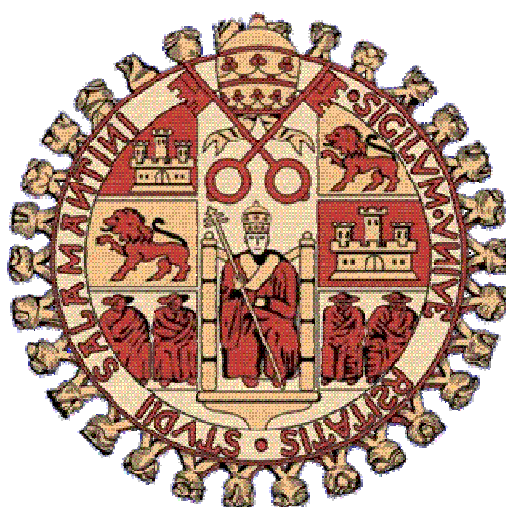


UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Departamento de Química Orgánica



**SÍNTESIS Y APLICACIONES DE NUEVOS
HETEROCICLOS A PARTIR DE IMINAS QUIRALES**

ANA BELÉN ANTÓN MARTÍNEZ

NOVIEMBRE 2010

Este trabajo ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Salamanca, bajo la dirección de los Dres. **D. David Díez Martín, Dña. Pilar García García, D. Narciso Martín Garrido y D. Julio González Urones** a los que quiero expresar mi más sincero agradecimiento tanto por ofrecerme la posibilidad de realizar la tesis en este departamento, como por la ayuda que me han prestado y el apoyo que he recibido de su parte durante el desarrollo de este trabajo. Me gustaría dar las gracias de forma especial a D. David Díez Martín y Dña. Pilar García García por todo lo que me han enseñado y por dedicarme su tiempo a lo largo de estos años.

Asímismo quisiera hacer extensible mi agradecimiento a las siguientes personas:

A los Dres. D. Isidro Sánchez Marcos, Dña. Rosalina Fernánadez Moro, Dña. Pilar Basabe Barcala y Dña. María José Sexmero Cuadrado por su ayuda prestada durante estos años.

A los doctores Dña. Anna Lithgow, del Servicio de Resonancia Magnética Nuclear, Dña. Francisca Sanz, del Servicio de Difracción de Rayos-X, y D. Cesar Raposo, del Servicio de Espectrometría de Masas, por la ayuda y el interés mostrados en todo momento. Y no quisiera olvidarme de Marisol, Marisa y M^a José por estar siempre dispuestas a echar una mano.

Al Professor Alan Armstrong del Imperial College London y al Professor William J Kerr de la University of Strathclyde por haberme dado la oportunidad de formar parte de sus grupos de investigación durante mis “breves estancias”.

También agradezco a la univesidad de Salamanca la concesión de una beca FPI para la realización de este trabajo de investigación.

Igualmente, me gustaría dar las gracias a todos mis compañeros de laboratorio, por los buenos e inolvidables momentos que hemos compartido juntos durante este tiempo, tanto dentro como fuera del laboratorio. Sin ellos esta aventura no habría sido la misma. Gracias a todos! A los que estaban en mis comienzos: Noelia, Belén, Miguel, Alberto, Sergio, Wences, Pilar F., Marta C., Piedad, M^a José, Mercedes, Patri, Alfonso, Enrique, Imanol, David. A los que han coincidido la mayor parte del tiempo conmigo: Olga, Mónica, Cheli, María, Marta R., Pilar G, M^a Rosa, Magda, Jesús, Carlos, Javi, Mari Fe, Juan Antonio, Ana G., Isa, Almudena, Álvaro y Lourdes. A Sergio y Angélica. Y a los nuevos tesinandos Aitor y Juan.

Entre todos ellos, me gustaría dar las gracias de forma especial a mi compañera de mesa y amiga Marta, a Pilar, a mi coworker Javi, sin olvidarme de mi compañera de batallas en tierras londinenses Cheli, Anita y Magda; gracias por vuestro apoyo y amistad, os echaré de menos!

Finalmente, quisiera darles las gracias de todo corazón a mis grandes amigas Inma y Susi, a mis padres, hermanos y abuelos por haber estado siempre a mi lado y porque sin ellos no estaría escribiendo esta memoria. Y por supuesto a Miguel, por su apoyo incondicional, cariño, comprensión y paciencia. Os quiero mucho!

SÍNTESIS Y APLICACIONES DE NUEVOS HETEROCICLOS A PARTIR DE IMINAS QUIRALES

Trabajo para optar al grado de
Doctor en Ciencias Químicas presentado por:

Ana Belén Antón Martínez
Salamanca, Noviembre 2010

Visado en Salamanca
Noviembre 2010

Fdo. David Díez Martín
Catedrático en Química
Orgánica

Fdo. Pilar García García
Doctora en Química
Orgánica

Fdo. Narciso Martín Garrido
Prof. Titular de Química
Orgánica

Fdo. Julio González Urones
Catedrático de Química
Orgánica

ÍNDICE

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	15
INTRODUCCIÓN	21
1. Catalizadores orgánicos como bases de Lewis	29
1.1. Catálisis orgánica a través de intermedios enamina	30
2. Adiciones tipo Michael	35
2.1. Adiciones conjugadas de aldehídos a nitroolefinas	39
2.1.1. Organocatalizadores que actúan formando enlaces de hidrógeno.....	39
2.1.2. Organocatalizadores que actúan mediante impedimento estérico.....	44
2.1.3. Organocatalizadores mixtos.....	51
2.2. Adiciones conjugadas de cetonas a nitroolefinas	53
2.2.1. Organocatalizadores que actúan formando enlaces de hidrógeno.....	53
2.2.2. Organocatalizadores que actúan mediante impedimento estérico.....	62
2.2.3. Organocatalizadores mixtos.....	68
2.2.4. Organocatalizadores que actúan mediante interacciones electrostáticas.....	69
OBJETIVOS	73
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	77
1. Síntesis de pirrolinas y pirroles quirales	81
1.1. Síntesis de pirrolinas quirales	86
1.1.1. Procedimiento sintético: síntesis de la imina, 3	87
1.1.2. Estudio de la reacción de adición a la imina 3	87
1.1.3. Síntesis de las pirrolinas 8 y 14	88
1.2. Obtención del pirrol quiral 9	91

2. Síntesis de pirrolidinas quirales	93
2.1. Importancia de los catalizadores tipo pirrolidina.....	96
2.2. Síntesis de análogos de prolina: 11 , 15 , 30 y 31	98
2.2.1. Síntesis de las pirrolidinas 11 y 15	98
2.2.2. Síntesis de las pirrolidinas 30 y 31	102
3. Aplicaciones organocatalíticas de las pirrolidinas obtenidas	113
3.1. Reacciones asimétricas tipo Michael de cetonas a nitroolefinas.....	115
3.2. Optimización de las condiciones de la adición conjugada organocatalítica de cetonas a nitroolefinas con 30 como catalizador orgánico.....	116
3.3. Optimización de las condiciones de la adición conjugada organocatalítica de cetonas a nitroolefinas con 31 como catalizador orgánico.....	120
TABLAS DE ¹³C	125
TABLAS BIDIMENSIONALES	149
TÉCNICAS GENERALES	153
1. Instrumentación	157
2. Técnicas generales cromatográficas	162
3. Purificación de disolventes	164
METODOLOGÍA EXPERIMENTAL	165
1. Síntesis de pirrolinas y pirroles quirales	167
2. Síntesis de pirrolidinas quirales	185
3. Procedimientos generales para reacciones de adición de Michael organocatalíticas	225

ESPECTROSCOPIA.....	241
CROMATOGRAMAS.....	323
DATOS CRISTALOGRAFICOS.....	343
CONCLUSIONES.....	347
ANEXO: Relación de moléculas sintetizadas.....	351

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Las abreviaturas y acrónimos utilizados en esta memoria son los siguientes:

- **A:** ácido
- **Ar:** aromático
- $[\alpha]_D^{22}$: rotación específica o poder rotatorio medido a 589 nm (línea D de emisión del sodio) y a 22°C.
- **B:** base
- **Bn:** bencilo
- **Boc:** *tert*-butoxicarbonil
- **Boc₂O:** anhídrido *tert*-butílico
- **BTHF:** BH₃.THF
- **Bu:** butilo
- ***n*-BuLi:** *n*-butillitio
- **Cat.:** catalizador
- **CC:** cromatografía en columna
- **CCF:** cromatografía de capa fina
- **CM:** cross metathesis
- **COSY:** Correlation spectroscopy
- **CSA:** ácido canforsulfónico
- **c/u:** cada uno
- **d:** doblete
- **DCM:** diclorometano
- **dd:** doble doblete
- **ddd:** doble doblete de doblete
- **DDQ:** 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona
- **DET:** tartrato de dietilo
- **(DHQD)₂PHAL:** hidroquinidina 1,4-ftalacindiil dieter
- **(DHQD)₂ PYR:** hidroquinidina-2,5-difenil-4,6-pirimidindiil dieter
- **(DHQ)₂PHAL:** hidroquinina 1,4-ftalacindiil dieter
- **(DHQ)₂ PYR:** hidroquinina 2,5-difenil-4,6- pirimidindiil dieter
- **DIM:** (1,4-dideoxi-1,4-imino-*D*-manitol)
- **DMF:** *N,N*-dimetilformamida
- **DMSO:** dimetilsulfóxido
- **d.r.:** relación diastereoisomérica
- **dt:** doble triplete
- **δ:** desplazamiento químico
- **DVC:** divinilcarbinol
- **E:** electrófilo
- **ee:** exceso enantiomérico
- **ed:** exceso diastereoisomérico
- **EMFAB:** Espectroscopia de Masas, Bombardeo con Átomos rápidos.
- **EMIE:** Espectroscopia de Masas, Impacto Electrónico.
- **EMIEAR:** Espectroscopia de Masas, Impacto Electrónico de Alta Resolución.
- **Equiv.:** equivalentes
- **Et:** etilo
- **Et₃N:** trietilamina
- **Et₂O:** éter dietílico, dietiléter
- **EtOH:** alcohol etílico, etanol

- **eV**: electrón-Voltio
- **F.A.B.**: bombardeo con átomos rápidos
- **FT**: transformada de Fourier
- **g**: gramo
- **GHz**: Gigahertzio
- **GSE**: grupo sustractor de electrones
- **Hex.**: hexano
- **HMBC**: Heteronuclear Multiple Bond Connectivity
- **HMQC**: Heteronuclear Multiple Quantum Coherente
- **HPLC**: cromatografía líquida de alta resolución
- **HRMS**: Espectro de masas de alta resolución
- **Hz**: Hertzio
- **iPBM**: *iso*-propilbimorfolina
- **iPBP**: *iso*-propilbipirrolidina
- **IR**: Infrarrojo
- **J**: constante de acoplamiento
- **M**: molar
- **m**: multiplete
- **Me**: metilo
- **mg**: miligramo
- **MHz**: Megahertzio
- **mL**: mililitro
- **mmol**: milimol
- **MOM**: metoximetilo
- **Ms**: metanosulfonilo (mesilo)
- **m/z**: relación masa/carga
- **NaHMDS**: hexametildisilazida de sodio
- **NMO**: *N*-óxido de 4-metilmorfolina
- **nOe**: nuclear Overhauser effect
- **Nu**: nucleófilo
- **P**: producto
- **PDC**: dicromato de piridinio
- **Ph**: fenilo
- **ppm**: partes por millón
- **Pr**: propilo
- **q**: cuartete
- **RCM**: metátesis de cierre de anillo
- **RMN**: Resonancia Magnética Nuclear
- **RX**: rayos X
- **s**: singlete
- **S**: sustrato
- **sa**: singlete ancho
- **sat.**: saturado
- **t**: triplete
- **t. a.**: temperatura ambiente
- **TBAI**: yoduro de tetra-*n*-butilamonio
- **TBAF**: fluoruro de tetra-*n*-butilamonio
- **TBDPS**: *tert*-butildifenilsililo
- **TBHP**: *tert*-butilhidroperóxido
- **TBS o TBDMS**: *tert*-butildimetilsililo
- ***t*-BuOH**: *tert*-butanol
- **TEA**: trietilamina
- **Tf**: trifluorometanosulfonilo
- **TFA**: ácido trifluoroacético
- **THF**: tetrahidrofurano

- **THP**: tetrahidropirano
- **Ti(ⁱPrO)₄**: tetraisopropóxido de titanio
- **TMS**: trimetilsililo
- **tol**: tolueno
- **tR**: tiempo de retención
- **TsCl**: cloruro de *p*-toluensulfonilo
(tosilo)
- **TsOH**: ácido *p*-toluensulfónico
- **v_{max}**: frecuencia máxima

INTRODUCCIÓN

1. CATALIZADORES ORGÁNICOS COMO BASES DE LEWIS

1.1. Catálisis orgánica a través de intermedios enamina.

2. ADICIONES TIPO MICHAEL

2.1. Adiciones conjugadas de aldehídos a nitroolefinas.

2.1.1. Organocatalizadores que actúan formando enlaces de hidrógeno.

2.1.2. Organocatalizadores que actúan mediante impedimento estérico.

2.1.3. Organocatalizadores mixtos.

2.2. Adiciones conjugadas de cetonas a nitroolefinas.

2.2.1. Organocatalizadores que actúan formando enlaces de hidrógeno.

2.2.2. Organocatalizadores que actúan mediante impedimento estérico.

2.2.3. Organocatalizadores mixtos.

2.2.4. Organocatalizadores que actúan mediante interacciones electrostáticas.

El proceso de vida celular sólo puede tener lugar con la ayuda de las enzimas, ya que son estas las que promueven aquellas reacciones químicas que sin catalizador trascorrirían a una velocidad muy lenta. No cabe duda que son los catalizadores por excelencia en los sistemas biológicos. Figura 1.

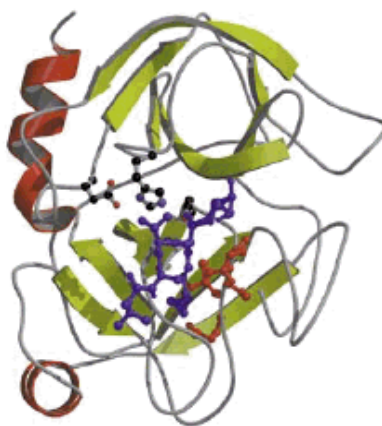


Figura 1. Representación de la estructura y secuencia de la enzima tripsina, un miembro de las enzimas del tipo de las proteasas¹.

Dado que muchas enzimas no contienen metales en sus centros activos, es lógico intentar desarrollar catalizadores basados en moléculas orgánicas libres de metales y con un peso molecular más pequeño que el que pueda tener una enzima. Es así cómo surge la **organocatálisis**, término acuñado por Macmillan,² que describe la aceleración de una reacción química mediante la adición de cantidades subestequiométricas de moléculas orgánicas de pequeño tamaño, en las que ningún elemento inorgánico forma parte del centro activo.

¹ Krieger, M.; Kay, L. M.; Stroud, R. M. *Journal of Molecular Biology*, **1974**, 83, 209.

² MacMillan, D. W. C *Nature*, **2008**, 455.

El interés en este campo de la química ha aumentado drásticamente en los últimos años como resultado de dos aspectos muy importantes: la eficacia y la selectividad que presentan la mayoría de las reacciones catalizadas por estos compuestos.

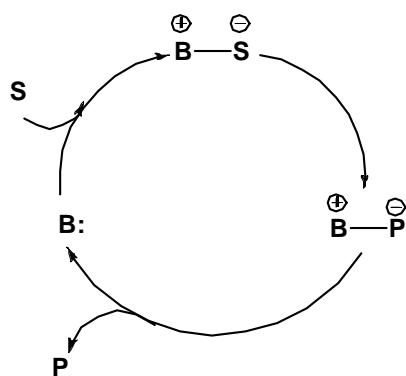
Las reacciones organocatalíticas transcurren a través de estados de transición más “fuertes” o “débiles” que las catalizadas por complejos metálicos. La primera clase incluye compuestos que actúan como reactivos unidos covalentemente mientras que la segunda induce catálisis a través de interacciones por puente de hidrógeno o pares iónicos.

La mayoría de los catalizadores orgánicos pueden clasificarse en cuatro grandes grupos:

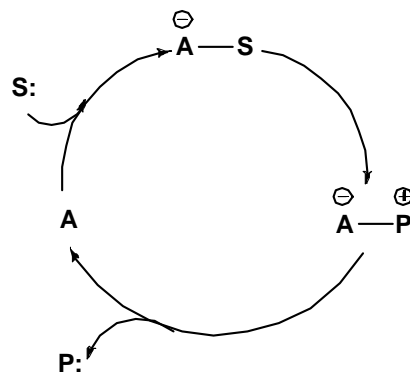
1. Bases de Lewis
2. Ácidos de Lewis
3. Bases de Brønsted
4. Ácidos de Brønsted

Estos catalizadores inician el ciclo catalítico proporcionando o sustrayendo electrones o protones de un determinado sustrato o estado de transición. Así, el catalizador que actúa como base de Lewis (**B:**), inicia el ciclo catalítico mediante una adición nucleofílica al sustrato (**S**). El complejo resultante propicia la formación del producto (**P**) al mismo tiempo que el catalizador es liberado. De igual manera, el catalizador que actúa como ácido de Lewis (**A**) activa el sustrato (**S**) de forma nucleofílica, mientras que los catalizadores que funcionan como bases o ácidos de Brønsted inician el ciclo catalítico mediante la desprotonación o protonación del sustrato (Figura 2).³

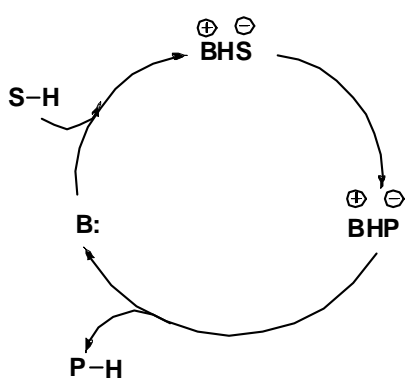
³ Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719.



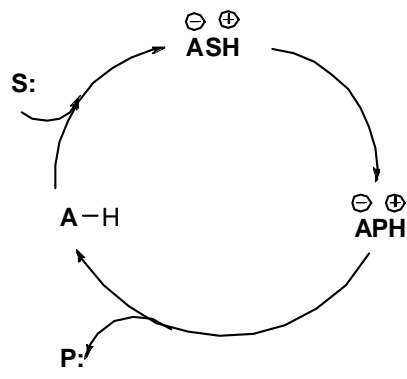
Catálisis por Base de Lewis



Catálisis por Ácido de Lewis



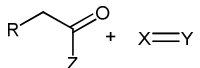
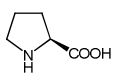
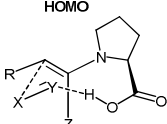

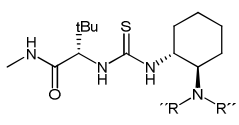
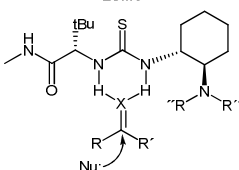
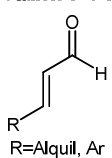
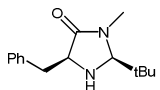
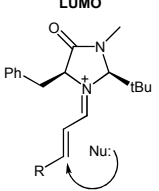
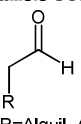
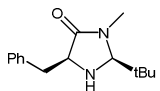
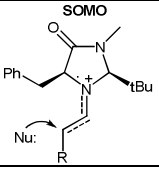
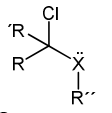
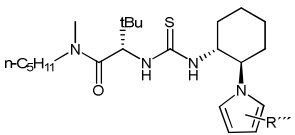
Catálisis por Base de Brønsted



Catálisis por Ácido de Brønsted

Figura 2. Ciclos catalíticos.

Por otro lado, los catalizadores orgánicos se pueden clasificar según su modo de activación² como se muestra en la Tabla 1.

Sustrato	Catalizador	Modo de Activación	Nº nuevas reacciones	Ejemplos de reacciones
<p>Catálisis por enamina</p>  <p>R= cualquier cadena X= C, N, O, S Y= átomo orgánico genérico Z=H, alquilo</p>		<p>HOMO</p> 	25	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aldol ▪ α-Alquilación intramolecular ▪ Mannich ▪ Michael ▪ α-Aminación ▪ α-Oxigenación ▪ α-Halogenación ▪ α-Sulfenilación
<p>Catálisis enlace H</p>  <p>X=O, NR R, R', R''= Alquil, Ar</p>		<p>LUMO</p> 	30	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Strecker ▪ Mannich ▪ Cianosililación de cetonas ▪ Biginelli ▪ Pictet-Spengler ▪ Aminación reductora
<p>Catálisis Iminio</p>  <p>R=Alquil, Ar</p>		<p>LUMO</p> 	50	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fiedel-Crafts ▪ Diels-Alder ▪ Mukaiyama-Michael ▪ Ciclopropanación ▪ Epoxidación ▪ Aziridinación ▪ Conjugadas: ▪ Reducción-hidruo ▪ Aminación ▪ Oxigenación ▪ Sulfenilación
<p>Catálisis SOMO</p>  <p>R=Alquil, Ar</p>		<p>SOMO</p> 	4	<ul style="list-style-type: none"> ▪ α-Alilación ▪ α-Enolización ▪ α-Vinilación ▪ α-Heteroarilación
<p>Catálisis Contraión</p>  <p>X=O, NR R, R', R''= Alquil, Ar</p>			2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acil Pictet-Spengler ▪ Adición oxocarbenio

En activación HOMO, la energía del orbital molecular ocupado se incrementa. En activación LUMO, la energía del orbital molecular no ocupado decrece. En activación SOMO, un electrón se localiza en un orbital molecular ocupado por un solo electrón para generar una especie altamente reactiva.

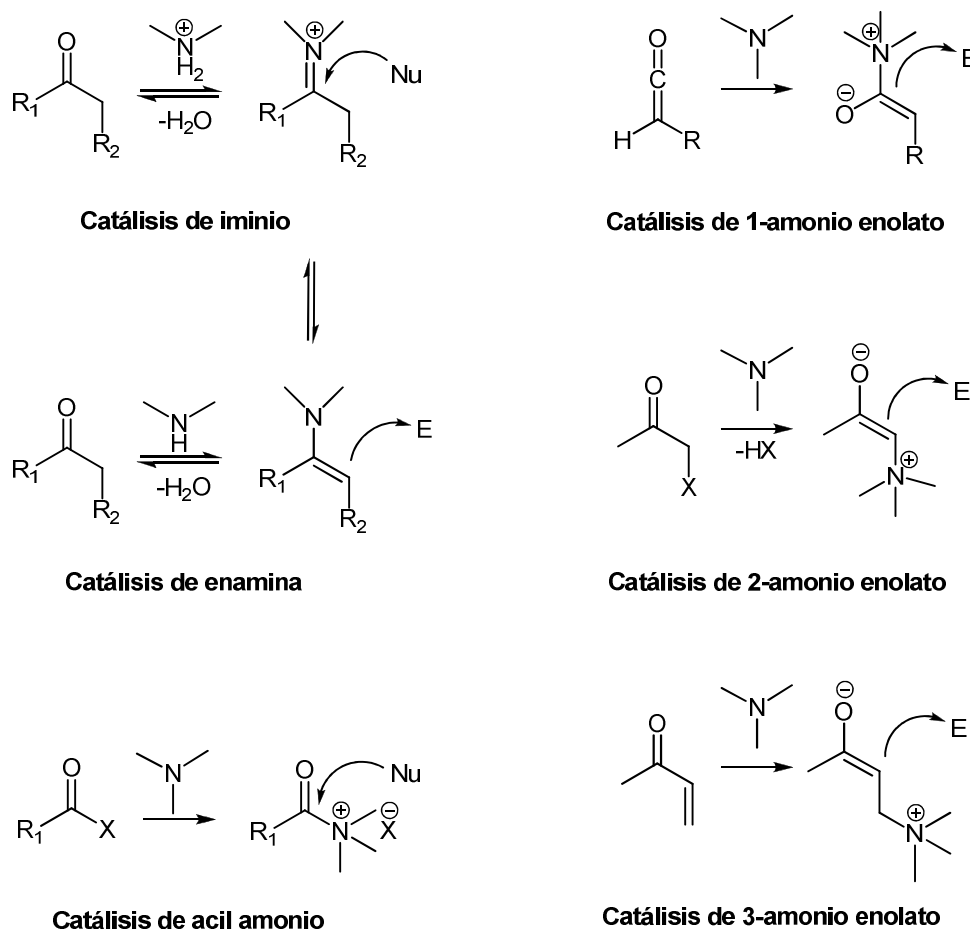
Tabla 1. Clasificación de los catalizadores orgánicos por el modo de activación.

A continuación se analizarán con detenimiento los catalizadores que actúan como bases de Lewis, por ser estos el objetivo principal en este trabajo de tesis doctoral, además de ser los que están despertando mayor interés en la comunidad científica al ser empleados en las reacciones organocatalíticas más importantes.

² MacMillan. D. W. C *Nature*, **2008**, 455.

1. CATALIZADORES ORGÁNICOS COMO BASES DE LEWIS

Las bases de Lewis que se comportan como catalizadores orgánicos son compuestos que contienen heteroátomos como: N, O, P ó S. Estos actúan a través de diversos mecanismos transformando los sustratos en nucleófilos o electrófilos activados. Generalmente los intermedios generados son: iones iminio, enaminas, iones acil amonio, 1-, 2- ó 3-amonio enolatos, etc. (Esquema 1).



Esquema 1.

A continuación se desarrollarán algunas de las reacciones organocatalíticas que transcurren a través de intermedios enamina.

1.1. Catálisis orgánica a través de intermedios enamina

Durante los últimos años, se ha producido un impresionante desarrollo en catálisis orgánica que como ya se ha mencionado anteriormente, consiste en la aceleración de las reacciones químicas con cantidades subestequiométricas de un componente orgánico que no contiene ningún átomo metálico.⁴ Este hecho supone dos ventajas importantes: se trata de una química libre de metales potencialmente tóxicos y de bajo coste.

Los aminoácidos han sido muy utilizados como inductores de quiralidad mientras que los péptidos han sido menos empleados en química asimétrica (los más destacables presentan un número menor de 50 aminoácidos en su estructura).⁵

La L-prolina⁶ (Figura 3) es el aminoácido más utilizado como catalizador orgánico. Aunque fue empleada por Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert⁷ en 1971, no se ha descrito ninguna aplicación sintética más con este aminoácido hasta el año 2000, salvo algunos ejemplos aislados de adiciones de Michael intramoleculares catalizadas por cantidades estequiométricas de la misma.⁸

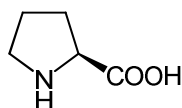


Figura 3. L-prolina.

En la década de los ochenta, Agami postula un mecanismo para reacciones aldólicas intermoleculares, que involucra dos moléculas de L-prolina en la formación de la cetona de

⁴ Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138.

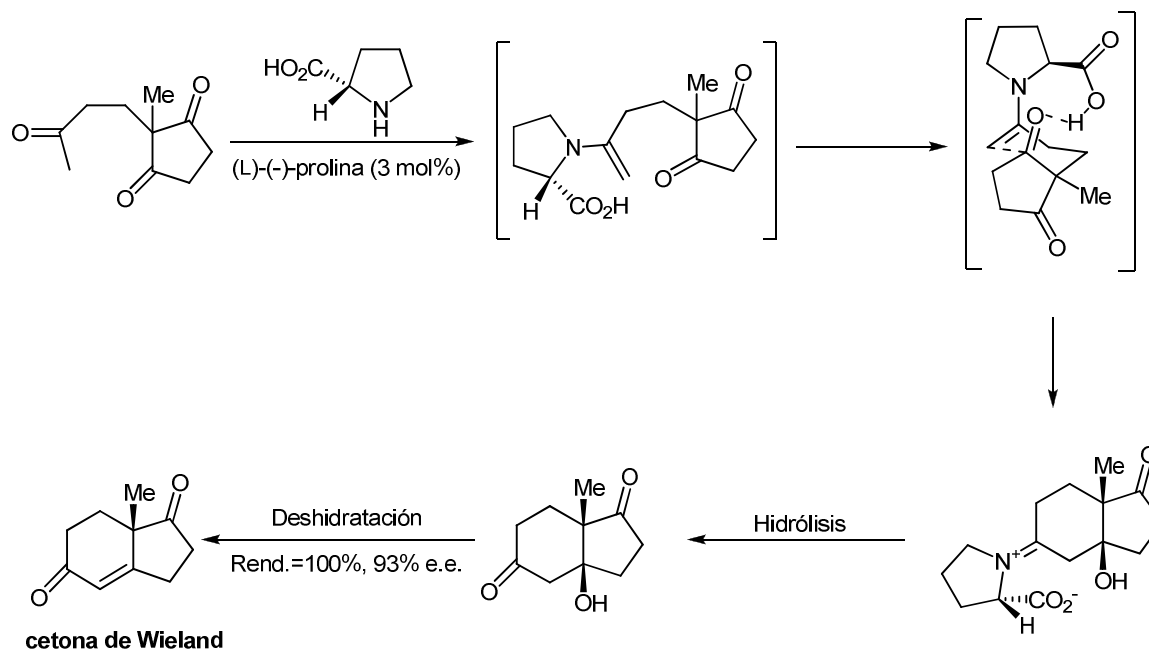
⁵ a) Akabori, S.; Sakkurai, S.; Izumi, Y.; Fujii, Y.; *Nature* **1956**, *178*, 323; b) Añper, H.; Hamel, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 135; c) Gilbertson, S. T.; Colibee, S. E.; Agarkov, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6522; d) Gilbertson, S. T.; Wang, X.; Hoge, G. S.; Klung, C.; Schaefer, A. *J. Organometallics* **1996**, *15*, 4678, e) Luchaco-Cullis, C. A.; Mizutani, H.; Murphy, K. E.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 1456.

⁶ a) Movassaghi, M.; Jacobsen, E. N.; *Science* **2002**, *298*, 1904; b) List, B.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573; c) List, B.; *Synlett* **2001**, 1675; d) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *401*, 3726.

⁷ a) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496; b) Parrish, D. R.; Hajos, Z. G. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.

⁸ a) Hirai, Y.; Terada, T.; Yamazaki, T.; Momose, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1992**, 517; b) Kozikowski, B.; Mugrage, B. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2274.

Wieland.⁹ Sin embargo, trabajos más recientes de Houk y List proponen que el mecanismo de reacción requiere una única molécula de L-prolina¹⁰ (Esquema 2).



Esquema 2.

Durante estos últimos años, se han descrito infinidad de ejemplos de reacciones catalizadas por L-prolina que transcurren a través de intermedios enamina. Algunos ejemplos de ellas son: reacciones aldólicas,¹¹ reacciones de Mannich,¹² adiciones conjugadas,¹³ α -

⁹ a) Agami, C.; Levisalles, J.; Puchot, C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 441; b) Puchot, C.; Samuel, O.; Dunach, E.; Zhao, S.; Agami, C.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2353.

¹⁰ Hoang, L.; Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16.

¹¹ Tanaka, F.; Mase, N.; Barbas, C. F. III. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3692; b) Pan, Q.; Zou, B.; Wang, Y.; Ma, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1009; c) Northrup, A. V.; Mangion, I. K.; Hettche, F.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2152; d) Martin, H. J.; List, B. *Synlett* **2003**, 1901; e) Bøgevig, A.; Poulsen, T. B.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *Synlett* **2003**, 1915; f) Pihko, P. M.; Erkkilä, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7607; g) Sekiguchi, Y.; Sasaoka, A.; Shimomoto, A.; Fujioka, S.; Kotsiki, H. *Synlett* **2003**, 1655; h) Chowdari, N. S.; Ramachary, A.; Cordova, A.; Barbas, C. F. III. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9591; i) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. III. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *67*, 301.

¹² a) Chowdari, N. S.; Ramachary, D. B.; Barbas, C. F. III. *Synlett* **2003**, 1906; b) Pojaliev, P.; Biller, W. T.; Martin, H. J.; List, B. *Synlett* **2003**, 1903; c) Cordova, A. *Synlett* **2003**, 1651; d) Hayashi, Y.; Tsuboi, W.; Shoji, M.; Suzuki, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11208; e) Hayashi, Y.; Tsuboi, W.; Asjimine, T.; Urushima, M.; Shoji, M.; Sakai, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3677; f) Cordova, A.; Barbas, C. F. III. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1923; g) Watanabe, S.; Cordova, A.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. III. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4519; h) Tanaka, F.; Mase, N.; Barbas, C. F. III. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3692.

¹³ a) List, B.; Pojaliev, P.; Martin, H. *J. Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423; b) Enders, D.; Seki, A. *Synlett* **2002**, 2975; c) Hanessian, S.; Pham, V. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2975; d) Bui, R.; Barbas, C. F. III. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6951.

aminoxilaciones,¹⁴ α -alquilaciones,¹⁵ y reacciones relacionadas.¹⁶ Al mismo tiempo se han diseñado aminas que actúan como catalizadores orgánicos y que también han sido empleadas en reacciones aldólicas,¹⁷ reacciones de Mannich,¹⁸ adiciones conjugadas,¹⁹ α -cloraciones²⁰ y reacciones relacionadas.²¹

Así, el mecanismo enamina sirve para explicar reacciones de adición nucleofílica tanto inter como intramoleculares con una gran variedad de electrófilos: en adiciones a compuestos carbonílicos (C=O), iminas (C=N) en reacciones de Mannich,²² azadicarboxilatos (N=N),²³ nitrosobenceno (O=N)²⁴ y aceptores de Michael.²⁵ Por tanto, mediante este mecanismo se produce la formación de un gran número de compuestos quirales como pueden ser: alcoholes, aminas, aldehídos y cetonas. También el mecanismo enamina ha servido para explicar

¹⁴ a) Brown, S. P.; Brochu, M. O.; Sinz, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10808; b) Zhong, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4247; c) Hayashi, Y.; Yamaguchi, J.; Hibino, K.; Shoji, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8293.

¹⁵ Vignola, N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 450.

¹⁶ a) Ramachary, D. B.; Chowdari, N. S.; Barbas, C. F. III. *Synlett* **2003**, 1910; b) Castello, B. L. C. *Synlett* **2001**, 1687; c) Chowdari, N. S.; Ramachary, D. B.; Barbas, C. F. III. *Org. Lett.* **2003**, *3*, 1685.

¹⁷ a) Saito, S.; Nakadai, M.; Yamamoto, H. *Synlett* **2001**, *8*, 1245; b) Dickerson, T. J.; Janda, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3220; c) Nakadai, M.; Saito, S.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8167; d) Tang, Z.; Jiang, F.; Yu, L.-T.; Cui, X.; Gong, L.-Z.; Qiao, A.; Jiang, Y.-Z.; Wu, Y.-D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5262; e) Mase, N.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. III. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4369; f) Torii, H.; Nakadai, M.; Ishihara, K.; Saito, S.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1983; g) Cobb, A. J. A.; Shaw, D. M.; Ley, S. V. *Synlett* **2004**, 558.

¹⁸ a) Notz, W.; Sakthivel, K.; Bui, T.; Zhong, G.; Barbas, C. F. III. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 199; b) Cordova, A.; Barbas, C. F. III. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7749.

¹⁹ a) Kawara, A.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8805; b) Betancort, J. M.; Sakthivel, K.; Thayumanavan, R.; Barbas, C. F. III. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4441; c) Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370; d) Li, S.; Yang, J.; Kozlowski, M. C. *Org. Lett.* **2001**, *2*, 1137; e) Austin, J. F.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7894; f) Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172; g) Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7894; h) Brown, S. O.; Goodwin, N. C.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1192.

²⁰ a) Brochu, M. P.; Brown, S. P.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4108; b) Bøgevig, A.; Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 5652.

²¹ a) Guerin, D. J.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2134; b) Iwabuchi, U.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219; c) Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 867; d) Halland, N.; Aburel, P. A.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1272.

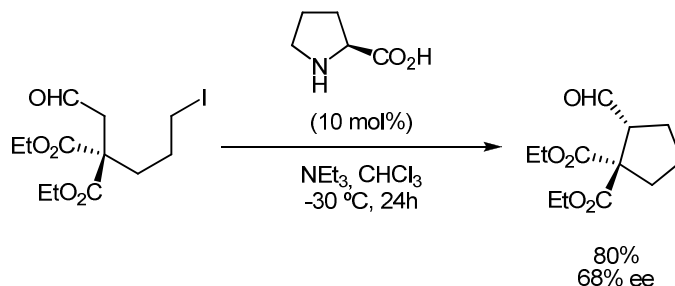
²² a) List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336; b) List, B.; Pojarleiev, P.; Biller, W. T.; Martin, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827; c) Enders, D.; Grondal, C.; Vrettou, M.; Raabe, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4079.

²³ a) List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5656; b) Bøgevig, A.; Juhl, K.; Kumaragurubaran, N.; Zhunag, W.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *42*, 1790.

²⁴ a) Zhong, G. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4227; b) Brown, S. P.; Brochu, M. P.; Sinz, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10808; c) Hayashi, Y.; Yamaguchi, J.; Hibino, K.; Shoji, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8293; d) Bøgevig, A.; Sunden, H.; Cordova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1109; e) Yamamoto, H.; Momiyama, N. *Chem. Commun.* **2005**, 3514.

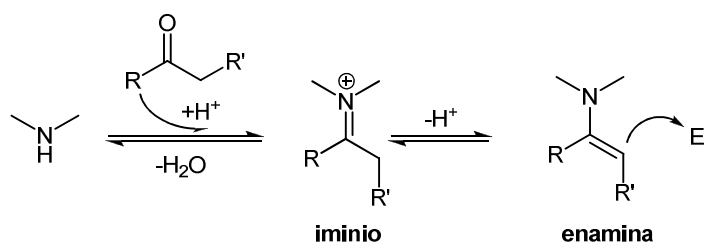
²⁵ a) Hechavarria Fonseca, M. T.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3958; b) Alexakis, A.; Andrey, O. *Org. Lett.* **2003**, *4*, 3611; c) Betancort, J. M.; Barbas, C. F. III. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3737; d) Wang, W.; Wang, J.; Li, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1369.

reacciones de sustitución nucleofílica como pueden ser las α -alquilaciones de aldehídos²⁶ como se muestra en el Esquema 3.



Esquema 3.

En la catálisis tipo enamina, la molécula donadora (nucleófilo) se activa a través de la formación de una enamina, lo que produce un aumento de la densidad electrónica en el centro reactivo (Esquema 4).



Esquema 4.

Aunque la L-prolina continúe siendo uno de los catalizadores orgánicos más utilizados, presenta 2 importantes inconvenientes de tipo experimental como son la escasa solubilidad de este compuesto en muchos disolventes así como las “elevadas” cantidades de catalizador necesarias (en muchos casos superiores al 30 mol%). Esto ha llevado a buscar nuevos análogos sintéticos que superen estos problemas. Algunos de estos catalizadores son los mostrados en la Figura 4.²⁷

²⁶ Vignola, N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 450.

²⁷ a) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138; b) J. Wang, H. Li, B. Lou, L. Zu, H. Guo, W. Wang *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4321; c) W. Wang, J. Wang, H. Li *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1369; d) Urones, J. G.; Broughton, H. B.; Garrido, N. M.; Basabe, P.; García, P.; Marcos, I. S.; Moro, R. F.; Gil, M. J.; Diez, D. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 740; e) Wu, J.; Ni, B.; Headley, A. D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3354.

2. ADICIONES TIPO MICHAEL

Las adiciones conjugadas de nucleófilos a alquenos deficientes en electrones es uno de los métodos más utilizados para la formación de enlaces C-C y C-Heteroátomo.²⁸ El interés en este tipo de reacción de adición asimétrica utilizando catalizadores quirales ha aumentado drásticamente en los últimos años, habiendo aparecido una gran bibliografía sobre el tema (Figura 5).

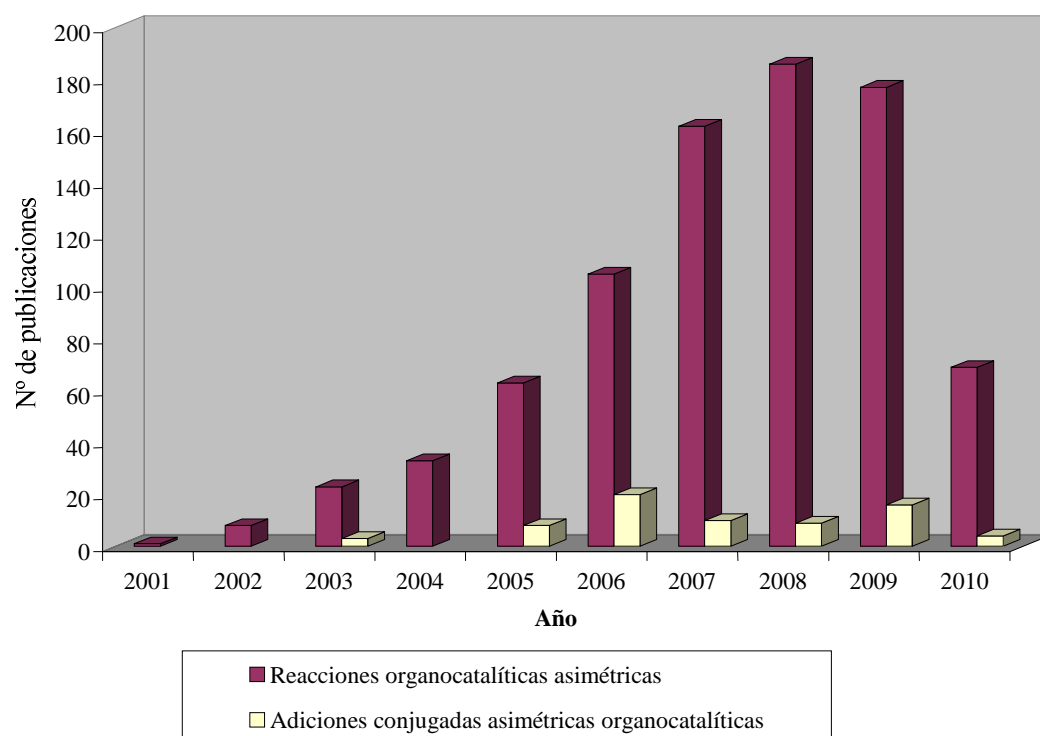
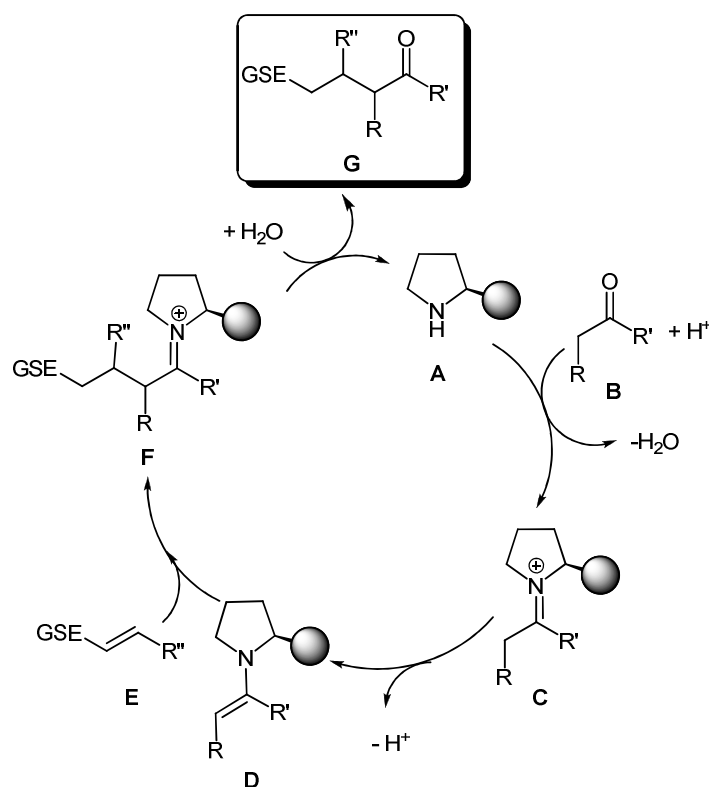


Figura 5.

Pequeñas aminas quirales pueden catalizar adiciones de aldehídos y cetonas a aceptores de Michael mediante la transformación del grupo carbonilo en un intermedio enamina. El mecanismo es el mostrado en el Esquema 5.

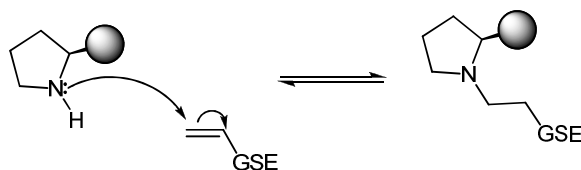
²⁸ Perlmutter, A. *Conjugative additions in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, 1992.



Esquema 5. (GSE = Grupo Sustractor de Electrones).

El ión iminio **C**, se genera a través de una reacción reversible entre la amina quiral **A**, y el compuesto carbonílico **B**. La sal de iminio **C** se desprotona fácilmente para dar lugar a la enamina intermedia **D**, la cual actúa como nucleófilo reaccionando con la olefina deficiente en electrones **E**, formándose un nuevo enlace C-C. La hidrólisis del ión iminio obtenido **F**, proporciona el aducto de Michael y el organocatalizador que es reutilizado para un nuevo ciclo catalítico.

Este ciclo se puede ver limitado ya que la amina quiral puede reaccionar con el sustrato electrofílico (Esquema 6). Por tanto, es importante que si esta reacción adversa ocurre sea de forma reversible para que así se pueda producir la adición de Michael deseada.

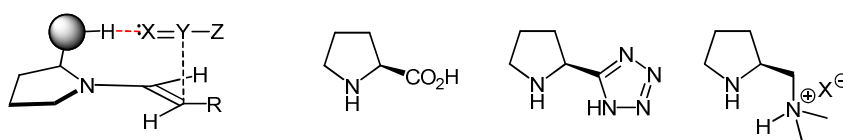


Esquema 6.

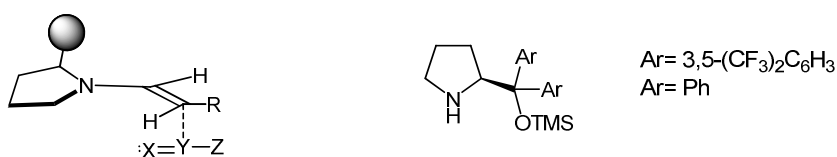
La configuración de los aductos de Michael se puede controlar, como se muestra en la Figura 6,²⁹ mediante:

1. Interacciones por enlaces de hidrógeno entre la amina quiral y el electrófilo.
2. Impedimento estérico que proporciona la amina secundaria al formar la enamina.
3. Ambos factores a la vez.
4. Interacciones electrostáticas.

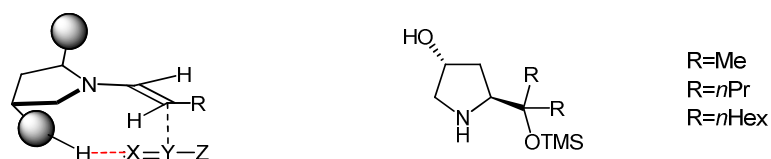
Aproximación con enlace de H



Aproximación con impedimento estérico



Ambos factores



Aproximación con interacciones electrostáticas

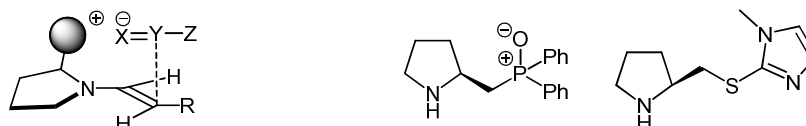


Figura 6.

²⁹ Gómez-Bengoa, E.; Maestro, M.; Mielgo, A.; Otazo, I.; Palomo, C.; Velilla, I. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5333.

Así, hoy en día se buscan organocatalizadores que:

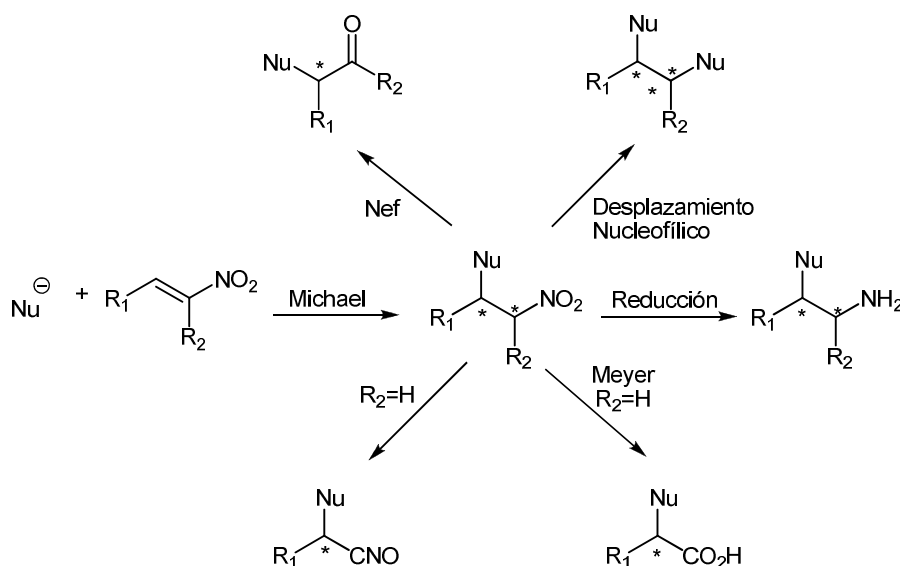
- Sean fácilmente recuperables y reutilizables sin disminuir su actividad catalítica.
- Sean activos en medios acuosos.
- Presenten grupos que proporcionen impedimento estérico, interacciones por enlaces de hidrógeno o interacciones electrostáticas.

Dado que estos catalizadores orgánicos se emplean en una gran variedad de reacciones enantioselectivas, en este trabajo nos vamos a centrar en las adiciones conjugadas a nitroolefinas distinguiendo dos apartados:

2.1 Adiciones conjugadas de aldehídos a nitroolefinas.

2.2 Adiciones conjugadas de cetonas a nitroolefinas.

Ambas representan una importante ruta para la obtención de intermedios de gran valor en síntesis orgánica³⁰ debido a la versatilidad del grupo nitro.³¹ En el Esquema 7 se muestran algunas de las posibles transformaciones que puede experimentar el grupo nitro.



Esquema 7.

³⁰ Berner, O. M.; Tedeschi, L.; Enders D. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1877.

³¹ Ono, N. *In The Nitro Group in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**.

2.1. Adiciones conjugadas de aldehídos a nitroolefinas

Una investigación intensiva en este campo ha conducido al diseño de una nueva familia de catalizadores que permite que la reacción de adición de Michael de aldehídos a nitroalquenos se lleve a cabo de una manera eficiente. Como se ha mencionado, en esta reacción que transcurre vía enamina la configuración de los aductos finales se puede controlar por:

1. Enlaces de hidrógeno.
2. Impedimento estérico.
3. Ambos factores a la vez.
4. Interacciones electrostáticas.

Considerando estos aspectos, se hará una clasificación de los distintos organocatalizadores empleados hasta el momento. Únicamente se analizarán los tres primeros apartados ya que no se conocen trabajos en los que se utilicen organocatalizadores que actúen mediante interacciones electrostáticas en adiciones de aldehídos a nitroolefinas.

2.1.1. Organocatalizadores que actúan formando enlaces de hidrógeno

Dentro de este grupo podemos diferenciar entre organocatalizadores que necesitan de un ácido para formar enlaces de hidrógeno y organocatalizadores que presentan en su estructura grupos que pueden formar enlaces de hidrógeno sin necesidad de un aditivo.

a) Organocatalizadores que necesitan de un ácido para formar enlaces de hidrógeno:

Este es el caso de los catalizadores que se muestran en la Figura 7. Por ejemplo, la (*S*)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina sintetizada por Barbas *et al.*³² en presencia de TFA permitía la adición conjugada de aldehídos α,α -disustituídos a nitroolefinas para la formación de estereocentros cuaternarios con una alta enantioselectividad. También se utilizaron alcaloides

³² Mase, N. ; Thayumanavan, R. ; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2527.

derivados de la cinchona³³ obteniendo buenas enantio y diastereoselectividades en este tipo de reacciones en ausencia de disolvente.

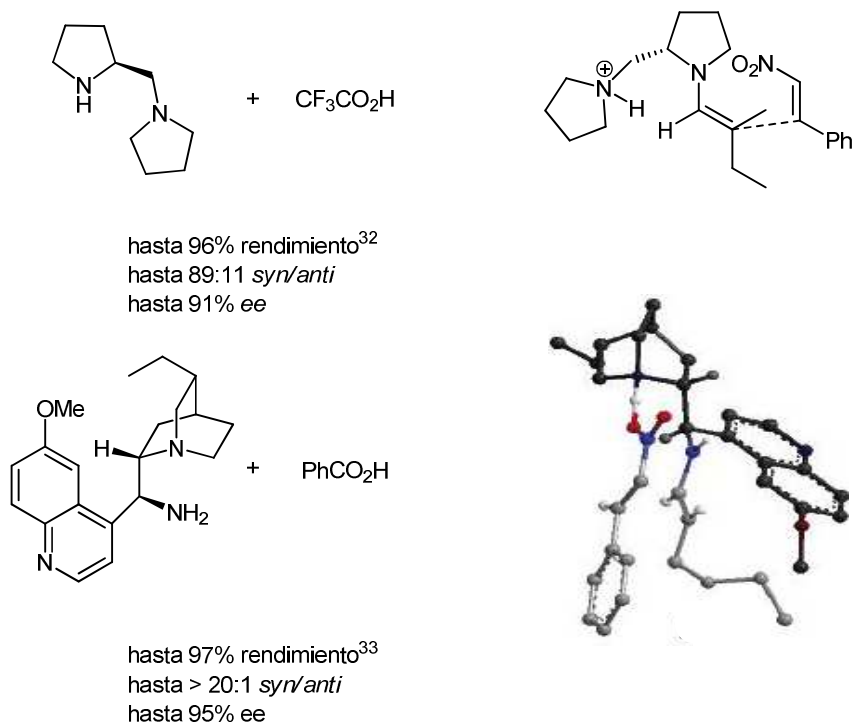


Figura 7.

b) Organocatalizadores que presentan en su estructura grupos que pueden formar enlaces de hidrógeno sin necesidad de un aditivo:

Además de la prolina y el ácido pipercolico, catalizadores clásicos, en este grupo se incluirán: las aminosulfonamidas, aminotioureas, aminosulfamidas y péptidos.

A continuación se muestran algunos ejemplos de las mismas.

▪ Aminosulfonamidas:

La 2-aminometilpirrolidinsulfonamida sintetizada por Wang y colaboradores proporcionó altos niveles de enantio y diastereoselectividad en adiciones de Michael de

³³ McCooney, S. H.; Connon, S. J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 599.

aldeídos a nitroolefinas.^{27b,27c} Este mismo grupo, teniendo en mente la importancia de reciclar los organocatalizadores, llevó a cabo la síntesis de pirrolidinas más hidrofóbicas con un grupo sulfonamida en la posición 2.³⁴ Estas se podían separar fácilmente del medio de reacción y reutilizar sin pérdida de su actividad catalítica. Además presentaban una alta enantio y diastereoselectividad utilizando agua como disolvente.

Más recientemente Headley y colaboradores³⁵ han diseñado líquidos iónicos quirales derivados de pirrolidinas con un grupo sulfonamida en su estructura, los cuales se caracterizaban por su fácil reciclaje. Estos se podían reutilizar hasta cinco veces conservando su eficacia. En la Figura 8 se muestran los distintos catalizadores y un ejemplo en el cual se observa el estado de transición propuesto para los mismos.

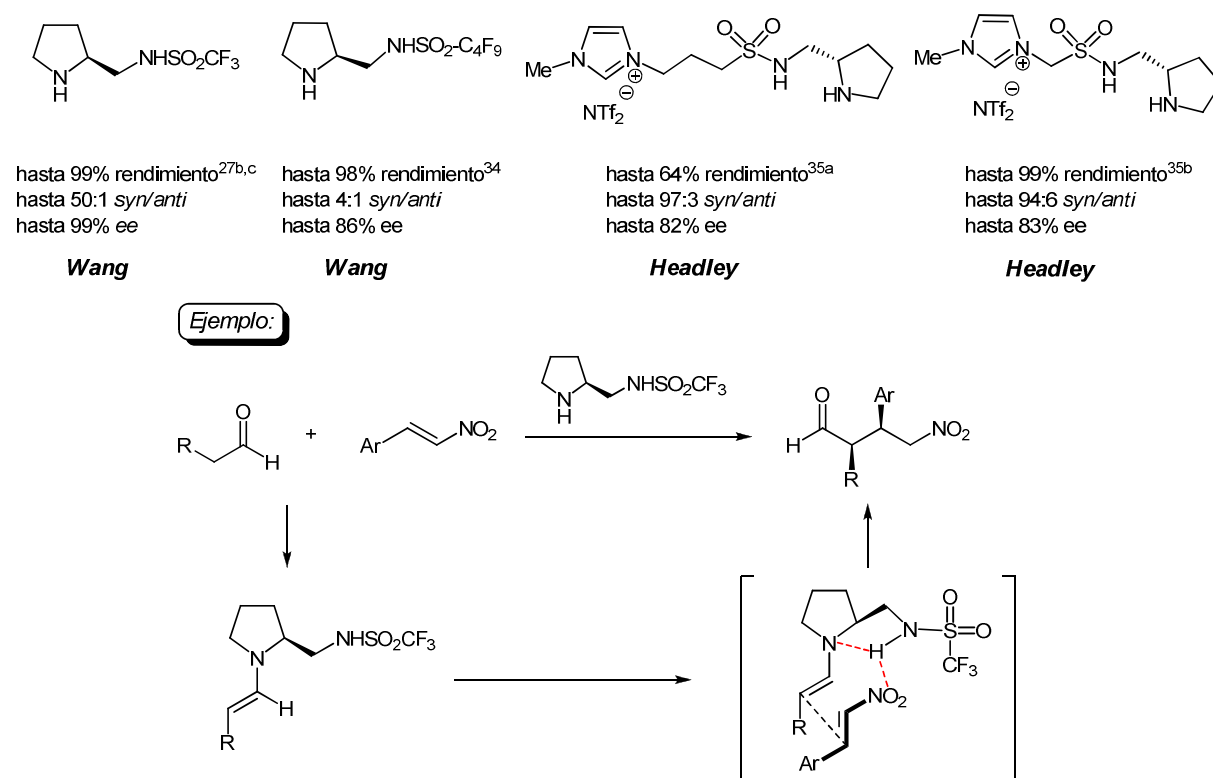


Figura 8.

^{27b} Wang J.; Li, H.; Lou, B.; Zu, L.; Guo, H.; Wang, W. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4321.

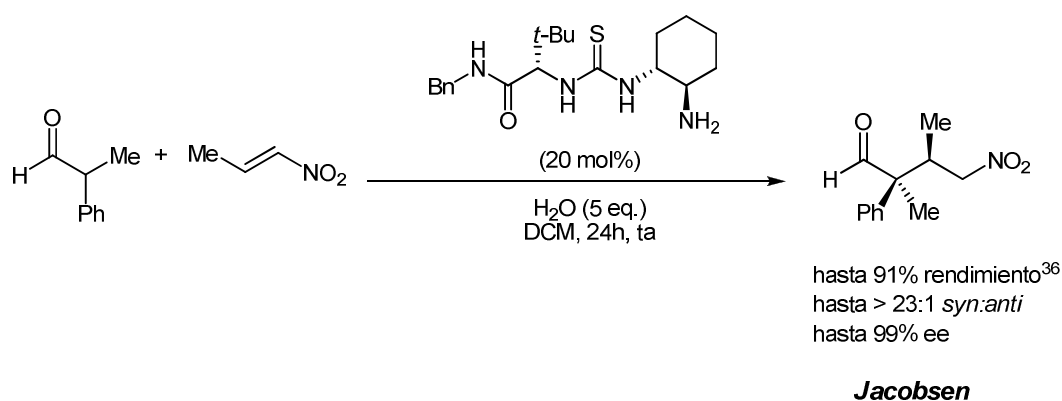
^{27c} Wang, W.; Wang, J.; Li, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1369.

³⁴ Zu, L.; Wang, J.; Li, H.; Wang, W. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3077.

³⁵ a) Ni, B.; Zhang, Q.; Headley, A. D. *Green Chem.* **2007**, *9*, 737; b) Zhang, Q.; Ni, B.; Headley, A. D. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5091.

▪ Aminotioureas:

Jacobsen *et al.*³⁶ diseñaron aminas primarias derivadas de tioureas como catalizadores eficientes para las adiciones asimétricas conjugadas de aldehídos α,α -disustituídos a nitroalquenos (Esquema 8). Estos organocatalizadores actúan activando simultáneamente a nucleófilo y electrófilo del mismo modo que lo hacen las aminosulfonamidas como se verá en el Esquema 9.



Esquema 8.

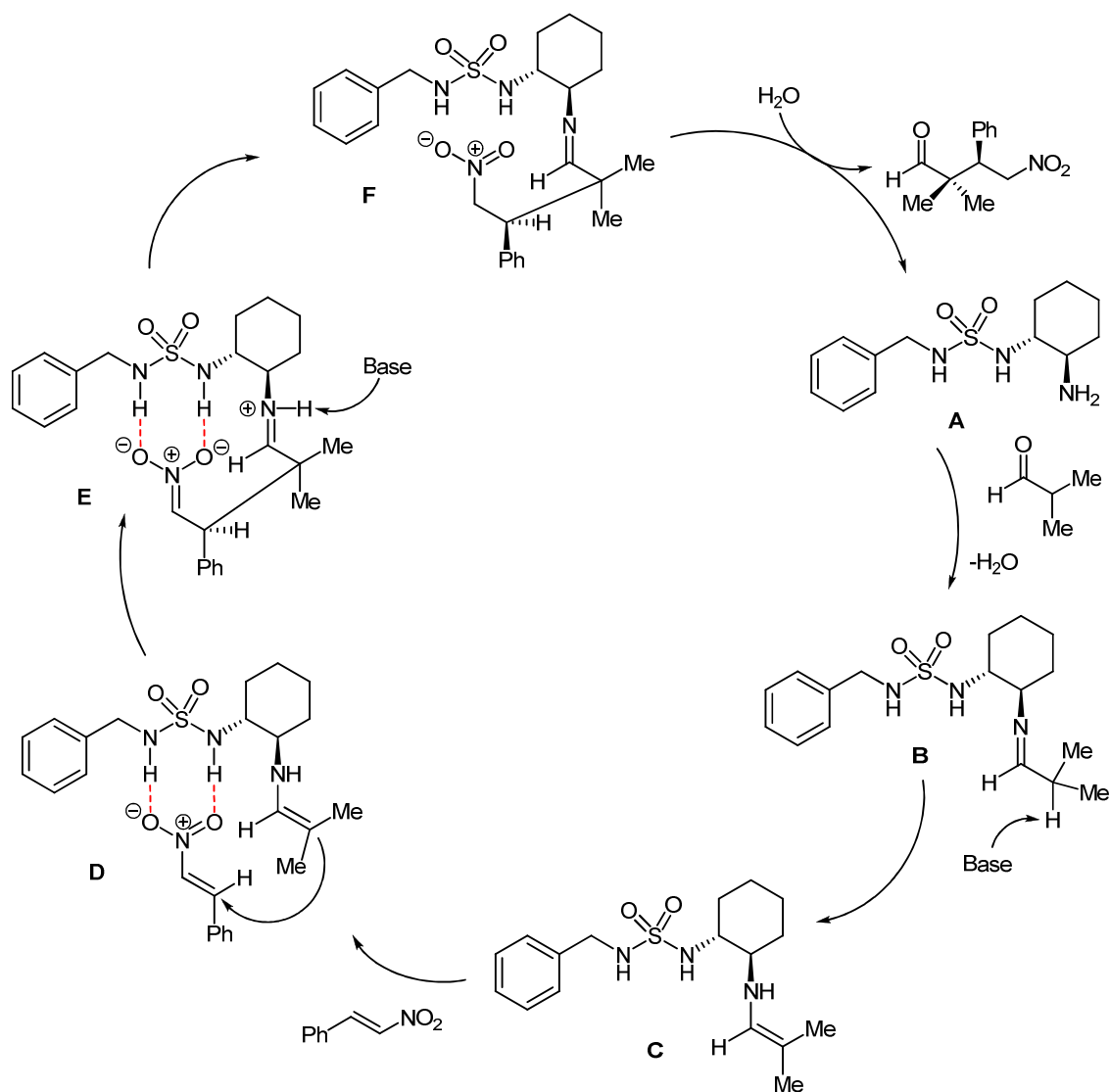
▪ Aminosulfamidas:

Las aminosulfamidas son análogos estructurales de las aminotioureas. Al igual que estas son capaces de proporcionar dos enlaces de hidrógeno a los electrófilos. Recientemente Yan *et al.*³⁷ han utilizado este tipo de catalizadores en adiciones de aldehídos a nitroolefinas obteniendo los mejores resultados cuando la reacción tenía lugar en presencia de una base. El mecanismo propuesto por este grupo es el mostrado en el Esquema 9, en el se puede ver la doble activación. La imina intermedia **B**, se genera a través de una reacción entre la aminosulfonamida **A** y el isobutiraldehído. Ésta se desprotona fácilmente en presencia de una base para dar lugar a la enamina intermedia **C** cuya función sulfamida forma enlaces de hidrógeno con el grupo nitro del nitroestireno. Así el nitroestireno se hace más electrófilo al mismo tiempo que se sitúa en una posición más cercana a la enamina. El ataque nucleofílico de la enamina por la cara *si* del doble enlace da lugar al intermedio **E** cuya posterior

³⁶ Lalonde, M. P.; Chen, Y.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6366.

³⁷ Zhag, X.; Liu, S.; Li, X.; Yan, M.; Chan, A. S. C. *Chem. Commun.* **2009**, 833.

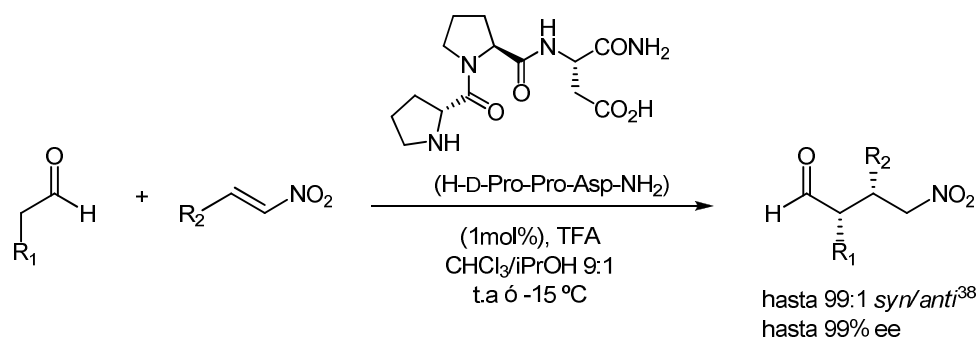
desprotonación e hidrólisis proporciona el aducto de Michael y el organocatalizador que es reutilizado para un nuevo ciclo catalítico.



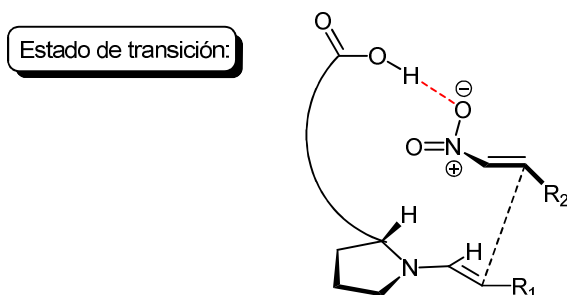
Esquema 9.

▪ Péptidos:

Wennemers *et al.*³⁸ demostraron que el tripéptido H-D-Pro-Pro-Asp-NH₂ es un catalizador eficaz para reacciones de adición conjugada asimétrica de aldehídos a nitroolefinas. Este proporcionaba los aductos de Michael con muy buena enantio y diastereoselectividad empleando 1 mol% de catalizador y 3 equiv. de aldehído. En el Esquema 10 se muestra el estado de transición.



Wennemers



Esquema 10.

2.1.2. Organocatalizadores que actúan mediante impedimento estérico

Barbas *et al.* fueron los primeros en utilizar una amina secundaria quiral, (*S*)-2-(morfolinometil)pirrolidina, para la adición de Michael *syn* selectiva de aldehídos a nitroolefinas.^{25c, 39} Con lo que respecta al rendimiento y selectividad de este tipo de reacción, la L-prolina resultaba ser un catalizador menos eficiente (Esquema 11).

³⁸ Wiesner, M.; Revell, J. D.; Wennemers, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1871.

^{25c} Betancort, J. M.; Barbas, C. F. III. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3737

³⁹ Betancort, J. M.; Sakthivel, K.; Thayumanavan, R.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Synthesis*, **2004**, 1509.

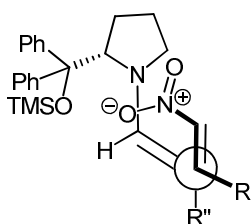
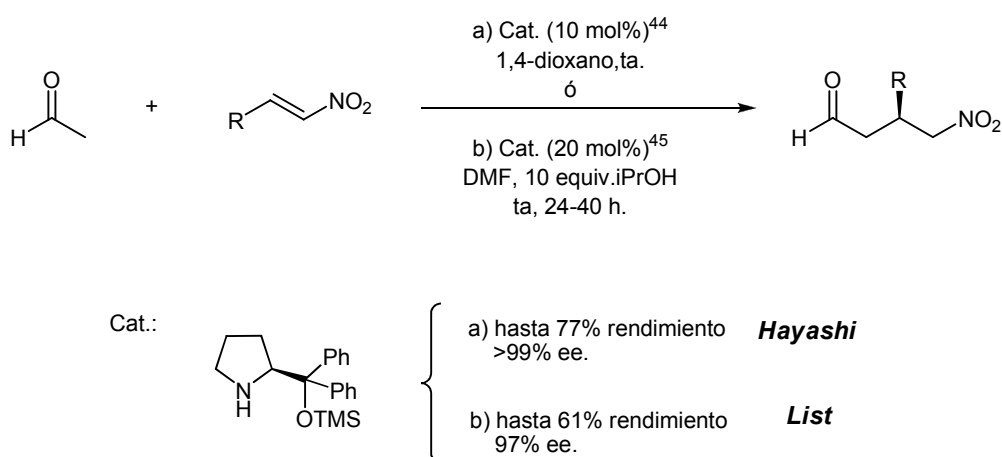


Figura 9.

Recientemente, Hayashi *et al.*⁴⁴ y List *et al.*⁴⁵ por separado han llevado a cabo el estudio de la reacción asimétrica de Michael de acetaldehído a nitroolefinas catalizada por difenilprolinoltrimetilsilileter obteniendo muy buenas enantioselectividades (Esquema 12).



Esquema 12.

Con el fin de poder separar fácilmente del medio de reacción y reutilizar los catalizadores sin pérdida de su actividad, Wang *et al.* sintetizaron pirrolidinas análogas a la de Hayashi fluoradas (Figura 10).⁴⁶ Estas presentaban una alta enantio y diastereoselectividad. Además se podían reutilizar hasta 6 veces conservando su actividad catalítica.

⁴⁴ Hayashi, Y.; Itoh, T.; Ohkubo, M.; Ishikawa, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4722.

⁴⁵ García-García, P.; Ladépêche, A.; Halder, R.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4719.

⁴⁶ Zu, L.; Li, H.; Wang, J.; Yu, X. *Tetrahedron: Lett.* **2006**, *47*, 5131.

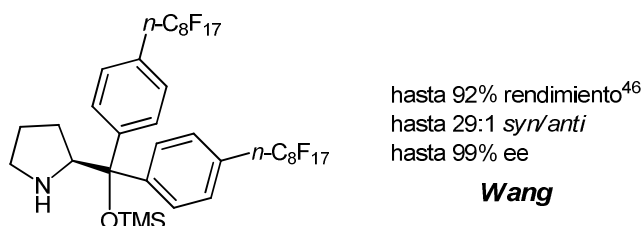
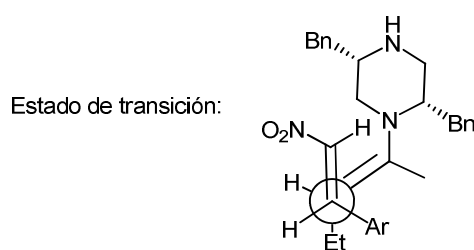
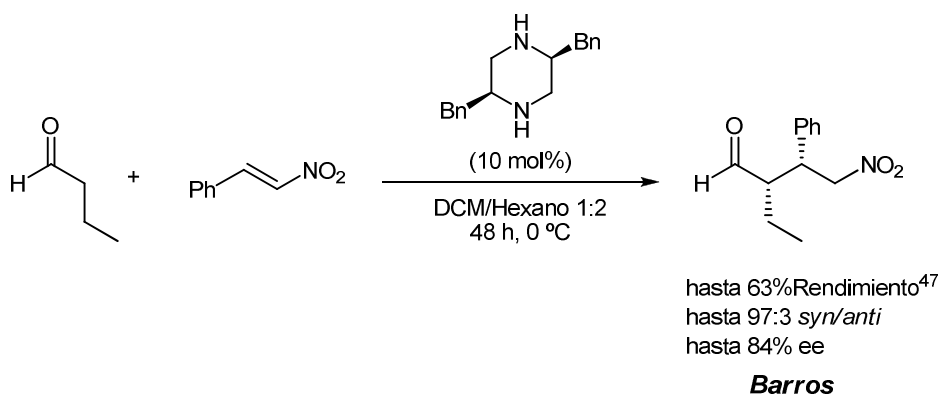


Figura 10.

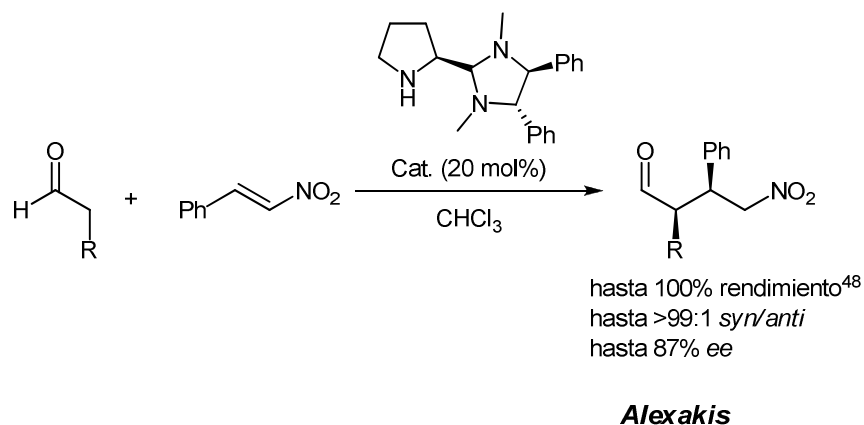
Aparte de pirrolidinas quirales también se han utilizado tetrahidropiperazinas para este tipo de reacciones. Barros y Phillips,⁴⁷ estudiaron la reacción de adición asimétrica de butilaldehído a *trans*- β -nitroestireno utilizando este tipo de compuestos como organocatalizadores (Esquema 13).



Esquema 13.

⁴⁷ Barros, M. T.; Phillips, A. M. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 178.

Además Alexakis y colaboradores han sintetizado un amina derivado de la L-prolina. Este proporciona una alta enantio y distereoselectividad debido al gran impedimento estérico que presenta cerca del centro catalítico⁴⁸ (Esquema 14).



Esquema 14.

Tang *et al.* emplearon α -aminofosfonatos⁴⁹ y obtuvieron así resultados similares a los de Barbas *et al.*^{25c} y Hayashi *et al.*⁴² en adiciones de este tipo (Figura 11).

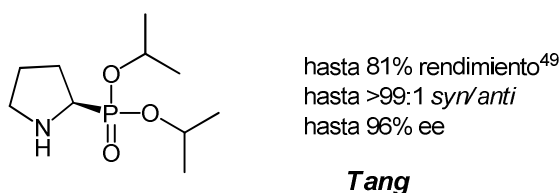


Figura 11.

Kanger *et al.* sintetizaron bipiperidinas C₂-simétricas y demostraron que la *i*Pr-bipiperidina es un catalizador selectivo y eficiente para adiciones de Michael de aldehídos a nitroolefinas. Este proporciona los aductos finales con alta enantio y diastereoselectividad en tiempos cortos de reacción (Figura 12).⁵⁰

⁴⁸ Quintard, A.; Bournaud, C.; Alexakis, A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7504.

⁴⁹ Tao, Q.; Tang, G.; Lin, K.; Zhao, Y. *Chirality* **2008**, *20*, 833.

^{25c} Betancort, J. M.; Barbas, C. F. III. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3737

⁴² Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4284; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212.

⁵⁰ Laars, M.; Ausmees, K.; Uudsemaa, M.; Tamm, T.; Kanger, T.; Loop, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3772.

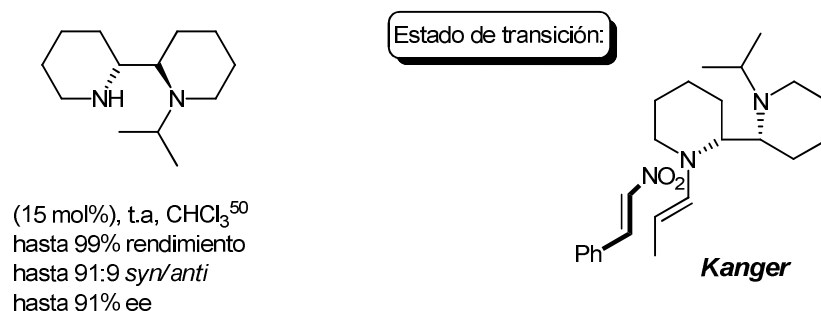
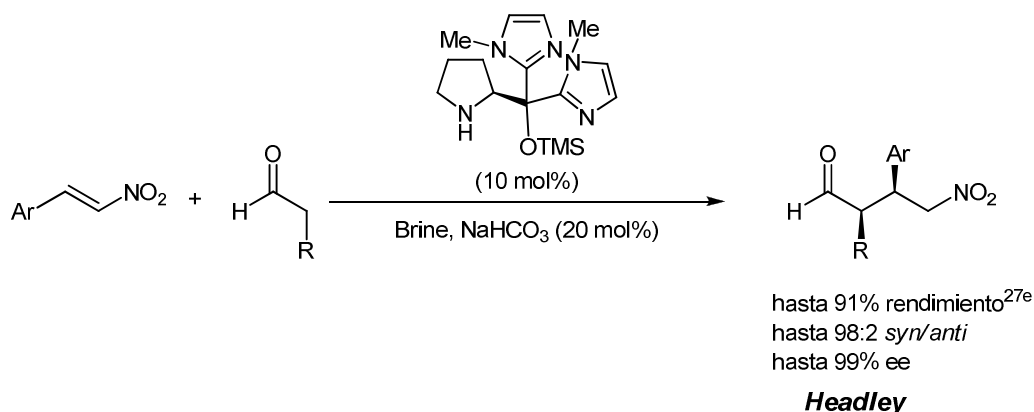


Figura 12.

Recientemente Headley *et al.*^{27e} han diseñado el di(metilimidazol)prolinol silil eter soluble en agua, que en combinación con bicarbonato sódico da lugar a los aductos de Michael con una alta enantio y diastereoselectividad utilizando disolución saturada de cloruro sódico como medio de reacción (Esquema 15).

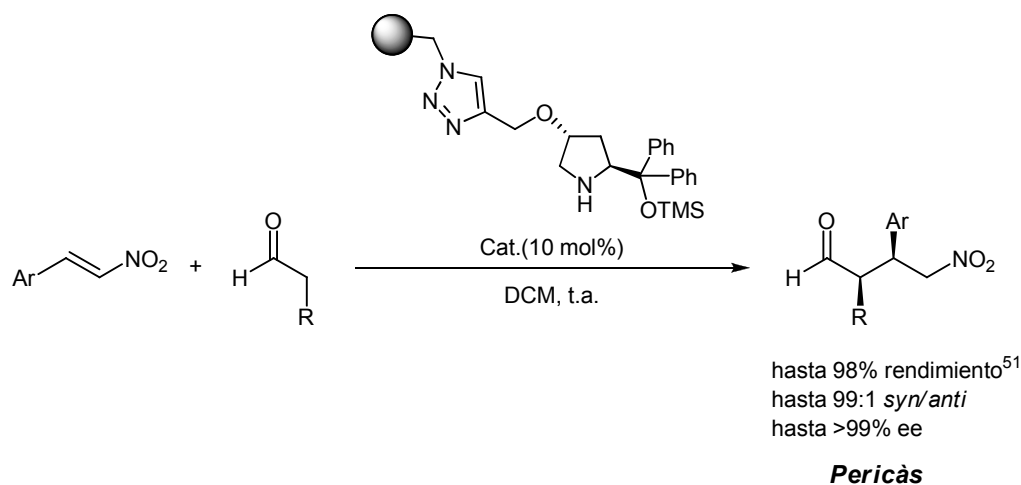


Esquema 15.

Con el fin de obtener un catalizador más fácilmente recuperable Pericàs y colaboradores⁵¹ han unido el catalizador de Hayashi a un polímero. Además este nuevo organocatalizador soportado se puede reutilizar hasta 6 veces sin verse afectada su actividad catalítica (Esquema 16).

^{27e} Wu, J.; Ni, B.; Headley, A. D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3354.

⁵¹ Alza, E.; Pericàs, M. A. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3051.



Esquema 16.

Por otro lado y con este mismo fin Lombardo *et al.*⁵² han diseñado un difenilprolinol silil eter unido a un líquido iónico (Figura 13), el cual se ha empleado en la adición de aldehídos alifáticos a nitroalquenos obteniéndose muy buenos excesos enantioméricos utilizando pequeñas cantidades de catalizador (0.25-5 mol%), un pequeño exceso de aldehído (1.2-2 equiv.) y agua como disolvente.

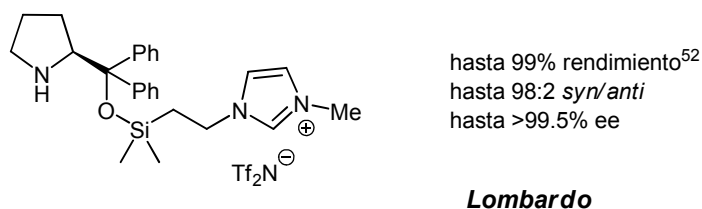


Figura 13.

Finalmente Ni *et al.*⁵³ han sintetizado un diarilprolinol silil eter (Figura 14) que presenta grandes ventajas: es fácil de sintetizar, proporciona los aductos de Michael con muy buenos rendimientos, así como con una alta enantio y diastereoselectividad utilizando 3 mol% de catalizador y 2 equiv. de aldehído en presencia de ácido benzóico. Además es soluble en

⁵² Lombardo, M.; Chiarucci, M.; Quintavalla, A.; Trombini, C. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2801.

⁵³ Zheng, Z.; Perkins, B. L.; Ni, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 50.

agua, con lo cual no se requieren disolventes orgánicos y se puede recuperar fácilmente del medio de reacción y reutilizar hasta 6 veces sin pérdida significativa de la estereoselectividad.

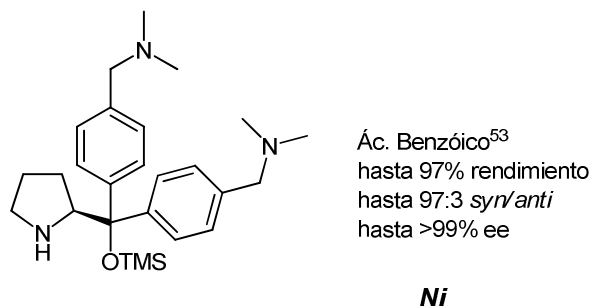


Figura 14.

2.1.3. Organocatalizadores mixtos

Este es el caso de las 4-*trans*-hidroxiprolilamidas. En la Figura 15 se muestran algunos ejemplos de las mismas así como el estado de transición que se ha propuesto para estos compuestos.

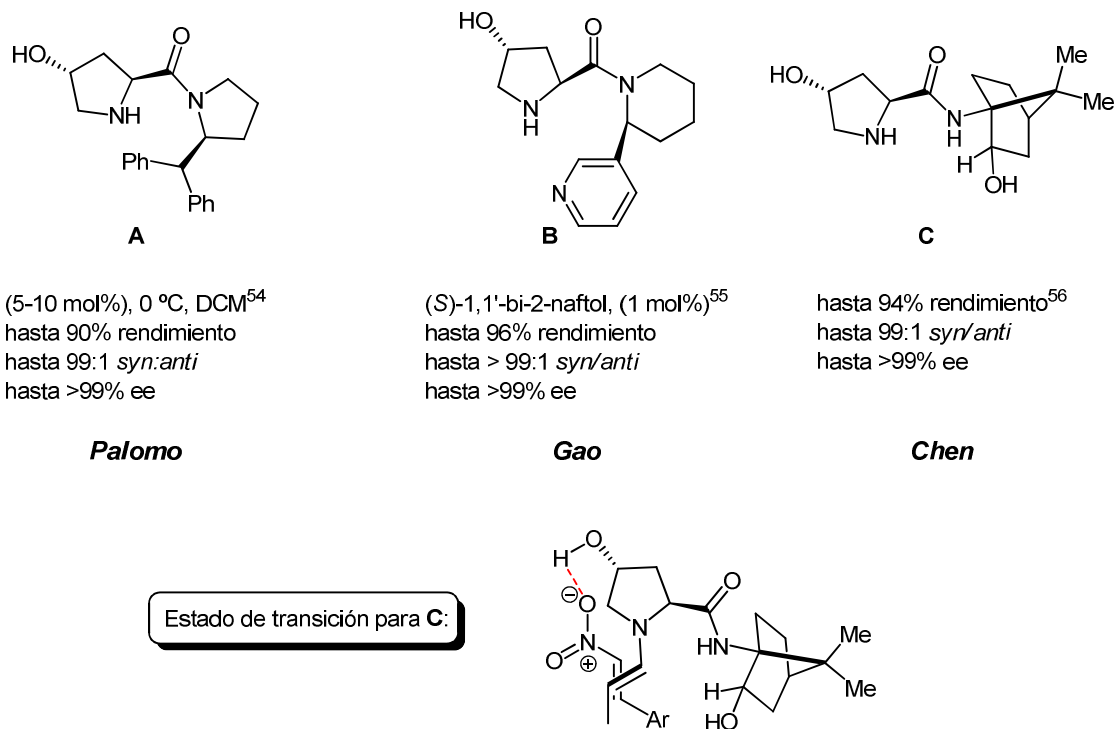


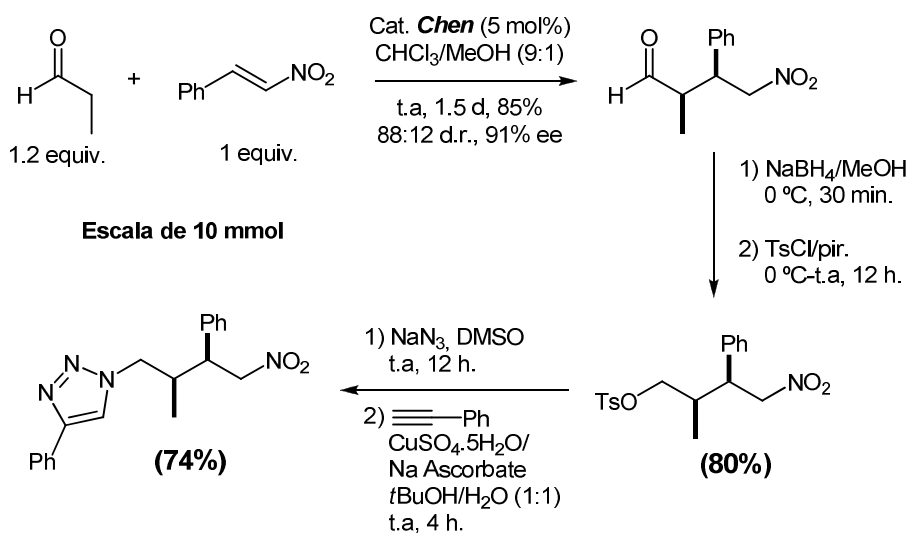
Figura 15.

La 4-*trans*-hidroxiprolilamida **A**, sintetizada por Palomo *et al.* proporciona los mejores resultados cuando la reacción de adición tenía lugar en DCM desde 0°C hasta temperatura ambiente con 5-10 mol% de catalizador.⁵⁴

Además la 4-*trans*-hidroxiprolilamida **B**, diseñada por Gao y colaboradores⁵⁵ más recientemente, en presencia de un co-catalizador, (S)-1,1'-bi-2-naftol, utilizando tan sólo 1 mol% del mismo y 1.5 equiv. de aldehído proporcionaba los aductos de Michael con una alta entantio y diastereoselectividad.

Por último Chen *et al.* han demostraron que la 4-*trans*-hidroxiprolilamida **C**,⁵⁶ también era un catalizador eficiente para adiciones de aldehidos a nitroalquenos obteniéndose los productos de reacción en rendimientos altos y excelentes diastereo y enantioselectividades.

Este último catalizador se ha aplicado a la síntesis de un triazol como se muestra a continuación en el Esquema 17. Estos derivados del triazol son intermedios muy importantes en química médica.^{56c y d}



Esquema 17.

⁵⁴ Palomo, C.; Vera, S.; Mielgo, A.; Gómez-Bengoa, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5984.

⁵⁵ Cheng, Y.; Bian, Z.; He, Y.; Han, F.; Kang, C.; Ning, Z.; Gao, L. *Tetrahedron: Asymm.* **2009**, *20*, 1753.

⁵⁶ a) Reddy, R. J.; Kuan, H-H.; Chou, T-Y.; Chen, K. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9294; b) Chang, C.; Li, S-H.; Reddy, R. J.; Chen, K. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1273; c) Whiting, M., Tripp, J. C., Lin, Y.-C., Lindstron, W., Olson, A. J., Elder, J. H., Sharpless, K. B., Fokin, V. V. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7697; d) Reck, F., Zhou, F., Girardot, M., Kern, G., Eyermann, C. J., *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 506.

2.2. Adición conjugada de cetonas a nitroolefinas

En este tipo de reacciones, al igual que para aldehídos, la configuración de los aductos finales se puede controlar mediante:

1. Enlaces de hidrógeno.
2. Impedimento estérico.
3. Ambos factores a la vez.
4. Interacciones electrostáticas.

Teniendo en cuenta estos cuatro factores, se hará una clasificación de los distintos organocatalizadores utilizados en adiciones tipo Michael de cetonas a nitroolefinas.

2.2.1. Organocatalizadores que actúan formando enlaces de hidrógeno

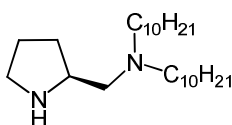
Dentro de este grupo, al igual que para aldehídos, vamos a diferenciar entre:

a) Organocatalizadores que necesitan de un ácido para formar puentes de hidrógeno:

Este es el caso de la diamina con 2 grupos alquilo hidrofóbicos utilizada por Barbas *et al.*⁵⁷ para la reacción de adición de cetonas a nitroestirenos obteniendo los mejores resultados cuando la reacción se llevaba a cabo en disolución saturada de NaCl en presencia de TFA (Figura 16). Se ha demostrado que la presencia de un ácido en la reacción, acelera el proceso de formación de enlaces C-C aumentando la velocidad de formación de la enamina. Además, el ácido podría orientar los sustratos mediante enlaces de hidrógeno.⁵⁸

⁵⁷ a) Betancort, J. M.; Sakthivel, K.; Thayumanavan, R.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Synthesis* **2004**, 1509; b) Mase, N.; Watanabe, K.; Yoda, H.; Takabe, K.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4966.

⁵⁸ a) Bolm, C.; Rantanen, T.; Shiffers, I.; Zani, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1758; b) Pihko, P. M.; Laurikainen, K. M.; Usano, A.; Nyberg, A. I.; Kaavi, J. A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 317; c) Pihko, P. M. *Lett. Org. Chem.* **2005**, *2*, 398; d) Yamamoto, H.; Futatsugi, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1924.



(20 mol%), TFA, NaCl sat.⁵⁷
hasta 99% rendimiento
hasta 98:2 *syn:anti*
hasta 97% ee

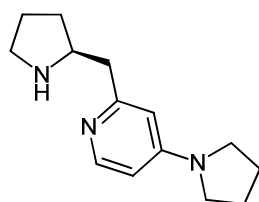
Barbas

Figura 16.

Por otro lado Kotsuki y colaboradores⁵⁹ diseñaron una pirrolidinpiridina y demostraron la importancia del anillo de piridina a la hora de obtener una buena enantioselectividad en la reacción. Más recientemente, Wang *et al.*⁶⁰ han sintetizado un catalizador similar a este, el cual se obtiene fácilmente a partir de L-prolinol y que además funciona con todo tipo de cetonas, aldehídos y con una gran variedad de nitroestirenos. En el Esquema 18 se muestran ambas pirrolidinpiridinas así como el mecanismo propuesto por este último grupo para la adición tipo Michael de ciclohexanona a nitroestirenos y su estado de transición.

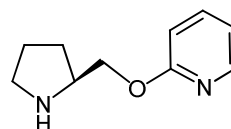
⁵⁹ Ishii, T.; Fujioka, S.; Sekiguchi, Y.; Kotsuki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9558

⁶⁰ Xu., D-Z.; Shi, S.; Wang, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4848.



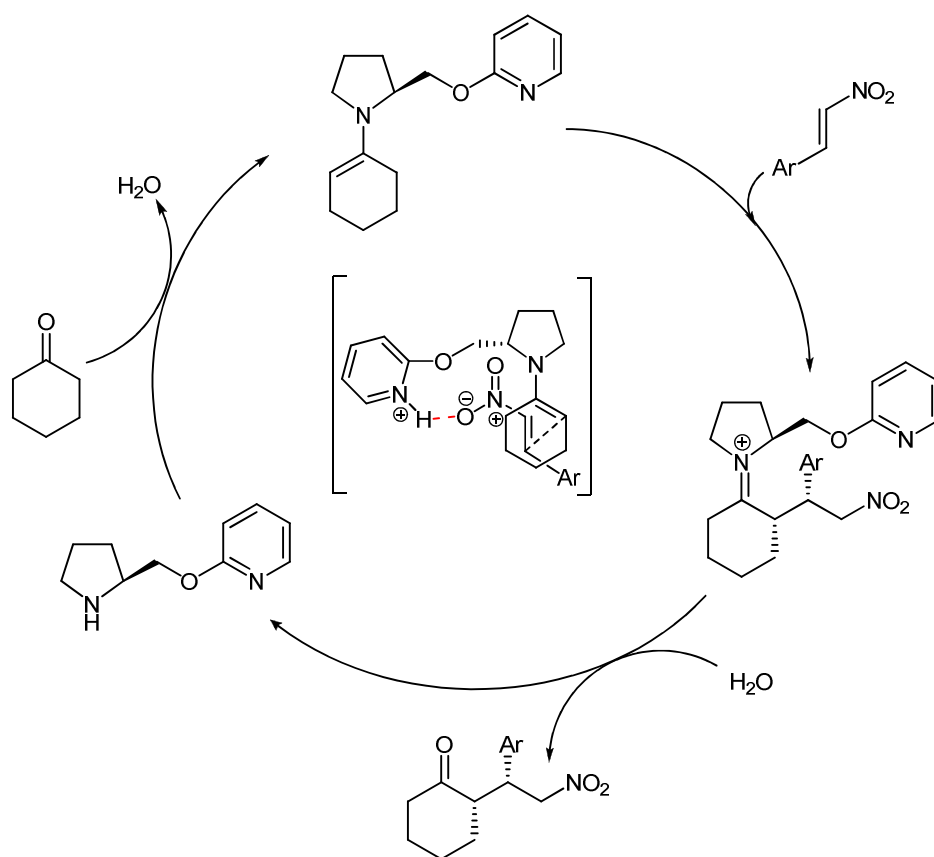
(10 mol%), Ac. 2,4-dinitrobenzenosulfónico⁵⁹
 CHCl₃, t.a, 24 h, 95%
 98:2 *syn:anti*, 99% ee
 2004

Kotsuki



(15 mol%), 2-naftol⁶⁰
 THF, t.a, 99%
 99:1 *syn:anti*, 99% ee
 2009

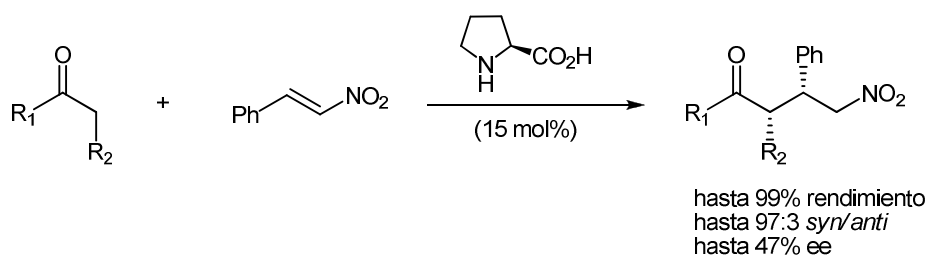
Wang



Esquema 18.

b) Organocatalizadores que presentan en su estructura grupos que pueden formar enlaces de hidrógeno sin necesidad de un aditivo

Dentro de este grupo el catalizador más representativo es la prolina. List *et al.*^{13a} y Enders y Seki^{13b}, fueron los primeros en llevar a cabo reacciones de adición de cetonas a nitroolefinas catalizadas por L-prolina (Esquema 19).



Esquema 19.

Poco después, Benaglia *et al.*⁶¹ diseñaron una prolina unida a polietilenglicol, la cual presentaba la ventaja de ser fácilmente reciclable pero proporcionaba enantioselectividades similares a la L-prolina y rendimientos incluso más bajos.

Además dentro de este grupo podemos incluir las aminosulfonamidas, aminotioureas, derivados de prolintetrazol, prolinaminas, aminoamidas incluso aminosulfonas. A continuación se muestran algunos de los ejemplos más representativos de las mismas.

▪ Aminosulfonamidas:

Wang demostró que la 2-aminometilpirrolidinsulfonamida no sólo era eficiente cuando se utilizaban aldehídos como nucleófilos,³⁴ como se ha mencionado anteriormente, sino que también funcionaba bien en el caso de las cetonas.^{62a} La actividad catalítica y la alta enantioselectividad que proporciona este catalizador se explica por las propiedades ácidas y el impedimento estérico que proporciona el grupo NHTf. Además este mismo grupo sintetizó

^{13a} List, B.; Pojarliev, P.; Martin, H. J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2423.

^{13b} Enders, D.; Seki, A. *Synlett* **2002**, 26.

⁶¹ Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Puglisi, A.; Celentano, G. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, 157, 204–205.

³⁴ Zu, L.; Wang, J.; Li, H.; Wang, W. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3077.

⁶² a) Wang, J.; Li, H.; Lou, B.; Zu, L.; Guo, H.; Wang, W. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4321; b) Zu, L.; Wang, J.; Li, H.; Wang, W. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3077.

una fluoropirrolidinsulfonamida, fácil de recuperar y reutilizar, que proporcionaba buenas enantio y diastereoselectividades cuando se utilizaba agua como disolvente.^{62b}

Teniendo en mente la importancia del reciclaje y la reutilización de un organocatalizador Headley *et al.* han sintetizado una prolinsulfonamida unida a un líquido iónico la cual se podía emplear hasta cinco veces consecutivas sin pérdida significativa de su actividad.⁶³

Por otro lado, nuestro grupo de trabajo ha sintetizado una sulfonamida^{27d} que ha resultado ser un catalizador eficiente para este tipo de reacciones.

Algunas de las sulfonamidas mencionadas, así como el estado de transición propuesto para las mismas, se muestra a continuación en la Figura 17.

⁶³ Ni, B.; Zhang, Q.; Dhungana, K.; Headley, A. D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1037.

^{27d} Diez, D.; Gil, M. J.; Moro, R. F.; Marcos, I. S.; García, P.; Basabe, P.; Garrido, N. M.; Broughton, H. B.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 740.

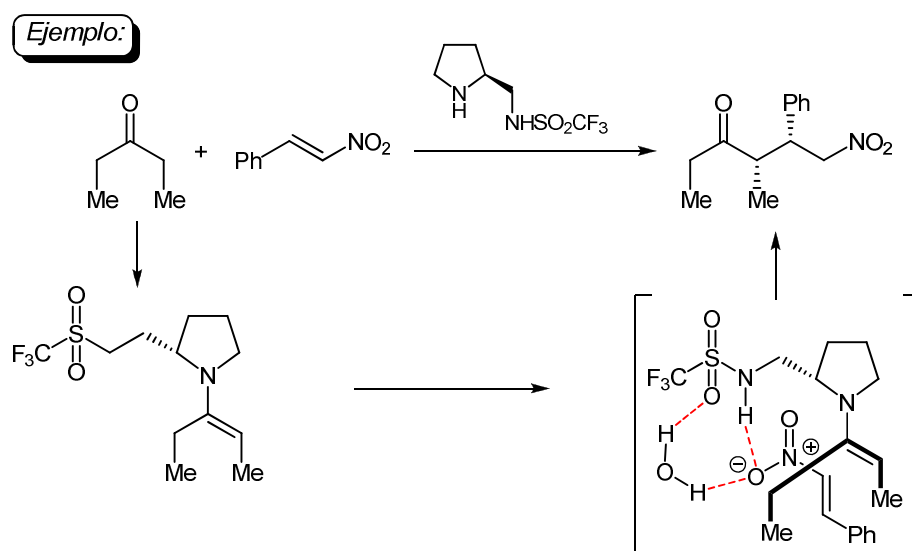
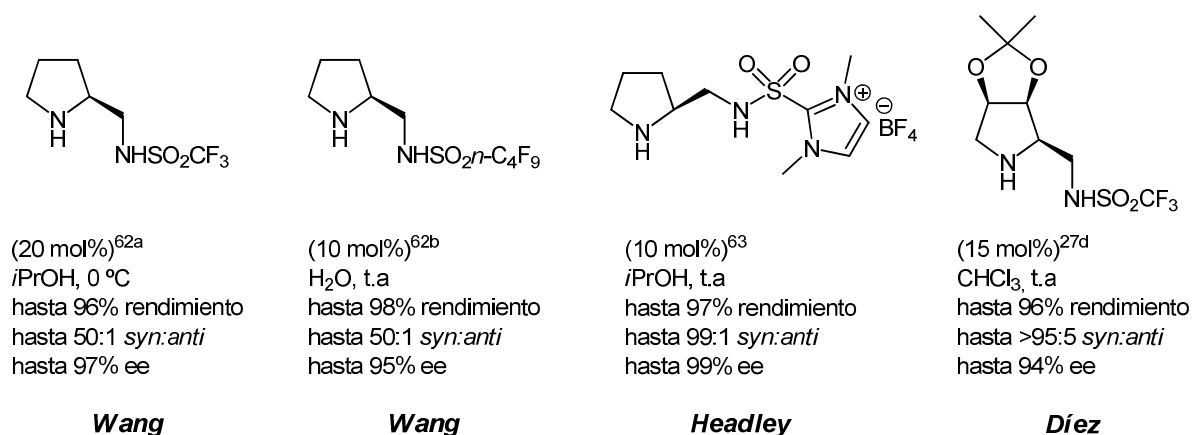


Figura 17.

▪ Aminotioureas:⁶⁴

El grupo tiourea es un buen donador de enlaces de hidrógeno. Distintos estudios han demostrado que sólo un átomo de oxígeno del grupo nitro forma dichos enlaces con la tiourea.^{64e} En la Figura 18 se muestran distintas tioureas que se han utilizado en adiciones de

⁶⁴ a) Cao, C-L.; Ye, M.-C.; Sun, X.-L.; Tang, Y. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2901; b) Wei, S.; Yalalov, D. A.; Tsogoeva, S. B.; Schmatz, S. *Catalysis Today* **2007**, 121, 151; c) Cao, Y-J.; Lai, Y-Y.; Wang, X.; Li, Y-J.; Xiao, W-J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 21; d) Liu, K.; Cui, H-F.; Dong, K-Y.; Li, X-J.; Ma, J-A. *Org. Lett.* **2007**, 9, 923; e) Kokotos, C. G. y Kokotos, G. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1355; f) Gu, Q.; Guo, X-T.; Wu, X-Y. *Tetrahedron* **2009**, 65, 5265; g) Carley, A. P.; Dixon, S.; Kilburn, J. D. *Synthesis* **2009**, 15, 2509.

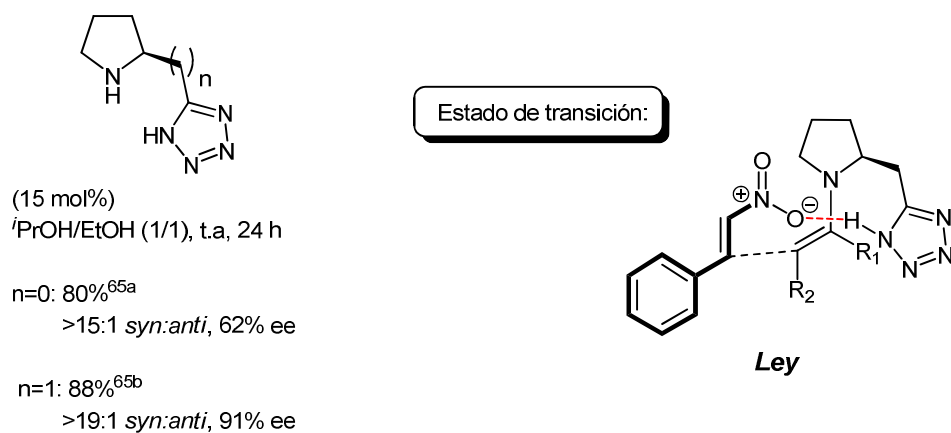


Figura 19.

