



FACULTAD DE  
CIENCIAS  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

Facultad de Ciencias  
Departamento de Química Orgánica

**NUEVOS DIPOLARÓFILOS ACTIVADOS EN CICLOADICIONES [3+2] DE  
ILUROS DE AZOMETINO: APLICACIÓN A LA SÍNTESIS ASIMÉTRICA  
DE PIRROLIDINAS SUSTITUIDAS**

**Ana M<sup>a</sup> López Pérez**

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

Madrid, 2011



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

La financiación de este trabajo ha provenido del Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN CTQ2006-01121 y CTQ2009-07791) y de la UAM-Comunidad de Madrid (programa AVANCAT, S2009/PPQ-1634). Durante la realización de esta Tesis he disfrutado de una beca predoctoral (CAM) de la Comunidad Autónoma de Madrid (2007-2011)



## 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.* **2005**, *70*, 17A.

AL: Ácido de Lewis  
Ar: Aromático  
Binap: 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo  
Binol: 2,2'-1,1'-Bi-2-naftol  
Bn: Bencilo  
Boc: *tert*-Butoxicarbonilo  
BOX: Bisoxazolina  
Cbz: Carbobenciloxi  
Chiraphos: 2,3-Bis(difenilfosfino)butano  
Conv: Conversión  
Cp: Ciclopentadienilo  
Cy: Ciclohexilo  
DABCO: 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano  
DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno  
DDQ: 2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona  
DMAP: 4-Dimetilaminopiridina  
*ed*: Exceso diastereomérico  
*ee*: Exceso enantiomérico  
equiv: Equivalente(s)  
EWG: Grupo atractor de electrones  
FAP: Bisferrocenil amida fosfina  
Fesulphos: Sulfenilfosfinoferroceno  
HMPA: Hexametilfosforamida  
HOMO: Orbital molecular ocupado de mayor energía  
HPLC: Cromatografía líquida de alta presión  
Josiphos: 2-(Difenilfosfino)ferroceniletildiciclohexilfosfina  
KHMDs: Hexametildisilazano de potasio  
L\*: Ligando quirral  
LDA: Diisopropilamida de litio

LiHMDS : Hexametildisilazano de litio  
LUMO: Orbital molecular vacío de menor energía  
*m*-CPBA: Ácido *m*-cloroperbenzoico  
ML\*: Complejo metálico quiral  
NaHMDS: Hexametildisilazano de sodio  
NCS: *N*-Clorosuccinimida  
MS: Tamiz molecular  
Ms: Mesilo  
Naft: Naftilo  
NMP: *N*-metilpirrolidona  
NOE: Efecto nuclear Overhauser  
NR: No reacción  
Nu: Nucleófilo  
OMF: Orbital(es) molecular(es) frontera  
PANEPHOS: 4,12-Bis(difenilfosfino)-[2.2]-paraciclofano  
PCC: Clorocromato de piridinio  
O-PINAP: 4-[2-(Difenilfosfino)-1-naftil]-*N*-[1-feniletoksi]ftalazina  
PennPhos: *P,P'*-1,2-Fenilenbis(*endo*-2,5-dimetil-7-fosfo-biciclo[2.2.1]heptano)  
PHOX: Fosfinooxazolina  
PIFA: Bis(trifluoroacetato) de fenil yoduro  
PPFAPhos: Ferrocenil fosfino fosforamidito  
PTSA: Ácido *p*-toluensulfónico  
PyBOX: 2,6-Bisoxazolinpiridina  
Py: Piridina  
Quinap: 1-(2-Difenilfosfino-1-naftil)isoquinolina  
Rdto: Rendimiento  
Reg: Regioisómero  
RMN: Resonancia magnética nuclear  
(*R*)-DTBM-SEGPPOS: (*R*)-(-)-5,5'-Bis[di(3,5-di-*tert*-butil-4-metoxifenil)fosfino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxolo  
SEGPPOS: (4,4'-Bis-1,3-benzodioxol)-5,5'-diil-bis(difenilfosfina)  
SOLPHOS: 7,7'-Bis(difenilfosfino)-3,3',4,4'-tetrahidro-4,4'-dimetil-8,8'-bi(2H-1,4-benzoxazina)  
ta: Temperatura ambiente

THF: Tetrahidrofurano  
TIPS: Triisopropilsililo  
TMEDA: *N,N,N',N'*-Tetrametiletilediamina  
TMP: Tetrametilpiperidina  
TMS: Trimetilsililo  
Tol-Binap: 2,2'-Bis-(di-*p*-tolylfosfino)-1,1'-binaftil  
Ts: *p*-Toluensulfonilo  
Walphos: 2-[2-(Difenilfosfino)fenil]ferroceniletildifenilfosfino  
Xantphos: 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno





# ÍNDICE

<b>P. PREFACIO.....</b>	<b>3</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN : REACCIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE ILUROS DE AZOMETINO.....</b>	<b>13</b>
1.1 - IMPORTANCIA DE LA CATÁLISIS ORGANOMETÁLICA ASIMÉTRICA.....	13
1.2 - ANTECEDENTES SOBRE LA CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR ASIMÉTRICA DE ILUROS DE AZOMETINO.....	17
1.2.1 Aspectos generales de la cicloadición 1,3-dipolar.....	17
1.2.2 Cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino catalizada por ácidos de Lewis quirales.....	24
1.3 - CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE ILUROS DE AZOMETINO: VARIACIÓN ESTRUCTURAL EN EL DIPOLARÓFILO.....	31
1.3.1 Dipolarófilos derivados de ácidos $\alpha,\beta$ -insaturados.....	31
1.3.2 Cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas como dipolarófilos.....	47
1.3.3 Nitroderivados $\alpha,\beta$ -insaturados como dipolarófilos.....	52
1.3.4 Otros dipolarófilos: Fullerenos.....	56
1.4 - CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE ILUROS DE AZOMETINO: VARIACIÓN ESTRUCTURAL EN EL DIPOLO.....	58
<b>2. CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA ENTRE ILUROS DE AZOMETINO Y BISULFONILETILENOS.....</b>	<b>67</b>
2.1 - PRECEDENTES INMEDIATOS Y OBJETIVOS.....	67
2.1.1 Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino con sulfonas $\alpha,\beta$ -insaturadas.....	68
2.1.2 Objetivos.....	72

2.2 - REACCIÓN DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CON BISULFONILETILENOS	
2.2.1 Síntesis de los $\alpha$ -iminoésteres de partida.....	74
2.2.2 Reacción modelo. Optimización de las condiciones de reacción.....	77
2.2.3 Alcance estructural de la reacción de iluros de azometino con bis-sulfoniletlenos catalizada por Cu <sup>I</sup> /Fesulphos.....	80
2.2.4 Asignación configuracional.....	84
2.3 - INTERPRETACIÓN MECANÍSTICA.....	86
2.4 - APLICACIONES SINTÉTICAS	
2.4.1 Eliminación reductora de los grupos sulfonilo.....	91
2.4.2 Síntesis del Azanucleosido de Schramm.....	95
2.4.3 Eliminación básica de los grupos sulfonilo: Síntesis de pirroles y oligopirroles.....	104
2.5 - CONCLUSIONES.....	118
<b>3. CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA ENTRE ILUROS DE AZOMETINO Y SULFONILACRILATOS.....</b>	<b>127</b>
3.1 - REGIOSELECTIVIDAD EN LA REACCIÓN DE CICLOADICIÓN 1,3- DIPOLAR.....	127
3.2 - OBJETIVOS.....	134
3.3 - CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA CON SULFONILACRILATOS.....	136
3.3.1 Síntesis de los $\alpha$ -iminoésteres de partida.....	136
3.3.2 Síntesis del sulfonilacrilato de partida.....	137
3.3.3 Reacción modelo. Optimización de las condiciones de reacción.....	138

3.3.4	Alcance estructural de la reacción 1,3-dipolar de iluros de azometino con sulfonilacrilatos.....	144
3.3.5	Asignación configuracional.....	147
3.4	- INTERPRETACIÓN MECANÍSTICA.....	150
3.5	- APLICACIONES SINTÉTICAS.....	153
3.5.1	Eliminación reductora del grupo sulfonilo.....	153
3.5.2	Eliminación básica del grupo sulfonilo.....	154
3.5.3	Síntesis de pirroles.....	157
3.6	- CONCLUSIONES.....	162
<b>4.</b>	<b>CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR ENTRE ILUROS DE AZOMETINO Y DIPOLAROFILOS BORONILADOS.....</b>	<b>169</b>
4.1	- ANTECEDENTES SOBRE LA CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CON DIPOLARÓFILOS $\beta$ -SUSTITUIDOS.....	169
4.2	- ANTECEDENTES SOBRE LA CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CON DIPOLARÓFILOS BORILADOS.....	174
4.3	- OBJETIVOS.....	178
4.4	- CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA CON BORILACRILATOS.....	179
4.4.1	Síntesis de los $\alpha$ -iminoésteres de partida.....	179
4.4.2	Síntesis del dipolarófilo de partida.....	180
4.4.3	Reacción modelo: Optimización de las condiciones de reacción.....	181
4.4.4	Alcance estructural de la reacción 1,3-dipolar de iluros de azometino con boronilacrilatos catalizada por $\text{Ag}^I/\text{dppe}$ .....	190
4.5	- ASIGNACIÓN CONFIGURACIONAL.....	192
4.6	- APLICACIONES SINTÉTICAS: SÍNTESIS DE 3-HIDROXIPIRROLIDINAS.....	194

4.7 - REACCIÓN DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA ENTRE ILUROS DE AZOMETINO Y BORILACRILATOS.....	197
4.8 - CONCLUSIONES.....	203
<b>5. PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>209</b>
5.1 - REACCIÓN DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR ENTRE ILUROS DE AZOMETINO Y BISULFONILETILENOS	
5.1.1 Síntesis de los $\alpha$ -iminoésteres de partida.....	212
5.1.2 Síntesis de los ligandos Fesulphos.....	221
5.1.3 Cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino y bis- fenilsulfoniletlenos catalizada por Cu <sup>I</sup> /Fesulphos.....	227
5.1.4 Eliminación reductora de los grupos sulfonilo.....	239
5.1.5 Síntesis del Azanucleósido de Schramm: (S)-(3-aminofenil)-1,4- dideoxi-1,4-imino-D-ribitol.....	244
5.1.6 Síntesis de pirroles 2,5-disustituidos.....	248
5.1.7 Síntesis de tripirroles y sistemas relacionados.....	254
5.2 - REACCIÓN DE CICLOADICIÓN 1,3 DIPOLAR ENTRE ILUROS DE AZOMETINO Y SULFONILACRILATOS	
5.2.1 Síntesis de los $\alpha$ -iminoésteres de partida.....	262
5.2.2 Síntesis del sulfonilacrilato.....	264
5.2.3 Reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino y sulfonilacrilatos catalizadas por Cu <sup>I</sup> /DTBM-Segphos.....	264
5.2.4 Eliminación reductora del grupo sulfonilo.....	273
5.2.5 Eliminación básica del grupo sulfonilo.....	278
5.2.6 Síntesis de pirroles 2,3-carboxilato .....	283
5.3 - REACCIÓN DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR ENTRE ILUROS DE AZOMETINO Y DIPOLARÓFILOS BORONILADOS	
5.3.1 Síntesis de los $\alpha$ -iminoésteres de partida.....	286

5.3.2	Síntesis del borilacrilato 1,8-diaminonafteleno derivado.....	286
5.3.3	Reacción 1,3-dipolar de iluros de azometino con borilacrilatos catalizada por Ag <sup>I</sup> /dppe.....	286
5.3.4	Síntesis de 3-hidroxipirrolidinas.....	298
5.3.5	Reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino con borilacrilatos catalizada por Ag <sup>I</sup> /DTBM-Segphos.....	301

<b>ANEXO I: REACCIÓN DE ACOPLAMIENTO CRUZADO CATALIZADA POR Pd ENTRE BROMUROS BENCÍLICOS SECUNDARIOS Y REACTIVOS DE GRIGNARD.....</b>	<b>305</b>
<b>ANEXO II: PUBLICACIONES.....</b>	<b>319</b>



# **PREFACIO**

## **Estructura general de la Tesis Doctoral**



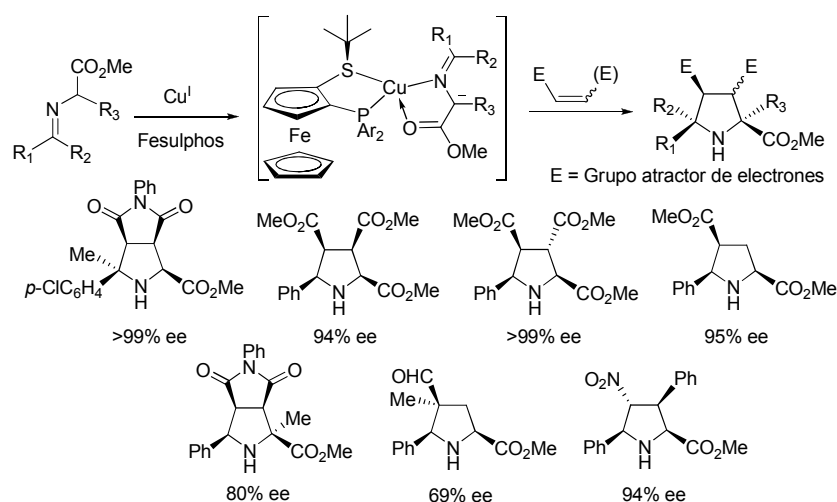


## PREFACIO: ESTRUCTURA GENERAL DE LA TESIS DOCTORAL

La reacción de cicloadición **1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y alquenos activados** es un método especialmente práctico y convergente para la preparación de pirrolidinas enantioenriquecidas, heterociclos de gran utilidad en síntesis orgánica y química médica. El gran potencial sintético de esta reacción ha originado que numerosos grupos de investigación hayan centrado sus esfuerzos en este campo, produciéndose grandes avances en los últimos años. Los mejores resultados descritos hasta el momento se han conseguido utilizando como sistema catalítico la combinación de una sal metálica y un ligando quiral. Sin embargo, aún quedan grandes retos por resolver sobre todo en lo que respecta al alcance estructural de la reacción en cuanto a la sustitución en el dipolo y en el dipolarófilo.

En este contexto, recientemente nuestro grupo de investigación ha puesto en marcha una línea de trabajo encaminada a superar estas limitaciones mediante la utilización de estrategias innovadoras, que permitan ampliar la diversidad estructural de las pirrolidinas obtenidas. En el año 2005 se describieron los primeros resultados en este campo, encontrándose que el sistema catalítico ***Fesulphos/Cu<sup>I</sup>*** era extraordinariamente eficaz en la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino derivados de  $\alpha$ -iminoésteres con la mayor gama de dipolarófilos estudiados hasta la fecha, tales como maleimidias, ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados, aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados y nitroalquenos (Esquema P.1).

## 4 | Introducción: Reacción 1,3-Dipolar Catalítica Asimétrica de Iluros de Azometino



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

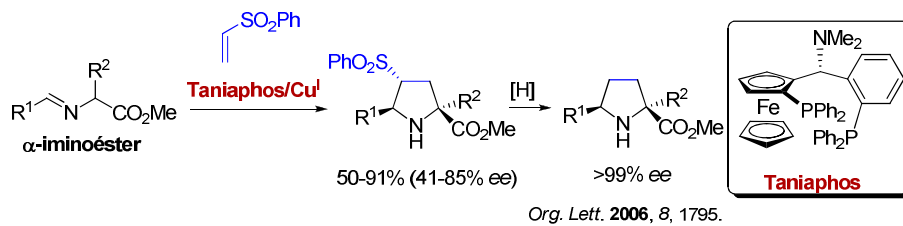
### Esquema P.1

A partir de estos primeros resultados, nos propusimos ampliar el horizonte actual 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. A continuación se describen los resultados publicados en este área fuera del trabajo realizado en la presente Tesis Doctoral.

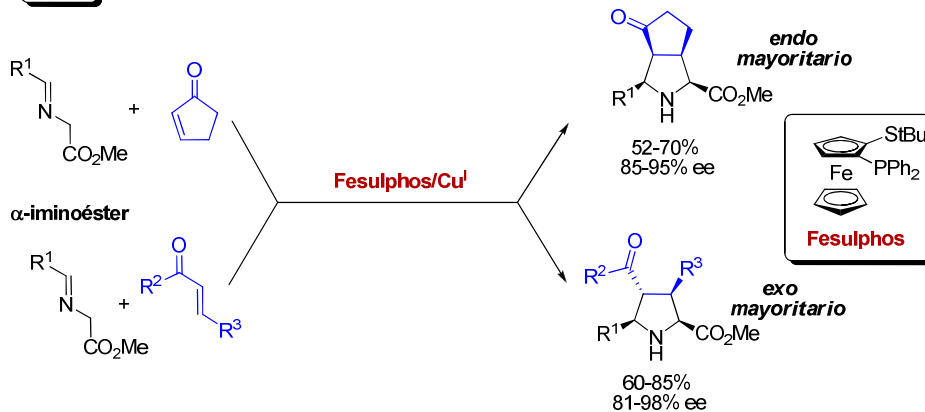
#### a) Nuevos dipolarófilos

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

**Vinilsulfonas**

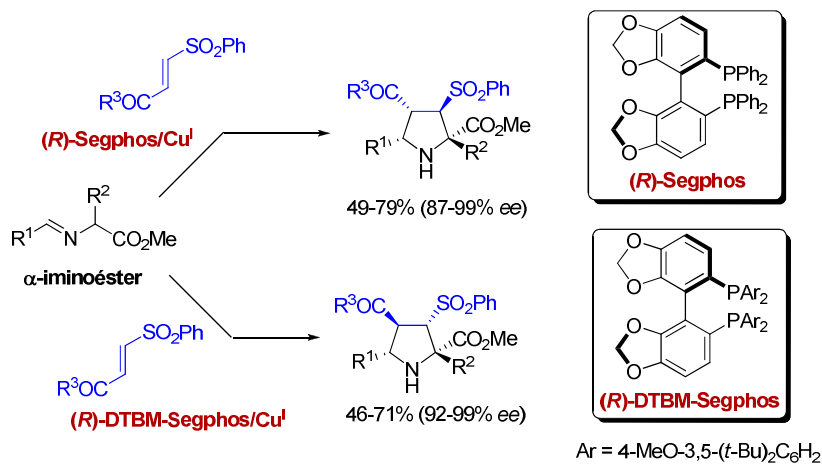


**Enonas**



Org. Lett. 2009, 11, 393.

**β-Sulfonilenoas**

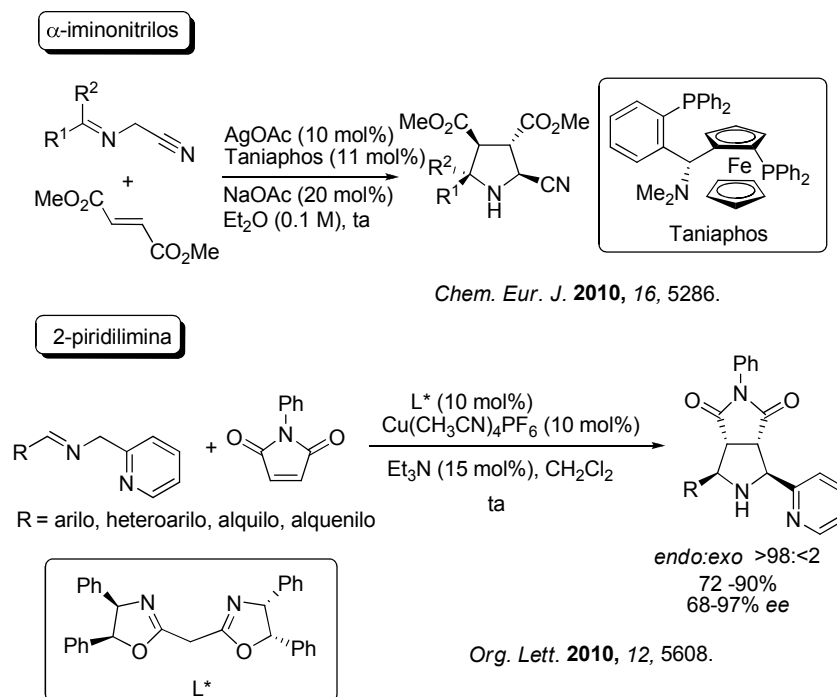


J. Org. Chem. 2010, 75, 233.

**Esquema P.2**

b) Nuevos dipolos

La limitación estructural de la reacción es aún más acusada en lo que respecta al dipolo, generalmente  $\alpha$ -iminoésteres derivados de la glicina y alanina como precursores del iluro de azometino. Muy recientemente (año 2010) nuestro grupo de investigación ha descrito los primeros ejemplos de utilización de  $\alpha$ -iminonitrilos y 2-piridiliminas como precursores del iluro de azometino (Esquema P.3).



Esquema P.3

*Siguiendo la filosofía de este proyecto general, esta Tesis Doctoral se encuadra en el desarrollo de nuevas variantes de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar con iluros de azometino. Concretamente, en la utilización de nuevos dipolarófilos que permitan aumentar la variedad estructural de las pirrolidinas obtenidas y, en consecuencia, la aplicabilidad sintética de este proceso.*

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

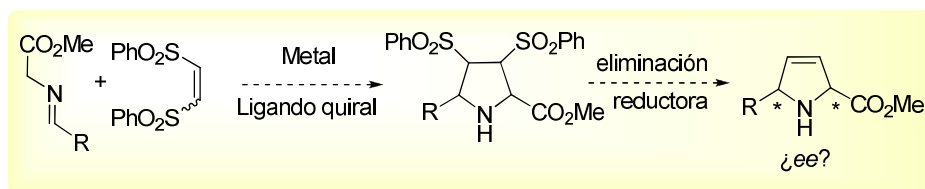
Capítulo 1: Introducción: Reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino

Este capítulo recoge una introducción global sobre el estado actual de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino.

Capítulo 2: Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y bis-sulfoniletilenos

Tomando como punto de partida los excelentes resultados obtenidos por nuestro grupo de investigación en la cicloadición de iluros de azometino con vinilsulfonas, nos planteamos extender este estudio a otros dipolarófilos sulfonilados. La utilización de bis-sulfoniletilenos podría ser de gran interés, ya que aprovechando la versatilidad sintética del grupo sulfonilo, la reacción de eliminación reductora de las correspondientes 3,4-bis-sulfonilpirrolidinas podría dar lugar a 3-pirrolinas. Así, los bis-sulfoniletilenos actuarían como equivalentes sintéticos de acetileno, dipolarófilo inerte en este tipo de reacción (Esquema P.4).

**Tras una breve introducción sobre la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino con dipolarófilos sulfonilados, en este capítulo se presenta, los resultados obtenidos en la utilización de bis-sulfoniletilenos como dipolarófilos y el desarrollo de aplicaciones sintéticas.**



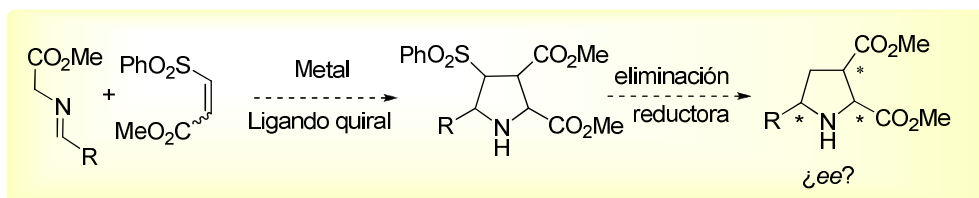
Esquema P.4

Capítulo 3: Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y sulfonilacrilatos

La reacción de cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino y acrilatos está controlada por factores electrónicos dando lugar exclusivamente a las pirrolidinas en los que los grupos ésteres se encuentran en las posiciones 2 y 4. Este excelente enantiocontrol ha impedido la preparación de pirrolidinas 2,3-dicarboxílicas.

Las excelentes propiedades del grupo sulfonilo como grupo fuertemente atractor de electrones y fácilmente eliminable, podría permitir poner a punto un nuevo método de preparación de pirrolidinas 2,3-dicarboxílicas vía reacción de cicloadición 1,3-dipolar con  $\beta$ -sulfonilacrilatos y posterior eliminación reductora del grupo sulfonilo. Esta aproximación presenta una dificultad inicial, ya que hasta el momento no se ha descrito la utilización de dipolarófilos 1,2-diactivados no simétricos en este tipo de reacciones (Esquema P.5).

**En este capítulo se presenta una breve introducción sobre la regioselectividad de la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino y los resultados obtenidos con la utilización de dipolarofilos con estructura de  $\beta$ -sulfonilacrilatos.**



Esquema P.5

Capítulo 4: Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y borilacrilatos

La cicloadición 1,3-dipolar con iluros de azometino requiere la utilización de alquenos pobres en electrones como dipolarófilos, esta limitación ha impedido la preparación de pirrolidinas sustituidas en posiciones 3 ó 4 con grupos dadores de electrones.

Esta limitación podría superarse utilizando borilacrilatos como dipolarófilos. Los 2-borilacrilatos han sido ampliamente utilizados en otras reacciones de cicloadición debido a la versatilidad sintética que ofrece la presencia de un éster borónico en los aductos obtenidos. Sin embargo, su aplicación en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar con iluros de azometino apenas ha sido estudiada. Un aspecto de especial relevancia sería la aplicación final de esta metodología a la síntesis enantioselectiva de 3-hidroxi-pirrolidinas, productos de gran interés biológico (Esquema P.6).

**Tras una breve introducción sobre la utilización de dipolarófilos no activados en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalítica, en este capítulo se presentan, los resultados obtenidos a partir de borilacrilatos como nuevos tipos de dipolarófilos.**





# **CAPÍTULO 1**

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



### 1.1. IMPORTANCIA DE LA CATÁLISIS ORGANOMETÁLICA ASIMÉTRICA

A diferencia de la tendencia histórica de la química sintética donde el objetivo prioritario se centraba en la obtención de los productos buscados con escasa consideración a los aspectos de efectividad global y aspectos medioambientales, la creciente demanda social que reclama un mayor respeto por el medio ambiente ha cambiado esta tendencia, exigiendo a los químicos sintéticos minimizar los costes y aumentar la eficacia de los procesos sintéticos.

A pesar de los grandes avances que se han realizado en los últimos años, el escenario ideal donde la molécula requerida se prepararía en una única etapa sintética a partir de productos de partida económicos, sin la participación de disolventes contaminantes y con rendimiento cuantitativo sigue siendo una utopía.<sup>1</sup> Numerosos grupos de investigación se encuentran embarcados en la búsqueda de nuevos métodos sintéticos cada vez más eficaces que nos vayan acercando paulatinamente a este objetivo ideal.<sup>2</sup> En este contexto el desarrollo de nuevos procesos catalíticos es una piedra angular en la química actual, y muy especialmente en el área de la síntesis orgánica.<sup>3</sup>

Hasta el momento una parte muy sustancial de los avances más significativos en este campo se ha basado en especies organometálicas. La catálisis mediante metales de transición permite llevar a cabo de manera selectiva reacciones de formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo que

- 
1. P. A. Wender, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1. . b) P. A. Wender, B. Miller, *Nature* **2009**, *460*, 197.c)P. S. Baran, T.J. Maimone, J. M. Richter, *Nature*, **2007**, *446*, 404.
  2. Ejemplos recientes: a) T. D. Beeson, A. Mastracchio, J.-B. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Science* **2007**, *316*, 582. b) M. S. Chen, M. C. White, *Science* **2007**, *318*, 783. c) G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. Mba, F. D. Toste. *Science* **2007**, *317*, 496. d) M. S. Chen, M.C. White, *Science*, **2007**, *318*, 783. e) J. W. Yang, C. Chandler, M. Stadler, D. Kampen, B. List, *Nature*, **2008**, *452*, 453. f) D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science* **2008**, *322*, 77. g) D. A. Watson, M. Su, G. Teverovskiy, Y. Zhang, J. García-Fortanet, T. Kinzel, S. L. Buchwald, *Science* **2009**, *325*, 1661.
  3. a) B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471. b) B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259. c) I. S. Young, P. S. Baran, *Nature Chem.* **2009**, *1*, 193. d) N. Z. Burns, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2854. e) T. Newhouse, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *11*, 3010.

difícilmente serían posibles utilizando reactivos orgánicos convencionales. Como ejemplos claros de la importancia de los catalizadores metálicos dentro de la síntesis orgánica podemos destacar las reacciones de acoplamiento cruzado y de metátesis, que constituyen dos de los métodos más importantes de formación de enlaces carbono-carbono desarrollados en las últimas décadas. Prueba de la relevancia de estos procesos ha sido la concesión del premio Nobel de Química de 2005 a los científicos Grubbs, Schrock y Chauvin<sup>4</sup> (descubrimiento de los catalizadores para reacciones de metátesis) y 2010 a los investigadores Heck, Suzuki y Negishi<sup>5</sup> (reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio). Una ventaja adicional de la catálisis organometálica es que en presencia de un ligando quiral permite una aproximación extraordinariamente directa para la preparación de compuestos con elevada pureza enantiomérica.

La quiralidad es una característica universal intrínseca de los compuestos orgánicos. 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 interaccionan 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>6</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>7</sup> la síntesis de compuestos

- 
4. a) R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760. b) R. R. Schrock, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3748. c) Y. Chauvin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3741.
  5. a) [nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2010/press.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/press.html). b) A. M. Echavarren, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 1331.
  6. 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. E. Francotte, W. Lindner, *Chirality on Drug Discovery*, Wiley-VCH, 2006.
  7. *Stereoselective Synthesis*; M. Nogradi, Eds.; VCH: Weinheim, 1995.

quirales constituye un área de investigación prioritaria dentro de la síntesis orgánica.

En este contexto la **catálisis asimétrica**,<sup>8</sup> método por el cual un sustrato proquiral se transforma en un producto quiral en presencia de una cantidad subestequiométrica de un catalizador quiral, se ha convertido en una herramienta extremadamente atractiva y eficaz para la preparación de compuestos enantioméricamente puros. En comparación con los procesos tradicionales de síntesis asimétrica basados en la utilización estequiométrica de auxiliares quirales, la catálisis asimétrica supone un aumento de la efectividad química sin precedentes, tanto si consideramos la reducción en el número de etapas como el principio de economía de átomos. El hecho de que una sola molécula de catalizador quiral pueda inducir la formación de miles de moléculas de producto quiral con alta pureza enantiomérica, unido a la menor cantidad de residuos químicos generados, se traduce en una notable disminución de los costes energéticos y medioambientales, haciendo que esta estrategia sea cada vez más atractiva para la industria.<sup>9</sup>

En el ámbito de la catálisis asimétrica, una de las áreas más importantes y en crecimiento exponencial es la catálisis asimétrica mediada por metales de

- 
8. Monografías sobre catálisis asimétrica: a) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Eds.; Springer: New York, 1999. b) *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*; G. Q. Lin, Y. M. Li, A. S. C. Chan, Eds.; John Wiley & Sons: New York, 2001. c) *Catalytic Asymmetric Synthesis, 2nd Ed*; I., Ojima, Ed.; VCH: New York, 2000. d) *Chem. Rev.* **2003**, *103*, num. 8 (monográfico que recoge 22 artículos de revisión sobre catálisis enantioselectiva). e) J.-A. Ma, D. Cahard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566. f) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Vol. 1–3, Suppl. 1–2, Eds.; Springer: Heidelberg, 2004. g) *Asymmetric Synthesis: The Essentials*; M. Christmann, S. Bräse, Eds.; Wiley-VCH: New York, 2007. h) *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*; K. Mikami, M. Lautens, Eds.; Wiley-VCH, Weinheim, 2007. i) *Fundamentals of Asymmetric Catalysis*; P. J. Walsh, M. C. Kozlowski, Eds.; University Science Books: USA, **2009**. Para revisiones bibliográficas véase, por ejemplo: j) B. M. Trost, D. L. van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395. k) I. Ojima, M. Tzamarioudaki, Z. Li, R. J. Donovan, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 635. l) H. W. Frühauf, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 523. m) L. Yet, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2963. n) B. M. Trost, F. D. Toste, A. B. Pinkerton, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2067. ñ) C. Aubert, O. Buisine, M. Malacria, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813. o) G. C. Lloyd-Jones, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 21. q) M. Willis, *Science* **2006**, *311*, 619.
9. A. M. Thayer, *Chem & Eng. News* **2007**, *83*, 40.

transición.<sup>10</sup> Los catalizadores quirales organometálicos, formados por la combinación de una sal metálica y un ligando quiral, son la fuente de inducción de quiralidad más comúnmente utilizada, debido a que combina la variada reactividad que ofrecen las especies metálicas con la diversidad estructural que presentan los ligandos quirales. Esta estrategia ha permitido la optimización de multitud de procesos hasta alcanzar niveles de alta eficacia, existiendo importantes aplicaciones en procesos industriales. Fruto de su extraordinario interés, el Premio Nobel de Química de 2001 se concedió a los científicos W. S. Knowles, R. Noyori y K. B. Sharpless<sup>11</sup> por sus contribuciones pioneras al 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).

A pesar del apreciable grado de madurez alcanzado en el área de la catálisis asimétrica, una gran parte de los sistemas catalíticos descritos no cumplen aun hoy en día los criterios necesarios para el desarrollo de aplicaciones industriales.<sup>12</sup> En consecuencia, la búsqueda de nuevos procesos catalíticos asimétricos, así como el desarrollo de catalizadores altamente eficaces que combinen baja carga catalítica, tiempos de vida prolongados, fácil accesibilidad y manejo (elevada estabilidad al aire y a la humedad), además de proporcionar elevadas inducciones asimétricas en una amplia gama de reacciones, sigue constituyendo hoy en día un auténtico desafío.

- 
10. 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.
  11. 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.
  12. a) H. U. Blazer, E. Schmidt, *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, Wiley-VCH, 2006.

## 1.2. ANTECEDENTES SOBRE LA CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR ASIMÉTRICA DE ILUROS DE AZOMETINO

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

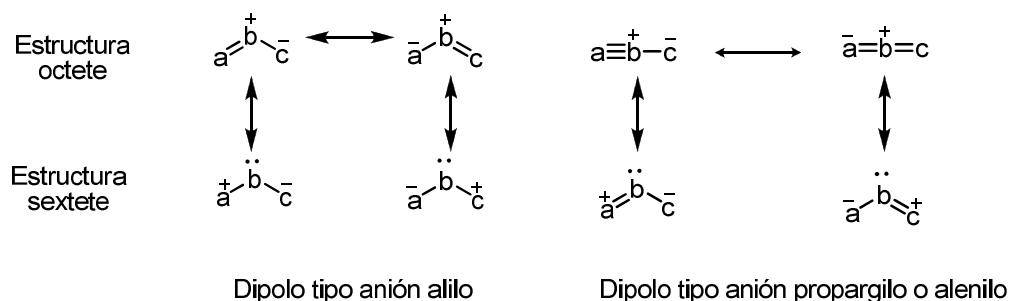
Las reacciones de cicloadición destacan entre los procesos sintéticos con mayor eficiencia química, ya que en una única etapa sintética se crean dos enlaces carbono-carbono (o carbono-heteroátomo) y se generan simultáneamente varios centros estereogénicos, típicamente con elevado control regioquímico y estereoquímico. Además, a diferencia de las típicas reacciones de sustitución o de eliminación, los procesos de cicloadición presentan una máxima economía de átomos, al ser el cicloaducto formado la “suma molecular” de los átomos integrantes de los reactivos.

Aparte de la reacción de Diels-Alder, otro perfecto exponente de este tipo de reacciones es la cicloadición 1,3-dipolar, posiblemente la herramienta sintética más eficaz para la construcción de heterociclos de 5 eslabones con un elevado grado de funcionalización y control estereoquímico. Su versión asimétrica presenta un extraordinario potencial sintético ya que permite generar en una única etapa dos nuevos enlaces y hasta 4 centros estereogénicos contiguos de forma estereocontrolada. Adicionalmente, la elevada tolerancia estructural tanto en el dipolo como en el dipolarófilo otorga a este proceso una gran versatilidad, por lo que es muy habitual encontrar en la bibliografía ejemplos de su aplicación en la síntesis total de moléculas complejas.<sup>13</sup>

La primera reacción de cicloadición 1,3-dipolar fue descrita por Buchner en 1888.<sup>14</sup> Sin embargo, se considera a Huisgen<sup>15</sup> como el padre de esta reacción por

- 
13. a) *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; A. Padwa, Ed.; Wiley: New York, 1984. b) K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863. c) G. Broggini, G. Zecchi, *Synthesis* **1999**, 905. d) *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Towards Heterocycles and Natural Products*; A. Padwa, W. H. Pearson, Eds.; Wiley: New York, 2003.
14. E. Buchner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, *21*, 2637.

ser quién, en 1960, acuñó el término de *cicloadición 1,3-dipolar* y por su enorme contribución al estudio y aplicación general de los 1,3-dipolos en la síntesis de heterociclos de 5 miembros. La definición de un 1,3-dipolo como una especie que se puede representar a través de estructuras resonantes zwitteriónicas de tipo anión alilo o anión propargilo también se debe a este científico alemán. Dos de las cuatro estructuras resonantes zwitteriónicas a través de las que se puede representar el 1,3-dipolo son de tipo octete, donde el átomo central está cargado positivamente y la carga negativa se distribuye entre los dos átomos terminales; las otras dos son de tipo sextete, en las que el átomo central se encuentra en su forma neutra y los átomos terminales, ambos cargados, presentan estructura tipo sextete ( Esquema 1.1)



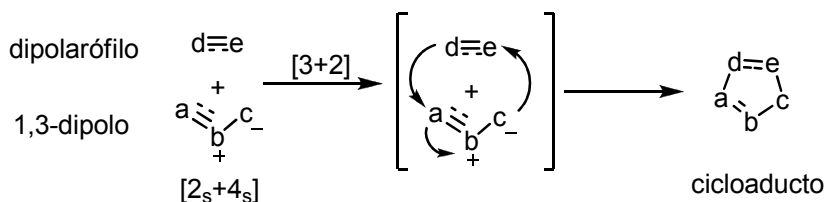
**Esquema 1.1**

De acuerdo con la definición de Huisgen, la reacción 1,3-dipolar consiste en un proceso de cicloadición [3+2] entre un dipolo de tipo 1,3 y una molécula con enlace múltiple denominada dipolarófilo. Dicho proceso tiene lugar de forma concertada a través de un estado de transición de 6 electrones (dos electrones  $\pi$  del

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



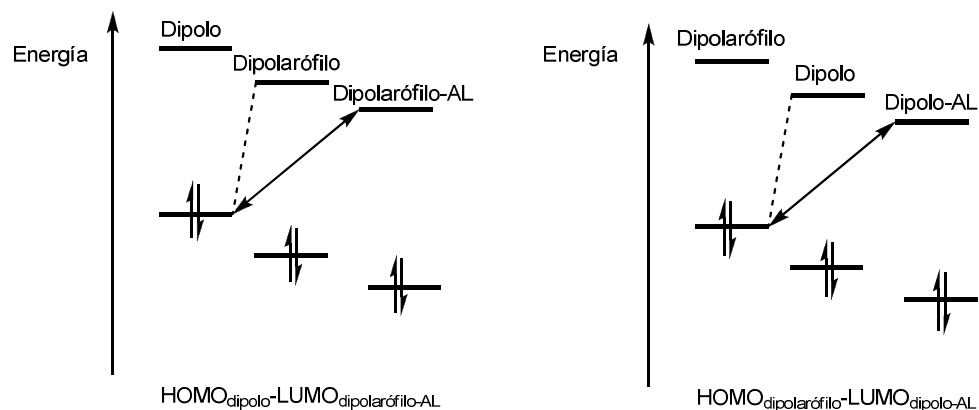
dipolarófilo y cuatro electrones del dipolo) *supra-supra*, favorable según las reglas de conservación de simetría orbitalica Woodward-Hoffmann (Esquema 1.2).<sup>16</sup>



Esquema 1.2

Según la teoría de los orbitales moleculares frontera (OMF) en el estado de transición de la reacción 1,3-dipolar existen dos posibles interacciones favorables: HOMOdipolo-LUMOdipolarófilo (reacciones de demanda normal) o bien LUMOdipolo-HOMOdipolarófilo (reacciones de demanda inversa). Existen diversos factores que pueden afectar a las energías y coeficientes de los orbitales moleculares frontera implicados y, por tanto, alterar las correspondientes interacciones del proceso, dando lugar a cambios drásticos en la reactividad, regio- y diastereoselectividad (*endo/exo*) de la reacción. Los sustituyentes, tanto en el dipolo como en el dipolarófilo, pueden afectar significativamente a las energías y coeficientes de los OMF. Asimismo, la presencia de ácidos de Lewis en el medio de reacción puede influir de manera importante en la reactividad y selectividad del proceso. En general, la coordinación de un ácido de Lewis al dipolo o al dipolarófilo disminuye la diferencia de energía entre el HOMO y el LUMO de las especies reactivas, observándose un notable aumento de la velocidad de la reacción (Figura 1.1). Dicho ácido de Lewis también puede afectar a la regio-, diastereo- e incluso a la enantioselectividad del proceso si éste es quiral.

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



AL = Ácido de Lewis

Figura 1.1

➤ *Selectividad endo/exo*

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

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

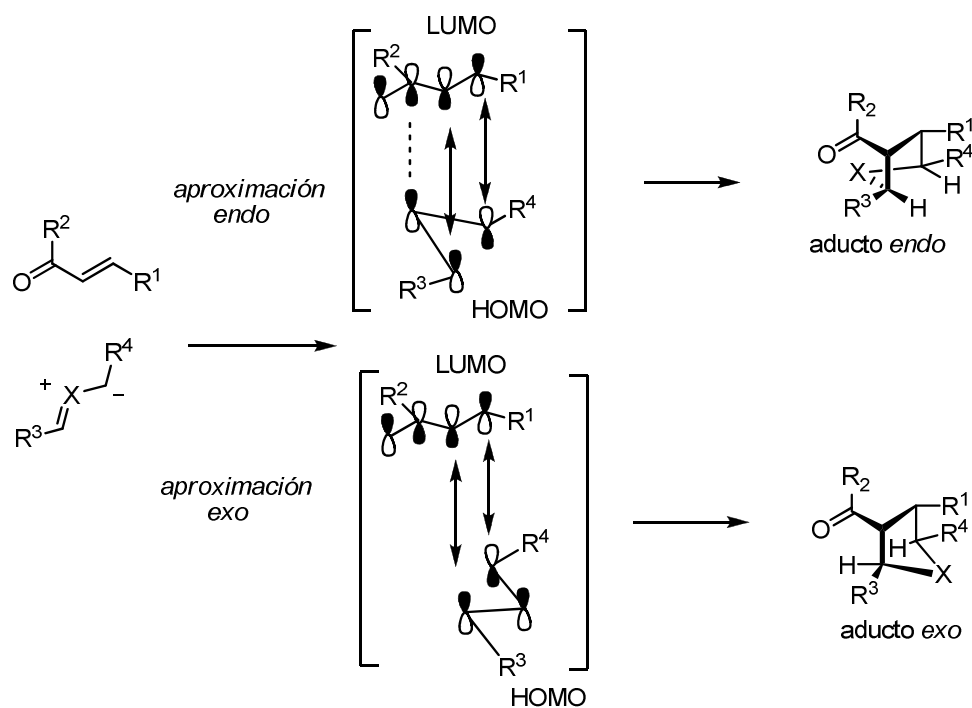


Figura 1.2

➤ *Desarrollo de versiones asimétricas*

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

- Empleo de un auxiliar quiral en el dipolo
- Empleo de un auxiliar quiral en el dipolarófilo
- Utilización de un ácido de Lewis quiral capaz de coordinarse al dipolo, al dipolarófilo o a ambos a la vez
- Empleo de un organocatalizador quiral (generalmente amina secundaria) capaz de activar el dipolo o el dipolarófilo e inducir quiralidad

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

En los últimos años la reacción de cicloadición 1,3-dipolar asimétrica catalizada por complejos metálicos quirales se ha convertido en un importante campo de investigación.<sup>17</sup> Concretamente, la mayor parte de los dipolos habituales, han sido explorados en catálisis asimétrica: nitronas,<sup>18</sup> iluros de azometino,<sup>19</sup> iluros

- 
17. Revisiones bibliográficas: a) S. Karlsson, H. –E. Hogberg, *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, *33*, 103. b) K. V. Gothelf, *Cycloaddition Reaction in Organic Synthesis*; S. Kobayashi, K. A. Jørgensen, Eds.; Wiley-VCH: Verlag, 2001, pág. 211. c) S. Kanemasa, *Synlett* **2002**, 1971. d) C. Nájera, J. M. Sansano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6272. e) I. Coldham, R. Hufton, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2765. f) S. Husinec, V. Savic, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2047. g) M. Bonin, A. Chauveau, L. Micouin, *Synlett* **2006**, 2349. h) T. M. V. D. Pinho e Melo, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2873. i) G. Pandey, P. S. Banerjee, R. Gadre, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4484. j) H. Pellisier, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3235. k) L. M. Stanley, M. P. Sibi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2887.
  18. Para una revisión de la reacción 1,3-dipolar con nitronas catalizada por ácidos de Lewis quirales, véase: a) K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2000**, 1449. Ejemplos recientes: b) M. P. Sibi, Z. Ma, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 718. c) M. Shirahase, S. Kanemasa, Y. Oderaotoshi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 675. d) Z.–Z. Huang, Y.–B. Kang, J. Zhou, M.–C. Ye, Y. Tang, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1677. e) M. P. Sibi, Z. Ma, K. Itoh, N. Prabakaran, C. P. Jasperse, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2349. f) H. Suga, T. Nakajima, K. Itoh, A. Kakehi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1431. g) M. P. Sibi, Z. Ma, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5764. h) T. Kano, T. Hashimoto, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11926. i) C. Palomo, M. Oiarbide, E. Arceo, J. M. García, R. López, A. González, A. Linden, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6187. j) D. A. Evans, H.–J. Song, K. R. Fandrick, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3351. k) K.–C. Lim, Y.–T. Hong, S. Kim, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2008**, 350, 380. l) D. Carmona, M. P. Lamata, F. Viguri, R. Rodríguez, F. J. Lahoz, M. J. Fabra, L. A. Oro, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1197. m) A. Badoiu, G. Bernardinelli, J. E. Marenda, P. Kundig, F. Viton, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 1021.
  19. Revisiones sobre la reacción 1,3-dipolar con iluros de azometino catalizada por ácidos de Lewis quirales: a) C. Nájera, J. M. Sansano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6272. b) S. Husinec, V. Savic, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2047. c) P. Banerjee, S. R. Gadre, G. Pandey, *Chem. Rev.* **2008**, *106*, 4484. Publicaciones recientes: d) C.–J. Whang, G. Liang, Z. Y. Zue, F. Gao, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17250. e) S. Kathiravan, R. Raghunathan, *Synlett* **2009**, *7*, 1126. f) C.–J. Wang, Z.–Y. Xue, G. Liang, Z. Lu, *Chem. Commun.* **2009**, *20*, 2905. g) A. J. M. Burrell, I. Coldham, N. Oram, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1515. h) J. Toth, B. Somfai, G. Blasko, A. Dancso, L. Toke, M. Nyerges, *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 2258.

de carbonilo,<sup>20</sup> óxidos de nitrilo,<sup>21</sup> diazoalcanos<sup>22</sup> y, más recientemente, iminas de azometino<sup>23</sup> y nitril-iminas.<sup>24</sup>

En lo que respecta a los iluros de azometino, el desarrollo de reacciones catalíticas enantioselectivas es muy reciente (desde 2002 hasta el presente). Como se detallará a continuación, se han descrito cicloadiciones 1,3-dipolares asimétricas utilizando complejos metálicos quirales de Ag<sup>I</sup>, Zn<sup>II</sup>, Cu<sup>I</sup>, Cu<sup>II</sup>, Ni<sup>II</sup> y Ca<sup>II</sup> proporcionando enantio y diastereoselectividades de moderadas a excelentes para determinados tipos de dipolarófilos (habitualmente derivados de ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados). Cabe mencionar también que en los últimos tres años se han descrito las primeras versiones organocatalíticas de esta reacción.<sup>25</sup>

- 
20. a) M. P. Doyle, D. C. Forbes, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 911. b) G. Bentabed, M. Rahmouni, F. Mongin, A. Derdour, J. Hamelin, J. P. Bazureau, *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 2935. c) G. Li, X. Huang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6944. d) N. Shimada, M. Anada, S. Nakamura, H. Nambu, H. Tsutsui, S. Hashimoto, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3603. e) H. Nambu, M. Hikime, J. Krishnamurthi, M. Kamiya, N. Shimada, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3675.
21. a) M. P. Sibi, K. Itoh, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5366. b) M. P. Sibi, Z. Ma, K. Itoh, N. Prabakaran, C. P. Jasperse, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2349. c) V. V. Vaidya, K. S. Wankhede, M. M. Salunkhe, G. K. Trivedi, *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 2392. d) H. Suga, Y. Adachi, K. Fujimoto, Y. Furihata, T. Tsuchida, A. Kakehi, T. Baba, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1099. e) F. Ono, Y. Ohta, M. Hasegawa, S. Kanemasa, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2111.
22. a) S. Kanemasa, T. Tanai, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10710. b) T. Kano, T. Hashimoto, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2174.
23. a) R. Shintani, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10778. b) A. Suárez, W. Downey, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11244. c) H. Suga, A. Funyu, A. Kakehi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 97. d) M. Sibi, D. Rane, L. M. Stanley, T. Soeta, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2971.
24. M. P. Sibi, L. M. Stanley, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8276.
25. a) J. L. Vicario, S. Reboredo, D. Badía, L. Carrillo, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5260; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5168. b) I. Ibrahem, R. Rios, J. Vesely, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6252. c) X.-H. Chen, W.-Q. Zhang, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5652. d) C. Guo, M.-X. Xue, M.-K. Zhu, L.-Z. Gong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3414. e) Y.-K. Liu, H. Liu, W. Du, L. Yue, Y.-C. Chen, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9873. f) M. Nakano, M. Terada, *Synlett* **2009**, 1674. g) X.-H. Chen, Q. Wei, S.-W. Luo, H. Xiao and Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13819. h) J. Yu, L. He, X.-H. Chen, J. Song, W.-J. Chen and L.-Z. Gong, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4946. i) J. Yu, W.-J. Chen and L.-Z. Gong, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4050.

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

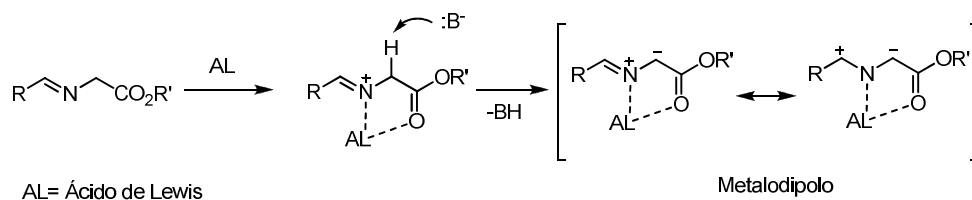
Los derivados de pirrolidina ocupan un lugar destacado en la química médica y síntesis orgánica al tratarse de una unidad estructural presente en numerosos productos con actividad biológica.<sup>26</sup>

Por otra parte, los derivados de prolina enantiopuros han despertado un enorme interés durante la última década como catalizadores orgánicos quirales en diversas transformaciones asimétricas.<sup>27</sup> A pesar de que se han descrito numerosos métodos para la preparación de pirrolidinas sustituidas,<sup>28</sup> el desarrollo de nuevos procedimientos más eficaces, que den acceso a pirrolidinas con amplio espectro de sustitución y elevado control estereoquímico aún continúa siendo un desafío.

- 
26. Revisiones bibliográficas: a) D. Enders, C. Thiebes, *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 573. b) S. G. Pyne, A. S. Davis, N. J. Gates, K. B. Lindsay, T. Machan, M. Tang, *Synlett* **2004**, 2670. c) Y. Cheng, Z. -T. Huang, M. -X. Wang, *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 325. d) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 139. En los últimos años el interés de los derivados de prolina enantioenriquecidos ha aumentado, más si cabe, debido a sus aplicaciones como organocatalizadores en síntesis asimétrica. e) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471.
27. Síntesis de prolinas enantiopuras: a) D. Maclean, J. R. Schullek, M. M. Murphy, Z.-J. Ni, E. M. Gordon, M. A. Gallop, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 2805. b) L. M. Harwood, R. J. Vickers, *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Towards Heterocycles and Natural Products*; A. Padwa, W. H. Pearson, Eds.; Wiley: New York, 2003, capítulo 3. c) R. Nadano, Y. Iwai, T. Mori, J. Ichikawa, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8748. d) Q. -H. Deng, H. -W. Xu, C. -M. Che, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1529. Para una revisión reciente de la síntesis de prolinas mediante la reacción 1,3-dipolar, véase ref. 19b (S. Husinec, V. Savic, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2047). Revisiones bibliográficas sobre derivados de prolina en organocatálisis asimétrica: e) B. List, *Synlett* **2001**, 1675. f) M. Movassaghi, E. Jacobsen, *Science* **2002**, *298*, 1904. g) B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573. h) W. Notz, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580. i) B. List, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 548. j) C. Bolm, T. Rantanen, I. Schiffrers, L. Zani, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1758. k) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471. l) M. Gruttadauria, F. Giacalone, R. Noto, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1666. m) H. Kotsuki, H. Ikishima, A. Okuyama, *Heterocycles*, **2008**, *75*, 493 y 757. n) L. W. Xu, Y. Lu, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2047. Como ejemplos recientes, véase: ñ) B. Ni, Q. Zhang, K. Dhungana, A. D. Headley, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1037. o) A. P. Carley, S. Dixon, J. D. Kilburn, *Synthesis* **2009**, *15*, 2509.
28. Selección de ejemplos recientes de síntesis asimétricas de pirrolidinas no basados en cicloadiciones de iluros de azometino: a) B. M. Trost, D. B. Horne, M. J. Woltering, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6607. b) J. M. Schomaker, S. Bhattacharjee, J. Yang, B. Borham, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1996. c) M. G. Unthank, B. Tavassoli, V. K. Aggarwal, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1433. d) S. K. Jackson, A. Karadeolian, A. B. Driega, M. A. Kerr, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4196. e) J. L. Blike, S. P. Moore, P. O'Brian, J. Gilday, *Org. Lett.* **2009**, *9*, 1935. f) Y.-G. Wang, T. Kumano, T. Kano, K. Maruoka, *Org. Lett.* **2009**, *9*, 2027.

En este contexto la reacción de cicloadición entre iluros de azometino y alquenos pobres en electrones catalizada por ácidos de Lewis quirales posee un extraordinario valor como método para la síntesis enantioselectiva de pirrolidinas altamente funcionalizadas. Uno de los requisitos necesarios para el desarrollo de versiones catalíticas asimétricas de esta reacción es lograr que la coordinación del metal con el ligando quiral sea más fuerte que con el 1,3-dipolo, pero que su interacción con la pirrolidina final sea débil, de modo que permita la regeneración del catalizador quiral. Por otra parte, la estructura tridimensional del complejo ligando quiral-metal-1,3-dipolo debe diferenciar eficazmente las dos caras enantiotópicas del 1,3-dipolo durante la aproximación del dipolarófilo.

Los iluros de azometino son en general especies inestables, por lo que han de generarse *in situ* en el medio de reacción. De todos los procedimientos que existen para la formación de iluros de azometino,<sup>29</sup> la metalación de  $\alpha$ -iminoésteres ha sido con diferencia la más empleada y atractiva, ya que debido a la acidez de la posición  $\alpha$  al carbonilo la desprotonación tiene lugar en condiciones suaves de reacción y requiere materiales de partida fácilmente asequibles. Por otra parte, la coordinación del ión metálico al átomo de nitrógeno y al carbonilo del iminoéster conduce a la formación del correspondiente metalodipolo reactivo, muy restringido conformacionalmente, lo que favorece el control estereoquímico del proceso (Esquema 1.3).



**Esquema 1.3**

29. Revisión bibliográfica: C. Nájera, J. M. Sansano, *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 1105.

Aunque era conocido desde 1960 que la presencia de ácidos de Lewis aceleraba notablemente la reacción de Diels-Alder,<sup>30</sup> permitiendo llevar a cabo dicha cicloadición en condiciones mucho más suaves, el primer ejemplo de reacción 1,3-dipolar promovida por ácidos de Lewis fue descrito por el grupo de Grigg en 1987 (Esquema 1.4).<sup>31</sup> El gran aumento de velocidad en la reacción de cicloadición entre iluros de azometino y propiolato de metilo en presencia de cantidades estequiométricas de AgOAc, LiOAc o Zn(OAc)<sub>2</sub> constituyó el punto de partida para la búsqueda de ácidos de Lewis más eficaces y, lo que es más importante, sentó las bases para el desarrollo posterior de versiones catalíticas enantioselectivas. En general, las reacciones 1,3-dipolares catalizadas por ácidos de Lewis tienen lugar a través de estados de transición bastante rígidos y ordenados, evitando así la isomerización *Z/E* que existe en ciertos dipolos cuando la reacción se lleva a cabo bajo condiciones térmicas. Este carácter robusto del metalo-dipolo intermedio es en gran medida responsable del elevado control estereoquímico observado en las reacciones catalizadas por diversos ligandos quirales.



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

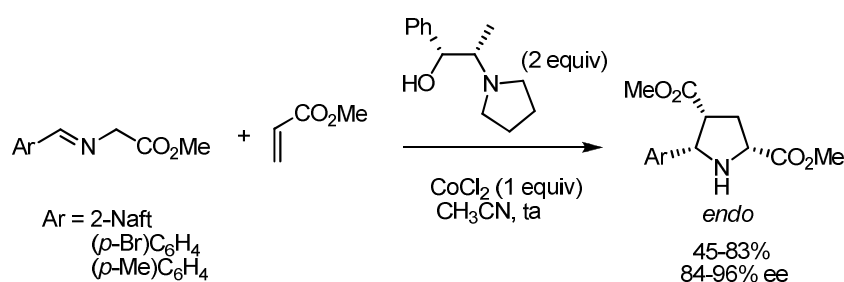
Esquema 1.4

30. P. Yates, P. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4436.

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



El primer ejemplo de reacción 1,3-dipolar de iluros de azometino promovida por ácidos de Lewis quirales fue descrito por Grigg en 1991 utilizando cantidades estequiométricas de  $\text{CoCl}_2$  o  $\text{MnBr}_2$  en presencia de derivados de la efedrina como ligando quiral.<sup>32</sup> La reacción de  $\alpha$ -iminoésteres aromáticos con el acrilato de metilo da lugar, con buena selectividad, a las correspondientes pirrolidinas de configuración *endo*. Los mejores resultados de reactividad y enantioselectividad se obtuvieron empleando  $\text{CoCl}_2$  y acrilato de metilo como disolvente, alcanzándose inducciones asimétricas de hasta el 96% *ee* (Esquema 1.5). Sin embargo, este trabajo pionero no recoge la utilización de otros dipolarófilos, ni lo que es más importante, la adaptación a procesos catalíticos utilizando cantidades subestequiométricas de fuente metálica y ligando quiral.



**Esquema 1.5**

Sorprendentemente, a pesar del indudable interés de esta primordial contribución, no fue hasta el año 2002, cuando se describieron las primeras versiones catalíticas asimétricas de este proceso.

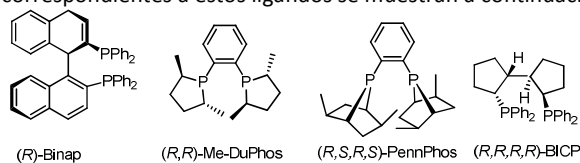
El grupo de Zhang<sup>33</sup> encontró que 1 mol% de  $\text{AgOAc}$  en combinación con un 2 mol% de  $\text{PPh}_3$  constituye un sistema catalítico muy eficaz para la reacción entre el *N*-bencilidenglicinato de metilo y el maleato de dimetilo, obteniéndose exclusivamente el correspondiente cicloaducto *endo* con buen rendimiento. Este descubrimiento sirvió de inspiración a este grupo investigador para la búsqueda de

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

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

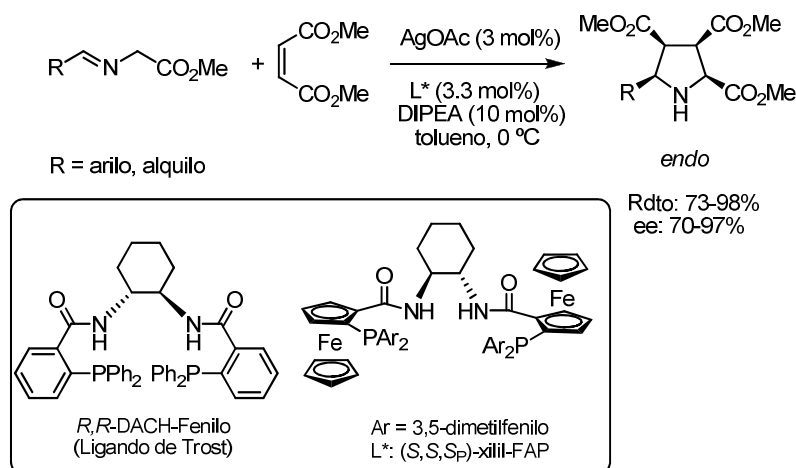
sistemas catalíticos asimétricos basados en complejos de plata de fosfinas quirales. Numerosas difosfinas quirales comerciales, tales como Binap, Me-DuPhos, PennPhos y BICP,<sup>34</sup> en combinación con AgOAc (3 mol%) dieron lugar a enantioselectividades y *endo/exo*-selectividades muy pobres en la reacción modelo entre *N*-bencilidenglicinato de metilo y maleato de dimetilo. Sin embargo, el ligando de Trost (*R,R*-DACH-Fenilo)<sup>35</sup> condujo a la correspondiente pirrolidina con completa *endo*-selectividad y un prometedor 59% *ee*, evidenciando la importancia de la interacción débil adicional entre la plata y los nitrógenos del sistema bisamida (Esquema 1.6). Finalmente, el empleo de los ligandos FAP<sup>36</sup> con estructura de bisferrocenil amidofosfina, diseñados por el propio grupo investigador del profesor Zhang como análogos del ligando de Trost, exhibieron niveles muy elevados de inducción asimétrica (hasta 97% *ee*), manteniéndose la completa diastereoselectividad *endo*. Concretamente, el ligando con la fosfina voluminosa xilil-FAP (Ar= 3,5-dimetilfenilo) proporcionó los mejores resultados en la reacción con iluros de azometino derivados de aldehídos aromáticos. Los  $\alpha$ -iminoésteres derivados de aldehídos alquílicos también condujeron a las correspondientes pirrolidinas con buenos excesos enantioméricos, si bien fueron necesarios tiempos prolongados de reacción y temperaturas superiores dada su menor reactividad. Igualmente, se estudiaron otros dipolarófilos, tanto monoactivados (acrilatos) como diactivados (fumaratos y maleimidas *N*-sustituidas), obteniéndose generalmente enantioselectividades inferiores a las obtenidas con maleato de dimetilo.

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



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

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



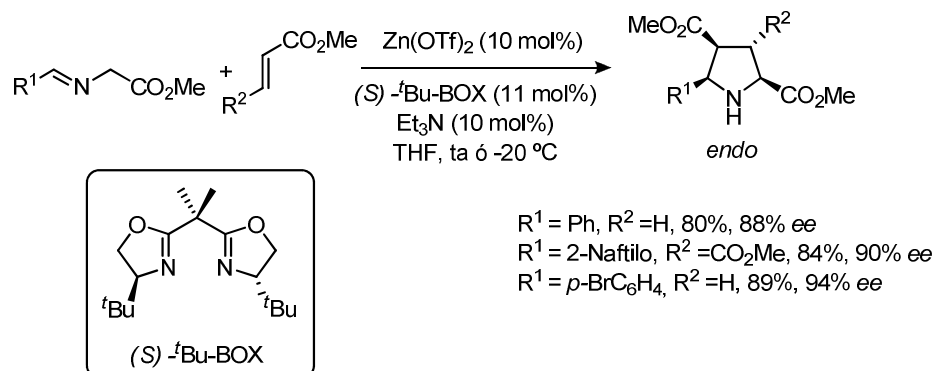
Esquema 1.6

También en el año 2002 el grupo del Profesor Jørgensen describió que los complejos de bisoxazolinas quirales (BOX) con triflato de cinc constituyen ácidos de Lewis apropiados para esta reacción.<sup>37a</sup> Así, la combinación BOX/Zn(OTf)<sub>2</sub> (10 mol%) cataliza la cicloadición de iminoésteres aromáticos con acrilato y fumarato de dimetilo en presencia de Et<sub>3</sub>N (10 mol%), formándose exclusivamente los productos de cicloadición *endo* con buenos rendimientos y elevada enantioselectividad (61-94% *ee*; Esquema 1.7). La elevada carga catalítica necesaria (10 mol%) y la gran sensibilidad mostrada frente al volumen estérico de los sustituyentes del dipolarófilo (el rendimiento y la inducción asimétrica decaen drásticamente al utilizar acrilato de *tert*-butilo en lugar de acrilato de metilo) constituyen limitaciones importantes de este sistema catalítico.

Los autores han explicado la *endo*- y enantioselectividad a través de un complejo quiral de <sup>t</sup>Bu-BOX/Zn<sup>II</sup> de geometría bipiramidal en el que el átomo de cinc se coordinaría al iluro de azometino, al ligando quiral y al grupo carbonilo del

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

dipolarófilo. Por último, es interesante destacar que el empleo de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  en lugar de  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  condujo a los correspondientes cicloaductos con elevada *endo*-selectividad pero nula inducción asimétrica.



Esquema 1.7

Desde la aparición de estos dos primeros precedentes, numerosos grupos de investigación han centrado sus esfuerzos en el desarrollo de sistemas catalíticos cada vez más generales y eficaces. Fruto de este trabajo se han desarrollado diversos protocolos altamente enantioselectivos basados en la utilización de una combinación de Zn, Ag, Cu, Ni, Ca y una amplia variedad de ligandos quirales como sistemas catalíticos. Sin embargo, a pesar de estos impresionantes avances, el alcance estructural de la reacción es todavía limitado tanto en lo que respecta al dipolo como al dipolarófilo.

A continuación se expondrán los resultados descritos en la bibliografía para esta reacción, clasificándolos en función del dipolarófilo utilizado<sup>38</sup>. Por último se

38 Debido a la estrecha relación con el contenido de los capítulos posteriores, el apartado correspondiente a la utilización de vinilsulfonas se detallará en el capítulo 2, mientras que el empleo de olefinas con sustituyentes no activantes en posición  $\beta$ , se pormenorizará en el capítulo 4.

recogerán los escasos ejemplos descritos en la bibliografía de cicloadiciones que no utilizan  $\alpha$ -iminoésteres como precursores del iluro de azometino.

### 1.3. CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE ILUROS DE AZOMETINO: VARIACIÓN ESTRUCTURAL EN EL DIPOLARÓFILO

#### 1.3.1. Dipolarófilos derivados de ácidos $\alpha,\beta$ -insaturados

La mayor parte de las versiones catalíticas enantioselectivas descritas hasta el momento para la reacción de cicloadición 1,3-dipolar con iminoésteres como precursores del dipolo, utilizan derivados de ácidos  $\alpha,\beta$ -insaturados como dipolarófilos, especialmente malemidas, maleatos, fumaratos, acrilatos y nitrilos  $\alpha,\beta$ -insaturados (Esquema 1.8). Cabe destacar que en el momento de iniciar esta tesis doctoral existían escasos ejemplos de empleo de otros dipolarófilos en la reacción, concretamente la utilización de nitroalquenos<sup>39</sup> y vinilsulfonas,<sup>40</sup> en ambos casos desarrollados por nuestro grupo investigador.

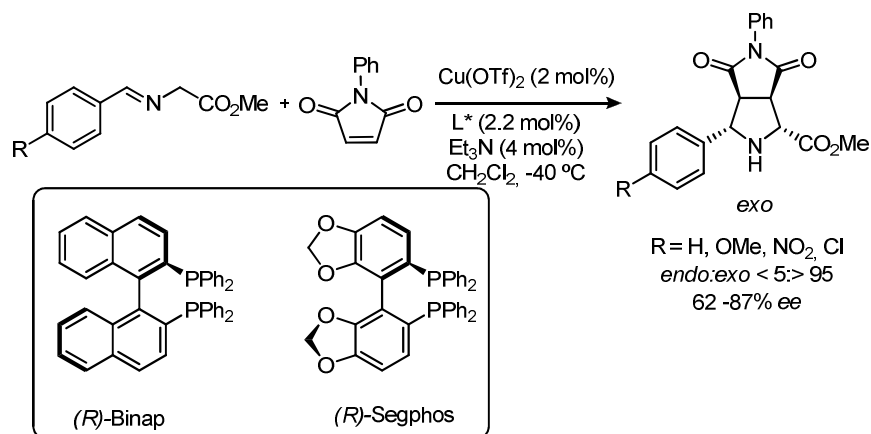
Contrariamente a los pobres resultados obtenidos por el grupo de Jørgensen empleando  $\text{Cu}^{\text{II}}/\text{BOX}$  como sistema catalítico, Komatsu y col.<sup>41</sup> publicaron resultados interesantes utilizando complejos quirales de cobre(II). Ligandos con coordinación P,P como el Binap y el Segphos mostraron una completa *exo*-selectividad y una moderada enantioselectividad (64-87% *ee*) en la cicloadición de iminoésteres aromáticos con la *N*-fenilmaleimida (Esquema 1.8). Sin embargo, otros alquenos diactivados como el fumarato de dimetilo o el fumarodinitrilo, e incluso la *N*-metilmaleimida, condujeron a mezclas *endo/exo* en proporción variable. Es interesante destacar que este método constituye el primer ejemplo de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica con selectividad *exo*. Los autores especulan que la

39. Ejemplos de utilización de nitroalquenos como dipolarófilos: a) S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16394. b) X.-X. Yan, Q. Peng, Y. Zhang, K. Zhang, W. Hong, X.-L. Hou, Y.-D. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1979.

40. 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.

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

elevada *exo*-selectividad se debe a fuertes interacciones estéricas entre el grupo fenilo de la *N*-fenilmaleimida y el ligando en la aproximación *endo*. Esta hipótesis estaría de acuerdo con la disminución de la *exo*-selectividad observada con los dipolarófilos menos voluminosos.



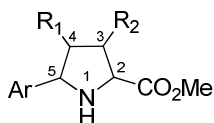
Esquema 1.8

En el año 2003 el grupo de Schreiber publicó un sistema catalítico basado en un ligando comercial con coordinación P,N (Quinap), que presentaba un grado de aplicabilidad superior al descrito previamente por Zhang. Así, la combinación Quinap-AgOAc constituye un excelente ácido de Lewis quiral en la reacción 1,3-dipolar de iluros de azometino.<sup>42</sup> En este caso se obtuvieron enantioselectividades muy elevadas (89-96% *ee*) y completa *endo*-selectividad empleando acrilato de *tec*-butilo como dipolarófilo e iminoésteres aromáticos derivados de la glicina (Esquema 1.9). Se observaron reactividades e inducciones asimétricas algo inferiores cuando se empleó crotonato de *terc*-butilo (84% *ee*) o cinamato de *terc*-butilo (81% *ee*), obteniéndose en este último caso una *endo*-selectividad muy pobre (*endo/exo* 2:1). Por otra parte, la reacción con maleato de dimetilo como dipolarófilo diactivado condujo a la correspondiente pirrolidina con tan sólo un 60% *ee*.

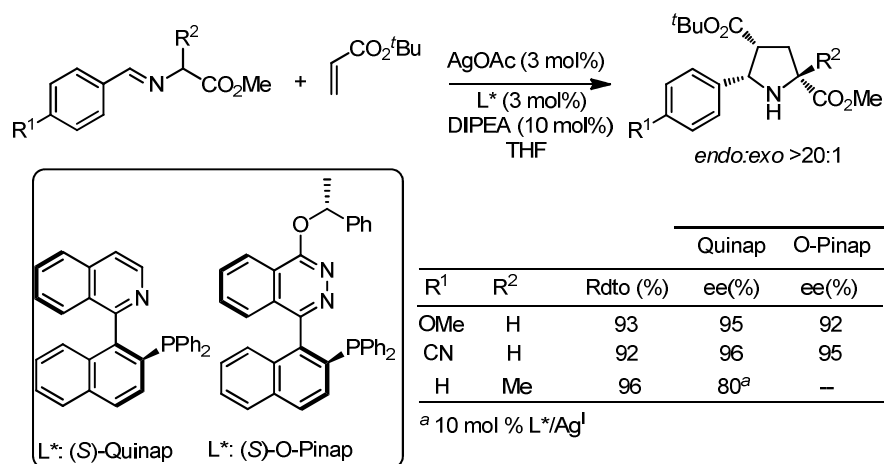
42. C. Chen, X. Li, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10174.

Además de presentar una gran tolerancia estructural respecto a la sustitución en el dipolarófilo, este sistema catalítico destaca por proporcionar muy buenos resultados en la cicloadición [3+2] con iminoésteres distintos del glicinato. Así, los derivados de azometino derivados de la alanina ( $R^2 = \text{Me}$ ), leucina ( $R^2 = \text{isobutilo}$ ), fenilalanina ( $R^2 = \text{bencilo}$ ) y triptófano ( $R^2 = 3\text{-indolilmetilo}$ ), todos ellos incorporando un sustituyente en posición  $\alpha$  del iminoéster, proporcionaron las correspondientes pirrolidinas con un centro estereogénico en posición C-2<sup>43</sup> con buenos rendimientos (47-98%), completa *endo*-selectividad y notable inducción asimétrica (77-81% *ee*). Aunque la menor reactividad de estos dipolos hizo necesario incrementar la cantidad de catalizador hasta un 10 mol%, éste es el primer procedimiento eficaz de reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica que permite la generación de pirrolidinas con centros estereogénicos cuaternarios en C-2. Una de las mayores limitaciones de este método es el precio elevado del Quinap,<sup>44</sup> razón fundamental que explica que su uso esté mucho menos extendido que el análogo de fósforo Binap.

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



44. 50 mg de (*R*)- ó (*S*)-Quinap cuestan 143 € (Strem).



Esquema 1.9

Basándose en este tipo de sistema catalítico, un año después (2004) Carreira y col.<sup>45</sup> describieron resultados similares empleando el ligando O-Pinap, que es más barato y sencillo de sintetizar que el Quinap.<sup>46</sup> Sin embargo, tan sólo se han descrito los dos ejemplos de reacción 1,3-dipolar enantioselectiva indicados en el Esquema 1.9, por lo que el alcance estructural de este método está por determinar.

En 2005 el grupo de Pfaltz describió los primeros ejemplos de reacción 1,3-dipolar intramolecular asimétrica catalizada por ácidos de Lewis quirales.<sup>47</sup> Tal y como se muestra en el Esquema 1.10, complejos de Ag<sup>I</sup> y fosfinooxazolininas (PHOX) resultaron ser catalizadores muy eficaces en la cicloadición intramolecular entre iluros de azometino y ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados, conduciendo a un sólo producto tricíclico con elevadas inducciones asimétricas (93-99% *ee*). Las mejores enantioselectividades se obtuvieron empleando un iminoéster *terc*-butílico (R<sup>1</sup>=CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu, 99% *ee*). Por otra parte, esta metodología permite reducir la carga catalítica hasta 1 mol%. Desafortunadamente, este sistema catalítico da lugar a moderadas

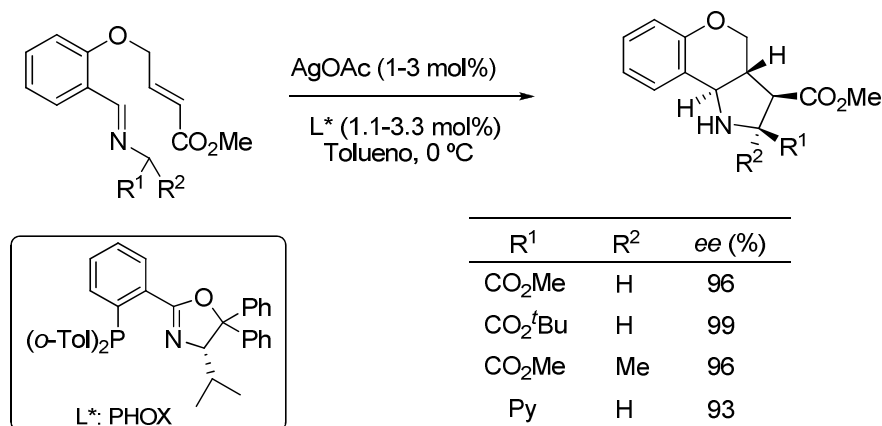
45. T. F. Knöpfel, P. Aschwanden, T. Ichikawa, T. Watanabe, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5971.

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

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



inducciones asimétricas ( $\leq 65\%$  *ee*) en la versión intermolecular (por ejemplo en la reacción de arilidenglicinatos y acrilato de metilo).

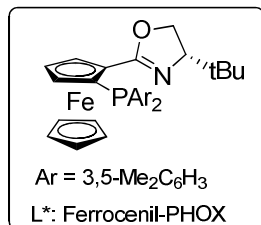
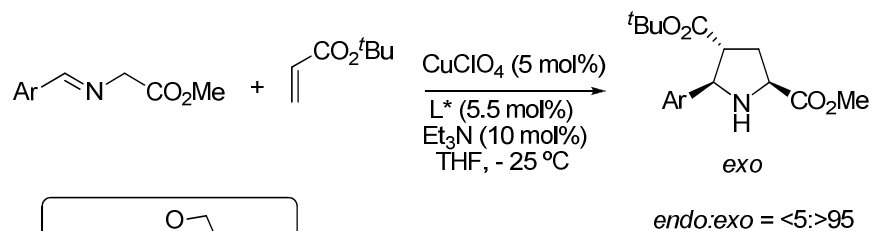


**Esquema 1.10**

El grupo de Zhang describió en 2005 el primer precedente de cicloadición 1,3-dipolar catalizada por complejos quirales de cobre utilizando un sistema catalítico basado en CuClO<sub>4</sub> (5 mol%) como fuente metálica y ferrocenil-PHOX (5.5 mol%) como ligando quiral.<sup>48</sup> Este sistema catalítico resultó muy eficaz en la cicloadición de  $\alpha$ -iminoésteres aromáticos con acrilatos y maleatos como dipolarófilos. En presencia de un 10 mol% de Et<sub>3</sub>N o DBU como base<sup>49</sup> se obtuvieron las correspondientes pirrolidinas de configuración *exo* con elevados excesos enantioméricos (84-98% *ee*) (Esquema 1.11)

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

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



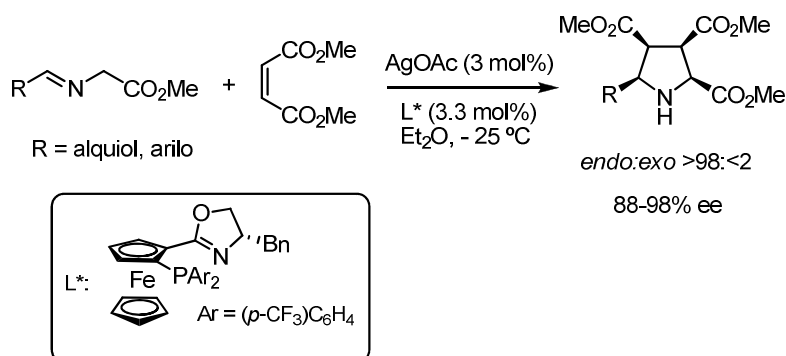
Ar	Rdto (%)	ee (%)
Ph	65	84
<i>p</i> -CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	84	91
2-Naftilo	84	90
<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <sup>a</sup>	82	91

<sup>a</sup> DBU como base

### Esquema 1.11

Por otra parte, Zhou y col. han demostrado que la presencia de una base, generalmente una amina terciaria, no es siempre necesaria en las reacciones catalizadas por AgOAc, siendo suficiente la basicidad del propio ión acetato para generar el metalodipolo.<sup>50</sup> La combinación de cantidades catalíticas de esta sal de plata (3 mol%) y ferrocenil-PHOX como ligando quiral (3.3 mol%) proporcionó buenos rendimientos (56-99%), excelentes *endo*-selectividades (*ed* >96%) y enantioselectividades (88-98% *ee*) en la reacción del maleato de dimetilo con  $\alpha$ -iminoésteres aromáticos y alifáticos derivados del glicinato de metilo (Esquema 1.12). También se emplearon otros dipolarófilos como el acrilato de *terc*-butilo, el fumarato de dimetilo y la *N*-fenilmaleimida, manteniéndose una elevada inducción asimétrica (88-93% *ee*).

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



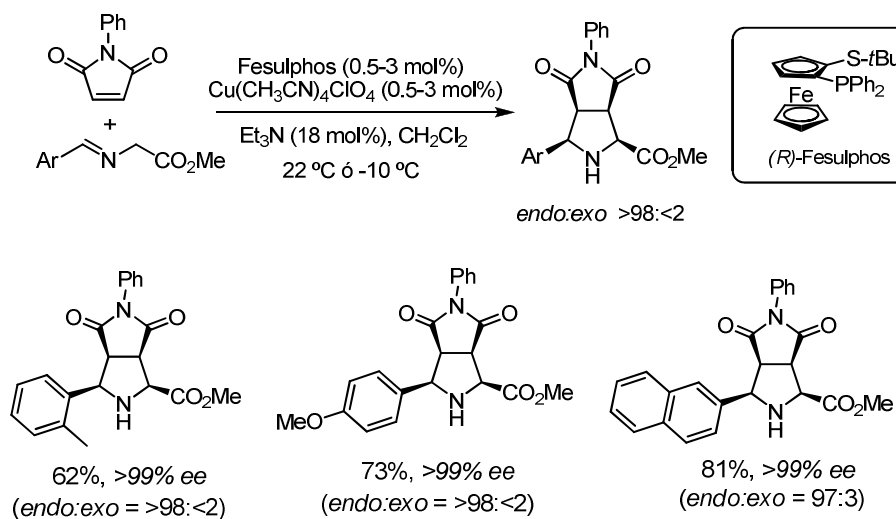
Esquema 1.12

En la última década nuestro grupo investigador ha desarrollado una nueva familia de ligandos ferrocénicos bidentados con coordinación P,S y quiralidad planar como única fuente de quiralidad: los ligandos Fesulphos (sulfenilfosfinoferrocenos). Los complejos de Cu<sup>I</sup> de los ligandos Fesulphos han proporcionado excelentes resultados como ácidos de Lewis quirales en diversos procesos enantioselectivos de adición y cicloadición, tales como la reacción de Mannich<sup>51</sup> y las cicloadiciones de Diels-Alder y aza-Diels-Alder.<sup>52</sup>

Así, en 2005 nuestro grupo describió que la combinación del ligando Fesulphos y Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>ClO<sub>4</sub> constituye un excelente sistema catalítico en la cicloadición de iluros de azometino y maleimidas.<sup>39a</sup> La reacción transcurre con diastereoselectividad *endo* (*endo:exo* = >98:<2) y completa enantioselectividad

51. a) A. Salvador-Gonzalez, R. Gómez-Arrayás, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2977. b) A. Salvador-Gonzalez, R. Gómez-Arrayás, M. Rodríguez-Rivero, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4335. c) J. Hernández-Toribio, R. Gómez-Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16150. d) J. Hernández-Toribio, R. Gómez-Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1153.
52. a) O. García-Mancheño, R. Gómez-Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 456. b) O. García-Mancheño, R. Gómez-Arrayás, J. C. Carretero, *Organometallics* **2005**, *24*, 557. c) O. García-Mancheño, R. Gómez-Arrayás, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10294.
39. a) S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16394.

