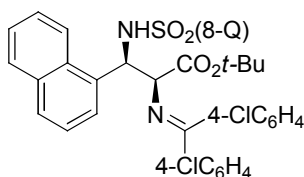
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 169.7, 167.6, 150.6, 143.3, 137.9, 137.2, 136.9, 136.7, 135.2, 134.8, 133.4, 132.2, 132.1, 130.0, 129.7, 128.7, 128.5, 128.4, 127.5, 127.1, 126.7, 126.6, 125.8, 125.7, 125.1, 124.9, 121.9, 82.6, 70.3, 60.8, 27.9.

EMAR (ESI^+) (M^+): Calculado para $\text{C}_{39}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 709.1569. Encontrado: 709.1575.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, *i*-PrOH/hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R (*sin*): 25.6 min para (2*R*,3*S*)-**134** y 32.0 min para (2*S*,3*R*)-**134**. t_R (*anti*): 22.6 y 35.5 min.

(2*S*,3*R*)-2-[(Bis(4-clorofenil))metilnamino]-3-(1-naftil)-3-[(8-quinolil)

sulfonilamino]propanoato de *tert*-butilo (135)



Seguendo el procedimiento general, la reacción del *N*-[bis(4-clorofenil)metilamino]glicinato de *tert*-butilo **48e** (36.4 mg, 0.1 mmol) con la (*E*)-1-naftil-*N*-(8-quinolilsulfonil)metanimina **92f** (38.3 mg, 0.11 mmol) en THF a -40 °C durante 3 h conduce, tras

cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1), a **135** como un sólido blanco (58.1 mg, 82%, *sin/anti* = 95:5).

Pf = 106-108 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -98$ ($c = 1.2$, CH_2Cl_2), 99% *ee*.

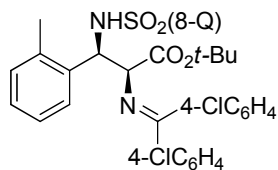
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9.10 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 1.2, 8.3$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.83-7.73 (m, 3H), 7.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.58-7.51 (m, 3H), 7.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.36-7.27 (m, 4H), 6.90-6.82 (m, 3H), 6.63 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.25 (dd, $J = 1.2, 8.6$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.16 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 1.30 (s, 9H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 169.8, 167.8, 150.7, 143.3, 138.2, 137.0, 136.9, 136.6, 134.4, 134.1, 133.3, 133.1, 132.3, 130.0, 129.8, 129.4, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 127.7, 126.4, 125.4, 125.3, 124.3, 124.0, 122.0, 121.9, 82.3, 69.0, 56.2, 27.8.

EMAR (ESI^+) (M^+): Calculado para $\text{C}_{39}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 709.1569. Encontrado: 709.1580.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, *i*-PrOH/hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R (*sin*): 30.1 min para (2*R*,3*S*)-**135** y 39.9 min para (2*S*,3*R*)-**135**. t_R (*anti*): 25.2 y 28.6 min.

(2*S*,3*R*)-2-[(Bis(4-clorofenil))metilnamino]-3-(2-metilfenil)-3-[(8-quinolil) sulfonilamino]propanoato de *terc*-butilo (136)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del *N*-[bis(4-clorofenil)metilén]glicinato de *terc*-butilo **48e** (36.4 mg, 0.1 mmol) con la (*E*)-2-metilfenil-*N*-(8-quinolilsulfonil)metanimina **92g** (34.1 mg, 0.11 mmol) en THF a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 5 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 3:1), a **136** como un sólido blanco (56.1 mg, 82%, *sin/anti* = 97:3).

Pf = 103-104 $^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -50$ ($c = 1.1$, CH_2Cl_2), 99% *ee*.

