

11- Introducción y Objetivos.

Uno de los objetivos básicos de la investigación en Química Orgánica es el desarrollo de nuevos métodos de síntesis que permitan la formación de enlaces (principalmente carbono-carbono) de forma eficiente y sencilla. En este sentido, la comunidad científica proporciona nuevos conocimientos que profundizan en la comprensión del comportamiento y la reactividad de las moléculas, lo que, unido a la imaginación del investigador, ha permitido el desarrollo de metodologías sintéticas cada vez más sofisticadas, así como su aplicación a la preparación de sistemas cada vez más complejos.

Sin embargo, la generación de nuevas metodologías sintéticas está condicionada por varios factores: el rango de aplicaciones posibles, la generalidad de la reacción en compuestos estructural y/o electrónicamente distintos, la sencillez o complejidad operacional de la reacción y la compatibilidad de ésta tanto con agentes externos (agua y humedad) como con otros grupos funcionales. El potencial sintético de una metodología dada puede determinarse de forma cualitativa acudiendo al número de veces que ha sido utilizada (a través de una búsqueda bibliográfica), lo que indica el número de aplicaciones distintas a las que ha dado lugar.

Desde el nacimiento de la Química Orgánica, en 1828, con la síntesis de urea por *Wöhler*,¹ la que conocemos hoy en día ha ido creciendo principalmente en función de los métodos sintéticos desarrollados para la formación de enlaces C-C. La reacción de Grignard² junto con la de Diels-Alder³ y la de Wittig⁴ fueron tres de las más importantes desarrolladas en el siglo pasado con un papel decisivo en la síntesis orgánica.

¹ Wöhler, F. *Ann. Chim. Phys.* **1828**, 37, 330.

² Grignard, V. *Compt. Rend.* **1900**, 130, 1322-1325.

³ (a) Diels, O.; Alder, K. *Ann.* **1928**, 460, 98. (b) Diels, O.; Alder, K. *Ann.* **1929**, 470, 62.

⁴ Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Ber.* **1954**, 87, 1318. Wittig, G.; Haag, W. *Ber.* **1955**, 88, 1654.

Introducción

La reacción de **metátesis de olefinas**⁵ junto con los *acoplamientos cruzados catalizados por Pd*⁶ son probablemente las reacciones más importantes desarrolladas en la última década para la formación de enlaces C-C. Esto se debe, fundamentalmente, a la gran versatilidad de materiales de partida compatibles con ambos tipos de procesos, la extensa gama de transformaciones que permiten llevar a cabo (difícilmente realizables por otros métodos) y el amplísimo rango de aplicaciones a las que dan lugar.

En este sentido, la riqueza de transformaciones sintéticas que se pueden llevar a cabo con la reacción de metátesis (mediante la utilización de un mismo catalizador variando solamente las condiciones de reacción y la naturaleza de los materiales de partida) son increíbles. Todo ello dio como resultado en el año 2005 que los científicos *Yves Chauvin*,⁷ *Richard R. Schrock*⁸ y *Robert H. Grubbs*⁹ fueran galardonados conjuntamente con el Premio Nobel de Química por “*el desarrollo del método de metátesis en síntesis orgánica*”, una reacción que era conocida desde los años 50,¹⁰ inicialmente empleada exclusivamente en la industria petroquímica y de polímeros y que pasó inadvertida en su utilización a escala de laboratorio hasta hace relativamente poco tiempo.

Por otra parte, durante los últimos años hay una tendencia cada vez mayor en el empleo de pequeñas moléculas orgánicas que son capaces de actuar como catalizadores, de manera semejante a los enzimas, siendo en algunos casos altamente estereoespecíficos para una amplia gama de transformaciones. Es lo que se denomina **organocatálisis**.¹¹ El auge que está teniendo este campo en síntesis asimétrica se debe, principalmente, a varios motivos: los buenos

⁵ Grubbs, R. H. *Handbook of Metathesis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2003; Vols. 1-3.

⁶ Negishi, E. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc, 2002; 2 Volume Set.

⁷ Chauvin, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 27-33.

⁸ Schrock, R. R. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 41-53.

⁹ Grubbs, R. H. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 34-40.

¹⁰ Anderson, A. W. ; Merckling, N. G. *U. S. Patent* 2,721,189, 1955.

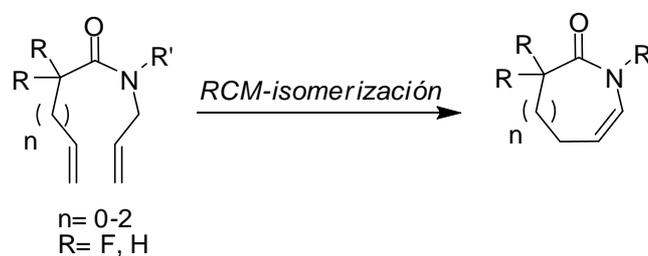
¹¹ (a) Dalko, P. I. *Enantioselective Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2007. (b) Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2005.

resultados de estereoselectividad que se pueden obtener, las condiciones suaves de reacción, generalmente necesarias, el empleo de catalizadores completamente orgánicos, lo que evita la manipulación de metales de transición sensibles al ambiente y/o tóxicos, y la fácil disponibilidad de ambos enantiómeros del catalizador.

Indudablemente, ambos campos, **metátesis** y **organocatálisis** son temas de actualidad en Química Orgánica. En el presente trabajo de investigación se han aplicado ambas reacciones, para la creación de nuevos enlaces con elevada selectividad, como queda recogido en los objetivos que se indican a continuación.

11.1- Objetivos.

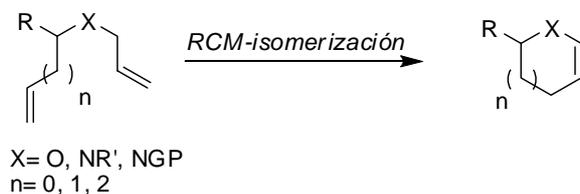
1- El primer objetivo de este trabajo consiste en el estudio del proceso tandem, “**metátesis con cierre de anillo (RCM)-isomerización**” sobre amidas diolefinicas α,α -difluoradas, lo que permitirá la obtención de lactamas insaturadas difluoradas con distinto tamaño de ciclo. Concretamente, se llevará a cabo la optimización de las condiciones de reacción necesarias para llevar a cabo el proceso tandem y la determinación de la influencia de los átomos de flúor en la etapa de isomerización, en un estudio comparado con su análogo no fluorado (Esquema 11.1):



Esquema 11.1

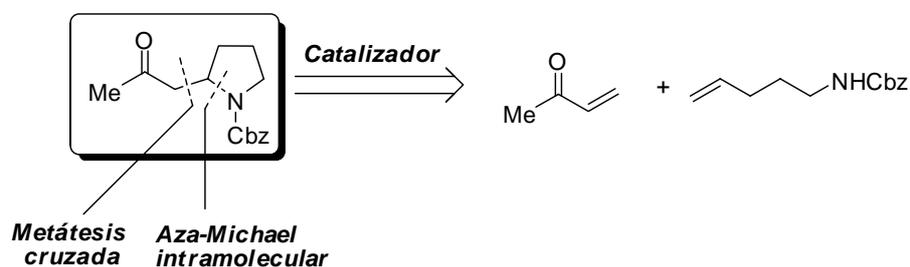
Introducción

Por otra parte se extenderá esta metodología a otros sistemas con el fin de comprobar el alcance de la reacción y la necesidad del uso de aditivos para la viabilidad del proceso tandem (Esquema I1.2)



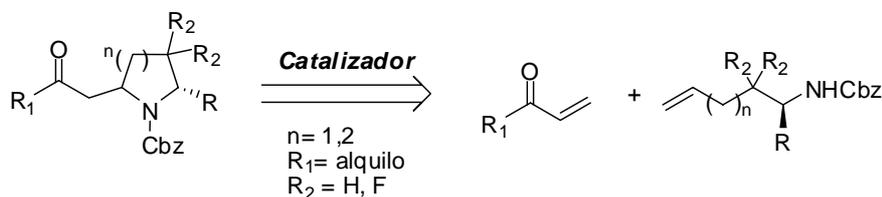
Esquema I1.2

2- En segundo lugar, dado el especial interés que poseen tanto los compuestos β -aminocarbonílicos como las estructuras tipo pirrolidina y piperazina, nuestro objetivo se centrará en el estudio del proceso tandem “**metátesis cruzada (CM)-aza Michael intramolecular**” entre cetonas alifáticas y aminas olefínicas protegidas como carbamatos. Para ello se emplearán los catalizadores de metátesis de Grubbs y/o Hoveyda-Grubbs (Esquema I1.3). Una vez optimizadas las condiciones de reacción, el estudio se extenderá a diversas cetonas y aminas Cbz-protegidas que nos permitan obtener compuestos β -aminocarbonílicos de distinto tamaño de ciclo.



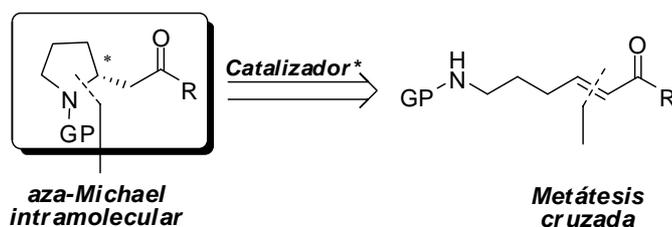
Esquema I1.3

Este capítulo se complementará con el estudio de la selectividad del proceso de adición intramolecular cuando se emplean aminas enantioméricamente enriquecidas (Esquema I1.4).



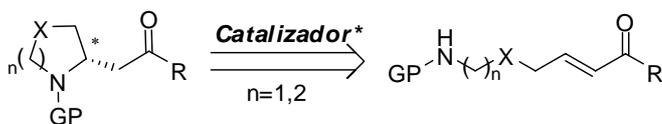
Esquema I1.4

3- Como extensión del capítulo anterior, el siguiente objetivo será estudiar la versión intramolecular y enantioselectiva de la adición de carbamatos a compuestos carbonílicos α,β -insaturados mediante el empleo de catalizadores quirales (Esquema I1.5). Para ello se utilizarán, fundamentalmente, las catalizadores derivados de prolina, comúnmente usados en organocatálisis.



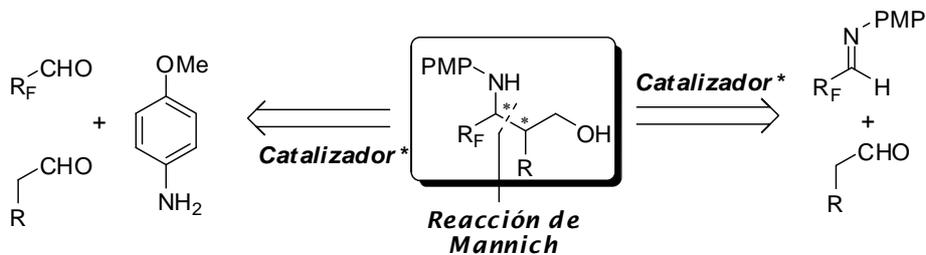
Esquema I1.5

Finalmente, esta metodología se extenderá a la preparación de distintos tipos de heterociclos y se aplicará a la síntesis de alcaloides de tipo pirrolidina y piperidina (Esquema I1.6).



Esquema I1.6

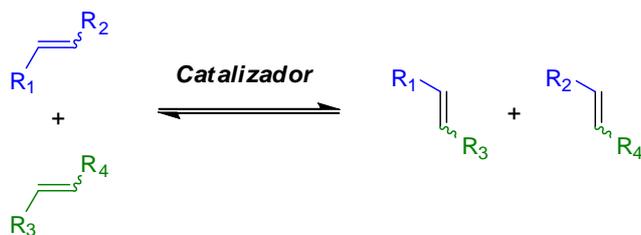
4- El último capítulo se dedicará a la preparación de derivados de β -fluoroalquil β -aminoácidos, compuestos de gran interés debido a sus propiedades biológicas. Nos proponemos, por tanto, la síntesis diastereo y enantioselectiva de α -alquil- β -fluoroalquil- γ -aminoalcoholes a través de una reacción de Mannich intermolecular organocatalizada, bien a través de la variante de tres componentes o de la de dos (Esquema 11.7).



Esquema 11.7

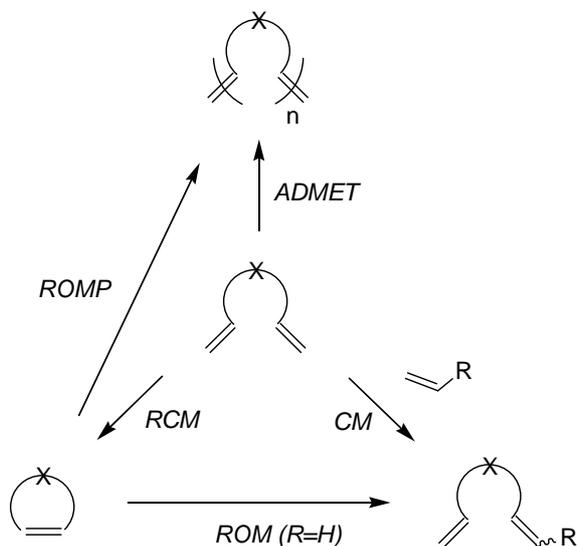
11.2- Reacción de metátesis de olefinas

La reacción de metátesis consiste en una redistribución de dobles enlaces entre dos olefinas mediante su ruptura y formación, empleando un carbeno metálico como catalizador (Esquema 11.8). El estudio del mecanismo de reacción, un amplio conocimiento de la relación estructura de catalizadores-reactividad y sus aplicaciones, han convertido la reacción de metátesis en uno de los métodos más eficientes para la formación de dobles enlaces C-C.



Esquema 11.8

La denominación de reacción de metátesis fue introducida en 1967 por el grupo de *Calderon*.¹² Esta transformación posee un amplio potencial, ya que, en función del tipo de olefinas que se utilicen como material de partida, puede dar lugar a distintos tipos de reacción, como se muestra en el Esquema 11.9.



Esquema 11.9. Tipos de reacción de metátesis.

► Polimerización por metátesis de dienos acíclicos (ADMET, del inglés *acyclic diene metathesis polymerization*): Consiste en la polimerización de un dieno con un doble enlace en la cabeza y otro en la cola. Es una reacción típicamente industrial utilizada para la síntesis de polímeros.

► Metátesis con apertura de anillo (ROM, del inglés *ring opening metathesis*): Consiste en la apertura de una olefina cíclica para dar lugar a un dieno acíclico. Dependiendo de las condiciones de reacción, éste puede sufrir otro tipo de reacción de metátesis. Un factor determinante para el funcionamiento de esta reacción es la tensión del sistema cíclico.

¹² Calderon, N.; Chen, H. Y.; Scout, K. W. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 34, 3327-3329.

► Polimerización por metátesis con apertura de anillo (ROMP, del inglés *ring opening metathesis polymerization*): Consiste en una combinación de las dos anteriores. Una olefina cíclica sufre una apertura dando lugar a un dieno acíclico que polimeriza en las condiciones de reacción.

► Metátesis con cierre de anillo (RCM, del inglés *ring closing metathesis*): Consiste en el proceso inverso a ROM, es decir, un dieno acíclico reacciona conduciendo a una olefina cíclica. Es probablemente la variante más utilizada a escala de laboratorio debido a que permite la formación de sistemas cíclicos de tamaño medio de manera eficaz.

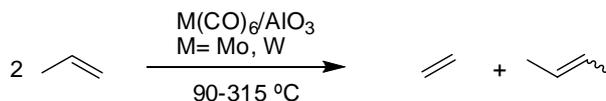
► Metátesis cruzada (CM, del inglés *cross metathesis*): Consiste en una reacción intermolecular entre dos olefinas que se combinan para generar otra olefina más sustituida.

Los dos últimos tipos de reacción de metátesis son los más utilizados a escala de laboratorio y son los que se han utilizado en esta Memoria.

11.2.1- Desarrollo de los denominados “catalizadores de metátesis de 1ª generación”.

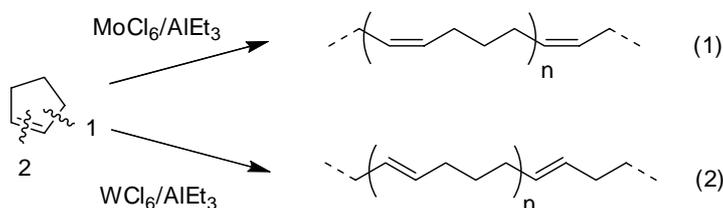
Como se ha mencionado anteriormente, la reacción de metátesis ya se conocía y se utilizaba a escala industrial desde los años 50. Consistía fundamentalmente en la utilización de una mezcla de metales de transición, bien en fase homogénea o soportados sobre sólidos (fase heterogénea), en la que tenía lugar la formación de especies activas para metátesis en muy baja concentración. Los catalizadores tradicionalmente utilizados habían sido, entre otros, WCl_6/Bu_4Sn , $WOCl_4/EtAlCl_2$, MoO_3/SiO_2 y Re_2O_7/Al_2O_3 ya que eran baratos y fáciles de preparar. En el Esquema 11.10 se muestra un proceso de

Phillips Petroleum¹³ que consiste en una desproporción de olefinas catalizada por un catalizador de Mo o W soportado sobre alúmina.



Esquema 11.10

El Esquema 11.11 muestra la polimerización de ciclopenteno en fase homogénea descrito por G. Natta.¹⁴



Esquema 11.11

A pesar de ello, el rango de aplicaciones estaba muy limitado debido a las condiciones drásticas necesarias para que la reacción tuviera lugar, que la hacían incompatible con la mayoría de grupos funcionales, además de las dificultades que suponían el control del proceso (debido a que la etapa de iniciación era difícil y la cantidad de especie catalítica formada muy pequeña). Dados los problemas que presentaba la reacción, y con el fin de entender mejor el comportamiento de la misma, se llevó a cabo un intenso estudio mecanístico. Así, en el año 1971, Chauvin¹⁵ propuso el primer mecanismo para la reacción de metátesis, que sigue vigente hoy en día. Posteriormente, un exhaustivo

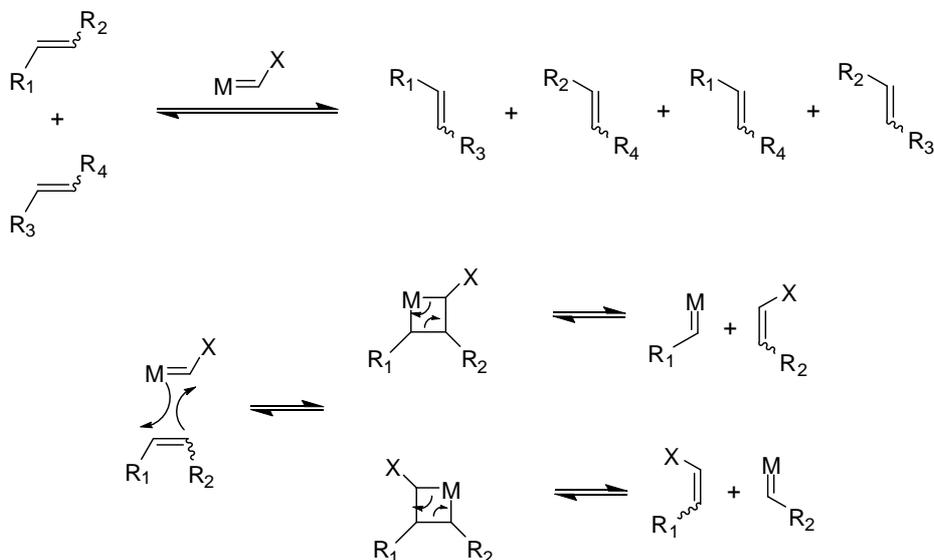
¹³ Banks, R. L.; Bailey, G. C. *II. & E. C. Product Research and Development*. **1964**, 3, 170-173.

¹⁴ Natta, G. *Angew. Chem.* **1964**, 3, 765-772.

¹⁵ Hérisson, J. L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, 141, 161-167.

Introducción

estudio mecanístico por parte de los grupos de Grubbs,¹⁶ Casey¹⁷ y Katz,¹⁸ entre otros, permitió encontrar evidencias experimentales que apoyan la propuesta inicial de Chauvin (Esquema II.12):



Esquema II.12. Mecanismo de la reacción de metátesis.

El mecanismo de la reacción comienza por la formación de un metalaciclobutano mediante una cicloadición [2+2] entre una olefina y la especie catalítica activa, un carbeno metálico. Varias cicloadiciones y cicloneversiones sucesivas pueden dar lugar a la formación de hasta 4 productos de reacción distintos en una metátesis cruzada de olefinas disustituídas. Tanto la estereoquímica como la regioquímica de la reacción están fuertemente influenciadas por factores estéricos y electrónicos. De un modo metafórico se

¹⁶ (a) Grubbs, R. H.; Burk, P. L.; Carr, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1592-1594.

(b) Grubbs, R. H. Carr, D. D.; Hoppin, C.; Burk, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3478-3483.

¹⁷ Casey, C. P.; Burkhardt, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7808-7809.

¹⁸ Katz, T. J.; McGinnis, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1592-1594.

podría decir (como dijo el presentador de la entrega de los premios Nobel):¹⁹ “El mecanismo se asemeja a un baile. El catalizador, en el cual el metal agarra a su pareja de carbono con ambas manos (doble enlace), baila entre parejas de carbono-carbono (enlazadas por enlaces dobles). Cuando la pareja catalítica se junta con una pareja carbono-carbono, las dos parejas de baile se unen. Después de un tiempo, dejan su antigua pareja de baile y lo hacen con la nueva. La pareja catalítica está preparada para coger otra pareja de baile carbono-carbono para un nuevo baile”.

La clave del éxito de la propuesta mecanística de *Chauvin* sobre la reacción de metátesis radicó en una amplia investigación en la síntesis de complejos alquilideno y metalaciclobutano. Esto condujo, a finales de los 70 y principios de los 80, al descubrimiento de los primeros catalizadores en fase homogénea de estructura definida $[(CO)_5W=CPh_2]$ ²⁰ que eran capaces de promover la reacción de metátesis sin necesidad de aditivos. Estos complejos metálicos poseían un enlace carbono-metal que no se conocía hasta la fecha y que se denominó carbeno.

Dichos catalizadores presentaban una mayor velocidad en la etapa de iniciación y una mayor actividad en condiciones mucho más suaves que las utilizadas tradicionalmente, lo que permitió profundizar en el estudio de la relación estructura-reactividad. Los alquilidenos de Mo y W de fórmula general $(NAr)(OR')_2MCHR$ fueron los primeros que se empezaron a utilizar intensamente. Entre todos ellos cabe destacar el catalizador desarrollado por *Schrock*²¹ en 1990 (Figura 11.1), cuya excepcional actividad catalítica permite llevar a cabo la reacción de metátesis tanto sobre olefinas terminales como más sustituidas o estéricamente impedidas, así como la ROMP de olefinas cíclicas poco tensionadas.

¹⁹ http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2005/presentation-speech.html

²⁰ Katz, T. J. Sivavec, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 737-738.

²¹ Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875-3886.

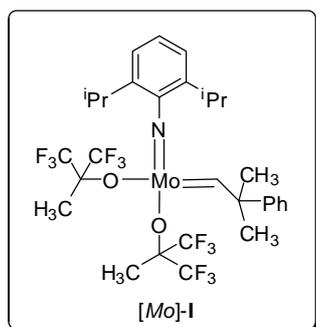


Figura 11.1. Catalizador de Schrock.

Sin embargo, pese a sus excepcionales cualidades, también presenta una serie de inconvenientes, como la elevada oxofilia del centro metálico que lo hace muy sensible al oxígeno y humedad ambientales, y a grupos polares y/o próticos, lo que disminuye drásticamente su actividad catalítica. La alta sensibilidad de este catalizador limita en gran medida su potencial número de aplicaciones debido a la complejidad operativa de la reacción (requiere una atmósfera totalmente inerte y el empleo de disolventes y reactivos totalmente anhidros y desgasificados) y a la falta de compatibilidad con grupos funcionales oxigenados.

El desarrollo de nuevos catalizadores que no presentaran estos inconvenientes y que fueran más estables al aire y las condiciones de reacción llevaron a *Grubbs*, entre otros, a modificar el centro metálico y estudiar las posibilidades de Ru en lugar de Mo. Como se ha indicado anteriormente, la alta oxofilia que presentaba Mo provocaba la desactivación del catalizador de Schrock en presencia de fuentes de oxígeno. Los metales que se encuentran más hacia la derecha y hacia arriba en la tabla periódica tienen menor afección por el O, siendo menor la misma hacia las olefinas (Tabla 11.1).

Tabla 11.1

| Titanio | Wolframio | Molibdeno | Rutenio |
|-----------------|------------------|------------------|-----------------|
| Ácidos | Ácidos | Ácidos | Olefinas |
| Alcoholes, agua | Alcoholes, agua | Alcoholes, agua | Ácidos |
| Aldehídos | Aldehídos | Aldehídos | Alcoholes, agua |
| Cetonas | Cetonas | Olefinas | Aldehídos |
| Ésteres, amidas | Olefinas | Cetonas | Cetonas |
| Olefinas | Ésteres, amidas | Ésteres, amidas | Ésteres, amidas |

↑
Mayor reactividad

Así, si nos fijamos en W y Ti, reaccionan preferentemente con ésteres y cetonas dando lugar a olefinas, lo que constituye una metodología adecuada para acceder a estos sistemas.²² Si nos desplazamos hacia el lado derecho, los complejos de Mo son reactivos frente a olefinas pero también son reactivos frente a aldehídos y grupos polares lo que les confiere baja compatibilidad de grupos funcionales. Sin embargo, el comportamiento de rutenio frente a grupos funcionales con oxígeno convirtió a este metal en un candidato adecuado para preparar nuevos catalizadores de metátesis, con una mayor tolerancia hacia los distintos grupos funcionales.

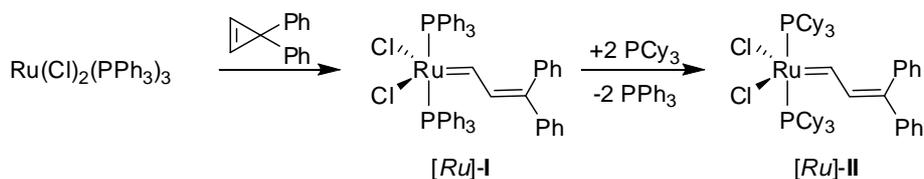
Una mirada atrás en el tiempo nos indica que los catalizadores de Ru, principalmente $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, se habían dejado de utilizar en reacciones de ROMP debido a su baja velocidad de iniciación y malos resultados en cuanto a rendimiento. *Grubbs* y colaboradores retomaron la química de Ru para tratar de comprender y mejorar su comportamiento catalítico. Los resultados de estos estudios parecían indicar que los catalizadores de Ru deberían ser más compatibles con agrupaciones oxigenadas.²³ Por lo que cualquier modificación que supusiera un aumento de su reactividad, baja hasta entonces, convertiría a estos complejos metálicos en prometedores catalizadores de metátesis.

²² Pine, S. H.; Zahler, R.; Evans, D. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3270-3272.

²³ Michelotti, F. H.; Keaveney, W. P. *J. Polym. Sci.* **1965**, *A3*, 895-905.

Introducción

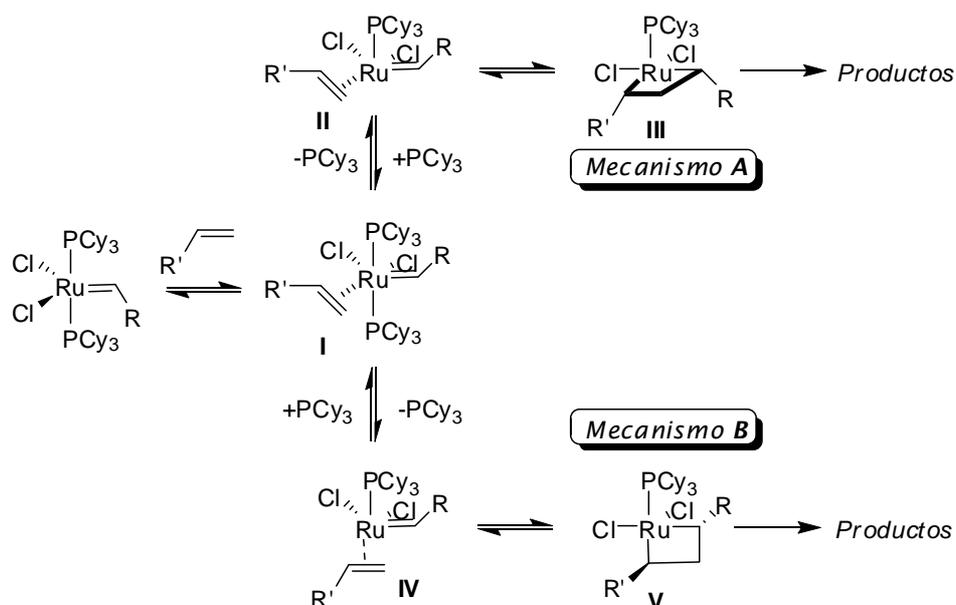
El nacimiento del primer alquilideno de Ru que catalizó una reacción de metátesis se produjo al adaptar a Ru la metodología utilizada para la formación de carbenos de W (Esquema I1.13).



Esquema I1.13

Este nuevo catalizador era capaz de catalizar la ROMP de norborneno, tanto en presencia como en ausencia de etanol, o incluso agua. Estudios de reactividad revelaron que poseía actividad catalítica satisfactoria solamente en monómeros muy tensionados. Un estudio de estructura-reactividad reveló que, siguiendo la tendencia de los complejos de metales de transición de los primeros grupos, la actividad catalítica en procesos de metátesis aumenta con ligandos que aportan densidad electrónica, por lo que, inicialmente llevaron a cabo la sustitución de los ligandos fosfina (PPh_3 por PCy_3), obteniendo buenos resultados en la reacción de ROMP con monómeros menos tensionados, incluso con ciclopenteno, además de presentar actividad frente a olefinas acíclicas. Sin embargo, el cambio del ligando Cl por Br o I, más electrodonantes, provoca una disminución de la actividad/estabilidad del catalizador. *Grubbs* y colaboradores llevaron a cabo un amplio estudio mecanístico²⁴ con objeto de encontrar evidencias experimentales que permitieran racionalizar la influencia de cada sustituyente tanto en la etapa de iniciación como en la estabilidad y reactividad de los catalizadores (Esquema I1.14).

²⁴ Dias, E. L.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887-3897.



Esquema 11.14

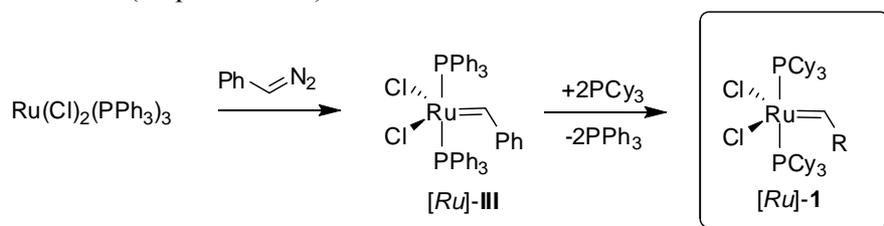
Basándose en los resultados, propusieron dos posibles caminos de reacción. En el primero de ellos (mecanismo **A**), el primer paso consiste en la coordinación de la olefina y Ru (**I**) seguido de la disociación de un ligando fosfina (**II**), y de la rotación de la agrupación alquilideno de forma que queda en disposición relativa *cis* con respecto a la olefina, formándose el ruteniociclobutano que retiene la configuración relativa *cis* (**III**); la cicloneversión de este intermedio conduce a los productos de reacción. El camino de reacción alternativo (mecanismo **B**) implica la disociación de un ligando fosfina a partir del complejo de coordinación (**I**) el reagrupamiento de la olefina en posición *trans* a la fosfina restante (**IV**), quien, tras la formación del metalociclobutano, que retiene la disposición relativa *trans* (**V**), y posterior cicloneversión, conduciría a los productos de metátesis. A pesar de que hay datos indicativos de que ambos caminos pueden ser posibles, la evidencia más

Introducción

clara que se deduce de los estudios mecanísticos²⁵ es que para que se produzca la actividad catalítica debe haber una disociación de una fosfina y que la especie conteniendo las dos fosfinas posee muy poca influencia en la actividad global.

Este mecanismo permite explicar la tendencia observada en la actividad del catalizador en relación con la naturaleza de las fosfinas y de los halógenos. Los ligandos fosfina se caracterizan por ser fuertes dadores σ , de modo que, cuanto mayor carácter dador posea ($\text{PPh}_3 \ll \text{P } i\text{-Pr}_3 < \text{PCy}_3$), más fácil es la disociación de la fosfina debido a una mayor estabilización del intermedio ruteniociclobutano de 14 electrones. En el caso de los halógenos, cuanto mayor carácter dador posee, desfavorece la coordinación de la olefina y posterior formación del ruteniociclobutano. Por lo tanto, existe una situación de compromiso entre el carácter dador de las fosfinas y halógenos que afecta tanto a la coordinación de la olefina como a la disociación de la fosfina y estabilidad de los intermedios.

A pesar de no ser tan activos como los de Mo, los catalizadores de rutenio presentaban una tolerancia a grupos funcionales mucho mayor, eran estables al aire e incluso compatibles con agua. El inconveniente principal que presentaba el nuevo catalizador radicaba en la dificultad de preparar 3,3-difenilpropeno para su obtención por lo que se sintetizaron alquilidenos sustituidos de Ru haciendo reaccionar $\text{Ru}(\text{Cl})_2(\text{PPh}_3)_3$ con alquil y arildiazoalcanos. Un exhaustivo estudio de estructura-reactividad condujo al denominado “catalizador de Grubbs de 1ª generación” ($[\text{Ru}]\text{-1}$), que contiene una agrupación bencilideno (Esquema II.15).



Esquema II.15. Catalizador de Grubbs de 1ª generación.

²⁵ Dias, E. L.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887-3897.

La aparición de dicho catalizador supuso una revolución en síntesis orgánica, tanto en la química de polímeros,²⁶ la síntesis de compuestos cíclicos de tamaño medio,²⁷ heterociclos,²⁸ en síntesis total,²⁹ como en química fina y materiales.³⁰ Sus propiedades de estabilidad y tolerancia a grupos funcionales y el desarrollo y adaptación de su síntesis a escala industrial (se lleva a cabo a escala de 10 kg, aproximadamente) desplazó la utilización del catalizador de Schrock, a pesar de que este último presenta una actividad catalítica mucho mayor.

No obstante, pese al intensivo uso de este catalizador en síntesis orgánica, obviamente no es un catalizador mágico y general, por lo que también posee ciertas limitaciones en función del tipo de olefinas que se utilicen como material de partida. En este sentido, se muestra poco reactivo o simplemente inactivo en la RCM de cicloalquenos tri- y tetrasustituídos o en la CM de olefinas estéricamente impedidas y desactivadas electrónicamente.

11.2.2- Desarrollo de los “catalizadores de metátesis de 2ª generación”.

Una búsqueda continua de soluciones que solventaran las limitaciones que poseían los “catalizadores de 1ª generación”, conjuntamente con un amplio conocimiento de la relación estructura-reactividad y una mejor comprensión del mecanismo de reacción, dieron como resultado la aparición de los denominados

²⁶ Nguyen, S. T.; Jonson, L. K. ; Grubbs, R. H. ; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974-3975.

²⁷ (a) Michaut, A.; Rodriguez, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5740-5750. (b) Yet, L. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2963-3007.

²⁸ (a) Deiters, A. ; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199-2238. (b) McReynolds, M. D.; Dougherty, J. M.; Hanson, P. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2239-2258.

²⁹ Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490-4527.

³⁰ (a) Hillmeyer, M. A.; Grubbs, R. H. *Macromolecules*, **1995**, *28*, 8662-8667. (b) Hillmeyer, M. A.; Grubbs, R. H. *Macromolecules*, **1993**, *26*, 872-874.

Introducción

“catalizadores de 2ª generación”. Su característica más relevante es la presencia de un ligando carbeno N-heterocíclico³¹ (denominados ligandos NHC, del inglés *nitrogen heterocyclic carbene*) en lugar de un ligando fosfina (Figura 11.2).

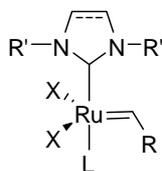


Figura 11.2. 2ª generación de catalizadores de metátesis.

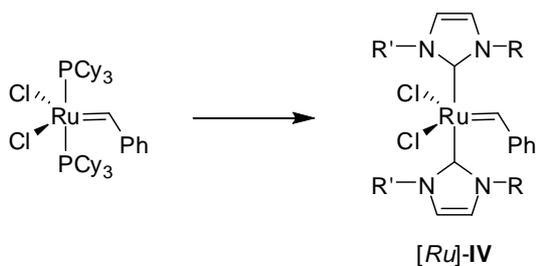
Existían dos requisitos que convertían a una fosfina en un ligando adecuado para los catalizadores de metátesis: su capacidad como dadores σ y su volumen estérico, lo que genera un gran impedimento espacial en torno al intermedio ciclobutánico. Los ligandos NHC habían sido utilizados previamente en la síntesis de complejos de Pd para acoplamientos tipo Heck³² y presentaban un comportamiento parecido al de las fosfinas (se puede decir que son miméticos de éstas). Son ligandos voluminosos y poseen un carácter dador σ incluso más fuerte que la fosfina. El inconveniente que presentaban estos carbenos era su dificultad en la preparación y aislamiento debido a su alta reactividad. Este problema fue resuelto por *Arduengo*³³ y colaboradores, quienes observaron que eran capaces de estabilizarlos flanqueando el carbeno N-heterocíclico con grupos voluminosos. Esto fue aprovechado por el grupo de *Herrmann*,³⁴ quienes sintetizaron el primer catalizador de rutenio que contenía este tipo de ligandos y que era activo en reacciones de metátesis.

³¹ Bourssou, D.; Guerret, O.; Gavia, F. P.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39-91.

³² (a) Herrmann, W. A.; Goossen, L. J.; Spiegler, M. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *547*, 357-366. (b) Ackermann, L. Fürstner, A.; Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Herrmann, W. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4787-4790.

³³ Arduengo, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361-363.

³⁴ Weskamp, T.; Schattenmann, W. C.; Spiegler, M.; Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2490-2493.



Esquema 11.16

Los complejos de rutenio [Ru]-IV (Esquema 11.16) se obtuvieron a partir del “catalizador de Grubbs de 1ª generación” por intercambio de las fosfinas con los carbenos. Los grupos R y R’ sobre los átomos de N eran sustituyentes alquilo quirales, ya que los autores pretendían utilizarlos en síntesis asimétrica. Un aspecto interesante es que mientras que en el catalizador de Grubbs existe una rotación del fenilo de la agrupación bencilideno a temperatura ambiente (debido al carácter parcial π del carbeno), esta rotación está restringida en estos complejos, lo que pone de manifiesto el mayor impedimento estérico que proporcionan dichos ligandos.

Puesto que una de las etapas clave para la actividad de los catalizadores era la disociación de una fosfina, Nolan³⁵ y Grubbs³⁶ sintetizaron complejos del tipo [Ru]-V (Figura 11.3) que poseen un ligando fosfina y un carbeno N-herocíclico. El mayor carácter dador de este último³⁷ facilita la disociación de la fosfina; y además, al poseer un mayor volumen, estabiliza el metalaciclobutano intermedio, favoreciendo la etapa de iniciación y protegiendo al carbeno intermedio de la descomposición.

³⁵ (a) Huang, J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P.; Pertersen, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674-2678. (b) Huang, J.; Schanz, H. J.; Stevesn, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **1999**, *18*, 5375-5380.

³⁶ Scholl, M.; Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247-2250.

³⁷ Estudios calorimétricos llevados a cabo por Nolan muestran que la formación del ligando N-herocíclico es 5 kcal/mol más favorable que para el ligando PCy₃ en el catalizador Cp*Ru(L)Cl.

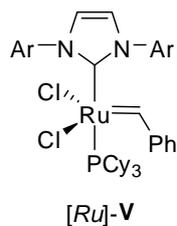
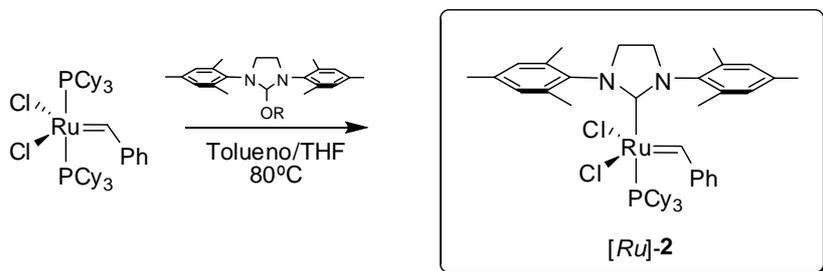


Figura 11.3. Catalizadores de Nolan y Grubbs.

Finalmente, ese mismo año, 1999, Grubbs³⁸ describió el que fue llamado “catalizador de Grubbs de 2^a generación” cuya característica más importante es la presencia del ligando N-heterocíclico saturado (Esquema 11.17). Sus mejores propiedades catalíticas se deben a la ausencia del doble enlace en el heterociclo, lo que evita las interacciones de tipo π con el carbeno, aumentando considerablemente el carácter dador σ del ligando, lo que se traduce en un aumento de su actividad. Estudios de sustitución en los átomos de N mostraron que el catalizador más efectivo era el que poseía los grupos mesitilo. Por otra parte, estudios cinéticos revelaron que, aunque posee una velocidad de iniciación menor que su antecesor, su mayor actividad catalítica es atribuida a que posee una mayor afinidad de coordinación con sustratos olefinicos en ausencia de fosfina.



Esquema 11.17. Catalizador de Grubbs de 2^a generación.

³⁸ Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956.

Las cualidades catalíticas [Ru]-2 solo son comparables con las de los catalizadores de Mo, con la ventaja de que es estable al aire y al agua, y de que mantiene su actividad catalítica incluso a altas temperaturas. En las reacciones de ROMP muestra una actividad muchísimo mayor que los anteriores, permitiendo la utilización de monómeros poco tensionados, estéricamente impedidos y olefinas trisustituidas; además se muestra mucho más activo que su antecesor en RCM y en macrolactonizaciones. Este catalizador permitió llevar a cabo la primera CM para la formación de una olefina trisustituida³⁹ y de olefinas que contienen grupos muy desactivantes⁴⁰ (compuestos carbonílicos α,β -insaturados, vinilfosfonatos) manteniendo la compatibilidad de grupos funcionales.

Posteriormente, en el año 2000, Hoveyda⁴¹ y colaboradores introdujeron una variante en el “catalizador de Grubbs de 2ª generación”. La posición axial estaba ocupada por un grupo isopropoxi unido a bencilideno en lugar de PCy₃ (Figura II.4). Al nuevo catalizador ([Ru]-3) se le denominó “catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2ª generación”.

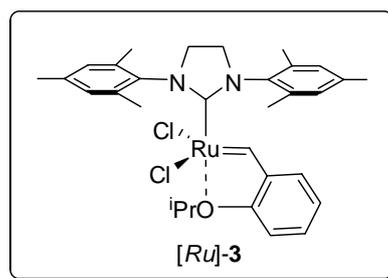


Figura II.4. Catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2ª generación.

³⁹ Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1751-1753.

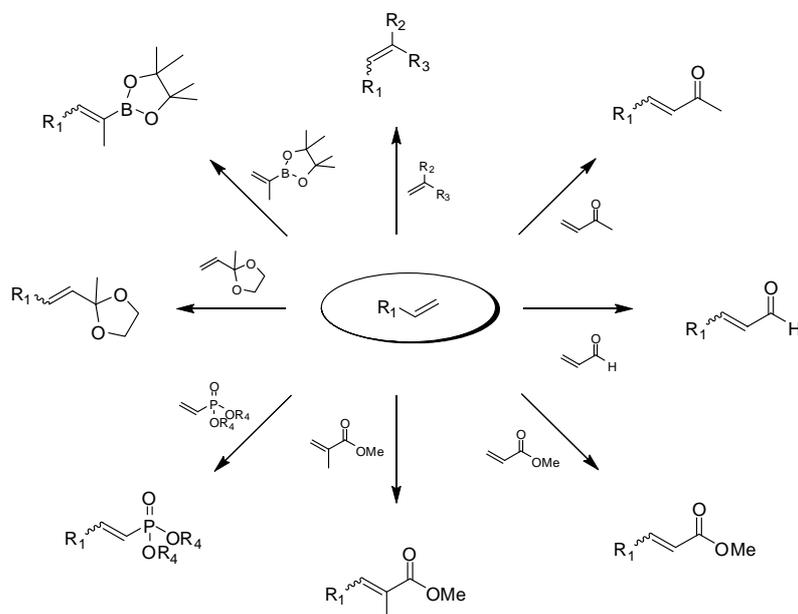
⁴⁰ Chatterjee, A. K.; Morgan J. P.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783-3784.

⁴¹ Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179.

Introducción

Su actividad catalítica es ligeramente superior a [Ru]-2, presumiblemente debido a la mayor velocidad de disociación del grupo isopropoxi del sustituyente bencilideno con respecto a la fosfina, ya que, en este caso, el grupo no está unido covalentemente al átomo de rutenio. La característica más importante de este catalizador es su eficiencia en reacciones de metátesis cuando una de las olefinas está fuertemente desactivada.

La aparición de la 2ª generación de catalizadores de metátesis amplió considerablemente las posibilidades sintéticas de formación de olefinas, fundamentalmente en la CM ya que permitió sintetizar gran variedad de olefinas di- y trisustituídas de forma sencilla (Esquema II.18).⁴²



Esquema II.18

⁴² (a) Chatterjee, A. K.; Morgan, J. P.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783-3784. (b) Choi, T. L.; Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1277-1279. (c) Choi, T. L.; Lee, C. W.; Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10417-10418. (d) Chatterjee, A. K.; Choi, T. L.; Grubbs, R. H. *Synlett* **2001**, 1034-1037. (e) Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1751-1753. (f) Chatterjee, A. K.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1939-1942.

Dado el número de productos posibles de una reacción de CM, se ha desarrollado un modelo predictivo⁴³ basado en resultados experimentales que permite predecir el producto mayoritario de la reacción. Para ello se han clasificado las olefinas según su tendencia que poseen a homodimerizar (reaccionar consigo misma) en una reacción de metátesis y la tendencia de estos homodímeros a producir una segunda metátesis. La clasificación se recoge en la Tabla 11.2:

Tabla 11.2. Clasificación de las olefinas, en función de su actividad en reacciones de CM.

| Tipo de olefina | Cat. Grubbs 1ª gen. | Cat. Grubbs 2ª gen. |
|---|--|--|
| Tipo I (dimerizan fácilmente, homodímeros reactivos para una segunda metátesis). | Olefinas terminales, alilsilanos, alcoholes alílicos 1º, éteres, éteres, haluros de alilo. | Olefinas terminales, ésteres y alcoholes alílicos primarios, alilboronatos, haluros de alilo, estirenos con sustitución orto pequeños, alilfosfonatos, alilsilanos, alilsulfuros, alilaminas protegidas, óxidos de fosfina alílicos. |
| Tipo II (dimerizan con dificultad, homodímeros poco reactivos) | Estirenos, alcoholes alílicos 2º, vinildioxolanos, vinilboronatos | Estirenos, acrilatos, acrilamidas, acroleína, vinilcetonas, vinilepóxidos, alcoholes alílicos 3º desprotegidos, alcoholes 2º alílicos, olefinas perfluoroalcánicas. |
| Tipo III (no dimerizan) | Vinilsiloxanos | Olefinas 1,1-disustituídas, olefinas trisustituídas no voluminosas, vinilfosfonatos, fenilvinilsulfona, carbonos 4º alílicos. |

⁴³ Chatterjee, A. K.; Choi, T. L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360-1370.

| | | |
|--------------------------------------|--|--|
| Tipo IV (no reaccionan en CM) | Olefinas 1,1-disustituídas, compuestos carbonílicos α,β -insaturados, carbonos 4° alílicos, olefinas perfluoroalcanicas, aminas alílicas 3° protegidas. | Olefinas con grupos nitro vinílicos, alcoholes alílicos trisustituídos protegidos. |
| | | |

El que una olefina pertenezca a un grupo u otro depende del catalizador de metátesis utilizado. Cuando se hacen reaccionar dos olefinas del tipo I se origina una mezcla con distribución estadística de productos, no observándose selectividad. Dos olefinas del mismo grupo (II o III) también dan lugar a mezclas no selectivas de productos, mientras que los procesos se muestran selectivos cuando se hacen reaccionar dos olefinas de distintos grupos.

Recientemente han surgido nuevos derivados de los catalizadores de 2° generación con estructuras modificadas, que muestran propiedades químicas distintas. Así por ejemplo, el complejo $[Ru]$ -**VI**⁴⁴ (Figura I1.5) posee una velocidad de iniciación extremadamente baja aunque, una vez iniciada la reacción, su actividad es muy elevada; por el contrario, la velocidad de iniciación de $[Ru]$ -**VII**⁴⁵ es muy superior. Especialmente interesante es el catalizador descrito por Piers⁴⁶ ($[Ru]$ -**VIII**), que es capaz de llevar a cabo la RCM de dienos terminales incluso a 0°C .

⁴⁴ Ung, T.; Hejl, A.; Grubbs, R. H.; Schrodi, Y. *Organometallics* **2004**, *23*, 5399-5401.

⁴⁵ Love, J. A.; Morgan, J. P.; Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4035-4037

⁴⁶ Romero, P. E.; Piers, W. E.; McDonald, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6161-6165.

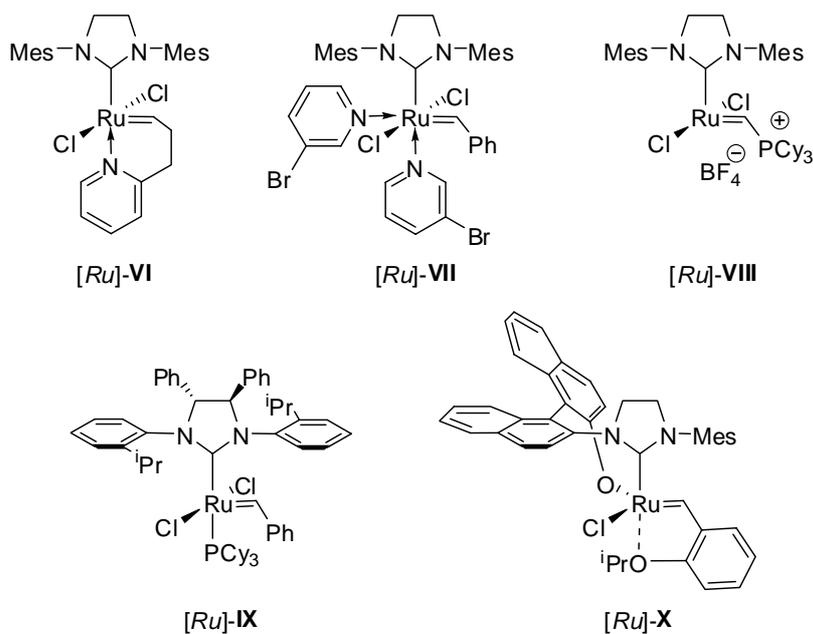


Figura 11.5

Los complejos [Ru]-**IX**⁴⁷ y [Ru]-**X**⁴⁸ (Figura 11.5) desarrollados por *Grubbs* y *Hoveyda* han sido los primeros catalizadores de metátesis que se han utilizado en síntesis asimétrica, dando lugar a excesos enantioméricos entre moderados y altos. Mientras el primero de ellos lo ha sido en la desimetrización de trienos proquirales mediante RCM, el segundo se ha empleado en procesos tandem (ROM seguida de CM de norbornenos tricíclicos).

El catalizador [Ru]-**XI**⁴⁹ (Figura 11.6), descrito este mismo año, es capaz de catalizar RCM para la formación de cicloalquenos tetrasustituídos, siendo el catalizador más activo conocido hasta la fecha para este tipo de reacciones.

⁴⁷ Seiders, T. J.; Ward, D. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3225-3228.

⁴⁸ Van Veldhuizen, J. J.; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4954-4955.

⁴⁹ Stewart, II. C.; Ung, T.; Pletnev, A. A.; Berlin, J. M.; Grubbs, R. H.; Schrodi, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1589-1592.

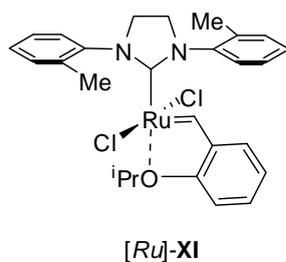


Figura 11.6

Desde la aparición del “catalizador de Grubbs de 1^a generación” se han descrito numerosos catalizadores de metátesis por modificación de los ligandos. Sin embargo, no hay ninguno que sea general para todo tipo de reacciones de metátesis y sustratos de partida. Algunos de ellos se han desarrollado para aplicaciones específicas, lo que ha dado lugar a una batería de catalizadores de cualidades distintas, facilitando transformaciones nuevas de forma sencilla y con un amplio rango de aplicaciones.

11.2.3- Reacciones tandem, dominó o cascada.

El crecimiento de la Química Orgánica está basado en un continuo desarrollo de nuevos métodos de síntesis capaces de producir moléculas orgánicas de forma más eficiente, de modo que se incremente de forma gradual la complejidad estructural. Una síntesis es tanto más eficiente cuanto menor es el número de pasos, puesto que implica un menor tiempo invertido en aislamiento y purificación, consumo de disolventes, y una menor pérdida de material, implícita en cada manipulación. La utilización de catalizadores minimiza esta pérdida de material, por lo que los procesos catalizados son especialmente deseables. En este sentido, durante la última década, un área interesante dentro de la catálisis es la utilización de un catalizador que produzca más de una transformación en una única operación sintética de forma selectiva y sin necesidad de aislar los productos de cada transformación intermedia.

La importancia de estos procesos, denominados **tandem**⁵⁰ (secuenciales), o **dominó**⁵⁰ (cascada), radica en el ahorro de tiempo y dinero que supone reducir etapas de manipulación, cobrando una importancia vital a escala industrial. La utilización de una u otra denominación ha sido, en ocasiones, motivo de controversia y, dependiendo del autor, se han aplicado indistintamente para la descripción de más de una reacción química en un mismo matraz y realizando una única etapa de aislamiento y purificación. También han sido denominadas como reacciones “*one pot*” (modificación de un compuesto orgánico mediante dos o más transformaciones independientes, con adición de un segundo reactivo una vez ha finalizado la primera transformación). Según *Lutz F. Tietze*,⁵¹ una reacción dominó (o cascada) es aquel proceso que implica la formación de dos o más enlaces bajo las mismas condiciones de reacción, sin añadir posteriormente ni reactivos ni catalizadores y, en la cual, una reacción química se produce como consecuencia de la anterior (al igual que ocurre con el dominó, que una ficha cae debido a que la empuja la anterior). El término reacción tandem (una detrás de otra) hace referencia a la combinación de múltiples reacciones en una sola operación para la que se requieren nuevos reactivos, cambio de las condiciones de reacción o un cambio en la naturaleza del catalizador.

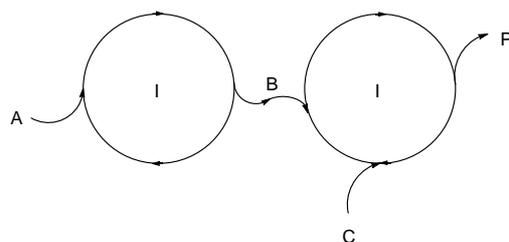
El diseño de uno de estos procesos no es trivial, ya que se deben tener en cuenta varias consideraciones. El factor más importante para el éxito de este tipo de reacciones es la compatibilidad. Debe haber una compatibilidad tanto de los materiales de partida como con cada uno de los intermedios de reacción, así como con el disolvente, reactivos y catalizadores utilizados. Otro de los requisitos es que cada una de las reacciones individuales debe tener un rendimiento alto con el fin de que el proceso global sea eficiente.

⁵⁰ Fogg, D. E.; dos Santos, E. N. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365-2379.

⁵¹ Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136.

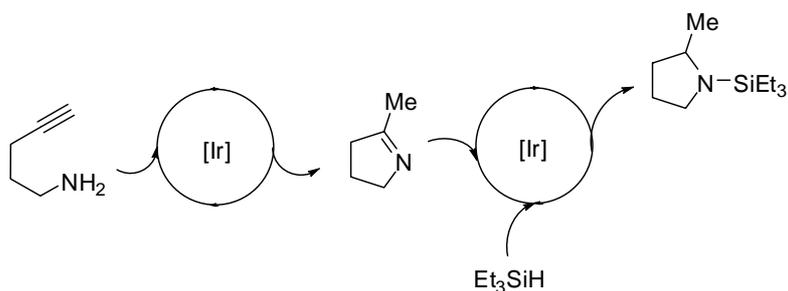
Introducción

En el año 2005, *Baker* y *Bazan*⁵² elaboraron una clasificación de estos procesos en función del número de ciclos catalíticos y de cómo los materiales de partida se incorporan al ciclo y los productos de cada ciclo se redistribuyen en las reacciones consecutivas. El caso más sencillo es el que se muestra en el Esquema 11.19, en el que los materiales de partida A reaccionan con el catalizador I para dar B; éste reacciona con C y con el mismo catalizador I para dar los productos P.



Esquema 11.19

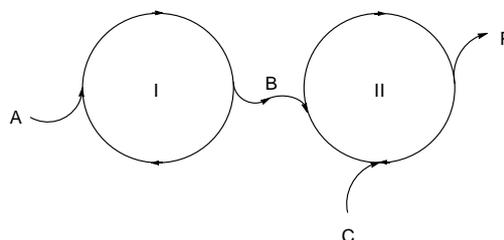
Un ejemplo⁵² de este esquema catalítico es la hidroaminación/hidrosililación de 4-pentenilamina catalizada por un complejo de iridio (Esquema 11.20):



Esquema 11.20

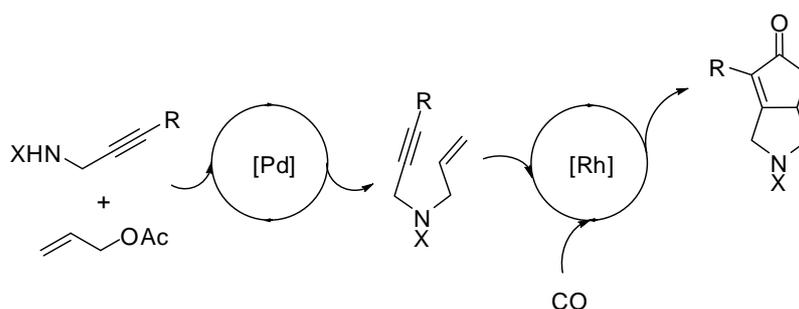
⁵² Wasilke, J. C.; Obrey, S. J.; Baker, R. T.; Bazan, G. C. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001-1020.

Un segundo tipo, que es probablemente el más común, es aquél en que los materiales de partida A reaccionan con el catalizador I para la formación de B, y éste a su vez reacciona con C para la formación de P mediante el catalizador II (Esquema I1.21):



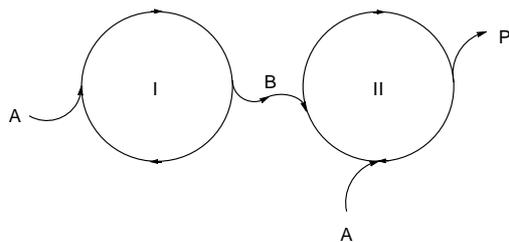
Esquema I1.21

Un ejemplo⁵² de este tipo es la alilación de compuestos propargílicos catalizada por Pd, seguido de una reacción de Pauson-Khand del enino intermedio catalizada por Rh (Esquema I1.22):



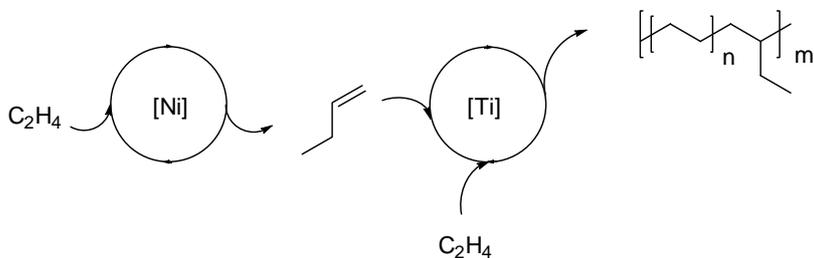
Esquema I1.22

En este caso, el número de ciclos puede continuar dependiendo del número de catalizadores utilizados. También puede darse el caso de que un material de partida A reaccione en dos ciclos catalíticos distintos, uno para la formación de B y otro, junto con B, para la formación de P mediante un catalizador II (Esquema I1.23):



Esquema 11.23

Un ejemplo⁵² característico de este Esquema catalítico es de la polimerización de etileno para la formación de polietileno ramificado. El catalizador I dimeriza etileno exclusivamente a 1-buteno, mientras que el catalizador II copolimeriza únicamente 1-buteno y etileno (Esquema 11.24):



Esquema 11.24

El número de reactivos y catalizadores capaces de promover cualquiera de estos procesos es limitado. De entre todos ellos cabe destacar los alquilidenos de Ru^5 por dos motivos: por la versatilidad de transformaciones que dan lugar (ya que el doble enlace formado durante los procesos de metátesis es susceptible de sufrir una nueva transformación), y porque los catalizadores de rutenio se pueden transformar en otra especie catalítica mediante la adición de aditivos, capaz de promover nuevas transformaciones. Los catalizadores de rutenio son, por tanto, herramientas muy útiles no solamente para la formación de dobles enlaces (en todas sus versiones) sino que también han sido utilizados

para transformar la olefina formada en otros grupos funcionales, bien por oxidación, reducción, isomerización o inserción, o en otra olefina diferente a través de una reacción de metátesis consecutiva. Las combinaciones posibles son muy variadas dada la naturaleza de la reacción de metátesis y las posibles transformaciones que puede sufrir una olefina.

Puesto que estos procesos tandem catalizados por alquilidenos de rutenio son parte de los objetivos de la presente memoria (ver Objetivos), haremos una revisión bibliográfica de los ejemplos más interesantes de los procesos tandem/dominó promovidos por estos catalizadores.

Todos los ejemplos que se mencionarán a continuación pertenecen a tres tipos distintos: 1) Aquéllos en los que el mismo catalizador de Ru da lugar a las distintas reacciones, 2) los que el catalizador de rutenio es transformado en otra especie catalítica distinta mediante la adición de aditivos y, 3) procesos en los que se añaden especies catalíticas distintas y compatibles entre sí. Puesto que, en todos los casos que se describen, la primera reacción del proceso tandem es una metátesis, la clasificación se ha hecho atendiendo al tipo de reacción que acompaña a aquélla.

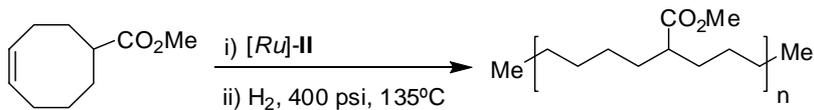
11.2.3.1 - Metátesis-hidrogenación.

Éste es probablemente el más descrito en la literatura debido a la facilidad con que se puede transformar el catalizador de metátesis en un catalizador activo para hidrogenación. Esta transformación ha permitido sintetizar una gran variedad de polímeros, lo que le confiere una gran importancia industrial. El primer ejemplo de un proceso tandem de este tipo fue descrito por *McLain*⁵³ y colaboradores; se trataba de una reacción ROMP-hidrogenación, empleando el catalizador $[Ru]-II$ bajo presiones de 400 psi (Esquema 11.25). La

⁵³ McLain, S. J.; McCord, E. F.; Arthur, S. D.; Hauptman, E.; Feldman, J.; Nugent, W. A.; Johnson, L. K.; Mecking, S.; Brookhart, M. *Polym. Mater. Sci. Eng.* **1997**, 76, 246.

Introducción

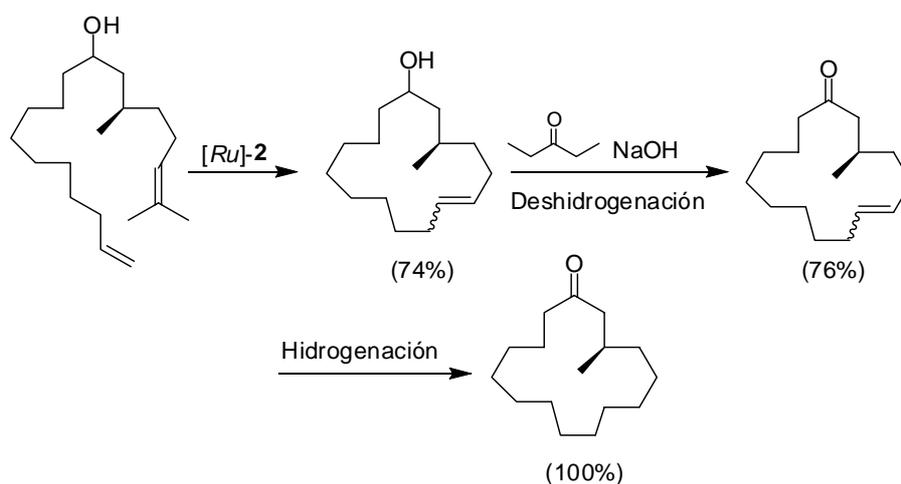
hidrogenación es clave para una mayor estabilidad de los polímeros frente a la degradación.



Esquema 11.25

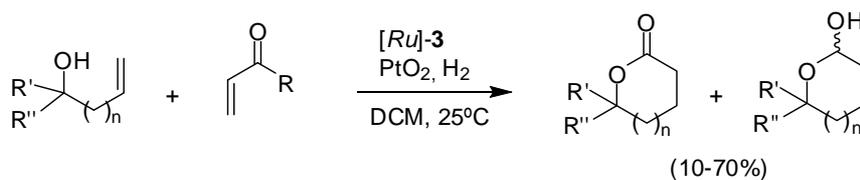
Unos años más tarde, el grupo de *Grubbs*⁵⁴ fue el primero en demostrar que esta metodología era también aplicable a la síntesis de moléculas pequeñas. La aplicación de este proceso tandem a productos de RCM y CM obtenidos con los “catalizadores de Grubbs de 1^a y 2^a generación”, dio lugar a productos hidrogenados con muy buenos rendimientos (cuando se emplean olefinas sustituidas se requieren presiones de 1000 psi para que las reacciones se completaran). La reducción selectiva de cetonas mediante transferencia de hidrógeno en presencia del doble enlace formado en la reacción de metátesis es otro proceso tandem que tuvo su aplicación a la síntesis eficaz de (*R*)-(-)-*Muscona* a través de un proceso RCM-deshidrogenación-hidrogenación catalizado por rutenio (Esquema 11.26).

⁵⁴ Louis, J.; Bielawski, C. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11312-11313.



Esquema 11.26

Un ejemplo en el que se emplean dos catalizadores distintos y compatibles entre sí fue el descrito por el grupo de *Cosy*,⁵⁵ quienes estudiaron el proceso tandem CM-hidrogenación poniendo de manifiesto la compatibilidad del PtO_2 con el “catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2ª generación” en presencia de hidrógeno (Esquema 11.27).



Esquema 11.27

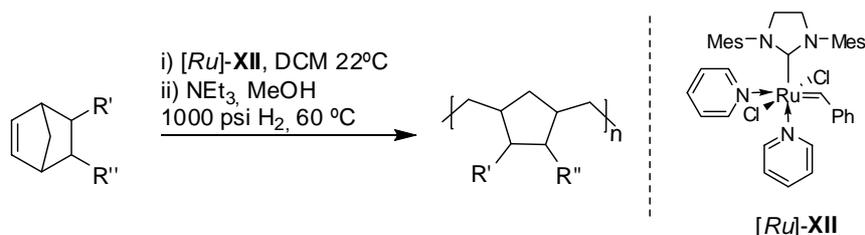
Dependiendo del tipo de compuesto carbonílico α,β -insaturado (ácido o aldehído) se obtuvieron lactonas o lactoles respectivamente, con rendimientos globales entre 10-70% (siendo R' un sustituyente alifático y R'' hidrógeno o

⁵⁵ *Cosy*, J.; *Bargiggia*, F.; *BouzBouz*, S. *Org. Lett.* **2003**, 5, 459-462.

Introducción

sustituyente alifático); con alcoholes terciarios los rendimientos disminuyen ligeramente.

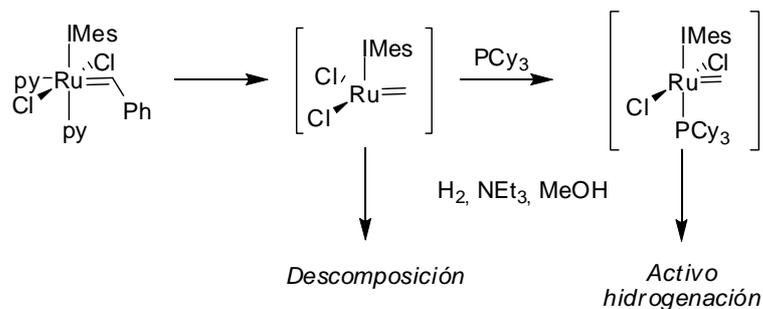
Cuando se utilizan catalizadores de “metátesis de primera o segunda generación” (Esquemas I1.25 y I1.26), estos se transforman eficientemente en un catalizador activo de hidrogenación, en cambio, existen muy pocos ejemplos de estudios análogos con los “catalizadores de 3ª generación”. En el 2007, Fogg⁵⁶ describió el primer proceso tandem ROMP-hidrogenación de norbornenos funcionalizados empleando un “catalizador de 3ª generación” (Esquema I1.28).



Esquema I1.28

La ventaja de utilizar un “catalizador de 3ª generación” en un proceso de metátesis radica en la elevada velocidad de iniciación y la poca polidispersión que produce; sin embargo, estos catalizadores poseen una actividad de hidrogenación mucho más baja que los “catalizadores de 1ª y 2ª generación”, lo que se atribuye a una descomposición de la especie activa por el metanol. Para evitar este problema añadieron PCy₃ una vez finalizada la polimerización, ya que la fosfina ocupa una vacante de coordinación de la especie catalítica activa y transforma el catalizador de 3ª generación en uno de 2ª, más activo frente a la hidrogenación (Esquema I1.29).

⁵⁶ Camm, K. D.; Castro, N. M.; Liu, Y.; Czechura, P. Snelgrove, J. L. Fogg, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4168-4169.



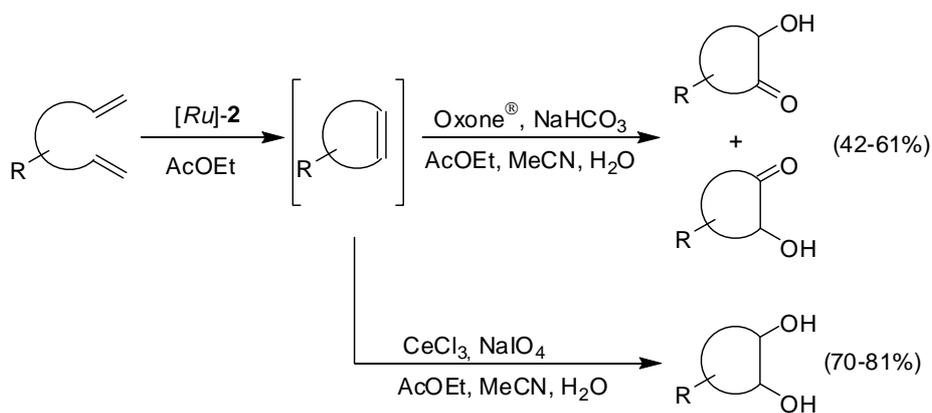
Esquema 11.29

11.2.3.2- Metátesis-oxidación.

Este tipo de procesos tandem son muy escasos y solamente existen en la literatura dos ejemplos descritos en 2006 por los grupos de *Snapper*⁵⁷ y *Blechert*.⁵⁸ El primero de ellos está basado en un trabajo previo de *Plietker* en el que se describe la oxidación catalítica de olefinas a *cis*-dioles o α -hidroxicetonas (dependiendo de las condiciones de reacción) por formación *in situ* de RuO_4 a partir de RuCl_3 . Inspirado por este trabajo, *Snapper* aplicó esta metodología a una reacción de metátesis mediante la transformación de alquilidenos de rutenio en especies oxidantes una vez terminada la metátesis, observando que el “catalizador de Grubbs de 2ª generación” era el que se transformaba más eficazmente en una especie oxidante (Esquema 11.30):

⁵⁷ Scholte, A. A.; An, M. H.; Snapper, M. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4759-4762.

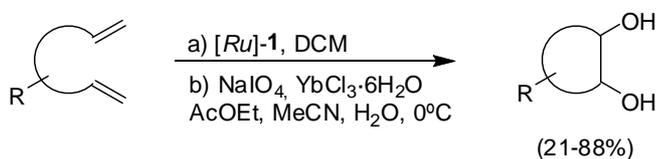
⁵⁸ Beligny, S.; Eibauer, S.; Maechling, S.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1900-1903.



Esquema 11.30

Dependiendo de la especie oxidante añadida, se pueden obtener selectivamente α -hidroxicetonas o *cis*-dioles. La aplicación de esta metodología en reacciones de CM conduce a productos con buen rendimiento químico, si bien la selectividad es baja con olefinas asimétricas.

La misma estrategia sintética fue utilizada por *Blechert*⁵⁸ para la formación de *cis*-dioles. En este ejemplo, sin embargo, una vez finalizada la RCM, es el catalizador de metátesis el que se transforma en una especie oxidante mediante el empleo de una cantidad estequiométrica de NaIO₄. La adición del ácido de Lewis previene de sobreoxidaciones (Esquema 11.31):



Esquema 1.31

En cambio, para la dihidroxilación de los productos de CM fue necesario la utilización del “catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2^a generación”, de aquí que el rendimiento global se viera disminuido por la menor capacidad de éste en

formar la especie oxidante activa en comparación con el de “Grubbs de 1ª generación”.

11.2.3.3- Metátesis-isomerización.

Esta metodología se abordará en el primer capítulo de esta Memoria, ya que en ella se describe un proceso de este tipo (ver Objetivos).

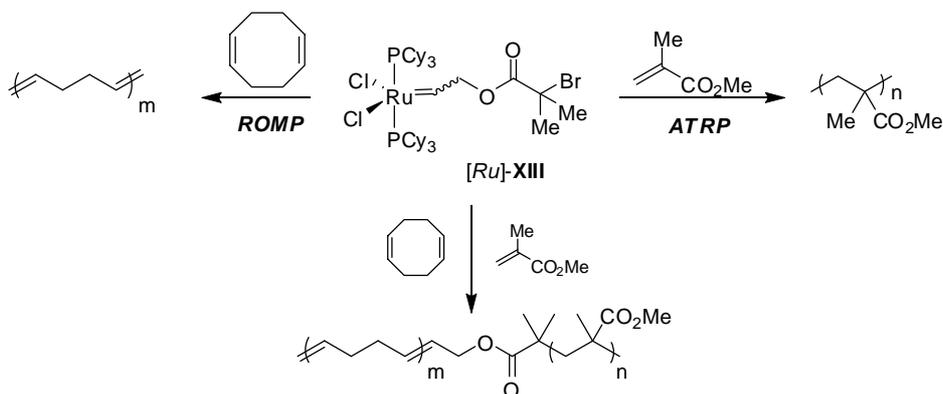
11.2.3.4- Metátesis-transferencia atómica radicalaria.

Como en los casos anteriores, este proceso tandem surge como consecuencia de observaciones anteriores sobre la capacidad del “catalizador de Grubbs de 1ª generación” de promover este tipo de transformaciones radicalarias. Noels⁵⁹ y colaboradores observaron que éste era capaz de promover la polimerización por transferencia atómica radicalaria (ATRP del inglés “*atom-transfer radical polymerization*”) de metacrilato de metilo. Ello condujo a Grubbs a diseñar un catalizador de metátesis que incorporara un iniciador radicalario⁶⁰ como agrupación alquilideno. Tras comprobar que dicho catalizador era capaz de producir ROMP y ATRP por separado de dos monómeros distintos, 1,5-ciclooctadieno y metacrilato de metilo, llevaron a cabo la copolimerización mediante el empleo de una única especie catalítica (Esquema 11.32):

⁵⁹ Simal, F.; Démonceau, A.; Noels, A. F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5689-5693.

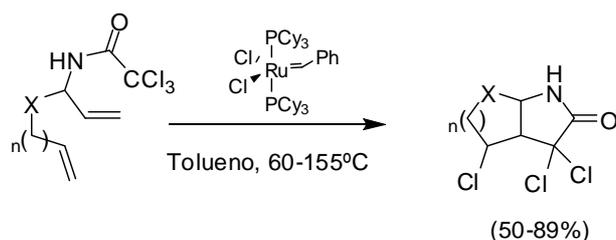
⁶⁰ Bielawski, C. W.; Louis, J.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12872-12873.

Introducción



Esquema 11.32

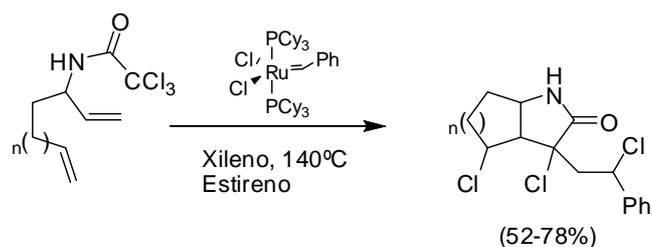
Otro ejemplo lo constituye la adición de Kharasch, de un trihaloalcano a una olefina. Aunque esta reacción ya había sido descrita por varios autores, fue *Snapper*⁶¹ quien la acopló a una RCM para la formación de compuestos policíclicos en un proceso tandem intramolecular partiendo de compuestos acíclicos debidamente funcionalizados (Esquema 11.33):



Esquema 11.33

En presencia de otra olefina, el proceso se puede repetir produciéndose una doble adición de Kharasch, una primera intramolecular para luego reaccionar intermolecularmente con la segunda olefina bajo las mismas condiciones de reacción (11.34):

⁶¹ Seigal, B. A.; Fajardo, C.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16329-16332.

