



**Facultad de Ciencias**

**Departamento de Química Orgánica**

**NUEVAS ESTRATEGIAS EN LA CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR  
CATALÍTICA ASIMÉTRICA: IMINAS FLUORADAS,  
CICLOPROPANOS ACTIVADOS Y CICLOALQUENONAS  
TENSIONADAS**

**Alberto Ponce García**

Directores: Dr. Juan Carlos Carretero González

Catedrático (UAM)

Dr. Javier Adrio Sevilla

Profesor Titular (UAM)

Madrid, 2017

## RESUMEN DE LA TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR EL DOCTORANDO: D. ALBERTO PONCE GARCÍA

### TÍTULO DE LA TESIS: NUEVAS ESTRATEGIAS EN LA CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA: IMINAS FLUORADAS, CICLOPROPANOS ACTIVADOS Y CICLOALQUENONAS TENSIONADAS

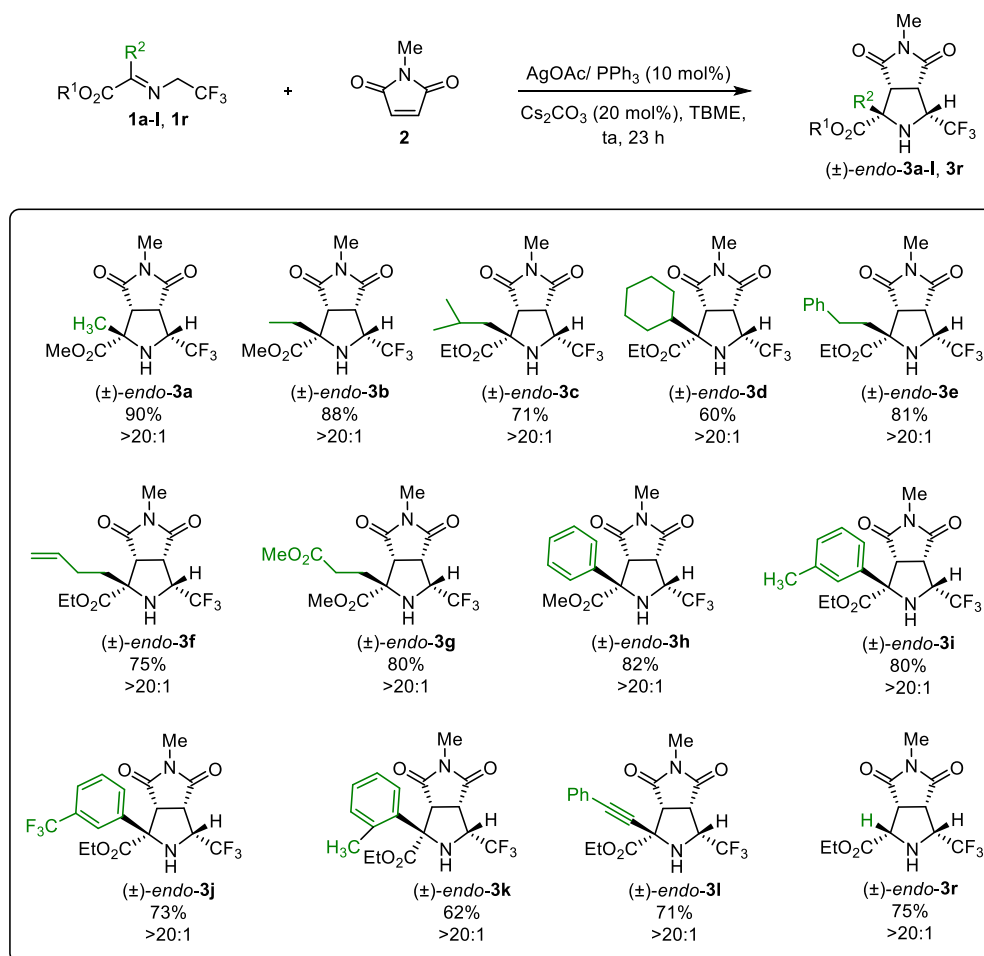
La utilización de metales de transición en Síntesis Orgánica ha experimentado un crecimiento espectacular en las últimas décadas, permitiendo el acceso directo a compuestos difícilmente accesibles por vías convencionales. En particular, las reacciones de cicloadición constituyen un área en constante crecimiento no solo en el ámbito académico sino también en la industria farmacéutica y en ciencia de los materiales. Frecuentemente estas reacciones no requieren reactivos adicionales y generan muy pocos productos secundarios, siendo en consecuencia ideales en términos de eficiencia sintética y economía de átomos. En los últimos años se han aplicado a la síntesis de moléculas cada vez más complejas, constituyendo una alternativa muy eficaz para la obtención de productos muy funcionalizados. En este contexto se enmarca el trabajo realizado a lo largo de esta beca, el cual se encuentra de acuerdo con el programa formativo previsto ya que ha dado lugar a tres líneas de investigación independientes; a) *Reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre  $\alpha$ -trifluorometilimas y dipolarófilos activados*, b) *Reacción de cicloadición [8+3] entre troponas y ciclopropanos activados* y c) *Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y enonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas tensionadas*. A continuación se recoge un breve resumen de los resultados más relevantes obtenidos durante este periodo.

#### **a) *Reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre $\alpha$ -trifluorometilimas y dipolarófilos activados:***

La reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino y olefinas activadas es un método muy convergente para la síntesis de pirrolidinas, unidad estructural presente en una gran variedad de productos naturales y biológicamente activos. A pesar de los grandes avances realizados en los últimos años, esta reacción sigue presentando limitaciones tanto en el dipolo como en el dipolarófilo. En lo que respecta al dipolo, la mayoría de los ejemplos descritos emplean derivados de  $\alpha$ -iminoésteres como precursores de iluros de azometino.

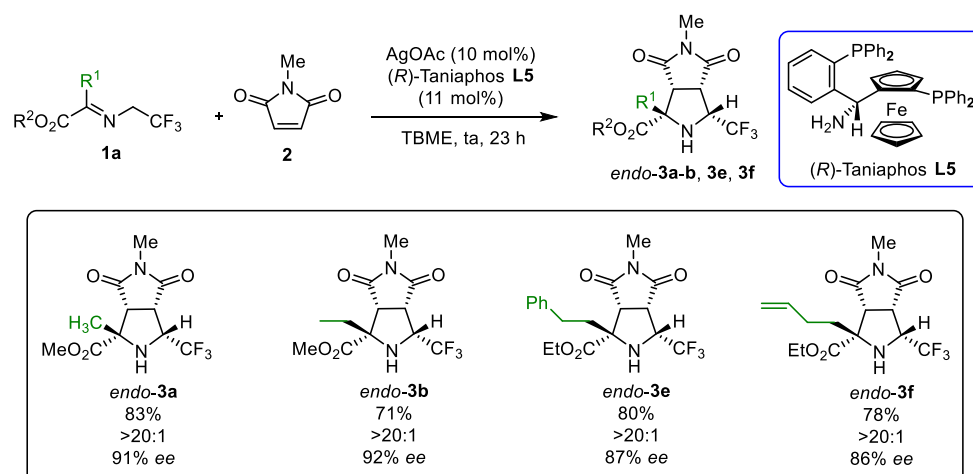
Las trifluorometilpirrolidinas presentan un gran interés desde el punto de vista biológico, ya que se han descrito numerosos métodos donde la introducción del grupo trifluorometilo en una determinada molécula provoca un aumento de su estabilidad y de la actividad biológica. Por lo tanto sería de gran interés poner a punto un método directo de preparación de trifluorometilpirrolidinas.

En este contexto, durante la realización de la presente Tesis Doctoral se ha realizado un exhaustivo estudio de la reacción 1,3 dipolar entre  $\alpha$ -trifluorometilimas y olefinas activadas. Tras un amplio estudio de las condiciones de reacción se determinó que el empleo de la sal de AgOAc en combinación con el ligando PPh<sub>3</sub> conducía a las pirrolidinas deseadas con excelente rendimiento y diastereoselectividad (Esquema 1).



Esquema 1

Finalmente, también se ha llevado a cabo el desarrollo de la variante catalítica simétrica de este proceso. El empleo del sistema catalítico  $\text{AgOAc}/(R)$ -Taniaphos proporcionó excelentes niveles de enantioselectividad en la reacción de  $\alpha$ -trifluorometiliminas y *N*-metilmaleimida (Esquema 2).



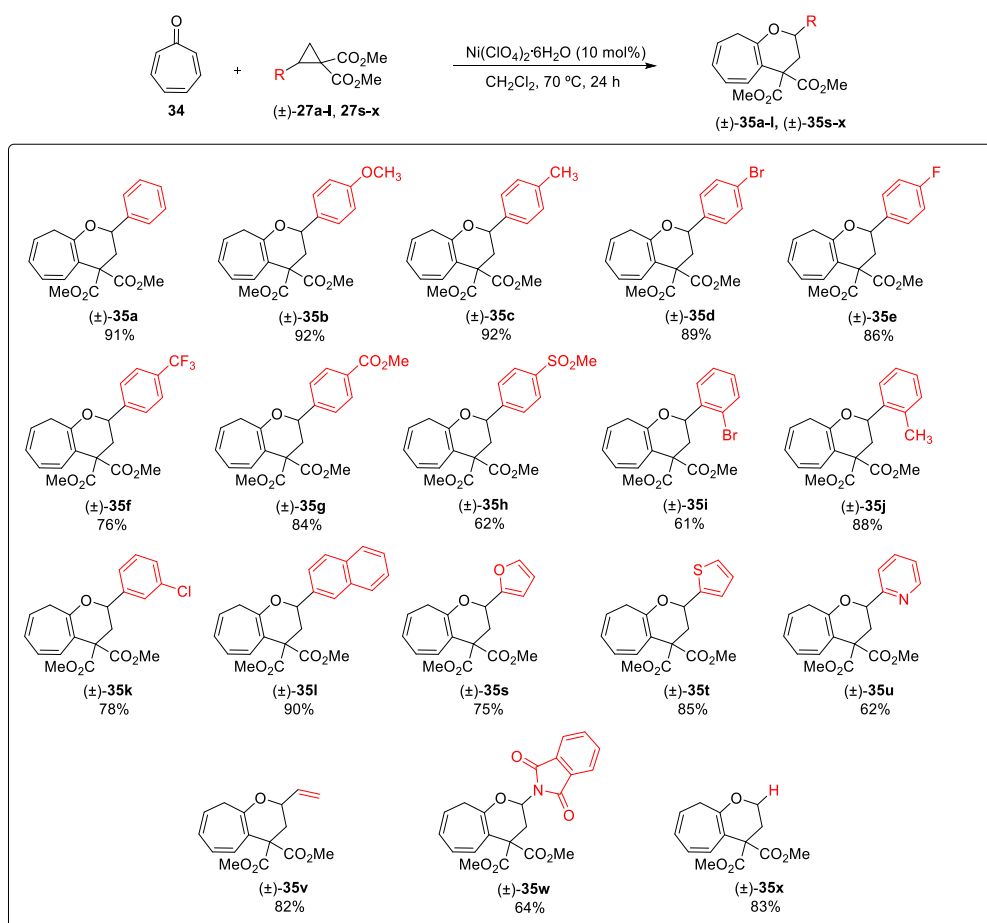
Esquema 2

## b) Reacción de cicloadición [8+3] entre troponas y ciclopropanos activados

La química de la tropona y sus derivados ha atraído la atención de numerosos grupos de investigación en los últimos años, tanto desde un punto de vista teórico como experimental. Así mismo, la presencia del esqueleto de tropona en la estructura de numerosos productos naturales ha estimulado el estudio exhaustivo de su reactividad, especialmente en lo que respecta a su participación en procesos de cicloadición de alto orden. Ejemplos de cicloadiciones [6+4], [4+2], [8+2], [6+3] han sido publicados en los últimos años.

En nuestro grupo de investigación nos planteamos el estudio del proceso de cicloadición entre troponas y ciclopropanos dador-aceptores, del que no existían precedentes descritos en la bibliografía. Tras evaluar una amplia variedad de ácidos de Lewis y disolventes, a diferentes temperaturas, los mejores resultados se obtuvieron al utilizar una cantidad catalítica de  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , generándose únicamente el producto de cicloadición [8+3] con conversión completa y excelente diastereoselectividad.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, se pasó a estudiar el alcance estructural del proceso con respecto a la sustitución en el ciclopropano. Sustituyentes de diferente naturaleza estérica y electrónica en el anillo aromático se mostraron compatibles con las condiciones previamente optimizadas. Así mismo, sustituyentes de naturaleza heteroaromática dieron lugar a los correspondientes aductos con buenos rendimientos (Esquema 3).



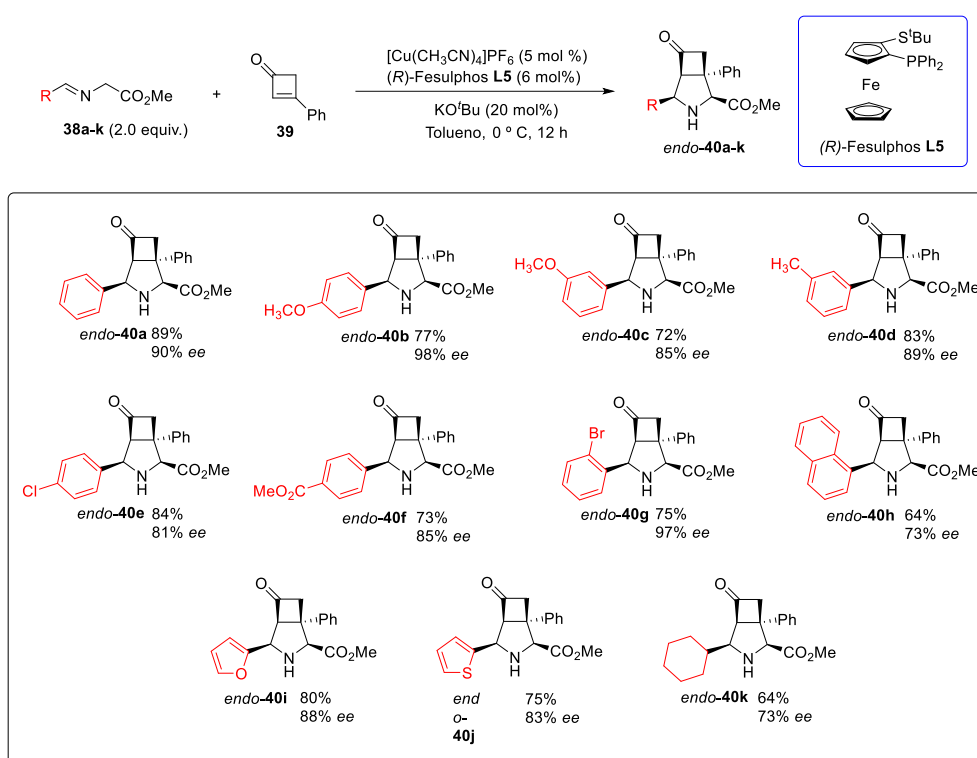
Esquema 3



### c) Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y enonas $\alpha,\beta$ -insaturadas tensionadas:

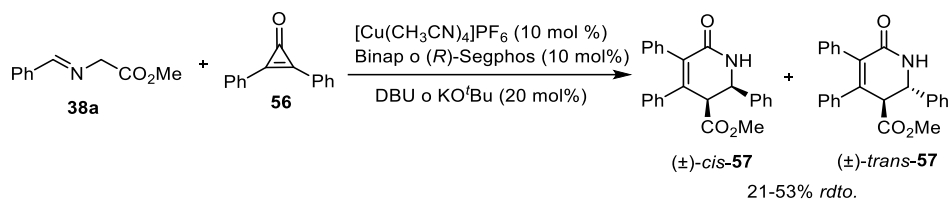
El empleo de olefinas  $\alpha,\beta$ -insaturadas tensionadas en reacciones de cicloadición, como las ciclobutenonas y ciclopropenonas, ha sido ampliamente estudiado. Por el contrario, hasta el inicio de este trabajo no se conocían precedentes sobre su empleo en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar con  $\alpha$ -iminoésteres como precursores de iluros de azometino.

En primer lugar se exploró la cicloadición 1,3-dipolar entre  $\alpha$ -iminoésteres y ciclobutenonas  $\beta$ -sustituidas, empleando el sistema catalítico Cu<sup>I</sup>/(R)-Fesulphos, que ya había proporcionado excelentes resultados en otros procesos similares llevados a cabo en nuestro grupo de investigación. Esta metodología pudo extenderse al empleo de  $\alpha$ -iminoésteres con un diferente patrón de sustitución, obteniéndose los correspondientes azabicyclo [3.2.0]heptanos con buenos resultados (Esquema 4).



Esquema 4

La participación de ciclopropenonas en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar también ha podido ser estudiado en la recta final de esta beca. Así, se ha podido explorar la cicloadición [3+3] entre difenilciclopropenona y  $\alpha$ -iminoésteres, catalizada por el sistema catalítico Cu<sup>I</sup>/(R)-Segphos, dando lugar a productos de reacción no esperados (Esquema 5). De esta manera, estos resultados constituyen el punto de partida para el desarrollo de nuevos métodos de cicloadición de alto orden de los que existen menos precedentes.



### Esquema 5

Hasta el momento, los resultados recogidos en esta memoria han dado lugar a las siguientes publicaciones científicas en revistas de alto índice de impacto:

- Ni-Catalyzed [8+3] cycloaddition of tropones with 1,1-cyclopropanediester: R. Tejero, A. Ponce, J. Adrio and Juan C. Carretero, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 10406.
- Stereoselective Ag-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition of Activated Trifluoromethyl-Substituted Azomethine Ylides: A. Ponce, I. Alonso, J. Adrio, and Juan C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 4952.

Así mismo, los resultados anteriores se han presentado en diferentes congresos Internacionales:

- XXXIV Reunión Bienal de la Real Sociedad Española de Química, "Química para un futuro común". Santander, 15 a 18 de Septiembre de 2013. Contribución con un póster ("Cicloadición [8+3] catalizada por níquel entre troponas y ciclopropanos activados").
- XXVI Reunión Bienal de Química Orgánica. Punta Umbría, Huelva, 14 a 17 de Junio de 2016. Contribución con un póster y charla "Flash" ("Stereoselective Ag-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition of Activated Trifluoromethyl-Substituted Azomethine Ylides").
- XI Spanish-Italian Symposium on Organic Chemistry (SISOC XI). San Sebastián, Guipúzcoa, 13 a 15 de Julio de 2016. Contribución titulada "Stereoselective Ag-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition of Activated Trifluoromethyl-Substituted Azomethine Ylides".

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

La financiación de este trabajo ha provenido del Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO, CTQ2012-35790 y MINECO/FEDER, CTQ2015-66954P) y de 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 (FPU12/03191) del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte (Mayo de 2013 a Abril de 2017)

## ABREVIATURAS EMPLEADAS

Para esta memoria se han utilizado las abreviaturas y acrónimos comunes en química orgánica y organometálica siguiendo las recomendaciones de *Guidelines for Authors J. Org. Chem.* **2007**, 72, 13A.

AL:	Ácido de Lewis
AL*:	Ácido de Lewis quirál
Binap:	2,3'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
BOX:	Bisoxazolina
Cat:	Catalizador
Cbz:	Carbobenciloxi
Cy:	Ciclohexilo
DBU:	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
Difluorophos:	5,5'-Bis(difenilfosfino)-2,2,2',2'-tetrafluoro-4,4'-bi-1,3-benzodioxol
DIPEA:	Diisopropiletilamina
DMF:	Dimetilformamida
DMSO:	Dimetil sulfóxido
dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
DuPhos:	1,2-bis(fosfolano)benceno
E <sup>+</sup> :	Electrófilo
<i>ed</i> :	Exceso diastereomérico
<i>ee</i> :	Exceso enantiomérico
Equiv:	Equivalente(s)
ES:	Electrospray
EWG:	Grupo atractor de electrones
Fesulphos:	Sulfenilfosfinoferroceno

( <i>R</i> )-BTFM-Garphos:	2,2'-Bis[bis(3,5-trifluorometilfenil)fosfino]-4,4',6,6'-tetrametoxibifenil
HPLC:	Cromatografía líquida de alta presión
HMDS:	Hexametildisilazano
IE:	Impacto electrónico
Josiphos:	2-(Difenilfosfino)ferroceniletildiciclohexilfosfina
L*:	Ligando quiral
LDA:	Diisopropilamiduro de litio
Mandiphos:	1,1'-Bis[( <i>R</i> )- $\alpha$ -(dimetilamino)bencil]-2,2'-bis(difenilfosfino)ferroceno
MeOBiPhep:	2,2'-Bis(difenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenil
ML*:	Complejo metálico quiral
MS:	Tamiz molecular
Naft. :	Naftilo
nOe:	Efecto nuclear Overhauser
Nu:	Nucleófilo
PHOX:	Fosfinooxazolina
Py:	Piridina
PyBOX:	2,6-Bisoxazolinpiridina
Rdto:	Rendimiento
RMN:	Resonancia magnética nuclear
( <i>R</i> )- Segphos:	( <i>R</i> )-(4,4'-Bis-1,3-benzodioxol)-5,5'-diil-bis(difenilfosfina)
( <i>R</i> )-DM-Segphos:	( <i>R</i> )-5,5'-Bis[di(3,5-di-metilfenil)fosfino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxolo
( <i>R</i> )-DTBM-Segphos:	( <i>R</i> )-5,5'-Bis[di(3,5-di- <i>terc</i> -butil-4-metoxifenil)fosfino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxolo
ta:	Temperatura ambiente

Taniaphos:	1-[( <i>R</i> )-(Dimetilamino)[2-(difenilfosfino)fenil]metil]-2-(difenilfosfino)ferroceno
<sup>t</sup> Bu:	terc-butil
TCF:	TioclickFerrophos
TFA:	Ácido trifluoroacético
THF:	Tetrahidrofurano
TMEDA:	<i>N,N,N',N'</i> -Tetrametiletildiamina
TMS:	Trimetilsililo
Tol:	Tolilo
Tol-Binap:	2,2'-Bis-(di- <i>p</i> -tolilfosfino)-1,1'-binaftil
Walphos:	2-[2-(Difenilfosfino)fenil]ferroceniletildifenilfosfino

## INDICE

<b>1. CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE ILUROS DE AZOMETINO: ANTECEDENTES DEL GRUPO Y OBJETIVOS</b>	<b>1</b>
1.1 IMPORTANCIA DE LA CATÁLISIS ASIMÉTRICA	3
1.2 CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR EN CATÁLISIS ASIMÉTRICA	5
1.3 CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE ILUROS DE AZOMETINO CATALIZADA POR ÁCIDOS DE LEWIS	8
1.4 ANTECEDENTES DEL GRUPO INVESTIGADOR EN LA CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE ILUROS DE AZOMETINO	14
1.5 UTILIZACIÓN DE OTROS TIPOS DE DIPOLO Y CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR DE ALTO ORDEN	27
1.6 OBJETIVOS GENERALES DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL	31
<b>2. ILUROS DE AZOMETINO TRIFLUOROMETILADOS EN REACCIONES DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA</b>	<b>35</b>
2.1 PROPIEDADES E INTERÉS DE LAS PIRROLIDINAS FLUORADAS	37
2.2 PREPARACIÓN DE PIRROLIDINAS TRIFLUOROMETILADAS MEDIANTE REACCIÓN DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR	38
2.3 GENERACIÓN DE ILUROS DE AZOMETINO	44
2.4 PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS	48
2.5 REACCIÓN DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR DE $\alpha$ -TRIFLUOROMETILIMINAS	52
2.5.1. Síntesis de las iminas fluoradas de partida	52
2.5.2. Reacción modelo. Optimización de las condiciones de reacción	55
2.5.3. Alcance estructural de la reacción. Sustitución en la $\alpha$ -trifluorometilimina	58
2.5.4. Alcance estructural de la reacción con respecto al dipolarófilo	65
2.5.5. Transformaciones de los cicloaductos obtenidos	67

2.5.6. Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de $\alpha$ -trifluorometiliminas	68
2.5.7. Sustitución en el $\alpha$ -trifluorometiliminoéster	72
2.5.8. Sustitución en el dipolarófilo	73
2.6 ASIGNACIÓN CONFIGURACIONAL	74
2.6.1. Iminas fluoradas	74
2.6.2. Cicloadición con <i>N</i> -metilmaleimida	75
2.6.3. Cicloadición con dipolarófilos acíclicos	77
2.7 ESTUDIO TEÓRICO Y PROPUESTA MECANÍSTICA	81
2.8 CONCLUSIONES	88
<b>3. CICLOADICIÓN [8+3] ENTRE TROPONAS Y CICLOPROPANOS ACTIVADOS CATALIZADA POR NÍQUEL</b>	<b>93</b>
3.1 TROPONAS EN REACCIONES DE CICLOADICIÓN DE ALTO ORDEN	95
3.2 CICLOPROPANOS DADOR-ACEPTOR EN REACCIONES DE CICLOADICIÓN	101
3.3 PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS	106
3.4 REACCIÓN DE CICLOADICIÓN [8+3] ENTRE TROPONAS Y 1,1-CICLOPROPANODIÉSTERES	107
3.4.1. Síntesis de los 1,1-ciclopropanodiésteres de partida	107
3.4.2. Reacción modelo. Optimización de las condiciones de reacción	113
3.4.3. Alcance estructural de la reacción entre troponas y 1,1-ciclopropanodiésteres	114
3.4.4. Reacción de cicloadición [8+3] catalítica asimétrica entre troponas y 1,1-ciclopropanodiésteres	118
3.4.5. Sustitución en el 1,1-ciclopropanodiéster	120
3.5 INTERPRETACIÓN MECANÍSTICA	121
3.6 CONCLUSIONES	126



<b>4. CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA ENTRE ILUROS DE AZOMETINO Y ENONAS <math>\alpha,\beta</math>-INSATURADAS TENSIONADAS</b>	<b>129</b>
4.1 ENONAS $\alpha,\beta$ -INSATURADAS EN LA REACCIÓN DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA	131
4.2 CICLOBUTENONAS Y CICLOPROPENONAS EN REACCIONES DE CICLOADICIÓN	134
4.2.1. Ciclobutenonas en reacciones de cicloadición	134
4.2.2. Ciclopropenonas en reacciones de cicloadición	141
4.3 PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS	145
4.4 REACCIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE CICLOBUTENONAS $\beta$ -SUSTITUIDAS	147
4.4.1. Síntesis de los $\alpha$ -iminoésteres de partida	147
4.4.2. Síntesis de la 3-fenilciclobutenona ( <b>39</b> )	148
4.4.3. Reacción modelo. Optimización de las condiciones de reacción	149
4.4.4. Alcance estructural de la reacción. Sustitución en el $\alpha$ -iminoéster	153
4.4.5. Interpretación mecanística	156
4.4.6. Transformaciones de los cicloaductos obtenidos	161
4.5 REACCIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE CICLOPROPENONAS	169
4.5.1. Reacción modelo. Optimización de las condiciones de reacción	169
4.5.2. Asignación configuracional	172
4.5.3. Hipótesis mecanística	175
4.6 CONCLUSIONES	177
<b>5. PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>181</b>
A. TÉCNICAS GENERALES	183

B. DISOLVENTES, REACTIVOS Y CONDICIONES DE REACCIÓN	184
5.1 ILUROS DE AZOMETINO TRIFLUOROMETILADOS EN REACCIONES DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA	186
5.1.1. Síntesis de las iminas fluoradas de partida	186
5.1.2. Procedimiento general para la cicloadición 1,3-dipolar entre $\alpha$ -trifluorometiliminas y <i>N</i> -metilmaleimida	196
5.1.3. Cicloadición 1,3-dipolar entre $\alpha$ -trifluorometiliminas y otros dipolarófilos	213
5.1.4. Procedimiento general para la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre $\alpha$ -trifluorometiliminas y <i>N</i> -metilmaleimida	222
5.1.5. Procedimiento general para la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre $\alpha$ -trifluorometiliminas y otros dipolarófilos	226
5.2 CICLOADICIÓN [8+3] ENTRE TROPONAS Y CICLOPROPANOS ACTIVADOS CATALIZADA POR NÍQUEL	228
5.2.1. Síntesis de los 1,1-ciclopropanodiésteres de partida	228
5.2.2. Procedimiento general para la cicloadición [8+3] entre troponas y 1,1-ciclopropanodiésteres	243
5.2.3. Procedimiento general para la cicloadición [8+3] catalítica asimétrica entre troponas y 1,1-ciclopropanodiésteres	254
5.2.4. Procedimiento general para la cicloadición [8+3] entre troponas y 1,1-ciclopropanodiésteres enantioenriquecidos	256
5.3 CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA ENTRE ILUROS DE AZOMETINO Y ENONAS $\alpha,\beta$ -INSATURADAS TENSIONADAS	258
5.3.1. Síntesis de los $\alpha$ -iminoésteres de partida	259
5.3.2. Síntesis de la ciclobutenona $\beta$ -sustituida de partida	263
5.3.3. Procedimiento general para la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y 3-fenilciclobutenona	264

5.3.4. Reacciones de derivatización de azabicyclo[3.2.0]heptanos	274
5.3.5. Procedimiento general para la cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino y difenilciclopropenona	282
5.3.6. Procedimiento general para la hidrogenación de ( $\pm$ )- <i>cis</i> -57 y ( $\pm$ )- <i>trans</i> -57	284
<b>ANEXO I. PUBLICACIONES</b>	<b>287</b>

En el CD adjunto se encuentran los siguientes anexos

**ANEXO II. DIFRACCIÓN DE RAYOS X**

**ANEXO III. COLECCIÓN DE CROMATOGRAMAS DE HPLC**

**ANEXO IV. COLECCIÓN DE ESPECTROS DE RMN**

**ANEXO V. COORDENADAS CARTESIANAS DE CÁLCULOS COMPUTACIONALES**

# Capítulo 1

*Cicloadición 1,3-dipolar catalítica  
asimétrica de iluros de azometino:  
antecedentes del grupo y objetivos*

## 1.1 IMPORTANCIA DE LA CATÁLISIS ASIMÉTRICA

La quiralidad se define como la propiedad de un objeto de no ser superponible con su imagen especular. La vida en sí misma depende de las restricciones que la quiralidad impone en el reconocimiento molecular, ya que las enzimas identifican una pareja de enantiómeros como dos sustancias distintas e interactúan con ellas de forma diferente. Por ejemplo, frecuentemente sólo un enantiómero de muchos fármacos quirales produce los efectos deseados, siendo el otro inactivo o incluso tóxico.<sup>1</sup>

Debido a la continua y creciente demanda social e industrial que presentan los compuestos enantioméricamente puros, al ser principios activos fundamentales de fármacos, aditivos alimenticios, compuestos agroquímicos (fertilizantes o pesticidas), fragancias, así como en ciencia de materiales,<sup>2</sup> la síntesis de compuestos quirales constituye un área de investigación prioritaria dentro de la síntesis orgánica.

Los principios activos quirales que se extraen de fuentes naturales suelen contener una única forma enantiomérica mientras que los procesos de síntesis convencionales desarrollados por los químicos suelen conducir a mezclas racémicas. Entre las diferentes estrategias para la obtención de compuestos enantiopuros la síntesis asimétrica<sup>3</sup> constituye, frente a otras opciones como la resolución de racematos o la utilización de productos naturales quirales como productos de partida, una de las alternativas más interesantes.

En este contexto la **catálisis asimétrica**,<sup>4</sup> método por el cual un sustrato proquiral se transforma en un producto quiral en presencia de una cantidad

- 
1. El 80% de los fármacos aprobados por la FDA en el año 2006, basados en moléculas de pequeño tamaño, eran quirales y el 75% enantioméricamente puros. a) E. Francotte, W. Lindner, *Chirality on Drug Discovery*, Wiley-VCH, 2006. b) P. Ravarello, *Future Med. Chem.* **2009**, *1*, 35.
  2. *Stereoselective Synthesis*; M. Nogradi, Eds.; VCH: Weinheim, **1995**.
  3. a) M. Christmann, S. Bräse, *Asymmetric Synthesis: The essentials*; Wiley-VCH: New York, **2007**. b) M. Gruttadauria, F. Giacalone, *Catalytic Methods in Asymmetric Synthesis: Advanced Materials, Techniques, and Applications*; Eds; John Wiley & Sons: New York, **2011**. c) R. Gawley, J. Aube, *Principles of Asymmetric Synthesis*, 2nd Ed, Elsevier, **2012**. d) G. L. David Krupadanam, *Fundamentals of Asymmetric Synthesis*, CRC Press; Taylor and Francis Group, **2014**.
  4. Monografías sobre catálisis asimétrica: a) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, **1999**. b) I. Ojima, *Catalytic Asymmetric*

subestequiométrica de un catalizador quiral, constituye hoy día una herramienta muy eficaz para la preparación de compuestos con alta pureza enantiomérica. En comparación con los procesos tradicionales de síntesis asimétrica basados en la utilización estequiométrica de auxiliares quirales, la catálisis asimétrica supone un gran aumento de la efectividad química debido a la mayor economía atómica y reducción en el número de etapas. El hecho de que una sola molécula de catalizador quiral pueda inducir la formación de muchas moléculas de producto quiral con alta enantioselectividad, unido a la menor cantidad de residuos químicos generados, se traduce en una notable disminución de los costes energéticos y medioambientales, haciendo que esta estrategia sea cada vez más atractiva para la industria.<sup>5</sup>

En el ámbito de la catálisis asimétrica, las dos aproximaciones más habituales son la catálisis mediada por metales de transición<sup>6</sup> y la organocatálisis.<sup>7</sup> Los catalizadores quirales organometálicos, constituidos

---

*Synthesis*, 2nd Ed, VCH: New York, **2000**. c) J. -A. Ma, D. Cahard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566. d) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, **2004**. e) K. Mikami, M. Lautens, *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*, Wiley-VCH: Weinheim, **2007**. f) P. J. Walsh, M. C. Kozlowski, *Fundamentals of Asymmetric Catalysis*, University Science Books, **2009**. g) I. D. Gridnev, P. A. Dub, *Enantioselection in Asymmetric Catalysis*, CRC Press; Taylor and Francis Group, **2016**. Para revisiones bibliográficas véase: h) C. Aubert, O. Buisine, M. Malacria, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813. i) G. C. Lloyd-Jones, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 21. j) M. Willis, *Science* **2006**, *311*, 619. k) T. Satyanarayana, S. Abraham, H. B. S. Kagan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 456. l) A. Pradal, P. Y. Toullec, V. Michelet, *Synthesis* **2011**, *10*, 1501. m) S. Davey, *Nature Chem.* **2012**, *4*, 4. n) B. D. Ward, L. H. Gade, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10587. ñ) H. -S. Yeom, S. Shin, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 966. o) E. Meggers, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3290. p) A. J. Neel, M. J. Hilton, M. S. Sigman, F. D. Toste, *Nature*, **2017**, *543*, 637.

5. A. M. Thayer, *Chem & Eng. News* **2007**, *83*, 40.

6. Para revisiones bibliográficas sobre catálisis asimétrica empleando catalizadores organometálicos, véase por ejemplo: a) *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; R. Noyori, Ed.; Wiley-VCH: New York, **1994**. b) *Methodologies in Asymmetric Catalysis*; S. V. Malhotra, Eds.; Oxford University Press: New York, **2004**. c) J.-A. Ma, D. Cahard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138. d) M. Perez, M. Fañanás-Mastral, P. H. Bos, A. Rudolph, S. R. Harutyunyan, B. L. Feringa, *Nature Chem.* **2011**, *3*, 377. e) H. -U. Blaser, B. Pugin, F. Spindler, *Topics in Organometallic Chemistry*, **2012**, *42*, 65. f) T. E. Schmid, S. Drissi-Amraoui, C. Crévisy, O. Baslé, M. Mauduit, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 2418. g) M. M. Heravi, M. Dehghani, V. Zadsirjan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27*, 513.

7. Para revisiones bibliográficas sobre organocatálisis, véase: a) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719. b) D. W. C. MacMillan, *Nature*, **2008**, *455*, 304. c) X. Jiaxi, *Curr. Org. Synth.*

mediante la combinación de una sal metálica y un ligando quiral, son una fuente de inducción de quiralidad muy comúnmente utilizada, debido a que esta herramienta combina la diversa reactividad que ofrecen las especies metálicas con la variedad estructural existente entre los ligandos quirales. Como reconocimiento del interés práctico y conceptual de la catálisis asimétrica, el Premio Nobel de Química de 2001 se concedió a los científicos W. S. Knowles, R. Noyori y K. B. Sharpless<sup>8</sup> por sus contribuciones pioneras en el desarrollo de los primeros catalizadores quirales homogéneos derivados de metales de transición (a W. S. Knowles y R. Noyori por sus contribuciones en procesos de hidrogenación catalítica asimétrica y a K. B. Sharpless por el desarrollo de métodos enantioselectivos de oxidación de alquenos).

Desde entonces, la catálisis asimétrica está experimentando un crecimiento exponencial siendo una de las áreas cruciales de la síntesis orgánica del siglo XXI.

## 1.2 CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR EN CATÁLISIS ASIMÉTRICA

Como se ha indicado anteriormente, la búsqueda de procedimientos más selectivos y sostenibles para la preparación de compuestos enantioenriquecidos es un objetivo prioritario dentro de la Química Orgánica actual.<sup>9</sup> En este ámbito, las reacciones de cicloadición, que conducen a la formación de varios enlaces y estereocentros en una única operación sintética, presentan gran eficiencia sintética y economía atómica, constituyendo una de las aproximaciones potencialmente más útiles para la preparación de compuestos enantioenriquecidos.

---

**2010**, 6, 650. d) J. Alemán, S. Cabrera, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 774. e) K. Jiang, Y. -C. Chen, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 2049. f) F. Vetica, P. Chauhan, S. Dochain, D. Enders, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46, 1661.

8. a) W. S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1998. b) R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2008. c) K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2024.
9. A. N. Collins, G. Sheldrake, J. Crosby, *Chirality in Industry II: Developments in the Commercial Manufacture and Applications of Optically Active Compounds*, Wiley-VCH Verlag GmbH: Weinheim, Germany, **1997**, 1.

En particular, las cicloadiciones 1,3-dipolares desempeñan un papel crucial para la construcción de heterociclos de 5 miembros funcionalizados.<sup>10</sup> La versión asimétrica presenta un extraordinario interés sintético ya que permite generar en una única etapa dos nuevos enlaces y hasta 4 centros estereogénicos contiguos de forma controlada. Por otra parte, la elevada tolerancia y diversidad estructural tanto en el dipolo como en el dipolarófilo otorga a este proceso una gran versatilidad y aplicabilidad en la síntesis total de moléculas complejas.<sup>11</sup>

En los últimos años, la cicloadición 1,3-dipolar asimétrica catalizada por complejos metálicos quirales se ha convertido en un importante campo de

- 
10. A. Padwa, W. H. Pearson, *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Towards Heterocycles and Natural Products*, Wiley: New York, **2003**.
  11. a) A. Padwa, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Wiley: New York, **1984**. b) K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863. c) G. Broggini, G. Zecchi, *Synthesis* **1999**, 905. d) S. Karlsson, H. -E. Hogberg, *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, *33*, 103. e) K. V. Gothelf, S. Kobayashi, K. A. Jørgensen, *Cycloaddition Reaction in Organic Synthesis*, Wiley-VCH: Verlag, **2001**, 211. f) I. Coldham, R. Hufton, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2765. g) M. Bonin, A. Chauveau, L. Micouin, *Synlett* **2006**, 2349. h) H. Pellisier, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3235. i) Y. Xing, N. -X. Wang, *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256*, 938. j) J. Mulzer, *Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering Comprehensive Chirality*, **2012**, *2*, 525. k) K. Tanaka, Y. F. Wang, S. Chiba, *Trans. Metal-Med. Aromatic Ring Const.* **2013**, 399. l) N. Arumugam, R. S. Kumar, A. I. Almansour, S. Perumal, *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 1929. m) A. Trabocchi, G. Muncipinto, *Diversity-Oriented Synthesis: Basics and Applications in Organic Synthesis, Drug Discovery, and Chemical Biology*, Cap. 3. Wiley, **2013**. n) C. S. Shanahan, C. Fang, D.-H. Paull, S. F. Martin, *Tetrahedron*, **2013**, *36*, 7592. ñ) W. Liu, S. Liu, R. Jin, H. Guo, J. Zhao, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 288. o) A. Padwa, B. Scott, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, *119*, 241, **2016**. p) G. Rimpler, A. Alker, M. Bosco, R. Diodone, D. Fishlock, S. Hildbrand, B. Kuhn, C. Moessner, C. Peters, P. D. Rege, M. Schantz, *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 2057. q) H. Wang, C. J. Regan, J. A. Codelli, P. Romanato, A. L. A. Puchlopek-Dermenci, S. E. Reisman, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1698.

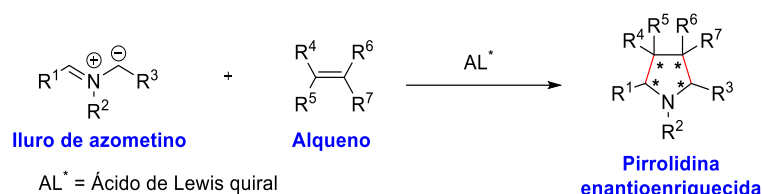


investigación. Por ejemplo, las nitronas,<sup>12</sup> óxidos de nitrilo,<sup>13</sup> diazoalcanos,<sup>14</sup> iluros de carbonilo,<sup>15</sup> nitril-iminas,<sup>16</sup> azidas<sup>17</sup> e iminas de azometino,<sup>18</sup> han sido empleados con frecuencia en este tipo de transformaciones.

12. Para ejemplos recientes de la reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica con nitronas, véase: a) K. B. Selim, A. Martel, M. Y. Laurent, J. Lhoste, S. Py, G. Dujardin, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3414. b) M. P. Sibi, K. L. Dunkle, D. Rane, *Heterocycles* **2014**, *88*, 1639. c) M. Mojzesová, M. Meciariova, A. Almássy, R. Marti, R. Sebesta, *Chemical Papers*, **2015**, *5*, 737. d) D. Carmona, F. Viguri, A. Asenjo, P. Lamata, F. J. Lahoz, P. García-Orduña, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2016**, *27*, 454. e) L. Wei, L. Yao, Z. -F. Wang, H. Li, H. -Y. Tao, C. -J. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3748. f) X. Yang, F. Cheng, Y. -D. Kou, S. Pang, Y. -C. Shen, Y. -Y. Huong, N. Shibata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1510.
13. Para ejemplos recientes de la reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica con óxidos de nitrilo, véase: a) M. Nonn, L. Kiss, R. Sillanpaa, F. Fulop, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9942. b) X. Lian, S. Guo, G. Wang, L. Lin, X. Liu, X. Feng, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7703. c) W. Li, X. Zhou, Z. Shi, Y. Liu, Z. Liu, H. Gao, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9985. d) G. Cao, Y. Wang, T. Cui, L. Huang, D. Teng, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 22519.
14. Para ejemplos recientes de la reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica con diazoalcanos, véase: a) A. K. Swenson, K. E. Higgins, M. G. Brewer, W. W. Brennessel, M. G. Coleman, *Org. Bio. Chem.* **2012**, *10*, 7483. b) A. Nsira, A. Karoui, R. Gharbi, M. Msaddek, *J. Chem. Res.* **2012**, *36*, 152. c) T. Hashimoto, K. Maruoka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2013**, *86*, 1217. d) G. Albertin, S. Antoniutti, A. Botter, J. Castro, M. Giacomello, *Organometallics* **2014**, *33*, 3570.
15. Para ejemplos recientes de la reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica con iluros de carbonilo, véase: a) H. Suga, Y. Hashimoto, S. Yasumura, R. Takezawa, K. Itoh, A. Kakehi, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10840. b) W. Chen, L. Lin, Y. Cai, Y. Xia, W. Cao, X. Liu, X. Feng, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2161. c) H. Suga, Y. Sekikawa, S. Misawa, D. Kinugawa, R. Oda, K. Itoh, Y. Toda, R. Kiyono, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6687.
16. Para ejemplos recientes de la reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica con nitril-iminas, véase: a) G. Wang, X. Liu, T. Huang, Y. Kuang, L. Lin, X. Feng, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 76. b) A. L. Gerten, M. C. Slade, K. M. Pugh, L. M. Stanley, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7834. c) W. -P. Yen, F. -C. Kung, F. F. Wong, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2328.
17. Para ejemplos recientes de la reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica con azidas, véase: a) S. Kolodych, E. Rasolofonjatovo, M. Chaumontet, M. -C. Nevers, C. Créminon, F. Taran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12056. b) F. Zhou, C. Tan, J. Tang, Y.-Y. Zhang, W.-M. Gao, H.-H. Wu, Y.-H. Yu, J. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10994. c) T. Osako, Y. Uozumi, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5866. d) T. Osako, Y. Uozumi, *Synlett* **2015**, *26*, 1475. e) W. D. G. Brittain, B. R. Buckley, J. S. Fossey, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 17217. f) M. -Y. Chen, T. Song, Z. -J. Zheng, *RSC Advances* **2016**, *6*, 58698. g) W. D. G. Brittain, B. R. Buckley, J. S. Fossey, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 3629.
18. Para ejemplos recientes de la reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica con iminas de azometino, véase: a) M. Yoshida, N. Sassa, T. Kato, S. Fujinami, T. Soeta, K. Inomata, Y. Ukaji, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2058. b) C. Yin, L. Lin, D. Zhang, J. Feng, X. Liu, X. Feng, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9691. c) Y. Wang, Q. Wang, J. Zhu, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 8084. d) X. Liu, Y. Wang, D. Yang, J. Zhang, D. Liu, W. Su, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8100. e) L. Wei, Z. -F. Wang, L. Yao, G. Qiu, H. Tao, H. Li, C. -J. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3955.

### 1.3 CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE ILUROS DE AZOMETINO CATALIZADA POR ÁCIDOS DE LEWIS

Otro tipo de dipolo muy utilizado y que tiene especial relevancia en el contexto de esta Tesis Doctoral es la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino.<sup>19</sup> Esta cicloadición permite un acceso directo y convergente a la formación enantioselectiva de pirrolidinas mediante la construcción concertada de dos enlaces C-C (Esquema 1.1).



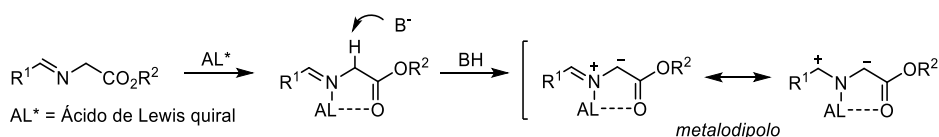
Esquema 1.1

La unidad estructural de pirrolidina tiene gran importancia en química médica y en síntesis orgánica ya que sus derivados se encuentran en numerosos productos con actividad biológica.<sup>20</sup> Por otra parte, los derivados de prolina

19. Revisiones recientes sobre la reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica con iluros de azometino: a) J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6784. b) G. Pandey, S. R. Gadre, *Pure Appl. Chem.* **2012**, 84, 1597. c) R. Narayan, M. Potowski, Z. -J Jia, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 1296. d) J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 12434. e) C. Nájera, J. M. Sansano, *Journal of Organometallic Chemistry* **2014**, 771, 78. f) E. E. Maroto, M. Izquierdo, S. Reboredo, J. Marco-Martínez, S. Filippone, N. Martín, *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 2660. g) T. Hashimoto, K. Maruoka, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 5366. h) B. Hosamani, M. F. Ribeiro, E. N. da Silva Júnior, I. N. N. Namboothiri, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 6913. i) M. S. Singh, S. Chowdhury, S. Koley, *Tetrahedron* **2016**, 72, 1603. j) C. Nájera, J. M. Sansano, *Chem. Rec.* **2016**, 16, 2430. k) H. Ali Döndas, M. de Gracia Retamosa, J. M. Sansano, *Synthesis* **2017**, 49, A-AG. l) F.-S. He, C.-S. Li, H. Deng, X. Zheng, Z.-T. Yang, W.-P. Deng, *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 52. m) B. Bdiri, B.-J. Zhao, Z.-M. Zhou, *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, en prensa, (<http://doi.org/10.1016/j.tetasy.2017.05.010>).
20. Revisiones bibliográficas recientes: a) N. D. Jabre, T. Watanabe, M. Brewer, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 197. b) J. Li, J. Wang, Z. Xu, S. Zhu, *ACS Comb. Sci.* **2014**, 16, 506. c) G. S. Kumar, R. Satheeshkumar, W. Kaminsky, J. Platts, K. J. R. Prasad, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 5475. d) S. U. Maheswari, S. Perumal, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 54, 7044. e) Y. Li, G. You, B. Jia, H. Si, X. Yao, *BioMed Research International*, **2014**, 9, 210672/1-210672/9. f) X. C. Liu, D. Lai, Q. Z. Liu, L. Zhou, Q. Liu, Z. L. Liu, *Molecules*, **2016**, 21, 1665. g) P. Saraswat, G. Jeyabalan, M. Z. Hassan, M.

enantio-puros han despertado un enorme interés durante la última década como catalizadores orgánicos quirales en diversas transformaciones asimétricas.<sup>21</sup> A pesar de que se han descrito numerosos métodos para la preparación de pirrolidinas sustituidas,<sup>22</sup> el desarrollo de nuevos procedimientos más eficaces, que permitan el acceso a pirrolidinas con un amplio espectro de sustitución y elevado control estereoquímico continúa siendo un reto importante.

La cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y olefinas activadas se ha consolidado como uno de los métodos más eficaces y, en consecuencia, más utilizados para la preparación de pirrolidinas enantioenriquecidas.<sup>19</sup> La gran efectividad del proceso se sustenta en la formación de un metalodipolo, mediante coordinación del ión metálico al átomo de nitrógeno y al carbonilo del iminoéster, que presenta una restricción conformacional muy elevada, lo que favorece el control estereoquímico del proceso (Esquema 1.2).

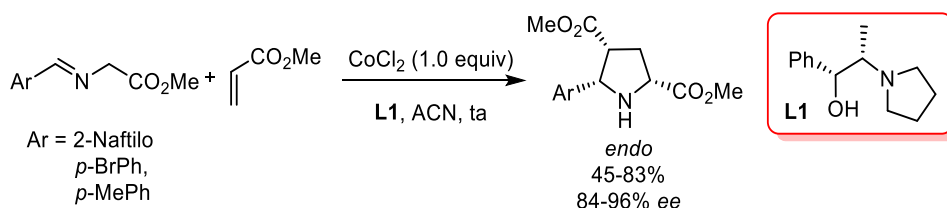


**Esquema 1.2**

- U. Rahman, N. K. Nyola, *Synthetic Communications*, **2016**, *46*, 1643. h) J. Bouton, K. Van Hecke, S. Van Calenbergh, *Tetrahedron*, **2017**, en prensa, (<http://doi.org/10.1016/j.tet.2017.05.083>).
21. Revisiones bibliográficas recientes sobre derivados de prolina en organocatálisis asimétrica: a) P. Kumar, N. Dwivedi, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 289. b) J. U. Kumar, G. Shankaraiah, R. S. C. Kumar, V. V. Pitke, G. T. Rao, B. Poornima, K. Suresh Babu, A.S. Sreedhar, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2013**, *15*, 658. c) D. Cheng, Y. Ishihara, B. Tan, C. F. Barbas III, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 743. d) M. L. Lanier, A. C. Kasper, H. Kim, J. Hong, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2406. e) J. McNulty, C. Zepeda-Velázquez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8450. f) A. J. Nielsen, H. A. Jenkins, J. McNulty, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 9111. g) I. Lapuerta, S. Vera, M. Oiarbide, C. Palomo, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 7229. h) W. Xiao, X. Yin, Z. Zhou, W. Du, Y.-C. Chen, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 116. i) J. Liu, L. Wang, *Synthesis* **2017**, *48*, 960.
22. Selección de ejemplos recientes de síntesis asimétricas de pirrolidinas no basadas en cicloadiciones de iluros de azometino: a) D. P. Affron, O. A. Davis, J. A. Bull, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4956. b) A. Soler, X. Garrabou, K. Hernández, M. L. Gutiérrez, E. Busto, J. Bujons, T. Parella, J. Joglar, P. Clapés, *Adv. Synth. Cat.* **2014**, *356*, 3007. c) A. Galván, J. Calleja, F. J. Fañanás, F. Rodríguez, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3409. d) A. V. Smolobochkin, A. S. Gazizov, A. R. Burilov, M. A. Pudovik, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2016**, *52*, 753. e) C. Le Guen, M.-L. T. Do, A. Chardon, C. Lebagry, J. -F. Lohier, E. Pfund, T. Lequeux, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6714.

Uno de los requisitos necesarios para el desarrollo de las versiones catalíticas asimétricas es lograr que la coordinación del metal con el ligando quiral sea más fuerte que con el 1,3-dipolo y que su interacción con la pirrolidina final sea más débil, de modo que permita la regeneración del catalizador quiral. Igualmente importante es que la estructura del metalodipolo proporcione de manera eficaz la diferenciación de las dos caras enantiotópicas del 1,3-dipolo durante la aproximación del dipolarófilo.

El primer ejemplo de cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino promovida por ácidos de Lewis quirales fue descrito por Grigg y colaboradores<sup>23</sup> en 1991, utilizando cantidades estequiométricas de  $\text{CoCl}_2$  o  $\text{MnBr}_2$ , en presencia de derivados de la efedrina (**L1**) como ligando quiral. La reacción de  $\alpha$ -iminoésteres aromáticos con el acrilato de metilo dio lugar con buena selectividad a las correspondientes pirrolidinas de configuración *endo*. Los mejores resultados de reactividad y enantioselectividad se obtuvieron empleando  $\text{CoCl}_2$  y acetonitrilo como disolvente, alcanzándose inducciones asimétricas de hasta el 96% *ee* (Esquema 1.3). Sin embargo, este trabajo pionero no recoge la utilización de otros dipolarófilos y requiere la utilización de cantidades estequiométricas de la fuente metálica y del ligando.

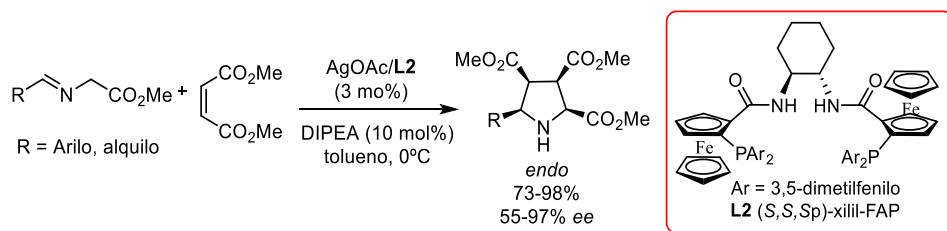


Esquema 1.3

Inspirados en el trabajo anterior, los grupos de Zhang y Jørgensen (utilizando complejos quirales de plata y zinc, respectivamente), desarrollaron en 2002 los primeros ejemplos catalíticos asimétricos de cicloadición entre iminoésteres y olefinas activadas.

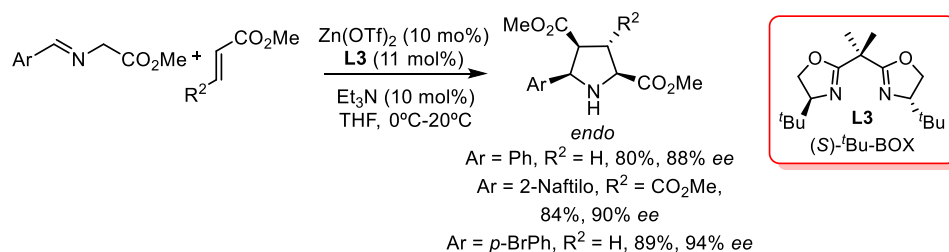
23. P. Allway, R. Grigg, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5817.

El grupo de Zhang<sup>24</sup> estudió la reacción entre  $\alpha$ -iminoésteres y el maleato de metilo. Cuando se empleó AgOAc y la fosfina quiral **L2** como sistema catalítico se obtuvieron buenos rendimientos, completa *endo*-selectividad y elevadas enantioselectividades. Los  $\alpha$ -iminoésteres derivados de aldehídos alifáticos condujeron también a las correspondientes pirrolidinas con buenos excesos enantioméricos, aunque fueron necesarios tiempos más prolongados y temperaturas más altas. De igual manera, la reacción condujo a buenos resultados al utilizar acrilatos, fumaratos y maleimidas como dipolarófilos (Esquema 1.4).



Esquema 1.4

Simultáneamente, Jørgensen<sup>25</sup> y colaboradores describieron que la cicloadición entre iminoésteres aromáticos y acrilato o fumarato de metilo, empleando  $\text{Zn}(\text{OTf})_2\text{-BOX}$  (**L3**) como sistema catalítico y  $\text{Et}_3\text{N}$  como base, conducía a las pirrolidinas *endo* como único producto de reacción, con buenos rendimientos y elevadas enantioselectividades (Esquema 1.5).



Esquema 1.5

Desde la publicación de estos dos primeros precedentes ha habido un crecimiento exponencial en el desarrollo de nuevos sistemas catalíticos que

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

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

emplean otros tipos de sustratos y fuentes metálicas. Así, se han desarrollado diversos protocolos altamente enantioselectivos basados en la utilización de complejos metálicos formados a partir de una combinación de sales de Zn<sup>II</sup>,<sup>25,26</sup> Ag<sup>I</sup>,<sup>27</sup> Cu<sup>I</sup>,<sup>28</sup> Cu<sup>II</sup>,<sup>29</sup> Ni<sup>II</sup>,<sup>30</sup> Ca<sup>II</sup>,<sup>31</sup> Fe<sup>III</sup><sup>32</sup> y Au<sup>I</sup>,<sup>33</sup> con una amplia variedad de ligandos quirales mono- y bidentados. Estos sistemas catalíticos han ofrecido excelentes resultados para determinados tipos de dipolarófilos, especialmente derivados de ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados.<sup>34</sup> En la última década, el esfuerzo se ha centrado en ampliar la generalidad estructural de la reacción a nuevos tipos de

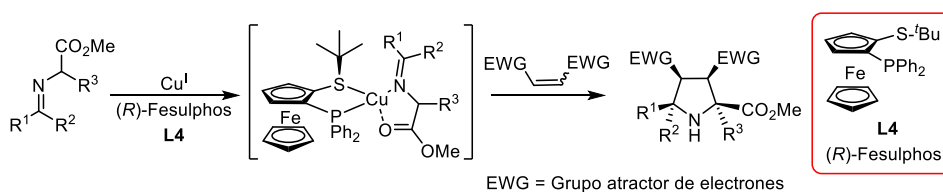
- 
26. O. Rogan, H. Koyumu, P. Garner, A. Bulut, W. J. Youngs, M. Panzner, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4687.
27. Selección de ejemplos recientes: a) X. -F. Bai, Z. Xu, C. -G. Xia, Z. -J. Zheng, L. -W. Xu, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 6016. b) M. Kimura, Y. Matsuda, A. Koizumi, C. Tokumitsu, Y. Tokoro, S. -I. Fukuzawa, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 2666. c) H. Wang, Q. Deng, Z. Zhou, S. Hu, Z. Liu, L. -Y. Zhou, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 404. d) H. Pellissier, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 14868.
28. Selección de ejemplos recientes: a) F. -S. He, H. Zhu, Z. Wang, M. Gao, X. Yu, W. -P. Deng, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4988. b) W. -L. Yang, F. -F. Tang, F. -S. He, C. -Y. Li, X. Yu, W. -P. Deng, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4822. c) L. -W. Tang, B. -J. Zhao, L. Dui, M. Zhang, Z. -M. Zhou, *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 2470.
29. Selección de ejemplos recientes: a) Z. Wang, X. Yu, B. -X. Tian, D. T. Payne, W. -L. Yang, Y. -Z. Liu, J. S. Fossey, W. -P. Deng, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 10457. b) F. Li, G. Cao, Y. Gao, D. Teng, *RSC Adv.* **2017**, *7*, 10816. c) B. Bdiri, L. Dai, Z. -M. Zhou, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2475.
30. a) J. -W. Shi, M. -X. Zhao, Z. -Y. Lei, M. Shi, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 305. b) T. Arai, N. Yokoyama, A. Mishiro, H. Sato, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7895.
31. a) S. Susumu, T. Tsubago, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5364. b) T. Tsubago, S. Saito, K. Seki, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13321. c) S. Kobayashi, Y. Yamashita, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 58.
32. I. Yavari, M. Naeimabadi, M. R. Halvagar, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3718.
33. Selección de ejemplos recientes: a) M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, F. -L. Wu, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1184. b) M. Martín-Rodríguez, L. M. Castelló, C. Nájera, J. M. Sansano, O. Larrañaga, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2422.
34. Selección de ejemplos recientes: a) Z. -Y. Xue, Y. Xiong, C. -J. Wang, *Synlett* **2014**, 2733. b) A. Tada, S. Watanabe, M. Kimura, Y. Tokoro, S. Fukuzawa, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6224. c) X. -F. Bai, J. Zhang, C. -G. Xia, J. -X. Xu, L. -W. Xu, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 2690.

dipolarófilos como enonas,<sup>35</sup> nitroalquenos,<sup>36</sup> sulfonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas,<sup>37</sup> quinonas<sup>38</sup> o fullerenos,<sup>39</sup> así como a nuevos tipos de dipolos.<sup>40</sup> Paralelamente, en los últimos años se han descrito varias versiones organocatalíticas de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar enantioselectiva.<sup>41</sup>

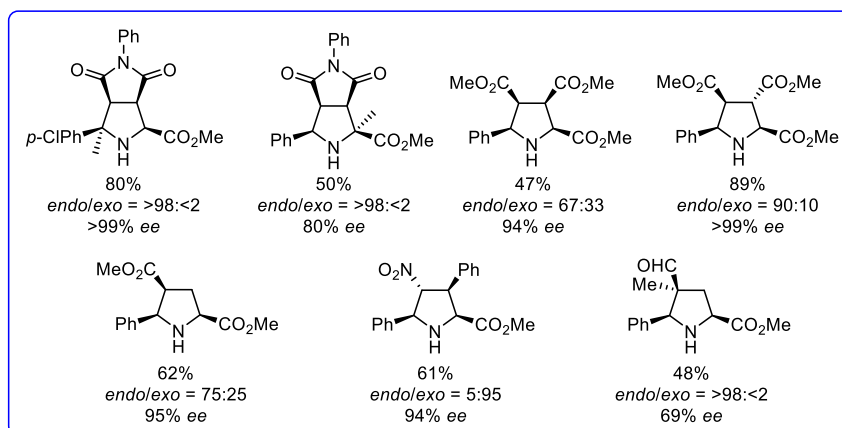
- 
35. a) J. Hernández-Toribio, R. Gómez-Arrayás, B. Martín-Matute, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 393. b) I. Oura, K. Shimizu, K. Ogata, S.-I. Fukuzawa, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1752. c) C. Nájera, M. Gracia de Retamosa, M. Martín-Rodríguez, J. M. Sansano, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5622. d) M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14224. e) C. Zheng, S-B Yu, X-P Hu, D-Y Wang, Z. Zheng, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5542. f) Z. M. Zhang, B. Xu, S. Xu, H.H. Wu, J. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6324.
36. a) L. Dai, D. Xu, X. Domg, Z. -M. Zhou, *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 350. b) X. -F. Bai, T. Song, Z. Xu, C. -G. Xia, W. -S. Huang, L. -W. Xu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 5255. c) A. L. Gerten, L. M. Stanley, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 339.
37. a) T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1795. b) T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Synthesis* **2007**, 950. c) A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10084. d) H. Oki, S. -I. Fukuzawa, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1747. e) G. Liang, M. -C. Tong, C. -J. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3101. f) A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 340. g) R. Robles-Machín, M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 233. h) M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, P. Costa, E. de Lima, A. Dias, *Synlett*, **2010**, 962, 2913.
38. a) M. Potowski, M. Schürmann, H. Preut, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Nat. Chem. Biol.* **2012**, *8*, 428. b) Z. He, T. Liu, H. Tao, C. -J. Wang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6230. c) K. Liu, H. -L. Teng, L. Yao, H. -Y. Tao, C. -J. Wang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2253.
39. Selección de ejemplos recientes: a) E. E. Maroto, M. Izquierdo, S. Reboredo, J. Marco-Martínez, S. Filippone, N. Martín, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2660. b) E. E. Maroto, S. Filippone, M. Suárez, R. Martínez-Álvarez, A. de Cózar, F. P. Cossío, N. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 705. c) M. Suárez, A. Ruiz, L. Almagro, J. Coro, E. E. Maroto, S. Filippone, D. Molero, R. Martínez-Álvarez, N. Martín, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4654.
40. Aparte de los desarrollados por nuestro grupo de investigación (apartado 1.4 de la presente Tesis Doctoral) también se ha descrito la utilización de otros tipos de dipolos. Azalactonas: a) A. D. Melhado, M. Luparia, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12638. b) A. D. Melhado, G. W. Amarante, Z. J. Wang, M. Luparia, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3517. c) M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, *Synlett* **2012**, *23*, 62.  $\alpha$ -iminofosfonatos: d) Y. Yamashita, X. -X. Guo, R. Takashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3262.
41. Revisiones bibliográficas recientes: a) K. Jiang, Y. -C. Chen, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2049. b) M. -Y. Han, J. -Y. Jia, W. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 784. Selección de ejemplos recientes: c) W. Sun, G. Zhu, C. Wu, G. Li, L. Hong, R. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8633. d) H. -W. Zhao, Z. Yang, W. Meng, T. Tian, B. Li, X. -Q. Song, X. -Q. Chen, H. -L. Pang, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2492. e) Y. -M. Wang, H. -H. Zhang, C. Li, T. Fan, F. Shi, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1804. f) G. Zhu, Q. Wei, H. Chen, Y. Zhang, W. Shen, J. Qu, B. Wang, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1862.

## 1.4 ANTECEDENTES DEL GRUPO INVESTIGADOR EN LA CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE ILUROS DE AZOMETINO

En el año 2005 nuestro grupo de investigación describió los primeros resultados en este campo, encontrando que el sistema catalítico Cu<sup>I</sup>/(*R*)-Fesulphos (**L4**) era muy eficaz en la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino derivados de  $\alpha$ -iminoésteres.<sup>42</sup> La reacción mostró ser compatible con varios dipolarófilos, tales como maleimidas, ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados, aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados y nitroalquenos (Esquema 1.6).



Ejemplos más representativos:



Esquema 1.6

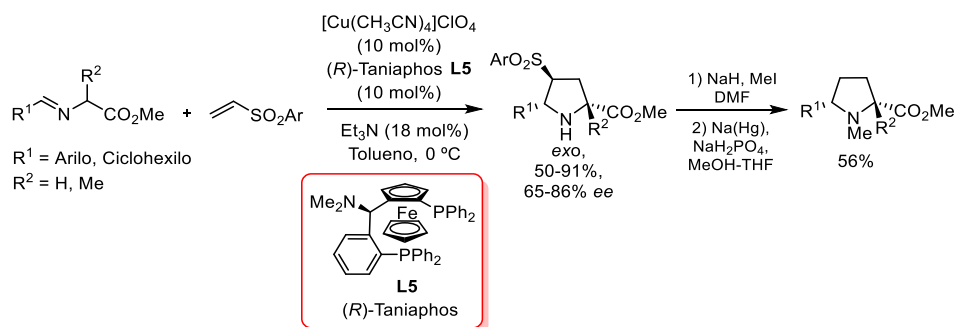
42. a) S. Cabrera, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16394. b) B. Martín-Matute, S. I. Pereira, E. Peña-Cabrera, J. Adrio, A. M. S. Silva, Juan C. Carretero, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1714. c) S. Cabrera, R. G. Arrayás, B. Martín-Matute, F. P. Cossío, Juan C. Carretero, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 6587.



A partir de estos primeros resultados nuestro grupo investigador se ha embarcado en un proyecto encaminado a ampliar el alcance estructural de la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino, mediante su extensión a una gama lo más amplia posible de dipolarófilos y dipolos hasta ahora no explorados en catálisis asimétrica, pero cuya reactividad abriría nuevas alternativas en la síntesis enantioselectiva de pirrolidinas con diferentes patrones de sustitución. A continuación, se resumen los resultados publicados por nuestro grupo en esta área fuera del trabajo realizado en la presente Tesis Doctoral.

### ➤ Nuevos dipolarófilos

En el año 2006, se describió el primer método catalítico asimétrico empleando sulfonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas como dipolarófilos.<sup>37a</sup> En presencia de  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4/\text{Taniaphos}$  (**L5**) como sistema catalítico se obtuvieron completas *exo*-selectividades, con buenos rendimientos (50-91%) y enantioselectividades (65-86% *ee*). La reacción mostró una elevada tolerancia en lo que respecta a la sustitución en el iluro de azometino.<sup>37b</sup> La posterior eliminación reductora del grupo sulfonilo en los aductos permitió el acceso a derivados de prolina 2,5-disustituídos. Cabe destacar que en este proceso la vinil sulfona actúa como un equivalente sintético del etileno, dipolarófilo inerte en este tipo de transformaciones (Esquema 1.7).



Esquema 1.7

37. a) T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1795.

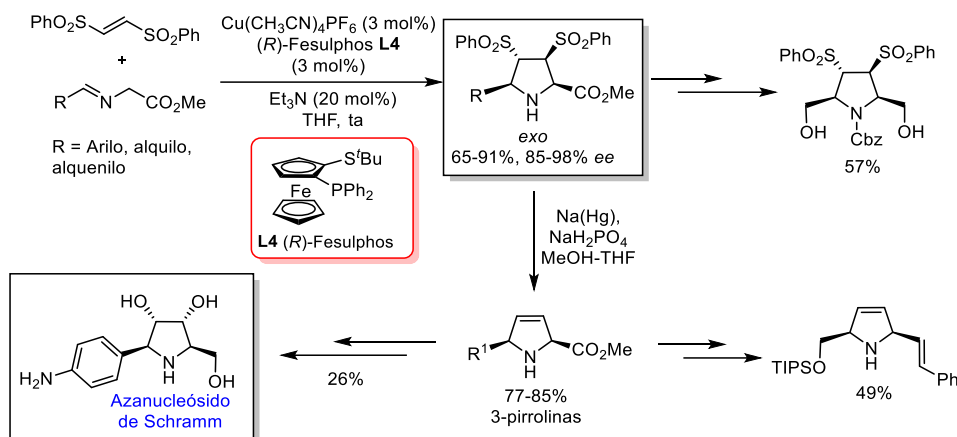
37. b) T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Synthesis* **2007**, 950.

En trabajos posteriores se extendió la generalidad estructural de la reacción a otros dipolarófilos sulfonilados como bissulfoniletileno, sulfonilacrilatos o sulfonilenonas.

La reacción entre el (*E*)-1,2-bissulfoniletileno y  $\alpha$ -iminoésteres catalizada por el complejo Cu<sup>I</sup>-Fesulphos (**L4**) dio lugar a las correspondientes bis-sulfonil pirrolidinas de configuración *exo* con buenos rendimientos (65-91%) y excesos enantioméricos (85-98% *ee*).<sup>37c</sup> El protocolo resultó bastante general con respecto a la sustitución en el iluro de azometino, transcurriendo con completa *exo*-selectividad y elevadas enantioselectividades para sustituyentes aromáticos, heteroaromáticos y alquenílicos. La posterior eliminación reductora de los dos grupos sulfonilo, por tratamiento con amalgama de sodio, dio lugar a las correspondientes 3-pirrolinas con buenos rendimientos. Desde un punto de vista sintético es importante resaltar que en esta secuencia en dos etapas, cicloadición 1,3-dipolar y desulfonilación, el (*E*)-1,2-bissulfoniletileno actúa como equivalente sintético del acetileno. Las 3-pirrolinas ópticamente puras son intermedios sintéticos muy interesantes para la preparación enantioselectiva de polihidroxipirrolidinas como se demostró mediante la preparación del azanucleósido de Schramm (inhibidor de la hidrolasa tripanosómica) (Esquema 1.8).

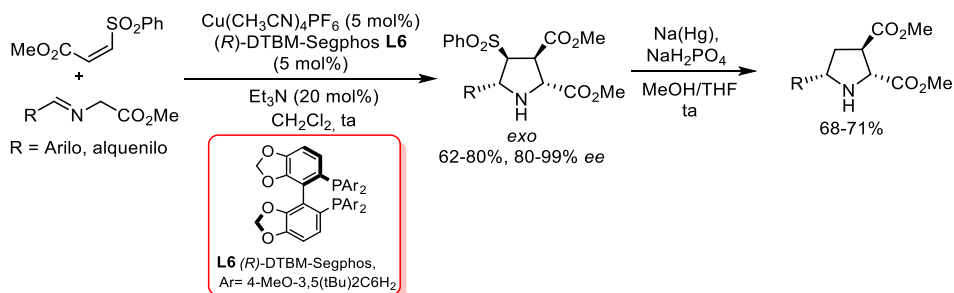
---

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



Esquema 1.8

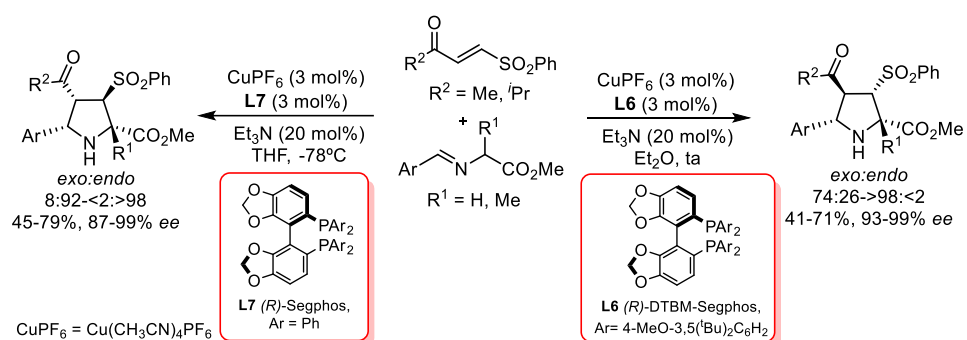
Posteriormente, se describió la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y dipolarófilos diactivados sulfonilados no simétricos. Concretamente, la reacción entre iminoésteres y (Z)-sulfonilacrilatos catalizada por el complejo  $\text{Cu}^I/\text{DTBM-Segphos}$  (L6) condujo con regioselectividad muy elevada a las pirrolidinas *exo* con excelentes reactividades y enantioselectividades.<sup>37f)</sup> Como aspecto innovador de este tipo de dipolarófilos, cabe destacar que la regioselectividad de la cicloadición está controlada por el grupo sulfonilo, lo que permitió acceder tras desulfonilación a las pirrolidinas 2,3,5-trisustituidas, en lugar de los regioisómeros 2,4,5-trisustituidos que se obtienen al utilizar acrilatos como dipolarófilos (Esquema 1.9).



Esquema 1.9

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

En el año 2010, nuestro grupo amplió el estudio a la utilización de  $\beta$ -fenilsulfonil enonas.<sup>37g)</sup> La combinación entre  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  y ligandos de la familia Segphos ofreció los mejores resultados para esta cicloadición. En todos los casos estudiados se obtuvo mayoritariamente el producto resultante de control regioquímico de la reacción por el grupo carbonilo. La *endo:exo* selectividad del proceso resultó ser muy dependiente de la sustitución existente en el ligando quiral de tipo Segphos. Así, al utilizar un ligando poco voluminoso como (*R*)-Segphos (**L7**) se obtuvieron mayoritariamente los aductos *endo*. En cambio, al utilizar un ligando más voluminoso como (*R*)-DTBM-Segphos (**L6**) se obtuvo selectivamente el aducto *exo* (Esquema 1.10).



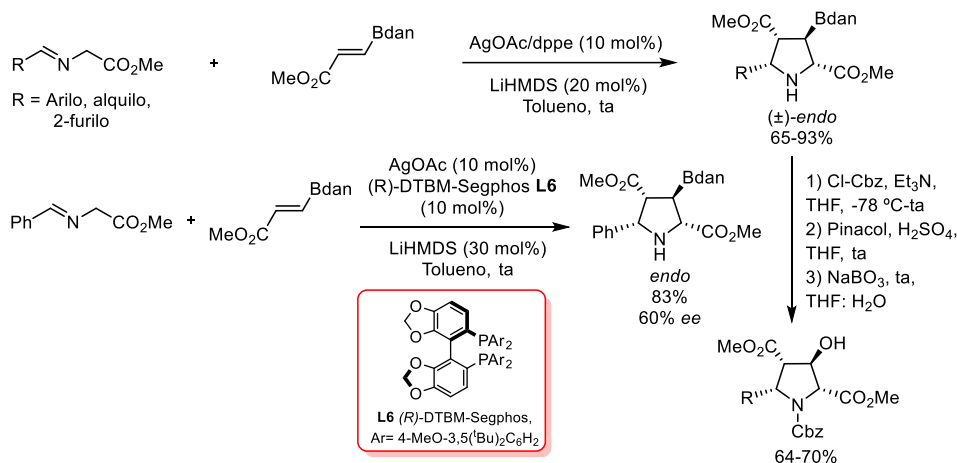
Esquema 1.10

La combinación de  $\text{AgOAc}/\text{dppe}$  resultó ser un excelente sistema catalítico para la reacción entre  $\beta$ -borilacrilatos e iluros de azometino,<sup>43</sup> obteniéndose las correspondientes 3-borilpirrolidinas con buenos rendimientos (65-93%) y completa *endo*-selectividad (>98:<2). Estos cicloaductos se transformaron en las 3-hidroxipirrolidinas correspondientes, mediante protección previa del nitrógeno y posterior oxidación del enlace C-B. Adicionalmente, se estudió la versión catalítica asimétrica de este proceso. El sistema catalítico  $\text{AgOAc}/(\text{R})\text{-DTBM-Segphos}$  (**L6**) en presencia de  $\text{LiHMDS}$  proporcionó el correspondiente cicloaducto con completa *endo*-selectividad y excelente rendimiento (83%),

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

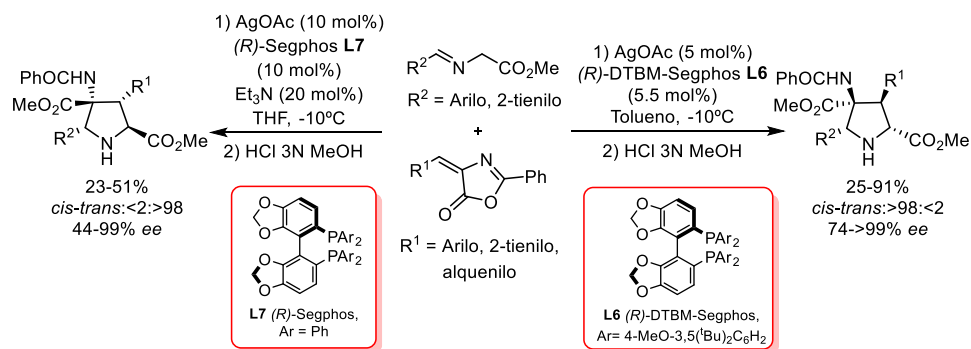
43. A. López-Pérez, M. Segler, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1945.

aunque los niveles de enantioselectividad obtenidos fueron sólo moderados (60% *ee*, Esquema 1.11).



Posteriormente, nuestro grupo estudió la cicloadición 1,3-dipolar entre  $\alpha$ -iminoésteres y alquiliden-azalactonas.<sup>44</sup> La utilización del sistema catalítico AgOAc/(*R*)-DTBM-Segphos (**L6**) y posterior tratamiento con HCl permitió la obtención directa de las correspondientes 4-amido-2,4-dicarboxilato pirrolidinas de configuración 2,5-*cis* con elevadas enantioselectividades (74->99% *ee*). Las condiciones de reacción resultaron compatibles con el empleo de sustituyentes de diferente naturaleza electrónica y estérica, tanto en el dipolo como en el dipolarófilo. El empleo del sistema catalítico formado por la combinación de AgOAc como fuente metálica y el ligando (*R*)-Segphos (**L7**) en presencia de Et<sub>3</sub>N condujo a la obtención, de forma mayoritaria, de los aductos de configuración 2,5-*trans* con rendimientos moderados (Esquema 1.12).

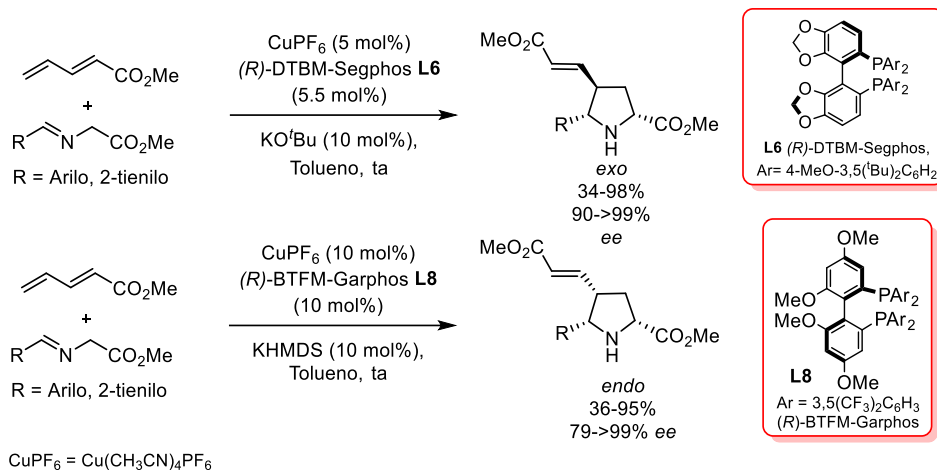
44. M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 4649.



Esquema 1.12

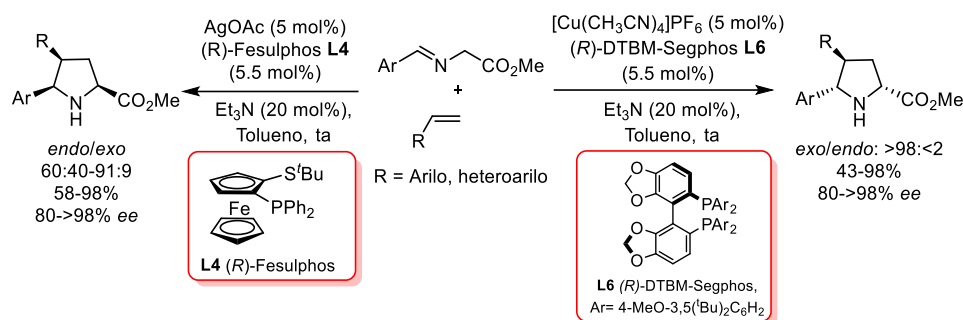
Más recientemente, nuestro grupo investigador ha desarrollado un procedimiento para la utilización de 1,3-dienos activados como dipolarófilos.<sup>45</sup> La eficacia del método se sustenta en el empleo de un sistema catalítico basado en la combinación de una sal de  $\text{Cu}^I$  y una fosfina bidentada con quiralidad axial como ligando, que permite controlar la quimio-, regio-, diastereo- y enantioselectividad del proceso. En presencia del sistema catalítico  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6/(\text{R})\text{-DTBM-Segphos}$  (**L6**) la reacción tuvo lugar exclusivamente por el doble enlace terminal del dieno, dando lugar a los aductos *exo* con excelente diastereo y enantioselectividad. (34-98% rendimiento, 90->99% ee). Cuando se utilizó el complejo  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6/(\text{R})\text{-BTFM-Garphos}$  (**L8**) se observó una inversión de la diastereoselectividad del proceso, obteniéndose mayoritariamente las piperidinas de configuración *endo* (Esquema 1.13).

45. M. González-Esguevillas, A. Pascual-Escudero, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4561.



Recientemente, nuestro grupo de investigación ha demostrado que olefinas mucho menos activadas como los estirenos pueden actuar como dipolarófilos en la cicloadición 1,3-dipolar.<sup>46</sup> El método desarrollado resultó ser altamente selectivo y permitió controlar la diastereoselectividad en función del sistema catalítico empleado. La combinación de  $\text{Cu}^I$  como fuente metálica y del ligando quiral (*R*)-DTBM-Segphos (**L6**) condujo a las correspondientes pirrolidinas de configuración 2,5-*cis* con completa *exo*-selectividad y elevados excesos enantioméricos (80->98% *ee*). En contraposición, el sistema  $\text{AgOAc}/(R)$ -Fesulphos (**L4**) dio lugar de manera eficaz a los cicloadductos *endo* (*endo/exo*: 60:40-91:9, 80->98% *ee*). Los resultados obtenidos mediante este método se resumen en el Esquema 1.14.

46. A. Pascual-Escudero, A. de Cózar, F. P. Cossío, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15334.



Esquema 1.14

### ➤ Nuevos dipolos

Como se ha podido apreciar en los ejemplos descritos en el apartado anterior, los  $\alpha$ -iminoésteres derivados de la glicina son los precursores de iluros de azometino más comunes en la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica. La limitación intrínseca de este tipo de dipolos es que siempre dan lugar a pirrolidinas con un éster en posición C-2. En los últimos años, nuestro grupo de investigación ha descrito varios ejemplos sobre la utilización de otros precursores de iluros de azometino en catálisis asimétrica.

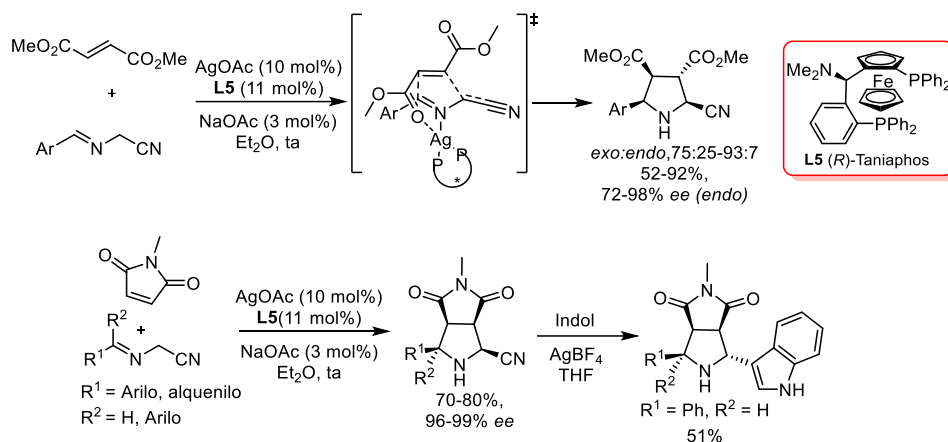
En 2010, se estudió la cicloadición entre  $\alpha$ -iminonitrilos y alquenos activados.<sup>47</sup> La reacción con fumarato de metilo o *N*-metilmaleimida en presencia de AgOAc/Taniaphos (**L5**) proporcionó 2-cianopirrolidinas con buenas *endo* selectividades y enantioselectividades.<sup>48</sup> Estudios de difracción de rayos X y cálculos teóricos DFT sugieren que la coordinación entre el complejo metálico y el iminonitrilo tiene lugar únicamente por el nitrógeno imínico, generándose un 1,3-dipolo de configuración *sin*. La aproximación del dipolarófilo por la cara menos impedida podría explicar la buena diastereo- y enantioselectividad del proceso. Esta metodología permitió la obtención de pirrolidinas diferentemente

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

48. Para la aplicación de esta metodología en la resolución dinámica de una mezcla de aldehídos, véase: L. Hu, O. Ramström, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3792.



