



Universidad del País Vasco
Euskal Herriko Unibertsitatea

KIMIKA ZIENTZIEN FAKULTATEA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea

Facultad de Ciencias Químicas/Kimika Zientzien Fakultatea

Grado en Química

TRABAJO FIN DE GRADO

*Aplicación de la reacción Aza-Henry a la síntesis de γ - amino
vinil sulfonas*

Autor/a: Paula Fanlo Pujol

Dirigido por: Dr. Rosa M^a López Álvarez

San Sebastián, Julio de 2017

GIPUZKOAKO KANPUSA
CAMPUS DE GIPUZKOA
P^o. Manuel de Lardizabal, 3
20018 DONOSTIA-SAN SEBASTIAN
GIPUZKOA

Abreviaturas

Alif.	Alifático
Ar	Arilo
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
Cat.	Catalizador
m-CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
cuant.	Cuantitativo
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
ee	Exceso enantiomérico
Equiv.	Equivalentes
Et	Etilo
EWG	Grupo electrón atrayente
Fmoc	9-Fluorenil metoxycarbonilo
GP	Grupo protector
h	Horas
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
Me	Metilo
Ms	Mesilo
Nu	Nucleófilo
P.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
Rac.	Racémico
RMN	Resonancia magnética nuclear
T	Temperatura
t	Tiempo
t.a.	Temperatura ambiente
TEA	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
<i>p</i>-Tol	<i>para</i> -Tolilo

Índice

Resumen.....	5
1. Introducción	7
1.1 Métodos de obtención de compuestos enantioméricamente puros	8
1.2 Síntesis de γ -amino vinil sulfonas. Antecedentes y planteamiento	11
1.2.1 Reacción de aza-Henry.....	15
1.2.2 Antecedentes del trabajo	17
1.3 Objetivo del trabajo	22
2. Resultados y discusión.....	24
2.1 Obtención del 2-nitroetilsulfonil benceno 2	24
2.2 Obtención de las <i>N</i> -Boc iminas 1b y 1c	24
2.3 Obtención del catalizador ureidopeptídico bifuncional.....	25
2.4 Reacción de aza-Henry y eliminación del ácido nitroso	28
3. Conclusiones	35
4. Procedimiento experimental	38
4.1 Técnicas y materiales	38
4.2 Procedimiento	40
4.2.1 Síntesis del 2-nitroetilsulfonil benceno 2	40
4.2.2 Síntesis de las <i>N</i> -Boc-Iminas 1b y 1c	41

4.2.3 Síntesis del catalizador 3	42
4.3 Reacción de aza-Henry asimétrica y catalítica. Síntesis de las γ -amino vinil sulfonas	44
4.4 Espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN	45

Resumen

En este trabajo de fin de grado, se ha estudiado la síntesis estereoselectiva de γ -amino vinyl sulfonas empleando la reacción de aza-Henry asimétrica, entre el 2-nitroetilsulfonil benceno y *N*-Boc iminas promovida por una base de Brønsted bifuncional de tipo ureidopeptídico, y posterior eliminación de ácido nitroso. El objetivo del trabajo era comprobar la generalidad del procedimiento para *N*-Boc iminas con diferentes sustituyentes en el anillo aromático empleando la metodología que se había puesto a punto en el laboratorio de Catálisis Asimétrica y Síntesis Química del Departamento de Química Orgánica I de la Facultad de Ciencias Químicas de San Sebastián.

Abstract

In this final degree work, it has been studied the stereoselective synthesis of γ -amino vinyl sulfones through the asymmetric aza-Henry reaction between 2-nitroethylsulfonyl benzene and *N*-Boc imines promoted by a Brønsted bifunctional ureidopeptide base and subsequent elimination of nitrous acid. The aim of the work was to verify the generality of the procedure for *N*-Boc imines with different substituents in the aromatic ring, using the methodology that had been previously developed in the Asymmetric Catalysis and Chemical Synthesis Group of the Department of Organic Chemistry I of the Faculty of Chemical Sciences in San Sebastián.

Capítulo 1: Introducción

1. Introducción

En el siglo XIX se produjeron varios avances importantes en la química, entre ellos el reconocimiento de la quiralidad, término acuñado por William Thomson: “Cualquier figura geométrica, o conjunto de puntos, diré que es quiral y presenta quiralidad, si su imagen en su espejo plano, idealmente realizada, no puede ser superponible con ella misma” ¹. En 1812, Biot observó que algunos compuestos orgánicos eran capaces de desviar la luz polarizada, por lo que tenían actividad óptica, y asignó esta característica a las moléculas quirales ². Uno de los acontecimientos más importantes ocurrió en 1874 cuando Le Bel ³ y Van't Hoff ⁴ propusieron de manera independiente un modelo tridimensional tetraédrico para el átomo del carbono. Cuando los sustituyentes unidos a un mismo carbono son diferentes, se pueden generar dos moléculas de idéntica composición para una distribución espacial diferente, que son lo que se denominan enantiómeros. Este fenómeno confirmó la propuesta de Louis Pasteur de asociar la disposición asimétrica de los átomos en una molécula dada a la desviación de la luz polarizada ⁵.

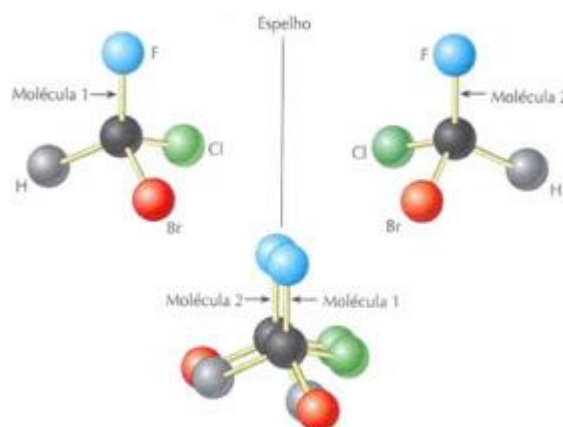


Figura 1. Disposición tetragonal de un carbono quiral ⁶.

¹ W.T. Kelvin, *The Molecular Tactics of a Crystal*, Clarendon Press, Oxford, **1894**, 27.

² a) J.B. Biot, *Bull. Soc. Philomath. Paris*, **1815**, 190–192. b) J. B. Biot, *Mem. Cl. Sci. Math. Phys. Inst. Imp. Francia*, **1982**, 13, 1–371.

³ J. A. Le Bel, *Bull. Soc. Chim. France*, **1874**, 22, 337–347.

⁴ J. H. Van't Hoff, *Bull. Soc. Chim. France*, **1875**, 23, 295–301.

⁵ L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci. París*, **1848**.

⁶ http://www.laifi.com/laifi.php?id_laifi=2517&idC=48655, visitada el 27 de marzo de 2017.

Es importante mencionar que los principios activos quirales que se obtienen de orígenes naturales suelen presentarse como una única forma enantiomérica y que generalmente las propiedades biológicas de ambas estructuras enantioméricas son completamente diferentes ⁷. En contraposición, los procesos de síntesis habituales en química para moléculas quirales suelen conducir a mezclas racémicas.

Es por ello que la industria farmacéutica, la alimentaria y la agraria demandan métodos de síntesis para poder obtener únicamente uno de los dos enantiómeros.

1.1 Métodos de obtención de compuestos enantioméricamente puros

Las transformaciones químicas convencionales para la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo conducen a mezclas racémicas en ausencia de un inductor quiral. La necesidad de obtener compuestos enantioméricamente puros ha originado el desarrollo de metodologías que permiten obtener elevados rendimientos químicos y altas estereoselectividades.

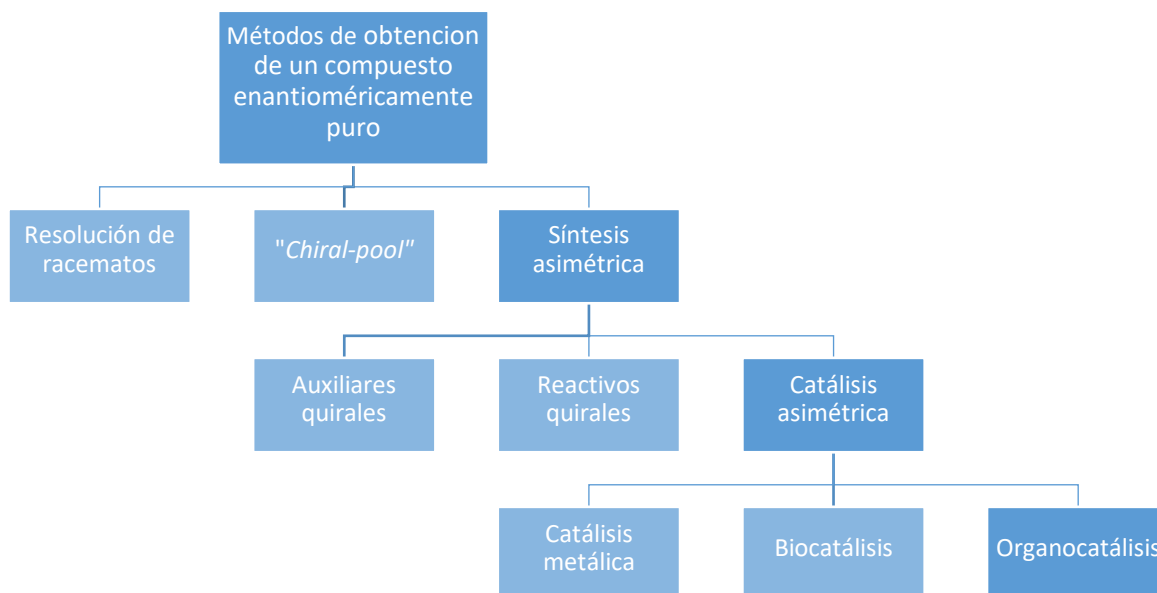


Figura 2. Métodos de obtención de un compuesto enantioméricamente puro.

En la Figura 2 se muestran los tres métodos principales de obtención de este tipo de productos; la resolución de racematos, la derivatización de compuestos quirales y la síntesis

⁷ T. Stephens, R. Brynner, *Dark Remedy: The Impact of Thalidomide and Its Revival as a Vital Medicine*. Cambridge, MA, Perseus, 2001.

asimétrica. La posibilidad de obtener productos enantioméricamente puros mediante resolución de racematos se conoce desde 1853.⁸ Actualmente la mayor parte de los procesos industriales de obtención de compuestos enantioméricamente puros están basados en este método que comprende: a) resolución por cristalización, b) resolución cinética y resolución cinética-dinámica y c) resolución cromatográfica.

El término “chiral-pool” (fuente de quiralidad), se refiere al conjunto de compuestos quirales que se pueden obtener de la naturaleza que incluye monosacáridos, aminoácidos, hidroxiácidos, terpenos y alcaloides, entre otros. Estos compuestos se utilizan como plantillas quirales que determinan la estereoquímica de los nuevos elementos quirales que se crean, pasando a formar parte de la estructura de la nueva molécula. Una de las limitaciones que presenta esta aproximación es que las moléculas de partida tienen que tener la configuración absoluta deseada.

El tercer método para la obtención de compuestos enantioméricamente puros es la síntesis asimétrica, que consiste en la transformación de un sustrato aquiral (proquiral) en uno quiral con la consiguiente generación de uno o más elementos estereogénicos de forma estereoselectiva⁹. En una síntesis asimétrica, al menos uno de los componentes de la reacción ha de ser quiral y no racémico. Dentro de esta aproximación se distinguen tres estrategias en función de cómo se produzca la transferencia de quiralidad:

1. Empleo de auxiliares quirales: La introducción de un auxiliar quiral permite controlar, al igual que ocurre al emplear el “chiral-pool” la generación de los elementos estereogénicos creados durante el proceso. Si la estereoselectividad no es total, las mezclas diastereoméricas pueden enriquecerse mediante procedimientos físicos y dan lugar a los aductos enantioméricamente puros tras la utilización del auxiliar, que se recupera y reutiliza como fuente promotora de quiralidad.
2. Empleo de reactivos quirales: En este caso el sustrato proquiral reacciona con el reactivo quiral enantioméricamente puro para dar el aducto deseado de forma enantioselectiva. El reactivo quiral se consume de forma estequiométrica en la reacción.
3. Catálisis asimétrica: Es la alternativa más atractiva y desarrollada en los últimos años. Presenta muchas ventajas ya que utiliza cantidades subestequiométricas de la fuente quiral y no hay etapas sintéticas adicionales como cuando se emplean auxiliares quirales (anclaje y posterior liberación del auxiliar).

⁸ L. Pasteur, *Ann. Chim. Phys.* **1853**, 38, 437–483.

⁹ M. Christmann, S. Bräse, *Asymmetric Synthesis: The Essentials*, **2007**, Wiley-VCH, Weinheim,

En esta última aproximación, en función del catalizador que se emplea, la catálisis asimétrica puede subdividirse en biocatálisis, catálisis metálica y organocatálisis.

La biocatálisis, también conocida como catálisis enzimática, es la utilización de enzimas como catalizadores. El inconveniente que puede acarrear esta técnica es el número limitado de reacciones a llevar a cabo ya que las enzimas son proteínas con alta especificidad por sustrato.

En el caso de la catálisis metálica, la variedad y la sofisticación de complejos compuestos por metales y ligandos orgánicos quirales han facilitado el desarrollo de numerosas transformaciones asimétricas. La concesión del premio Nobel de Química en el año 2001 a William S. Knowles, Ryoji Noyori y Barry Sharpless por el diseño de sistemas catalíticos y asimétricos para las reacciones de hidrogenación, epoxidación y dihidroxilación, respectivamente, ilustra el hito histórico que ha supuesto el desarrollo de la catálisis metálica como metodología sintética.

En la última década, la organocatálisis ha experimentado un gran desarrollo¹⁰. Los organocatalizadores son moléculas puramente orgánicas y quirales, generalmente de bajo peso molecular, con átomos de carbono, hidrógeno y nitrógeno.