▪ Prolilaminas:

Pansare y Pandya sintetizaron triaminas derivadas de la L-prolina que en su forma protonada, proporcionaban buenas enantio y estereoselectividades en adiciones de cetonas cíclicas de seis miembros a nitroalquenos.⁶⁶ En la Figura 20 se muestra el estado de transición propuesto por este grupo.

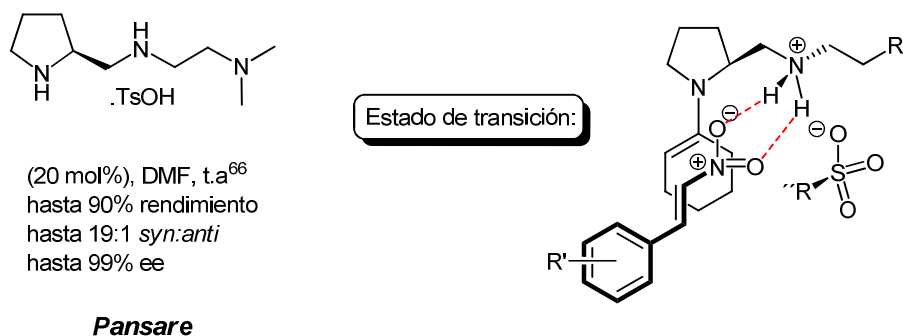
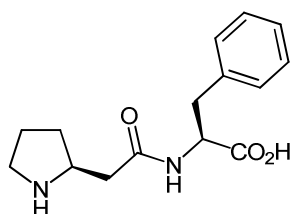


Figura 20.

⁶⁶ Pansare, S. V.; Pandya, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9624.

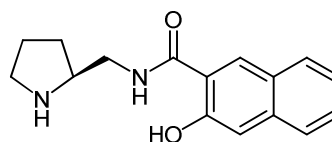
▪ Aminoamidas:

Dentro de este grupo están los péptidos.⁶⁷ Por ejemplo, Tsogoeva *et al.* han diseñado un pequeño péptido^{67b} (Figura 21 izqda.) que en presencia de NaOH cataliza la reacción de adición de Michael de cetonas a nitroolefinas utilizando agua como disolvente obteniéndose los aductos finales con buena estereoselectividad. Además derivados de prolinamida quirales que presentan un grupo hidroxilo en su estructura han resultado ser catalizadores eficientes para este tipo de reacciones⁶⁸ (Figura 21 dcha.). En la Figura 21 se muestran los estados de transición propuestos para estos compuestos.



(0.3 equiv.)^{67b}
NaOH (0.3 equiv.), H₂O, t.a.
hasta 99% rendimiento
hasta 99:1 *syn:anti*
hasta 70 % ee

Tsogoeva



(5-10 mol%), PhCO₂H^{68c}
DCM ó H₂O, t.a.
hasta 95% rendimiento
hasta >99:1 *syn:anti*
hasta 96% ee

Xiao

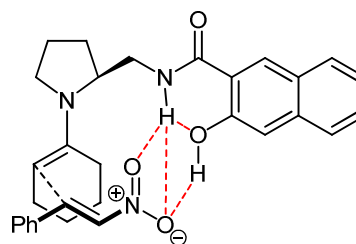
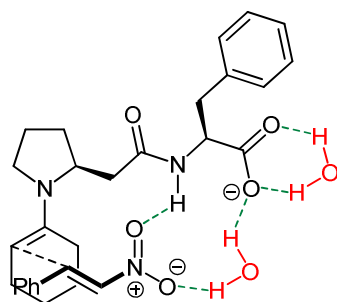


Figura 21.

⁶⁷ a) Xu, Y.; Zou, W.; Sundén, H.; Ibrahim, I.; Córdova, A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 418; b) Freund, M.; Schenker, S.; Tsogoeva, S. B. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4279.

⁶⁸ a) Puleo, G. L.; Luliano, A. *Tetrahedron: Asymm.* **2008**, *19*, 2045; b) Yang, Z.; Liu, J.; Liu, X.; Wang, Z.; Feng, X.; Su, Z.; Hu, C. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2001; c) Chen, J.-R.; Lai, Y.-Y.; Lu, H.-H.; Wang, X.-F.; Xiao, W.-J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9238.

▪ Aminosulfonas:

Recientemente Lin *et al.*⁶⁹ han utilizado este tipo de compuestos como catalizadores en adiciones asimétricas de ciclohexanonas a nitroolefinas aromáticas obteniéndose excelentes rendimientos y enantioselectividades cuando se emplea agua como disolvente y sin necesidad de ningún ácido como aditivo. Como se muestra en la Figura 22 el agua juega un papel muy importante ya que forma enlaces de hidrógeno con la sulfona y el grupo nitro, dirigiendo a este último para la adición.

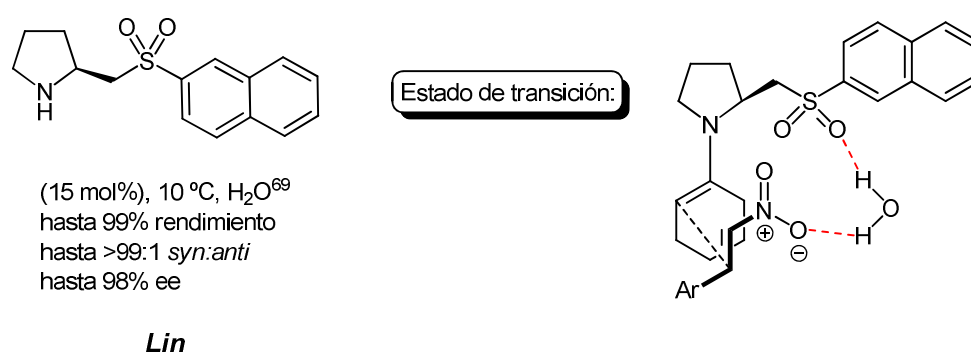


Figura 22.

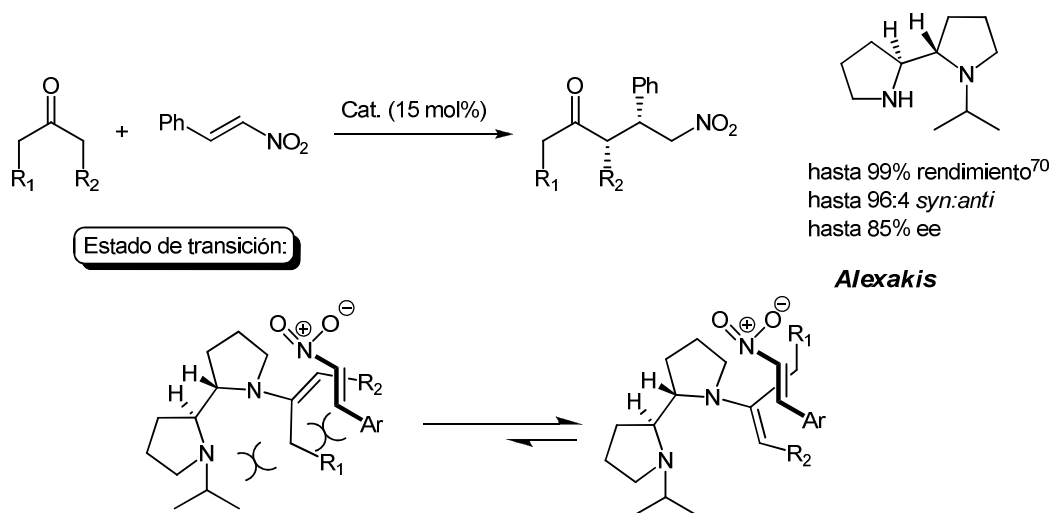
2.2.2. Organocatalizadores que actúan mediante impedimento estérico

Barbas *et al.*^{19b} y Alexakis *et al.*⁷⁰ demostraron que la (*S*)-1-(2-pirrolidinometil)pirrolidina y los derivados de la 2,2'-bipirrolidina son catalizadores muy útiles para reacciones de adición asimétrica tipo Michael. En el Esquema 20 se muestra el estado de transición propuesto para las reacciones de adición de cetonas a nitroestireno cuando se utiliza la *N*-isopropil-2,2'-bipirrolidina como catalizador.

⁶⁹ Syu, S.; Kao, T-T.; Lin, W. *Tetrahedron* **2010**, 66, 891.

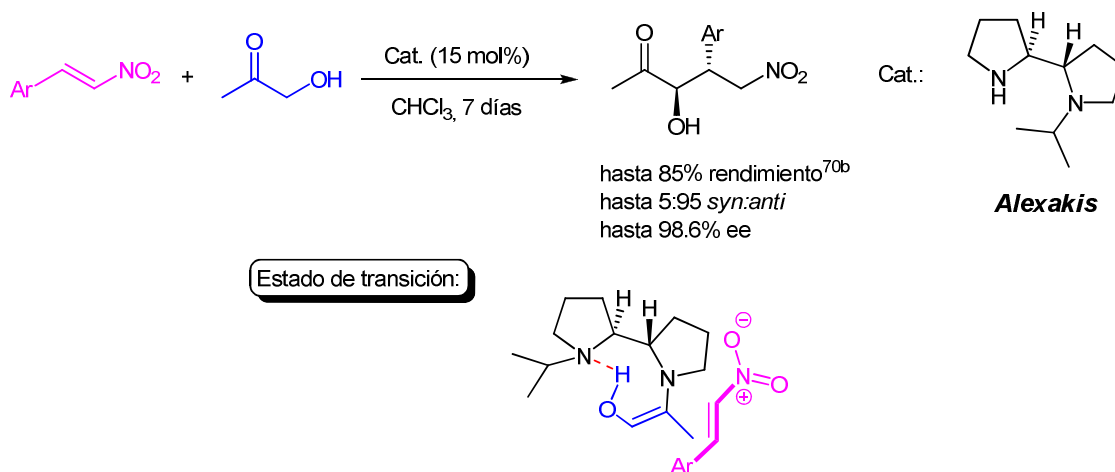
^{19b} Betancort, J. M.; Sakthivel, K.; Thayumanavan, R.; Barbas III, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4441.

⁷⁰ a) Ver Ref. 25b: Alexakis, A.; Andrey, O. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3611; b) Andrey, O.; Alexakis, A.; Bernardinelli, G. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2559; c) Andrey, O.; Alexakis, A.; Tomassini, A.; Bernardinelli, G. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1147.



Esquema 20.

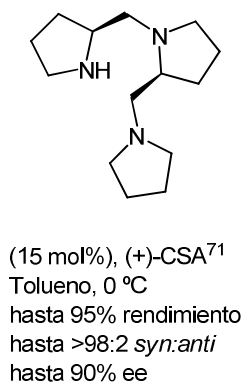
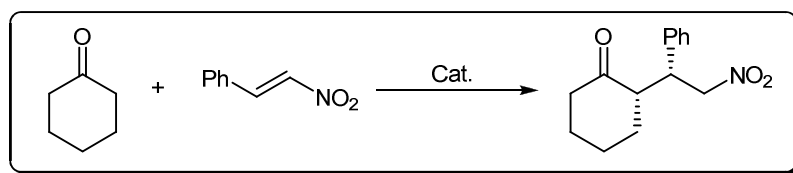
Como se puede observar la configuración de los aductos de Michael es generalmente *syn*. Dicha configuración se explica mediante el modelo de Seebach y Golinski⁴³ basado en el impedimento estérico. Una excepción, demostrada por Alexakis *et al.*, era cuando se empleaba la *N*-isopropil-2,2'-bipirrolidina como catalizador y una hidroxiacetona como nucleófilo, en este caso, se obtenía el aducto *anti* con una alta regio y enantioselectividad,^{70b} (Esquema 21).



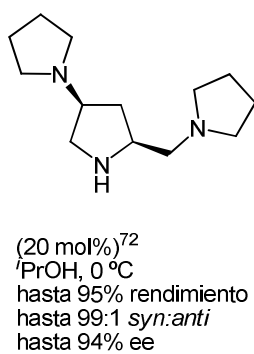
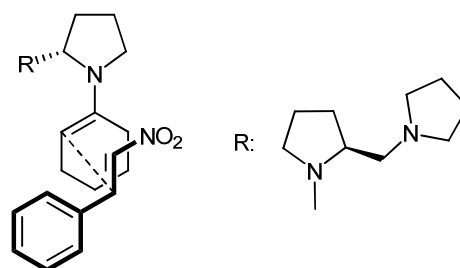
Esquema 21.

⁴³ Seebach, D.; Golinski, J. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1413.

Además Gong *et al.*⁷¹ y Sun *et al.*⁷², por separado, sintetizaron diferentes triaminas derivadas de la (*S*)-1-(2-pirrolidinometil)pirrolidina de Barbas. Estas en presencia de ácidos de Brønsted proporcionaban los aductos de Michael con buenas diastereo y enantioselectividades (Esquema 22).



Gong



Sun

Esquema 22.

⁷¹ Zhu, M.-K.; Cun, L.-F.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Gong, L.-Z. *Tetrahedron: Asymm.* **2006**, *17*, 491

⁷² Chen, H.; Wang, Y.; Weia, S.; Sun, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1308.

Dentro de este grupo de organocatalizadores que actúan mediante impedimento estérico hay que destacar algunos líquidos iónicos quirales, los cuales se caracterizan por su fácil recuperación del medio de reacción y su reutilización.

Este es el caso de los compuestos pirrolidínicos con un grupo imidazol en su estructura mostrados en la Figura 23.

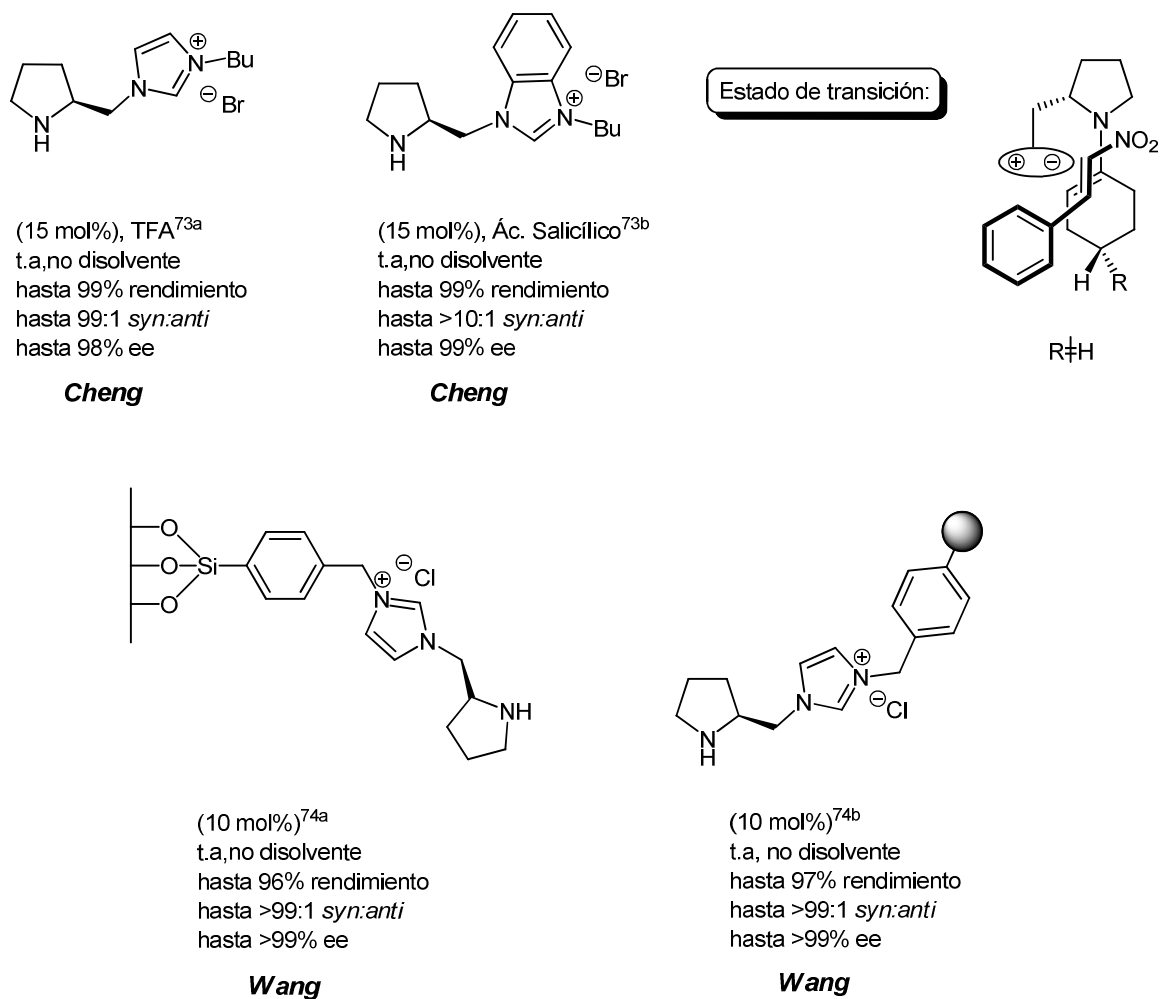


Figura 23.

Luo, Cheng y colaboradores⁷³ utilizaron líquidos iónicos quirales como catalizadores en adiciones de Michael. Estos inducían una alta enantioselectividad mediante impedimento estérico.

Recientemente Wang *et al.* han unido a este tipo de organocatalizadores a gel de sílice^{74a} o a un polímero^{74b} mejorando así su reciclaje.

Además de los líquidos iónicos quirales derivados de imidazol hay otros derivados de isoquinolina y piridina⁷⁵ que han resultado ser eficientes en adiciones de cetonas a nitroestirenos (Figura 24).

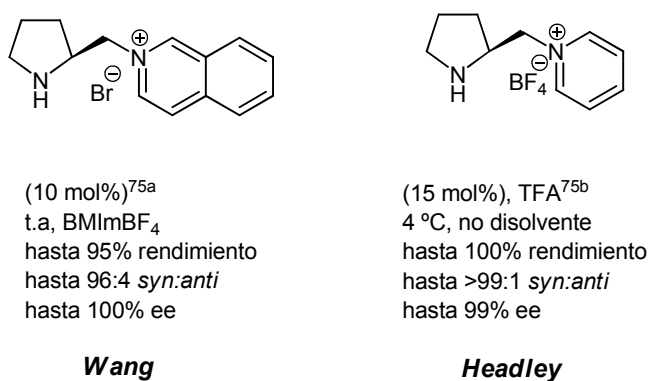


Figura 24.

Otro grupo de potentes catalizadores orgánicos para adiciones de Michael de cetonas a nitroolefinas que actúan mediante impedimento estérico, se podría definir como: compuestos pirrolidínicos que presentan un anillo de triazol en su estructura.⁷⁶ Dentro de este grupo a su vez se puede diferenciar entre los organocatalizadores pirrolidínicos soportados sobre gel de

⁷³ a) Luo, S.; Mi, X.; Zhang, L.; Liu, S.; Xu, H.; Cheng, J.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3093; b) Luo, S.; Xu, H.; Mi, X.; Li, J.; Zheng, X.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9244; c) Luo, S.; Mi, X.; Liu, S.; Xu, H.; Cheng, J.-P. *Chem. Commun.* **2006**, 3687; d) S. Luo, L. Zhang, X. Mi, Y. Qiao, J.-P. Cheng *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9350.

⁷⁴ a) Li, P.; Wang, P. L.; Zhang, Y.; Wang, G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7633; b) Li, P.; Wang, L.; Wang, M.; Zhang, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1157.

⁷⁵ a) Xu, D.-Q.; Wang, B.-T.; Luo, S.-P.; Yue, H.-D.; Wang, L.-P.; Xu, Z.-Y. *Tetrahedron: Asymm.* **2007**, *18*, 1788; b) Ni, B.; Zhang, Q.; Headley, A. D. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1249;

⁷⁶ a) Luo, S.; Mi, X.; Zhang, L.; Lin, S.; Cheng, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3093; b) Alza, E.; Cambeiro, X. C.; Jimeno, C.; Pericàs, M. A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3717; c) Zhao, Y.-B.; Zhang, L.-W.; Wu, L.-Y.; Zhong, X.; Li, R.; Ma, J.-T. *Tetrahedron: Asymm.* **2008**, *19*, 1352; d) Miao, T.; Wang, L. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2173; e) Chandrasekhar, S.; Tiwari, B.; Parida, B. B.; Reddy, Ch. R. *Tetrahedron: Asymm.* **2008**, *19*, 495; f) Karthikeyan, T.; Sankararaman, S. *Tetrahedron: Asymm.* **2008**, *19*, 2741; g) Lv, G.; Jin, R.; Mai, W.; Gao, L. *Tetrahedron: Asymm.* **2008**, *19*, 2568.

sílíce o un polímero así como los no soportados. La mayoría de ellos se caracterizan por su facilidad de ser recuperados y reutilizados múltiples veces manteniendo su actividad catalítica. Además todos funcionan bien cuando se utiliza agua como disolvente incluso en el caso de los tres últimos la reacción transcurre de forma eficiente sin disolvente y en presencia de TFA (Figura 25).

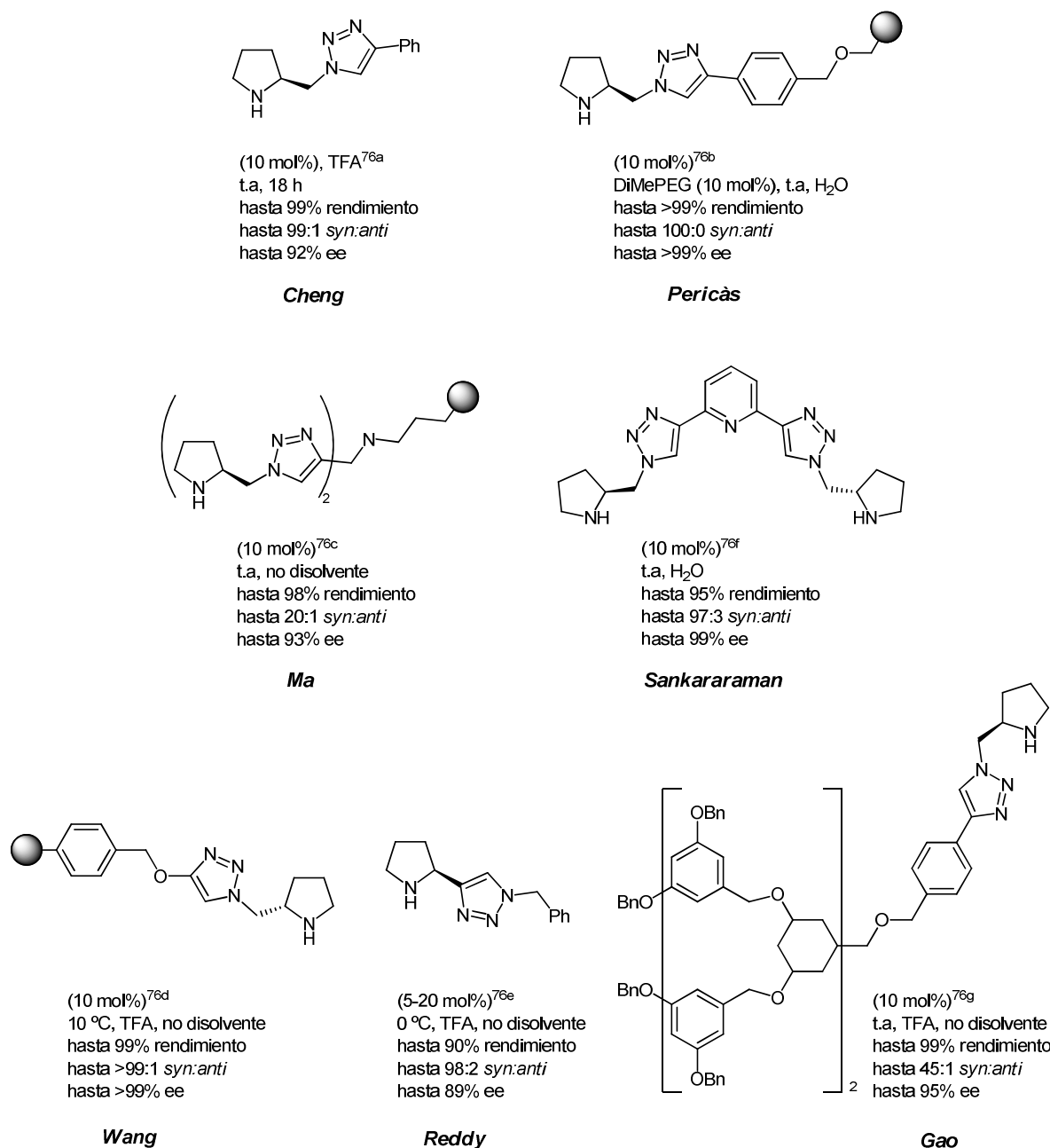


Figura 25.

Por último en este grupo también incluiremos el ditioacetal sintetizado por Zhao *et al.*⁷⁷ que proporciona los aductos de Michael con buenas diastereo y enantioselectividades. En la Figura 26 se muestra el estado de transición propuesto para este catalizador orgánico.

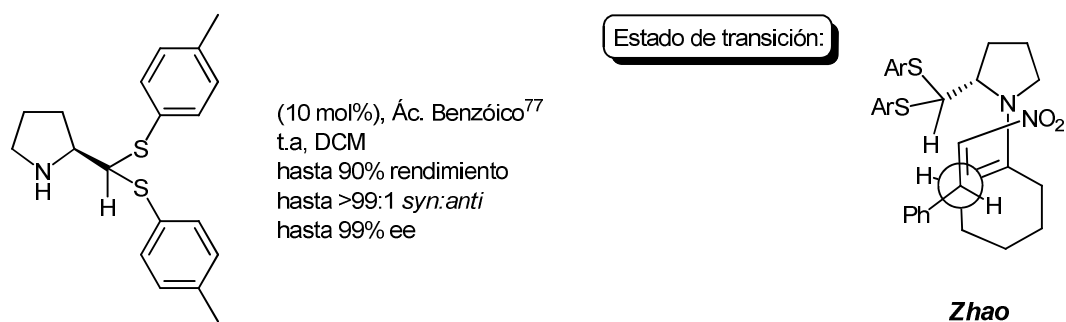


Figura 26.

2.2.3. Organocatalizadores mixtos

Peng *et al.*⁷⁸ sintetizaron organocatalizadores de este tipo, los cuales presentan un potente donador de enlaces de hidrógeno, como es el grupo sulfonamida, en la posición 4 del anillo de pirrolidina, así como un grupo muy voluminoso en la posición 2 (Figura 27). La configuración *trans* entre el grupo $-\text{CH}_2\text{OTBDPS}$ y el grupo sulfonamida es la que da lugar a altos rendimientos y muy buenas estereoselectividades. Además cuando este tipo de catalizadores orgánicos se unen a poliestireno adquieren la propiedad de ser fáciles de recuperar y reutilizar.

⁷⁷ Mandal, T.; Zhao, C-G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5803.

⁷⁸ a) Wang, C.; Yu, C.; Liu, C.; Peng, Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2363; b) Chuan, Y.; Chen, G.; Peng, Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3054.

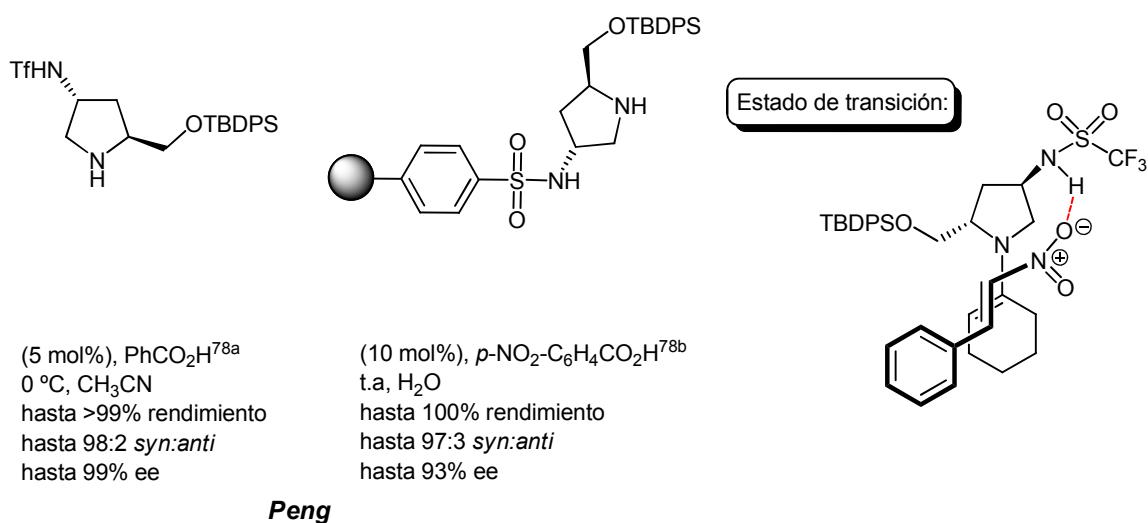
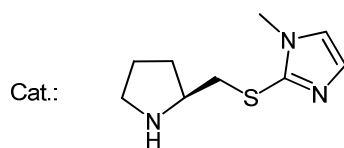


Figura 27.

2.2.4. Organocatalizadores que actúan mediante interacciones electrostáticas

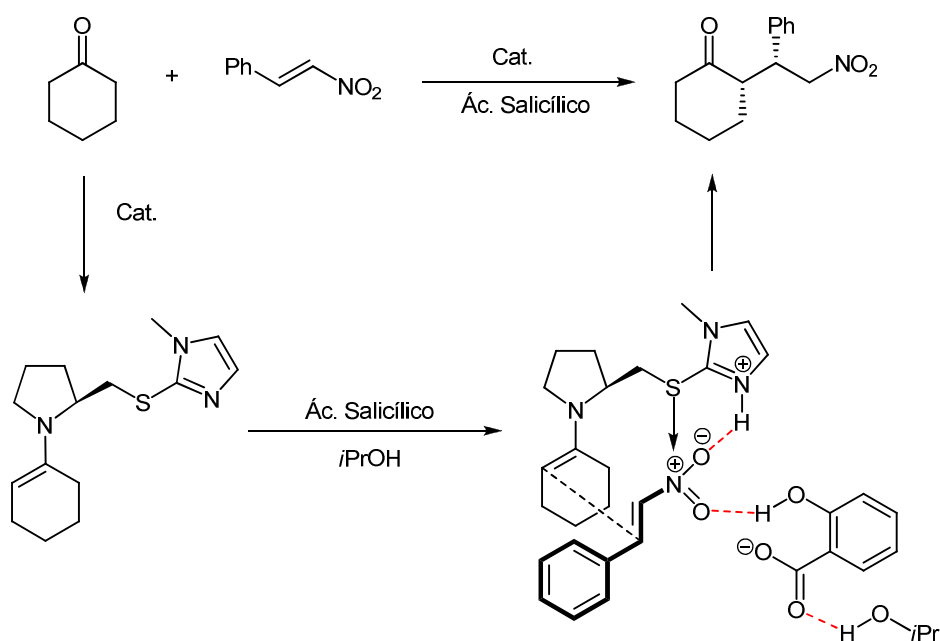
Dentro de este grupo están los catalizadores trifuncionales derivados de 2-(imidazol-2-iltio)metil pirrolidinas sintetizados por Zhang *et al.* a partir de L-prolina.⁷⁹ Estos catalizadores proporcionan los aductos de Michael con buenas enantio y diastereoselectividades. En el Esquema 23 se muestra el catalizador de este tipo que ha resultado más eficiente en estas reacciones así como el posible mecanismo de reacción para la adición de Michael de ciclohexanona a nitroestireno en presencia del mismo y de ácido salicílico utilizando *i*PrOH como disolvente.

⁷⁹ Xu, D-Q.; Wang, L-P.; Luo, S-P.; Wang, Y-F.; Zhang, S.; Xu, Z-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1049.



(20 mol%), Ác. Salicílico⁷⁹
 t.a, *i*PrOH
 hasta 95% rendimiento
 hasta 98:2 *syn:anti*
 hasta 99% ee

Zhang



Esquema 23.

Además Zhong *et al.*⁸⁰ han diseñado un organocatalizador pirrolidínico que presenta un grupo óxido de fosfina en su estructura (Figura 28). Este se ha utilizado en adiciones conjugadas de cetonas cíclicas a nitroestirenos obteniendo los productos deseados con muy buenas enantio y diastereoselectividades. Esto se debe a que el grupo fuertemente polar P=O actúa con el grupo nitro mediante interacciones bipolares.

⁸⁰ Tan, B.; Zeng, X.; Lu, Y.; Chua, P. J.; Zhong, G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1927.

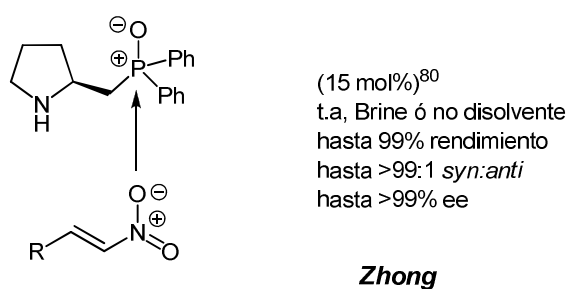


Figura 28.

Esta revisión bibliográfica da una visión general de lo que se ha realizado hasta el momento en adiciones asimétricas tipo Michael de compuestos carbonílicos a nitroestirenos. En los siguientes apartados de esta memoria, se mostrará nuestro trabajo en este campo.

OBJETIVOS

El presente trabajo está encuadrado dentro de los estudios realizados en nuestro grupo de investigación en los últimos años, centrados estos en la organocatálisis. Derivados de esta línea de investigación, en el presente estudio se han planteado tres objetivos principales que a su vez se subdividen en varios objetivos secundarios:

1. Síntesis de pirrolinas y pirroles quirales a partir de iminas.

Este apartado se subdivide en los siguientes objetivos secundarios:

- Síntesis de la imina de partida, **3**, para el estudio de la reacción de adición del anión del 2-propiniloxitetrahidropirano.
- Síntesis de las pirrolinas quirales **8** y **14** y su posterior transformación en el pirrol quiral **9**.

2. Síntesis de pirrolidinas quirales.

Este objetivo comprende la síntesis de compuestos análogos a la prolina para su utilización como catalizadores orgánicos.

3. Aplicación a la organocatálisis de las pirrolidinas obtenidas.

En este apartado se estudiará la utilización de las pirrolidinas sintetizadas como catalizadores orgánicos para reacciones asimétricas tipo Michael de cetonas a nitroolefinas.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

1. SÍNTESIS DE PIRROLINAS Y PIRROLES QUIRALES

1.1. Síntesis de pirrolinas quirales.

1.1.1. Procedimiento sintético: síntesis de la imina, **3**.

1.1.2. Estudio de la reacción de adición a la imina **3**.

1.1.3. Síntesis de las pirrolinas **8** y **14**.

1.2. Obtención del pirrol quiral **9.**

2. SÍNTESIS DE PIRROLIDINAS QUIRALES

2.1. Importancia de los catalizadores tipo pirrolidina.

2.2. Síntesis de análogos de prolina: **11, **15**, **30** y **31**.**

2.2.1. Síntesis de las pirrolidinas **11** y **15**.

2.2.2. Síntesis de las pirrolidinas **30** y **31**.

3. APLICACIONES ORGANOCATALÍTICAS DE LAS PIRROLIDINAS OBTENIDAS

3.1. Reacciones asimétricas tipo Michael de cetonas a nitroolefinas.

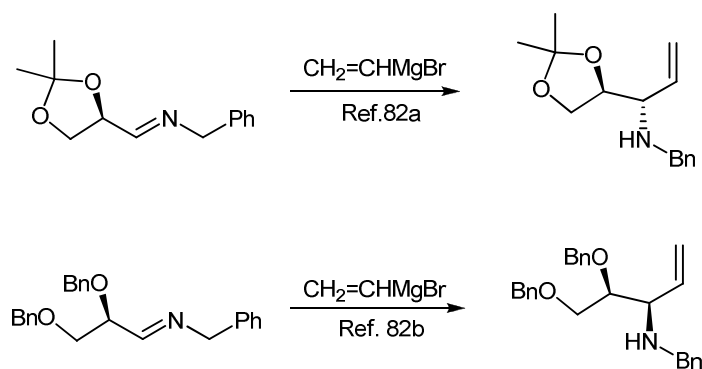
3.2. Optimización de las condiciones de la adición conjugada organocatalítica de cetonas a nitroolefinas con **30 como catalizador orgánico.**

3.3. Optimización de las condiciones de la adición conjugada organocatalítica de cetonas a nitroolefinas con **31 como catalizador orgánico.**

Capítulo 1: Síntesis de Pirrolinas y Pirroles Quirales

La reacción de adición de reactivos organometálicos a enlaces C=N es bien conocida. En la actualidad existe un gran interés en este tipo de adiciones⁸¹ realizadas de forma diastereoselectiva mediante el uso de iminas quirales o iminas no quirales pero acompañadas de catalizador quiral, ya que supone una metodología sintética de gran utilidad en la preparación de aminas enantioméricamente puras.

Los profesores Díaz-de-Villegas y J. A. Gálvez, han llevado a cabo el estudio de la selectividad de la reacción de adición de bromuro de vinilmagnesio sobre iminas derivadas del gliceraldehído, utilizando distintos grupos protectores⁸² (Esquema 24).



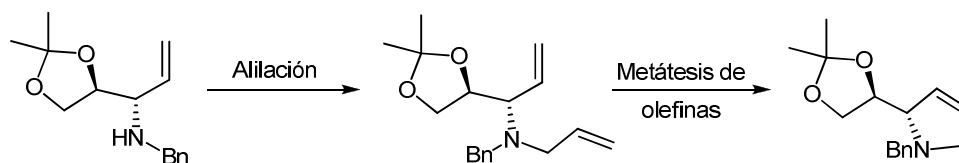
Esquema 24.

Estos autores han aplicado esta metodología para la síntesis de aminoácidos, así como en la preparación de pirrolinas mediante la secuencia de reacciones que se muestra en el Esquema 25: alilación y metátesis de olefinas.⁸³

⁸¹ Bloch, R. *Chem.Rev.* **1998**, 98, 1407-1438.

⁸² a) Badorrey, R.; Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A. *Synthesis* **1997**, 747; b) Badorrey, R.; Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2268.

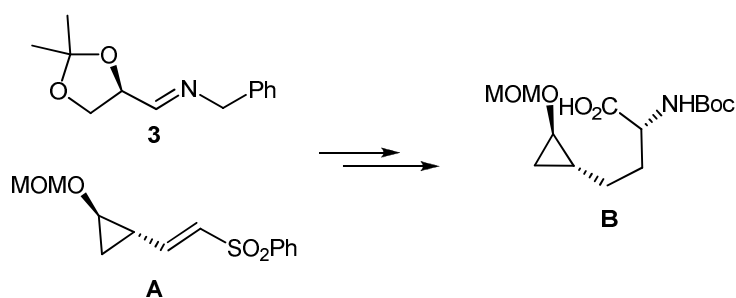
⁸³ Badorrey, R.; Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 719.



Esquema 25.

Teniendo en cuenta esta reactividad, en nuestro grupo de investigación se estudió la adición de vinilsulfonas litiadas a este tipo de iminas quirales derivadas del isopropilideno gliceraldehído para la síntesis de aminoácidos no naturales.⁸⁴

En este sentido se han obtenido aminoácidos de conformación restringida, **B**, al emplear como producto de partida la ciclopropilvinilsulfona **A** (Esquema 26).

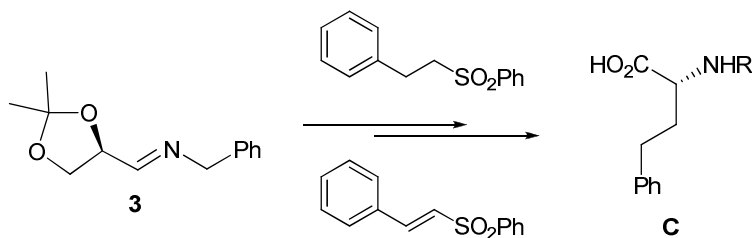


Esquema 26.

También se ha llevado a cabo un estudio comparativo de la reacción de adición de vinil y alquilsulfonas litiadas a la imina **3**, y su transformación en *N*-*tert*-butoxicarbonil-L-homofenilalanina **C**,⁸⁵ como se muestra a continuación en el Esquema 27.

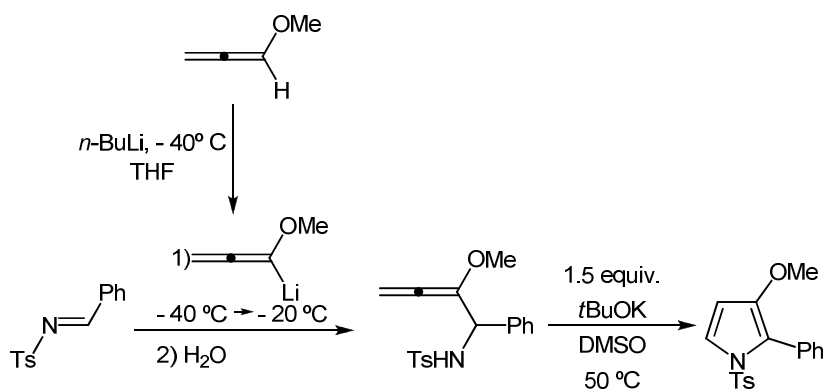
⁸⁴ Diez, D., García, P., Moro, R. F., Marcos, I. S., Basabe, P., Garrido, N. M., Broughton, H. B., Urones, J. G. *Synthesis* **2005**, 3327.

⁸⁵ Diez, D., García, P., Marcos, I. S., Basabe, P., Garrido, N. M., Broughton, H. B., Urones, J. G. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11641.



Esquema 27.

Este tipo de adiciones a iminas ha sido empleado por el profesor H. U. Reissig⁸⁶ para la síntesis de pirroles. En este caso utiliza alenos litiados como nucleófilos. El intermedio obtenido tras la adición conduce por tratamiento con una base al pirrol deseado (Esquema 28).



Esquema 28.

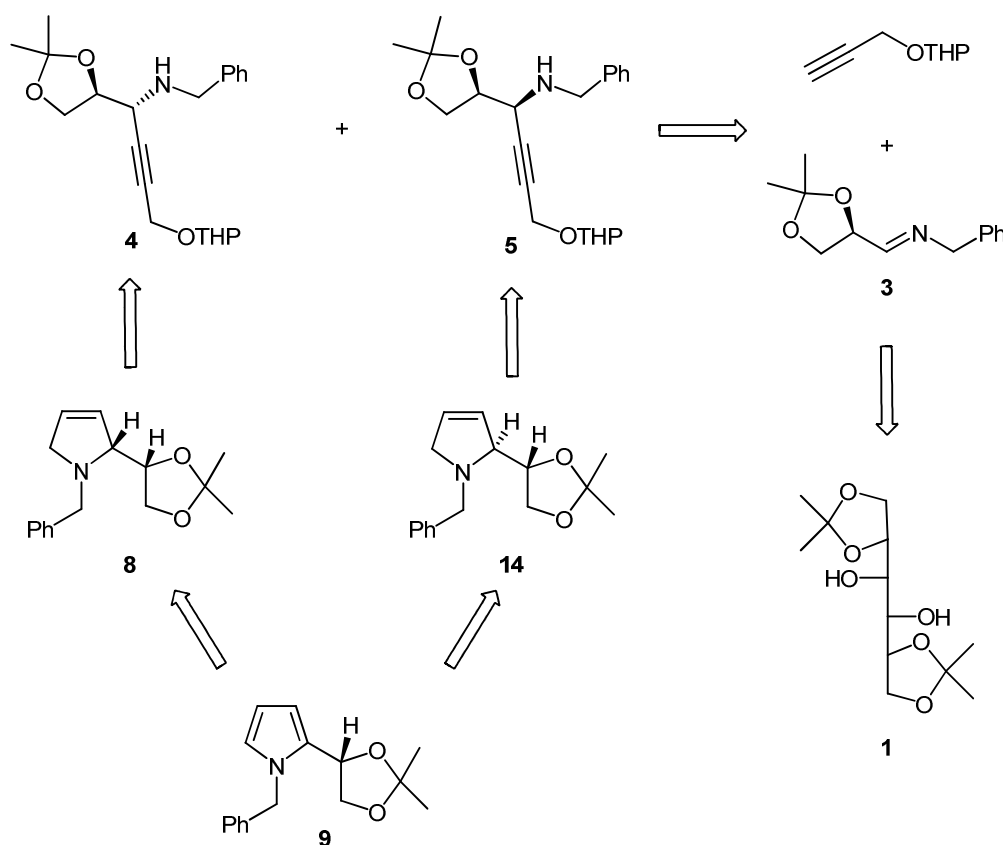
Continuando con esta metodología, decidimos utilizar, como vamos a ver en este capítulo de la memoria, el tetrahidro-2-(2-propiniloxi)-2H-pirano como nucleófilo y emplearlo para la síntesis de pirroles quirales, con el fin de abrir una nueva vía sintética de estos compuestos.

⁸⁶ M. O. Amombo, A. Hansherr, H. U. Reissig, *Synthesis* **1999**, 1871.

1. Síntesis de pirrolinas y pirroles quirales.

1.1. Síntesis de pirrolinas quirales.

Para la obtención de pirrolinas quirales, planteamos el esquema retrosintético mostrado a continuación (Esquema 29). Los compuestos **8** y **14** se podrán obtener fácilmente mediante una secuencia de reacciones: hidrogenación de Lindlar, desprotección y ciclación de los correspondientes productos de adición **4** y **5**, obtenidos a partir de la imina **3**. Dicha imina **3** procede a su vez del compuesto comercial 1,2,5,6 di-*O*-isopropiliden *D*-manitol.⁸⁷

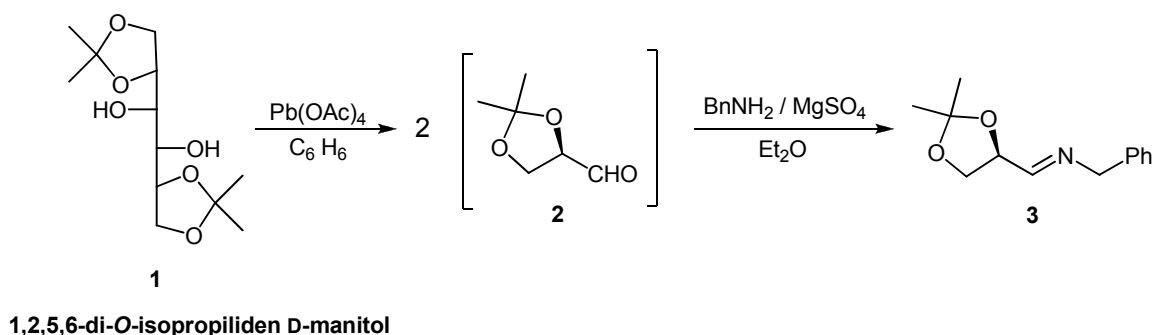


Esquema 29.

⁸⁷ a) C. Cativiela; M.D. Díaz de Villegas, J. A. Gálvez, *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, 7, 529; b) D. R. Wagle; C. Garai; J. Chiang; M.G. Monteleone; B. E. Kurys; T. W. Strohmeyer; V. R. Hedge; M. S. Manhas; A. K. Bose, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4227.

1.1.1. Procedimiento sintético: síntesis de la imina, 3.

La imina **3** se prepara siguiendo el procedimiento descrito en bibliografía⁸⁷ tal como se muestra en el Esquema de reacciones 30. El tratamiento del compuesto comercial 1,2,5,6-di-*O*-isopropiliden *D*-manitol **1**, en benceno con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, conduce al isopropiliden gliceraldehído **2**. Este compuesto se hace reaccionar con bencilamina para dar la imina, **3**, con buen rendimiento (83% en los 2 pasos).



Esquema 30.

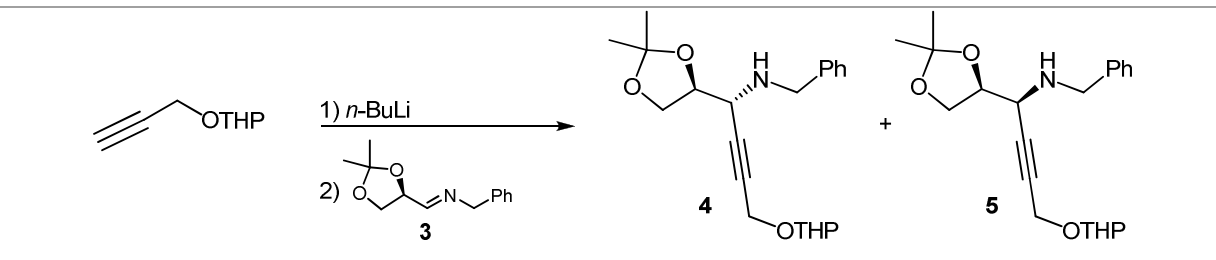
La imina **3**, se purifica por cristalización de impurezas en hexano, evitándose la cromatografía en columna sobre gel de sílice debido a la facilidad de hidrólisis de la misma.

1.1.2. Estudio de la reacción de adición a la imina 3.

Una vez obtenida la imina **3**, se realiza la adición del anión del 2-propiniloxi-tetrahidropirano utilizando distintas condiciones como se muestra en la Tabla 2.⁸⁸

⁸⁷ a) C. Cativiela; M.D. Díaz de Villegas, J. A. Gálvez, *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, 7, 529; b) D. R. Wagle; C. Garai; J. Chiang; M.G. Monteleone; B. E. Kurys; T. W. Strohmeyer; V. R. Hedge; M. S. Manhas; A. K. Bose, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4227.

⁸⁸ Díez, D.; Antón, A. B.; García, P.; Nuñez, M. G.; Garrido, N. M.; Moro, R. F.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Urones, J. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 2260.



Entrada	Aditivo	T ^a /°C	Disolvente	Rendimiento (%)	Relación 4/5
1	-	-20	THF	56	50 / 50
2	BF ₃ Et ₂ O	-20	THF	77	54 / 46
3	CeCl ₃	-20	THF	45	10 / 90
4	ZnMe ₂	50	Tolueno	55	22 / 78

Tabla 2.

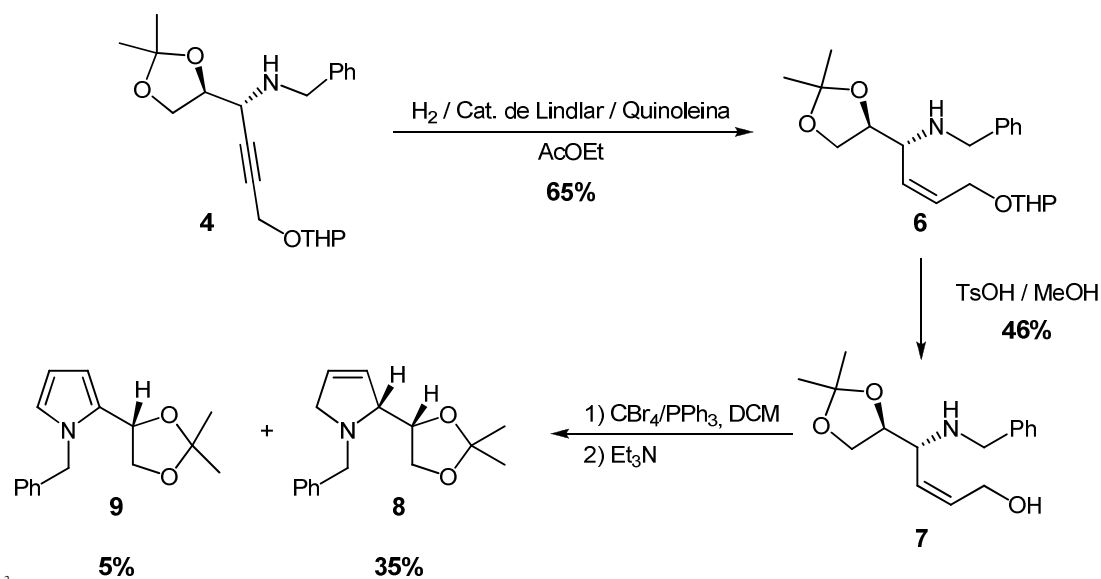
En todos los casos, se obtiene una mezcla de los productos de adición *syn* y *anti*, **4** y **5**, que se separan por cromatografía en columna sobre gel de sílice. La mejor diastereoselección se consigue a -20 °C cuando se emplea CeCl₃ como aditivo y THF como disolvente (Tabla 2, entrada 3), aunque el rendimiento es bajo.

Con el fin de determinar la estereoquímica de **4** y **5**, se lleva a cabo la transformación de ambos compuestos, por separado, en los dihidroalquilpirroles **8** y **14** respectivamente (Esquemas 31 y 32). La estereoquímica de **14** fue establecida previamente por Díaz de Villegas y Gálvez.⁸³

1.1.3. Síntesis de las pirrolinas **8** y **14**.

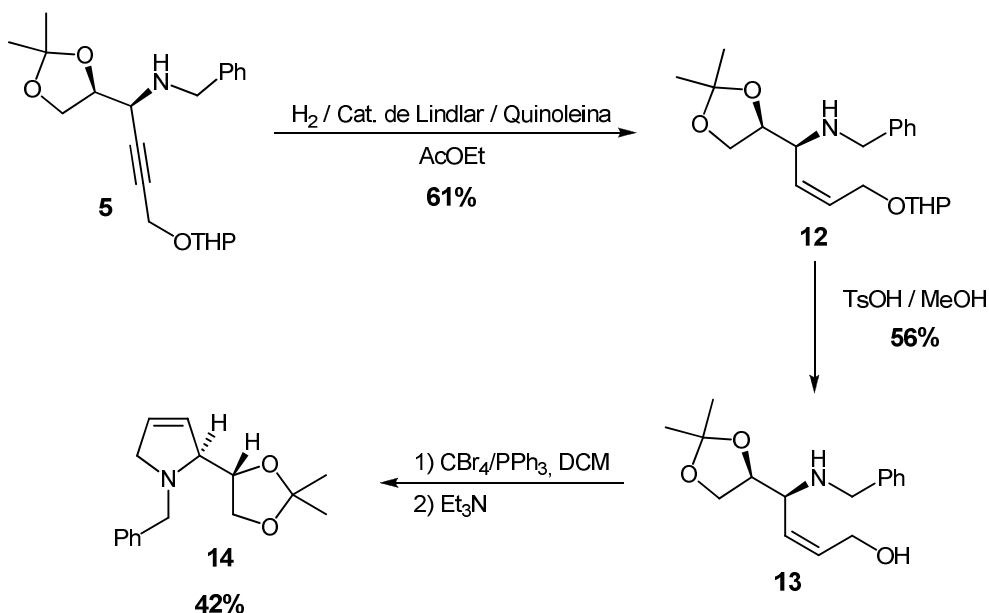
La pirrolina **8** se obtiene siguiendo la secuencia de reacciones mostrada en el Esquema 31. La hidrogenación de **4** en presencia de catalizador de Lindlar conduce al compuesto **6** con el doble enlace *cis*, con un 65 % de rendimiento. La desprotección parcial de **6** con TsOH, produce el alcohol alílico **7** con un rendimiento moderado, el cual por tratamiento con CBr₄/PPh₃ y posteriormente Et₃N proporciona la correspondiente pirrolina, **8** con un 35% de rendimiento y una pequeña cantidad del pirrol quiral **9** (5% rendimiento).

⁸³ Badorrey, R.; Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Díez, R.; Gálvez, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 719.



Esquema 31.

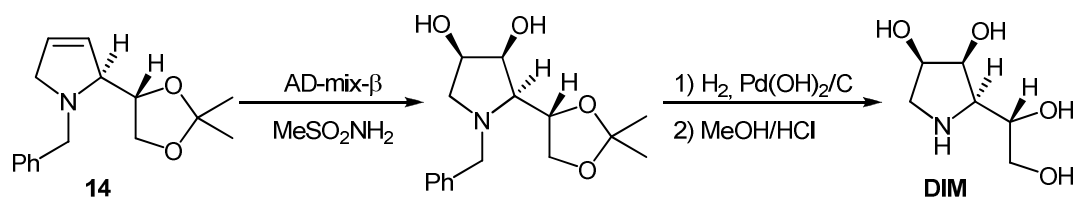
Del mismo modo se obtiene **14** partiendo del diastereoisómero **5** (Esquema 32). Dicho compuesto fue sintetizado anteriormente por Cativiela *et al.*⁸³ quienes determinaron su estereoquímica. Así, queda perfectamente establecida la estereoquímica de **14** y en consecuencia la de todos los demás compuestos.



Esquema 32.

⁸³ Badorrey, R.; Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Díez, R.; Gálvez, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 719.

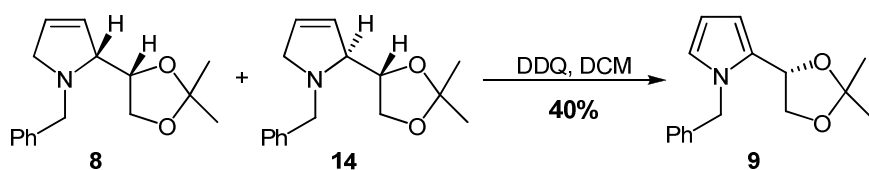
Estas pirrolinas quirales son intermedios sintéticos muy valiosos para la preparación de distintos compuestos con actividad biológica. Por ejemplo, Cativiela y colaboradores, utilizaron la pirrolidina **14** para la preparación del DIM, (1,4-dideoxi-1,4-imino-*D*-manitol) (Esquema 33), un potente inhibidor de α -manosidasas.⁸³



Esquema 33.

1.2. Obtención del pirrol quiral 9.

Como ya se ha mencionado en el apartado anterior, en la síntesis de la pirrolina **8** se obtiene el pirrol quiral **9** en cantidades muy pequeñas. Este es un compuesto muy interesante. Así, se pensó en transformar ambas pirrolinas **8** y **14** en **9** mediante un tratamiento con DDQ en DCM como se muestra en el Esquema 34.



Esquema 34.

Anteriormente dicho pirrol **9** se había obtenido únicamente como subproducto.⁸⁹ Con esta nueva ruta sintética se consigue obtener **9** con un rendimiento moderado convirtiéndolo en un sintón quiral de utilidad en síntesis asimétrica.

⁸⁹ Pulz, R.; Schade, W.; Reissig, H-U. *Synlett* **2003**, 405.

Capítulo 2: Síntesis de Pirrolidinas Quirales

Como ya se ha mencionado en la Introducción de esta memoria, en los últimos años la organocatálisis está ganando importancia dentro del campo de la síntesis orgánica, ya que se ha comprobado que las moléculas orgánicas pequeñas, aparte de los complejos metálicos y los biocatalizadores, pueden ser catalizadores altamente eficientes y selectivos. Dentro de la organocatálisis, se ha prestado especial atención a la catálisis nucleófila con catalizadores tipo bases de Lewis, como las aminas, mostrándose un creciente interés por las reacciones que se producen a través de intermedios enamina o una especie iminio.

La adición conjugada de nucleófilos a olefinas deficientes en electrones es una de las metodologías más empleadas en síntesis orgánica para la formación de enlaces C-C y C-heteroátomo.²⁸ Recientemente, la versión asimétrica catalítica de esta reacción empleando catalizadores orgánicos quirales ha sido ampliamente desarrollada.⁹⁰ Más concretamente en la Introducción de esta memoria, hemos visto la importancia de la adición conjugada organocatalítica de compuestos carbonílicos a nitroolefinas así como los distintos catalizadores que se han empleado en la misma.

En este capítulo se estudiará la obtención organocatalítica de compuestos γ -nitrocarbonílicos mediante adiciones conjugadas de cetonas a nitroalquenos. Para llevar a cabo dicho estudio, se han utilizado diversas cetonas y nitroolefinas comerciales y se han probado como catalizadores orgánicos nuevas pirrolidinas quirales sintetizadas en nuestro grupo de investigación.

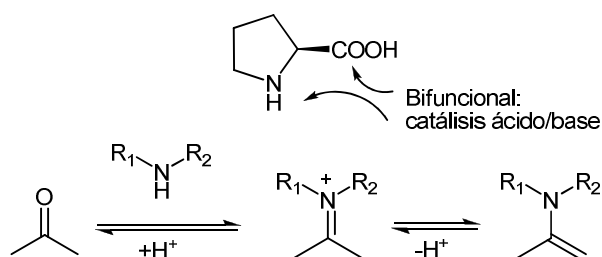
²⁸ Perlmutter, A. *Conjugative additions in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, **1992**.

⁹⁰ a) Almasi, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299; b) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267; c) Sulzer-Mossé, S.; Alexakis, A. *Chem. Commun.* **2007**, 3123; d) Tsogoeva, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701; e) Mielgo, A.; Palomo, C. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 922; f) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138; g) Carrillo, L.; Badía, D.; Vicario, J. L. *Synthesis* **2007**, *14*, 2065.

2. Síntesis de pirrolidinas quirales.

2.1. Importancia de los catalizadores tipo pirrolidina.

Hasta el momento, la prolina es la molécula orgánica más empleada en organocatálisis. El primer ejemplo de catálisis asimétrica tipo enamina se remonta al año 1971 y se trata de la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert, una reacción aldólica intramolecular catalizada por la prolina.⁷ Tuvieron que pasar 30 años hasta que List *et al.*, seguido de otros grupos descubrieran la gran variedad de transformaciones asimétricas catalizadas por este aminoácido aparte de la reacción aldólica, como son la de Mannich o la de adición de Michael entre muchas otras.⁹¹ Existen diversas razones por las cuales la prolina se ha convertido en una molécula tan significativa dentro del campo de la catálisis orgánica. Aparte de ser una molécula quiral, abundante, barata y existir en sus dos formas enantioméricamente puras, desde el punto de vista químico es una molécula bifuncional (Esquema 35), lo que hace que pueda actuar como un ácido y como una base, catalizando reacciones de forma similar a las enzimas. Por su parte, el ácido carboxílico contribuye al proceso catalítico actuando como un cocatalizador tipo Brønsted.^{6b}



Esquema 35.

Sin embargo, algunos inconvenientes de tipo experimental como son la escasa solubilidad de este compuesto en muchos disolventes así como las “elevadas” cantidades de catalizador necesarias (en muchos casos superiores al 30 mol%), han llevado a buscar nuevos

⁷ a) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496; b) Parrish, D. R.; Hajos, Z. G. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.

⁹¹ Ver referencias 11-16.

⁶ b) List, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573.

análogos sintéticos que superen estos problemas. Algunos de estos catalizadores son los mostrados en la Figura 29.

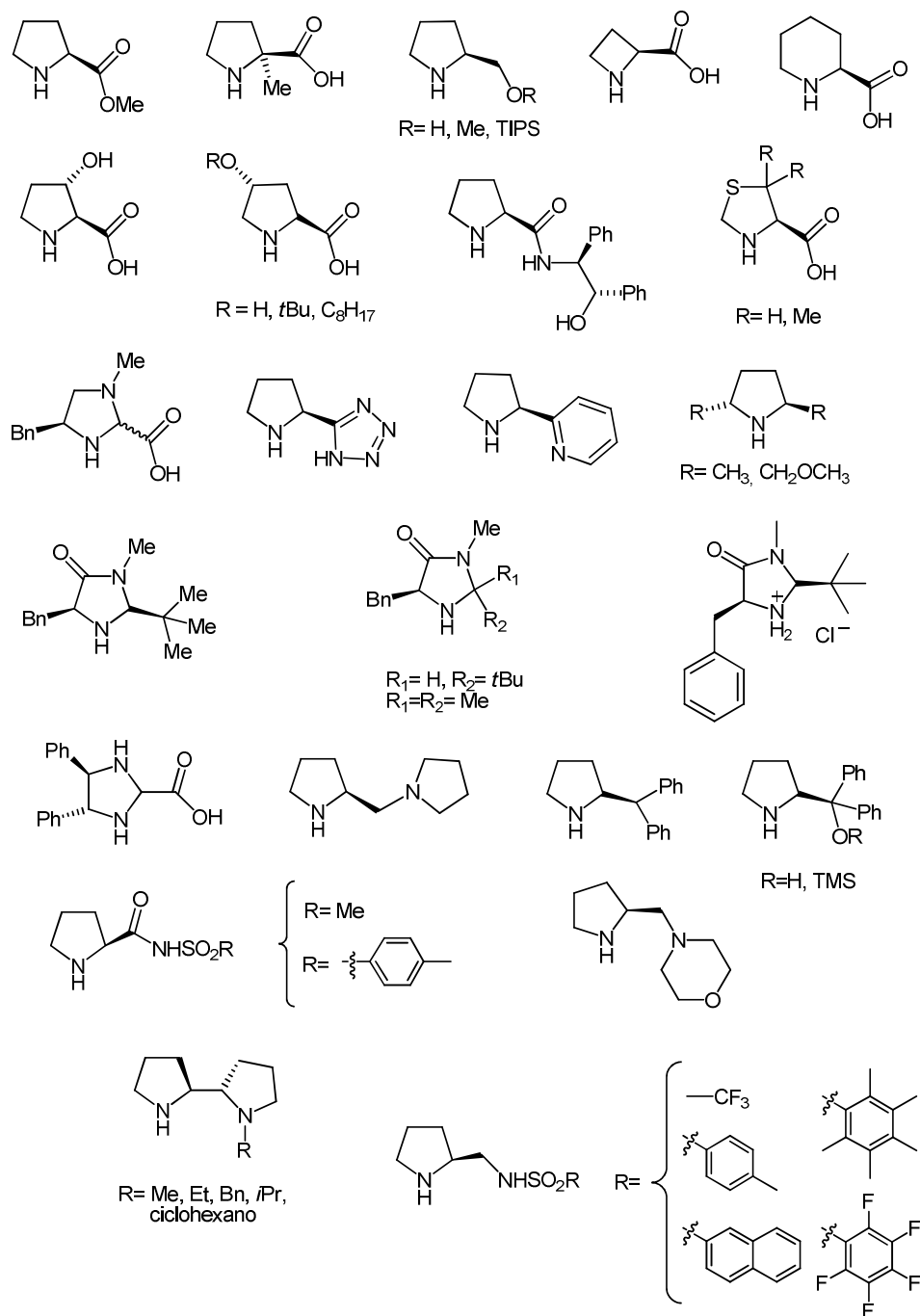


Figura 29.

2.2. Síntesis de análogos de prolina: 11, 15, 30 y 31.

Los catalizadores tipo pirrolidina han ganado notable importancia en los últimos años dentro del campo de la organocatálisis debido a los excelentes resultados conseguidos en la enantioselección de numerosas reacciones. Por ello, decidimos sintetizar los catalizadores análogos de prolina, **11**, **15**, **30** y **31** (Figura 30), como catalizadores nucleofílicos para reacciones de adición de Michael que transcurren mediante intermedios enamina.

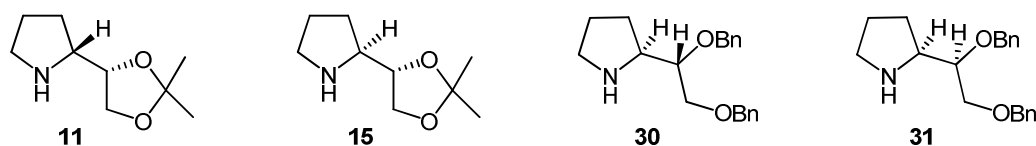
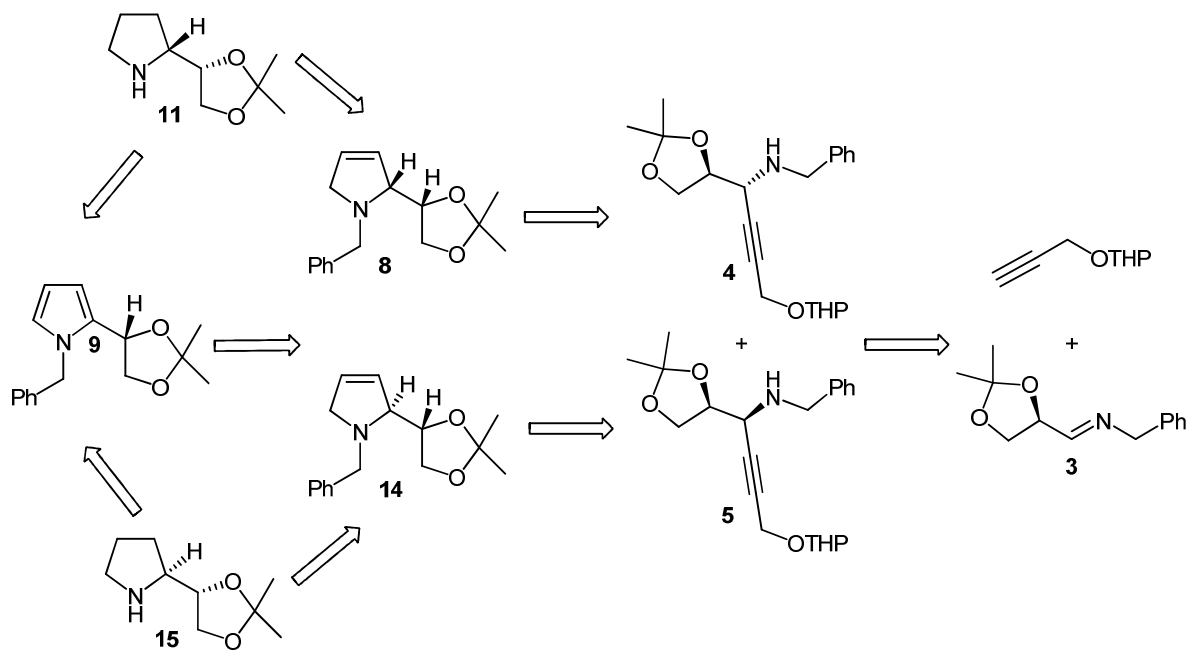


Figura 30.

2.2.1. Síntesis de las pirrolidinas 11 y 15.

Continuando con la ruta sintética diseñada en el Capítulo 1 para la obtención del pirrol quiral **9**, el esquema retrosintético para la síntesis de los catalizadores **11** y **15** es el que se muestra a continuación (Esquema 36).

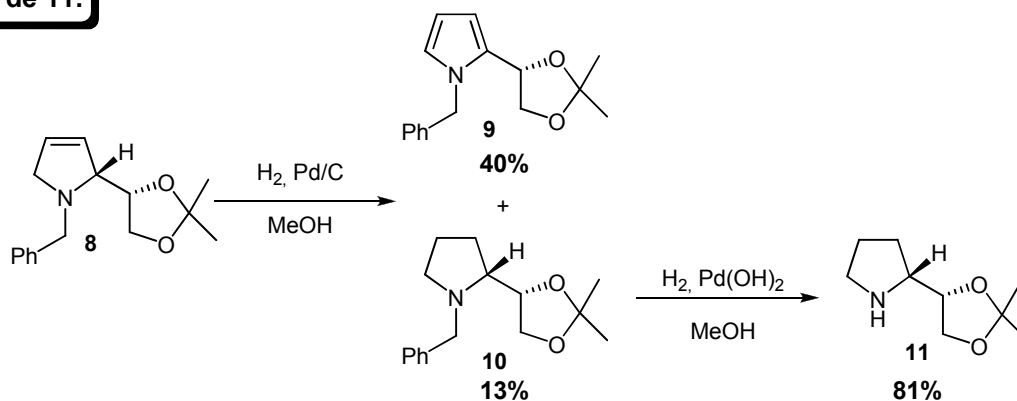


Esquema 36.

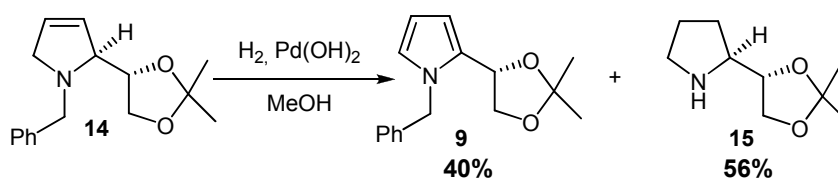
Las pirrolidinas objetivo **11** y **15** se obtendrán a partir de las pirrolinas **8** y **14** respectivamente así como por reducción del pirrol **9**.

Así pues, el procedimiento sintético para la obtención de las pirrolidinas **11** y **15** es el que se detalla a continuación (Esquema 37).

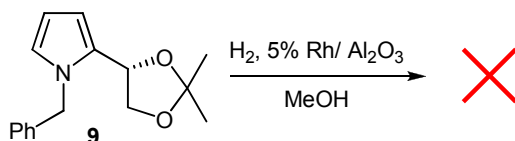
Síntesis de 11:



Síntesis de 15:



Reducción de 9: obtención de 11 y 15:



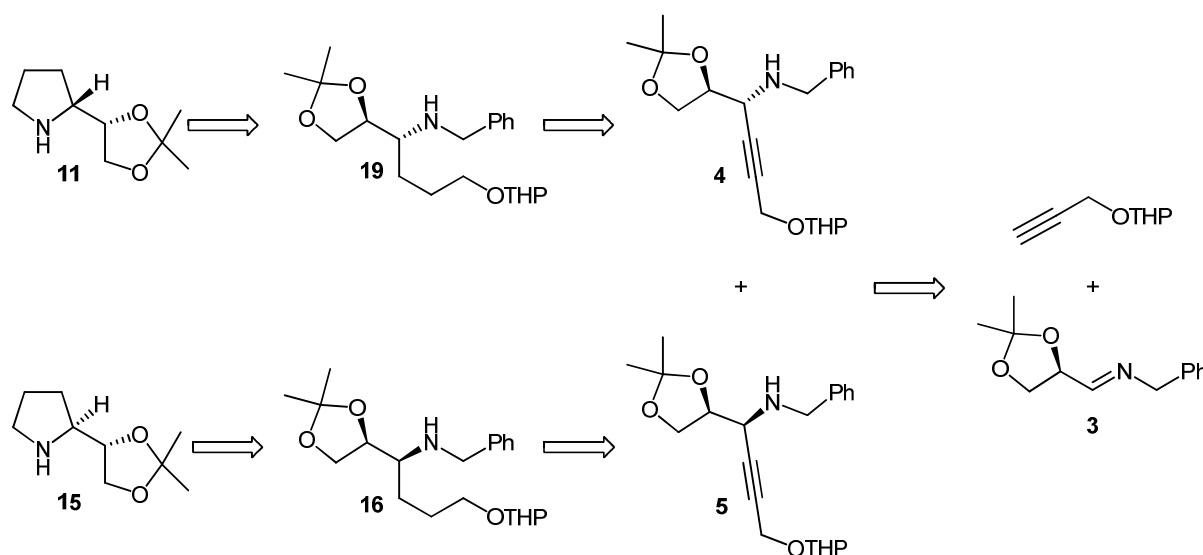
Esquema 37.

El tratamiento de la pirrolina **8** con H_2 y Pd/C como catalizador en $MeOH$ conduce a una mezcla de **9** (40% de rendimiento) y **10** (13% de rendimiento) los cuales se separan por cromatografía en columna. La posterior desbencilación de **10** por hidrogenólisis utilizando $Pd(OH)_2$ como catalizador da **11** con un 81% de rendimiento.

Debido al bajo rendimiento con el que se obtiene **10** cuando **8** se trata con H₂ y Pd/C, se decide hacer la hidrogenación y desbencilación en un único paso. Así el tratamiento de la pirrolina **14** con H₂ y Pd(OH)₂ como catalizador conduce a una mezcla de **9** (40% rendimiento) y la pirrolidina objetivo **15** con un 56% de rendimiento.

Estos resultados no fueron satisfactorios, con lo cual se pensó en la reducción de **9** con H₂ y Rh/Al₂O₃ como catalizador.⁹² En este caso no se dio la reacción, recuperando el producto de partida.

Así, se decidió diseñar otra ruta sintética, basada en la reacción de adición de organometálicos de litio a iminas, cuyo esquema retrosintético está mostrado en el Esquema 38. Las pirrolidinas objetivo **11** y **15** se obtendrán a partir de **19** y **16** respectivamente por reacción de estos con TsOH y posterior ciclación. Dichos compuestos se pueden obtener fácilmente por reacción de hidrogenación de **4** y **5**, los cuales proceden de la adición del acetiluro de litio del 2-propiniloxi-tetrahidropirano a la imina **3**. Esta imina es fácilmente asequible mediante ruptura y posterior adición de bencilamina del producto comercial 1,2,5,6 di-*O*-isopropiliden *D*-manitol **1**.⁸⁷

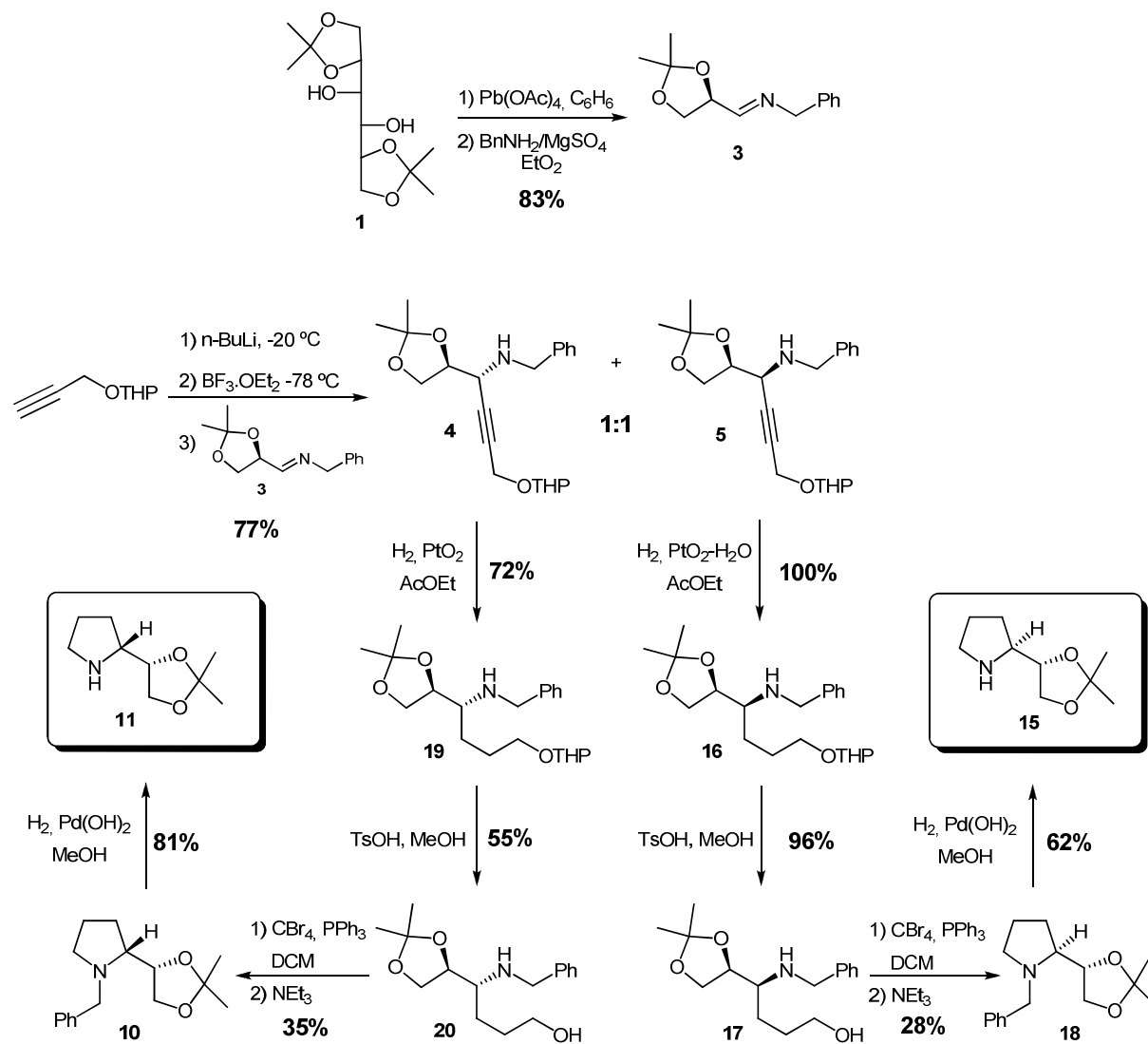


Esquema 38.

⁹² Jiang, C.; Frontier, A. J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4939.

⁸⁷ a) C. Cativiela; M.D. Díaz de Villegas, J. A. Gálvez, *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, 7, 529; b) D. R. Wagle; C. Garai; J. Chiang; M.G. Monteleone; B. E. Kurys; T. W. Strohmeyer; V. R. Hedge; M. S. Manhas; A. K. Bose, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4227.

De este modo, el nuevo procedimiento sintético para la obtención de las pirrolidinas **11** y **15** es el que se detalla a continuación en el esquema 39.



Esquema 39.

El material de partida es el 1,2,5,6 di-*O*-isopropilidene *D*-manitol **1** mediante una ruptura con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ en benceno y posterior adición de bencilamina conduce a la imina **3**, con un rendimiento global del 83%.⁸⁷ Una vez obtenida la imina **3**, se realiza la adición del

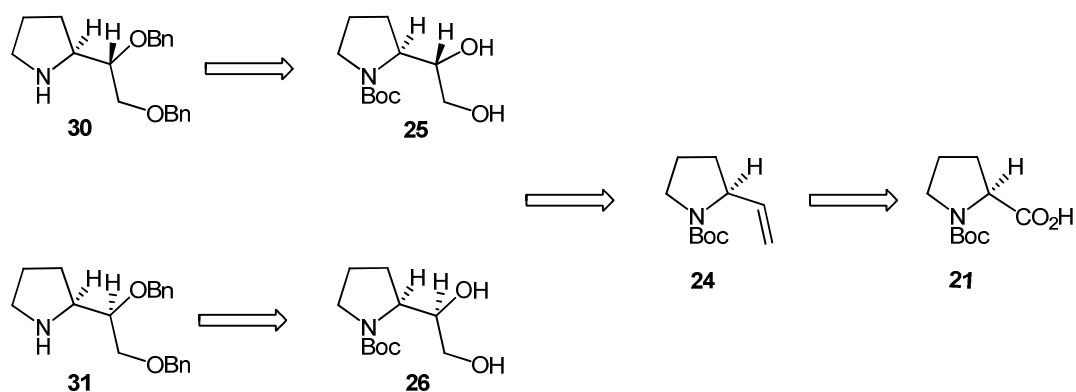
⁸⁷ a) C. Cativiela; M.D. Díaz de Villegas, J. A. Gálvez, *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, 7, 529; b) D. R. Wagle; C. Garai; J. Chiang; M.G. Monteleone; B. E. Kurys; T. W. Strohmeyer; V. R. Hedge; M. S. Manhas; A. K. Bose, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4227.

anión del 2-propiniloxi-tetrahidropirano utilizando $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}^{93}$ como aditivo obteniéndose una mezcla de los productos de adición *syn* y *anti*, **4** y **5**, en una relación 1:1 con un 77% de rendimiento global. Dichos compuestos se separan por cromatografía en columna, lo que nos permite trabajar con cada uno de ellos por separado. La hidrogenación de **4** con PtO_2 como catalizador conduce a **19** con un 72% de rendimiento. La desprotección de dicho compuesto con TsOH en MeOH da **20**, el cual por tratamiento con CBr_4 y PPh_3 seguido de NEt_3 conduce al producto de ciclación **10**. La posterior desbencilación de **10** por hidrogenólisis utilizando $\text{Pd}(\text{OH})_2$ como catalizador da **11**. Del mismo modo se hace con el producto de adición **5** para obtener la pirrolidina **15**.

Debido a los bajos rendimientos con los que se obtienen las pirrolidinas **11** y **15**, se decide cambiar la ruta sintética para la obtención de pirrolidinas quirales.

2.2.2. Síntesis de las pirrolidinas **30** y **31**.

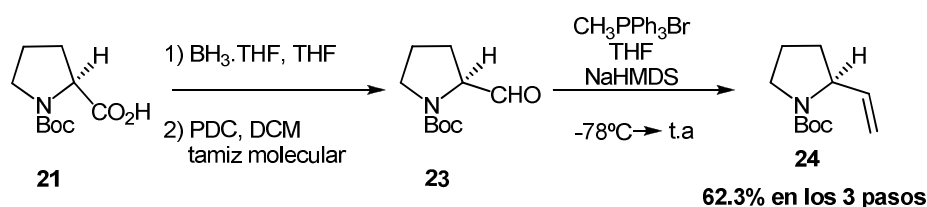
El esquema retrosintético para la obtención de los catalizadores **30** y **31** es el que se muestra en el Esquema 40. Las pirrolidinas objetivo **30** y **31** se obtendrán a partir de los dioles intermedios **25** y **26** respectivamente por reacción de bencilación y posterior desprotección. Dichos dioles intermedios se pueden obtener fácilmente por reacción de dihidroxilación de la olefina **24**, la cual procede de la reducción, oxidación y posterior reacción de Wittig del producto comercial N-(*t*-Butoxicarbonil)-L-prolina **21**.



Esquema 40.

⁹³ Díez, D.; Antón, A. B.; García, P.; Nuñez, M. G.; Garrido, N. M.; Moro, R. F.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Urones, J. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2260.

Así, el procedimiento sintético para la obtención de la olefina intermedia **24** es el descrito en bibliografía tal como se muestra en el Esquema 41. El tratamiento de **21** con el complejo borano-tetrahidrofurano (BH₃.THF) y posterior oxidación con PDC da el aldehído **23**^{94c}, el cual mediante una reacción de Wittig con CH₃PPh₃Br en presencia de NaHMDS conduce a **24**.⁹⁴ La pureza de dicha olefina **24** se corrobora por comparación del poder rotatorio obtenido, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -13.0$ (*c* 0.9, CHCl₃), con el descrito en bibliografía para un exceso enantiomérico del 99%, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -13.4$ (*c* 1.0, CHCl₃)^{94e}, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -12.1$ (*c* 2.15, CHCl₃)^{94f}, así como por HPLC quiral utilizando una columna CHIRALCELTM OD-H [celulosa tris(3,5-dimetilfenilcarbamato)] sobre gel de sílice, e. r. 92/8.

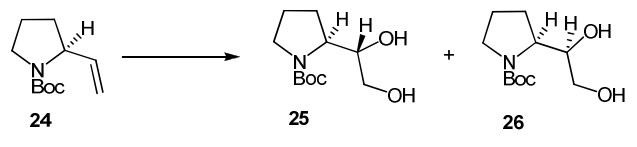


Esquema 41.

Una vez obtenida la olefina **24** se lleva a cabo un estudio detallado de la reacción de dihidroxilación⁹⁵ de la misma como se muestra en la Tabla 3. En todos los casos se obtiene una mezcla de los dioles *syn* y *anti*. Con el fin de determinar la estereoquímica de ambos dioles, se transformarán en compuestos ya conocidos.

⁹⁴ a) Molander, G. A.; Romero, J. A. C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2631; b) Vasbinder, M. M.; Millar, S. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6240; c) Poon, Ch. Y.; Chiu, P. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 2985; d) Dieter, R. K.; Chen, N.; Watson, R. T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3221; e) Dieter, R. K.; Oba, G.; Chandupatla, K. R.; Topping, C. M.; Lu, K.; Watson, R. T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3076; f) Moriwake, T.; Hamano, S-i.; Saito, S.; Torii, S. *Chem. Lett.* **1987**, 2085; g) Serino, C.; Stehle, N.; Park, Y. S.; Florio, S.; Beak, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1160; h) Sobrio, F.; Quentin, T.; Dhilly, M.; Bourdier, T.; Tymciu, S.; Debruyne, D.; Barre, L. *Nucl. Med. Bio.* **2008**, *35*, 377.

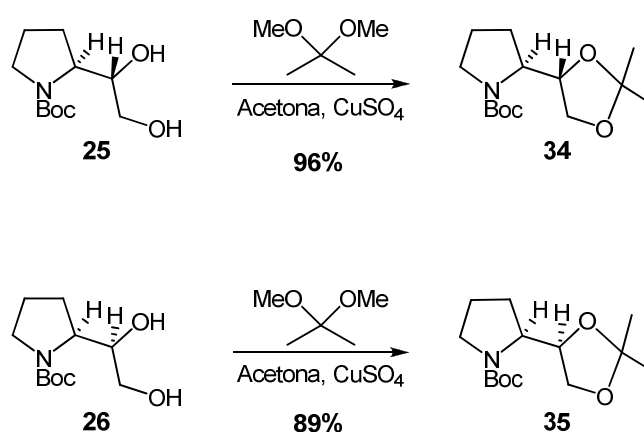
⁹⁵ Para revisiones bibliográficas, ver: a) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483; b) Bodkin, J. A.; McLeod, M. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2733; c) Donohoe, T. J.; Johnson, P. D.; Pye, R. *J. Org. Biomol. Chem.* **2003**, 2025; d) Johnson, R. A.; Sharpless, K. B. *Catalytic Asymmetric Dihydroxylation: Discovery and Development. In Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; Wiley-VCH, **2000**, 357; e) Bolm, C.; Hildebrand, J. P.; Muniz, K. Recent Advances in Asymmetric Dihydroxylation and Aminohydroxylation. *In Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; Wiley-VCH, **2000**; p 398; f) Sharpless, B. H.; Sharpless, K. B. Asymmetric Dihydroxylation in Asymmetric Oxidation Reactions. *In A Practical Approach in Chemistry*; Katsuki, T., Ed.; Oxford University Press: New York, **2001**; p 81; g) Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024.

			
Entrada	Condiciones	Ligando Quiral	Relación 25/26
1	a	-	57/43
2	b	(DHQ) ₂ PHAL	68/32
3	c	(DHQD) ₂ PHAL	70/30
4	d	(DHQ) ₂ PYR	65/35
5	e	(DHQD) ₂ PYR	15/85

Reactivos y condiciones: a) OsO₄, NMO, *t*-BuOH/H₂O/THF, **95%**; b) AD-mix α, MeSO₂NH₂, *t*-BuOH/H₂O, **92%**; c) AD-mix β, MeSO₂NH₂, *t*-BuOH/H₂O, **92%**; d) (DHQ)₂PYR, MeSO₂NH₂, K₂CO₃, K₃[Fe(CN)₆], K₂SO₄·2H₂O, *t*-BuOH/ H₂O, **90%**; e) (DHQD)₂PYR, MeSO₂NH₂, K₂CO₃, K₃[Fe(CN)₆], K₂SO₄·2H₂O, *t*-BuOH/ H₂O, **85%**.

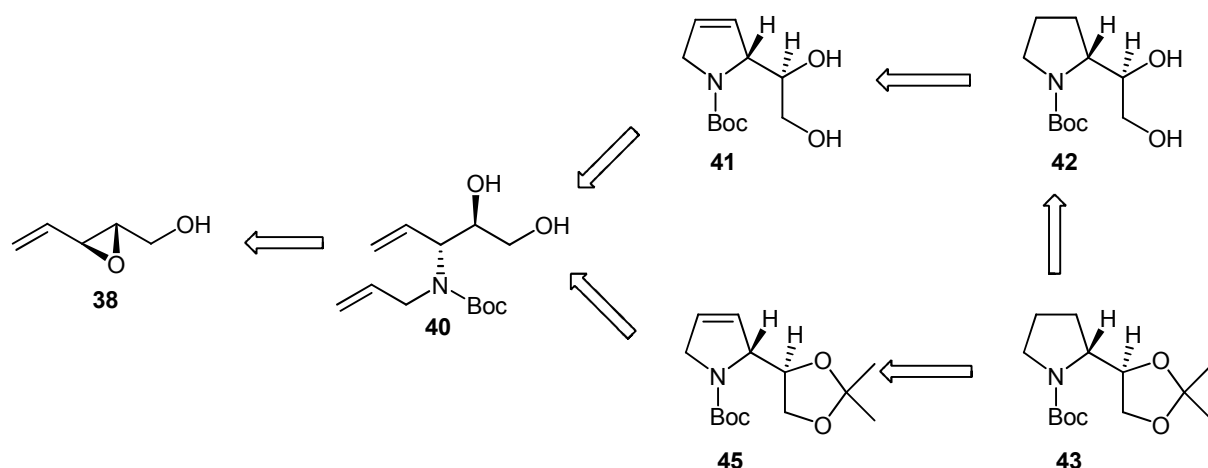
Tabla 3. Dihidroxilación del compuesto **24**.

Los dioles **25** y **26** se separan por cromatografía en columna sobre gel de sílice, lo que permite trabajar con cada uno de ellos por separado. El tratamiento de dichos dioles con 2,2-dimetoxipropano, CuSO₄ anhidro utilizando acetona como disolvente, conduce a los correspondientes acetónidos **34** y **35** (Esquema 42).



Esquema 42.

Por otro lado, se sintetizan **42** y **43**, para así poder comparar con **25** y **34**. El esquema retrosintético para la obtención de los compuestos **42** y **43** es el que se muestra a continuación en el Esquema 43. La pirrolidina objetivo **43** se obtendrá a partir del intermedio **41** por hidrogenación del doble enlace y posterior protección. **41** se puede obtener por RCM a partir del aminodiol **40**. Este último intermedio es fácilmente asequible por apertura del epóxido **38** con alilamina.



Esquema 43.

Así, el esquema sintético es el mostrado en el Esquema 44. La epoxidación de Sharpless⁹⁶ del compuesto comercial divinilcarbinol (DVC) **36** conduce a **37**,⁹⁷ el cual mediante un reordenamiento de Payne⁹⁸ da el compuesto **38**. Dicho compuesto se trata con alilamina produciéndose la apertura regioselectiva y estereoespecífica del epóxido. La posterior protección con Boc₂O da **40** con un 65% de rendimiento. Este tiene $[\alpha]_D^{22} = +25.9$ (*c* 1.15, CHCl₃), con lo cual, es el enantiómero del compuesto descrito por Riera y colaboradores

⁹⁶ a) Xia, Q.-H.; Ge, H.-Q.; Ye, C.-P.; Liu, Z.-M.; Su, K.-X. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1603; b) Johnson, R. A.; Sharpless K. B.; in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 7 (Ed.: B. M. Trost), Pergamon, New York, **1991**, p. 389; c) Jacobsen, E. N.; Wu, M. H. in *Comprehensive Asymmetric Catalysis II* (Eds.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, p. 649; d) Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ki, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765.

⁹⁷ a) Jäger, V.; Hümmel, W.; Stahl, U.; Gracza, T. *Synthesis* **1991**, 769; b) Jäger, V.; Stahl, U.; Hümmel, W. *Synthesis* **1991**, 776; c) Jäger, V.; Schröter, D.; Koppenhoefer, B. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2195; d) Hanson, R. M. *Organic Reactions*, **2002**, *60*, 1, (pág. 39).

⁹⁸ Payne, G. B. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3819.

con $[\alpha]_D^{22} = -22.6$ (c 1.0, CHCl_3).⁹⁹ Una vez sintetizado **40** se siguen dos rutas diferentes para la obtención de **43**:

a) El tratamiento de **40** con catalizador de Grubbs de primera generación, Figura 31, (Diclorobis(triciclohexilfosfin)enciliden Rutenio(IV)) a 40 °C conduce a la pirrolina **41**, cuya hidrogenación del doble enlace con PtO_2 como catalizador da la pirrolidina objetivo **42**, la cual por protección con 2,2-dimetoxipropano utilizando acetona como disolvente y en presencia de CuSO_4 anhidro produce el compuesto **43**.

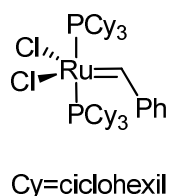
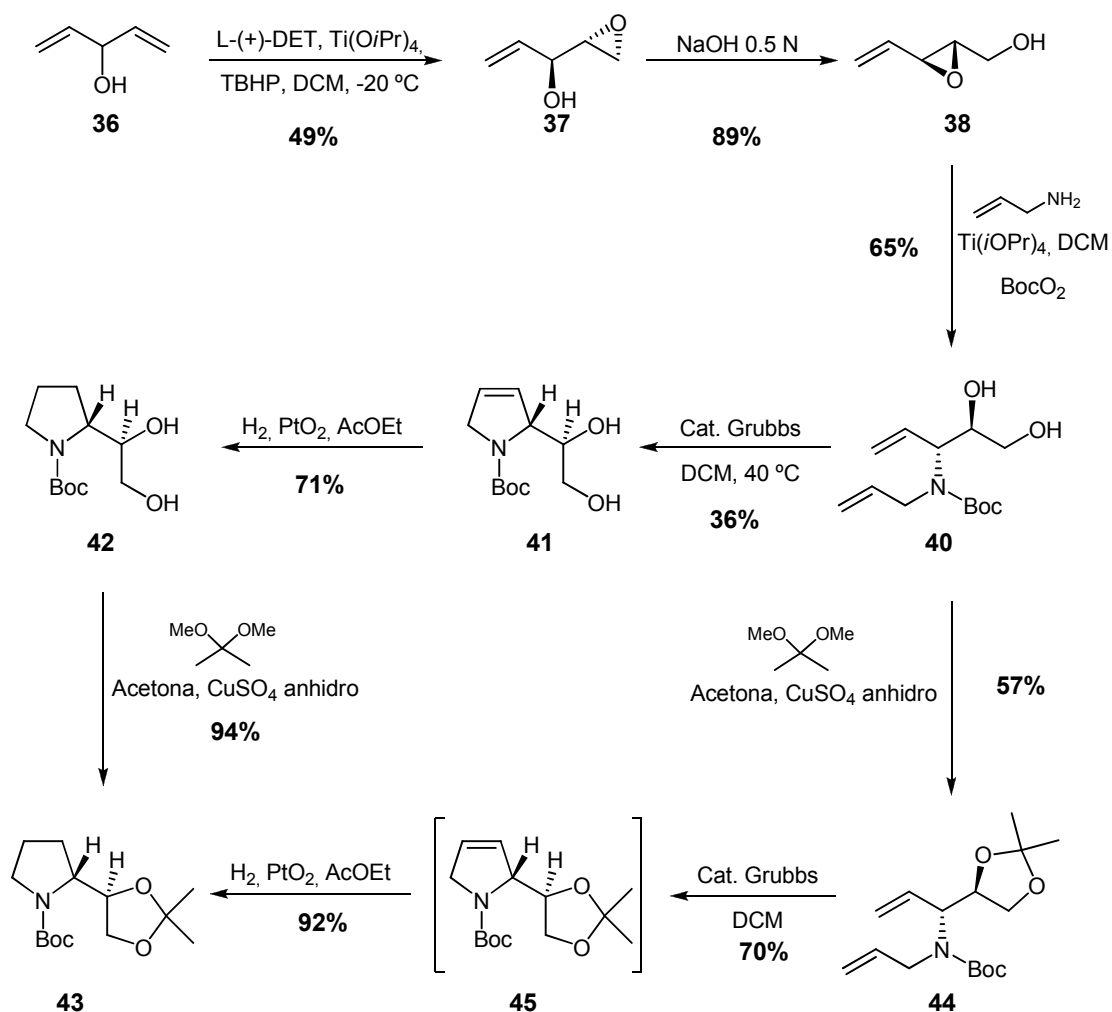


Figura 31. Catalizador de Grubbs de 1ª generación.

b) Por otro lado, la protección de **40** con 2,2-dimetoxipropano utilizando acetona como disolvente y en presencia de CuSO_4 anhidro conduce a **44**, que por tratamiento con el catalizador de Grubbs de primera generación y posterior hidrogenación con PtO_2 como catalizador da la pirrolidina objetivo **43**.

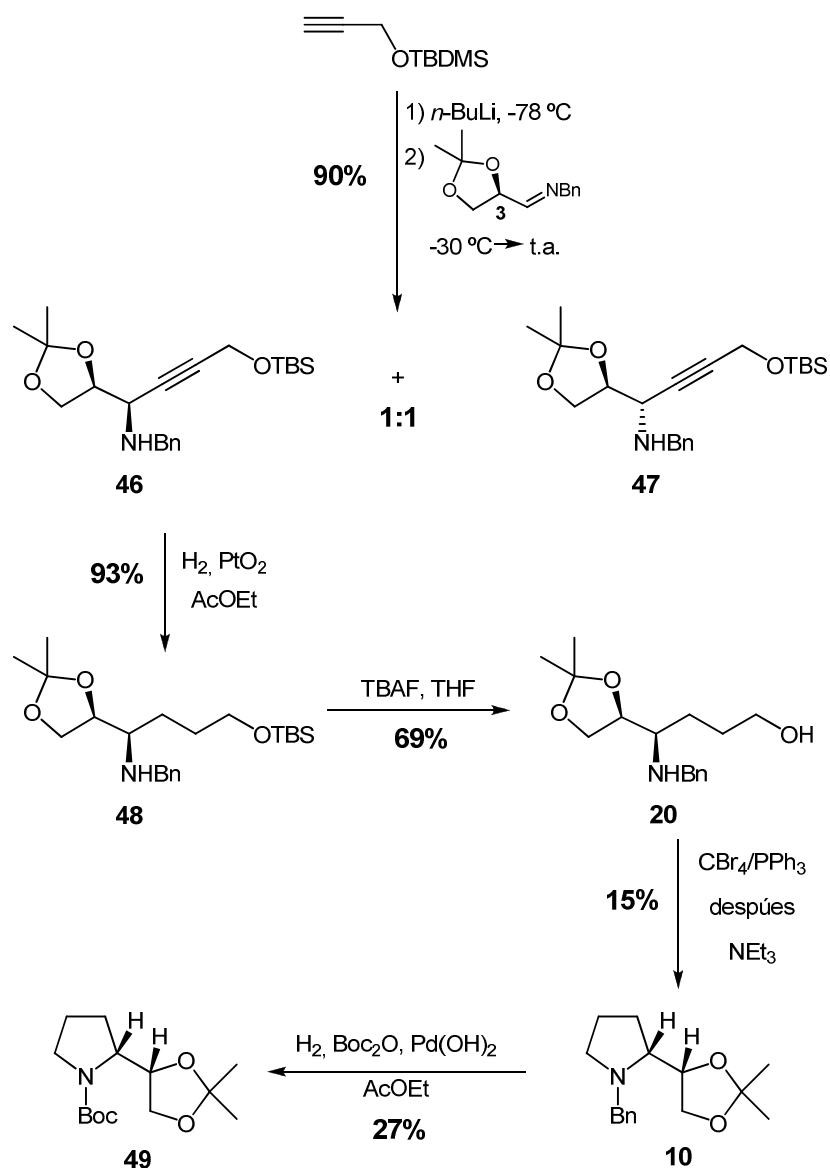
⁹⁹ a) Murruzzu, C; Riera, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 149.



Esquema 44.

La pirrolidina **42** con $[\alpha]_D^{22} = +26.0$ (c 0.95, CHCl_3) y la pirrolidina **43** con $[\alpha]_D^{22} = +48.2$ (c 0.95, CHCl_3) presentan propiedades espectroscópicas idénticas a **25** y **34**, únicamente se diferencian en el signo del poder rotatorio, $[\alpha]_D^{22}$ de **25** = - 42.7 (c 1.1, CHCl_3) y $[\alpha]_D^{22}$ de **34** = - 60.2 (c 1.25, CHCl_3). Con lo cual, se puede concluir que **25** y **42** son enantiómeros al igual que **34** y **43**.

Además, con el fin de determinar la configuración de los compuestos **26** y **35** se utiliza una metodología sintética diferente como se muestra en el Esquema 45.



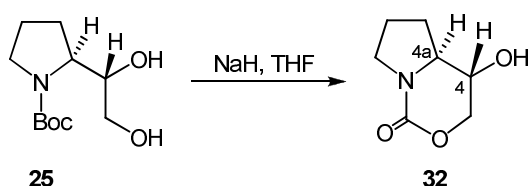
Esquema 45.

El tratamiento de la imina **3** con el litio derivado del silileter del alcohol propargílico conduce a los productos de adición **46** y **47**, los cuales habían sido sintetizados anteriormente por Díaz-de-Villegas y Gálvez, quienes establecieron su estereoquímica.¹⁰⁰ Tras la separación de dichos compuestos por cromatografía en columna, la hidrogenación del compuesto **46** con PtO_2 como catalizador da **48** con un 93% de rendimiento. La desprotección de dicho compuesto con TBAF conduce al alcohol intermedio **20** que por tratamiento con $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$ y después con NEt_3 da el producto de ciclación **10** con un rendimiento muy bajo. La

¹⁰⁰ Díez, R.; Badorrey, R.; Diaz-de-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2114.

desbencilación y posterior protección con anhídrido de Boc de **10** proporciona la pirrolidina **49**, $[\alpha]_D^{22} = +58.9$ (c 0.45, CHCl_3), enantiómero de **35**, $[\alpha]_D^{22} = -84.3$ (c 1.14, CHCl_3). De este modo quedan perfectamente establecidas las estereoquímicas de **25** y **26**.