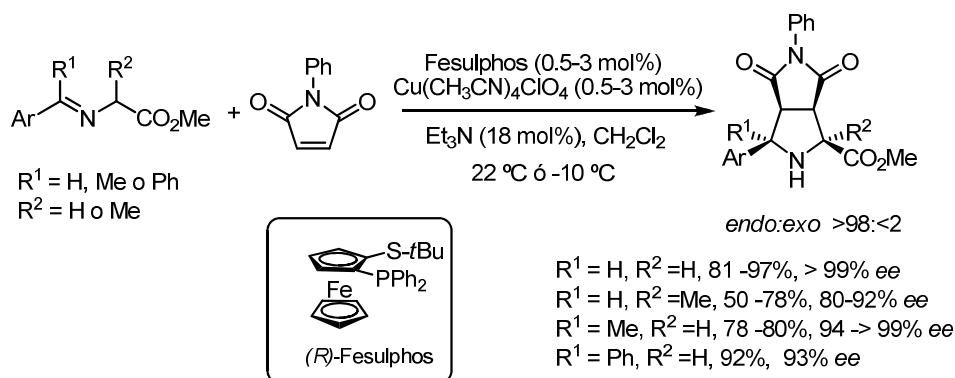
(>99% *ee*) para una amplia variedad de  $\alpha$ -iminoésteres aromáticos con independencia de su naturaleza estérica y electrónica (Esquema 1.13).<sup>53</sup>



**Esquema 1.13**

Como muestra de la gran tolerancia estructural de este método con respecto a la sustitución en el dipolo, iminoésteres derivados de cetiminas e iminoésteres derivados de la alanina también dieron lugar a la reacción de cicloadición, permitiendo la preparación de derivados de prolina con centros cuaternarios en C-5 o C-2, respectivamente, con completa diastereoselectividad y excelentes excesos enantioméricos (93-99% *ee*). Especialmente destacable es el caso de cetiminas derivadas de cetonas no simétricas, que conducen a la generación de centros cuaternarios estereogénicos en C-5 (Esquema 1.14).

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

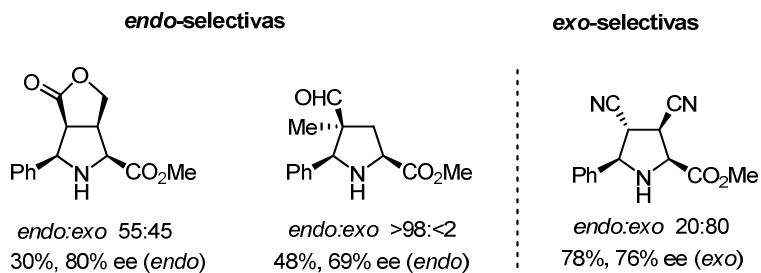


Esquema 1.14

El alcance estructural de esta metodología se extendió a una amplia gama de dipolarófilos tanto diactivados (fumaratos, maleatos) como monoactivados (nitroalquenos, aldehídos y ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados). En el siguiente esquema se muestran algunos de los productos de cicloadición más representativos obtenidos siguiendo esta metodología. Sin embargo, como en otros casos descritos previamente en la bibliografía, la *endo/exo*-selectividad de la cicloadición resultó ser muy dependiente del dipolarófilo utilizado. Así, mientras que los dipolarófilos carbonílicos condujeron, en general, a reacciones altamente *endo*-selectivas, las reacciones de dipolarófilos no carbonílicos transcurrieron con selectividad *exo*.<sup>39a, 53</sup>

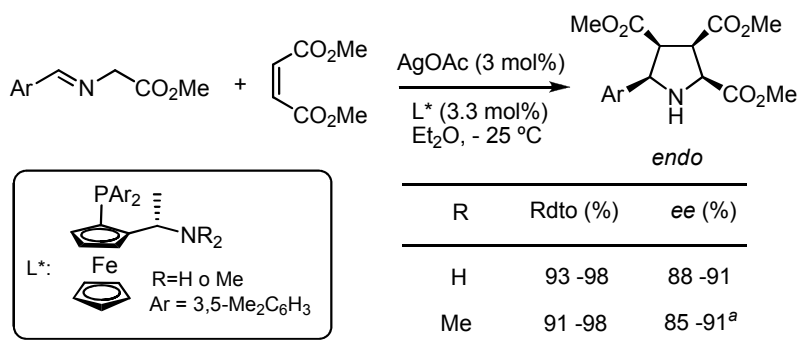
39. a) S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16394.

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



Esquema 1.15

Más reciente Zhou y col. han descrito una nueva clase de ligandos ferrocénicos de tipo N,P que permiten lograr la inversión casi total de la enantioselectividad en la cicloadición con maleatos, en función de la sustitución en el átomo de nitrógeno del ligando P,N (Esquema 1.16).<sup>54</sup> En un trabajo posterior, el mismo grupo describió la utilización de ligandos ferrocénicos con coordinación P,S para este tipo de cicloadición.<sup>55</sup>



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

Esquema 1.16

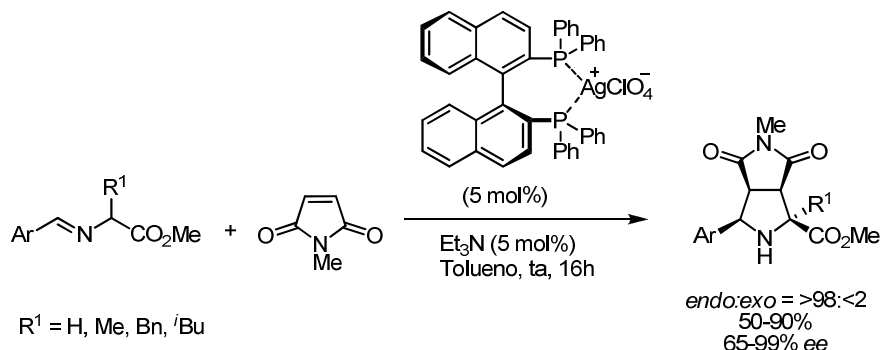
Nájera y col.<sup>56</sup> han descrito la utilización del complejo preformado [(S)-BINAP]AgClO<sub>4</sub> en la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino con *N*-

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

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

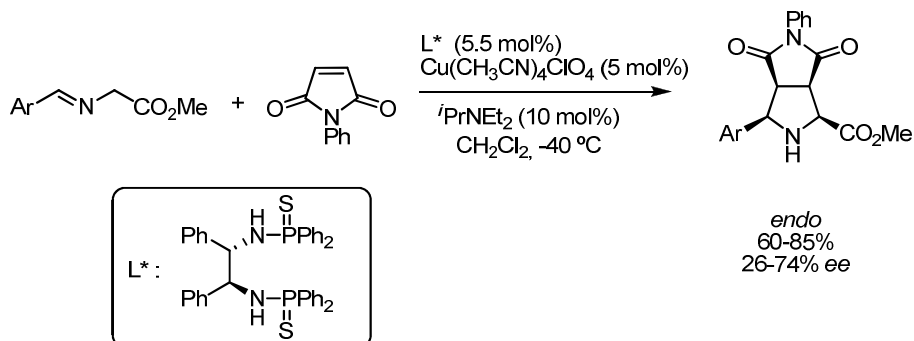
56. C. Nájera, M. G. Retamosa, J. M. Sansano, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4025.

metilmaleimida. Este catalizador, que presenta coordinación bidentada de tipo P,P con la plata, proporcionó los cicloaductos *endo* con buenos rendimientos y enantioselectividades elevadas. El complejo es estable y se puede recuperar mediante filtración (Esquema 1.17).



Esquema 1.17

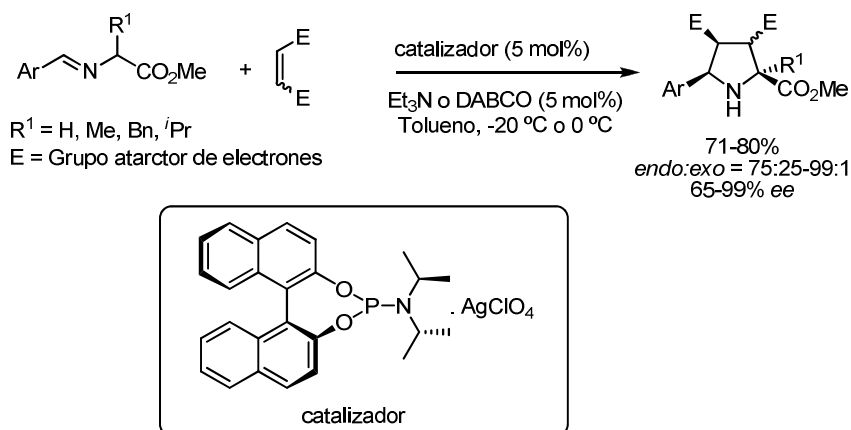
Por otra parte, Shi y col.<sup>57</sup> han descrito otro ejemplo de cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino con *N*-aril y *N*-alquilmaleimidias catalizada por  $\text{Cu}^I$ , usando como sistema catalítico  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{ClO}_4$  y un ligando de tipo tiosfosforamidito. El proceso es completamente *endo*-selectivo, pero las enantioselectividades son moderadas (Esquema 1.18).



Esquema 1.18

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

En el año 2008, Nájera y col. describieron la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino con alquenos activados utilizando un complejo quiral de  $\text{Ag}^{\text{I}}$  con un ligando monodentado de tipo fosforamidito.<sup>58</sup> La principal ventaja que proporciona este sistema catalítico, frente a los que utilizan complejos con ligandos bidentados, es que permite llevar a cabo la reacción utilizando iminoésteres con sustituyentes voluminosos en posición  $\alpha$ , obteniéndose buenos resultados de diastereo- y enantioselectividad (Esquema 1.19).



Esquema 1.19

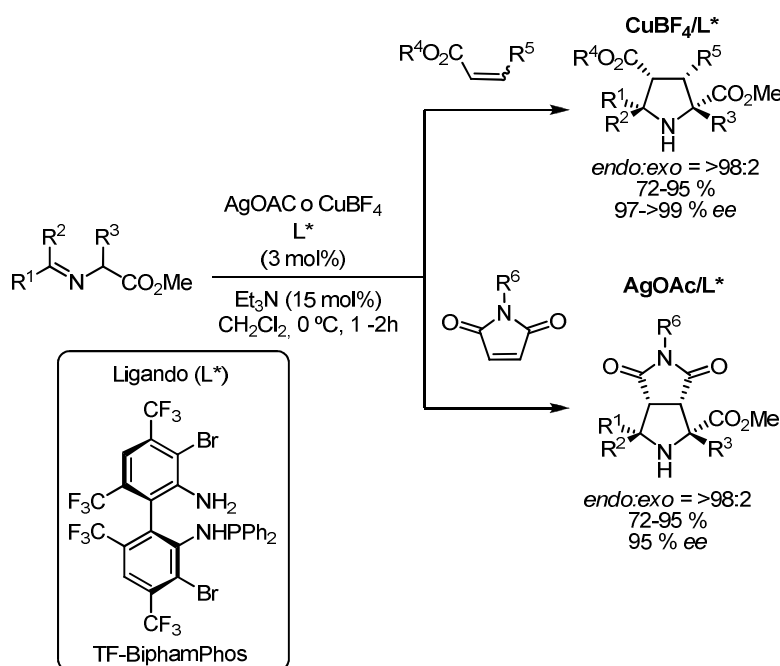
Cabe destacar que muy recientemente se han obtenido excelentes resultados en cicloadiciones de iluros de azometino utilizando sistemas catalíticos basados en la combinación de un mismo ligando y diferente metal ( $\text{Cu}^{\text{I}}$  o  $\text{Ag}^{\text{I}}$ ). Así, Wang y col.<sup>59</sup> han descrito un nuevo sistema catalítico basado en la combinación del ligando quiral TF-BiphamPhos con una sal de  $\text{Cu}^{\text{I}}$ ,<sup>59a</sup> que muestra una alta eficiencia en la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino sustituidos en posición  $\alpha$  con diversos dipolarófilos, como maleato de dimetilo, acrilato de metilo y

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

59. a) G. Liang, Z. -Y. Xue, F. Gao, C. -J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17250. b) G. Liang, Z. -Y. Xue, Z. Lou, C. -J. Wang, *Chem. Commun.* **2009**, 2905.



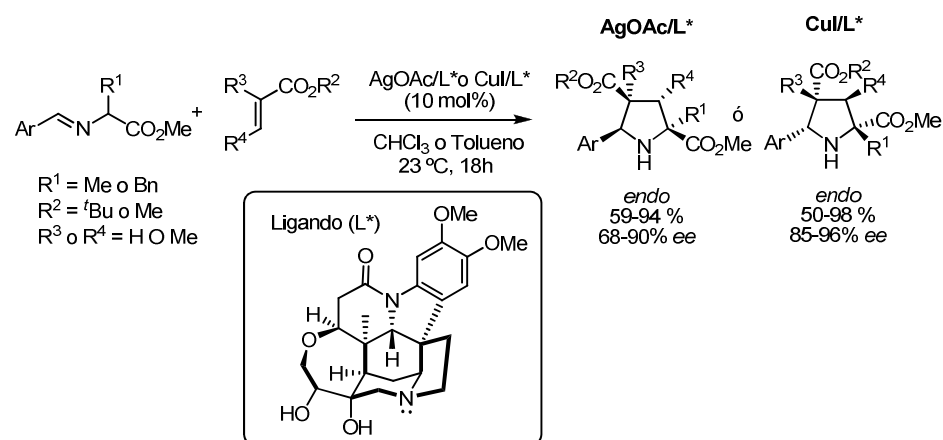
de *tert*-butilo (97-99% *ee* y >98/<2 *endo/exo*) (Esquema 1.20). Sin embargo, cuando se usa como dipolarófilo *N*-metil o *N*-fenilmaleimida la enantioselectividad obtenida es muy pobre (66% y 39% *ee*, respectivamente). Este problema lo solucionaron posteriormente utilizando el mismo ligando quiral (TF-BiphamPhos) en combinación con AgOAc.<sup>59b</sup> Este sistema catalítico proporcionó excelentes diastereo y enantioselectividades tanto con *N*-metil y *N*-fenilmaleimida (95% *ee* en ambos casos y >98/<2 *endo/exo*).



Por otra parte, el grupo de Oh<sup>60</sup> ha descrito la inversión de la enantioselectividad en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino mediante la utilización de complejos quirales de Cu<sup>I</sup> o Ag<sup>I</sup> con un amino alcohol derivado de la brucina. Esta inversión de la enantioselectividad se basa en el diferente modo de coordinación del Cu<sup>I</sup> y la Ag<sup>I</sup> con el ligando. Ambos sistemas catalíticos proporcionaron buenos resultados con varios  $\alpha$ -iminoésteres y

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

permitieron la obtención de pirrolidinas enantioméricamente puras con centros cuaternarios en posiciones C-2 o C-4 (Esquema 1.21).

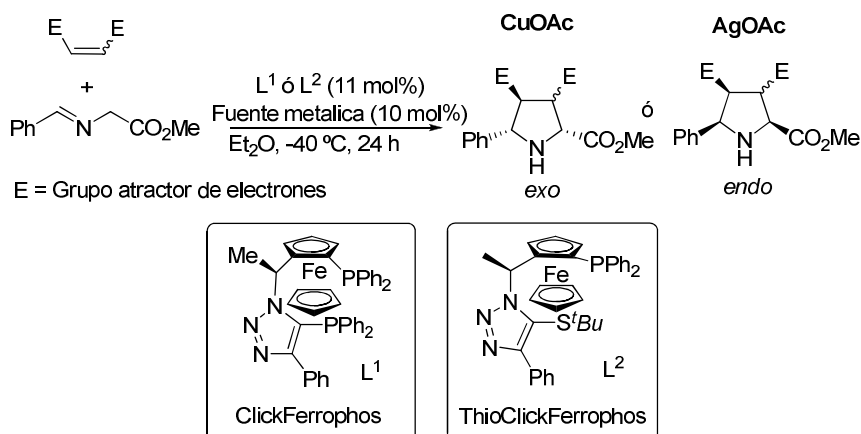


Esquema 1.21

Fukuzawa y col.<sup>61</sup> han desarrollado una familia de ligandos derivados del ligando Taniaphos mediante la metodología de química “click”, que han denominado ClickFerrophos. Este ligando, en combinación con acetato de cobre (I), constituye un sistema catalítico eficaz en la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino con diversos dipolarófilos (acrilatos, maleato de dimetilo y *N*-fenilmaleimida), dando lugar a la formación mayoritaria de los isómeros *exo* con enantioselectividades elevadas (80-99.9% *ee*). En el caso del fumarato de dimetilo la diastereoselectividad se invierte, obteniéndose el cicloaducto *endo* (91% *ee*) (Esquema 1.22). Muy recientemente este mismo grupo han descrito que el sistema catalítico basado en la combinación del ligando ThioClickFerrophos con AgOAc muestra una alta eficiencia en la cicloadicción 1,3-dipolar de iluros de azometino con diferentes dipolarófilos (acrilatos, maleato de dimetilo, fumarato de dimetilo,

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

*N*-fenilmaleimidas y nitroestireno) dando lugar a la formación mayoritaria del los aductos *endo* con elevadas enantioselectividades<sup>62</sup>



Dipolarófilo	Metal/ligando	Rdto (%)	<i>exo/endo</i>	<i>ee</i> (%) ( <i>exo</i> )
Acrilato de metilo	CuOAc/L <sup>1</sup>	89	70/30	96
Acrilato de <i>tert</i> -butilo	CuOAc/L <sup>1</sup>	87	95/5	91
Maleato de dimetilo	CuOAc/L <sup>1</sup>	66	98/2	80
Fumarato de dimetilo	CuOAc/L <sup>1</sup>	71	2/98	91 <sup>a</sup>
<i>N</i> -fenilmaleimida	CuOAc/L <sup>1</sup>	95	75/25	91
Acrilato de metilo	AgOAc/L <sup>2</sup>	71	0/100	97 <sup>a</sup>
Acrilato de <i>tert</i> -butilo	AgOAc/L <sup>2</sup>	82	2/98	96 <sup>a</sup>
Maleato de dimetilo	AgOAc/L <sup>2</sup>	82	6/94	91 <sup>a</sup>
Fumarato de dimetilo	AgOAc/L <sup>2</sup>	86	15/85	95 <sup>a</sup>
<i>N</i> -fenilmaleimida	AgOAc/L <sup>2</sup>	93	2/98	86 <sup>a</sup>

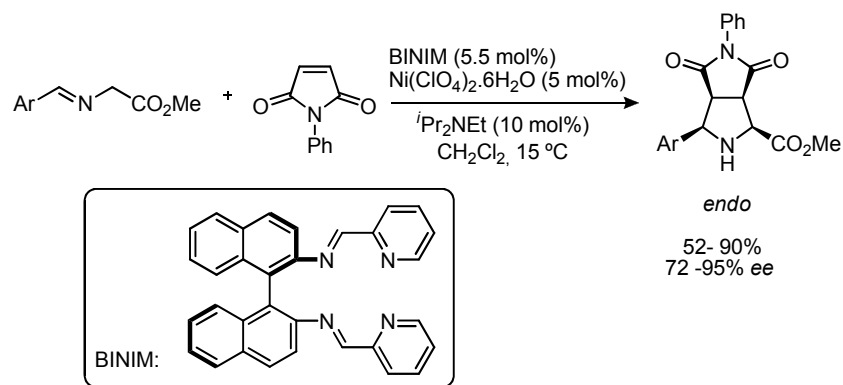
<sup>a</sup> Aducto *endo*

### Esquema 1.22

Posteriormente, Shi y col. demostraron la viabilidad de la utilización de complejos quirales de níquel. Cuando se utilizó Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O y la binaftalenodiimina quiral (BINIM) como ligando<sup>63</sup> se obtuvieron excelentes *endo*-selectividades y buenas enantioselectividades (Esquema 1.23).

62. K. Shimizu, K. Ogata, S.-I. Fukuzawa, *Tetrahedron Letters*. **2010**,5068.

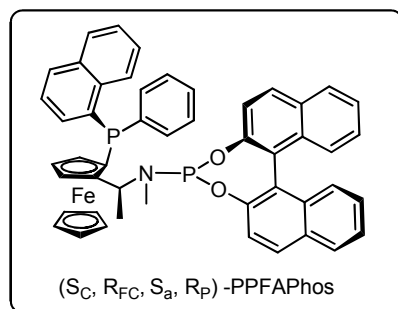
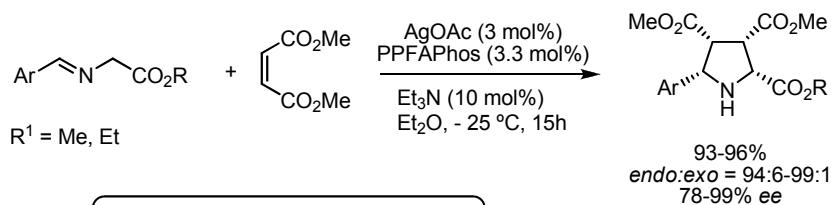
63. J. -W. Shi, M. -X. Zhao, Z. -Y. Lei, M. Shi, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 305.



Esquema 1.23

Zheng y col. han descrito el uso de AgOAc y ligandos quirales con estructura ferrócena de tipo fosfina-fosforamidito, que poseen un fósforo estereogénico (PPFAPhos), en la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino con maleato de metilo.<sup>64</sup> Así, el complejo AgOAc/(*S<sub>C</sub>,R<sub>FC</sub>,S<sub>OP</sub>,R<sub>P</sub>*)-PPFAPhos (en Et<sub>2</sub>O a -25 °C) proporcionó predominantemente los cicloaductos *endo* con buenos rendimientos y altas enantioselectividades. Sin embargo, este sistema catalítico no fue eficaz en la cicloadición de iluros de azometino con otros dipolarófilos como *N*-fenilmaleimida o acrilato de metilo, con los que se obtuvo una baja inducción asimétrica (Esquema 1.24).

64. S. -B. Yu, X. -P. Hu, J. Deng, D. -Y. Wang, Z. -C. Duan, Z. Zheng, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 62.

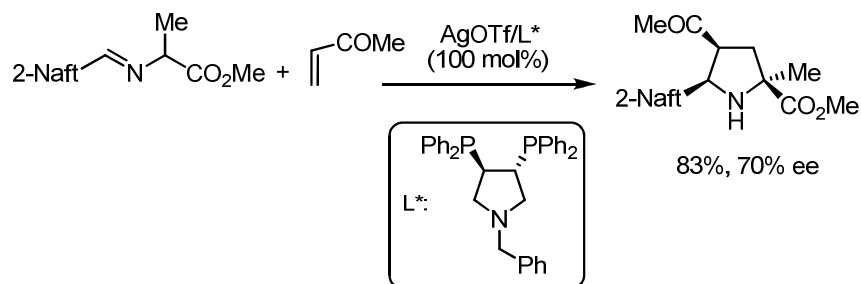


Esquema 1.24

### 1.3.2. Cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas como dipolarófilos

En 1995 Grigg y col describieron el primer ejemplo de reacción de cicloadición 1,3-dipolar asimétrica de iluros de azometino y enonas mediada por ácidos de lewis quirales (Esquema 1.25).<sup>65</sup> Este ejemplo está basado en la utilización de AgOTf como fuente metálica y una bisfosfina con estructura pirrolidínica. Sin embargo, es de escasa utilidad práctica al transcurrir con moderada enantioselectividad (70% ee) y, especialmente, requerir cantidades estequiométricas de fuente metálica y ligando quiral.

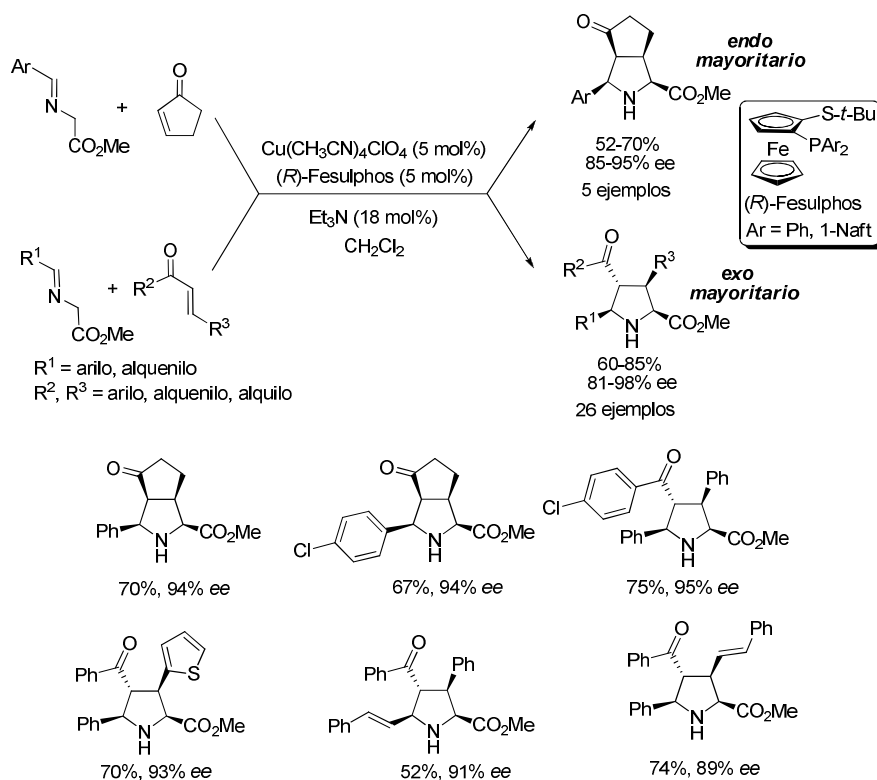
65. R.Grigg, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2475.



Esquema 1.25

La primera reacción de cicloadición catalítica asimétrica de iluros de azometino con cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas fue descrita por nuestro grupo investigación en 2009.<sup>66</sup> El sistema catalítico Cu<sup>I</sup>-Fesulphos es muy eficaz en la cicloadición tanto de cetonas cíclicas como acíclicas. La diastereoselectividad *endo/exo* del proceso es muy dependiente de la isomeria *E/Z* de la enona utilizada, obteniéndose mayoritariamente el cicloaducto *endo* en el caso de enonas cíclicas y el cicloaducto *exo* a partir de enonas acíclicas *trans*, con excelentes enantioselectividades en ambos casos (Esquema 1.26).

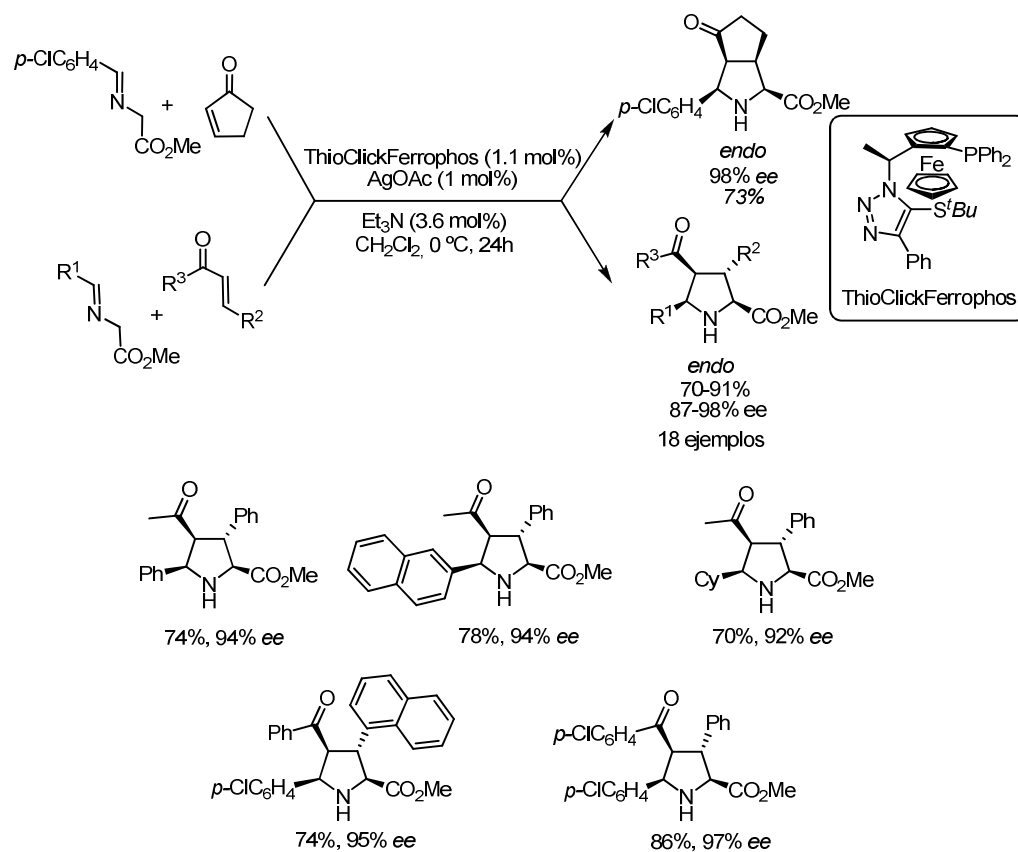
66. J. Hernandez, R Gómez-Arrayás, B Martín Matute, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 393.



Esquema 1.26

Posteriormente, Fukuzawa y col<sup>67</sup> describieron la versión complementaria *endo* selectiva de esta transformación, utilizando el sistema catalítico basado en la combinación del ligando ThioClickFerrophos y AgOAc. Tanto la utilización de enonas cíclicas como acíclicas condujo a los isómeros *endo* con enantioselectividades elevadas (86-96%) (Esquema 1.27). Sin embargo, para el caso de enonas cíclicas, fueron necesarios tiempos largos de reacción (24 h) y aumentar la carga catalítica hasta un 10 mol%.

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

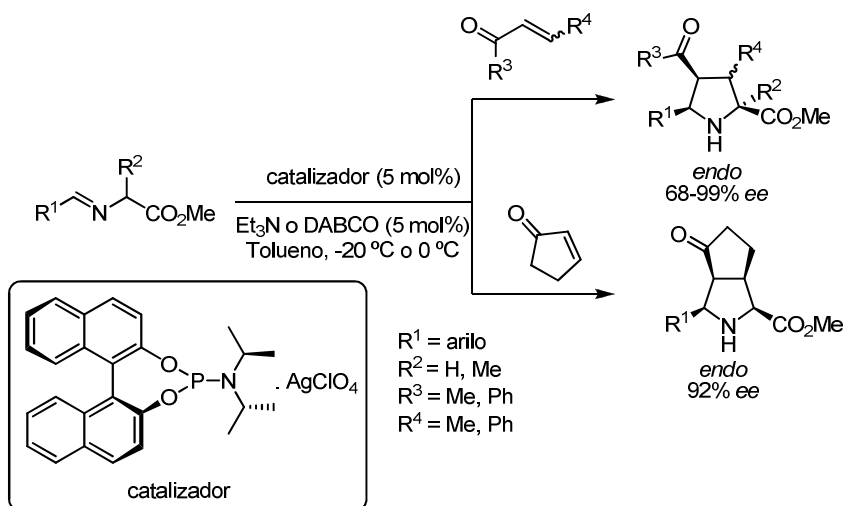


Esquema 1.27

Posteriormente Nájera y col. describieron la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino con cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas utilizando su sistema catalítico basado en la combinación de un complejo quiral de Ag<sup>I</sup> con un ligando monodentado de tipo fosforamidito.<sup>58</sup> La reacción con iluros de azometino derivados de la glicina y de la alanina transcurre con completa *endo* selectividad y elevada enantioselectividad para enonas cíclicas y acíclicas (Esquema 1.28).

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

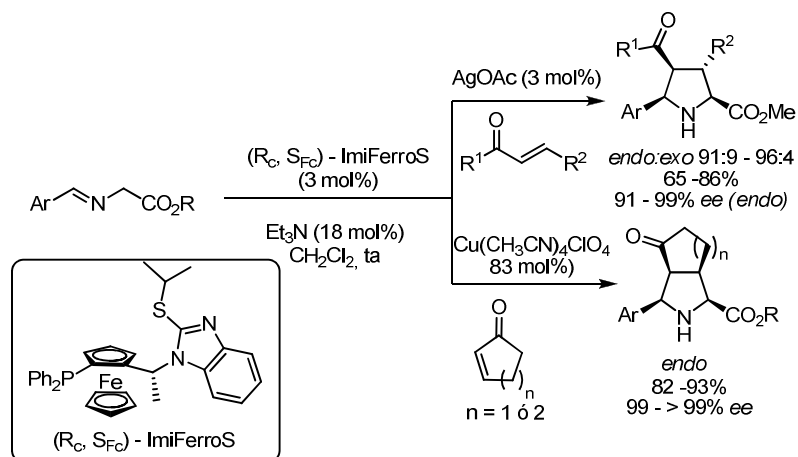




Esquema 1.28

Por último, muy recientemente Zheng y col.<sup>68</sup> han desarrollado la tercera familia de ligandos ferrocénicos con coordinación P,S eficaces para este tipo de transformación. El sistema catalítico  $\text{AgOAc}/(\text{R}_c\text{S}_{\text{Fc}})\text{-ImiFerroS}$  mostró alta diastereo y enantioselectividad en la cicloadición de enonas acíclicas. La utilización de  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{ClO}_4$  como fuente metálica condujo exclusivamente a los aductos *endo* con excelentes enantioselectividades en el caso de la utilización de enonas cíclicas. Este sistema catalítico se mostró excepcionalmente efectivo cuando se utilizó ciclohexenona como dipolarófilo (Esquema 1.29).

68. C. Zhang, S.-B. Yu, X.-P. Hu, D.-Y. Wang, Z. Zheng, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1752.



Esquema 1.29

### 1.3.3. Nitroderivados $\alpha,\beta$ -insaturados como dipolarófilos

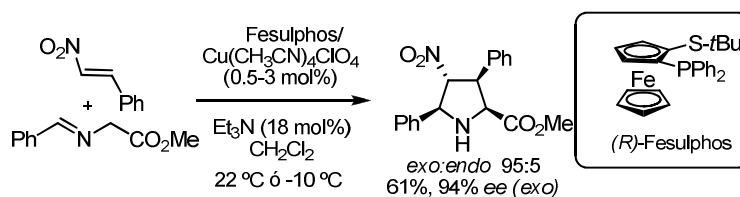
La reacción entre iluros de azometino generados a partir de  $\alpha$ -iminoésteres y nitroalquenos es una transformación de gran interés, en la que un grupo nitro de gran versatilidad sintética se introduce en la posición 4 del anillo de pirrolidina. Asimismo, el grupo de Cossío ha descrito que pirrolidinas sustituidas en C-2 con un fragmento dipeptídico y en posición C-4 con un grupo nitro son potentes inhibidores de la enzima  $\alpha_4\beta_1$ -integrina, implicada en la metástasis de melanoma hepático.<sup>69</sup>

La utilización de nitroalquenos en la variante catalítica asimétrica de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar se ha descrito en los últimos años. El primer ejemplo fue descrito en 2005 por nuestro grupo de investigación. La combinación del ligando Fesulphos y  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{ClO}_4$  constituye un excelente sistema catalítico para la cicloadición del *N*-bencilidenglicinato de metilo y nitroestireno.<sup>39a</sup> La

69. Zubia, A.; Mendoza, L.; Vivanco, S.; Aldaba, E.; Carrascal, T.; Lecea, B.; Arrieta, A.; Zimmerman, T.; Vidal-Vanaclocha, F.; Cossío, F. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2903.

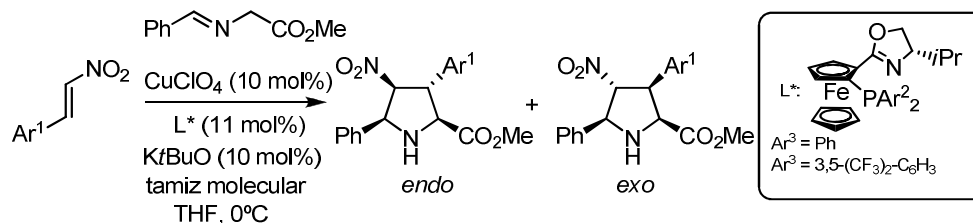
39. a) S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16394.

reacción transcurre con buena reactividad y elevada *exo* diastereoselectividad y enantioselectividad (Esquema 1.30)



Esquema 1.30

Posteriormente, el grupo de Hou generalizó la utilización de nitroalquenos en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar con iluros de azometino, utilizando el sistema catalítico  $\text{CuClO}_4$ /ferrocenil-PHOX (10 mol%). Este sistema permite cambiar la estereoselectividad *endo/exo* variando las propiedades electrónicas del ligando. Así, la utilización de grupos arilo con sustituyentes ricos en electrones en el átomo de fósforo del ligando condujo mayoritariamente a los aductos *exo*, mientras que si los sustituyentes son electrón-aceptores se obtienen los aductos *endo* de forma mayoritaria.<sup>39b</sup> En ambos casos las enantioselectividades fueron elevadas (generalmente >90% ee). En el Esquema 1.31 se muestran algunos de estos resultados.



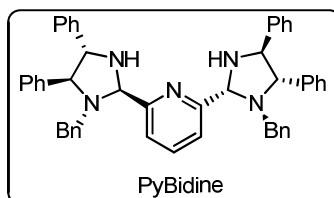
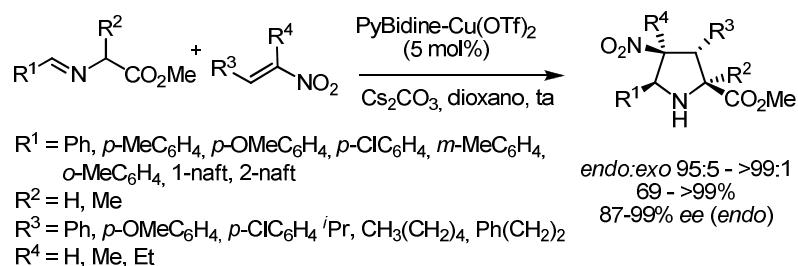
39. b) X.-X. Yan, Q. Peng, Y. Zhang, K. Zhang, W. Hong, X.-L. Hou, Y.-D. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1979.

L*	Ar <sup>2</sup>	endo/ exo	ee (%)
	Ph	<2:>98	95
Ar <sup>3</sup> = Ph	( <i>p</i> -MeO)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<2:>98	96
	( <i>m</i> -Cl)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<2:>98	95
Ar <sup>3</sup> = 3,5- (CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Ph	86:14	98
	( <i>p</i> -MeO)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	70:30	95
	( <i>m</i> -Cl)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	89:11	92

**Esquema 1.31**

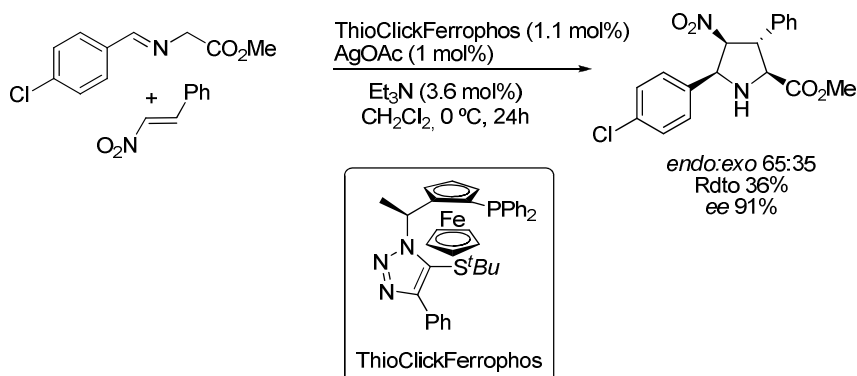
Muy recientemente Arai y col<sup>70</sup> han desarrollado un nuevo ligando con simetría-C<sub>2</sub> mediante la condensación de la piridina-2,6-dicarbaldéhidó y la (*S,S*)-difeniletildiamina, que han denominado PyBidine. Este ligando en combinación con Cu(OTf)<sub>2</sub>, proporcionó excelentes resultados en la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino con nitroalquenos, dando lugar a la formación de los isómeros *endo* con enantioselectividades elevadas (87-99% *ee*) (Esquema 1.32). Este sistema catalítico permite una gran tolerancia estructural tanto en la sustitución del iluro de azometino como en la sustitución del nitroalqueno. Especialmente destacable es el caso de nitroalquenos alifáticos y nitroalquenos trisustituídos, en este último caso proporcionando pirrolidinas con un centro cuaternario en la posición C4.

70. T. Arai, A. Mishiro, N. Yokoyama, K. Suzuki, H. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5338.



### Esquema 1.32

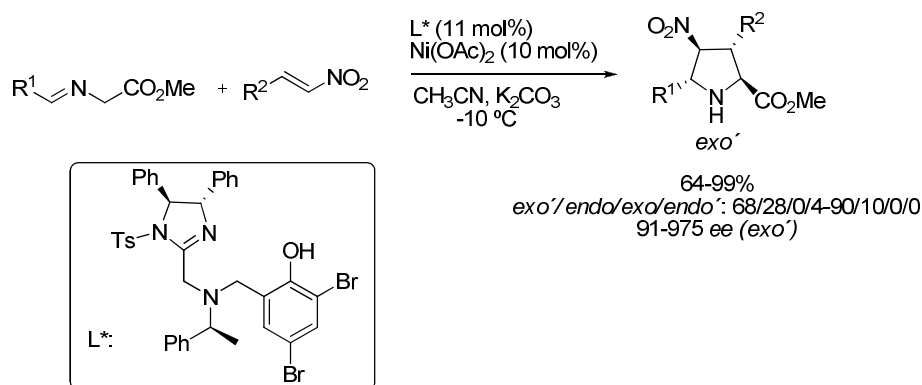
Posteriormente Fukuzawa y col<sup>62</sup> han ampliado la utilización de su sistema catalítico ThioClickFerrophos/AgOAc a la utilización de nitroestireno como dipolarófilo. Sin embargo, el sistema ofreció una moderada diastereoselectividad (*endo:exo* 65:35) aunque buena enantioselectividad en el cicloadducto mayoritario (91% ee) (Esquema 1.33).



### Esquema 1.33

62. K. Shimizu, K. Ogata, S.-I. Fukuzawa, *Tetrahedron Letters*. **2010**,5068.

En todos los precedentes descritos hasta el momento se habían obtenido exclusivamente los aductos de configuración 2,5-*cis*, como consecuencia de la participación de un intermedio metalacíclico bidentado con coordinación N,O. Sin embargo, muy recientemente, Arai y col. han desarrollado el primer ejemplo general de reacción *exo'*-selectiva (obtención mayoritaria de pirrolidinas con configuración 2,5-*trans*).<sup>71</sup> El catalizador formado a partir del acetato de níquel (II) y un ligando con estructura de imidazolina-aminofenol se mostró muy eficaz en la reacción entre iluros de azometino y nitroalquenos, permitiendo la construcción de pirrolidinas 2,5-*trans* con excelentes excesos enantioméricos (Esquema 1.34). Cálculos de DFT sugieren que el mecanismo de la cicloadición no es concertado, sino que transcurre por pasos.



Esquema 1.34

#### 1.3.4. Otros dipolarófilos: Fullerenos

Los derivados de fullereno son moléculas de gran interés dentro de la química orgánica actual, debido a su intenso uso en ciencia de materiales y química médica. En este campo el desarrollo de nuevos métodos eficaces para la funcionalización de fullerenos es un área de gran importancia. La reactividad del C<sub>60</sub> está asociada a la química de dobles enlaces. Al poseer un bajo LUMO, el C<sub>60</sub>

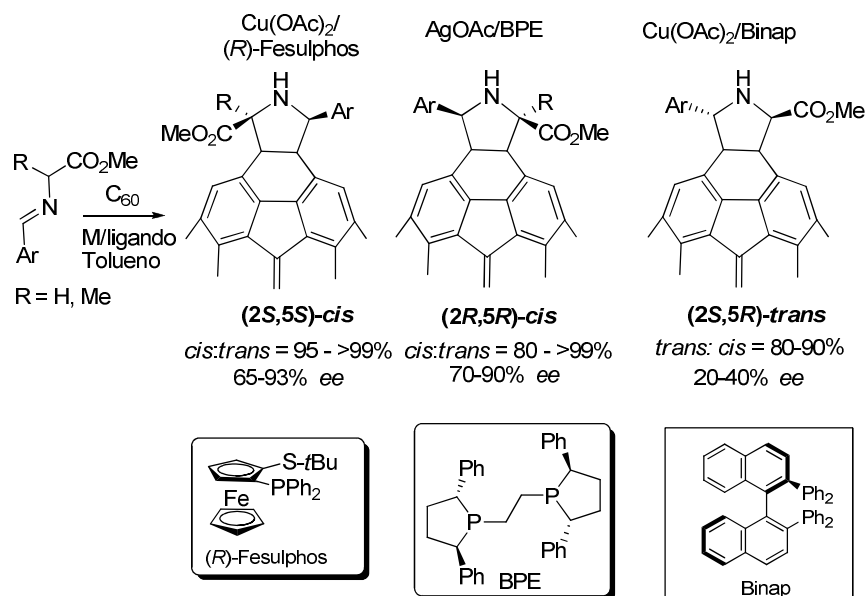
71. T. Arai, N. Yokoyama, A. Mishiro, H. Sato, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7895

reacciona fácilmente como dipolarófilo en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar. Así, una de las reacciones más importantes en química de fulerenos es la reacción de cicloadición térmica entre iluros de azometino y fulerenos, más conocida como la reacción de Prato. Por otro lado, la preparación de fulerenos quirales enantioenriquecidos presenta un enorme interés, ya que la configuración espacial es un factor crítico en varias áreas de investigación dentro de este campo. En este contexto, los recientes avances en la reacción de cicloadición catalítica asimétrica entre iluros de azometino y olefinas activadas ha abierto el camino para la preparación de pirrolidinofulerenos enantioenriquecidos.

Recientemente, Nazario Martín y col.<sup>72</sup> han descrito que la reacción de cicloadición catalizada por complejos metálicos transcurre en condiciones muy suaves y con rendimientos superiores a los obtenidos en la reacción térmica clásica. La utilización de Cu<sup>II</sup>/Fesulphos como sistema catalítico condujo los aductos (2*S*, 5*S*)-*cis* con diastereo- y enantioselectividades de buenas a excelentes. Se observó un cambio en la enantioselectividad cuando se utilizó el complejo Ag<sup>I</sup>/BPE, que dio lugar a la formación de los aductos (2*R*, 5*R*)-*cis*. En cambio la utilización de Cu<sup>II</sup>/BINAP como sistema catalítico permitió la inversión de la diastereoselectividad, obteniéndose los aductos 2,5-*trans* con alta diastereoselectividad (80-90%), aunque moderados excesos enantioméricos (20-40%) (Esquema 1.35).

---

72. S. Filippone, E. E. Maroto, A. M. Domenech, M. Suarez, N. Martín, *Nature Chem.* **2009**, *1*, 578.

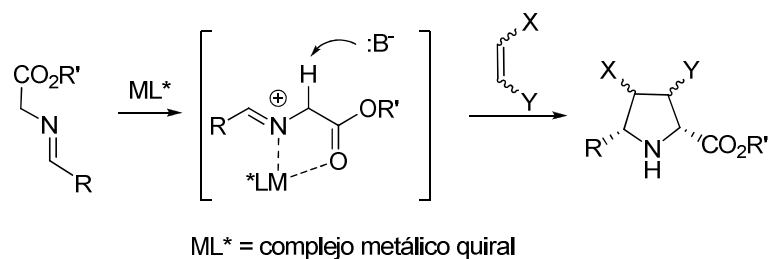


Esquema 1.35

#### 1.4. CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE ILUROS DE AZOMETINO: VARIACIÓN ESTRUCTURAL EN EL DIPOLO

Todos los métodos descritos en los apartados anteriores implican la utilización  $\alpha$ -iminoésteres como precursores del iluros de azometino. La gran eficiencia lograda en las reacciones 1,3-dipolares de  $\alpha$ -iminoésteres utilizando complejos metálicos quirales como catalizadores se debe a la formación de un iluro de azometino N,O-metalado de cinco miembros que fija la conformación W del dipolo y cuya estructura rígida favorece la inducción asimétrica por parte del ligando quiral (Esquema 1.36).



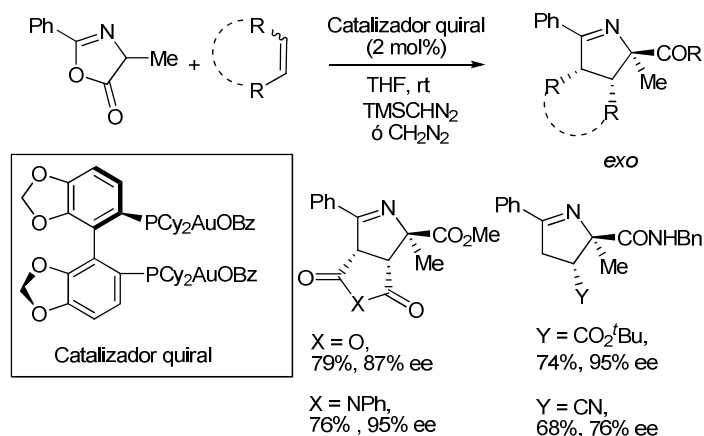


Esquema 1.36

La limitación estructural intrínseca de la utilización de  $\alpha$ -iminoésteres en los procesos de cicloadición 1,3-dipolar es que sólo permite la obtención de pirrolidinas con una función carboxílica en la posición C-2. A continuación se detallan los cuatro precedentes descritos hasta la fecha que no utilizan  $\alpha$ -iminoésteres como precursores del metalo-azometino reactivo.

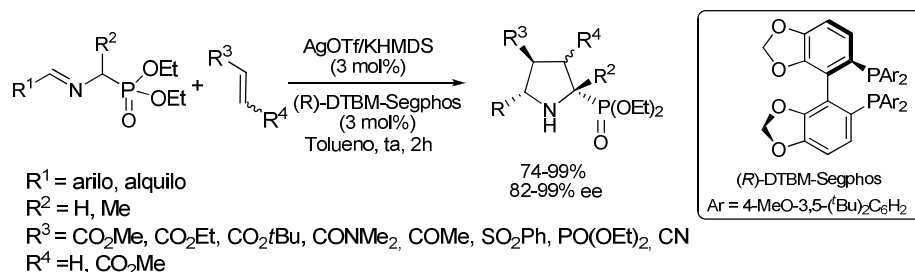
En el año 2007, Toste y col desarrollaron el primer método catalítico asimétrico de cicloadición 1,3-dipolar de azalactonas con alquenos activados.<sup>73</sup> La utilización del complejo Cy-Segphos-(AuOBz)<sub>2</sub> como sistema catalítico proporcionó excelentes resultados, dando lugar a las correspondientes  $\Delta^1$ -pirrolidinas con elevadas diastereo y enantioselectividades (Esquema 1.37). La reacción es muy general tanto en lo que respecta a la sustitución en el dipolarófilo como en el dipolo, permitiendo la obtención de una amplia variedad de  $\Delta^1$ -pirrolidinas.

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



Esquema 1.37

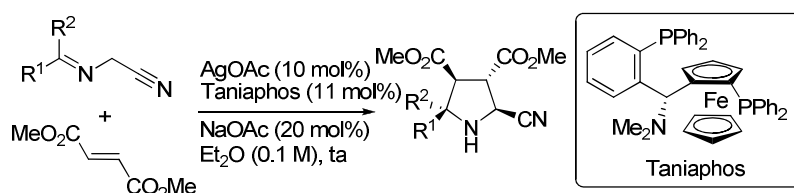
El grupo de Kobayashi describió el primer procedimiento de utilización de  $\alpha$ -iminofosfonatos como dipolos en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica.<sup>74</sup> En este caso, debido a la menor acidez de los protones en  $\alpha$  al grupo fosfonato, resultó clave la utilización de una base más fuerte que en el caso de los  $\alpha$ -iminoésteres. Así, cuando se utilizó AgOTf como fuente metálica, DTBM-Segphos como ligando y KHMDS como base se obtuvieron las correspondientes 2-fosfinopirrolidinas con buenos rendimientos, completa *exo*-selectividad y excelentes excesos enantioméricos (Esquema 1.38).



Esquema 1.38

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

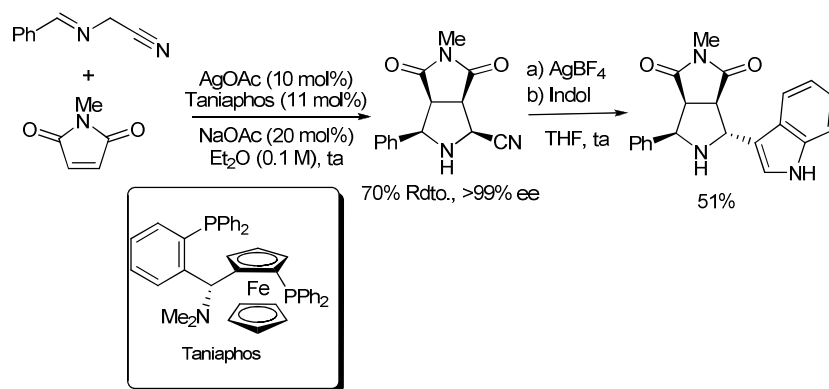
Muy recientemente nuestro grupo de investigación ha desarrollado el primer método catalítico asimétrico de cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino derivados de  $\alpha$ -iminonitrilos y alquenos activados.<sup>75</sup> De entre los numerosos sistemas catalíticos estudiados, el complejo Taniaphos-Ag condujo a los mejores resultados, dando lugar muy mayoritariamente a las 2-cianopirrolidinas de configuración *endo* con buenos excesos enantioméricos. Es de destacar que en contra de los precedentes existentes de la versión racémica de la reacción, dónde se obtenían mezclas de diastereoisómeros, sólo se obtuvieron exclusivamente las pirrolidinas de configuración 2,5-cis (Esquema 1.39).



Esquema 1.39

La posterior sustitución del grupo ciano por un nucleófilo carbonado puso de manifiesto la versatilidad sintética de esta metodología, que permite la preparación de pirrolidinas diferentemente sustituidas en C-2 (Esquema 1.40).

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

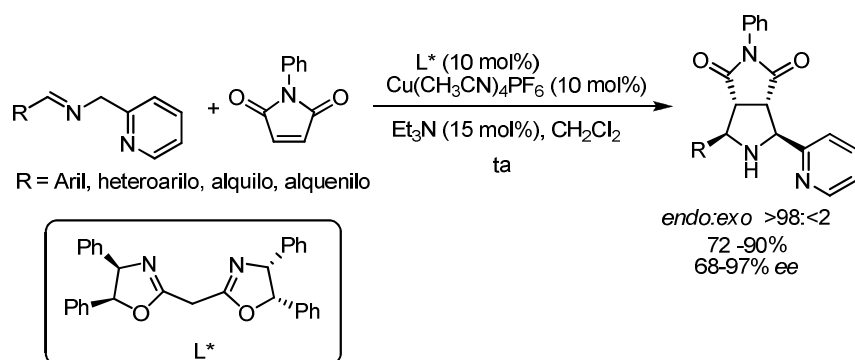


Esquema 1.40

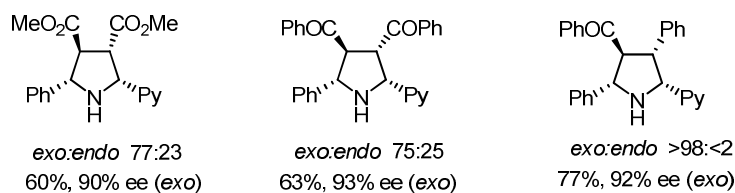
Como se ha indicado anteriormente la reactividad de los iluros de azometino derivados de  $\alpha$ -iminoésteres se debe en gran medida de la acidez de sus hidrógenos en posición  $\alpha$  y a la formación de un metalacido de 5 eslabones con el centro metálico del catalizador quiral. Nuestro grupo de investigación ha demostrado muy recientemente que la presencia de un heterociclo coordinante en posición  $\alpha$  al grupo imino, como el grupo 2-pirridilo, proporciona la activación suficiente para promover la cicloadición.

La combinación de  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  y la bisoxazolina (2,2'-metilenebis(4*S*, 5*R*)-4,5-difenil-2-oxazolona) constituye un excelente sistema catalítico para la cicloadición entre 2-piridilmetiliminas y *N*-fenilmaleimida.<sup>76</sup> La reacción transcurre con completa diastereoselectividad (*exo:endo* >98:<2) y buenas enantioselectividades para una amplia variedad de 2-piridilmetiliminas aromáticas y heteroaromáticas. Sin embargo, cuando se usaron derivados de aldehídos alifáticos y olefínicos se observó una disminución en la inducción asimétrica.

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


**Esquema 1.41**

El alcance estructural de esta metodología se extendió a una amplia gama de dipolarófilos. La cicloadiciones con dipolarófilos diactivados simétricos como dimetil fumarato, dibenzoiletieno ó fumarodinitrilo tuvieron lugar con moderada *exo*-selectividad y enantioselectividades entre 72 y el 91%. Por último, la reacción con la *trans*-chalcona condujo únicamente al aducto *exo* con excelente exceso enantiomérico (Esquema 1.42).


**Esquema 1.42**



## **CAPÍTULO 2**

### **Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y bis-sulfoniletenos**





## 2.1. PRECEDENTES INMEDIATOS Y OBJETIVOS

Como se ha indicado en el capítulo anterior, en los últimos años se han logrado grandes avances en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino. Se trata de una reacción en rápido progreso y cuyo control estereoquímico depende fuertemente de varios parámetros. Por ejemplo, cambios en la estructura del ligando quiral y/o la geometría del metal parecen influir enormemente en la *endo/exo* selectividad del proceso. Un claro ejemplo de este fenómeno lo constituyen los precedentes mencionados en los esquemas 1.11, 1.12 y 1.33 dónde un mismo tipo de ligando quiral, ferrocenil-PHOX, puede formar parte de un sistema catalítico altamente *endo*- o *exo*-selectivo en función del metal empleado o de los sustituyentes presentes en el ligando.

A pesar de estos grandes avances, analizando los resultados expuestos en el capítulo anterior se deduce que reacción sigue presentando una serie de importantes limitaciones estructurales. En cuanto a la versatilidad estructural del dipolarófilo, la reacción está restringida al uso de alquenos activados, fundamentalmente a derivados de ácidos  $\alpha,\beta$ -insaturados (acrilatos, fumaratos maleimidas, fumarodinitrilos y maleatos). Más recientemente el rango de dipolarófilos compatible con esta reacción se ha ampliado al uso de nitroalquenos, vinilsulfonas, enonas y fulerenos.

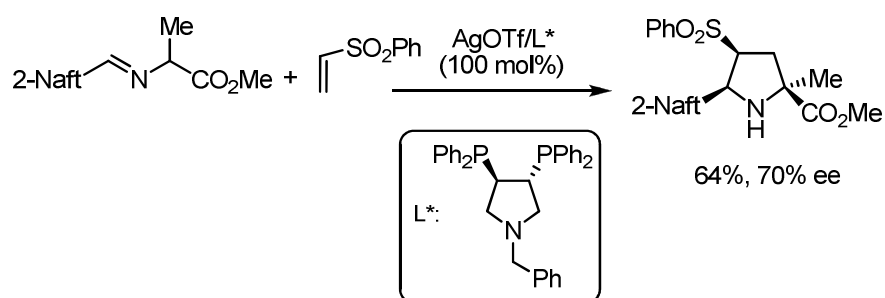
Por tratarse de los precedentes inmediatos de esta Tesis Doctoral, a continuación se pormenorizan los resultados descritos en la bibliografía concernientes a la utilización de sulfonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas como dipolarófilos.

### 2.1.1. Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino con sulfonas $\alpha,\beta$ -insaturadas

Resulta sorprendente que a pesar de la gran versatilidad sintética que presenta el grupo sulfonilo, las vinilsulfonas apenas hayan sido utilizadas como dipolarófilos en procesos de cicloadición 1,3-dipolar,<sup>77</sup> siendo muy escasos los precedentes de versiones asimétricas de estos procesos.<sup>78</sup>

El primer ejemplo de utilización de una vinilsulfona en una reacción de cicloadición 1,3-dipolar asimétrica de iluros de azometino mediada por ácidos de Lewis quirales fue descrita por Grigg en 1995 (Esquema 2.1).<sup>65</sup> Este ejemplo está basado en el empleo de AgOTf como fuente metálica y una bisfosfina con simetría C<sub>2</sub> de estructura pirrolidínica. Sin embargo, es de escasa utilidad práctica al transcurrir con moderado rendimiento (64%) y enantioselectividad (70% ee), además de requerir cantidades estequiométricas de fuente metálica y ligando quiral. Por otra parte, en esta publicación se sugiere que la reacción es *endo*-selectiva, pero no se aporta ningún dato que avale esta asignación estereoquímica (Esquema 2.1).

- 
77. a) M.-A. Plancquaert, M. Redon, Z. Janousek, H. G. Viehe, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4383. b) R. B. Clark, W. H. Pearson, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 349. c) C. Wittland, N. Risch, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 311. d) F. Laduron, H. G. Viehe, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *58*, 3543.
78. a) Para un ejemplo de cicloadición asimétrica entre nitronas y vinilsulfonas utilizando auxiliares quirales, véase: H. Tsuge, T. Okano, S. Euguchi, H. Kimoto, *J. Chem. Soc.; Perkin Trans. 1*, **1997**, 1581. b) Para un ejemplo de cicloadición asimétrica entre iluros de azometino y vinilsulfonas, véase: C. Wittland, N. Risch, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *3*, 311.
65. R. Grigg, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2475.

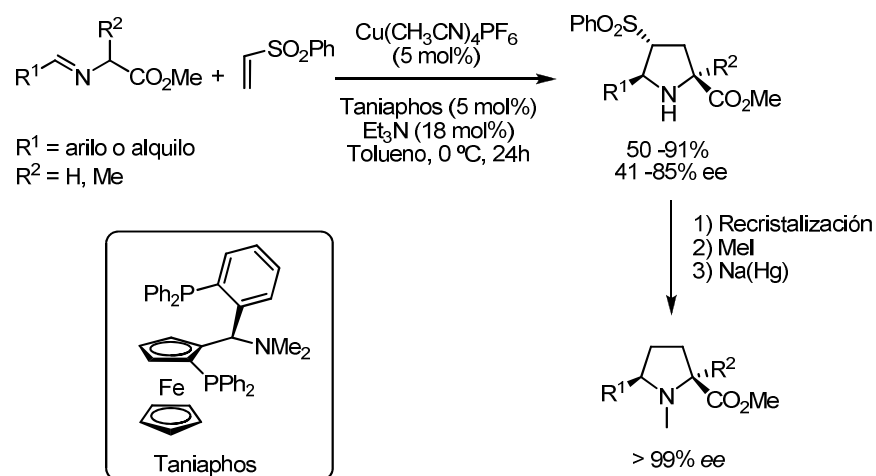


Esquema 2.1

En nuestro grupo de investigación se ha iniciado recientemente un proyecto encaminado a aumentar la generalidad estructural y aplicabilidad sintética de la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica utilizando vinilsulfonas como nuevos dipolarófilos. En 2006 describimos la primera versión catalítica asimétrica de este proceso, empleando la propia vinilfenilsulfona como dipolarófilo. Tras una búsqueda exhaustiva de condiciones de reacción, se encontró que el sistema catalítico Cu<sup>I</sup>-Taniaphos proporcionaba los mejores resultados, permitiendo obtener las correspondientes 3-sulfonylpirrolidinas con enantioselectividades de hasta el 88%. La posterior eliminación reductora del grupo sulfonilo permitió el acceso a derivados de prolina 2,5-disustituídos con elevado exceso enantiomérico (Esquema 2.2).<sup>79</sup> Es importante destacar que en esta secuencia de cicloadición asimétrica y posterior desulfonilación la vinilsulfona actúa como equivalente sintético de etileno, un tipo de alqueno inerte en la reacción 1,3-dipolar con  $\alpha$ -iminoésteres.

79. 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.

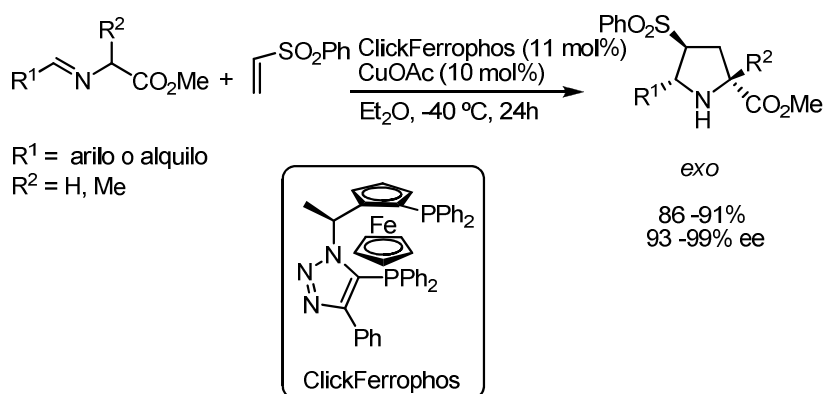
## 70 | Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y bissulfoniletlenos



Esquema 2.2

Muy avanzado el trabajo experimental correspondiente a esta tesis Doctoral, han aparecido dos nuevos ejemplos de utilización de vinilsulfonas en esta reacción. En 2008 Fukuzawa y col.<sup>61</sup> describieron que la utilización del complejo KlikFerrophos/CuOAc conduce de forma completamente *exo*-selectiva, a la formación de las correspondientes 4-sulfonilpirrolidinas con buenos rendimientos y enantioselectividades (93-99% *ee*) (Esquema 2.3).

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

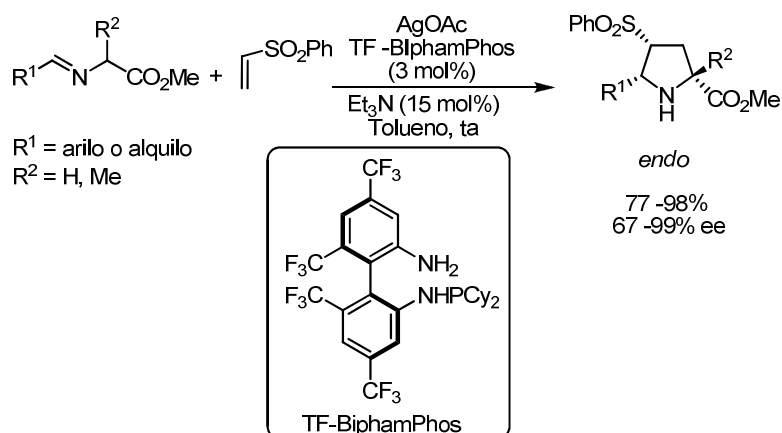


Esquema 2.3

Recientemente, el grupo de Wang ha desarrollado el primer ejemplo de reacción de cicloadición 1,3-dipolar *endo*-selectiva entre iluros de azometino y vinilsulfonas.<sup>80</sup> El sistema catalítico basado en AgOAc/TF-BiphamPhos proporcionó las 4-sulfonilpirrolidinas con completa diastereoselectividad (*endo*) y buenas enantioselectividades (Esquema 2.4). Para explicar la *endo*-selectividad obtenida los autores proponen que la aproximación *exo* del dipolarófilo al metalodipolo quiral presenta repulsiones estéricas entre los ciclohexilos de la fosfinas del ligando TF-BiphamPhos y el grupo arilo.

80. G. Ling, M.-C. Tong, C.-J. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 3101.

## 72 | Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y bissulfoniletlenos



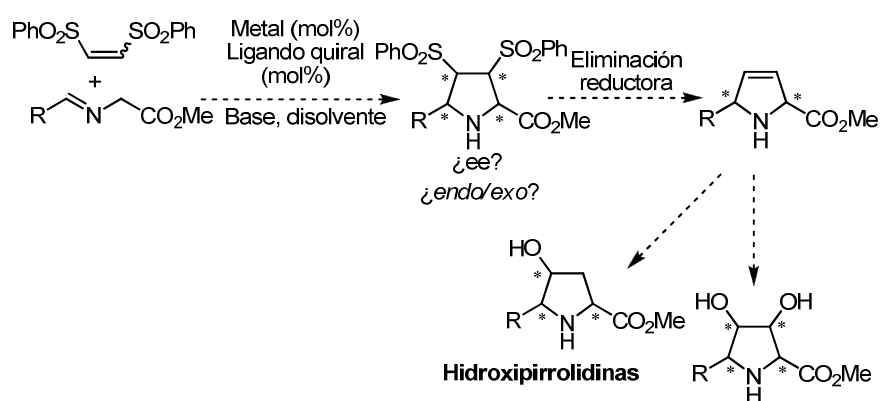
Esquema 2.4

### 2.1.2. Objetivos

Según acaba de presentarse, la utilización de dipolarófilos sulfonilados apenas había sido estudiada al comenzar esta tesis doctoral. Los buenos resultados obtenidos previamente en nuestro grupo de investigación en la reacción entre iluros de azometino y vinilsulfonas nos impulsaron a ampliar la diversidad estructural de los dipolarófilos sulfonilados. Concretamente, como primer objetivo de esta Tesis Doctoral, nos planteamos estudiar la reactividad de bis-sulfoniletlenos, ya que podrían actuar como equivalentes sintéticos de acetileno tras eliminación reductora de los grupos sulfonilo en los correspondientes aductos. De esta manera se podrían preparar en sólo dos pasos de reacción 3-pirrolinas enantiopuras, las cuales constituyen intermedios sintéticos de gran interés para la preparación de alcaloides naturales de tipo hidroxí y polihidroxipirrolidina.

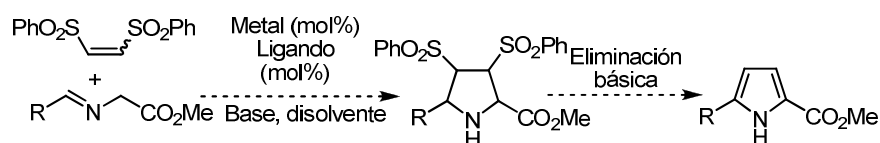
Como punto de partida se emplearán las condiciones de reacción puestas a punto anteriormente en nuestro grupo de investigación (Cu<sup>I</sup>-Fesulphos), pero sin descartar el uso de otros metales y ligandos que puedan mejorar la diastereoselectividad o la enantioselectividad del proceso. Una vez optimizadas las condiciones de reacción se estudiaría la generalidad estructural del proceso en relación a la sustitución en el iluro de azometino, así como la eliminación reductora del grupo sulfonilo (

Esquema 2.5).



Esquema 2.5

Igualmente se abordaría la eliminación básica de ambos grupos sulfonilo, que permitiría la preparación de pirroles 2,5-disustituídos (Esquema 2.6).



Esquema 2.6

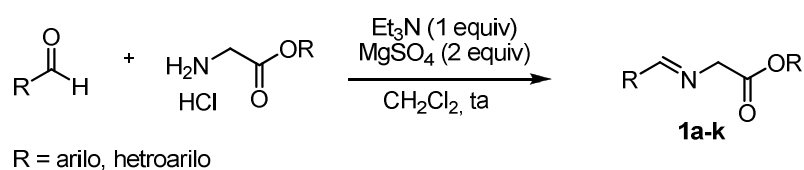
## 2.2. REACCIÓN DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CON BIS-SULFONILETLENOS

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

Con el propósito de disponer de iluros de azometino de naturaleza lo más variada posible, decidimos sintetizar ariliminas derivadas del glicinato de metilo y de etilo con diferentes propiedades estéricas y electrónicas. Los ariliminoésteres se prepararon fácilmente siguiendo el procedimiento general descrito en la bibliografía.<sup>81</sup> Así, los sustratos **1a-k** se obtuvieron con muy buenos rendimientos (72-96%) mediante condensación del clorohidrato del glicinato de metilo con el aldehído adecuado en presencia de  $\text{Et}_3\text{N}$  y  $\text{MgSO}_4$  como agente deshidratante, en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente (Tabla 2.1). Estos  $\alpha$ -iminoésteres son relativamente estables, pero es recomendable su rápida utilización una vez sintetizados o bien su conservación a baja temperatura si no van a ser utilizados en varios días.

81. Para la síntesis de aril y alquiliminoésteres, véase por ejemplo: D. M. Cooper, R. Grigg, S. Hargreaves, P. Kennewell, J. Redpath, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7791.



**Tabla 2.1.** Síntesis de aril- y heteroarilglicinatos de metilo **1**

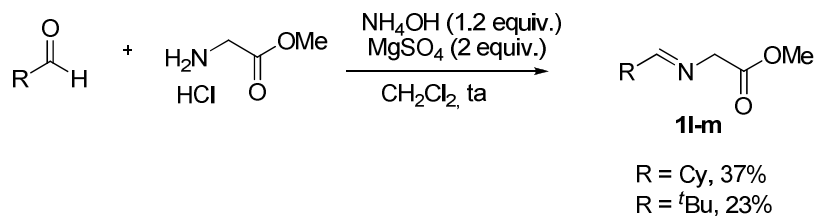
Entrada	Ar	R	Imina	Rdto (%) <sup>a</sup>
1	Ph	Me	<b>1a</b>	81
2	<i>p</i> -OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	<b>1b</b>	72
3	<i>m</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	<b>1c</b>	92
4	<i>m</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	<b>1d</b>	64
5	<i>o</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	<b>1e</b>	80
6	2-naftilo	Me	<b>1f</b>	84
7	CH=CHPh	Me	<b>1g</b>	98
8	2-furilo	Me	<b>1h</b>	83
9	2-tienilo	Me	<b>1i</b>	92
10	2-Py	Me	<b>1j</b>	60
11	Ph	Et	<b>1k</b>	98

<sup>a</sup> Rendimiento en producto aislado

También se prepararon los iminoésteres de naturaleza alifática **1l-m** mediante condensación de la amina libre del glicinato de metilo con el aldehído correspondiente

## 76 | Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y bissulfoniletlenos

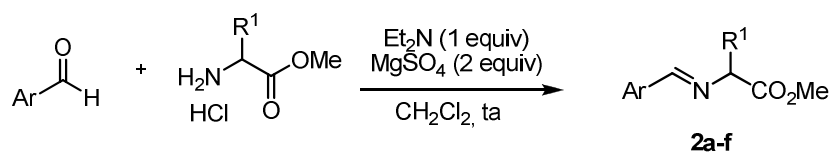
(R = Cy y <sup>t</sup>Bu) (Esquema 2.7).<sup>82</sup> En este caso las iminas resultantes son bastante menos estables, por lo que se hace necesaria su utilización inmediata una vez aisladas.



**Esquema 2.7**

Por último se sintetizaron los aril iminoésteres  $\alpha$ -sustituídos **2a-f** siguiendo el mismo procedimiento que para la síntesis de los arilglicinatos de metilo: condensación del clorhidrato del aminoéster  $\alpha$ -sustituído con el aldehído correspondiente en presencia de Et<sub>3</sub>N y MgSO<sub>4</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temperatura ambiente) (Tabla 2.2).

**Tabla 2.2.** Síntesis de aril iminoésteres  $\alpha$ -sustituídos **2**

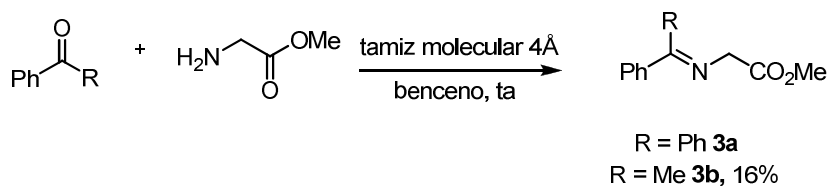


82. La amina libre se obtiene mediante neutralización del clorhidrato del glicinato de metilo con una disolución de NH<sub>4</sub>OH al 30%. Véase el procedimiento detallado en el Capítulo 5 (Parte Experimental).

Entrada	Ar	R <sup>1</sup>	Imina	Rdto (%) <sup>a</sup>
1	Ph	Me	<b>2a</b>	87
2	<i>p</i> -OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	<b>2b</b>	70
3	CH=CHPh	Me	<b>2c</b>	87
4	Ph	<sup>i</sup> Pr	<b>2d</b>	63
5	Ph	Bn	<b>2e</b>	93
6	Ph	Ph	<b>2f</b>	80

<sup>a</sup>Rendimiento en producto aislado.

Aparte de la imina **3a** derivada de la benzofenona y el glicinato de metilo, que es comercialmente asequible, resultaba muy interesante sintetizar otros iminoésteres derivados de cetonas. La condensación directa entre la acetofenona y el glicinato de metilo utilizando benceno como disolvente, en presencia de tamiz molecular activado 4Å, dio lugar a **3b** con bajo rendimiento debido a la baja reactividad del proceso (30% de conversión tras 12 h de reacción).<sup>83</sup> La purificación de la cetimina **3b** se consiguió mediante precipitación en hexano (Esquema 2.8).



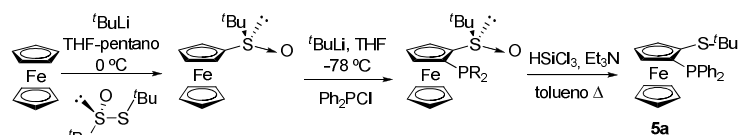
**Esquema 2.8**

83. Esta conversión no pudo incrementarse mediante adición de un gran exceso de amina o prolongando los tiempos de reacción.

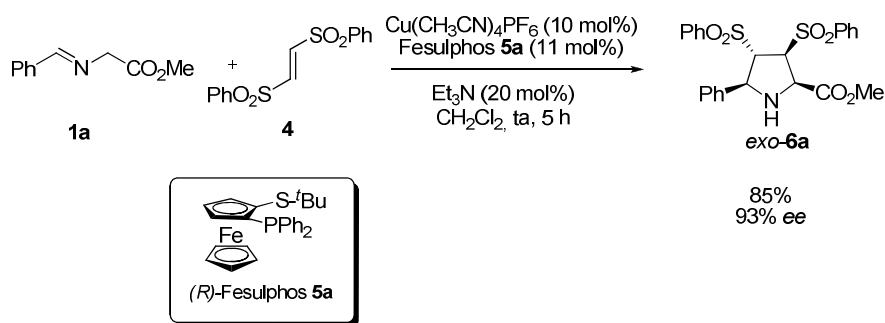
### 2.2.2. Reacción modelo. Optimización de las condiciones de reacción

Como reacción modelo se escogió la cicloadición del *N*-bencilidenglicinato de metilo (**1a**) con el *trans*-bis-sulfoniletleno **4**, asequible comercialmente. En primer lugar se utilizaron las condiciones de reacción previamente puestas a punto en nuestro grupo de investigación para otros dipolarófilos: Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (10 mol%) como fuente metálica, ligando Fesulphos (**5a**)<sup>84</sup> (11 mol%) como inductor quiral, Et<sub>3</sub>N (20 mol%) como base y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente (Esquema 2.9). Para nuestra satisfacción, la reacción transcurrió con excelente rendimiento, completa *exo*-selectividad<sup>85</sup> y 93% de exceso enantiomérico tras 5 horas de reacción a temperatura ambiente. Tras purificación cromatográfica y recrystalización se obtuvo el aducto *exo*-**6a** enantioméricamente puro (≥99% *ee*), cuya asignación estereoquímica quedó establecida inequívocamente mediante difracción de rayos X.<sup>86</sup>

84. Síntesis de los ligandos Fesulphos **5**: nuestro grupo ha puesto a punto un procedimiento modular de síntesis de los ligandos Fesulphos a partir de ferroceno que permite la introducción de un amplio rango de sustituyentes en los átomos de azufre y fósforo. Este método consiste en una secuencia de tres etapas: sulfinilación asimétrica del anión litiado del ferroceno, reacción de *ortho*-fosfinilación diastereoselectiva dirigida por el grupo sulfinilo y reducción del sulfóxido a tioéter. a) J. Priego, O. García Mancheño, S. Cabrera, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1346. b) J. Priego, O. García Mancheño, S. Cabrera, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2001**, 2026.



85. La configuración *exo* se refiere a la pirrolidina con estereoquímica *trans* en C4-C5.  
86. Esta estructura de rayos X se indica en el apartado 2.2.4 (asignación configuracional); pág. 86.



Esquema 2.9

El excelente comportamiento exhibido por el ligando Fesulphos **5a** nos animó a continuar la optimización de las condiciones de reacción. Independientemente del disolvente utilizado se obtuvo el aducto *exo-6a* con buenos rendimientos, total diastereoselectividad y una alta enantioselectividad, obteniéndose los mejores resultados cuando se utilizó THF (entrada 3, Tabla 2.3). La excelente reactividad exhibida por este sistema catalítico nos permitió disminuir la carga catalítica hasta un 3 mol% sin que la reactividad ni la enantioselectividad del proceso se vieran significativamente afectadas (entrada 4, Tabla 2.3). Sin embargo, al reducir la cantidad del catalizador hasta 1 mol% observamos una disminución apreciable tanto de la reactividad como de la enantioselectividad del proceso (entrada 5, Tabla 2.3).

Tabla 2.3. Efecto del disolvente y de la carga catalítica



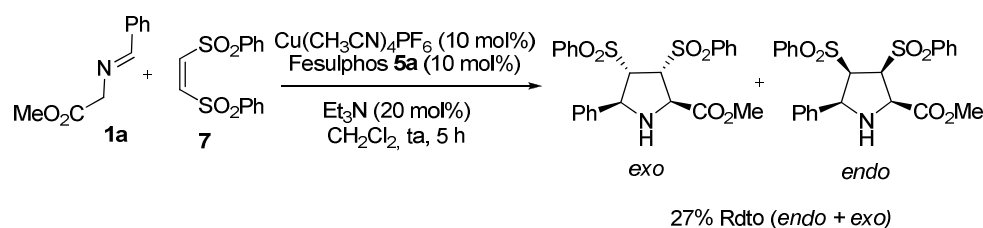
## 80 | Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y bissulfoniletlenos

Entrada	X	Disolvente	Rdto (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	85	93
2	10	Tolueno	83	96
3	10	THF	88	98
4	3	THF	90	98
5	1	THF	65	90

<sup>a</sup>Rendimiento global tras purificación cromatográfica.

<sup>b</sup>Determinado por HPLC (Chiralpack IA).

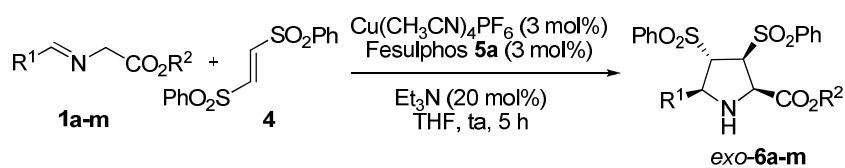
A continuación se estudió el comportamiento del dipolarófilo diastereómero, el *cis*-bis(fenilsulfonil)etileno **7**, en las condiciones óptimas de reacción (Esquema 2.10). Sin embargo, observamos que tanto la reactividad como la selectividad de la reacción fueron mucho menores, obteniéndose una mezcla aproximadamente 1:1 de pirrolidonas de configuración *exo* y *endo* con un rendimiento muy bajo (27%).