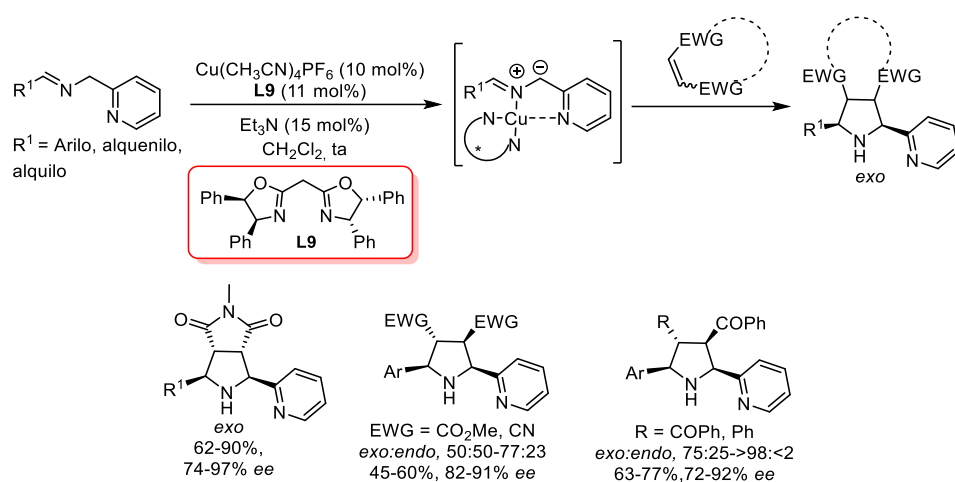
sustituídas en C-2 mediante posterior reacción de sustitución nucleófila del grupo ciano (Esquema 1.15).



Esquema 1.15

Igualmente se abordó la cicloadición [3+2] catalítica asimétrica entre *N*-(2-piridilmetil)iminas y una variedad de olefinas activadas.<sup>49</sup> En este trabajo se demostró la viabilidad de la utilización de un grupo coordinante heterocíclico en lugar del grupo carboxilato utilizado tradicionalmente. Empleando Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> como sal metálica y el ligando bisoxazolina (L9) se obtuvieron elevadas enantioselectividades y *exo*-selectividades para una gran variedad de dipolarófilos (Esquema 1.16).

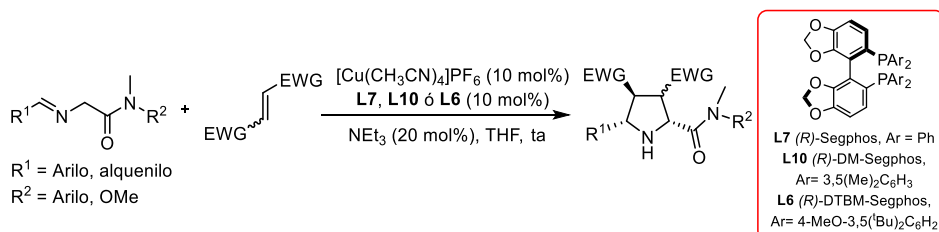
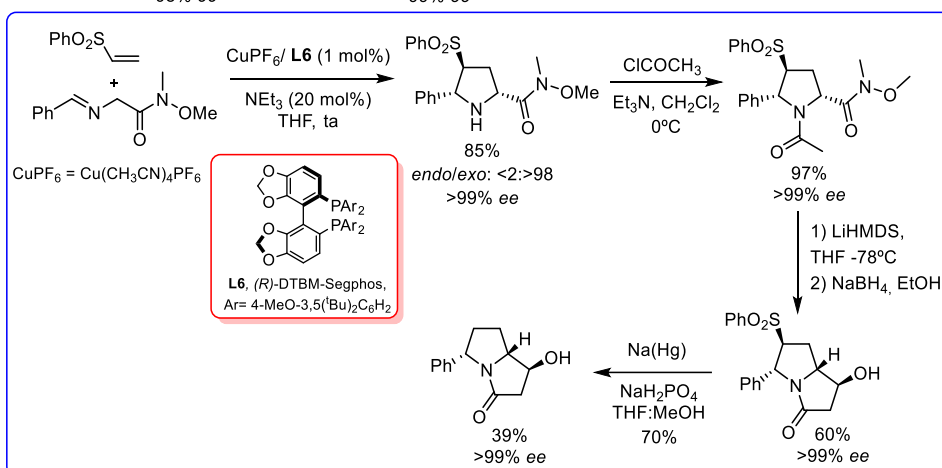
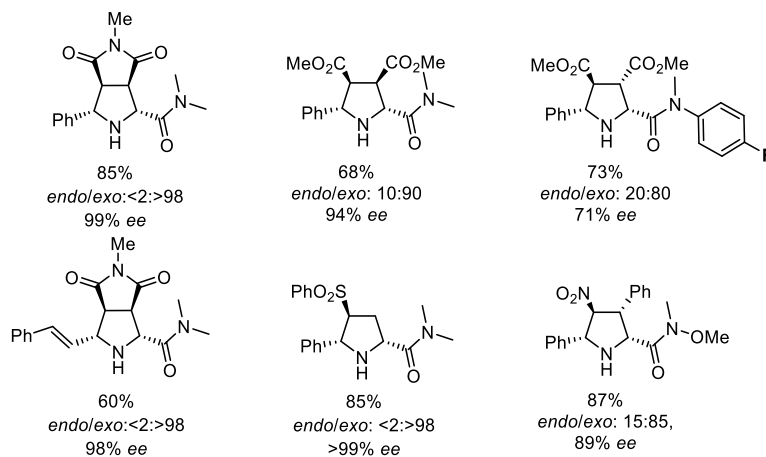
49. S. Padilla, R. Tejero, J. Adrio, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5608.



Esquema 1.16

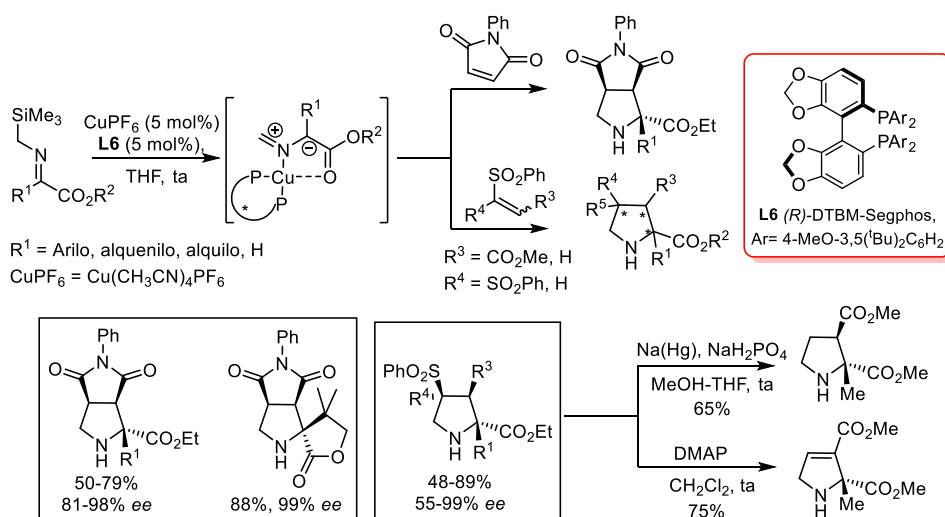
Posteriormente, se estudió la utilización de  $\alpha$ -iminoamidas como precursores de iluros de azometino<sup>50</sup> en lugar de los habituales  $\alpha$ -iminoésteres. El empleo de la sal de cobre  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$  en combinación con la familia de ligandos Segphos condujo a las correspondientes 2-amidopirrolidinas con elevada *exo*- y enantioselectividad (89->99% *ee*). La metodología presentó una amplia generalidad estructural, siendo compatible tanto con el empleo de dipolarófilos diactivados como monoactivados. La utilidad sintética del método quedó demostrada mediante la preparación de pirrolizidinas utilizando como etapa clave la cicloadición 1,3-dipolar entre  $\alpha$ -iminoamidas y fenil vinil sulfona. La pirrolidina obtenida se transformó mediante una secuencia de 4 pasos de reacción (protección, ataque nucleófilo, reducción y desulfonilación) en la correspondiente pirrolizidina con un rendimiento global del 39% (Esquema 1.17).

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


**Ejemplos representativos:**

**Esquema 1.17**

Las  $\alpha$ -sililiminas se han empleado tradicionalmente como precursores de iluros de azometino en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar, dando lugar a pirrolidinas racémicas no sustituidas en la posición C-5, patrón de sustitución que

no puede obtenerse utilizando  $\alpha$ -iminoésteres.<sup>51</sup> En 2012, nuestro grupo de investigación desarrolló la primera versión catalítica asimétrica de esta reacción utilizando el complejo  $\text{CuPF}_6/\text{DTBM-Segphos}$  (**L6**) como sistema catalítico.<sup>52</sup> La cicloadición entre  $\alpha$ -sililiminas derivadas de cetoésteres con la *N*-fenilmaleimida proporcionó las pirrolidinas no sustituidas en C-5 y con un centro cuaternario en la posición C-2 con muy buenos rendimientos y enantioselectividades. De manera similar se obtuvieron buenos resultados al utilizar dipolarófilos sulfonilados, que permitieron la preparación de derivados de prolina con un centro cuaternario en C-2 mediante posterior reacción de desulfonilación (Esquema 1.18). La presencia de un grupo coordinante (grupo carbonilo) en la  $\alpha$ -sililimina, que permite la formación de un metalodipolo de 5 miembros, es imprescindible para que la reacción tenga lugar.



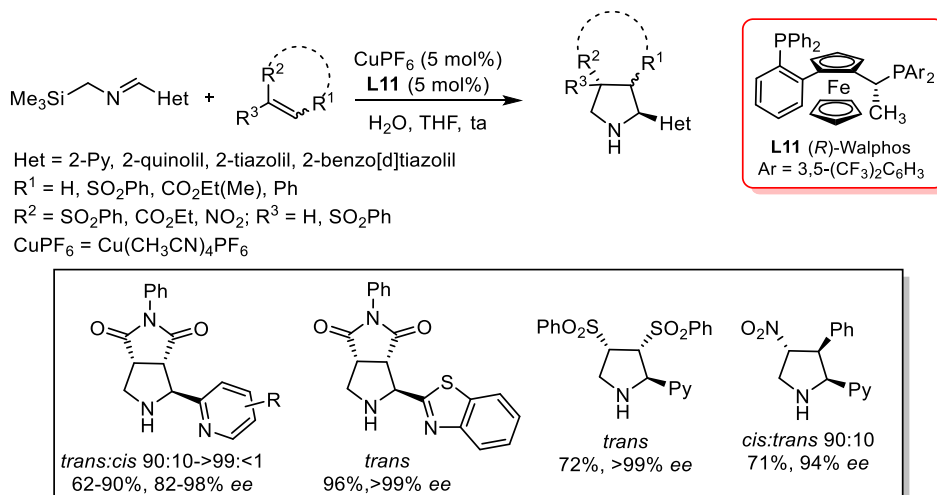
Esquema 1.18

Posteriormente, en el año 2014 esta metodología se amplió a la utilización de 2-heteroaril-sililiminas. La reacción en presencia de  $\text{Cu}^I/\text{Walphos}$  (**L10**) proporcionó las pirrolidinas esperadas con elevados rendimientos y

51. a) O. Tsuge, S. Kanemasa, A. Hatada, K. Matsuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 2537. b) M. Komatsu, H. Okada, T. Akaki, Y. Oderaotoshi, S. Minakata, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3505.

52. J. Hernández-Toribio, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8854.

selectividades.<sup>53</sup> El uso de agua como aditivo mejoró significativamente la reactividad del proceso, posiblemente por acelerar la etapa de desililación en la formación del metalodipolo. Cabe destacar que el método es compatible con diferentes grupos heteroarilos (Esquema 1.19).



Esquema 1.19

## 1.5 UTILIZACIÓN DE OTROS TIPOS DE DIPOLO Y CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR DE ALTO ORDEN

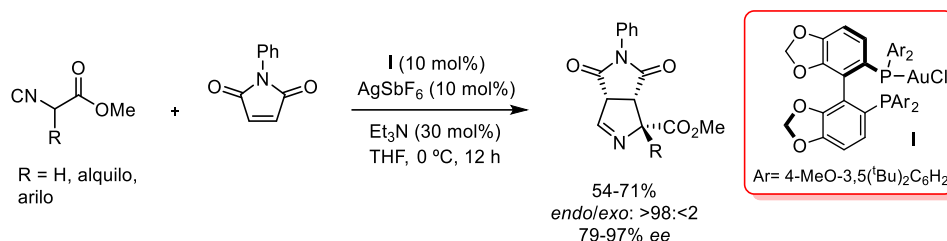
Como extensión lógica de los resultados expuestos anteriormente, nuestro grupo de investigación se ha planteado ampliar estos estudios a la utilización de otros tipos de dipolos, lo que permitiría abrir nuevas alternativas para la preparación enantioselectiva de heterociclos.

En este ámbito, en el año 2012 se puso a punto un método catalítico asimétrico de cicloadición [3+2] entre isocianoacetatos y *N*-fenilmaleimida.<sup>54</sup> El complejo catiónico quiral de Au<sup>I</sup> generado a partir de la especie (*R*)-DTBM-Segphos(L6)-Au<sup>I</sup> (I) y AgSbF<sub>6</sub> en presencia de una cantidad subestequiométrica de Et<sub>3</sub>N (30 mol%) permitió la preparación de Δ<sup>1</sup>-pirrolinas con elevada

53. A. Pascual-Escudero, M. González-Esguevillas, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2228.

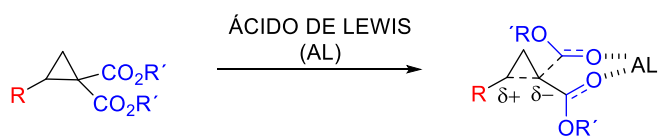
54. S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4161.

diastereoselectividad e inducción asimétrica (*endo/exo*: >98:<2, 79-97% *ee*, Esquema 1.20).



Esquema 1.20

Siguiendo esta línea de trabajo, encaminada a la utilización de dipolos diferentes a los iluros de azometino, nos planteamos la posibilidad de utilizar dipolos que presenten un esqueleto de tres átomos de carbono. En los últimos años ha cobrado especial importancia el empleo de ciclopropanos dador-aceptor,<sup>55</sup> los cuales pueden actuar como precursores de 1,3-dipolos, previa activación en presencia de cantidades catalíticas de un ácido de Lewis<sup>56</sup> (Esquema 1.21).



Esquema 1.21

55. En el capítulo 3 se presentan algunos de los ejemplos más relevantes sobre la participación de ciclopropanos dador-aceptor en procesos de cicloadición.
56. a) C. A. Carson, M. A. Kerr, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3051. b) M. Yu, B. L. Pagenkopf, *Tetrahedron* **2005**, 61, 321. c) H-U Reissig R. Zimmer, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1151. d) T. F. Schneider, J. Kaschel, D. B. Werz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 5504. e) F. De Nanteuil, F. De Simone, R. Frei, F. Benfatti, E. Serrano, J. Waser, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 10912. e) H. K. Grover, M. R. Emmett, M. A. Kerr, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 655.

Por otro lado, como se ha mostrado en los ejemplos previos, la práctica totalidad de los ejemplos descritos de cicloadiciones 1,3-dipolares con iluros de azometino son procesos tipo [3+2] que conducen a la formación de anillos de 5 miembros. Por el contrario, la utilización de dipolos o dipolarófilos que contengan un mayor número de átomos apenas ha sido estudiada. Esta aproximación constituye un reto sintético importante, ya que abriría paso a la preparación de heterociclos de mayor tamaño (6-9 miembros) en una única operación sintética.

Teniendo en cuenta su estrecha relación con los objetivos generales de la presente Tesis Doctoral, a continuación se resumen los escasos precedentes catalíticos asimétricos descritos en la bibliografía de reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de orden superior.

En 2003 Hong y colaboradores describieron el primer ejemplo de una cicloadición [6+3] estereoselectiva entre iminoésteres y fulvenos. La reacción catalizada por una sal de plata dio lugar a derivados de piperidina con elevado rendimiento y diastereoselectividad.<sup>57</sup> En 2012, Waldmann y colaboradores estudiaron la versión catalítica asimétrica de este proceso.<sup>58</sup> Los mejores resultados se obtuvieron al utilizar CuBF<sub>4</sub>/(*R*)-Fesulphos (**L4**) como sistema catalítico. Debido a la baja estabilidad de los aductos obtenidos se llevó a cabo una posterior reacción de Diels-Alder con *N*-metilmaleimida, que proporcionó exclusivamente el aducto *endo*. El alcance estructural de la secuencia [6+3]/[4+2], que se lleva a cabo en un único paso de reacción, resultó ser muy general tanto en la sustitución en el iminoéster como en el fulveno (Esquema 1.22, A).

Simultáneamente, Wang y colaboradores<sup>59</sup> describieron la versión *exo*-selectiva del proceso utilizando el sistema catalítico Cu<sup>I</sup>/TF-Biphosphos (**L12**) (Esquema 1.22, B). Posteriormente, Waldmann y colaboradores<sup>60</sup> describieron

---

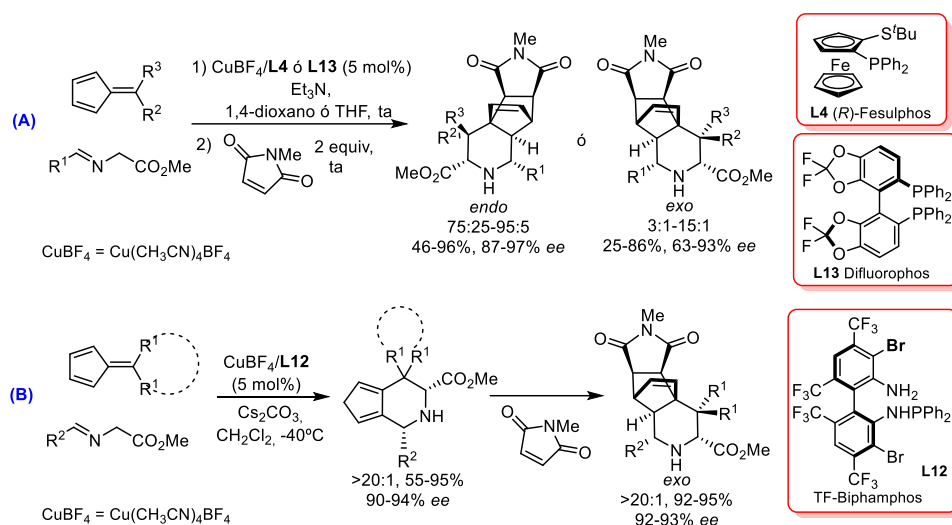
57. B. -C. Hong, A. K. Gupta, M. -F. Wu, J. -H. Liao, G. -H. Lee, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1689.

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

59. a) Z. -L. He, H. -L. Teng, C. -J. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2934. b) H. -Y. Tao, C. -J. Wang, *Synlett* **2014**, *25*, 461.

60. M. Potowski, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7800.

otra versión *exo*-selectiva utilizando como ligando Difluorophos (**L13**) (Esquema 1.22, A).



Esquema 1.22

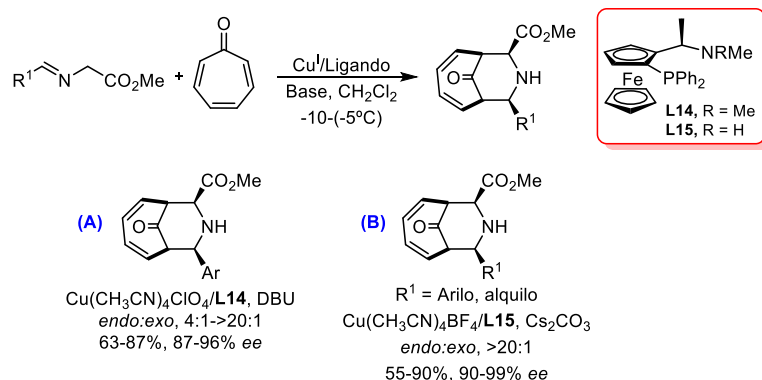
Aunque los derivados de tropona han sido muy empleados en cicloadiciones de alto orden<sup>61</sup> su utilización como dipolarófilos en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar apenas ha sido explorada. De manera prácticamente simultánea, los grupos de Guo y Wang han descrito los primeros ejemplos de cicloadición [6+3] entre troponas e iluros de azometino. Los sistemas catalíticos  $\text{CuClO}_4/\text{L14}$ <sup>62</sup> ó  $\text{CuBF}_4/\text{L15}$ <sup>63</sup> proporcionaron las piperidinas correspondientes con elevadas diastereo- y enantioselectividades (Esquema 1.23).

61. Para revisiones bibliográficas recientes, véase: V. Nair, K. G. Abhilash, *Top. Heterocycl. Chem.* **2008**, *13*, 173.

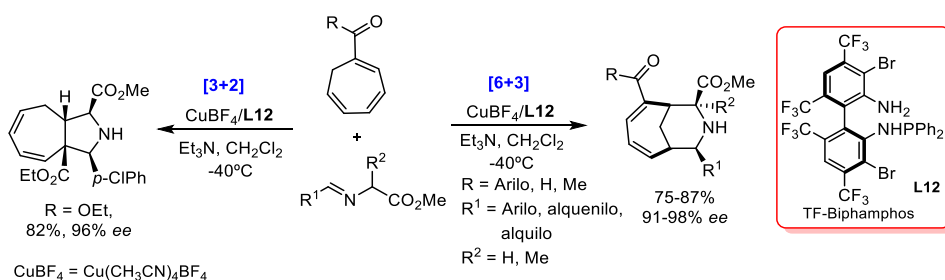
62. H. Liu, Y. Wu, Y. Zhao, Z. Li, L. Zhang, W. Yang, H. Jiang, C. Jing, H. Yu, B. Wang, Y. Xiao, H. Guo, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2625.

63. H. -L. Teng, L. Yao, C. -J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4075.




**Esquema 1.23**

Muy recientemente, Wang y colaboradores describieron la cicloadición entre trienos cíclicos conjugados no aromáticos y  $\alpha$ -iminoésteres.<sup>64</sup> La utilización de  $CuBF_4/L12$  como sistema catalítico permitió la obtención de los aductos esperados con excelentes rendimientos y enantioselectividades. Dependiendo del grupo activante presente en el dipolarófilo (éster o cetona) se obtuvo el producto de cicloadición [6+3] o [3+2] (Esquema 1.24).


**Esquema 1.24**

## 1.6 OBJETIVOS GENERALES DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL

En base a los antecedentes expuestos con anterioridad, esta Tesis Doctoral se enmarca en el desarrollo de nuevas variantes catalíticas asimétricas en la cicloadición 1,3-dipolar. Concretamente, en el empleo de nuevos dipolos y

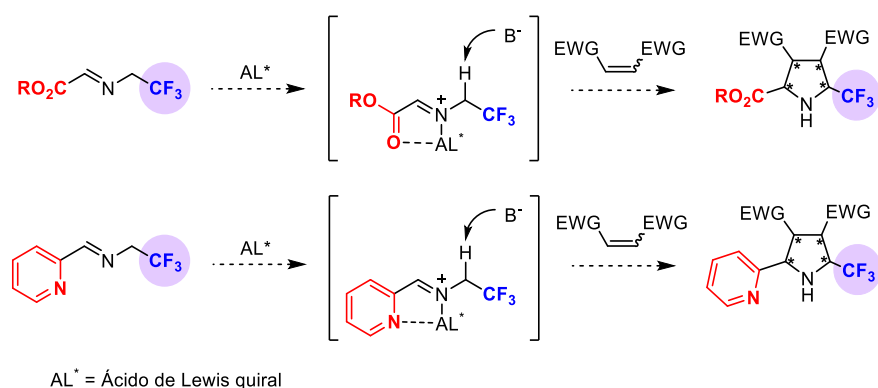
64. Q. -H. Li, L. Wei, C. -J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8685.

dipolarófilos que permitan aumentar la variedad estructural de los aductos obtenidos y, por lo tanto, la aplicabilidad sintética de este proceso.

### Capítulo 2: Iluros de azometino trifluorometilados en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica

La preparación de derivados de prolina fluorados presenta gran interés en Química Médica. Sin embargo, los métodos existentes para su preparación de manera enantioselectiva presentan importantes limitaciones. El empleo de  $\alpha$ -trifluorometiliminas como precursores de iluros de azometino podría permitir el acceso directo a pirrolidinas fluoradas. No obstante, al comienzo de esta Tesis Doctoral, no se había descrito ningún ejemplo de este proceso en su variante catalítica asimétrica. En este capítulo nos planteamos el desarrollo de esta reacción que permitiría la preparación directa de trifluorometil pirrolidinas enantioenriquecidas. La introducción de un grupo potencialmente coordinante unido al carbono imínico podría proporcionar los dos puntos de anclaje necesarios para promover la formación de un metalociclo de cinco miembros y de esta manera facilitar la inducción asimétrica del proceso (Esquema 1.25).

En el capítulo 2 se recogen los resultados obtenidos utilizando  $\alpha$ -trifluorometiliminas como nuevos precursores de iluros de azometino en la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica.



Esquema 1.25

Capítulo 3: Cicloadición [8+3] entre troponas y ciclopropanos activados catalizada por níquel

La utilización de ciclopropanos dador-aceptor en reacciones de cicloadición [3+2] con compuestos carbonílicos ha sido ampliamente estudiada. Por el contrario, la participación de este tipo de sustratos en procesos de cicloadición de alto orden apenas se ha explorado. La reacción de troponas con 1,1-ciclopropanodiésteres, previamente activados mediante el uso de cantidades catalíticas de un ácido de Lewis, permitiría el acceso en una única operación sintética a la preparación de los correspondientes cicloheptapiranos. Adicionalmente, el empleo de un ácido de Lewis quiral podría facilitar la síntesis enantioselectiva de este tipo de aductos (Esquema 1.26).

El desarrollo de este objetivo, así como una introducción sobre el empleo de compuestos troponoides en procesos de cicloadición de alto orden y de 1,1-ciclopropanodiésteres en reacciones de cicloadición [3+2], se describen en el capítulo 3 de la memoria.



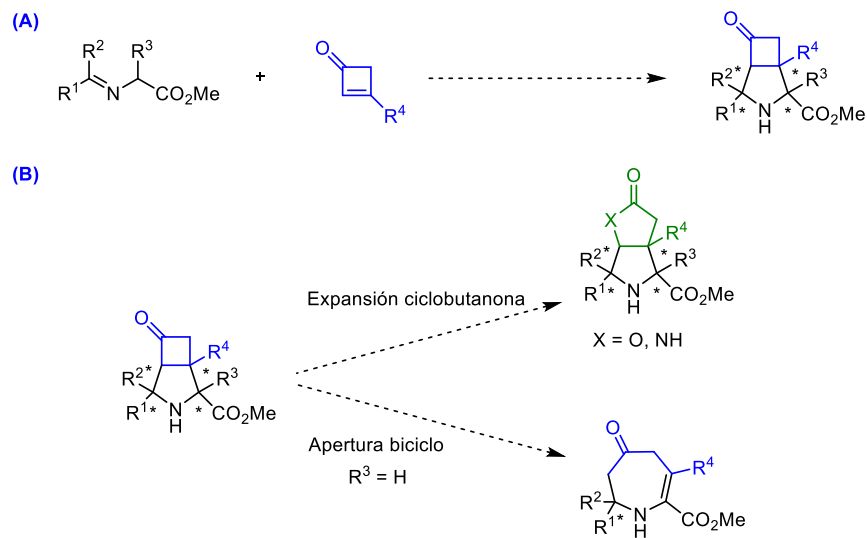
**Esquema 1.26**

Capítulo 4: Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y enonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas tensionadas

A pesar de su gran potencial sintético, la utilización de enonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas tensionadas en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar con iluros de azometino no ha sido estudiada.

En este capítulo nos planteamos el desarrollo de una variante catalítica asimétrica de la reacción entre ciclobutenonas  $\beta$ -sustituidas e iluros de azometino. Este proceso supone un reto debido al elevado impedimento estérico que produce la  $\beta$ -sustitución en la ciclobutenona (Esquema 1.27, A). Debido a la versatilidad sintética de estos compuestos bicíclicos nos proponemos estudiar su

transformación en productos de interés, especialmente la reacción de apertura, que podría facilitar una ruta eficiente para la preparación de heterociclos nitrogenados de siete miembros (Esquema 1.27, B).



Esquema 1.27

Como segundo subobjetivo del presente capítulo, este estudio se ampliaría a la reacción entre iluros de azometino y enonas aún más tensionadas, como son las ciclopropenonas.

## **Capítulo 2**

*Iluros de azometino trifluorometilados en  
reacciones de cicloadición 1,3-dipolar  
catalítica asimétrica*

## 2.1 PROPIEDADES E INTERÉS DE LAS PIRROLIDINAS FLUORADAS

El anillo de pirrolidina se encuentra presente en numerosos compuestos naturales y sintéticos que muestran interesantes propiedades biológicas, por lo que está considerado una estructura privilegiada en Química Médica.<sup>65</sup> Por ejemplo, los derivados de prolina con un centro cuaternario en posición 2 son capaces de limitar la libertad conformacional al ser introducidos en cadenas peptídicas, por lo que se han utilizado para llevar a cabo estudios de relación estructura-actividad encaminados a determinar la conformación bioactiva del péptido.<sup>66</sup>

Por otro lado, existen numerosos ejemplos en la bibliografía donde se ha descrito que el cambio de átomos de hidrógeno por átomos de flúor, en los compuestos orgánicos, se traduce en un aumento de su actividad biológica.<sup>67</sup> Por ejemplo, la introducción de uno o varios átomos de flúor próximos a un grupo amino rebaja su basicidad, pudiendo dar lugar a un aumento de la estabilidad metabólica y a una reducción de la toxicidad del compuesto.<sup>68</sup> En este contexto, se han descrito una serie de trifluorometilpirrolidinas que presentan interesantes

- 
65. a) M. Kuhnert, A. Blum, H. Steuber, W. E. Diederich, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 4845. b) S. D. Roughley, A. M. Jordan, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3451. c) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 139. d) J. W. Daly, T. F. Spande, H. M. Garraffo, *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1556. e) S. G. Pyne, A. S. Davis, N. J. Gates, K. B. Lindsay, T. Machan, M. Tang, *Synlett* **2004**, 2670. f) Y. Cheng, Z.-T. Huang, M.-X. Wang, *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 325.
66. a) B. Song, M. G. Bomar, P. Kibler, K. Kodukula, A. K. Galande, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 732. b) L. R. Whitby, Y. Ando, V. Setola, P. K. Vogt, B. L. Roth, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10184. c) E. Beausoleil, W. D. Lubell, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12902.
67. a) V. Gouverneur, K. Muller, *Fluorine in Pharmaceutical and Medicinal Chemistry: From Biophysical aspects to Clinical Applications*, Imperial College Press, London, UK, **2012**. b) I. Ojima, *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, Blackwell Publishing, West Sussex, **2009**. c) J.-P. Begue, D. Bonnet-Delpon, *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, Wiley, Hoboken, **2008**. d) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320. e) D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308. f) K. Miller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881.
68. a) G. Chaume, O. Barbeau, P. Lesot, T. Brigaud, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4135. b) M. Schlosser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1496. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1538. c) M. B. van Niel, I. Collins, M. S. Beer, H. B. Broughton, S. K. F. Cheng, S. C. Goodacre, A. Heald, K. L. Locker, A. M. MacLeod, D. Morrison, C. R. Moyes, D. O'Connor, A. Pike, M. Rowley, M. G. N. Russell, B. Sohal, J. A. Stanton, S. Thomas, H. Verrier, A. P. Watt, J. L. Castro, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2087.

propiedades biológicas, especialmente antibacterianas<sup>69</sup> y analgésicas<sup>70</sup> (Figura 2.1).

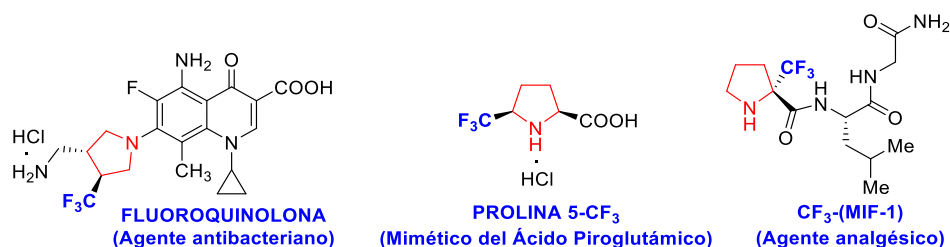


Figura 2.1 Pirrolidinas fluoradas con actividad biológica

Sin embargo, a pesar del gran interés que presentan este tipo de moléculas, los métodos descritos hasta la fecha para la preparación de pirrolidinas fluoradas de manera estereoselectiva se basan en secuencias multietapa, que parten por lo general de productos de partida enantioenriquecidos.<sup>71</sup> Por lo tanto, el desarrollo de métodos directos para la síntesis asimétrica de trifluorometilpirrolidinas a partir de sustratos aquirales presenta un enorme interés.

## 2.2 PREPARACIÓN DE PIRROLIDINAS TRIFLUOROMETILADAS MEDIANTE REACCIÓN DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR

Como hemos indicado anteriormente, la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y alquenos activados es uno de los procedimientos más eficaces para la preparación enantioselectiva de pirrolidinas.<sup>19</sup> En principio, existen dos posibles estrategias para la preparación de

69. H. Fukui, T. Shibata, T. Naito, J. Nakano, T. Maejima, H. Senda, W. Iwatani, Y. Tatsumi, M. Suda, T. Arika, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2833.

70. I. Jlalía, N. Lensen, G. Chaume, E. Dzhambazova, L. Astasidi, R. Hadjiolova, A. Bocheva, T. Brigaud, *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 122.

71. a) A. V. Bezdudny, A. N. Alekseenko, P. K. Mykhailiuk, O. V. Manoilenko, O. V. Shishkin, Y. M. Pustovit, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1782. b) S. P. Fritz, T. H. West, E. M. McGarrigle, V. K. Aggarwal, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6370. c) R. K. Khangarot, K. P. Kaliappan, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2692. d) G. Huang, Z. Yin, X. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11992.

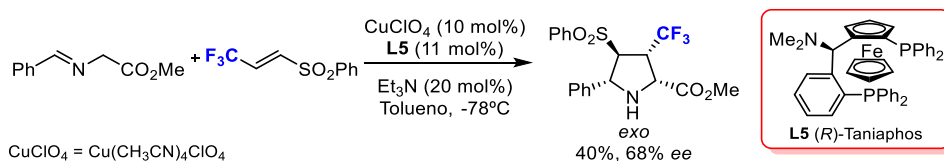
pirrolidinas fluoradas usando esta metodología, que implicarían la introducción de átomos de flúor bien en el dipolo o en el dipolarófilo.

Sin embargo, existen muy pocos ejemplos descritos en la bibliografía en los que se hayan utilizado sustratos fluorados en este tipo de cicloadiciones, especialmente en el caso del dipolo, donde hasta el momento de iniciarse el trabajo experimental correspondiente a este capítulo de la presente Tesis Doctoral, no se había descrito ningún ejemplo en su variante catalítica asimétrica.

A continuación, se resumen los antecedentes más relevantes:

### ➤ Dipolarófilos fluorados

El primer ejemplo de utilización de dipolarófilos fluorados en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica fue descrito por nuestro grupo de investigación.<sup>37b)</sup> Concretamente se estudió la reacción entre el 2-bencilidenglicinato de metilo y la  $\beta$ -trifluorometil vinil sulfona. Cuando se utilizó el sistema catalítico  $\text{Cu}^{\text{I}}/(\text{R})\text{-Taniaphos}$  (**L5**) se obtuvo la 3-trifluorometilpirrolidina *exo* como único producto de reacción con un 40% de rendimiento y 68% *ee* (Esquema 2.1).



**Esquema 2.1**

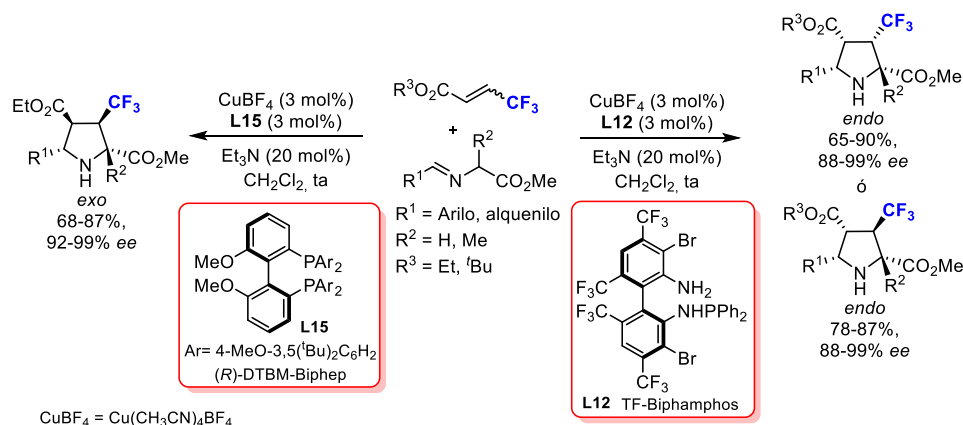
En el año 2011, Wang y colaboradores<sup>72</sup> desarrollaron un procedimiento catalítico asimétrico para la preparación de pirrolidinas trifluorometiladas basado en el empleo de *trans*-trifluorocrotonatos. El sistema catalítico  $\text{Cu}^{\text{I}}/\text{TF-Biphosphos}$  (**L12**) dio lugar a los correspondientes aductos *endo* con excelentes rendimientos y enantioselectividades, independientemente de la configuración del alqueno utilizado. Adicionalmente, el uso de un ligando más voluminoso como

37. b) T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Synthesis* **2007**, 950.

72. Q. -H. Li, M. -C. Tong, J. Li, H. -Y. Tao, C. -J. Wang, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 11110.

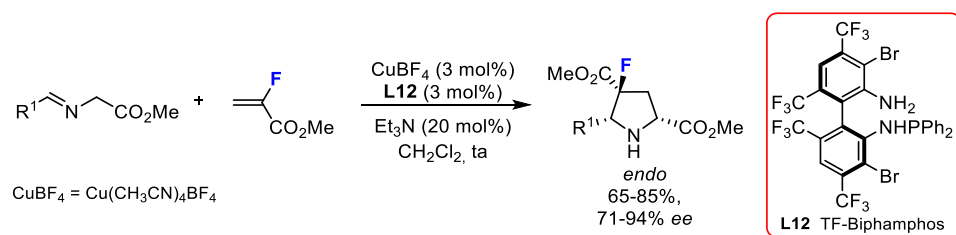


el DTBM-Biphep (**L15**) hizo posible invertir por completo la diastereoselectividad de la reacción (Esquema 2.2).<sup>73</sup>



Esquema 2.2

Posteriormente, el mismo grupo de investigación estudió la reacción entre  $\alpha$ -iminoésteres y  $\alpha$ -fluoroacrilatos.<sup>74</sup> La utilización de  $\text{CuBF}_4$ /TF-Biphamphos (**L12**) como sistema catalítico condujo a la pirrolidina fluorada con un centro cuaternario en C-4 con excelentes rendimientos, diastereo- y enantioselectividades (Esquema 2.3).



Esquema 2.3

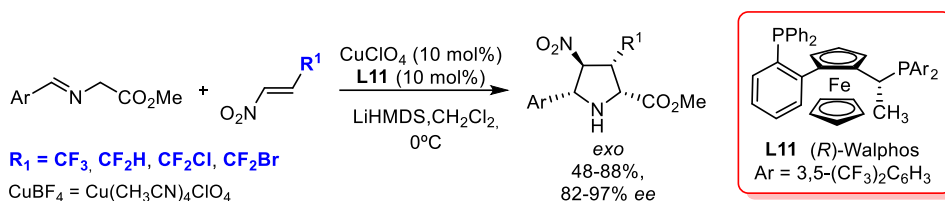
Simultáneamente, Hou y colaboradores<sup>75</sup> desarrollaron un método para la preparación de derivados de 3-(fluorometil)-4-nitroprolinas utilizando

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

74. Y. Dingce, L. Quinghua, C. -J. Wang, *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 2714.

75. Q. Li, C. -H. Ding, X. -H. Li, W. Weissensteiner, X. -L. Hou, *Synthesis*, **2012**, *44*, 265.

nitroalquenos fluorometilados. El sistema catalítico formado por la combinación de  $\text{CuClO}_4$  y Walphos (**L11**) condujo a la obtención de pirrolidinas *exo* con rendimientos variables, mientras que los excesos enantioméricos obtenidos fueron elevados. El empleo de una base fuerte como LiHMDS mejoró significativamente la reactividad del proceso (Esquema 2.4).

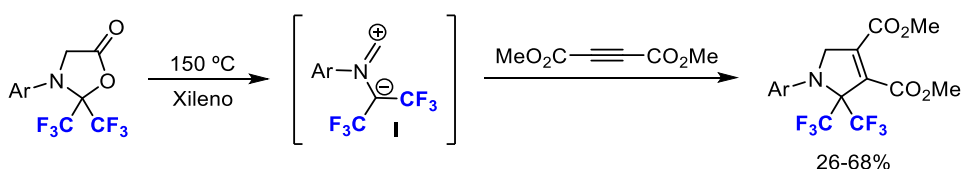


Esquema 2.4

### ➤ Precursores de iluros de azometino fluorados

Como hemos indicado anteriormente, al inicio de este trabajo, no se encontraba descrito ningún precedente sobre el empleo de precursores de iluros de azometino fluorados en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica. A continuación, se presentan los ejemplos más relevantes descritos para la versión racémica.

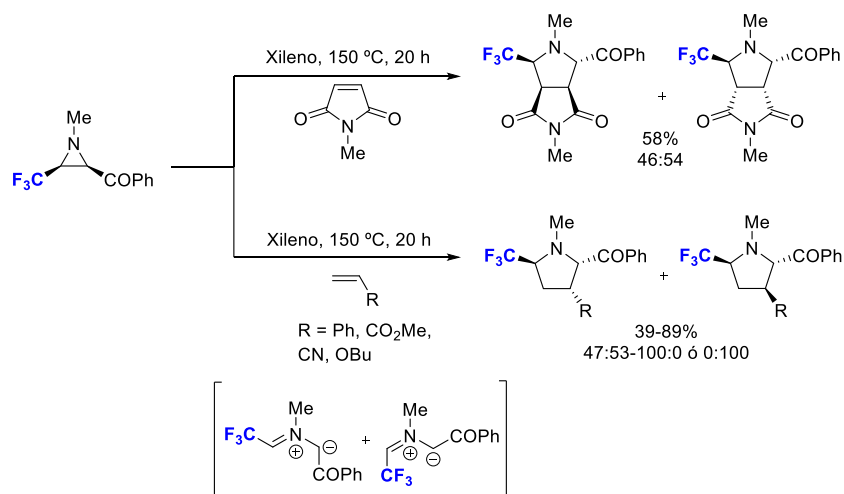
En 1977, Bauer y colaboradores<sup>76</sup> describieron la utilización de 3-*aryl*-2,2-bis(trifluorometil)-1,3-oxazolidin-5-onas como precursores de iluros de azometino. La extrusión de  $\text{CO}_2$  en condiciones térmicas conduce al iluro de azometino trifluorometilado **I**, que reacciona con acetilidencarboxilato de dimetilo para dar lugar a las correspondientes pirrolinas con rendimientos variables (Esquema 2.5).



Esquema 2.5

76. K. Burger, A. Meffert, S. J. Bauer, *J. Fluorine Chem.* **1977**, *10*, 57.

En el año 1994, Tanaka y colaboradores<sup>77</sup> desarrollaron la cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino, generados in situ mediante apertura térmica de aziridinas, y alquenos activados. La reacción conduce a la formación de trifluorometilpirrolidinas 2,5-*trans* con rendimientos y diastereoselectividades variables (Esquema 2.6).

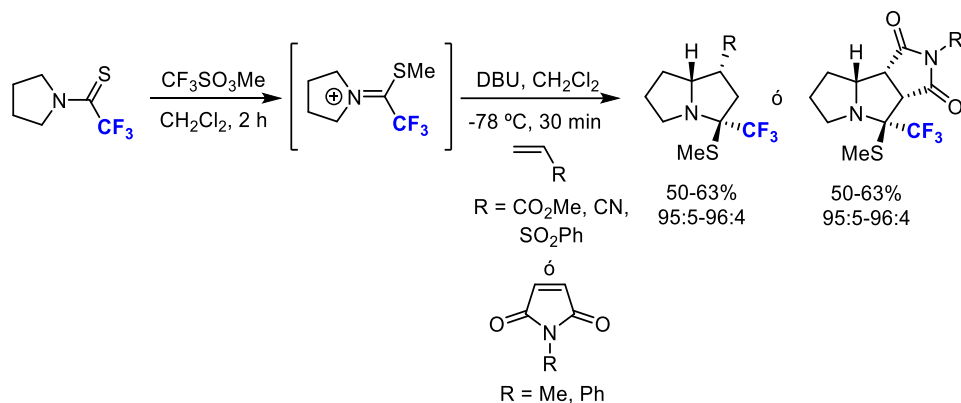


Esquema 2.6

Posteriormente, en el año 2002 Viehe y colaboradores<sup>78</sup> describieron un nuevo método de cicloadición empleando iluros de azometino trifluorometilados cíclicos generados in situ a partir de trifluorotioacetamidas. El método dio buenos resultados con el empleo tanto de dipolarófilos monoactivados como diactivados, dando lugar a las correspondientes pirrolizidinas trifluorometiladas con rendimientos moderados (50-66%) y excelentes diastereoselectividades (81:19-96:4, Esquema 2.7).

77. K. Tanaka, S. Nagatani, M. Ohsuga, K. Mitsuhashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 589.

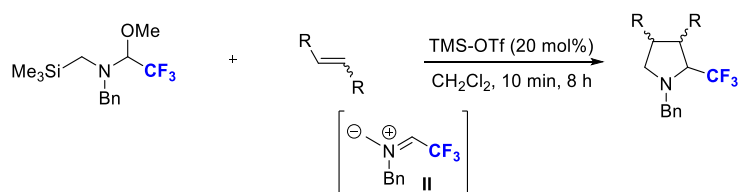
78. F. Laduron, H. G. Viehe, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3543.



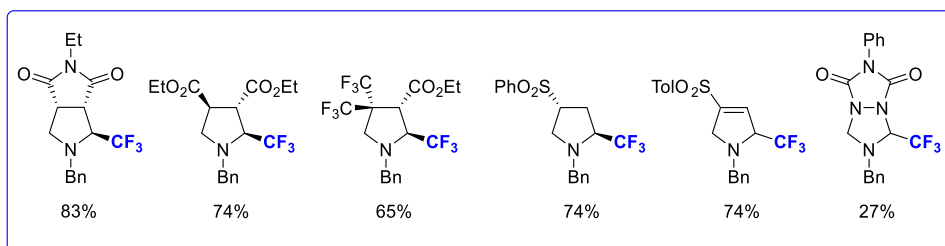
Esquema 2.7

Recientemente, Ley y colaboradores<sup>79</sup> han descrito un método muy general para la preparación de 2-trifluorometilpirrolidinas. El proceso implica la generación in situ del iluro de azometino trifluorometilado no estabilizado II, mediante reacción de derivados de  $\alpha$ -trimetilsilil- $\alpha$ -alcoxiamina con cantidades estequiométricas de un ácido de Lewis. La posterior cicloadición 1,3-dipolar es compatible con una amplia variedad de dipolarófilos, obteniéndose los cicloadductos correspondientes con buenos rendimientos (34-83%) y elevadas diastereoselectividades (Esquema 2.8).

79. G. Tran, R. Meier, L. Harris, D. L. Browne, S. V. Ley, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 11071.



Ejemplos representativos:



Esquema 2.8

### 2.3 GENERACIÓN DE ILUROS DE AZOMETINO

La gran utilidad sintética de la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y alquenos activados ha propiciado la aparición de un gran número de métodos para la preparación de precursores de iluros de azometino.<sup>80, 81</sup> Los iluros de azometino son especies intermedias inestables, por lo que habitualmente se generan *in situ* en la reacción. En general, se pueden clasificar en dos tipos: (a) no estabilizados y (b) estabilizados; donde estos últimos se pueden dividir a su vez en metalados y no metalados.

Entre los métodos más utilizados para la preparación de iluros de azometino destacan la condensación de aldehídos y cetonas con aminoácidos y

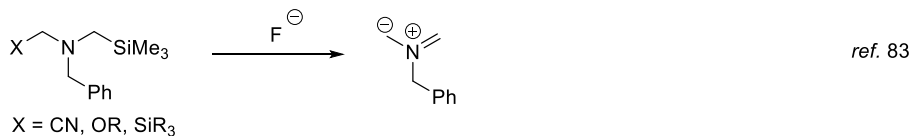
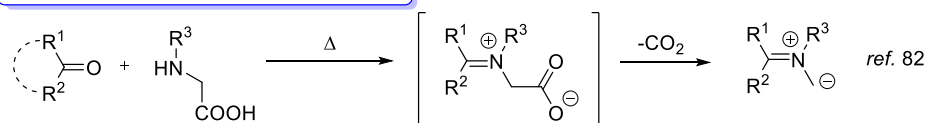
80. A. Arrieta, D. Otaegui, A. Zubia, F. P. Cossío, A. Díaz-Ortiz, A. de la Hoz, M. A. Herrero, P. Prieto, C. Foces-Foces, J. L. Pizarro, M. I. Arriortua, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4313.

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

posterior descarboxilación,<sup>82</sup> la desililación de derivados de sililaminas,<sup>83</sup> la desprotonación de sales de iminio,<sup>84</sup> la apertura de aziridinas<sup>85, 86</sup> y la utilización de iminoésteres como precursores, bien por 1,2-prototropía en condiciones térmicas,<sup>87</sup> o bien por metalación de éstos en presencia de una base<sup>88</sup> (Esquema 2.9).

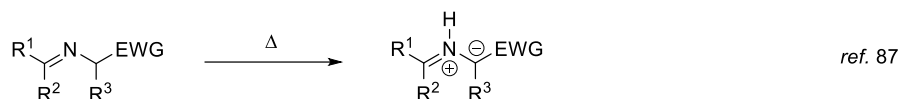
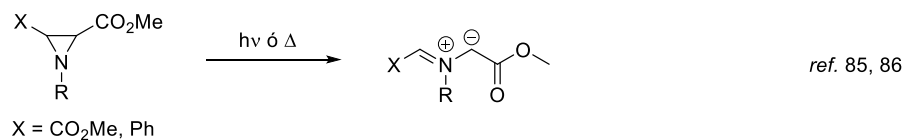
- 
82. a) G. P. Rizzi, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2079. b) H. Arbill, R. Grigg, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4053. c) I. Coldham, S. Jana, L. Watsona, N. G. Martin, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1674. d) S. M. Rajesh, S. Perumal, J. C. Menendez, P. Yogeewaric, D. Sriram, *Med. Chem. Commun.* **2011**, *2*, 626. e) E. M. Hussein, M. I. Abdel-Monem, *Arkivoc* **2011**, 85. f) P. D. Barman, D. Goyal, U. K. Daravath, I. Sanyal, S. B. Mandal, A. K. Banerjee, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3801.
83. a) A. Padwa, W. Dent, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 235. b) C. W. G. Fishwick, A. D. Jonesa, M. B. Mitche, C. Szantay Jr., *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5325. c) G. Pandey, G. Lakshmaiah, G. Kumaraswamy, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1313. d) A. Padwa, Y.-Y. Chen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *24*, 3447. e) G. Pandey, G. Lakshmaiah, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4861. f) S. Lee, S. Diab, P. Queval, M. Sebban, I. Chataigner, S. R. Piettre, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7181.
84. a) J. A. Deyrup, W. A. Szabo, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1975. b) R. Beugelmans, G. Negron, R. G. Roussi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1313.
85. a) J. W. Lown, R. K. Smalley, G. Dallas, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1313. b) B. R. Henke, A. J. Kouklis, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7056.
86. A. Arrieta, D. Otaegui, A. Zubia, F. P. Cossío, A. Díaz-Ortiz, A. de la Hoz, M. A. Herrero, P. Prieto, C. Foces-Foces, J. L. Pizarro, M. I. Arriortua, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4313.
87. a) M. Joucla, J. Hamelin, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2885. b) J. G. P. Delis, P. G. Aubel, K. Vrieze, P. W. N. M. van Leeuwen, *Organometallics* **1997**, *16*, 2948.
88. R. Grigg, V. Sridharam, *Adv. Cycloaddit.* **1993**, *3*, 161.

**A) Iluros de azometino no estabilizados**

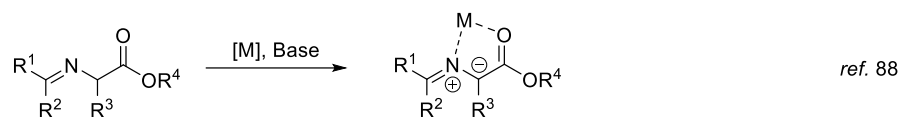


**B) Iluros de azometino estabilizados**

**No metalados:**



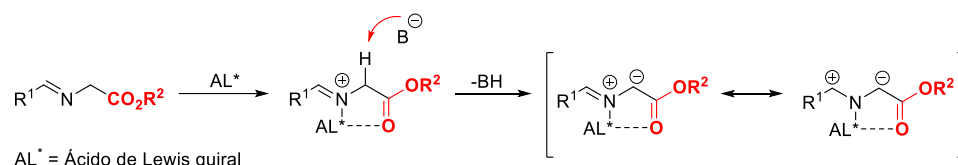
**N-metalados:**



**Esquema 2.9**

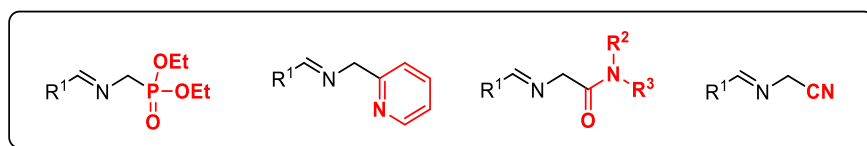
De todos los métodos representados en el Esquema 2.9, el más utilizado en catálisis asimétrica se basa en la desprotonación de iminoésteres asistida por una sal metálica. La gran ventaja de este método se fundamenta en la coordinación del ácido de Lewis al nitrógeno imínico y al carbonilo del éster que proporciona una mayor acidez a los protones en  $\alpha$  al grupo éster, permitiendo la desprotonación del iminoéster en presencia de bases débiles. Adicionalmente, la formación del metalociclo de cinco miembros conformacionalmente restringido proporciona una configuración en W y facilita a su vez la diferenciación entre las

caras del iluro en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar cuando se utiliza un complejo en el que se ha incorporado un ligando quiral (Esquema 2.10).



**Esquema 2.10**

La limitación intrínseca que posee la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica usando  $\alpha$ -iminoésteres como precursores de iluros de azometino es que siempre conduce a pirrolidinas con un grupo éster en la posición C-2. Por este motivo, sería de gran interés, para aumentar la versatilidad sintética de este método, el desarrollo de versiones catalíticas asimétricas donde se utilicen *N*-metalodipolos quirales con presencia de otros grupos funcionales. Cuando se comenzó este trabajo de investigación, sólo existían cuatro ejemplos en la bibliografía donde se utilizaban precursores de iluros de azometino sin estructura de  $\alpha$ -iminoésteres, concretamente  $\alpha$ -iminofosfonatos,<sup>40d)</sup>  $\alpha$ -iminonitrilos,<sup>47</sup>  $\alpha$ -iminopiridinas<sup>49</sup> y  $\alpha$ -iminoamidas<sup>50</sup> (los tres últimos desarrollados por nuestro grupo de investigación) (Figura 2.2).



**Figura 2.2** Precursores de iluros de azometino sin estructura de  $\alpha$ -iminoéster

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

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

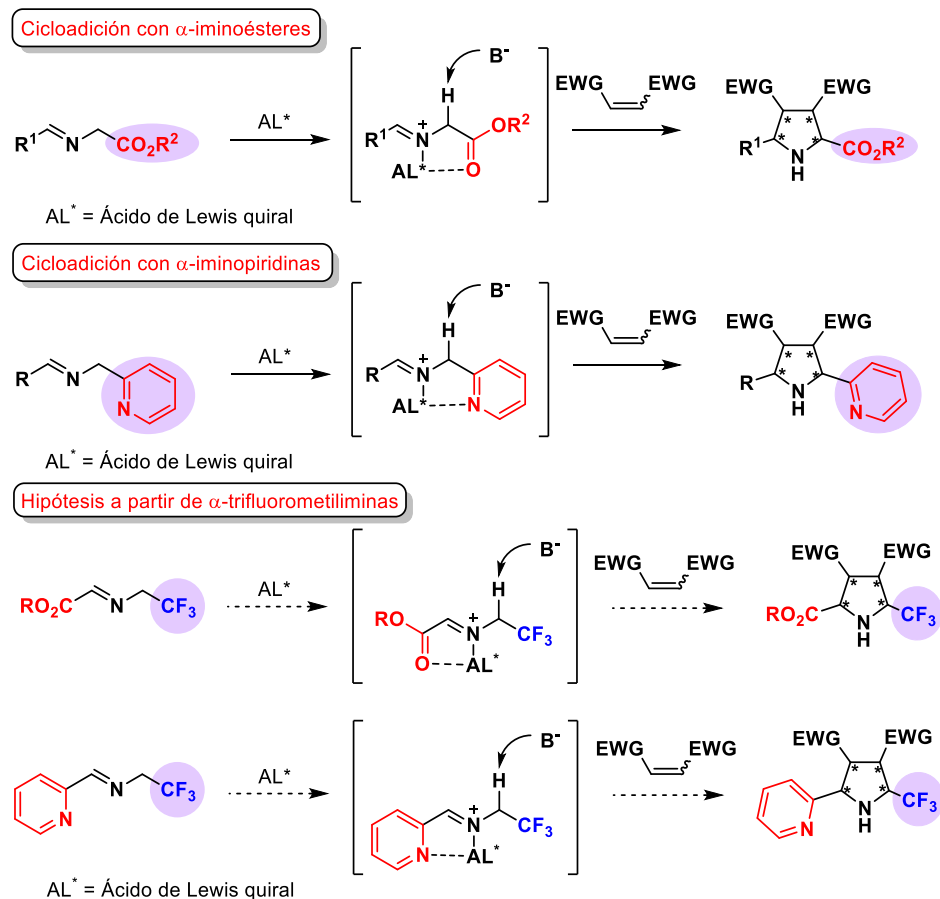
49. S. Padilla, R. Tejero, J. Adrio, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5608.

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

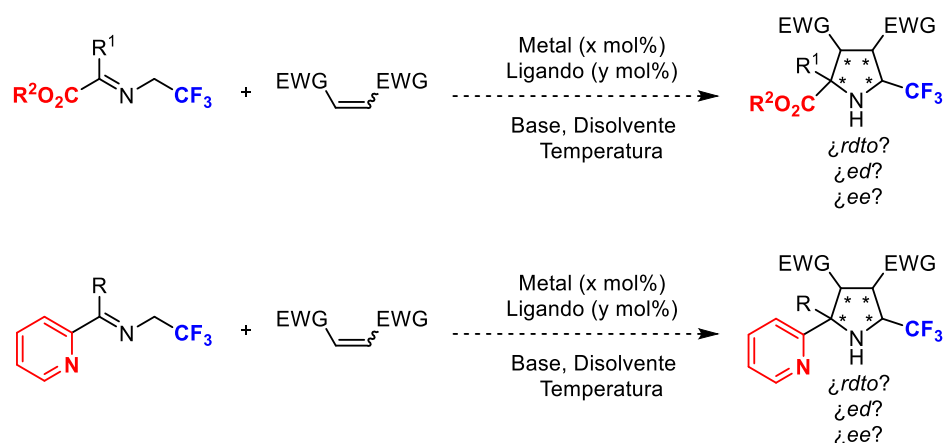


## 2.4 PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

Una estrategia para la preparación de pirrolidinas enantioenriquecidas fluoradas consistiría en reemplazar el grupo éster, tradicionalmente unido al carbono en posición  $\alpha$  al nitrógeno imínico, por un grupo trifluorometilo. Sin embargo, esta aproximación no permitiría a priori la coordinación bidentada necesaria, en principio, para que la reacción tuviera lugar de manera eficiente. Basándonos en resultados previos obtenidos en nuestro grupo de investigación nos planteamos diseñar  $\alpha$ -trifluorometiliminas que posean un grupo coordinante (éster o heteroaromático, Esquema 2.11) unido al carbono imínico que podría proporcionar una coordinación con el ácido de Lewis similar a la que presentan los  $\alpha$ -iminoésteres utilizados habitualmente. El empleo de estas nuevas  $\alpha$ -trifluorometiliminas en la cicloadición 1,3-dipolar con alquenos activados, en presencia de cantidades catalíticas de un complejo metálico quiral, podría permitir la preparación en una única etapa sintética de  $\alpha$ -trifluorometilpirrolidinas enantioenriquecidas (Esquema 2.11).


**Esquema 2.11**

Por lo tanto, nos planteamos como objetivo de este capítulo el estudio de la viabilidad de este tipo de  $\alpha$ -trifluorometilimas como nuevos dipolos. Debido a la ausencia de precedentes, en primer lugar sería necesario seleccionar los sustratos modelo adecuados para llevar a cabo la optimización de las condiciones de reacción. A continuación, se realizará un barrido de fuentes metálicas, bases y disolventes para lograr controlar la regio- y diastereoselectividad del proceso. Una vez optimizadas las condiciones de reacción se pasaría a evaluar la generalidad estructural del proceso, tanto en lo que respecta al dipolo como al dipolarófilo. Finalmente, se explorará la versión enantioselectiva de la cicloación realizando para ello un estudio de diferentes ligandos quirales (Esquema 2.12).

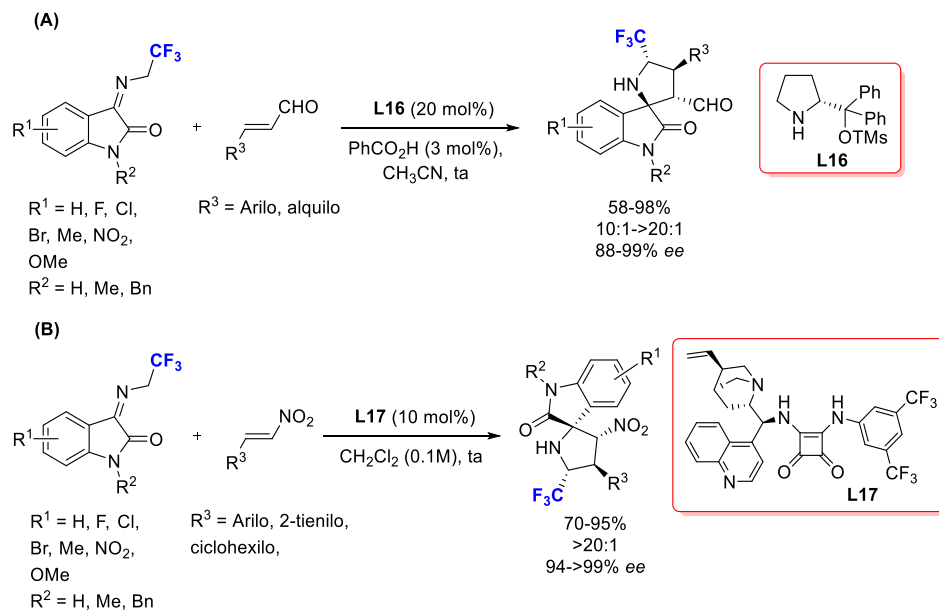


Esquema 2.12

Una vez terminado el trabajo experimental correspondiente a este capítulo, aparecieron los primeros ejemplos organocatalíticos sobre la utilización de precursores de iluros de azometino fluorados en cicloadiciones catalíticas asimétricas. Así, Wang y colaboradores<sup>89</sup> describieron la cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino trifluorometilados derivados de la isatina y enales, empleando como organocatalizador el derivado de prolina **L16**. Los espirociclos trifluorometilados se obtuvieron con rendimientos de moderados a excelentes (58-98%), elevadas diastereoselectividades (10:1->20:1) y excelentes valores de enantioselectividad (88->99% *ee*). En 2015, el mismo grupo de investigación amplió la metodología a la utilización de nitroestirenos.<sup>90</sup> El empleo del ligando de tipo escuaramida **L17** proporcionó los correspondientes cicloaductos con rendimientos elevados (70-95%), elevadas diastereoselectividades (>20:1) y excelentes excesos enantioméricos (94->99% *ee*, Esquema 2.13).

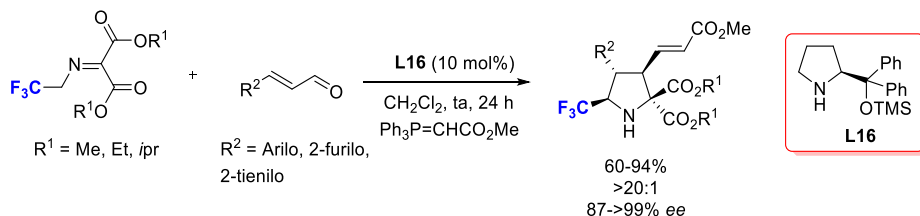
89. M. Ma, Y. Zhu, Q. Sun, X. Li, J. Su, L. Zhao, Y. Zhao, S. Qiu, W. Yan, K. Wang, R. Wang, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 8789.

90. Q. Sun, X. Li, J. Su, L. Zhao, M. Ma, Y. Zhu, Y. Zhao, R. Zhu, W. Yan, K. Wang, R. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 3187.



Esquema 2.13

Recientemente, en 2016 Enders y colaboradores<sup>91</sup> han descrito un proceso en cascada de tipo Michael/Mannich/Wittig entre iminomalonatos trifluorometilados y derivados del cinamaldehído. El empleo del organocatalizador derivado de prolina **L16** condujo a las 5-trifluorometilpirrolidinas con buenos rendimientos (60-94%) y excelente diastereo y enantioselectividad (>20:1, 87->99% ee, Esquema 2.14).



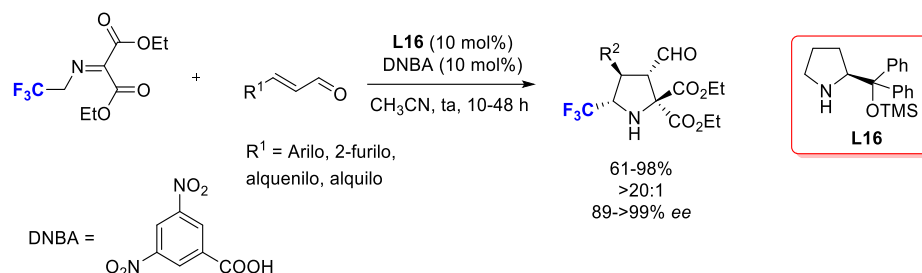
Esquema 2.14

De manera paralela, Wang y colaboradores<sup>92</sup> han desarrollado muy recientemente un método similar empleando el organocatalizador **L16** en

91. Y. Zhi, K. Zhao, Q. Liu, A. Wang, D. Enders, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 14011.

92. Z. Dong, Y. Zhu, B. Li, C. Wang, W. Yan, K. Wang, R. Wang, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 3482.

combinación con ácido 3,5-dinitrobenzoico como aditivo. La reacción entre el iminomalonato trifluorometilado y los correspondientes derivados del cinamaldehído dio lugar a los productos trifluorometilados, que poseen un sustituyente aldehído en la posición 3, con excelentes resultados (61-98% Rdto, 89->99% ee, Esquema 2.15).



Esquema 2.15

## 2.5 REACCIÓN DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR DE $\alpha$ -TRIFLUOROMETILIMINAS

### 2.5.1. Síntesis de las iminas fluoradas de partida

En primer lugar, para evaluar la generalidad estructural de la reacción se necesitaba disponer de una amplia variedad de  $\alpha$ -trifluorometiliminas de diferente naturaleza, tanto electrónica como estérica.

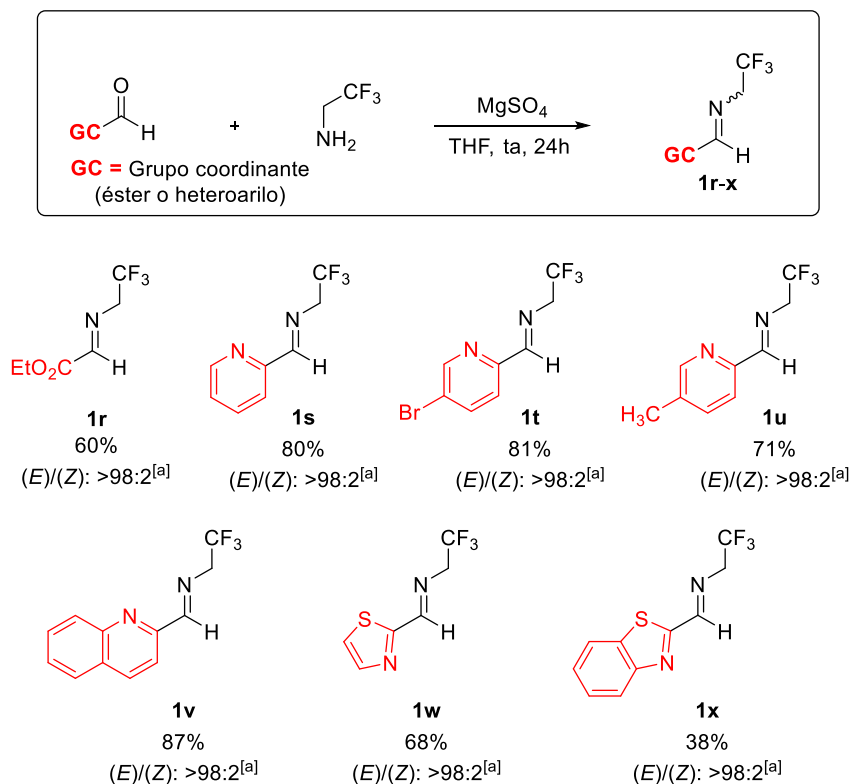
#### ➤ Síntesis de $\alpha$ -trifluorometilaldiminas

La síntesis de estos productos se realizó utilizando los métodos utilizados habitualmente en nuestro laboratorio.<sup>93, 42a), 94</sup> La reacción de condensación entre el glioxalato de etilo y la 2,2,2-trifluoroetilamina, en presencia de  $\text{MgSO}_4$ , proporcionó la aldimina **1r** (60%). De manera similar la reacción con heteroarilaldehídos condujo a las iminas deseadas con rendimientos variables (38-87%) y completa estereoselectividad (*E*) (Esquema 2.16).

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

42. a) S. Cabrera, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16394.

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



[a] Determinado por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción.

### Esquema 2.16

Todas las iminas fluoradas **1r-x** son compuestos muy lábiles que no se pueden purificar mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice ya que se hidrolizan rápidamente. Tras su aislamiento estas iminas se emplean inmediatamente en la etapa de cicloadición.

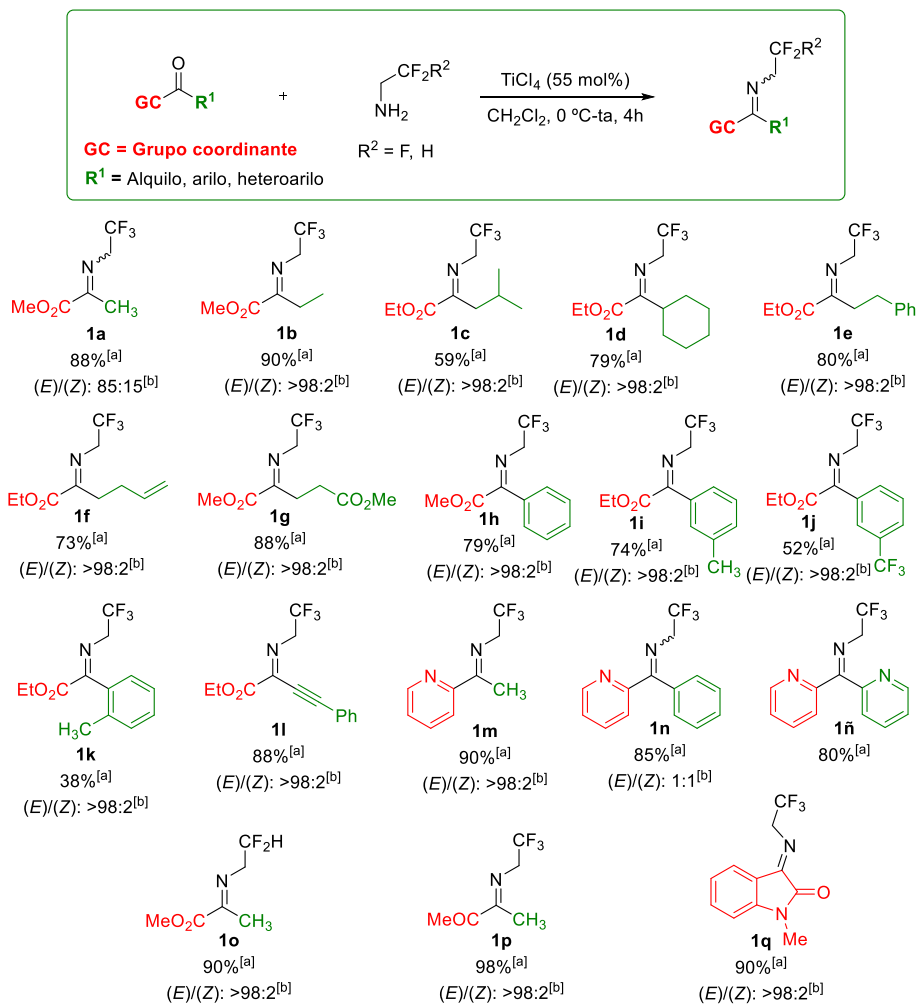
#### ➤ Síntesis de $\alpha$ -trifluorometil y $\alpha$ -difluorometilcetiminas

Para preparar las cetiminas fluoradas (**1a-q**) se utilizó en primer lugar el procedimiento empleado anteriormente para la síntesis de las  $\alpha$ -trifluorometilaldiminas. Sin embargo, la reacción no tuvo lugar probablemente debido a la menor electrofilia que presenta el carbono carbonílico de las cetonas. Por lo tanto, para favorecer la condensación entre las aminas fluoradas y las

correspondientes cetonas se empleó  $\text{TiCl}_4$  como ácido de Lewis.<sup>95</sup> La formación de los productos deseados (**1a-p**) tuvo lugar con rendimientos variables (38-98%) y en la mayoría de los casos con una completa estereoselectividad (*E*). De igual manera, la imina fluorada **1q** derivada de isatina pudo obtenerse satisfactoriamente con un rendimiento del 90% ((*E*)/(*Z*): >98:2). Los resultados obtenidos se recogen en el Esquema 2.17.

---

95. J. T. Welch, B. De Corte, N. De Kimpe, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4981.



[a] Rendimiento del crudo de reacción. [b] Determinado por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción.

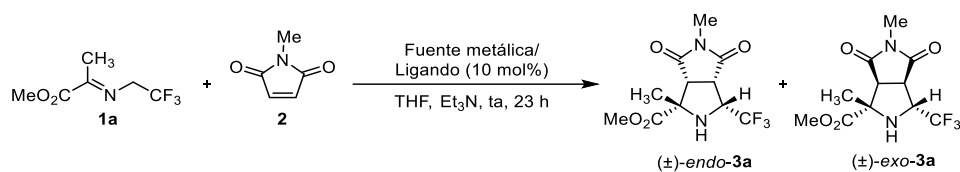
### Esquema 2.17

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

Para evaluar la viabilidad de la cicloadición [3+2] entre  $\alpha$ -trifluorometiliminas y olefinas activadas elegimos la reacción entre la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1a** y *N*-metilmaleimida **2**. En primer lugar, se llevó a cabo un estudio sobre el efecto de la fuente metálica y del ligando utilizando Et<sub>3</sub>N como base, en THF, a temperatura ambiente durante 23 horas (Tabla 2.1).

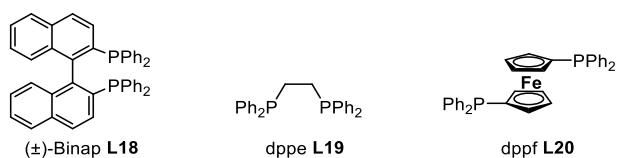


**Tabla 2.1.** Efecto de la fuente metálica y del ligando



Entrada	Fuente metálica	Ligando	Rdto(%) <sup>[b]</sup>	endo:exo <sup>[c]</sup>
1	CuPF <sub>6</sub> <sup>[a]</sup>	PPh <sub>3</sub>	50	>20:1
2	AgOAc	PPh <sub>3</sub>	70	>20:1
3	AgOAc	(±)-Binap (L18)	66	>20:1
4	AgOAc	dppe (L19)	89	9:1
5	AgOAc	dppf (L20)	93	9:1

[a] CuPF<sub>6</sub> = [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>]PF<sub>6</sub>. [b] Rendimiento tras cromatografía en columna. [c] Determinado por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción.



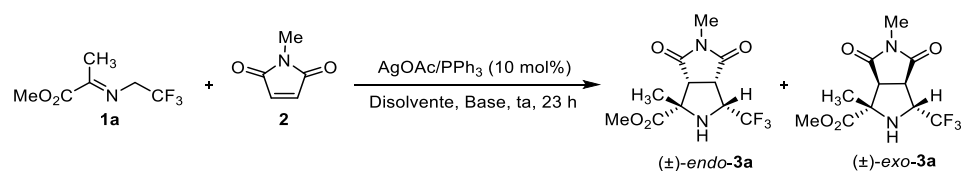
Como se puede observar en la Tabla 2.1, la utilización de [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>]PF<sub>6</sub> en combinación con PPh<sub>3</sub> dio lugar al cicloaducto *endo* (>20:1) con un rendimiento moderado (50%, entrada 1). Cuando se utilizó AgOAc y PPh<sub>3</sub> se mejoró el rendimiento hasta un 70%, manteniéndose los excelentes niveles de diastereoselectividad (entrada 2).<sup>96</sup> A continuación estudiamos el efecto de la utilización de fosfinas bidentadas en combinación con AgOAc. Similares resultados se observaron al usar el sistema catalítico AgOAc/(±)-Binap **L18** (entrada 3). Los complejos AgOAc/dppe (**L19**) ó AgOAc/dppf (**L20**) condujeron en

96. La configuración relativa del aducto (±)-*endo-3a* se determinó mediante análisis de difracción de rayos X (véase apartado de asignación configuracional, página 34).

ambos casos a un aumento de la reactividad (89% y 93%, respectivamente), aunque se produjo un descenso de la diastereoselectividad (9:1, entradas 4 y 5).

A continuación, se pasó a realizar un breve estudio del efecto del disolvente y de la base empleando el sistema catalítico AgOAc/ PPh<sub>3</sub> (Tabla 2.2).

**Tabla 2.2.** Efecto del disolvente y de la base



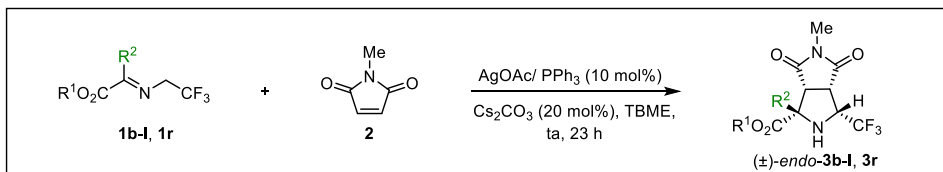
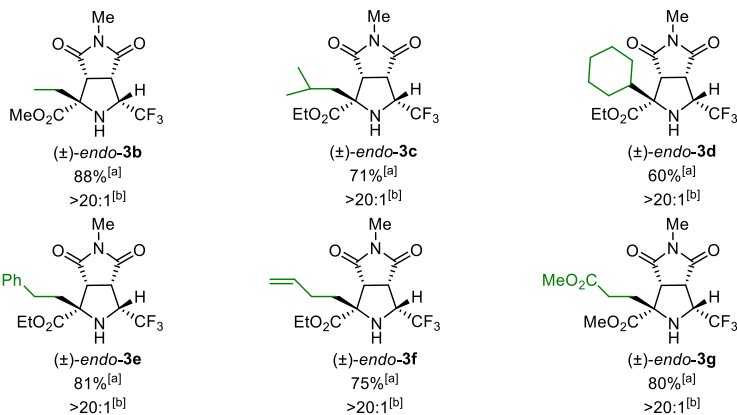
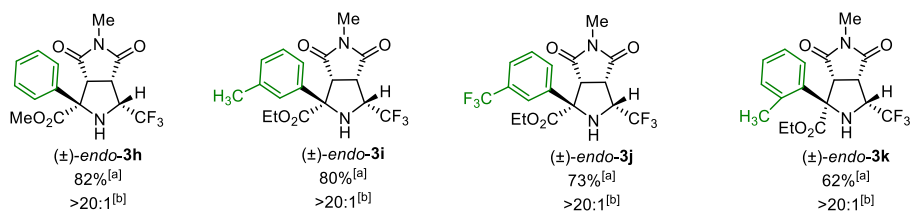
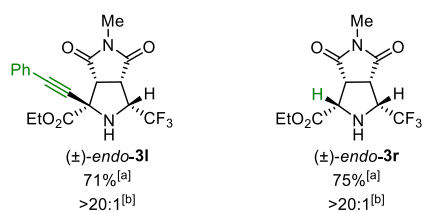
Entrada	Disolvente	Base	Rdto(%) <sup>[a]</sup>	endo:exo <sup>[b]</sup>
1	Tolueno	Et <sub>3</sub> N	74	>20:1
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	75	>20:1
3	TBME	Et <sub>3</sub> N	79	>20:1
4	TBME	NaOAc	82	>20:1
5	TBME	KO <sup>t</sup> Bu	85	>20:1
6	TBME	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	90	>20:1
7	TBME	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	72 <sup>[c]</sup>	>20:1
8	TBME	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	61 <sup>[d]</sup>	>20:1

[a] Rendimiento tras cromatografía en columna. [b] Determinado por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. [c] Se empleó una carga catalítica de 5 mol%. [d] Se empleó una carga catalítica de 3 mol%.

La utilización de otros disolventes como tolueno, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ó TBME condujo a un aumento del rendimiento (74%, 75% y 79%, respectivamente), manteniéndose los excelentes niveles de *endo*-selectividad (entradas 1-3). El rendimiento se pudo mejorar ligeramente utilizando otras bases como NaOAc y KO<sup>t</sup>Bu (82% y 85%, respectivamente, entradas 4 y 5). Finalmente, los mejores resultados se obtuvieron al usar Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base en TBME como disolvente (90% Rdto, *endo:exo* >20:1, entrada 6). Finalmente, la disminución de la carga catalítica hasta un 5 mol% ó un 3 mol% condujo a un descenso del rendimiento (entradas 7 y 8, 72% y 61%, respectivamente).

### 2.5.3. Alcance estructural de la reacción. Sustitución en la $\alpha$ -trifluorometilimina

Una vez establecidas las condiciones óptimas de reacción pasamos a evaluar la generalidad estructural del proceso con respecto a la sustitución en el  $\alpha$ -trifluorometiliminoéster. En el Esquema 2.18 se resumen los resultados obtenidos.

**Sustituyentes alquílicos****Sustituyentes aromáticos****Otros sustituyentes**

[a] Rendimiento tras cromatografía en columna. [b] Determinado por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción.

**Esquema 2.18**

El método se mostró compatible con la utilización de iminoésteres con diferentes sustituyentes alquílicos. Los iminoésteres trifluorometilados con sustituyentes etilo (**1b**) e isobutilo (**1c**) dieron lugar a las pirrolidinas deseadas (**3b** y **3c**) con buenos rendimientos (88 y 71%) y con una *endo*-selectividad prácticamente total. Un rendimiento ligeramente menor (60%, producto **3d**) se

obtuvo en el caso del iminoéster con el sustituyente ciclohexilo (**1d**), probablemente debido a la mayor congestión estérica que presenta el sustrato de partida. Los iminoésteres portadores de cadenas alquílicas funcionalizadas con grupos arilo (**1e**), alqueno (**1f**) ó carboxilato (**1g**) mostraron un comportamiento similar dando lugar a los correspondientes cicloaductos (**3e-g**) con buenos rendimientos (75-81%) y excelentes *endo*-selectividades.

A continuación, pasamos a estudiar el comportamiento de los iminoésteres trifluorometilados con sustituyentes aromáticos. El iminoéster con un grupo fenilo (**1h**) dio lugar al cicloaducto *endo-3h* con excelente rendimiento (82%). El empleo de iminoésteres, con sustituyentes tanto dadores como atractores de electrones, en la posición 3 del anillo aromático (**1i** y **1j**) también proporcionó exclusivamente los aductos *endo* (**3i** y **3j**) con buenos rendimientos (80 y 73%, respectivamente). La utilización del iminoéster *orto* sustituido **1k**, también proporcionó el cicloaducto esperado *endo-3k*, aunque se observó una disminución en el rendimiento (62%).

De manera similar, el aducto *endo-3l* con un sustituyente alqueno en posición 2 se obtuvo con buen rendimiento (71%). Por último, el empleo del iminoéster derivado del glioxalato de etilo **1r** dio lugar a la pirrolidina *endo-3r* con un rendimiento del 75%.

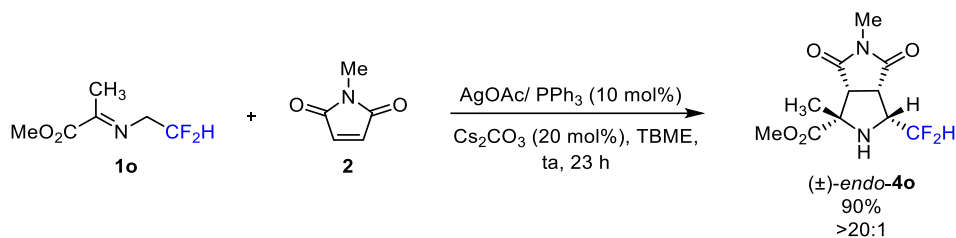
El grupo CF<sub>2</sub>H ha adquirido gran importancia en química médica ya que puede establecer un enlace de hidrógeno adicional.<sup>97</sup> Adicionalmente, las aminas α-difluoradas resultan de particular interés debido a que pueden ser consideradas isómeros lipofílicos de los correspondientes β-aminoalcoholes, siendo de gran importancia en el diseño de fármacos.<sup>98</sup> Por lo tanto, se decidió estudiar la posibilidad de extender esta metodología a la preparación de pirrolidinas difluorometiladas. La reacción entre la α-difluorometilimina **1o** y *N*-metilmaleimida **2**, bajo las condiciones óptimas de reacción, dio lugar a la

---

97. J. A. Erickson, J. I. McLoughlin, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1626.

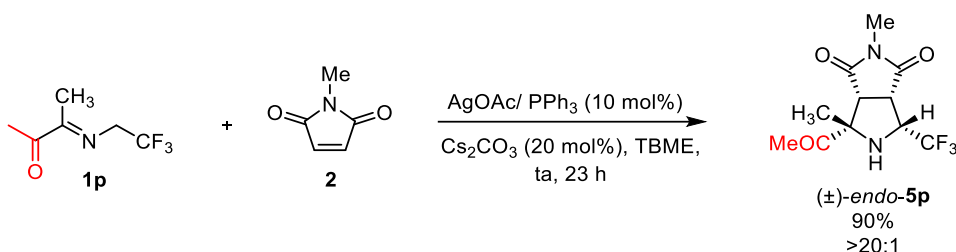
98. a) Y. Fujiwara, J. A. Dixon, R. A. Rodríguez, R. D. Baxter, D. D. Dixon, M. R. Collins, D. G. Blackmond, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1494. b) M.-C. Belhomme, T. Besset, T. Poisson, X. Pannecoucke, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12836.

pirrolidina difluorometilada **4o** con excelente rendimiento y *endo*-selectividad (90%, >20:1, Esquema 2.19).