Los catalizadores, tanto metálicos como orgánicos, ejercen dos funciones fundamentales, la activación de los reactivos (nucleófilo, electrófilo o ambos) y el control de la estereoselectividad del proceso. En comparación, el método organocatalítico es un método más barato, no tóxico y en general compatible con la presencia de oxígeno y humedad. Dependiendo de la forma en la que el organocatalizador interacciona con el sustrato, se puede hacer una clasificación en:

- Catálisis covalente: En la catálisis covalente, el catalizador y el sustrato se combinan para formar un intermedio covalente activado sobre el que se produce la formación de los enlaces de forma asimétrica. Posteriormente el catalizador quiral se libera y entra de nuevo en el ciclo catalítico. Las aminas quirales primarias y secundarias son algunos de los catalizadores más empleados en la catálisis covalente y actúan activando sustratos carbonílicos al formar enaminas o iones iminio y constituyen un grupo denominado aminocatálisis.
- Catálisis no covalente: En este caso, la interacción entre el catalizador y el sustrato se produce a través de interacciones más débiles tales como asociaciones ácido-base, enlaces de hidrógeno o formación de pares iónicos.

¹⁰ a) Chem. Rev. **2007**, *107* (12), 5413–5883.; b) P. I. Dalko, *Enantioselective Organocatalysis*, **2007**, Wiley-VCH, Weinheim.

Cuando se emplean catalizadores dadores de **enlaces de hidrógeno o ácidos de Brønsted quirales**, la interacción suele ser normalmente con el electrófilo. Dicha interacción aumenta la electrofilia del sustrato ayudando así a que el nucleófilo pueda atacar con mayor facilidad.

Por el contrario, cuando se utilizan **bases de Brønsted quirales** como catalizadores la activación se produce en el sustrato nucleófilo por abstracción de un protón. De esta forma se incrementa su nucleofilia y se forma un par iónico íntimo en un entorno quiral.

Un inconveniente es el carácter no direccional de las interacciones electrostáticas que se desarrollan en estos complejos. Por ello, es habitual que los catalizadores que se emplean como bases de Brønsted quirales incluyan también en su estructura algún grupo dador de enlaces de hidrógeno. De esta forma pueden establecerse interacciones entre el catalizador y tanto el nucleófilo como el electrófilo dando lugar a estados de transición más rígidos que pueden aumentar la selectividad de las reacciones.

A pesar del gran desarrollo que ha habido en esta última década sobre la catálisis asimétrica y más concretamente sobre la organocatalítica, hay aún transformaciones químicas para las que no se han diseñado rutas eficaces.

En este trabajo de fin de grado se ha empleado la organocatálisis asimétrica utilizando bases de Brønsted quirales bifuncionales¹¹ para preparar γ -amino vinil sulfonas enantioméricamente enriquecidas. A continuación, se explica el interés que tienen estos compuestos y la estrategia sintética que se ha planteado para prepararlas.

1.2 Síntesis de γ -amino *vinil* sulfonas. Antecedentes y planteamiento

Desde que en 1944 se obtuviera el primer antibiótico se han desarrollado un sinfín de ellos para el tratamiento de diferentes infecciones bacterianas. Desde entonces las bacterias han generado una resistencia a ellos lo que causa problemas en el ámbito farmacéutico al no encontrarse nuevos compuestos que puedan inhibir dichas bacterias. Es por ello que hoy en día el área de la investigación dedicada al descubrimiento de nuevos antibióticos es de gran interés¹².

¹¹ C. Palomo, M. Oiarbide, R. López, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 632-635.

¹² J. M. A. Blair, M. A. Webber, A. J. Baylay, D. O. Ogbolu, L. J. V. Piddock, *Nat. Rev. Microb.*, **2014**, 13, 42-51.

Las cisteín-proteasas son una clase importante de enzimas involucradas en el procesamiento degradativo de péptidos y proteínas. Son de naturaleza ubicua y juegan roles vitales en numerosos procesos fisiológicos incluyendo artritis, osteoporosis, la enfermedad de Alzheimer, la invasión de células cancerígenas y apoptosis. Las cisteín-proteasas son también esenciales en los ciclos de vida de muchos protozoos patógenos.

Por esta razón, y relacionado con el interés por la búsqueda de nuevos antibióticos, existen muchas líneas de investigación relacionados con el desarrollo de inhibidores de este tipo de enzimas.^{13 14 15 16}

Se ha demostrado que estructuras derivadas de vinil sulfonas y aminoácidos vinílicos enantioméricamente puros tienen una gran capacidad para inhibir de forma irreversible una gran variedad de procesos enzimáticos (Figura 3). Por ello son de gran interés en el diseño de fármacos y en química médica.

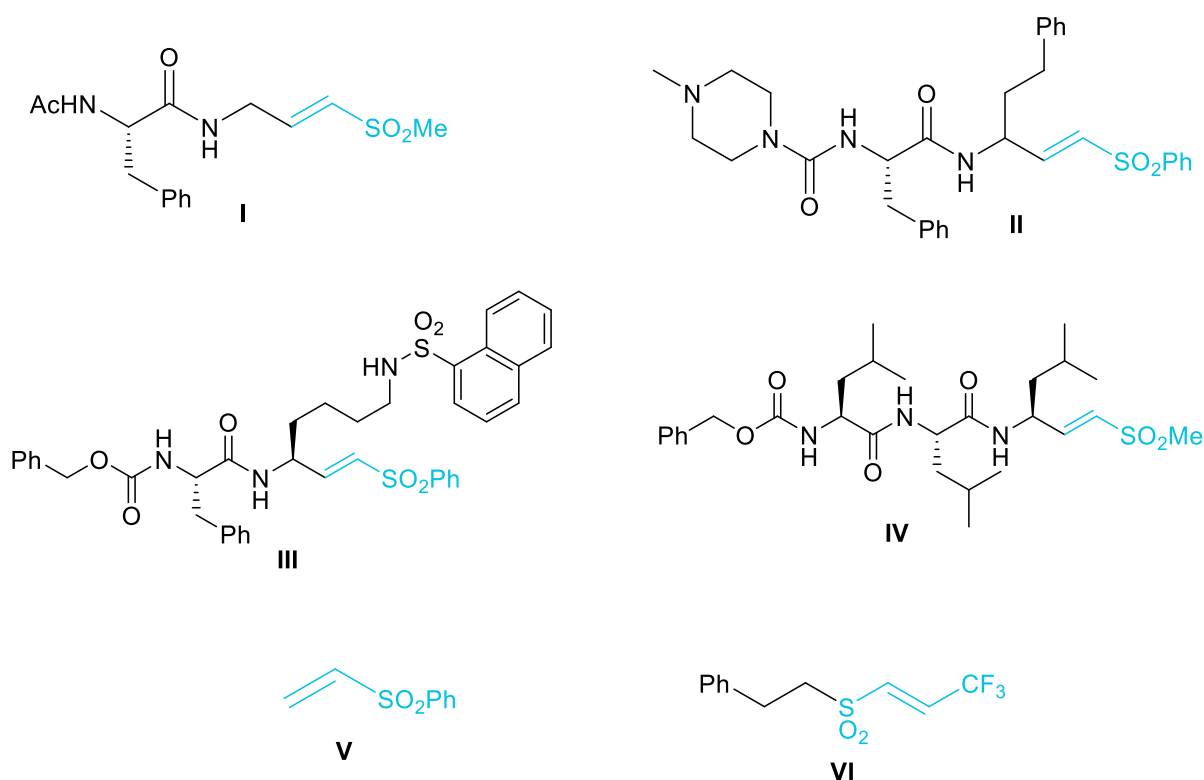


Figura 3. Vinil sulfonas y aminoácidos vinílicos con actividad inhibidora de procesos enzimáticos.

¹³ J. H. McKerrow, M. N. G. James, *Cysteine Proteases: Evolution, Function and Inhibitor Design. In Perspectives in Drug Discovery and Design*; P. S. Anderson, G. L. Kenyon, G. R. Marshall, Eds.; ESCOM Science Publishers: Leiden, **1996**, Vol. 6.

¹⁴ H. H. Otto, T. Schirmeister, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 133–135.

¹⁵ J. H. McKerrow, E. Sun, P. J. Rosenthal, J. Bouvier, *Annu. Rev. Microbiol.*, **1993**, *47*, 821–825.

¹⁶ W. R. Roush, S. L. Gwaltney, J. Cheng, K. A. Scheidt, J. H. McKerrow, E. Hansell, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 10994–10995.

Por ejemplo, las vinil sulfonas **I**¹⁷ y **II**¹⁸ fueron las primeras moléculas descubiertas con esta actividad, y desde entonces se han descubierto otras vinil sulfonas incluso más sencillas como la **V**¹⁹ y **VI**²⁰, que inhiben la actividad de sortasas y tirosin fosfatasas, respectivamente. La gran importancia de estas moléculas es que aparte de inhibir procesos enzimáticos de forma eficiente son muy específicas siendo inertes frente a otras enzimas y nucleófilos presentes en el organismo.

El mecanismo de acción aceptado para este tipo de inhibidores es la adición conjugada de un resto del centro activo de la enzima al doble enlace activado por la sulfona²¹. En cambio, no se sabe mucho sobre los requisitos estructurales necesarios para que la interacción enzima-sustrato sea la mejor: Esto se debe a que inhibidores de la misma familia enzimática varían sus estructuras de forma considerable, por lo que el estudio de este tipo de estructuras podría ser de gran interés para obtener inhibidores más específicos y con mejores propiedades farmacológicas.

Este hecho contrasta con los pocos métodos descritos para la síntesis de vinil sulfonas de este tipo. Tradicionalmente, los métodos empleados se han basado, bien en la manipulación de sulfonas acetilénicas o, de forma mayoritaria, al igual que para los aminoácidos vinílogos, en reacciones de olefinación de aldehídos derivados de α -aminoácidos naturales²², con el inconveniente que trae consigo su tendencia a la racemización. Hasta la fecha, el único precedente que permite obtener de forma general γ -amino vinil sulfonas enantioméricamente enriquecidas ha sido descrito por el grupo de Moyano y Pericas²³. En esta ruta descrita se parte de alcoholes alílicos comerciales que tras epoxidación asimétrica y apertura del correspondiente epóxido con azida sódica producen aminodiolos enantioméricamente puros después de reducción. Posteriormente a partir del aminodiol se genera un nuevo epóxido a través de una reacción de Mitsunobu. El epóxido se abre por tratamiento con tiofenol en presencia de trietilamina para general el correspondiente hidroxisulfuro que se oxida hasta la sulfona. Una vez obtenido el producto oxidado se elimina el alcohol obteniéndose las γ - amino vinil sulfonas deseadas (Esquema 1).

¹⁷ S. Liu, R. P. Hanzlik, *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 1607–1075.

¹⁸ J. T. Palmer, D. Rasnick, J. L. Klaus, D. Bromme, *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 3103–3194.

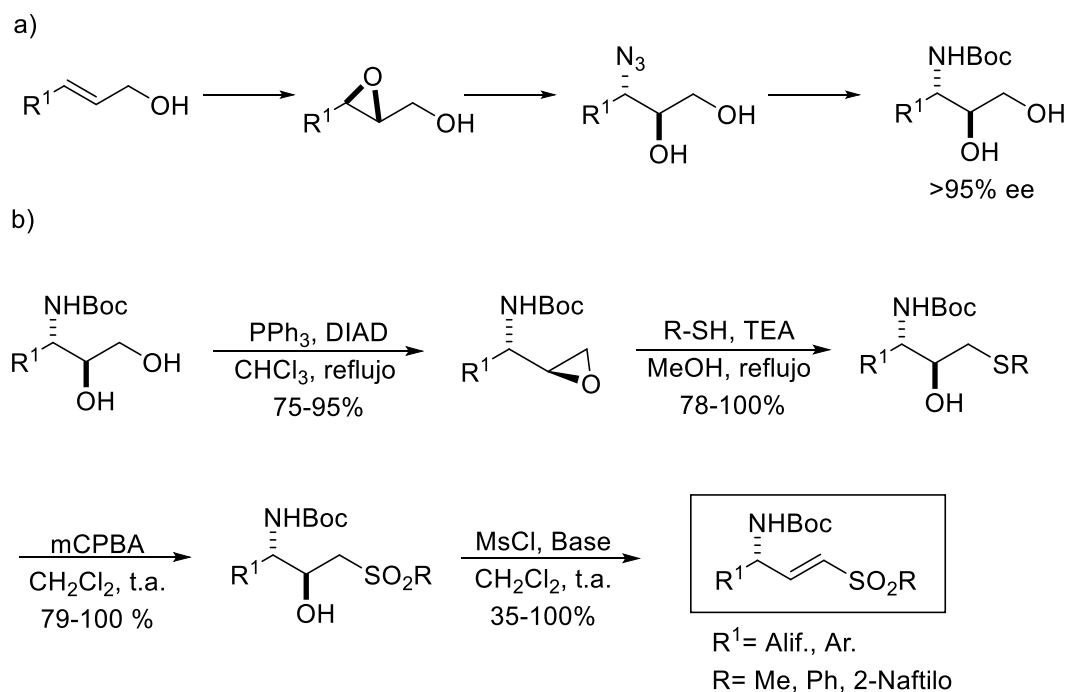
¹⁹ B. A. Frankel, M. Bentley, R. G. Kruger, D. G. McCafferty, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 3404–3405.

²⁰ S. Liu, B. Zhou, H. Yang, Y. He, Z. X. Jiang, S. Kumar, L. Wu, Z. X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 8251–8260.

²¹ M. M. M. Santos, R. Moreira, *Mini-Rev. Med. Chem.*, **2007**, 7, 1040–1050.

²² Ver por ejemplo: M. T. Reetz, *Chem. Rev.* **1999**, 1121–1162.

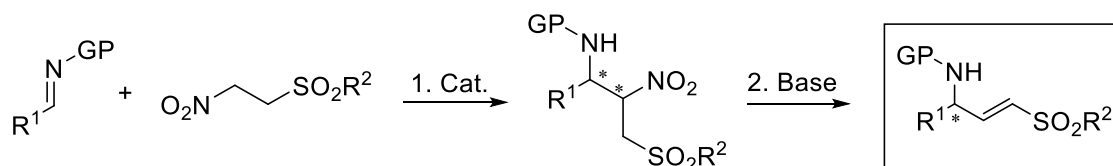
²³ A. Pico, A. Moyano, M. A. Pericas, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5075–5083.