Esquema 2.10

### 2.2.3. Alcance estructural de la reacción de iluros de azometino con bis-sulfoniletlenos catalizada por Cu<sup>I</sup>/Fesulphos

Una vez encontradas las condiciones idóneas de reacción, procedimos a estudiar el alcance estructural del proceso. Para ello se llevó a cabo la reacción entre el *trans*-bis(fenilsulfonil)etileno (**4**) y una amplia variedad de  $\alpha$ -iminoésteres (Tabla 2.4).

**Tabla 2.4.** Reacción 1,3-dipolar de **4** con diversos iluros de azometino catalizada por Cu<sup>I</sup>/Fesulphos.

Entrada	Imina	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Aducto	Rdto (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	<b>1a</b>	Ph	Me	<b>6a</b>	90	98
2	<b>1b</b>	<i>p</i> -OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	<b>6b</b>	79	92
3	<b>1c</b>	<i>m</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	<b>6c</b>	93	94
4	<b>1d</b>	<i>m</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	<b>6d</b>	90	97
5	<b>1e</b>	<i>o</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	<b>6e</b>	83	95
6	<b>1f</b>	2-naftilo	Me	<b>6f</b>	91	95
7	<b>1g</b>	CH=CHPh	Me	<b>6g</b>	77	85(99) <sup>c</sup>
8	<b>1h</b>	2-furilo	Me	<b>6h</b>	74	96
9	<b>1i</b>	2-tienilo	Me	<b>6i</b>	83	73
10	<b>1j</b>	2-Py	Me	<b>6j</b>	--	--
11	<b>1k</b>	Ph	Et	<b>6k</b>	88	94
12	<b>1l</b>	Cy	Me	<b>6l</b>	78	30
13	<b>1m</b>	<sup>t</sup> Bu	Me	<b>6m</b>	65	25

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

En presencia de un 3 mol% de catalizador todos los iminoésteres aromáticos estudiados **1a-f** (entradas 1-6) mostraron una excelente reactividad a temperatura ambiente, obteniéndose las correspondientes pirrolidinas con completa *exo*-

selectividad y elevada enantioselectividad (92-98% *ee*), independientemente de la naturaleza estérica y electrónica del grupo arilo. Una igualmente excelente reactividad se observó con los iminoésteres heteroaromáticos **1h** y **1i** (entradas 8 y 9) aunque en este último caso se produjo un apreciable descenso de la enantioselectividad (73% *ee*). Por el contrario, el piridiliminoéster **1j** condujo a una mezcla compleja de reacción (entrada 10) debido posiblemente al carácter fuertemente coordinante de la unidad de piridina.

Es interesante destacar que los alqueniliminoésteres también son compatibles con el sistema catalítico. Así, el iminoéster **1g** dio lugar a la correspondiente pirrolidina con buen rendimiento y un 85% *ee*. El exceso enantiomérico pudo incrementarse hasta >99% mediante una simple recristalización en isopropanol (entrada 7)

Como cabía esperar la utilización de *N*-bencilidenglicinato de etilo **1k** como precursor del iluro de azometino (entrada 12) proporcionó resultados muy similares (88% rdt y 94% *ee*) a los obtenidos en el *N*-bencilidenglicinato de metilo **1a** (entrada 1).

Por último, los iminoésteres derivados de aldehídos alifáticos **1l** (R= Cy) y **1m** (R= <sup>t</sup>Bu) mostraron una elevada reactividad, conduciendo a los correspondientes cicloadductos **6l** y **6m** con buenos rendimientos (78% y 65% respectivamente, entradas 13 y 14) pero una pobre inducción asimétrica<sup>87</sup> (30% *ee* y 25% *ee*, respectivamente).

A continuación se estudió el efecto de la incorporación de un sustituyente en la posición  $\alpha$  del iluro de azometino. Para ello se evaluaron varios iminoésteres derivados de la alanina (R= Me, sustratos **2a-c**), valina (R= <sup>i</sup>Pr, sustrato **2d**), fenilalanina (R= Bn,

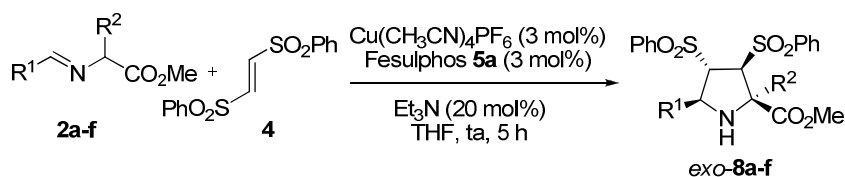
---

87. Cabe destacar que los  $\alpha$ -iminoésteres derivados de aldehídos alifáticos son sustratos mucho más lábiles, siendo muy escasos los sistemas catalíticos que han aportado buenos resultados con estos sustratos.



sustrato **2e**) y fenilglicina (R= Ph, sustrato **2f**) en la reacción con el *trans*-bis(fenilsulfonil)etileno **4** en las condiciones óptimas de reacción. El estudio de este tipo de dipolos posee un especial interés ya que conducen a derivados de prolina con un centro estereogénico en C-2. Los resultados de este estudio se recogen en la Tabla 2.5.

**Tabla 2.5.** Reacción 1,3-dipolar de  $\alpha$ -iminoéster  $\alpha$  sustituidos: Pirrolidinas con centros cuaternarios en C-2



Entrada	Imina	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Aducto	Rdto (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	<b>2a</b>	Ph	Me	<b>8a</b>	81	98
2	<b>2b</b>	<i>p</i> -OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	<b>8b</b>	90	96
3	<b>2c</b>	CH=CHPh	Me	<b>8c</b>	65	97
4	<b>2d</b>	Ph	<sup>i</sup> Pr	<b>8d</b>	--	--
5	<b>2e</b>	Ph	Bn	<b>8e</b>	--	--
6	<b>2f</b>	Ph	Ph	<b>8f</b>	--	--

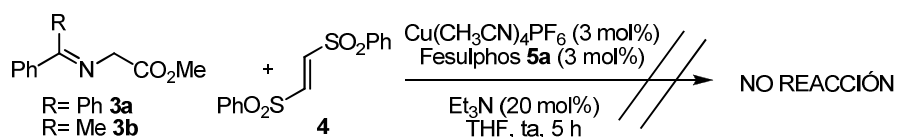
<sup>a</sup> Rendimiento tras purificación cromatográfica.

<sup>b</sup> Determinación por HPLC (la columna quiral utilizada se detalla en cada caso en la Parte Experimental, Capítulo 5).

Los iminoésteres derivados de la alanina (**2a-c**) mostraron una elevada reactividad, completa *exo*-selectividad y excelentes enantioselectividades (entradas 1-3, Tabla 2.5). Por el contrario, desafortunadamente las iminas derivadas de valina **2d**, fenilalanina **2e** y fenilglicina **2f**, que presentan mayor impedimento estérico, no proporcionaron los aductos de cicloadición recuperándose (entradas 4-6, Tabla 2.5).

## 84 | Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y bissulfoniletlenos

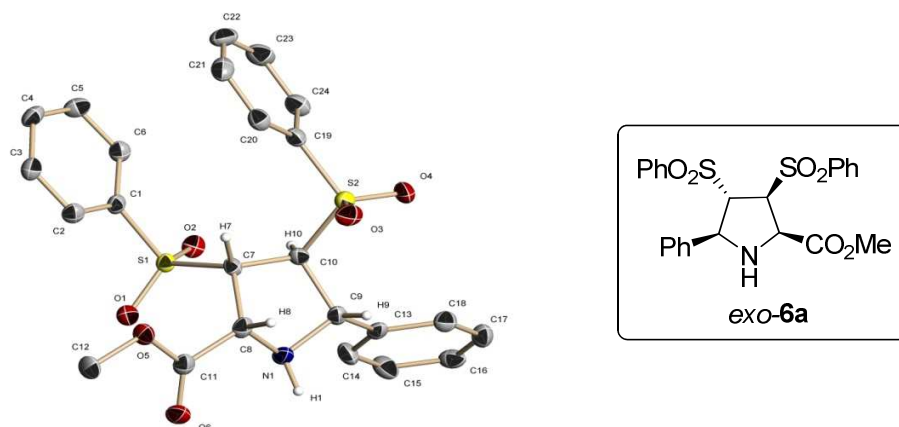
Por último, nos planteamos el estudio de las cetiminas **3a** y **3b**, que darían lugar a pirrolidinas con un centro cuaternario en la posición C-5. Sin embargo, la reacción no tuvo lugar recuperándose los productos de partida independientemente del tiempo de reacción (Esquema 2.11). Este resultado refleja nuevamente la sensibilidad de la cicloadición a los efectos estéricos en la estructura del iluro de azometino.



Esquema 2.11

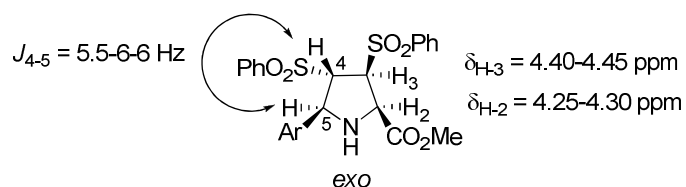
### 2.2.4. Asignación Configuracional

La recristalización de una muestra enriquecida de **6a** (98% *ee*) en  $i\text{PrOH}$  a temperatura ambiente proporcionó la pirrolidina **6a** en forma enantioméricamente pura (> 99% *ee* determinado por HPLC). Estos cristales fueron adecuados para estudios de difracción de rayos X. De esta manera se pudo establecer de forma inequívoca su configuración relativa (*exo*) y absoluta (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*S*) (Figura 2. 1).



**Figura 2.1** Estructura cristalina de *exo-6a*

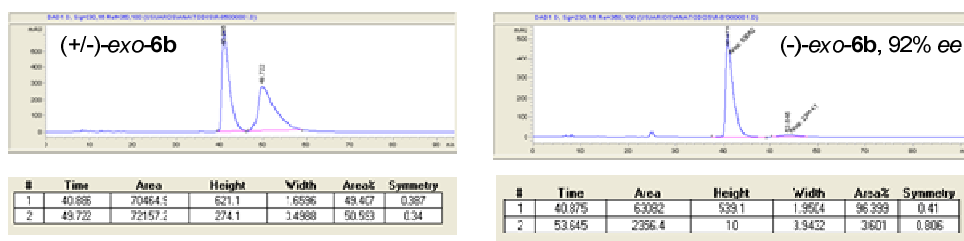
Por analogía química, y dado que todas las cicloadiciones 1,3-dipolares proporcionaron un único diastereoisómero, se ha supuesto que la reacción es completamente *exo*-selectiva en todos los casos. De acuerdo con ello, todas las 3,4-bisulfonilpirrolidinas obtenidas presentan una constante de acoplamiento similar en torno al enlace C4-C5 ( $J_{4-5} = 5.5-6.6$  Hz) y desplazamientos químicos muy similares para los protones de las posiciones C-2 y C-3 (Figura 2.2).



**Figura 2.2** Constantes de acoplamiento C4-C5 y desplazamientos de  $H_2$  y  $H_3$

## 86 | Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y bissulfoniletlenos

El exceso enantiomérico de los aductos *exo-6* se determinó mediante HPLC.<sup>88</sup> A modo de ejemplo representativo, se incluyen los cromatogramas del aducto *exo-6b* racémico y enantioenriquecido.



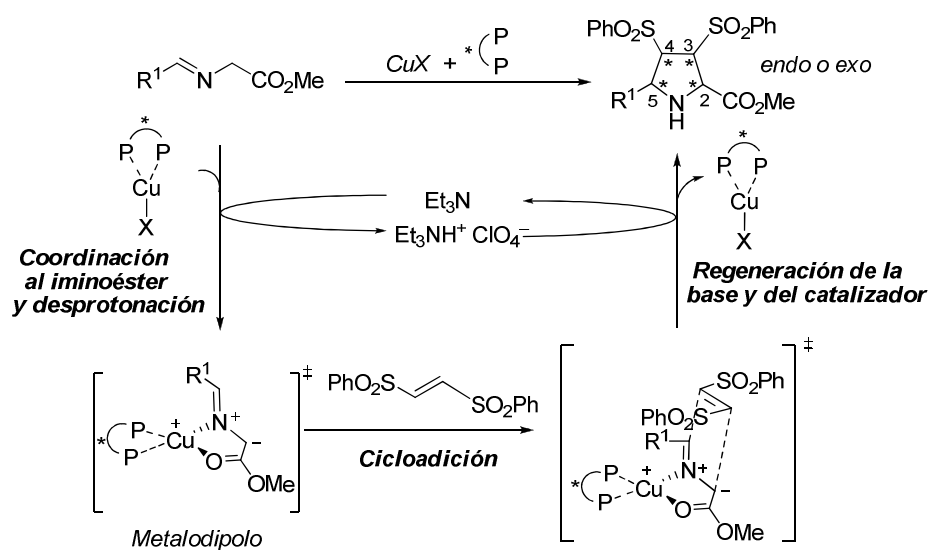
### 2.3. INTERPRETACIÓN MECANÍSTICA

En el Esquema 2.12 se muestra el mecanismo generalmente aceptado<sup>89, 90</sup> para la reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino, adaptado al empleo de vinilsulfonas como dipolarófilos. El ciclo catalítico comienza con la coordinación del ácido de Lewis quiral al átomo de nitrógeno y al carbonilo del iminoéster, lo que provoca un aumento en la acidez del protón en la posición  $\alpha$  al carbonilo. Tras desprotonación (en condiciones débilmente básicas) se genera el correspondiente iluro de azometino *N*-metalado o metalodipolo. Esta especie reactiva produce la reacción de cicloadición 1,3-dipolar con el correspondiente bis-sulfoniletileno, que actúa como dipolarófilo. Finalmente, la protonación del aducto y simultánea descoordinación del ácido de Lewis quiral conducen a la correspondiente pirrolidina, regenerándose el catalizador y la base que se reincorporan al ciclo catalítico.

88. Para ver los cromatogramas del resto de los aductos ver CD adjunto.

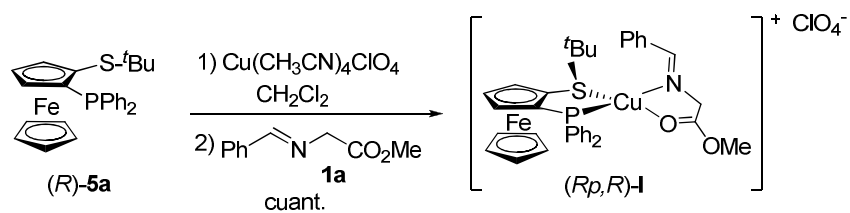
89. J. M. Longmire, B. Wang, X. J. Zhang, *Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13400.

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


**Esquema 2.12**

Para obtener información mecanística sobre el origen de la elevada diastereo- y enantioselectividad obtenidas en la cicloadición de iluros de azometino en presencia de complejos Fesulphos-Cu<sup>I</sup>, nuestro grupo llevó a cabo en 2007 el aislamiento y análisis estructural del complejo Fesulphos-Cu<sup>I</sup>-imina **I**, cuyo metalodipolo actúa como especie activa en el proceso.<sup>53</sup> Dicho complejo se forma como único producto tras el tratamiento de (*R*)-**5a** con  $Cu(CH_3CN)_4ClO_4$  (1 equiv) y posterior adición de la imina de glicinato **1a** (1 equiv) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente, aislándose como un sólido amarillo estable (Esquema 2.13). La estructura de este complejo se determinó tentativamente mediante técnicas de RMN (principalmente experimentos NOESY).

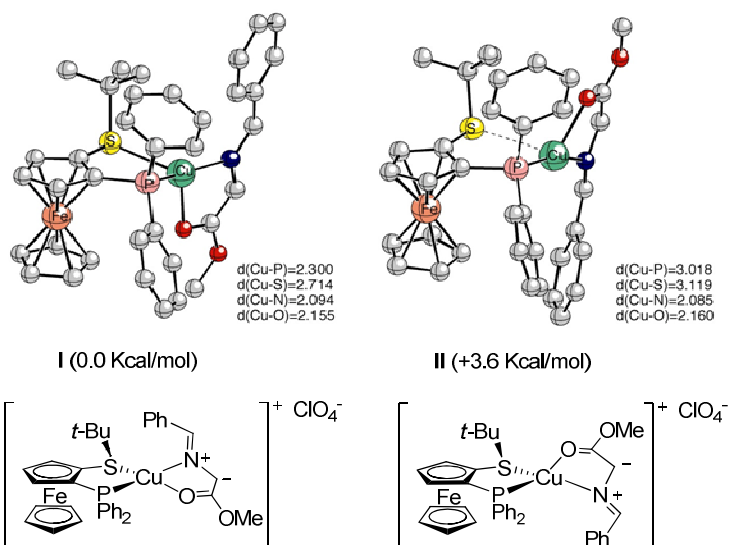
53. S. Cabrera, R. Gómez-Arrayás, B. Martín-Matute, F. P. Cossío, J. C. Carretero, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6587.



Esquema 2.13

Por otra parte, los cálculos computacionales empleando métodos DFT (B3LYP), desarrollados por el Prof. Fernando Cossío, sobre la estructura del metalodipolo Fesulphos-Cu<sup>I</sup>-azometino, establecieron que el complejo tetracoordinado I, que muestra una geometría tetraédrica distorsionada en torno al átomo de cobre, es con gran diferencia el complejo más estable, actuando el ligando Fesulphos como ligando bidentado P,S.<sup>53</sup> Estos cálculos teóricos indicaron que el otro complejo tetracoordinado posible II es unas 3.6 Kcal/mol menos estable (Figura 2.3).

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


**Figura 2.3**

En el complejo I la elevada congestión estérica impuesta por la presencia del grupo *terc*-butilo unido al átomo de azufre bloquea la cara *Si* del enlace C=N del metalodipolo, lo que impide la aproximación del dipolarófilo por dicha cara. De este modo, la cicloadición por la cara más accesible (*Re*) del dipolo permite explicar la alta enantioselectividad observada en el proceso a favor de las pirrolidinas de configuración (2*R*, 5*S*) (Figura 2.4). El hecho de que todas las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar catalizadas por complejos Fesulphos-Cu descritas hasta la fecha (véase antecedentes del grupo investigador) proporcionen las pirrolidinas correspondientes al ataque por la misma cara pone de manifiesto la gran fidelidad de este modelo estereoquímico.

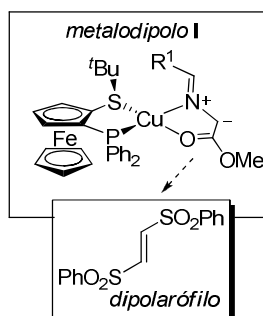
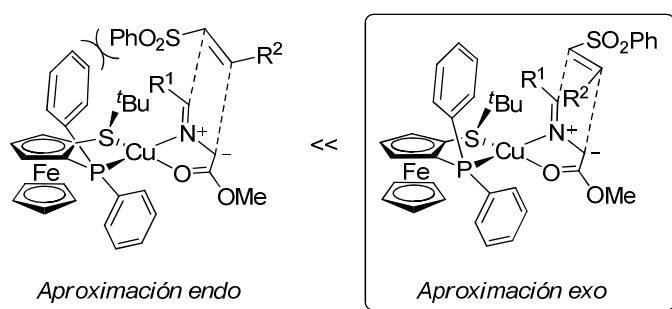


Figura 2.4

Por otra parte, la diastereoselectividad observada podría deberse a que el estado de transición *endo* podría verse desfavorecido debido a la interacción entre uno de los anillos aromáticos de la fosfina y grupo sulfonilo del dipolarófilo, que se orienta hacia el interior del complejo metal-ligando (Esquema 2.14). La aproximación *exo* se encontraría más favorecida al evitar dichas interacciones desestabilizantes.



Esquema 2.14



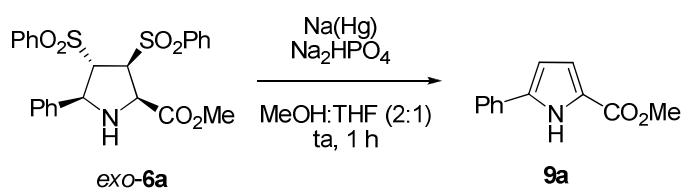
## 2.4. APLICACIONES SINTÉTICAS

### 2.4.1. Eliminación reductora del grupo sulfonilo

#### ➤ Síntesis de 3-pirrolinas

Una vez puesto a punto un método eficaz de preparación enantioselectiva de 3,4-bis-sulfonilpirrolidinas, para el desarrollo de aplicaciones sintéticas de interés general en química de pirrolidinas (y heterociclos relacionados) era necesario llevar a cabo la reacción de eliminación reductora de los grupos sulfonilo.

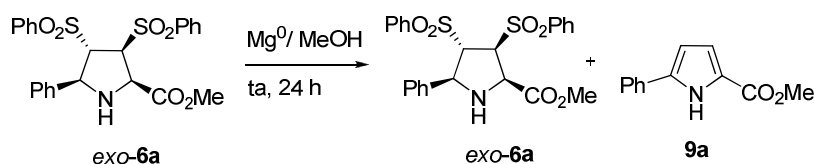
En primer lugar escogimos las condiciones más habituales usadas para esta transformación, es decir la utilización de amalgama de sodio en medio tamponado ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , MeOH, THF). Sin embargo, en lugar de la 3-pirrolina esperada resultante de la eliminación reductora de los grupos sulfonilo se obtuvo como único producto caracterizable el pirrol **9a** (Esquema 2.15). La formación de este producto puede justificarse por una rápida reacción de eliminación básica de los grupos sulfonilo que estaría muy favorecida al formarse un producto aromático (pirrol **9a**).



Esquema 2.15

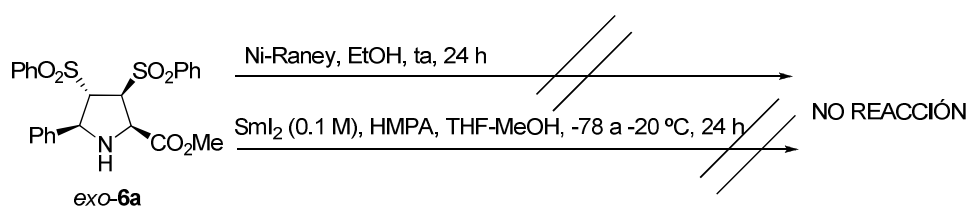
Como segunda alternativa estudiamos la reacción de desulfonilación empleando magnesio en metanol. Sin embargo, los resultados fueron igualmente insatisfactorios, obteniéndose una mezcla de producto de partida **exo-6a** y pirrol **9a** tras 24 h de reacción a temperatura ambiente (Esquema 2.16).

## 92 | Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y bissulfoniletlenos



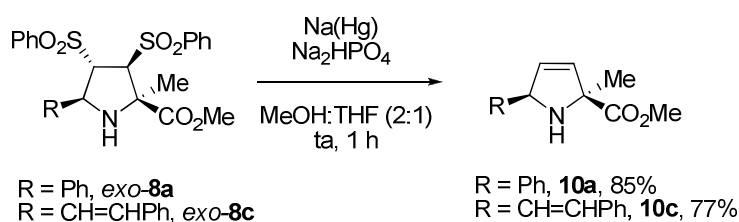
Esquema 2.16

La utilización de otros métodos alternativos como Ni-Raney o dióxido de samario tampoco proporcionaron los resultados deseados, recuperándose en ambos casos el producto de partida inalterado tras 24h de reacción (Esquema 2.17).



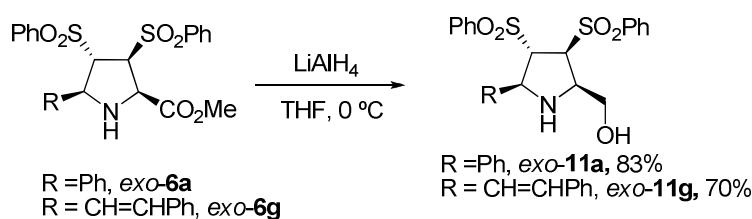
Esquema 2.17

El proceso de aromatización podría deberse a la fácil eliminación básica inicial del grupo sulfonilo en C-3, favorecida por la acidez del protón en posición  $\alpha$  al grupo éster (posición C-2). Por ello, decidimos estudiar a continuación la eliminación de los grupos sulfonilo de las pirrolidinas **exo-8a** y **exo-8c**, que presentan la posición C-2 completamente sustituida. En concordancia con nuestra hipótesis cuando se llevo a cabo la reacción de eliminación reductora de los grupos sulfonilo de dichas pirrolidinas en las condiciones habituales de reacción ( $Na(Hg)$ ) se obtuvieron las correspondientes 3-pirrolinas con excelentes rendimientos, sin observarse epimerización en ninguno de los centros quirales presentes en la molécula (Esquema 2.18).



Esquema 2.18

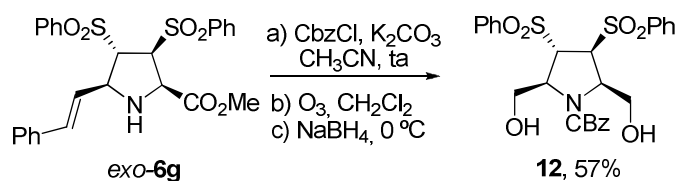
Teniendo en cuenta los resultados anteriores, la eliminación reductora en los aductos bisulfonilados **6** podría llevarse a cabo de forma general si previamente el grupo éster se reduce a alcohol, desapareciendo con ello la acidez en la posición C-2. La reducción del grupo éster en las pirrolidinas *exo-6a* y *exo-6g* se efectuó fácilmente por reacción con  $\text{LiAlH}_4$  (THF a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ), obteniéndose los alcoholes **11a** y **11g** con excelentes rendimientos (Esquema 2.19).



Esquema 2.19

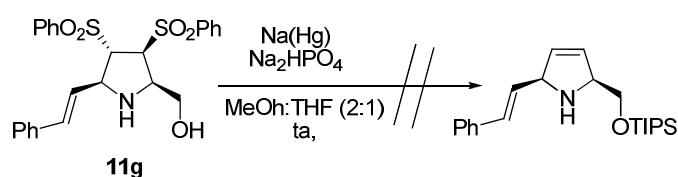
Igualmente, se llevo a cabo la síntesis de 2,5-dihidroxi metilpirrolidinas, productos con potencial interés como inhibidores de glicosidasas. La transformación del aducto *exo-6g* en el diol **12** se efectuó mediante protección del nitrógeno de la pirrolidina como Cbz, ozonolisis y tratamiento con  $\text{NaBH}_4$  (Esquema 2.20).

94 | Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y bissulfoniletlenos



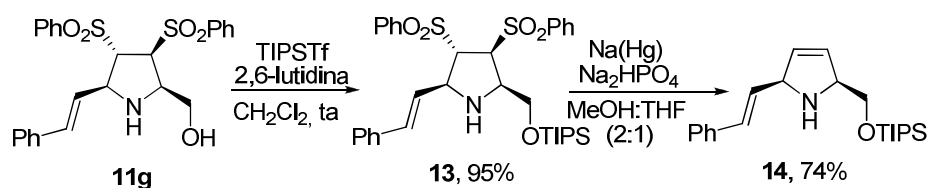
Esquema 2.20

La eliminación reductora de los grupos sulfonilo en el alcohol **11g** dio lugar a mezclas complejas tras 12 h de reacción. Este hecho nos llevó a pensar en la necesidad de proteger el grupo hidroxilo (Esquema 2.21).



Esquema 2.21

La protección del alcohol **11g** como trisopropilsililéter, utilizando condiciones habituales, proporcionó el alcohol protegido **13** con excelente rendimiento. En este caso, la reacción de desulfonilación, si transcurrió de forma satisfactoria, conduciendo a la 3-pirrolina **14** con un 74% de rendimiento (Esquema 2.22).



Esquema 2.22

Esta secuencia de reducción/desulfonilación pone de manifiesto la utilidad del *trans*-bis(sulfonil)etileno (**4**) como equivalente sintético del acetileno en la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica con iluros de azometino.

#### 2.4.2. Síntesis del Azanucleosido de Schramm

Las infecciones provocadas por parásitos protozoarios son un importante problema de salud pública en todo el mundo, ya que provocan más de un millón de muertes al año por enfermedades como la malaria.<sup>91</sup>

Los protozoos pertenecientes al género *Trypanosoma* son los parásitos involucrados en la tripanosomiasis, también conocida como enfermedad del sueño, transmitidos a los humanos por la picadura de la mosca Tse-tse. Estos parásitos protozoarios son incapaces de sintetizar purinas para su reproducción y deben basarse en mecanismos enzimáticos de recuperación de purinas, pertenecientes al ADN y ARN del huésped.<sup>92</sup> Estas enzimas causantes de la recuperación de las purinas no se encuentran en mamíferos, pero están ampliamente distribuidas en las bacterias, levaduras y protozoos. La inhibición de dichas enzimas interrumpe el suministro de purinas en los protozoos y por lo tanto impide su reproducción.

A finales de los 90, Schramm y Tyler describieron que los 1-ariliminoribitoles poseen una importante capacidad inhibitoria de las enzimas involucradas en los

91. a) L. H. Miller, *Science* 1992, 257, 36. b) C. Morel, *Parasitol. Today* **2000**, 16, 2.

92. D. J. Hammond, W. E. Gutteridge, *Mol. Biochem. Parasitol.* **1984**, 13, 243.

mecanismos de recuperación de las purinas.<sup>93</sup> Dentro de estos productos nos encontramos el 4-aminofeniliminoribitol (también conocido como el C-azanucleosido de Schramm).<sup>94</sup>

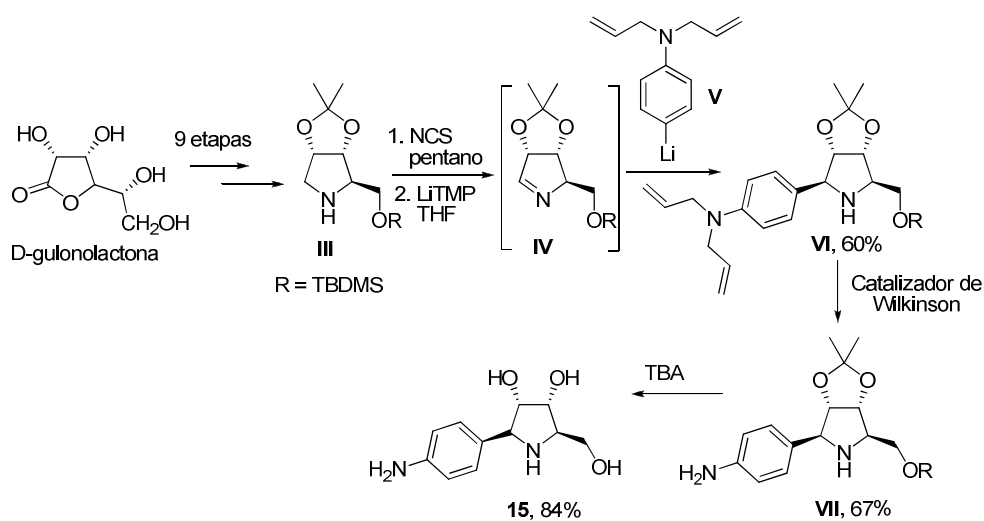
La primera síntesis del C-azanucleosido de Schramm fue descrita por Tyler<sup>95</sup> en el año 1997, su etapa clave consiste en una adición de un reactivo organometálico sobre la ribosilimina **IV**, preparada a su vez a partir del 1-dideoxi-1,4-imino-D-ribitol **III** mediante adición de *N*-clorosuccinimida y posterior tratamiento con LiTMP. La adición del *N,N*-dialilaminofenillitio **V** *in situ* sobre la ribosilimina condujo al derivado de anilina protegido **VI**, que tras tratamiento con el catalizador de Wilkinson dio lugar a la anilina desprotegida **VII**. Finalmente, tras desprotección del acetal en medio ácido se obtuvo el C-azanucleosido de Schramm **15** con un rendimiento global del 34% (conversión desde **III** a **15**) (Esquema 2.23). Sin embargo, la síntesis del producto de partida **III** es bastante costosa ya que se requieren 9 pasos de síntesis a partir de la D-gulonolactona.

---

93. a) R. H. Furneaux, G. Limberg, P. C. Tyler, V. L. Schramm, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2915. b) R. W. Miles, P. C. Tyler, G. B. Evans, R. H. Furneaux, D. W. Parkin, V. L. Schramm, *Biochemistry* **1999**, *38*, 13147.

94. M. Degano, S. Almo, J. C.; Sacchetti, V. L. Schramm, *Biochemistry* **1998**, *37*, 6277.

95. R. H. Furneaux, G. Limberg, P. Tyler, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2915.

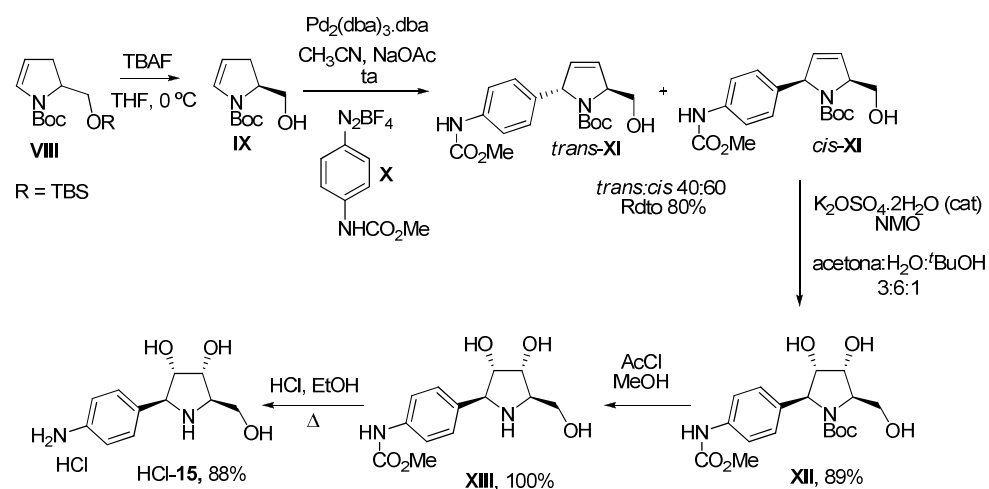


Esquema 2.23

Posteriormente, Correia y col<sup>96</sup> desarrollaron una nueva aproximación para la síntesis del C-azanosido de Schramm. En esta aproximación, resumida en el Esquema 2.24, la etapa clave consiste en una arilación de Heck del intermedio carbamato **IX**, el cual es generado a partir del carbamato **VIII** por desprotección en medio ácido. El tratamiento de **IX** con la sal de diazonio **X** en presencia de Pd(dba)<sub>2</sub>.dba da lugar a una mezcla de isómeros de arilación *cis:trans* 60:40 que se pueden separar fácilmente por cromatografía en columna. La dihidroxilación del isómero *cis* en presencia de una sal de osmio condujo al triol **XII**, que tras desprotección del nitrógeno pirrolidínico en presencia de cloruro de acetilo y posterior tratamiento en medio ácido dio lugar al clorhidrato del C-azanosido deseado. La conversión del carbamato **IX** en el C-azanosido implica una secuencia en cuatro etapas, con un 37% de rendimiento global.

96. E. A. Severino, E. R. Costerano, A. L. L. Garcia, C. R. D. Correia, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 305.

98 | Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y bissulfoniletlenos



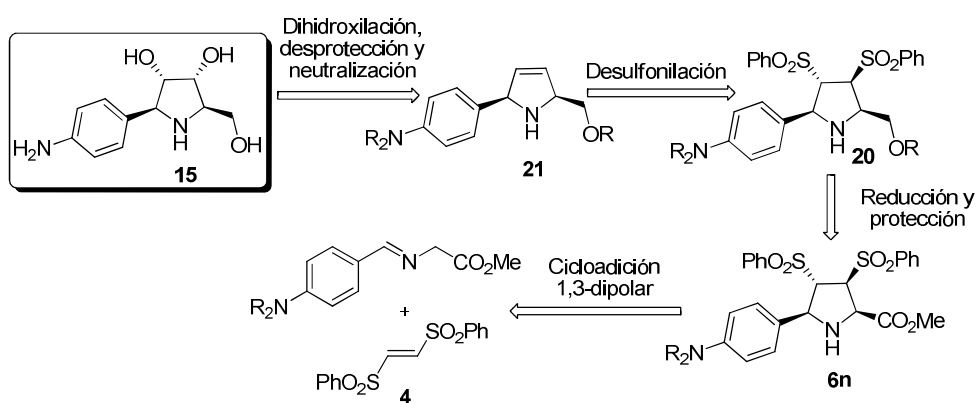
Esquema 2.24

En este contexto, una vez optimizadas las condiciones para la obtención de 3-pirrolinas, nos planteamos la aplicación de esta metodología a la síntesis de C-azanucleosido de Schramm (**15**).<sup>97</sup>

La etapa clave de la síntesis sería la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre el *trans*-bis(fenilsulfonil)etileno (**4**) y el  $\alpha$ -iminoéster convenientemente sustituido para dar lugar a la 3,4-bis-sulfonilpirrolidina **6n**. Tras la reducción del grupo éster, protección del hidroxilo y desulfonilación reductora de los grupos sulfonilo obtendríamos la 3-pirrolina **21**. Finalmente, la dihidroxilación de de la 3-pirrolina conduciría a la síntesis del correspondiente azanucleósido **15**. El planteamiento retrosintético completo se indica en el Esquema 2.25.

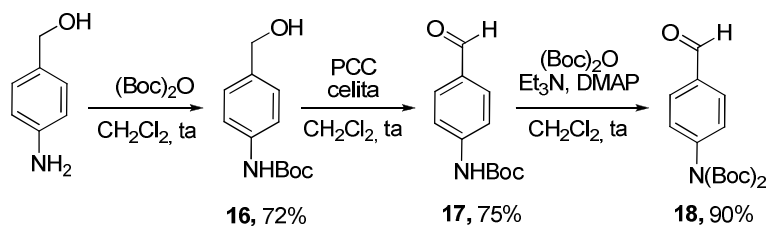
97. R. Miles, P. C. Tyler, G. B. Evans, R. H. Furneaux, D. W. Parkin, V. L. Schramm, *Biochemistry* **1999**, *38*, 13147.





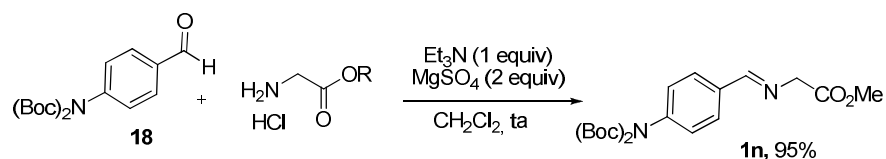
Esquema 2.25

Con el propósito de disponer del α-iminoéster convenientemente sustituido **1n** fue necesario sintetizar el aldehído **18**. El alcohol **16** se preparó mediante protección del *p*-aminofenilmetanol comercialmente asequible. La oxidación del alcohol **16** en presencia de PCC en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dio lugar al aldehído **17**, que tras protección del grupo amino condujo al aldehído **18** con un rendimiento del 90% (Esquema 2.26).



Esquema 2.26

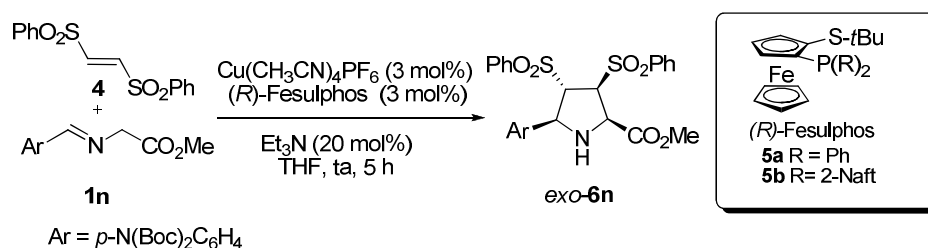
La condensación del aldehído **18** con el clorhidrato del glicinato de metilo en las condiciones habituales de reacción condujo al α-iminoéster **1n** con excelente rendimiento (95%) (Esquema 2.27).



Esquema 2.27

La reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre el iminoéster **1n** y el *trans*-bis(fenilsulfonil)etileno (**4**) en presencia del ligando Fesulphos **5a** dio lugar al aducto *exo*-**6n** con un 82% de rendimiento y un 85% de exceso enantiomérico (entrada 1, Tabla 2.6). Al disminuir la temperatura hasta  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  se mejoró el exceso enantiomérico hasta un 90% (entrada 2, Tabla 2.6). En nuestro grupo investigador se había demostrado con anterioridad que el aumento del impedimento estérico en los sustituyentes de las fosfinas en el ligando Fesulphos conducía a un aumento de la enantioselectividad en la reacción 1,3-dipolar con enonas.<sup>66</sup> Así, cuando se utilizó el ligando Fesulphos **5b**, portador del voluminoso grupo dinaftilfosfina se mejoró el exceso enantiomérico hasta un 90% (entrada 3, Tabla 2.6). Este exceso enantiomérico se incrementó hasta un 94% cuando se llevó a cabo la reacción a baja temperatura ( $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ) (entrada 4, Tabla 2.6).

66. J. Hernandez, R Gómez-Arrayás, B Martín Matute, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 393.

**Tabla 2.6.** Optimización de la cicloadición 1,3-dipolar con el  $\alpha$ -iminoéster **1n**

Entrada	Ligando	Rdto (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	<b>5a</b>	82	85
2 <sup>c</sup>	<b>5a</b>	80	90
3	<b>5b</b>	83	90
4 <sup>c</sup>	<b>5b</b>	82	94

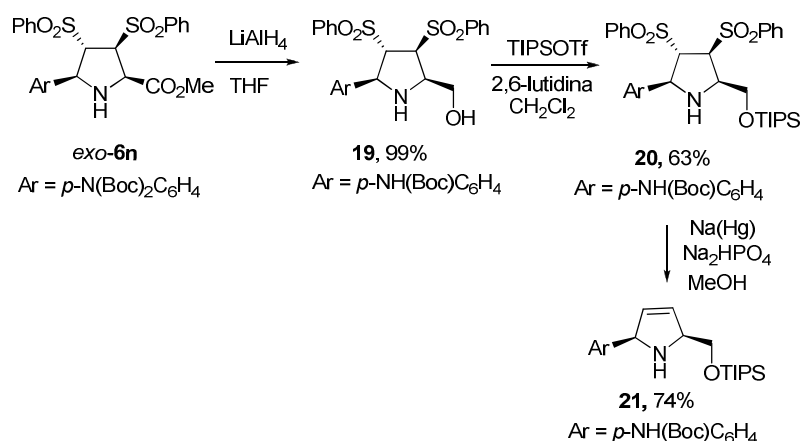
<sup>a</sup> Rendimiento tras purificación cromatográfica.

<sup>b</sup> Determinación por HPLC.

<sup>c</sup> Reacción realizada a -78° C.

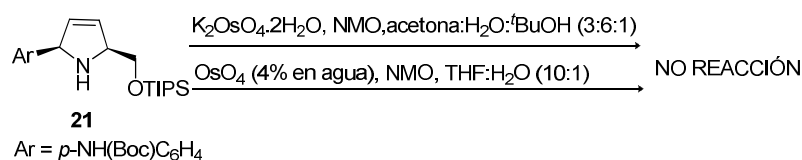
La reducción del grupo éster de la pirrolidina *exo*-**6n** al alcohol **19** con LiAlH<sub>4</sub> tiene lugar con pérdida de uno de los grupos Boc unidos al nitrógeno. La protección posterior del alcohol como triisopropilsililéter proporcionó la pirrolidina **20** con un rendimiento global del 63% tras purificación cromatográfica. A continuación, la eliminación reductora de los grupos sulfonilo en presencia de amalgama de sodio condujo a la 3-pirrolina **21** con un 74% de rendimiento (Esquema 2.28).

102 | Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y bissulfoniletlenos



Esquema 2.28

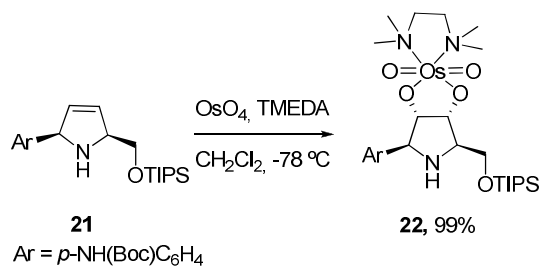
Una vez sintetizada la 3-pirrolina **21** faltaba poner a punto la dihidroxilación del doble enlace. Sin embargo, todos los ensayos de dihidroxilación empleando una cantidad catalítica de  $\text{OsO}_4$  en combinación con un oxidante ( $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) o una cantidad estequiométrica de  $\text{OsO}_4$  (4% en agua) no proporcionaron ningún resultado satisfactorio, obteniéndose en ambos casos el producto de partida inalterado (Esquema 2.29).



Esquema 2.29

Debido a la falta de reactividad exhibida por el sistema decidimos usar una cantidad estequiométrica de  $\text{OsO}_4$  (neto) en presencia de TMEDA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $-78$

°C.<sup>98</sup> En estas condiciones sí que se observó reacción, produciéndose la dihidroxilación del doble enlace de forma completamente diastereoselectiva por la cara menos impedida de la olefina, aislándose el complejo de osmio **22** con rendimiento prácticamente cuantitativo (Esquema 2.30).



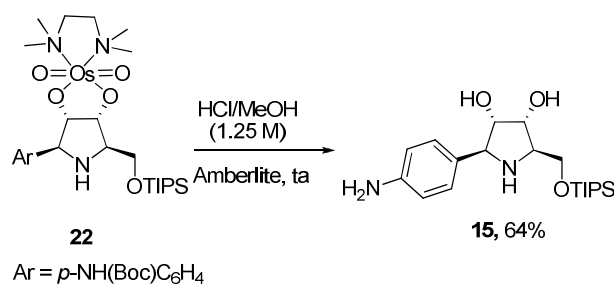
**Esquema 2.30**

Finalmente, la desprotección múltiple del complejo de osmio, del triisopropilsililéter y del grupo Boc se efectuó en una sóla etapa en presencia de HCl/MeOH, conduciendo al azanucleósido deseado **15** con buen rendimiento (Esquema 2.31). Los datos espectroscópicos y de actividad óptica de **15** son coincidentes con los descritos en la bibliografía para este compuesto. De esta manera se ha puesto a punto una nueva síntesis del azanucleosido de Schramm (**15**), en 7 etapas y con un rendimiento global del 27%, lo que mejora significativamente las síntesis anteriormente descritas.<sup>95,96</sup>

98. Estas condiciones habían sido descritas anteriormente con buenos resultados para la dihidroxilación de dobles enlaces, véase: a) T. J. Donohoe, K. Blades, M. Helliwell, P. R. Moore, J. J. G. Winter, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2980. b) N. J. Bennett, J. C. Prodger, G. Pattenden, *Tetrahedron*, **2007** *63*, 6216.

95. R. H. Furneaux, G. Limberg, P. Tyler, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2915.

96. E. A. Severino, E. R. Costerano, A. L. L. Garcia, C. R. D. Correia, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 305.



Esquema 2.31

### 2.4.3. Eliminación básica de los grupos sulfonilo: Síntesis de pirroles y oligopirroles

#### ➤ Síntesis de pirroles 2,5-disustituidos

El anillo de pirrol es un motivo estructural de gran importancia en síntesis orgánica,<sup>99</sup> química médica<sup>100</sup> y ciencia de materiales.<sup>101</sup> Desde los primeros trabajos desarrollados por Paal y Knorr a finales del siglo XIX,<sup>102</sup> sus interesantes propiedades han inspirado el desarrollo de una gran cantidad de métodos para su preparación. Aunque estos métodos clásicos se han ido revisando y mejorando a lo largo de los

99. a) H. Hoffmann, T. Lindel, *Synthesis* **2003**, 1753. b) S. T. Handy, Y. Zhang, *Org. Prep. Proced. Int.* **2005**, 37, 411. c) C. T. Walsh, S. Garneau-Tsodikova, A. R. Howard-Jones, *Nat. Prod. Rep.* **2006**, 23, 517. d) R. Rossi, F. Bellina, *Tetrahedron* **2006**, 62, 7213.
100. a) R. D'Alessio, A. Bargiotti, O. Carlini, F. Colotta, M. Ferrari, P. Gnocchi, A. Isetta, N. Mongelli, P. Motta, A. Rossi, M. Tibolla, E. Vanotti, *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 2557. b) L. Naumovski, J. Ramos, M. Sirisawad, J. Chen, P. Thieman, P. Lecane, D. Magda, Z. Wang, C. Cortez, G. Boswell, D. G. Cho, J. L. Sessler, R. A. Miller, *Mol Cancer Ther.* **2005**, 4, 968. c) A. Hall, S. Atkinson, S. H. Brown, I. P. Chesell, A. Chowdhury, G. M. P. Gibin, P. Goldsmith, M. P. Healy, K. S. Jandu, M. R. Johnson, A. D. Michel, A. Naylor, J. A. Sweeting, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 1200.
101. a) P. A. Gale, *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 465. b) J. L. Sessler, S. Camiolo, P. A. Gale, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 240, 17. c) S. L. Hung, T. C. Wen, A. Copalan, *Mater. Lett.* **2002**, 55, 165. d) J. M. Nadeau, T. M. Swager, *Tetrahedron* **2004**, 60, 7141. e) M. Stepien, B. Donnio, J. L. Sessler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1431. f) Z. S. Yoon, J. H. Kwon, M. H. Yoon, M. K. Koh, S. B. Noh, J. L. Sessler, J. T. Lee, D. A. Seidel, A. Aguilar, S. Shimizu, M. Suzuki, A. Osuka, D. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14128. g) H. Rath, V. Prabhuraja, T. K. Chandrasekhar, A. Nag, D. Goswami, B. S. Joshi, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2325.
102. a) L. Knorr, *Chem. Ber.* **1884**, 17, 2863. b) C. Paal, *Chem. Ber.* **1884**, 17, 2756.

años,<sup>103</sup> en general presentan ciertas limitaciones en lo que se refiere a la eficiencia del proceso, regioselectividad, compatibilidad funcional y variedad de patrones de sustitución.

Las limitaciones intrínsecas de los métodos clásicos, unido a la creciente necesidad de la preparación de pirroles altamente sustituidos y funcionalizados, ha impulsado la continua aparición de nuevas metodologías para su preparación,<sup>104</sup> incluyendo ciclaciones catalizadas por metales de transición,<sup>105</sup> procesos de contracción y

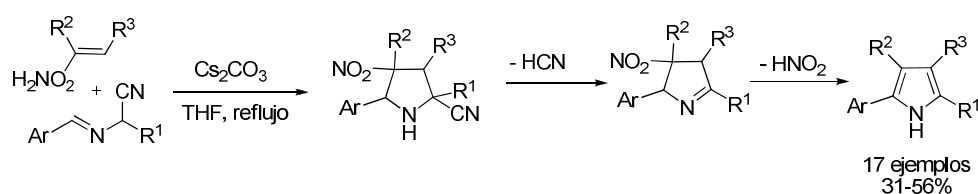
- 
103. Ejemplos recientes de síntesis de Knorr: a) R. K. Bellingham, J. S. Carey, N. Hussain, D. O. Morgan, P. Oxley, L. C. Powling, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 279. b) C. M. Shiner, T. D. Lash, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11628. Ejemplos recientes de síntesis de Paal-Knorr: c) T. N. Daks, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3957. d) H. S. P. Rao, S. Jyothilingam, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6595. e) R. U. Braun, K. Zeitler, T. Muller, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3297. f) C. E. Hewton, M. C. Kimber, D. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3199. g) B. K. Bimal, S. Samajdar, I. Banik, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 213. h) G. Minetto, L. F. Raveglia, A. Sega, M. Taddei, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5277. i) J. Chen, H. Wu, Z. Zheng, C. Jin, X. Zhang, W. Su, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5383. Como ejemplos de síntesis de pirroles en fase sólida a partir de compuestos 1,4-dicarbonílicos véase: j) S. Raghavan, K. Anuradha, *Synlett* **2003**, 711. Ejemplos recientes de síntesis de Hantzsch: k) L. Calvo, A. González-Ortega, M. C. Sañudo, *Synthesis* **2002**, 2450. l) V. S. Matiuchuk, R. L. Martyak, N. D. Obushak, Y. V. Ostapiuk, N. I. Pidlypnyi, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40*, 1218. Ejemplos recientes de síntesis de Piloty-Robinson: m) M. R. Rivero, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 973.
104. Para revisiones recientes, véase: a) N. T. Patil, Y. Yamamoto, *Arkivoc* **2007**, 121. b) M. G. Banwell, T. E. Goodwin, S. Ng, J. A. Smith, D. J. Wong, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3043. c) N. A. Magnus, M. A. Staszak, U. E. Udodong, J. P. Wepsiec, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 899. d) C. M. Shiner, T. D. Lash, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11628. e) G. Minetto, L. F. Raveglia, M. Taddei, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 389. f) B. K. Banik, S. Samajdar, I. Banik, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 213. g) V. S. Matiuchuk, R. L. Martyak, N. D. Obushak, Y. V. Ostapiuk, N. I. Pidlypnyi, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40*, 1218. h) G. Balme, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6238. i) A. W. Trautwein, R. D. Sussmuth, G. Jung, *Biorg. Chem. Med. Lett.* **1998**, *8*, 2381.
105. Pd: a) A. I. Siriwardana, K. K. A. D. S. Kathriarachchi, I. Nakamura, I. D. Gridnev, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13898; b) M. L. Crawley, I. Goljer, D. J. Jenkins, J. F. Mehlmann, L. Nogle, R. Dooley, P. E. Mahaney, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5837; Pt-catalyzed processes: c) K. Hiroya, S. Matsumoto, M. Ashikawa, K. Ogiwara, T. Sakamoto, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5349; Ti: d) D. Shi, G. Dou, C. Shi, Z. Li, S. -J. Ji, *Synthesis* **2007**, *20*, 3117; e) L. Ackermann, R. Sandmann, L.T. Kaspar *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2031; Cu: f) X. Yuan, X. Xu, X. Zhou, J. Yuan, L. Mai, Y. Li, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1510; g) R. Martín, C. H. Larsen, A. Cuenca, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3379; h) A. V. Lygin, O. V. Larionov, V. S. Korotkov, A. de Meijere, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 227; Ag: i) R. S. Robinson, M. C. Dovey, D. Gravestock, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 505; Au: j) D. J. Gorin, N. R. Davis, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11260; k) T. J. Harrison, J. A. Kozak, M. Corbella-Pane, G. R. Dake, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4525; l) Y. Lu, X. Fu, H. Chen, X. Du, X. Jia, Y. Liu, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 129; m) A. Saito, T. Konishi, Y. Hanzawa, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 372.

expansión de anillo,<sup>106</sup> reacciones multicomponente,<sup>107</sup> funcionalización de pirroles simples mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición<sup>108</sup> y cicloadiciones [4+1]<sup>109</sup> y [3+2].<sup>110</sup> Con respecto a la última aproximación se han desarrollado secuencias muy eficaces de cicloadición de iluros de azometino y alquinos activados y posterior aromatización directa de los dihidropirroles correspondientes.<sup>111</sup> En contraste, el enfoque alternativo basado en la cicloadición de iluros de azometino con alquenos activados ha sido menos explorado debido a la difícil

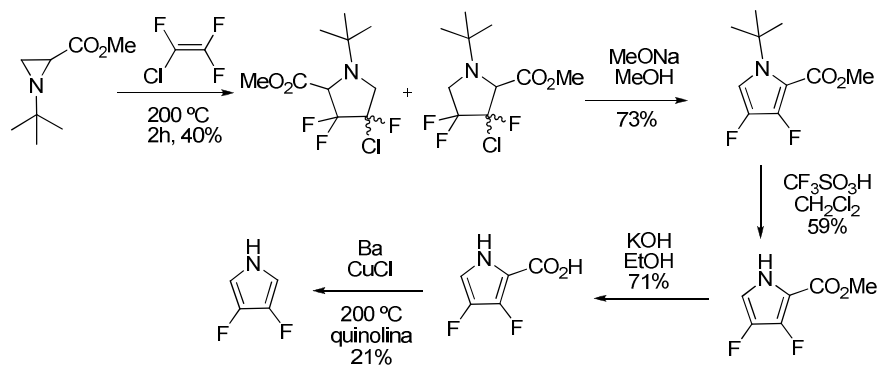
- 
- 106 a) U. Joshi, M. Pipelier, S. Naud, D. Dubreuil, *Current Org. Chem.* **2005**, *9*, 261; b) D. L. Boger, D. R. Soenen, C. W. Boyce, M. P. Hedrick, Q. Jin, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2479; c) N. Martín, P. W. Davies, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2293.
- 107 a) G. Balme, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6396; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6238; b) A. de Meijere, P. von Zezschwitz, S. Braese, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 413; c) B. Gabriele, G. Salerno, A. Fazio, F. B. Campana, *Chem. Commun.* **2002**, 1408; d) D. J. S. Cyr, N. Martin, B. A. Arndtsen, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 449; e) C. V. Galliford, K. A. Scheidt, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1811; f) D. J. S. Cyr, B. A. Arndtsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12366; g) B. Khalili, P. Jajarmi, B. Eftekhari-Sis, M. Hashemi, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2090; h) A. Alizadeh, A. Rezvanian, H. R. Bijanzadeh, *Synthesis* **2008**, *5*, 725; i) H. Anaraki-Ardakani, K. Charkhati, M. Anary-Abbasinejad, *Synlett* **2009**, *7*, 1115; j) E. Merkul, C. Boersch, W. Frank, T. J. J. Muller, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2269; k) S. Maiti, S. Biswas, U. Jana, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1674.
- 108: a) M. G. Banwell, T. E. Goodwin, S. Ng, J. A. Smith, D. J. Wong, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3043. b) J. Z. Deng, D. V. Paone, A. T. Ginnetti, S. R. Stauffer, C. S. Burgey, H. Kurihara, S. D. Dreher, S. A. Weissman, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 345. c) X. Wang, B. S. Lane, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4996; d) B. B. Toure, B. S. Lane, D. Sames, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1979. e) E. M. Beck, N. P. Grimster, R. Hatley, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2528. f) E. M. Beck, R. Hatley, M. J. Gaunt, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3046; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3004. g) B. Liegault, D. Lapointe, L. Caron, A. Vlassova, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1826. h) D. T. Gryko, O. Vakuliuck, D. Gryko, B. Koszarna, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9517.
- 109 A. Mizuno, H. Kusama, N. Iwasawa, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8468; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8318.
- 110 Para revisiones recientes, véase: a) S. Kamijo, C. Kanazawa, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9260; b) N. C. Misra, K. Panda, H. Junjappa, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1246; c) S. Su, J. A. Porco, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7744. d) 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. Arriotua, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4313. e) Y. Kim, J. Kim, S. B. Park, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 17. f) X. Huang, S. Zhu, R. Shena, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3118.
111. I. Coldham, R. Hufton, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2765.



aromatización de las pirrolidinas resultantes.<sup>112</sup> Una solución práctica a esta limitación podría basarse en el uso de alquenos activados sustituidos con buenos grupos salientes, lo que llevaría a la formación de pirrolidinas que podrían transformarse en los correspondientes pirroles mediante eliminación básica de estos grupos. Así, se han descrito algunos ejemplos exitosos de esta aproximación empleando nitroalquenos<sup>113</sup> y haloalquenos<sup>114</sup> activados como dipolarófilos. En el Esquema 2.32 se muestran algunos ejemplos de estas aproximaciones para la síntesis de pirroles.



*J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7083

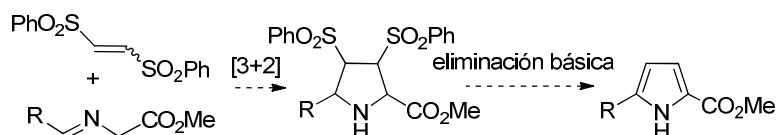


*J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5706

**Esquema 2.32**

112. a) D. W. Knight, A. L. Redfern, J. Gilmore, *Synlett* **1998**, 731; b) D. W. Knight, A. L. Redfern, J. Gilmore, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2874.  
 113. a) I. Bergner, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7083. b) 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. Arriotua, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4313.  
 114. E. K. Woller, V. V. Smirnov, S. G. DiMagno, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5706.

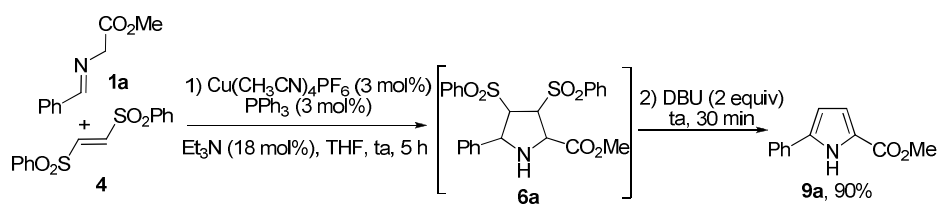
En este contexto, teniendo en cuenta el excelente comportamiento de los bis-sulfoniletlenos en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar con iluros de azometino, nos planteamos aprovechar la facilidad del grupo sulfonilo como grupo saliente para poner a punto un nuevo método para la preparación de pirroles 2,5-disustituídos (Esquema 2.33).



Esquema 2.33

Para comprobar la viabilidad del proceso tomamos como base las condiciones puestas a punto anteriormente para la versión asimétrica (apartado 2.2.2, capítulo 2) pero sustituyendo el ligando quiral Fesulphos **5a** por trifenilfosfina. Así, la reacción entre el *trans*-1,2-bis(fenilsulfonil)etileno (**4**) y el *N*-(benciliden)glicinato de metilo (**1a**), catalizada por  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (3 mol%) y  $\text{PPh}_3$  (3 mol%) en presencia de  $\text{Et}_3\text{N}$  (18 mmol%) como base, dio lugar al correspondiente cicloadducto **6a**. A efectos prácticos no es necesario aislar el cicloadducto **6a**. La simple adición de  $\text{DBU}^{115}$  al medio de reacción promueve la rápida eliminación de ambos grupos sulfonilo dando lugar a la formación del pirrol **9a** con un rendimiento global del 90% (Esquema 2.34).

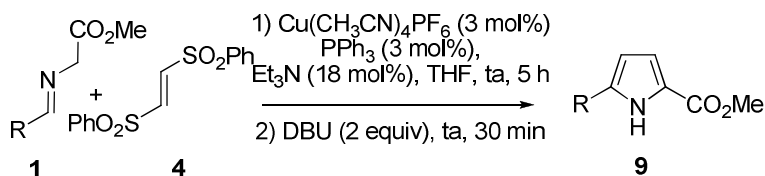
115. El uso de otras bases, como diisopropiletilamina o  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , para la eliminación de los grupos sulfonilo dio lugar al correspondiente pirrol con peores rendimientos.



Esquema 2.34

En este punto pasamos a estudiar el alcance estructural de la reacción respecto a la sustitución en el iluro de azometino. Como se puede observar en la Tabla 2.7, la aplicación de esta estrategia de cicloadición/eliminación básica a diversos iminoésteres aromáticos condujo a la formación de los correspondientes pirroles **9** con buenos rendimientos independientemente de la sustitución arílica (entradas 1-3). Del mismo modo este procedimiento de síntesis de pirroles es igualmente aplicable a iminoésteres olefínicos (entrada 4) y alifáticos (entradas 5 y 6).

Tabla 2.7. Alcance estructural del método: Sustitución en el iluro de azometino



## 110 | Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y bissulfoniletlenos

Entrada	Iminoéster	R	2,5-bipirrol	Rdto (%) <sup>a</sup>
1	<b>1a</b>	Ph	<b>9a</b>	90
2	<b>1b</b>	<i>p</i> -OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>9b</b>	72
3	<b>1c</b>	<i>m</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>9c</b>	93
4	<b>1g</b>	CH=CHPh	<b>9g</b>	88
5	<b>1l</b>	Cy	<b>9l</b>	80
6	<b>1m</b>	<sup>t</sup> Bu	<b>9m</b>	86

<sup>a</sup> Rendimiento del producto tras purificación cromatográfica

### ➤ Síntesis de bipirroles, tripirroles y sistemas relacionados

La preparación de oligopirroles merece una consideración especial, ya que esta unidad estructural se ha aplicado en la síntesis de productos naturales como prodigiosina,<sup>116</sup> marineosina<sup>117</sup> y porfirinas expandidas,<sup>118</sup> así como polímeros pirrólicos y estructuras relacionadas.<sup>119</sup> Sin embargo, al contrario de lo que sucede en el caso de la síntesis de pirroles, para la que se encuentra descrita una amplia variedad de procedimientos, los métodos disponibles en la bibliografía para la síntesis de 2,2'-oligopirroles son bastante limitados. Bipirroles simétricos han sido preparados eficazmente mediante acoplamiento oxidativo,<sup>120</sup> acoplamiento de pirroles

116. A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3706; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3582.

117. L. N. Aldrich, E. S. Dawson, C. W. Lindsley, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1048.

118. J. L. Sessler, A. Seidel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5134.

119. a) S. L. Hung, T. C. Wen, A. Copalan, *Mater. Lett.* **2002**, *55*, 165; b) J. M. Nadeau, T. M. Swager, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7141; c) M. R. Abidian, J. M. Corey, D. R. Kipke, D. C. Martin, *Small*, **2010**, *6*, 421.

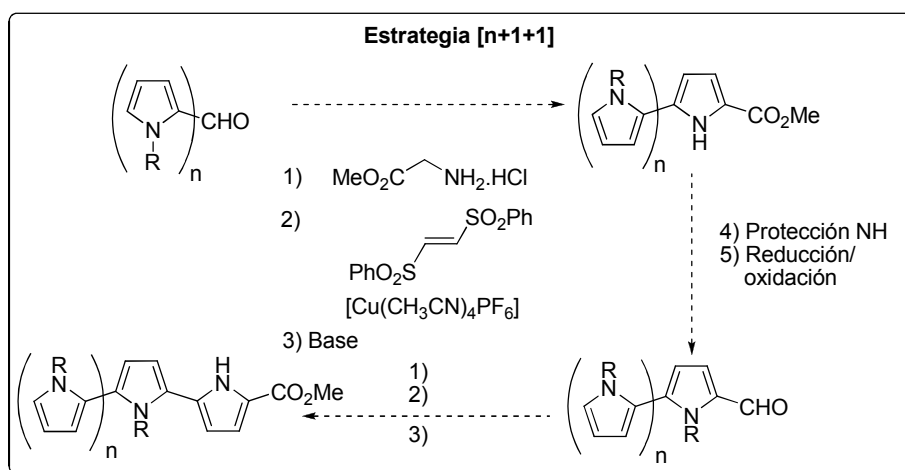
120. a) D. L. Boger, M. Patel, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1405; b) H. Falk, H. Flödl, *Monatsh. Chem.* **1988**, *119*, 247; c) M. Glaser, M. Gruner, H. Viola, *J. Prakt. Chem.* **1994**, *336*, 363; d) H. H. Wasserman, A. K. Petersen, M. Xia, J. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7587; e) K. Oda, M. Sakai, K. Ohno, M. Machida, *Heterocycles* **1999**, *50*, 277; f) A. Merz, S. Anikin, B. Lieser, J. Heinze, H. John, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 449; g) T. Dohi, K. Morimoto, A. Maruyama, Y. Kita, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2007; h) Sánchez-García, D.; Borrell, J. I.; Nonell, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 77.

halogenados<sup>121</sup> y desulfenilación de tienodipirroles.<sup>122</sup> En comparación, los métodos descritos para la síntesis de bipirroles no simétricamente sustituidos son mucho más escasos y se basan fundamentalmente en condensaciones de Vilsmeier,<sup>123</sup> ciclaciones tipo Paal-Knorr,<sup>124</sup> acoplamientos entre pirrolinonas y pirroles<sup>125</sup> y acoplamientos catalizados por metales de transición.<sup>126</sup> En general, estos procedimientos requieren largas secuencias sintéticas y/o presentan limitaciones en cuanto a la diversidad estructural en las posiciones 3 y 4 del anillo.

El procedimiento de síntesis de pirroles mediante cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino con bissulfoniletileno y posterior desulfonilación/aromatización podría aplicarse de manera muy directa a la síntesis de bipirroles usando un pirroliminoéster como precursor del iluro de azometino. De esta manera se obtendría directamente un bipirrol sustituido en la posición  $\alpha'$  con un grupo éster. La conversión de este éster en un grupo formilo permitiría repetir la secuencia de

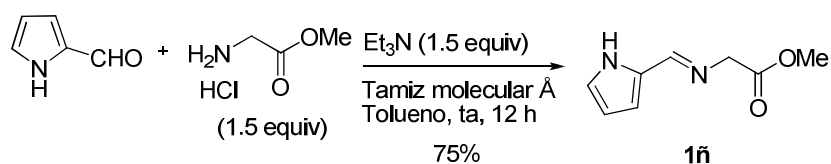
- 
121. J. A. Smith, S. Ng, J. White, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 2477.
  122. O. Arad, J. Morros, X. Batllori, J. Teixido, S. Nonell, J. I. Borrell, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 847.
  123. a) A. Vilsmeier, A. Haak, *Ber.* **1927**, *60*, 119. b) J. Bordner, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3824.
  124. B. A. Merrill, E. J. LeGoff, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2904.
  125. a) D. Brown, D. Griffiths, M. E. Rider, R. C. Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 455; b) R. D'Alessio, A. Rossi, *Synlett* **1996**, 513; c) J. Wu, W. Vetter, G. W. Gribble, J. S. Schneekloth, Jr., D. H. Blank, H. Görls, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1740.
  126. a) J. L. Sessler, M. J. Cyr, V. Lynch, E. McGhee, J. A. Ibers, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2810; b) J. L. Sessler, M. Cyr, A. K. Burrell, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9661; c) H. Ikeda, J. L. Sessler, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2340; d) L. Groenendaal, H. W. I. Peerlings, J. L. J. van Dongen, *Polym. Prepr.* **1994**, *35*, 194; e) J. L. Sessler, M. C. Hoehner, *Synlett* **1994**, *3*, 211; f) L. Groenendaal, H. W. I. Peerlings, J. L. J. van Dongen, E. E. Havinga, J. A. J. M. Vekemans, E. W. Meijer, *Macromolecules* **1995**, *28*, 116; g) R. Guillard, M. A. Aukauloo, C. Tardieux, E. Vogel, *Synthesis* **1995**, 1480; h) S. Nonell, N. Bou, J. I. Borrell, J. Teixido, A. Villanueva, J. Juarranz, M. Cañete, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3405; i) S. Zhang, D. Zhang, L. S. Liebeskind, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2312; j) M. R. Johnson, C. Slebodnick, J. A. Ibers, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **1997**, *1*, 87; k) A. Merz, J. Kronberger, L. Dunsch, A. Neudeck, A. Petr, L. Parkanyi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1442; l) S. V. Shevchuk, J. M. Davis, J. L. Sessler, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2447; m) P. Skowronek, D. A. Lightner, *Monasch. Chem.* **2003**, *134*, 889; n) A. Merz, S. Anikin, B. Lieser, J. Heinze, H. John, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 449.

formación de la imina y cicloadición/aromatización, incrementando la cadena oligopirrólica en otra unidad de pirrol. Esta secuencia iterativa  $[n+1+1]$  de construcción oligopirrólica se muestra en el Esquema 2.35.



Esquema 2.35

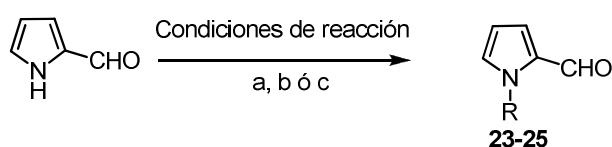
El (*E*)-*N*-[(2-pirrol-2-il)metilenglicinato de metilo (**1ñ**) se preparó fácilmente mediante tratamiento del 2-pirrolcarbaldehído con el clorhidrato de glicinato de metilo, en presencia de trietilamina y tamiz molecular 4Å activado, en tolueno a temperatura ambiente (Esquema 2.36).



Esquema 2.36

Cuando se llevó a cabo la reacción del iminoéster **1ñ** con el *trans*-1,2-bis(fenilsulfonyl)etileno (**4**) utilizando las condiciones previamente optimizadas, se obtuvo una compleja mezcla de reacción. Este inesperado resultado podría estar relacionado con el carácter coordinante del grupo NH del pirrol. Por ello decidimos proteger el nitrógeno pirrólico. Así, la protección del pirrol 2-carbaldehído se efectuó utilizando las condiciones habituales,<sup>127</sup> obteniéndose los correspondientes pirroles protegidos como *tert*-butoxicarbonil, benciloxicarbonil y tosilo (**23-25**) con excelentes rendimientos (97-99%, tabla 2.10).

**Tabla 2.10.** Protección del pirrol-2-carbaldehído



Condiciones de reacción a: (Boc)<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta

Condiciones de reacción b: R-Cl, NaH, THF, ta

Condiciones de reacción c: R-Br, (NBu<sub>4</sub>)Br, NaOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C–ta

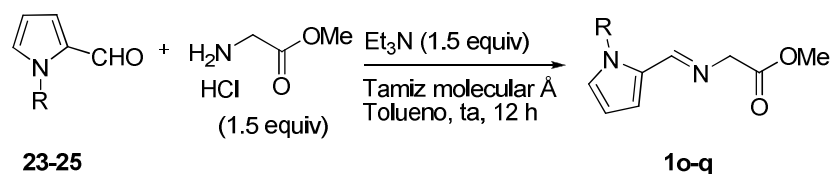
Entrada	R	Condiciones de reacción	Producto	Rdto (%) <sup>a</sup>
1	Boc	a	<b>23</b>	97
2	Bn	c	<b>24</b>	99
3	Ts	b	<b>25</b>	99

<sup>a</sup>Rendimiento tras purificación cromatográfica

127. Revisión bibliográfica sobre métodos de protección de pirroles: B. Jolicoeur, E. E. Chapman, A. Thompson, W. D. Lubell, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11531.

A su vez, los correspondientes  $\alpha$ -iminoésteres **1o-q** se prepararon mediante tratamiento de los aldehídos **23-25** con el clorhidrato del glicinato de metilo, en presencia de trietilamina y tamiz molecular 4Å activado, en tolueno a temperatura ambiente (Tabla 2.11). Dada su relativa inestabilidad estos iminoésteres fueron utilizados en el siguiente paso sin purificación previa.

Tabla 2.11. Síntesis de los  $\alpha$ -iminoésteres **1o-q**

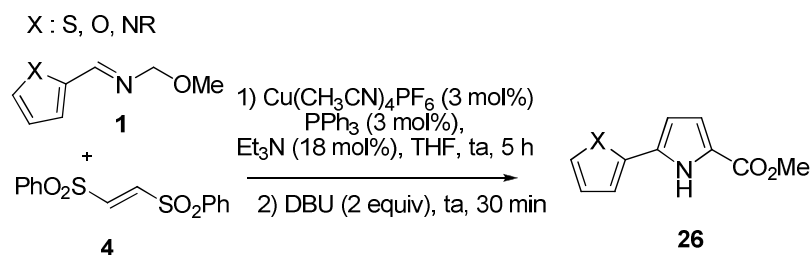


Entrada	R	Producto	Rdto (%) <sup>a</sup>
1	Boc	<b>1o</b>	86
2	Bn	<b>1p</b>	82
3	Ts	<b>1q</b>	75

<sup>a</sup>Rendimiento en producto aislado

Satisfactoriamente, la reacción de los iminoésteres **1o**, **1p** y **1q** con el *trans*-1,2-bis(fenilsulfonil)etileno (**4**) y posterior tratamiento *in situ* con DBU dio lugar a los correspondientes biperroles con buenos rendimientos independientemente de grupo protector utilizado (Tabla 2.10, entradas 1-3). A partir de los iminoésteres **1h** y **1i** derivados de furano y tiofeno se prepararon igualmente los bisheterociclos **26h** y **26i** con excelentes rendimientos (entradas 4 y 5).

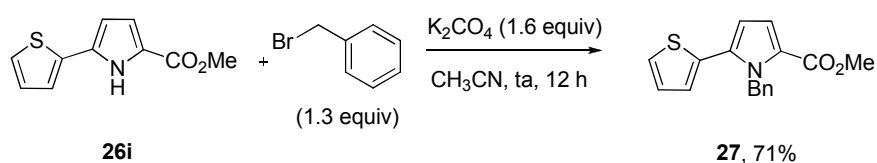


**Tabla 2.10.** Cicloadición 1,3-dipolar de los  $\alpha$ -iminoésteres **1h-q**

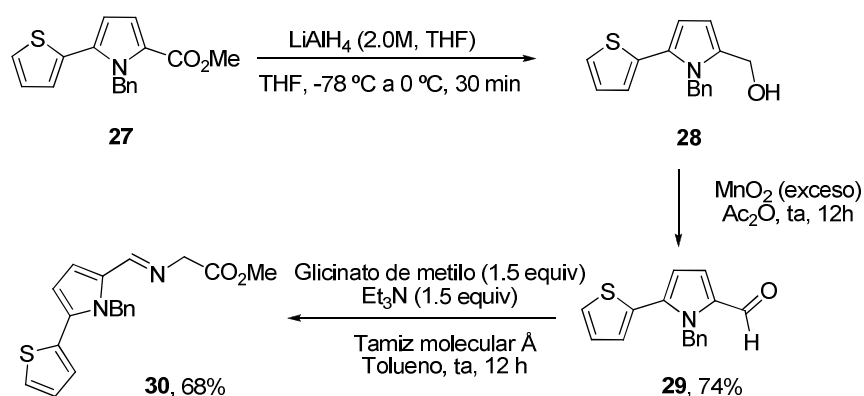
Entrada	X	iminoester	Producto	Rdto (%) <sup>a</sup>
1	NBoc	<b>1o</b>	<b>26o</b>	67
2	NBn	<b>1p</b>	<b>26p</b>	78
3	NTs	<b>1q</b>	<b>26q</b>	61
4	O	<b>1h</b>	<b>26h</b>	72
5	S	<b>1i</b>	<b>26i</b>	97

<sup>a</sup> Rendimiento tras purificación cromatográfica

A partir de estos bisheterociclos, para la construcción de un nuevo anillo de pirrol mediante repetición de la secuencia cicloadición/aromatización sería necesario en primer lugar la protección del nitrógeno pirrólico. La bencilación del bisheterociclo **26i** con bromuro de bencilo utilizando  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como base, en acetonitrilo a temperatura ambiente, condujo al derivado bencilado **27** con un rendimiento del 71% (Esquema 2.37).

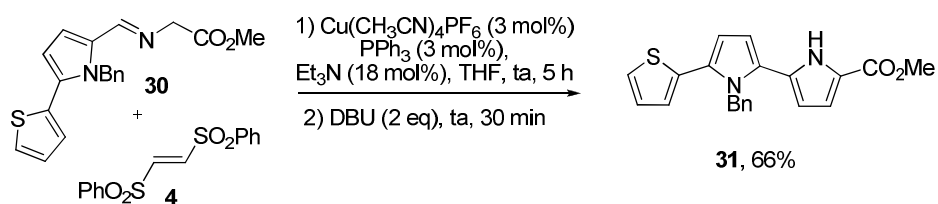
**Esquema 2.37**

A continuación abordamos la reducción del grupo éster a aldehído. En primer lugar se intentó la transformación directa. Sin embargo, la utilización de las condiciones habituales (DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dio lugar a mezclas complejas de reacción. Por lo tanto decidimos aplicar la secuencia de reducción a alcohol, seguida de oxidación a aldehído. La reducción con LiAlH<sub>4</sub> (THF, 0 °C) condujo al alcohol esperado **28** de manera cuantitativa. Sin purificación previa, este alcohol se trató con MnO<sub>2</sub> (acetona, temperatura ambiente) dando lugar al aldehído **29** con un rendimiento global del 74%. El aldehído **29** se condensó con el glicinato de metilo en las condiciones de reacción previamente optimizadas (Et<sub>3</sub>N, tamiz molecular 4Å, tolueno, ta), conduciendo al α-iminoéster **30** con un rendimiento del 68% (Esquema 2.38).



Esquema 2.38

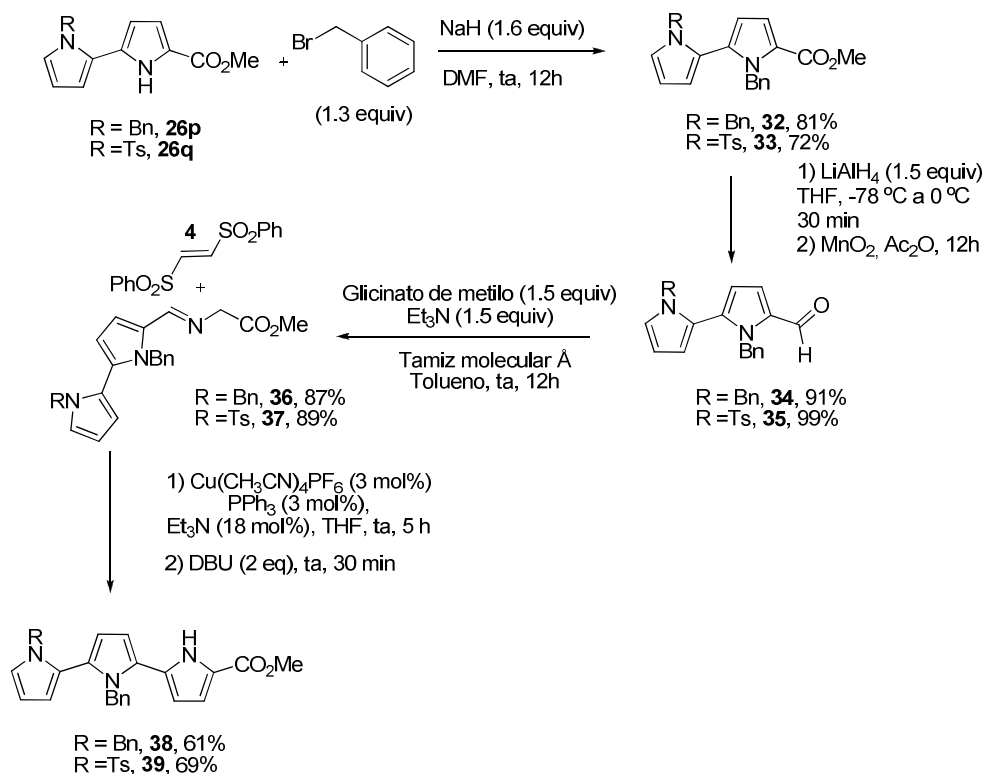
Finalmente, la reacción de cicloadición 1,3-dipolar con el *trans*-1,2-bis(fenilsulfonil)etileno **4** y posterior aromatización con DBU proporcionó el triheterociclo **31** con un rendimiento del 66% tras purificación cromatográfica (Esquema 2.39).



Esquema 2.39

Por último, esta misma estrategia iterativa de construcción oligopirrólica se aplicó a la síntesis de los tripirroles **38** y **39** a partir de los bispirroles **26p** y **26q** (Esquema 2.40). La bencilación de **26p** y **26q** proporcionó los bispirroles bencilados **32** y **33** (81% y 72% respectivamente), que mediante reducción/oxidación ( $\text{LiAlH}_4/\text{MnO}_2$ ) se convirtieron en los aldehídos **34** y **35** (91% y 99%, respectivamente). La aplicación de la secuencia estándar de formación del  $\alpha$ -iminoéster, cicloadición y aromatización condujo, tras purificación cromatográfica, a los tripirroles **38** y **39** con rendimientos del 61% y 69%, respectivamente (Esquema 2.40). Es interesante destacar que mediante este procedimiento se pueden sintetizar oligopirroles con distinta sustitución en el nitrógeno pirrólico (por ejemplo **39**), lo que puede ser de gran utilidad para su aplicación en ciencias de materiales.