Esquema 2.19

Posteriormente, se exploró el empleo de iminocetonas como precursores de iluros de azometino. Así, la reacción entre la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1p**, derivada de la 2,3-butanodiona, y *N*-metilmaleimida **2** condujo exclusivamente a la formación de la trifluorometilpirrolidina *endo*-**5p** con un excelente rendimiento (90%, >20:1, Esquema 2.20).



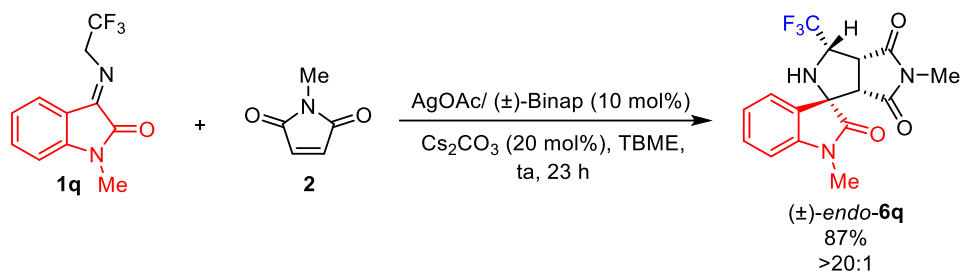
Esquema 2.20

En base a la experiencia previa de nuestro grupo investigador en el empleo de  $\alpha$ -iminoamidas como precursores de iluros de azometino,<sup>50</sup> se estudió la utilización de la  $\alpha$ -trifluorometilimina derivada de la isatina **1q**,<sup>99</sup> que contiene un grupo coordinante amida. La reacción entre la imina **1q** y *N*-metilmaleimida **2**, bajo las condiciones optimizadas anteriormente, dio lugar al producto deseado con buen rendimiento pero baja diastereoselectividad (2:1). Este resultado pudo mejorarse mediante la utilización del ligando ( $\pm$ )-Binap, obteniéndose el

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

99. Esta  $\alpha$ -trifluorometilimina ha sido previamente utilizada en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar organocatalíticas (véase referencias 89 y 90).

cicloadducto **6q** con excelente rendimiento (87%) y prácticamente completa *endo*-selectividad (Esquema 2.21).

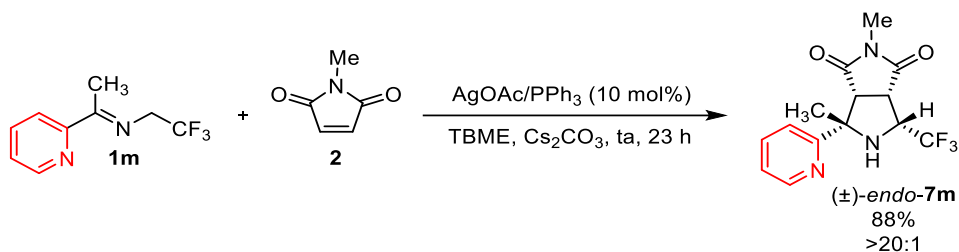


Esquema 2.21

A continuación, con el objetivo de ampliar la generalidad estructural de la reacción, se decidió explorar la posibilidad de llevar a cabo la reacción utilizando  $\alpha$ -trifluorometiliminas sustituidas con otros grupos potencialmente coordinantes. Nuestro grupo de investigación había descrito previamente que el empleo del grupo 2-piridilo permitía llevar a cabo la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de  $\alpha$ -iminopiridinas<sup>49</sup> ó  $\alpha$ -sililiminas<sup>53</sup> con diversos dipolarófilos. Por lo tanto, basándonos en estos resultados previos se decidió estudiar la viabilidad de la reacción entre la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1m** y *N*-metilmaleimida **2** (Esquema 2.22). El empleo de las condiciones optimizadas previamente para los  $\alpha$ -trifluorometiliminoacetatos condujo de forma eficaz a la formación del cicloadducto **7m** (88%) con excelente *endo*-selectividad (>20:1).

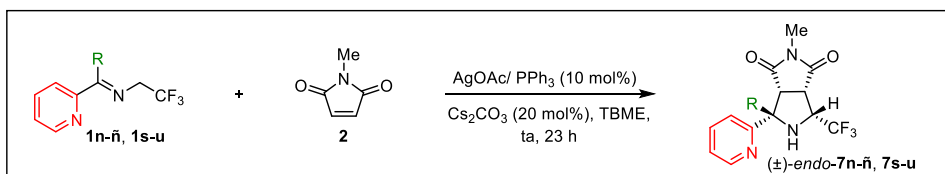
49. S. Padilla, R. Tejero, J. Adrio, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5608.

53. A. Pascual-Escudero, M. González-Esguevillas, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2228.

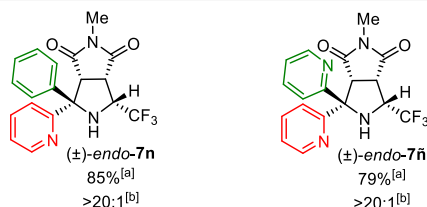


Esquema 2.22

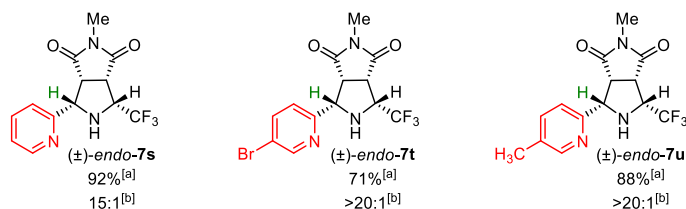
A continuación pasamos a estudiar la generalidad del método con respecto a la sustitución en el precursor del iluro de azometino. Los resultados obtenidos se resumen en el Esquema 2.23.



$\alpha$ -Trifluorometilcetimininas



$\alpha$ -Trifluorometilaldiminas



[a] Rendimiento tras cromatografía en columna. [b] Determinado por  $^1\text{H-RMN}$  en el crudo de reacción.

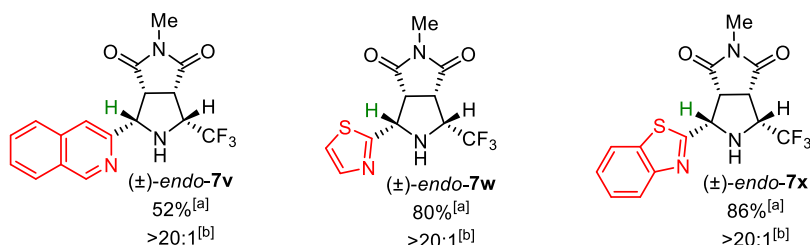
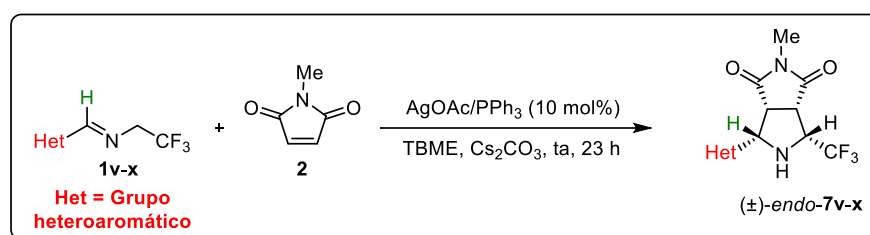
Esquema 2.23

El empleo de las  $\alpha$ -trifluorometilcetimininas con sustituyentes aromáticos (fenilo **1n** ó piridina **1ñ**) dio lugar a las pirrolidinas *endo-7n* y *7ñ* (85% y 79%, respectivamente) con completa diastereoselectividad.



Adicionalmente, la  $\alpha$ -trifluorometilaldimina **1s**, derivada de 2-formilpiridina, condujo al producto *endo-7s* (92%), aunque se observó un ligero descenso en la diastereoselectividad (15:1). La utilización de aldiminas con sustituyentes de diferente naturaleza electrónica en posición C-4 del anillo de piridina también ofreció buenos resultados. De esta manera, las iminas **1t** y **1u** condujeron a los cicloadductos *endo-7t* y **7u** esperados (71% y 88%, respectivamente).

Finalmente, se procedió a estudiar el efecto de la utilización de otros heterociclos coordinantes en la reacción (Esquema 2.24). La  $\alpha$ -trifluorometilaldimina que posee el grupo 3-isoquinolinil (**1v**) condujo al producto deseado con un rendimiento moderado (52%). La utilización de los grupos 2-tiazolilo ó 2-benzotiazolilo también ofrecieron buenos resultados (80% y 86%, respectivamente). Como en la mayoría de los ejemplos estudiados anteriormente, únicamente se observó la presencia del aducto *endo* en el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  del crudo de reacción.



[a] Rendimiento tras cromatografía en columna. [b] Determinado por  $^1\text{H-RMN}$  en el crudo de reacción.

**Esquema 2.24**

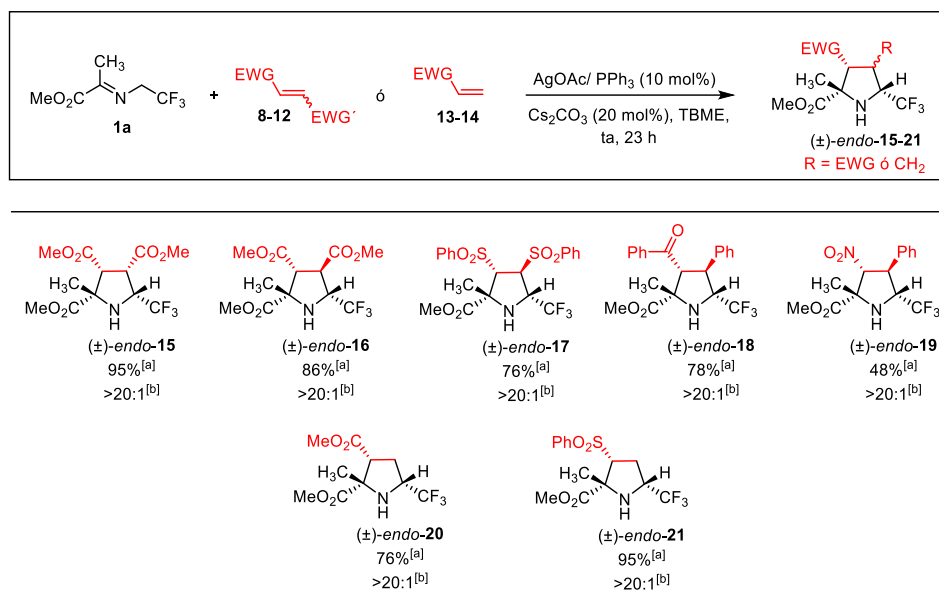
#### 2.5.4. Alcance estructural de la reacción con respecto al dipolarófilo

A raíz de los buenos resultados obtenidos al utilizar *N*-metilmaleimida, nos planteamos estudiar la generalidad estructural de la cicloadición con respecto al dipolarófilo, empleando una amplia gama de alquenos tanto mono- como diactivados.

##### ➤ $\alpha$ -Trifluorometiliminas portadoras de un grupo éster

En primer lugar, comprobamos que la reacción entre la  $\alpha$ -trifluorometilimina derivada del piruvato de metilo (**1a**) y otro alqueno *cis* como el maleato de dimetilo (**8**), daba lugar al producto deseado (*endo*-**15**) con excelente rendimiento y selectividad (95% Rdto, >20:1, Esquema 2.25). De igual manera, la utilización de dipolarófilos diactivados de configuración *trans* como el fumarato de dimetilo (**9**), *trans*-bissulfoniletieno (**10**) y *trans*-chalcona (**11**) dieron lugar únicamente a los cicloaductos *endo* **16**, **17** y **18** (86%, 76% y 78%, respectivamente). Un significativo descenso en el rendimiento (48%) se observó al emplear un dipolarófilo no simétrico como el *trans*- $\beta$ -nitroestireno (**12**).

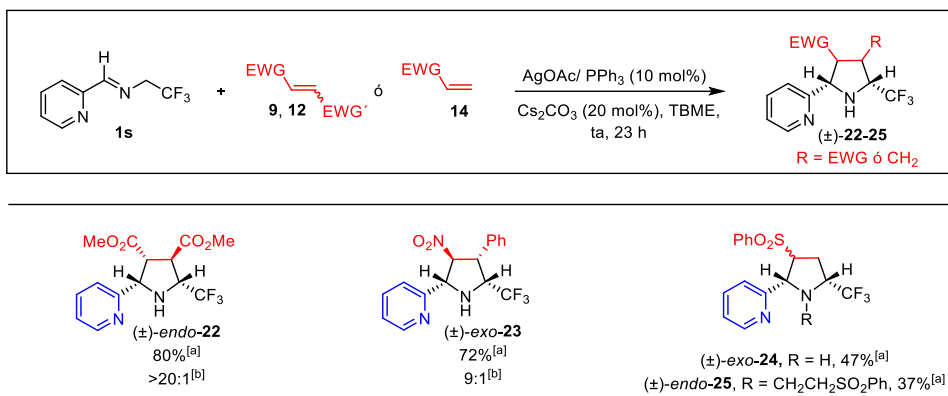
Por último, se abordó el estudio del comportamiento de dipolarófilos monoactivados. La utilización de acrilato de metilo (**13**) y fenil vinil sulfona (**14**) condujo a los correspondientes cicloaductos *endo*-**20** (76%) y *endo*-**21** (95%) con excelente estereoselectividad (>20:1).



Esquema 2.25

➤ **α-Trifluorometiliminas portadoras de un grupo 2-piridilo**

A continuación, se estudió el alcance estructural de la reacción entre la α-trifluorometilimina portadora de un grupo 2-piridilo (**1s**) y diferentes dipolarófilos mono- y diactivados. Los resultados obtenidos se muestran en el Esquema 2.26.



Esquema 2.26

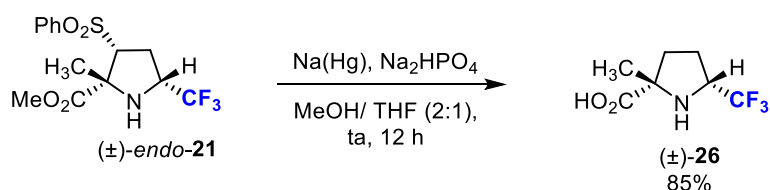
El estudio se comenzó empleando fumarato de dimetilo (**9**), obteniéndose selectivamente el producto *endo*-**22** (80%). Sorprendentemente, la utilización de *trans*-β-nitrostireno (**12**) dio lugar de manera mayoritaria al cicloaducto *exo*-**23** (9:1, 72%).

Cuando se empleó un dipolarófilo monoactivado como la fenil vinil sulfona<sup>100</sup> (**14**) se obtuvo una mezcla formada por los diastereoisómeros *endo* y *exo* en proporción 1:1, de la cual el producto *exo*-**24** se aisló con un rendimiento del 47%. El cicloaducto *endo* experimenta una sucesiva reacción de aza-Michael con la fenil vinil sulfona (**14**) excedente para dar lugar a la 5-trifluorometilpirrolidina *endo*-**25** que se aisló con un rendimiento del 37%.

### 2.5.5. Transformaciones de los cicloaductos obtenidos

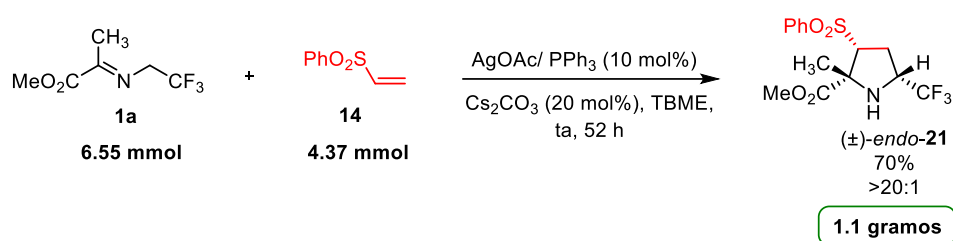
Con la intención de poner de manifiesto la aplicabilidad sintética de esta metodología, nos propusimos poner a punto la preparación de derivados de prolina 5-trifluorometilados con un centro cuaternario en la posición 2. La desulfonilación de la pirrolidina trifluorometilada **21**, utilizando condiciones habituales (Na(Hg), Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, MeOH/THF) dio lugar al derivado de prolina **26** (85%) a través de un proceso de eliminación reductora de la sulfona e hidrólisis del éster metílico (Esquema 2.27).

100. La reacción se llevó a cabo empleando 2.0 equivalentes de fenil vinil sulfona.



Esquema 2.27

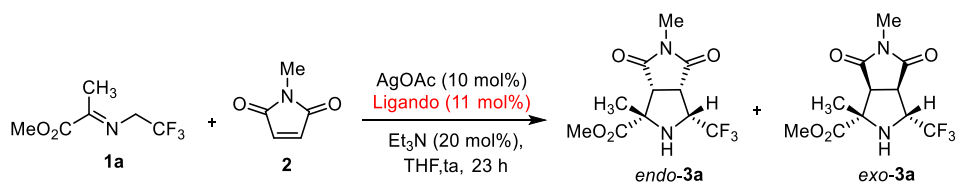
Igualmente, llevamos a cabo un escalado de la reacción entre el  $\alpha$ -trifluorometiliminoéster **1a** y fenil vinil sulfona (**14**) para obtener 1.1 gramos del cicloaducto *endo*-**21** (70%, Esquema 2.28).



Esquema 2.28

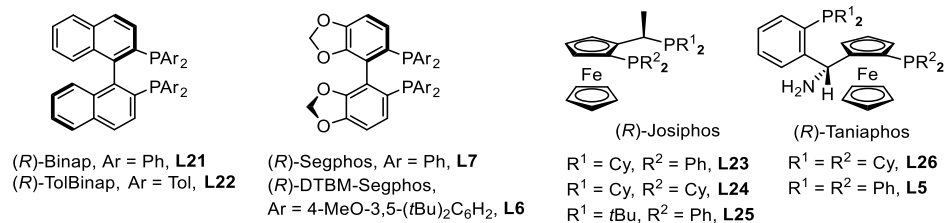
### 2.5.6. Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de $\alpha$ -trifluorometiliminas

Como se ha visto con anterioridad, al inicio del trabajo experimental correspondiente a este capítulo no existían precedentes sobre el empleo de iluros de azometino fluorados en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica. Por lo tanto, nos planteamos poner a punto una versión catalítica asimétrica del proceso. Se comenzó el estudio ensayando una serie de ligandos quirales en la reacción modelo entre **1a** y *N*-metilmaleimida **2** utilizando las condiciones optimizadas anteriormente. Los resultados preliminares se encuentran recogidos en la Tabla 2.3.

**Tabla 2.3.** Efecto del ligando quiral


Entrada	Ligando	Rdto(%) <sup>[a]</sup>	<i>endo:exo</i> <sup>[b]</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>[c]</sup>
1	( <i>R</i> )-Binap (L21)	50	>20:1	30
2	( <i>R</i> )-TolBinap (L22)	47	>20:1	35
3	( <i>R</i> )-Segphos (L7)	55	>20:1	25
4	( <i>R</i> )-DTBM- Segphos (L6)	61	>20:1	30
5	( <i>R</i> )-Josiphos (L23)	62	3:1	35
6	( <i>R</i> )-Josiphos (L24)	24	>20:1	0
7	( <i>R</i> )-Josiphos (L25)	30	>20:1	0
8	( <i>R</i> )- Taniaphos (L26)	19	>20:1	50
9	( <i>R</i> )- Taniaphos (L5)	32	>20:1	80

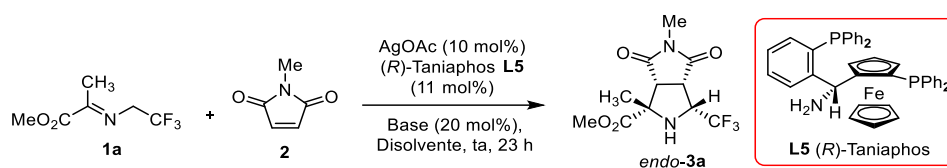
[a] Rendimiento tras cromatografía en columna. [b] Determinado por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. [c] *ee* del producto *endo*-3a determinado por HPLC (véase parte experimental).



El empleo de difosfinas con quiralidad axial, independientemente de su sustitución o su ángulo diedro (**L21**, **L22**, **L7**, **L6**), dio lugar al producto deseado con elevados niveles de *endo*-selectividad (>20:1) pero con bajas enantioselectividades (Tabla 2.3, entradas 1-4). Cuando se ensayaron los ligandos ferrocénicos con quiralidad planar (*R*)-Josiphos (**L23**, **L24** y **L25**) se obtuvo en todos los casos el cicloadducto *endo*-**3a** con bajos o nulos excesos enantioméricos (entradas 5-7). La utilización de los ligandos (*R*)-Taniaphos **L26** y **L5** condujo a un significativo aumento de la enantioselectividad (50% y 80% *ee*, respectivamente) aunque los rendimientos obtenidos no fueron satisfactorios (19% y 32%, respectivamente, entradas 8 y 9).

A la vista de estos resultados, con la intención de mejorar la reactividad y enantioselectividad del proceso se llevó a cabo un estudio sobre la influencia de la base y del disolvente utilizando el sistema catalítico (*R*)-Taniaphos **L5**/ AgOAc (Tabla 2.4).

**Tabla 2.4.** Efecto de la base y del disolvente



Entrada	Base	Disolvente	Rdto(%) <sup>[a]</sup>	<i>endo:exo</i> <sup>[b]</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>[c]</sup>
1	Et <sub>3</sub> N	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	66	>20:1	82
2	Et <sub>3</sub> N	Tolueno	60	>20:1	87
3	Et <sub>3</sub> N	Et <sub>2</sub> O	60	>20:1	92
4	Et <sub>3</sub> N	TBME	80	>20:1	92
5	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	TBME	88	>20:1	85
6	KO <sup>t</sup> Bu	TBME	90	>20:1	82
7	-	TBME	83	>20:1	91
8	-	TBME	74	>20:1	92 <sup>[d]</sup>
9	-	TBME	72	>20:1	92 <sup>[e]</sup>

[a] Rendimiento tras cromatografía en columna. [b] Determinado por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. [c] *ee* del producto *endo*-**3a** determinado por HPLC (véase parte experimental). [d] Se empleó una carga catalítica de 5 mol%. [e] Se empleó una carga catalítica de 3 mol%.

El empleo de otros disolventes como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , tolueno ó  $\text{Et}_2\text{O}$  permitió mejorar el rendimiento del proceso (60-66%), así como el exceso enantiomérico (82-92% *ee*, entradas 1-3). La sustitución de  $\text{Et}_2\text{O}$  por *terc*-butilmetiléter fue particularmente efectiva proporcionando el aducto *endo-3a* con un rendimiento del 80% y 92% *ee* (entrada 4).

La utilización de otras bases como  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ó  $\text{KO}^t\text{Bu}$  permitió mejorar ligeramente el rendimiento (88% y 90%, respectivamente), aunque la enantioselectividad del proceso disminuyó hasta un 85% y 82% *ee*, respectivamente (entradas 5 y 6).

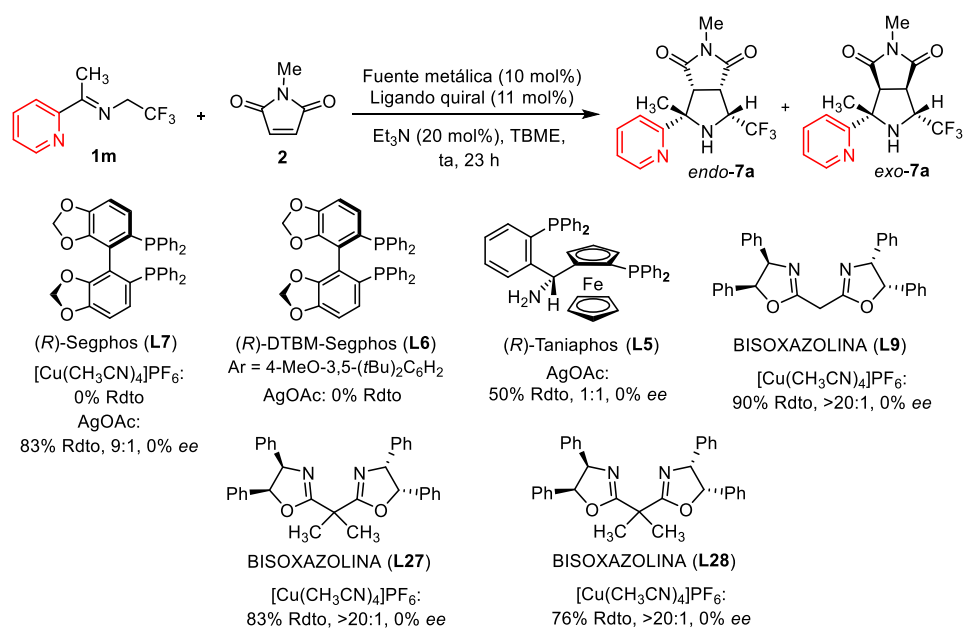
Finalmente, los mejores resultados se obtuvieron cuando la reacción se llevó a cabo en ausencia de base, aislándose el producto *endo-3a*<sup>101</sup> con un rendimiento del 83% y 91% *ee* (entrada 7). La disminución de la carga catalítica hasta un 5 mol% y 3 mol% tuvo como consecuencia un descenso del rendimiento (74% y 72%, respectivamente), siendo similar en ambos casos el exceso enantiomérico obtenido (92% *ee*, entradas 8 y 9).

A continuación, se llevó a cabo un breve estudio de la versión catalítica asimétrica de la reacción entre la  $\alpha$ -trifluorometilimina portadora de un grupo 2-piridilo (**1m**) y *N*-metilmaleimida **2**. Lamentablemente no se observó inducción asimétrica en ninguna de las condiciones ensayadas (Esquema 2.29).

---

101. La estructura de este producto se determinó de manera inequívoca mediante difracción de rayos X de una muestra enantiopura del cicloaducto *endo-3a* obtenida por recristalización en *terc*-butilmetiléter a partir de una mezcla con 91% *ee*.



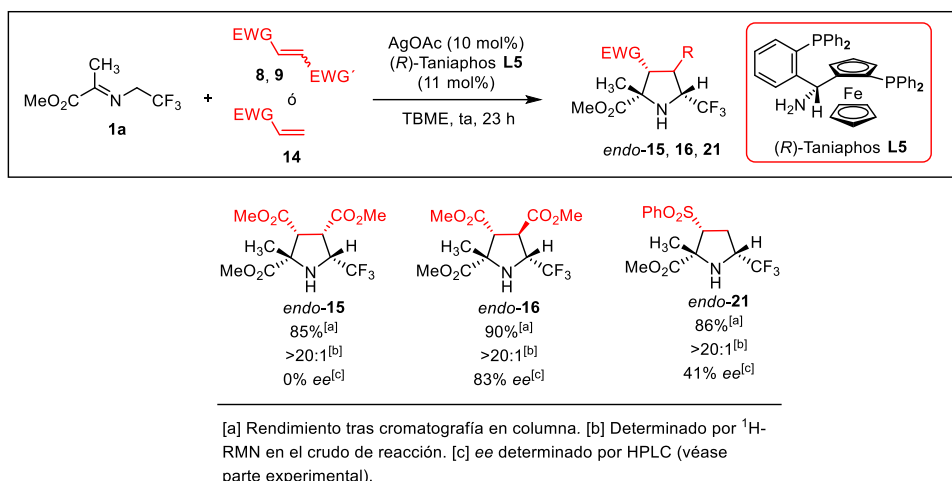


Esquema 2.29

### 2.5.7. Sustitución en el $\alpha$ -trifluorometiliminoéster

Una vez encontradas las condiciones óptimas de reacción para la versión catalítica asimétrica, se pasó a evaluar su alcance estructural con respecto a la sustitución en el  $\alpha$ -trifluorometiliminoéster. Los resultados obtenidos se recogen en el Esquema 2.30.





Esquema 2.31

Cuando se empleó maleato de dimetilo (**8**) el producto deseado se obtuvo con buen rendimiento (85%) y diastereoselectividad (>20:1); sin embargo el exceso enantiomérico fue nulo (0% ee). Por el contrario, la utilización de fumarato de dimetilo (**9**) y fenil vinil sulfona (**14**) proporcionó selectivamente los aductos *endo*-**16** (90%) y *endo*-**21** (86%) con excesos enantioméricos del 83% y 41%, respectivamente.

## 2.6 ASIGNACIÓN CONFIGURACIONAL

### 2.6.1. Iminas fluoradas

La estereoquímica (*E*) de los isómeros mayoritarios obtenidos se determinó mediante experimentos de <sup>1</sup>H-RMN basados en el efecto nOe. En el isómero (*E*) correspondiente a la imina **1a** se observa una elevada correlación (0.45%) entre los protones metilénicos en posición α al nitrógeno y el grupo CH<sub>3</sub> unido al carbono imínico. Por el contrario, la imina de configuración (*Z*) mostró una menor correlación (0.15%) entre estos grupos (Figura 2.3).

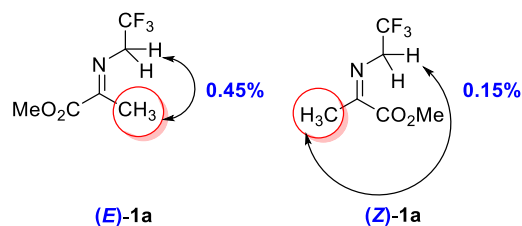


Figura 2.3 Estudio nOe de la imina **1a**.

## 2.6.2 Cicloadición con *N*-metilmaleimida

### ➤ Pirrolidinas portadoras de un grupo éster

La configuración absoluta y relativa *endo* (1*S*, 3*R*, 3*aS*, 6*aR*) del aducto **3a**, obtenido mediante la reacción entre la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1a** y *N*-metilmaleimida **2** se determinó inequívocamente mediante difracción de rayos X de una muestra enantiopura recristalizada en *tert*-butimetiléter (Figura 2.4).

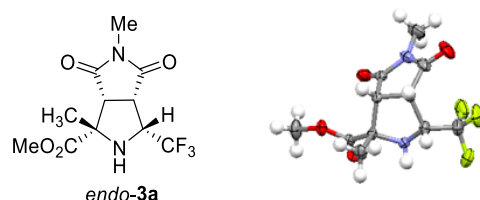
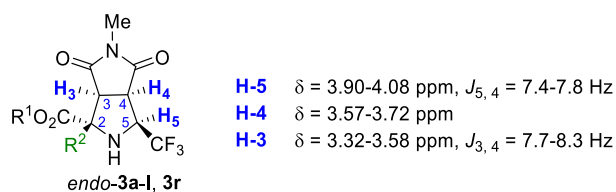


Figura 2.4 Configuración absoluta (1*S*, 3*R*, 3*aS*, 6*aR*) del cicloaducto *endo*-**3a**.

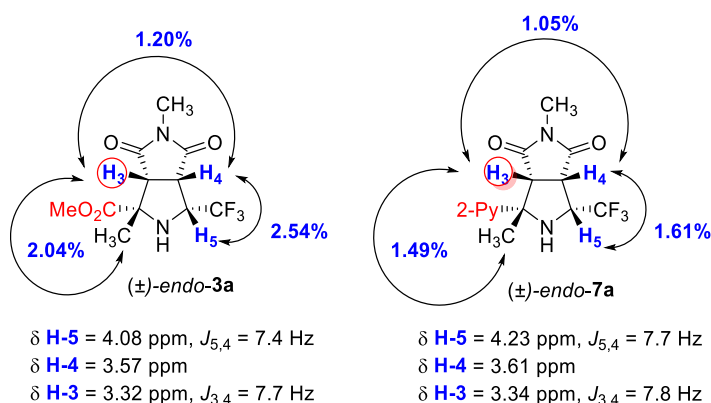
Todos los aductos (**3a-l**, **3r**) obtenidos en las cicloadiciones con *N*-metilmaleimida (**2**) siguen el mismo patrón en lo que se refiere a sus constantes de acoplamiento y desplazamientos químicos. De este modo, presentan una constante de acoplamiento similar en torno al enlace C5-C4 ( $J_{5-4} = 7.4-7.8$  Hz) y C3-C4 ( $J_{3,4} = 7.7-8.3$  Hz), y desplazamientos químicos similares para los protones que se encuentran en H-5 (3.90-4.08 ppm), H-4 (3.57-3.72 ppm) y H-3 (3.32-3.58 ppm). La coherencia de los datos espectroscópicos obtenidos permite confirmar que la reacción es *endo*-selectiva en todos los casos estudiados (Figura 2.5).



**Figura 2.5** Desplazamientos químicos de H-5, H-4, H-3 y constantes de de acoplamiento ( $J_{5,4}$  y  $J_{3,4}$ ) (en  $\text{CDCl}_3$ ).

➤ **Pirrolidinas portadoras de un grupo heteroaromático**

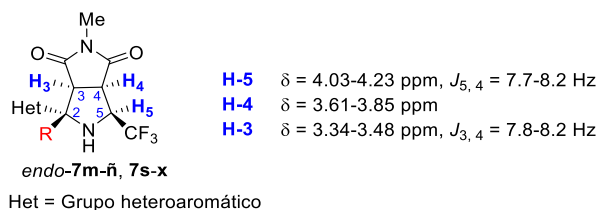
La estereoquímica relativa *endo* del cicloaducto **7a**, que contiene el grupo piridina en lugar del grupo éster, se estableció mediante un estudio comparativo de  $^1\text{H}$ -RMN entre los compuestos *endo-3a* y *endo-7a*. En la figura 2.6 se puede observar que los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento de los protones H<sub>5</sub>, H<sub>4</sub> y H<sub>3</sub> son muy parecidos para ambos cicloaductos. Así mismo, las correlaciones observadas en el espectro nOe entre dichos protones son muy similares.



**Figura 2.6** Estudio comparativo de  $^1\text{H}$ -RMN entre los cicloaductos ( $\pm$ )-*endo-3a* y ( $\pm$ )-*endo-7a* (en  $\text{CDCl}_3$ ).

De igual manera, las pirrolidinas trifluorometiladas correspondientes a la serie **7m-ñ**, **7s-x** poseen datos espectroscópicos similares que permiten confirmar

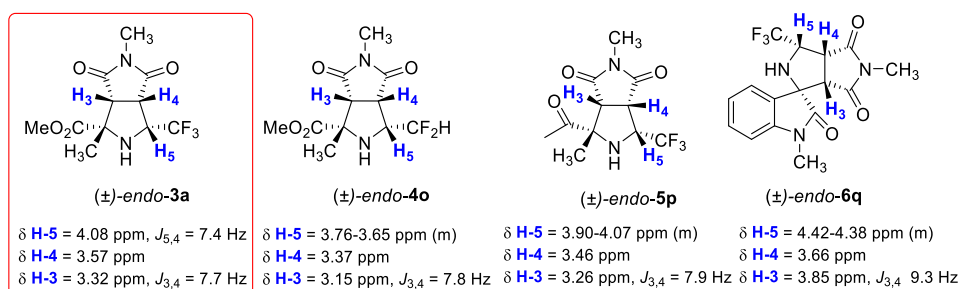
la *endo*-selectividad de la reacción en todos los casos. En la figura 2.7 se muestra el rango de desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento para esta serie.



**Figura 2.7** Desplazamientos químicos de H-5, H-4, H-3 y constantes de acoplamiento ( $J_{5,4}$  y  $J_{3,4}$ ) (en  $\text{CDCl}_3$ ).

➤ **Pirrolidinas ( $\pm$ )-*endo*-4o, ( $\pm$ )-*endo*-5p y ( $\pm$ )-*endo*-6q**

La estereoquímica relativa *endo* de los cicloaductos ( $\pm$ )-4o, ( $\pm$ )-5p y ( $\pm$ )-6q se ha determinado mediante comparación de sus datos espectroscópicos con los obtenidos para la pirrolidina ( $\pm$ )-*endo*-3a (Figura 2.8).

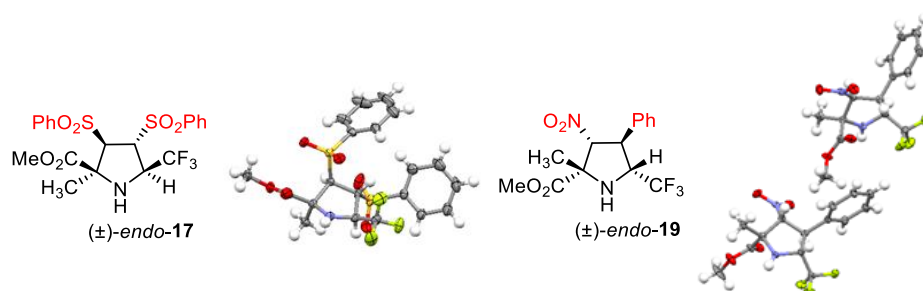


**Figura 2.8** Estudio comparativo de  $^1\text{H}$ -RMN entre ( $\pm$ )-*endo*-3a y las pirrolidinas ( $\pm$ )-*endo*-4o, ( $\pm$ )-*endo*-5p y ( $\pm$ )-*endo*-6q.

### 2.6.3 Cicloadición con dipolarófilos acíclicos

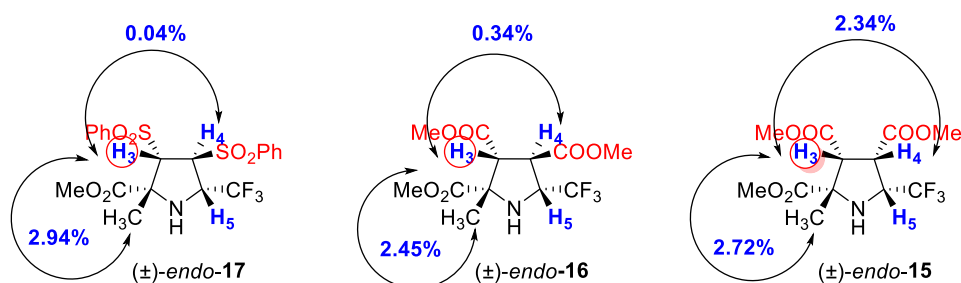
➤ **Pirrolidinas portadoras de un grupo éster**

La estereoquímica relativa *endo* de los cicloaductos ( $\pm$ )-17 y ( $\pm$ )-19 se ha establecido de manera inequívoca mediante el análisis de difracción de rayos X de las correspondientes muestras recristalizadas en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (Figura 2.9).



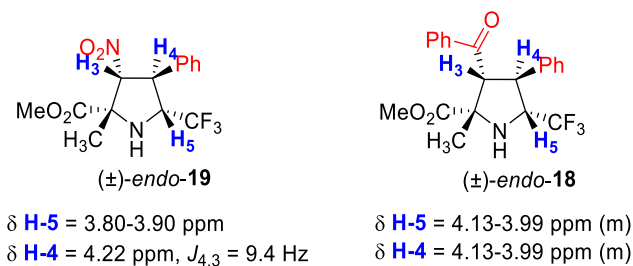
**Figura 2.9** Estructura cristalina de los aductos (±)-17 y (±)-19.

Tomando como referencia estos resultados, la configuración relativa de los aductos (±)-endo-16 y (±)-endo-15 se ha determinado mediante la comparación de las correlaciones observadas en sus espectros nOe con las del compuesto (±)-endo-17. Los resultados obtenidos se recogen en la Figura 2.10.



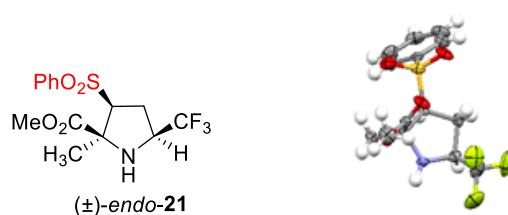
**Figura 2.10** Estudio comparativo nOe de los aductos (±)-17, (±)-16 y (±)-15.

La estereoquímica relativa del cicloaducto (±)-endo-18 se ha establecido por comparación de sus datos de <sup>1</sup>H-RMN con los correspondientes al del producto (±)-endo-19 (Figura 2.11). Los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento de los protones H<sub>5</sub> y H<sub>4</sub> son muy similares para ambos aductos, lo que permite confirmar la *endo*-selectividad de la reacción.



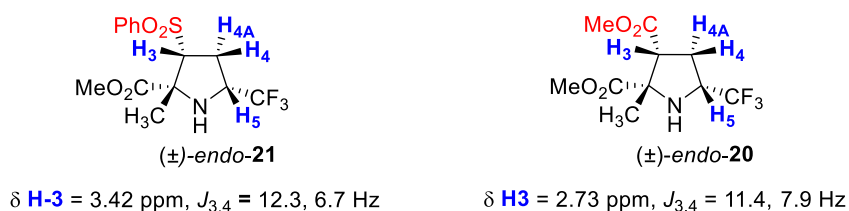
**Figura 2.11** Estudio comparativo de  $^1\text{H}$ -RMN de los cicloaductos ( $\pm$ )-**19** y ( $\pm$ )-**18**.

La configuración relativa *endo* del aducto ( $\pm$ )-**21** se determinó inequívocamente mediante la difracción de rayos X de una muestra recristalizada en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El correspondiente diagrama ORTEP se muestra en la Figura 2.12.



**Figura 2.12** Estructura cristalina de la pirrolidina ( $\pm$ )-**21**.

De manera análoga a los casos anteriores, la configuración relativa del producto ( $\pm$ )-*endo*-**20** se determinó mediante un estudio comparativo de  $^1\text{H}$ -RMN llevado a cabo entre ( $\pm$ )-*endo*-**21** y ( $\pm$ )-*endo*-**20**. En la Figura 2.13 se puede observar que los valores de las constantes de acoplamiento correspondientes a  $\text{H}_3$  son similares para ambos cicloaductos.



**Figura 2.13** Estudio comparativo de  $^1\text{H}$ -RMN de los cicloaductos ( $\pm$ )-**21** y ( $\pm$ )-**20**.



➤ Pirrolidinas portadoras de un grupo 2-piridilo

La configuración relativa de la pirrolidina ( $\pm$ )-*exo*-**24** fue determinada de manera inequívoca mediante el análisis de difracción de rayos X de una muestra recristalizada en *tert*-butilmetiléter como disolvente (Figura 2.14).

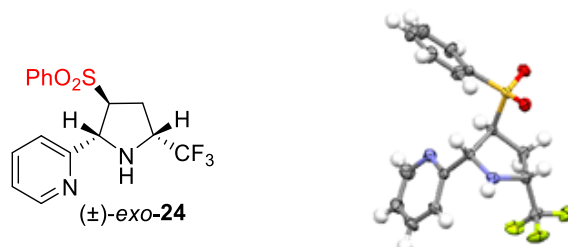


Figura 2.14 Estructura cristalina del cicloaducto ( $\pm$ )-*exo*-**24**.

Finalmente, la configuración relativa de los cicloaductos *exo*-**23** y *endo*-**22** se pudo determinar mediante experimentos nOe. Así, el espectro nOe del producto *exo*-**24** muestra una baja correlación (0.67%) entre los protones H<sub>2</sub> y H<sub>3</sub>, que poseen entre sí una disposición relativa *trans*. Un correlación similar para estos protones se observa en la pirrolidina *exo*-**23** (0.78%) de lo que se deduce su disposición relativa *trans*. Por el contrario, el aducto *endo*-**22** presenta una intensa correlación entre H<sub>2</sub> y H<sub>3</sub> (2.35%), lo que parece indicar que ambos protones mantienen una disposición relativa *cis*. Finalmente, la configuración *endo* del aducto **25** se asignó atendiendo a la elevada correlación nOe (5.41%) existente entre sus protones H<sub>2</sub> y H<sub>3</sub> (Figura 2.15).

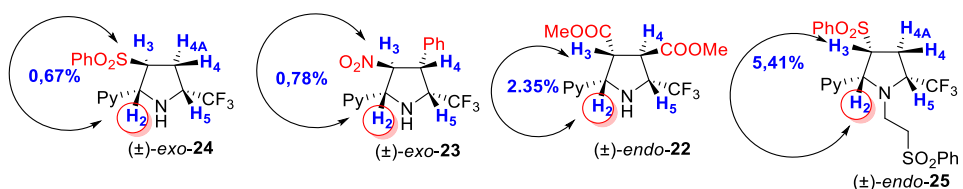
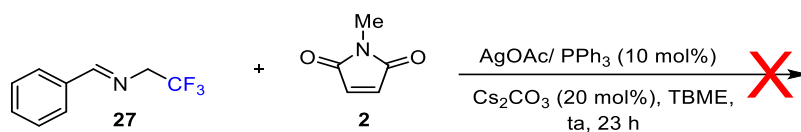


Figura 2.15 Estudio comparativo nOe de las pirrolidinas ( $\pm$ )-**24**, ( $\pm$ )-**23** y ( $\pm$ )-**22** y ( $\pm$ )-**25**.

## 2.7 ESTUDIO TEÓRICO Y PROPUESTA MECANÍSTICA

Con la intención de profundizar en el conocimiento del mecanismo de la reacción, decidimos llevar a cabo una serie de estudios tanto teóricos como experimentales. En primer lugar comprobamos que en ausencia de un átomo coordinante en la estructura de trifluorometilimina la reacción de cicloadición [3+2] no tiene lugar. Por ejemplo, al utilizar la trifluorometilimina derivada del benzaldehído **27**, utilizando las condiciones optimizadas anteriormente no se observó reacción con *N*-metilmaleimida (**2**), recuperándose inalterados los productos de partida tras 23 horas de reacción (Esquema 2.32).



Esquema 2.32

Este resultado sugiere que la formación de un metalacido de cinco eslabones entre el complejo de  $\text{Ag}^I$  y la  $\alpha$ -trifluorometilimina es imprescindible para que la reacción tenga lugar, como en el caso de las trifluorometiliminas con grupos éster y 2-piridilo (Figura 2.16). Adicionalmente, este tipo de coordinación determinaría una configuración de tipo *W* para el iluro de azometino que explicaría la formación exclusiva de 5-trifluorometilpirrolidinas de configuración 2,5-*cis*.

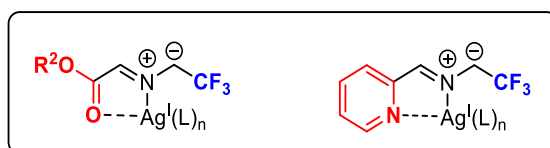


Figura 2.16 Metalacidos de cinco eslabones presumiblemente implicados en la cicloadición [3+2].

A continuación, con el objetivo de obtener información sobre el origen de la regio-, diastereo- y enantioselectividad obtenidas en la cicloadición [3+2] utilizando  $\alpha$ -trifluorometiliminas se llevaron a cabo una serie de estudios

teóricos. Éstos han sido realizados en nuestro grupo de investigación por la Dra. Inés Alonso Montero.

En primer lugar, se exploraron las estructuras y la estabilidad relativa de los posibles complejos  $\text{PPh}_3\text{-Ag}^{\text{I}}$ -Imina (Figura 2.17). Así, la estructura calculada para los complejos con un ligando fosfina es similar en ambos iluros.<sup>102</sup> Sin embargo, cuando se consideró la coordinación adicional de un ligando acetato,<sup>103</sup> las estructuras obtenidas para los complejos resultantes se mostraron muy diferentes. De esta manera, para la estructura **IIB** los ligandos alrededor del átomo de Ag mostraron una geometría tipo pirámide trigonal que podría permitir la aproximación del dipolarófilo a través de una de las caras del iluro sin un grado significativo de impedimento estérico. En el caso de la estructura **IB**, los ligandos adoptaron una disposición casi tetraédrica,<sup>104</sup> lo que implicaría un mayor impedimento estérico durante la aproximación del dipolarófilo a cualquiera de las caras del iluro.<sup>105</sup>

Resulta importante destacar que en todos los casos el análisis NBO<sup>106</sup> reveló que la carga se encuentra localizada principalmente en la posición  $\alpha$  con respecto al grupo  $\text{CF}_3$ . Este resultado se encuentra en consonancia con la regioselectividad observada experimentalmente.

---

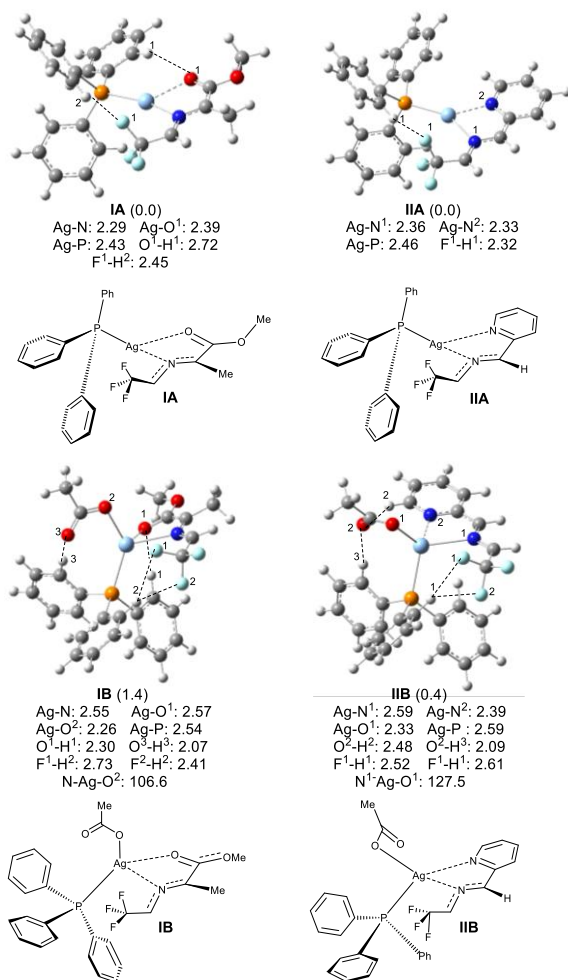
102. Comparar las distancias entre el metal y sus átomos coordinados para las estructuras **IA** y **IIA**.

103. La importancia del contraión en la selectividad *endo/exo* de las cicloadiciones 1,3-dipolares entre iluros de azometino y nitroalquenos ha sido observada. Este hecho se encuentra apoyado mediante cálculos teóricos que incluyeron el fragmento OTf (L. M. Castelló, C. Nájera, J. M. Sansano, O. Larrañaga, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 3861). La coordinación adicional de un ligando fosfina también ha sido considerada: A pesar de que el complejo resultante fue más estable ( $-3.5 \text{ Kcal mol}^{-1}$ ), el correspondiente estado de transición *endo* derivado de la aproximación de la fenil vinil sulfona resultó algo menos estable ( $17.4 \text{ Kcal mol}^{-1}$  con respecto al complejo **IA**, véase el Anexo V para más detalles y estructuras de **ID** y **TSIDendo**).

104. Comparar el ángulo  $\text{N}_{\text{im}}\text{-Ag-O}_{\text{Ac}}$  para ambos complejos.

105. Un complejo más piramidal podría obtenerse del estado de transición **IB** cambiando la conformación del ligando de fosfina. Sin embargo, tanto el complejo así como el correspondiente estado de transición *exo*, derivado de la aproximación de la fenil vinil sulfona sobre la cara menos impedida, resultaron ser menos estables ( $3.9$  y  $19.3 \text{ Kcal mol}^{-1}$ , respectivamente, relativo a **IA**; véase el Anexo V, estructuras **IB'** y **TSIB'exo**).

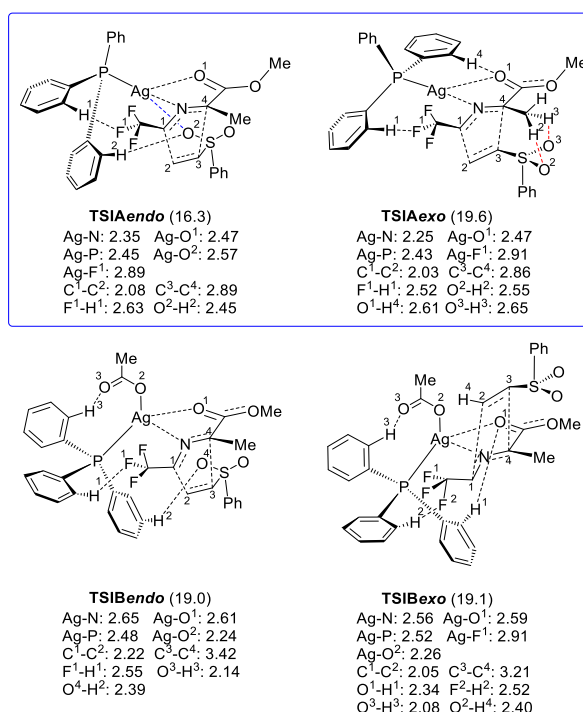
106. Véase el Anexo V.



**Figura 2.17** Geometrías optimizadas de los posibles complejos de iluro derivados de **1a** (**IA** y **IB**) y **1s** (**IIA** y **IIB**). Las distancias se dan en Å. La energía libre relativa calculada a 298 K (Kcal mol<sup>-1</sup>) se indica entre paréntesis [SMD<sub>THF</sub> / M06 / 6-311+G(2df,2p) (C, H, N, O, F, P), LANL2TZ(f) (Ag) // B3LYP / 6-31G(d) (C, H, N, O, F, P), LANL2DZ(f) (Ag)].

Teniendo en cuenta criterios de estabilidad no puede descartarse la participación en la reacción de ambos tipos de complejos, **A** y **B**. Por este motivo, se han optimizado los posibles estados de transición *endo* y *exo* para cada complejo en la reacción con fenil vinil sulfona.

En la Figura 2.18 se muestran los posibles estados de transición para los complejos formados a partir de iminoésteres. Se observa que **TSIAendo**, que resulta de la aproximación *endo* del dipolarófilo sobre el complejo **IA**, es claramente el estado de transición más estable, por 3 Kcal mol<sup>-1</sup>. Este resultado se encuentra de acuerdo con la completa *endo*-selectividad observada experimentalmente. Esta mayor estabilidad se justifica por la fuerte interacción estabilizadora entre el átomo de Ag y el grupo sulfona ( $d(\text{Ag}-\text{O}^2)$ : 2.57 Å) que no es posible en la aproximación *exo*, en la cual en su lugar se encontraron pequeños contactos con el grupo metilo ( $\text{O}^2-\text{H}^2$ ;  $\text{O}^3-\text{H}^3$ ). Cuando se considera **IB**, los estados de transición *endo* y *exo* más estables (**TSIBendo** y **TSIBexo**) que corresponden a la aproximación del dipolarófilo sobre las caras opuestas del iluro<sup>106</sup> son similares en energía, pero muy superiores a las observadas para **TSIAendo**.



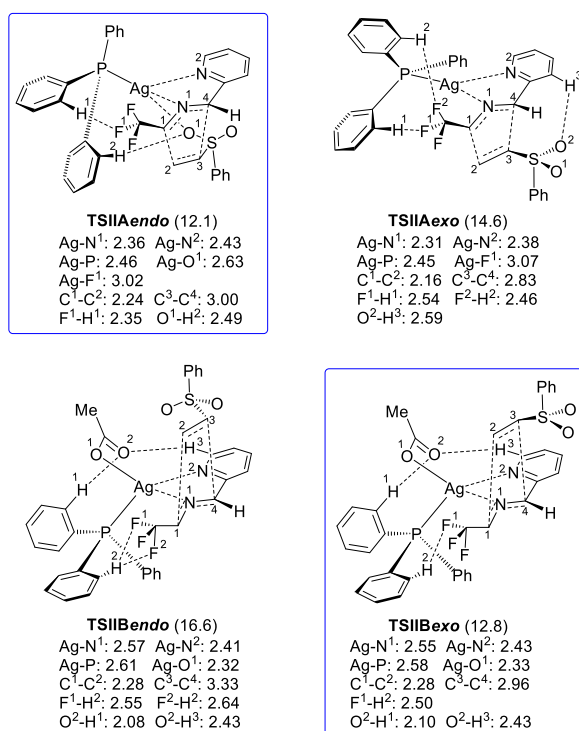
**Figura 2.18** Geometrías optimizadas de los posibles estados de transición involucrados en la reacción de **1a** con fenil vinil sulfona. Las distancias se dan en

Å. La energía libre relativa calculada a 298 K ( $\text{Kcal mol}^{-1}$ ) con respecto al complejo **IA** se indica entre paréntesis [ $\text{SMD}_{\text{THF}} / \text{M06} / 6\text{-}311\text{+G}(2\text{df},2\text{p})$  (C, H, N, O, F, P), LANL2TZ(f) (Ag) // B3LYP / 6-31G(d) (C, H, N, O, F, P), LANL2DZ(f) (Ag)].

En el caso de los complejos formados a partir de iminopiridinas (Figura 2.19), se han encontrado dos estados de transición más estables: **TSIIAendo**, similar al encontrado para el análogo derivado de éster, y **TSIIBexo**, el cual muestra una menor congestión estérica que el correspondiente derivado de éster debido a la ausencia del grupo metilo, así como a la diferente coordinación alrededor del metal.<sup>107</sup> Esta situación podría justificar la baja selectividad *endo/exo* que se encontró para la  $\alpha$ -trifluorometilaldimina portadora de un grupo 2-piridilo **1s** en la reacción con fenil vinil sulfona.

---

107. En el estado de transición **TSIIBexo** la presencia de un grupo acetato determina una variación en la disposición del resto de vinil sulfona (comparar con **TSIAexo**). Así, la distancia de enlace  $\text{S-C}_{\text{Me}}$  (3.59 Å) se encuentra cerca de la suma de los radios de Van der Waals (3.50 Å). Para evitar esta interacción, tanto el ángulo diedro  $\text{CF}_3\text{-C}_1\text{-C}_2\text{-C}_3$  como la distancia  $\text{C}_3\text{-C}_4$  se incrementan en **TSIIBexo**, lo que conduce a una disminución en la estabilización electrostática entre las cargas localizadas en  $\text{C}_3$  y  $\text{C}_4$ .

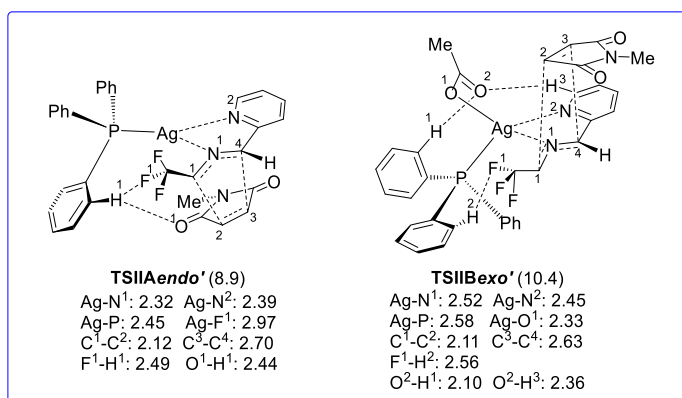


**Figura 2.19** Geometrías optimizadas de los posibles estados de transición involucrados en la reacción de **1s** con fenil vinil sulfona. Las distancias se dan en Å. La energía libre relativa calculada a 298 K (Kcal mol<sup>-1</sup>) con respecto al complejo **IIA** se indica entre paréntesis [SMD<sub>THF</sub> / M06 / 6-311+G(2df,2p) (C, H, N, O, F, P), LANL2TZ(f) (Ag) // B3LYP / 6-31G(d) (C, H, N, O, F, P), LANL2DZ(f) (Ag)].

De acuerdo con las longitudes de los enlaces que se están formando, todos estos estados de transición son bastante asíncronos y en algún caso podrían corresponder a un mecanismo por etapas. Este mecanismo comenzaría con la adición de tipo Michael del átomo C<sub>1</sub> correspondiente al iluro sobre la fenil vinil sulfona, generándose un intermedio zwitteriónico que posteriormente experimentaría una reacción de tipo Mannich intramolecular. Todos los intentos para encontrar este intermedio desde **TSIIAendo** fallaron. Sin embargo, desde **TSIIBexo** tanto el intermedio zwitteriónico, así como el estado de transición de

tipo Mannich pudieron ser encontrados (1.6 y 5.6 Kcal mol<sup>-1</sup>, respectivamente, relativo al complejo **IIA**, véase el Anexo V).

Con la intención de validar estos modelos para el iluro derivado de piridina en otras reacciones que tienen lugar con completa *endo*-selectividad, se estudiaron los estados de transición **TSIIAendo'** y **TSIIBexo'**, correspondientes a la reacción con *N*-metilmaleimida (Figura 2.20). Ambos estados de transición son más sincrónicos que en el caso de la fenil vinyl sulfona, y su estabilidad relativa (8.9 y 10.4 kcal/mol, respectivamente) predice una relación *endo/exo* de 93:7, lo que se encuentra en consonancia con los resultados experimentales.



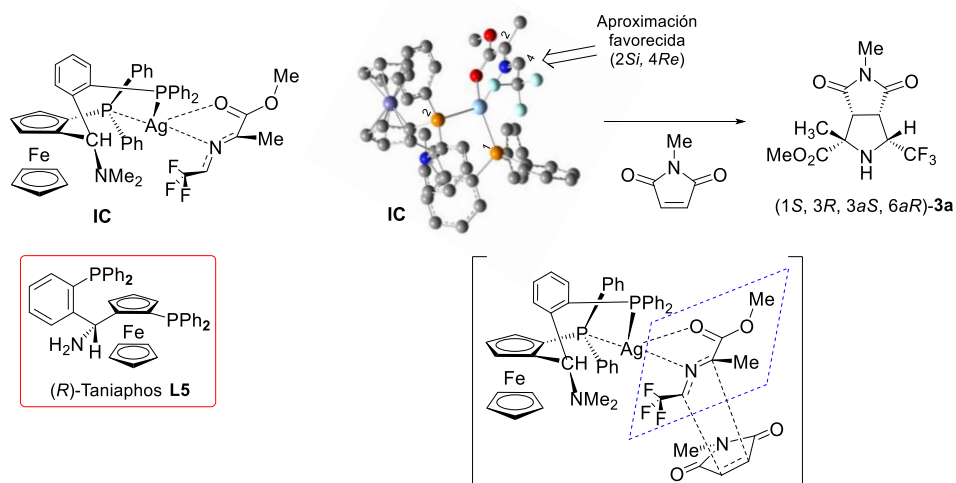
**Figura 2.20** Geometrías optimizadas de los posibles estados de transición *endo* y *exo* involucrados en la reacción de **1s** con *N*-metilmaleimida. Las distancias se dan en Å. La energía libre relativa calculada a 298 K (Kcal mol<sup>-1</sup>) con respecto al complejo **IIA** se indica entre paréntesis [SMD<sub>THF</sub> / M06 / 6-311+G(2df,2p) (C, H, N, O, F, P), LANL2TZ(f) (Ag) // B3LYP / 6-31G(d) (C, H, N, O, F, P), LANL2DZ(f) (Ag)].

Finalmente, la enantioselectividad observada pudo ser explicada en base a la estructura del complejo formado entre la trifluorometilimina **1a** y AgOAc/**L5**. Los cálculos computacionales mostraron que el complejo claramente más estable para este sistema catalítico es la especie IC,<sup>108</sup> cuya estructura indica que la cara

108. Otro complejo con la disposición opuesta del resto de iluro (grupo CF<sub>3</sub> dirigido hacia los anillos ferrocenilo en el ligando quiral) se encontró que era 3.2 Kcal mol<sup>-1</sup> menos estable que **IC** (véase el Anexo V, estructura **IC'**).



estéricamente más accesible en la aproximación del dipolarófilo es la cara 2*Si*, 4*Re*. Este hecho explicaría la formación del enantiómero mayoritario obtenido experimentalmente (Figura 2.21).



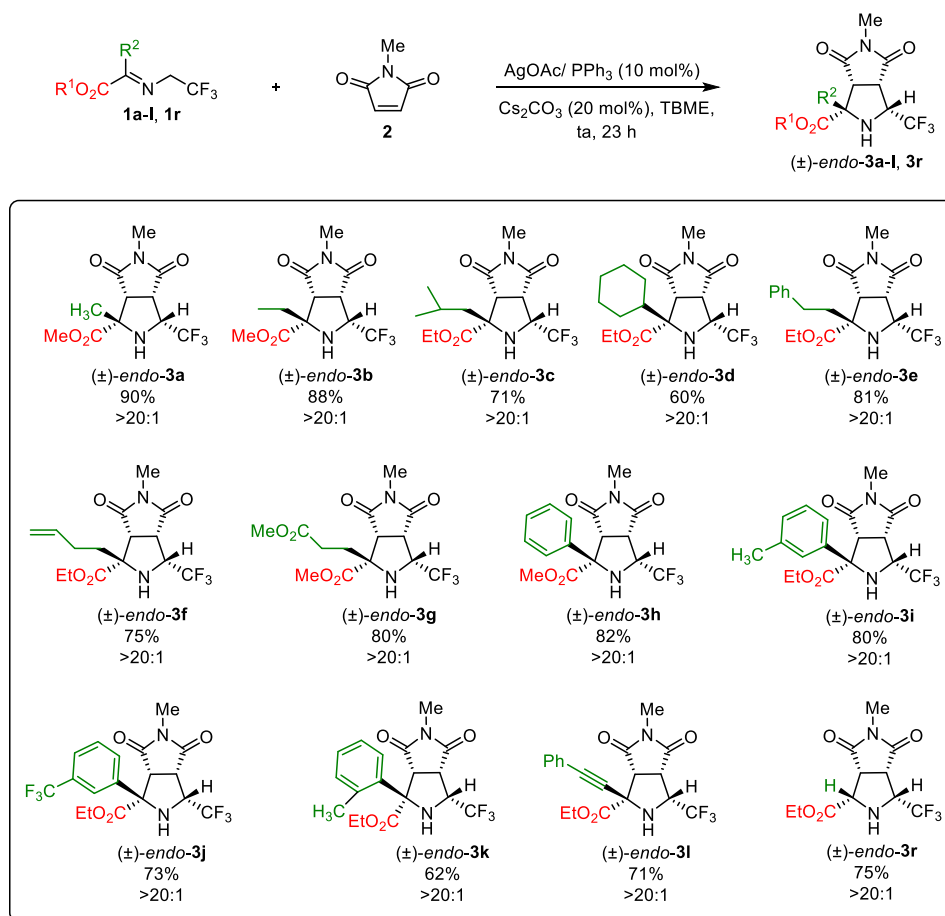
**Figura 2.21** Geometría optimizada del complejo de iluro más estable derivado de **1a** y **L5** (véase el Anexo V). Los átomos de hidrógeno se han omitido para mayor claridad.

## 2.8 CONCLUSIONES

1) Se ha desarrollado un método directo para la preparación de 5-fluorometil pirrolidinas mediante cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino fluorados y olefinas activadas. El empleo del sistema catalítico AgOAc/PPh<sub>3</sub> condujo a la formación de las trifluoropirrolidinas 2,5-*cis* con elevados rendimientos y excelentes diastereoselectividades (cicloaducto *endo* en la mayoría de los casos).

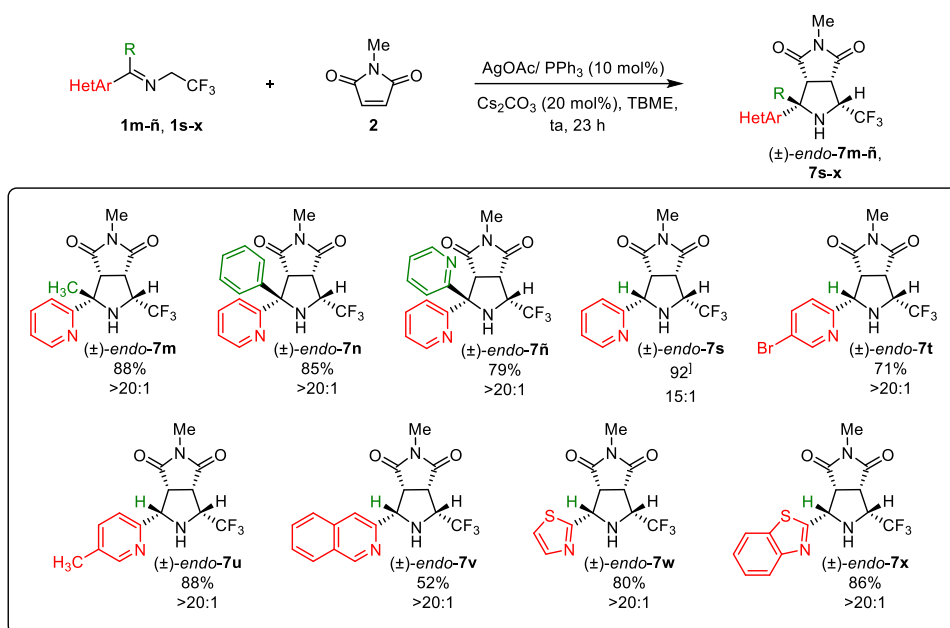
2) La cicloadición entre  $\alpha$ -trifluorometiliminoésteres y *N*-metilmaleimida presentó gran generalidad con respecto a la sustitución en la  $\alpha$ -trifluorometilimina obteniéndose en todos los casos los correspondientes

cicloaductos con buenos rendimientos (60-90%) y completa *endo*-selectividad (Esquema 2.33).



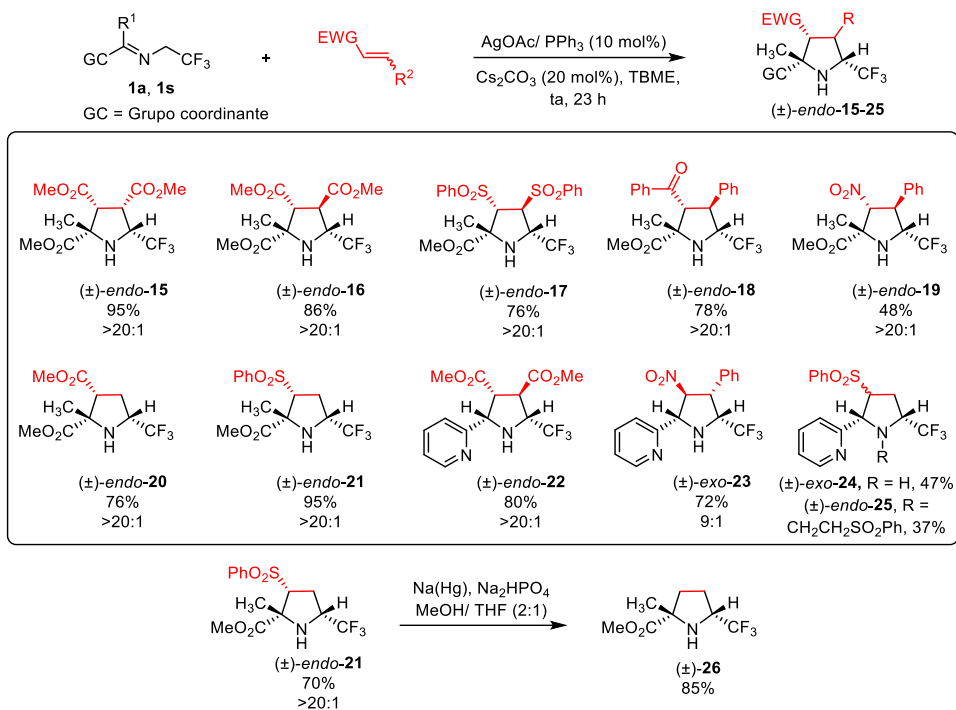
Esquema 2.33

3) Esta metodología se amplió a la utilización de heteroariltrifluorometilimas. La reacción con N-metilmaleimida utilizando el mismo sistema catalítico ( $\text{AgOAc}/\text{PPh}_3$ ) proporcionó las pirrolidinas **7m-ñ, 7s-x** (52-92%) con excelente *endo*-selectividad (15:1->20:1, Esquema 2.34).



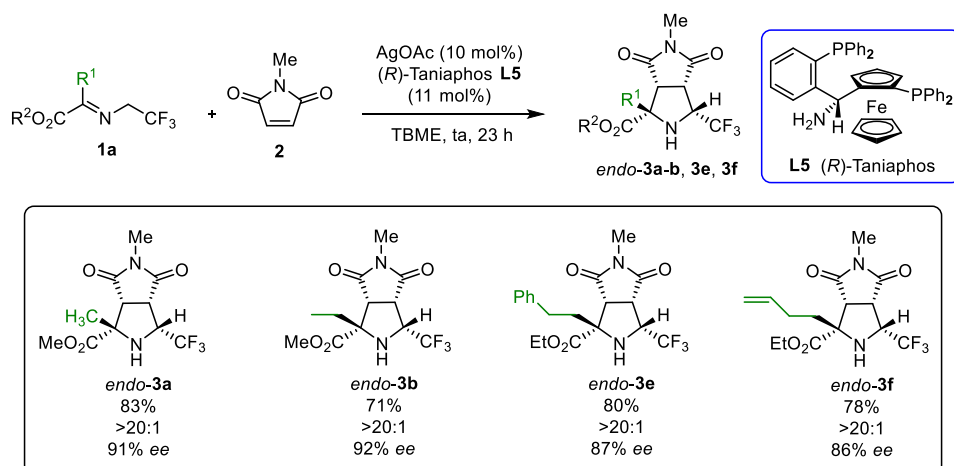
Esquema 2.34

4) La reacción de cicloadición con  $\alpha$ -trifluorometilimas se extendió a otros dipolarófilos, tanto diactivados como monoactivados, obteniéndose las correspondientes 5-trifluorometilpirrolidinas portadoras de un grupo éster **15-21** (48-95%) y portadoras de un grupo 2-piridilo **22-25** (37-80%). En el caso del aducto con la fenil vinil sulfona (**21**), la posterior reacción de desulfonilación ( $\text{Na}(\text{Hg})$ ,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) condujo de manera eficaz al derivado de prolina ( $(\pm)$ -**26** (85%, Esquema 2.35).



Esquema 2.35

5) Se ha desarrollado la versión catalítica asimétrica de la cicloadición entre  $\alpha$ -trifluorometiliminas y *N*-metilmaleimida. Utilizando como sistema catalítico AgOAc/(*R*)-Taniaphos (**L5**) las pirrolidinas trifluorometiladas de configuración *endo* se obtuvieron selectivamente con buenos rendimientos (71-83%) y elevadas enantioselectividades (86-92% *ee*). Los resultados obtenidos se muestran en el Esquema 2.36.



Esquema 2.36

6) Se ha estudiado mediante cálculos computacionales la posible estructura del metalodipolo implicado en estas cicloadiciones [3+2], así como el origen de la *endo*-selectividad y enantioselectividad del proceso. En la Figura 2.22 se muestra la estructura más estable para el supuesto metalodipolo (**IC**) en presencia del sistema catalítico Ag<sup>I</sup>/*R*-Taniaphos (**L5**).

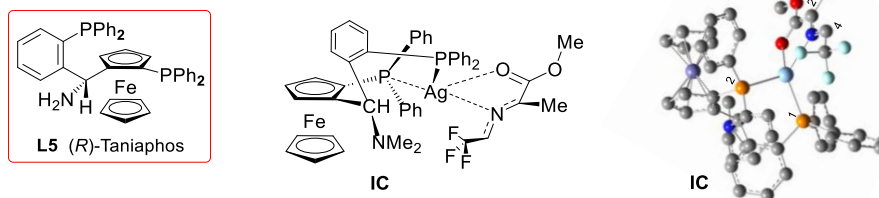


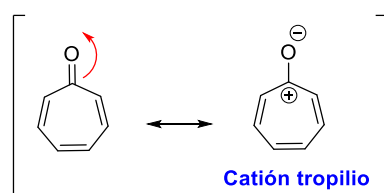
Figura 2.22 Geometría optimizada del metalodipolo más estable derivado de **1a** y del sistema catalítico Ag<sup>I</sup>/*R*-Taniaphos (**L5**).

# Capítulo 3

*Cicloaddición [8+3] entre troponas y  
ciclopropanos activados catalizada por  
níquel*

### 3.1 TROPONAS EN REACCIONES DE CICLOADICIÓN DE ALTO ORDEN

Las troponas (2,4,6-cicloheptatrienonas) son compuestos cíclicos de siete miembros, que se consideran aromáticos no bencenoides, con un grupo carbonilo y tres dobles enlaces conjugados. La química de la tropona y sus derivados ha atraído la atención de numerosos grupos de investigación, tanto desde una perspectiva teórica como desde un punto de vista experimental.<sup>109</sup> Dewar,<sup>110</sup> en 1945 postuló por primera vez el carácter aromático de las troponas. La polarización del grupo carbonilo conduce a la formación de una carga positiva en el carbono lo que da lugar al ion tropilio, que es un sistema aromático de 6 electrones (Figura 3.1).



**Figura 3.1** Formas resonantes de la tropona.

El esqueleto de la tropona se encuentra presente en la estructura de diferentes productos naturales como la Colchicina y la Maletinina C (Figura 3.2, A).<sup>111</sup> La presencia de tres dobles enlaces conjugados confiere a esta unidad estructural una reactividad muy característica. Por ejemplo, su participación en cicloadiciones de alto orden<sup>112</sup> ha sido ampliamente estudiada, poniéndose de manifiesto su importancia como intermedio en la síntesis de varios productos naturales<sup>113</sup> (Figura 3.2, B).

109. a) P. L. Pauson, *Chem. Rev.* **1955**, *55*, 9. b) F. Pietra, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 132. c) Zhao, J. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 2597. d) R. Bentley, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 118.

110. a) M. J. S. Dewar, *Nature* **1945**, *155*, 50. b) M. J. S. Dewar, *Nature* **1945**, *155*, 141.

111. N. Liu, W. Song, C. M. Schienebeck, M. Zhang, W. Tang, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9281.

112. V. Nair, K. G. Abhilash, *Top. Heterocycl. Chem.* **2008**, *13*, 173.

113. a) B. M. Trost, P. J. McDougall, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3782. b) B. Hu, S. Xing, J. Ren, Z. Wang, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5671. c) P. Li, H. Yamamoto, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6294.

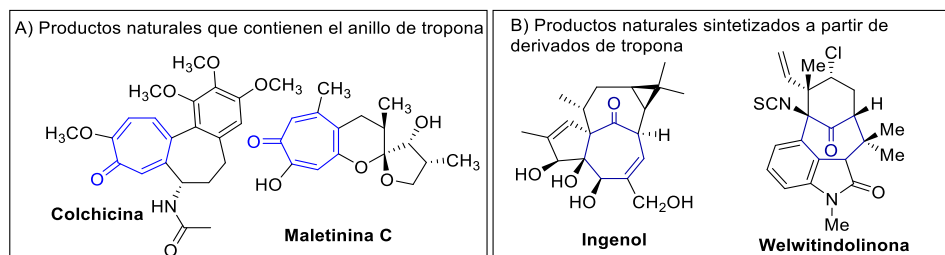
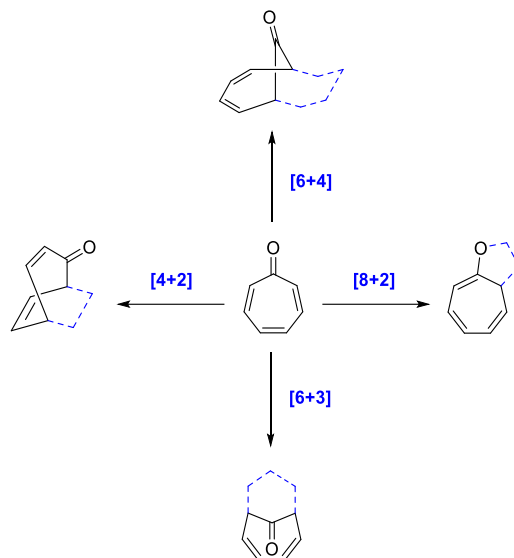


Figura 3.2 Productos naturales derivados de troponas.

Está bien documentado el empleo de derivados de tropona en reacciones de cicloadición [6+4],<sup>114</sup> [4+2]<sup>115</sup> y [8+2],<sup>116</sup> así como la formación de cicloaductos tipo [6+3] en la reacción con trimetilenmetanos<sup>117</sup> o compuestos alílicos<sup>118</sup> (Esquema 3.1).

114. a) L. Isakovic, J. A. Ashenurst, J. L. Gleason, *Org. Lett.* **2001**, *26*, 4191. b) J. H. Rigby, M. Fleming, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8643. c) R. R. Pidaparathi, M. E. Welker, C. S. Day, *Organometallics* **2006**, *25*, 974. d) J. A. Ashenurst, L. Isakovic, J. L. Gleason, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 368.
115. a) M. P. S. Ishar, P. R. Gandhi, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6729. b) H. Okamura, H. Iiji, T. Hamada, T. Iwagawa, H. Furuno, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10709. c) I. Quintana, D. Peña, D. Pérez, E. Guitián, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5519. d) P. Li, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16628. e) P. Li, H. Yamamoto, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6294. f) M. Thangaraj, S. S. Bhojgude, R. H. Bisht, R. G. Gonnade, A. T. Biju, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4757.
116. a) J. Ciabattoni, H. W. Anderson, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *35*, 3377. b) T. S. Cantrell, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2540. c) K. Kumar, A. Kapur, M. P. S. Ishar, *Org. Lett.* **2000**, *6*, 787. d) K. Kumar, A. Kapur, M. P. S. Ishar, *Org. Lett.* **2000**, *6*, 787. e) A. R. Rivero, I. Fernández, M. A. Sierra, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6648.
117. a) P. R. Seoane, B. M. Trost, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 615. b) P. J. McDougall, O. Hartmann, P. T. Wathen, B. M. Trost, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14960. c) P. J. McDougall, B. M. Trost, *Org. Lett.* **2009**, *16*, 3782.
118. Y. Du, J. Feng, X. Lu, *Org. Lett.* **2005**, *10*, 1987.



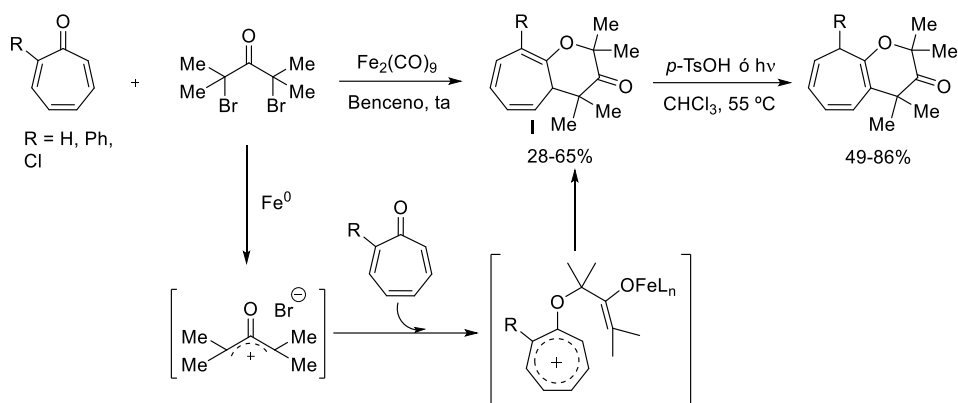


Esquema 3.1

En contraste con los tipos de reactividad mencionados anteriormente, la participación de troponas en procesos de cicloadición [8+3] ha sido menos estudiada. A continuación, se presenta una selección de los antecedentes descritos en la bibliografía sobre el empleo de troponas en este tipo de cicloadiciones

El primer ejemplo de cicloadición [8+3] fue descrito por Kanematsu y colaboradores<sup>119</sup> en el año 1981. La reacción entre troponas y el catión 2-oxialilo, generado a partir de 2,4-dibromo-2,4-dimetilpentan-3-ona, promovida por  $\text{Fe}^0$  conduce a la formación de cicloheptapiranos con buenos rendimientos. Se propone que la reacción comienza con la adición del oxígeno carbonílico del compuesto troponoide al catión 2-oxialilo. La posterior adición del enolato de hierro resultante sobre el ion tropilio da lugar al cicloaducto I. Finalmente, se produce la isomerización de un doble enlace del anillo de cicloheptatrieno catalizada por luz o medio ácido (Esquema 3.2).

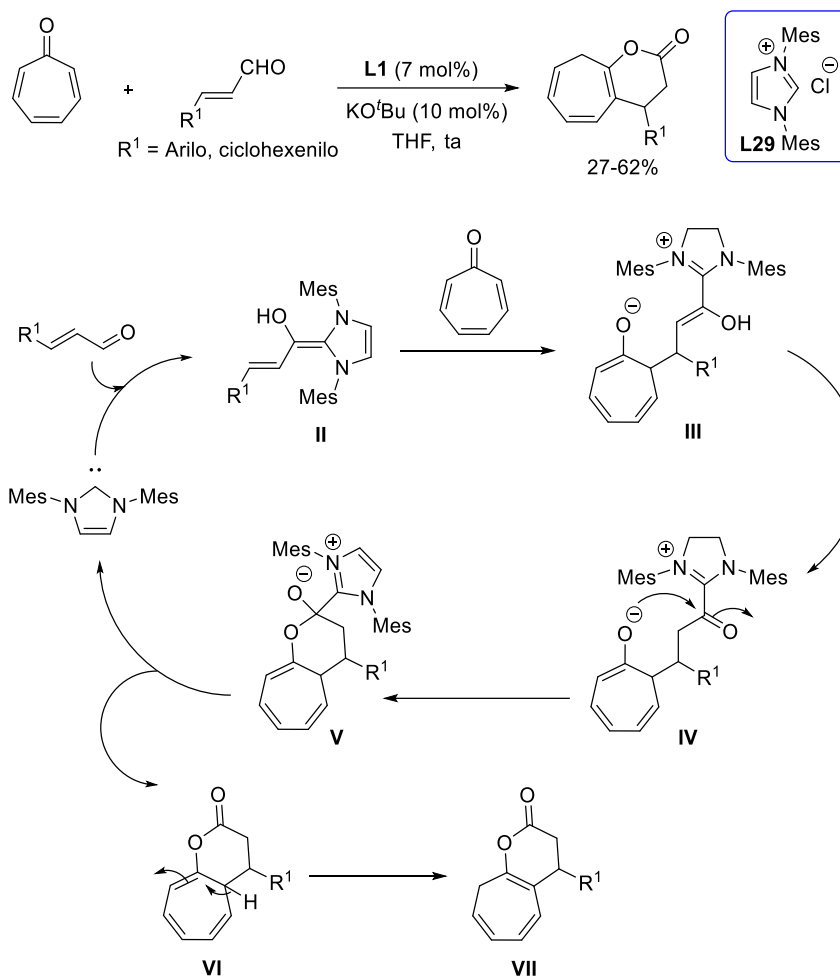
119. T. Ishizu, M. Mori, K. Kanematsu, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 526.



Esquema 3.2

En 2006, Nair y colaboradores<sup>120</sup> desarrollaron la cicloadición entre la tropona y enales catalizada por el carbeno N-heterocíclicos. Los productos correspondientes a una cicloadición formal [8+3] se obtuvieron con rendimientos de bajos a moderados (27-62%). El mecanismo propuesto comienza con la reacción entre el carbeno generado a partir de **L29** y el enal correspondiente, para formar el homoenol **II**. La adición conjugada de **II** a la tropona, ciclación y recuperación del ligando conduce a la lactona **VI**. Finalmente, se produce una isomerización, mediante una transposición 1,3-de hidrógeno, para dar lugar al biciclo más estable con un doble enlace tetrasustituido **VII** (Esquema 3.3).

120. M. Poonoth, S. Vellalath, E. Suresh, R. Thirumalai, V. Nair, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8964.

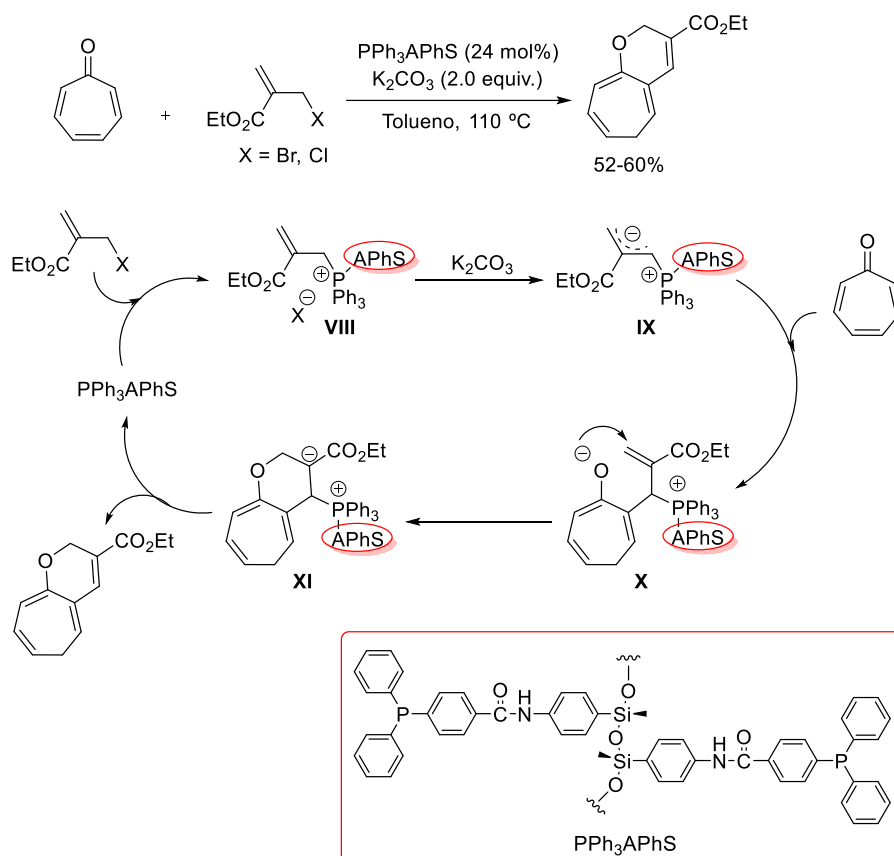


Esquema 3.3

En el año 2011, Shimazu y colaboradores<sup>121</sup> estudiaron la cicloadición [8+3] entre troponas y 2-haloetilacrilatos catalizada por una especie molecular de tipo híbrido organo-inorgánico con grupos regulares de trifenilfosfina (trifenilfosfinoamidofenil-sílica,  $\text{PPh}_3\text{APhS}$ ). El mecanismo postulado para esta transformación involucra en primer lugar la formación de la sal de fosfonio **VIII** mediante reacción de sustitución entre resto fosfina y el halogenuro alílico. La

121. C. Chen, X. Shao, K. Yao, J. Yuan, W. Shanguan, T. Kawaguchi, K. Shimazu, *Langmuir*, **2011**, *27*, 11958.

desprotonación de esta sal (**VIII**) da lugar al iluro de fósforo **IX**, cuya adición 1,8 sobre la tropona conduce al intermedio **X**. A continuación se produce la ciclación mediante el ataque 1,4 del oxígeno aniónico sobre el éster  $\alpha, \beta$ -insaturado, dando lugar a la especie **XI**. Finalmente, se regeneraría la especie catalítica  $\text{PPh}_3\text{AphS}$  y se formarían los correspondientes cicloaductos. En general, la eficiencia del proceso es moderada (52-60%, Esquema 3.4).



Esquema 3.4

### 3.2 CICLOPROPANOS DADOR-ACEPTOR EN REACCIONES DE CICLOADICIÓN

Los ciclopropanos son cicloalcanos de tres átomos de carbono, lo que les confiere una gran tensión de anillo, que se traduce en una reactividad comparable en algunos aspectos a la de los alquenos. Para aumentar la reactividad intrínseca de estos compuestos, en los últimos años se han diseñado ciclopropanos que presentan sustituyentes dadores y atractores de electrones en posiciones contiguas, conocidos como ciclopropanos dador-aceptor. Estos compuestos son capaces de dar diferentes tipos de reacciones de adición, previa activación en presencia de cantidades catalíticas de un ácido de Lewis.<sup>56</sup> Los ciclopropanos dador-aceptor más utilizados son los que presentan sustitución gem diéster (Esquema 3.5).



**Esquema 3.5**

Su valor sintético se ha puesto de manifiesto en la preparación de carbo- y heterociclos diferentemente sustituidos mediante reacciones de cicloadición

56. a) C. A. Carson, M. A. Kerr, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3051. b) M. Yu, B. L. Pagenkopf, *Tetrahedron* **2005**, 61, 321. c) H-U Reissig R. Zimmer, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1151. c) T. F. Schneider, J. Kaschel, D. B. Werz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 5504. d) F. De Nanteuil, F. De Simone, R. Frei, F. Benfatti, E. Serrano, J. Waser, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 10912. e) H. K. Grover, M. R. Emmett, M. A. Kerr, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 655.

formal [3+2],<sup>122</sup> [3+3]<sup>123</sup> y [3+4].<sup>124</sup> Debido a la relación con la temática de este capítulo, resultan de especial relevancia las reacciones de cicloadición [3+2] entre

- 
122. a) H. Xiong, H. Xu, S. Liao, Z. Xie, Y. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7851. b) H. Xu, J-P Qu, S. Liao, H. Xiong, Y. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4004. c) Y. Miyake, S. Endo, T. Moriyama, K. Sakota, Y. Nishibayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1758. d) W. Zhu, J. Fang, Y. Liu, J. Ren, Z. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2032. e) Y. A. Volkova, E. M. Budynina, A. E. Kaplun, O. A. Ivanova, A. O. Chagarovskiy, D. A. Skvortsov, V. B. Rybakov, I. V. Trushkov, M. Ya. Melnikov, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6586. f) W. D. Mackay, M. Fisticki, R. M. Carris, J. S. Johnson, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1626. g) S. Chakrabarty, I. Chatterjee, B. Wibbeling, C. G. Daniliuc, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5964. h) E. M. Budynina, O. A. Ivanova, A. O. Chagarovskiy, Y. K. Grishin, I. V. Trushkov, M. Ya. Melnikov, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12212. i) H. Chen, J. Zhang, D. Z. Wang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2098. j) A. R. Rivero, I. Fernández, C. R. de Arellano, M. A. Sierra, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1207. k) S-W Wang, W-S Guo, L-R Wen, M. Li, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 47418. l) T. Selvi, G. Vanmathi, K. Srinivasan, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 49326. m) G. Yang, T. Wang, J. Chai, Z. Chai, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1040. n) S-W Wang, W-S Guo, L-R Wen, M. Li, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 47418. ñ) Z. Wang, S. Chen, J. Ren, Z. Wang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4184. o) T. Kaicharla, T. Roy, M. Thangaraj, R. G. Gonnade, A. T. Biju, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10061. p) K. Verma, P. Banerjee, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2053. q) H. Zhu, P. Du, J. Li, Z. Liao, G. Liu, H. Li, W. Wang, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1340. r) M. Laugeois, S. Ponra, V. Ratovelomanana-Vidal, V. Michelet, M. R. Vitale, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 5332. s) R. Dey, P. Banerjee, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 304. t) J. E. C. Tejada, L.C. Irwin, M. A. Kerr, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4738. u) R. K. Varshnaya, P. Barnejee, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4059. v) E. M. Buev, V. S. Moshkin, V. Y. Sosnovskikh, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3731. w) Z. Yuan, W. Wei, A. Lin, H. Yao, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3370. x) M. Meazza, R. Dios, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 9923. y) J-A Xiao, J. Li, P-J Xia, Z-F Zhou, Z-X Deng, H-Y Xiang, X-Q Chen, H. Yang, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11185. z) J. Liu, W. Ye, X. Qing, C. Wang, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7970.
123. a) C. Perreault, S. R. Goudreau, L. E. Zimmer, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 689. b) T. P. Lebold, A. B. Leduc, M. A. Kerr, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3770. c) B. Hu, J. Zhu, S. Xing, J. Fang, D. Du, Z. Wang, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 324. d) Q. Ding, Z. Wang, J. Wu, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 198. e) L. Wu, M. Shi, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1149. f) H.-B. Yang, M. Shi, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8236. g) E. O. Gorbacheva, A. A. Tabolin, R. A. Novikov, Y. A. Khomutova, Y. V. Nelyubina, Y. V. Tomilov, S. L. Ioffe, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 350. h) Y.-Y. Zhou, J. Li, L. Ling, S.-H. Liao, X.-L. Sun, Y.-X. Li, L.-J. Wang, Y. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1452. i) W. Ma, J. Fang, J. Ren, Z. Wang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4180. j) Q.-Q. Cheng, Y. Qian, P. Y. Zavalij, M. P. Doyle, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3568. k) S. Das, S. Chakrabarty, C. G. Daniliuc, A. Studer, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2784. l) L. K. B. Garve, M. Petzold, P. G. Jones, D. B. Werz, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 564. m) K. Mondal, S. C. Pan, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 534.
124. a) A. Ivanova, E. M. Budynina, Y. K. Grishin, I. V. Trushkov, P. V. Verteletskii, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1107. b) Y. Bai, J. Fang, J. Ren, Z. Wang, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8975. c) H. Xu, J.-L. Hu, L. Wang, S. Liao, Y. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8006. d) L. K. B. Garve, M. Pawliczek, J. Wallbaum, P. G. Jones, D. B. Werz, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 521.

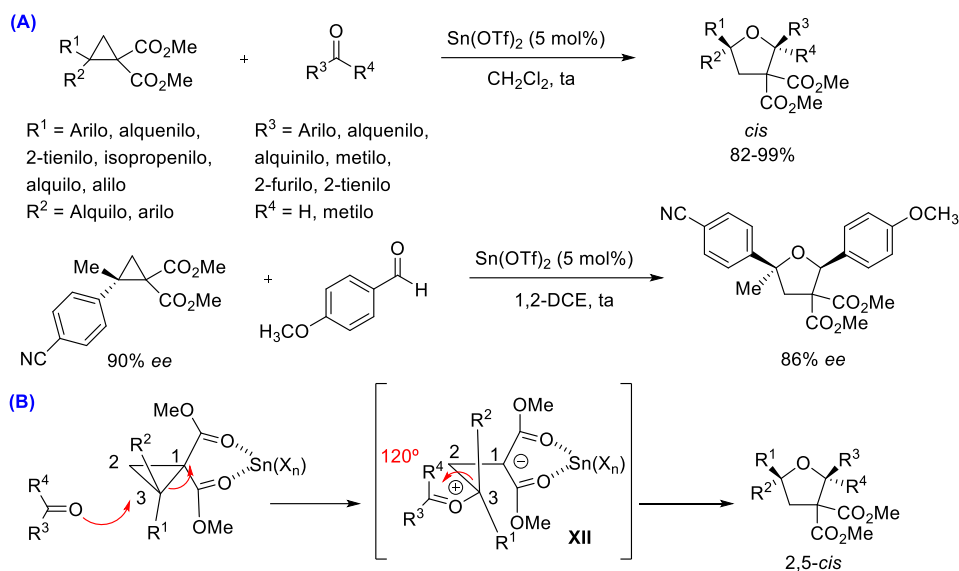
ciclopropanos dador-aceptor y compuestos carbonílicos<sup>125</sup> e iminas.<sup>126</sup> Para ilustrar esta reactividad, a continuación se recogen algunos de los ejemplos más destacados descritos hasta la fecha de finalización del trabajo experimental de este capítulo.

El primer ejemplo de cicloadición [3+2] catalizado por ácidos de Lewis entre ciclopropanos dador-aceptor y compuestos carbonílicos fue desarrollado en el año 2005 por Johnson y colaboradores.<sup>127</sup> La reacción entre 1,1-ciclopropanodíésteres y aldehídos catalizada por Sn(OTf)<sub>2</sub> dio lugar a los tetrahidrofuranos resultantes de un proceso de cicloadición [3+2] con excelentes rendimientos (82-99%) y elevadas diastereoselectividades (19:1-→98:2). En 2008, el mismo grupo de investigación describió la extensión de esta metodología al empleo de cetonas, lo que permitió el acceso a tetrahidrofuranos con un centro cuaternario en posición 2.<sup>128</sup> Más recientemente, llevaron a cabo con éxito la cicloadición [3+2] entre aldehídos y ciclopropanos dador-aceptor tetrasustituidos utilizando el mismo sistema catalítico.<sup>129</sup> Finalmente, demostraron que el empleo de un ciclopropano enantioenriquecido condujo al correspondiente tetrahidrofurano con elevada enantioespecificidad<sup>129</sup> (86% *ee*, Esquema 3.6, A).

El mecanismo propuesto para estas transformaciones implica el ataque (tipo S<sub>N</sub>2) del oxígeno del compuesto carbonílico al carbono 3 del ciclopropano dador-aceptor, previamente activado mediante coordinación de los grupos éster al ácido de Lewis [Sn(OTf)<sub>2</sub>]. La posterior rotación de 120° del enlace C2-C3 facilita

- 
125. a) F. Benfatti, F. de Nanteuil, J. Waser, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4844. b) F. Benfatti, F. de Nanteuil, J. Waser, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 386. c) S. Haubenreisser, P. Hensenne, S. Schroeder, M. Niggemann, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2262. d) G. Yang, Y. Sun, Y. Shen, Z. Chai, S. Zhon, J. Chu, J. Chai, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5393. e) G. Yang, T. Wang, J. Chai, Z. Chai, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1040. f) J. Liu, W. Ye, X. Qing, C. Wang, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7970. g) D. D. Borisov, R. A. Novikov, Y. V. Tomilov, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12233. h) C. Zhang, M. Xu, J. Ren, Z. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2467.
126. a) K. Saigo, S. Shimada, M. Hasegawa, *Chem. Lett.* **1990**, *19*, 905. b) R. P. Wurz, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2313. c) Y.-B. Kang, Y. Tang, X.-L. Sun, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 299. d) S. D. R. Christie, R. J. Davoile, R. C. F. Jones, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2683. e) J. C. E. Tejada, L. C. Irwin, M. A. Kerr, *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 4738.
127. P. D. Pohlhaus, J. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1057.
128. P. D. Pohlhaus, S. D. Sanders, A. T. Parsons, W. Li, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8642.
129. A. G. Smith, M. C. Slade, J. S. Johnson, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1996.

el cierre de anillo mediante ataque del anión tipo malonato al carbonilo, lo que da lugar a los tetrahidrofuranos 2,5-*cis* de manera diastereoselectiva (Esquema 3.6, B).

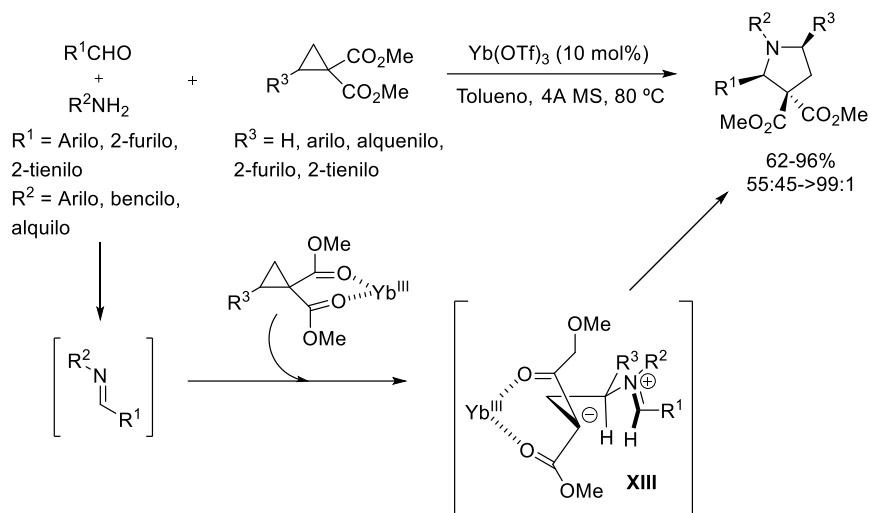


Esquema 3.6

El empleo de iminas en reacciones de cicloadición [3+2] con ciclopropanos dador-aceptor también ha sido explorado. Por ejemplo, en 2005, Kerr y colaboradores<sup>130</sup> llevaron a cabo la reacción entre iminas y 1,1-ciclopropanodiésteres utilizando  $Yb(OTf)_3$  como catalizador. El proceso implica el ataque del nitrógeno de la aldimina, generada in situ, sobre el ciclopropano activado por la sal de Yb. La posterior ciclación mediante adición tipo Mannich da lugar a las correspondientes pirrolidinas 2,5-*cis* con diastereoselectividades variables (55:45-→99:1) y buenos rendimientos (62-96%, Esquema 3.7).

130. C. A. Carson, M. A. Kerr, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8242.



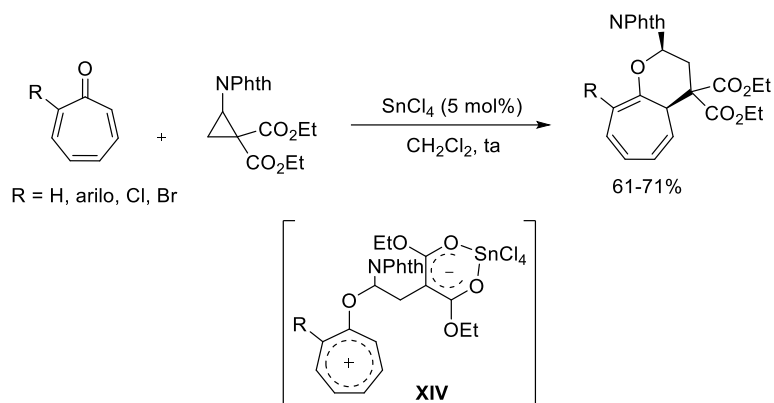


Esquema 3.7

Una vez terminado el trabajo experimental correspondiente a este capítulo de la presente tesis doctoral, apareció en la bibliografía un ejemplo de cicloadición [8+3] entre troponas y aminociclopropanos activados descrito por Sierra y colaboradores.<sup>131</sup> La reacción catalizada por  $SnCl_4$  dio lugar a los correspondientes cicloheptapiranos con buenos rendimientos (61-71%). Cálculos teóricos llevados a cabo empleando métodos DFT sugieren que el mecanismo de reacción transcurre por etapas a través del intermedio zwitteriónico aromático **XIV** (Esquema 3.8). Este trabajo se publicó prácticamente al mismo tiempo que el realizado por nuestro grupo de investigación.<sup>132</sup>

131. A. R. Rivero, I. Fernández, M. A. Sierra, *Org. Lett.* **2013**, *19*, 4928.

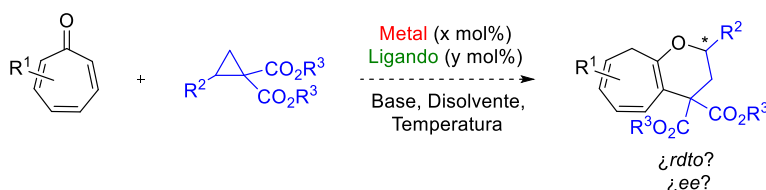
132. R. Tejero, A. Ponce, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10406.



Esquema 3.8

### 3.3 PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

Teniendo en cuenta estos antecedentes, en esta Tesis Doctoral nos propusimos explorar la viabilidad de la cicloadición [8+3] entre troponas y ciclopropanos dador-aceptor. Esta nueva metodología permitiría el acceso en una única operación sintética a cicloheptapiranos, heterobiciclos de tamaño medio que se encuentran presentes en el esqueleto de diferentes compuestos con actividad biológica<sup>133</sup> (Esquema 3.9).



Esquema 3.9

Dada la ausencia de precedentes, en primer lugar se exploraría la optimización de las condiciones de reacción sobre una reacción modelo, estudiando la influencia de la sal metálica y el disolvente en la reactividad del proceso. A continuación, se abordaría el estudio de la generalidad estructural de

133. R. F. Angawi, D. C. Swenson, J. B. Gloer, D. T. Wicklow, *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 212.

la reacción, tanto en lo que respecta al 1,1-ciclopropanodiéster como a la tropona. Posteriormente, se exploraría la posibilidad de llevar a cabo la versión catalítica asimétrica de la reacción en presencia de diversos ligandos quirales. Finalmente, se realizarán diversos estudios para profundizar en el conocimiento del mecanismo de la reacción.

### 3.4 REACCIÓN DE CICLOADICIÓN [8+3] ENTRE TROPONAS Y 1,1-CICLOPROPANODIÉSTERES

#### 3.4.1. Síntesis de los 1,1-ciclopropanodiésteres de partida

Con el objetivo de disponer de una amplia gama de sustratos con diferente naturaleza estérica y electrónica decidimos sintetizar un conjunto de 1,1-ciclopropanodiésteres (**27a-w**) utilizando los métodos descritos en la bibliografía.<sup>134</sup>

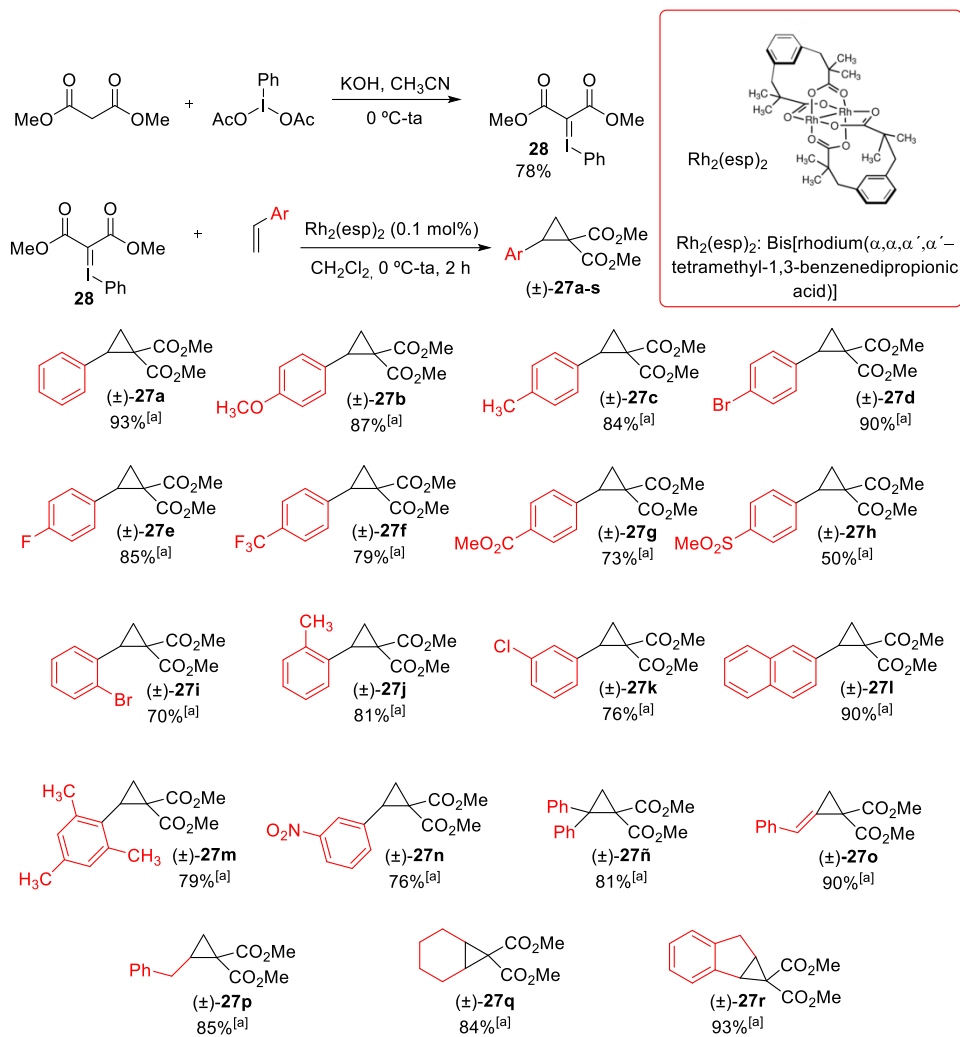
##### ➤ Síntesis de 1,1-ciclopropanodiésteres (±)-(27a-s)

Para llevar a cabo la síntesis de los ciclopropanos dador-aceptores aromáticos (±)-(27a-ñ) se empleó el método descrito en la bibliografía por Charette y colaboradores.<sup>135</sup> En primer lugar, se preparó el iluro de iodo **28** a partir de malonato de dimetilo y diacetato de iodobenceno (78% Rdto, Esquema 3.10). La reacción de **28** con diferentes derivados de estireno, utilizando Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> como catalizador, dio lugar a los 1,1-ciclopropanodiésteres aromáticos (±)-(27a-ñ) con buenos rendimientos (70-93%). Esta metodología pudo extenderse a la preparación de los ciclopropanos con sustituyentes alquenilo ((±)-**27o**, 90% Rdto), alquilo ((±)-**27p-q**, 85-84% Rdto) y al ciclopropano derivado del 1*H*-indeno ((±)-**27r**, 93% Rdto) (Esquema 3.10).

---

134. Estos estudios se realizaron en colaboración con el licenciado en Química Rubén Tejero Bonacasa.

135. S. R. Goudreau, D. Marcoux, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 470.

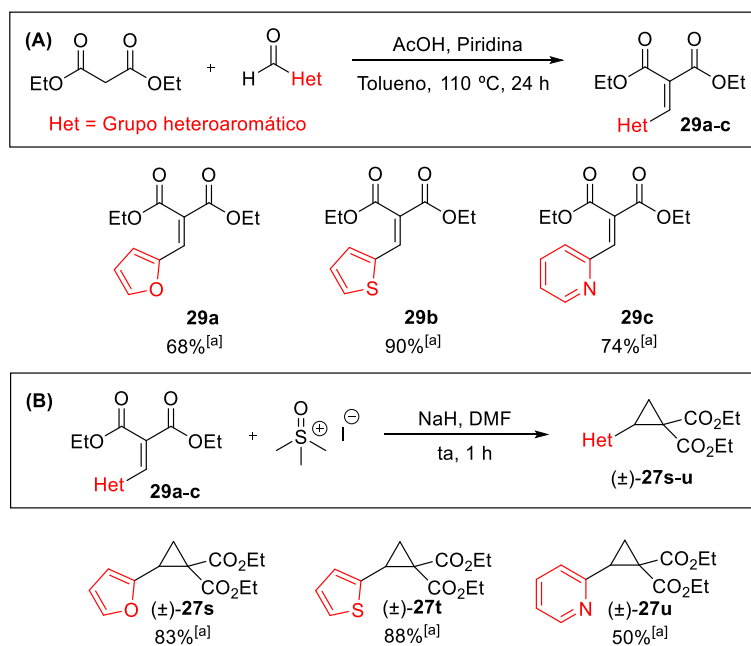


[a] Rendimiento tras cromatografía en columna.

Esquema 3.10

➤ **Síntesis de 1,1-ciclopropanodíesteres con sustituyentes heteroaromáticos (±)-(27s-u)**

Los ciclopropanos dador-aceptor (±)-(27s-u) se sintetizaron en base al procedimiento descrito en la bibliografía por Corey y colaboradores.<sup>136</sup> Así, la reacción entre el malonato de dietilo y los correspondientes aldehídos con sustituyentes heteroaromáticos dio lugar a los bencilidenmalonatos (29a-c) con buenos rendimientos (68-90%, Esquema 3.11, A). La posterior reacción con yoduro de trimetilsulfonio, empleando NaH como base y DMF como disolvente, proporcionó los 1,1-ciclopropanodíesteres deseados (±)-(27s-u) con buenos rendimientos (50-88%, Esquema 3.11, B).



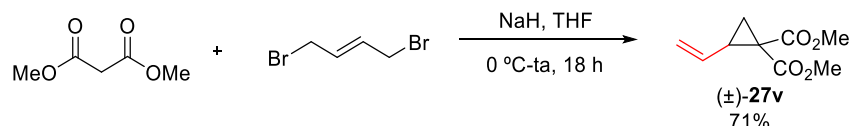
[a] Rendimiento tras cromatografía en columna.

**Esquema 3.11**

136. M. Chaykovsky, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1345.

➤ **Síntesis del vinilciclopropano 1,1-dicarboxilato (±)-27v**

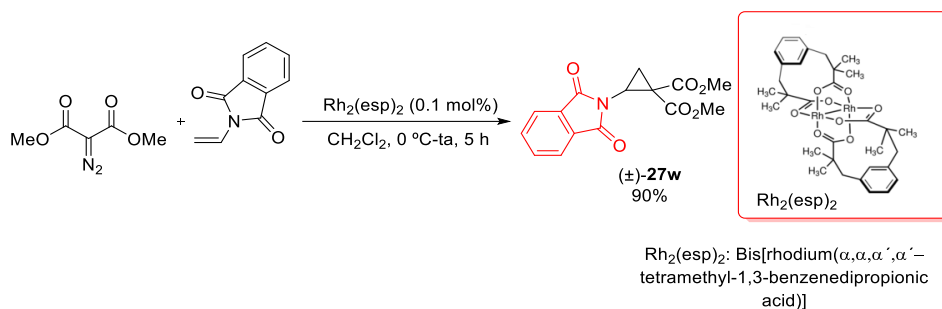
El ciclopropano (±)-27v se sintetizó mediante el método descrito por Plietker y colaboradores.<sup>137</sup> La reacción entre el malonato de dimetilo y el 1,4-dibromo-2-buteno, utilizando NaH como base y THF como disolvente, dio lugar al vinilciclopropano (±)-27v con un rendimiento del 71% (Esquema 3.12).



Esquema 3.12

➤ **Síntesis del 1,1-ciclopropanodiéster con sustituyente phtalimida (±)-27w**

El aminociclopropano (±)-27w se preparó mediante reacción entre la N-vinil-phtalimida y el 2-diazomalonato de dimetilo catalizada por el complejo  $Rh_2(esp)_2$ , siguiendo el procedimiento descrito por Waser y colaboradores<sup>138</sup> (Esquema 3.13).



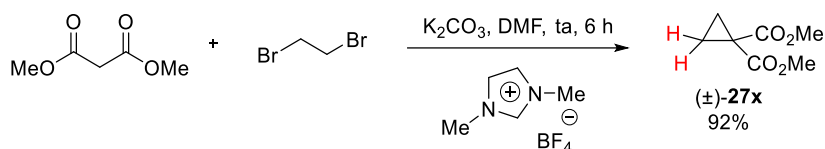
Esquema 3.13

137. A. P. Dieskau, M. S. Holzwarth, B. Plietker, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5048.

138. F. Benfatti, F. De Nanteuil, J. Waser, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4844.

➤ **Síntesis del 1,1-ciclopropanodiéster (±)-27x**

La reacción entre el malonato de dimetilo y el 1,2-dibromoetano, empleando  $K_2CO_3$  como base y  $[Bmim]BF_4$  como catalizador de transferencia de fase, dio lugar al 1,1-ciclopropanodiéster (±)-27x con un rendimiento del 92%<sup>139</sup> (Esquema 3.14).



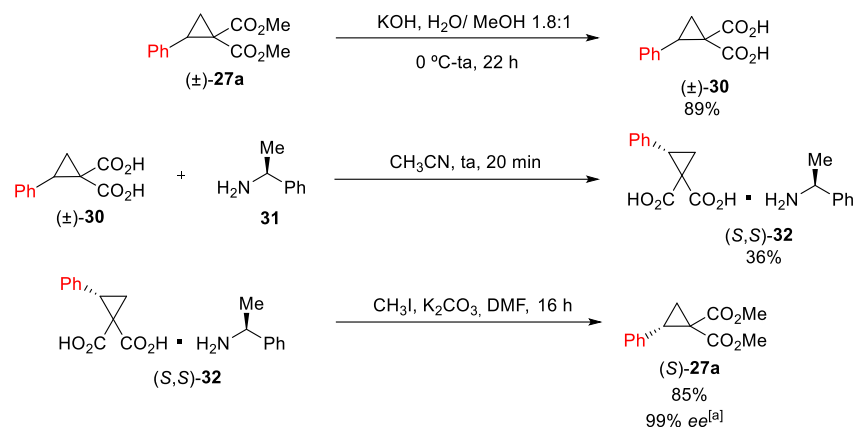
**Esquema 3.14**

➤ **Síntesis del 1,1-ciclopropanodiéster enantioenriquecido (S)-27a**

El ciclopropano dador-aceptor (S)-27a se sintetizó mediante resolución química siguiendo la metodología descrita por Johnson y colaboradores.<sup>140</sup> En primer lugar, se preparó el diácido (±)-30 mediante hidrólisis básica del 1,1-ciclopropanodiéster (±)-27a. El tratamiento de (±)-30 con (S)- $\alpha$ -metilbencilamina 31 condujo a la formación de la correspondiente mezcla de sales diastereoisoméricas, que pudo separarse por cristalización empleando una mezcla AcOEt-MeOH (10:1), como disolvente. Finalmente, la reacción de metilación de (S,S)-32 ( $CH_3I$ ,  $K_2CO_3$ ) condujo al ciclopropano (S)-27a con un rendimiento del 85% y exceso enantiomérico prácticamente completo (Esquema 3.15).

139. S. Muthusamy, B. Gnanaprakasam, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 635.

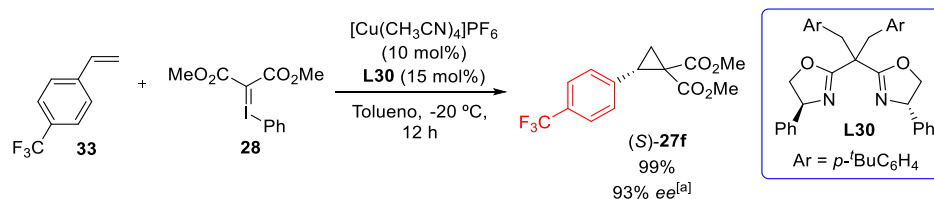
140. P. D. Pohlhaus, S. D. Sanders, A. T. Parsons, W. Li, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 27, 8642.



Esquema 3.15

### ➤ Síntesis del 1,1-ciclopropanodiéster enantioenriquecido (S)-27f

El ciclopropano dador-aceptor enantioenriquecido (S)-27f se preparó utilizando la metodología descrita por Tang y colaboradores.<sup>141</sup> La reacción entre el 4-(trifluorometil)estireno (**33**) y el iuro de iodo **28**, catalizada por el complejo  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6/\text{L30}$ , dio lugar al 1,1-ciclopropanodiéster (S)-27f con un rendimiento del 99% y un exceso enantiomérico del 93% (Esquema 3.16).



Esquema 3.16

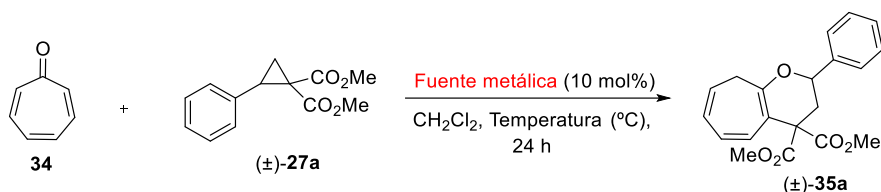
141. C. Deng, L-J Wang, J. Zhu, Y. Tang, *Angew. Chem Int. Ed.* **2012**, *51*, 11620.



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

Para evaluar la viabilidad de la cicloadición [8+3] entre troponas y ciclopropanos dador-aceptor elegimos como modelo la reacción entre la tropona **34** y el 2-fenil-1,1-ciclopropanodiestéer ( $\pm$ )-**27a**.<sup>134</sup> En primer lugar, se evaluó el efecto de la fuente metálica y de la temperatura, empleando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente durante 24 h (Tabla 3.1).

**Tabla 3.1.** Efecto de la fuente metálica y de la temperatura.



Entrada	Fuente metálica	Temperatura (°C)	Conversión <sup>[a]</sup> (%)
1	MgI <sub>2</sub>	70	0
2	Zn(OTf) <sub>2</sub>	70	70
3	Sn(OTf) <sub>2</sub>	70	85
4	Sc(OTf) <sub>3</sub>	70	90
5	Yb(OTf) <sub>3</sub>	70	>99 (89) <sup>[b]</sup>
6	Ni(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	70	>99 (91) <sup>[b]</sup>
7	Yb(OTf) <sub>3</sub>	50	25
8	Ni(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	50	60
9	Ni(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	70	65 <sup>[c]</sup>
10	Ni(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	70	52 <sup>[d]</sup>
11	Ni(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	70	0 <sup>[e]</sup>

[a] Determinado por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. [b] Rendimiento tras cromatografía en columna. [c] 5 mol% de catalizador. [d] 3 mol% de catalizador. [e] No se observó reacción en presencia de tamiz molecular.

La utilización de MgI<sub>2</sub> como fuente metálica a 70 °C no condujo a la formación del cicloaducto deseado ( $\pm$ )-**35a** (Tabla 3.1, entrada 1). Cuando se empleó Zn(OTf)<sub>2</sub>, Sn(OTf)<sub>2</sub> y Sc(OTf)<sub>3</sub> a 70 °C se obtuvieron conversiones del 70%, 85% y 90%, respectivamente (entradas 2, 3 y 4). Afortunadamente, se pudieron

134. Estos estudios se realizaron en colaboración con el licenciado en Química Rubén Tejero Bonacasa.

obtener conversiones completas cuando se utilizó  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  o  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  como catalizador (entradas 5 y 6), aunque se obtuvo un rendimiento ligeramente mayor al emplear el complejo de  $\text{Ni}^{\text{II}}$  (91% Rdto, entrada 6). La disminución de la temperatura a 50 °C proporcionó conversiones significativamente inferiores, tanto cuando se utilizó  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  como  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (25% y 60%, respectivamente entradas 7 y 8). El empleo de un 5 mol% o un 3 mol% de  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  dio lugar a un significativo descenso en la reactividad (65% y 52% respectivamente, entradas 9 y 10). Finalmente, la adición de tamiz molecular 4 Å provocó la inhibición de la reacción, lo que parece indicar que es necesaria la presencia de ligandos acua en la estructura del complejo de  $\text{Ni}^{\text{II}}$  para que la reacción tenga lugar.<sup>142</sup>

### 3.4.3. Alcance estructural de la reacción entre troponas y 1,1-ciclopropanodíesteres

#### ➤ Sustitución en el 1,1-ciclopropanodíester

Una vez establecidas las condiciones óptimas de reacción, realizamos un estudio del alcance estructural de la reacción en lo que respecta a la sustitución en el 1,1-ciclopropanodíester.<sup>134</sup> Los resultados obtenidos se muestran en el Esquema 3.17.

El método se mostró compatible con el empleo de 1,1-ciclopropanodíesteres portadores de anillos aromáticos, independientemente del carácter electrónico o la posición de los sustituyentes. Así, se obtuvieron buenos resultados al utilizar 1,1-ciclopropanodíesteres con sustituyentes en posición *para*, tanto con grupos ricos en electrones (cicloadductos (±)-**35b-c**) como con sustituyentes atractores de electrones (cicloadductos (±)-**35d-h**). De igual manera, se obtuvieron excelentes resultados cuando la reacción se llevó a cabo con 1,1-ciclopropanodíesteres aromáticos que contienen sustituyentes en

---

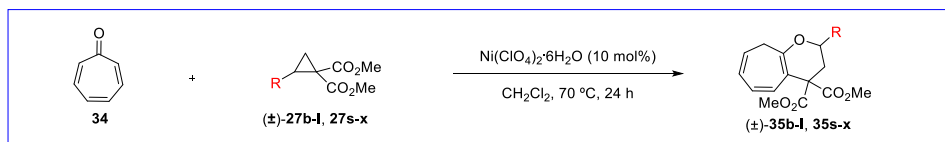
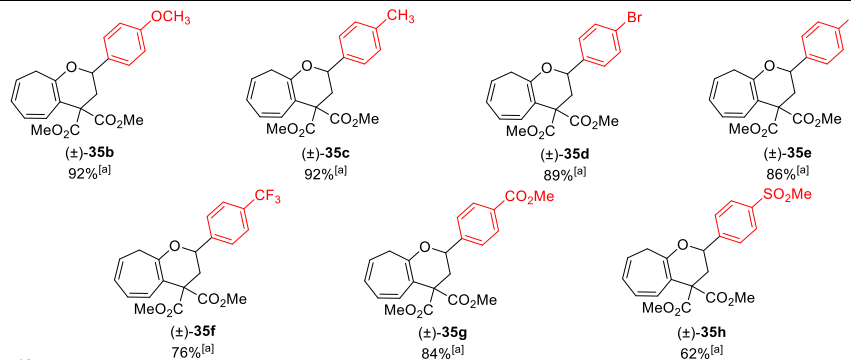
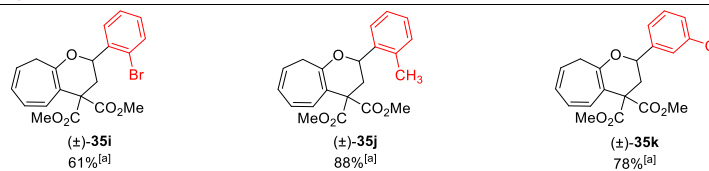
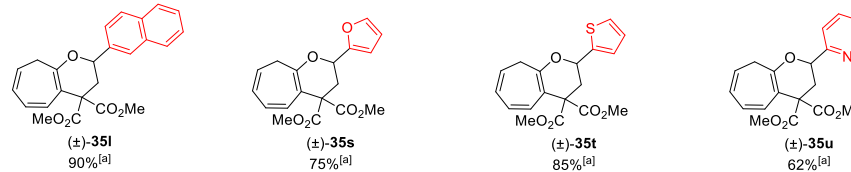
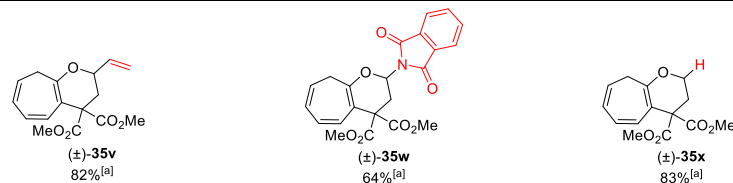
142. Para ejemplos de la utilización de acuacomplejos de  $\text{Ni}^{\text{II}}$  en reacciones de cicloadición, véase: a) S. Kanemasa, Y. Oderaotshi, S. Sakaguchi, H. Yamamoto, J. Tanaka, E. Wada, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3074.

134. Estos estudios se realizaron en colaboración con el licenciado en Química Rubén Tejero Bonacasa.

posiciones *orto* (cicloaductos (±)-**35i-j**), *meta* (cicloaducto (±)-**35k**) y al utilizar el ciclopropano 2-naftil sustituido (90% Rdto, cicloaducto (±)-**35l**).

Por otra parte, los 1,1-ciclopropanodiestéres con sustituyentes heteroaromáticos como el 2-furilo, 2-tienilo o 2-piridilo, dieron lugar a los cicloheptapiranos deseados con rendimientos de moderados a buenos (62-85% Rdto, cicloaductos (±)-**35s-u**).

También se obtuvieron buenos resultados cuando se utilizó el 1,1-ciclopropanodiestéres con un sustituyente alquénilo ((±)-**27v**) (82% Rdto, cicloaducto (±)-**35v**) y con el aminociclopropano (±)-**27w** (64% Rdto, cicloaducto (±)-**35w**). La utilización del ciclopropano que no presenta sustitución en la posición 2 ((±)-**27x**) condujo al cicloheptapirano (±)-**35x** con un rendimiento del 83%.

**Sustitución en para****Sustitución en orto y meta****Otros sustituyentes aromáticos****Otros ejemplos**

[a] Rendimiento tras cromatografía en columna.

**Esquema 3.17**

La estructura de los cicloheptapiranos obtenidos se demostró de manera inequívoca mediante difracción de rayos X de una muestra correspondiente al derivado bromado (±)-35d obtenido mediante recrystalización en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (Figura 3.3).

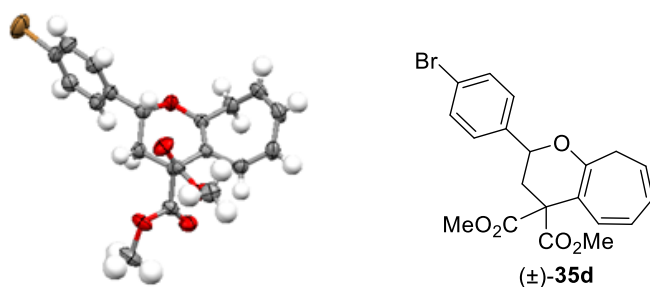
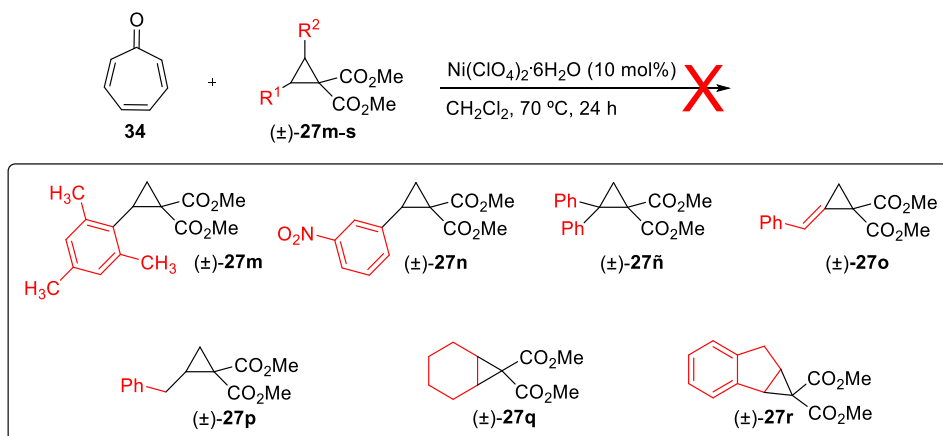


Figura 3.3 Estructura cristalina del cicloaducto (±)-35d.

Por último, en el esquema 3.18 se recogen los 1,1-ciclopropanodiestéres que no dieron lugar a los cicloheptapiranos deseados. No se observó reacción cuando se utilizaron los 1,1-ciclopropanodiestéres aromáticos ((±)-27m y (±)-27n), lo que indica que la reacción es sensible a un aumento del impedimento estérico, o a la presencia de un grupo nitro, con gran carácter coordinante. La utilización del ciclopropano 2,2-disustituido ((±)-27ñ) tampoco condujo a la formación del aducto deseado. De igual manera, la reacción no tuvo lugar cuando se emplearon ciclopropanos con sustituyentes alquenilo ((±)-27o) o alquilo ((±)-27p), o al utilizar los 1,1-ciclopropanodiestéres 2,3-disustituidos ((±)-27q-r).

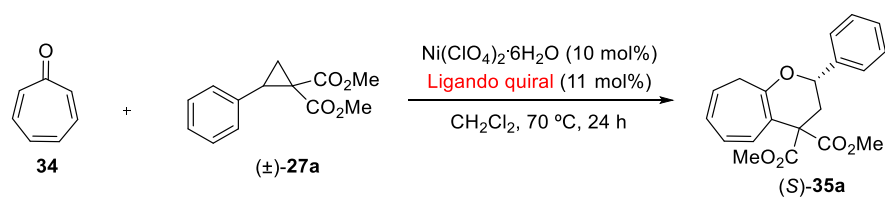


Esquema 3.18

### 3.4.4. Reacción de cicloadición [8+3] catalítica asimétrica entre troponas y 1,1-ciclopropanodiesteres

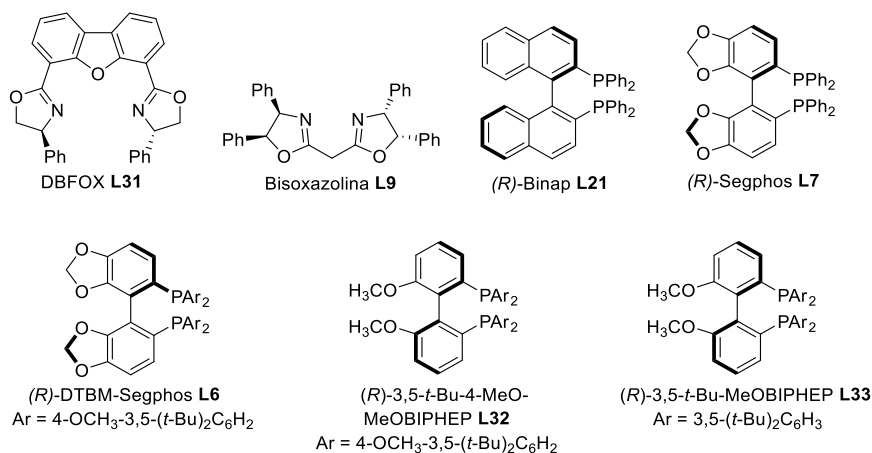
Tras haber comprobado la viabilidad de la reacción en su versión racémica, nos propusimos estudiar el posible desarrollo de la variante catalítica asimétrica del proceso. Elegimos nuevamente como sustratos modelo la tropona **34** y el 1,1-ciclopropanodiestéer ( $\pm$ )-**27a**. En primer lugar, se estudiaron una serie de ligandos quirales empleando  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  como fuente metálica, en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como disolvente y a  $70^\circ\text{C}$  (Tabla 3.2).

**Tabla 3.2.** Efecto del ligando quiral.



Entrada	Ligando	Rendimiento <sup>[a]</sup> (%)	ee <sup>[b], [c]</sup> (%)
1	DBFOX ( <b>L31</b> )	46	51
2	Bisoxazolina ( <b>L9</b> )	40	12
3	(R)-Binap ( <b>L21</b> )	62	41
4	(R)-Segphos ( <b>L7</b> )	65	32
5	(R)-DTBM-Segphos ( <b>L6</b> )	60	80
6	(R)-3,5- <i>t</i> -Bu-4-MeO-MeOBIPHEP ( <b>L32</b> )	70	54
7	(R)-3,5- <i>t</i> -Bu-MeOBIPHEP ( <b>L33</b> )	68	80

[a] Rendimiento tras cromatografía en columna. [b] Determinado por HPLC (véase parte experimental). [c] En todos los casos se obtuvo el aducto de configuración (S).

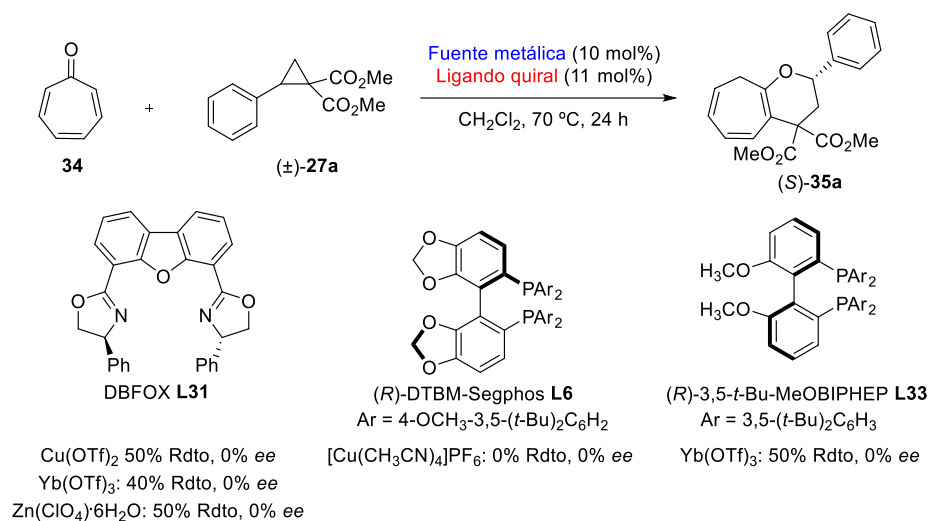


El ligando quiral DBFOX **L31** había sido empleado con éxito en varias reacciones asimétricas catalizadas por Ni, incluyendo reacciones de apertura nucleófila de ciclopropanos activados.<sup>143</sup> En nuestro caso la utilización del complejo Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O/**L31** permitió la obtención del cicloadducto (*S*)-**35a** con un rendimiento del 46% y un prometedor exceso enantiomérico (51% *ee*, Tabla 3.4, entrada 1). El ligando de tipo bisoxazolina **L9** dio lugar a (*S*)-**35a** con un 40% de rendimiento y una enantioselectividad del 12% (entrada 2). El empleo de ligandos de tipo difosfina con quiralidad axial permitió mejorar significativamente estos resultados. Así, cuando se empleó (*R*)-Binap **L21** se obtuvo (*S*)-**35a** con un rendimiento del 62% y un exceso enantiomérico del 41% (entrada 3). Resultados similares se obtuvieron al utilizar el ligando (*R*)-Segphos **L7**, que presenta un menor ángulo de mordida (65%, 32% *ee*, entrada 4). El empleo de un ligando de la misma familia pero con sustituyentes más voluminosos y ricos en electrones en los anillos aromáticos de las fosfinas, como el (*R*)-DTBM-Segphos **L6**, permitió aumentar la enantioselectividad hasta un 80% manteniendo similares valores de rendimiento (60%, entrada 5). La reactividad pudo mejorarse ligeramente (70%) cuando se utilizó el ligando (*R*)-3,5-*t*-Bu-4-MeO-MeOBIPHEP **L32**, aunque el exceso enantiomérico disminuyó hasta el 54% (entrada 6). Finalmente, los mejores resultados se obtuvieron al emplear el sistema catalítico basado en la combinación de la fuente metálica de Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O y el ligando quiral (*R*)-3,5-*t*-Bu-MeOBIPHEP **L33** (68%, 80% *ee*, entrada 7). El empleo de otros disolventes

143. a) P. M. Sibi, Z. Ma, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5764.

como CH<sub>3</sub>CN, tolueno, DMF o MeOH a diferentes rangos de temperatura no condujo a la obtención de mejores resultados.

Adicionalmente, con el objetivo de intentar aumentar la reactividad y la enantioselectividad del proceso llevamos a cabo un estudio utilizando otras fuentes metálicas y los ligandos que mejores resultados habían ofrecido en el estudio anterior. Sin embargo, el empleo de DBFOX **L31** en combinación con Cu(OTf)<sub>2</sub>, Yb(OTf)<sub>3</sub> ó Zn(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O, o de los complejos (*R*)-DTBM-Segphos (**L6**)/[Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>]PF<sub>6</sub> y (*R*)-3,5-*t*-Bu-MeOBIPHEP (**L33**)/ Yb(OTf)<sub>3</sub> condujo a los aductos correspondientes con rendimientos moderados, pero nulos excesos enantioméricos (Esquema 3.19).



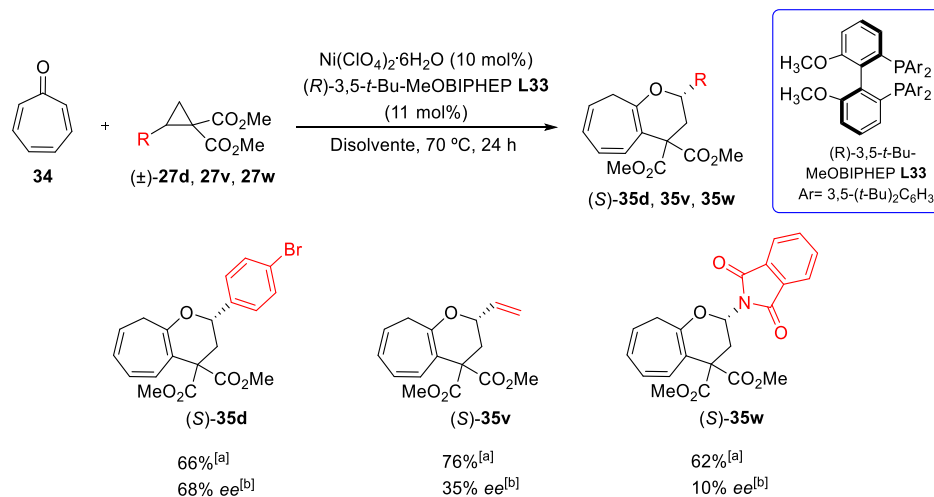
Esquema 3.19

### 3.4.5. Sustitución en el 1,1-ciclopropanodiéster

Una vez finalizado el estudio de optimización de la versión catalítica asimétrica con el sustrato modelo (±)-27a, procedimos a evaluar esta reacción catalítica asimétrica con otros ciclopropanos sustituidos. Como se puede observar en el Esquema 3.20 la reacción mostró ser poco general, ya que en todos los casos estudiados el exceso enantiomérico disminuyó con respecto al obtenido para el sustrato modelo (±)-27a. Así, cuando se empleó el 1,1-ciclopropanodiéster portador de un anillo aromático con un sustituyente bromo en posición *para* ((±)-



**27d**) se obtuvo el cicloaducto (*S*)-**35d** con un rendimiento del 66% y un exceso enantiomérico del 68%. La utilización del 1,1-ciclopropanodiéster con un sustituyente alqueno ((±)-**27v**) dio lugar al cicloaducto (*S*)-**35v** con un rendimiento del 76% y un modesto 35% *ee*. Por último, el aminociclopropano ((±)-**27w**) condujo al cicloaducto (*S*)-**35w** con un rendimiento del 62% y un exceso enantiomérico muy bajo (10%).



[a] Rendimiento global tras cromatografía en columna. [b] *ee* determinado por HPLC (véase parte experimental).

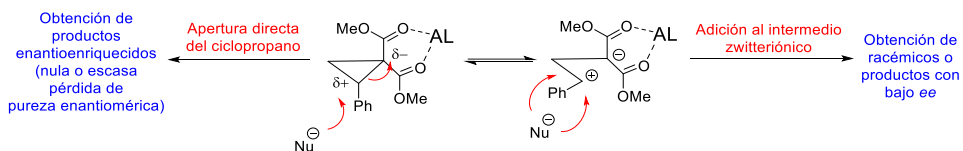
### Esquema 3.20

## 3.5 INTERPRETACIÓN MECANÍSTICA

Existen varios trabajos en la bibliografía donde se ha abordado el estudio del curso mecanístico de las reacciones que implican la apertura de ciclopropanos dador-aceptor mediante un ataque nucleófilo.<sup>144</sup> En la mayoría de ellos se ha descrito que este tipo de procesos pueden tener lugar mediante un ataque estereoespecífico del nucleófilo a la posición más activada del ciclopropano. En consecuencia, la utilización de un ciclopropano enantioméricamente enriquecido debería conducir a los productos correspondientes, sin pérdida acusada de la pureza enantiomérica, mediante una inversión de la configuración en el átomo de carbono estereogénico. Alternativamente, también se ha propuesto que en

144. a) K. Sapeta, M. A. Kerr, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8597. b) F. Benfatti, F. de Nanteuil, J. Waser, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4844.

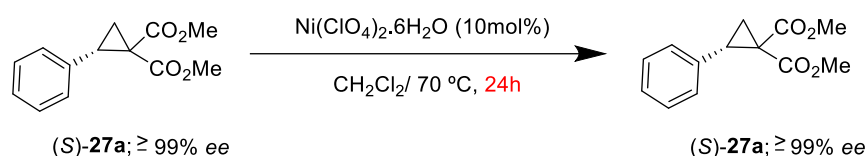
ciertos casos la reacción puede transcurrir mediante una apertura previa del ciclopropano para dar lugar a la formación de un intermedio zwitteriónico abierto plano. En este segundo supuesto la utilización de un ciclopropano enantioenriquecido conduciría a los productos racémicos o con muy bajo exceso enantiomérico (Esquema 3.21).



Esquema 3.21

Teniendo en cuenta estos precedentes, nos propusimos realizar una serie de experimentos encaminados a esclarecer el curso estereoquímico de la reacción utilizando los 1,1-ciclopropanodiesteres enantioenriquecidos (*S*)-**27a** ( $\geq 99\%$  ee) y (*S*)-**27f** (93% ee), preparados según se ha descrito previamente en este capítulo.

En primer lugar comprobamos que el ciclopropano (*S*)-**27a** en las condiciones óptimas de reacción, pero en ausencia de tropona, permaneció inalterado tras 24 horas no observándose disminución del exceso enantiomérico (Esquema 3.22).

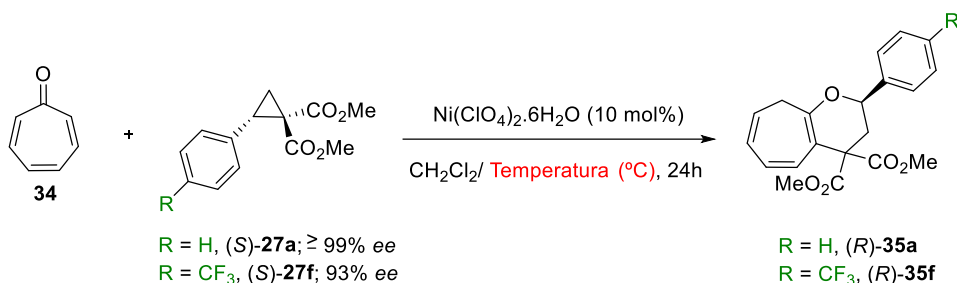


Esquema 3.22

Cuando se llevó a cabo la reacción entre el ciclopropano (*S*)-**27a** ( $\geq 99\%$  ee) y la tropona **34** catalizada por  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  a  $70^\circ\text{C}$  se obtuvo el cicloheptapirano (*R*)-**35a** con un rendimiento del 91% y un exceso enantiomérico del 76% (Tabla 3.3, entrada 1). Cuando se bajó la temperatura a  $55^\circ\text{C}$  se obtuvo el aducto (*R*)-**35a** con un rendimiento del 74%, y un exceso enantiomérico muy elevado (95% ee, entrada 2). Finalmente, la reacción del 1,1-ciclopropanodiestéer (*S*)-**27f** (93% ee) a  $55^\circ\text{C}$  dio lugar a (*R*)-**35f** con un rendimiento del 70% y un exceso

enantiomérico del 88%, sólo algo inferior al del ciclopropano de partida (93% *ee*, entrada 3).

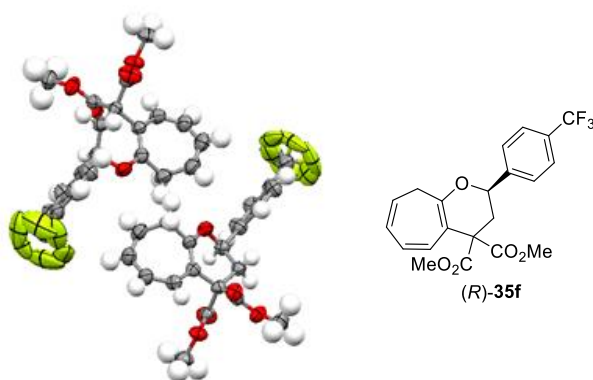
**Tabla 3.3.** Cicloadición [8+3] empleando 1,1-ciclopropanodíesteres enantioquímicamente enriquecidos.



Entrada	R	Temperatura (°C)	Rdto <sup>[a]</sup> (%)	<i>ee</i> <sup>[b]</sup> (%)
1	H	70	93	76
2	H	55	74 <sup>[c]</sup>	95
3	CF <sub>3</sub>	55	76 <sup>[c]</sup>	88

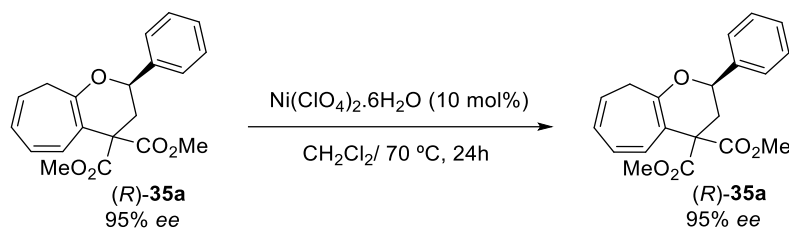
[a] Rendimiento tras cromatografía en columna. [b] *ee* determinado por HPLC (véase parte experimental). [c] El tiempo de reacción fue de 72 h.

La configuración absoluta (*R*) del estereocentro resultante se determinó inequívocamente mediante la difracción de rayos X de una muestra del producto (*R*)-35f recristalizada en *tert*-butilmetiléter (Figura 3.4), confirmando que la reacción transcurre muy mayoritariamente con inversión de la configuración.



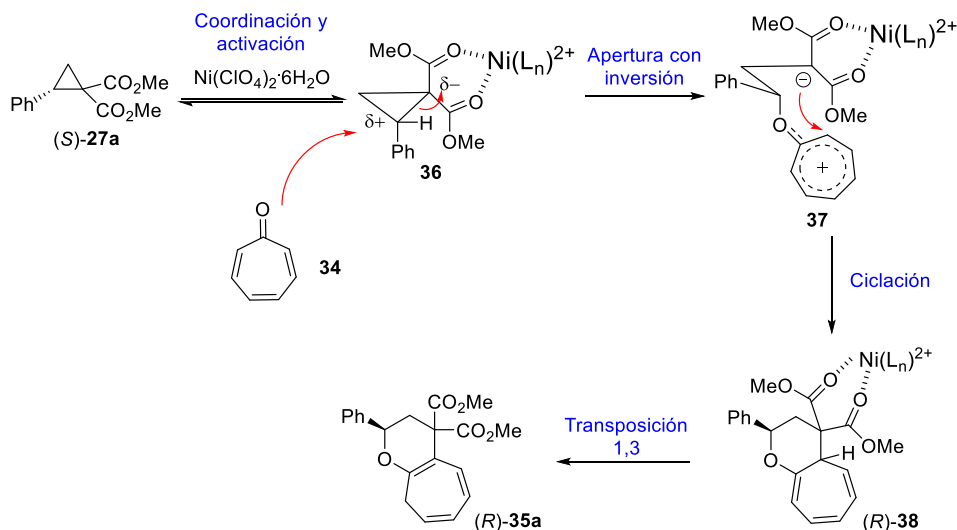
**Figura 3.4.** Estructura cristalina del cicloaducto (*R*)-35f.

Igualmente, confirmamos en un experimento independiente que el cicloheptapirano (*R*)-**35a** (95% *ee*) era configuracionalmente estable en presencia del catalizador de níquel, en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 70 °C (Esquema 3.23).



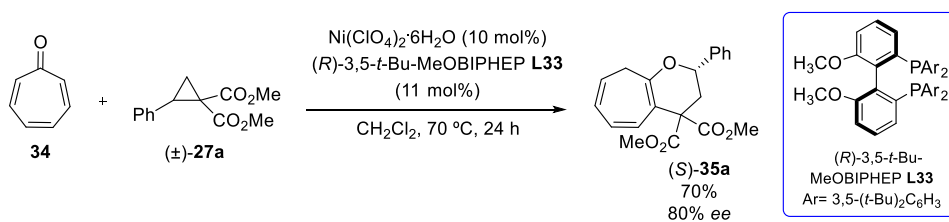
**Esquema 3.23**

Los resultados de la Tabla 3.3 indican que en ausencia de ligando la reacción transcurre mayoritariamente con inversión de la configuración en el carbono ciclopropánico, posiblemente mediante un ataque nucleófilo directo de la tropona al ciclopropano sin apertura previa del mismo. Conforme a este planteamiento, en el Esquema 3.25, se presenta una propuesta mecanística para la reacción entre troponas y ciclopropanos activados. En una primera etapa la tropona atacaría al carbono bencílico del ciclopropano previamente activado mediante la coordinación de sus grupos éster al complejo de Ni<sup>II</sup>. A continuación, el anión estabilizado resultante **37** evolucionaría mediante una adición 1,8 sobre la tropona para dar lugar al aducto (*R*)-**38**, que mediante una transposición 1,3 de hidrógeno daría lugar al cicloheptapirano final (*R*)-**35a** termodinámicamente más estable, que presenta un doble enlace tetrasustituido (Esquema 3.24).



Esquema 3.24

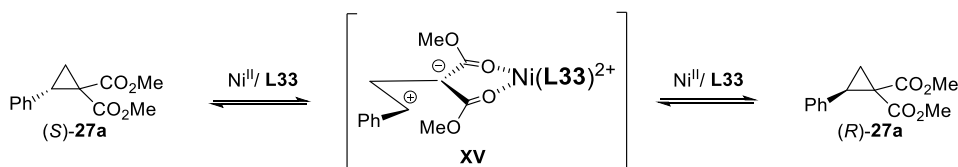
Como hemos expuesto en el apartado anterior, la versión catalítica asimétrica de la cicloadición [8+3] entre la tropona **34** y el 1,1-ciclopropanodiestéer ( $\pm$ )-**27a** se llevó a cabo empleando  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  en combinación con el ligando quiral (*R*)-3,5-*t*-Bu-MeOBIPHEP **L33**, lo que dio lugar al cicloaducto (*S*)-**35a** con un rendimiento del 70% y un exceso enantiomérico del 80%<sup>145</sup> (Esquema 3.25).



Esquema 3.25

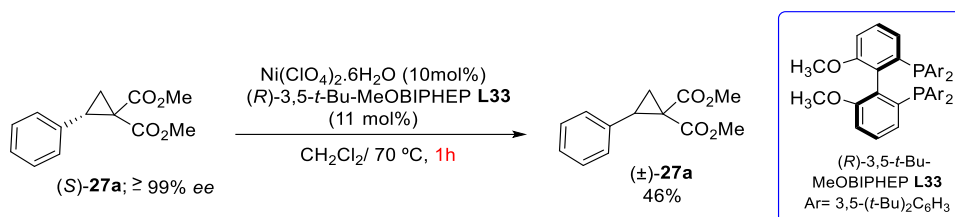
145. En la bibliografía existen precedentes de transformaciones de ciclopropanos dador-aceptor racémicos en productos enantioméricamente enriquecidos mediante catálisis con ácidos de Lewis quirales: a) A. T. Parsons, A. G. Smith, A. J. Neel, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9688. b) S. M. Wales, M. M. Walker, J. S. Johnson, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2558. c) H. Xu, J-Q Qu, S. Liao, H. Xiong, Y. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4004. d) Y-Y Zhou, J. Li, L. Ling, S-H Liao, X-L sun, Y-H li, L-J Wang, Y. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1452.

Este resultado sugiere que en presencia del ligando quiral (*R*)-3,5-*t*-Bu-MeOBIPHEP **L33** ha tenido lugar un proceso de resolución cinética dinámica. Por lo tanto, el sistema catalítico  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/(\text{R})\text{-3,5-}t\text{-Bu-MeOBIPHEP}$  (**L33**) podría estar facilitando la interconversión de los dos enantiómeros del ciclopropano (*S*)-**27a** a través de un intermedio abierto con separación de cargas **XV** (Esquema 3.26).



Esquema 3.26

Para comprobar esta hipótesis el 1,1-ciclopropanodiéster enantioenriquecido (*S*)-**27a** ( $\geq 99\%$  *ee*) se sometió a las condiciones óptimas de reacción [ $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/(\text{R})\text{-3,5-}t\text{-Bu-MeOBIPHEP}$  (**L33**),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $70^\circ\text{C}$ ]. Efectivamente, tras una hora de reacción<sup>146</sup> se obtuvo el 1,1-ciclopropanodiéster ( $\pm$ )-**27a** racémico con un 46% de rendimiento (Esquema 3.27).



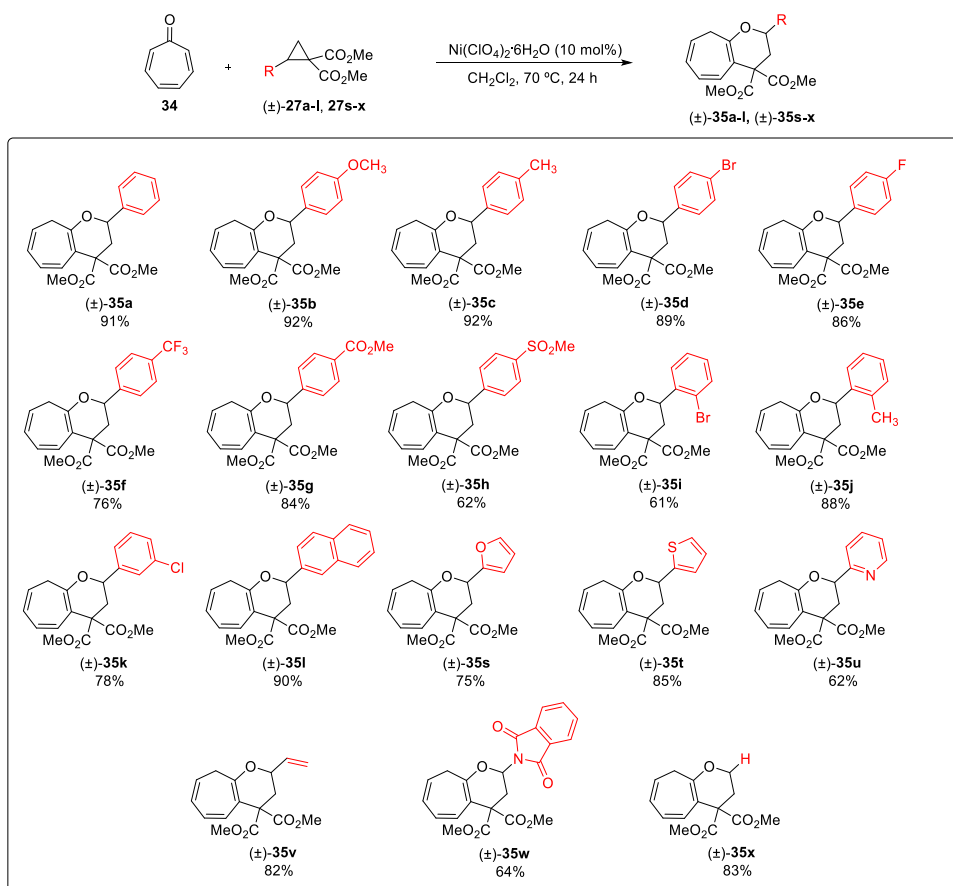
Esquema 3.27

### 3.6. CONCLUSIONES

1) Se ha desarrollado el primer método de cicloadición [8+3] entre troponas y 1,1-ciclopropanodiésteres. La utilización de cantidades catalíticas de  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  como ácido de Lewis permite la obtención de los correspondientes cicloheptiranos con excelentes rendimientos.

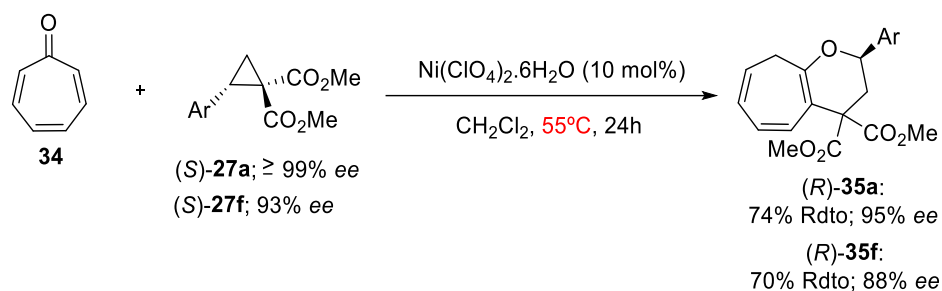
146. La reacción a  $70^\circ\text{C}$  durante 24 horas condujo a una mezcla compleja de reacción en la que no se detectó el 1,1-ciclopropanodiéster (*S*)-**27a** de partida.

2) La reacción mostró una gran compatibilidad estructural con respecto al 1,1-ciclopropanodiéster admitiendo sustituyentes de diferente naturaleza electrónica y estérica, obteniéndose en la mayoría de los casos estudiados los cicloheptapiranos correspondientes con buenos rendimientos (61-92%) (Esquema 3.28).



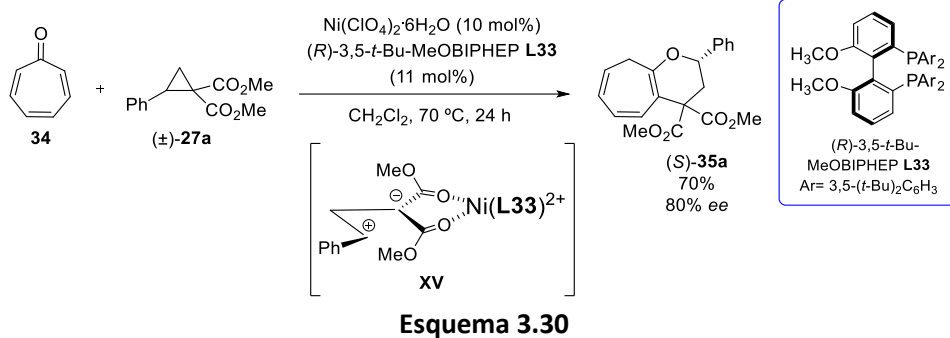
Esquema 3.28

3) Los estudios mecanísticos realizados utilizando los 1,1-ciclopropanodiésteres enantioenriquecidos (*S*)-27a ( $\geq 99\%$  *ee*) y (*S*)-27f (93% *ee*) indican que en presencia de  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  la reacción [8+3] transcurre muy mayoritariamente con inversión de la configuración del carbono ciclopropanico (Esquema 3.29).



Esquema 3.29

4) La utilización del sistema catalítico quiral  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/(R)$ -3,5-*t*-Bu-MeOBIPHEP **L33** permitió obtener el cicloheptatrieno (S)-**35a** con 80% ee a partir del ciclopropano racémico ( $\pm$ )-**27a** (Esquema 3.30). Este resultado indica un proceso de resolución cinética dinámica del ciclopropano ( $\pm$ )-**27a**, posiblemente a través del intermedio abierto zwitteriónico **XV**.



Esquema 3.30



# Capítulo 4

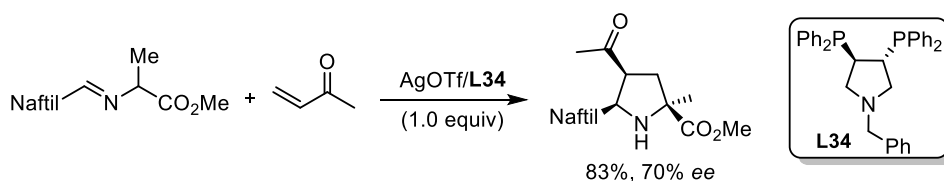
*Cicloaddición 1,3-dipolar catalítica  
asimétrica entre iluros de azometino y  
enonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas tensionadas*

#### 4.1 ENONAS $\alpha,\beta$ -INSATURADAS EN LA REACCIÓN DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA

Teniendo en cuenta que las ciclobutenonas y ciclopropenonas son un tipo particular de enonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (especialmente reactivas debido a la tensión de anillo), como introducción del presente capítulo se presentarán en primer lugar los precedentes descritos en la bibliografía sobre el empleo de enonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas como dipolarófilos en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica.

En contraposición con los numerosos precedentes existentes sobre el uso de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica con iluros de azometino (véase capítulo 1), el empleo de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas ha sido mucho menos estudiado.

En 1995 Grigg y colaboradores<sup>147</sup> describieron el primer ejemplo de cicloadición entre iluros de azometino y enonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas mediado por ácidos de Lewis quirales (Esquema 4.1). Este ejemplo está basado en la utilización de AgOTf como fuente metálica y una bisfosfina con estructura pirrolidínica (**L34**) como ligando quiral. Sin embargo, presenta escasa utilidad práctica al transcurrir con moderada enantioselectividad (70% *ee*) y requerir cantidades estequiométricas de complejo metálico.



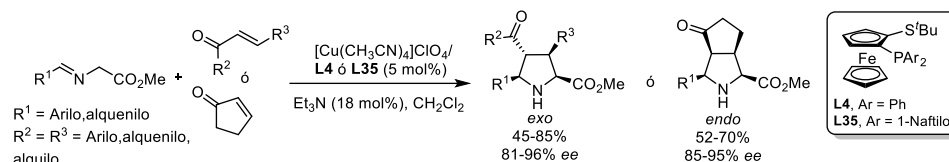
Esquema 4.1

En 2009, nuestro grupo de investigación<sup>35a)</sup> describió el primer ejemplo catalítico asimétrico de cicloadición entre iluros de azometino y enonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas utilizando el complejo Cu<sup>I</sup>/Fesulphos (**L4** y **L35**) como sistema

147. R. Grigg, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2475.

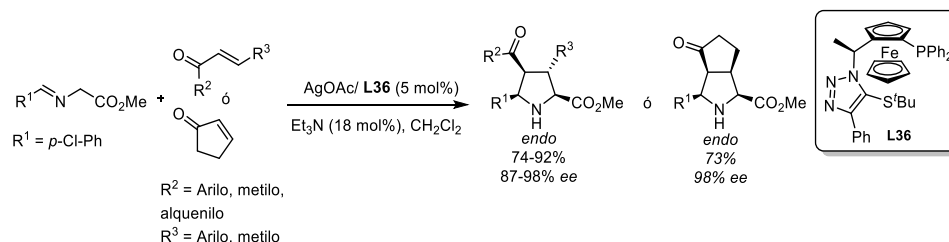
35. a) J. Hernández-Toribio, R. Gómez-Arrayás, B. Martín-Matute, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2009**, 11, 393.

catalítico. Cabe destacar que la diastereoselectividad *endo:exo* del proceso es muy dependiente de la isomería *E/Z* de la enona utilizada (Esquema 4.2). Así, cuando se emplearon enonas acíclicas de configuración *trans* se obtuvieron mayoritariamente los cicloadductos *exo* (*endo:exo*, 23:77-2:98). Por el contrario, la reacción con enonas cíclicas resultó ser *endo*-selectiva (*endo:exo*, 75:25-98:2). Empleando ambos tipos de enonas se obtuvieron rendimientos de moderados a buenos (45-85%) y elevados valores de enantioselectividad (81-96% *ee*).



Esquema 4.2

En el año 2010, Fukuzawa y colaboradores<sup>35b)</sup> describieron una versión complementaria *endo*-selectiva de esta transformación, utilizando AgOAc/ThioClickFerrophos (**L36**) como sistema catalítico. Tanto la utilización de enonas cíclicas como acíclicas condujo a los cicloadductos de estereoquímica *endo* con elevadas enantioselectividades (87-98% *ee*) (Esquema 4.3).



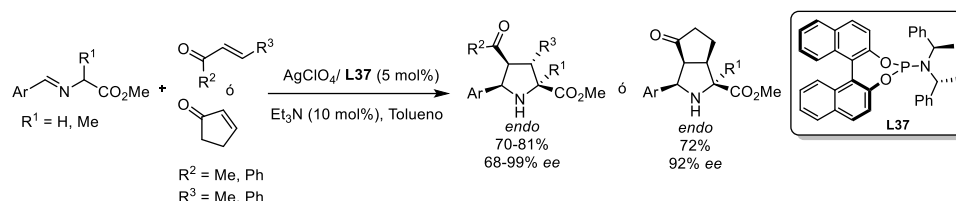
Esquema 4.3

Con posterioridad, Nájera y colaboradores<sup>35c), d)</sup> describieron otra versión *endo*-selectiva, tanto para enonas cíclicas como acíclicas, utilizando un sistema

35. b) I. Oura, K. Shimizu, K. Ogata, S.-I. Fukuzawa, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1752.

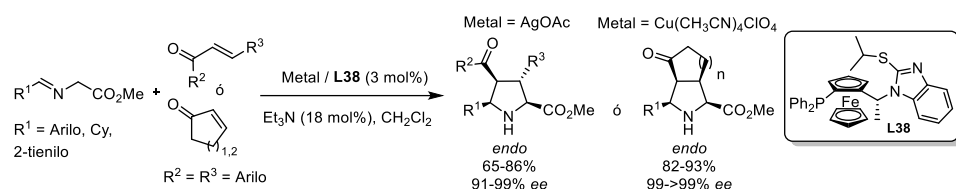
35. c) C. Nájera, M. Gracia de Retamosa, M. Martín-Rodríguez, J. M. Sansano, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5622. d) M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14224.

catalítico basado en la combinación de un complejo quiral de  $\text{Ag}^{\text{I}}$  con un ligando monodentado de tipo fosforamidito (**L37**) (Esquema 4.4).



**Esquema 4.4**

En el año 2010 el grupo de Zheng<sup>35e)</sup> desarrolló una nueva familia de ligandos con coordinación  $P,S:(R_c,S_{Fc})\text{ImiFerroS}$  (**L38**), los cuales resultaron ser muy eficaces en esta transformación. Así, los sistemas catalíticos  $\text{Ag}^{\text{I}}/(\text{L38})$  y  $\text{Cu}^{\text{I}}/(\text{L38})$  ofrecieron una buena *endo*-selectividad y un elevado control de la enantioselectividad para enonas acíclicas y cíclicas. Es importante destacar que este sistema catalítico permitió por primera vez, la utilización de la ciclohexenona como dipolarófilo (Esquema 4.5).

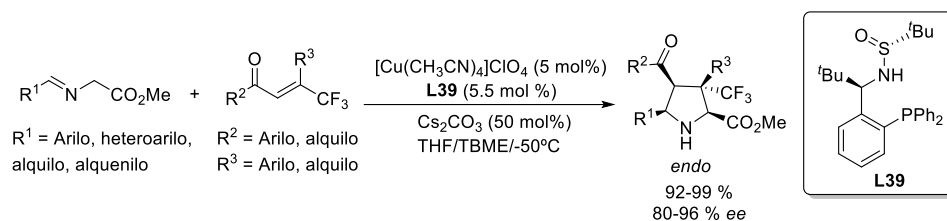


**Esquema 4.5**

Recientemente, el grupo de Zhang<sup>35f)</sup> ha descrito la reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y enonas  $\beta,\beta'$ -disustituidas (Esquema 4.6). La reacción tiene lugar con buena *endo*-selectividad y elevado enantiocontrol (80->99% *ee*) en presencia del sistema catalítico formado por  $\text{Cu}^{\text{I}}$  y el ligando quiral con coordinación N, P, Ming-Phos (**L39**). Debido al elevado impedimento estérico que produce la  $\beta,\beta'$ -disustitución en la enona, la presencia de un grupo fuertemente activante como el  $\text{CF}_3$  es imprescindible para que la reacción tenga lugar.

35. e) C. Zheng, S-B Yu, X-P Hu, D-Y Wang, Z. Zheng, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5542.

35. f) Z. M. Zhang, B. Xu, S. Xu, H.H. Wu, J. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6324.