Esquema 1. Síntesis asimétrica de γ -amino vinil sulfonas.

La experiencia del grupo de investigación, en el que he realizado este trabajo, hizo que se planteara una ruta más directa y efectiva para la obtención de estas estructuras: la reacción de aza-Henry entre iminas protegidas y 2-nitroetil sulfonas promovida por catalizadores quirales y la posterior eliminación del ácido nitroso en presencia de base. Así solo en dos etapas se podrían conseguir compuestos con diferentes R^1 y R^2 (Esquema 2).

En la primera etapa se formaría de forma estereoselectiva el enlace carbono-carbono generando dos nuevos estereocentros. La pérdida de uno de ellos en la posterior eliminación de ácido nitroso implicaría que lo más importante es obtener una buena enantioselectividad facial respecto a la imina.



Esquema 2. Síntesis de γ -amino vinil sulfonas a través de la reacción de aza-Henry (1) y posterior eliminación del ácido nitroso (2)

1.2.1 Reacción de aza-Henry

La reacción de adición de nitroalcanos a iminas se conoce como la reacción de aza-Henry (o nitro-Mannich). Es una transformación de una gran importancia ya que promueve la formación simultánea de un nuevo enlace carbono-carbono y al menos un centro estereogénico.²⁴

Aunque a simple vista es una aproximación sencilla para la producción estereoselectiva de β-nitro aminas, no es una reacción tan estudiada y desarrollada en comparación con otras reacciones análogas como la reacción aldólica. Esto se puede deber a la menor reactividad del enlace C=N comparada con por ejemplo la del C=O. Para solventar la menor reactividad, se utilizan generalmente iminas activadas por grupos atractores de electrones principalmente en la posición del nitrógeno imínico. A consecuencia de esta menor reactividad la reacción de aza-Henry se ha estudiado más empleando aldiminas, siendo muy escasos los ejemplos descritos para cetiminas. Entra las iminas más empleadas se encuentran las *N*-acil, *N*-carbamoil, *N*-sulfonil y *N*-fosfinoil iminas (Figura 4). También hay que tener en cuenta la dificultad que supone emplear iminas derivadas de aldehídos enolizables, sobre todo en presencia de condiciones básicas.

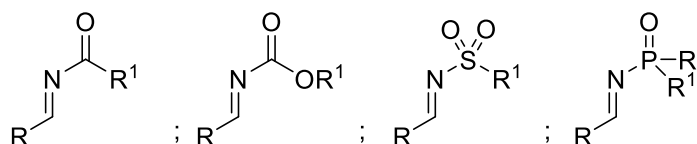


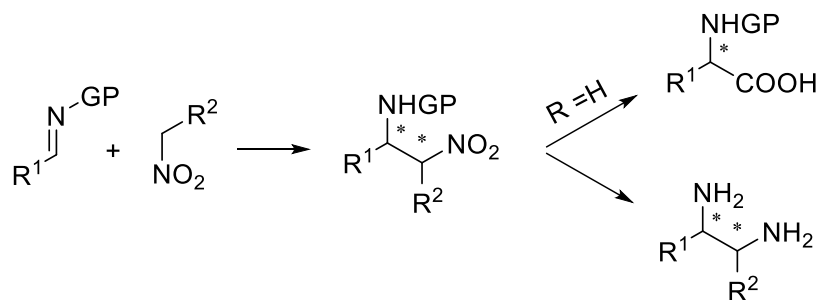
Figura 4. Iminas más empleadas

Las β-nitroaminas que se obtienen son intermedios versátiles que pueden ser transformados en α-aminoácidos o en 1,2-diaminas a través de la reacción de Nef²⁵ o por reducción del grupo nitro²⁶, respectivamente (Esquema 3).

²⁴ Bibliografía general de la reacción Aza-Henry: (a) A. Noble, J. C. Anderson, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 2887–2939 (b) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5713–5743. (c) L. Bernardi, F. Fini, M. Fochi, A. Ricci, *Chimia*, **2007**, *61*, 224–231.

²⁵ H. W. Pinnick, *Org. React.* **1990**, *38*, 655–792.

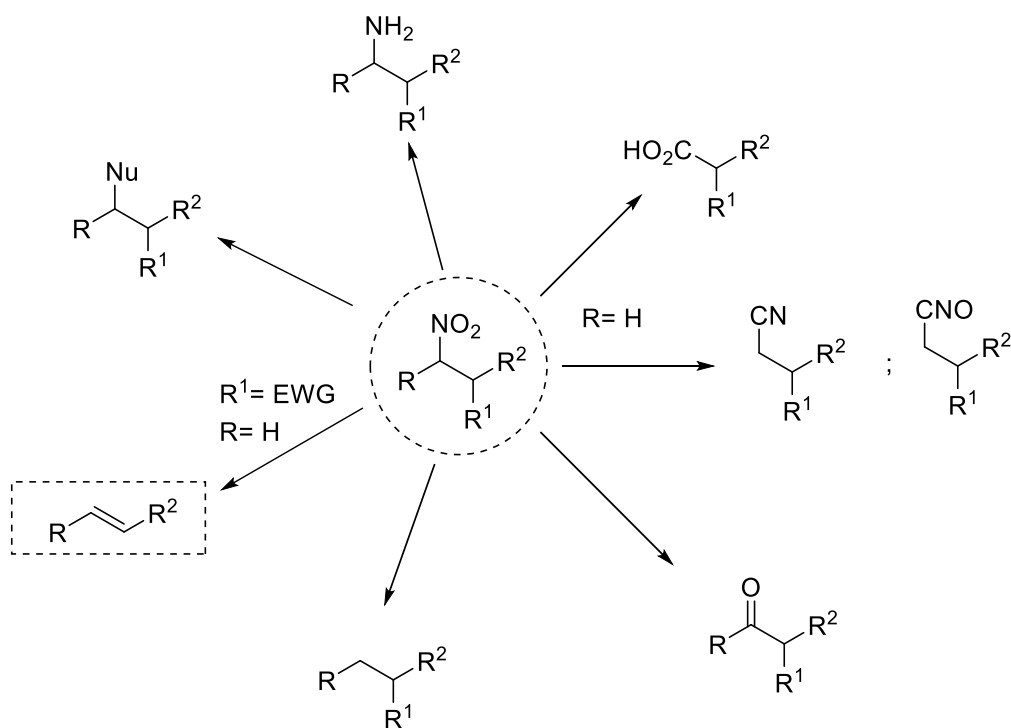
²⁶ D. Lucet, T. Le Gall, C. Mioskowski, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 2580–2627.



Esquema 3. Reacción de aza-Henry y elaboración de las β -nitroaminas resultantes

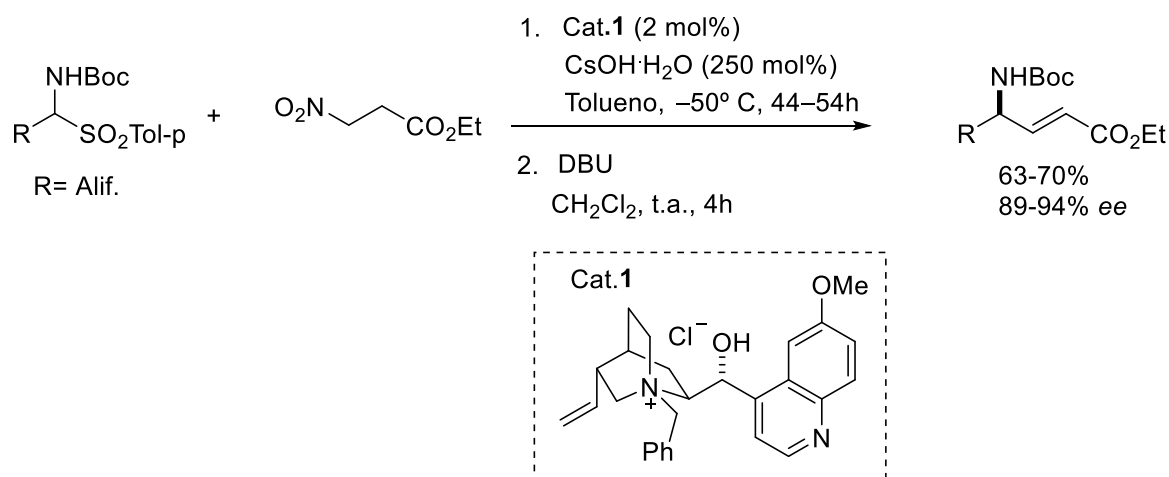
Los productos que se obtienen en la reacción de aza-Henry tienen una gran versatilidad debido a que el grupo nitro puede convertirse en otras funcionalidades. A través de reacciones relativamente sencillas se pueden obtener otros grupos, como aminas, ácidos carboxílicos o reducciones sin tener que alterar la molécula. También pueden darse sustituciones nucleofílicas y eliminación de ácido nitroso obteniéndose alquenos, que es la reacción en la que estaríamos interesados para obtener vinil sulfonas y que en comparación con otras transformaciones ha sido poco estudiada (Esquema 4).

Respecto a los nitroalcanos que se utilizan como nucleófilos, la mayoría de los ejemplos descritos emplean nitrometano y nitroetano, que son baratos y pueden emplearse en exceso o incluso como disolvente. Sin embargo, nitroalcanos de cadena más larga o funcionalizados han sido muy poco estudiados en la reacción de aza-Henry.



Esquema 4. Versatilidad del grupo nitro

El primer procedimiento en el que se describió la eliminación de ácido nitroso asociado a un proceso asimétrico y catalítico fue descrito por el grupo de trabajo en el que se ha realizado este proyecto (Esquema 5). Consistió en la reacción de aza-Henry entre *N*-Boc- α -amino sulfonas y el 3-nitropropionato de etilo en condiciones catalíticas y asimétricas en transferencia de fase, seguida de tratamiento básico para dar γ -amino ésteres α,β insaturados con un elevado rendimiento y exceso enantiomérico.²⁷

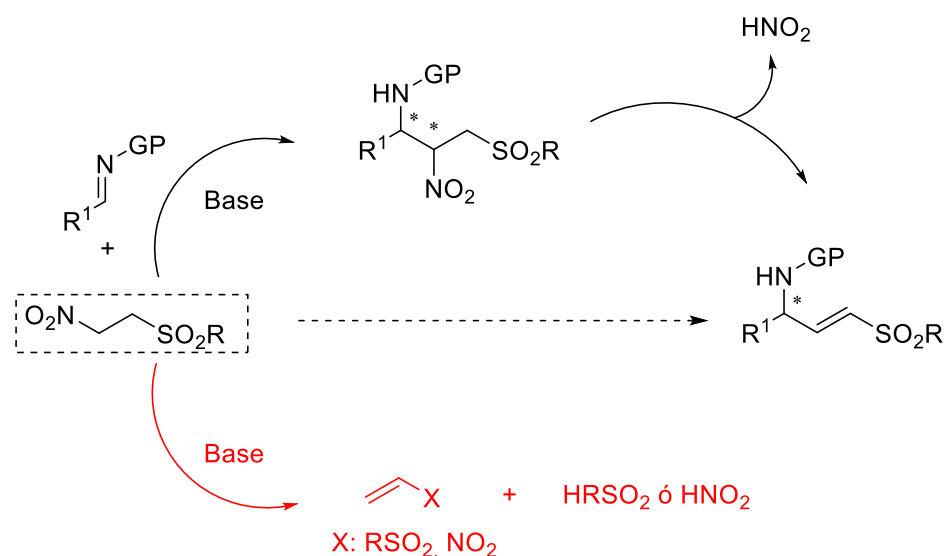


Esquema 5. Síntesis enantioselectiva de γ -amino ésteres α,β -insaturados

1.2.2 Antecedentes del trabajo

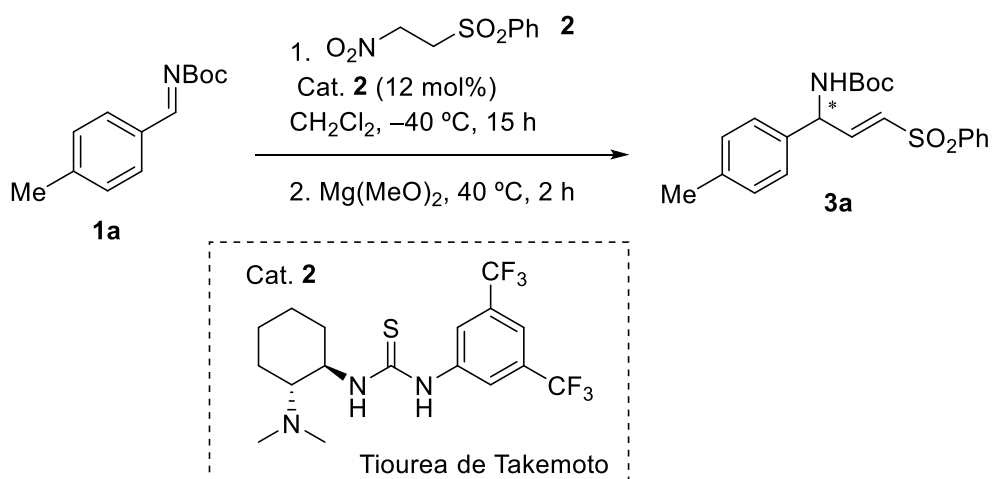
Basándose en el trabajo anterior, se comenzó el estudio de la reacción de aza-Henry con 2-nitroetil sulfonas para obtener γ -amino vinil sulfonas enantioenriquecidas. La primera aproximación consistió en emplear las condiciones de transferencia de fase anteriormente descritas, pero en todos los ensayos realizados solo se obtuvieron trazas del producto. Tras este resultado, se planteó la utilización de bases de Brønsted quirales como catalizadores. Esta aproximación novedosa también podría presentar inconvenientes siendo el más importante de todos el que la base quiral empleada como catalizador prefiera eliminar el ácido nitroso o ácido sulfínico en la 2-nitroetil sulfona de partida (Esquema 6).