**118 | Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y bissulfoniletlenos**

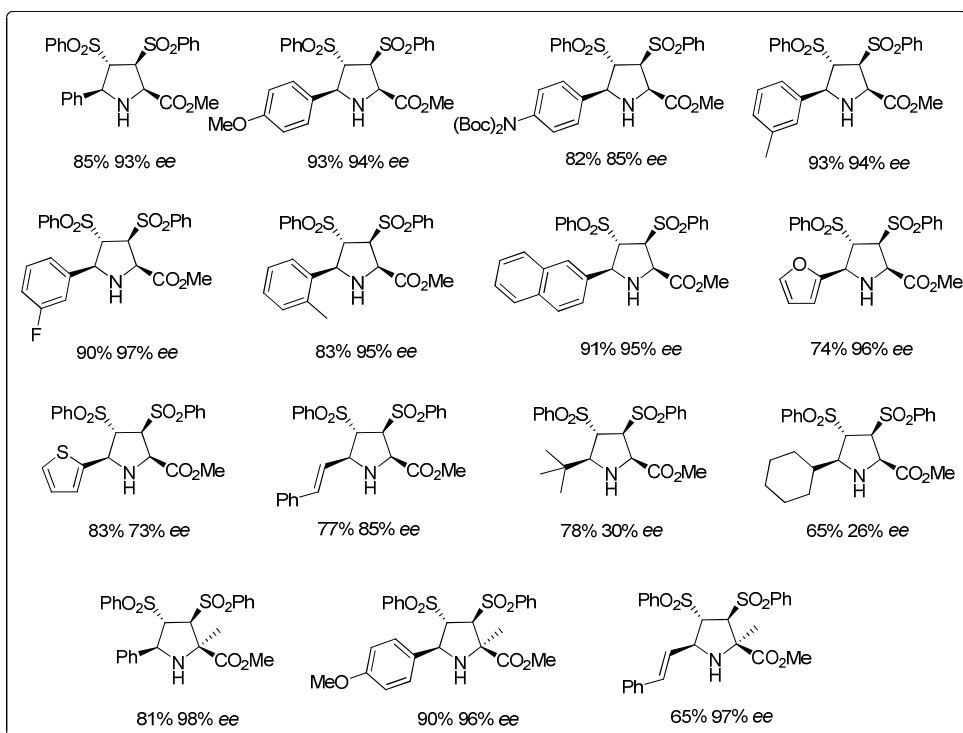
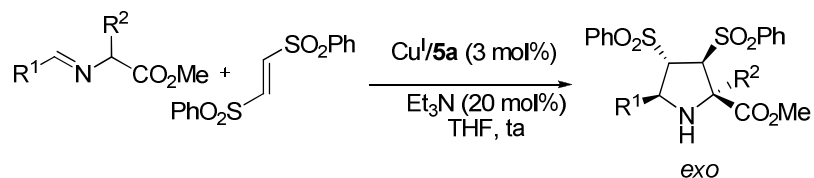


**Esquema 2.40**

**2.5. CONCLUSIONES**

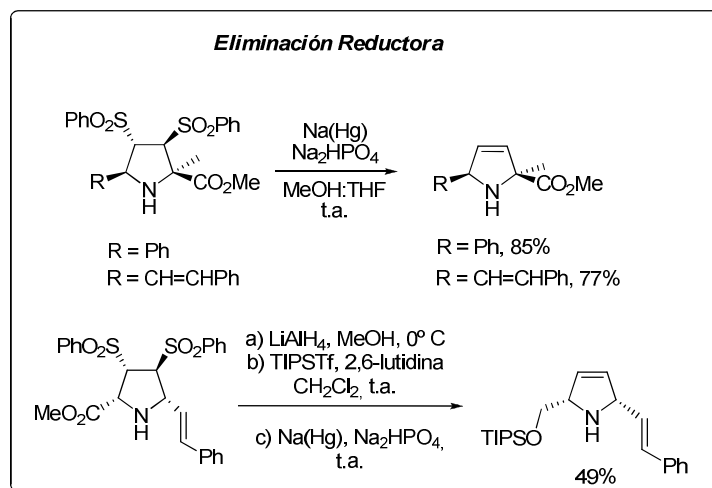
- Se ha desarrollado el primer método catalítico asimétrico de cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino y *trans*-1,2-bis(fenilsulfonil)etileno. La combinación del ligando Fesulphos **5a** y  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  constituye un excelente sistema catalítico para esta cicloadición. Utilizando 3 mol% de este catalizador la reacción 1,3-dipolar presenta gran generalidad con respecto a la sustitución en el

iluro de azometino, obteniéndose en todos los casos las correspondientes pirrolidinas con buen rendimiento (65-93%), completa *exo*-selectividad y generalmente elevado exceso enantiomérico (hasta 99% ee) (Esquema 2.41)



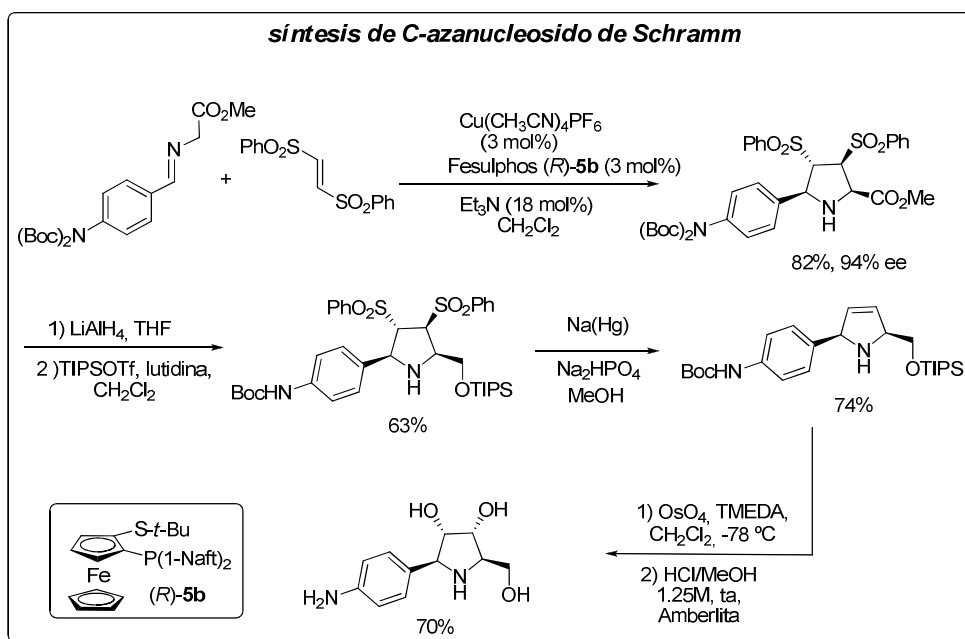
Esquema 2.41

- 2) Tras eliminación reductora de los grupos sulfonilo por tratamiento con amalgama de sodio, las 3,4-bis-sulfonilpirrolidinas obtenidas se **transformaron** en las **correspondientes 3-pirrolinas**, demostrando así que el *trans*-1,2-bis(fenilsulfonil)etileno **4** se pueden utilizar como equivalente sintético del acetileno. (Esquema 2.42)



Esquema 2.42

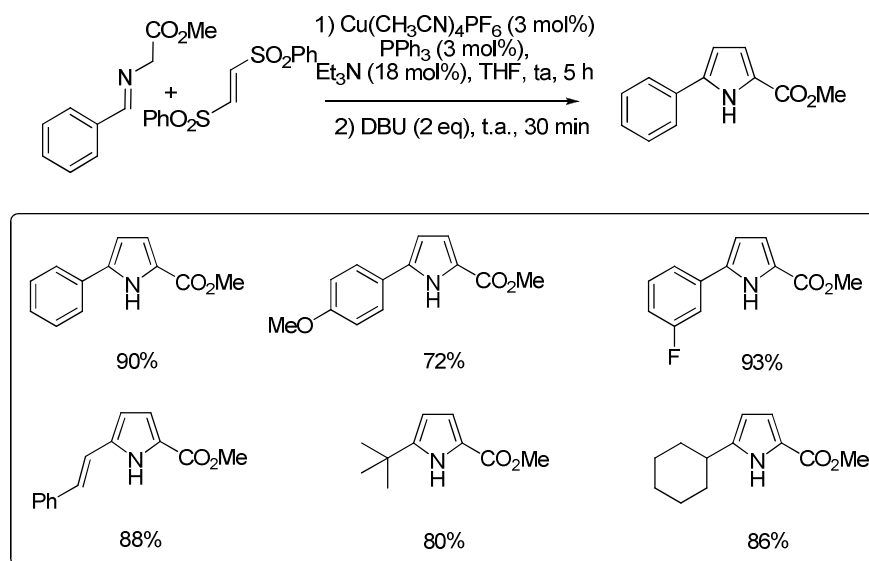
Esta metodología se ha aplicado a la **síntesis del C-azanucleosido de Schramm**, producto de gran interés biológico debido a su actividad como inhibidor de la hidrolasa tripanosómica (Esquema 2.43).



Esquema 2.43

- 3) Se ha desarrollado un **nuevo método para la síntesis de pirroles 2,5-disustituídos** mediante reacción de cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino y bis-sulfoniletenos y posterior eliminación básica de los grupos sulfonilo en las pirrolidinas obtenidas. Este método resultó ser bastante general en lo que respecta a la sustitución en el iluro de azometino, permitiendo la introducción de diferentes grupos aromáticos, olefínicos y alifáticos en la posición 5 del anillo de pirrol (Esquema 2.44).

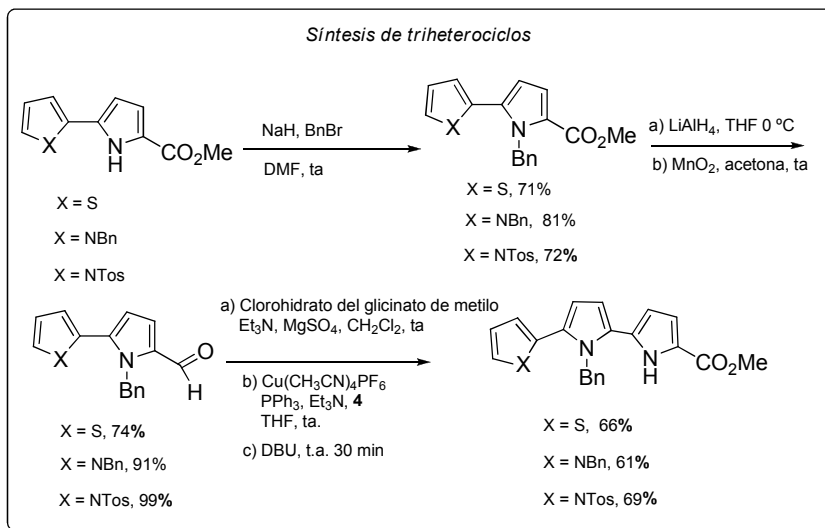
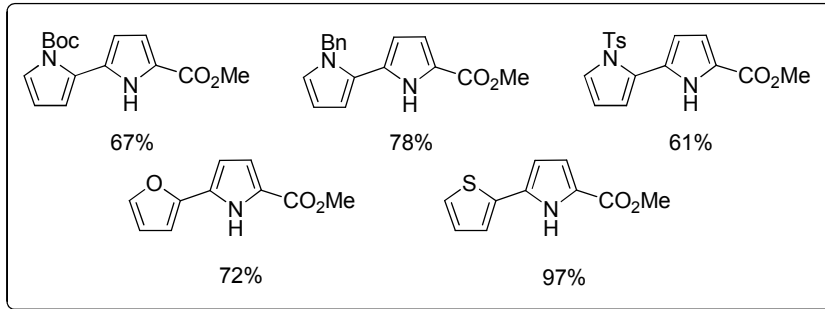
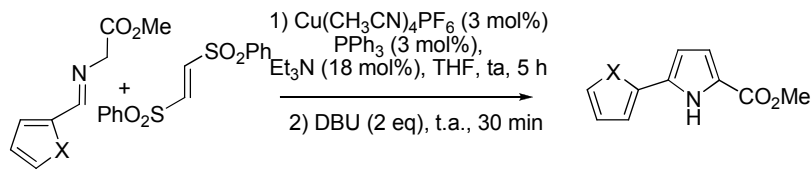
122 | Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y bissulfoniletlenos



Esquema 2.44

- 4) La utilización de iluros de azometino derivados de aldehídos heteroaromáticos **permite un fácil acceso a la preparación de  $\alpha,\alpha'$ -bisheterociclos**. La presencia de un grupo éster en la posición 2 de estos bisheterociclos facilita la aplicación iterativa de este protocolo de cicloadición/aromatización. Así se han desarrollado **secuencias de construcción [1+1] y [1+1+1] para la síntesis de bis y triheterociclos** (Esquema 2.45).





Esquema 2.45



## **CAPÍTULO 3**

### **Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y sulfonilacrilatos**

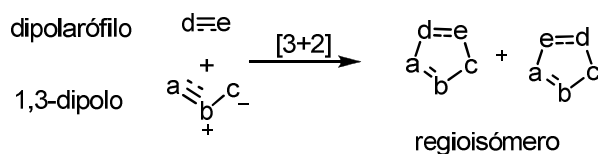


### 3.1. REGIOSELECTIVIDAD EN LA REACCIÓN DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR

Como se ha comentado en el Capítulo 1, la cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino y alquenos activados es uno de los métodos más eficaces para la preparación de pirrolidinas con elevado grado de funcionalización y control estereoquímico.

La comprensión completa del mecanismo que siguen las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar sigue siendo un reto.<sup>128</sup> Desde su inicio, Huisgen<sup>15</sup> propuso un mecanismo concertado en el que se forman dos nuevos enlaces, aunque generalmente no de forma sincronizada. Sin embargo, en algunos casos se ha considerado la posibilidad de un mecanismo por pasos.<sup>129</sup>

En los casos en que el dipolarófilo no se encuentre sustituido simétricamente, se puede formar mezclas de regioisómeros (Esquema 3.1).



**Esquema 3.1**

Según estableció Fukui en 1966,<sup>130</sup> el estado de transición más favorable es aquél que permite el máximo solapamiento de los orbitales HOMO-LUMO de las especies implicadas. En las cicloadiciones concertadas la orientación favorecida es aquella en la que interaccionan los átomos con orbitales atómicos con coeficientes más grandes, siendo el tamaño de dichos coeficientes muy dependiente de la

128. D. H. Ess, G. O. Jones, K. N. Houk, *Advanced Synthesis and Catalysis* **2006**, 348, 2337.

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

129. a) R. A. Firestone, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2285. b) R. A. Firestone, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2181.

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

naturaleza electrónica de los sustituyentes tanto en el dipolo como en el dipolarófilo.

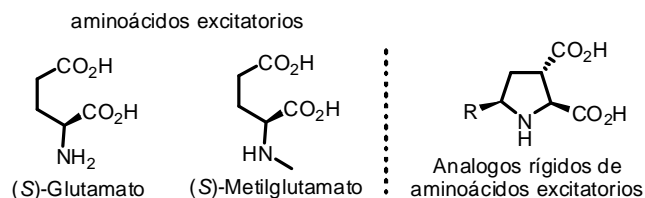
La regioselectividad de la cicloadición de iluros de azometino estabilizados N-metalados (por lo general derivados de  $\alpha$ -iminoésteres de glicina) con olefinas deficientes de electrones asimétricamente sustituidas está controlada por efectos electrónicos, obteniéndose las pirrolidinas con los grupos electrón-atractores en las posiciones 2,4 como únicos regioisómeros (pirrolidinas 2,4-EWG, Esquema 3.2).<sup>131</sup>



**Esquema 3.2**

Sin embargo, este excelente regiocontrol dificulta la preparación de pirrolidinas regioisómeras con patrón de sustitución 2,3-EWG. Este tipo de unidad estructural se encuentra con frecuencia en compuestos biológicamente activos. Por ejemplo, los compuestos con estructura de pirrolidina-2,3-dicarboxílicos son inhibidores potentes y selectivos de los receptores de glutamato (Figura 3.1). El glutamato es el neurotransmisor excitatorio más importante del sistema nervioso central. Enfermedades como el Alzheimer, la demencia y la epilepsia están relacionadas con desordenes de neurotransmisión originados por disfunciones de los receptores del glutamato.<sup>132</sup>

131. K. V. Gothelf, In *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; S. Kobayashi, K. A. Jorgensen, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim (Germany), **2002**, Cap. 5. Para referencias sobre cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y acrilatos, véase Capítulo 1.
132. a) K. Shimamoto, Y. Shigeri, *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry* **2006**, *6*, 59. b) H. Bräuner-Osborne, L. Bunch, N. Chopin, F. Couty, G. Evano, A. A. Jensen, M. Kusk, B. Nielsen, N. Rabaso, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3926. c) C. L. Willis, D. L. Dauenhauer, J. M.



**Figura 3.1**

Análogamente, este tipo de estructuras se han utilizado en el diseño de nuevos péptidos y peptidomiméticos.<sup>133</sup> Los péptidos son compuestos de gran interés, ya que desempeñan un amplio abanico de funciones en el organismo. Es conocido que pueden actuar como hormonas, neurotransmisores o neuromoduladores, tanto en el sistema respiratorio o reproductor como en el sistema inmunológico. No obstante, su uso como fármacos ha sido limitado debido a la baja estabilidad metabólica y la pobre absorción en el organismo. Una de las estrategias más utilizadas para mejorar la estabilidad frente a la biodegradación es la modificación de las proteínas naturales mediante la introducción de una unidad no peptídica. Los denominados peptidomiméticos son moléculas que mimetizan la conformación y la funcionalidad de los péptidos naturales con la ventaja adicional de una mayor estabilidad metabólica. En la Figura 3.2 se muestran dos ejemplos de peptidomiméticos basados en estructura pirrolidínica 2,3-dicarboxílica, utilizados como inhibidores del virus de la hepatitis C y como antagonista de la colecistoquinina (CCK).

Humphrey, A. R. Chamberlin, A. L. Buller, D. T. Monaghan, R. J. Bridges, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1997**, *144*, 44.

133. a) J. M. Ndungu, J. P. Cain, P. Davis, S.-W. Ma, T. W. Vanderah, J. Lai, F. Porreca, V. J. Hruby, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2233. b) R. B. Perni, L. J. Farmer, K. M. Cottrell, J. J. Court, L. F. Courtney, D. D. Deininger, C. A. Gates, S. L. Harbeson, J. L. Kim, C. Lin, Y.-P. Luong, J. P. Maxwell, M. A. Murcko, J. Pitlik, B. G. Rao, W. C. Schairer, R. D. Tung, J. H. Van Drie, K. Wilson, J. A. Thomson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1939. c) D. Damour, F. Herman, R. Labaudinière, G. Pantel, M. Vuihorge, S. Mignani, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 10135.

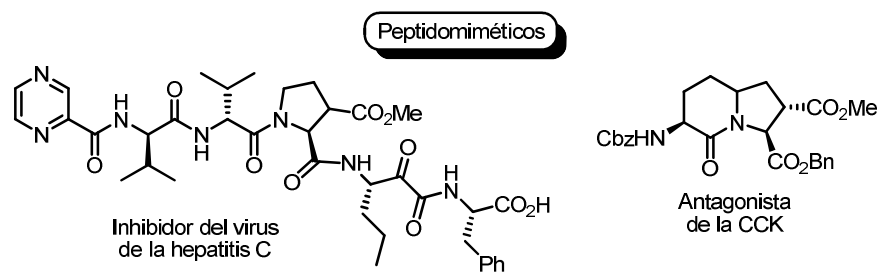
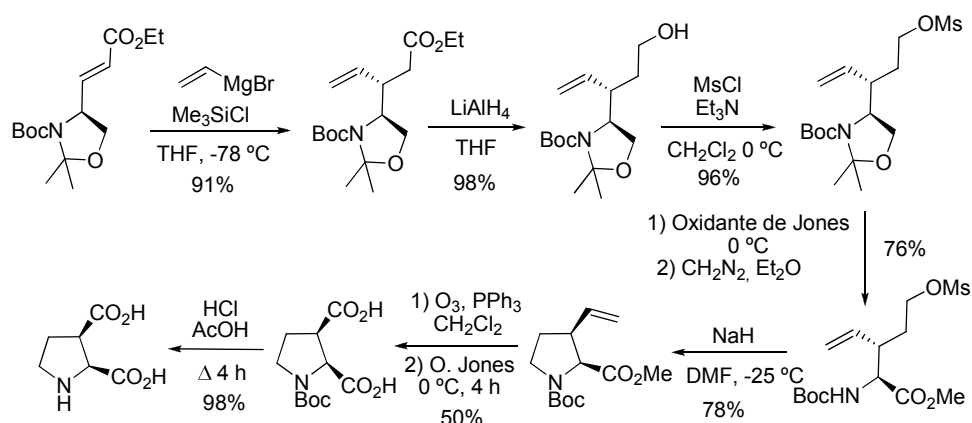


Figura 3.2

Actualmente, la mayoría de los métodos utilizados para la preparación de pirrolidinas 2,3-dicarboxílicas se basan en enfoques que requieren múltiples etapas utilizando generalmente  $\alpha$ -aminoácidos como precursores.<sup>134</sup> En el Esquema 3.3 se muestra un ejemplo concreto de este tipo de aproximaciones.

134. Ver por ejemplo: a) C. Flamant-Robin, Q. Wang, A. Chiaroni, A. N. Sasaki, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10475. b) N. A. Sasaki, M. Dockner, A. Chiaroni, C. Riche, P. Potier, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 765. c) I. B. Parr, S. K. Boehlein, A. B. Dribben, S. M. Shuster, N. G. Richards, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2367. d) R. Pauly, C. Fontain, A. Chiaroni, C. Riche, P. Potier, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 241. e) M. W. Hollanday, W. L. Lin, C. S. May, D. S. Garvey, D. G. Witte, T. R. Miller, C. A. W. Wolfram, A. M. Nadzam, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 457.

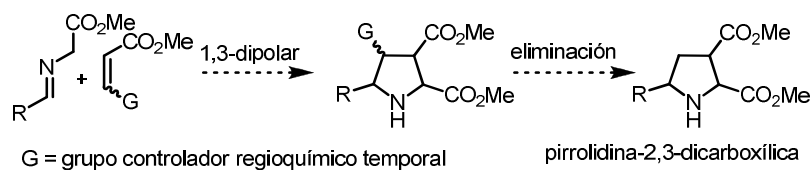




*Tetrahedron*, **2002**, *58*, 10475

**Esquema 3.3**

Dado el gran interés de este tipo de unidad estructural, el desarrollo de nuevas estrategias sintéticas eficaces es altamente deseable. Una aproximación extremadamente convergente para la síntesis de piperidinas 2,3-dicarboxílicas vía cicloadición 1,3-dipolar sería la utilización de un grupo controlador de la regioquímica que una vez cumplida su función pudiera ser eliminado con facilidad (Esquema 3.4).



**Esquema 3.4**

En este contexto, teniendo en cuenta las excelentes propiedades del grupo sulfonilo como grupo atractor de electrones, así como la amplia variedad de metodologías existentes para su posterior eliminación, los sulfonil acrilatos serían “a priori” excelentes candidatos para llevar a cabo este tipo de aproximación sintética.

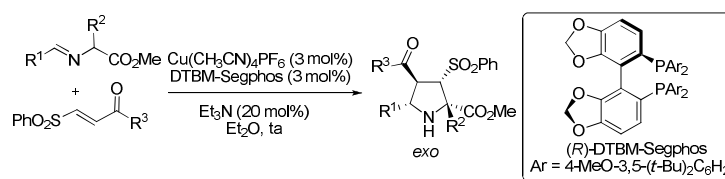
Sin embargo, este planteamiento también presenta ciertos problemas potenciales. Por ejemplo, hasta donde nosotros conocemos, no se han estudiados dipolarófilos diactivados no simétricos en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica con iluros de azometino. Esta ausencia de versiones enantioselectivas puede ser debida, al menos en parte, a la dificultad añadida que supone el hecho de que los dipolarófilos diactivados no simétricos pueden dar lugar a mezclas de regioisómeros.

Como se ha dicho anteriormente, la capacidad regiodirectora de un grupo funcional está estrechamente relacionada con el carácter electroattractor de dicho grupo. Si nos fijamos en el  $pK_a^{135}$  del protón en la posición  $\alpha$  a los grupos funcionales éster, sulfona y cetona, se podría esperar que la capacidad regiodirectora variara en el sentido  $CO_2Me > SO_2Ph \geq CO_2Me$ .

Teniendo en cuenta que los  $pK_a$  de los protones en posición  $\alpha$  de los grupos éster y sulfona son similares, la utilización de sulfonilacrilatos como dipolarófilos

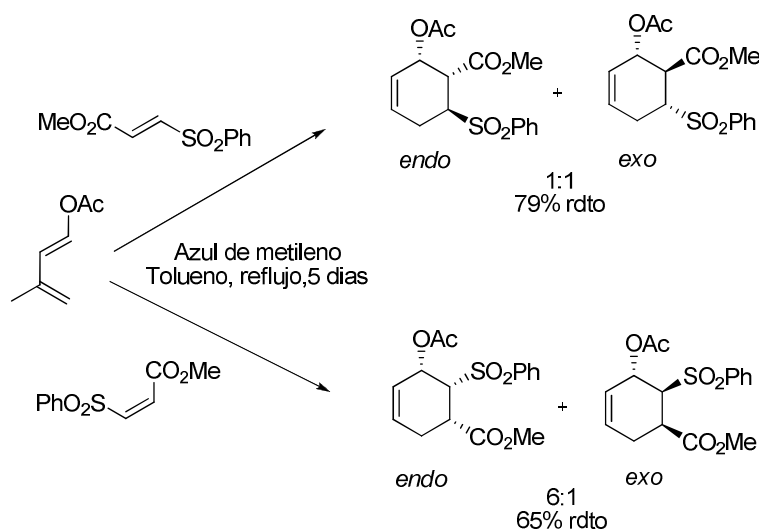
135. -  $pK_a$  ( $CHCO_2Me$ )  $\approx$  29.5 (*J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3060)  
 -  $pK_a$  ( $CHSO_2Ph$ )  $\approx$  29.0 (*J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 7006)  
 -  $pK_a$  ( $CHCOMe$ )  $\approx$  26.5 (*Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 456)  
 (Datos obtenidos de Tabla de  $pK_a$  de Bordwell:  
<http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/>)

Posteriormente a los trabajos descritos en la presente Tesis Doctoral nuestro grupo investigador estudió la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino y  $\beta$ -sulfonilfenonas. La reacción catalizada por  $Cu^I/DTBM$ -Segphos proporciona como aductos mayoritarios los del control regioquímico por parte del grupo carbonilo: R.Robles-Machín, M. González Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 233.



en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar podría dar lugar a mezclas de regioisómeros, pudiendo controlar la regioquímica de la reacción tanto el grupo éster como el grupo sulfonilo.

La utilización de sulfonilacrilatos como dienófilos en la reacción de Diels-Alder se había descrito en 1987 por el grupo del profesor Parsons.<sup>136</sup> Es interesante destacar que la reacción de *trans* y *cis* sulfonilacrilatos con el 1-acetoxi-3-metilbutadieno da lugar a diferentes regioisómeros dependiendo de la configuración del dienófilo utilizado. Así, al utilizar el *trans*-sulfonilacrilato se obtiene el regioisómero controlado por el grupo éster, mientras que al utilizar el isómero *cis* se obtiene el regioisómero contrario, controlado por el grupo sulfonilo (Esquema 3.5).



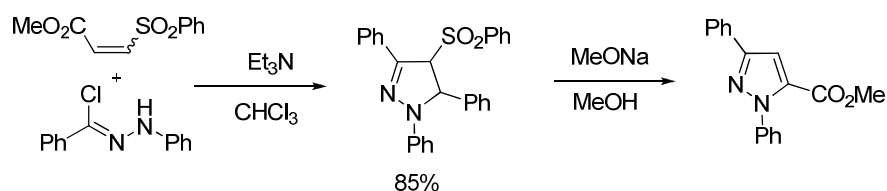
**Esquema 3.5**

Los autores proponen que la regioselectividad de la reacción es muy dependiente de las interacciones estéricas. Así, al utilizar el isómero *cis*, donde existe una importante interacción estérica, entre el grupo éster y el grupo sulfonilo,

136. A. D. Buss, G. C. Hirst, P. J. Parsons, *J. Chem. Soc.* **1987**, 1836.

el grupo éster podría colocarse fuera del plano del enlace doble C=C y por lo tanto su interacción en el orbital LUMO sería menor, lo que se traduce en un control regioquímico ejercido mayoritariamente por el grupo sulfonilo. Sin embargo, al utilizar el isómero *trans*, donde no existe interacción estérica entre los grupos éster y sulfonilo, el grupo carbonilo recupera su conjugación con el enlace C=C y en consecuencia favorece la formación del regioisómero contrario.

Sólo hemos encontrado un ejemplo descrito en la bibliografía de utilización de sulfonilacrilatos como dipolarófilos en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar. El grupo de Croce describió en 1978 la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre nitril iminas y sulfonilacrilatos.<sup>137</sup> En este caso la regioselectividad de la reacción está controlada por el grupo éster, obteniéndose la 3-sulfonilpirazolina como único regioisómero (Esquema 3.6).



Esquema 3.6

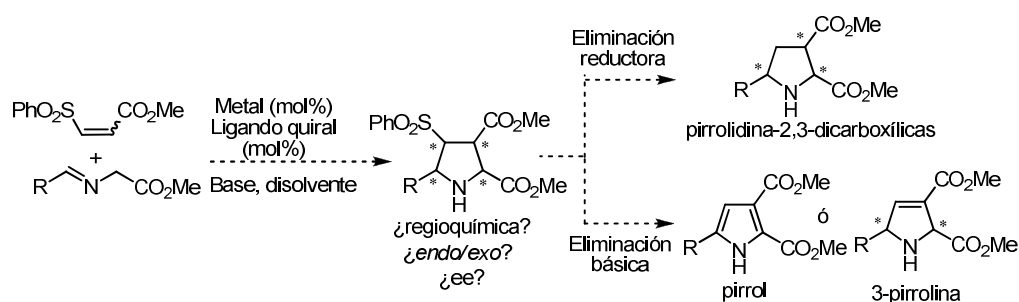
### 3.2. OBJETIVOS

Según acaba de presentarse, la utilización de dipolarófilos 1,2-diactivados no simétricos en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino no había sido estudiada hasta el momento. Los excelentes resultados obtenidos previamente (Capítulo 2) en la reacción entre iluros de azometino y bis-sulfoniletlenos nos animaron a ampliar este estudio a otros dipolarófilos sulfonilados, concretamente, nos planteamos la utilización de sulfonilacrilatos. Si la

137. M. Chieriato, P. D. Croce, G. Carganico, S. Maiorana, *J. Heterocyclic Chem.* **1978**, *16*, 383.

cicloaddición estuviera controlada por el grupo sulfonilo, esta aproximación daría lugar, una vez eliminado el grupo sulfonilo, a un método muy convergente para la preparación de pirrolidinas con un patrón de sustitución 2,3-dicarboxílico.

Como punto de partida se emplearían las condiciones de reacción puestas a punto anteriormente (sistema catalítico  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -Fesulphos), pero sin descartar el uso de otros metales y ligandos que puedan mejorar la regioselectividad, la diastereoselectividad y la enantioselectividad del proceso. Se prestará especial atención a la regioquímica, llevando a cabo un estudio exhaustivo de las condiciones de reacción con el fin de obtener el máximo regiocontrol posible. Una vez optimizadas las condiciones se estudiaría la generalidad estructural del proceso en relación con la sustitución en el iluro de azometino y se abordaría la eliminación del grupo sulfonilo (Esquema 3.7).



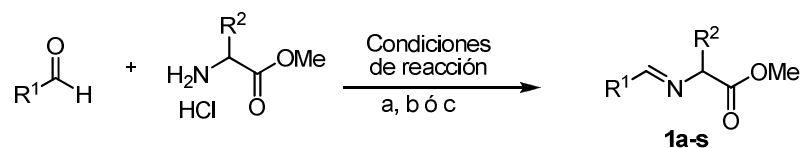
Esquema 3.7

### 3.3. CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE SULFONILACRILATOS

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

La preparación de los  $\alpha$ -iminoésteres de partida se abordó utilizando las condiciones detalladas en el capítulo anterior.<sup>138</sup> En la Tabla 3.1, se muestran los  $\alpha$ -iminoésteres utilizados en este estudio.

**Tabla 3.1.** Síntesis de los  $\alpha$ -iminoésteres de partida



Condiciones de reacción a: Et<sub>3</sub>N (1 equiv), MgSO<sub>4</sub> (2 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta  
Condiciones de reacción b: NH<sub>4</sub>OH (1.2 equiv), MgSO<sub>4</sub> (2 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta  
Condiciones de reacción c: Et<sub>3</sub>N (1 equiv), tamiz molecular, tolueno, ta

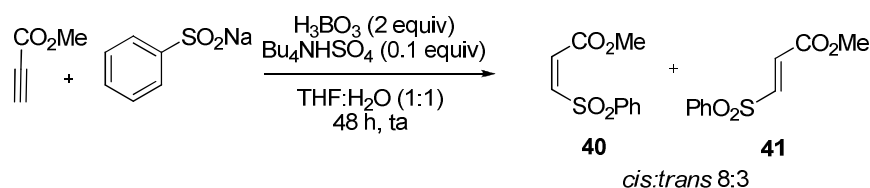
Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Condiciones	Imina	Rdto (%) <sup>a</sup>
1	Ph	H	a	<b>1a</b>	81
2	<i>p</i> -OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	a	<b>1b</b>	72
3	<i>p</i> -N(Boc) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	a	<b>1n</b>	95
4	<i>p</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	a	<b>1r</b>	76
5	<i>p</i> -COMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	a	<b>1s</b>	85
6	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	a	<b>1t</b>	85
7	<i>m</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	a	<b>1d</b>	64
8	<i>o</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	a	<b>1e</b>	80
9	<i>o</i> -OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	a	<b>1v</b>	83
10	2-Naftilo	H	a	<b>1f</b>	84
11	CH=CHPh	H	a	<b>1g</b>	98
12	2-Tienilo	H	a	<b>1i</b>	92
13	Cy	H	b	<b>1l</b>	37
14	<sup>t</sup> Bu	H	b	<b>1m</b>	23
15	2-Bnpirrol	H	c	<b>1p</b>	82
16	Ph	Me	a	<b>2a</b>	87

<sup>a</sup> Rendimiento en producto aislado

### 3.3.2. Síntesis del sulfonilacrilato de partida

La síntesis del *cis*-3-fenilsulfonilpropenoato (**40**) se llevó a cabo fácilmente en una única etapa sintética por adición del fenilsulfinato sódico al propiolato de metilo en presencia de ácido bórico y Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub>.<sup>139</sup> De esta manera se obtuvieron los sulfonilacrilatos diastereómeros **40** y **41** (mezcla de isómeros *cis:trans* en proporción 8:3) que se pudieron separar fácilmente mediante cromatografía en columna (Esquema 3.8).

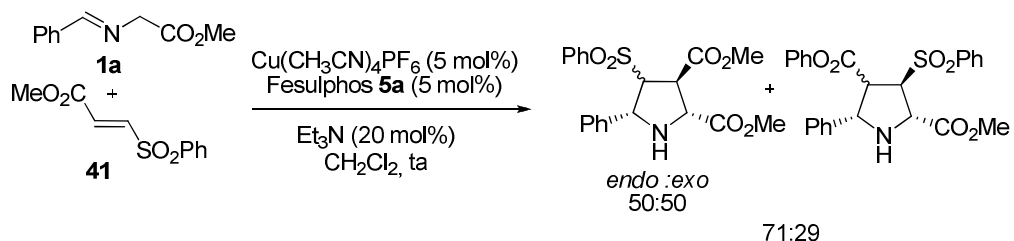
139. G.C. Hirst, P. J. Parsons, *Organic. Synthesis Coll. Vol. 8*, p. 458; *Coll. Vol. 9*, p. 169.



**Esquema 3.8**

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

Como reacción modelo se escogió la cicloadición del *N*-bencilidenglicinato de metilo (**1a**) con el *trans*-3-fenilsulfonilpropenoato (**41**). En primer lugar se ensayaron las condiciones de reacción que habían ofrecido mejores resultados cuando se utilizó el *trans*-bis(fenilsulfonil)etileno (**4**) como dipolarófilo: Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (10 mol%) como fuente metálica, Fesulphos **5a** como ligando, Et<sub>3</sub>N (20 mol%) como base y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente (Esquema 3.9). En estas condiciones se observó una mezcla de los dos posibles regioisómeros en proporción 71:29. El regioisómero mayoritario, controlado por el grupo sulfonilo, se obtuvo con una nula diastereoselectividad *endo:exo* (50:50) mientras que el regioisómero minoritario se obtuvo como un único diastereoisómero.

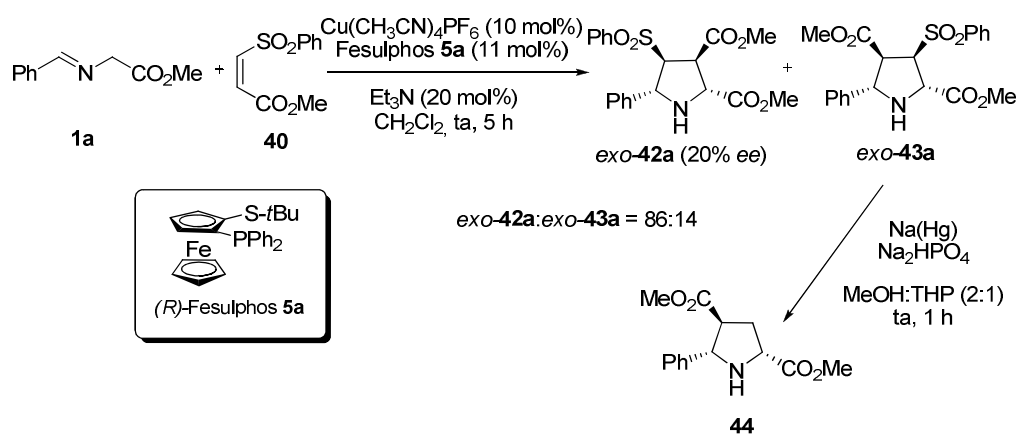


**Esquema 3.9**

Dada la pobre regio y diastereoselectividad de la cicloadición con el *trans*-3-fenilsulfonilpropenoato (**41**), decidimos estudiar el comportamiento del isómero *cis* **40**. En las mismas condiciones de reacción se observó una rápida evolución, aislándose una mezcla de regioisómeros en proporción 84:16 tras 5 h de reacción



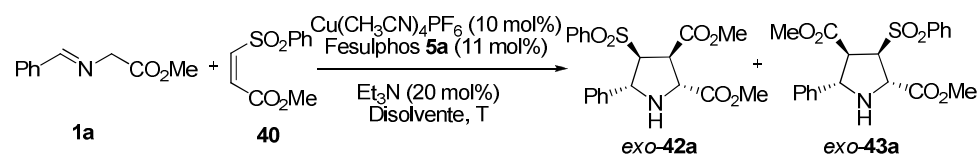
(Esquema 3.10). Cabe destacar que tanto el regioisómero mayoritario **42a** (controlado por el grupo sulfonilo) como el minoritario (el de control del grupo éster), se obtuvieron con completa selectividad *exo* (la asignación estereoquímica del diastereoisómero **42a** se estableció por difracción de rayos X, como se detalla en el apartado 3.4). La asignación configuracional del aducto minoritario se estableció por correlación química con una pirrolidina conocida tras la reacción de desulfonilación (Esquema 3.10). La enantioselectividad encontrada para el aducto mayoritario **42a** fue muy pobre (20% *ee*), según pudo establecerse por HPLC (columna chiralpak IA).



Esquema 3.10

Tomando como punto de partida estos resultados comenzamos a explorar diversas variables de reacción (Tabla 3.2). La disminución de la temperatura apenas se tradujo en un ligero incremento de la enantioselectividad (entradas 2 y 3, 25% *ee*), aunque sí aumentaron sensiblemente los tiempos de reacción. El disolvente tampoco resultó tener una influencia importante, obteniéndose bajos excesos enantioméricos (entradas 4 y 5).

**Tabla 3.2.** Efecto de la temperatura y del disolvente



Entrada	Disolvente	T <sup>a</sup> (°C)	t (h)	<i>exo-42a</i> : <i>exo-43a</i> <sup>a</sup>	Rdto <sup>b</sup> ( <i>exo-42a</i> )	ee (%) <sup>c</sup> ( <i>exo-42a</i> )
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	ta	5	86:14	55	20
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C	12	86:14	54	25
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20 °C	12	84:16	60	25
4	Tolueno	ta	5	80:20	44	0
5	THF	ta	5	86:14	65	15

<sup>a</sup> Proporción determinada por <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción.

<sup>b</sup> Rendimiento global tras purificación cromatográfica.

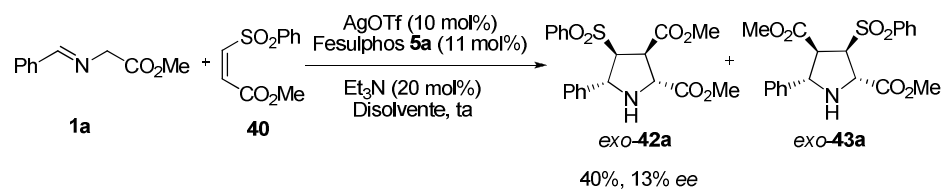
<sup>c</sup> Determinado por HPLC.

Como se ha comentado en la introducción (Capítulo 1) los catalizadores de plata han sido los más utilizados en cicloadiciones 1,3-dipolares con iluros de azometino.<sup>33,47,54</sup> Por ello, decidimos evaluar el efecto de la utilización de sales de plata en la reacción. Sin embargo, cuando se llevó a cabo la reacción en presencia de AgOTf los resultados fueron incluso más insatisfactorios, ya que se obtuvieron la pirrolidinas deseadas con peores rendimientos químicos y enantioselectividades (40%, 13% ee) (Esquema 3.11).

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

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

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

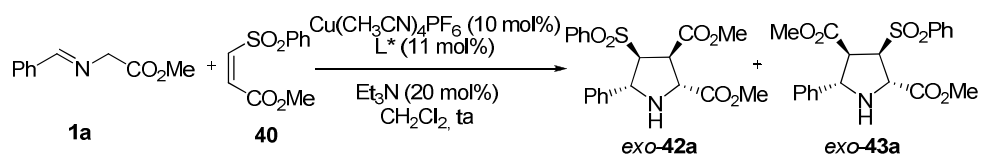


Esquema 3.11

➤ *Influencia del ligando quiral*

A continuación se estudió el efecto del ligando quiral en la reacción. Para cubrir un espacio estructural amplio se consideraron ligandos bidentados con quiralidad central (Chiraphos, Norphos, Phanephos), quiralidad axial (Binap, TolBinap) y con quiralidad planar (Josiphos, Taniaphos, Segphos). Los resultados obtenidos en las condiciones previamente optimizadas para el ligando Fesulphos ( $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  como sal de cobre,  $\text{Et}_3\text{N}$  como base y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como disolvente) se indican a continuación (Tabla 3.3.)

**Tabla 3.3.** Estudio de ligandos quirales



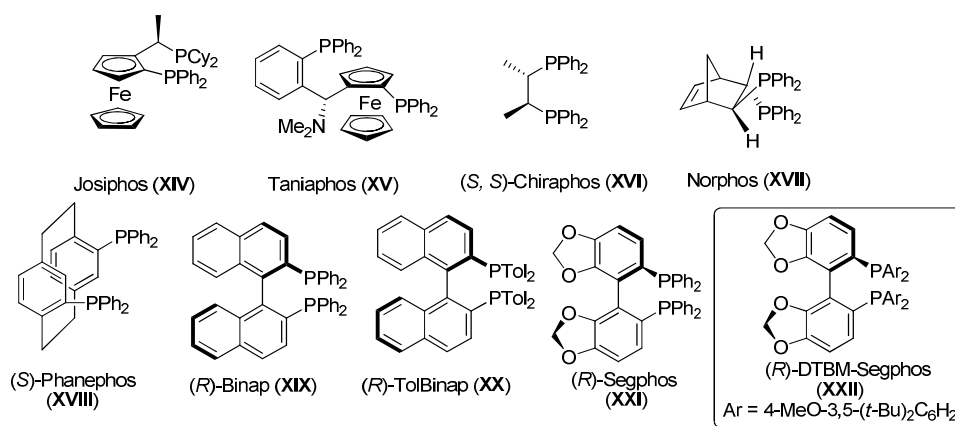
**142** | Cicloadición 1,3-Dipolar Catalítica  
Asimétrica entre Iluros de Azometino y  
Sulfonilacrilatos

Entrada	Ligando	<i>exo</i> - <b>42a</b> : <i>exo</i> -	Rdto <sup>b</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>c</sup>
		<b>43a</b> <sup>a</sup>	( <i>exo</i> - <b>42a</b> )	( <i>exo</i> - <b>42a</b> )
1	Josiphos	84:16	78	20
2	Taniaphos	85:15	24	13
3	Chiraphos	83:17	40	14
4	Norphos	87:13	43	5
5	Phanephos	87:13	60	13
6	Binap	84:16	58	20
7	TolBinap	86:14	63	40
8	Segphos	73:27	61	35
9	DTBM-Segphos	86:14	81	96

<sup>a</sup> Proporción determinada por H RMN del crudo de reacción.

<sup>b</sup> Rendimiento global tras purificación cromatográfica.

<sup>c</sup> Determinado por HPLC. Las condiciones se detallan en el capítulo 5 (Parte experimental).



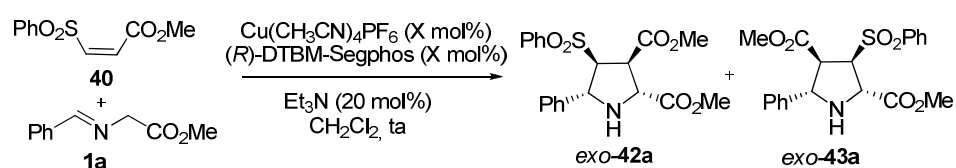
De los resultados expuestos en la tabla 3.3 se extraen las siguientes conclusiones:

- a) **Reactividad.** Independientemente del ligando utilizado, la reactividad del sistema es alta, obteniéndose conversiones completas en 5 h a temperatura ambiente.
- b) La **regioselectividad** de la reacción está controlada por el grupo sulfonilo, obteniéndose en todos los casos, independientemente del ligando quiral utilizado, la pirrolidina *exo-42a* mayoritariamente y con una regioselectividad muy similar.
- c) **Diastereo- y enantioselectividad.** En todos los casos estudiados se obtuvo el cicloaducto **42a** con completa *exo*-selectividad. La utilización de ligandos con estructura ferrocénica condujo a bajas enantioselectividades (similares a las obtenidas previamente con el ligando Fesulphos) Enantioselectividades igualmente insatisfactorias se obtuvieron al utilizar ligandos bidentados con coordinación P,P y quiralidad central (entradas 3 y 4) o tipo ciclofano (entrada 5). Los resultados más interesantes se obtuvieron cuando se emplearon ligandos con coordinación P,P y quiralidad axial. Así, la utilización de los ligandos (*R*)-Binap, (*R*)-TolBinap y (*R*)-Segphos (entradas 6-8) mejoraron los niveles de inducción asimétrica obtenidos con el ligando Fesulphos, manteniendo los altos niveles de regioselectividad y completa *exo*-selectividad.

Para nuestra gran satisfacción, el ligando DTBM-Segphos (**XXII**), que presenta sustituyentes muy voluminosos en los grupos arilo del átomo de fósforo, proporcionó un aumento espectacular de la enantioselectividad dando lugar mayoritariamente la pirrolidina *exo-42a* con un 96% de *ee*.

A continuación se optimizó la carga catalítica necesaria para llevar a cabo la reacción. Es de destacar que la excelente reactividad exhibida por nuestro sistema catalítico nos permitió disminuir la carga catalítica hasta un 5 mol% sin que la reactividad, diastereoselectividad ni la enantioselectividad del proceso se vieran apenas afectadas (entrada 2, Tabla 3.4). Sin embargo, al reducir la cantidad del catalizador hasta 3 mol% observamos una ligera disminución en la enantioselectividad del proceso (entrada 3, Tabla 3.4).

**Tabla 3.4.** Estudio de la carga catalítica



Entrada	X (mol%)	<i>exo</i> - <b>42a</b> : <i>exo</i> - <b>43a</b> <sup>a</sup>	Rdto <sup>b</sup> ( <i>exo</i> - <b>42a</b> )	ee (%) <sup>c</sup> ( <i>exo</i> - <b>42a</b> )
1	10	86:14	81	96
2	5	86:14	80	96
3	3	82:18	70	91

<sup>a</sup> Proporción determinada por H RMN del crudo de reacción.

<sup>b</sup> Rendimiento global tras purificación cromatográfica.

<sup>c</sup> Determinado por HPLC.

### 3.3.4. Alcance estructural de la reacción 1,3-dipolar de iluros de azometino con sulfonilacrilatos

Una vez encontradas las condiciones idóneas para la cicloadición 1,3-dipolar entre el *cis*-3-fenilsulfonilpropenoato **40** y el *N*-bencilidenglicinato de metilo **1a** pasamos a estudiar el alcance estructural de la reacción. Para ello se utilizaron una amplia variedad de  $\alpha$ -iminoésteres, con sustitución aromática,

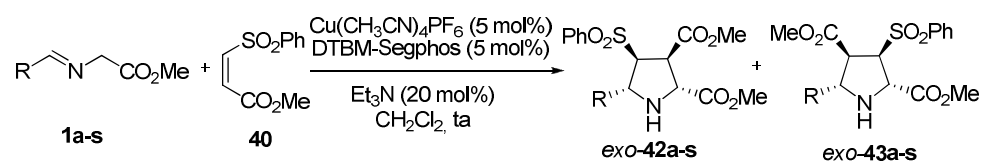
heteroaromática, olefínica y alifática. De los resultados recogidos en la tabla 3.5 se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- a) **Reactividad.** Todos los iminoésteres aromáticos estudiados, independientemente de la naturaleza estérica y electrónica de los sustituyentes, dieron lugar en presencia de un 5 mol% de catalizador a las correspondientes pirrolidinas con excelentes rendimientos a temperatura ambiente. Sin embargo, cuando se utilizaron  $\alpha$ -iminoésteres de naturaleza alifática la reacción no tuvo lugar, recuperándose el dienofilo de partida.<sup>140</sup>
- b) **Regioselectividad.** En todos los casos estudiados la regioselectividad a favor de la pirrolidina **42** fue muy elevada, lo que pone de manifiesto el gran control regioquímico ejercido por el grupo sulfonilo. En alguno de los casos este control regioquímico fue completo (entradas 3 y 11).
- c) **Diastereo- y enantioselectividad.** Todas las cicloadiciones en presencia de ligando (*R*)-DTBM-Segphos (**XXII**) proporcionaron la pirrolidina **42** con buenos rendimientos (62-80%), completa *exo*-selectividad y elevada enantioselectividad (entre el 80- >99% *ee*), para una amplia variedad de sustituyentes aromáticos (entradas 1-8), heteroarómicos (entradas 10 y 11) y alquénlicos (entrada 12) en posición C-5. Es interesante destacar que en numerosos casos el exceso enantiomérico fue prácticamente completo ( $\geq 99\%$ , entradas 5-7). Por otra parte, dado el carácter cristalino de las sulfonilpirrolidinas **42**, su simple recristalización permitió el aumento de la pureza óptica hasta  $\geq 99\%$  *ee* (entradas 1, 8 y 11).

---

140. Como ya se indicó en el capítulo anterior los iminoésteres alifáticos son más inestables y mucho menos reactivos que los iminoésteres de naturaleza aromática.

Tabla 3.5. Sustitución en el iluro de azometino.



Entrada	Imina	R	Aducto	<b>42:43</b> <sup>a</sup>	Rdto <b>42</b> (%) <sup>b</sup>	ee <b>42</b> (%) <sup>c</sup>
1	<b>1a</b>	Ph	<b>42a</b>	86:14	80	96 (≥99) <sup>d</sup>
2	<b>1b</b>	<i>p</i> -OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>42b</b>	87:13	73	96
3	<b>1n</b>	<i>p</i> -N(Boc) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>42n</b>	>98:<2	75	88
4	<b>1r</b>	<i>p</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>42r</b>	82:16	71	88
5	<b>1s</b>	<i>p</i> -COMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>42s</b>	80:20	65	≥99
6	<b>1d</b>	<i>m</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>42d</b>	78:22	75	≥99
7	<b>1e</b>	<i>o</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>42e</b>	90:10	70	≥99
8	<b>1f</b>	2-Naftilo	<b>42f</b>	86:14	70	80 (≥99) <sup>d</sup>
9	<b>1g</b>	CH=CHPh	<b>42g</b>	86:14	67	99
10	<b>1i</b>	2-Tienilo	<b>42i</b>	85:15	78	88
11	<b>1p</b>	2-Bnpirrol	<b>42p</b>	>98:<2	62	84 (≥99) <sup>d</sup>
12	<b>1l</b>	Cy	--	--	--	--
13	<b>1n</b>	<sup>t</sup> Bu	--	--	--	--

<sup>a</sup> Proporción determinada por H RMN del crudo de reacción.

<sup>b</sup> Rendimiento global tras purificación cromatográfica.

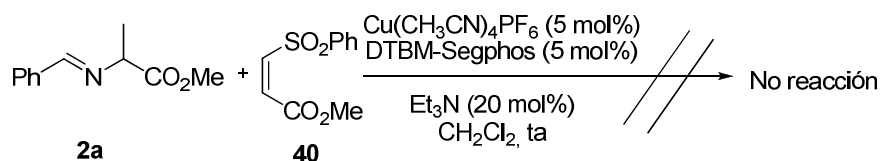
<sup>c</sup> Determinado por HPLC.

<sup>d</sup> ee medidos tras recristalización en *i*-PrOH.

A continuación se estudió el efecto de la incorporación de un sustituyente en la posición  $\alpha$  del iluro de azometino. Para ello se evaluó el  $\alpha$ -iminoéster **2a** derivado de la alanina. Desafortunadamente, no se observó reacción, lo que pone



de manifiesto la gran sensibilidad del sistema catalítico frente al impedimento estérico (Esquema 3.12).



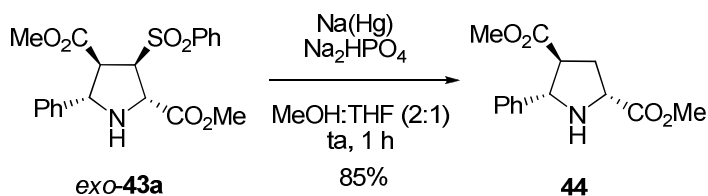
Esquema 3.12

### 3.3.5. Asignación configuracional

La configuración *endo/exo* y la regioquímica de las pirrolidinas **42** y **43** se estableció mediante combinación de estudios de RMN, correlación química y difracción de rayos X.

➤ *Asignación configuracional del aducto minoritario **exo-43***

La asignación configuracional de la pirrolidina minoritaria *exo-43a* se llevó a cabo mediante correlación química. La eliminación reductora del grupo sulfonilo utilizando las condiciones habituales ( $\text{Na}(\text{Hg})$ ,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  en  $\text{MeOH}:\text{THF}$ ) proporcionó la pirrolidina **44** previamente descrita en la bibliografía,<sup>141</sup> como único producto con un rendimiento del 85% (Esquema 3.13)

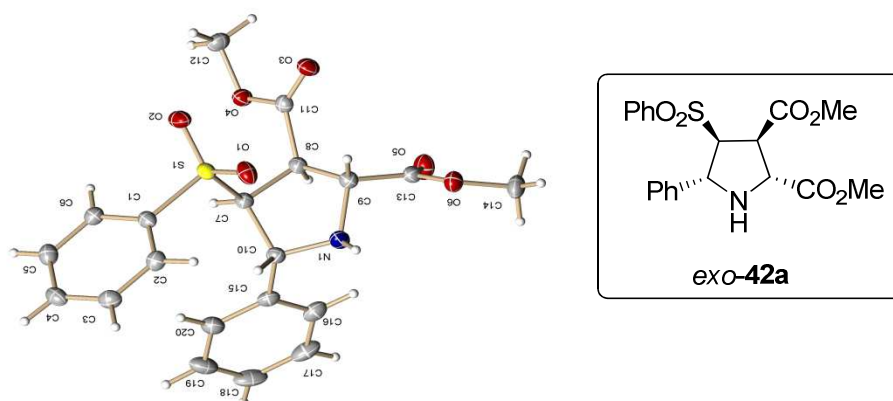


Esquema 3.13

141. O. Dogan, H. Koyuncu, P. Garner, A. Bulut, W. J. Youngs, M. Panzner, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4687.

➤ *Asignación configuracional de los aductos **exo-42***

La recristalización de una muestra enriquecida de **42a** (96% *ee*) en *i*PrOH a temperatura ambiente proporcionó la pirrolidina **42a** en forma enantioméricamente pura (> 99% *ee* determinado por HPLC). Estos cristales fueron adecuados para estudios de difracción de rayos X. De esta manera se pudo establecer de forma inequívoca su configuración relativa (*exo*) y absoluta (*2R*, *3R*, *4S*, *5R*) (Figura 3.3).



En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN de las pirrolidinas regioisómeras **42a** y **43a** (en  $\text{CDCl}_3$ ) el valor del desplazamiento químico ( $\delta$ , ppm) de los protones en la posición C-3 y C-4 se reveló como un criterio de asignación muy útil (Figura 3.4). En el regioisómero mayoritario **42a** el desplazamiento químico de  $\text{H}_4$  (en posición  $\alpha$  al grupo sulfonilo) presenta un desplazamiento menor que en el caso del regioisómero minoritario ( $\text{H}_4$ , en posición  $\alpha$  al grupo éster). De igual manera el valor del  $\delta_{\text{H-3}}$  en el regioisómero mayoritario es significativamente mayor que en el regioisómero

minoritario debido al mayor desapantallamiento provocado por el grupo éster en la posición C-3.

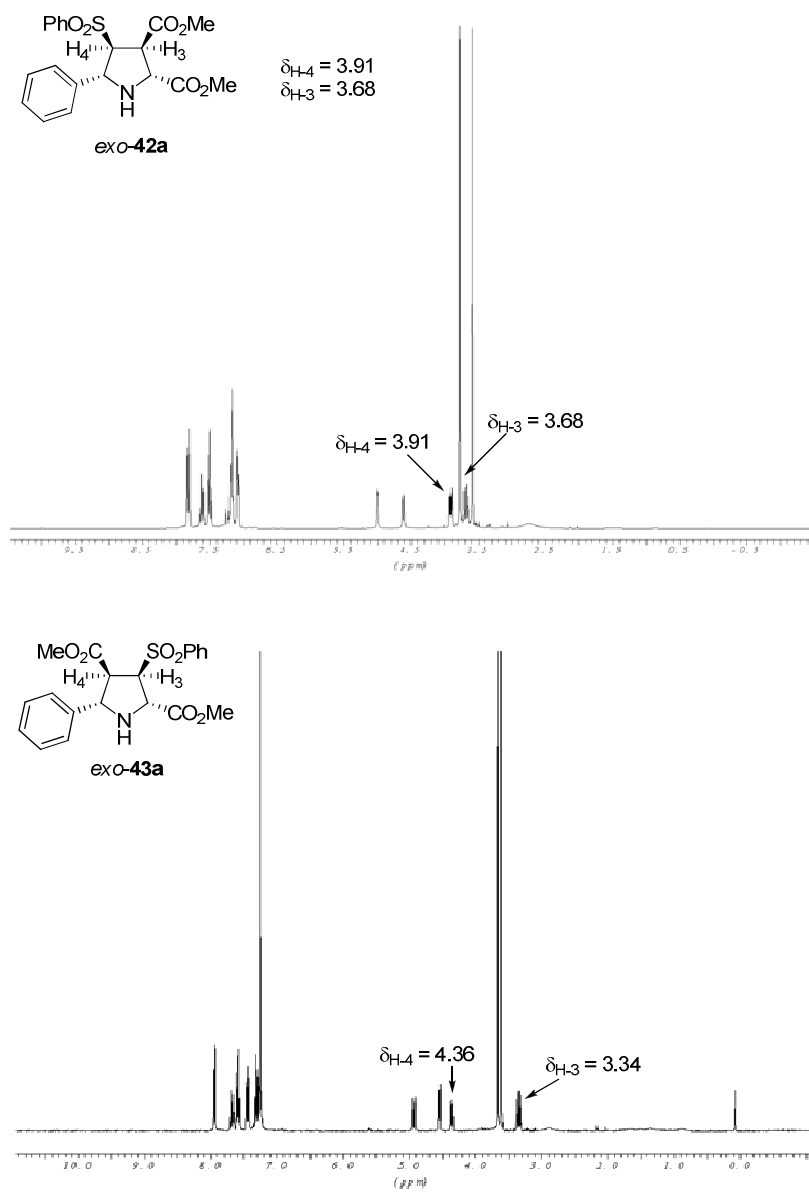


Figura 3.4

Por analogía química, y dado que todas las cicloadiciones 1,3-dipolares proporcionaron un regioisómero muy mayoritario, se ha supuesto que la reacción transcurre con el mismo tipo de regioselectividad y selectividad *exo*. De acuerdo con ello, todas las pirrolidina-2,3-dicarboxílicas obtenidas **42** presentan una constante de acoplamiento similar entre los protones de las posiciones C4-C5 ( $J_{4-5} = 2.5-3.9$  Hz) ( Figura 3.5).

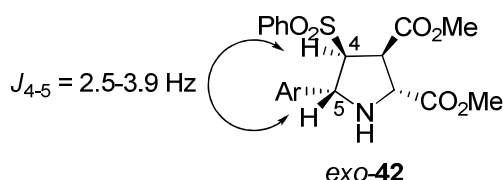


Figura 3.5. Constante de acoplamiento  $H_4-H_5$

### 3.4. INTERPRETACIÓN MECANÍSTICA

En el Esquema 2.12 del capítulo 2 (pág. 86) mostró el mecanismo aceptado para la reacción de cicloadición 1,3-dipolar. Como se puede observar la generación del metalodipolo intermedio es clave en el control de la diastereo- y enantioselectividad.

Hasta donde nosotros conocemos no se encuentra descrita en la bibliografía ninguna estructura de rayos X para complejos de tipo Segphos-Cu<sup>I</sup>. No obstante, tomando el BINAP como ligando biarílico con simetría C<sub>2</sub> modelo,<sup>142</sup> el análisis por difracción de rayos X de sus complejos metálicos revela una serie de características estructurales comunes.<sup>143</sup> Mediante coordinación de los átomos de fósforo al centro metálico se forma un quelato de siete miembros, de forma que los grupos

142. Revisión bibliográfica reciente sobre el uso de ligandos con quiralidad axial en catálisis asimétrica: H. Shimizu, I. Nagasaki, T. Saito, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 5405.

143. Para ejemplos de estructuras de rayos X de complejos BINAP-Cu<sup>I</sup>, véase: a) D. Ferraris, B. Young, C. Cox, W. J. Drury III, T. Dudding, T. Lectka, *J. Org. Chem. Soc.* **1998**, *63*, 6090. b) S. Yao, S. Saaby, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2435.

arilo de los átomos de fósforo se disponen dos de ellos en posición axial y los otros dos en posición ecuatorial. Cada grupo arilo en posición axial se dispone paralelamente a un grupo naftilo, mientras que los grupos arilo en posición ecuatorial se disponen bloqueando áreas espaciales opuestas. Por tanto, son los grupos arilo ecuatoriales los que van a tener el papel más relevante en la selectividad del proceso. Así, cuando el dipolarófilo se aproxime al centro metálico durante la reacción lo hará de forma que las interacciones estéricas con estos grupos sean mínimas.<sup>144</sup> La estructura **XXIII** representa esta disposición (Figura 3.6).

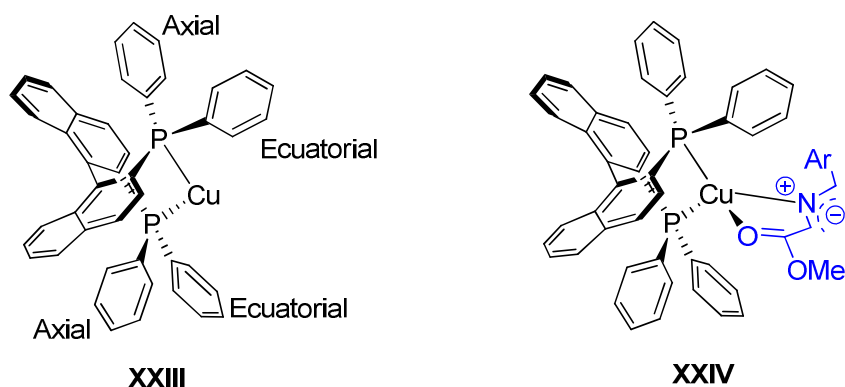


Figura 3.6

En principio existen diferentes posibilidades para la coordinación del iluro de azometino al centro metálico. En el caso de los iluros derivados de  $\alpha$ -iminoésteres está bien establecido<sup>145</sup> que se produce la coordinación del nitrógeno imínico y del grupo carbonilo del éster, dando lugar a la formación del metalodipolo más estable con configuración *E,E*-(*syn*). Así, el curso estereoquímico de la cicloadición se puede racionalizar a través de la formación de un metalodipolo

144. R. Noyori, H. Takaya, *Chem. Scr.* **1985**, 25, 83.

145. Para estudios mecanísticos sobre la cicloadición 1,3-dipolar con iluros de azometino, véase: a) O. Tsuge, S. Kanemasa, M. Yoshioka, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1384. b) S. Kanemasa, M. Yoshioka, O. Tsuge, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, 62, 869. c) A. Tatsukawa, K. Kawatake, S. Kanemasa, J. M. Rudziński, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2* **1994**, 2525. d) M. Ayerbe, A. Arrieta, F. P. Cossío, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1795. e) S. Vivanco, B. Lecea, A. Arrieta, P. Prieto, I. Morao, A. Linden, F. P. Cossío, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6078. f) S. Kanemasa, *Synlett* **2002**, 9, 1371.

bidentado de 5 miembros **XXIV**, en el que el Cu<sup>I</sup> presenta un entorno pseudo-tetraédrico (Figura 3.6).

a) Enantioselectividad

En base a estas premisas y por analogía con el BINAP, en el Esquema 3.14 se muestra un posible estado de transición para la cicloadición catalizada por los complejos quirales Cu<sup>I</sup>/**XXII**.<sup>146</sup> Como se puede apreciar, la cara *re* del enlace C=N en el dipolo estaría bloqueada por el grupo arilo en posición pseudo-ecuatorial de uno de los átomos de fósforo, mientras que los dos grupos arilo del otro átomo de fósforo se sitúan de manera que la cara *si* queda mucho más accesible. Esta mayor accesibilidad de la cara *si* del dipolo justifica la formación muy mayoritaria de las pirrolidinas con configuración (2*R*, 5*R*).

b) Diastereoselectividad

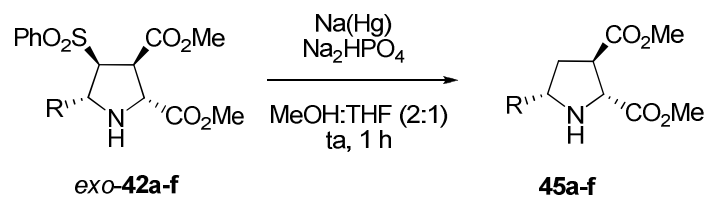
Cuando se emplea el complejo Cu<sup>I</sup>/**XXII** se obtiene el aducto *exo* preferentemente. Esta excelente diastereoselectividad también puede analizarse en función de impedimentos estéricos. La presencia de sustituyentes *terc*-butilo en los grupos arilo de las fosfinas provoca la aparición de interacciones estéricas muy desfavorables entre los sustituyentes del dipolarófilo y el grupo arilo en posición pseudo-ecuatorial. En consecuencia, la aproximación *exo* es estéricamente mucho más favorable ya que los sustituyentes del dipolarófilo se orientan hacia el exterior del complejo de Cu (Esquema 3.14).

---

146. D. Kazunori, F. Kohei, T. Akiyama, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1051.



**Tabla 3.6.** Eliminación reductora del grupo sulfonilo



Entrada	R	Producto	Rdto (%) <sup>a</sup>
1	Ph	<b>45a</b>	68
2	<i>p</i> -OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>45b</b>	78
3	<i>p</i> -N(Boc) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>45n</b>	60
4	2-Naftilo	<b>45f</b>	71

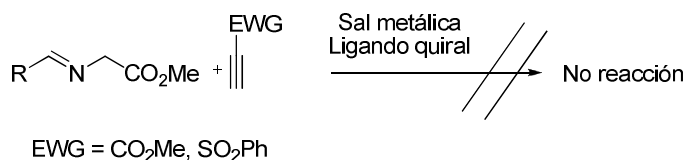
<sup>a</sup> Rendimiento tras purificación cromatográfica.

Estos resultados ponen de manifiesto la capacidad del grupo sulfonilo como controlador temporal de la regioquímica de la reacción.

### 3.4.2. Eliminación básica del grupo sulfonilo

Como hemos indicado anteriormente (Capítulo 1), no se ha descrito ninguna versión catalítica asimétrica de la reacción 1,3-dipolar entre iluros de azometino y alquinos a pesar del enorme interés que presentan la 3-pirrolinas resultantes. Resultados previos obtenidos en nuestro grupo investigador confirman la dificultad de esta aproximación, ya que todos los intentos de llevar a cabo la reacción entre alquinos (incluso activados) e iluros de azometino en presencia de una especie metálica y un ligando quiral resultaron infructuosos (Esquema 3.15).



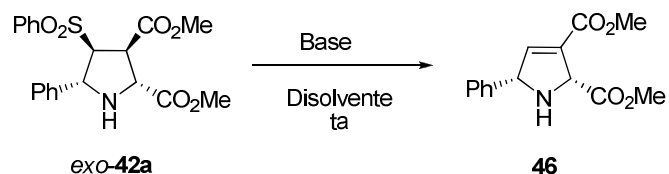


### Esquema 3.15

La eliminación básica del grupo sulfonilo en las pirrolidinas **42** debería conducir a una  $\Delta^3$ -pirrolina.<sup>147</sup> De esta manera, aplicando esta estrategia sintética, el sulfonilacrilato estaría actuando como equivalente sintético de propiolato en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar con iluros de azometino.

Para llevar a cabo esta transformación se evaluaron varias bases. Los resultados se indican en la Tabla 3.7.

**Tabla 3.7.** Eliminación básica del grupo sulfonilo



147.  $\Delta^1$  y  $\Delta^3$ -pirrolinas son heterociclos interesantes debido a su importancia biológica. Para estudios biológicos, véase: a) S. Castellano, H. D. G. Fiji, S. S. Kinderman, M. Watanabe, P. de Leon, F. Tamanoi, O. Kwon, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5843. b) A. Stapon, R. Li, C. A. Townsend, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8486. c) Y. Lee, K.-Q. Ling, X. Lu, R. B. Silverman, E. M. Shepard, D. M. Dooley, L. M. Sayre, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12135. Para síntesis  $\Delta^1$  y  $\Delta^3$ -pirrolinas, véase: d) A. L. L. Garcia, M. J. S. Carpes, A. C. B. M. de Oca, M. A. G. dos Santos, C. C. Santana, C. R. D. Correia, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1050. e) T. J. Donohoe, H. O. Sintim, J. Hollinshead, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7297. f) A. Goti, S. Cicchi, V. Mannucci, F. Cardona, F. Guarna, P. Merino, T. Tejero, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4235. g) M. Lombardo, S. Fabbroni, C. Trombini, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1264.

Entrada	Base	Disolvente	t (h)	Rdto (%) <sup>a</sup>
1	Et <sub>3</sub> N	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	12	--
2	DIPEA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	48	--
3	DMAP	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	12	48% <sup>b</sup>
4	LiOH	THF/H <sub>2</sub> O	30 min	80%

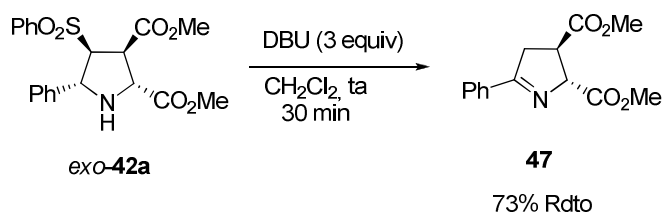
<sup>a</sup> Rendimiento tras purificación cromatográfica.

<sup>b</sup> No se observa conversión completa en el crudo de reacción.

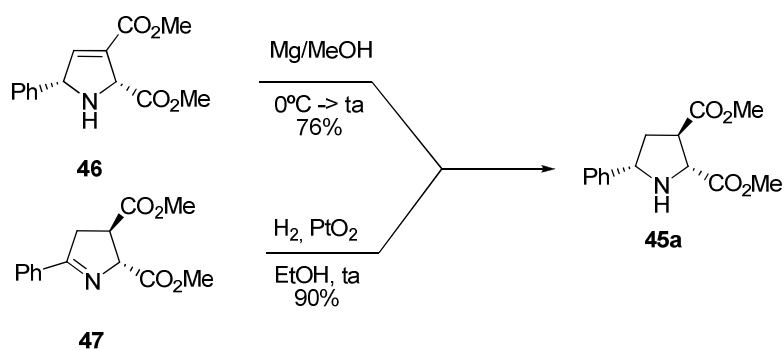
Cuando se utilizó Et<sub>3</sub>N o DIPEA se recuperó el producto de partida inalterado (entradas 1 y 2 Tabla 3.7). Al utilizar DMAP como base, tras 12 h de reacción, no se observó conversión completa, aislándose el producto deseado con un rendimiento del 48% (entrada 3, Tabla 3.7). Para nuestra satisfacción al utilizar LiOH se obtuvo la 3-pirrolina **46** con un 80% de rendimiento en tan sólo 30 min de reacción y sin que se observara epimerización en C-2 (entrada 5, Tabla 3.7).

Es interesante añadir que cuando se empleó DBU como base se observó la formación de la  $\Delta^1$ -pirrolidina<sup>147</sup> (**47**), que procedía de la isomerización posterior de la  $\Delta^3$ -pirrolidina inicialmente formada (Esquema 3.16). Este tipo de isomerizaciones ya habían sido descritas con anterioridad en la bibliografía.<sup>148</sup>

147.  $\Delta^1$  y  $\Delta^3$ -pirrolinas son heterociclos interesantes debido a su importancia biológica. Para estudios biológicos, véase: a) S. Castellano, H. D. G. Fiji, S. S. Kinderman, M. Watanabe, P. de Leon, F. Tamanoi, O. Kwon, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5843. b) A. Stapon, R. Li, C. A. Townsend, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8486. c) Y. Lee, K.-Q. Ling, X. Lu, R. B. Silverman, E. M. Shepard, D. M. Dooley, L. M. Sayre, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12135. Para síntesis  $\Delta^1$  y  $\Delta^3$ -pirrolinas, véase: d) A. L. L. Garcia, M. J. S. Carpes, A. C. B. M. de Oca, M. A. G. dos Santos, C. C. Santana, C. R. D. Correia, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1050. e) T. J. Donohoe, H. O. Sintim, J. Hollinshead, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7297. f) A. Goti, S. Cicchi, V. Mannucci, F. Cardona, F. Guarna, P. Merino, T. Tejero, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4235. g) M. Lombardo, S. Fabbroni, C. Trombini, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1264.
148. R. Guillot, G. Rousseeau, L. Blanco, S. Deloisy, *Synlett* **2007**, 1284.



Por último, se llevó a cabo la reducción tanto de la  $\Delta^3$ -pirrolidina **46** (con Hg/MeOH) como de la  $\Delta^1$ -pirrolidina **47** (con H<sub>2</sub>/PtO<sub>2</sub>), conduciendo ambas a la misma pirrolidinas diéster **45a** (Esquema 3.17)



### 3.4.3. Síntesis de pirroles

Los pirroles trisustituidos poseen propiedades biológicas muy importantes estando presentes en una amplia variedad de productos naturales y moléculas bioactivas. Como ejemplo notable cabe destacar las prodigiosinas y tambjamins, alcaloides naturales con estructura oligopirrólica e interesantes propiedades biológicas.<sup>149</sup> Las prodigiosinas y compuestos análogos destacan por su actividad inmunosupresora<sup>150</sup> y más recientemente por su actividad antitumoral.<sup>151</sup> El

149. a) R. A. Manderville, *Curr. Med. Chem.- Anti-Cancer-Agents* **2001**, *1*, 195. b) A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3582.

150. a) A. Nakamura, J. Magae, R. F. Tsuji, M. Yamasaki, K. Nagai, *Transplantation* **1989**, *47*, 1013. b) J. Magae, M. W. Miller, K. Nagai, G. M. Shearer, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 86. c) S. M.

derivado de esta familia PNU-156804<sup>152</sup> presenta un gran potencial para el tratamiento de diversas enfermedades autoinmunes, como la esclerosis y la artritis reumatoide. Otro derivado (GX15-070)<sup>153</sup> ha sido el primero de esta familia en alcanzar estudios clínicos en fase II en oncología, para el tratamiento de linfomas y leucemias (Figura 3.7).

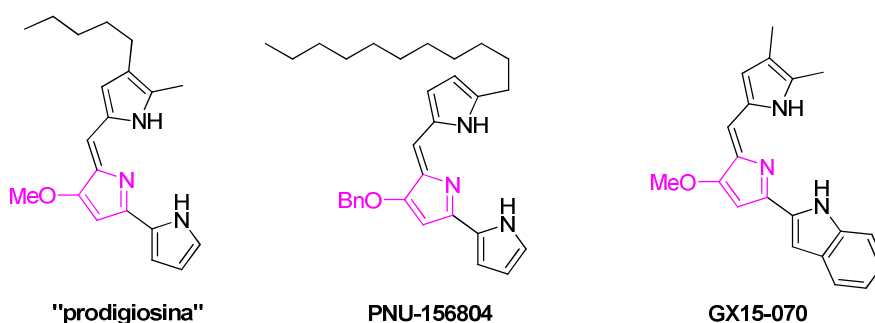
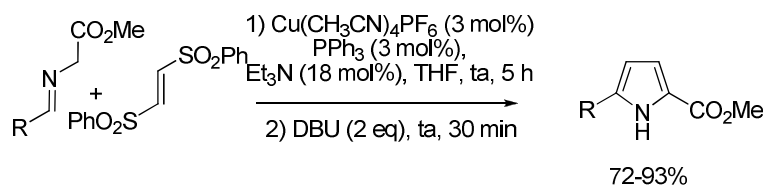


Figura 3.7

Como se ha indicado en el capítulo anterior, recientemente en nuestro grupo de investigación se había desarrollado un nuevo método para la síntesis de pirroles 2,5-disustituídos mediante reacción de cicloadición 1,3-dipolar de iluros de

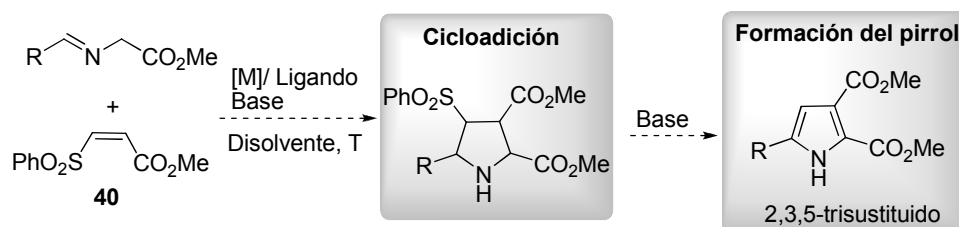
- 
- Stepkowski, Z. S. Nagy, M. –E. Wang, F. Behbod, R. A. Erwin-Cohen, B. D. Kahan, R. A. Kirken, *Transplant. Proc.* **2001**, *33*, 3272. d) S. M. Stepkowski, R. A. Erwin-Cohen, F. Behbod, M. –E. Wang, X. Qu, N. Tejpal, Z. S. Nagy, B. D. Kahan, R. A. Kirken, *Blood* **2002**, *99*, 680.
151. a) C. Yamamoto, H. Takemoto, K. Kuno, D. Yamamoto, A. Tsubura, K. Kamata, H. Hirata, K. Yamamoto, H. Kano, T. Seki, K. Inoue, *Hepatology* **1999**, *30*, 894. b) D. Yamamoto, Y. Kiyozuka, Y. Uemura, C. Yamamoto, H. Takemoto, H. Hirata, K. Tanaka, K. Hioki, A. Tsubura, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2000**, *126*, 191. c) B. Montaner, S. Navarro, M. Piqué, M. Vilaseca, M. Martinell, E. Giralt, J. Gil, R. Pérez-Tomás, *Br. J. Pharmacol.* **2000**, *131*, 585. d) C. Díaz-Ruiz, B. Montaner, R. Pérez-Tomás, *Histol. Histopathol.* **2001**, *2*, 415. e) B. Montaner, R. Pérez-Tomás, *Life Sci.* **2001**, *68*, 2025. f) B. Montaner, R. Pérez-Tomás, *Curr. Cancer Drug Targets* **2003**, *3*, 57. g) R. Pérez-Tomás, B. Montaner, E. Llagostera, V. Soto-Cerrato, *Bio. Pharmacol.* **2003**, *66*, 1447. h) J. L. Sessler, L. R. Eller, W. –S. Cho, S. Nicolau, A. Aguilar, J. T. Lee, V. M. Lynch, D. J. Magda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5989.
152. a) V. Rizzo, A. Morelli, V. Pinciroli, D. Sciangula, R. D'Alessio, *J. Pharm. Sci.* **1999**, *88*, 73. b) A. Mortellaro, S. Songia, P. Gnocchi, M. Ferrari, M. C. Fornasiero, R. D'Alessio, A. Isetta, F. Colotta, J. Golay, *J. Immunol.* **1999**, *162*, 7102. c) M. Ferrari, P. Gnocchi, M. C. Fornasiero, F. Colotta, R. D'Alessio, A. Isetta, M. WO98/11894A1, 1998; *Chem. Abstr.* **1998**, *128*, 275084.
153. K. Dairi, S. Tripathy, G. Attardo, J. F. Lavallé, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2605.

azometino y bis-sulfoniletlenos y posterior eliminación básica de los grupos sulfonilo ( Esquema 3.18).



**Esquema 3.18**

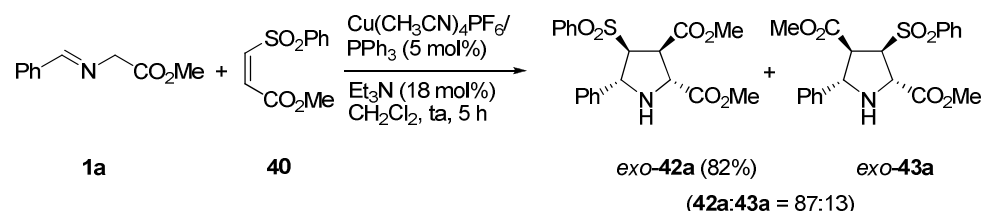
Teniendo en cuenta estos resultados, decidimos ampliar el alcance estructural de esta metodología de síntesis de pirroles a la preparación de pirroles 2,3,5-trisustituídos. Esta aproximación se llevaría a cabo mediante la cicloadición 1,3-dipolar de  $\alpha$ -iminoésteres con el *cis*-3-fenilsulfonilpropenoato (**40**) y posterior aromatización/desulfonilación de las pirrolidinas resultantes (Esquema 3.19).