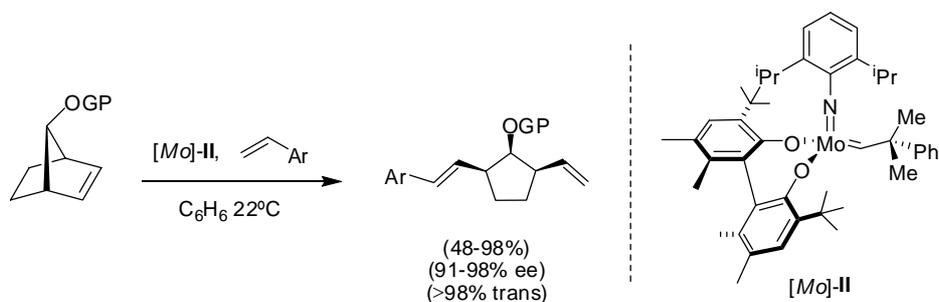


Esquema 11.34

11.2.3.5- Metátesis-metátesis.

Los procesos tandem/dominó en los cuales se producen dos metátesis consecutivas también han sido ampliamente estudiados. Todos los ejemplos tienen en común la utilización de sistemas tipo norborneno, la primera reacción es una ROMP, cuyo dieno acíclico es el que sufre la segunda metátesis (CM). La capacidad de un catalizador para producir la ROMP está en función de la tensión acumulada en el sistema bicíclico. Sistemas menos tensionados requieren catalizadores más reactivos. Por otra parte, son los únicos ejemplos descritos en los que se han empleado catalizadores quirales de metátesis en reacciones de desimetrización. El primer de estos procesos tandem en versión asimétrica lo describió *Hoveyda*⁶² empleando un catalizador quiral de molibdeno en la desimetrización de derivados de norborneno mediante ROMP-CM con estirenos sustituidos (Esquema 11.35):

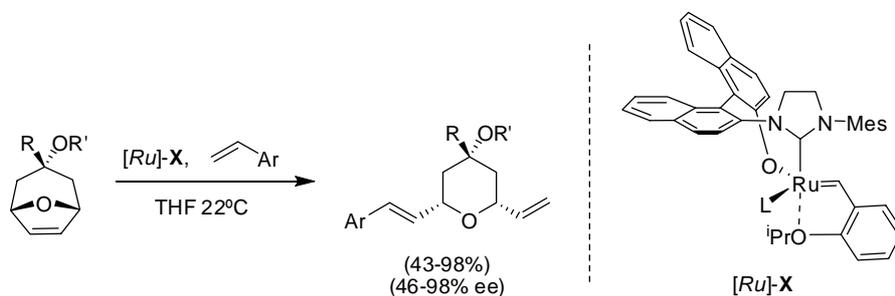
⁶² La, D. S.; Ford, J. G.; Sattely, E. S.; Bonitatebus, P. J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A, *H. J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11603-11604.



Esquema 11.35

Los resultados obtenidos son excelentes en cuanto a selectividad y ee (>90 %), con rendimientos que van de moderados a muy buenos. En cambio cuando se utilizaron olefinas alifáticas, los rendimientos fueron muy pobres. El empleo de vinilsilanos se mostró también como un proceso eficiente, siendo además estos compuestos susceptibles de reacciones de acoplamiento extendiendo aún más la utilidad de esta reacción.

Otro ejemplo interesante de este tipo de procesos fue descrito por el mismo grupo de investigación.⁶³ En el proceso ROMP/CM, utilizando oxabicyclos olefínicos convenientemente funcionalizados, obtuvieron de forma enantioselectiva, piranos sustituidos (I1.36):



Esquema 11.36

⁶³ Gillingham, D. G.; Kataoka, O.; Garber, S. B.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12288-12290.

Dicha reacción se mostró altamente eficiente tanto en rendimiento como en selectividad.

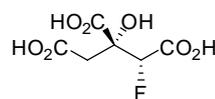
11.3- Flúor y los compuestos organofluorados.

Dado que en dos capítulos de esta Memoria se estudia la síntesis y reactividad de compuestos organofluorados (ver Objetivos), a continuación se expone una breve introducción acerca de los aspectos más interesantes de la química de flúor.

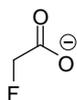
La química de los compuestos organofluorados ha experimentado un gran auge en los últimos 50-60 años debido, principalmente, a las propiedades especiales que este átomo confiere a las moléculas orgánicas. A este auge ha influido dramáticamente el desarrollo de nuevos métodos de síntesis y reactivos específicos para introducir flúor en compuestos orgánicos. A pesar de que es el 13° elemento más abundante en la corteza terrestre, la Naturaleza no lo ha incorporado de forma habitual en moléculas orgánicas y solamente unos pocos compuestos fluorados se han podido aislar de organismos vivos (Figura I1.7).



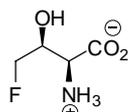
fluoroacetona
Acacia georginea



ácido (2R, 3R)-fluorocítrico
Varias plantas superiores



fluoroacetato



4-fluorotreonina

Streptomyces cattleya



nucleocidina
Streptomyces calvus

Introducción

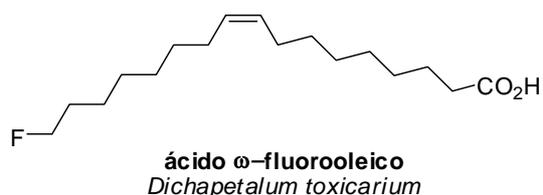


Figura 11.7. Compuestos naturales organofluorados.

En el año 2002, el grupo de *O'Hagan*⁶⁴ descubrió, y posteriormente caracterizó, la primera enzima (5'-FDA sintasa) aislada de una bacteria que es capaz de incorporar iones fluoruro en compuestos orgánicos, en concreto transforma S-adenosil-L-metionina (SAM) en 5'-fluoro-5-deoxiadenosina (5'-FDA) (Esquema 11.37).



Debido a la escasez de fuentes naturales, la química de los compuestos organofluorados es básicamente sintética. Esta introducción de flúor en moléculas orgánicas juega un papel muy importante en tres áreas principales de la química: la química médica, los compuestos con aplicación agroquímica y en la química de los materiales.

⁶⁴ O'Hagan, D.; Schaffrath, C.; Cob, S. L.; Hamilton, J. T. G.; Murphy, C. D. *Nature* **2002**, *416*, 279. (b) Dong, C.; Huang, F.; Deng, H.; Schaffrath, C.; Spencer, J. B.; O'Hagan, D.; Naismith, J. H. *Nature* **2004**, *427*, 561-565.

11.3.1- Flúor en la industria farmacéutica.

Hasta los años 70, los compuestos biológicamente activos que poseían flúor eran muy escasos. Esta tendencia ha cambiado drásticamente y así, según el Índice Mundial de Fármacos (WDI, del inglés *World Drug Index*) hay 128 compuestos organofluorados con nombres comerciales. De los 31 nuevos compuestos aprobados en el año 2002, nueve de ellos poseían átomos de flúor⁶⁵ así como la mitad de los fármacos más vendidos en el año 2005.⁶⁶ En la Figura 11.8 se muestran ejemplos representativos de compuestos organofluorados utilizados en medicina.

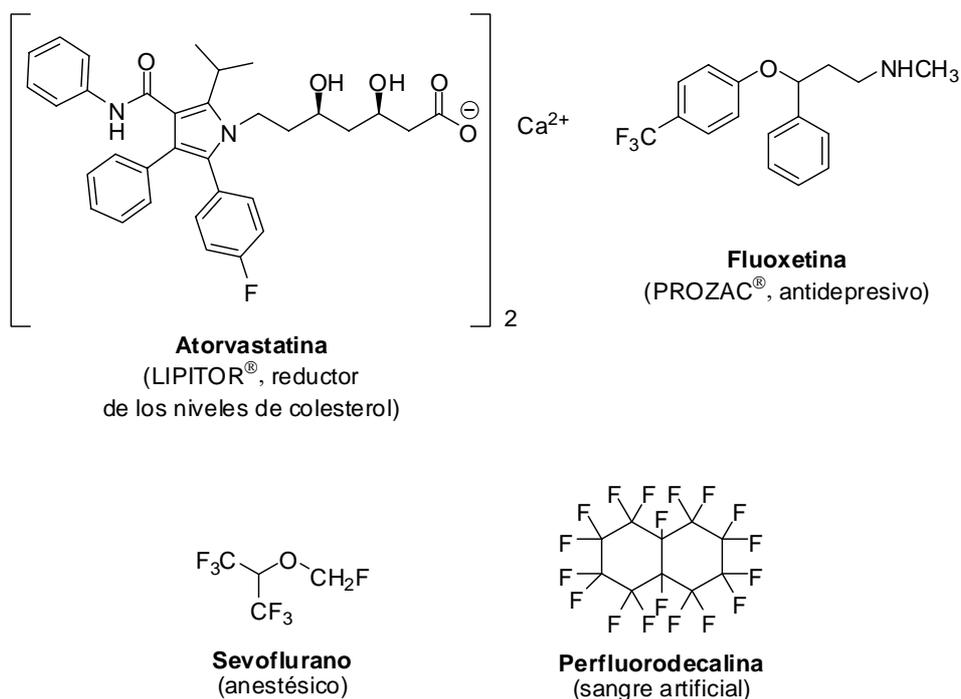


Figura 11.8

⁶⁵ Boyer-Joubert, C. *Ann. Rep. Med. Chem.* **2003**, 38, 347-374.

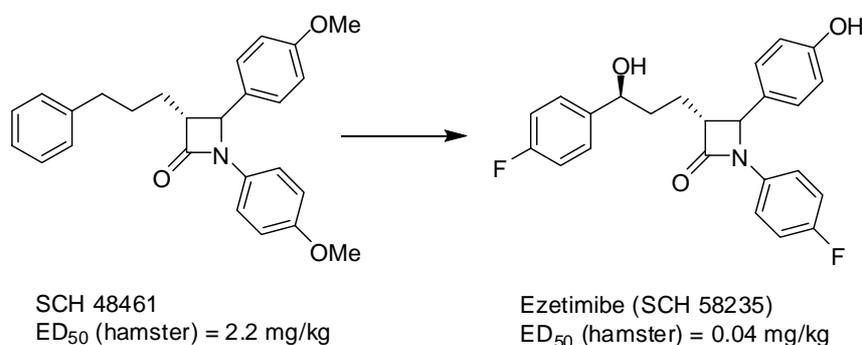
⁶⁶ (a) "Fabulous Fluorine", *C&EN* **2006**, 84, 15-24. (b) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, 317, 1881-1886.

Introducción

Lipitor^{®67}, que se utiliza para la reducción de los niveles de colesterol, fue el fármaco más vendido en el mundo en el año 2005 lo que supuso un total de ventas de 12.2 billones de dólares americanos. También Prozac^{®68} se encuentra entre los fármacos más vendidos en el mundo para el tratamiento de depresión. Por su parte, Sevoflurano y derivados⁶⁹ supusieron una revolución en el campo de la anestesia ya que su alta presión de vapor y su estabilidad metabólica suprimen muchos de los efectos secundarios de los anestésicos convencionales permitiendo una mejor recuperación del paciente. Finalmente, perfluorodecalina⁷⁰ se utiliza como sangre artificial en situaciones de escasez.

Las razones que justifican la utilización de este elemento en medicina son tres:

1.- *Estabilidad metabólica*. Es un factor clave en la biodisponibilidad de un determinado compuesto. Consiste en la introducción del átomo de flúor en posiciones susceptibles de oxidación metabólica (Esquema II.38).



Esquema II.38

⁶⁷ Avorn, J. M. D. *New England Journal of Medicine* **2005**, 352, 2573-2576.

⁶⁸ Wong, D. T.; Bymaster, F. P.; Engleman, E. A. *Life Sci.* **1997**, 57, 411-441.

⁶⁹ Banks, R. E.; Smart, B. E.; Tatlow, J. C. *Organofluorine Chemistry: Principles and Applications*, Plenum Press, 1994, 543-554.

⁷⁰ <http://biomed.brown.edu/Courses/BI108/2006108websites/group09artificialblood/index.htm>

Un ejemplo ilustrativo es el desarrollo de *Ezetimibe*,⁷¹ donde la introducción del flúor en posición *para* en los anillos aromáticos previene la oxidación metabólica del anillo y posterior degradación. Esta estabilidad es debida a la energía del enlace C-F (C-H 98 kcal/mol, C-N 73 kcal/mol, C-Cl 81 kcal/mol, C-Br 68 kcal/mol, C-I 57 kcal/mol, C-F 116 kcal/mol).

2.- *Cambio en la basicidad de un compuesto.* Compuestos muy básicos poseen biodisponibilidad limitada ya que tienen dificultad para atravesar las membranas celulares. Cuando un átomo de F se encuentra en posición cercana a un grupo básico, la basicidad de éste se ve reducida debido al efecto inductivo que ejerce, dando como resultado una mejor permeabilidad a través de las membranas celulares y, por tanto, una mayor biodisponibilidad (Figura I1.9).

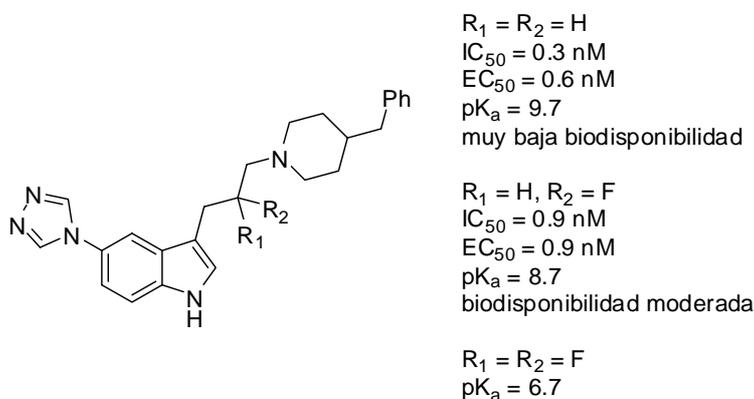


Figura I1.9

Un ejemplo de esta propiedad fue descrito por *van Niel*⁷² y colaboradores, donde la introducción de flúor reduce el *pKa* del compuesto y mejora la biodisponibilidad mediante absorción oral. La introducción de dos átomos

⁷¹ Clader, J. W.; *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1-9.

⁷² Van Niel, M. B.; Beer, M. S.; Broughton, H. B.; Cheng, S. K. F.; Goodacre, S. C.; Heald, A.; Locker, K. L.; MacLeod, A. M.; Morrison, D.; Moyes, C. R.; O'Connor, D.; Pike, A.; Rowley, M.; Russel, M. G. N.; Sohal, B.; Stanton, J. A.; Thomas, S.; Verrier, H.; Watt, A. P.; Castro, J. L. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2087-2104.

Introducción

disminuye tanto el pK_a que el compuesto no posee basicidad suficiente para unirse al receptor.

3.- *Cambios conformacionales.* Los sustituyentes fluorados pueden producir cambios conformacionales en las moléculas. El H posee un radio de Van der Waals de 1.27 Å, mientras que el flúor de 1.47 Å. A pesar de ser más grande que el H, es más pequeño que el grupo metilo, amino o hidroxilo. Igual ocurre con la agrupación trifluorometilo, que ocupa un volumen aproximado al del grupo isopropilo.

11.3.2- Flúor en la industria agroquímica.

El área de los compuestos de uso agroquímico también ha experimentado un incremento notable en la utilización de compuestos organofluorados.⁷³ Del total de compuestos halogenados aprobados para su utilización desde el año 1940 hasta 2003, el 28% de ellos poseen flúor, siendo, prácticamente el 50% de éstos, herbicidas. Los motivos de su utilización son equivalentes a los antes mencionados para la química médica, con la ventaja de una legislación menos estricta para su comercialización.

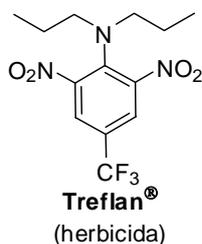
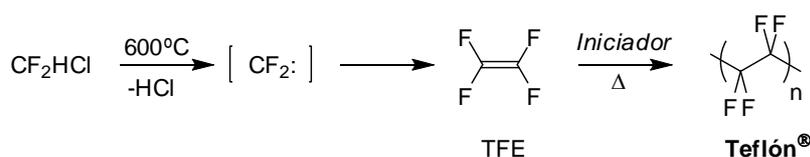


Figura 11.10

⁷³ Jescheke, P. *ChemBioChem* **2004**, 5, 570-589.

11.3.3- Flúor en la industria de los materiales.

La tercera área fuertemente influenciada por los compuestos organofluorados es la de los materiales-tecnología. La primera aplicación industrial data de 1938 con la aparición del Freón® y su utilización en refrigeración debido a sus excelentes propiedades, baja toxicidad y no inflamabilidad, aunque en la actualidad se ha dejado de utilizar debido al dramático efecto que produce sobre la capa de ozono. Sin embargo, han sido los fluoropolímeros (PTFE, Teflón®, 1938)⁷⁴ los compuestos fluorados de mayor aplicación hasta la fecha (Esquema 11.39).



Esquema 11.39. Síntesis de PTEE.

Estos compuestos poseen un amplio rango de aplicaciones (termoplásticos, elastómeros, recubrimientos, membranas) debido a su alta estabilidad térmica y oxidativa, baja absorción de aire, baja inflamabilidad, baja energía superficial y excelente resistencia química.

Una de las aplicaciones tecnológicas más relevantes de los últimos años es la utilización de compuestos organofluorados en dispositivos de cristal líquido,⁷⁵ lo que ha hecho posible la aparición de los televisores de pantalla plana (LCD, del inglés “*liquid crystal display*”) de alta definición (Figura 11.11).

⁷⁴ El descubrimiento del Teflón®, como ha pasado a lo largo de la historia en numerosos ejemplos, fue fortuito. Cuando intentaban sintetizar nuevos CFC's para su uso como refrigerantes, en DuPont, en una de las ocasiones abrieron la bala que contenía el gas y no salió nada. Después de investigar lo ocurrido observaron un polvo blanco y fino en el interior. Tras estudiar las propiedades de dicho compuesto, lo desarrollaron y patentaron en el año 1944 con ese nombre.

⁷⁵ Kirsch, P.; Brener, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4216-4235.

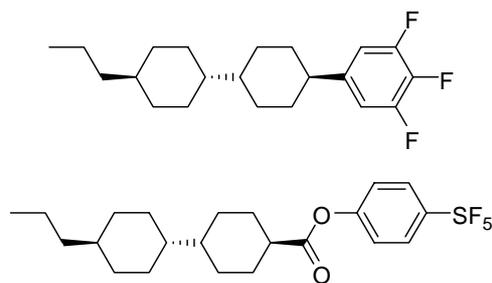


Figura 11.11. Cristales líquidos en pantallas LCD.

11.3.4- Introducción de flúor en moléculas orgánicas.

La síntesis de compuestos organofluorados se puede realizar de dos formas: a) mediante introducción directa de flúor (como electrófilo o nucleófilo) o de agrupaciones fluoradas en una etapa de la síntesis, o b) mediante el empleo de materiales de partida conteniendo la agrupación fluorada (“*building blocks*”) y posterior transformación química de estos sustratos fluorados.

Inicialmente se había utilizado directamente F_2 debido principalmente a la ausencia de otros reactivos que fueran capaces de hacerlo. Actualmente, aunque se sigue utilizando en algún caso concreto (síntesis de 5-fluorouracilo) se ha abandonado su uso debido a la alta toxicidad y el equipamiento necesario para su uso. Los reactivos más utilizados que permiten introducir directamente átomos de flúor son los llamados N-F⁷⁶ (introducción de flúor de forma electrófila) (Figura 11.12) y DAST⁷⁷ y Deoxofluor^{®78} (introducción de flúor de forma nucleófila) (Figura 11.13):

⁷⁶ Toullec, P. Y.; Devillers, I.; Frantz, R.; Togni, A. *Helv. Chim. Acta*, **2004**, *87*, 2706-2711.

⁷⁷ German, L.; Zemskov, S. *New Fluorinating Agents in Organic Synthesis*, Springer-Verlag, Berlín, Heidelberg, New Cork, London, Paris, Tokio, Hong Kong, 1989. (b) Middleton, W. J.; Bingham, E. M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2883-2887.

⁷⁸ Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesariesi, R. J.; Prozonc, R. M.; Cheng, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048-7054.

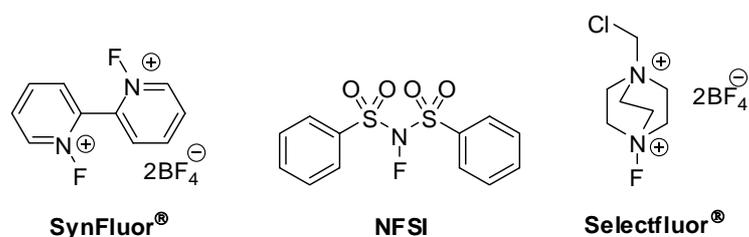


Figura 11.12

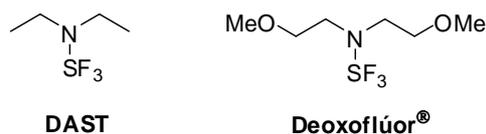


Figura 11.13

En cuanto a la introducción directa de agrupaciones fluoradas, el más utilizado es el llamado *reactivo de Ruppert-Prakash*⁷⁹ (CF₃TMS), que consiste en la adición nucleófila de la agrupación fluorada inducida por una fuente de fluoruro. Muy recientemente, el grupo de investigación de *Prakash*⁸⁰ ha desarrollado un nuevo método que permite la introducción de la agrupación CF₂H (Figura 11.14):

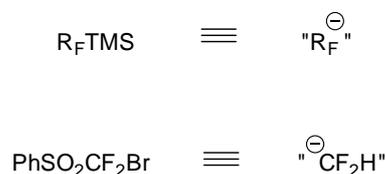


Figura 11.14

La elección de una estrategia u otra está en función de la disponibilidad, coste, eficiencia y diseño de la síntesis. Algunos autores opinan que lo mejor es

⁷⁹ Prakash, G. K. S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757-786.

⁸⁰ Prakash, G. K. S.; Wang, Y.; Hu, J.; Olah, G. A. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1361-1367.

Introducción

introducir las agrupaciones fluoradas en las últimas etapas para no ver modificada la reactividad de los intermedios sintéticos. Esto es debido a que existe una gran diferencia entre la reactividad de los compuestos orgánicos no fluorados y sus análogos fluorados, y no se puede extrapolar la reactividad de unos a otros. Los compuestos fluorados tienen una reactividad especial que no es fácil de predecir, como es bien conocido por aquéllos que están familiarizados con la química de estos compuestos.

Capítulo 1. RCM- Isomerización

Capítulo 1. RCM-Isomerización.

Los sistemas heterocíclicos nitrogenados de tamaño medio están presentes en un buen número de productos naturales y en una variedad de compuestos con propiedades biológicas interesantes. Concretamente, sistemas nitrogenados de siete eslabones forman parte de compuestos con interesantes propiedades farmacológicas, como *balanol*⁸¹ (inhibidor de proteinquinasa C; Figura 1.1, a) y las *sales de iminiohomopiperidinio*⁸² (antiinflamatorio; Figura 1.1, b):

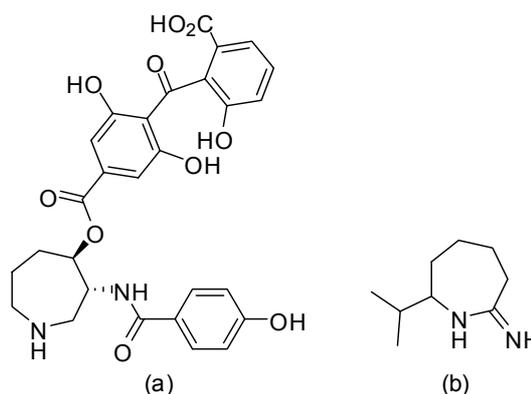


Figura 1.1

Entre los sistemas heterocíclicos nitrogenados, las lactamas tienen un interés especial debido, fundamentalmente, a su utilización en la síntesis de peptidomiméticos conformacionalmente restringidos. La presencia del ciclo restringe los grados de libertad del péptido, permitiendo además mimetizar estructuras secundarias de tipo giro β , que son fundamentales en procesos de reconocimiento (se consideran las conformaciones bioactivas de los péptidos

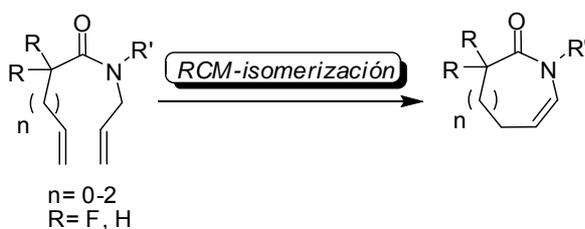
⁸¹ Cook, G. R.; Shanker, P. S.; Peterson, S. L. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 615-618.

⁸² Hansen, D. W.; Peterson, K. B.; Trivedi, M.; Kramer, S. W.; Webber, R. K.; Tjoeng, F. S.; Moore, W. M.; Jerome, G. M.; Kornmeier, C. M.; Manning, P. M.; Connor, J. R.; Misko, T. P.; Currie, M. G.; Pitzele, B. S. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1361-1366.

lineales). Esta metodología fue introducida por Freindinger⁸³ en los años 80 y ha resultado muy útil en la síntesis de compuestos biológicamente activos,⁸⁴ especialmente inhibidores de proteasas.⁸⁵

1.1- Objetivos.

El objetivo de este capítulo es doble. En primer lugar se estudiará el proceso tandem **RCM-isomerización** de amidas α,α -difluoradas promovido por los catalizadores de rutenio, que conducirá a la formación de lactamas insaturadas α,α -difluoradas con distinto tamaño de ciclo (Esquema 1.1) y, a continuación, se abordará la influencia de los átomos de flúor en la etapa de isomerización mediante un estudio comparativo de estos sistemas con sus análogos no fluorados.



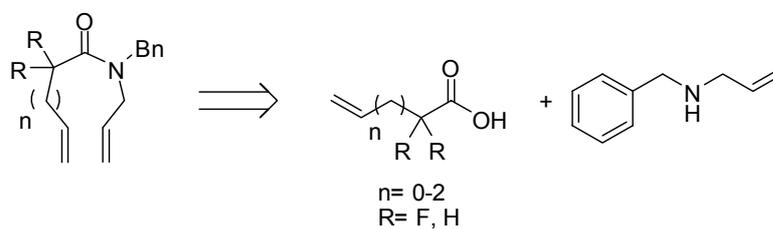
Esquema 1.1

⁸³ Freindinger, R. M.; Veber, D. F.; Perlow, D. S.; Brooks, J. R.; Saperstein, R. *Science* **1980**, 656-658.

⁸⁴ Samanen, J.; Cash, T.; Narindray, D.; Brandeis, E.; Adams, W.; Weideman, H.; Yellin, T. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 3036-3043.

⁸⁵ (a) Yanagisawa, H.; Ishihara, S.; Ando, A.; Kanazaki, T.; Miyamoto, S.; Koike, H.; Iijima, Y.; Oizumi, K.; Matsushita, Y.; Hata, T. *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 422-428. (b) Robl, J. A.; Cimarusti, M. P.; Simpkins, L. M.; Barown, B.; Ryono, D. E.; Bird, J. E.; Asaad, M. M.; Schaeffer, T. R.; Trippodo, N. C. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 494-502.

La síntesis de las amidas diolefínicas de partida, tanto fluoradas como no fluoradas, se efectuará mediante condensación de los ácidos correspondientes y alilbencilamina (Esquema 1.2):



Esquema 1.2

Finalmente, la metodología anterior se aplicará a otros sistemas, lo que nos permitirá evaluar el alcance de la reacción.



Esquema 1.3

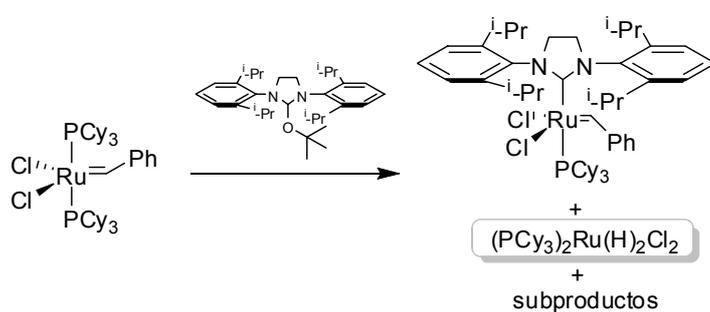
1.2- Antecedentes bibliográficos.

En este apartado se recogen los aspectos más significativos de la reacción de isomerización promovida por catalizadores de rutenio, con especial atención a los procesos tandem RCM-isomerización.

Durante los últimos años han aparecido en la literatura científica diversos trabajos referentes a la presencia de reacciones secundarias en procesos de metátesis, fundamentalmente debidas a la isomerización del

doble enlace formado en la reacción.⁸⁶ Estas reacciones secundarias fueron atribuidas a la presencia de hidruros de rutenio en el medio de reacción, bien como impurezas incorporadas en la síntesis de los catalizadores, o bien debido a su formación en las condiciones de la reacción. Aunque no existían pruebas experimentales que corroboraran estas hipótesis, eran las dos teorías más aceptadas para explicar los procesos de isomerización.

Fue en 2001 cuando Fürstner⁸⁷ y colaboradores, intentando sintetizar “catalizadores de Grubbs de 2ª generación” con carbenos N-heterocíclicos saturados como ligandos, consiguieron aislar un hidruro de rutenio y resolver su estructura (Esquema 1.4).



Esquema 1.4

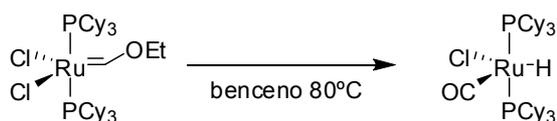
Después de la cristalización y análisis de la estructura mediante difracción de rayos X asignaron a dicho compuesto la estructura $(\text{PCy}_3)_2\text{Ru}(\text{H})_2\text{Cl}_2$. Aunque no pudieron localizar directamente los hidrógenos en la estructura de rayos X, una banda de absorción en el

⁸⁶ (a) Maynard, H. D.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4137-4140. (b) Edwards, S. D.; Lewis, T.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4267-4270. (c) Bourgeois, D.; Pancrazi, A.; Ricard, L.; Prunet, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 725-728. (d) Fürstner, A.; Thiel, O. R.; Ackermann, L.; Schanz, H. J.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2204-2207.

⁸⁷ Fürstner, A.; Ackermann, L.; Gabor, B.; Goddard, R.; Lehmann, C. W.; Mynott, R.; Stelzer, F.; Thiel, O. R. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3236-3253.

espectro infrarrojo a 1906 cm^{-1} y una señal a -24.38 ppm en el espectro de RMN de ^1H ponían inequívocamente de manifiesto la presencia de ligandos hidruro. Este hecho fue el que hizo pensar a los autores que, en el proceso de síntesis del “catalizador de Grubbs de 2^a generación”, éste estaba contaminado con impurezas (algún hidruro de rutenio de este tipo) que podían ser las especies causantes de los procesos de isomerización.

Por otra parte, en el año 2002, el grupo de investigación de *Grubbs*⁸⁸ aisló otra especie de hidruro de rutenio distinta de la antes mencionada. Cuando estudiaban la estabilidad térmica de distintos catalizadores de rutenio que poseían en su estructura carbenos ricos electrónicamente, observaron que, mediante un calentamiento prolongado del catalizador de metátesis, éste se transformaba en un hidruro de rutenio que contenía una molécula de CO como ligando. El estudio mediante métodos espectroscópicos (RMN ^1H , ^{31}P , IR) y su posterior análisis mediante difracción de rayos X confirmaron la estructura de la nueva especie formada (Esquema 1.5).

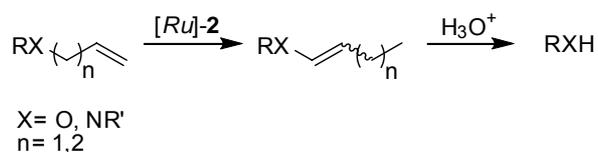


Esquema 1.5

Estos hechos pusieron de manifiesto que la especie catalítica activa de la reacción de metátesis se podía transformar presumiblemente en una especie activa (hidruro de rutenio) para la isomerización de olefinas bajo ciertas condiciones de reacción.

⁸⁸ Louis, J. Grubbs, R. H. *Organometallics* **2002**, *21*, 2153-2164.

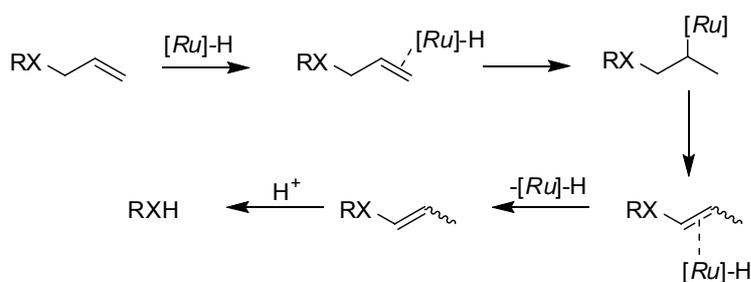
Ese mismo año, *Cosy* y colaboradores y, un año después, el grupo de *Alcaide* y *Almendros* describieron la desprotección⁸⁹ de éteres alílicos y alilaminas mediante la isomerización del doble enlace empleando el “catalizador de Grubbs de 2^a” y de “1^a generación”, respectivamente, seguido de hidrólisis ácida del enoléter o de la enamida formados. Estos ejemplos supusieron la primera aplicación directa de la reacción de isomerización como proceso primario (utilizado con fines sintéticos) y un método alternativo de desprotección de agrupaciones alilo, que tradicionalmente se llevan a cabo con catalizadores de paladio, iridio o rodio (Esquema 1.6).



Esquema 1.6

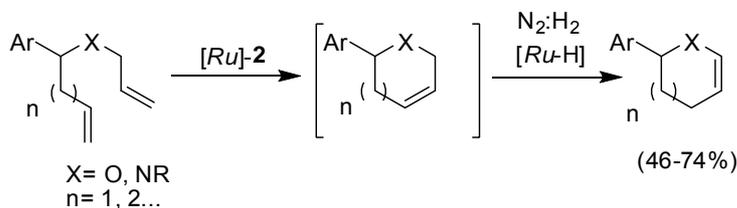
Los autores propusieron un mecanismo basándose en la formación de un hidruro de rutenio en las condiciones de reacción. Dicho hidruro sufre una hidrometalación sobre la agrupación alílica que tras una β-eliminación de hidruro de rutenio conduce a la enamina correspondiente. Una posterior hidrólisis ácida o descomposición en SiO₂ proporciona las aminas o alcoholes desprotegidos (Esquema 1.7).

⁸⁹ (a) Cadot, C.; Dalko, P. I.; Cosy, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1839-1841. (b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M. Aly, M. F. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3781-3784. (c) Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 5793-5799.



Esquema 1.7

Aunque ya desde finales de los años 90 se conocían procesos tandem metátesis-hidrogenación⁵³ y metátesis-transferencia atómica radicalaria,⁶⁰ no fue hasta el año 2002 cuando *Snapper*⁹⁰ y colaboradores desarrollaron el primer proceso tandem de metátesis-isomerización en el que la reacción inicialmente “*indeseada*” de isomerización se utilizaba con fines sintéticos. Estos autores describieron la formación de enoléteres cíclicos por tratamiento con el “catalizador de Grubbs de 2ª generación”, previa transformación de éste, en el medio de reacción, en una especie activa para isomerización ([Ru]-H). Tras un estudio de las condiciones de reacción comprobaron que, añadiendo pequeñas cantidades de H₂ (diluido con N₂ en proporción 95:5) una vez finalizada la RCM, era posible transformar eficientemente el “catalizador de Grubbs de 2ª generación” en un hidruro de rutenio activo para la isomerización de olefinas (Esquema 1.8).

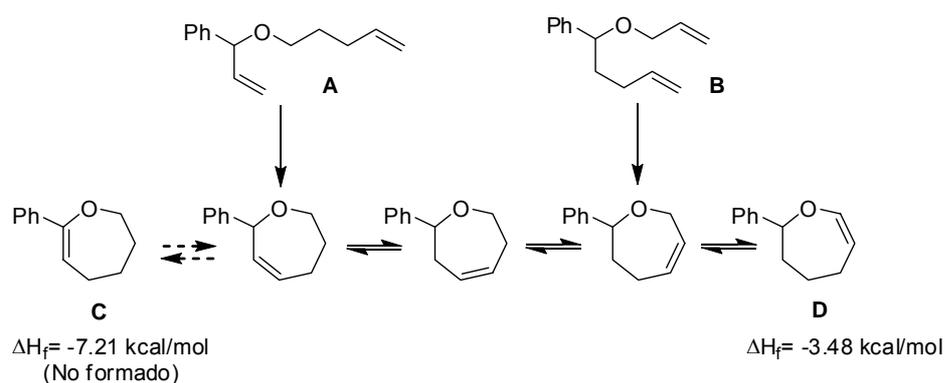


Esquema 1.8

⁹⁰ Sutton, A. E.; Siegal, B. A.; Finnegan, D. F. Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13390-13391.

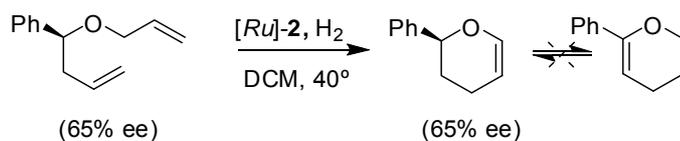
Los autores describieron, además, la utilización de otros aditivos como HCO_2H , NaBH_3CN o NaOMe/MeOH , aunque con peores resultados que los obtenidos con H_2 .

Uno de los aspectos más interesantes desde el punto de vista mecanístico fue la obtención del mismo enoléter **D** como producto final a partir de cualquiera de los dos éteres alílicos isómeros **A** y **B** (Esquema 1.9). En ningún caso se detectó la presencia del isómero **C**, pese a ser el producto termodinámicamente más estable.



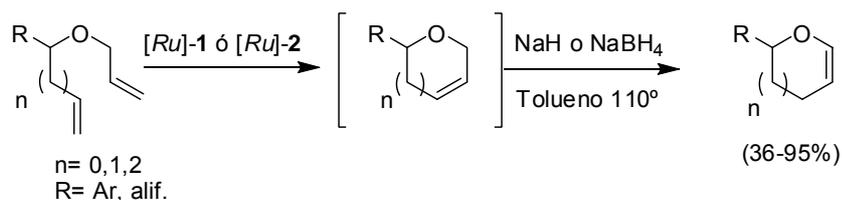
Esquema 1.9

Para comprobar que no se producía isomerización hacia la posición contigua al anillo aromático, los autores llevaron a cabo el proceso tandem partiendo de un aliléter ópticamente enriquecido. Efectivamente, el producto final se formaba sin pasar por el producto termodinámicamente más estable, ya que se mantuvo la pureza óptica del material de partida (Esquema 1.10).



Esquema 1.10

Al año siguiente, *Schmidt*⁹¹ publicó un trabajo muy relacionado con el anterior. En él se describe la síntesis de éteres de enol cíclicos a través de un proceso tandem RCM-isomerización por generación *in situ* de un hidruro de rutenio mediante la adición de hidruros inorgánicos al medio de reacción. El proceso transcurre, en general, con buenos rendimientos, aunque esta metodología requiere de condiciones más enérgicas, ya que es necesario calentar hasta 110 °C tras la adición del hidruro inorgánico para que el proceso tenga lugar (Esquema 1.11).

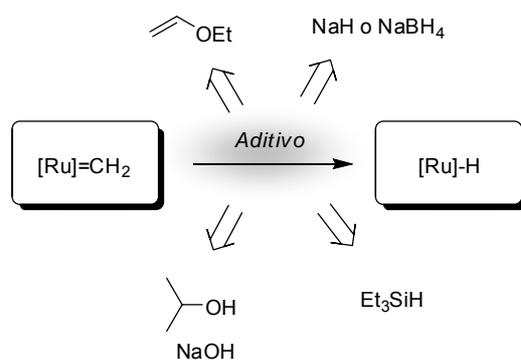


Esquema 1.11

Un año más tarde, el mismo autor describió un procedimiento alternativo para transformar los catalizadores de rutenio en un hidruro en el medio de reacción.⁹² Para ello llevó a cabo un estudio comparativo de la reactividad de la especie activa formada tras la adición de distintos aditivos: hidruros inorgánicos, isopropanol-NaOH, etilvinil cetona o silanos (Esquema 1.12).

⁹¹ Schmidt, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 816-819.

⁹² Schmidt, B. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7672-7687.



Esquema 1.12

Los mejores resultados, relacionados con la disminución de los tiempos de reacción y el aumento de la eficacia del proceso, se consiguieron mediante la utilización de la combinación isopropanol/NaOH. Sin embargo, en algunos casos se observó como reacción secundaria la transferencia de hidrógeno desde el alcohol al doble enlace.

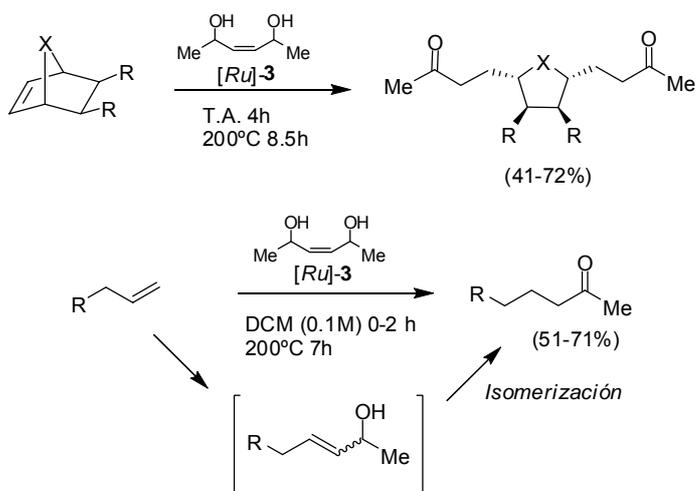
La formación de un hidruro de rutenio mediante el empleo de etilvinilcetona⁸⁸ (ver Esquema 1.5) o de un alcohol y base⁵⁴ ya había sido descrita previamente por *Grubbs* y colaboradores. En el segundo caso, la especie catalítica activa se forma tras la adición del alcóxido, seguido de una β -eliminación de hidruro. Cuando la activación tiene lugar mediante el empleo de silanos, se cree que se genera el hidruro de rutenio⁹³ tras una adición oxidante del silano al complejo metálico. En conclusión, del estudio llevado a cabo por *Schmidt* se puede afirmar que los mejores aditivos para llevar a cabo el proceso tandem son los hidruros inorgánicos o el sistema isopropanol-base.

Más recientemente, *Snapper*⁹⁴ y colaboradores han ampliado el proceso tandem metátesis-isomerización a ROMP-CM-isomerización y a

⁹³ Lukevics, E.; Dzintara, M. *J. Organomet. Chem.* **1985**, 295, 265-315.

⁹⁴ Finnegan, D.; Seigal, B. A.; Snapper, M. L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2603-2606.

CM-isomerización empleando alcoholes alílicos como olefinas en la CM (Esquema 1.13).

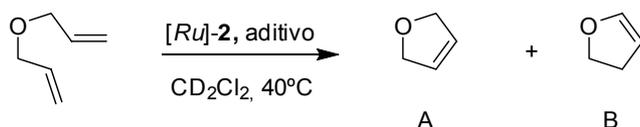


Esquema 1.13

Esta metodología permite la formación de metilcetonas funcionalizadas a partir de olefinas, obteniéndose, tanto para la ROMP como para la CM, rendimientos que van de moderados a buenos. En este estudio comprobaron que el “catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2ª generación” era mucho más eficaz que el de “Grubbs de 2ª generación”, permitiendo disminuir la carga catalítica.

Todos estos ejemplos de reacciones tandem ponen de manifiesto cómo una reacción secundaria en un proceso dado se puede transformar en objetivo primario escogiendo cuidadosamente las condiciones de reacción, llegando a convertirse en transformaciones muy útiles desde el punto de vista sintético. Ahora bien, ¿qué ocurre cuando la reacción de isomerización constituye un proceso no deseado e interfiere negativamente en el rendimiento de la reacción? La respuesta la proporcionó el grupo de

Grubbs⁹⁵ en el año 2005 mediante el estudio de la influencia de aditivos en la prevención de la reacción de isomerización promovida por los catalizadores de metátesis. Tras la utilización de diversos aditivos comprobaron que ácido acético y 1,4-benzoquinona son muy efectivos en la supresión de estos procesos secundarios de isomerización, si bien este último era más adecuado ya que no ponía en compromiso la actividad catalítica del catalizador (Esquema 1.14).



Esquema 1.14

Tabla 1.1. Aditivos que suprimen la isomerización como proceso secundario.

| Aditivo | Equivalentes | % A | % B |
|------------------|--------------|-----|------|
| ----- | 0.1 | <5 | >95 |
| Ácido acético | 0.1 | >95 | ---- |
| 1,4-benzoquinona | 0.1 | >95 | ---- |
| Galvinoxyl | 0.2 | 80 | 20 |
| TEMPO | 0.5 | 7 | 93 |
| 4-metoxifenol | 0.5 | 17 | 83 |
| BHT | 0.5 | 4 | 93 |

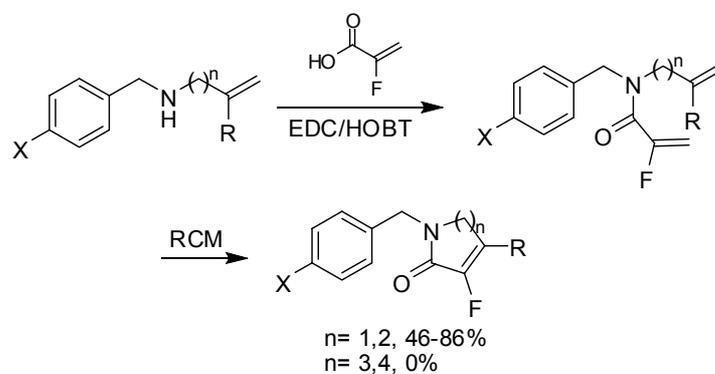
Proporciones determinadas por RMN ¹H, después de 1 hora de reacción.

1,4-benzoquinona, en presencia del hidruro de rutenio, es rápidamente reducida⁹⁶ a la correspondiente hidroquinona, de manera que el tiempo de vida media de la especie responsable de la isomerización es insuficiente para producirla.

⁹⁵ Hong, S. H.; Sanders, D. P.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160-17161.

⁹⁶ Bäckvall, J.; Chowdhury, R. L.; Karlsson, U. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 473-475.

Finalmente señalar que, aunque la preparación de lactamas de tamaño medio mediante una RCM como etapa clave,⁹⁷ ya se había utilizado en la síntesis de lactamas no fluoradas,⁹⁸ solamente se ha descrito un ejemplo de preparación de lactamas fluoradas⁹⁹ a través de un proceso de metátesis (Esquema 1.15).



Esquema 1.15

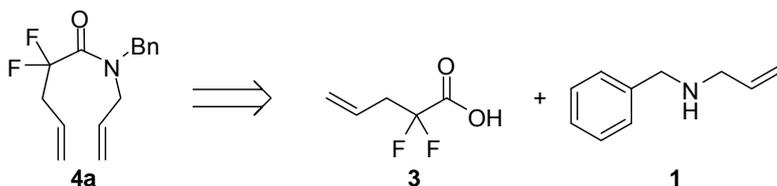
⁹⁷ Tesis Doctoral de María Sanchez Roselló. Valencia 2004.

⁹⁸ (a) Fu, G. C.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7324-7325. (b) Fu, G. C.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856-9857. (c) Huwe, C. M.; Kiehl, O. C.; Blechert, S. *Synlett* **1996**, 65-66. (d) Rutjes, F. P.; Schoemaker, H. E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 677-680. (e) Miller, S. J.; Blackwell, H. E.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9606-9614.

⁹⁹ Marhold, M.; Buer, A.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H.; Haufe, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 57-60.

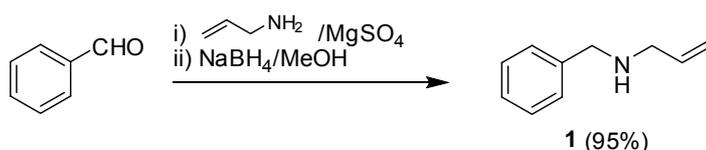
1.3- Resultados experimentales y discusión.

Para llevar a cabo el estudio de optimización de las condiciones de la reacción tandem RCM-isomerización de *N*-alilamidas α,α -difluoradas se ha utilizado la amida **4a** como compuesto modelo. Ésta fue preparada mediante condensación de ácido α,α -difluoropentenoico (**3**) con alilbencilamina (**1**) (Esquema 1.16).



Esquema 1.16

Por otra parte, alilbencilamina **1** se obtuvo con buen rendimiento por aminación reductiva de benzaldehído con alilamina (Esquema 1.17).

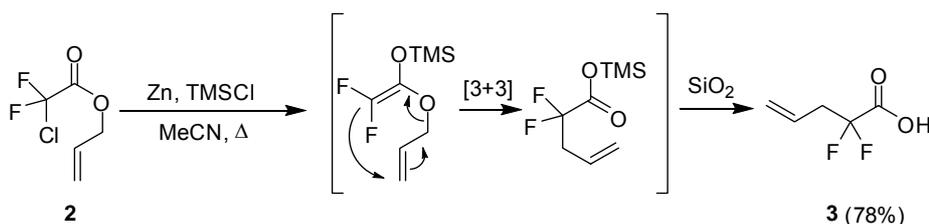


Esquema 1.17

La preparación de ácido 2,2-difluoro-4-pentenoico (**3**) fue descrita en 1988 por Lang¹⁰⁰ y colaboradores empleando como precursor ácido 1-cloro-1,1-difluoroacético. Tras la esterificación inicial con alcohol alílico, el cloroéster resultante se somete a un reagrupamiento tipo Reformatsky-Claisen por reacción con Zn en polvo y cloruro de trimetilsililo en

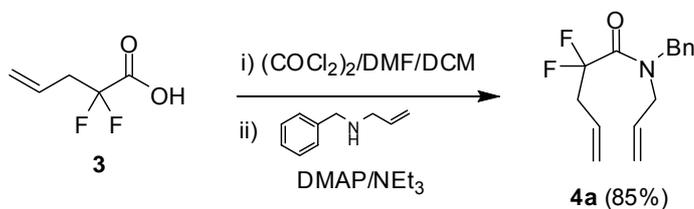
¹⁰⁰ Lang, R. W.; Greuter, H.; Romann, A. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3291-3294.

acetonitrilo. Una desililación del intermedio empleando SiO₂ húmeda y posterior destilación conduce al ácido **3** (Esquema 1.18).



Esquema 1.18

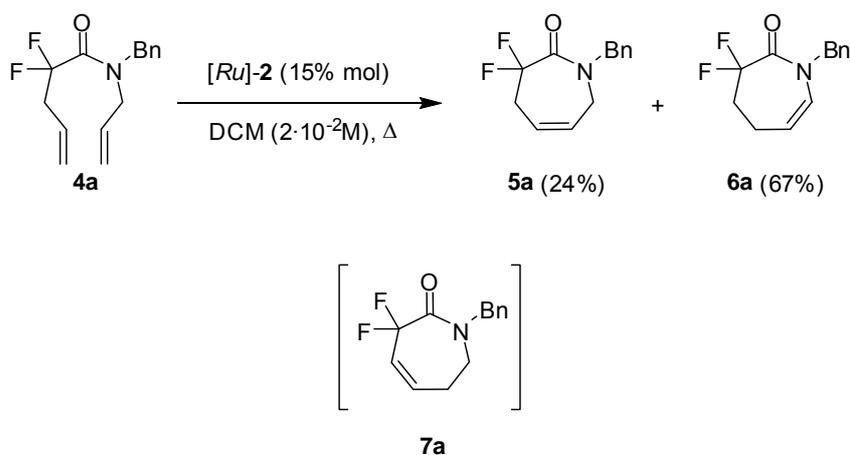
La síntesis de la amida diolefínica **4a** se llevó a cabo mediante condensación de ácido 2,2-difluoro-4-pentenoico con alilbencilamina previa transformación del ácido en el correspondiente cloruro empleando cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de DMF (Esquema 1.19).



Esquema 1.19

A continuación, la amida **4a** se hizo reaccionar con el “catalizador de Grubbs de 2^a generación” ([Ru]-**2**) (Esquema 1.17) por su mayor reactividad, estabilidad y compatibilidad con grupos funcionales. En un primer intento, la reacción entre la amida **4a** y el catalizador [Ru]-**2** se llevó a cabo en condiciones de alta dilución en DCM a reflujo obteniéndose un 24% del producto esperado de RCM **5a**. Acompañando a **5a** apareció un segundo producto mayoritario (67%), que se pudo aislar mediante cromatografía en columna y que fue identificado como el compuesto **6a**,

producto en el que se ha producido la migración del doble enlace formado en la RCM a la posición vinílica respecto al nitrógeno de amida

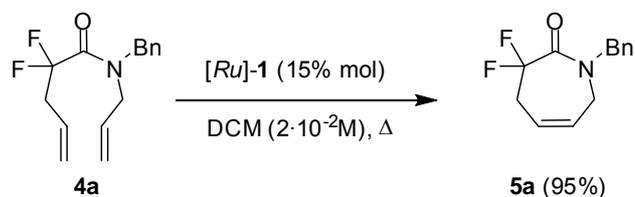


Esquema 1.20

Este hecho ponía de manifiesto que, en las condiciones de reacción, el catalizador [Ru]-2 parecía transformarse en una especie catalítica activa para promover la isomerización de olefinas (probablemente un hidruro de rutenio, a la vista de los resultados mostrados en los antecedentes de este capítulo). En todos los casos que habían sido descritos previamente era estrictamente necesaria la adición de aditivos (H₂, NaH, NaBH₄...) al medio de reacción una vez finalizada la RCM para transformar el catalizador en un hidruro de rutenio capaz de provocar la isomerización. Contrariamente a lo expuesto en dichos trabajos, los resultados obtenidos en la formación de las lactamas fluoradas **5a** y **6a** parecían indicar que se podía transformar *in situ* el catalizador de metátesis en un hidruro de rutenio (presunto responsable del proceso de isomerización) sin necesidad de utilizar ningún tipo de aditivo. Por otra parte, un proceso tandem RCM-isomerización supondría una metodología eficaz para la síntesis de lactamas del tipo **6**, ya que parece difícil su síntesis sin el empleo de catalizadores de rutenio, además de

constituir el primer ejemplo de proceso tandem con compuestos fluorados que involucre una reacción de metátesis. Por tanto, decidimos estudiar esta transformación con mayor profundidad, con el fin de encontrar las mejores condiciones de reacción que nos permitieran completar la reacción de isomerización y transformar dicho proceso secundario en el principal. Finalmente señalar que no se detectó el compuesto **7a** en el medio de reacción, lo que indica que la isomerización no tiene lugar hacia la posición alfa de la unidad *gem*-difluor.

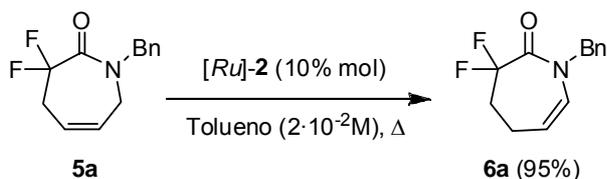
Inicialmente llevamos a cabo un estudio de la influencia del catalizador en el proceso. Para ello se efectuó la reacción de la amida **4a** en las mismas condiciones anteriormente descritas pero empleando ahora el catalizador [Ru]-1 en vez de [Ru]-2. Tras 6 horas en DCM a reflujo se aisló el compuesto **5a** como un único producto de reacción con un 95% de rendimiento (Esquema 1.21).



Esquema 1.21

A la vista de este resultado, parecía obvio pensar que en la formación del producto isomerizado **6a** estaba involucrado el “catalizador de Grubbs de 2^a generación”. Como hemos comentado anteriormente, el hecho de que en ocasiones se produjeran isomerizaciones empleando este tipo de catalizadores había sido atribuido a impurezas del tipo hidruro de rutenio procedentes de la síntesis de dicho catalizador, aunque resulta extraño que una impureza en tan baja concentración sea tan activa, más activa aún que el propio catalizador, por lo que se decidió hacer un estudio detallado de la reacción empleando el catalizador [Ru]-2 (10% mol) y comparando los

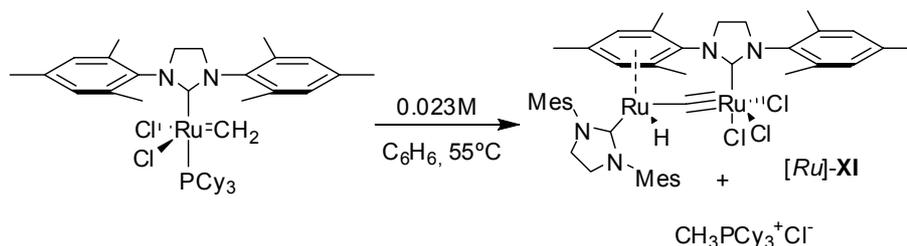
resultados experimentales con [Ru]-1. Inicialmente se llevó a cabo un estudio de la influencia del disolvente, efectuando el proceso en DCM, THF, CHCl₃, CCl₄, 1,2-dicloroetano y PhCF₃. Se extrajeron alícuotas del medio de reacción y se filtraron a través de un pequeño lecho de SiO₂ *flash* para eliminar restos del catalizador y se analizaron mediante CG-EM. En todos los casos se comprobó que la reacción de RCM prácticamente había terminado en unos pocos minutos (salvo en CCl₄ y PhCF₃ que necesitaron aproximadamente 2 horas para completarse) no observándose, salvo pequeñas cantidades en 1,2-dicloroetano, el compuesto isomerizado **6a**. Solamente se observaron cantidades apreciables de **6a** cuando la reacción se llevó a cabo en tolueno. Un estudio a distintas temperaturas reveló que, en tolueno a reflujo, se aislaba exclusivamente la lactama isomerizada **6a** con buen rendimiento (73%), lo que indicaba inequívocamente que la combinación tolueno a reflujo-[Ru]-2 era la promotora del proceso tandem. Adicionalmente se sometió la lactama **5a** a las mismas condiciones de reacción, lo que condujo al producto isomerizado **6a** con un 95% de rendimiento, confirmando que el catalizador [Ru]-2 era el responsable del proceso de isomerización (Esquema 1.22).



Esquema 1.22

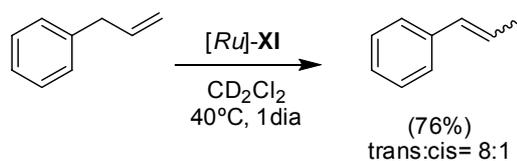
Parece lógico asumir, por tanto, que, a reflujo de tolueno, este catalizador de rutenio evoluciona hacia la formación de un hidruro de rutenio, especie causante de la isomerización de la olefina formada. Este resultado está en concordancia con los resultados obtenidos por el grupo de

Grubbs,¹⁰¹ quienes consiguieron aislar y analizar por difracción de rayos X un hidruro dinuclear de rutenio cuando estaban llevando a cabo estudios de la estabilidad térmica del “catalizador de Grubbs de 2ª generación” en benceno (Esquema 1.23).



Esquema 1.23

Estos autores comprobaron, además, que dicha especie aislada era activa frente a la isomerización de olefinas, lo que parece indicar que la formación de hidruros de rutenio tiene lugar en el medio de reacción, y excluyendo al mismo tiempo la teoría de que las impurezas del catalizador promovían la isomerización¹⁰² (Esquema 1.24).



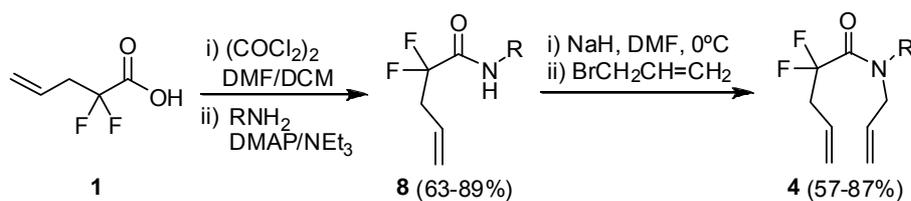
Esquema 1.24

¹⁰¹ Hong, S. H.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7414-7415.

¹⁰² Las dos teorías más aceptadas para explicar la isomerización eran por una parte la formación de algún tipo de hidruro de rutenio en el medio de reacción y por otra debido a impurezas arrastradas en la síntesis del catalizador [Ru]-2.

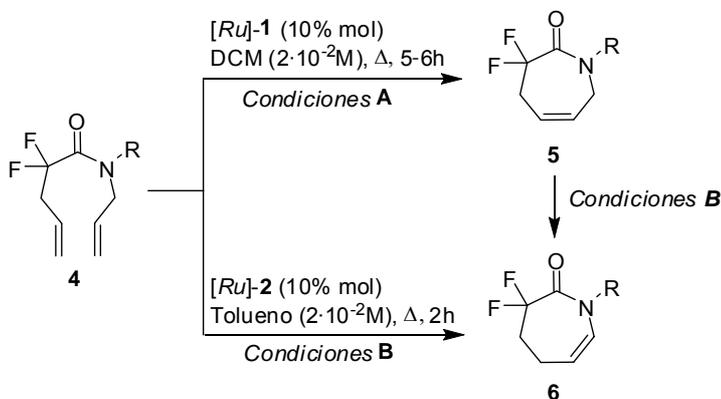
De los resultados obtenidos parece deducirse que, eligiendo cuidadosamente las condiciones de reacción, es posible la obtención regioselectiva de las lactamas **5** y **6**.

Para comprobarlo se prepararon una serie de amidas del tipo **4**⁹⁷ mediante condensación del ácido **1** con distintas aminas ($R \neq \text{Bn}$); las amidas formadas **8** se alilaron empleando NaH en DMF y bromuro de alilo, obteniéndose las amidas terciarias **4** con buenos rendimientos (57-87%) (Esquema 1.25).



Esquema 1.25

A continuación se les aplicaron las condiciones de reacción descritas anteriormente (Esquema 1.26). Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 1.2.



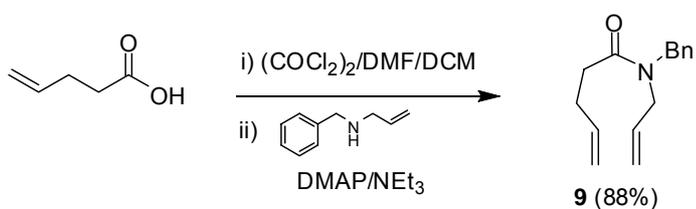
Esquema 1.26

Tabla 1.2 – Resultados de las reacciones de las amidas difluoradas **4 con los catalizadores [Ru]-1 y [Ru]-2.**

| Entrada | Condiciones | 4 | R | Rendimiento | |
|---------|-------------|----|--|-------------|---------|
| | | | | 5 (%) | 6 (%) |
| 1 | A | 4a | Bn | 5a (95) | |
| 2 | A | 4b | <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ | 5b (89) | |
| 3 | A | 4c | CH ₂ CO ₂ Et | 5c (70) | |
| 4 | A | 4g | <i>c</i> -C ₆ H ₁₁ | 5d (82) | |
| 5 | B | 4a | Bn | | 6a (73) |
| 6 | B | 4b | <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ | | 6b (93) |
| 7 | B | 4c | CH ₂ CO ₂ Et | | 6c (72) |
| 8 | B | 4d | <i>c</i> -C ₆ H ₁₁ | | 6d (95) |
| 9 | B | 4e | <i>p</i> -FC ₆ H ₄ | | 6e (70) |
| 10 | B | 4f | <i>o</i> -MeOC ₆ H ₄ | | 6f (91) |

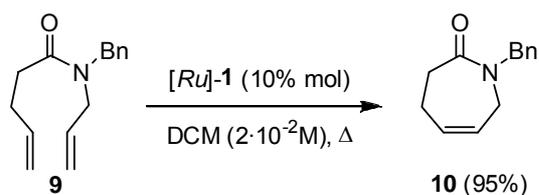
En ambos casos, una vez finalizada la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en SiO₂ *flash* (ver Experimental). De los datos de la Tabla 1.2 se deduce que es posible dirigir el proceso hacia la obtención regioselectiva de cualquiera de las dos lactamas fluoradas isómeras **5** o **6** mediante un simple cambio de las condiciones de reacción.

La metodología descrita se aplicó, a continuación, al compuesto **9**, análogo no fluorado de la amida **4a** con el fin de estudiar la influencia de los átomos de flúor en la reactividad y regioisomería del proceso, ya que es bien conocido que la presencia de átomos de flúor en las moléculas produce, en determinadas ocasiones, comportamientos anómalos o inesperados. Para ello se sintetizó el compuesto **9** mediante condensación de cloruro de 4-pentenilo con alilbencilamina bajo las mismas condiciones utilizadas para la preparación de **4a**. Tras su aislamiento y purificación se obtuvo **9** con un rendimiento del 88% (Esquema 1.27).



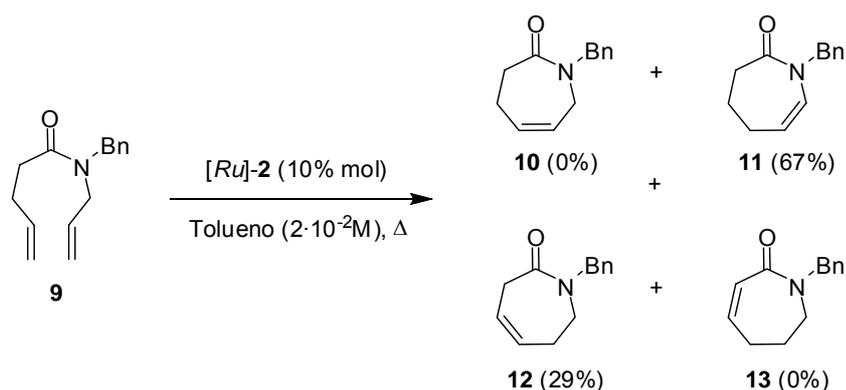
Esquema 1.27

Cuando el compuesto **9** se trató en las condiciones de reacción **A**, se obtuvo el producto esperado de RCM **10** con un 95% de rendimiento (Esquema 1.28).



Esquema 1.28

Cuando se le aplicaron las condiciones **B**, se aisló la lactama isomerizada **11** con un 67% de rendimiento acompañada de otro compuesto (29%) que no se correspondía con el esperado en la reacción de RCM y que poseía el doble enlace isomerizado. Tras su estudio por RMN de los productos formados en la reacción, se concluyó que el nuevo compuesto era **12**, con el doble enlace isomerizado hacia la otra posición contigua (Esquema 1.29).



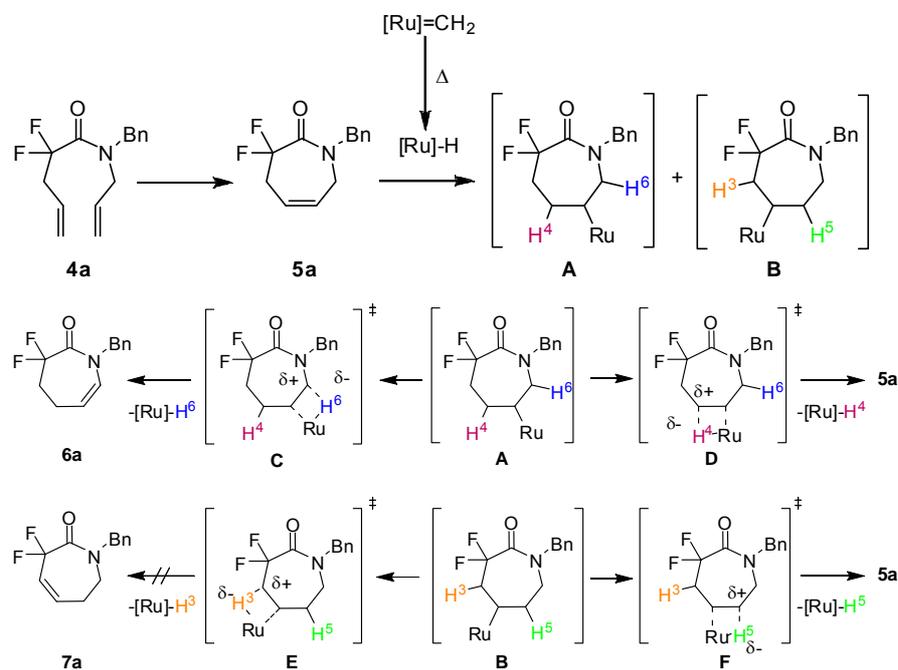
Esquema 1.29

Pese a que no se esperaba la formación del compuesto **10**, sí sorprende la ausencia de **13**, el más estable termodinámicamente debido a la conjugación del doble enlace con el carbonilo.¹⁰³ Este resultado pone de manifiesto que la agrupación CF_2 produce un efecto director de la isomerización hacia la posición vinílica con el nitrógeno de amida. Por tanto, cualquier propuesta mecanística deberá explicar: i) el efecto de la agrupación CF_2 ; ii) la ausencia del isómero difluorado **7a** (Esquema 1.20) y del no fluorado **13** (Esquema 1.29), y iii) por qué la regioselectividad de la reacción es baja en los sistemas no fluorados.

Antes de hacer una propuesta de mecanismo es necesario tener en cuenta algunas consideraciones: 1) como ya mencionamos anteriormente, la RCM se produce en unos pocos minutos y es mucho más rápida que los demás procesos posibles; 2) el compuesto **5a**, calentado en tolueno en presencia de $[\text{Ru}]\text{-2}$, conduce a su isómero **6a**, por tanto, el primer paso de la reacción es la formación de **5a**, y 3) asumimos que, a temperatura elevada, el catalizador se transforma para formar una especie hidruro de rutenio ($[\text{Ru}]\text{-H}$), como describió *Grubbs* en su estudio térmico del catalizador,¹⁰¹ que es la

¹⁰³ Este hecho ya había sido observado por *Snapper* y *Schmidt* cuando preparaban enol éteres cíclicos a través del proceso tandem. Ver referencias 90 y 92.

responsable del proceso de isomerización. Con estas premisas se propone el mecanismo que se indica en el esquema siguiente, el cual permite explicar de forma cualitativa el transcurso del proceso (Esquema 1.30):



Esquema 1.30

Una vez que ha tenido lugar la RCM inicial, debe producirse una adición del hidruro de rutenio a la olefina **5a**, lo que da lugar a la formación de los dos regioisómeros posibles (**A** y **B**).

Para la regeneración del doble enlace se debe de producir una β-eliminación del hidruro de rutenio tras abstracción de un protón contiguo al metal. El intermedio **A** tiene dos protones vecinos al rutenio. La abstracción del hidrógeno H⁶ conduciría a la lactama isomerizada **6a** (obtenida experimentalmente) a través del estado de transición **C**, mientras que la abstracción de H⁴ conduciría al compuesto de partida **5a** a través del estado de transición **D**. En ambos estados de transición **C** y **D**, existe una carga

parcial negativa en el hidruro, mientras que el carbono que va a regenerar el doble enlace soporta una carga parcial positiva. En el estado de transición **C**, el átomo de nitrógeno está situado en posición alfa al carbono que contiene la densidad de carga positiva, estabilizándola a través del efecto resonante de su par de electrones, mientras que eso no ocurre en el caso de **D**.

Si consideramos ahora el intermedio **B**, de nuevo tenemos dos posibilidades de abstracción de hidrógeno para producir la β -eliminación de hidruro de rutenio, H^3 y H^5 . La abstracción de H^5 transcurre a través del estado de transición **F**, que conduciría nuevamente al compuesto de partida **5a**. En cambio, la abstracción de H^3 da lugar al estado de transición **E** y finalmente a **7a**. En este último, el carbono con densidad de carga positiva se sitúa en α a la agrupación *gem*-difluor, la cual estaría claramente desestabilizada debido al gran efecto inductivo ejercido por los átomos de fluor, convirtiéndolo, por tanto, en un estado de transición menos probable.

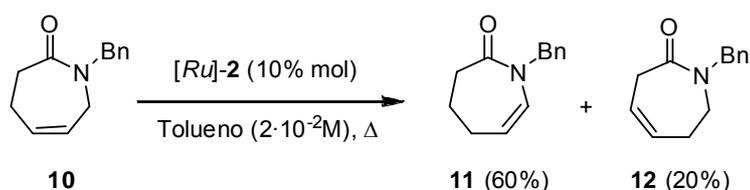
Comparando los cuatro posibles estados de transición, tenemos uno claramente favorecido (**C**), dos de ellos no tienen una estabilidad especial (**D** y **F**) y uno está claramente desfavorecido (**E**). Los estados de transición **D** y **F** revierten al producto de partida **5a**, que vuelve a entrar en el ciclo catalítico. La diferencia de energía de los estados de transición **C** y **E** debe ser lo suficientemente grande para que la reacción transcurra exclusivamente a través del primero, que conduce a la formación de **7a**. Esto está de acuerdo con los hechos experimentales, que nos indican que tiene lugar la formación exclusiva de este producto.

Dicho mecanismo también podría explicar la ausencia de la enamida **13** en la reacción análoga del sistema no fluorado **9**. El efecto electrón atrayente del grupo carbonilo desestabilizaría una carga positiva parcial en posición α , ya que se produce un estado de transición similar al del *gem*-difluor **E**. En el caso del compuesto **11** que no contiene los átomos de flúor, debe haber una ligera estabilización del estado de transición por la participación del par de electrones del nitrógeno, que favorece la formación del producto isomerizado hacia el nitrógeno, mientras que no habría una

desestabilización hacia la otra posición (producto **12**). Esto explicaría que tenga lugar la formación de ambos isómeros y que la proporción de **11** sea mayor al estar más favorecido el estado de transición del que procede.

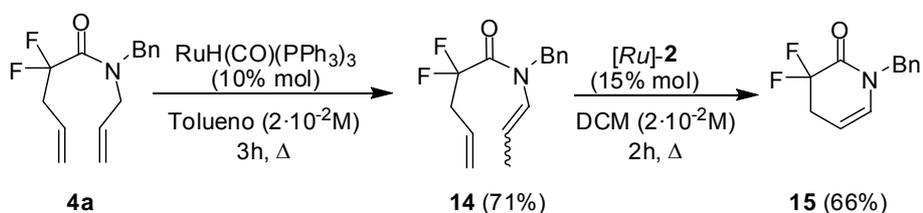
Cálculos *ab-initio* de minimización de la energía de los compuestos **5a**, **6a** y **7a** a un nivel HF/6-31G* empleando el programa Gaussian 03 nos permitieron aportar nuevos datos que apoyan el mecanismo propuesto. Dichos cálculos teóricos dieron como resultado que la lactama isomerizada **6a** es 1.8 kcal/mol más estable que la lactama no isomerizada **5a**, lo cual parece indicar que hay un control termodinámico debido a las condiciones de alta temperatura de reacción, formándose el compuesto más estable. Si comparamos ahora la energía relativa de las lactamas **7a** y **6a**, los cálculos teóricos muestran que hay una diferencia de energía de 1.7 kcal/mol de **7a** con respecto a **6a**, y que a su vez, es 0.1 kcal/mol más estable que la lactama sin isomerizar **5a**. Por tanto, de nuevo los datos obtenidos de los cálculos parecen indicar que el producto más estable es el obtenido experimentalmente.

Con el fin de comprobar que la especie promotora de la isomerización se formaba a partir del catalizador [Ru]-2 en las condiciones de reacción, se trató la lactama **10** en las condiciones **B** de RCM-isomerización, obteniéndose una mezcla de lactamas isomerizadas **11** y **12** en proporción 3:1 y con un 80% de rendimiento (Esquema 1.31). Este resultado apoya la hipótesis de la transformación del catalizador en una especie activa de isomerización.



Esquema 1.31

A continuación nos planteamos el estudio del proceso tandem RCM-isomerización para la síntesis de lactamas análogas de 6, 8, y 9 miembros, con el objeto de determinar el rango de aplicación y limitaciones de esta metodología. La preparación de la lactama fluorada de 6 miembros **15** (Esquema 1.32) requirió una estrategia ligeramente diferente, ya que el precursor necesario, ácido 2,2-difluoro-3-propenoico, no había podido ser preparado hasta la fecha. En este caso, llevamos a cabo el proceso invirtiendo las etapas, es decir, realizar primero una isomerización para acortar la cadena en un carbono y, posteriormente, llevar a cabo la RCM sobre el sistema isomerizado. Así, la amida **4a** se trató con $\text{RuH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ en tolueno a reflujo y se obtuvo regioselectivamente la amida isomerizada **14** con un 71% de rendimiento, la cual se trató en un segundo paso con $[\text{Ru}]-2$ en diclorometano a reflujo durante 2 horas obteniéndose únicamente la lactama de 6 miembros **15** con un 47% de rendimiento global.

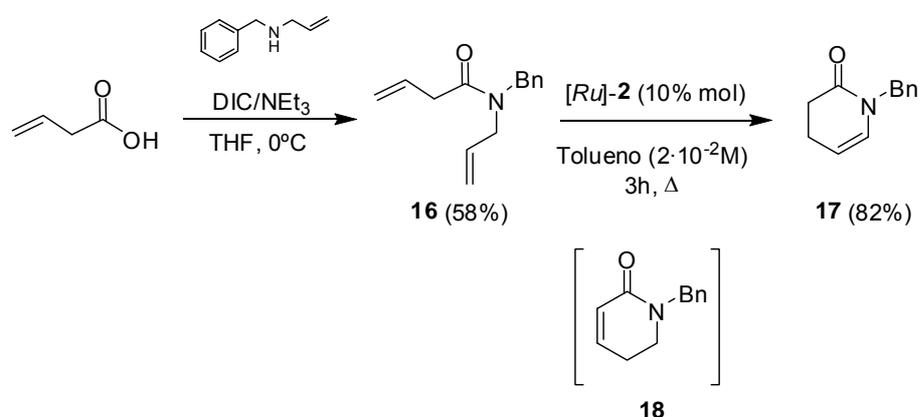


Esquema 1.32

El estudio se extendió, a continuación, a la lactama de 6 miembros no fluorada. En este caso se accedió directamente al precursor de la RCM mediante condensación de ácido 3-butenico con alilbencilamina empleando DIC como agente de acoplamiento, obteniéndose la amida **16** con un rendimiento del 58%.¹⁰⁴ Ésta se sometió a las condiciones **B** de RCM-isomerización obteniéndose la lactama **17** con un 82% de rendimiento. Al

¹⁰⁴ Es necesario condiciones muy suaves de acoplamiento ya que en caso contrario se obtiene como producto mayoritario la amida α,β -insaturada tras migración del doble enlace.

igual que con la lactama no fluorada de 7 miembros, en este caso tampoco se detectó la lactama **18** que contiene el doble enlace isomerizado hasta la posición conjugada con el carbonilo (Esquema 1.33).