Esquema 4.6

## 4.2. CICLOBUTENONAS Y CICLOPROPENONAS EN REACCIONES DE CICLOADICIÓN

### 4.2.1 Ciclobutenonas en reacciones de cicloadición

Las ciclobutenonas son cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas cíclicas de cuatro miembros con una elevada tensión de anillo que facilita su apertura en diferentes condiciones, incluyendo termólisis,<sup>148</sup> fotólisis<sup>149</sup> y catálisis con metales de transición.<sup>150</sup> Por otro lado presentan la reactividad intrínseca de las enonas,

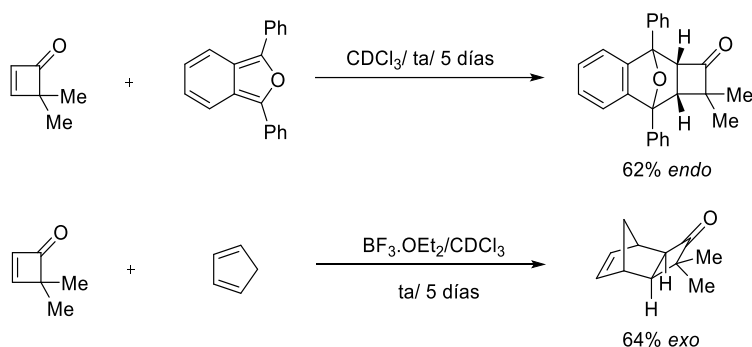
148. a) H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 500. b) J. Ficini, S. Falou, J. Dangelo, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1931. c) J. Ficini, S. Falou, J. Dangelo, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1931. d) R. L. Danheiser, S. K. Gee, H. Sard, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7670. e) R. L. Danheiser, S. K. Gee, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1672. f) J. O. Karlsson, N. V. Nguyen, L. D. Foland, H. W. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3392. g) R. L. Danheiser, S. K. Gee, J. J. Perez, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 806. h) S. T. Perri, L. D. Foland, O. H. W. Decker, H. W. Moore, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3067. i) H. W. Moore, S. T. Perri, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 996. j) S. L. Xu, H. W. Moore, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 6018. k) S. L. Xu, H. Xia, H. W. Moore, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6094. l) D. J. Krysan, A. Gurski, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1412. m) D. C. Harrowven, D. D. Pascoe, I. L. Guy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 425. n) X. Y. Mak, A. L. Crombie, R. L. Danheiser, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1852. ñ) P.-H. Chen, G. Dong, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 18290.
149. a) J. E. Baldwin, C. Mcdaniel, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1537. b) J. E. Baldwin, M. C. Mcdaniel, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6118. c) O. L. Chapman, J. D. Lassila, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2449. d) F. Toda, E. Todo, *Chem. Lett.* **1974**, 1279. e) F. Toda, E. Todo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 2503. f) F. Toda, Y. Todo, E. Todo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 2645. g) O. Kikuchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 1669. h) P. Schiess, M. Eberle, M. Huysfrancotte, J. Wirz, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2201.
150. a) M. A. Huffman, L. S. Liebeskind, W. T. Pennington, *Organometallics* **1990**, *9*, 2194. b) M. A. Huffman, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8617. c) M. A. Huffman, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2771. d) M. A. Huffman, L. S. Liebeskind, W. T. Pennington, *Organometallics* **1992**, *11*, 255. e) M. A. Huffman, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4895. f) T. Kondo, Y. Taguchi, Y. Kaneko, M. Niimi, T. A. Mitsudo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5369. g) T. Kondo, M. Niimi, M. Nomura, K. Wada, T. A. Mitsudo, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2837. h) A. L. Auvinet, J. P. Harrity, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2769. i) T. Stalling, W. R. Harker, A. L. Auvinet, E. J. Cornel, J. P. Harrity, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 2701. j) X. Zhou, I.

participando en reacciones de adición nucleófila o cicloadición.<sup>151</sup> Esta rica reactividad las convierte en sintones muy versátiles, pudiendo participar en una amplia gama de transformaciones sintéticas.

Debido a la estrecha relación con la temática de este capítulo, a continuación resumiremos los antecedentes más relevantes del empleo de ciclobutenonas en reacciones de cicloadición.

#### ➤ Reacciones de Diels-Alder

La primera reacción de Diels-Alder con ciclobutenonas fue descrita por Kelly y McNutt<sup>152</sup> en 1975. La reacción de la 4,4-dimetilciclobutenona con el 1,3-difenilisobenzofurano dio lugar al correspondiente cicloaducto *endo* con un rendimiento moderado (62%). Cuando la reacción se llevó a cabo empleando ciclopentadieno fue necesario utilizar  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  como catalizador, formándose el cicloaducto *exo* como producto mayoritario (Esquema 4.7).



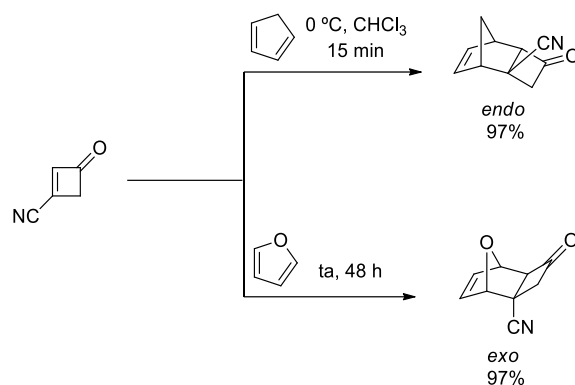
Esquema 4.7

Zafar, G. Dong, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 4478. k) P.-H. Chen, J. Sieber, C. H. Senanayake, G. Dong, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 5440.

151. a) J. D. Roberts, G. B. Kline, H. E. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4765. b) E. F. Silversmith, J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4023. c) E. F. Silversmith, Y. Kitahara, M. C. Caserio, J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5840. d) A. Cammers-Goodwin, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7619. e) M. Murakami, Y. Miyamoto, Y. Ito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 189. f) M. Murakami, Y. Miyamoto, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6441. g) N. A. Magomedov, P. L. Ruggiero, Y. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1624.

152. T. R. Kelly, R. W. McNutt, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 285.

En el año 1991, Viehe, Sustmann y colaboradores<sup>153</sup> describieron la reacción de Diels-Alder de la 3-cianociclobutenona. La cicloadición con ciclopentadieno y furano dio lugar a los correspondientes cicloaductos con buenos rendimientos y diastereoselectividades (Esquema 4.8).

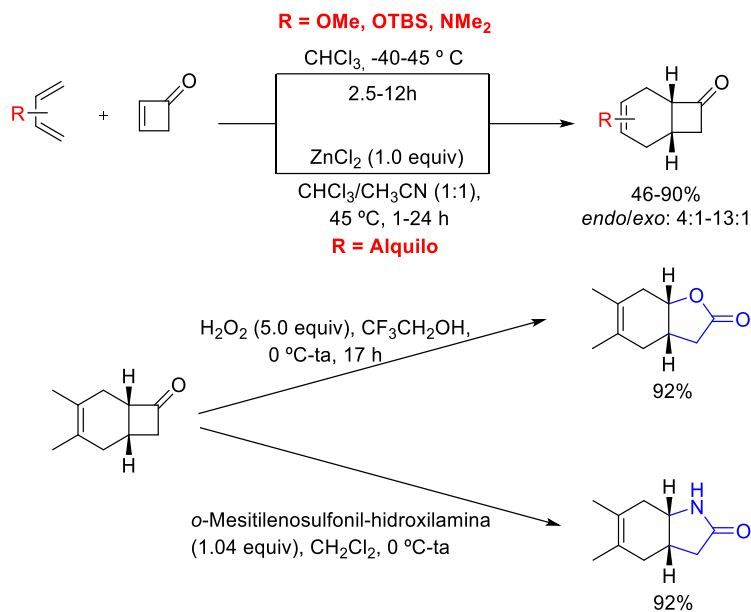


Esquema 4.8

Más recientemente, en el año 2010, Danishefsky y colaboradores<sup>154</sup> estudiaron la reacción de Diels-Alder entre la ciclobutenona y una amplia variedad de dienos. Los biciclos obtenidos se derivatizaron dando lugar a lactonas o lactamas, las cuales no son accesibles mediante el empleo de dienófilos clásicos en reacciones de Diels-Alder (Esquema 4.9).

153. B. Bienfait, G. Coppe-Motte, R. Merényi, H. G. Viehe, W. Sicking, R. Sustmann, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8167.

154. X. Li, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11004.



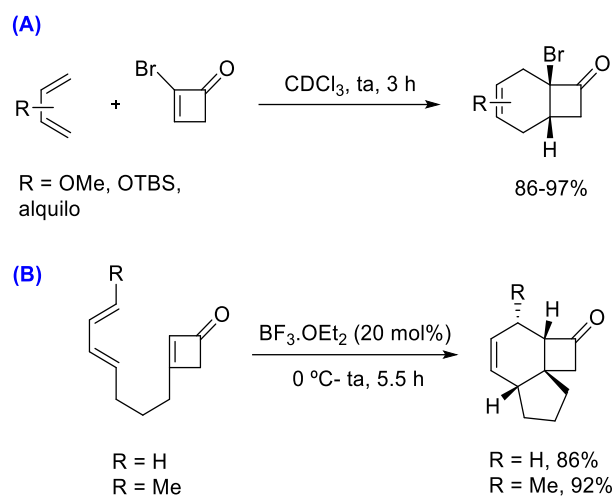
Esquema 4.9

El mismo grupo de investigación amplió esta metodología a la utilización de ciclobutenonas sustituidas con halógenos en posición  $\alpha$ .<sup>155</sup> Los cicloaductos correspondientes se obtuvieron con buenos rendimientos y completa *endo*-selectividad (Esquema 4.10, A). Igualmente, describieron la versión intramolecular de la reacción, que transcurre con total *endo*-selectividad y buenos rendimientos<sup>156</sup> (Esquema 4.10, B).

155. A. G. Ross, S. D. Townsend, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 204.

156. A. G. Ross, X. Li, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16080.





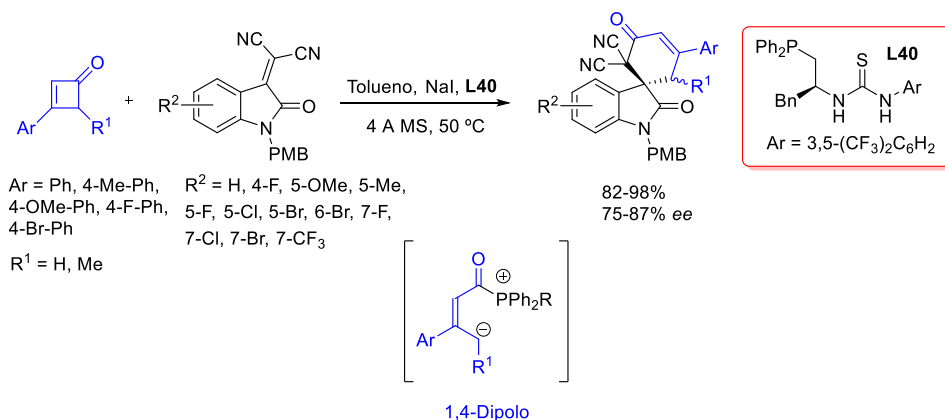
Esquema 4.10

➤ **Reacciones de cicloadición 1,3-dipolar**

El empleo de ciclobutenonas en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar apenas ha sido estudiado. En todos los ejemplos descritos hasta la fecha, la ciclobutenona se abre previamente dando lugar a la formación de un dipolo intermedio.

En el año 2015, Zhang y colaboradores<sup>157</sup> describieron la cicloadición formal [4+2] entre isatilidenmalononitrilos y ciclobutenonas catalizada por el ligando quiral de tipo urea **L40**. Los espirociclos correspondientes se obtuvieron con elevados rendimientos (82-98%) y buenas enantioselectividades (75-87%). El proceso implica la participación de un intermedio de tipo 1,4-dipolo formado mediante adición 1,2 del resto fosfina del ligando quiral a la ciclobutenona y posterior apertura (Esquema 4.11).

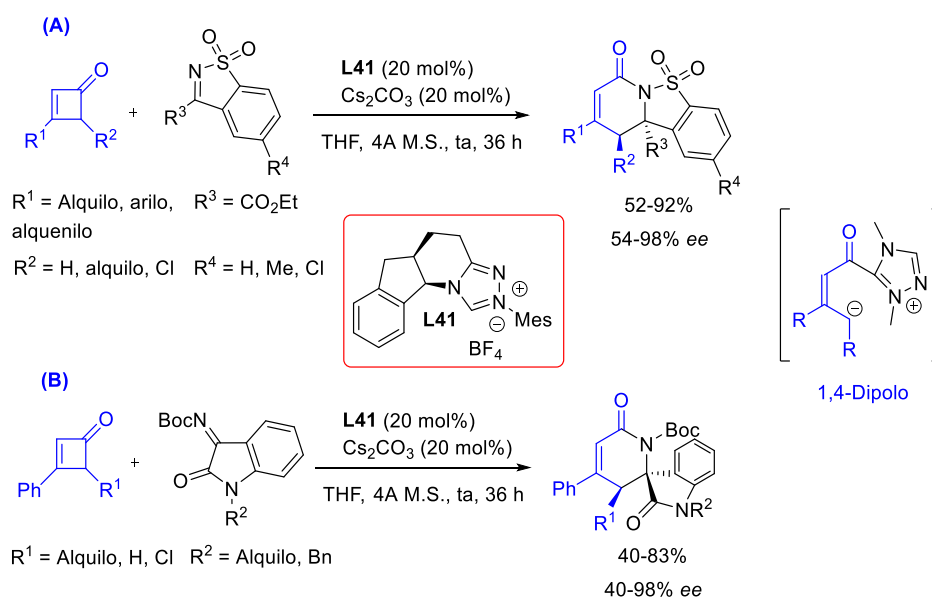
157. Y. Li, X. Su, W. Zhou, W. Li, J. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4224.



Esquema 4.11

En 2015, Chi y colaboradores<sup>158</sup> desarrollaron la cicloadición formal [4+2] entre iminas y ciclobutenonas catalizada por ligandos quirales de tipo carbeno. Este método es compatible tanto con el empleo de sulfonil iminas cíclicas (Esquema 4.12, A) como de iminas derivadas de la isatina (Esquema 4.12, B). En ambos casos el proceso implica la participación de un intermedio de tipo 1,4-dipolo formado mediante adición 1,2 del ligando NHC **L41** a la ciclobutenona.

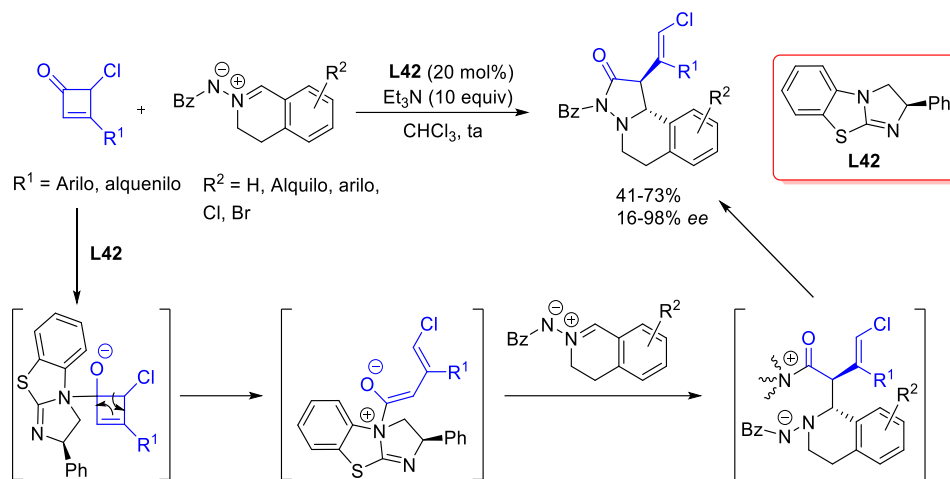
158. B. S. Li, Y. Wang, Z. Jin, P. Zheng, R. Ganguly, Y. R. Chi, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 6207.



**Esquema 4.12**

También en 2015, el mismo grupo de investigación<sup>159</sup> desarrolló la cicloadición formal [3+2] entre ciclobutenonas e iminas de azometino catalizada por el ligando quiral tipo isotiourea **L42**. El proceso implica una adición 1,2 del ligando **L42** al carbonilo de la ciclobutenona, lo que promueve la ruptura del enlace C-C contiguo. De esta manera, el intermedio que se genera reacciona selectivamente, a través del carbono  $\alpha$ , con la imina de azometino. Los cicloaductos correspondientes se obtuvieron con rendimientos de bajos a buenos (41-73%), excelentes diastereo- y enantioselectividades muy variables (16-98% ee) (Esquema 4.13).

159. B-S Li, Y. Wang, Z. Jin, Y. R. Chi, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 6008.



A diferencia de los precedentes anteriores, sorprendentemente, no hemos encontrado ejemplos de la utilización de ciclobutenonas como dipolarófilos en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar.

#### 4.2.2 Ciclopropenonas en reacciones de cicloadición

Las ciclopropenonas son compuestos carbonílicos cíclicos de tres átomos de carbono con una hibridación  $sp^2$  y geometría plana. Esto les proporciona una elevada tensión de anillo, por lo que pueden comportarse como un equivalente sintético de 1,3-dipolos. De esta forma, pueden experimentar adiciones 1,2 ó 1,4, así como participar en cicloadiciones [3+2] ó [3+3], para dar lugar a una amplia variedad de heterociclos.<sup>160</sup>

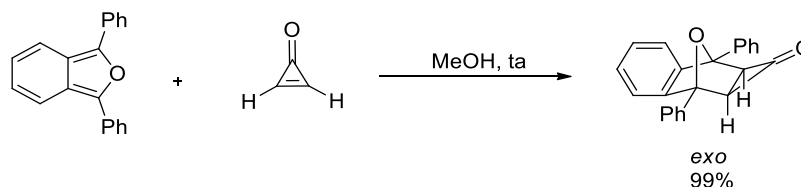
Al igual que las ciclobutenonas, las ciclopropenonas participan como dienófilos en reacciones de Diels-Alder.<sup>161</sup> El primer ejemplo de esta transformación fue descrito en 1972 por Breslow<sup>162</sup> y Oda, en la reacción con 1,3-

160. a) K. T. Potts, J. S. Baum, *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 189. b) M. Takahashi, Y. Kadowaki, Y. Uno, Y. Nakano, *Heterocycles*, **1999**, *51*, 2035. c) K. Komatsu, T. Kitagawa, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1371. d) Z-B Zhu, Y. Wei, M. Shi, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5534.

161. a) K. Matsumoto, Y. Ikemi, S. Hashimoto, H. S. Lee, Y. Okamoto, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3729. b) C. A. Jacobs, W. P. Dailey, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7747.

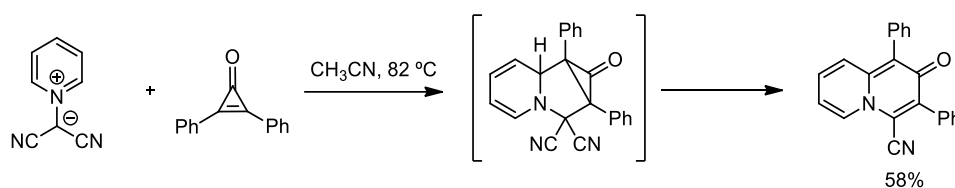
162. a) M. Oda, R. Breslow, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 4419. b) R. Breslow, M. Oda, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4787.

difenilisobenzofurano, obteniéndose el cicloaducto *exo* con excelente rendimiento (99%) (Esquema 4.14).



Esquema 4.14

Las ciclopropenonas también han sido empleadas con éxito como dipolos y dipolarófilos en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar.<sup>163</sup> Para ilustrar esta reactividad, se recoge a continuación una selección de los ejemplos más destacados descritos hasta el momento. En 1976, Matsumoto y colaboradores<sup>164</sup> estudiaron la reacción entre el dicianometililuro de piridinio y la 2,3-difenilciclopropenona. El triciclo resultante experimenta una posterior expansión de anillo, obteniéndose el biciclo correspondiente con un rendimiento del 58% (Esquema 4.15).

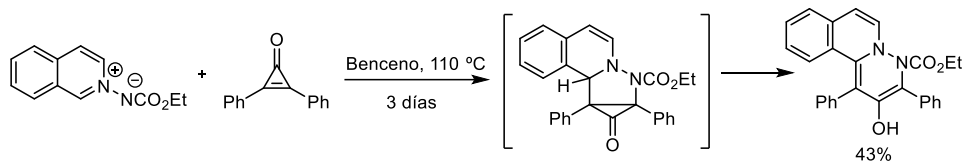


Esquema 4.15

163. a) J. W. Lown, R. K. Smalley, G. Dallas, T. W. Maloney, *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 89-101. b) K. Matsumoto, S. Hashimoto, T. Uchida, R. M. Acheson, *Heterocycles* **1982**, *19*, 1483. c) K. Matsumoto, Y. Ikemi, A. Kakehi, A. Shigihara, J. W. Lown, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5295. d) K. Matsumoto, Y. Ikemi, M. Toda, A. Kakehi, T. Uchida, J. W. Lown, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3011-3014. e) A. P. Molchanov, D. I. Sipkin, Y. B. Koptelov, R. R. Kostikov, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 453. f) A. P. Molchanov, D. I. Sipkin, Y. B. Koptelov, R. R. Kostikov, *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 567.

164. Y. Kono, K. Matsumoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 1045.

En 1983, Kascheres y colaboradores<sup>165</sup> desarrollaron la cicloadición entre iluros de isoquinolinio y la 2,3-difenilciclopropenona. Los cicloaductos correspondientes a un proceso formal de cicloadición y posterior apertura se obtuvieron con rendimientos moderados (Esquema 4.16).

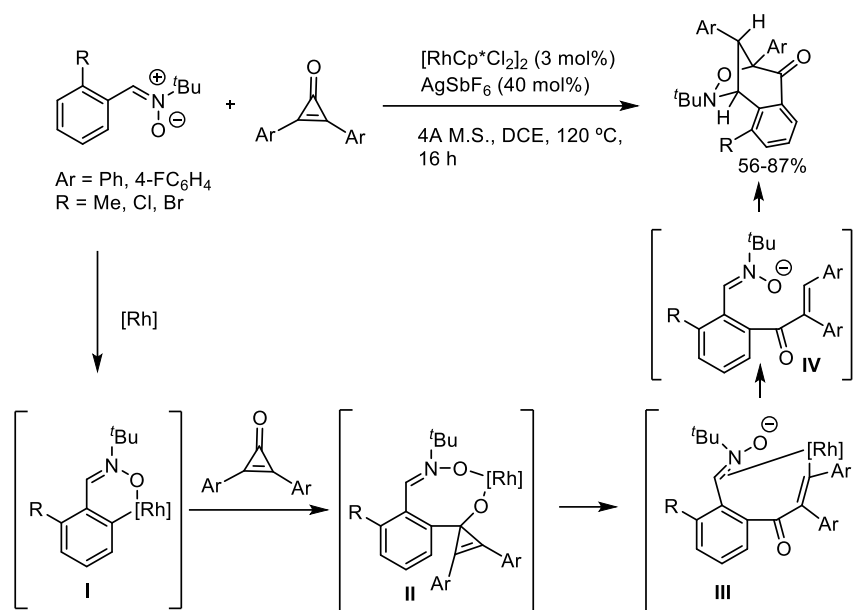


**Esquema 4.16**

Más recientemente, en 2016, Li y colaboradores<sup>166</sup> desarrollaron la cicloadición entre nitronas y ciclopropenonas. El mecanismo de la reacción comienza con una acilación C-H catalizada por Rh de la nitrona que da lugar al metalaciclo **I**, la posterior inserción migratoria del enlace Rh-C en el grupo carbonilo de la ciclopropenona origina la especie **II**, cuya apertura da lugar al complejo **III**. Finalmente, la protonación de este intermedio genera **IV** que mediante cicloadición 1,3-dipolar intramolecular conduce al cicloaducto final (Esquema 4.17).

165. R. A. Pilli, J. A. R. Rodrigues, A. Kascheres, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 1084.

166. F. Xie, S. Yu, Z. Qi, X. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15351.

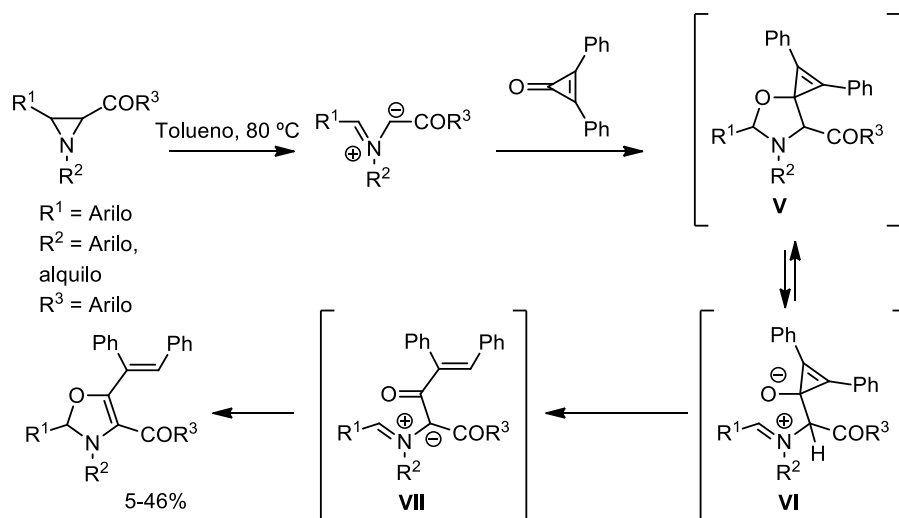


Esquema 4.17

En el año 1968, Lown y colaboradores<sup>167</sup> desarrollaron la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre la 2,3-difenilciclopropenona e iluros de azometino generados in situ a partir de acilaziridinas. El mecanismo planteado para la reacción<sup>168</sup> comienza con la apertura de la acilaziridina para generar el iluro de azometino, el cual dará lugar a una reacción de cicloadición [3+2] con el grupo carbonilo de la 2,3-difenilciclopropenona. El intermedio **VI**, generado a partir de la oxazolidina **V**, evoluciona por apertura de la ciclopropenona generando un nuevo iluro de azometino **VII**. Este intermedio tras cierre de anillo daría lugar a las 4-oxazolininas obtenidas (Esquema 4.18).

167. G. Dallas, R. K. Smalley, J. W. Lown, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1968**, 1543-1545.

168. J. W. Lown, R. K. Smalley, G. Dallas, T. W. Maloney, *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 89-101.



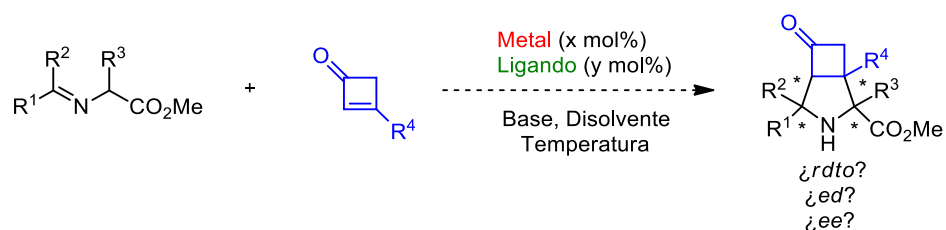
Esquema 4.18

### 4.3 PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

Teniendo en cuenta los escasos precedentes existentes sobre la utilización de ciclobutenonas y ciclopropenonas en reacciones de cicloadición, en esta tesis doctoral nos propusimos explorar concretamente la reactividad de ciclobutenonas y ciclopropenonas en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar con iluros de azometino.

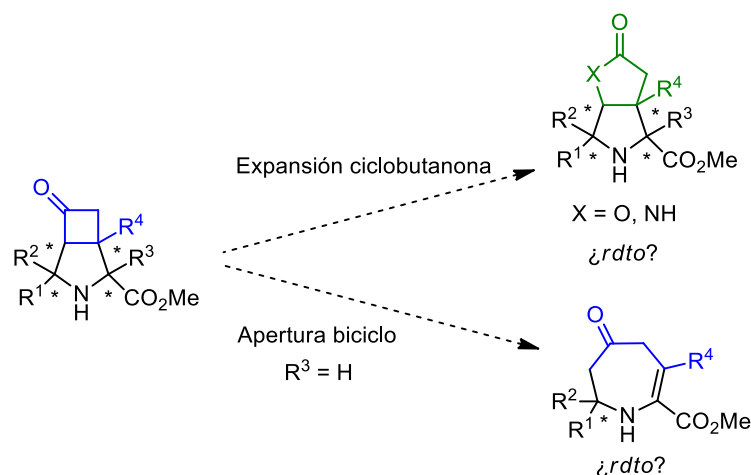
Debido a que las ciclobutenonas son más reactivas en reacciones de Diels-Alder que las ciclopentenonas y las ciclohexenonas, cabría esperar una buena reactividad en la cicloadición con iluros de azometino dando lugar a los correspondientes azabiciclo[3.2.0]heptanos (Esquema 4.19). Tras optimizar las condiciones de reacción, se abordaría el estudio del alcance estructural de la reacción en cuanto a la sustitución en el  $\alpha$ -iminoéster, así como la estereoselectividad y enantioselectividad del proceso.





Esquema 4.19

A continuación se acometería el estudio de la versatilidad sintética de estos cicloaductos, especialmente las reacciones de expansión de anillo de ciclobutanona, lo que conduciría a la obtención de productos no accesibles mediante el empleo de dipolarófilos clásicos. También se exploraría la reacción de apertura del biciclo, que podría conducir a la preparación de heterociclos nitrogenados de siete miembros, presentes en la estructura de numerosos compuestos con actividad biológica<sup>169</sup> (Esquema 4.20).



Esquema 4.20

Por último, también se abordaría el estudio de la reacción de iluros de azometino con ciclopropenonas comerciales (por ejemplo la difenilciclopropenona). Según se ha comentado en los antecedentes expuestos

169. A. Nortcliffe, C. J. Moody, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 23, 2730.

previamente, las cicloproponas presentan una reactividad muy diferente en función del tipo de dipolo con el que se combina, por lo que no resulta evidente anticipar su comportamiento en la reacción con iluros de azometino.

#### 4.4 REACCIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE CICLOBUTENONAS $\beta$ -SUSTITUIDAS

##### 4.4.1. Síntesis de los $\alpha$ -iminoésteres de partida

Con la intención de disponer de una amplia variedad de sustratos, que posean diferente naturaleza electrónica y estérica, llevamos a cabo la síntesis de una serie de  $\alpha$ -iminoésteres. Para su preparación empleamos los métodos descritos previamente en la bibliografía.<sup>93, 42a), 94</sup> De esta manera, los productos deseados (**38a-n**) se obtuvieron con buenos rendimientos (61-99%) mediante condensación entre los correspondientes aldehídos y el hidrocloreto del glicinato de metilo, en presencia de trietilamina como base y sulfato magnésico como agente deshidratante<sup>170</sup> (Esquema 4.21).

---

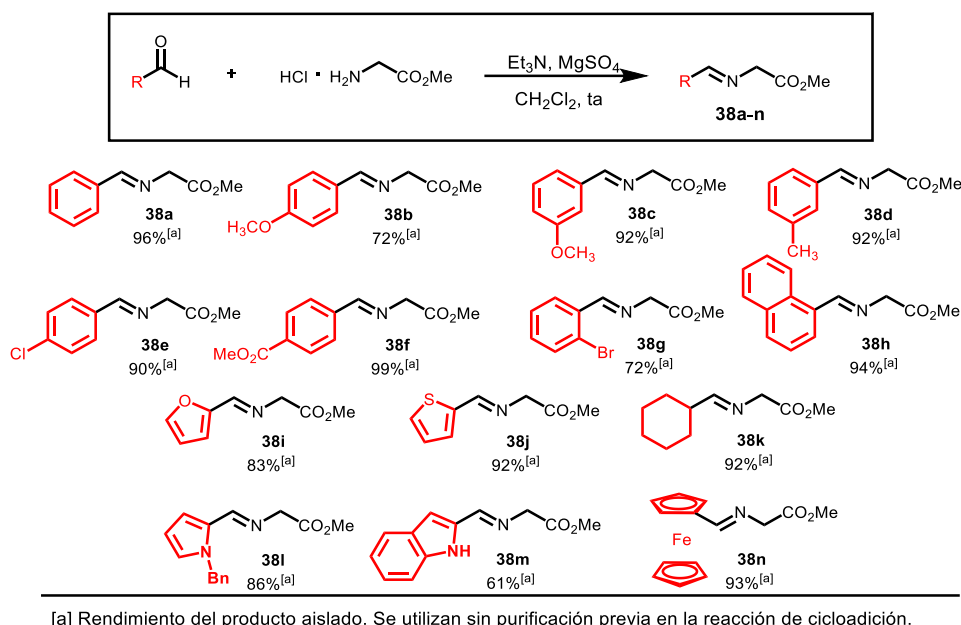
93. C. Nájera, J. M. Sansano, *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1105.

42. a) S. Cabrera, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16394.

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

170. Los  $\alpha$ -iminoésteres obtenidos se emplearon sin purificación previa en la etapa de cicloadición.

Pueden almacenarse a baja temperatura (-30 °C) durante un largo periodo de tiempo.



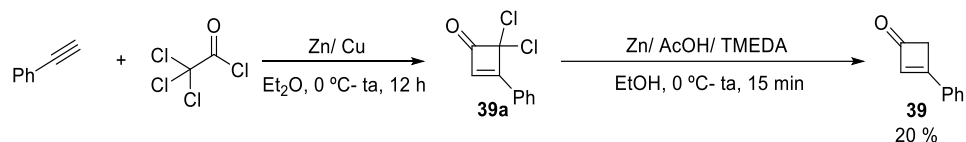
Esquema 4.21

#### 4.4.2. Síntesis de la 3-fenilciclobutenona (39).

La síntesis de la 3-fenilciclobutenona (**39**) se llevó a cabo empleando el procedimiento previamente descrito en la bibliografía.<sup>171</sup> De esta manera, la reacción entre el fenilacetileno y el cloruro de tricloroacetilo catalizada por Zn/Cu condujo a la ciclobutenona diclorada **39a**.<sup>172</sup> La posterior reacción de descloración se llevó a cabo empleando Zn, AcOH y TMEDA, en metanol como disolvente, dando lugar a la ciclobutenona **39** con un rendimiento global del 20%. Cabe destacar que aunque este rendimiento global es bajo, es superior al descrito en la bibliografía<sup>171</sup> (16%). Esta mejoría del proceso descrito se observó al reducir el tiempo de reacción de la etapa de reducción con Zn (15 min en lugar de 1 h, Esquema 4.22).

171. K. Sugimoto, R. Hayashi, H. Nemoto, N. Toyooka, Y. Matsuya, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 3510.

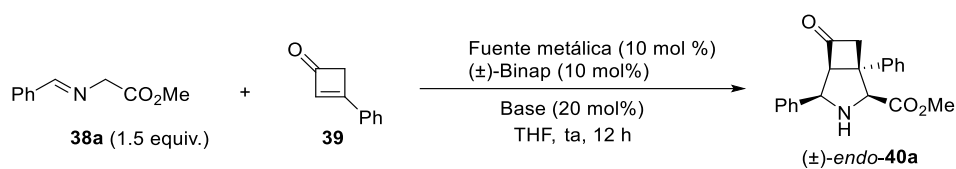
172. La ciclobutenona **39a** se empleó de manera inmediata y sin purificación previa en la siguiente etapa de reacción.



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

Como reacción modelo se eligió la cicloadición entre el  $\alpha$ -iminoéster **38a** (1.5 equiv.) y la 3-fenilciclobutenona (**39**). En primer lugar, se estudió el efecto de la fuente metálica ( $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$  ó  $\text{AgOAc}$ ) y de la base en presencia de ( $\pm$ )-Binap como ligando y THF como disolvente (Tabla 4.1).

**Tabla 4.1.** Efecto de la fuente metálica y de la base



Entrada	Fuente metálica	Base	Rdto(%) <sup>[a]</sup>	<i>endo:exo</i> <sup>[b]</sup>
1	AgOAc	Et <sub>3</sub> N	Trazas	--
2	AgOAc	KO <sup>t</sup> Bu	52	>98:2
3	AgOAc	KHMDS	53	>98:2
4	$[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$	Et <sub>3</sub> N	Trazas	--
5	$[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$	KO <sup>t</sup> Bu	64	>98:2
6	$[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$	KHMDS	62	>98:2

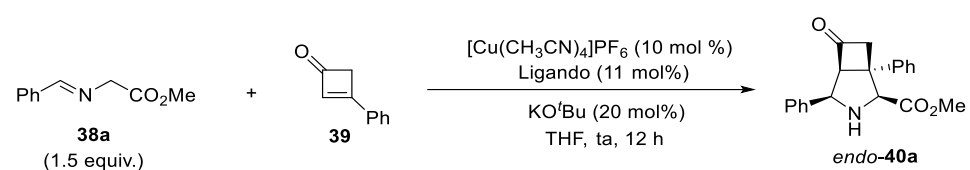
[a] Rendimiento tras cromatografía en columna. [b] Determinado por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción.

El empleo de Et<sub>3</sub>N como base, tanto en combinación con la sal de Ag<sup>I</sup> como con la sal de Cu<sup>I</sup>, únicamente dio lugar a trazas del cicloadducto esperado (Tabla 4.1, entradas 1 y 4). La utilización de bases más fuertes como KO<sup>t</sup>Bu y KHMDS en combinación con la sal de Ag<sup>I</sup> sí condujo al aducto esperado con un rendimiento significativo (52 y 53% *rdto.*, respectivamente, entradas 2 y 3). Los mejores resultados se obtuvieron al emplear KO<sup>t</sup>Bu y KHMDS en combinación con la sal de  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$  (64 y 62% *rdto.*, respectivamente, entradas 5 y 6). Es

importante destacar que independientemente de la base y la sal metálica utilizada la reacción dio lugar únicamente al diastereoisómero de configuración *endo* (>98:2).

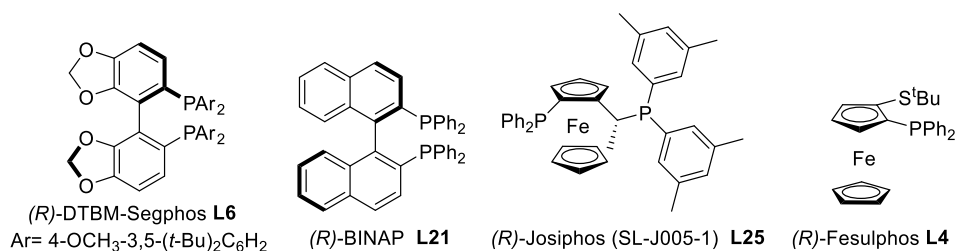
Una vez comprobada la viabilidad de la reacción en su versión racémica, nos propusimos desarrollar la variante catalítica asimétrica de la cicloadición. Para ello, se estudiaron una serie de ligandos quirales en combinación con  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$  como fuente metálica,  $\text{KO}^t\text{Bu}$  como base y en dos disolventes distintos (THF y tolueno, Tabla 4.2).

**Tabla 4.2.** Efecto del ligando quiral, disolvente y temperatura



Entrada	Ligando	Disolvente	Temperatura (°C)	Rdto(%) <sup>[a]</sup>	<i>endo:exo</i> <sup>[b]</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>[c]</sup>
1	( <i>R</i> )-DTBM-Segphos ( <b>L6</b> )	THF	25	31	>98:2	0
2	( <i>R</i> )-Binap ( <b>L21</b> )	THF	25	38	>98:2	36
3	( <i>R</i> )-Josiphos ( <b>L25</b> )	THF	25	68	>98:2	48
4	( <i>R</i> )-Fesulphos ( <b>L4</b> )	THF	25	78	>98:2	68
5	( <i>R</i> )-Fesulphos ( <b>L4</b> )	Tolueno	25	74	>98:2	87
6	( <i>R</i> )-Fesulphos ( <b>L4</b> )	Tolueno	0	59	>98:2	90
7	( <i>R</i> )-Fesulphos ( <b>L4</b> )	Tolueno	0	93 <sup>[d]</sup>	>98:2	90

[a] Rendimiento tras cromatografía en columna. [b] Determinado por  $^1\text{H}$ -RMN en el crudo de reacción. [c] *ee* de *endo*-**40a** determinado por HPLC (véase parte experimental). [d] Se emplearon 2.0 equivalentes del  $\alpha$ -iminoéster **38a**.



Comenzamos nuestro estudio empleando el ligando quiral (*R*)-DTBM-Segphos **L6**, con el que se habían obtenido excelentes resultados en nuestro grupo de investigación en otras cicloadiciones 1,3-dipolares.<sup>44, 45, 50, 52</sup> Sin embargo, el aducto deseado se obtuvo con bajo rendimiento (31%) y nula enantioselectividad (Tabla 4.2, entrada 1). Mejores valores de exceso enantiomérico se obtuvieron al utilizar los ligandos quirales (*R*)-Binap **L21** y (*R*)-Josiphos (SL-J005-1) **L25**, 36 y 48% respectivamente (Tabla 4.2, entradas 2 y 3). Cuando se utilizó el ligando quiral (*R*)-Fesulphos **L4**,<sup>173, 42a)</sup> desarrollado por nuestro grupo de investigación, se obtuvo el cicloadducto *endo*-**40a** con un rendimiento del 78%, total *endo*-selectividad (>98:2) y un exceso enantiomérico del 68% (entrada 4).

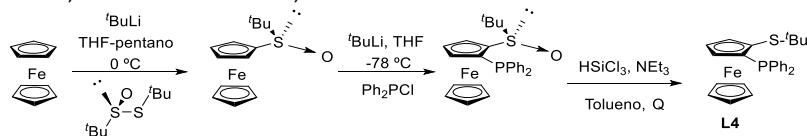
44. M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 4649.

45. M. González-Esguevillas, A. Pascual-Escudero, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 4561.

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

52. J. Hernández-Toribio, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8854.

173. Síntesis del ligando (*R*)-Fesulphos **L4**: Nuestro grupo de investigación desarrolló un método para la síntesis del ligando (*R*)-Fesulphos a partir de ferroceno. Este método consiste en una secuencia sintética de tres etapas: sulfinilación asimétrica del anión litiado del ferroceno, reacción de *orto*-fosfinilación diastereoselectiva dirigida por el grupo sulfinilo y reducción del sulfóxido al correspondiente tioéter. a) J. Priego, O. García Mancheño, S. Cabrera, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1346. b) J. Priego, O. García Mancheño, S. Cabrera, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2001**, 2026.



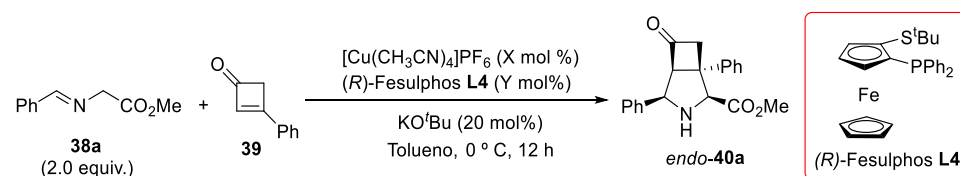
42. a) S. Cabrera, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16394.

El exceso enantiomérico pudo aumentarse hasta el 87% sin disminución del rendimiento al utilizar tolueno como disolvente (entrada 5). Al llevar a cabo la reacción a menor temperatura (0 °C) el exceso enantiomérico aumentó hasta el 90%, aunque el rendimiento disminuyó al 59% (entrada 6). Finalmente, el rendimiento se consiguió aumentar hasta un 93% utilizando un mayor exceso del  $\alpha$ -iminoéster **38a** (2.0 equivalentes, entrada 7).

Por lo tanto, las mejores condiciones encontradas para la reacción entre el  $\alpha$ -iminoéster **38a** y la ciclobutenona  $\beta$ -sustituida **39** consisten en el empleo de  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$  como fuente metálica, (*R*)-Fesulphos **L4** como ligando quiral,  $\text{KO}^t\text{Bu}$  como base, en tolueno como disolvente y a 0 °C, en presencia de 2.0 equivalentes del  $\alpha$ -iminoéster **38a**.

Tras establecer el sistema catalítico óptimo, se llevó a cabo un estudio de la carga catalítica (Tabla 4.3).

**Tabla 4.3.** Estudio de la carga catalítica



Entrada	Carga catalítica (X)	Carga catalítica (Y)	Rdto(%) <sup>[a]</sup>	endo:exo <sup>[b]</sup>	ee(%) <sup>[c]</sup>
1	10	11	93	>98:2	90
2	5	6	89	>98:2	90
3	3	4	66	>98:2	90

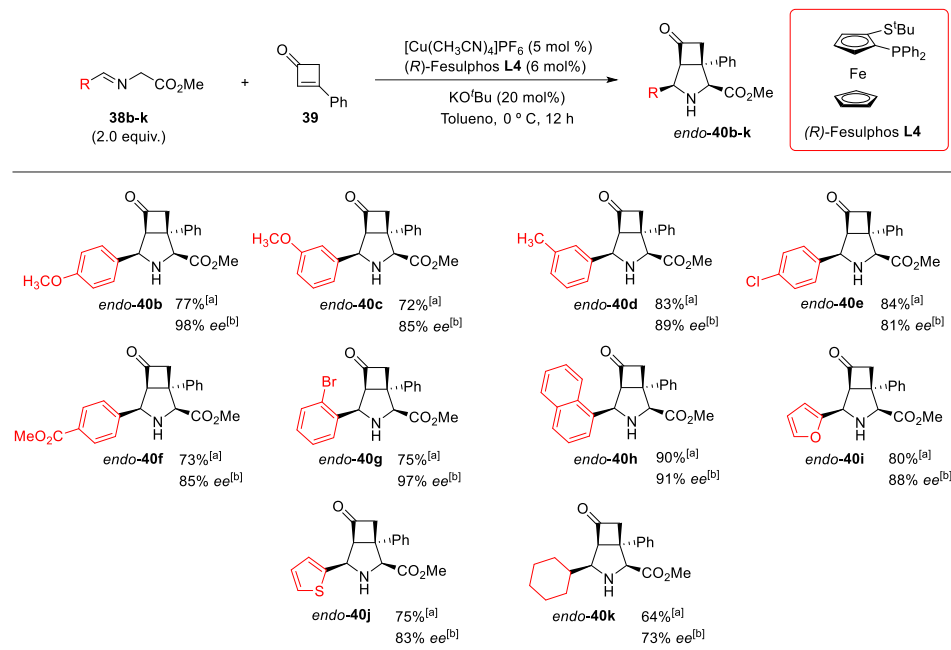
[a] Rendimiento tras cromatografía en columna. [b] Determinado por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. [c] ee del producto *endo*-**40a** determinado por HPLC (véase parte experimental).

Como se puede observar en la Tabla 4.3 la carga catalítica en la sal de cobre se pudo disminuir hasta un 5 mol% sin observarse un descenso significativo en la reactividad (89%), diastereoselectividad (>98:2) y enantioselectividad (90% ee) (entrada 2). Por el contrario, cuando se redujo la carga catalítica hasta un 3 mol%

se observó un descenso significativo en la reactividad (66%), manteniéndose inalterada la diastereoselectividad (>98:2) y la enantioselectividad (90% *ee*) (entrada 3).

#### 4.4.4. Alcance estructural de la reacción. Sustitución en el $\alpha$ -iminoéster.

Tras encontrar las mejores condiciones de reacción, llevamos a cabo un estudio del alcance estructural de la reacción en lo que respecta a la sustitución en el  $\alpha$ -iminoéster. Los resultados obtenidos se recogen en el Esquema 4.23.<sup>174</sup>



[a] Rendimiento tras cromatografía en columna. [b] *ee* determinado por HPLC (véase parte experimental).

#### Esquema 4.23

La reacción es compatible con el empleo de  $\alpha$ -iminoésteres portadores de anillos aromáticos, independientemente del carácter electrónico o la posición de los sustituyentes. Así, se obtuvieron buenos resultados empleando  $\alpha$ -iminoésteres con sustituyentes ricos en electrones, como el grupo metoxi (cicloadductos **40b** y **40c**) o el grupo metilo (cicloadducto **40d**). Igualmente, se

174. Estudios realizados en colaboración con el estudiante Javier Corpas Pardo (realización del trabajo fin de grado y trabajo fin de máster).



obtuvieron buenos resultados al utilizar derivados aromáticos con sustituyentes atractores de electrones, como halógenos (cicloadductos **40e** y **40g**) o ésteres (cicloadducto **40f**). En todos los ejemplos estudiados, los cicloadductos se obtuvieron con buenos rendimientos (72-84%), total *endo*-selectividad (>98:2) y elevados valores de exceso enantiomérico (81-98% *ee*). Resultados referibles se obtuvieron cuando se empleó el  $\alpha$ -iminoéster **38h** derivado del 1-naftaldehído (90%, >98:2, 91% *ee*, cicloadducto **40h**).

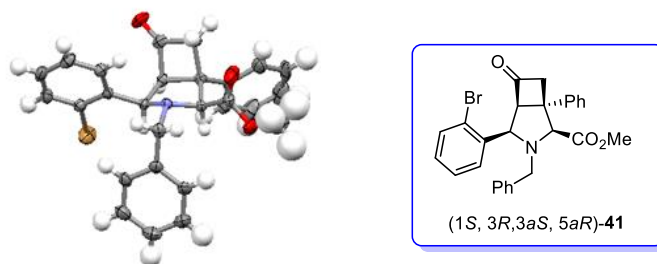
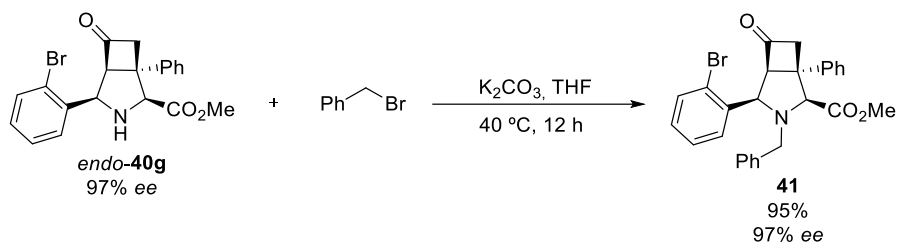
Así mismo, los  $\alpha$ -iminoésteres con sustituyentes heteroaromáticos 2-furilo (**38i**) y 2-tienilo (**38j**) dieron lugar a los correspondientes azabicyclo[3.2.0]heptanos (cicloadductos **40i** y **40j**) con buenos rendimientos (80 y 75%), completa *endo*-selectividad y buenas, aunque algo inferiores, enantioselectividades (88 y 83% *ee*, respectivamente).

Por otra parte, el  $\alpha$ -iminoéster alifático **38k**, derivado del ciclohexanocarbaldehído, también condujo al cicloadducto esperado **40k** aunque con menor rendimiento (64%) y enantioselectividad (73%).

La obtención exclusiva del aducto *endo* es completamente coincidente con el resultado previamente descrito por nuestro grupo investigador en la reacción con la ciclopentenona utilizando el mismo sistema catalítico.<sup>35a)</sup> No obstante, el carácter *endo*, así como la configuración absoluta (1*S*, 3*R*, 3*aS*, 5*aR*) del aducto **40g** se demostró de forma inequívoca mediante difracción de rayos X de su derivado *N*-bencilado **41** (Figura 4.1), obtenido por simple tratamiento de **40g** con bromuro de bencilo en presencia de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (Esquema 4.24) y recristalización con *tert*-butilmetiléter.

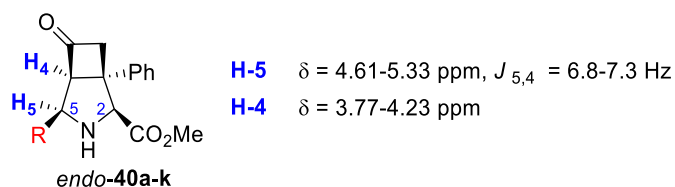
---

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



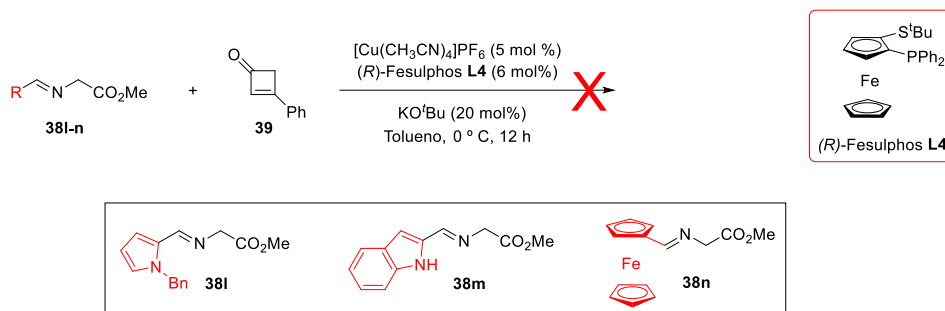
**Figura 4.1.** Estructura cristalina del derivado *N*-encilado **41**.

Coherentemente con la completa *endo*-selectividad de la reacción, todos los azabicyclo[3.2.0]heptanos *endo*-(**40a-k**) obtenidos en la reacción de cicloadición entre los  $\alpha$ -iminoésteres (**38a-k**) y la ciclobutenona  $\beta$ -sustituida **39** poseen un mismo patrón en cuanto a sus constantes de acoplamiento y sus desplazamientos químicos. De esta manera, presentan una constante de acoplamiento similar en torno al enlace C5-C4 ( $J_{4-5} = 6.8-7.3$  Hz), y desplazamientos químicos similares para los protones que se encuentran en H-5 (4.61-5.33 ppm) y H-4 (3.77-4.23 ppm) (Figura 4.2).



**Figura 4.2.** Desplazamientos químicos de H-5, H-4 y constantes de acoplamiento ( $J_{5,4}$ ) (en  $\text{CDCl}_3$ ).

Por último, en el esquema 4.25 se recogen los  $\alpha$ -iminoésteres que no dieron lugar a los cicloaductos deseados. Así, se observó la formación de mezclas muy complejas de reacción cuando se emplearon  $\alpha$ -iminoésteres heteroaromáticos derivados de pirrol (**38l**), indol (**38m**) o sistemas aromáticos muy ricos en electrones como el ferrocenil derivado (**38n**).



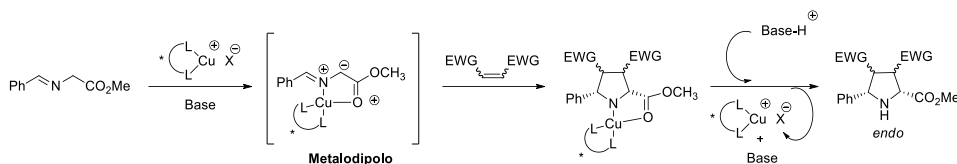
Esquema 4.25

#### 4.4.5. Interpretación mecanística

Como se indicó en el capítulo 1 la reacción de cicloadición 1,3-dipolar empleando  $\alpha$ -iminoésteres como precursores de iluros de azometino ha sido ampliamente estudiada.<sup>175,176</sup> El mecanismo generalmente aceptado para la

175. En el transcurso de los años se han propuesto diferentes mecanismos para la reacción de cicloadición 1,3-dipolar. En un principio, Huisgen propuso que esta reacción tenía lugar mediante un mecanismo concertado de tipo pericíclico: a) R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 633. Posteriormente, Firestone propuso que la reacción ocurría a través de la formación de un intermedio biradicalario: b) R. A. Firestone, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2285. Tras numerosos debates ha sido aceptado de manera general que el mecanismo tiene lugar a través de una reacción de tipo concertada entre el 1,3-dipolo y el dipolarófilo, en el caso de dipolarófilos simétricos: c) R. Huisgen, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 403. d) Y. Oderaotoshi, W. Cheng, S. Fujitomi, Y. Kasano, S. Minakata, M. Komatsu, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5043. Adicionalmente, se ha propuesto que la reacción de cicloadición 1,3-dipolar tiene lugar a través de un mecanismo en dos etapas. Una primera etapa de adición conjugada y una segunda etapa de ciclación: e) R. Huisgen, G. Mloston, E. Langhals, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6401. f) R. Huisgen, G. Mloston, E. Langhals, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 1805.
176. Actualmente no se conoce con total precisión el mecanismo de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar, por lo que sigue siendo objeto de estudio por parte de numerosos grupos de investigación. Esto depende en gran medida de la estructura del dipolarófilo empleado, de la configuración relativa del cicloaducto final (pirrolidinas 2,5-*cis* ó 2,5-*trans*), posible captura de intermedios de reacción y/ o estudios computacionales: a) A. Padwa, G.E. Fryxell, J. R.

reacción comienza con la coordinación del complejo metálico al nitrógeno imínico y al carbonilo del correspondiente  $\alpha$ -iminoéster.<sup>177,178</sup> Esto provoca un aumento en la acidez del protón en la posición  $\alpha$  al grupo éster. La desprotonación en medio básico conduce al metalodipolo que da lugar a la reacción de cicloadición 1,3-dipolar con el alqueno activado. Finalmente, se produce la simultánea protonación del cicloadducto y descoordinación del ácido de Lewis quiral para formarse la correspondiente pirrolidina, regenerándose el catalizador y la base, los cuales volverán a reincorporarse al ciclo catalítico (Esquema 4.26).

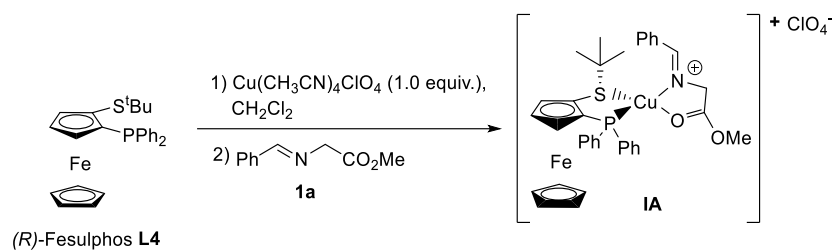


Esquema 4.26

Con el fin de obtener información mecanística sobre el origen de la elevada diastereo- y enantioselectividad obtenidas en las reacciones de cicloadición de  $\alpha$ -iminoésteres en presencia de complejos  $\text{Cu}^{\text{I}}\text{-(R)-Fesulphos}$ , nuestro grupo de investigación realizó en 2007 el aislamiento y análisis estructural del complejo  $(R)\text{-Fesulphos-Cu}^{\text{I}}\text{-}\alpha$ -iminoéster **IA**, cuyo metalodipolo actúa como especie activa en

- Gasdaska, M.K. Venkatramanan, G. S. K. Wong, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 644. b) R. Grigg, *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 2475. c) F. Neuman, C. Lambert, P. V. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3357. d) S. Vivanco, B. Lecea, A. Arrieta, P. Prieto, I. Morao, A. Linden, F. P. Cossío, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6078. e) F. Freeman, P. Dang, A. C. Huang, A. Mack, K. Wald, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1993. f) C. Nájera, J. M. Sansano, *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1105. g) C. Nájera, M. G. Retamosa, M. Martín-Rodríguez, J. M. Sansano, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5622. h) X-H Chen, Q. Wei, S-W Luo, H. Siao, L-Z Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13819. i) A. de Cózar, F. P. Cossío, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 10858. j) S. Reboredo, E. Reyes, J. L. Vicario, D. Bada, L. Carrillo, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7179. k) G. Chen, J. Yang, S. Gao, Y. Zhang, X-J Hao, *Res. Chem. Intermed.* **2013**, *39*, 1245. l) A. F. Khlebnikov, A. S. Koneva, A. A. Virtseva, D. S. Yufit, G. Mloston, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **2014**, *97*, 453. m) E. E. Maroto, S. Filippone, M. Suarez, R. Martínez-Álvarez, A. de Cózar, F. P. Cossío, N. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 705. n) C. Nájera, J. M. Sansano, *Journal of Organometallic Chemistry* **2014**,
177. Y. Oderaotoshi, W. Cheng, S. Fujitomi, Y. Kasano, S. Minakata, M. Komatsu, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5043.
178. H. Shimizu, I. Nagasaki, T. Saito, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5405.

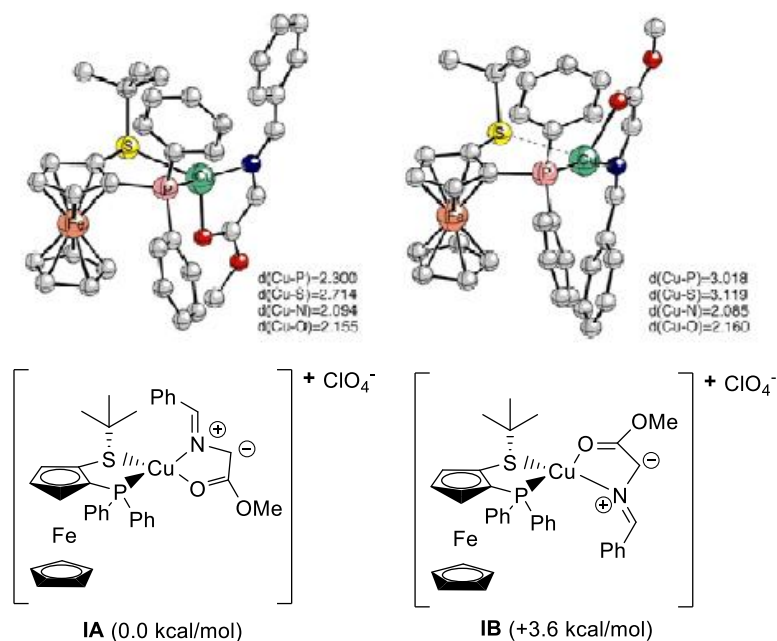
la reacción.<sup>42c)</sup> Este complejo se forma como único producto mediante el tratamiento del ligando (*R*)-Fesulphos **L4** con  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{ClO}_4$  (1.0 equiv) y posterior adición del  $\alpha$ -iminoéster **1a** (1.0 equiv) en diclorometano a temperatura ambiente, aislándose como un sólido amarillo estable (Esquema 4.27). La estructura de este complejo fue determinada tentativamente mediante experimentos de RMN.



Esquema 4.27

Adicionalmente, cálculos computacionales empleando métodos DFT (B3LYP), llevados a cabo por el Prof. Fernando Cossío, ofrecieron como resultado que el complejo **IA**, el cual posee una geometría tetraédrica distorsionada en torno al átomo de cobre, es el complejo más estable. Nótese que en dicho complejo el ligando quiral (*R*)-Fesulphos **L4** actúa como un ligando bidentado, siendo los átomos de P y S los puntos de coordinación.<sup>iError! Marcador no definido.</sup> Dichos cálculos computacionales mostraron que el otro complejo posible **IB** es 3.6 kcal/mol menos estable (Figura 4.3).

42. c) S. Cabrera, R. G. Arrayás, B. Martín-Matute, F. P. Cossío, Juan C. Carretero, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 6587.



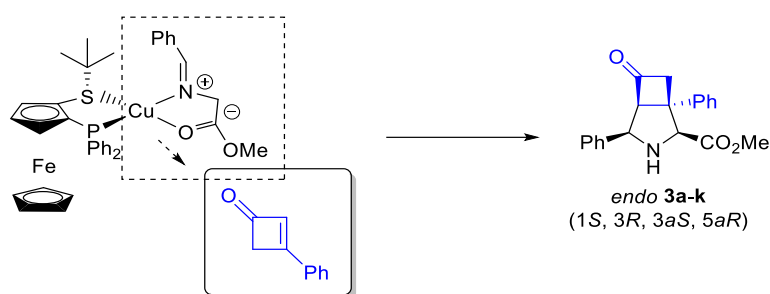
**Figura 4.3.** Posibles complejos (*R*)-Fesulphos-Cu<sup>I</sup>- $\alpha$ -iminoéster, **IA** y **IB**.

En el complejo **IA**, la elevada congestión estérica que ejerce el grupo *terc*butilo unido al átomo de azufre bloquea la cara *Si* del enlace C=N en el metalodipolo, impidiendo que la aproximación del dipolarófilo ocurra por dicha cara. Así, la cicloadición por la cara más accesible (*Re*) del metalodipolo permite explicar la elevada enantioselectividad observada en el proceso a favor de los azabiciclo[3.2.0]heptanos de configuración (1*S*, 3*R*, 3*aS*, 5*aR*) (Figura 4.4). El hecho de que todas las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar catalizadas por complejos Cu<sup>I</sup>-(*R*)-Fesulphos descritas hasta la fecha<sup>35a), 37c), 42a), 42c)</sup> (véase antecedentes del grupo investigador) proporcionen las pirrolidinas correspondientes al ataque por la misma cara pone de manifiesto la gran fidelidad de este modelo estereoquímico.

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

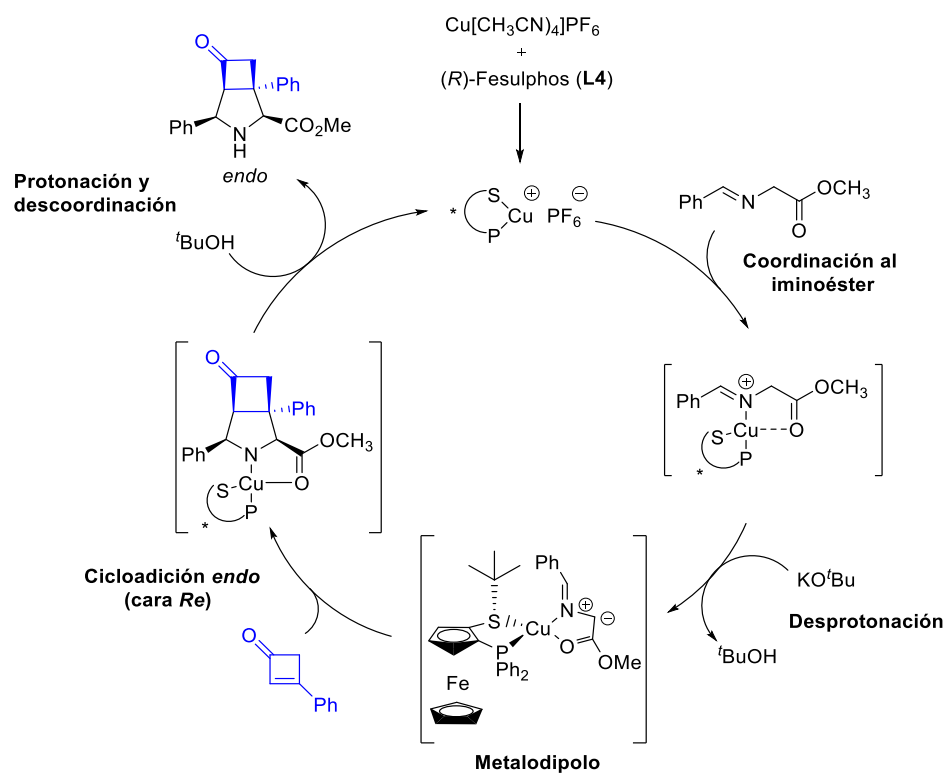
37. c) A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10084.

42. a) S. Cabrera, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16394. c) S. Cabrera, R. G. Arrayás, B. Martín-Matute, F. P. Cossío, Juan C. Carretero, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 6587.



**Figura 4.4.** Aproximación entre el metalodipolo **I** y la ciclobutenona  $\beta$ -sustituida **39**.

Finalmente, a continuación se presenta una propuesta mecanística para el ciclo catalítico de la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre  $\alpha$ -iminoésteres y ciclobutenonas  $\beta$ -sustituidas (Esquema 4.28).

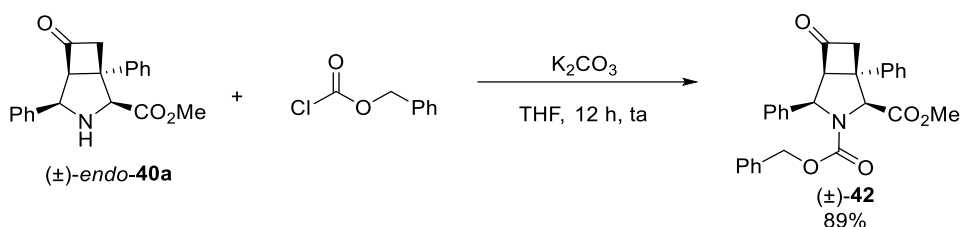


**Esquema 4.28**

#### 4.4.6. Transformaciones de los cicloaductos obtenidos

Como se ha indicado anteriormente los azabiciclo[3.2.0]heptanos son intermedios con gran potencial sintético, ya que pueden dar lugar a una serie de productos no accesibles mediante el empleo de dipolarófilos clásicos en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar.

Para iniciar el estudio de las posibles transformaciones sintéticas de los cicloaductos, llevamos a cabo la protección del grupo amino en el cicloaducto ( $\pm$ )-*endo*-**40a** como carbamato Cbz con el objetivo de evitar reacciones secundarias inherentes al carácter nucleófilo y básico de dicho grupo. De esta manera, el tratamiento del aducto ( $\pm$ )-*endo*-**40a** con clorocarbamato de bencilo,  $K_2CO_3$  como base y en THF como disolvente condujo al derivado ( $\pm$ )-**42** con un rendimiento del 89% (Esquema 4.29).

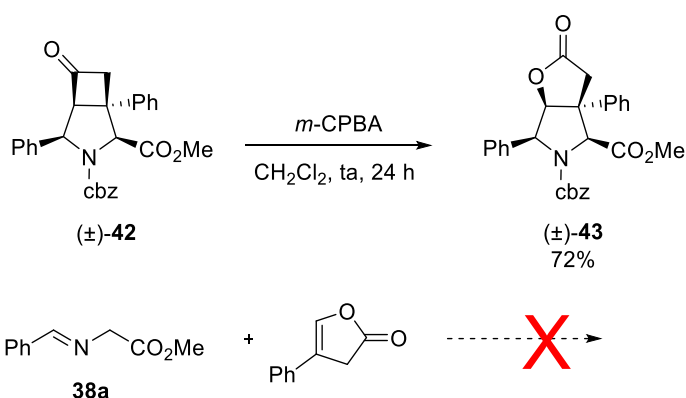


Esquema 4.29

A continuación, estudiamos la reacción de oxidación de Baeyer-Villiger<sup>179</sup> del anillo de ciclobutanona para obtener la correspondiente lactona. Cuando se sometió el cicloaducto con el nitrógeno protegido ( $\pm$ )-**42** a las condiciones habituales de oxidación de Baeyer-Villiger con *m*-CPBA se obtuvo la lactona ( $\pm$ )-**43** con un rendimiento del 72%. Esta transformación resulta muy interesante ya que la obtención directa de estos aductos mediante cicloadición con furan-2(3*H*)-onas no es posible dado que estos dipolarófilos ricos en electrones son inertes en la reacción de cicloadición (Esquema 4.30).

179. a) G. R. Krow, "Comprehensive Organic Synthesis," ed. B. M. Trost, I. Fleming, S. V. Ley, Pergamon Press, Oxford **1991**, 7, 671. b) M. Renz, B. Meunier, *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 737. c) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, A. K. Basak, A. V. Narsaiah, *Chem. Lett.* **2004**, 33, 248.



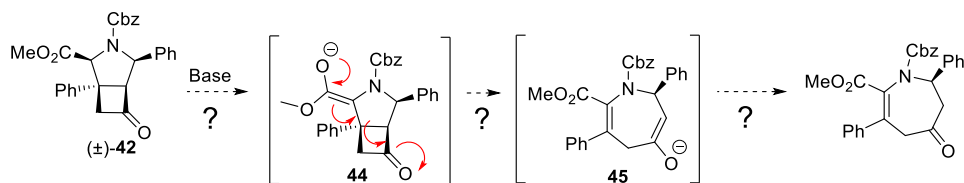


Esquema 4.30

Como hemos indicado anteriormente, la reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica es un método bien establecido para la preparación de heterociclos de cinco miembros. La preparación de azabiciclo[3.2.0]heptanos mediante cicloadición 1,3-dipolar seguida de una expansión del biciclo podría conducir a la preparación de anillos de orden superior. A continuación, exponemos las diferentes estrategias exploradas.<sup>174</sup>

En primer lugar nos planteamos estudiar la apertura del azabiciclo **(±)-42** utilizando condiciones básicas. La desprotonación en la posición  $\alpha$  al grupo éster podría conducir a la formación del enolato **44**. Este intermedio podría evolucionar, mediante apertura del anillo de ciclobutanona, para dar lugar al enolato de cetona **45** que tras protonación daría lugar al ciclo de siete miembros deseado (Esquema 4.31).

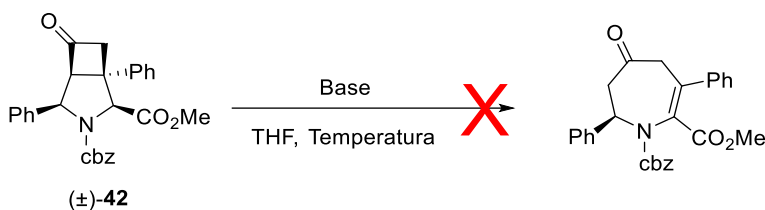
174. Estudios realizados en colaboración con el estudiante Javier Corpas Pardo (realización del trabajo fin de grado y trabajo fin de máster).



Esquema 4.31

Para comprobar la viabilidad de esta hipótesis, se realizaron una serie de ensayos empleando diferentes bases, utilizando THF como disolvente a temperatura ambiente (Tabla 4.4).

**Tabla 4.4.** Intentos de apertura en medio básico utilizando diferentes bases



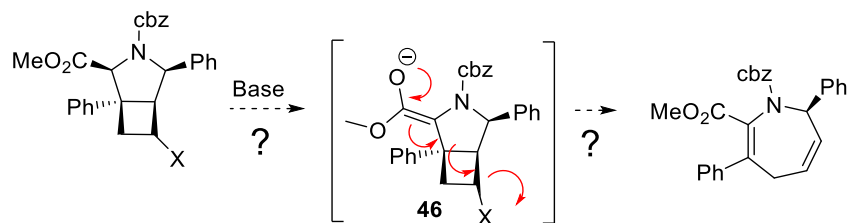
Entrada	Base	Temperatura (°C)	Rdto(%)
1	LiHMDS (1.0 equiv)	25	0 <sup>[a]</sup>
2	NaHMDS (1.0 equiv)	25	0 <sup>[a]</sup>
3	KO <sup>t</sup> Bu (1.0 equiv)	25	0 <sup>[a]</sup>
4	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0 equiv)	50	0 <sup>[b]</sup>
5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0 equiv)	70	0 <sup>[b]</sup>

[a] Crudo de reacción complejo (<sup>1</sup>H-RMN). [b] Se recupera inalterado el producto (±)-42.

Lamentablemente, ninguna de las condiciones ensayadas dio lugar al producto de apertura. Cuando se utilizaron bases fuertes como LiHMDS, NaHMDS ó KO<sup>t</sup>Bu a temperatura ambiente (Tabla 4.4, entradas 1, 2 y 3) se obtuvo un crudo de reacción por <sup>1</sup>H-RMN complejo en el que no se pudo identificar ningún producto reseñable. El empleo de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a 50 y 70 °C tampoco dio lugar al azepano deseado, recuperándose inalterado el producto de partida (entradas 4 y 5).

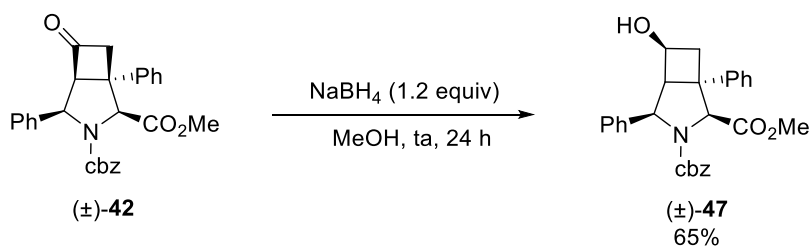
Otra posibilidad para llevar a cabo la apertura en medio básico de la estructura bicíclica implicaría la transformación del carbonilo de la ciclobutanona en un buen grupo saliente. Así, el enolato **46** podría evolucionar mediante un

mecanismo de tipo E1cb para dar lugar al correspondiente azepano (Esquema 4.32).



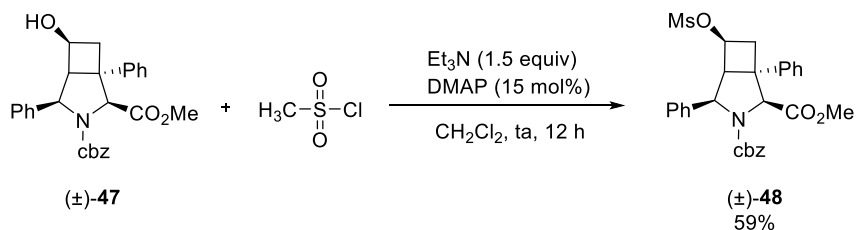
Esquema 4.32

En primer lugar, se realizó la reducción de la cetona del derivado protegido ( $\pm$ )-**42** empleando  $\text{NaBH}_4$  en metanol como disolvente. El alcohol ( $\pm$ )-**47** se obtuvo con un buen rendimiento (65%) y elevada diastereoselectividad (92:8) (Esquema 4.33). Aunque la stereoquímica del carbono hidroxílico no ha podido establecerse de manera inequívoca por  $^1\text{H-RMN}$ , cabe suponer que la reducción con  $\text{NaBH}_4$  ha tenido lugar por la cara menos impedida de la unidad bicíclica (cara convexa).



Esquema 4.33

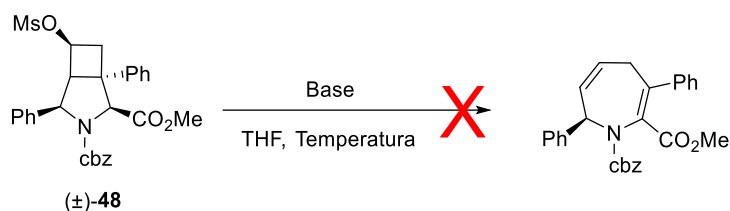
A continuación, se llevó a cabo la reacción de mesilación del alcohol ( $\pm$ )-**47**, utilizando condiciones habituales, obteniéndose el mesilato ( $\pm$ )-**48** con rendimiento moderado (59%) (Esquema 4.34).



Esquema 4.34

El mesilato  $(\pm)\text{-48}$  se trató con diferentes bases, en THF como disolvente, a diferentes temperaturas (Tabla 4.5).

Tabla 4.5. Empleo de diferentes bases



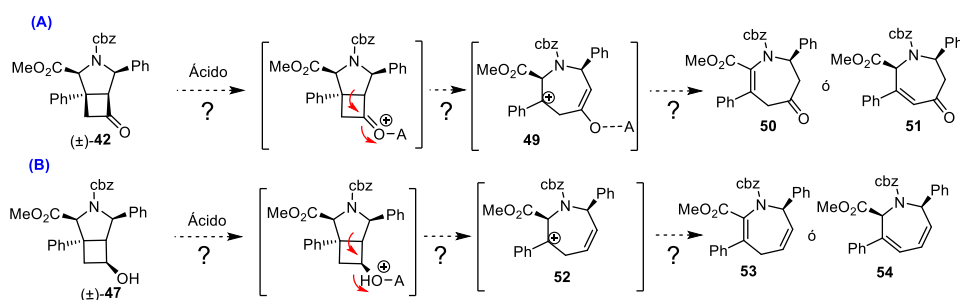
Entrada	Base	Temperatura (°C)	Rdto(%)
1	LiHMDS (1.0 equivalente)	25	0 <sup>[a]</sup>
2	LiHMDS (1.0 equivalente)	70	0 <sup>[b]</sup>
3	KO <sup>t</sup> Bu (1.0 equivalente)	25	0 <sup>[a]</sup>
4	KO <sup>t</sup> Bu (1.0 equivalente)	70	0 <sup>[b]</sup>

[a] Se recupera inalterado el producto  $(\pm)\text{-48}$ . [b] Crudo de reacción complejo (<sup>1</sup>H-RMN).

Como se puede observar en la Tabla 4.5 el empleo de LiHMDS o KO<sup>t</sup>Bu a temperatura ambiente no dio lugar al azevano deseado, recuperándose inalterado el producto de partida (entradas 1 y 3). El aumento de la temperatura hasta 70 °C condujo a la formación de un crudo de reacción complejo (entradas 2 y 4).

Otra posible alternativa para llevar a cabo la apertura de los azabicyclo[3.2.0]heptanos sería el tratamiento del cicloadducto  $(\pm)\text{-42}$  en

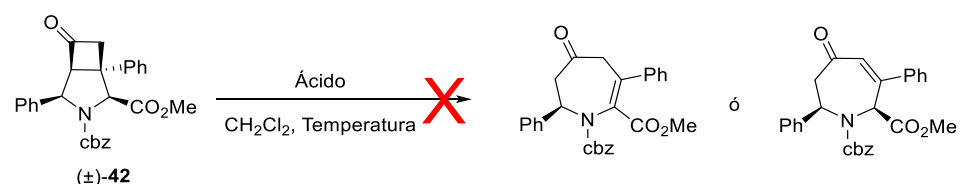
condiciones ácidas. La activación del grupo carbonilo de la cetona mediante el empleo de ácidos de Brønsted o de Lewis, podría generar tras la ruptura del enlace C-C, la formación del carbocatión terciario **49** (estabilizado por conjugación con un grupo fenilo). La posterior eliminación de uno de los dos hidrógenos en posición  $\alpha$  conduciría al éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **50** o bien a la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **51** (Esquema 4.35, A). De manera similar, el alcohol ( $\pm$ )-**47** podría evolucionar, en medio ácido vía formación del carbocatión **52** al éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **53** o al correspondiente dieno **54** (Esquema 4.35, B).



Esquema 4.35

Lamentablemente, como se observa en la Tabla 4.6, el tratamiento del derivado ( $\pm$ )-**42** con ácidos de Brønsted o ácidos de Lewis, a diferentes temperaturas, no dio lugar en ningún caso al producto de apertura, recuperándose el producto de partida o formándose mezclas complejas de reacción (Tabla 4.6, entradas 1-6).

Tabla 4.6. Tratamiento del derivado ( $\pm$ )-**42** en condiciones ácidas

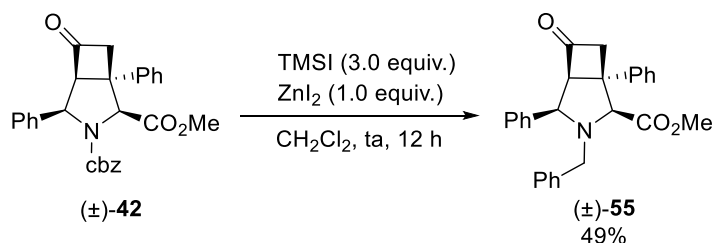


Entrada	Ácido	Temperatura (°C)	Rdto(%)
1	HCl (1.0 equivalente)	25	0 <sup>[a]</sup>

2	HCl (1.0 equivalente)	70	0 <sup>[b]</sup>
3	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (1.0 equivalente)	25	0 <sup>[a]</sup>
4	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (1.0 equivalente)	70	0 <sup>[b]</sup>
5	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.0 equivalente)	25	0 <sup>[a]</sup>
6	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.0 equivalente)	70	0 <sup>[b]</sup>

[a] Se recupera inalterado el producto (±)-**42**. [b] Crudo de reacción complejo (<sup>1</sup>H-RMN).

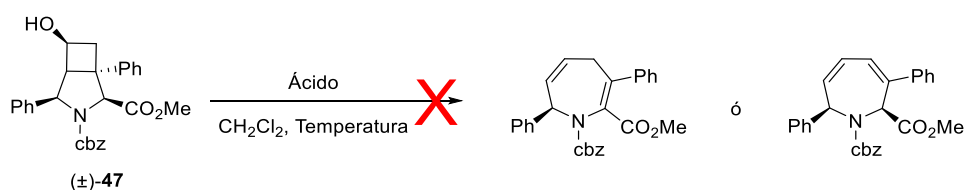
A continuación, se llevó a cabo un ensayo adicional empleando como ácido de Lewis TMSI en combinación con ZnI<sub>2</sub> (en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente). En este caso sí se observó una transformación relativamente limpia. Sin embargo, el producto formado resultó ser el derivado *N*-bencilado (±)-**55** resultado de la desprotección del grupo Cbz y reacción de *N*-bencilación con el yoduro de bencilo presumiblemente formado en el medio de reacción (Esquema 4.36).



**Esquema 4.36**

A continuación llevamos a cabo diversos intentos de expansión de anillo a partir del alcohol (±)-**47** empleando diferentes ácidos de Brønsted a diferentes temperaturas (Tabla 4.7).

**Tabla 4.7.** Tratamiento del alcohol ( $\pm$ )-**47** en condiciones ácidas



Entrada	Ácido	Temperatura (°C)	Rdto(%)
1	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (1.0 equivalente)	25	0 <sup>[a]</sup>
2	HCl (1.0 equivalente)	25	0 <sup>[a]</sup>
3	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (1.0 equivalente)	70	0 <sup>[b]</sup>
4	HCl (1.0 equivalente)	70	0 <sup>[b]</sup>

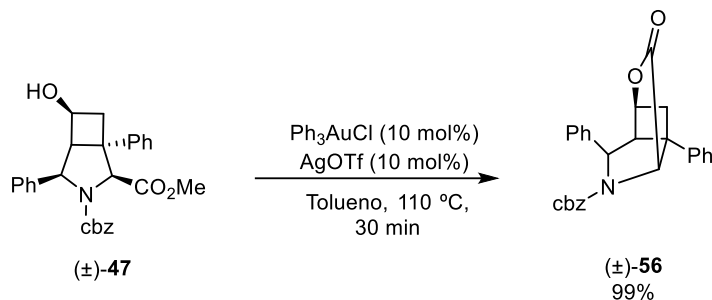
[a] Se recupera inalterado el producto ( $\pm$ )-**47**. [b] Crudo de reacción complejo (<sup>1</sup>H-RMN).

El empleo de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ó HCl a temperatura ambiente no dio lugar al producto deseado, recuperándose en ambos casos el producto de partida inalterado (entradas 1 y 2). Cuando la reacción se llevó a cabo a 70 °C se obtuvo un crudo de reacción complejo (<sup>1</sup>H-RMN) en el que no se pudo identificar ningún producto reseñable (entradas 3 y 4).

Finalmente, se realizó un ensayo de apertura del alcohol ( $\pm$ )-**47** mediante catálisis de oro. De esta manera, basándonos en un precedente bibliográfico descrito por Chan y colaboradores<sup>180</sup> sobre la síntesis de anillos nitrogenados benzo-fusionados a partir de alcoholes se llevó a cabo la reacción entre el alcohol ( $\pm$ )-**47** y el sistema catalítico formado por AgOTf/Ph<sub>3</sub>AuCl. Desafortunadamente no se obtuvo el azepero esperado, obteniéndose en su lugar de forma prácticamente cuantitativa (99%) la lactona ( $\pm$ )-**55**, resultante del proceso de transesterificación intramolecular (Esquema 4.37). La formación de esta lactona

180. P. Kothandaraman, C. Huang, D. Susanti, W. Rao, P. W. H. Chan, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10081.

confirma por otra parte la configuración inicialmente propuesta para el alcohol ( $\pm$ )-**47**.



**Esquema 4.37**

Aunque hasta el presente no ha habido tiempo material para realizar más ensayos de expansión de la unidad bicíclica, para un futuro inmediato nos planteamos continuar con este objetivo preferentemente utilizando grupos protectores más robustos unidos al nitrógeno pirrolidínico.

## 4.5 REACCIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE CICLOPROPENONAS

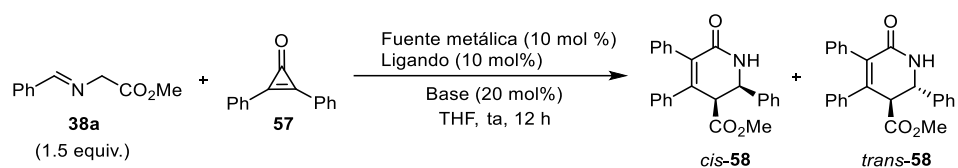
### 4.5.1. Reacción modelo. Optimización de las condiciones de reacción

En la recta final de esta Tesis Doctoral se ha comenzado a explorar la reacción 1,3-dipolar de iluros de azometino con ciclopropenonas. Para iniciar nuestro estudio se escogió como reacción modelo la cicloadición del  $\alpha$ -iminoéster **38a** con la difenilciclopropenona comercial **57**. En primer lugar, se estudió el efecto de la fuente metálica (sales de  $\text{Cu}^I$  o  $\text{Ag}^I$ ), de la base y del ligando, en THF como disolvente (Tabla 4.8).<sup>174</sup>

174. Estudios realizados en colaboración con el estudiante Javier Corpas Pardo (realización del trabajo fin de grado y trabajo fin de máster).



**Tabla 4.8.** Efecto de la fuente metálica, de la base y del ligando



Entrada	Fuente metálica	Base	Ligando	Rdto(%) <sup>[a]</sup>	<i>cis:trans</i> <sup>[b]</sup>
1	AgOAc	Et <sub>3</sub> N	(±)-Binap (L18)	0	0
2	AgOAc	KO <sup>t</sup> Bu	(±)-Binap (L18)	0	0
3	[Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> ]PF <sub>6</sub>	Et <sub>3</sub> N	(±)-Binap (L18)	0	0
4	[Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> ]PF <sub>6</sub>	KO <sup>t</sup> Bu	(±)-Binap (L18)	26	50:50
5	[Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> ]PF <sub>6</sub>	KO <sup>t</sup> Bu	(±)-Binap (L18)	53 <sup>[c]</sup>	50:50
6	[Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> ]PF <sub>6</sub>	KHMDS	(R)-Segphos (L7)	27	50:50 <sup>[d]</sup>
7	[Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> ]PF <sub>6</sub>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	(R)-Segphos (L7)	24	50:50 <sup>[d]</sup>
8	[Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> ]PF <sub>6</sub>	DBU	(R)-Segphos (L7)	21	<5:>95 <sup>[d]</sup>

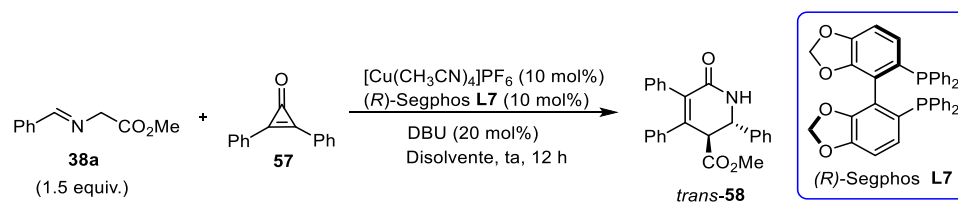
[a] Rendimiento (mezcla *cis-trans*) tras cromatografía en columna. [b] Determinado por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. [c] Se emplearon 3.0 equivalentes del  $\alpha$ -iminoéster **38a**. [d] El *ee* del producto *cis-58* es <2%, mientras que el del producto *trans-58* es del 10%.

El empleo de AgOAc y del ligando (±)-Binap en combinación con Et<sub>3</sub>N ó KO<sup>t</sup>Bu como base no condujo en ningún caso a la formación de los cicloaductos deseados (Tabla 4.8, entradas 1 y 2). Cuando en la reacción se utilizó [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>]PF<sub>6</sub> como fuente metálica y Et<sub>3</sub>N como base tampoco se detectó la formación de productos de cicloadición (entrada 3). Por el contrario, el empleo de la combinación del sistema catalítico [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>]PF<sub>6</sub>/ (±)-Binap y KO<sup>t</sup>Bu como base dio lugar a una mezcla 50:50 de los cicloaductos de tipo [3+3] *cis-58* y *trans-58* con un rendimiento del 26% (entrada 4). Este rendimiento se mejoró hasta un 53% cuando se emplearon 3.0 equivalentes del  $\alpha$ -iminoéster **38a** (entrada 5).

Cuando se utilizó el sistema catalítico  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6/$  (*R*)-Segphos (**L7**) en presencia de KHMDS o  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  no se consiguieron mejorar los rendimientos obtenidos anteriormente (entradas 6 y 7). Sin embargo, al utilizar DBU como base la diastereoselectividad fue prácticamente completa, aislándose únicamente el cicloaducto *trans*-**58**, si bien con un rendimiento y exceso enantiomérico muy bajos (21 %, 10% *ee*, entrada 8).

A partir de estos resultados, realizamos un pequeño estudio del efecto del disolvente en la reacción con DBU (Tabla 4.9).

**Tabla 4.9.** Efecto del disolvente



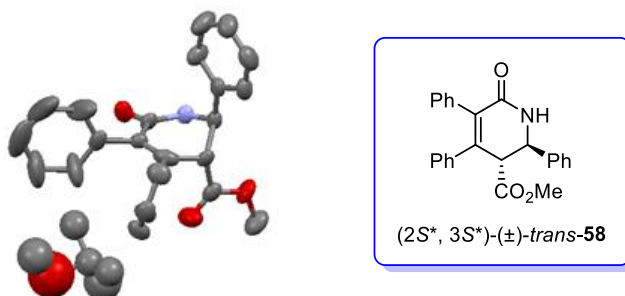
Entrada	Disolvente	Rdto(%)[a]	ee(%)[b]
1	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	0 <sup>[c]</sup>	--
2	$\text{CH}_3\text{CN}$	Trazas	--
3	Tolueno	24	10
4	Tolueno	48 <sup>[d]</sup>	10

[a] Rendimiento tras cromatografía en columna. [b] *ee* del producto *trans*-**58** determinado por HPLC (véase parte experimental). [c] Se obtuvo una mezcla de reacción compleja en la que no se observó ningún producto reseñable. [d] Se emplearon 2.0 equivalentes del  $\alpha$ -iminoéster **38a**.

El empleo de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como disolvente dio lugar a una mezcla de reacción compleja en la que no se observó ningún producto reseñable (entrada 1). Únicamente se observaron trazas del producto de reacción cuando se utilizó  $\text{CH}_3\text{CN}$  como disolvente (entrada 2). El uso de tolueno dio lugar al cicloaducto *trans*-**58** con un rendimiento del 24% y un exceso enantiomérico del 10% (entrada 3). El rendimiento se consiguió aumentar hasta un 48% (10% *ee*) empleando 2.0 equivalentes del  $\alpha$ -iminoéster **38a** (entrada 4).

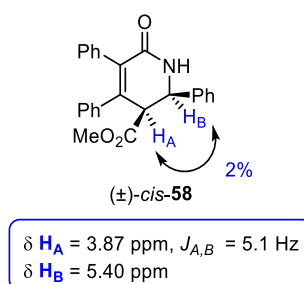
#### 4.5.2. Asignación configuracional

La configuración relativa ( $2S^*$ ,  $3S^*$ ) del cicloadducto ( $\pm$ )-*trans*-**58** se ha determinado inequívocamente mediante la difracción de rayos X de una muestra recristalizada empleando como disolvente *tert*-butilmetiléter (Figura 4.5).



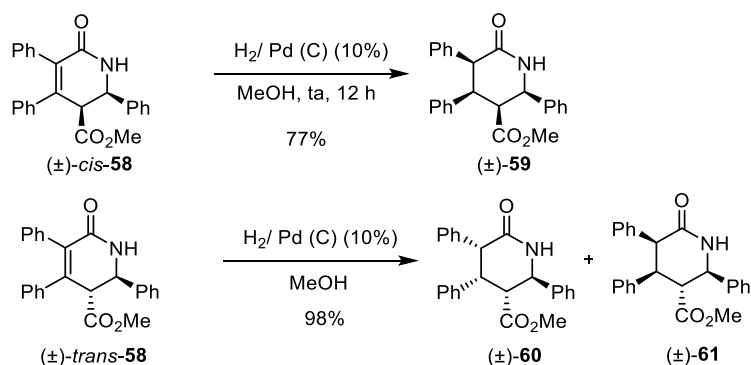
**Figura 4.5.** Estructura cristalina del cicloadducto ( $\pm$ )-*trans*-**58**.

La configuración relativa ( $2R^*$ ,  $3S^*$ ) del cicloadducto ( $\pm$ )-*cis*-**58** se ha determinado mediante experimentos de  $^1\text{H}$ -RMN basados en efectos nOe y análisis de las constantes de acoplamiento. Como se puede observar en la Figura 4.7, ( $\pm$ )-*cis*-**58** muestra una elevada correlación entre  $H_A$  y  $H_B$  (2%). El valor de la constante de acoplamiento entre estos dos átomos de hidrógeno es de 5.1 Hz, lo que está de acuerdo con una disposición relativa *cis* para  $H_A$  y  $H_B$  (Figura 4.6).



**Figura 4.6.** Correlaciones nOe para el cicloadducto ( $\pm$ )-*cis*-**58**.

Adicionalmente, se llevó a cabo la hidrogenación del doble enlace presente en los cicloaductos ( $\pm$ )-*cis*-58 y ( $\pm$ )-*trans*-58 utilizando H<sub>2</sub>/Pd(C) al 10% en metanol como disolvente. La hidrogenación del cicloaducto ( $\pm$ )-*cis*-58 dio lugar únicamente a la lactama ( $\pm$ )-59 con un rendimiento del 77%. En cambio, la reducción de ( $\pm$ )-*trans*-58 condujo a una mezcla 1:1 de las lactamas ( $\pm$ )-60 y ( $\pm$ )-61, con un 98% de rendimiento (Esquema 4.38).



**Esquema 4.38**

Los estudios de <sup>1</sup>H-RMN efectuados para determinar la configuración relativa de las lactamas ( $\pm$ )-59, ( $\pm$ )-60 y ( $\pm$ )-61 se resumen a continuación:

En el experimento nOe selectivo del producto ( $\pm$ )-59 se observan elevadas correlaciones entre los protones H<sub>A</sub> y H<sub>B</sub> (3.61%), H<sub>B</sub> y H<sub>C</sub> (3.70%), H<sub>C</sub> y H<sub>D</sub> (5.13%) y entre H<sub>D</sub> y H<sub>A</sub> (4.91%). Así mismo, el valor de las constantes de acoplamiento entre H<sub>A</sub> y H<sub>B</sub> ( $J = 4.8$  Hz), H<sub>B</sub> y H<sub>C</sub> ( $J = 5.7$  Hz) y entre H<sub>C</sub> y H<sub>D</sub> ( $J = 8.8$  Hz) son coherentes con valores de constantes de acoplamiento *cis*. Estos resultados indican que H<sub>A</sub>, H<sub>B</sub>, H<sub>C</sub> y H<sub>D</sub> se encuentran en una disposición relativa *cis* [configuración relativa (2*R*\*, 3*S*\*, 4*S*\*, 5*S*\*) Figura 4.7].

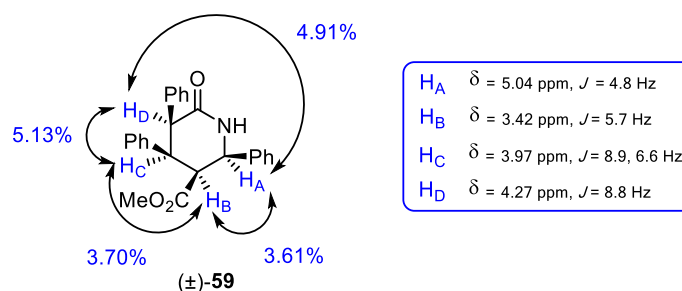


Figura 4.7. Correlaciones nOe para el cicloaducto (±)-59.

La configuración relativa ( $2S^*$ ,  $3S^*$ ,  $4S^*$ ,  $5S^*$ ) del cicloaducto (±)-60 se ha determinado llevando a cabo un estudio de  $^1\text{H}$ -RMN similar al realizado para (±)-59. En el cicloaducto (±)-60 no se observa efecto nOe para H<sub>A</sub> y H<sub>B</sub> (0%) y la constante de acoplamiento entre estos protones es mucho mayor ( $J = 10.9$  Hz) lo que sugiere una disposición relativa *trans* entre estos dos átomos de hidrógeno. Por el contrario, se puede observar una elevada correlación entre H<sub>B</sub> y H<sub>C</sub> (4.60%) y entre H<sub>C</sub> y H<sub>D</sub> (4.63%). El valor de las constantes de acoplamiento entre H<sub>B</sub> y H<sub>C</sub> ( $J = 4.3$  Hz) y entre H<sub>C</sub> y H<sub>D</sub> ( $J = 5.7$  Hz) está en concordancia con una disposición relativa *cis* para H<sub>B</sub>, H<sub>C</sub> y H<sub>D</sub>. La baja correlación nOe (0.93%) entre H<sub>A</sub> y H<sub>D</sub> es coherente con una disposición relativa *trans* entre ambos (Figura 4.8).

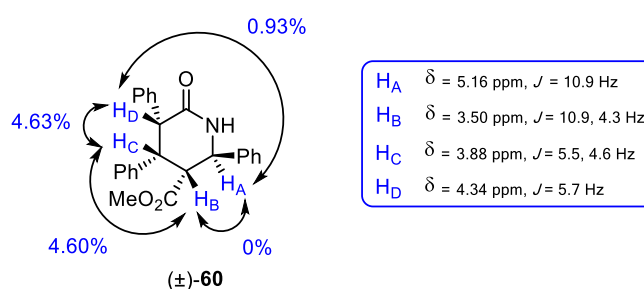


Figura 4.8. Correlaciones nOe para el cicloaducto (±)-60.

Por último, en el cicloaducto (±)-61 se observa una baja correlación entre H<sub>A</sub> y H<sub>B</sub> (0.74%) y un valor de la constante de acoplamiento para estos protones de 10.6 Hz, lo que está en concordancia con una disposición relativa *trans* entre estos dos átomos de hidrógeno. El valor de la constante de acoplamiento entre

$H_B$  y  $H_C$  ( $J = 12.0$  Hz) está de acuerdo con una disposición relativa *trans* para dichos átomos de hidrógeno, que se confirma con la débil correlación observada entre estos protones (0.58%). Por el contrario, el valor de la constante de acoplamiento entre  $H_C$  y  $H_D$  ( $J = 5.9$  Hz) pone de manifiesto la disposición relativa *cis* para ambos átomos de hidrógeno.<sup>181</sup> Por último, la elevada correlación entre  $H_D$  y  $H_A$  (4.63%) es totalmente consistente con una disposición relativa *cis* para ambos átomos de hidrógeno [configuración relativa ( $2S^*$ ,  $3S^*$ ,  $4R^*$ ,  $5R^*$ ) Figura 4.9].

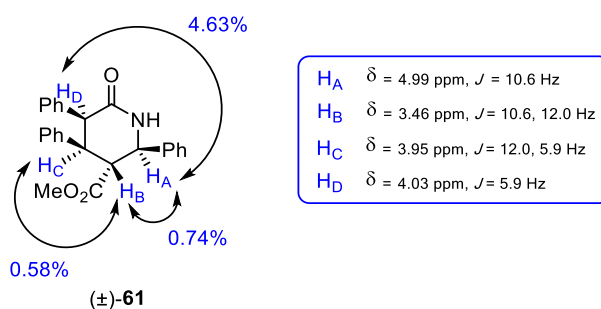


Figura 4.9. Correlaciones nOe para el cicloaducto (±)-61.

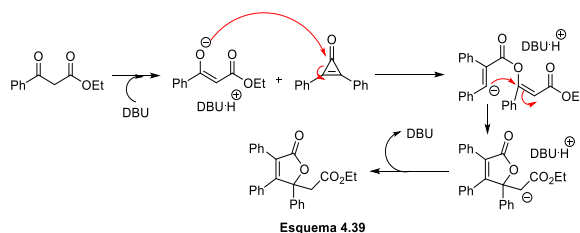
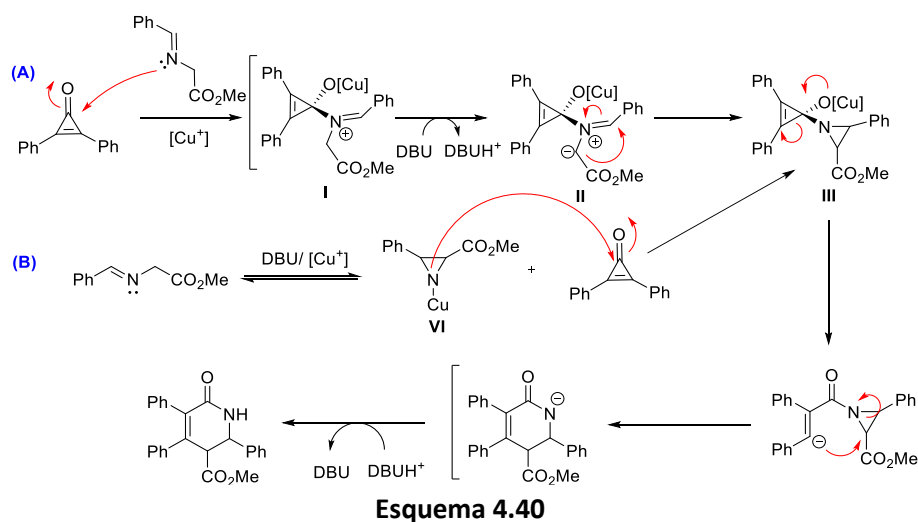
#### 4.5.3. Hipótesis mecanística

A continuación se presenta una hipótesis mecanística tentativa que justificaría la formación de los productos observados. Así, la reacción podría comenzar por un ataque 1,2 del átomo de nitrógeno del  $\alpha$ -iminoéster al grupo carbonilo de la ciclopropenona (ruta A).<sup>182</sup> Posteriormente, el intermedio de tipo

181. En este caso no se ha podido establecer la correlación nOe, ya que en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN las señales correspondientes para  $H_C$  y  $H_D$  se encuentran muy próximas, lo cual dificulta la irradiación selectiva de una señal frente a la otra, produciéndose una excitación de ambos núcleos a la vez.

182. X. Li, C. Han, H. Yao, A. Lin, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 778. Lin y colaboradores han desarrollado un método de cicloadición [3+2] organocatalítico entre ciclopropenonas y  $\beta$ -cetoésteres. La hipótesis mecanística que postulan involucra igualmente una adición 1,2 del oxígeno carbonílico del  $\beta$ -cetoéster al carbonilo de la ciclopropenona. El anión intermedio generado evoluciona para dar lugar a las correspondientes butenolidas (Esquema 4.39).

iminio **I** se desprotonaría generando el dipolo **II**, que podría ciclarse a la aziridina intermedia **III**. A su vez, la apertura de la unidad ciclopropénica generaría la especie carbaniónica **IV**, cuyo ataque a la aziridina generaría el anillo de seis miembros **V**, que tras protonación daría lugar al cicloaducto ( $\pm$ )-**58** (Esquema 4.40). Es importante destacar que en ausencia de la fuente de cobre no se observa reacción (aun en presencia de DBU), lo que podría deberse a su participación como ácido de Lewis en la activación electrófila de la ciclopropenona. Alternativamente, se podría también plantear la ciclación inicial del  $\alpha$ -iminoéster de partida a la aziridina *N*-metalada **VI** en presencia de DBU/  $\text{Cu}^+$  (ruta B), cuya adición 1,2 posterior a la ciclopropenona generaría el mismo intermedio aziridínico **III** anteriormente comentado.

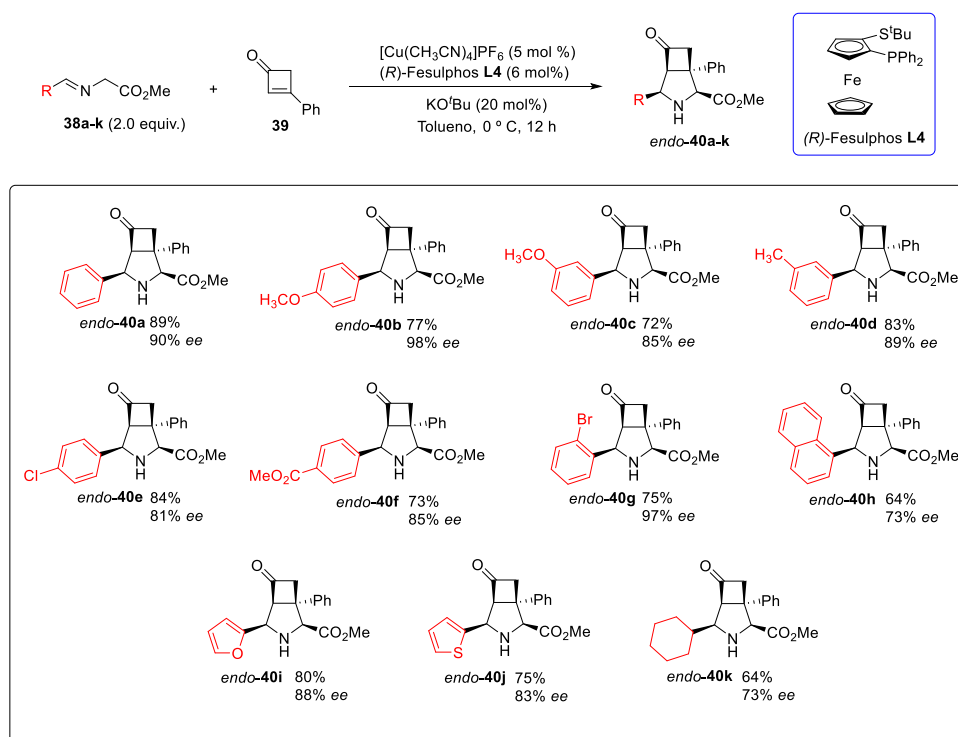


## 4.6 CONCLUSIONES

1) Se ha desarrollado el primer método catalítico asimétrico de cicloadición 1,3-dipolar entre  $\alpha$ -iminoésteres y ciclobutenonas (3-fenilciclobutenona). De entre todas las combinaciones estudiadas, el empleo de la sal de cobre  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$  y el ligando (*R*)-Fesulphos **L4** condujo a la formación de los correspondientes cicloaductos con buenos rendimientos, total diastereoselectividad (aducto *endo*) y elevados valores de enantioselectividad.

2) El alcance estructural de esta metodología se ha extendido al empleo de  $\alpha$ -iminoésteres portadores de anillos aromáticos con sustituyentes de diferente naturaleza electrónica y estérica (**40a-h**). Los  $\alpha$ -iminoésteres con sustituyentes heteroaromáticos (**40i** y **40j**) y el  $\alpha$ -iminoéster con sustituyente alquílico **40k** también se mostraron compatibles con las condiciones de reacción. En todos los casos, los cicloaductos se obtuvieron con buenos rendimientos (64-90%), completas *endo*-selectividades (>98:2) y elevadas enantioselectividades (73-98% *ee*) (Esquema 4.41).

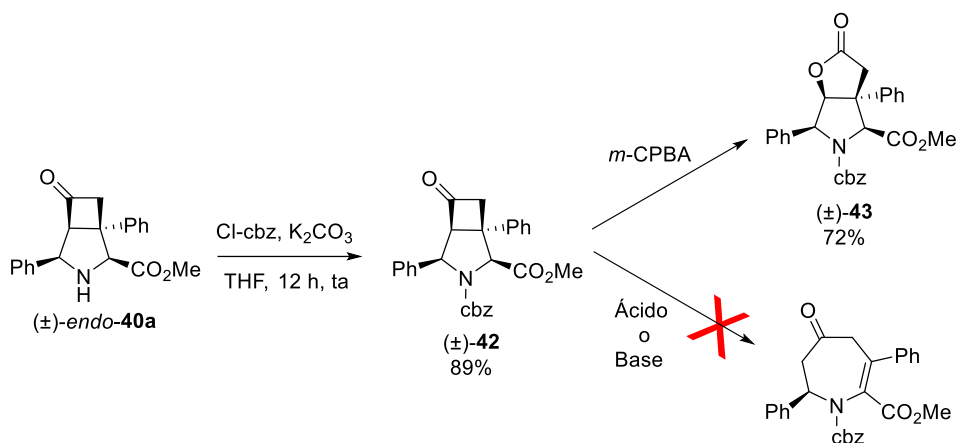




Esquema 4.41

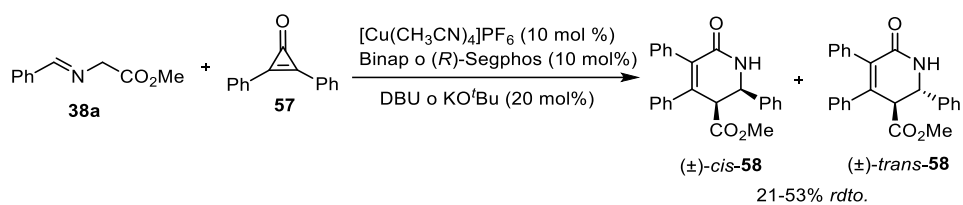
3) Tras protección del aducto modelo ( $\pm$ )-*endo*-**40a** como derivado Cbz, la posterior reacción de Baeyer-Villiger conduce a la lactona bicíclica ( $\pm$ )-**43** (Esquema 4.42). Es importante destacar que la síntesis de este tipo de lactonas no sería accesible mediante la utilización de dipolarófilos clásicos en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar.

Por el contrario, hasta el presente no se ha conseguido la apertura de la unidad bicíclica para generar anillos de siete miembros, pese a haber explorado una gran variedad de condiciones de reacción.



Esquema 4.42

4) Se ha iniciado el estudio de la reacción entre iluros de azometino y la difenilciclopropenona. En presencia de [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>]PF<sub>6</sub>, ligando (Binap o Segphos) y base (por ejemplo DBU o KO<sup>t</sup>Bu) se obtienen los aductos lactámicos de tipo [3+3] (±)-*cis*-58 y (±)-*trans*-58 con rendimiento moderado (Esquema 4.43).



Esquema 4.43

# Capítulo 5

*Parte experimental*

## A. TÉCNICAS GENERALES

### Cromatografía

#### *Cromatografía en capa fina*

El seguimiento de las reacciones se ha efectuado por cromatografía en capa fina utilizando cromatofolios de aluminio con gel de sílice (*Merck-60* 230-400 mesh) de 0.2mm de espesor.

#### *Cromatografía en columna*

Las cromatografías en columna se realizaron con gel de sílice (*Merck*, 230-400 mesh ASTM) o con alúmina (*Merck-90*, actividad I). El eluyente se indica en cada caso, así como las proporciones relativas de disolventes en volumen/volumen.

#### *Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)*

Los excesos enantioméricos (*ee*) se han determinado en un aparato Agilent 1100 empleando las columnas quirales *Daicel Chiralpak AD, AS-H, OJ-H, IA, IB, IC* ó *Chiralcel OD*. El flujo (mL/min) y el eluyente utilizado se indica en cada caso.

Las muestras para el análisis por HPLC se disuelven en metanol o isopropanol y se utilizan rápidamente para minimizar la formación de productos de descomposición.

### **Espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN)**

Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN se han realizado a temperatura ambiente en equipos *Bruker AV-300, AVII-300 y AVIII-HD-300* (300 y 75 MHz, respectivamente) o *Bruker DRX-500* (500 y 125 MHz, respectivamente) indicado para cada caso. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se dan en ppm, tomando como referencia el disolvente empleado,  $\text{CDCl}_3$  (7.26 y 77.0 ppm). Para los espectros realizados en otros disolventes como  $\text{CD}_3\text{OD}$  (3.31 y 49.0 ppm),  $\text{D}_2\text{O}$  (4.80 ppm),  $\text{DMSO}$  (2.5 ppm y 39.5 ppm) o  $\text{C}_6\text{D}_6$  (7.27 y 128.0 ppm) se indica entre paréntesis el disolvente deuterado utilizado.

Los espectros bidimensionales COSY, NOESY y correlación heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  se realizaron en un espectrómetro *Bruker AVIII-HD-300 o DRX-500*, en el servicio interdepartamental de investigación (SidI) de la Universidad Autónoma de Madrid.

Para la descripción de los espectros se han empleado las siguientes abreviaturas: m (multiplete), s (singlete), sa (singlete ancho), d (doblete), t (triplete), c (cuartete), q (quintete), sext. (sextete), sept. (septete), etc.

### **Espectrometría de masas**

Los espectros de masas (EM) y los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se han registrado en un espectrómetro *Waters GC-TOF* usando técnicas de impacto electrónico (IE) o en un espectrómetro *Waters VG Autospect* con analizador de sector magnético, por bombardeo con átomos rápidos (FAB). Los resultados se expresan en función de la relación masa/carga ( $m/e$ ) y los valores entre paréntesis corresponden a las intensidades relativas al pico base (100%). También se han empleado las técnicas de electroespray (ES) como modo de ionización en un espectrómetro *ABSciex QSTAR pulsari* con un analizador de muestra *QTOF*.

### **Punto de fusión**

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

### **Rotaciones específicas**

Los valores de rotación óptica ( $[\alpha]_D$ ) se han medido a temperatura ambiente en un polarímetro *Perkin Elmer 241C* y *Perkin Elmer 141*. En cada caso se indica el disolvente y la concentración (mg/mL) utilizados.

## **B. DISOLVENTES, REACTIVOS Y CONDICIONES DE REACCIÓN**

### **Disolventes**

Los disolventes anhidros utilizados en las reacciones bajo atmósfera de argón se secaron y almacenaron sobre tamiz molecular 3 ó 4 Å. Previamente el tamiz molecular se activó en microondas doméstico (500 W, 2 min) y se 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 utilización.

En la realización de los Capítulos 3 y 4 de la presente Tesis Doctoral se utilizó diclorometano, tolueno, acetonitrilo y tetrahidrofurano secos provenientes de un sistema de purificado PureSolv MD.

### **Reactivos**

En casi todos los casos los reactivos comerciales se utilizaron sin purificación previa.

### **Condiciones de reacción**

En general, las reacciones se han llevado a cabo en condiciones anhidras, bajo atmósfera de argón o nitrógeno. El término “*proceso estándar de aislamiento*” se refiere a la separación de la fase orgánica, extracción reiterada de la fase acuosa con el disolvente orgánico (DCM o AcOEt), el secado conjunto de las fases orgánicas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o MgSO<sub>4</sub> y la eliminación del disolvente a presión reducida en un rotavapor.

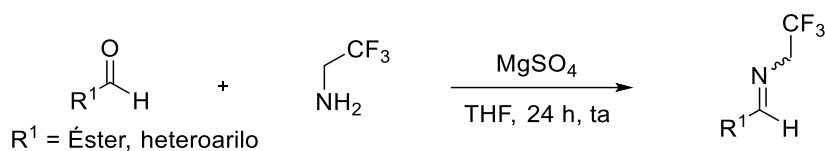
### **Preparación de los productos racémicos para la determinación por HPLC**

Las pirrolidinas racémicas se han preparado de acuerdo con los procedimientos generales de las cicloadiciones empleando diferentes ligandos racémicos como (±)-BINAP, PPh<sub>3</sub> o dppf.

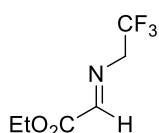
## 5.1. ILUROS DE AZOMETINO TRIFLUOROMETILADOS EN REACCIONES DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA.

### 5.1.1. Síntesis de las iminas fluoradas de partida

- Procedimiento general para la síntesis de  $\alpha$ -trifluorometilaldiminas<sup>183, 93, 42a), 94</sup>:



#### (E)-2-((2,2,2-Trifluoroetil)imino)acetato de etilo (**1r**).



Sobre una suspensión de glioxalato de etilo (67  $\mu\text{l}$ , 0.70 mmol) y  $\text{MgSO}_4$  (254.6 mg, 2.11 mmol) en THF (2.0 mL) se adiciona 2,2,2-trifluoroetilamina (110  $\mu\text{l}$ , 1.41 mmol). La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 24 h, se diluye con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0 mL) y se filtra sobre Celita<sup>®</sup>. El disolvente se elimina bajo presión reducida para dar lugar a la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1r** (106.1 mg, aceite incoloro) que se emplea inmediatamente en la etapa de cicloadición. La  $\alpha$ -trifluorometilimina **1r** se aisló con una pureza  $\leq 60\%$  debido a su labilidad.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.68 (s, 1H), 4.45-4.10 (m, 2H), 4.09-3.98 (m, 2H), 1.40-1.15 (m, 3H).

#### (E)-2,2,2-Trifluoro-N-(piridin-2-ilmetileno)etanamina (**1s**).

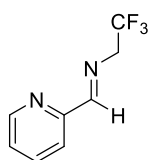
Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la 2,2,2-trifluoroetilamina (110  $\mu\text{l}$ , 1.41 mmol) con 2-piridinacarboxaldehído (67  $\mu\text{l}$ , 0.70 mmol) en presencia

183. Las aldiminas fluoradas **1r-x** son compuestos muy lábiles que no se pueden purificar mediante cromatografía con gel de sílice ya que se hidrolizan rápidamente. Después de su aislamiento, estas iminas se emplean inmediatamente en la etapa de cicloadición.

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

42. a) S. Cabrera, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16394.

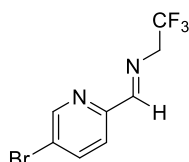
94. D. M. Cooper, R. Grigg, S. Hargreaves, P. Kennewell, J. Redpath, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7791.



de  $\text{MgSO}_4$  (254.6 mg, 2.11 mmol) en THF (2.0 mL) durante 24 h, da lugar a la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1s** (106.1 mg, 80%, aceite incoloro) que se emplea inmediatamente en la etapa de cicloadición.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.46-8.42 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.85 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.57-7.48 (m, 1H), 7.17-7.09 (m, 1H), 4.05-3.90 (m, 2H).

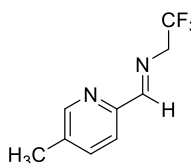
**(E)-N-((5-Bromopiridin-2-il)metileno)-2,2,2-trifluoroetanamina (1t).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la 2,2,2-trifluoroetilamina (110  $\mu\text{l}$ , 1.41 mmol) con 5-bromopiridinacarboxaldehído (131.1 mg, 0.70 mmol) en presencia de  $\text{MgSO}_4$  (254.6 mg, 2.11 mmol) en THF (2.0 mL) durante 24 h, da lugar a la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1t** (152.5 mg, 81%, aceite incoloro) que se emplea inmediatamente en la etapa de cicloadición.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.64-8.55 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.85 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.80-7.73 (m, 1H), 4.05 (q,  $J = 9.2$  Hz, 2H).

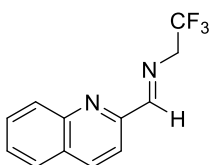
**(E)-2,2,2-Trifluoro-N-((5-metilpiridin-2-il)metileno)etanamina (1u).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la 2,2,2-trifluoroetilamina (110  $\mu\text{l}$ , 1.41 mmol) con 2-formil-5-picolinacarboxaldehído (85.4 mg, 0.70 mmol) en presencia de  $\text{MgSO}_4$  (254.6 mg, 2.11 mmol) en THF (2.0 mL) durante 24 h, da lugar a la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1u** (101.2 mg, 71%, aceite incoloro) que se emplea inmediatamente en la etapa de cicloadición.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.47-7.38 (m, 1H), 4.01 (q,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 2.23 (s, 3H).

**(E)-2,2,2-Trifluoro-N-(quinolin-2-ilmetileno)etanamina (1v).**



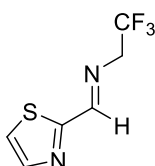
Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la 2,2,2-trifluoroetilamina (110  $\mu\text{l}$ , 1.41 mmol) con 2-quinolinacarboxaldehído (110.8 mg, 0.70 mmol) en presencia de  $\text{MgSO}_4$  (254.6 mg, 2.11 mmol) en THF (2.0 mL)



durante 24 h da lugar a la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1v** (146.1 mg, 87 %, aceite incoloro) que se emplea inmediatamente en la etapa de cicloadición.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.48 (s, 1H), 8.08-8.04 (m, 2H), 8.01 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.66-7.58 (m, 1H), 7.50-7.42 (m, 1H), 4.12 (q,  $J = 9.3$  Hz, 2H).

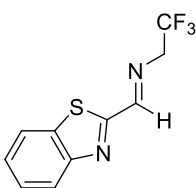
**(E)-2,2,2-Trifluoro-N-(tiazol-2-ilmetileno)etanamina (1w).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la 2,2,2-trifluoroetilamina (110  $\mu$ l, 1.41 mmol) con 1,3-tiazol-2-carboxaldehído (62  $\mu$ l, 0.70 mmol) en presencia de MgSO<sub>4</sub> (254.6 mg, 2.11 mmol) en THF (2.0 mL) durante 24 h, da lugar a la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1w** (93.1 mg, 68%, aceite incoloro) que se emplea inmediatamente en la etapa de cicloadición.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.39 (s, 1H), 7.82 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 4.03 (q,  $J = 9.2$  Hz, 2H).

**(E)-N-(Benzo[d]tiazol-2-ilmetileno)-2,2,2-trifluoroetanamina (1x).**



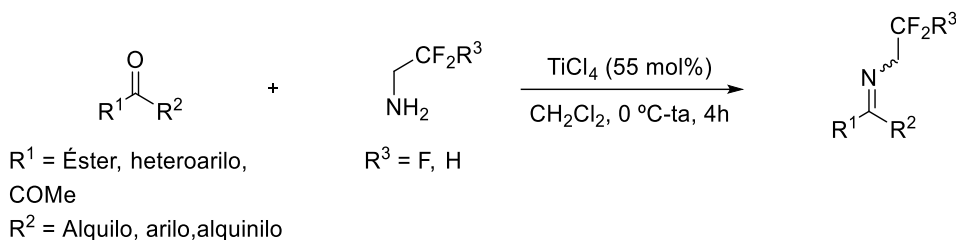
Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la 2,2,2-trifluoroetilamina (110  $\mu$ l, 1.41 mmol) con 1,3-benzotiazol-2-carboxaldehído (115.1 mg, 0.70 mmoles) en presencia de MgSO<sub>4</sub> (254.6 mg, 2.11 mmol) en THF (2.0 mL) durante 24 h, da lugar a la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1x** (107.8 mg, 38%, aceite incoloro) que se emplea inmediatamente en la etapa de cicloadición.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.53 (s, 1H), 8.21-8.11 (m, 1H), 8.06-7.98 (m, 1H), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.86-7.81 (m, 1H), 4.15 (q,  $J = 9.1$  Hz, 2H).

➤ **Procedimiento general para la síntesis de  $\alpha$ -trifluorometil y  $\alpha$ -difluorometilcetiminas<sup>95, 184</sup>:**

95. J. T. Welch, B. De Corte, N. De Kimpe, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4981.

184. La formación de las cetiminas **1a-q** tiene lugar con una selectividad (*E*) elevada en la mayoría de los casos. Después de su aislamiento, se emplean inmediatamente en la etapa de



### 2-((2,2,2-Trifluoroetil)imino)propanoato de metilo (**1a**).

Sobre una disolución de piruvato de metilo (64  $\mu\text{l}$ , 0.70 mmol) y 2,2,2-trifluoroetilamina (110  $\mu\text{l}$ , 1.41 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.0 ml) a 0  $^\circ\text{C}$  se adiciona una disolución de  $\text{TiCl}_4$  1.0 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (385  $\mu\text{l}$ , 0.38 mmol). La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación a temperature ambiente durante 4 h, se enfría a 0  $^\circ\text{C}$  y se lava con una disolución de  $\text{NaOH}$  1 N (2.0 ml). A continuación se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x5 ml). La solución orgánica resultante se seca con  $\text{MgSO}_4$  y se filtra. El disolvente se elimina bajo presión reducida para dar lugar a la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1a**, la cual se obtiene como una mezcla (85:15) de las cetiminas (*E*) y (*Z*) y se emplea inmediatamente en la etapa de cicloadición (111.0 mg, 88%, aceite incoloro).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.84-3.79 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

### 2-((2,2,2-Trifluoroetil)imino)butanoato de metilo (**1b**).

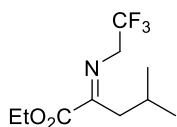
Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la 2,2,2-trifluoroetilamina (110  $\mu\text{l}$ , 1.41 mmol) con 2-oxobutanoato de metilo (41  $\mu\text{l}$ , 0.35 mmol) en presencia de una disolución de  $\text{TiCl}_4$  1.0 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (194  $\mu\text{l}$ , 0.19 mmol), empleando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como disolvente (2.0 ml) durante 4 h, da lugar a la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1b** (62.3 mg, 90%, aceite incoloro) que se emplea inmediatamente en la etapa de cicloadición.

---

cicloadición ya que son compuestos muy lábiles que no pueden purificarse mediante cromatografía con gel de sílice.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.99-3.93 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.51 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.06 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H).

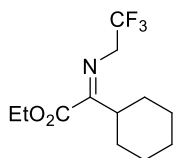
#### 4-Metil-2-((2,2,2-trifluoroetil)imino)pentanoato de etilo (1c).



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la 2,2,2-trifluoroetilamina (110 μl, 1.41 mmol) con 4-metil-2-oxopentanoato de etilo (55.7 mg, 0.35 mmol) en presencia de una disolución de TiCl<sub>4</sub> 1.0 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (194 μl, 0.19 mmol), empleando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente (2.0 ml) durante 4 h, da lugar a la α-trifluorometilimina **1c** (49.4 mg, 59%, aceite incoloro), que se emplea inmediatamente en la etapa de cicloadición.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.28-4.20 (m, 2H), 4.00-3.85 (m, 2H), 2.46-2.37 (m, 2H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

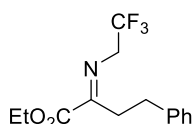
#### 2-Ciclohexil-2-((2,2,2-trifluoroetil)imino)acetato de etilo (1d).



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la 2,2,2-trifluoroetilamina (110 μl, 1.41 mmol) con 2-ciclohexil-2-oxoacetato de etilo (64.8 mg, 0.35 mmol) en presencia de una disolución de TiCl<sub>4</sub> 1.0 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (194 μl, 0.19 mmol), empleando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente (2.0 ml) durante 4 h, da lugar a la α-trifluorometilimina **1d** (73.4 mg, 79%, aceite incoloro) que se emplea inmediatamente en la etapa de cicloadición.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.35 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.97 (q, *J* = 9.5 Hz, 2H), 2.67-2.53 (m, 1H), 1.98-1.58 (m, 5H), 1.47-1.14 (m, 8H).

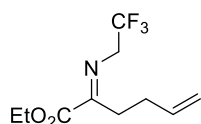
#### 4-Fenil-2-((2,2,2-trifluoroetil)imino)butanoato de etilo (1e).



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la 2,2,2-trifluoroetilamina (110  $\mu$ l, 1.41 mmol) con 2-oxo-4-fenilbutirato de etilo (69  $\mu$ l, 0.35 mmol) en presencia de una disolución de  $\text{TiCl}_4$  1.0 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (194  $\mu$ l, 0.19 mmol), empleando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como disolvente (2.0 ml) durante 4 h, da lugar a la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1e** (80.9 mg, 80%, aceite incoloro) que se emplea inmediatamente en la etapa de cicloadición.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.47-7.11 (m, 10H), 4.43-4.27 (m, 4H), 4.21-4.14 (m, 2H), 3.76-3.61 (m, 1H), 3.21 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.05-2.87 (m, 8H), 1.47-1.33 (m, 6H).

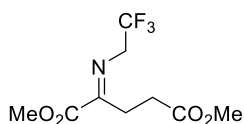
### 2-((2,2,2-Trifluoroetil)imino)hex-5-enoato de etilo (**1f**).



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la 2,2,2-trifluoroetilamina (110  $\mu$ l, 1.41 mmol) con 2-oxohex-5-enoato de etilo (55.0 mg, 0.35 mmol) en presencia de una disolución de  $\text{TiCl}_4$  1.0 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (194  $\mu$ l, 0.19 mmol), empleando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como disolvente (2.0 ml) durante 4 h, da lugar a la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1f** (61.3 mg, 73%, aceite incoloro) que se emplea inmediatamente en la etapa de cicloadición.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.88-5.58 (m, 1H), 5.09-4.87 (m, 2H), 4.34-4.19 (m, 2H), 4.01-3.81 (m, 2H), 2.71-2.50 (m, 2H), 2.21 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.35-1.11 (m, 3H).

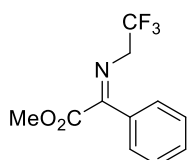
### 2-((2,2,2-Trifluoroetil)imino)pentanodioato de dimetilo (**1g**).



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la 2,2,2-trifluoroetilamina (110  $\mu$ l, 1.41 mmol) con 2-oxopentanodioato de dimetilo (53  $\mu$ l, 0.35 mmol) en presencia de una disolución de  $\text{TiCl}_4$  1.0 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (194  $\mu$ l, 0.19 mmol), empleando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como disolvente (2.0 ml) durante 4 h, da lugar a la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1g** (79.2 mg, 88%, aceite incoloro) que se emplea inmediatamente en la etapa de cicloadición.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.17-4.02 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.89-2.83 (m, 2H), 2.62-2.51 (m, 2H).

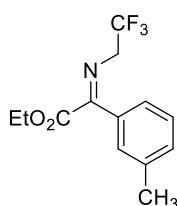
**2-Fenil-2-((2,2,2-trifluoroetil)imino)acetato de metilo (1h).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la 2,2,2-trifluoroetilamina (80 μl, 1.01 mmol) con metilbenzoilformiato (47 μl, 0.33 mmol) en presencia de una disolución de TiCl<sub>4</sub> 1.0 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (181 μl, 0.18 mmol), empleando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente (2.0 ml) durante 4 h, da lugar a la α-trifluorometilimina **1h** (64.0 mg, 79%, aceite incoloro) que se emplea inmediatamente en la etapa de cicloadición.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.70-7.64 (m, 2H), 7.47-7.30 (m, 3H), 3.98 (q, *J* = 9.3 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H).

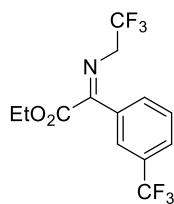
**2-(*m*-Tolil)-2-((2,2,2-trifluoroetil)imino)acetato de etilo (1i).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la 2,2,2-trifluoroetilamina (80 μl, 1.01 mmol) con 3-metilbenzoilformiato de etilo (60 μl, 0.33 mmol) en presencia de una disolución de TiCl<sub>4</sub> 1.0 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (181 μl, 0.18 mmol), empleando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente (2.0 ml) durante 4 h, da lugar a la α-trifluorometilimina **1i** (66.4 mg, 74%, aceite incoloro) que se emplea inmediatamente en la etapa de cicloadición.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.52 (s, 1H), 7.48-7.40 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 4.38 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.98 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

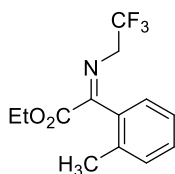
**2-((2,2,2-Trifluoroetil)imino)-2-(3-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (1j).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la 2,2,2-trifluoroetilamina (80  $\mu$ l, 1.01 mmol) con 2-oxo-2-(3-(trifluorometil) fenil) acetato de etilo (81.2 mg, 0.33 mmol) en presencia de una disolución de  $\text{TiCl}_4$  1.0 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (181  $\mu$ l, 0.18 mmol), empleando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como disolvente (2.0 ml) durante 4 h, da lugar a la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1j** (55.1 mg, 52%, aceite incoloro) que se emplea inmediatamente en la etapa de cicloadición.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.94 (s, 1H), 7.86 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.48 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.44-4.36 (m, 2H), 4.03 (q,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 1.34 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

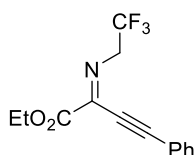
#### 2-(*o*-Tolil)-2-((2,2,2-trifluoroetil)imino)acetato de etilo (**1k**).



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la 2,2,2-trifluoroetilamina (80  $\mu$ l, 1.01 mmol) con 2-metilbenzoilformiato de etilo (66.0 mg, 0.33 mmol) en presencia de una disolución de  $\text{TiCl}_4$  1.0 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (181  $\mu$ l, 0.18 mmol), empleando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como disolvente (2.0 ml) durante 4 h, da lugar a la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1k** (33.8 mg, 38%, aceite incoloro) que se emplea inmediatamente en la etapa de cicloadición.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.73-7.68 (m, 1H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 4.53 (q, 7.1 Hz, 2H), 4.16 (q, 9.3 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.48 (t, 7.1 Hz, 3H).

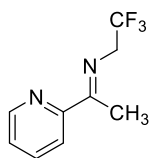
#### 4-Fenil-2-((2,2,2-trifluoroetil)imino)but-3-inoato de etilo (**1l**).



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la 2,2,2-trifluoroetilamina (110  $\mu$ l, 1.41 mmol) con 2-oxo-4-fenilbut-3-inoato de etilo (71.2 mg, 0.35 mmol) en presencia de una disolución de  $\text{TiCl}_4$  1.0 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (194  $\mu$ l, 0.19 mmol), empleando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como disolvente (2.0 ml) durante 4 h, da lugar a la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1l** (87.7 mg, 88%, aceite incoloro) que se emplea inmediatamente en la etapa de cicloadición.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.58-7.46 (m, 2H), 7.42-7.31 (m, 3H) 4.34 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.23 (q,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 1.33 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

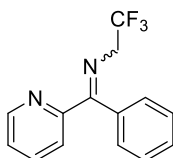
### 2,2,2-Trifluoro-*N*-(1-(piridin-2-il)etilidene)etanamina (1m).



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la 2,2,2-trifluoroetilamina (110  $\mu\text{l}$ , 1.41 mmol) con 2-acetilpiridina (53  $\mu\text{l}$ , 0.47 mmol) en presencia de una disolución de  $\text{TiCl}_4$  1.0 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (258  $\mu\text{l}$ , 0.26 mmol), empleando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como disolvente (2.0 ml) durante 22 h, da lugar a la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1m** (85.5 mg, 90%, aceite incoloro) que se emplea inmediatamente en la etapa de cicloadición.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.53-8.44 (m, 1H), 8.08 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.67-7.59 (m, 1H), 7.26-7.15 (m, 1H), 3.91 (q,  $J = 9.6$  Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).

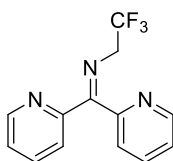
### 2,2,2-Trifluoro-*N*-(fenil(piridin-2-il)metileno)etanamina (1n).



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la 2,2,2-trifluoroetilamina (110  $\mu\text{l}$ , 1.41 mmol) con 2-benzoilpiridina (86.1 mg, 0.47 mmol) en presencia de una disolución de  $\text{TiCl}_4$  1.0 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (258  $\mu\text{l}$ , 0.26 mmol), empleando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como disolvente (2.0 ml) durante 22 h, da lugar a la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1n** como una mezcla (1:1) de las cetiminas (*Z*) y (*E*) (105.6 mg, 85%, aceite incoloro) que se emplea inmediatamente en la etapa de cicloadición.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.74-8.67 (m, 1H), 8.52-8.45 (m, 1H), 8.12 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.80-7.65 (m, 2H), 7.55 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.46-7.05 (m, 11H), 3.88 (q,  $J = 9.5$  Hz, 4H).

### *N*-(Di(piridin-2-il)metileno)-2,2,2-trifluoroetanamina (1ñ).

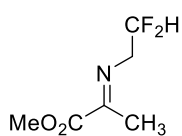


Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la 2,2,2-trifluoroetilamina (110  $\mu\text{l}$ , 1.41 mmol) con di-2-piridilcetona (86.6 mg, 0.47 mmol) en presencia de una disolución de  $\text{TiCl}_4$  1.0 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (258  $\mu\text{l}$ , 0.26 mmol), empleando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como disolvente (2.0 ml) durante 22 h, da lugar a la  $\alpha$ -

trifluorometilimina **1ñ** (99.8 mg, 80%, aceite incoloro) que se emplea inmediatamente en la etapa de cicloadición.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.67-8.62 (m, 1H), 8.51-8.35 (m, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78-7.65 (m, 2H), 7.30-7.15 (m, 3H), 3.97 (q, *J* = 9.6 Hz, 2H).

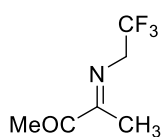
### 2-((2,2-Difluoroetil)imino)propanoato de metilo (**1o**).



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la 2,2-difluoroetilamina (52 μl, 0.74 mmol) con piruvato de metilo (33 μl, 0.37 mmol) en presencia de una disolución de TiCl<sub>4</sub> 1.0 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (203 μl, 0.20 mmol), empleando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente (2.0 ml) durante 4 h, da lugar a la α-difluorometilimina **1o** (55.0 mg, 90%, aceite incoloro) que se emplea inmediatamente en la etapa de cicloadición.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.14 (tt, *J* = 55.9, 4.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75-3.65 (m, 2H), 2.09 (s, 3H).

### 3-((2,2,2-Trifluoroetil)imino)butan-2-ona (**1p**).

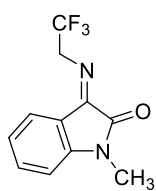


Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la 2,2,2-trifluoroetilamina (110 μl, 1.41 mmol) con 2,3-butanodiona (510 μl, 5.64 mmol) en presencia de una disolución de TiCl<sub>4</sub> 1.0 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (775 μl, 0.77 mmol), empleando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente (2.0 ml) durante 4 h, da lugar a la α-trifluorometilimina **1p** (231.0 mg, 98%, aceite incoloro) que se emplea inmediatamente en la etapa de cicloadición.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.73 (q, *J* = 9.4 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.76 (s, 3H).

### 1-Metil-3-((2,2,2-trifluoroetil)imino)indolin-2-ona (**1q**).

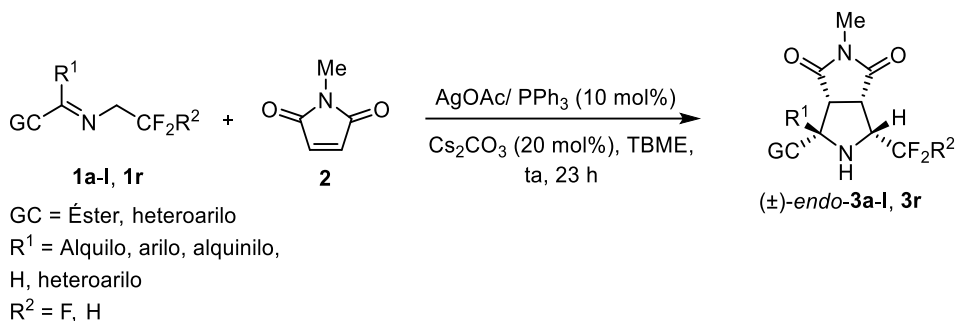




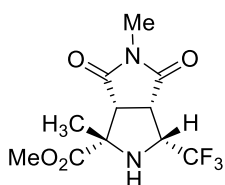
Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la 2,2,2-trifluoroetilamina (110  $\mu$ l, 1.41 mmol) con 1-metilisatina (113.6 mg, 0.70 mmol) en presencia de una disolución de  $\text{TiCl}_4$  1.0 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (388  $\mu$ l, 0.39 mmol), empleando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como disolvente (2.0 ml) durante 4 h, da lugar a la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1q** (153.6 mg, 90%, aceite incoloro) que se emplea inmediatamente en la etapa de cicloadición.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.64 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.40 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.05 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.77 (q,  $J = 9.8$  Hz, 2H), 3.16 (s, 3H).

### 5.1.2. Procedimiento general para la cicloadición 1,3-dipolar entre $\alpha$ -trifluorometiliminas y *N*-metilmaleimida.



### (1S\*,3R\*,3aS\*,6aR\*)-1,5-Dimetil-4,6-dioxo-3-(trifluorometil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-1-carboxilato de metilo ((±)-endo-3a).



Sobre una disolución de  $\text{AgOAc}$  (1.8 mg, 0.011 mmol),  $\text{PPh}_3$  (2.9 mg, 0.011 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (7.1 mg, 0.022 mmol) y de la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1a** (29.3 mg, 0.16 mmol) en TBME (1.4 ml), bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente, se adiciona una disolución de *N*-metilmaleimida (**2**) (12.2 mg, 0.11 mmol) en TBME (0.6 ml). La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 23 h, se diluye con 5.0 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se filtra sobre Celita<sup>®</sup>. El disolvente se elimina bajo presión reducida y el residuo

obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 3:1) para dar lugar al cicloaducto ( $\pm$ )-*endo*-**3a** (29.2 mg, 90%, sólido blanco).

**P.f.:** 136-138 °C.

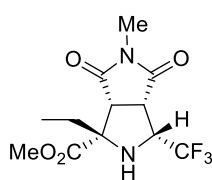
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  4.20-3.98 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.57 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 3.32 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.65 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 1.54 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  174.3, 172.9, 171.5, 124.1 (q,  $J = 279.5$  Hz), 67.1, 60.5 (q,  $J = 31.7$  Hz), 55.5, 52.9, 45.1, 25.4, 23.6.

**<sup>19</sup>F-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -70.48.

**EM** (FAB): 294.0 ([M+H], 100). **EMAR** (FAB): Calculada para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 294.0827; encontrada, 295.0907.

**(1S\*,3R\*,3aS\*,6aR\*)-1-Etil-5-metil-4,6-dioxo-3-(trifluorometil) octahidropirrol[3,4-c]pirrol-1-carboxilato de metilo (( $\pm$ )-*endo*-**3b**).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1b** (31.5 mg, 0.16 mmol) con *N*-metilmaleimida (**2**) (12.2 mg, 0.11 mmol) en presencia de AgOAc (1.8 mg, 0.011 mmol), PPh<sub>3</sub> (2.9 mg, 0.011 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.1 mg, 0.022 mmol) en TBME (2.0 mL) durante 23 h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 3:1), al cicloaducto ( $\pm$ )-*endo*-**3b** (29.8 mg, 88%, sólido blanco).

**P.f.:** 115-117 °C.

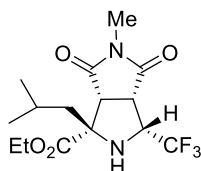
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  4.03-3.89 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.51 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 3.31 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.73 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 2.14 (dq,  $J = 14.6$ , 7.4 Hz, 1H), 1.61 (dq,  $J = 14.4$ , 7.3 Hz, 1H), 0.92 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  174.3, 173.0, 170.7, 124.0 (q,  $J = 279.6$  Hz), 71.1, 60.1 (q,  $J = 31.8$  Hz), 55.3, 52.8, 45.1, 28.3, 25.5, 8.0.

**<sup>19</sup>F-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -70.55.

**EM** (FAB): 308.0 ([M+H], 100). **EMAR** (FAB): Calculada para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 308.0984; encontrada, 309.1062.

**(1S\*,3R\*,3aS\*,6aR\*)-1-Isobutil-5-metil-4,6-dioxo-3-(trifluorometil) octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-1-carboxilato de etilo ((±)-endo-3c).**



Seguendo el procedimiento general, la reacción de la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1c** (38.3 mg, 0.16 mmol) con *N*-metilmaleimida (**2**) (12.2 mg, 0.11 mmol) en presencia de AgOAc (1.8 mg, 0.011 mmol), PPh<sub>3</sub> (2.9 mg, 0.011 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.1 mg, 0.022 mmol) en TBME (2.0 mL) durante 23 h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 3:1), al cicloaducto ((±)-endo-**3c**) (27.4 mg, 71%, sólido blanco).

**P.f.:** 104-106 °C.

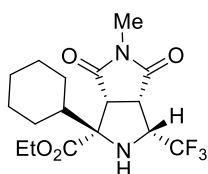
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  4.31-4.11 (m, 2H), 3.88-3.71 (m, 1H), 3.38 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.67 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 1.98 (dd, *J* = 14.4, 7.2 Hz 1H), 1.68-1.51 (m, 1H), 1.38 (dd, *J* = 14.4, 5.4 Hz, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.78 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  174.0, 172.9, 170.8, 124.0 (q, *J* = 279.5 Hz), 70.4, 62.1, 60.7 (q, *J* = 31.7 Hz), 56.4, 45.6, 43.1, 25.3, 24.8, 23.9, 22.5, 13.9.

**<sup>19</sup>F-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -70.25.

**EM** (ESI+): 350.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 350.1453; encontrada, 351.1533.

**(1S\*,3R\*,3aS\*,6aR\*)-1-Ciclohexil-5-metil-4,6-dioxo-3-(trifluorometil) octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-1-carboxilato de etilo ((±)-endo-3d).**



Seguendo el procedimiento general, la reacción de la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1d** (42.4 mg, 0.16 mmol) con *N*-metilmaleimida (**2**) (12.2 mg, 0.11 mmol) en presencia de AgOAc (1.8 mg, 0.011 mmol), PPh<sub>3</sub> (2.9 mg, 0.011 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.1 mg, 0.022 mmol) en TBME (2.0 mL) durante 23 h

da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 3:1), al cicloadducto ( $\pm$ )-*endo*-**3d** (24.8 mg, 60%, sólido blanco).

**P.f.:** 142-144 °C.

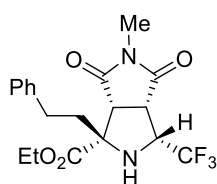
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  4.27-4.08 (m, 2H), 4.07-3.95 (m, 1H), 3.51-3.32 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.78 (s, 1H), 1.80-1.60 (m, 6H), 1.33-0.91 (m, 8H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  174.7, 172.9, 170.9, 126.1, 122.4, 74.1, 61.9, 61.2 (q,  $J = 31.2$  Hz), 52.2, 45.2, 28.2, 27.6, 26.7, 26.4, 26.1, 25.4, 14.0.

**<sup>19</sup>F-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -69.08.

**EM** (ESI+): 376.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 376.1610; encontrada, 377.1677.

**(1S\*,3R\*,3aS\*,6aR\*)-5-Metil-4,6-dioxo-1-fenetil-3-(trifluorometil) octahidropirrol[3,4-c]pirrol-1-carboxilato de etilo (( $\pm$ )-*endo*-**3e**).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1e** (46.0 mg, 0.16 mmol) con *N*-metilmaleimida (**2**) (12.2 mg, 0.11 mmol) en presencia de AgOAc (1.8 mg, 0.011 mmol), PPh<sub>3</sub> (2.9 mg, 0.011 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.1 mg, 0.022 mmol) en TBME (2.0 mL) durante 23 h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 3:1), al cicloadducto ( $\pm$ )-*endo*-**3e** (35.5 mg, 81%, aceite incoloro).

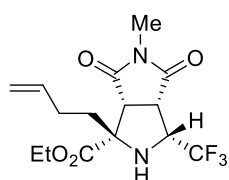
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.27-7.04 (m, 5H), 4.28-4.18 (m, 2H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.37 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 3.17 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.66 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 2.60-2.41 (m, 2H), 2.40-2.25 (m, 1H), 1.80-1.66 (m, 1H), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  174.0, 172.9, 170.1, 140.5, 128.7, 128.3, 126.4, 127.3-120.6 (m), 70.8, 62.3, 60.5 (q,  $J = 31.7$  Hz), 55.8, 45.6, 37.1, 30.3, 25.4, 14.1.

**<sup>19</sup>F-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -70.29.

**EM** (ESI+): 398.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 398.1453; encontrada, 399.1522.

**(1S\*,3R\*,3aS\*,6aR\*)-1-(But-3-en-1-il)-5-metil-4,6-dioxo-3-(trifluorometil) octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-1-carboxilato de etilo ((±)-endo-3f).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1f** (37.9 mg, 0.16 mmol) con *N*-metilmaleimida (**2**) (12.2 mg, 0.11 mmol) en presencia de AgOAc (1.8 mg, 0.011 mmol), PPh<sub>3</sub> (2.9 mg, 0.011 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.1 mg, 0.022 mmol) en TBME (2.0 mL) durante 23 h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 3:1), al cicloadducto ((±)-endo-**3f**) (28.7 mg, 75%, sólido blanco).

**P.f.:** 130-132 °C.

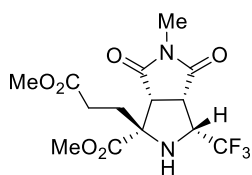
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.79-5.62 (m, 1H), 5.06-4.86 (m, 2H), 4.30-4.17 (m, 2H), 3.93-3.76 (m, 1H), 3.39 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.68 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.17-1.82 (m, 3H), 1.61-1.45 (m, 1 H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  174.0, 172.9, 170.1, 136.7, 125.0, 115.8, 70.6, 62.2, 60.4 (q, *J* = 31.8 Hz), 55.6, 45.4, 34.4, 28.1, 25.4, 14.0.

**<sup>19</sup>F-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -70.34.

**EM** (ESI+): 348.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 348.1297; encontrada, 349.1381.

**(1S\*,3R\*,3aS\*,6aR\*)-1-(3-Metoxi-3-oxopropil)-5-metil-4,6-dioxo-3-(trifluorometil)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-1-carboxilato de metilo ((±)-endo-3g).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1g** (40.8 mg, 0.16 mmol) con *N*-metilmaleimida (**2**) (12.2 mg, 0.11 mmol) en presencia de AgOAc (1.8 mg, 0.011 mmol), PPh<sub>3</sub> (2.9 mg, 0.011 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.1 mg, 0.022 mmol) en TBME (2.0 mL) durante 23 h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 3:1), al cicloaducto ( $\pm$ )-*endo*-**3g** (32.2 mg, 80%, sólido blanco).

**P.f.:** 124-126 °C.

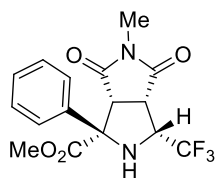
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  4.09-3.84 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.45 (t,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 3.21 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.78 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 2.38-2.25 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 2H), 2.04-1.89 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  174.1, 173.4, 172.7, 170.4, 71.4, 61.3-60.4 (m), 56.4, 53.4, 51.9, 46.4, 30.2, 29.4, 25.5.

**<sup>19</sup>F-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -69.96.

**EM** (ESI+): 366.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>, 366.1039; encontrada, 367.1110.

**(1S\*,3R\*,3aS\*,6aR\*)-5-Metil-4,6-dioxo-1-fenil-3-(trifluorometil) octahidropirrol[3,4-c]pirrol-1-carboxilato de metilo (( $\pm$ )-*endo*-**3h**).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1h** (41.5 mg, 0.16 mmol) con *N*-metilmaleimida (**2**) (12.2 mg, 0.11 mmol) en presencia de AgOAc (1.8 mg, 0.011 mmol), PPh<sub>3</sub> (2.9 mg, 0.011 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.1 mg, 0.022 mmol) en TBME (2.0 mL) durante 23 h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 3:1), al cicloaducto ( $\pm$ )-*endo*-**3h** (33.4 mg, 82%, sólido blanco).

**P.f.:** 164-166 °C.

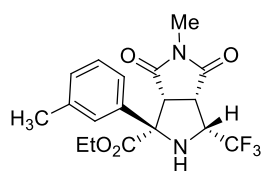
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.48-7.43 (m, 2H), 7.40-7.26 (m, 3H), 3.97 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.64-3.49 (m, 1H), 3.28 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.10 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.5, 172.9, 169.9, 137.2, 133.4-122.1 (m), 129.1, 128.8, 126.1, 72.4, 60.8-59.5 (m), 54.1, 53.1, 45.4, 25.5.

**<sup>19</sup>F-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -70.31.

**EM** (ESI+): 356.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 356.0984; encontrada, 357.1065.

**(1*R*\*,3*R*\*,3*aS*\*,6*aR*\*)-5-Metil-4,6-dioxo-1-(*m*-tolil)-3-(trifluorometil) octahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de etilo ((±)-*endo*-3i).**



Seguendo el procedimiento general, la reacción de la α-trifluorometilimina **1i** (43.7 mg, 0.16 mmol) con *N*-metilmaleimida (**2**) (12.2 mg, 0.11 mmol) en presencia de AgOAc (1.8 mg, 0.011 mmol), PPh<sub>3</sub> (2.9 mg, 0.011 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.1 mg, 0.022 mmol) en TBME (2.0 mL) durante

23 h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 3:1), al cicloaducto (±)-*endo*-3i (33.8 mg, 80%, sólido blanco).

**P.f.:** 110-112 °C.

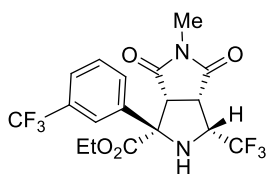
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.27-7.16 (m, 3H), 7.10-7.04 (m, 1H), 4.26-4.02 (m, 2H), 3.96 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.65-3.49 (m, 1H), 3.28 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.5, 173.1, 169.5, 139.0, 137.5, 129.5, 128.9, 126.6, 123.1, 72.3, 62.4, 60.2-59.8 (m), 53.8, 45.3, 25.5, 21.6, 13.8.

**<sup>19</sup>F-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -70.36.

**EM** (ESI+): 384.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 384.1297; encontrada, 385.1366.

**(1R\*,3R\*,3aS\*,6aR\*)-5-Metil-4,6-dioxo-3-(trifluorometil)-1-(3-(trifluorometil)fenil)octahidropirroló[3,4-c]pirrol-1-carboxilato de etilo ((±)-endo-3j).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1j** (52.3 mg, 0.16 mmol) con *N*-metilmaleimida (**2**) (12.2 mg, 0.11 mmol) en presencia de AgOAc (1.8 mg, 0.011 mmol), PPh<sub>3</sub> (2.9 mg, 0.011 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.1 mg, 0.022 mmol) en TBME (2.0 mL) durante 23 h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 3:1), al cicloaducto ((±)-endo-**3j**) (35.2 mg, 73%, sólido blanco).

**P.f.:** 118-120 °C.

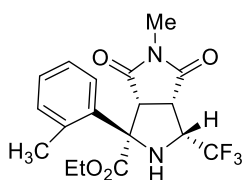
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.80 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 4.27-4.02 (m, 2H), 3.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.69-3.51 (m, 1H), 3.36-3.23 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  173.9, 172.5, 168.7, 138.7, 130.0, 129.5, 125.7, 123.7, 73.0, 63.1, 60.9 (q, *J* = 31.8 Hz), 55.7, 46.1, 25.6, 13.7.

**<sup>19</sup>F-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -62.68, -69.98.

**EM** (ESI+): 438.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 438.1014; encontrada, 439.1078.

**(1R\*,3R\*,3aS\*,6aR\*)-5-Metil-4,6-dioxo-1-(*o*-tolil)-3-(trifluorometil)octahidropirroló[3,4-c]pirrol-1-carboxilato de etilo ((±)-endo-3k).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1k** (43.7 mg, 0.16 mmol) con *N*-metilmaleimida (**2**) (12.2 mg, 0.11 mmol) en presencia de AgOAc (1.8 mg, 0.011 mmol), PPh<sub>3</sub> (2.9 mg, 0.011 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.1 mg, 0.022 mmol) en TBME (2.0 mL) durante 23

h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 3:1), al cicloaducto ((±)-endo-**3k**) (26.2 mg, 62%, sólido blanco).



**P.f.:** 111-113 °C.

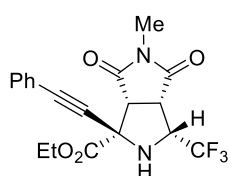
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.27-7.22 (m, 3H), 7.16-7.08 (m, 1H), 4.30-4.03 (m, 2H), 3.98 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.67-3.48 (m, 1H), 3.30 (t, *J* = 7.8 Hz 1H), 3.07, (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.4, 173.0, 169.4, 138.9, 137.4, 129.5, 128.9, 126.6, 123.1, 72.3, 62.4, 60.5 (m), 53.8, 45.3, 25.5, 21.6, 13.7.

**<sup>19</sup>F-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -70.35.

**EM** (ESI+): 384.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 384.1297; encontrada, 385.1355.

**(1R\*,3R\*,3aS\*,6aR\*)-5-Metil-4,6-dioxo-1-(feniletinil)-3-(trifluorometil)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-1-carboxilato de etilo ((±)-endo-3I).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la α-trifluorometilimina **1I** (53.8 mg, 0.16 mmol) con *N*-metilmaleimida (**2**) (12.2 mg, 0.11 mmol) en presencia de AgOAc (1.8 mg, 0.011 mmol), PPh<sub>3</sub> (2.9 mg, 0.011 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.1 mg, 0.022 mmol) en TBME (2.0 mL) durante 23 h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 3:1), al cicloadducto (±)-endo-**3I** (30.8 mg, 71%, sólido blanco).

**P.f.:** 124-126 °C.

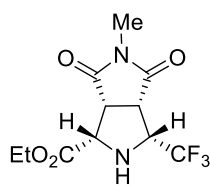
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-7.34 (m, 2H), 7.33-7.24 (m, 3H), 4.42-4.30 (m, 2H), 4.28-4.19 (m, 1H), 3.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.53 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.70 (s, 1H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172.75, 172.72, 166.4, 131.9, 129.4, 128.5, 125.0 (m), 121.0, 86.4, 84.9, 63.6, 62.9, 59.9 (q, *J* = 32.4 Hz), 54.5, 43.3, 25.5, 14.0.

**<sup>19</sup>F-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -70.68.

**EM** (ESI+): 394.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 394.1140; encontrada, 395.1197.

**(1S\*,3R\*,3aS\*,6aR\*)-5-Metil-4,6-dioxo-3-(trifluorometil) octahidropirrol[3,4-c]pirrol-1-carboxilato de etilo ((±)-endo-3r).**



Seguendo el procedimiento general, la reacción de la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1r** (29.3 mg, 0.16 mmol) con *N*-metilmaleimida (**2**) (12.2 mg, 0.11 mmol) en presencia de AgOAc (1.8 mg, 0.011 mmol), PPh<sub>3</sub> (2.9 mg, 0.011 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.1 mg, 0.022 mmol) en TBME (2.0 mL) durante 23 h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 3:1), al cicloadducto (±)-endo-**3r** (24.3 mg, 75%, sólido blanco).

**P.f.:** 120-122 °C.

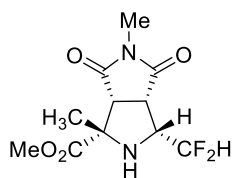
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  4.27-4.17 (m, 2H), 3.87 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.82-3.71 (m, 1H), 3.52 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.36 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.46 (s, 1H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  174.3, 173.0, 168.4, 125.4-121.8 (m), 61.9, 61.5 (m), 61.2, 48.2, 44.6, 25.4, 14.0.

**<sup>19</sup>F-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -70.59.

**EM** (ESI+): 294.0 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 294.0827; encontrada, 295.0904.

**(1S\*,3R\*,3aS\*,6aR\*)-3-(Difluorometil)-1,5-dimetil-4,6-dioxooctahidropirrol[3,4-c]pirrol-1-carboxilato de metilo ((±)-endo-4o).**



Seguendo el procedimiento general, la reacción de la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1o** (26.4 mg, 0.16 mmol) con *N*-metilmaleimida (**2**) (12.2 mg, 0.11 mmol) en presencia de AgOAc (1.8 mg, 0.011 mmol), PPh<sub>3</sub> (2.9 mg, 0.011 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.1 mg, 0.022 mmol) en TBME (2.0 mL) durante 23 h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 3:1), al cicloadducto (±)-endo-**4o** (27.3 mg, 90%, sólido blanco).

**P.f.:** 120-122 °C.

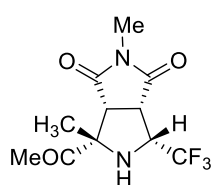
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.05 (ddd, *J* = 55.3, 53.6, 4.4 Hz, 1H), 3.76-3.65 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.37 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.47 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.8, 174.3, 171.7, 117.9-110.1 (m), 67.8, 60.2 (dd, *J* = 26.5, 22.0 Hz), 55.5, 52.9, 45.9, 25.3, 23.9.

<sup>19</sup>F-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -120.9 (d, *J* = 291.9 Hz), -125.8 (d, *J* = 291.8 Hz).

EM (ESI+): 276.1 ([M+H], 100). EMAR (ESI): Calculada para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 276.0922; encontrada, 277.1003.

**(3aR\*,4S\*,6R\*,6aS\*)-4-Acetil-2,4-dimetil-6-(trifluorometil)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona ((±)-endo-5p).**



Seguendo el procedimiento general, la reacción de la α-trifluorometilimina **1p** (26.7 mg, 0.16 mmol) con *N*-metilmaleimida (**2**) (12.2 mg, 0.11 mmol) en presencia de AgOAc (1.8 mg, 0.011 mmol), PPh<sub>3</sub> (2.9 mg, 0.011 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.1 mg, 0.022 mmol) en TBME (2.0 mL) durante 23 h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 3:1), al cicloaducto ((±)-endo-5p (27.5 mg, 90%, sólido blanco).

P.f.: 132-134 °C.

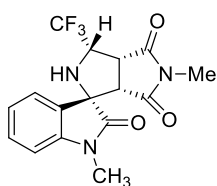
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.07-3.90 (m, 1H), 3.46 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 206.1, 174.3, 172.9, 126.0-122.3 (m), 71.6, 60.3 (q, *J* = 31.6 Hz), 55.5, 45.3, 27.3, 25.4, 23.2.

<sup>19</sup>F-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -75.85.

EM (ESI+): 278.0 ([M+H], 100). EMAR (ESI): Calculada para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 278.0878; encontrada, 279.0959.

**(1S\*,3S\*,3aR\*,6aS\*)-1,5'-Dimetil-3'-(trifluorometil)-3',3a'-dihidro-2'H-espiro[indolina-3,1'-pirrolo[3,4-c]pirrol]-2,4',6'(5'H,6a'H)-triona ((±)-endo-6q).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1q** (38.7 mg, 0.16 mmol) con *N*-metilmaleimida (**2**) (12.2 mg, 0.11 mmol) en presencia de AgOAc (1.8 mg, 0.011 mmol), ( $\pm$ )-BINAP (6.8 mg, 0.011 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.1 mg, 0.022 mmol) en TBME (2.0 mL) durante 23 h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 1:1), al cicloaducto ( $\pm$ )-*endo*-**6q** (33.8 mg, 87%, sólido blanco).

**P.f.:** 266-268 °C.

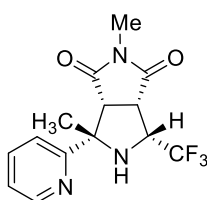
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.25 (t, *J* = 7.7, Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.47-4.37 (m, 1H), 3.85 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 9.3, 4.1 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  175.5, 174.9, 172.7, 143.4, 130.6, 128.4, 122.9, 122.2, 109.2, 69.5, 61.5 (q, *J* = 32.4 Hz), 53.7, 47.9, 26.8, 24.9.

**<sup>19</sup>F-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -76.73.

**EM** (ESI<sup>+</sup>): 353.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 353.0987; encontrada, 354.1057.

**(3aR\***, **4S\***, **6R\***, **6aS\*)-2,4-Dimetil-4-(piridin-2-il)-6-(trifluorometil)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona (( $\pm$ )-*endo*-**7m**).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1m** (32.3 mg, 0.16 mmol) con *N*-metilmaleimida (**2**) (12.2 mg, 0.11 mmol) en presencia de AgOAc (1.8 mg, 0.011 mmol), PPh<sub>3</sub> (2.9 mg, 0.011 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.1 mg, 0.022 mmol) en TBME (2.0 mL) durante 23 h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 1:1), al cicloaducto ( $\pm$ )-*endo*-**7m** (30.4 mg, 88%, sólido blanco).

**P.f.:** 123-125 °C.

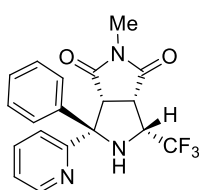
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.49-8.44 (m, 1H), 7.78-7.49 (m, 3H), 4.30-4.15 (m, 1H), 3.61 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.79 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.2, 173.3, 159.3, 148.3, 136.7, 132.1, 128.5, 128.4, 67.9, 60.8 (q, *J* = 31.5 Hz), 56.9, 46.5, 26.3, 25.0.

<sup>19</sup>F-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -69.83.

EM (ESI+): 313.1 ([M+H], 100). EMAR (ESI): Calculada para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 313.1038; encontrada, 314.1107.

**(3aR\*, 4R\*, 6R\*, 6aS\*)-2-Metil-4-fenil-4-(piridin-2-il)-6-(trifluorometil) tetrahidropirrollo[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona ((±)-endo-7n).**



Seguendo el procedimiento general, la reacción de la α-trifluorometilimina **1n** (42.3 mg, 0.16 mmol) con *N*-metilmaleimida (**2**) (12.2 mg, 0.11 mmol) en presencia de AgOAc (1.8 mg, 0.011 mmol), PPh<sub>3</sub> (2.9 mg, 0.011 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.1 mg, 0.022 mmol) en TBME (2.0 mL) durante 23 h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 1:1), al cicloaducto ((±)-endo-**7n**) (35.1 mg, 85%, sólido blanco).

P.f.: 132-134 °C.

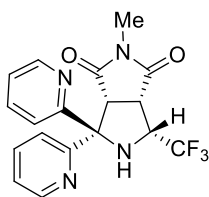
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.42-8.38 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.3, 6.5 Hz, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.12-7.05 (m, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.29-4.20 (m, 1H), 4.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.72-3.61 (m, 1H), 3.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.82 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.7, 173.5, 158.4, 148.2, 141.4, 136.5, 129.1, 128.3, 127.4, 126.2 (m), 122.9, 122.8, 75.3, 61.2 (q, *J* = 31.6 Hz), 56.3, 48.0, 25.2.

<sup>19</sup>F-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -69.08.

EM (ESI+): 375.1 ([M+H], 100). EMAR (ESI): Calculada para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 375.1195; encontrada, 376.1268.

**(3aR\*, 6R\*, 6aS\*)-2-Metil-4,4-di(piridin-2-il)-6-(trifluorometil) tetrahidropirrollo[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona ((±)-endo-7ñ).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1n** (42.4 mg, 0.16 mmol) con *N*-metilmaleimida (**2**) (12.2 mg, 0.11 mmol) en presencia de AgOAc (1.8 mg, 0.011 mmol), PPh<sub>3</sub> (2.9 mg, 0.011 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.1 mg, 0.022 mmol) en TBME (2.0 mL) durante 23 h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 1:1), al cicloadducto ( $\pm$ )-*endo*-**7n** (32.7 mg, 79%, sólido blanco).

**P.f.:** 125-127 °C.

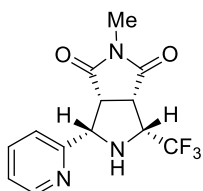
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.61-8.51 (m, 1H), 8.46-8.36 (m, 1H), 7.71-7.56 (m, 2H), 7.54-7.46 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.14-7.07 (m, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 4.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.52 (dq, *J* = 11.0, 7.4 Hz, 1H), 3.40 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  175.2, 173.9, 160.6, 157.6, 148.3, 148.2, 137.6, 136.3, 129.9-118.8 (m), 122.9, 122.8, 122.5, 122.3, 76.1, 61.1 (q, *J* = 31.5 Hz), 53.6, 47.3, 25.2.

**<sup>19</sup>F-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -69.51.

**EM** (ESI<sup>+</sup>): 376.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 376.1147; encontrada, 377.1221.

**(3aR\*,4S\*,6R\*,6aS\*)-2-Metil-4-(piridin-2-il)-6-(trifluorometil)tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona (( $\pm$ )-*endo*-**7s**).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1s** (30.1 mg, 0.16 mmol) con *N*-metilmaleimida (**2**) (12.2 mg, 0.11 mmol) en presencia de AgOAc (1.8 mg, 0.011 mmol), PPh<sub>3</sub> (2.9 mg, 0.011 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.1 mg, 0.022 mmol) en TBME (2.0 mL) durante 23 h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 1:1), al cicloadducto ( $\pm$ )-*endo*-**7s** (30.3 mg, 92%, sólido blanco).

**P.f.:** 147-149 °C.

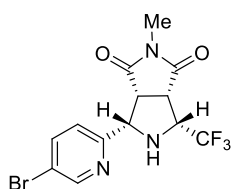
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.48 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.71-7.55 (m, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 4.56 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.97-3.86 (m, 1H), 3.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.45 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.40 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.1, 173.4, 155.7, 149.1, 136.7, 123.3, 121.9, 64.9, 62.1 (q, *J* = 31.9 Hz), 49.9, 45.4, 25.2.

**<sup>19</sup>F-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -70.12.

**EM** (ESI+): 299.0 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 299.0882; encontrada, 300.0959.

**(3aR\*, 4S\*, 6R\*, 6aS\*)-4-(5-Bromopiridin-2-il)-2-metil-6-(trifluorometil) tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona ((±)-endo-7t).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la α-trifluorometilimina **1t** (42.7 mg, 0.16 mmol) con *N*-metilmaleimida (**2**) (12.2 mg, 0.11 mmol) en presencia de AgOAc (1.8 mg, 0.011 mmol), PPh<sub>3</sub> (2.9 mg, 0.011 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.1 mg, 0.022 mmol) en TBME (2.0 mL) durante 23 h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 1:1), al cicloadducto (±)-endo-**7t** (29.5 mg, 71%, sólido blanco).

**P.f.:** 173-175 °C.

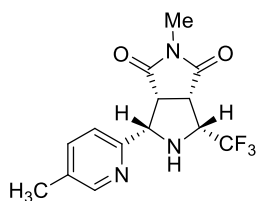
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.56 (d, *J* = 2.3 Hz 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 7.7, 6.1 Hz, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.46 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.68 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 176.7, 175.7, 157.9, 150.0, 139.4, 122.7, 119.8, 65.9, 62.5 (q, *J* = 31.9 Hz), 51.2, 48.0, 25.5.

**<sup>19</sup>F-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -70.36.

**EM** (ESI+): 376.9 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 376.9987; encontrada, 378.0071.

**(3aR\*,4S\*,6R\*,6aS\*)-2-Metil-4-(5-metilpiridin-2-il)-6-(trifluorometil) tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona ((±)-endo-7u).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1u** (32.3 mg, 0.16 mmol) con *N*-metilmaleimida (**2**) (12.2 mg, 0.11 mmol) en presencia de AgOAc (1.8 mg, 0.011 mmol), PPh<sub>3</sub> (2.9 mg, 0.011 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.1 mg, 0.022 mmol) en TBME (2.0 mL) durante 23 h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 1:1), al cicloadducto ((±)-endo-**7u**) (30.4 mg, 88%, sólido blanco).

**P.f.:** 150-152 °C.

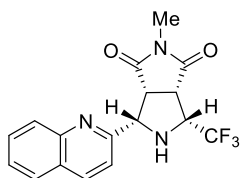
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.30 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.83 (dd, *J* = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 8.9, 4.0 Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  176.7, 175.7, 155.8, 149.3, 137.4, 132.3, 126.2-122.0 (m), 120.9, 66.1, 62.3 (q, *J* = 31.7 Hz), 51.3, 48.0, 25.3, 18.1.

**<sup>19</sup>F-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -75.49.

**EM** (ESI+): 313.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 313.1038; encontrada, 314.1107.

**(3aR\*,4S\*,6R\*,6aS\*)-2-Metil-4-(quinolin-2-il)-6-(trifluorometil) tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona ((±)-endo-7v).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1v** (38.1 mg, 0.16 mmol) con *N*-metilmaleimida (**2**) (12.2 mg, 0.11 mmol) en presencia de AgOAc (1.8 mg, 0.011 mmol), PPh<sub>3</sub> (2.9 mg, 0.011 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.1 mg, 0.022 mmol) en TBME (2.0 mL) durante 23 h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 1:1), al cicloadducto ((±)-endo-**7v**) (20.0 mg, 52%, sólido blanco).

**P.f.:** 133-135 °C.



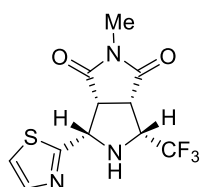
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, MeOD):  $\delta$  8.24-8.13 (m, 1H), 7.93 (d,  $J = 8.4$  Hz 1H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.75-7.67 (m, 1H), 7.61-7.52 (m, 1H), 7.45 (dd,  $J = 8.4, 1.5$  Hz, 1H), 5.09 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.61-4.50 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.82 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 3.66 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 2.75, (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, MeOD):  $\delta$  176.3, 175.0, 156.3, 147.3, 136.8, 129.9, 128.8, 127.9, 127.8, 126.7, 121.2, 66.1, 62.8 (q,  $J = 30.9$  Hz), 51.0, 49.2, 25.0.

**<sup>19</sup>F-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -75.60.

**EM** (ESI+): 349.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 349.1038; encontrada, 350.1105.

**(3aR\*,4S\*,6R\*,6aS\*)-2-Metil-4-(tiazol-2-il)-6-(trifluorometil) tetrahidropirrollo[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona ((±)-endo-7w).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1w** (31.1 mg, 0.16 mmol) con *N*-metilmaleimida (**2**) (12.2 mg, 0.11 mmol) en presencia de AgOAc (1.8 mg, 0.011 mmol), PPh<sub>3</sub> (2.9 mg, 0.011 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.1 mg, 0.022 mmol) en TBME (2.0 mL) durante 23 h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 1:1), al cicloaducto ((±)-endo-**7w**) (26.9 mg, 80%, sólido blanco).

**P.f.:** 152-154 °C.

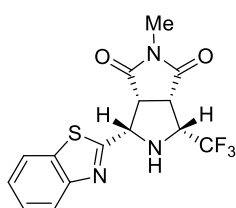
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.77 (d,  $J = 3.3$  Hz 1H), 7.27 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 4.92 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.04-3.90 (m, 1H), 3.62 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 3.45 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.60 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  173.2, 172.9, 167.7, 143.0, 119.7, 61.5 (m), 60.9, 49.2, 44.2, 25.4.

**<sup>19</sup>F-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -70.65.

**EM** (ESI+): 305.0 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S, 305.0446; encontrada, 306.0526.

**(3*aR*\*, 4*S*\*, 6*R*\*, 6*aS*\*)-4-(Benzo[*d*]tiazol-2-il)-2-metil-6-(trifluorometil) tetrahidropirrol-1,3(2*H*,3*aH*)-diona ((±)-*endo*-7*x*).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1x** (78.1 mg, 0.32 mmol) con *N*-metilmaleimida (**2**) (12.2 mg, 0.11 mmol) en presencia de AgOAc (1.8 mg, 0.011 mmol), PPh<sub>3</sub> (2.9 mg, 0.011 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.1 mg, 0.022 mmol) en TBME (2.0 mL) durante 23 h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 1:1), al cicloaducto ((±)-*endo*-7*x*) (33.6 mg, 86%, sólido blanco).

**P.f.:** 180-182 °C.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>):  $\delta$  7.92-7.78 (m, 2H), 7.60-7.25 (m, 2H), 4.90-4.78 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.20-4.05 (m, 1H), 3.72 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.61-3.51 (m, 1H), 3.20 (s, 3H).

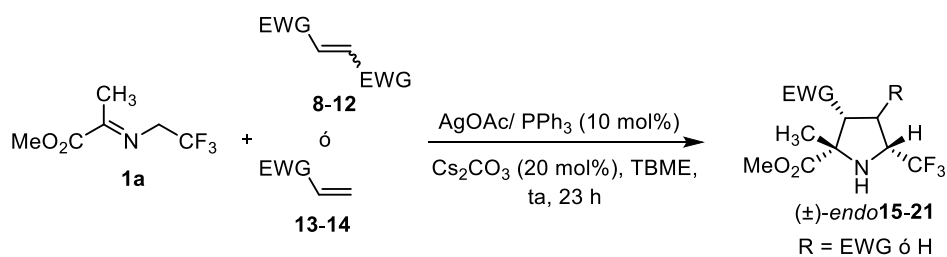
**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>):  $\delta$  174.5, 174.4, 172.7, 152.7, 134.5, 132.4-128.5 (m), 125.8, 124.8, 121.9, 121.6, 61.02 (m), 60.6, 49.5, 44.4, 23.9.

**<sup>19</sup>F-RMN** (75 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>):  $\delta$  -73.71.

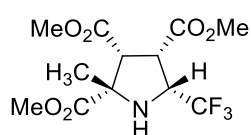
**EM** (ESI+): 355.0 ([*M*+*H*], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S, 355.0602; encontrada, 356.0676.

**5.1.3. Cicloadición 1,3-dipolar entre  $\alpha$ -trifluorometiliminas y otros dipolarófilos.**

➤  **$\alpha$ -Trifluorometiliminas portadoras de un grupo éster**



**(2*S*\*,3*R*\*,4*S*\*,5*R*\*)-2-Metil-5-(trifluorometil)pirrolidina-2,3,4-tricarboxilato de trimetilo ((±)-*endo*-15).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1a** (29.3 mg, 0.16 mmol) con maleato de dimetilo (14  $\mu$ l, 0.11 mmol) en presencia de AgOAc (1.8 mg, 0.011 mmol), PPh<sub>3</sub> (2.9 mg, 0.011 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.1 mg, 0.022 mmol) en TBME (2.0 mL) durante 23 h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 3:1), al cicloadducto ( $\pm$ )-*endo*-**15** (34.2 mg, 95%, sólido blanco).

**P.f.:** 82-84 °C.

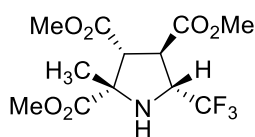
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  3.65-3.54 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.19-3.09 (m, 1H), 2.81 (dd, *J* = 6.1, 5.3 Hz 1H), 2.36 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  173.4, 169.8, 169.3, 124.0 (q, *J* = 279.7 Hz), 67.7, 61.5 (q, *J* = 31.1 Hz), 57.3, 52.9, 52.3, 52.2, 46.8, 28.9.

**<sup>19</sup>F-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -71.14.

**EM** (FAB): 327.0 ([M+H], 100). **EMAR** (FAB): Calculada para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>6</sub>, 327.0930; encontrada, 328.1008.

**(2S\*,3R\*,4R\*,5R\*)-2-Metil-5-(trifluorometil)pirrolidina-2,3,4-tricarboxilato de trimetilo (( $\pm$ )-*endo*-**16**).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1a** (29.3 mg, 0.16 mmol) con fumarato de dimetilo (16.5 mg, 0.11 mmol) en presencia de AgOAc (1.8 mg, 0.011 mmol), PPh<sub>3</sub> (2.9 mg, 0.011 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.1 mg, 0.022 mmol) en TBME (2.0 mL) durante 23 h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 3:1), al cicloadducto ( $\pm$ )-*endo*-**16** (31.0 mg, 86%, sólido blanco).

**P.f.:** 95-97 °C.

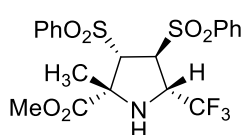
**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  4.02-3.94 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (dd, *J* = 11.0, 8.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.32 (d, *J* = 11.0 Hz 1H), 1.74 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.0, 172.5, 169.6, 125.0 (q,  $J = 279.7$  Hz), 67.5, 61.3 (q,  $J = 31.8$  Hz), 57.3, 52.8, 52.5, 52.3, 46.8, 24.9.

$^{19}\text{F-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -76.06.

**EM** (FAB): 327.1 ( $[\text{M}+\text{H}]$ , 100). **EMAR** (FAB): Calculada para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_6$ , 327.0930; encontrada, 328.1011.

**(2*R*\*,3*S*\*,4*S*\*,5*S*\*)-2-Metil-3,4-bis(fenilsulfonil)-5-(trifluorometil) pirrolidina-2-carboxilato de metilo (( $\pm$ )-endo-17).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1a** (29.3 mg, 0.16 mmol) con *trans*-bissulfoniletileno (33.6 mg, 0.11 mmol) en presencia de  $\text{AgOAc}$  (1.8 mg, 0.011 mmol),  $\text{PPh}_3$  (2.9 mg, 0.011 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (7.1 mg, 0.022 mmol) en TBME (2.0 mL) durante 23 h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 3:1), al cicloadducto ( $\pm$ )-endo-17 (41.1 mg, 76%, sólido blanco).

**P.f.:** 132-134 °C.

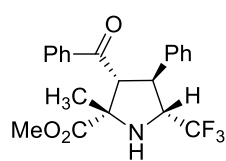
$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.81-7.73 (m, 2H), 7.71-7.58 (m, 4H), 7.57-7.44 (m, 4H), 4.60 (dd,  $J = 6.4, 3.7$  Hz, 1H), 4.50 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.13 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 1.60 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.2, 138.9, 138.1, 134.7, 134.3, 129.5, 129.3, 128.6, 128.4, 124.0 (q,  $J = 280.1$  Hz), 72.9, 69.3, 66.5, 60.5 (q,  $J = 31.9$  Hz), 53.1, 25.2.

$^{19}\text{F-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -72.75.

**EM** (FAB): 491.0 ( $[\text{M}+\text{H}]$ , 100). **EMAR** (FAB): Calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_6\text{S}_2$ , 491.0684; encontrada, 492.0765.

**(2*S*\*,3*R*\*,4*S*\*,5*R*\*)-3-Benzoil-2-metil-4-fenil-5-(trifluorometil) pirrolidina-2-carboxilato de metilo (( $\pm$ )-endo-18).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1a** (29.3 mg, 0.16 mmol) con *trans*-chalcona (23.4 mg, 0.11 mmol) en presencia de AgOAc (1.8 mg, 0.011 mmol), PPh<sub>3</sub> (2.9 mg, 0.011 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.1 mg, 0.022 mmol) en TBME (2.0 mL) durante 23 h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 3:1), al cicloaducto ( $\pm$ )-*endo*-**18** (33.5 mg, 78%, sólido blanco).

**P.f.:** 116-118 °C.

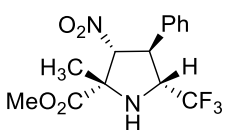
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.76-7.70 (m, 2H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.33-7.20 (m, 5H), 4.21 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 4.13-3.99 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.08 (s, 1H), 1.69 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  198.0, 173.3, 138.0, 137.7, 133.2, 128.9, 128.5, 128.1, 127.5, 69.1, 64.9 (q,  $J$  = 29.2 Hz), 64.7, 52.3, 50.88, 50.86, 27.2.

**<sup>19</sup>F-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -73.36.

**EM** (FAB): 391.1 ([M+H], 100). **EMAR** (FAB): Calculada para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>, 391.1395; encontrada, 392.1486.

**(2S\*,3R\*,4S\*,5R\*)-2-Metil-3-nitro-4-fenil-5-(trifluorometil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (( $\pm$ )-*endo*-**19**).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1a** (29.3 mg, 0.16 mmol) con *trans*- $\beta$ -nitroestireno (16.3 mg, 0.11 mmol) en presencia de AgOAc (1.8 mg, 0.011 mmol), PPh<sub>3</sub> (2.9 mg, 0.011 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.1 mg, 0.022 mmol) en TBME (2.0 mL) durante 23 h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 3:1), al cicloaducto ( $\pm$ )-*endo*-**19** (17.5 mg, 48%, sólido blanco).

**P.f.:** 128-130 °C.

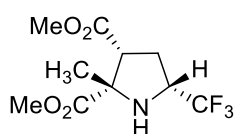
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.35-7.21 (m, 5H), 4.78 (d,  $J$  = 9.8 Hz, 1H), 4.22 (t,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.71 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 1.75 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.3, 136.3, 129.2, 128.4, 127.7, 125.0 (m), 96.4, 68.0, 63.7 (q,  $J = 30.6$  Hz), 53.0, 49.2, 25.3.

$^{19}\text{F-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -74.99.

**EM** (ESI+): 332.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ , 332.0984; encontrada, 333.1066.

**(2S\*,3R\*,5R\*)-2-Metil-5-(trifluorometil)pirrolidina-2,3-dicarboxilato de dimetilo ((±)-endo-20).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1a** (29.3 mg, 0.16 mmol) con acrilato de metilo (10  $\mu\text{l}$ , 0.11 mmol) en presencia de AgOAc (1.8 mg, 0.011 mmol),  $\text{PPh}_3$  (2.9 mg, 0.011 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (7.1 mg, 0.022 mmol) en TBME (2.0 mL) durante 23 h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 3:1), al cicloaducto ((±)-endo-**20** (22.5 mg, 76%, aceite incoloro).

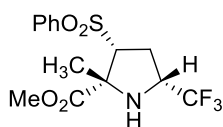
$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.80-3.67 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.73 (dd,  $J = 11.4, 7.9$  Hz, 1H), 2.50-2.22 (m, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.54 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.6, 171.0, 131.3-120.2 (m), 67.4, 57.3 (q,  $J = 31.4$  Hz), 53.1, 52.3, 52.0, 28.5, 25.3.

$^{19}\text{F-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -76.72.

**EM** (ESI+): 269.0 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_4$ , 269.0875; encontrada, 270.0950.

**(2R\*,3R\*,5R\*)-2-Metil-3-(fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)pirrolidina 2-carboxilato de metilo ((±)-endo-21).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1a** (29.3 mg, 0.16 mmol) con fenil vinil sulfona (18.3 mg, 0.11 mmol) en presencia de AgOAc (1.8 mg, 0.011 mmol),  $\text{PPh}_3$  (2.9 mg, 0.011 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (7.1 mg, 0.022 mmol) en TBME (2.0 mL) durante 23 h da lugar, tras cromatografía en

columna (*n*-hexano-AcOEt 3:1), al cicloaducto ( $\pm$ )-*endo*-**21** (36.7 mg, 95%, sólido blanco).

P.f.: 124-126 °C.

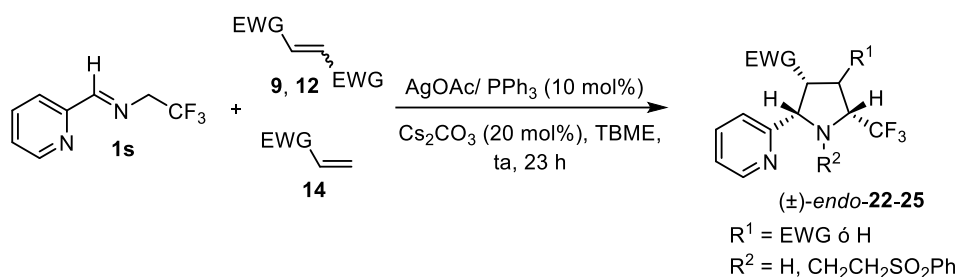
$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.79 (dd,  $J = 7.9, 1.7$  Hz, 2H), 7.65-7.55 (m, 1H), 7.49 (dd,  $J = 8.3, 6.7$  Hz, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.42 (dd,  $J = 12.3, 6.7$  Hz, 1H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.29 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 2.16 (dt,  $J = 13.0, 6.7$  Hz, 1H), 1.44 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.8, 139.5, 134.2, 129.4, 128.3, 125.0 (m), 72.5, 66.3, 57.2 (q,  $J = 32.2$  Hz), 52.8, 28.9, 25.4.

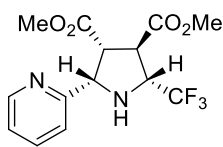
$^{19}\text{F-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -75.50.

EM (FAB): 351.0 ([M+H], 100). EMAR (FAB): Calculada para  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$ , 351.0752; encontrada, 352.0828.

➤  **$\alpha$ -Trifluorometiliminas portadoras de un grupo 2-piridilo**



**(2S\*,3R\*,4R\*,5R\*)-2-(Piridin-2-il)-5-(trifluorometil)pirrolidina-3,4-dicarboxilato de dimetilo (( $\pm$ )-*endo*-**22**).**


 Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1s** (30.1 mg, 0.16 mmol) con fumarato de dimetilo (16.5 mg, 0.11 mmol) en presencia de AgOAc (1.8 mg, 0.011 mmol), PPh<sub>3</sub> (2.9 mg, 0.011 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.1 mg, 0.022 mmol) en TBME (2.0 mL) durante 23 h da lugar, tras cromatografía

en columna (*n*-hexano-AcOEt 1:1), al cicloaducto ( $\pm$ )-*endo*-**22** (29.2 mg, 80%, sólido blanco).

**P.f.:** 78-80 °C.

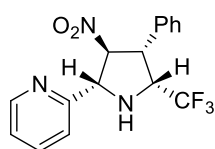
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  8.29-8.21 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.57-6.47 (m, 1H), 4.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.98 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 8.9, 6.8 Hz, 1H), 3.71 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.09 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  172.2, 170.5, 158.1, 148.7, 136.5, 122.7, 122.3, 64.9, 63.0 (q, *J* = 31.1 Hz), 53.7, 52.7, 51.8, 46.8.

**<sup>19</sup>F-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -74.50.

**EM** (ESI+): 332.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 332.0984; encontrada, 333.1065.

**(2*S*\*,3*S*\*,4*R*\*,5*R*\*)-3-Nitro-4-fenil-2-(piridin-2-il)-5-(trifluorometil)pirrolidina (( $\pm$ )-*exo*-**23**).**



Si siguiendo el procedimiento general, la reacción de la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1s** (30.1 mg, 0.16 mmol) con *trans*- $\beta$ -nitroestireno (16.3 mg, 0.11 mmol) en presencia de AgOAc (1.8 mg, 0.011 mmol), PPh<sub>3</sub> (2.9 mg, 0.011 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.1 mg, 0.022 mmol) en TBME (2.0 mL) durante 23 h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 1:1), al cicloaducto ( $\pm$ )-*exo*-**23** (26.7 mg, 72%, sólido blanco).

**P.f.:** 88-90 °C.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.57-8.45 (m, 1H), 7.83-7.63 (m, 2H), 7.24-7.06 (m, 6H), 5.59 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.69-4.59 (m, 1H), 3.73 (dd, *J* = 10.1, 6.7 Hz, 1H).

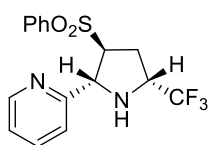
**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  158.9, 149.3, 137.1, 132.0, 128.9, 128.6, 127.8, 122.8, 122.0, 95.7, 66.0, 62.4 (q, *J* = 30.4 Hz), 48.9.

**<sup>19</sup>F-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -73.66.



**EM** (ESI+): 337.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 337.1038; encontrada, 338.1112.

**(2*R*\*,3*S*\*,5*R*\*)-3-Fenilsulfonil-2-(piridin-2-il)-5-(trifluorometil)pirrolidina ((±)-*exo*-24).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1s** (30.1 mg, 0.16 mmol) con fenil vinil sulfona (53.8 mg, 0.32 mmol) en presencia de AgOAc (2.7 mg, 0.016 mmol), PPh<sub>3</sub> (4.2 mg, 0.016 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10.4 mg, 0.032 mmol) en TBME (2.0 mL) durante 23 h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 1:1), al cicloadducto ((±)-*exo*-**24** (27.1 mg, 47%, sólido blanco).

**P.f.:** 110-112 °C.

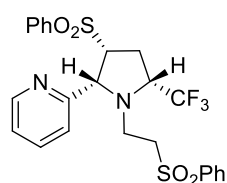
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.33 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 7.3, 1.7 Hz, 2H), 7.63-7.38 (m, 5H), 7.06-6.99 (m, 1H), 4.87 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 2.54-2.41 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  159.3, 148.9, 137.6, 136.6, 133.9, 129.3, 128.5, 122.5, 122.3, 68.3, 63.2, 59.8 (m), 27.2.

**<sup>19</sup>F-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -76.01.

**EM** (ESI+): 356.0 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, 356.0806; encontrada, 357.0875.

**(2*R*\*,3*R*\*,5*R*\*)-3-Fenilsulfonil-1-(2-fenilsulfonietil)-2-(piridin-2-il)-5-(trifluorometil)pirrolidina ((±)-*endo*-25).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1s** (30.1 mg, 0.16 mmol) con fenil vinil sulfona (53.8 mg, 0.32 mmol) en presencia de AgOAc (2.7 mg, 0.016 mmol), PPh<sub>3</sub> (4.2 mg, 0.016 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10.4 mg, 0.032 mmol) en TBME (2.0 mL) durante 23 h da lugar, tras

cromatografía en columna (AcOEt-MeOH 92:8), al cicloaducto ( $\pm$ )-*endo*-**25** (31.4 mg, 37%, sólido blanco).

**P.f.:** 132-134 °C.

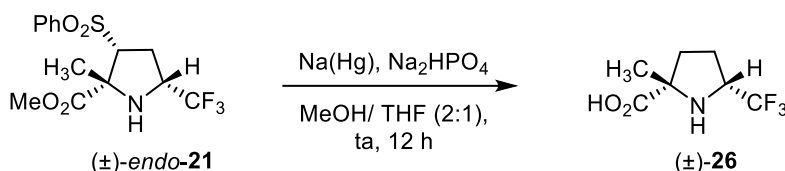
**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.31 (d,  $J = 4.9$  Hz 1H), 7.77-7.68 (m, 2H), 7.65-7.31 (m, 10H), 7.16-7.10 (m, 1H), 4.47 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.50 (dt,  $J = 9.9, 6.0$  Hz, 1H), 3.20-3.10 (m, 2H), 3.02-2.94 (m, 2H), 2.78-2.64 (m, 1H), 2.33-2.21 (m, 1H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  157.1, 147.4, 138.8, 137.2, 133.8, 132.1, 132.0, 129.3, 129.2, 128.1, 127.8, 124.8, 123.6, 69.9, 64.1, 63.5-62.2 (m), 53.2, 46.9, 27.7.

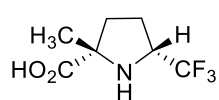
**$^{19}\text{F}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -73.67.

**EM** (ESI+): 524.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ , 524.1051; encontrada, 525.1132.

#### Síntesis del derivado de prolina ( $\pm$ )-**26**.



#### ( $2S^*,5R^*$ )-Ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirrolidina-2-carboxílico ( $\pm$ )-**26**.



Sobre una disolución del aducto ( $\pm$ )-**21** (40.1 mg, 0.11 mmol) en THF:MeOH 1:2 (5.0 ml) se adiciona sucesivamente Na(Hg) (481.2 mg) y  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (227.1 mg, 1.61 mmol), bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación durante 24 h, se diluye con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10.0 ml) y se filtra sobre Celita®. A continuación, la fase orgánica se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se elimina bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt-MeOH 92:8) para dar lugar al cicloaducto ( $\pm$ )-**19** (18.4 mg, 85%, sólido blanco).

**P.f.:** 168-170 °C.

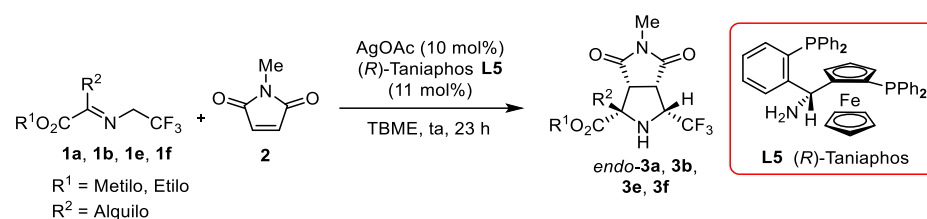
$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, MeOD- $d_4$ ):  $\delta$  3.84 (q,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.35-2.21 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.85-1.63 (m, 2H), 1.34 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz, MeOD- $d_4$ ):  $\delta$  177.8, 126.1, 67.2, 59.0 (q,  $J$  = 30.8 Hz), 35.8, 25.1, 23.4.

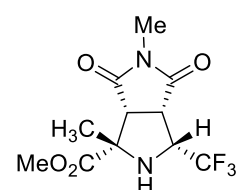
$^{19}\text{F-RMN}$  (75 MHz, MeOD- $d_4$ ):  $\delta$  -79.09.

**EM** (ESI+): 197.0 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_2$ , 197.0664; encontrada, 198.0739.

#### 5.1.4. Procedimiento general para la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre $\alpha$ -trifluorometiliminas y *N*-metilmaleimida.



#### (**1S**, **3R**, **3aS**, **6aR**)-1,5-Dimetil-4,6-dioxo-3-(trifluorometil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-1-carboxilato de metilo (*endo*-**3a**).



Sobre una disolución de AgOAc (1.8 mg, 0.011 mmol), (*R*)-Taniaphos (**L5**) (8.2 mg, 0.012 mmol) y de la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1a** (29.3 mg, 0.16 mmol) en TBME (1.4 ml), bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente, se adiciona una disolución de *N*-metilmaleimida (**2**) (12.2 mg, 0.11 mmol) en TBME (0.6 ml). La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 23 h, se diluye con 5.0 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se filtra sobre Celita®. El disolvente se elimina bajo presión reducida y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (*n*-hexano- $\text{AcOEt}$  3:1) para dar lugar al cicloaducto *endo*-**3a** (26.9 mg, 83%, sólido blanco).

**P.f.:** 136-138 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -48.1$  ( $c=0.22$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 91% *ee*.

**HPLC:** Daicel Chiralpak IA, *n*-hexano-isopropanol 90:10, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_R$ : 25.5 min (mayoritario), 35.1 min (minoritario).

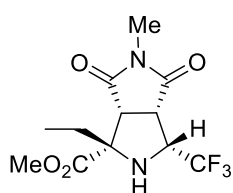
**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.20-3.98 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.57 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 3.32 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.65 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 1.54 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.3, 172.9, 171.5, 124.1 (q,  $J = 279.5$  Hz), 67.1, 60.5 (q,  $J = 31.7$  Hz), 55.5, 52.9, 45.1, 25.4, 23.6.

**$^{19}\text{F-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -70.48.

**EM** (ESI+): 294.0 ( $[\text{M}+\text{H}]$ , 100). **EMAR** (ESI): Calculada para  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ , 294.0827; encontrada, 295.0907.

**(1S, 3R, 3aS, 6aR)-1-Etil-5-metil-4,6-dioxo-3-(trifluorometil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-1-carboxilato de metilo (*endo*-3b).**



Seguindo el procedimiento general, la reacción de la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1b** (31.5 mg, 0.16 mmol) con *N*-metilmaleimida (**2**) (12.2 mg, 0.11 mmol) en presencia de AgOAc (1.8 mg, 0.011 mmol) y (*R*)-Taniaphos (**L5**) (8.2 mg, 0.012 mmol) en TBME (2.0 mL) durante 23 h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 3:1), al cicloadducto *endo*-**3b** (24.1 mg, 71%, sólido blanco).

**P.f.:** 115-117 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -42.4$  ( $c=0.22$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 92% *ee*.

**HPLC:** Daicel Chiralpak IC, *n*-hexano-isopropanol 90:10, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_R$ : 24.3 min (minoritario), 31.4 min (mayoritario).

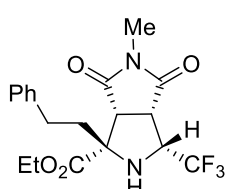
**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.03-3.89 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.51 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 3.31 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.73 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 2.14 (dq,  $J = 14.6$ , 7.4 Hz, 1H), 1.61 (dq,  $J = 14.4$ , 7.3 Hz, 1H), 0.92 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.3, 173.0, 170.7, 124.0 (q,  $J = 279.6$  Hz), 71.1, 60.1 (q,  $J = 31.8$  Hz), 55.3, 52.8, 45.1, 28.3, 25.5, 8.0.

<sup>19</sup>F-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -70.55.

EM (FAB): 308.0 ([M+H], 100). EMAR (FAB): Calculada para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 308.0984; encontrada, 309.1062.

(1*S*, 3*R*, 3*aS*, 6*aR*)-5-Metil-4,6-dioxo-1-fenetil-3-(trifluorometil) octahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de etilo (*endo*-3*e*).



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1e** (46.0 mg, 0.16 mmol) con *N*-metilmaleimida (**2**) (12.2 mg, 0.11 mmol) en presencia de AgOAc (1.8 mg, 0.011 mmol) y (*R*)-Taniaphos (**L5**) (8.2 mg, 0.012 mmol) en TBME (2.0 mL) durante 23 h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 3:1), al cicloaducto *endo*-3*e* (35.0 mg, 80%, aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20} = -40.2$  (c=0.22, CHCl<sub>3</sub>), 87% *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak IC, *n*-hexano-isopropanol 90:10, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_R$ : 21.6 min (minoritario), 28.4 min (mayoritario).

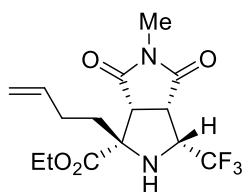
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.27-7.04 (m, 5H), 4.28-4.18 (m, 2H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.37 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.66 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.60-2.41 (m, 2H), 2.40-2.25 (m, 1H), 1.80-1.66 (m, 1H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.0, 172.9, 170.1, 140.5, 128.7, 128.3, 126.4, 127.3-120.6 (m), 70.8, 62.3, 60.5 (q, *J* = 31.7 Hz), 55.8, 45.6, 37.1, 30.3, 25.4, 14.1.

<sup>19</sup>F-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -70.29.

EM (ESI+): 398.1 ([M+H], 100). EMAR (ESI): Calculada para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 398.1453; encontrada, 399.1522.

**(1*S*, 3*R*, 3*aS*, 6*aR*)-1-(But-3-en-1-il)-5-metil-4,6-dioxo-3-(trifluorometil) octahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de etilo (*endo*-**3f**).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1f** (37.9 mg, 0.16 mmol) con *N*-metilmaleimida (**2**) (12.2 mg, 0.11 mmol) en presencia de AgOAc (1.8 mg, 0.011 mmol) y (*R*)-Taniaphos (**L5**) (8.2 mg, 0.012 mmol) en TBME (2.0 mL) durante 23 h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 3:1), al cicloaducto *endo*-**3f** (29.9 mg, 78%, sólido blanco).

**P.f.:** 130-132 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -39.8$  ( $c=0.22$ , CHCl<sub>3</sub>), 86% *ee*.

**HPLC:** Daicel Chiralpak IB, *n*-hexano-isopropanol 90:10, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_R$ : 18.1 min (mayoritario), 22.0 min (minoritario).

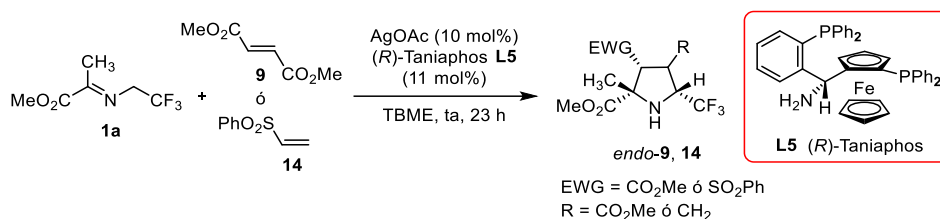
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.79-5.62 (m, 1H), 5.06-4.86 (m, 2H), 4.30-4.17 (m, 2H), 3.93-3.76 (m, 1H), 3.39 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 3.18 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.68 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 2.17-1.82 (m, 3H), 1.61-1.45 (m, 1 H), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  174.0, 172.9, 170.1, 136.7, 125.0, 115.8, 70.6, 62.2, 60.4 (q,  $J = 31.8$  Hz), 55.6, 45.4, 34.4, 28.1, 25.4, 14.0.

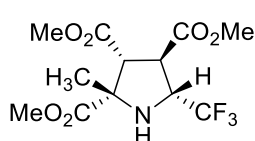
**<sup>19</sup>F-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -70.34.

**EM** (ESI+): 348.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 348.1297; encontrada, 349.1381.

### 5.1.5. Procedimiento general para la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre $\alpha$ -trifluorometiliminas y otros dipolarófilos.



#### (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-Metil-5-(trifluorometil)pirrolidina-2,3,4-tricarboxilato de trimetilo (*endo*-**16**).



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1a** (29.3 mg, 0.16 mmol) con fumarato de dimetilo (16.5 mg, 0.11 mmol) en presencia de AgOAc (1.8 mg, 0.011 mmol) y (*R*)-Taniaphos (**L5**) (8.2 mg, 0.012 mmol) en TBME (2.0 mL) durante 23 h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 3:1), al cicloaducto *endo*-**16** (32.4 mg, 90%, sólido blanco).

**P.f.:** 95-97 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +46.8$  ( $c=0.22$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 83% *ee*.

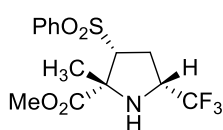
**HPLC:** Daicel Chiralpak OJ, *n*-hexano-isopropanol 90:10, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_{\text{R}}$ : 23.9 min (mayoritario), 30.9 min (minoritario).

**$^1\text{H}$ -RMN** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.02-3.94 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (dd,  $J = 11.0, 8.5$  Hz, 1H) 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.32 (d,  $J = 11.0$  Hz 1H), 1.74 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.0, 172.5, 169.6, 125.0 (q,  $J = 279.7$  Hz), 67.5, 61.3 (q,  $J = 31.8$  Hz), 57.3, 52.8, 52.5, 52.3, 46.8, 24.9.

**$^{19}\text{F}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -76.06.

**EM** (FAB): 327.1 ( $[\text{M}+\text{H}]$ , 100). **EMAR** (FAB): Calculada para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_6$ , 327.0930; encontrada, 328.1011.

**(2*R*,3*R*,5*R*)-2-Metil-3-(fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)pirrolidina 2-carboxilato de metilo (*endo*-21).**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la  $\alpha$ -trifluorometilimina **1a** (29.3 mg, 0.16 mmol) con fenil vinil sulfona (18.3 mg, 0.11 mmol) en presencia de AgOAc (1.8 mg, 0.011 mmol) y (*R*)-Taniaphos (**L5**) (8.2 mg, 0.012 mmol) en TBME (2.0 mL) durante 23 h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 3:1), al cicloadducto *endo*-**21** (33.2 mg, 86%, sólido blanco).

**P.f.:** 124-126 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -13.8$  ( $c=0.22$ , CHCl<sub>3</sub>), 41% *ee*.

**HPLC:** Daicel Chiralpak AD, *n*-hexano-isopropanol 90:10, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_R$ : 15.5 min (mayoritario), 23.3 min (minoritario).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.79 (dd,  $J = 7.9, 1.7$  Hz, 2H), 7.65-7.55 (m, 1H), 7.49 (dd,  $J = 8.3, 6.7$  Hz, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.42 (dd,  $J = 12.3, 6.7$  Hz, 1H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.29 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 2.16 (dt,  $J = 13.0, 6.7$  Hz, 1H), 1.44 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  171.8, 139.5, 134.2, 129.4, 128.3, 125.0 (m), 72.5, 66.3, 57.2 (q,  $J = 32.2$  Hz), 52.8, 28.9, 25.4.

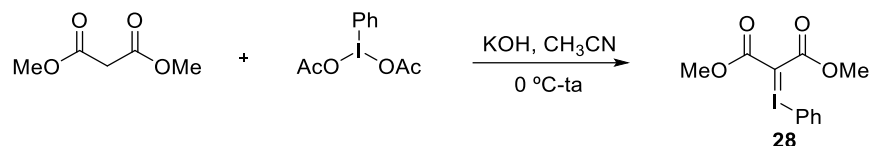
**<sup>19</sup>F-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -75.50.

**EM** (FAB): 351.0 ([M+H], 100). **EMAR** (FAB): Calculada para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>S, 351.0752; encontrada, 352.0828.



## 5.2. CICLOADICIÓN [8+3] ENTRE TROPONAS Y CICLOPROPANOS ACTIVADOS CATALIZADA POR NÍQUEL.

### Síntesis del iluro de iodo **28**



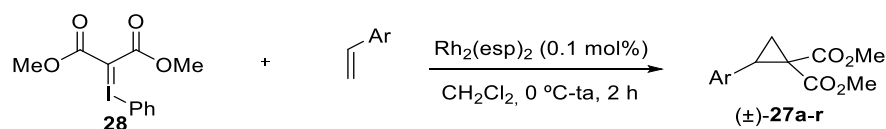
### Feniliodonio malonato de dimetilo **28**

Sobre una suspensión de KOH (2.0 g, 36.0 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (20.0 mL) se adiciona malonato de dimetilo (0.69 mL, 6.00 mmol). La mezcla se enfría a 0 °C, manteniéndose bajo agitación durante 5 minutos y se añade diacetato de iodobenceno (2.1 g, 6.60 mmol). La reacción se agita durante 2 h, se adiciona H<sub>2</sub>O (10.0 mL) y se filtra. El sólido obtenido se lava con H<sub>2</sub>O (10.0 mL), Et<sub>2</sub>O (10.0 mL) y se seca en la línea de vacío para dar lugar al producto **28** (1.56 g, 78%, sólido blanco).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.77-7.72 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 3.74 (s, 6H).

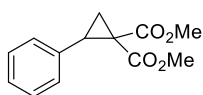
### 5.2.1. Síntesis de los 1,1-ciclopropanodiestéres de partida

#### Síntesis de 1,1-ciclopropanodiestéres (±)-(27a-s).<sup>135</sup>



#### 2-Fenilciclopropano-1,1-dicarboxilato de dimetilo ((±)-27a).

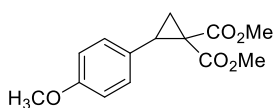
135. S. R. Goudreau, D. Marcoux, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 470.



Sobre una solución de  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$  (2.0 mg, 2.5  $\mu\text{mol}$ ) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0 mL) se adiciona estireno (260.3 mg, 2.50 mmol) y se enfría a 0 °C. A continuación se añade feniliodonio malonato de dimetilo **28** (1.09 g, 3.25 mmol) y la mezcla de reacción se mantiene bajo agitación a 0 °C durante 15 minutos y después a temperatura ambiente durante 2h. La solución resultante se concentra a presión reducida y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 9:1) para dar lugar al producto ( $\pm$ )-**27a** (1.07 g, 91%, sólido blanco).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.21-7.34 (m, 5H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.27 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 2.24 (dd,  $J = 8.0, 5.3$  Hz, 1H), 1.78 (dd,  $J = 9.2, 5.3$  Hz, 1H).

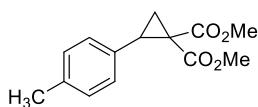
#### 2-(4-Metoxifenil)ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (( $\pm$ )-**27b**).



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 4-metoxiestireno (335.4 mg, 2.50 mmol) con feniliodonio malonato de dimetilo **28** (1.09 g, 3.25 mmol) en presencia de  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$  (2.0 mg, 2.5  $\mu\text{mol}$ ) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0 mL) durante 2 h, a temperatura ambiente, da lugar tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 9:1) al ciclopropano ( $\pm$ )-**27b** (0.51 g, 78%, aceite incoloro).

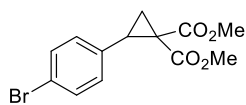
$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.12-7.09 (m, 2H), 6.81-6.77 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.17 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 2.14 (dd,  $J = 8.0, 5.2$  Hz, 1H), 1.71 (dd,  $J = 9.2, 5.2$  Hz, 1H).

#### 2-(4-Metilfenil)ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (( $\pm$ )-**27c**).



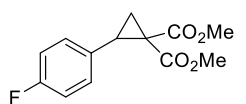
Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 4-metilestireno (295.4 mg, 2.50 mmol) con feniliodonio malonato de dimetilo **28** (1.09 g, 3.25 mmol) en presencia de  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$  (2.0 mg, 2.5  $\mu\text{mol}$ ) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0 mL) durante 2 h, a temperatura ambiente, da lugar tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 9:1) al ciclopropano ( $\pm$ )-**27c** (0.59 g, 95%, aceite incoloro).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.07 (s, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.20 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (dd,  $J = 8.0, 5.1$  Hz, 1H), 1.72 (dd,  $J = 9.3, 5.1$  Hz, 1H).

**2-(4-Bromofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dimetilo ((±)-27d).**

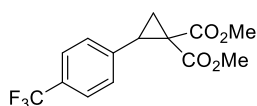
Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 4-bromoestireno (457.6 mg, 2.50 mmol) con feniliodonio malonato de dimetilo **28** (1.09 g, 3.25 mmol) en presencia de  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$  (2.0 mg, 2.5  $\mu\text{mol}$ ) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0 mL) durante 2 h, a temperatura ambiente, da lugar tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 9:1) al ciclopropano (±)-**27d** (0.74 g, 95%, sólido blanco).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.40 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.06 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.17 (dd,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 2.15 (dd,  $J = 7.8, 5.3$  Hz, 1H), 1.74 (dd,  $J = 9.2, 5.3$  Hz, 1H).

**2-(4-Fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dimetilo ((±)-27e).**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 4-fluoroestireno (305.3 mg, 2.50 mmol) con feniliodonio malonato de dimetilo **28** (1.09 g, 3.25 mmol) en presencia de  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$  (2.0 mg, 2.5  $\mu\text{mol}$ ) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0 mL) durante 2 h, a temperatura ambiente, da lugar tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 9:1) al ciclopropano (±)-**27e** (0.54 g, 85%, sólido blanco).

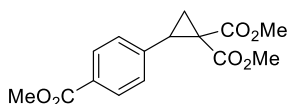
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.18 (dd,  $J = 8.6, 5.5$  Hz, 2H), 6.97 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.21 (dd,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 2.16 (dd,  $J = 7.9, 5.2$  Hz, 1H), 1.74 (dd,  $J = 9.2, 5.2$  Hz, 1H).

**2-(4-(Trifluorometil)fenil)ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dimetilo ((±)-27f).**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 4-trifluorometilestireno (430.4 mg, 2.50 mmol) con feniliodonio malonato de dimetilo **28** (1.09 g, 3.25 mmol) en presencia de  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$  (2.0 mg, 2.5  $\mu\text{mol}$ ) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0 mL) durante 2 h, a temperatura ambiente, da lugar tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 9:1) al ciclopropano (±)-**27f** (0.60 g, 79%, sólido blanco).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.29 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.23 (dd, *J* = 8.0, 5.4 Hz, 1H), 1.81 (dd, *J* = 9.2, 5.4 Hz, 1H).

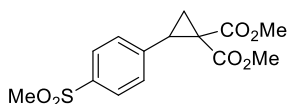
**2-(4-(metoxicarbonil)fenil)ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dimetilo ((±)-27g).**



Seguendo el procedimiento general, la reacción de 4-vinilbenzoato de metilo (405.5 mg, 2.50 mmol) con feniliodonio malonato de dimetilo **28** (1.09 g, 3.25 mmol) en presencia de Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> (2.0 mg, 2.5 μmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL) durante 2 h, a temperatura ambiente, da lugar tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 9:1) al ciclopropano (±)-**27g** (0.53 g, 73%, aceite marrón).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.23 (dd, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.19 (dd, *J* = 7.3, 5.3 Hz, 1H), 1.76 (dd, *J* = 9.2, 5.3 Hz, 1H).

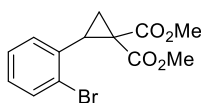
**2-(4-(Metilsulfonil)fenil)ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dimetilo ((±)-27h).**



Seguendo el procedimiento general, la reacción de 1-(metilsulfonil)-4-vinilbenceno (455.6 mg, 2.50 mmol) con feniliodonio malonato de dimetilo **28** (1.09 g, 3.25 mmol) en presencia de Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> (2.0 mg, 2.5 μmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL) durante 2 h, a temperatura ambiente, da lugar tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 9:1) al ciclopropano (±)-**27h** (0.39 g, 50%, sólido blanco).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.2 (dd, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.24 (dd, *J* = 7.1, 5.6 Hz, 1H), 1.94 (dd, *J* = 8.8, 5.6 Hz, 1H).

**2-(2-Bromofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dimetilo ((±)-27i).**

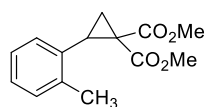


Seguendo el procedimiento general, la reacción de 2-bromoestireno (457.6 mg, 2.50 mmol) con feniliodonio malonato de dimetilo **28** (1.09 g, 3.25 mmol) en presencia de Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> (2.0 mg, 2.5 μmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL) durante 2 h, a temperatura

ambiente, da lugar tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 9:1) al ciclopropano (±)-**27i** (0.55 g, 70%, sólido blanco).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.58-7.54 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.34 (dd, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.27 (dd, *J* = 8.2, 5.2 Hz, 1H), 1.80 (dd, *J* = 9.2, 5.2 Hz, 1H).

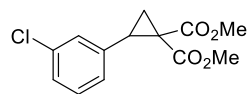
### 2-(*o*-tolilo)ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dimetilo ((±)-**27j**).



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 2-metilestireno (295.4 mg, 2.50 mmol) con feniliodonio malonato de dimetilo **28** (1.09 g, 3.25 mmol) en presencia de Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> (2.0 mg, 2.5 μmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL) durante 2 h, a temperatura ambiente, da lugar tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 9:1) al ciclopropano (±)-**27j** (0.50 g, 81%, aceite incoloro).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.20-7.00 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.19 (dd, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.32 (dd, *J* = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 1.72 (dd, *J* = 9.1, 5.0 Hz, 1H).

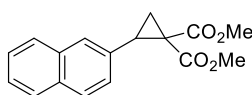
### 2-(3-Clorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dimetilo ((±)-**27k**).



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 3-cloroestireno (346.5 mg, 2.50 mmol) con feniliodonio malonato de dimetilo **28** (1.09 g, 3.25 mmol) en presencia de Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> (2.0 mg, 2.5 μmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL) durante 2 h, a temperatura ambiente, da lugar tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 9:1) al ciclopropano (±)-**27k** (0.51 g, 76%, sólido blanco).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.24 (s, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 7.07-7.03 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.16 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.13 (dd, *J* = 8.0, 5.3 Hz, 1H), 1.72 (dd, *J* = 9.1, 5.3 Hz, 1H).

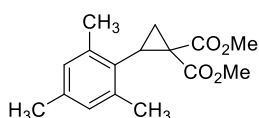
### 2-(2-naftilo)ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dimetilo ((±)-**27l**).



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 2-vinilnaftaleno (385.5 mg, 2.50 mmol) con feniliodonio malonato de dimetilo **28** (1.09 g, 3.25 mmol) en presencia de  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$  (2.0 mg, 2.5  $\mu\text{mol}$ ) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0 mL) durante 2 h, a temperatura ambiente, da lugar tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 9:1) al ciclopropano ( $\pm$ )-**27l** (0.64 g, 90%, aceite incoloro).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.79-7.73 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.33 (dd,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.28 (dd,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 2.33 (dd,  $J = 7.5, 5.3$  Hz, 1H), 1.83 (dd,  $J = 9.1, 5.3$  Hz, 1H).

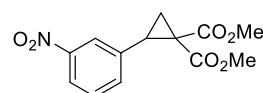
### 2-Mesitilociclopropano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (( $\pm$ )-**27m**).



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 2,4,6-trimetilestireno (365.6 mg, 2.50 mmol) con feniliodonio malonato de dimetilo **28** (1.09 g, 3.25 mmol) en presencia de  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$  (2.0 mg, 2.5  $\mu\text{mol}$ ) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0 mL) durante 2 h, a temperatura ambiente, da lugar tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 9:1) al ciclopropano ( $\pm$ )-**27m** (0.49 g, 71%, aceite amarillo).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.81 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.06 (t,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 2.39 (dd,  $J = 8.9, 4.9$  Hz, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 1.93 (dd,  $J = 9.6, 4.9$  Hz, 1H).

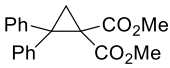
### 2-(3-Nitrofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (( $\pm$ )-**27n**).



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 3-nitroestireno (372.9 mg, 2.50 mmol) con feniliodonio malonato de dimetilo **28** (1.09 g, 3.25 mmol) en presencia de  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$  (2.0 mg, 2.5  $\mu\text{mol}$ ) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0 mL) durante 2 h, a temperatura ambiente, da lugar tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 9:1) al ciclopropano ( $\pm$ )-**27n** (0.48 g, 69%, aceite amarillo).

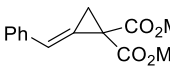
$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.17-8.04 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 1H), 7.51-7.40 (m, 1H), 4.37 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.28 (dd,  $J = 8.8, 8.3$  Hz, 1H), 2.21 (dd,  $J = 7.9, 5.4$  Hz, 1H), 1.79 (dd,  $J = 9.2, 5.4$  Hz, 1H).

**2,2-Difenilciclopropano-1,1-dicarboxilato de dimetilo ((±)-27ñ).**


 Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 3-cloroestireno (450 mg, 2.50 mmol) con feniliodonio malonato de dimetilo **28** (1.09 g, 3.25 mmol) en presencia de Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> (2.0 mg, 2.5 μmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL) durante 2 h, a temperatura ambiente, da lugar tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 9:1) al ciclopropano (±)-**27ñ** (0.67 g, 87%, sólido blanco).

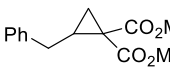
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.44 (d, *J* = 7.9 Hz, 4H), 7.29–7.24 (m, 4H), 7.21–7.16 (m, 2H), 3.45 (s, 6H), 2.52 (s, 2H).

**(E)-2-Bencilidenociclopropano-1,1-dicarboxilato de dimetilo ((±)-27o).**

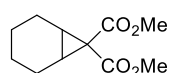

 Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 1-fenilaleno (290.4 mg, 2.50 mmol) con feniliodonio malonato de dimetilo **28** (1.09 g, 3.25 mmol) en presencia de Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> (2.0 mg, 2.5 μmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL) durante 2 h, a temperatura ambiente, da lugar tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 9:1) al ciclopropano (±)-**27o** (0.50 g, 82%, aceite amarillo).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.53-7.50 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 1H), 6.94 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 2.51 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H).

**2-Bencilciclopropano-1,1-dicarboxilato de dimetilo ((±)-27p).**

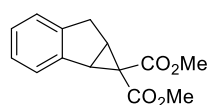

 Siguiendo el procedimiento general, la reacción de alilbenceno (295.4 mg, 2.50 mmol) con feniliodonio malonato de dimetilo **28** (1.09 g, 3.25 mmol) en presencia de Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> (2.0 mg, 2.5 μmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL) durante 2 h, a temperatura ambiente, da lugar tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 9:1) al ciclopropano (±)-**27p** (0.61 g, 99%, aceite incoloro).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.21-7.34 (m, 5H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.27 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.24 (dd, *J* = 8.0, 5.3 Hz, 1H), 1.78 (dd, *J* = 9.2, 5.3 Hz, 1H).

**7,7-Dimetoxicarbonilbicyclo[4.1.0]heptano ((±)-27q).**

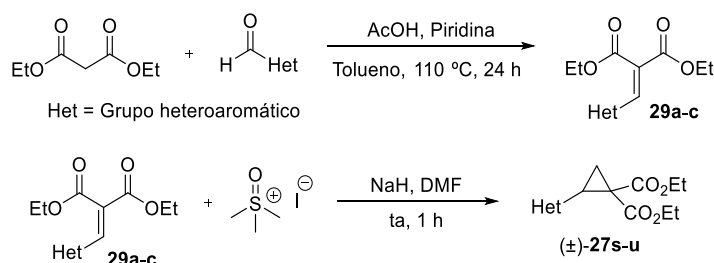
Siguiendo el procedimiento general, la reacción de ciclohexeno (205.4 mg, 2.50 mmol) con feniliodonio malonato de dimetilo **28** (1.09 g, 3.25 mmol) en presencia de  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$  (2.0 mg, 2.5  $\mu\text{mol}$ ) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0 mL) durante 2 h, a temperatura ambiente, da lugar tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 9:1) al ciclopropano ((±)-**27q**) (0.32 g, 61%, aceite incoloro).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.78 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 1.99-1.81 (m, 6H), 1.29-1.24 (m, 2H), 1.01-0.99 (m, 2H).

**Ciclopropano-indeno-1,1-dicarboxilato de dimetilo ((±)-27r).**

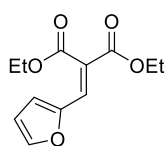
Siguiendo el procedimiento general, la reacción de alilbenceno (290.4 mg, 2.50 mmol) con feniliodonio malonato de dimetilo **28** (1.09 g, 3.25 mmol) en presencia de  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$  (2.0 mg, 2.5  $\mu\text{mol}$ ) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0 mL) durante 2 h, a temperatura ambiente, da lugar tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 9:1) al ciclopropano ((±)-**27r**) (0.51 g, 83%, aceite incoloro).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.42-7.34 (m, 1H), 7.22-7.08 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.25-3.24 (m, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.69-2.66 (m, 1H).

**Síntesis de los 1,1-ciclopropanodiesteres ((±)-27s-u)<sup>136</sup>****2-(2-Furilmetilen) malonato de dietilo (29a)**

136. M. Chaykovsky, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1345.

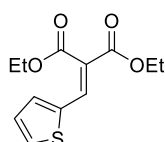




Sobre una disolución de malonato de dietilo (0.5 g, 3.12 mmol) en tolueno (5.0 mL) se adiciona sucesivamente AcOH (37.4mg, 0.62 mmol), piridina (33.4 mg, 0.31 mmol) y 2-furaldehído (0.3 g, 3.12 mmol). La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación a 110 °C durante 24 h. A continuación, la fase orgánica resultante se lava con H<sub>2</sub>O (5.0 mL) y con una disolución saturada de NaCl (5.0 mL). Finalmente, se seca con MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se elimina bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 20:1) obteniéndose el producto **29a** (0.50 g, 68%, aceite marrón).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.50 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.74 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 3.4, 1.6 Hz, 1H), 4.37 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

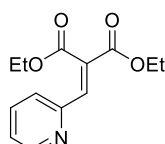
### 2-(2-Tienilmetilen) malonato de dietilo (29b)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el malonato de dietilo (0.5 g, 3.12 mmol), AcOH (37.4mg, 0.62 mmol), piridina (33.4 mg, 0.31 mmol) y tiofeno-2-carbaldehído (0.35 g, 3.12 mmol) en tolueno (5.0 mL) a 110 °C durante 24 h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 20:1) al producto **29b** (0.71 g, 90%, aceite amarillo).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.84 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 4.8, 3.6 Hz, 1H), 4.40 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

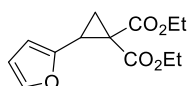
### 2-(2-Piridilmetilen) malonato de dietilo (29c)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el malonato de dietilo (0.5 g, 3.12 mmol), AcOH (37.4mg, 0.62 mmol), piridina (33.4 mg, 0.31 mmol) y 2-formilpiridina (0.33 g, 3.12 mmol) en tolueno (5.0 mL) a 110 °C durante 24 h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 20:1) al producto **22c** (0.58 g, 74%, aceite marrón).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.62 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 9.1, 7.7 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 4.43 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.41-1.33 (m, 6H).

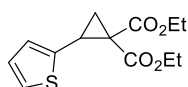
### 2-(2-Furil)ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietilo ((±)-27s)



Sobre una suspensión de NaH (55.2 mg, 2.3 mmol) en DMF (8.0 mL) se adiciona sucesivamente yoduro de trimetilsulfoxonio (0.51 g, 2.3 mmol) y el precursor **29a** (0.50 g, 2.1 mmol). La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La disolución resultante se extrae con AcOEt (3 x 8 mL), se lava con H<sub>2</sub>O (30.0 mL) y con una disolución al 2% de LiCl (30.0 mL). La fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se elimina bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 15:1) para dar lugar al ciclopropano (±)-**27s** (0.44 g, 83%, aceite incoloro).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.20-7.17 (m, 1H), 6.20-6.16 (m, 1H), 6.04-5.98 (m, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.92 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.01 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 1.98 (dd, *J* = 7.7, 5.1 Hz, 1H), 1.67 (dd, *J* = 9.4, 5.1 Hz, 1H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

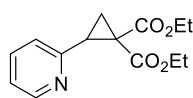
### 2-(2-Tienil)ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietilo ((±)-27t)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el yoduro de trimetil sulfoxonio (0.51 g, 2.3 mmol) y **29b** (0.53 g, 2.1 mmol) en presencia de NaH (55.2 mg, 2.3 mmol) en DMF (8.0 mL) a temperatura ambiente durante 1 h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 15:1) al ciclopropano (±)-**27t** (0.50 g, 88%, aceite amarillo).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.15 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 4.8, 3.4 Hz, 1H), 6.84-6.79 (m, 1H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.94 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.28 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.12 (dd, *J* = 7.7, 5.2 Hz, 1H), 1.80 (dd, *J* = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.99 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

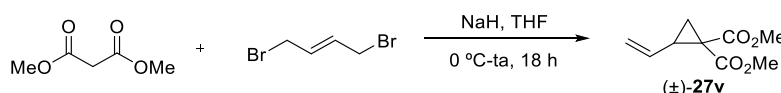
### 2-(2-Piridil)ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietilo ((±)-27u)



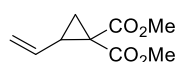
Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el ioduro de trimetil sulfoxonio (0.51 g, 2.3 mmol) y **29c** (0.52 g, 2.1 mmol) en presencia de NaH (55.2 mg, 2.3 mmol) en DMF (8.0 mL) a temperatura ambiente durante 1 h da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 15:1) al ciclopropano (±)-**27u** (0.28g, 50%, sólido marrón).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.36 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 7.4, 5.0 Hz, 1H), 4.14-4.07 (m, 2H), 3.88-3.76 (m, 2H), 3.05 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.28 (dd, *J* = 7.1, 4.5 Hz, 1H), 1.72 (dd, *J* = 8.4, 4.5 Hz, 1H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

### Síntesis del 1,1-ciclopropanodiéster (±)-**27v**.<sup>137</sup>



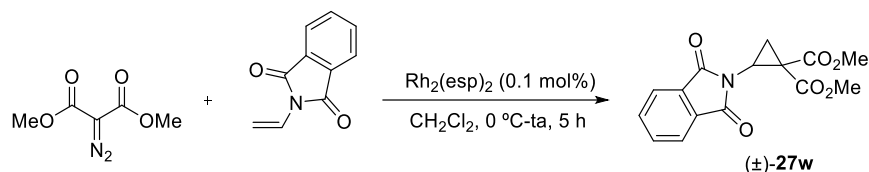
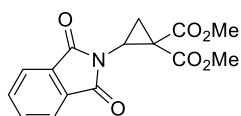
### 2-Vinilciclopropano-1,1-dicarboxilato de dimetilo ((±)-**27v**).



Sobre una suspensión de malonato de dimetilo (1.85 g, 14.02 mmol) y *trans*-1,4-dibromobut-2-eno (3.0 g, 14.02 mmol) en THF (70.0 mL), bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente se adiciona Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11.42 g, 35.06 mmol). La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación durante 24h a 60 °C, se filtra sobre celita® y se lava con éter dietílico (30.0 mL). La fase orgánica resultante se lava sucesivamente con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30.0 mL) y una disolución saturada de NaCl (20.0 mL). A continuación, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se elimina bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (éter de petróleo-Et<sub>2</sub>O 5:1) obteniéndose el ciclopropano (±)-**27v** (5.37 g, 77%, aceite amarillo).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.51 – 5.36 (m, 1H), 5.35 – 5.25 (m, 1H), 5.15 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 6H), 2.59 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 1.73 (dd, *J* = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 1.59 (dd, *J* = 9.0, 4.9 Hz, 1H).

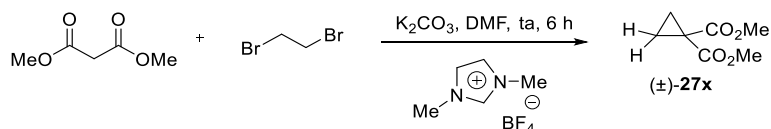
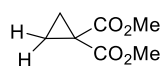
137. A. P. Dieskau, M. S. Holzwarth, B. Plietker, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5048.

**Síntesis del 1,1-ciclopropanodiéster (±)-(27w).**<sup>138</sup>**2-(1,3-Dioxoisoindolin-2-il)ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dimetilo ((±)-27w).**

Sobre una suspensión de  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$  (14.0 mg, 0.018 mmol) y *N*-vinil-ftalimida (3.0 g, 18.0 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30.0 mL), bajo atmósfera inerte y a 0 °C se adiciona una disolución de feniliodonio malonato de dimetilo **28** (4.0 g, 21.0 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20.0 mL). La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 5 h. A continuación, el disolvente se elimina bajo presión reducida y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 9:1-7:3) dando lugar al ciclopropano (±)-**27w** (3.40 g, 78%, sólido verde).

La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 5 h. A continuación, el disolvente se elimina bajo presión reducida y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 9:1-7:3) dando lugar al ciclopropano (±)-**27w** (3.40 g, 78%, sólido verde).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.86 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (dd,  $J = 8.5, 6.6$  Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.73 (dd,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 2.06 (dd,  $J = 8.5, 6.4$  Hz, 1H).

**Síntesis del 1,1-ciclopropanodiéster (±)-(27x).**<sup>139</sup>**Ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dimetilo ((±)-27x).**

Sobre una disolución de malonato de dimetilo (2.6 g, 20.0 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anhidro (6.9 g, 50.0 mmol) en DMF (50.0 mL) se adiciona sucesivamente 1,2-dibromoetano (4.1 g, 22.0 mmol) y la sal de imidazolio (0.4 g,

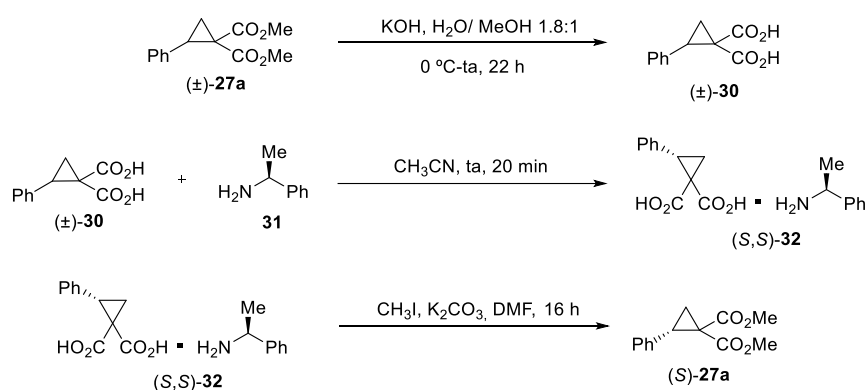
138. F. Benfatti, F. De Nanteuil, J. Waser, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4844.

139. S. Muthusamy, B. Gnanaprakasam, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 635.

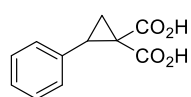
2.0 mmol). La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 6 h, se filtra y el sólido se lava con Et<sub>2</sub>O (20.0 mL). Posteriormente, el filtrado se diluye con H<sub>2</sub>O (200.0 mL) y se extrae con Et<sub>2</sub>O (4 x 75 mL). El combinado de las fases orgánicas se lava con una disolución saturada de NaCl (150.0 mL) y se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Seguidamente, el disolvente se elimina bajo presión reducida y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 9:1) obteniéndose el producto (±)-**27x** (2.91 g, 92%, aceite incoloro).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.80 (s, 6H), 1.46 (s, 4H).

### Síntesis del 1,1-ciclopropanodiéster enantioenriquecido (S)-(**27a**).<sup>140</sup>



### Ácido-2-fenilciclopropano 1,1-dicarboxílico (±)-**30**.

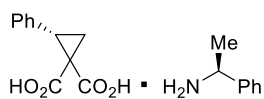


Sobre una disolución de KOH (14.29 g, 254.7 mmol) en H<sub>2</sub>O (42.0 mL) se adiciona una disolución del ciclopropano (±)-**27a** (12.6 g, 55.3 mmol) en metanol (24.0 mL) durante 15 minutos y se mantiene bajo agitación durante 22 h. La mezcla de reacción se lava con Et<sub>2</sub>O (3 x 75 mL), se añade HCl concentrado hasta pH = 1 y se extrae con Et<sub>2</sub>O (3 x 100 mL). La solución orgánica resultante se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra bajo presión reducida para dar lugar al producto (±)-**30** (10.1 g, 89%, sólido blanco).

140. P. D. Pohlhaus, S. D. Sanders, A. T. Parsons, W. Li, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *27*, 8642.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  8.20 (s, 2H), 7.34-7.22 (m, 5H), 2.93 (dd,  $J = 8.8$ , 8.6 Hz, 1H), 1.90 (dd,  $J = 8.0$ , 2.8 Hz, 1H), 1.48 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H).

**(S)-1-Feniletanamina (2S)-1-carboxi-2-fenilciclopropanocarboxilato (32).**

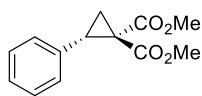


Sobre una disolución de ácido 2-fenilciclopropano 1,1-dicarboxílico ( $\pm$ )-**30** (30.6 g, 148.4 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (89.0 mL) se adiciona, gota a gota, (*S*)-(-)- $\alpha$ -metilbencilamina **31** (18.0 g, 148.4 mmol). Tras la aparición de un precipitado se añade  $\text{CH}_3\text{CN}$  (30.0 mL) y se agita durante 10 minutos. La mezcla de reacción se filtra, se lava con  $\text{Et}_2\text{O}$  (30.0 mL) y acetonitrilo (30.0 mL). El sólido obtenido se seca en la línea de vacío y se purifica mediante recristalización empleando  $\text{AcOEt-MeOH}$  10:1 para dar lugar al producto **32** (17.5 g, 36%, sólido blanco).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  8.15 (s, 3H), 7.47-7.37 (m, 5H), 7.21-7.11 (m, 5H), 4.40 (dd,  $J = 13.8$ , 6.8, 1H), 2.70 (dd,  $J = 8.6$ , 8.8, 1H), 1.83 (dd,  $J = 8.0$ , 2.8, 1H), 1.64 (dd,  $J = 9.0$ , 3.2, 1H), 1.47 (d,  $J = 6.8$ , 3H).

$[\alpha]_D^{26.7} = -90.36^\circ$  ( $c = 1.43$  g/mL, MeOH).

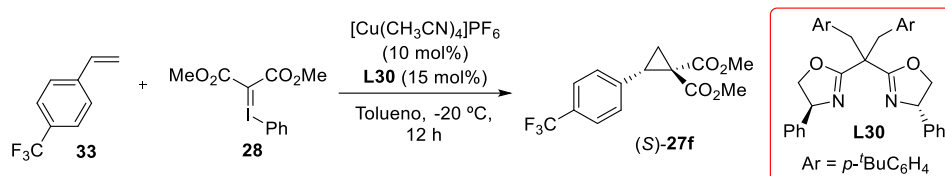
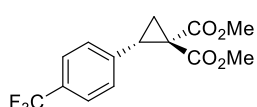
**(S)-2-Fenilciclopropano-1,1-dicarboxilato de dimetilo ((S)-27a).**



Sobre una suspensión del ciclopropano **32** (3.28 g, 10.0 mmol) en DMF (16.0 mL) se añade  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5.5 g, 40.1 mmol) y se agita durante 45 minutos. A continuación, se adiciona  $\text{CH}_3\text{I}$  (8.5 g, 60.12 mmol) y tras 16 h se añade  $\text{H}_2\text{O}$  (40.0 mL). La solución orgánica resultante se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 150 mL) y la fase orgánica se lava sucesivamente con  $\text{H}_2\text{O}$  (3 x 150 mL) y una disolución saturada de  $\text{NaCl}$  (150 mL). Finalmente, se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se elimina bajo presión reducida para dar lugar al producto (*S*)-**27a** (2.0 g, 85%, sólido amarillo).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.28- 7.18 (m, 5H), 3.79 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.23 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 2.20 (dd,  $J = 8.0$ , 5.2 Hz, 1H), 1.74 (dd,  $J = 8.0$ , 5.2 Hz, 1H).

**HPLC:** Daicel Chiralpak IA, *n*-hexano-isopropanol 80:20, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_R$ : 15.3 min (minoritario), 17.7 min (mayoritario).  $\geq 99\%$  ee.

Síntesis del 1,1-ciclopropanodiéster enantioenriquecido (*S*)-**(27f)**.<sup>141</sup>**(*S*)-2-(4-(Trifluorometil)fenil)ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dimetilo ((*S*)-**27f**).**

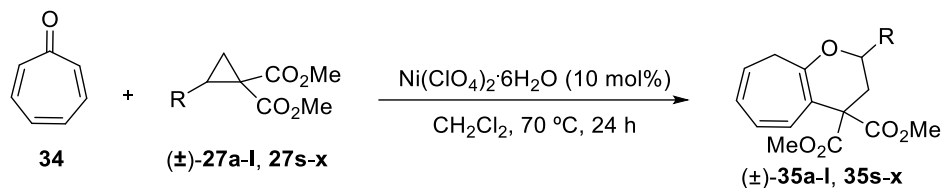
Una disolución de  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$  (14.9 mg, 0.04 mmol) y **L30** (35.9 mg, 0.06 mmol) en tolueno (4.0 mL) y en presencia de tamiz activado 3 Å se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 2 h. A continuación, se adiciona 4-trifluorometilbistireno **33** (68.9 mg, 0.4 mmol), la mezcla de reacción se enfría a -40 °C durante 10 minutos y se añade feniliodonio malonato de dimetilo **28** (401 mg, 1.20 mmol). Tras 76 horas, la mezcla de reacción se filtra sobre celita®, se lava con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20.0 ml) y se elimina el disolvente bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 6:1) obteniéndose el producto (*S*)-**27f** (119.7 mg, 99% rdto, 93% *ee*).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.54 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.26 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 2.21 (dd,  $J = 8.1, 5.4$  Hz, 1H), 1.79 (dd,  $J = 8.1, 5.4$  Hz, 1H).

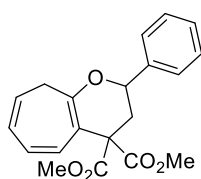
**HPLC:** Daicel Chiralpak IC, *n*-hexano-isopropanol 95:5, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_R$ : 11.1 min (minoritario), 11.9 min (mayoritario). 93% *ee*.

141. C. Deng, L-J Wang, J. Zhu, Y. Tang, *Angew. Chem Int. Ed.* **2012**, *51*, 11620.

### 5.2.2. Procedimiento general para la cicloadición [8+3] entre troponas y 1,1-ciclopropanodiestéres



#### 2-Fenil-2,3-dihidrociclohepta[b]pirano-4,4-(9H)-dicarboxilato de dimetilo ((±)-35a).



Sobre una disolución de  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (3.1 mg, 0.0085 mmol) y del ciclopropano ( $\pm$ )-**27a** (20.0 mg, 0.085 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) se adiciona tropona **34** (9.1 mg, 0.085 mmol). La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación a 70 °C durante 24h y se filtra sobre celita®. A continuación, se lava

con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10.0 mL) y se elimina el disolvente bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt 9:1) para dar lugar al cicloaducto ( $\pm$ )-**35a** (26.3 mg, 91%, aceite incoloro).

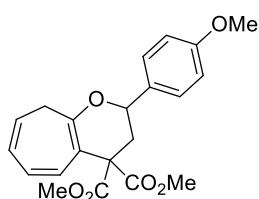
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.42-7.31 (m, 5H), 6.53 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 6.33 (dd,  $J = 11.4, 5.3$  Hz, 1H), 6.20 (dd,  $J = 8.9, 5.3$  Hz, 1H), 5.40-5.30 (m, 1H), 4.92 (dd,  $J = 11.4, 1.4$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.02 (dd,  $J = 13.2, 7.9$  Hz, 1H), 2.80 (dd,  $J = 13.6, 1.4$  Hz, 1H), 2.26 (dd,  $J = 13.2, 5.9$  Hz, 1H), 2.15 (dd,  $J = 13.6, 11.4$  Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.7, 171.3, 147.1, 139.7, 130.6, 128.6 (2C), 128.3, 127.8, 126.1 (2C), 124.7, 119.4, 103.7, 76.0, 55.9, 53.0, 52.7, 37.6, 33.0.

**EM** (EI+): 340.1 ( $[\text{M}]^+$ , 100). **EMAR** (EI+): Calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_5$ , 340.1311; encontrada, 340.1310.

#### 2-(4-Metoxifenil)-2,3-dihidrociclohepta[b]pirano-4,4-(9H)-dicarboxilato de dimetilo ((±)-35b).





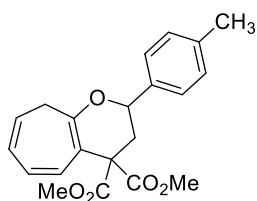
Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la tropona **34** (8.0 mg, 0.076 mmol) con el ciclopropano ( $\pm$ )-**27b** (20.0 mg, 0.076 mmol) en presencia de  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (2.8 mg, 0.0076 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) durante 24 h a 70 °C da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 10:1), al ciclooaducto ( $\pm$ )-**35b** (26.2 mg, 92%, aceite incoloro).

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.33 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 6.91 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 6.53 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 6.32 (dd,  $J$  = 11.4, 5.3 Hz, 1H), 6.19 (dd,  $J$  = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 5.41-5.36 (m, 1H), 4.85 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.00 (dd,  $J$  = 13.2, 7.9 Hz, 1H), 2.75 (dd,  $J$  = 13.6, 1.6 Hz, 1H), 2.24 (dd,  $J$  = 13.2, 6.0 Hz, 1H), 2.15 (dd,  $J$  = 13.6, 11.4 Hz, 1H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.6, 171.3, 159.6, 147.2, 131.8, 130.6, 127.8, 127.5 (2C), 124.6, 119.3, 114.0 (2C), 103.6, 75.6, 56.0, 55.3, 52.9, 52.6, 37.4, 33.1.

**EM** (EI+): 370.1 ( $[\text{M}]^+$ , 100). **EMAR** (EI): Calculada para  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_6$ , 370.1416; encontrada, 370.1402.

**2-*p*-Tolil-2,3-dihidrociclohepta[b]pirano-4,4-(9H)-dicarboxilato de dimetilo (( $\pm$ )-**35c**).**



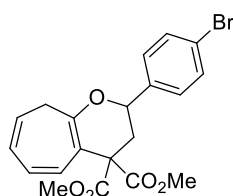
Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la tropona **34** (8.5 mg, 0.081 mmol) con el ciclopropano ( $\pm$ )-**27c** (20. mg, 0.081 mmol) en presencia de  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (2.9 mg, 0.0081 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) durante 24 h a 70 °C da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 10:1), al ciclooaducto ( $\pm$ )-**35c** (26.4 mg, 92%, aceite incoloro).

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.31 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.20 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 6.53 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 6.33 (dd,  $J$  = 11.4, 5.3 Hz, 1H), 6.21 (dd,  $J$  = 8.9, 5.3 Hz, 1H), 5.41-5.37 (m, 1H), 4.87 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 6H), 3.02 (dd,  $J$  = 13.2, 7.9 Hz, 1H), 2.77 (dd,  $J$  = 13.6, 1.5 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.27 (dd,  $J$  = 13.2, 7.2 Hz, 1H), 2.16 (dd,  $J$  = 13.6, 11.8 Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.6, 171.3, 147.3, 134.9, 130.8, 130.7, 130.5, 127.9, 127.8, 126.3, 125.3, 124.6, 119.3, 103.6, 73.1, 55.8, 52.9, 52.7, 36.8, 33.1, 18.8.

**EM** (EI+): 354.1 ( $[\text{M}]^+$ , 100). **EMAR** (EI): Calculada para  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_5$ , 354.1417; encontrada, 354.1469.

**2-(4-Bromofenil)-2,3-dihidrociclohepta[b]pirano-4,4-(9H)-dicarboxilato de dimetilo (( $\pm$ )-35d).**



Seguendo el procedimiento general, la reacción de la tropona **34** (6.8 mg, 0.064 mmol) con el ciclopropano ( $\pm$ )-**27d** (20.0 mg, 0.064 mmol) en presencia de  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (2.3 mg, 0.0064 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) durante 24 h a  $70^\circ\text{C}$  da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 10:1), al cicloaducto ( $\pm$ )-**35d** (23.9 mg, 89%, sólido blanco).

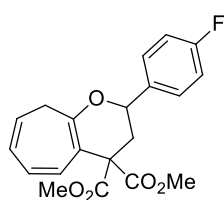
**P.f.:** 126-128  $^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.51 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.29 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 6.52 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 6.33 (dd,  $J = 11.4, 5.3$  Hz, 1H), 6.19 (dd,  $J = 8.6, 5.3$  Hz, 1H), 5.41 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 4.88 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.01 (dd,  $J = 13.3, 7.9$  Hz, 1H), 2.76 (dd,  $J = 13.7, 1.6$  Hz, 1H), 2.26 (dd,  $J = 13.3, 6.0$  Hz, 1H), 2.09 (dd,  $J = 13.7, 11.7$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.4, 171.2, 146.8, 138.8, 131.7 (2C), 130.5, 127.8, 127.7, 124.9, 122.1, 119.4, 103.8, 75.2, 55.7, 53.0, 52.8, 37.5, 32.9.

**EM** (EI+): 418.0 ( $[\text{M}]^+$ , 100). **EMAR** (EI+): Calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrO}_5$ , 418.0416; encontrada, 418.0413.

**2-(4-Fluorofenil)-2,3-dihidrociclohepta[b]pirano-4,4-(9H)-dicarboxilato de dimetilo (( $\pm$ )-35e).**



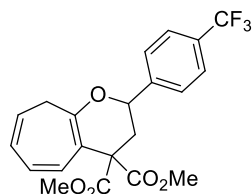
Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la tropona **34** (8.4 mg, 0.079 mmol) con el ciclopropano ( $\pm$ )-**27e** (20 mg, 0.079 mmol en presencia de  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (2.9 mg, 0.0079 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) durante 24 h a 70 °C da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 10:1), al cicloaducto ( $\pm$ )-**35e** (24.3 mg, 86%, aceite incoloro).

**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.40 (dd,  $J = 8.6, 5.4$  Hz, 2H), 7.07 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.53 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 6.34 (dd,  $J = 11.5, 5.3$  Hz, 1H), 6.19 (dd,  $J = 9.0, 5.3$  Hz, 1H), 5.41-5.38 (m, 1H), 4.91 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 3.77 (s, 6H), 3.01 (dd,  $J = 13.3, 7.9$  Hz, 1H), 2.78 (dd,  $J = 13.6, 1.8$  Hz, 1H), 2.26 (dd,  $J = 13.3, 6.0$  Hz, 1H), 2.13 (dd,  $J = 13.6, 11.7$  Hz, 1H).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.5, 171.3, 147.0, 135.6, 135.5, 130.6 (2C), 127.9, 127.7, 124.8, 119.4, 115.6, 115.3, 103.8, 75.3, 55.8, 53.0, 52.7, 37.6, 33.0.

**EM** (EI+): 358.1 ( $[\text{M}]^+$ , 100). **EMAR** (EI+): Calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FO}_5$ , 358.1217; encontrada, 358.1201.

**2-(4-(Trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrociclohepta[b]pirano-4,4-(9H)-dicarboxilato de dimetilo (( $\pm$ )-**35f**).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la tropona **34** (7.0 mg, 0.066 mmol) con el ciclopropano ( $\pm$ )-**27f** (20 mg, 0.066 mmol) en presencia de  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (2.4 mg, 0.0066 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) durante 24 h a 70 °C da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 10:1), al cicloaducto ( $\pm$ )-**35f** (21.3 mg, 76%, sólido blanco).

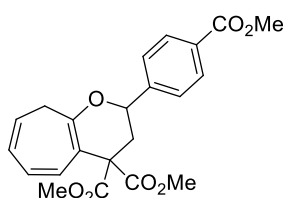
**P.f.:** 138-140 °C.

**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.65 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.52 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 6.34 (dd,  $J = 11.4, 5.3$  Hz, 1H), 6.19 (dd,  $J = 8.9, 5.3$  Hz, 1H), 5.42-5.36 (m, 1H), 4.99 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.02 (dd,  $J = 13.3, 7.9$  Hz, 1H), 2.80 (dd,  $J = 13.6, 1.7$  Hz, 1H), 2.28 (dd,  $J = 13.3, 6.0$  Hz, 1H), 2.10 (dd,  $J = 13.6, 11.3$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.3, 171.2, 146.6, 143.7, 130.5 (2C), 127.9 (2C), 126.3, 125.6, 125.5, 125.0, 119.5, 103.9, 75.2, 55.6, 53.0, 52.7, 37.6, 32.9.

**EM** (EI+): 408.1 ( $[\text{M}]^+$ , 100). **EMAR** (EI): Calculada para  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_5$ , 408.1185; encontrada, 408.1168.

**2-(4-(Metoxicarbonil)fenil)-2,3-dihidrociclohepta[b]pirano-4,4-(9H)-dicarboxilato de dimetilo ((±)-35g).**



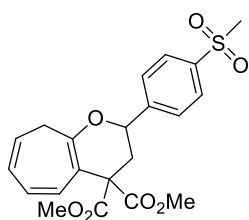
Seguindo el procedimiento general, la reacción de la tropona **34** (7.3 mg, 0.068 mmol) con el ciclopropano (±)-**27g** (20.0 mg, 0.068 mmol) en presencia de  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (2.5 mg, 0.0068 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) durante 24 h a 70 °C da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 10:1), al cicloducto (±)-**35g** (22.8 mg, 84%, aceite incoloro).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.06 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.49 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.52 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 6.34 (dd,  $J = 11.4, 5.3$  Hz, 1H), 6.20 (dd,  $J = 8.6, 5.3$  Hz, 1H), 5.42-5.38 (m, 1H), 4.98 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.04 (dd,  $J = 13.3, 7.9$  Hz, 1H), 2.81 (dd,  $J = 13.6, 1.6$  Hz, 1H), 2.28 (dd,  $J = 13.3, 6.4$  Hz, 1H), 2.10 (dd,  $J = 13.6, 11.7$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.4, 171.2, 166.7, 146.7, 144.7, 130.5, 129.9, 129.8 (2C), 127.8, 125.8 (2C), 124.9, 119.4, 103.9, 75.4, 55.7, 52.9, 52.8, 52.1, 37.6, 32.9.

**EM** (EI+): 398.1 ( $[\text{M}]^+$ , 100). **EMAR** (EI): Calculada para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_7$ , 398.1366; encontrada, 398.1363.

**2-(4-(Metilsulfonil)fenil)-2,3-dihidrociclohepta[b]pirano-4,4-(9H)-dicarboxilato de dimetilo ((±)-35h).**



Seguindo el procedimiento general, la reacción de la tropona **34** (7.5 mg, 0.07 mmol) con el ciclopropano (±)-**27h** (20.0 mg, 0.07 mmol) en presencia de  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (2.6 mg, 0.007 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) durante 24 h a 70

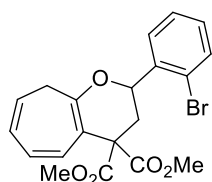
°C da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 10:1), al cicloaducto (±)-**35h** (17.4 mg, 62%, aceite incoloro).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.46 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 11.5, 5.3 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 9.3, 5.0 Hz, 1H), 5.36-5.30 (m, 1H), 4.96 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J* = 13.6, 1.9 Hz, 1H), 2.22 (dd, *J* = 13.3, 6.0 Hz, 1H), 1.99 (dd, *J* = 11.8, 1.4 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.2, 171.1, 146.4, 146.0, 140.3, 130.3, 127.9, 127.8, 126.9 (2C), 125.2, 119.5, 104.0, 75.0, 55.5, 53.1, 52.8, 44.6, 37.6, 32.8, 29.7.

EM (ESI+): 419.1 ([M+H]<sup>+</sup>, 100). EMAR (ESI): Calculada para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>O<sub>7</sub>S, 419.1159; encontrada, 419.1141.

**2-(2-Bromofenil)-2,3-dihidrociclohepta[b]pirano-4,4-(9H)-dicarboxilato de dimetilo ((±)-35i).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la tropona **34** (6.8 mg, 0.064 mmol) con el ciclopropano (±)-**27i** (20.0 mg, 0.064 mmol) en presencia de Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (2.3 mg, 0.0064 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) durante 24 h a 70 °C da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 10:1), al cicloaducto (±)-**35i** (16.4 mg, 61%, sólido blanco).

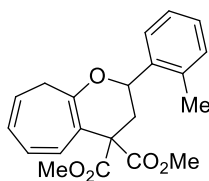
P.f.: 110-112 °C.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.57-7.51 (m, 2H), 7.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 6.54 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 11.4, 5.3 Hz, 1H), 6.21 (dd, *J* = 8.9, 5.3 Hz, 1H), 5.42-5.37 (m, 1H), 5.28 (dd, *J* = 11.5, 1.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.00 (dd, *J* = 13.3, 7.8 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 13.8, 1.5 Hz, 1H), 2.28 (dd, *J* = 13.3, 6.0 Hz, 1H), 2.06 (dd, *J* = 13.8, 11.5 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.3, 170.9, 146.4, 139.1, 132.9, 130.2, 129.6, 127.8, 127.7, 127.6, 125.0, 121.7, 119.4, 104.0, 74.8, 55.8, 53.0, 52.7, 36.3, 33.0.

**EM** (EI+): 418.0 ( $[M]^+$ , 100). **EMAR** (EI): Calculada para  $C_{20}H_{19}BrO_5$ , 418.0416; encontrada, 418.0421.

**2-*o*-tolilo-2,3-dihidrociclohepta[b]pirano-4,4-(9H)-dicarboxilato de dimetilo ((±)-35j).**



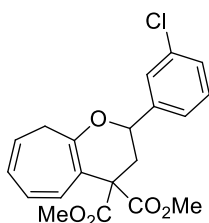
Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la tropona **34** (8.5 mg, 0.081 mmol) con el ciclopropano (±)-**27j** (20.0 mg, 0.081 mmol) en presencia de  $Ni(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$  (2.9 mg, 0.0081 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (1.0 mL) durante 24 h a 70 °C da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 10:1), al cicloaducto (±)-**35j** (25.3 mg, 88%, aceite incoloro).

**$^1H$ -RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.50-7.47 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 3H), 6.56 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 6.34 (dd,  $J = 11.4, 5.3$  Hz, 1H), 6.20 (dd,  $J = 8.9, 5.3$  Hz, 1H), 5.42-5.39 (m, 1H), 5.12 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.05 (dd,  $J = 13.2, 7.9$  Hz, 1H), 2.77 (dd,  $J = 13.8, 1.4$  Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.28 (dd,  $J = 13.2, 6.4$  Hz, 1H), 2.05 (dd,  $J = 13.8, 11.5$  Hz, 1H).

**$^{13}C$ -RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  171.6, 171.3, 147.3, 138.0, 134.9, 130.7, 130.5, 127.9, 127.8, 126.3, 125.3, 124.6, 119.3, 103.6, 73.1, 55.8, 53.0, 52.7, 36.8, 33.1, 18.9.

**EM** (EI+): 354.1 ( $[M]^+$ , 100). **EMAR** (EI): Calculada para  $C_{21}H_{22}O_5$ , 354.1467; encontrada, 354.1476.

**2-(3-Clorofenil)-2,3-dihidrociclohepta[b]pirano-4,4-(9H)-dicarboxilato de dimetilo ((±)-35k).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la tropona **34** (7.9 mg, 0.074 mmol) con el ciclopropano (±)-**27k** (20.0 mg, 0.074 mmol) en presencia de  $Ni(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$  (2.7 mg, 0.0074 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (1.0 mL) durante 24 h a 70 °C da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 10:1), al cicloaducto (±)-**35k** (21.8 mg, 78%, aceite incoloro).

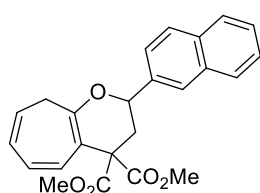
**$^1H$ -RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.44 (s, 1H), 7.36-7.22 (m, 3H), 6.54 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 6.34 (dd,  $J = 11.5, 5.3$  Hz, 1H), 6.20 (dd,  $J = 8.2, 5.3$  Hz, 1H), 5.42-5.36 (m, 1H),

4.90 (dd,  $J = 11.7, 1.8$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.02 (dd,  $J = 13.3, 7.8$  Hz, 1H), 2.80 (dd,  $J = 13.6, 1.8$  Hz, 1H), 2.28 (dd,  $J = 13.3, 5.8$  Hz, 1H), 2.11 (dd,  $J = 13.6, 11.7$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.4, 171.2, 146.7, 141.7, 134.5, 130.5, 129.9, 128.3, 127.8, 126.2, 124.9, 124.2, 119.4, 103.8, 75.2, 55.7, 53.0, 52.7, 37.6, 32.9.

**EM** (EI+): 374.0 ( $[\text{M}]^+$ , 100). **EMAR** (EI): Calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClO}_5$ , 374.0921; encontrada, 374.0914.

**2-(Naftalen-2-ilo)-2,3-dihidrociclohepta[b]pirano-4,4-(9H)-dicarboxilato de dimetilo ((±)-35l).**



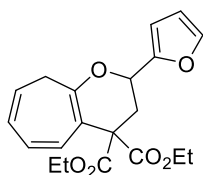
Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la tropona **34** (7.5 mg, 0.07 mmol) con el ciclopropano (±)-**27l** (20.0 mg, 0.07 mmol) en presencia de  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (2.6 mg, 0.007 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) durante 24 h a 70 °C da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 10:1), al cicloaducto (±)-**35l** (24.6 mg, 90%, aceite incoloro).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.88 (d,  $J = 8.9$  Hz, 3H), 7.50 (m, 4H), 6.57 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 6.36 (dd,  $J = 11.4, 5.3$  Hz, 1H), 6.22 (dd,  $J = 8.7, 5.3$  Hz, 1H), 5.45-5.42 (m, 1H), 5.10 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.09 (dd,  $J = 13.3, 7.9$  Hz, 1H), 2.90 (dd,  $J = 13.6, 1.5$  Hz, 1H), 2.33 (dd,  $J = 13.3, 6.0$  Hz, 1H), 2.24 (dd,  $J = 13.6, 11.7$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.6, 171.4, 147.1, 137.1, 133.3 (2C), 130.7, 128.4, 128.1, 127.8, 127.7, 126.3, 126.2, 125.1, 124.8, 123.8, 119.4, 103.8, 76.1, 55.9, 53.0, 52.8, 37.6, 33.1.

**EM** (EI+): 390.1 ( $[\text{M}]^+$ , 100). **EMAR** (EI): Calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_5$ , 390.1467; encontrada, 390.1466.

**2-(Furan-2-il)-2,3-dihidrociclohepta[b]pirano-4,4-(9H)-dicarboxilato de dietilo ((±)-35s).**



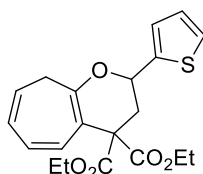
Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la tropona **34** (8.4 mg, 0.079 mmol) con el ciclopropano ( $\pm$ )-**27s** (20.0 mg, 0.079 mmol) en presencia de  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (2.9 mg, 0.0079 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) durante 24 h a 70 °C da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 10:1), al cicloaducto ( $\pm$ )-**35s** (21.2 mg, 75%, aceite incoloro).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.45-7.42 (m, 1H), 6.57 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 6.41-6.37 (m, 2H), 6.31 (dd,  $J = 11.4, 5.6$  Hz, 1H), 6.17 (dd,  $J = 8.2, 5.6$  Hz, 1H), 5.41-5.37 (m, 1H), 4.98 (dd,  $J = 11.9, 1.5$  Hz, 1H), 4.23-4.14 (m, 4H), 2.96 (dd,  $J = 13.3, 7.9$  Hz, 1H), 2.80 (dd,  $J = 13.6, 1.8$  Hz, 1H), 2.43 (dd,  $J = 13.6, 11.9$  Hz, 1H), 2.21 (dd,  $J = 13.3, 6.0$  Hz, 1H), 1.27-1.12 (m, 6H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.9, 170.6, 151.9, 146.4, 142.8, 130.7, 127.7, 124.7, 119.5, 110.3, 108.3, 103.8, 69.2, 61.8, 61.6, 55.2, 33.3, 32.8, 14.1, 14.0.

**EM** (EI+): 358.1 ( $[\text{M}]^+$ , 100). **EMAR** (EI): Calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_6$ , 358.1416; encontrada, 358.1414.

#### 2-(Tiofen-2-il)-2,3-dihidrociclohepta[b]pirano-4,4-(9H)-dicarboxilato de dietilo ( $\pm$ )-**35t**.



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la tropona **34** (7.9 mg, 0.075 mmol) con el ciclopropano ( $\pm$ )-**27t** (20.0 mg, 0.075 mmol) en presencia de  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (2.7 mg, 0.0075 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) durante 24 h a 70 °C da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 10:1), al cicloaducto ( $\pm$ )-**35t** (23.9 mg, 85%, aceite incoloro).

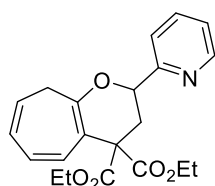
$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.33 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J = 5.1, 3.3$  Hz, 1H), 6.57 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 6.32 (dd,  $J = 11.4, 5.3$  Hz, 1H), 6.18 (dd,  $J = 8.9, 6.1$  Hz, 1H), 5.43-5.38 (m, 1H), 5.20 (dd,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 4.24-4.16 (m, 4H), 3.00 (dd,  $J = 13.3, 7.9$  Hz, 1H), 2.88 (dd,  $J = 13.5, 1.8$  Hz, 1H), 2.29 (dd,  $J = 13.5, 11.7$  Hz, 1H), 2.23 (dd,  $J = 13.3, 6.0$  Hz, 1H), 1.26-1.13 (m, 6H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.9, 170.6, 146.6, 142.5, 130.7, 127.7, 126.7, 125.5, 125.2, 124.7, 119.6, 103.9, 72.0, 61.9, 61.6, 55.5, 37.4, 32.9, 14.1, 14.0.



**EM** (EI+): 374.1 ( $[M]^+$ , 100). **EMAR** (EI): Calculada para  $C_{20}H_{22}O_5S$ , 374.1188; encontrada, 346.0903.

**2-(Piridin-2-il)-2,3-dihidrociclohepta[b]pirano-4,4-(9H)-dicarboxilato de dietilo ((±)-35u).**



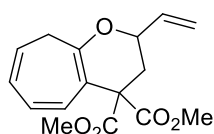
Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la tropona **34** (8.1 mg, 0.076 mmol) con el ciclopropano (±)-**27u** (20.0 mg, 0.076 mmol) en presencia de  $Ni(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$  (2.8 mg, 0.0076 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (1.0 mL) durante 24 h a 70 °C da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 10:1), al cicloaducto (±)-**35u** (17.4 mg, 62%, aceite amarillo).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.64 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 7.73 (td,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 6.59 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 6.33 (dd,  $J = 11.4, 5.4$  Hz, 1H), 6.19 (dd,  $J = 8.1, 5.4$  Hz, 1H), 5.42 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 5.04 (dd,  $J = 11.6, 1.8$  Hz, 1H), 4.22-4.15 (m, 4H), 3.02 (dd,  $J = 13.4, 7.9$  Hz, 1H), 2.98 (dd,  $J = 10.9, 2.0$  Hz, 1H), 2.30 (dd,  $J = 13.7, 11.6$  Hz, 1H), 2.28 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 1.26-1.12 (m, 6H).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  171.0, 170.6, 158.6, 149.4, 146.4, 136.7, 130.8, 127.7, 124.6, 123.0, 121.0, 119.4, 104.3, 76.4, 61.8, 61.6, 55.3, 35.4, 33.0, 14.0 (2C).

**EM** (EI+): 369.1 ( $[M]^+$ , 100). **EMAR** (EI): Calculada para  $C_{21}H_{23}NO_5$ , 369.1576; encontrada, 316. 1583.

**2-Vinilo-2,3-dihidrociclohepta[b]pirano-4,4-(9H)-dicarboxilato de dimetilo ((±)-35v).**



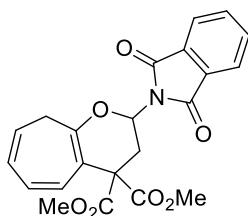
Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la tropona **34** (11.8 mg, 0.11 mmol) con el ciclopropano (±)-**27v** (20.0 mg, 0.11 mmol) en presencia de  $Ni(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$  (3.95 mg, 0.011 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (1.0 mL) durante 24 h a 70 °C da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 10:1), al cicloaducto (±)-**35v** (25.9 mg, 82%, aceite incoloro).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.48 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 10.1, 5.5 Hz, 1H), 6.10 (dd, *J* = 9.2, 5.5 Hz, 1H), 5.80-5.75 (m, 1H), 5.30-5.22 (m, 2H), 5.20-5.16 (m, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.85 (dd, *J* = 13.9, 8.0 Hz, 1H), 2.65 (dd, *J* = 12.9, 1.6 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J* = 13.9, 6.2 Hz, 1H), 1.90 (dd, *J* = 12.9, 12.0 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.6, 171.2, 146.5, 135.8, 130.6, 127.7, 124.5, 119.3, 117.3, 103.5, 74.3, 55.3, 52.9, 52.6, 35.2, 32.9.

**EM** (ESI+): 313.1 ([M+Na], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>Na, 313.1046; encontrada, 313.1020.

**2-(1,3-Dioxoisindolin-2-ilo)-2,3-dihidrociclohepta[b]pirano-4,4-(9H)-dicarboxilato de dimetilo ((±)-35w).**



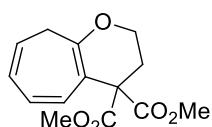
Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la tropona **34** (7.21 mg, 0.066 mmol) con el ciclopropano ((±)-**27w**) (20.0 mg, 0.066 mmol) en presencia de Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (2.41 mg, 0.0066 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) durante 24 h a 70 °C da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 10:1), al cicloaducto ((±)-**35w**) (17.3 mg, 64%, aceite incoloro).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.88-7.75 (m, 2H), 7.73-7.65 (m, 2H), 6.50 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 11.4, 5.3 Hz, 1H), 6.10 (dd, *J* = 8.6, 5.3 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 5.35-5.23 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.30 (dd, *J* = 13.3, 7.9 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 13.7, 1.6 Hz, 1H), 2.60 (dd, *J* = 13.3, 6.0 Hz, 1H), 2.25 (dd, *J* = 13.7, 11.7 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.9, 170.6, 166.9, 145.5, 134.5 (2C), 131.6 (2C), 129.9, 127.7, 125.3, 123.8 (2C), 119.6 (2C), 103.9, 75.2, 56.1, 53.1, 52.9, 32.4, 31.4.

**EM** (ESI+): 409.0 ([M+Na], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>7</sub>, 409.1162; encontrada, 432.1065.

**2,3-Dihidrociclohepta[b]pirano-4,4-(9H)-dicarboxilato de dimetilo ((±)-35x).**



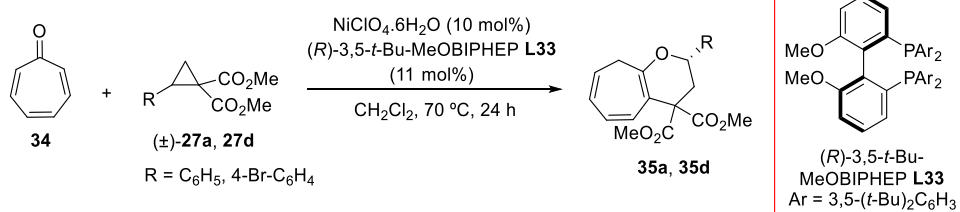
Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la tropona **34** (13.8 mg, 0.13 mmol) con el ciclopropano ( $\pm$ )-**27x** (20.0 mg, 0.13 mmol) en presencia de  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (4.8 mg, 0.013 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) durante 24 h a 70 °C da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 10:1), al cicloaducto ( $\pm$ )-**35x** (28.5 mg, 83%, aceite incoloro).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.38 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 6.20 (dd,  $J = 10.5, 5.4$  Hz, 1H), 6.08 (dd,  $J = 9.5, 5.4$  Hz, 1H), 5.30-5.25 (m, 1H), 3.93-3.80 (m, 2H), 3.67 (s, 6H), 2.46 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.40-2.29 (m, 2H).

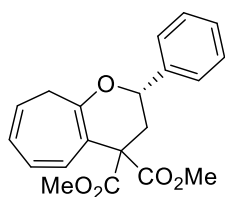
**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.5 (2C), 146.7, 130.9, 127.7, 124.4, 119.1, 103.6, 63.9, 54.7, 52.7 (2C), 32.9, 30.0.

**EM** (ESI+): 264.1 ([M], 100). **EMAR** (EI): Calculada para  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_5$ , 264.0998; encontrada, 264.1006.

### 5.2.3. Procedimiento general para la cicloadición [8+3] catalítica asimétrica entre troponas y 1,1-ciclopropanodiésteres



#### (+)-(S)-2-Fenil-2,3-dihidrociclohepta[b]pirano-4,4-(9H)-dicarboxilato de dimetilo ((S)-35a).



Sobre una disolución de  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (3.1 mg, 0.0085 mmol),  $(R)$ -3,5-*t*-Bu-MeOBIPHEP **L33** (9.70 mg, 0.0094 mmol) y del ciclopropano ( $\pm$ )-**27a** (20.0 mg, 0.085 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) se adiciona tropona **34** (9.1 mg, 0.085 mmol). La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación a

70 °C durante 24h y se filtra sobre celita®. A continuación, se lava con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.0 mL) y se elimina el disolvente bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 10:1) para dar lugar al cicloaducto (*S*)-**35a** (19.6 mg, 68%, aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20} = +42.4$  ( $c = 1.00$  g/mL, CHCl<sub>3</sub>), 80% *ee*.

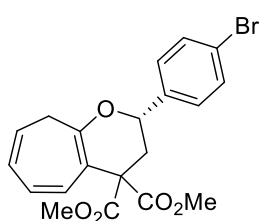
**HPLC:** Daicel Chiralpak IA, *n*-hexano-isopropanol 99:1, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 254.4$  nm),  $t_R$ : 31.8 min (mayoritario), 39.8 min (minoritario).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.42-7.31 (m, 5H), 6.53 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 6.33 (dd,  $J = 11.4, 5.3$  Hz, 1H), 6.20 (dd,  $J = 8.9, 5.3$  Hz, 1H), 5.40-5.30 (m, 1H), 4.92 (dd,  $J = 11.4, 1.4$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.02 (dd,  $J = 13.2, 7.9$  Hz, 1H), 2.80 (dd,  $J = 13.6, 1.4$  Hz, 1H), 2.26 (dd,  $J = 13.2, 5.9$  Hz, 1H), 2.15 (dd,  $J = 13.6, 11.4$  Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  171.7, 171.3, 147.1, 139.7, 130.6, 128.6 (2C), 128.3, 127.8, 126.1 (2C), 124.7, 119.4, 103.7, 76.0, 55.9, 53.0, 52.7, 37.6, 33.0.

**EM** (EI+): 340.1 ([M]<sup>+</sup>, 100). **EMAR** (EI+): Calculada para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>, 340.1311; encontrada, 340.1310.

**(+)-(S)-2-(4-Bromofenil)-2,3-dihidrociclohepta[b]pirano-4,4-(9H)-dicarboxilato de dimetilo ((S)-35d).**



Seguindo el procedimiento general, la reacción de la tropona **34** (9.1 mg, 0.085 mmol) con el ciclopropano ( $\pm$ )-**27d** (26.6 mg, 0.085 mmol) en presencia de Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (3.1 mg, 0.0085 mmol) y (*R*)-3,5-*t*-Bu-MeOBIPHEP **L33** (9.70 mg, 0.0094 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) durante 24 h a 70 °C da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 10:1), al cicloaducto (*S*)-**35d** (23.5 mg, 66%, aceite incoloro).

**P.f.:** 126-128 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +38.4$  ( $c = 1.00$  g/mL, CHCl<sub>3</sub>), 68% *ee*.

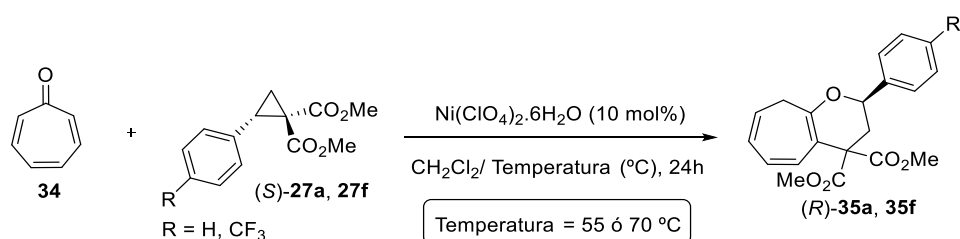
**HPLC:** Daicel Chiralpak IA, *n*-hexano-isopropanol 98:2, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 254.4$  nm),  $t_R$ : 26.8 min (mayoritario), 31.7 min (minoritario).

**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.51 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.29 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 6.52 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 6.33 (dd,  $J = 11.4, 5.3$  Hz, 1H), 6.19 (dd,  $J = 8.6, 5.3$  Hz, 1H), 5.41 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 4.88 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.01 (dd,  $J = 13.3, 7.9$  Hz, 1H), 2.76 (dd,  $J = 13.7, 1.6$  Hz, 1H), 2.26 (dd,  $J = 13.3, 6.0$  Hz, 1H), 2.09 (dd,  $J = 13.7, 11.7$  Hz, 1H).

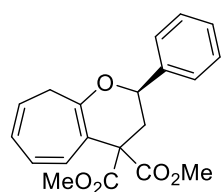
**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.4, 171.2, 146.8, 138.8, 131.7 (2C), 130.5, 127.8, 127.7, 124.9, 122.1, 119.4, 103.8, 75.2, 55.7, 53.0, 52.8, 37.5, 32.9.

**EM** (EI+): 418.0 ( $[\text{M}]^+$ , 100). **EMAR** (EI+): Calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrO}_5$ , 418.0416; encontrada, 418.0413.

#### 5.2.4. Procedimiento general para la cicloadición [8+3] entre troponas y 1,1-ciclopropanodiesteres enantioenriquecidos



#### (-)-(R)-2-Fenil-2,3-dihidrociclohepta[b]pirano-4,4-(9H)-dicarboxilato de dimetilo ((R)-35a).



Sobre una disolución de  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (3.1 mg, 0.0085 mmol) y del ciclopropano (*S*)-**27a** (20.0 mg, 0.085 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) se adiciona tropona **34** (9.1 mg, 0.085 mmol). La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación a 70  $^\circ\text{C}$  durante 24 h y se filtra sobre celita<sup>®</sup>. A continuación, se lava con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10.0 mL) y se elimina el disolvente bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (*n*-hexano-acetato de etilo 10:1) para dar lugar al cicloaducto (*R*)-**35a**.

T = 70 °C: (26.9 mg, 93%, aceite incoloro).  $[\alpha]_D^{20} = -41.2$  (c = 1.00 g/mL, CHCl<sub>3</sub>), 76% *ee*. **HPLC**: Daicel Chiralpak IA, *n*-hexano-isopropanol 99:1, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 254.4$  nm),  $t_R$ : 29.9 min (minoritario), 35.7 min (mayoritario).

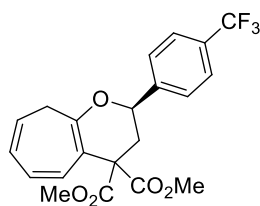
T = 55 °C: (21.4 mg, 74% *rdto*, aceite incoloro).  $[\alpha]_D^{20} = -51.2$  (c = 1.00 g/mL, CHCl<sub>3</sub>), 95% *ee*. **HPLC**: Daicel Chiralpak IA, *n*-hexano-isopropanol 99:1, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 254.4$  nm),  $t_R$ : 33.1 min (minoritario), 39.4 min (mayoritario).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.42-7.31 (m, 5H), 6.53 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 11.4, 5.3 Hz, 1H), 6.20 (dd, *J* = 8.9, 5.3 Hz, 1H), 5.40-5.30 (m, 1H), 4.92 (dd, *J* = 11.4, 1.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.02 (dd, *J* = 13.2, 7.9 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 13.6, 1.4 Hz, 1H), 2.26 (dd, *J* = 13.2, 5.9 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J* = 13.6, 11.4 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  171.7, 171.3, 147.1, 139.7, 130.6, 128.6 (2C), 128.3, 127.8, 126.1 (2C), 124.7, 119.4, 103.7, 76.0, 55.9, 53.0, 52.7, 37.6, 33.0.

**EM** (EI+): 340.1 ([M]<sup>+</sup>, 100). **EMAR** (EI+): Calculada para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>, 340.1311; encontrada, 340.1310.

**(-)-(R)-2-(4-(Trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrociclohepta[b]pirano-4,4-(9H)-dicarboxilato de dimetilo ((R)-35f).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de la tropona **34** (57.9 mg, 0.53 mmol) con el ciclopropano (*S*)-**27f** (160.0 mg, 0.53 mmol) en presencia de Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (19.3 mg, 0.053 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) durante 72 h a 55 °C da lugar, tras cromatografía en columna (*n*-hexano-EtOAc 10:1), al cicloadducto (*R*)-**35f**

(164.2 mg, 76%, sólido marrón).

**P.f.:** 138-140 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -58.3$  (c = 1.00 g/mL, CHCl<sub>3</sub>), 88% *ee*.

**HPLC**: Daicel Chiralpak OD, *n*-hexano-isopropanol 95:5, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 254.4$  nm),  $t_R$ : 11.8 min (mayoritario), 13.5 (minoritario).

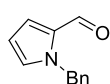
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.52 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J* = 11.4, 5.3 Hz, 1H), 6.19 (dd, *J* = 8.9, 5.3 Hz, 1H), 5.42-5.38 (m, 1H), 4.99 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.02 (dd, *J* = 13.3, 7.9 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 13.6, 1.7 Hz, 1H), 2.28 (dd, *J* = 13.3, 6.0 Hz, 1H), 2.10 (dd, *J* = 13.6, 11.3 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.3, 171.2, 146.6, 143.7, 130.5 (2C), 127.9 (2C), 126.3, 125.6, 125.5, 125.0, 119.5, 103.9, 75.2, 55.6, 53.0, 52.7, 37.6, 32.9.

**EM** (EI+): 408.1 ([M]<sup>+</sup>, 100). **EMAR** (EI): Calculada para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, 408.1185; encontrada, 408.1168.

### 5.3. CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA ENTRE ILUROS DE AZOMETINO Y ENONAS α,β-INSATURADAS TENSIONADAS.

#### Síntesis del aldehído precursor 1-benzil-1*H*-pirrol-2-carbaldehído<sup>185</sup>

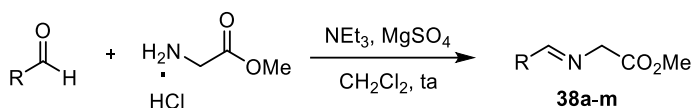


Sobre una disolución de 1*H*-pirrol-2-carbaldehído (20.0 g, 210.30 mmol) y (Bu<sub>4</sub>N)Br (6.78 g, 21.0 mmol) en diclorometano (263 ml) se adiciona sucesivamente bromuro de bencilo (28.8 mL, 241.85 mmol) y una disolución acuosa de NaOH 12M (58.8 g, 1.47 mol, 123 mL). La suspensión resultante se calienta a reflujo durante 1h tras lo cual se deja alcanzar temperatura ambiente y se mantiene bajo agitación durante 12h. La mezcla de reacción se diluye con agua (5 mL) y diclorometano (5 mL) y la fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución de HCl 2N (8 mL), una disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturada (8 mL) y finalmente H<sub>2</sub>O (8 mL). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (n-hexano-AcOEt, 8:1), obteniéndose el aldehído deseado como un aceite incoloro (38.5 g, 99%).

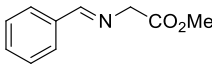
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.57 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 3H), 7.15 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 6.27 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H).

185. a) M. Prantik, K. Burkhard, *Synthesis* **2006**, 16, 2719. b) K. J. Drost, M. P. Cava, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2240.

### 5.3.1. Síntesis de los $\alpha$ -iminoésteres de partida (**38a-m**).<sup>93, 42a), 94</sup>

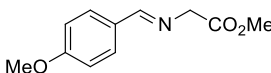


#### (*E*)-*N*-Bencilidenglicinato de metilo (**38a**)

 Sobre una suspensión del clorhidrato de glicinato de metilo (3.8g, 30.0 mmol) y MgSO<sub>4</sub> anhidro (3.6 g, 60.0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15.0 mL) se adiciona NEt<sub>3</sub> (4.1 mL, 30.0 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añade benzaldehído (3.1 ml, 20.0 mmol). La reacción se mantiene bajo agitación durante 12 h, se filtra sobre Celita® y se lava con agua (2 x 5 mL) y una disolución saturada de NaCl (2 x 5 mL). La fase orgánica resultante se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y posteriormente el disolvente se elimina bajo presión reducida para dar lugar al iminoéster **38a** como un aceite incoloro (3.5g, 98%) que se utiliza sin purificación previa en la etapa de cicloadición.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.24 (s, 1H), 7.86-7.75 (m, 2H), 7.48-7.37 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.73 (s, 3H).

#### (*E*)-*N*-[(4-Metoxifenil)metilen]glicinato de metilo (**38b**)

 Siguiendo el procedimiento general, la imina **38b** se obtiene a partir del clorhidrato de glicinato de metilo (1.38 g, 11.02 mmol) y *p*-anisaldehído (0.89 mL, 7.34 mmol) como un aceite incoloro (1.09 g, 72%).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.09 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 3H).

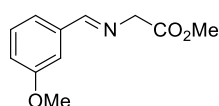
#### (*E*)-*N*-[(3-Metoxifenil)metilen]glicinato de metilo (**38c**)

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

42. a) S. Cabrera, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16394.

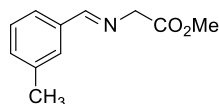
94. D. M. Cooper, R. Grigg, S. Hargreaves, P. Kennewell, J. Redpath, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7791.





Siguiendo el procedimiento general, la imina **38c** se obtiene a partir del clorhidrato de glicinato de metilo (1.38 g, 11.02 mmol) y 3-metoxibenzoato de metilo (1.43 mL, 9.9 mmol) como un aceite incoloro (1.42 g, 69%).

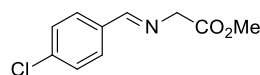
#### (E)-N-[(3-Tolil)metilen]glicinato de metilo (**38d**)



Siguiendo el procedimiento general A, la imina **38d** se obtiene a partir del clorhidrato de glicinato de metilo (4.7 g, 37.5 mmol) y *m*-tolilaldehído (2.98 mL, 25.0 mmol) como un aceite amarillento (4.39 g, 92%).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.58 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.38 – 7.12 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).

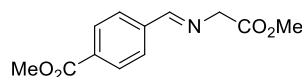
#### (E)-N-[(4-Clorofenil)metilen]glicinato de metilo (**38e**)



Siguiendo el procedimiento general A, la imina **38e** se obtiene a partir del clorhidrato de glicinato de metilo (1.15 g, 9.14 mmol) y *p*-clorobenzaldehído (1.00 g, 6.09 mmol) como un sólido amarillento (1.43 g, 90%).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.27 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.19 (s, 3H).

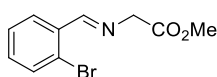
#### (E)-N-[(2-Metoxi-2-oxoetil)fenil]metilen]glicinato de metilo (**38f**)



Siguiendo el procedimiento general A, la imina **38f** se obtiene a partir del clorhidrato de glicinato de metilo (1.15 g, 9.14 mmol) y *p*-formilbenzoato de metilo (1.00 g, 6.09 mmol) como un sólido amarillento (1.43 g, 99%).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.24 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).

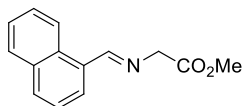
#### (E)-N-[(2-bromofenil)metilen]glicinato de metilo (**38g**)



Siguiendo el procedimiento general A, la imina **38g** se obtiene a partir del clorohidrato de glicinato de metilo (1.00 g, 8.11 mmol) y 2-bromobenzaldehído (0.63 mL, 5.4 mmol) como un sólido blanco (1.0 g, 72%).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.70 (s, 1H), 8.12 (dd,  $J = 7.5, 1.9$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.41-7.27 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).

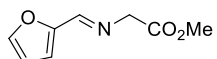
#### (E)-N-[(1-Naftil)metilen]glicinato de metilo (38h)



Siguiendo el procedimiento general A, la imina **38h** se obtiene a partir del clorohidrato de glicinato de metilo (3.6 g, 28.8 mmol) y 1-naftaldehído (2.61 mL, 19.2 mmol) como un aceite amarillo (4.1 g, 94%).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.92 (s, 1H), 7.94 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.64-7.48 (m, 3H), 4.54 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

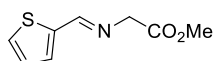
#### (E)-N-[(2-Furil)metilen]glicinato de metilo (38i)



Siguiendo el procedimiento general A, la imina **38i** se obtiene a partir del clorohidrato de glicinato de metilo (1.96 g, 15.6 mmol) y furfural (0.86 mL, 10.4 mmol) como un aceite oscuro (1.44 g, 83%).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.98 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.61 (s, 3H).

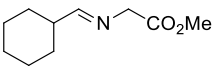
#### (E)-N-[(2-Tienil)metilen]glicinato de metilo (38j)



Siguiendo el procedimiento general A, la imina **38j** se obtiene a partir del clorohidrato de glicinato de metilo (6.72 g, 53.5 mmol) y 2-tienilaldehído (4.00 g, 35.7 mmol) como un sólido amarillento (6.01 g, 92%).

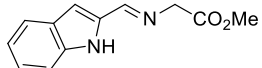
$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.33 (s, 1H), 7.39 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J = 4.9, 3.7$  Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).

#### (E)-N-[(Ciclohexil)metilen]glicinato de metilo (38k)

 Siguiendo el procedimiento general A, la imina **38k** se obtiene a partir del clorhidrato de glicinato de metilo (1.68 g, 13.37 mmol) y ciclohexilaldehído (1.08 mL, 8.92 mmol) como un aceite amarillo (1.14 g, 70%).

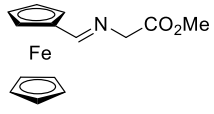
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.54 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.87-1.65 (m, 6H), 1.36-1.21 (m, 5H).

#### (E)-N-[(2-Indolil)metilen]glicinato de metilo (38l)

 Siguiendo el procedimiento general, la imina **38l** se obtiene a partir del clorhidrato de glicinato de metilo (1.30 g, 10.33 mmol) y indol-2-carboxaldehído (1.0 g, 6.89 mmol) como un aceite naranja (0.90 g, 61%).

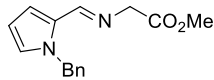
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.26 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38-7.26 (m, 2H), 7.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).

#### (E)-N-[(2-Ferrocenil)metilen]glicinato de metilo (38m)

 Siguiendo el procedimiento general A, la imina **38m** se obtiene a partir del clorhidrato de glicinato de metilo (0.88 g, 7.0 mmol) y ferrocencarboxaldehído (1.0 g, 4.67 mmol) como un aceite naranja (1.24 g, 93%).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.15 (s, 1H), 4.40-4.34 (m, 2H), 4.28 – 4.16 (m, 9H), 3.76 (s, 3H).

#### (E)-N-[(1-Bencil-1H-pirrol-2-il)metilen]glicinato de metilo (38n)<sup>186, 47</sup>

 Sobre una suspensión del clorhidrato de glicinato de metilo (13.7 g, 108.0 mmol) y SiO<sub>2</sub> (8.25 g) en etanol (240.0 mL) se

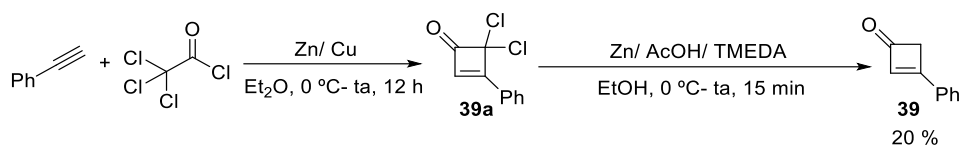
186. a) A. Perosa, M. Selva, P. Tundo, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7573. b) A. Perosa, M. Selva, P. Tundo, *J. Chem. Soc. Pekin Trans. 2.* **2002**, *5*, 1033. c) G. Bashiardes, C. Cano, B. Mauze, *Synlett* **2005**, *4*, 587. d) N. Meyer, T. Opatz, *Synlett*, **2004**, *5*, 787. e) N. Meyer, F. Werner, T. Opatz, *Synthesis* **2005**, *6*, 945.

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

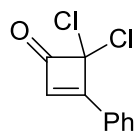
adiciona  $\text{NEt}_3$  (15.1 mL, 108.0 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se adiciona 1-bencil-1*H*-pirrol-2-carbaldehído (5.0 g, 27.0 mmol) en etanol (30.0 mL) y se sonica a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano (10.0 mL) y se filtra. La solución resultante se lava con agua (2 x 10 mL) y brine (2 x 10 mL), se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose el iminoéster **38n** como un sólido rojizo (5.9 g, 86%).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.09 (s, 1H), 7.34-7.22 (m, 3H), 7.14-7.12 (m, 2H), 6.82 (t,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.58 (dd,  $J = 3.8, 2.1$  Hz, 1H), 6.19 (dd,  $J = 3.8, 2.1$  Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.70 (s, 3H).

### 5.3.2. Síntesis de la ciclobutenona $\beta$ -sustituida de partida (**39**).<sup>171</sup>



#### 4,4-Dicloro-3-fenilciclobutenona (**39a**)

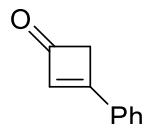


Sobre una solución de fenilacetileno (2.15 mL, 19.6 mmol) y par zinc/cobre (4.73 g, 72.3 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  (39.0 mL) se adiciona cloruro de tricloroacetilo (5.46 mL, 49.0 mmol) en dimetoxietano (15.0 mL) a 0 °C. La solución resultante se mantiene durante 15 minutos a 0 °C, pasado este tiempo se lleva a temperatura ambiente y se mantiene bajo agitación durante 12 h. La mezcla de reacción se filtra sobre Celita® empleando como disolvente hexano y a continuación se lava sucesivamente con  $\text{HCl}$  0.5 M a 0 °C (20.0 mL),  $\text{NaOH}$  (5%) a 0 °C (20 mL) y con una disolución saturada de  $\text{NaCl}$  (20.0 mL). La fase orgánica resultante se seca con  $\text{MgSO}_4$  y se elimina el disolvente a presión reducida para dar lugar a la ciclobutenona **39a** como un sólido naranja (6.26g) que se utiliza sin purificación previa en la siguiente etapa de reacción.

171. K. Sugimoto, R. Hayashi, H. Nemoto, N. Toyooka, Y. Matsyua, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 3510.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.59 – 7.47 (m, 2H), 7.47 – 7.34 (m, 3H), 6.59 (s, 1H).

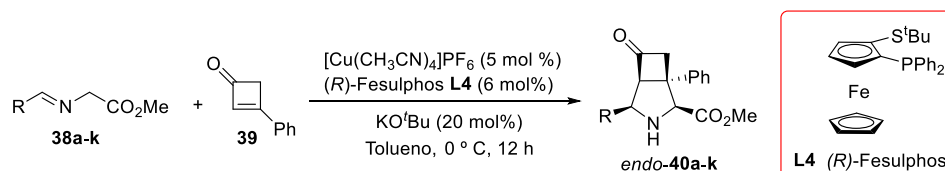
### 3-Fenilciclobutenona (**39**)



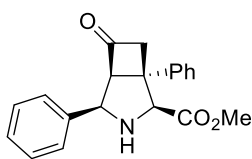
Sobre una solución de Zn activado en polvo (3.84 g, 58.7 mmol) y N, N, N', N'-tetrametiletilendiamina (8.81 mL, 58.7 mmol) en EtOH (20.5 mL) se añade gota a gota ácido acético (3.40 mL, 58.7 mmol) y una disolución de 4,4-diclorociclobut-2-enona **2** (6.26 g, 29.3 mmol) en EtOH (20.5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se mantiene durante 15 minutos a 0 °C, pasado este tiempo se lleva a temperatura ambiente y se mantiene bajo agitación durante 1 h. La mezcla de reacción se filtra sobre Celita® empleando como disolvente hexano-Et<sub>2</sub>O (1:1) y a continuación se lava sucesivamente con HCl (10%) (30.0 mL), con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30.0 mL) y con una disolución saturada de NaCl (30.0 mL). La fase orgánica resultante se seca con MgSO<sub>4</sub> y, a continuación, el disolvente se elimina bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (n-hexano-AcOEt 3:1) para dar lugar a la ciclobutenona **39** (845 mg, 20%, sólido amarillo).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.64-7.61 (m, 2H), 7.52-7.50 (m, 3H), 6.38 (s, 1H), 3.54 (s, 2H).

### 5.3.3. Procedimiento general para la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y 3-fenilciclobutenona.<sup>187</sup>



187. Los aductos racémicos se prepararon siguiendo un procedimiento similar pero utilizando (±)-Binap como ligando.

**(1*S*, 3*R*, 3*aS*, 5*aR*)- 3, 5a-Difenil-4-(oxo)heptahidrociclobuta[c]pirrolo-1-carboxilato de metilo (*endo*-40a)**

Sobre una disolución de  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$  (1.86 mg, 0.005 mmol) y (*R*)-Fesulphos (**L4**) (2.75 mg, 0.006 mmol) en tolueno (0.8 mL), bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C, se adiciona sucesivamente una disolución del  $\alpha$ -iminoéster **38a** (35.4 mg, 0.2 mmol) en tolueno (0.6 mL),  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (1M en THF) (20  $\mu\text{l}$ , 0.02 mmol) y una disolución de 3-fenilciclobut-2-enona (**39**) (14.42 mg, 0.1 mmol) en tolueno (0.6 mL). La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación a 0 °C durante 12 h, se diluye con 5.0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se filtra sobre Celita<sup>®</sup>. El disolvente se elimina bajo presión reducida y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (ciclohexano-AcOEt 6:1) para dar lugar al cicloaducto *endo*-**40a** (29.1 mg, 90%, aceite incoloro).

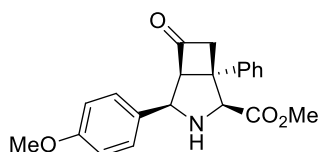
$[\alpha]_D^{20} = +35.8$  ( $c=0.22$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 90% *ee*.

**HPLC:** Daicel Chiralpak IB, *n*-hexano-isopropanol 97:3, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 210.8$  nm),  $t_R$ : 68.4 min (minoritario), 73.3 min (mayoritario).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.38 – 7.32 (m, 6H), 7.31 – 7.21 (m, 4H), 4.67 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.85 (ddd,  $J = 7.2, 3.9, 2.2$  Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.41 (dd,  $J = 12.3, 3.0$  Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  206.0, 170.1, 141.2, 139.53, 129.5, 129.1, 127.6, 126.7, 125.2, 124.9, 68.2, 66.4, 55.3, 53.9, 52.2, 47.5.

**EM** (ESI+): 321.1 ( $[\text{M}+\text{H}]$ , 100). **EMAR** (ESI): Calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ , 321.1365; encontrada, 322.1425.

**(1S, 3R, 3aS, 5aR)-5a-Fenil-3-(4-metoxifenil)-4-(oxo)heptahidrociclobuta[c]pirrolo-1-carboxilato de metilo (endo-40b)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el  $\alpha$ -iminoéster **38b** (41.4 mg, 0.2 mmol) y 3-fenilciclobut-2-enona (**39**) (14.4mg, 0.1 mmol) en presencia de  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$  (1.86 mg, 0.005 mmol), (*R*)-Fesulphos (**L4**) (2.75 mg, 0.006 mmol) y  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (1M en THF) (20  $\mu\text{l}$ , 0.02 mmol) en tolueno (2.0 mL) a 0 °C durante 12 h da lugar, tras cromatografía en columna (ciclohexano-AcOEt 6:1), al cicloaducto *endo*-**40b** (26.9 mg, 77%, aceite amarillo).

$[\alpha]_D^{20} = +44.8$  (c=0.22,  $\text{CHCl}_3$ ), 98% *ee*.

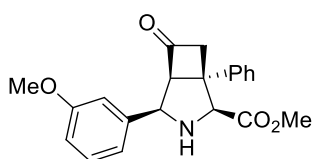
**HPLC**: Daicel Chiralpak IB, *n*-hexano-isopropanol 95:5, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 230.16$  nm),  $t_R$ : 81.2 min (minoritario), 103.1 min (mayoritario).

**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.47-7.32 (m, 7H), 6.96-6.89 (m, 2H), 4.72 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.61-3.39 (m, 2H).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  204.5, 170.6, 142.1, 134.6, 131.6, 129.1 (2C), 128.8 (2C), 127.6 (2C), 126.4, 113.6 (2C), 71.2, 64.2, 56.1, 55.3, 53.6, 52.0, 47.5.

**EM** (ESI+): 351.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ , 351.1471; encontrada, 352.1536.

**(1S, 3R, 3aS, 5aR)-5a-Fenil-3-(3-metoxifenil)-4-(oxo)heptahidrociclobuta[c]pirrolo-1-carboxilato de metilo (endo-40c)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el  $\alpha$ -iminoéster **38c** (41.4 mg, 0.2 mmol) y 3-fenilciclobut-2-enona (**39**) (14.4mg, 0.1 mmol) en presencia de  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$  (1.86 mg, 0.005 mmol), (*R*)-Fesulphos (**L4**) (2.75 mg, 0.006 mmol) y  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (1M en THF) (20  $\mu\text{l}$ , 0.02 mmol) en tolueno (2.0 mL) a 0 °C durante 12 h da lugar, tras cromatografía en columna (ciclohexano-AcOEt 6:1), al cicloaducto *endo*-**40c** (27.1 mg, 72%, aceite amarillo).

$[\alpha]_D^{20} = +48.6$  ( $c=0.22$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 85% *ee*

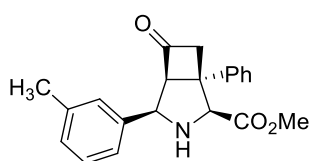
**HPLC**: Daicel Chiralpak IB, *n*-hexano-isopropanol 95:5, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 210.8$  nm),  $t_R$ : 142.5 min (mayoritario), 215.8 min (minoritario).

**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.36-7.28 (m, 4H), 7.27-7.18 (m, 2H), 6.96-6.88 (m, 2H), 6.80-6.72 (m, 1H), 4.62 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.86 – 3.77 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.39 (dd,  $J = 11.1, 3.0$  Hz, 2H).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  205.1, 170.7, 159.5, 142.2, 138.5, 129.3, 128.5, 127.3, 127.0, 119.3, 113.4, 112.7, 71.2, 64.8, 55.2, 53.4, 51.9.

**EM** (ESI+): 351.1 ( $[\text{M}+\text{H}]$ , 100). **EMAR** (ESI): Calculada para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ , 351.1471; encontrada, 352.1542.

(**1S**, **3R**, **3aS**, **5aR**)-5a-Fenil-3-(3-metilfenil)-4-(oxo)heptahidrociclobuta[c]pirrolo-1-carboxilato de metilo (*endo*-**40d**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el  $\alpha$ -iminoéster **38d** (38.2 mg, 0.2 mmol) y 3-fenilciclobut-2-enona (**39**) (14.4mg, 0.1 mmol) en presencia de  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$  (1.86 mg, 0.005 mmol), (*R*)-Fesulphos (**L4**) (2.75 mg, 0.006 mmol) y  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (1M en THF) (20  $\mu\text{l}$ , 0.02 mmol) en tolueno (2.0 mL) a 0 °C durante 12 h da lugar,



tras cromatografía en columna (ciclohexano-AcOEt 6:1), al cicloaducto *endo-40d* (27.9 mg, 83%, aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20} = +74.4$  (c=0.22, CHCl<sub>3</sub>), 89% *ee*.

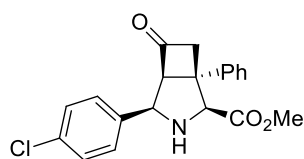
**HPLC:** Daicel Chiralpak IB, *n*-hexano-isopropanol 95:5, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 210.8$  nm),  $t_R$ : 49.3 min (minoritario), 52.2 min (mayoritario).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.37-7.28 (m, 6H), 7.16-7.12 (m, 2H), 7.06–7.00 (m, 1H), 4.61 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.86-3.77 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.39 (dd,  $J = 12.0, 3.0$  Hz, 2H), 2.28 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  205.3, 170.8, 142.2, 138.0, 136.8, 128.8, 128.6, 128.1, 127.7, 126.4, 125.6, 124.1, 71.3, 68.2, 64.9, 53.4, 52.0, 47.5, 21.5.

**EM** (ESI+): 335.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>, 335.1521; encontrada, 336.1600.

**(1S, 3R, 3aS, 5aR)-5a-Fenil-3-(4-clorofenil)-4-(oxo)heptahidrociclobuta[c]pirrolo-1-carboxilato de metilo (*endo-40e*)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el  $\alpha$ -iminoéster **38e** (42.3 mg, 0.2 mmol) y 3-fenilciclobut-2-enona (**39**) (14.4mg, 0.1 mmol) en presencia de [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>]PF<sub>6</sub> (1.86 mg, 0.005 mmol), (*R*)-Fesulphos (**L4**) (2.75 mg, 0.006 mmol) y KO<sup>t</sup>Bu (1M en THF) (20  $\mu$ l, 0.02 mmol) en tolueno (2.0 mL) a 0 °C durante 12 h da lugar, tras cromatografía en columna (ciclohexano-AcOEt 6:1), al cicloaducto *endo-40e* (26.9 mg, 84%, sólido blanco).

$[\alpha]_D^{20} = +26.2$  (c=0.22, CHCl<sub>3</sub>), 81% *ee*.

**P.f.:** 134-136 °C.

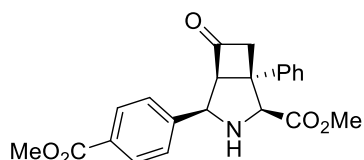
**HPLC:** Daicel Chiralpak IB, *n*-hexano:isopropanol 95:5, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 230.16$  nm),  $t_R$ : 53.0 min (minoritario), 61.1 min (mayoritario).

**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.38 – 7.31 (m, 5H), 7.27-7.06 (m, 4H), 4.63 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.84 – 3.76 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.47-3.30 (m, 2H).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  205.6, 170.8, 141.5, 137.9, 132.0, 129.3, 128.6, 128.2, 127.3, 126.4, 71.2, 64.6, 55.3, 53.4, 52.1, 47.5.

**EM** (ESI+): 355.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{Cl}$ , 355.0975; encontrada, 356.1052.

**(1S, 3R, 3aS, 5aR)-5a-Fenil-3-[(4-metoxicarbonil)fenil]-4-(oxo)heptahidrociclobuta[c]pirrolo-1-carboxilato de metilo (*endo*-40f)**



Seguendo el procedimiento general, la reacción entre el  $\alpha$ -iminoéster **38f** (47.0 mg, 0.2 mmol) y 3-fenilciclobut-2-enona (**39**) (14.4mg, 0.1 mmol) en presencia de  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$  (1.86 mg, 0.005 mmol), (*R*)-Fesulphos (**L4**) (2.75 mg, 0.006 mmol) y  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (1M en THF) (20  $\mu\text{l}$ , 0.02 mmol) en tolueno (2.0 mL) a 0  $^\circ\text{C}$  durante 12 h da lugar, tras cromatografía en columna (ciclohexano-AcOEt 6:1), al cicloaducto *endo*-**40f** (27.7 mg, 73%, sólido amarillo).

$[\alpha]_D^{20} = +19.3$  ( $c=0.22$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 85% *ee*.

**P.f.:** 142-144  $^\circ\text{C}$ .

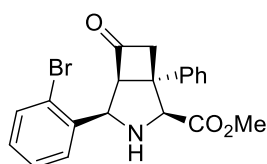
**HPLC:** Daicel Chiralpak IB, *n*-hexano-isopropanol 95:5, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 230.16$  nm),  $t_R$ : 32.8 min (minoritario), 35.6 min (mayoritario).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.98 – 7.91 (m, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.38 – 7.29 (m, 5H), 4.69 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.40 (dd, *J* = 12.5, 2.6 Hz, 2H), 2.70 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 205.9, 170.1, 167.4, 144.3, 141.2, 129.1, 128.9, 127.6, 126.8, 126.4, 125.3, 68.2, 66.4, 55.3, 53.9, 52.2, 52.1.

**EM** (ESI+): 379.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>, 379.1420; encontrada, 380.1498.

**(1S, 3R, 3aS, 5aR)-5a-Fenil-3-(2-bromofenil)-4-(oxo)heptahidrociclobuta[c]pirrolo-1-carboxilato de metilo (endo-40g)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el α-iminoéster **38g** (51.2 mg, 0.2 mmol) y 3-fenilciclobut-2-enona (**39**) (14.4mg, 0.1 mmol) en presencia de [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>]PF<sub>6</sub> (1.86 mg, 0.005 mmol), (*R*)-Fesulphos (**L4**) (2.75 mg, 0.006 mmol) y KO<sup>t</sup>Bu (1M en THF) (20 μl, 0.02 mmol) en tolueno (2.0 mL) a 0 °C durante 12 h da lugar, tras cromatografía en columna (ciclohexano-AcOEt 6:1), al cicloaducto *endo*-**40g** (30.0 mg, 75%, sólido blanco).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +70.2 (c=0.22, CHCl<sub>3</sub>), 97% *ee*.

**P.f.:** 150-152 °C.

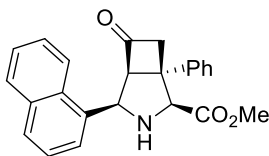
**HPLC:** Daicel Chiralpak IB, *n*-hexano-isopropanol 95:5, flujo 0.7 mL/min (λ = 210.8 nm), t<sub>R</sub>: 46.7 min (minoritario), 47.7 min (mayoritario).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.71 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 4H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 7.25 – 7.18 (m, 1H), 5.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.23-4.18 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.60 – 3.40 (m, 2H), 2.65 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 205.4, 170.7, 142.4, 136.3, 132.5, 129.3, 128.5, 128.4, 127.4, 127.0, 123.0, 72.9, 70.6, 63.4, 53.8, 51.9, 46.7.

**EM** (ESI+): 399.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>Br, 399.0470; encontrada, 400.0518.

**(1S, 3S, 3aR, 5aR)-5a-fenil-3-(1-naftil)-4-(oxo)heptahidrociclobuta[c]pirrolo-1-carboxilato de metilo (endo-40h)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el  $\alpha$ -iminoéster **38h** (45.4 mg, 0.2 mmol) y 3-fenilciclobut-2-enona (**39**) (14.4mg, 0.1 mmol) en presencia de [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>]PF<sub>6</sub> (1.86 mg, 0.005 mmol), (*R*)-Fesulphos (**L4**) (2.75 mg, 0.006 mmol) y KO<sup>t</sup>Bu (1M en THF) (20  $\mu$ l, 0.02 mmol) en tolueno (2.0 mL) a 0 °C durante 12 h da lugar, tras cromatografía en columna (ciclohexano-AcOEt 6:1), al cicloaducto *endo-40h* (33.4 mg, 90%, sólido blanco).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +23.4 (c=0.22, CHCl<sub>3</sub>), 91% *ee*.

**P.f.**: 108-110 °C.

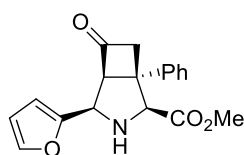
**HPLC**: Daicel Chiralpak IB, *n*-hexano-isopropanol 95:5, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda$  = 230.16 nm), *t*<sub>R</sub>: 42.1 min (mayoritario), 45.4 (min) (minoritario).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.84-7.71 (m, 3H), 7.45-7.34 (m, 7H), 7.27 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.08 (ddd, *J* = 6.7, 4.1, 2.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.48-3.36 (m, 2H), 2.63 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  203.8, 169.8, 141.4, 132.6, 131.5, 129.7, 128.2, 127.6, 127.2, 126.3, 126.0, 125.2, 124.4, 122.8, 121.0, 73.8, 69.7, 59.6, 52.8, 50.9, 46.1.

**EM** (ESI+): 371.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>, 371.1521; encontrada, 372.1609.

**(1S, 3R, 3aS, 5aR)-5a-Fenil-3-(2-furil)-4-(oxo)heptahidrociclobuta[c]pirrolo-1-carboxilato de metilo (endo-40i)**



Seguindo el procedimiento general, la reacción entre el  $\alpha$ -iminoéster **38i** (33.4 mg, 0.2 mmol) y 3-fenilciclobut-2-enona (**39**) (14.4mg, 0.1 mmol) en presencia de  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$  (1.86 mg, 0.005 mmol), (*R*)-Fesulphos (**L4**) (2.75 mg, 0.006 mmol) y  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (1M en THF) (20  $\mu\text{l}$ , 0.02 mmol) en tolueno (2.0 mL) a 0 °C durante 12 h da lugar, tras cromatografía en columna (ciclohexano-AcOEt 6:1), al cicloaducto *endo*-**40i** (24.9 mg, 80%, aceite amarillo).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +18.1$  ( $c=0.22$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 88% *ee*.

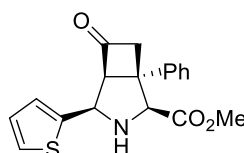
**HPLC**: Daicel Chiralpak IB, *n*-hexano-isopropanol 95:5, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 210.8$  nm),  $t_{\text{R}}$ : 44.2 min (mayoritario), 57.8 min (minoritario).

**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.34-7.22 (m, 6H), 6.37-6.25 (m, 2H), 4.65 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.92-3.82 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.47-3.29 (m, 2H).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  204.2, 170.4, 150.2, 142.3, 141.6, 128.6, 127.2, 110.4, 107.7, 75.2, 71.4, 58.9, 53.0, 52.1, 48.2.

**EM** (ESI+): 311.1 ( $[\text{M}+\text{H}]$ , 100). **EMAR** (ESI): Calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ , 311.1158; encontrada, 312.1232.

**(1S, 3R, 3aS, 5aR)-5a-Fenil-3-(2-tienil)-4-(oxo)heptahidrociclobuta[c]pirrolo-1-carboxilato de metilo (*endo*-**40j**)**



Seguindo el procedimiento general, la reacción entre el  $\alpha$ -iminoéster **38j** (36.6 mg, 0.2 mmol) y 3-fenilciclobut-2-enona (**39**) (14.4mg, 0.1 mmol) en presencia de  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$  (1.86 mg, 0.005 mmol), (*R*)-Fesulphos (**L4**) (2.75 mg, 0.006 mmol) y  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (1M en THF) (20  $\mu\text{l}$ , 0.02 mmol) en tolueno (2.0 mL) a 0 °C durante 12 h da lugar, tras cromatografía en columna (ciclohexano-AcOEt 6:1), al cicloaducto *endo*-**40j** (24.5 mg, 75%, aceite amarillo).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +51.0$  ( $c=0.22$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 83% *ee*.

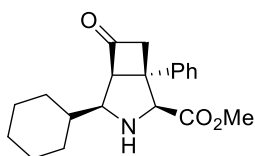
**HPLC:** Daicel Chiralpak IB, *n*-hexano-isopropanol 95:5, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 254.4$  nm),  $t_R$ : 50.4 min (minoritario), 53.0 min (mayoritario).

**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.36-7.22 (m, 5H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 4.88 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.50-3.29 (m, 2H).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  204.6, 170.3, 141.8, 140.0, 128.7, 128.6, 127.2, 127.1, 126.8, 125.8, 125.1, 124.8, 71.2, 60.9, 53.4, 52.0, 48.0.

**EM** (ESI+): 327.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$ , 327.0929; encontrada, 328.0991.

**(1S, 3S, 3aR, 5aR)-3-Ciclohexil-5a-fenil-4-(oxo)heptahidrociclobuta[c]pirrolo-1-carboxilato de metilo (*endo*-40k)**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el  $\alpha$ -iminoéster **38k** (36.6 mg, 0.2 mmol) y 3-fenilciclobut-2-enona (**39**) (14.4 mg, 0.1 mmol) en presencia de  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$  (1.86 mg, 0.005 mmol), (*R*)-Fesulphos (**L4**) (2.75 mg, 0.006 mmol) y  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (1M en THF) (20  $\mu\text{l}$ , 0.02 mmol) en tolueno (2.0 mL) a 0  $^\circ\text{C}$  durante 12 h da lugar, tras cromatografía en columna (ciclohexano-AcOEt 6:1), al cicloaducto *endo*-**40k** (20.9 mg, 64%, aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20} = +60.1$  ( $c=0.22$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 73% *ee*.

**HPLC:** Daicel Chiralpak IA, *n*-hexano-isopropanol 95:5, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 210.8$  nm),  $t_R$ : 19.7 min (minoritario), 21.8 min (mayoritario).

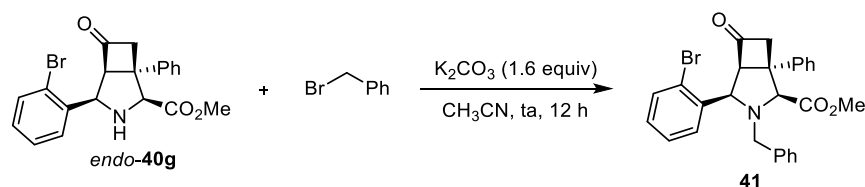
**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.45-7.37 (m, 2H), 7.36-7.26 (m, 3H), 4.03 (s, 1H), 3.84 (ddd,  $J = 7.3, 3.2, 1.4$  Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.23 (dd,  $J = 9.9, 7.1$  Hz, 1H), 2.12-1.94 (m, 4H), 1.83-1.57 (m, 4H), 1.48-0.97 (m, 3H).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  206.8, 171.0, 142.5, 128.5, 127.0, 126.9, 75.0, 71.7, 68.0, 52.7, 51.9, 47.8, 39.6, 31.4, 30.6, 26.2, 25.6, 25.5.

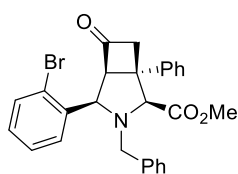
**EM** (ESI+): 327.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>, 327.1834; encontrada, 328.1907.

### 5.3.4. Reacciones de derivatización de azabiciclo[3.2.0]heptanos.

#### Preparación del aducto 41



#### (1*S*,3*R*,3*aS*,5*aR*)-5a-Fenil-3-(2-bromofenil)-2-*N*-(bencil)-4-(oxo)heptahidrociclobuta[*c*]pirrolo-1-carboxilato de metilo (41)



Sobre una disolución de *endo*-40g (116.1 mg, 0.36 mmol) en acetonitrilo (15.0 mL) a temperatura ambiente, se adiciona sucesivamente K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (80 mg, 0.58 mmol) y bromuro de bencilo (56  $\mu$ L, 0.47 mmol). La disolución resultante se agita a temperatura ambiente durante 12 h y se adiciona H<sub>2</sub>O (10.0 mL). La fase acuosa se extrae con diclorometano (3 x 8 mL) y la combinación de las fases orgánicas se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (ciclohexano-EtOAc 3:1), obteniéndose el compuesto **41** (142.8 mg, 96%, sólido blanco).

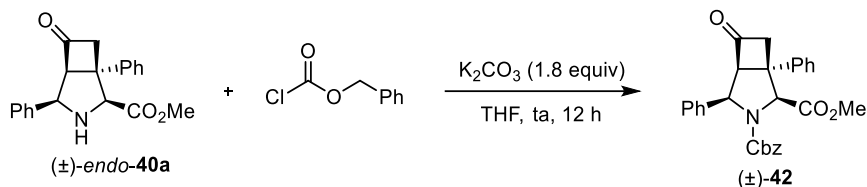
**P.f.:** 158-160 °C.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.79-7.73 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 4H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 2H), 4.49 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 4.10-3.99 (m, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.79-3.70 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.63 (s, 1H), 3.30 (dd,  $J$  = 18.8, 5.2 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  204.9, 170.8, 141.9, 134.7, 133.1, 132.9, 130.3 (2C), 130.0, 129.4, 128.6 (2C), 128.2 (2C), 127.7, 127.6, 127.2, 126.9 (2C), 124.0, 74.3, 71.7, 67.1, 53.8, 53.7, 51.2, 46.6.

**EM** (ESI+): 489.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para  $C_{27}H_{24}BrNO_3$ , 489.0940; encontrada, 490.1442.

### Preparación del aducto ( $\pm$ )-42



### (1S\*, 3R\*, 3aS\*, 5aR\*)- 3, 5a-Difenil-2-N-(benciloxicarbonil)-4-(oxo)heptahidrociclobuta[c]pirrolo-1-carboxilato de metilo (( $\pm$ )-42)

Sobre una disolución de ( $\pm$ )-*endo*-40a (125 mg, 0.39 mmol) en THF (16.0 mL) a temperatura ambiente, se adiciona sucesivamente  $K_2CO_3$  (95.8 mg, 0.69 mmol) y cloroformiato de bencilo (66  $\mu$ L, 0.46 mmol). La disolución resultante se agita a temperatura ambiente durante 12 h y se adiciona  $H_2O$  (10.0 mL). La fase acuosa se extrae con diclorometano (3 x 8 mL) y la combinación de las fases orgánicas se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre  $MgSO_4$  y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna ( $CH_2Cl_2$ -TBME 80:1), obteniéndose el compuesto ( $\pm$ )-42 (158 mg, 89%, sólido naranja).

**P.f.:** 168-170 °C.

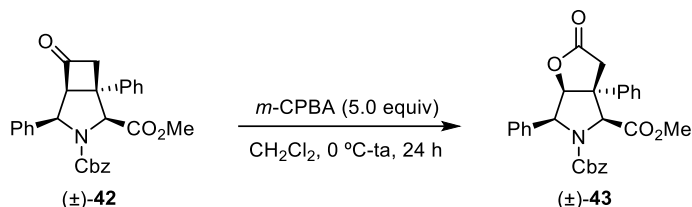
**$^1H$ -RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.52 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.39 – 7.21 (m, 8H), 7.21 – 7.13 (m, 3H), 6.90-6.83 (m, 2H), 5.44 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.28 (ddd,  $J = 10.5, 5.0, 2.4$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.60 (dd,  $J = 18.1, 2.3$  Hz, 1H), 3.27 (dd,  $J = 18.1, 5.1$  Hz, 1H).

**$^{13}C$ -RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  200.5, 170.8, 154.9, 142.5, 137.9, 135.3, 129.1 (2C), 128.6 (2C), 128.3 (2C), 127.9, 127.7, 127.6, 127.4 (2C), 126.2 (2C), 126.0 (2C), 74.9, 72.0, 67.7, 65.5, 55.2, 52.5, 48.1.

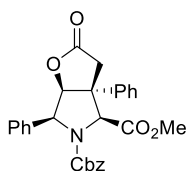


**EM** (ESI+): 455.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>, 455.1733; encontrada, 456.1808.

### Preparación de la lactona (±)-43



### (3*aR*\*, 4*S*\*, 6*S*\*, 6*aS*\*)-5-Bencil- 4-metil-2-oxo-3*a*, 6-difeniltetrahidro-2H-furo[2,3-*c*]pirrolo-4,5(3H)-dicarboxilato ((±)-43)



Sobre una disolución de (±)-**42** (80.0 mg, 0.18 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL) a 0 °C, se adiciona ácido *m*-cloroperbenzoico (151.9 mg, 0.88 mmol). La disolución resultante se agita a temperatura ambiente durante 24 h y se adiciona una disolución de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (5.0 mL). La fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 x 10 mL), H<sub>2</sub>O (2 x 5 mL) y una disolución saturada de NaCl (2 x 5 mL), se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (ciclohexano-AcOEt 4:1), obteniéndose el producto (±)-**43** (59.7 mg, 72 %, sólido blanco).

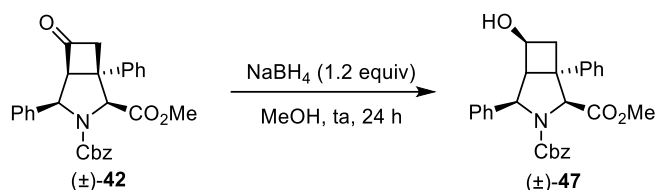
**P.f.:** 178-180 °C.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.71 –7.59 (m, 2H), 7.54 – 7.31 (m, 10 H), 7.2-7.17 (m, 3H), 5.48 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 4.99 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.20 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H), 2.92 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H).

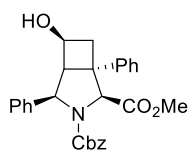
**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172.4, 170.4, 140.9, 135.6, 135.5, 129.7 (2C), 128.4, 128.3 (2C), 128.2 (2C), 128.0, 127.9, 127.8 (2C), 127.4 (2C), 125.2 (2C), 88.0, 69.8, 67.7, 65.8, 55.8, 52.8, 38.9.

**EM** (ESI+): 471.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>, 471.1682; encontrada, 472.1774.

### Síntesis del alcohol (±)-47



### (1R\*, 2S\*, 4R\*, 5S\*, 6S\*)-3-Bencil-2-metil-6-hidroxi-1,4-difenil-3-azabicyclo[3.2.0]heptano-2, 3-dicarboxilato ((±)-47)



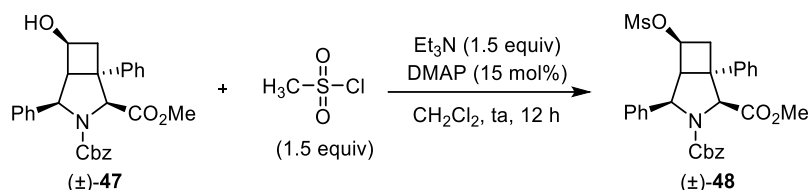
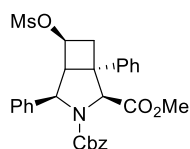
Sobre una disolución del aducto (±)-42 (150.0 mg, 0.329 mmol) en MeOH (5.0 mL) a temperatura ambiente, se adiciona NaBH<sub>4</sub> (18.7 mg, 0.49 mmol). La disolución resultante se agita durante 24 h, posteriormente se añaden 5.0 mL de una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y la fase acuosa resultante se extrae con diclorometano (3 x 5 mL). A continuación, la fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 5 mL), H<sub>2</sub>O (2 x 5 mL) y una disolución saturada de NaCl (5.0 mL), se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (ciclohexano-AcOEt 1:1), dando lugar al alcohol (±)-47 (98.7 mg, 65%, sólido blanco).

**P.f.:** 154-156 °C.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.86 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.51-7.23 (m, 13H), 5.76 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.57 (s, 1H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.92 – 3.82 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.87– 2.68 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.0, 154.9, 142.9, 139.6, 135.7, 129.1 (2C), 128.8 (2C), 128.3 (2C), 127.9, 127.8, 127.4 (2C), 127.2, 126.8 (2C), 126.1 (2C), 72.0, 67.5, 65.0, 64.5, 56.8, 52.2, 50.1, 39.0.

**EM** (ESI+): 457.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>, 457.1889; encontrada, 458.1922.

Preparación del derivado ( $\pm$ )-48**(1R\*, 2S\*, 4R\*, 5S\*, 6S\*)-3-Bencil-2-metil-6-((metilsulfonil)oxo)-1,4-difenil-3-azabicyclo[3.2.0]heptano-2, 3-dicarboxilato (( $\pm$ )-48)**

Sobre una disolución del aducto ( $\pm$ )-47 (24.6 mg, 0.054 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) a temperatura ambiente se añade  $\text{Et}_3\text{N}$  (11.2  $\mu\text{L}$ ). A continuación, se adiciona una disolución formada por DMAP (1.0 mg, 0.008 mmol) y cloruro de mesilo (6.24  $\mu\text{L}$ , 0.0807 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL). La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación durante 12 h, posteriormente se lava con 2.0 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  y con una disolución saturada de  $\text{NaCl}$  (2.0 mL). La fase orgánica resultante se seca con  $\text{MgSO}_4$  y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (ciclohexano-AcOEt 3:1), dando lugar al producto ( $\pm$ )-48 (16.9 mg, 59%, sólido blanco).

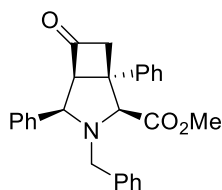
**P.f.:** 183-185 °C.

**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.71-7.58 (2 H), 7.36-7.25 (5 H), 7.24-7.18 (4 H), 7.15-7.09 (m, 2H), 6.91-6.79 (m, 2H), 5.62 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.75-4.63 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.18-3.02 (dd,  $J = 12.2, 9.4$  Hz, 1 H), 2.85-2.70 (m, 1H), 2.25 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  206.1, 170.8, 143.8, 135.7, 133.7, 130.3 (2C), 128.8 (2C), 128.6 (2C), 128.4 (2C), 128.3, 128.1 (2C), 127.5, 127.1, 127.0 (2C), 74.6, 69.0, 53.7, 53.6, 53.4, 51.7, 46.5.

**EM** (ESI+): 535.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{NO}_7\text{S}$ , 535.1665; encontrada, 536.1240.

**(1*S*\*,3*R*\*,3*aS*\*,5*aR*\*)-3,5a-Difenil-2-*N*-(bencil)-4-(oxo)heptahidrociclobuta[c]pirrolo-1-carboxilato de metilo ((±)-55)**



Sobre una disolución de (±)-*endo*-**40a** (116.1 mg, 0.36 mmol) en acetonitrilo (15.0 mL) a temperatura ambiente, se adiciona sucesivamente  $K_2CO_3$  (80 mg, 0.58 mmol) y bromuro de bencilo (56  $\mu$ L, 0.47 mmol). La disolución resultante se agita a temperatura ambiente durante 12 h y se adiciona  $H_2O$  (10.0 mL). La fase acuosa se extrae con diclorometano (3 x 8 mL) y la combinación de las fases orgánicas se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre  $Na_2SO_4$  y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (ciclohexano-EtOAc 3:1), obteniéndose el compuesto (±)-**55** (142.8 mg, 96%, sólido blanco).

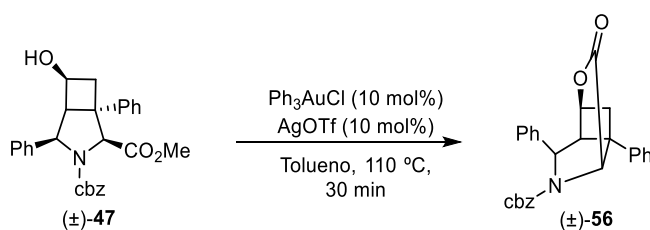
**P.f.:** 158-160 °C.

**$^1H$ -RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.37-7.32 (m, 3H), 7.31-7.20 (m, 3H), 7.19-7.14 (m, 6H), 7.12-7.05 (m, 2H), 6.95-6.88 (m, 2H), 4.04 (dd,  $J = 18.3, 2.9$  Hz, 1H), 3.95 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.86 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 3.69 (td,  $J = 4.9, 2.4$  Hz, 1H), 3.57 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.17 (dd,  $J = 18.3, 5.0$  Hz, 1H).

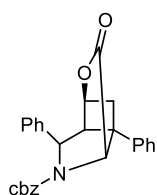
**$^{13}C$ -RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  206.1, 170.8, 143.8, 135.7, 133.7, 130.3 (2C), 128.8 (2C), 128.6 (2C), 128.4 (2C), 128.3, 128.1 (2C), 127.5, 127.1, 127.0 (2C), 74.6, 69.0, 53.7, 53.6, 53.4, 51.7, 46.5.

**EM** (ESI+): 411.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para  $C_{27}H_{25}NO_3$ , 411.1834; encontrada, 412.1889.

**Síntesis del triciclo (±)-56**



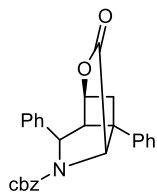
**(1R\*,3S\*, 6S\*, 9S\*)-Bencil-5-oxo-1,8-difenil-4-oxa-7-azatriciclo[4.3.0.0.3,9]nonano-7-carboxilato ((±)-56)**



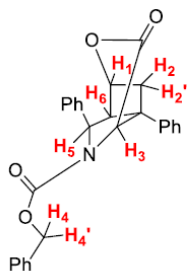
Sobre una disolución de  $\text{PPh}_3\text{AuCl}$  (3.25 mg, 0.0066 mmol) y  $\text{AgOTf}$  (1.69 mg, 0.0066 mmol) en tolueno (1.0 mL) a temperatura ambiente se adiciona el aducto (±)-**47** (30.0 mg, 0.066 mmol) disuelto en tolueno (1.5 mL). A continuación, la mezcla de reacción se mantiene bajo agitación a 110 °C durante 30 minutos, para después añadir sucesivamente  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.25 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (5.0 mL).

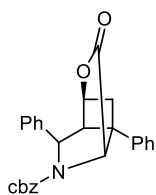
La fase acuosa se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 3mL) y después la combinación de las fases orgánicas se lava sucesivamente con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 5 mL) y con una disolución saturada de  $\text{NaCl}$  (2 x 5mL). Posteriormente, se seca con  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (ciclohexano:AcOEt 4:1), obteniéndose el aducto (±)-**56** (27.8 mg, 99%, sólido blanco).

**P.f.:** 148-150 °C.

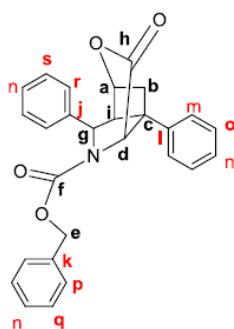


**$^1\text{H-RMN}$ , COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mezcla de rotámeros en proporción 1:0,63. El asterisco \* denota la señal del rotámero minoritario):  $\delta$  7.40-7.13 (m, 15 H), 5,63 (d,  $J=6.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 5,51\* (d,  $J=6.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 5, 42\* (d,  $J=1.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 5, 30 (d,  $J=1.4$ Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 5, 29\* (d,  $J=12.5$  Hz, 2H,  $\text{H}_4/\text{H}_4'$ ), 5.09 (d,  $J=12.5$  Hz, 2H,  $\text{H}_4/\text{H}_4'$ ), 4.72 (t,  $J=4.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.69\* (t,  $J=4.2$  Hz, 1 H,  $\text{H}_1$ ), 3.68 (m, 1H,  $\text{H}_6$ ), 3.61\* (m, 1H,  $\text{H}_6$ ), [2.59 (dd,  $J=12.0, 4.2$  Hz,  $\text{H}_2/\text{H}_2'$ ), 2.40 (dd,  $J=11.9, 4.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_2/\text{H}_2'$ ).





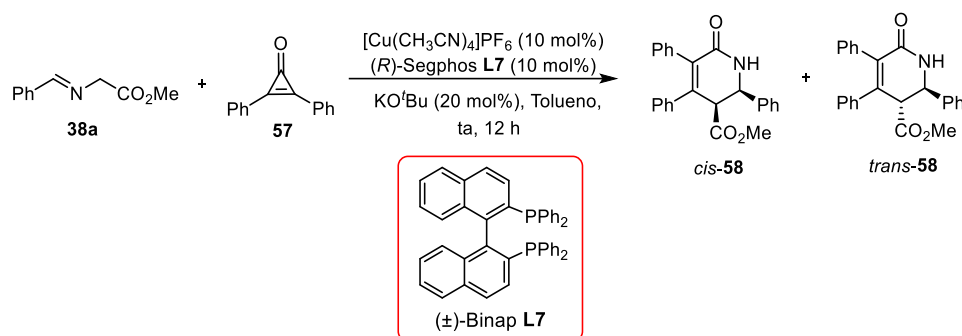
<sup>13</sup>C-RMN, DEPT-135, HMQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mezcla de rotámeros en proporción 1:0,63. El asterisco \* denota la señal del rotámero minoritario):<sup>188</sup>  $\delta$  166.8 (1C, C<sub>h</sub>), 154.3 (1C, C<sub>f</sub>), 154.1\* (1C, C<sub>f</sub>), 139.3 (1C, C<sub>l</sub>), 139.1\* (1C, C<sub>l</sub>), 137.0\* (1C, C<sub>j</sub>), 136.2 (1C, C<sub>j</sub>), 135.8 (1C, C<sub>k</sub>), 135.7\* (1C, C<sub>k</sub>), 129.2 (3C, CH, C<sub>n</sub>), 128.7 (CH<sub>ar</sub>), 128.6\* (CH<sub>ar</sub>), 128.5 (2C, CH<sub>ar</sub>), 128.3\* (CH<sub>ar</sub>), 127.9\* (CH<sub>ar</sub>), 127.6\*, 127.5\* (2C, CH, C<sub>p</sub>), 127.3 (2C, CH, C<sub>p</sub>), 125.3\* (CH<sub>ar</sub>), 125.24\* (C-H<sub>ar</sub>), 125.3 (2C, CH, C<sub>r</sub>), 125.0\* (2C, CH, C<sub>r</sub>), 75.74\* (1C, CH, C<sub>a</sub>), 75.7 (1C, CH, C<sub>a</sub>), 69.45 (1C, CH, C<sub>d</sub>), 68.9\* (1C, CH, C<sub>d</sub>), 67.7 (1C, CH<sub>2</sub>, C<sub>e</sub>), 67.6\* (1C, CH<sub>2</sub>, C<sub>e</sub>), 62.3\* (1C, CH, C<sub>g</sub>), 62.2 (1C, CH, C<sub>g</sub>), 60.3 (1C, CH, C<sub>i</sub>), 56.5\* (1C, CH, C<sub>i</sub>), 55.1 (1C, C<sub>c</sub>), 54.5\* (1C, C<sub>c</sub>), 36.3 (1C, CH<sub>2</sub>, C<sub>b</sub>), 36.4\* (1C, CH<sub>2</sub>, C<sub>b</sub>).



**EM** (ESI<sup>+</sup>): 425.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>, 425.1627; encontrada, 426.1532.

188. Algunos carbonos aromáticos no se han podido asignar a partir de los datos espectroscópicos recogidos debido a la complejidad del espectro en dicha zona (125.0-140.0 ppm). En este caso las señales pertenecientes al rotámero minoritario se han asignado tentativamente en base a la relación de intensidad de las señales. Se señalan como CH<sub>ar</sub>.

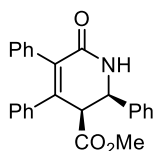
### 5.3.5 Procedimiento general para la cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino y difenilciclopropenona.



Sobre una disolución de  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$  (10.4 mg, 0.028 mmol) y ( $\pm$ )-Binap **L7** (17.4 mg, 0.028 mmol) en tolueno (0.8 mL), bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se adiciona sucesivamente una disolución del  $\alpha$ -iminoéster **38a** (148.3 mg, 0.84 mmol) en tolueno (0.6 mL), KO<sup>t</sup>Bu (1M en THF) (56  $\mu\text{l}$ , 0.056 mmol) y una disolución de difenilciclopropenona **57** (57.5 mg, 0.28 mmol) en tolueno (0.6 mL). La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 12 h, se diluye con 5.0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se filtra sobre Celita<sup>®</sup>. El disolvente se elimina bajo presión reducida, obteniéndose una mezcla formada por los aductos ( $\pm$ )-*cis*-**58** y ( $\pm$ )-*trans*-**58** en proporción 1:1.<sup>189</sup> Posteriormente, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -TBME 100:2) para dar lugar a los productos ( $\pm$ )-*cis*-**58** (26.7 mg, 25%, sólido blanco) y *trans*-**58** (26.8 mg, 25%, sólido blanco).

**( $\pm$ )-*cis*-58:** (**2*R*\***, **3*S*\***)-6-Oxo-2,4,5-trifenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-3-carboxilato de metilo

189. Determinado por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción.



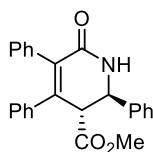
**P.f.:** 199-202 °C.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.45 – 7.33 (m, 5H), 7.21-7.19 (m, 5H), 7.17 – 7.11 (m, 3H), 7.06 – 6.93 (m, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.37 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168.7, 166.8, 144.6, 138.4, 137.6, 134.9, 134.5, 131.1 (2C), 129.0 (2C), 128.9, 128.6 (2C), 128.2 (2C), 128.1, 127.6 (2C), 127.3, 126.3 (2C), 57.4, 54.7, 52.1.

**EM** (ESI<sup>+</sup>): 383.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>, 383.1521; encontrada, 384.1588.

**(±)-trans-58:** (2*R*, 3*R*)-6-Oxo-2,4,5-trifenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-3-carboxilato de metilo



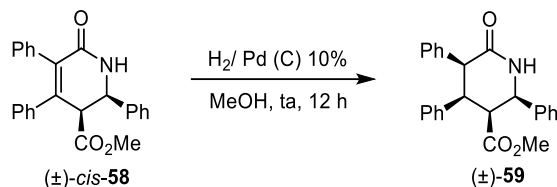
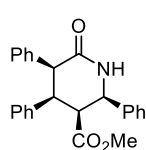
**P.f.:** 198-201 °C.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.51– 7.33 (m, 5H), 7.18 – 7.10 (m, 3H), 7.11 – 6.99 (m, 5H), 6.82 – 6.66 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.31 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.6, 165.7, 143.1, 139.7, 138.7, 134.5, 134.0, 130.8 (2C), 129.0 (2C), 128.3, 128.2 (2C), 127.9 (2C), 127.7, 127.5 (2C), 127.3, 126.2 (2C), 56.7, 54.5, 52.7.

**EM** (ESI<sup>+</sup>): 383.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ESI): Calculada para C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>, 383.1521; encontrada, 384.1580.



5.3.6 Procedimiento general para la hidrogenación de ( $\pm$ )-*cis*-58 y ( $\pm$ )-*trans*-58.➤ Hidrogenación de ( $\pm$ )-*cis*-58**(2R\*, 3S\*, 4S\*, 5S\*)-6-Oxo-2, 4, 5-trifenilpiperidina-3-carboxilato de metilo (( $\pm$ )-59)**

Sobre una disolución del cicloaducto ( $\pm$ )-*cis*-58 en MeOH (8.0 mL) a temperatura ambiente se adiciona 50.0 mg de Pd (C) 10% y se burbujea H<sub>2</sub> (g) durante 12 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8.0 mL) y se filtra sobre Celita®. El disolvente se elimina bajo presión reducida y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (ciclohexano-AcOEt 1:1) para dar lugar al producto ( $\pm$ )-59 (10.1 mg, 77%, sólido blanco).

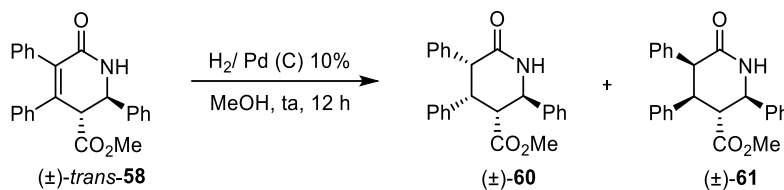
**P.f.:** 188-191 °C.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.47-7.30 (m, 3H), 7.20-7.05 (m, 10H), 6.80-6.86 (2H), 6.27 (s, 1H), 5.04 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 4.27 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 3.97 (dd,  $J$  = 8.9, 6.6 Hz, 1H), 3.42 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  173.4, 170.2, 138.1, 137.6, 136.1, 131.6 (2C), 129.8 (2C), 128.8 (2C), 128.5, 127.8 (2C), 127.2, 127.1 (2C), 126.5, 126.3 (2C), 57.9, 51.3, 50.9, 50.5, 48.1.

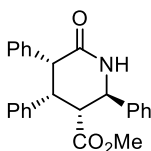
**EM** (ES+): 385.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ES): Calculada para C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>, 385.1678; encontrada, 385.1663.

➤ Hidrogenación de ( $\pm$ )-*trans*-58



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el aducto ( $\pm$ )-*trans*-**58** y Pd (C) 10% (50.0 mg) en presencia de H<sub>2</sub> (g), en MeOH (8.0 mL) a temperatura ambiente durante 12 h, da lugar a una mezcla formada por los productos ( $\pm$ )-**60** y ( $\pm$ )-**61** en proporción 1:1.<sup>196</sup> El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (ciclohexano-AcOEt 1:1), obteniéndose las lactamas ( $\pm$ )-**60** (9.8 mg, 49%, sólido blanco) y ( $\pm$ )-**61** (9.8 mg, 49%, sólido blanco).

**( $\pm$ )-60: (2*R*\*, 3*R*\*, 4*R*\*, 5*R*\*)-6-Oxo-2, 4, 5-trifenilpiperidina-3-carboxilato de metilo**



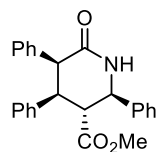
**P.f.:** 192-194 °C.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.49 (dd,  $J = 7.9, 1.8$  Hz, 2H), 7.45-7.36 (m, 3H), 7.30-7.24 (m, 3H), 7.19 (dd,  $J = 6.7, 2.9$  Hz, 2H), 7.16-7.09 (m, 5H), 5.98 (s, 1H), 5.16 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.34 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.88 (dd,  $J = 5.5, 4.6$  Hz, 1H), 3.50 (dd,  $J = 10.9, 4.3$  Hz, 1H), 3.48 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  170.9, 170.0, 140.4, 136.3, 135.9, 130.1 (2C), 129.2 (2C), 128.9 (2C), 128.6, 128.6 (2C), 127.9, 127.8 (2C), 127.8 (2C), 126.8, 55.9, 52.8, 52.2, 51.8, 50.7.

**EM** (ES<sup>+</sup>): 385.1 ([M+H], 100). **EMAR** (ES): Calculada para C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>, 385.1678; encontrada, 385.1678.

196. Determinado por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción.

**(±)-61: (2*R*\*, 3*R*\*, 4*S*\*, 5*S*\*)-6-Oxo-2, 4, 5-trifenilpiperidina-3-carboxilato de metilo**

**P.f.:** 190-193 °C.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.52-7.47 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 4H), 7.15-7.06 (m, 4H), 6.89-6.83 (m, 2H), 6.74-6.65 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.99 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 12.0, 5.9 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 11.9, 10.6 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172.0, 171.9, 129.9 (2C), 129.8, 129.3 (2C), 129.2, 128.2, 128.5 (2C), 128.0 (2C), 127.9 (2C), 127.3, 127.2, 126.7 (2C), 126.3, 58.0, 53.6, 51.6, 48.5, 47.7.

**EM** (ES<sup>+</sup>): 385.1 ([*M*+*H*], 100). **EMAR** (ES): Calculada para C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>, 385.1678; encontrada, 385.1672.

# **Anexo I**

## ***Publicaciones***

Hasta el momento de redactar esta memoria, los resultados aquí descritos han dado lugar a las siguientes publicaciones:

1. **“Ni-Catalyzed [8+3] cycloaddition of tropones with 1,1-cyclopropanediester”**  
R. Tejero, A. Ponce, J. Adrio, Juan C. Carretero, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 10406.
2. **“Stereoselective Ag-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition of Activated Trifluoromethyl-Substituted Azomethine Ylides”**  
A. Ponce, I. Alonso, J. Adrio, Juan C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 4952.