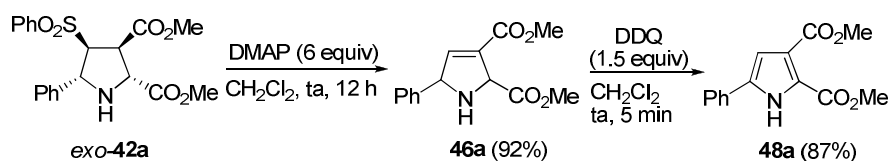
**Esquema 3.19**

En este caso se tomó como punto de partida las condiciones puestas a punto previamente para la versión asimétrica de la reacción de iluros de azometino con *cis*-3-fenilsulfonilpropenoato (**40**) (véase tabla 3.4, pag 136-137). En primer lugar se estudió la viabilidad de utilizar un ligando económicamente más accesible. Así, se llevó a cabo la reacción entre el *cis*-3-fenilsulfonilpropenoato (**40**) con el (*E*)-*N*-bencilidenglicinato de metilo (**1a**), utilizando las condiciones optimizadas anteriormente [ $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (5 mol%),  $\text{Et}_3\text{N}$  (18 mol%) como base, en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente], pero utilizando  $\text{PPh}_3$  en lugar de (*R*)-DTBM-Segphos. En estas condiciones se obtuvo una mezcla de regioisómeros *exo*-**42a** y *exo*-**43a** en

proporción 87:13. Tras purificación cromatográfica el regioisómero mayoritario (de regioquímica controlada por el grupo sulfonilo) se aisló con un rendimiento del 82% (Esquema 3.20).

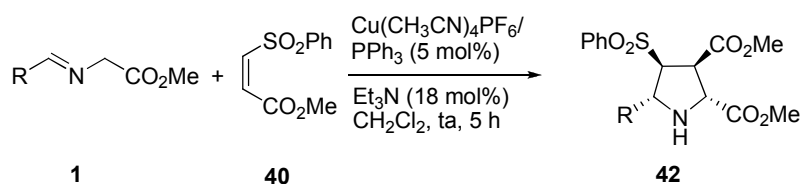


La eliminación básica del grupo sulfonilo en la pirrolidina *exo-42a* se efectuó mediante adición de un gran exceso de DMAP, proporcionando el dihidropirrol **46a** con excelente rendimiento (92%). La posterior reacción de aromatización (DDQ en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) dio lugar a la formación del pirrol 2,3,5-trisustituido deseado **48a** con un rendimiento del 87% (Esquema 3.21). El rendimiento global de esta secuencia de desulfonilación/aromatización es del 80%.



Posteriormente se estudió el alcance estructural de la reacción respecto a la sustitución en el  $\alpha$ -iminoéster (Tabla 3.8). Como en todos los casos estudiados anteriormente (por ejemplo, Tabla 3.5) en la cicloadición catalizada por  $\text{Cu}^{\text{I}}/\text{PPh}_3$  se obtuvieron como regioisómeros muy mayoritarios las pirrolidinas *exo-42a-v* con excelente rendimiento tras purificación cromatográfica (62-91%).

**Tabla 3.8.** Alcance estructural: Síntesis de las pirrolidinas **42**



Entrada	$\alpha$ -Iminoéster	R	Producto	Rdto (%) <sup>a</sup>
1	<b>1a</b>	Ph	<b>42a</b>	82
2	<b>1n</b>	<i>p</i> -N(Boc) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>42n</b>	70
3	<b>1t</b>	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>42t</b>	84
4	<b>1v</b>	<i>o</i> -OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>42v</b>	91
5	<b>1f</b>	2-Naftilo	<b>42f</b>	62
6	<b>1h</b>	2-Furilo	<b>42h</b>	70

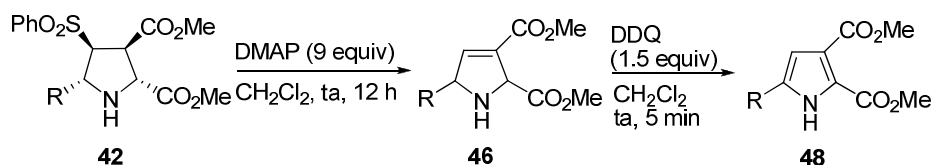
<sup>a</sup> Rendimiento en producto puro tras purificación cromatográfica.

Sorprendentemente, la formación de los correspondientes dihidropirroles en las condiciones optimizadas para la pirrolidina **42a** (DMAP en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente) no proporcionó conversiones completas,<sup>154</sup> recuperándose tras 12 horas de reacción mezclas de la pirrolidina de partida y el dihidropirrol correspondiente. La utilización de un mayor número de equivalentes de DMAP (9 equiv) no condujo a una mejora significativa de la conversión. En consecuencia, los dihidropirroles intermedios **46** se obtuvieron con rendimientos moderados tras purificación cromatográfica de las mezclas (Tabla 3.8, 30-58%, 61-70% rendimiento en producto convertido).

Por el contrario, la posterior oxidación con DDQ sí transcurrió con excelente rendimiento, proporcionando los pirroles 2,3,5-trisustituidos **48** (Tabla 3.8).

154. Igualmente, se estudió la eliminación básica utilizando LiOH. Sin embargo, todos los casos estudiados proporcionaron conversiones incompletas.

**Tabla 3.8.** Alcance estructural: Síntesis de los pirroles 2,3,5-trisustituídos **48**



Entrada	$\alpha$ - Iminoester	R	Dihidropirrol	Rdto. (%) <sup>a</sup>	Pirrol	Rdto (%) <sup>b</sup>
1	<b>1n</b>	<i>p</i> -N(Boc) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>46n</b>	58(65)	<b>48n</b>	98
2	<b>1t</b>	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>46t</b>	46(66)	<b>48t</b>	97
3	<b>1v</b>	<i>o</i> -OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>46v</b>	37(66)	<b>48v</b>	88
4	<b>1f</b>	2-Naftilo	<b>46f</b>	30(61)	<b>48f</b>	94
5	<b>1h</b>	2-Furilo	<b>46h</b>	48(70)	<b>48h</b>	95

<sup>a</sup> Rendimiento en producto puro **46** tras purificación cromatográfica. Entre paréntesis rendimiento en producto convertido.

<sup>b</sup> Rendimiento en producto puro **48** tras purificación cromatográfica.

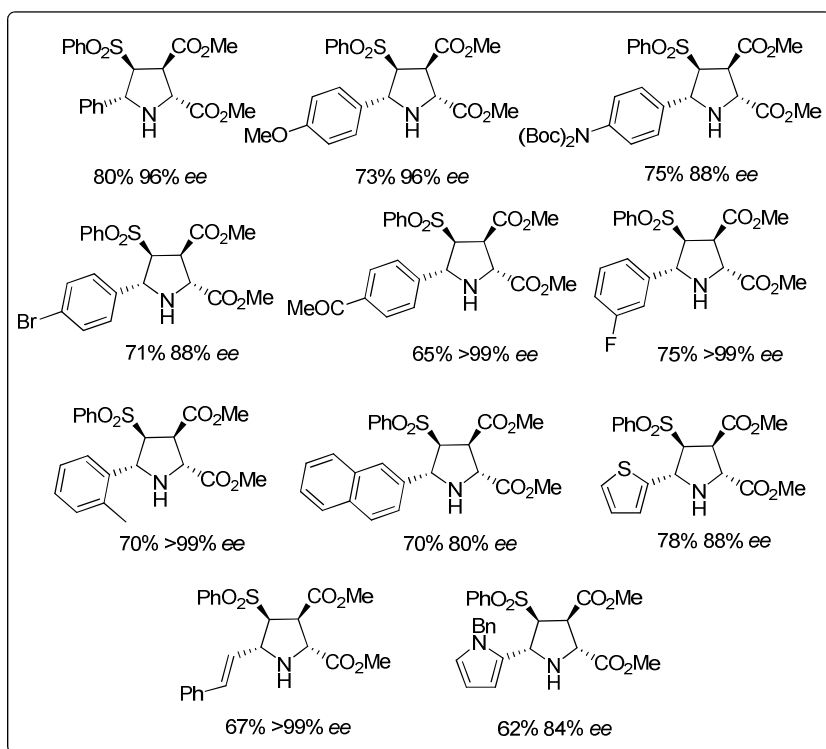
### 3.6. CONCLUSIONES

- 1) Se ha desarrollado el **primer método catalítico asimétrico de cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino y  $\beta$ -sulfonilacrilatos**. Entre la diversas fuentes metálicas y ligandos quirales estudiados, se ha encontrado que la sal de cobre Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> en combinación con el ligando DTBM-Segphos **XXII** constituye un excelente ácido de Lewis quiral para esta cicloadición. La regioselectividad de la cicloadición está controlada mayoritariamente por el grupo sulfonilo.

Utilizando el *cis*-3-fenilsulfonilpropenoato (**40**) como dipolarófilo y 5 mol% del sistema catalítico Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>/DTBM-Segphos (**XXII**) la reacción 1,3-dipolar presenta gran generalidad con respecto a la sustitución en el iluro

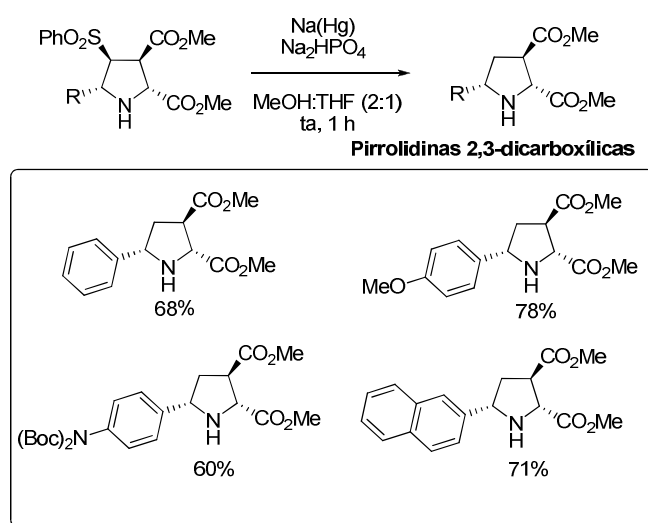


de azometino, obteniéndose en todos los casos las correspondientes pirrolidinas con buen rendimiento (62-80%), completa *exo*-selectividad y elevado exceso enantiomérico (80- $\geq$ 99% ee).



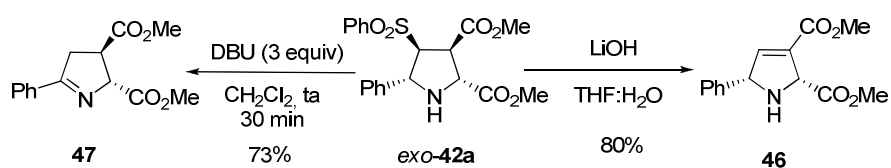
Esquema 3.22

- 2) Tras eliminación reductora del grupo sulfonilo, las 4-sulfonilpirrolidinas obtenidas se **transformaron en las correspondientes pirrolidinas-2,3-dicarboxílicas, patrón de sustitución inaccesible hasta el momento mediante cicloadición 1,3-dipolar.**



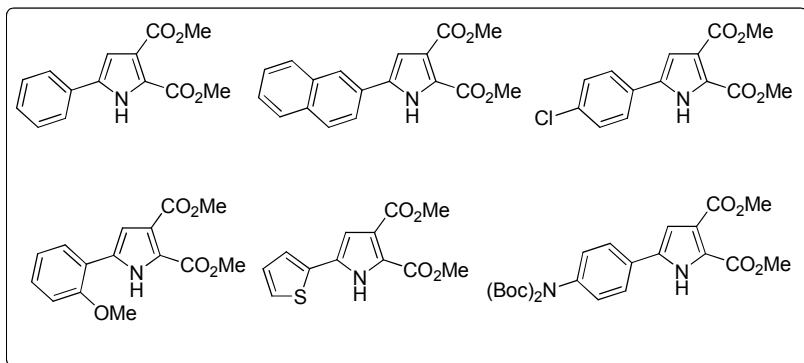
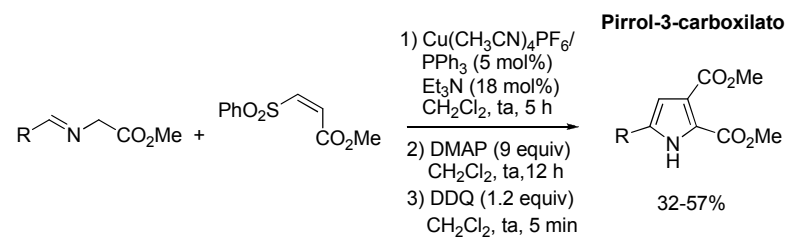
Esquema 3.23

La eliminación básica del grupo sulfonilo proporciona la  $\Delta^3$ -pirrolidina o la  $\Delta^1$ -pirrolidina dependiendo de la base utilizada.



Esquema 3.24

- 3) La reacción de cicloadición de iluros de azometino con *cis*-3-fenilsulfonilpropenoato (**40**), catalizada por  $\text{Cu}^I/\text{PPh}_3$ , seguida de eliminación básica del grupo sulfonilo y aromatización, permitió la obtención de pirroles 2,3-diéster con variada sustitución en C-5.



Esquema 3.25



## **CAPÍTULO 4**

### **Cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino y borilacrilatos**



#### 4.1. ANTECEDENTES SOBRE LA CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CON DIPOLARÓFILOS $\beta$ -SUSTITUIDOS

A pesar de los grandes avances obtenidos en los últimos años en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica con iluros de azometino (véase introducción, capítulo 1), aún quedan importantes retos por resolver, sobre todo en lo que respecta al alcance estructural en el dipolo y en el dipolarófilo.

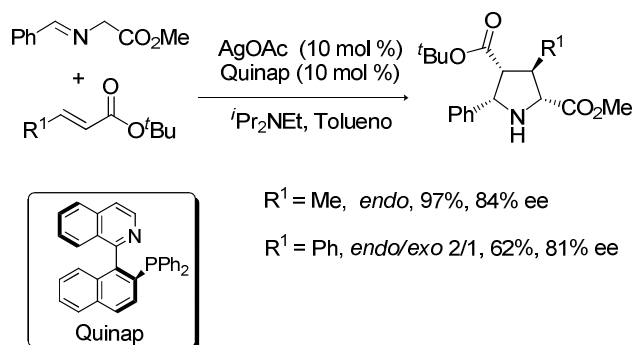
Una de las principales limitaciones de la reacción es que es sólo aplicable a la utilización de alquenos activados como dipolarófilos, principalmente alquenos deficientes de electrones (con LUMO bajo de energía). Este hecho limita significativamente la aplicabilidad de esta metodología, impidiendo por ejemplo la preparación de pirrolidinas con sustituyentes dadores de electrones en las posiciones 3 y 4 del anillo.

En concordancia con este comportamiento general, la incorporación de un sustituyente no atractor de electrones en la posición  $\beta$  del dipolarófilo conduce a una acusada pérdida de reactividad. La reacción es extremadamente sensible tanto a efectos estéricos como electrónicos existiendo, hasta el momento, muy pocos ejemplos de utilización de dipolarófilos con sustituyentes no activantes en posición  $\beta$ .

En el año 2003, Schreiber y col. describieron el primer ejemplo de utilización de crotonato y cinamato de *terc*-butilo en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino.<sup>42</sup> El sistema catalítico formado por AgOAc como fuente metálica y el ligando Quinap actúa como un excelente ácido de Lewis quiral en esta transformación, obteniéndose las correspondientes pirrolidinas 3-sustituidas con completa *endo*-selectividad y elevada enantioselectividad (Esquema 4.1).

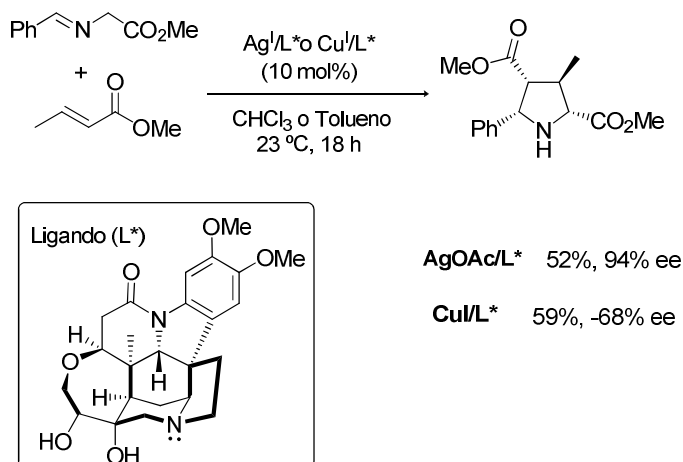
---

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



Esquema 4.1

Posteriormente, el grupo de Oh describió la utilización de un amino alcohol derivado de la brucina como ligando quiral en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino con crotonato de metilo.<sup>60</sup> Es interesante destacar que se observa un cambio en la enantioselectividad de la reacción en función de la fuente metálica utilizada (Cu o AgOAc, Esquema 4.2).

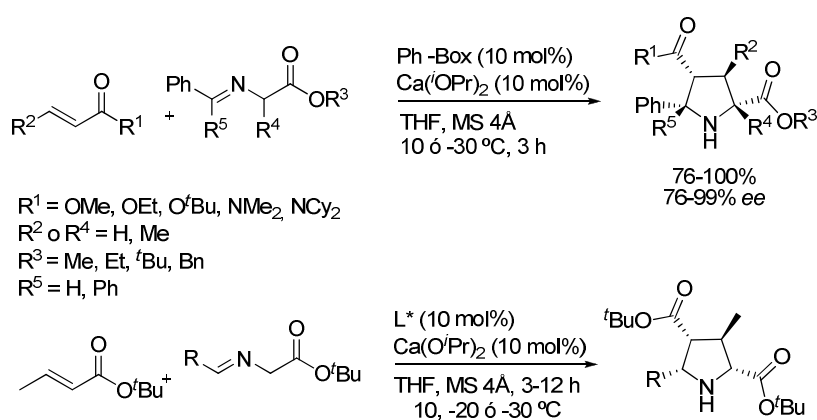


Esquema 4.2

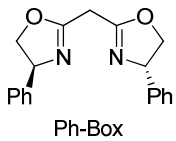
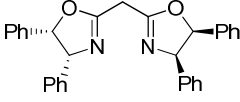
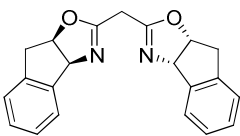
60. H. Y. Kim, H. -J. Shih, W. E. Knabe, K. Oh. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7420.



El primer procedimiento general de cicloadición catalítica asimétrica de iluros de azometino con crotonatos fue descrito por grupo de Kobayashi en el año 2008.<sup>155</sup> El sistema catalítico formado por la combinación de isopropóxido de calcio y ligandos con estructura de bisoxazolona, demostró ser muy eficaz en la cicloadición 1,3-dipolar de crotonatos y acrilamidas con iminoésteres derivados de glicina y alanina, permitiendo la construcción de pirrolidinas con centros estereogénicos terciarios y cuaternarios con buenas diastereo- y enantioselectividades. Sin embargo, el sistema catalítico es muy dependiente de la estructura del dipolo, siendo necesario utilizar diferentes bisoxazolininas en función de la estructura del dipolo y del dipolarófilo (Esquema 4.3).



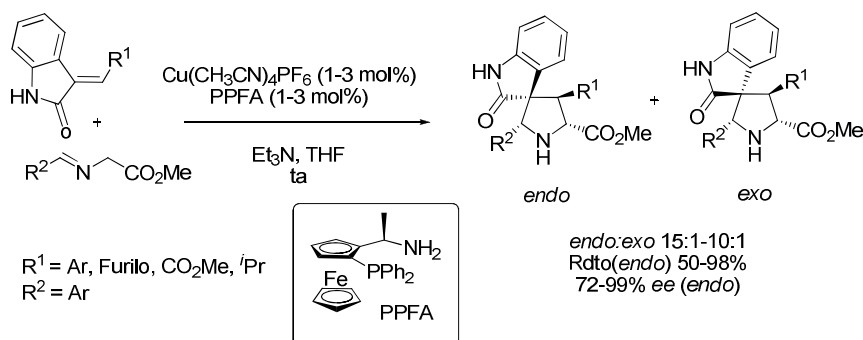
155. a) S. Susumu, T. Tsubogo, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5364. b) T. Tsubogo, S. Saito, K. Seki, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13321.

L*	R	Condiciones	Rdto (%)	ee (%)
 Ph-Box	Ph	10 °C, 3h	86	86
	<i>p</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10 °C, 3h	92	86
	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10 °C, 12h	76	86
	<i>o</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10 °C, 3h	86	78
	3,5-(Me) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10 °C, 12h	100	94
	2-Naftilo	10 °C, 3h	97	92
	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-30 °C, 12h	92	-87
	2-Furilo	-30 °C, 12h	97	-90
	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-20 °C, 8h	92	82
	<i>m</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-20 °C, 12h	100	91
	<sup>t</sup> Bu	-20 °C, 12h	80	38
	Ciclohexilo	-20 °C, 12h	97	29

### Esquema 4.3

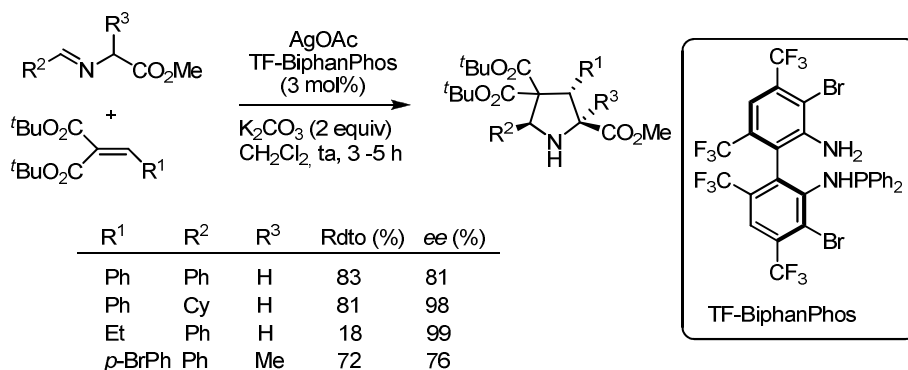
Muy recientemente, el grupo de Walmann ha descrito la preparación enantioselectiva de espiroindoles de interés biológico mediante la cicloadición 1,3-dipolar asimétrica entre iluros de azometino y metilen indolinonas sustituidas. El sistema catalítico formado por Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> y el ligando PPFA proporcionó los espiroindoles con excelente diastereoselectividad (*endo:exo* 15:1-10:1) y elevada enantioselectividad.<sup>156</sup> El proceso resultó ser muy general, permitiendo la preparación de indolinas con sustituyentes aromáticos, heteroaromáticos y alquílicos en posición β (Esquema 4.4). Esta metodología permite la obtención de pirrolidinas con un espirocentro cuaternario y tres centros terciarios en una única etapa sintética.

156. A. P. Antonchick, C. Gerding-Reimers, M. Catarinella, M. Schürmann, H. Preut, S. Ziegler, D. Rauh, H. Waldmann, *Nature Chemistry* **2010**, *2*, 735.



Esquema 4.4

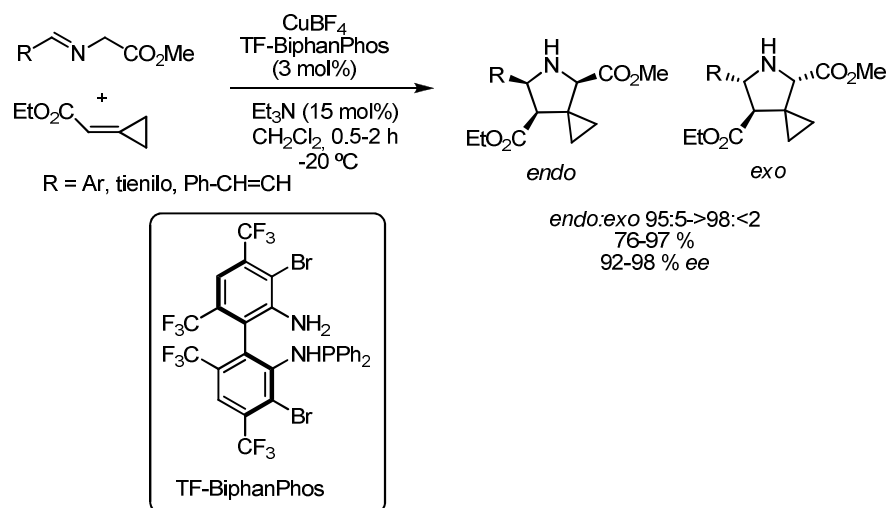
En el año 2010 el grupo de Wang describió la primera versión catalítica asimétrica de cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino con alquiliden malonatos.<sup>157</sup> El sistema catalítico formado por AgOAc y TF-BiphanPhos proporcionó los mejores resultados en esta transformación. Por otra parte, la presencia de un grupo voluminoso (<sup>t</sup>Bu) en los ésteres del alquiliden malonato resultó esencial para la obtención de una alta enantioselectividad (76 -99% ee) (Esquema 4.5).



Esquema 4.5

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

Más recientemente, este grupo investigador ha desarrollado la primera reacción de cicloadición catalítica asimétrica de iluros de azometino con ciclopropiliden acetato.<sup>158</sup> El sistema catalítico formado por TF-BiphamPhos/Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>BF<sub>4</sub> actúa como excelente ácido de Lewis quiral en esta transformación, conduciendo a las correspondientes pirrolidinas con un espirocentro cuaternario en la posición C-3 con elevada selectividad *endo* y excelentes enantioselectividades (Esquema 4.6).



Esquema 4.6

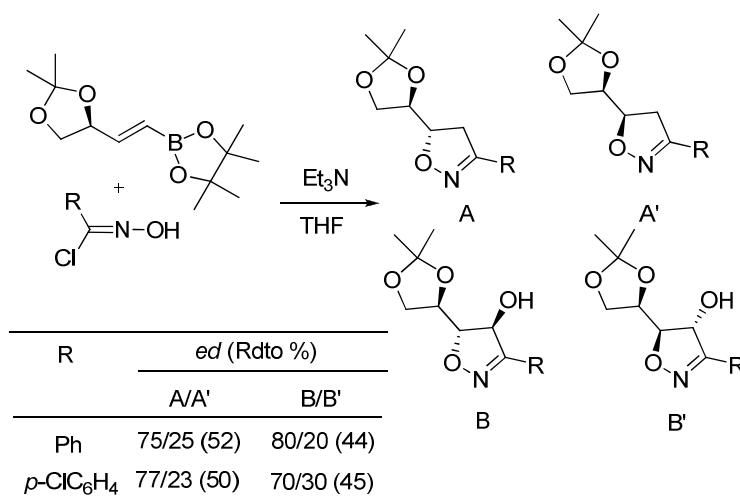
#### 4.2. ANTECEDENTES SOBRE LA CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CON DIPOLARÓFILOS BORONILADOS

Los ácidos borónicos y sus derivados se encuentran entre los intermedios más utilizados en síntesis orgánica, ya que han sido ampliamente utilizados en reacciones de acoplamiento cruzado o como precursores de alcoholes e iminas mediante oxidación del enlace C-B.

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

Esta versatilidad sintética ha impulsado la utilización de boronatos diferentemente sustituidos en diversos procesos de interés, principalmente en reacciones de Diels-Alder<sup>159</sup> y adiciones tipo Michael.<sup>160</sup> Sin embargo, su aplicación en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar ha sido mucho menos estudiada.

Los óxidos de nitrilo han sido los dipolos más utilizados en la cicloadición 1,3-dipolar con alquenilboronatos. En el año 2000 el grupo de Jiang describió la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre óxidos de nitrilo y vinilboronatos.<sup>161</sup> Sin embargo, la reacción en presencia de Et<sub>3</sub>N en THF transcurre con baja selectividad dando lugar a una mezcla de 4 isoxazolininas procedentes tanto de la protodeborilación como de la oxidación del enlace carbono-boro en los dos isómeros posibles (Esquema 4.7).



**Esquema 4.7**

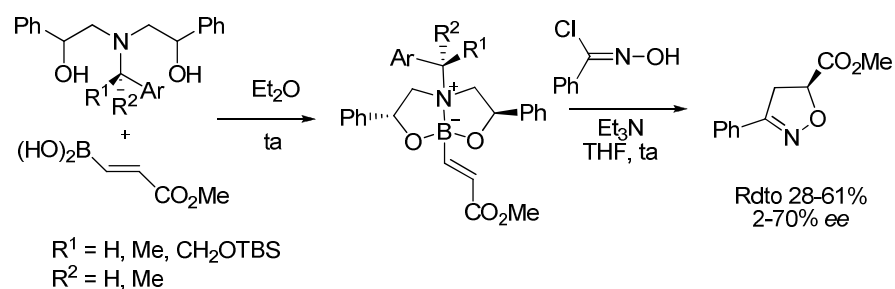
El grupo del profesor Marsden estudió el comportamiento de alquenilboronatos con un auxiliar quiral unido al átomo de boro en la reacción de

159. P. Martínez-Fresneda, M. Vaultier, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 22, 2929.

160. K. Sasaki, T. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8145.

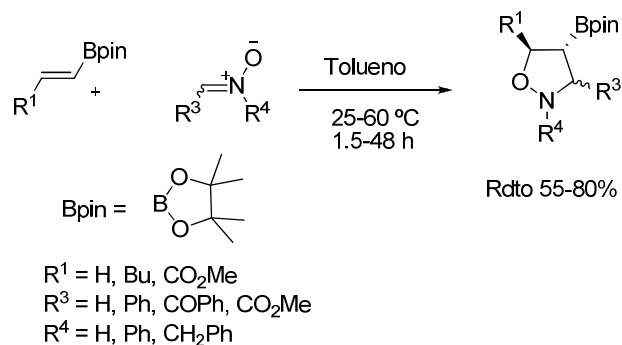
161. A. Zhang, Y. Kan, G.-L. Zhao, B. Jiang, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 965.

cicloadición 1,3-dipolar de óxidos de nitrilo (Esquema 4.8).<sup>162</sup> Sin embargo, tanto los rendimientos como los excesos enantioméricos obtenidos fueron bajos (2-70% ee).



Esquema 4.8

La utilización de nitronas como dipolos ha ofrecido en general mejores resultados. El grupo de Carboni ha estudiado la cicloadición térmica entre nitronas y vinilboronatos de diferente naturaleza electrónica, obteniendo los aductos correspondientes con buenos rendimientos y completa regio y diastereoselectividad (Esquema 4.9).

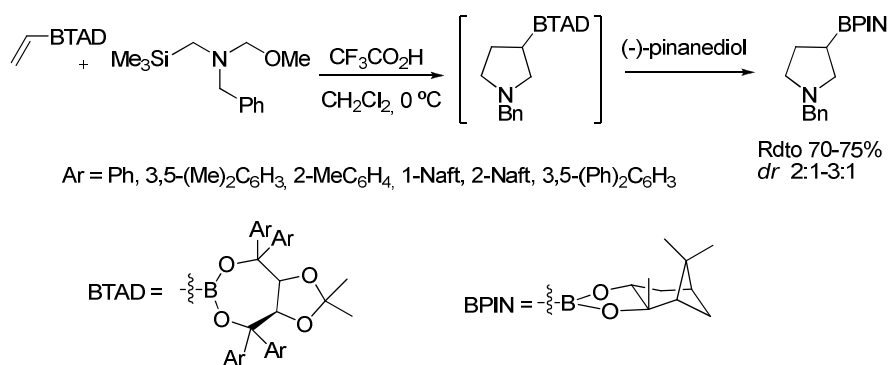


Esquema 4.9

En lo que respecta a la reacción con iluros de azometino, sólo existen dos ejemplos descritos en la bibliografía que implican la utilización de ésteres alquenilborónicos.

162. C. D. Davies, S. P. Marsden, E. S. E. Stokes, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4229.

En 2005, el grupo del profesor Zong describió la reacción de cicloadición 1,3-dipolar asimétrica entre iluros de azometino no estabilizados y alquenilboronatos.<sup>163</sup> Los alquenilboronatos derivados del TADOL mostraron un excelente comportamiento en la reacción de cicloadición con iluros de azometino no estabilizados, conduciendo a las 3-boronilpirrolidinas con excelentes rendimientos y moderadas diastereoselectividades (Esquema 4.10).

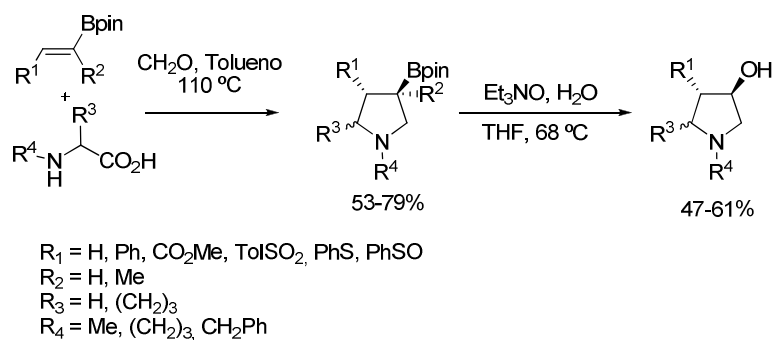


**Esquema 4.10**

En el año 2003, el grupo del profesor Carboni describió el primer ejemplo de utilización de borilacrilatos en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar con iluros de azometino.<sup>164</sup> La reacción entre borilacrilatos diferentemente sustituidos e iluros de azometino no estabilizados (en tolueno a reflujo) condujo a la formación de las 3-borilpirrolidinas con buenos rendimientos. La posterior oxidación a las correspondientes 3-hidroxipirrolidinas se llevó a cabo mediante tratamiento con óxido de Et<sub>3</sub>N en THF a reflujo (Esquema 4.11).

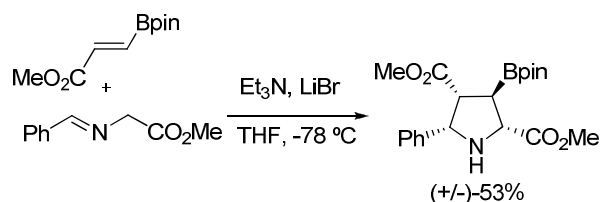
163. K. Zong, *Tetrahedron, Lett.* **2005**, 26, 717.

164. A. Belfaittah, M. Isly, B. Carboni, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1969.



Esquema 4.11

En este mismo trabajo se describió un ejemplo aislado de reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre el *N*-bencilidenglicinato de metilo y *trans*-borilacrilato. En presencia de Et<sub>3</sub>N y LiBr se obtuvo la 3-borilpirrolidina racémica con completa diastereoselectividad *endo* y un rendimiento del 53% (Esquema 4.12).



Esquema 4.12

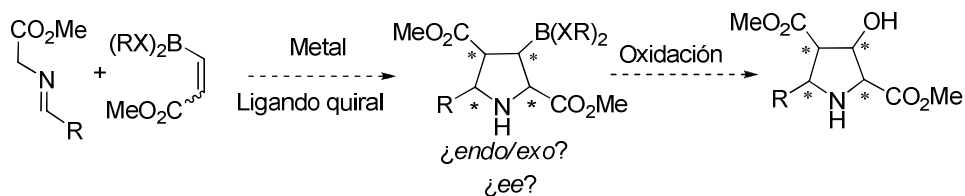
### 4.3. OBJETIVOS

El esqueleto de 3-hidroxipirrolidina ha despertado un gran interés ya que está presente en una amplia variedad de productos naturales y compuestos biológicamente activos. Una aproximación muy convergente para la obtención de estos compuestos sería la cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino y β-borilacrilatos y posterior oxidación del enlace C-B.

Dada la escasez de precedentes, en primer lugar se estudiarían las condiciones de reacción para la versión racémica. Una vez optimizadas las



condiciones de reacción (fuente metálica, ligando base y disolvente) se estudiaría la generalidad estructural del proceso en relación a la sustitución en el iluro de azometino, así como la oxidación del enlace C-B. Como punto final se abordaría la reacción catalítica asimétrica utilizando diversas fuentes metálicas y ligandos (Esquema 4.13).



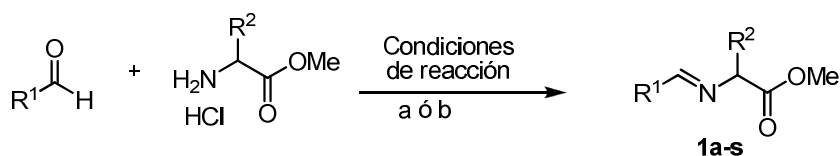
Esquema 4.13

#### 4.4. CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA CON BORILACRILATOS

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

Para la preparación de los  $\alpha$ -iminoésteres de partida se utilizaron las condiciones detalladas en el capítulo 2.<sup>165</sup> A continuación, en la Tabla 4.1, se muestran los  $\alpha$ -iminoésteres utilizados en el presente capítulo.

Tabla 4.1. Síntesis de los  $\alpha$ -iminoésteres de partida



Condiciones de reacción a: Et<sub>3</sub>N (1 equiv), MgSO<sub>4</sub> (2 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta  
 Condiciones de reacción b: NH<sub>4</sub>OH (1.2 equiv), MgSO<sub>4</sub> (2 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta

165. Capítulo 2 (páginas 74-76).

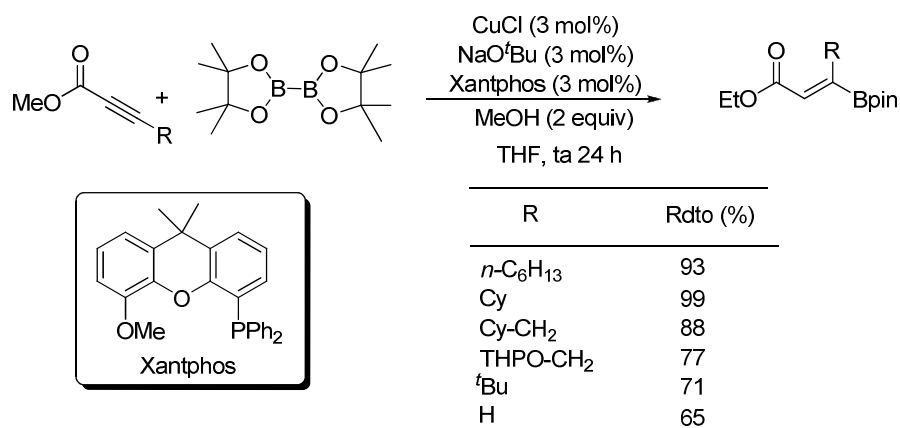
Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Condiciones	lmina	Rdto (%) <sup>a</sup>
1	Ph	H	a	<b>1a</b>	81
2	<i>p</i> -OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	a	<b>1b</b>	72
3	<i>p</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	a	<b>1r</b>	76
4	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	a	<b>1t</b>	85
5	<i>m</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	a	<b>1c</b>	92
6	<i>m</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	a	<b>1d</b>	64
7	<i>o</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	a	<b>1e</b>	80
8	<i>o</i> -OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	a	<b>1v</b>	83
9	2-naftilo	H	a	<b>1f</b>	84
10	2-Furanilo	H	a	<b>1h</b>	83
11	2-Tienilo	H	a	<b>1i</b>	92
12	Cy	H	b	<b>1l</b>	37
13	<sup>t</sup> Bu	H	b	<b>1m</b>	23
14	Ph	Me	a	<b>2a</b>	87

<sup>a</sup> Rendimiento en producto aislado.

#### 4.4.2. Síntesis del boronilacrilato de partida

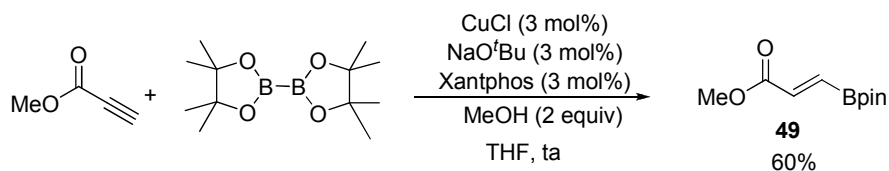
Recientemente el grupo de Yun<sup>166</sup> ha descrito la síntesis de vinilboronatos deficientes de electrones mediante la adición conjugada catalizada por Cu<sup>I</sup> de bis(pinacolato)diboro a alquinos deficientes de electrones (Esquema 4.14).

166. J.-E. Lee, J. Kwon, J. Yun, *Chem Commun*, **2008**, 733.



Esquema 4.14

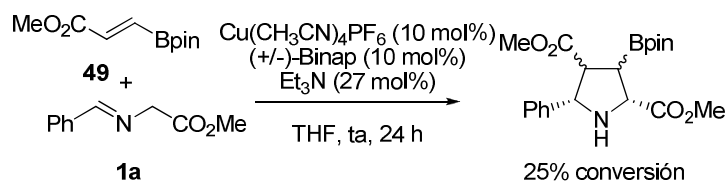
Seguindo esta metodología sintetizamos el vinilpinacol borano **49** mediante adición conjugada del bis(pinacolato)diboro al propiolato de metilo en presencia de CuCl (Esquema 4.15). En estas condiciones de reacción se obtuvo el borilacrilato **49** con un rendimiento del 60% tras destilación del crudo de reacción.



Esquema 4.15

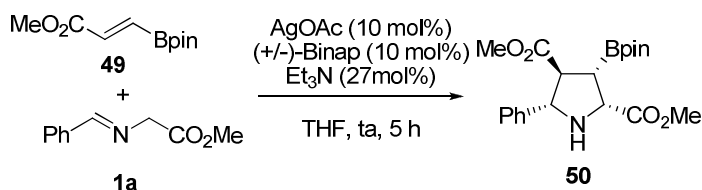
#### 4.4.3. Reacción modelo: optimización de las condiciones de reacción

Como reacción modelo se escogió la cicloadición del *N*-bencilidenglicinato de metilo (**1a**) con el *trans*-vinilpinacol borano **49**. En primer lugar se evaluó la fuente metálica (sales de Cu o Ag) en presencia de (+/-)-Binap como ligando, Et<sub>3</sub>N como base y THF como disolvente. Al utilizar Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> como fuente metálica se observó una baja reactividad y pobre diastereoselectividad (conversión del 25% tras 24 h de reacción, *endo:exo* 50:50) (Esquema 4.16).



Esquema 4.16

Afortunadamente, al utilizar AgOAc como fuente metálica se obtuvo la pirrolidina **50**<sup>167</sup> como único producto en tan sólo 5h de reacción (Esquema 4.17). Sin embargo, todos los intentos de purificar el cicloaducto obtenido fueron infructuosos, obteniéndose en todos los casos productos de descomposición.<sup>168</sup>

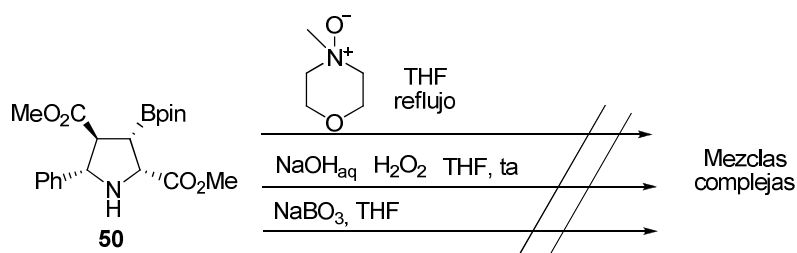


Esquema 4.17

Teniendo en cuenta la difícil purificación de la 3-borilpirrolidina **50**, nos planteamos la oxidación directa del enlace C-B en el crudo de reacción. Tanto el tratamiento con  $\text{NaBO}_3$  en THF como la utilización de otros métodos alternativos ( $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}_2$  o *N*-óxidos de amina) no proporcionaron los resultados deseados, obteniéndose en todos los casos mezclas complejas tras 24h de reacción (Esquema 4.18).

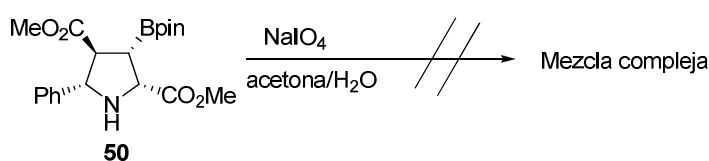
167. La configuración relativa del cicloaducto se pudo asignar por comparación de los datos espectroscópicos de RMN descritos en la bibliografía: A. Belfaitah, M. Isly, B. Carboni, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1969.

168. Los intentos de purificación mediante cromatografía en columna (sílica gel, sílica gel desactivada con  $\text{Et}_3\text{N}$  o alúmina) o de recristalización (*tert*-butildimetiléter, éter y hexano) resultaron infructuosos.



Esquema 4.18

Por otra parte, con el fin de facilitar la purificación de la mezcla se intentó la hidrólisis del éster al ácido borónico. Lamentablemente, al utilizar  $\text{NaIO}_4$  en acetona/ $\text{H}_2\text{O}$ <sup>169</sup> también se obtuvo una mezcla compleja (Esquema 4.19).

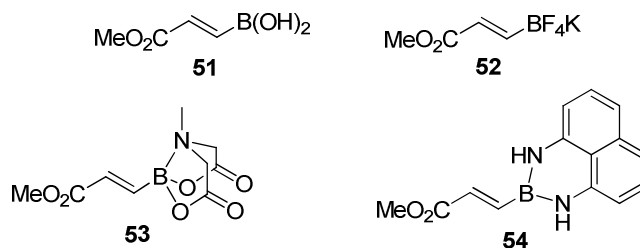


Esquema 4.19

➤ *Estudio de otros boronilacrilatos*

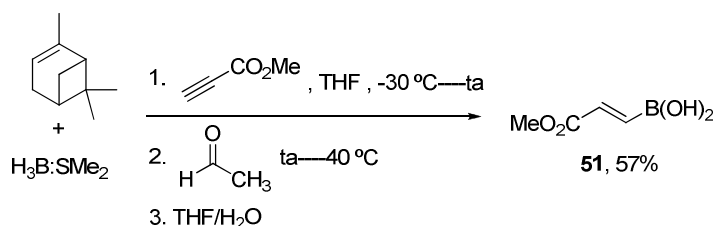
Teniendo en cuenta las dificultades encontradas en la purificación de la piperidina **50**, con el fin de aumentar la estabilidad de las 3-borilpiperidinas resultantes de la reacción de cicloadición, decidimos sintetizar varios boronilacrilatos diferentemente sustituidos en el átomo de boro (Esquema 4.20).

169. C. C. Tzschucke, J. M. Murphy, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 761.



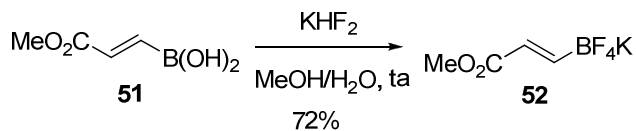
**Esquema 4.20**

La síntesis de ácido alquenilborónico **51** se llevó a cabo mediante hidroboración del propiolato de metilo en presencia de  $(\text{Ipc})_2\text{BH}$  (Esquema 4.21).<sup>170</sup>



**Esquema 4.21**

El ácido alquenilborónico **51** sirvió como punto de partida para la síntesis de los derivados **52**, **53** y **54**. El tratamiento del ácido alquenil borónico **51** con  $\text{KHF}_2$  en una mezcla 1:1  $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$  condujo al tetrafluoroborato **52** con un rendimiento del 72 % (Esquema 4.22).<sup>171</sup>

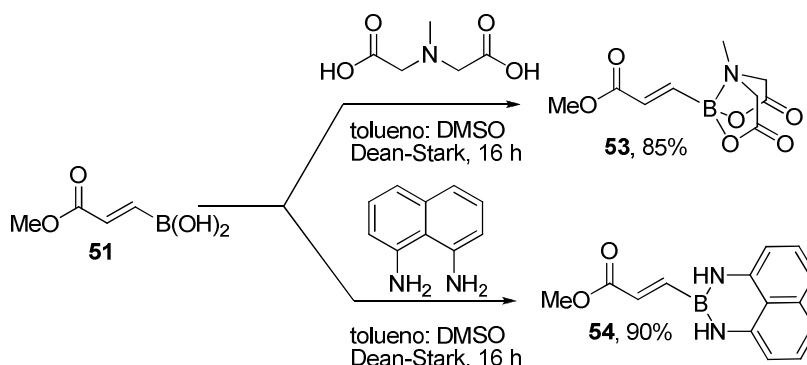


**Esquema 4.22**

170. F. Berrée, A. Debache, Y. Marsac, B. Collet, P. G.-L- Bleiz, B. Carboni, *Tetrahedron*, **2006**, 62,4027.

171. a) G. A. Molander, N. Ellis, *Acc. Chem. Res.* **2007**, 42, 17. b) G. A. Molander, R. Figueroa, *Aldrichimica Acta* **2005**, 38, 49.

La síntesis de los derivados de ácido *N*-metildiaminoacético **53**<sup>172</sup> y de 1,8-diaminonaftaleno **54**<sup>173</sup> se realizó mediante condensación del ácido alquenilborónico con el diácido y la diamina correspondiente (Esquema 4.23).

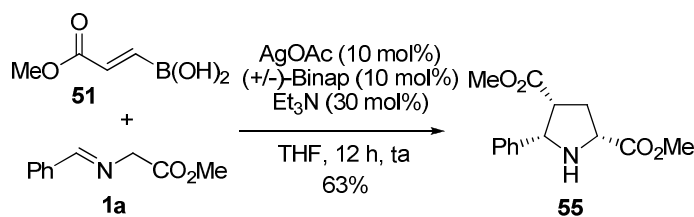


**Esquema 4.23**

Una vez sintetizados los derivados de ácido alquenilborónico **51-54** evaluamos su comportamiento como dipolarófilos en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar con iluros de azometino. Cuando se llevó a cabo la reacción con el ácido alquenilborónico **51**, utilizando las mismas condiciones de reacción usadas para el vinilponacol borano **49** [AgOAc (10 mol%), Et<sub>3</sub>N (20 mo) y (+/-)-Binap (11 mol%)], se obtuvo como único producto la pirrolidina-2,4-dicarboxílica **55**, procedente de un proceso de protodeborilación del producto de cicloadición (Esquema 4.24).

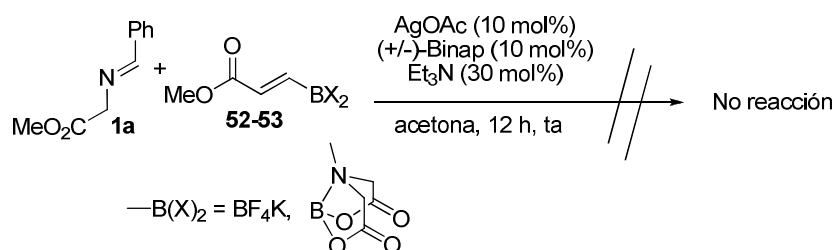
172. E. P. Gillis, M. D. Burke, *Aldrichimica Acta* **2009**, 42, 17.

173. a) H. Noguchi, K. Hojo, M. Sugimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 758. b) N. Iwamoto, M. Sugimoto, *Org. Lett.* **2009**, 11. c) K. Sasaki, T. Hayashi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 8145. d) J. C. H. Lee, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5544.



Esquema 4.24

Ni el tetrafluoroborato **52** ni el ácido *N*-metildiaminoacético **53** proporcionaron el producto de cicloadición deseado, recuperándose tras 48h de reacción los productos de partida (Esquema 4.25). Esta falta de reactividad podría deberse a la baja solubilidad de los dipolarófilos **52** y **53** en disolventes orgánicos.

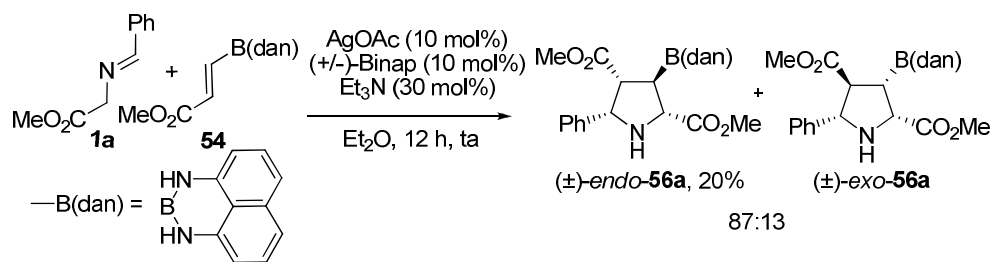


Esquema 4.25

Más alentadores fueron los resultados obtenidos cuando se utilizó el derivado 1,8-diaminonaftaleno **54**. La reacción entre el *N*-bencilidenglicinato de metilo (**1a**) y el borilacrilato **54** en presencia del complejo AgOAc/(+/-)-Binap y Et<sub>3</sub>N como base, en Et<sub>2</sub>O, condujo al producto deseado como mezcla 87:13 de diastereoisómeros (Esquema 4.26). Tras cromatografía en columna el diastereoisómero mayoritario *endo*-**56a** se aisló con bajo rendimiento (20%). La configuración relativa *endo* del diastereoisómero mayoritario *endo*-**56a** se estableció mediante difracción de rayos X.<sup>174</sup>

174. Ver pag. 190 apartado 4.5. Asignación configuracional.





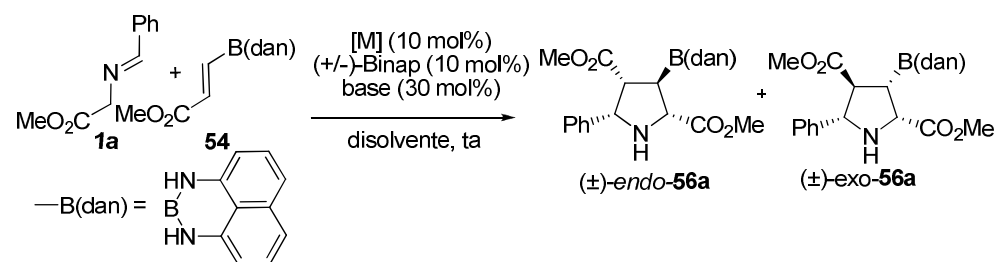
Esquema 4.26

Estos resultados preliminares nos alentaron a continuar con la optimización de las condiciones de reacción. En primer lugar realizamos un pequeño estudio del efecto del disolvente (entradas 1-4, Tabla 4.2). Mientras que la utilización de THF o  $\text{CH}_3\text{CN}$  no condujo a la formación de la pirrolidina *endo-56*, en tolueno, éstas se obtuvieron con un rendimiento del 40% (entrada 4, Tabla 4.2).

El uso de una base más fuerte como la DBU mejoró la diastereoselectividad de proceso pero no la reactividad (entrada 5, Tabla 4.2). Afortunadamente, el empleo de KHMDS dio lugar a un aumento significativo de la reactividad, manteniendo los altos niveles de diastereoselectividad (entrada 6, Tabla 4.2). El rendimiento pudo incrementarse hasta un 75% cuando se utilizó LiHMDS como base (entrada 7, Tabla 4.2).

En idénticas condiciones el proceso catalizado por  $\text{Cu}^{\text{I}}$  (en lugar de  $\text{Ag}^{\text{I}}$ ) condujo a la pirrolidina **56a** con rendimiento muy inferior y diastereoselectividad *endo* algo menor (entrada 8, Tabla 4.2)

Tabla 4.2. Efecto de la fuente metálica, base y disolvente



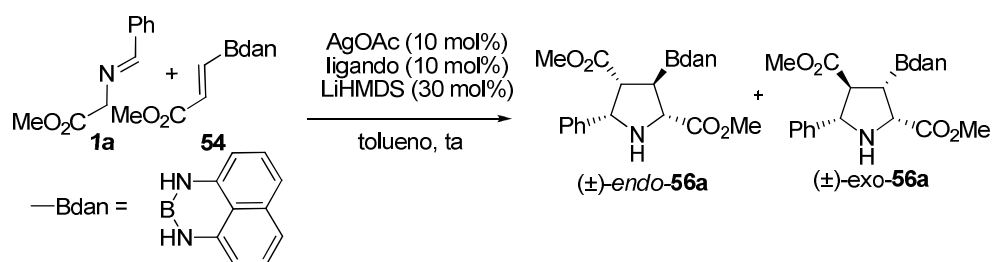
Entrada	[M]	base	disol.	endo:exo <sup>a</sup>	Rdto endo (%) <sup>b</sup>
1	AgOAc	Et <sub>3</sub> N	Et <sub>2</sub> O	87:13	20
2	AgOAc	Et <sub>3</sub> N	THF	--	--
3	AgOAc	Et <sub>3</sub> N	MeCN	--	--
4	AgOAc	Et <sub>3</sub> N	Tolueno	69:31	41
5	AgOAc	DBU	Tolueno	97:3	25
6	AgOAc	KHMDS	Tolueno	97:3	58
7	AgOAc	LiHMDS	Tolueno	>98:<2	75
8	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	LiHMDS	Tolueno	90:10	40

<sup>a</sup> Proporción determinada por H RMN del crudo de reacción.

<sup>b</sup> Rendimiento global *endo-56a* tras purificación cromatográfica.

Por último, en las condiciones optimizadas para el ligando (+/-)-Binap, nos decidimos a estudiar el efecto de diversos ligandos tipo fosfina. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 4.3.

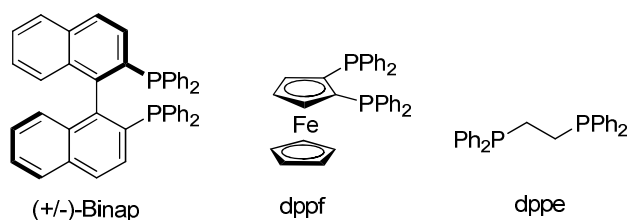
Tabla 4.3. Estudio de ligandos



Entrada	Ligando	Base	<i>endo:exo</i> <sup>a</sup>	Rdto <i>endo</i> (%) <sup>b</sup>
1	(+/-)-Binap	LiHMDS	≥98:≤2	75
2	--	LiHMDS	≥98:≤2	29
3	PPh <sub>3</sub>	LiHMDS	≥98:≤2	39
4	dppf	LiHMDS	≥98:≤2	62
5	dppe	LiHMDS	≥98:≤2	93

<sup>a</sup> Proporción determinada por H RMN del crudo de reacción.

<sup>b</sup> Rendimiento global tras purificación cromatográfica.



En primer lugar se comprobó que la ausencia de ligando disminuye drásticamente la reactividad de la reacción (entrada 2, Tabla 4.3). Independientemente del ligando utilizado la pirrolidina **56** se obtuvo con completa selectividad *endo*. La utilización de PPh<sub>3</sub> proporcionó la pirrolidina **56a** con un rendimiento del 38% (entrada 3, Tabla 4.3). Cuando se utilizó dppf el rendimiento y diastereoselectividad fueron similares a los obtenidos cuando se empleó el ligando (+/-)-Binap (entrada 4, Tabla 4.3). Los mejores resultados se alcanzaron cuando se

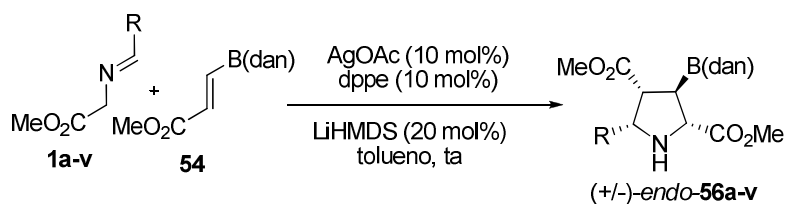
utilizó dppe, obteniéndose la pirrolidina **56a** con completa selectividad *endo* y un 93% de rendimiento (entrada 5, Tabla 4.3).

#### 4.4.4. Alcance estructural de la reacción 1,3-dipolar de iluros de azometino con borilacrilatos catalizada por Ag<sup>I</sup>/dppe

Una vez encontradas las condiciones idóneas para la cicloadición 1,3-dipolar entre el borilacrilato **54** y el *N*-bencilidenglicinato de metilo **1a** pasamos a estudiar el alcance estructural de la reacción. Para ello se utilizaron una amplia variedad de  $\alpha$ -iminoésteres, aromáticos, heteroaromáticos y alifáticos. De los resultados recojidos en la tabla 4.4 se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- d) **Reactividad.** Todos los iminoésteres aromáticos estudiados, independientemente de la naturaleza estérica y electrónica de los sustituyentes, dieron lugar a las correspondientes pirrolidinas con excelentes rendimientos. Resultados similares se obtuvieron al utilizar iminoésteres heteroarómicos (entradas 9 y 10). Cabe destacar que esta metodología admite la utilización de  $\alpha$ -iminoésteres de naturaleza alifática, obteniéndose las alquilpirrolidinas **56l** y **56m** con rendimientos moderados (entradas 11 y 12, 49 y 71%, respectivamente).
- e) **Diastereoselectividad.** Todas las cicloadiciones catalizadas por Ag<sup>I</sup>/dppe proporcionaron la 3-borilpirrolidina **56** con completa *endo*-selectividad independientemente del sustituyente en el iluro de azometino.

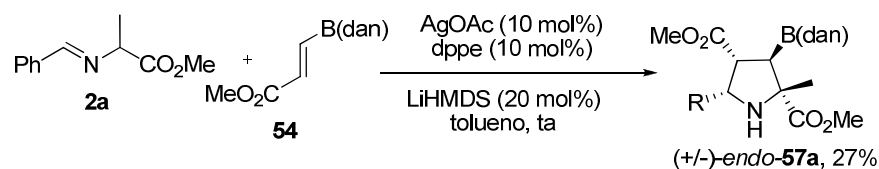
**Tabla 4.4.** Reacción 1,3-dipolar de **54** con iluros de azometino catalizada por  $Ag^I/dppe$ .



Entrada	Imina	R	Aducto	Rdto <b>56</b> (%) <sup>a</sup>
1	<b>1a</b>	Ph	<b>56a</b>	93
2	<b>1b</b>	<i>p</i> -OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>56b</b>	64
3	<b>1r</b>	<i>p</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>56r</b>	83
4	<b>1t</b>	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>56t</b>	68
5	<b>1c</b>	<i>m</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>56c</b>	83
6	<b>1d</b>	<i>m</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>56d</b>	88
7	<b>1e</b>	<i>o</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>56e</b>	95
8	<b>1v</b>	<i>o</i> -OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>56v</b>	37
9	<b>1f</b>	2-Naftilo	<b>56f</b>	67
9	<b>1h</b>	2-Furilo	<b>56h</b>	78
10	<b>1i</b>	2-Tienilo	<b>56i</b>	98
11	<b>1l</b>	Cy	<b>56l</b>	49
12	<b>1n</b>	<sup>t</sup> Bu	<b>56m</b>	71

<sup>a</sup> Rendimiento global tras purificación cromatográfica.

A continuación se estudió el efecto de la incorporación de un sustituyente en la posición  $\alpha$  del iluro de azometino. Para ello se evaluó el comportamiento del  $\alpha$ -iminoéster **2a** derivado de la alanina. Lamentablemente, la reactividad fue muy baja obteniéndose la pirrolidina **57a** con un 27% de rendimiento aunque con completa diastereoselectividad *endo* (Esquema 4.27).



Esquema 4.27

#### 4.5. ASIGNACIÓN CONFIGURACIONAL

La cristalización de una muestra (+/-)-endo-56a en hexano a temperatura ambiente proporcionó los cristales adecuados para estudios de difracción de rayos X. De esta manera se pudo establecer de forma inequívoca su configuración relativa *endo* (Figura 4.1).

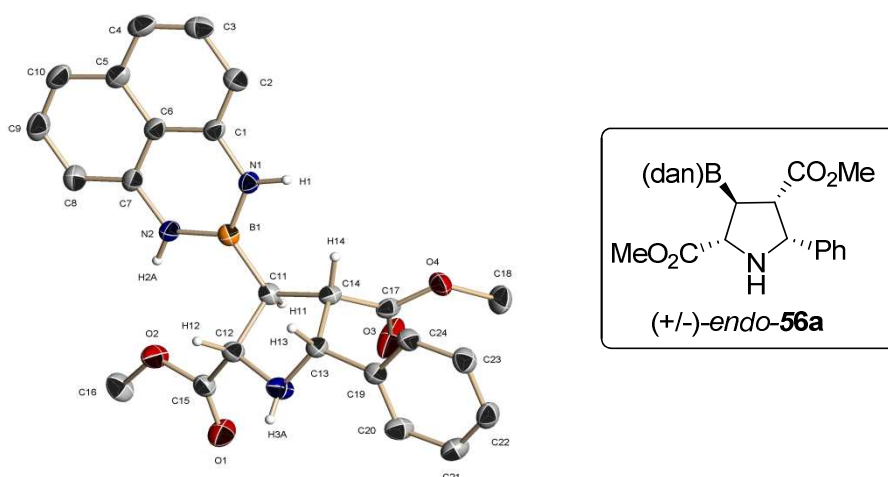
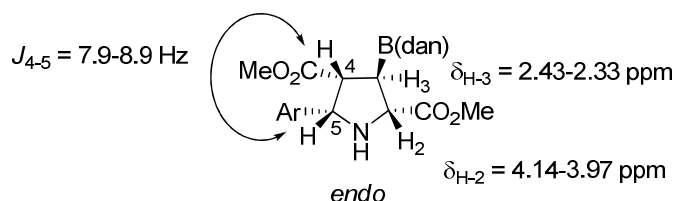


Figura 4.1. Estructura de rayos X del *endo*-56a

Por analogía química, y dado que todos las cicloadiciones 1,3-dipolares proporcionaron un único diastereoisómero, se ha supuesto que la reacción es completamente *endo*-selectiva en todos los casos. De acuerdo con ello, todas las 3-borilpirrolidinas presentan una constante de acoplamiento similar en torno al

enlace C4-C5 ( $J_{4-5} = 7.9-8.9$  Hz) y desplazamientos químicos muy similares en los protones de las posiciones C-2 y C3 (Figura 4.2).



**Figura 4.2.** Constante de acoplamiento  $J_{4-5}$  y desplazamientos químicos de  $H_2$  y  $H_3$

#### 4.6. APLICACIONES SINTÉTICAS: SÍNTESIS DE 3-HIDROXIPIRROLIDINAS

##### ➤ Importancia de las 3-hidroxi-pirrolidinas

Como se indicó en la introducción, las hidroxipirrolidinas están ampliamente presentes en productos naturales y compuestos biológicamente activos.<sup>175</sup> Por ejemplo, la estructura de 3-hidroxi-pirrolidina se encuentra presente en multitud de alcaloides con diversa actividad biológica como la salinosporamida C,<sup>176</sup> barnidipina,<sup>177</sup> retronecina<sup>178</sup> y preussina<sup>179</sup> (Figura 4.3).

175. a) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 25, 139. b) Y. Cheng, Z.-T. Huang, M.-X. Wang, *Curr. Org. Chem.* **2004**, 8, 325. c) J. R. Liddell, *Nat. Prod. Rep.* **2002**, 19, 773. (d) D. Enders, C. Thiebes, *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 573.
176. a) Y. Liu, C. Hazzard, A. S. Eustáquio, K. A. Reynolds, B. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10376. b) P. G. Williams, G. O. Buchanan, T. J. Mincer, C. A. Kauffman, P. R. Jensen, W. Fenical, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6196.
177. a) H. S. Malhotra, G. L. Plosker, *Drugs*, **2001**, 61, 989. b) K. Tamazawa, H. Arima, T. Kojima, Y. Isomura, M. Okada, S. Fujita, T. Furuya, T. Takenaka, O. Inagaki, M. J. Terai, *Med. Chem.* **1986**, 29, 2504.
178. A. C. Breman, J. Dijkink, J. H. van Maarseveen, S. S. Kinderman, H. Hiemstra, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6327.
179. a) R. E. Schwartz, J. Liesch, O. Hensens, L. Zitano, S. Honeycutt, G. Garrity, R. A. Fromtling, J. Onishi, R. Monaghan, *J. Antibiot.* **1988**, 1774. b) J. H. Johnson, D. W. Phillipson, A. D. J. Kahle, *J. Antibiot.* **1989**, 118. c) T. V. Achenbach, P. E. Slater, H.; Bach, T. Brummerhop, R. Muller, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, 44, 2794.

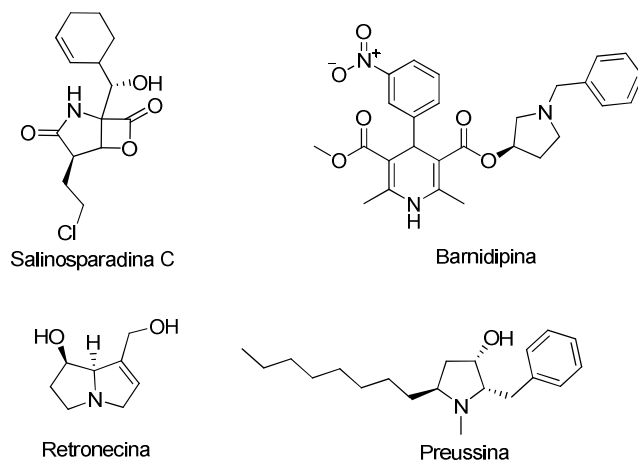


Figura 4.3

Por otra parte la unidad de 3-hidroxipirrolidina se encuentra también en péptidos y ciclopéptidos de gran potencial terapéutico.<sup>180</sup> Por ejemplo, está presente en la estructura de la Zizifina A y la Mauritina A, compuestos interesantes por sus propiedades sedantes para el tratamiento del insomnio (Figura 4.4).

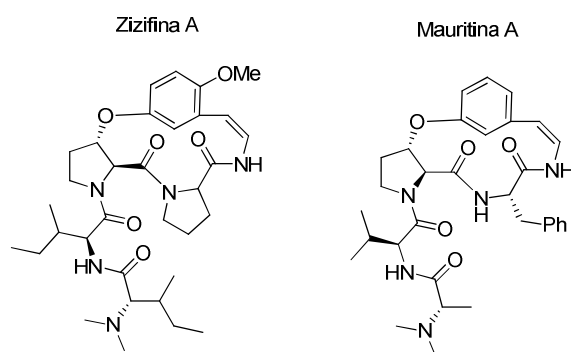


Figura 4.4

➤ Síntesis de 3-hidroxipirrolidinas

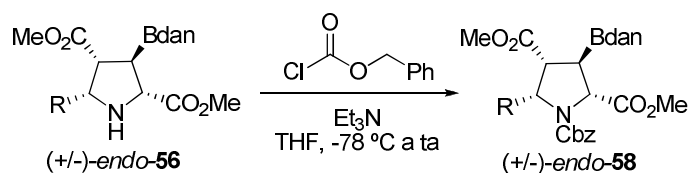
180. a) N. H. Tan, J. Zhou, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 840. b) M. M. Joullié, D. J. Richard, *Chem. Commun.* **2004**, 2011. c) C. M. Taylor, R. Hardre, P. J. B. Edwards, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1306.



Para la preparación de las 3-hidroxi-pirrolidinas era necesario llevar a cabo la reacción de oxidación del enlace C-B en los aductos obtenidos.

Un problema potencial sería la compatibilidad de las condiciones de oxidación del enlace C-B en presencia de la amina libre. De hecho, no hemos encontrado ningún precedente bibliográfico de oxidación del enlace C-B en presencia de una amina secundaria, siendo necesaria la previa protección de ésta.<sup>164</sup> Por lo tanto, decidimos llevar a cabo la protección del nitrógeno pirrolidínico como benciloxicarbonil. El tratamiento de las pirrolidinas **56a-i** con cloroformiato de bencilo en presencia de Et<sub>3</sub>N en THF dio lugar a la pirrolidinas protegidas **58a-i** con excelentes rendimientos (81-94%). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 4.5.

**Tabla 4.5.** Protección del nitrógeno pirrolidínico



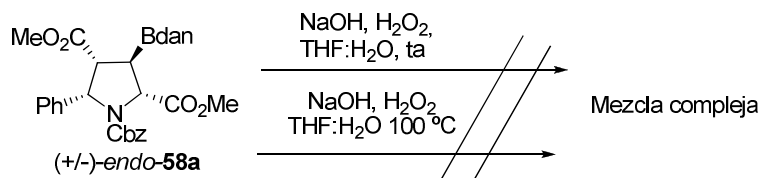
Entrada	R	Producto	Rdto (%) <sup>a</sup>
1	Ph	<b>58a</b>	81
2	<i>p</i> -OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>58b</b>	94
3	2-Tienilo	<b>58i</b>	89

<sup>a</sup> Rendimiento global tras purificación cromatográfica.

A pesar de que la oxidación directa del grupo 1,8-diaminonafteleno no se encuentra descrita en la bibliografía, decidimos estudiar la posibilidad de llevar a cabo esta transformación. Cuando se utilizaron las condiciones habituales de oxidación (NaOH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), a temperatura ambiente tras 48 h de reacción no se

164. A. Belfaittah, M. Isly, B. Carboni, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1969.

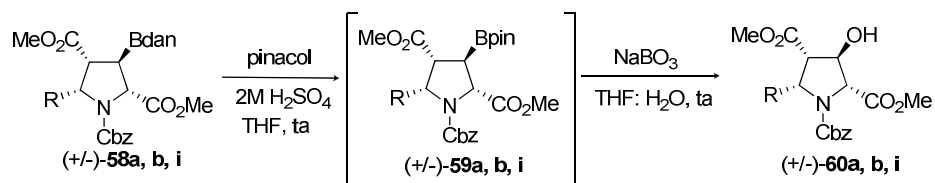
observó el producto de oxidación deseado recuperándose el producto de partida inalterado. Desafortunadamente, al aumentar la temperatura a 100 °C tampoco se detectó la 3-hidroxi-pirrolidina deseada, observándose un complicado crudo de reacción como consecuencia de la descomposición de la pirrolidina **58a** (Esquema 4.28).



Esquema 4.28

En este punto decidimos llevar a cabo la transformación del grupo 1,8-diaminonaftaleno en pinacolborano. La reacción de las pirrolidinas **58** en presencia de pinacol en medio ácido proporcionó las correspondientes 3-boronilpirrolidinas **59** de manera cuantitativa. A efectos prácticos no es necesario aislar la boronilpirrolidina **59**; la simple adición de NaBO<sub>3</sub> en THF: H<sub>2</sub>O promueve la oxidación del enlace C-B dando lugar a la formación de la 3-hidroxi-pirrolidina **60** con buenos rendimientos (68- 87%). Estos resultados se muestran en la Tabla 4.6.

Tabla 4.6. Síntesis de las 3-hidroxi-pirrolidinas **60**



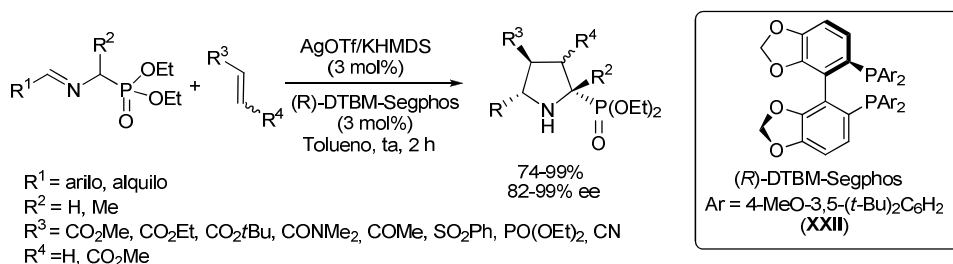
Entrada	R	Producto	Rdto (%) <sup>a</sup>
1	Ph	<b>60a</b>	83
2	<i>p</i> -OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>60b</b>	68
3	2-Tienilo	<b>60i</b>	79

<sup>a</sup> Rendimiento global tras purificación cromatográfica.

#### 4.7. REACCIÓN DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA ENTRE ILUROS DE AZOMETINO Y BORILACRILATOS

Una vez puestas a punto las condiciones de reacción para la versión reaccémica decidimos estudiar la variante catalítica asimétrica del proceso.

Como se había comentado en la introducción (Capítulo 1), el sistema catalítico formado por AgOTf/DTBM-Segphos en presencia de KHMDS había dado muy buenos resultados en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre  $\alpha$ -iminofosfonatos y diversos dipolarófilos, obteniéndose las correspondientes 2-fosfinopirrolidinas con buenos rendimientos, completa *exo*-selectividad y excelentes excesos enantioméricos (Esquema 4.29).<sup>74</sup>

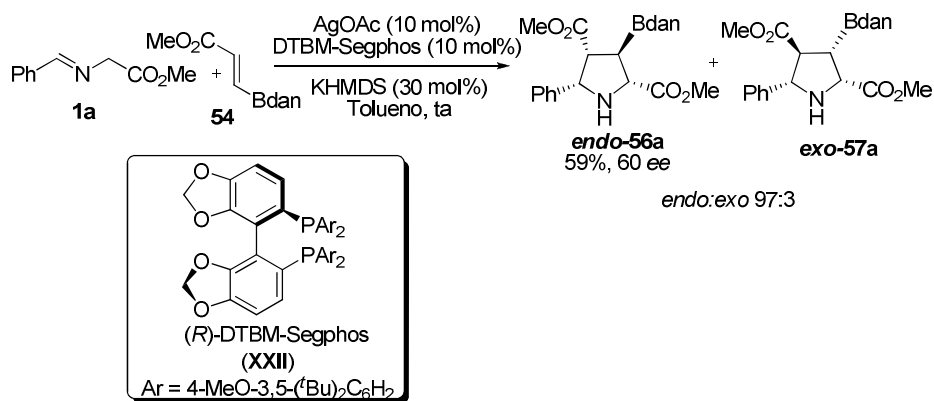


**Esquema 4.29**

Dada la similitud del sistema catalítico usado por Kobayashi con el de nuestra reacción decidimos emplear estas condiciones como punto de partida

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

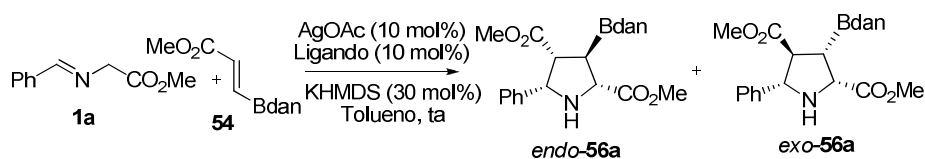
para nuestro estudio. Así, cuando se utilizó el ligando DTBM-Segphos se obtuvo la pirrolidina **56a** con un 59% de rendimiento, completa selectividad *endo* y un 60% de exceso enantiomérico.



➤ *Influencia del ligando quiral*

Ante estos prometedores resultados, pero insuficientes con respecto a la enantioselectividad, decidimos estudiar el efecto del ligando quiral en la reacción. Para cubrir un espacio estructural amplio se consideraron ligandos bidentados con coordinación P,P (Binap, Segphos, Josiphos, MeOBIPHEP, Quinox), coordinación P,N (fosfinooxazolinás, Taniaphos) e incluso ligandos monodentados (fosforamiditos de Feringa). Los resultados obtenidos en las condiciones previamente optimizadas para el ligando DTBM-Segphos (AgOAc como sal de plata, KHMDS como base y tolueno como disolvente) se indican a continuación (Tabla 4.7.).

**Tabla 4.7.** *Influencia del ligando*

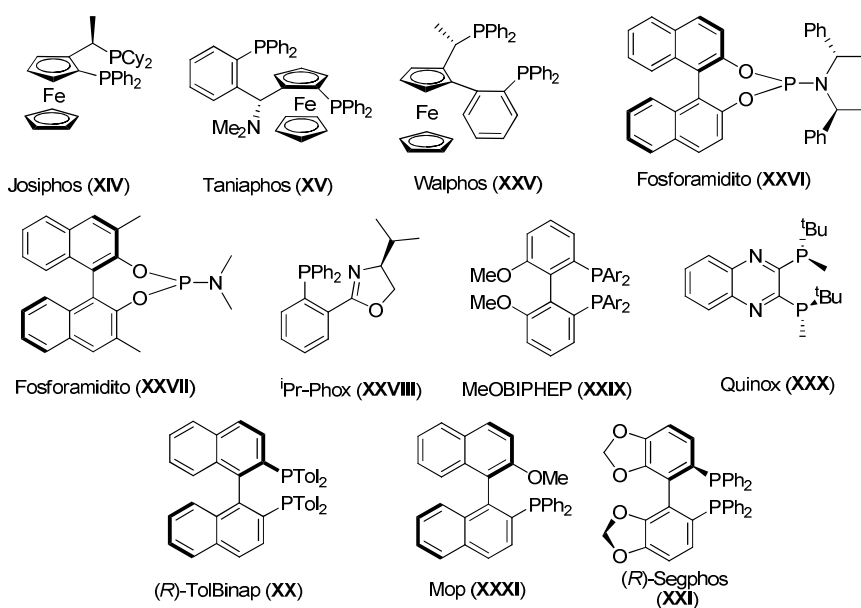


Entrada	Ligando	<i>endo:exo</i> <sup>a</sup>	Rdto (%) <sup>b</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>c</sup> <i>endo-56a</i>
1	<b>XV</b>	90:10	58	12
2	<b>XIV</b>	88:12	61	4
3	<b>XXV</b>	65:35	60	46
4	<b>XXVI</b>	≥98:≤2	43	58
5	<b>XXVII</b>	≥98:≤2	19	20
6	<b>XXVIII</b>	≥98:≤2	45	-18
7	<b>XXIX</b>	≥98:≤2	17	10
8	<b>XXX</b>	88:12	87	-9
9	<b>XX</b>	80:20	81	14
10	<b>XXXI</b>	67:33	65	4
11	<b>XXI</b>	87:13	66	-6

<sup>a</sup> Proporción determinada por H RMN del crudo de reacción.

<sup>b</sup> Rendimiento global tras purificación cromatográfica (*endo* + *exo*).

<sup>c</sup> Determinado por HPLC. Las condiciones se detallan en el capítulo 5.