Además, el tratamiento en medio básico del diol **25** condujo al compuesto **32** como se muestra a continuación en el Esquema 46. Este compuesto **32**, presenta una banda en el espectro de IR a 1676 cm^{-1} , lo que indica la presencia de un ciclo de seis miembros, ya que compuestos similares a este que se pueden encontrar en bibliografía¹⁰¹ presentan esta misma banda característica. Sin embargo, los ciclos de cinco miembros presentan una banda en el espectro de IR a 1750 cm^{-1} .¹⁰² Por otro lado, la constante de acoplamiento para H-4 con H-4a es de 4.7 Hz, lo que indica que la disposición entre ambos es *trans*.^{102b}



Esquema 46.

La estructura y configuración de **32** se confirma por un análisis de Rayos-X (Figura 32).

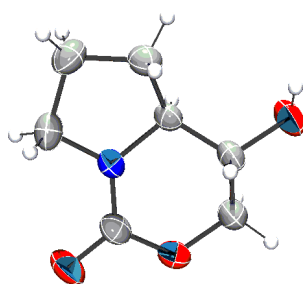
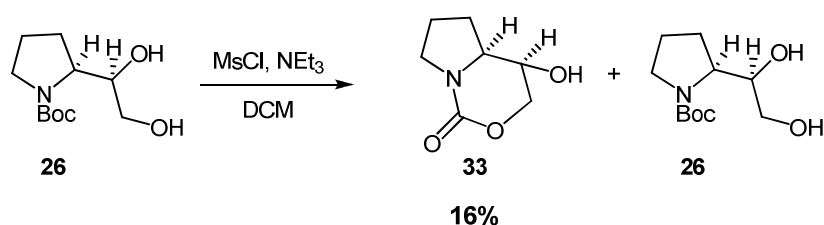


Figura 32.

¹⁰¹ a) Wu, P-L.; Chung, T-H.; Chou, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4287; b) Tayama, E.; Otoyama, S.; Isaka, W. *Chem. Commun.* **2008**, 4216.

¹⁰² a) Parker K. A.; O'Fee, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 654; b) Gleave, D. M.; Brickner, S. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6470.

En las mismas condiciones se intentó la ciclación de **26** sin éxito. Finalmente, el tratamiento de **26** con MsCl y NEt₃ en DCM condujo al producto de ciclación **33** con un rendimiento del 16% (Esquema 47). Dicho compuesto **33**, presenta la banda característica en el espectro de IR a 1671 cm⁻¹, lo que indica que es un ciclo de seis miembros.



Esquema 47.

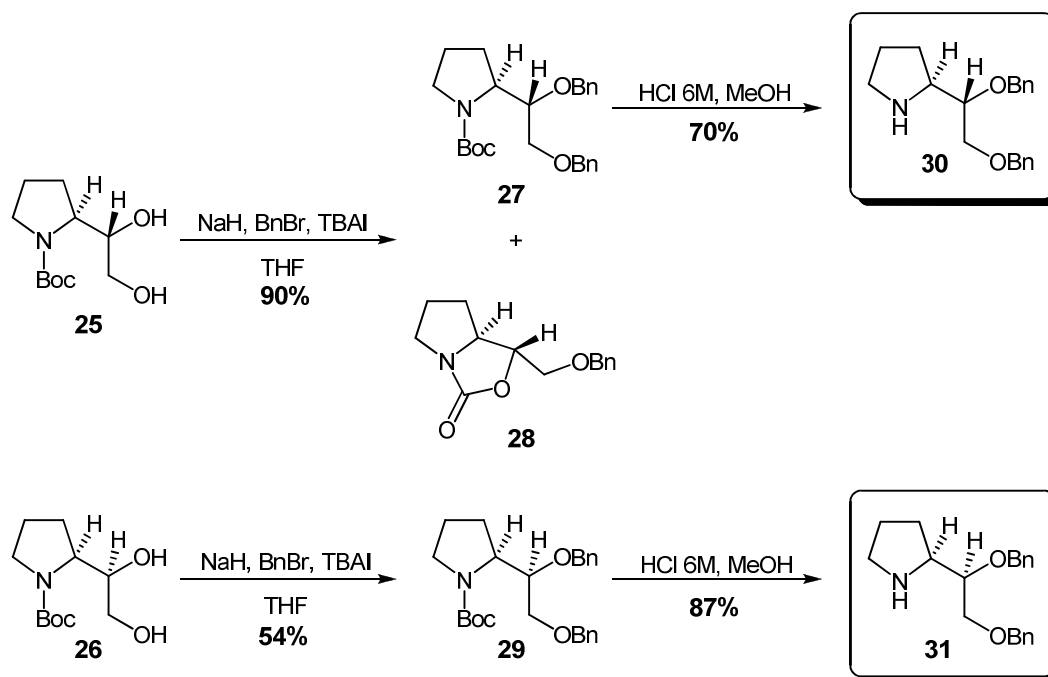
Una vez determinada la estereoquímica de **25** y **26**, se estudian los resultados obtenidos en la reacción de dihidroxilación de la olefina **24** mostrados anteriormente en la Tabla 3. Así, la reacción de dihidroxilación con OsO₄, en ausencia de un inductor quiral, da una mezcla de **25** y **26** en relación 1/1. Además, cuando **24** se trata con AD-mix α , el cual contiene (DHQ)₂PHAL como ligando quiral o AD-mix β , que contiene (DHQD)₂PHAL como ligando quiral, en ambos casos, conduce a una mezcla de **25** y **26** en relación 7/3. A la vista de estos resultados, se decide cambiar los ligandos de los inductores quirales, observándose que únicamente el ligando quiral (DHQD)₂PYR conduce a una mezcla de diastereoisómeros, en la cual el diol β **26**, es el producto mayoritario. Este tipo de diastereoselectividad coincide con la que observaron Gardiner *et al.*^{103a} para olefinas terminales.⁹⁶

A continuación se procede a la síntesis de los catalizadores orgánicos **30** y **31**. El procedimiento sintético para la obtención de dichas pirrolidinas, es el que se detalla en el Esquema 48. El tratamiento del diol **25** con BnBr, NaH y TBAI como catalizador da una mezcla del producto de dibencilación **27** (80% redimiento) y una pequeña proporción del

¹⁰³ a) Gardiner, J. M.; Bruce, S. E. *Tetrahedron Letter* **1998**, 39, 1029; b) Yang, Y.-R.; Kim, D.-S.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4516; c) Krysan, D. J. *Tetrahedron Letters* **1996**, 37, 1375; d) Salvadori, P.; Superchi, S.; Minutolo, F. J. *Org. Chem.* **1996**, 61, 4190.

⁹⁶ a) Xia, Q.-H.; Ge, H.-Q.; Ye, C.-P.; Liu, Z.-M.; Su, K.-X. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1603; b) Johnson, R. A.; Sharpless K. B.; in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 7 (Ed.: B. M. Trost), Pergamon, New York, **1991**, p. 389; c) Jacobsen, E. N.; Wu, M. H. in *Comprehensive Asymmetric Catalysis II* (Eds.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, p. 649; d) Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ki, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5765.

uretano cíclico **28** (10% de rendimiento). Tras la separación del compuesto **27** de la mezcla de reacción, su tratamiento con HCl 6M en MeOH conduce a la pirrolidina objetivo **30**. Del mismo modo se sintetiza la pirrolidina objetivo **31**. El tratamiento del diol **26** con BrBn, NaH, TBAI como catalizador da el producto de dibencilación **29** (54% rendimiento), el cual se trata con HCl 6M en MeOH para dar la pirrolidina **31**.



Esquema 48.

Los compuestos **11** y **15** se obtuvieron en muy pequeña cantidad, por lo que no se pudo probar su utilidad como catalizadores orgánicos.

No obstante, los compuestos **30** y **31**, obtenidos fácilmente a partir del producto comercial N-(*t*-Butoxicarbonil)-L-prolina **21**, se probarán posteriormente como catalizadores orgánicos en reacciones de adición tipo Michael de cetonas a nitroolefinas. Estos, según la clasificación que se ha hecho en la introducción de esta memoria, actuarán mediante impedimento estérico, ya que presentan en su estructura un grupo voluminoso como es el Bn.

Capítulo 3: Aplicaciones Organocatalíticas de las Pirrolidinas
obtenidas

3. Aplicaciones organocatalíticas de las pirrolidinas obtenidas.

3.1. Reacciones asimétricas tipo Michael de cetonas a nitroolefinas.

Las adiciones conjugadas de nucleófilos a alquenos deficientes en electrones es uno de los métodos más utilizados para la formación de enlaces C-C y C-Heteroátomo en química orgánica.²⁸

Se han descrito tres posibles mecanismos para las adiciones de Michael asimétricas con aminas quirales como catalizador (Figura 33):¹⁰⁴

1. En el primer mecanismo, las aminas activan al aceptor mediante la formación de una sal de iminio.
2. En el segundo mecanismo, las aminas actúan como bases formando un complejo con el enolato, el cual reacciona con el aceptor.
3. El tercer mecanismo involucra la activación de compuestos carbonílicos como donadores mediante la formación de una enamina intermedia. Este último ha sido el que ha ganado mayor importancia.

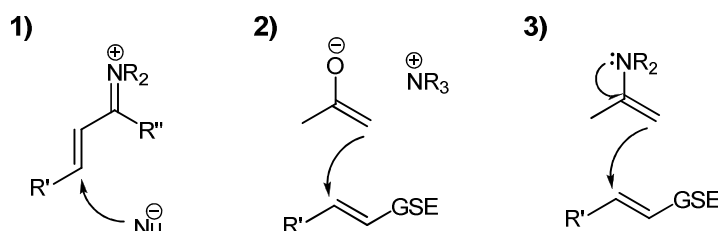


Figura 33.

La adición de cetonas a nitroolefinas, ha sido una de las adiciones conjugadas más estudiadas en organocatálisis. La importancia de estas reacciones reside en que las γ -nitrocetonas sirven como precursores útiles de varios compuestos funcionalizados como

²⁸ Perlmutter, A. *Conjugative additions in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, **1992**.

¹⁰⁴ Yamaguchi, M. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H.; Eds.; Springer: Berlin, **1999**, 1121.

pueden ser las pirrolidinas. La primera adición de cetonas o aldehidos descrita en bibliografía supone la formación *in situ* de forma catalítica de una enamina.^{13a, b}

Así, decidimos probar las pirrolidinas **30** y **31** como catalizadores orgánicos para adiciones tipo Michael de cetonas a nitroolefinas.

3.2. Optimización de las condiciones de la adición conjugada organocatalítica de cetonas a nitroolefinas con 30 como catalizador orgánico.

En primer lugar, se comenzó realizando la reacción de adición de ciclohexanona a *trans*- β -nitroestireno a temperatura ambiente con la pirrolidina **30** (15 mol%) como catalizador orgánico en diversos disolventes (Tabla 4).

La configuración absoluta de **52** se establece por comparación del poder rotatorio de este compuesto, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -27.0$ (*c* 1.3, CHCl₃), y el descrito en bibliografía para su enantiómero, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +26.8$ (*c* 1, CHCl₃).¹⁰⁵

Como se observa en la Tabla 4 los mejores resultados se alcanzan cuando se utiliza tolueno como disolvente (entrada 6, 77% rendimiento, 80% ee). Además, en disolventes polares como DMSO e *i*PrOH los rendimientos son muy bajos e incluso nulos. De igual manera ocurre en DCM y CHCl₃. Cuando se utiliza THF como disolvente no se da la reacción.

¹³ a) List, B.; Pojarliev, P.; Martin, H. *J. Org. Lett.* **2001**, 3, 2423; b) Enders, D.; Seki, A. *Synlett* **2002**, 2975.

¹⁰⁵ Juaristi, E.; Beck, A. K.; Hansen, J.; Matt, T.; Mukhopadhyay, T.; Seebach, D. *Synthesis*, **1993**, 1271.

C1CCCCC1=O (50) + O=[N+]C=CC1=CC=CC=C1 (51) $\xrightarrow[\text{Disolvente, 22 } ^\circ\text{C}]{\text{Cat. Quiral, 30, (15\%)}}$ O=[N+]CC(C1=CC=CC=C1)C2CCCCC2=O (52)

Entrada	Disolvente	Ácido (15%)	t (h)	$\eta\%$ ^a	ed(%) ^b	ee(%) ^c
1	DCM	-	21	25.5	>95	35
2	CHCl ₃	-	21	33	94	27.2
3	DMSO	-	21	11	>95	68.2
4	MeOH	-	88	-	-	-
5	THF	-	88	-	-	-
6	Tolueno	-	88	77	93	80
7	<i>i</i> PrOH	-	88	-	-	-
8	MeOH	TsOH	88	10	94	92
9	<i>i</i> PrOH	TsOH	88	28	>95	94.4

^a El rendimiento del compuesto puro **52** aislado por cromatografía.

^b Los excesos diastereoisoméricos determinados por RMN ¹H.

^c Los excesos enantioméricos se determinaron por HPLC utilizando una columna quiral CHIRACEL AD-H (1 mL/min. Hexano:IPA 95:5).

Tabla 4.

Una vez elegido tolueno como disolvente se decidió llevar a cabo más pruebas utilizando distintos ácidos orgánicos como co-catalizadores para ver si este cambio en las condiciones de reacción conducía a un aumento tanto de la enantioselectividad como de la velocidad de reacción (Tabla 5).

Entrada	Disolvente	T(°C)	Ácido (15%)	t (h)	$\eta\%$ ^a	ed(%) ^b	ee(%) ^c
1	Tolueno	22	CF ₃ CO ₂ H	88	-	-	-
2	Tolueno	22	TsOH	88	-	-	-
3	Tolueno	22	Benzóico	12	88	94	89
4	Tolueno	22	2,4-dinitrobenzóico	140	83	94	86
5	Tolueno	22	Acético	88	86	94	65
6	Tolueno ^d	0	Benzóico	48	87	94	91
7	Hexano	22	Benzóico	48	97	94	87
8	Tolueno	22	CSA	88	-	-	-

^a El rendimiento del compuesto puro **52** aislado por cromatografía.
^b Los excesos diastereoisoméricos determinados por RMN ¹H.
^c Los excesos enantioméricos se determinaron por HPLC utilizando una columna quiral CHIRACEL AD-H (1 mL/min., Hexano:IPA 95:5).
^d La reacción se realizó a 0 °C.

Tabla 5.

Como se puede observar, las condiciones óptimas para esta reacción de adición conjugada, son cuando se emplea tolueno o hexano como disolvente y ácido benzóico como co-catalizador. Además, se observa que cuando la reacción se produce a 0 °C (Tabla 5, entrada 6) el ee aumenta muy ligeramente mientras que la velocidad de reacción disminuye drásticamente. Así pues, se decidió llevar a cabo la adición de diferentes cetonas a diversas nitroolefinas empleando las condiciones óptimas elegidas (Tabla 5, entrada 3) como se muestra a continuación en la Tabla 6.

Entrada	Producto	t (h)	$\eta\%$ ^a	ed (%) ^b	ee (%) ^c
1		12	92	94	89
2		12	86	88	83
3		12	93	94	95
4		12	91	90	89
5		12	86	79	91
6		12	77	80	91
7		48	75	82	96
8		16	94	80	10
9		48	84	-	78
				92	78

^a El rendimiento del producto aislado por cromatografía.
^b Los excesos diastereoisoméricos determinados por RMN ¹H.
^c Los excesos enantioméricos se determinaron por HPLC utilizando una columna quiral CHIRACEL AD-H (1 mL/min. Hexano:IPA 95:5).

Tabla 6.

Los resultados obtenidos y las enantio y diastereoselectividades son muy buenos. La reacción tiene lugar tanto con *trans*- β -nitroestirenos que poseen grupos donadores de electrones como con los que tienen grupos deficientes en electrones. Con lo cual, parece no existir relación entre la naturaleza electrónica de los sustituyentes y la enantioselectividad del proceso.

3.3. Optimización de las condiciones de la adición conjugada organocatalítica de cetonas a nitroolefinas con 31 como catalizador orgánico.

En primer lugar, se comenzó realizando la reacción de adición de ciclohexanona a *trans*- β -nitroestireno a temperatura ambiente con la pirrolidina **31** (15 mol%) como catalizador orgánico en diversos disolventes (Tabla 7). Como se puede observar, los disolventes menos polares como hexano (Tabla 7, entrada 11) y tolueno (Tabla 7, entrada 12), son los que proporcionan mejores rendimientos y enantioselectividades.

O=C1CCCCC1 + O=[N+]C=CC1=CC=CC=C1
 $\xrightarrow[\text{Aditivo}]{\text{Cat. Quiral, 31, (15\%)}, \text{disolvente, 22 } ^\circ\text{C}}$
O=C1CCCCC1C(C1)C(C)C1=CC=CC=C1[N+](=O)[O-]

Entrada	Disolvente	Ácido (15%)	t (h)	η % ^a	ed (%) ^b	ee (%) ^c
1	DMSO	-	168	-	-	-
2	DMSO	TsOH	96	-	-	-
3	<i>i</i> PrOH	-	168	-	-	-
4	<i>i</i> PrOH	TsOH	96	-	-	-
5	MeOH		168	-	-	-
6	MeOH	TsOH	96	-	-	-
7	THF	-	168	-	-	-
8	THF	TsOH	96	10	>95	14
9	DCM	-	24	10	>95	51
10	CHCl ₃	-	24	10	>95	27
11	<i>n</i> -Hexano	-	24	36	>95	38
12	Tolueno	-	24	13	>95	50

^a El rendimiento del compuesto puro **52** aislado por cromatografía.

^b Los excesos diastereoisoméricos determinados por RMN ¹H.

^c Los excesos enantioméricos se determinaron por HPLC utilizando una columna quiral CHIRACEL AD-H (1 mL/min. Hexano:IPA 95:5).

Tabla 7.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos se decidió utilizar tolueno como disolvente y así llevar a cabo más pruebas utilizando distintos ácidos orgánicos como co-catalizadores para ver si este cambio en las condiciones de reacción conducía a un aumento tanto de la enantioselectividad como de la velocidad de reacción (Tabla 8).

Entrada	Disolvente	Ácido (15%)	t (h)	η % ^a	ed (%) ^b	ee (%) ^c
1	Tolueno	TsOH	23	-	-	-
2	Tolueno	CF ₃ CO ₂ H	23	-	-	-
3	Tolueno	CSA	23	-	-	-
4	Tolueno	C ₆ H ₅ CO ₂ H	21	62	90	76
5	Tolueno	2,4-Dinitrobenzónico	23	-	-	-
6	Tolueno	Salicílico	15	-	-	-
7	Tolueno	Tolúico	24	38	>95	77

^a El rendimiento del compuesto puro **52** aislado por cromatografía.

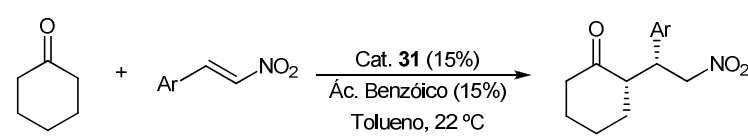
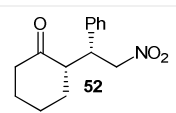
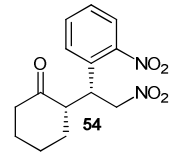
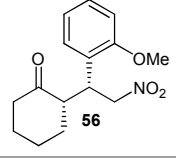
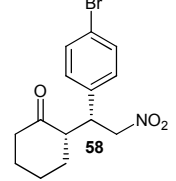
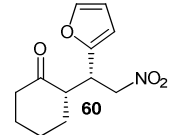
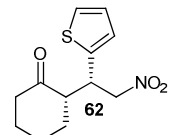
^b Los excesos diastereoisoméricos determinados por RMN ¹H.

^c Los excesos enantioméricos se determinaron por HPLC utilizando una columna quiral CHIRACEL AD-H (1 mL/min. Hexano:IPA 95:5).

Tabla 8.

De esta manera, se demostró que las condiciones óptimas para la reacción de adición tipo Michael de ciclohexanona a *trans*- β -nitroestireno eran las mostradas en la Tabla 8, entrada 4, es decir, el mejor rendimiento y ee se conseguía utilizando tolueno como disolvente y ácido benzoico como co-catalizador.

Por último, se decidió llevar a cabo la adición de ciclohexanona a diversas nitroolefinas empleando las condiciones óptimas elegidas (Tabla 8, entrada 4) como se muestra a continuación en la Tabla 9.

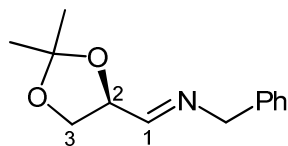
					
Entrada	Producto	t (h)	$\eta\%$ ^a	ed (%) ^b	ee (%) ^c
1		21	62	90	76
2		21	90	93	78
3		21	93	>95	93
4		21	99	87	86
5		21	95	86	84
6		21	96	81	93

^a El rendimiento del producto aislado por cromatografía.
^b Los excesos diastereoisoméricos determinados por RMN ¹H.
^c Los excesos enantioméricos se determinaron por HPLC utilizando una columna quiral CHIRACEL AD-H (1 mL/min. Hexano:IPA 95:5).

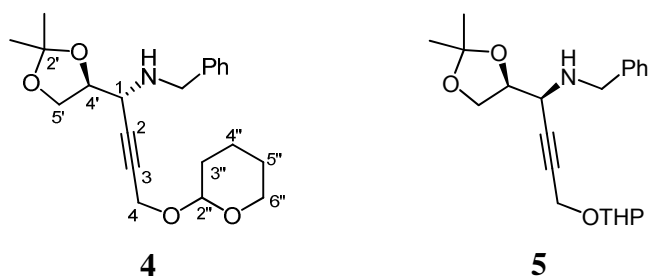
Tabla 9.

Los rendimientos obtenidos varían desde buenos hasta excelentes obteniéndose en todos los casos muy buenas diastereo y enantioselectividades. La reacción tiene lugar tanto con β -nitroestirenos que presentan grupos donadores de electrones como con los que presentan grupos deficientes de electrones. Por tanto, parece no existir relación entre la naturaleza electrónica de los sustituyentes y la enantioselectividad del proceso, al igual que ocurría con el catalizador orgánico **30**.

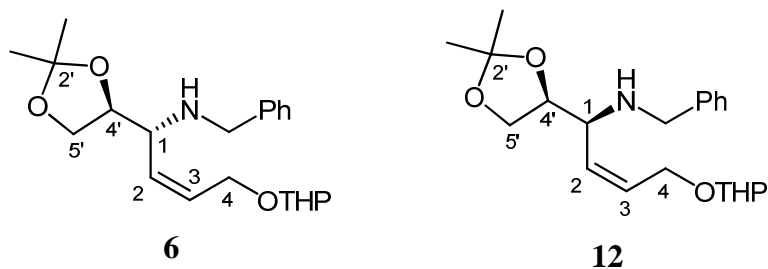
TABLAS DE ¹³C

Tabla 1. RMN ^{13}C para el compuesto **3**.**3**

C	δ/ppm
1	164.3
2	77.3
3	67.6
C-acetónido	110.5
2Me-acetónido	25.7 y 26.8
$\text{CH}_2\text{-Ph}$	64.9
$\text{CH}_{\text{para}}\text{-Ph}$	127.3
$2\text{CH}_{\text{orto}}\text{-Ph}$	128.8
$2\text{CH}_{\text{meta}}\text{-Ph}$	128.2
$\text{C}_{\text{ipso}}\text{-Ph}$	138.6

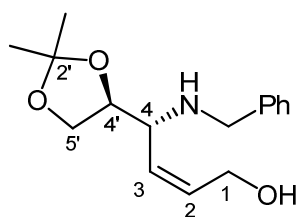
Tabla 2. RMN ^{13}C para los compuestos **4** y **5**.

C	δ/ppm	δ/ppm
2'	109.9	110.3
4'	77.6	77.5
5'	67.0	67.1
2Me-2'	26.6 y 31.5	26.9
-CH ₂ Ph	51.4	50.8
1	51.9	52.3
2	81.3	82.1
3	83.8	82.6
4	54.4	54.3
2''	96.6	96.9
3''	30.4	30.4
4''	19.0 y 19.2	19.3
5''	25.5	25.5
6''	61.9 y 62.0	62.2
CH _{para} -Ph	127.3	127.6
2CH _{meta} -Ph	128.5	128.7
2CH _{orto} -Ph	128.6	128.8
C _{ipso} -Ph	139.6	138.4

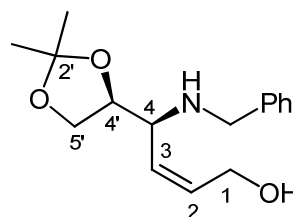
Tabla 3. RMN ^{13}C para los compuestos **6** y **12**.

C	δ/ppm	δ/ppm
2'	109.0	109.5
4'	77.8	78.2
5'	66.0	66.6
2Me-2'	25.0 y 26.2	25.5 y 26.8
-CH₂Ph	50.7	50.8
1	55.6	57.6
2	130.5	131.0
3	131.1 y 131.2	131.4 y 131.5
4	62.1	62.1 y 62.2
2''	98.1 y 98.2	98.2 y 98.3
3''	30.5	30.5
4''	19.3	19.4
5''	25.3	25.4
6''	63.1 y 63.2	63.2 y 63.4
CH_{para}-Ph	127.0	126.9
2CH_{meta}-Ph	128.1	128.1
2CH_{orto}-Ph	128.4	128.3
C_{ipso}-Ph	139.7	140.0

Tabla 4. RMN ^{13}C para los compuestos **7** y **13**.

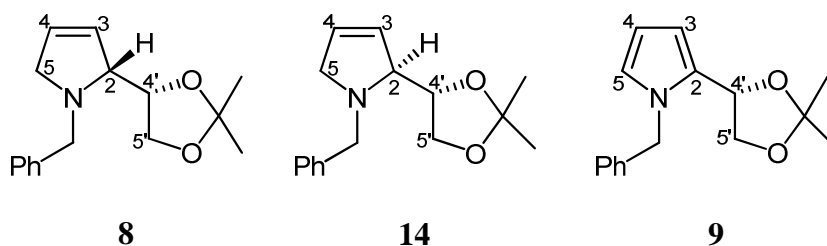


7



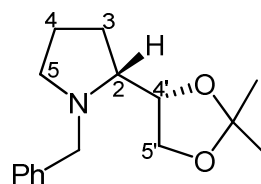
13

C	δ/ppm	δ/ppm
2'	109.6	109.9
4'	77.3	78.4
5'	67.1	66.9
2Me-2'	25.3 y 26.5	25.7 y 27.1
-CH₂Ph	51.1	50.9
4	56.7	58.3
3	131.5	128.4
2	133.7	135.3
1	58.8	59.8
CH_{para}-Ph	127.5	127.5
2CH_{meta}-Ph	128.4	128.8
2CH_{orto}-Ph	128.7	128.8
C_{ipso}-Ph	139.9	139.5

Tabla 5. RMN ^{13}C para los compuestos **8**, **14** y **9**.

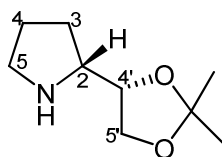
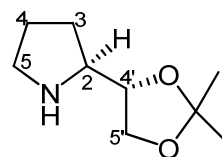
C	δ/ppm	δ/ppm	δ/ppm
2	71.9	72.6	129.3
3	126.8	127.0	107.8
4	127.8	129.8	107.8
5	61.0	61.0	123.7
-CH₂Ph	60.9	59.8	50.9
4'	79.2	77.2	70.6
C-acetónido	108.9	109.4	109.7
5'	66.2	65.9	68.6
2Me-acetónido	25.2 y 26.5	25.1 y 26.7	26.2 y 26.9
CH_{para}-Ph	128.9	127.0	127.7
2CH_{meta}-Ph	128.3	128.6	126.8
2CH_{ortho}-Ph	128.3	128.6	128.9
C_{ipso}-Ph	140.2	140.2	138.4

Tabla 6. RMN ^{13}C para el compuesto **10**.

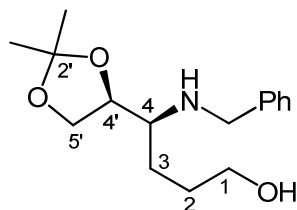


10

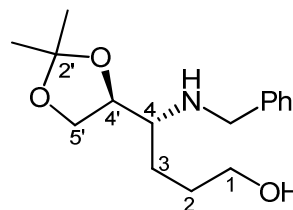
C	δ/ppm
2	65.7
3 y 4	26.7 y 23.3
5	54.5
-CH₂Ph	59.5
4'	79.1
C-acetónido	109.5
5'	67.0
2Me-acetónido	26.9 y 25.5
CH_{para}-Ph	127.1
2CH_{meta}-Ph	128.3
2CH_{orto}-Ph	129.2
C_{ipso}-Ph	140.0

Tabla 7. RMN ^{13}C para los compuestos **11** y **15**.**11****15**

C	δ/ppm	δ/ppm
2	60.8	61.2
3 y 4	27.4 y 25.1	26.9 y 23.9
5	46.4	45.8
4'	78.0	74.7
C-acetónido	109.7	110.5
5'	67.7	67.6
2Me-acetónido	26.8 y 25.3	26.7 y 25.1

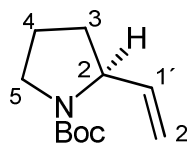
Tabla 8. RMN ^{13}C para los compuestos 17 y 20.

17



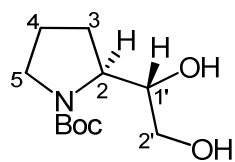
20

C	δ/ppm	δ/ppm
2'	109.2	109.5
4'	77.0	77.4
5'	66.7	67.2
2Me-2'	26.6 y 25.2	27.0 y 25.8
-CH ₂ Ph	51.8	50.8
4	59.1	59.5
3	28.3	28.3
2	29.9	29.1
1	63.1	62.9
CH _{para} -Ph	127.5	127.5
2CH _{meta} -Ph	128.5	128.6
2CH _{orto} -Ph	128.8	128.8
C _{ipso} -Ph	139.8	139.5

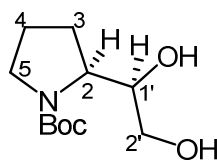
Tabla 9. RMN ^{13}C para el compuesto **24**.**24**

C	δ/ppm
2	59.2
3 y 4	31.9 y 23.2
5	46.4
1'	139.2
2'	113.6
3Me-Boc	28.6
C-Boc	79.1
CO-Boc	154.6

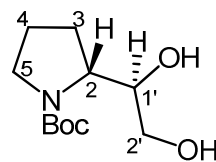
Tabla 10. RMN ^{13}C para los compuestos **25**, **26** y **42**.



25

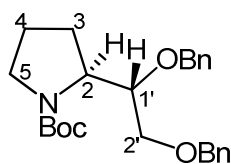
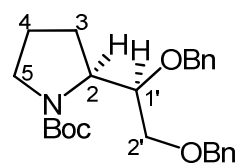


26



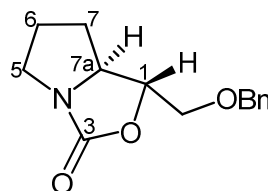
24

C	δ/ppm	δ/ppm	δ/ppm
2	58.7	59.7	59.2
3	27.9	28.7	28.0
4	23.2	24.0	23.5
5	47.2	47.3	47.4
1'	73.0	75.8	73.4
2'	62.6	64.4	63.1
3Me-Boc	28.3	28.3	28.6
C-Boc	80.4	80.5	80.6
CO-Boc	-	-	156.8

Tabla 11. RMN ^{13}C para los compuestos **27** y **29**.**27****29**

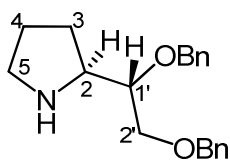
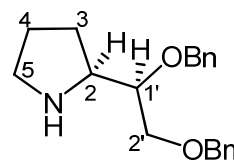
C	δ/ppm	δ/ppm
2	59.0	58.1
3	26.4 y 25.7	27.4
4	24.9 y 24.2	24.2
5	47.3 y 47.0	47.4
-2CH₂-2Ph	74.0 y 73.5	73.6 y 73.1
1'	71.8 y 78.0	79.8
2'	71.9	71.6
3Me-Boc	28.8	28.7
C-Boc	79.6	79.5
2CH_{para}-2Ph	127.7	127.6 y 127.5
4CH_{meta}-2Ph	128.0	127.8 y 127.7
4CH_{orto}-2Ph	128.6	128.5 y 128.4
2C_{ipso}-2Ph	138.6 y 139.0	139.4 y 138.8
CO-Boc	154.8	155.0

Tabla 12. RMN ^{13}C para el compuesto **28**.



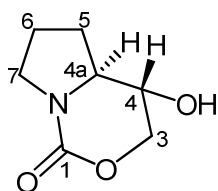
28

C	δ/ppm
7a	62.1
7	25.8
6	25.3
5	45.7
-CH₂-Ph	73.9
OCH₂	68.5
OCH	74.7
CH_{para}-2Ph	128.2
2CH_{meta}-2Ph	128.0
2CH_{orto}-2Ph	128.7
1C_{ipso}-2Ph	137.6
CO	161.2

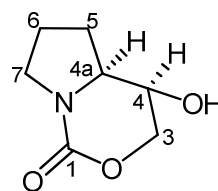
Tabla 13. RMN ^{13}C para los compuestos **30** y **31**.**30****31**

C	δ/ppm	δ/ppm
2	59.9	60.2
3	27.3	27.6
4	25.5	24.9
5	46.7	46.1
-2CH ₂ -2Ph	73.4 y 72.6	73.4 y 73.0
1'	80.3	81.1
2'	71.3	71.6
2CH _{para} -2Ph	127.5	127.8
4CH _{meta} -2Ph	127.8 y 127.6	127.5
4CH _{orto} -2Ph	128.4 y 128.3	28.3
2C _{ipso} -2Ph	138.7 y 138.2	138.7 y 138.2

Tabla 14. RMN ^{13}C para los compuestos **32** y **33**.

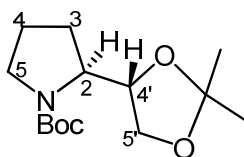
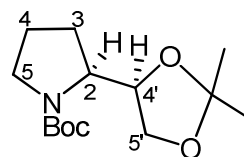


32



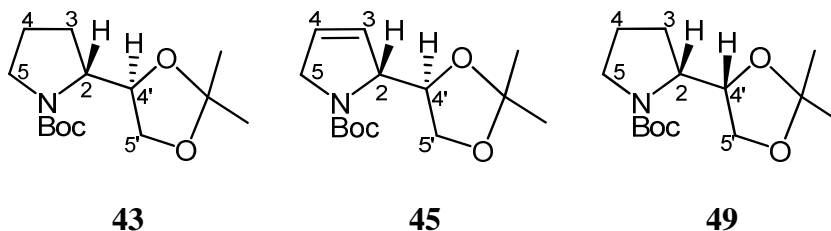
33

C	δ/ppm	δ/ppm
1	152.6	152.9
3	69.8	72.1
4	66.7	62.0
4 ^a	61.9	60.7
5	22.8	22.9
6	31.6	27.5
7	47.2	47.4

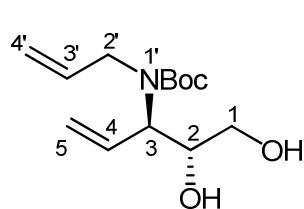
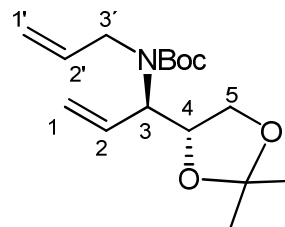
Tabla 15. RMN ^{13}C para los compuestos **34** y **35**.**34****35**

C	δ/ppm	δ/ppm
2	59.3	57.5
3	26.4	28.1
4	24.2	24.1
5	47.0	47.6
4'	77.1	78.2
5'	67.9	66.2
C-Boc	79.6	79.6
3Me-Boc	28.7	28.7
CO-Boc	155.1	155.3
C-acetónido	109.2	109.0
2Me-acetónido	26.6 y 25.5	26.4 y 25.6

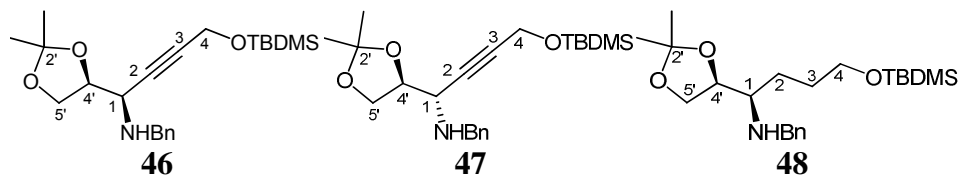
Tabla 16. RMN ^{13}C para los compuestos **43**, **45** y **49**.



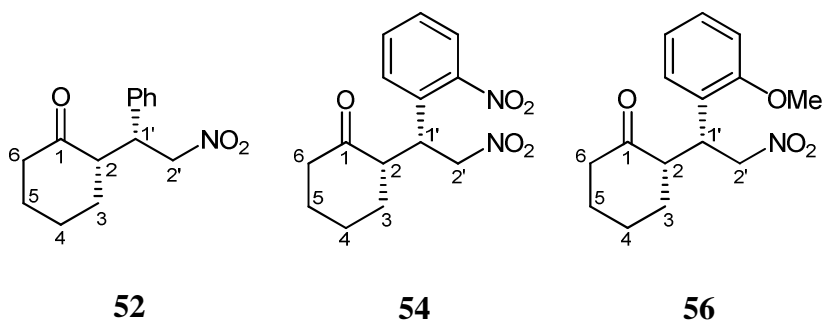
C	δ/ppm	δ/ppm	δ/ppm
2	59.3	78.0	57.5
3	26.4	127.3	28.1
4	24.2	126.7	24.1
5	47.0	54.1	47.6
4'	77.1	66.4	78.2
5'	67.9	67.7	66.2
C-Boc	79.6	80.0	79.6
3Me-Boc	28.7	28.4	28.7
CO-Boc	155.1	154.4	155.3
C-acetónido	109.2	108.9	109.0
2Me-acetónido	26.6 y 25.5	26.2 y 25.3	26.4 y 25.6

Tabla 17. RMN ^{13}C para los compuestos **40** y **44**.**40****44**

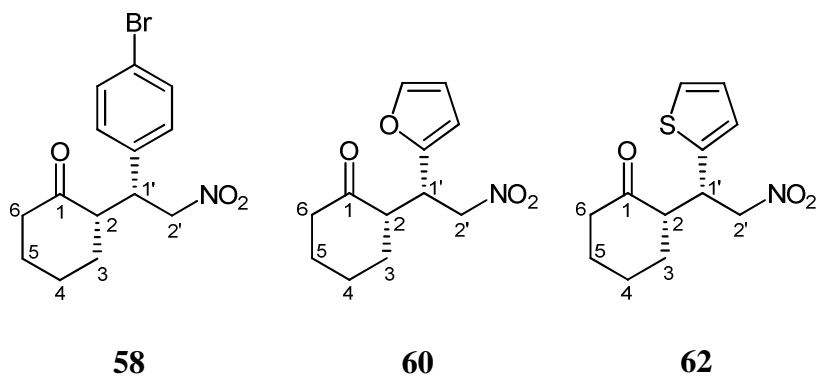
C	δ/ppm	δ/ppm
1	63.4	118.1
2	72.6	135.6
3	61.7	76.9
4	133.6	61.2
5	118.8	67.6
1'	-	116.6
2'	49.6	134.2
3'	134.8	48.6
4'	116.6	-
C-acetónido	-	110.0
2Me-acetónido	-	26.9 y 25.7
C-Boc	80.7	80.4
3Me-Boc	28.3	28.6
CO-Boc	-	155.5

Tabla 18. RMN ^{13}C para los compuestos **46**, **47** y **48**.

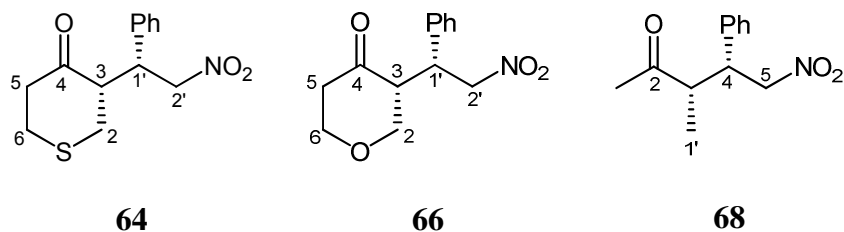
C	δ/ppm	δ/ppm	δ/ppm
1	52.7	51.9	59.0
2 y 3	83.9 y 82.5	84.1 y 82.7	19.1 y 28.9
4	52.0	52.0	63.3
4'	78.2	77.9	78.5
5'	67.3	67.0	67.2
$\text{CH}_2\text{-Ph}$	51.3	51.5	51.4
$\text{CH}_{\text{para}}\text{-Ph}$	127.3	127.3	127.1
$2\text{CH}_{\text{meta}}\text{-Ph}$	128.6	128.6	128.4
$2\text{CH}_{\text{orto}}\text{-Ph}$	128.6	128.6	128.5
$\text{C}_{\text{ipso}}\text{-Ph}$	139.9	139.7	141.1
2Me-TBDMS	-4.9	-4.8	-5.0
3Me-tBu	26.0	26.0	26.3
C-tBu	18.5	18.5	18.5
C-acetónido	110.2	110.0	109.2
2Me-acetónido	27.0 y 25.6	26.7 y 25.6	26.9 y 25.7

Tabla 19. RMN ^{13}C para los compuestos **52**, **54** y **56**.

C	δ/ppm	δ/ppm	δ/ppm
1	212.1	210.3	211.6
2	52.8	53.6	54.3
3	33.8	26.9	26.1
4	15.7	30.1	33.7
5	18.9	26.1	30.8
6	43.0	44.1	42.2
1'	44.0	44.0	26.4
2'	79.0	78.7	77.9
MeO	-	-	56.3
C_{ipso}	138.0	134.9	125.0
CH_{para}	128.0	126.8	126.7
2CH_{orto}	129.1	148.9 y 129.3	162.0 y 129.2
2CH_{meta}	128.4	134.3 y 123.4	120.8 y 113.0

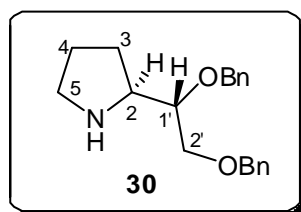
Tabla 20. RMN ^{13}C para los compuestos **58**, **60** y **62**.

C	δ/ppm	δ/ppm	δ/ppm
1	212.3	211.3	211.5
2	54.0	52.5	53.5
3	26.8	24.2	32.9
4	30.2	29.5	27.2
5	26.1	26.8	28.5
6	41.2	40.2	42.2
1'	30.7	35.6	39.6
2'	79.7	78.4	79.4
C_{ipso}	138.4	156.6	140.8
CH_{para}	120.6	140.8	126.8
2CH_{orto}	130.8	104.9	125.2
2CH_{meta}	131.6	110.6	127.1

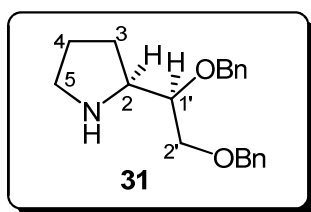
Tabla 21. RMN ^{13}C para los compuestos **64**, **66** y **68**.

C	δ/ppm	δ/ppm	δ/ppm
1	-	-	23.9
2	29.8	66.8	210.4
3	56.8	55.8	52.6
4	212.0	211.3	32.5
5	43.1	42.8	79.0
6	29.8	66.8	-
1'	28.8	27.8	10.5
2'	79.6	80.6	-
C_{ipso}	139.6	139.0	139.6
CH_{para}	130.8	128.9	124.0
2CH_{orto}	134.6	130.6	128.8
2CH_{meta}	138.6	135.6	128.0

TABLAS BIDIMENSIONALES



C	$\delta^{13}\text{C/ppm}$	$\delta^1\text{H/ppm}$	HMBC
2	59.9	3.25 (1H, m)	4, 5, 2'
3	27.3	1.85 (1H, m) 1.60 (1H, m)	5, 1'
4	25.5	1.72 (2H, m)	5
5	46.7	2.96 (1H, m) 2.85 (1H, m)	3, 4,
1'	80.3	3.65 (3H, m)	3, 2, 1'-OCH ₂ -Ph
2'	71.3		1', 2'-OCH ₂ -Ph
2'-OCH₂-Ph	73.4	4.55 (2H, s)	-
1'-OCH₂-Ph	72.6	4.78 (1H, d, <i>J</i> = 11.7 Hz) 4.60 (1H, d, <i>J</i> = 11.7 Hz)	1'
1'-C_{ipso}	138.7	-	1'-OCH ₂ -Ph
2'-C_{ipso}	138.2		2'-OCH ₂ -Ph
2CH_{orto}	128.4	7.30 (10H, m)	1'-OCH ₂ -Ph 6 2'-OCH ₂ -Ph
2CH_{orto}	128.3		
2CH_{meta}	127.8		
2CH_{meta}	127.6		
2CH_{para}	127.5		



C	$\delta^{13}\text{C/ppm}$	$\delta^1\text{H/ppm}$	HMBC
2	60.2	3.20 (1H, m)	2', 3, 5
3	27.6	1.47 (1H, m) 1.73 (1H, m)	2, 5
4	24.9	1.73 (2H, m)	5
5	46.1	2.96 (1H, m) 2.80 (1H, m)	3, 4
1'	81.1	3.56 (1H, m)	1'-OCH ₂ -Ph, 3
2'	71.6	3.65 (2H, m)	2'-OCH ₂ -Ph
2'-OCH₂-Ph	73.4	4.55 (2H, s)	2'
1'-OCH₂-Ph	73.0	4.80 (1H, d, <i>J</i> = 11.4 Hz) 4.60 (1H, d, <i>J</i> = 11.4 Hz)	-
2C_{ipso}	138.7	-	1'-OCH ₂ -Ph
	138.2	-	2'-OCH ₂ -Ph
4CH_{orto}	128.3		1'-OCH ₂ -Ph
4CH_{meta}	127.5	7.30 (10H, m)	ó
2CH_{para}	127.8		2'-OCH ₂ -Ph

TÉCNICAS GENERALES

1. INSTRUMENTACIÓN

1.1. Rotaciones específicas

1.2. Espectroscopía de IR

1.3. Espectroscopía de RMN

^1H y ^{13}C

nOe

Experimentos bidimensionales

HMQC

HMBC

COSY

1.4. Espectroscopía de masas

2. TÉCNICAS GENERALES CROMATOGRÁFICAS

2.1. Cromatografía HPLC

2.2. Cromatografía en capa fina (CCF)

2.3. Cromatografía en columna (CC)

3. PURIFICACIÓN DE REACTIVOS Y DISOLVENTES

1. INSTRUMENTACIÓN

1.1. Rotaciones específicas

Se midieron en un polarímetro digital Perkin-Elementer 241 (Imagen 1), en cubetas de 1 dm de paso óptico y en disolución de cloroformo. La concentración a la que se realizó la medida se especifica en cada caso.



Imagen 1.

1.2. Espectroscopía de IR

Las medidas se han realizado en un espectrofotómetro AVATAR 370 FT-IR Thermo Nicolet (Imagen 2) en película capilar sobre cristales de NaCl.



Imagen 2.

1.3. Espectroscopía de RMN

^1H y ^{13}C

Se han realizado en un espectrómetro VARIAN 200 (200 MHz ^1H y 50 MHz ^{13}C) (Imagen 3) y en un espectrómetro BRUKER AVANCE 400 MHz DRX (400 MHz ^1H y 100 MHz ^{13}C) (Imagen 4), equipado con una sonda de detección inversa con bobina de gradientes y una sonda $^1\text{H}/^{13}\text{C}$.

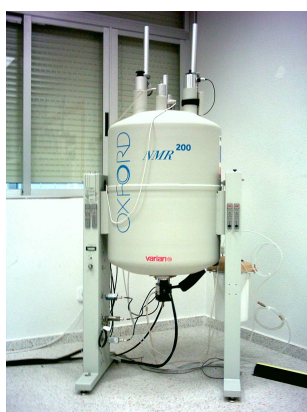


Imagen 3.



Imagen 4.

Los espectros se realizaron en CDCl_3 como disolvente habitual y se referencian con respecto al disolvente residual CHCl_3 (7.26 ppm en ^1H y 77.0 ppm en ^{13}C). Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz.



La multiplicidad de los carbonos se determina utilizando la secuencia de pulsos DEPT (Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer). La secuencia distingue los carbonos protonados CH, CH₂ y CH₃ utilizando pulsos de protón a través del desacoplador a 90° y 135°.

nOe (nuclear Overhauser effect)

La irradiación de una señal de protón causa variaciones a uno o varios protones. Esta variación está relacionada con el recíproco de la sexta potencia de la distancia entre los núcleos $1/r^6$. Se suele irradiar con baja potencia y de manera continua la señal que interesa. Además, se obtiene un espectro irradiado fuera de la zona de resonancia. Se restan ambos y se observa si hay variaciones en la intensidad de la señal. La secuencia utilizada permite irradiar todos los componentes de un multiplete con una potencia mucho menor que si se irradia el centro.

Experimentos bidimensionales: HMQC (Heteronuclear Multiple Quantum Coherence)

Los experimentos de correlación heteronuclear ¹H/¹³C a un enlace se adquieren utilizando la secuencia Bruker inv4gs, con selección de la secuencia de cero cuanto y doble cuanto con una serie de tres pulsos de gradientes sinusoidales. La longitud del pulso de gradiente es de 1.5 ms y los pulsos guardan una relación de 50:30:40 con respecto a la longitud total del pulso. El intervalo de recuperación del gradiente es de 100 ms.

Un experimento típico adquiere 256 series de uno o dos transientes cada uno. El intervalo de reciclado es de tres segundos y la modulación se sintoniza para $^1J_{H,C} = 145$ Hz, que corresponde a un intervalo de 3.45 ms, y desacoplando con una secuencia garp en ¹³C en el momento de la adquisición.

La transformada de Fourier (FT) en ambas dimensiones se realiza después de aplicar una función exponencial de 0.3 Hz en F2 (¹H) y una función sinusoidal en F1 (¹³C). Se obtiene un espectro de correlación en magnitud con 1024 puntos en F2 y 512 en F1, que corresponde a una resolución de 4.68 Hz/pt en F2 y 45.2 Hz/pt en F1.

Experimentos bidimensionales: HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Connectivity)

Para las correlaciones a larga distancia, 2 ó 3 enlaces, se utiliza la secuencia inv4gslplrnd, que utiliza un filtro de paso largo para la eliminación de la correlación directa en función de la constante de acoplamiento $^1J_{H,C} = 145$ Hz. La secuencia de pulsos de gradientes para la selección de la coherencia es la misma que en el caso anterior y se aplica un nuevo intervalo de evolución [función $^1J_{H,C}$ cuyos valores pueden ser 50 ms (10 Hz), 83 ms (6 Hz) y 110 ms (4.5 Hz)] antes de la selección de la coherencia y no se desacopla durante la adquisición. Un acoplamiento típico se adquiere con 256 series de 4 transientes cada uno.

La transformada de Fourier (FT) en ambas dimensiones se realiza con las mismas funciones que en el caso anterior y se obtiene un espectro de correlación en magnitud con 1024 puntos en F2 y 512 en F1, que corresponde a una resolución de 4.8Hz/pt en 1H y 45.2 Hz/pt en ^{13}C .

Experimentos bidimensionales: COSY (COrrrelation SpectroscopY)

La secuencia básica del COSY tiene dos pulsos de 90° y un tiempo de evolución. Para el procesado se utilizan funciones sinusoidales en ambas direcciones, obteniendo así una matriz simétrica de 512 puntos en ambas dimensiones.

En general se utiliza la secuencia con filtro de doble cuanto, que permite la eliminación o disminución de las señales intensas, ya sea de disolventes o singuletes en la diagonal y sus correspondientes artefactos.

1.4. Espectrometría de masas

Se realizaron en un espectrómetro VG TS-250 (Imagen 5, izquierda) de alta resolución capaz de llevar a cabo experimentos de impacto electrónico, ionización química y F.A.B. Dispone de inyección directa y en alta resolución es capaz de determinar una masa exacta con una precisión de 15 ppm. También se ha utilizado el espectrómetro de cuadrupolo-tiempo de vuelo Applied Biosystems QSTAR XL. Dispone de sondas de electrospray, A.P.C.I. y fotospray, pudiendo trabajar en modo positivo y negativo. Es capaz de determinar la masa

exacta de un compuesto, o de uno de sus fragmentos mediante espectrometría de masas bidimensional, con un margen de error del 0.0005% (Imagen 5, derecha).



Imagen 5.

1.5. Difracción de Rayos-X

La determinación de estructuras cristalinas se ha realizado mediante la utilización de un difractómetro automático de cuatro círculos Bruker Kappa Apex II, con geometría kappa y detector de área CCD (charge-coupled device) de alta sensibilidad (Figura 6). Podemos considerar al difractómetro como constituido básicamente por una fuente de radiación monocromática y paralela, un goniómetro que permite orientar al cristal en casi cualquier dirección del espacio, un detector de la radiación difractada y un ordenador que controla el goniómetro, el detector y procesa los datos que de ellos le llegan.



Imagen 6.

2. TÉCNICAS GENERALES CROMATOGRÁFICAS

2.1. Cromatografía HPLC

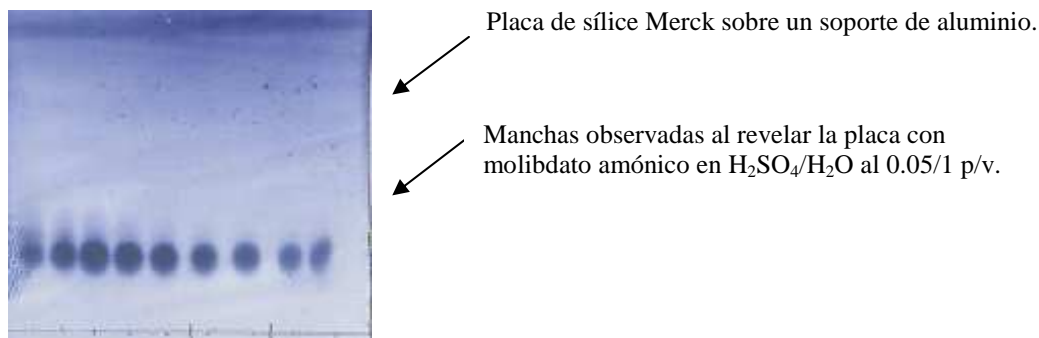
Cromatógrafo Waters ZQ, un HPLC masas con capacidad de análisis de muestras de elevado peso molecular. Con un analizador cuadrupolar de 4000 u.m.a. para iones monocargados. Permite la separación de mezclas de sustancias y la realización del espectro de masas de cada una de ellas. (Imagen 7). Se utilizaron las columnas quirales CHIRALCEL^R OD-H (25cm/4.6mm/5 μ) y CHIRALPACK AD-H (25cm/4.6mm/5 μ).



Imagen 7. Cromatógrafo WATERS ZQ

2.2. Cromatografía en capa fina (CCF)

Se realizaron sobre placas de 0.2 mm de espesor de gel de sílice Merck (60 F254). Para su revelado se utilizaron disoluciones de H₂SO₄/H₂O 15/75 v/v, pulverizada sobre la placa, o de molibdato amónico en H₂SO₄/H₂O al 0.05/1 p/v, seguido de calentamiento a 120° durante unos segundos.



Las sustancias que presentan fluorescencia son visualizadas por iluminación con luz ultravioleta de $\lambda = 254$ y 306 nm antes de ser reveladas.

2.3. Cromatografía en columna (CC)

Se realizó en columna de vidrio, empaquetando con sílica gel Merck-60. Existen dos tipos de sílice, dependiendo del tamaño de partícula: $0.200\text{-}0.063$ mm, llamada sílica gel normal y la que tiene un tamaño de partícula de $0.063\text{-}0.040$ mm, llamada sílica gel flash que necesita la aplicación de presión adicional. La relación usada va desde 20 g a 100 g de sílica gel por gramo de sustancia a cromatografiar.

La elución se realiza con disolventes y mezclas de disolventes de polaridad creciente (generalmente mezclas *n*-hexano/AcOEt) y se sigue la composición de las fracciones eluidas por CCF.

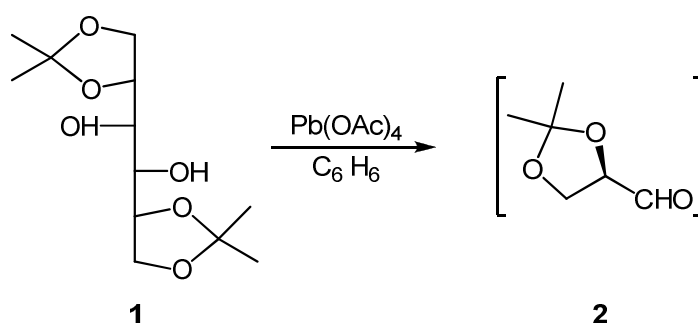
3. PURIFICACIÓN DE REACTIVOS Y DISOLVENTES

- AcOEt (AcOEt): Se destila y se almacena con CaCl_2 .
- Acetona (Me_2CO): Se somete a ebullición sobre KMnO_4 y se destila.
- Ácido *m*-cloroperbenzoico (*m*-ClC₆H₄CO₂H): Se lava con disolución tampón de $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ [0.1M] (pH=7.5), se evapora el disolvente orgánico y se seca.
- Anhídrido acético (Ac_2O): Se destila a partir del producto comercial.
- Benceno (C_6H_6): Se destila sobre Na y benzofenona bajo atmósfera de argón. Se almacena con Na.
- Cloroformo (CHCl_3): Se destila y se almacena con P_2O_5 .
- Diclorometano (CH_2Cl_2): Se destila sobre CaH_2 bajo atmósfera de argón.
- Diisopropilamina (*i*Pr₂NH): Se destila y almacena con KOH.
- *N,N*-Dimetilformamida (HCONMe_2): Se destila sobre CaH_2 , bajo atmósfera de argón y a presión reducida. Se almacena con tamiz molecular (4Å).
- Éter (Et_2O): Se somete a ebullición sobre Na y se destila sobre Na y benzofenona.
- *n*-Hexano (C_6H_{12}): Se destila y almacena con CaCl_2 o Na.
- Metanol (MeOH): Se destila.
- Piridina ($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$): Se destila y almacena con BaO.
- Tetrahidrofurano ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$): Se somete a ebullición sobre Na y se destila sobre Na y benzofenona.
- Trietilamina (Et_3N): Se somete a ebullición sobre CaH_2 , se destila y almacena con KOH.

El resto de los reactivos y disolventes líquidos utilizados se destilaron inmediatamente antes de cada reacción.

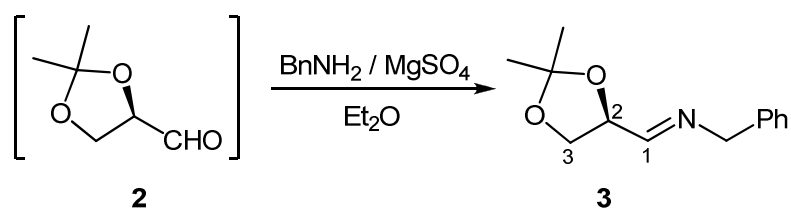
METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

Capítulo 1: Síntesis de Pirrolinas y Pirroles Quirales

Reacción de ruptura de 1,2,5,6 di-*O*-isopropiliden *D*-manitol, 1: 2.

Se disuelven 3.0 g (11.4 mmol) de 1,2,5,6 di-*O*-isopropiliden *D*-manitol, **1**, en 23 mL de benceno secado sobre Na, se añaden 5.1 g (11.4 mmol) de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$. Se deja reaccionando bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente en la oscuridad durante 1 hora. Pasado este tiempo se filtra sobre celita® lavando con cloruro de metileno. Se evapora el disolvente en frío y rápidamente se pone la siguiente reacción considerando un 100% de rendimiento para ésta.

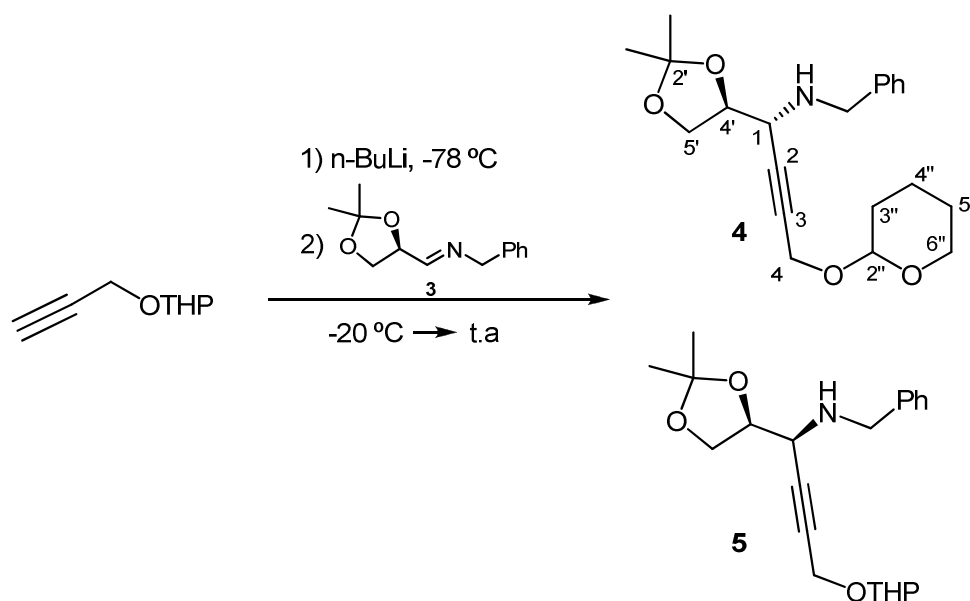
Reacción de 2 con BnNH₂: 3.



Sobre una disolución de (*R*)-2,3-di-*O*-isopropilideno gliceraldehido, **2**, (22.9 mmol) en 114.4 mL de Et₂O destilado y seco, se añaden 3.4 g (27.9 mmol) de MgSO₄ anhidro y 2.5 mL (22.9 mmol) de BnNH₂. Se deja reaccionando bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado este tiempo se para la reacción, para ello se filtra con papel de filtro lavando bien con Et₂O. Se evapora el disolvente y se añade hexano, observándose la aparición de un precipitado blanco como impurezas de la reacción. Se vuelve a filtrar lavando con hexano y se evapora el disolvente obteniéndose 4.2 g (18.9 mmol, 83%) de la imina **3**.

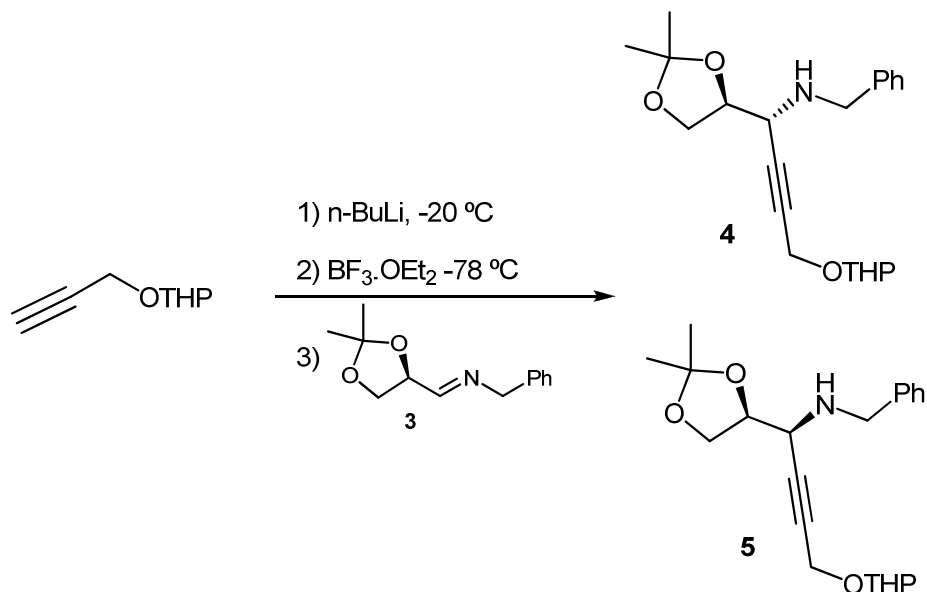
(*S*)-*N*-bencil-2,3-*O*-isopropilidengliceraldimina: 3.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.41 (3H, s, *Me*-acetónido), 1.47 (3H, s, *Me*-acetónido), 3.97 (1H, dd, *J* = 6.2 y 8.4 Hz, H_A-3), 4.22 (1H, dd, *J* = 6.6 y 8.4 Hz, H_B-3), 4.60-4.66 (1H, m, H-2), 4.62 (2H, s, -CH₂Ph), 7.23-7.36 (5H, m, -CH₂Ph), 7.77 (1H, d, *J* = 5.0 Hz, H-1). **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 25.7 (*Me*-acetónido), 26.8 (*Me*-acetónido), 64.9 (CH₂Ph), 67.6 (CH-2), 77.3 (CH₂-3), 110.5 (*C*-acetónido), 127.3 (CH_{para}-Ph), 128.2 (2CH_{meta}-Ph), 128.8 (2CH_{orto}-Ph), 138.6 (C_{ipso}-Ph), 164.3 (CH-1).

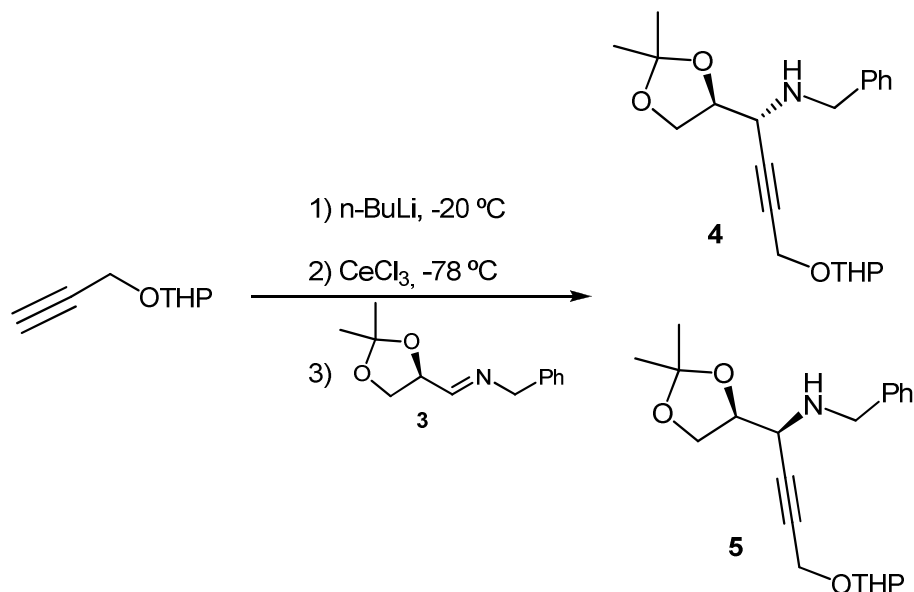
Reacción de adición de 2-propiniloxitetrahidropirano a la imina **3 con *n*-BuLi: **4** y **5**.**

Se disuelven 7.2 g (51.1 mmol) de 2-propiniloxitetrahidropirano en 100 mL de THF destilado y seco, se añaden 27.4 mL de *n*-BuLi 1.6 M (43.8 mmol). Se deja agitando bajo atmósfera de argón a -20 °C durante 10 minutos. Pasado este tiempo se añade la imina **3** (3.2 g, 14.6 mmol) vía cánula disuelta en THF (29 mL) y se deja reaccionar durante 16 horas. Pasado este tiempo se para la reacción, para ello se añaden 16 mL de NH₄Cl sat. Se extrae la fase acuosa con AcOEt (x3). La combinación de fases orgánicas se lava con disolución de NaCl saturada (x3). Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente. El producto obtenido se cromatografía sobre sílice flash (eluyente: hexano/AcOEt 9/1) obteniéndose 1.4 g (3.94 mmol, 27%) de **4** y 1.5 g (4.23 mmol, 29%) de **5**.

Reacción de adición de 2-propiniloxitetrahidropirano a la imina **3 con *n*-BuLi y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$: **4** y **5**.**

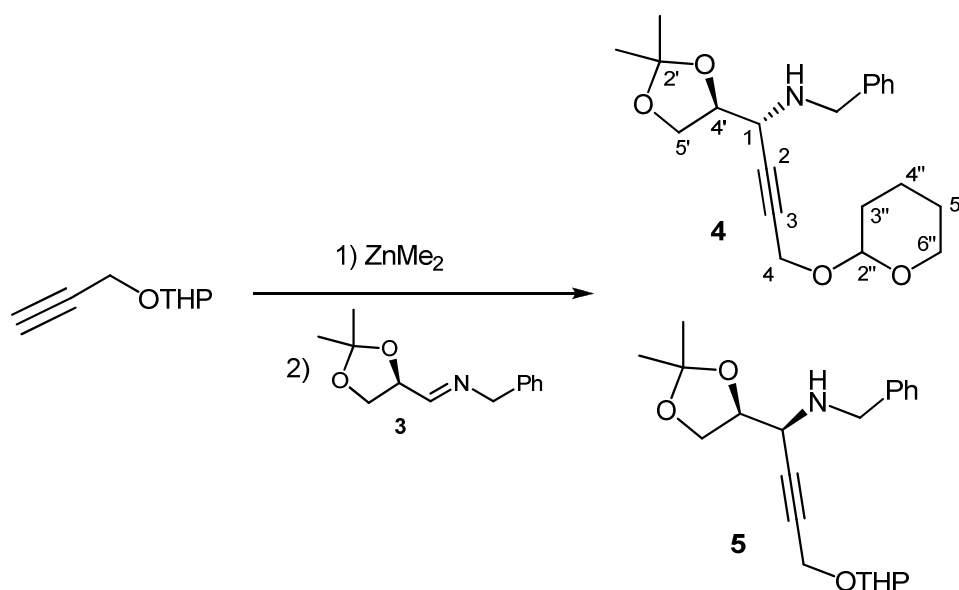


Se disuelven 1.1 g (8.15 mmol) de 2-propiniloxitetrahidropirano en 16.3 mL de THF destilado y seco, se añaden 4.4 mL de *n*-BuLi 1.6 M (7.0 mmol). Se deja agitando bajo atmósfera de argón a -20 °C durante 10 minutos. Pasado este tiempo se baja la temperatura a -78 °C y se añaden 0.9 mL (7.0 mmol) de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Se deja agitando a esta temperatura durante otros 10 min. Posteriormente se añade la imina **3** y se deja reaccionar durante 1 h. Al observar que la reacción no avanza más, se para con 12 mL de NaOH al 10%. La fase acuosa se extrae con Et_2O (x3). La combinación de fases orgánicas se lava con disolución de NaCl saturada (x3). Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y evapora el disolvente. El producto obtenido se cromatografía sobre sílice flash (eluyente: hexano/AcOEt 8/2). Se obtienen 642 mg (1.78 mmol, 77%) de **4** y **5** en relación 54:46.

Reacción de adición de 2-propiniloxitetrahidropirano a la imina **3 con n-BuLi y CeCl₃: **4** y **5**.**

Se coloca un balón de 100 mL con 1.7 g de CeCl₃ (6.9 mmol) en un baño de aceite a 140 °C y a vacío durante 30 min. Pasado este tiempo se deja enfriar y se añaden 4 mL de THF destilado y seco. Se deja la mezcla agitando durante 2 h. La suspensión obtenida se enfría a -78 °C y se añade el derivado de litio previamente formado (6.9 mmol). Después de 10 min. se añade la imina **3** (500 mg, 2.3 mmol) disuelta en 4.6 mL de THF y se deja reaccionar durante toda la noche (-78 °C a t.a.). Una vez que la reacción ha terminado se añade NH₄Cl saturado, se filtra sobre celita® y la mezcla resultante se extrae con AcOEt (x3). La combinación de fases orgánicas de lava con disolución saturada de NaCl y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se filtra y evapora el disolvente. El producto obtenido se cromatografía sobre sílice flash (eluyente: hexano/AcOEt 8/2) aislándose 371 mg (1.03 mmol, 45%) de **4** y **5** en relación 10:90.

Reacción de adición de 2-propiniloxitetrahidropirano a la imina **3 con $ZnMe_2$: **4** y **5**.**



Se disuelven 881 mg (5.7 mmol) de 2-propiniloxitetrahidropirano en tolueno anhidro (20 mL), se añaden 3.15 mL de $ZnMe_2$ (5.7 mmol) cuidadosamente y se deja agitando bajo atmósfera de argón a t.a. durante 30 minutos. Pasado este tiempo se añade la imina **3** (500 mg, 2.3 mmol) disuelta en 3 mL de tolueno vía canula y se aumenta la temperatura a 50 °C. Se deja reaccionando durante toda la noche a dicha temperatura. Al observar que la reacción no avanza más, se añade H_2O . Se extrae la fase acuosa con DCM (x3) y la combinación de fases orgánicas se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y evapora el disolvente. El producto obtenido se cromatografía sobre sílice flash (eluyente: hexano/AcOEt 8/2) obteniéndose 454 mg (1.27 mmol, 55%) de **4** y **5** en relación 22:78.

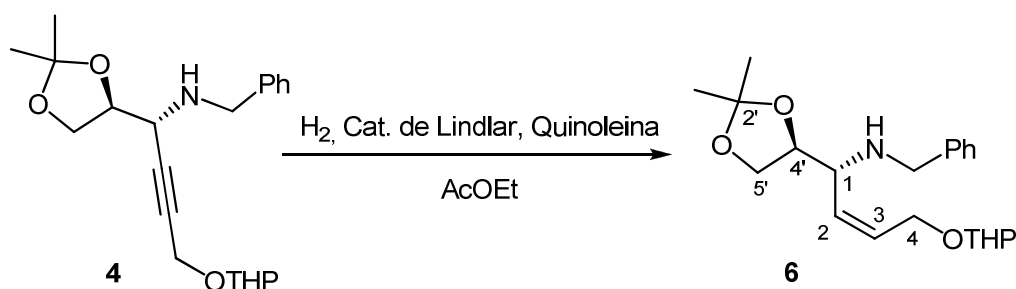
(1R)-4-(tetrahidropiran-2''-iloxi)-1-[(4'S)-2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il]-N-bencil-but-2-inamina: 4.

$[\alpha]_D^{22} = +16.3$ (*c* 0.87, CHCl₃); **IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 3150-3600, 2940, 2865, 1453, 1373, 1263, 1197, 1127, 1067, 1021; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.10-1.95 (6H, m, 2H-3'', 2H-4'', 2H-5''), 1.34, 1.43 y 1.51 (6H, 3s, 2Me-2'), 3.42-3.61 (1H, m, H_A-6''), 3.80 y 4.05 (1H *c/u*, 2d, *J* = 12.8 Hz, -CH₂Ph), 3.76-3.94 (1H, m, H_B-6''), 3.94-4.14 (2H, m, 2H-5'), 4.15-4.24 (1H, m, H-4'), 4.27 (1H, d, *J* = 4.4 Hz, H-1), 4.34 (2H, s, 2H-4), 4.76-4.82 y 4.82-4.89 (1H, 2m, H-2''), 7.18-7.42 (5H, m, -CH₂Ph); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 19.0 y 19.2 (CH₂-4''), 25.5 (CH₂-5''), 26.6 (Me-2'), 30.4 (CH₂-3''), 31.5 (Me-2'), 51.4 (-CH₂Ph), 51.9 (CH-1), 54.4 (CH₂-4), 61.9 y 62.0 (CH₂-6''), 67.0 (CH₂-5'), 77.6 (CH-4'), 81.3 (C-2), 83.8 (C-3), 96.6 (CH-2''), 109.9 (C-2'), 127.3 (CH_{para}-Ph), 128.5 y 128.6 (2CH_{orto} y 2CH_{meta}-Ph), 139.6 (C_{ipso}-Ph); **EM**, ESI: 382 [M+Na]⁺, 360 [M+H]⁺, 221. **EMAR**: calculada para C₂₁H₃₀NO₄, [M+H]⁺: 360.2169 y obtenida: 360.2152.

(1S)-4-(tetrahidropiran-2''-iloxi)-1-[(4'S)-2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il]-N-bencil-but-2-inamina: 5.

$[\alpha]_D^{22} = -59.0$ (*c* 1.25, CHCl₃); **IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 3150-3600, 2985, 2940, 2870, 1735, 1669, 1458, 1378, 1263, 1212, 1157, 1087, 1026; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.32 (6H- 2Me-2'), 1.42-1.79 (6H, m, 2H-3'', 2H-4'', 2H-5''), 3.42-3.54 (2H, m, H-1, H_A-6''), 3.83 y 4.07 (1H *c/u*, 2d, *J* = 13.2 Hz, -CH₂Ph), 3.78-3.88 (1H, m, H_B-6''), 3.92 (1H, dd, *J* = 5.6 y 8.4 Hz, H_A-5'), 4.02-4.08 (1H, m, H_B-5'), 4.15-4.26 (1H, m, H-4'), 4.30 (2H, s, H-4), 4.76-4.86 (1H, m, H-2''), 7.22-7.36 (5H, m, -CH₂Ph); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 19.3 (CH₂-4''), 25.5 (CH₂-5''), 26.9 (2Me-2'), 30.4 (CH₂-3''), 50.8 (-CH₂Ph), 52.3 (CH-1), 54.3 (CH₂-4), 62.2 (CH₂-6''), 67.1 (CH₂-5'), 77.5 (CH-4'), 82.1 (C-2), 82.6 (C-3), 96.9 (CH-2''), 110.3 (C-2'), 127.6 (CH_{para}-Ph), 128.7 (2CH_{meta}-Ph), 128.8 (2CH_{orto}-Ph), 138.4 (C_{ipso}-Ph); **EM**, ESI: 382 [M+Na]⁺, 360 [M+H]⁺; **EMAR**: calculada para C₂₁H₃₀NO₄, [M+H]⁺: 360.2169 y obtenida: 360.2168.

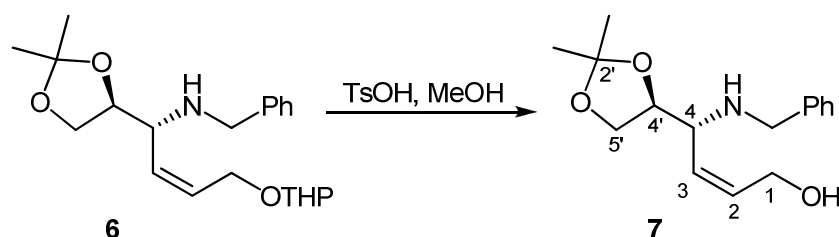
Reacción de Hidrogenación de 4: 6.



Se disuelven 367 mg (1.03 mmol) de **4** en 5.2 mL de AcOEt seco sobre CaCl₂ anhidro y se añaden 142 mg de catalizador de Lindlar. Se deja durante 10 minutos. Pasado este tiempo, se añaden 114 µL de quinoleína. Se purga el balón y se coloca un globo de H₂. Se deja reaccionar durante 24 horas. Posteriormente se para la reacción, para ello se filtra sobre celita® lavando con AcOEt y se evapora el disolvente. El producto obtenido se cromatografía sobre sílice flash (eluyente: hexano/AcOEt 9/1). Se aislan 240 mg de **6** (0.37 mmol, 65%).

(1R, 2Z)-4-(tetrahidropiran-2''-iloxi)-1-[(4'S)-2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il]-N-bencil-but-2-enamina: 6.

$[\alpha]_D^{22} = +6.4$ (*c* 1.38, CHCl₃); **IR** ν_{max} (cm⁻¹): 3200-3600, 2990, 2935, 2875, 1725, 1684, 1448, 1383, 1258, 1202, 1127; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.33 (3H, s, *Me*-2'), 1.40 (3H, s, *Me*-2'), 1.38-1.85 (6H, m, 2H-3'', 2H-4'', 2H-5''), 2.45 (1H, sa, NH), 3.42-3.48 (1H, m, H_A-6''), 3.62 (1H, dd, *J* = 4.6 y 9.6 Hz, H-1), 3.64, 3.66 y 3.90 (2H, 3d, *J* = 13.4 Hz, -CH₂Ph), 3.75-3.85 (1H, m, H_B-6''), 3.92-4.05 (2H, m, 2H-5'), 4.16 (2H, d, *J* = 6.9 Hz, H-4), 4.16-4.32 y 4.26-4.32 (1H, 2m, H-4'), 4.55-4.60 (1H, m, 1H-2''), 5.44 (1H, dd, *J* = 9.7 y 11.2 Hz, H-2), 5.90 (1H, dt, *J* = 6.9 y 12.1 Hz, H-3), 7.19-7.35 (5H, m, -CH₂Ph); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 19.3 (CH₂-4''), 25.0 (*Me*-2'), 25.3 (CH₂-5''), 26.2 (*Me*-2'), 30.5 (CH₂-3''), 50.7 (-CH₂Ph), 55.6 (CH-1), 62.1 (CH₂-4), 63.1 y 63.2 (CH₂-6''), 66.0 (CH₂-5'), 77.8 (CH-4'), 98.1 y 98.2 (CH-2''), 109.0 (C-2'), 127.0 (CH_{para}-Ph), 128.1 (2CH_{meta}-Ph), 128.4 (2CH_{orto}-Ph), 130.5 (C-2'), 131.1 y 131.2 (C-3'), 139.7 (C_{ipso}-Ph); **EM**, ESI: 362 [M+H]⁺, 278; **EMAR**: calculada para C₂₁H₃₂NO₄, [M+H]⁺: 362.2326 y obtenida: 362.2335.

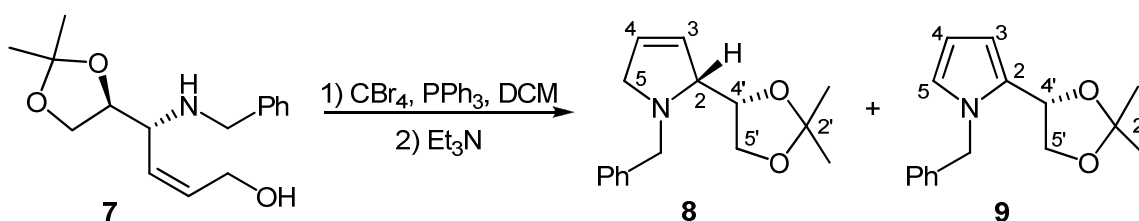
Reacción de desprotección de 6: 7.

Se disuelven 113 mg (0.31 mmol) de **6** en 11,4 mL de MeOH destilado y se añade una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (98.5%). Se deja reaccionando durante una hora, tiempo en el cual la reacción se ha completado. Se para la reacción añadiendo AcOEt. Posteriormente se lava con NaHCO₃ (x1), H₂O (x1) y disolución saturada de NaCl (x1). Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente. El producto obtenido se cromatografía sobre sílice flash (eluyente: hexano/AcOEt 6/4). Se obtienen 40 mg del alcohol **7** (0.14 mmol, 46%).

(4*R*, 2*Z*)-4-[(4'*S*)-2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il]-4-bencilaminobut-2-en-1-ol: 7.

$[\alpha]_D^{22} = -99.2$ (*c* 1.27, CHCl₃); **IR** ν_{max} (cm⁻¹): 3100-3600, 2986, 2926, 2871, 1682, 1463, 1370, 1266, 1211, 1151, 1030; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.34 (3H, s, *Me*-2'), 1.41 (3H, s, *Me*-2'), 2.60 (2H, sa, *OH* y *NH*), 3.51-3.61 (1H, m, H-4), 3.67 y 3.89 (1H c/u, 2d, *J* = 13.2 Hz, -CH₂Ph), 3.78-3.94 (1H, m, H_A-5'), 4.07 (2H, d, *J* = 6.4 Hz, 2H-1), 4.01-4.16 (2H, m, H-4, H_B-5'), 5.45 (1H, dd, *J* = 9.2 y 11.4 Hz, H-3), 5.98 (1H, dt, *J* = 6.6 y 11.0 Hz, H-2), 7.22-7.35 (5H, m, -CH₂Ph); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 25.3 (*Me*-2'), 26.5 (*Me*-2'), 51.1 (-CH₂Ph), 56.7 (CH-4), 58.8 (CH₂-1), 67.1 (CH₂-5'), 77.3 (CH-4'), 109.6 (C-2'), 127.5 (CH_{para}-Ph), 128.4 (2CH_{meta}-Ph), 128.7 (2CH_{orto}-Ph), 131.5 (CH-3), 133.7 (CH-2), 139.9 (C_{ipso}-Ph); **EM**, ESI: 278 [M+H]⁺, 220; **EMAR**: calculada para C₁₆H₂₄NO₃, [M+H]⁺: 278.1751 y obtenida: 278.1754.

Reacción de ciclación de 7: 8 y 9.



Se disuelven 31 mg (0.11 mmol) de **7** en 1 mL de DCM, se añaden 32 mg (0.12 mmol) de PPh₃ y 40 mg (0.12 mmol) de CBr₄. Después de 30 minutos se añaden 46 µL de Et₃N y se deja agitando bajo atmósfera de argón durante 2 horas más. Posteriormente, se para la reacción, para ello se diluye en abundante DCM y se lava con HCl (x2), NaHCO₃ (x2), H₂O (x1) y disolución saturada de NaCl (x1). Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente. El producto obtenido se cromatografía sobre sílice flash aislándose 9.9 mg de **8** (0.04 mmol, 35%) y 1.5 mg de **9** (5%).

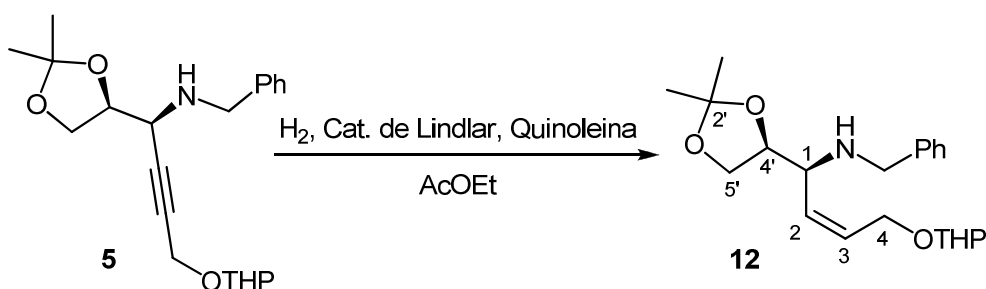
(2R)-N-bencil-2-[(4'S)-2',2'-dimetil-1', 3'-dioxolan-4'-il]-2,5-dihidropirrol: 8.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.34 (3H, s, *Me*-acetónido), 1.39 (3H, s, *Me*-acetónido), 3.22 (1H, dddd, *J* = 2.13, 2.13, 4.23, 14.70 Hz, H_A-5), 3.64 y 4.19 (1H c/u, 2d, *J* = 13.80 Hz, -CH₂Ph), 3.71 (1H, dddd, *J* = 1.80, 3.60, 5.40 y 14.70 Hz, H_B-5), 3.87-3.97(3H, m, H-2 y 2H-5'), 4.09-4.16,(1H, m, H-4'), 5.68-5.72 (1H, m, H-3), 5.75-5.82 (1H, m, H-4), 7.19-7.38 (5H, m, -CH₂Ph); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 25.2 (*Me*-acetónido), 26.5 (*Me*-acetónido), 59.8 (-CH₂Ph), 60.9 (CH₂-5), 66.2 (CH₂-5'), 71.94 (CH-2), 79.16 (CH-4'), 108.9 (*C*-acetónido), 126.8 (CH-3), 127.8 (CH-4), 128.3 (2CH_{orto} y 2CH_{meta}-Ph), 128.9 (CH_{para}-Ph), 140.2 (C_{ipso}-Ph).

(4'S)-N-bencil-2-[2',2'dimetil-1', 3'-dioxolan-4'-il]-pirrol: 9.

$[\alpha]_D^{22} = -20.7$ (*c* 0.75, CHCl₃); **IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 2990, 2920, 2850, 1448, 1368, 1303, 1212, 1162, 1052; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.38 (3H, s, *Me*-acetónido), 1.41 (3H, s, *Me*-acetónido), 3.94-4.12 (2H, m, 2H-5'), 4.99 (1H, t, *J* = 6.6 Hz, H-4'), 5.14 y 5.27 (1H c/u, 2d, *J* = 16.2 Hz, -CH₂Ph), 6.13-6.22 (2H, m, H-3 y H-4), 6.68-6.71 (1H, m, H-5), 7.03-7.08 (2H, m, H_{meta}-Ph), 7.20-7.38 (3H, m, H_{orto} y H_{para}-Ph); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 26.2 (*Me*-acetónido), 26.9 (*Me*-acetónido), 50.9 (-CH₂Ph), 68.6 (CH₂-5'), 70.6 (CH-4'), 107.8 (CH-3 y CH-4), 109.7 (C-acetónido), 123.7 (CH-5), 126.8 (2CH_{meta}-Ph), 127.7 (CH_{para}-Ph), 128.9 (2CH_{orto}-Ph), 129.3 (C-2), 138.4 (C_{ipso}-Ph); **EM**: 280 [M+Na]⁺, 245, 200, 149; **EMAR**: calculada para [M+Na]⁺: 280.1308 y obtenida: 280.1311.

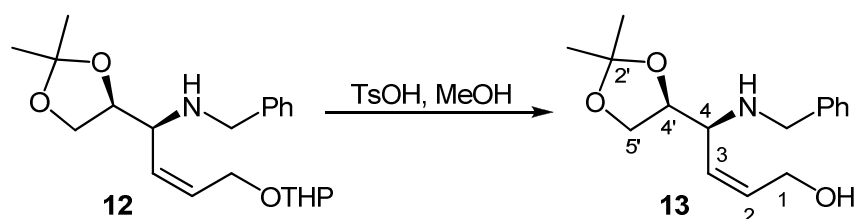
Reacción de Hidrogenación de 5: 12.



Se disuelven 300 mg (0.84 mmol) de **5** en 8.4 mL de AcOEt seco sobre CaCl₂ anhidro y se añaden 117 mg de catalizador de Lindlar. Se deja agitando durante 10 minutos y posteriormente se añaden 93 µL de quinoleina. Se purga el balón y se coloca un globo de H₂. Se deja reaccionando durante 20 horas. Transcurrido este tiempo se filtra sobre celita® lavando con AcOEt y se evapora el disolvente. El producto obtenido se cromatografía sobre sílice flash (eluyente: hexano/AcOEt 8/2) aislándose 55 mg de **5** y 113 mg de **12** (61%).

(1S,2Z)-4-(tetrahidropiran-2''-iloxi)-1-[(4'S)-2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il]-N-bencil-but-2-enamina: 12.

$[\alpha]_D^{22} = -13.9$ (*c* 1.02, CHCl₃); **IR** ν_{max} (cm⁻¹): 3327, 2984, 2940, 1496, 1455, 1370, 1259, 1211, 1157, 1119, 1063, 1027, 905, 849, 815, 738; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.32 (3H, s, Me-2'), 1.35 y 1.36 (3H, 2s, Me-2'), 1.47 -1.87 (6H, m, 2H-3'', 2H-4'', 2H-5''), 2.20 (1H, sa, NH), 3.42 -3.53 (2H, m, H-1 y H_A-6''), 3.61, 3.62 y 3.88 (2H, 3d, *J* = 13.4 Hz, -CH₂Ph), 3.65-3.75 (1H, m, H_A-5'), 3.77-3.85 (1H, m, H_B-6''), 3.90-4.07 (3H, m, H_B-5' y H-4), 4.15-4.20 y 4.23-4.30 (1H, 2m, H-4'), 4.57-4.59 (1H, m, H-2''), 5.38 (1H, t, *J* = 10.6 Hz, H-2), 5.86 (1H, dt, *J* = 6.9 y 12.2 Hz, H-3), 7.18 -7.36 (5H, m, -CH₂Ph); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 19.4 (CH₂-4''), 25.4 (CH₂-5''), 25.5 (Me-2'), 26.8 (Me-2'), 30.5 (CH₂-3''), 50.8 (-CH₂Ph), 57.6 (CH-1), 62.1 y 62.2 (CH₂-4), 63.2 y 63.4 (CH₂-6''), 66.6 (CH₂-5'), 78.2 (CH-4'), 98.2 y 98.3 (CH-2''), 109.5 (C-2'), 126.9 (CH_{para}-Ph), 128.1 (2CH_{meta}-Ph), 128.3 (2CH_{orto}-Ph), 130.9 y 131.0 (C-2), 131.4 y 131.5 (C-3), 140.0 (C_{ipso}-Ph); **EM**, ESI: 362 [M+H]⁺, 278; **EMAR**: calculada para C₂₁H₃₂NO₄, [M+H]⁺: 362.2326 y obtenida: 362.2323.

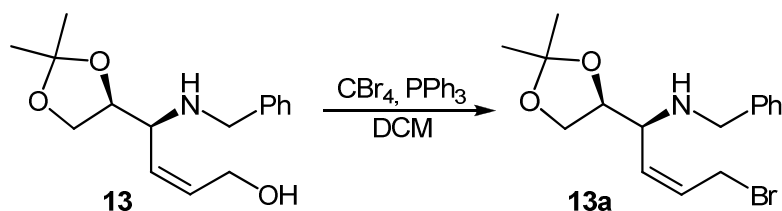
Reacción de desprotección de 12: 13.

Se disuelven 148 mg (0.41 mmol) de **12** en 15 mL de MeOH destilado y seco. Se añade cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (98.5%). Se deja reaccionando durante 45 minutos. A continuación se para la reacción, al observar la completa desaparición del material de partida, añadiendo NaHCO₃ y evaporando el disolvente. Se extrae con AcOEt (x3) y la fase orgánica se lava con NaHCO₃ (x1), H₂O (x1) y disolución saturada de NaCl (x1). Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente. El producto obtenido se cromatografía sobre sílice flash obteniéndose 64 mg del alcohol **13** (0.23 mmol, 56%).

(4*S*, 2*Z*)-4-[(4'*S*)-2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il]-4-bencilaminobut-2-en-1-ol: 13.

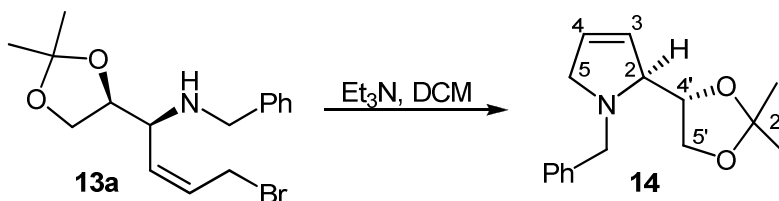
$[\alpha]_D^{22} = -0.7$ (*c* 0.67, CHCl₃); **IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 3600-3100, 2986, 2921, 2866, 1463, 1381, 1216, 1079; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.32 (3H, s, *Me*-2'), 1.34 (3H, s, *Me*-2'), 3.35-3.60 (2H, sa, NH y OH), 3.42 (1H, t, *J* = 8.4 Hz, H-4), 3.95 y 3.65 (1H *c/u*, 2d, *J* = 13.2 Hz, -CH₂Ph), 3.70 (1H, dd, *J* = 5.8 y 8.4 Hz, H_A-5'), 3.98 (1H, dd, *J* = 6.2 y 8.4 Hz, H_B-5'), 4.18 (2H, d, *J* = 5.4 Hz, H-1), 4.05-4.26 (1H, m, 1H-4'), 5.33-5.43 (1H, m, H-3), 5.86 (1H, dt, *J* = 5.4 y 11.8 Hz, H-2), 7.26-7.34 (5H, m, -CH₂Ph); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 25.7 (*Me*-2'), 27.1 (*Me*-2'), 50.9 (-CH₂Ph), 58.3 (CH-4), 59.8 (CH₂-1), 66.9 (CH₂-5'), 78.4 (CH-4'), 109.9 (C-2'), 127.5 (CH_{para}-Ph), 128.4 (CH-3), 128.8 (2CH_{orto}-Ph y 2CH_{meta}-Ph), 135.3 (CH-2), 139.5 (C_{ipso}-Ph).

Reacción de **13 con CBr_4 y PPh_3 : **13a**.**



Sobre una disolución de 21 mg (0.076 mmol) de **13** en 1 mL de DCM , se añaden 22 mg (0.084 mmol) de PPh_3 y 27 mg (0.084 mmol) de CBr_4 . Se deja reaccionar bajo atmósfera de Ar, con agitación, durante 30 minutos, tiempo necesario para que se complete la reacción. A continuación se evapora el disolvente y se pone la siguiente reacción considerando un 100% de rendimiento para ésta.

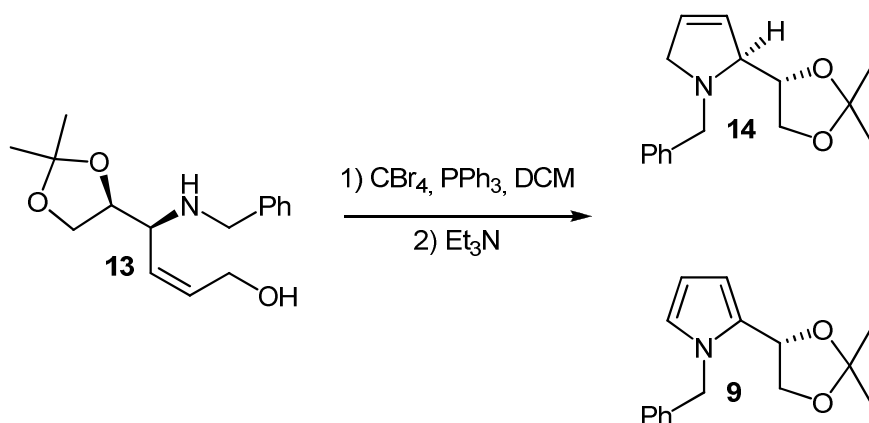
Reacción de ciclación de **13a: **14**.**



Se disuelven 26 mg (0.076 mmol) de **13a** en 1 mL de DCM . Se añaden 35 μL de Et_3N . Se deja agitando bajo atmósfera de Ar durante 2 horas. Posteriormente, se para la reacción, se diluye en abundante DCM y se lava con HCl (x2), NaHCO_3 (x2), H_2O (x1) y disolución saturada de NaCl (x1). Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y evapora el disolvente. El producto obtenido se cromatografía sobre sílice flash obteniéndose 8 mg de **14** (0.032 mmol, 42%).

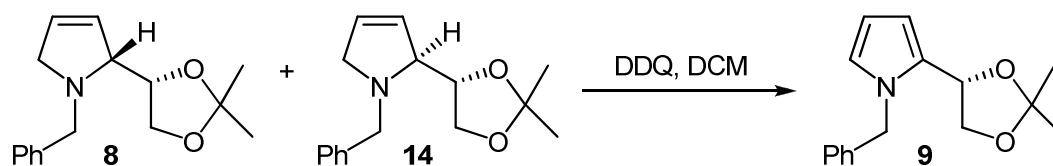
(2S)-N-Bencil-2-[(4'S)-2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il]-2,5-dihidropirrol: 14.

IR ν_{\max} (cm^{-1}): 2990, 2935, 2870, 2789, 1378, 1217, 1157, 1067, 966; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (*ppm*): 1.34 (3H, s, *Me*-acetónido), 1.44 (3H, s, *Me*-acetónido), 3.25 (1H, ddt, $J = 2.2, 2.2, 4.0$ y 14 Hz, $\text{H}_A\text{-5}$), 3.66 y 4.14 (1H c/u, 2d, $J = 13.6$ Hz, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.60-3.67 (1H, m, $\text{H}_B\text{-5}$), 3.82 (1H, dd, $J = 6.2$ y 8.2 Hz, $\text{H}_A\text{-5}'$), 3.87-3.98 (1H, m, H-2), 4.00 (1H, dd, $J = 6.6$ y 8.0 Hz, $\text{H}_B\text{-5}'$), 4.06-4.20 (1H, m, H-4'), 5.66-5.72 (1H, m, H-3), 5.85-5.89 (1H, m, H-4), 7.23-7.33 (5H, m, $-\text{CH}_2\text{Ph}$); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (*ppm*): 25.1 (*Me*-acetónido), 26.7 (*Me*-acetónido), 59.8 ($-\text{CH}_2\text{Ph}$), 61.0 ($\text{CH}_2\text{-5}$), 65.9 ($\text{CH}_2\text{-5}'$), 72.6 (CH-2), 77.2 (CH-4'), 109.4 (*C*-acetónido), 127.0 (CH-3 y $\text{CH}_{\text{para}}\text{-Ph}$), 128.6 (2CH_{orto} y $2\text{CH}_{\text{meta}}\text{-Ph}$), 129.8 (CH-4), 140.2 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{-Ph}$); **EM**: 260 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 202; **EMAR**: calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$: 260.1645 y obtenida: 260.1655.

Reacción de ciclación de 13: 14 y 9.

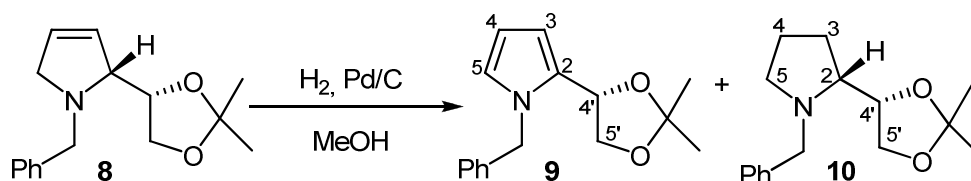
Se disuelven 90 mg (0.32 mmol) de **13** en 2 mL de DCM, se añaden 116 mg (0.35 mmol) de PPh_3 y 92 mg (0.35 mmol) de CBr_4 . Se deja reaccionando durante 30 minutos. Se añaden 133 μL de Et_3N . Se deja agitando bajo atmósfera de argón durante 2 horas. Posteriormente, se para la reacción diluyendo en abundante DCM y se lava con HCl (x2), NaHCO_3 (x2), H_2O (x1) y por último con disolución saturada de NaCl . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y evapora el disolvente. El producto obtenido se cromatografía sobre sílice flash obteniéndose 6 mg (0.023 mmol, 13%) de **9** y 13.4 mg (0.052 mmol) de **14** (29%).

Reacción de 8 y 14 con DDQ: 9.



Se disuelven 41.4 mg (0.16 mmol) de una mezcla de **8** y **14** en 1 mL de DCM y se añaden 36.3 mg (0.16 mmol) de DDQ bajo atmósfera de argón a t.a. Se deja reaccionando durante 30 minutos. Pasado este tiempo se evapora el disolvente a presión reducida y el producto obtenido se cromatografía sobre sílice flash (eluyente: Hexano/AcOEt 9/1) obteniéndose 16.5 mg (0.064 mmol, 40%) de **9**.

Capítulo 2: Síntesis de Pirrolidinas Quirales

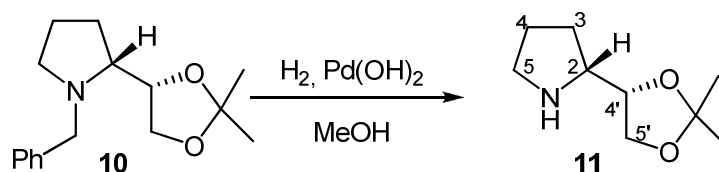
Reacción de 8 con H₂ y Pd/C: 9 y 10.

Se disuelven 136 mg (0.49 mmol) de **8** en MeOH seco (2 mL) y se añade una cantidad catalítica de Pd/C. A continuación se purga el balón y se coloca un globo de H₂. Se deja reaccionar durante 18 horas. Pasado este tiempo la mezcla de reacción se filtra sobre celita® lavando con AcOEt y se evapora el disolvente. El producto obtenido se cromatografía sobre sílice flash (eluyente: hexano/AcOEt 9/1) obteniéndose 50 mg de **9** (0.196 mmol, 40%) y 17 mg de **10** (0.065 mmol, 13%).

(2R)-N-bencil-2-[(4'S)-2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il]-piperolidina: 10.

$[\alpha]_D^{22} = +29.3$ (*c* 0.96, CHCl₃); **IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 2983, 2935, 1685, 1670, 1654, 1647, 1637, 1491, 1458, 1383, 1259, 1211, 1155, 1124; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.43-7.18 (5H, m, -Ph), 4.28 (1H, d, *J* = 13.6 Hz, -CH_APh), 4.25 (1H, q, *J* = 7.0 Hz, H-4'), 3.99 (1H, dd, *J* = 7.0 y 8.0 Hz, H_A-5'), 3.70 (1H, t, *J* = 7.6 Hz, H_B-5'), 3.44 (1H, d, *J* = 13.6 Hz, CH_B-Ph), 3.02-2.90 (1H, m, H_A-5), 2.88-2.75 (1H, m, H_B-5), 2.55 (1H, q, *J* = 8.0 Hz, H-2), 1.92-1.45 (4H, m, 2H-3 y 2H-4), 1.43 y 1.35 (3H c/u, 2s, 2Me-acetónido); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 140.0 (C_{ipso}-Ph), 129.2 (2CH_{orto}-Ph), 128.3 (2CH_{meta}-Ph), 127.1 (CH_{para}-Ph), 109.5 (C-acetónido), 79.1 (CH-4'), 67.0 (CH₂-5'), 65.7 (CH-2), 59.5 (-CH₂Ph), 54.5 (CH₂-5), 26.9 (Me-acetónido), 26.7 y 23.3 (CH₂-3 y CH₂-4), 25.5 (Me-acetónido) **EMIEAR**: calculada para C₁₆H₂₄NO₂ [M+H]⁺: 262.1802 y obtenida: 262.1799.