²⁷ E. Gómez-Bengoña, A. Linden, R. López, I. Múgica-Mendiola, M. Oiarbide, C. Palomo, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 7955–7966.



Esquema 6. Estrategia para la obtención de γ -amino vinil sulfonas

Efectivamente, en los primeros ensayos con bases de Brønsted aquirales como DBU, DABCO y Et₃N solo se observó eliminación de ácido nitroso. En cambio, con bases quirales como la quinina y la tiourea de Takemoto que es un catalizador bifuncional (ya que también puede formar enlaces de hidrógeno) se observó que promovían la reacción de formación del enlace carbono-carbono frente a la eliminación. El mejor resultado se obtuvo con la tiourea de Takemoto que proporcionó transformación total al aducto de aza-Henry a baja temperatura después de 15 horas (Esquema 7). Cuando la reacción de aza-Henry finalizó, el crudo de reacción se trató con metóxido magnésico y la γ -amino vinil sulfona se obtuvo con un 62% de exceso enantiomérico aunque con bajo rendimiento en la segunda etapa.



Esquema 7. Resultado preliminar de la aza-Henry promovida por la tiourea de Takemoto seguida de eliminación de ácido nitroso

Tras este resultado se intentó optimizar la eliminación de ácido nitroso, empleando diferentes bases tanto orgánicas como inorgánicas. Se observó que las bases orgánicas al ser más solubles favorecían productos no deseados o mezclas complejas. Al hacer el estudio con diferentes bases inorgánicas se observó que además del producto deseado (**3a**) se obtenían en diferentes proporciones, dependiendo de la base utilizada, el producto derivado de la isomerización del doble enlace (**4**) y también la eliminación del ácido sulfínico en vez del ácido nitroso (**5**).

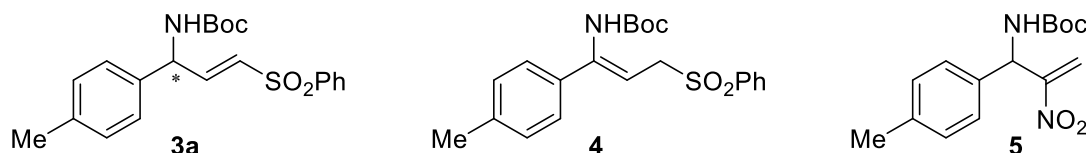


Figura 5. Productos obtenidos tras el tratamiento con base del producto de la aza-Henry

Los mejores resultados se obtuvieron finalmente con hidróxido potásico y además se observó que el seguimiento de la reacción de eliminación mediante espectroscopía infrarroja ayudaba a obtener mejores rendimientos y una mayor reproducibilidad.

Tras este resultado, con el fin de mejorar el exceso enantiomérico obtenido con la tiourea de Takemoto, se evaluaron de diferentes bases de Brønsted bifuncionales, más en concreto, de tipo ureidopeptídico al haberse observado muy buenos resultados con estos catalizadores en reacciones de Michael²⁸ y Mannich²⁹ con otro tipo de nucleófilos.

El éxito este tipo de los catalizadores ureidopeptídicos puede deberse a que además de un grupo amina que actúa como base de Brønsted, tienen tres grupos N-H que pueden actuar como donadores de enlaces de hidrógeno.³⁰ Un aspecto interesante es que, como se verá más adelante, su síntesis permite de forma muy sencilla variar los grupos en torno a la amina y los grupos N-H implicados en la catálisis y la inducción asimétrica del proceso (Figura 6).

²⁸ S. Diosdado, J. Etxabe, J. Izquierdo, A. Landa, A. Mielgo, I. Olaizola, R. López, C. Palomo, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 11846–11851.

²⁹ S. Diosdado, R. López, C. Palomo, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 6526–6531.

³⁰ *Adición de Fosfonoacetatos, Malonatos y Sulfonilacetanilidos a Iminas. Desarrollo de Bases de Brønsted Bifuncionales, Ureidopéptido-Cinchona*, Tesis Doctoral, Saioa Diosdado Migueltorena, Universidad del País Vasco, Donostia, **2013**.

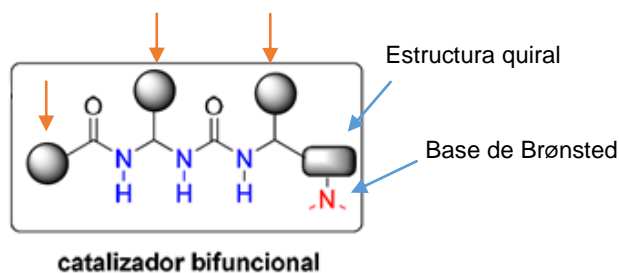
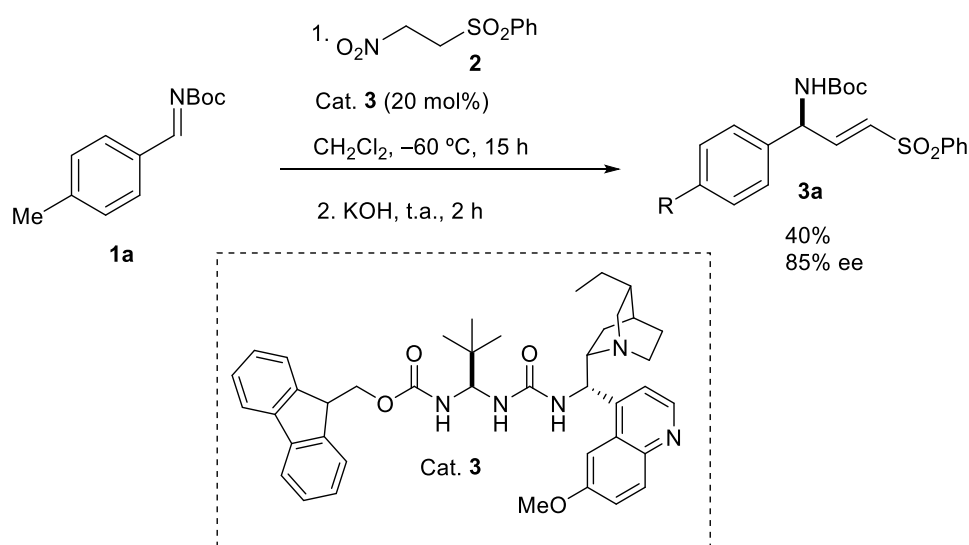


Figura 6. Organocatalizadores bifuncionales de tipo ureidopeptídico

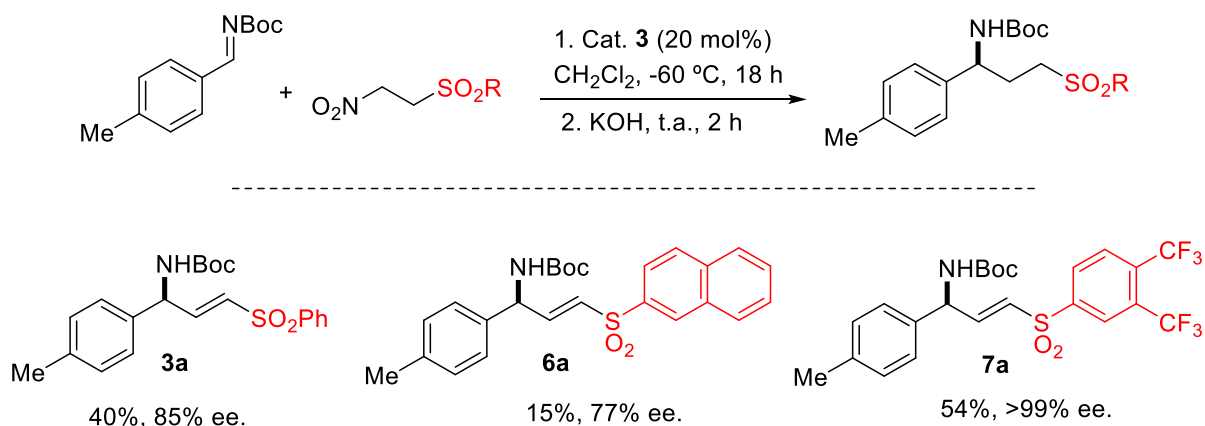
Tras explorar el comportamiento de diferentes catalizadores ureidopeptídicos el mejor resultado se obtuvo con el catalizador mostrado en el Esquema 8 que tiene como base de Brønsted la amina terciaria derivada de la quinina y proviene del aminoácido *tert*-leucina protegido con el Fmoc. La configuración absoluta se determinó por comparación con datos de la bibliografía.³¹



Esquema 8. Síntesis de la γ -amino vinil sulfona **3a**.

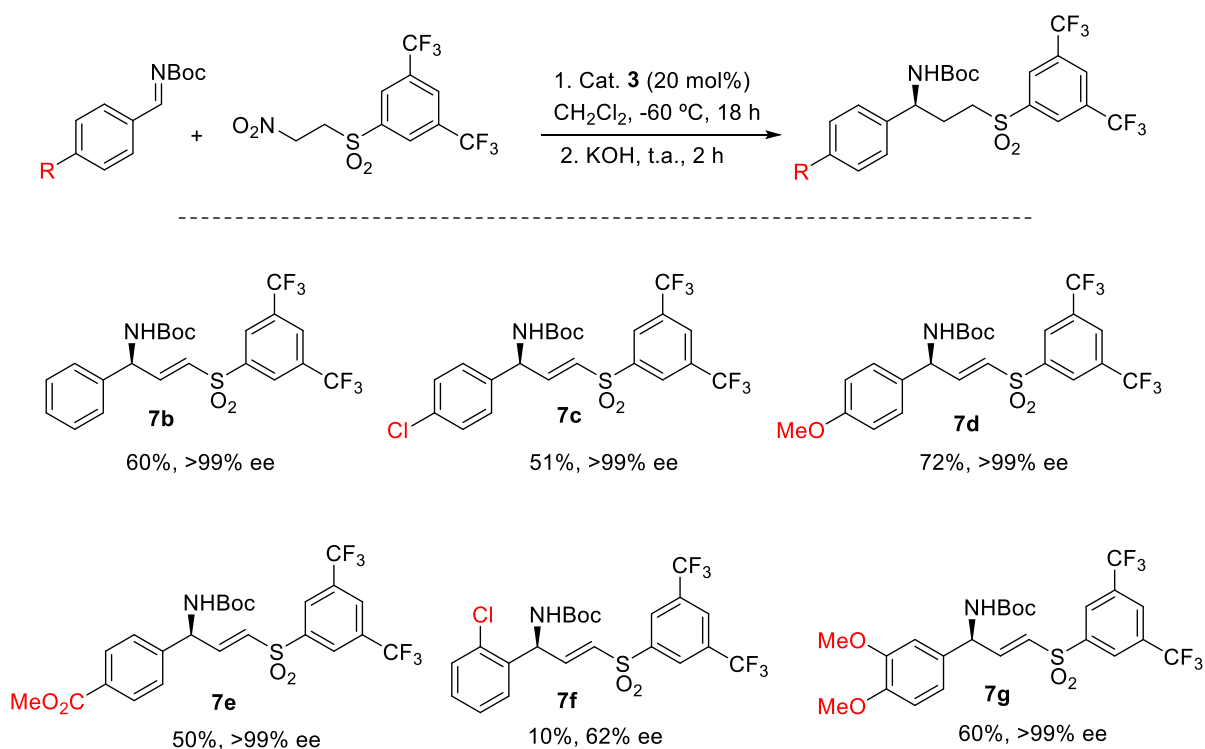
Una vez elegidos las condiciones óptimas de reacción se evaluó el alcance de la reacción, primero respecto a la sustitución de la sulfona (Esquema 9). En los casos en los que los rendimientos son muy bajos es porque todavía no se había optimizado la eliminación del ácido nitroso. Basándonos en la configuración absoluta de **3a**, se asumió un mecanismo de reacción general.

³¹ Ver referencia 22



Esquema 9. Reacción de aza-Henry enantioselectiva variando el sustituyente de la sulfona

Como se puede ver el tipo de sustituyente de la sulfona influyó de forma considerable en el exceso enantiomérico, siendo éste excelente (>99%) con la sulfona del 3,5-bistrifluorometil benceno. Con estos resultados, se procedió a explorar la generalidad de la reacción respecto al sustituyente de la *N*-Boc imina aromática (Esquema 10).



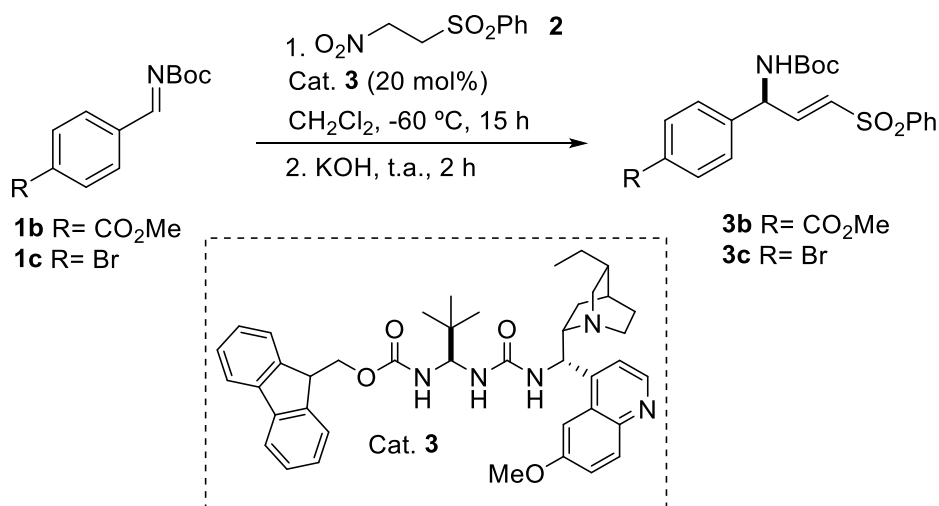
Esquema 10. Reacción de aza-Henry enantioselectiva variando el sustituyente del anillo de la imina

Se comprobó que en todos los casos, a excepción de que la sustitución fuera en posición orto, el exceso enantiomérico obtenido fue excelente independientemente del carácter donador o atractor del sustituyente en el anillo aromático. En cuanto al rendimiento global de las dos etapas, algunos ejemplos necesitan ser revisados porque se realizaron antes de averiguar que el seguimiento óptimo de la reacción de eliminación era mediante espectroscopía infrarroja.