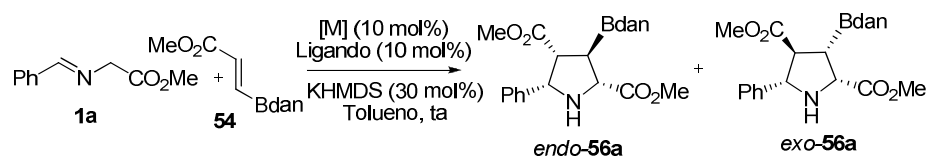
De los resultados expuestos en la tabla 4.7 se extraen las siguientes conclusiones:

- a) **Reactividad.** Con la mayoría de los ligandos estudiados la reactividad del sistema es baja, ya que tras 12 horas de reacción a temperatura ambiente se obtienen rendimientos iguales o inferiores al 66%. Los mejores resultados se obtuvieron al utilizar los ligandos de coordinación P,P Quinox y Tol-Binap (entradas 8 y 9), aislándose la pirrolidina mayoritaria **56a** con buenos rendimientos (87-81%).
  - b) **Diastereo- y enantioselectividad.** Es de destacar que en todos los casos estudiados, independientemente del ligando utilizado, se obtuvo mayoritariamente la pirrolidina **56a** con configuración *endo*. Sin embargo, las enantioselectividades fueron insatisfactorias en todos los casos estudiados, no superándose en ningún caso los resultados iniciales obtenidos con el ligando DTBM-Segphos. El ligando de coordinación P,N Walphos y el de coordinación monodentada fosforamidito **XXVI** proporcionaron los mejores resultados, obteniéndose la pirrolidina **56a** con un 46% y un 58% de exceso enantiomérico, respectivamente (entradas 3 y 4).
- *Influencia de la fuente metálica*

A continuación, aunque los complejos de cobre habían proporcionado resultados inferiores en la versión racémica, decidimos evaluar el efecto de la utilización de sales de cobre en la enantioselectividad de la reacción. Sin embargo, cuando se llevó a cabo la reacción en presencia de varias sales de Cu<sup>I</sup> con los ligandos Walphos y DTBM-Segphos (que habían proporcionado los mejores resultados en la versión catalizada por Ag) se obtuvo la pirrolidina deseada con un rendimiento químico muy bajo e inferiores diastereo y enantioselectividades (entrada 1 y 2, Tabla 4.8). La utilización de otros ligandos de coordinación N,N,

como el Py-Box y el Bn-Box en presencia de sales de Cu<sup>II</sup> no proporcionaron la pirrolidina deseada, recuperándose los productos de partida tras 48 h de reacción (entradas 3 y 4, Tabla 4.8).

**Tabla 4.8.** Efecto de la influencia de la fuente metálica

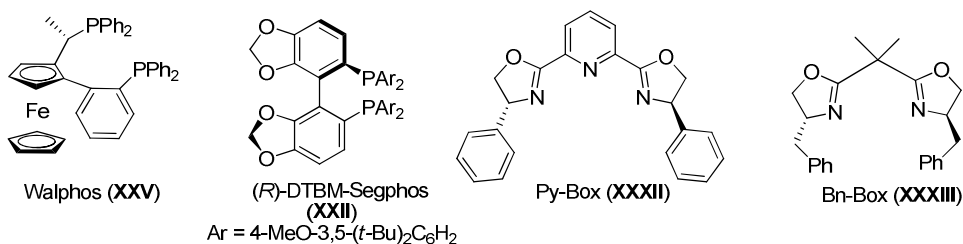


Entrada	Ligando	[M]	<i>endo:exo</i> <sup>a</sup>	Rdto (%) <sup>b</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>c</sup> <i>endo-56a</i>
1	<b>XXV</b>	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	87:13	10	5
2	<b>XXII</b>	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	90:10	15	13
3	<b>XXXII</b>	Cu(OAc) <sub>2</sub>	--	--	--
4	<b>XXXIII</b>	Cu(OAc) <sub>2</sub>	--	--	--

<sup>a</sup> Proporción determinada por H RMN del crudo de reacción.

<sup>b</sup> Rendimiento global tras purificación cromatográfica (*endo* + *exo*).

<sup>c</sup> Determinado por HPLC. Las condiciones se detallan en el capítulo 5.

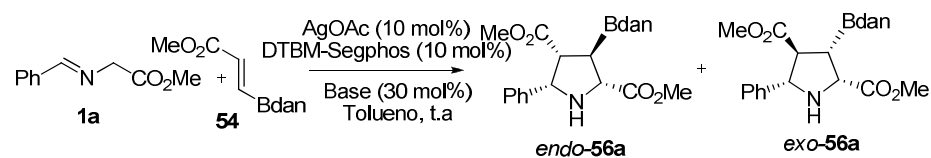


➤ *Optimización de las condiciones de reacción para el sistema Ag<sup>I</sup>/DTBM-Segphos*

Una vez establecida la combinación AgOAc/DTBM-Segphos como mejor sistema catalítico, decidimos llevar a cabo un estudio de optimización del resto de

condiciones de reacción (tiempo, temperatura y base). Los resultados obtenidos se indican en la Tabla 4.9.

**Tabla 4.9.** Optimización de las condiciones de reacción



Entrada	Base	t (h)	<i>endo:exo</i> <sup>a</sup>	Rdto (%) <sup>b</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>c</sup> <i>endo-56a</i>
1	K <sup>t</sup> BuO	12	80:20	61	6
2	DBU	12	≥98:≤2	45	6
3	DMAP	12	63:37	27	4
4	LDA	2	≥98:≤2	78	16
5	KHMDS	12	97:3	72	60
6	NaHMDS	2	≥98:≤2	78	50
7	LiHMDS	5 min	≥98:≤2	83	60

<sup>a</sup> Proporción determinada por H RMN del crudo de reacción.

<sup>b</sup> Rendimiento global tras purificación cromatográfica (*endo* + *exo*).

<sup>c</sup> Determinado por HPLC. Las condiciones se detallan en el capítulo 5.

La utilización de otras bases como K<sup>t</sup>BuO, DBU, DMAP y LDA condujo a resultados inferiores a los obtenidos con KHMDS. Por otro lado, observamos que la naturaleza del contraión de la base tenía un efecto muy importante en la reactividad del proceso. Así, al utilizar LiHMDS se obtuvo como único producto la pirrolidina **endo-56a** con un rendimiento del 83% en tan sólo 5 min de reacción (entrada 7). Desafortunadamente inducción asimétrica observada resultó ser idéntica a la obtenida al utilizar KHMDS (60% *ee*).



➤ *Estudio de la influencia de la temperatura*

Este aumento de la reactividad al utilizar LiHMDS nos animo a estudiar la disminución de la temperatura de la reacción. Desafortunadamente al disminuir la temperatura a -78 °C se recuperaron los productos de partida tras 48 h de reacción (entrada 1). Al llevar a cabo la reacción a -30 °C y 0 °C (12 h de reacción) se obtuvo la pirrolidina *endo*-56a con inferiores rendimientos y enantioselectividades que a temperatura ambiente (entradas 2 y 3).

**Tabla 4.10.** *Estudio de la temperatura de la reacción*



Entrada	Base	T (°C)	t (h)	<i>endo:exo</i> <sup>a</sup>	Rdto (%) <sup>b</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>c</sup> <i>endo</i> -56a
1	LiHMDS	-78	48	--	--	--
2	LiHMDS	-30	12	≥98:≤2	61	40
3	LiHMDS	0	12	≥98:≤2	75	55

<sup>a</sup> Proporción determinada por H RMN del crudo de reacción

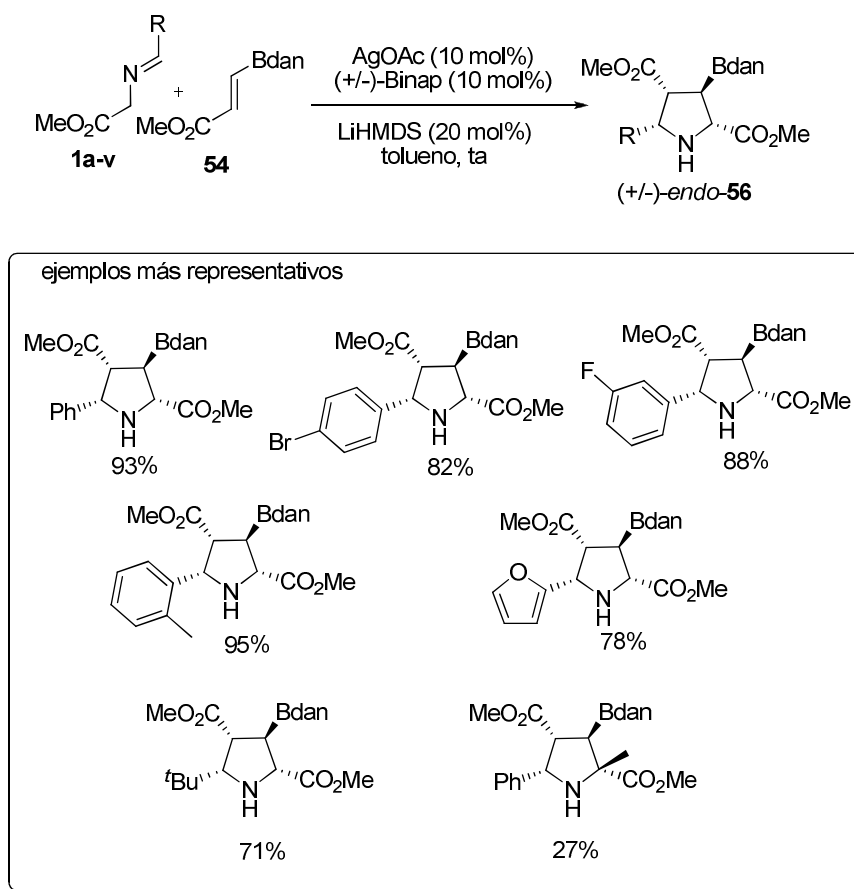
<sup>b</sup> Rendimiento global tras purificación cromatográfica (*endo* + *exo*).

<sup>c</sup> Determinado por HPLC. Las condiciones se detallan en el capítulo 5.

#### 4.7. CONCLUSIONES

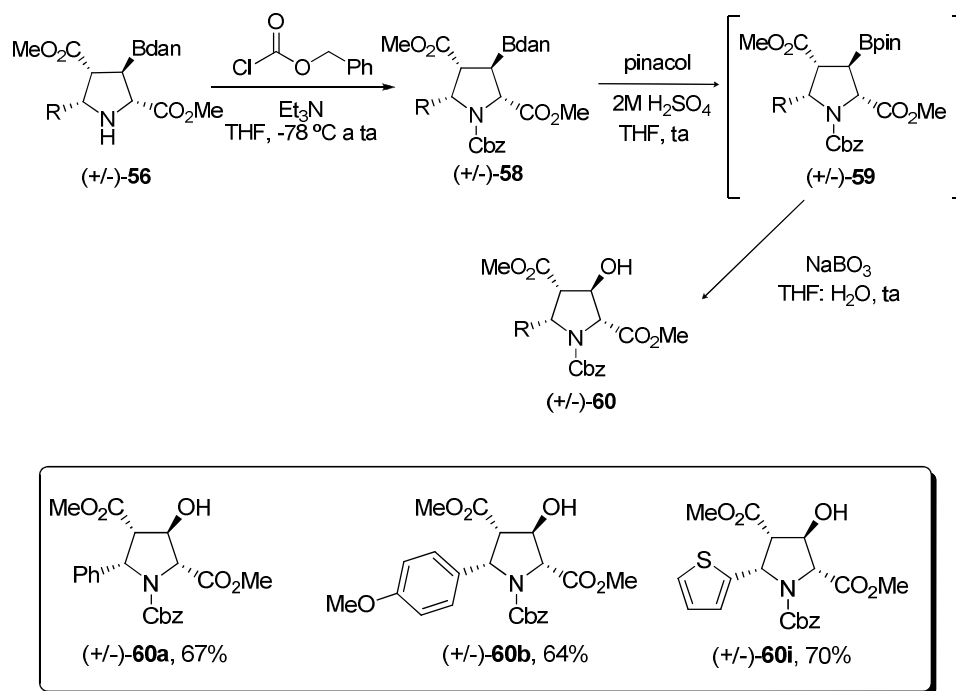
- 1) Se ha desarrollado el **primer método general de cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino y borilacrilatos**. Entre las diversas fuentes metálicas y ligandos estudiados, se ha encontrado que la combinación de AgOAc/dppe constituye un excelente sistema catalítico para esta cicloadición. Utilizando 10 mol% de este catalizador la cicloadición 1,3-dipolar presenta gran generalidad con respecto a la sustitución en el iluro

de azometino, obteniéndose en todos los casos las correspondientes 3-borilpirrolidinas con buenos rendimientos (65-93%) y completa *endo*-selectividad (Esquema 4.30).



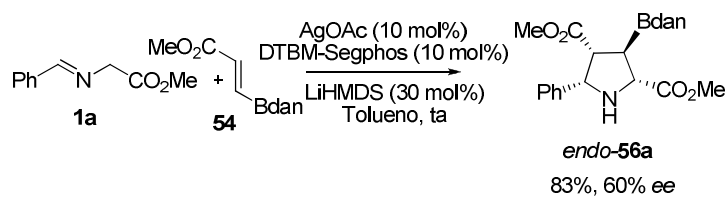
Esquema 4.30

- 2) Las 3-borilpirrolidinas obtenidas se pudieron transformar en las **3-hidroxipirrolidinas** correspondientes, mediante protección previa del nitrógeno y posterior oxidación del enlace C-B por tratamiento con  $\text{NaBO}_3$  (Esquema 4.31).



Esquema 4.31

- 3) Se ha estudiado la versión catalítica asimétrica de esta metodología para la preparación enantioselectiva de hidroxipirrolidinas. El sistema catalítico formado por AgOAc/DTBM-Segphos (**XXII**) en presencia de LiHMDS proporcionó la pirrolidina **56a** con completa *endo*-selectividad y excelente rendimiento (83%). Sin embargo, los niveles de enantioselectividad fueron moderados (60% *ee*) (Esquema 4.32).



Esquema 4.32



## **CAPÍTULO 5**

### **Parte experimental**



## A. TÉCNICAS GENERALES

### Cromatografía

#### *Cromatografía en capa fina*

El seguimiento de las reacciones se ha efectuado por cromatografía en capa fina utilizando cromatofolios de aluminio con gel de sílice (*Merck-60 230-400 mesh*) de 0.2mm 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*). En el último caso la alúmina se desactivó previamente con H<sub>2</sub>O (6-8% en peso). El eluyente se indica en cada caso, así como las proporciones relativas de disolventes en volumen/volumen.

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

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

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

Los espectros de <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN se han realizado a temperatura ambiente en un equipo *Bruker AC-300* (300 y 75 MHz, respectivamente). Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se dan en ppm, tomando como referencia el disolvente empleado, *CDCl<sub>3</sub>* (7.26 y 77.0 ppm). Para los espectros realizados en otros disolventes como *CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>* (5.30 y 53.4 ppm), *D<sub>2</sub>O* (4.80 ppm) o *C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>* (7.27 y 128.0 ppm) se indica entre paréntesis el disolvente deuterado utilizado.

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

Para los compuestos que contienen átomos de fluor se enumera el listado de picos observados en los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN, excepto para los casos en los que las constantes  $J_{\text{F-C}}$  han sido determinadas inequívocamente. Para la descripción de los espectros se han empleado las siguientes abreviaturas: m (multiplete), s (singlete), sa (singlete ancho), d (doblete), t (triplete), c (cuartete), q (quintete), sext. (sextete), sept. (septete), etc.

### **Espectrometría de masas**

Los espectros de masas (EM) y los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se han registrado en un espectrómetro *Hewlett-Packard HP-5985* usando técnicas de impacto electrónico (IE) a 70eV o bombardeo con átomos rápidos (FAB). Los resultados se expresan en función de la relación masa/carga (m/e) y los valores entre paréntesis corresponden a las intensidades relativas al pico base (100%). También se empleará la técnica de electrospray (ES) como modo de ionización en un espectrómetro *Agilent Technologies* y un HPLC *MDS 1100* como inyector de la muestra.

### **Análisis Elemental**

Los análisis elementales se han realizado con un analizador *Perkin-Elmer serie II 2400 CHN* en el servicio interdepartamental de investigación (SidI) de la Universidad Autónoma de Madrid.



**Punto de fusión**

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

**Rotaciones específicas**

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

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

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

**Reactivos**

En casi todos los casos los reactivos comerciales se utilizaron sin purificación previa, excepto las disoluciones comerciales de <sup>n</sup>BuLi (2.5 M en hexano, Aldrich) y <sup>t</sup>BuLi (1.7 M en pentano, Aldrich) que se valoraron con anterioridad a su uso empleando *N*-pivaloil-*o*-toluidina como indicador<sup>181</sup>

---

181. J. Suffert, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 509.

La amalgama de sodio [Na(Hg)] al 5%<sup>182</sup> se preparó según el procedimiento descrito en la bibliografía.

### Condiciones de reacción

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

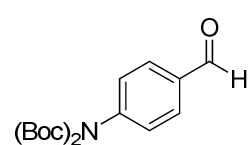
El término “*proceso estándar de aislamiento*” se refiere a la separación de la fase orgánica, extracción reiterada de la fase acuosa con el disolvente orgánico (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o AcOEt), el secado conjunto de las fases orgánicas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o MgSO<sub>4</sub> y la eliminación del disolvente a presión reducida en un rotavapor.

## 5.1. REACCIÓN DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR DE ILUROS DE AZOMETINO Y BIS-SULFONILETILENOS

### 5.1.1 Síntesis de los $\alpha$ -iminoésteres

#### ➤ Síntesis de los aldehídos precursores

#### *p*-di(*tert*-Butoxicarbonil)aminobenzaldehído (**18**)<sup>183</sup>



Sobre una disolución de *p*-(*tert*-butoxicarbonil)aminobenzaldehído (4.20 g, 18.8 mmol), Et<sub>3</sub>N (2.6 mL, 18.8 mmol) y DMAP (241.0 mg, 1.8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (40 mL), se adiciona Boc<sub>2</sub>O (6.2 g 28.3 mmol). La mezcla se agita 12 h a temperatura ambiente y se adiciona H<sub>2</sub>O (5 mL). Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 3:1), obteniéndose el *p*-di(*tert*-butoxicarbonil) aminobenzaldehído (**18**) (5.3 g, 87%, sólido blanco), que se utiliza sin purificación previa en el siguiente paso de reacción.

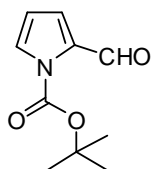
182. E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1345.

183. T. Schadendorf, C. Hoppmann, K. Rück-Braun, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 9044.

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 10.02 (s, 1H), 7.89 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 1.42 (s, 18H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 190.8, 150.8, 144.3, 134.7, 129.7, 128.1, 82.9, 27.5.

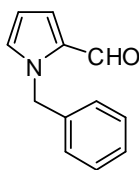
### 2-Formil-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (**23**)<sup>184</sup>



Sobre una disolución de 1H-pirrol-2-carbaldehído (1.5 g, 15.7 mmol) y DMAP (191.8 mg, 1.57 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (160 mL) se adiciona sucesivamente  $\text{Et}_3\text{N}$  (4.4 mL, 31.5 mmol) y  $\text{Boc}_2\text{O}$  (5.3 g, 23.5 mmol). La disolución resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 h 30 min y se adiciona  $\text{H}_2\text{O}$  (160 mL). Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 3:1), obteniéndose **23** (3.0 g, 97%, sólido amarillo).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 10.31 (s, 1), 7.43 (dd,  $J = 2.8$  Hz,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.18 (dd,  $J = 3.7$  Hz,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.28 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 1.64 (s, 9H).

### 1-Bencil-1H-pirrol-2-carbaldehído (**24**)



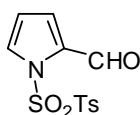
Sobre una disolución de 1H-pirrol-2-carbaldehído (200 mg, 2.10 mmol) y  $(\text{NBu}_4)\text{Br}$  (67.8 mg, 0.21 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.6 mL) se adiciona sucesivamente bromuro de bencilo (414.09 mg, 2.42 mL) y una disolución acuosa de NaOH 1M (588 mg, 14.7 mmol, 1.3 mL) gota a gota. La suspensión resultante se calienta a reflujo durante 1h tras lo cual se deja alcanzar temperatura ambiente y se agita 12 h a esa temperatura. La mezcla de reacción se diluyo con  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.5 mL) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución de HCl 2N (8 mL), una disolución de  $\text{NaHCO}_3$  saturada (8 mL) y finalmente con  $\text{H}_2\text{O}$  (8 mL). El conjunto de las fases orgánicas se seca con  $\text{MgSO}_4$  y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se

184. M. Prantik, K. burkhard, *Synthesis*, **2006**, *16*, 2719.

purifica por cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 8:1), obteniéndose **24** (385.2 g, 99%, aceite incoloro).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 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).

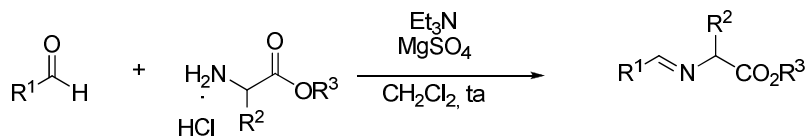
#### 1-(Tosilsulfonil)-1H-pirrol-2-carbaldehído (**25**)<sup>185</sup>



Siguiendo el mismo procedimiento anterior, la reacción de 1H-pirrol-2-carbaldehído (100 mg, 1.05 mmol) y cloruro de tosilo (301.2 mg, 1.58 mmol), en presencia de NaH (30.3 mg, 1.26 mmol) en THF (7.5 mL) dio lugar a **25** (259.2 mg, 99%, sólido rojo).

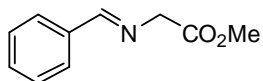
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9.95 (s, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.29 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.60 (dd,  $J = 3.2$  Hz,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J = 3.8$  Hz,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.38 (t,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 2.38 (s, 3H).

#### ➤ Procedimiento general A para la síntesis de $\alpha$ -iminoésteres aromáticos heteroaromáticos y olefinicos.<sup>186</sup>



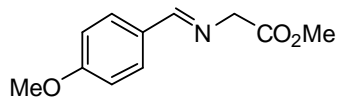
185. J. Waser, B. Gaspar, H. Nambu, E. M. Carrreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11693.

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

**(E)-N-(Fenilmetil)glicinato de metilo (1a)**

Sobre una suspensión de clorhidrato de glicinato de metilo (3.8 g, 30 mmol) y  $\text{MgSO}_4$  (3.6 g, 60 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) se adiciona  $\text{Et}_3\text{N}$  (4.1 mL, 30 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h y se añade benzaldehído (3.1 mL, 20 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 h, se filtra y se lava con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 5 mL) y una disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$  (5 mL). La fase orgánica se seca ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentra a sequedad obteniéndose el iminoéster **1a** (3.1 g, 89%, aceite amarillo) que se utiliza sin purificación previa en la cicloadición 1,3-dipolar.

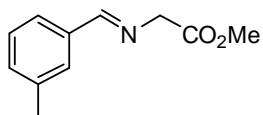
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.26 (s, 1H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 3H), 4.39 (s, 2H), 3.75 (s, 3H).

**(E)-N-[(p-Metoxifenil)metil]glicinato de metilo (1b)**

Siguiendo el procedimiento general A, la imina **1b** se obtiene a partir del clorhidrato de glicinato de metilo (941.7 mg, 7.5 mmol) y *p*-metoxibenzaldehído (0.61 mL, 5.0 mmol) como un sólido blanco (746.0 mg, 72%).

Pf: 67-69 °C.

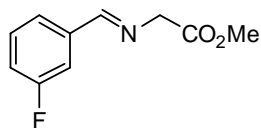
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.16 (s, 1H), 7.68 (d,  $J= 8.7$  Hz, 2H), 6.89 (d,  $J= 8.7$  Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (s, 3H).

**(E)-N-[(m-Tolil)metil]glicinato de metilo (1c)**

Siguiendo el procedimiento general A, la imina **1c** se obtiene a partir del clorhidrato de glicinato de metilo (942.0 mg, 7.5 mmol) y *m*-tolilaldehído (0.58 mL, 5.0 mmol) como un sólido amarillo (880.0 mg, 92%).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.27 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58-7.49 (m, 1H), 7.36-7.20 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

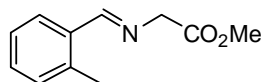
**(E)-N-[(*m*-Fluorofenil)metilen]glicinato de metilo (1d)**



Siguiendo el procedimiento general A, la imina **1d** se obtiene a partir del clorohidrato de glicinato de metilo (1.0 g, 7.9 mmol) y *m*-fluorofenilaldehído (651.0 mg, 5.3 mmol) como un aceite amarillo (662.0 mg, 64%).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.27 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 1H), 4.42 (d,  $J = 1.1$  Hz, 2H), 3.78 (s, 3H).

**(E)-N-[(*o*-Tolil)metilen]glicinato de metilo (1e)**

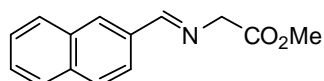


Siguiendo el procedimiento general A, la imina **1e** se obtiene a partir del clorohidrato de glicinato de metilo (942.0 mg, 7.5 mmol) y *m*-tolilaldehído (0.58 mL, 5.0 mmol) como un sólido blanco (765.0 mg, 80%).

**Pf** = 50-51 °C.

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.60 (s, 1H), 7.93 (dd,  $J = 7.5, 1.9$  Hz, 1H), 7.37-7.17 (m, 3H), 4.44 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

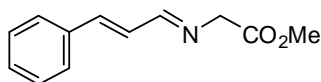
**(E)-N-[(Naft-2-il)metilen]glicinato de metilo (1f)**



Siguiendo el procedimiento general A, la imina **1f** se obtiene a partir del clorohidrato de glicinato de metilo (941.7 mg, 7.5 mmol) y 2-naftaldehído (780.9 mg, 5.0 mmol) como un sólido amarillo (954.5 mg, 84%).

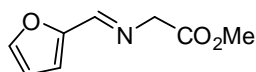
**Pf**: 95-96 °C.

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.41 (s, 1H), 8.09-7.99 (m, 2H), 7.92-7.80 (m, 3H), 7.57-7.46 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).

**(E)-N-(((E)-3-Fenil-1-etenil)metilen]glicinato de metilo (1g)**

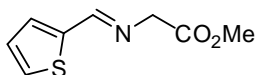
Siguiendo el procedimiento general A, la imina **1g** se obtiene a partir del clorohidrato de glicinato de metilo (1.0 g, 7.9 mmol) y cinnamaldehído (699.0 mg, 5.3 mmol) como un aceite naranja (1.1 g, 98%).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.06-8.02 (m, 1H), 7.50 -7.22 (m, 5H), 7.01-6.99 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).

**(E)-N-[(2-Fur-2-il)metilen]glicinato de metilo (1h)**

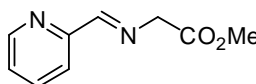
Siguiendo el procedimiento general A, la imina **1h** se obtiene a partir del clorohidrato de glicinato de metilo (1.0 g, 7.9 mmol) y furfural (0.44 mL, 5.3 mmol) como un aceite rojo (735.0 mg, 83%).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.10 (s, 1H), 7.54 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 6.49 (dd,  $J = 3.4, 1.6$  Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

**(E)-N-[(2-Tiofen-2-il)metilen]glicinato de metilo (1i)**

Siguiendo el procedimiento general A, la imina **1i** se obtiene a partir del clorohidrato de glicinato de metilo (1.0 g, 7.9 mmol) y 2-tiofenilcarbaldéhído (94.0 mg, 5.3 mmol) como un sólido amarillo (0.89 mg, 92%).

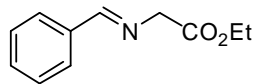
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.38 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J = 3.6$  Hz,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 7.08 (dd,  $J = 4.9$  Hz,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 4.37 (d,  $J = 0.9$  Hz, 2H), 3.76 (s, 3H).

**(E)-N-(2-Piridilmetilen]glicinato de metilo (1j)**

Siguiendo el procedimiento general A la imina **1j** se obtiene a partir del clorohidrato del glicinato de metilo (941.7 mg, 7.5 mmol) y 2-piridinal (0.48 mL, 5.0 mmol) como un aceite rojizo (641.5 mg, 72%).

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.66-8.64 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

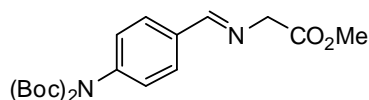
**(*E*)-*N*-(Fenilmetilén)glicinato de etilo (1k)**



Siguiendo el procedimiento general A la imina **1k** se obtiene a partir del clorhidrato del glicinato de metilo (300.0 mg, 2.2 mmol) y benzaldehído (150 μL, 1.4 mmol) como un aceite amarillo (267.6 mg, 98%).

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.30 (s, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 3H), 4.40 (s, 2H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

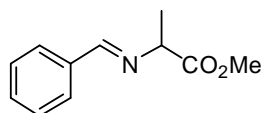
**(*E*)-*N*-[*p*-(di(*tert*-Butoxicarbonil)amino)fenil]metilén]glicinato de metilo (1n)**



Siguiendo el procedimiento general A, la imina **1n** se obtiene a partir del clorhidrato de glicinato de metilo (276.0 mg, 2.2 mmol) y *p*-di(*tert*-butoxicarbonil) aminobenzaldehído (471 mg, 1.5 mmol) como un sólido amarillo (560.0 mg, 95%).

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.29 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.40 (s, 18H).

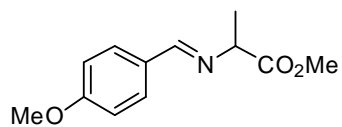
**(*E*)-*N*-Bencilidenalalaninato de metilo (2a)**



Siguiendo el procedimiento general A, la imina **2a** se obtiene a partir del clorhidrato de alaninato de metilo (1.0 g, 7.5 mmol) y benzaldehído (0.5 mL, 5.0 mmol) como un aceite amarillo (835.7 mg, 87%).

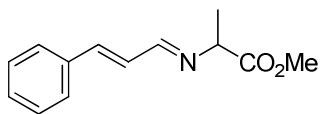
**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.31 (s, 1H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 3H), 4.15 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).



**(E)-N-[(p-Metoxifenil)metilen]alaninato de metilo (2b)**

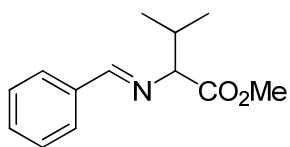
Seguindo el procedimiento general A, la imina **2b** se obtiene a partir del clorohidrato de alaninato de metilo (1.0 g, 7.5 mmol) y p-metoxibenzaldehído (0.75 mL, 5.0 mmol) como un Sólido blanco (775.0 mg, 70%).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.24 (s, 1H), 7.72 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.92 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.11 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.51 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

**(E)-N-[(E)-3-Fenil-1-etenil]metilen]alaninato de metilo (2c)**

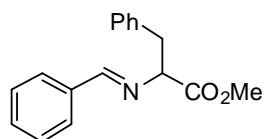
Seguindo el procedimiento general A, la imina **2c** se obtiene a partir del clorohidrato de alaninato de metilo (185.0 mg, 1.3 mmol) y cinnamaldehído (118 mg, 0.9 mmol) como un aceite amarillo (170.0 mg, 87%).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.06-8.04 (m, 1H), 7.50-7.42 (m, 3H), 7.40-7.32 (m, 2H), 6.99-6.98 (m, 2H), 4.04 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.49 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

**(E)-N-Bencilidenvalaninato de metilo (2d)**

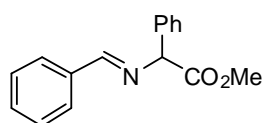
Seguindo el procedimiento general A, la imina **2d** se obtiene a partir del clorohidrato de valaninato de metilo (628.0 mg, 3.8 mmol) y benzaldehído (265.0 mg, 2.5 mmol) como un aceite amarillo (367.0 mg, 63%).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.60 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.49 (m, 1H), 2.22 (sept,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 0.78 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H).

**(E)-N-Bencilidenfenilalaninato de metilo (2e)**

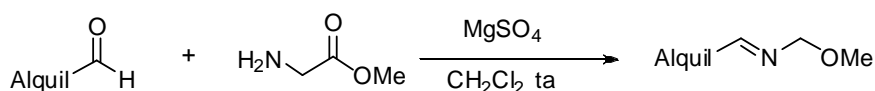
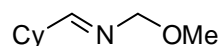
Siguiendo el procedimiento general A, la imina **2e** se obtiene a partir del clorhidrato de fenilalaninato de metilo (250.0 mg, 1.2 mmol) y benzaldehído (82.0 mg, 0.8 mmol) como un aceite amarillo (208.0 mg, 93%).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.90 (s, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.40-7.38 (m, 3H), 7.26-7.15 (m, 5H), 4.16 (dd,  $J=8.9, 5.0$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.36 (dd,  $J=13.5, 5.0$  Hz, 1H), 3.15 (dd,  $J=13.5, 8.9$  Hz, 1H).

**(E)-N-Bencilidenfenilglicinato de metilo (2f)**

Siguiendo el procedimiento general A, la imina **2f** se obtiene a partir del clorhidrato de fenilglicinato de metilo (250.0 mg, 1.2 mmol) y benzaldehído (88.0 mg, 0.8 mmol) como un aceite amarillo (166.0 mg, 80%).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.19 (s, 1H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 3H), 7.26-7.16 (m, 5H), 4.47 (s, 1H), 3.56 (s, 3H).

➤ **Procedimiento general B para la síntesis de  $\alpha$ -iminoésteres alifáticos.**<sup>187</sup>**(E)-N-(Ciclohexilmetilen)glicinato de metilo (1l)**

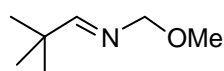
Una suspensión del clorhidrato del glicinato de metilo (935.0 mg, 7.5 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL) se lava con una disolución de  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 30% (5 mL), la fase orgánica se seca con  $\text{MgSO}_4$  y se filtra. Sobre esta disolución de amina libre se adiciona  $\text{MgSO}_4$  (9.94 mmol), el ciclohexilaldehído (0.61

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

mL, 5.0 mmol) y la reacción se mantiene en agitación 12 h a temperatura ambiente. El  $\text{MgSO}_4$  se filtra y el filtrado se lava con agua (5 mL). La fase acuosa se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) y la fase orgánica se lava con una disolución de NaCl saturada (10 mL), se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  y se filtra. La eliminación del disolvente a presión reducida conduce al iminoésteres **1l** como un aceite incoloro (339.0 mg, 37%).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.49 (d,  $J=5.1$  Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.86-1.67 (m, 5H), 1.56-1.21 (m, 6H).

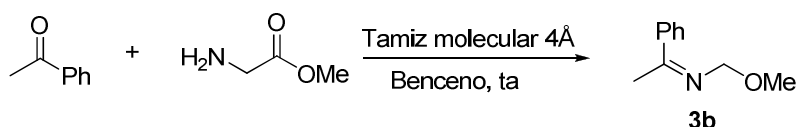
#### (E)-N-(2,2-Dimetilpropiliden)glicinato de metilo (**1m**)



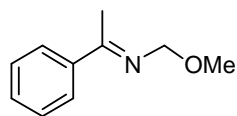
Seguendo el procedimiento general B la imina **1m** se obtiene a partir del clorohidrato del glicinato de metilo (941.7 mg, 7.5 mmol) y terc-butilaldehído (0.54 mL, 5.0 mmol) como un aceite incoloro (188.6 mg, 24%).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.55 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.01 (s, 9H).

#### ➤ Procedimiento general C para la síntesis de cetoiminoésteres.<sup>188</sup>



#### (E)-N-(2-Feniletiliden)glicinato de metilo (**3b**)



Una suspensión del clorohidrato del glicinato de metilo (879.0 mg, 7.0 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL) se lava con una disolución concentrada de  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 30% (5 mL) y la fase orgánica se seca con  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se concentra parcialmente (volumen final aprox. 1 mL). El aminoéster resultante se adiciona sobre una mezcla de la acetofena (0.52 mL, 6.6 mmol) y tamiz molecular 4 Å (15 g) en benceno seco (50 mL). La reacción se mantiene

188. M. Selva, P. Tundo, C. A. Marques, *Synthetic Communications* **1995**, *25*, 369.

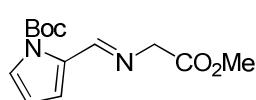
en agitación a temperatura ambiente 12 h, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. La precipitación por adición de hexano proporciona el cetiminoéster **3b** (203.0 mg, 16% rendimiento, 30% conversión).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  7.97-7.92 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 3H), 4.13 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 1.66 (s, 3H).

➤ **Procedimiento general D para la síntesis de  $\alpha$ -iminoésteres heteroaromáticos.**

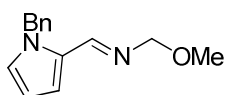


**(E)-N-[(1-(*tert*-Butoxicarbonil)-1H-pirrol-2-il)enciliden]glicinato de metilo (**1o**)**



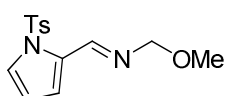
Sobre una suspensión de clorhidrato de glicinato de metilo (305.0 mg, 2.43 mmol) y Tamiz molecula 4Å (4.0 g) en tolueno (10.4 mL) se añade  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.0 mL, 7.5 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h y se añade 2-formil-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (**23**) (975 mg, 5.0 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 h, se filtra y se lava con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 5 mL) y una disolución acuosa saturada de NaCl (5 mL). La fase orgánica se seca ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentra a sequedad obteniéndose el iminoéster **1o** (1.2 g, 90%, aceite rojo) que se utilizó sin purificación previa en la cicloadición 1,3-dipolar.

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.04 (s, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.54 (dd,  $J = 3.6, 1.3$  Hz, 1H), 6.24 (dd,  $J = 3.6, 2.7$  Hz, 1H), 4.31 (d, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

**(E)-N-[(1-Bencil-1H-pirrol-2-il)benciliden]glicinato de metilo (1p)**

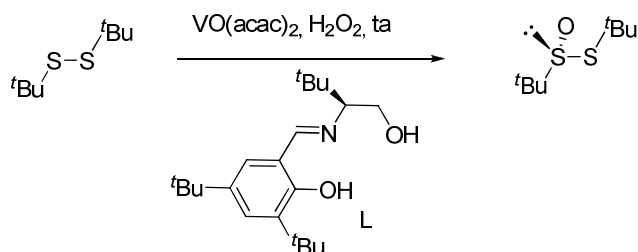
Seguendo el procedimiento general D la imina **1p** se obtiene a partir del clorohidrato del glicinato de metilo (305.0 mg, 2.43 mmol) y 1-bencil-1H-pirrol-2-carbaldehído **24** (300.0 mg, 1.62 mmol) como un sólido rojo (294.0 mg, 71%).

$^1\text{H RMN}$  (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).

**(E)-N-[(1-Tosil-1H-pirrol-2-il)benciliden]glicinato de metilo (1q)**

Seguendo el procedimiento general D la imina **1p** se obtiene a partir del clorohidrato del glicinato de metilo (303.0 mg, 2.40 mmol) y 1-tosil-1H-pirrol-2-carbaldehído **25** (400.0 mg, 1.6 mmol) como un sólido rojo (409.0 mg, 81%).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.70 (s, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.39 (dd,  $J = 3.1, 1.6$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.02 (dd,  $J = 3.1, 1.6$  Hz, 1H), 6.32 (t,  $J = 3.1$  Hz, 1H); 4.36 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

**5.1.2. Síntesis de los ligandos Fesulphos****(R)-terc-Butanotiosulfinato de terc-butilo<sup>189</sup>**

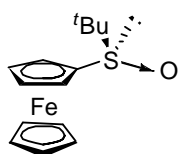
189. a) D. J. Weix, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1317. b) S. A. Blum, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 150. c) D. A. Cogan, G. Liu, K. Kim, B. J. Backes, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8011. d) G. Liu, D. A. Cogan, J. A. Ellman, *J. Am. Chem.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

Sobre un cristizador de 200 mm de diámetro se añade VO(acac)<sub>2</sub> (331.0 mg, 1.25 mmol), el ligando quiral L<sup>190</sup> (434.1 mg, 1.30 mmol), CHCl<sub>3</sub> (440 mL) y una barra magnética agitadora de 5 mm. La disolución azul verdosa resultante se agita durante 10 min a temperatura ambiente, se añade *tert*-butildisulfuro (89.0 g, 0.50 mmol) y una disolución acuosa de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% (65 mL), enfriada a 0 °C, gota a gota. La agitación, que debe ser lo más rápida posible sin que se rompa la interfase,<sup>191</sup> se mantiene durante 40 h. Transcurrido este tiempo el color de la fase orgánica cambia de marrón oscuro a amarillo y el de la fase acuosa cambia de amarillo a naranja. Se añade una disolución acuosa saturada de NaCl (300 mL), se separan las fases y la fase acuosa se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x200 mL). El combinado de fases orgánicas se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna (hexano-AcOEt 3:1), obteniéndose el tiosulfinato como un aceite incoloro (94.0 g, 88%) con un 87% de *ee*.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz): δ 1.56 (s, 9H), 1.38 (s, 9H).

HPLC: Daicel Chiralpak AS, hexano/<sup>i</sup>PrOH 97:3, flujo 1.0 mL/min, t<sub>R</sub>: 6.5 min (S) y 7.9 min (R), 254 nm.

**(R)-*tert*-Butilsulfinilferroceno**<sup>86,192</sup>



Sobre una disolución de ferroceno (3.0 g, 16.18 mmol) en THF (25 mL), a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se adiciona una disolución 1.7 M de <sup>t</sup>BuLi en pentano (9.8 mL, 16.66 mmol). Se mantiene la reacción en agitación a 0 °C 20 min, se diluye con pentano (50 mL) y se añade una disolución de (*R*)-*tert*-butiltiosulfinato de *tert*-butilo (1.55 g, 7.97 mmol; 87% *ee*) en pentano (5mL). La mezcla de reacción se mantiene 1 h a 0 °C y se añade

190. C. Bolm, F. Bienewald, *Angew Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2640.

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

86. 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.

192. a) N. M. Lagneau, Y. Chem, P. M. Robben, H.-S. Sin, K. Takasu, J.-S. Chem, P. D. Robinson, D. H. Hua, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7301. b) D. H. Hua, N. M. Lagneau, Y. Chem, P. M. Robben, G. Clapham, P. Robinson, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4508.

una disolución saturada de NaCl (20 mL). Se separan las fases y la fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O (3x20 mL). El combinado de fases orgánicas se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por columna cromatográfica (hexano-AcOEt 1:1) obteniéndose 1.7 g de (*R*)-*tert*-butilsulfinilferroceno (73%, sólido naranja), cuya recristalización de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y hexano (1:1) conduce a 1.0 g de (*R*)-*tert*-Butilsulfinilferroceno ópticamente puro (60%, >99% *ee*).

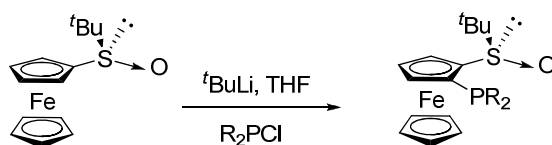
**Pf:** 150-151 °C (hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **Bibl.**<sup>192</sup> **Pf:** 149-150 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -355$  (c 0.50, CHCl<sub>3</sub>), >99% *ee*; **Bibl.**<sup>84</sup>  $[\alpha]_D^{20} = -339$  (c 0.50, CHCl<sub>3</sub>), 95% *ee*.

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.68 (m, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.38 (s, 5H), 4.36-4.34 (m, 1H), 1.12 (s, 9H).

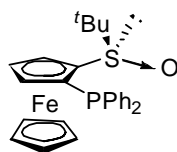
**HPLC:** Daicel Chiralcel OD, hexano/<sup>*i*</sup>PrOH 98:2, flujo 0.7 mL/min, *t*<sub>R</sub>: 19.3 min (*R*)-*tert*-butilsulfinilferroceno y 24.3 min (*S*)-*tert*-butilsulfinilferroceno, 254 nm.

➤ **Procedimiento general para la síntesis de 1-*tert*-butilsulfinil-2-fosfinoferrocenos**<sup>193</sup>



192. a) N. M. Lagneau, Y. Chem, P. M. Robben, H.-S. Sin, K. Takasu, J.-S. Chem, P. D. Robinson, D. H. Hua, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7301. b) D. H. Hua, N. M. Lagneau, Y. Chem, P. M. Robben, G. Clapham, P. Robinson, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4508.

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

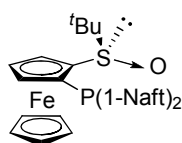
**(*R<sub>p</sub>,R*)-1-(*tert*-Butilsulfinil)-2-(difenilfosfino)ferroceno**<sup>193</sup>

Sobre una disolución de (*R*)- *tert*-butilsulfinilferroceno (700.0 mg, 2.41 mmol) en THF (24 mL), bajo atmósfera de argón y a -78 °C, se adiciona una disolución 1.7 M de <sup>t</sup>BuLi en pentano (2.1 mL, 3.62 mmol). Se mantiene en agitación a dicha temperatura durante 1.5 h y se adiciona la Ph<sub>2</sub>PCl (0.6 mL, 3.62 mmol). La mezcla de reacción se agita a -78 °C durante 30 min y se adiciona H<sub>2</sub>O (20 mL). Se separan las fases, la fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O (2x20 mL) y el combinado de fases orgánicas se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por columna cromatográfica (hexano-AcOEt 1:1), obteniéndose el sulfóxido como un sólido amarillo (1.0 g, 91%).

**Pf:** 162-163 °C; **Bibl.**<sup>192</sup> **Pf:** 162-163 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -437$  (c 0.40, CHCl<sub>3</sub>); **Bibl.**<sup>75</sup>  $[\alpha]_D^{20} = -303$  (c 3.25, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), >99% *ee*.

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

**(*R<sub>p</sub>,R*)-1-(*tert*-Butilsulfinil)-2-[bis(1-naftil)fosfino]ferroceno**<sup>192, 193</sup>

Siguiendo el procedimiento general, la reacción de (*R*)- *tert*-butilsulfinilferroceno (1.00 g, 3.45 mmol) con la bis(1-naftil)clorofosfina conduce, tras purificación cromatográfica (hexano-AcOEt 4:1), al sulfóxido como un sólido amarillo (990.2 mg, 50%).

**Pf:** >200 °C (descomp).

$[\alpha]_D^{20} = -233$  (c 0.12, CHCl<sub>3</sub>).

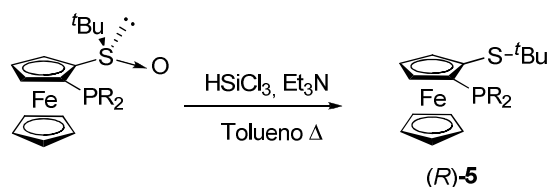
193. a) O. García Mancheño, J. Priego, S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, T. Llamas, J. C. Carretero *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3679. b) J. Priego, O. García Mancheño, S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, T. Llamas, J. C. Carretero *Chem Commun* **2002**, 2512.

192. a) N. M. Lagneau, Y. Chem, P. M. Robben, H.-S. Sin, K. Takasu, J.-S. Chem, P. D. Robinson, D. H. Hua, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7301. b) D. H. Hua, N. M. Lagneau, Y. Chem, P. M. Robben, G. Clapham, P. Robinson, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4508.

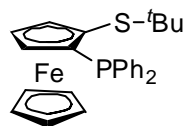


<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz): δ 9.78 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz), 8.05 (dd, 1H, *J* = 8.0, 3.3 Hz), 7.90 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.86-7.78 (m, 2H), 7.74 (dd, 2H, *J* = 8.0, 3.4 Hz), 7.60 (td, 1H, *J* = 8.0, 1.0 Hz), 7.40-7.18 (m, 5H), 7.12 (ddd, 1H, *J* = 8.4, 7.1, 1.3 Hz), 4.72-4.68 (m, 1H), 4.63 (t, 1H, *J* = 2.6 Hz), 4.49-4.45 (m, 1H), 3.75 (s, 5H), 1.09 (s, 9H).

➤ **Procedimiento general de reducción del grupo sulfinilo para la síntesis de 1-terc-butilsulfenil-2-fosfinoferrocenos**



**(R)-1-(terc-Butilsulfenil)-2-(difenilfosfino)ferroceno (5a)**<sup>193</sup>



Sobre una disolución del sulfóxido (668.0 mg, 1.41 mmol) en tolueno (12 mL) se añaden, sucesivamente, Et<sub>3</sub>N (2.3 mL, 16.50 mmol) y HSiCl<sub>3</sub> (1.1 mL, 11.00 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo en un tubo cerrado durante 12 h. Se deja enfriar a temperatura ambiente y se añade sobre una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 mL) y una disolución acuosa 2 N de NaOH (40 mL) y se mantiene en agitación durante 30 min. Se separan las fases y la fase acuosa se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x40 mL). El combinado de fases orgánicas se seca con MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción resultante se purifica por cromatografía en columna (hexano-AcOEt 5:1) como un sólido amarillo (574.7 mg, 89%).

Pf: 148-149 °C.

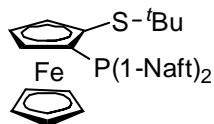
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -200 (c 0.50, CHCl<sub>3</sub>), >99% *ee*.

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

**HPLC:** Daicel Chiralcel OD, hexano/*i*-PrOH 98/2, flujo 0.7 mL/min, *t*R: 6.0 min (*R*)-**5a** y 7.5 min (*S*)-**5a**, 254 nm.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz): δ 7.68-7.58 (m, 2H), 7.39-7.28 (m, 5H), 7.28-7.20 (m, 3H), 4.71-4.67 (m, 1H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.15-4.12 (m, 1H), 3.98 (s, 5H), 1.00 (s, 9H).

**(*R*)-1-(*tert*-Butilsulfenil)-2-[bis(1-naftil)fosfino]ferroceno (**5b**)**<sup>193</sup>



Siguiendo el procedimiento general, la reducción de (*R<sub>p</sub>*,*R*)-1-(*tert*-butilsulfinil)-2-[bis(1-naftil)fosfino]ferroceno (675.1 mg, 1.18 mmol) conduce, tras purificación cromatográfica (hexano-AcOEt 1:4), a **5b** como un sólido naranja (590.0 mg, 90%).

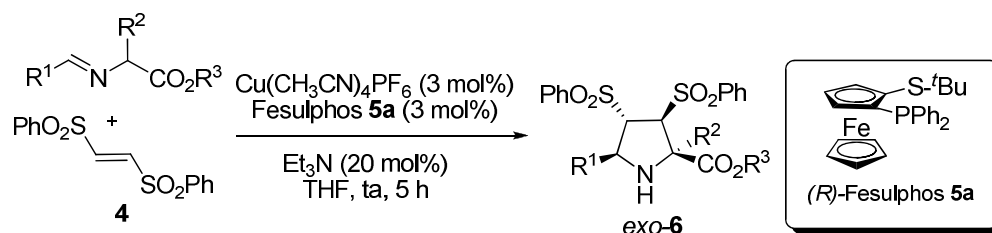
**Pf:** >200 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -13$  (c 0.10, CHCl<sub>3</sub>).

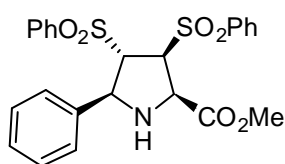
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz): δ 9.73 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 8.28 (dd, 1H, *J* = 8.1, 3.6 Hz) 7.92 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 7.85-7.72 (m, 4H), 7.58 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.44-7.15 (m, 6H), 4.80- 4.76 (m, 1H), 4.55 (t, 1H, *J* = 2.6 Hz), 4.30 (dd, 1H, *J* = 2.6, 1.4 Hz), 3.65 (s, 5H), 1.04 (s, 9H).

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

### 5.1.2. Cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino y bis-fenilsulfoniletlenos catalizada por Cu<sup>I</sup>/Fesulphos



#### (2R, 3S, 4S, 5S)-5-Fenil-3,4-bis(fenilsulfonyl)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (exo-6a)



Sobre una disolución del ligando **5a** (9.0 mg, 0.019 mmol) y  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (7.0 mg, 0.019 mmol), en THF (3 mL), bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente, se adiciona sucesivamente una disolución del  $\alpha$ -iminoéster **1a** (115 mg, 0.65 mmol) en THF (3 mL) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (16.2  $\mu\text{L}$ , 0.12 mmol). La disolución resultante se adiciona sobre una suspensión del *trans*-bis(fenilsulfonyl)etileno (**4**) (300 mg, 0.97 mmol) en THF (3 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 h, se filtra sobre Celita<sup>®</sup> y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 4:1) proporcionando *exo-6a* (284 mg, 90%, sólido blanco).

Pf. 151-152 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -2.4$  (c 1.00  $\text{CHCl}_3$ ), > 99% *ee*.

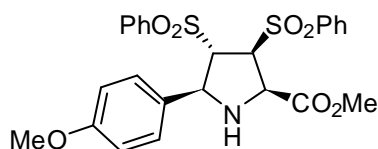
**HPLC**: Daicel Chiralpak IA, *i*PrOH-hexano 20/80, flujo 0.5 mL/min, ( $\lambda = 210$  nm),  $t_R$ : 42.8 min (2R, 3S, 4S, 5S)-*exo-6a* y 51.8 min (2S, 3R, 4R, 5R)-*exo-6a*.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.71-7.64 (m, 5H), 7.58-7.50 (m, 3H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.27-7.24 (m, 3H), 4.62 (m, 1H), 4.44 (dd,  $J = 5.9, 2.4$  Hz, 1H), 4.38 (dd,  $J = 5.9, 2.4$  Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.05 (m 1H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167.5, 138.2, 137.9, 137.0, 134.3, 129.5, 129.4, 128.8, 128.5, 128.4, 127.4, 71.1, 67.8, 64.2, 63.7, 52.5.

**Anal. Elemental** Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{S}_2$ : C, 59.36; H, 4.77; N, 2.88; S, 13.21. Encontrado: C, 58.80; H, 4.74; N, 2.85; S, 13.03.

**(2R, 3S, 4S, 5S)-5-(*p*-Metoxifenil)-3,4-bis(fenilsulfonil)pirrolidina-2- carboxilato de metilo (*exo*-6b).**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **1b** (22.3 mg, 0.11 mmol) con **4** (50.0 mg, 0.16 mmol), en presencia de  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (1.2 mg, 0.003 mmol), Fesulphos **5a** (1.5 mg, 0.003 mmol) y

$\text{Et}_3\text{N}$  (5.0  $\mu\text{L}$ , 0.035 mmol), en THF (1.5 mL) conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 8:1), a *exo*-**6b** (40.8 mg, 79%, sólido blanco).

**Pf.:** 116-117°C.

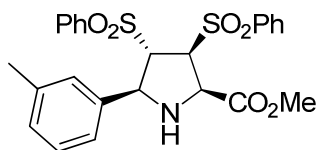
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : -7.1 (*c* 1.00  $\text{CHCl}_3$ ), 92% *ee*.

**HPLC:** Daicel Chiralpak IA,  $^i\text{PrOH}$ -hexano 50/50, flujo 0.5 mL/min, ( $\lambda = 230$  nm)  $t_{\text{R}}$ : 40.8 min (*2R, 3S, 4S, 5S*)-*exo*-**6b** y 59.7 min (*2S, 3R, 4R, 5R*)- *exo*-**6b**.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.69-7.60 (m, 5H), 7.58-7.48 (m, 3H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.23 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.76 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.58 (dd,  $J = 10.4, 6.4$  Hz, 1H), 4.41 (dd,  $J = 5.9, 2.4$  Hz, 1H), 4.32 (dd,  $J = 6.4, 2.4$  Hz, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.97 (t,  $J = 11.7$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167.5, 159.5, 138.2, 137.0, 134.3, 130.1, 129.4, 129.3, 128.6, 128.5, 128.4, 114.1, 71.1, 67.8, 64.1, 63.2, 55.2, 52.5.

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NO}_7\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 516.1151. Encontrado: 516.1175.

**(2R, 3S, 4S, 5S)- 3,4-bis(Fenilsulfonil)-5-m-tolilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (exo-6c).**

Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **1c** (19.0 mg, 0.11 mmol) con **4** (50.0 mg, 0.16 mmol), en presencia de  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (1.2 mg, 0.003 mmol), Fesulphos **5a** (1.5 mg, 0.003 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (5.0  $\mu\text{L}$ , 0.035 mmol), en THF (1.5 mL), conduce tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 4:1), a **exo-6c** (51.1 mg, 93%, sólido blanco).

**Pf.:** 85-86 °C.

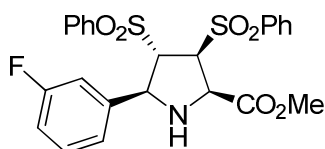
$[\alpha]_D^{20}$ : +27.9 (c 0.53  $\text{CHCl}_3$ ), 94% *ee*.

**HPLC:** Daicel Chiralpak IA, *i*PrOH-hexano 60/40, flujo 0.5 mL/min, ( $\lambda = 210$  nm),  $t_R$ : 24.5 min (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-**exo-6c** y 30.7 min (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*S*)-**exo-6c**.

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.70-7.59 (m, 5H), 7.57-7.48 (m, 3H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.15-7.13 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 2H), 4.54 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.18 (sa, 1H), 2.24 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167.5, 138.1, 137.8, 137.0, 134.3, 134.2, 129.8, 129.4, 129.3, 129.2, 128.8, 128.6, 128.5, 128.3, 124.2, 71.1, 67.8, 64.3, 63.8, 52.5, 21.3.

**Anal. Elemental** Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{S}_2$ : C, 60.10; H, 5.04; N, 2.80; S, 12.84. Encontrado: C, 60.13; H, 5.20; N, 2.64; S, 12.58.

**(2R, 3S, 4S, 5S)-5-(*m*-Fluorofenil)-3,4-bis(fenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (exo-6d).**

Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **1d** (21.4 mg, 0.11 mmol) con **4** (50.0 mg, 0.16 mmol), en presencia de  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (1.2 mg, 0.003 mmol), Fesulphos **5a** (1.5 mg, 0.003 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (5.0  $\mu\text{L}$ , 0.035 mmol), en THF (1.5 mL), conduce tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 4:1), a **exo-6d** (49.8 mg, 90%, sólido blanco).

**Pf.:** 122-123 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : +3.9 (c 0.33 CHCl<sub>3</sub>), 97% *ee*.

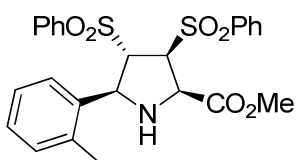
**HPLC:** Daicel Chiralpak IA, *i*PrOH-hexano 60/40, flujo 0.5 mL/min ( $\lambda$ = 210 nm),  $t_R$ : 29.6 min (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*S*)-*exo*-**6d** y 46.5 min (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-*exo*-**6d**.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.62-7.57 (m, 3H), 7.55-7.48 (m, 3H), 7.43-7.32 (m, 4H), 7.14-7.09 (m, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.90-6.80 (m, 2H), 4.51 (dd,  $J$  = 10.4, 6.4 Hz, 1H), 4.28 (dd,  $J$  = 5.9, 2.3 Hz, 1H), 4.22 (dd,  $J$  = 2.3, 6.4 Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.88 (t,  $J$  = 11.3 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  167.4, 164.3, 161.0, 140.6, 140.5, 140.4, 138.2, 136.9, 134.9, 134.5, 134.4, 130.5, 130.4, 129.8, 129.6, 129.4, 128.5, 128.4, 123.1, 123.0, 115.6, 115.3, 114.8, 114.5, 71.1, 67.7, 64.0, 62.7, 52.5.

**EMAR** (FAB+): Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>FNO<sub>6</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 504.0951. Encontrado: 504.0964.

**(2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*S*)-3,4-bis(Fenilsulfonil)-5-*o*-tolilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (*exo*-**6e**).**



Seguendo el procedimiento general, la cicloadición de **1e** (22.3 mg, 0.11 mmol) con **4** (50.0 mg, 0.16 mmol), en presencia de Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (1.2 mg, 0.003 mmol), Fesulphos **5a** (1.5 mg, 0.003 mmol) y Et<sub>3</sub>N (5.0  $\mu$ L, 0.035 mmol), en THF (1.5 mL), conduce tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 4:1), a *exo*-**6e** (45.6 mg, 83%, sólido blanco).

**Pf.:** 85-86 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : +8.4 (c 1.00 CHCl<sub>3</sub>), 95% *ee*.

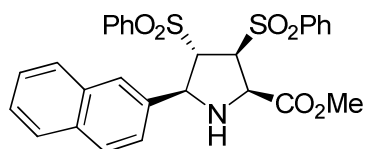
**HPLC:** Daicel Chiralpak IB, *i*PrOH-hexano 60/40, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda$ = 210 nm),  $t_R$ : 13.4 min (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-*exo*-**6e** y 14.9 min (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*S*)-*exo*-**6e**.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.69-7.60 (m, 7H), 7.55-7.50 (m, 3H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.22-7.12 (m, 2H), 7.08-7.05 (m, 1H), 4.94 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 4.62 (dd,  $J$  = 6.6, 2.6 Hz, 1H), 4.45 (dd,  $J$  = 6.1, 2.6 Hz, 1H), 4.28 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167.4, 140.4, 138.3, 137.1, 135.9, 134.8, 134.3, 134.2, 130.5, 129.8, 129.3, 128.4, 128.1, 126.0, 70.6, 68.1, 64.6, 59.4, 52.5, 19.4.

EMAR (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NO}_6\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 500.1201. Encontrado: 500.1204.

**(2R, 3S, 4S, 5S)-3,4-bis(Fenilsulfonil)-5-(2-naftil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (exo-6f).**



Seguendo el procedimiento general, la cicloadición de **1f** (24.5 mg, 0.11 mmol) con **4** (50.0 mg, 0.16 mmol), en presencia de  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (1.2 mg,

0.003 mmol), Fesulphos **5a** (1.5 mg, 0.003 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (5.0  $\mu\text{L}$ , 0.035 mmol), en THF (1.5 mL), conduce tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 8:1), a *exo-6f* (53.0 mg, 91%, sólido blanco).

Pf: 92-93 °C.

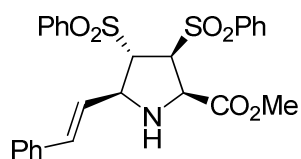
$[\alpha]_D^{20}$ : +16.2 (c 1.00  $\text{CHCl}_3$ ), 95% ee.

HPLC: Daicel Chiralpak IA,  $i$ PrOH-hexano 60/40, flujo 0.5 mL/min ( $\lambda = 230$  nm),  $t_R$ : 42.6 min (2S, 3R, 4R, 5R)-*exo-6f* y 78.1 min (2R, 3S, 4S, 5S)-*exo-6f*.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.63-7.58 (m, 6H), 7.50-7.42 (m, 3H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 4H), 4.55 (m, 1H), 4.36 (dd,  $J = 5.9, 2.4$  Hz, 1H), 4.31 (dd,  $J = 6.5, 2.4$  Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.97 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167.6, 140.3, 138.2, 136.9, 135.2, 134.9, 134.3, 133.1, 132.9, 129.8, 129.4, 128.5, 128.1, 127.6, 127.1, 126.4, 126.2, 71.0, 67.8, 64.2, 63.6, 52.5.

EMAR (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{NO}_6\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 536.1202. Encontrado: 536.1202.

**(2R, 3S, 4S, 5S)-5-(Estiril)-3,4-bis(fenilsulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (exo-6g).**

Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **1g** (22.0 mg, 0.11 mmol) con **4** (50.0 mg, 0.16 mmol), en presencia de  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (1.2 mg, 0.003 mmol), Fesulphos **5a** (1.5 mg, 0.003 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (5.0  $\mu\text{L}$ , 0.035

mmol), en THF (1.5 mL), conduce tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 5:1), a **exo-6g** (43.3 mg, 77%, sólido amarillo).

**Pf.:** 82-83°C.

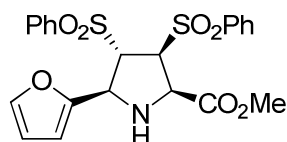
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : -40.9 (c 0.22  $\text{CHCl}_3$ ), >99% *ee*.

**HPLC:** Daicel Chiralpak IA, *i*-PrOH-hexano 60/40, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_{\text{R}}$ : 28.3 min (**2R, 3S, 4S, 5S**)-**exo-6g** y 37.0 min (**2S, 3R, 4R, 5R**)-**exo-6g**.

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.69-7.66 (m, 2H), 7.63-7.20 (m, 3H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 3H), 7.19-7.10 (m, 5H), 6.12 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 5.91 (dd,  $J = 15.8, 7.8$  Hz, 1H), 4.25-4.18 (m, 3H), 3.90 (dd,  $J = 5.5, 1.7$  Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.76 (t,  $J = 10.1$  Hz, 1H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.8, 140.2, 137.5, 136.7, 135.5, 134.4, 134.2, 133.6, 129.5, 129.2, 128.5, 128.3, 128.0, 126.4, 125.7, 68.8, 67.3, 63.5, 61.3, 52.3.

**EMAR** (FAB<sup>+</sup>): Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{NO}_6\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 512.1201. Encontrado: 512.1201.

**(2R, 3S, 4S, 5S)- 3,4-bis(Fenilsulfonil)-5-(fur-2-il)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (exo-6h).**

Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **1h** (18.0 mg, 0.11 mmol) con **4** (50.0 mg, 0.16 mmol), en presencia de  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (1.2 mg, 0.003 mmol),

Fesulphos **5a** (1.5 mg, 0.003 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (5.0  $\mu\text{L}$ , 0.035 mmol), en THF (1.5 mL), conduce tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 4:1), a **exo-6h** (38.0 mg, 74%, sólido blanco).



Pf.: 69-70 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : -68.8 (c 1.00 CHCl<sub>3</sub>), 96% ee.

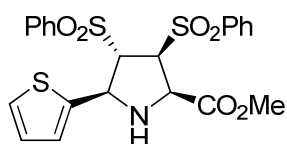
HPLC: Daicel Chiralpak IA, <sup>i</sup>PrOH-hexano 50/50, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda$  = 210 nm),  $t_R$ : 21.9 min (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*S*)-*exo*-6*h* y 49.7 min (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-*exo*-6*h*.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.75-7.68 (m, 5H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.57-7.48 (m, 4H), 7.24 (dd,  $J$  = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 6.19 (dd,  $J$  = 3.3, 1.9 Hz, 1H), 6.09 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 4.71 (dd,  $J$  = 12.3, 6.0 Hz, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.25 (dd,  $J$  = 12.3, 5.5 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.16 (t,  $J$  = 12.3 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  167.2, 149.7, 142.6, 137.9, 136.8, 134.4, 134.3, 129.5, 129.4, 128.6, 128.5, 110.5, 108.3, 69.1, 67.3, 64.1, 57.3, 52.6.

EMAR (FAB+): Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>7</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 476.0837. Encontrada: 476.0826.

**(2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*S*)- 3,4-bis(Fenilsulfonil)-5-(tien-2-il)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (*exo*-6*i*).**



Seguendo el procedimiento general, la cicloadición de **1i** (19.8 mg, 0.11 mmol) con **4** (50.0 mg, 0.16 mmol), en presencia de Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (1.2 mg, 0.003 mmol), Fesulphos **5a** (1.5 mg, 0.003 mmol) y Et<sub>3</sub>N (5.0  $\mu$ L, 0.035 mmol), en THF (1.5 mL), conduce tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 4:1), a *exo*-**6i** (44.0 mg, 83%, sólido blanco).

Pf.: 122-123 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : -18.7 (c 0.59 CHCl<sub>3</sub>), 73% ee.

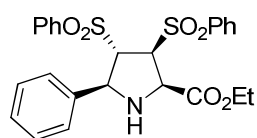
HPLC: Daicel Chiralpak IA, <sup>i</sup>PrOH-hexano 60/40, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda$  = 210 nm),  $t_R$ : 33.4 min (2*S* 3*R*, 4*R*, 5*R*)-*exo*-**6i** y 37.9 min (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*S*)-*exo*-**6i**.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.72-7.66 (m, 5H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.17 (dd,  $J$  = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 6.92 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1H), 6.85 (dd,  $J$  = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 4.93 (dd,  $J$  = 11.7, 6.2 Hz, 1H), 4.42 (dd,  $J$  = 5.9, 2.3 Hz, 1H), 4.33 (dd,  $J$  = 6.2, 2.3 Hz, 1H), 4.28 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.16 (t,  $J$  = 11.7 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167.3, 140.7, 137.8, 136.8, 134.5, 134.4, 129.6, 129.4, 128.6, 128.5, 127.0, 126.1, 125.7, 71.9, 67.5, 64.0, 59.0, 52.6.

EMAR (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_6\text{S}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 492.0609. Encontrada: 492.0628.

**(2R, 3S, 4S, 5S)-5-Fenil-3,4-bis(fenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxilato de etilo (exo-6k).**



Seguendo el procedimiento general, la cicloadición de **1k** (20.6 mg, 0.11 mmol) con **4** (50.0 mg, 0.16 mmol), en presencia de  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (1.2 mg, 0.003 mmol), Fesulphos **5a** (1.5 mg, 0.003 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (5.0  $\mu\text{L}$ , 0.035 mmol), en THF (1.5 mL), conduce tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 2:1), a **exo-6k** (43.9 mg, 88%, sólido blanco).

Pf.: 50-51  $^\circ\text{C}$ .

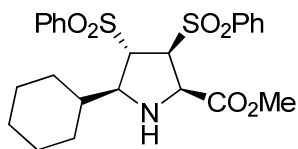
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : -2.5 (c 1.00  $\text{CHCl}_3$ ), 94% *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak IA,  $^i\text{PrOH}$ -hexano 40/60, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_{\text{R}}$ : 18.9 min (2S, 3R, 4R, 5R)-**exo-6k** y 27.4 min (2R, 3S, 4S, 5S)-**exo-6k**.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.71-7.63 (m, 5H), 7.58-7.49 (m, 3H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 3H), 4.63 (dd,  $J = 10.9, 6.5$  Hz, 1H), 4.47 (dd,  $J = 5.9, 2.4$  Hz, 1H), 4.40 (dd,  $J = 6.5, 2.4$  Hz, 1H), 4.29 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.95 (dd,  $J = 5.9, 10.7$  Hz, 1H), 3.06 (m, 1H), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167.0, 138.2, 137.9, 136.9, 134.3, 129.4, 129.3, 128.7, 128.4, 128.3, 127.3, 71.1, 67.8, 64.4, 63.7, 61.8, 13.8.

EMAR (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_6\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 500.1202. Encontrada: 500.1215.

**(2R, 3S, 4S, 5S)-5-Ciclohexil-3,4-bis(fenilsulfonil) pirrolidina-2-carboxilato de metilo (exo-6l).**

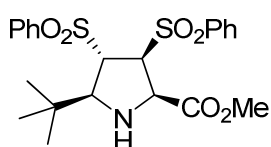
Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **1l** (19.8 mg, 0.11 mmol) con **4** (50.0 mg, 0.16 mmol), en presencia de  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (1.2 mg, 0.003 mmol), Fesulphos **5a** (1.5 mg, 0.003 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (5.0  $\mu\text{L}$ , 0.035 mmol), en THF (1.5 mL), conduce tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 2:1), a **exo-5l** (42.2 mg, 78%, sólido blanco).

**Pf:** 133-134 °C

**HPLC:** Daicel Chiralpak ASH,  $i$ PrOH-hexano 60/40, flujo 0.7 mL/min. 30% *ee*.

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.73-7.71 (m, 2H), 7.65-7.57 (m, 4H), 7.54-7.41 (m, 4H), 4.11-4.10 (m, 1H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.53-3.51 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.48 (sa, 1H), 1.85-1.81 (m, 1H), 1.65-1.56 (m, 4H), 1.08-0.98 (m, 6H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167.8, 140.4, 134.9, 129.8, 129.7, 129.3, 128.7, 128.4, 128.2, 68.1, 67.3, 64.3, 63.6, 52.3, 31.4, 29.0, 26.1, 25.9.

**(2R, 3S, 4S, 5S)-5-terc-Butil-3,4-bis(fenilsulfonil) pirrolidina-2-carboxilato de metilo (exo-6m).**

Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **1m** (20.0 mg, 0.13 mmol) con **4** (60.0 mg, 0.19 mmol), en presencia de  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (1.4 mg, 0.004 mmol), Fesulphos **5a** (1.8 mg, 0.004 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (5.0  $\mu\text{L}$ , 0.035 mmol), en THF (1.5 mL), conduce tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 4:1), a **exo-6m** (39.3 mg, 65%, sólido blanco).

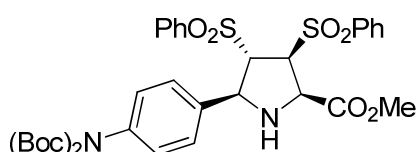
**Pf:** 121-122 °C.

**HPLC:** Daicel Chiralpak ASH,  $i$ PrOH-hexano 60/40, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_R$ : 13.3 min (2R, 3S, 4S, 5S)-**exo-6m** y 16.4 min (2S, 3R, 4R, 5R)-**exo-6m**, 25% *ee*.

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.96-7.93 (m, 2H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.68-7.56 (m, 3H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.19-7.17 (m, 2H), 4.45 (dd,  $J = 5.5, 1.3$  Hz, 1H), 4.25 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 4.11 (dd,  $J = 5.6, 1.3$  Hz, 1H), 3.74 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.68 (sa, 1H), 1.13 (s, 9H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167.9, 139.9, 138.0, 134.3, 133.8, 129.8, 129.0, 128.8, 127.6, 69.6, 67.2, 66.0, 63.5, 52.3, 33.5, 27.6.

**(2R, 3S, 4S, 5S)-5-[(*p*-(di(*tert*-Butoxicarbonil)amino)fenil)-3,4-bis(fenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (*exo*-6n).**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **1n** (425.0 mg, 1.10 mmol) con **4** (500.0 mg, 1.60 mmol), en presencia de  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (12.3 mg, 0.033 mmol), Fesulphos **5b** (18.4 mg, 0.033 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (45.0  $\mu\text{L}$ , 0.35 mmol), en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) a  $-78^\circ\text{C}$ , conduce tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 2:1), a *exo*-**6n** (919.5 mg, 82%, sólido blanco).

**Pf:** 81-82  $^\circ\text{C}$ .

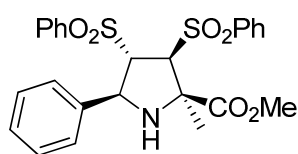
$[\alpha]_D^{20}$ : -17.8 (c 1.00  $\text{CHCl}_3$ ), 94% *ee*.

**HPLC:** Daicel Chiralpak OD,  $^i\text{PrOH}$ -hexano 60/40, flujo 0.5 mL/min, ( $\lambda = 210$  nm),  $t_R$ : 17.0 min (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-*exo*-**6n** y 20.5 min (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*S*)-*exo*-**6n**, 210 nm.

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.70-7.58 (m, 6H), 7.53-7.42 (m, 4H), 7.34 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.04 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.67 (dd,  $J = 11.5, 6.2$  Hz, 1H), 4.41 (dd,  $J = 5.8, 2.2$  Hz, 1H), 4.35-4.29 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.03 (t,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 1.44 (s, 18H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167.4, 151.6, 139.3, 137.8, 137.1, 136.7, 134.4, 134.3, 129.5, 129.3, 128.3, 128.2, 128.1, 127.7, 82.7, 71.1, 67.7, 63.9, 62.7, 52.4, 27.8.

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 701.2202. Encontrado: 701.2194.

**(2R, 3S, 4S, 5S)-2-Metil-5-fenil-3,4-bis(fenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (exo-8a).**

Seguendo el procedimiento general, la cicloadición de **2a** (20.6 mg, 0.11 mmol) con **4** (50.0 mg, 0.16 mmol), en presencia de  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (1.2 mg, 0.003 mmol), Fesulphos **5a** (1.5 mg, 0.003 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (5.0  $\mu\text{L}$ , 0.035

mmol), en THF (1.5 mL), conduce tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 3:1), a *exo-8a* (43.5 mg, 81%, sólido amarillo).

**Pf.:** 52-53 °C.

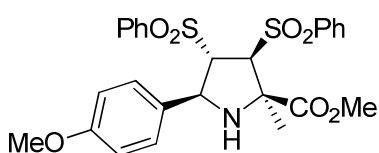
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : -41.0 (*c* 1.00  $\text{CHCl}_3$ ), 98% *ee*.

**HPLC:** Daicel Chiralpak IA, *i*PrOH-hexano 60/40, flujo 0.5 mL/min ( $\lambda = 230$  nm),  $t_{\text{R}}$ : 22.1 min (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-*exo-8a* y 33.2 min (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*S*)-*exo-8a*.

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.78-7.75 (m, 2H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 3H), 7.19-7.11 (m, 4H), 7.07-7.05 (m, 3H), 4.52 (m, 1H), 4.41 (dd,  $J = 7.3$ , 3.9 Hz, 1H), 4.32 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 1.65 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.7, 138.6, 137.9, 134.3, 134.0, 129.3, 129.1, 128.8, 128.7, 128.4, 128.1, 127.4, 73.5, 72.5, 70.1, 63.7, 53.1, 25.1.

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NO}_6\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 500.1201. Encontrado: 500.1193.

**(2R, 3S, 4S, 5S)-2-Metil-5-(*p*-metoxifenil)-3,4-bis(fenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (exo-8b).**

Seguendo el procedimiento general, la cicloadición de **2b** (24.0 mg, 0.11 mmol) con **4** (50.0 mg, 0.16 mmol), en presencia de  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (1.2 mg, 0.003 mmol), Fesulphos

**5a** (1.5 mg, 0.003 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (5.0  $\mu\text{L}$ , 0.035 mmol), en THF (1.5 mL), conduce tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 4:1), a *exo-8b* (52.4 mg, 90%, sólido blanco).

**Pf:** 78-79 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : -68.8 (c 1.00 CHCl<sub>3</sub>), 96% *ee*.

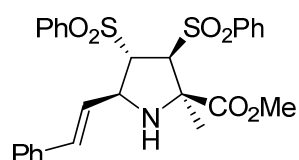
**HPLC:** Daicel Chiralpak IA, <sup>i</sup>PrOH-hexano 60/40, flujo 0.5 mL/min ( $\lambda$  = 210 nm), *t<sub>R</sub>*: 17.0 min (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-*exo*-**8b** y 31.4 min (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*S*)-*exo*-**8b**.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.76-7.73 (m, 2H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 3H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.49 (dd, *J* = 11.5, 7.1 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 7.1, 3.8 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.15 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  170.7, 159.4, 140.3, 138.4, 137.8, 134.3, 134.0, 130.0, 129.3, 129.1, 128.7, 128.6, 114.1, 73.3, 72.5, 69.9, 63.2, 55.2, 53.1, 25.1.

**Anal. Elemental** Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>7</sub>S<sub>2</sub>: C, 58.96; H, 5.14; N, 2.64; S, 12.11. Encontrado: C, 58.54; H, 5.10; N, 2.60; S, 11.98.

**(2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*S*)- 5-(Estiril)-2-metil-3,4-bis(fenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (*exo*-**8c**).**



Seguindo el procedimiento general, la cicloadición de **2c** (23.0 mg, 0.11 mmol) con **4** (50.0 mg, 0.16 mmol), en presencia de Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (1.2 mg, 0.003 mmol), Fesulphos **5a** (1.5 mg, 0.003 mmol) y Et<sub>3</sub>N (5.0  $\mu$ L, 0.035 mmol), en THF (1.5 mL), conduce tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 2:1), a *exo*-**8c** (35.4 mg, 65%, sólido blanco).

**Pf:** 78-79 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : -80.5 (c 1.00 CHCl<sub>3</sub>), 97% *ee*.

**HPLC:** Daicel Chiralpak ASH, <sup>i</sup>PrOH-hexano 60/40, flujo 0.7 mL/min ( $\lambda$  = 210 nm), *t<sub>R</sub>*: 18.5 min (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*S*)-*exo*-**8c** y 24.8 min (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-*exo*-**8c**.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.81-7.75 (m, 3H), 7.61-7.58 (m, 3H), 7.52-7.35 (m, 4H), 7.16-7.15 (m, 3H), 7.03-7.02 (m, 2H), 6.16 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 5.71 (dd, *J* = 15.7, 7.7

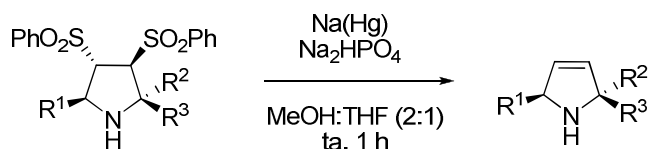
Hz, 1H), 4.27-4.20 (m, 2H), 4.08 (dd,  $J = 6.7, 3.9$  Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.08 (sa, 1H), 1.61 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.9, 140.4, 138.5, 138.2, 135.6, 134.9, 134.3, 134.2, 129.8, 129.4, 128.8, 128.5, 128.1, 126.5, 125.5, 73.3, 71.4, 69.6, 61.5, 53.1, 25.1.

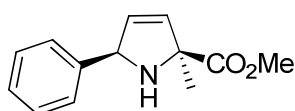
EMAR (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{NO}_6\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 526.1358. Encontrado: 526.1346.

### 5.1.3. Eliminación reductora de los grupos sulfonilo

➤ Procedimiento general para la eliminación reductora de los grupos sulfonilo



#### (2S, 5R)-2,5-Dihidro-2-metil-5-fenil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (10a).

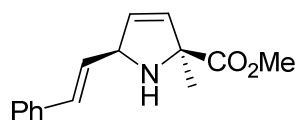


Sobre una disolución del cicloaducto *exo*-**8a** (22.0 mg, 0.04 mmol), en una mezcla de MeOH/THF 2:1 (3 mL), bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente, se adiciona sucesivamente Na(Hg) 6% (69.3 mg) y  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (22.4 mg, 0.16 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h, se diluye en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL), se decanta, se filtra y se lava con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 10 mL). Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano-AcOEt 3:1), obteniéndose **10a** (8.1 mg, 85%, aceite amarillo).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +1.7 (c 0.28  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.33-7.31 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 3H), 5.98 (dd,  $J = 5.6, 2.3$  Hz, 1H), 5.84 (dd,  $J = 5.6, 1.6$  Hz, 1H), 5.09 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.51 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.8, 142.6, 132.9, 132.7, 128.6, 127.6, 127.3, 72.8, 69.5, 52.5, 26.9.

**(2S, 5R)- 5-Estiril-2,5-dihidro-2-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (10c).**

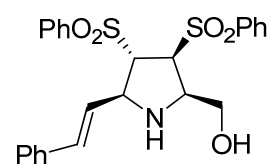
Siguiendo el procedimiento general, la reacción del aducto *exo*-**8c** (42.0 mg, 0.08 mmol) con Na(Hg) (126.0 mg) y Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (41.0 mg, 0.29 mmol) en MeOH/THF (6 mL) a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 3:1), al dihidropirrol **10c** (15.0 mg, 77%, aceite amarillo).

$[\alpha]_D^{20}$ : -44.0 (c 0.35 CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37-7.34 (m, 2H), 7.31-7.21 (m, 3H), 6.50 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.03 (dd, *J* = 15.7, 8.4 Hz, 1H), 5.85 (dd, *J* = 5.6, 2.1 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 4.67-4.64 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.47 (s, 3H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 175.7, 157.6, 142.6, 132.8, 128.6, 127.6, 127.3, 72.8, 69.5, 52.5, 26.9.

EMAR (FAB+): Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 244.1330. Encontrado: 244.1332.

**(2R, 3S, 4S, 5S)- 2-(Hidroximetil)-5-estiril-3,4-bis(fenilsulfonil)pirrolidina (11g).**

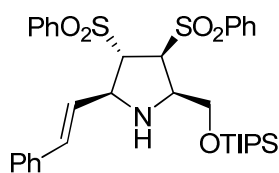
A una disolución del aducto **6g** (200.0 mg, 0.39 mmol) en THF (3.0 mL) a 0°C, se adiciona una disolución de LiAlH<sub>4</sub> (2.0 M en THF, (0.20 mL, 0.39 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agita a dicha temperatura durante 10 min y se adiciona MeOH y una mezcla de una disolución acuosa saturada de tartrato de sodio: acetato de etilo 1:1 (10 mL). Tras *el proceso estándar de aislamiento* el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano-AcOEt 1:2) obteniéndose la pirrolidina **11g** (132.2 mg, 70%, aceite naranja).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.79-7.76 (m, 2H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 4H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 3H), 7.22-7.18 (m, 2H), 6.20 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 5.95 (dd, *J* = 15.8, 7.7 Hz, 1H), 4.30-4.25 (m, 3H), 4.16 (dd, *J* = 3.7, 2.1 Hz, 1H), 3.89-3.81 (m, 2H), 3.55 (dd, *J* = 5.8, 2.1 Hz, 1H).