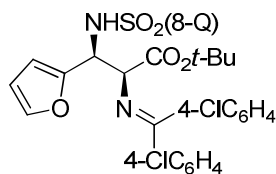
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9.13 (dd, $J = 1.7, 4.3$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 1.7, 8.3$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 1.3, 7.3$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 1.3, 8.3$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.59-7.50 (m, 3H), 7.37-7.31 (m, 3H), 7.17 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.81-6.76 (m, 1H), 6.68 (td, $J = 0.9, 7.3$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.13 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.66 (dd, $J = 2.8, 9.4$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 169.6, 167.7, 150.6, 150.5, 143.4, 138.1, 137.1, 136.9, 136.6, 136.1, 134.7, 134.6, 133.5, 132.3, 130.0, 129.8, 129.3, 128.6, 128.5, 128.3, 126.8, 126.6, 125.3, 124.3, 121.9, 82.2, 68.9, 56.3, 27.8, 18.8.

EMAR (ESI $^+$) (M^+): Calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 637.1569. Encontrado: 637.1571.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 10/90, flujo 1.0 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_{R} (*sin*): 15.0 min para (2*R*,3*S*)-**136** y 17.7 min para (2*S*,3*R*)-**136**. t_{R} (*anti*): 14.1 y 23.5 min.

(2*S*,3*S*)-2-[(Bis(4-clorofenil))metilnamino]-3-(2-furil)-3-[(8-quinolil) sulfonilamino]propanoato de *terc*-butilo (137)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del *N*-[bis(4-clorofenil)metilén]glicinato de *terc*-butilo **48e** (36.4 mg, 0.1 mmol) con la (*E*)-2-furil-*N*-(8-quinolilsulfonil)metanimina **92i** (33.4 mg, 0.11 mmol) en THF a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$

durante 1 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 3:1), a **137** como un sólido amarillo claro (53.8 mg, 80%, *sin/anti* = 90:10).

Pf = 99-101 $^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -77$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2), 99% *ee*.

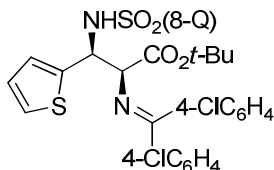
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9.08 (dd, $J = 1.6, 4.3$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 1.6, 7.4$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 1.0, 8.1$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 4H), 6.74 (d, $J = 8.3$ Hz,

2H), 6.48-6.46 (m, 1H), 5.61 (dd, $J = 1.8, 3.2$ Hz, 1H), 5.33 (dd, $J = 3.0, 10.0$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 1.43 (s, 9H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 169.7, 167.2, 151.2, 150.6, 143.3, 140.8, 137.5, 137.2, 137.0, 136.6, 135.0, 133.7, 132.4, 130.2, 129.7, 128.8, 128.5, 128.3, 125.4, 121.8, 109.5, 107.5, 82.6, 68.7, 54.4, 27.8.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, *i*-PrOH/hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 210$ nm), t_R (*sin*): 28.7 min para (2*R*,3*R*)-**137** y 33.1 min para (2*S*,3*S*)-**137**. t_R (*anti*): 28.2 y 42.0 min.

(2*S*,3*S*)-2-[(Bis(4-clorofenil)metilenamino)-3-[(8-quinolil)sulfonilamino]-3-(2-tienil)propanoato de *tert*-butilo (138)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del *N*-[bis(4-clorofenil)metilen]glicinato de *tert*-butilo **48e** (36.4 mg, 0.1 mmol) con la (*E*)-2-tienil-*N*-(8-quinolilsulfonil)metanimina **92j** (33.7 mg, 0.11 mmol) en

THF a -20 °C durante 2 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 3:1), a **138** como un sólido amarillo claro (55.4 mg, 83%, *sin/anti* = 90:10).

Pf = 104-106 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -110$ ($c = 1.7$, CH_2Cl_2), 99% *ee*.

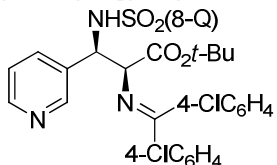
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9.13 (dd, $J = 1.5, 4.2$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 1.5, 8.2$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 1.1, 7.3$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 1.0, 8.2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.54 (dd, $J = 4.3, 8.4$ Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 3H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.49-6.45 (m, 2H), 6.29-6.24 (m, 1H), 5.60 (dd, $J = 2.2, 10.2$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 1.52 (s, 9H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 170.7, 167.2, 150.6, 143.2, 139.5, 137.6, 137.3, 136.9, 136.6, 135.0, 133.6, 132.6, 132.4, 130.3, 129.8, 128.8, 128.5, 128.4, 128.3, 127.0, 125.3, 125.2, 124.8, 121.8, 82.8, 69.8, 56.6, 27.9.