1.3 Objetivo del trabajo

Como se ha visto en el apartado anterior se han obtenido muy buenos resultados en la síntesis enantioselectiva de algunas γ -amino vinil sulfonas. Sería interesante ver si la metodología puede ser más general y permite acceder a una mayor variedad de productos. Ya que como se ha indicado en la introducción se han descrito diferentes vinil sulfonas con actividad inhibidora en la que el sustituyente de la sulfona es de diferente naturaleza.

El objetivo concreto de este trabajo de fin de grado es ver cuál es el efecto de la sustitución del anillo aromático en la imina en la reacción con el 2-nitroetil sulfonil benceno (**2**) para poder obtener una mayor variedad de estructuras para esta familia. Como el prometedor resultado obtenido en la reacción con la *N*-Boc imina **1a** (aducto **3a** 85% ee, Esquema 9) se decidió evaluar el efecto de sustituyentes electrón atractores en la posición para del anillo aromático.



Esquema 11. Objetivo general. Estudio de la generalidad de la síntesis de γ -amino vinil sulfonas a través de la reacción de aza-Henry (1) y posterior eliminación del ácido nitroso (2) optimizada

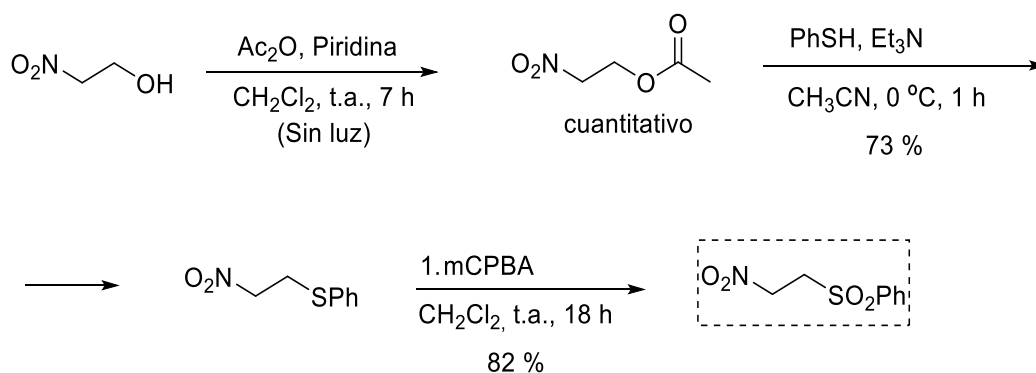
Capítulo 2: Resultados y discusión

2. Resultados y discusión

Como se plantea en el objetivo del trabajo, la etapa clave es la reacción de aza-Henry entre las *N*-Boc iminas **1b** y **1c** y el 2-nitroetilsulfonil benceno (**2**) promovida por el catalizador **3**. Como ninguno de los reactivos es comercial se explica en primer lugar su síntesis.

2.1 Obtención del 2-nitroetilsulfonil benceno

Para obtener el 2-nitroetilsulfonilbenceno se siguió el procedimiento descrito en el Esquema 12, previamente puesto a punto en el laboratorio. En primer lugar, se realizó una reacción de acilación, seguida de una sustitución nucleófila de tiofenol en medio básico y por último se oxidó el tioéter correspondiente para proporcionar el 2-nitroetilsulfonilbenceno con buenos rendimientos en cada una de las etapas.

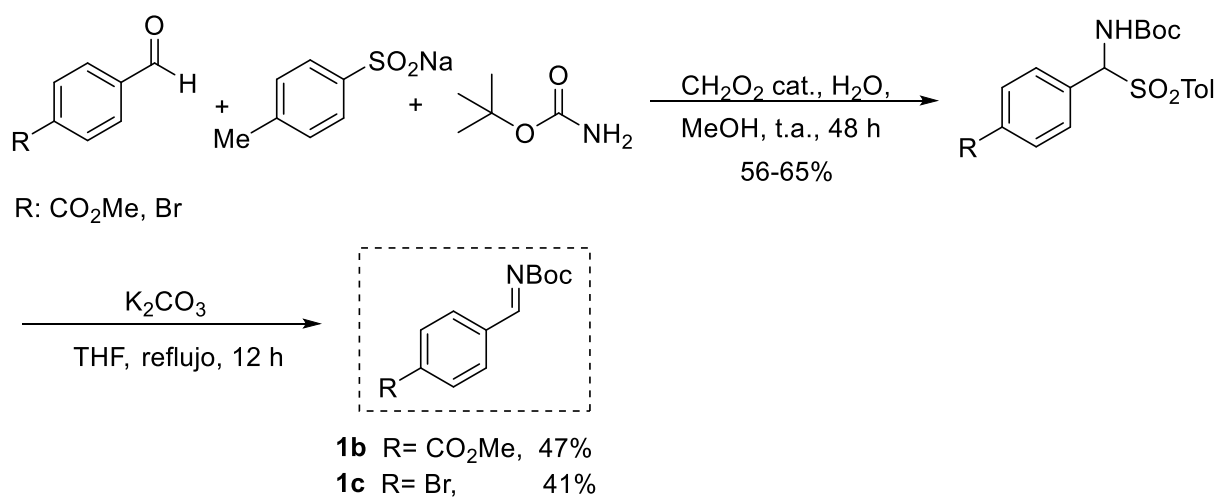


Esquema 12. Síntesis del 2-nitroetilsulfonil benceno (**2**)

2.2 Obtención de las *N*-Boc iminas **1b** y **1c**

La obtención de las *N*-Boc iminas se realiza en dos etapas (Esquema 13). En primer lugar, se genera la *N*-Boc α -aminosulfona por reacción del aldehído correspondiente con el carbamato de *tert*-butilo y el *p*-toluensulfonato sódico. Una vez obtenida la α -aminosulfona la *N*-Boc imina se genera en una segunda etapa que consiste en el tratamiento con carbonato potásico a reflujo suave en THF. En esta segunda etapa hay que evitar la presencia de humedad ya que las iminas son compuestos que se descomponen fácilmente, por ello es importante que todo el material que se emplea esté completamente seco. (Generalmente se mantiene en una estufa a 90°C durante 24 horas y si es necesario se flamea nuevamente).

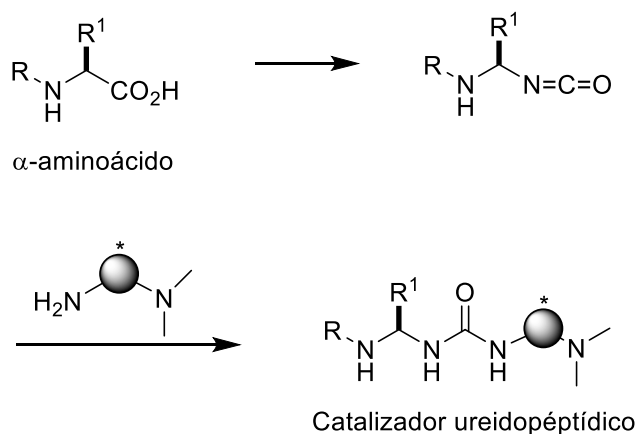
Seguendo este esquema de reacción las iminas **3b** y **3c** se obtuvieron con rendimientos moderados y se almacenaron a baja temperatura hasta su uso.



Esquema 13. Ruta sintética para las N-Boc iminas

2.3 Obtención del catalizador ureidopeptídico bifuncional

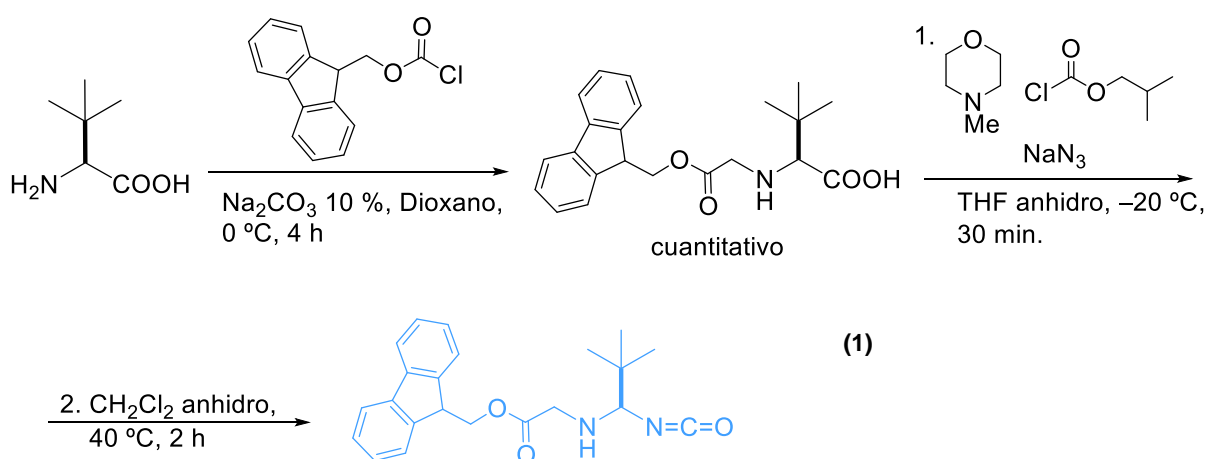
La siguiente etapa consistió en la síntesis del catalizador **3**. Este catalizador de naturaleza ureidopeptídica se sintetiza mediante el procedimiento general mencionado en el Esquema 14.



Esquema 14. Síntesis de catalizadores de tipo ureidopeptídico

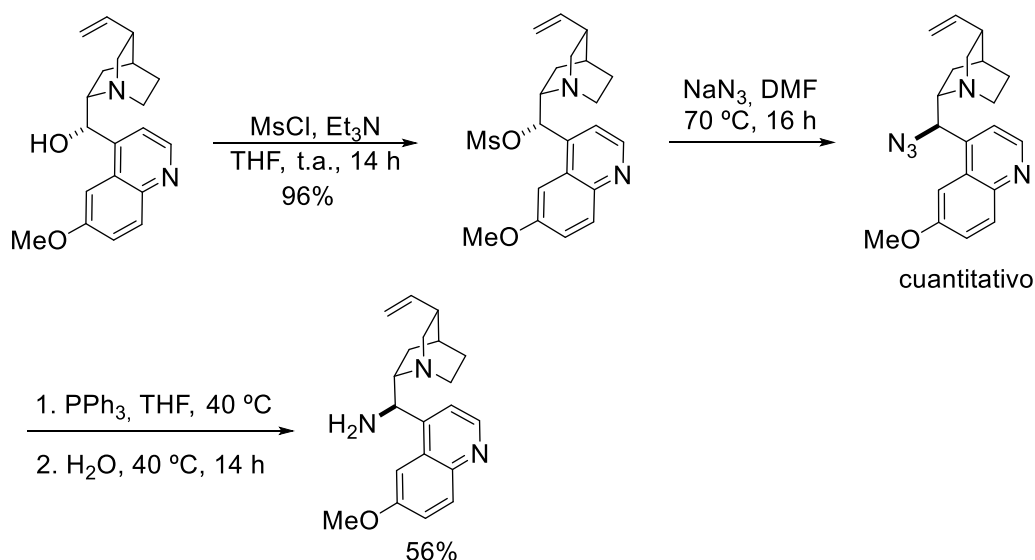
El α -aminoácido protegido convenientemente es convertido en el isocianato que se hace reaccionar con una amina primaria quiral y proporciona directamente la base de Brønsted de carácter ureipeptídico.

En primer lugar, se describe la síntesis del isocianato (Esquema 15). Siguiendo la metodología descrita en el grupo de investigación el grupo amino se protegió en condiciones habituales para dar la Fmoc-L-*tert*-leucina. Seguidamente, se generó la acilazida que mediante transposición de Curtius proporcionó el correspondiente isocianato. Esta última etapa se siguió por espectroscopía infrarroja y la reacción se paró cuando se detectó la desaparición de la banda de la azida (2139 cm^{-1}). Normalmente el isocianato obtenido se utiliza directamente en la siguiente etapa que es el acoplamiento con la amina primaria. También es posible almacenarlo a baja temperatura por periodos breves de tiempo.



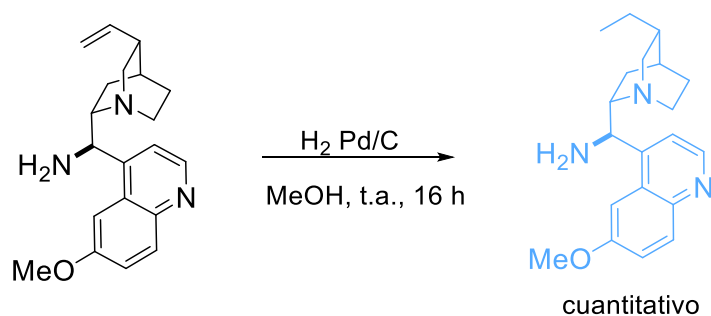
Esquema 15. Ruta sintética de la obtención del isocianato

La amina primaria quiral que se requiere para la síntesis del catalizador es 9-amino(9-desoxi) quinina. En el laboratorio se disponía de este material. No obstante, en el Esquema 16 se describe su síntesis. Para obtener la amina primaria se mesila el alcohol secundario, se realiza una sustitución nucleófila con acida sódica y finalmente mediante la reacción de Staudinger se genera la amina libre.



Esquema 16. Síntesis de 9-amino(9-desoxi) quinina^{32 33}

Partiendo de este material, en mi caso solo se procedió a la reducción del doble enlace del esqueleto quinuclidínico para proporcionar finalmente la amina primaria deseada (Esquema 17).