$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  138.4, 136.8, 136.7, 134.6, 134.4, 132.8, 129.6, 129.3, 128.7, 128.2, 127.7, 118.6, 72.5, 67.0, 66.5, 64.7, 60.6.

**(2R, 3S, 4S, 5S)- 5-Estiril-3,4-bis(fenilsulfonil)-2-(triisopropilsiloximetil)pirrolidina (13).**

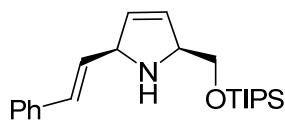


Sobre una disolución de la pirrolidona **11g** (70.0 mg, 0.14 mmol) y 2,6-lutidina (32.0  $\mu\text{L}$ , 0.28 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.6 mL) a 0  $^\circ\text{C}$ , se adiciona triisopropilsilil trifluorometanosulfonato (47.0  $\mu\text{L}$ , 0.17 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente 30 min. Tras *el proceso estándar de aislamiento* el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 4:1) obteniéndose la pirrolidina **13** (84.0 mg, 95%, aceite amarillo).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.78-7.70 (m, 4H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.52-7.47 (m, 4H), 7.28-7.24 (m, 3H), 7.23-7.18 (m, 2H), 6.17 (d,  $J=15.9$  Hz, 1H), 5.98 (dd,  $J=15.9, 7.7$  Hz, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 4.25-4.17 (m, 2H), 4.10 (dd,  $J=5.6, 2.3$  Hz, 1H), 3.82 (dd,  $J=5.9, 2.3$  Hz, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 1.11-1.05 (m, 21H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  138.4, 137.3, 135.9, 134.3, 134.1, 133.0, 129.5, 129.4, 128.7, 128.6, 128.4, 128.0, 127.2, 126.6, 70.4, 66.1, 66.0, 62.3, 61.5, 18.0, 11.9.

**(2S,5R)- 2,5-Dihidro-5-estiril -2-(triisopropilsililoximetil)-1H-pirrol (14).**



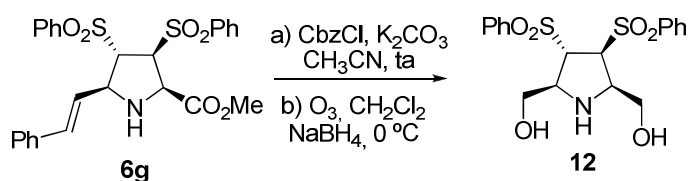
Siguiendo el procedimiento general para la desulfonilación reductora de los grupos sulfonilo, la reacción del aducto la pirrolidina **13** (5.7 mg, 0.09 mmol) con Na(Hg) (145.2 mg) y  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (45.0 mg, 0.31 mmol) en MeOH/THF (3 mL) a temperatura ambiente, conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 2:1), al dihidropirrol **14** (23.7 mg, 74%, aceite amarillo).

$[\alpha]_D^{20}$ : +134.7 (c 0.87  $\text{CHCl}_3$ ).

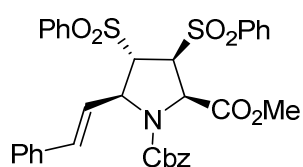
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.43-7.18 (m, 5H), 6.50 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 6.10 (dd,  $J = 15.8, 7.7$  Hz, 1H), 5.90-5.87 (m, 1H), 5.82-5.78 (m, 1H), 4.69-4.66 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.74-3.67 (m, 2H), 1.12-0.98 (m, 21H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  138.5, 138.1, 137.3, 134.2, 129.3, 128.6, 128.1, 120.1, 71.9, 66.2, 62.8, 18.0, 11.9.

➤ **Síntesis de la bishidroximetilpirrolidina 12**



**(2R, 3S, 4S, 5S) N-Benzoxicarbonil-3,4-bis(fenilsulfonil)-5-estirilpirrolidina-2-carboxilato de metilo carboxilato.**



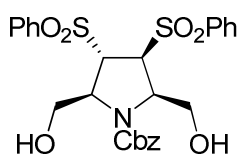
Sobre una disolución de *exo*-**6g** (25.0 mg, 0.05 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2.0 mL), a temperatura ambiente, se adiciona sucesivamente  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (11.0 mg, 0.08 mmol) y  $\text{CbzCl}$  (10.0  $\mu\text{L}$ , 0.06 mmol). La disolución resultante se agita a refujo durante 2 h y se adiciona  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL). La fase acuosa se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x5.0 mL) y la combinación de las fases orgánicas se lavan con una disolución saturada de  $\text{NaCl}$ , se secan con  $\text{MgSO}_4$  y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (hexano-AcOEt 2:1) obteniéndose el (2R, 3S, 4S, 5S) N-benzoxicarbonil-3,4-bis(fenilsulfonil)-5-estirilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (31.0 mg, 95%, aceite amarillo).

$^1\text{H RMN}$  (300MHz):  $\delta$  7.78-7.68 (m, 5H), 7.65-7.57 (m, 3H), 7.52-7.41 (m, 5H), 7.24-7.22 (m, 7H), 6.44 (dd,  $J = 15.8, 8.3$  Hz, 1H), 6.15 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 5.08 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 5.03-4.98 (m, 2H), 4.87 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 4.57-4.49 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.69 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (300 MHz):  $\delta$  167.7, 153.5, 137.9, 135.7, 135.6, 135.5, 134.7, 134.5, 133.5, 129.6, 129.3, 128.6, 128.5, 128.3, 128.0, 127.9, 127.7, 126.7, 126.0, 69.5, 67.7, 64.5, 61.7, 61.4, 52.8.

EMAR (EI+): Calculado para  $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{NO}_8\text{S}_2$ , 646.1575; encontrado, 646.1569.

(2*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-*N*-Benzoxicarbonil-2,5-bis(hidroximetil)-3,4-bis(fenilsulfonil)pirrolidina (**12**)

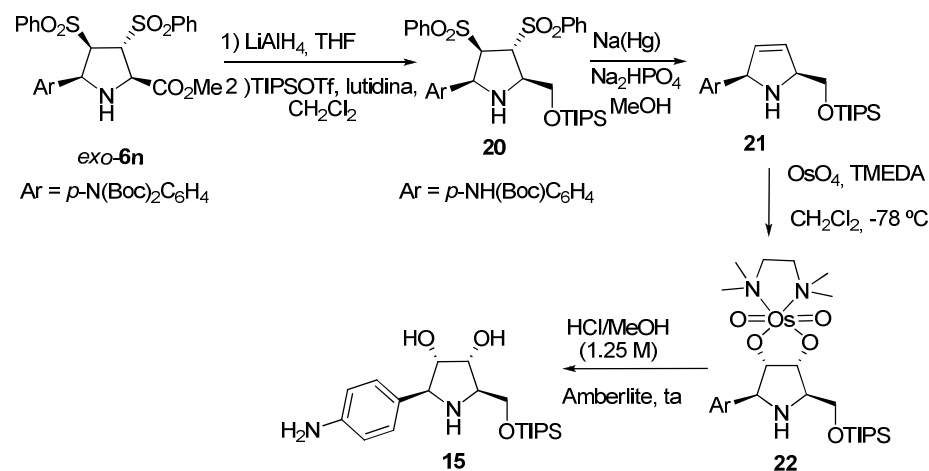


Una disolución de (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*S*) *N*-benzoxicarbonil-5-estiril-3,4-bis(fenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (111.0 mg, 0.17 mmol) en una mezcla 1:1 de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : MeOH, se enfría a  $-78^\circ\text{C}$  y se purga con  $\text{O}_3$  durante 30 min. El exceso de  $\text{O}_3$  se elimina purgando con  $\text{N}_2$  a  $-78^\circ\text{C}$  durante 5 min. Posteriormente se adiciona a  $0^\circ\text{C}$  el  $\text{NaBH}_4$  (19.2 mg, 6.51 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente. Tras 30 min se adiciona una disolución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. (10 mL). La fase acuosa se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x 5 mL) y la combinación de las fases orgánicas se seca y se concentran a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 4:1) obteniéndose **12** (57.2 mg, 61%, aceite amarillo).

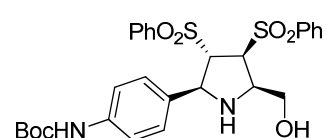
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.83-7.65 (m, 6H), 7.61-7.52 (m, 4H), 7.38-7.36 (m, 5H), 5.19 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 5.55-5.03 (m, 1H), 4.92 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 4.75-4.71 (m, 1H), 4.66-4.56 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.1, 153.6, 138.7, 136.0, 135.5, 134.7, 134.6, 133.4, 129.7, 129.5, 128.8, 128.6, 128.4, 128.0, 68.1, 65.8, 64.7, 62.2, 61.3, 53.2.

### 5.1.5. Síntesis de Azanucleosido de Schramm: (5)-(3-aminofenil)-1,4-dideoxi-1,4-imino-D-ribitol



### (2R,3S,4S,5S)-2-(Hidroximetil)-3,4-bis(fenilsulfonil)-5-(4-N-terc-butoxicarbonilamino-fenil)pirrolidina (19)



Sobre una disolución de *exo-6n* (258.0 mg, 0.37 mmol) en THF (3.1 mL), a 0 °C se adiciona lentamente una disolución de LiAlH<sub>4</sub> (2.0 M en THF 0.18 mL, 0.37 mmol). Después de 10 min bajo agitación, se adiciona MeOH y una mezcla 1:1 de tartrato sódico potásico-EtOAc 1:1 (10 mL). La disolución resultante se agita durante 30 min. Se separan la fase orgánica, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:2), obteniéndose (2R, 3S, 4S, 5S)-2-(hidroximetil)-3,4-bis(fenilsulfonil)-5-(4-N-terc-butoxicarbonilaminofenil)pirrolidina (186.4 mg, 80%, aceite amarillo).

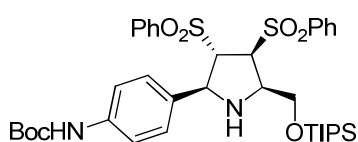
$[\alpha]_D^{20}$ : -138.2 (c 1.00 CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.72-7.69 (m, 2H), 7.48-7.46 (m, 3H), 7.33-7.19 (m, 5H), 7.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.60 (sa, 1H), 4.43 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.26-4.13 (m, 3H), 3.82-3.71 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  152.6, 138.4, 136.8, 136.7, 134.6, 134.4, 132.8, 129.6, 129.3, 128.7, 128.2, 127.7, 118.6, 80.6, 72.5, 67.0, 66.5, 64.7, 60.6, 28.2.

EMAR (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 573.1719. Encontrado: 573.1729.

**(2R,3S,4S,5S)-3,4-Bis(fenilsulfonil)-5-(4-N-terc-butoxicarbonilaminofenil)-2-(triisopropil-sililoximetil)pirrolidina (20)**



Sobre una disolución de (2R,3S,4S,5S)-2-(hidroximetil)-3,4-bis(fenilsulfonil)-5-(4-N-terc-butoxicarbonilamino fenil)pirrolidina (200.0 mg, 0.35 mmol) y 2,6-lutidina (80.0  $\mu\text{L}$ , 0.70 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4.0 mL), a 0  $^\circ\text{C}$  se adiciona gota a gota el triisopropilsilil trifluorometanesulfonato (0.12 mL, 0.42 mmol). La disolución resultante se agita a temperatura ambiente. Tras 30 min, se adiciona una disolución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. (5 mL). La fase acuosa se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x5 mL) y el combinado de las fases orgánicas se seca con  $\text{MgSO}_4$  y se evapora. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna (hexano-AcOEt 6:1), obteniéndose (2R,3S,4S,5S)-3,4-bis(fenilsulfonil)-5-(4-N-terc-butoxicarbonilaminofenil)-2-(triisopropil-sililoximetil)pirrolidina (199.0 mg, 78%, sólido blanco).

Pf: 76-77  $^\circ\text{C}$ .

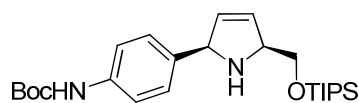
$[\alpha]_D^{20}$ : -20.9 (c 0.31  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.74-7.70 (m, 2H), 7.64-7.56 (m, 6H), 7.50-7.45 (m, 3H), 7.42-7.40 (m, 3H), 6.45 (sa, 1H), 4.59 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 4.33-4.23 (m, 2H), 4.13-4.11 (m, 1H), 4.00 (dd,  $J = 6.2, 2.4$  Hz, 1H), 3.81-3.78 (m, 1H), 2.63 (sa, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.13-1.03 (m, 21H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  152.6, 138.4, 138.1, 137.3, 136.5, 134.2, 134.0, 129.3, 128.6, 128.5, 128.2, 120.1, 118.4, 80.6, 71.9, 66.2, 66.1, 62.8, 62.3, 28.3, 18.0, 11.9.

EMAR (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{37}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 729.3051. Encontrado: 729.3063.

**(2*S*,5*R*)-2,5-Dihidro-5-(4-*N*-*tert*-butoxicarbonilaminofenil)-2-(triisopropilsililoximetil)-1*H*-pirrol (21)**



Siguiendo el procedimiento general para la reacción de desulfonilación de los grupos sulfonilo (pag. 239), la reacción de (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3,4-bis(fenilsulfonil)-5-(4-*N*-*tert*-butoxicarbonilaminofenil)-2-(triisopropilsililoximetil)pirrolidina (109.0 mg, 0.15 mmol) con Na(Hg) (242.2 mg) y Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (74.0 mg, 0.5 mmol) in MeOH/THF (3 mL) a temperatura ambiente, condujo tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 3:1), conduce, **21** (49.6 mg, 74%, aceite amarillo).

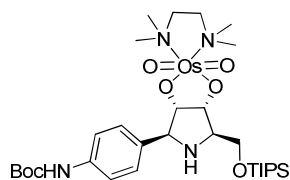
$[\alpha]_D^{20}$ : +33.1 (c 1.29 CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.31-7.24 (m, 4H), 6.95 (sa, 1H), 5.97 (m, 1H), 5.81 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.76 (sa, 2H), 1.85 (sa, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.09-1.03 (m, 21H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 152.7, 137.5, 133.2, 131.8, 127.9, 118.6, 80.5, 68.5, 67.6, 66.9, 28.3, 18.0, 12.0.

EMAR (FAB+): Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>43</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 447.3025. Encontrado: 447.3043.

**Complejo de osmio 22**



Sobre una disolución de **21** (143.0 mg, 0.32 mmol) y TMEDA (54.0 μL, 0.36 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.0 mL) a -78 °C, se adiciona una disolución de OsO<sub>4</sub> (2.0M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 180.0 μL, 0.36 mmol). La disolución resultante se agita a temperatura ambiente. Tras 30 min, se adiciona una disolución Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sat (4 mL). La fase acuosa se extrae con AcOEt y el combinado de las fases orgánicas se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra a presión reducida, obteniéndose el complejo de osmio **22** (247.3 mg, 94%, aceite marrón) que se usa sin purificar en el siguiente etapa de

reacción. Una pequeña porción se purifica mediante cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 30:1).

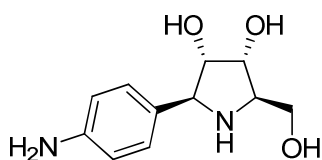
$[\alpha]_D^{20}$ : +172.1 (c 0.23 CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37 (d, *J*= 8.7 Hz, 2H), 7.28 (d, *J*= 8.7 Hz, 2H), 6.51 (sa, 1H), 4.64 (dd, *J*= 5.9, 4.2 Hz, 1H), 4.43 (d, *J*= 6.9 Hz, 1H), 4.25 (t, *J*= 6.9 Hz, 1H), 4.00-3.99 (m, 2H), 3.56-3.55 (m, 1H), 3.12-2.99 (m, 4H), 2.88-2.82 (m, 12H), 2.13 (sa, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.10-1.05 (m, 21H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 152.8, 137.0, 127.4, 118.4, 94.3, 80.2, 65.6, 64.4, 64.2, 53.4, 51.8, 51.7, 51.6, 51.4, 28.3, 18.1, 12.0.

EMAR (FAB+): Calculado para C<sub>31</sub>H<sub>59</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>OsSi [M+H]<sup>+</sup>: 819.3717, encontrado: 819.3762.

**(S)-(3-Aminofenil)-1,4-dideoxi-1,4-imino-D-ribitol (15) (C'Azanucleosido de Schramm)**



Una disolución del complejo de osmio **22** (60.0 mg, 0.07 mmol) en HCl/MeOH (1.25M, 1.1 mL) a temperatura ambiente se agita durante 4 h. Posteriormente la mezcla de reacción se concentra a

presión reducida y el residuo resultante se disuelve en H<sub>2</sub>O miliQ (4.0 mL). La fase acuosa se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x5 mL) y se liofiliza, obteniéndose el diclorohidrato<sup>194</sup> (13.3 mg, 64%, sólido blanco).

$[\alpha]_D^{20}$ : +284.0 (c 0.90 H<sub>2</sub>O).

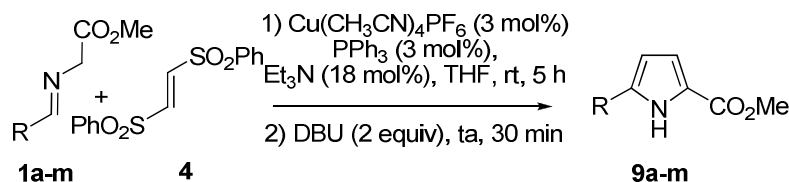
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 7.72 (d, *J*= 8.6 Hz, 2H), 7.52 (d, *J*= 8. Hz, 2H), 4.74 (m, 2H), 4.44 (t, *J*= 3.1 Hz, 1H), 4.01-3.99 (m, 2H), 3.94-3.91 (m, 1H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 132.7, 132.1, 130.6, 124.3, 74.0, 71.1, 66.4, 63.5, 59.0.

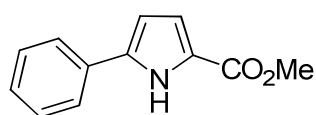
194. a) Furneaux, R. H., Limbreg, G., Tyler, P. C., Schramm, V. L. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 2915. b) Prof. Correia personal communication.

El correspondiente azanucλώsido libre se obtuvo mediante la neutralización con una resina de intercambio iónico, Amberlite A-26.  $[\alpha]_D^{20}$ : -42.0 (c 1.0 H<sub>2</sub>O)  $[\alpha]_D^{20}$  **Bibl**<sup>194</sup>: -44.0 (c 0.55 H<sub>2</sub>O).

### 5.1.6. Síntesis de pirroles 2,5-disustituídos



### 5-Fenil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (**9a**)

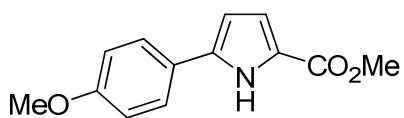


Sobre una disolución de PPh<sub>3</sub> (2.8 mg, 0.010 mmol) y Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (3.8 mg, 0.010 mmol) en THF (1.0 mL), bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente, se adiciona sucesivamente una disolución de **1a** (60.6 mg, 0.34 mmol) en THF (1.0 mL) y Et<sub>3</sub>N (13.0 μL, 0.091 mmol). La disolución resultante se adiciona sobre una disolución de *trans*-1,2-bis(fenilsulfonil)etileno (**4**) (193.2 mg, 0.51 mmol) en THF (1.0 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Tras 5h se adiciona DBU (93.1 μL, 0.68 mmol). La mezcla de reacción se agita y se sigue mediante cromatografía en capa fina. Tras la desaparición del material de partida se filtra sobre celita<sup>®</sup> y el filtrado se concentra a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna (hexano-AcOEt 3:1), obteniéndose el pirrol **9a** (148.6mg, 90%, sólido amarillo).

<sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.58 (sa, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.18-7.11 (m, 1H), 6.84-6.82 (m, 1H), 6.42-6.39 (m, 1H), 3.73 (s, 3H).

<sup>13</sup>C RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 161.9, 137.2, 131.1, 128.9, 127.6, 124.8, 122.8, 116.9, 107.9, 51.6.

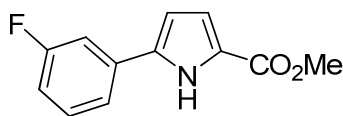


**5-(4-Metoxifenil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (9b)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción **1b** (22 mg, 0.11 mmol) con *trans*-1,2-bis(fenilsulfonyl)etileno (**4**) (50 mg, 0.16 mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (1.2 mg, 0.003 mmol), PPh<sub>3</sub> (0.8 mg, 0.003 mmol), Et<sub>3</sub>N (5.0 μL, 0.035 mmol), DBU (30.0 μL, 0.22 mmol), en THF (1.5 mL) conduce, tras purificación en columna (hexano-AcOEt 5:1), el pirrol **9b** (18.0 mg, 72%, sólido blanco).

<sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.18 (sa, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.94-6.87 (m, 3H), 6.43 (dd, *J* = 3.8, 2.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

<sup>13</sup>C RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 161.6, 159.4, 136.8, 126.1, 124.1, 122.4, 116.9, 114.5, 107.1, 55.4, 51.5.

**5-(3-Fluorofenil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (9d)**

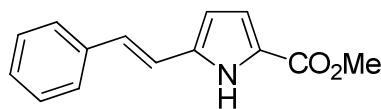
Siguiendo el procedimiento general, la reacción **1d** (21 mg, 0.11 mmol) con *trans*-1,2-bis(fenilsulfonyl)etileno (**4**) (50 mg, 0.16 mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (1.2 mg, 0.003 mmol), PPh<sub>3</sub> (0.8 mg, 0.003 mmol), Et<sub>3</sub>N (5.0 μL, 0.035 mmol), DBU (30.0 μL, 0.22 mmol), en THF (1.5 mL) conduce, tras purificación en columna (hexano-AcOEt 5:1), el pirrol **9d** (22.0 mg, 93%, sólido blanco)

**Pf.:** 109-110 °C.

<sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.86 (sa, 1H), 7.39-7.33 (m, 3H), 7.01-6.96 (m, 2H), 6.55 (dd, *J*=3.9, 2.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).

<sup>13</sup>C RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 164.8; 161.9; 135.8; 133.5; 130.5; 123.5; 120.5; 116.9; 114.6; 111.7; 108.7; 51.8.

**EMAR** (EI+): Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>FNO<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>, 219.0695. Encontrado, 219.0697.

**5-Estiril-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (9g)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción **1g** (21 mg, 0.11 mmol) con *trans*-1,2-bis(fenilsulfonil)etileno (**4**) (50 mg, 0.16 mmol),

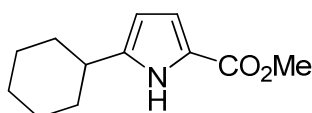
$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (1.2 mg, 0.003 mmol),  $\text{PPh}_3$  (0.8 mg, 0.003 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (5.0  $\mu\text{L}$ , 0.035 mmol), DBU (30.0  $\mu\text{L}$ , 0.22 mmol), en THF (1.5 mL) conduce, tras purificación en columna (hexano-AcOEt 6:1), el pirrol **9g** (20.0 mg, 88%, sólido blanco).

**Pf:** 136-137 °C.

$^1\text{H RMN}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.20 (sa, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 2H), 6.91-6.90 (m, 2H), 6.38 (dd,  $J = 3.7, 2.7$  Hz, 1H), 3.88 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  161.4, 136.6, 135.3, 128.8, 128.1, 127.9, 126.3, 122.7, 117.6, 116.6, 110.2, 51,6.

**EMAR** (EI+): Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2$   $[\text{M}]^+$ , 227.0946. Encontrado, 227.0947.

**5-Ciclohexil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (9I)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción **1I** (21 mg, 0.11 mmol) con *trans*-1,2-bis(fenilsulfonil)etileno (**4**) (50 mg, 0.16 mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (1.2 mg, 0.003

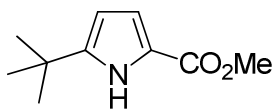
mmol),  $\text{PPh}_3$  (0.8 mg, 0.003 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (5.0  $\mu\text{L}$ , 0.035 mmol), DBU (30.0  $\mu\text{L}$ , 0.22 mmol), en THF (1.5 mL), conduce, tras purificación en columna (hexano-AcOEt 5:1), el pirrol **9I** (18.1 mg, 86%, sólido amarillo).

**Pf.:** 102-103 °C.

$^1\text{H RMN}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.02 (sa, 1H), 6.82 (dd,  $J = 3.6, 2.5$  Hz, 1H), 5.96 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.82-1.54 (m, 5H), 1.40-1.21 (m, 6H)

$^{13}\text{C RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  161.7, 143.9, 120.5, 115.8, 106.2, 51,2 36.9, 32.7, 26.1, 25.9.

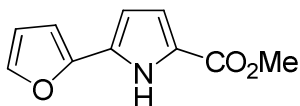
**EMAR** (EI+): Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$   $[\text{M}]^+$ , 207.1259. Encontrado, 207.1262.

**5-terc-Butil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (9m)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción **1m** (17 mg, 0.11 mmol) con trans-1,2-bis(fenilsulfonil)etileno (**4**) (50 mg, 0.16 mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (1.2 mg, 0.003 mmol), PPh<sub>3</sub> (0.8 mg, 0.003 mmol), Et<sub>3</sub>N (5.0 μL, 0.035 mmol), DBU (30.0 μL, 0.22 mmol), en THF (1.5 mL), conduce, tras purificación en columna (hexano-AcOEt 6:1), el pirrol **9m** (15.6 mg, 80%, sólido blanco).

<sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.90 (sa, 1H), 6.81 (dd, *J* = 3.7, 2.5 Hz, 1H), 6.00 (dd, *J* = 3.7, 2.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

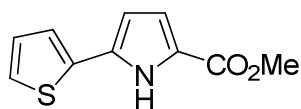
<sup>13</sup>C RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 161.7, 147.6, 120.7, 115.6, 105.6, 51.3, 31.7, 30.2.

**5-(Furan-2-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (26h)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción **1h** (18 mg, 0.11 mmol) con trans-1,2-bis(fenilsulfonil)etileno (**4**) (50 mg, 0.16 mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (1.2 mg, 0.003 mmol), PPh<sub>3</sub> (0.8 mg, 0.003 mmol), Et<sub>3</sub>N (5.0 μL, 0.035 mmol), DBU (30.0 μL, 0.22 mmol), en THF (1.5 mL), conduce, tras purificación en columna (hexano-AcOEt 5:1), el pirrol **26h** (20.0 mg, 83%, sólido marrón).

<sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.26 (sa, 1H), 7.42 (dd, *J* = 1.8, 0.6 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 3.8, 2.6 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 3.5, 0.6 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 3.8, 2.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H).

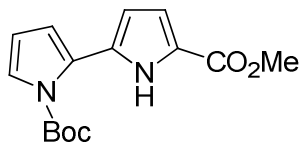
<sup>13</sup>C RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 161.3, 146.7, 141.7, 128.2, 122.3, 116.6, 111.7, 107.0, 105.3, 51.6.

**5-(Tiofeno-2-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (26i)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción **1i** (200 mg, 1.09 mmol) con trans-1,2-bis(fenilsulfonil)etileno (**4**) (500 mg, 1.65 mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (12 mg, 0.03 mmol), PPh<sub>3</sub> (9.0 mg, 0.03 mmol), Et<sub>3</sub>N (25.0 μL, 0.21 mmol), DBU (0.33 mL, 2.18 mmol), en THF (15 mL), conduce, tras purificación en columna (hexano-AcOEt 6:1), el pirrol **26i** (88.0 mg, 99%, sólido blanco).

<sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.23 (sa, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.04 (dd, *J* = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 3.9, 2.6 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 3.9, 2.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H).

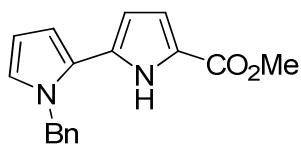
<sup>13</sup>C RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 161.8, 134.5, 131.7, 127.7, 124.5, 123.2, 122.5, 116.9, 108.5, 51.7.

**1'-(tert-Butoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)-1H,1'H-[2,2']-bipirrol (26o)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción **1o** (28 mg, 0.11 mmol) con trans-1,2-bis(fenilsulfonil)etileno (**4**) (50 mg, 0.16 mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (1.2 mg, 0.003 mmol), PPh<sub>3</sub> (0.8 mg, 0.003 mmol), Et<sub>3</sub>N (5.0 μL, 0.035 mmol), DBU (30.0 μL, 0.26 mmol) en THF (0.5 mL) conduce, tras purificación en columna (hexano-AcOEt 5:1), el pirrol **26o** (21 mg, 67%, aceite amarillo).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.05 (sa, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.46 (m, 1H), 6.29 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.57 (s, 9H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 161.5, 157.8, 126.3, 125.5, 121.8, 118.7, 117.3, 110.0, 106.2, 105.8, 76.2, 53.4, 51.6.

**1'-Bencil-5-(metoxicarbonil)-1H,1'H-[2,2']-bipirrol (26p)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción **1q** (143 mg, 0.56 mmol) con trans-1,2-bis(fenilsulfonil)etileno (**4**) (260 mg, 0.84 mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (6.0 mg, 0.016

mmol), PPh<sub>3</sub> (4.0 mg, 0.016 mmol), Et<sub>3</sub>N (14.0 μL, 0.10 mmol), DBU (0.18 mL, 1.12 mmol), en THF (7.6 mL) conduce, tras purificación en columna (hexano-AcOEt 5:1), el pirrol **26p** (122 mg, 78%, sólido blanco).

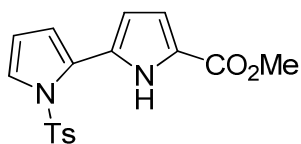
**Pf.:** 116-117 °C.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.30 (sa, 1H), 7.30-7.22 (m, 3H), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.82 (dd, *J* = 3.8, 2.5 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 2.7, 1.8 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 3.8, 2.5 Hz, 1H), 6.22 (dd, *J* = 3.7, 2.7 Hz, 1H); 6.02 (dd, *J* = 3.8, 2.6 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 161.5, 138.2, 129.1, 128.8, 127.5, 126.1, 125.4, 123.8, 122.0, 116.2, 109.3, 108.9, 108.6, 51.4, 50.9.

**EMAR** (EI+): Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 280.1211. Encontrado: 280.1210.

### 5-(Metoxycarbonil)-1'-tosil-1*H*,1'*H*-[2,2']-bipirrol (**26q**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción **1n** (200 mg, 0.63 mmol) con *trans*-1,2-bis(fenilsulfonil)etileno (**4**) (290 mg, 0.95 mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (7.0 mg, 0.018 mmol), PPh<sub>3</sub> (5.0 mg, 0.018 mmol), Et<sub>3</sub>N (15.0 μL, 0.11

mmol), DBU (0.19 mL, 1.26 mmol), en THF (8.6 mL) conduce, tras purificación en columna (hexano-AcOEt 5:1), el pirrol **26p** (130 mg, 61%, sólido blanco).

**Pf.:** 118-119 °C.

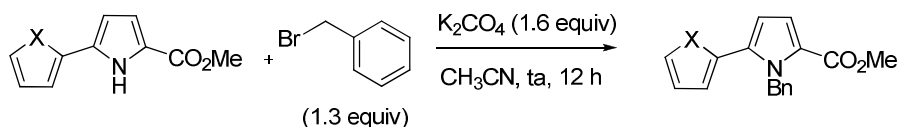
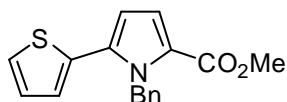
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.85 (sa, 1H), 7.43 (dd, *J* = 3.4, 1.9 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.83 (dd, *J* = 3.8, 2.6 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 3.4, 1.9 Hz, 1H), 6.29 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H); 6.17 (dd, *J* = 3.8, 2.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 161.1, 145.2, 134.6, 129.7, 126.9, 126.1, 125.9, 124.5, 122.9, 116.8, 115.4, 112.4, 111.9, 51.5, 21.5.

**EMAR** (EI+): Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S [M]<sup>+</sup>: 344.0823. Encontrado: 344.0826.

## 5.1.7. Síntesis de tripirroles y sistemas relacionados

## ➤ Procedimiento general A para la protección del nitrógeno pirrólico

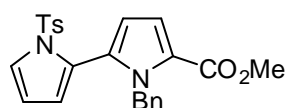
1-Benzil-5-(tiofen-2-il)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (**27**)

Sobre una disolución de **26i** (132 mg, 0.64 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (6.0 mL) a temperatura ambiente se adiciona el bromuro de bencilo (153 mg, 0.89 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (142 mg, 1.02 mmol). La suspensión resultante se agita a reflujo durante 12 h. Se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y posteriormente se adiciona hielo. La fase acuosa se extrae con AcOEt (2x5.0 mL) y el combinado de las fases orgánicas se lava con una disolución de NaCl sat. (5.0 mL) y con agua (5.0 mL), se seca con  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  y se concentra a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna, obteniéndose el pirrol protegido **27** (294 mg, 71%, aceite amarillo).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.23-7.17 (m, 3H), 7.15-7.13 (m, 1H), 7.01 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 6.89 (dd,  $J = 5.0, 3.5$  Hz, 1H), 6.85-6.82 (m, 3H), 6.32 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.67 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 161.2, 139.0, 135.2, 132.9, 128.6, 128.3, 127.8, 127.5, 126.5, 125.5, 123.5, 118.3, 111.3, 51.1, 49.1.

**EMAR** (EI+): Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$   $[\text{M}]^+$ : 297.0823. Encontrado: 297.0827.

1-Benzil-5-(metoxicarbonil)-1'-tosil-1*H*,1'*H*-[2,2']-bipirrol (**33**)

Siguiendo el procedimiento general, la reacción **26q** (45 mg, 0.13 mmol) con bromuro de bencilo (32 mg, 0.18

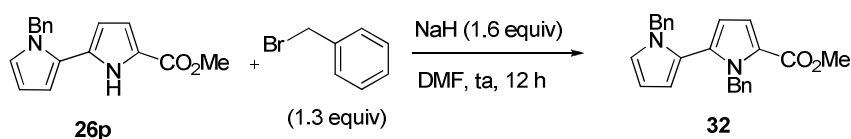
mmol),  $K_2CO_3$  (142 mg, 1.02 mmol) en  $CH_3CN$  (6.0 mL) conduce, tras purificación en columna (hexano-AcOEt 20:1) el pirrol protegido **33** (39 mg, 72%, aceite amarillo).

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.48 (dd,  $J = 3.3, 1.7$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.22-7.16 (m, 5H), 7.00 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 6.74 (m, 2H), 6.20 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H); 6.03 (dd,  $J = 3.3, 1.7$  Hz, 1H), 6.00 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H); 5.09 (sa, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

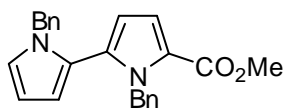
$^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  161.1, 145.2, 139.0, 135.3, 129.5, 129.3, 128.2, 127.5, 126.7, 125.7, 124.1, 123.5, 123.1, 119.1, 117.1, 113.8, 111.4, 51.1, 49.4, 21.6.

EMAR (FAB+): Calculada para  $C_{24}H_{22}N_2O_4S$   $[M]^+$ : 434.1300. Encontrado: 434.1305.

➤ **Procedimiento general B para la protección del nitrógeno pirrólico**



**1,1'-Dibencil-5-(metoxicarbonil)-1H,1'H-[2,2']-bipirrol (**32**)**



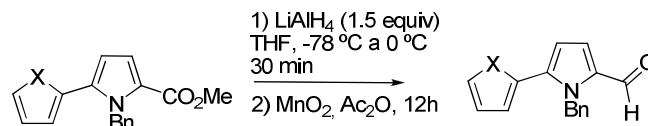
Sobre una suspensión de NaH (previamente lavado con hexano) (45 mg, 1.14 mmol) en DMF (4.0 mL) se adiciona gota a gota una disolución de **26p** (107 mg, 0.38 mmol) en DMF (2.0 mL). La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 min y posteriormente se adiciona el bromuro de bencilo (97.0 mg, 0.57 mmol). Tras agitar la mezcla de reacción durante 12 h se adiciona agua (5.0 mL). La fase acuosa se extrae con éter (2x5.0 mL) y el combinado de las fases orgánicas se lava con agua (5.0 mL), se seca con  $Mg_2SO_4$  y se concentra. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna obteniéndose el pirrol protegido **32** (111.0 mg, 81%, aceite amarillo).

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.25-7.17 (m, 6H), 7.05 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 6.89-6.86 (m, 2H), 6.84-6.82 (m, 2H), 6.74 (dd,  $J = 2.6, 1.9$  Hz, 1H), 6.20-6.18 (m, 1H), 6.15-6.14 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.74 (s, 3H).

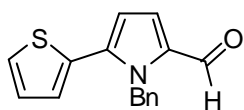
$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  161.2, 139.1, 138.1, 132.2, 128.5, 128.2, 127.4, 126.7, 126.0, 123.1, 122.8, 122.6, 117.7, 111.7, 111.6, 108.2, 51.0, 50.5, 48.7.

EMAR (EI+): Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}]^+$ : 370.1681. Encontrado: 370.1673.

➤ **Procedimiento general para la reducción del éster a aldehído**



**1-Bencil-5-(tiofen-2-il)-1H-pirrol-2-carbaldehído (29)**



Sobre una disolución del biheterociclo **27** (121.0 mg, 0.41 mmol) en THF (7.0 mL) a  $0^\circ\text{C}$ , se adiciona lentamente una disolución de  $\text{LiAlH}_4$  (2.0 M en THF, 2.44 mL, 1.22 mmol).

Después de 10 min a temperatura ambiente, se adiciona MeOH y una mezcla 1:1 (10 mL) de tartrato sódico potásico: AcOEt. La fase orgánica se separa, se seca con  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  y se concentra a presión reducida. El alcohol **28** resultante se usa directamente en la siguiente etapa de reacción.

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.32-7.28 (m, 3H), 7.21 (dd,  $J = 5.1, 1.1$  Hz, 1H), 6.96-6.93 (m, 3H), 6.81 (dd,  $J = 3.6, 1.1$  Hz, 1H), 6.35 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 6.26 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.48 (s, 2H).

Sobre una disolución del alcohol **28** (110.0 mg, 0.41 mmol) en acetona (20 mL), a temperatura ambiente se adiciona el  $\text{MnO}_2$  (713.0 mg, 8.22 mmol). La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se filtra sobre celita® y se lava con acetona, el filtrado se concentra a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna obteniéndose el tienilpirrol aldehído **29** (60 mg, 74%, aceite amarillo).

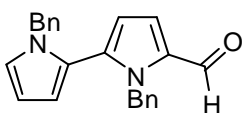


$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.55 (s, 1H), 7.36 (dd,  $J = 5.0, 1.2$  Hz, 1H) 7.30-7.22 (m, 3H), 7.05 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.97-6.93 (m, 3H), 6.50 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 5.77 (s, 2H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  179.1, 138.2, 132.9, 131.9, 128.6, 127.7, 127.4, 127.2, 127.1, 125.8, 125.5, 124.7, 112.3, 49.2.

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NOS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 268.0796. Encontrado: 268.0803.

#### 1,1'-Dibencil-5-(carbaldehído)-1H,1'H-[2,2']-bipirrol (34)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción **32** (106.0 mg, 0.31 mmol) con  $\text{LiAlH}_4$  2.0 M en THF (0.47 mL, 0.93 mmol) en THF (5 mL) conduce, al correspondiente alcohol como un

aceite amarillo.

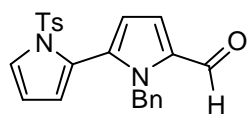
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.29-7.21 (m, 6H), 6.94-6.91 (m, 2H), 6.86-6.84 (m, 2H), 6.73 (dd,  $J = 2.6, 1.8$  Hz, 1H), 6.22 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 6.19-6.17 (m, 1H), 6.13-6.10 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.43 (s, 2H).

La reacción del alcohol (106 mg, 0.31 mmol) con  $\text{MnO}_2$  (538 mg, 6.2 mmol) en acetona (6 mL) conduce, tras purificación en columna (hexano-AcOEt 5:1), el bipirrol aldehído **34** (90 mg, 91%, aceite rojo).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.52 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 6H), 6.98 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 6.88-6.82 (m, 4H), 6.77 (dd,  $J = 2.6, 1.8$  Hz, 1H), 6.22-6.20 (m, 1H), 6.19 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 6.16 (dd,  $J = 3.6, 1.8$  Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.76 (s, 2H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  179.1, 138.5, 137.9, 135.0, 132.1, 128.6, 128.3, 127.5, 127.0, 126.6, 126.3, 124.1, 123.6, 122.2, 112.9, 112.0, 108.5, 50.7, 48.7.

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}]^+$ : 340.1576. Encontrado: 340.1581.

**1-Bencil-5-(carbaldehído)-1'-(tosil)-1*H*,1'*H*-[2,2']-bipirrol (35)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción **33** (18 mg, 0.04 mmol) con  $\text{LiAlH}_4$  2.0 M en THF (63  $\mu\text{L}$ , 0.12 mmol) en THF (2 mL) conduce, al correspondiente alcohol como un

aceite amarillo.

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.43 (dd,  $J = 3.3, 1.8$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.22-7.19 (m, 5H), 6.83-6.80 (m, 2H), 6.19-6.17 (m, 2H), 6.04 (dd,  $J = 3.3, 1.8$  Hz, 1H), 5.90 (dd,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.41 (s, 3H).

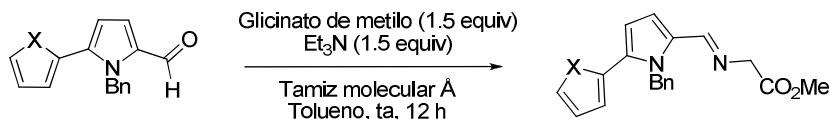
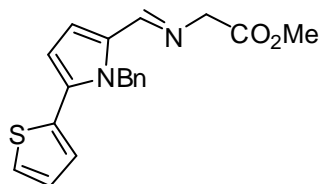
La reacción del alcohol (17 mg, 0.04 mmol) con  $\text{MnO}_2$  (73 mg, 0.84 mmol) en acetona (3 mL) conduce, tras purificación en columna (hexano-AcOEt 6:1), el bipirrol aldehído **35** (17 mg, 99%, aceite rojo).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.57 (s, 1H), 7.52-7.51 (m, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.22-7.17 (m, 5H), 6.98 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 6.78-6.76 (m, 2H), 6.23 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.16 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 6.03-6.02 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 179.5, 145.4, 138.2, 135.2, 132.2, 132.1, 129.6, 128.3, 127.4, 127.0, 126.0, 124.5, 122.9, 122.6, 119.3, 115.2, 111.5, 49.2, 21.7.

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 405.1273. Encontrado: 405.1276.

➤ **Procedimiento general para la síntesis de  $\alpha$ -iminoésteres heteroaromáticos.**

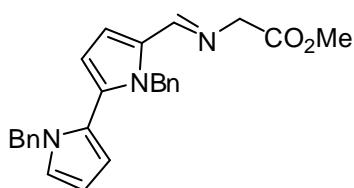
**(*E*)-*N*-[(1-Bencil-5-(tiofen-2-il)-1*H*-pirrol-2-il)benciliden]glicinato de metilo (30)**

Sobre una suspensión de clorhidrato de glicinato de metilo (40.0 mg, 0.31 mmol) y Tamiz molecula 4Å (328.0 mg) en tolueno (1 mL) se añade  $\text{Et}_3\text{N}$  (45.0 mL, 0.31 mmol) La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h y se añade el tienilpirrol carbaldehído **29** (60.0 mg, 0.21 mmol). La

reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 h, se filtra y se lava con H<sub>2</sub>O (2 x 5 mL) y una disolución acuosa saturada de NaCl (5 mL). La fase orgánica se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra a sequedad obteniéndose el iminoéster **30** (51 mg, 68%, aceite amarillo) que se utilizó sin purificación previa en la cicloadición 1,3-dipolar.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.06 (s, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 3H), 6.99-6.94 (m, 3H), 6.70 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.49 (m, 1H); 6.42 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.67 (s, 3H).

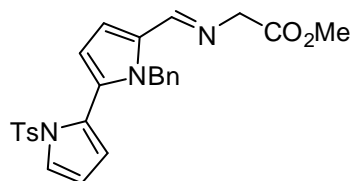
**(E)-N [(1,1'-Dibencil-1*H*,1'*H*-[5,2']-bipirrol-2-il)benciliden]glicinato de metilo (36)**



Siguiendo el procedimiento general la imina **36** se obtiene a partir del clorhidrato del glicinato de metilo (325.0 mg, 0.20 mmol) y el bipirrol aldehído **34** (45.0 mg, 0.13 mmol) como un aceite marrón (47.0 mg, 87%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.06(s, 1H), 7.28-7.22 (m, 6H), 6.89-6.82 (m, 4H), 6.69-6.68 (m, 1H), 6.65-6.64 (m, 1H), 6.19-6.17 (m, 1H); 6.13-6.11 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.68 (s, 3H).

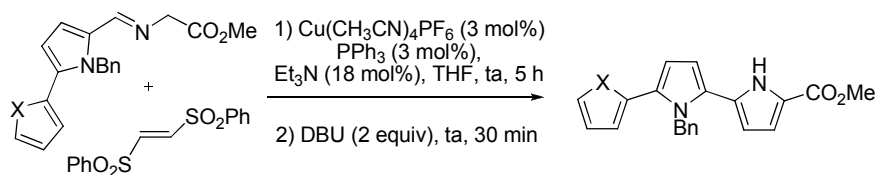
**(E)-N [(1-Bencil-1'-tosil-1*H*,1'*H*-[5,2']-bipirrol-2-il)]benciliden]glicinato de metilo (37)**



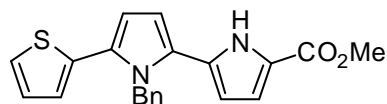
Siguiendo el procedimiento general la imina **37** se obtiene a partir del clorhidrato del glicinato de metilo (10.0 mg, 0.06 mmol) y el bipirrol aldehído **35** (17.0 mg, 0.06 mmol) como un aceite amarillo (16.0 mg, 89%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.06(s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 3.4, 1.7 1H), 7.39-7.15 (m, 7H), 6.78-6.73 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.19-6.14 (m, 1H); 6.05 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.95 (dd, *J* = 3.4, 1.7 1H), 5.04 (sa,2H), 4.18 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

➤ **Procedimiento general para la síntesis de oligoheterociclos**



**1'-Bencil-5-(metoxicarbonil)-5'-(tiofen-2-il)-1*H*,1'*H*-[2,2']-bipirrol (**31**)**



Sobre una disolución de PPh<sub>3</sub> (1.0 mg, 0.0038 mmol) y Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (1.4 mg, 0.0038 mmol) en THF (0.5 mL), bajo atmósfera inerte y a

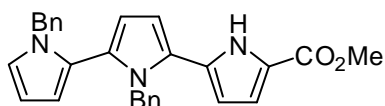
temperatura ambiente, se adiciona sucesivamente una disolución de **30** (42 mg, 0.12 mmol) en THF (0.5 mL) y Et<sub>3</sub>N (5.0 μL, 0.036 mmol). La disolución resultante se adiciona sobre una disolución de trans-1,2-bis(fenilsulfonyl)etileno (**4**) (57.0 mg, 0.18 mmol) en THF (0.5 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Tras 5h se adiciona DBU (36.0 μL, 0.34 mmol). La mezcla de reacción se agita y se sigue mediante cromatografía en capa fina. Tras la desaparición del material de partida se filtra sobre celita<sup>®</sup> y el filtrado se concentra a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna (hexano-AcOEt 5:1), obteniéndose el triheterociclo **31** (29.0 mg, 66%, sólido amarillo).

**Pf:** 126-127 °C.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.82 (sa, 1H), 7.39-7.32 (m, 3H), 7.22 (dd, *J* = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.03-7.00 (m, 2H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.83-6.79 (m, 2H); 6.48 (m, 2H), 6.02 (dd, *J* = 3.8, 2.8 Hz, 1H); 5.36 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 161.2, 138.9, 134.2, 129.9, 129.4, 129.1, 128.8, 128.6, 127.5, 127.4, 125.5, 125.3, 122.3, 116.2, 110.9, 109.4, 109.2, 51.4, 49.0.

**EMAR** (FAB<sup>+</sup>): Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S [M]<sup>+</sup>: 362.1089. Encontrado: 362.1097.

**1',1''-Dibencil-5-(metoxicarbonil)-1H,1'H-[2,2';5',2'']-terpirrol (38)**

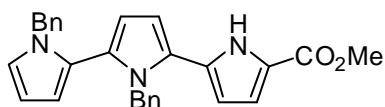
Siguiendo el procedimiento general, la reacción **36** (47 mg, 0.11 mmol) con *trans*-1,2-bis(fenilsulfonyl)etileno (**4**) (53 mg, 0.17 mmol),

Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (1.3 mg, 0.003 mmol), PPh<sub>3</sub> (0.9 mg, 0.003 mmol), Et<sub>3</sub>N (5.0 μL, 0.035 mmol), DBU (51.0 μL, 0.34 mmol), en THF (1.2 mL) conduce, tras purificación en columna (hexano-AcOEt 5:1), el tripirrol **38** (29.0 mg, 61%, aceite amarillo).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.80 (sa, 1H), 7.28-7.23 (m, 6H), 6.92-6.89 (m, 2H), 6.84-6.79 (m, 3H), 6.74 (dd, *J* = 2.7, 1.8 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.14 (dd, *J* = 3.8, 2.7 Hz, 1H), 6.06 (dd, *J* = 3.8, 1.8 Hz, 1H), 6.03 (dd, *J* = 3.8, 2.7 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H); 4.88 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 161.2, 139.1, 138.5, 129.2, 128.8, 128.5, 127.3, 127.2, 127.0, 126.8, 126.2, 125.7, 124.1, 122.6, 122.0, 116.2, 111.6, 111.2, 109.0, 108.9, 108.0, 51.4, 50.6, 48.3.

EMAR (FAB+): Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 435.1947. Encontrado: 435.1961.

**1'-Bencil-5-(metoxicarbonil)-1''-tosil-1H,1'H,1''H-[2,2';5',2'']-terpirrol (39)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción **37** (55 mg, 0.12 mmol) con *trans*-1,2-bis(fenilsulfonyl)etileno (**4**) (57 mg, 0.18 mmol),

Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (1.4 mg, 0.0037 mmol), PPh<sub>3</sub> (1.0 mg, 0.0038 mmol), Et<sub>3</sub>N (5.0 μL, 0.035 mmol), DBU (55.0 μL, 0.37 mmol), en THF (1.4 mL) conduce, tras purificación en columna (hexano-AcOEt 5:1), el tripirrol **38** (41.0 mg, 69%, aceite amarillo).

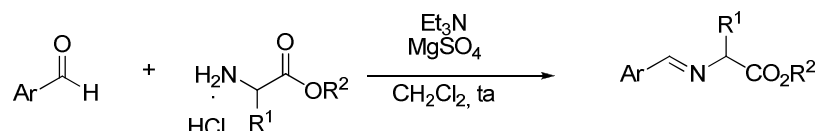
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.82 (sa, 1H), 7.46 (dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.23-7.17 (m, 5H), 6.78-6.75 (m, 2H), 6.38 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H); 6.18-6.16 (m, 2H), 6.04-6.00 (m, 3H); 4.80 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  161.0, 145.5, 138.7, 136.9, 135.2, 133.3, 129.6, 129.4, 128.7, 127.6, 127.2, 125.5, 124.2, 123.8, 122.0, 118.7, 116.9, 113.5, 111.3, 109.2, 108.3, 51.4, 48.7, 21.6.

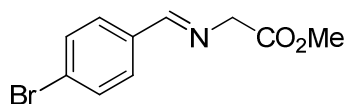
EMAR (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$   $[\text{M}]^+$ : 499.1565. Encontrado: 499.1572.

## 5.2. CILOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA ENTRE ILUROS DE AZOMETINO Y SULFONILACRILATOS

### 5.2.1 Síntesis de $\alpha$ -iminoésteres<sup>195</sup>



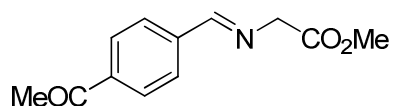
#### (*E*)-*N*-(*p*-Bromofenil)metilen)glicinato de metilo (**1r**)



Sobre una suspensión de clorhidrato de glicinato de metilo (500.0 g, 3.9 mmol) y  $\text{MgSO}_4$  (613.0 mg, 3.9 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL) se añade  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.6 mL, 3.9 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h y se añade *p*-bromobenzaldehído (480.0 mg, 2.6 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 h, se filtra y se lava con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 5 mL) y una disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$  (5 mL). La fase orgánica se seca ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentra a sequedad obteniéndose el iminoéster **1r** (480.0 mg, 76%, sólido blanco) que se utiliza sin purificación previa en la cicloadición 1,3-dipolar.

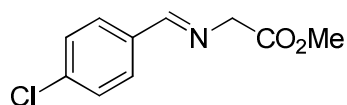
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.25 (s, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

195. Para ver la síntesis y caracterización de los  $\alpha$ -iminoésteres **1a-q** ver página 216-225 del presente capítulo.

**(E)-N-[(p-Acetilfenil)metilen]glicinato de metilo (1s)**

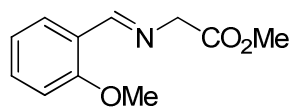
Siguiendo el procedimiento general, la imina **1s** se obtiene a partir del clorohidrato de glicinato de metilo (127.0 mg, 1.0 mmol) y *p*-acetilbenzaldehído (100.0 mg, 0.7 mmol) como un aceite amarillo (125.0 mg, 85%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.35 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).

**(E)-N-[(p-Clorofenil)metilen]glicinato de metilo (1t)**

Siguiendo el procedimiento general, la imina **1t** se obtiene a partir del clorohidrato de glicinato de metilo (3.0 g, 24.32 mmol) y *p*-clorobenzaldehído (3.0 mg, 16.21 mmol) como un sólido amarillo (3.3 mg, 96%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.20 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.74 (s, 3H).

**(E)-N-[(o-Metoxifenil)metilen]glicinato de metilo (1v)**

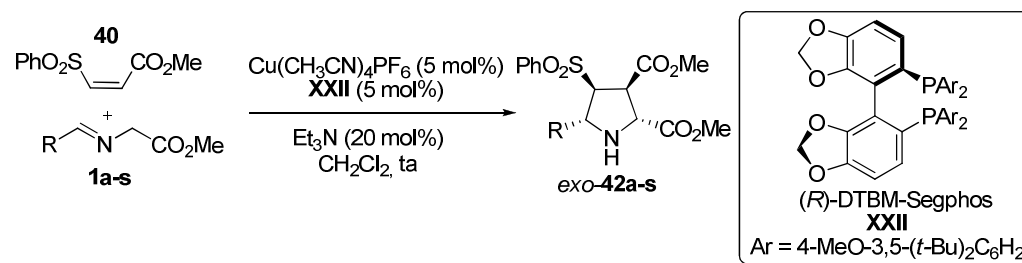
Siguiendo el procedimiento general, la imina **1v** se obtiene a partir del clorohidrato de glicinato de metilo (1.4 g, 11.02 mmol) y *o*-metoxibenzaldehído (1.0 mg, 7.34 mmol) como un sólido amarillo (1.4 mg, 92%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.4 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.55 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.69-6.56 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.41 (s, 3H).

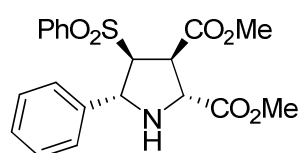
5.2.2. Síntesis del *cis*-bis(fenilsulfonil)etileno (**40**)<sup>139</sup>

Una mezcla de propionato de metilo (5.0 g, 59.5 mmol),  $\text{H}_3\text{BO}_3$  (5.5 g, 89 mmol), fenilsulfinato sódico (9.75 g, 59.5 mmol) y  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$  (3.0 g, 8.75 mmol) en una mezcla THF:H<sub>2</sub>O 1:1 (200 mL) se agita a temperatura ambiente durante 48 h, y se añade HCl 2N hasta llegar a pH 4. Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano-AcOEt 1.5:1), obteniéndose **40** (10.89 g, 81%, sólido blanco)

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.05-7.55 (m, 5H), 6.57 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).

5.2.3. Cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino y sulfonilacrilatos catalizada por Cu<sup>I</sup>/DTBM-Segphos

(*2R*, *3R*, *4S*, *5R*)-5-Fenil-4-(fenilsulfonil) pirrolidina-2,3-dicarboxilato de metilo (*exo*-**42a**).



Sobre una disolución del ligando DTBM-Segphos (130.0 mg, 0.11 mmol) y  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (41.0 mg, 0.11 mmol), en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL), bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente, se adiciona sucesivamente una disolución del

$\alpha$ -iminoéster **1a** (468 mg, 2.6 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL),  $\text{Et}_3\text{N}$  (83.2  $\mu\text{L}$ , 0.59 mmol) y una

139. G.C. Hirst, P.J. Parsons, *Organic. Synthesis Coll. Vol. 8*, p. 458; *Coll. Vol. 9*, p. 169.



disolución del *cis*-bis(fenilsulfonil)etileno (**40**) (500 mg, 2.2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 h, se filtra sobre Celita<sup>®</sup> y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 2:1) proporcionando *exo*-**42a** (712.0 mg, 80%, sólido blanco) y el regioisómero minoritario *exo*-**43a** (26.0 mg, 3%, aceite amarillo). La pureza enantiomérica del aducto *exo*-**42a** se aumento al  $\geq 99\%$  mediante recristalización en <sup>i</sup>PrOH.

**Pf:** 156-157 °C.

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +20.5 (c 1.00 CHCl<sub>3</sub>), > 99% *ee*.

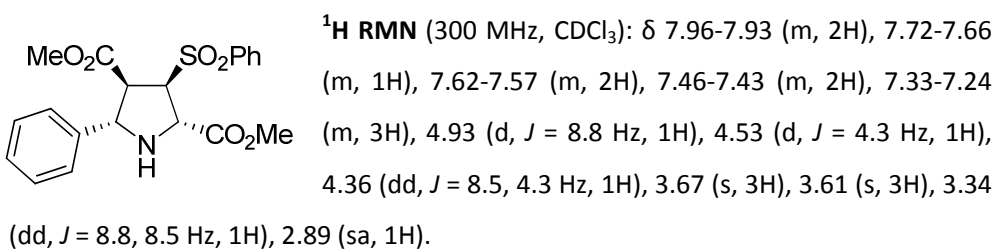
**HPLC:** Daicel Chiralpak IA, <sup>i</sup>PrOH-hexano 40/60, flujo 0.7 mL/min, *t*<sub>R</sub>: 16.7 min (2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*S*)-*exo*-**42a** y 18.3 min (2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*)-*exo*-**42a**, 210 nm.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.83-7.80 (m, 2H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 3H), 7.09-7.06 (m, 2H), 5.00 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 7.4, 3.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (dd, *J* = 9.0, 7.4 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.74 (sa, 1H).

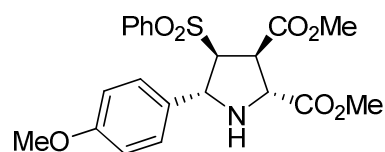
**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  172.5, 168.8, 141.2, 138.4, 134.0, 129.2, 128.5, 128.4, 127.6, 126.1, 72.9, 62.1, 60.7, 52.5, 52.4, 47.1.

**EMAR** (FAB<sup>+</sup>): Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>6</sub>S [M]<sup>+</sup>: 404.1158. Encontrado: 404.1134.

**(2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*S*)-5-Fenil-3-(fenilsulfonil) pirrolidina-2,4-dicarboxilato de metilo (*exo*-**43a**).**



**(2R, 3S, 4S, 5S)-5-(*p*-Metoxifenil)-3,4-(fenilsulfonil)pirrolidina-2,3-dicarboxilato de metilo (*exo*-42b).**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **1b** (27.5 mg, 0.16 mmol) con **40** (30.0 mg, 0.13 mmol), en presencia de  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (2.4 mg, 0.0065 mmol), DTBM-Segphos (7.9 mg, 0.0066 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (5.0  $\mu\text{L}$ , 0.036 mmol), en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 4:1), a *exo*-**42b** (41.1 mg, 73%, sólido blanco).

**Pf:** 146-147 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : +26.7 (c 1.00  $\text{CHCl}_3$ ), 96% *ee*.

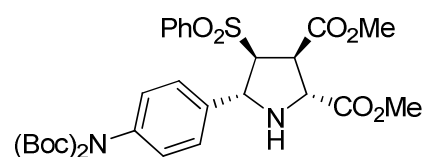
**HPLC:** Daicel Chiralpak IA,  $\text{PrOH}$ -hexano 40/60, flujo 0.7 mL/min,  $t_R$ : 21.4 min (2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*S*)-*exo*-**42b** y 28.4 min (2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*)-*exo*-**42b**, 210 nm.

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.83-7.80 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.02 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.73 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.97 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 4.57 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 3.87 (dd,  $J = 7.6, 3.9$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.68 (dd,  $J = 8.6, 7.6$  Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.78 (sa, 1H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.7, 169.1, 159.1, 138.7, 134.0, 133.1, 129.2, 128.6, 127.4, 114.0, 73.0, 61.8, 60.7, 55.3, 52.6, 52.5, 47.3.

**EMAR** (FAB<sup>+</sup>): Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_7\text{S}$   $[\text{M}]^+$ : 434.1271. Encontrado: 434.1273.

**(2R, 3R, 4S, 5R)-5-[(*p*-di(*tert*-Butoxicarbonil) amino)fenil]-4-(fenilsulfonil)pirrolidina-2,3-dicarboxilato de metilo (*exo*-42n).**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **1n** (102.0 mg, 0.26 mmol) con **40** (50.0 mg, 0.22 mmol), en presencia de  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (4.1 mg, 0.01 mmol), DTBM-segphos (13.2 mg, 0.011 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (83.0  $\mu\text{L}$ , 0.06 mmol), en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) conduce,

tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 2:1), a *exo-42n* (102.0 mg, 75%, sólido blanco).

**Pf:** 92-93 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : +16.7 (c 1.00 CHCl<sub>3</sub>), 88% *ee*.

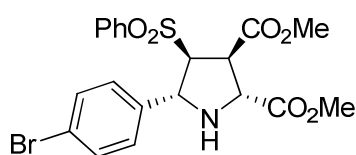
**HPLC:** Daicel Chiralpak IB, <sup>i</sup>PrOH-hexano 30/70, flujo 0.7 mL/min, *t<sub>R</sub>*: 18.0 min (2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*)-*exo-42n* y 21.0 min (2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*S*)-*exo-42n*, 210 nm.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.88-7.85 (m, 2H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.06 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 7.3, 2.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.62 (dd, *J* = 9.7, 7.3 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.73 (sa, 1H), 1.41 (s, 18H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172.5, 168.5, 152.0, 140.8, 138.6, 138.3, 134.2, 129.3, 128.6, 128.0, 126.4, 82.8, 73.2, 61.5, 60.6, 52.5, 52.4, 46.8, 27.8.

**EMAR (FAB+):** Calculado para C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>S [M]<sup>+</sup>: 619.2335. Encontrado: 619.2325.

**(2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*)-5-(4-Bromofenil)-4-(fenylsulfonil)pirrolidina-2,3-dicarboxilato de metilo (*exo-42r*).**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **1r** (35.0 mg, 0.16 mmol) con **40** (30.0 mg, 0.13 mmol), en presencia de Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (2.4 mg, 0.0065 mmol), DTBM-Segphos (7.9 mg, 0.0066

mmol) y Et<sub>3</sub>N (5.0 μL, 0.036 mmol), en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 4:1), a *exo-42r* (44.5 mg, 71%, sólido blanco).

**Pf:** 159-160 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : +4.7 (c 0.44 CHCl<sub>3</sub>), 88% *ee*.

**HPLC:** Daicel Chiralpak AD, <sup>i</sup>PrOH-hexano 30/70, flujo 0.5 mL/min, *t<sub>R</sub>*: 30.0 min (2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*S*)-*exo-42r* y 33.5 min (2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*)-*exo-42r*, 210 nm.

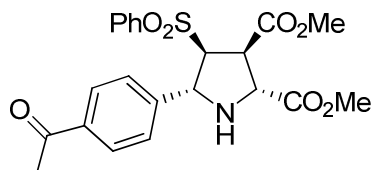
**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.85-7.81 (m, 2H), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.01 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 8.8

Hz, 1H), 3.88 (dd,  $J = 6.7, 3.6$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.64 (dd,  $J = 8.8, 6.7$  Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.90 (sa, 1H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.6, 168.8, 140.4, 138.5, 134.2, 131.7, 129.3, 128.6, 128.2, 121.8, 72.8, 61.5, 60.6, 52.7, 52.6, 47.2.

EMAR (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{BrNO}_6\text{S}$   $[\text{M}]^+$ : 482.0273. Encontrado: 482.0273.

**(2R, 3R, 4S, 5R)-5-(*p*-Acetilfenil)-4-(fenilsulfonil)pirrolidina-2,3-dicarboxilato de metilo (*exo*-42s).**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **1s** (34.0 mg, 0.16 mmol) con **40** (30.0 mg, 0.13 mmol), en presencia de  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (2.4mg, 0.0065 mmol), DTBM-

Segphos (7.9 mg, 0.0066 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (5.0  $\mu\text{L}$ , 0.036 mmol), en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 4:1), a *exo*-**42s** (37.6 mg, 65%, sólido blanco).

Pf: 102-103 °C.

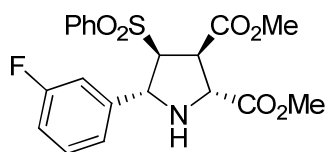
$[\alpha]_D^{20}$ : +21.0 (c 0.50  $\text{CHCl}_3$ ), > 99% ee.

HPLC: Daicel Chiralpak IA,  $\dot{\text{i}}$ PrOH-hexano 40/60, flujo 0.7 mL/min,  $t_R$ : 24.4 min (2S, 3S, 4R, 5S)-*exo*-**42s** y 27.0 min (2R, 3R, 4S, 5R)- *exo*-**42s**, 210 nm.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.87-7.85 (m, 2H), 7.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.24 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.12 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 4.65 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.91 (dd,  $J = 7.3, 3.1$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.64 (dd,  $J = 9.0, 7.3$  Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  197.5, 172.6, 168.6, 146.7, 138.4, 136.6, 134.3, 129.4, 128.7, 128.6, 126.6, 72.9, 61.8, 60.7, 52.7, 52.5, 47.2, 26.6.

EMAR (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_7\text{S}$   $[\text{M}]^+$ : 446.1288. Encontrado: 446.1273.

**(2R, 3R, 4S, 5R)-5-(*m*-Fluorofenil)-4-(fenilsulfonil)pirrolidina-2,3-dicarboxilato de metilo (*exo*-42d).**

Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **1d** (31.0 mg, 0.16 mmol) con **40** (30.0 mg, 0.13 mmol), en presencia de  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (2.4 mg, 0.0065 mmol), DTBM-Segphos (7.9 mg, 0.0066 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (5.0  $\mu\text{L}$ , 0.036 mmol), en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 4:1), a *exo*-**42d** (41.0 mg, 75%, sólido blanco).

**Pf:** 121-122 °C.

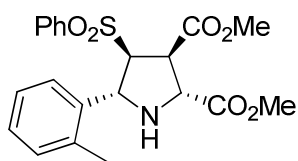
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +8.7 (c 1.00  $\text{CHCl}_3$ ), > 99% *ee*.

**HPLC:** Daicel Chiralpak AD,  $\text{PrOH}$ -hexano 30/70, flujo 0.5 mL/min,  $t_{\text{R}}$ : 31.4 min (*2R, 3R, 4S, 5R*)-*exo*-**42d** y 35.1 min (*2S, 3S, 4R, 5S*)-*exo*-**42d**, 210 nm.

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.88-7.85 (m, 2H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 2H), 6.90-6.85 (m, 2H), 5.09 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 4.62 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 3.90 (dd,  $J = 7.3, 3.1$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (dd,  $J = 8.6, 7.3$  Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.90 (sa, 1H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168.7, 164.5, 138.4, 134.2, 130.2, 130.1, 129.3, 128.8, 128.6, 121.9, 121.8, 114.8, 114.4, 113.6, 113.3, 72.9, 61.6, 60.6, 52.7, 52.5, 47.2.

**EMAR (FAB+):** Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FNO}_6\text{S}$   $[\text{M}]^+$ : 422.1084. Encontrado: 422.1074.

**(2R, 3R, 4S, 5R)-4-(Fenilsulfonil)-5-(*o*-tolil)pirrolidina-2,3-dicarboxilato de metilo (*exo*-42e).**

Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **1e** (29.7 mg, 0.16 mmol) con **40** (30.0 mg, 0.13 mmol), en presencia de  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (2.4 mg, 0.0065 mmol), DTBM-Segphos (7.9 mg, 0.0066 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (5.0  $\mu\text{L}$ ,

0036 mmol), en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 4:1), a *exo-42e* (38.0 mg, 70%, sólido blanco).

**Pf:** 148-149 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : -3.9 (c 0.70  $\text{CHCl}_3$ ), > 99% *ee*.

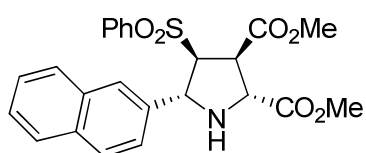
**HPLC:** Daicel Chiralpak IA,  $i$ PrOH-hexano 40/60, flujo 0.7 mL/min,  $t_R$ : 15.8 min (2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*S*)-*exo-42e* y 19.9 min (2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*)-*exo-42e*, 210 nm.

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.83-7.80 (m, 2H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.46-7.37 (m, 1H), 7.13-7.10 (m, 2H), 7.06-7.03 (m, 1H), 5.31 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 4.62 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.88 (dd,  $J = 7.1, 3.0$  Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (dd,  $J = 8.8, 7.1$  Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.8, 169.1, 138.9, 134.9, 134.0, 130.6, 129.1, 128.6, 127.7, 126.6, 126.5, 72.0, 60.4, 59.2, 52.6, 52.4, 47.4, 19.1.

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_6\text{S}$   $[\text{M}]^+$ : 418.1330. Encontrado: 418.1324.

**(2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*)-5-(2-Naftil)-4-(fenilsulfonil)pirrolidina-2,3-dicarboxilato de metilo (*exo-42f*).**



Seguendo el procedimiento general, la cicloadición de **1f** (60.7 mg, 0.26 mmol) con **40** (50.0 mg, 0.22 mmol), en presencia de  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (4.1mg, 0.01 mmol), DTBM-Segphos (13.2 mg, 0.011 mmol) y

$\text{Et}_3\text{N}$  (85.0  $\mu\text{L}$ , 0.06 mmol), en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 3:1), a *exo-42f* (70.0 mg, 70%, sólido blanco). La pureza enantiomérica del aducto *exo-42f* se aumento al  $\geq 99\%$  mediante recristalización en  $i$ PrOH.

**Pf:** 125-126 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : +15.6 (c 1.00  $\text{CHCl}_3$ ), 99% *ee*.

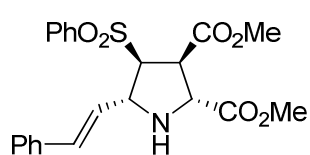
**HPLC:** Daicel Chiralpak IA,  $i$ PrOH-hexano 40/60, flujo 0.7 mL/min,  $t_R$ : 24.6 min (2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*S*)-*exo-42f* y 28.2 min (2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*)-*exo-42f*, 210 nm.

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.85-7.82 (m, 2H), 7.77-7.62 (m, 4H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 4H), 7.13-7.09 (m, 1H), 5.19 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 4.68 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 4.01 (dd,  $J = 7.3, 3.4$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (dd,  $J = 8.7, 7.3$  Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.92 (sa, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.6, 169.0, 138.3, 134.0, 133.0, 132.8, 129.1, 128.6, 128.0, 127.5, 126.3, 126.1, 125.8, 123.4, 72.7, 62.3, 60.8, 52.6, 52.5, 47.2.

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NO}_6\text{S}$   $[\text{M}]^+$ : 454.1337. Encontrado: 454.1324.

**(2R, 3R, 4S, 5R)-4-(Fenilsulfonyl)-5-estirilpirrolidina-2,3-dicarboxilato de metilo (exo-42g).**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **1g** (54.0 mg, 0.26 mmol) con **40** (50.0 mg, 0.22 mmol), en presencia de  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (4.1mg, 0.01 mmol), DTBM-Segphos (13.2 mg, 0.011 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (85.0  $\mu\text{L}$ , 0.06

mmol), en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 2:1), a **exo-42g** (64.3 mg, 67%, sólido blanco).

**Pf:** 117-118  $^\circ\text{C}$ .

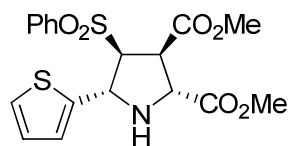
$[\alpha]_D^{20}$ : +37.0 (c 0.30  $\text{CHCl}_3$ ), > 99% *ee*.

**HPLC:** Daicel Chiralpak IA,  $i$ PrOH-hexano 40/60, flujo 0.7 mL/min,  $t_R$ : 28.1 min (2S, 3S, 4R, 5S)-**exo-42g** y 35.7 min (2R, 3R, 4S, 5R)- **exo-42g**, 254 nm.

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.91-7.88 (m, 2H), 7.61-7.48 (m, 3H), 7.23-7.16 (m, 5H), 6.45 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 5.83 (dd,  $J = 15.6, 6.5$  Hz, 1H), 4.55 (dd,  $J = 6.5, 4.7$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 3.84 (dd,  $J = 7.5, 4.7$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.77 (sa, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.7, 169.4, 138.8, 135.9, 134.1, 132.7, 129.2, 128.6, 128.4, 128.2, 127.9, 126.5, 70.9, 61.2, 61.0, 52.7, 52.6, 48.0.

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}_6\text{S}$   $[\text{M}]^+$ : 430.1328. Encontrado: 430.1324.

**(2R, 3R, 4S, 5R)-4-(Fenilsulfonil)-5-(tiofen-2-il)pirrolidina-2,3-dicarboxilato de metilo (exo-42i).**

Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **1i** (38.0 mg, 0.21 mmol) con **40** (40.0 mg, 0.18 mmol), en presencia de  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (2.4 mg, 0.0065 mmol), DTBM-Segphos (7.9 mg, 0.0066 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (5.0  $\mu\text{L}$ , 0.036 mmol), en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 3:1), a **exo-42i** (57.4 mg, 78%, sólido blanco).

**Pf:** 122-123 °C.

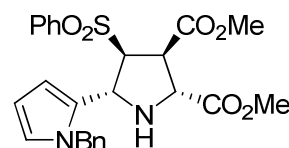
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +32.5 (c 1.00  $\text{CHCl}_3$ ), 88% ee.

**HPLC:** Daicel Chiralpak AD,  $i$ PrOH-hexano 35/65, flujo 0.5 mL/min,  $t_{\text{R}}$ : 28.4 min (2S, 3S, 4R, 5S)-**exo-42i** y 32.0 min (2R, 3R, 4S, 5R)- **exo-42i**, 210 nm.

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.89-7.86 (m, 2H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.11 (dd,  $J = 5.1, 1.1$  Hz, 1H), 6.82 (dd,  $J = 5.1, 3.5$  Hz, 1H), 6.64-6.63 (m, 1H), 5.23 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 4.60 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.01 (dd,  $J = 7.6, 3.2$  Hz, 1H), 3.80 (dd,  $J = 8.3, 7.6$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.12 (sa, 1H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.0, 168.9, 146.5, 138.5, 134.2, 129.3, 128.5, 127.2, 125.2, 123.9, 73.2, 60.6, 58.6, 52.6, 52.5, 47.3.

**EMAR** (FAB<sup>+</sup>): Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_6\text{S}$   $[\text{M}]^+$ : 410.0740. Encontrado: 410.0732.

**(2R, 3R, 4S, 5R)-5-(1-Benzil-1H-pirrol-2-il)-4-(fenilsulfonil)pirrolidina-2,3-dicarboxilato de metilo (exo-42p).**

Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **1p** (40.0 mg, 0.16 mmol) con **40** (30.0 mg, 0.13 mmol), en presencia de  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (2.4 mg, 0.0065 mmol), DTBM-Segphos (7.9 mg, 0.0066 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (5.0  $\mu\text{L}$ , 0.036 mmol), en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt



2:1), a *exo*-**42p** (38.9 mg, 62%, sólido blanco). La pureza enantiomérica del aducto *exo*-**42p** se aumento al  $\geq 99\%$  mediante recristalización en *i*PrOH.

Pf: 134-135 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : -12.8 (c 0.50 CHCl<sub>3</sub>), > 99% *ee*.

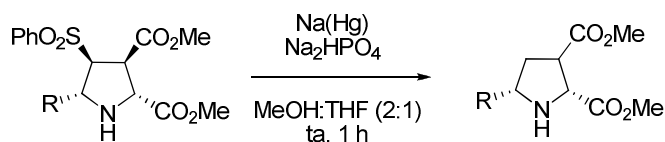
**HPLC**: Daicel Chiralpak IB, *i*PrOH-hexano 40/60, flujo 0.7 mL/min,  $t_R$ : 17.7 min (2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*)-*exo*-**42p** y 30.0 min (2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*S*)-*exo*-**42p**, 210 nm.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.57-7.54 (m, 3H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 3H), 6.99-6.97 (m, 2H), 6.62 (t,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.05-6.04 (m, 2H), 5.13-5.12 (m, 2H), 5.02 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 4.41 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.94 (dd,  $J = 7.6, 3.2$  Hz, 1H), 3.80 (dd,  $J = 8.8, 7.6$  Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.67 (sa, 1H).

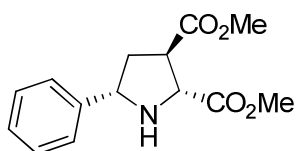
**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  172.6, 169.0, 138.5, 138.1, 133.9, 131.4, 129.0, 128.8, 128.5, 127.5, 126.4, 123.1, 108.0, 107.8, 71.5, 60.5, 55.9, 52.6, 52.3, 50.2, 47.9.

**EMAR** (FAB+): Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S [M]<sup>+</sup>: 483.1603. Encontrado: 483.1590.

#### 5.2.4. Eliminación reductora del grupo sulfonilo



#### (2*R*, 3*R*, 5*S*)-5-Fenilpirrolidina-2,3-dicarboxilato de metilo (**45a**).



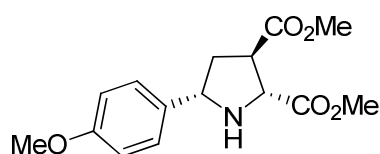
Sobre una disolución del cicloaducto *exo*-**42a** (100.0 mg, 0.25 mmol), en una mezcla de MeOH/THF 2:1 (6mL), bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente, se adiciona sucesivamente Na(Hg) 6% (402.0 mg) y Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (126.0 mg, 0.89 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces se diluye en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), se decanta, se filtra y se lava con H<sub>2</sub>O (2 x 10 mL). Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano-AcOEt 3:1), obteniéndose **45a** (46.1 mg, 70%, aceite amarillo).

$[\alpha]_D^{20}$ : -40.5 (c 0.48 CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.42-7.27 (m, 5H), 4.36 (dd, *J* = 9.1, 6.8 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.33-3.27 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 1H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.1, 173.4, 142.3, 128.5, 127.4, 126.6, 62.9, 62.2, 52.4, 52.3, 47.2, 38.2.

**(2*R*, 3*R*, 5*S*)-5-(*p*-Metoxifenil)pirrolidina-2,3-dicarboxilato de metilo (45b).**



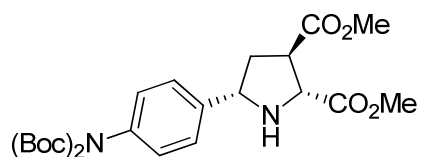
Siguiendo el procedimiento general, la reacción del aducto *exo*-**42b** (47.0 mg, 0.11 mmol) con Na(Hg) (176.8 mg) y Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (55.0 mg, 0.36 mmol) en MeOH/THF (3 mL) a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 3:1), al dihidropirrol **45b** (25.2 mg, 78%, aceite amarillo).

$[\alpha]_D^{20}$ : -15.3 (c 0.51 CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.31 (dd, *J* = 8.6, 6.1 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 1H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.2, 173.5, 158.9, 129.8, 127.8, 113.9, 62.9, 61.8, 55.3, 52.4, 52.3, 47.4, 38.4.

**(2*R*, 3*R*, 5*S*)-5-[(*p*-di(*tert*-Butoxicarbonil)amino)fenil]pirrolidina-2,3-dicarboxilato de metilo (54n).**



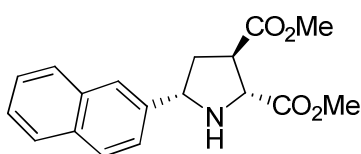
Siguiendo el procedimiento general, la reacción del aducto *exo*-**42n** (70.0 mg, 0.11 mmol) con Na(Hg) (181.6 mg) y Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (58.0 mg, 0.41 mmol) en MeOH/THF (3 mL) a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 3:1), al dihidropirrol **54n** (31.6 mg, 60%, aceite amarillo).

$[\alpha]_D^{20}$ : -66.7 (c 0.27 CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.19-5.17 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79-3.75 (m, 1H) 3.78 (s, 3H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.43-3.40 (m, 2H), 1.40 (m, 18H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172.4, 168.5, 152.0, 140.8, 129.3, 128.0, 126.4, 82.8, 61.5, 60.6, 52.4, 52.3, 46.8, 38.4, 27.8.

**(2R, 3R, 5S)-5-(2-Naftil)pirrolidina-2,3-dicarboxilato de metilo (54f).**



Seguindo el procedimiento general, la reacción del aducto *exo*-**42f** (60.0 mg, 0.13 mmol) con Na(Hg) (209.6 mg) y Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (67.0 mg, 0.47 mmol) en MeOH/THF (3 mL) a temperatura ambiente

conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 3:1), al dihidropirrol **54f** (28.9 mg, 71%, aceite amarillo).

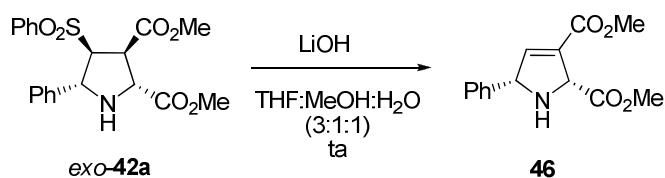
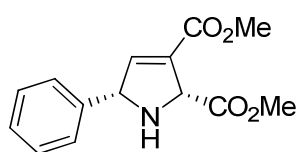
$[\alpha]_D^{20}$ : -8.7 (c 0.30 CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.84-7.80 (m, 4H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 4.53-4.52 (m, 1H), 4.31 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.40-3.32 (m, 1H), 2.57-2.49 (m, 1H), 2.19-2.08 (m, 1H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.2, 173.5, 139.8, 133.3, 132.9, 128.3, 127.8, 127.6, 126.1, 125.7, 125.2, 124.8, 63.0, 62.3, 52.4, 52.3, 47.2, 38.3.