EMAR (ESI⁺) (M^+): Calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$: 665.0977. Encontrado: 665.0988.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, *i*-PrOH/hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R (*sin*): 30.0 min para (2*R*,3*R*)-**138** y 28.2 min para (2*S*,3*S*)-**138**. t_R (*anti*): 23.5 y 25.2 min.

(2*S*,3*R*)-2-[(Bis(4-clorofenil)metilenamino)-3-(3-piridil)-3-[(8-quinolil)sulfonilamino]propanoato de *tert*-butilo (139)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del *N*-[bis(4-clorofenil)metilen]glicinato de *tert*-butilo **48e** (36.4 mg, 0.1 mmol) con la (*E*)-3-piridil-*N*-(8-

quinolilsulfonil)metanimina **92k** (32.8 mg, 0.11 mmol) en THF a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1), a **139** como un sólido blanco (50.8 mg, 80%, *sin/anti* = 99:1).

Pf = 93-95 $^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -58$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2), 99% *ee*.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9.12 (dd, $J = 1.6, 4.3$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 1.7, 8.3$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 1.3, 7.1$ Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.85 (dd, $J = 1.3, 8.3$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.58-7.53 (m, 3H), 7.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.04 (dt, $J = 1.1, 8.0$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 4.8, 7.9$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.32 (dd, $J = 2.7, 9.3$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 1.39 (s, 9H).

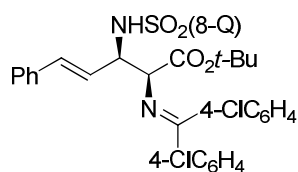
$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 170.4, 167.1, 150.8, 143.2, 148.7, 148.6, 143.1, 137.7, 137.5, 136.9, 136.6, 135.1, 134.6, 133.6, 133.3, 132.7, 130.0, 129.8, 129.0, 128.6, 128.5, 128.3, 125.5, 122.2, 122.0, 82.9, 69.9, 58.4, 27.8.

EMAR (ESI⁺) (M^+): Calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: 660.1365. Encontrado: 660.1369.

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: C, 61.72; H, 4.57; N, 8.47; S, 4.85. Encontrado: C, 61.72; H, 4.63; N, 8.43; S, 4.95.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 20/80, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_{R} (*sin*): 21.3 min para (2*R*,3*S*)-**139** y 23.6 min para (2*S*,3*R*)-**139**. t_{R} (*anti*): 16.4 y 31.3 min.

(2*S*,3*R*,4*E*)-2-[(Bis(4-clorofenil)metilenoamino]-5-fenil-3-[(8-quinolil)



sulfonilamino]pent-4-enoato de *terc*-butilo (**140**)

Siguiendo el procedimiento general, la reacción del *N*-[bis(4-clorofenil)metileno]glicinato de *terc*-butilo **48e** (36.4 mg, 0.1 mmol) con la (*E*)-3-fenil-*N*-(8-quinolilsulfonil)prop-2-en-1-imina **92i** (35.5 mg, 0.11 mmol) en THF a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 3:1), a **140** como un sólido amarillo (53.3 mg, 78%, *sin/anti* = 97:3).

Pf = 102-104 $^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -31$ ($c = 2.0$, CH_2Cl_2), 98% *ee*.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9.13 (dd, $J = 1.7, 4.3$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 1.3, 7.3$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 1.6, 8.3$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 1.3, 8.3$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.54 (dd, $J = 4.2, 8.2$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.37-7.27 (m, 5H), 7.09-6.98 (m, 3H), 6.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.46 (dd, $J = 1.3, 8.2$ Hz, 2H), 6.12 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 5.18 (dd, $J = 8.8, 15.8$ Hz, 1H), 4.73 (td, $J = 3.0, 9.0$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 1.48 (s, 9H).