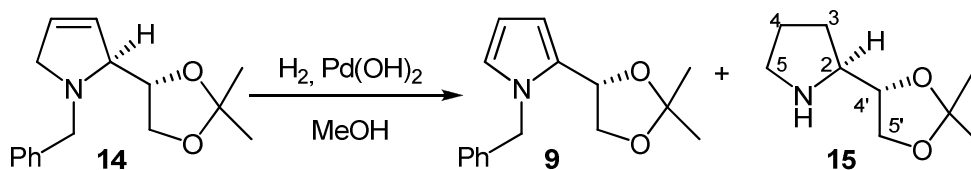
Hidrogenólisis de 10 con Pd(OH)₂ y H₂: 11.



Se disuelven 16 mg (0.06 mmol) de **10** en MeOH seco (1 mL) y se añaden 7 mg de Pd(OH)₂ (0.04 mmol). A continuación se purga el balón y se coloca un globo de H₂. Se deja reaccionar durante 18 horas. Pasado este tiempo la mezcla de reacción se filtra sobre celita® lavando con AcOEt y se evapora el disolvente obteniéndose 8.3 mg de **11** (0.049 mmol, 81%).

(2R)-2-[(4'S)-2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il]-pirrolidina: 11.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.80 (1H, sa, -NH), 4.38 (1H, q, $J = 6.2$ Hz, H-4'), 4.07 (1H, dd, $J = 6.6$ y 8.4 Hz, H_A-5'), 3.76 (1H, dd, $J = 5.8$ y 8.6 Hz, H_B-5'), 3.58-3.20 (3H, m, 2H-5 y 1H-2), 2.15-1.45 (4H, m, 2H-3 y 2H-4), 1.47 (3H, s, Me-acetónido), 1.32 (3H, s, Me-acetónido); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 109.7 (C-acetónido), 78.0 (CH-4'), 67.7 (CH₂-5'), 60.8 (CH-2), 46.4 (CH₂-5), 27.4 y 25.1 (1CH₂ c/u, CH₂-3 y CH₂-4), 26.8 y 25.3 (1Me c/u, 2Me-acetónido).

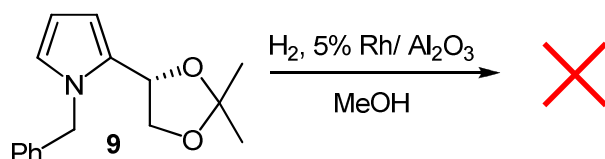
Reacción de 14 con H₂ y Pd(OH)₂: 9 y 15.

Se disuelve **14** (300 mg, 1.16 mmol) en 5.8 mL MeOH y se añade Pd(OH)₂ (114 mg, 0.81 mmol). Se purga el balón de reacción y se coloca un globo de H₂. Pasadas 17 horas se filtra sobre celita® lavando con AcOEt y se evapora el disolvente. El producto obtenido se cromatografía sobre sílice flash (eluyente Hexano/AcOEt 9/1) aislándose 120 mg de **9** (0.47 mmol, 40.2%) y 86 mg de **15** (0.65 mmol, 56%).

(2S)-2-[(4'S)-2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il]-pirrolidina: 15.

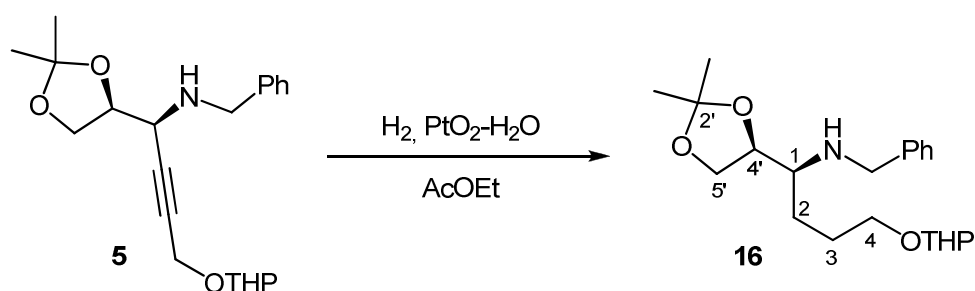
$[\alpha]_D^{22} = -22.6$ (*c* 0.81, CHCl₃); **IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 3600-3100, 2986, 2752, 2529, 1457, 1374, 1215, 1154, 1065, 847; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.57 (1H, sa, -NH), 4.52 (1H, q, *J* = 6.4 y 12.0 Hz, H_A-5'), 4.20 (1H, q, *J* = 6.4 y 8.8 Hz, H_B-5'), 3.88 (1H, dd, *J* = 5.2 y 8.8 Hz, H-4'), 3.63 (1H, m, H-2), 3.34 (2H, m, 2H-5), 2.22-1.82 (4H, m, 2H-3 y 2H-4), 1.40 (3H, s, Me-acetónido), 1.31 (3H, s, Me-acetónido), **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 110.5 (C-acetónido'), 74.7 (CH-4'), 67.6 (CH₂-5'), 61.2 (CH-2), 45.8 (CH₂-5), 26.9 y 23.9 (1CH₂ c/u, CH₂-3 y CH₂-4), 26.7 y 25.1 (1Me c/u, 2Me-acetónido); **EMIEAR**: calculada para C₉H₁₇NO₂, [M+H]⁺: 172.1332 y obtenida: 172.1323.

Reacción de 9 con Rh/ Al₂O₃:

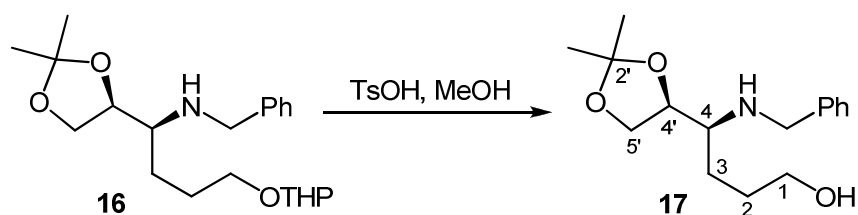


Se disuelve **9** (120 mg, 0.47 mmol) en 1 mL de MeOH y se añade 5% Rh/Al₂O₃ (120 mg). Se purga el balón de reacción y se coloca un globo de H₂. Pasadas 48 horas la mezcla resultante se filtra sobre celita® lavando con AcOEt y se evapora el disolvente obteniéndose únicamente producto de partida.

Reacción de Hidrogenación de 5 con PtO₂-H₂O: 16.



Se disuelve **5** (1.4 g, 3.90 mmol) en 10 mL de AcOEt y se añade catalizador de Adams (177 mg, 0.78 mmol). Posteriormente se purga con vacío el balón de reacción y se coloca un globo de H₂. Pasadas 6 horas la mezcla resultante se filtra sobre celita® lavando con AcOEt y se evapora el disolvente. Seguidamente se pone la siguiente reacción considerando un 100% de rendimiento para ésta.

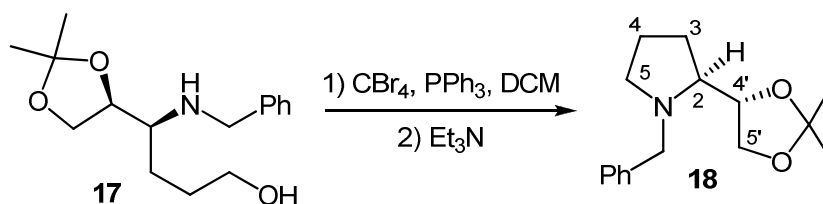
Reacción de desprotección con TsOH de 16: 17.

Se disuelve **16** (3.90 mmol) en 78 mL de MeOH y se añade una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (98.5%). Se deja reaccionar bajo atmósfera de argón durante 4 horas. Pasado este tiempo se añade NaHCO₃ sólido y se evapora el disolvente. Seguidamente la mezcla obtenida se disuelve en AcOEt y se lava con H₂O (x2) y disolución saturada de NaCl (x1). Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el AcOEt obteniéndose 1.1 g de **17** (3.79 mmol, 96%).

(4S)-4-[(4'S)-2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il]-4-bencilaminobutanol: 17.

$[\alpha]_D^{22} = -0.51$ (*c* 1.12, CHCl₃); **IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 3600-3100, 2985, 2933, 1453, 1382, 1370, 1211, 1156, 1059; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.40-7.18 (5H, m, -Ph), 4.26 (1H, dd, *J* = 6.6 y 11.8 Hz, H_A-5'), 4.04 (1H, t, *J* = 6.6 Hz, H_B-5'), 3.90-3.74 (1H, m, H-4'), 3.83 (2H, s, -CH₂Ph), 3.62-3.47 (2H, m, 2H-1), 2.95 (1H, sa, -OH), 2.78-2.62, (1H, m, 1H-4), 1.80-1.45 (4H, m, 2H-3 y 2H-2), 1.41 y 1.34 (3H c/u, 2s, 2Me-2'); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 139.8 (C_{ipso}-Ph), 128.8 (2CH_{orto}-Ph), 128.5 (2CH_{meta}-Ph), 127.5 (CH_{para}-Ph), 109.2 (C-2'), 77.0 (CH-4'), 66.7 (CH₂-5'), 63.1 (CH₂-1), 59.1 (CH-4), 51.8 (-CH₂Ph), 29.9 (CH₂-2), 28.3 (CH₂-3), 26.6 (Me-2'), 25.2 (Me-2'); **EMIEAR**: calculada para C₁₆H₂₅NO₃ [M+H]⁺: 280.1907 y obtenida: 280.1912.

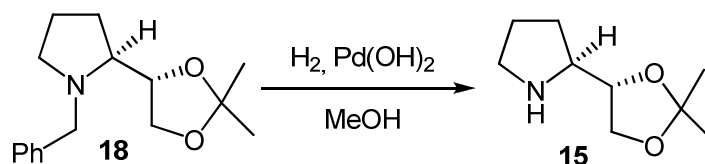
Reacción de ciclación de 17: 18.



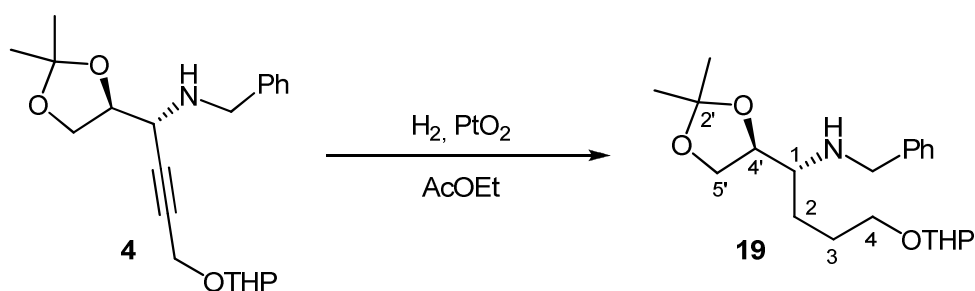
Se disuelven 524 mg (1.90 mmol) de **17** en DCM (19 mL) y se añaden 546 mg (2.1 mmol) de PPh₃ y 691 mg (2.1 mmol) de CBr₄. Se deja reaccionar durante 30 minutos. Posteriormente se añaden 0.8 mL de Et₃N. Se deja con agitación y bajo atmósfera de argón durante 15 horas. A continuación, se para la reacción, para ello se diluye en DCM y se lava con HCl (x2), NaHCO₃ (x2), H₂O (x1) y disolución saturada de NaCl (x1). Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente. El producto obtenido se cromatografía sobre sílice flash obteniéndose 139 mg de **18** (0.53 mmol, 28%).

(2S)-N-bencil-2-[(4'S)-2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il]-pirrolidina: 18.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.38-7.18 (5H, m, -Ph), 4.20-3.98 (2H, m, 2H-5'), 4.09 y 3.52 (1H c/u, 2d, J = 13.2 Hz, -CH₂Ph), 3.78 (1H, t, J = 7.8 Hz, 1H-4'), 2.94 y 2.81 (1H c/u, 2dt, J = 4.4 y 9.6 Hz, 2H-5), 2.40-2.22 (1H, m, H-2), 2.00-1.60 (4H, m, 2H-3 y 2H-4), 1.41 y 1.34 (3H c/u, 2s, 2Me-acetonido); **EMIEAR**: calculada para C₁₆H₂₃NO₂ [M+H]⁺: 262.180156 y obtenida: 262.1814.

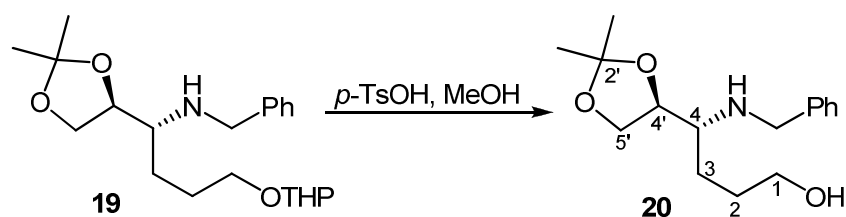
Reacción de desprotección de 18: 15.

Se disuelve **18** (139 mg, 0.53 mmol) en 2.7 mL MeOH y se añade una cantidad catalítica de Pd(OH)₂. Se purga el balón de reacción y se coloca un globo de H₂. Pasadas 17 horas se filtra sobre celita® lavando con AcOEt y se evapora el disolvente obteniéndose 57 mg de **15** (0.33 mmol, 62%).

Reacción de Hidrogenación de 4 con PtO₂-H₂O: 19.

Se disuelve **4** (1.7 g, 4.73 mmol) en 12 mL de AcOEt y se añade PtO₂ (215 mg, 0.95 mmol). Posteriormente se purga el balón de reacción con vacío y se coloca un globo de H₂. Después de 16 horas la mezcla resultante se filtra sobre celita® lavando con AcOEt y se evapora el disolvente. El producto obtenido se cromatografía sobre sílice flash (eluyente Hexano/AcOEt 9/1) obteniéndose 306 mg (1.18 mmol) de **4** y 1.7 g (4.63 mmol) de **19** (72%).

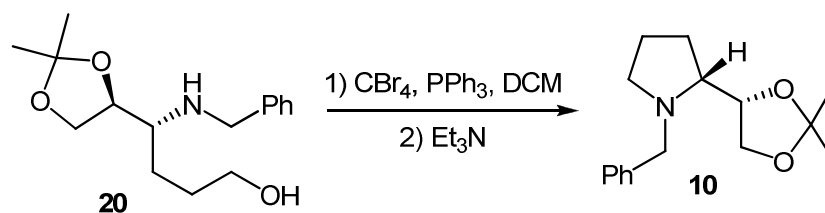
Reacción de desprotección con TsOH de 19: 20.



Se disuelve **19** (3.18 mmol) en 32 mL de MeOH y se añade una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (98.5%). Se deja reaccionar bajo atmósfera de argón durante 14 horas. Se añade una pequeña cantidad de NaHCO₃ sólido y se evapora el MeOH. Posteriormente la mezcla obtenida se disuelve en AcOEt y se lava con H₂O (x2) y disolución saturada de NaCl (x1). Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente obteniéndose 481 mg de **20** (1.73 mmol, 55%).

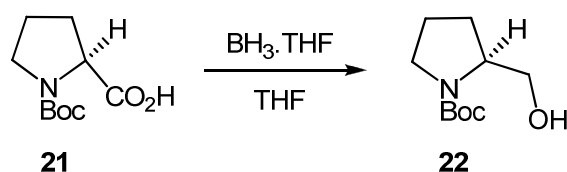
(4R)-4-[(4'S)-2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il]-4-bencilaminobutanol: 20.

$[\alpha]_D^{22} = -11.0$ (*c* 0.93, CHCl₃); **IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 3600-3100, 2985, 2934, 2870, 1455, 1380, 1370, 1252, 1213, 1158, 1058, 857, 739; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.39-7.21 (5H, m, -Ph), 4.30-3.50 (8H, m, 2H-5', 1H-4', 1H-4, 2H-1 y 2H-CH₂Ph), 3.78-3.62 (1H, m, -NH), 1.80-1.40 (4H, m, 2H-3 y 2H-2), 1.36 y 1.34 (3H c/u, 2s, 2Me-2'); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 139.5 (C_{ipso}-Ph), 128.8 (2CH_{orto}-Ph), 128.6 (2CH_{meta}-Ph), 127.5 (CH_{para}-Ph), 109.5 (C-2'), 77.4 (CH-4'), 67.2 (CH₂-5'), 62.9 (CH₂-1), 59.5 (CH-4), 50.8 (-CH₂Ph), 29.1 (CH₂-2), 28.3 (CH₂-3), 27.0 (Me-2'), 25.8 (Me-2'); **EMIEAR**: calculada para C₁₆H₂₅NO₃ [M+H]⁺: 280.1907 y obtenida: 280.1905.

Reacción de ciclación de 20: 10.

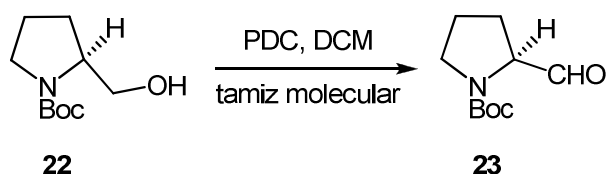
Se disuelven 481 mg (1.74 mmol) de **20** en 17.4 mL de DCM, se añaden 501 mg (1.91 mmol) de PPh₃ y 634 mg (1.91 mmol) de CBr₄. Se deja reaccionando durante 30 minutos. Transcurrido éste tiempo, se añaden 0.73 mL de Et₃N y se deja agitando bajo atmósfera de argon durante 15 horas. Posteriormente, se para la reacción diluyendo en abundante DCM y se lava con HCl (x2), NaHCO₃ (x2), H₂O (x1) y por último con disolución saturada de NaCl (x1). Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente. El producto obtenido se cromatografía sobre sílice flash obteniéndose 157 mg de **10** (0.60 mmol, 35%).

Reducción de N-(*t*-Butoxicarbonil)-L-Prolina, 21: 22.

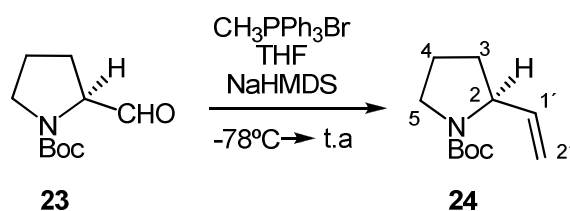


Se disuelven 3.1 g (14.4 mmol) de Boc-Pro-OH, **21**, en 144 mL de THF y se añaden 31.7 mL (31.7 mmol) de complejo borano-tetrahidrofurano (BH₃.THF) 1M en THF. Se deja reaccionar bajo atmósfera de Ar durante 45 min. Pasado este tiempo se añaden, muy lentamente, 3 mL de NaHCO₃ saturado y se deja con agitación durante 30 min. más. Se extrae la fase acuosa con AcOEt (x3) y la combinación de fases orgánicas se lava con disolución de NaCl saturada (x3). Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente. A continuación se pone la siguiente reacción considerando un 100% de rendimiento para ésta.

Oxidación del N-(*t*-Butoxicarbonil)-L-Prolinol, 22: 23.



Se disuelven 14.4 mmol de N-(*t*-Butoxicarbonil)-L-Prolinol, **22**, en 72 mL de DCM destilado y seco. A continuación, se añade tamiz molecular y 8.1 g (21.6 mmol) de PDC. Se deja reaccionar a temperatura ambiente bajo atmósfera de argon durante 14 horas. Pasado este tiempo se filtra sobre celita®-sílice flash-celita® lavando bien con AcOEt. Se evapora el disolvente y rápidamente se pone la siguiente reacción considerando un 100% de rendimiento para ésta.

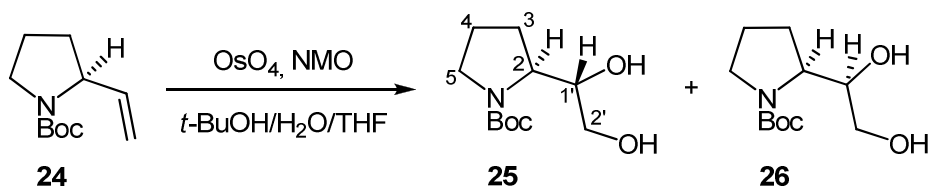
Reacción de Wittig de 23: 24.

Se disuelven 10.3 g (28.8 mmol) de CH₃PPh₃PBr en 72 mL de THF a -78 °C y se añaden 28.8 mL (28.8 mmol) de NaHMDS 1.0 M en THF. Una vez formado el iluro se añade el N-(*t*-Butoxicarbonil)-L-Prolinal vía cánula y se deja reaccionar durante 5 horas permitiendo que la reacción alcance t.a. lentamente. Pasado este tiempo se añaden 5 mL de NH₄Cl saturado. Se extrae la fase acuosa con Et₂O (x3) y la combinación de fases orgánicas se lava con H₂O (x2) y con disolución de NaCl saturada (x1). Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente. El producto obtenido se cromatografía sobre sílice flash (eluyente: hexano/AcOEt 9/1) aislándose 1.8 g de la (*S*)-N-(*t*-Butoxicarbonil)-2-vinilpirrolidina **24** (1.137 mmol, 62.3% en los tres pasos).

(2S)-N-*tert*-Butoxicarbonil-2-vinil-pirrolidina: 24.

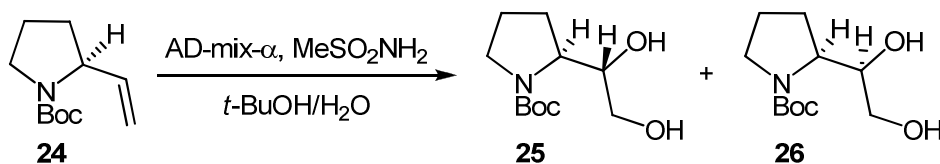
$[\alpha]_D^{22} = -13.0$ (*c* 0.9, CHCl₃); **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ (ppm): 5.84-5.64 (1H, m, 1H-1'), 5.10-4.95 (2H, m, 2H-2'), 4.34-4.20 (1H, m, 1H-2), 3.43-3.30 (2H, t, *J* = 6.2 Hz, 2H-5), 2.10-1.61 (4H, m, 2H-3, 2H-4), 1.43 (9H, s, 3*Me*-Boc); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ (ppm): 154.7 (C=O), 139.2 (CH-1'), 113.6 (CH₂-2'), 79.1 (C-Boc), 59.2 (CH-2), 46.4 (CH₂-5), 31.9 y 23.2 (CH₂-3 y CH₂-4), 28.6 (3*Me*-Boc).

Reacción de *cis*-hidroxilación de **24 con OsO₄: **25** y **26**.**

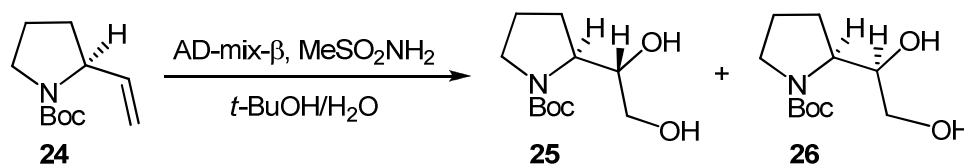


Sobre una disolución de **24** (33 mg, 0.17 mmol), en *t*-BuOH/THF/H₂O (7:2:1, 1 mL) se añade NMO (69 mg, 0.41 mmol) y OsO₄ 4% w/v, 4 μL. Se deja reaccionar durante 48 h. Pasado este tiempo se añade Na₂SO₃ sat. (1 mL) y se deja agitando 30 min. más. Se extrae con AcOEt y la fase orgánica se lava con Na₂S₂O₃ 10%, HCl 2M, H₂O y NaCl sat. Después se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente obteniéndose una mezcla de **25** y **26** en relación (1:1), 37 mg (0.16 mmol, 95%).

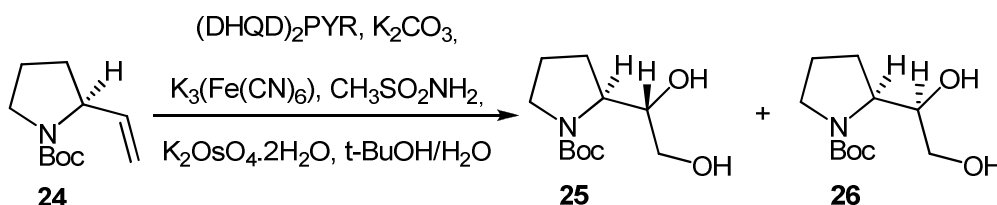
Reacción de *cis*-hidroxilación de **24 con AD-mix- α : **25** y **26**.**



Se disuelven 4.4 g de AD-mix- α en una mezcla de *t*-BuOH/H₂O (2:1, 20.8 mL) y se añade MeSO₂NH₂ (298 mg, 3.13 mmol). Se deja reaccionar a t.a. durante 30 min. Posteriormente se coloca baño de hielo y se añade la olefina **24** (617 mg, 3.13 mmol) vía cánula. Después de 3 días de agitación a 0 °C, se añade un exceso de Na₂SO₃ sat. y se deja agitando hasta que la mezcla de reacción alcance t.a. Se extrae con AcOEt (x3) y la combinación de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente obteniéndose una mezcla de **25** y **26** en relación (68:32), 665 mg (2.87 mmol, 92%).

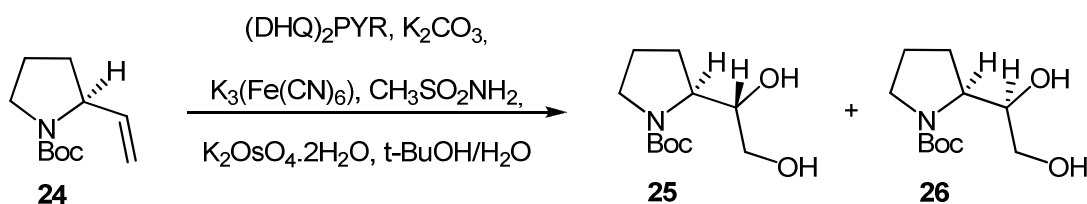
Reacción de *cis*-hidroxilación de **24 con AD-mix- β : **25** y **26**.**

Se disuelven 4.6 g de AD-mix- β en una mezcla de *t*-BuOH/H₂O (2:1, 22 mL) y se añade MeSO₂NH₂ (319 mg, 3.30 mmol). Se deja reaccionar a t.a. durante 30 min. Posteriormente se coloca baño de hielo y se añade la olefina **24** (660 mg, 3.30 mmol) vía cánula. Pasados 3 días de agitación a 0 °C, se añade un exceso de Na₂SO₃ sat. y se deja agitando hasta que la mezcla de reacción alcanza t.a. Se extrae con AcOEt (x3) y la combinación de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente obteniéndose una mezcla de **25** y **26** en relación (7:3), 700 mg (3.03 mmol, 92%).

Reacción de *cis*-hidroxilación de **24 con (DHQD)₂PYR como ligando quiral: **25** y **26**.**

Se disuelven 1.4 g de la olefina **24** (7.21 mmol) en *t*-BuOH/H₂O (1:1, 70 mL). Se añaden (DHQD)₂PYR (635 mg, 0.721 mmol), K₂CO₃ (3.0 g, 21.61 mmol), K₃[Fe(CN)₆] (7.1 g, 21.61 mmol), CH₃SO₂NH₂ (686 mg, 7.21 mmol), se coloca baño de hielo y por último se añade el iniciador de la reacción, K₂OsO₄.2H₂O (107 mg, 0.29 mmol). Se deja reaccionar a 0 °C durante 72 horas. Pasado este tiempo se añade un exceso de Na₂SO₃ sat. y se deja agitando hasta que la mezcla de reacción alcanza t.a. Se extrae la fase orgánica con AcOEt (x3) y la combinación de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente obteniéndose una mezcla de **25** y **26** en (15:85), 76.5 mg (0.329 mmol, 85%).

Reacción de *cis*-hidroxilación de **24 con (DHQ)₂PYR como ligando quiral: **25** y **26**.**



Se disuelven 540 mg de una mezcla de: (DHQ)₂PYR, K₂CO₃, K₃[Fe(CN)₆], K₂OsO₄·2H₂O previamente preparada y CH₃SO₂NH₂ (36.6 mg, 0.385 mmol) en *t*-BuOH/H₂O (1:1, 2.6 mL), se deja agitando a t.a. durante 30 min. Se coloca baño de hielo y se añaden 76 mg de la olefina **24** (0.385 mmol) vía cánula. Se deja reaccionar a 0 °C durante 72 horas. Pasado este tiempo se añade un exceso de Na₂SO₃ sat. y se deja agitando hasta que la mezcla de reacción alcanza t.a. Se extrae la fase orgánica con AcOEt (x3) y la combinación de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente obteniéndose una mezcla de **25** y **26** en relación relación (65:35), 1.5 g (6.7 mmol, 93%).

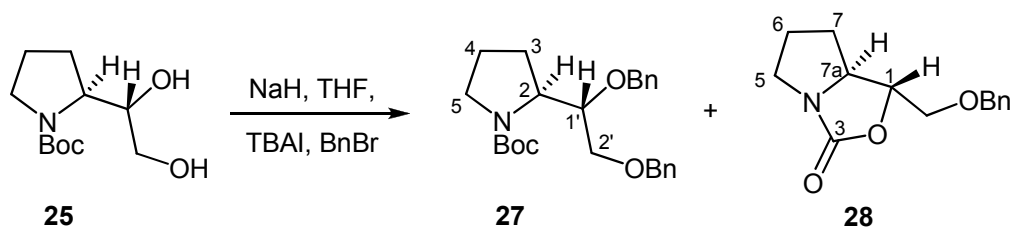
(2S)-N-*tert*-Butoxicarbonil-2-[(1'S)-1',2'-dihidroxietyl]-pirrolidina: **25.**

$[\alpha]_D^{22} = -42.7$ (*c* 1.1, CHCl₃); **IR** ν_{max} (cm⁻¹): 3600-3100, 2975, 2933, 2883, 1670, 1456, 1406, 1367, 1334, 1163, 1126; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ (ppm): 4.90-4.70 (1H-OH), 4.05-3.95 (1H-OH), 3.90-3.80 (1H, m, 1H-2), 3.65-3.52 (2H, m, 2H-2'), 3.40-3.23 (3H, m, 2H-5 y 1H-1'), 2.10-2.03 (1H, m, H_A-4), 2.02-1.82 (3H, m, 2H-3 y H_B-4), 1.47 (9H, s, 3Me-Boc); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ (ppm): 80.4 (C-Boc), 73.0 (CH-1'), 62.6 (CH₂-2'), 58.7 (CH-2), 47.2 (CH₂-5), 28.3 (3Me-Boc), 27.9 (CH₂-3), 23.2 (CH₂-4); **EMIEAR**: calculada para C₁₁H₂₁NO₄, [M+Na]⁺: 254,13628 y obtenida: 254.1373.

(2S)-N-terc-Butoxicarbonil-2-[(1'R)-1',2'-dihidroxietyl]-pirrolidina: 26.

$[\alpha]_D^{22} = -74.1$ (*c* 0.63, CHCl₃); **IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 3600-3100, 2975, 2933, 2883, 1655, 1478, 1385, 1367, 1163, 1108; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ (ppm): 4.02-3.95 (1H, m, 1H-2), 3.65-3.47 (4H, m, 1H-1', 2H-2' y H_A-5), 3.33-3.25 (1H, m, H_B-5), 2.07-1.97 (1H, m, H_A-3), 1.97-1.85 (1H, m, H_A-4), 1.83-1.70 (2H, m, H_B-3 y H_B-4) 1.48 (9H, s, 3Me-Boc); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ (ppm): 80.5 (C-Boc), 75.8 (CH-1'), 64.4 (CH₂-2'), 59.7 (CH-2), 47.3 (CH₂-5), 28.7 (CH₂-3), 28.3 (3Me-Boc), 24.0 (CH₂-4); **EMIEAR**: calculada para C₁₁H₂₁NO₄, [M+Na]⁺: 254.1363 y obtenida: 254.1369.

Reacción de dibencilación de 25: 27 y 28.



Se disuelven 300 mg de **25** (1.30 mmol) en 7 mL de THF destilado y seco bajo atmósfera de argón y se añaden vía cánula 69 mg de NaH (2.85 mmol) disueltos en 1 mL de THF. Posteriormente se adicionan 97 mg de TBAI (0.26 mmol) y 0.61 mL de BnBr (5.19 mmol). Después de 12 horas se añade H₂O y se extrae con AcOEt (x3). La combinación de fases orgánicas se lava con disolución de NaCl sat. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente. El producto obtenido se cromatografía sobre sílice flash (eluyente: hexano/AcOEt 9/1- 7/3) obteniéndose 427 mg de **27** (1.0 mmol, 80 %) y 32 mg (0.13 mmol, 10%) de **28**.

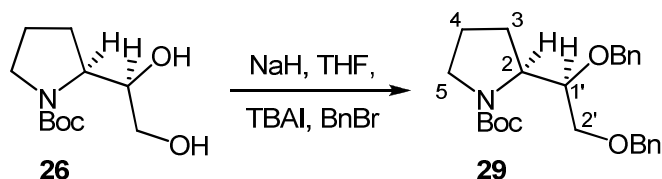
(2S)-N-terc-butoxicarbonil-2-[(1'S)-1',2'-dibenciloxietil]pirrolidina: 27.

$[\alpha]_D^{22} = -60.0$ (*c* 1.0, CHCl₃); **IR** v_{max} (cm⁻¹): 2974, 2930, 2873, 1693, 1454, 1394, 1365, 1168, 1101; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, rotámetros) δ (ppm): 7.42-7.23 (10H, m., 2Ph), 4.73 y 4.60 (1H c/u, 2d, *J* = 11.8 Hz, -CH₂Ph), 4.55 (2H, d, *J* = 4.8 Hz, -CH₂Ph), 4.37-4.23 (1H, m, H-1'), 4.16-4.00 (1H, m, H_A-2'), 4.00-3.83 (1H, m, H-2) 3.62-3.20 (3H, m, 1H-H_B-2' y 2H-5), 2.18-1.62 (4H, m, 2H-3 y 2H-4), 1.47 (9H, s, 3Me-Boc); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 154.8 (C=O), 138.6 y 139.0 (2C_{ipso}-2Ph), 128.6 (4CH_{orto}-2Ph), 128.0 (4CH_{meta}-2Ph), 127.7 (2CH_{para}-2Ph), 79.6 (C-Boc), 78.8 y 78.0 (CH-1'), 74.0 (-CH₂Ph), 73.5 (-CH₂Ph), 71.9 (CH₂-2'), 59.0 (CH-2), 47.3 y 47.0 (CH₂-5), 28.8 (3Me-Boc), 26.4 y 25.7 (CH₂-3), 24.9 y 24.2 (CH₂-4); **EMIEAR**: calculada para C₂₅H₃₃NO₄, [M+Na]⁺: 434.2302 y obtenida: 434.2306.

(1R,7aS)-1-(benciloximetil)-5,6,7,7^a-tetrahidropirrol[1,2-c]oxazol-3(1H)-ona: 28.

$[\alpha]_D^{22} = -27.1$ (*c* 0.83, CHCl₃); **IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 2943, 2901, 1755, 1454, 1389, 1327, 1225, 1200, 1105, 1058, 1027, 740; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.37-7.26 (5H, m, -2Ph), 4.81 (1H, ddd, *J* = 1.4, 5.8, 7.8 Hz, OCH), 4.60 (1H_A, d, *J* = 11.8 Hz, -CH₂Ph), 4.54 (H_B, d, *J* = 11.8 Hz, -CH₂Ph), 3.90 (1H, m, NCH), 3.73 (1H_A, dd, *J* = 5.8, 10.4 Hz, -OCH₂), 3.66 (1H_B, dd, *J* = 6.6, 10.4 Hz -OCH₂), 3.60 (1H, m, H_A-NCH₂), 3.16 (1H, m, H_B-NCH₂), 2.18-1.40 (4H, m, 2H-3 y 2H-4); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 161.0 (C=O), 137.3 (C_{ipso}-Ph), 128.5 (2CH_{orto}-Ph), 127.9(CH_{para}-Ph), 127.8 (2CH_{meta}-Ph), 74.4 (OCH), 73.7 (-CH₂Ph), 68.2 (OCH₂), 61.8 (CH-2), 45.4 (CH₂-5), 25.5 (CH₂-3), 25.0 (CH₂-4); **EMIEAR:** calculada para C₁₄H₁₇NO₃, [M+Na]⁺: 270.110065 y obtenida: 270.1084.

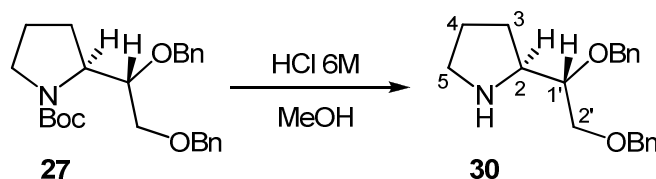
Reacción de dibencilación de 26: 29.



Se disuelven 343 mg de **26** (1.6 mmol) en 7 mL de THF, destilado y seco, bajo atmósfera de argón y se añaden vía cánula 85 mg de NaH (3.51 mmol) disueltos en 1 mL de THF. Posteriormente se adicionan 120 mg de TBAI (0.32 mmol) y 0.75 mL de BnBr (6.4 mmol). Después de 4 horas se añade H₂O y se extrae con AcOEt (x3). La combinación de fases orgánicas se lava con NaCl sat. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente. El producto obtenido se cromatografía sobre sílice flash (eluyente: hexano/AcOEt 9/1- 7/3) obteniéndose 357 mg de **29** (0.87 mmol, 54 %).

(2S)-N-terc-butoxicarbonil-2-[(1'R)-1',2'-dibenciloxietil]pirrolidina: 29.

$[\alpha]_D^{22} = -31.7$ (*c* 0.93, CHCl₃); **IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 2974, 2930, 2872, 1692, 1454, 1391, 1366, 1254, 1168, 1098, 1028; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ (ppm): 7.41-7.22 (10H, m, 2Ph), 4.82 y 4.70 (2H, 1d c/u, *J* = 11.8 Hz, -CH₂Ph), 4.55 (2H, s, -CH₂Ph), 4.20-4.00 (2H, m, H-1', 1H-2'), 3.75-3.60 (2H, m, H-2, H_B-2'), 3.68 (1H, m, H_A-5), 3.35 (1H, m H_B-5) 2.02-1.63 (4H, m, 2H-3 y 2H-4), 1.47 (9H, s, 3Me-Boc); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ (ppm): 155.0 (C=O), 139.4 y 138.8 (2C_{ipso}-2Ph), 128.5 y 128.4 (4CH_{orto}-2Ph), 127.8 y 127.7 (4CH_{meta}-2Ph), 127.6 y 127.5 (2CH_{para}-2Ph), 79.8 (CH-1'), 79.5 (C-Boc), 73.6 y 73.1 (2-CH₂Ph), 71.6 (CH₂-2'), 58.1(CH-2), 47.4 (CH₂-5), 28.7 (3Me-Boc), 27.4 (CH₂-3), 24.2 (CH₂-4); **EMIEAR**: calculada para C₂₅H₃₃NO₄, [M+Na]⁺: 434.23018 y obtenida: 434.2307.

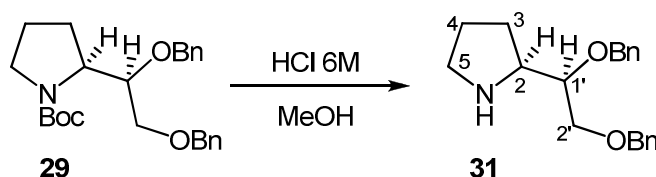
Reacción de 27 con HCl: 30.

Se disuelven 410 mg de **27** (1.0 mmol) en 10 mL de MeOH y se coloca un baño de hielo. Una vez que tenemos la mezcla de reacción a 0 °C se adicionan 1.34 mL de HCl 6M. Se deja subir la temperatura hasta t.a. Se evapora el disolvente y se disuelve el residuo obtenido en DCM. Se lava con NaHCO₃ saturado. Posteriormente se extrae con DCM (x3). La combinación de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente. El producto obtenido se cromatografía sobre sílice flash (eluyente: hexano/AcOEt 9/1) obteniéndose 218 mg de **30** (0.7 mmol, 70 %).

(2S)-2-[(1'S)-1',2'-dibenciloxietil]-pirrolidina: 30.

$[\alpha]_D^{22} = -34.6$ (c 0.6, CHCl₃); **IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 3600-3200, 3029, 2922, 2749, 1453, 1094, 1028, 739; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.45-7.25 (10H, m, 2Ph), 4.78 y 4.60 (1H c/u, 2d, $J = 11.7$ Hz, -CH₂Ph), 4.55 (2H, s, -CH₂Ph), 3.72-3.60 (3H, m, 1H-1' y 2H-2'), 3.28-3.21 (1H, m, 1H-2), 3.00-2.94 (1H, m, H_A-5), 2.90-2.81 (1H, m, H_B-5), 1.90-1.80 (1H, m, H_A-3), 1.75-1.67 (2H, m, 2H-4), 1.65-1.55 (1H, m, H_B-3); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 138.7 y 138.2 (2C_{ipso}-2Ph), 128.4 y 128.3 (4CH_{orto}-2Ph), 127.8 y 127.6 (4CH_{meta}-2Ph), 127.5 (2CH_{para}-2Ph), 80.3 (CH-1'), 73.4 y 72.6 (2-CH₂Ph), 71.3 (CH₂-2'), 59.9 (CH-2), 46.7 (CH₂-5), 27.3 (CH₂-3), 25.5 (CH₂-4); **EMIEAR**: calculada para C₂₀H₂₆NO₂, [M+H]⁺: 312.195806 y obtenida: 312.1956.

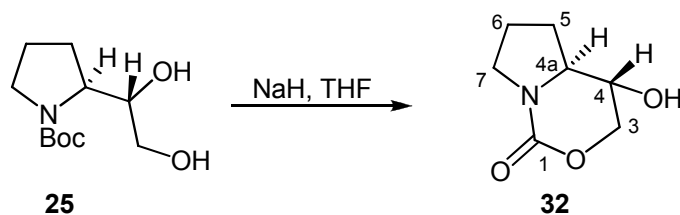
Reacción de 29 con HCl: 31.



Se disuelven 497 mg de **29** (1.21 mmol) en 12 mL de MeOH y se coloca un baño de hielo. Una vez que tenemos la mezcla de reacción a 0 °C se adicionan 1.6 mL de HCl 6M. Se deja subir la temperatura hasta t.a. Se evapora el disolvente y se disuelve el residuo obtenido en DCM. Se lava con NaHCO₃ conc. Posteriormente se extrae con DCM (x3). La combinación de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente. El producto obtenido se cromatografía sobre sílice flash (eluyente: hexano/AcOEt 1/1) obteniéndose 328 mg de **31** (1.05 mmol, 87%).

(2S)-2-[(1'R)-1',2'-dibenciloxietil]-pirrolidina: 31.

$[\alpha]_D^{22} = +7.3$ (*c* 0.9, CHCl₃); **IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 3600-3100, 3087, 3062, 3029, 2867, 1496, 1453, 1385, 1365, 1276, 1206, 1094, 1028.; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.38-7.26 (10H, m, -2Ph), 4.80 y 4.60 (1H c/u, 2d, *J* = 11.4 Hz, -CH₂Ph), 4.55 (2H, s, -CH₂Ph), 3.72-3.52 (3H, m, 1H-1' y 2H-2'), 3.23-3.15 (1H, m, H-2), 3.02-2.94 (1H, m, H_A-5), 2.85-2.75 (1H, m, H_B-5), 1.83-1.65 (3H, m, H_A-4 y 2H-3), 1.51-1.40 (1H, m, H_B-4); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 138.7 y 138.2 (2C_{ipso}-2Ph), 128.3 (4CH_{orto}-2Ph), 127.8 (2CH_{para}-2Ph), 127.5 (4CH_{meta}-2Ph), 81.1 (CH-1'), 73.4 (-CH₂Ph), 73.0 (-CH₂Ph), 71.6 (CH₂-2'), 60.2 (CH-2), 46.1 (CH₂-5), 27.6 (CH₂-3), 24.9 (CH₂-4); **EMIEAR**: calculada para C₂₀H₂₆NO₂, [M+H]⁺: 312.195806 y obtenida: 312.1960.

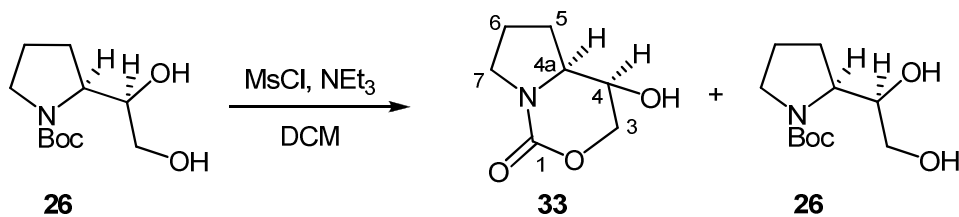
Reacción de ciclación de 25 con NaH: 32.

Se disuelve **25** (93 mg, 0.43 mmol) en 2 mL de THF. Bajo atmósfera de argón y a 0 °C se añade NaH (23 mg, 0.95 mmol). Se retira el baño de hielo y se deja reaccionar a t.a. durante 24 horas. Pasado este tiempo se añaden 3 mL de H₂O y la fase acuosa se extrae con AcOEt (x3). La combinación de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente. El producto obtenido se cromatografía sobre sílice flash (eluyente: hexano/AcOEt 3/7) obteniéndose 40 mg de **32** (0.25 mmol, 59%).

(4S,4aS)-4-hidroxiperhidropirrol[1,2-c]-1,3-oxazin-1-ona: 32.

$[\alpha]_D^{22} = -33.7$ (*c* 0.87, CHCl₃), **IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 3600-3100, 2960, 2919, 1676, 1481, 1438, 1142, 1085; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.26 (1H, dd, *J* = 4.7 y 10.4 Hz, H_A-3), 3.94 (1H, t, *J* = 10.4 Hz, H_B-3), 3.72 (1H, dt, *J* = 4.7 y 10.4 Hz, H-4), 3.55-3.43 (2H, m, 2H-7), 3.36 (1H, dt, *J* = 5.3 y 10.4 Hz, H-4a), 2.40-2.30 (1H, m, H_A-6), 2.05-1.95 (1H, m, H_A-5), 1.88-1.73 (1H, m, H_B-5), 1.62-1.50 (1H, m, H_B-6); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 152.6 (C=O), 69.8 (CH₂-3), 66.7 (CH-4), 61.9 (CH-4a), 47.2 (CH₂-7), 31.6 (CH₂-6), 22.8 (CH₂-5). **EMIEAR**: calculada para C₇H₁₁NO₃, [M+Na]⁺: 180.0611 y obtenida: 180.0641.

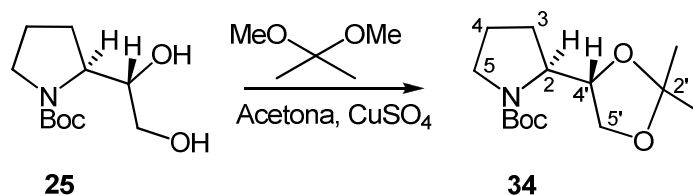
Reacción de ciclación de 26 con MsCl: 33.



Se disuelve **26** (87 mg, 0.38 mmol) en DCM (1.9 mL) destilado y seco. Bajo atmósfera de argón se añade Et₃N (0.56 mmol, 78 μL) y MsCl (0.38 mmol, 29 μL). Se deja reaccionar durante 5 h. Pasado este tiempo, se añaden 2 mL de NH₄Cl sat. Se diluye en DCM y se separan las 2 fases. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente. El producto obtenido se cromatografía sobre sílice flash (eluyente: hexano/AcOEt 6/4) obteniéndose 74 mg de **26** (0.32 mmol, 84%) y 10 mg de **33** (0.06 mmol, 16%).

(4R,4aS)-4-hidroxi-perhidropirrol[1,2-c]-1,3-oxazin-1-ona: 33.

IR v_{max} (cm⁻¹): 3600-3100, 2959, 2928, 1671, 1474, 1439, 1173, 1115, 1072; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.37 (1H, d, *J* = 11.7 Hz, H_A-3), 4.25 (1H, d, *J* = 11.7 Hz, H_B-3), 4.09-4.01 (1H, m, H-4), 3.67-3.45 (3H, m, 2H-7 y 1H-4a), 2.10-1.65 (4H, m, 2H-6 y 2H-5); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 152.9 (C=O), 72.1 (CH₂-3), 62.0 (CH-4), 60.7 (CH-4a), 47.4 (CH₂-7), 27.5 (CH₂-6), 22.9 (CH₂-5). **EMIEAR**: calculada para C₇H₁₁NO₃, [M+Na]⁺: 180.0631 y obtenida: 180.0637.

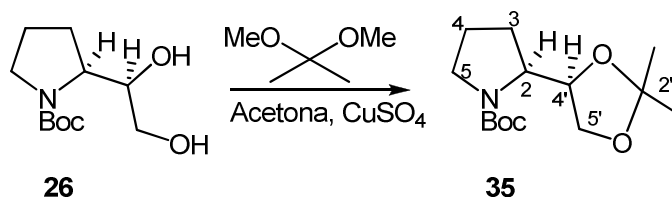
Protección de 25 en forma de acetónido: 34.

Se disuelve **25** (146 mg, 0.63 mmol) en 4 mL acetona bajo atmósfera de argon y se añade 2,2-dimetoxipropano (526 mg, 5.05 mmol) y CuSO₄ anhidro en exceso. Se deja reaccionar durante 6 horas a t.a. Pasado este tiempo la mezcla de reacción se filtra sobre celita® lavando con AcOEt y se evapora el disolvente en el rotavapor. El producto obtenido se cromatografía sobre sílice flash (eluyente: hexano/AcOEt 9/1) obteniéndose 163 mg de **34** (0.60 mmol, 96%).

(2*S*)-*N*-*tert*-Butoxicarbonil-2-[(4'*S*)-2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il]-pirrolidina: 34.

$[\alpha]_D^{22} = -60.2$ (*c* 1.25, CHCl₃), **IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 2981, 1697, 1390, 1367, 1254, 1170, 1106, 1060; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ (ppm): 4.25-4.10 (1H, m, H-2), 3.99 (1H, dd, *J* = 6.5 y 13.0 Hz, H_A-5'), 3.95-3.85 (1H, m, H-4'), 3.78 (1H, dd, *J* = 7.0 y 8.4 Hz, H_B-5'), 3.40-3.22 (2H, m, 2H-5), 2.10-1.65 (4H, m, 2H-4 y 2H-3), 1.44 (9H, s, 3*Me*-Boc), 1.39 y 1.31 (3H *c/u*, 2s, 2*Me*-acetónido); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ (ppm): 155.1 (C=O), 109.2 (C-acetónido), 79.6 (C-Boc) 77.1 (CH-4'), 67.9 (CH₂-5'), 59.3 (CH-2), 47.0 (CH₂-5), 28.7 (3*Me*-Boc), 26.6 y 25.5 (2*Me*-acetónido), 26.4 (CH₂-3), 24.2 (CH₂-4). **EMIEAR**: calculada para C₁₄H₂₅NO₄, [M+Na]⁺: 294.1676 y obtenida: 294.1671.

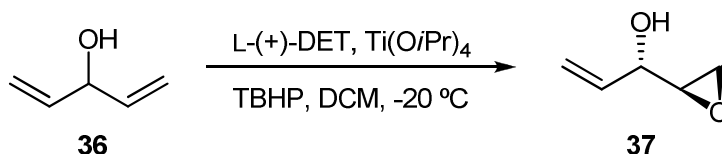
Protección de 26 en forma de acetónido: 35.



Se disuelve **26** (16 mg, 0.07 mmol) en 1 mL de acetona bajo atmósfera de argon y se añade 2,2-dimetoxipropano (62 mg, 0.6 mmol) y CuSO₄ anhidro en exceso. Se deja reaccionar durante 15 horas a t.a. Pasado este tiempo la mezcla de reacción se filtra sobre celita® lavando con AcOEt y se evapora el disolvente obteniéndose 18 mg de **35** (0.06 mmol, 89%).

(2*S*)-*N*-*tert*-Butoxicarbonil-2-[(4'*R*)-2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il]-pirrolidina: 35.

$[\alpha]_D^{22} = -84.3$ (*c* 1.14, CHCl₃), **IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 2980, 2885, 1697, 1478, 1458, 1384, 1254, 1158, 1102, 1057, 857; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ (ppm): 4.40-4.28 (1H, m, H-2), 4.10-4.00 (1H, m, H-4'), 3.93 (1H, dd, *J* = 6.4 y 8.4 Hz, H_A-5'), 3.76 (1H, dd, *J* = 7.8 y 8.4 Hz, H_B-5'), 3.60-3.42 (1H, m, H_A-5), 3.38-3.18 (1H, m, H_B-5), 2.05-1.65 (4H, m, 2H-3 y 2H-4), 1.46 (9H, s, 3*Me*-Boc), 1.37 y 1.33 (3H c/u, 2s, 2*Me*-acetónido); **RMN** ¹³C (50MHz, CDCl₃, 60 °C) δ (ppm): 155.3 (C=O), 109.0 (C-acetónido), 79.6 (C-Boc) 78.2 (CH-4'), 66.2 (CH₂-5'), 57.5 (CH-2), 47.6 (CH₂-5), 28.7 (3*Me*-Boc), 28.1 y 24.1 (2CH₂, CH₂-3 y CH₂-4), 26.4 (*Me*-acetónido), 25.6 (*Me*-acetónido); **EMIEAR**: calculada para C₁₄H₂₅NO₄, [M+Na]⁺: 294.1676 y obtenida: 294.1686.

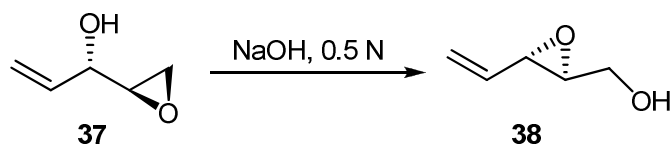
Epoxidación Asimétrica de Sharpless del divinilcarbinol (DVC): 36.

Se disuelven 14.7 g (71.3 mmoles) de L-(+)-DET en 594 mL de DCM seco bajo atmósfera de argón. Se baja la temperatura a -20 °C y se añaden 16.4 mL (59.4 mmoles) de Ti(OiPr)₄. Pasados 15 minutos en estas condiciones se añaden 5.0 g (59.4 mmoles) de divinilcarbinol (DVC). Se deja agitando a -20 °C durante 5 minutos y entonces se adicionan 21.6 mL (118.8 mmoles) de una disolución de TBHP 5.5 M en *n*-decano. Se mantiene la reacción a -20 °C durante 3 días. La reacción se sigue por CCF hasta la desaparición del DVC.

Pasado este tiempo se añaden a -10 °C 15 mL de una disolución acuosa de ácido tartárico (10%). Se deja agitando a 0 °C durante 15 minutos. Posteriormente se separan las fases. La fase acuosa se extrae con Et₂O (x3) y la combinación de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente.

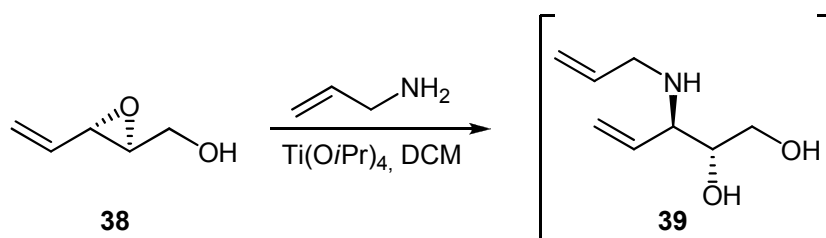
Con el fin de eliminar el L-(+)-DET que no hemos quitado anteriormente destilamos utilizando un aparato Kugelrohr, obteniendo 2.9 g de (2R,3S)-1,2-epoxi-pent-4-en-3-ol, **37**, con una pequeña cantidad de H₂O. (49%).

Reordenamiento de Payne de 37: 38.

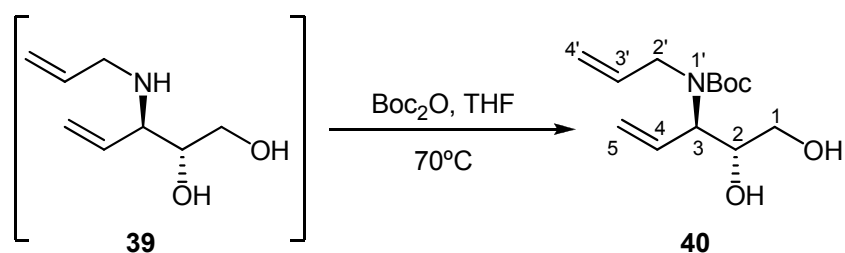


Se añade el epóxido **37** (2.9 g, 29.14 mmol) a 20 mL de NaOH 0.5 N. Dejamos agitando durante 45 minutos a temperatura ambiente. Se neutraliza hasta pH 8 con NH₄Cl sat. La mezcla se extrae con DCM (x3). La combinación de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente obteniéndose 2.6 g del producto de reordenamiento, (2*S*,3*S*)-2,3-epoxi-pent-4-en-1-ol, **38**. (89%).

Reaccion de apertura del epóxido 38 con alilamina: 39.



Se disuelve el epóxido **38** (1.0 g, 10 mmol) en 44 mL de DCM destilado y seco bajo atmósfera de argon. Se añaden 3.0 mL de alilamina (40 mmol) y 5.9 mL de Ti(O*i*Pr)₄ (20 mmol). La reacción se sigue por TLC. Después de 48 h se añaden 5 mL de NaOH al 10% y se deja agitando durante 24 h. más. Se filtra la suspensión y la fase acuosa se extrae con DCM (x3). La combinación de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente obteniéndose **39**. Sin purificación se continúa con el proceso considerando un 100% de rendimiento para esta reacción.

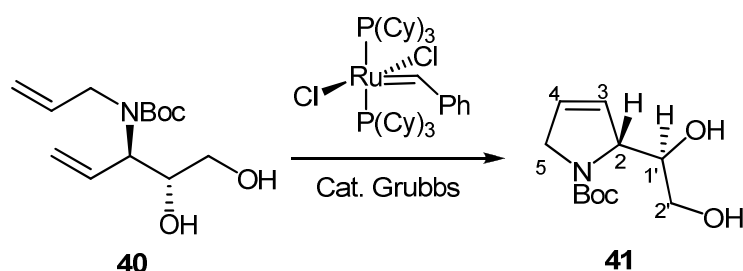
Protección de 39 con Boc₂O: 40.

Se disuelve **39** (10 mmol) en 25 mL de THF destilado y seco. Se añade Boc₂O (2.2 g, 10 mmol) y se calienta a 70 °C. Se deja reaccionar durante 24 h bajo atmósfera de argón. Transcurrido este tiempo se evapora el disolvente y el producto obtenido se cromatografía sobre sílice flash (eluyente: hexano/AcOEt 8/2) obteniéndose 1.50 g de **40** (6.5 mmol, 65%).

(2R,3R)-3-(N-Alil-N-*tert*-butoxicarbonilamino)-4-penteno-1,2-diol: 40.

$[\alpha]_D^{22} = +25.9$ (*c* 1.15, CHCl₃); **IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 3600-3100, 2976, 2930, 1691, 1671, 1458, 1406, 1367, 1252, 1168, 1095; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ (*ppm*): 6.21-6.02 (1H, m, H-4) 5.86-5.72 (1H, m, H-3') 5.31-5.22 (2H, m, 2H-5), 5.15-5.05 (2H, m, 2H-4'), 4.10-4.04 (1H, m, H-3), 3.92-3.75 (3H, m, 2H-2' y 1H-2), 3.65-3.50 (2H, m, 2H-1), 1.46 (9H, s, 3Me-Boc); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 60°C) δ (*ppm*): 134.8 (CH-3'), 133.6 (CH-4), 118.8 (CH₂-5), 116.6 (CH₂-4'), 80.7 (C-Boc), 72.6 (CH-2), 63.4 (CH₂-1), 61.7 (CH-3), 49.6 (CH₂-2'), 28.3 (3Me-Boc); **EMIEAR**: calculada para C₁₃H₂₃NO₄ [M+Na]⁺: 280.1520 y obtenida: 280,1516.

Tratamiento de 40 con el catalizador de Grubbs de 1ª generación: 41.

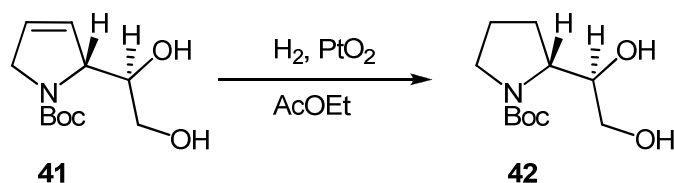


Se disuelven 200 mg de **40** (0.83 mmol) en DCM destilado y seco (96 mL) y se añade el catalizador de Grubbs de 1ª generación (85 mg, 0.1 mmol). Se deja reaccionar bajo atmósfera de argón a 40 °C durante 6 h. Pasado este tiempo se evapora el disolvente. El producto obtenido se cromatografía sobre sílice normal previamente tratada con Et₃N (eluyente: hexano/AcOEt 7/3) obteniéndose 68 mg de **41** (0.30 mmol, 36%) y 72 mg de **40** (0.30 mmol, 40%).

(2R)-N-terc-Butoxicarbonil-2-[(1'R)-1',2'-dihidroxietyl]-2,5-dihidropirrol: 41.

EMIEAR: calculada para C₁₁H₁₉NO₄ [M+Na]⁺: 292.1519 y obtenida: 292.1527.

Únicamente se realiza la espectrometría de masas y se continúa con el proceso.

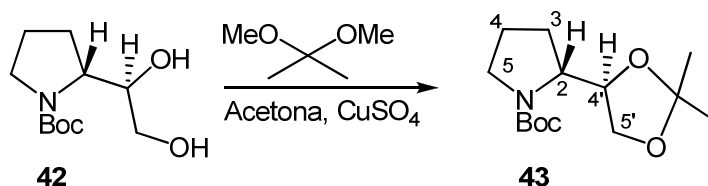
Reacción de Hidrogenación de 41: 42.

Se disuelve **41** (68 mg, 0.3 mmol) en 2 mL de AcOEt y se añade PtO₂ (34 mg, 0.15 mmol). A continuación se purga el balón de reacción a vacío y se coloca un globo de H₂. La reacción se deja agitando a temperatura ambiente bajo atmósfera de H₂, durante 24 h. Pasado este tiempo la mezcla resultante, se filtra sobre celita® lavando con AcOEt y se evapora el disolvente. El producto obtenido se cromatografía sobre sílice normal previamente tratada con Et₃N (eluyente: hexano/AcOEt 8/2) obteniéndose 49 mg de **42** (0.21 mmol, 71%).

(2R)-N-terc-Butoxicarbonil-2-[(1'R)-1',2'-dihidroxiethyl]-pirrolidina: 42.

$[\alpha]_D^{22} = +26.0$ (c 0.97, CHCl₃); **IR** v_{max} (cm⁻¹): 3600-3100, 2974, 2931, 2882, 1670, 1453, 1406, 1367, 1167, 1112; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ (ppm): 3.90-3.80 (1H, m, 1H-2), 3.65-3.52 (2H, m, 2H-2'), 3.40-3.23 (3H, m, 2H-5 y 1H-1'), 2.10-1.80 (4H, m, 2H-3 y 2H-4), 1.45 (9H, s, 3Me-Boc); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ (ppm): 156.8 (C=O), 80.6 (C-Boc), 73.4 (CH-1'), 63.1 (CH₂-2'), 59.2 (CH-2), 47.4 (CH₂-5), 28.6 (3Me-Boc), 28.0 (CH₂-3), 23.5 (CH₂-4); **EMIEAR**: calculada para C₁₁H₂₁NO₄, [M+Na]⁺: 254.1363 y obtenida: 254,1364.

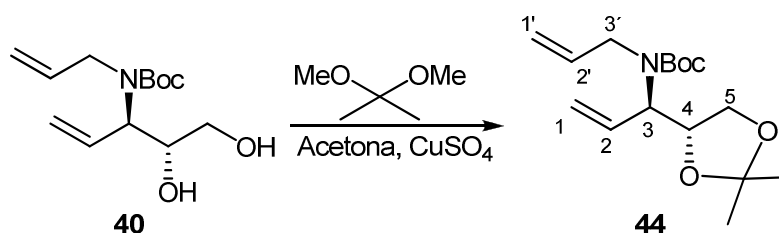
Protección de 42 en forma de acetónido: 43.



Se disuelve **42** (38 mg, 0.16 mmol) en acetona (2 mL) y se pone atmósfera de argón. Seguidamente se añade 2,2-dimetoxipropano (1.33 mmol, 0.16 mL) y CuSO₄, previamente deshidratado, en exceso. Pasadas 20 h la mezcla de reacción se filtra sobre celita® lavando con AcOEt y se evapora el disolvente obteniéndose 42 mg de **43** (0.15 mmol, 94%).

(2*R*)-*N*-*tert*-Butoxicarbonil-2-[(4'*R*)-2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il]-pirrolidina: 43.

$[\alpha]_D^{22} = +48.2$ (*c* 0.95, CHCl₃). **IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 2981, 1697, 1390, 1367, 1254, 1170, 1106, 1060; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ (ppm): 4.25-4.10 (1H, m, H-2), 3.99 (1H, dd, *J* = 6.5 y 13.0 Hz, H_A-5'), 3.95-3.85 (1H, m, H-4'), 3.78 (1H, dd, *J* = 7.0 y 8.4 Hz, H_B-5'), 3.40-3.22 (2H, m, 2H-5), 2.10-1.65 (4H, m, 2H-4 y 2H-3), 1.44 (9H, s, 3*Me*-Boc), 1.39 y 1.31 (3H *c/u*, 2*s*, 2*Me*-acetónido); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ (ppm): 155.1 (C=O), 109.2 (C-acetónido), 79.6 (C-Boc) 77.1 (CH-1'), 67.9 (CH₂-2'), 59.3 (CH-2), 47.0 (CH₂-5), 28.7 (3*Me*-Boc), 26.6 y 25.5 (2*Me*-acetónido), 26.4 (CH₂-3), 24.2 (CH₂-4). **EMIEAR:** calculada para C₁₄H₂₅NO₄, [M+Na]⁺: 294.1676 y obtenida: 294.1679.

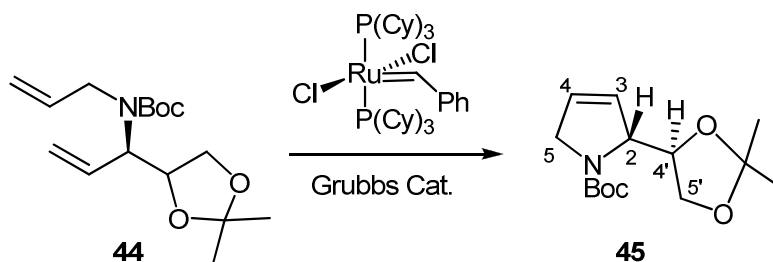
Protección de 40 como acetónido: 44.

Se disuelve **40** (40 mg, 0.16 mmol) en 2 mL de acetona bajo atmósfera de argón y se añade 2,2-dimetoxipropano (1.3 mmol, 0.16 mL) y CuSO_4 anhidro en exceso. Pasadas 20 horas la mezcla de reacción se filtra sobre celita® lavando con AcOEt y se evapora el disolvente. El producto obtenido se cromatografía sobre sílice normal (eluyente: hexano/AcOEt 95/5) obteniéndose 27 mg de **44** (0.10 mmol, 57%).

(3R,4R)-N-terc-Butoxicarbonil-N-prop-1-enil-4,5-isopropiliden-4,5-dioxipent-1-en-3-amina: 44.

$[\alpha]_D^{22} = +12.5$ (c 0.95, CHCl_3); **IR** ν_{max} (cm^{-1}): 3421, 2980, 2930, 1694, 1453, 1396, 1368, 1251, 1170, 1065; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.00 (1H, dt, $J = 5.8, 10.6$ y 16.8 Hz, H-2), 5.85 (1H, m, H-2'), 5.34-5.02 (4H, m, 2H-1' y 2H-1), 4.35 (1H, q, $J = 6.2$ Hz, H-4), 4.01 (1H, dd, $J = 6.2$ y 8.4 Hz, H_A-5), 3.94-3.65 (4H, m, 2H-3', 1H-3 y H_B-5), 1.45 (9H, s, 3Me-Boc), 1.41 y 1.34 (3H c/u, 2s, 2Me-acetónido); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 155.5 (C=O), 135.6 y 134.2 ($2\text{CH}=\text{CH}_2$), 118.1 y 116.6 ($2\text{CH}_2=\text{CH}$), 110.0 (C-acetónido), 80.4 (C-Boc), 76.9 (CH-3), 67.6 (CH_2 -5), 61.2 (CH-4), 48.6 (CH_2 -3'), 28.6 (3Me-Boc), 26.9 y 25.7 (2Me-acetónido); **EMIEAR**: calculada para $\text{C}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 320.18323 y obtenida: 320.1816.

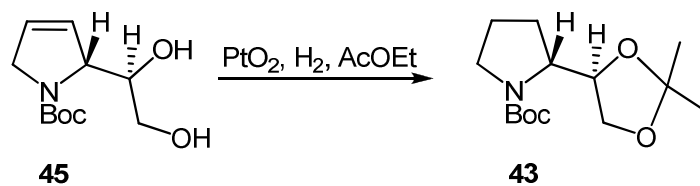
Tratamiento de 44 con el Catalizador de Grubbs de 1ª generación: 45.



Se disuelve **44** (24 mg, 0.08 mmol) en DCM (2.7 mL) destilado y seco y se añade el catalizador de Grubbs de 1ª generación (7 mg, 0.008 mmol). Se deja reaccionar con agitación y bajo atmósfera de argón. Pasadas 23 horas y tras observar la desaparición del producto de partida mediante cromatografía de capa fina se evapora el disolvente. El producto obtenido se cromatografía sobre sílice normal (eluyente: hexano/AcOEt 95/5) obteniéndose 15 mg de **45** (0.06 mmol, 70%).

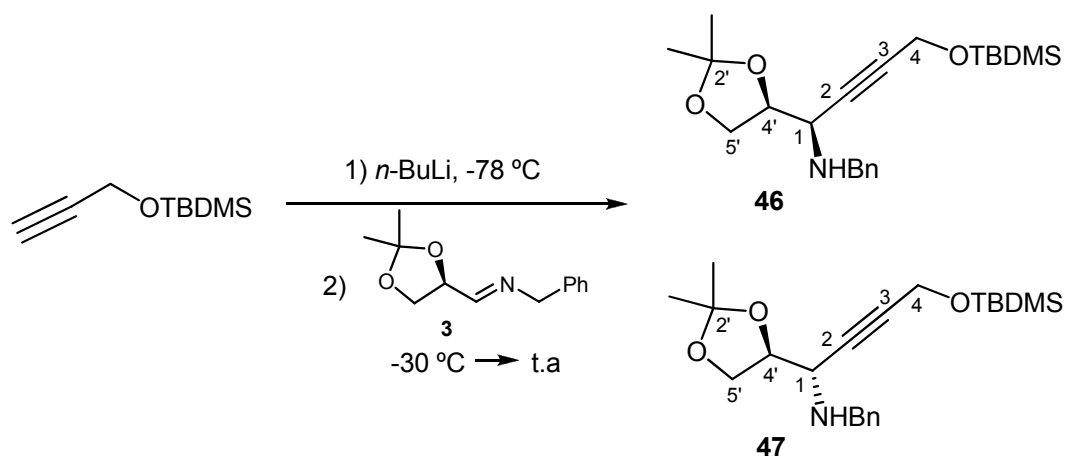
(2R)-N-terc-Butoxicarbonil-2-[(4'R)-2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il]-2,5-dihidropirrol: 45.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ (ppm): 5.95-5.80 (2H, m, 1H-3 y 1H-4), 4.45 (1H, m, H-4'), 4.30-3.90 (5H, m, 2H-5, 2H-5' y 1H-2), 1.49 (9H, s, 3Me-Boc), 1.39 y 1.32 (3H c/u, 2s, 2Me-acetónido); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ (ppm): 154.4 (C=O), 127.3 y 126.7 (CH-4 y CH-3), 108.9 (C-acetónido), 80.0 (C-Boc), 78.0 (CH-2), 67.7 (CH₂-5'), 66.4 (CH-4'), 54.1 (CH₂-5), 28.4 (3Me-Boc), 26.2 y 25.3 (2Me-acetónido); **EMIEAR**: calculada para C₁₄H₂₃NO₄, [M+Na]⁺: 392.1519 y obtenida: 392.1527.

Reacción de Hidrogenación de 45: 43.

Se disuelve **45** (15 mg, 0.056 mmol) en AcOEt y se añade PtO_2 (6.4 mg, 0.028 mmol). Se purga el balón con vacío y se coloca un globo de H_2 . Se deja reaccionar durante 26 horas. Pasado este tiempo la mezcla de reacción se filtra sobre celita® lavando con AcOEt y se evapora el disolvente. El producto obtenido se cromatografía sobre sílice normal (eluyente: hexano/AcOEt 95/5) obteniéndose 14 mg de **43** (0.052 mmol, 92%).

Adición de 3-*tert*-butildimetilsiloxi-1-propino a la imina, 3: 46 y 47.



Sobre una disolución de 3-*tert*-butildimetilsiloxi-1-propino (7.8 g, 45.6 mmol) en Et₂O destilado y seco (45.6 mL) a -78 °C y bajo atmósfera de argón se adiciona lentamente una disolución 1.6 M de *n*-BuLi en hexano (45.6 mmol, 28.5 mL). La mezcla de reacción así obtenida se agita a esta temperatura durante 1 hora. A continuación esta disolución se adiciona lentamente a -30 °C sobre otra disolución de la correspondiente imina (22.8 mmol) en 69 mL de Et₂O. La mezcla obtenida se deja reaccionar durante 96 horas permitiendo que la reacción alcance t.a. Transcurrido este tiempo se añade una disolución sat. de NH₄Cl (20 mL) y se extrae con EtO₂ (x3). Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose la correspondiente amina como una mezcla de los 2 diastereoisómeros posibles en relación 1:1. Estos se separan por cromatografía sobre sílice flash (eluyente: hexano/AcOEt 95/5) obteniéndose 1.0 g del producto de adición *anti*, 47, 5.7 g de la mezcla y 1.7 g del producto de adición *syn*, 46. Con un rendimiento global de 90%.

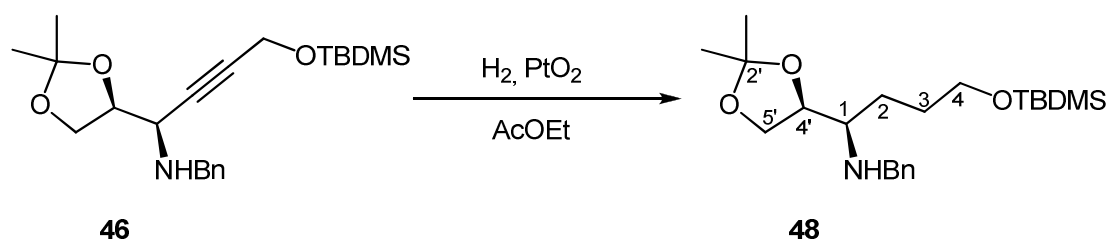
(1R)-N-bencil-4-terc-butildimetilsililoxi-1-[(4'S)-2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il]but-2-in-1-amina: 46.

$[\alpha]_D^{22} = -48.8$ (*c* 1.07, CHCl₃); **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.40-7.18 (5H, m, -Ph), 4.35 (2H, d, *J* = 1.8 Hz, 2H-4), 4.21-4.00 (2H, m, 1H-4' y 1H_A-5), 4.07 (1H, d, *J* = 13.6 Hz, H_A-CH₂Ph), 3.92 (1H, dd, *J* = 5.8 y 8.4 Hz, H_B-5'), 3.83 (1H, d, *J* = 13.6 Hz, H_B-CH₂Ph), 3.45 (1H, dt, *J* = 1.8 y 9.0 Hz, 1H-1), 1.34 (6H, s, 2Me-2'), 0.92 (9H, s, 3Me-tBu), 0.13 (6H, s, 2Me-TBDMS); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 139.9 (C_{ipso}-Ph), 128.6 (2CH_{orto} y 2CH_{meta}-Ph), 127.3 (CH_{para}-Ph), 110.2 (C-2), 83.9 y 82.5 (C-2 y C-3), 78.2 (CH-4'), 67.3 (CH₂-5'), 52.7 (CH-1), 52.0 (CH₂-4), 51.3 (-CH₂Ph), 27.0 (Me-2'), 26.0 (3Me-tBu), 25.6 (Me-2'), 18.5 (C-tBu), -4.9 (2Me-TBDMS).

(1S)-N-bencil-4-terc-butildimetilsililoxi-1-[(4'S)-2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il]but-2-in-1-amina: 47.

$[\alpha]_D^{22} = +73.0$ (*c* 1.07, CHCl₃); **IR** ν_{max} (cm⁻¹): 3600-3100, 2982, 2955, 2930, 2886, 2858, 1472, 1463, 1371, 1255, 1218, 1145, 1095, 1036, 1005, 951; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.39-7.19 (5H, m, -Ph), 4.37 (2H, d, *J* = 1.7 Hz, 2H-4), 4.18 (1 H, ddd, *J* = 4.7, 6.5 y 6.7 Hz, H-4'), 4.04 y 3.80 (1H c/u, 2 d, *J* = 13.1 Hz, -CH₂Ph), 4.03 (1H, dd, *J* = 6.5 y 8.2 Hz, H_A-5'), 3.96, (1H, dd, *J* = 6.7 y 8.2, H_B-5'), 3.47 (1H, td, *J* = 1.7 y 4.7 Hz, H-1), 1.86 (1H, sa, NH), 1.42 (3H, s, Me-2'), 1.33 (3H, s, Me-2'), 0.91 (9H, s, 3Me-tBu), 0.12 (6H, s, 2Me-TBDMS); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 139.7 (C_{ipso}-Ph), 128.6 (2CH_{orto} y 2CH_{meta}-Ph), 127.3 (CH_{para}-Ph), 110.0 (C-2'), 84.1 y 82.7 (C-2 y C-3), 77.9 (CH-4'), 67.0 (CH₂-5'), 52.0 (CH₂-4), 51.9 (CH-1), 51.5 (-CH₂Ph), 26.7 (Me-2'), 26.0 (3Me-tBu), 25.6 (Me-2'), 18.5 (C-tBu), -4.8 (2Me-TBDMS); **EMIEAR**: calculada para C₂₂H₃₅NO₃Si, [M+H]⁺: 390.2459 y obtenida: 390.2467.

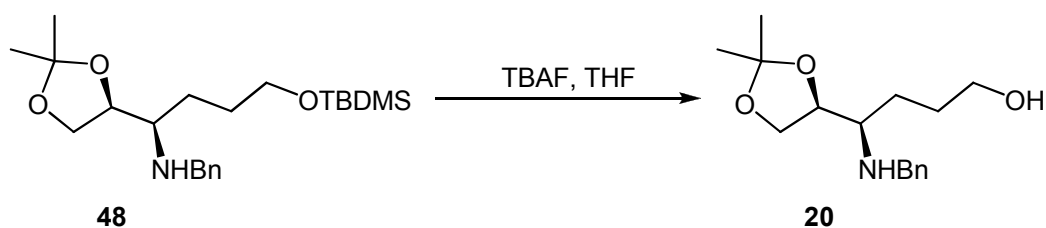
Reacción de hidrogenación de 46: 48.



Se disuelve **46** (437 mg, 1.12 mmol) en AcOEt y se añade una cantidad catalítica de PtO₂ (10%). Se deja reaccionar bajo atmósfera de H₂ durante 12 horas. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se filtra a través de celita® lavando bien con AcOEt. Se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose 409 mg de **48** (1.04 mmol, 93%).

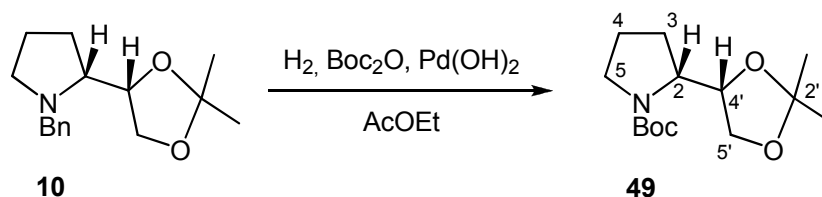
(1*R*)-*N*-bencil-4-*tert*-butildimetilsililoxi-1-[(4'*S*)-2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il]butan-1-amina: 48.

$[\alpha]_D^{22} = +0.64$ (*c* 1.05, CHCl₃), **IR** v_{max} (cm⁻¹): 2985, 2954, 2930, 2858, 1462, 1453, 1382, 1370, 1255, 1213, 1157, 1096, 1062, 836; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.40-7.17 (5H, m, -Ph), 4.19-3.48 (8H, m, 2H-5', 1H-4', 1H-1, 2H-4 y 2H-CH₂Ph), 2.62 (1H, sa, NH), 1.75-1.20 (4H, m, 2H-2 y 2H-3), 1.40 y 1.35 (3H c/u, 2s, 2Me-2'), 0.90 (9H, s, 3Me-*t*Bu), 0.05 (6H, s, 2Me-TBDMS); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 141.1 (C_{ipso}-Ph), 128.5 (2CH_{orto}-Ph), 128.4 (2CH_{meta}-Ph), 127.1 (CH_{para}-Ph), 109.2 (C-2'), 78.5 (CH-4'), 67.2 (CH₂-5'), 63.3 (CH₂-4), 59.0 (CH-1), 51.4 (-CH₂Ph) 28.9 (CH₂-3), 26.9 y 25.7 (2Me-2'), 26.2 (3Me-*t*Bu), 19.1 (CH₂-2), 18.5 (C-*t*Bu), -5.0 (2Me-TBDMS); **EMIEAR**: calculada para C₂₂H₄₀NO₃Si, [M+H]⁺: 394.2772 y obtenida: 394.2769.

Reacción de desprotección de 48 con TBAF: 20.

Se disuelve **48** (409 mg, 1.04 mmol) en 20 mL de THF bajo atmósfera de argón y se añaden 2 mL de TBAF 1M en THF. Después de 3 horas, se añaden 5 mL de H₂O, y la fase acuosa se extrae con AcOEt (x3). La combinación de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente a presión reducida. El mezcla de reacción se purifica por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 6:4) obteniéndose 200 mg de **20** (0.71 mmol, 69%) y recuperando 14 mg de **48** (0.035 mmol, 4%).

Reacción de 10 con Boc₂O: 49.



Se disuelve **10** (25 mg, 0.1 mmol) en 1 mL de AcOEt y se añade Boc₂O (33 mg, 0.15 mmol) y Pd(OH)₂ como catalizador. La reacción se deja con agitación y bajo atmósfera de H₂ durante 5 horas. Seguidamente la mezcla de reacción se filtra sobre celita® lavando con AcOEt y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica mediante cromatografía en columna (hexano/AcOEt 9:1) obteniéndose 7 mg de **49** (0.027 mmol, 27%).

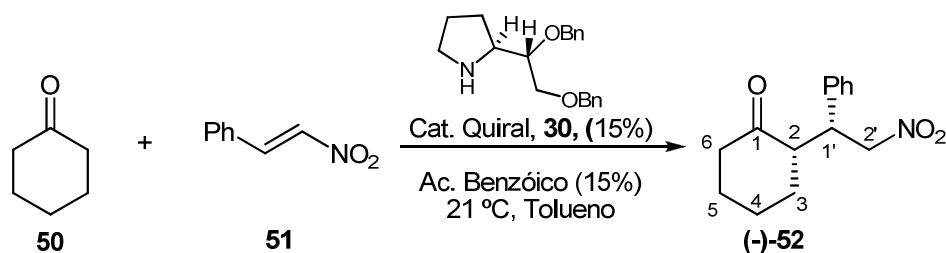
(2R)-N-terc-Butoxicarbonil-2-[(4'S)-2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il]-pirrolidina: 49.

$[\alpha]_D^{22} = +58.9$ (c 0.45, CHCl₃), **IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 2980, 2885, 1697, 1478, 1458, 1384, 1254, 1158, 1102, 1057, 857; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ (ppm): 4.40-4.28 (1H, m, H-2), 4.10-4.00 (1H, m, H-4'), 3.93 (1H, dd, $J = 6.4$ y 8.4 Hz, H_A-5'), 3.76 (1H, dd, $J = 7.8$ y 8.4 Hz, H_B-5'), 3.60-3.42 (1H, m, H_A-5), 3.38-3.18 (1H, m, H_B-5), 2.05-1.65 (4H, m, 2H-3 y 2H-4), 1.46 (9H, s, 3Me-Boc), 1.37 y 1.33 (3H c/u, 2s, 2Me-3'); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ (ppm): 155.3 (C=O), 109.0 (C-acetónido), 79.6 (C-Boc) 78.2 (CH-4'), 66.2 (CH₂-5'), 57.5 (CH-2), 47.6 (CH₂-5), 28.7 (3Me-Boc), 28.1 y 24.1 (2CH₂, CH₂-3 y CH₂-4), 26.4 (Me-acetónido), 25.6 (Me-acetónido); **EMIEAR**: calculada para C₁₄H₂₅NO₄, [M+Na]⁺: 294.1676 y obtenida: 294.1686.

**Capítulo 3: Procedimientos Generales para Reacciones de
Adición de Michael Organocatalíticas**

Procedimiento general para la adición de cetonas a nitroolefinas catalizada por el catalizador 30.

Reacción de Adición de Ciclohexanona a *trans*- β -Nitroestireno: (-)-52.

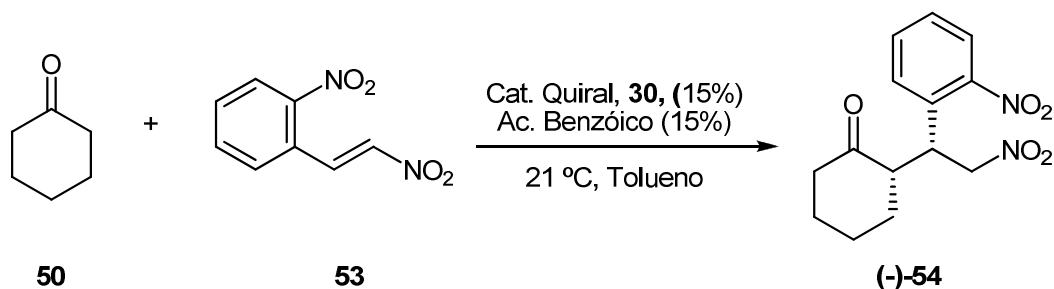


A una disolución del catalizador **30** (9 mg, 0.027 mmol), ácido benzóico (3 mg, 0.027 mmol, 15%) y *trans*- β -Nitroestireno, **51**, (27 mg, 0.18 mmol) en 0.18 mL de Tolueno, se añaden 34 mL (3.62 mmol) de ciclohexanona, **50**. La mezcla resultante se deja agitando a 21 °C durante 12 horas. Transcurrido este tiempo la reacción se para, para ello se añaden 2 mL de NH₄Cl saturado y la fase acuosa se extrae con AcOEt (x3). La combinación de fases orgánicas y lava con disolución de NaCl sat. (x1) y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se filtra y evapora el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía con sílice gel flash (eluyente: Hexano/AcOEt, 8:2) aislándose (-)-**52** con un 92% de rendimiento.

(2*S*,1'*R*)-2-(1'-fenil-2'-nitroetil)-ciclohexanona: (-)-52.

$[\alpha]_D^{22} = -27.0$ (*c* 1.3, CHCl₃); **IR** (film) ν_{\max} (cm⁻¹): 3056, 3033, 2957, 2924, 3872, 1698, 1561, 1457, 1381, 1131; **RMN** ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 7.29-7.13 (5H, m, -Ph), 4.93 (1H, dd, *J* = 4.6 Hz y *J* = 12.6 Hz, CH_AH_BNO₂), 4.59 (1H, dd, *J* = 10.0 Hz y *J* = 12.6 Hz, CH_AH_BNO₂), 3.74 (1H, ddd, *J* = 4.4 Hz, *J* = 10.0 Hz y *J* = 14.6 Hz, -CHPh), 2.65 (1H, ddd, *J* = 4.4 Hz, *J* = 10.0 Hz y *J* = 15.0 Hz, H-2), 2.39 (2H, m, CH₂-6), 2.00 (2H, m, CH₂-3), 1.61 (2H, m, CH₂-5), 1.20 (2H, m, CH₂-4); **RMN** ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 212.1 (C=O), 138.0 (C_{ipso}-Ph), 129.1 (2CH_{orto}-Ph), 128.4 (2CH_{meta}-Ph), 128.0 (CH_{para}-Ph), 79.0 (CH₂-2'), 52.8 (CH-2), 44.0 (CH-1'), 43.0 (CH₂-6), 33.8 (CH₂-3), 18.9 (CH₂-5), 15.7 (CH₂-4); **EM**, IE⁺, *m/z* (%): (M+H⁺) 248.1267; **EMIEAR**: calculada para C₁₄H₁₇NO₃, [M+H]⁺: 248.1162 y obtenida: 248.1267; **HPLC**: Chiracel AD-H, 1mL/min, Hexano-IPA (95:5), tR (mayor) = 16.3 min; tR (menor) = 13.0 min.

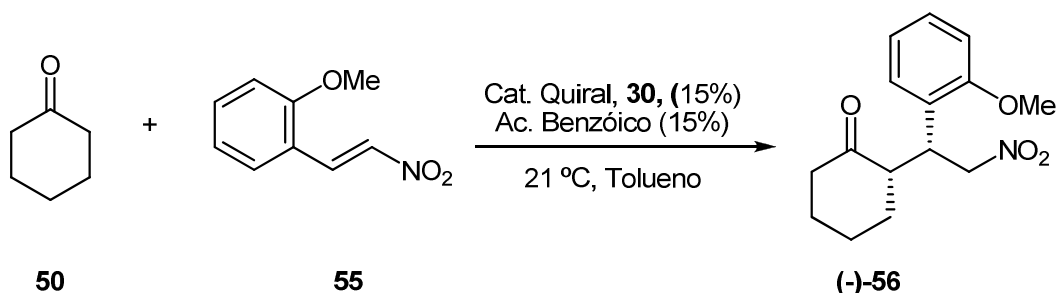
Reacción de adición de ciclohexanona a *trans*-β-2-dinitroestireno: (-)-54.



Se sigue el procedimiento general y la purificación se realiza por cromatografía sobre gel de sílice flash. Se eluye con *n*-hexano/AcOEt, 70/30, aislándose el compuesto (-)-54 como un sólido amarillo (86%).

(2*S*,1'*R*)-2-[2'-Nitro-1'-(*o*-nitrofenil)etil]-ciclohexanona: (-)-54.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 8.12 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, Ar*H*), 8.07 (1H, s, Ar*H*), 7.55 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, Ar*H*), 7.50 (1H, m, Ar*H*), 4.99 (1H, dd, *J* = 13.1 Hz y *J* = 4.4 Hz, CH_AH_BNO₂), 4.71 (1H, dd, *J* = 13.1 Hz y *J* = 10.2 Hz, CH_AH_BNO₂), 2.92 (1H, m, CHAr), 2.74 (1H, m, H-2), 2.46-1.24 (8H, 4 CH₂); **RMN ¹³C** δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 210.3 (C=O), 148.9 (C-NO₂), 134.9 (C_{ipso}-Ph), 134.3 (CH_{meta}-Ph), 129.3 (CH_{orto}-Ph), 123.4 (CH_{meta}-Ph), 126.8 (CH_{para}-Ph), 78.7 (CH₂-2'), 53.6 (CH-2), 44.1 (CH₂-6), 30.1 (CH₂-4), 26.9 (CH₂-3), 26.1 (CH₂-5); **EMIEAR:** calculada para C₁₄H₁₇N₂O₅, [M+H]⁺: 293.1059 y obtenida: 293.1077. **HPLC:** Chiracel AD-H, 1mL/min, Hexano-IPA (95:5), tR (mayor) = 52.7 min; tR (menor) = 31.6 min.

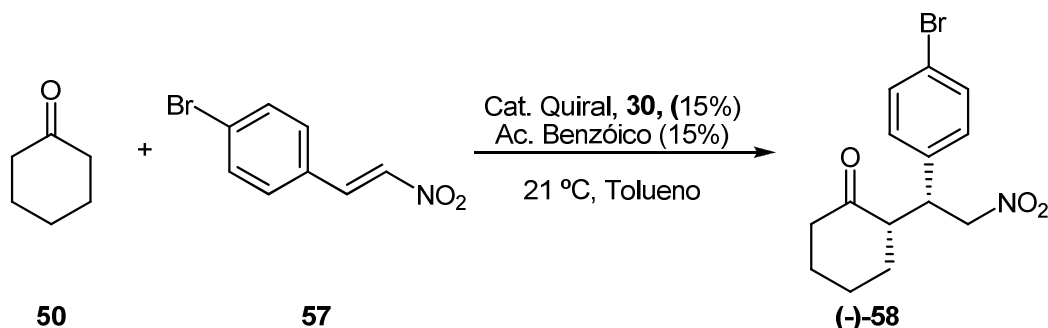
Reacción de adición ciclohexanona a *trans*-2-metoxi- β -nitroestireno: (-)-56.

Se sigue el procedimiento general y se purifica sobre gel de sílice flash, eluyéndose con *n*-hexano/AcOEt, 60/40, aislándose el compuesto (-)-56 como un sólido blanco (93%).

(2*S*,1'*R*)-2-[1'-(*o*-Metoxifenil)-2'-nitroetil]-ciclohexanona: (-)-56.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 7.25-6.84 (4H, m, ArH), 4.83 (1H, dd, $J = 12.6$ Hz y $J = 4.5$ Hz, CH_AH_BNO₂), 3.95 (1H, m, CH_AH_BNO₂), 3.84 (3H, s, CH₃O), 3.00 (1H, m, CHAr), 2.44 (1H, m, H-2), 2.00-1.17 (8H, m, 4 CH₂); **RMN ¹³C** δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 211.6 (C=O), 162.0 (C_{orto}-Ph), 126.7 (CH_{para}-Ph), 125.0 (C_{ipso}-Ph), 129.2 (CH_{orto}-Ph), 120.8 (CH_{meta}-Ph), 113.0 (CH_{meta}-Ph), 77.9 (CH₂-2'), 56.3 (CH₃O), 54.3 (CH-2), 41.1 (CH₂-6), 30.8 (CH₂-4), 26.8 (CH₂-3), 26.4 (CH-1'), 26.1 (CH₂-3); **EMIEAR:** calculada para C₁₅H₂₀NO₄, [M+H]⁺: 278.1314 y obtenida: 278.1336; **HPLC:** Chiracel AD-H, 1mL/min, Hexano-IPA (95:5), tR (mayor) = 12.9 min; tR (menor) = 11.5 min.

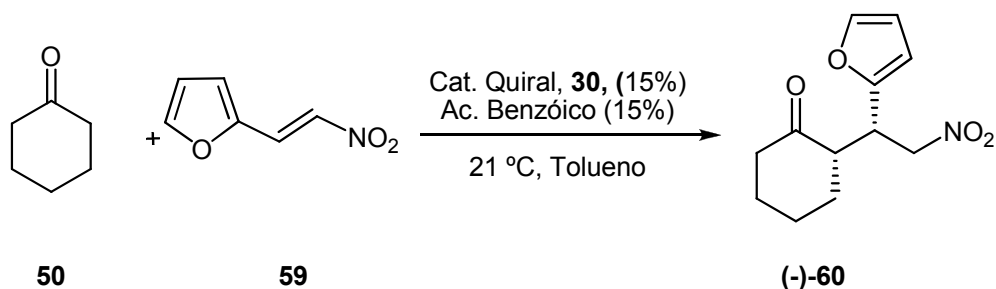
Reacción de adición ciclohexanona a *trans*-4-bromo- β -nitroestireno: (-)-58.



Se sigue el procedimiento general y la purificación se lleva a cabo usando gel de sílice flash, eluyéndose con *n*-hexano/AcOEt, 70/30, aislándose el compuesto (-)-58 como un sólido amarillo (91%).

(2*S*,1'*R*)-2-[1'-(*p*-bromofenil)-2'-nitroetil]-ciclohexanona: (-)-58.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 7.62-7.03 (4H, m, ArH), 4.95 (1H, dd, $J = 4.6$ Hz y $J = 12.4$ Hz, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{NO}_2$), 4.58 (1H, dd, $J = 10.0$ Hz y $J = 12.4$ Hz, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{NO}_2$), 3.75 (1H, m, CHAr), 2.44 (1H, m, H-2), 2.04-1.13 (8H, m, 4 CH_2); **RMN ^{13}C** δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 212.3 (C=O), 138.4 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{-Ph}$), 131.6 (2 $\text{CH}_{\text{meta}}\text{-Ph}$), 130.8 (2 $\text{CH}_{\text{orto}}\text{-Ph}$), 120.6 ($\text{CH}_{\text{para}}\text{-Ph}$), 79.7 ($\text{CH}_2\text{-2}'$), 54.0 (CH-2), 41.2 ($\text{CH}_2\text{-6}$), 30.7 (CH-1'), 30.2 ($\text{CH}_2\text{-4}$), 26.8 ($\text{CH}_2\text{-3}$), 26.1 ($\text{CH}_2\text{-5}$); **EMIEAR:** calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrNO}_3$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 326.0314 y obtenida: 326.0335. **HPLC:** Chiracel AD-H, 1mL/min, Hexano-IPA (95:5), tR (mayor) = 29.2 min; tR (menor) = 17.9 min.

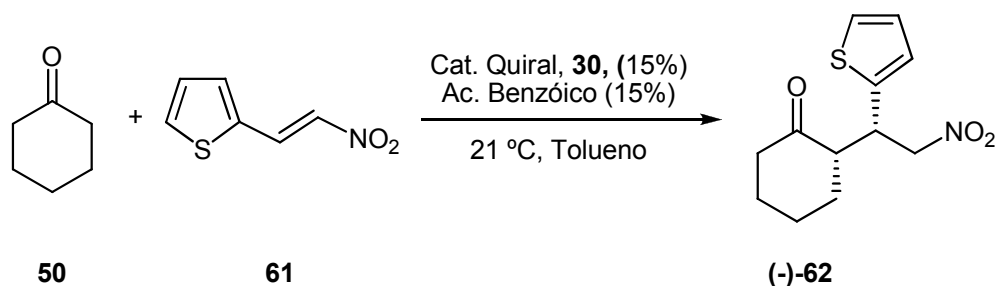
Reacción de adición de ciclohexanona a *trans*-β-2-(2-nitrovinil)-furano: (-)-60.

Se sigue el procedimiento general y la purificación se realiza sobre gel de sílice flash eluyéndose con *n*-hexano/AcOEt, 85/15, aislándose el compuesto (-)-60 como un sólido amarillo (86%).

(2*S*,1'*R*)-2-[2'-Nitro-1'(2-furanil)etil]-ciclohexanona: (-)-60.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 7.29 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, Ar*H*), 6.26 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, Ar*H*), 6.17 (1H, d, *J* = 3.4 Hz, Ar*H*), 4.70 (1H, dd, *J* = 12.5 Hz y *J* = 9.3 Hz, CH_AH_BNO₂), 4.65 (1H, dd, *J* = 12.5 Hz y *J* = 9.3 Hz, CH_AH_BNO₂), 3.98 (1H, m, CHAr), 2.67 (1H, m, H-2), 2.50-1.31 (8H, m, 4 CH₂); **RMN ¹³C** δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 211.3 (C=O), 156.6 (C_{ipso}), 140.8 (CH_{para}), 110.6 (CH_{meta}), 104.9 (CH_{orto}), 78.4 (CH₂-2'), 52.5 (CH-2), 40.2 (CH₂-6), 35.6 (CH-1'), 29.5 (CH₂-4), 26.8 (CH₂-5), 24.2 (CH₂-3); **EMIEAR**: calculada para C₁₂H₁₆NO₄, [M+H]⁺: 238.1001 y obtenida: 238.1025; **HPLC**: Chiracel AD-H, 1mL/min, Hexano-IPA (95:5), tR (mayor) = 13.4 min; tR (menor) = 16.6 min.

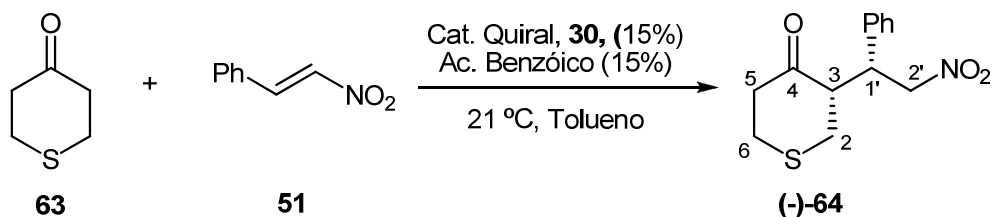
Reacción de adición de ciclohexanona a *trans*-β-2-(2-nitrovinil)tiofeno: (-)-62.



Se sigue el procedimiento general y la purificación se lleva a cabo por cromatografía sobre gel de sílice flash (eluyente: *n*-hexano/AcOEt, 80/20). Se obtiene el compuesto (-)-62 como un sólido blanco (77%).

(2*S*,1'*R*)-2-[2'-Nitro-1'-(2-tienil)-etil]-ciclohexanona: (-)-62.

$[\alpha]_D^{22} = -28.0$ (*c* 1.3, CHCl₃); **RMN** ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 7.21 (1H, d, *J* = 4.9 Hz, Ar*H*_{orto}), 6.87 (2H, m, Ar*H*), 4.85 (1H, dd, *J* = 12.2 Hz y *J* = 4.8 Hz, CH_AH_BNO₂), 4.59 (1H, dd, *J* = 12.2 Hz y *J* = 9.3 Hz, CH_AH_BNO₂), 4.15 (1H, m, CHAr), 2.68 (1H, m, H-2), 2.38 (2H, m, CH₂), 2.12 (2H, m, CH₂), 1.97-1.82 (4H, 2 CH₂); **RMN** ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 211.5 (C=O), 140.8 (C_{ipso}), 127.1 (CH_{meta}), 126.8 (CH_{para}), 125.2 (CH_{orto}), 79.4 (CH₂-2'), 53.5 (CH-2), 42.2 (CH₂-6), 39.6 (CH-1'), 32.9 (CH₂-3), 28.5 (CH₂-5), 27.2 (CH₂-4); **EMIEAR**: calculada para C₁₂H₁₅NO₃S, [M+H]⁺: 254.0773 y obtenida: 254.0788; **HPLC**: **Daicel Chiralpak AD**. Hexano-ⁱPrOH, 0.5 mLmin⁻¹, λ = 230 nm: tR (mayor) = 18.2 min; tR (menor) = 15.9 min.

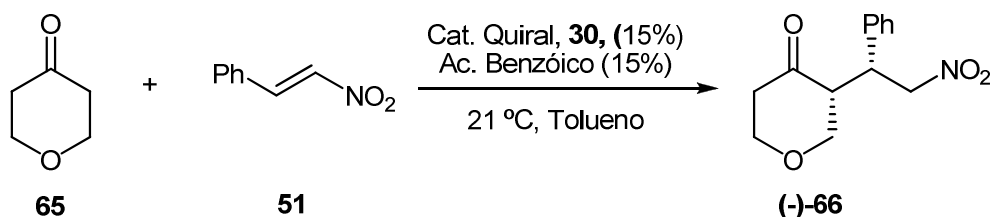
Reacción de adición de tetrahidro-4-tiopirano a *trans*-β-nitroestireno: (-)-64.

Se sigue el procedimiento general y la purificación se lleva a cabo usando gel de sílice flash, eluyéndose con *n*-hexano/AcOEt, 70/30, aislándose el compuesto (-)-64 como un sólido amarillo (75%).

(3*S*,1'*R*)-3-[1'-fenil-2'-nitroetil]-tetrahidrotiopiran-4-ona: (-)-64.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 7.37-7.14 (5H, m, ArH), 4.62 (1H, dd, *J* = 12.5 Hz y *J* = 4.5 Hz, CH_AH_BNO₂), 4.60 (1H, dd, *J* = 12.5 Hz y *J* = 10.0 Hz, CH_AH_BNO₂), 3.99 (1H, ddd, *J* = 15.4 Hz, *J* = 10.6 Hz y *J* = 4.8 Hz, 1H, CHAr), 3.09-3.01 (1H, m, H-3), 3.0-2.4 (6H, m, 3 CH₂); **RMN ¹³C** δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 212.0 (C=O), 139.6 (C_{ipso}-Ph), 138.6 (2CH_{meta}-Ph), 134.6 (2CH_{orto}-Ph), 130.8 (CH_{para}-Ph), 79.6 (CH₂-2'), 56.8 (CH-3), 43.1 (CH₂-5), 29.8 (CH₂-2 y CH₂-6), 28.8 (CH-1'); **EMIEAR**: calculada para C₁₃H₁₆NO₃S, [M+H]⁺: 266.0773 y obtenida: 266.0789. **HPLC**: Daicel Chiralpak AD. Hexano-ⁱPrOH, 0.5 mLmin⁻¹, λ= 230 nm: tR (mayor)= 18.9 min; tR (menor)= 24.9 min.

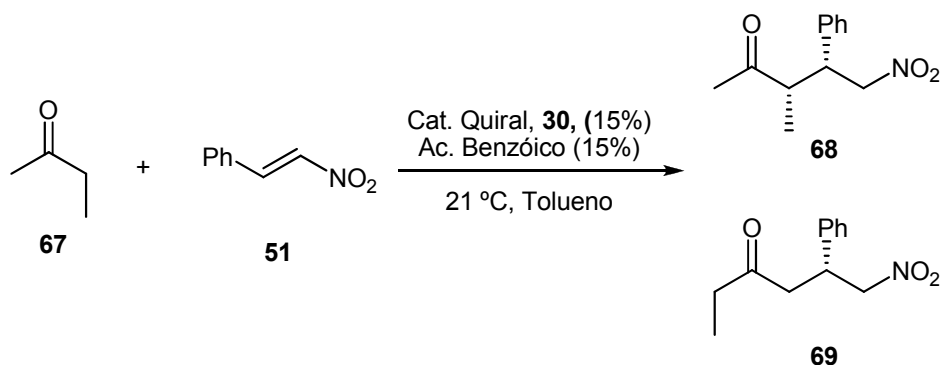
Reacción de adición de tetrahidro-4-piranona a *trans*-β-nitroestireno: (-)-66.



Se sigue el procedimiento general y la purificación se lleva a cabo usando gel de sílice flash, eluyéndose con *n*-hexano/AcOEt, 70/30, aislándose el compuesto (-)-**66** como un sólido amarillo (94%).

(3*S*,1'*R*)-3-[1'-fenil-2'-nitroetil]-tetrahidropiran-4-ona: (-)-66.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 7.37-7.16 (5H, m, ArH), 4.95 (1H, dd, *J* = 4.4 Hz y *J* = 12.8 Hz, CH_AH_BNO₂), 4.64 (1H, dd, *J* = 12.8 Hz, *J* = 9.8 Hz, CH_AH_BNO₂), 4.20 (1H, m, CHAr), 3.78-3.65 (1H, m, H-3), 3.26-2.4 (6H, m, 3 CH₂); **RMN ¹³C** δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 211.3 (C=O), 139.0 (C_{ipso}-Ph), 135.6 (2CH_{meta}-Ph), 130.6 (2CH_{orto}-Ph), 128.9 (CH_{para}-Ph), 80.6 (CH₂-2'), 66.8 (CH₂-2 y CH₂-6), 55.8 (CH-3), 42.8 (CH₂-5), 27.8 (CH-1'); **EMIEAR:** calculada para C₁₃H₁₆NO₄, [M+H]⁺: 250.1001 y obtenida: 250.1020; **HPLC:** **Daicel Chiralpak AD.** Hexano-ⁱPrOH, 0.5 mLmin⁻¹, λ = 230 nm: tR (mayor) = No determinado; tR (menor) = No determinado.

Reacción de adición 2-butanona a *trans*-β-nitroestireno: 68 y 69.

Se sigue el procedimiento general y la purificación se lleva a cabo usando gel de sílice flash, eluyéndose con *n*-hexano/AcOEt, 70/30, aislándose los compuestos (-)-68 y 69 como un sólido blanco (84%) en relación 1:3.

(3*S*,4*R*)-4-fenil-3-metil-5-nitropentan-2-ona: (-)-68.

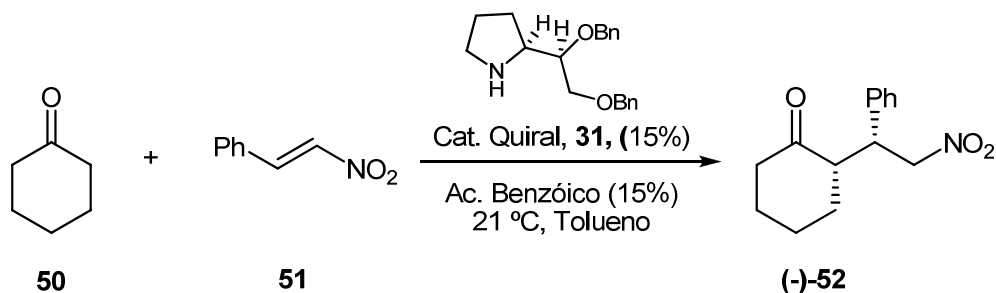
RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 7.40-7.20 (5H, m, ArH), 4.70-4.60 (2H, m, CH₂NO₂), 3.68-3.65 (1H, m, H-4), 2.9-2.6 (1H, m, H-3), 2.2 (3H, s, CH₃), 0.95 (3H, d, *J* = 7.3 Hz, CH₃-1'); **RMN ¹³C** δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 210.4 (C=O), 139.6 (C_{ipso}-Ph), 128.8 (2CH_{ortho}-Ph), 128.0 (2CH_{meta}-Ph), 124.0 (CH_{para}-Ph), 79.0 (CH₂-5), 52.6 (CH-3), 32.5 (CH-4), 23.9 (CH₃-1), 10.5 (CH₃-1'); **EMIEAR**: calculada para C₁₂H₁₆NO₃, [M+H]⁺: 222.1052 y obtenida: 222.1070. **HPLC**: Daicel Chiralpak AD. Hexano-ⁱPrOH, 0.5 mLmin⁻¹, λ = 230 nm: tR (mayor) = 11.8 min; tR (menor) = 9.6 min.

(*R*)-5-fenil-6-nitrohexan-3-ona: 69.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 7.40-7.20 (5H, m, ArH), 4.70 (1H, dd, *J* = 12.5 y 7.4 Hz, -CH_ANO₂), 4.61 (1H, dd, *J* = 12.5 y 7.4 Hz, CH_BNO₂), 4.02 (1H, quint., *J* = 7.0 Hz, H-5), 2.88 (2H, d, *J* = 7.4 Hz, H-4), 2.40 (1H, dq, *J* = 7.4 Hz, H_A-2), 2.29 (1H, dq, *J* = 7.4 Hz, H_B-2), 1.00 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, CH₃-1). **HPLC**: Daicel Chiralpak AD. Hexano-ⁱPrOH, 0.5 mLmin⁻¹, λ = 230 nm: tR (mayor) = 11.9 min; tR (menor) = 10.6 min.

Procedimiento general para la adición de cetonas a nitroolefinas catalizada por el catalizador 31.

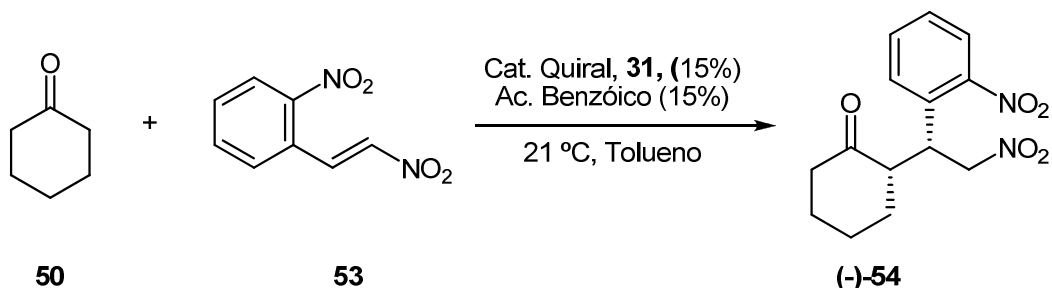
Reacción de Adición de Ciclohexanona a *trans*- β -Nitroestireno: (-)-52.



A una disolución del catalizador **31** (9 mg, 0.027 mmol), ácido benzóico (3 mg, 0.027 mmol, 15%) y *trans*- β -Nitroestireno, **51**, (27 mg, 0.18 mmol) en 0.18 mL de Tolueno, se añaden 0.34 mL (3.62 mmol) de ciclohexanona, **50**. La mezcla resultante se deja agitando a 21 °C durante 12 horas. Transcurrido este tiempo la reacción se para, para ello se añaden 2 mL de NH₄Cl saturado y la fase acuosa se extrae con AcOEt (x3). La combinación de fases orgánicas se lava con disolución de NaCl sat. (x1) y seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se filtra y evapora el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía con sílice gel flash (eluyente; Hexano:AcOEt, 8:2) aislándose (-)-**52** con un 62% de rendimiento.

(-)-**52**.

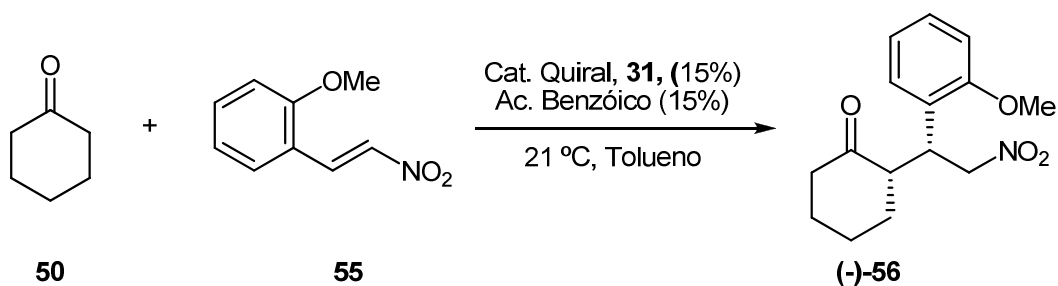
HPLC: Chiracel AD-H, 1mL/min, Hexano-IPA (95:5), tR (mayor) = 15.7 min; tR (menor) = 12.6 min.

Reacción de adición de ciclohexanona a *trans*-β-2-dinitroestireno: (-)-54.

Se sigue el procedimiento general y la purificación se realiza por cromatografía sobre gel de sílice flash. Se eluye con *n*-hexano/AcOEt, 70/30, aislándose el compuesto (-)-54 como un sólido amarillo (90.3%).

(-)-54.

HPLC: Chiracel AD-H, 1mL/min, Hexano-IPA (95:5), tR (mayor) = 52.7 min; tR (menor) = 31.6 min.

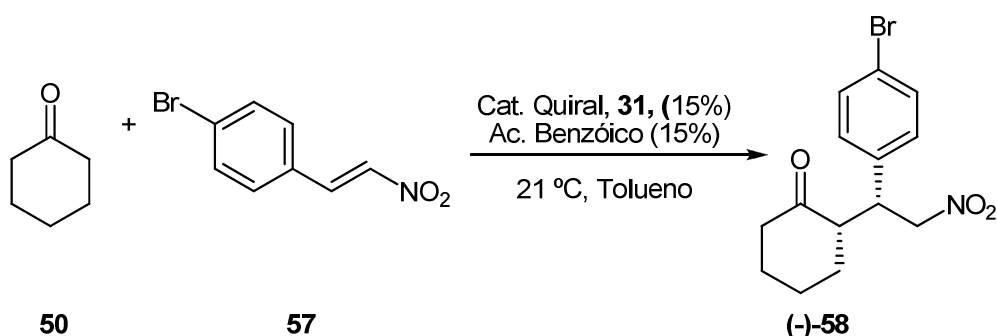
Reacción de adición ciclohexanona a *trans*-2-metoxi-β-nitroestireno: (-)-56.

Se sigue el procedimiento general y se purifica sobre gel de sílice flash, eluyéndose con *n*-hexano/AcOEt, 60/40, aislándose el compuesto (-)-56 como un sólido blanco (93%).

(-)-56.

HPLC: Chiracel AD-H, 1mL/min, Hexano-IPA (95:5), tR (mayor) = 12.6 min; tR (menor) = 11.3 min.

Reacción de adición ciclohexanona a *trans*-4-bromo- β -nitroestireno, (-)-58.

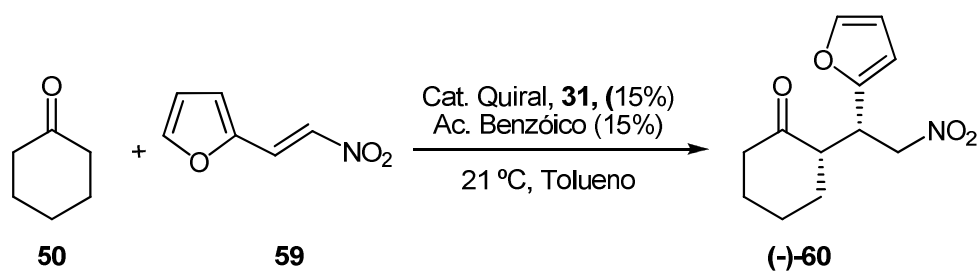


Se sigue el procedimiento general y la purificación se lleva a cabo usando gel de sílice flash, eluyéndose con *n*-hexano/AcOEt, 70/30, aislándose el compuesto (-)-58 como un sólido amarillo (99.5%).

(-)-58.

HPLC: Chiracel AD-H, 1mL/min, Hexano-IPA (95:5), tR (mayor) = 28.9 min; tR (menor) = 17.5 min.

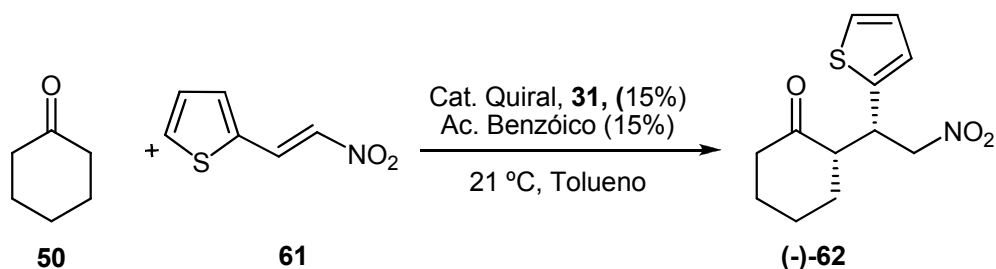
Reacción de adición de ciclohexanona a *trans*- β -2-(2-nitrovinil)-furano: (-)-60.



Se sigue el procedimiento general y la purificación se realiza sobre gel de sílice flash eluyéndose con *n*-hexano/AcOEt, 85/15, aislándose el compuesto (-)-60 como un sólido amarillo (94.6%).

(-)-60.

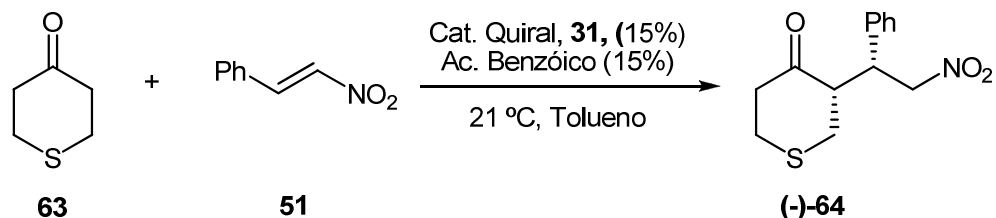
HPLC: Chiracel AD-H, 1mL/min, Hexano-IPA (95:5), tR (mayor) = 13.0 min; tR (menor) = 15.9 min.

Reacción de adición de ciclohexanona a *trans*-β-2-(2-nitrovinil)tiofeno: (-)-62.

Se sigue el procedimiento general y la purificación se lleva a cabo por cromatografía sobre gel de sílice flash, eluyéndose con *n*-hexano/AcOEt, 80/20. Se obtiene el compuesto (-)-**62** como un sólido blanco (95%).

(-)-**62**.

HPLC: Daicel Chiralpak AD. Hexano-*i*PrOH, 0.5 mLmin⁻¹, λ= 230 nm: tR (mayor)= 17.8 min; tR (menor)= 15.4 min.

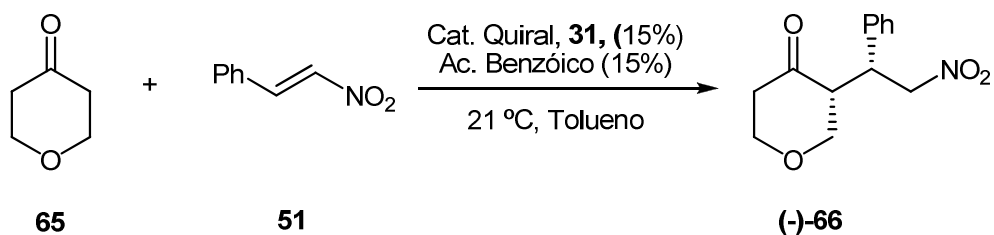
Reacción de adición de tetrahidro-4-tiopiranona a *trans*-β-nitroestireno: (-)-64.

Se sigue el procedimiento general y la purificación se lleva a cabo usando gel de sílice flash, eluyéndose con *n*-hexano/AcOEt, 70/30, aislándose el compuesto (-)-**64** como un sólido amarillo (51%).

(-)-**64**.

HPLC: Daicel Chiralpak AD. Hexano-*i*PrOH, 0.5 mLmin⁻¹, λ= 230 nm: tR (mayor) = no determinado; tR (menor) = no determinado.

Reacción de adición de tetrahidro-4-piranona a *trans*- β -nitroestireno: (-)-66.



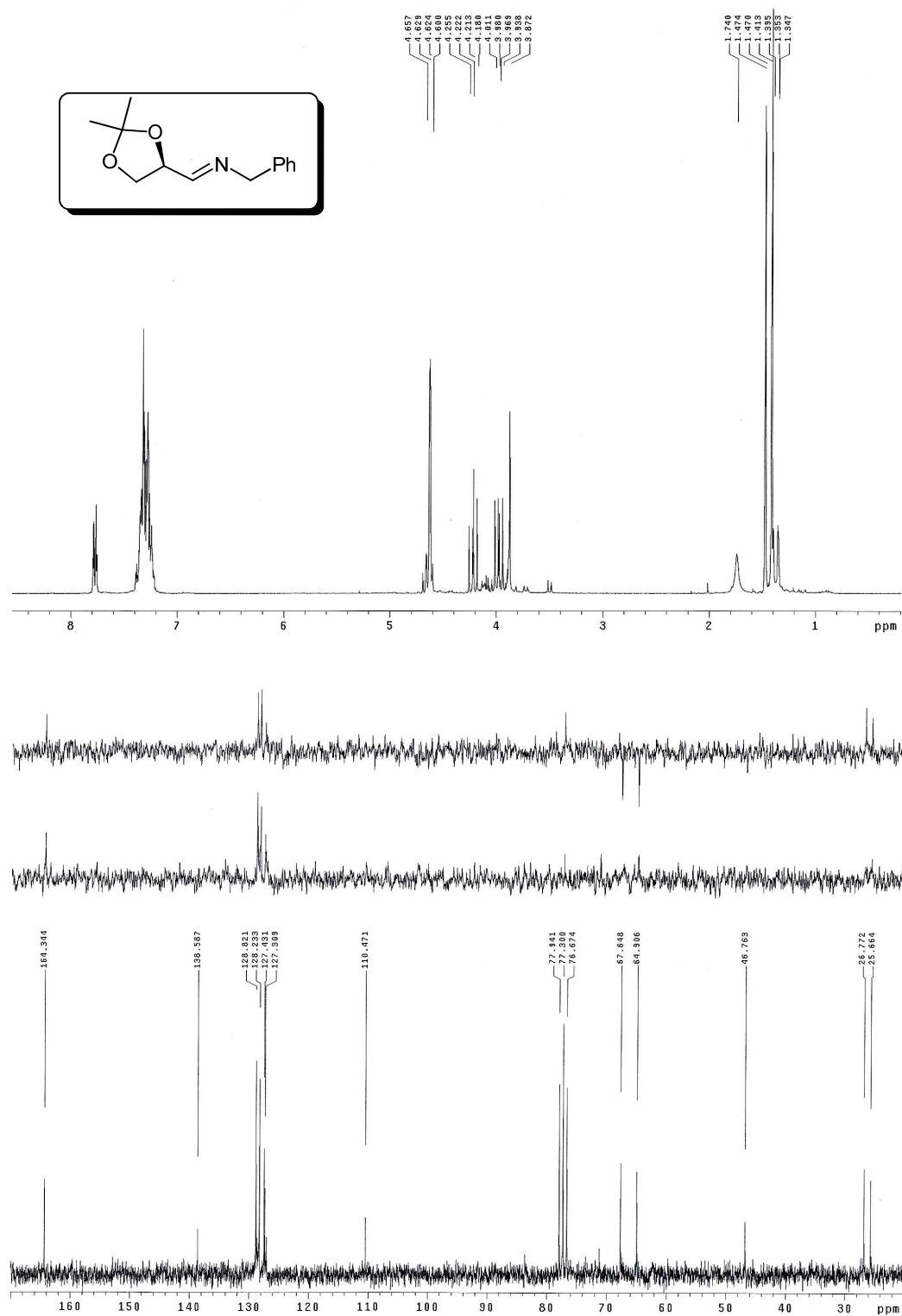
Se sigue el procedimiento general y la purificación se lleva a cabo usando gel de sílice flash, eluyéndose con *n*-hexano/AcOEt, 70/30, aislándose el compuesto (-)-66 como un sólido amarillo (63%).

(-)-66.

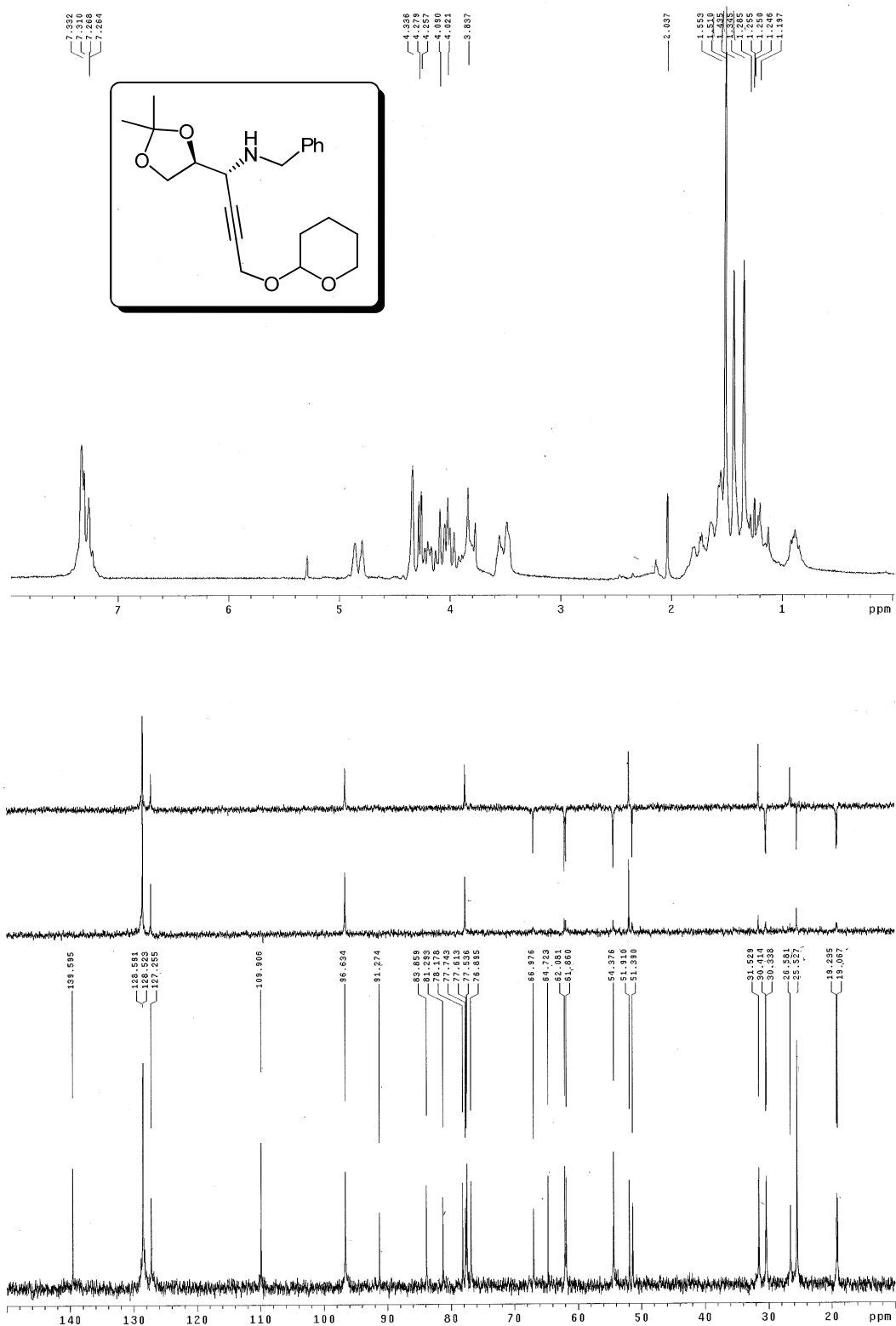
HPLC: Daicel Chiralpak AD. Hexano-*i*PrOH, 0.5 mLmin⁻¹, λ = 230 nm: tR (mayor) = No determinado; tR (menor) = No determinado.

ESPECTROSCOPIA

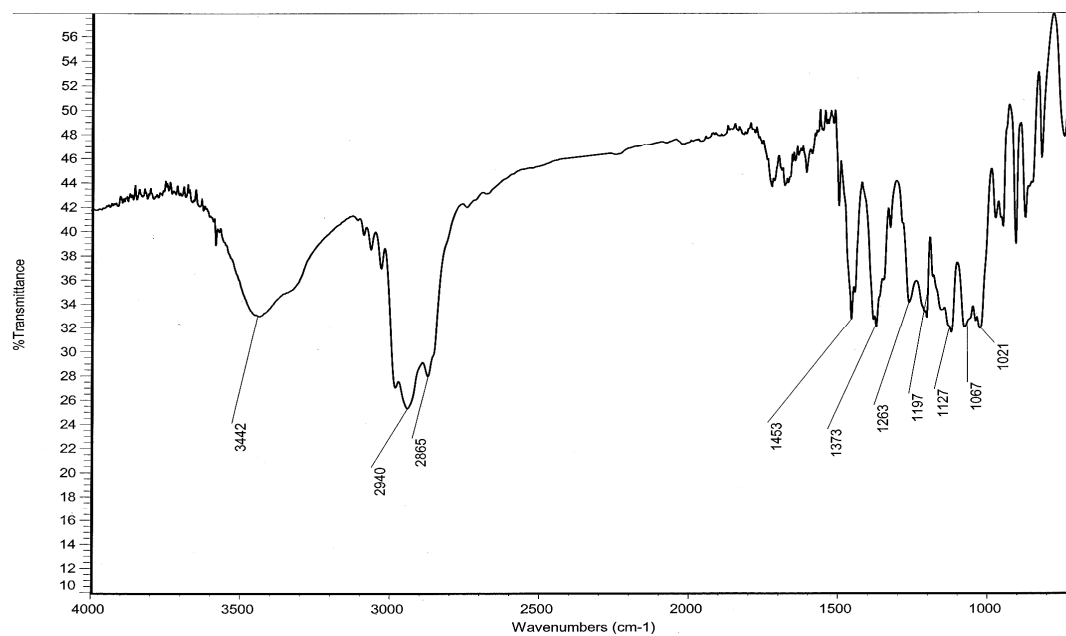
^1H y ^{13}C del compuesto 3:



^1H y ^{13}C del compuesto **4**:

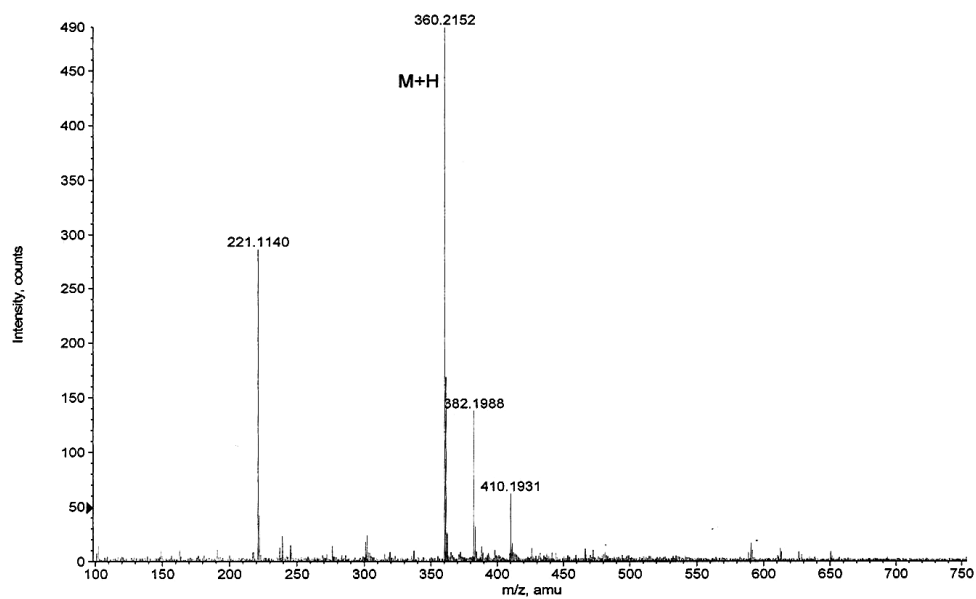


IR y EM del compuesto 4:

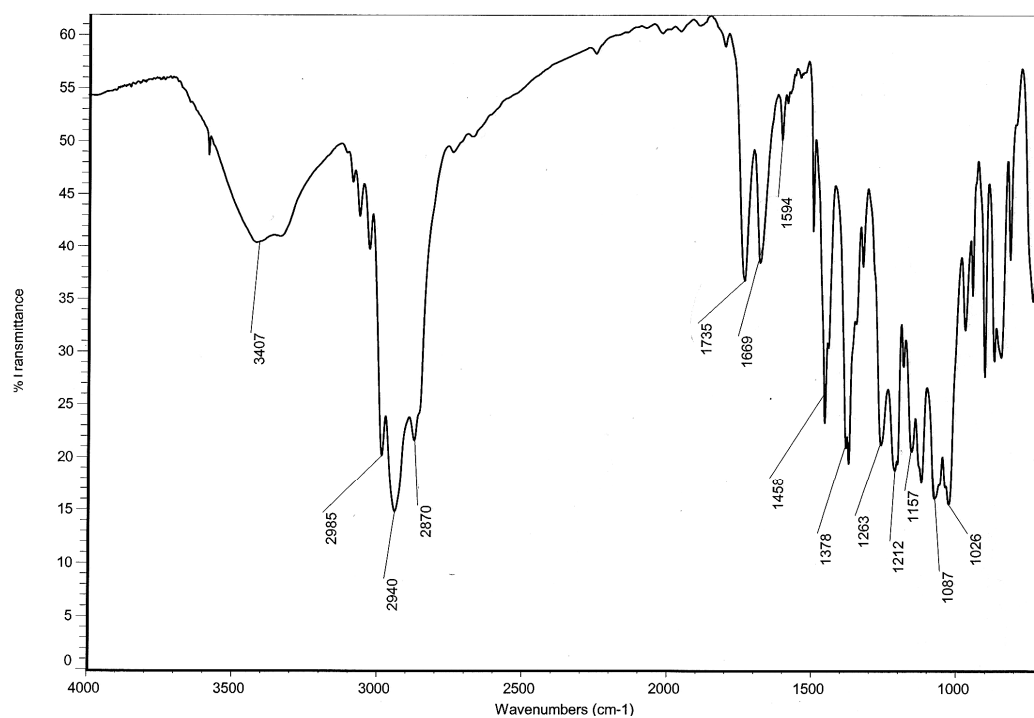


+TOF MS: 0.350 min from Sample 5 (BB(31-34)AB) of sep22051.wiff
a=3.56560664120083970e-004, t0=-1.52246616429292770e+001 R, subtracted (0.017 to 0.067 ...

Max. 490.0 counts.

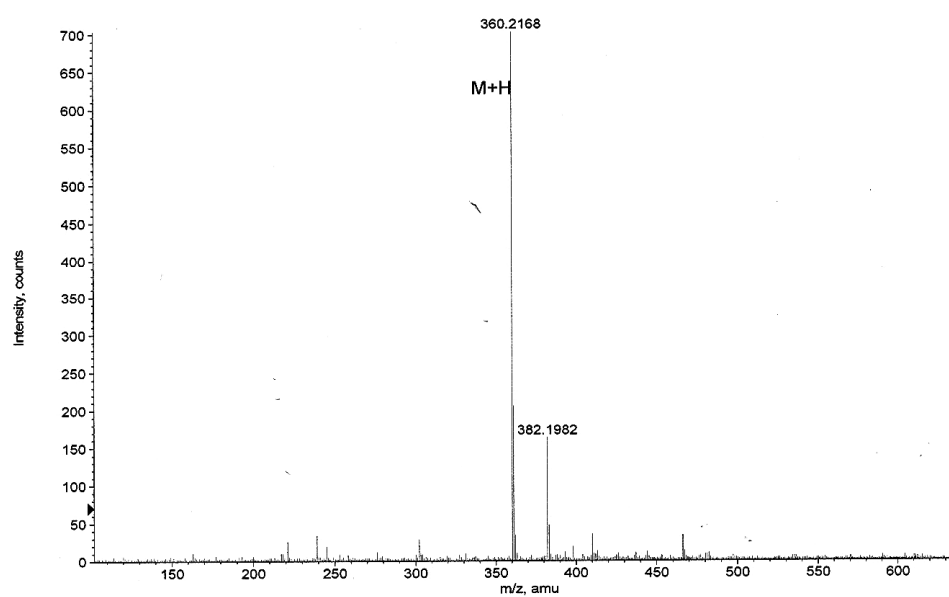


IR y EM del compuesto 5:

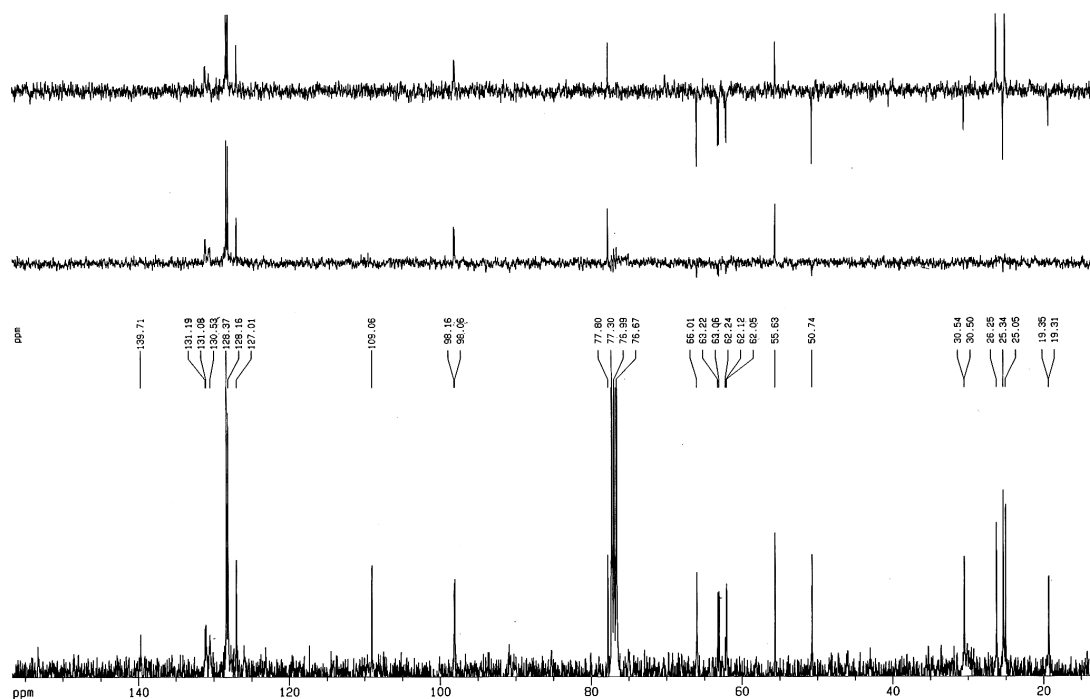
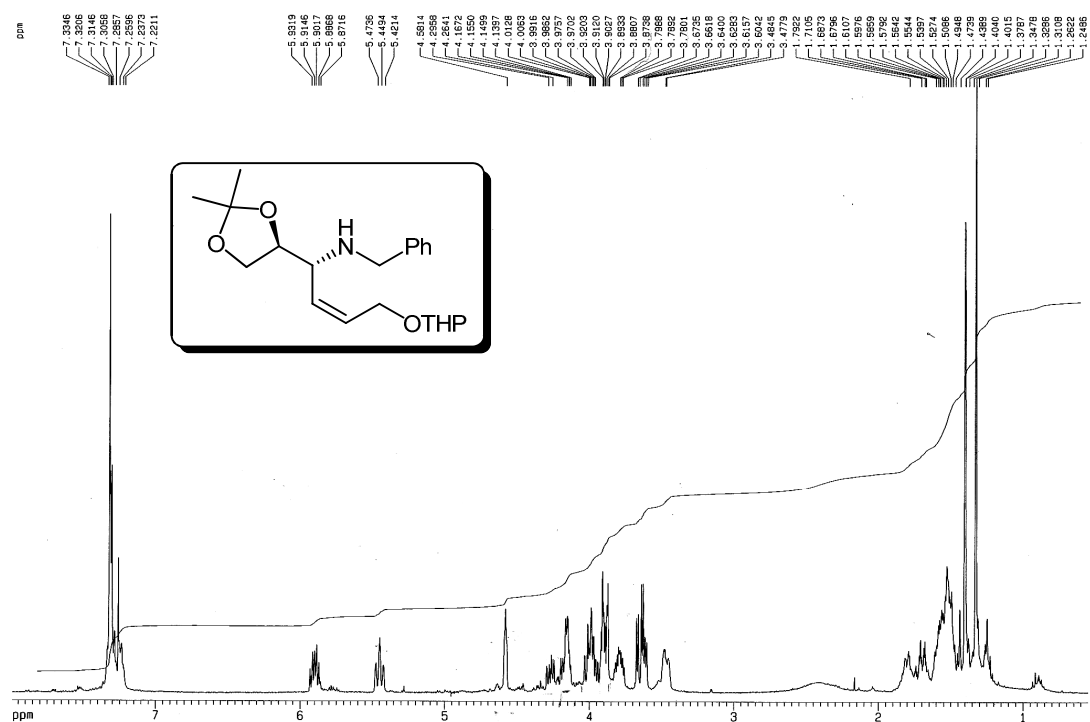


+TOF MS: 0.334 min from Sample 2 (BB(40-52)AB) of sep220512.wiff
a=3.56560447470742710e-004, t0=-1.53178604745880880e+001 R., subtracted (0.034 to 0.067 ...

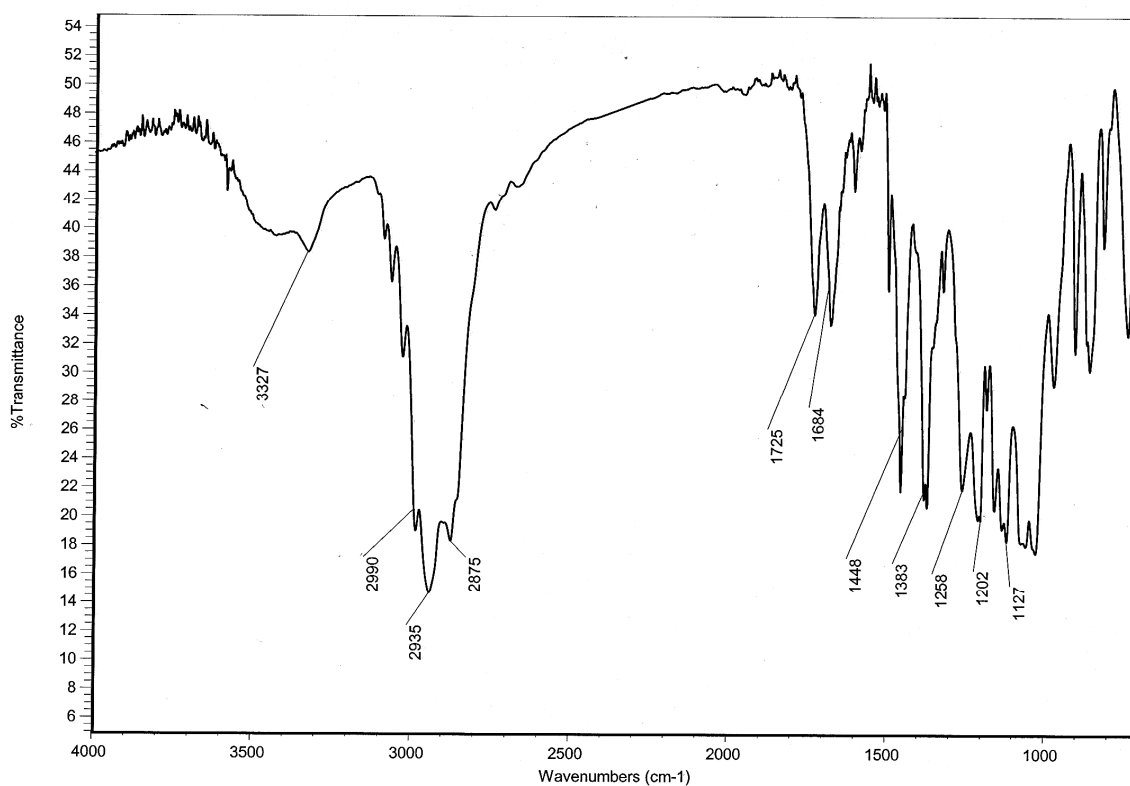
Max. 704.0 counts.



^1H y ^{13}C del compuesto **6**:

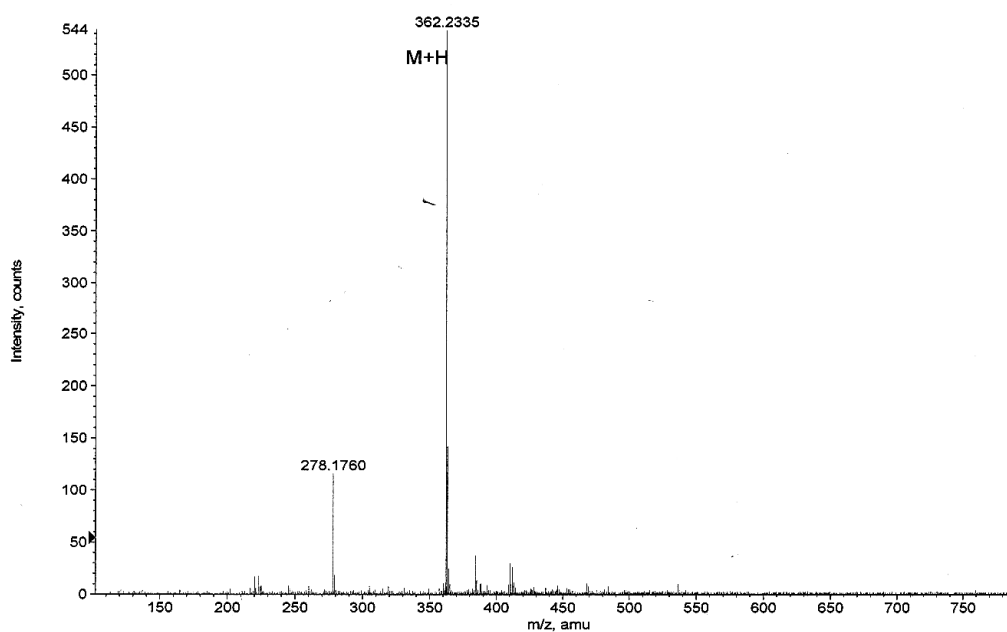


IR y EM del compuesto 6:

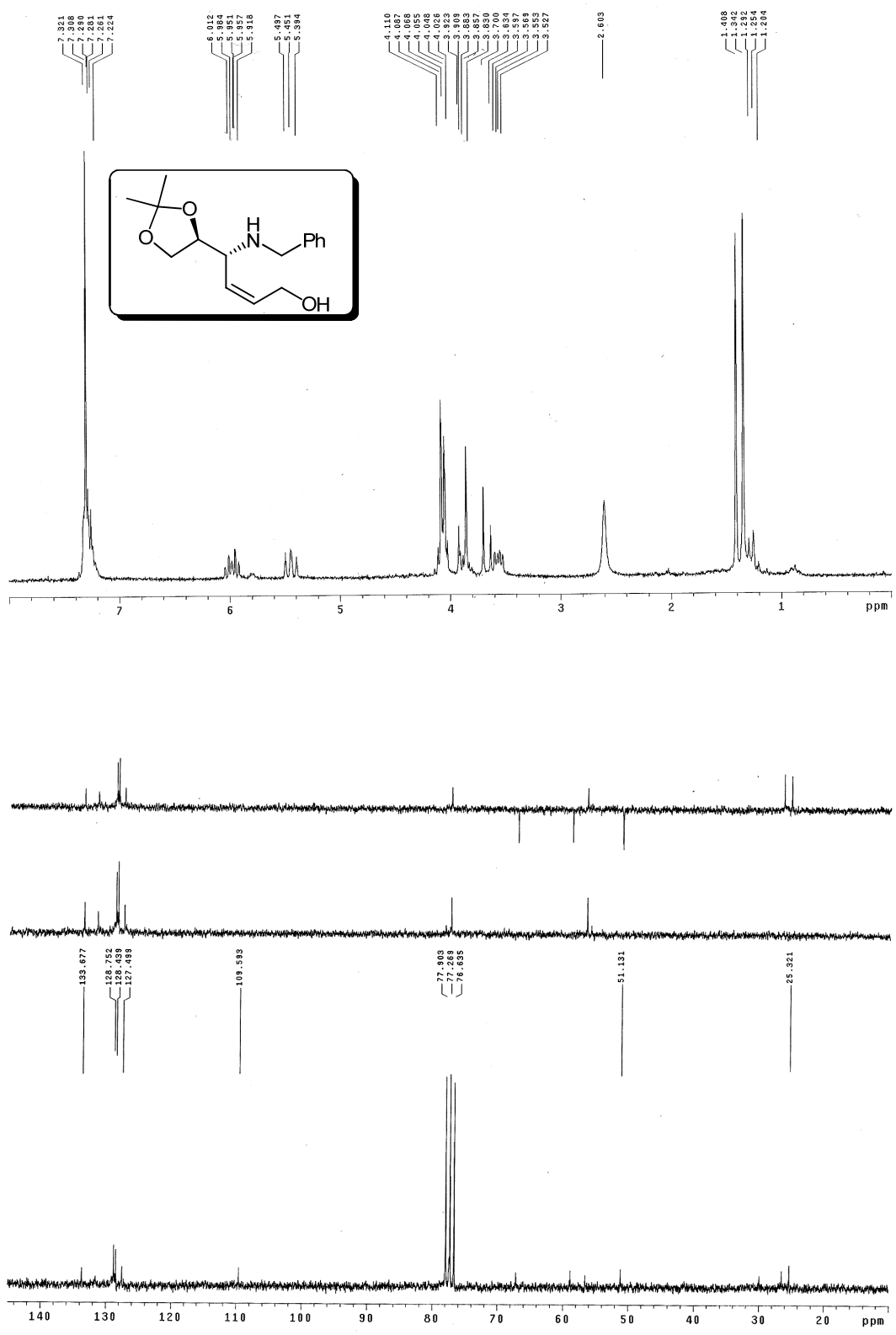


+TOF MS: 0.351 min from Sample 2 (bc(45-78)AB) of sep280511.wiff
a=3.56571605292060480e-004, t0=-1.51402602184243730e+001 R., subtracted (0.034 to 0.067 ...

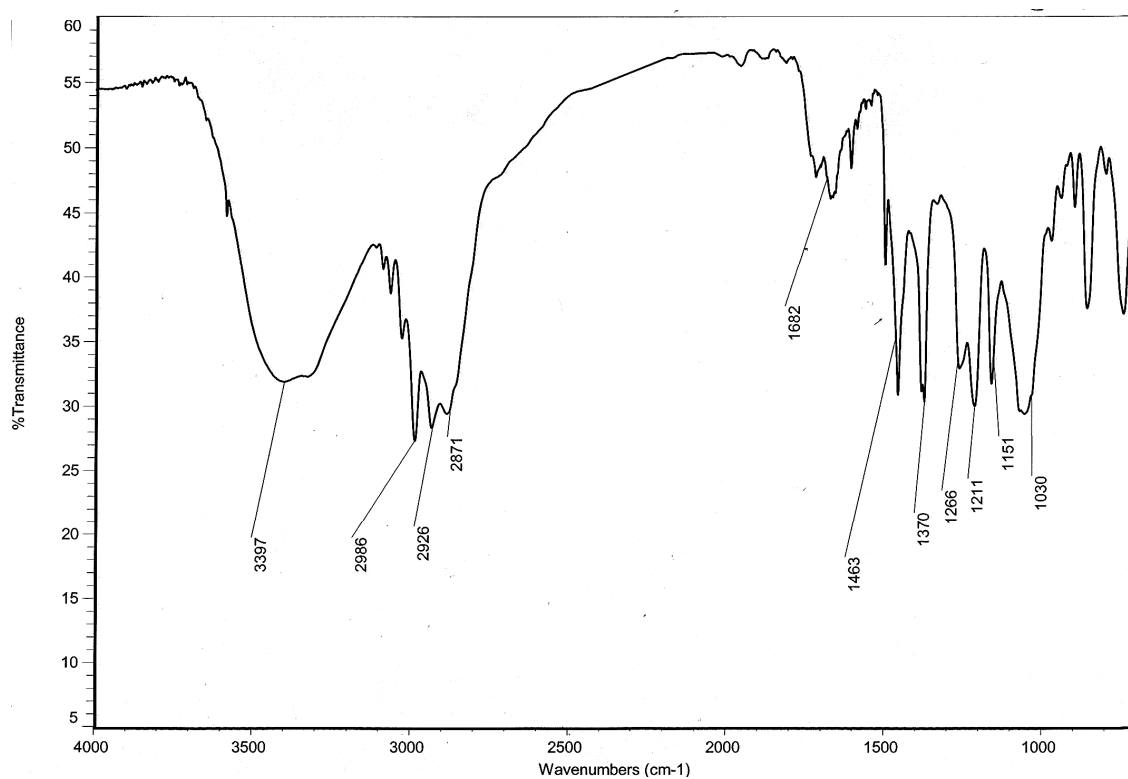
Max. 544.0 counts.



^1H y ^{13}C del compuesto **7**:

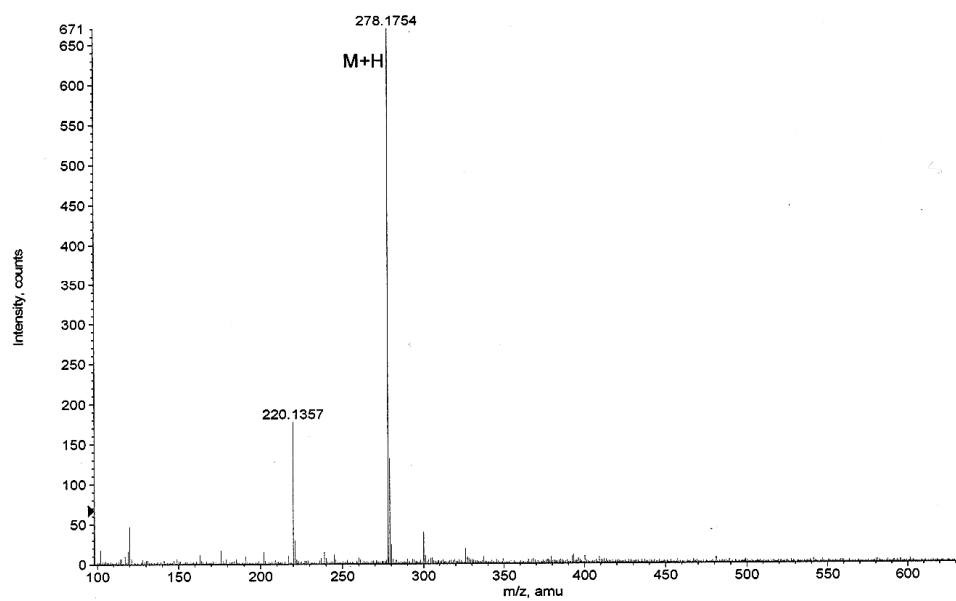


IR y EM del compuesto 7:

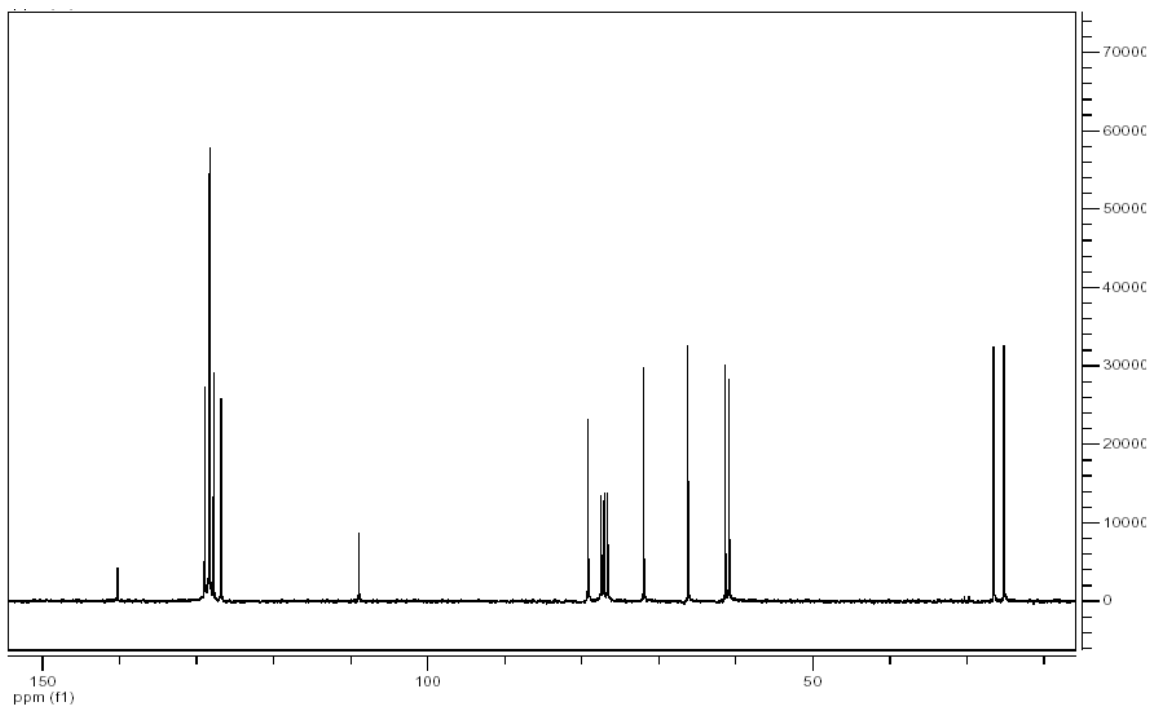
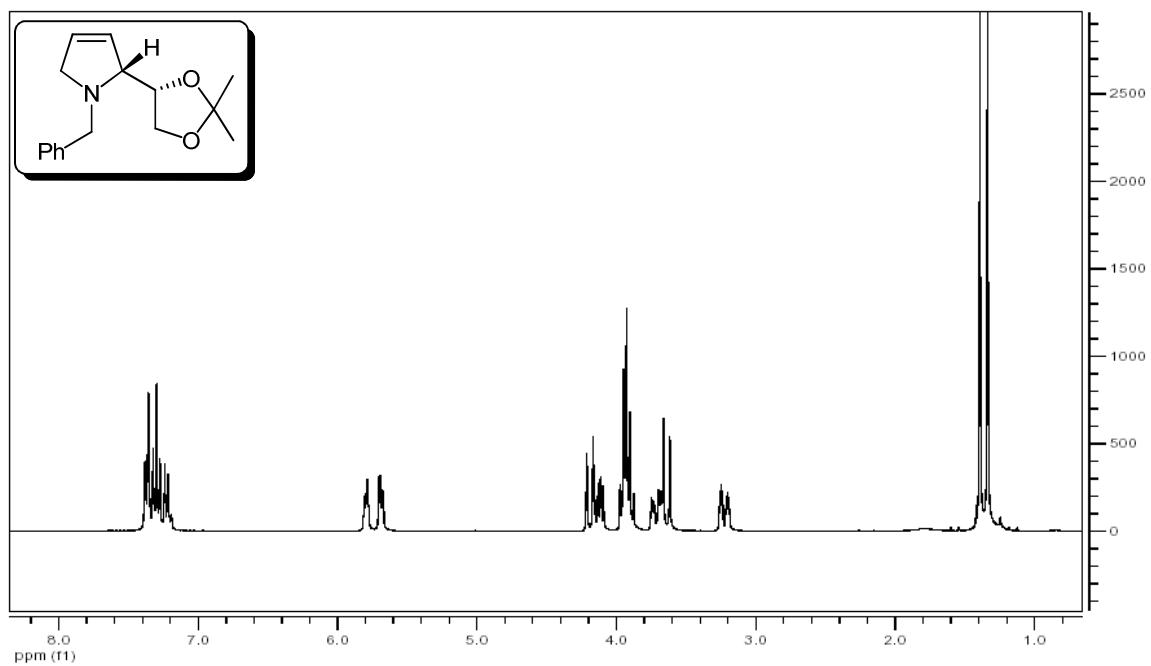


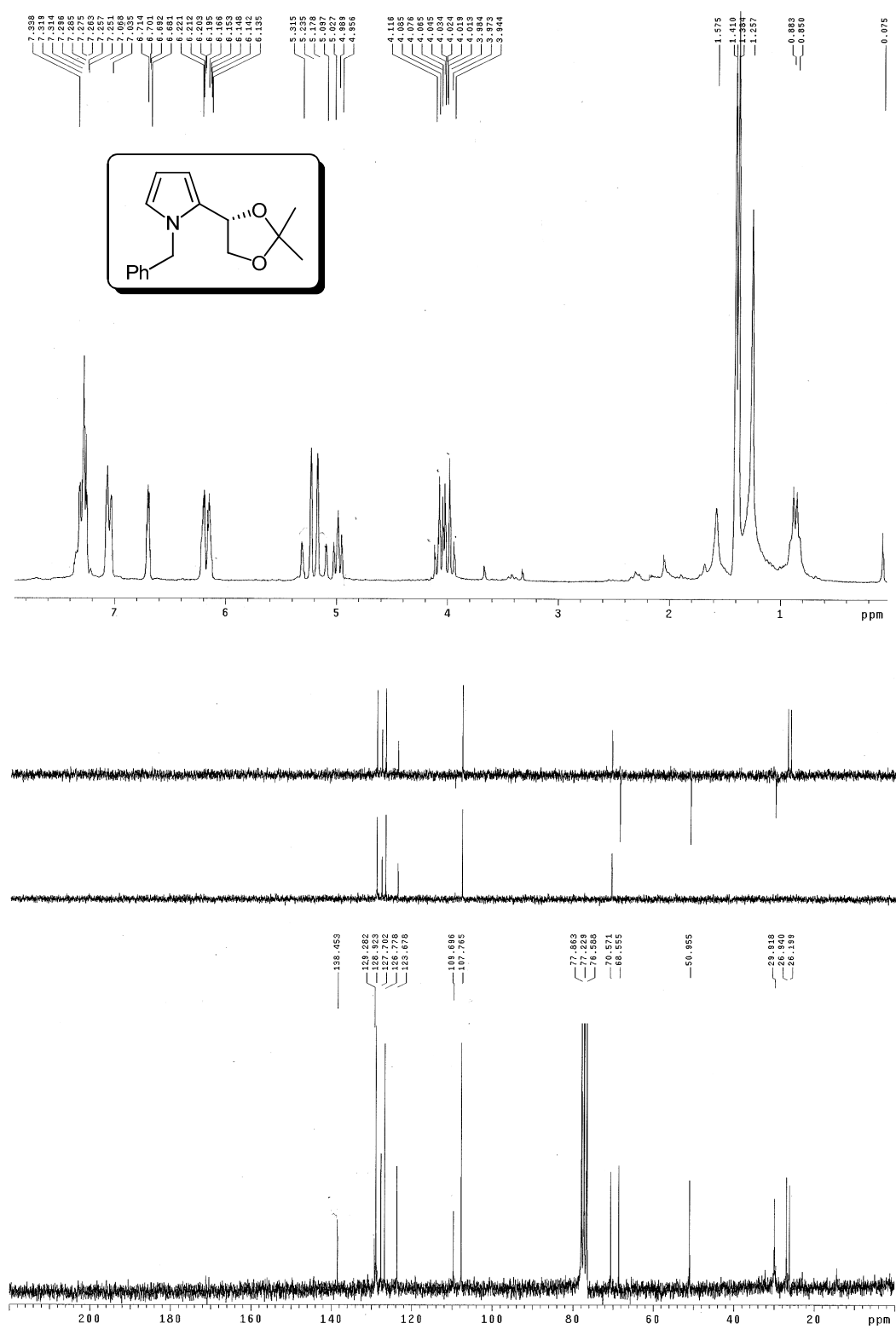
+TOF MS: 3.318 min from oct0505i2.wiff
a=3.56573583243193000e-004, t0=-1.50119501990302520e+001 R.; subtracted (0.150 to 0.434 ...

Max: 670.7 counts.

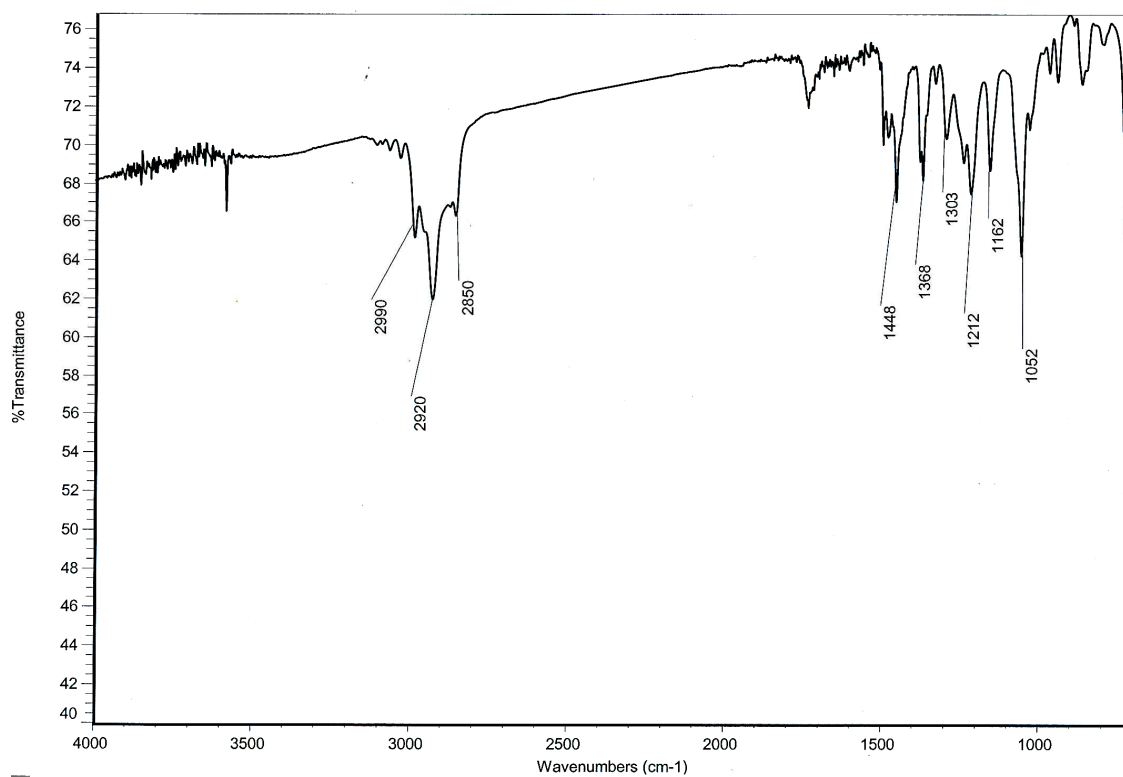


^1H y ^{13}C del compuesto **8**:



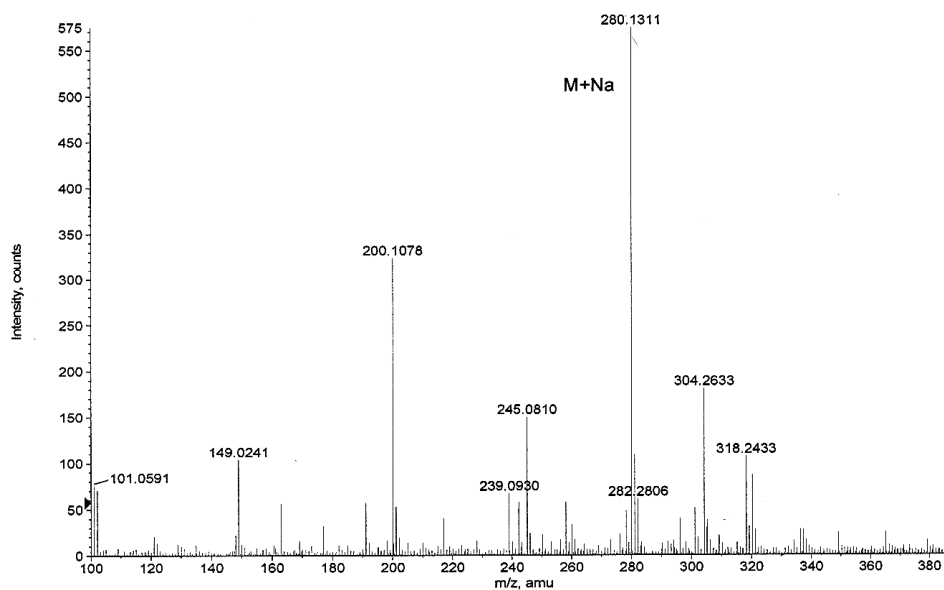
^1H y ^{13}C del compuesto **9**:

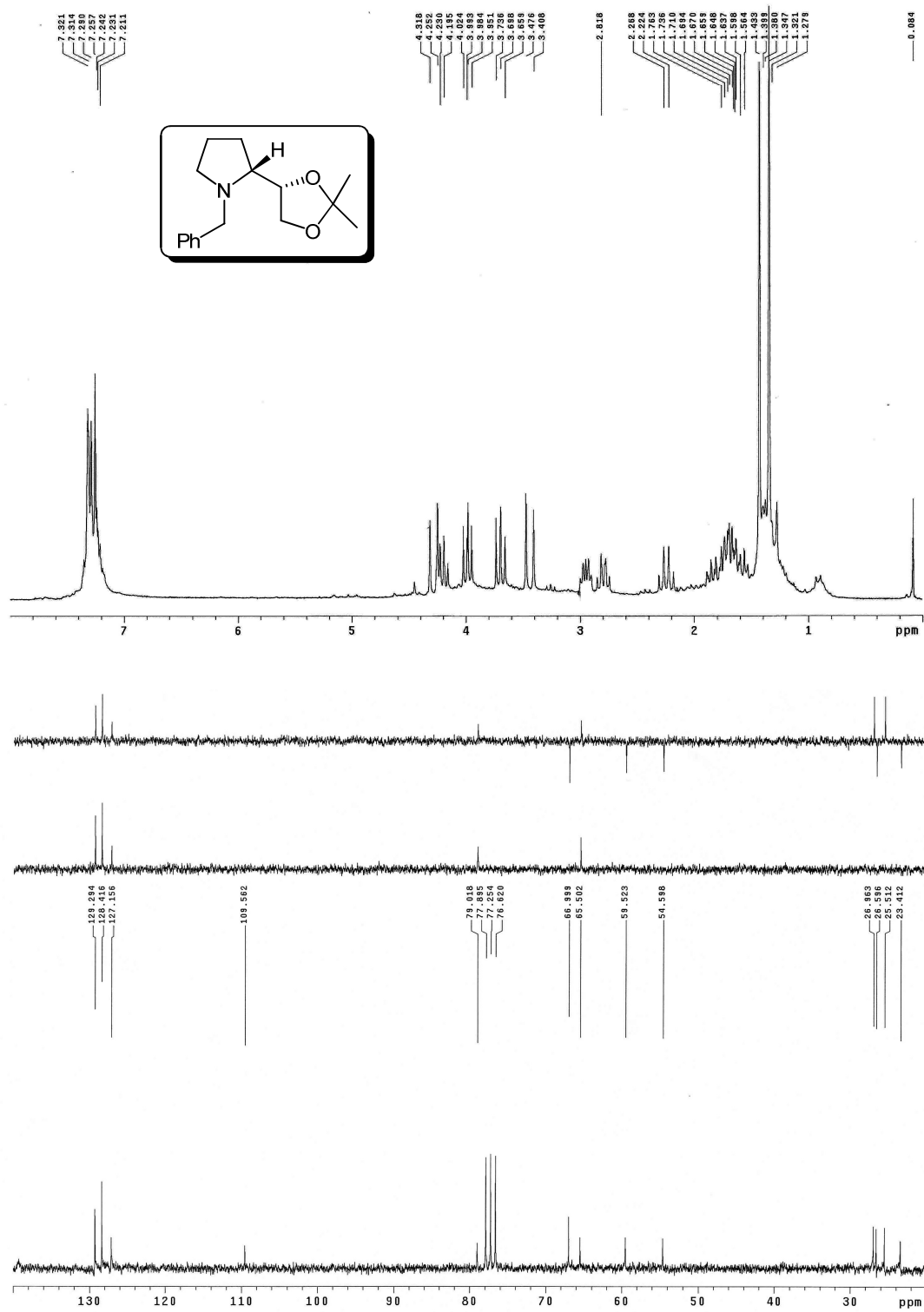
IR y EM del compuesto **9**:



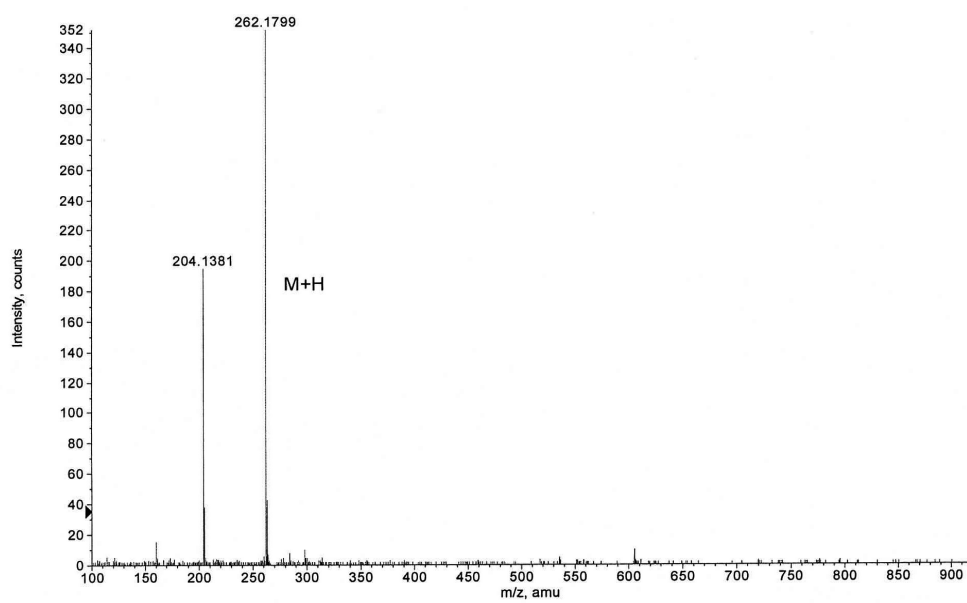
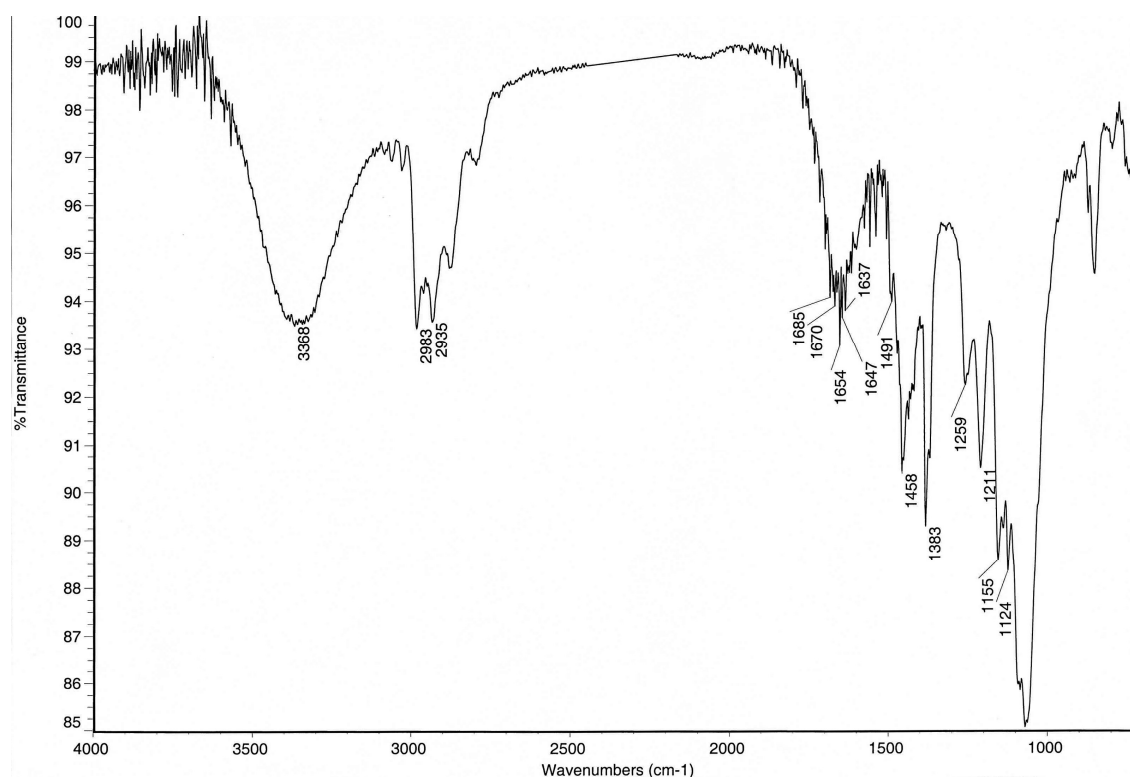
+TOF MS: 2.085 min from oct250512.wiff
a=3.56590476197640460e-004, t0=-1.50452006303676170e+001 R;

Max. 575.0 counts.

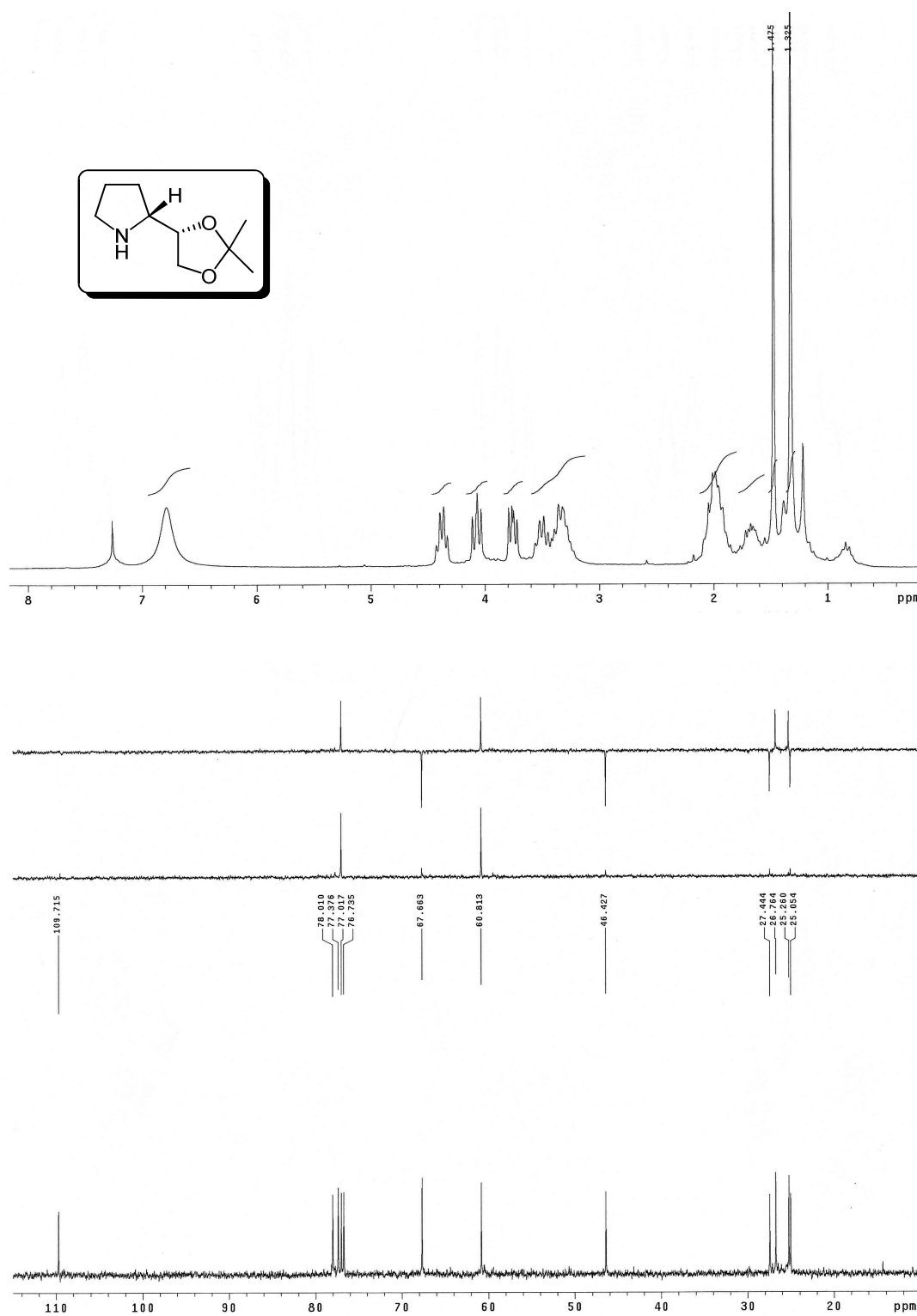


^1H y ^{13}C del compuesto **10**:

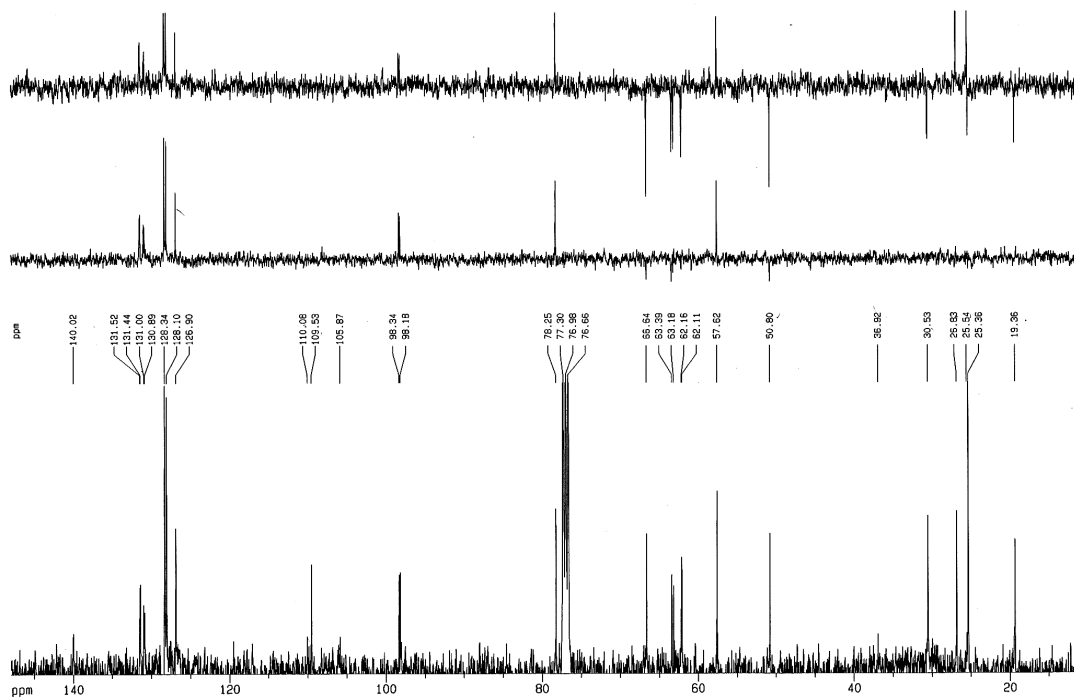
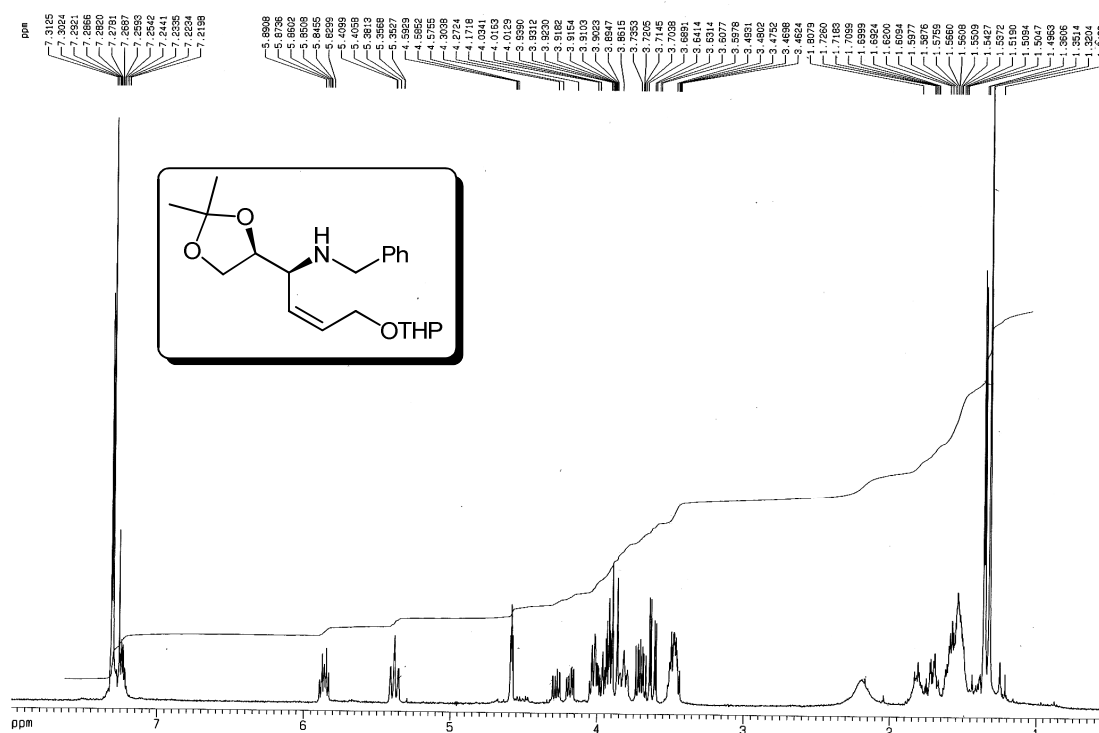
IR y EM del compuesto **10**:

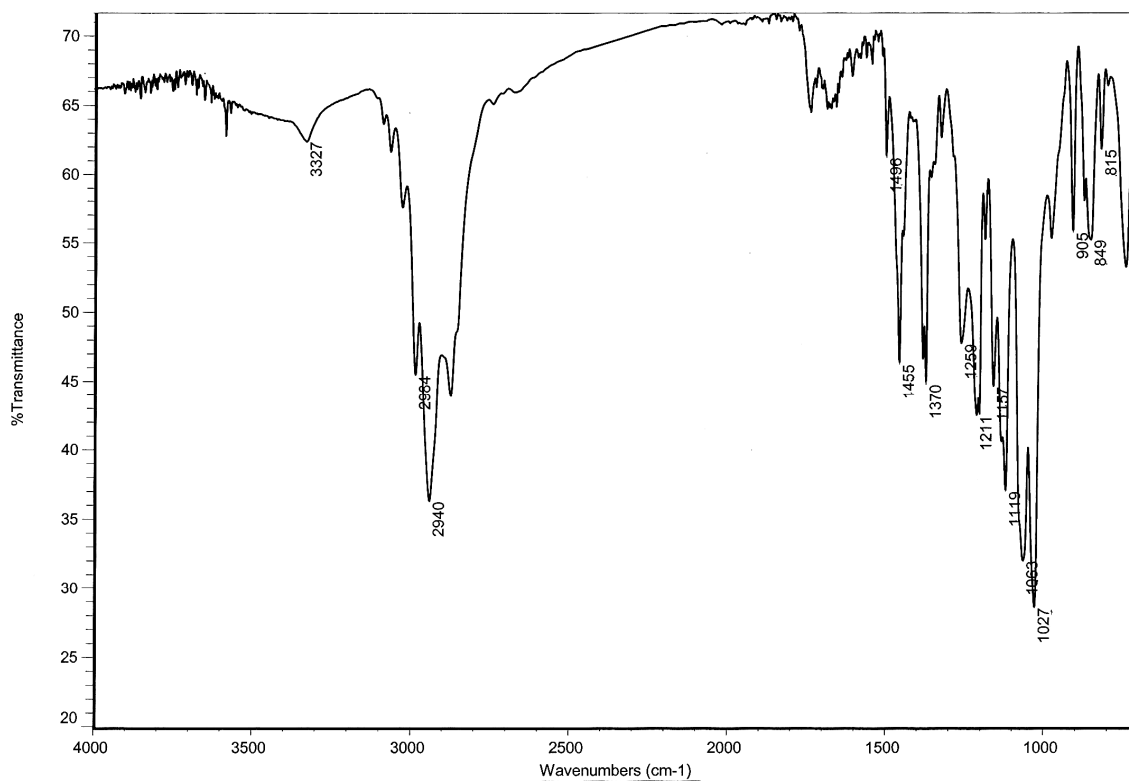


^1H y ^{13}C del compuesto **11**:



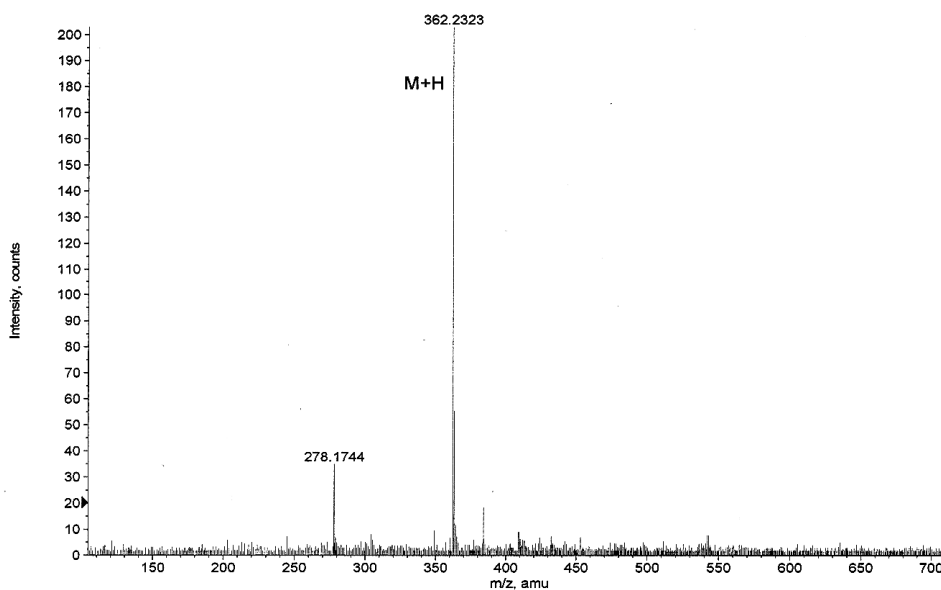
^1H y ^{13}C del compuesto 12:



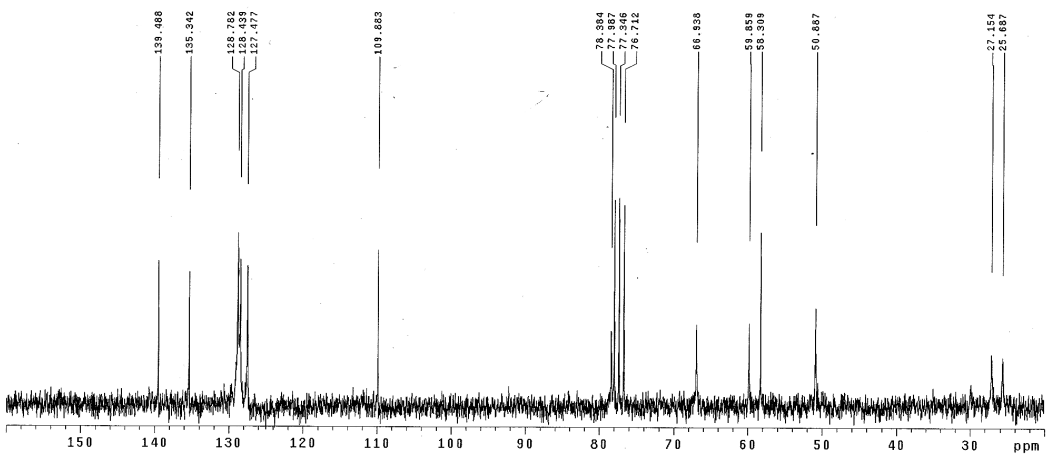
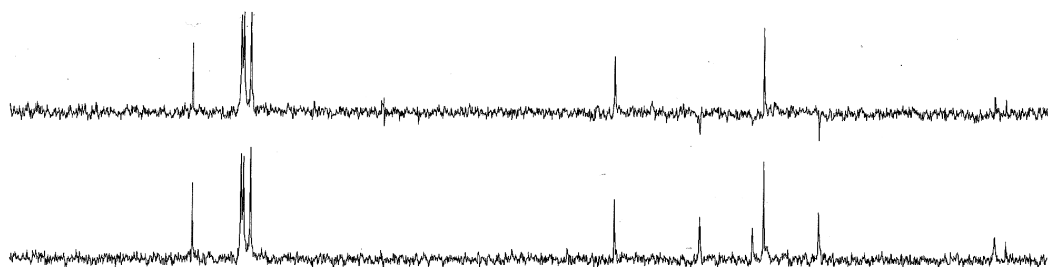
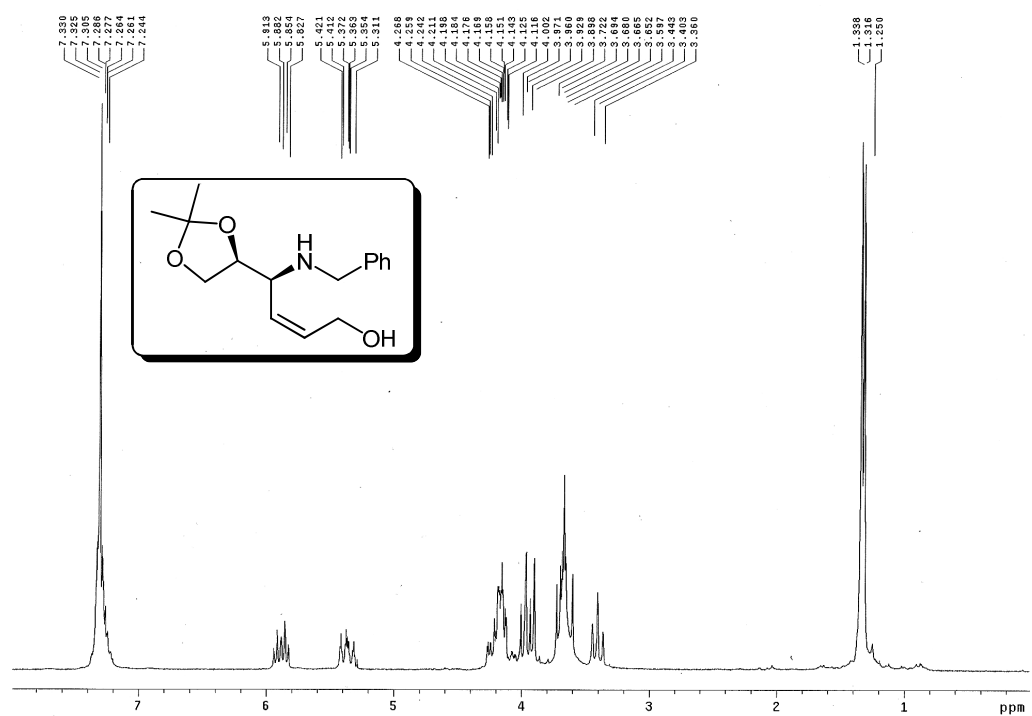
IR y EM del compuesto **12**:

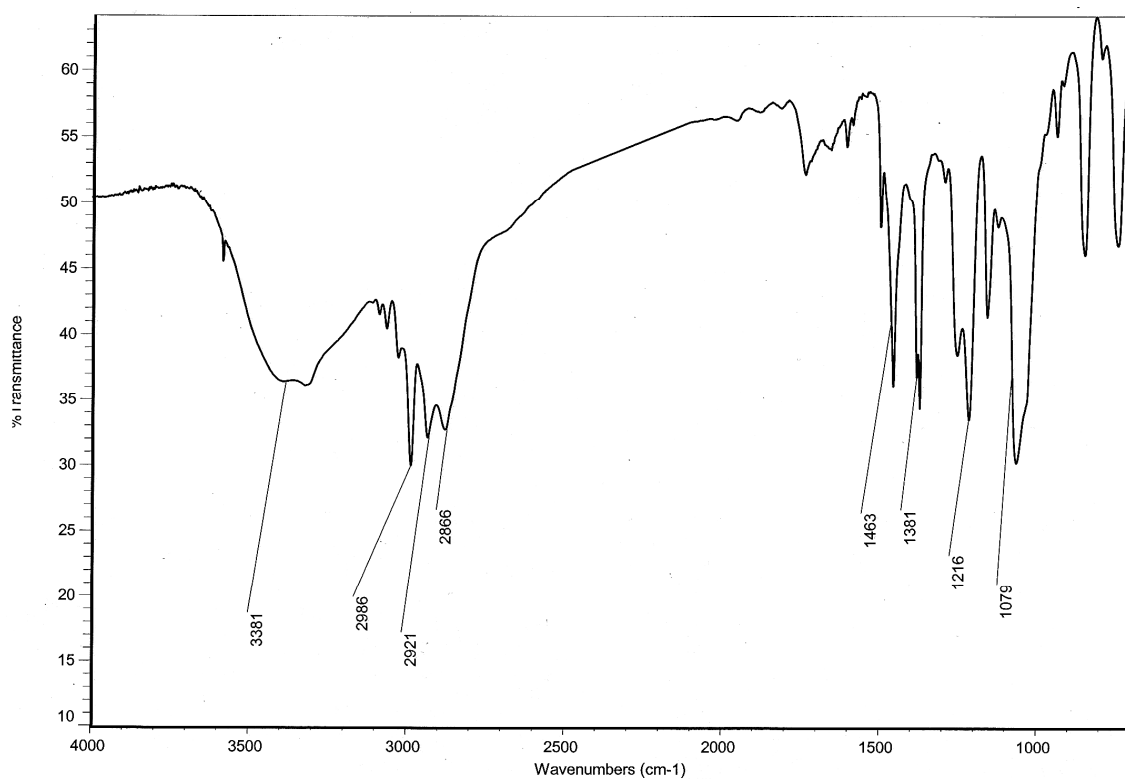
+TOF MS: 0.350 min from Sample 3 (ax4060) of jul180518.wiff
a=3.56453084391235440e-004, t0=-1.52870585779819520e+001 R_i, subtracted (0.034 to 0.084 ...

Max. 203.0 counts.

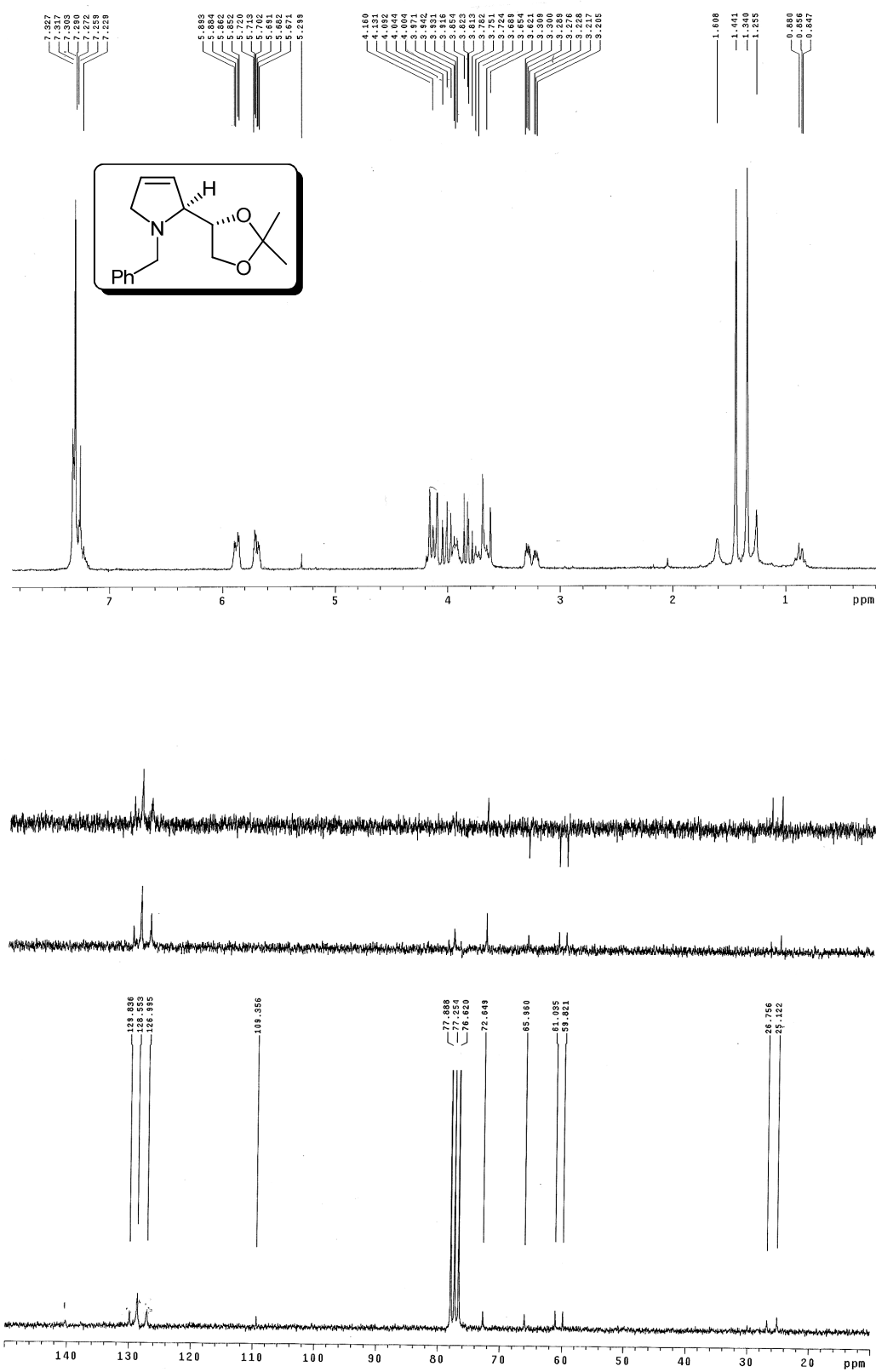


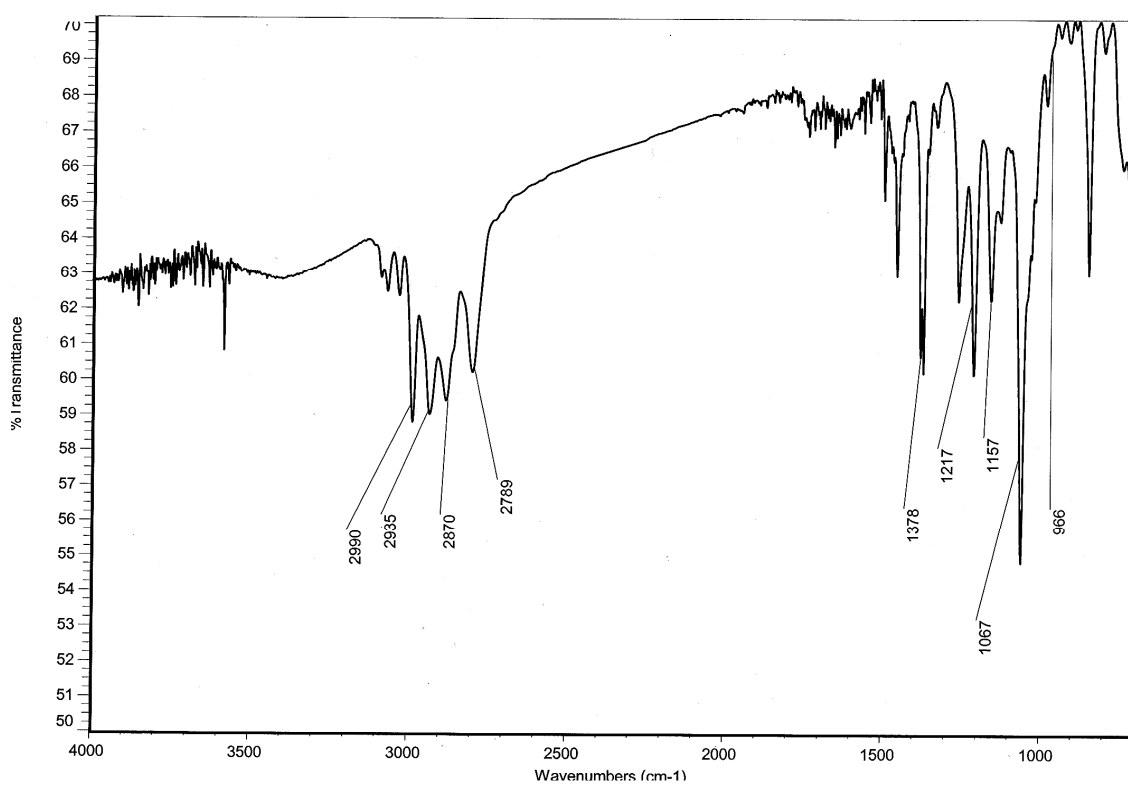
^1H y ^{13}C del compuesto 13:



IR del compuesto **13**:

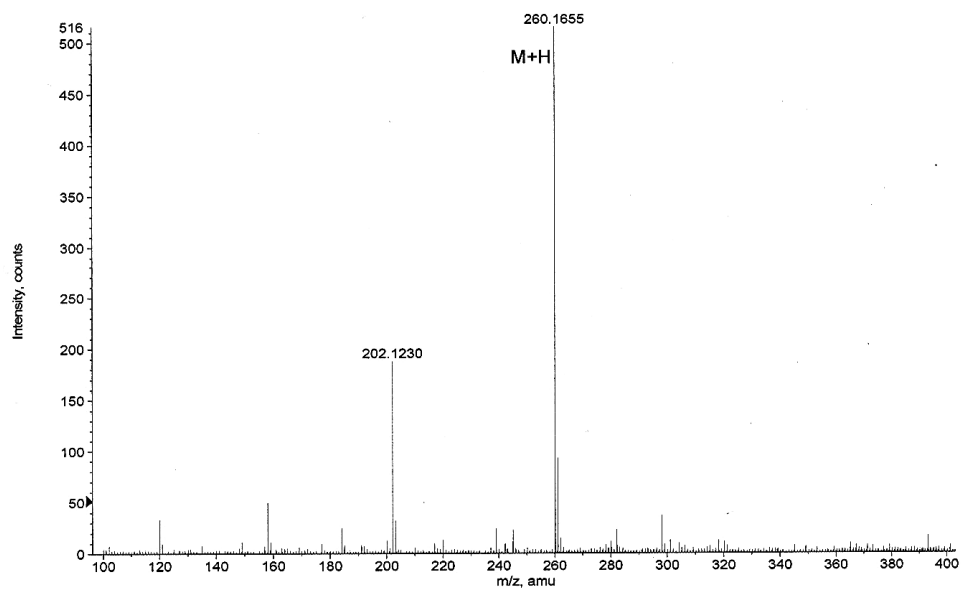
^1H y ^{13}C del compuesto **14**:



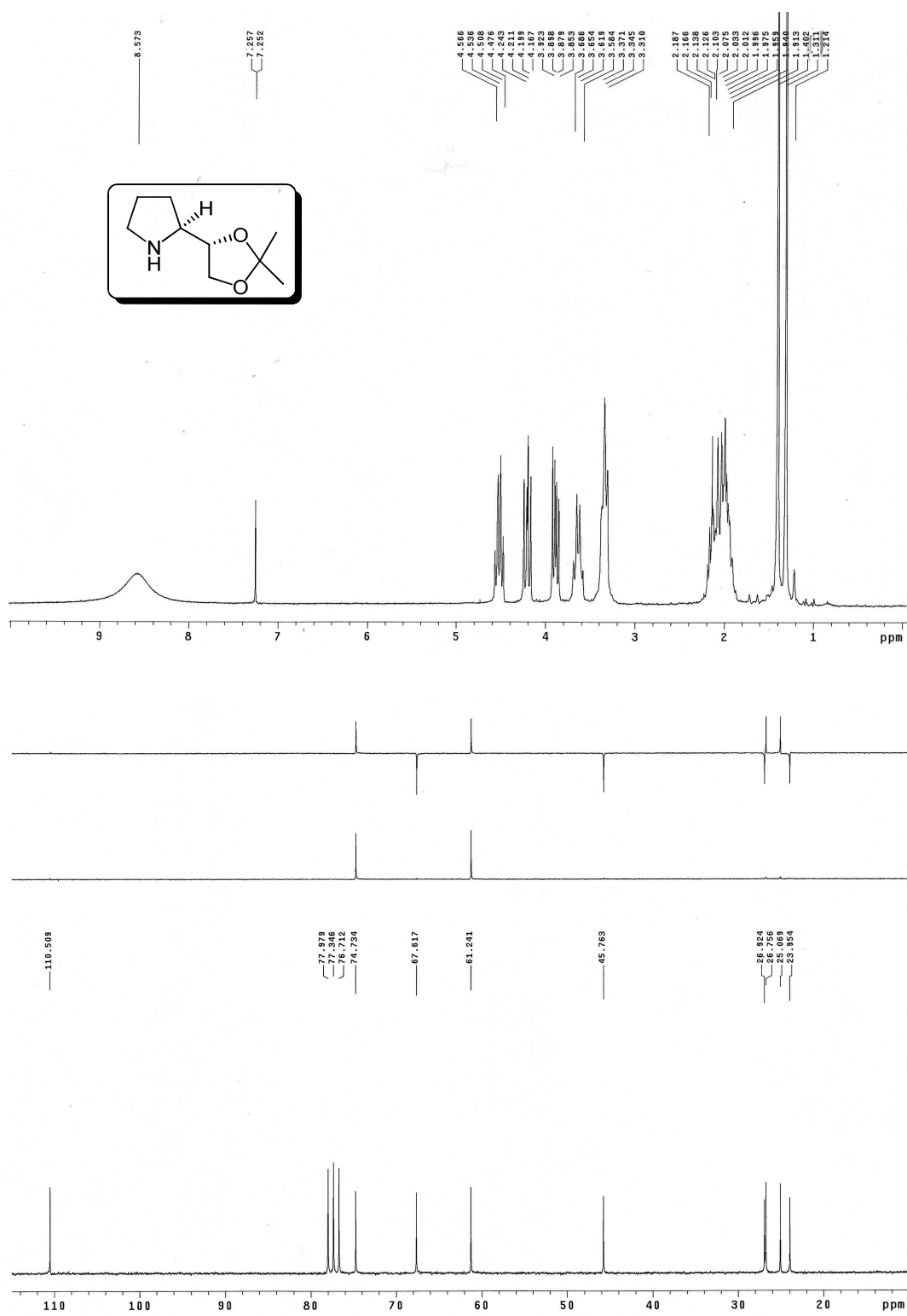
IR y EM del compuesto **14**:

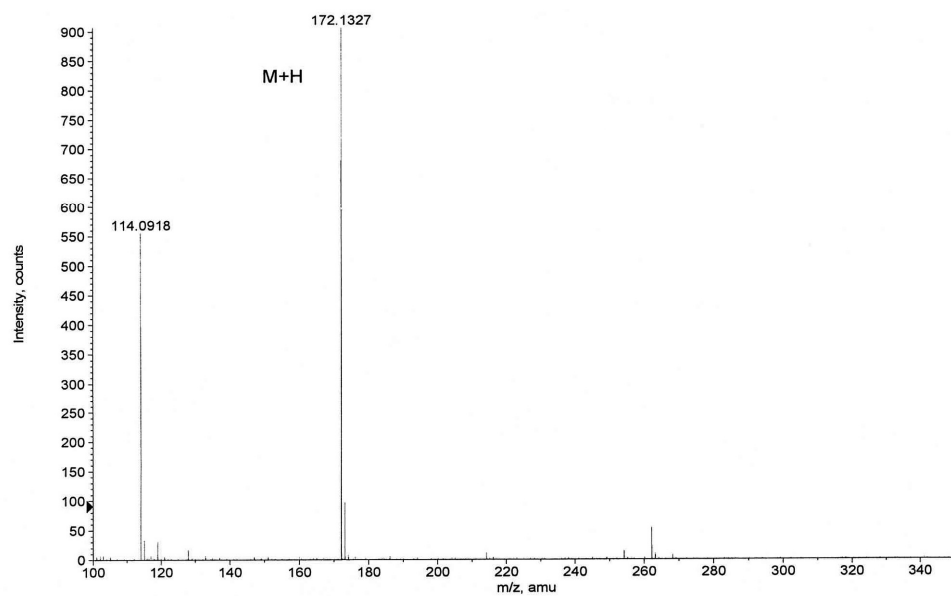
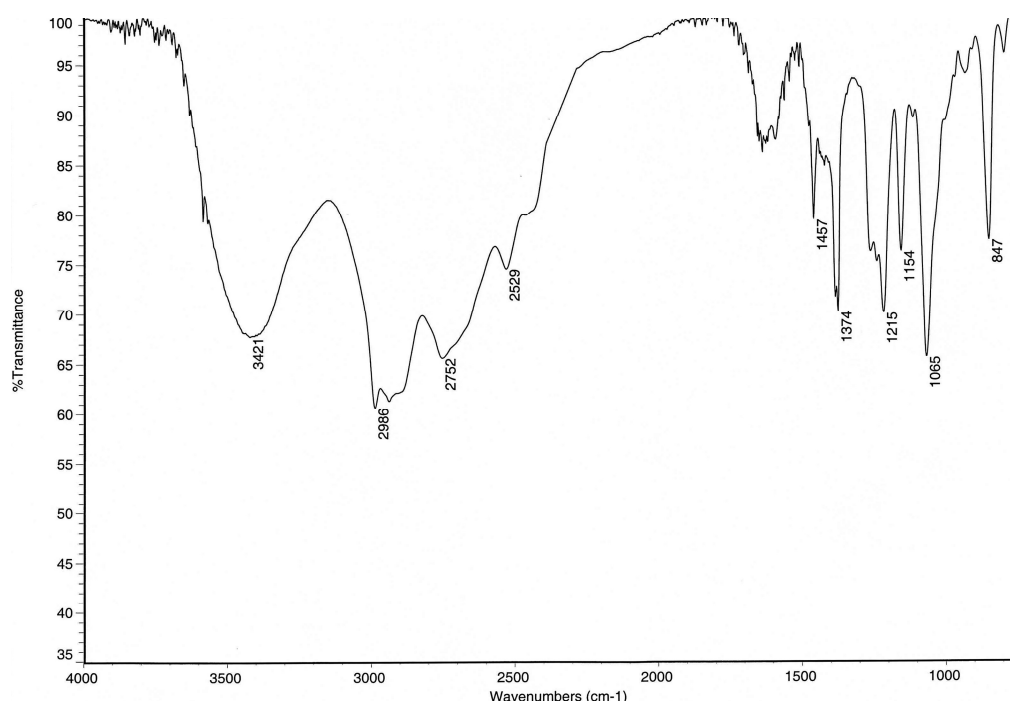
+TOF MS: 5.295 min from oct250511.wiff
a=3.56589225357698410e-004, t0=-1.52311917125844050e+001 R., subtracted (0.134 to 0.484 ...

Max. 515.9 counts.

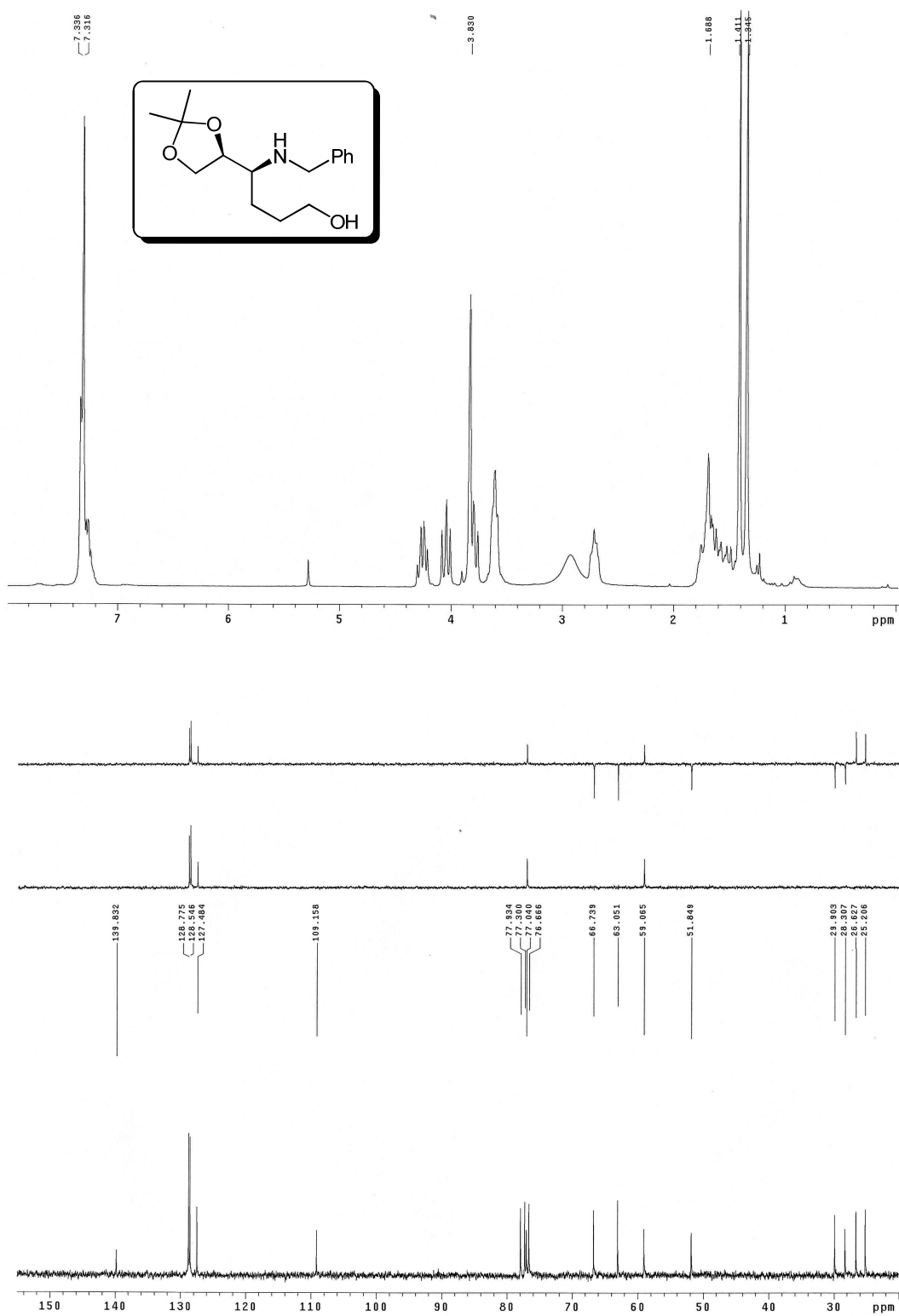


^1H y ^{13}C del compuesto **15**:

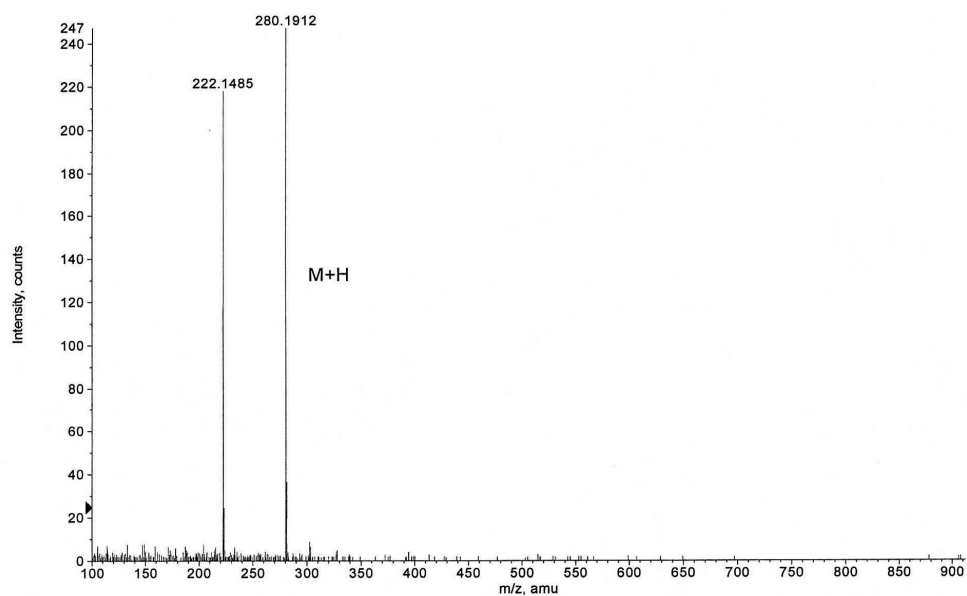
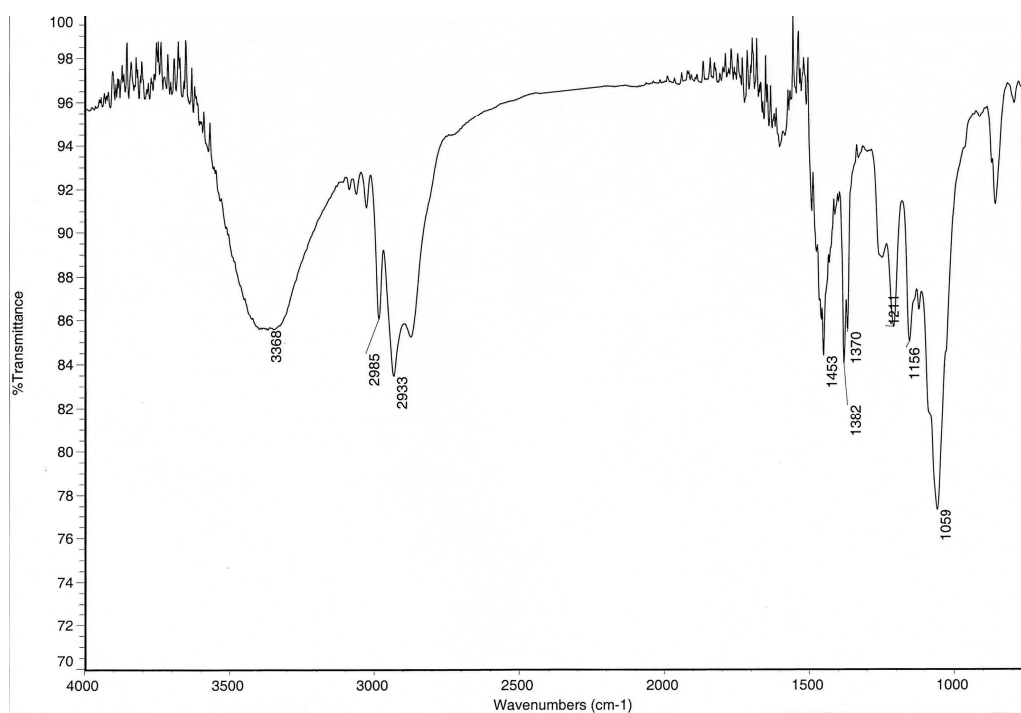


IR y EM del compuesto **15**:

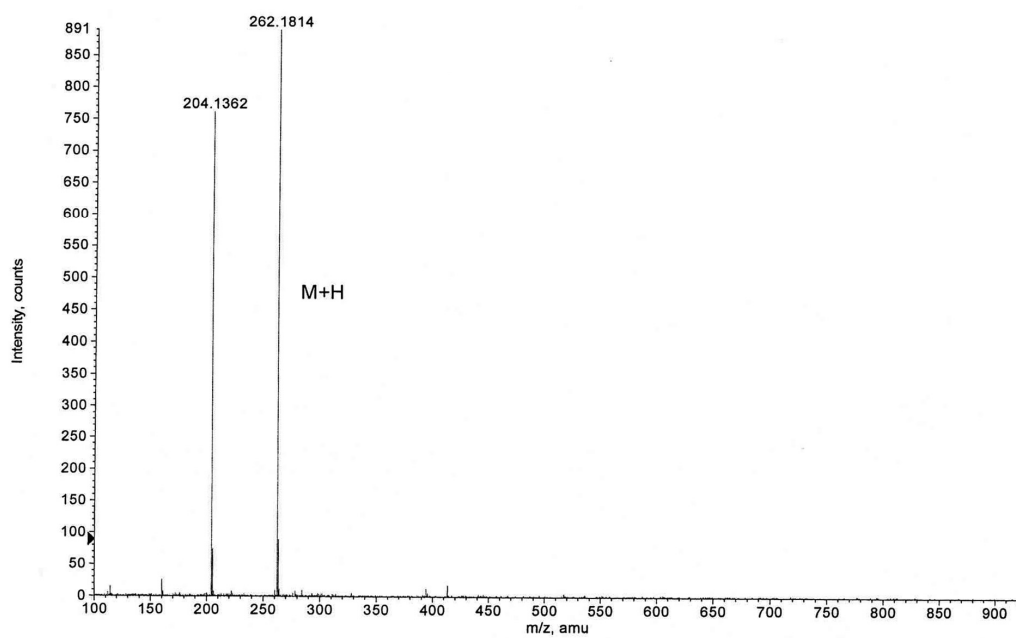
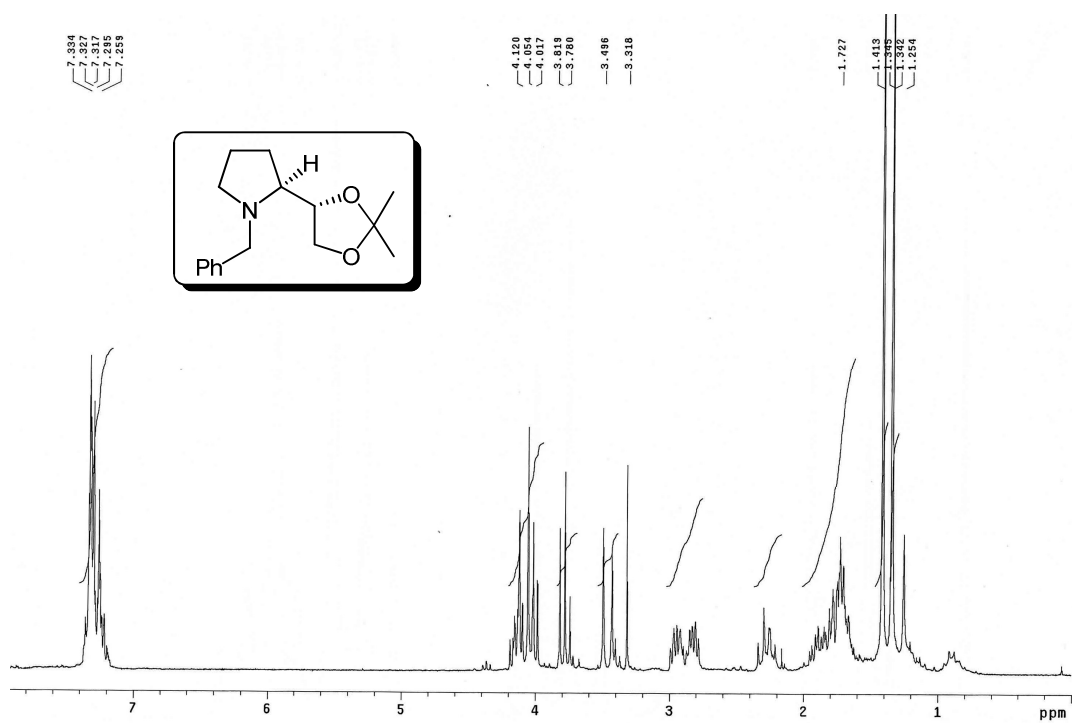
^1H y ^{13}C del compuesto **17**:



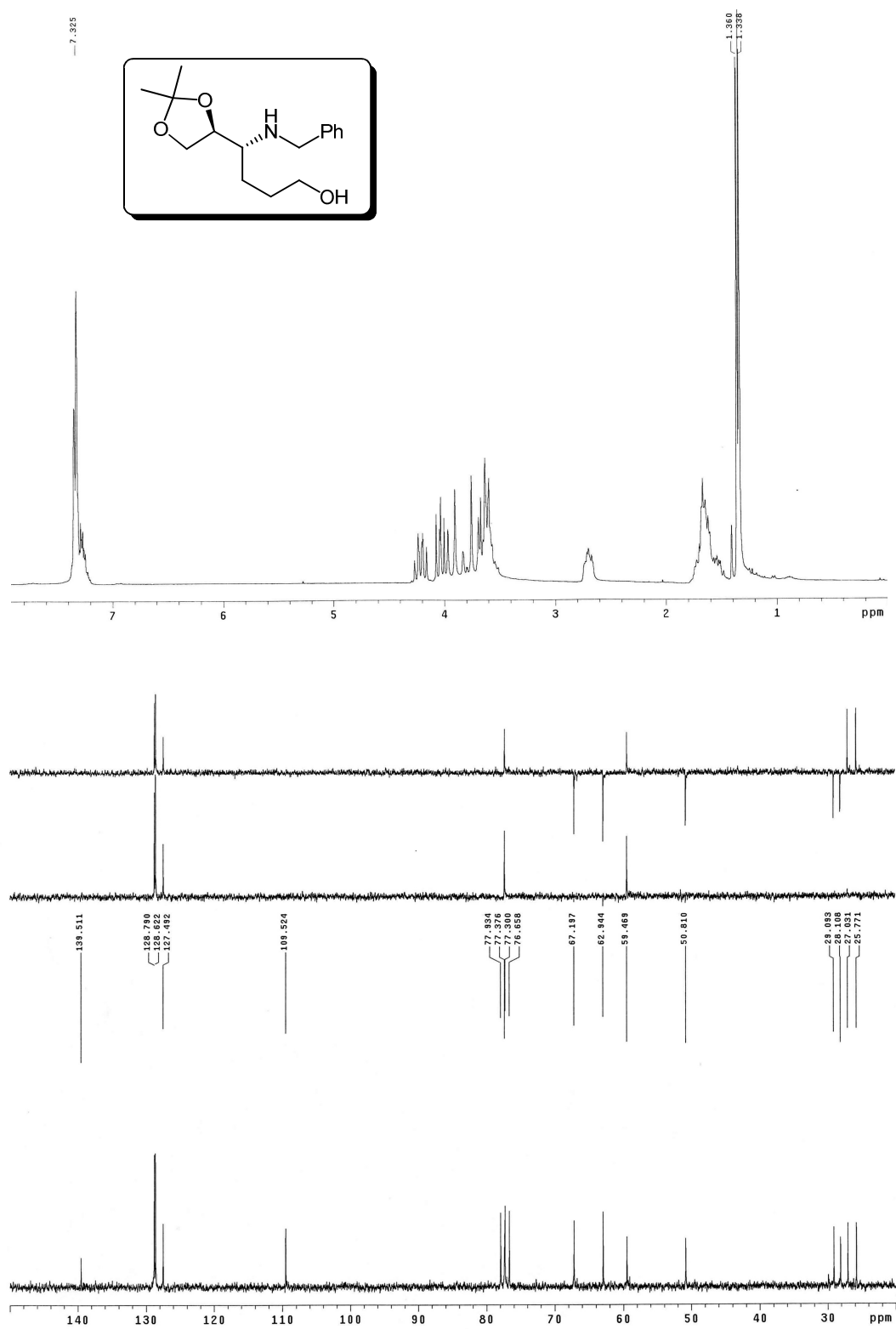
IR y EM del compuesto **17**:



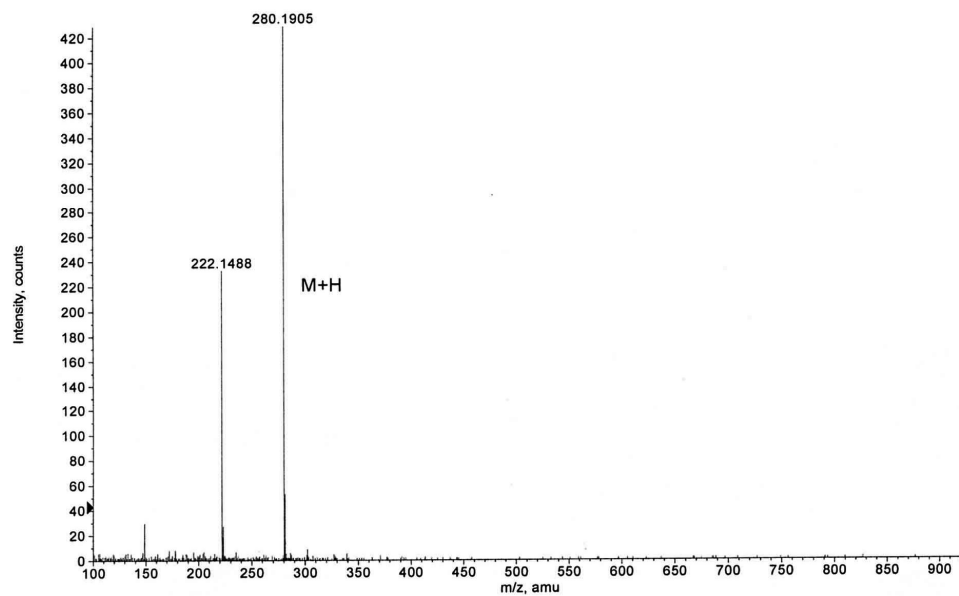
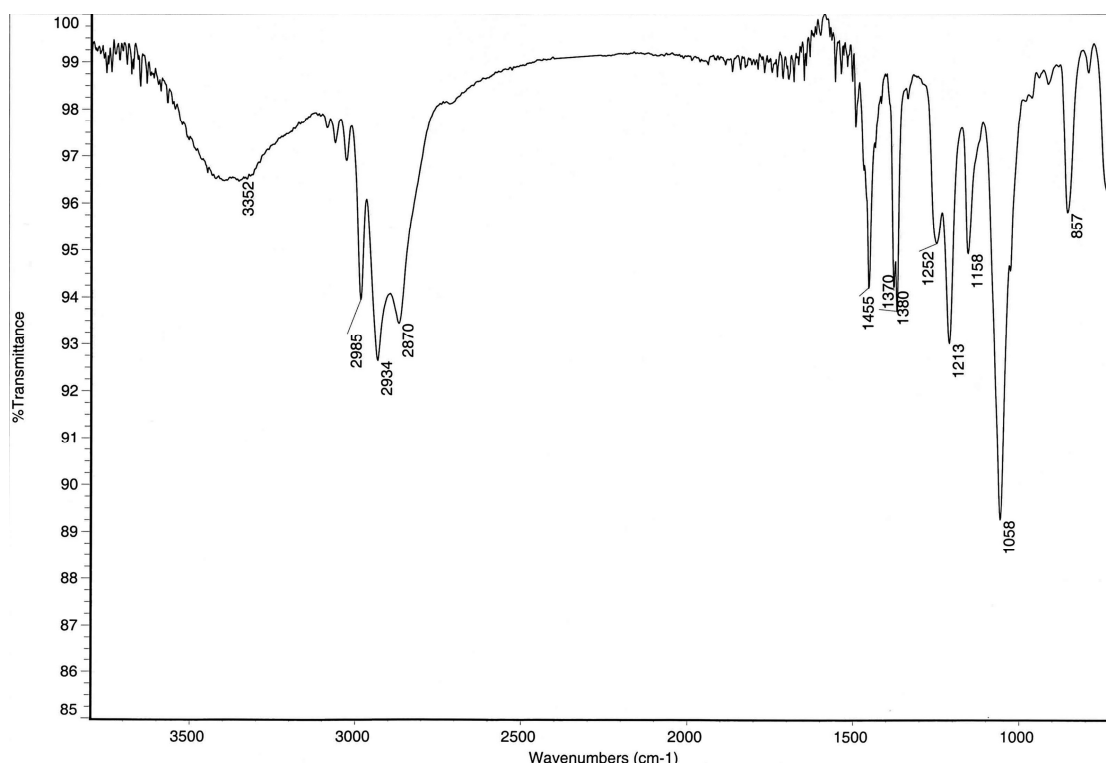
^1H y EM del compuesto **18**:



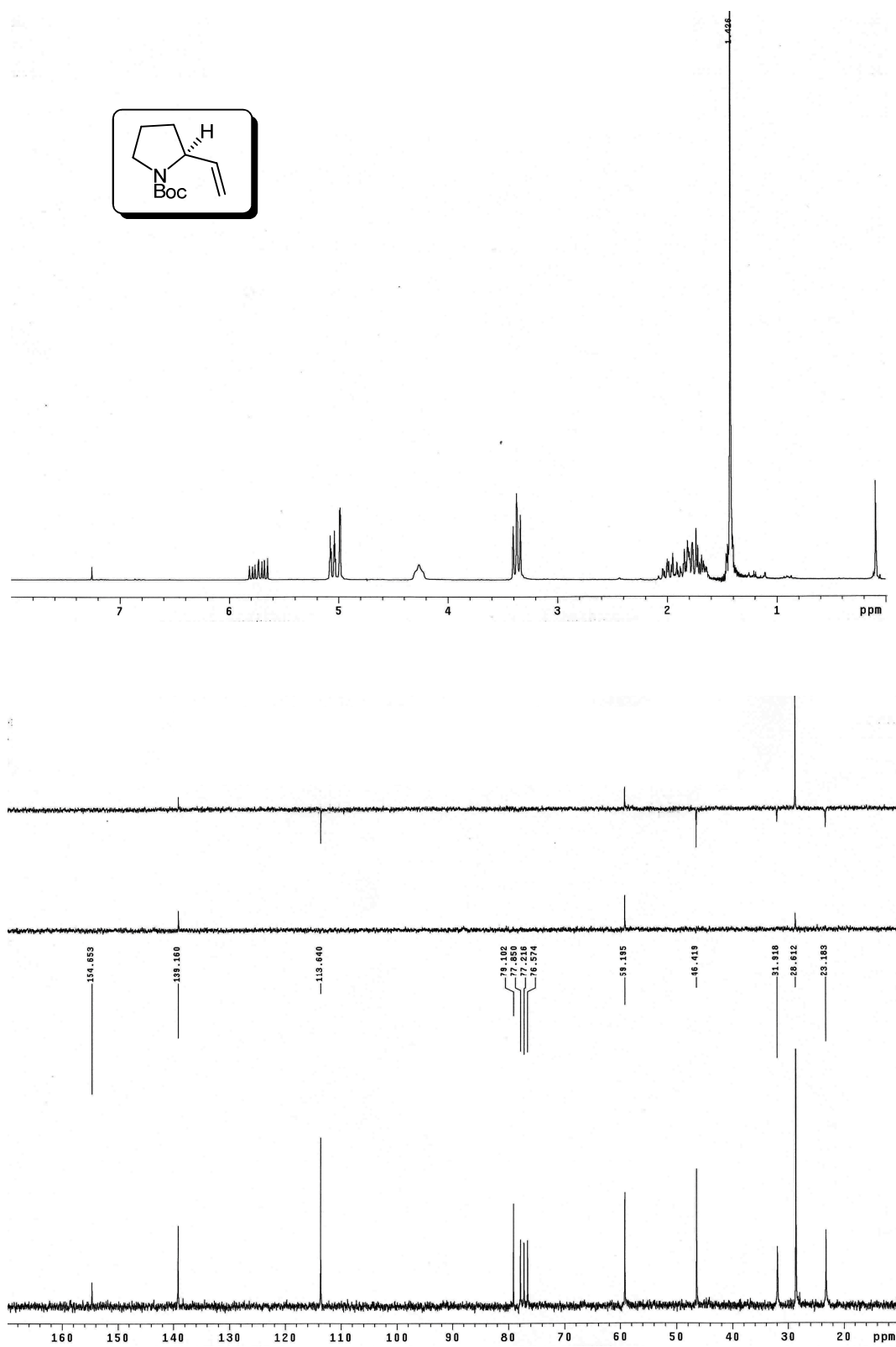
^1H y ^{13}C del compuesto **20**:



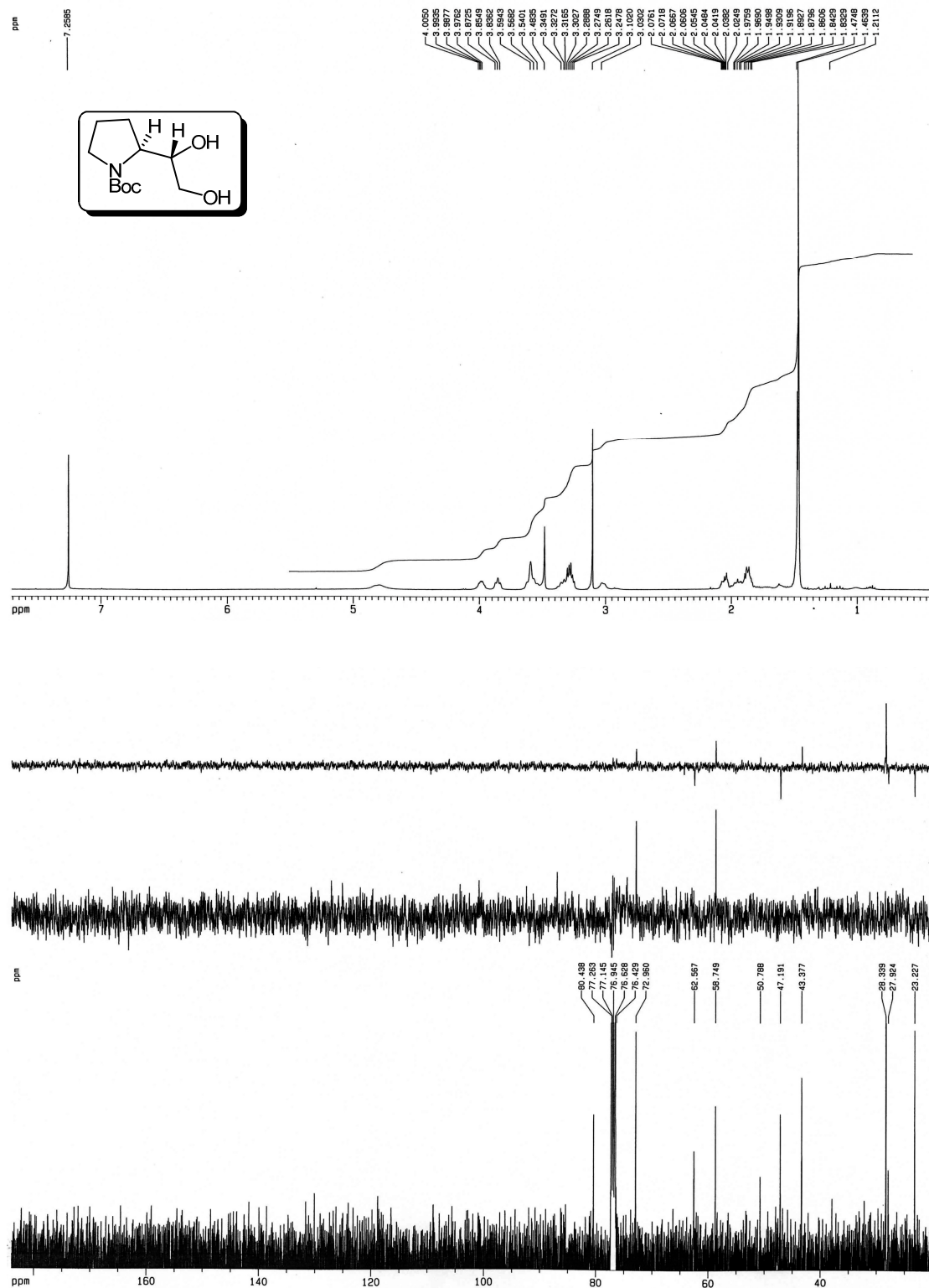
IR y EM del compuesto **20**:

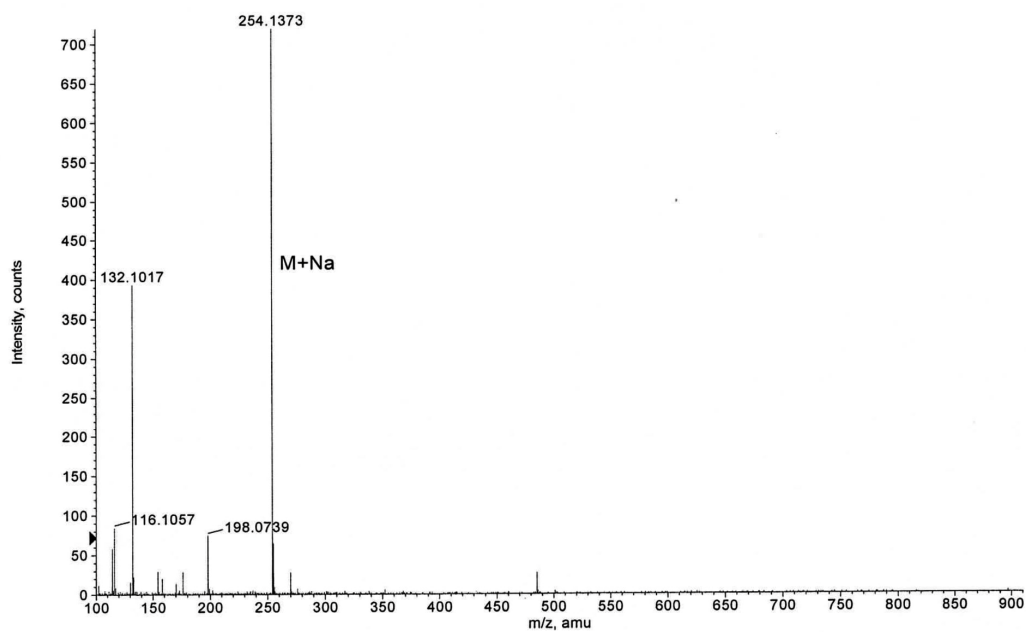
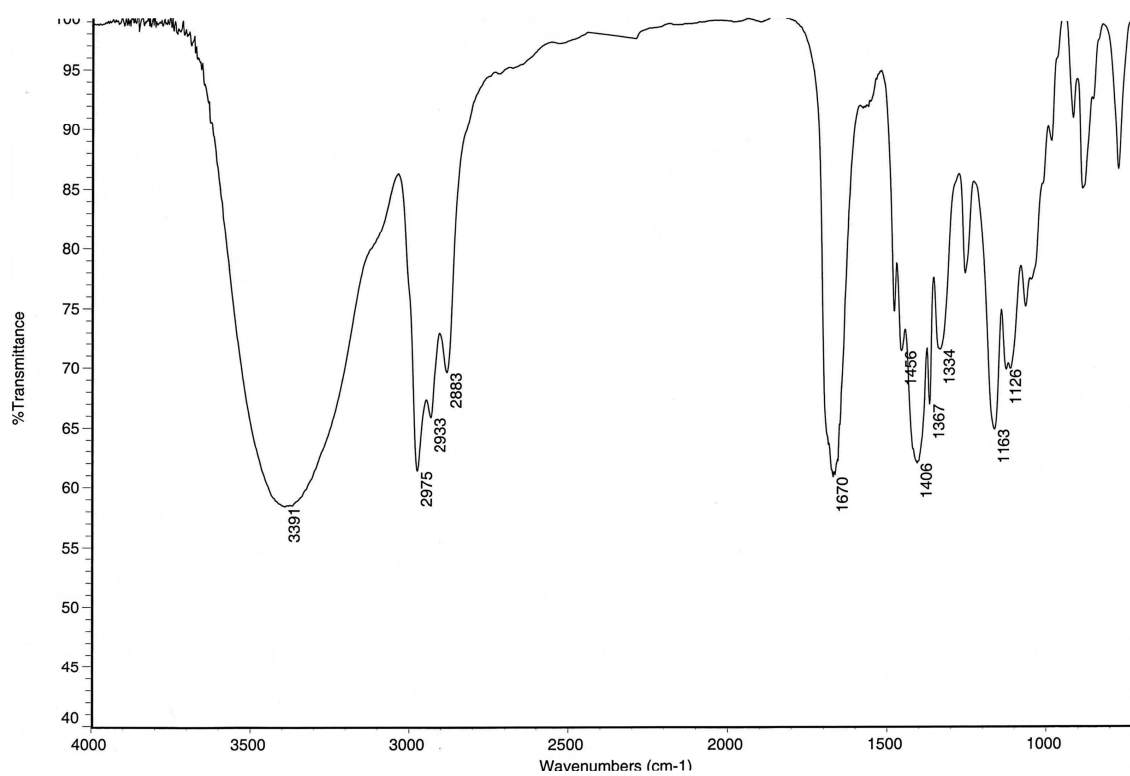


^1H y ^{13}C del compuesto **24**:

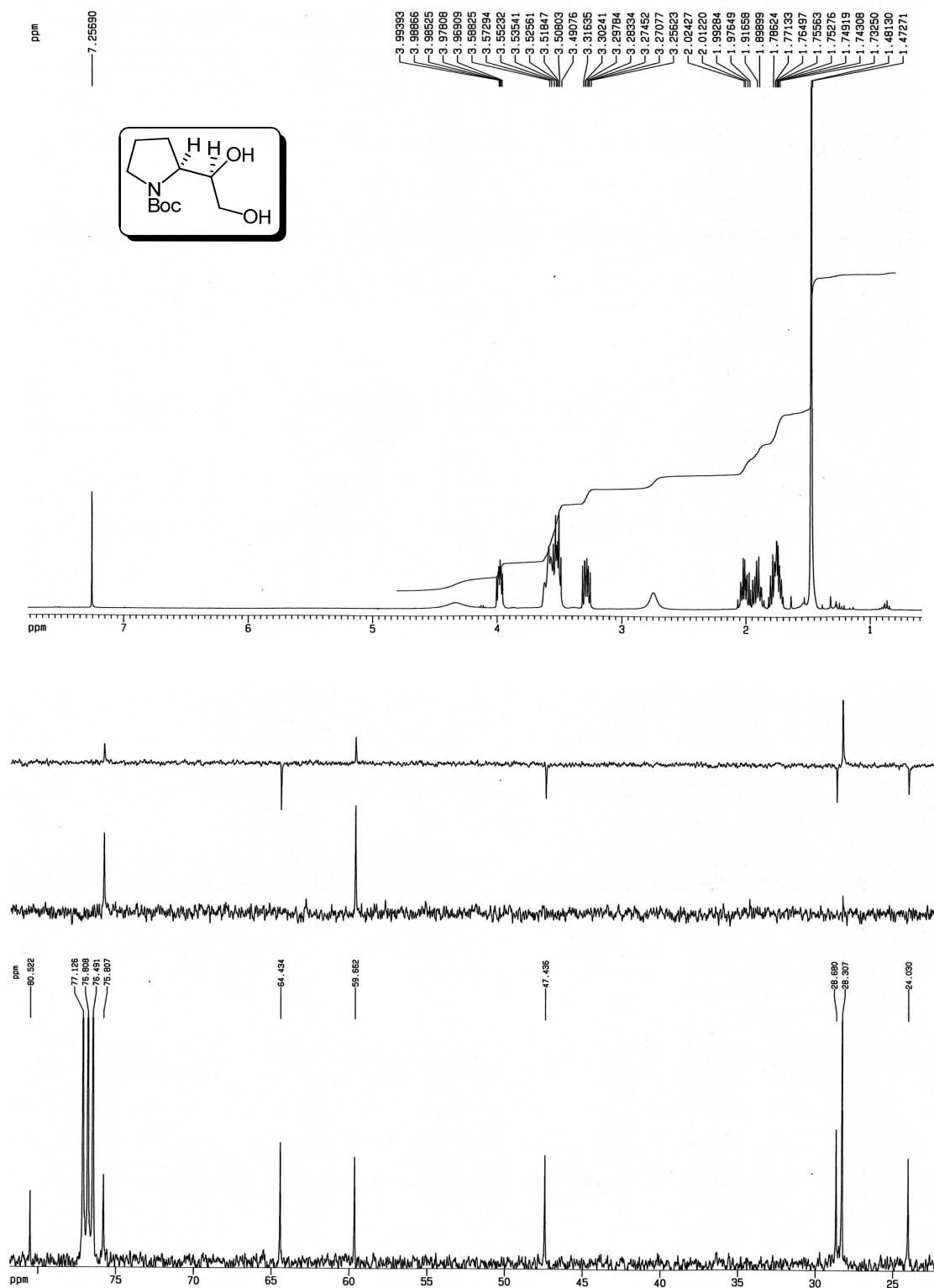


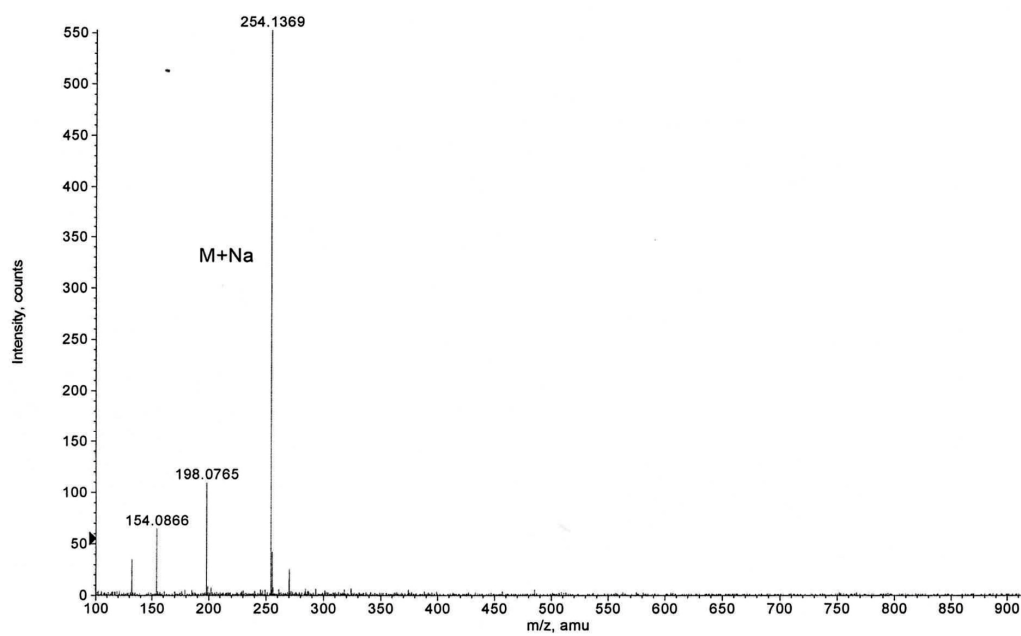
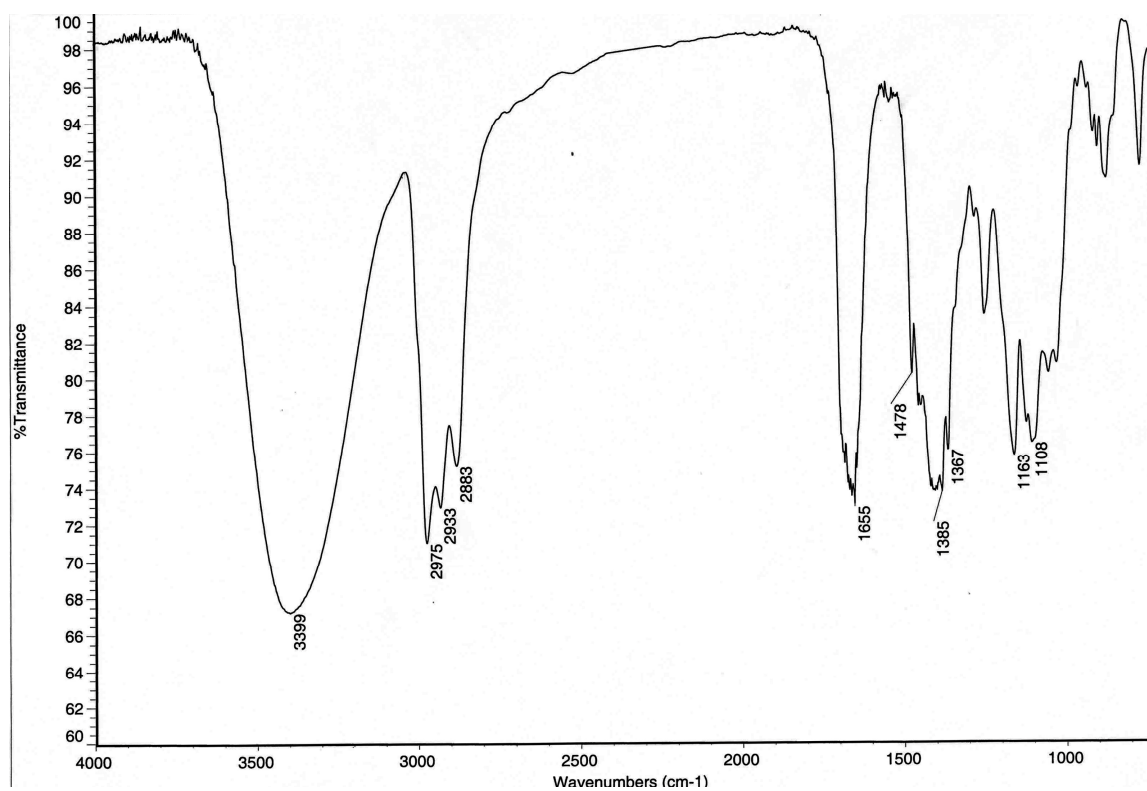
^1H y ^{13}C del compuesto **25**:



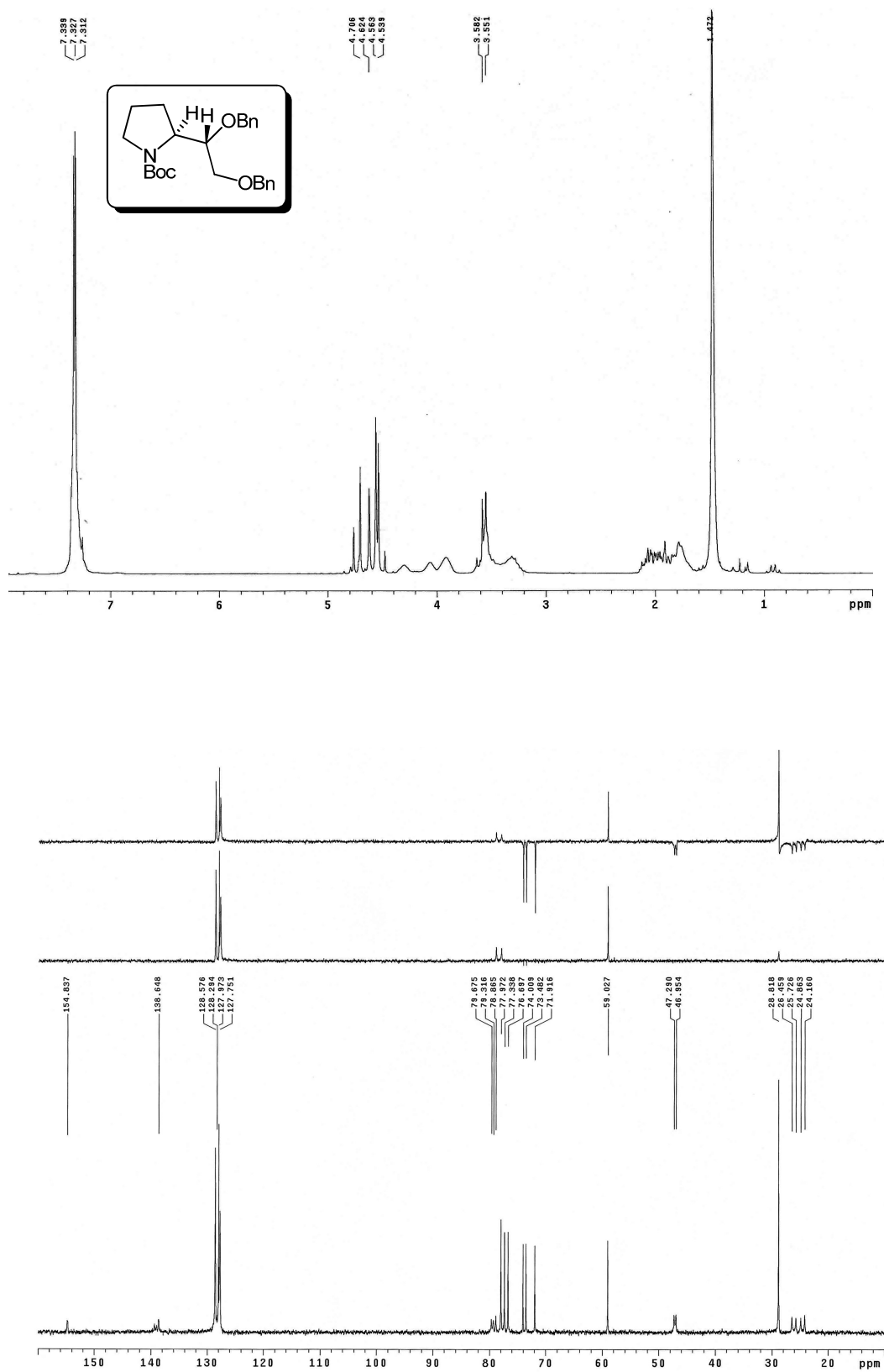
IR y EM del compuesto **25**:

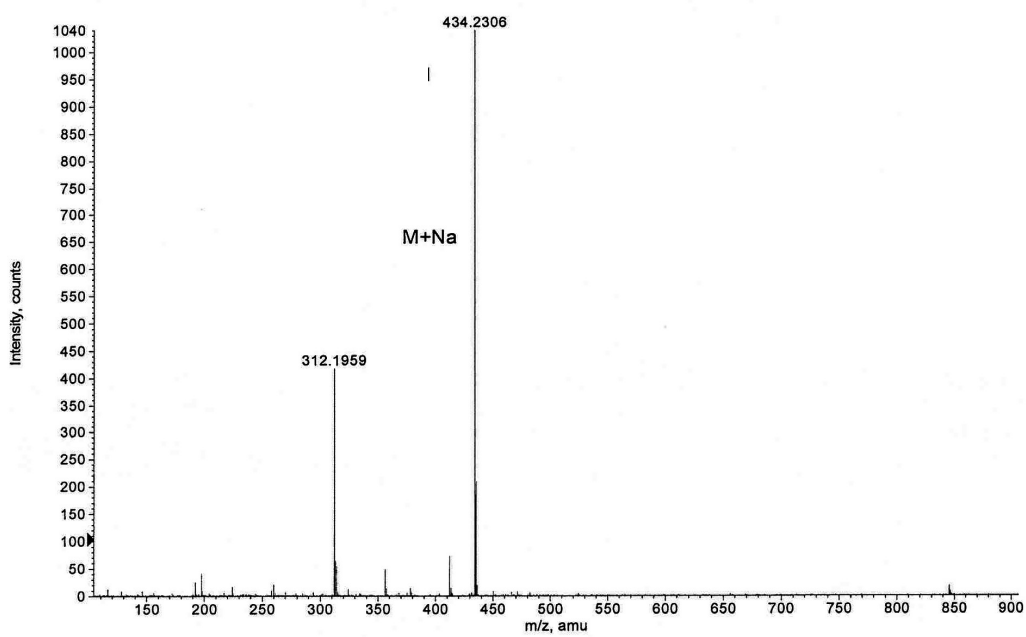
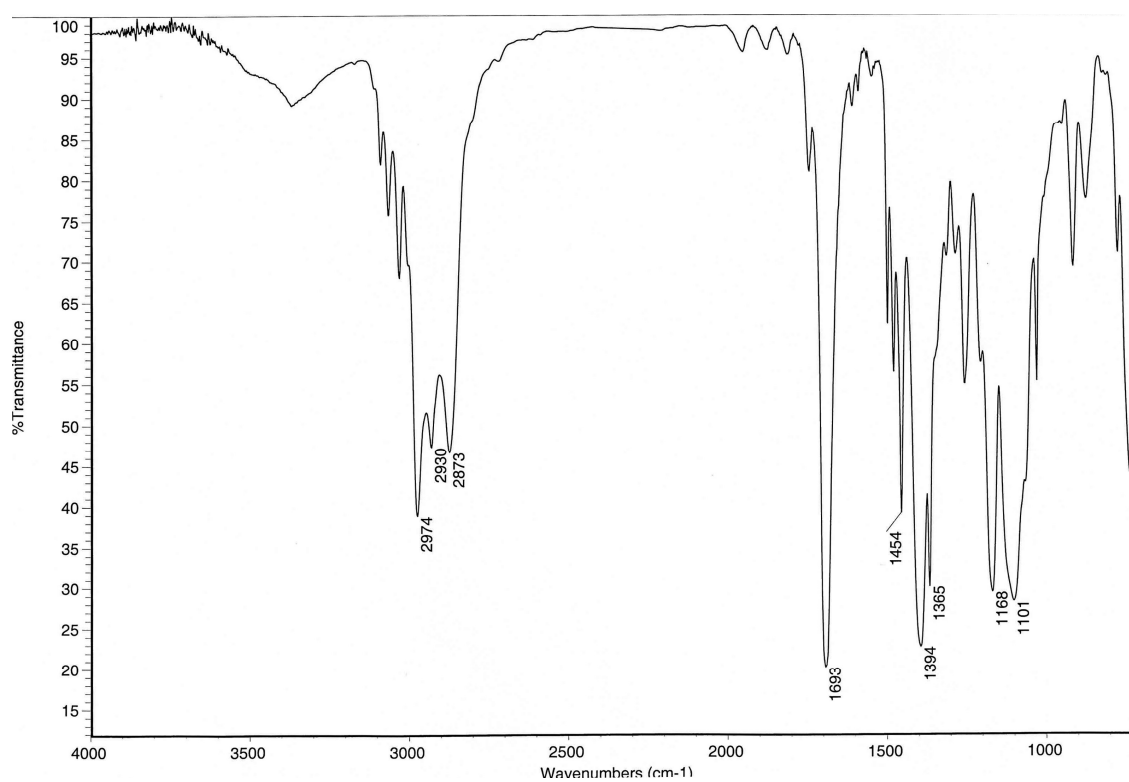
^1H y ^{13}C del compuesto **26**:



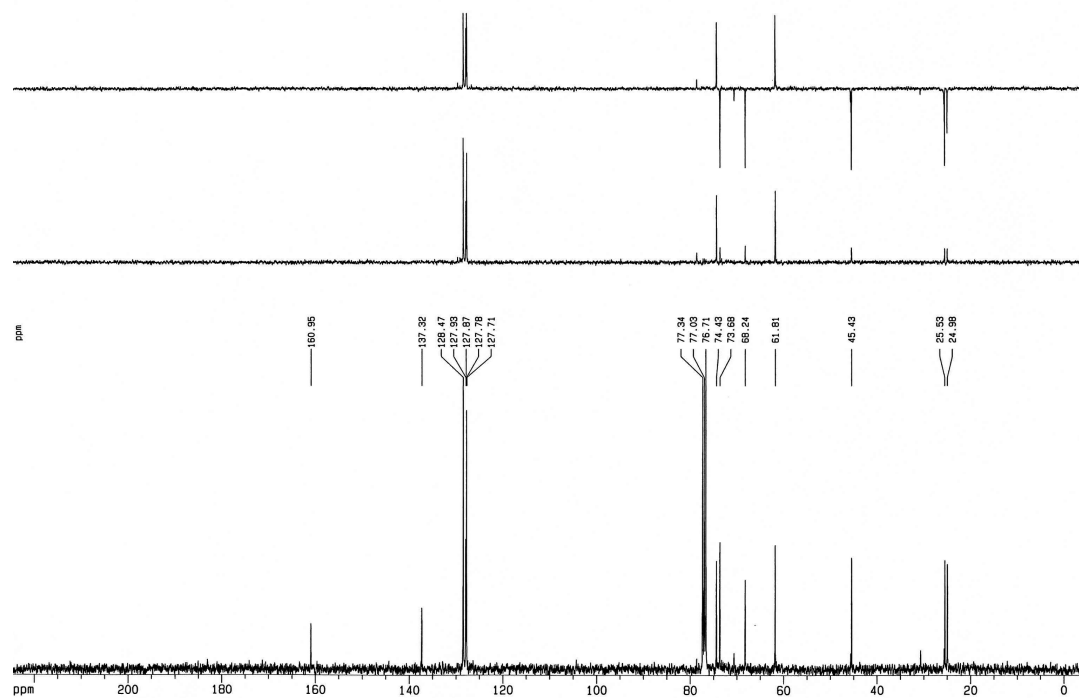
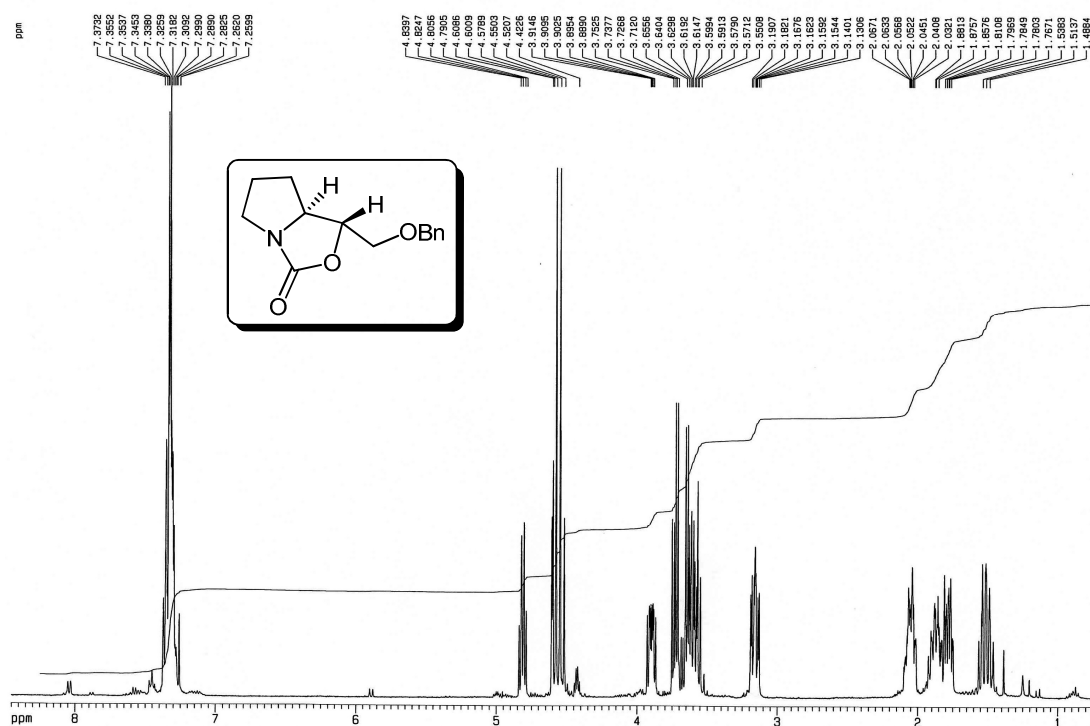
IR y EM del compuesto **26**:

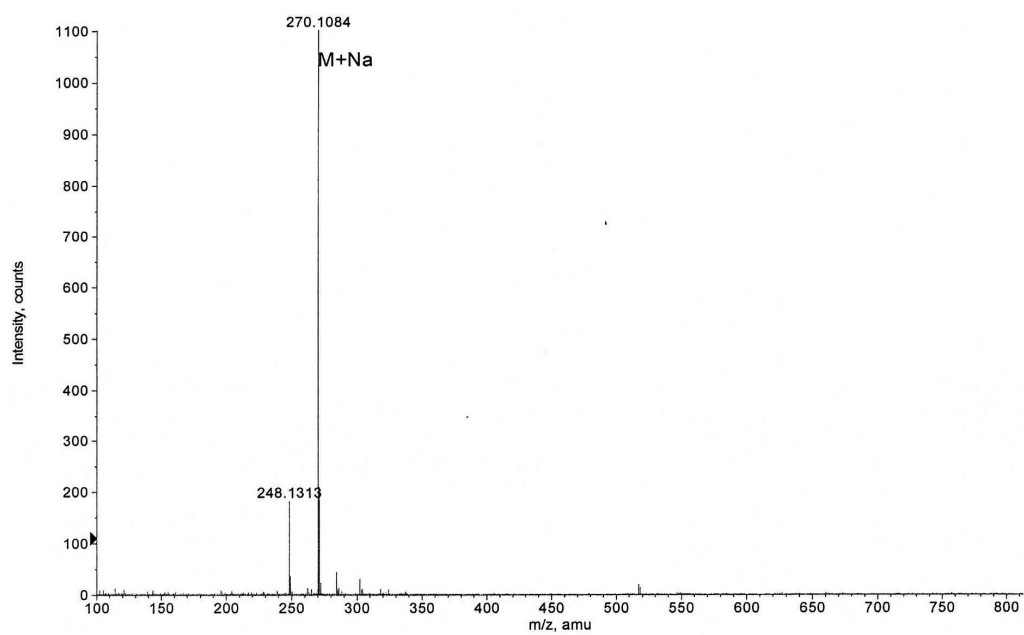
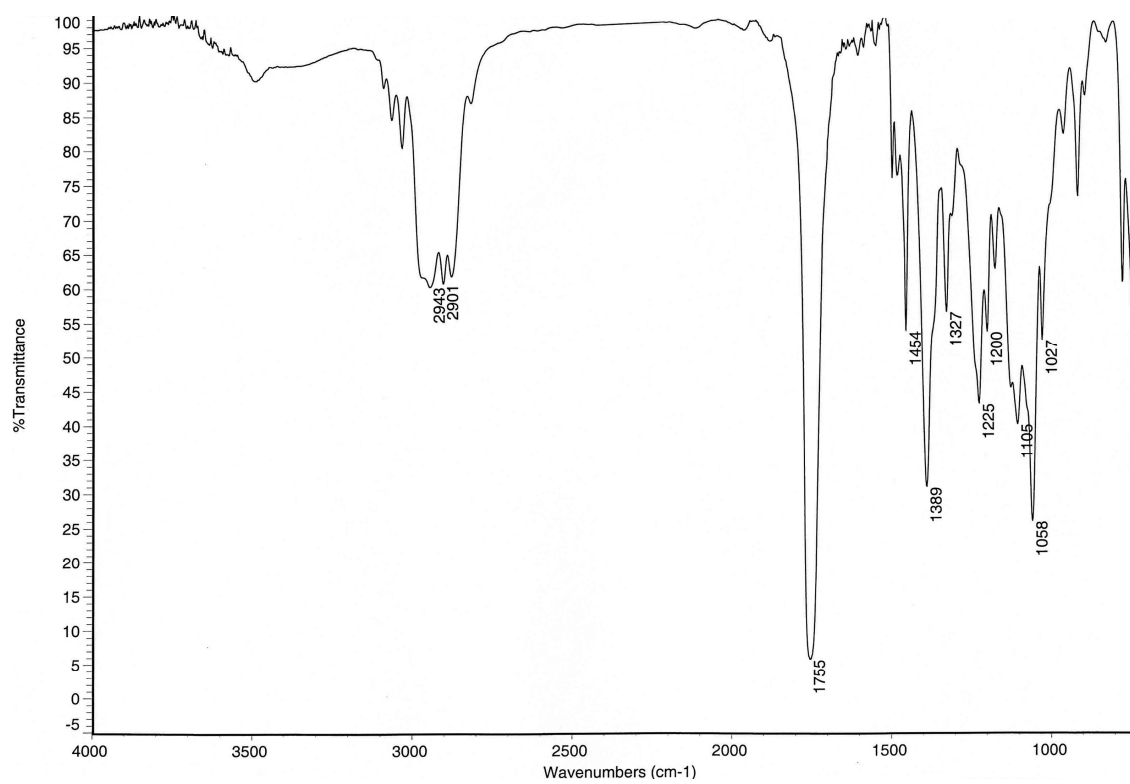
^1H y ^{13}C del compuesto **27**:



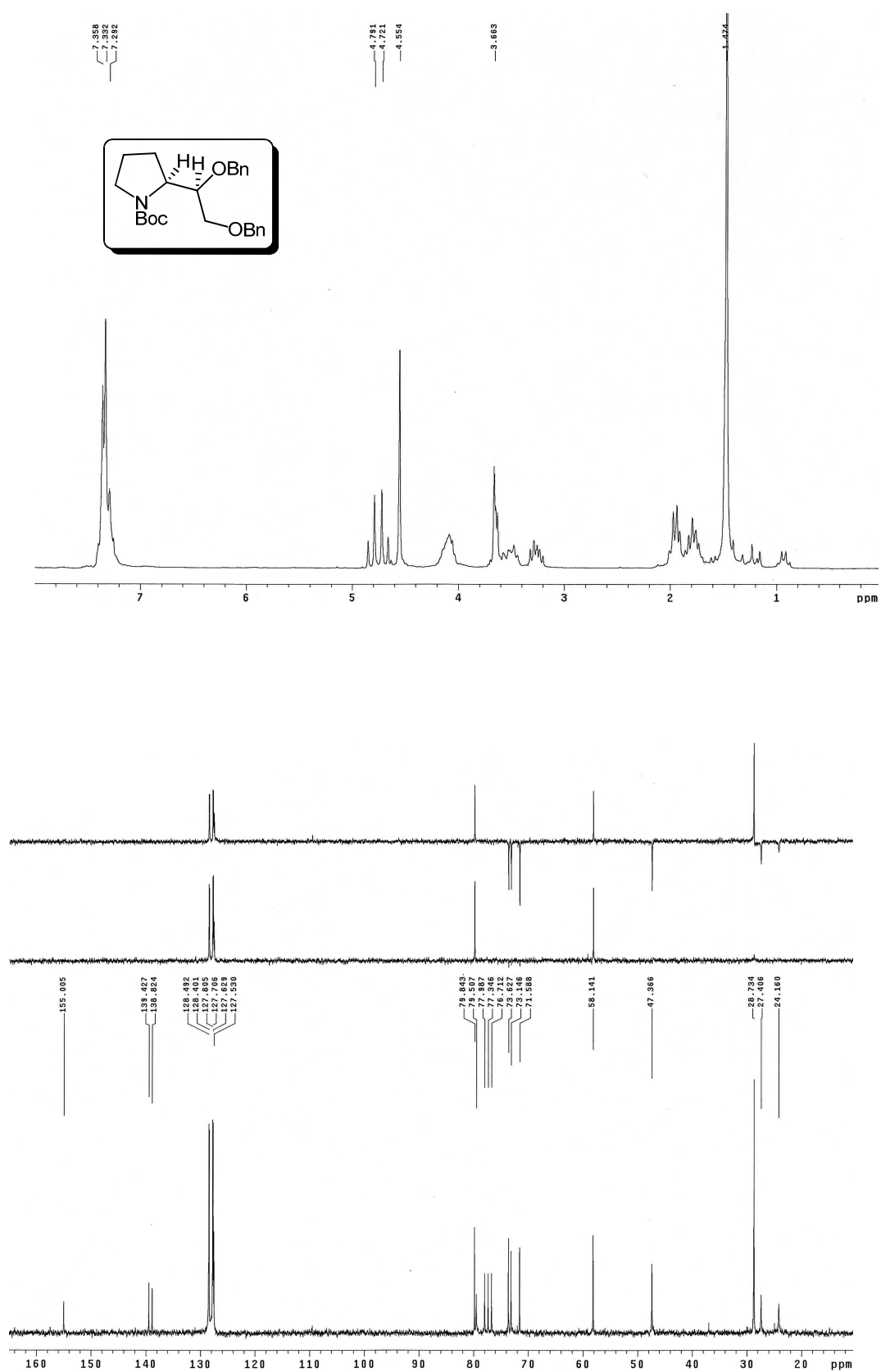
IR y EM del compuesto **27**:

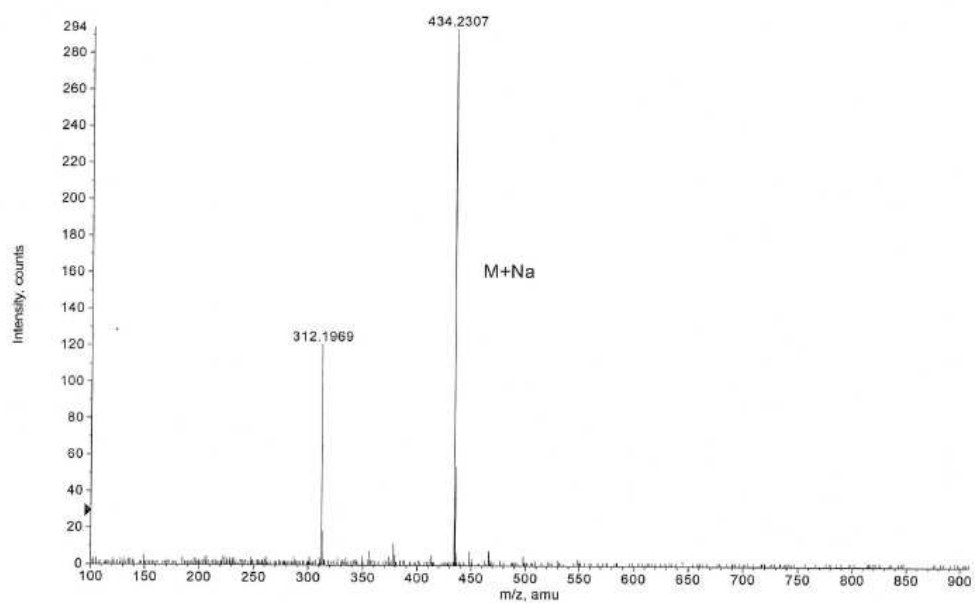
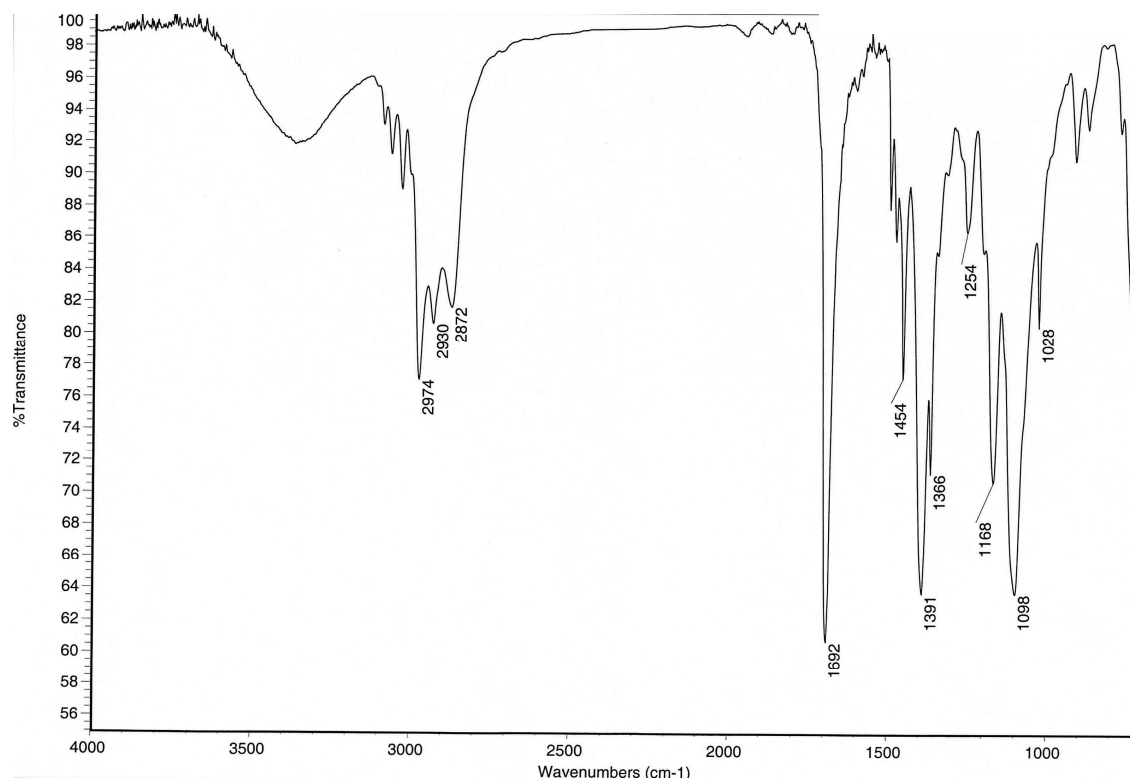
^1H y ^{13}C del compuesto **28**:



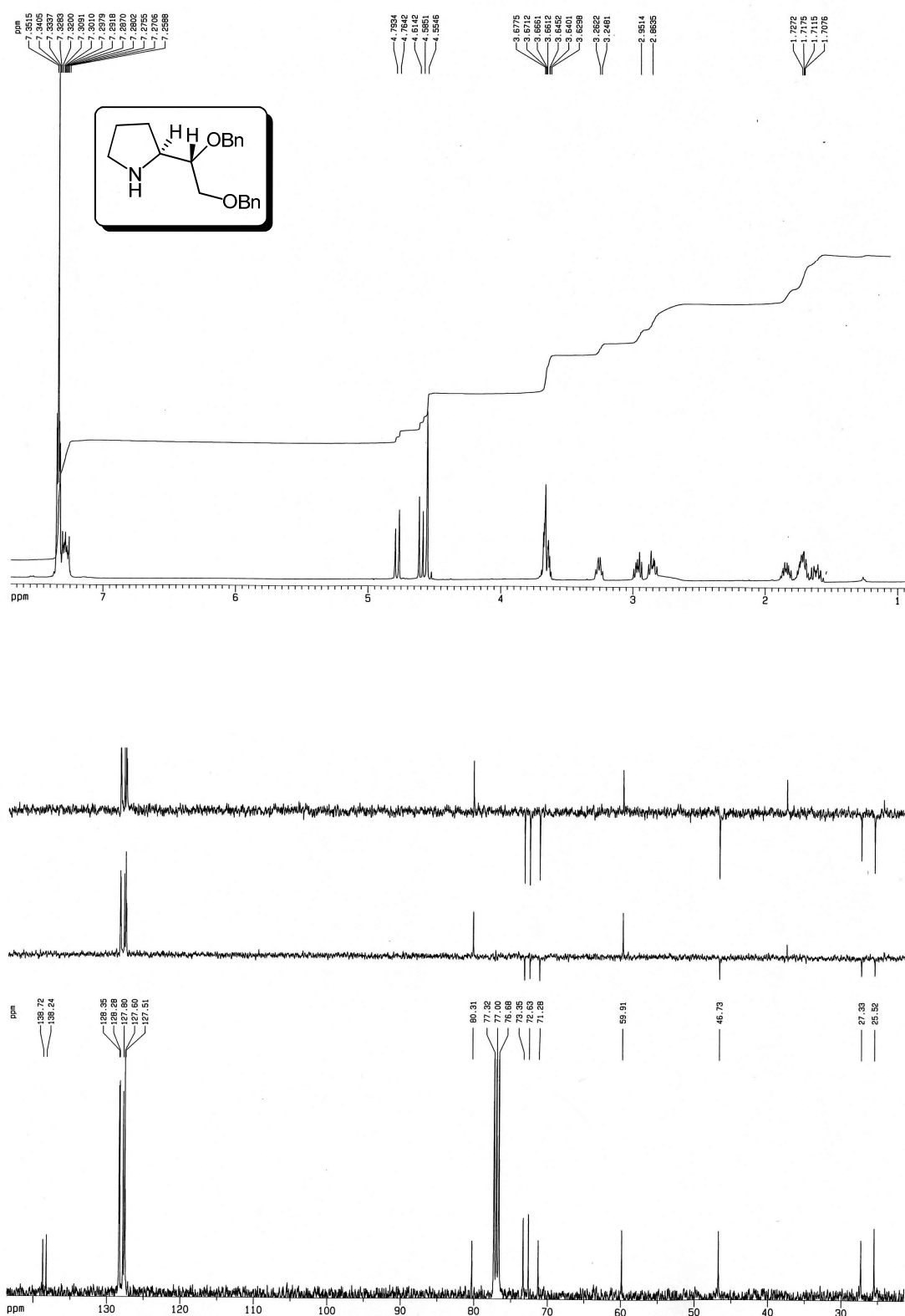
IR y EM del compuesto **28**:

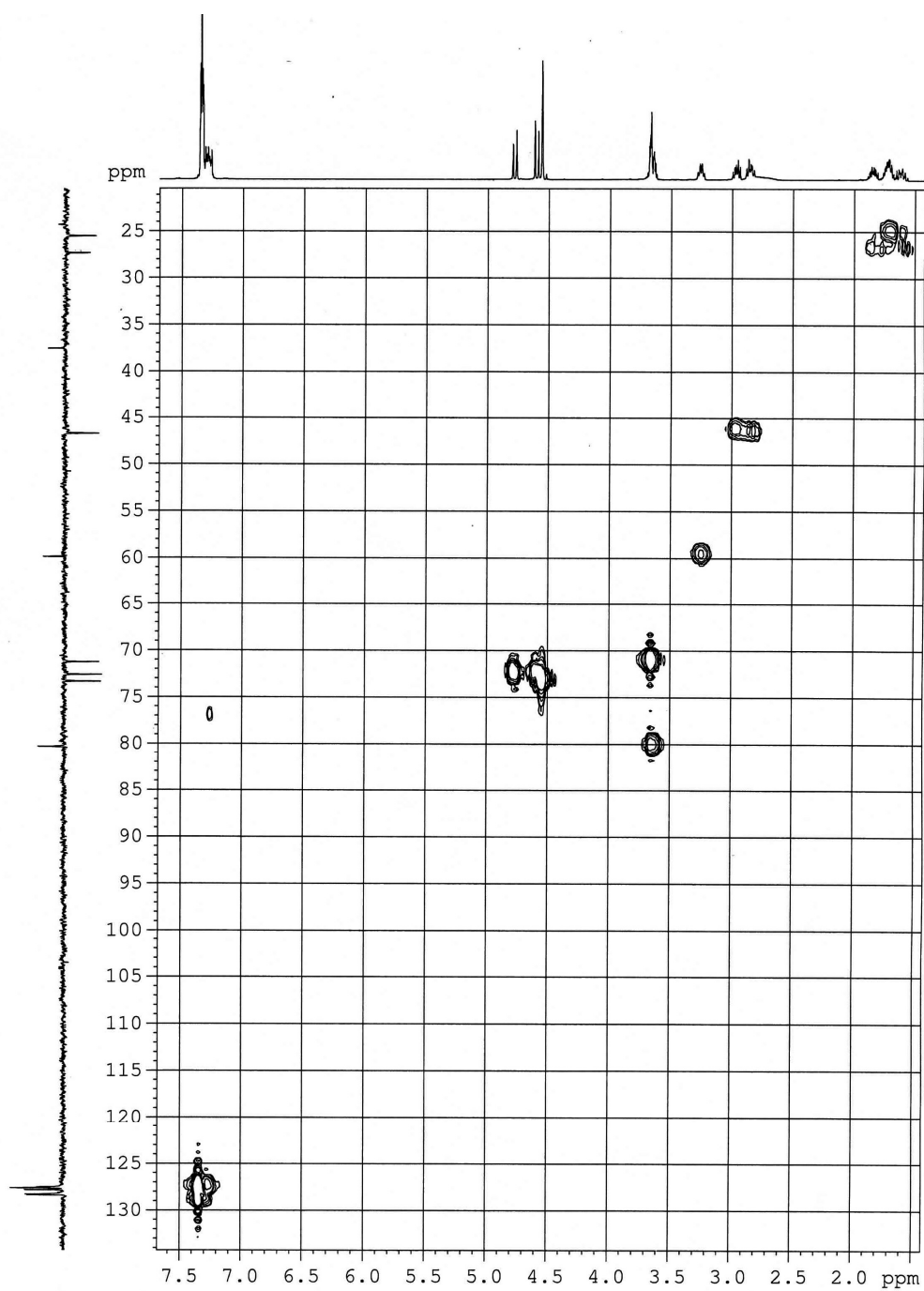
^1H y ^{13}C del compuesto **29**:



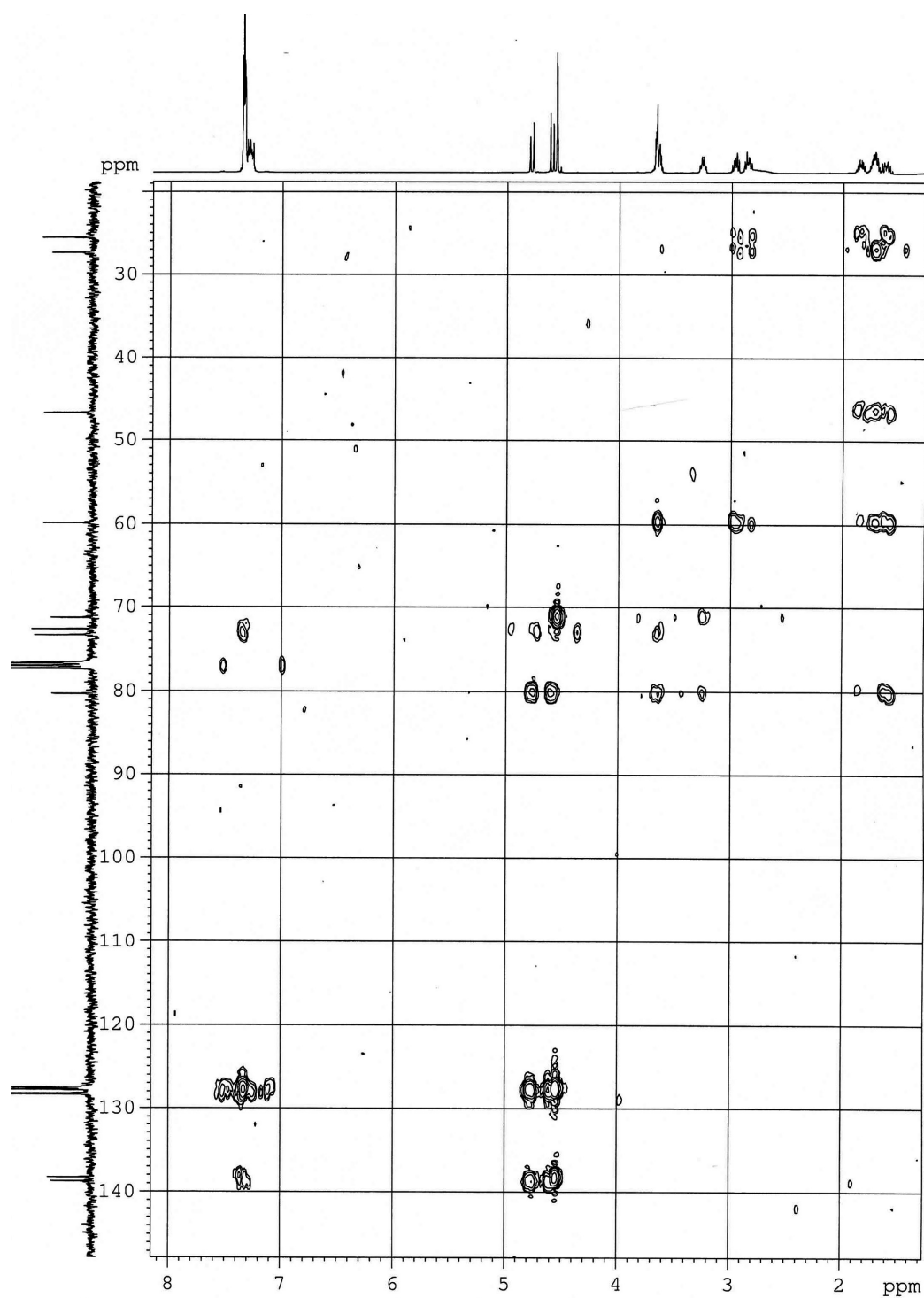
IR y EM del compuesto **29**:

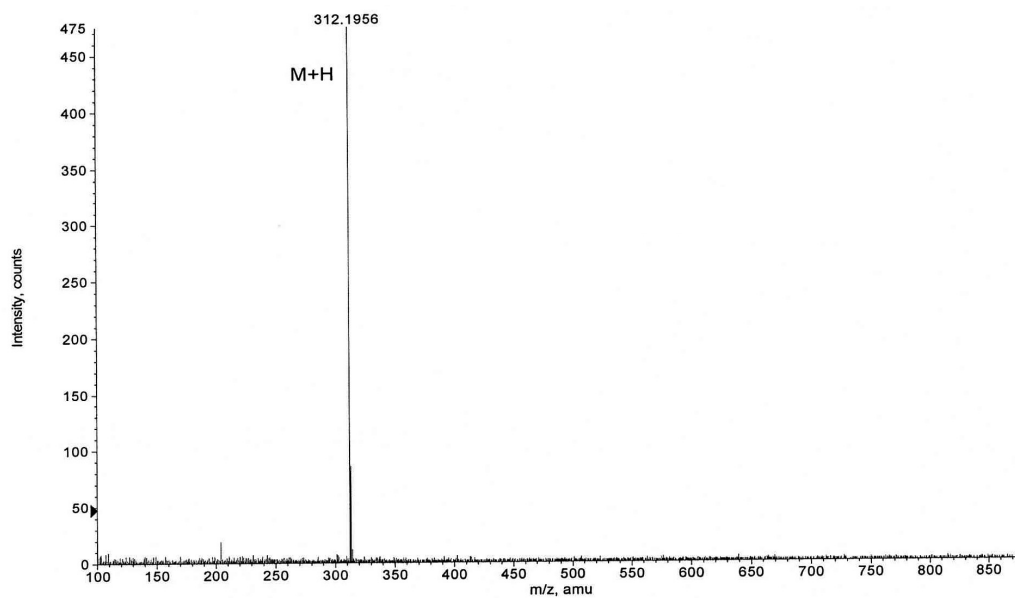
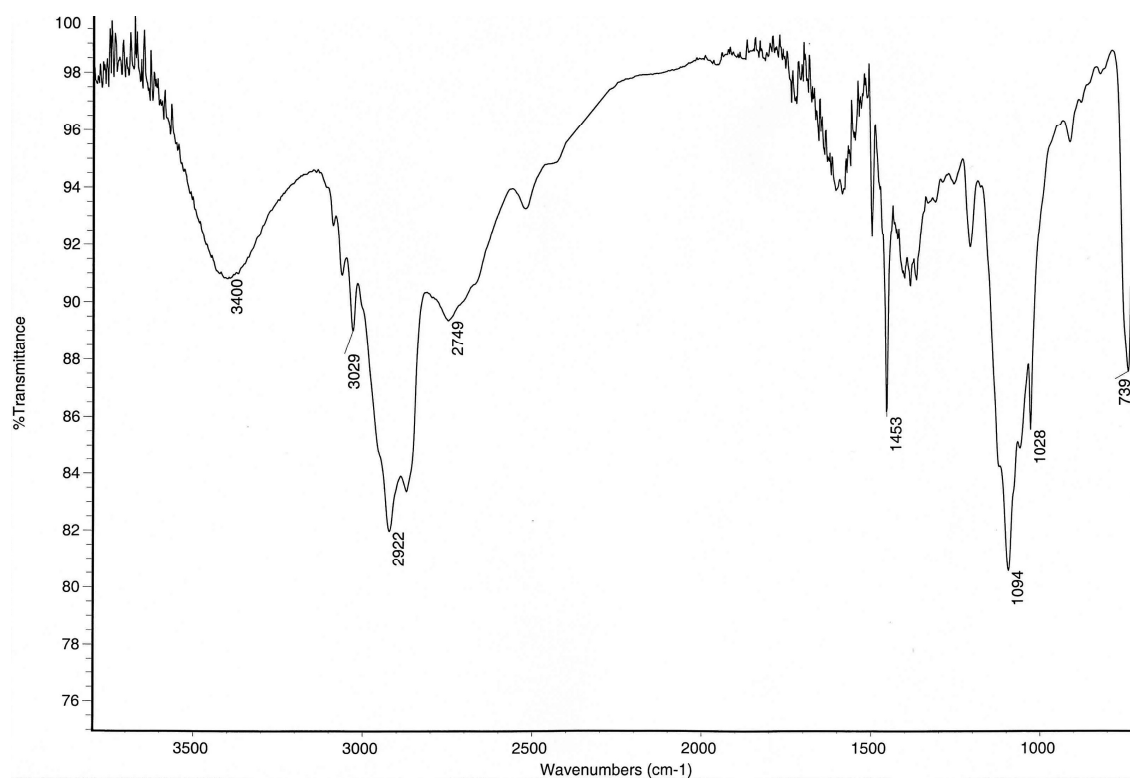
^1H y ^{13}C del compuesto **30**:



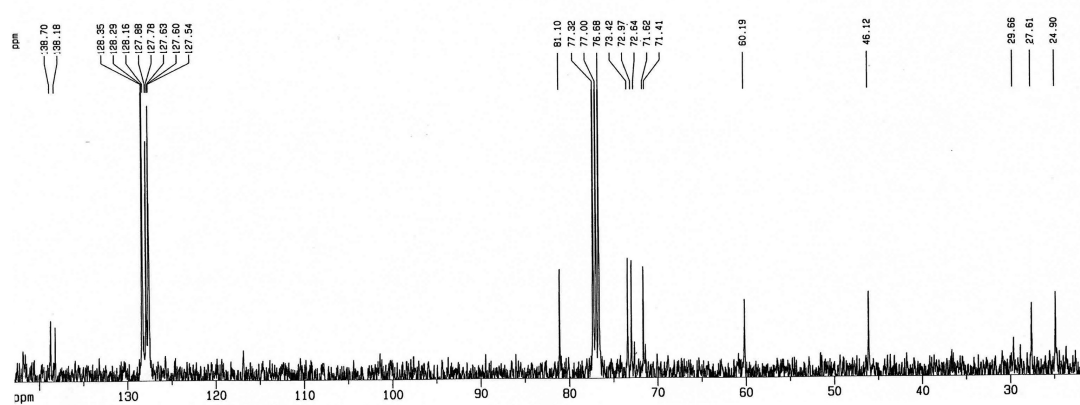
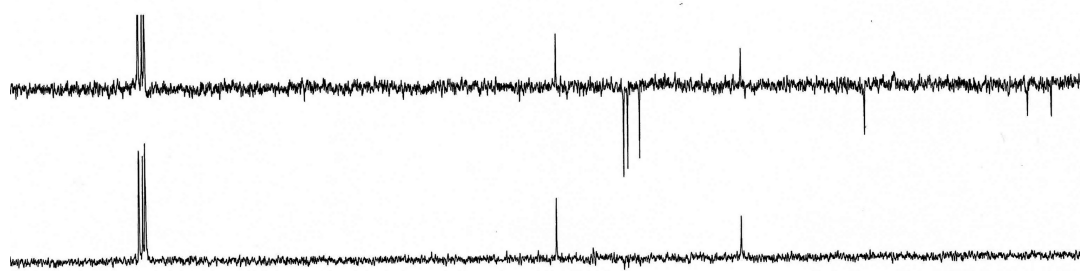
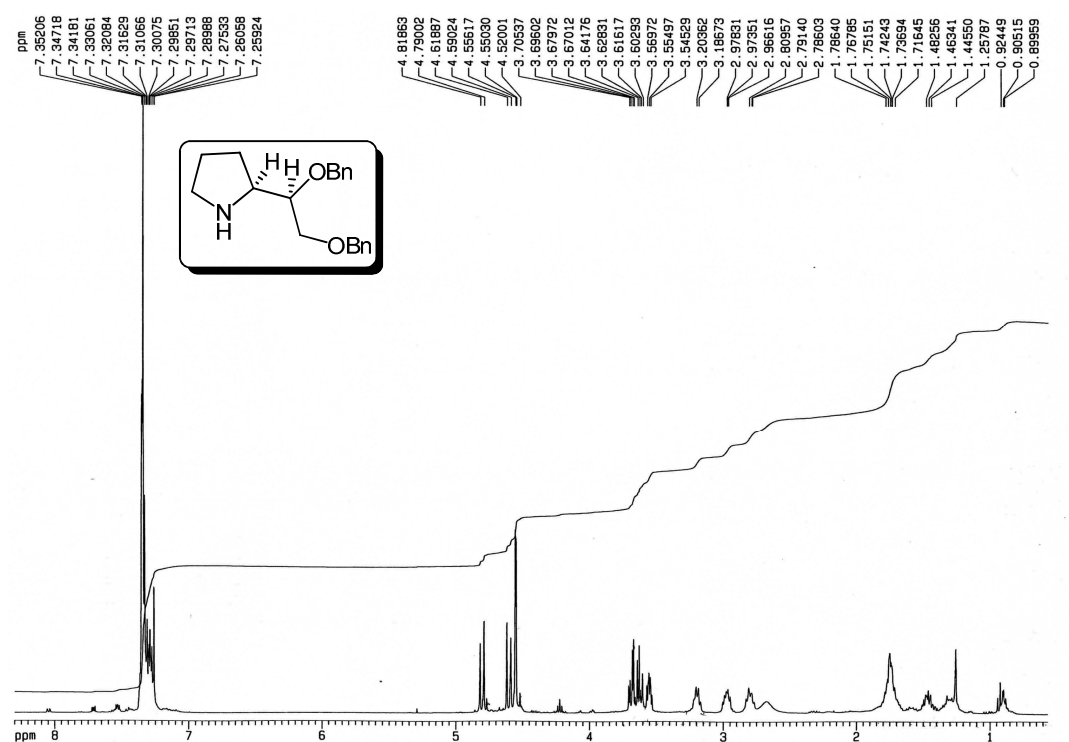
HMQC del compuesto **30**:

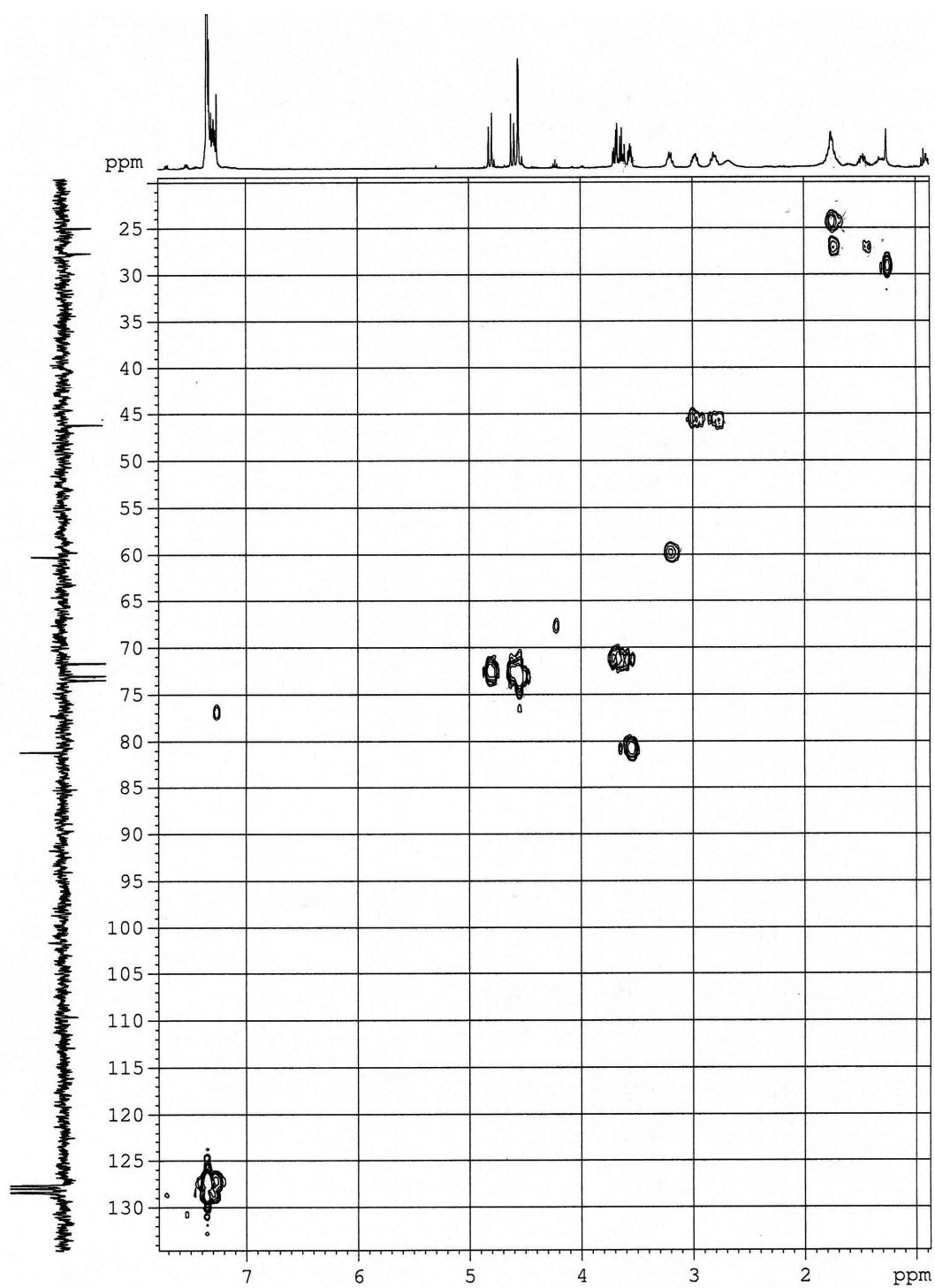
HMBC del compuesto **30**:



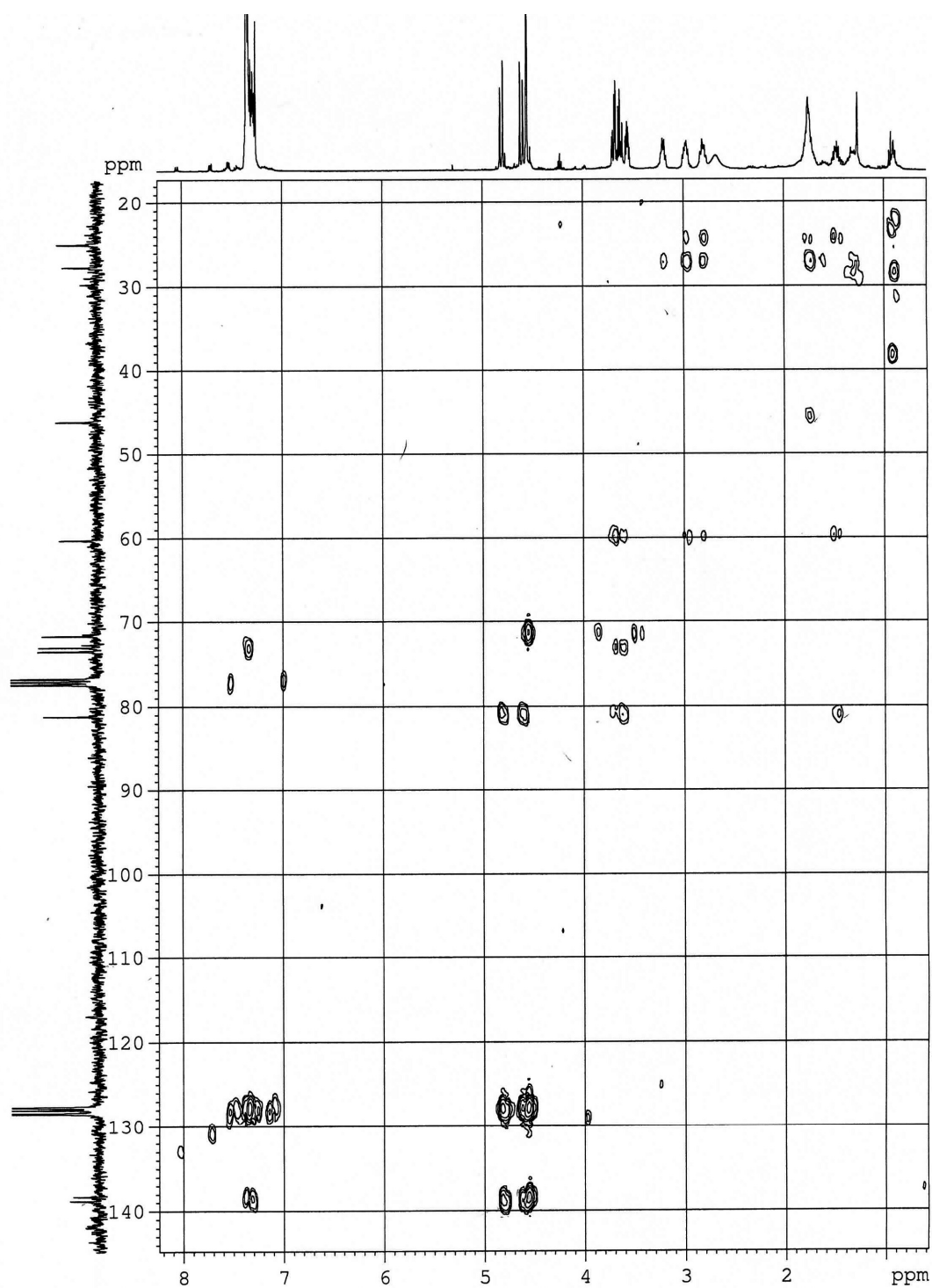
IR y EM del compuesto **30**:

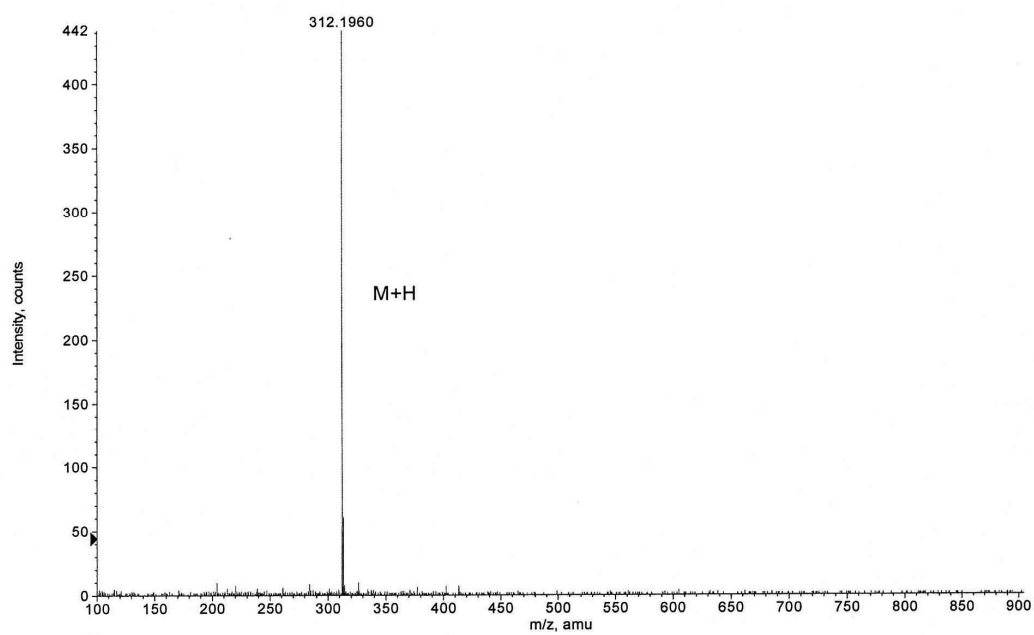
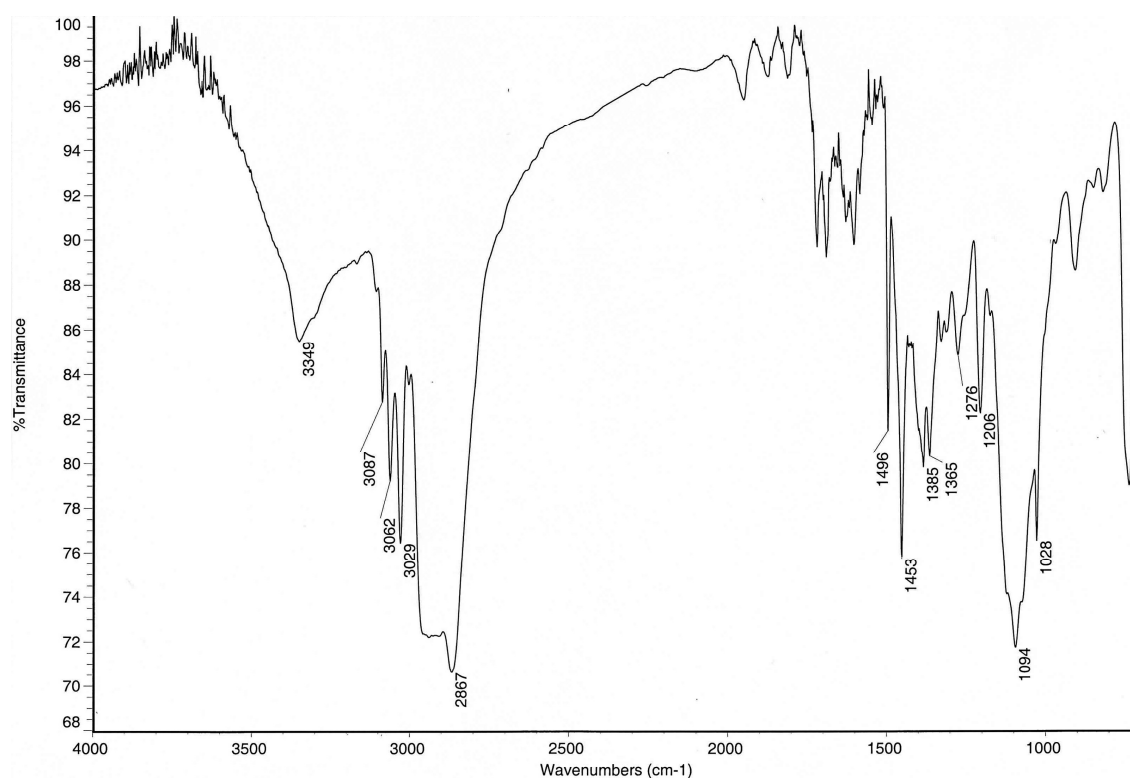
^1H y ^{13}C del compuesto **31**:



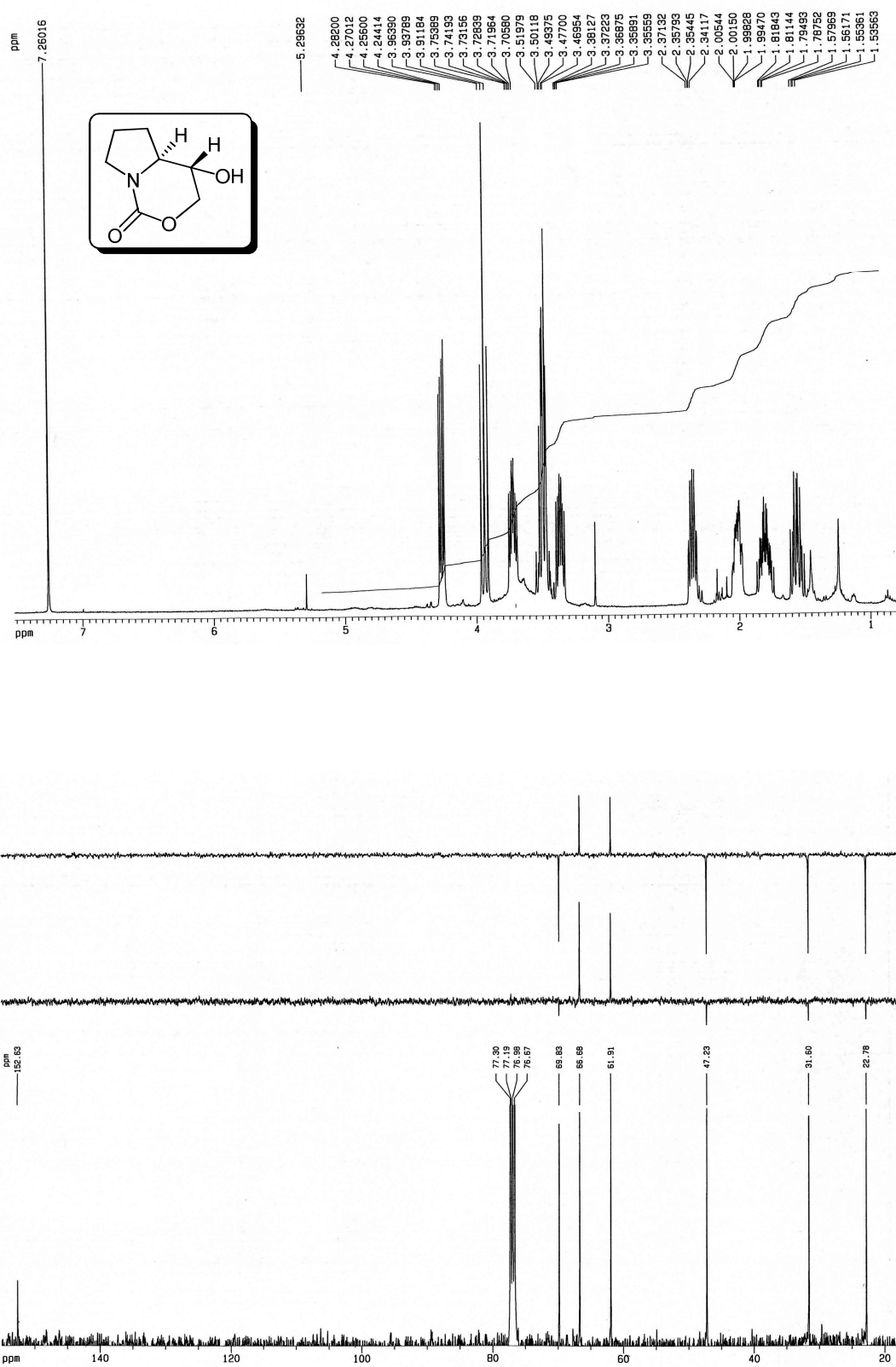
HMQC del compuesto **31**:

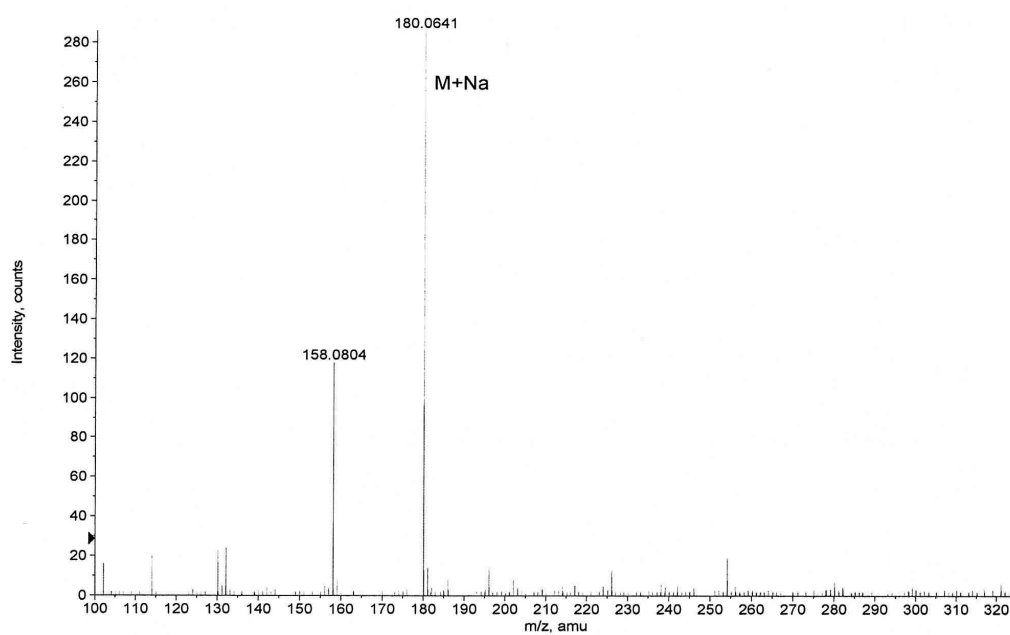
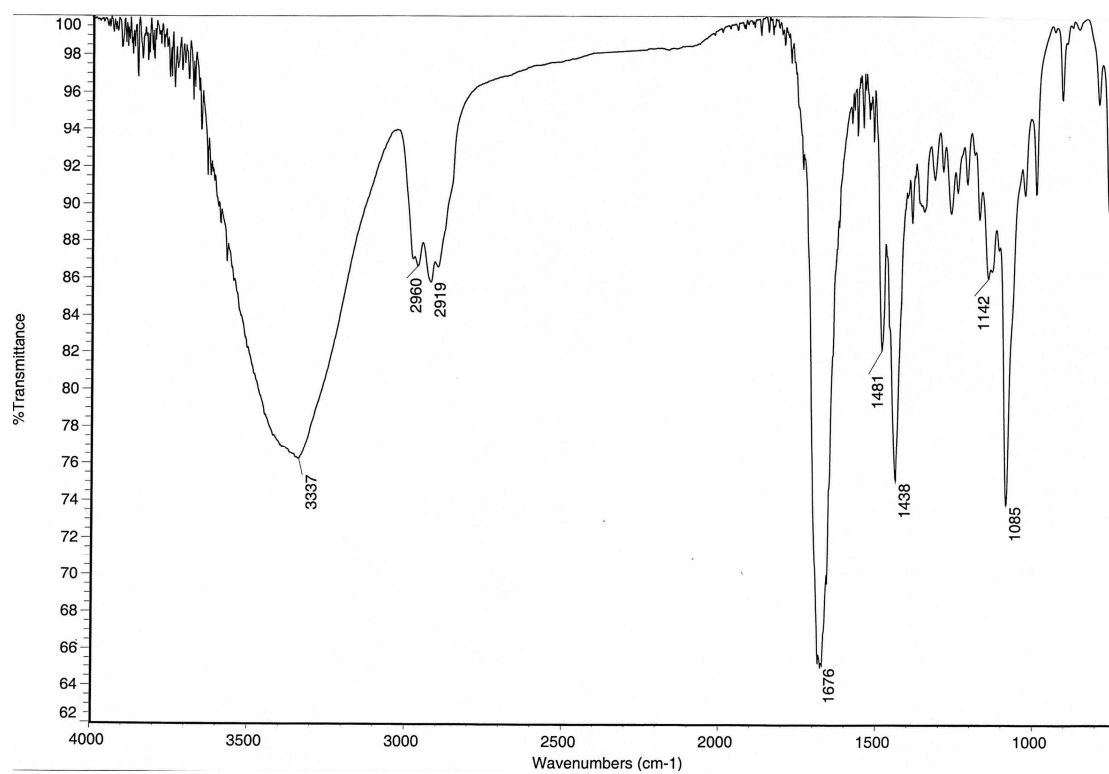
HMBC del compuesto **31**:



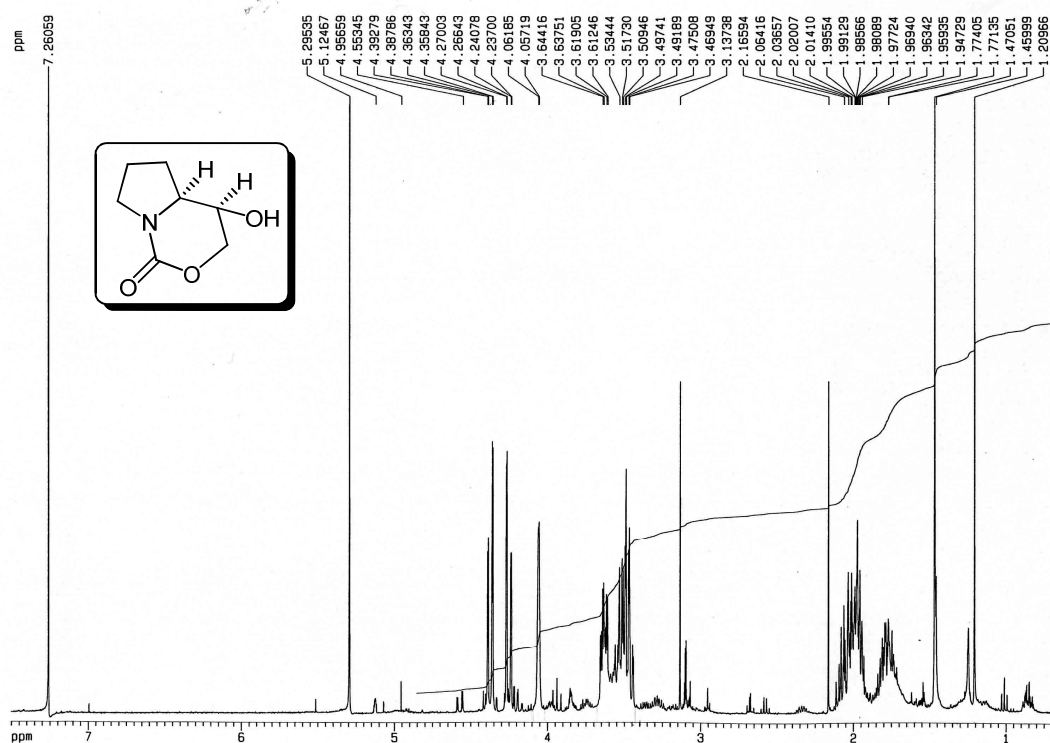
IR y EM del compuesto **31**:

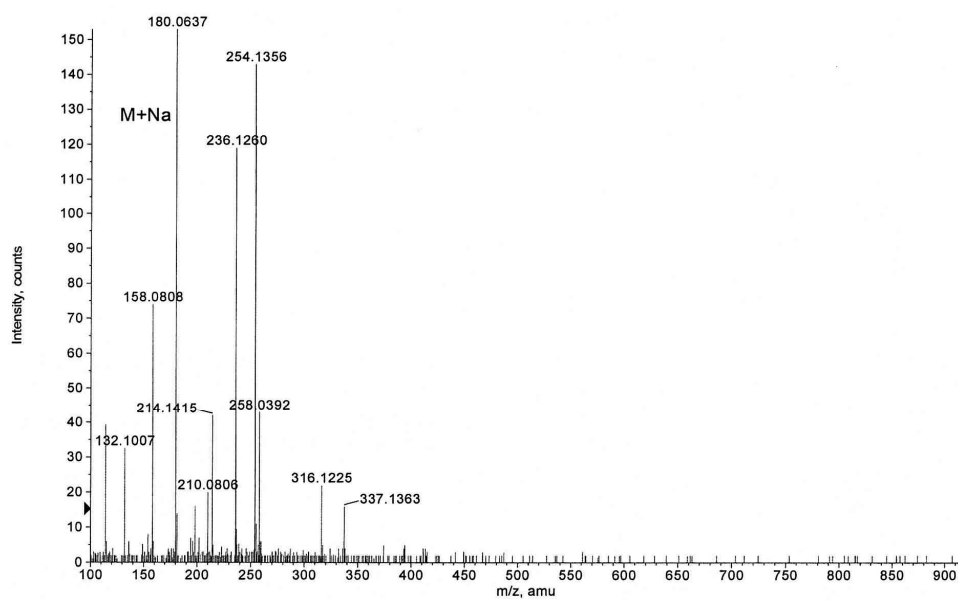
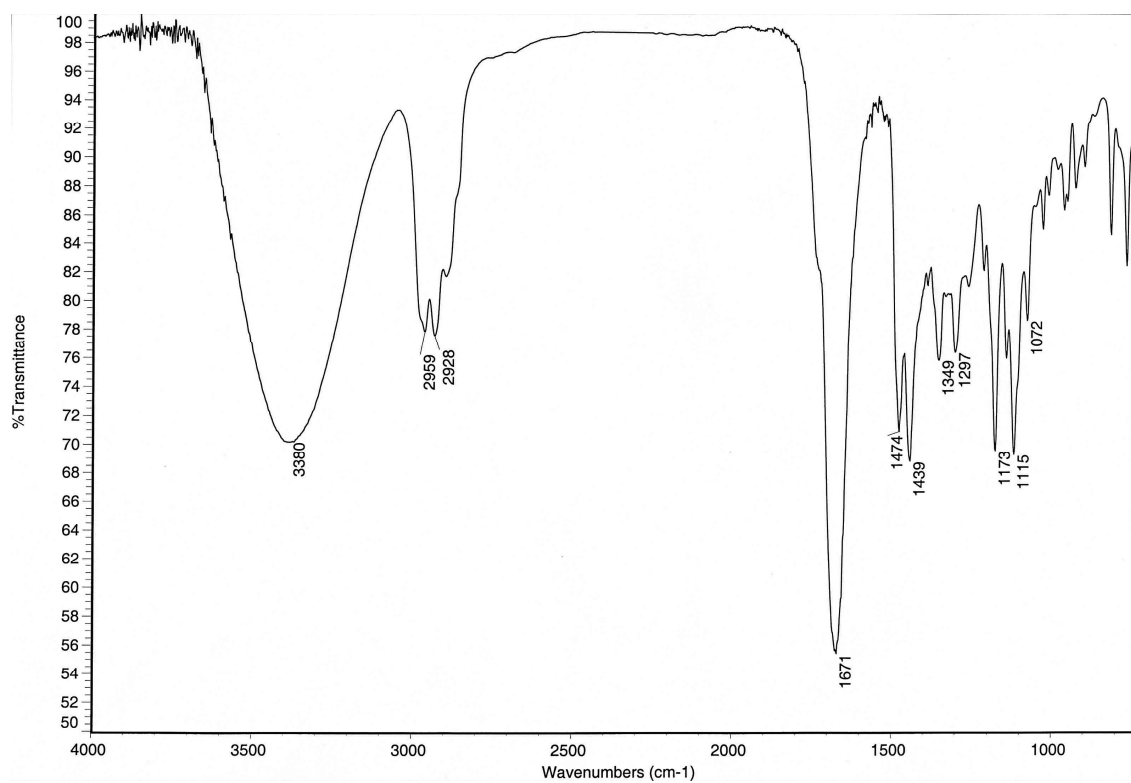
^1H y ^{13}C del compuesto **32**:



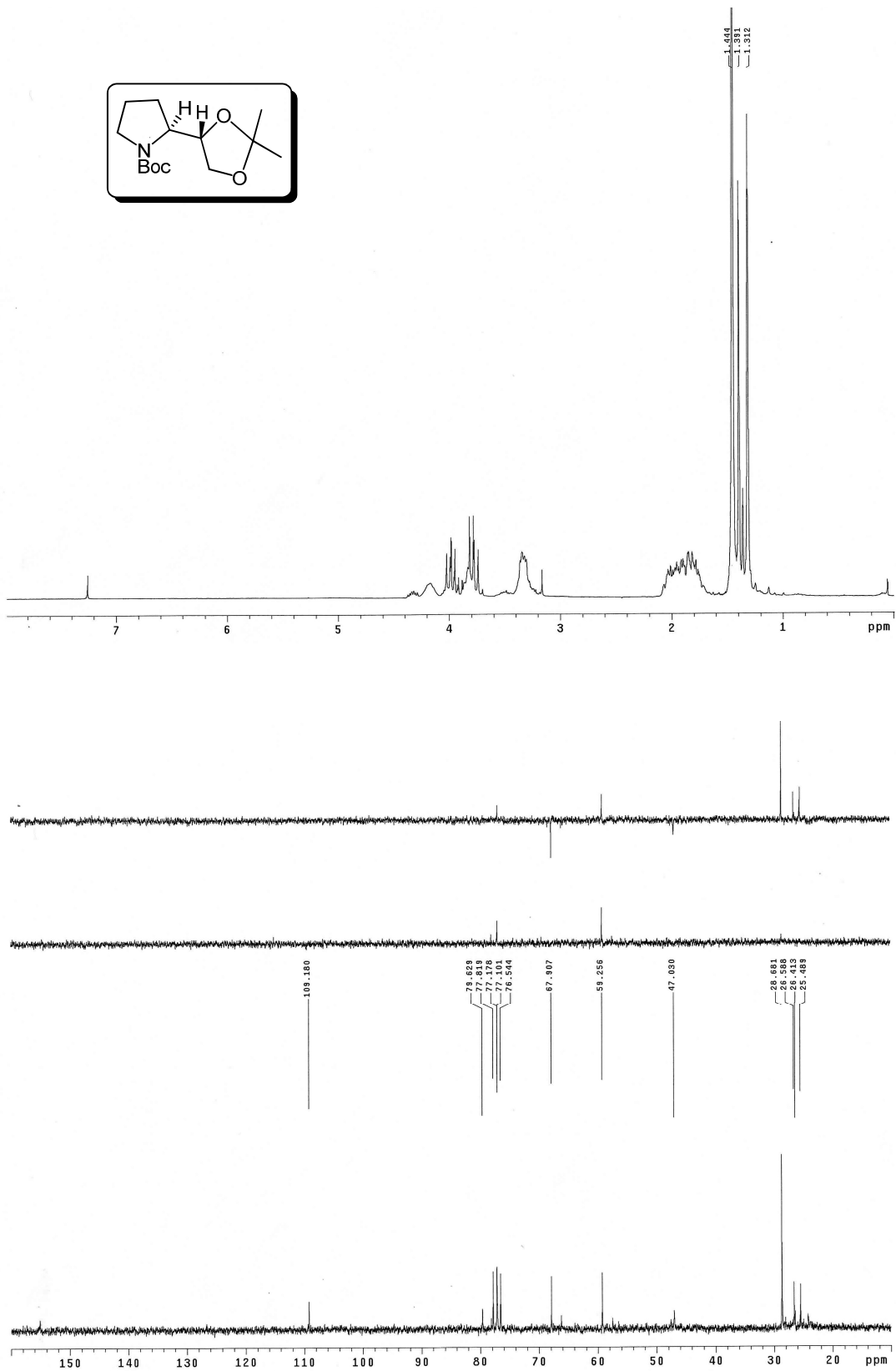
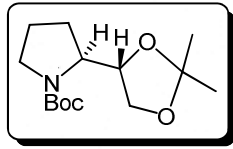
IR y EM del compuesto **32**:

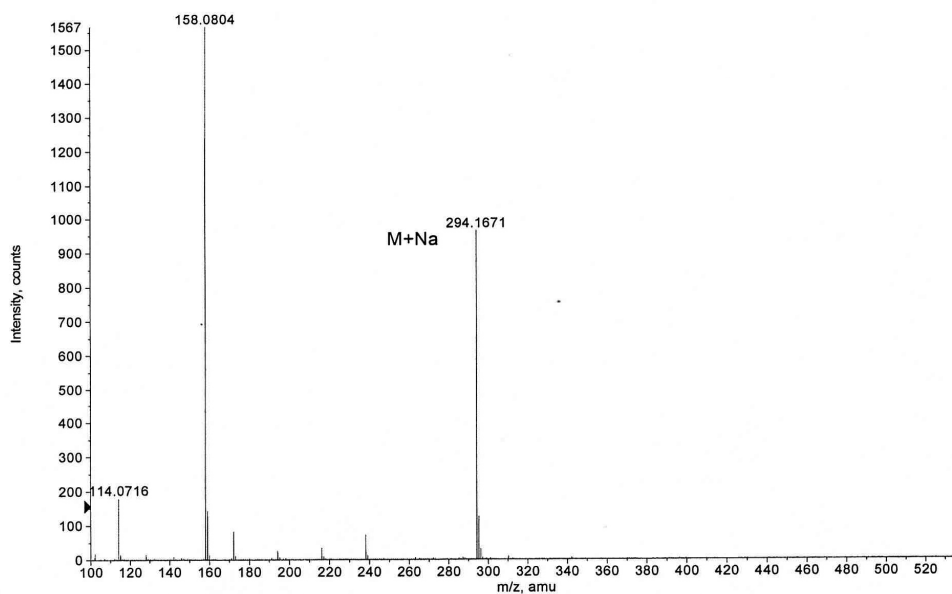
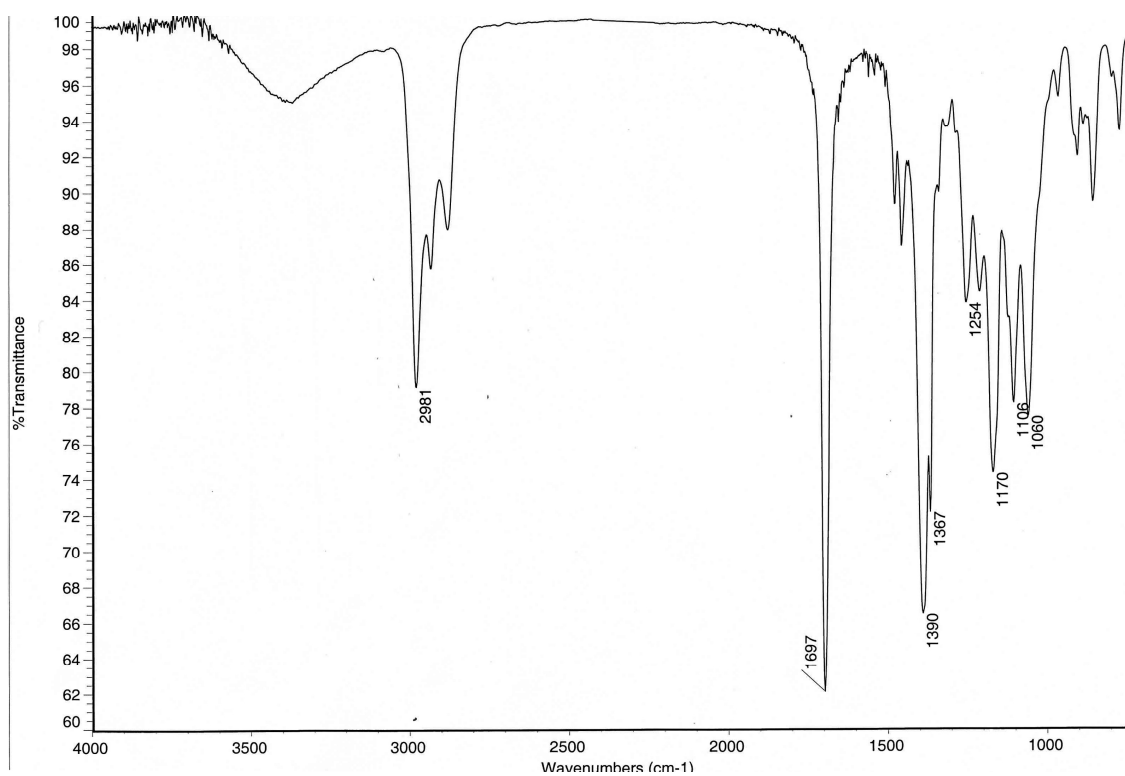
^1H y ^{13}C del compuesto **33**:



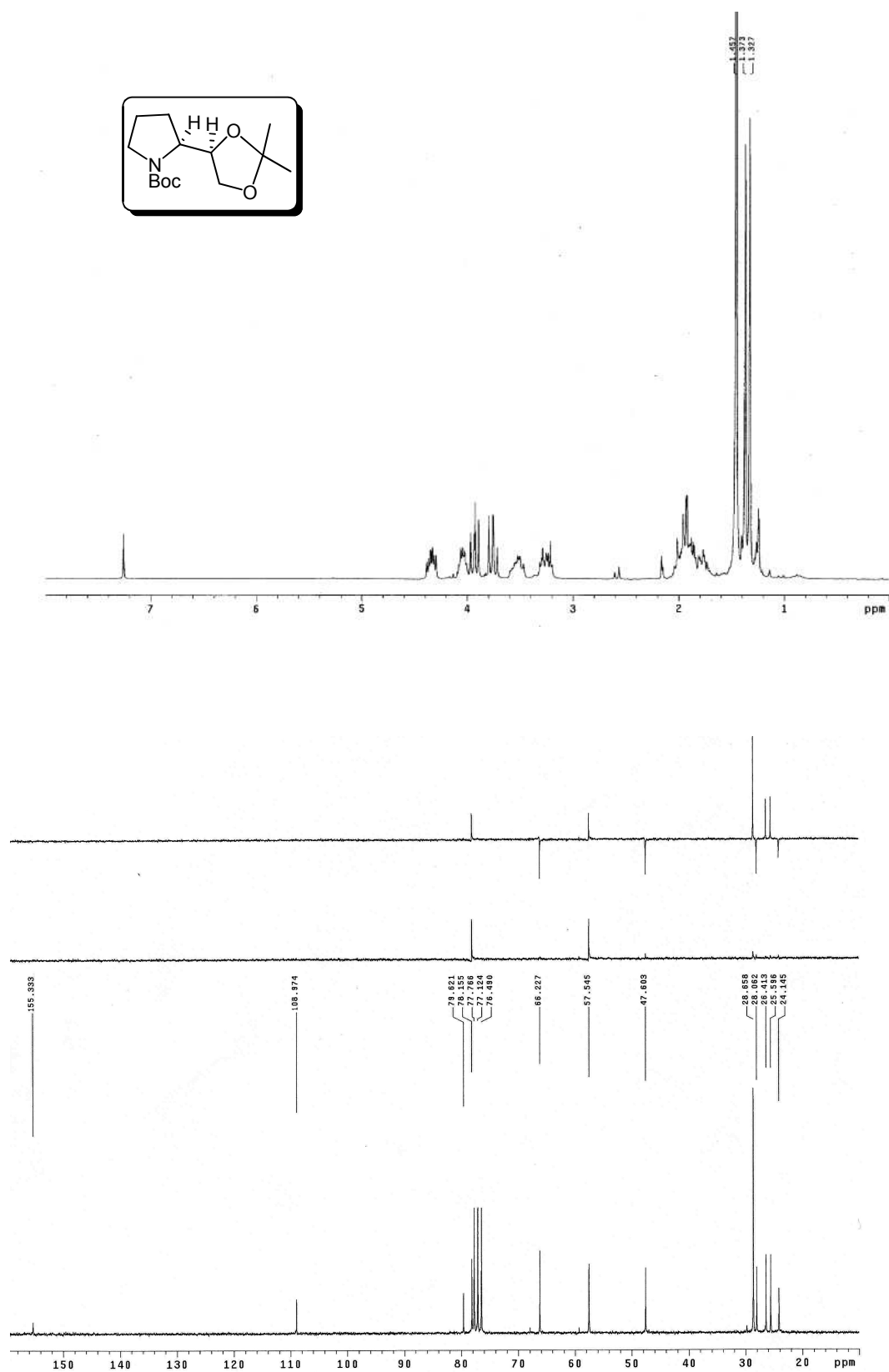
IR y EM del compuesto **33**:

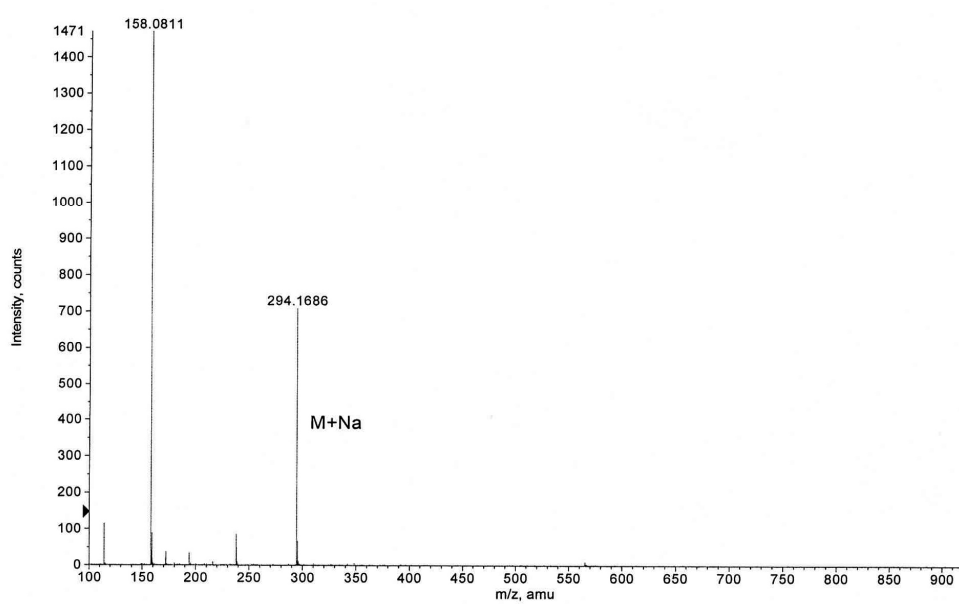
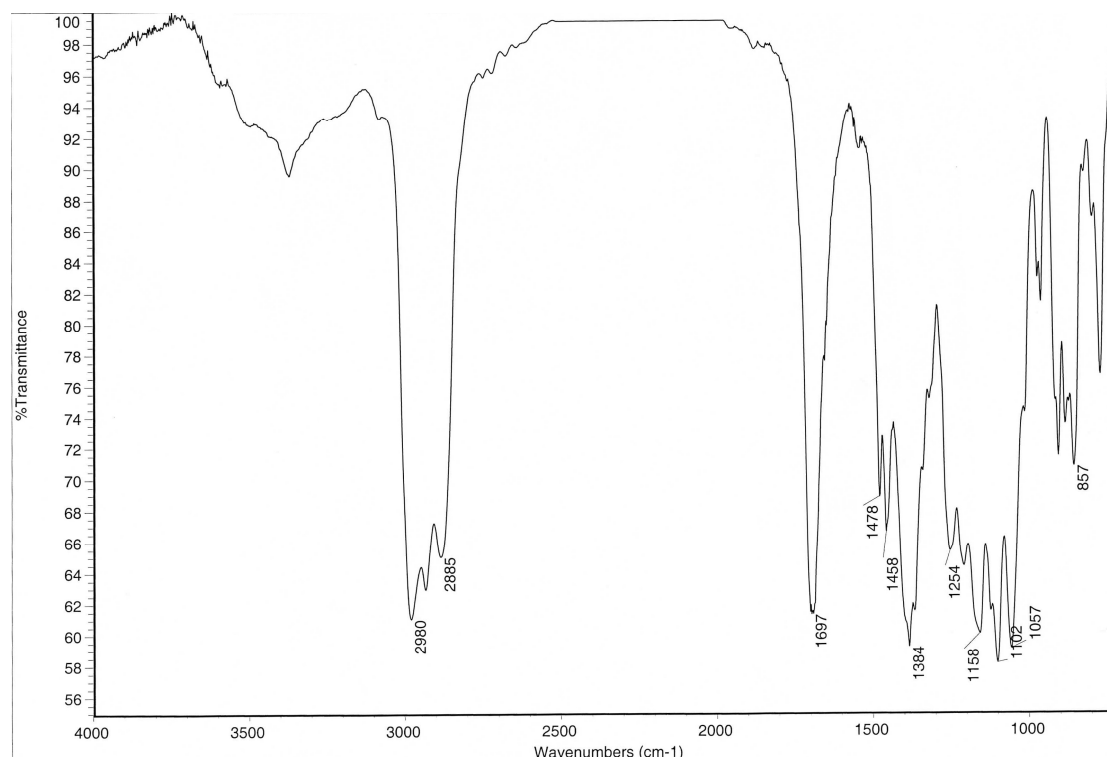
^1H y ^{13}C del compuesto **34**:



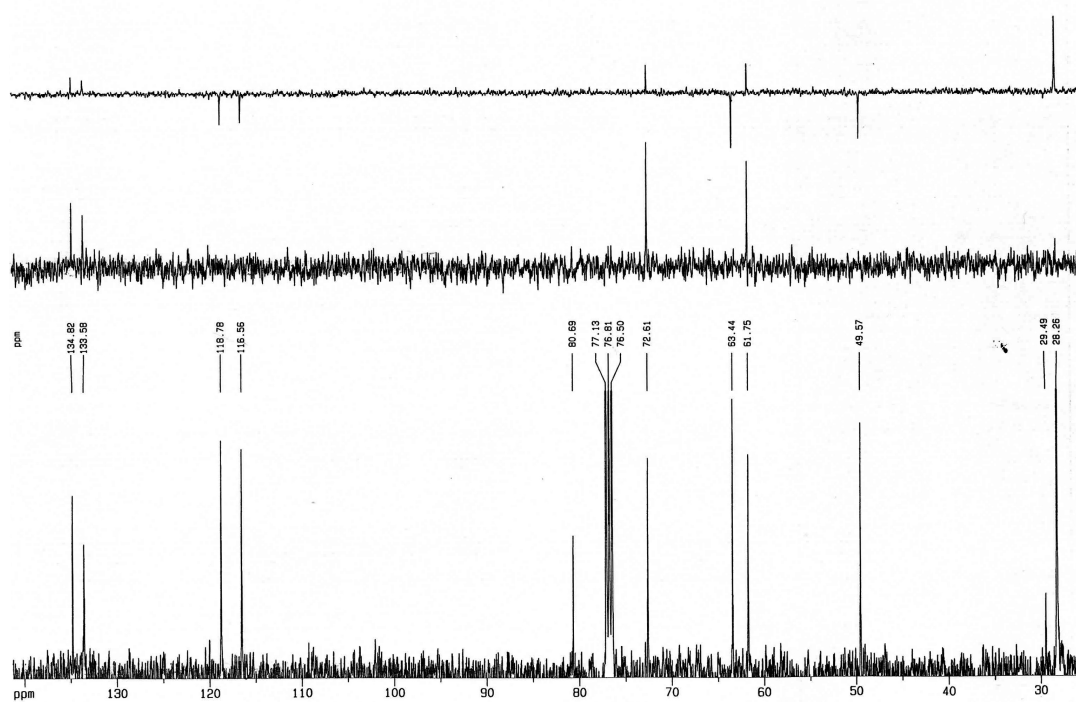
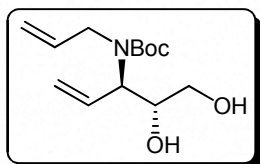
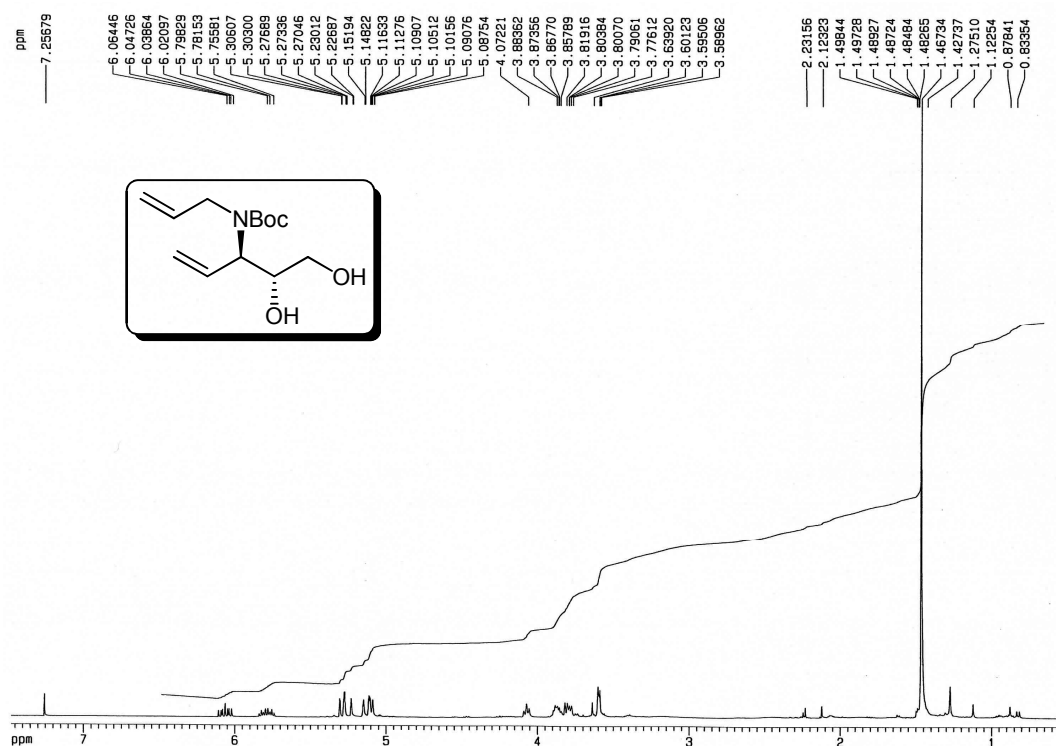
IR y EM del compuesto **34**:

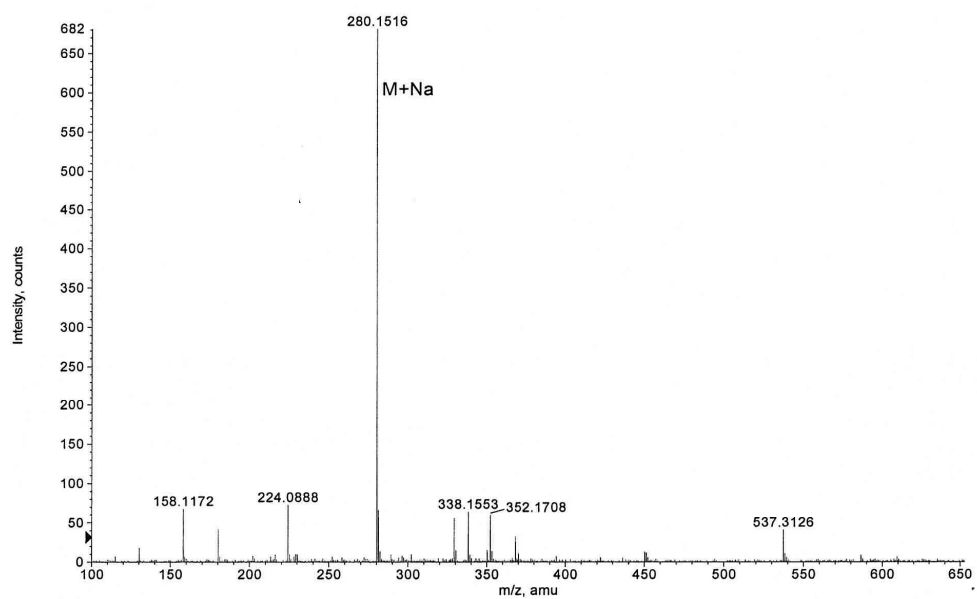
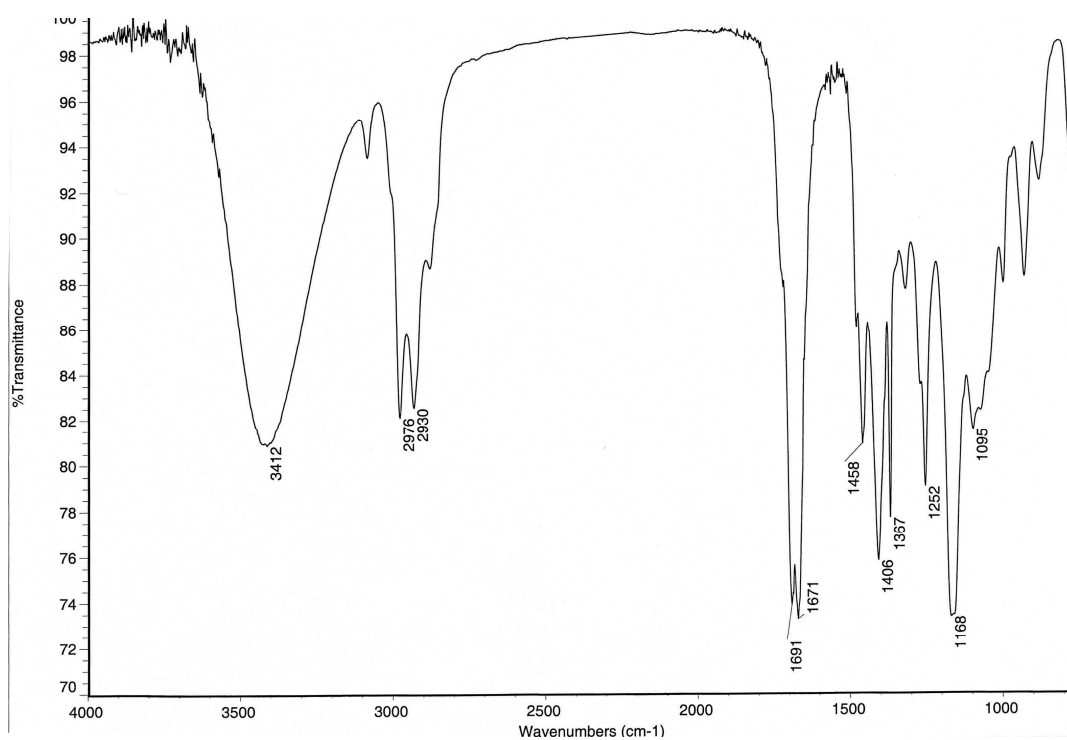
^1H y ^{13}C del compuesto **35**:



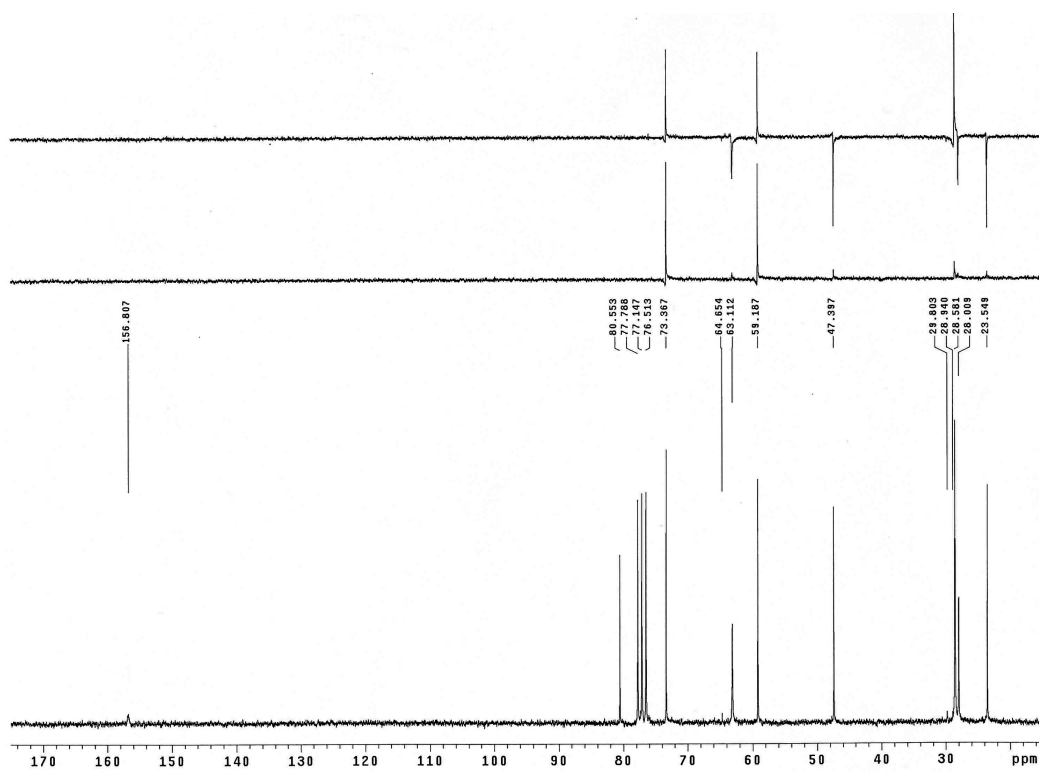
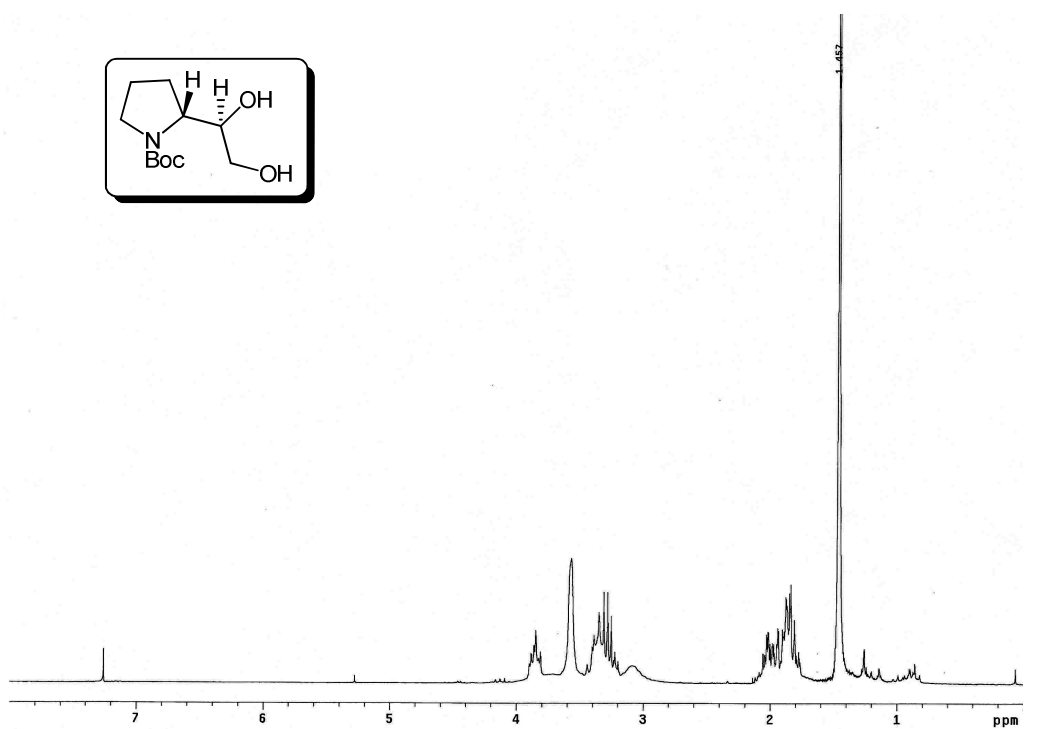
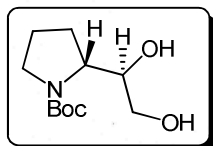
IR y EM del compuesto **35**:

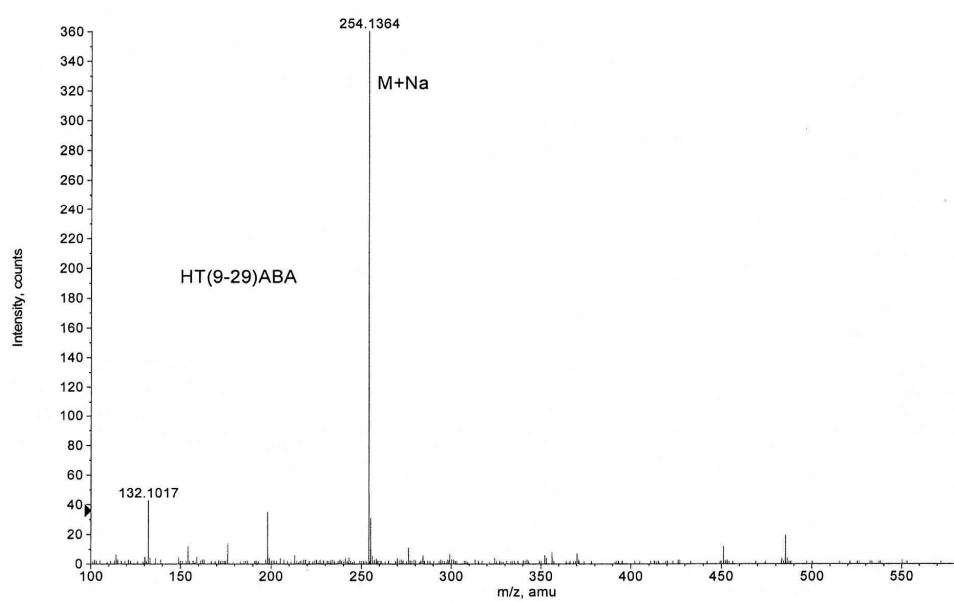
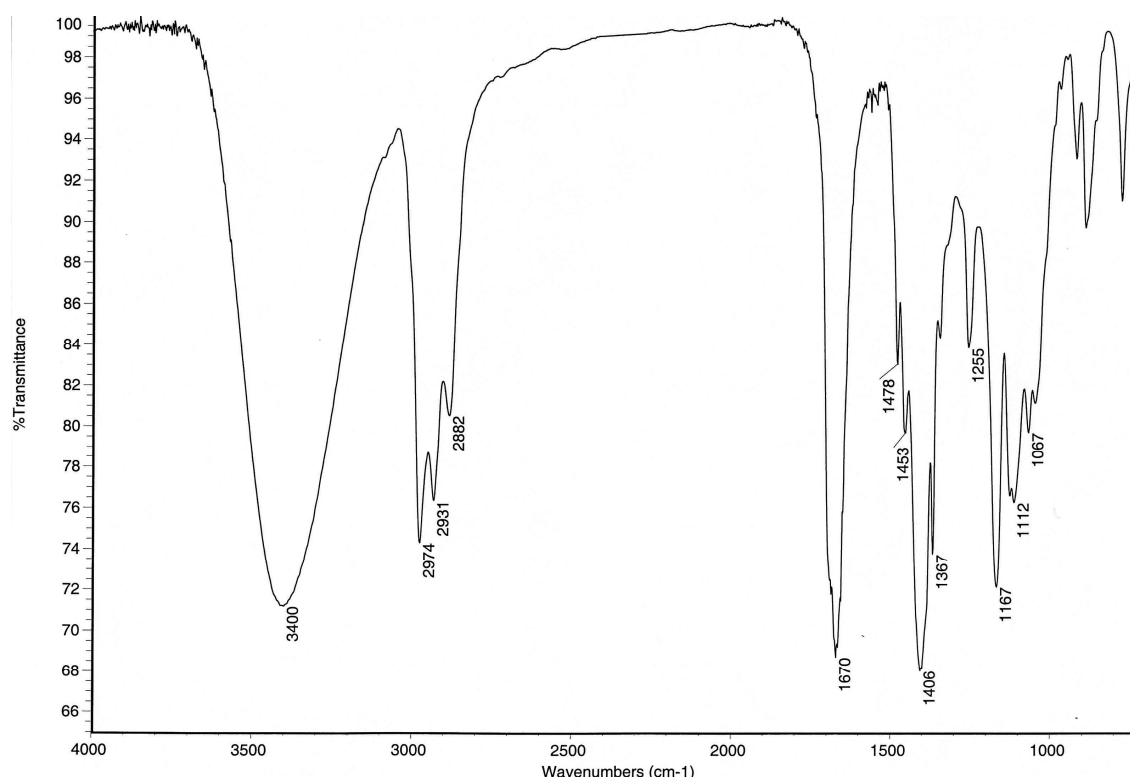
^1H y ^{13}C del compuesto **40**:



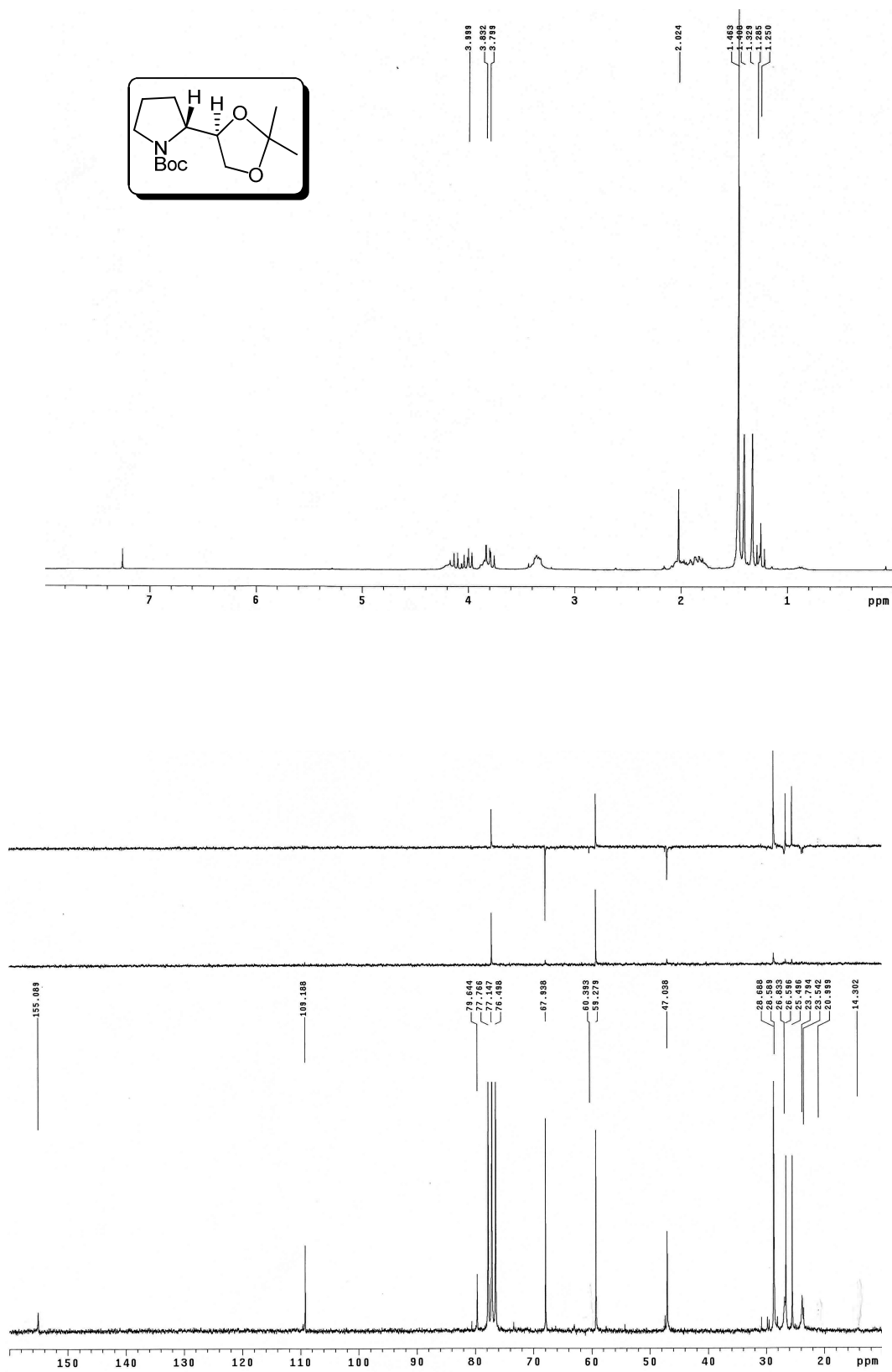
IR y EM del compuesto **40**:

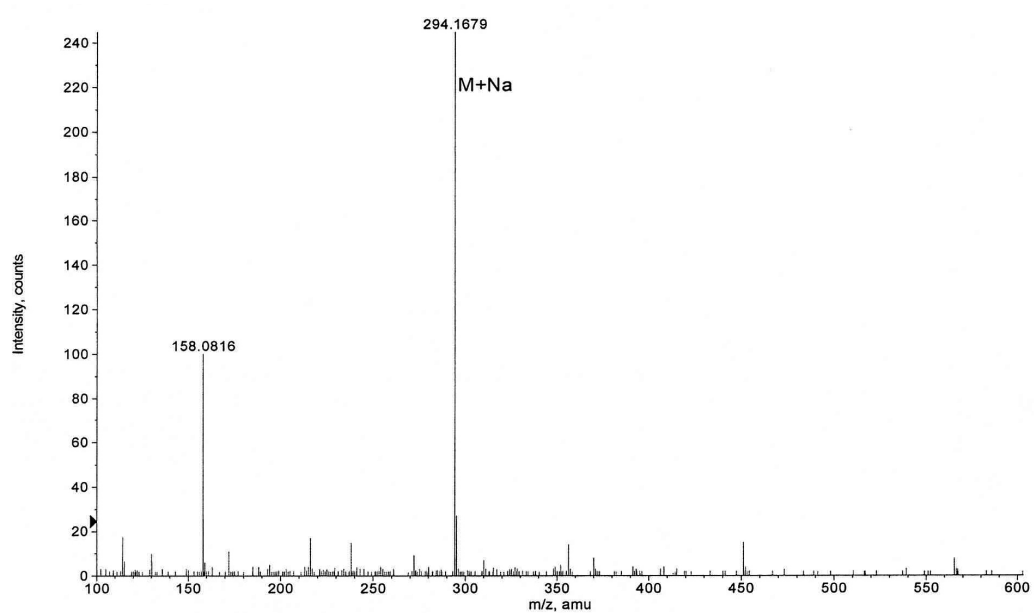
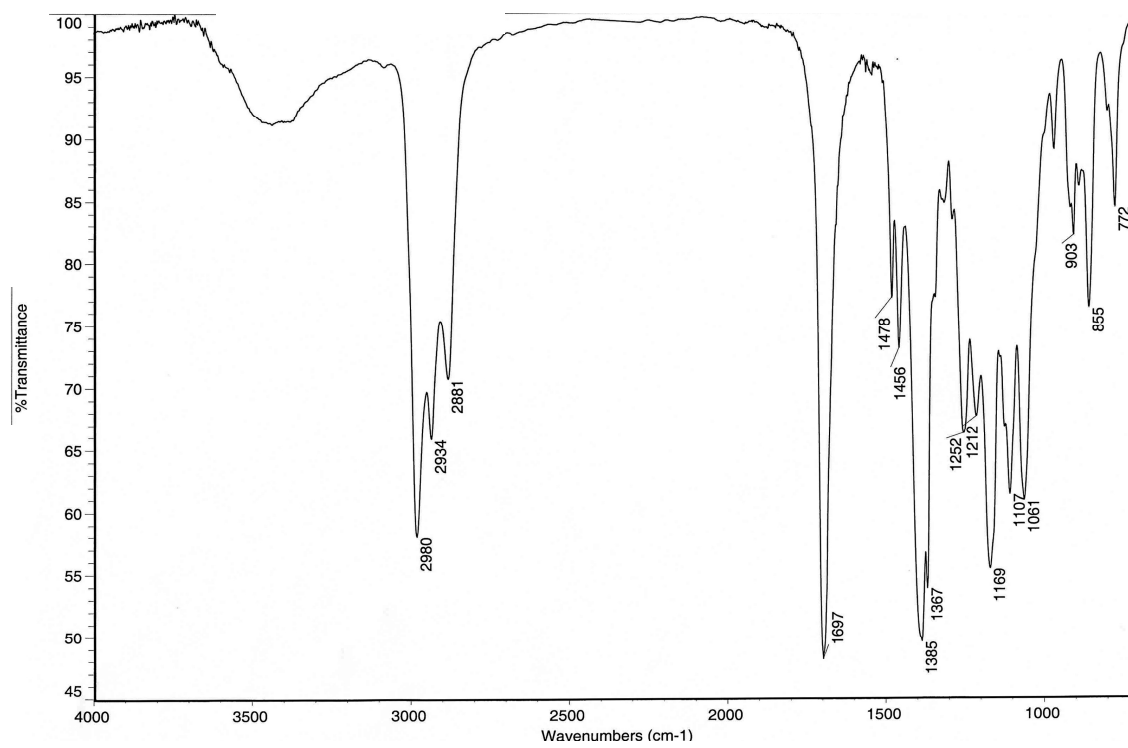
^1H y ^{13}C del compuesto **42**:



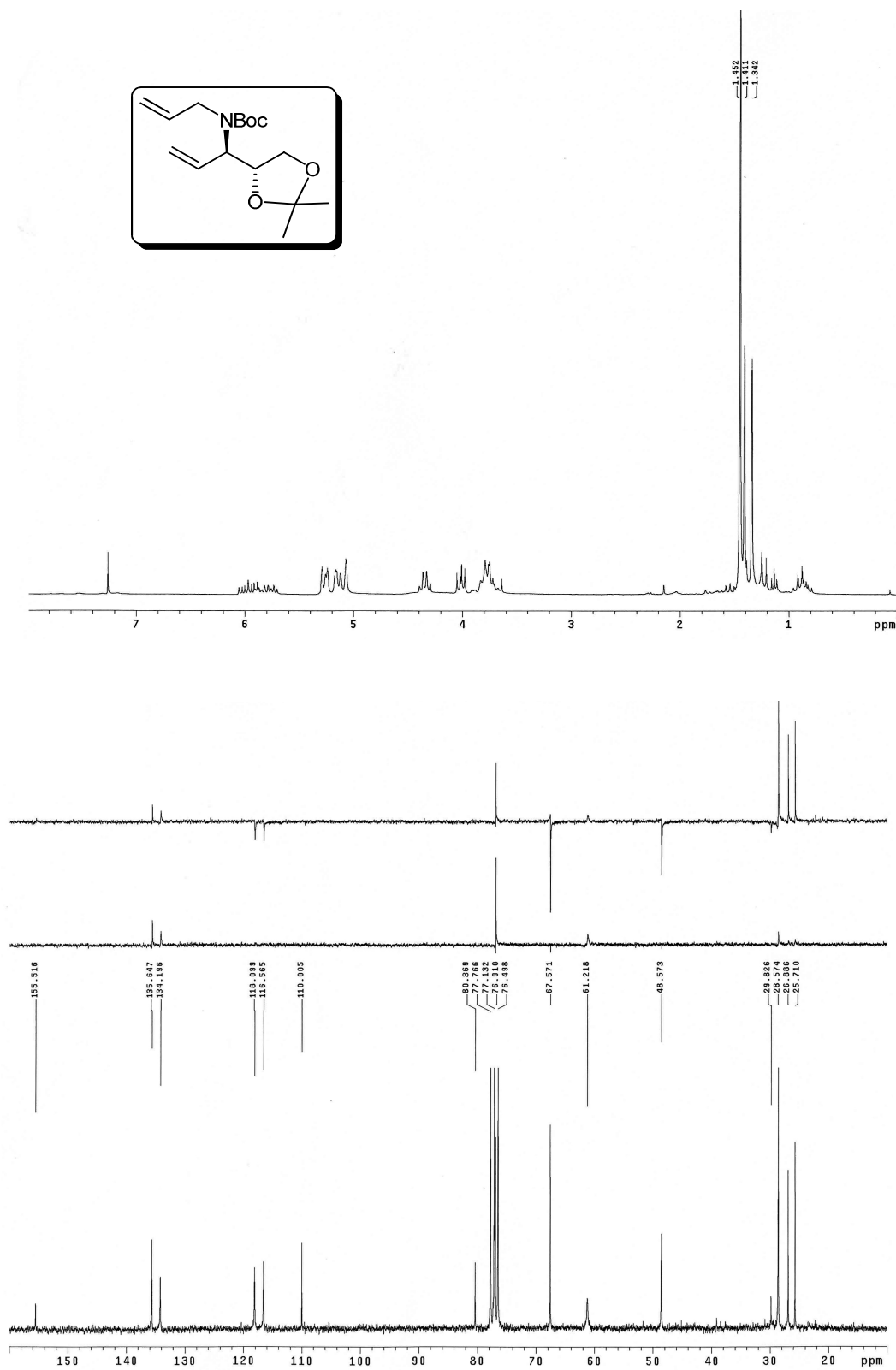
IR y EM del compuesto **42**:

^1H y ^{13}C del compuesto **43**:

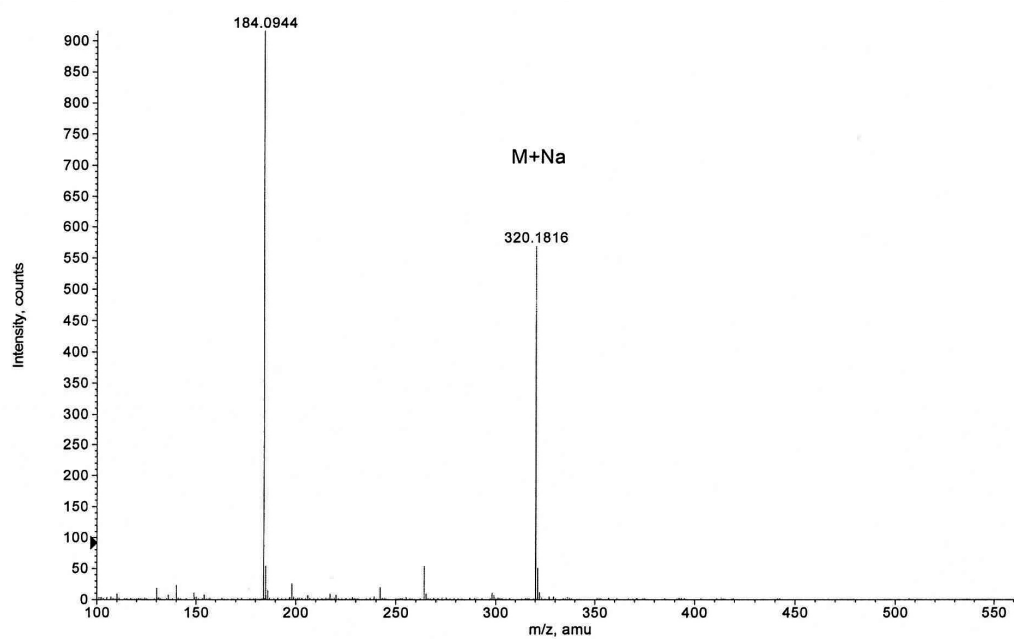
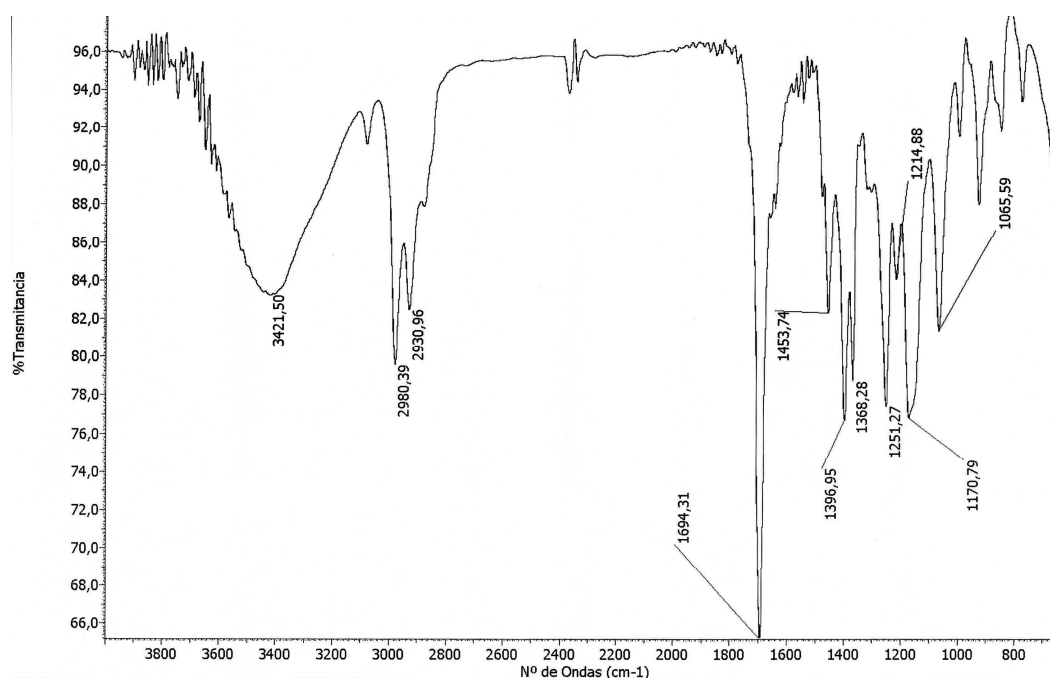


IR y EM del compuesto **43**:

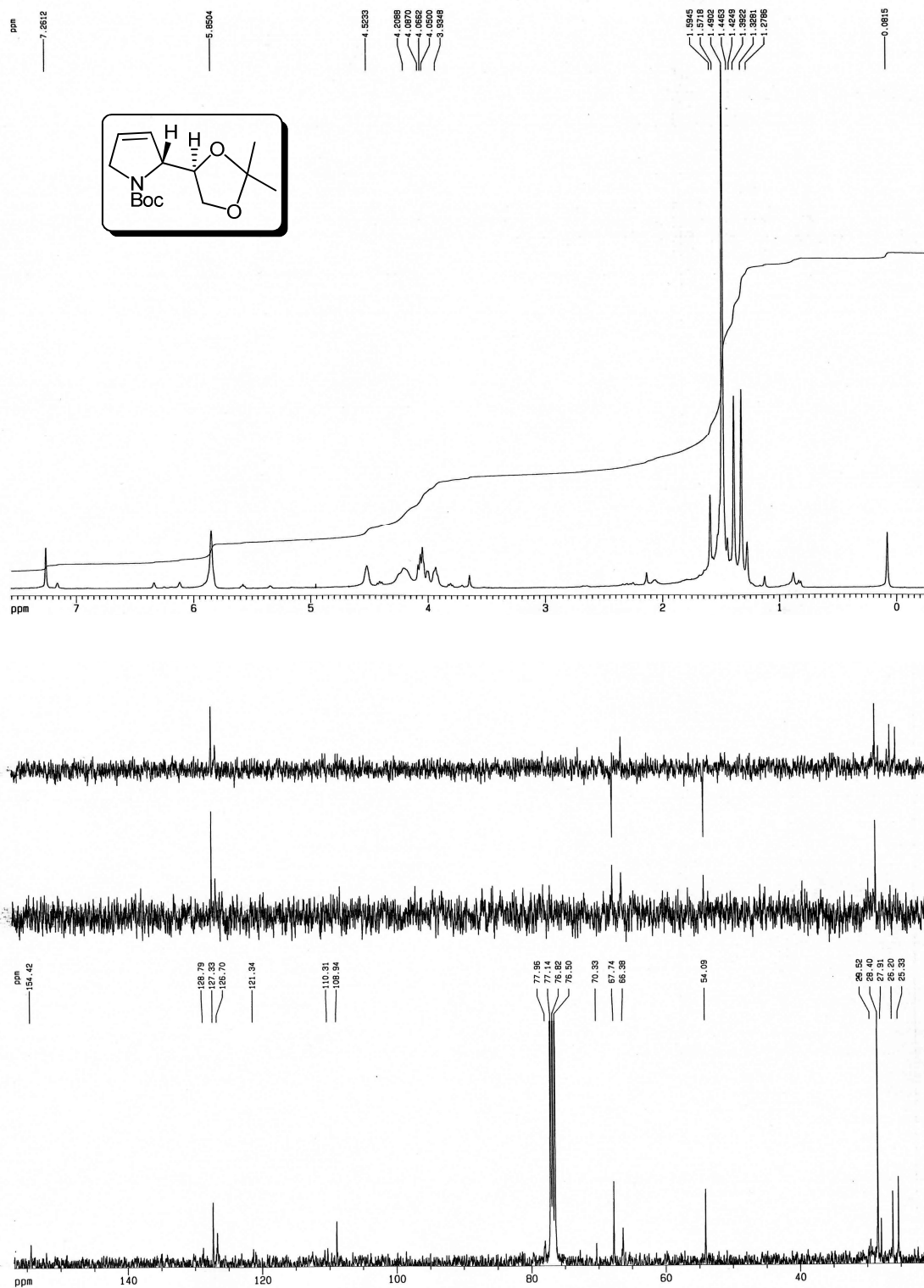
^1H y ^{13}C del compuesto **44**:



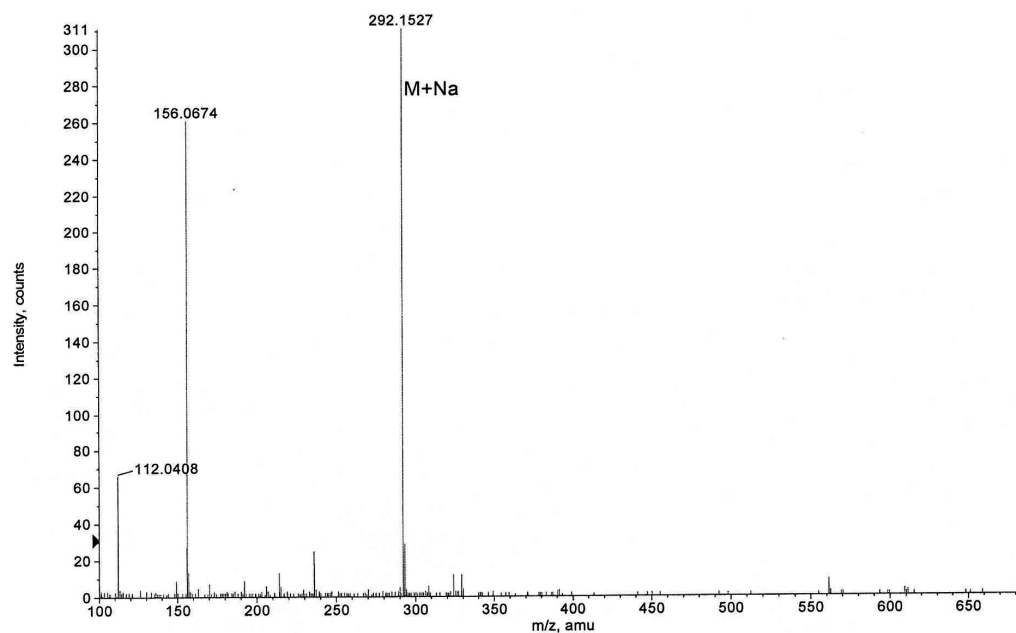
IR y EM del compuesto 44:



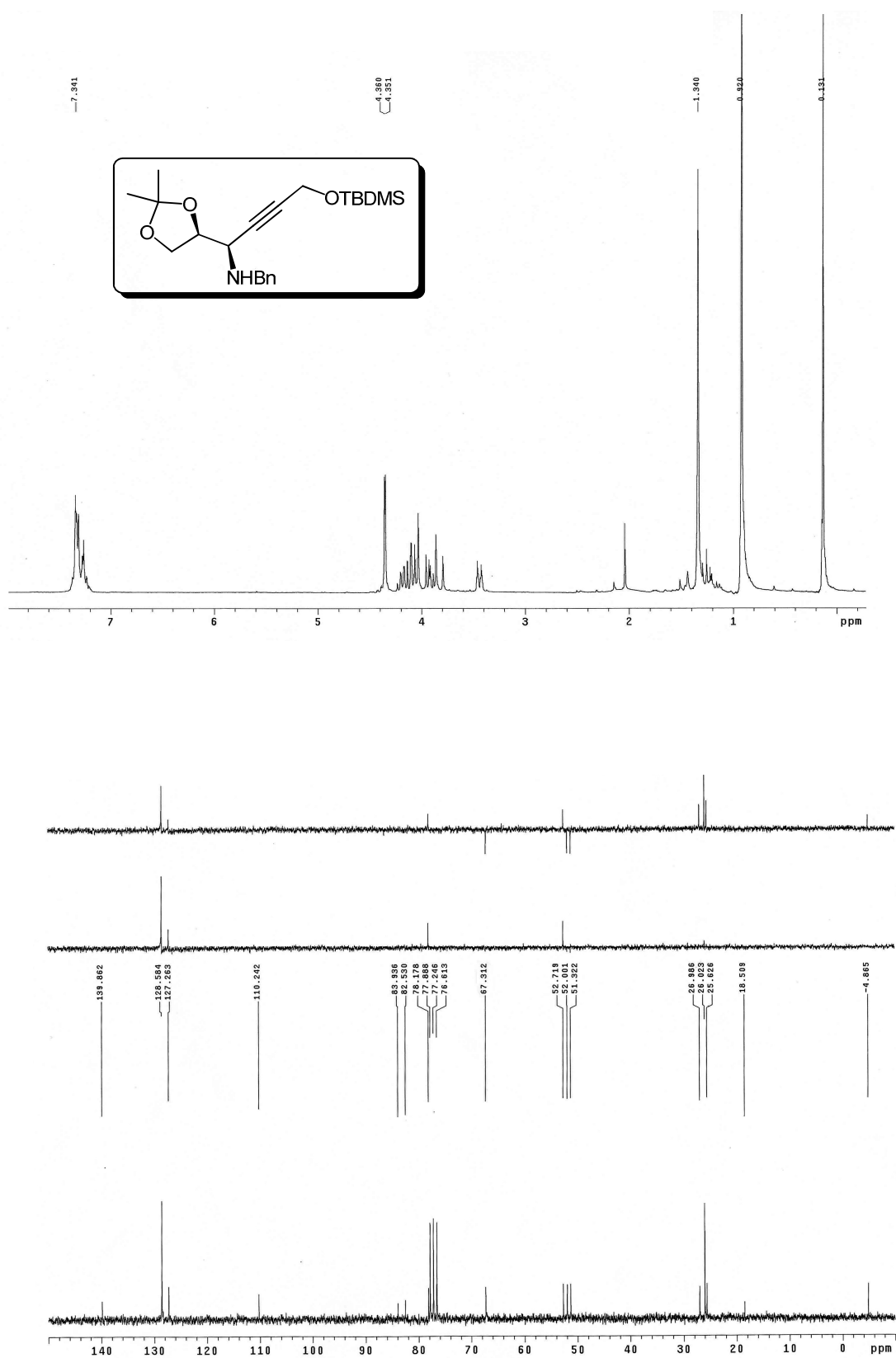
^1H y ^{13}C del compuesto **45**:



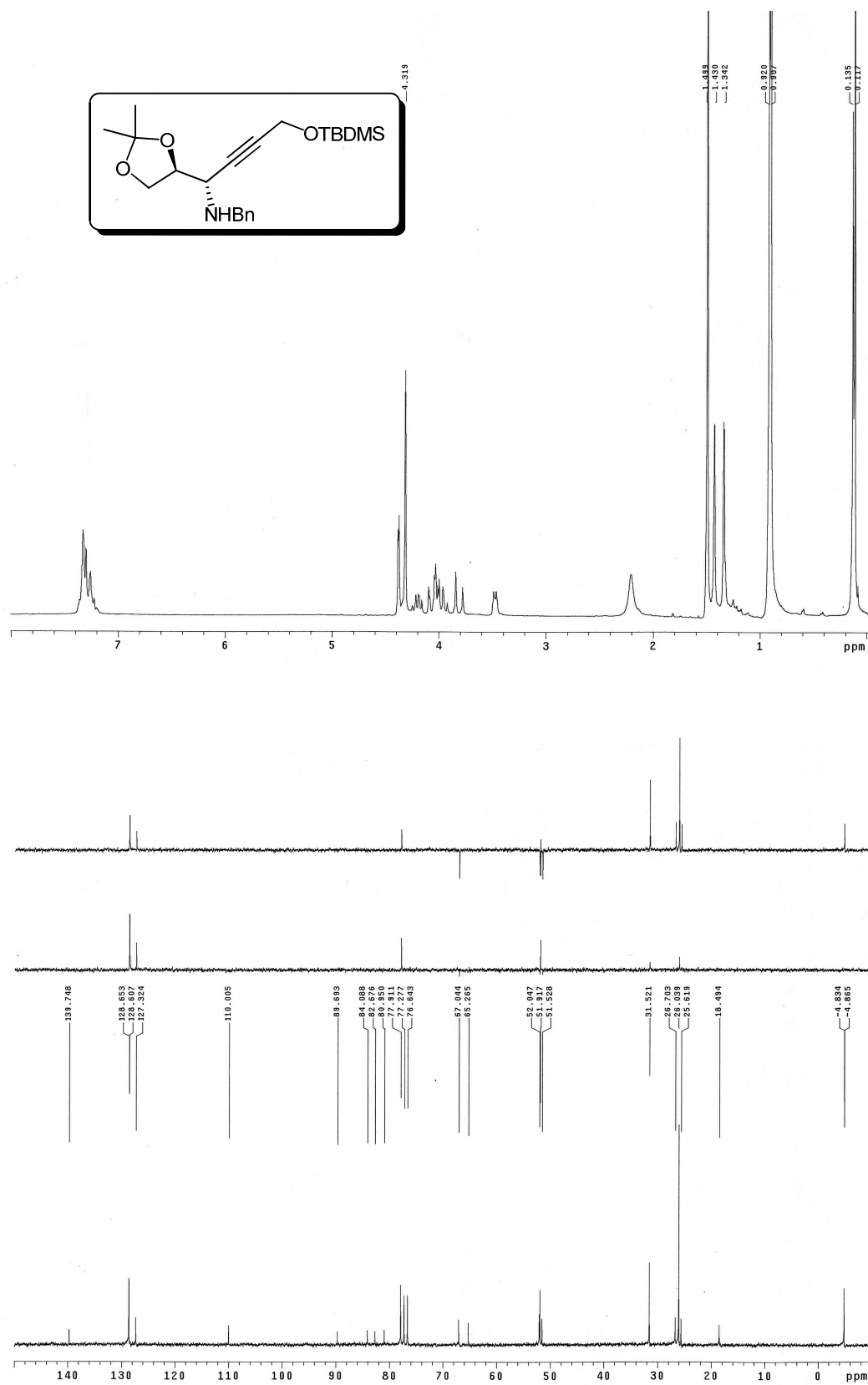
EM del compuesto **45**:



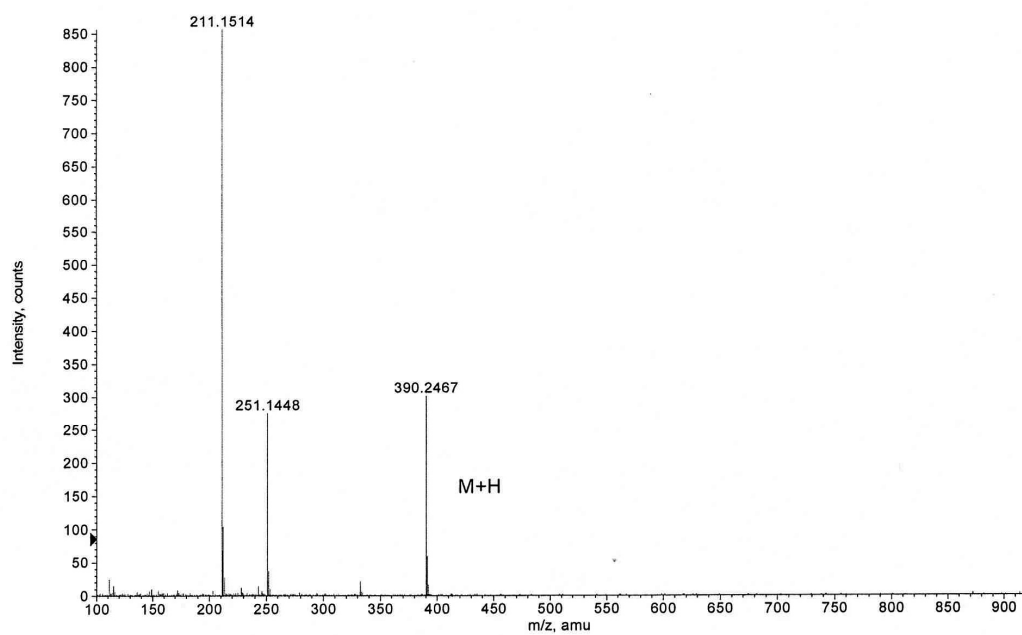
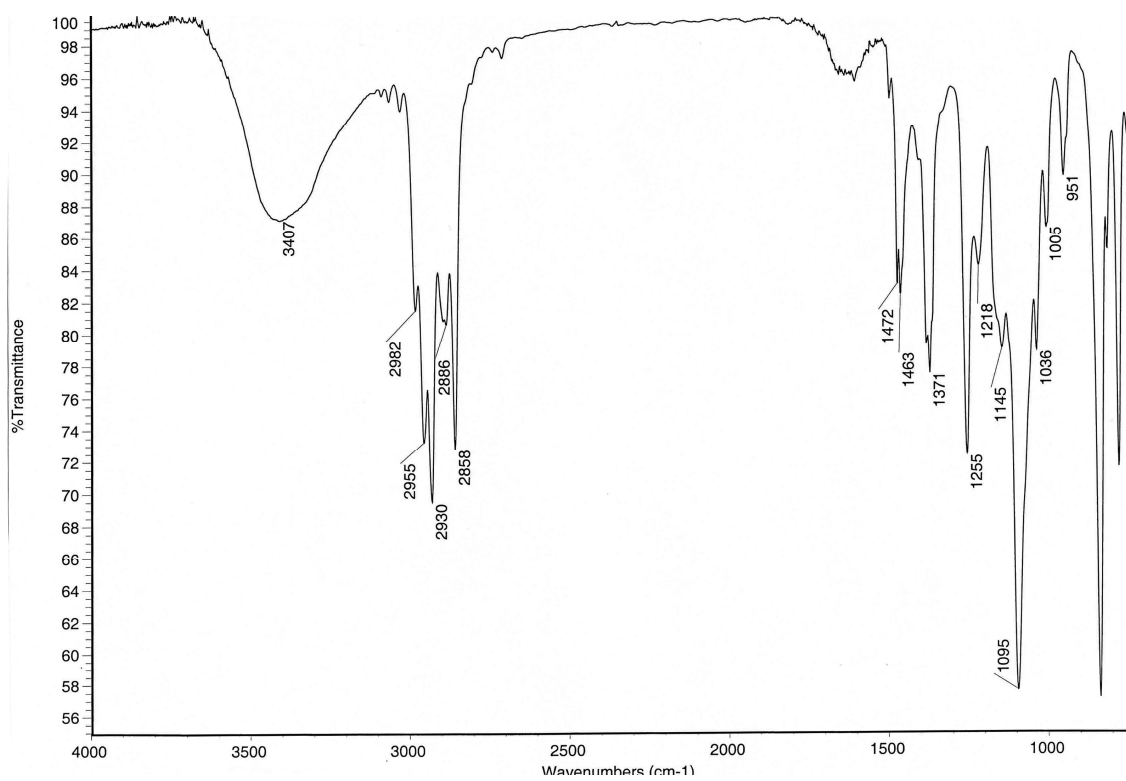
^1H y ^{13}C del compuesto **46**:



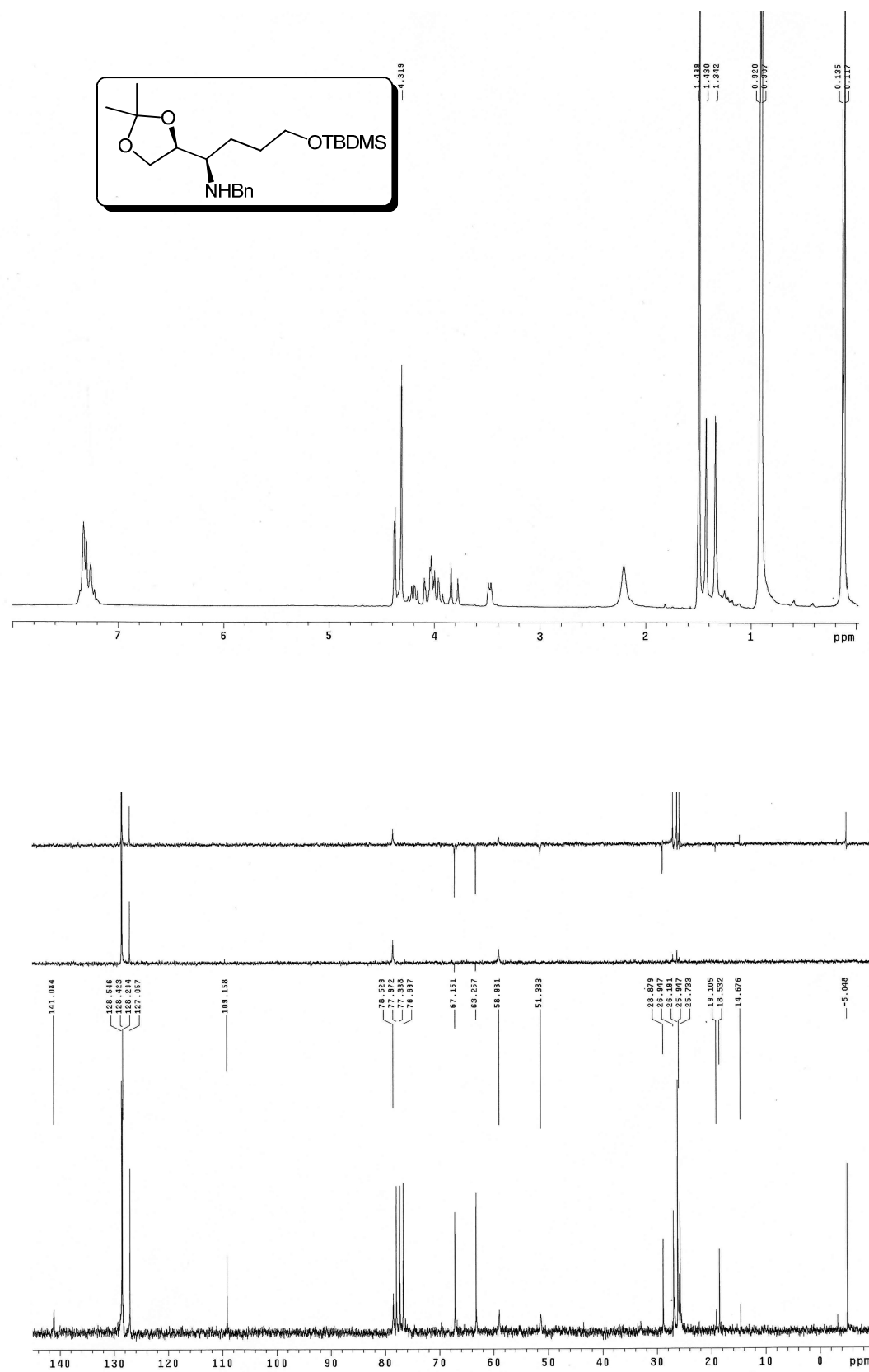
^1H y ^{13}C del compuesto **47**:



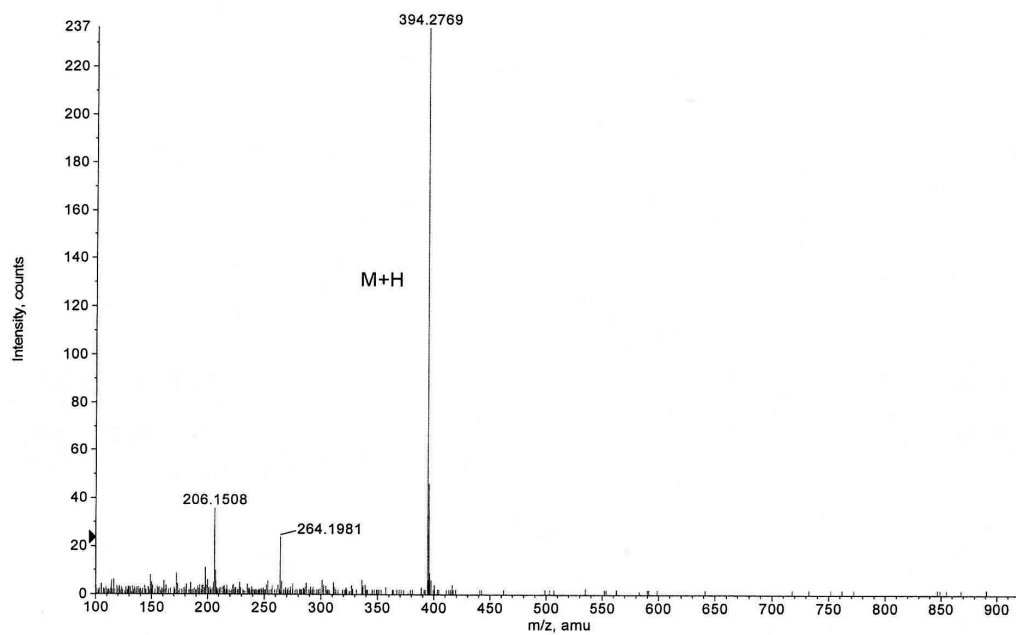
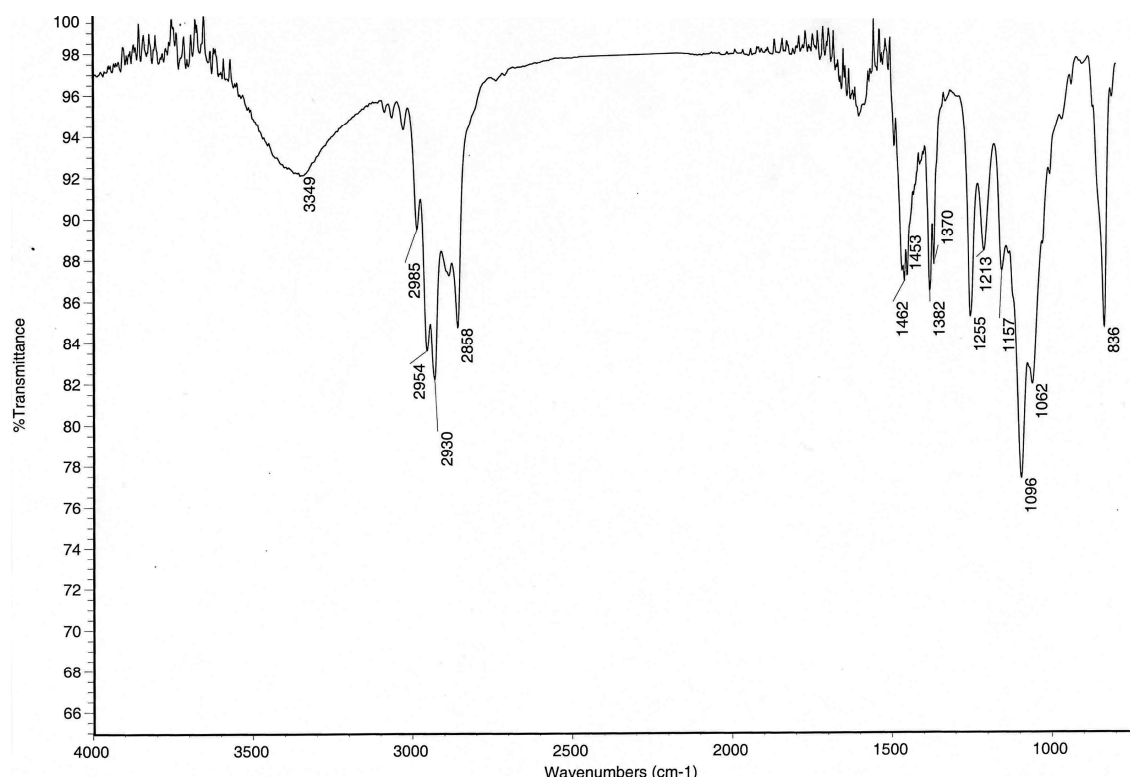
IR y EM del compuesto **47**:

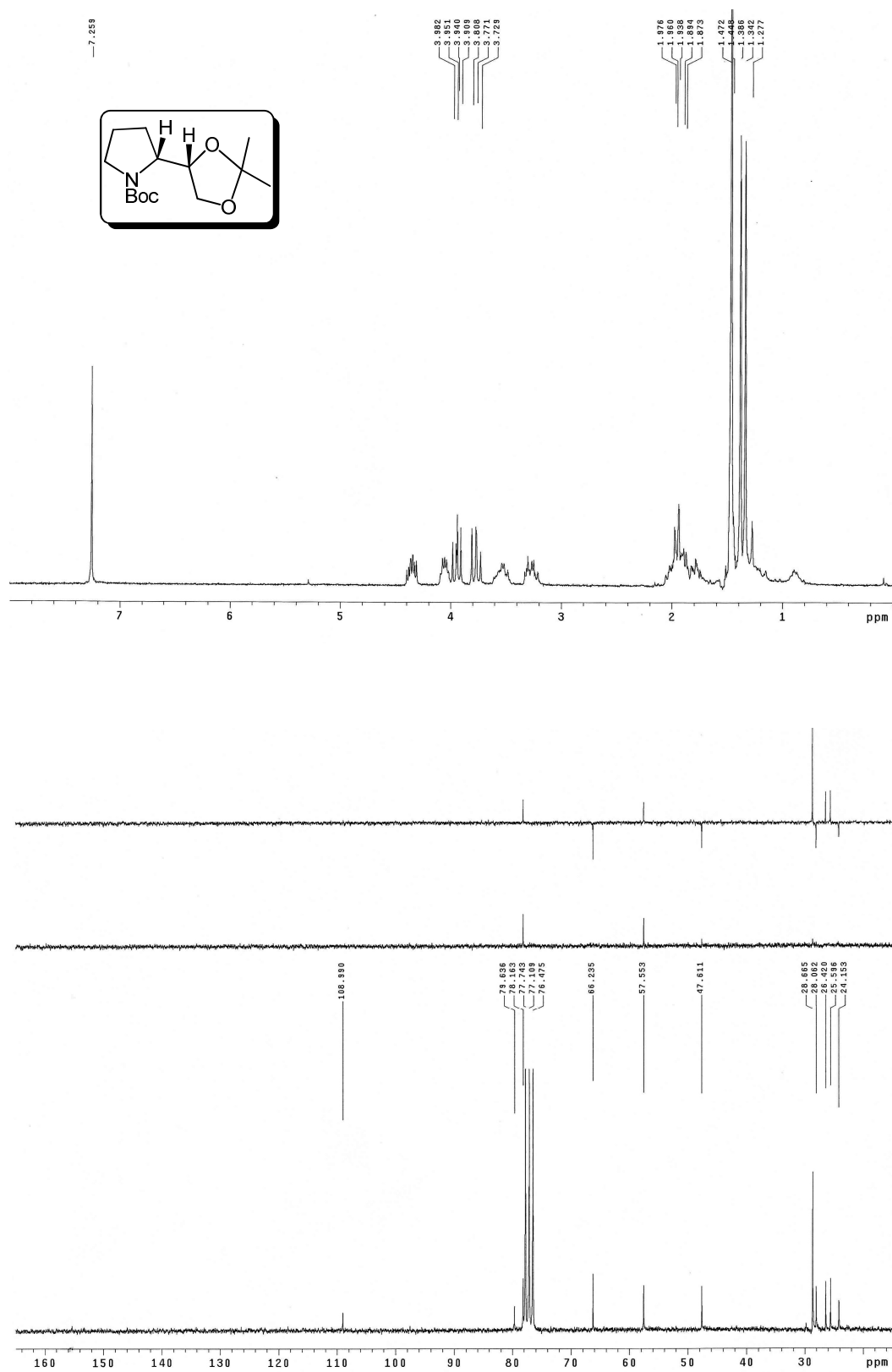


^1H y ^{13}C del compuesto **48**:

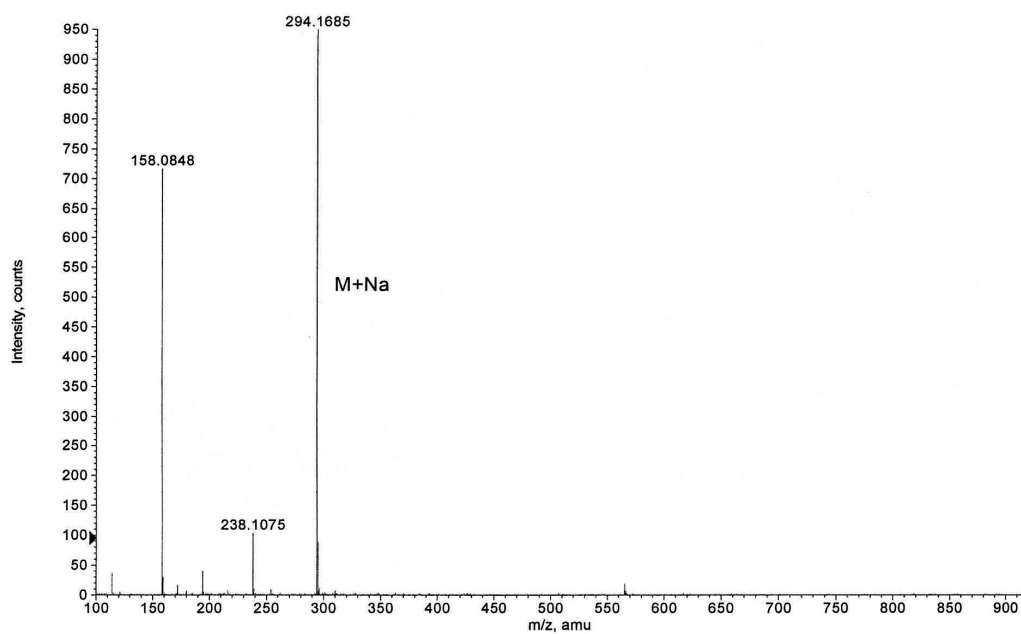
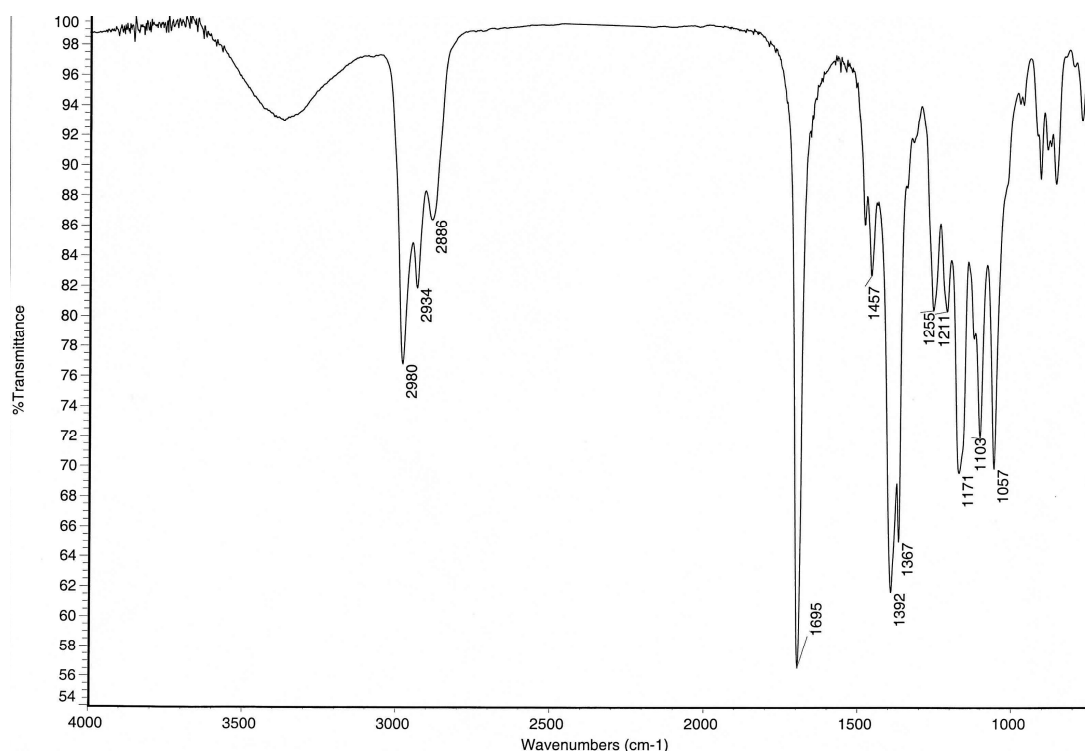


IR y EM del compuesto **48**:

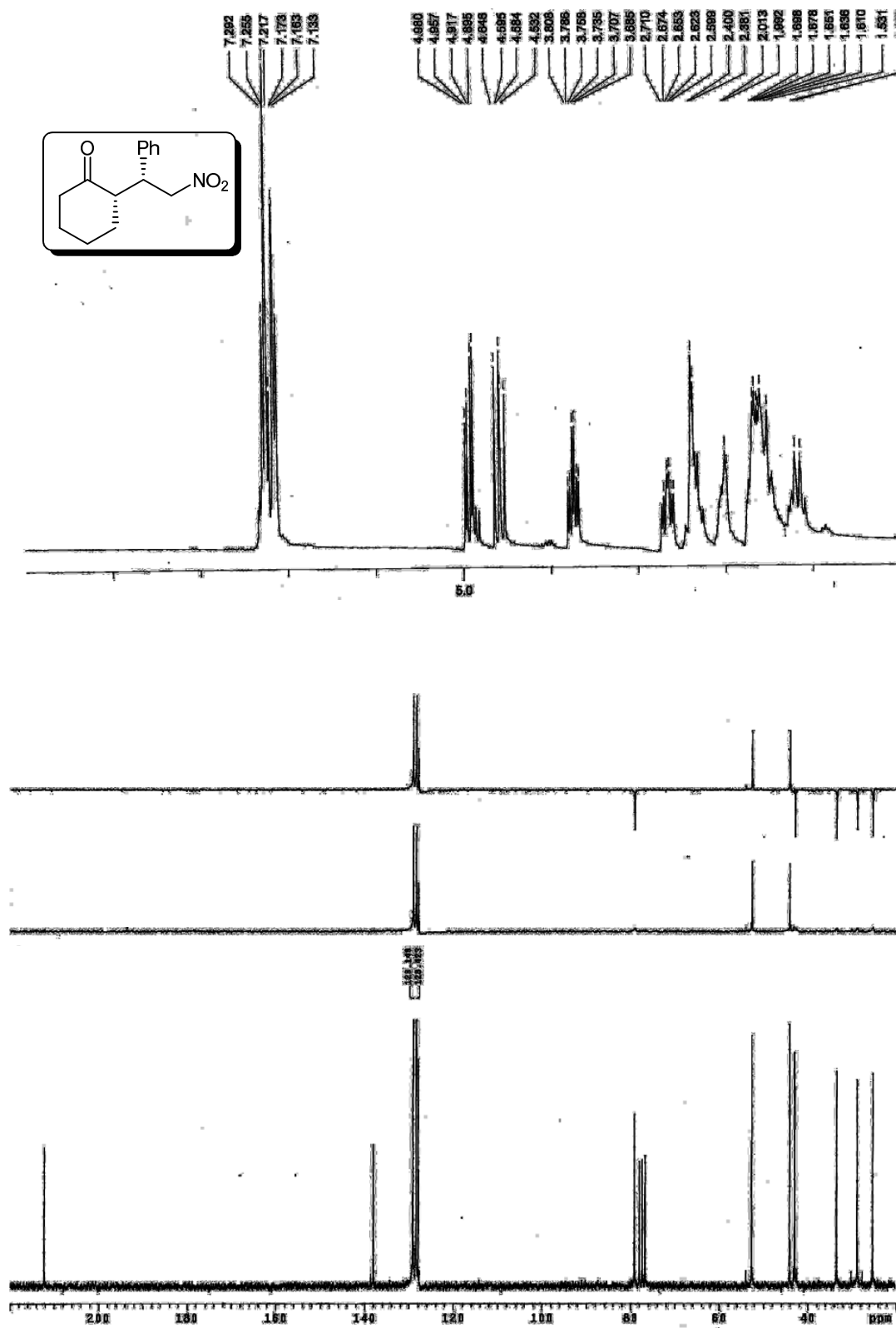


^1H y ^{13}C del compuesto **49**:

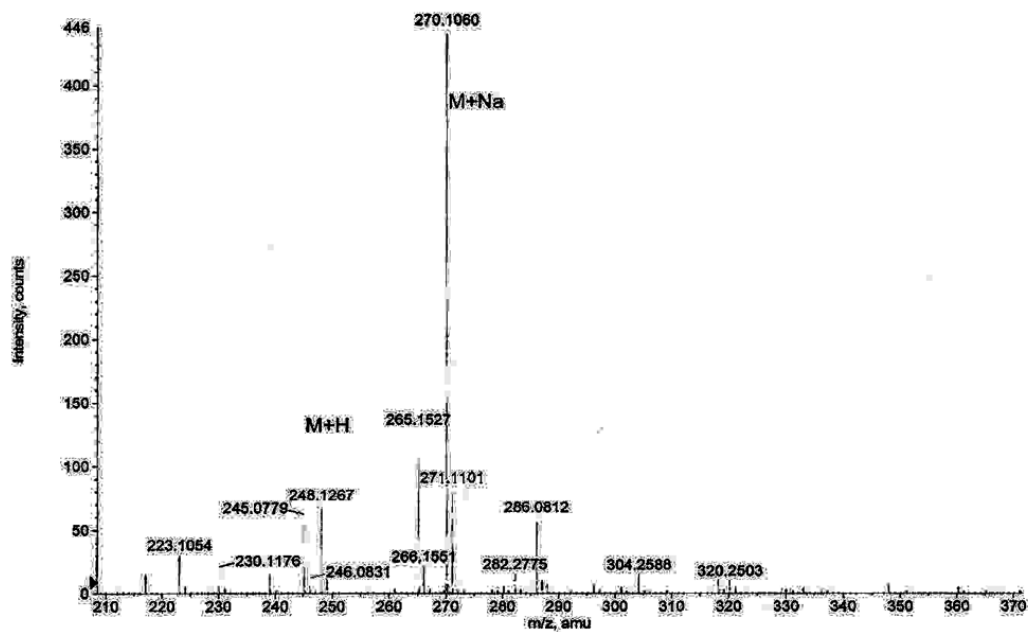
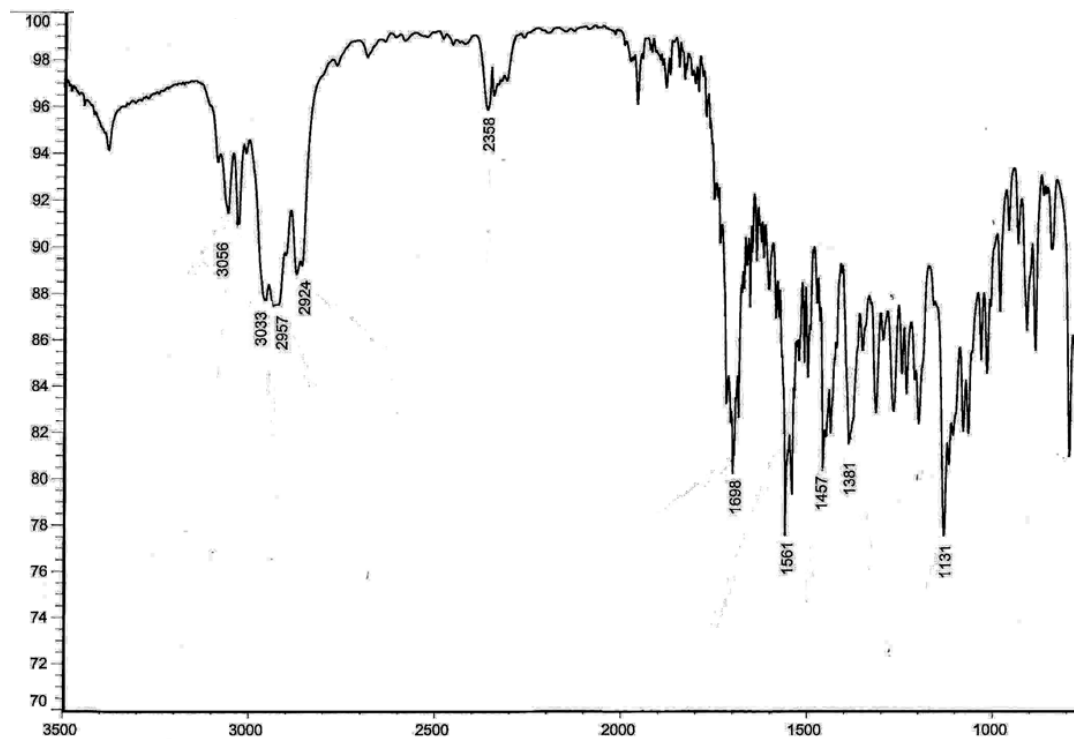
IR y EM del compuesto **49**:

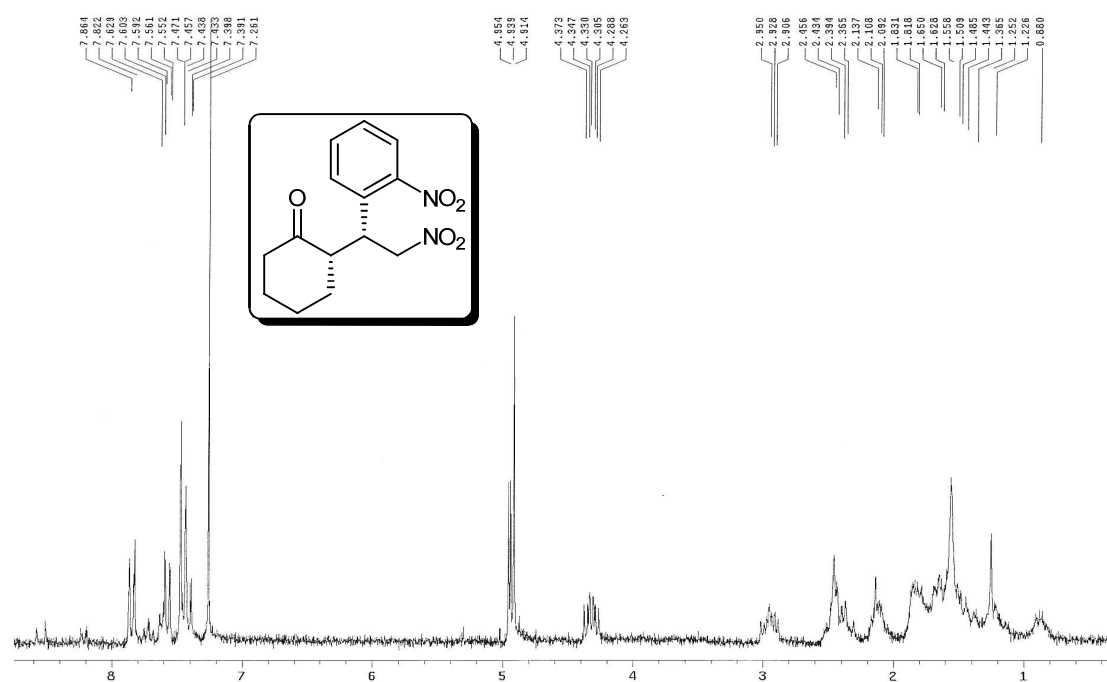
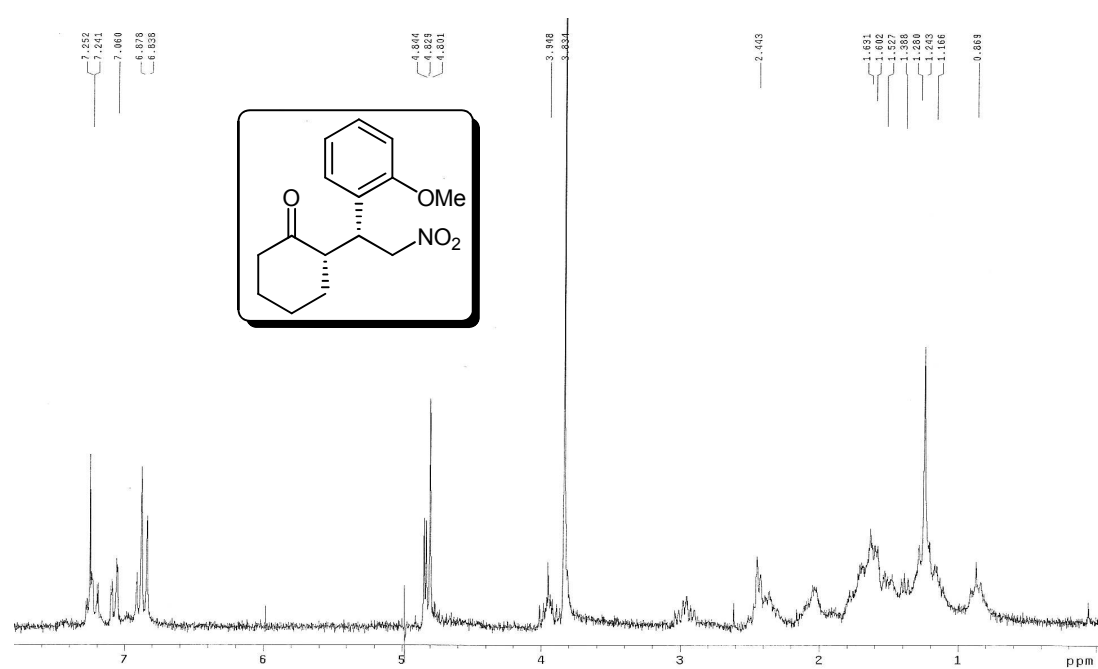


^1H y ^{13}C del compuesto **52**:

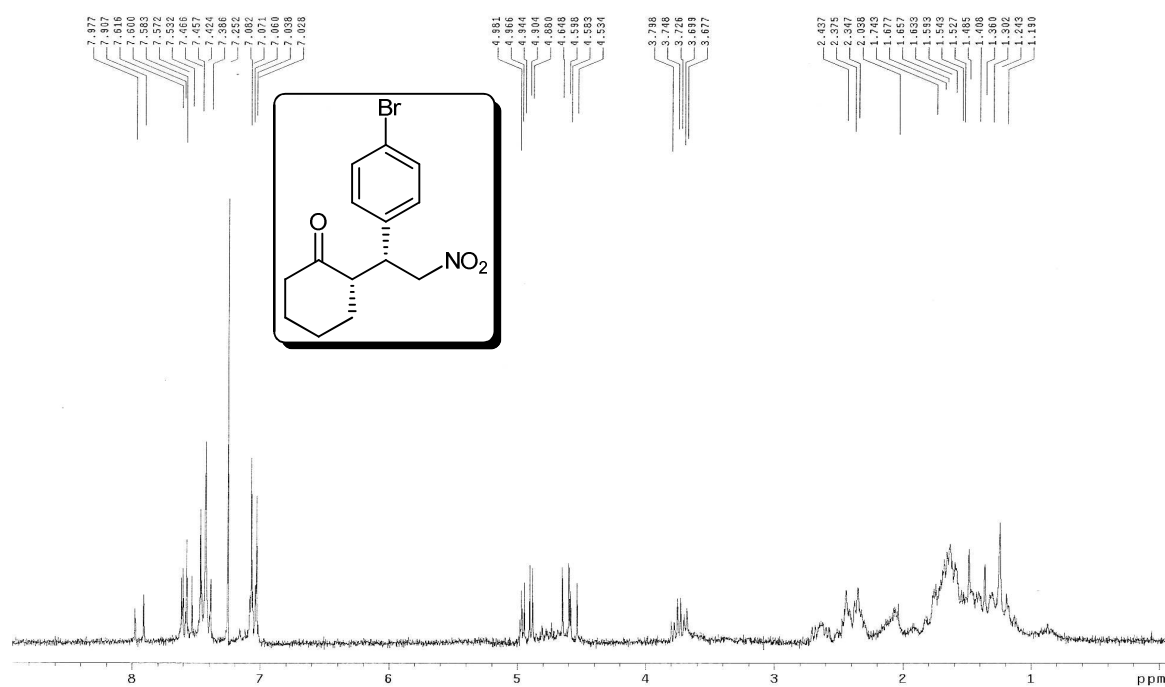


IR y EM del compuesto 52:

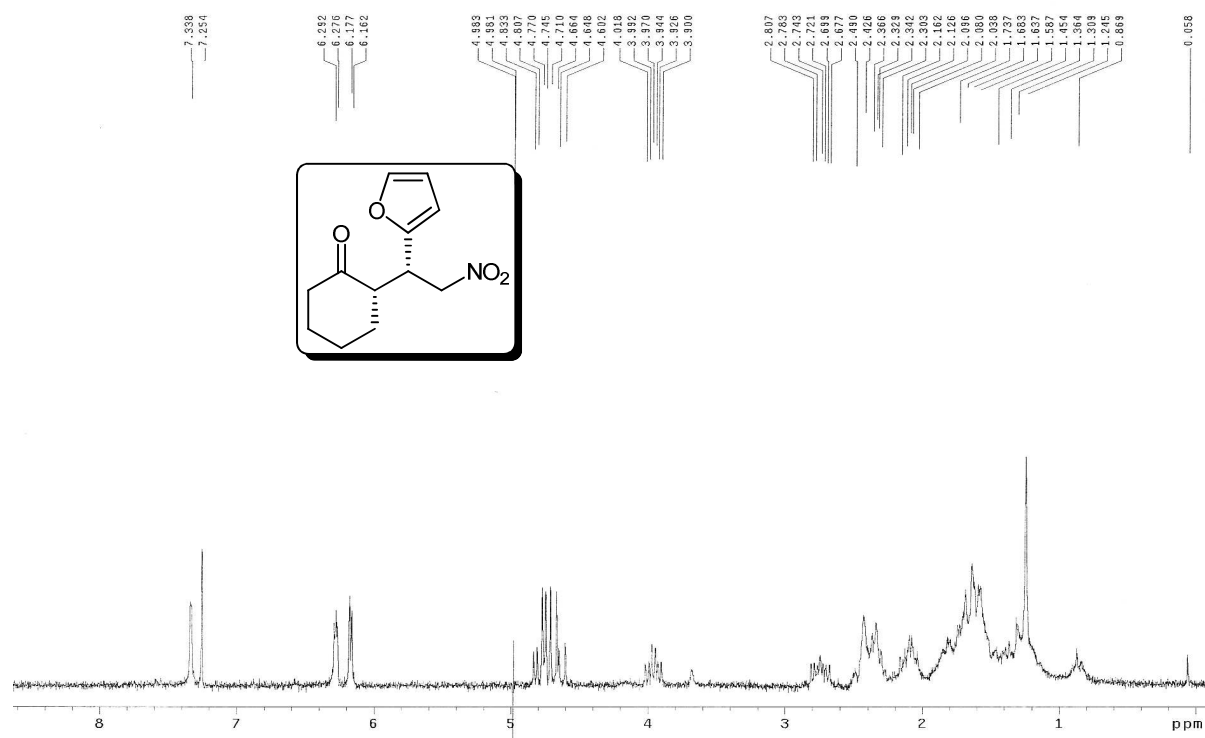


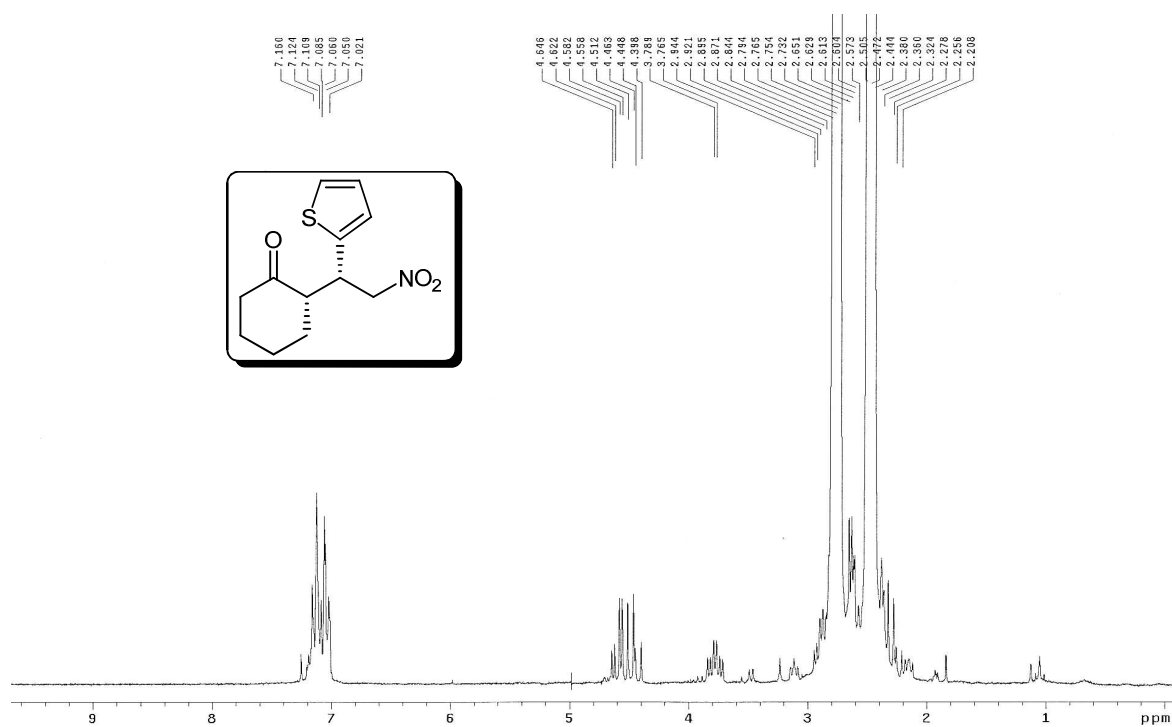
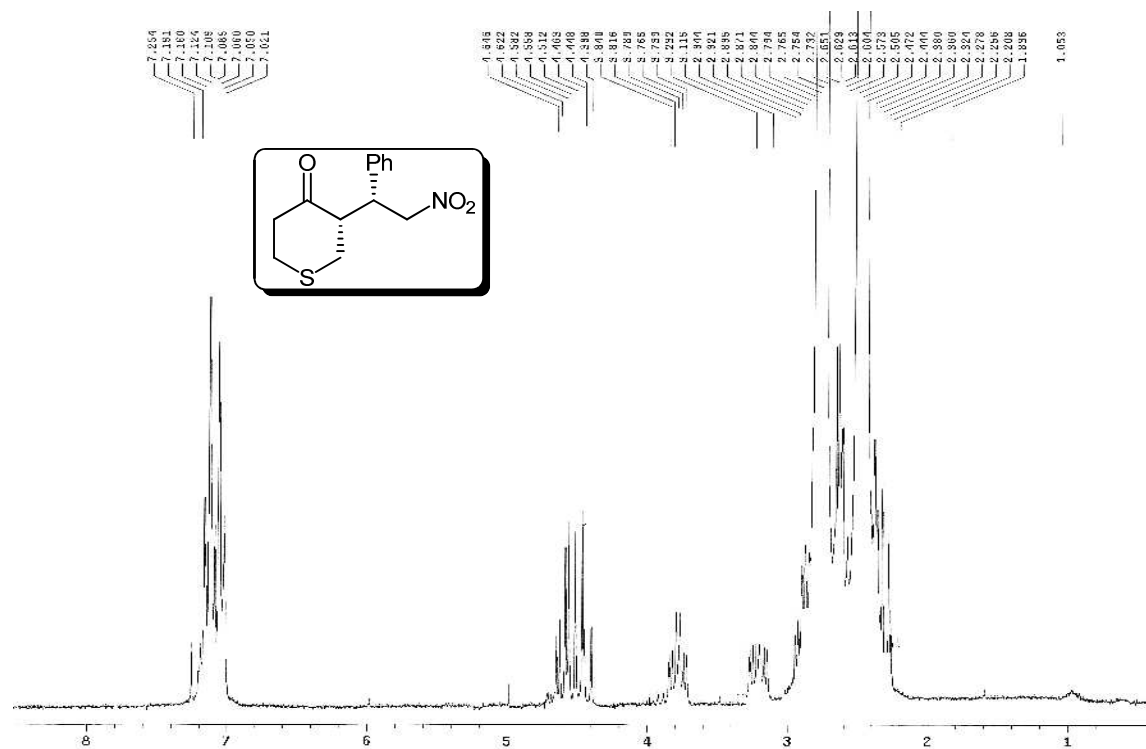
^1H del compuesto **54**: ^1H del compuesto **56**:

^1H del compuesto **58**:

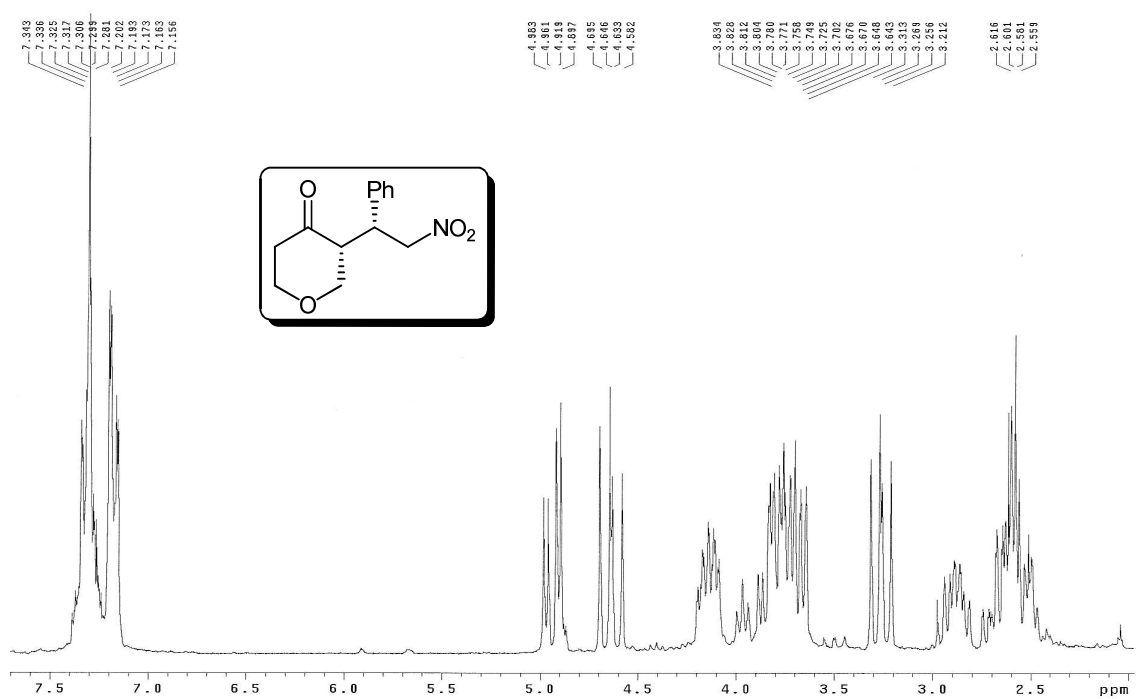


^1H del compuesto **60**:

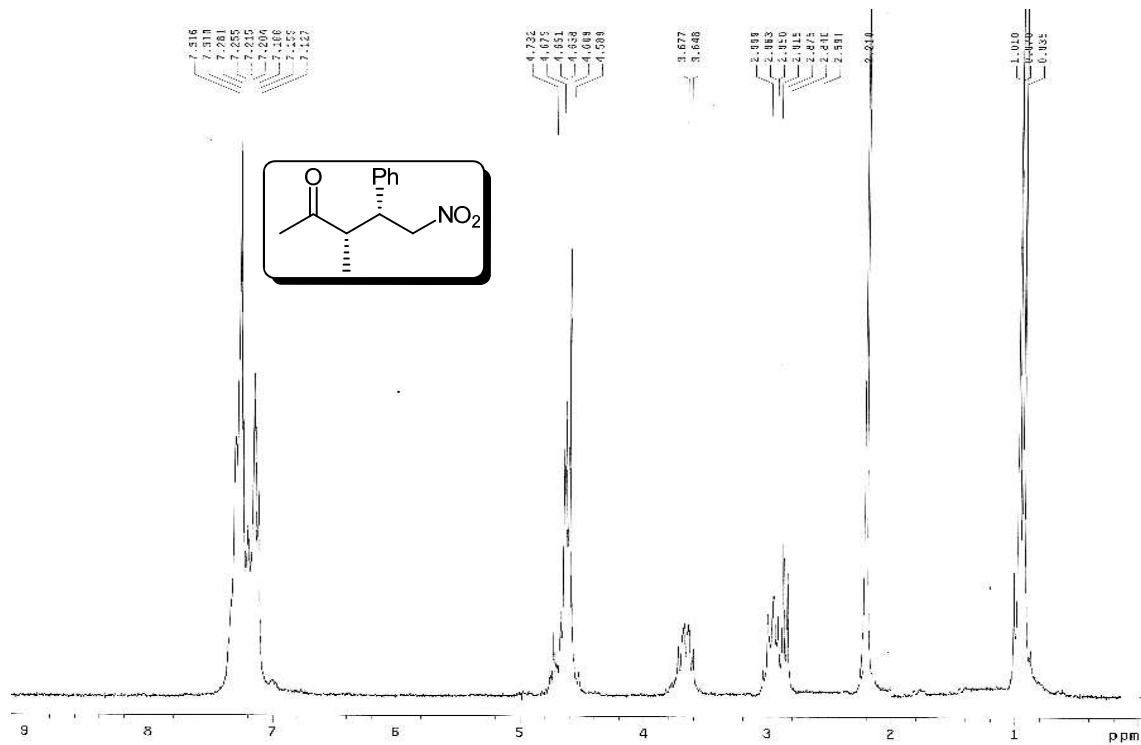


^1H del compuesto **62**: ^1H del compuesto **64**:

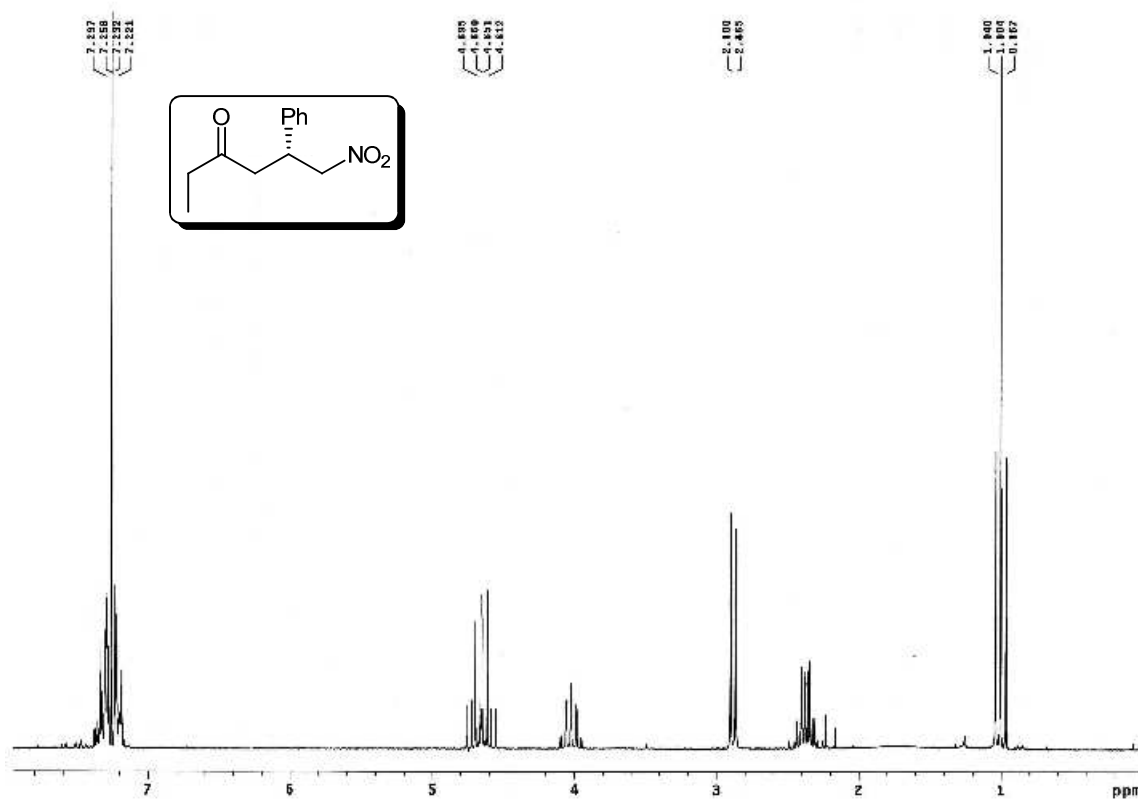
^1H del compuesto **66**:



^1H del compuesto **68**:



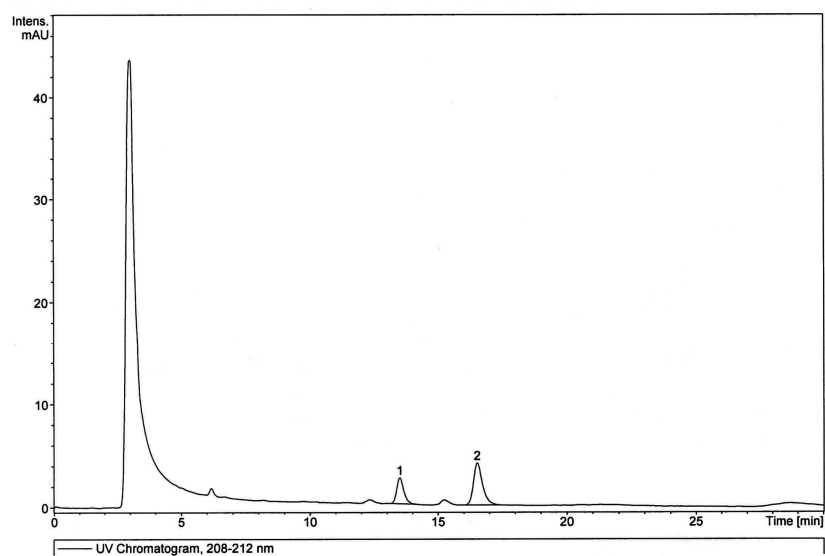
^1H del compuesto **69**:



CROMATOGRAMAS

CROMATOGRAMAS CORRESPONDIENTES A LA TABLA 4

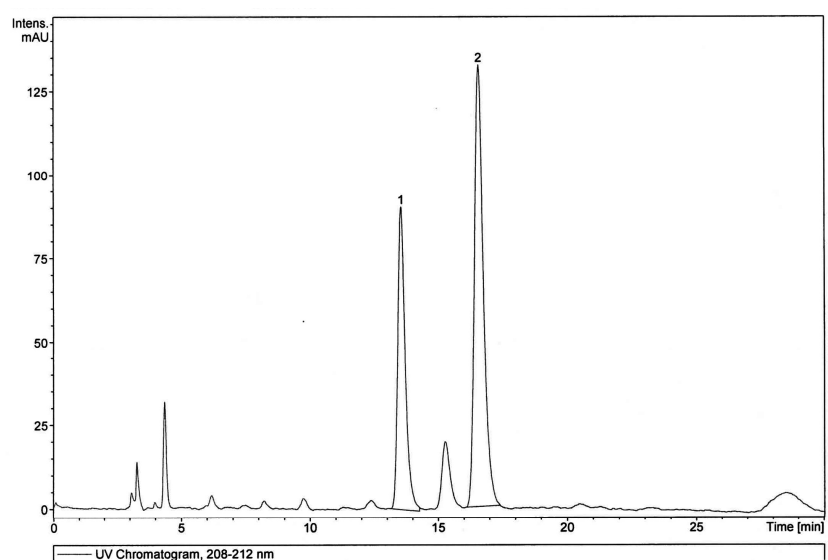
Tabla 4 (entrada 1)



Compound List:

#	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac %
1	13.5	13.1 - 14.1	26	489	32.5
2	16.5	16.0 - 17.4	41	1015	67.5

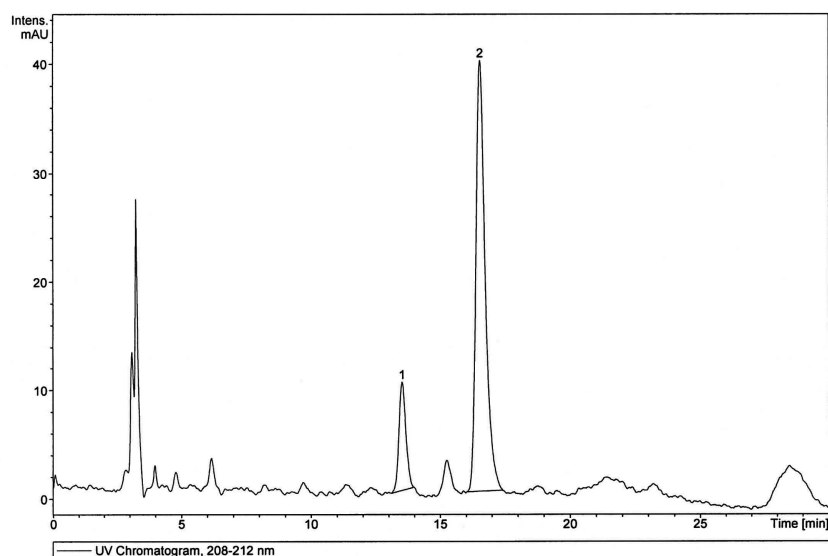
Tabla 4 (entrada 2)



Compound List:

#	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac %
1	13.5	13.1 - 14.3	91	1842	36.4
2	16.6	16.1 - 17.4	133	3222	63.6

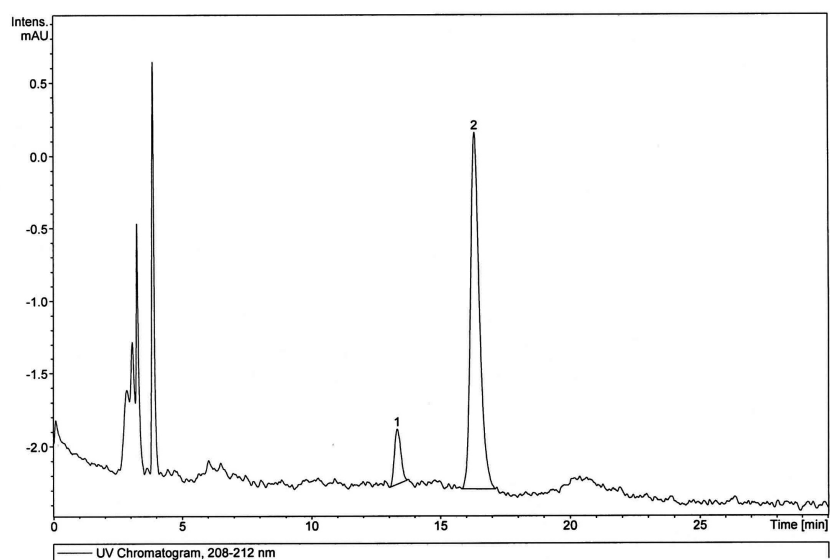
Tabla 4 (entrada 3)



Compound List:

#	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac %
1	13.5	13.1 - 13.9	10	192	15.9
2	16.5	16.0 - 17.4	41	1017	84.1

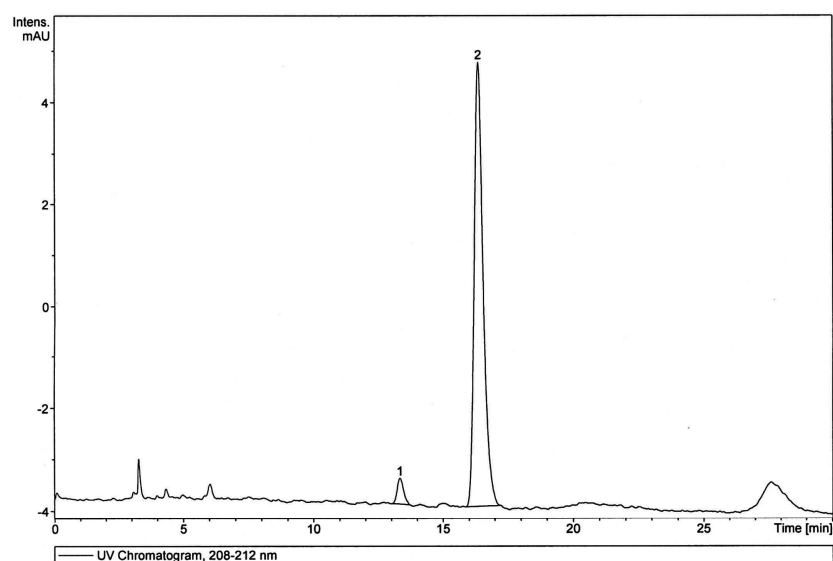
Tabla 4 (entrada 6)



Compound List:

#	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac %
1	13.3	13.0 - 13.7	3	54	10.0
2	16.3	15.8 - 17.1	20	490	90.0

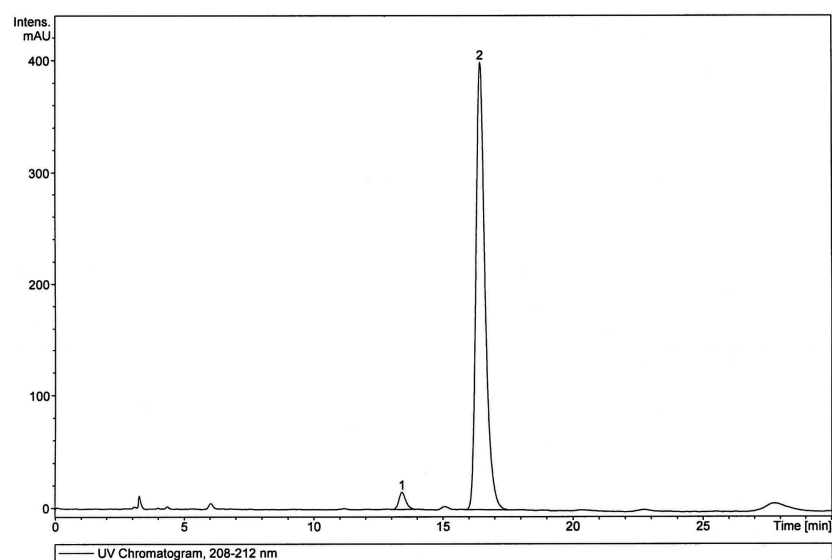
Tabla 4 (entrada 8)



Compound List:

#	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac %
1	13.3	13.0 - 13.7	5	88	4.0
2	16.4	15.9 - 17.2	89	2115	96.0

Tabla 4 (entrada 9)

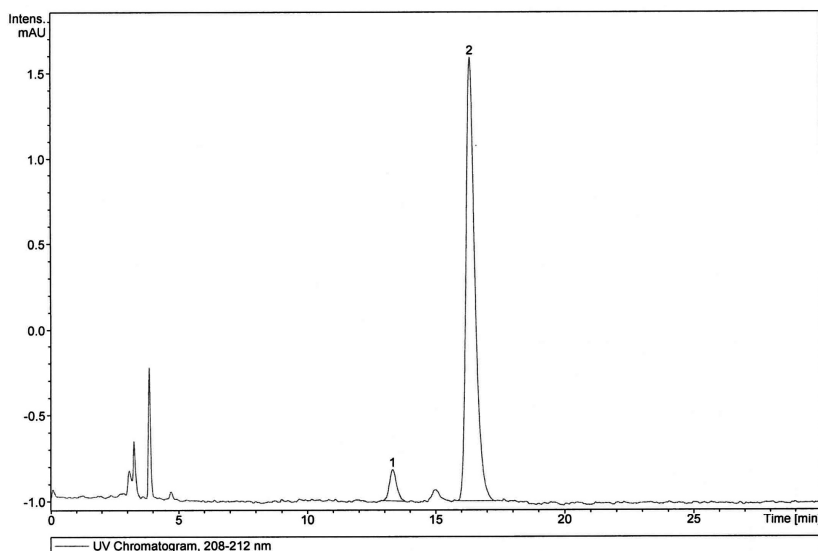


Compound List:

#	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac %
1	13.4	13.0 - 13.9	15	280	2.8
2	16.4	15.8 - 17.7	399	9744	97.2

CROMATOGRAMAS CORRESPONDIENTES A LA TABLA 5

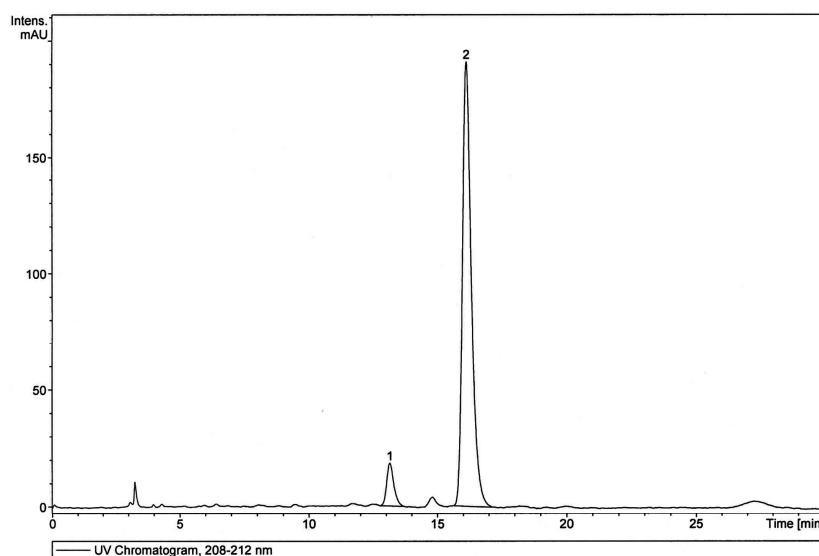
Tabla 5 (entrada 3)



Compound List:

#	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac %
1	13.3	12.9 - 13.8	5	102	5.3
2	16.4	15.9 - 17.3	75	1801	94.7

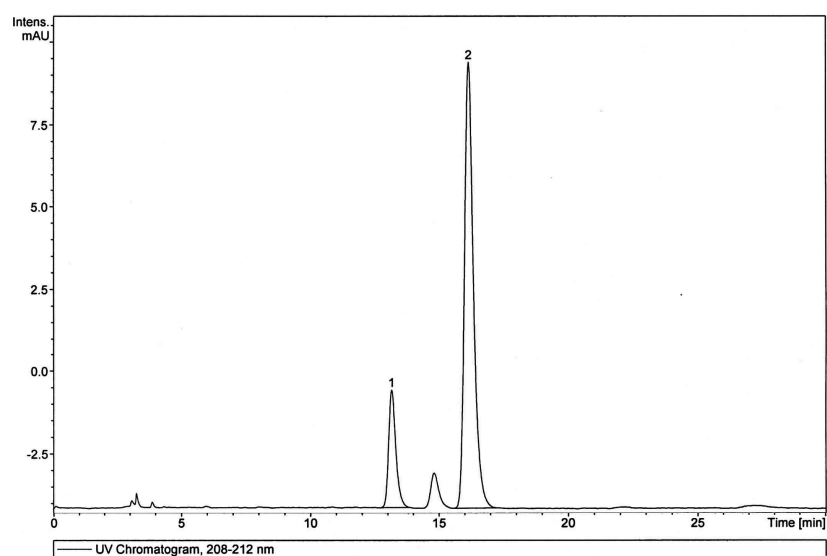
Tabla 5 (entrada 4)



Compound List:

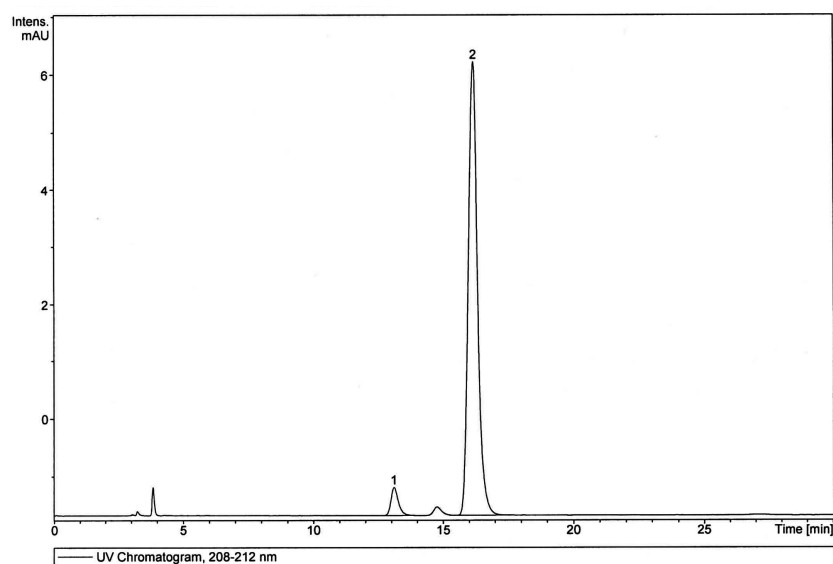
#	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac %
1	13.1	12.8 - 13.7	18	350	7.0
2	16.1	15.6 - 17.1	191	4611	93.0

Tabla 5 (entrada 5)

**Compound List:**

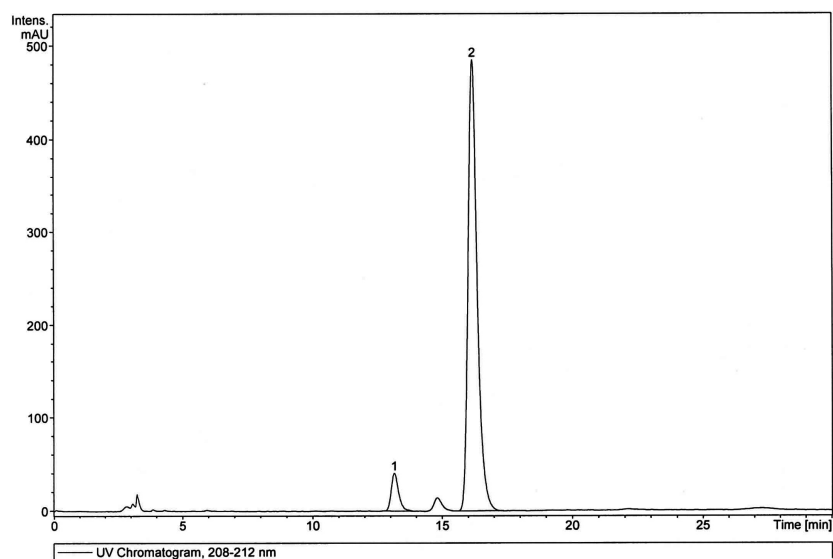
#	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac %
1	13.2	12.7 - 13.9	84	1616	17.3
2	16.1	15.6 - 17.2	318	7730	82.7

Tabla 5 (entrada 6)

**Compound List:**

#	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac %
1	13.1	12.7 - 13.8	68	1335	4.7
2	16.2	15.5 - 17.4	1107	27305	95.3

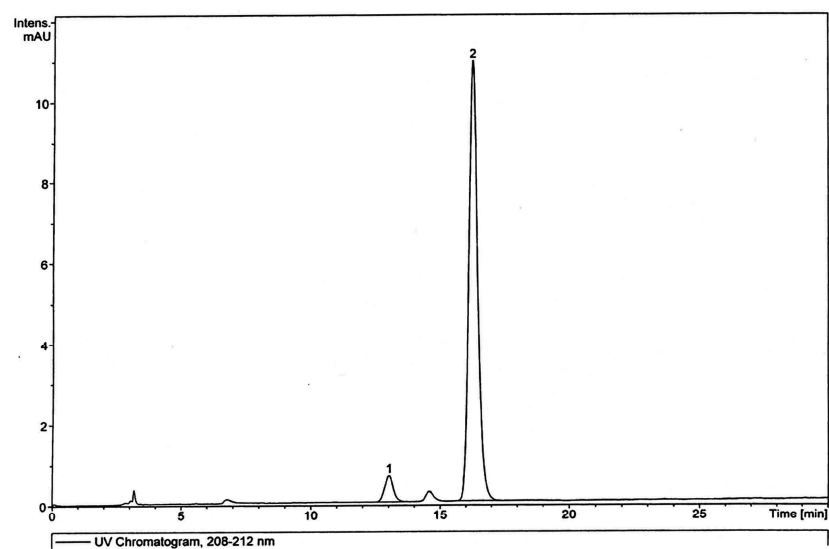
Tabla 5 (entrada 7)



Compound List:					
#	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac %
1	13.1	12.8 - 13.9	40	798	6.3
2	16.2	15.6 - 17.3	484	11852	93.7

CROMATOGRAMAS CORRESPONDIENTES A LA TABLA 6

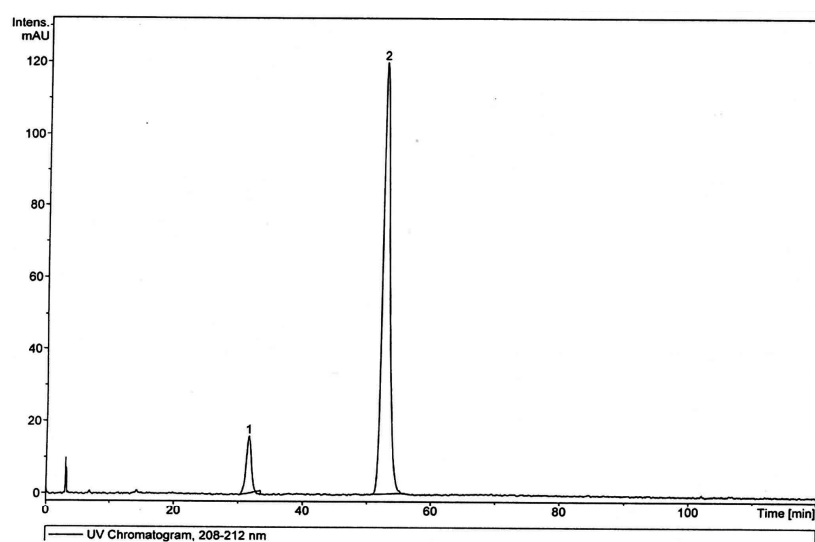
Tabla 6 (entrada 1)



Compound List:

#	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac %
1	13.0	12.5 - 13.6	17	401	5.4
2	16.3	15.6 - 17.3	292	6993	94.6

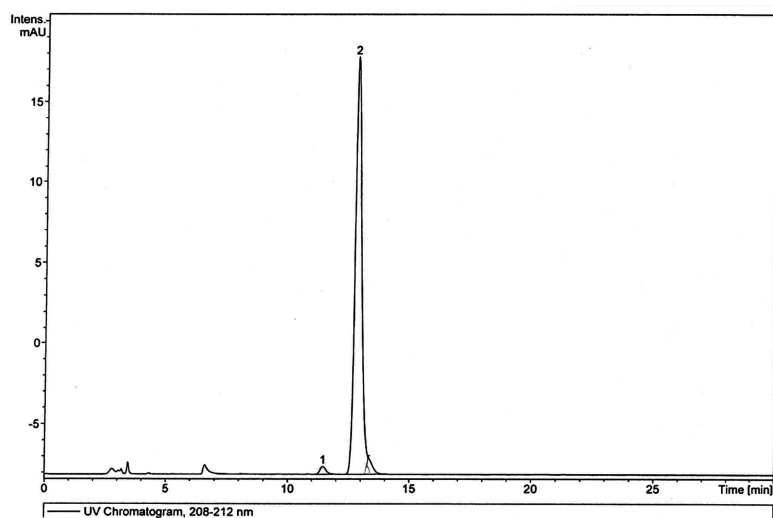
Tabla 6 (entrada 2)



Compound List:

#	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac %
1	31.6	30.1 - 33.5	16	862	8.4
2	52.7	50.8 - 55.9	120	9355	91.6

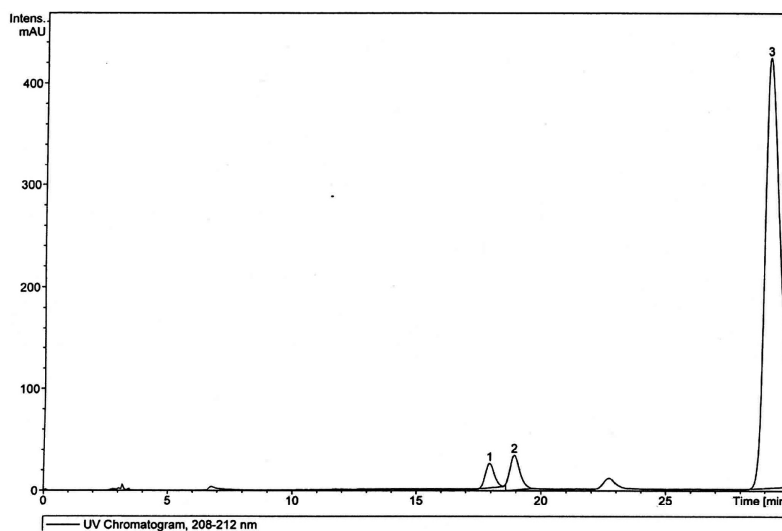
Tabla 6 (entrada 3)



Compound List:

#	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac %
1	11.5	11.1 - 11.9	16	264	1.6
2	12.9	12.3 - 14.0	818	15869	98.4

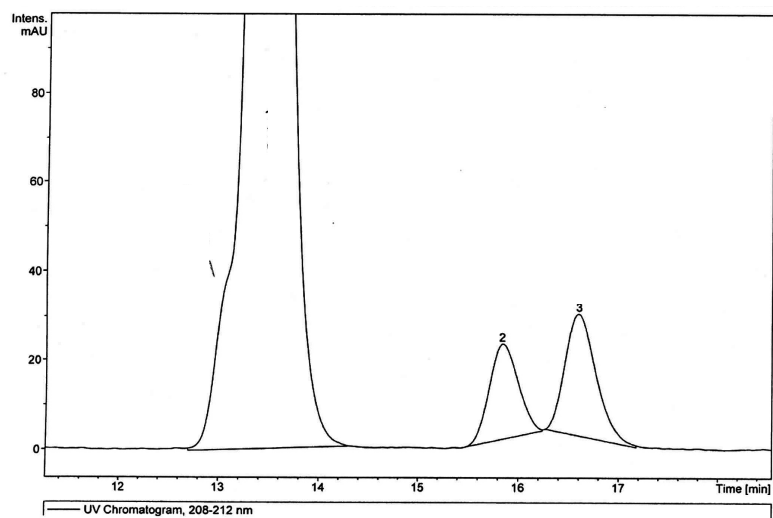
Tabla 6 (entrada 4)



Compound List:

#	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac %
1	17.9	17.5 - 18.5	24	600	3.0
2	18.9	18.6 - 19.7	34	977	4.8
3	29.2	28.3 - 30.0	423	18616	92.2

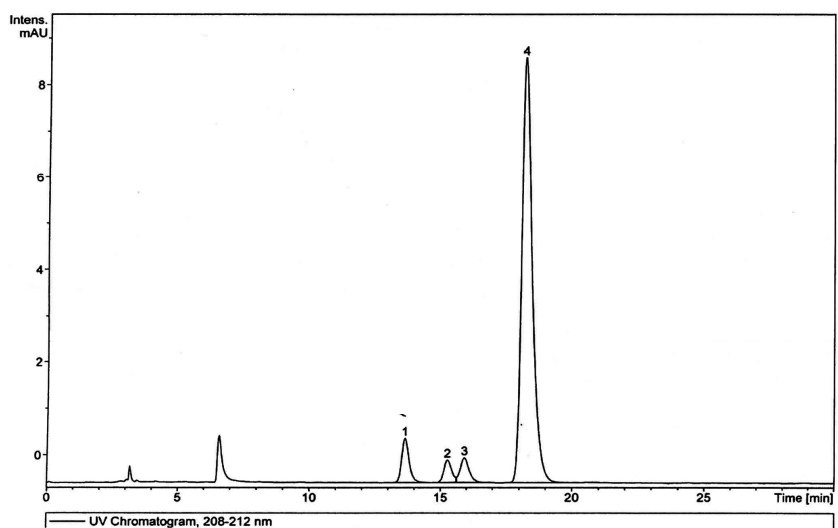
Tabla 6 (entrada 5)



Compound List:

#	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac %
1	13.4	12.7 - 14.3	601	12257	92.4
2	15.8	15.5 - 16.2	21	421	3.2
3	16.6	16.3 - 17.2	27	589	4.4

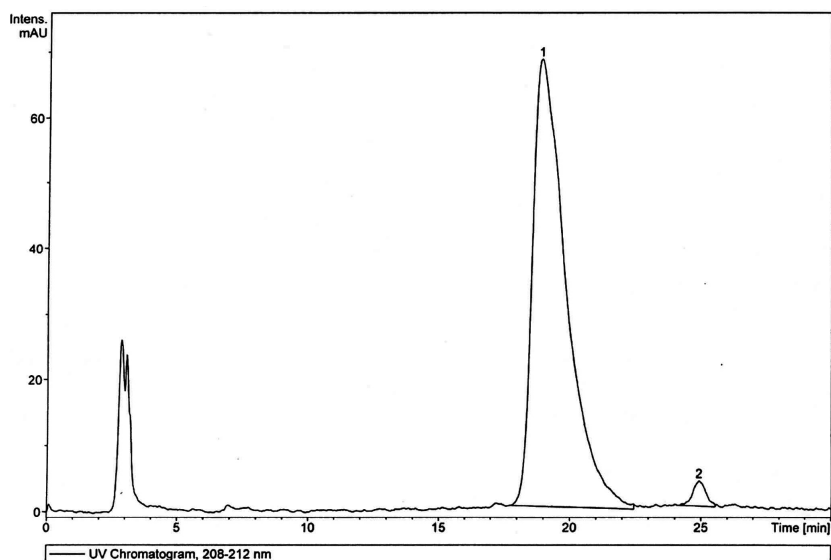
Tabla 6 (entrada 6)



Compound List:

#	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac %
1	13.6	13.2 - 14.4	40	779	6.3
2	15.3	14.8 - 15.6	20	422	3.4
3	15.9	15.6 - 16.6	22	522	4.2
4	18.2	17.6 - 19.7	383	10627	86.0

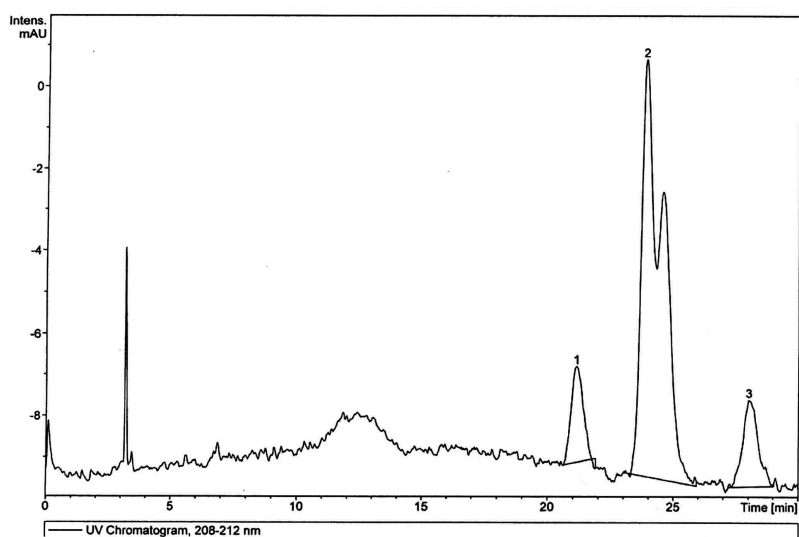
Tabla 6 (entrada 7)



Compound List:

#	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac %
1	18.9	17.7 - 22.4	68	6014	97.8
2	24.9	24.2 - 25.5	4	134	2.2

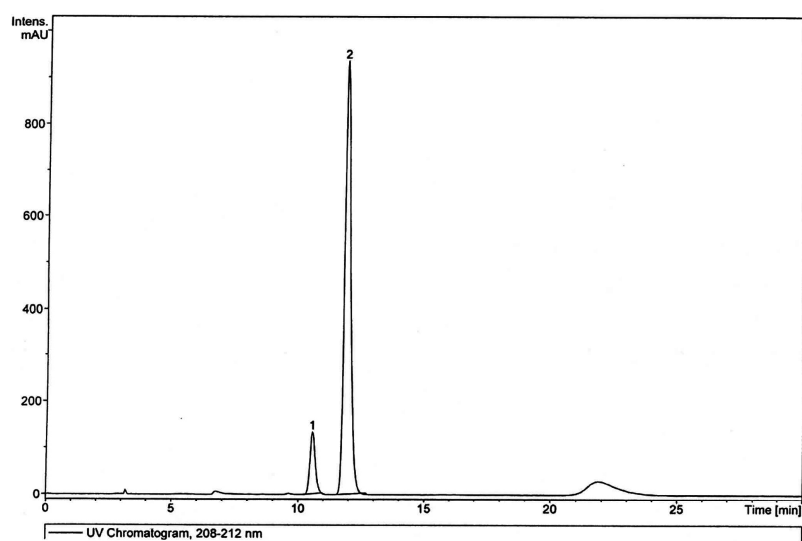
Tabla 6 (entrada 8)



Compound List:

#	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac %
1	21.1	20.6 - 21.9	2	76	10.2
2	23.9	23.2 - 25.9	10	584	77.9
3	28.0	27.2 - 29.0	2	90	12.0

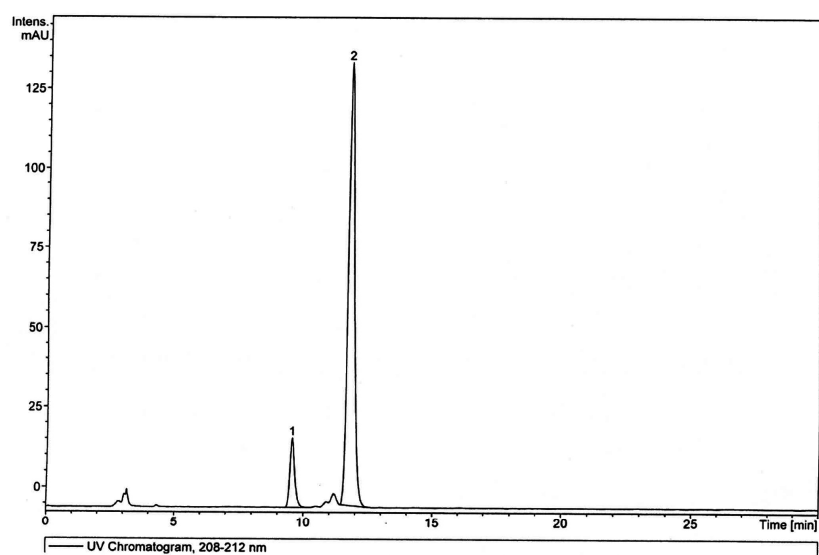
Tabla 6 (entrada 9a)



Compound List:

#	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac %
1	10.6	10.1 - 11.0	132	1914	10.8
2	11.9	11.4 - 12.7	934	15880	89.2

Tabla 6 (entrada 9b)

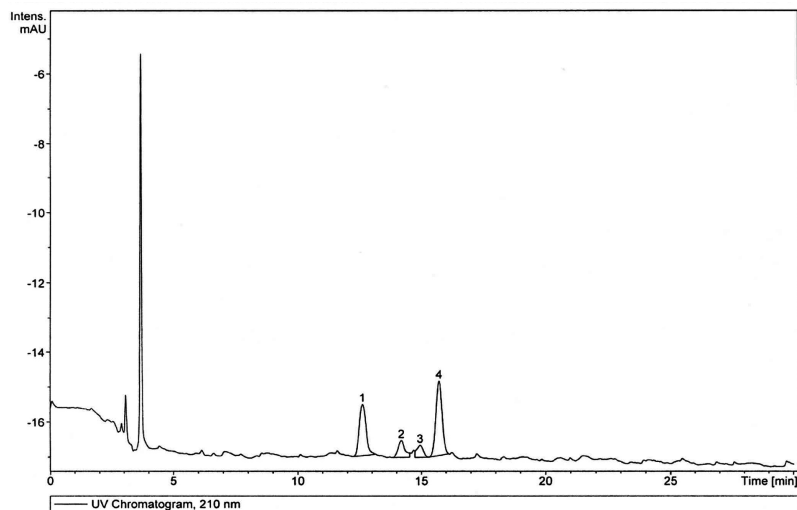


Compound List:

#	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac %
1	9.6	9.2 - 10.1	117	1498	10.6
2	11.8	11.4 - 12.5	754	12691	89.4

CROMATOGRAMAS CORRESPONDIENTES A LA TABLA 7

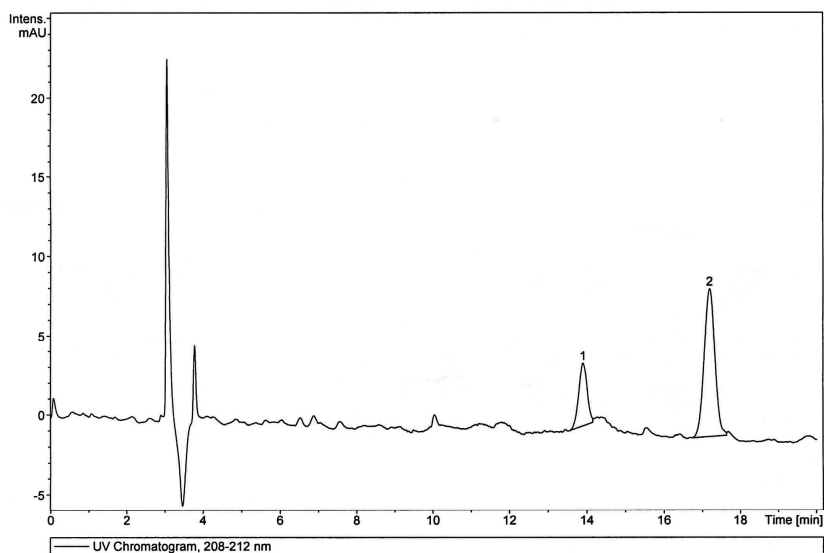
Tabla 7 (entrada 8)



Compound List:

#	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac %
1	12.6	12.3 - 13.1	14	262	34.6
2	14.2	13.8 - 14.5	4	87	11.5
3	14.9	14.7 - 15.3	3	60	8.0
4	15.7	15.3 - 16.1	20	347	45.9

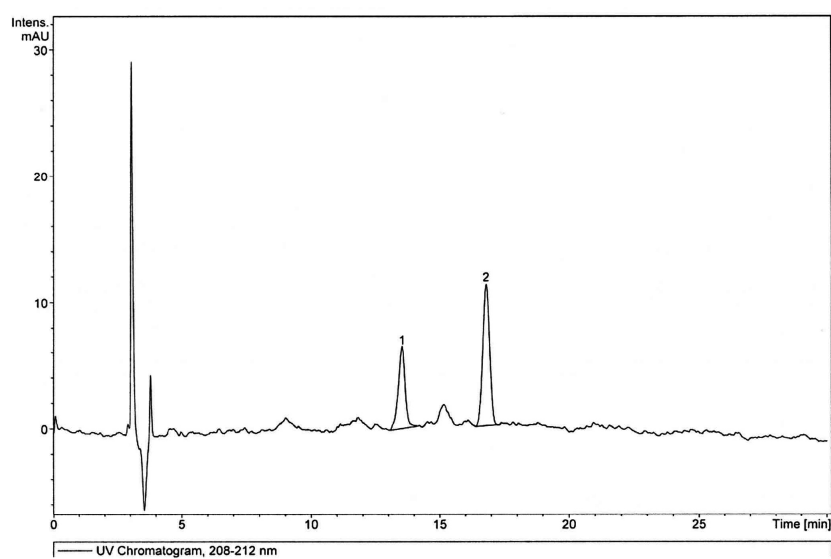
Tabla 7 (entrada 9)



Compound List:

#	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac %
1	13.9	13.6 - 14.1	4	59	24.4
2	17.2	16.7 - 17.6	9	183	75.6

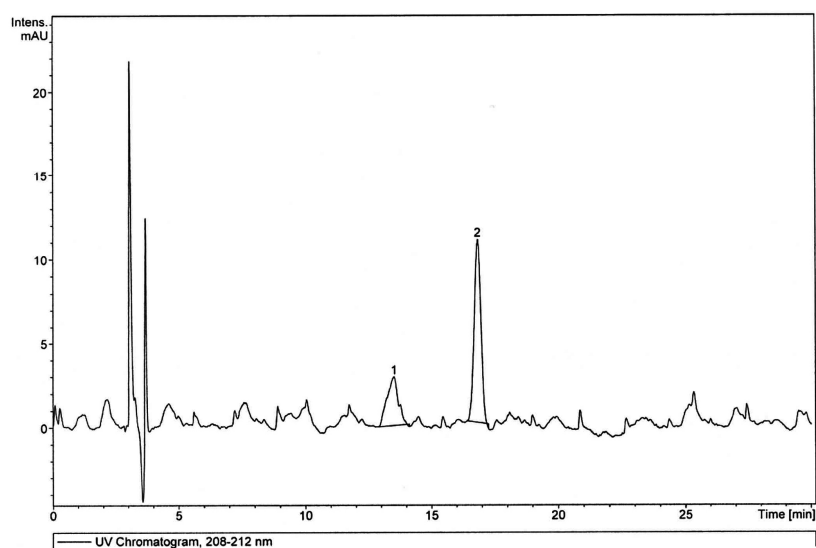
Tabla 7 (entrada 10)



Compound List:

#	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac %
1	13.5	13.1 - 14.1	6	119	36.5
2	16.8	16.4 - 17.4	11	207	63.5

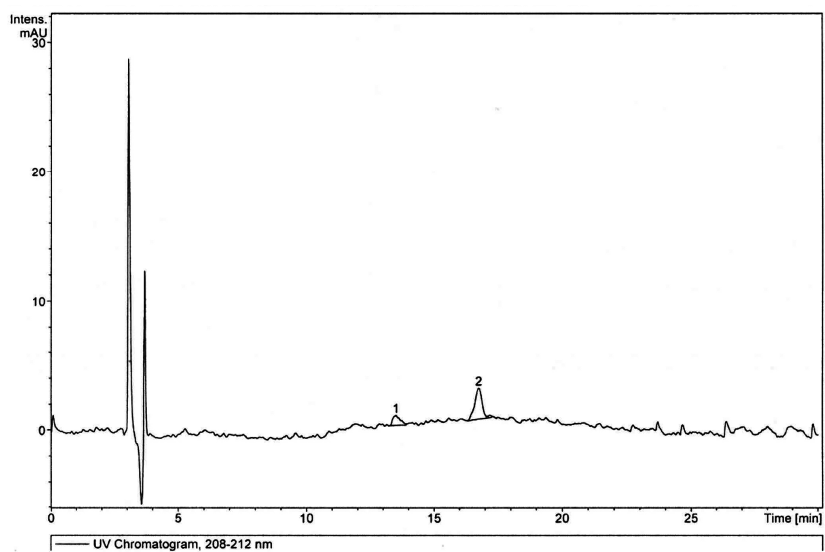
Tabla 7 (entrada 11)



Compound List:

#	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac %
1	13.5	12.9 - 14.1	3	90	30.9
2	16.8	16.4 - 17.3	11	201	69.1

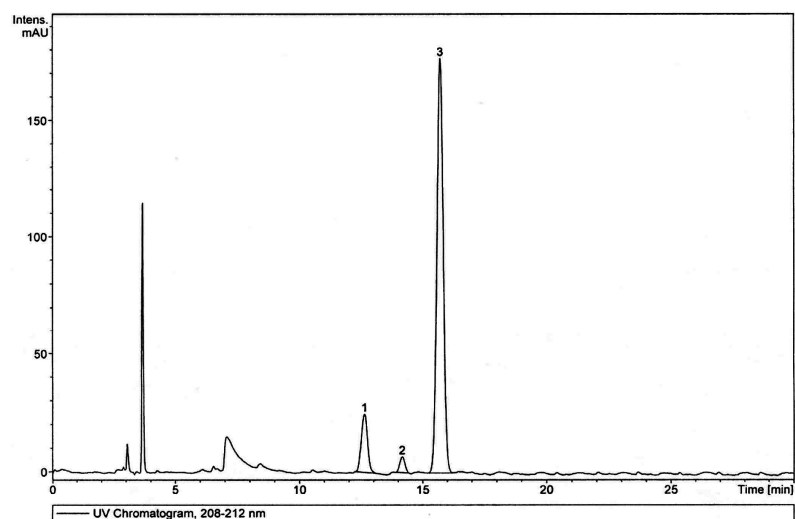
Tabla 7 (entrada 12)



Compound List:					
#	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac %
1	13.5	13.3 - 13.9	1	16	24.8
2	16.7	16.3 - 17.3	2	48	75.2

CROMATOGRAMAS CORRESPONDIENTES A LA TABLA 8

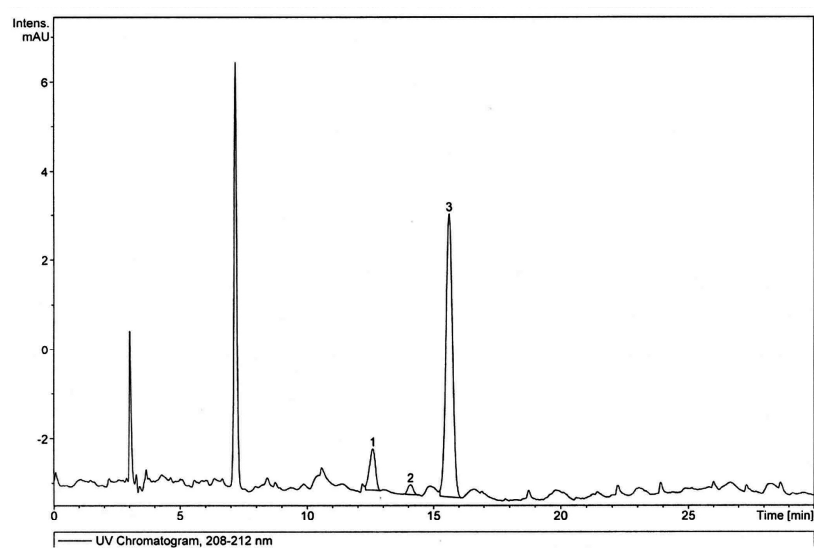
Tabla 8 (entrada 4)



Compound List:

#	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac %
1	12.6	12.3 - 13.1	25	432	11.7
2	14.2	13.9 - 14.4	7	97	2.6
3	15.7	15.2 - 16.2	177	3153	85.7

Tabla 8 (entrada 7)

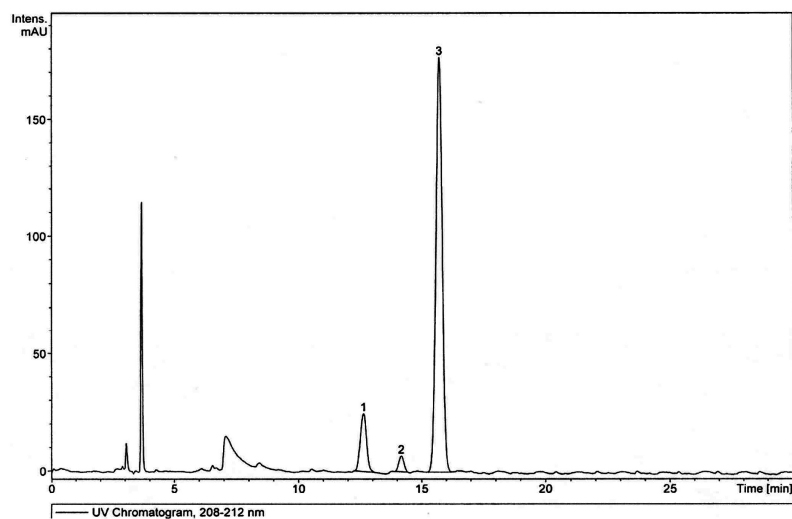


Compound List:

#	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac %
1	12.6	12.3 - 12.9	5	89	11.5
2	14.1	13.9 - 14.4	1	18	2.4
3	15.6	15.3 - 16.1	37	667	86.2

CROMATOGRAMAS CORRESPONDIENTES A LA TABLA 9

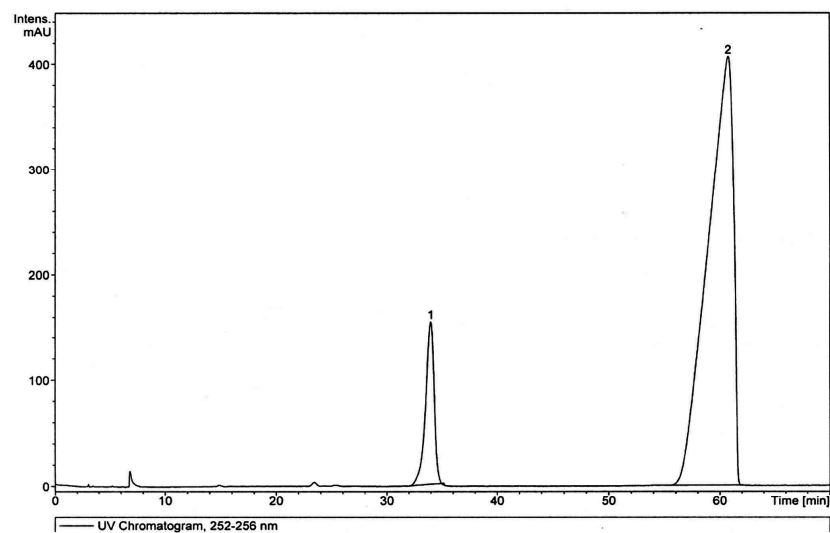
Tabla 9 (entrada 1)



Compound List:

#	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac %
1	12.6	12.3 - 13.1	25	432	11.7
2	14.2	13.9 - 14.4	7	97	2.6
3	15.7	15.2 - 16.2	177	3153	85.7

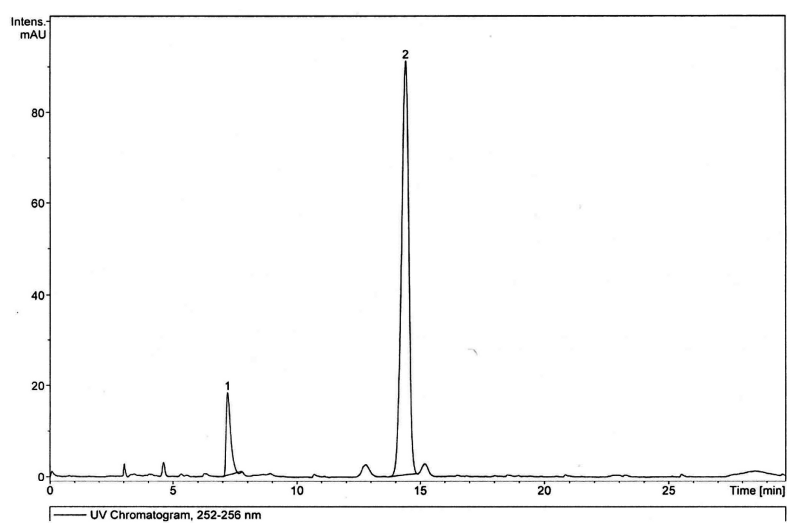
Tabla 9 (entrada 2)



Compound List:

#	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac %
1	34.0	31.9 - 35.2	154	8309	11.2
2	60.8	55.3 - 62.1	406	65550	88.8

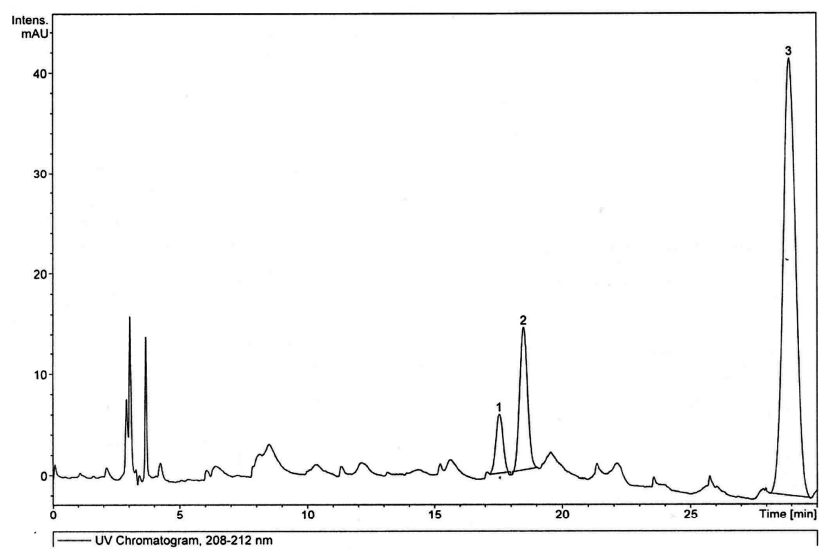
Tabla 9 (entrada 3)



Compound List:

#	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac %
1	7.2	7.0 - 7.8	18	225	10.7
2	14.4	13.7 - 14.9	91	1883	89.3

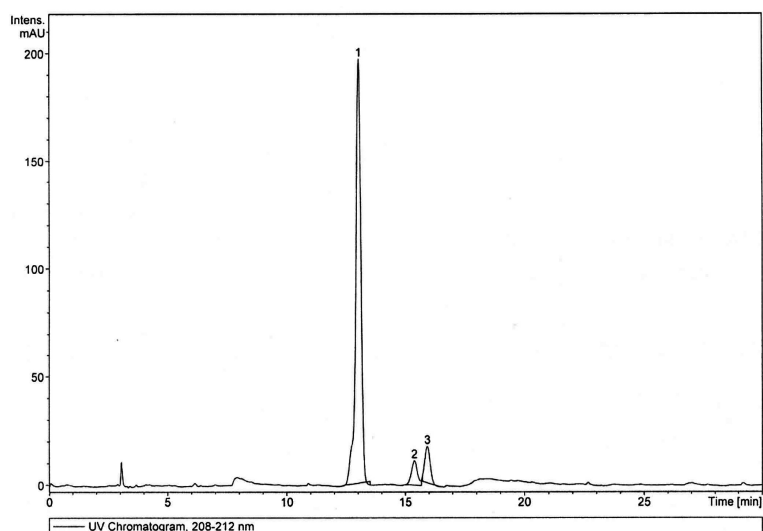
Tabla 9 (entrada 4)



Compound List:

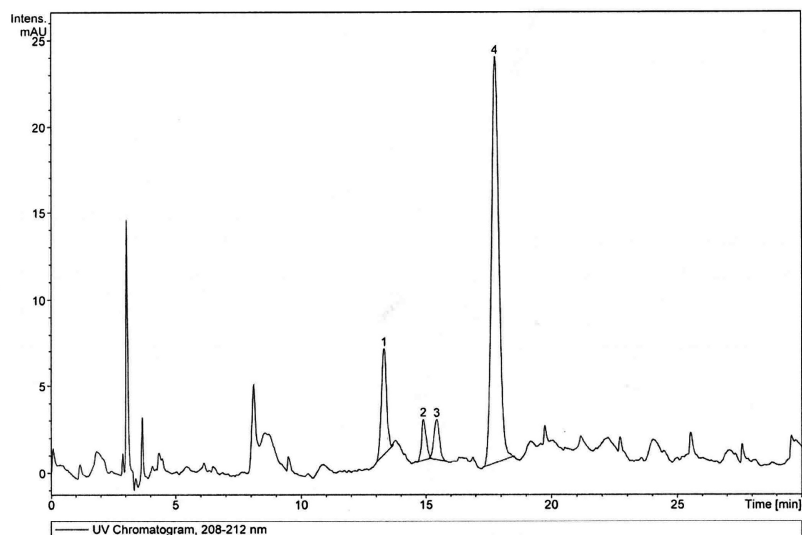
#	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac %
1	17.5	17.2 - 18.0	6	113	5.9
2	18.5	18.0 - 19.0	14	301	15.7
3	28.9	28.1 - 29.7	43	1501	78.4

Tabla 9 (entrada 5)



Compound List:					
#	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac %
1	13.0	12.4 - 13.5	196	3003	86.5
2	15.4	15.0 - 15.7	11	201	5.8
3	15.9	15.7 - 16.4	17	267	7.7

Tabla 9 (entrada 6)



Compound List:					
#	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac %
1	13.3	13.0 - 13.7	6	89	13.9
2	14.9	14.7 - 15.2	2	30	4.7
3	15.4	15.1 - 15.8	2	36	5.6
4	17.8	17.3 - 18.5	23	483	75.7

DATOS CRISTALOGRAFICOS

Difracción de Rayos X de 32:

Instrumentación

Las medidas de las intensidades del compuesto **32** se realizaron con un difractómetro automático de cuatro círculos Bruker Kappa Apex II, con geometría kappa y detector de área CCD (charge-coupled device) de alta sensibilidad. El monocristal se midió a temperatura ambiente, utilizándose la radiación CuK_α ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$), con el generador de rayos X operando a 40 kV y 30 mA. Podemos considerar al difractómetro como constituido básicamente por una fuente de radiación monocromática y paralela, un goniómetro que permite orientar al cristal en casi cualquier dirección del espacio, un detector de la radiación difractada y un ordenador que controla el goniómetro, el detector y procesa los datos que de ellos le llegan.

Difracción de RX en monocristal

Compuesto $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_3$:

Para la determinación estructural del compuesto $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_3$, se seleccionó un cristal transparente con caras bien definidas y forma prismática que fue montado sobre un capilar de vidrio. Se exploró el espacio recíproco en tres orientaciones distintas recogiendo un total de 36 imágenes, de las cuales se obtuvieron 84 reflexiones que fueron ajustadas por mínimos cuadrados para determinar las dimensiones de la celda unidad. Posteriormente, se procedió a la toma de datos sobre una esfera completa del espacio recíproco, recogiendo 1638 imágenes con una anchura de barrido de $0,5^\circ$ y un tiempo de exposición de 10 s/imagen. Las imágenes fueron integradas con el programa SAINT usando un algoritmo de integración de imagen-estrecha. A las intensidades de las reflexiones medidas se aplicaron correcciones de absorción empíricas usando el programa SADABS. La estructura se resolvió por métodos directos y se refinó en el grupo espacial ortorrómbico $\text{P}2_12_12_1$ ($N^\circ=19$), utilizando el programa SHELXTLTM. Las posiciones de los átomos de hidrógeno se fijaron geoméricamente. El refinamiento final converge para un valor de los factores de acuerdo $R_1 = 0.0240$ y $\omega R_2 = 0.0617$.

En la tabla 10 se muestran los parámetros cristalográficos, así como algunas características de la toma de datos. Una proyección de la estructura del compuesto $C_7H_{11}NO_3$ se presenta en la Figura 33.

Fórmula empírica	$C_7H_{11}NO_3$
Peso molecular	157.17
Temperatura	293(2)K
Longitud de onda	1.54180 Å
Sistema cristalográfico, grupo espacial	Ortorrónico, $P2_12_12_1$
Dimensiones de la celdilla unidad	a = .11310(10) Å alpha = 90 deg. b = 8.65750(2) Å beta = 90 deg. c = 12.0986(2) Å gamma = 90 deg
Volumen	745.052(18) Å ³
Z, Densidad calculada	4, 1.401 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	0.924 mm ⁻¹
F(000)	336
Tamaño del cristal	0.20 x 0.15 x 0.10 mm
Límites de θ	6.29-59.81 deg
Límites de los índices	-7<=h<=6, -9<=k<=6, -9<=l<=13
Reflexiones recogidas	1914/933 [R (int)=0.0126]
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados en F ²
Datos/restricciones/parámetros	933/0/111
Bondad del ajuste en F ²	1.089
Índice R final [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0240, ω R2 = 0.0617
Índice R (todos los datos)	R1 = 0.0257, ω R2 = 0.0628
Coefficiente de extinción	0.0099 y -0.098 e.A ⁻³

Tabla 10.

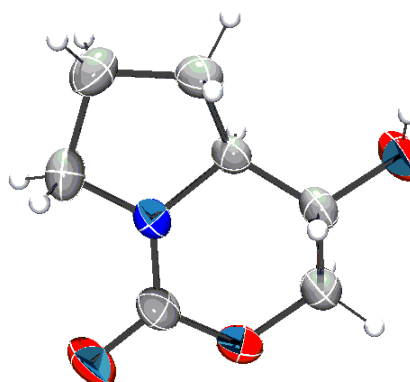
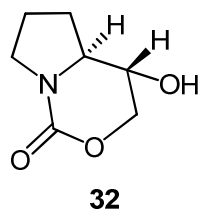
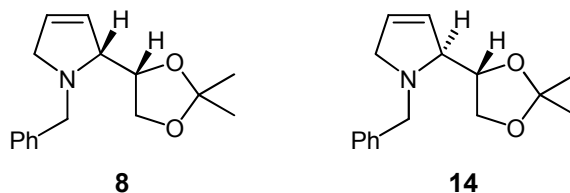


Figura 34.

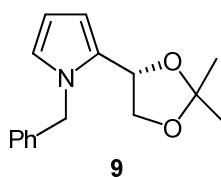
CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

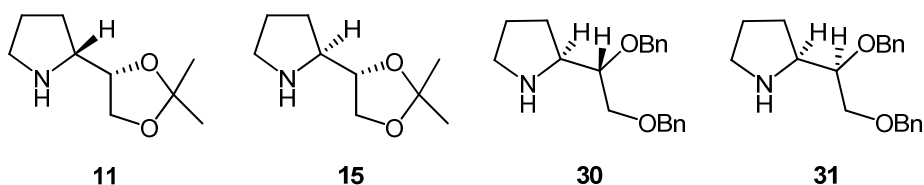
- Se han sintetizado las pirrolinas quirales **8** y **14**. Estos compuestos son intermedios sintéticos valiosos para la preparación de distintos compuestos con actividad biológica.



- Se ha descrito una nueva ruta sintética del pirrol quiral **9**. Así se consigue obtener **9** con un rendimiento moderado convirtiéndolo en un sintón quiral de utilidad en síntesis asimétrica.



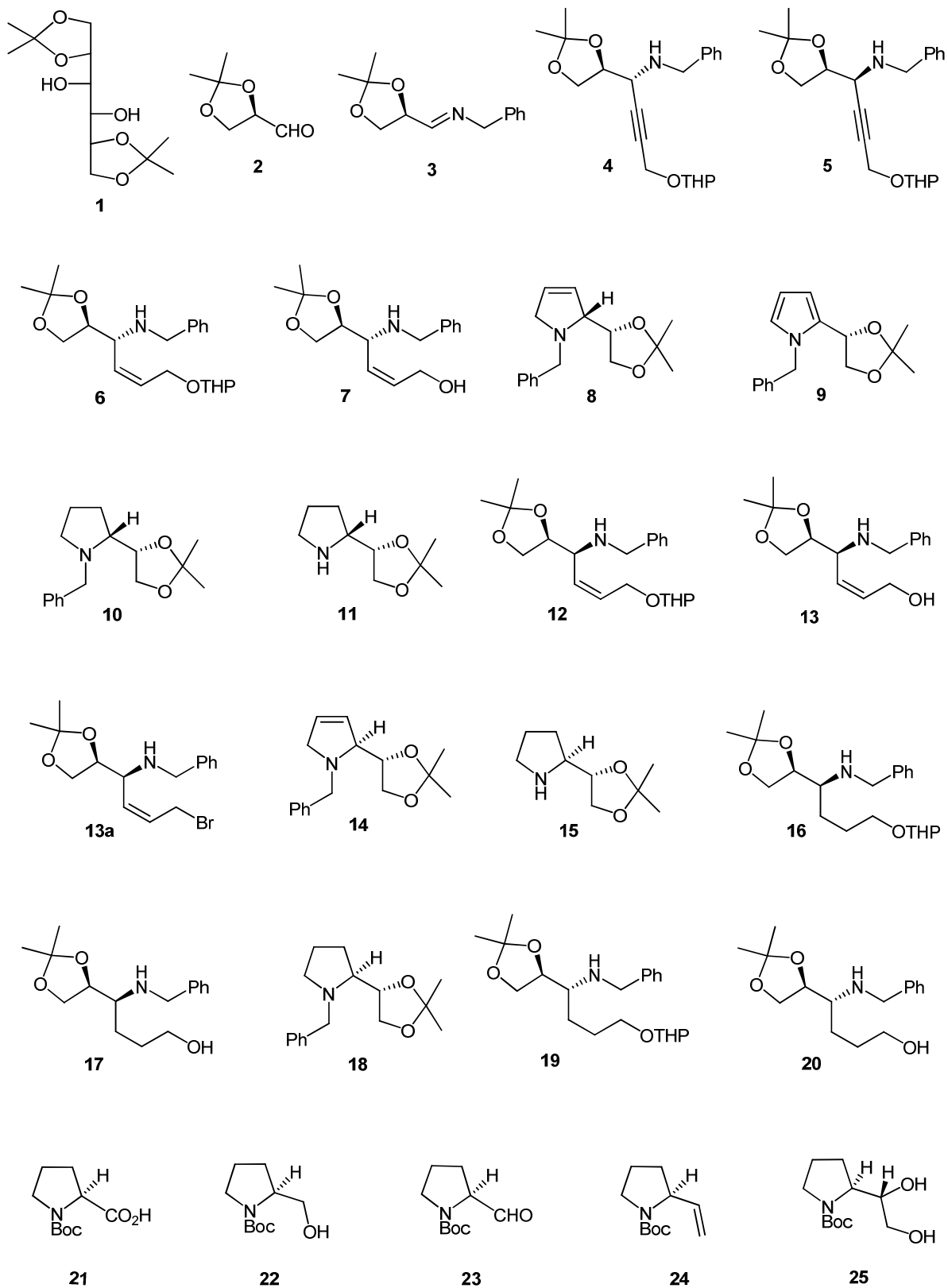
- Se han sintetizado los análogos de la prolina **11**, **15**, **30** y **31** que se ha utilizado como catalizadores orgánicos en reacciones que transcurren mediante intermedios tipo enamina como son las adiciones de Michael de cetonas a nitroestirenos.

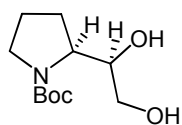


De todos ellos, los compuestos **30** y **31**, obtenidos fácilmente a partir del producto comercial N-(*t*-Butoxicarbonil)-L-prolina **21**, se han probado como catalizadores orgánicos en reacciones de adición tipo Michael de cetonas a nitroolefinas lográndose buenos rendimientos y excesos enantioméricos.

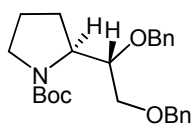
ANEXO:

Relación de moléculas sintetizadas en este trabajo

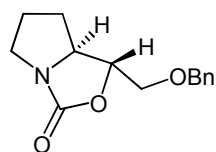




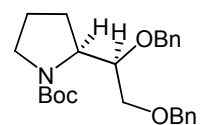
26



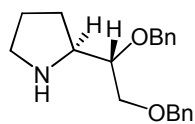
27



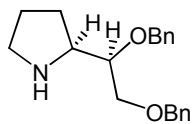
28



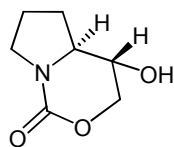
29



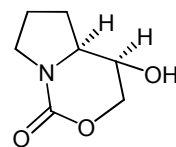
30



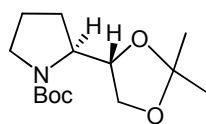
31



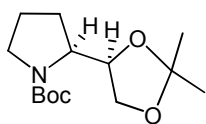
32



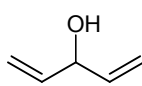
33



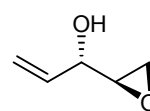
34



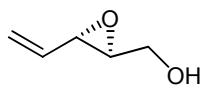
35



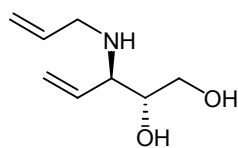
36



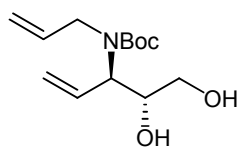
37



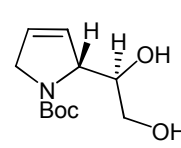
38



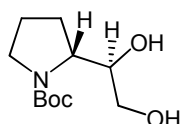
39



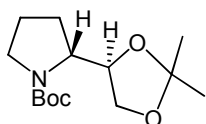
40



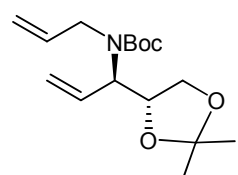
41



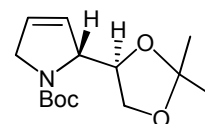
42



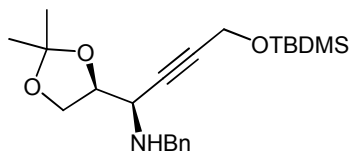
43



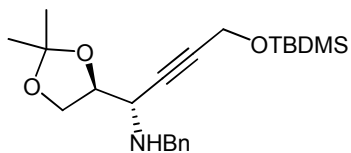
44



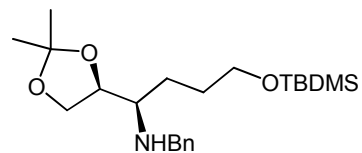
45



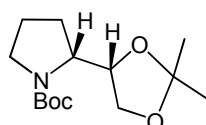
46



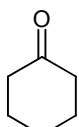
47



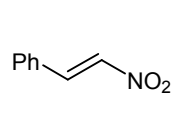
48



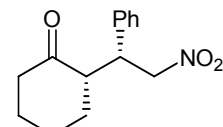
49



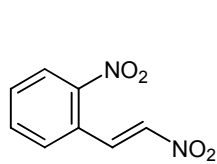
50



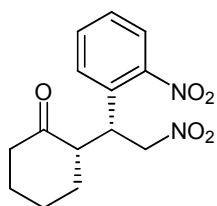
51



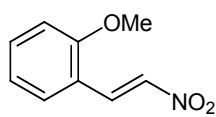
52



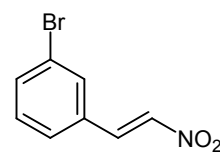
53



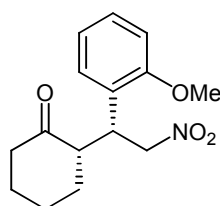
54



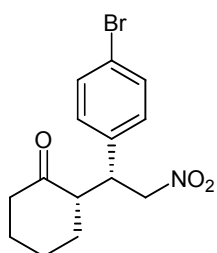
55



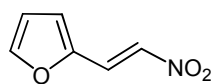
56



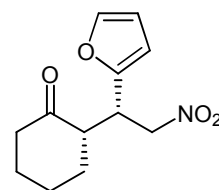
57



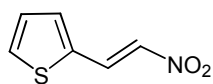
58



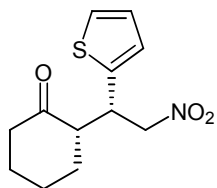
59



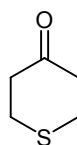
60



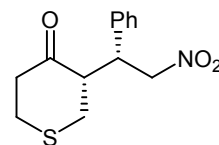
61



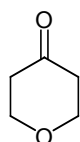
62



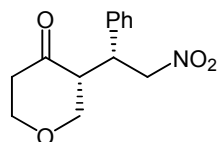
63



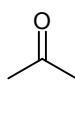
64



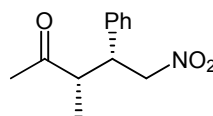
65



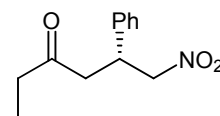
66



67



68



69