## 5.2.5. Eliminación básica del grupo sulfonilo

## ➤ Eliminación básica con LiOH

**(2R, 5S)-2,5-Dihidro-5-fenil-1H-pirrol-2,3-dicarboxilato de metilo (46).**

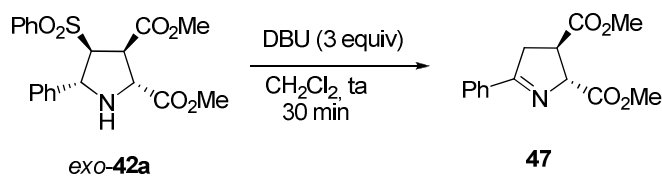
Sobre una disolución del cicloaducto *exo-42a* (100.0 mg, 0.25 mmol), en una mezcla de THF:MeOH:H<sub>2</sub>O 3:1:1 (6 mL), a temperatura ambiente, se adiciona LiOH (10.1 mg, 0.25 mmol) La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 min, se adiciona H<sub>2</sub>O (10 mL). Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano-AcOEt 3:1), obteniéndose **46** (52.2 mg, 80%, aceite amarillo).

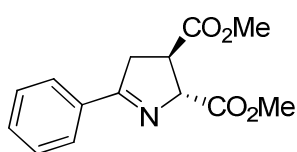
$[\alpha]_D^{20}$ : -86.8 (c 0.80 CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.46-7.32 (m, 5H), 6.90-6.89 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.67 (sa, 1H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172.8, 163.4, 145.2, 141.4, 132.5, 128.7, 127.9, 127.3, 69.6, 66.2, 52.4, 51.8.

## ➤ Eliminación básica con DBU



**(2R, 3R)-3,4-Dihidro-5-fenil-2H-pirrol-2,3-dicarboxilato de metilo (47).**

Sobre una disolución del cicloaducto *exo*-**42a** (800.0 mg, 0.20 mmol), en CH<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub> (3 mL), a temperatura ambiente, se adiciona DBU (89.0 μL, 0.59 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 min, y se adiciona H<sub>2</sub>O (10 mL) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano-AcOEt 4:1), obteniéndose **47** (38.6 mg, 73%, aceite amarillo).

**Pf:** 79-80 °C

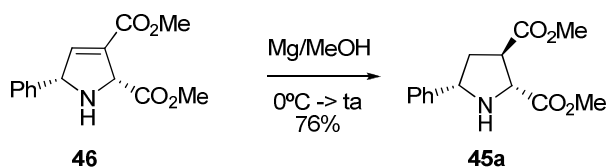
**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** -48.7 (c 1.00 CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.86-7.83 (m, 2H), 7.46-7.37 (m, 3H), 5.16 (dt, *J* = 6.2, 1.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.43-3.38 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173.9, 173.4, 171.7, 133.0, 131.2, 128.5, 128.0, 77.9, 52.7, 52.5, 44.5, 39.3.

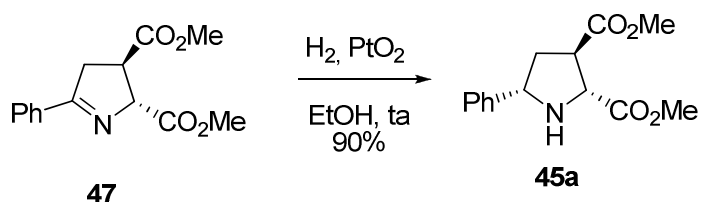
**EMAR** (FAB<sup>+</sup>): Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup>: 262.1078. Encontrado: 262.1079.

➤ **Reducción del Δ<sup>3</sup>-pirrolidina **46** a pirrolidina diéster **45a****



Sobre una disolución de Δ<sup>3</sup>-pirrolidina **46** (40.0 mg, 0.15 mmol), en MeOH (3 mL) a 0 °C, se adiciona Mg (activado) (60.0 mg, 2.40 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h y se añade CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) y H<sub>2</sub>O (10 mL). Se separan las fases y la fase acuosa se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x 5 mL). El conjunto de las fases orgánicas se seca con MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano-AcOEt 3:1) obteniéndose **45a** (30.0 mg, 76%, aceite amarillo).

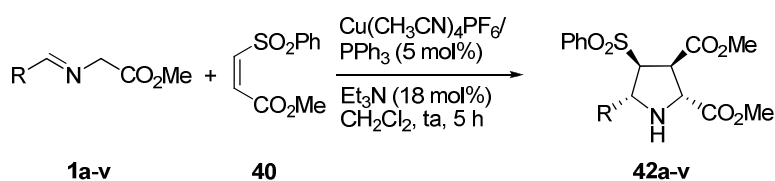
➤ Reducción del  $\Delta^1$ -pirrolidina **46** a pirrolidina diéster **45a**



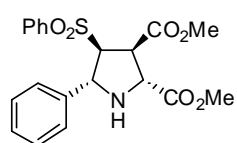
Sobre una mezcla de la imina **47** (10.0 mg, 0.04 mmol) y  $\text{PtO}_2$  (1.0 mg, 0.004 mmol) en EtOH (1 mL) se burbujea con  $\text{H}_2$  (1 atm) y se agita a temperatura ambiente durante 12 h bajo atmosfera de  $\text{H}_2$ . Transcurrido ese tiempo la mezcla de reacción se filtra sobre Celita<sup>®</sup> y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna (hexane-EtOAc 3:1) obteniéndose **45a** (9.0 mg, 90%, aceite amarillo).

### 5.2.6. Síntesis de pirroles 2,3-carboxilato

➤ Procedimiento general para la síntesis de las pirrolidinas **42a-v**



#### (2*R*\*, 3*R*\*, 4*S*\*, 5*R*\*)-5-Fenil-4-(fenilsulfonyl)pirrolidina-2,3-dicarboxilato de metilo (**42a**)



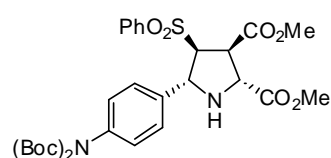
Sobre una disolución de  $\text{PPh}_3$  (28.8 mg, 0.11 mmol) y  $\text{Cu(CH}_3\text{CN)}_4\text{PF}_6$  (41 mg, 0.11 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL), bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente, se adicionó sucesivamente una disolución del  $\alpha$ -iminoéster **1a** (468 mg, 2.6 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL),  $\text{Et}_3\text{N}$  (83  $\mu\text{L}$ , 0.59 mmol) y una disolución de *cis*-bis(fenilsulfonyl)etileno (**40**) (500 mg, 2.2 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL). La mezcla de reacción se agita a dicha temperatura y

se sigue mediante cromatografía en capa fina. Tras la desaparición de **40** se filtra sobre Celita® y el filtrado se concentra a presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (hexano-AcOEt 2:1) proporcionando la pirrolidina **42a** (712 mg, 82%, sólido blanco).

Pf: 156-157 °C.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.83-7.80 (m, 2H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 3H), 7.09- 7.06 (m, 2H), 5.00 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.74 (sa, 1H).

**(2R\*, 3R\*, 4S\*, 5R\*)-5-[4-(bis(*tert*-Butoxicarbonil)amino)fenil]-4-(fenilsulfonyl)pirrolidina-2,3-dicarboxilato de metilo (42n)**

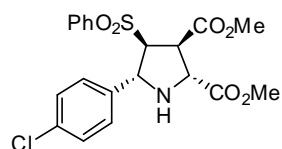


Seguindo el procedimiento general, la cicloadición de **1n** (102 mg, 0.26 mmol) con **40** (50 mg, 0.22 mmol) en presencia de Et<sub>3</sub>N (8.5 μL, 0.06 mmol), PPh<sub>3</sub> (2.9 mg, 0.01 mmol) y Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (4.1 mg, 0.01 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.0 mL) proporcionó, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 3:1), la pirrolidina **42n** (102.0 mg, 75%, sólido blanco).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.88-7.85 (m, 2H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.10 y 7.01 (sistema AB, *J* = 8.4 Hz, 4H) 5.06 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 7.3, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.62 (dd, *J* = 9.7 Hz, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.73 (sa, 1H), 1.41 (s, 18H).

**(2R\*, 3R\*, 4S\*, 5R\*)-5-(4-Clorofenil)-4-(fenilsulfonyl)pirrolidina-2,3-dicarboxilato de metilo (42t)**

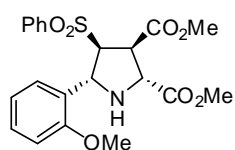
Seguindo el procedimiento general, la cicloadición de **1t** (110 mg, 0.52 mmol) con **40** (100 mg, 0.44 mmol) en presencia de Et<sub>3</sub>N (17 μL, 0.12 mmol), PPh<sub>3</sub> (5.8 mg, 0.02 mmol) y Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (8.2 mg, 0.02 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.0 mL) proporcionó, tras



cromatografía en columna (hexano-AcOEt 3:1), la pirrolidina **42t** (179 mg, 93%, sólido blanco).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.80 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.65 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.52 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.17 y 7.06 (dd  $J = 8.4$  Hz), 5.02 (sa, 1H), 4.58 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.87 (dd,  $J = 7.2$  Hz,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (t,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.75 (sa, 1H).

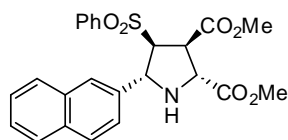
**(2R\*, 3R\*, 4S\*, 5R\*)-5-(2-Metoxifenil)-4-(fenilsulfonil)pirrolidina-2,3-dicarboxilato de metilo (42v)**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **1v** (107.7 mg, 0.52 mmol) con **40** (100 mg, 0.44 mmol) en presencia de  $\text{Et}_3\text{N}$  (17  $\mu\text{L}$ , 0.12 mmol),  $\text{PPh}_3$  (5.8 mg, 0.02 mmol) y  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (8.2 mg, 0.02 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.0 mL) proporcionó, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 3:1), la pirrolidina **42v** (173.8 mg, 91%, sólido blanco).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.02-7.99 (m, 2H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.74-6.71 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.81 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 4.15 (dd,  $J = 6.9$  Hz,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.39 (s, 3H).

**(2R\*, 3R\*, 4S\*, 5R\*)-5-(Naftalen-2-il)-4-(fenilsulfonil)pirrolidina-2,3-dicarboxilato de metilo (42f)**



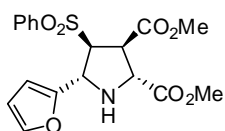
Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **1b** (60 mg, 0.26 mmol) con **40** (50 mg, 0.22 mmol) en presencia de  $\text{Et}_3\text{N}$  (8.5  $\mu\text{L}$ , 0.06 mmol),  $\text{PPh}_3$  (2.9 mg, 0.01 mmol) y  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (4.1 mg, 0.01 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.0 mL) proporcionó, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 3:1), la pirrolidina **42f** (70.0 mg, 70%, sólido blanco).

**Pf:** 125-126  $^\circ\text{C}$ .



$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.85-7.82 (m, 2H), 7.77-7.62 (m, 4H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 4H), 7.13-7.09 (m, 1H), 5.19 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 4.68 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 4.01 (dd,  $J = 7.3$  Hz,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (dd,  $J = 8.7$  Hz,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.92 (sa, 1H).

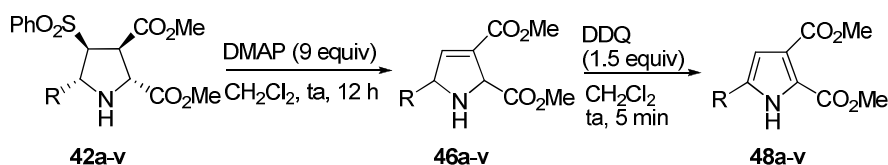
**(2*R*\*, 3*R*\*, 4*S*\*, 5*R*\*)-5-(Furan-2-il)-4-(fenilsulfonil)pirrolidina-2,3-dicarboxilato de metilo (42h)**



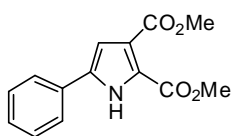
Seguendo el procedimiento general, la cicloadición de **1h** (86.9 mg, 0.52 mmol) con **40** (100 mg, 0.44 mmol) en presencia de  $\text{Et}_3\text{N}$  (17  $\mu\text{L}$ , 0.12 mmol),  $\text{PPh}_3$  (5.8 mg, 0.02 mmol) y  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (8.2 mg, 0.02 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.0 mL) proporcionó, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 3:1), la pirrolidina **42h** (107 mg, 62%, sólido blanco).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.83 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.62 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.51 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.16 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 6.18-6.13 (m, 2H), 4.98 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 4.49 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.17 (dd,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.97 (sa, 1H).

➤ **Procedimiento general para la síntesis de pirroles 2,3-carboxilato**



**5-Fenil-1*H*-pirrol-2,3-dicarboxilato de metilo (48a)**



Sobre una disolución del cicloaducto **42a** (100 mg, 0.25 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) se adicionó DMAP (274.8 mg, 2.25 mmol) y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL), se lavó con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3x

5 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (hexano-AcOEt,, 2:1) obteniéndose el 2,5-dihidro-5-fenil-1*H*-pirrol-2,3-dicarboxilato de metilo **46a** (60.0 mg, 92%, aceite amarillo).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.46-7.32 (m, 5H), 6.90-6.89 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.67 (sa, 1H).

Sobre una disolución de **46a** (60.0 mg, 0.23 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) se adicionó DDQ (78.0 mg, 0.34 mmol) y se agitó durante 5 min. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL), se lavó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3x 4 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (hexano-AcOEt 3:1) proporcionando el correspondiente pirrol 2,3-carboxilato **48a** (52.0 mg, 87%, sólido blanco).

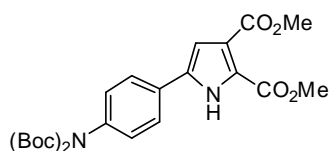
Pf. 133-134 °C.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.69 (sa, 1H), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (s, 1H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 164.3, 160.6, 134.8, 130.3, 129.1, 128.4, 124.8, 122.7, 121.5, 110.7, 52.2, 51.9.

EMAR (FAB<sup>+</sup>) Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 260.0923. Encontrado: 260.0922.

#### 5-[4-(bis(*tert*-Butoxicarbonil)amino)fenil]-1*H*-pirrol-2,3-dicarboxilato de metilo (**48n**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **42n** (80.0 mg, 0.13 mmol) con DMAP (264.0 mg, 1.20 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) condujo, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 2:1), al 2,5-dihidro-5-[(*p*-

di(*tert*-butoxicarbonil)amino)fenil]-1*H*-pirrol-2,3-dicarboxilato de metilo **46n** (30.2 mg, 48%, aceite incoloro).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.80 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 1.42 (s, 18H).

La reacción de **46n** (30.2 mg, 0.06 mmol) con DDQ (21.0 mg, 0.09 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) proporcionó, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 2:1), el pirrol **48n** (28.5 mg, 95%, sólido blanco).

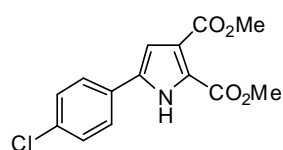
**Pf:** 163-164 °C.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.66 (sa, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 1.43 (s, 18H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 164.1, 160.6, 151.7, 139.3, 134.1, 129.3, 128.7, 125.2, 122.9, 121.5, 111.0, 83.0, 52.3, 51.9, 27.9.

**EMAR** (FAB<sup>+</sup>) Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 475.2080. Encontrado: 475.2067.

#### 5-(4-Clorofenil)-1H-pirrol-2,3-dicarboxilato de metilo (**48t**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **42t** (179.0 mg, 0.41 mmol) con DMAP (450.0 mg, 3.69 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL) condujo, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 2:1), al 5-(4-clorofenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2,3-dicarboxilato de metilo **46t** (55.0 mg, 46%, aceite incoloro).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.32-7.23 (m, 4H), 6.75 (m, 1H), 5.24-5.22 (m, 1H), 4.88-4.86 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.65 (sa, 1H).

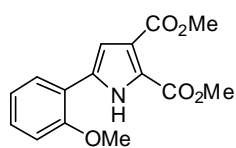
La reacción de **46t** (55.0 mg, 0.19 mmol) con DDQ (63.0 mg, 0.28 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) condujo, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 3:1), al pirrol **48t** (54.1 mg, 97%, sólido blanco).

**Pf.** 159-160 °C.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.83 (sa, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 164.1, 160.7, 134.2, 133.8, 129.3, 128.8, 126.1, 123.0, 121.5, 110.9, 52.3, 51.9.

**EMAR** (FAB<sup>+</sup>) Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClNO<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 294.0533. Encontrado: 294.0544.

**5-(2-Metoxifenil)-1H-pirrol-2,3-dicarboxilato de metilo (48v)**

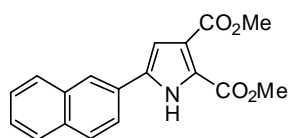
Siguiendo el procedimiento general la, reacción de **42v** (100.0 mg, 0.23 mmol) con DMAP (252.9 mg, 2.07 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) condujo, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 2:1), al 2,5-dihidro-5-(2-metoxifenil)-1H-pirrol-2,3-dicarboxilato de metilo **46v** (25.0 mg, 37%, aceite incoloro).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.50-7.47 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.87-6.84 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 1.96 (sa, 1H).

La reacción de **46v** (25.0 mg, 0.08 mmol) con DDQ (27.0 mg, 0.12 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) proporcionó, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 2:1), el pirrol **48v** (20.1 mg, 88%, aceite amarillo).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.68-7.65 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 3H), 4.01 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 3H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 164.5, 160.6, 155.7, 132.6, 129.1, 127.4, 121.5, 121.4, 120.4, 118.4, 111.7, 111.0, 55.9, 52.1, 51.8.

**5-(Naftalen-2-il)-1H-pirrol-2,3-dicarboxilato de metilo (48f)**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **42f** (66.0 mg, 0.13 mmol) con DMAP (142.9 mg, 1.17 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) condujo, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 2:1), al 2,5-dihidro-5-(naftalen-2-il)-1H-pirrol-2,3-dicarboxilato de metilo **46f** (23.5 mg, 58%, aceite incoloro).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.11-8.08 (m, 2H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

La reacción de **46f** (23.0 mg, 0.07 mmol) con DDQ (24.8 mg, 0.11 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) proporcionó, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 3:1), el pirrol **48f** (21.2 mg, 98%, sólido blanco).

**Pf:** 106-107 °C.

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9.67 (sa, 1H), 8.09-8.08 (m, 2H), 7.90-7.85 (m, 2H), 7.55-7.52 (m, 3H), 7.06 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (s, 3H).

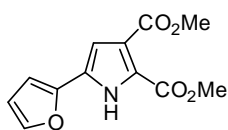
$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 173.5, 171.8, 144.4, 134.8, 132.8, 130.6, 128.9, 128.8, 128.3, 127.9, 127.6, 126.6, 124.5, 123.4, 52.8, 52.5.

**EMAR** ( $\text{FAB}^+$ ) Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_4$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 309.1001. Encontrado: 309.0998.

**EMAR** ( $\text{FAB}^+$ ) Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_5$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 290.1028. Encontrado: 290.1024.

#### 5-(Furan-2-il)-1H-pirrol-2,3-dicarboxilato de metilo (48h)

Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **42h** (107.0 mg, 0.27 mmol) con DMAP (296.8 mg, 2.43 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) condujo, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 2:1), al 5-(furan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2,3-dicarboxilato de metilo **46h** (20.5 mg, 30%, aceite incoloro).



$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.36 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.32-6.30 (m, 1H), 6.25-6.24 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H).

La reacción de **46h** (20.5 mg, 0.08 mmol) con DDQ (27.0 mg, 0.12 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) proporcionó, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 1:1), el pirrol **48h** (17.0 mg, 94%, aceite incoloro).

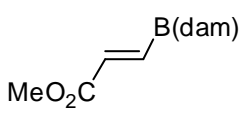
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9.56 (sa, 1H), 7.44 (m, 1H), 6.82 (d,  $J = 2.9$  Hz 1H), 6.56 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 6.49-6.57 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 172.1, 168.9, 146.5, 138.5, 134.2, 129.3, 128.5, 127.2, 125.2, 123.9, 52.6, 52.5.

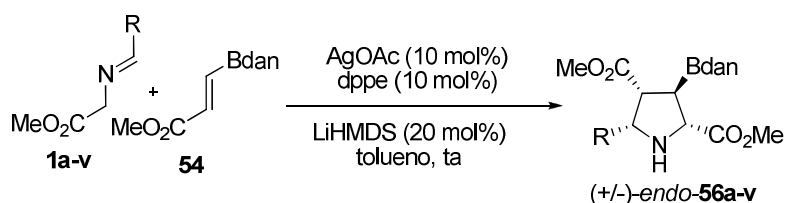
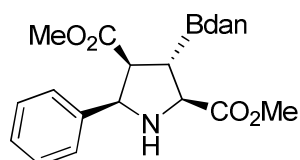
**EMAR** ( $\text{FAB}^+$ ) Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}_5$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 250.0318. Encontrado: 250.0317.

## 5.3. CILOADICIÓN 1,3-DIPOLAR ENTRE ILUROS DE AZOMETINO Y BORILACRILATOS

5.3.1. Síntesis de  $\alpha$ -iminoéster<sup>196</sup>5.3.2. Síntesis del borilacrilato 1,8-diaminonafteleno derivado **54**


 Una mezcla del ácido borónico **51** (500 mg, 3.85 mmol) y 1,8-diaminonaftaleno (615 mg, 3.89 mmol) en tolueno (40 mL) se agita a reflujo durante 2 h, y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se recristaliza en AcOEt obteniéndose **54** como un sólido amarillo (873 mg, 90%)

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.09 (dd,  $J = 8.3$  y  $7.2$  Hz, 2H), 7.02 (dd,  $J = 8.3$  y  $1.1$  Hz, 2H), 7.00 (d,  $J = 18.5$  Hz, 1H), 6.43 (d,  $J = 18.4$  Hz, 1H), 6.33 (dd,  $J = 7.1$  y  $1.1$  Hz, 2H), 5.80 (sa, 2H), 3.79 (s, 3H).

5.3.3. Reacción 1,3-dipolar de iluros de azometino con borilacrilatos catalizada por Ag<sup>I</sup>/dppe.(2S\*, 3S\*, 4S\*, 5R\*)-3-(2,3-Dihydro-1H-nafto[1,8-de]-1,3,2-diazaborinil)-5-fenilpirrolidina-2,4-dicarboxilato de metilo (*endo*-56a).

Sobre una disolución del ligando dppe (5.2 mg, 0.014 mmol) y AgOAc (2.0 mg, 0.013 mmol), en tolueno (1.0 mL), bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente, se adiciona sucesivamente una disolución del  $\alpha$ -iminoéster **1a** (27.0 mg, 0.15 mmol) en tolueno (1.0 mL), LiHMDS (33.0  $\mu$ L, 0.033 mmol) y una disolución del borilacrilato **54** (30 mg, 0.12 mmol) en tolueno (2 mL). La mezcla de

<sup>196</sup>. Para ver la síntesis y caracterización de los  $\alpha$ -iminoésteres **1a-q** y **2a** ver páginas 216-225 y 266-268 del presente capítulo

reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 min, se filtra sobre Celita<sup>®</sup> y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 2:1) proporcionando *endo*-**56a** (48.0 mg, 93%, sólido blanco).

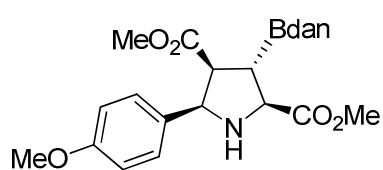
**Pf:** 209-210 °C.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.34-7.29 (m, 5H), 7.13-7.08 (m, 2H), 7.04-7.01 (m, 2H), 6.35-6.33 (m, 2H), 6.10 (sa, 2H), 4.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.43 (dd, *J* = 10.6, 8.8 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.11 (sa, 1H), 2.33 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173.6, 172.8, 140.6, 139.9, 136.2, 128.3, 127.9, 127.5, 127.1, 119.8, 117.8, 106.0, 65.2, 63.0, 54.1, 52.7, 51.6 (El carbono α al átomo de boro no se detecta debido a la relajación cuadrupolar).

**EMAR** (FAB+): Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup>: 429.1860. Encontrado: 429.1866.

**(2*S*\*, 3*S*\*, 4*S*\*, 5*R*\*)-3-(2,3-Dihidro-1H-nafto[1,8-de]-1,3,2-diazaborinil)-5-(*p*-metoxifenil)pirrolidina-2,4-dicarboxilato de metilo (*endo*-**56b**).**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **1b** (108.0 mg, 0.52 mmol) con **54** (100.0 mg, 0.40 mmol), en presencia de AgOAc (6.7 mg, 0.04 mmol), dppe (13.5 mg, 0.044 mmol)

y LiHMDS (110.0 μL, 0.11 mmol), en tolueno (8 mL) durante 2 h a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 2:1), a *endo*-**56b** (117.3 mg, 64%, sólido blanco).

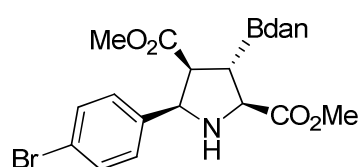
**Pf:** 173-174 °C.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.23-7.21 (m, 2H), 7.17-7.14 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.48-6.46 (m, 2H), 6.31 (sa, 2H), 4.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.74 (sa, 1H), 2.43 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.9, 172.9, 159.0, 140.7, 136.1, 132.4, 128.1, 127.4, 119.7, 117.6, 113.4, 105.8, 64.7, 62.8, 55.0, 54.0, 52.4, 51.4 (El carbono  $\alpha$  al átomo de boro no se detecta debido a la relajación cuadrupolar).

EMAR (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{BN}_3\text{O}_5$   $[\text{M}]^+$ : 459.1966. Encontrado: 459.1963.

**(2S\*, 3S\*, 4S\*, 5R\*)-5-(p-Bromofenil)-3-(2,3-dihidro-1H-nafto[1,8-de]-1,3,2-diazaborinil)pirrolidina-2,4-dicarboxilato demetilo(endo-56r).**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **1r** (53.0 mg, 0.2 mmol) con **54** (40.0 mg, 0.16 mmol), en presencia de AgOAc (2.7 mg, 0.018 mmol), dppe (7.2 mg, 0.019 mmol) y LiHMDS (43.0

$\mu\text{L}$ , 0.043 mmol), en tolueno (5 mL) durante 15 min a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 2:1), a **endo-56r** (66.9 mg, 82%, sólido blanco).

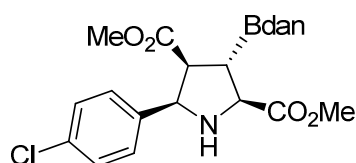
Pf: 183-184 °C.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.45 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.25 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.13-7.08 (m, 2H), 7.04-7.01 (m, 2H), 6.35-6.32 (m, 2H), 6.05 (sa, 2H), 4.60 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.99 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.39 (dd,  $J = 10.6, 8.8$  Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.74 (sa, 1H), 2.30 (t,  $J = 10.6$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.8, 172.6, 140.6, 139.5, 136.2, 131.3, 128.9, 127.5, 121.7, 119.8, 117.9, 106.0, 64.3, 62.8, 53.8, 52.7, 51.7 (El carbono  $\alpha$  al átomo de boro no se detecta debido a la relajación cuadrupolar).

EMAR (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{BN}_3\text{O}_4\text{Br}$   $[\text{M}]^+$ : 429.1860. Encontrado: 429.1866.

**(2S\*, 3S\*, 4S\*, 5R\*)-5-(p-Clorofenil) -3-(2,3-dihidro-1H-nafto[1,8-de]-1,3,2-diazaborinil)pirrolidina-2,4-dicarboxilato de metilo (endo-56t).**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **1t** (45.0 mg, 0.21 mmol) con **54** (40.0 mg, 0.16 mmol), en presencia de AgOAc (2.7 mg, 0.018



mmol), dppe (7.2 mg, 0.019 mmol) y LiHMDS (43.0  $\mu$ L, 0.043 mmol), en tolueno (5 mL) durante 12 h a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 2:1), a *endo*-**56t** (50.5 mg, 68%, sólido amarillo).

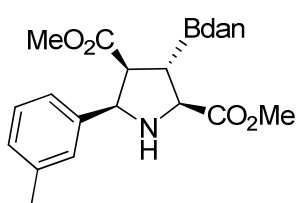
Pf: 108-109  $^{\circ}$ C.

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.28-7.22 (m, 4H), 7.12-7.06 (m, 2H), 7.03-7.01 (m, 2H), 6.40-6.37 (m, 2H), 6.33 (sa, 2H), 4.82 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 4.32 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.33 (t,  $J = 10.5$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.9, 172.0, 140.6, 137.0, 136.2, 134.1, 128.6, 127.5, 119.9, 117.7, 106.1, 64.1, 62.6, 53.6, 53.0, 51.8 (El carbono  $\alpha$  al átomo de boro no se detecta debido a la relajación cuadrupolar).

EMAR (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{BN}_3\text{O}_4\text{Cl}$   $[\text{M}]^+$ : 463.1470. Encontrado: 463.1477.

(**2S\***, **3S\***, **4S\***, **5R\***)-3-(2,3-Dihidro-1H-nafto[1,8-de]-1,3,2-diazaborinil)-5-*m*-tolilpirrolidina-2,4-dicarboxilato de metilo (*endo*-**56c**).



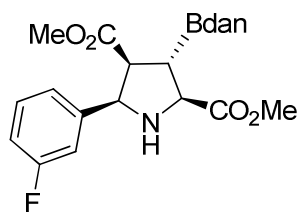
Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **1c** (40.0 mg, 0.21 mmol) con **54** (40.0 mg, 0.16 mmol), en presencia de AgOAc (2.7 mg, 0.018 mmol), dppe (7.2 mg, 0.019 mmol) y LiHMDS (43.0  $\mu$ L, 0.043 mmol), en tolueno (5 mL) durante 12 h a temperatura ambiente

conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 2:1), a *endo*-**56c** (51.1 mg, 72%, aceite rojo).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.24-7.19 (m, 1H), 7.15-7.01 (m, 7H), 6.34-6.32 (m, 2H), 6.07 (sa, 2H), 4.60 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 3.98 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.37 (dd,  $J = 10.6, 8.7$  Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (t,  $J = 10.6$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.9, 173.1, 140.6, 140.1, 137.8, 136.2, 128.5, 128.1, 127.7, 127.5, 124.0, 119.8, 117.8, 106.0, 65.3, 63.1, 54.1, 52.6, 51.5, 21.4 (El carbono  $\alpha$  al átomo de boro no se detecta debido a la relajación cuadrupolar).

EMAR (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{BN}_3\text{O}_4$   $[\text{M}]^+$ : 443.2016. Encontrado: 443.2025.

**(2S\*, 3S\*, 4S\*, 5R\*)-3-(2,3-Dihidro-1H-nafto[1,8-de]-1,3,2-diazaborinil)-5-(m-fluorofenil)pirrolidina-2,4-dicarboxilato de metilo (endo-56d).**

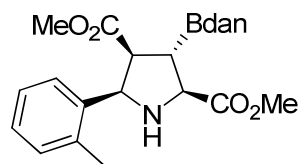
Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **1d** (40.0 mg, 0.21 mmol) con **54** (40.0 mg, 0.16 mmol), en presencia de AgOAc (2.7 mg, 0.018 mmol), dppe (7.2 mg, 0.019 mmol) y LiHMDS (43.0  $\mu$ L, 0.043 mmol), en tolueno (5 mL) durante 12 h a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 2:1), a **endo-56d** (51.1 mg, 72%, sólido amarillo).

**Pf:** 141-142 °C.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.31-7.27 (m, 1H), 7.15-6.96 (m, 7H), 6.34-6.32 (m, 2H), 6.04 (sa, 2H), 4.63 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 3.99 (d,  $J$  = 10.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.40 (dd,  $J$  = 10.7, 8.8 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.58 (sa, 1H), 2.30 (t,  $J$  = 10.7 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  173.8, 172.5, 164.3, 143.3, 143.2, 140.6, 136.2, 129.7, 129.6, 128.5, 127.7, 122.7, 122.6, 119.8, 117.9, 114.7, 114.4, 106.0, 64.4, 62.8, 53.9, 52.7, 51.6 (El carbono  $\alpha$  al átomo de boro no se detecta debido a la relajación cuadrupolar).

**EMAR** (FAB<sup>+</sup>): Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>F [M]<sup>+</sup>: 447.1766. Encontrado: 447.1769.

**(2S\*, 3S\*, 4S\*, 5R\*)-3-(2,3-Dihidro-1H-nafto[1,8-de]-1,3,2-diazaborinil)-5-o-tolilpirrolidina-2,4-dicarboxilato de metilo (endo-56e).**

Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **1e** (40.0 mg, 0.21 mmol) con **54** (40.0 mg, 0.16 mmol), en presencia de AgOAc (2.7 mg, 0.018 mmol), dppe (7.2 mg, 0.019 mmol) y LiHMDS (43.0  $\mu$ L, 0.043 mmol), en tolueno (5 mL) durante 15 min a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 2:1), a **endo-56e** (67.0 mg, 95%, sólido blanco).

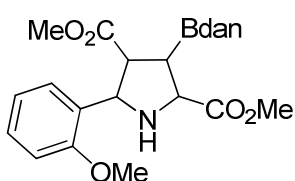
**Pf:** 91-92 °C.

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.46-7.43 (m, 1H), 7.22-7.09 (m, 5H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.36-6.34 (m, 2H), 6.08 (sa, 2H), 4.77 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 3.93 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.39 (dd,  $J = 10.7, 8.9$  Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.60 (sa, 1H), 2.42-2.35 (m, 1H), 2.39 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.5, 173.3, 140.6, 137.4, 136.2, 135.6, 129.9, 127.5, 127.4, 126.0, 125.7, 119.8, 117.8, 106.0, 62.9, 61.3, 52.5, 52.3, 51.3, 19.6 (El carbono  $\alpha$  al átomo de boro no se detecta debido a la relajación cuadrupolar).

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{BN}_3\text{O}_4$   $[\text{M}]^+$ : 443.2016. Encontrado: 443.2003.

(2S\*, 3S\*, 4S\*, 5R\*)-5-(*o*-Metoxifenil)-3-(1H-nafto[1,8-de][1,3,2]diazaboronil)pirrolidina -2,4-dicarboxilato de metilo (*endo*-56v).



Si siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **1v** (43.0 mg, 0.21 mmol) con **54** (40.0 mg, 0.16 mmol), en presencia de AgOAc (2.7 mg, 0.018 mmol), dppe (7.2 mg, 0.019 mmol) y LiHMDS (43.0  $\mu\text{L}$ , 0.043 mmol), en tolueno

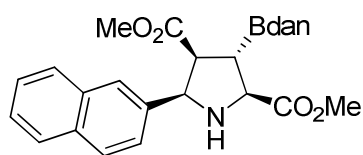
(5 mL) durante 12 h a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 2:1), a *endo*-**56v** (27.1 mg, 37%, sólido blanco).

**Pf**: 166-167  $^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.37-7.35 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 2H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.87-6.85 (m, 1H), 6.38-6.35 (m, 2H), 6.12 (sa, 2H), 4.75 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.96 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.39 (dd,  $J = 8.8, 7.6$  Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.82 (sa, 1H), 2.30 (dd,  $J = 9.9, 7.6$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.0, 173.5, 156.6, 140.7, 136.2, 128.6, 127.5, 126.6, 120.5, 119.8, 117.8, 110.0, 106.0, 63.1, 60.9, 55.4, 52.6, 51.7, 51.4. (El carbono  $\alpha$  al átomo de boro no se detecta debido a la relajación cuadrupolar)

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{BN}_3\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 460.2044. Encontrado: 460.2051.

**(2S\*, 3S\*, 4S\*, 5R\*)-3-(2,3-Dihidro-1H-nafto[1,8-de]-1,3,2-diazaborinil)-5-(2-naftil)pirrolidina-2,4-dicarboxilato de metilo (endo-56f).**

Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **1f** (40.0 mg, 0.21 mmol) con **54** (40.0 mg, 0.16 mmol), en presencia de AgOAc (2.7 mg, 0.018 mmol), dppe (7.2 mg, 0.019 mmol) y LiHMDS (43.0

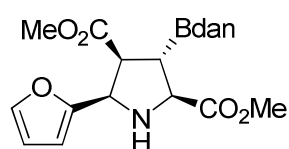
$\mu\text{L}$ , 0.043 mmol), en tolueno (5 mL) durante 12 h a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 2:1), a **endo-56f** (36.5 mg, 67%, sólido amarillo).

**Pf:** 102-103 °C.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.86-7.83 (m, 1H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.53-7.45 (m, 4H), 7.14-7.09 (m, 2H), 7.06-7.03 (m, 2H), 6.38-6.36 (m, 2H), 6.17 (sa, 2H), 5.47 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.14 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.28 (sa, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.45 (m, 1H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  173.6, 172.9, 140.6, 136.2, 134.9, 133.5, 130.9, 128.8, 128.2, 127.5, 126.0, 125.5, 125.2, 123.8, 122.8, 119.8, 117.9, 106.0, 62.7, 60.4, 53.0, 52.7, 51.2 (El carbono  $\alpha$  al átomo de boro no se detecta debido a la relajación cuadrupolar).

**EMAR** (FAB+): Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup>: 479.2016. Encontrado: 479.2020.

**(2S\*, 3S\*, 4S\*, 5R\*)-3-(2,3-Dihidro-1H-nafto[1,8-de]-1,3,2-diazaborinil)-5-(2-furil)pirrolidina-2,4-dicarboxilato de metilo (endo-56h).**

Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **1h** (35.0 mg, 0.21 mmol) con **54** (40.0 mg, 0.16 mmol), en presencia de AgOAc (2.7 mg, 0.018 mmol), dppe (7.2 mg, 0.019 mmol) y LiHMDS (43.0  $\mu\text{L}$ , 0.043 mmol), en tolueno

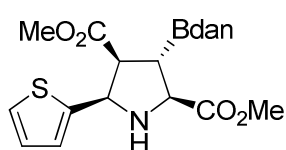
(5 mL) durante 45 min a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 2:1), a **endo-56h** (48.0 mg, 78%, sólido marrón).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.34-7.33 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 2H), 7.03-7.00 (m, 2H), 6.34-6.32 (m, 4H), 6.12 (sa, 2H), 4.72 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 4.00 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.37 (dd,  $J = 10.9, 7.9$  Hz, 1H), 2.85 (sa, 1H), 2.37 (t,  $J = 10.9$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.9, 172.2, 153.4, 142.3, 140.7, 136.2, 127.8, 119.8, 117.8, 110.4, 107.7, 106.0, 62.4, 59.0, 52.7, 52.6, 52.1 (El carbono  $\alpha$  al átomo de boro no se detecta debido a la relajación cuadrupolar).

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{BN}_3\text{O}_5$   $[\text{M}]^+$ : 419.1653. Encontrado: 419.1640.

**(2S\*, 3S\*, 4S\*, 5R\*)-3-(2,3-Dihidro-1H-nafto[1,8-de]-1,3,2-diazaborinil)-5-(2-tienil)pirrolidina-2,4-dicarboxilato de metilo (endo-56i).**

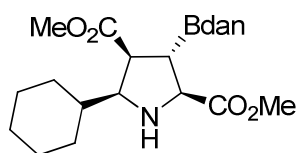


Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **1i** (38.0 mg, 0.21 mmol) con **54** (40.0 mg, 0.16 mmol), en presencia de  $\text{AgOAc}$  (2.7 mg, 0.018 mmol), dppe (7.2 mg, 0.019 mmol) y  $\text{LiHMDS}$  (43.0  $\mu\text{L}$ , 0.043 mmol), en tolueno (5 mL) durante 15 min a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 2:1), a **endo-56i** (68.0 mg, 98%, aceite amarillo).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.22-7.20 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 2H), 7.03-7.00 (m, 3H), 6.97-6.94 (m, 1H), 6.33-6.31 (m, 2H), 6.11 (sa, 2H), 4.92 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 3.97 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.40 (dd,  $J = 11.2, 8.1$  Hz, 1H), 2.65 (sa, 1H), 2.37 (t,  $J = 11.2$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.8, 172.2, 144.8, 140.7, 136.2, 127.5, 126.6, 124.9, 124.8, 119.8, 117.7, 106.0, 62.5, 60.6, 54.1, 52.6, 51.8 (El carbono  $\alpha$  al átomo de boro no se detecta debido a la relajación cuadrupolar).

**EMAR** (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{BN}_3\text{O}_4\text{S}$   $[\text{M}]^+$ : 435.1424. Encontrado: 435.1431.

**(2S\*, 3S\*, 4S\*, 4S\*)-5-Ciclohexil-3-(2,3-dihidro-1H-nafto[1,8-de]-1,3,2-diazaborinil)pirrolidina-2,4-dicarboxilato de metilo (endo-56l).**

Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **1l** (39.0 mg, 0.21 mmol) con **54** (40.0 mg, 0.16 mmol), en presencia de AgOAc (2.7 mg, 0.018 mmol), dppe (7.2 mg, 0.019 mmol) y LiHMDS (43.0  $\mu$ L, 0.043 mmol), en tolueno

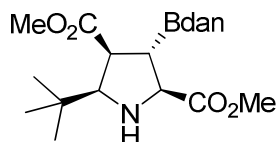
(5 mL) durante 12 h a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 2:1), a *endo-56l* (34.0 mg, 49%, sólido amarillo).

**Pf:** 93-94 °C.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.11-7.08 (m, 2H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.41-6.38 (m, 2H), 6.20 (sa, 2H), 3.98 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.04-2.98 (m, 2H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.82-1.66 (m, 3H), 1.27-1.17 (m, 7H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  175.2, 172.9, 140.5, 136.2, 127.5, 119.7, 118.0, 106.0, 69.3, 62.6, 52.8, 51.9, 48.8, 39.2, 31.4, 31.0, 26.1, 25.9, 25.7 (El carbono  $\alpha$  al átomo de boro no se detecta debido a la relajación cuadrupolar).

**EMAR** (FAB+): Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup>: 435.2329. Encontrado: 435.2341.

**(2S\*, 3S\*, 4S\*, 4S\*)-5-terc-Butil-3-(2,3-dihidro-1H-nafto[1,8-de]-1,3,2-diazaborinil)pirrolidina-2,4-dicarboxilato de metilo (endo-56m).**

Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **1m** (33.0 mg, 0.21 mmol) con **54** (40.0 mg, 0.16 mmol), en presencia de AgOAc (2.7 mg, 0.018 mmol), dppe (7.2 mg, 0.019 mmol) y LiHMDS (43.0  $\mu$ L, 0.043 mmol), en tolueno

(5 mL) durante 12 h a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 2:1), a *endo-56m* (44.0 mg, 71%, sólido marrón).

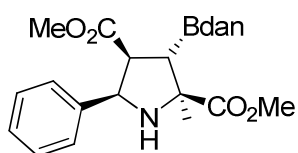
**Pf:** 136-137 °C.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.11-7.09 (m, 2H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.37-6.35 (m, 2H), 5.95 (sa, 2H), 3.85 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 2.89-2.88 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.03 (m, 9H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.8, 173.3, 140.5, 136.2, 127.5, 119.7, 118.0, 106.2, 74.0, 62.3, 52.7, 51.9, 47.6, 32.8, 27.4 (El carbono  $\alpha$  al átomo de boro no se detecta debido a la relajación cuadrupolar).

EMAR (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{BN}_3\text{O}_4$   $[\text{M}]^+$ : 409.2173. Encontrado: 409.2178.

**(2*S*\*, 3*S*\*, 4*S*\*, 5*R*\*)-3-(2,3-Dihidro-1H-nafto[1,8-de][1,3,2]diazaboronin-2(3H)-il)-2-metil-5-fenilpirrolidina-2,4-dicarboxilato de metilo(endo-57a).**



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **2a** (40.0 mg, 0.21 mmol) con **54** (40.0 mg, 0.16 mmol), en presencia de  $\text{AgOAc}$  (2.7 mg, 0.018 mmol), dppe (7.2 mg, 0.019 mmol) y  $\text{LiHMDS}$  (43.0  $\mu\text{L}$ , 0.043 mmol), en tolueno

(5 mL) durante 12 h a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna (hexano- $\text{AcOEt}$  2:1), a **endo-57a** (19.1 mg, 27%, sólido blanco).

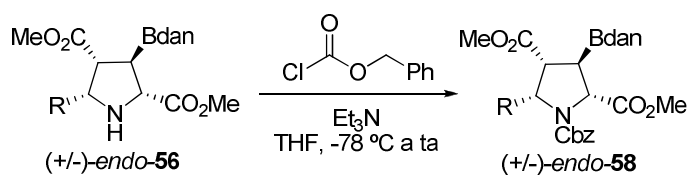
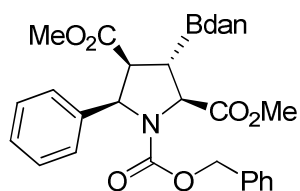
Pf: 196-197  $^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.22-7.20 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 2H), 7.03-7.00 (m, 3H), 6.97-6.94 (m, 1H), 6.33-6.31 (m, 2H), 6.11 (sa, 2H), 4.92 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 3.97 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.40 (dd,  $J = 11.2, 8.1$  Hz, 1H), 2.65 (sa, 1H), 2.37 (t,  $J = 11.2$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  176.5, 172.2, 140.7, 140.6, 136.2, 128.1, 127.6, 127.5, 127.1, 119.8, 117.7, 105.9, 68.1, 62.0, 52.8, 52.1, 51.6, 24.4 (El carbono  $\alpha$  al átomo de boro no se detecta debido a la relajación cuadrupolar).

EMAR (FAB+): Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{BN}_3\text{O}_4$   $[\text{M}]^+$ : 443.2016. Encontrado: 443.2029.

## 5.3.4. Protección del nitrógeno pirrólico

**(2S\*, 3S\*, 4S\*, 5R\*)-N-Benzoxicarbonil-3-(2,3-dihidro-1H-nafto[1,8-de]-1,3,2-diazaborinil)-5-fenilpirrolidina-2,4-dicarboxilato de metilo (*endo*-58a).**

Sobre una disolución del cicloaducto **56a** (400.0 mg, 0.93 mmol), bajo atmosfera inerte y enfriada a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , en THF (33.0 mL), se añade de forma sucesiva  $\text{Et}_3\text{N}$  (250.0  $\mu\text{l}$ , 1.8 mmol) y  $\text{CbzCl}$  (155.0  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol). La mezcla de reacción se deja alcanzar temperatura ambiente se agita durante 12h. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano-AcOEt 4:1) obteniéndose la pirrolidina protegida *endo*-**58a** (424.4 mg, 81%, sólido blanco).

**Pf:** 222-223  $^{\circ}\text{C}$ .

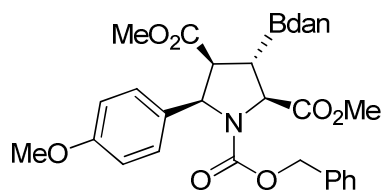
$^1\text{H RMN}$  (300MHz):  $\delta$  7.61-7.59 (m, 4H), 7.36-7.21 (m, 15H), 7.11-6.96 (m, 10H), 6.30-6.27 (m, 4H), 6.10-6.07 (m, 4H), 5.39-5.28 (m, 2H), 5.17-4.97 (m, 4H), 4.49-4.41 (m, 2H), 3.88 (s, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.53-3.49 (m, 2H), 3.44 (s, 6H), 2.63-2.52 (m, 2H) (mezcla de rotameros).

$^{13}\text{C RMN}$  (300 MHz):  $\delta$  172.7, 172.3, 170.8, 170.6, 154.6, 153.8, 140.4, 138.8, 138.4, 136.2, 136.1, 135.8, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.7, 127.4, 127.3, 127.1, 119.8, 117.9, 106.1, 69.7, 67.8, 67.2, 64.4, 63.7, 62.6, 62.0, 52.8, 52.7, 52.4, 52.0, 51.9 (mezcla de rotameros, el carbono  $\alpha$  al átomo de boro no se detecta debido a la relajación cuadrupolar).

**EMAR (FAB+):** Calculada para  $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{BN}_3\text{O}_6$   $[\text{M}]^+$ : 563.2228. Encontrado: 563.2236.



**(2S\*, 3S\*, 4S\*, 5R\*)-N-benzoxicarbonil-3-(2,3-dihidro-1H-nafto[1,8-de]-1,3,2-diazaborinil)-5-(p-metoxifenil)pirrolidina-2,4-dicarboxilato de metilo (endo-58b).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del cicloaducto **56b** (100 mg, 0.22 mmol) con CbzCl (18.7  $\mu$ L, 0.26 mmol) y Et<sub>3</sub>N (61.0  $\mu$ L, 0.44 mmol), en THF (7.0 mL) a temperatura ambiente durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 3:1), a **endo-58b** (122.1 mg, 94%, sólido blanco).

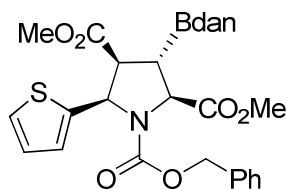
**Pf:** 123-124 °C.

<sup>1</sup>H RMN (300MHz):  $\delta$  7.55-7.51 (m, 4H), 7.34-7.22 (m, 8H), 7.10-6.97 (m, 10H), 6.90-6.87 (m, 4H), 6.30-6.19 (m, 8H), 5.36-5.33 (m, 2H), 5.23-4.99 (m, 4H), 4.50-4.39 (m, 2H), 3.84-3.78 (m, 9H), 3.60 (s, 3H), 3.48-3.41 (m, 8H), 2.59-2.47 (m, 2H) (mezcla de rotameros).

<sup>13</sup>C RMN (300 MHz):  $\delta$  172.7, 172.4, 170.7, 170.5, 159.2, 154.7, 154.5, 153.7, 140.5, 136.1, 136.0, 135.7, 130.8, 130.5, 128.4, 128.2, 128.1, 127.6, 127.4, 127.0, 119.8, 117.7, 113.5, 113.4, 106.0, 67.6, 67.1, 67.0, 63.9, 63.8, 63.1, 62.1, 55.0, 52.7, 52.6, 52.2, 51.9, 51.8 (mezcla de rotameros, el carbono  $\alpha$  al átomo de boro no se detecta debido a la relajación cuadrupolar).

**EMAR (FAB+):** Calculada para C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>7</sub> [M]<sup>+</sup>: 593.2333. Encontrado: 593.2341.

**(2S\*, 3S\*, 4S\*, 5R\*)-Dimetil N-benzoxicarbonil-3-(2,3-dihidro-1H-nafto[1,8-de]-1,3,2-diazaborinil)-5-(2-tienil)pirrolidina-2,4-dicarboxilato (endo-58i).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del cicloaducto **56i** (50 mg, 0.12 mmol) con CbzCl (19.0  $\mu$ L, 0.14 mmol) y Et<sub>3</sub>N (33.0  $\mu$ L, 0.24 mmol), en THF (5.0 mL) a temperatura ambiente durante 12 h conduce, tras cromatografía en columna (hexano-AcOEt 4:1), a **endo-58i** (61.8 mg, 89%, sólido marrón).

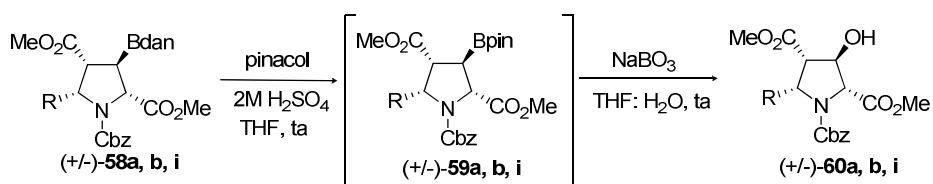
**Pf:** 102-103 °C.

$^1\text{H RMN}$  (300MHz):  $\delta$  7.36-7.26 (m, 10H), 7.12-7.01 (m, 14H), 6.32-6.21 (m, 8H), 5.69-5.56 (m, 2H), 5.23-5.03 (m, 4H), 4.49-4.39 (m, 2H), 3.85 (m, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.59 (m, 6H), 3.46-3.39 (m, 2H), 2.67-2.54 (m, 2H) (mezcla de rotameros).

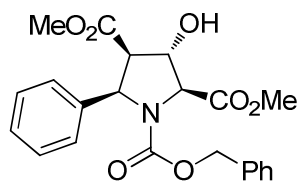
$^{13}\text{C RMN}$  (300 MHz):  $\delta$  172.7, 172.0, 170.6, 170.4, 154.3, 153.5, 141.2, 141.2, 140.9, 140.5, 140.4, 136.2, 136.0, 135.8, 128.5, 128.3, 128.2, 127.9, 127.5, 127.3, 126.8, 126.6, 125.2, 119.9, 117.9, 106.0, 67.8, 67.4, 62.0, 61.8, 60.2, 59.5, 53.4, 52.7, 52.6, 52.4, 52.2, 51.9 (mezcla de rotameros, el carbono  $\alpha$  al átomo de boro no se detecta debido a la relajación cuadrupolar).

**EMAR** (FAB+): Calculada para  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{BN}_3\text{O}_6\text{S}[\text{M}]^+$ : 569.1792, Encontrado: 569.1786.

### 5.3.5. Síntesis de 3-hidroxipirrolidinas



**(2S\*, 3S\*, 4R\*, 5R\*)-N-Benzoxicarbonil-3-hidroxi-5-fenilpirrolidina-2,4-dicarboxilato de metilo (*endo*-60a).**



Sobre una disolución de **58a** (56.0 mg, 0.10 mmol) en THF (1.0 mL), a temperatura ambiente, se añade sucesivamente una disolución acuosa de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (2.0 M, 200.0  $\mu\text{l}$ , 0.40 mmol) y pinacol (35.5 mg, 0.30 mmol). La mezcla resultante se agita durante 12 h y transcurrido ese tiempo se añade  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL). Se separan las fases, la fase acuosa se extrae  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x5 mL) y el conjunto de las fases orgánicas se seca con  $\text{MgSO}_4$ , y se filtra. La eliminación del disolvente a presión reducida conduce al éster borónico **59a** que se usó en la reacción posterior sin purificación adicional. Sobre una disolución de **59a** en una mezcla de THF: $\text{H}_2\text{O}$  1:1 (2 mL), a temperatura ambiente, se añade el  $\text{NaBO}_3$  (48.0 mg, 0.30 mmol). La mezcla

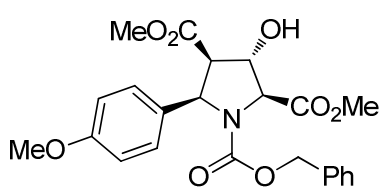
resultante se agita durante 12 h y transcurrido ese tiempo se añade H<sub>2</sub>O (5 mL). Se separan la fases, la fase acuosa se extrae CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x5 mL), el conjunto de las fases orgánicas se seca con MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano-AcOEt 3:1) obteniéndose la 3-hidroxi-pirrolidina *endo*-**60a** (34.3 mg, 83%, aceite amarillo).

<sup>1</sup>H RMN (300MHz): δ 7.50-7.48 (m, 4H), 7.33-7.19 (m, 14H), 6.89-6.87 (m, 2H), 5.37-5.29 (m, 2H), 5.07-4.94 (m, 6H), 4.32-4.25 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.48-3.38 (m, 8H), 2.72 (sa, 2H) (mezcla de rotameros).

<sup>13</sup>C RMN (300 MHz): δ 171.7, 171.4, 171.3, 169.1, 154.4, 154.3, 154.0, 138.6, 138.5, 138.1, 138.0, 135.9, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 127.1, 127.0, 73.8, 73.2, 67.8, 67.3, 65.2, 64.9, 62.1, 62.0, 61.9, 56.0, 55.9, 55.3, 52.8, 52.5, 52.4, 51.8 (mezcla de rotameros).

EMAR (FAB+): Calculada para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 414.1553. Encontrado: 414.1541.

**(2S\*, 3S\*, 4R\*, 5R\*)-N-Benzoxicarbonil-3-hidroxi-5-(p-metoxifenil)pirrolidina-2,4-dicarboxilato de metilo (*endo*-**60b**).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **58b** (120 mg, 0.20 mmol) con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2.0 M, 400.0 μl, 0.80 mmol) y pinacol (71.0 mL, 0.60 mmol) en THF (7.0 mL), a temperatura ambiente conduce,

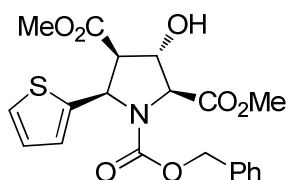
tras cromatografía en columna al éster borónico como un aceite amarillo. El tratamiento del crudo de reacción del éster borónico (110 mg, 0.20 mmol) con NaBO<sub>3</sub> (95 mg, 0.60 mmol) en una mezcla de THF: H<sub>2</sub>O (4.0 mL) conduce, tras cromatografía (hexano-AcOEt 2:1), a la 3-hidroxi-pirrolidina *endo*-**60b** (60.6 mg, 68%, aceite amarillo).

<sup>1</sup>H RMN (300MHz): δ 7.41-7.30 (m, 8H), 7.21 (m, 3H), 6.93-6.92 (m, 2H), 6.86-6.82 (m, 5H), 5.30-5.24 (m, 2H), 5.06-4.91 (m, 6H), 4.30-4.25 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 3.63 (s, 3H) 3.42 (m, 8H), 2.83 (sa, 2H) (mezcla de rotameros).

$^{13}\text{C}$  RMN (300 MHz):  $\delta$  171.8, 171.5, 169.2, 159.2, 154.4, 153.9, 135.9, 130.7, 130.1, 128.2, 113.6, 73.8, 73.1, 67.7, 67.2, 65.1, 64.9, 61.7, 61.4, 56.0, 55.4, 55.1, 52.7, 52.4, 51.8 (mezcla de rotameros).

EMAR (FAB+): Calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_8$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 444.1658. Encontrado: 444.1663.

**(2*S*\*, 3*S*\*, 4*R*\*, 5*R*\*)-*N*-benzoxicarbonil-3-hidroxi-5-(2-tienil)pirrolidina-2,4-dicarboxilato de metilo (*endo*-60i).**



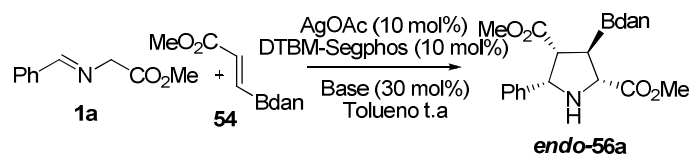
Siguiendo el procedimiento genral, la reacción de **58i** (60 mg, 0.11 mmol) con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (2.0 M, 220.0  $\mu\text{l}$ , 0.44 mmol) y pinacol (38.0 mL, 0.32 mmol) en THF (3.0 mL), a temperatura ambiente conduce, tras cromatografía en columna al éster borónico como un aceite amarillo. El tratamiento del crudo de reacción del éster borónico (58 mg, 0.11 mmol) con  $\text{NaBO}_3$  (52 mg, 0.33 mmol) en una mezcla de THF:  $\text{H}_2\text{O}$  (2.0 mL) conduce, tras cromatografía (hexano-AcOEt 3:1), a la 3-hidroxi-5-(2-tienil)pirrolidina *endo*-**60i** (36.4 mg, 79%, aceite marron).

$^1\text{H}$  RMN (300MHz):  $\delta$  7.30-7.20 (m, 12H), 7.06 (m, 2H), 6.94-6.92 (m, 2H), 5.65-5.54 (m, 2H), 5.10-4.95 (m, 6H), 4.27-4.21 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.56 (s, 6H) 3.43-3.37 (m, 2H), 2.88 (sa, 2H). (Mezcla de rotameros)

$^{13}\text{C}$  RMN (300 MHz):  $\delta$  171.3, 171.1, 168.9, 168.8, 154.0, 153.8, 141.2, 140.8, 135.8, 128.3, 128.0, 127.4, 126.7, 126.5, 125.3, 125.2, 73.7, 73.0, 67.8, 67.5, 64.6, 64.5, 57.4, 57.2, 55.6, 55.0, 52.7, 52.4, 52.1 (mezcla de rotameros).

EMAR (FAB+): Calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_7\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 420.1117. Encontrado: 420.1124.

### 5.3.6. Reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino con borilacrilatos catalizada por Ag<sup>I</sup>/DTBM-Segphos.



#### (2S, 3S, 4S, 5R)-3-(2,3-Dihydro-1H-nafto[1,8-de]-1,3,2-diazaborinil)-5-fenilpirrolidina-2,4-dicarboxilato de metilo (*endo*-56a).

Sobre una disolución del ligando DTBM-Segphos (15.3 mg, 0.014 mmol) y AgOAc (2.0 mg, 0.013 mmol), en tolueno (1.0 mL), bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente, se adiciona sucesivamente una disolución del  $\alpha$ -iminoéster **1a** (27.0 mg, 0.15 mmol) en tolueno (1.0 mL), LiHMDS (33.0  $\mu$ L, 0.033 mmol) y una disolución del borilacrilato **54** (30 mg, 0.12 mmol) en tolueno (2 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 min, se filtra sobre Celita<sup>®</sup> y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 2:1) proporcionando *endo*-**56a** (42.0 mg, 82%, sólido blanco).

**Pf:** 209-210 °C.

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +18.9 (*c* 1.00 CHCl<sub>3</sub>), 60% *ee* (configuración asaoluta no determinada).

**HPLC:** Daicel Chiralpak IA, <sup>i</sup>PrOH-hexano 40/60, flujo 0.7 mL/min, *t<sub>R</sub>*: 17.2 min isomero mayoritario y 24.4 min isomero minoritario, 210 nm.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.34-7.29 (m, 5H), 7.13-7.08 (m, 2H), 7.04-7.01 (m, 2H), 6.35-6.33 (m, 2H), 6.10 (sa, 2H), 4.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.43 (dd, *J* = 10.6, 8.8 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.11 (sa, 1H), 2.33 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  173.6, 172.8, 140.6, 139.9, 136.2, 128.3, 127.9, 127.5, 127.1, 119.8, 117.8, 106.0, 65.2, 63.0, 54.1, 52.7, 51.6 (El carbono  $\alpha$  al átomo de boro no se detecta debido a la relajación cuadrupolar).



## **ANEXO I**

**Reacción de acoplamiento cruzado  
catalizada por Pd entre bromuros  
bencílicos secundarios y reactivos  
de Grignard**





Además del trabajo recogido en esta memoria se ha participado en un proyecto colateral relacionado con reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio. A continuación se describe brevemente la gestación y el desarrollo de este proyecto puntual.

Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por complejos de metales de transición han supuesto una verdadera revolución dentro de la síntesis orgánica.

<sup>197</sup> El meteórico desarrollo que se ha producido en este campo en las últimas décadas ha convertido estos procesos en herramientas sintéticas de uso rutinario tanto en la investigación académica<sup>198</sup> como en la industria.<sup>199</sup> Desde finales de los años 90 se han producido constantes aportaciones que han cristalizado en el descubrimiento de sistemas catalíticos eficaces que permiten realizar una gama cada vez más amplia de acoplamientos en condiciones suaves de reacción. Estos avances han impulsado la conquista de nuevos retos que parecían inabordables sólo hace unos pocos años, como la formación de enlaces Csp<sup>2</sup>-Csp<sup>3</sup> y Csp<sup>3</sup>-Csp<sup>3</sup> utilizando electrófilos con hidrógenos en posición β.<sup>200</sup>

- 
197. a) D. W. Knight, In *Comprehensive Organic Synthesis*; B. M. Trost, I. Fleming, Eds.; Pergamon: Oxford, U.K., 1991; Vol. 3, p 481. b) *Palladium in Heterocyclic Chemistry: A Guide for the Synthetic Chemist*; J. J. Li, G. W. Gribble, Eds.; Elsevier: Oxford, U.K., 2000. c) *Cross-Coupling Reactions. A Practical Guide*; N. Miyaura, Ed.; Topics in Current Chemistry; Springer: Berlin, 2002; Vol. 219. d) *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*; de A. Meijere, Diederich, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004. e) *Topics in Organometallic Chemistry: Palladium in Organic Synthesis*; J. Tsuji, Ed.; Springer: New York, 2005. f) S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1439. (Número especial dedicado a las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición).
198. Para la aplicación de reacciones de acoplamiento en síntesis de productos naturales, véase; a) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442. b) S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544.
199. M. Beller, A. Zapf, W. Magerlein, *Chem. Eng. Technol.* **2001**, *24*, 575.
200. Como aportación más significativa en este área cabe destacar el uso de complejos de paladio en combinación con fosfinas alquílicas ha permitido realizar acoplamientos cruzados utilizando electrófilos muy poco reactivos (p.e. cloruros alquílicos) a temperatura ambiente. Para revisiones recientes, véase: a) G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1555. b) R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461.

Prueba de la relevancia de estos procesos ha sido la concesión de los premios Nobel de Química de 2010 a los científicos Heck, Suzuki y Negishi<sup>201</sup> por sus investigaciones en el campo de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

La reacción de acoplamiento entre un derivado halogenado secundario y un organometálico es un proceso mucho más comprometido que con un derivado primario debido al mayor impedimento estérico y riqueza electrónica de los sustratos secundarios, lo que conduce a un aumento en la barrera energética de la adición oxidante, conduciendo a una drástica reducción en la velocidad de dicha etapa.<sup>202</sup> Sin embargo, desde un punto de vista estereoquímico es una reacción especialmente interesante ya que conlleva la formación de un nuevo centro estereogénico.

En los últimos cinco años se ha dedicado un gran esfuerzo al estudio de reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición utilizando haluros de alquilo secundarios como electrófilos. Se han descrito excelentes resultados utilizando catalizadores de hierro,<sup>203</sup> níquel<sup>204</sup> y cobalto,<sup>205</sup> incluyendo varios procesos catalíticos asimétricos.<sup>206</sup> Sin embargo, una revisión bibliográfica revela que los ejemplos de acoplamiento con haluros de alquilo secundarios catalizada por paladio son escasos.

El primer ejemplo de acoplamiento cruzado catalizado por Pd utilizando haluros de alquilo secundarios fue descrito por el grupo de Sustmann en el año

---

201. a) [nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2010/press.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/press.html). b) A. M. Echavarren, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 1331.

202. I. D. Hills, M. R. Netherton, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5749.

203. B. D. Sherry, A. Furstner, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1500.

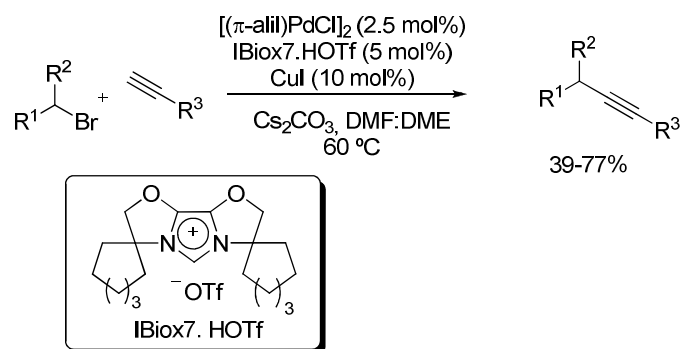
204. O. Vechorking, V. Proust, X. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9756.

205. a) G. Cahiez, C. Caboche, C. Duplais, A. Moyeux, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 277. b) H. Someya, H. Ohmiya, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1565.

206. a) F. Glorius, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8347. b) S. Lou, G. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1266.

1986.<sup>207</sup> La utilización del complejo (2,2'-bipiridina)fumaronitrilo/Pd ofreció buenos resultados en la reacción de alquilación de haluros bencílicos secundarios con tetraetil y tetrametil estannanos. Al mismo tiempo el grupo de Widdowson describió la reacción de acoplamiento catalizada por Pd entre ioduros de alquilo secundarios y reactivos de Grignard.<sup>208</sup> Sin embargo, este trabajo fue examinado de nuevo por el grupo de Scott demostrando que el sistema catalítico estudiado por el grupo de Widdowson no catalizaba la reacción de acoplamiento, obteniéndose en todos los casos como producto mayoritario el producto de reducción y en algunos casos incluso pequeñas proporciones del producto de  $\beta$ -eliminación.<sup>209</sup>

Doce años después Glorius y col. describieron la primera reacción de Sonogashira utilizando haluros de alquilo secundarios catalizada por Pd.<sup>210</sup> El sistema catalítico basado en la combinación de PdCl<sub>2</sub> y un ligando heterocíclico de tipo carbeno proporcionó los correspondientes productos de acoplamiento con buenos rendimientos, tolerando en muchos casos la presencia de diversos grupos funcionales tanto en el alquino como en el derivado halogenado (Esquema 1).



Esquema 1

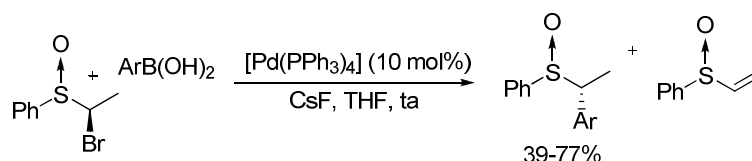
207. R. Sustmann, J. Lau, M. Zipp *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5207.

208. P. L. Castle, D. A. Widdowson, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 49, 6013.

209. K. Yuan, W. J. Scott, *tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4779.

210. G. Altenhoff, S. Würtz, F. Glorius, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2925.

Posteriormente, Asensio t col. describieron el primer ejemplo de reacción de Suzuki catalizada por Pd entre bromosulfóxidos secundarios y diferentes ácidos borónicos aromáticos (Esquema 2).<sup>211</sup> La reacción se produce de forma estereoespecífica, con inversión de la configuración en el carbono estereogénico, proponiendo que la etapa de adición oxidante transcurre con inversión y la transmetalación con retención. Sin embargo, en algunos casos estudiados se obtenía como producto secundario una pequeña proporción del producto de  $\beta$ -eliminación.



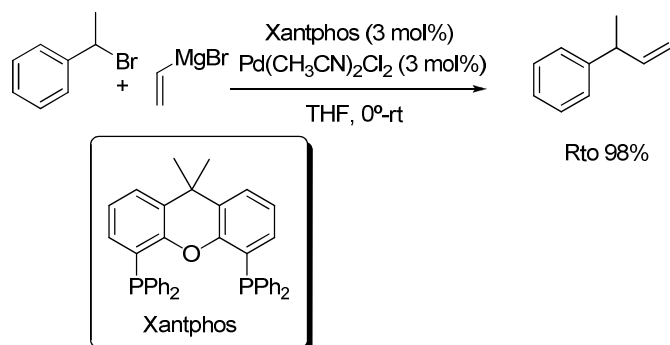
Esquema 2

En este contexto nuestro grupo de investigación inició un proyecto encaminado al estudio de la reacción de Kumada catalizada por paladio con haluros de alquilo secundarios. Con el objetivo de evaluar la viabilidad del proceso, elegimos como reacción modelo el acoplamiento entre el 1-bromoetilbenceno y el bromuro de vinilmagnesio. Tras un amplio estudio de condiciones de reacción, se encontraron los mejores resultados al utilizar  $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$  como fuente metálica y Xantphos<sup>212</sup> como ligando en THF, dando

211. N. Rodríguez, C. Ramírez de Arellano, G. Asensio, M. Medio-Simón, *Chem-Eur. J.* **2007**, *13*, 4223.

212. El curso de la reacción es muy dependiente del tipo de ligando utilizado: cuando se utilizaron fosfinas monodentadas ( $\text{PPh}_3$  y  $\text{PCy}_3$ ) no se observó formación de producto de acoplamiento. La utilización de fosfinas bidentadas como Binap, DTBM-Segphos, Josiphos y Walphos condujo a la formación mayoritaria del producto de  $\beta$ -eliminación.

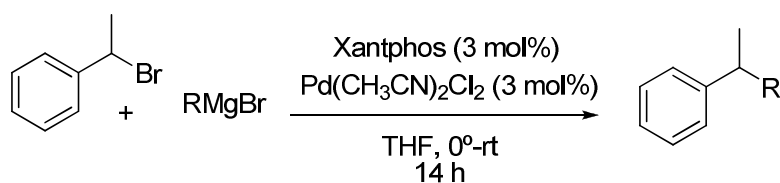
lugar al correspondiente producto de acoplamiento con buen rendimiento y sin observarse el producto de  $\beta$ -eliminación (Esquema 3).



**Esquema 3**

Una vez establecidas las condiciones óptimas de reacción y con objeto de evaluar el alcance estructural del proceso con respecto a la estructura del reactivo de Grignard, se llevó a cabo la reacción de acoplamiento entre el 1-bromietilbenceno con reactivos de Grignard de diferente naturaleza diferentemente en las condiciones óptimas de reacción (Tabla 1).

**Tabla 1.** Alcance estructural respecto al reactivo de Grignard



**310** | Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd entre bromuros bencílicos secundarios y reactivos de Grignard

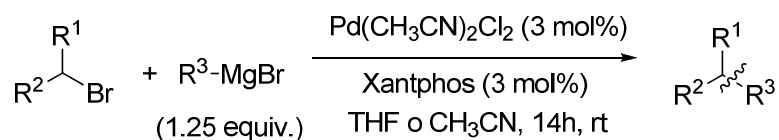
Entrada	R	Rdto % <sup>a</sup>
1	Ph	96
2	( <i>p</i> -F)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	95
3	( <i>p</i> -OMe)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	98
4	( <i>p</i> -Ph)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	94
5	( <i>m</i> -OMe)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	70
6	2-tienilo	95
7	2-naftilo	57
8	( <i>o</i> -Me)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0
9	Me	0




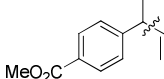

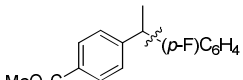

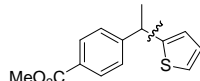
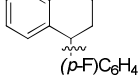

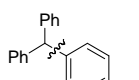
<sup>a</sup> Rendimiento tras cromatografía en columna

Para todos los reactivos de Grignard arílicos, independientemente de la naturaleza electrónica de los sustituyentes se obtuvieron los correspondientes productos de acoplamiento con buenos rendimientos (Tabla 1, entradas 1-5). Un comportamiento similar se observó cuando se llevó a cabo la reacción con un reactivo de Grignard heteroaromático (Tabla 1, entrada 6). Sin embargo, la utilización de reactivos más impedidos estéricamente como el bromuro de 2-naftilmagnesio (Tabla 1, entrada 7) y el bromuro de *o*-tolilmagnesio (Tabla 1, entrada 8) dieron lugar a una drástica disminución de la reactividad. Cuando se utilizaron reactivos de Grignard alquílicos la reacción no tuvo lugar, recuperándose los productos de partida inalterados (Tabla 1, entrada 9).

Una vez determinado el alcance estructural de la reacción con respecto a la sustitución del reactivo de Grignard, se estudió el alcance estructural de la reacción con respecto al haluro secundario (Tabla 2).

**Tabla 2.** Alcance estructural respecto al haluro



Entrada	Producto	Rdto (%) <sup>a</sup>	Entrada	Producto	Rdto (%) <sup>a</sup>
1		27	7		50
2		94	8		61 <sup>b</sup>
3		93	9		94
4		42 <sup>b</sup>	10		72 <sup>b</sup>
5		53 <sup>b</sup>	11		0
6		98			

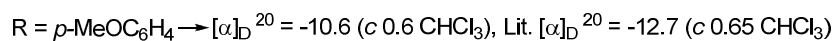
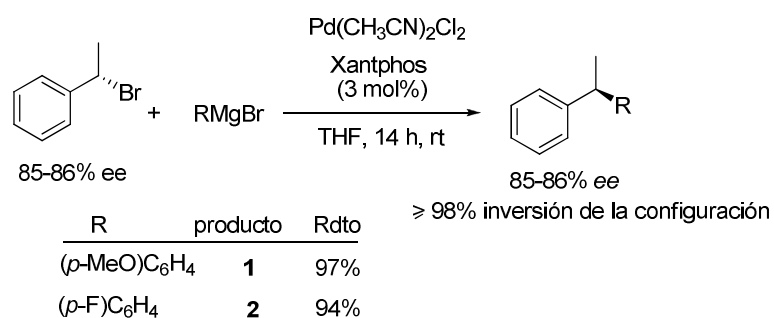
<sup>a</sup> Rendimiento tras cromatografía en columna

<sup>b</sup> Se aisló el producto de  $\beta$ -eliminación como producto minoritario

La reacción de 1-bromoindano con bromuro de vinilmagnesio en las condiciones estándar dio lugar al producto deseado con bajos rendimientos. Tras un estudio de las variables de la reacción se encontró que al utilizar  $\text{CH}_3\text{CN}$  como disolvente el rendimiento aumentaba hasta un 94% (entrada 2 y 3, Tabla 2). Cuando se utilizó el 4-bromocromano como electrófilo se obtuvieron los correspondientes productos de acoplamiento con rendimientos moderados (42 y 53%), debido a la formación minoritaria del producto correspondiente al proceso de  $\beta$ -eliminación (entradas 4 y 5, Tabla 2). La reacción de acoplamiento transcurre con excelentes rendimientos cuando se utilizó bromodifenilmetano (entradas 6 y 7). Es interesante destacar que la reacción es compatible con la presencia de un grupo éster en el electrófilo (entradas 8-10, Tabla 2). Desafortunadamente cuando se utilizaron halogenuros secundarios no activados la reacción no tuvo lugar (entrada 11, Tabla 2).

### 312 | Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd entre bromuros bencílicos secundarios y reactivos de Grignard

Por último, se abordó el curso estereoquímico de la reacción, estudiando el acoplamiento entre el (*S*)-1-bromoetilbenceno (85-86% *ee*) y los bromuros de *p*-metoxifenilmagnesio y *p*-fluorofenilmagnesio. Utilizando las condiciones previamente optimizadas, se obtuvieron los productos de acoplamientos con total inversión de la configuración (Esquema 4).



#### Esquema 4

Estos resultados dieron lugar a una publicación en la revista *Organic Letters* que se recoge a continuación. Por otra parte, en el CD adjunto correspondiente a la información adicional de esta Tesis doctoral, se incluye la parte experimental de este trabajo, así como la descripción espectroscópica de los productos.



# Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Secondary Benzylic Bromides with Grignard Reagents

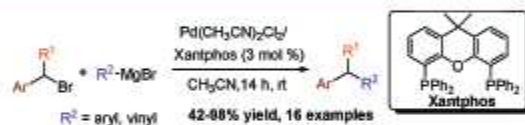
Ana López-Pérez, Javier Adrio,\* and Juan C. Carretero\*

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Madrid, Cantoblanco, 28049 Madrid, Spain

javier.adrio@uam.es; juancarlo.carretero@uam.es

Received October 9, 2009

## ABSTRACT



A mild palladium-catalyzed Kumada–Corriu reaction of secondary benzylic bromides with aryl and alkenyl Grignard reagents has been developed. In the presence of the Xantphos ligand, the undesired  $\beta$ -elimination pathway is minimized, affording the corresponding cross-coupling products in acceptable to good yields. The reaction proceeds with inversion of the configuration.

Metal-catalyzed cross-coupling reactions are undoubtedly one of the most powerful tools for C–C bond formation<sup>1</sup> and have produced a deep impact in retrosynthesis<sup>2</sup> and industrial synthesis.<sup>3</sup> Although initially focused on aryl and alkenyl electrophiles, the huge progress achieved over the last three decades has allowed the development of very efficient procedures for the cross-coupling reactions between  $sp$ -,  $sp^2$ -, and  $sp^3$ -hybridized carbon atoms, including  $Csp^3$  electrophiles, mainly primary alkyl halides and sulfonates.<sup>4</sup> In this

context, the secondary alkyl halides are more challenging coupling partners due to the extra steric hindrance and electron richness of these substrates. In the last five years great effort has been devoted to this field, and several efficient metal-catalyzed protocols for the coupling of secondary alkyl halides have been reported,<sup>5</sup> especially using nickel, iron, and cobalt catalysts, including a handful of outstanding catalytic asymmetric procedures.<sup>6</sup> On the other hand, efficient protocols for the complementary cross-

(1) (a) *Topics in Organometallic Chemistry: Palladium in Organic Synthesis*; Troj, J., Ed.; Springer: New York, 2005. (b) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; de Meijere, A.; Diederich, F., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004. (c) Bellef, M.; Bolm, C., Eds. *Transition Metals for Organic Synthesis*, 2nd ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004. (d) Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* 2008, 41, 1439 (special issue on metal-catalyzed cross-coupling reactions).

(2) For reviews on applications in natural product synthesis, see: (a) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2005, 44, 4442. (b) Charlier, S. R.; Trasser, D.; Dussubinsky, S. *J. Angew. Chem., Int. Ed.* 2001, 40, 4544.

(3) Bolm, C.; Zapf, A.; Magarick, W. *Chem. Eng. Technol.* 2001, 24, 575.

(4) For recent reviews, see: (a) Liegault, B.; Renaud, J.-L.; Brusasa, C. *Chem. Soc. Rev.* 2008, 37, 290. (b) Finck, A. C.; Bolm, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2005, 44, 674. (c) Fürstner, A.; Martin, R. *Chem. Lett.* 2005, 34, 624. (d) Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Adv. Synth. Catal.* 2004, 346, 1525. (e) Bolm, C.; Legros, J.; Le Pab, J.; Zari, L. *Chem. Rev.* 2004, 104, 6217.

(5) For a comprehensive recent review on cross-coupling reactions of secondary alkyl electrophiles, see: (a) Rudolph, A.; Lutz, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2009, 48, 2656 (and references cited therein). For selected recent examples on metal-catalyzed coupling reactions of secondary alkyl electrophiles with Grignard reagents, see: Ni catalysis: (b) Vochelking, O.; Pross, V.; Hu, X. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 9756. Fe catalysis: (c) Sherry, B. D.; Fürstner, A. *Acc. Chem. Res.* 2008, 41, 1500. (d) Cahiez, G.; Duplais, C.; Moyeux, A. *Org. Lett.* 2007, 9, 3253. (e) Cahiez, G.; Habak, V.; Duplais, C.; Moyeux, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2007, 46, 4364. (f) Guzman, A.; Raymond, S.; Cosay, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2007, 46, 6521. Co catalysis: (g) Cahiez, G.; Cabreche, C.; Duplais, C.; Moyeux, A. *Org. Lett.* 2009, 11, 277. (h) Sornaya, H.; Ohnishi, H.; Yonimizu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* 2007, 9, 1565. Zn catalysis: (i) Straka, C.; Breit, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2008, 47, 5451. Ag catalysis: (j) Sornaya, H.; Yonimizu, H.; Oshima, K. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 3270. (k) Sornaya, H.; Ohnishi, H.; Yonimizu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* 2008, 10, 969. V: (l) Yasuda, S.; Yonimizu, H.; Oshima, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2008, 81, 287.

## **ANEXO II**

### **Publicaciones**



Hasta el momento de redactar esta memoria, los resultados aquí descritos han dado lugar a las siguientes publicaciones:

- ◆ **“Oligopyrroles Synthesis by 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides with Bissulfonyl Ethylenes”**  
López-Pérez, A.; Robles-Machín, R.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9261.
- ◆ **“bis-Sulfonyl Ethylene as Masked Acetylenes Equivalent in Catalytic Asymmetric [3+2] Cycloaddition of Azomethine Ylides”**  
López-Pérez A.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10084.
- ◆ **“Phenylsulfonyl Group as Temporal Regiochemical Controller in Catalytic Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides”**  
López-Pérez A.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 340.
- ◆ **“Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Secondary Benzylic Bromides with Grignard Reagents ”**  
López-Pérez A.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5514
- ◆ **“Pyrrole and Oligopyrrole Synthesis by 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides with Sulfonyl Dipolarophiles”.**  
Robles-Machín, R.; López-Pérez, A.; González-Esguevillas, M.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9864
- ◆ **“Silver-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides with  $\beta$ -Boryl Acrylates”**  
López-Pérez, A.; Segler, M.; Adrio J.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1945.