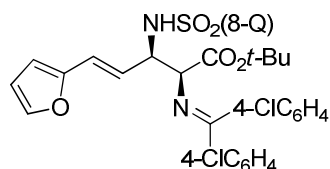
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 169.9, 167.6, 155.7, 143.3, 138.3, 137.2, 137.0, 136.8, 135.4, 135.0, 133.7, 132.7, 132.4, 130.2, 130.0, 128.9, 128.8, 128.7, 128.3, 128.0, 127.6, 125.8, 125.5, 124.6, 121.9, 82.5, 69.0, 59.6, 27.9.

EMAR (ESI^+) (M^+): Calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 685.1569. Encontrado: 685.1559.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R (*sin*): 25.9 min para (2*R*,3*S*)-**140** y 26.9 min para (2*S*,3*R*)-**140**. t_R (*anti*): 32.2 y 39.2 min.

(2*S*,3*R*,4*E*)-2-[(Bis(4-clorofenil))metilnamino]-5-(2-furil-3-[(8-quinolil)

sulfonilamino]pent-4-enoato de *tert*-butilo (141)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del *N*-[bis(4-clorofenil)metilnamino]glicinato de *tert*-butilo **48e** (36.4 mg, 0.1 mmol) con la (*E*)-3-(2-furil)-*N*-(8-quinolilsulfonil)prop-2-en-1-imina **92m** (34.3 mg, 0.11

mmol) en THF a -20 °C durante 2 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1), a **141** como un sólido amarillo (49.5 mg, 76%, *sin/anti* = 95:5).

Pf = 95-97 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -19$ ($c = 1.1$, CH_2Cl_2), 98% *ee*.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9.11 (dd, $J = 1.2, 4.3$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J = 1.1, 8.3$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.53 (dd, $J = 4.3, 8.4$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 4H), 7.28 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.18-6.14 (m, 1H), 5.96 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.67 (td, $J = 2.9, 9.7$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 1.46 (s, 9H).

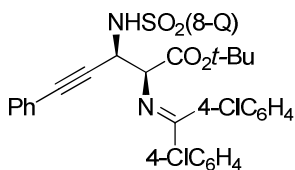
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 169.9, 167.5, 151.0, 150.7, 143.4, 141.5, 138.4, 137.2, 137.1, 136.6, 135.0, 133.7, 132.1, 130.2, 130.1, 128.9, 128.8, 128.7, 128.3, 125.3, 123.5, 121.9, 120.9, 111.0, 108.4, 82.5, 68.8, 59.5, 27.9.

EMAR (ESI^+) (M^+): Calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 675.1361. Encontrado: 675.1360.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min ($\lambda = 254$ nm), t_R (*sin*): 31.4 min para (2*R*,3*S*)-**141** y 33.6 min para (2*S*,3*R*)-**141**. t_R (*anti*): 40.5 y 47.6 min.

(2*S*,3*R*)-2-[(Bis(4-clorofenil))metilnamino]-5-fenil-3-[(8-quinolil)

sulfonilamino]pent-4-inoato de *tert*-butilo (142)



Sobre una mezcla del ligando Fesulphos **1a** (4.6 mg, 0.01 mmol), $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (3.8 mg, 0.01 mmol) y tamiz molecular 4Å (~100 mg) en CH_2Cl_2 (0.5 mL), bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente, se adicionan

sucesivamente una disolución de *N*-[bis(4-clorofenil)metilnamino]glicinato de *tert*-butilo