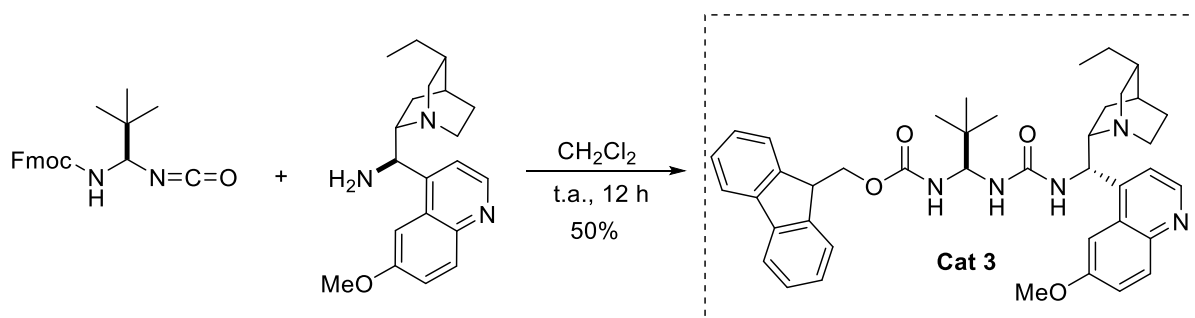


Esquema 17. Reducción del doble enlace

Una vez obtenidos los dos fragmentos se procedió a realizar su acoplamiento en condiciones muy suaves. Se obtuvo el catalizador con un rendimiento aceptable del 50% (Esquema 18).

³² Procedimiento adaptado de: M. Zielińska-Blajet, M. Krucharska, J. Skarzewski, *Synthesis*, **2006**, 7, 1176–1182.

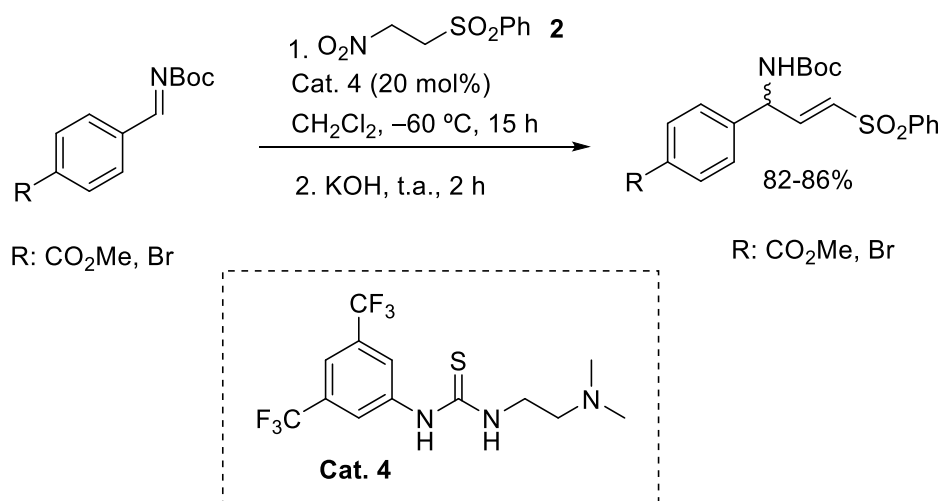
³³ Procedimiento adaptado de: U. Sundermeier, C. Dobler, G. M. Mehlretter, W. Baumann, M. Beller, *Chirality*, **2003**, 15, 127–134.

Esquema 18. Síntesis del catalizador de tipo ureido-peptídico bifuncional **3**

2.4 Reacción de aza-Henry y eliminación del ácido nitroso. Síntesis de γ - amino vinil sulfonas

Una vez obtenidos los reactivos y el catalizador se procedió a estudiar la reacción de aza-Henry, seguida de eliminación de ácido nitroso, para obtener las γ - amino vinil sulfonas.

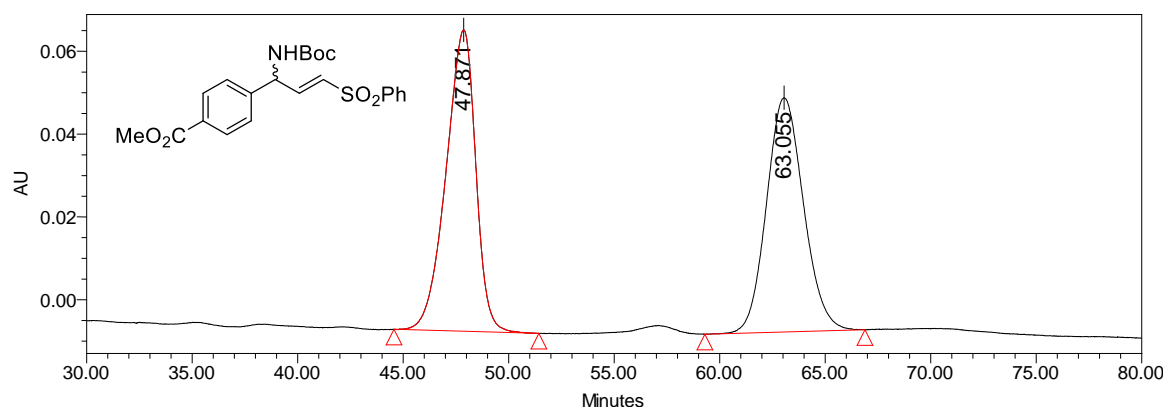
En primer lugar, para poder medir la eficacia de las reacciones en cuanto a estereoselectividad se refiere, y poder medir el exceso enantiomérico, se realizó la reacción en su versión racémica y para ello se utilizó el catalizador aquiral **4**³⁴ que tiene las mismas características que el quiral: una amina terciaria como base y una tiourea que puede interaccionar por enlaces de hidrógeno (Esquema 19).

Esquema 19. Obtención de los γ -amino vinil sulfonas racémicas.

³⁴ El Cat. **4** estaba disponible en el laboratorio.

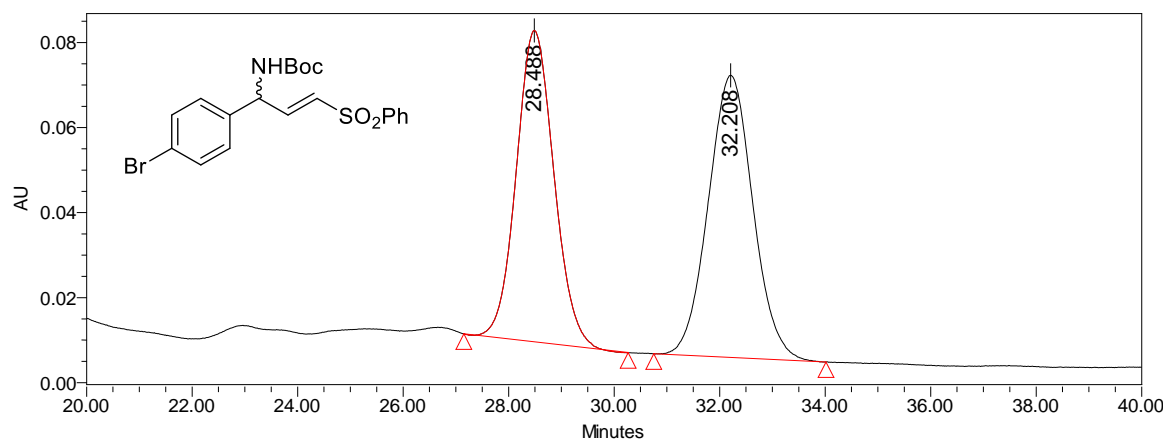
Las γ - amino vinil sulfonas racémicas obtenidas se analizaron por HPLC quiral y se buscaron las condiciones para diferenciar los enantiómeros.

Para la γ -aminovinil sulfona con el éster como sustituyente (**3b**) las condiciones fueron: columna Chiralpak AD-H, una mezcla de disolventes Hexano:Isopropanol (90:10) y un flujo de 1 mL/min y longitud de onda 210 nm.



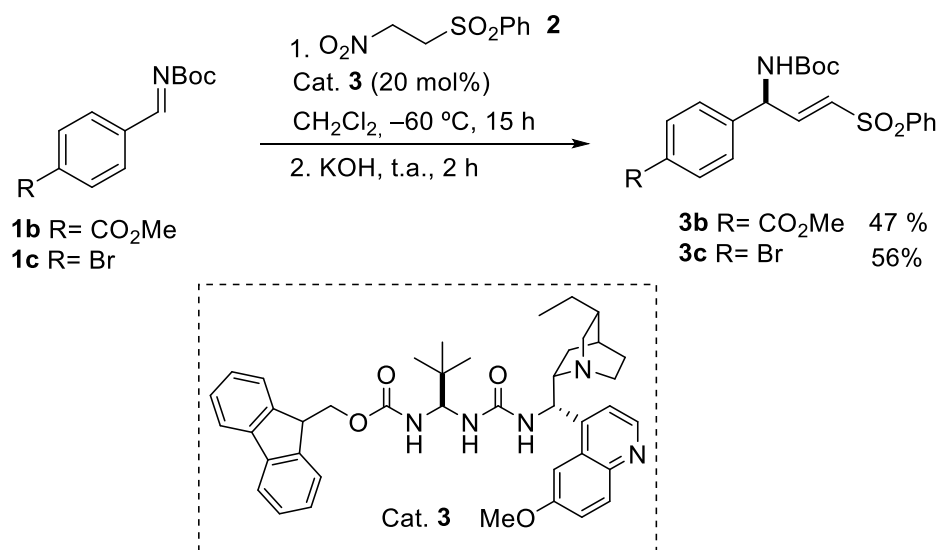
	Retention Time	Area	% Area	Height
1	47.871	7118717	50.75	72742
2	63.055	6907897	49.25	56582

Para la γ -aminovinil sulfona con Br como sustituyente (**3c**) las condiciones fueron: columna Chiralpak AD-H, una mezcla de disolventes Hexano:Etanol (90:10) y un flujo de 1 mL/min a una longitud de onda de 210 nm.



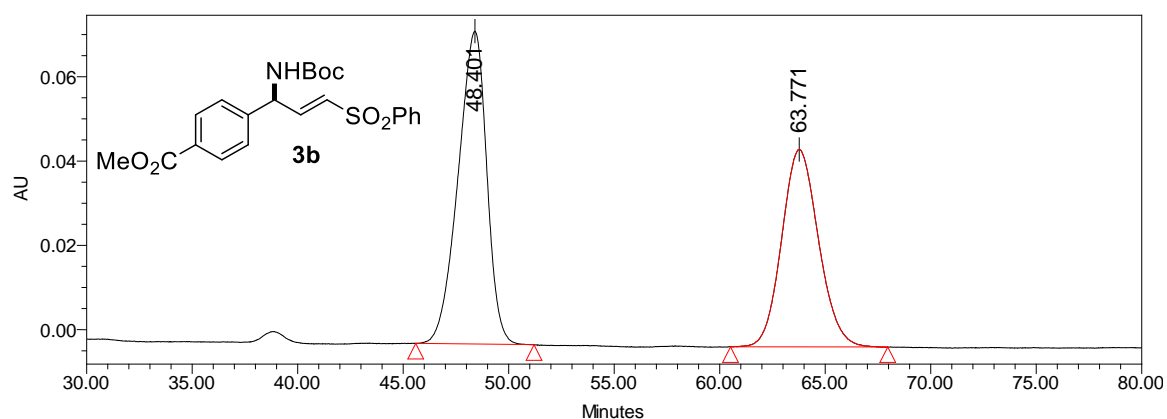
	Retention Time	Area	% Area	Height
1	28.488	3636308	48.24	73255
2	32.208	3901557	51.76	66337

Una vez encontradas las condiciones para medir el exceso enantiomérico se llevó a cabo la reacción con el catalizador quiral (Esquema 20).

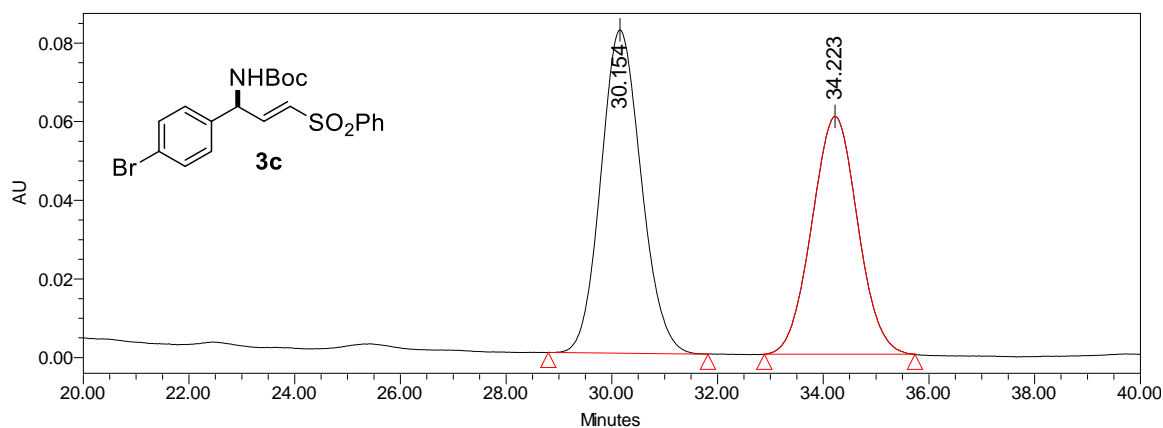


Esquema 20. Síntesis de las γ -amino vinil sulfonas **3b** y **3c**.

Al analizar por HPLC quiral los dos compuestos se obtuvo un exceso enantiomérico del 10 % para ambos aductos **3b** y **3c**. Al tener resultados de estudios realizados en este mismo laboratorio con anterioridad en los cuales ningún exceso enantiomérico era inferior al 60 % ee nos extrañamos ante unos porcentajes tan bajos.