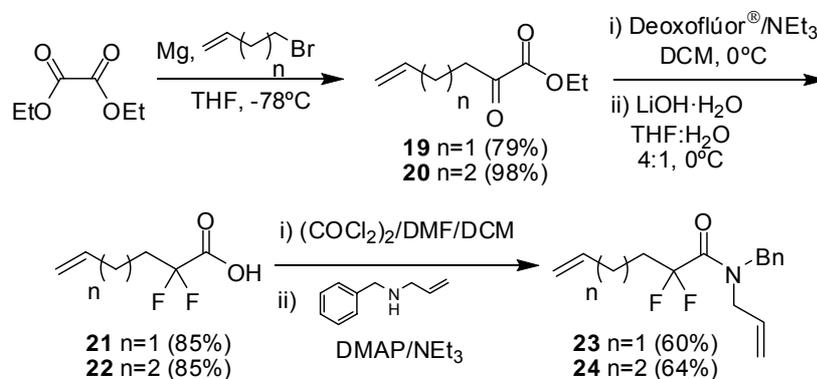


Esquema 1.33

Para la síntesis de las lactamas de 8 y 9 miembros fue necesario preparar las amidas precursoras **23** y **24** (Esquema 1.34). Éstas se sintetizaron empleando los ácidos 2,2-difluoro-5-hexenoico **21** y 2,2-difluoro-6-heptenoico **22**, respectivamente, y alilbencilamina **1**. Los compuestos **21** y **22** se obtuvieron través de una secuencia de cuatro pasos empleando como material de partida oxalato de dietilo. Tras la adición de bromuro de 3-butenilmagnesio, en un caso, y de 4-pentenilmagnesio, en el otro (generados previamente a partir de correspondiente bromuro de alquilo y magnesio en THF a reflujo durante 2 horas) a una disolución de oxalato de dietilo en THF a -78°C se obtuvieron los cetoésteres **19** y **20** con buenos rendimientos¹⁰⁵ (79% y 98%, respectivamente). Éstos se trataron con Deoxofluor[®] (agente de fluoración nucleofílica) en diclorometano a 0°C y,

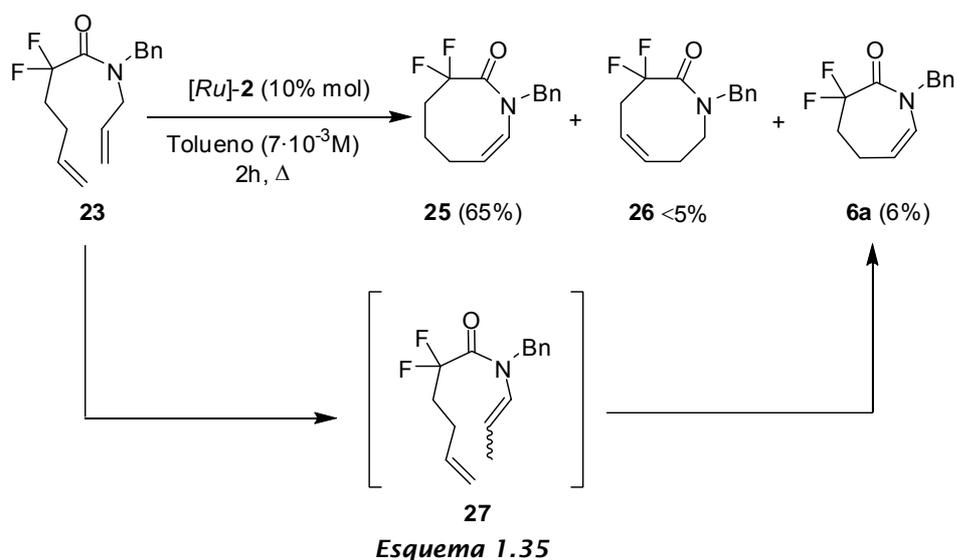
¹⁰⁵ Para que el rendimiento sea elevado se debe adicionar rápidamente el magnesiano sobre el oxalato de dietilo. En caso contrario se obtiene mayoritariamente el alcohol terciario resultante de la adición de otra molécula de magnesiano al cetoéster formado. Al aumentar la escala de la reacción vuelve a surgir este problema.

tras hidrólisis del exceso de reactivo, aislamiento y posterior hidrólisis de los α,α -difluoroésteres con hidróxido de litio en THF:H₂O (4:1) a 0 °C, se obtuvieron los ácidos **21** y **22** precursores de las amidas **23** y **24** con un 85% de rendimiento en ambos casos (2 pasos).

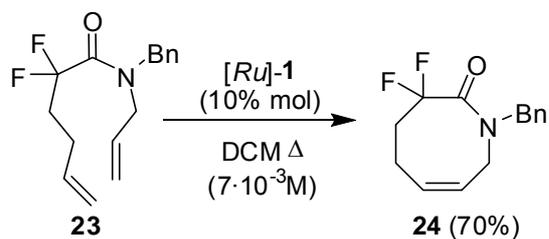


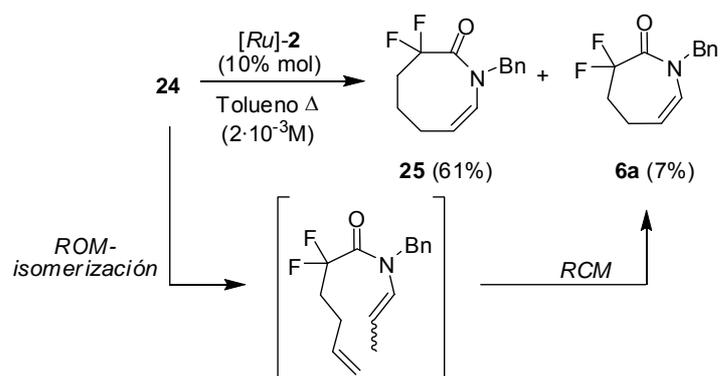
Esquema 1.34

Cuando la amida **23** se sometió a las condiciones de reacción **B**, se aisló la lactama isomerizada **25** con buen rendimiento (Esquema 1.35). En este caso sí se detectaron (CG-EM) otros compuestos isoméricos en pequeñas proporciones, como **26** -en el que se ha isomerizado el doble enlace hacia la cadena alquílica que contiene los átomos de flúor-, o la lactama de 7 miembros **6a**. En este caso, al introducir un carbono más entre los átomos de flúor y el doble enlace parece que se ve ligeramente disminuido el efecto director de la agrupación *gem*-difluor. La formación del compuesto **6a** se puede explicar sobre la base de un proceso competitivo entre la RCM (para formar el ciclo de 8 miembros) y la isomerización del grupo alilo previa a ésta (**27**) (Esquema 1.35).



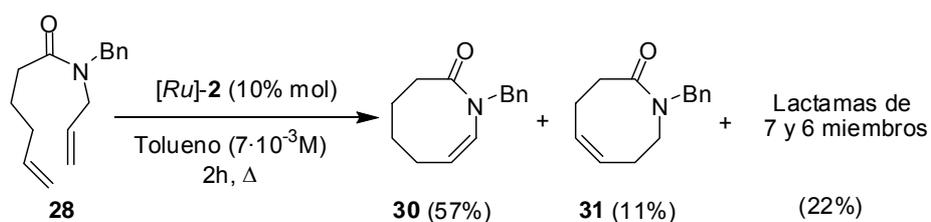
Del mismo modo que para las lactamas de siete miembros, en este caso también es posible obtener primero el producto de RCM empleando el catalizador **[Ru]-1** y, a continuación, el producto isomerizado utilizando **[Ru]-2**, aunque el rendimiento global se ve ligeramente disminuido (Esquema 1.36).





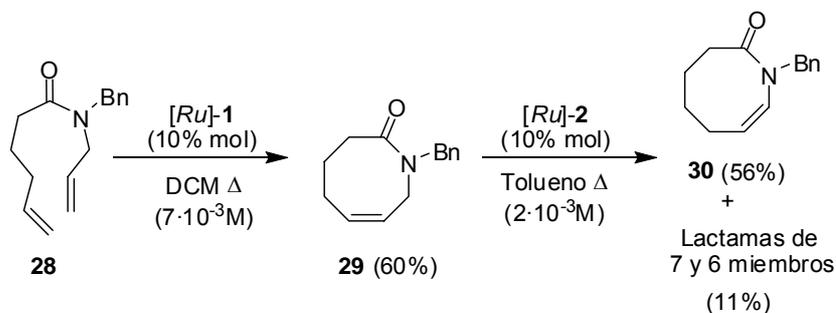
Esquema 1.36

Para realizar un estudio comparativo con el sistema no fluorado se sintetizó la amida **28** a partir de su correspondiente cloruro de ácido y alilbencilamina en las condiciones anteriormente mencionadas y se trató en las condiciones **B** de RCM-isomerización (Esquema 1.37). Aunque en el caso del sistema fluorado sigue siendo mayoritario el producto esperado del proceso tandem, con el no fluorado, además de éste, se obtuvieron mayores cantidades de otras lactamas isomerizadas de 8, 7 e incluso de 6 miembros en cantidades apreciables. Este hecho pone de manifiesto que, en la reacción que conduce a la formación de ciclos de 8 miembros, existen procesos competitivos de isomerización en las condiciones de alta temperatura en las que ésta tienen lugar, ya que la formación de ciclos de este tamaño está menos favorecida (al menos desde el punto de vista entrópico) (Esquema 1.37).



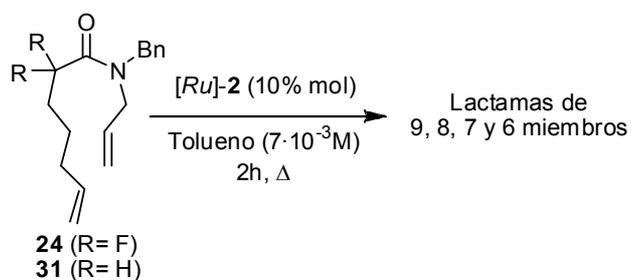
Esquema 1.37

En este caso, la isomerización a partir del producto de RCM **29** (Esquema 1.38) sigue siendo útil sintéticamente, ya que se obtiene mayoritariamente el producto de isomerización **30**, acompañado de productos de menor tamaño de ciclo, presumiblemente formados por aperturas y cierres de anillo del compuesto **29** en presencia de $[Ru]-2$.



Esquema 1.38

Finalmente, llevamos a cabo dos ensayos para la síntesis de lactamas de 9 miembros. Para ello se sintetizaron las amidas precursoras **24** y **31** que se trataron con $[Ru]-2$ en tolueno a reflujo durante dos horas (Esquema 1.39). En ambos casos, independientemente de la amida de partida, se obtuvo una mezcla compleja de lactamas de 9, 8, 7 y 6 miembros (CG-EM de la mezcla de reacción).



Esquema 1.39

Tabla 1.3. Composición de la mezcla de reacción (CG-EM) tras someter a los compuestos 24 y 31 al proceso tandem RCM-Isomerización.

| <i>R</i> | <i>Lactama 9</i> | <i>Lactama 8</i> | <i>Lactama 7</i> | <i>Lactama 6</i> |
|----------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| <i>F</i> | 15% | 36% | 16% | 3% |
| <i>H</i> | 0% | 26% | 23% | 19% |

De los resultados mostrados en la tabla 1.3, parece deducirse que la formación de este tamaño de ciclo por RCM se ve muy desfavorecida, siendo más importantes los procesos de isomerización previos a la RCM que conducen a ciclos de menor tamaño, al menos en este tipo de compuestos sin restricciones en las cadenas. Por tanto, se puede concluir que, debido a la variedad de productos formados en la reacción, esta metodología carece de utilidad sintética para ciclos de 9 eslabones.

Comprobado que el proceso es muy eficaz para la síntesis de este tipo de lactamas de 6, 7 y 8 miembros,¹⁰⁶ nos propusimos extender la metodología a otro tipo de sistemas con un doble objetivo: en primer lugar, comprobar si se podía aplicar esta metodología a la obtención de otros heterociclos nitrogenados y oxigenados, y en segundo, verificar si, efectivamente, no era necesario el uso de aditivos para la transformación del catalizador [*Ru*]-2 en un hidruro de rutenio activo para la isomerización de olefinas. Para ello se eligieron los compuestos indicados en la Figura 1.2.

¹⁰⁶ Para la síntesis de lactamas de 4 y 5 eslabones se ha desarrollado recientemente otra metodología distinta. Ver: Fustero, S.; Fernández, B.; Bello, P.; del Pozo, C.; Arimitsu, S.; Hammonnd, G. B. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4251-4253.

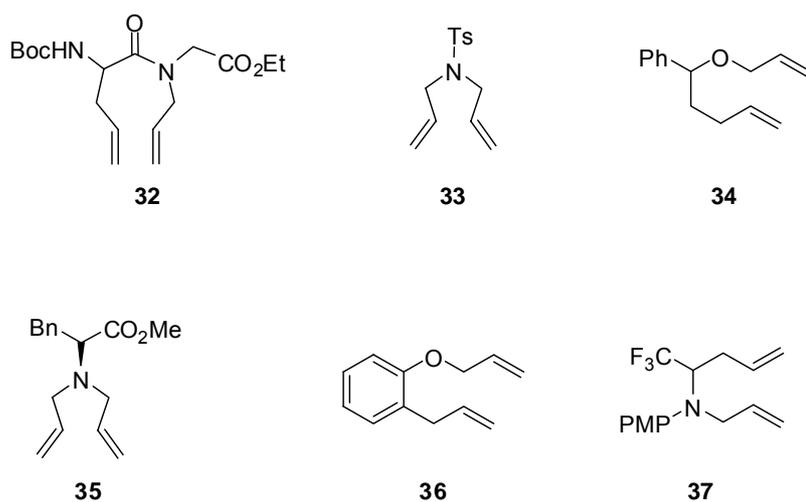
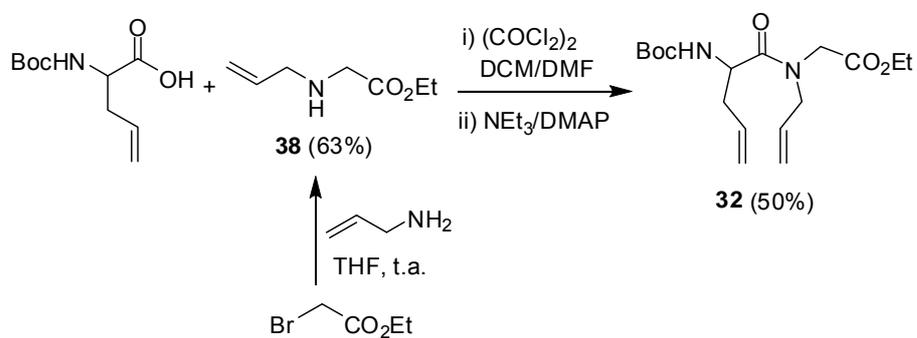


Figura 1.2

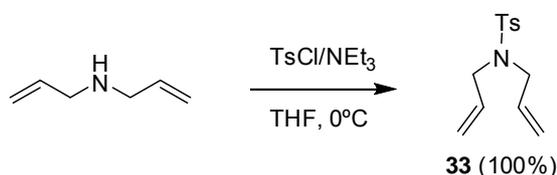
El compuesto **32** se preparó mediante condensación de alilglicina N-Boc protegida y el éster etílico de N-alilglicina en las condiciones de formación de las amidas utilizadas anteriormente, obteniéndose con un 50% de rendimiento. N-alilglicina¹⁰⁷ **38** fue sintetizada, a su vez, mediante alquilación de alilamina con bromoacetato de etilo, obteniéndose con un 63% de rendimiento (Esquema 1.40):



Esquema 1.40

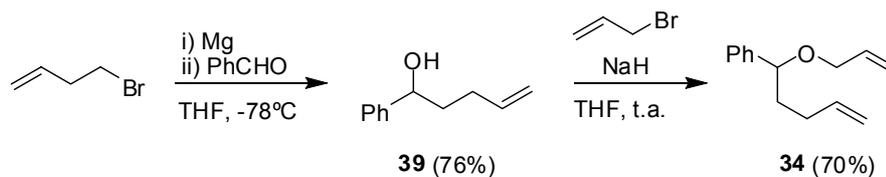
¹⁰⁷ Reichwein, J. F.; Liskamp, R. M. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2335-2344.

El compuesto **33** se preparó por tratamiento de dialilamina con cloruro de *p*-toluensulfonilo en presencia de trietilamina, obteniéndose la amina protegida con rendimiento cuantitativo después de aislamiento y purificación cromatográfica (Esquema 1.41).



Esquema 1.41

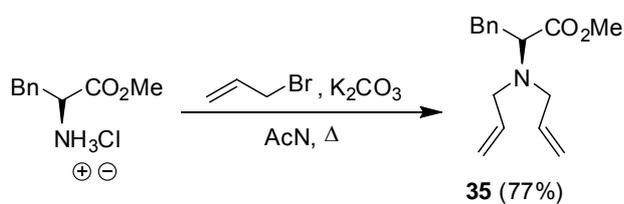
El aliléter **34** se obtuvo a través de una secuencia de dos pasos: adición de bromuro de 3-butenilmagnesio a benzaldehído en THF a -78°C seguido de alquilación con bromuro de alilo/NaH del alcohol secundario formado tras la adición del magnesiano (Esquema 1.42).



Esquema 1.42

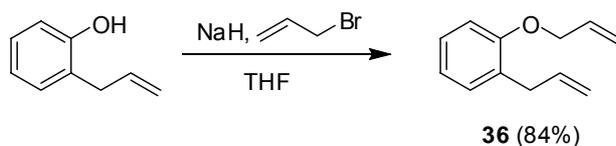
Para la preparación de la dialilamina **35** se siguió el procedimiento descrito por Xiao y Yu,¹⁰⁸ consistente en la doble alquilación del aminoéster de partida por tratamiento con bromuro de alilo en presencia de K_2CO_3 en acetonitrilo a reflujo (Esquema 1.43)

¹⁰⁸ Yang, Q.; Xiao, W. J.; Yu, Z. *Org. Lett.* **2005**, 7, 871-874.



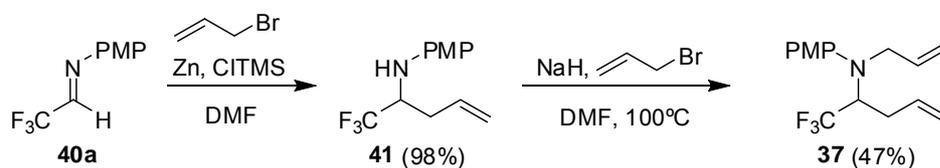
Esquema 1.43

El aliléter **36** se obtuvo con un rendimiento del 84% mediante alquilación de 2-alilfenol en las mismas condiciones empleadas para la alquilación de **39** (Esquema 1.44).



Esquema 1.44

Finalmente, la amina **37** se preparó siguiendo la metodología descrita por *Bonnet-Delpon*:¹⁰⁹ adición de bromuro de alilo (empleando Zn activado con una cantidad catalítica de CITMS) a *p*-metoxifeniltrifluoroacetimina **40a** seguido de una alquilación del nitrógeno con bromuro de alilo/NaH en DMF a 100 °C (Esquema 1.45).

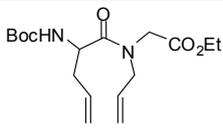
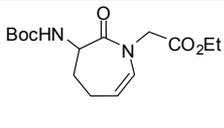
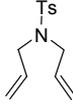
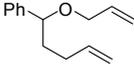
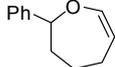
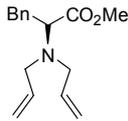
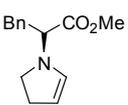
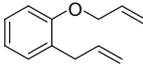
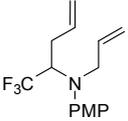
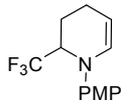


Esquema 1.45

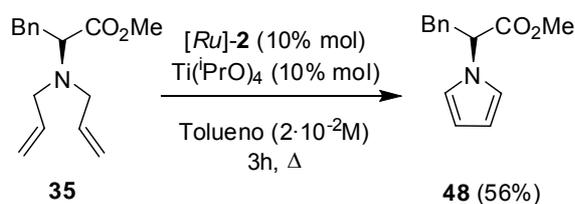
¹⁰⁹ Magueur, G.; Legros, J.; Meyer, F.; Ourévitch, M.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1258-1265.

Los compuestos anteriores se sometieron, a continuación, a las condiciones **B** de RCM-isomerización. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 1.4.

Tabla 1.4.- Resultados de la reacción RCM-isomerización de los compuestos 32-37.

| <i>Entrada</i> | <i>Material de partida</i> | <i>Producto final (%)</i> |
|----------------|--|---|
| 1 |  32 |  42 (52%) |
| 2 |  33 |  43 (65%) |
| 3 |  34 |  44 (60%) |
| 4 |  35 |  45 (0%) |
| 5 |  36 |  46a (46%), 46b (23%) |
| 6 |  37 |  47 (75%) |

La amida **32** se transformó en la lactama de Freidinger protegida **42** que fue aislada con un moderado rendimiento (51%) (entrada 1). Las aminas **33** y **35** (entradas 2 y 4, respectivamente) parecen comportarse de manera distinta en función del grado de protección. En el caso de *N,N*-dialiltosil amina **33** se obtuvo la enamina cíclica **43** con un rendimiento del 65%, mientras que con la amina terciaria **35** no se obtuvo el producto de reacción tandem **45**. Hay que señalar que, en este caso, se añadió una cantidad catalítica de isopropóxido de titanio para evitar que el par de electrones del N interfiriera en la RCM.¹⁰⁸ El producto que finalmente se aisló fue el pirrol **48** derivado de la aromatización de la enamina cíclica (Esquema 1.46).



Esquema 1.46

El enoléter cíclico **44** (entrada 3) había sido obtenido previamente con un 56% de rendimiento por el grupo de investigación de Snapper⁹⁰ empleando hidrógeno diluido en nitrógeno (N₂:H₂ 95:5) para la formación del hidruro de rutenio. Aplicando nuestra metodología se consiguió aislar con un 60% de rendimiento. Si bien no es una mejora significativa en cuanto al rendimiento, sí es operacionalmente más sencilla, evitando, además, la utilización de H₂.

La aplicación de nuestra metodología al compuesto **36** (entrada 5) condujo a la formación de los compuestos isoméricos **46a** y **46b** en proporción 2:1 y con un rendimiento global del 69%. Aunque en este caso se obtuvo mayoritariamente el compuesto esperado, la formación de **46b** puede ser debida a una estabilización adicional de la carga parcial positiva en el

estado de transición al encontrarse en posición bencílica, a diferencia de los casos anteriores (agrupaciones *gem*-difluor y carbonilo) en que tenía lugar una desestabilización de dicha carga (Figura 1.3).

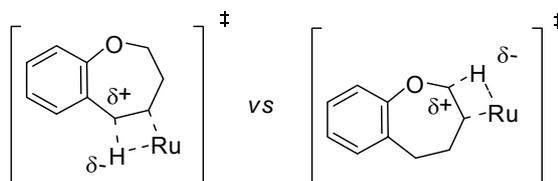


Figura 1.3

Finalmente, la amina trifluorometilada **37** (entrada 6) ya había sido utilizada por el grupo de *Bonnet-Delpon* como material de partida para la síntesis de la trifluorometilpiperidina derivada a través de una RCM con el “catalizador de Grubbs de 1^a generación”. Cuando esta amina se trató en las condiciones estándar de RCM-isomerización se aisló la piperidina isomerizada **47** con un rendimiento del 75%.

1.4- Conclusiones.

√ Se ha desarrollado una metodología que permite la síntesis regioselectiva de lactamas de 6, 7 y 8 miembros con un doble enlace en enamínico a través de un proceso tandem RCM-isomerización.

√ Se ha estudiado por primera vez la gran influencia que ejerce una agrupación *gem*-difluor como directora de la regioselectividad en procesos de isomerización promovidos por catalizadores de rutenio.

√ Se ha demostrado que el “catalizador de Grubbs de 2^a generación” se puede transformar *in situ* en un catalizador activo para la isomerización de olefinas sin la necesidad de ningún tipo de aditivo.

Capítulo 1

√ Se ha aplicado con éxito la metodología desarrollada a compuestos estructuralmente distintos, con resultados comparables a los obtenidos por otros autores que utilizaron aditivos para inducir la isomerización.

1.5- Parte experimental.

1.5.1- Generalidades.

Todas las reacciones, salvo que se indique lo contrario, se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno o argón empleando disolventes anhidros.

Los experimentos de RMN de ^1H , ^{13}C , ^{19}F se llevaron a cabo en un espectrofotómetro de 300 MHz Bruker AC-300 y 400 MHz Bruker Avance, utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente. Los valores de desplazamiento químico de los núcleos se expresaron en valores de delta (δ , ppm) tomando como referencia la señal residual de cloroformo sin deuterar (7.26 ppm) para los experimentos de ^1H , tomando como referencia interna triclorofluorometano (0.00 ppm) para los experimentos de ^{19}F y la señal del cloroformo deuterado (77.00 ppm) para los experimentos de ^{13}C .

Para la obtención de los espectros de masas se utilizó un equipo VG AUTOESPEC (micromass). Los espectros de impacto electrónico (IE) fueron realizados a 70 eV, mientras que la velocidad de aceleración del haz de iones Cs^+ en los espectros realizados por FAB fue de 30.000 V. Los valores listados para cada uno de los compuestos se expresaron en unidades de m/z .

Los análisis por cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-EM) se llevaron a cabo en un Agilent 6890N acoplado a un espectrómetro de masas Agilent 5973N y utilizando una columna apolar HP-5MS de composición dimetilpolisiloxano:difenilpolisiloxano 95:5 con un diámetro de 0.25 μm x 30 m de longitud.

Las purificaciones mediante cromatografía *flash* se llevaron a cabo empleando sílica gel 60 de *Merk* con un tamaño de partícula de 0.040-0.063 mm. Los análisis por cromatografía en capa fina (CCF) se llevaron a cabo en sílica gel activa a la luz UV (Kiesegel 60 F₂₅₄ sobre aluminio) y se visualizaron utilizando una luz ultravioleta de 254 nm de longitud de onda. Como reactivos reveladores se emplearon: KMnO_4 , sulfato de cerio (IV), ácido fosfomolibdico y vainillina, según la mayor sensibilidad a los compuestos a revelar.

Capítulo 1

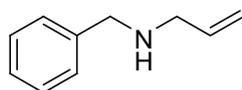
Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro Perkin Elmer 241, empleando como fuente de radiación una lámpara de sodio, cloroformo grado espectroscópico para preparar las disoluciones con una celda de 10 cm de paso.

Los puntos de fusión se determinaron en un equipo Cambridge Instruments.

1.5.2- Disolventes y reactivos.

Los disolventes utilizados en las reacciones se destilaron y secaron previamente a su utilización. Diclorometano y acetonitrilo se secaron mediante destilación sobre CaH_2 y se almacenaron en atmósfera de nitrógeno. Hexano, tolueno, THF y éter se secaron mediante destilación sobre sodio y se almacenaron en atmósfera de nitrógeno posteriormente (utilizando benzofenona como indicador para los dos últimos). El resto de disolventes utilizados procedieron de fuentes comerciales y de categoría anhidra, utilizándose sin previa purificación. El resto de reactivos procedieron de fuentes comerciales (*Aldrich, Fluka, Acros, Scharlab, Apollo*). Los catalizadores de rutenio empleados procedieron de Strem Chemicals y/o *Aldrich* y fueron almacenados bajo atmósfera de argón una vez utilizados.

Síntesis de alilbencilamina (1):

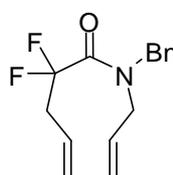


A una disolución de benzaldehído (6.2 mL, 60.7 mmol) y alilamina (5.0 mL, 66.7 mmol) en DCM (60 mL) se añadió MgSO_4 anhidro (7.9 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas (análisis por CCF). Se filtró la suspensión sobre un lecho de Celite[®] y se concentró la disolución a presión reducida. El residuo obtenido se redisolvió en MeOH (50 mL) y se añadió

NaBH₄ (5.73g, 151.7 mmol) en porciones a 0°C. Se dejó que subiera la temperatura hasta temperatura ambiente y tras 1 hora se hidrolizó la reacción con una disolución de NH₄Cl saturado, se acidificó con HCl diluido y se extrajo con DCM. Se volvió a basificar la fase acuosa con NaOH diluido y se volvió a extraer con DCM. Los extractos orgánicos se juntaron y lavaron con NaCl saturado, se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y concentró a presión reducida obteniendo 9.4 g de un aceite incoloro (95%) que no requirió posterior purificación. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3.21 (dt, J₁= 1.4 Hz, J₂= 6,1 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 5.01-5.16 (m, 2H), 5.80-5.93(m, 1H), 7.25 (s, 5H). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 51.8, 53.3, 116.0, 128.2, 128.4, 128.9, 136.8, 140.3.

Procedimiento general para la síntesis de N-alil-N-bencilamidas.

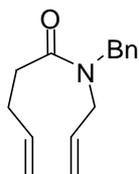
Síntesis de N-alil-N-bencil-2,2-difluoro-4-pentenamida (4a):



A una disolución de ácido 2,2-difluoro-4-pentenoico (240 mg, 1.70 mmol) en DCM (10 mL), se adicionó una cantidad catalítica de DMF (36 µL) y se enfrió la disolución a 0°C. Se añadió cloruro de oxalilo (1.70 mmol) gota a gota y una vez terminada la adición se dejó la mezcla agitando a temperatura ambiente durante 1 hora. Se volvió a enfriar la disolución a 0°C y se añadió trietilamina (1.87 mmol), una cantidad catalítica de DMAP y alilbencilamina (1.87 mmol) disuelta en DCM (0.5 mL). Tras 5 horas de agitación a temperatura ambiente se hidrolizó la reacción con HCl diluido, se extrajo la mezcla con DCM, se lavó la fase orgánica con NaCl saturado y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se concentró la disolución a presión reducida purificándose el crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 10:1 obteniéndose 320 mg (71 % de

rendimiento) de un aceite ligeramente amarillo. Los análisis de RMN ^1H , ^{19}F , ^{13}C mostraron la presencia de rotámeros en proporción 2:1. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (rotámero A) 2.84-2.98 (m, 2H), 3.80 (d, $J= 5.8$ Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.99-5.24 (m, 4H), 5.60-5.86 (m, 2H), 7.13-7.28 (m, 5H), (rotámero B) 3.95 (d, $J= 5.8$ Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), el resto de señales coincidieron con el anterior. RMN ^{19}F (282.4 MHz, CDCl_3) δ (rotámero A) -99.13 (t, $J_{\text{FH}}= 18.2$ Hz, 2F), (rotámero B) -98.09 (t, $J_{\text{FH}}= 18.0$ Hz, 2F). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (rotámero A) 39.5 (t, $^2J_{\text{CF}}= 23.9$ Hz), 47.9, 48.9 (t, $^4J_{\text{CF}}= 6.3$ Hz), 118.1, 118.5 (t, $^1J_{\text{CF}}= 155.9$ Hz), 121.1, 127.4, 127.6, 127.7, 128.0, 128.3 (t, $^3J_{\text{CF}}= 5.2$ Hz), 128.7, 131.3, 135.9, 163.2 (t, $^2J_{\text{CF}}= 29.0$ Hz), (rotámero B) 48.2, 49.7, 118.7, 132.8, 136.13, 163.4 (t, $^2J_{\text{CF}}= 29.3$ Hz), el resto de señales coincidieron con el anterior. EMAR (IE) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_2$ [M^+] 265.1278, encontrada: 265.1286.

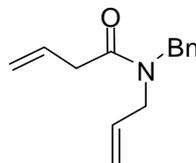
Síntesis de *N*-alil-*N*-bencil-4-pentenamida (9):



El compuesto **9** fue sintetizado a partir del ácido 4-pentenoico (300 μL , 2.85 mmol) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente. Se obtuvieron 577 mg de un aceite incoloro (88% de rendimiento) tras la purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 4:1. Los análisis de RMN ^1H , ^{19}F , ^{13}C mostraron la presencia de rotámeros. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (rotámero A) 3.76 (d, $J= 6.0$ Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.91-5.16 (m, 4H), 5.62-5.82 (m, 2H), 7.08-7.29 (m, 5H), (rotámero B) 3.95 (d, $J= 6.0$ Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), el resto de señales coincidieron con el anterior. RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ (rotámero A) 29.3, 32.3, 48.0, 49.0, 115.2, 116.8, 126.3, 127.5, 128.5, 132.6,

136.5, 137.5, 172.6, (rotámetro B) 29.4, 32.5, 48.2, 50.0, 115.6, 117.5, 127.3, 128.2, 128.9, 133.0, 136.7, 172.7. EMAR (IE) calculada para C₁₅H₁₉NO [M⁺]: 229.1467, encontrada: 229.1415.

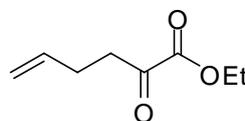
Síntesis de N-alil-N-bencil-3-butenamida (16):



En un matraz se disolvió ácido vinilacético (150 mg, 1.74 mmol) en THF (2 mL) y se añadió NEt₃ (0.24 mL, 1.74 mmol), alilbencilamina (256 mg, 1.74 mmol) y se enfrió la mezcla a 0°C. A esta temperatura se añadió DIC. La mezcla de reacción se dejó agitando durante 24 horas a temperatura ambiente y transcurrido este tiempo se hidrolizó con una disolución HCl acuosa. Se extrajo con DCM, se lavó la fase orgánica con NaCl saturado y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se concentró la disolución a presión reducida y purificándose el crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 5:1 obteniéndose 218 mg (58% de rendimiento) de un aceite ligeramente amarillo. El análisis de RMN ¹H mostró la presencia de rotámetros. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (rotámetro A) 3.17-3.20 (m, 2H), 3.82-3.83 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 5.07-5.25 (m, 4H), 5.68-5.85 (m, 1H), 5.94-6.10 (m, 1H), 7.16-7.39 (m, 5H), (rotámetro B) 4.01 (d, *J*= 6.0 Hz), 2H), 4.52 (s, 2H), el resto de señales coinciden con el anterior.

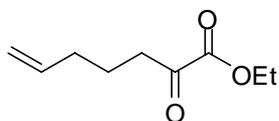
Procedimiento general para la síntesis de los cetoésteres 19, 20.

Síntesis de 2-oxo-5-hexenoato de etilo (19):



Sobre una disolución de oxalato de dietilo (1.6 mL, 11.8 mmol) en THF (8 mL) a -78°C se añadió rápidamente una disolución de cloruro de 4-butenilmagnesio en THF (13 mL, 1M). La disolución se agitó a dicha temperatura durante 1 hora (análisis por CCF). Tras este tiempo la reacción se hidrolizó añadiendo una disolución de NH_4Cl saturado y se dejó que se calentara hasta temperatura ambiente. La mezcla bifásica se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos se juntaron y se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida obteniéndose 1.45 g del correspondiente cetoéster (79% de rendimiento) como un aceite incoloro tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:isopropil éter en proporción 7:1. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (t, $J= 7.2$ Hz, 3H), 2.29-2.36 (m, 2H), 2.88 (t, $J= 7.4$ Hz, 2H), 4.25 (c, $J= 7.2$ Hz, 3H), 4.93-5.03 (m, 2H), 5.68-5.82 (m, 1H). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 14.0, 26.9, 38.4, 62.4, 115.9, 136.1, 161.0, 193.8). EMAR (IE) calculada para $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$ [M^+]: 156.0789, encontrada: 156.0762.

Síntesis de 2-oxo-6-heptenoato de etilo (20):

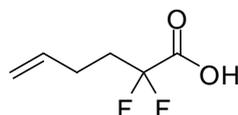


El cetoéster **20** se sintetizó mediante el procedimiento general anteriormente descrito. A partir de 2.0 mL (14.7 mmol) y una disolución de cloruro de 5-pentenilmagnesio (16.1 mL, 1M) se obtuvieron 2.45 g (98% de rendimiento) como un aceite incoloro tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:isopropil éter en proporción 7:1. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.13 (t, $J= 7.2$ Hz, 3H), 1.46-1.56 (m, 2H), 1.84-1.91 (m, 2H), 2.61 (t, $J= 7.3$ Hz, 2H),

4.08 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.75-4.83 (m, 2H), 5.46-5.58 (m, 1H). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 14.0, 22.0, 32.7, 38.4, 62.4, 115.6, 137.5, 161.1, 194.5. EMAR (IE) calculada para $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$ [M^+]: 170.0943, encontrada: 170.0887.

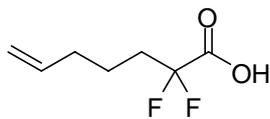
Procedimiento general para la síntesis de los ácidos 21, 22.

Síntesis de ácido 2,2-difluoro-5-hexenoico (21):



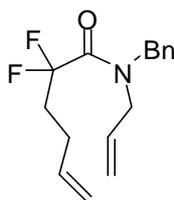
En un matraz de fondo redondo se añadió el cetoéster **19** (851 mg, 6.0 mmol), se disolvió en DCM (19 mL) y se enfrió a 0°C . Sobre esta disolución se añadió DeoxofluorTM (4.5 mL, 10.2 mmol) gota a gota y etanol (70 μL) como catalizador. Tras agitación durante 24 horas, se hidrolizó la mezcla con una disolución saturada de NaHCO_3 hasta que no se observó desprendimiento de CO_2 . La mezcla bifásica se extrajo con DCM, las fases orgánicas se juntaron y lavaron primero con una disolución de HCl acuoso y una disolución saturada de NaCl. Finalmente, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y concentró a presión reducida. El crudo de reacción se disolvió en THF (18 mL), se añadió H_2O (5 mL) y a 0°C hidróxido de litio monohidrato (755 mg, 18 mmol). Tras 5 horas de reacción se acidificó mediante la adición de HCl diluido y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se juntaron y lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El ácido **21** se purificó mediante destilación a presión reducida obteniéndose 765 mg (85% de rendimiento) de un aceite incoloro. P. ebullición: $30^\circ\text{C}/0.1$ Torr. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2.08-2.24 (m, 4H), 4.96-5.06 (m, 2H), 5.69-5.78 (m, 1H), 10.22 (s ancho, 1H). RMN ^{19}F (282.4 MHz, CDCl_3) δ -107.29 (t, $J_{\text{FH}} = 16.9$ Hz, 2F). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 25.5 (t, $^3J_{\text{CF}} = 4.6$ Hz), 33.5 (t, $^2J_{\text{CF}} = 23.0$ Hz), 115.7 (t, $^1J_{\text{CF}} = 250.4$ Hz), 116.2, 135.5, 168.7 (t, $^2J_{\text{CF}} = 33.6$ Hz). EMAR (IE) calculada para $\text{C}_6\text{H}_8\text{F}_2\text{O}_2$ [M^+]: 150.0942, encontrada: 150.0452.

Síntesis de ácido 2,2-difluoro-6-heptenoico (22):



El ácido **22** se sintetizó mediante el procedimiento general anteriormente descrito. A partir de 1.02 g de cetoéster **20** (5.3 mmol) se obtuvieron 740 mg (85% de rendimiento) como un aceite incoloro tras purificación del crudo de reacción mediante destilación a presión reducida. P. ebullición: 38°C/0.1 Torr. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.51-1.61 (m, 2H), 2.01-2.11 (m, 4H), 4.94-5.02 (m, 2H), 5.64-5.77 (m, 1H), 9.57 (s ancho, 1H). RMN ^{19}F (282.4 MHz, CDCl_3) δ -107.13 (t, $J_{\text{FH}} = 17.0$ Hz, 2F). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 20.5 (t, $^3J_{\text{CF}} = 4.0$ Hz), 32.8, 33.6 (t, $^2J_{\text{CF}} = 23.0$ Hz), 115.9, 137.1, 168.9. EMAR (IE) calculada para $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{F}_2\text{O}_2$ [M^+]: 164.0649, encontrada: 164.0691.

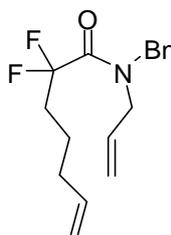
Síntesis de N-alil-N-bencil-2,2-difluoro-5-hexenamida (23):



La amida **23** se sintetizó mediante el procedimiento general anteriormente descrito. A partir de 772 mg de **21** (5.15 mmol) se obtuvieron 862 mg de amida **23** (60% de rendimiento) como un aceite incoloro tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 15:1. Los análisis de RMN ^1H , ^{19}F , ^{13}C mostró la presencia de rotámeros en proporción 1:1. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (rotámero A) 2.24-2.28 (m, 4H), 3.97 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.93-5.21 (m, 4H), 5.61-5.83 (m, 2H), 7.13-7.29 (m, 5H). (Rotámero B) 3.81 (d,

$J = 6.0$ Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), el resto de señales coincidieron con el anterior. RMN ^{19}F (282.4 MHz, CDCl_3) δ (rotámero A), -110.0 (t, $J_{\text{FH}} = 17.3$ Hz, 1.2F). -109.1 (t, $J_{\text{FH}} = 17.3$ Hz, 0.8F). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 25.8 (t, $^3J_{\text{CF}} = 4.9$ Hz), 34.1 (t, $^2J_{\text{CF}} = 23.3$ Hz), 48.0, 48.2, 49.0 (t, $^4J_{\text{CF}} = 6.3$ Hz), 49.8 (t, $^4J_{\text{CF}} = 6.3$ Hz), 115.4, 118.1, 118.7, 119.5 (t, $^1J_{\text{CF}} = 255.0$ Hz), 127.4, 127.6, 127.7, 128.0, 128.7, 128.7, 131.4, 133.0, 136.0, 136.2, 136.7, 163.4 (t, $^2J_{\text{CF}} = 29.3$ Hz), 163.6 (t, $^2J_{\text{CF}} = 29.3$ Hz). EMAR (IE) calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}$ [M^+]: 279.1435, encontrada: 279.1467.

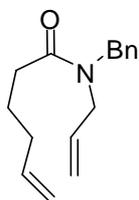
Síntesis de *N*-alil-*N*-bencil-2,2-difluoro-6-heptenamida (24):



La amida **24** se sintetizó mediante el procedimiento general anteriormente descrito. A partir de 105 mg de **22** (0.36 mmol) se obtuvieron 57 mg (60% de rendimiento) como un aceite incoloro tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 6:1. Los análisis de RMN ^1H , ^{19}F , ^{13}C mostraron la presencia de rotámeros en proporción 1:1. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (rotámero A) 1.62 (m, 2H), 2.11-2.31 (m, 4H), 3.88 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.98-5.28 (m, 4H), 5.66-5.87 (m, 2H), 7.20-7.39 (m, 5H). (rotámero B) 4.03 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), el resto de señales coincidieron con el anterior. RMN ^{19}F (282.4 MHz, CDCl_3) δ (rotámero A), -98.95 (t, $J_{\text{FH}} = 18.1$ Hz, 1H), -99.89 (t, $J_{\text{FH}} = 18.2$ Hz, 1F). ^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 20.6 (t, $^3J_{\text{CF}} = 4.2$ Hz), 33.2, 34.2 (t, $^2J_{\text{CF}} = 23.2$ Hz), 48.0, 48.2, 49.0 (t, $^3J_{\text{CF}} = 6.2$ Hz), 49.8 (t, $^3J_{\text{CF}} = 6.4$ Hz), 115.4, 118.1, 118.6, 127.3, 127.6, 127.7,

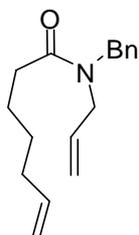
128.0, 128.7, 131.5, 133.0, 136.1, 136.3, 137.7. EMAR (IE) calculada para $C_{17}H_{21}F_2NO$ [M^+]: 293.1591, encontrada: 293.1646.

Síntesis de *N*-alil-*N*-bencil-5-hexenamida (28):



La amida **28** se sintetizó mediante el procedimiento general anteriormente descrito. A partir de 94 mg de ácido 5-hexenoico (0.82 mmol) se obtuvieron 156 mg (78% de rendimiento) como un aceite incoloro tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 6:1. El análisis de RMN 1H mostraron la presencia de rotámeros en proporción 1.5:1. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (rotámero A) 1.72-1.86 (m, 2H), 2.02-2.16 (m, 2H), 2.37 (t, $J= 7.8$ Hz, 2H), 3.81 (d, $J= 4.8$ Hz, 1.2 H), 4.59 (s, 2.25H), 4.92-5.23 (m, 4H), 5.67-5.87 (m, 2H), 7.15-7.39 (m, 5H). (rotámero B) 4.01 (d, $J= 5.7$ Hz, 0.8 H), 4.50 (s, 0.75H), el resto de señales coincidió con el anterior.

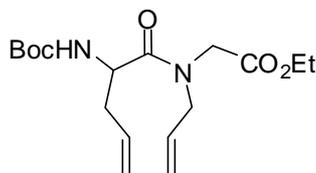
Síntesis de *N*-alil-*N*-bencil-6-heptenamida (31):



La amida **31** se sintetizó mediante el procedimiento general anteriormente descrito. A partir de 134 mg de ácido 6-hexenoico (1.05 mmol) se obtuvieron

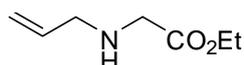
169 mg (63% de rendimiento) como un aceite incoloro tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 6:1.

Síntesis de *N*-alil-*N*-(1'-(etoxicarbonil)metil)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-pentenamida (32):



La amida **32** se sintetizó mediante el procedimiento general anteriormente descrito. A partir de 46 mg de *N*-Boc-alilglicina (0.21 mmol) se obtuvieron 36 mg (50% de rendimiento) como un aceite incoloro tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 4:1. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (t, *J*= 7.1, 3H), 1.43 (s, 9H), 2.32-2.45 (m, 1H), 2.49-2.60 (m, 1H), 3.83 (d, *J*= 17.4, 1H), 3.99-4.10 (m, 2H), 4.18 (c, *J*= 7.1, 2H), 4.26 (d, *J*= 17.0, 1H), 4.65-4.75 (m, 1H), 5.09-5.20 (m, 3H), 5.25-5.32 (m, 2H), 5.60-5.90 (m, 2H). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 14.1, 28.3, 37.7, 47.1, 49.8, 51.3, 61.2, 83.3, 118.2, 118.7, 132.3, 132.7, 155.1, 168.9, 172.3.

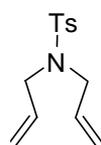
Síntesis de *N*-alilglicina (38):



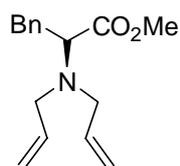
En un matraz bajo atmósfera de N₂ se añadió alilamina (2.0 mL, 26.2 mmol), se disolvió en THF (15 mL) y se añadió gota a gota desde un embudo de adición bromoacetato de etilo (1.5 mL, 13.1 mmol) disuelto en THF (20 mL). Tras 2 horas de agitación a temperatura ambiente se había formado un

precipitado blanco. Se concentró la mezcla a sequedad bajo presión reducida, se suspendió en Et₂O y se filtró a vacío. El filtrado se concentró hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía *flash* de SiO₂ desactivada con NEt₃ al 20% en hexano empleando como eluyente una mezcla hexano:Et₂O 1:1 y obteniéndose 1.18 g (63% de rendimiento) de un líquido incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H), 1.66 (s ancho, 1 H), 3.27 (d, *J*= 2.9 Hz, 2 H), 3.39 (s, 2 H), 4.19 (c, *J*= 7.2 Hz, 2 H) 5.09-5.22 (m, 2 H), 5.80-5.93 (m, 1 H). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 14.0, 49.8, 51.6, 60.4, 116.1, 136.0, 172.2.

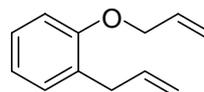
Síntesis de *N*-tosildialilamina (33):



En un matraz de fondo redondo se disolvió dialilamina (100 mg, 1.03 mmol) en THF (4 mL), se añadió NEt₃ (0.15 mL, 1.08 mmol) y cloruro de *p*-toluensulfonilo (124 mg, 0.65 mmol) y se dejó agitando la mezcla durante 2 horas. Se hidrolizó la mezcla de reacción con una disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se juntaron y lavaron con salmuera, se concentraron a presión reducida y el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía *flash* de SiO₂ empleando una mezcla de hexano:acetato de etilo en proporción 10:1, obteniéndose 258 mg (100% de rendimiento) de un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2.43 (s, 3H), 3.80 (d, *J*= 6.4 Hz, 4H), 5.12-5.67 (m, 4H), 5.55-5.66 (m, 2H), 7.30 (d, *J*= 8.3 Hz, 2H), 7.71 (d, *J*= 8.3 Hz, 2H). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 21.3, 49.2, 118.8, 127.0, 129.5, 132.5, 137.2, 143.1.

Síntesis de 2-dialilamino-3-fenil-proponato de metilo (35):

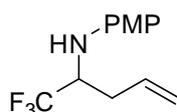
En un matraz equipado con refrigerante se suspendió el hidrocloreto del aminoéster de partida (250 mg, 1.16 mmol) en acetonitrilo (6 mL) y se añadió consecutivamente K_2CO_3 (640 mg, 4.64 mmol) y bromuro de alilo (0.4 mL, 4.64 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 horas. Transcurrido este tiempo se eliminó el acetonitrilo a presión reducida, se vertió la mezcla sobre agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía *flash* de SiO_2 desactivada con NEt_3 al 2% en hexano empleando una mezcla de hexano:acetato de etilo en proporción 20:1, obteniéndose 231 mg (77% de rendimiento) de un líquido incoloro. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.88-2.79 (m, 2H), 3.32-2.96 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 3.64 (t, 1H, $J=7.6$ Hz), 5.10-5.01 (m, 4H), 5.63-5.61 (m, 2H), 7.21-7.09 (m, 5H). RMN ^{13}C (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 35.6, 51.1, 53.4, 63.7, 117.2, 126.2, 128.1, 129.3, 136.2, 138.4, 172.9.

Síntesis de 2-alil-1-aliloxibenceno (36):

En un matraz de fondo redondo se disolvió 2-alilfenol (100 mg, 0.75 mmol) en THF (5 mL) y se enfrió la disolución a $0^\circ C$. Se añadió en pequeñas porciones NaH (22 mg, 0.9 mmol) y seguidamente bromuro de alilo (160 μL , 1.8 mmol). Se dejó la suspensión agitando a temperatura ambiente durante 4

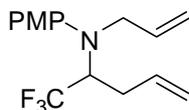
horas. Trascurrido este tiempo, la reacción se hidrolizó empleando una disolución saturada de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía *flash* de SiO_2 empleando una mezcla de hexano:acetato de etilo en proporción 10:1, obteniéndose 110 mg (84% de rendimiento) de un aceite incoloro.

Síntesis de *N*-(*p*-metoxifenil)-1-trifluorometil-3-butenilamina (41):



En un matraz se disolvió la imina **40a** (2.4 mg, 1.0 mmol) en DMF (2 mL) y se añadió bromuro de alilo (107 μL , 1.3 mmol), Zn (84 mg, 1.3 mmol) y CITMS (1 gota). La disolución se dejó agitando a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se vertió sobre agua y se extrajo con diisopropil éter. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía *flash* de SiO_2 empleando una mezcla de hexano:acetato de etilo en proporción 5:1, obteniéndose 240 mg (98% de rendimiento) de un aceite incoloro. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2.34-2.44 (m, 1H), 2.57-2.65 (m, 1H), 3.40 (d, $J= 8.6$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.77-3.83 (m, 1H), 5.16-5.23 (m, 2H), 5.73-5.86 (m, 1H), 6.63 (d, $J= 8.7$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J= 8.7$ Hz, 2H). RMN ^{19}F (282.4 MHz, CDCl_3) δ -75.87 (d, $J_{\text{FH}}= 6.8$ Hz, 3F).

Síntesis de *N*-alil-*N*-(*p*-metoxifenil)-1-trifluorometil-3-butenilamina (37):

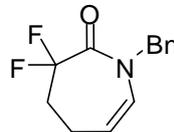


En un matraz equipado con tapón de cierre hermético, se disolvió la amina **41** (97 mg, 0.40 mmol) y bromuro de alilo (131 μ L, 1.59 mmol) en DMF (1 mL), se enfrió a 0°C y se añadió poco a poco NaH (36 mg, 1.19 mmol). Una vez terminada la adición se cerró el matraz y se calentó a 100°C durante 24 horas. Transcurrido este tiempo se vertió la mezcla de reacción sobre una disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo con diisopropil éter. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía *flash* de SiO₂ empleando una mezcla de hexano:diisopropiléter en proporción 4:1, obteniéndose 53 mg (47% de rendimiento) de un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2.47-2.68 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.85 (d, *J*= 5.1 Hz, 1H), 3.92 (d, *J*= 5.1 Hz, 1H), 4.04-4.17 (m, 1H), 5.07-5.22 (m, 4H), 5.66-5.89 (m, 2H), 6.79 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 6.85 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H). RMN ¹⁹F (282.4 MHz, CDCl₃) δ -72.21 (d, *J*_{FH}= 8.0 Hz, 3F).

Procedimiento general para el proceso tandem RCM-isomerización.

Síntesis de 1-bencil-3,3-difluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-azepinona

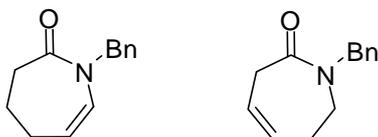
(**6a**):



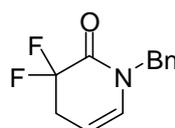
En un matraz seco equipado con un refrigerante se añadieron 54 mg de **4a** (0.20 mmol), se disolvieron en tolueno (10 mL, 2·10⁻²M) y se añadió catalizador de Grubbs de segunda generación (8.5 mg, 0.01 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas (análisis por CCF) y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 7:1, obteniéndose 34.5 mg (73% de rendimiento) de un aceite ligeramente marrón.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2.13-2.20 (m, 2H), 2.39-2.54 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 5.38 (dt, $J_1=6.2$ Hz, $J_2=8.6$ Hz, 1H), 5.85 (dt, $J_1=1.2$ Hz, $J_2=8.9$ Hz, 1H), 7.21-7.23 (m, 5H). RMN ^{19}F (282.4 MHz, CDCl_3) δ -96.9 (t, $J_{\text{FH}}=15.5$ Hz, 2F). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 20.3 (t, $^3J_{\text{CF}}=5.6$ Hz), 38.4 (t, $^2J_{\text{CF}}=24.2$ Hz), 51.5, 116.7 (t, $^1J_{\text{CF}}=249.3$ Hz), 117.5, 127.8, 128.0, 128.7, 128.9, 136.0, 164.4 (t, $^2J_{\text{CF}}=29.6$ Hz). EMAR (IE) calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}$ [M^+]: 237.0965, encontrada: 237.0962.

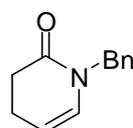
Síntesis de 1-bencil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-azepinona (11) y 1-bencil-1,3,5,6-tetrahidro-2H-2-azepinona (12):



Los compuestos **11** y **12** se sintetizaron mediante del procedimiento general anteriormente descrito para el proceso tandem RCM-isomerización. A partir de 67 mg de amida **9** (0.29 mmol) se obtuvieron 39.5 mg de lactama **11** (67% de rendimiento) y 17 mg de lactama **12** (29% de rendimiento) tras purificación y separación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 5:1. (**11**): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.97-2.10 (m, 4H), 2.52-2.56 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 5.27 (dt, $J_1=5.6$ Hz, $J_2=9.0$ Hz, 1H), 5.83 (dt, $J_1=1.4$ Hz, $J_2=9.0$ Hz, 1H), 7.17-7.24 (m, 5H). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 26.1, 26.5, 35.9, 50.4, 117.8, 127.3, 127.8, 128.5, 129.6, 137.6, 174.1. EMAR (IE) calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}$ [M^+]: 201.1154, encontrada: 201.1127. (**12**): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2.03-2.07 (m, 2H), 3.25-3.26 (m, 2H), 3.42-3.47 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 5.55-5.56 (m, 2H), 7.19-7.27 (m, 5H). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 28.4, 35.9, 45.3, 49.7, 120.9, 128.4, 128.0, 128.6, 129.0, 137.8, 173.6. EMAR (IE) calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}$ [M^+]: 201.1154, encontrada: 201.1129.

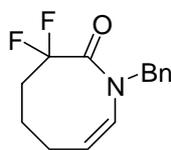
Síntesis de 1-bencil-3,3-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-2-piperidona (15) :

En un matraz equipado con refrigerante se añadió amida **4a** (79 mg, 0.30 mmol) y se disolvió en tolueno (10 mL). Sobre esta disolución se añadió el hidruro de rutenio RuHCl(CO)(PPh₃)₃ disuelto en tolueno (5 mL). La disolución resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. Pasado este tiempo se concentró la disolución hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 10:1, obteniéndose 56 mg (71% de rendimiento) de un aceite ligeramente marrón que se utilizó inmediatamente en la etapa de ciclación. La ciclación se llevó a cabo a partir del procedimiento general anteriormente descrito empleando diclorometano a reflujo en lugar de tolueno. Tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 5:1 se obtuvieron 31 mg (66% de rendimiento) de un sólido blanco. P.fusión: 72-74 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2.82 (tc, *J*₁= 2.0 Hz, *J*₂= 17.1 Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 5.03-5.09 (m, 1H), 5.99 (dt, *J*₁= 1.7 Hz, *J*₂= 7.9 Hz, 1H), 7.18-7.29 (m, 5H). RMN ¹⁹F (282.4 MHz, CDCl₃) δ -105.1 (dt, *J*_{FF}= 17.2 Hz, *J*_{FH}= 2.6 Hz, 2F). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 31.8 (t, ²*J*_{CF}= 25.3 Hz), 49.6, 101.8 (t, ³*J*_{CF}= 5.2 Hz), 112.1 (t, ¹*J*= 246.7 Hz), 127.8, 128.1, 128.3, 128.9, 135.5, 160.2 (t, ²*J*_{CF}= 29.9 Hz). EMAR (IE) calculada para C₁₂H₁₁F₂NO [M⁺]: 223.0809, encontrada 223.1077.

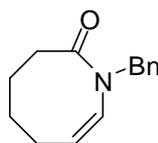
Síntesis de 1-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-2-piperidona (17):

El compuesto **17** se sintetizó mediante el procedimiento general anteriormente descrito. A partir de 45 mg de amida **16** (0.21 mmol) se obtuvieron 32 mg (82% de rendimiento) como un aceite ligeramente marrón tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 2:1. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2.33 (m, 2 H), 2.58 (t, *J*= 8.1 Hz, 2 H), 4.68 (s, 2 H), 5.12 (m, 1 H), 6.00 (d, *J*= 8.1 Hz, 1 H), 7.3 (m, 5 H). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 20.00, 30.98, 48.42, 106.05, 122.20, 127.02, 127.08, 127.52, 143.56, 171.60.

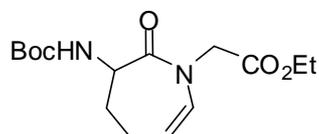
Síntesis de 1-bencil-3,3-difluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2-azocinona (25):



El compuesto **25** se sintetizó mediante del procedimiento general anteriormente descrito para el proceso tandem *RCM*-isomerización. A partir de 52 mg de amida **23** (0.19 mmol) se obtuvieron 30 mg (65% de rendimiento) tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 5:1. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.19-2.03 (m, 6H), 4.35 (s ancho, 1H), 4.78 (s ancho, 1H), 5.35 (c, *J*= 8.2 Hz, 1H), 5.89 (d, *J*= 7.5 Hz, 1H), 7.22-7.27 (m, 5H). RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282.4 MHz) δ -112.2 (dd, *J*_{FF}= 245.7 Hz, *J*_{FH}= 13.8 Hz, 1F), -99.6 (d, *J*_{FF}= 240.5 Hz, 1F). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 20.7 (t, ³*J*_{CF}= 4.6 Hz), 23.6, 33.0 (t, ²*J*_{CF}= 25.3 Hz), 51.7, 119.6 (t, ¹*J*_{CF}= 251.7 Hz), 125.5 (t, ⁴*J*_{CF}= 2.0 Hz), 126.7, 127.8, 128.5, 128.9, 135.5, 164.6 (t, ²*J*_{CF}= 27.9 Hz). EMAR (IE) calculada para C₁₄H₁₅F₂NO [M⁺]: 251.1122, encontrada 251.1129.

Síntesis de 1-bencil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2-azocinona (30):

El compuesto **30** se sintetizó mediante del procedimiento general anteriormente descrito para el proceso tandem *RCM*-isomerización. A partir de 64 mg de amida **28** (0.26 mmol) se obtuvieron 32 mg (57% de rendimiento) tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 4:1. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.40 (s ancho, 2H), 1.61-1.77 (m, 4H), 2.43-2.47 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 5.34 (c, *J*= 8.0 Hz, 1H), 5.87 (d, *J*= 7.9 Hz, 1H), 7.19-7.24 (m, 5H). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 23.1, 23.7, 24.6, 30.0, 49.0, 125.9, 127.3, 128.3, 128.4, 128.6, 137.1, 173.7. EMAR (IE) calculada para C₁₄H₁₇NO [M⁺]: 215.1310, encontrada: 215.1304.

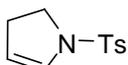
Síntesis de (±)-1-((etoxicarbonil)metil)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-azepinona (42):

El compuesto **42** se sintetizó mediante del procedimiento general anteriormente descrito para el proceso tandem *RCM*-isomerización. A partir de 65 mg de amida **32** (0.19 mmol) se obtuvieron 30 mg (51% de rendimiento) tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 4:1. RMN ¹H

Capítulo 1

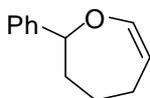
(300 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.86-2.00 (m, 1H), 2.15-2.28 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.40-2.55 (m, 1H), 3.82 (d, *J*= 17.3 Hz, 1H) 4.17 (c, *J*= 7.2 Hz, 2H), 4.40-4.50 (m, 1H), 4.47 (d, *J*= 17.3 Hz, 1H), 5.50-5.58 (m, 2H), 5.83 (dd, *J*₁=2.1 Hz, *J*₂= 8.5 Hz, 1H). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 14.1, 23.8, 28.3, 35.6, 48.8, 52.6, 61.4, 79.6, 120.5, 128.7, 165.1, 168.5, 172.3; EMAR (FAB) calculada para C₁₅H₂₅N₂O₅ [M+H⁺]: 313.1763, encontrada: 313.1821.

Síntesis de 1-*p*-toluensulfonil-2,3-dihidropirrol (43):



El compuesto **43** se sintetizó mediante del procedimiento general anteriormente descrito para el proceso tandem RCM-isomerización. A partir de 43 mg de amina **33** (0.16 mmol) se obtuvieron 27 mg (73% de rendimiento) tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 5:1. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2.38 (s, 3H), 2.43 (dt, *J*₁= 2.4 Hz, *J*₂= 9.4 Hz, 2H), 3.43 (t, *J*= 9.1 Hz, 2H), 5.06 (dt, *J*₁= 2.3 Hz, *J*₂= 4.1 Hz, 1H), 6.33 (dt, *J*₁= 4.1 Hz, *J*₂= 4.5 Hz, 1H), 7.27 (d, *J*= 7.9 Hz, 2H), 7.61 (d, *J*= 7.9 Hz, 2H). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 21.5, 29.5, 47.1, 111.2, 127.7, 129.6, 130.6, 132.7, 143.8. EMAR (IE) calculada para C₁₁H₁₃NO₂S [M⁺]: 223.0667, encontrada: 223.0660.

Síntesis de 2-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-oxepina (44):



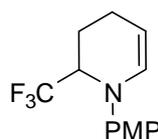
El compuesto **44** se sintetizó mediante del procedimiento general anteriormente descrito para el proceso tandem *RCM*-isomerización. A partir de 56 mg de aliléter **34** (0.28 mmol) se obtuvieron 29 mg (60% de rendimiento) tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:isopropil éter en proporción 8:1.⁹⁰

Síntesis de [2,3]-benzo-4,5-dihidro-1H-oxepina (46a) y [2,3]-benzo-6,7-dihidro-1H-oxepina (46b):



Los compuestos **46a** y **46b** se sintetizaron mediante del procedimiento general anteriormente descrito para el proceso tandem *RCM*-isomerización. A partir de 50 mg de alil éter **36** (0.29 mmol) se obtuvieron 29 mg de la mezcla inseparable de **35a** y **35b** (69% de rendimiento) tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 30:1. (**46a**): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2.57-2.62 (m, 2H), 4.16 (t, *J*= 4.9 Hz, 2H), 5.89 (dt, *J*₁= 4.5 Hz, *J*₂= 11.7 Hz, 1H), 6.25 (d, *J*= 11.7 Hz, 1H), 6.87-7.11 (m, 4H). (**46b**): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3.40-3.43 (m, 2H), 4.49-4.53 (m, 2H), 5.38-5.45 (m, 1H), 5.75-5.80 (m, 1H), 6.87-7.11 (m, 4H).

Síntesis de 1-(p-metoxifenil)-2-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidropiridina (47):



Capítulo 1

El compuesto **47** se sintetizó mediante del procedimiento general anteriormente descrito para el proceso tandem *RCM*-isomerización. A partir de 23 mg de amina **37** (0.08 mmol) se obtuvieron 15.5 mg de **36** (75% de rendimiento) tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 5:1. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.70-2.20 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 4.05-4.17 (m, 1H), 4.80-4.87 (m, 1H), 6.29 (d, *J*= 9.1 Hz, 1H), 6.83 (d, *J*= 9.2 Hz, 2H), 6.98 (d, *J*= 9.2 Hz, 2H). RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282.4 MHz) δ -100.8 (3F). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 17.8, 18.0, 55.6, 58.1 (c, ²*J*_{CF}= 29.5 Hz), 101.9, 114.5, 120.3, 126.2 (c, ¹*J*_{CF}= 283.7 Hz), 128.9, 141.7, 155.1.

*Capítulo 2. Reacción de CM-
Aza-Michael intramolecular*

Capítulo 2. Reacción de CM-aza-Michael intramolecular.

Los derivados β -aminocarbonílicos¹¹⁰ constituyen una clase de compuestos de gran interés biológico. En particular, los β -aminoácidos están presentes en forma libre en algunos seres vivos (humanos, animales, microorganismos, plantas) o forman parte de las estructuras de distintos productos naturales (péptidos, depsipéptidos, glicopéptidos, alcaloides y terpenos) que, en ocasiones, presentan interesantes propiedades farmacológicas (antibióticos, antifúngicos, citotóxicos...). Concretamente, determinadas bacterias, hongos, plantas y algunos animales incorporan β -aminoácidos en los metabolitos secundarios que les sirven de defensa y supervivencia frente a sus depredadores.¹¹¹ Las estructuras peptídicas que contienen unidades de β -aminoácidos presentan una gran estabilidad frente a la hidrólisis enzimática¹¹² por peptidasas, que solamente reconocen e hidrolizan enlaces peptídicos de α -aminoácidos.¹¹³ Esta estrategia ha conducido a la preparación de un gran número de compuestos derivados de β -aminoácidos que muestran un amplio rango de actividades biológicas, por lo que algunos de ellos se han utilizado como compuestos “cabeza de serie” para el desarrollo de nuevos fármacos.¹¹⁴

Por otra parte, entre los compuestos β -aminocarbonílicos merecen una mención especial los que contienen nitrógeno heterocíclico, precursores de derivados tipo pirrolidina, piperazina, indolizina... mediante sencillas transformaciones de los grupos funcionales. Éstas son estructuras muy

¹¹⁰ Juaristi, E. C.; Soloshonok, V. A. *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, 2nd Ed.; Wiley-VCH Ltd.: New York, 2005.

¹¹¹ Buchwaldt, L.; Green, H. *Plant Pathol.* **1992**, *41*, 55-63. (b) Engel, S.; Jesen, P. R.; Fenical, W. *J. Chem. Ecol.* **2002**, *28*, 1971-1985.

¹¹² Spatola, A. F. *Chemistry and Biochemistry of Amino Acids and Proteins*, B. Weinstein, Ed. Marcel Dekker, New York, 1983.

¹¹³ A pesar de los prometedores resultados iniciales, se ha comprobado que los β -péptidos poseen menor actividad biológica debido a una pérdida parcial de la conformación.

¹¹⁴ Steer, D. L.; Lew, R. A.; Perlmutter, P.; Smith, A. I.; Aguilar, M. I. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 811-822.

Capítulo 2

interesantes debido al gran número de compuestos biológicamente activos, tanto naturales¹¹⁵ como de síntesis,¹¹⁶ en los que se encuentran presentes (Figura 2.1).

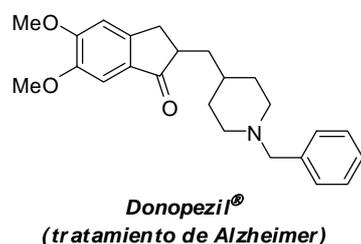
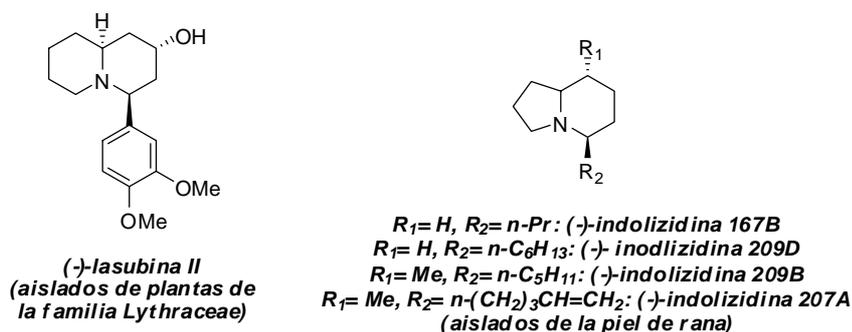


Figura 2.1

Esto ha centrado la atención de numerosos grupos de investigación, que han dirigido sus esfuerzos a la síntesis, tanto racémica como asimétrica,¹¹⁷ de muchos de ellos. La metodología que se describe en el presente capítulo constituye una forma muy sencilla de acceder a este tipo de sistemas heterocíclicos.

¹¹⁵ O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 435-446.

¹¹⁶ (a) Weintraub, P. M.; Sabor, J. S.; Kane, J. M.; Borchering, D. R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2959-2989. (b) Laschat, S.; Dickner, T. *Synthesis* **2000**, 1781-1813.

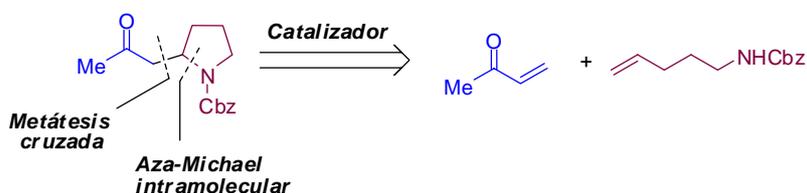
¹¹⁷ Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L.; Etxebarria, J.; Reyes, E.; Ruiz, N. *Org. Prep. Proc. Int.* **2005**, *37* (6), 513-538.

2.1- Objetivos.

El objetivo del presente capítulo consiste en el estudio del proceso tandem **metátesis cruzada-aza-Michael intramolecular** entre cetonas alifáticas α,β -insaturadas y aminas con un doble enlace terminal mediante el empleo de los “catalizadores de metátesis de Grubbs y/o Hoveyda-Grubbs”.

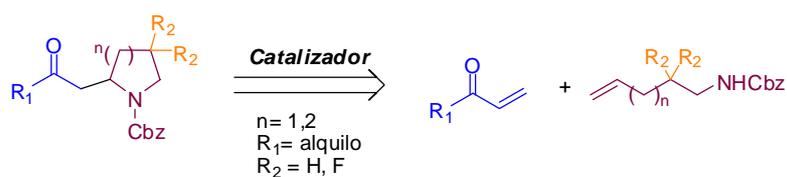
La estrategia que se pretende desarrollar es novedosa por dos aspectos: el primero, porque un proceso tandem/dominó de este tipo no tiene precedentes en la literatura, y, la segunda, porque esta metodología permitirá un rápido acceso a derivados β -aminocarbonílicos.

Para la optimización de las condiciones de reacción se utilizarán metilvinil cetona y *N*-benciloxicarbonil-4-pentenamina como sustratos en una reacción modelo (Esquema 2.1):



Esquema 2.1

El estudio se extenderá, a continuación, a diversas cetonas del tipo alquilvinil cetona y aminas Cbz-protégidas, de manera que se puedan obtener compuestos β -aminocarbonílicos donde la agrupación amina se encuentre integrada en heterociclos de 5 ó 6 eslabones (Esquema 2.2):



Esquema 2.2

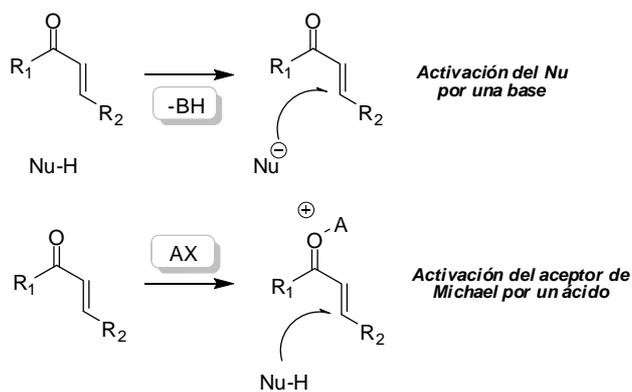
Adicionalmente, se pretende llevar a cabo un estudio de la diastereoselectividad del proceso cuando se emplean aminas α -sustituidas enantioméricamente enriquecidas (Esquema 2.3):



Esquema 2.3

2.2- Antecedentes bibliográficos.

La reacción de aza-Michael constituye, junto con la de Mannich, las dos metodologías más importantes para acceder a compuestos β -aminocarbónicos. La reacción de aza-Michael consiste en la adición 1,4 de una fuente de nitrógeno nucleófila (amina, amiduro, aldoximina, hidroxilamina, azida) a un sistema carbonílico α,β -insaturado. Generalmente no es necesario el empleo de catalizador cuando la reacción se lleva a cabo con aminas o amiduros, pero sí es necesaria una activación, bien del nucleófilo o del aceptor de Michael, cuando se emplean otras fuentes de nitrógeno menos nucleófilas. Dentro de este grupo se sitúan los carbamatos, compuestos nitrogenados poco nucleófilos. El método clásico para llevar a cabo la adición de Michael empleando carbamatos consiste en la activación de éstos por desprotonación mediante el empleo de una base fuerte, aunque la utilización de ácidos de Lewis o Brønsted como catalizadores permite llevar a cabo la reacción en condiciones más suaves y, por tanto, compatibles con otros grupos funcionales (Esquema 2.4):



Esquema 2.4

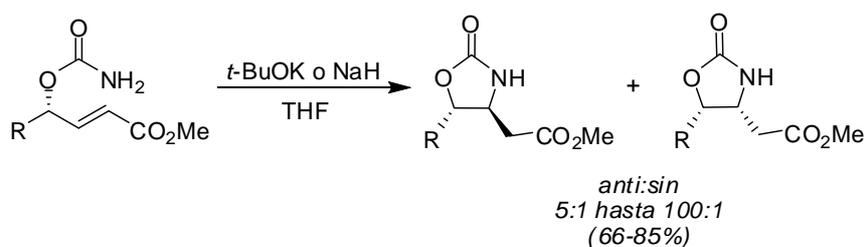
La mayor ventaja que presenta la utilización de carbamatos como nucleófilos radica en que la función amina introducida se encuentra ya protegida, pudiendo continuar con la ruta sintética evitando el paso de protección, generalmente necesario para esta agrupación.

En este apartado se recogen los ejemplos más significativos de la **adición de carbamatos a compuestos carbonílicos α,β -insaturados**, a excepción de los llevados a cabo mediante organocatálisis, que serán objeto del siguiente capítulo.

2.2.1- Activación mediante el empleo de bases.

Entre los ejemplos de adición de carbamatos, activados con una base, a sistemas carbonílicos α,β -insaturados cabe destacar el estudio llevado a cabo por el grupo de investigación de *Hirama e Ito*¹¹⁸ sobre la adición intramolecular de carbamatos *O*-alílicos a ésteres α,β -insaturados (Esquema 2.5).

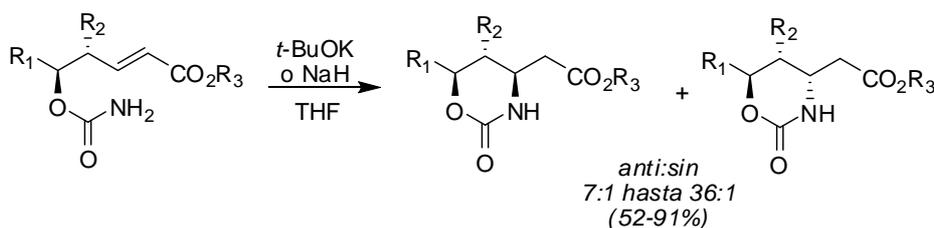
¹¹⁸ Hirama, M.; Shigemoto, T.; Yamazaki, Y.; Ito, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1797-1798.



Esquema 2.5

Los autores observaron que el rendimiento y la diastereoselectividad de la reacción no se ven afectados por el tipo de base (*t*-BuOK o NaH), aunque sí influían en la velocidad de reacción. Por otra parte, la inclusión de grupos voluminosos en R condujo a un aumento apreciable de la diastereoselectividad debido al impedimento estérico de esta agrupación con la contigua. Sin embargo, el aspecto más significativo fue la obtención exclusiva de un diastereoisómero cuando utilizaban olefinas *Z*, lo que fue atribuido a que la reacción estaba controlada cinéticamente.

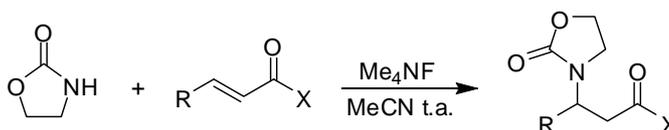
La reacción de adición en carbamatos *O*-homoalílicos condujo a resultados comparables (Esquema 2.6).



Esquema 2.6

En el año 2005, el grupo de Dalla¹¹⁹ describió la adición de oxazolidinona a sistemas α,β -insaturados mediante activación de aquella con TMAF (fluoruro de tetrametilamonio) (Esquema 2.7).

¹¹⁹ Ménand, M.; Dalla, V. *Synlett* **2005**, 1, 95-98.

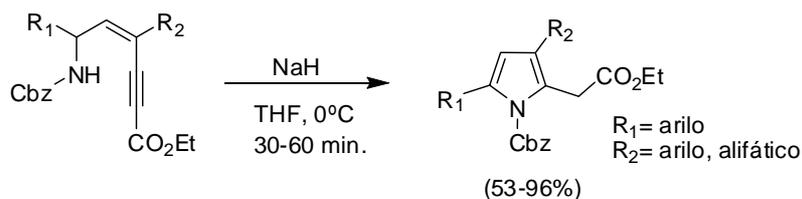


Esquema 2.7

#

Tras el estudio de las condiciones de reacción, los autores observaron que el disolvente más adecuado era acetonitrilo y que la reacción no se completaba cuando utilizaban una cantidad de TMAF menor del 20% molar. Aunque se obtuvieron buenos resultados empleando chalconas como aceptores ($R = \text{Ph}$, $X = \text{arilo}$, 55-85% de rendimiento), la reacción está fuertemente influenciada por la naturaleza electrónica del aceptor, obteniéndose malos resultados o, incluso, ausencia de reacción cuando se utilizan ésteres como aceptores ($X = \text{OR}$).

El grupo de *Ishikawa* y *Saito*¹²⁰ describieron, en 2006, la adición intramolecular de carbamatos a ésteres α,β -insaturados con formación de pirroles 1,3,5-trisustituídos (Esquema 2.8).



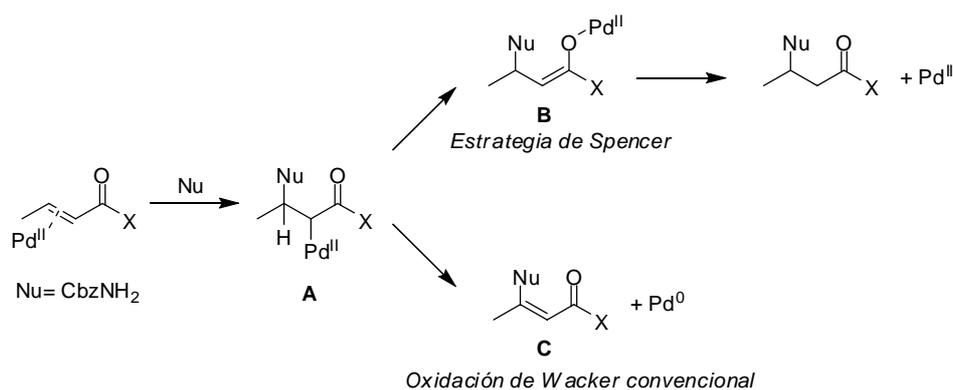
Esquema 2.8

Los autores solventaron la baja nucleofilia de los carbamatos Cbz-protectados mediante el empleo de NaH como base; sin embargo, cuando llevaron a cabo la síntesis de los mismos precursores conteniendo la agrupación sulfonamida en lugar de carbamato, la formación de los pirroles tenía lugar en las condiciones de reacción.

¹²⁰ Ishikawa, T.; Aikawa, T.; Watanabe, S.; Saito, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3881-3884.

2.2.2.- Activación mediante el empleo de ácidos de Lewis.

Este tipo de activación ha sido mucho más estudiada atendiendo al número de publicaciones aparecidas en este campo. Un ejemplo muy interesante es el trabajo que describió *Spencer*,¹²¹ en 2001, acerca de la adición de carbamato de bencilo a enonas empleando catalizadores de Pd (II), lo que constituye una variante de la oxidación de Wacker de enonas (Esquema 2.9).

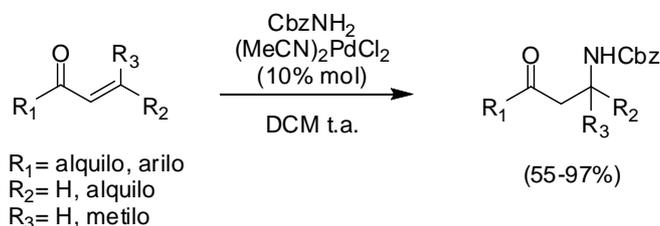


Esquema 2.9

La oxidación de Wacker convencional de estos compuestos en presencia de un nucleófilo oxigenado conduce a la formación de β-cetoésteres a través del intermedio **A**, tras una adición oxidante de Pd (II) a la olefina, adición de oxígeno y posterior β-eliminación de hidruro de paladio. *Spencer* postuló que, si fuera posible evitar esta eliminación y dirigir el proceso hacia la formación de **B** en lugar de **C**, se podrían obtener compuestos β-aminocarbonílicos. Con aminas alifáticas tiene lugar rápidamente la β-eliminación ya que el nitrógeno desacompleja al paladio de la olefina; sin embargo, el nitrógeno de los carbamatos es, por un lado, lo suficientemente poco nucleófilo para evitar esta

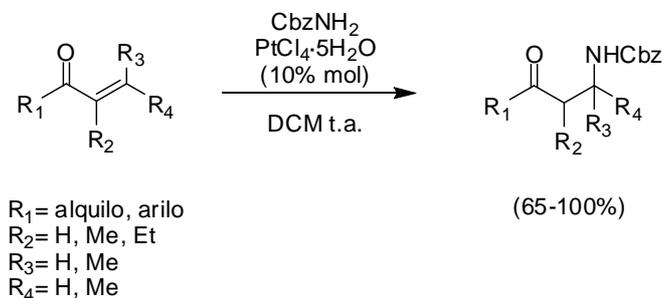
¹²¹ Gaunt, M. J.; Spencer, J. B. *Org. Lett.* **2001**, 3, 25-28.

descoordinación y, en consecuencia, tautomerizarse al intermedio **B**, y al mismo tiempo lo suficientemente nucleófilo para que tenga lugar la adición. Los productos se obtuvieron con buenos rendimientos (55-97%; salvo con $R_2 = \text{Ph}$) empleando DCM como disolvente y $(\text{MeCN})_2\text{PdCl}_2$ como catalizador (Esquema 2.10).



Esquema 2.10

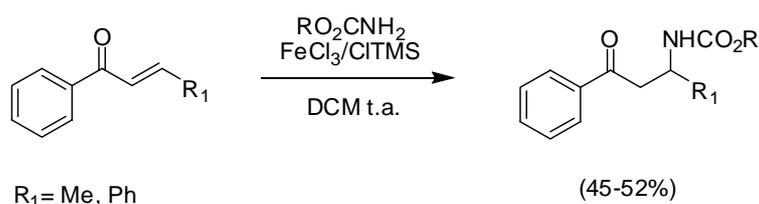
Un año más tarde, *Kobayashi*¹²² y colaboradores describieron la adición de carbamatos a enonas empleando sales de metales de transición como catalizadores. Tras un amplio estudio en el que utilizaron 43 especies, $\text{PtCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ se mostró como el más eficaz, incluso para enonas trisustituídas, aunque, en este caso, el rendimiento era ligeramente menor. Los mejores resultados se obtuvieron utilizando DCM como disolvente; otros más coordinantes, como DMSO, DMF, THF inhibían completamente la reacción (Esquema 2.11).



Esquema 2.11

¹²² Kobayashi, S.; Kakumoto, K.; Sugiera, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1319-1322.

A pesar de que en los ejemplos descritos anteriormente se habían conseguido buenos resultados en la adición de carbamatos a enonas catalizada por ácidos de Lewis, la utilización de chalconas como aceptores de Michael se había mostrado elusiva hasta ese momento. Fueron Xia¹²³ y colaboradores, en 2003, quienes describieron el primer ejemplo de este tipo, obteniendo los mejores resultados (45-52%) utilizando FeCl₃·6H₂O como catalizador y CITMS como activante de los aceptores de Michael, en DCM a temperatura ambiente (Esquema 2.12). En estas condiciones de reacción, la adición de carbamatos a ciclopentenona y ciclohexenona transcurrió con elevados niveles e eficacia.



Esquema 2.12

Un estudio más completo, combinando distintos metales de transición con CITMS fue publicado un año después¹²⁴ por los mismos autores, obteniéndose resultados comparables a los descritos anteriormente empleando FeCl₃, Pd(Cl)₂(MeCN)₂, RuCl₃ y RhCl₃. La presencia de agua en el medio, procedente de la hidratación de los complejos metálicos, facilita la reacción, ya que reacciona con CITMS generando *in situ* HCl, que actúa como ácido de Brønsted.

Recientemente, Reddy¹²⁵ y colaboradores han publicado los resultados de la adición de carbamato de bencilo y oxazolidinona a diferentes enonas (Esquema 2.12) empleando ZrCl₄ como catalizador. Aunque dicha reacción ya

¹²³ Xu, L. W.; Li, L.; Xia, C. G.; Zhou, S. L.; Li, J. W.; Hu, X. X. *Synlett* **2003**, 15, 2337-2340.

¹²⁴ Xu, L. W.; Xia, C. G. *Synthesis* **2004**, 13, 2191-2195.

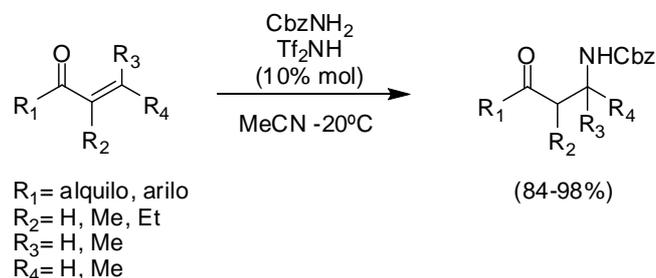
¹²⁵ Smitha, G.; Reddy, Ch. S. *Catalysis Communications* **2007**, 8, 434-436.

había sido descrita por *Kobayashi* con el mismo catalizador, este grupo de investigación ha profundizado en el estudio de esta reacción, mostrando la eficacia de la misma.

2.2.3.- Activación mediante el empleo de ácidos de Brønsted.

Aunque previamente descrita, la utilización de ácidos de Brønsted para promover la adición de carbamatos a enonas no fue estudiada de manera sistemática hasta 2003 por *Wabnitz* y *Spencer*.¹²⁶ Para ello utilizaron la misma reacción modelo que la ya referida en la variante del proceso Wacker (Esquema 2.9): el tratamiento de distintas enonas con carbamato de bencilo.

En una investigación con diferentes ácidos de Brønsted, los autores observaron que, cuando empleaban ácidos muy fuertes, como tríflico, tetrafluorobórico o bis(trifluorosulfonamida) (Tf_2NH), la adición tenía lugar en pocos minutos. Con ácidos menos fuertes, como *p*-toluensulfónico, se obtenían resultados comparables al empleo de $\text{Pd}(\text{Cl})_2(\text{MeCN})_2$, mientras que, ácidos acuosos o más débiles, disminuían dramáticamente la velocidad de la reacción. La mayor eficacia catalítica de Tf_2NH (debido a su mayor acidez) se puso de manifiesto en los excelentes resultados obtenidos (Esquema 2.13).



Esquema 2.13

¹²⁶ Wabnitz, T.; Spencer, J. B. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2141-2144.

A pesar de los numerosos estudios realizados variando las condiciones del proceso, principalmente el tipo de catalizador y de disolvente, pocos autores han propuesto un mecanismo para este tipo de reacción. En este sentido cabe destacar los trabajos de *Spencer*¹²⁷ sobre la adición de carbamatos a enonas catalizada por paladio. Aunque no pudo confirmar por RMN la presencia de un complejo Pd-enona, sí fue posible observarlo utilizando ácidos de Lewis muy oxofílicos (aunque poco activos en este proceso), ya que se producía un incremento de desplazamiento químico de más de 8 ppm de la señal del carbonilo. Una observación interesante fue la generación *in situ* de cantidades variables de ácidos de Brønsted cuando utilizaba ácidos de Lewis, lo que le llevó a postular dos tipos distintos de mecanismos de reacción, uno a través del ácido de Lewis y otro del ácido de Brønsted generado por hidrólisis del anterior. Con el fin de diferenciar cada una de estas actividades catalíticas adicionó 2,5-ditercbutil piridina al medio de reacción, con una función doble: por un lado, neutralizar los posibles protones que se pudieran formar en el medio de reacción por hidrólisis de los catalizadores y, por otro, que no interfiriera en los catalizadores en la coordinación. Los resultados obtenidos fueron concluyentes, ninguno de los catalizadores activos descritos hasta la fecha catalizaban la reacción en presencia de la base, poniendo de manifiesto la formación de pequeñas cantidades de H⁺ procedentes de la reacción de agua con los iones metálicos:



$$K_1 = \frac{[M(OH)^{(z-1)+}] [H^+]}{[M^{z+}]}$$

Tras un estudio detallado de los metales de transición utilizados por otros autores y por él mismo, los clasificó según su facilidad para la hidrólisis (pK_1) y, comprobó experimentalmente que, los que poseían un $pK_1 \leq 7.3$ eran capaces de liberar la suficiente cantidad de ácido para catalizar la adición de los

¹²⁷ Wabnitz, T. C.; Yu, J. Q.; Spencer, J. B. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 484-493.

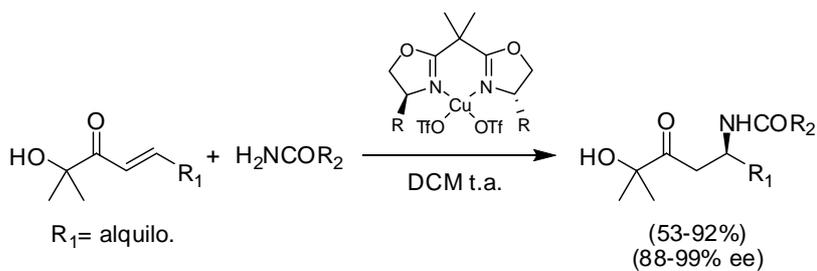
carbamatos con buenos rendimientos [Al (III), V(III), Cr(III), Fe (II/III), Cu (II), Zr (IV), Pd(II), In(III), Hg(II) y Bi(III)]. En todos estos casos, la reacción no tenía lugar cuando se utilizaba 2,5-ditertbutilpiridina. Por otra parte, la reacción de adición fallaba con metales que poseían un $pK_I \geq 9.0$, mientras que los resultados eran discretos con metales cuyo pK_I estaba comprendido entre estos dos valores.

2.2.4.- Adición enantioselectiva de carbamatos a enonas.

Los resultados obtenidos por *Spencer* son cruciales para el desarrollo de un proceso enantioselectivo ya que, cuando se emplean ácidos de Lewis quirales, hay presente un camino de reacción alternativo y competitivo, no enantioselectivo, debido a la catálisis del ácido de Brønsted generado *in situ* por hidrólisis del metal, de manera que el proceso fracasa cuando se utilizan catalizadores hidrolizables. Alternativamente, la tendencia hacia la hidrólisis de los ácidos de Lewis se puede reducir mediante quelación del centro metálico con ligandos fuertemente electrón-donantes o con K_I pequeña.

Esto parece confirmarlo el hecho de que sólo se haya descrito un ejemplo de adición enantioselectiva de carbamatos a enonas (exceptuando los métodos organocatalíticos), en contraste con los publicados sobre síntesis racémicas. Éste se debe a *Palomo*¹²⁸ y colaboradores, quienes, en 2004, publicaron la adición de carbamatos (H_2N -Cbz y H_2N -Boc) a diferentes α' -hidroxienonas empleando como catalizador el complejo formado por bis(oxazolina)-Cu (Esquema 2.14).

¹²⁸ Palomo, C.; Oiarbide, M.; Alder, R.; Celso, M.; Bengoa, E. G.; García, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9188-9189.



Esquema 2.14

El éxito de la reacción radical, por una parte, en la utilización como ácido de Lewis de un metal oxofílico que coordina eficazmente al carbonilo evitando que lo haga con los posibles protones presentes en el medio de reacción y, por otra, en que la agrupación hidroxicetona coordina eficientemente el complejo Cu-bis(oxazolina) fijando y restringiendo conformacionalmente el ligando, de manera que la hidroxicetona y la bis(oxazolina) se encuentran en el mismo plano del espacio, produciéndose la adición por el lado contrario al sustituyente voluminoso del anillo de oxazolina (Figura 2.2).

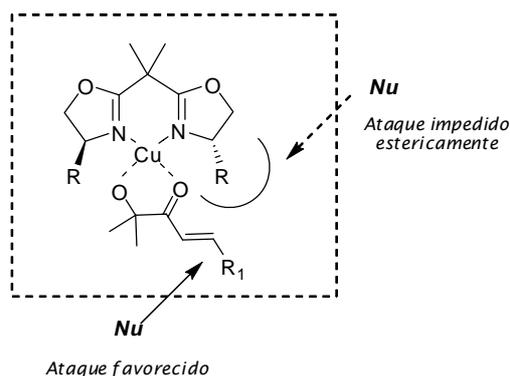
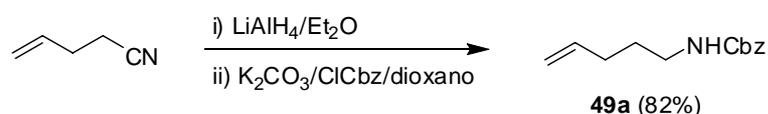


Figura 2.2

2.3- Resultados experimentales y discusión.

Antes de abordar el proceso tandem CM-aza-Michael intramolecular, se llevó a cabo un estudio de las reacciones individuales para, posteriormente, estudiar las condiciones óptimas del proceso global.

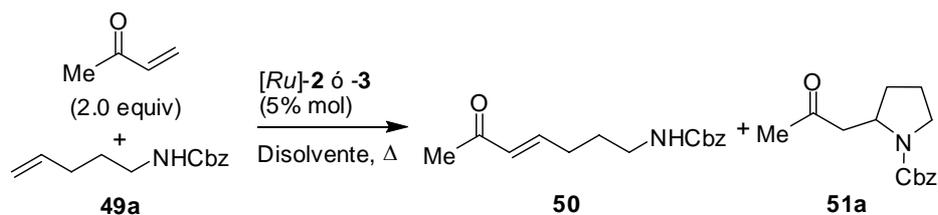
La amina **49a** (Esquema 2.15) no es comercialmente accesible, por lo que se procedió a su síntesis por reducción del correspondiente nitrilo y posterior protección de la amina formada. Así, cuando se trató 4-pentenitrilo con LiAlH_4 en Et_2O a reflujo y, a continuación, el crudo de reacción se hizo reaccionar con K_2CO_3 al 50% y ClCOOBn se obtuvo **49a** con un 82% de rendimiento.



Esquema 2.15

Para optimizar las condiciones de la reacción de CM se calentó, en DCM, una mezcla de metilvinil cetona y la amina **49a** en presencia del “catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2^a generación” ($[Ru]$ -**3**), ya que estaba descrito que este catalizador era especialmente activo en procesos de metátesis cruzada empleando olefinas deficientes electrónicamente.¹²⁹ Sorprendentemente, además del producto de metátesis, se obtuvo otro minoritario, que tras su estudio por RMN ^1H y ^{13}C se identificó como **51a** (Esquema 2.16). Este nuevo producto procede de la adición intramolecular del carbamato sobre la enona, es decir, había tenido lugar el proceso tandem, si bien, en una pequeña proporción.

¹²⁹ (a) Randl, S.; Gessler, S.; Wakamatsu, H.; Blechert, S. *Synlett* **2001**, 430-432. (b) Hoveyda, A. H.; Gillingham, D. G.; van Veldhuizen, J. J.; Kataoka, O.; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Garrity, J. P. A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 8-23.



Esquema 2.16

A la vista de este resultado nos propusimos buscar las condiciones de reacción que nos permitieran acceder directamente al producto del proceso tandem. Para ello se llevó a cabo un estudio comparativo entre los catalizadores [Ru]-2 y [Ru]-3 en distintas condiciones de reacción (disolvente, temperatura, tiempo de reacción y utilización de aditivos). Los resultados se recogen en la Tabla 2.1:

Tabla 2.1.- Resultados de la reacción entre metilvinilcetona y la amina 49a .

| Entrada | Catalizador | Condiciones | Aditivo | 50 (%) | 51a (%) |
|---------|-------------|------------------------|---|--------|---------|
| 1 | [Ru]-2 | DCM/ Δ /5 h | ----- | 45 | 0 |
| 2 | [Ru]-2 | DCM/ Δ /22 h | ----- | 75 | 0 |
| 3 | [Ru]-3 | DCM/ Δ /5 h | ----- | 71 | 3 |
| 4 | [Ru]-3 | DCM/ Δ /22 h | ----- | 91 | 4 |
| 5 | [Ru]-3 | Tolueno/ Δ /5 h | ----- | 35 | 21 |
| 6 | [Ru]-3 | DCM/ Δ /24 h | AlMe_3 (5% mol) | 37 | 0 |
| 7 | [Ru]-3 | DCM/ Δ /24 h | $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (5% mol) | --- | 83 |
| 8 | [Ru]-3 | DCM/ Δ /4 d | $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1% mol) | --- | 99 |

Todas las reacciones se llevaron a cabo a una concentración 0.1M

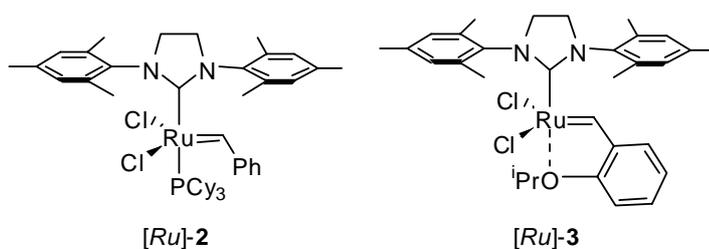
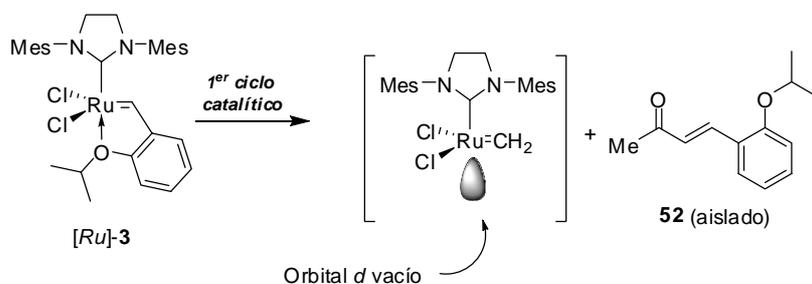


Figura 2.3

Cuando se trató metilvinil cetona con la amina **49a**, en DCM a reflujo durante 5 horas en presencia del catalizador [Ru]-**2**, se aisló la enona **50** en un 45% (Tabla 2.1, entrada 1). Como subproducto de la reacción se detectó la presencia del homodímero de metilvinilcetona, lo que puede explicarse debido al exceso del reactivo (2 equiv.). Un calentamiento más prolongado (22 horas) condujo a una mejora del rendimiento de la enona **50** (75%) (Tabla 2.1, entrada 2), si bien no se observa la presencia del compuesto **51a**, lo que parece indicar que el catalizador [Ru]-**2** no es adecuado para la formación del compuesto **51a**, por lo que el resto de los ensayos se llevaron a cabo en presencia de [Ru]-**3**. Cuando la mezcla de metilvinilcetona y la amina **49a** se calentó a reflujo de DCM durante 5 horas en presencia de [Ru]-**3**, se aisló la enona **50** (71%) acompañada de una pequeña cantidad (3%) de **51a** (Tabla 2.1, entrada 3). Un calentamiento más prolongado (22 horas) condujo a un mayor rendimiento (91%) del producto de metátesis cruzada (Tabla 2.1, entrada 4), pero no supuso una mejora de la pirrolidina **51a**.

Esta diferencia de comportamiento entre el “catalizador de Grubbs de segunda generación” [Ru]-**2** y el de “Hoveyda-Grubbs de segunda generación” [Ru]-**3** podría ser atribuida al hecho de que, cuando tiene lugar el primer ciclo catalítico, se desprende el ligando *o*-isopropoxiestireno¹³⁰ del catalizador [Ru]-**3** (Esquema 2.16), por lo que el metal dispone ahora de un orbital *d* vacío y el complejo metálico puede actuar como un ácido débil de Lewis; sin embargo, en [Ru]-**2**, el ligando PCy₃ posee una energía de enlace mucho mayor y no se desprende tan fácilmente de la esfera de coordinación del Ru en el transcurso de la reacción.

¹³⁰ Como producto secundario de la reacción se forma el compuesto **52**.



Esquema 2.16

Los resultados anteriores parecen indicar que la etapa limitante del proceso es la adición intramolecular, consecuencia de la baja nucleofilia de los carbamatos, por lo que se procedió a sustituir el disolvente DCM por tolueno con el fin de intentar favorecer la etapa de adición térmicamente. Tras 22 horas a reflujo en este disolvente, se obtuvieron ambos productos **50** y **51a** con rendimientos de 35% y 21%, respectivamente (Tabla 2.1, entrada 5).

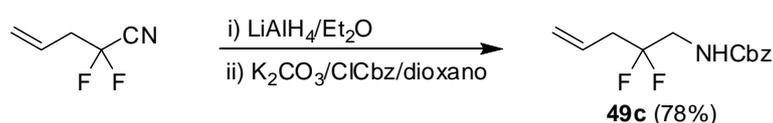
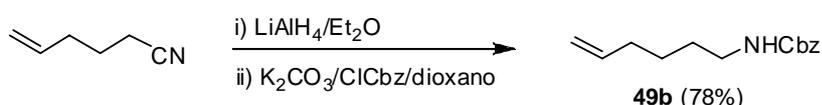
Sin embargo, aunque aumentó considerablemente la eficacia del proceso tandem, los resultados están todavía lejos de lo exigible a un proceso sintéticamente útil. Además, el hecho de que se requieran temperaturas tan elevadas podría constituir un problema cuando se utilicen compuestos más lábiles. Por ello pensamos en la utilización de algún aditivo que facilitara la etapa de adición.

Como ya se indicó en el apartado “Antecedentes”, la adición 1,4 de carbamatos a sistemas α,β -insaturados requiere, bien activación básica del nucleófilo, bien ácida del aceptor. Entre estas dos posibilidades decidimos utilizar ácidos de Lewis, ya que está descrita la compatibilidad de los catalizadores de [Ru]-2 y -3 con algunos de ellos.¹³¹ Cuando se llevó a cabo la reacción modelo en presencia de [Ru]-3 y AlMe₃ (5% molar), solamente se aisló el producto de metátesis **50** con un 37% de rendimiento después de 24 horas a reflujo de DCM (Tabla 2.1, entrada 6); sin embargo, en presencia de BF₃·OEt₂

¹³¹ Vedrenne, E.; Dupont, H.; Oualef, S.; Elkaïm, L.; Grimaud, L. *Synlett* **2005**, 4, 670-672.

(5% molar), se obtuvo **51a** con un 83% de rendimiento (Tabla 2.1, entrada 7). El proceso tandem alcanzó su máxima eficacia (99% de **51a**) cuando se utilizó sólo un 1% de aditivo (Tabla 2.1, entrada 8).

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, el estudio se extendió a otras vinilcetonas y a *N*-benciloxicarbonilhexasamina (**49b**) con el fin de obtener compuestos cíclicos de 6 miembros. Además, dado el interés de nuestro grupo de investigación por los compuestos fluorados, se utilizó la amina difluorada **49c** (Esquema 2.17) para poder acceder a una pirrolidina difluorada. Las aminas **49b** y **49c** se prepararon de forma análoga a **49a**, tras reducción del nitrilo con LiAlH₄ en Et₂O a reflujo y posterior protección de la amina formada con ClCbz en medio básico (Esquemas 2.17 y 2.18, respectivamente).



Las vinilcetonas y las aminas se sometieron a las condiciones de reacción optimizadas (Esquema 2.19). Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 2.2.

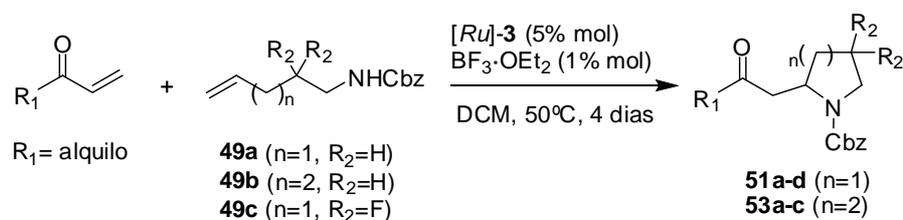


Tabla 2.2. Resultados de las reacciones tandem CM-aza-Michael intramolecular entre alquilvinil cetonas y aminas Cbz-protégidas.

| Entrada | R ₁ | Amina | R ₂ | n | Producto | Rendimiento (%) |
|---------|----------------|-------|----------------|---|----------|-----------------|
| 1 | Me | 49a | H | 1 | 51a | 99 |
| 2 | Me | 49b | H | 2 | 53a | 82 |
| 3 | n-Pr | 49a | H | 1 | 51b | 73 |
| 4 | n-Pr | 49b | H | 2 | 53b | 79 |
| 5 | n-Pn | 49a | H | 1 | 51c | 81 |
| 6 | n-Pn | 49c | H | 2 | 53c | 83 |
| 7 | Me | 49b | F | 1 | 51d | 60 |

Los resultados obtenidos permiten extraer las siguientes conclusiones:

i) el proceso se ve poco afectado por el aumento de la longitud de la cadena alquílica en la vinil cetona, lo que era de esperar ya que los grupos sustituyentes son electrónicamente muy similares.

ii) la eficacia del proceso es comparable en las síntesis de pirrolidinas y de piperidinas; solamente en el caso de la pirrolidina **51d**, que contiene los dos átomos de flúor, se aprecia un ligero descenso en el rendimiento, aunque la reacción sigue siendo útil desde el punto de vista sintético. Esta disminución puede ser debida a la presencia de los átomos de flúor, que rebajan el carácter nucleófilo del par de electrones del nitrógeno,⁷² hecho que ya había sido observado en otros casos.

Aunque los rendimientos químicos son, en general, muy buenos y las cantidades, tanto del catalizador como del aditivo, son bajas, el proceso requiere largos tiempos de reacción (4 días).

Una forma sencilla de reducir el tiempo de una reacción, siempre y cuando sea compatible, es el empleo de microondas. La utilización de microondas para llevar a cabo reacciones químicas se ha multiplicado durante los últimos años, como demuestra el gran número de publicaciones que han aparecido en la literatura.¹³² La reducción significativa de los tiempos de

¹³² de la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 164-178, y referencias citadas en él.

reacción antes apuntados, junto con su aplicabilidad a multitud de reacciones distintas con muy buenos resultados¹³³ y al desarrollo de nuevos equipos que permiten una alta reproducibilidad de las condiciones de reacción y mayor seguridad, han extendido el uso de esta técnica en los últimos años.

La radiación de microondas se encuentra en la región del espectro electromagnético comprendida entre el infrarrojo y las radiofrecuencias (Figura 2.4), es decir, entre 0.3 y 300 GHz (1 cm y 1 m en longitud de onda).

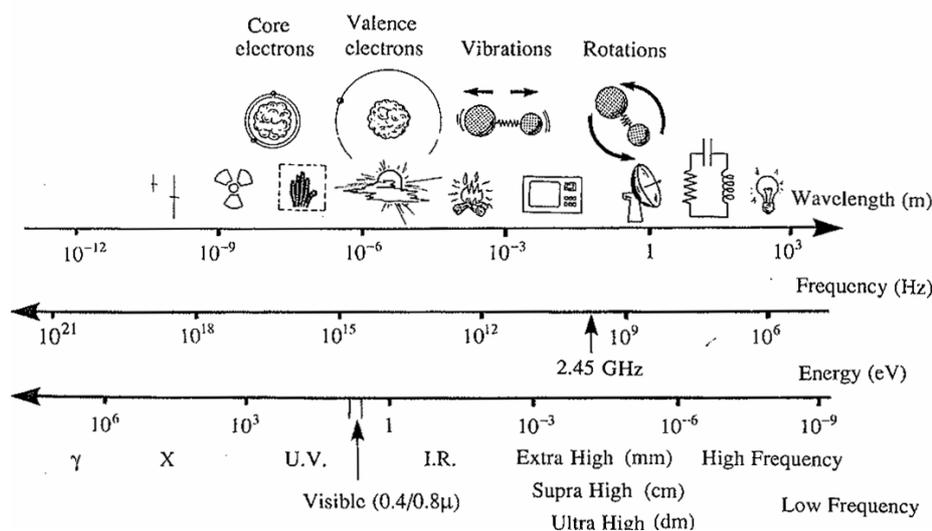


Figura 2.4. Espectro electromagnético.^{133c}

Con el objeto de minimizar las interferencias con los radares, la frecuencia de trabajo de los equipos domésticos y de laboratorio se fijó en 2.45 GHz (longitud de onda de 12.2 cm). La acción de las microondas sobre las moléculas que poseen un momento dipolar distinto de 0 se traduce en un aumento de su temperatura. Existen dos métodos distintos de calentamiento por microondas: polarización bipolar y conducción iónica. El primero de ellos tiene

¹³³ (a) Dallinger, D.; Kappe, O. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2563-2591. (b) Kappe, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250-6284. (c) Loupy, A. *Microwaves in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2002. (d) Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225-9283.

que ver con el comportamiento de un dipolo en presencia de un campo electromagnético, que tiende a alinearse con éste mediante rotación. La fluctuación en la dirección del campo produce la rotación de las moléculas que poseen $\mu \neq 0$ y, en consecuencia, un calentamiento por fricción al aumentar el número de colisiones cuando se realinean una y otra vez. El segundo método está relacionado con el movimiento de los iones en disolución en presencia de un campo electromagnético cuyas colisiones provocan un aumento de la temperatura.

Muchas reacciones necesitan temperaturas superiores al ambiente para que tengan lugar. El calentamiento térmico convencional tiene lugar a velocidad lenta, generando gradientes de temperatura en el interior del matraz que, en el caso de que éstas sean altas, puede provocar un sobrecalentamiento en la superficie interna y dar lugar a la descomposición de reactivos o productos. Por el contrario, en el calentamiento por microondas no hay interacción con el matraz y la energía se transfiere directamente al interior, calentando la disolución con mayor homogeneidad (Figura 2.5).

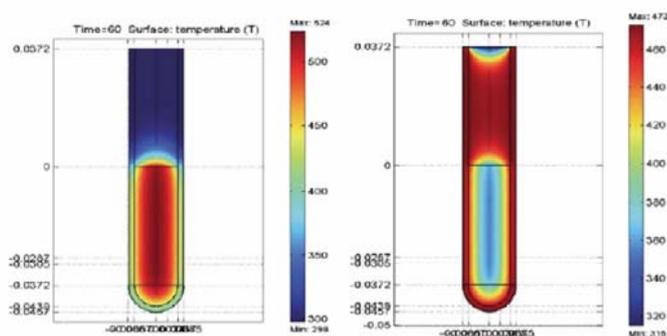


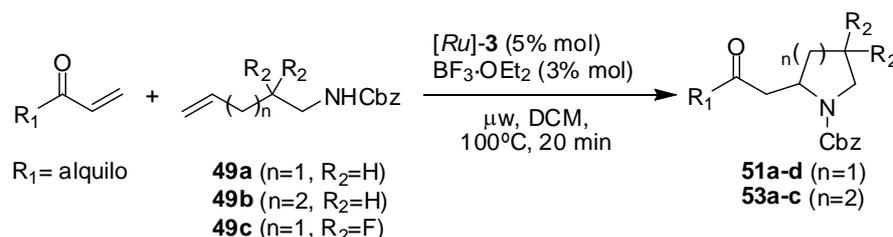
Figura 2.5. Perfil de temperatura después de calentar durante 60 segundos mediante microondas (izquierda) y baño de aceite (derecha).¹³²

Además, el hecho de que las reacciones se lleven a cabo en recipientes cerrados, que permiten el calentamiento a una temperatura mucho mayor que la de ebullición del disolvente (hasta 2-3 veces), acorta los tiempos de reacción,

disminuyendo al mismo tiempo la probabilidad de producirse reacciones secundarias. De esta manera se evita, además, la necesidad de utilizar disolventes de alto punto de ebullición, que representan un verdadero problema en el aislamiento y la purificación de los productos de la reacción. Por otra parte, las altas presiones que se pueden alcanzar dentro del recipiente hacen que, generalmente, las reacciones que funcionan bajo microondas lo hagan mejor que mediante calentamiento convencional.

Con estos antecedentes, nos propusimos llevar a cabo el proceso tandem bajo irradiación por microondas. Esta técnica ha sido utilizada previamente en reacciones de metátesis con cierre de anillo,¹³⁴ sin embargo, es escaso el número de ejemplos en que se haya usado en metátesis cruzada. Murray¹³⁵ y colaboradores estudiaron la metátesis cruzada entre acrilato de etilo y ω -cetoolefinas bajo irradiación por microondas y catalizadas por [Ru]-**3**, trabajo que tomamos como referencia para iniciar nuestros estudios en microondas.

Las reacciones recogidas en el Esquema 2.19 se llevaron a cabo, ahora, en un reactor de microondas (Esquema 2.20), observándose que se completaban en apenas 20 minutos a 100°C en DCM (4 bares de presión). Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 2.3:



Esquema 2.20

¹³⁴ (a) Para el primer ejemplo de RCM empleando microondas ver: Varray, S.; Gauzy, C.; Lamaty, F. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6787-6790. (b) Mayo, K. G.; Nearhoof, W. H. Kiddle, J. J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1567-1570.

¹³⁵ Bargiggia, F. C.; Murray, W. V. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9636-9639.

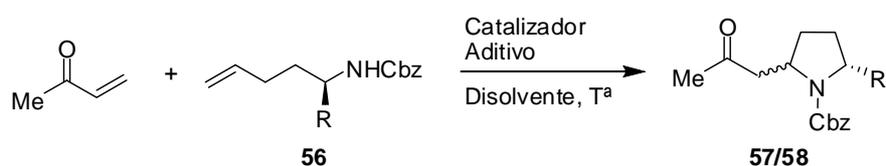
Tabla 2.3. Resultados de las reacciones tandem CM-aza-Michael intramolecular entre alquilvinil cetonas y aminas Cbz-protégidas utilizando irradiación de microondas.

| Entrada | R ₁ | Amina | R ₂ | n | Producto | Rendimiento (%) |
|---------|----------------|-------|----------------|---|----------|-----------------|
| 1 | Me | 49a | H | 1 | 51a | 96 |
| 2 | Me | 49b | H | 2 | 53a | 93 |
| 3 | n-Pr | 49a | H | 1 | 51b | 65 |
| 4 | n-Pr | 49b | H | 2 | 53b | 72 |
| 5 | n-Pn | 49a | H | 1 | 51c | 70 |
| 6 | n-Pn | 49b | H | 2 | 53c | 61 |
| 7 | Me | 49c | F | 1 | 51d | 55 |

Debido a la imposibilidad de monitorizar la reacción por cromatografía en capa fina, fue necesario aumentar ligeramente la cantidad de BF₃·OEt₂ hasta el 3% molar para que todas las reacciones se completaran.

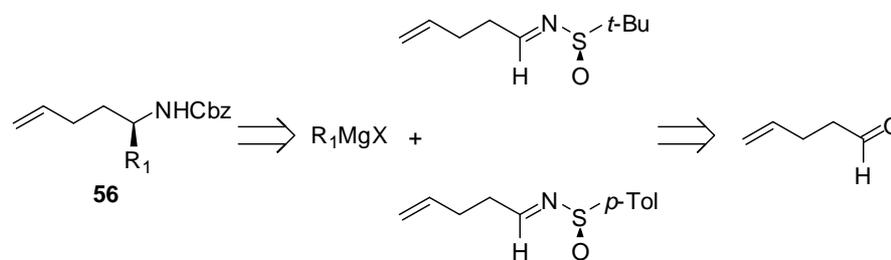
De los resultados obtenidos se deduce que, si bien con esta técnica los rendimientos químicos son, en general, ligeramente inferiores, no obstante, la disminución en los tiempos de reacción supone una mejora considerable. Nuevamente, la pirrolidina difluorada **51d** (entrada 7; Tabla 3.1) es la que se obtuvo con menor rendimiento.

El estudio de la *diastereoselectividad* del proceso tandem se llevó a cabo utilizando metilvinil cetona y las aminas α-sustituidas enantioméricamente enriquecidas del tipo **56** (Esquema 2.21).



Esquema 2.21

La ruta sintética más factible para obtener las aminas enantioméricamente enriquecidas consiste en la adición de reactivos organometálicos a iminas. Sin embargo, en muchos de los casos, esta estrategia presenta algunas limitaciones debido a la baja electrofilia del enlace C=N. Además, en el caso de iminas alifáticas, pueden tener lugar equilibrios enamínicos y una disminución en la diastereoselectividad debido a la presencia de las formas *E* y *Z* de la imina en equilibrio, lo que reduce considerablemente la eficacia del proceso. Todos estos inconvenientes se minimizan utilizando sulfiniliminas quirales. Las ventajas de estos compuestos como auxiliares quirales frente a la adición de reactivos organometálicos radican en los buenos resultados, tanto en rendimiento (debido a la activación del carbono imínico por el auxiliar electrónatractivo) y en diastereoselectividad, como por su fácil eliminación en medio ácido. Esta metodología, desarrollada fundamentalmente por los grupos de Davis¹³⁶ y Ellman,¹³⁷ fue aplicada a la síntesis de las aminas quirales **56** (Esquema 2.22).



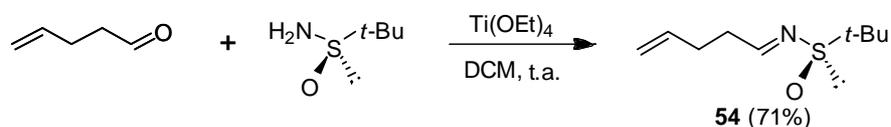
Esquema 2.22

Para ello, el auxiliar quiral elegido fue el grupo *tert*-butilsulfinilo (metodología de Ellman) ya que, según se describe en la bibliografía, conduce a mejores resultados de diastereoselectividad en la adición de reactivos de Grignard a estas iminas. Así, la imina precursora **54** (Esquema 2.23) se sintetizó mediante condensación de 4-pental enal con (*R*)-*tert*-butilsulfinamida en

¹³⁶ (a) Davis, F. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8992-9003. (b) Zhou, P.; Chen, B. C.; Davis, F. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8003-8030.

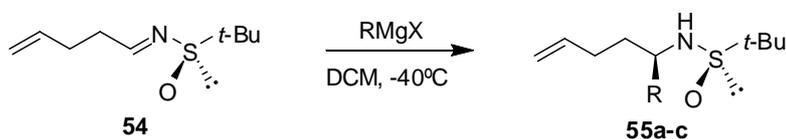
¹³⁷ Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 984-995.

presencia de $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ y DCM como disolvente. Tras agitación durante toda la noche, hidrólisis del exceso de reactivo y aislamiento y purificación, se obtuvo la imina **54** con un 71% de rendimiento.



Esquema 2.23

A continuación, se adicionaron los correspondientes reactivos de Grignard en DCM^{138} a -40°C , obteniéndose los productos **55a-c** con buenos resultados de diastereoselectividad y con rendimientos químicos de moderados a buenos (Esquema 2.24; Tabla 2.4).



Esquema 2.24

Tabla 2.4.- Resultados de las síntesis de las sulfonamidas quirales 55.

| <i>RMgX</i> | 55 | Rendimiento (%) | rd |
|--------------------------|------------|------------------------|-----------|
| <i>ⁱPrMgX</i> | 55a | 72 | >100:1 |
| <i>PhMgX</i> | 55b | 66 | 30:1 |
| <i>PMPMgX</i> | 55c | 34 | 16:1 |

El curso estereoquímico de la reacción se puede explicar a través de un estado de transición cíclico de 6 miembros donde se produce una coordinación del Mg del reactivo de Grignard con el oxígeno del auxiliar quiral. La

¹³⁸ Se ha descrito que, para este tipo de reacción, las adiciones se producen con mucha mayor diastereoselectividad en DCM que en THF, ver: Liu, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913-9914.

formación de este complejo dirige la adición del magnesiano por la misma cara que se encuentra el oxígeno del auxiliar quiral (Figura 2.6).

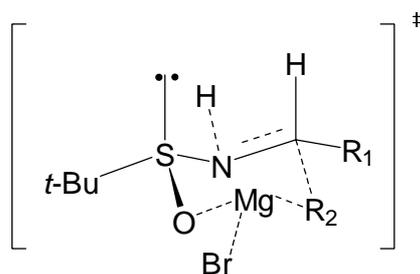


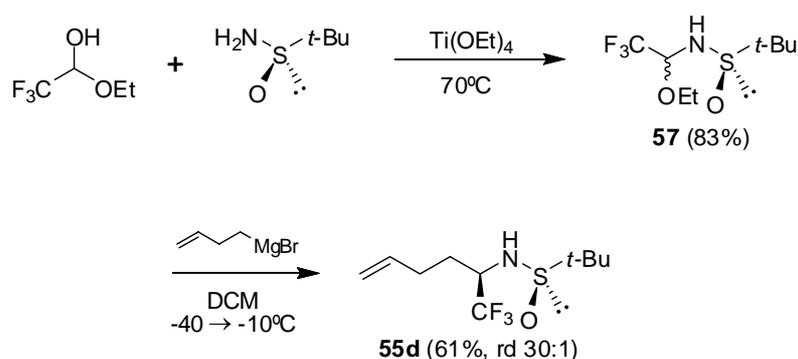
Figura 2.6. Estado de transición.

La estereoquímica de la reacción fue confirmada mediante correlación química de la amina **56b**¹³⁹ (ver más adelante), que ya había sido sintetizada anteriormente empleando un auxiliar quiral distinto. Para los dos productos de adición restantes se asumió que seguían el mismo curso estereoquímico a través de un intermedio análogo al mostrado en el Esquema 2.6.

Además de estos tres sustratos, se sintetizó una amina análoga que contenía la agrupación fluorada CF₃, para lo que fue necesario variar ligeramente la estrategia sintética. En este caso se siguió el procedimiento descrito por Kuduk¹⁴⁰ (Esquema 2.25).

¹³⁹ Hunt, J. C. A.; Laurent, P.; Moody, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2378–2389.

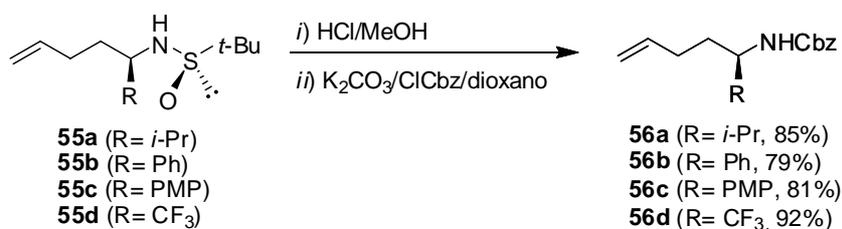
¹⁴⁰ Kuduk, S. D.; Di Marco, C. N.; Pitzenberger, S. M.; Tsou, N. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2377–2381.



Esquema 2.25

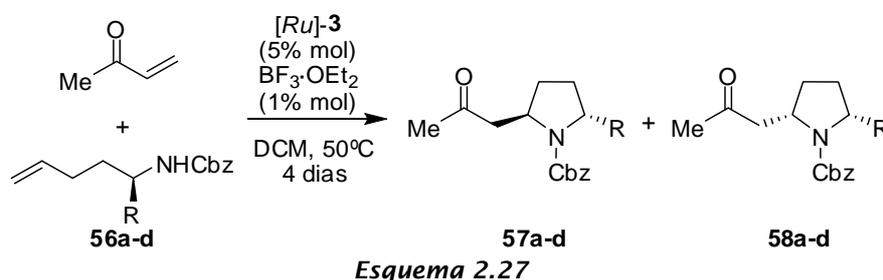
Para ello se llevó a cabo la condensación entre el etilhemiacetal de trifluoroacetaldehído con *tert*-butilsulfinamida empleando $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ en ausencia de disolvente, a 70°C , obteniéndose una mezcla epimérica de los etoxiaminales **57** (83% de rendimiento), que se emplearon conjuntamente, ya que la reacción por separado de ambos diastereoisómeros conduce al mismo producto de reacción aunque con cinéticas distintas. Así, se trató la mezcla de ambos a -40°C en DCM , con una disolución de bromuro de 3-butenilmagnesio en THF. La mezcla se calentó progresivamente hasta -10°C y, tras comprobar (CCF) que todo el reactivo de partida se había consumido, se hidrolizó el crudo obteniéndose, tras la purificación, **55d** como un aceite incoloro con un 61% de rendimiento y con una rd de 30:1.

Seguidamente, las sulfinamidas **55a-d** se disolvieron en MeOH y se trataron con una disolución de HCl en dioxano para la eliminación del auxiliar quiral. El clorhidrato resultante se volvió a proteger con el grupo Cbz en las mismas condiciones anteriormente descritas para el compuesto **49a** (Esquema 2.26). En todos los casos se obtuvieron las aminas Cbz -protegidas **56a-d** con buenos rendimientos (2 pasos).



Esquema 2.26

Las aminas **56a-d** se hicieron reaccionar con metilvinilcetona en las condiciones óptimas de reacción del proceso tandem (Esquema 2.27). Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 2.5.



Esquema 2.27

Tabla 2.5. Resultados de las reacciones de metilvinilcetona con las aminas 56 en el proceso tandem CM-aza-Michael intramolecular

| Entrada | R | Amina | Producto | Rendimiento (%) | rd ^a |
|---------|-----------------|------------|----------------|-----------------|-----------------|
| 1 | <i>i</i> Pr | 56a | 57a:58a | 97 | 3:1 |
| 2 | Ph | 56b | 57b:58b | 98 | 6:1 |
| 3 | PMP | 56c | 57c:58c | 78 | 4:1 |
| 4 | CF ₃ | 56d | 57d:58d | 76 | 5:1 |

^a: Determinada por análisis cromatográfico CG-EM.

La proporción de los diastereoisómeros se determinó mediante CG-EM de los crudos de reacción, tras filtrar las muestras a través de un pequeño lecho de gel de sílice. Ambos diastereoisómeros pudieron ser separados mediante cromatografía *flash*, excepto cuando R = PMP. Aunque los rendimientos

químicos fueron buenos (entradas 3 y 4) o excelentes (entradas 1 y 2), las diastereoselectividades lo fueron en menor grado. Ante la imposibilidad de obtener cristales adecuados de alguno de los diastereoisómeros para determinar su configuración absoluta, pudieron asignarse las configuraciones relativas de los estereocentros de **57b** y **58b** a partir de experimentos de RMN-2D. En el espectro NOESY de **57b** se observó un efecto nOe positivo entre *Ha* y *Hb* (Figura 2.7), lo que indica una disposición relativa *anti* de los sustituyentes en posición relativa 2,5 del anillo de pirrolidina.

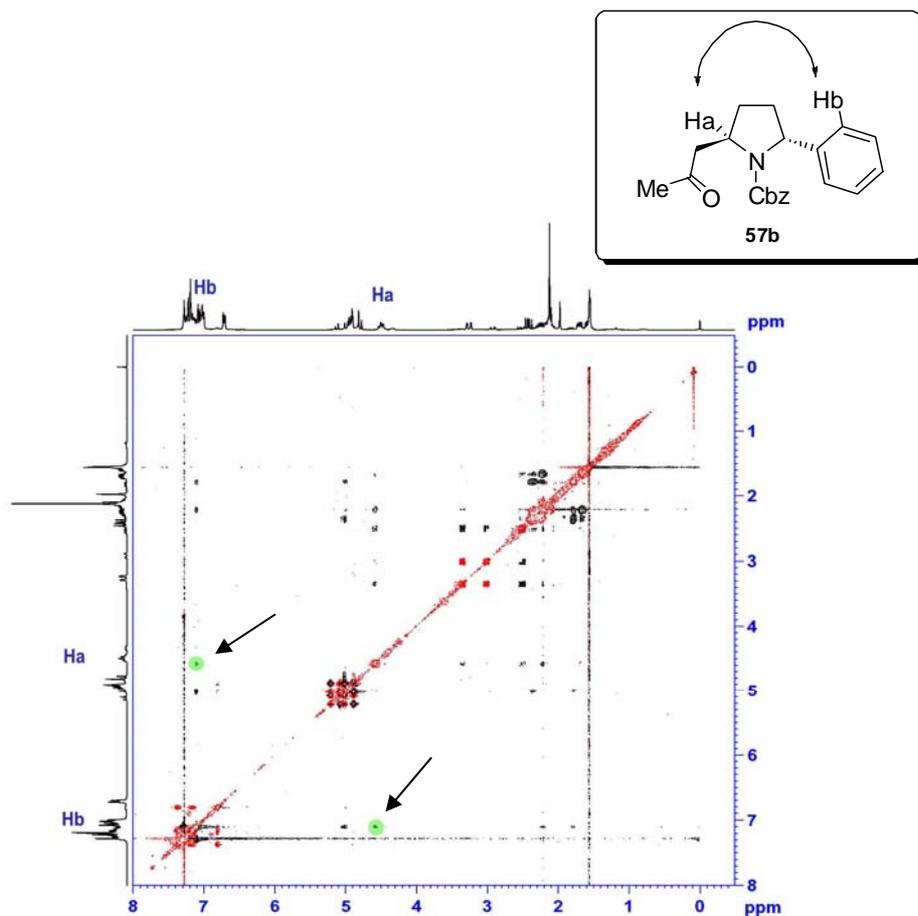


Figura 2.7. Espectro NOESY de **57b**.

Por el contrario, se observó un efecto nOe positivo entre los hidrógenos en posición relativa 2,5 del anillo de pirrolidina en el diastereoisómero **58b** (Figura 2.8), lo que indica una disposición relativa *sin* de los sustituyentes.

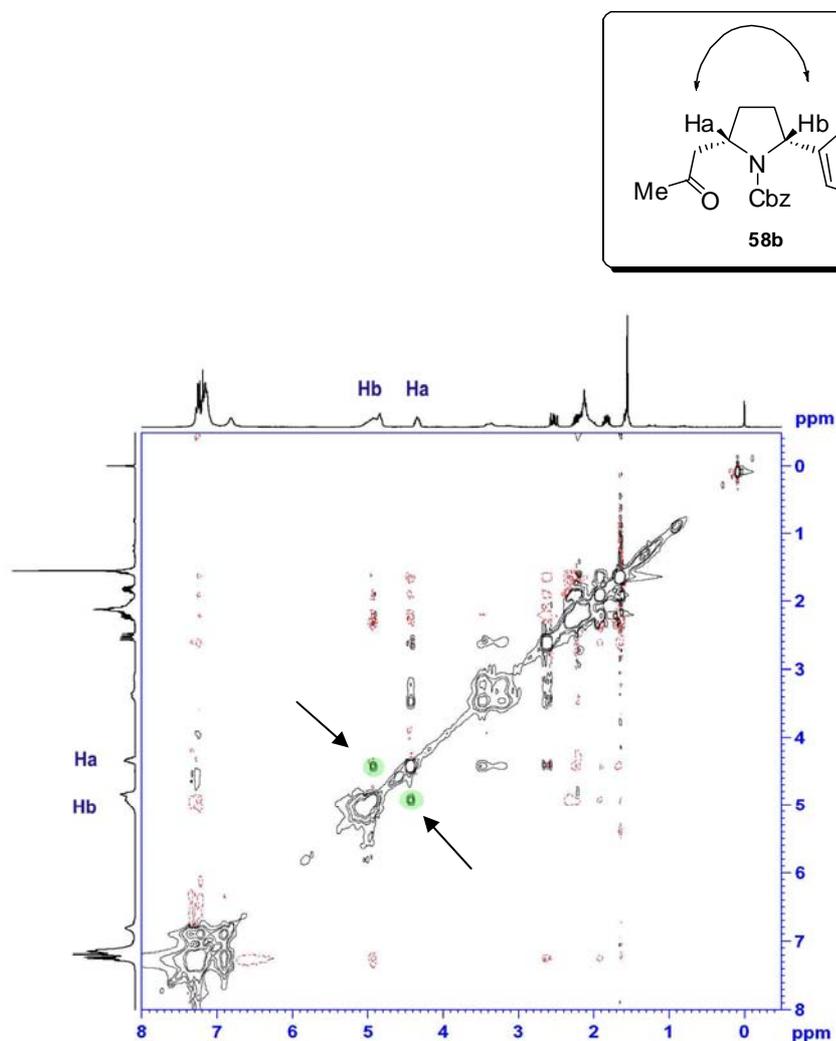
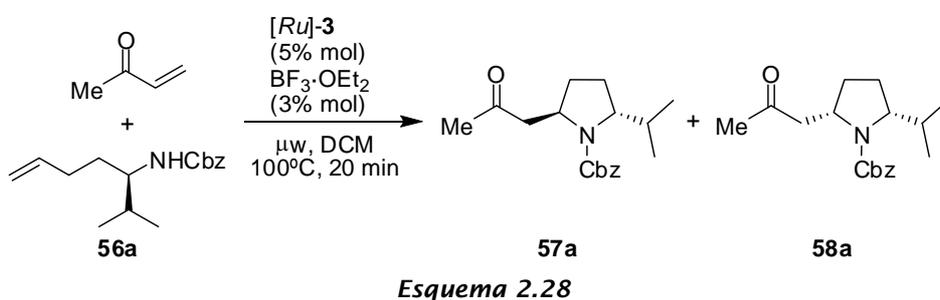


Figura 2.8. NOESY del compuesto **58b**.

Por extensión se asignó la misma estereoquímica al resto de los compuestos de la serie.

Al igual que ocurría con las aminas **49**, los procesos requerían largos tiempos de reacción para completarse (4 días), por lo que el siguiente paso fue llevar a cabo la reacción bajo irradiación con microondas. Cuando la amina **56a** (R = *i*-Pr) se hizo reaccionar con metilvinil cetona en estas condiciones (a 100°C de DCM), se obtuvo la mezcla de diastereoisómeros con un rendimiento del 81% (Esquema 2.28); sin embargo, sorprendentemente, el isómero mayoritario era ahora el **57a** (minoritario bajo calentamiento térmico convencional; proporción **57a** : **58a** = 1:4); es decir, se había producido una inversión de la selectividad.



Los resultados de los ensayos posteriores de la reacción entre metilvinil cetona y **56a** en diferentes disolventes se recogen en la Tabla 2.6.

Tabla 2.6. Resultados de las reacciones de metilvinil cetona y la amina 56a en diferentes disolventes.

| <i>Entrada</i> | <i>Disolvente</i> | <i>Rendimiento (%)</i> | <i>rd^a</i> |
|----------------|-------------------|------------------------|-----------------------|
| 1 | DCM | 81 | 1:4 |
| 2 | THF | 89 | 1:1.5 |
| 3 | CHCl ₃ | 79 | 1:4 |
| 4 | Tolueno | 93 | 1:2.5 |
| 5 | MeCN | 0 | ---- |
| 6 | DCM:TFE 9:1 | 99 | 1:4 |

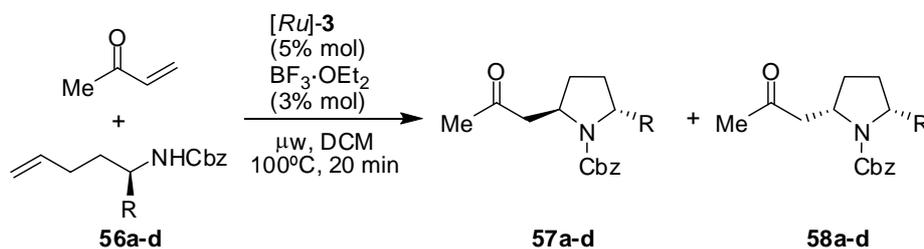
| | | | |
|----|--------------|-----|------|
| 7 | DCM:HFIP 9:1 | 99 | 1:5 |
| 8 | DCM:HFIP 4:1 | 98 | 1:5 |
| 9 | DCM:HFIP 2:1 | 70 | 1:7 |
| 10 | DCM:HFIP 1:1 | 20 | 1:8 |
| 11 | HFIP | --- | ---- |

a: Determinada por análisis cromatográfico CG-EM.

El comportamiento de la reacción fue similar en DCM y en CHCl_3 (entradas 1 y 3; Tabla 2.6). El empleo de THF o tolueno (entradas 2 y 4) supone una ligera mejora en el rendimiento, sin embargo, la diastereoselectividad se ve claramente disminuida. Cuando la reacción se llevó a cabo en MeCN (entrada 5), se recuperó el material de partida inalterado. La utilización de los disolventes fluorados trifluoroetanol (TFE) y hexafluoroisopropanol (HFIP) venía avalada por experiencias anteriores en nuestro grupo de investigación^{141a} y por otros autores, ya que se había observado que el empleo de disolventes fluorados^{141b} produce a veces cambios significativos en el comportamiento de las reacciones. De aquí que los siguientes ensayos se realizaran utilizando estos disolventes mezclados con DCM. Cuando las proporciones de TFE o HFIP eran del 10 o 20% (entradas 6-8), los rendimientos químicos eran cuantitativos y las diastereoselectividades análogas o ligeramente superiores a la obtenida en DCM; sin embargo, el aumento de la concentración de HFIP (33 y 50%; entradas 9 y 10), producía una disminución paralela en el rendimiento y un incremento progresivo de la diastereoselectividad; en HFIP puro, se obtuvo una mezcla compleja de productos. En este compromiso entre rendimiento químico y diastereoselectividad, decidimos utilizar la mezcla DCM:HFIP en proporción 2:1 para el estudio del comportamiento de las aminas quirales **56**. Sin embargo, cuando se llevó a cabo la reacción en microondas entre metilvinilcetona y **56b** en la mezcla disolvente anterior, se obtuvo una mezcla de productos que no

¹⁴¹ a) Tesis Doctoral de Raquel Román Parrilla, en curso. b) Shuklov, I. A.; Dubrovina, N. V.; Börner, A. *Synthesis* **2007**, 2925-2943.

fueron identificados.¹⁴² Por ello, se decidió utilizar DCM en todos los casos con el fin de poder comparar los resultados (Esquema 2.29). Éstos se recogen en la Tabla 2.7.



Esquema 2.29

Tabla 2.7. Resultados de las reacciones realizadas en microondas entre metilvinilcetona y las aminas quirales 56.

| Entrada | R | Amina | Producto | Rendimiento (%) | rd ^a |
|---------|-----------------|-------|----------|-----------------|-----------------|
| 1 | ⁱ Pr | 56a | 57a:58a | 81 | 1:4 |
| 2 | Ph | 56b | 57b:58b | 86 | 1:2 |
| 3 | PMP | 56c | 57c:58c | 97 | 1:2 |
| 4 | CF ₃ | 56d | 57d:58d | 97 | 1:3 |

^a: Determinada por análisis cromatográfico CG-EM.

En todos los casos se obtuvieron las pirrolidinas sustituidas con muy buenos rendimientos; sin embargo, si se comparan estos resultados con los obtenidos bajo calentamiento convencional (Tabla 2.5) se observa un aumento significativo de los rendimientos de las reacciones con las aminas **56c** y **56d** (entradas 3 y 4; Tablas 2.5 y 2.7) cuando se llevan a cabo en microondas y una disminución paralela cuando se utilizan las **56a** y **56b** (entradas 1 y 2; Tablas 2.5 y 2.7). Por otra parte, aunque las diastereoselectividades fueron menores que mediante tratamiento térmico convencional (probablemente debido a las condiciones mucho más energéticas empleadas en el caso de las microondas), de

¹⁴² El comportamiento de la amina **56b** fue diferente a la amina **56a** en estas condiciones, probablemente por la presencia del anillo aromático y la acidez del disolvente fluorado que dan como resultado un mayor número de reacciones secundarias.

nuevo se produce una inversión en la selectividad del proceso cuando se lleva a cabo con microondas.

2.4- Conclusiones.

√ Se ha desarrollado el primer proceso tandem CM-aza-Michael intramolecular empleando como sistema catalítico el “catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2ª generación”/BF₃·OEt₂, proceso que conduce a la formación de pirrolidinas y piperacinas.

√ Se ha conseguido acelerar el proceso considerablemente y con la misma eficiencia empleando radiación de microondas en lugar de calentamiento convencional.

√ Se ha estudiado la influencia de la sustitución en posición α de las aminas de partida en la diastereoselectividad del proceso, tanto con calentamiento convencional como por irradiación con microondas, obteniéndose resultados inversos en cuanto a la diastereoselectividad.

√ El proceso tandem constituye una nueva metodología que permite la síntesis de pirrolidinas 2,5- y piperacinas 2,6-disustituídas, unidad estructural presente en intermedios sintéticos para la obtención de alcaloides.

2.5- Parte experimental.

2.5.1- Generalidades.

Todas las reacciones, salvo que se indique lo contrario, se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno o argón empleando disolventes anhidros.

Los experimentos de RMN de ^1H , ^{13}C , ^{19}F se efectuaron en un espectrofotómetro de 300 MHz Bruker AC300 y 400 MHz Bruker Avance, utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente. Los valores de desplazamiento químico de los núcleos se expresaron en valores de delta (δ , ppm) tomando como referencia la señal residual de cloroformo sin deuterar (7.26 ppm) para los experimentos de ^1H , tomando como referencia interna triclorofluorometano (0.00 ppm) para los experimentos de ^{19}F y la señal del cloroformo deuterado (77.00 ppm) para los experimentos de ^{13}C .

Para la obtención de los espectros de masas se utilizó un equipo VG AUTOESPEC (micromass). Los espectros de impacto electrónico (EI) fueron realizados a 70 eV, mientras que la velocidad de aceleración del haz de iones Cs^+ en los espectros realizados por FAB fue de 30.000 V. Los valores listados para cada uno de los compuestos se expresaron en unidades de m/z .

Los análisis por cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-EM) se llevaron a cabo en un Agilent 6890N acoplado a un espectrómetro de masas Agilent 5973N y utilizando una columna apolar HP-5MS de composición dimetilpolisiloxano:difenilpolisiloxano 95:5 con un diámetro de $0.25\mu\text{m}$ x 30m de longitud.

Las purificaciones mediante cromatografía *flash* se llevaron a cabo empleando sílica gel 60 de *Merk* con un tamaño de partícula de 0.040-0.063 mm. Los análisis por cromatografía en capa fina (CCF) se llevaron a cabo en sílica gel activa a la luz UV (Kiesegel 60 F_{254} sobre aluminio) y si visualizaron utilizando una luz ultravioleta de 254 nm de longitud de onda. Como reactivos reveladores se

emplearon: KMnO_4 , sulfato de cerio (IV), ácido fosfomolibdico y vainillina, según la mayor sensibilidad a los compuestos a revelar.

Las reacciones por irradiación con microondas se llevaron a cabo a concentración 0.1 M del correspondiente disolvente en viales de 0.5-2.0 mL en un equipo modelo Initiator™ 2.0 de Biotage. Las disoluciones se pre-agitaron antes de que se iniciara la irradiación. La absorbancia del DCM se ajustó al modo normal y a 100°C de temperatura, se alcanzaron 4-5 bares de presión. El tiempo de reacción se empezó a contar una vez alcanzada la temperatura programada. Para las reacciones en DCM se necesitaron aproximadamente dos minutos para alcanzar la temperatura.

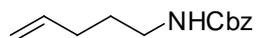
Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro Perkin Elmer 241, empleando como fuente de radiación una lámpara de sodio, cloroformo grado espectroscópico para preparar las disoluciones con una celda de 10 cm de paso.

Los puntos de fusión se determinaron en un equipo Cambridge Instruments.

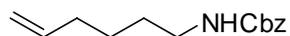
2.5.2- Disolventes y reactivos.

Los disolventes utilizados en las reacciones se destilaron y secaron previamente a su utilización. Diclorometano y acetonitrilo se secaron mediante destilación sobre CaH_2 almacenándose en atmósfera de nitrógeno. Hexano, tolueno, THF y éter se secaron mediante destilación sobre sodio almacenándose en atmósfera de nitrógeno posteriormente (utilizando benzofenona como indicador para los dos últimos). El resto de disolventes utilizados proceden de fuentes comerciales y de categoría anhidra, utilizándose sin previa purificación. El resto de reactivos proceden también de fuentes comerciales (*Aldrich, Fluka, Acros, Scharlab, Apollo*). Los catalizadores de rutenio empleados proceden de Strem Chemicals y/o *Aldrich* y fueron almacenados bajo atmósfera de argón una vez utilizados.

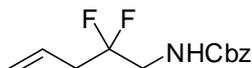
Síntesis de N-benciloxycarbonil-4-pentenamina (49a):



A una suspensión de LiAlH_4 (1.13 g, 29.8 mmol) en Et_2O (30 mL) se añadió gota a gota 4-pentenitrilo (0.99 mL, 9.94 mmol) a temperatura ambiente. Después de calentar la suspensión a reflujo durante dos horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ agitando vigorosamente hasta que las sales de aluminio se volvieron blancas. La suspensión se filtró a través de un pequeño lecho de Celite[®], se lavó con Et_2O y el filtrado se concentró a presión reducida obteniéndose un líquido ligeramente amarillo que fue protegido inmediatamente. La correspondiente amina se disolvió en dioxano (12 mL) y se añadió una disolución de K_2CO_3 al 50% en agua (11.93 mmol, 3.29 mL) y cloroforniato de bencilo (14.91 mmol, 2.24 mL) consecutivamente. Después de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta eliminar el dioxano, se añadió agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida hasta sequedad. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 7:1 obteniéndose 1.79 g (82 % de rendimiento, 2 etapas) de un aceite incoloro. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.61 (c, $J= 7.1$ Hz, 2H), 2.05-2.08 (m, 2H), 3.18-3.24 (m, 2H), 4.86 (s ancho, 1H), 4.97-5.06 (m, 2H), 5.09 (c, $J= 10.7$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J= 10.7$ Hz, 1H), 5.80 (ddt, $J_1= 16.9$ Hz, $J_2= 10.1$ Hz, $J_3= 6.6$ Hz, 1H), 7.37 (m, 5H). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 29.0, 30.8, 32.0, 40.4, 66.5, 115.1, 128.0, 128.0, 128.4, 137.6, 156.3. EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ [M^+]: 219.1246, encontrada: 219.1259.

Síntesis de *N*-benciloxycarbonil-5-hexenamina (49b):

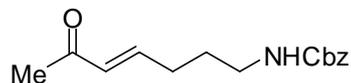
El compuesto **49b** se sintetizó siguiendo el procedimiento anteriormente descrito. Partiendo de 1.0 g de 5-hexenonitrilo (10.09 mmol) se obtuvieron 1.84 g de un aceite incoloro (78% de rendimiento, 2 etapas) tras la purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 7:1. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.36-1.46 (m, 2H), 1.46-1.56 (m, 2H), 2.07 (c, *J*= 6.0 Hz, 2H), 3.20 (c, *J*= 6.0 Hz, 2H), 4.75 (s ancho, 1H), 4.94-5.03 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 5.78 (ddt, *J*₁= 16.9 Hz, *J*₂= 10.1 Hz, *J*₃= 6.7 Hz, 1H), 7.35 (5H, m). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 25.9, 29.4, 33.3, 40.9, 66.6, 114.8, 126.9, 128.1, 128.5, 136.6, 138.4, 156.3. EMAR (EI) calculada para C₁₄H₁₉NO₂ [M⁺]: 233.1416, encontrada: 233.1406.

Síntesis de *N*-benciloxycarbonil-2,2-difluoro-4-pentenamina (49c):

El compuesto **49c** se sintetizó siguiendo el procedimiento anteriormente descrito. Partiendo de 285 mg de 2,2-difluoro-4-pentenonitrilo (2.43 mmol) se obtuvieron 484 mg de un sólido blanco (78% de rendimiento, 2 etapas) tras la purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 7:1. P. fusión: 28-30°C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2.64 (td, *J*_{HF}= 16.2 Hz, *J*_{HH}= 7.1 Hz, 2H), 3.59 (td, *J*_{HF}= 13.8 Hz, *J*_{HH}= 6.5 Hz, 2H), 5.02 (s ancho, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.20-5.26 (m, 2H), 5.74-5.88 (m, 2H), 7.36 (m, 5H). RMN ¹⁹F (282.4 MHz, CDCl₃) δ -104.39 (c, *J*_{FH}= 16.9 Hz, 2F). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 38.9 (t, ²*J*_{CF}= 22.6 Hz), 44.8 (t,

$^2J_{CF} = 30.2$ Hz), 67.1, 120.8, 121.6 (t, $^1J_{CF} = 241.6$ Hz), 128.0, 128.1, 128.3, 128.4, 136.0, 156.3. EMAR (EI) calculada para $C_{14}H_{17}F_2NO_2$ [M^+]: 255.1071, encontrada: 255.1030.

Síntesis de 7-benciloxycarbonilamino-(3E)-hepten-2-ona (50):



Sobre una disolución de la amina **49a** (54 mg, 0.25 mmol) en DCM (disolución 0.1M, 2.5 mL) se añadió consecutivamente metilvinil cetona (37 μ L, 0.41 mmol) y catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2^a generación (7.8 mg, 0.0125 mmol, 5 % mol). La disolución resultante se calentó a reflujo en DCM durante 22 horas. Pasado este tiempo, se concentró la mezcla hasta sequedad y se purificó el crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 2:1, obteniendo 49 mg (76% de rendimiento) de un aceite marrón. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.64 (c, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 5.20 (s ancho, 1H), 6.03 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J_1 = 6.8$ Hz, $J_2 = 16.0$ Hz, 1H), 7.30 (m, 5H). RMN ^{13}C (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 26.7, 28.2, 29.4, 66.4, 127.8, 127.9, 128.3, 131.4, 136.4, 146.9, 156.3, 198.4. EMAR (EI) calculada para $C_{15}H_{19}NO_3$ [M^+]: 261.1365, encontrada: 261.1338.

Procedimiento general para el proceso tandem CM-aza-Michael intramolecular (calentamiento convencional, método A).

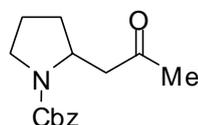
Se disolvió la correspondiente amina (1.0 equiv.) en DCM (disolución 0.1 M) bajo aire y en un matraz provisto de tapón para su cierre hermético. Sobre esta disolución se añadió la alquilvinil cetona (2.0 equiv.), catalizador [Ru]-**3** (5% mol)

y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1% mol, añadido de una disolución *stock* recién preparada). El matraz se cerró herméticamente y se calentó a 50°C durante 4 días. Pasado este tiempo, la mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida y se purificó el crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando como eluyente mezclas hexano:acetato de etilo.

Procedimiento general para el proceso tandem CM-aza-Michael intramolecular (irradiación con microondas, método B).

Se disolvió la correspondiente amina (1.0 equiv.) en DCM (0.1 M) bajo aire en un vial de microondas. Sobre esta disolución se añadió la alquilvinil cetona (2.0 equiv.), catalizador $[\text{Ru}]$ -**3** (5% mol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (3% mol, añadido de una disolución *stock* recién preparada). El matraz se cerró herméticamente y se calentó a 100°C durante 20 minutos. Pasado este tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente con ayuda de una corriente de aire, se perforó el septum para disipar la posible sobrepresión en el interior del matraz, se concentró hasta sequedad a presión reducida y se purificó el crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando como eluyente mezclas hexano:acetato de etilo.

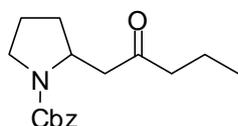
Síntesis de N-benciloxycarbonil-2-(2-oxopropil)pirrolidina (51a):



El compuesto **51a** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente. **Método A:** Partiendo de 23 mg de amina **49a** (0.105 mmol) y metilvinil cetona, se obtuvieron 27 mg (99% de rendimiento) de un aceite ligeramente amarillo tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de etilo

en proporción 3:1. **Método B:** Partiendo de 22 mg de amina **49a** (0.099 mmol) y metilvinil cetona, se obtuvieron 25 mg (96% de rendimiento). El análisis de RMN ^1H y ^{13}C mostró la presencia de confórmers. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.67-1.70 (m, 1H), 1.79-1.78 (m, 2H), 2.03-2.11 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.42 (dd, $J_1=16.4$ Hz, $J_2=9.6$ Hz, 1H), 2.88 (d ancho, $J=16.4$ Hz, 0.4H), 3.17 (dd, $J_1=16.4$ Hz, $J_2=3.0$ Hz, 0.6H), 3.41 (m, 2H), 4.17-4.25 (m, 1H), 5.11 (m, 2H), 7.35 (m, 5H). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 23.6, 22.8, 30.3, 29.7, 30.9, 31.6, 46.3, 46.7, 47.6, 48.5, 53.4, 54.0, 66.6, 66.8, 127.8, 127.9, 128.4, 136.7, 136.8, 154.6, 207.3, 207.0. EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 262.1443, encontrada: 262.1436.

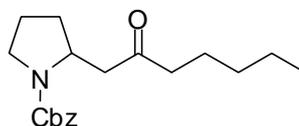
Síntesis de N-benciloxicarbonil-2-(2-oxopentil)pirrolidina (51b):



El compuesto **51b** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente. **Método A:** Partiendo de 45 mg de amina **49a** (0.204 mmol) y propilvinil cetona, se obtuvieron 43 mg (73% de rendimiento) de un aceite ligeramente amarillo tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 3:1. **Método B:** Partiendo de 39 mg de amina **49a** (0.177 mmol) y propilvinil cetona, se obtuvieron 33 mg (65% de rendimiento). El análisis de RMN ^1H y ^{13}C mostró la presencia de confórmers. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0.81-0.94 (m, 3H), 1.49-1.70 (m, 4H), 1.81-1.88 (m, 2H), 2.04-2.13 (m, 1H), 2.22-2.29 (m, 1H), 2.37 (dd, $J_1=16.3$ Hz, $J_2=9.9$ Hz, 1H), 2.86 (d ancho, $J=16.3$ Hz, 0.4H), 3.13 (dd, $J_1=16.3$ Hz, $J_2=2.5$ Hz, 0.6H), 3.41 (m, 2H), 4.17-4.25 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.35 (m, 5H). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 13.7, 17.1, 23.6, 22.8, 30.9, 45.1, 45.2, 46.3, 46.5, 46.7, 57.5, 54.1, 53.3, 66.5, 66.8, 126.9, 127.8, 128.0, 128.4,

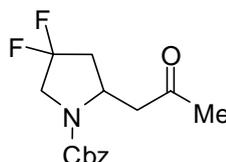
154.6, 209.6. EMAR (EI) calculada para $C_{17}H_{23}NO_3$ [M^+]: 289.1678, encontrada: 289.1621.

Síntesis de *N*-benciloxycarbonil-2-(2-oxoheptil)pirrolidina (51c):



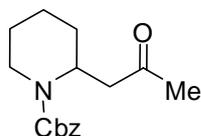
El compuesto **51c** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente. **Método A:** Partiendo de 70 mg de amina **49a** (0.204 mmol) y pentilvinil cetona, se obtuvieron 82 mg (81% de rendimiento) de un aceite ligeramente amarillo tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 3:1. **Método B:** Partiendo de 32 mg de amina **49a** (0.145 mmol) y pentilvinil cetona, se obtuvieron 32 mg (70% de rendimiento). El análisis de RMN 1H y ^{13}C mostró la presencia de confómeros. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.87 (t ancho, $J= 7.0$ Hz, 3H), 1.26 (m, 4H), 1.45-1.57 (m, 2H), 1.60-1.69 (m, 1H), 1.77-1.87 (m, 2H), 2.02-2.14 (m, 1H), 2.35-2.48 (m, 3H), 2.86 (d ancho, $J= 16.2$ Hz, 0.4H), 3.13 (d ancho, $J= 16.2$ Hz, 0.6H), 3.40 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 7.33 (m, 5H). RMN ^{13}C (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 13.8, 22.3, 22.8, 23.3, 23.6, 31.2, 30.8, 31.6, 31.3, 43.1, 42.7, 43.2, 46.4, 47.4, 54.0, 53.3, 127.7, 127.8, 128.4, 136.8, 136.6, 154.6, 209.7, 209.5. EMAR (EI) calculada para $C_{19}H_{27}NO_3$ [M^+]: 317.1991, encontrada: 317.1986.

Síntesis de *N*-benciloxycarbonil-2-(2-oxoproil)-4,4-difluoropirrolidina (51d):



El compuesto **51d** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente. **Método A:** Partiendo de 49 mg de amina **49c** (0.191 mmol) y metilvinil cetona, se obtuvieron 34 mg (60% de rendimiento) de un aceite ligeramente amarillo tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 3:1. **Método B:** Partiendo de 14 mg de amina **49c** (0.055 mmol) y metilvinil cetona, se obtuvieron 9 mg (55% de rendimiento). El análisis de RMN ¹H, ¹⁹F y ¹³C mostró la presencia de confómeros. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2.06 (m, 1H), 2.14 (s ancho, 3H), 2.56-2.65 (m, 1H), 2.70 (dd, *J*₁= 17.7 Hz, *J*₂= 10.1 Hz, 1H), 2.97 (d, *J*= 17.7 Hz, 0.3H), 3.26 (d, *J*= 17.7 Hz, 0.7H), 3.66-3.86 (m, 2H), 4.41 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 7.34 (m, 5H). ¹⁹F RMN (282.4 MHz, CDCl₃) δ -96.40 (m, 1F), -102.10 (m, 1F). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 30.3, 39.0 (t, ²*J*_{C-F}= 23.3 Hz), 46.3, 52.2, 53.0 (t, ²*J*_{C-F}= 31.4 Hz), 67.3, 128.0, 128.2, 128.5, 136.0, 154.1, 206.4. EMAR (FAB) calculada para C₁₅H₁₈F₂NO₃ [M+H⁺]: 289.1255, encontrada: 298.1250.

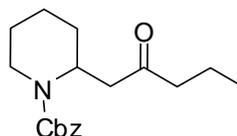
Síntesis de N-benciloxycarbonil-2-(2-oxopropil)piperidina (53a):



El compuesto **53a** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente. **Método A:** Partiendo de 38 mg de amina **49b** (0.164 mmol) y metilvinil cetona, se obtuvieron 37 mg (82% de rendimiento) de un aceite ligeramente amarillo tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 3:1. **Método B:** Partiendo de 23 mg de amina **49b** (0.098 mmol) y metilvinil cetona, se obtuvieron 25 mg (93% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.35-1.70 (m, 6H), 2.12 (s ancho, 3H), 2.69 (m, 2H), 2.84 (t, *J*= 13.5 Hz,

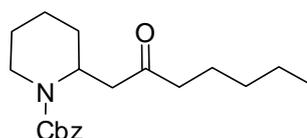
1H), 4.04 (d ancho, $J= 12.0$ Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 5.08 (d, $J= 12.0$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J= 12.0$ Hz, 1H), 7.33 (m, 5H). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 18.7, 25.2, 28.2, 30.0, 39.7, 44.2, 47.4, 67.0, 127.8, 127.9, 128.4, 136.7, 155.2, 206.8. EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ [M+]: 275.1521, encontrada: 275.1521.

Síntesis de *N*-benciloxycarbonil-2-(2-oxopentil)piperidina (53b):



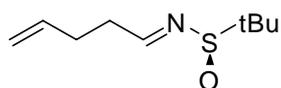
El compuesto **53b** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente. **Método A:** Partiendo de 46 mg de amina **49b** (0.196 mmol) y propilvinil cetona, se obtuvieron 47 mg (79% de rendimiento) de un aceite ligeramente amarillo tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía flash sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 3:1. **Método B:** Partiendo de 23 mg de amina **49b** (0.098 mmol) y propilvinil cetona, se obtuvieron 25 mg (72% de rendimiento). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0.86 (t, $J= 7.3$ Hz, 3H), 1.33-1.70 (m, 8H), 2.37 (m, 2H), 2.73-2.80 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 4.04 (d ancho, $J= 12.6$ Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 7.33 (m, 5H). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 13.6, 17.0, 18.7, 25.2, 28.1, 39.7, 43.1, 44.8, 47.5, 67.0, 127.7, 127.9, 128.4, 136.7, 155.2, 208.9. EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ [M+]: 304.1913, encontrada: 304.1922.

Síntesis de *N*-benciloxycarbonil-2-(2-oxoheptil)pirrolidina (53c):



El compuesto **53c** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente. **Método A:** Partiendo de 66 mg de amina **49b** (0.280 mmol) y pentilvinil cetona, se obtuvieron 77 mg (83% de rendimiento) de un aceite ligeramente amarillo tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía flash sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 3:1. **Método B:** Partiendo de 23 mg de amina **49b** (0.098 mmol) y pentilvinil cetona, se obtuvieron 18 mg (61% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0.86 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H), 1.19-1.36 (m, 5H), 1.45-1.62 (m, 7H), 2.37 (m, 2H), 2.60-2.73 (m, 2H), 2.84 (t, *J*= 12.4 Hz, 1H), 4.03 (d ancho, *J*= 12.8 Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 5.10, (s, 2H), 7.32 (m, 5H). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 13.8, 18.7, 22.3, 23.2, 25.1, 28.1, 31.2, 39.7, 42.8, 43.1, 47.5, 66.9, 127.7, 127.8, 128.3, 136.7, 155.1, 209.0. EMAR (EI) calculada para C₂₀H₂₉NO₃ [M⁺]: 331.2147, encontrada: 331.2139.

Síntesis de *N*-((*R*_S)-tercbutilsulfinil)-4-pentenilimina (54):



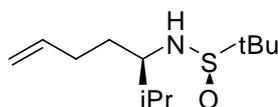
En un matraz de fondo redondo se añadieron 424 mg de (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida (3.43 mmol), se disolvieron en DCM (10 mL) y se añadió gota a gota 4-pentenal (366 µL, 3.60 mmol) y Ti(EtO)₄ (4.0 mL, 17.15 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Transcurrido este tiempo se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ (10 mL) y se dejó agitando hasta precipitación de las sales de titanio. La suspensión se filtró a través de un pequeño lecho de Celite[®] lavando con DCM. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 4:1, obteniéndose 455 mg (71% de rendimiento) de un líquido incoloro. [α]_D²⁵ = -285.0 (c 1.04, CHCl₃). RMN

^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.19 (s, 9H), 2.40 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 5.01-5.11 (m, 2H), 5.84 (ddt, $J_1=10.7$ Hz, $J_2=10.2$ Hz, $J_3=6.4$ Hz, 1H), 8.09 (t, $J=4.4$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 22.3, 29.3, 35.4, 55.7, 115.8, 136.9, 168.8. EMAR (FAB) calculada para $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 188.1116, encontrada: 188.1109.

Procedimiento general para la síntesis de las aminas 55a-c.

Sobre una disolución de sulfinimida **54** (1.0 equiv.) en DCM (0.25M) enfriada a -60°C se añadió el correspondiente reactivo de Grignard (2.0 equiv.) gota a gota. Tras 1.5 horas de reacción, se hidrolizó la misma con una disolución saturada de NH_4Cl y se dejó subir la temperatura hasta temperatura ambiente. La mezcla bifásica se extrajo con DCM, los extractos orgánicos se juntaron y lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía flash sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de etilo.

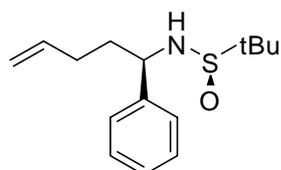
Síntesis de *N*-((*R*_S)-tercbutilsulfinil)-((*2R*)-isopropil)-4-pentenamina (55a):



El compuesto **55a** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente. Partiendo de 123 mg de sulfinimida **54** (0.66 mmol) cloruro de isopropilmagnesio (0.66 mL, 2 M), se obtuvieron 110 mg (72% de rendimiento, 1 diastereoisómero, determinada por RMN ^1H) de un aceite incoloro tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía flash sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 3:1. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -28.8$ (c 1.6, CHCl_3). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.17 (s, 9H), 1.33-1.57 (m,

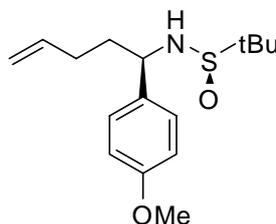
2H), 1.57-1.89 (m, 3H), 2.98-3.08 (m, 2H), 4.90-5.00 (m, 2H), 5.74 (ddt, $J_1= 16.9$ Hz, $J_2= 10.2$ Hz, $J_3= 6.7$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 17.6, 18.3, 22.6, 30.2, 31.0, 32.3, 55.9, 61.4, 114.8, 138.1, 156.3. EMAR (FAB) calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 232.1735, encontrada: 232.1706.

Síntesis de *N*-((*R*_S)-tercbutilsulfinil)-((2*R*)-fenil)-4-pentenamina (55b):



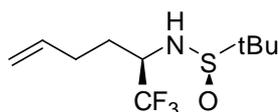
El compuesto **55b** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente. Partiendo de 122 mg de sulfinimida **54** (0.65 mmol) cloruro de fenilmagnesio (1.3 mL, 1 M), se obtuvieron 114 mg (66% de rendimiento, relación diastereomérica 30:1, determinada por RMN ^1H) de un aceite incoloro tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía flash sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 3:1. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -68.3$ (c 1.0, CHCl_3). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.22 (s, 9H), 1.76-1.88 (m, 1H), 1.90-1.99 (m, 2H), 1.99-2.18 (m, 1H), 3.38 (d, $J= 3.3$ Hz, 1H), 4.33-4.39 (m, 1H), 4.93-5.00 (m, 2H), 5.75 (ddt, $J_1=, 16.9$ Hz, $J_2= 10.4$ Hz, $J_3= 6.4\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.38 (m, 5H). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 22.6, 29.8, 35.7, 55.7, 58.5, 115.1, 127.2, 127.9, 128.7, 137.6, 142.1, 155.6. EMAR (FAB) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 266.1579, encontrada: 266.1584.

Síntesis de N-((R_S)-tercbutilsulfinil)-((2R)-4-metoxifenil)-4-pentenamina (55c):



El compuesto **55c** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente. Partiendo de 206 mg de sulfinimida **54** (1.10 mmol) cloruro de *p*-metoxifenilmagnesio (4.4 mL, 0.5 M), se obtuvieron 122 mg (34% de rendimiento, relación diastereomérica 16:1, determinada por RMN ¹H) de un aceite incoloro tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía flash sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 3:1. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -60.5$ (c 1.0, CHCl₃). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.21 (s, 9H), 1.74-1.84 (m, 1H), 1.89-1.98 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 1H), 3.32 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.32 (m, 1H), 4.93-4.99 (m, 2H), 5.76 (ddt, *J*₁ = 16.9 Hz, *J*₂ = 10.4 Hz, *J*₃ = 6.5 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 22.6, 29.9, 35.6, 55.2, 55.6, 58.0, 114.0, 115.0, 128.3, 134.2, 137.7, 159.1. EMAR (FAB) calculada para C₁₆H₂₆NO₂S [M+H⁺]: 296.1684, encontrada: 296.1682.

Síntesis de N-((R_S)-tercbutilsulfinil)-((2R)-trifluorometil)-4-pentenamina (55d):



A un matraz provisto de refrigerante, se añadió (*R*)-(-)-2-metilpropanosulfonamida (517 mg, 4.26 mmol), etil hemiacetal de trifluoroacetaldehído

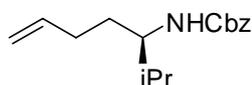
(581 mg, 4.48 mmol) y $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (5.0 mL, 21.3 mmol). Se calentó la mezcla a 70°C durante 15 horas. Transcurrido este tiempo, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió una disolución saturada de NaHCO_3 (5.0 mL) y se filtró sobre un pequeño lecho de Celite[®] lavando con DCM. El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida y se purificó el crudo de reacción mediante cromatografía flash sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 2:1, obteniendo 920 mg (83% de rendimiento) como un aceite incoloro mezcla de dos diastereoisómeros. Una mezcla de diastereoisómeros (150 mg, 0.61 mmol) se disolvió en DCM (5 mL) y se enfrió a -40°C . Sobre esta disolución se añadió bromuro de 3-butenilo en THF recién preparado (4.0 mL, 0.5M) y se dejó agitando durante 2.5 horas permitiendo que subiera la temperatura hasta -20°C . Se añadió a la mezcla una disolución saturada de NH_4Cl saturada y se dejó agitando a temperatura ambiente. La mezcla bifásica se extrajo con DCM, los extractos orgánicos se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró hasta sequedad a presión reducida. Tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía flash sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 2:1 se obtuvieron 95 mg (61% de rendimiento, relación diastereomérica 30:1, determinado por RMN ^{19}F) de un aceite incoloro. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (s, 9H), 1.70-1.81 (m, 1H), 1.82-1.93 (s, 1H), 1.11-1.23 (m, 1H), 1.27-1.39 (m, 1H), 3.52-3.55 (m, 1H), 3.60-3.71 (m, 1H), 5.03-5.09 (m, 2H), 5.69-5.82 (m, 1H). RMN ^{19}F (282.4 MHz, CDCl_3) δ -75.62 (d, $J = 7.1$ Hz, 3F). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 22.5, 28.4, 29.0, 57.1, 57.3 (c, $^2J_{\text{CF}} = 30.2$ Hz), 116.4, 125.2 (c, $^1J_{\text{CF}} = 279.3$ Hz), 136.3. EMAR (FAB) calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 258.1139, encontrada: 258.1129.

Procedimiento general para la síntesis de las aminas Cbz-protégidas 56a-d.

Sobre una disolución de sulfenamida **55** (1.0 equiv.) en MeOH (0.1 M) a temperatura ambiente se añadió gota a gota HCl (5.0 equiv., 4M en 1,4-dioxano). Después de 30 minutos de agitación (análisis por CCF) la disolución se concentró a

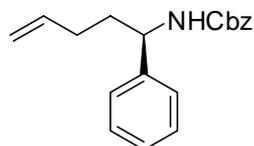
sequedad a presión reducida. El hidrocloreuro formado se redisolvió en 1,4-dioxano (0.1 M) y se añadió consecutivamente una disolución de K_2CO_3 al 50 % en agua (2.0 equiv.) y cloroformiato de bencilo (2.5 equiv.). La disolución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en agua y se extrajo con DCM, los extractos orgánicos se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía flash sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:diisopropil éter.

Síntesis de N-benciloxycarbonil-((2R)-isopropil)-4-pentenamina (56a):



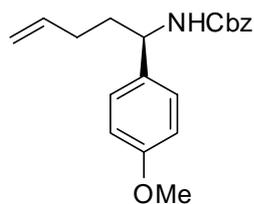
La amina **56a** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente. Partiendo de 68 mg de sulfenamida **55a** (0.296 mmol) se obtuvieron 66 mg (85% de rendimiento) de un sólido blanco tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía flash sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:isopropil éter en proporción 6:1. P. Fusión: 61-63 °C. $[\alpha]_D^{25} = +2.5$ (c 1.0, $CHCl_3$). RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.31-1.44 (m, 1H), 1.53-1.65 (m, 1H), 1.69- 1.80 (m, 1H), 2.02-2.18 (m, 2H), 3.50-3.59 (m, 1H), 4.55 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.94-4.98 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.81 (ddt, $J_1 = 16.9$ Hz, $J_2 = 10.2$ Hz, $J_3 = 6.6$ Hz, 1H), 7.35 (m, 5H). RMN ^{13}C (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 17.5, 19.1, 30.5, 31.8, 32.0, 55.9, 66.5, 114.8, 128.0, 128.5, 136.7, 138.1, 156.3. EMAR (EI) calculada para $C_{16}H_{23}NO_2$ $[M^+]$: 261.1729, encontrada: 261.1704.

Síntesis de N-benciloxicarbonil-((2R)-fenil)-4-pentenamina (56b):



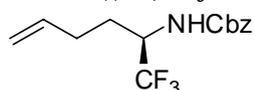
La amina **56b** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente. Partiendo de 83 mg de sulfonamida **55b** (0.313 mmol) se obtuvieron 73 mg (79% de rendimiento) de un sólido blanco tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía flash sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:isopropil éter en proporción 6:1. P. Fusión: 67-69 °C. $[\alpha]_D^{25} = +43.4$ (c 1.0, CHCl₃). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.79-1.87 (m, 2H), 1.96-2.13 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.95-5.02 (m, 2H), 5.01 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.23 (s ancho, 1H), 5.78 (ddt, *J*₁ = 13.0 Hz, *J*₂ = 10.4 Hz, *J*₃ = 6.4 Hz, 1H), 7.21-7.31 (m, 10H). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 30.2, 35.7, 54.9, 66.6, 115.2, 126.3, 127.3, 128.0, 128.2, 128.4, 128.5, 136.4, 137.4, 142.3, 155.6. EMAR (EI) calculada para C₁₉H₂₁NO₂ [M⁺]: 295.1572, encontrada: 295.1565.

Síntesis de N-benciloxicarbonil-((2R)-4-metoxifenil)-4-pentenamina (56c):



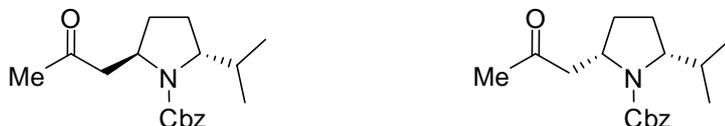
La amina **56c** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente. Partiendo de 110 mg de sulfinamida **55c** (0.373 mmol) se obtuvieron 98 mg (81% de rendimiento) de un sólido blanco tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía flash sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:isopropil éter en proporción 6:1. P. Fusión: 100-101 °C. $[\alpha]_D^{25} = +17.2$ (c 1.0, CHCl₃). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.82-1.92 (m, 2H), 2.00-2.04 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.65 (m, 1H), 4.97-5.14 (m, 5H), 5.80 (ddt, $J_1 = 13.1$ Hz, $J_2 = 10.5$ Hz, $J_3 = 6.4$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.34 (m, 5H). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 30.3, 35.6, 54.4, 55.2, 66.6, 113.9, 115.2, 117.5, 128.0 (2C), 128.4, 134.3, 136.4, 137.5, 155.6, 158.8. EMAR (EI) calculada para C₂₀H₂₃NO₃ [M⁺]: 325.1678, encontrada: 325.1673.

Síntesis de N-benciloxycarbonil-((2R)-trifluorometil)-4-pentenamina (56d):



La amina **56d** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente. Partiendo de 34 mg de sulfinamida **55d** (0.132 mmol) se obtuvieron 35 mg (92% de rendimiento) de un sólido blanco tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía flash sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:isopropil éter en proporción 6:1. P. Fusión: 66-68 °C. $[\alpha]_D^{25} = +9.5$ (c 1.7, CHCl₃). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.50-1.73 (m, 1H), 1.84-1.95 (m, 1H), 2.05-2.29 (m, 2H), 4.25-4.36 (m, 1H), 4.79 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.03-5.08 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.77 (ddt, $J_1 = 17.0$ Hz, $J_2 = 10.4$ Hz, $J_3 = 6.6$ Hz, 1H), 7.36 (m, 5H). RMN ¹⁹F (282.4 MHz, CDCl₃) δ -77.24 (d, $J_{FH} = 7.4$ Hz, 2F). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 22.7, 29.1, 52.3 (c, $^2J_{CF} = 30.8$ Hz), 67.5, 116.4, 125.2 (c, $^1J_{CF} = 281.7$ Hz), 128.2, 128.4, 128.6, 135.8, 136.1, 155.8. EMAR (EI) calculada para C₁₄H₁₆F₃NO₂ [M⁺]: 287.1133, encontrada: 287.1125.

Síntesis de N-benciloxycarbonil-((2R)-isopropil)-((5R)-(2-oxopropil))pirrolidina (57a) y N-benciloxycarbonil-((2R)-isopropil)-((5S)-(2-oxopropil))pirrolidina (58a):



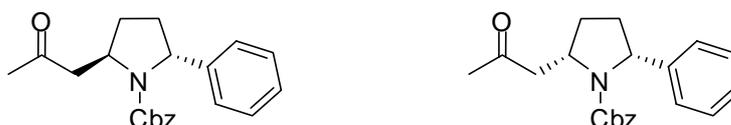
Los compuestos **57a** y **58a** se sintetizaron siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente. **Método A:** Partiendo de 42 mg de amina **56a** (0.132 mmol) y metilvinil cetona, se obtuvieron 47 mg (93% de rendimiento, proporción 3:1, análisis por CG-EM) de mezcla de ambos diastereoisómeros. Estos se purificaron y separaron mediante cromatografía flash sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 7:1. **Método B:** Partiendo de 20 mg de amina **56a** (0.076 mmol) y metilvinil cetona, se obtuvieron 18.8 mg (81% de rendimiento, proporción 1:4, análisis por CG-EM). El análisis de RMN ¹H y ¹³C mostró la presencia de confórmeros.

(57a): Aceite incoloro. $[\alpha]_{D}^{25} = +55.0$ (c 1.0, CHCl₃). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0.75 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 6.9$ Hz, 1.5H), 0.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 1.5H), 1.52-1.61 (m, 1H), 1.71-1.87 (m, 2H), 1.97 (s, 1.5H), 1.99-2.08 (m, 1H), 2.14 (s, 1.5H), 2.18-2.24 (m, 0.5H), 2.33 (dd, $J_1 = 16.5$ Hz, $J_2 = 9.2$ Hz, 1H), 2.41-2.51 (m, 0.5H), 2.82 (d ancho, $J = 16.5$ Hz, 0.5H), 3.74-3.80 (m, 1H), 4.27-4.33 (m, 1H), 5.04 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 7.34 (m, 5H). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 16.7, 16.3, 19.7, 23.7, 22.5, 29.0, 28.7, 29.9, 30.7, 30.8, 30.6, 46.6, 48.1, 54.7, 54.0, 62.7, 62.5, 66.5, 127.8, 127.7, 128.0, 127.6, 128.4, 128.5, 136.8, 154.4, 154.0, 207.5, 207.1. EMAR (FAB) calculada para C₁₈H₂₆NO₃ [M+H⁺]: 304.1913, encontrada: 304.1918.

(58a): Aceite incoloro. $[\alpha]_{D}^{25} = -17.8$ (c 0.2, CHCl₃). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0.83 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.89 (d ancho, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.2-1.60 (m, 1H),

1.71-1.79 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 2.07-2.14 (m, 4H), 2.38 (dd, $J_1 = 16.2$ Hz, $J_2 = 9.9$ Hz, 1H), 2.98 (d ancho, $J = 16.2$ Hz, 0.5H), 3.28 (d ancho, $J = 16.2$ Hz, 0.5H), 3.72 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.28-7.38 (m, 5H). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 18.0, 17.4, 19.7, 26.1, 24.8, 30.1, 30.8, 50.0, 49.8, 55.5, 54.7, 64.0, 64.5, 66.7, 127.8, 127.9, 128.5, 136.8, 155.5, 207.1. EMAR (FAB) calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 304.1913, encontrada: 304.1908.

Síntesis de *N*-benciloxycarbonil-((2*R*)-fenil)-((5*R*)-(2-oxopropil))pirrolidina (57*b*) y *N*-benciloxycarbonil-((2*R*)-fenil)-((5*S*)-(2-oxopropil))pirrolidina (58*b*):



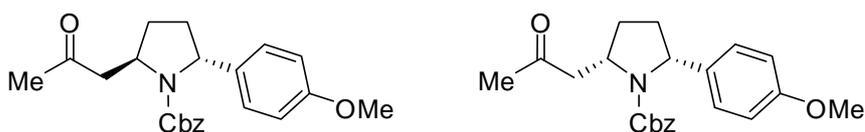
Los compuestos **57b** y **58b** se sintetizaron siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente. **Método A:** Partiendo de 23 mg de amina **56b** (0.099 mmol) y metilvinil cetona, se obtuvieron 36 mg (98% de rendimiento, proporción 6:1, análisis por CG-EM) de mezcla de diastereoisómeros. Estos se purificaron y separaron mediante cromatografía flash sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano: acetato de etilo en proporción 7:1. **Método B:** Partiendo de 22 mg de amina **56b** (0.074 mmol) y metilvinil cetona, se obtuvieron 21.5 mg (86% de rendimiento, proporción 1:2, análisis por CG-EM). El análisis de RMN ^1H y ^{13}C mostró la presencia de confórmers.

(57b): Sólido blanco. P. Fusión: 79-81°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +100.8$ (c 1.3, CHCl_3). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.63-1.68 (m, 1H), 1.73-1.80 (m, 1H), 2.15-2.25 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.49 (dd, $J_1 = 16.6$ Hz, $J_2 = 10.0$ Hz, 1H), 2.99 (d ancho, $J = 16.6$ Hz, 0.2H), 3.33 (dd, $J_1 = 16.6$ Hz, $J_2 = 2.9$ Hz, 0.8H), 4.58 (m, 1H), 4.87 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.98-5.04 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 7.08-7.35 (m, 9H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 27.2, 28.2, 30.3, 32.5, 31.6, 46.9, 48.1, 54.8, 54.0, 61.4, 61.5, 66.5, 66.9, 125.1, 126.7, 126.8, 127.2, 127.5, 128.1,

128.2, 128.4, 128.5, 136.4, 136.6, 144.1, 143.0, 154.4, 153.9. EMAR (FAB) calc. for $C_{21}H_{24}NO_3$ $[M+H]^+$: 338.1756, encontrada: 338.1748.

(**58b**): Aceite incoloro. $[\alpha]_D^{25} = +17.4$ (c 1.0, $CHCl_3$). RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51-1.61 (m, 1H), 1.77-1.88 (m, 1H), 1.99-2.18 (m, 1H), 2.12 (s ancho, 3H), 2.18-2.29 (m, 1H), 2.53 (dd, $J_1 = 16.6$ Hz, $J_2 = 9.8$ Hz, 1H), 3.13 (s, ancho, 0.3H), 3.40 (d ancho, $J = 16.6$ Hz, 0.7H), 4.82-5.10 (m, 3H), 6.82 (s ancho, 1H), 7.13-7.28 (m, 9H). RMN ^{13}C (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 30.0, 30.3, 34.4, 48.8, 55.7, 62.5, 66.7, 125.5, 126.8, 127.3, 127.6, 128.2, 128.4, 128.4, 136.5, 143.7, 155.2. EMAR (FAB) calculada para $C_{21}H_{24}NO_3$ $[M+H]^+$: 338.1756, encontrada: 338.1753.

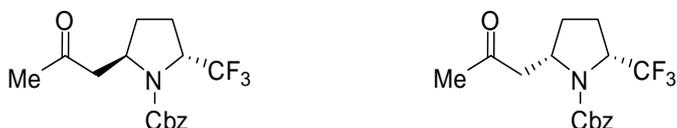
Síntesis de N-benciloxicarbonil-((2R)-4-metoxifenil)-((5R)-(2-oxopropil))pirrolidina (57c) y N-benciloxicarbonil-((2R)-4-metoxifenil)-((5S)-(2-oxopropil))pirrolidina (58c):



Los compuestos **57c** y **58c** se sintetizaron siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente. **Método A:** Partiendo de 30 mg de amina **56c** (0.092 mmol) y metilvinil cetona, se obtuvieron 26 mg (78% de rendimiento, proporción 4:1, análisis por CG-EM). Los diastereoisómeros se purificaron aunque no se pudieron separar mediante cromatografía flash sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 7:1. **Método B:** Partiendo de 11 mg de amina **56c** (0.034 mmol) y metilvinil cetona, se obtuvieron 12 mg (97% de rendimiento, proporción 1:2, análisis por CG-EM). El análisis de RMN 1H y ^{13}C mostrarán la presencia de confórmeros. Aceite incoloro. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51-1.69 (m, 1H), 1.74-1.86 (m, 1H), 2.03-2.24 (m, 1H), 2.11 (s ancho,

3H), 2.40 (dd, $J_1 = 16.5$ Hz, $J_2 = 10.0$ Hz, 0.2H), 2.50 (dd, $J_1 = 16.4$ Hz, $J_2 = 9.7$ Hz, 0.8H), 2.87-3.39 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.27-4.37 (m, 0.8H), 4.41-4.51 (m, 0.2H), 4.77-5.14 (m, 3H), 6.72-7.27 (m, 9H). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 27.3, 28.3, 30.1, 30.3, 31.7, 32.6, 33.6, 34.3, 46.9, 48.1, 49.0, 53.9, 54.7, 55.3, 55.6, 60.9, 61.0, 61.9, 66.4, 66.7, 66.9, 113.8, 126.2, 126.7, 127.2, 127.4, 127.5, 127.6, 127.8, 127.9, 128.1, 128.2, 128.5, 136.3, 136.5, 153.8, 154.4, 155.3, 158.5, 206.9, 207.3. EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ [M^+]: 367.1784, encontrada: 367.1781.

Síntesis de *N*-Benciloxycarbonil-((2*R*)-trifluorometil)-((5*R*)-(2-oxopropil))pirrolidina (57*d*) y *N*-Benciloxycarbonil-((2*R*)-trifluorometil)-((5*S*)-(2-oxopropil))pirrolidina (58*d*):



Los compuestos **57d** y **58d** se sintetizaron siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente. **Método A:** Partiendo de 18 mg de amina **56d** (0.063 mmol) y metilvinil cetona, se obtuvieron 15 mg (76% de rendimiento, proporción 5:1, análisis por CG-EM) mezcla de diastereoisómeros. Estos se purificaron y separaron mediante cromatografía flash sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 6:1. **Método B:** Partiendo de 23 mg de amina **56d** (0.090 mmol) y metilvinil cetona, se obtuvieron 29 mg (97% de rendimiento, proporción 1:3, análisis por CG-EM). El análisis de RMN ^1H , ^{19}F y ^{13}C mostró la presencia de conformeros.

(57d): Aceite incoloro. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -23.4$ (c 0.25, CHCl_3). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.68-1.72 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.06-2.09 (m, 2H), 2.14 (s ancho, 1.2H), 2.17 (s, 0.8H), 2.23-2.46 (m, 2H), 2.88 (d, $J = 16.9$ Hz, 0.4H), 3.36 (d, $J = 16.9$ Hz, 0.6H), 4.33-4.54 (m, 2H), 5.11-5.31 (m, 2H), 7.30-7.39 (m, 5H). RMN ^{19}F

(282.4 MHz, CDCl₃) δ -73.32 (d, J_{FH} = 5.6 Hz, 1.3F), -73.40 (s ancho, 0.7F). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 23.6, 24.6, 28.8, 29.8, 30.3, 30.9, 46.1, 47.6, 54.2, 54.7, 58.3 (c, J_{CF} = 31.8 Hz), 67.6, 128.2, 128.5, 135.9, 206.7. EMAR (EI) calculada para C₁₆H₁₈F₃NO₃ [M⁺]: 329.1239, encontrada: 329.1253.

(58d): Aceite incoloro. $[\alpha]_D^{25}$ = -37.6 (c 1.0, CHCl₃). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.58-1.72 (m, 1H), 1.94-2.08 (m, 2H), 2.11 (s ancho, 3H), 2.40-2.54 (m, 2H), 3.24 (m, 0.4H), 3.42 (m, 0.6H), 4.20-4.30 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 5.15 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 5H). RMN ¹⁹F (282.4 MHz, CDCl₃) δ -74.86 (m, 3F). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 25.4, 30.3, 30.6, 49.5, 55.9, 67.7, 128.0, 128.2, 128.5, 135.9, 155.2, 206.8. EMAR (EI) calculada para C₁₆H₁₈F₃NO₃ [M⁺]: 329.1239, encontrada: 329.1239.

I 2 . Organocatálisis

12.- Organocatálisis.

La preparación de compuestos enantioméricamente puros es un área central en la industria farmacéutica, ya que existe una necesidad constante de incorporar nuevos candidatos al arsenal de fármacos ya existentes. La distinta actividad que pueden poseer los dos enantiómeros de un fármaco (como ocurre en el tristemente famoso caso de la talidomida,¹⁴² en la cual el eutómero tiene propiedades analgésicas mientras que el distómero es un potente teratógeno) hace que sea necesario preparar ambas entidades quirales de forma selectiva. Esto ha motivado un esfuerzo considerable por parte de la comunidad científica, lo que se ha traducido en un gran desarrollo de la síntesis enantioselectiva.

La Naturaleza ha servido de inspiración a numerosos científicos en diferentes áreas, debido a la casi perfección con la que es capaz de llevar a cabo multitud de procesos en condiciones que el hombre no ha podido realizar hasta la fecha. En el área de la Química Orgánica, los enzimas constituyen un claro ejemplo de esta afirmación, siendo unos catalizadores altamente eficientes y, lo más importante, altamente estereoespecíficos, ya que catalizan reacciones en condiciones muy suaves y, en la mayoría de casos, irreproducibles mediante catalizadores de diseño.

Tradicionalmente, la síntesis enantioselectiva se agrupaba en dos categorías:

i) En la primera se emplean enzimas como catalizadores. Sin embargo, presenta el inconveniente de que solamente unas pocas transformaciones son posibles, debido a que no se dispone de una batería de enzimas para cada tipo de transformación; no obstante, se ha avanzado mucho en esta área debido al desarrollo de la bioingeniería.

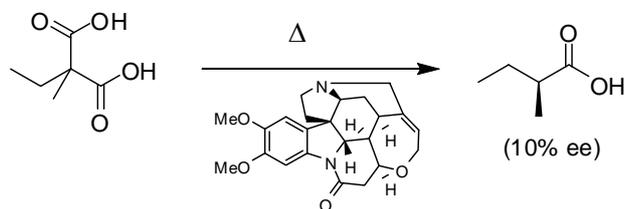
¹⁴² Fármaco que se utilizaba como calmante y supresor de náuseas durante los primeros meses de embarazo, fue retirado del mercado en los años 60 debido a sus efectos teratógenos. Pese a sus adversos efectos secundarios, actualmente se sigue utilizando en casos extremos de lepra y algún tipo de cáncer debido a su poder analgésico.

Introducción

ii) La segunda consiste en el empleo de catalizadores metálicos en cantidades sub-estequiométricas que inducen quiralidad en la reacción. La característica principal que presenta este tipo de catalizadores es que se puede modular su actividad catalítica de forma relativamente sencilla por variación de los ligandos quirales y/o el centro metálico. Sin embargo, también presentan una serie de problemas: a) generalmente se emplean metales de transición que son, en muchos casos, tóxicos; b) de tipo operativo, ya que necesitan condiciones de reacción inertes (ausencia de O₂, H₂O...), y c) de tipo económico-medioambiental, cada vez mayor debido a las estrictas normas a que son sometidos los productos y residuos químicos.

En un intento de mimetizar a los enzimas, durante los últimos años existe una tendencia cada vez mayor a emplear pequeñas moléculas orgánicas como catalizadores, lo que conduce a procesos altamente estereoespecíficos en determinados casos. Es lo que se conoce con el nombre de **organocatálisis**.¹⁴³ Este término hace referencia a la aceleración de una reacción química empleando una cantidad sub-estequiométrica de un compuesto orgánico que no posee ningún átomo metálico.

El primer proceso de esta naturaleza se conoce desde el año 1904, cuando *Marckwald*¹⁴⁴ llevó a cabo la descarboxilación de un ácido malónico en presencia de brucina para dar ácido valérico con un 10% ee (Esquema I2.1).



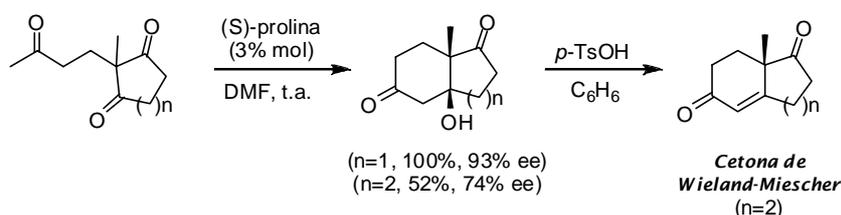
Esquema I2.1

¹⁴³ (a) Dalko, P. I. *Enantioselective Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2007. (b) Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2005.

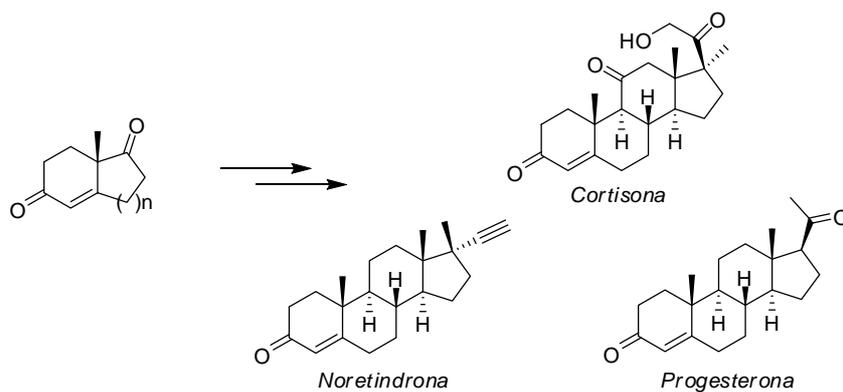
¹⁴⁴ Marckwald, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, 37, 349–354.

Posteriormente fueron apareciendo publicaciones en las que se empleaban como catalizadores compuestos orgánicos procedentes de fuentes naturales, sobre todo estricnina y alcaloides cinchona. Poco a poco se iba empezando a desarrollar la síntesis asimétrica aunque, en esta época (principios siglo XX), todavía se consideraba más como una curiosidad de tipo académico; además, la determinación de la enantioselectividad se veía dificultada por la ausencia de métodos analíticos fiables, ya que el análisis se realizaba basándose en el valor de la rotación óptica.

Sin embargo, en los años 70, dos grupos de investigación,¹⁴⁵ dieron a conocer la condensación aldólica intramolecular de una meso-triona catalizada por L-prolina para la formación de un intermedio sintético de elevado valor en la síntesis de esteroides (cortisona, anticonceptivos) (Esquema I2.2). Este descubrimiento supuso un fuerte impacto económico en la industria farmacéutica, en pleno apogeo en el desarrollo de esteroides. Éstos se sintetizaban hasta entonces por semisíntesis a partir de biosgenina, producto aislado de la batata silvestre Mexicana.



¹⁴⁵ (a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. Patente DE2102623, 1971. (b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621. (c) Eder, U.; Saber, G.; Wiechert, R. Patente DE2014757, 1971. (d) Eder, U.; Saber, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496-497.



Esquema 12.2

No obstante, a pesar de la eficacia y sencillez de este proceso, no fue, hasta tres décadas más tarde, cuando realmente se produjeron los avances más espectaculares en este campo. Este retraso fue debido a que, durante mucho tiempo, se pensó que las reacciones organocatalizadas eran ineficientes y tenían poca aplicación en síntesis asimétrica en comparación con el empleo de catalizadores metálicos, mucho más desarrollados y aplicados prácticamente a cada tipo de transformación química.

Algunas de las razones que han propiciado este desarrollo en tan poco tiempo son las siguientes:

i) Los catalizadores orgánicos son compuestos estables al aire, no siendo necesario condiciones estrictamente inertes, incluso muchas de las reacciones se pueden realizar en presencia de agua. Son, por tanto, procesos operacionalmente muy sencillos debido a la estabilidad y robustez de estos catalizadores.

ii) Generalmente son compuestos de síntesis y se pueden obtener ambos enantiómeros de una forma sencilla.

iii) Conducen a buenos resultados, tanto de rendimiento químico como de estereoselectividad.

iv) Finalmente, al ser compuestos con enlaces covalentes, permiten su unión a soportes orgánicos o inorgánicos facilitando su recuperación y reutilización.

Todo ello hace de la organocatálisis un área con un gran potencial. A pesar de su corta edad, cada vez existe un mayor número de transformaciones¹⁴⁶ que pueden realizarse mediante organocatálisis, siendo un complemento perfecto a la catálisis basada en complejos metálicos.

Otra característica común, inherente a la gran mayoría de los catalizadores orgánicos, es que poseen más de un centro activo. Actúan como ácidos de Brønsted y bases de Lewis, siendo capaces de realizar una doble activación, tanto del dador como del aceptor, acelerando la reacción e incrementando la selectividad debido a que producen estados de transición muy organizados. Aunque, inicialmente, los primeros catalizadores eran moléculas que procedían de fuentes naturales, actualmente existen numerosos ligandos quirales, utilizados anteriormente como componentes de catalizadores metálicos, que son capaces por sí mismos de catalizar reacciones orgánicas, algunos de ellos con una extraordinaria capacidad catalítica hacia distintos tipos de reacciones. Debido a ello se les ha denominado “*catalizadores privilegiados*” por analogía a los compuestos farmacéuticos que poseen actividad frente a diferentes dianas terapéuticas (“*estructuras privilegiadas*”). Entre estos “*catalizadores privilegiados*” cabe destacar la molécula de *prolina* (Figura I2.1),¹⁴⁷ no sólo por ser uno de los más estudiados, sino por su simplicidad (se ha llegado a decir que es el enzima más pequeño conocido) y por el número de aplicaciones distintas a las que ha dado lugar. Si bien es el más simple y conocido, están apareciendo nuevos catalizadores con estructuras distintas. En la Figura I2.1 se muestran algunas de las familias de los organocatalizadores más utilizados.

¹⁴⁶ (a) Dalko, P. I. Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175. (b) Dalko, P. I. Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726-3748.

¹⁴⁷ List, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573-5590.

Introducción

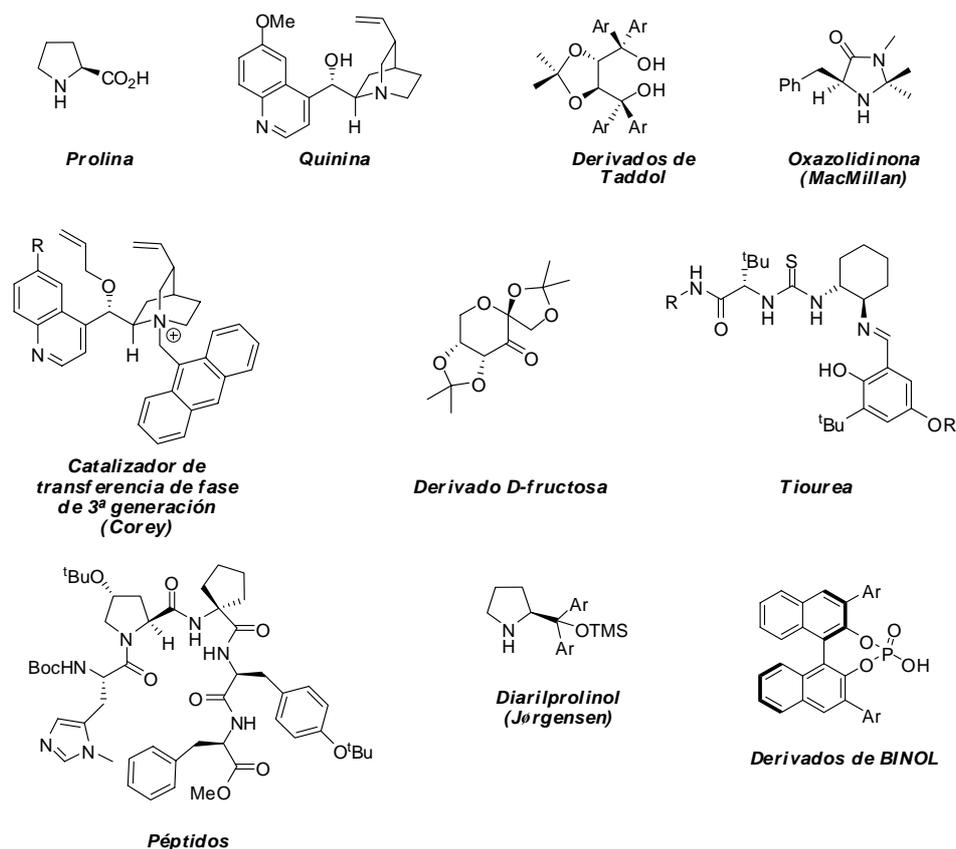


Figura 12.1. Ejemplos de organocatalizadores.

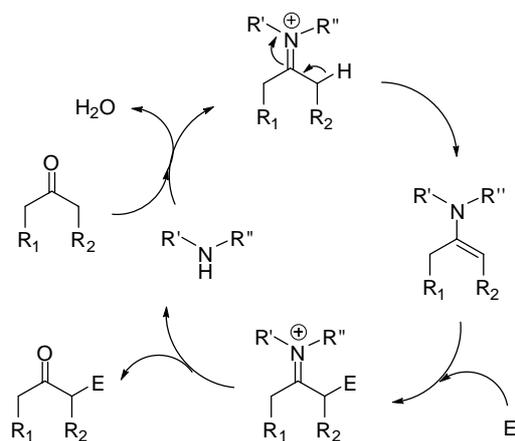
Dado el extenso número de estos compuestos, solamente se comentarán los aspectos más significativos de los de tipo *prolina* y derivados e *imidazolidinona*, ya que son los utilizados en los dos últimos Capítulos de esta Memoria.

Atendiendo al mecanismo de la reacción, todas las reacciones organocatalíticas que emplean este tipo de catalizadores (**aminocatálisis**) se pueden agrupar en dos grandes bloques: a) *Catálisis enamínica*, que se produce por formación de una enamina reactiva entre el catalizador y el compuesto carbonílico, y b) *Catálisis imínica*, que tiene lugar por formación de un ion iminio reactivo entre el catalizador y el sustrato de partida.

A continuación se comentan los aspectos fundamentales que rigen cada uno de los dos tipos de catálisis.

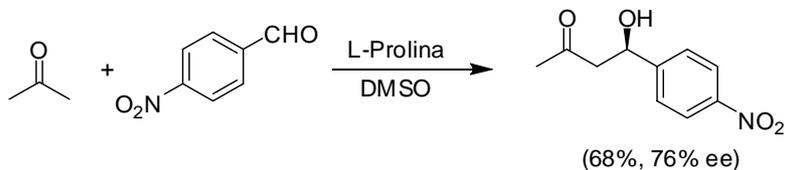
12.1. Catálisis enamínica.

Los carbaniones y sus equivalentes sintéticos tienen una gran importancia en síntesis orgánica debido a que se encuentran entre las principales herramientas que permiten la formación de enlaces C-C. Generalmente, estos son generados mediante una etapa de síntesis en la que se añaden reactivos de forma estequiométrica y se requiere de una etapa adicional para que la adición al electrófilo tenga lugar. Una forma más elegante de sintetizar equivalentes sintéticos de carbaniones es mediante el empleo de cantidades subestequiométricas de reactivos que, mediante equilibrios, vayan formando progresivamente la especie activa. Una forma sencilla de llevarlo a cabo consiste en la transformación de un compuesto carbonílico en una enamina mediante el empleo de una amina primaria o secundaria en cantidad subestequiométrica (**catálisis enamínica**). La formación de la enamina está fuertemente favorecida por el incremento en la acidez de los hidrógenos en posición α una vez formado el ion iminio intermedio. Tras adición al electrófilo e hidrólisis de ion iminio, se desprende la amina catalítica (esquema 12.3).



Esquema 12.3

Éste es el mecanismo de acción de la aldolasa tipo I,¹⁴⁸ que contiene un residuo de lisina en el centro catalítico, responsable de la formación de la enamina intermedia. Conocido el mecanismo de la aldolasa tipo I y teniendo en cuenta la reacción de *Hajos-Parrish-Eder-Saber-Wiechert* (Esquema 12.2), el grupo de *Barbas III* empezó el estudio de aminas de bajo peso molecular como catalizadores en la reacción aldólica, en un intento de mimetizar el comportamiento de la aldolasa tipo I. Tras un exhaustivo estudio con varios catalizadores encontraron que L-prolina era el aminoácido que podía reproducir, en algunos casos, los mismos resultados enzimáticos (Esquema 12.4).¹⁴⁹



Esquema 12.4

¹⁴⁸ Machajewski, T. D.; Wong, C. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1352-1374.

¹⁴⁹ Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260-5267.

La molécula de *L-prolina* posee una serie de características que la hacen diferente al resto de aminoácidos y que permiten explicar sus excelentes propiedades como catalizador. Es un compuesto bifuncional, posee un grupo ácido que permite actuar como ácido de Brønsted, y posee un grupo amino que le permite actuar como base de Lewis. Es el único aminoácido natural que contiene un grupo amino secundario y cíclico, proporcionándole el mayor valor de pK_a de todos ellos. Esto hace que *L-prolina* sea muy eficiente en aminocatálisis, capaz de formar fácilmente iones iminio y enaminas con compuestos carbonílicos (aldehídos y cetonas) de forma más eficiente que otras aminas cíclicas, incluida piperidina. A pesar de sus fantásticas cualidades como catalizador, no es válida para cualquier tipo de transformación, dependiendo de los sustratos de partida el éxito de la reacción. De aquí que se hayan desarrollado una variedad de catalizadores estructuralmente semejantes. En la figura I2.2 se muestran algunos de los más empleados en reacciones catalizadas a través de un mecanismo de tipo enamínico.

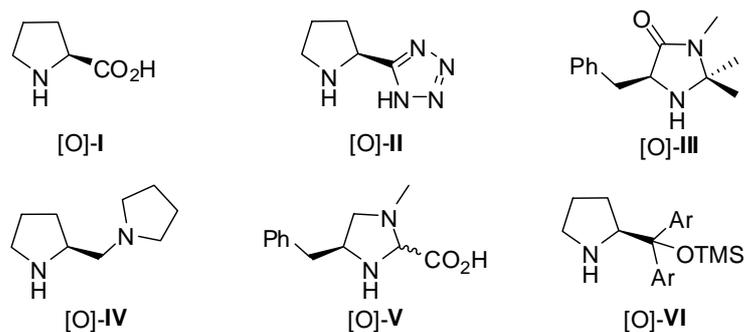


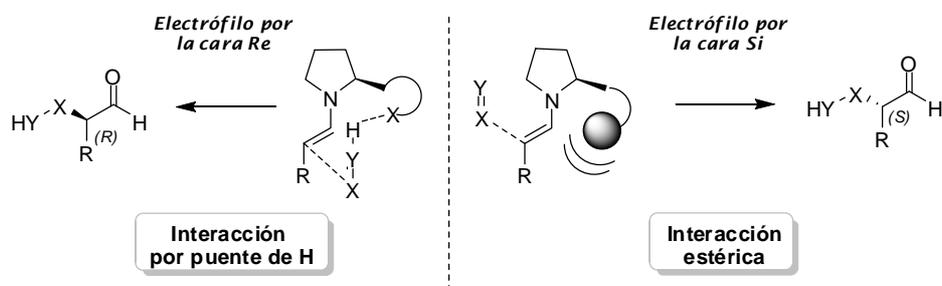
Figura I2.2

En todos los casos, el éxito de la reacción depende del catalizador empleado y de la reactividad relativa de la especie enamínica formada entre el compuesto carbonílico-catalizador y el electrófilo.

Introducción

En la *enaminocatálisis* existen dos tipos de interacción entre la enamina reactiva y el electrófilo:¹⁵⁰ interacción por puente de hidrógeno o interacción estérica. En el primer caso, el sustituyente del catalizador debe poseer grupos dadores de protones (ácido carboxílico, sulfonamida, tetrazol). Dicho grupo interacciona con el electrófilo ($X=Y$, $X-Y$) formando un puente de hidrógeno y es esta interacción la que dirige al electrófilo por la misma cara que el sustituyente del catalizador, que es por la que se adiciona. La elevada enantioselectividad observada se puede atribuir a la capacidad de la molécula para originar estados de transición altamente organizados a través de dicho puente de hidrógeno.

En la interacción de tipo estérico, el comportamiento es justamente el contrario; el sustituyente en la posición 2 del anillo de pirrolidina (grupo voluminoso) produce un bloqueo de esa cara y obliga a que el electrófilo se aproxime por la cara opuesta (Esquema I2.5).



Esquema I2.5

En consecuencia, para una misma reacción se produce una inversión de la configuración del enlace C-X formado al pasar de una interacción por puente de hidrógeno a una de tipo estérico. Por lo tanto, la configuración del nuevo enlace formado no depende de la del sustituyente del catalizador.

La catálisis enamínica utilizando *prolina* y derivados ha sido aplicada a la adición nucleofílica intermolecular e intramolecular a gran variedad de

¹⁵⁰ Palomo, C.; Mielgo, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7876-7880.

electrófilos, tales como adiciones a enlaces $C=O$ (aldólica),^{149, 151} $C=N$ (Mannich),¹⁵² $N=N$ (azadicarboxilatos),¹⁵³ $N=O$ (nitrosobencenos),¹⁵⁴ $C=C$

¹⁵¹ Referencias seleccionadas: (a) Notz, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386-7387. (b) Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798-6799. (c) Northrup, A. B.; Mangion, I. K.; Hettche, F.; MacMillan, D. W. C.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2152-2154. (d) Casas, J.; Engqvist, M.; Ibrahim, I.; Kaynak, B.; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1343-1345. (e) Hayashi, Y.; Aratake, S.; Okano, T.; Takahashi, J.; Sumiya, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5527-5529.

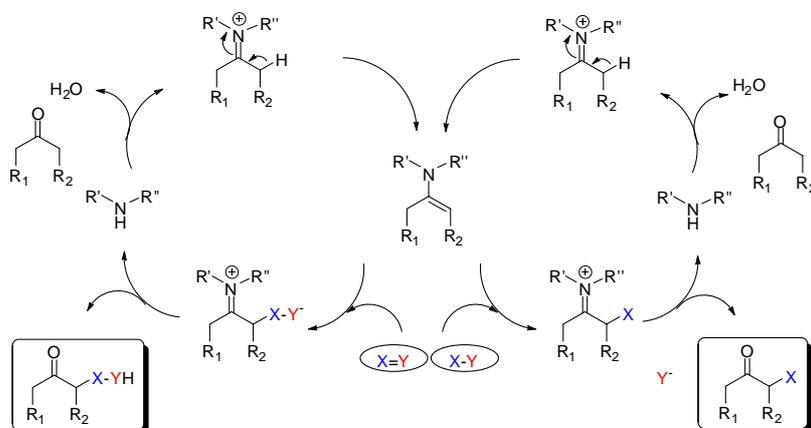
¹⁵² Referencias seleccionadas: (a) List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336-9337. (b) List, B.; Pojarliev, P.; Biller, W. T.; Martin, H. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827-844. (c) Hayashi, Y.; Tsuboi, W.; Ashimine, I.; Urushima, T.; Shoji, M.; Sakai, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3677-3680. Para anti-Mannich ver: (d) Mitsumori, S.; Zhang, H.; Cheong, P. H. Y.; Houk, K. N.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *126*, 1040-1041. (e) Zhang, H.; Mifsud, M.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *126*, 9630-9631. (f) Ibrahim, I.; Córdova, A. *Chem. Commun.* **2006**, 1760-1762.

¹⁵³ Referencias seleccionadas: (a) List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5656-5657. (b) Bøgevig, A.; Juhl, K.; Kumaragurubaran, N.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1790-1793.

¹⁵⁴ Referencias seleccionadas: (a) Zhong, G. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4247-4250. (b) Brown, S. P.; Brochu, M. P.; Sinz, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10808-10809. (c) Hayashi, Y.; Yamaguchi, J.; Hibino, K.; Shoji, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8293-8296. (d) Bøgevig, A.; Sunden, H.; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1109-1112. (e) Yamamoto, H.; Momiyama, N. *Chem. Commun.* **2005**, 3514-3525.

Introducción

(Michael),¹⁵⁵ C-X/N-X (halogenaciones: F, Cl, Br),¹⁵⁶ N-S (sulfenilaciones),¹⁵⁷ O=O (oxidaciones)¹⁵⁸ y N-Se (selenaciones)¹⁵⁹ (Esquema I2.6).



Esquema I2.6

¹⁵⁵ Referencias seleccionadas: (a) List, B.; Pojarliev, P.; Martin, H. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423-2425. (b) Mase, N.; Thayumanavan, R.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2527-2530. (c) Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212-4215. (d) Almaşi, D.; Alonso, D. A.; Gómez-Bengoa, E.; Nagel, Y.; Nájera, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2328-2343.

¹⁵⁶ Fluoración: (a) Marigo, M.; Fielenbach, D.; Branton, A.; Kjærsgaard, A.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3703-3706. (b) Steiner, D. D.; Mase, N.; Barbas III, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3706-3710. (c) Ceason, T. D. MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8826-8828. (d) Enders, D.; Hüttl, M. R. M. *Synlett* **2005**, 991-993. Cloraciones: (e) Brochu, M. P.; Brown, S. P.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4108-4109. (f) Halland, N.; Branton, A.; Bachmann, S.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4790-4791. Bromaciones: (g) Bertelsen, S.; Halland, N.; Bachmann, S.; Marigo, M.; Branton, A.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2005**, 4821-4823.

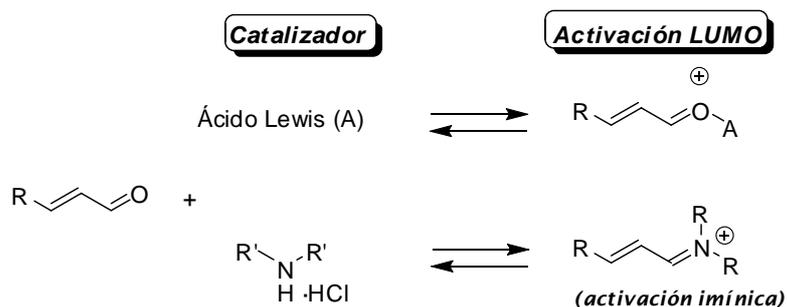
¹⁵⁷ Marigo, M.; Wabnitz, T. C.; Fielenbach, D.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 794-797.

¹⁵⁸ Sundén, H.; Engqvist, M.; Casas, J.; Ibrahem, I.; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6532-6535.

¹⁵⁹ Tiecco, M.; Carlone, A.; Sternativo, S.; Marini, F.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6882-6885.

12.2. Catálisis imínica.

El concepto de aminocatálisis mediante activación de tipo imínico¹⁶⁰ fue introducido por *MacMillan* en el año 2000 basándose en uno anterior utilizado en el área de los ácidos de Lewis. La idea es sencilla, consiste en la utilización de pequeños compuestos orgánicos con grupos amino que rebajan la energía del LUMO por formación de un ion iminio, lo que permite efectuar un rango de transformaciones típicas de compuestos carbonílicos α,β -insaturados de forma análoga a como lo hacen los ácidos de Lewis (Esquema I2.7). Sin embargo, a diferencia de éstos, mediante el empleo de estos compuestos orgánicos se pretende evitar el intercambio de ligandos que generalmente sufren los complejos metálicos, ya que, en el compuesto orgánico, los sustituyentes inductores de quiralidad están unidos covalentemente. Este autor observó que se podían establecer equilibrios dinámicos para la formación de iones iminio entre aldehídos α,β -insaturados y aminas. La característica más relevante de su razonamiento fue que, mediante el empleo de aminas quirales, podría ser posible la introducción de enantioselectividad en transformaciones típicamente catalizadas por metales.

**Esquema I2.7**

Dos fueron los aspectos fundamentales que llevaron a *MacMillan* a desarrollar el primer catalizador de tipo imidazolidinona, que resultó ser de

¹⁶⁰ Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. *Aldrichimica Acta* **2006**, 39, 3.

Introducción

amplio rango de aplicación. El primero de ellos fue la reacción de aminación reductiva, donde un aldehído y una amina se condensan y la imina es suficientemente reactiva para que se reduzca mediante el empleo de hidruros. El segundo lo extrajo de los trabajos de *Jung* sobre la reacción de Diels-Alder: observó que los iones iminio α,β -insaturados se comportaban como electrófilos más reactivos que sus compuestos carbonílicos análogos (cloruros de ácido, cetonas, nitrilos o ésteres). Posteriormente, nuevos experimentos, además de cálculos computacionales, le permitieron definir los cuatro puntos principales en el desarrollo de sus catalizadores. Estos deberían de reunir las siguientes características:

- 1.- Poseer una amina quiral que forme iones iminio de forma reversible.
- 2.- Poder generar un ion iminio con un elevado control en la geometría *E/Z*.
- 3.- El ion iminio debe poseer una elevada discriminación facial para obtener un elevado enantiocontrol.
- 4.- Finalmente, la preparación de un catalizador que reúna las características anteriores ha de ser sencilla.

Todas estas características las reúne la imidazolidinona [O]-III que se muestra en la figura I2.3.

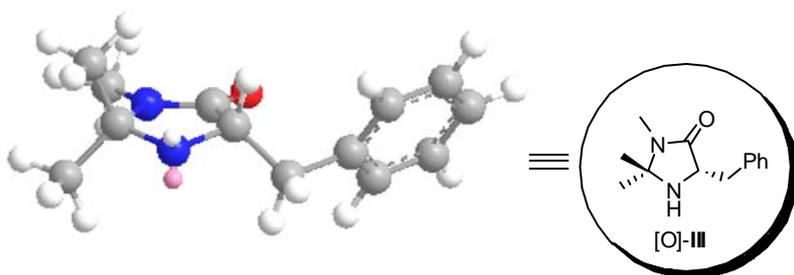
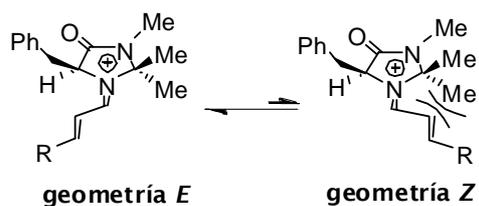


Figura I2.3

Estudios computacionales del ion iminio intermedio mostraron una preferencia geométrica *E*, de manera que la cadena alquílica se situaba más

alejada de la agrupación *gem*-dimetilo evitando interacciones de tipo estérico (Esquema I2.8).



Esquema I2.8

El grupo bencilo es el responsable de la enantioselectividad debido al impedimento estérico que ejerce sobre una de las caras del ion iminio. La eficacia del catalizador se puso de manifiesto en reacciones de alquilación de Friedel-Crafts¹⁶¹ con compuestos aromáticos ricos electrónicamente (bencenos con sustituyentes electrón-donantes) mediante adiciones conjugadas a aldehídos α,β -insaturados; con sistemas menos reactivos (indoles y piranos), el catalizador se mostraba menos eficiente, lo que dio paso al desarrollo de la imidazolidinona [O]-VII (figura I2.4).

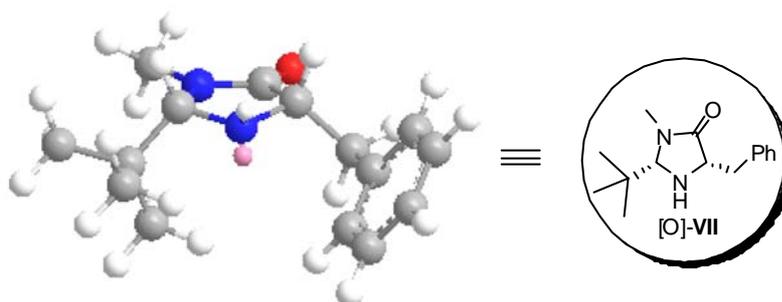


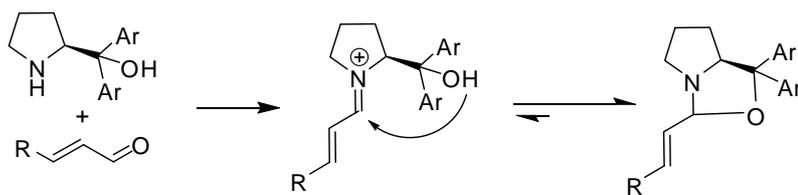
Figura I2.4

¹⁶¹ Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.

Introducción

La mayor eficacia de este catalizador, en reacciones donde el anterior daba resultados moderados, se atribuyó al hecho de que, al eliminar un sustituyente contiguo al nitrógeno (H en lugar de CH₃), éste queda más expuesto (menor congestión estérica) y puede formar más fácilmente iones iminio.

Otro grupo de organocatalizadores que opera a través de una activación imínica son los sililéteres de α,α -diarilprolinos¹⁶² ([O]-**VI**; Figura I2.2). De igual forma que los anteriores, la alta estereoselectividad inducida se debe a un control de la geometría del ion iminio con la cadena de la olefina y una enantiodiferenciación de ambas caras de ésta por interacción estérica del sustituyente voluminoso del catalizador. La presencia del grupo sililo en el oxígeno tiene la finalidad de evitar la adición del hidroxilo al ion iminio intermedio (que provocaría la formación de un hemiaminal estable) y, por tanto, da lugar a una disminución de la carga catalítica y un menor consumo del reactivo de partida (Esquema I2.9).



Esquema I2.9

El estudio de la actividad catalítica, modificando la agrupación aromática, determinó que los mejores resultados se obtenían con Ar = 3,5-trifluorometilfenilo ([O]-**VIb**) (Figura I2.5).

¹⁶² Franzén, J.; Marigo, M.; Fielenbach, D.; Wabnitz, T. C.; Kjærsgaard, A.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296-18304.

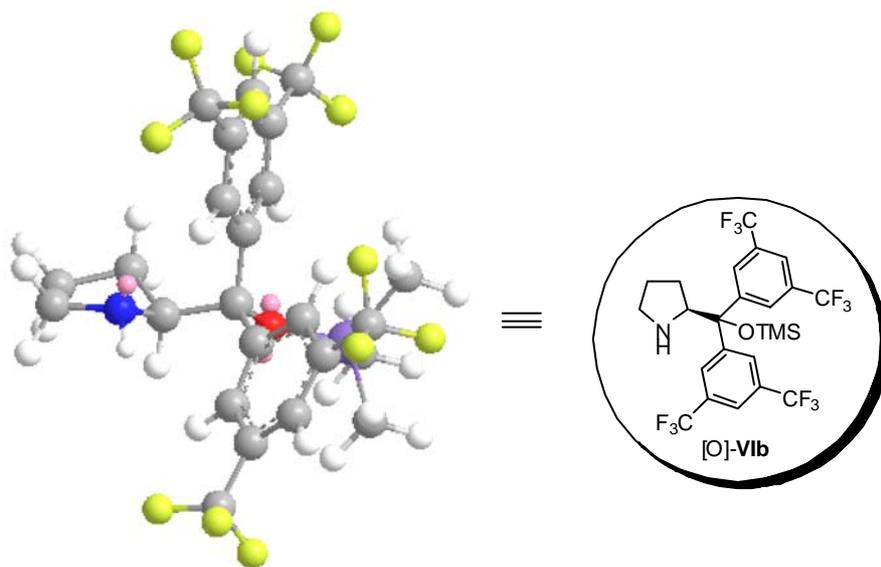


Figura 12.5

La aparición de estos dos tipos de catalizadores ha hecho que la catálisis imínica haya experimentado un auge considerable en unos pocos años, siendo, actualmente los más utilizados. Gracias a su aplicación en reacciones de muy distinta naturaleza (cicloadiciones:¹⁶³ Diels-Alder, [3+2], y [4+3]; epoxidaciones; ciclopropanaciones); adiciones conjugadas 1,4¹⁶⁴ y transferencia

¹⁶³ (a) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244. (b) Kinsman, A. C.; Kerr, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14120-14125. (c) Wilson, R. M.; Jen, W. S.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11616-11617. (d) Jen, W. S.; Wiener, J. J. M.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874-9875. (e) Kunz, R. K.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3240-3241. (f) Marigo, M.; Franzén, J.; Poulsen, T. B.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964-6965. (g) Sundén, H.; Ibrahim, I.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 99-103. (h) Lattanzi, A.; Russo, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12264-12269. (i) Li, Y.; Liu, X.; Yang, Y.; Zhao, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 288-291.

¹⁶⁴ (a) Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370-4371. (b) Austin, J. F.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *125*, 1172-1173. (c) Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *125*, 7894-7895. (d) Kim, S. G.; Kim, J.; Jung, H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2437-2439. (e) Halland, N.; Aburel, P. S.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 661-665. (f) Prieto, A.; Halland, N.;

Introducción

de hidrógeno¹⁶⁵), las reacciones organocatalíticas han alcanzado un elevado nivel.

La combinación de ambos tipos de catálisis (*enamínica* e *imínica*) ha permitido la introducción directa de multitud de grupos funcionales (prácticamente de todos los elementos no metálicos), tanto en posición α al grupo carbonilo, como en β e incluso en γ , constituyendo una herramienta muy útil en la funcionalización de estos compuestos (Figura I2.6).

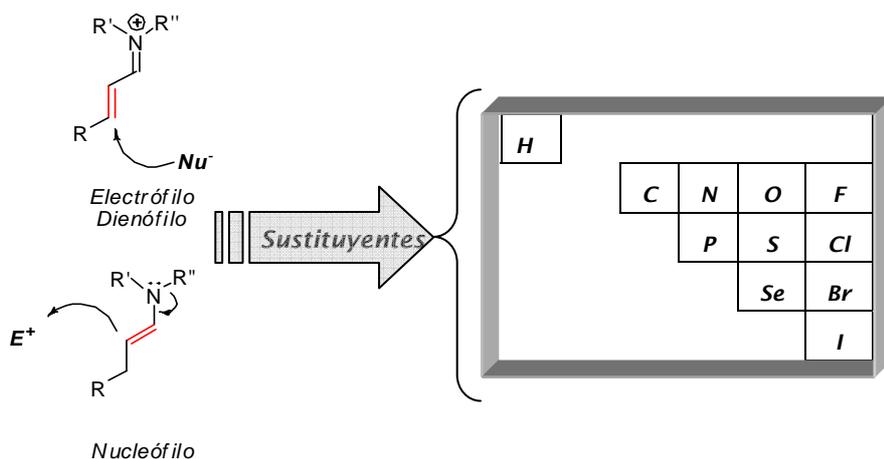


Figura I2.6

Jørgensen, K. A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3897-3900. (g) Mitchell, C. E. T.; Brenner, S. E. Ley, S. V. *Chem. Commun.* **2005**, 5346-5348.

¹⁶⁵ Ouellet, S. G.; Tuttle, J. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 32-33.

*Capítulo 3. Reacción de Aza-
Michael intramolecular
enantioselectiva*

Capítulo 3. Reacción aza-Michael intramolecular enantioselectiva.

Pese a la importancia de la reacción aza-Michael en la formación de enlaces C-N, las variantes asimétricas catalíticas son poco numerosas; solamente en los últimos años han aparecido algunos ejemplos de adición de compuestos nitrogenados a cetonas¹⁶⁶ o amidas¹⁶⁷ α,β -insaturadas empleando ácidos de Lewis. Las reacciones análogas que emplean una fuente de nitrógeno menos nucleófila, como, los carbamatos, son todavía más escasas; en este sentido solamente existe un ejemplo¹²⁸ descrito en 2004 (ver Antecedentes en Capítulo 2). Por otra parte, la utilización de estos reactivos en la versión intramolecular de este proceso no tiene precedente en la literatura.¹⁶⁸ A ello hay que añadir que los trabajos realizados en este campo mediante la utilización de organocatalizadores son igualmente escasos, muy recientes y en todos ellos se recoge la variante intermolecular del proceso.

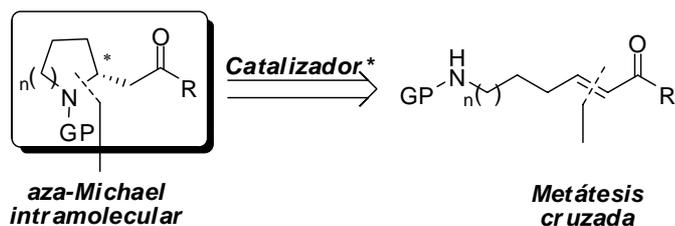
3.1- Objetivos.

La ausencia de referencias bibliográficas relacionadas con la **adición enantioselectiva intramolecular de carbamatos a compuestos carbonílicos α,β -insaturados** (reacción aza-Michael intramolecular) nos estimuló a plantearnos como Objetivo el estudio de este proceso mediante la utilización de catalizadores quirales, lo que constituye una extensión de lo expuesto en el Capítulo anterior (Esquema 3.1).

¹⁶⁶ Jin, X. L.; Sugihara, H.; Takeishi, H.; Jin, Y. Z.; Furuno, H.; Inanaza, J. *Tetrahedron* **2002**, 58, 8321-8329.

¹⁶⁷ Yamagiwa, N.; Qin, H.; Matunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13419-13427.

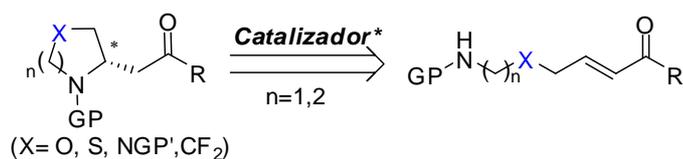
¹⁶⁸ Sólo se ha descrito un ejemplo de una reacción Aza-Michael intramolecular organocatalítica que utiliza **amidas** como fuente de nitrógeno, y que conduce a la formación de tetrahidroisoquinolinas enantioméricamente enriquecidas, aunque con resultados muy pobres en cuanto a enantioselectividad. Takasu, K.; Maiti, S.; Ihara, M. *Heterocycles* **2003**, 59, 51-55.



Esquema 3.1

En función de la longitud de cadena de los compuestos de partida, podrán obtenerse pirrolidinas (n=1) o piperidinas (n=2) quirales 2-sustituídas.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, se introducirán diferentes heteroátomos (X, en Esquema 3.2) entre las agrupaciones olefina y carbamato de la cadena carbonada con el fin de ampliar la variedad estructural de los productos a obtener.

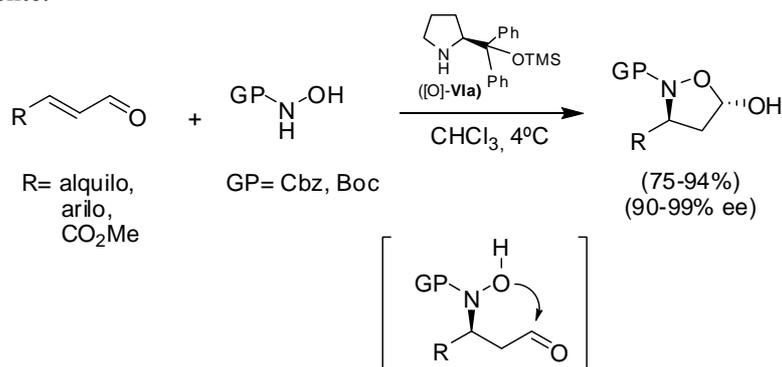


Esquema 3.2

3.2- Antecedentes bibliográficos.

En este apartado sólo se expondrán los ejemplos precedentes relacionados con la **adición enantioselectiva organocatalítica de carbamatos a compuestos carbonílicos α,β -insaturados.**

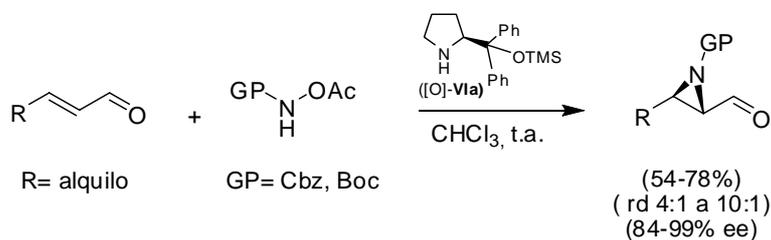
trimetilsilil difenilprolinol ([O]-**VIa**) como catalizador y CHCl_3 como disolvente.



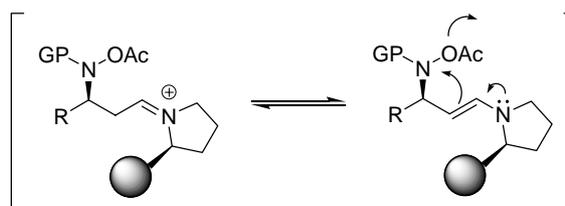
Esquema 3.4

Los productos resultantes pueden ser aminoalcoholes si el carbonilo aldehídico del producto aza-Michael se reduce con NaBH_4 , u obtenerse aminoácidos mediante oxidación del hemiacetal cíclico a una 5-isooxazolidinona seguido de hidrogenólisis del enlace N-O.

Casi simultáneamente, estos mismos autores describieron la formación de formilaziridinas mediante la adición de O-acetilcarbamatos a aldehídos α,β -insaturados¹⁷² (Esquema 3.5).



¹⁷² Vesely, J.; Ibrahim, I.; Zhao, G. L.; Rios, R.; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 778-781.

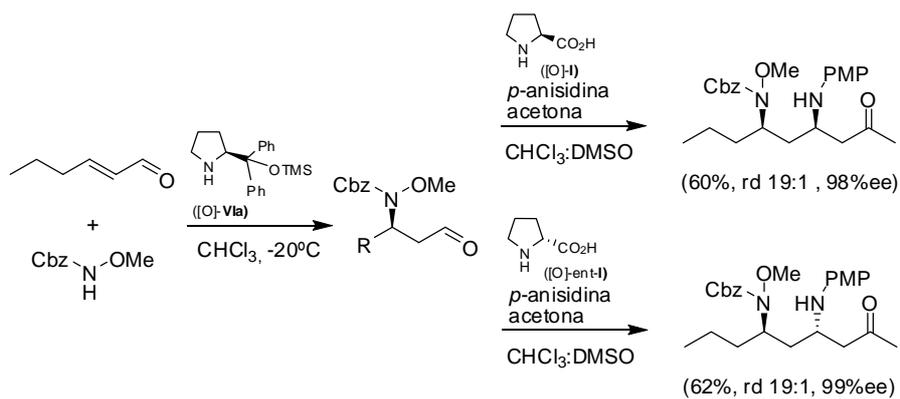


Esquema 3.5

El anillo de aziridina se origina mediante una sustitución nucleófila (S_N2 intramolecular) de la enamina intermedia favorecida por la presencia del buen grupo saliente acetato.