48e (36.4 mg, 0.1 mmol) en CH₂Cl₂ (0.5 mL), Et₃N (4 μL, 0.02 mmol), una disolución de 8-quinolilsulfonamida (31.2 mg, 0.15 mmol) en CH₂Cl₂ (1.0 mL) y 3-fenil-2-propinal (21 μL, 0.17 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 h, se filtra sobre *Celita*[®] y el filtrado se concentra a presión reducida. El crudo obtenido se analiza por ¹H RMN para determinar la relación diastereomérica y se purifica por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 3:1), para obtener **142** como un aceite incoloro (20.5 mg, 30%, *sin/anti* = 90:10).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -17$ ($c = 0.9$, CH₂Cl₂), 91% *ee*.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.09 (dd, $J = 1.7, 4.3$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J = 1.3, 7.3$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 1.6, 8.3$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 1.3, 8.2$ Hz, 1H), 7.68-7.58 (m, 3H), 7.54 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 4.3, 8.2$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H), 7.17-7.08 (m, 1H), 7.03-6.94 (m, 4H), 6.26 (dd, $J = 1.3, 8.4$ Hz, 2H), 5.05 (dd, $J = 2.9, 10.6$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 1.56 (s, 9H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 170.4, 166.9, 150.6, 143.9, 137.6, 137.5, 137.1, 136.6, 135.3, 133.8, 132.8, 131.0, 130.5, 130.3, 129.2, 129.0, 128.8, 128.3, 128.2, 127.6, 125.7, 121.8, 121.4, 85.6, 84.7, 82.9, 69.0, 49.8, 28.0.

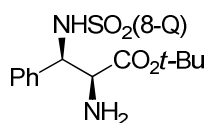
EM (FAB⁺) m/e 684.1 (M+H, 4), 91.1 (17), 73.2 (100).

EMAR (ESI⁺) (M⁺): Calculado para C₃₇H₃₁Cl₂N₃O₄S: 683.1412. Encontrado: 683.1406.

HPLC: Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH/hexano 10/90, flujo 0.7 mL/min (□ = 254 nm), t_{R} (*sin*): 20.1 min para (2*S*,3*R*)-**142** y 22.9 min para (2*R*,3*S*)-**142**.

5.5.7 Desprotección selectiva y correlación química

(2*S*,3*R*)-2-Amino-3-fenil-3-[(8-quinolil)sulfonilamino]propanoato de *terc*-butilo (**143**)



Sobre una disolución del aducto Mannich **127** (20.2 mg, 0.03 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) se añade una disolución acuosa de HCl al 10% (1 mL) y se agita durante 2 h a temperatura ambiente.

Se separan las fases y se descarta la fase orgánica. A la fase acuosa se le añaden sucesivamente CH₂Cl₂ (3 mL) y, gota a gota, una disolución acuosa de NaOH al 10% hasta alcanzar pH ≈ 11 (3 mL). Se separan las fases y la fase orgánica se extrae con CH₂Cl₂ (3x3 mL). El conjunto de fases orgánicas se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca con MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida, para obtener el diaminoéster **143** como un aceite incoloro (13.1 mg, >99%).

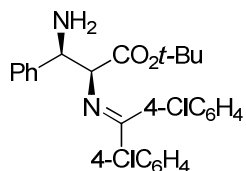
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +98$ ($c = 1.4$, CH₂Cl₂).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.97 (dd, $J = 1.7, 4.3$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J = 1.1, 7.3$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 1.6, 8.3$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 1.1, 8.3$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 4.3, 8.3$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.05 (sa, 1H), 6.82-6.74 (m, 3H), 6.72-6.65 (m, 2H), 4.63 (sa, 1H), 3.59 (sa, 1H), 1.67 (sa, 2H), 1.29 (s, 9H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 170.1, 150.8, 143.1, 137.3, 137.2, 136.5, 132.7, 130.3, 128.5, 127.3, 127.2, 127.0, 125.3, 121.9, 82.0, 62.1, 59.8, 27.7.

EMAR (FAB⁺) (M^+): Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 427.1566. Encontrado: 427.1561.

(2*S*,3*R*)-3-Amino-2-[(bis(4-clorofenil)metilenoamino)-3-fenilpropanoato de *tert*-butilo (144)



Sobre una suspensión de virutas de $\text{Mg}(0)$ (11.1 mg, 0.45 mmol) en MeOH (2 mL) se añade una disolución del aducto Mannich **127** (30.0 mg, 0.45 mmol) en MeOH (1 mL) y la mezcla de reacción se introduce en un baño de ultrasonido durante 3 h. Transcurrido este tiempo, se añade una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 mL), se separan las fases y la fase orgánica se extrae con CH_2Cl_2 (3x3 mL). El conjunto de fases orgánicas se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl , se seca con MgSO_4 , se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna (hexano/ AcOEt 1:3) para obtener el diaminoéster **144** como un aceite amarillo (15.3 mg, 72%).

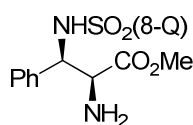
$[\alpha]_D^{20} = -19$ ($c = 0.9$, CH_2Cl_2).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.31 (s, 5H), 7.24-7.20 (m, 8H), 4.63 (sa, 1H), 4.13 (sa, 1H), 1.93 (sa, 2H), 1.27 (s, 9H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 169.6, 167.6, 150.7, 140.5, 136.7, 133.2, 133.0, 128.8, 128.7, 128.6, 128.2, 127.7, 127.3, 127.1, 125.4, 121.9, 81.6, 66.1, 58.7, 27.8.

EMAR (FAB⁺) (M^+): Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$: 468.1371. Encontrado: 468.1364.

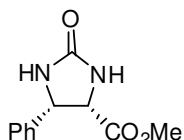
(2*S*,3*R*)-2-Amino-3-fenil-3-[(8-quinolil)sulfonilamino]propanoato de metilo (147)



Sobre una disolución del aducto Mannich **121** (50.2 mg, 0,08 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) se añade una disolución acuosa de HCl al 10% (2 mL) y se agita durante 2 h a temperatura ambiente. Se separan las fases y se descarta la fase orgánica. A la fase acuosa se le añaden sucesivamente CH_2Cl_2 (3 mL) y, gota a gota, una disolución acuosa de NaOH al 10% hasta alcanzar $\text{pH} \approx 11$ (3 mL). Se separan las fases y la fase orgánica se extrae con CH_2Cl_2 (3x3 mL). El conjunto de fases orgánicas se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl , se seca con MgSO_4 , se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida, para obtener el diaminoéster **147** como un aceite incoloro (31.1 mg, >99%).

$[\alpha]_D^{20} = +42$ ($c = 0.7$, CH_2Cl_2).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.99 (dd, $J = 1.7, 4.3$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 1.5, 8.3$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.51-7.46 (m, 2H), 6.94-6.80 (m, 4H), 4.82-4.76 (m, 1H), 3.73 (sa, 1H), 3.43 (s, 3H).

(4S,5S)-5-Fenil-4-metoxicarbonil-2-imidazolidinona (*cis*-146)²⁸²

Sobre una disolución del ligando Fesulphos **1a** (12.9 mg, 0.028 mmol) y $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (10.4 mg, 0.028 mmol) en THF (1.0 mL), bajo atmósfera inerte y a $-40\text{ }^\circ\text{C}$, se adicionan sucesivamente una disolución del (*E*)-*N*-(benciliden)glicinato de metilo **5a** (100.0 mg, 0.56 mmol) en THF (1.0 mL), Et_3N (11 μL , 0,056 mmol) y una disolución de (*E*)-fenil-*N*-(8-quinolilsulfonil)metanimina **92a** (182.3 mg, 0.62 mmol) en THF (2.0 mL). La mezcla de reacción se agita a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ durante 5 h, se añade una disolución acuosa de HCl al 10% (3 mL) y se deja alcanzar temperatura ambiente. Se extrae con CH_2Cl_2 (3 mL), se separan las fases y se descarta la fase orgánica. A la fase acuosa se le añaden sucesivamente CH_2Cl_2 (5 mL) y, gota a gota, una disolución acuosa de NaOH al 10% hasta alcanzar $\text{pH} \approx 11$ (3 mL). Se separan las fases y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3x5 mL). El conjunto de la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca con MgSO_4 , se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida, para obtener el diaminoéster **145** como un sólido blanco (154.4 mg, 71%).

Sobre una disolución de **145** (100.0 mg, 0.26 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL), bajo atmósfera inerte y a $0\text{ }^\circ\text{C}$, se añade una disolución de trifosgeno (77 mg, 0.26 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL). La mezcla de reacción se deja alcanzar temperatura ambiente y se agita durante 2 h. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se redissuelve en MeOH (1 mL), se añade gota a gota sobre una suspensión de virutas de Mg (63.2 mg, 2.6 mmol) en MeOH (5 mL) y se introduce en un baño de ultrasonidos durante 2 h. Transcurrido este tiempo, se añade una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (3 mL), se separan las fases y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3x5 mL). El conjunto de la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca con MgSO_4 , se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se recristaliza con AcOEt para obtener *cis*-**146** como un sólido blanco (37.8 mg, 66%, 2 etapas).

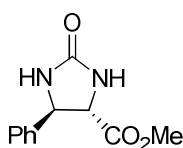
Pf = $204\text{-}206\text{ }^\circ\text{C}$ (descomp.).

$[\alpha]_D^{20} = +69$ ($c = 0.7$, MeOH). *Lit.*²⁸² $[\alpha]_D^{20} = +123$ ($c = 1.0$, MeOH).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 7.36-7.29 (m, 5H), 5.21 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.16 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CD_3OD): δ 171.9, 166.1, 138.9, 129.6, 129.4, 128.4, 61.7, 60.1, 52.1.

282. Lee, S. H.; Yoon, J.; Chung, S. H.; Lee, Y. S. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 2139.

(4*R*,5*S*)-5-Fenil-4-metoxicarbonil-2-imidazolidinona (*trans*-146)²⁸²

Sobre una disolución de **147** (31.1 mg, 0.08 mmol), bajo atmósfera inerte y enfriada a 0 °C, en CH₂Cl₂ (0.5 mL) se añade una disolución de trifosgeno (23.7 mg, 0.08 mmol) en CH₂Cl₂ (0.5 mL). La mezcla de reacción se deja alcanzar temperatura ambiente y se agita durante 2 h. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se redissuelve en MeOH (1 mL) y se añade gota a gota sobre una suspensión de virutas de Mg (19.4 mg, 0.8 mmol) en MeOH (1 mL). La mezcla se introduce en un baño de ultrasonidos y se mantiene bajo sonicación durante 2 h. Transcurrido este tiempo, se añade una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 mL), se separan las fases y la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3x3 mL). El conjunto de la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca con MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía preparativa (hexano/AcOEt 1:5) para obtener *trans*-**146** como un sólido blanco (10.4 mg, 59%, 2 etapas).

Pf = 206-208 °C (descomp.).

[α]_D²⁰ = +89 (*c* = 0.5, MeOH). *Lit.*²⁸² **[α]_D²⁰** = -102 (*c* = 1.0, MeOH).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7.43-7.32 (m, 5H), 4.88 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H).

282. Lee, S. H.; Yoon, J.; Chung, S. H.; Lee, Y. S. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 2139.

ANEXO I:
PUBLICACIONES

Hasta el momento de redactar esta memoria, los resultados aquí descritos han dado lugar a las siguientes publicaciones:

- **“Direct Mannich Reaction of Glycinate Schiff bases with *N*-(8-Quinoly)sulfonyl Imines: A Catalytic Asymmetric Approach to *anti*- α,β -Diamino Esters”**
Jorge Hernández-Toribio, Ramón Gómez Arrayás, Juan C. Carretero.
J. Am. Chem. Soc. **2008**, *130*, 16150.
- **“Catalytic Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides with α,β -Unsaturated Ketones”**
Jorge Hernández-Toribio, Belén Martín-Matute, Ramón Gómez Arrayás, Juan C. Carretero.
Org. Lett. **2009**, *11*, 393.
- **“Substrate-Controlled Diastereoselectivity Switch in Catalytic Asymmetric Direct Mannich Reaction of Glycine derivatives with Imines: From *anti*- to *syn*- α,β -Diamino Acids”**
Jorge Hernández-Toribio, Ramón Gómez Arrayás, Juan C. Carretero.
Chem. Eur. J. **2010**, *16*, 1153.
- **“Enantiocontrolled Synthesis of β -Branched α -Amino Acids via Cu^{I} -Catalyzed 1,4-Addition of Glycinate Imines to β -Substituted *gem*-Diactivated Olefins”**
Jorge Hernández-Toribio, Ramón Gómez Arrayás, Juan C. Carretero.
Angew. Chem. Int. Ed.
Enviada para su publicación