	Retention Time	Area	% Area	Height
1	48.401	7001984	55.22	74185
2	63.771	5677384	44.78	46807



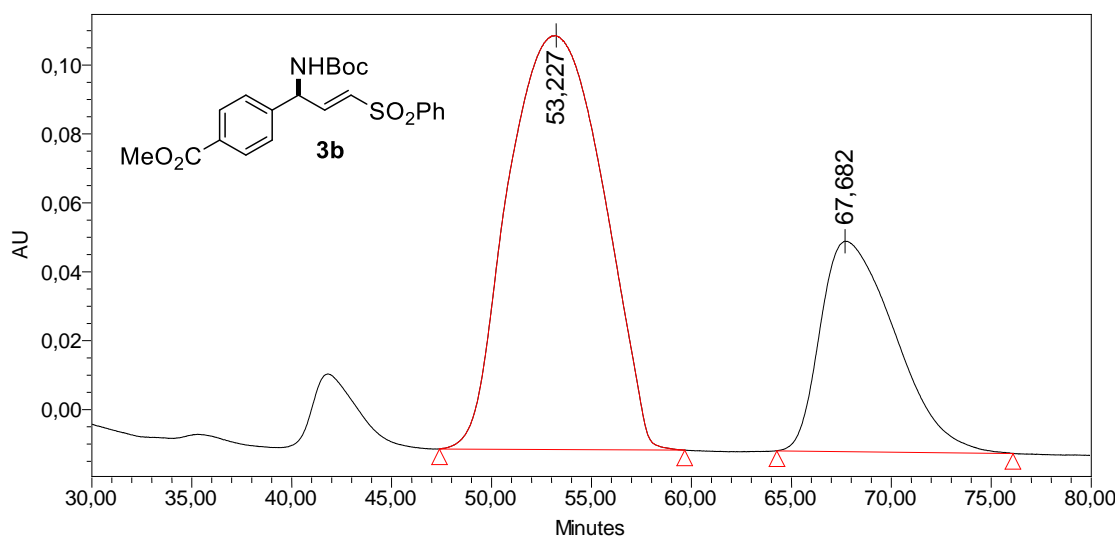
	Retention Time	Area	% Area	Height
1	30.154	4353582	54.45	82203
2	34.223	3642405	45.55	60506

En primer lugar, decidimos confirmar la pureza del catalizador sintetizado que se habría comprobado únicamente por $^1\text{H-RMN}$. Al medir la rotación óptica se obtuvo un valor $[\alpha]_D^{24} = -17$ frente al que se habría obtenido anteriormente en el laboratorio y que era $[\alpha]_D^{24} = -30$. También se determinaron las $[\alpha]$ correspondientes a la Fmoc-L-tertleucina y a la amina primaria y en estos casos no se observó ninguna desviación. Por lo que se concluyó que alguna impureza quiral no observable por $^1\text{H-RMN}$ podría ser la responsable de los bajos excesos enantioméricos obtenidos.

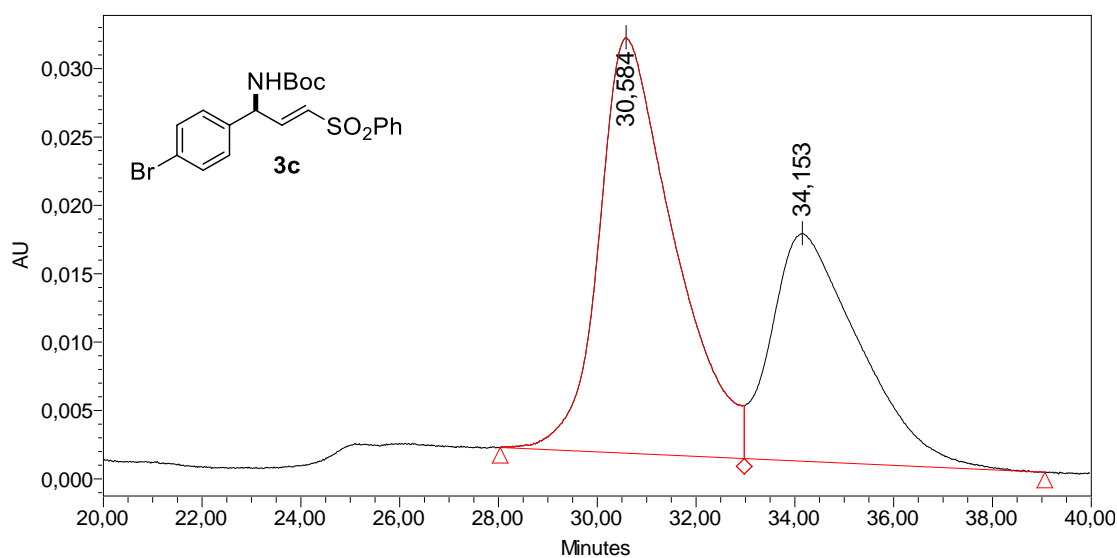
Se repurificó el catalizador por cromatografía *flash* en columna y tras ella se volvió a medir la rotación óptica. En esta ocasión se obtuvo un valor más cercano al esperado: $[\alpha]_D^{24} = -27$, por lo que se podía afirmar que la impureza quiral se había podido separar en la columna. Sin embargo, la cantidad de catalizador puro obtenido fue tan pequeña que no se pudieron volver a poner las reacciones.

Se decidió entonces sintetizar de nuevo el catalizador. El espectro de $^1\text{H-RMN}$ obtenido fue similar al obtenido la primera vez y de nuevo se obtuvo $[\alpha]_D^{24} = -17$. Se volvió a purificar por columna y al disponer de mayor cantidad se intentó su recristalización en una mezcla de disolventes (éter etílico/metanol). El sólido que se aisló proporcionó un $[\alpha]_D^{24} = -21$, algo mejorado respecto al obtenido la primera vez pero inferior al correcto.

De todas formas, se volvió a realizar la reacción de aza-Henry, seguida de eliminación de ácido nitroso, con las dos iminas **1b** y **1c** y se comprobó que el exceso enantiomérico aumentó hasta el 42% en el caso de la γ - amino vinil sulfona **3b** y hasta 22% para la **3c**.



	Retention Time	Area	% Area	Height
1	53,227	39842388	71,50	120154
2	67,682	15880181	28,50	61092



	Retention Time	Area	% Area	Height
1	30,584	3234094	61,06	30409
2	34,153	2062348	38,94	16677

No se ha podido comprobar la pureza enantiomérica de las aguas madres de la recristalización, por lo que lo adecuado sería volver a intentar la purificación del catalizador hasta obtener el valor de $[\alpha]_D^{24} = -30$ que se corresponde con el catalizador enantioméricamente puro.

Capítulo 3: Conclusiones

3. Conclusiones

Se ha estudiado la reacción de aza-Henry entre el 2-nitroetilsulfonil benceno **2** y las *N*-Boc iminas **1b** y **1c** promovida por una base de Brønsted bifuncional de tipo ureidopeptídico **3**.

La posterior eliminación de ácido nitroso en los aductos correspondientes ha proporcionado las las γ -amino vinil sulfonas **3b** y **3c** con muy bajos excesos enantioméricos.

El objetivo principal de este estudio era evaluar el efecto del carácter electrónico de los sustituyentes en el anillo aromático de la *N*-Boc imina para poder ver si el procedimiento podía considerarse general al emplear el 2-nitroetilsulfonil benceno **2**. Algo que no se ha podido comprobar.

La conclusión más importante de este trabajo es la gran importancia del empleo de sustancias totalmente enantiopuras como promotoras o catalizadoras de procesos asimétricos. Por lo que sería siempre aconsejable, cuando se trabaja en el área de la catálisis asimétrica, reproducir los resultados empleando reactivos y catalizadores obtenidos de diferentes fuentes para asegurar su reproducibilidad.

Conclusions

The aza-Henry reaction between 2-nitroethylsulfonyl benzene **2** and *N*-Boc-imines **1b** and **1c** promoted by a ureidopeptide-based bifunctional Brønsted base **3**, has been studied.

The subsequent removal of nitrous acid in the corresponding adducts has provided the corresponding γ -amino vinyl sulfones **3b** and **3c** with very low enantiomeric excesses.

The main objective of this study was to check the effect of the electronic character of the substituents on the aromatic ring of *N*-Boc imines in order to see if the procedure could be considered general when using 2-nitroethylsulfonyl benzene **2**. Something that could not be verified.

The most important conclusion of this work is the great importance of the use of totally enantiopure substances as promoters or catalysts of asymmetric processes. Therefore, it is always advisable, when working in the area of asymmetric catalysis, to reproduce the results using reagents and catalysts obtained from different sources to ensure their reproducibility.

Capítulo 4: Procedimiento Experimental

4. Procedimiento experimental

4.1 Técnicas y materiales

4.1.1 CROMATOGRAFÍA

El seguimiento de algunas reacciones y de las eluciones mediante columnas cromatográficas se llevó a cabo por cromatografía en capa fina (TLC) utilizando gel de sílice soportado sobre placas de aluminio (Merk, Kieselgel 60 F-254). Para su visualización se empleó luz ultravioleta ($\lambda=220$ nm y $\lambda=254$ nm) y revelado con una disolución de permanganato potásico (3.0 g), carbonato potásico (20.0 g) y una disolución acuosa de hidróxido sódico al 5% (5 mL) en agua (300 mL).

La purificación de los productos se realizó mediante la cromatografía flash en columna empleando como fase estacionaria un gel de sílice (Rocc, 0.040-0.063 mm de partícula con 60 Å de poro, 230-240 mesh). Como fase móvil se emplearon las mezclas de disolventes adecuados a las proporciones indicadas en cada caso.

La determinación de los excesos enantioméricos, se efectuó empleando cromatografía líquida analítica de alta resolución (HPLC) en los cromatógrafos Hewlett Packard 1050 y Waters 600 E, equipados con un detector UV de haz de diodos (DAD) y monocromador. La columna quiral empleada fue AD-H de 25 cm de longitud, con las condiciones especificadas.

4.1.2 RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN fueron registrados en el espectrómetro Bruker Avance DPX con 300 MHz para ^1H -RMN y con 75 MHz para ^{13}C -RMN. Los valores de los desplazamientos químicos se expresan en unidades δ (ppm) respecto al pico residual del disolvente, el CDCl_3 $\delta = 7.26$ para los espectros de ^1H y $\delta = 77.23$ ppm para los espectros de ^{13}C . El procesamiento de los datos y su edición se realizó mediante el programa MestReNova 5.1.0.

4.1.3 DISOLVENTES Y REACTIVOS

Los disolventes utilizados como eluyentes en cromatografía y en el tratamiento de las reacciones fueron de calidad industrial. En el caso de utilizar disolventes anhidros se prepararon utilizando las técnicas habituales. El diclorometano (CH_2Cl_2) y acetonitrilo (CH_3CN) se secaron por destilación sobre hidruro cálcico (CaH_2) a temperatura ambiente y a presión atmosférica o reducida, en cambio el tetrahidrofurano (THF) se compró con pureza para HPLC y se pasó por una columna de secaso (Pure Solv It). El resto de disolventes se adquirieron con calidad de grado sintético y se utilizaron sin previo tratamiento, al igual que los disolventes utilizados en el HPLC.

Todos los reactivos fueron comprados en diferentes casas comerciales y se almacenaron según sus indicaciones.

4.1.4 ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

Los espectros de IR fueron registrados por el espectrómetro modelo Alpha-P de Bruker.

4.1.5 POLARIMETRÍA

Los valores de rotación óptica (α) fueron medidos con un polarímetro Jasco P-200, y se expresan como valores específicos $[\alpha]$ con indicación del disolvente y la concentración utilizada (g/100mL).

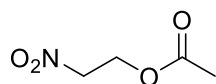
4.1.6 PUNTOS DE FUSIÓN

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi SMP-20 y no están corregidos.

4.2 Procedimiento

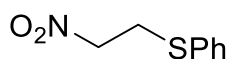
4.2.1 SÍNTESIS DEL 2-NITROETILSULFONIL BENCENO (2)

4.2.1.1 Síntesis del acetato de 2-nitroetilo



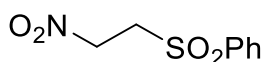
A una disolución de 2-nitroetanol (1.0 equiv., 50 mmol, 3.5 mL) en CH_2Cl_2 (80 mL), se adicionó piridina (1.0 equiv., 50 mmol, 4.0 mL) y anhídrido acético (1.0 equiv., 50 mmol, 4.7 mL) y se agitó a temperatura ambiente en ausencia de luz durante 7 horas. Una vez transcurrido ese tiempo la mezcla se trató con HCl 1M (80 mL) y el disolvente se eliminó a presión reducida sin calentar y en la oscuridad. La fase acuosa se extrajo con Et_2O (3 x 50 mL), el combinado de las fases orgánicas se secó con MgSO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Para proporcionar el acetato de 2-nitroetilo que fue empleado en la siguiente etapa sin purificación previa. Rendimiento: 7.32 g cuantitativo. Aceite marrón. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.60 (s, 4H), 2.08 (s, 3H).

4.2.1.2 Síntesis del 2-nitroetil fenil sulfano



Sobre una disolución del acetato de 2-nitroetilo (1.0 equiv., 15 mmol, 1.99 g) y bencenotiol (1.0 equiv., 15 mmol) en CH_3CN (40 mL), se adicionó gota a gota durante 30 minutos una disolución de Et_3N (1.5 equiv., 30 mmol, 2.20 mL) en CH_3CN (10 mL) a 0 °C. Una vez acabada la adición la mezcla se agitó a esa temperatura durante 1 hora. Una vez pasado el tiempo, se trató con HCl 1M (20 mL). El disolvente se evaporó a presión reducida y la fase acuosa se extrajo con hexano (3 x 30 mL). El combinado de las fases orgánicas se lavó con H_2O (100 mL), se secó con MgSO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. Para proporcionar el acetato de 2-nitroetilsulfonil benceno que fue empleado en la siguiente etapa sin purificación previa. Aceite amarillo. Rendimiento: 1.90 g (69%). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.47–7.40 (m, 2H), 7.39–7.27 (m, 3H), 4.50 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H).