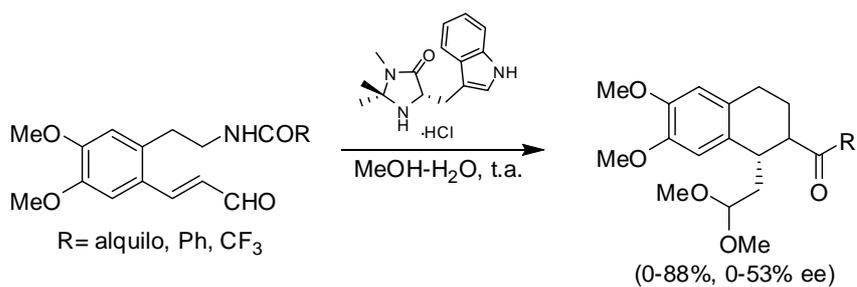
El último ejemplo descrito por Córdova¹⁷³ en este campo recoge una ampliación de la adición de carbamatos a aldehídos α,β -insaturados empleando, en este caso, N-metoxicarbamatos como nucleófilos. La presencia de la agrupación metoxi en el carbamato evita reacciones posteriores permitiendo la formación de β -aminoaldehídos. La novedad más interesante es el acoplamiento de dos reacciones organocatalizadas consecutivas: la primera es la adición del N-metoxicarbamato utilizando [O]-VIa, y la segunda es una reacción de Mannich de tres componentes catalizada por L-prolina, [O]-I, sobre el aldehído formado en la etapa anterior para dar lugar a 1,3-diaminas ortogonalmente protegidas (Esquema 3.6).

¹⁷³ Vesely, J. Ibrahim, I.; Rios, R.; Zhao, G. L. Xu, Y.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2193-2198.



Esquema 3.6

Finalmente, el único ejemplo descrito de una reacción aza-Michael intramolecular organocatalítica data del 2003.¹⁶⁸ En él, Takasu e Ihara emplearon amidas como fuente de nitrógeno obteniendo resultados modestos en cuanto a rendimiento y enantiocontrol (Esquema 3.7).

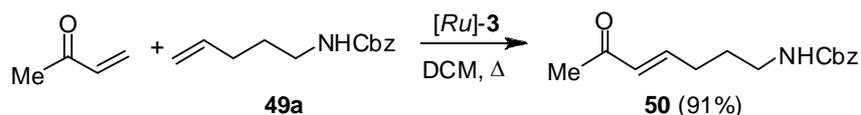


Esquema 3.7

3.3- Resultados experimentales y discusión.

3.3.1. Reacción aza-Michael intramolecular enantioselectiva .

Con el fin de optimizar las condiciones de la reacción, seleccionamos el carbamato **50** (Esquema 3.8), que ya había sido sintetizado y utilizado anteriormente (Capítulo 2) en el estudio del proceso CM-aza-Michael intramolecular.



Esquema 3.8

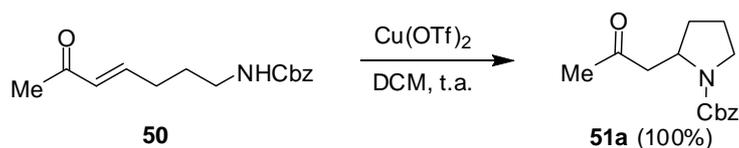
Para este nuevo estudio de la reacción aza-Michael intramolecular enantioselectiva se utilizaron dos tipos de catalizadores: ácidos de Lewis quirales y organocatalizadores.

3.3.1.1. - Estudio de la adición aza-Michael intramolecular en la metilcetona α,β -insaturada **50** catalizada por complejos metálicos quirales.

Estos catalizadores están constituidos por un ácido de Lewis acompañado con un ligando quiral. Complejos metálicos quirales formados por ácidos de Lewis y bis(oxazolinas)¹⁷⁴ ya habían sido ampliamente utilizados con excelentes resultados en otro tipo de procesos; solamente en un caso se habían empleado en la adición de carbamatos a compuestos carbonílicos α,β -insaturados.¹²⁸

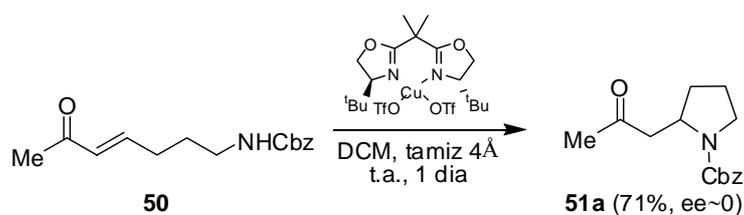
¹⁷⁴ (a) Rechavi, D. ; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3467-3494. (b) Desimoni, G. ; Faita, G. ; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561-3651.

El complejo metálico elegido para el primer ensayo estaba constituido por triflato de cobre como ácido de Lewis y un derivado de bis(oxazolona) quirral como ligando. Sin embargo, con el fin de comprobar que la adición intramolecular tenía lugar en presencia del ácido de Lewis, se llevó a cabo un ensayo preliminar utilizando únicamente $\text{Cu}(\text{OTf})_2$. Tras agitar durante 1 hora, a temperatura ambiente, la enona **50** en presencia de 1 equivalente del ácido, se obtuvo el producto de ciclación **51a** con rendimiento cuantitativo (Esquema 3.9).



Esquema 3.9

A continuación se utilizó el complejo metálico en las condiciones de reacción descritas por *Palomo*¹²⁸ para la versión asimétrica intermolecular. Para ello se mezclaron $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ y bis(oxazolona) en proporción 1:1, disueltos en DCM , en presencia de tamiz molecular de 4Å, y se agitó la mezcla hasta la formación del complejo metálico. Se añadió, entonces, la enona **50** disuelta en DCM y se dejó agitando la mezcla durante 24 horas a temperatura ambiente; tras lo cual, se aisló el producto **51a** con un rendimiento del 71%; sin embargo, el exceso enantiomérico fue prácticamente nulo, indicando la ausencia de inducción asimétrica (Esquema 3.10).



Esquema 3.10

El cambio del ácido de Lewis por $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ condujo al producto **51a** con un 84% de rendimiento, si bien con resultado análogo al anterior en cuanto a enantioselectividad.

La causa más probable de la ausencia de enantiocontrol radica en la naturaleza del complejo catalizador quiral-cetona. Como se mencionó en los antecedentes del capítulo 2 (Figura 2.2), el empleo de una α,β -insaturada actúa como ligando bidentado, coordinando eficientemente al átomo de cobre. Esta coordinación hace que se restrinja la movilidad de la cetona en el complejo metálico formado entre la hidroxicetona, la bis(oxazolona) y el metal, de modo que la adición del nucleófilo tenga lugar por la cara menos impedida, que es la posición contraria al grupo voluminoso del anillo de oxazolona. En nuestro caso, la metilcetona actúa como ligando monodentado y, en consecuencia, existe libre rotación alrededor del enlace O-Cu, haciendo que ambas caras del doble enlace sean igualmente accesibles (Figura 3.1).

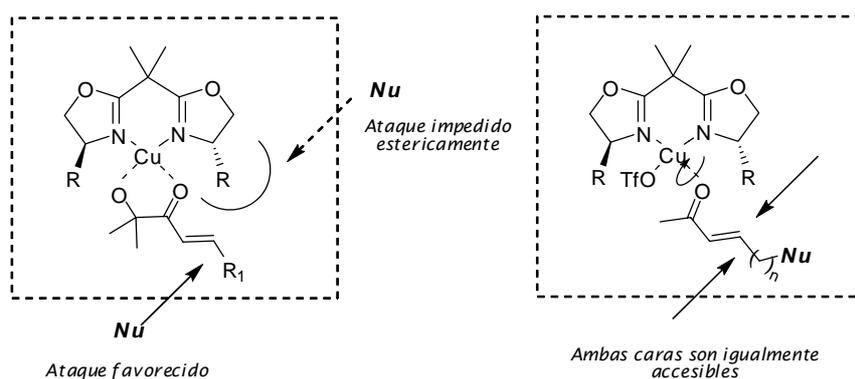


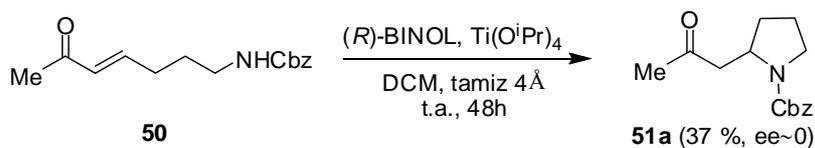
Figura 3.1

Aunque también podría ser debido a la presencia de un camino de reacción alternativo no selectivo causado por los protones liberados en el medio

de reacción en la formación del complejo, y que sea éste mucho más importante que la contribución del complejo Cu-bis(oxazolina).

La ausencia de inducción nos impuso el cambio de complejo metálico quiral. El elegido fue Ti-BINOL.

Desde que se describió su atropoisomerismo a principio de los años 90, BINOL¹⁷⁵ y todos sus derivados se encuentran entre los ligandos quirales más empleados en síntesis asimétrica; sin embargo, ha pasado casi inadvertido en la reacción aza-Michael.¹⁷⁶ El ensayo de ciclación de **50** en presencia del complejo Ti-BINOL condujo, tras dos días de reacción, al producto **51a** con bajo rendimiento y nula enantioselectividad (Esquema 3.11).

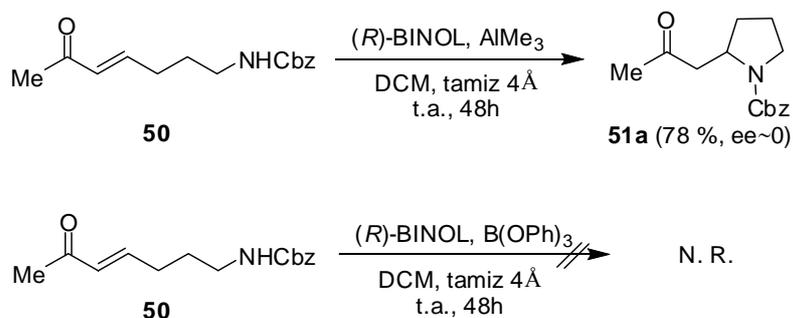


Esquema 3.11

La combinación de BINOL con otros ácidos de Lewis condujo, bien a un resultado semejante al anterior (AlMe₃-BINOL) o a la ausencia de reacción (B(OPh)₃-BINOL) (Esquema 3.12).

¹⁷⁵ Brunel, J. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857-897.

¹⁷⁶ Sólo se han publicado resultados satisfactorios en la reacción aza-Michael con alcoxiaminas primarias como nucleófilos. Ver: Xu, L. W.; Xia, C. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 633-639.



Esquema 3.12

Ante la ineficacia que mostraban los ácidos de Lewis quirales, decidimos utilizar catalizadores orgánicos.

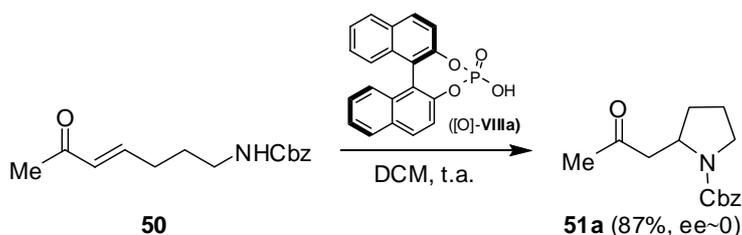
3.3.1.2.- Estudio de la adición aza-Michael intramolecular en la metilcetona α,β insaturada 50 mediante organocatálisis.

Unos organocatalizadores muy relacionados con los BINOLES y que, desde hace unos pocos años, están empezando a utilizarse de forma extensiva son los hidrogenofosfatos¹⁷⁷ quirales derivados de BINOLES (por ejemplo, [O]-VIIIa en Esquema 3.13). La gran mayoría de los trabajos publicados que conllevan el uso de estos catalizadores ha tenido lugar en los últimos 3-4 años y han proporcionado muy buenos resultados en cuanto a rendimiento y selectividad. Su utilización es operacionalmente muy sencilla, ya que no requieren de condiciones inertes y son sólidos estables. Sus características estructurales hacen que puedan ser utilizados como ácidos de Brønsted quirales en reacciones de transferencia de hidrógeno¹⁷⁸ y en procesos Diels-Alder.¹⁷⁹

¹⁷⁷ Akiyama, T.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999-1010.

¹⁷⁸ Ver por ejemplo: (a) Hoffmann, S.; Saeyad, A. M.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424-7427. (b) Mayer, S.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193-4195. (c) Storer, R. I.; Carrera, D. E.; Ni, Y.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84-86.

Una revisión bibliográfica sobre este tipo de catalizadores indicó que no se habían usado en una reacción tipo Michael. Con el fin de comprobar su utilidad en nuestro proceso, recurrimos al más sencillo, [O]-VIIIa, que es comercialmente accesible. Cuando se llevó a cabo la reacción de **50**, en DCM a temperatura ambiente, en presencia de este catalizador, se aisló el producto de ciclación **51a** con un 87% de rendimiento; sin embargo, de nuevo, el exceso enantiomérico resultó ser muy pobre (Esquema 3.13).



Esquema 3.13

Los hidrogenofosfatos derivados de BINOL con grupos voluminosos en *orto* (Figura 3.2) han demostrado ser muy eficaces; sin embargo, no son comerciales, por lo que decidimos ensayar otro tipo de organocatalizadores.

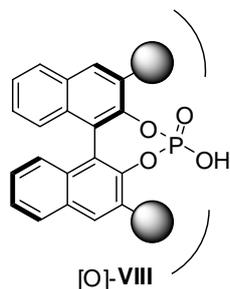


Figura 3.2

¹⁷⁹ Ver por ejemplo: (a) Nakashima, D.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626-9627. (b) Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4796-4798.

Los catalizadores derivados de quinina¹⁸⁰ ([O]-IX, Figura 3.3) son, probablemente, junto con los derivados de prolina, los más empleados actualmente. En ambos casos se pueden obtener fácilmente en sus dos formas enantioméricas y, además, se les puede funcionalizar para modular su actividad catalítica en una reacción dada. Los que poseen un grupo hidroxilo libre en la posición 9 libre se comportan como catalizadores bifuncionales; por un lado son capaces de activar compuestos carbonílicos frente a electrófilos a través de la función hidroxilo y, por otro, pueden activar nucleófilos mediante el nitrógeno puente del biciclo. Ambos efectos los convierte en candidatos interesantes para nuestros propósitos.

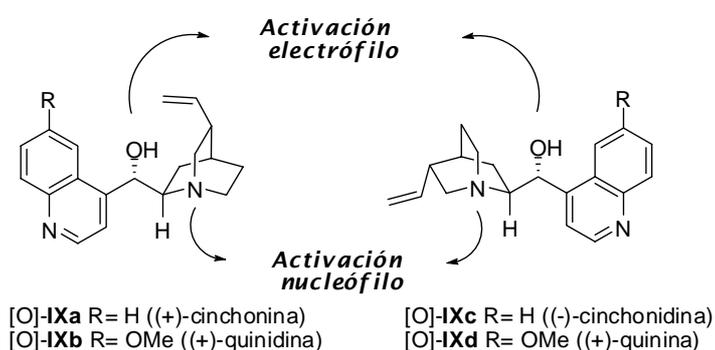
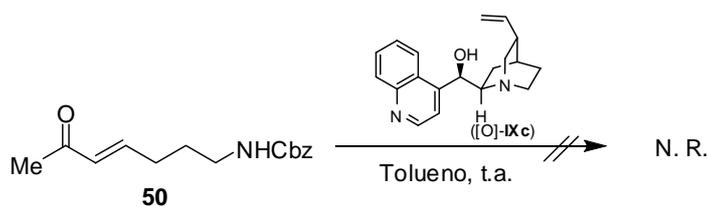


Figura 3.3

Cuando se llevó a cabo el ensayo de ciclación de **50** en tolueno empleando (-)-cinchonidina ([O]-IXc), el material de partida se recuperó inalterado (Esquema 3.14).

¹⁸⁰ Tian, S. K.; Chen, Y.; Hang, J.; Tang, L.; McDaid, P.; Deng, L. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 621-631.



Esquema 3.14

Este resultado parece indicar que ni la función hidroxilo es suficientemente ácida para activar el carbonilo ni el grupo amino lo suficientemente básico para activar el carbamato. Puesto que estos catalizadores son compatibles con la presencia de bases suaves, el siguiente ensayo se realizó en disolución de KOH al 50% con el objetivo de activar el carbamato; sin embargo, tras 1 día en agitación a temperatura ambiente, se recuperó el material de partida. Por ello pasamos a utilizar bases más fuertes. Resultados anteriores habían puesto de manifiesto que los carbamatos se pueden desprotonar empleando ^tBuOK a baja temperatura. La reacción se llevó a cabo, entonces, empleando ^tBuOK en THF a -60° C. Tras 1 hora de reacción había desaparecido todo el material de partida y el producto de ciclación fue aislado con un 60% de rendimiento pero con un exceso enantiomérico, de nuevo, muy pobre. Probablemente, en este caso, la reacción se produce exclusivamente por desprotonación del carbamato y, es tan rápida, que el catalizador no interviene en el estado de transición.

Por otra parte, algunas sales de amonio cuaternarias derivadas de estos catalizadores (Figura 3.4) se han empleado muy eficientemente en catálisis de transferencia de fase.¹⁸¹

¹⁸¹ (a) O'Donnell, M. J. *Aldrichimica Acta* **2001**, *34*, 3. (b) O'Donnell, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506-517.

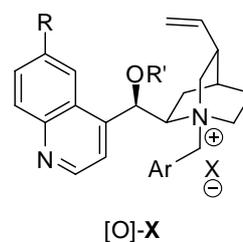
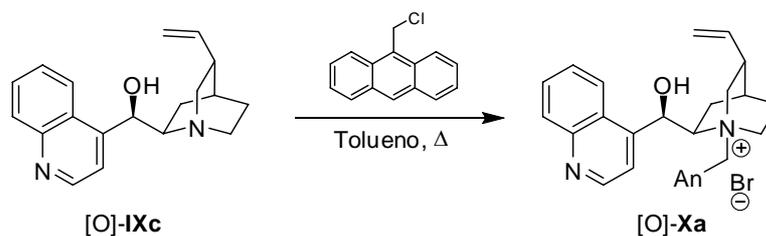


Figura 3.4

Entre ellas, las que poseen un grupo antraceno bencílico sobre el nitrógeno son las que han dado mejores resultados en reacciones de alquilación. Aunque no existe ningún ejemplo de su uso en la reacción aza-Michael, sí se han utilizado en adiciones de Michael con nucleófilos carbonados,¹⁸² oxigenados¹⁸³ y de azufre.¹⁸⁴

Preparada la sal [O]-Xa por alquilación de (-)-cinchonidina [O]-IXc con clorometilantraceno en tolueno a reflujo (Esquema 3.15), se realizó el ensayo de ciclación del sustrato **50**, en tolueno a temperatura ambiente, añadiendo CsOH.H₂O como aditivo. Se obtuvo el producto deseado (78%) sin ningún estereocontrol.



Esquema 3.15

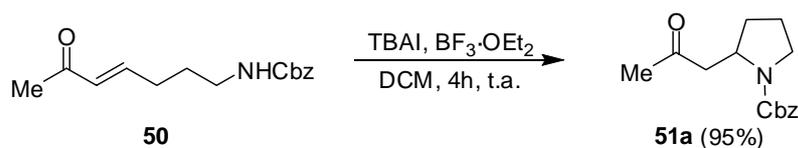
¹⁸² Ramachandran, P. V.; Madhi, S.; Bland-Berry, L.; Reddy, M. V. R.; O'Donnell, M. *J. J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13450-13451.

¹⁸³ Sekino, E.; Kumamoto, T.; Tanaka, T.; Ikeda, T.; Ishikawa, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2760-2767.

¹⁸⁴ Li, H.; Wang, J.; Zu, L.; Wang, W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2585-2589.

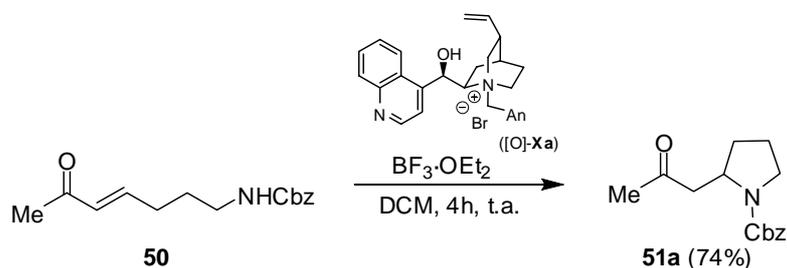
Posteriores intentos a más baja temperatura (-20°C) dieron el mismo resultado, y cuando el proceso se efectuó a -60° C la reacción no tuvo lugar.

En 2003, Xia¹⁸⁵ y colaboradores describieron la adición de carbamatos a cetonas α,β -insaturadas empleando como sistema catalítico la combinación de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y sales de amonio cuaternarias. Con el fin de comprobar si este sistema catalítico era viable en nuestro caso, se llevó a cabo la reacción de **50** en presencia de TBAI y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en diclorometano a temperatura ambiente; transcurridas 4 horas, se aisló el producto de ciclación con un 95 % de rendimiento (Esquema 3.16).



Esquema 3.16

Repetida la reacción utilizando la sal de amonio cuaternaria quiral [O]-**Xa** a -40 °C, se obtuvo el producto de ciclación con un 74% de rendimiento aunque no se observó ningún tipo de inducción (Esquema 3.17).



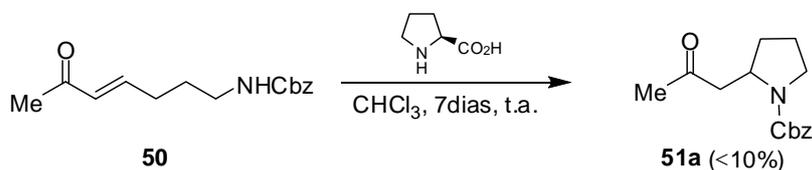
Esquema 3.17

¹⁸⁵ Xu, L. W.; Li, L.; Xia, C. G.; Zhou, S. L.; Li, J. W.; Hu, X. X. *Synlett* **2003**, 2337-2340.

A la vista de estos resultados se procedió a cambiar el tipo de catalizador.

Como se indicó en la Introducción I2, los derivados de *prolina* y *pirrolidina* son de los más estudiados conduciendo, generalmente, a muy buenos resultados en adiciones conjugadas de nucleófilos carbonados a sistemas α,β -insaturados,¹⁸⁶ aunque las adiciones de heteroátomos son más escasas.

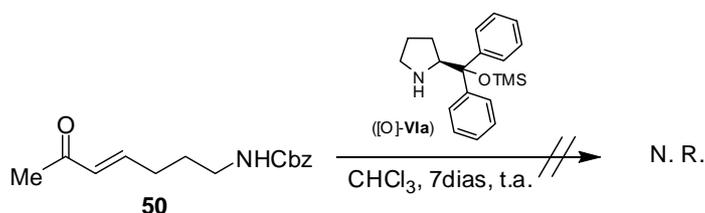
Prolina, el organocatalizador más sencillo, había demostrado su eficacia en la catálisis de reacciones mediante activación imínica. Cuando una disolución de **50** y *L-prolina* en CHCl_3 se mantuvo a temperatura ambiente durante una semana, sólo se detectó (RMN ^1H) la formación del producto de adición en una proporción inferior al 10%; el resto era material de partida (Esquema 3.18).



Esquema 3.18

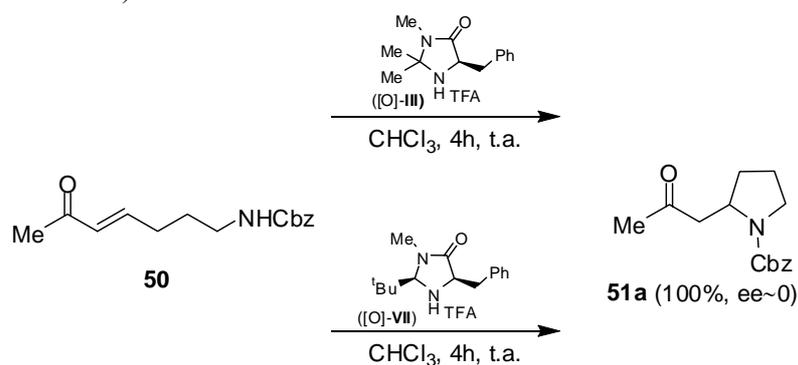
Dada la poca reactividad mostrada por el carbamato en presencia de *L-prolina*, se utilizaron aditivos para su activación. El empleo de bases (NEt_3 , *N*-metilpiperazina, DBU, esponja protónica) no produjo ningún cambio significativo y, transcurridos 3 días, sólo se formó el producto de adición en una proporción semejante a la anterior. Tampoco el derivado de prolina, *O*-trimetilsilil- α,α -difenílprolinol ([O]-**VIa**), condujo a resultados satisfactorios (Esquema 3.19).

¹⁸⁶ Ver, por ejemplo: (a) Brown, S. P.; Goodwin, N. C.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1192-1194. (b) Halland, N.; Hansen, T.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4955-4957. (c) Chi, Y.; Gellman, S. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4253-4256.



Esquema 3.19

Sin embargo, con los catalizadores de *MacMillan*¹⁶⁰ [O]-III y [O]-VII derivados de imidazolidinona se obtuvieron rendimientos cuantitativos del producto de ciclación **51a**, aunque el enantiocontrol fue, nuevamente, nulo (Esquema 3.20).



Esquema 3.20

Una disminución de la temperatura no supuso ninguna mejora, ya que la reacción no tuvo lugar cuando se llevó a cabo a -20°C . Esto parece indicar que la reacción transcurre a través de un mecanismo no selectivo que implica a los protones del TFA añadido como aditivo (catálisis ácida de Brønsted), en detrimento de la activación imínica por parte del catalizador.

Un análisis detallado de las reacciones organocatalizadas por los derivados de prolina nos permitió obtener varias conclusiones:

1.- Cuando iniciamos este trabajo, no se había descrito todavía ningún ejemplo de reacción aza-Michael organocatalizada. Fue a mediados de 2006

cuando apareció el primer precedente de este tipo de procesos, desarrollado por *MacMillan*,¹⁶⁹ al que siguieron los ejemplos de *Córdova*.^{171, 172, 173}

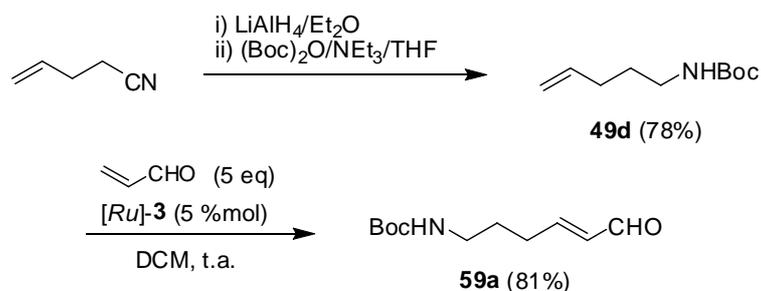
2.- En todos los casos se trata de adiciones intermoleculares de carbamatos que poseen una función oxigenada anclada al nitrógeno, lo que incrementa su nucleofilia por efecto α .¹⁷⁰ En nuestro caso no es posible incorporar un átomo de oxígeno ya que el carbamato está sustituido por la cadena alquímica.

3.- Las reacciones organocatalizadas por derivados de prolina o pirrolidina son mucho más eficientes cuando uno de los componentes es un aldehído y es, a través de éste, como se produce la activación, amínica o enamínica, del catalizador. La formación de la imina entre el material de partida y el catalizador es mucho más eficiente en aldehídos que en cetonas, dada la mayor reactividad del grupo carbonilo de los primeros.

Por ello se procedió a utilizar un aldehído α,β -insaturado en lugar de la metilcetona α,β -insaturada **50** para llevar a cabo el estudio de la reacción aza-Michael intramolecular enantioselectiva.

3.3.1.3.- Estudio de la adición aza-Michael intramolecular en aldehídos α,β -insaturados mediante organocatálisis.

El primer ensayo se realizó con el aldehído *N*-Boc protegido **59a**. Su síntesis se llevó a cabo siguiendo un procedimiento análogo al de **49a** (ver Capítulo 2): reducción de 4-pentenitrilo con LiAlH_4 en Et_2O a reflujo seguido de protección de la amina primaria formada con $(\text{Boc})_2\text{O}$ (Esquema 3.21). La amina *N*-Boc protegida **49d** se trató, a continuación, con acroleína en presencia del “catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2ª generación” (*[Ru]*-**3**) en DCM a temperatura ambiente, lo que dio lugar al aldehído **59a** con un 81% de rendimiento.

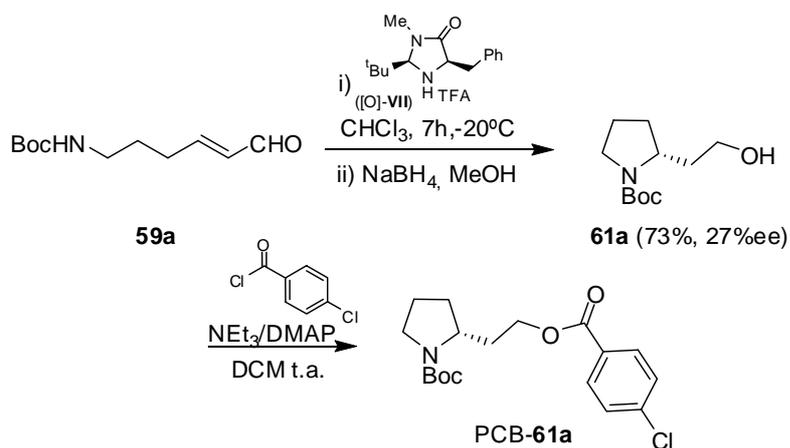


Esquema 3.21

Para el ensayo de ciclación se utilizó el catalizador de *MacMillan* [O]-VII en CHCl_3 a $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Tras la desaparición del material de partida, se añadió MeOH al crudo de reacción y se redujo con NaBH_4 para la formación del γ -aminoalcohol **61a** que se pudo aislar con un 73% de rendimiento (los β -aminoaldehídos suelen ser productos inestables) (Esquema 3.22).

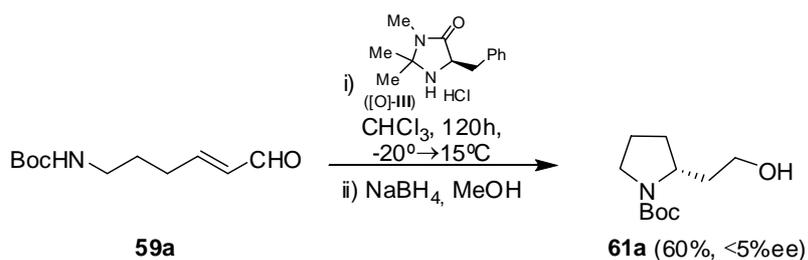
El exceso enantiomérico de **61a** se pudo determinar por análisis cromatográfico de alta resolución empleando una fase estacionaria quiral (ChiraCel IC). Puesto que el detector del cromatógrafo era de UV-visible, fue necesario transformar el aminoalcohol en un derivado sensible a la radiación UV. El cromóforo elegido fue *p*-clorobenzoato.¹⁸⁷ Para ello se trató el alcohol con cloruro de *p*-clorobenzoílo en presencia de NEt_3 y DMAP en DCM. Transcurridas 7 horas, se aisló el benzoato tras extracción y filtración del crudo de reacción a través de un pequeño lecho de SiO_2 *flash*. El ee del compuesto **61a** (PCB-**61a**) resultó ser del 27%.

¹⁸⁷ Bertelsen, S.; Marigo, M.; Brandes, S.; Dinér, P.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12973-12980.



Esquema 3.22

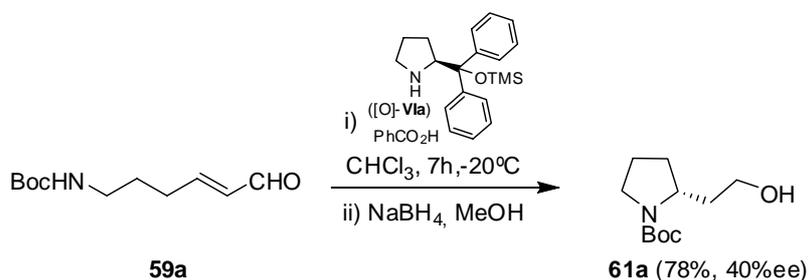
Con el fin de optimizar el proceso se ensayaron diferentes condiciones de reacción. Con la disminución de la temperatura la reacción se hacía más lenta o no tenía lugar. Cuando se utilizó el catalizador [O]-III, no se observó reacción a -20°C . A 15°C , tras 120 horas en agitación, se obtuvo **61a** con un 60% de rendimiento y un ee inferior al 5% (Esquema 3.23).



Esquema 3.23

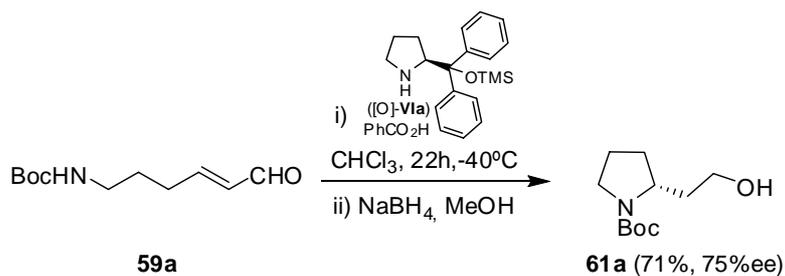
Ante estos resultados tan poco satisfactorios decidimos cambiar de catalizador y ensayar, de nuevo, con O-trimetilsilil- α,α -difenílprolinol ([O]-VIa). Generalmente, junto con este catalizador, se emplea ácido benzoico como aditivo en cantidad equimolecular. Esto está relacionado, presumiblemente, con

la formación de la imina intermedia. Cuando se llevó a cabo la reacción de **59a** con este sistema catalítico a -20°C , se aisló el alcohol **61a** con un 78% de rendimiento y un 40% de ee (Esquema 3.24).



Esquema 3.24

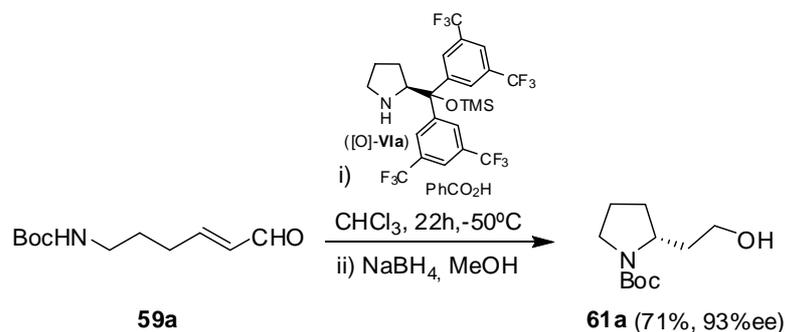
Este catalizador, a diferencia del de *MacMillan* [O]-VII, permite efectuar la reacción a más baja temperatura. Cuando se repitió la reacción a -40°C , se necesitaron 22 horas para completar la adición y el alcohol **61a** se aisló con un 71% de rendimiento y un ee del 75% (Esquema 3.25).



Esquema 3.25

Puesto que la reacción no tenía lugar a temperaturas más bajas en presencia de este sistema catalítico, se ensayó la ciclación utilizando *O*-trimetilsilil- α,α -(3,5-trifluorometilfenil)prolinol ([O]-VIb), uno de los catalizadores más utilizado en los últimos años.^{186b,c} A -30°C en CHCl_3 , y tras la reducción del aldehído, se obtuvo **61a** con un rendimiento del 74% y un ee

del 79%. A temperatura más baja, -50 °C, el rendimiento fue del 71% y el ee aumentó hasta el 93% (Esquema 3.26).



Esquema 3.26

El cambio de disolvente (CHCl_3 por tolueno) ralentizó la velocidad de la reacción a -50 °C; a -40 °C, tras 45 horas, se obtuvo el alcohol producto con 68% de ee y un rendimiento del 72%.

En la Figura 3.5 se recogen las estructuras de los catalizadores utilizados; en el Esquema 3.27 se resume el proceso de ciclación y, en la Tabla 3.1, se exponen los resultados obtenidos.

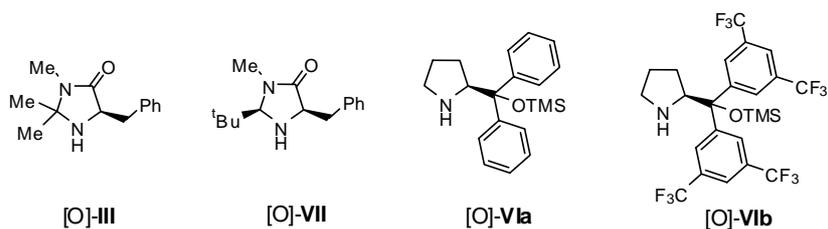
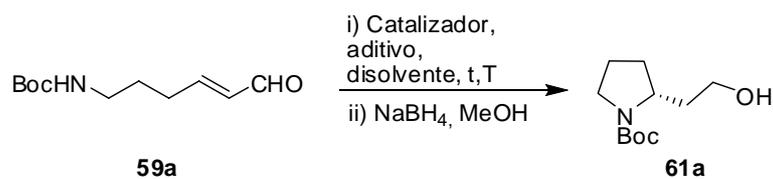


Figura 3.5



Esquema 3.27

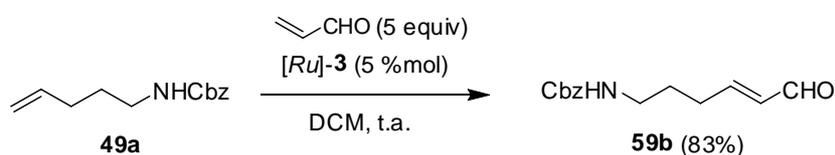
Tabla 3.1.- Resultados de la reacción aza-Michael intramolecular organocatalítica de 59a seguida de reducción

| Ent. | Cat. | Aditivo | Disolv. | T (°C) | t (h) | Rend. (%) | ee ^a (%) |
|------|---------|---------------------|-------------------|-----------|----------|--------------|------------------------|
| 1 | [O]-VII | HCl | CHCl ₃ | -20°→15 | 120 | 60 | <5 |
| 2 | [O]-III | TFA | CHCl ₃ | -20 | 7 | 73 | 27 |
| 3 | [O]-VIa | PhCO ₂ H | CHCl ₃ | -20 | 7 | 78 | 40 |
| 4 | [O]-VIa | PhCO ₂ H | CHCl ₃ | -40 | 22 | 71 | 75 |
| 5 | [O]-VIb | PhCO ₂ H | CHCl ₃ | -30 | 22 | 74 | 79 |
| 6 | [O]-VIb | PhCO ₂ H | CHCl ₃ | -50 | 22 | 71 | 93 |
| 7 | [O]-VIb | PhCO ₂ H | CHCl ₃ | -60 | 45 | 67 | 93 |
| 8 | [O]-VIb | PhCO ₂ H | Tolueno | -50→-40 | 45 | 72 | 68 |

a : Determinado por cromatografía líquida de alta resolución en fase estacionaria quiral.

La configuración absoluta del estereocentro de **61a**, determinada por comparación de su valor de $[\alpha]_D^{25}$ con el del mismo enantiómero descrito en la literatura,¹⁸⁸ resultó ser *R*.

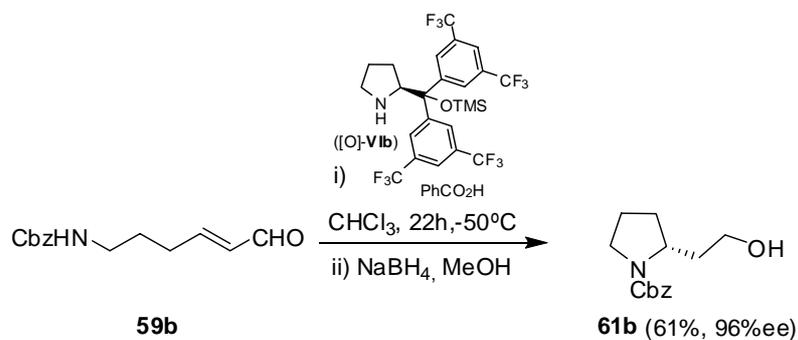
Una vez optimizadas las condiciones de reacción llevamos a cabo un estudio del alcance del proceso. Inicialmente se evaluó la influencia del grupo protector, para lo que se sintetizó el aldehído **59b** *N*-Cbz protegido de manera análoga a **59a**, mediante metátesis cruzada (Esquema 3.28).



Esquema 3.28

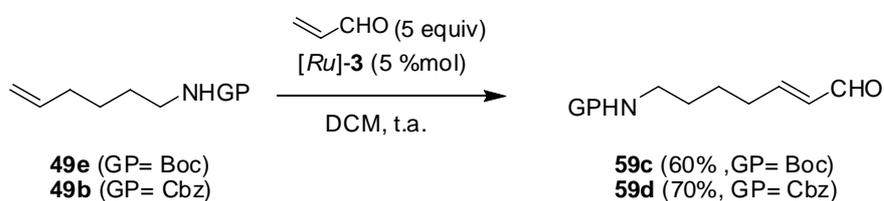
¹⁸⁸ Deng, X.; Mani, N. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 661-664.

Cuando se aplicaron sobre el compuesto **59b** las condiciones optimizadas para **59a** (Tabla 3.1, entrada 6), se consiguió aislar el aminoalcohol **61b** con un rendimiento del 61% y un 96% de ee. Parece, por tanto, que la reacción no se ve afectada por el cambio de grupo protector, teniendo lugar igualmente con un excelente enantiocontrol aunque con un rendimiento químico ligeramente inferior en este caso (Esquema 3.29).



Esquema 3.29

Confirmada la eficacia del proceso en la creación de ciclos de 5 miembros, se evaluó su eficacia en la formación de ciclos de 6. Para ello se sintetizaron los aldehídos **59c** y **59d** de forma análoga a los anteriores, a través de una metátesis cruzada (Esquema 3.30).

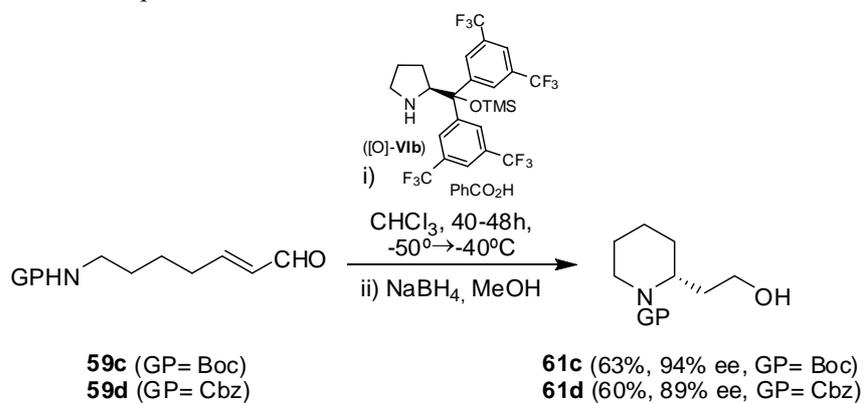


Esquema 3.30

Los sustratos **59c,d** se sometieron a las condiciones anteriores, aislándose, tras 40 horas de reacción para **59c**, y 48 horas para **59d**, las piperidinas **61c** y

Capítulo 3

61d, respectivamente, con buenos rendimientos y excelentes excesos enantioméricos (Esquema 3.31). En ambos casos los procesos eran un poco más lentos y fue necesario aumentar la temperatura hasta -40°C para conseguir la conversión completa.

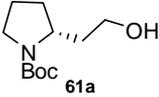
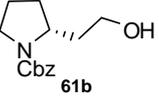
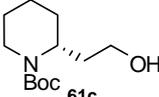
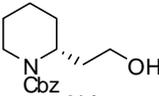


Esquema 3.31

Todo ello pone de manifiesto que la reacción es altamente eficaz para la formación de ciclos de 5 y de 6 miembros.

Los resultados se recogen en la Tabla 3.2.

Tabla 3.2.- Resultados de las síntesis enantioselectivas de pirrolidinas y piperidinas 2-sustituidas 61 mediante la reacción aza-Michael intramolecular-reducción de los aldehídos 59 en presencia del organocatalizador [O]-VIb.

| Ent. | Aldehído (59) | T(°C) | t(h) | Alcohol (61) | Rend. (%) | ee ^a (%) |
|------|---------------|---------|------|--|-----------|---------------------|
| 1 | 59a | -50 | 22 |  | 71 | 93 |
| 2 | 59b | -50 | 20 |  | 61 | 99 |
| 3 | 59c | -50→-30 | 40 |  | 63 | 94 |
| 4 | 59d | -50→-30 | 48 |  | 60 | 94 |

a : Determinado por cromatografía líquida de alta resolución en fase estacionaria quiral (para más detalle ver parte experimental).

En la figura 3.6 se muestra como ejemplo representativo los cromatogramas de la determinación del ee del *p*-clorobenzoato derivado de **61a** (PCB-61a).

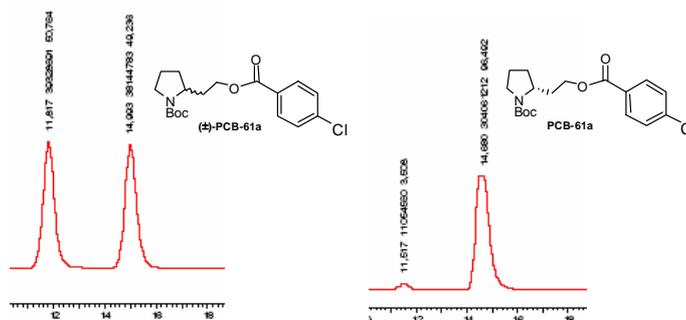
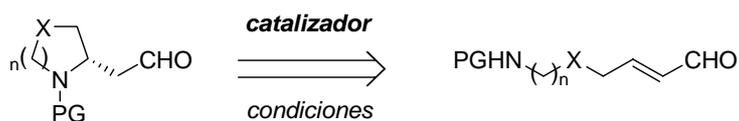


Figura 3.6. Selección de cromatogramas del compuesto PCB-61a.

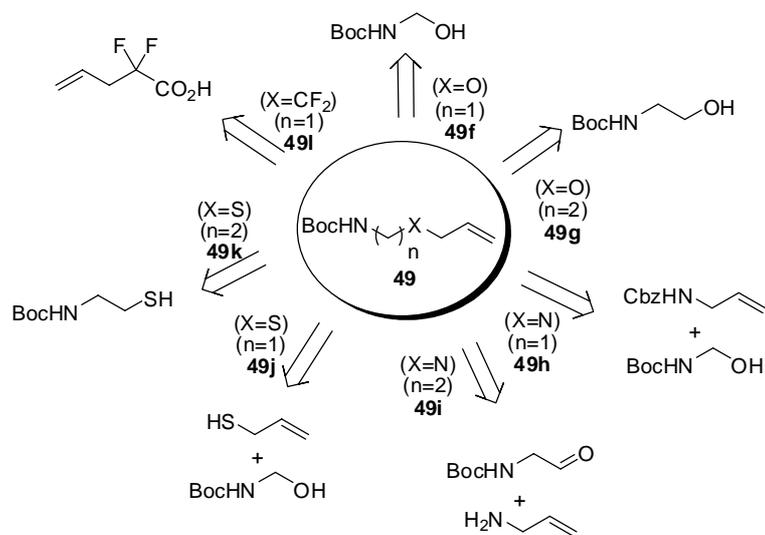
3.3.1.4. – *Reacción aza-Michael intramolecular organocatalítica de aldehídos α,β insaturados portadores de un heteroátomo en la cadena alquílica.*

La aplicación de la metodología descrita a sustratos portadores de un heteroátomo adicional en la cadena alquílica permitirá la obtención de heterociclos con dos heteroátomos enantioméricamente enriquecidos, compuestos muy interesantes en Química Médica, ya que forman parte de la estructura de un buen número de fármacos (Esquema 3.32).



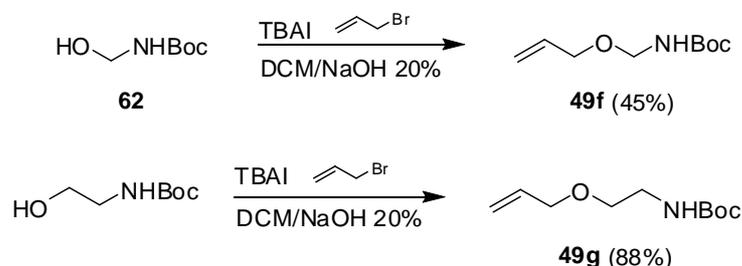
Esquema 3.32

De las diferentes posiciones de la cadena alquílica para la introducción de un heteroátomo, la más factible sintéticamente es la 4 respecto al grupo aldehído. En el Esquema 3.33 se muestran las vías retrosintéticas para la obtención de estos sustratos.



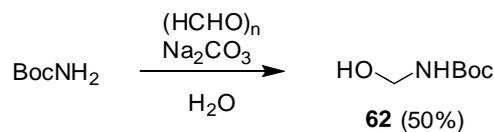
Esquema 3.33

Las olefinas **49f** y **49g** (X=O) se sintetizaron mediante alquilación con bromuro de alilo de los correspondientes alcoholes en condiciones de transferencia de fase, empleando TBAI como agente de transferencia en el sistema bifásico DCM:NaOH 20% (Esquema 3.34).



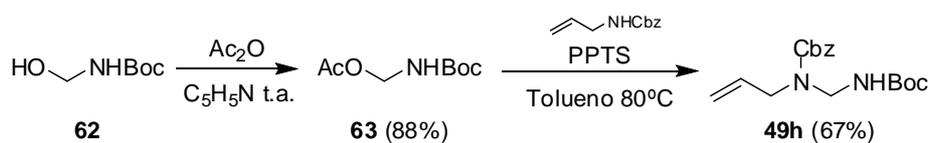
Esquema 3.34

Puesto que el alcohol **62** no era accesible comercialmente, se sintetizó mediante condensación de *N-terc*-butilcarbamato con paraformadehído en disolución acuosa básica de Na₂CO₃, aislándose con un 50% de rendimiento (Esquema 3.35).

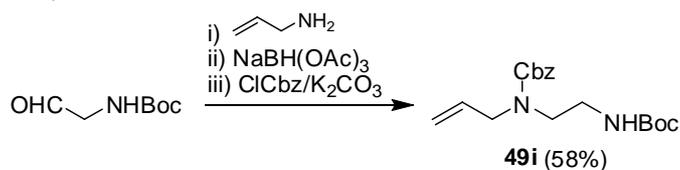


Esquema 3.35

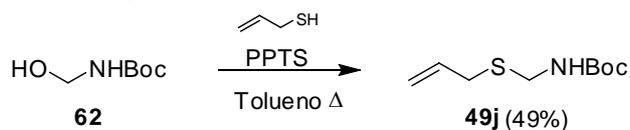
Los compuestos **49h** y **49i** (X=N) se prepararon utilizando una protección ortogonal del segundo átomo de nitrógeno, lo que permitirá una posterior desprotección selectiva en caso necesario. La amina **49h** se obtuvo a través de una secuencia de 2 pasos mediante acetilación del aminoalcohol protegido **62** con anhídrido acético en piridina seguido de una condensación con alilamina Cbz-protegida catalizada por PPTS en tolueno a 80°C (Esquema 3.36).



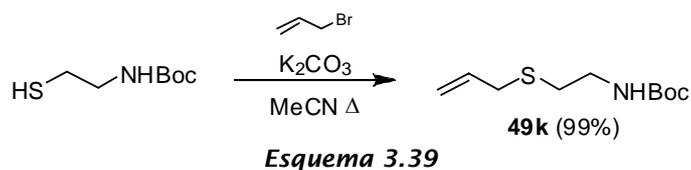
Por otra parte, **49i** se preparó con un 58% de rendimiento (tres etapas) mediante aminación reductiva de *N*-Boc-2-aminoacetaldehído y alilamina en presencia de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ seguido de protección con ClCbz en K_2CO_3 50% (Esquema 3.37).



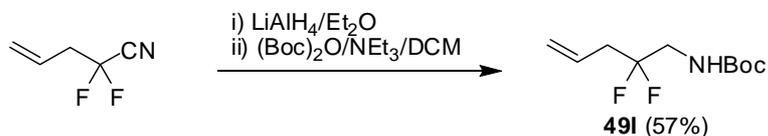
Los compuestos **49j** y **49k** contienen un átomo de azufre. Para preparar **49j** (Esquema 3.38) se condensó el alcohol **62** con aliltioéter en presencia de PPTS en tolueno a reflujo.



El sustrato **49k** se obtuvo de manera cuantitativa mediante alquilación de *N*-Boc-2-aminotioetanol con bromuro de alilo en medio básico en acetonitrilo a reflujo (Esquema 3.39).

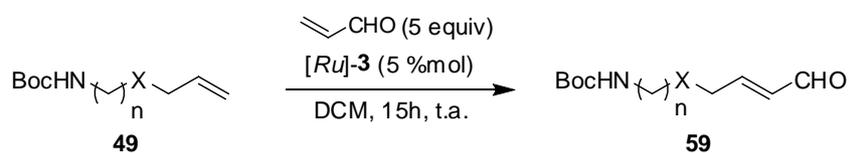


Finalmente, se preparó la amina **49l** que contiene una unidad *gem*-difluor. Para la introducción de la agrupación CF₂ en la posición 3 se procedió de forma similar a la síntesis de **49c** (Capítulo 2) utilizando, en este caso, el grupo protector Boc en lugar de Cbz (Esquema 3.40).



Esquema 3.40

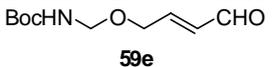
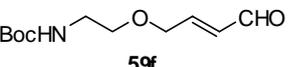
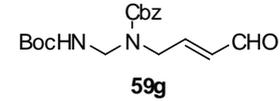
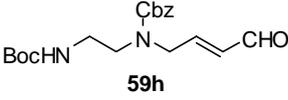
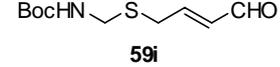
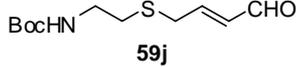
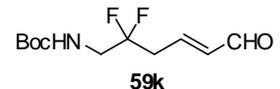
La reacción de metátesis cruzada (CM) de las aminas anteriores con acroleína, en presencia del catalizador [Ru]-**3**, condujo a los sustratos **59**, adecuados para la ciclación aza-Michael (Esquema 3.41). Los resultados se recogen en la Tabla 3.3.



Esquema 3.41

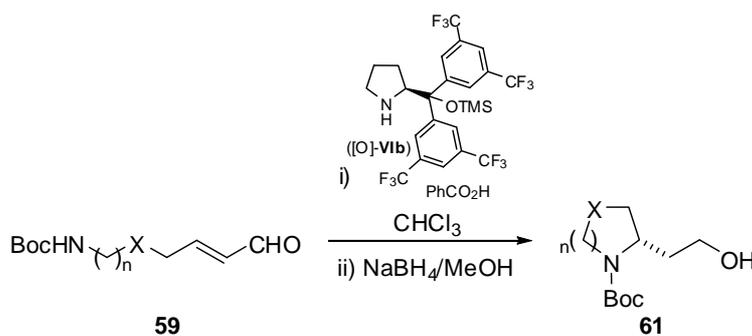
Los intentos de mejora de los rendimientos más bajos fueron infructuosos, a pesar de la modificación sucesiva de las condiciones de reacción (aumento del número de equivalentes de acroleína, una mayor carga catalítica o la prolongación del tiempo de reacción); además, se observó que el incremento de la temperatura provocaba la ciclación intramolecular de alguno de los sustratos.

Tabla 3.3.- Resultados de la síntesis de los sustratos 59 a partir de las aminas 49 mediante CM.

| Ent. | Amina (49) | Aldehído (59) | Rend. (%) |
|------|------------|---|-----------|
| 1 | 49f |  59e | 56 |
| 2 | 49g |  59f | 84 |
| 3 | 49h |  59g | 43 |
| 4 | 49i |  59h | 44 |
| 5 | 49j |  59i | 87 |
| 6 | 49k |  59j | 60 |
| 7 | 49l |  59k | 33 |

Las reacciones aza-Michael se llevaron a cabo, a continuación, utilizando el catalizador [O]-**VIb** y la posterior reducción de los aldehídos formados se realizó en las condiciones ya descritas.

El Esquema 3.42 representa el proceso general y los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 3.4.

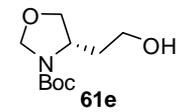
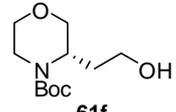
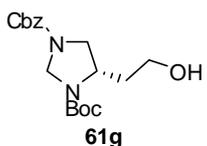
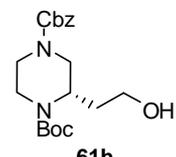
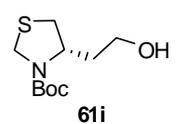
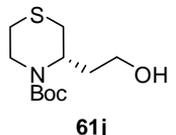
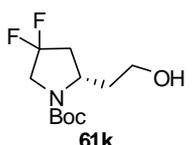


Esquema 3.42

La introducción de los nuevos heteroátomos supuso un ligero cambio en la reactividad de los compuestos, por lo que las temperaturas a que se llevaron a cabo las reacciones se fueron ajustando a cada uno de ellos.

Hay que destacar los elevados niveles de stereocontrol alcanzados en todos los casos (85-96% ee); sin embargo, los rendimientos químicos sólo fueron buenos en dos de ellos (entradas 1 y 4), en el resto oscilaron entre moderados (entradas 2 y 5) y bajos (entradas 3 y 6), sin que estas variaciones guarden relación con el tipo de heteroátomo ni con el tamaño del ciclo formado. Caso aparte fue el compuesto difluorado **61k** quien, tras una semana a temperatura ambiente, no reaccionó. Aunque ya se había observado previamente (Capítulo 2, **51d**) una menor nucleofilia en un nitrógeno que poseía dos átomos de flúor en la posición β , no era de esperar la ausencia total de reactividad en este caso.

Tabla 3.4.- Resultados de las reacciones aza-Michael intramolecular seguida de reducción de los aldehídos 59 organocatalizadas por [O]-VIb

| Ent. | Aldehído (59) | T(°C) | t(h) | Alcohol (61) | Rend. (%) | ee ^a (%) |
|------|---------------|----------|------|--|-----------|---------------------|
| 1 | 59e | -50→-40 | 44 |  61e | 80 | 90 |
| 2 | 59f | -50→-30 | 70 |  61f | 50 | 85 |
| 3 | 59g | -50→-10 | 72 |  61g | 31 | 96 |
| 4 | 59h | -50→-40 | 62 |  61h | 74 | 93 |
| 5 | 59i | -20→10 | 96 |  61i | 43 | 91 |
| 6 | 59j | -50→-20 | 80 |  61j | 30 | 96 |
| 7 | 59k | -40→T.A. | 168 |  61k | N. R. | ----- |

a : Determinado por cromatografía líquida de alta resolución en fase estacionaria quiral (para más detalle ver parte experimental).

En la figura 3.7 se muestran como ejemplos representativos los cromatogramas de la determinación del ee de los *p*-clorobenzoato derivados de **61e** y **61g** (PCB-**61e**, PCB-**61g**).

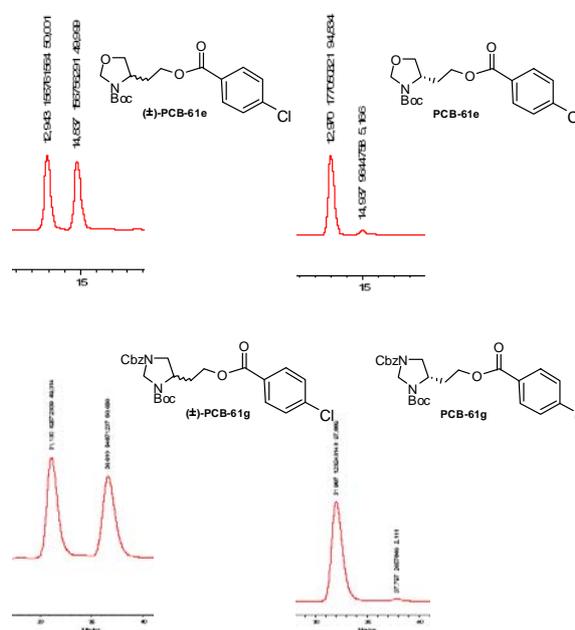
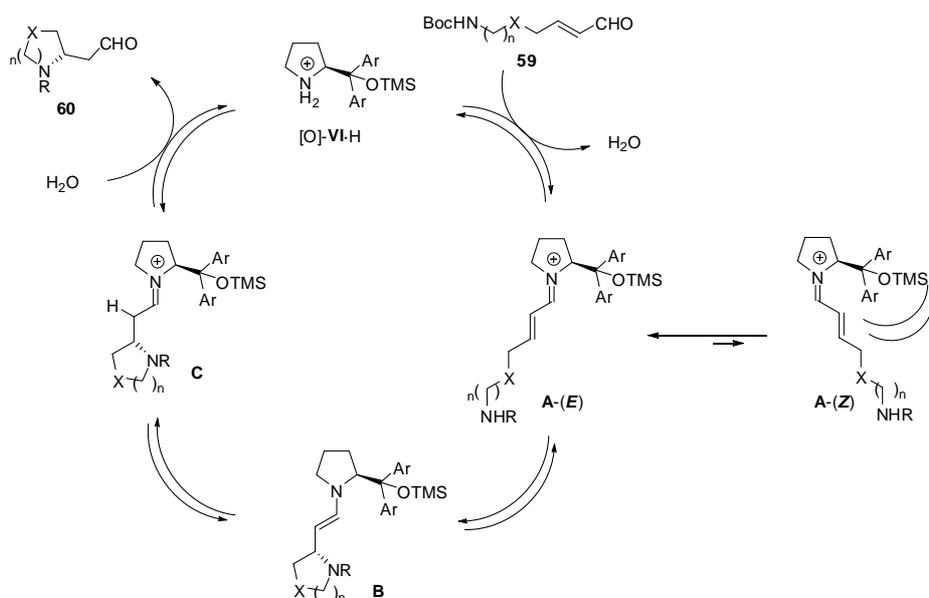


Figura 3.7. Selección de cromatogramas de los compuestos PCB-**61e** y -**61g**.

En relación con el *mecanismo del proceso*, en el Esquema 3.43 se propone que la reacción transcurre mediante una adición conjugada intramolecular del nitrógeno del carbamato al carbono β del aldehído α,β -insaturado, activado por el catalizador a través de la formación del iminio.

Capítulo 3



Esquema 3.43

El proceso comienza con una reacción de condensación entre el nitrógeno del catalizador y el carbono carbonílico del aldehído con pérdida de una molécula de agua. Para la sal de iminio resultante, **A**, existen dos configuraciones posibles, *E* y *Z*. Debido a que el sustituyente del catalizador está bloqueando una de las caras, la configuración preferente debe ser la *E*, en la que la cadena alquílica está más alejada del sustituyente del catalizador. La adición del nitrógeno del carbamato se producirá, a continuación, por la cara *Re*,¹⁸⁹ que es la menos impedida, quedando el sustituyente del catalizador hacia la cara *Si* (**B**). Tras la hidrólisis de la sal de iminio **C**, se liberan el producto de la ciclación y el catalizador, que vuelve a entrar en un nuevo ciclo catalítico.

¹⁸⁹ La terminología *Si* y *Re* empleada es aplicable cuando X=C; si X es un heteroátomo, el orden de prioridad de los grupos cambia y, en consecuencia, la terminología es la inversa.

Una minimización de energía¹⁹⁰ de la sal de iminio intermedia a un nivel de cálculo HF/3-21+G* permitió observar la disposición espacial de los sustituyentes (Figura 3.8).

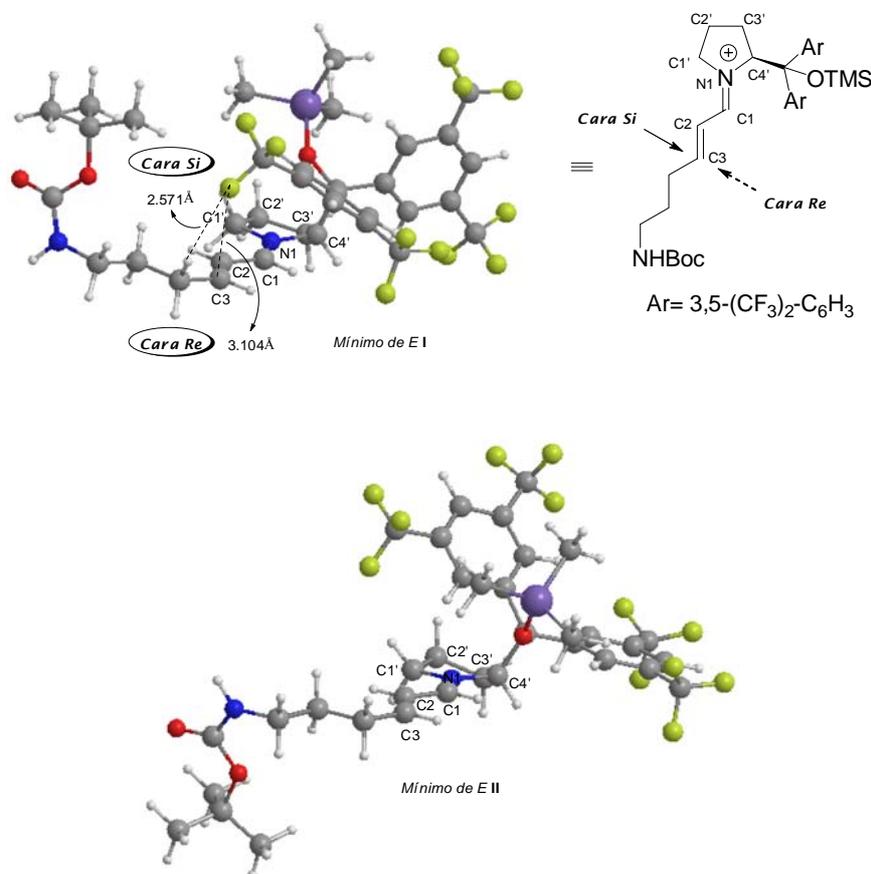


Figura 3.8. Mínimos en la superficie de energía potencial.

El cálculo ofreció dos mínimos en la superficie de energía potencial, **I** y **II** en la Figura 3.8, siendo el segundo (**E II**) es 2.4 kcal/mol más energético, por lo que se considera **I** como el mínimo de energía del ion iminio. Como puede observarse en éste, el elevado volumen del sustituyente del catalizador bloquea

¹⁹⁰ Quiero expresar mi agradecimiento a Dr. Francisco J. González (Universidad de Oviedo) por los cálculos realizados.

prácticamente toda la parte superior de la molécula (cara *Si*) por lo que la adición debe estar fuertemente favorecida por la cara inferior que no posee ningún impedimento estérico. Esto permite justificar los excelentes resultados de enantioselectividad encontrados. Además, se observa que la distancia de uno de los átomos de flúor al carbono C4 del ion iminio (3.104 Å) es lo suficientemente corta para que haya interacción electrostática con cargas parciales opuestas. Si el flúor es capaz de retirar parte de la carga parcial positiva del carbono C4, lo haría más electrófilo y esta interacción debe de ser la responsable de que este catalizador [O]-**VIb** sea más activo que su análogo no fluorado [O]-**VIa**, en el que esta interacción no se puede observar.

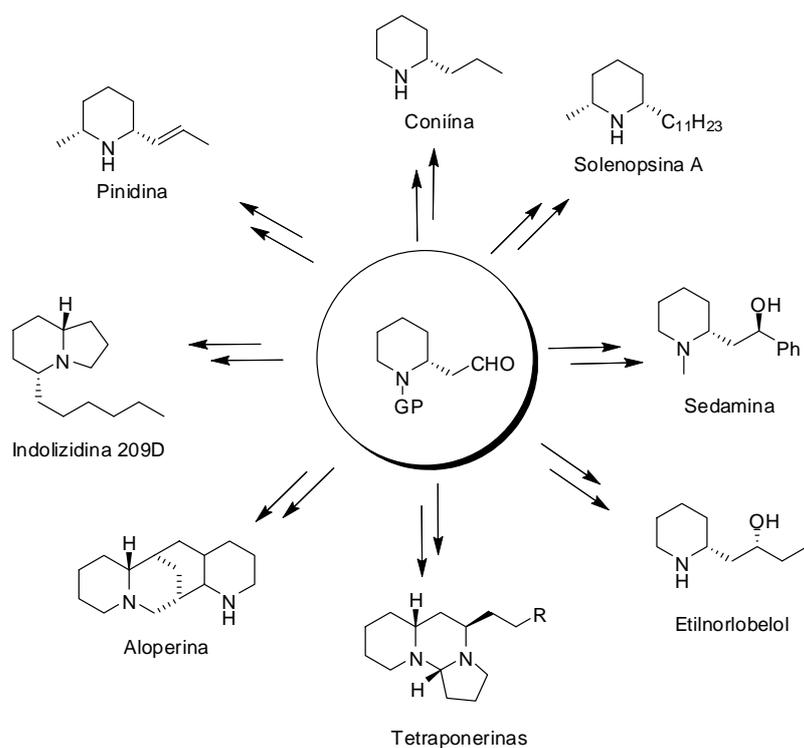
3.3.2. Aplicaciones de la adición aza-Michael intramolecular organocatalítica a las síntesis enantioselectivas de (+)-Coniína, (+)-Sedamina y (+)-Alosedamina.

Tras la puesta a punto de la metodología para la síntesis de heterociclos de 5 y 6 miembros 2-sustituídos enantioméricamente enriquecidos, procedimos a aplicarla a la síntesis de algunos productos naturales portadores de estas estructuras. La familia de compuestos tipo piperidina se encuentra presente en multitud de ellos, algunos con interesantes propiedades farmacológicas.¹⁹¹ En el Esquema 3.44 se muestran algunos de los productos naturales que podrían obtenerse siguiendo este procedimiento. De entre ellos, se han elegido para este trabajo (+)-*Coniína*,¹⁹² (+)-*Sedamina*¹⁹³ y (+)-*Alosedamina*.¹⁹³

¹⁹¹ Bailey, P. D.; Millwood, P. A.; Smith, P. D. *Chem. Commun.* **1998**, 633-640.

¹⁹² Reynolds, T. *Phytochemistry* **2005**, *66*, 1399-1406.

¹⁹³ Kim, J. H.; Hart, H.; Stevens, J. F. *Phytochemistry* **1996**, *41*, 1319-1324.



Esquema 3.44

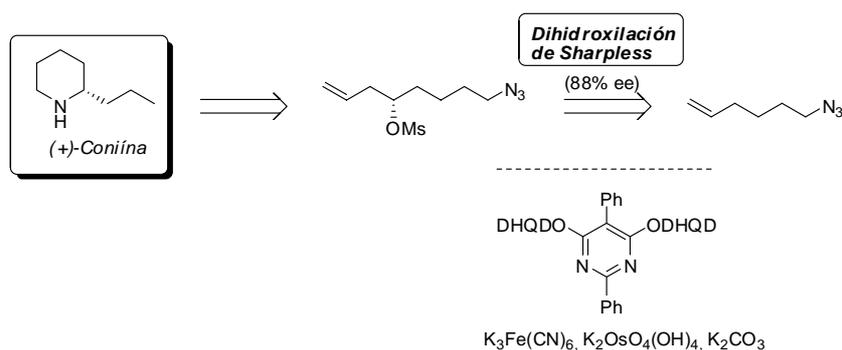
3.3.2.1.- Síntesis enantioselectiva de (+)-Coniina.

3.3.2.1.1.- Antecedentes

Coniina es uno de los principales responsables de la toxicidad de la planta *Cicuta* (*Conium maculatum*), que induce parálisis por ingestión y produce malformaciones en fetos tras un prolongado tiempo de ingesta en cantidades no letales. La actividad biológica de este compuesto es conocida desde la antigüedad, ya que fue el veneno que se utilizaba en las ejecuciones de la Antigua Grecia y con el que se ejecutó al filósofo *Sócrates* (339 A.C). El romanticismo que le rodea ha centrado la atención de numerosos grupos de investigación y han sido numerosos los trabajos publicados en los que describen su síntesis tanto en forma racémica como quiral. Dado el elevado número de

publicaciones en que se ha descrito su síntesis, sólo se comentarán brevemente los métodos enantioselectivos más destacados que han conducido a su obtención.

Una de las primeras síntesis enantioselectivas de (+)-Coniína fue llevada a cabo por el grupo de *Takahata* y *Momose*¹⁹⁴ empleando 5-azidohexeno como material de partida y cuya etapa clave es una dihidroxilación de Sharpless del doble enlace terminal. Tras una modificación de los grupos funcionales, obtuvieron el anillo de piperidina mediante una S_N2 intramolecular de la amina primaria, resultante de la reducción del grupo azido, a mesilato (Esquema 3.45).

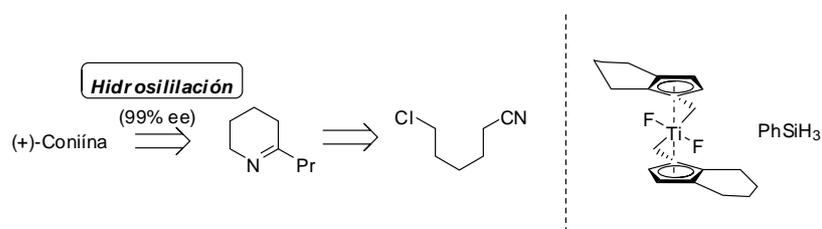


Esquema 3.45

Dos años más tarde, *Reding* y *Buchwald*¹⁹⁵ describieron la síntesis total de (+)-Coniína empleando como etapa clave una hidrosililación con un hidruro de silicio de una ciclohexilimina cíclica que ya poseía el grupo propilo en posición 2. El catalizador empleado fue un complejo de titanoceno que poseía dos átomos de flúor como ligandos. Éste es el ejemplo descrito en que se obtuvo con mayor enantioselectividad (99%) (Esquema 3.46).

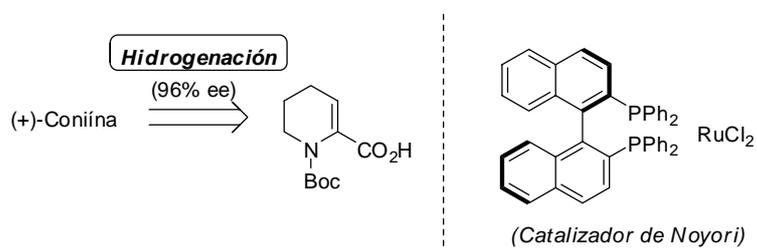
¹⁹⁴ Takahata, H.; Kubota, M.; Takahashi, S.; Momose, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3047-3054.

¹⁹⁵ Reding, M. T.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6344-6347.



Esquema 3.46

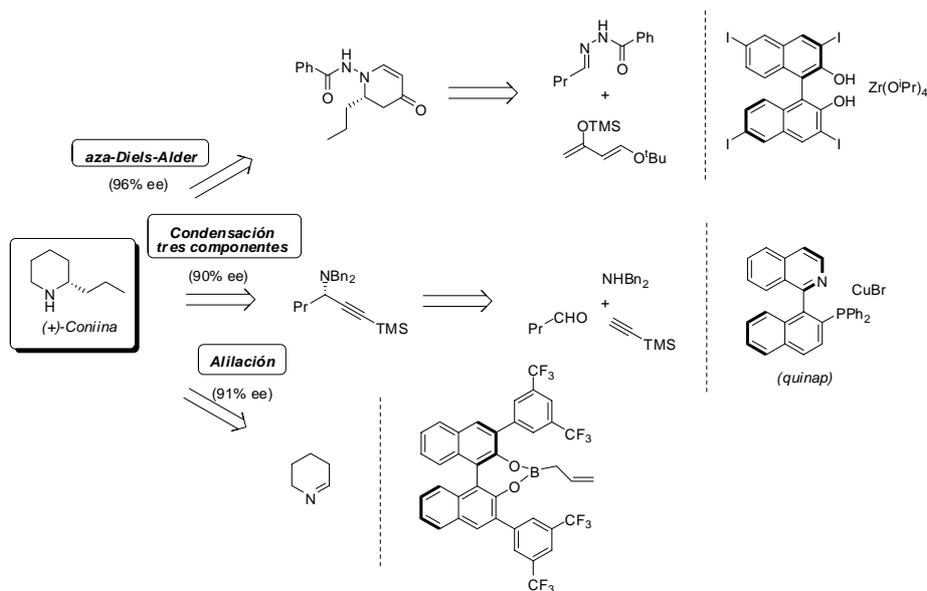
Los catalizadores portadores de ligandos quirales derivados de binaftilo han sido los más utilizados en la síntesis de (+)-Coniina. En el año 2000, Beak¹⁹⁶ publicó su síntesis mediante reducción enantioselectiva de 2-carboxi-*N*-Boc-1,4,5,6-tetrahidropiridina empleando el catalizador de Noyori (Esquema 3.47).



Esquema 3.47

En 2005 y 2006, aparecieron tres publicaciones en las que se emplean estos catalizadores en reacciones de distinta naturaleza (Esquema 3.48).

¹⁹⁶ Wilkinson, T. J.; Stehle, N. W.; Beak, P. *Org. Lett.* **2000**, 2, 155-158.



Esquema 3.48

La primera consiste en una reacción hetero Diels-Alder¹⁹⁷ entre una hidrazona y un dieno disustituído empleando un complejo Zr(Binol) yodado. La segunda es una reacción de tres componentes¹⁹⁸ entre un aldehído, una amina y un acetileno catalizada por un complejo Cu-quinap que da lugar a una amina propargílica como intermedio clave. La tercera consiste en una alilación enantioselectiva¹⁹⁹ de ciclohexilimina empleando un alilboronato quiral.

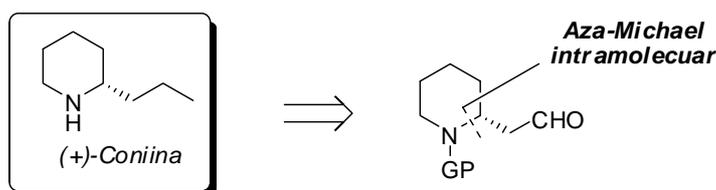
3.3.2.1.2.- Síntesis

Siguiendo nuestra metodología, la quiralidad se introducirá en la formación del ciclo de piperidina mediante organocatálisis (Esquema 3.49).

¹⁹⁷ Tamashita, Y.; Mizuki, Y.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1803-1806.

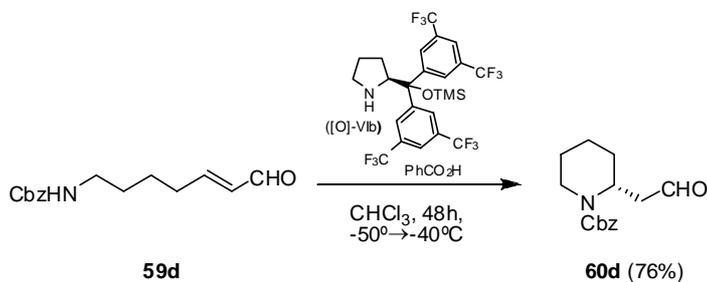
¹⁹⁸ Gommernann, N.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *16*, 4380-4392.

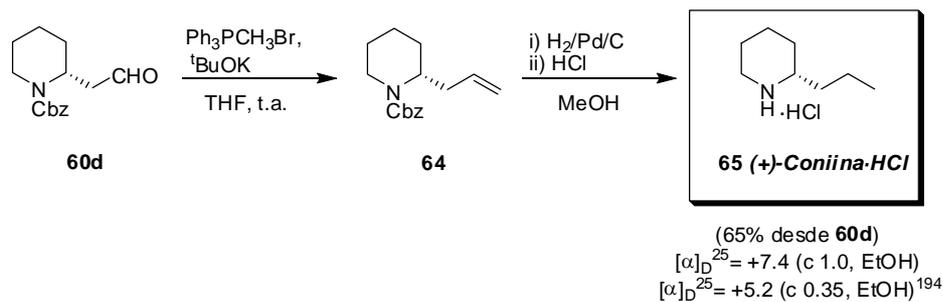
¹⁹⁹ Wu, T. R.; Chong, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9646-9647.



Esquema 3.49

En el Esquema 3.49 se resume la secuencia sintética desarrollada para la obtención de (+)-Coniina. El aldehído α,β -insaturado *N*-Cbz protegido **49d** se cicló en presencia del catalizador [O]-**Vlb** y el crudo de reacción no se redujo al γ -aminoalcohol, como en los casos anteriores, sino que se hidrolizó con una disolución saturada de NH_4Cl . El extracto se cromatógrafió sobre SiO_2 *flash*, separándose la piperidina *N*-Cbz protegida producto **60d**, que se trató inmediatamente con bromuro de trifenilmetilfosfonio en presencia de $^t\text{BuOK}$ en THF a temperatura ambiente para la formación de la alilpiperidina **64**. Ésta se hidrogenó, a continuación, con H_2 catalizado con Pd-C al 10%. Debido a la volatilidad de la piperidina en su forma libre se añadió HCl para formar el hidrocloreuro, obteniéndose, finalmente, (+)-Coniina·HCl **65** como un sólido blanco (65% rendimiento desde **60d**) cuyos datos espectroscópicos y poder rotatorio coinciden con los descritos en la literatura¹⁹⁴ (Esquema 3.50).





Esquema 3.50

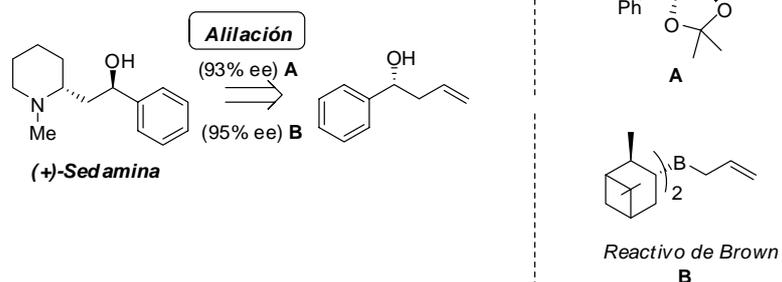
3.3.2.2.- Síntesis enantioselectiva de (+)-Sedamina y (+)-Alosedamina.

3.3.2.2.1.- Antecedentes.

(+)-Sedamina es un alcaloide que, tanto en su forma dextrógira como levógira, se encuentra en las hojas de muchos árboles de la especie *Serum*, mientras que (-)-Alosedamina fue aislada de *Lobelia inflata* (planta nativa de la costa este de USA), y su extracto ha sido empleado en el tratamiento de enfermedades respiratorias. El número de síntesis enantioselectivas de estos compuestos es mucho menor que para (+)-Coniina. En 2002, Cossy²⁰⁰ y Lebreton²⁰¹ describieron la síntesis de (+)-Sedamina empleando como etapa clave una alilación enantioselectiva. El primero utilizó un complejo de titanio y, el segundo, B-alildiisopinocanfenilborano (Icp₂BAlil) (Esquema 3.51)

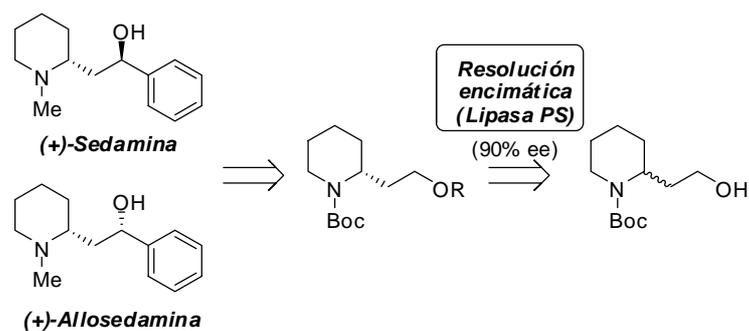
²⁰⁰ Cossy, J.; Willis, C.; Bellosta, V.; BouzBouz, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1982-1992.

²⁰¹ Felpin, F. X.; Lebreton, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9192-9199.



Esquema 3.51

Un año más tarde, el grupo de *Passarella*²⁰² sintetizó (+)-*Sedamina* y (+)-*Alosedamina* partiendo de 2-hidroxiethylpiperidina en forma racémica mediante una resolución enzimática (Esquema 3.52).



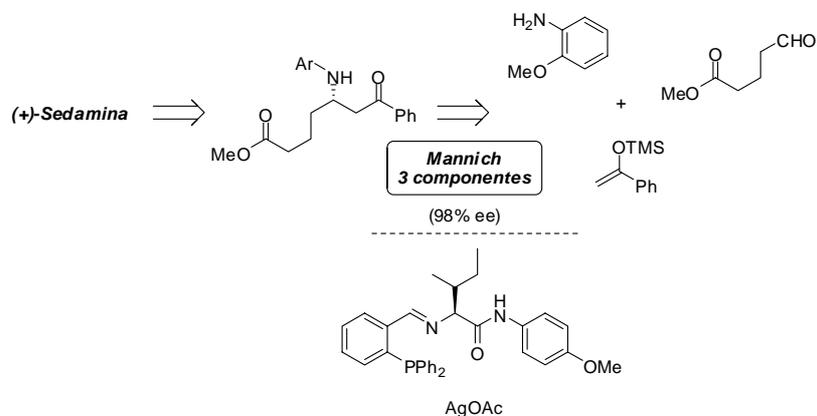
Esquema 3.52

En el año 2004, *Snapper* y *Hoveyda*²⁰³ desarrollaron una metodología para la síntesis de compuestos β -aminocarbonílicos a través de una reacción de

²⁰² Angoli, M.; Barilli, A.; Lesma, G.; Passarella, D.; Riva, S.; Silvani, A.; Danieli, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *67*, 9525-9527.

²⁰³ Josephsohn, N. S.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3734-3735.

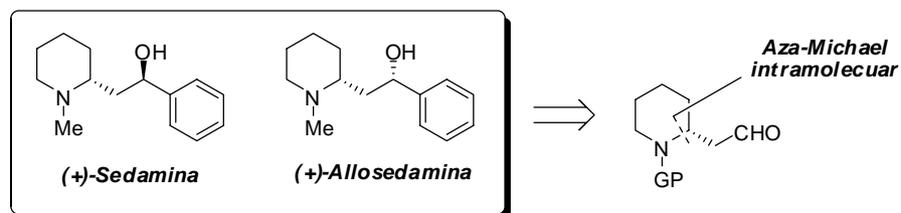
Mannich entre iminas y sililenoléteres catalizada por un complejo de Ag y un ligando quiral derivado de iso-leucina. Este procedimiento lo aplicaron a la síntesis de (+)-*Sedamina* (Esquema 3.53).



Esquema 3.53

3.3.2.2.2.- Síntesis.

En el Esquema 3.52 se muestra la retrosíntesis para la obtención de los epímeros (+)-*Sedamina* y (+)-*Allosedamina* en la que el paso clave es la reacción aza-Michael intramolecular enantioselectiva (Esquema 3.54).



Esquema 3.54

3.4- Conclusiones.

√ Se ha descrito por primera vez la reacción aza-Michael intramolecular enantioselectiva originada mediante organocatálisis.

√ Esta metodología se ha aplicado a la síntesis de heterociclos de 5 y 6 miembros con resultados excelentes de enantioselectividad y de moderados a buenos en cuanto al rendimiento químico.

√ Se ha demostrado la utilidad sintética de la metodología desarrollada aplicándola a la síntesis enantioselectiva de tres alcaloides naturales: (+)-*Coniína*, (+)-*Sedamina* y (+)-*Alosedamina*.

3.5- Parte experimental.

3.5.1- Generalidades.

Todas las reacciones, salvo que se indique lo contrario, se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno o argón empleando disolventes anhidros.

Los experimentos de RMN de ^1H , ^{13}C , ^{19}F se efectuaron en un espectrofotómetro de 300 MHz Bruker AC-300 y 400 MHz Bruker Avance, utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente. Los valores de desplazamiento químico de los núcleos se expresaron en valores de delta (δ , ppm) tomando como referencia la señal residual de cloroformo sin deuterar (7.26 ppm) para los experimentos de ^1H , triclorofluorometano (0.00 ppm) para los experimentos de ^{19}F y la señal del cloroformo deuterado (77.00 ppm) para los experimentos de ^{13}C .

Para la obtención de los espectros de masas se utilizó un equipo VG AUTOESPEC (micromass). Los espectros de impacto electrónico (EI) fueron realizados a 70 eV, mientras que la velocidad de aceleración del haz de iones Cs^+ en los espectros realizados por FAB fue de 30.000 V. Los valores listados para cada uno de los compuestos se expresaron en unidades de m/z .

Las purificaciones mediante cromatografía *flash* se llevaron a cabo empleando sílica gel 60 de *Merk* con un tamaño de partícula de 0.040-0.063 mm. Los análisis por cromatografía en capa fina (CCF) se llevaron a cabo en sílica gel activa a la luz UV (Kiesegel 60 F_{254} sobre aluminio) y se visualizaron utilizando una luz ultravioleta de 254 nm de longitud de onda. Como reactivos de revelado se emplearon: KMnO_4 , sulfato de cerio (IV), ácido fosfomolibdico y vainillina, según la mayor sensibilidad a los compuestos a revelar.

Los excesos enantioméricos se determinaron mediante análisis por cromatografía líquida de alta resolución (bomba Merck Hitachi L-2130, inyector automático L-2200, detector UV L-2400, columna Chiracel IC 25 cm x 0.46 cm) de los correspondientes *p*-clorobenzoatos empleando mezclas hexano:isopropanol como eluyente.

Capítulo 3

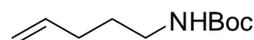
Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro Perkin Elmer 241, empleando como fuente de radiación una lámpara de sodio, cloroformo grado espectroscópico para preparar las disoluciones con una celda de 10 cm de paso.

Los puntos de fusión se determinaron en un equipo Cambridge Instruments.

3.5.2- Disolventes y reactivos.

Los disolventes utilizados en las reacciones se destilaron y secaron previamente a su utilización. Diclorometano y acetonitrilo se secaron mediante destilación sobre CaH_2 almacenándose en atmósfera de nitrógeno. Hexano, tolueno, THF y éter se secaron mediante destilación sobre sodio almacenándose en atmósfera de nitrógeno posteriormente (utilizando benzofenona como indicador para los dos últimos). El resto de disolventes utilizados procedieron de fuentes comerciales de categoría anhidra, utilizándose sin previa purificación. El resto de reactivos procedieron de fuentes comerciales (*Aldrich, Fluka, Acros, Scharlab, Apollo*). Los catalizadores comercialmente disponibles empleados procedieron de *Aldrich* y fueron utilizados sin previa purificación.

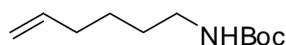
Síntesis de N-terc-butoxicarbonil-4-pentenamina (49d):



A una suspensión de LiAlH_4 (919 mg, 24.1 mmol) en Et_2O (26 mL) se añadió gota a gota 4-pentenitrilo (653 mg, 8.06 mmol) a temperatura ambiente. Después de calentar la suspensión a reflujo durante dos horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ agitando vigorosamente hasta que las sales de aluminio se volvieron blancas. La

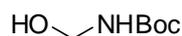
suspensión se filtró a través de un pequeño lecho de Celite® lavando con Et₂O y el filtrado se concentró a presión reducida obteniendo un líquido ligeramente amarillo que fue protegido inmediatamente. La correspondiente amina se disolvió en THF (15 mL) y se añadió Et₃N (1.7 mL) y (Boc)₂O (2.63 g, 12.1 mmol) dejándose agitar la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, la mezcla se vertió sobre agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida hasta sequedad. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 15:1 obteniéndose 1.16 g (78% de rendimiento) de un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (s, 9H), 1.52-1.62 (m, 2H), 2.04-2.11 (m, 2H), 3.09-3.16 (m, 2H), 4.52 (s ancho, 1H), 4.95-5.06 (m, 2H), 5.80 (tdd, $J_1= 6.7$ Hz, $J_2= 10.2$ Hz, $J_3= 16.9$ Hz, 1H). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 28.3, 29.1, 30.9, 40.0, 78.9, 115.0, 137.8, 155.9.

Síntesis de *N*-terc-butoxicarbonil-5-hexenamina (49e):



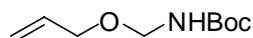
El compuesto **49e** se sintetizó siguiendo el procedimiento anteriormente descrito. Partiendo de 725 mg de 5-hexenonitrilo (7.63 mmol) se obtuvieron 1.14 g de un aceite incoloro (75% de rendimiento, 2 etapas) tras la purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 15:1. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.37-1.51 (4H, m), 1.43 (9H, s), 2.02-2.09 (2H, m), 3.07-3.12 (2H, m), 4.52 (1H, s ancho), 4.92-5.02 (2H, m), 5.78 (1H, tdd, $J_1= 6.7$ Hz, $J_2= 10.2$ Hz, $J_3= 16.9$ Hz). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 26.0, 28.3, 29.4, 33.3, 40.4, 78.9, 114.6, 138.4, 156.0. EMAR (EI) calculada para C₁₁H₂₁NO₂ [M⁺]: 199.1572, encontrada: 199.1559.

Síntesis de N-terc-butoxicarbonil aminometanol (62):



En un matraz se añadió carbamato de *N*-terc-butilo (472 mg, 4.0 mmol), Na_2CO_3 (212 mg, 2.0 mmol), paraformadehído (168 mg) y agua (6 mL). La mezcla se calentó hasta disolución completa y entonces se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La disolución se vertió en un embudo de extracción y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se juntaron y lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y concentró hasta sequedad a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 2:1, obteniéndose 234 mg (50% de rendimiento) de un sólido blanco. P. fusión: 64-66 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (s, 9H), 3.49 (s ancho, 1H), 4.65 (s ancho, 2H), 5.61 (s ancho, 1H). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 20.2, 65.4, 80.1, 156.1. EMAR (EI) calculada para $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_3$ [M^+]: 147.0895, encontrada: 147.0897.

Síntesis de N-terc-butoxicarbonil aliloximetanolamina (49f):



Sobre una disolución del carbamato **62** (79 mg, 0.54 mmol) en DCM (5 mL), se añadió consecutivamente NaOH 20% (5 mL), yoduro de tetrabutilamonio (595 mg, 1.61 mmol) y bromuro de alilo (140 μL , 1.61 mmol). Después de agitar la mezcla bifásica durante 15 horas a temperatura se vertió en un embudo de extracción y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y concentró hasta sequedad a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de

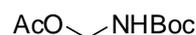
etilo en proporción 5:1, obteniéndose 46 mg (45% de rendimiento) de un líquido incoloro. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (s, 9H), 4.0 (d, $J= 5.5$ Hz, 2H), 4.62 (d, $J= 7.1$ Hz, 2H), 5.13-5.30 (m, 2H), 5.40 (s ancho, 1H), 5.82-5.95 (m, 1H). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 20.2, 68.9, 71.4, 76.6, 177.0, 134.4, 155.6. EMAR (FAB) calculada para $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 188.1287, encontrada: 188.1279.

Síntesis de *N*-*tert*-butoxicarbonil-2-aliloxietanolamina (49g):



El compuesto **49g** se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para **49f**. Partiendo de *N*-*tert*-butoxicarbonil 2-aminoetanol (500 μL , 3.23 mmol) se obtuvieron 575 mg (88% rendimiento) de un líquido incoloro tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 5:1. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.42 (s, 9H), 3.29-3.32 (m, 2H), 3.47 (t, $J= 5.1$ Hz, 2H), 3.96 (d, $J= 5.6$ Hz, 2H), 4.93 (s ancho, 1H), 5.15-5.28 (m, 2H), 5.81-5.94 (m, 1H). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 28.3, 40.4, 69.1, 71.9, 79.2, 117.2, 134.4, 155.9. EMAR (FAB) calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 202.2443, encontrada: 202.1435.

Síntesis de *N*-*tert*-butil-(acetoximetil)carbamato (63):

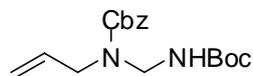


N-*tert*-butil-(hidroximetil)carbamato (234 mg, 1.59 mmol) se disolvió en piridina seca y se enfrió a 0 $^\circ\text{C}$. Sobre esta disolución se añadió anhídrido acético (225 μL , 2.39 mmol) gota a gota y una vez terminada la adición, se dejó subir la temperatura hasta temperatura ambiente. Tras 18 horas de agitación, la

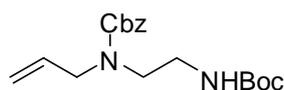
Capítulo 3

mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl acuoso. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 5:1, obteniéndose 265 mg (88% de rendimiento) de un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.43 (s, 9H), 2.04 (s, 3H), 5.12 (d, *J*= 7.6 Hz, 2H), 5.77 (s ancho, 1H). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 21.0, 28.1, 66.4, 80.6, 154.9, 171.8. EMAR (EI) calculada para C₈H₁₅NO₄ [M⁺]: 189.1001, encontrada: 189.1001.

Síntesis de *N*-alil-*N*-benciloxycarbonil-*N*'-terc-butoxicarbonil metilendiamina (49h):

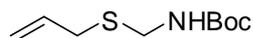


En un matraz equipado con refrigerante, se disolvió el acetato **63** (129 mg, 0.68 mmol), *N*-benciloxycarbonil alilamina (195 mg, 1.02 mmol) y PPTS (2 mg) en tolueno seco. La disolución se calentó a 80 °C durante 6 horas. Trascurrido este tiempo, la disolución se concentró a presión reducida hasta sequedad. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente tolueno:DCM en proporción 1:4, obteniéndose 147 mg (67% de rendimiento) de un líquido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (s, 9H), 4.00 (s ancho, 2H), 4.61 (d, *J*= 5.9 Hz, 2H), 5.10-5.20 (m, 4.5 H), 5.42-5.48 (m, 0.5 H), 5.76-5.84 (m, 1H). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 28.3, 49.8, 52.7, 53.7, 67.2, 79.7, 80.9, 116.4, 117.1, 127.7, 128.0, 128.4, 133.3, 133.6, 136.3, 155.1, 155.5, 155.9, 156.5.

N-Alil-N-benciloxycarbonil-N'-terc-butoxicarbonil etilendiamina (49i):

En un matraz de fondo redondo se añadió *N*-Boc-2-aminoacetaldehído (716 mg, 4.5 mmol), DCM (22 mL) y alilamina (675 μ L, 9.0 mmol) consecutivamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y se añadió en pequeñas porciones triacetoxiborohidruro sódico (1.335 g, 6.3 mmol) dejando agitar la mezcla durante toda la noche. El crudo de reacción se basificó con Na_2CO_3 , se vertió sobre un embudo de extracción y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío hasta sequedad. El crudo de reacción se disolvió en 1,4-dioxano (20 mL) y se añadió una disolución de K_2CO_3 al 50% (2.5 mL, 9.0 mmol) y cloroformiato de bencilo (1.01 mL, 6.75 mmol). Tras agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente a presión reducida. La mezcla se extrajo de nuevo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró a vacío hasta sequedad y se purificó el crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:diisopropiléter en proporción 2:1, obteniéndose 872 mg (58% de rendimiento, 3 etapas) de un líquido incoloro. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.42 (s, 9H), 3.27 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 4.70 (s ancho, 1H), 5.09-5.17 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.77 (m, 1H). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 27.8, 20.3, 39.3, 45.8, 45.8, 46.5, 50.0, 50.3, 67.2, 68.3, 79.2, 79.3, 116.8, 117.4, 127.7, 127.9, 128.2, 128.3, 128.5, 133.4, 136.5, 156.0, 156.6. EMAR (FAB) calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 335.1971, encontrada: 335.1966.

Síntesis de sulfuro de alil *tert*-butoxicarbonil aminometilo (49j):



En un matraz equipado con refrigerante, se disolvió *N-tert*-butoxicarbonil-(hidroximetil)carbamato (181 mg, 1.36 mmol) en tolueno (10 mL) y se añadió consecutivamente aliltiol (281 μ L, 1.50 mmol) y PPTS (1%). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Trascurrido este tiempo, la disolución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió NaHCO₃ acuoso y dietiléter. La fase acuosa se extrajo con dietiléter, los extractos orgánicos se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:dietileter en proporción 9:1, obteniéndose 125 mg (49% de rendimiento) de un sólido blanco. P. Fusión: 36-37°C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (s, 9H), 3.21 (dd, $J_1=0.6$ Hz, $J_2=6.9$ Hz, 2H), 4.25 (d ancho, $J=6.3$ Hz, 2H), 4.86 (s ancho, 1H), 5.10-5.21 (m, 2H), 5.84 (tdd, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=9.9$ Hz, $J_3=17.0$ Hz). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 20.3, 33.7, 42.0, 79.9, 117.5, 134.2, 155.1. EMAR (EI) calculada para C₉H₁₇NO₂S [M⁺]: 203.0980, encontrada: 203.0975.

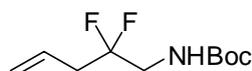
Síntesis de sulfuro de alil *tert*-butoxicarbonil aminoetilo (49k):



N-tert-butoxicarbonil 2-aminotioetanol (105 mg, 0.59 mmol) se disolvió en acetonitrilo (6 mL) y se añadió bromuro de alilo (77 μ L, 0.89 mmol) y K₂CO₃ (163 mg, 1.18 mmol). La mezcla heterogénea se calentó a reflujo durante 2 horas. Trascurrido este tiempo, el acetonitrilo se eliminó a presión reducida, el crudo de reacción se repartió entre agua y DCM. La fase acuosa se extrajo con DCM, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron

sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 8:1, obteniéndose 127 mg (99% de rendimiento) de un líquido incoloro. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (s, 9H), 2.59 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.14 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.26-3.32 (m, 2H), 4.88 (s ancho, 1H), 5.09-5.15 (m, 2H), 5.77 (tdd, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=9.5$ Hz, $J_3=10.6$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 28.4, 30.8, 34.3, 39.3, 77.2, 117.4, 134.0, 155.7. EMAR (FAB) calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 218.1215, encontrada: 218.1212.

Síntesis de N-terc-butoxicarbonil-2-difluoro-4-pentenamina (491):

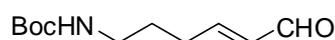


El compuesto **491** se sintetizó siguiendo el procedimiento anteriormente descrito. Partiendo de 520 mg de 5-hexenonitrilo (4.44 mmol) se obtuvieron 560 mg de un aceite incoloro (57% de rendimiento, 2 etapas) tras la purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 15:1. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (s, 9H), 2.61 (dt, $J_{\text{HH}}=7.2$ Hz, $J_{\text{HF}}=16.2$ Hz, 2H), 3.49 (dt, $J_{\text{HH}}=6.5$ Hz, $J_{\text{HF}}=13.8$ Hz, 2H), 4.84 (s ancho, 1H), 5.18-5.24 (m, 2H), 5.80 (tdd, $J_1=5.8$ Hz, $J_2=7.2$ Hz, $J_3=17.1$ Hz, 1H). RMN ^{19}F (282.5 MHz, CDCl_3) δ -93.8 (c, $J_{\text{FH}}=15.0$ Hz, 2F). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 28.2, 38.9 (t, $^2J_{\text{CF}}=24.8$ Hz), 44.4 (t, $^2J_{\text{CF}}=29.4$ Hz), 80.0, 120.8, 121.9 (t, $^1J_{\text{CF}}=243.1$ Hz), 128.6 (t, $^3J_{\text{CF}}=5.4$ Hz), 146.7, 155.6.

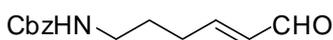
Procedimiento general para la síntesis de los aldehídos α,β -insaturados 59a-l:

En un matraz se disolvió la aminoolefina (1.0 equiv.) en DCM (0.1M) y se añadió acroleína (5.0 equiv.) y catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (5% mol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5-15 horas y transcurrido este tiempo la disolución se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:acetato de etilo.

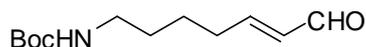
Síntesis de (E)-(6-*tert*-butoxicarbonilamino)-2-hexenal (59a):



El compuesto **59a** se sintetizó siguiendo el procedimiento general anteriormente descrito. Partiendo de *N-tert*-butoxicarbonil-5-hexenamina **49d** (357 mg, 1.93 mmol) y tras 7 horas de agitación, se obtuvieron 335 mg (81% de rendimiento) de un aceite ligeramente marrón. La purificación del crudo de reacción se realizó mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 3:1. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.43 (s, 9H), 1.65-1.76 (m, 2H), 2.33-2.40 (m, 2H), 3.13-3.19 (m, 2H), 4.61 (s ancho, 1H), 6.13 (ddt, $J_1= 15.6$ Hz, $J_2= 3.8$ Hz, $J_3= 1.4$ Hz, 1H), 6.84 (dt, $J_1= 15.6$ Hz, $J_2= 6.7$ Hz, 1H), 9.49 (d, $J= 7.8$ Hz, 1H). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 28.3, 28.4, 29.9, 39.9, 79.4, 133.2, 155.9, 157.5, 193.9. EMAR (FAB) calculada para C₁₁H₁₉NO₃ [M+H⁺]: 214.1443, encontrada: 214.1446.

Síntesis de (E)-(6-benciloxycarbonilamino)-2-hexenal (59b):

El compuesto **59b** se sintetizó siguiendo el procedimiento general anteriormente descrito. Partiendo de **49a** (38 mg, 0.17 mmol) y tras 15 horas de agitación, se obtuvieron 34 mg (83% de rendimiento) de un aceite ligeramente marrón después de purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 3:1. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.72 (c, *J*= 7.0 Hz, 2H), 2.35-2.40 (m, 2H), 3.20-3.27 (m, 2H), 4.94 (s ancho, 1H), 5.09 (s, 2H), 6.11 (dd, *J*₁= 7.8 Hz, *J*₂= 15.6 Hz, 1H), 6.82 (dt, *J*₁= 6.7 Hz, *J*₂= 15.6 Hz, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 9.48 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 28.2, 29.8, 40.3, 66.7, 128.1, 128.1, 128.5, 133.2, 136.4, 156.4, 157.2, 193.9. EMAR (FAB) calculada para C₁₄H₁₈NO₃ [M+H⁺]: 248.1208, encontrada: 248.1282.

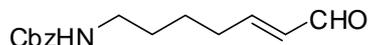
Síntesis de (E)-(7-terc-butoxicarbonilamino)-2-heptenal (59c):

El compuesto **59c** se sintetizó siguiendo el procedimiento general anteriormente descrito. Partiendo de 126 mg de **49e** (0.63 mmol) y tras 7 horas de agitación, se obtuvieron 87 mg (60% de rendimiento) de un aceite ligeramente marrón después de purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 5:1. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.40 (s, 9H), 1.49-1.53 (m, 4H), 3.30-3.37 (m, 2H), 3.10-3.12 (m, 2H), 4.62 (s ancho, 1H), 6.08 (dd, *J*₁= 15.6 Hz, *J*₂= 7.9 Hz, 1H), 6.81 (dt, *J*₁= 15.6 Hz, *J*₂= 6.8 Hz, 1H), 9.47 (d, *J*= 7.9 Hz, 1H). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 24.9, 28.3, 29.6, 32.2, 40.0, 79.1,

Capítulo 3

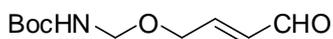
133.1, 155.9, 158.1, 194.0. EMAR (FAB) calculada para $C_{10}H_{19}NO_3$ $[M+H]^+$: 228.1600, encontrada: 228.1599.

Síntesis de (E)-(7-benciloxicarbonilamino)-2-heptenal (59d):



El compuesto **59d** se sintetizó siguiendo el procedimiento general anteriormente descrito. Partiendo de 87 mg de **49b** (0.37 mmol) y tras 14 horas de agitación, se obtuvieron 67 mg (70% de rendimiento) de un aceite ligeramente marrón después de purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 2:1. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (m, 4H), 2.31-2.33 (m, 2H), 3.18-3.20 (m, 2H), 5.03 (s ancho, 1H), 5.07 (s, 2H), 6.08 (dd, $J_1=15.6$ Hz, $J_2=7.8$ Hz, 1H), 6.78 (dt, $J_1=13.6$ Hz, $J_2=6.7$ Hz, 1H), 7.32 (m, 5H), 9.46 (d, $J=7.8$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 24.7, 29.4, 32.1, 40.5, 66.4, 127.9, 128.0, 128.4, 133.0, 136.4, 156.3, 158.0, 194.0. EMAR (FAB) calculada para $C_{15}H_{19}NO_3$ $[M+H]^+$: 263.1521, encontrada: 263.1525.

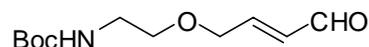
Síntesis de (E)-(4-terc-butoxicarbonilaminometoxi)-2-butenal (59e):



El compuesto **59e** se sintetizó siguiendo el procedimiento general anteriormente descrito. Partiendo de **49f** (83 mg, 0.44 mmol) y tras 15 horas de agitación, se obtuvieron 54 mg (56% de rendimiento) de un aceite incoloro después de purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 3:1. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.45 (s, 9H), 4.33-4.35 (m, 2H), 4.70 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 5.35 (s ancho, 1H), 6.34 (tdd, $J_1=15.7$ Hz, $J_2=7.9$ Hz, $J_3=1.9$ Hz,

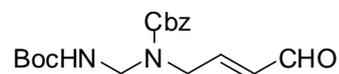
1H), 6.84 (dt, $J_1= 15.7$ Hz, $J_2= 4.1$ Hz, 1H), 9.57 (d, $J= 7.9$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 20.2, 66.9, 72.1, 77.2, 80.4, 131.6, 153.1, 193.3.

Síntesis de (E)-(4-terc-butoxicarbonilaminoetoxi)-2-butenal (59f):



El compuesto **59f** se sintetizó siguiendo el procedimiento general anteriormente descrito. Partiendo de 105 mg **49g** (0.52 mmol) y tras 15 horas de agitación, se obtuvieron 101 mg (84% de rendimiento) de un aceite ligeramente marrón después de purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 3:1. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (s, 9H), 3.32-3.37 (m, 2H), 3.56 (t, $J= 5.1$ Hz, 2H), 4.26 (dd, $J_1= 1.9$ Hz, $J_2= 4.0$ Hz, 2H), 4.88 (s ancho, 1H), 6.33 (tdd, $J_1= 1.9$ Hz, $J_2= 7.9$ Hz, $J_3= 15.8$ Hz, 1H), 6.81 (td, $J_1= 4.0$ Hz, $J_2= 15.8$ Hz, 1H), 9.57 (d, $J= 7.9$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 29.3, 40.3, 69.4, 70.2, 79.5, 131.7, 152.6, 155.9, 193.1. EMAR (FAB) calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 229.1314, encontrada: 229.1299.

Síntesis de (E)-(4-[N-terc-butoxicarbonilaminometil]-N-benciloxycarbonilamino)-2-butenal (59g):

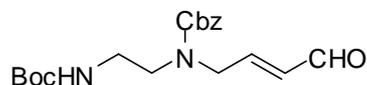


El compuesto **59g** se sintetizó siguiendo el procedimiento general anteriormente descrito. Partiendo de 21 mg **49h** (0.066 mmol) y tras 48 horas de agitación, se obtuvieron 10 mg (43% de rendimiento) de un aceite ligeramente marrón después de purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en

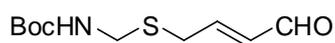
Capítulo 3

proporción 2:1. Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C muestran la presencia de confórmeros. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (s, 9H), 4.28-4.35 (m, 2H), 4.60-4.67 (m, 2H), 5.11-5.18 (m, 2H), 5.21-5.29 (m, 0.5 H), 5.51-5.58 (m, 0.5H), 6.07-6.20 (m, 1H), 6.70-6.84 (m, 1H), 7.28-7.45 (m, 5H), 9.51-9.57 (m, 1H). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 28.2, 28.3, 48.9, 53.8, 54.6, 67.7, 67.9, 80.2, 80.4, 128.0, 128.1, 128.3, 128.4, 128.6, 128.7, 132.1, 132.3, 135.8, 152.5, 152.7, 156.0, 156.1, 193.0, 193.1.

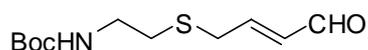
Síntesis de (E)-4-[(N-terc-butoxicarbonilaminoetil)-N'-benciloxycarbonilamino]-2-butenal (59h):



El compuesto **59h** se sintetizó siguiendo el procedimiento general anteriormente descrito. Partiendo de 52 mg de **49i** (0.16 mmol) y tras 15 horas de agitación, se obtuvieron 25 mg (44% de rendimiento) de un aceite ligeramente marrón después de purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 3:1. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.42 (s, 9H), 3.21-3.32 (m, 2H), 3.35-3.44 (m, 2H), 4.14-4.22 (m, 2H), 4.66 (s ancho, 0.5H), 4.90 (s ancho, 0.5H), 5.12 (s, 2H), 6.05-6.16 (m, 1H), 6.68-6.79 (m, 1H), 7.28-7.39 (m, 5H), 9.5 (d, $J=7.9$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 28.3, 39.1, 46.9, 47.4, 48.7, 49.0, 67.7, 67.8, 79.5, 79.7, 128.0, 128.3, 128.6, 132.5, 132.6, 136.0, 151.9, 156.0, 192.8, 193.0. EMAR (FAB) calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 363.1920, encontrada: 363.1923.

Síntesis de (E)-(4-terc-butoxicarbonilaminometiltio)-2-butenal (59i):

El compuesto **59i** se sintetizó siguiendo el procedimiento general anteriormente descrito. Partiendo de **49j** (112 mg, 0.59 mmol) y tras 15 horas de agitación, se obtuvieron 112 mg (87% de rendimiento) de un aceite ligeramente marrón después de purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 5:1. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (s, 9H), 3.46 (dd, *J*₁= 0.9 Hz, *J*₂= 7.2 Hz, 2H), 4.29 (d, *J*= 6.6 Hz, 2H), 4.90 (s ancho, 1H), 6.26 (dd, *J*₁= 7.8 Hz, *J*₂= 15.4 Hz, 1H), 6.83 (dt, *J*₁= 7.2 Hz, *J*₂= 15.4 Hz, 1H), 9.58 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 28.3, 31.9, 42.6, 80.4, 133.7, 152.2, 155.3, 193.4. EMAR (FAB) calculada para C₁₀H₁₈NO₃S [M+H⁺]: 232.1007, encontrada: 232.1017.

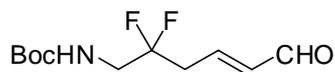
Síntesis de (E)-(4-terc-butoxicarbonilaminoetiltio)-2-butenal (59j):

El compuesto **59j** se sintetizó siguiendo el procedimiento general anteriormente descrito. Partiendo de 54 mg de **49k** (0.25 mmol) y tras 15 horas de agitación, se obtuvieron 36 mg (60% de rendimiento) de un aceite ligeramente marrón después de purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 4:1. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (s, 9H), 2.60 (t, *J*= 6.6 Hz, 2H), 3.29 (t, *J*= 6.6 Hz, 2H), 3.36 (d, *J*= 7.5 Hz, 2H), 4.84 (s ancho, 1H), 6.15 (dd, *J*₁= 7.7 Hz, *J*₂= 15.3 Hz, 1H), 6.76 (dt, *J*₁= 7.5 Hz, *J*₂= 15.3 Hz, 1H), 9.57 (d, *J*= 7.7 Hz, 1H). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 28.3, 31.4, 32.6,

Capítulo 3

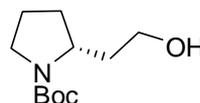
39.4, 79.6, 133.7, 151.7, 155.7, 193.2. EMAR (EI) calculada para $C_{11}H_{19}NO_3S$ [M^+]: 245.1086, encontrada: 245.1082.

Síntesis de (E)-(7-terc-butoxicarbonilamino)-5-difluoro-2-hexenal (59k):



El compuesto **59k** se sintetizó siguiendo el procedimiento general anteriormente descrito. Partiendo de 40 mg de **49I** (0.18 mmol) y tras 15 horas de agitación, se obtuvieron 15 mg (33% de rendimiento) de un aceite ligeramente marrón después de purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 4:1. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.45 (s, 9H), 2.91 (ddt, $J_1=1.2$ Hz, $J_2=7.2$ Hz, $J_{HF}=16.3$ Hz, 2H), 3.55 (dt, $J_{HH}=6.8$ Hz, $J_{HF}=13.2$ Hz, 2H), 4.88 (s ancho, 1H), 6.24 (dd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=15.8$ Hz, 1H), 6.82 (dt, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=15.8$ Hz, 1H), 9.56 (d, $J=7.8$ Hz, 1H). RMN ^{19}F (282.5 MHz, $CDCl_3$) δ -102.0 (c, $J_{FH}=15.8$ Hz, 2F). RMN ^{13}C (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 28.2, 37.5 (t, $^2J_{CF}=25.3$ Hz), 44.8 (t, $^2J_{CF}=30.3$ Hz), 80.5, 121.2 (t, $^1J_{CF}=244.2$ Hz), 137.0, 146.5, 155.6, 193.1.

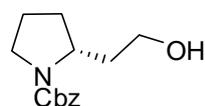
Síntesis de (2R)-N-terc-butoxicarbonil-2-hidroxietil pirrolidina (61a):



En un matraz se disolvió el aldehído **59a** (43 mg, 0.20 mmol) en cloroformo (1.6 mL) y se enfrió a -50 °C. Sobre esta disolución se añadió una mezcla del catalizador [O]-**VIb** (23.8 mg, 0.04 mmol) y ácido benzoico (4.9 mg, 0.04 mmol) en cloroformo (0.4 mL) y la mezcla resultante se agitó a -50 °C

durante 22 horas. Transcurrido este tiempo, la disolución se diluyó con MeOH (1.5 mL) y se añadió en porciones NaBH_4 (22 mg, 0.60 mmol) permitiendo que alcanzara 0°C de temperatura. Después de 30 minutos la mezcla de reacción se hidrolizó con una disolución saturada de NH_4Cl y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 3:1, obteniéndose 29 mg de un aceite incoloro (71% de rendimiento, 2 etapas, 93% ee). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +7.4$ (c 1.2, CHCl_3). El exceso enantiomérico del correspondiente *p*-clorobenzoato se determinó por análisis cromatográfico de alta resolución empleando una columna Chiracel IC (25 cm x 0.46), hexano:isopropanol 90:10 como eluyente, flujo= 1.0 mL/min, t_r (menor.)= 11.5 min, t_r (mayor.)= 14.7 min. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (s, 9H), 1.58-1.71 (m, 2H), 1.81-2.05 (m, 4H), 3.28-3.32 (m, 2H), 3.49-3.57 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.43 (m, 1H). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 23.5, 28.4, 31.1, 38.3, 46.4, 53.4, 59.0, 79.8, 156.4. EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ $[\text{M}^+]$: 215.1521, encontrada: 215.1506.

Síntesis de (2R)-N-benciloxycarbonil-2-hidroxiethyl pirrolidina (61b):

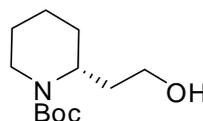


El aminoalcohol **61b** se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento descrito para **61a**. Partiendo de **59b** (54 mg, 0.22 mmol) y manteniendo la disolución durante 22 horas a -50°C se obtuvieron 33 mg de un aceite incoloro (61% de rendimiento, 2 etapas, 99% ee) tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 3:1. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +7.4$ (c 1.4, CHCl_3). El exceso enantiomérico se determinó por análisis cromatográfico de alta

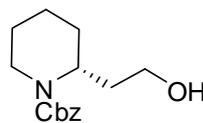
Capítulo 3

resolución empleando una columna Chiracel IC (25 cm x 0.46), hexano:isopropanol 80:20 como eluyente, flujo= 1.0 mL/min, t_r (minor.)= 11.7 min, t_r (mayor.)= 12.9 min. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.48-1.56 (m, 1H), 1.63-1.75 (m, 2H), 1.87-2.03 (m, 3H), 3.37-3.47 (m, 2H), 3.54-3.67 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 5.12 (d, $J= 12.5$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J= 12.5$ Hz, 1H), 7.28-7.36 (m, 5H). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 23.5, 31.1, 38.2, 46.3, 54.3, 59.0, 67.0, 127.7, 128.0, 128.4, 136.6, 156.6.

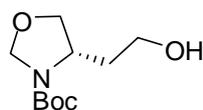
Síntesis de (2R)-N-terc-butoxicarbonil-2-hidroxi-etil piperidina (61c):



El aminoalcohol **61c** se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento descrito para **61a**. Partiendo de **59c** (34 mg, 0.15 mmol) y manteniendo la disolución durante 44 horas dejando subir la temperatura hasta -30°C se obtuvieron 22 mg de un aceite incoloro (63% de rendimiento, 2 etapas, 94% ee) tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 3:1. $[\alpha]_D^{25} = +20.6$ (c 1.0, CHCl_3). El exceso enantiomérico del correspondiente *p*-clorobenzoato se determinó por análisis cromatográfico de alta resolución empleando una columna Chiracel IC (25 cm x 0.46), hexano:isopropanol 90:10 como eluyente, flujo= 1.0 mL/min, t_r (minor.)= 12.5 min, t_r (mayor.)= 14.5 min. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.30–1.65 (m, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.88–2.01 (m, 1H), 2.67 (dt, $J_1= 13.4$ Hz, $J_2= 2.45$ Hz, 1H), 3.19-3.21 (m, 1H), 3.49–3.59 (m, 1H), 3.77 (s ancho, 1H), 3.86-3.90 (m, 1H), 4.35-4.39 (m, 1H). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 19.1, 25.5, 28.4, 29.2, 32.2, 39.3, 45.9, 58.4, 80.0, 155.1. EMAR (FAB) calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 230.1756, encontrada: 230.1758.

Síntesis de (2R)-N-benciloxycarbonil-2-hidroxi-etil piperidina (61d):

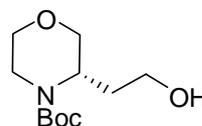
El aminoalcohol **61d** se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento descrito para **61a**. Partiendo de **59d** (58 mg, 0.22 mmol) y manteniendo la disolución durante 48 horas dejando subir la temperatura hasta -30°C se obtuvieron 36 mg de un aceite incoloro (60% de rendimiento, 2 etapas, 94% ee) tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 3:1. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +17.8$ (c 1.2, CHCl_3). El exceso enantiomérico del correspondiente *p*-clorobenzoato se determinó por análisis cromatográfico de alta resolución empleando una columna Chiracel IC (25 cm x 0.46), hexano:isopropanol 90:10 como eluyente, flujo= 1.0 mL/min, t_{r} (mayor.)= 20.8 min, t_{r} (minor.)= 28.3 min. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.39-1.79 (m, 7H), 1.92-2.00 (m, 1H), 2.72-2.80 (m, 1H), 3.28-3.41 (m, 1H), 3.49-3.67 (m, 2H), 4.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.43-4.56 (m, 1H), 5.11 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 7.29-2.40 (m, 5H). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 19.0, 25.4, 29.2, 32.3, 39.3, 46.8, 58.5, 67.4, 127.8, 128.1, 128.5, 136.5, 156.7. EMAR (FAB) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 264.1600, encontrada: 264.1598.

Síntesis de (4S)-N-terc-butoxicarbonil-4-hidroxi-etil oxazolidina (61e):

Capítulo 3

El aminoalcohol **61e** se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento descrito para **61a**. Partiendo de **59e** (15 mg, 0.06 mmol) y manteniendo la disolución durante 48 horas dejando subir la temperatura hasta -40°C se obtuvieron 12 mg de un aceite incoloro (80% de rendimiento, 2 etapas, 90% ee) tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 3:1. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -2.9$ (c 1.0, CHCl_3). El exceso enantiomérico del correspondiente *p*-clorobenzoato se determinó por análisis cromatográfico de alta resolución empleando una columna Chiracel IC (25 cm x 0.46), hexano:isopropanol 90:10 como eluyente, flujo= 1.0 mL/min, t_{r} (mayor.)= 13.0 min, t_{r} (menor.)= 14.9 min. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.47 (s, 9H), 1.57-1.71 (m, 1H), 1.74-1.85 (m, 1H), 3.62-3.70 (m, 2H), 3.75 (d ancho, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.89-3.97 (m, 1H), 4.04 (dd, $J_1 = 6.2$ Hz, $J_2 = 8.5$ Hz), 4.10-4.21 (m, 1H), 4.71 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.86-4.91 (m, 1H). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3). δ 28.3, 36.7, 52.2, 58.9, 72.4, 78.9, 81.2, 154.7. EMAR (FAB) calc. for $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 218.1392. Found: 218.1365.

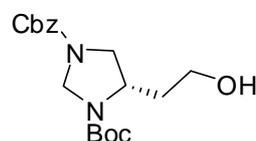
Síntesis de (3*S*)-*N*-terc-butoxicarbonil-3-hidroxi-etil morfolina (**61f**):



El aminoalcohol **61f** se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento descrito para **61a**. Partiendo de **59f** (53 mg, 0.23 mmol) y manteniendo la disolución durante 70 horas dejando subir la temperatura hasta -30°C se obtuvieron 26.5 mg de un aceite incoloro (50% de rendimiento, 2 etapas, 85% ee) tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 3:1. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +28.2$ (c 1.0, CHCl_3). El exceso enantiomérico del correspondiente *p*-

clorobenzoato se determinó por análisis cromatográfico de alta resolución empleando una columna Chiracel IC (25 cm x 0.46), hexano:isopropanol 90:10 como eluyente, flujo= 1.0 mL/min, t_r (menor.)= 15.8 min, t_r (mayor.)= 19.6 min. Los análisis de RMN de ^1H and ^{13}C muestran la presencia de conformeros. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (s, 3H), 1.46 (s, 6H), 1.62-1.76 (m, 1H), 2.12 (dd, $J_1= 12.2$ Hz, $J_2= 14.0$ Hz, 1H), 3.01 (dt, $J_1= 3.7$ Hz, $J_2= 12.9$ Hz, 1H), 3.24-3.34 (m, 1H), 3.41-3.56 (m, 2H), 3.56-3.74 (m, 4H), 3.82 (dd, $J_1= 3.2$ Hz, $J_2= 11.4$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 28.3, 31.6, 39.7, 40.4, 46.6, 58.2, 66.6, 69.3, 70.3, 70.8, 79.2, 79.5, 80.8, 155.9, 156.8. EMAR (FAB) calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 231.1471., encontrada: 231.1269.

Síntesis de (4S)-1-benciloxycarbonil-3-terc-butoxicarbonil-4-hidroxietilimidazolidina (61g):

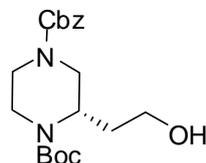


El aminoalcohol **61g** se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento descrito para **61a**. Partiendo de **61g** (30 mg, 0.086 mmol) y manteniendo la disolución durante 72 horas dejando subir la temperatura hasta 0°C se obtuvieron 9 mg de un aceite incoloro (31% de rendimiento, 2 etapas, 96% ee) tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 2:1. $[\alpha]_D^{25} = -31.7$ (c 0.6, CHCl_3). El exceso enantiomérico del correspondiente *p*-clorobenzoato se determinó por análisis cromatográfico de alta resolución empleando una columna Chiracel IC (25 cm x 0.46), hexano:isopropanol 80:20 como eluyente, flujo= 1.0 mL/min, t_r (mayor.)= 32.0 min, t_r (menor.)= 37.8 min. Los análisis de RMN de ^1H and ^{13}C muestran la presencia de conformeros. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.47 (s, 9H), 1.56-1.62 (m, 2H), 1.73-1.85 (m, 1H), 3.49-3.78 (m, 4H), 4.61-4.71 (m, 1H), 4.73-4.89 (m, 1H), 5.16 (s ancho,

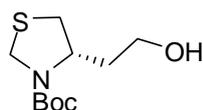
Capítulo 3

2H), 7.31-7.42 (m, 5H). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 28.3, 36.8, 49.7, 52.3, 58.5, 59.9, 67.3, 81.6, 128.1, 128.3, 128.6, 136.2, 153.8, 154.2. EMAR (FAB) calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}_+]$: 351.1920, encontrada: 351.1925.

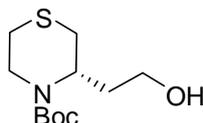
(5S)-(1-Benciloxycarbonil)-4-terc-butoxicarbonil-5-hidroxi-etil piperacina (61h):



El aminoalcohol **61h** se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento descrito para **61a**. Partiendo de **59h** (44 mg, 0.12 mmol) y manteniendo la disolución durante 62 horas dejando subir la temperatura hasta -40°C se obtuvieron 38 mg de un aceite incoloro (74% de rendimiento, 2 etapas, 93% ee) tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 2:1. $[\alpha]_D^{25} = +14.1$ (c 1.0, CHCl_3). El exceso enantiomérico del correspondiente *p*-clorobenzoato se determinó por análisis cromatográfico de alta resolución empleando una columna Chiracel IC (25 cm x 0.46), hexano:isopropanol 80:20 como eluyente, flujo= 1.0 mL/min, t_r (minor.)= 20.8 min, t_r (mayor.)= 35.6 min. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 1.55-1.87 (m, 2H), 2.89 (d, $J= 10.2$ Hz, 2H), 3.05-3.19 (m, 1H), 3.23-3.37 (m, 1H), 3.47-3.67 (m, 2H), 3.77-3.89 (m, 1H), 3.93-4.13 (m, 2H), 4.25-4.38 (m, 1H), 5.09 (d, $J= 12.3$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J= 12.3$ Hz, 1H), 7.28-7.38 (m, 5H). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 28.2, 31.7, 39.1, 43.3, 45.6, 47.4, 58.1, 67.3, 81.0, 127.9, 128.1, 128.5, 136.7, 155.5, 156.0.

Síntesis de (4S)-3-terc-butoxicarbonil-4-hidroxietil tiazolidina (61i):

El aminoalcohol **61i** se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento descrito para **61a**. Partiendo de **59i** (27 mg, 0.12 mmol) y manteniendo la disolución durante 4 días dejando subir la temperatura hasta 10°C se obtuvieron 12 mg de un aceite incoloro (43% de rendimiento, 2 etapas, 91% ee) tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 2:1. $[\alpha]_D^{25} = -1.1$ (c 1.0, CHCl₃). El exceso enantiomérico del correspondiente *p*-clorobenzoato se determinó por análisis cromatográfico de alta resolución empleando una columna Chiracel IC (25 cm x 0.46 cm), hexano:isopropanol 90:10 como eluyente, flujo= 1.0 mL/min, t_r (menor.)= 9.7 min, t_r (mayor.)= 11.7 min. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.48 (s, 9H), 1.77-1.83 (m, 2H), 2.68 (d ancho, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J_1 = 6.5$ Hz, $J_2 = 11.3$ Hz, 1H), 3.45-3.56 (m, 1H), 3.61-3.71 (m, 1H), 4.16 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.59-4.70 (m, 2H). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 28.3, 35.8, 36.8, 47.4, 56.1, 58.9, 81.3. EMAR (FAB) calculada para C₁₀H₂₀NO₃S [M+H⁺]: 234.1164, encontrada: 234.1163.

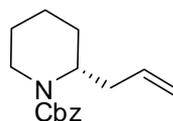
(5S)-4-terc-butoxicarbonil-5-hidroxietil-1-tia-4-azaciclohexano (61j):

El aminoalcohol **61j** se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento descrito para **61a**. Partiendo de **59j** (47 mg, 0.19 mmol) y manteniendo la disolución durante 96 horas dejando subir la temperatura hasta -25°C se

Capítulo 3

obtuvieron 14 mg de un aceite incoloro (30% de rendimiento, 2 etapas, 96% ee) tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 2:1. $[\alpha]_D^{25} = +44.4$ (c 1.0, CHCl₃). El exceso enantiomérico del correspondiente *p*-clorobenzoato se determinó por análisis cromatográfico de alta resolución empleando una columna Chiracel IC (25 cm x 0.46 cm), hexano:isopropanol 90:10 como eluyente, flujo= 1.0 mL/min, t_r (mayor.)= 12.1 min, t_r (menor.)= 16.5 min. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (s, 9H), 1.56-1.72 (m, 1H), 2.37-2.45 (m, 3H), 2.65-2.75 (m, 1H), 2.94-3.03 (m, 1H), 3.04-3.12 (m, 1H), 3.26-3.46 (m, 2H), 3.59-3.69 (m, 1H), 4.18 (d ancho, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.60-4.69 (m, 1H). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 27.7, 28.3, 31.8, 32.1, 40.5, 45.6, 58.4, 80.9, 156.3. EMAR (FAB) calculada para C₁₉H₂₉N₂O₅ [M+H⁺]: 247.1242, encontrada: 247.1246.

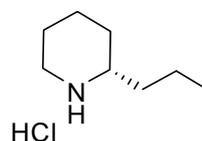
Síntesis de (2R)-N-benciloxycarbonil-2-alilpiperidina (64):



El aminoaldehído **60d** se sintetizó como se describió anteriormente para **61d** sin la adición de NaBH₄ obteniéndose el aminoaldehído con un 76% de rendimiento tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 4:1. Se suspendió bromuro de metiltrifenilfosfonio (218 mg, 0.61 mmol) en THF (2 mL) y a 0°C se añadió *tert*-butóxido potásico (68 mg, 0.61 mmol) lentamente. Tras agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente, la disolución del iluro formado se añadió sobre una disolución del aminoaldehído **60d** (146 mg, 0.56 mmol) en THF (2 mL) a 0°C. Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió una disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se

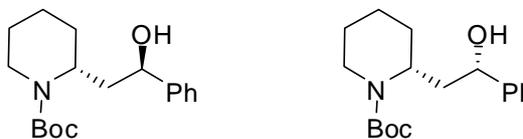
concentró hasta sequedad a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 7:1, obteniéndose 94 mg de un aceite incoloro (65% de rendimiento). $[\alpha]_D^{25} = +46.5$ (c 1.8, CHCl₃). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.34-1.47 (m, 1H), 1.52-1.65 (m, 5H), 2.21-2.30 (m, 1H), 2.38-2.48 (m, 1H), 2.81-2.90 (m, 1H), 4.06 (d ancho, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.31-4.56 (m, 1H), 4.97-5.07 (m, 2H), 5.09 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 7.28-7.38 (m, 5H). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 18.7, 25.4, 27.5, 34.5, 39.2, 50.3, 66.8, 116.8, 127.7, 127.8, 128.3, 135.2, 137.0, 155.5. EMAR (IE) calculada para C₁₆H₂₁NO₂ [M⁺]: 259.1572, encontrada: 259.1575.

Síntesis de (+)-Coniúna·HCl (65):



El compuesto **64** (36 mg, 0.138 mmol) se disolvió en MeOH (3 mL), se añadió Pd/C 10% (35 mg) y se dejó agitando la mezcla durante 22 horas bajo atmósfera de H₂ (1 atm). El catalizador se eliminó por filtración a través de un pequeño lecho de Celite[®] lavando con Et₂O y se añadió HCl (50 μ L, 4M en dioxano). Después de eliminar disolventes se obtuvieron 22 mg de (+)-Coniúna en forma de hidrocloreto (99% de rendimiento) como un sólido blanco. $[\alpha]_D^{25} = +7.4$ (c 1.0, EtOH). P. Fusión: 218-221°C. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0.94 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.31-1.45 (m, 3H), 1.49-1.70 (m, 4H), 1.84 (d ancho, $J = 11.9$ Hz, 2H), 1.96 (d ancho, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.89-3.10 (m, 2H), 3.25-3.28 (m, 1H). RMN ¹³C (75.5 MHz, CD₃OD) δ 14.1, 19.4, 23.2, 23.5, 29.7, 37.0, 46.0, 58.0.

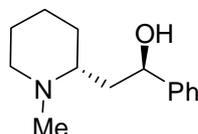
Síntesis de *N*-*tert*-butoxicarbonil-((2*R*)-hidroxi-(2*R*)-feniletil)-piperidina **66a** y *N*-*tert*-butoxicarbonil-((2*S*)-hidroxi-(2*R*)-feniletil)-piperidina **66b**.



El aminoaldehído **60c** se sintetizó como se describió anteriormente para **61c** sin la adición de NaBH₄ obteniéndose el aminoaldehído en un 77% de rendimiento tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 4:1. El aldehído **60c** (53 mg, 0.23 mmol) se disolvió en THF (3mL) y se enfrió a -50 °C, y se añadió una disolución de PhMgBr (1.0M, 0.46 mL). Tras 3 horas de reacción se hidrolizó con una disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y concentró hasta sequedad a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 5:1, obteniéndose 22 mg de **66b** y 33 mg de **66a** (76% de rendimiento global) como aceites incoloros. **66a**: $[\alpha]_D^{25} = +84.3$ (c 0.5, CHCl₃). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (s, 9H), 1.50-1.65 (m, 6H), 1.80-1.90 (m, 1H), 2.02-2.15 (m, 1H), 2.75 (t, *J*= 14 Hz, 1H), 3.80-3.95 (m, 2H), 4.41 (s ancho, 1H), 4.70-4.78 (m, 1H), 7.21-7.40 (m, 5H). RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ 19.1, 25.4, 28.5, 29.3, 39.5, 40.5, 48.6, 72.7, 79.8, 125.7, 127.3, 128.3, 144.7, 155.4. **66b**: $[\alpha]_D^{25} = +44.5$ (c 1.0, CHCl₃). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.51 (s, 9H), 1.52-1.68 (m, 6H), 1.70-1.81 (m, 1H), 2.22 (dt, *J*₁= 14.5 Hz, *J*₂= 2.1 Hz), 2.80 (t, *J*= 14 Hz, 1H), 4.05 (1H, d ancho, *J*= 12 Hz), 4.38-4.50 (m, 1H), 4.52-4.68 (m,

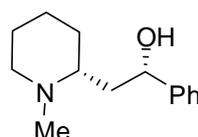
1H), 4.72-4.82 (m, 1H), 7.21-7.43 (m, 5H). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 19.1, 25.4, 28.4, 29.2, 39.5, 40.3, 69.6, 80.4, 125.5, 127.0, 128.2, 143.9, 155.4.

Síntesis de (+)-Sedamina (67a):



En un matraz equipado con refrigerante, se disolvió el compuesto **66b** (21 mg, 0.069 mmol), se añadió LiAlH_4 (13 mg, 0.34 mmol) y se calentó la suspensión a reflujo durante 20 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ agitando vigorosamente hasta que las sales de aluminio se volvieron blancas. La suspensión se filtró a través de un pequeño lecho de Celite[®] lavando con Et_2O y el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando como eluyente $\text{DCM}:\text{MeOH}$ 10:1 hasta 1:1 obteniendo 11 mg (76% de rendimiento) de un aceite incoloro. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +85.2$ (c 0.3 EtOH). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.32–1.40 (m, 1H), 1.45–1.54 (m, 4H), 1.55–1.70 (m, 3H), 1.72–1.82 (m, 1H), 2.15 (dt, $J_1 = 11.8$, $J_2 = 3.0$ Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.55–2.65 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.08–3.15 (m, 1H), 4.90 (dd, $J_1 = 10.7$ Hz, $J_2 = 3.4$ Hz, 1H), 6.25 (s ancho, 1H), 7.25–7.41 (m, 5H).

Síntesis de (+)-Alosedamina (67b):



El compuesto **67b** se sintetizó siguiendo el procedimiento anteriormente descrito para **67a**. Partiendo de **66b** (20 mg, 0.065 mmol) se obtuvieron 10.5

Capítulo 3

(74% de rendimiento) tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente DCM:MeOH 10:1 hasta 1:1. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +27.4$ (c 0.2 EtOH). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.25–1.40 (m, 1H), 1.58–1.78 (m, 4H), 1.78–1.92 (m, 2H), 2.05 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.15 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.25–2.32 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.95 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 6.35 (s ancho, 1H), 7.15–7.40 (m, 5H).

*Capítulo 4. Síntesis diastereo-
y enantioselectiva de α -alquil-
 β -fluoroalquil- γ -
aminoalcoholes mediante la
reacción de Mannich*

Capítulo 4. Síntesis diastereo- y enantioselectiva de α -alquil- β -fluoroalquil- γ -aminoalcoholes mediante la reacción de Mannich.

En los últimos años, la preparación de *análogos fluorados de β -aminoácidos* ha experimentado un gran auge ya que, algunos de ellos, han demostrado ser potentes agentes antitumorales y antivirales.²⁰⁵ Además, su incorporación en proteínas está emergiendo como una herramienta importante en el diseño de plegamientos hiperestables, así como induciendo interacciones específicas proteína-proteína.²⁰⁶ Por otro lado, la presencia de estos aminoácidos fluorados en péptidos y proteínas ofrece la posibilidad de estudiar sus propiedades conformacionales y procesos metabólicos mediante resonancia magnética nuclear de flúor (RMN ¹⁹F).

Sin embargo, a pesar de la importancia de los β -aminoácidos, sus análogos fluorados han recibido muy poca atención debido, básicamente, a la escasez de métodos para su obtención. La síntesis asimétrica de estos compuestos es un área apenas explorada y solamente unos pocos ejemplos han sido descritos.

Por otra parte, las reacciones organocatalíticas están experimentando un gran desarrollo debido, principalmente, a los buenos resultados de diastereoselectividad/enantioselectividad alcanzados en un número cada vez mayor de transformaciones químicas.¹⁴³ Entre ellas, la reacción de Mannich ha sido y está siendo una de las más estudiadas para la síntesis de compuestos β -

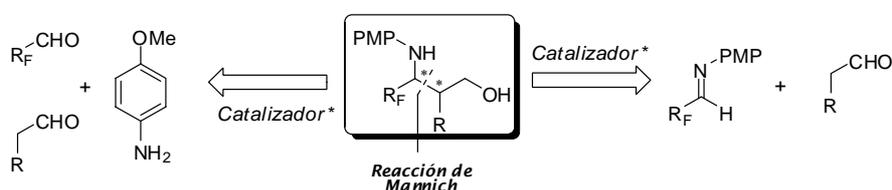
²⁰⁵ (a) Specker, E.; Bottcher, J.; Lilie, H.; Heine, A.; Schoop, A.; Muller, G.; Griebenow, N.; Klebe, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3140-3144. (b) Bialy, L.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3814-3839. (c) Revisión: Isanbor, Ch.; O'Hagan, D. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 303-319.

²⁰⁶ (a) Jäckel, C.; Seufert, W.; Thust, S.; Kocsch, B. *ChemBioChem.* **2004**, *5*, 717-720. (b) Hodges, J. A.; Raines, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15923-15932.

aminocarbónicos y γ -aminoalcoholes; sin embargo, en el campo de los compuestos organofluorados, esta reacción ha sido poco explorada.

4.1- Objetivos.

El objetivo principal de la investigación que se expone en este capítulo es la **síntesis diastereo- y enantioselectiva de α -alquil- β -fluoroalquil- γ -aminoalcoholes**, precursores directos de β -aminoácidos, mediante una **reacción de Mannich intermolecular organocatalítica**, bien a través de la variante de tres componentes (*Mannich directa*) o a través de la de dos (*Mannich indirecta*) (Esquema 4.1). La síntesis enantioselectiva de estos derivados permanece inédita hasta la fecha.



Esquema 4.1

Junto con los haluros de imidoilo,²⁰⁷ las iminas fluoradas son “*building blocks*” interesantes para la introducción de agrupaciones fluoradas en las moléculas. Sin embargo, la utilización de iminas fluoradas en reacciones de Mannich organocatalíticas no ha sido objeto de estudio hasta la fecha; solamente existe un ejemplo de este tipo de reacción en el que se emplean junto con acetona (ver Antecedentes más adelante).

Para llevar a cabo el estudio de este proceso se utilizaron iminas derivadas de *p*-anisidina, que se pueden preparar fácilmente por condensación

²⁰⁷ Tamura, K.; Mizukami, H.; Maeda, K.; Watanabe, H.; Uneyama, K. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 32-35.

con aldehídos fluorados. Las iminas que contienen el grupo *p*-metoxifenilo (PMP) en el nitrógeno son más reactivas que sus análogas alquílicas y, además, éste se puede eliminar por oxidación.

En cuanto al componente carbonílico dador, aldehído o cetona, la elección recayó sobre el primero dada su mayor reactividad.

Finalmente, para la inducción de asimetría se seleccionó *L*-prolina como catalizador debido a los buenos resultados de rendimiento y estereoselectividad que ha mostrado en las reacciones de Mannich.

Para el desarrollo del proceso se estudiarán, en primer lugar, las condiciones de reacción que conduzcan a resultados óptimos en una reacción modelo para, posteriormente, ampliar su aplicación a otros sustratos variando la agrupación fluorada R_F y el grupo R del aldehído, principales limitaciones de los métodos sintéticos descritos hasta ahora.

4.2- Antecedentes bibliográficos.

4.2.1- Síntesis de α -alquil- β -fluoroalquil- β -aminoácidos y derivados.

4.2.1.1- Síntesis racémica.

El primer ejemplo, debido a Kitazume,²⁰⁸ data 1993; en él se describe la condensación de difluoroacetaldiminas con sililenoléteres en presencia de un ácido de Lewis ($BF_3 \cdot OEt_2$), dando lugar al primer éster etílico de β -difluorometilalanina (Esquema 4.2).

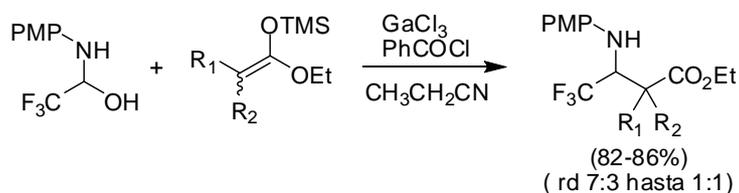
²⁰⁸ Kaneko, S.; Tamazaki, T.; Kitazume, T. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2302-2312.



Esquema 4.2

Aunque este resultado fue prometedor, ni los autores ni otros grupos de investigación profundizaron en esta reacción hasta años después. Concretamente, tuvieron que pasar siete años hasta que *Akiyama*²⁰⁹ y colaboradores describieran la síntesis racémica de estos compuestos a través de una reacción de Mannich de sililenoléteres catalizada por ácidos de Lewis. En este caso, los autores no emplearon aldiminas fluoradas como precursores, sino *N,O*-hemiacetales como sintones fluorados. La ventaja que presentan estos compuestos con respecto a las aldiminas fluoradas radica en su mayor estabilidad, aunque también se ve disminuida su reactividad (Esquema 4.3).

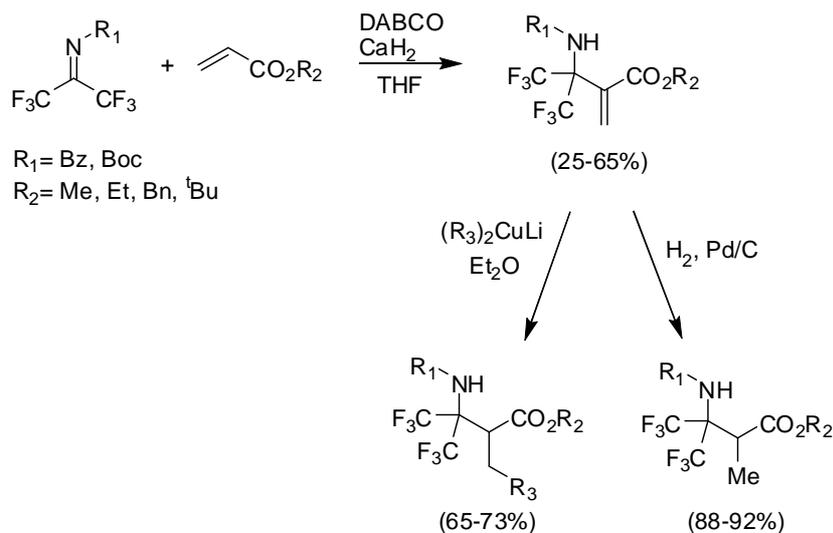
GaCl_3 fue el ácido de Lewis que se mostró más activo; sin embargo, a pesar de que la reacción modelo tenía lugar con cantidades subestequiométricas de este ácido, fue necesario utilizar hasta 1 equivalente para que transcurriera con rendimiento aceptable con otros sililenoléteres. No obstante, la adición de una cantidad catalítica de cloruro de benzoílo para la activación del *N,O*-hemiaminal evitó este inconveniente. En estas condiciones, los aminoésteres se obtuvieron con buenos rendimientos, aunque con pobre diastereoselectividad.



Esquema 4.3

²⁰⁹ Takaya, J.; Kagoshima, H.; Akiyama, T. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1577-1579.

Un año después, *Burger*²¹⁰ y colaboradores describieron la síntesis de α -alquil- β,β -bis(trifluorometil)- β -aminoésteres a través de una nueva ruta sintética de dos pasos consistente en la adición de un acrilato a iminas de hexafluoroacetona mediante una reacción de Morita-Baylis-Hillman, seguida de la funcionalización del doble enlace formado por adición de un organocuprato. El derivado metilado se obtenía mediante hidrogenación catalítica del doble enlace (Esquema 4.4). La adición de CaH_2 como aditivo mejoraba los rendimientos químicos.

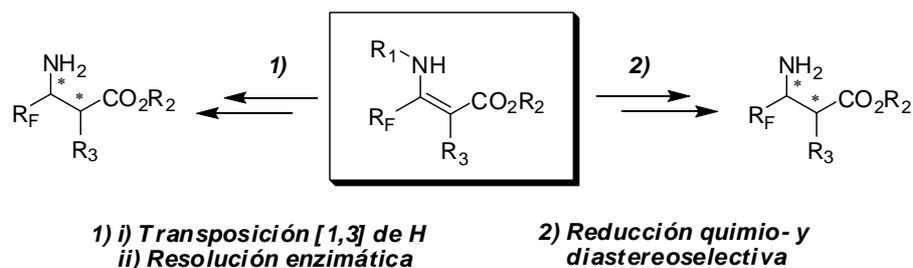


Esquema 4.4

4.2.1.2- Síntesis asimétrica.

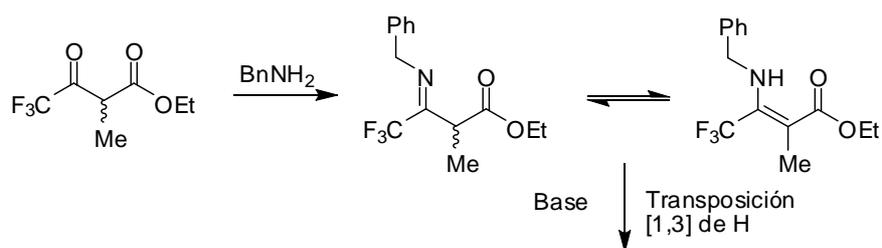
Atendiendo a la estrategia sintética utilizada, la síntesis asimétrica de esta clase de compuestos se pueden dividir en dos categorías: 1) mediante una transposición [1,3] de protón seguida de una resolución enantioselectiva biocatalítica y 2) mediante reducción diastereoselectiva empleando β -enaminoácidos como materiales de partida (Esquema 4.5).

²¹⁰ Sergeeva, N.; Golubev, A. S.; Burger, K. *Synthesis* **2001**, 281-285

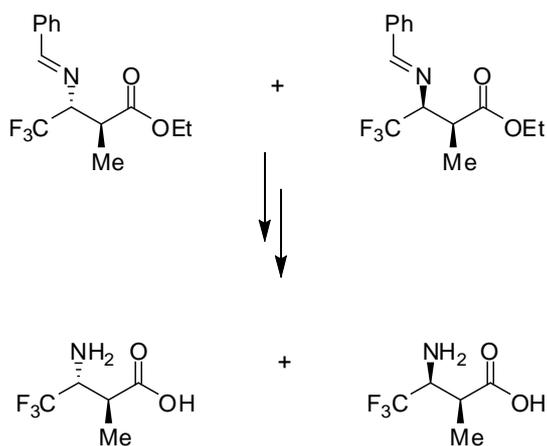


Esquema 4.5

La primera estrategia se debe a *Soloshonok*,²¹¹ quien describió el primer ejemplo de síntesis no racémica de α -metil- β -trifluorometil- β -alanina. El proceso comienza con la condensación de bencilamina con α -metiltrifluoropiruvato de etilo para formar la correspondiente imina, en equilibrio con la forma enamínica. Esta forma enamínica es la que sufre la transposición de protón mediante la asistencia de una base (Esquema 4.6).

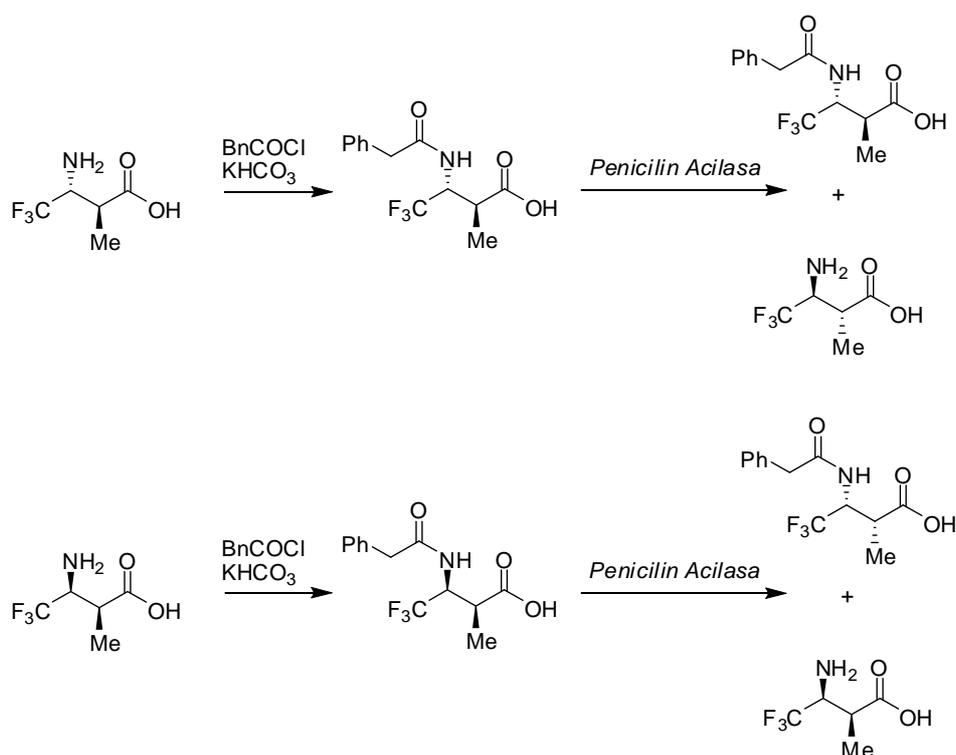


²¹¹ (a) Soloshonok, V. A.; Ono, T.; Soloshonok, I. V. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7538-7539. (b) Soloshonok, V. A.; Soloshonok, I. V. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1878-1884.



Esquema 4.6

Un aspecto interesante de la transposición es que, dependiendo de la base escogida, se puede obtener mayoritariamente el compuesto *sin* o el *anti*, aunque con no más del 40% de rd. Tras las hidrólisis de las bases de Schiff y de los ésteres, se obtienen los aminoácidos con relaciones diastereoméricas (rd) superiores al 95% después de su cristalización. La síntesis de los cuatro diastereoisómeros en su forma enantioméricamente pura se consiguió mediante una resolución enzimática de los *N*-fenilacetilaminoácidos con penicilinacilasa de *Escherichia coli*, una de las pocas acilasas capaces de resolver aminoácidos no convencionales, ya que la mayoría de las enzimas sólo son activas frente a α -aminoácidos pero no lo hacen con los β (Esquema 4.7). Las mezclas de los aminoácidos acetilados y libres pueden separarse. La hidrólisis posterior de los primeros dio como resultado la obtención de los cuatro β -aminoácidos en forma libre con una pureza óptica del 95%.

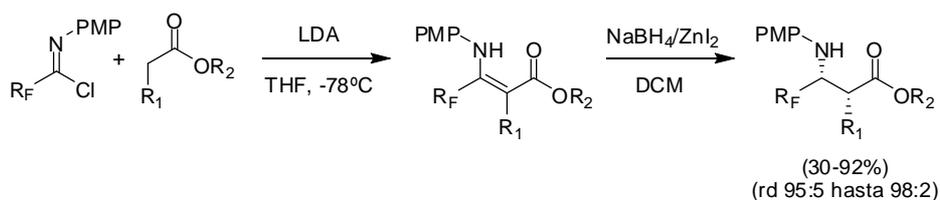


Esquema 4.7

La segunda estrategia fue descrita por nuestro grupo de investigación²¹² en 1999.²¹³ Consiste en la condensación de cloruros de imidoilo con enolatos de litio derivados de ésteres seguido de la reducción diastereoselectiva del enaminoéster formado, empleando el sistema ZnI₂/NaBH₄ como reductor en un disolvente poco coordinante como DCM anhidro (Esquema 4.8).

²¹² Fustero, S.; Pina, B.; García de la Torre, M.; Navarro, A.; Ramírez de Arellano, C.; Simón, A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 977-980.

²¹³ Esta estrategia ya había sido utilizada para los análogos no sustituidos en posición α en la síntesis racémica de β-aminoácidos fluorados, pero no en su variante diastereoselectiva.



Esquema 4.8

Los buenos resultados de diastereoselectividad se pueden explicar a través de un modelo quelado de 6 miembros entre el átomo de Zn y el iminoéster (la forma tautomérica que sufre la reducción), en el que la entrada del hidruro se produce por la cara opuesta al grupo alquilo R_3 (Cara *Si*) (Figura 4.1).

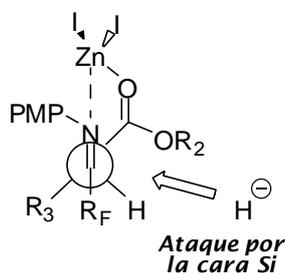
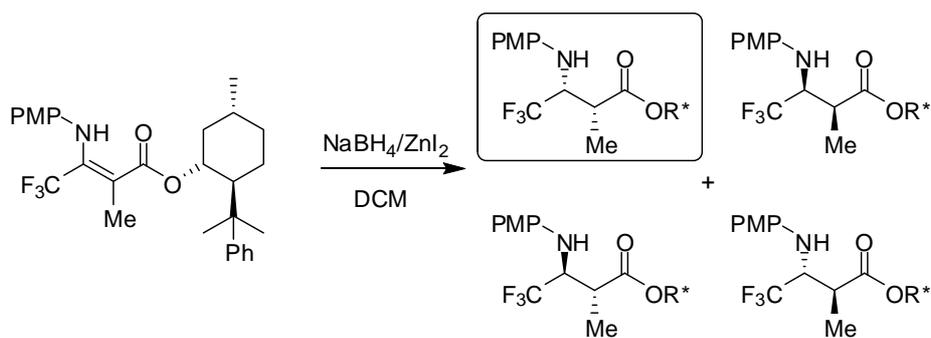


Figura 4.1

Esta metodología se aplicó a la síntesis de aminoalcoholes *sin* ópticamente puros empleando el iminoéster de (-)-8-fenilmentilo²¹⁴ como auxiliar quiral (Esquema 4.9). La eliminación de éste por reducción con LiAlH_4 condujo a los *sin* α -metil- β -trifluorometil- γ -aminoalcoholes de forma enantioméricamente pura.

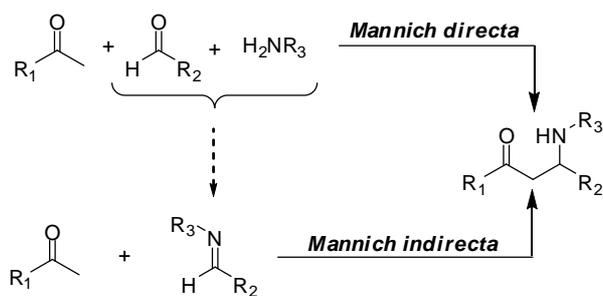
²¹⁴ Fustero, S.; Pina, B.; Salavert, E.; Navarro, A.; Ramírez de Arellano, M. C.; Fuentes, A. *S. J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4667-4679.



Esquema 4.9

4.2.2- Reacción de Mannich catalizada por prolina y derivados.

La reacción de Mannich se puede considerar como una de las herramientas más importantes para la construcción de enlaces C-C. Constituye, además, junto con la reacción aza-Michael descrita en el capítulo anterior, una de las estrategias convencionales para acceder a derivados β -aminocarbonílicos. Básicamente, consiste en la condensación de dos especies carbonílicas con una amina (reacción de Mannich directa o de tres componentes). Su principal problema radica en la poca quimioselectividad que ha mostrado en algunos casos debido a que la imina, que se genera *in situ*, se puede formar indistintamente con ambos compuestos carbonílicos si no se eligen adecuadamente. El control de cada uno de los componentes de la reacción ha sido y sigue siendo el principal problema que sufre este proceso. Algunos de ellos se solucionaron con el empleo de iminas previamente formadas (reacción de Mannich indirecta o de dos componentes) (Esquema 4.10).



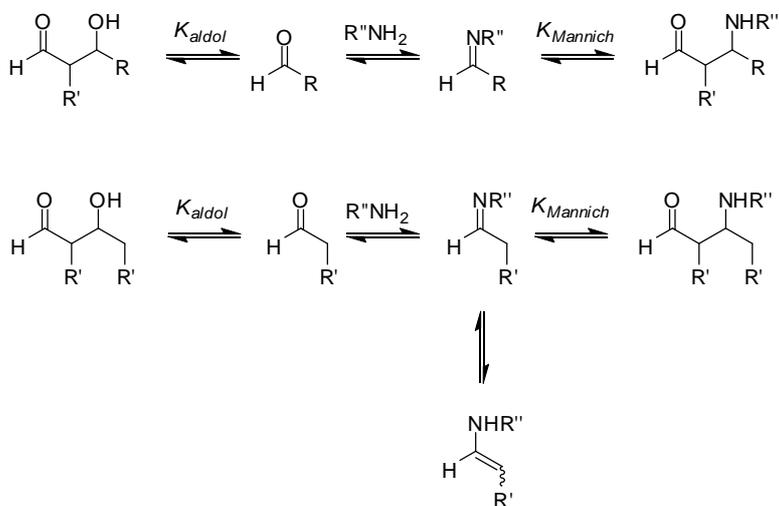
Esquema 4.10

La mayoría de las reacciones de Mannich descritas en la variante asimétrica²¹⁵ aprovechan la formación previa de iminas, que se hacen reaccionar con enolatos o equivalentes sintéticos para aumentar su nucleofilia. El principal problema que presentan estos compuestos deriva de su poca estabilidad o de su baja selectividad *E/Z*. Por tanto, el desarrollo de métodos que empleen compuestos carbonílicos no modificados ha supuesto un importante reto en Química Orgánica.

Los estudios iniciales de aminocatálisis en la reacción aldólica permitieron deducir que, de igual forma que los aldehídos se podían comportar como componentes electrófilos, también podrían reaccionar los compuestos carbonílicos activados, como las iminas, a través de enamino-catálisis. Los primeros ejemplos de la reacción de Mannich organocatalítica son del año 2000^{152a} y fue a partir de entonces cuando comenzó un exhaustivo estudio de la reacción catalizada por prolina y/o derivados de ésta. La variante directa supone una gran economía atómica, ya que los tres componentes de la reacción son incorporados en el compuesto final sin prácticamente pérdida de átomos en los subproductos. Para que la reacción conduzca al producto deseado se deben cumplir varias condiciones: la primera es que la amina origine la imina específicamente con el aldehído que actúa como aceptor, y no con el dador; la

²¹⁵ Ver por ejemplo: (a) Kobayashi, S.; Hamada, T.; Manabe, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5640-5641. (b) Hamada, T.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7768-7769. (d) Trost, B. M.; Terrell, L. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 338-339.

segunda, que el compuesto carbonílico dador debe ser el que forme la enamina activa y, la tercera, que sea mayor la velocidad de la reacción de Mannich frente a la aldólica (tanto cruzada como consigo mismo) (Esquema 4.11).

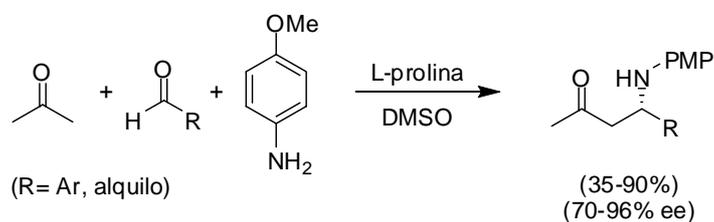


Esquema 4.11

Dado el elevado número de equilibrios que se pueden establecer, es fundamental un control estricto de las condiciones de reacción (temperatura, tiempo, catalizador) y de la elección de los materiales de partida, con el fin de que se favorezca la reacción de Mannich cruzada en detrimento del resto de equilibrios que rebajan considerablemente el rendimiento final de la reacción. Se han obtenido buenos resultados, tanto en la versión directa como en la indirecta, cuando los componentes carbonílicos son de distinta naturaleza (diferente reactividad), favoreciéndose unos equilibrios frente a otros. También se obtienen buenos resultados empleando a) cetonas como dadores y aldehídos aromáticos como aceptores, b) aldehídos como dadores y aldehídos aromáticos como aceptores, o c) iminas previamente formadas con aldehídos o cetonas como dadores. Los aldehídos aromáticos ofrecen la ventaja de reaccionar preferentemente con la amina para la formación de la imina a baja temperatura, y no con el aldehído dador. En este caso se evitan también los equilibrios

imino-enamino debido a que no son enolizables. Por el contrario, con los aldehídos alifáticos, todos los equilibrios indicados anteriormente son posibles y resulta difícil un control de la reacción.

La primera reacción de Mannich de tres componentes catalizada por compuestos orgánicos fue llevada a cabo por List^{152a} (Esquema 4.12).



Esquema 4.12

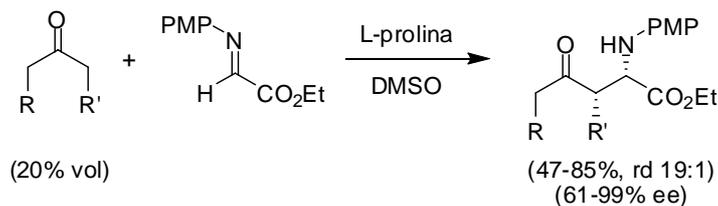
Este autor observó que era posible la reacción empleando acetona como componente dador y aldehídos aromáticos o alifáticos como aceptores. Un par de años después, los mismos autores publicaron un trabajo más detallado acerca de los factores que afectan a la reacción de Mannich,²¹⁶ llegando a la conclusión de que prolina era el mejor catalizador de entre todos los ensayados. En este estudio determinaron, además, que la configuración relativa de los estereocentros formados era *sin* cuando empleaban cetonas con sustituyentes en posición α .

Pocas semanas después, el grupo de Barbas III publicó el primer ejemplo de una reacción de Mannich indirecta catalizada por prolina²¹⁷ utilizando cetonas como dadores y un α -iminogloxilato de etilo como aceptor, lo que daba lugar a α -aminoésteres (Esquema 4.13). Esto constituye una de las rutas más directas para la síntesis de estos compuestos. Con metilcetonas sustituidas

²¹⁶ List, B.; Pojarliev, P.; Biller, W. T.; Martin, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827-833.

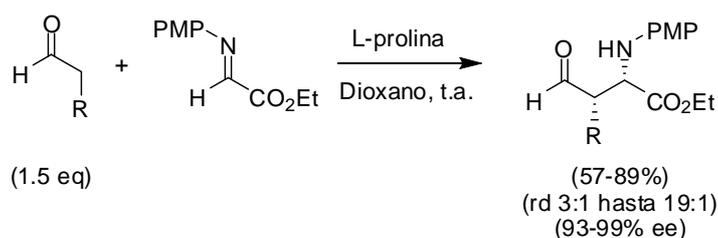
²¹⁷ Córdova, A.; Notz, W.; Zhong, G.; Betancort, J. M.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1842-1843.

la reacción tenía lugar por el carbono metilénico, salvo con fluoroacetona, en que la reacción se producía por la posición menos sustituida.



Esquema 4.13

Coincidiendo temporalmente con el trabajo anterior, estos mismos autores publicaron el primer ejemplo en el que se utilizaban aldehídos como componentes dadores.²¹⁸ La reacción se mostró altamente eficiente, tanto en selectividad como en rendimiento, para diferentes aldehídos alifáticos, observándose una mayor diastereoselectividad al aumentar el tamaño del sustituyente del aldehído (Esquema 4.14).



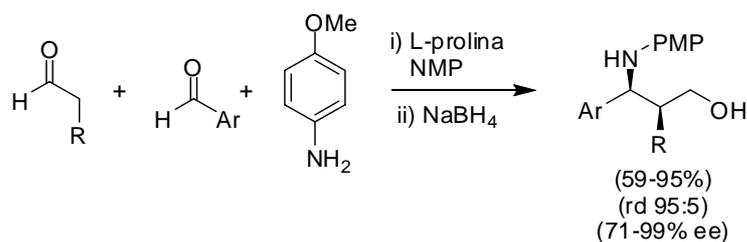
Esquema 4.14

La utilización de aldehídos como dadores no sólo conduce a mejores resultados en selectividad y rendimiento químico, sino que presenta, además, algunas ventajas adicionales. Frente a los elevados excesos de reactivo cuando se emplean cetonas, la cantidad de aldehído puede reducirse hasta 1.5-2

²¹⁸ Córdova, A.; Watanabe, S.; Tanaka, F.; Notz, W.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1866-1867.

equivalentes. Por otra parte, los aminoaldehídos producto de la reacción de Mannich se pueden transformar en γ -aminoalcoholes, β -aminoácidos o β -lactamas en caso necesario. El empleo de aldehídos α,α -disustituídos²¹⁹ con la misma imina conduce a β -aminoácidos con centros cuaternarios en posición α , aunque con moderada diastereoselectividad.

Un año después, *Hayashi*²²⁰ describió la primera reacción de Mannich directa en la que se empleaban dos aldehídos como componentes carbonílicos, uno de ellos aromático; el alifático actuando como dador. Los resultados mostraron que la enantioselectividad disminuía con el aumento de la cadena carbonada de este último (Esquema 4.15).



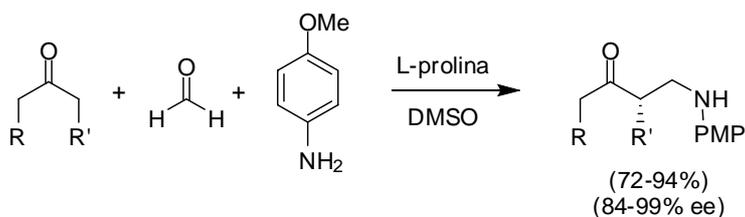
Esquema 4.15

El primer ejemplo de aminometilación de cetonas se debe a *Córdoba*,²²¹ quien utilizó formaldehído como aceptor en una reacción de Mannich de tres componentes. A pesar de los buenos resultados en general, la regioselectividad disminuye con metilcetonas (Esquema 4.16).

²¹⁹ Chowdari, N. S.; Suri, J. T.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2507-2510.

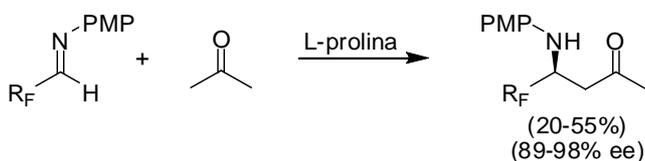
²²⁰ Hayashi, Y.; Tsuboi, W.; Ashimine, I.; Urushima, T.; Shoji, M.; Sakai, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3677-3680.

²²¹ Ibrahem, I.; Casas, J.; Córdoba, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6528-6531.



Esquema 4.16

Respecto al empleo de iminas fluoradas en la reacción de Mannich, sólo se ha publicado un ejemplo hasta la fecha²²² y está limitado a la utilización de acetona como reactivo dador en presencia de L-prolina (Esquema 4.17). Aunque con excelentes enantioselectividades, la reacción transcurría con rendimientos entre moderados y bajos. Por otra parte, el empleo de disolventes polares reducía drásticamente la selectividad, dada su influencia negativa en la formación del puente de hidrógeno entre la imina y la enamina.



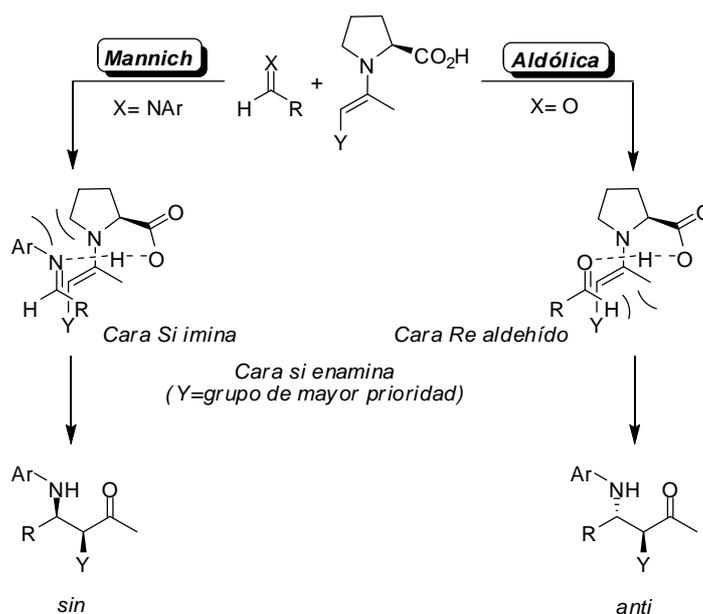
Esquema 4.17

Las variantes descritas de la reacción de Mannich son muy numerosas e incluyen exhaustivos estudios de diferentes condiciones de reacción. De los resultados publicados se deduce que el mejor catalizador encontrado es L-prolina.

El curso estereoquímico en las reacciones de Mannich catalizadas por L-prolina o análogos con capacidad para formar puentes de hidrógeno se puede explicar mediante un estado de transición en el que la enamina dadora forma un puente de hidrógeno con la imina fijando la conformación, de manera que la

²²² Funabiki, K.; Nagamori, M.; Goushi, S.; Matsui, M. *Chem. Commun.* **2004**, 1928-1929.

disposición del grupo aromático sobre el nitrógeno se coloca en la posición más alejada posible del anillo de pirrolidina del catalizador para evitar repulsiones estéricas, produciéndose la adición por la cara *Si* de la imina. La geometría *E* de las iminas hace que la diastereoselectividad sea la opuesta a la reacción aldólica, donde el sustituyente del carbonilo aceptor se coloca en la posición más alejada del anillo de pirrolidina, y la adición de la enamina se produce por la cara *Re* (Esquema 4.18).



Esquema 4.18

4.3- Resultados experimentales y discusión.

4.3.1- Optimización de las condiciones de reacción.

El primer ensayo se realizó utilizando tres componentes (reacción de *Mannich directa*): trifluoroacetaldehído (como hemiacetal), propanal y *p*-anisidina como amina en las condiciones descritas por *Hayashi*,^{152c} empleando NMP a -20°C y L-prolina como catalizador (20% mol). Tras 24 horas, se adicionó NaBH₄ en MeOH al crudo de reacción para reducir el β-aminoaldehído formado. A continuación, se aisló el producto mayoritario 56%. Los datos de RMN de ¹H indicaron que no se trataba del compuesto esperado, sino el correspondiente a la reacción de Mannich de propanal consigo mismo (Esquema 4.19).



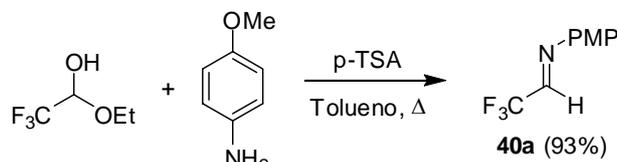
Esquema 4.19

Esto parece indicar que, debido a la elevada tendencia del hemiacetal fluorado a la adición de agua y alcoholes, el equilibrio con la forma libre está desplazado a favor del hemiacetal, por lo que la cantidad de carbonilo libre en el medio es tan pequeña que no se observa el producto de Mannich esperado. Un resultado análogo fue obtenido por *Barbas III*²²³ y colaboradores en la reacción de Mannich cuando emplearon el doble de equivalentes de un único aldehído.

Por ello se decidió utilizar la variante *indirecta* de la reacción de *Mannich*. En primer lugar se preparó la imina *N*-PMP protegida de

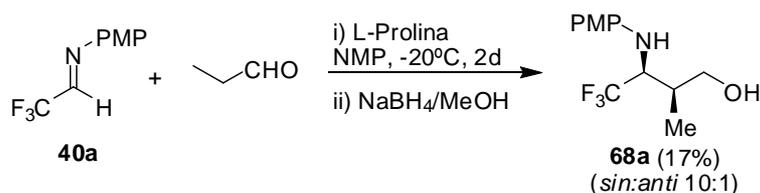
²²³ Notz, W.; Tanaka, F.; Watanabe, S.; Chowdari, N. S.; Turner, J. M.; Thayumanavan, R.; Barbas III, C. F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9624-9634.

trifluoroacetaldehído por condensación de su etilhemiacetal con *p*-anisidina en presencia de una cantidad catalítica de ácido *p*-toluenosulfónico empleando tolueno como disolvente (*Dean-Stark*). La imina **40a** se obtuvo con un 93% de rendimiento (Esquema 4.20).



Esquema 4.20

A continuación, una disolución de la imina **40a** en NMP se trató con propanal (2 equivalentes) en presencia de L-prolina a -20°C . Transcurridos 2 días, se redujo el crudo de reacción, del que se extrajo el producto esperado **68a** con un 17% de rendimiento y con una diastereoselectividad 10:1, estimada por RMN de ^{19}F (el componente mayoritario del crudo era la amina derivada de la imina inicial) (Esquema 4.21).

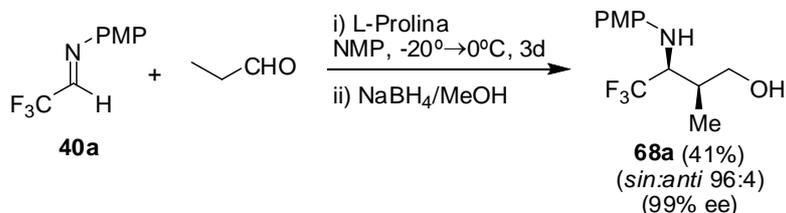


Esquema 4.21

Con el fin de mejorar el rendimiento químico se procedió a llevar a cabo la reacción a temperatura más elevada, aunque inferior a 5°C , ya que, a temperaturas superiores, se favorece la reacción aldólica^{151c} formándose subproductos de reacción.²²⁴ El siguiente ensayo se realizó aumentando

²²⁴ Cuando se repitió la misma reacción a temperatura ambiente, se obtuvo una mezcla compleja de productos.

progresivamente la temperatura de reacción desde -20 hasta 0 °C, manteniendo la mezcla en agitación durante 3 días a esa temperatura. Tras la reducción del crudo de reacción, se aisló el γ -aminoalcohol **68a** con un 41% de rendimiento y con una rd (*sin:anti*) = 96:4 (RMN de ^{19}F). El exceso enantiomérico se determinó mediante CG con fase estacionaria quiral (ciclodex β); la pureza óptica resultó ser superior al 99% (Esquema 4.22).



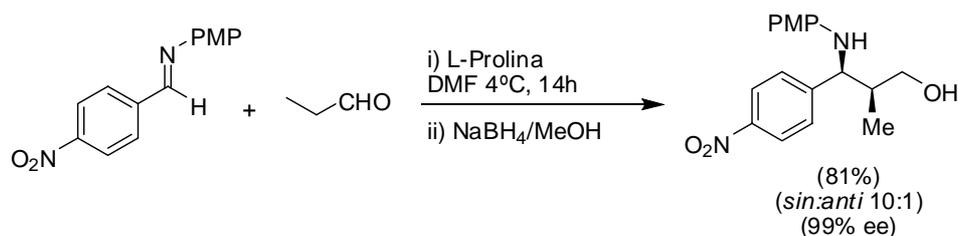
Esquema 4.22

En un intento por mejorar el rendimiento químico, la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 6 días a 0 °C, obteniéndose el compuesto **68a** con un 50% de rendimiento y, de nuevo, con excelente selectividad (*sin:anti* = 96:4; 99% ee). Cuando se repitió la reacción empleando D-prolina como catalizador, se obtuvo el γ -aminoalcohol *ent*-**68a**, enantiómero del anterior, con rendimientos comparables al anterior (48%, *sin:anti* 96:4; 99% ee).

En un ensayo adicional se utilizaron 5 equivalentes de aldehído. En las mismas condiciones de reacción descritas anteriormente, se obtuvo el γ -aminoalcohol **68a** con un rendimiento químico ligeramente menor (45%) y con la misma selectividad (*sin:anti* 96:4; 99% ee).

El cambio de disolvente no condujo a resultados satisfactorios: con DMSO y 1,4-dioxano, a temperatura ambiente, se obtuvieron mezclas complejas de productos; con DMPU, a 0 °C, la reacción era más lenta que con NMP y la cantidad obtenida de **68a** no era significativa; en disolventes menos polares como CHCl_3 no se obtuvo el producto esperado tras 48 horas de reacción a 0 °C, recuperándose la imina sin reaccionar.

Estudios anteriores²⁰⁵ habían puesto de manifiesto que, en las reacciones de Mannich con aldiminas PMP protegidas, el rendimiento del aminoalcohol mejora sustancialmente cuando el aldehído dador se añade muy lentamente a la mezcla de reacción (también se había descrito con anterioridad para la reacción aldólica cruzada entre dos aldehídos alifáticos).^{151b} En el Esquema 4.23 se exponen los resultados obtenidos en la reacción de Mannich entre una imina no fluorada y propanal, este último añadido durante 14 h empleando una bomba de perfusión.



En un ensayo análogo, se disolvieron la imina trifluoroalquilada **40a** y L-prolina en DMF a -15°C y se añadió propanal, disuelto en DMF, a lo largo de 12 horas. Tras la adición, se incrementó la temperatura hasta 0°C y se mantuvo la mezcla en agitación durante 3 días. Tras la reducción del crudo de reacción, se aisló el γ -aminoalcohol **68a** con un rendimiento del 18% (*sin:anti* 92:8). Por tanto, la adición lenta del aldehído disminuye drásticamente, en este caso, el rendimiento de la reacción.

Se procedió, a continuación, a aumentar la carga catalítica hasta el 100%; sin embargo, tras 3 días de agitación a 0°C , después de la reducción se aisló el γ -aminoalcohol **68a** con sólo un 12% de rendimiento (*sin:anti* 96:4, 99% ee).

Finalmente se procedió a ensayar otros catalizadores que ya habían sido utilizados con éxito en reacciones de Mannich²²⁵ (Figura 4.2).

²²⁵ (a) Zhuang, W.; Sabih, S.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4476-4478. (b) Hayashi, Y.; Yamaguchi, J.; Hibino, K.; Sumiya, T.; Urushima, Y.; Shoji, M.; Hashizume, D.; Koshino, H. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1435-1439.

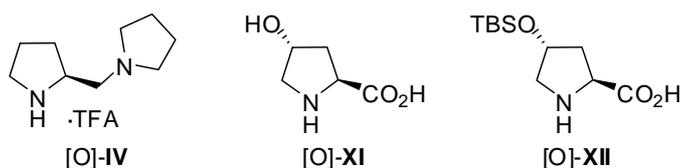


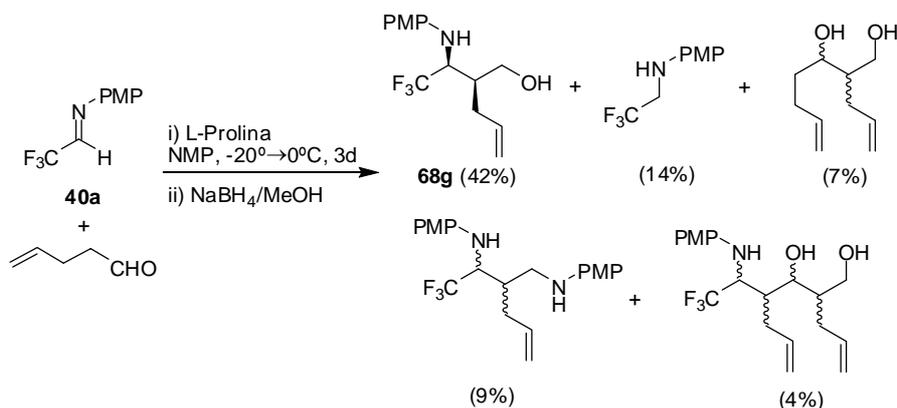
Figura 4.2

Para ello se realizaron tres ensayos paralelos utilizando, en cada caso, uno de los catalizadores^{223, 226} de la Figura 4.2 en las mejores condiciones de reacción descritas más arriba; sin embargo, transcurridos 3 días, en ningún caso se formó el producto esperado, quedando prácticamente inalterado el material de partida.

Con el fin de analizar las posibles causas que influían en el moderado rendimiento químico del γ -aminoalcohol producto, se estudió la composición química del crudo resultante de la reacción de Mannich seguida de la reducción del β -aminoaldehído intermedio. Para ello, se llevó a cabo la reacción entre la imina **40a** y 4-pentenal²²⁷ en presencia de L-prolina, en las mejores condiciones de reacción indicadas anteriormente. Transcurridos 3 días, se redujeron los componentes del crudo de reacción y la mezcla resultante se separó y analizó mediante cromatografía líquida de alta resolución- espectrometría de masas (CLAR-EM). Los productos identificados se muestran en el Esquema 4.24.

²²⁶ Hayashi, Y.; Yamaguchi, J.; Hibino, K.; Sumiya, T.; Urushima, Y.; Shoji, M.; Hashizume, D.; Koshino, H. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1435-1439.

²²⁷ El esquema muestra el uso 4-pentenal en lugar de propanal debido a una mejor separación cromatográfica de la mezcla de reacción.



Esquema 4.24

Además del producto mayoritario esperado de la reacción de Mannich-reducción **68g** (42%), se identificaron los siguientes subproductos: la amina proveniente de la reducción de la imina de partida (14%), el aldol resultante de la condensación de 4-pentenal consigo mismo (7%), la diamina derivada de la reacción entre el producto principal de la reacción de Mannich-reducción con *p*-anisidina proveniente de la hidrólisis parcial de la imina **40a** (9%), y el producto resultante de la reacción aldólica entre el aminoaldehído de Mannich y 4-pentenal (4%). El resto de subproductos, en proporciones menores al 3%, no pudieron ser identificados. Este resultado podría explicar los moderados rendimientos con que se obtiene el aminoalcohol resultante de la reacción de Mannich-reducción.

A pesar de ello, los excelentes resultados de selectividad hacen que el proceso sea útil sintéticamente, ya que constituye *la ruta más directa de las descritas hasta el momento*, permitiendo obtener los productos prácticamente enantiopuros sin necesidad de auxiliares quirales ni resoluciones enzimáticas.

4.3.2- Estudio del alcance de la reacción.

Los métodos descritos hasta el momento para obtener α -alquil- β -fluoroalquil- β -aminoácidos tienen una importante limitación, ya que no es

posible una variación estructural en los productos finales, limitándose prácticamente a agrupaciones CF_3 en el resto fluorado y CH_3 en el resto alquílico (Figura 4.3).

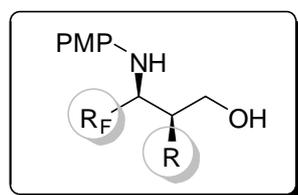
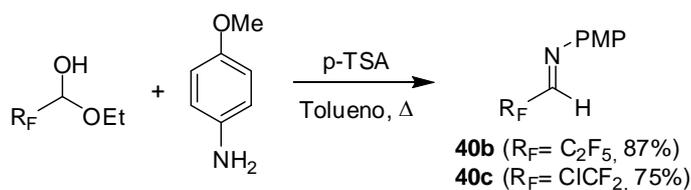
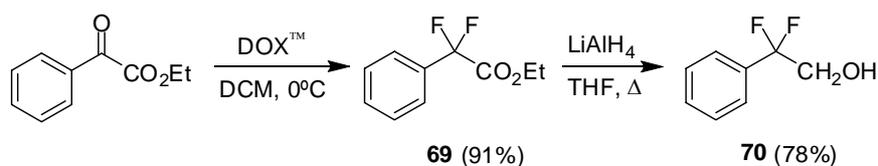


Figura 4.3

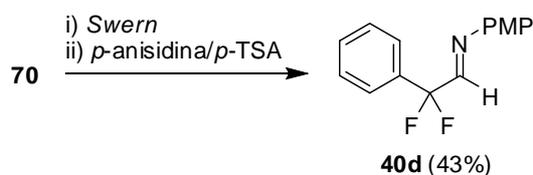
Con objeto de extender la aplicación de esta metodología a otras iminas fluoradas, se sintetizaron las derivadas de C_2F_5 **40b** y ClCF_2 **40c** (Esquema 4.25) a partir de los hemiacetales de sus correspondientes aldehídos, comercialmente asequibles, y la que contiene la agrupación PhCF_2 **40d**, cuya síntesis había sido desarrollada previamente en nuestro grupo de investigación²²⁸ (Esquema 4.26)



Esquema 4.25

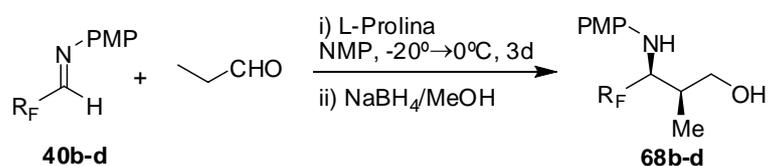


²²⁸ Trabajo de Investigación de Sonia Flores Peñalva.



Esquema 4.26

Las nuevas iminas fluoradas **40b-d** se sometieron a reacción con propanal en presencia de L-prolina en las condiciones de reacción ya descritas, obteniéndose los γ -aminoalcoles **68b-d** (Esquema 4.27) con excelentes diastereo- y enantioselectividades aunque rendimientos químicos de moderados a bajos. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 4.1.

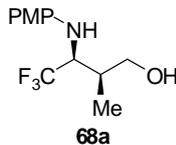
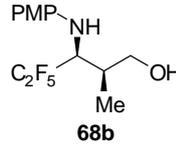
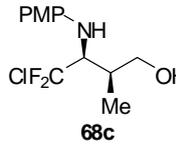
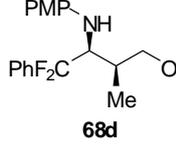


Esquema 4.27

Las diastereoselectividades se estimaron mediante los análisis de los espectros de RMN de ¹⁹F, dada su mejor sensibilidad en relación con los de RMN de ¹H y mayor simplicidad de las señales. Los excesos enantioméricos (*ee*) de los aminoalcoholes **68b-d** se determinaron por cromatografía líquida de alta resolución empleando como fase estacionaria quiral la columna Chiracel AD (25 cm x 0.46 cm) y mezclas hexano:isopropanol como fase móvil.

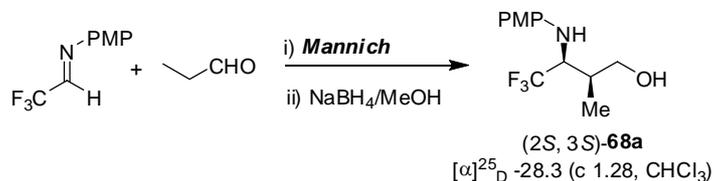
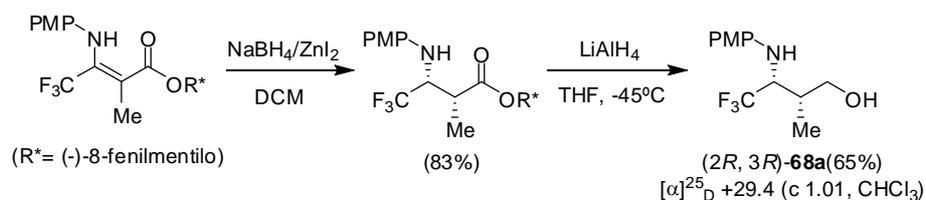
Los excelentes valores de enantioselectividad observados deben estar relacionados con la elevada organización de los estados de transición entre la enamina derivada de propanal y L-prolina, y las iminas, a través del puente de hidrógeno N \cdots H \cdots O.

Tabla 4.1.- Resultados de las reacciones de Mannich seguidas de reducción entre las iminas 40a-d y propanal en presencia de L-prolina.

| Entrada | R _F imina | γ -Aminoalcohol (68) | Rendimiento (%) | sin:anti ^a | ee ^b (%) |
|---------|--|--|--------------------|-----------------------|------------------------|
| 1 | CF ₃ , 40a |  68a | 41 | 96:4 | 99 |
| 2 | C ₂ F ₅ , 40b |  68b | 32 | 97:3 | 99 |
| 3 | ClCF ₂ , 40c |  68c | 35 | 96:4 | 99 |
| 4 | PhCF ₂ , 40d |  68d | 40 | 95:5 | 99 |

a: Determinada por RMN de ¹⁹F. b: Determinado por cromatografía líquida de alta resolución con fase estacionaria quiral (para mayor detalle, ver parte experimental).

Está bien documentado que los productos de la reacción de Mannich con aldehídos o cetonas no fluorados, catalizada por L-prolina, presentan estereoquímica *sin* (ver Antecedentes). En nuestro caso, la determinación de la configuración relativa de los dos estereocentros formados se llevó a cabo mediante correlación química del aminoalcohol **68a** con el obtenido, previamente, en forma enantiopura en nuestro grupo de investigación²¹⁴ a través de la reducción diastereoselectiva del doble enlace enamínico del α -metil- β -trifluorometil- β -enaminoéster de (-)-8-fenilmentilo seguido de reducción del grupo éster (Esquema 4.28).



Esquema 4.28

Los datos espectroscópicos (RMN de ¹H, ¹⁹F, ¹³C) confirmaron la estereoquímica *sin* de **68a**; además, la rotación específica, $[\alpha]_D^{25}$, cuantitativamente análoga pero de signo contrario a la del descrito previamente, confirmó que se trataba del enantiómero 2*S*, 3*S*. Al resto de los aminoalcoholes **68b-d** se les asignó, por analogía, la misma estereoquímica que a **68a**. Posteriormente, se pudo obtener un monocristal del compuesto **68c** (R_F=CF₂Cl), adecuado para su análisis mediante difracción rayos X, confirmando la disposición relativa y la configuración absoluta de los estereocentros formados (Figura 4.4).

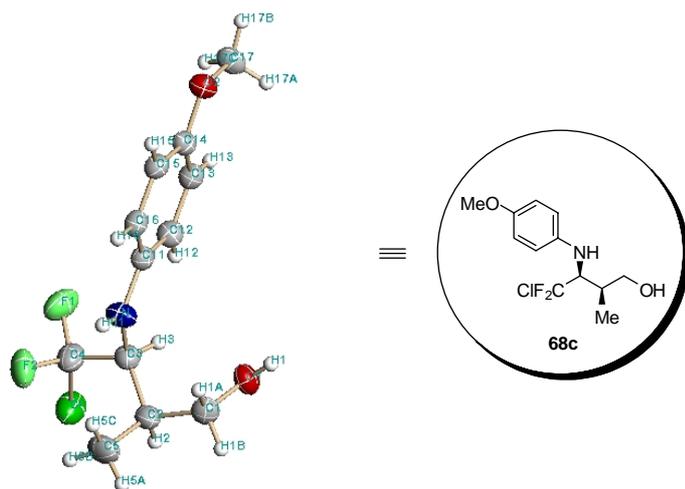
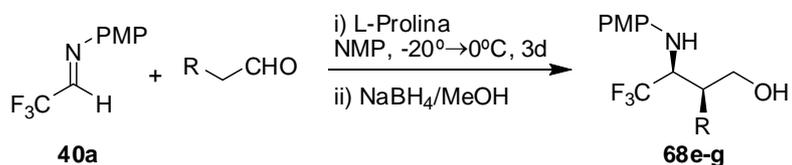


Figura 4.4. Estructura de Rayos X del aminoalcohol 68c.*

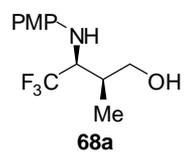
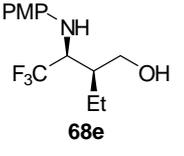
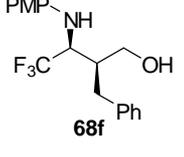
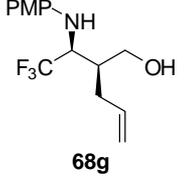
La aplicación de esta metodología se extendió, a continuación, a otros aldehídos enolizables. Para ello se llevó a cabo la reacción entre la imina **40a** y los aldehídos en las condiciones ya descritas (Esquema 4.29). Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 4.2.



Esquema 4.29

* Estructura de rayos X resulta por Dra.Carmen Ramírez de Arellano, Universidad de Valencia.

Tabla 4.2. Resultados de las reacciones de Mannich seguidas de reducción de aldehídos con N-PMP-trifluorometilacetimina 40a.

| Entrada | Aldehído | γ -Aminoalcohol (68) | Rendimiento (%) | sin:anti ^a | ee ^b (%) |
|---------|------------------------------------|---|--------------------|-----------------------|------------------------|
| 1 | Me |  68a | 41 | 96:4 | 99 |
| 2 | Et |  68e | 31 | 99:1 | 99 |
| 3 | PhCH ₂ |  68f | 35 | 99:1 | 99 |
| 4 | CH ₂ =CHCH ₂ |  68g | 40 | 96:4 | 99 |

a: Determinada por RMN de ¹⁹F. b: Determinado por cromatografía líquida de alta resolución en fase estacionaria quiral (para más detalle, ver parte experimental).

Los resultados muestran que la variación de la cadena alquílica del aldehído no tiene una influencia significativa en los rendimientos químicos, que siguen siendo entre moderados y bajos; sin embargo, las elevadas diastereoselectividades y las excelentes enantioselectividades hacen que esta metodología sea muy adecuada sintéticamente.

En la figura 4.5 se muestran como ejemplos representativos los cromatogramas de la determinación del ee de los aminoalcoholes **68b** y **68g**.

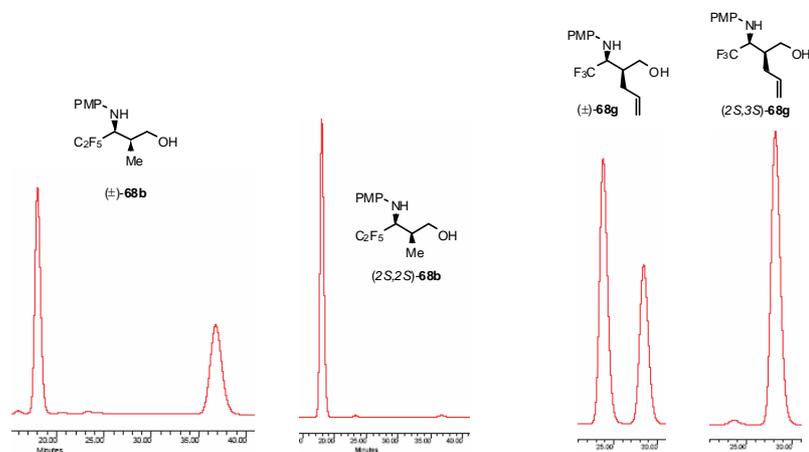
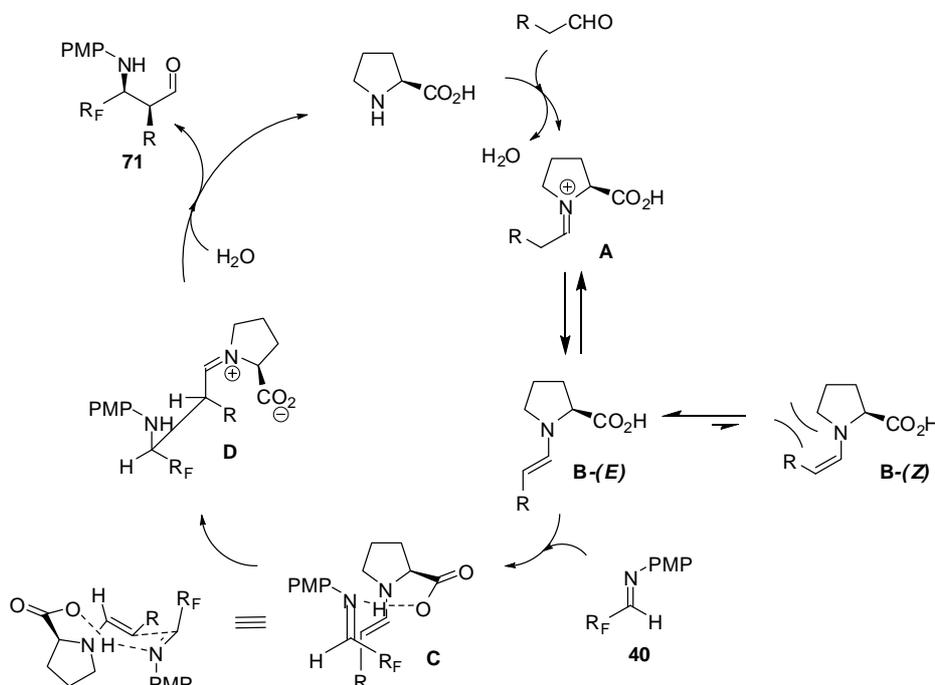


Figura 4.5. Selección de cromatogramas de los aminoalcoholes **68b** y **68g**.

El transcurso estereoquímico de la reacción de adición se puede explicar de la misma manera que para la formación de los productos de Mannich²²⁹ con aldiminas no fluoradas (Esquema 4.30). El proceso debe comenzar con la condensación de L-prolina y el aldehído para formar el ion iminio **A**, que se equilibra rápidamente con la enamina **B**. De las dos formas en equilibrio para esta última, **B**-(*E*) y **B**-(*Z*), la primera está más favorecida puesto que el sustituyente R está más alejado del anillo de pirrolidina. Este equilibrio **B**-(*E/Z*) es el responsable de la diastereoselectividad de la reacción y explica por qué los sustituyentes más voluminosos conducen a mejores resultados. La enamina y la imina dan lugar, ahora, a un estado de transición cíclico **C** con alta restricción conformacional mediante la formación de un puente de H entre el grupo

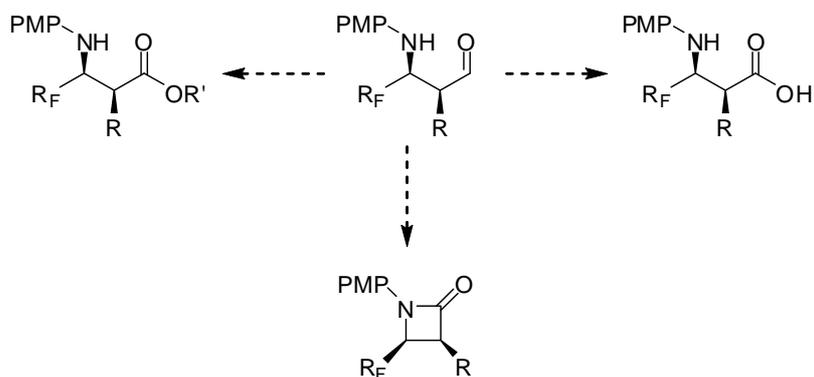
²²⁹ Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1249-1251.

carboxílico de prolina y el nitrógeno de la imina, dirigiendo la aproximación de ésta hacia la cara *Re* de la enamina. Una vez formado el nuevo enlace C-C y, tras la hidrólisis del ion iminio **D**, se liberan el producto de la reacción y el catalizador, que entra, de nuevo en el ciclo catalítico.



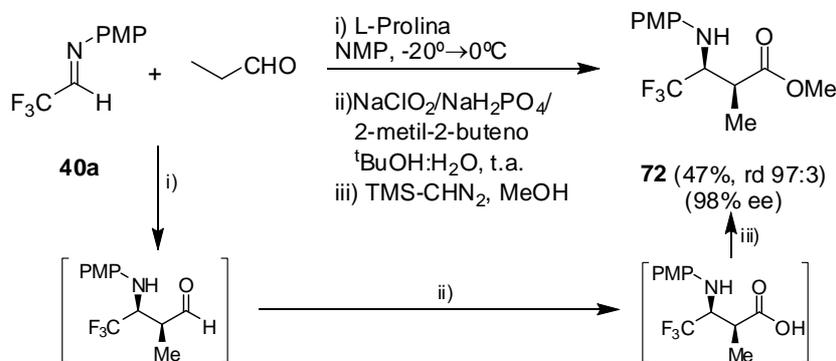
Esquema 4.30

Aunque para evitar los problemas derivados de la manipulación de los β -aminoaldehídos, productos de la reacción de Mannich, se ha elegido su reducción a γ -aminoalcoholes en el medio de reacción, otros productos finales podrían ser posibles, como β -aminoácidos, β -aminoésteres o incluso β -lactamas (Esquema 4.31).



Esquema 4.31

En un ensayo final, se llevó a cabo, como ejemplo representativo de la síntesis de β-aminoésteres mediante esta metodología, la condensación de la imina **40a** y propanal en las condiciones generales anteriormente descritas. El crudo de la reacción se disolvió en una mezcla ^tBuOH:H₂O (5:1) y, sobre esta disolución, se añadió NaH₂PO₄, 2-metil-2-buteno y NaClO₂.²²³ Transcurridas dos horas, el crudo de la reacción se disolvió en MeOH y se trató con trimetilsilildiazometano. El éster metílico **72** se aisló con un rendimiento del 47% (tres pasos), una diastereoselectividad de 97:3 y un exceso enantiomérico del 98% después de su purificación (Esquema 4.32).



Esquema 4.32

4.4- Conclusiones.

√ Se ha descrito por primera vez la reacción de Mannich entre iminas fluoradas y aldehídos dados a través de organocatálisis, empleando L-prolina como catalizador, lo que constituye el primer ejemplo de síntesis enantioselectiva de α -alquil- β -fluoroalquil- γ -aminoalcoholes.

√ Se ha estudiado la reacción con distintos aldehídos e iminas fluoradas, con excelentes resultados de diastereo- y enantioselectividad y rendimientos moderados-bajos. La metodología descrita permite introducir variación estructural en la reacción, una de las limitaciones más importantes de los métodos descritos hasta el momento.

4.5- Parte experimental.

4.5.1- Generalidades.

Todas las reacciones, salvo que se indique lo contrario, se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno o argón empleando disolventes anhidros.

Los experimentos de RMN de ^1H , ^{13}C , ^{19}F se llevaron a cabo en un espectrofotómetro de 300 MHz Bruker AC-300 y 400 MHz Bruker Avance, utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente. Los valores de desplazamiento químico de los núcleos se expresan en valores de delta (δ , ppm) tomando como referencia la señal residual de cloroformo sin deuterar (7.26 ppm) para los experimentos de ^1H , la del triclorofluorometano (0.00 ppm) para los experimentos de ^{19}F y la del cloroformo deuterado (77.00 ppm) para los experimentos de ^{13}C .

Para la obtención de los espectros de masas se utilizó un equipo VG AUTOESPEC (micromass). Los espectros de impacto electrónico (EI) fueron realizados a 70 eV, mientras que la velocidad de aceleración del haz de iones Cs^+ en los espectros realizados por FAB fue de 30.000 V. Los valores listados para cada uno de los compuestos se expresan en unidades de m/z .

Los análisis por cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-EM) se llevaron a cabo en un Agilent 6890N acoplado a un espectrómetro de masas Agilent 5973N y utilizando una columna apolar HP-5MS de composición dimetilpolisiloxano:difenilpolisiloxano 95:5 con un diámetro de $0.25\mu\text{m}$ x 30m de longitud.fase estacionaria quiral.

Los excesos enantioméricos se determinaron mediante análisis por cromatografía líquida de alta resolución (bomba isocrática Waters 1515, detector UV-visible de doble λ Waters 2487 y columnas ChiraCel AD de 25cm x 0.46 cm) empleando mezclas hexano:isopropanol como eluyente. Los excesos

enantioméricos que se pudieron determinar por CG en fase estacionaria quiral, se empleó una columna Ciclodex β con un programa de temperatura de de 3' a 130°C hasta 210°C a una velocidad de 1°C/minuto.

Las purificaciones mediante cromatografía *flash* se llevaron a cabo empleando sílica gel 60 de *Merk* con un tamaño de partícula de 0.040-0.063 mm. Los análisis por cromatografía en capa fina (CCF) se llevaron a cabo en sílica gel activa a la luz UV (Kiesegel 60 F₂₅₄ sobre aluminio) y si visualizaron utilizando una luz ultravioleta de 254 nm de longitud de onda. Como reactivos reveladores se emplearon: KMnO₄, sulfato de cerio (IV), ácido fosfomolibdico y vainillina, según la mayor sensibilidad a los compuestos a revelar.

Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro Perkin Elmer 241, empleando como fuente de radiación una lámpara de sodio, cloroformo grado espectroscópico para preparar las disoluciones con una celda de 10cm de paso.

Los puntos de fusión se determinaron en un equipo Cambridge Instruments.

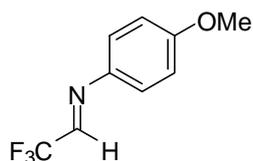
4.5.2- Disolventes y reactivos.

Los disolventes utilizados en las reacciones se destilaron y secaron previamente a su utilización. Diclorometano y acetonitrilo se secaron mediante destilación sobre CaH₂ almacenándose en atmósfera de nitrógeno. Hexano, tolueno, THF y éter se secaron mediante destilación sobre sodio almacenándose en atmósfera de nitrógeno posteriormente (utilizando benzofenona como indicador para los dos últimos). El resto de disolventes utilizados proceden de fuentes comerciales de categoría anhidra, utilizándose sin previa purificación. El resto de reactivos proceden de fuentes comerciales (*Aldrich, Fluka, Acros, Scharlau, Apollo*).

Procedimiento general para la síntesis de las aminas 40a-c:

En un matraz provisto de un montaje Dean-Stark y refrigerante, se añadió el etil hemiacetal del correspondiente aldehído fluorado (1.0 equiv.), *p*-anisidina (1.1 equiv.), tolueno (0.5 M) y una cantidad catalítica de PPTS (1% mol). Se calentó la mezcla a reflujo hasta que no se recogió más agua mediante destilación azeotrópica (2-3 horas). Se enfrió a temperatura ambiente, se vertió sobre agua y se extrajo con acetato. Los extractos orgánicos se lavaron con una disolución NaHCO₃ al 5%, NaCl saturado, secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida hasta sequedad. El crudo de reacción se purificó mediante destilación a presión reducida.

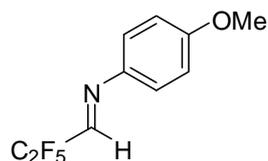
Síntesis de N-p-metoxifenil-trifluoroacetil aldimina (40a):



El compuesto **40a** se sintetizó siguiendo el procedimiento anteriormente descrito. Partiendo de 1.25 g del etil hemiacetal de trifluoroacetaldehído (7.81 mmol) se obtuvieron 1.47 g de un líquido incoloro (93% de rendimiento) tras la purificación del crudo de reacción mediante destilación a presión reducida. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3.84 (s, 3H), 6.94 (d, *J*= 8.8 Hz, 2H), 7.29 (d, *J*= 8.8 Hz, 2H), 7.81 (d, *J*= 3.6 Hz, 1H). RMN ¹⁹F (282.4 MHz, CDCl₃) δ -71.05 (d, *J*_{FH}= 3.6 Hz, 3F). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 55.5, 114.6, 119.5 (c, ¹*J*_{CF}= 262.0 Hz),

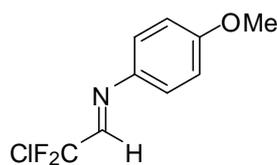
123.2, 139.9, 144.1 (c, $^2J_{CF}$ = 39.6 Hz), 160.4. EMAR (EI) calculada para $C_9H_8F_3NO$ [M^+]: 203.0558, encontrada: 203.0522.

Síntesis de *N*-*p*-metoxifenil-pentafluoropropionil aldimina (40b):



El compuesto **40b** se sintetizó siguiendo el procedimiento anteriormente descrito. Partiendo de 823 mg del etil hemiacetal de pentafluoropropanal (3.82 mmol) se obtuvieron 843 mg de un líquido incoloro (87% de rendimiento) tras la purificación del crudo de reacción mediante destilación a presión reducida. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.85 (s, 3H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.88 (tc, J_1 = 1.3 Hz, J_2 = 5.8 Hz, 1H). RMN ^{19}F (282.4 MHz, $CDCl_3$) δ -83.42- -83.43 (m, 3F), -119.87 (dc, J_{FF} = 6.2 Hz, J_{FH} = 2.0 Hz, 2F). RMN ^{13}C (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 55.5, 114.6, 123.2, 140.3, 144.3 (t, $^2J_{CF}$ = 28.2 Hz), 160.6. EMAR (EI) calculada para $C_{10}H_8F_5NO$ [M^+]: 253.0526, encontrada: 253.0552.

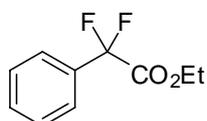
Síntesis de *N*-*p*-metoxifenil-clorodifluoroacetil aldimina (40c):



Capítulo 4

El compuesto **40c** se sintetizó siguiendo el procedimiento anteriormente descrito. Partiendo de 1.54 g del etil hemiacetal de clorodifluoroacetaldehído (11.70 mmol) se obtuvieron 1.92 mg de un líquido ligeramente amarillo (75% de rendimiento) tras la purificación del crudo de reacción mediante destilación a presión reducida. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3.84 (s, 3H), 6.93 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.88 (t, $J=4.5$ Hz, 1H). RMN ^{19}F (282.4 MHz, CDCl_3) δ -59.3 (d, $J_{\text{FH}}=4.5$ Hz, 2F). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 55.0, 114.6, 122.6 (t, $J_{\text{CF}}=292.1$ Hz), 123.2, 139.8, 147.6 (t, $J_{\text{CF}}=31.6$ Hz), 160.3. EMAR (EI) calculada para $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClF}_2\text{NO}$ [M^+]: 219.0262, encontrada: 219.0263.

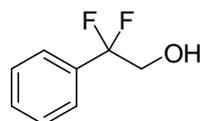
Síntesis de 2,2-difluoro-2-fenil-acetato de etilo (69):



En un matraz se disolvió 2-fenil-2-cetoacetato de etilo (5.0 g, 28.0 mmol) en DCM (20 mL) y se enfrió a 0°C . Se adicionó gota a gota Deoxofluor $^{\text{TM}}$ (8.8 mL, 47.7 mmol) y EtOH (0.32 mL, 5.6 mmol). La mezcla se dejó agitando hasta alcanzar temperatura ambiente durante 20 horas. Transcurrido este tiempo se hidrolizó con una disolución saturada de NaHCO_3 hasta que no se observó desprendimiento de CO_2 . La mezcla bifásica se extrajo con DCM, las fases orgánicas se juntaron y lavaron primero con una disolución de HCl acuoso y con una disolución saturada de NaCl. Finalmente, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 8:1, obteniéndose 5.10 g (91% de rendimiento) de un aceite incoloro. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.15 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 4.16 (c, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.28-7.51 (m, 5H). RMN ^{19}F (282.4 MHz, CDCl_3) δ -104.2 (s, 2F). RMN ^{13}C

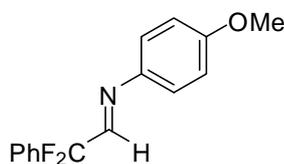
(75.5 MHz, CDCl₃) δ 12.7, 62.0, 112.4 (t, $^1J_{CF}$ = 251.7 Hz), 124.4 (t, $^3J_{CF}$ = 6.0 Hz), 127.6, 129.9, 131.8 (t, $^2J_{CF}$ = 25.6 Hz), 163.2 (t, $^2J_{CF}$ = 35.4 Hz). EMAR (EI) calculada para C₁₀H₁₀F₂O₂ [M⁺]: 200.0649, encontrada: 200.0645.

Síntesis de 2,2-difluoro-2-feniletanol (70):



En un matraz provisto de refrigerante se añadió LiAlH₄ y THF (20 mL). Sobre esta suspensión se añadió gota a gota 2,2-difluoro-2-fenilacetato de etilo **69** (2.89 g, 14.4 mmol) disuelto en THF (5 mL) y se calentó la mezcla a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió Na₂SO₄·10H₂O agitando vigorosamente hasta que las sales de aluminio se volvieron blancas. La suspensión se filtró a través de un pequeño lecho de Celite[®] lavando con Et₂O y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 3:1, obteniéndose 1.77 g (78% de rendimiento) de un líquido incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.97 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.97 (dt, J_{HH} = 7.2 Hz, J_{HF} = 13.5 Hz, 2H), 7.44-7.45 (m, 5H). RMN ¹⁹F (282.4 MHz, CDCl₃) δ -107.71 (t, J_{FH} = 13.3 Hz, 2F). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 66.0 (t, 2J = 32.8 Hz), 120.6 (t, 1J = 247.8 Hz), 125.4 (t, 3J = 6.3 Hz), 128.5, 130.3, 134.4 (t, 2J = 25.3 Hz). EMAR (EI) calculada para C₈H₈F₂O [M⁺]: 158.0542, encontrada: 158.0546.

Síntesis de N-p-metoxifenil-fenildifluoroacetil aldimina (40d):

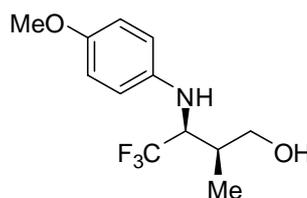


En un matraz se añadió cloruro de oxalilo (1.16 mL de una disolución 2M, 2.32 mmol), se disolvió en DCM (5.5 mL), se enfrió la disolución a -60 °C y se añadió una disolución de DMSO (360 µL, 5.06 mmol) en DCM (2.2 mL). Tras 5 minutos a esta temperatura se añadió el alcohol **70** (334 mg, 2.11 mmol) disuelto en DCM (2.2 mL) y se dejó otros 30 minutos a -60 °C. Se añadió Et₃N (1.47 mL, 10.55 mmol) y se dejó que subiera la temperatura progresivamente hasta temperatura ambiente. Después de 1.5 horas se añadió *p*-anisidina (286 mg, 2.32 mmol), tolueno (20 mL) y se puso un montaje Dean Stark, se destiló el DCM y se calentó a reflujo. Dos horas más tarde se enfrió a temperatura ambiente se vertió sobre agua y se extrajo con acetato. Los extractos orgánicos se lavaron con una disolución NaHCO₃ al 5%, NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida hasta sequedad purificándose el crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 4:1 obteniéndose 239 mg (43% de rendimiento) de un aceite amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3.77 (s, 3H), 6.89 (d, *J*= 8.9 Hz, 2H), 7.19 (d, *J*= 8.9 Hz, 2H), 8.01 (t, *J*_{HF}= 5.6 Hz, 1H). RMN ¹⁹F (282.4 MHz, CDCl₃) δ -99.96 (d, *J*_{FH}= 5.6 Hz, 2F). RMN ¹³C (100.5 MHz, CDCl₃) δ 55.5, 114.3, 122.6, 125.8 (t, ³*J*_{CF}= 5.9 Hz), 128.6, 130.4 (t, ⁴*J*= 1.5 Hz), 141.7, 153.2 (t, ²*J*_{CF}=35.1 Hz), 159.5. EMAR (FAB) calculada para C₁₅H₁₃F₂NO [M+H⁺]: 262.1043, encontrada: 262.1056.

Procedimiento general para la síntesis de los γ -aminoalcoholes fluorados
68a-g.

Sobre una disolución de la correspondiente amina (1.0 equiv.) en NMP (disolución 1 M), se añadió L-prolina (20 %mol) y se dejó agitando a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se enfrió a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadió el correspondiente aldehído (2.0 equiv.) y se dejó agitando a dicha temperatura durante 24 horas. Se subió la temperatura muy lenta y progresivamente hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 días más. Transcurrido este tiempo, la mezcla se hidrolizó con una disolución saturada de NH_4Cl , se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y concentró a presión reducida hasta sequedad. El crudo de reacción se redisolvió en MeOH (0.5 M), se enfrió a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió NaBH_4 (3.0 equiv.) en pequeñas porciones y se agitó la mezcla durante 3 horas a esta temperatura. La reacción se hidrolizó añadiendo una disolución de NH_4Cl , se extrajo con DCM, los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida hasta sequedad purificándose el crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 3:1.

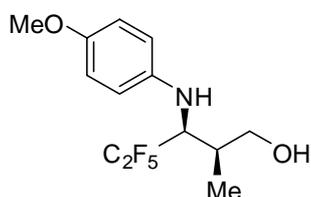
Síntesis de (2S,3S)-3-(4-metoxifenilamino)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanol
(68a):



Capítulo 4

El compuesto **68a** se sintetizó siguiendo el procedimiento general anteriormente descrito. Partiendo de 35 mg de imina **40a** (0.172 mmol) se obtuvieron 18.5 mg de un sólido blanco (41% de rendimiento) tras la purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂. P. fusión: 113-115 °C. El exceso enantiomérico se determinó por análisis cromatográfico de alta resolución empleando una columna Chiracel AD (25 cm x 0.46), hexano:isopropanol 95:5 como eluyente, flujo= 1.0 mL/min, t_r (menor.)= 22.2 min, t_r (mayor.)= 24.5 min. [α]_D²⁰= -28.3 (c 1.28, CHCl₃). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0.97 (d, J= 7.0 Hz, 3H), 1.70 (s, 1H), 2.25 (m, 1H), 3.54 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.25 (m, 1H), 6.70 (d, J= 9.2 Hz, 2H), 6.77 (d, J= 9.2 Hz, 2H). RMN ¹⁹F (282.4 MHz, CDCl₃) δ -76.70 (d, J_{FH}= 7.7 Hz, 3F). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 10.2, 35.1, 55.7, 56.3 (c, ²J_{CF}= 27.4 Hz), 64.6, 114.9, 115.4, 126.6 (c, ¹J_{CF}= 283.3 Hz), 140.9, 153.0. EMAR (EI) calculada para C₁₂H₁₆F₃NO₂ [M⁺]: 263.1133, encontrada: 263.1182.

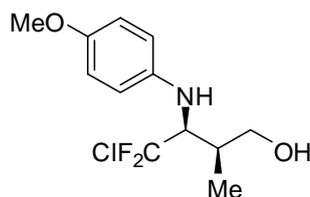
Síntesis de (2S,3S)-3-(4-metoxifenilamino)-4,4,5,5,5-pentafluoro-2-metilpropanol (68b):



El compuesto **68b** se sintetizó siguiendo el procedimiento general anteriormente descrito. Partiendo de 169 mg de imina **40b** (0.668 mmol) se obtuvieron 67 mg de un sólido blanco (32% de rendimiento) tras la purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂. P. fusión: 132-133°C.

El exceso enantiomérico se determinó por análisis cromatográfico de alta resolución empleando una columna Chiracel AD (25 cm x 0.46), hexano:isopropanol 95:5 como eluyente, flujo= 1.0 mL/min, t_r (mayor.)= 17.9 min, t_r (minor.)= 36.7 min. $[\alpha]_D^{20} = +11.8$ (c 0.71, CHCl_3). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.32 (m, 1H), 3.43 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J_1 = 10.3$ Hz, $J_2 = 4.7$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.45 (m, 1H), 6.67 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H). RMN ^{19}F (282.4 MHz, CDCl_3) δ -82.7 (s, 3F), -119.7 (dd, $J_{\text{FF}} = 272.9$ Hz, $J_{\text{FH}} = 7.7$ Hz, 1F), -123.7 (dd, $J_{\text{FF}} = 272.9$ Hz, $J_{\text{FH}} = 21.5$ Hz). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 10.3, 35.3, 53.1 (dd, $^2J_{\text{CF}} = 24.0$ Hz, $^2J_{\text{CF}} = 20.0$ Hz), 55.7, 64.3, 114.7, 115.0, 140.8, 152.8. EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{NO}_2$ $[\text{M}^+]$: 313.1101, encontrada: 313.1011.

Síntesis de (2S,3S)-3-(4-metoxifenilamino)-4-cloro-4,4-difluoro-2-metilbutanol (68c):

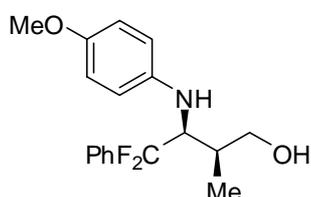


El compuesto **68c** se sintetizó siguiendo el procedimiento general anteriormente descrito. Partiendo de 163 mg de imina **40c** (0.744 mmol) se obtuvieron 72.5 mg de un sólido blanco (35% de rendimiento) tras la purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 . P. fusión: 122-125°C. El exceso enantiomérico se determinó por análisis cromatográfico de alta resolución empleando una columna Chiracel AD (25 cm x 0.46), hexano:isopropanol 95:5 como eluyente, flujo= 1.0 mL/min, t_r (minor.)= 15.9 min, t_r (mayor.)= 22.4 min. $[\alpha]_D^{20} = -23.0$ (c 1.11, CHCl_3). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ

Capítulo 4

0.96 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.70 (s, 1H), 2.25 (m, 1H), 3.53 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.26 (m, 1H), 6.70 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J=9.2$ Hz, 2H). RMN ^{19}F (282.4 MHz, CDCl_3) δ -59.09 (dd, $J_{\text{FF}}=162.7$ Hz, $J_{\text{FH}}=10.3$ Hz, 1F), -60.3 (dd, $J_{\text{FF}}=162.7$ Hz, $J_{\text{FH}}=10.3$ Hz, 1F). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 10.2 (t, $^4J_{\text{CF}}=1.7$ Hz), 35.9, 55.7, 61.6 (t, $^2J_{\text{CF}}=21.9$ Hz), 64.9, 114.9, 115.3, 131.0 (t, $^1J_{\text{CF}}=297.6$ Hz), 141.0, 153.0. EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{NO}_2$ [M^+]: 279.0838, encontrada: 279.0896.

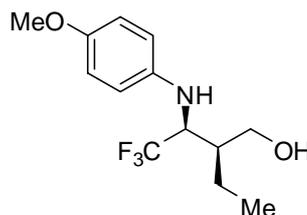
Síntesis de (2S,3S)-3-(4-metoxifenilamino)-4,4-difluoro-2-metil-4-fenilbutanol (68d):



El compuesto **68d** se sintetizó siguiendo el procedimiento general anteriormente descrito. Partiendo de 34 mg de imina **40d** (0.130 mmol) se obtuvieron 16.5 mg de un sólido blanco (40 % de rendimiento) tras la purificación del crudo de reacción mediante cromatografía flash sobre SiO_2 . P. fusión: 105-106°C. El exceso enantiomérico se determinó por análisis cromatográfico de alta resolución empleando una columna Chiracel AD (25 cm x 0.46), hexano:isopropanol 95:5 como eluyente, flujo= 1.0 mL/min, t_r (menor.)= 16.6 min, t_r (mayor.)= 23.7 min. $[\alpha]_D^{20}=+11.5$ (c 3.29, CHCl_3). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0.92 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.68 (s, 1H), 1.99 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.25 (m, 1H), 6.60 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.36 (m, 3H), 7.47 (m, 2H). RMN ^{19}F (282.4 MHz, CDCl_3) δ -98.8 (dd, $J_{\text{FF}}=246.2$ Hz, $J_{\text{FH}}=13.8$ Hz, 1F), -106.7 (dd, $J_{\text{FF}}=246.2$ Hz, $J_{\text{FH}}=15.5$ Hz, 1F). RMN ^{13}C (75.5

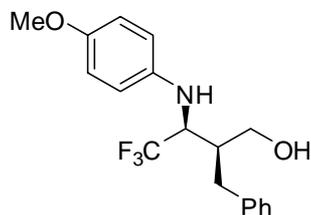
MHz, CDCl₃) δ 10.5, 35.4, 55.7, 59.9 (t, ²J_{CF}= 26.2 Hz), 65.6, 114.8, 115.1, 123.6 (t, ¹J_{CF}= 246.0 Hz), 125.3, 128.3, 128.8, 129.8, 136.0 (t, ²J_{CF}= 25.9 Hz), 142.3, 152.5. EMAR (EI) calculada para C₁₈H₂₁F₂NO₂ [M⁺]: 321.1540, encontrada: 321.1532.

Síntesis de (2S,3S)-3-(4-metoxifenilamino)-2-etil-4,4,4-trifluorobutanol (68e):



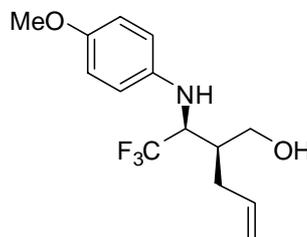
El compuesto **68e** se sintetizó siguiendo el procedimiento general anteriormente descrito. Partiendo de 119 mg de imina **40a** (0.940 mmol) se obtuvieron 81 mg de un sólido blanco (31 % de rendimiento) tras la purificación del crudo de reacción mediante cromatografía flash sobre SiO₂. P. fusión: 109-111°C. El exceso enantiomérico se determinó por análisis cromatográfico de alta resolución empleando una columna Chiracel AD (25 cm x 0.46), hexano:isopropanol 95:5. como eluyente, flujo= 1.0 mL/min, t_r (mayor.)= 14.9, min, t_r (menor.)= 23.7 min. [α]_D²⁰= -41.9 (c 0.96, CHCl₃). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0.98 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.28 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 6.69 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 6.76 (d, J= 9.0 Hz, 2H). RMN ¹⁹F (282.4 MHz, CDCl₃) δ -74.2 (d, J_{FH}= 8.6 Hz, 3F). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 11.9, 17.9, 42.1, 55.5, 57.0 (c, ²J_{CF}= 27.7 Hz), 61.8, 114.7, 115.3, 126.4 (c, ¹J_{CF}= 283.5 Hz), 140.6, 152.7. EMAR (EI) calculada para C₁₃H₁₈F₃NO₂ [M⁺]: 277.1290, encontrada: 277. 1224.

Síntesis de (2*S*,3*S*)-3-(4-metoxifenilamino)-2-bencil-4,4,4-trifluorobutanol (68f):



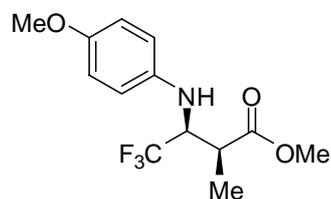
El compuesto **68f** se sintetizó siguiendo el procedimiento general anteriormente descrito. Partiendo de 176 mg de imina **40a** (0.867 mmol) se obtuvieron 103 mg de un sólido blanco (35 % de rendimiento) tras la purificación del crudo de reacción mediante cromatografía flash sobre SiO₂. P. fusión: 156-159°C. El exceso enantiomérico se determinó por análisis cromatográfico de alta resolución empleando una columna Chiracel AD (25 cm x 0.46), hexano:isopropanol 95:5 como eluyente, flujo= 1.0 mL/min, t_r (minor.)= 23.7 min, t_r (mayor.)= 42.8 min. [α]_D²⁰= -28.3 (c 1.25, CHCl₃). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.65 (s, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.50 (dd, J₁= 13.4 Hz, J₂= 10.7 Hz, 1H), 2.96 (dd, J₁= 13.4 Hz, J₂= 3.8 Hz, 1H), 3.64 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.31 (m, 1H), 6.66 (d, J= 9.1 Hz, 2H), 6.77 (d, J= 9.1 Hz, 2H), 7.16-7.32 (m, 5H). RMN ¹⁹F (282.4 MHz, CDCl₃) δ -71.8 (d, J_{FH}= 8.6 Hz, 3F). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 32.4, 43.1, 56.1, 57.4 (c, ²J_{CF}= 27.4 Hz), 62.1, 115.3, 116.0, 126.9, 129.0, 129.5, 139.5, 141.0, 153.6. EMAR (EI) calculada para C₁₈H₂₀F₃NO₂ [M⁺]: 339.1446, encontrada: 339.1439.

Síntesis de (2*S*,3*S*)-3-(4-metoxifenilamino)-2-*alil*-4,4,4-trifluorobutanol (68g):



El compuesto **68g** se sintetizó siguiendo el procedimiento general anteriormente descrito. Partiendo de 186 mg de imina **40a** (0.916 mmol) se obtuvieron 106 mg de un sólido blanco (40% de rendimiento) tras la purificación del crudo de reacción mediante cromatografía flash sobre SiO₂. P. fusión: 126-127 °C. El exceso enantiomérico se determinó por análisis cromatográfico de alta resolución empleando una columna Chiracel AD (25 cm x 0.46), hexano:isopropanol 95:5 como eluyente, flujo= 1.0 mL/min, t_r (minor.)= 18.3 min, t_r (mayor.)= 28.1 min. [α]_D²⁰= -1.8 (c 1.01, CHCl₃). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.68 (s, 1H), 2.11 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 5.09 (m, 2H), 4.72-5.85 (m, 1H), 6.68 (d, *J*= 9.1 Hz, 2H), 6.77 (d, *J*= 9.1 Hz, 2H). RMN ¹⁹F (282.4 MHz, CDCl₃) δ -72.1 (d, *J*_{FH}= 8.6 Hz, 3F). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 30.4, 40.3, 55.7, 56.7 (c, ²*J*_{CF}= 26.8 Hz), 62.1, 114.9, 115.3, 117.5, 126.4 (c, ¹*J*_{CF}= 283.0 Hz), 135.5, 140.7, 153.1. EMAR (EI) calculada para C₁₄H₁₈F₃NO₂ [M⁺]: 289.1290, encontrada:289.1273.

Síntesis de (2S,3S)-3-(4-metoxifenilamino)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoato de metilo (72):



Sobre una disolución de imina **40a** (127 mg, 0.625 mmol) en NMP (0.65 mL) se añadió L-prolina (20% mol) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió propanal (94 μL , 1.25 mmol). La mezcla se mantuvo a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 día. Se subió la temperatura muy lenta y progresivamente 0°C durante 3 días más. Transcurrido este tiempo, la mezcla se hidrolizó con una disolución saturada de NH_4Cl , se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y concentró a presión reducida hasta sequedad. El crudo de reacción se redisolvió en una mezcla *t*-BuOH:H₂O 5:1 (6 mL). Sobre esta disolución se añadió NaClO_2 (240 mg, 2.13 mmol), NaH_2PO_4 (127mg, 1.06 mmol) y 2-metil-2-buteno (480 μL , 4.31 mmol) y se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró hasta sequedad a presión reducida, se disolvió en acetato de etilo y se vertió sobre agua. Se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos se lavaron con NaCl saturado y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida hasta sequedad. El crudo de reacción se redisolvió en MeOH (14 mL) y se añadió gota a gota a temperatura ambiente una disolución de trimetilsilildiazometano (1.25 mL, 2M en dietil éter) y se agitó durante 10 minutos. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO_2 empleando como eluyente hexano:acetato de etilo en proporción 6:1 obteniéndose 85 mg (47 % de rendimiento) de un aceite incoloro. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.37$ (c 0.60, CHCl_3).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 3.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.35 (m, 1H), 6.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H). RMN ^{19}F (282.4 MHz, CDCl_3) δ -73.7 (s, 3F). RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 10.5, 38.6, 51.3, 54.7, 57.5 (c, $^2J_{\text{CF}} = 21.2$ Hz), 113.8, 114.8, 124.7 (c, $^2J_{\text{CF}} = 213.5$ Hz), 139.0, 152.4, 172.3. EMAR (EI) calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3$ [M $^+$]: 291.1082, encontrada: 291.1093.