4.2.1.3 Síntesis de 2-nitroetilsulfonil benceno (2)



A una disolución del 2-nitroetilfenil sulfano (1.0 equiv., 25 mmol, 1.83g) en CH_2Cl_2 (280 mL), se añadió ácido *meta*-cloroperbenzoico (2.0 equiv., 50 mmol, 15.9 g) en porciones y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se adicionó Na_2SO_3 al 10% (200 mL) a 0 °C y se agitó

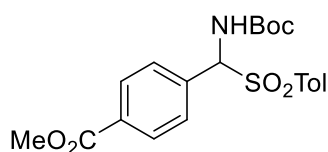
durante 15 minutos. La fase orgánica se separó y se lavó con disoluciones saturadas de NaHCO_3 (200 mL) y de NaCl (200 mL), se secó con MgSO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para producir el 2-nitroetil sulfonil benceno. Rendimiento: 1.76 g (82%). Sólido blanco. P.f.= 99–101 °C. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95–7.91 (m, 2H), 7.78–7.67 (m, 1H), 7.66–7.57 (m, 2H), 4.74 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 7.0 Hz, 2H).

4.2.2 SÍNTESIS DE LAS *N*-BOC-IMINAS 3B Y 3C

4.2.2.1 Síntesis de las *N*-Boc α -amino sulfonas

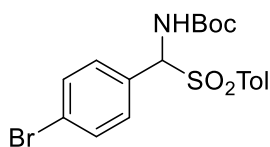
En un matraz de 500 mL se añadieron sucesivamente carbamato de *terc*-butilo (1.0 equiv., 85 mmol, 10.0 g) y *p*-toluensulfonato sódico (2.0 equiv., 170 mmol, 30.3 g). A ellos se añadió una mezcla de $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}$ (1:2, 250 mL) y se añadió el aldehído correspondiente (1.5 equiv., 128 mmol) y el ácido fórmico (0.2 equiv., 17 mmol, 6.4 mL al 98%). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Transcurrido este tiempo el sólido obtenido se filtró al vacío y se lavó con H_2O y hexano. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó en disolvente a presión reducida.

[1-*terc*-Butoxicarbonilamino-1-(4-metoxicarbonilfenil)]metil-(4-tolil) sulfona



Se siguió el procedimiento general. Rendimiento: 19.76 g (65 %). Sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.10 – 8.04 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.82 (dd, J = 7.1, 10.8 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.28 (s, 10H).

[1-*terc*-Butoxicarbonilamino-1-(4-bromofenil)]metil-(4-tolil) sulfona



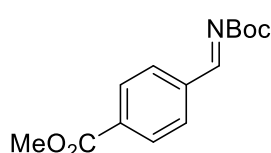
Se siguió el procedimiento general. Rendimiento: 13.52 g (56%). Sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.58–7.50 (m, 2H), 7.40–7.27 (m, 4H), 5.73 (dd, J = 6.3, 10.7 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.26 (s, 10H).

4.2.2.2 Síntesis de las *N*-Boc-iminas 1b y 1c

Tras haber tenido el material en el horno desde la víspera, se flameó el matraz a utilizar y se introdujo carbonato potásico anhidro (6 equiv., 30 mmol, 4.0 g). Tras flamear de

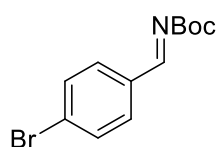
nuevo, se adicionó la α -amino sulfona (1.0 equiv., 5 mmol) y THF anhidro (50 mL) bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se calentó a reflujo suave durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida, manteniendo la atmósfera inerte. La imina se almacenó en un vial previamente flameado a -30 °C.

N-(4-metoxicarbonilfenil) carbamato de *tert*-butilo (1b)



Se siguió el procedimiento general. Rendimiento: 0.61 g (47%). Aceite incoloro. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.86 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.99 – 7.94 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.59 (s, 11H).

N-(4-bromofenil) carbamato de *tert*-butilo (1c)

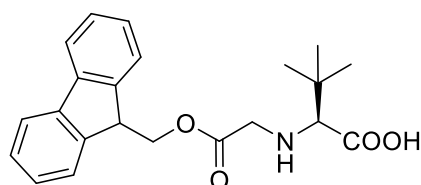


Se siguió el procedimiento general. Rendimiento: 0.30 g (41%). Aceite incoloro. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (s, 1H), 7.86 – 7.77 (m, 2H), 7.69 – 7.61 (m, 2H), 1.61 (s, 9H).

4.2.3 SÍNTESIS DEL CATALIZADOR 3

4.2.3.1 Protección y transformación del α -aminoácido

Protección como carbamato



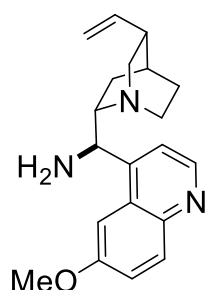
Al aminoácido L-*tert*-leucina (1 equiv., 10 mmol) se le añadió una disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 al 10% (25 mL) y dioxano (10 mL), a ello se añadió lentamente el cloruro de 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (1 equiv., 10 mmol) disuelto en dioxano (30 mL). La mezcla de reacción se quitó a 0 °C. Durante 1 hora y después 3 horas a temperatura ambiente. Pasado el tiempo se diluyó en H_2O (100 mL) y se extrajo con Et_2O (2 x 50 mL). La fase acuosa se enfrió a 0 °C, se acidificó con HCl concentrado y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). El combinado orgánico se secó con MgSO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Para producir el producto deseado. Rendimiento: 3.70 g cuantitativo. Aceite amarillento. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.19 (s, 2H), 7.74 (t, $J = 9.6$ Hz, 4H), 7.60 (d, $J = 7.1$ Hz, 4H), 7.39 (t, $J = 7.3$ Hz, 4H), 7.29 (dd, $J = 13.9, 6.5$ Hz, 4H), 3.71 (s, 3H), 2.07 (d, $J = 13.7$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.08 – 0.98 (m, 17H).

Obtención del isocianato

1ª Etapa: Sobre una disolución del aminoácido protegido (1 equiv., 5 mmol) en THF anhidro (20 mL) a -20°C se adicionaron lentamente el cloroformiato de isobutilo (1 equiv., 5 mmol, 0.65 mL) y N-metilmorfolina (1 equiv., 5 mmol, 0.6 mL). La reacción se agitó durante 20 minutos, y transcurrido el tiempo se añadió azida sódica (1.5 equiv., 7.5 mmol, 0.48 g en 5 mL H₂O). Después de 30 minutos a esa misma temperatura, se separó la fase orgánica y se eliminó el disolvente a presión reducida obteniendo un aceite amarillo.

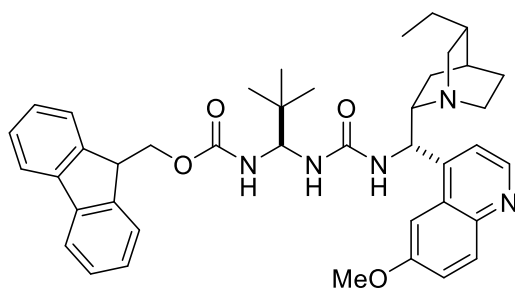
2ª Etapa: Se disolvió en CH₂Cl₂ (10 mL) y se calentó a 40 °C en atmósfera inerte, el transcurso de la reacción se fue vigilando mediante espectroscopia de IR (1-2 horas). (1509 cm⁻¹)

4.2.3.2 Obtención de 9-amino(9-desoxi)hidroquinina



A una disolución de la 9-amino(9-desoxi)quinina (10 mmol, 3.23 g) en MeOH (40 mL) en atmosfera inerte, se añadió Pd/C (10% en masa, 323 mg) y se sometió la mezcla a atmósfera de H₂ durante 16 horas a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Aceite viscoso marrón. Rendimiento: Cuantitativo. $[\alpha]_D^{25} = +56$ (c=1, CHCl₃). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (d, J= 4.3 Hz, 1H), 7.64–8.14 (m, 2H), 7.55 (d, J= 4.6 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 5.79–5.87 (m, 1H), 5.09 (m, 2H), 4.67 (d, J= 9.9 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.79–3.01 (m, 5H), 2.28 (m, 1H), 2.16 (s, 2H), 1.46–1.56 (m, 3H), 1.14–1.32 (m, 1H), 0.78–0.96 (m, 1H).

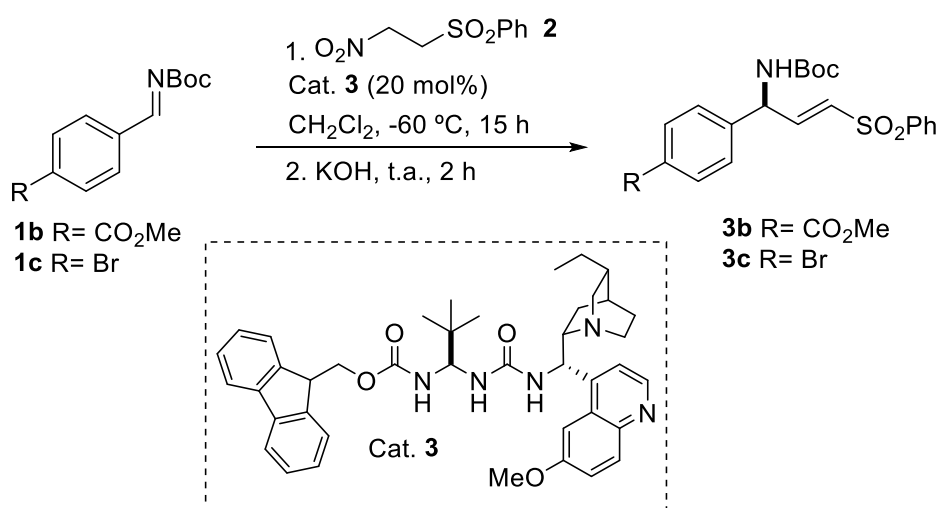
4.2.3.3 Obtención del catalizador



Una vez detectado la formación total del isocianato se añadió a la disolución la 9-amino(9-desoxi)hidroquinina (0.7 equiv., 3.5 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 horas. Una vez transcurrido este tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida, y el crudo se purificó mediante cromatografía *flash* (CH₂Cl₂:MeOH, 80:20). Para proporcionar el catalizador. Rendimiento: 1.19 g (50%). Sólido blanco. $[\alpha]_D^{24} = -17/21$ (c= 1,

CHCl₃). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 7.81–7.69 (m, 3H), 7.62–7.49 (m, 2H), 7.44–7.27 (m, 7H), 6.28 (s, 1H), 5.27 (d, J= 15.7 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.41 (dd, J= 10.6, 7.1 Hz, 1H), 4.30 (dd, J= 10.6, 6.7 Hz, 1H), 4.17 (t, J= 6.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.22 (dd, J= 13.6, 9.9 Hz, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.78–2.60 (m, 1H), 2.45 (d, J= 13.7 Hz, 1H), 1.60 (d, J= 12.1 Hz, 5H), 1.52–1.37 (m, 2H), 1.09–0.95 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.79 (t, J= 7.3 Hz, 3H).

4.3 Reacción de aza-Henry asimétrica y catalítica. Síntesis de las γ -amino vinil sulfonas



Esquema 21. Síntesis de γ -amino vinil sulfonas a través de la reacción de aza-Henry (1) y posterior eliminación (2) optimizada.

1ªEtapa: Sobre una disolución de la imina correspondiente (1 equiv., 0.5 mmol), y el catalizador quiral (0.2 equiv., 0.1 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (1.5 mL) se añadió el 2-nitroetilsulfonil benceno (1 equiv., 0.5 mmol) a -60 °C. La mezcla se agitó durante 15 horas y pasado ese tiempo se trató con HCl 0.1M (2 mL) y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). El combinado orgánico se secó con MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida.

2ªEtapa: El aducto de la reacción de aza-Henry obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ (20 mL) y se añadió hidróxido potásico (2.0 equiv., 1.0 mmol, 0.056 g). Tras agitar la mezcla a temperatura ambiente controlándola con espectroscopia de IR (2 horas) se trató con HCl

0.1M (2 mL) y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). La combinación de fases orgánicas se secó en MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida.

***tert*-Butil (S,E)-(1-(4-metoxicarbonilfenil)-3-(fenilsulfonil)alil)carbamato (3b)**

Se siguió el procedimiento descrito. Rendimiento: 0.02 g (47 %). Aceite blanco. .
[α]_D²⁴ = por determinar. . ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.12 – 7.96 (m, 2H), 7.96 – 7.79 (m, 2H), 7.78 – 7.63 (m, 2H), 7.57 (dt, *J* = 18.9, 9.7 Hz, 2H), 7.44 – 7.33 (m, 2H), 7.13 (dd, *J* = 15.1, 4.9 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 15.1, 1.6 Hz, 1H), 5.66 – 5.44 (m, 2H), 5.33 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.97 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.21 (s, 1H), 1.61 – 1.17 (m, 9H). ¹³C- RMN (300 MHz, CDCl₃) Solicitado al servicio de resonancia. HPLC quiral (columna Chiralpack AD-H, hexane:isopropanol 90:10, 1 mL/min, 210 nm) *t*_R(mayor.)= 53.23, *t*_R(min.)= 67.69. 42% ee

***tert*-Butil (S,E)-(1-(4-bromofenil)-3-(fenilsulfonil)alil)carbamato (3c)**

Se siguió el procedimiento descrito. Rendimiento: 0.02 g (56 %). Aceite Amarillo.
[α]_D²⁴ = por determinar. . ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.12 – 7.96 (m, 2H), 7.96 – 7.79 (m, 2H), 7.78 – 7.60 (m, 2H), 7.55 (dt, *J* = 18.9, 9.7 Hz, 2H), 7.43 – 7.30 (m, 2H), 7.15 (dd, *J* = 15.1, 4.9 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 15.1, 1.6 Hz, 1H), 5.66 – 5.44 (m, 2H), 5.33 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.20 (s, 1H), 1.61 – 1.15 (m, 9H). ¹³C- RMN (300 MHz, CDCl₃) Solicitado al servicio de resonancia. HPLC quiral (columna Chiralpack AD-H, hexano:etanol 90:10, 1 mL/min, 210 nm) *t*_R(mayor.)= 30.58, *t*_R(min.)= 34.15. 22% ee.

4.4 Espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN