



Universidad del País Vasco Euskal Herriko Unibertsitatea

KIMIKA FAKULTATEA
FACULTAD DE QUÍMICA

Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea

Facultad de Química/Kimika Fakultatea

Grado en Química

TRABAJO FIN DE GRADO

Síntesis de α,β -diaminoácidos mediante organocatálisis promovida por
Bases de Brønsted quirales

Autor/a: Andoni Elvira Ibáñez

Dirigido por: Silvia Vera y M^ª Antonia Mielgo

San Sebastián, junio de 2021

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

Abreviaturas y acrónimos

Listado de abreviaturas y acrónimos empleados en este Trabajo de Fin de Grado:

AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
BB	Base de Brønsted
BB*	Base de Brønsted quiral
Cat.	Catalizador
Conv.	Conversión
DBU	1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno
dr	Relación diastereomérica (diastereomeric ratio)
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida
ee	Exceso enantiomérico
eq.	Equivalente
h	Horas
Hex	Hexano
HOBT	Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución (High Performance Liquid Chromatography)
i-PrOH	Isopropanol
MeOH	Metanol
min.	Minutos
Py	Piridina
Rdto.	Rendimiento
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
sat.	Saturada
t. a.	Temperatura ambiente
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina (Thin Layer Chromatography)
Tol	Tolueno

ÍNDICE

Resumen	6
1. INTRODUCCIÓN	8
1.1. Relevancia de los productos quirales.....	8
1.2. Interés de los α,β - diaminoácidos	13
1.3. Síntesis de α,β - diaminoácidos mediante catálisis asimétrica	15
1.4. Iminoésteres de la glicina como precursores de α,β - diaminoácidos.....	17
1.5. Antecedentes e hipótesis del trabajo	23
2. OBJETIVOS	27
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	31
3.1. Síntesis de los pronucleófilos	31
3.2. Síntesis del electrófilo	34
3.3. Reacción de Mannich	34
3.3.1. Reacción racémica.....	34
3.3.2. Reacción asimétrica.....	37
4. CONCLUSIONES	40
5. PARTE EXPERIMENTAL	43
5.1. Técnicas y materiales	43
5.1.1. Técnicas.....	43
5.1.2. Materiales	44
5.2. Síntesis de los pronucleófilos	45
5.2.1. Síntesis de 2-(bencilidenamino) acetato de metilo (40)	45
5.2.2. Síntesis de 2-(bencilidenamino)- <i>N</i> - fenilacetamida (41).....	46
5.2.3. Síntesis de 2-(bencilidenamino)- <i>N</i> -(2-nitrofenil)acetamida (42)	50
5.3. Síntesis de benciliden-carbamato de <i>terc</i> -butilo (38)	52
5.4. Reacciones de Mannich.....	53
5.4.1. Procedimiento general para la síntesis de α,β -diaminoácidos racémicos.....	53
5.4.2. Reacción asimétrica.....	54
5.5. Espectros RMN	56
5.6. Cromatogramas de HPLC.....	64
5.6.1. Reacción racémica.....	64
5.6.2. Reacción asimétrica.....	64

Resumen

El presente trabajo de fin de grado ha sido desarrollado en el Departamento de Química Orgánica I de la Facultad de Química de San Sebastián bajo la supervisión de las doctoras Silvia Vera y M^a Antonia Mielgo. La investigación planteada en este proyecto se enmarca dentro del campo de la catálisis asimétrica. El objetivo principal ha sido el estudio de aldiminas derivadas de la glicina como pronucleófilos en reacciones de Mannich catalizadas por Bases de Brønsted quirales para obtener α,β - diaminoácidos de forma enantioméricamente pura. El proyecto ha tenido como base los estudios realizados previamente por el grupo de investigación con Bases de Schiff de la o-nitroanilida de la glicina en reacciones de Mannich y reacciones aldólicas promovidas por Bases de Brønsted bifuncionales, aunque realizando algunas modificaciones en los pronucleófilos. Se han explorado tres pronucleófilos sin sustituyentes activantes en el anillo aromático imínico. Sólo el pronucleófilo derivado de la o-nitroanilida de la glicina ha reaccionado adecuadamente en la reacción de Mannich, aunque con estereoselectividades a mejorar. Aunque la estereoselectividad de la reacción requiere futuras optimizaciones, los resultados ponen de manifiesto la relevancia del grupo o-nitrofenilo en estos estudios.

Summary

This End-of-Degree work has been developed at the Department of Organic Chemistry I at the Faculty of Chemistry in San Sebastian under the guidance of Dr. Silvia Vera and Dr. M^a Antonia Mielgo. The proposed research work is related to the field of asymmetric catalysis. The main goal of this project has been the study of glycine aldimines as pronucleophiles in Mannich reactions catalyzed by chiral Brønsted bases in order to obtain enantiomerically pure α,β -diamino acids. This research work is based on previous studies conducted by the group with glycine o-nitroanilide Schiff Bases in Mannich and aldol reactions using bifunctional Brønsted Bases as catalyst, but making some modifications in the structure of the pronucleophiles. Three pronucleophiles without any activation in the iminic aromatic ring were explored. Only the pronucleophile derived from the glycine o-nitroanilide reacted properly, despite the poor stereoselectivity. Although the stereoselectivity of the reaction needs a further optimization, the results reveal the significance of the o-nitrophenil group in these studies.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Relevancia de los productos quirales

Hoy en día tenemos normalizado ver nuestro reflejo en un espejo, una ventana o un estanque de agua. Simplificamos el hecho de que nuestra mano derecha se convierte en nuestra mano izquierda, o de que las letras de nuestra camiseta se vean invertidas. Sin embargo, esta normalización tiene como precedente el asombro en nuestra etapa infantil al vernos duplicados en un espejo, de manera que conlleva un proceso de aprendizaje según vamos creciendo.

A medida que se han ido esclareciendo las estructuras tridimensionales de los objetos a nivel molecular, se ha convertido vital trasladar dicho aprendizaje al mundo científico para poder comprender que también existe simetría de imagen en las moléculas, y que puede causar enormes consecuencias.

Cuando hablamos de quiralidad nos referimos a objetos que no son superponibles con su imagen especular; es decir, con su imagen en un espejo. Este término fue introducido por William Thomson en 1894.¹ No obstante, un par de décadas antes se propuso de la mano de Le Bel² y Van't Hoff³ un modelo tridimensional tetraédrico para el carbono. Dicho modelo consistía en un carbono con cuatro sustituyentes distintos que era capaz de generar dos moléculas con diferente distribución espacial, aunque manteniendo la misma composición. A día de hoy nos referimos a estas moléculas como enantiómeros.

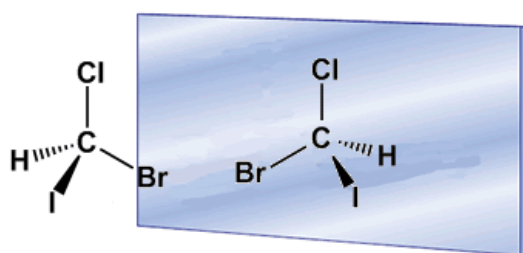


Figura 1: Molécula de bromocloroyodometano y su enantiómero.

¹ Bentley, R. *Chirality* **2010**, 22, 1-2.

² Le Bel, J. A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1874**, 22, 337-347.

³ Van't Hoff, J. H. *Arch. Neerl. Sci. Exacles. Nat.* **1874**, 4, 445-454.

La síntesis de compuestos quirales en forma enantioméricamente pura (EPC, Enantiomerically Pure Compounds)⁴ sigue siendo uno de los grandes retos de la síntesis asimétrica. Después de la tragedia de la Talidomida⁵, quedaron al descubierto las diferentes actividades biológicas que podían tener los dos enantiómeros de una misma molécula. Consecuentemente, la demanda de productos enantiopuros ha crecido exponencialmente durante los últimos años, ya que presentan diversas aplicaciones en el campo de la medicina, veterinaria, agricultura, cuidado personal, nuevos materiales...⁶

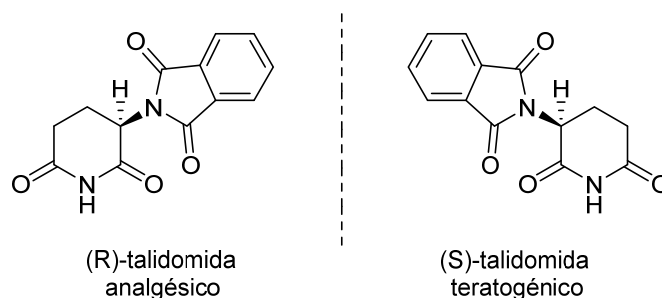


Figura 2: Enantiómeros de la talidomida.

Los compuestos enantiopuros demandados por el mercado empezaron a obtenerse aislándolos de fuentes naturales. La naturaleza sintetiza infinidad de moléculas enantiopuras a través de sus propios catalizadores quirales: las enzimas. Sin embargo, los recursos naturales son limitados, de manera que posteriormente se plantearon varias estrategias a nivel sintético para obtener compuestos enantioméricamente puros y así poder cubrir las necesidades que requería la sociedad. Dichas estrategias (Esquema 1) se pueden agrupar en tres bloques: resolución racémica, *chiral-pool* y síntesis asimétrica, siendo esta última la estrategia en la que se basa el presente trabajo.⁷

La síntesis asimétrica consiste en la transformación de un compuesto aquiral en uno quiral, formando nuevos enlaces y generando centros o elementos estereogénicos de manera

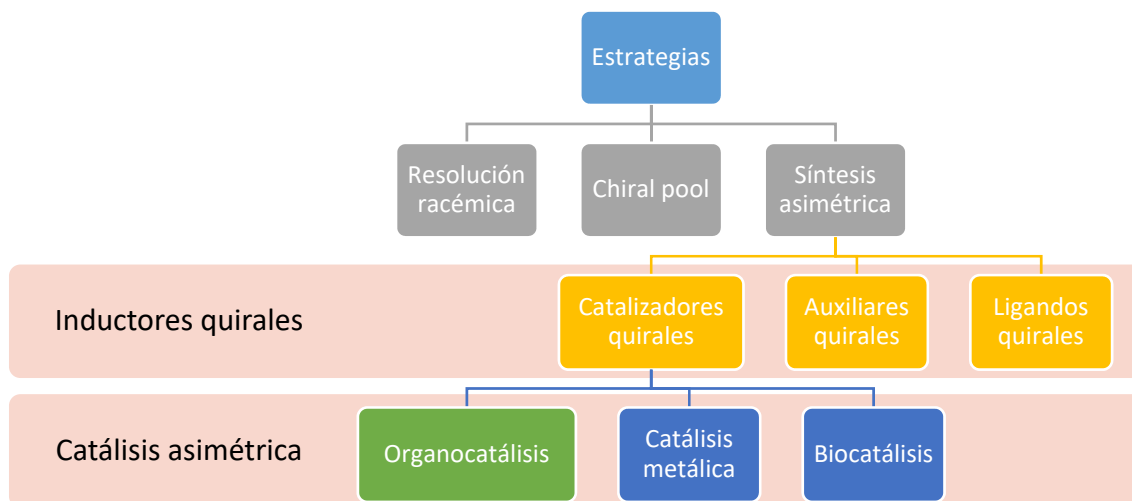
⁴ Seebach, D.; Hungerbühler, E.; *Synthesis of Enantiomerically Pure Compounds (EPC-Synthesis) in Modern Synthetic Methods*, Scheffold, R., Ed., **1980**, p94, Salle+Sauerländer, Frankfurt.

⁵ Papaseit, E.; García-Algar, O.; Farré, M. *Talidomida: una historia inacabada. An Pediatr (Barc)*, **2013**, 78(5), 283-87.

⁶ Para más información sobre moléculas relevantes en la medicina moderna, ver: Corey, E. J.; Czakó, B.; Kürti, L. *Molecules and medicine*. John Wiley & Sons. **2007**.

⁷ Para más información sobre estrategias de síntesis de compuestos enantiopuros, ver: a) Guevara-Pulido, J. O.; Caicedo, J.; David, F.; Vela, M.; González, J. *Revista Facultad de Ciencias Básicas*, **2017**, 13(2), 105-116. b) Nájera, C. *An. Quim.* **2014**, 110(1), 11-22. c) Nugent, W.A.; RajanBabu, T.V.; Burk, M.J. *Science*, **1993**, 259, 479-483.

selectiva. Para que dicha transformación ocurra, es necesaria la presencia de un inductor quiral, ya sea un auxiliar quiral, un ligando quiral o un catalizador quiral (Esquema 1).⁸ Este último grupo es el que ha experimentado un mayor desarrollo recientemente. Los catalizadores quirales son moléculas enantiopuras que se emplean en cantidades subestequiométricas con el fin de controlar la estereoquímica de la reacción, además de acelerar la misma.



Esquema 1: Estrategias para la síntesis de compuestos enantioméricamente puros.

No obstante, los métodos catalíticos y asimétricos desarrollados hasta la fecha no son capaces de cubrir todo el espacio de reactividad y algunos de dichos métodos presentan importantes problemas. En la catálisis asimétrica efectuada por complejos metálicos, por ejemplo, se emplean metales y/o ligandos caros frecuentemente, se requieren condiciones de reacción restrictivas tales como ausencia de oxígeno y humedad en el medio de reacción, y la eliminación de las trazas metálicas de los productos obtenidos puede ser difícil.

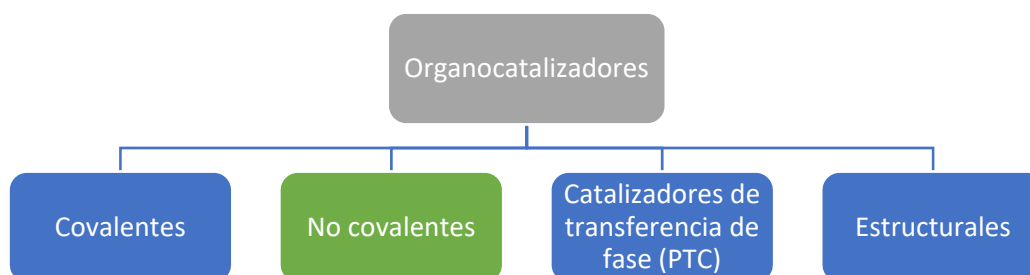
La organocatálisis; es decir, catálisis en ausencia de metales, permite esquivar algunos de los problemas mencionados anteriormente. En las últimas dos décadas, ha emergido como el tercer pilar de la catálisis asimétrica, junto a la catálisis metálica y la biocatálisis (Esquema 1). El hecho de que puedan emplearse moléculas orgánicas quirales relativamente sencillas para activar a los sustratos, sin la necesidad de involucrar ningún átomo metálico, convierte a la organocatálisis en una metodología más segura, más económica y menos tóxica.⁹ Pese a ello, su aplicación en procesos industriales es aún poco avanzada. Una razón es que el rango de

⁸ Para más información sobre inductores quirales, ver: a) Trost, B.M.; Rao, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54 (17), 5026-5043. b) Smith, T.E.; Richardson, D.P; Truran, G.A.; Belecki, K.; Onishi, M. *Journal of Chemical Education.* **2008**, 85 (5), 695-697. c) Yoon, T.P.; Jacobsen, E.N. *Science*, **2003**, 299, 1691-1693.

⁹ a) Hernández, J. G.; Juaristi, E. *Educación química*, **2013**, 24, 96-102. b) Sun, B.-F. *Tetrahedron Letters*, **2015**, 56, 2133-2140.

reacciones en las que los organocatalizadores son eficaces no es muy amplio, y por lo tanto, tampoco lo es el rango de productos a los que dan acceso. Otra razón es que los organocatalizadores presentan una actividad catalítica considerablemente menor a la de los catalizadores metálicos. En consecuencia, el desarrollo de nuevos procedimientos organocatalíticos que superen estos inconvenientes se ha vuelto de gran interés.

En este contexto se han desarrollado distintos organocatalizadores que activan a los sustratos de maneras diferentes para que ocurra la reacción. De acuerdo con la clasificación de Dalco y Moisan,¹⁰ pueden distinguirse cuatro tipos de organocatalizadores según el mecanismo de actuación: los que forman enlaces covalentes con uno de los sustratos como en el caso de la L-prolina y derivados,¹¹ los que emplean interacciones más débiles que los enlaces covalentes tales como enlaces de hidrógeno (tioureas, escuaramidas),¹² los que llevan a cabo un intercambio iónico al transportar un ion orgánico de una fase a otra llamados catalizadores de transferencia de fase,¹³ y los que seleccionan el sustrato atendiendo a criterios estructurales en reacciones que tienen lugar en cavidades moleculares simulando el mecanismo de las enzimas como es el caso de las ciclodextrinas¹⁴ (Esquema 2).



Esquema 2: Tipos de organocatalizadores según su mecanismo de activación de los sustratos.¹⁵

Los organocatalizadores empleados en el presente trabajo se agrupan dentro del tipo de organocatalizadores no covalentes, y son las Bases de Brønsted quirales (Esquema 3). El principio impulsor de estos catalizadores son las interacciones débiles no covalentes con el

¹⁰ Dalco, P.I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3726-3748

¹¹ a) Mukherjee, S.; Yang, J.W.; Hoffmann, S.; List, B., *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471–5569; b) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6138–6171.

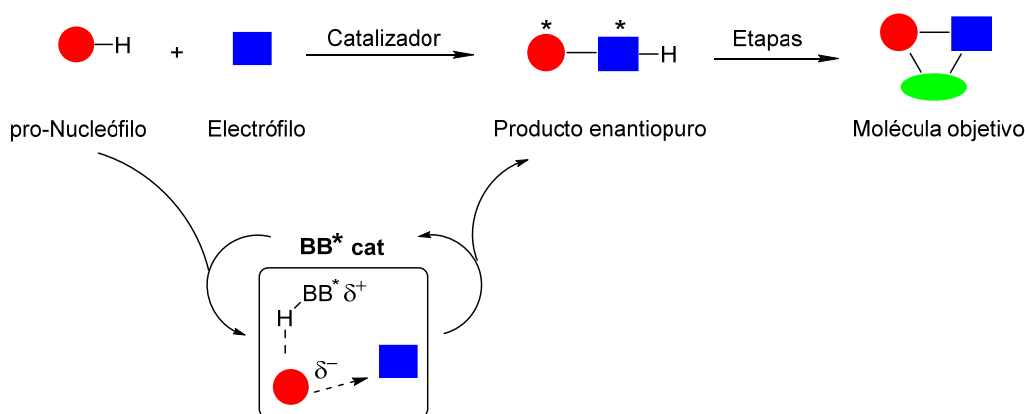
¹² Para algunas revisiones sobre el tema, ver: a) Schreiner, P. R., *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 289–296. b) Takemoto, Y.; *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 4299–4306. c) Connon, S. J., *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5418–5427.

¹³ a) Ooi, T.; Maruoka, K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4222–4266. b) Hashimoto, T.; Maruoka, K.; *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5656–5682. c) *Asymmetric Phase Transfer Catalysis* (Ed.: K. Maruoka), Wiley-VCH, Weinheim, 2008.

¹⁴ Engeldinger, E.; Armspach, D.; Matt, D., *Chem. Rev.* **2003**, 103, 4147-4174.

¹⁵ Marqués-López, E.; Herrera, R. P. *Anales de Química*, **2009**, 105 (1), 5-12.

sustrato a través de la formación de pares iónicos. El carácter básico de estos catalizadores reside en las funcionalidades nitrogenadas de las guanidinas, amidinas, imidazoles y aminas terciarias que forman parte de los mismos, aunque estas últimas son las más empleadas (Figura 3). Son capaces de activar al pronucleófilo por desprotonación, de manera que éste reacciona más fácilmente con el electrófilo para formar el nuevo enlace. Asimismo, la desprotonación conduce a la formación de un par iónico quiral, por lo que son capaces de controlar la aproximación del nucleófilo al electrófilo, lo que en muchas ocasiones se traduce en la obtención de un único estereoisómero.¹⁶ Además, en caso de que haya grupos dadores de hidrógeno en la estructura de estos catalizadores, pueden activar no solo al pronucleófilo, sino también al electrófilo, lo que en principio permitiría un mayor control de la estereoquímica. Se denominan catalizadores bifuncionales por su poder de doble activación.¹⁷



Esquema 3: Catálisis asimétrica promovida por Bases de Brønsted quirales como catalizadores.

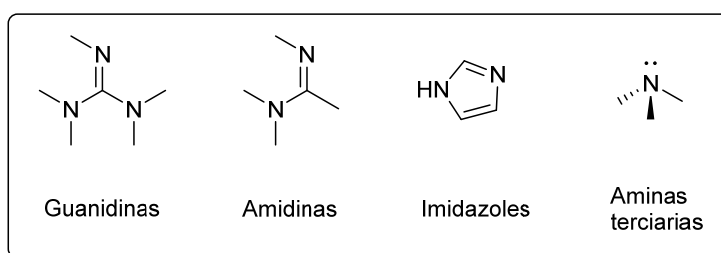


Figura 3: Funcionalidades básicas presentes en catalizadores de Brønsted quirales.

¹⁶ Para revisiones sobre reacciones asimétricas catalizadas por Bases de Brønsted, ver: a) Tian S.-K.; Chen, Y.; Hang, J.; Tang, L.; McDaid, P.; Deng, L. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 621-631. b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; López, R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 632-653. c) Ting, A.; Goss, J. M.; McDougal, N. T.; Schaus, S. E.; *Top. Curr. Chem.* **2010**, 291, 145-200.

¹⁷ Para más información sobre catalizadores bifuncionales, ver: a) Miyaji, R.; Wada, Y.; Matsumoto, A.; Asano, K.; Matsubara, S., *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, 13, 1518-1523. b) Siau, W.Y.; Wang, J.; *Catal. Sci. Technol.* **2011**, 1 (8), 1298-1310. c) Nájera, C.; Sansano, J.M.; Gómez-Bengoa, E; *Pure and Applied Chemistry*, **2016**, 88 (6), 561-578. d) Shibasaki, M.; Kanai, M.; Funabashi, K., *Chem. Commun.* **2002**, 18, 1989-1999.

1.2. Interés de los α,β - diaminoácidos

Los α,β - diaminoácidos son moléculas que poseen propiedades biológicas que exhiben tanto en su forma libre en la naturaleza, como formando parte de fármacos empleados en tratamientos terapéuticos. Además son precursores esenciales en la síntesis de varios auxiliares y ligandos quirales, así como de péptidos. De manera que, tanto los α,β - diaminoácidos como sus ésteres y amidas derivadas, se han convertido en moléculas de elevado interés dentro de la química orgánica y la bioquímica.¹⁸

En su forma libre, los α,β - diaminoácidos se detectaron como parte de organismos vivos. El ácido α,β - diaminopropanoico (Dap) es el miembro más simple de esta familia de compuestos (Figura 4), y está presente en extractos proteicos de gusanos de seda (*Bombyx mori*),¹⁹ así como en semillas de varias especies de *Acacia*.²⁰ Otro sencillo ejemplo es el ácido α,β -diaminobutanoico (Dab) encontrado en la raíz de la planta leguminosa *Lotus tenuis*.²¹ A su vez, ambas moléculas fueron detectadas en el meteorito Murchison, caído en Australia en 1969, lo que sugiere que los α,β - diaminoácidos pudieron formarse varios millones de años atrás, generando reacciones de policondensación y formando parte de estructuras primitivas de ADN y ARN.²²

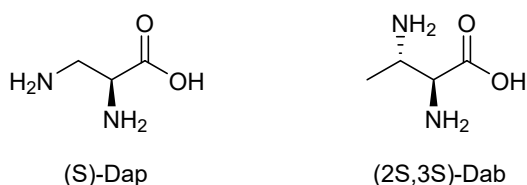


Figura 4: Estructuras de los ácidos α,β - diamino- propanoico y butanoico, respectivamente.

Tal y como se ha mencionado anteriormente, los α,β - diaminoácidos y sus derivados son también unidades estructurales de diversos fármacos con propiedades terapéuticas. Un ejemplo es el previamente mencionado α,β - Dab, portador de dos centros estereogénicos contiguos, que está presente en la estructura de antibióticos para combatir la *Pseudomonas aeruginosa* tales

¹⁸ a) Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; García, A.; Flores, A. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3167-3196. b) Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; Tortosa, M.; García, A.; Flores, A. *Chem. Rev.* **2011**, 111 (2), PR1-PR42.

¹⁹ Corrigan, J. J.; Srinivasan, N. G. *Biochemistry.* **1966**, 5, 1185

²⁰ Evans, C. S.; Qureshi, M. Y.; Bell, E. A. *Phytochemistry.* **1977**, 16, 565.

²¹ Shaw, G. J.; Ellingham, P. J.; Bingham, A.; Wright, G. J. *Phytochemistry.* **1982**, 21, 1635

²² Meierhenrich, U. J.; Muñoz Caro, G. M.; Bredehöft, J. H.; Jessberger, E. K.; Thiemann, W. H.-P. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, 101, 9182.

como mureidomicinas o napsamicinas (Figura 5). Asimismo, el α,β - Dab también se encuentra presente en la estructura de la antrimicina A, un agente antitubercular (Figura 5).¹⁸

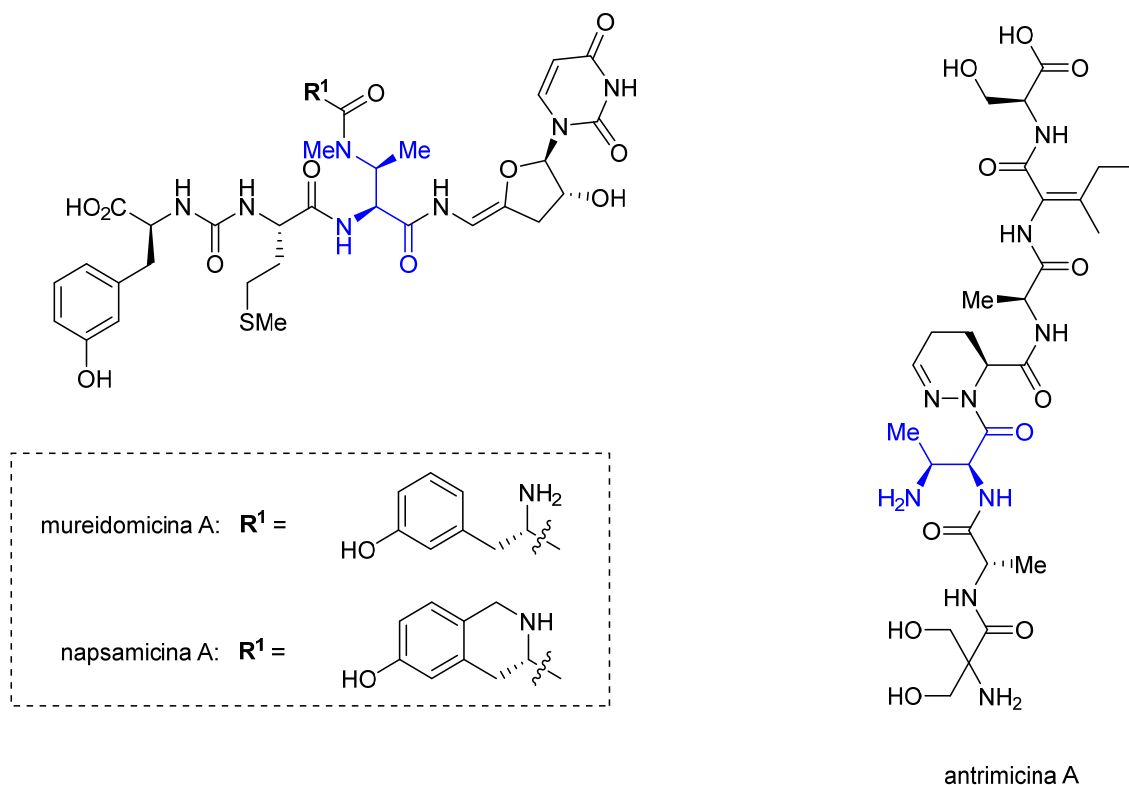


Figura 5: Estructuras de antibióticos peptídicos naturales.

La Alanosina (Figura 6) es un agente antineoplásico con una alta actividad antitumoral sobre ciertas leucemias, contiene un grupo *N*-hidroxi-*N*-nitroamina que es el que actúa como inhibidor sobre las células cancerígenas.²³ El Roxifiban es un éster derivado de α,β - diaminoácido que presenta beneficios frente a enfermedades cardiovasculares tales como trombos intravasculares o anginas de pecho.²⁴ El Imidapril es un α,β - diaminoácido cuyas dos unidades amina forman parte de un anillo de imidazolidinona, y se emplea en tratamientos contra la hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva o nefropatía diabética²⁵ (Figura 6).

²³ Para más información sobre la alanosina y su mecanismo de acción, ver: a) Eaton, C. N.; Denny, G. H.; Rayder, M. A.; Ly, M. G.; Babson, R. D. J. *Med. Chem.* **1973**, 16, 289. b) Wang, P. G.; Xian, M.; Tang, X.; Wu, X.; Wen, Z.; Cai, T.; Janczuk, A. J. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1091. c) Batova, A.; Diccianni, M. B.; Omura-Minamisawa, M.; Yu, J.; Carrera, C. J.; Bridgeman, L. J.; Kung, F. H.; Pullen, J.; Amylon, M. D.; Yu, A. L. *Cancer Res.* **1999**, 59, 1492.

²⁴ Para más información sobre el Roxifiban, ver: a) Pesti, J. A.; Yin, J.; Zhang, L.-H.; Anzalone, L.; Waltermire, R. E.; Ma, P.; Gorko, E.; Confalone, P. N.; Fortunak, J.; Silverman, C.; Blackwell, J.; Chung, J. C.; Hrytsak, M. D.; Cooke, M.; Powell, L.; Ray, C. *Org. Proc. Res. Develop.* **2004**, 8, 22. b) Batt, D. G.; Houghton, G. C.; Daneker, W. F.; Jadhav, P. K. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8100.

²⁵ Hosoya, K.; Ishimitsu, T. *Cardiovascular Drug Rev.* **2002**, 20, 93.

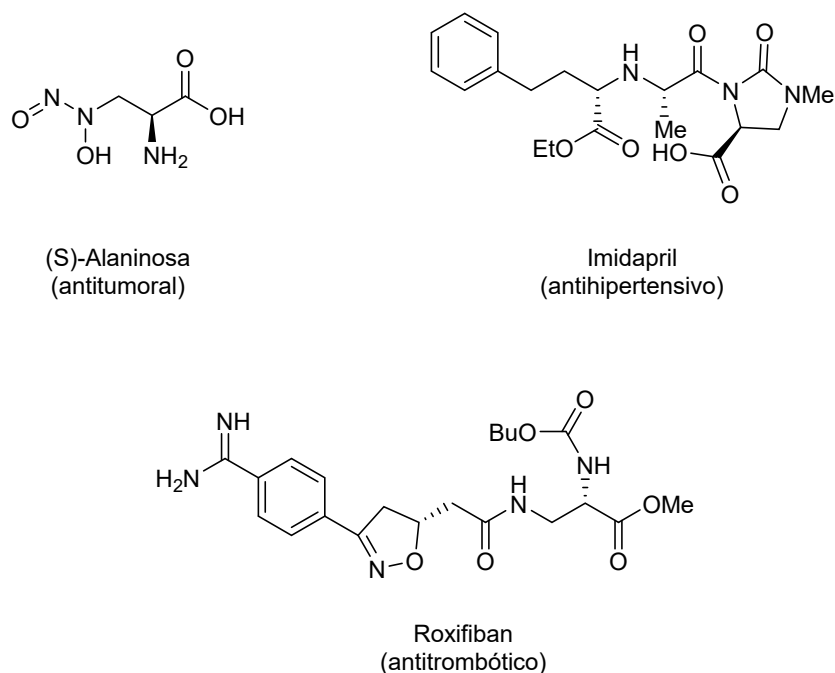


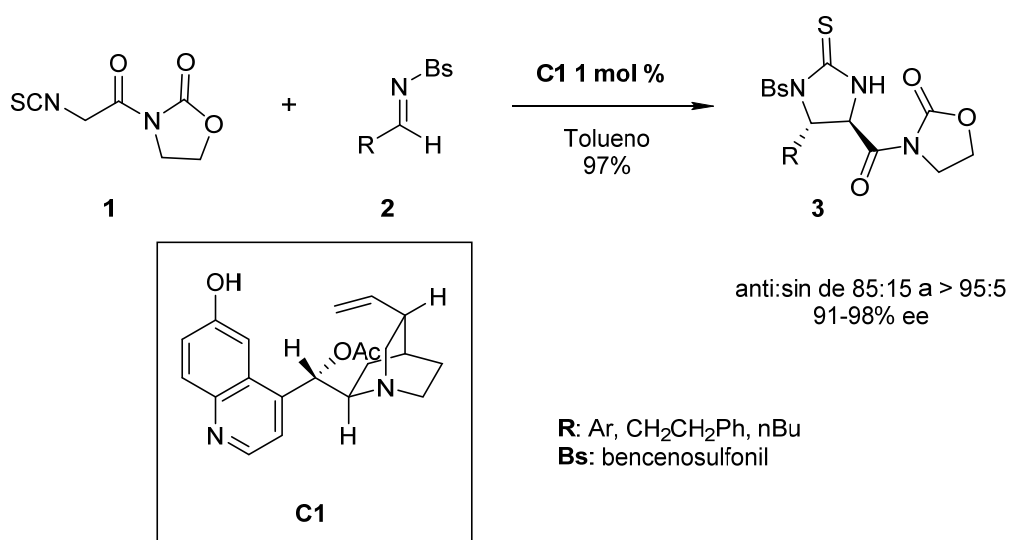
Figura 6: Estructuras de la Alaninosa, Roxifiban e Imidapril.

Queda, por tanto, al descubierto que los α,β - diaminoácidos y sus derivados de ésteres y amidas están presentes en nuestras vidas, ya sea de forma libre en la naturaleza como en diversos fármacos para hacer frente a abundantes enfermedades. Se trata, por lo tanto, de moléculas esenciales para que la vida pueda seguir desarrollándose. Es necesario destacar que varias de estas moléculas poseen dos centros estereogénicos contiguos, lo que supone un gran reto a nivel sintético, sobre todo por el hecho de tener como objetivo sintetizar moléculas enantioméricamente puras. Por lo tanto, estos últimos años ha sido esencial desarrollar nuevas metodologías para que el proceso de síntesis de los α,β - diaminoácidos y sus derivados sea de elevada eficiencia, pudiendo controlar tanto la enantio- como la diastereoselectividad. La catálisis asimétrica se ha convertido en una interesante herramienta para este objetivo.

1.3. Síntesis de α,β - diaminoácidos mediante catálisis asimétrica

Se han desarrollado diferentes rutas catalíticas para la síntesis asimétrica de α,β -diaminoácidos o derivados enantioméricamente puros, entre las cuales se encuentra la reacción de Mannich empleando iminas de la glicina o equivalentes y nitroésteres como nucleófilos. Un ejemplo es el de la reacción de Mannich de α -isotiocianato imidas (**1**) con sulfonil iminas en presencia del derivado de la quinidina (**C1**) como catalizador descrita por Seidel y su grupo en 2009. Tras explorar distintos grupos protectores en el nitrógeno imínico, descubrieron que los

mejores resultados los proporcionaban las *N*-bencenosulfonil iminas. Los resultados en cuanto a rendimiento, diastereo- y enantioselectividad fueron excelentes para iminas tanto aromáticas como alifáticas, obteniéndose los derivados sin. Cabe destacar el bajo porcentaje de catalizador requerido para esta reacción (1%) que contrasta con las elevadas cargas (20-30%) normalmente requeridas en la mayoría de los procesos organocatalíticos. (Esquema 4).²⁶

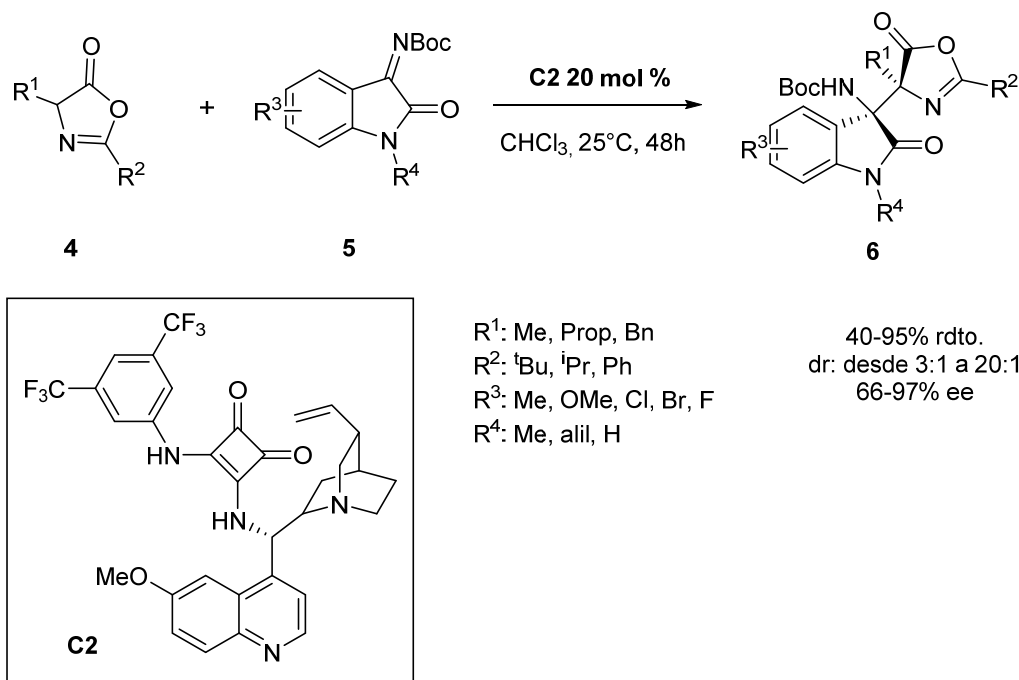


Esquema 4: Reacción de Mannich de α -isotiocianato imidas catalizada por Bases de Brønsted quirales (Seidel, 2009).

Las azlactonas **4** (Esquema 5) también han sido investigadas en reacciones enantioselectivas de Mannich como equivalentes sintéticos de la glicina ya que, tras la reacción asimétrica, el ciclo de los aductos finales puede ser fácilmente hidrolizado. En este contexto, Jianfeng Xu y su grupo también han desarrollado una reacción de Mannich catalizada por la escuaramida bifuncional **C2**, aunque en este caso entre las azlactonas **4** y las cetiminas **5** derivadas de la isatina. Los aductos de reacción portadores de dos centros estereogénicos tetrasustituidos contiguos se obtienen con rendimientos de buenos a moderados, diastereoselectividad variable y enantioselectividad de buena a excelente.²⁷

²⁶ Li, L.; Ganesh, M.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 11648-11649.

²⁷ Li, Z.; Peng, J.; He, C.; Xu, J.; Ren, H. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 3894-3901.



Esquema 5: Reacción de Mannich de azlactonas e iminas derivadas de la isatina catalizada por Bases de Brønsted quirales (Xu, 2020).

1.4. Iminoésteres de la glicina como precursores de α,β -diaminoácidos

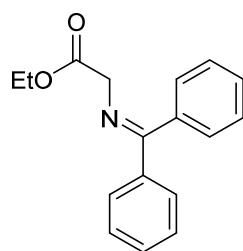
En este contexto, uno de los métodos más directos para acceder a α,β -diaminoácidos de forma enantiopura es a partir de iminoésteres derivados de la glicina mediante reacciones de Mannich catalíticas, aunque no son muy numerosos los estudios al respecto. Los iminoésteres de la glicina fueron introducidos por O'Donnell y Eckrich en 1978 como derivados de la benzofenona (7).²⁸ Desde entonces han sido utilizados eficientemente en numerosas reacciones;²⁹ sin embargo, su uso en catálisis asimétrica ha estado limitado a la catálisis metálica³⁰ y la catálisis por transferencia de fase.³¹

²⁸ O'Donnell, M.J.; Eckrich, T.M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 4625-4628.

²⁹ a) Jakubowska, A.; Kulig, K., *Current Org. Synthesis*, **2013**, 10, 547-563. b) O'Donnell, M.J., *Tetrahedron*, **2019**, 75, 3667-3696.

³⁰ a) Wang, Y.; Song, X.; Wang, J.; Moriwaki, H.; Soloshonok, V.A.; Liu, H. *Amino Acids*, **2017**, 49, 1487-1520. b) Adrio, J.; Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6784-6794.

³¹ Para más información sobre síntesis enantioselectiva de aminoácidos mediante catálisis por transferencia de fase, ver: a) Maruoka, K.; Ooi, T. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3013-3028. b) O'Donnell, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 506-517. c) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5656-5682. d) Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 4222-4266. e) Maruoka, K. *Chem. Rec.* **2010**, 10, 254-259. f) Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4312-4348.

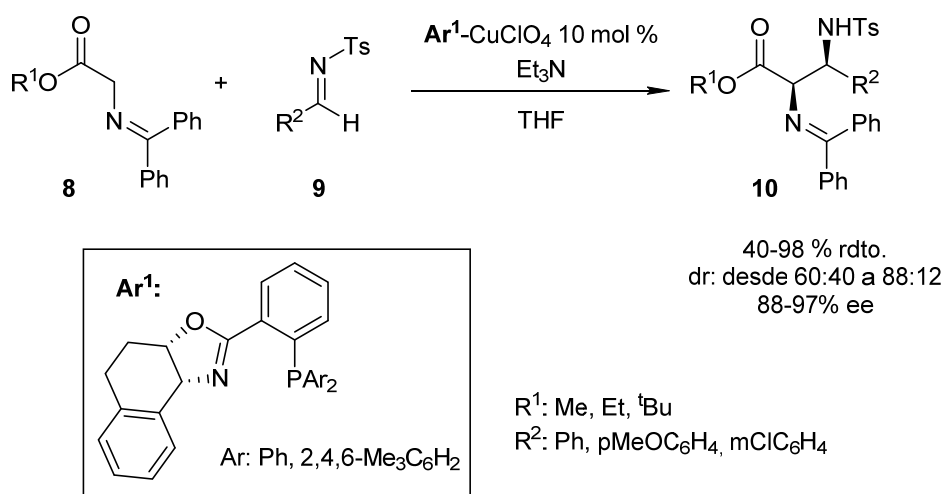


7

O'Donnell (1978)

Figura 7: Iminoéster de la glicina derivado de la benzofenona (O'Donnell y Eckrich, 1978).

El primer ejemplo catalítico del uso de estos iminoésteres en la reacción de Mannich fue descrito en 2003 por Jørgensen. Se trata de la reacción con *N*-tosil iminas en presencia de complejos metálicos quirales de cobre (I). Se obtienen mayoritariamente los aductos sin con diastereoselectividad de moderada a buena y buenos excesos enantioméricos (Esquema 6).³²

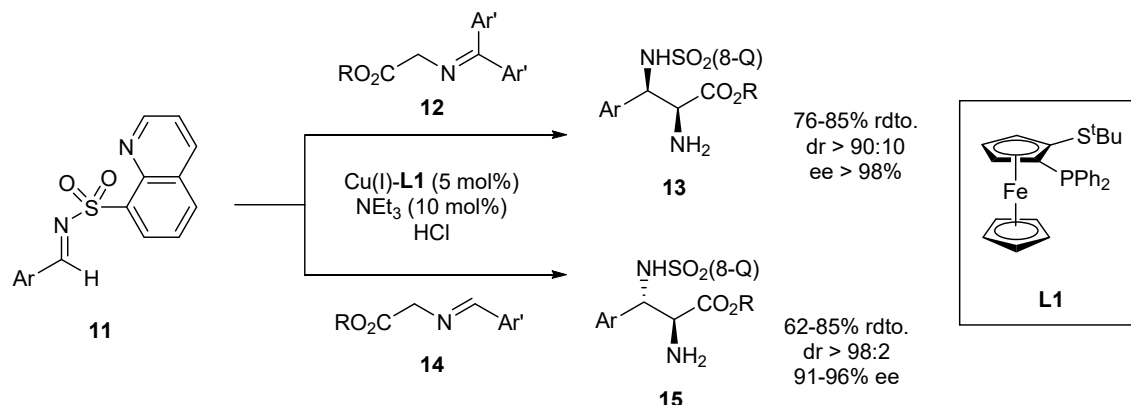


Esquema 6: Reacción de Mannich catalizada por complejos metálicos de Cu(I) (Jørgensen, 2003).

Con posterioridad se han descrito otros dos ejemplos de catálisis metálica. En 2010 el grupo de Carretero desarrolló reacciones de Mannich entre iminoésteres de la glicina e iminas catalizadas por complejos metálicos de cobre y hierro (Esquema 7). Realmente significativo es el hecho de que el cambio de cetimina a aldimina en el nucleófilo de partida produce un cambio

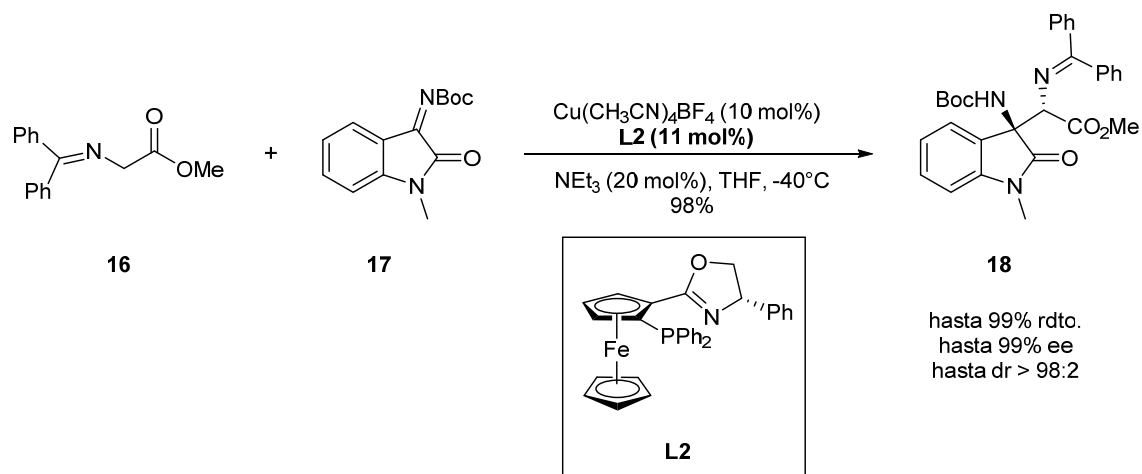
³² Bernardi, L.; Gothelf, A.S.; Hazell, R.G.; Jørgensen, K.A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2583-2591.

drástico en la diastereoselectividad del proceso, pasando de obtenerse el aducto sin a obtener casi exclusivamente el aducto anti, en ambos casos con excelente enantioselectividad.³³



Esquema 7: Reacción de Mannich mediante catálisis metálica (Carretero, 2008-2010)

En 2018, Deng describió la reacción de Mannich de iminoésteres de la glicina con cetiminas derivadas de la isatina en presencia de un catalizador de cobre y hierro. La estrategia proporcionó 3-aminoxindoles 3-sustituídos quirales con dos estereocentros, uno terciario y otro cuaternario contiguos, con altos rendimientos, excelente enantioselectividad y diastereoselectividad de buena a moderada (Esquema 8).³⁴

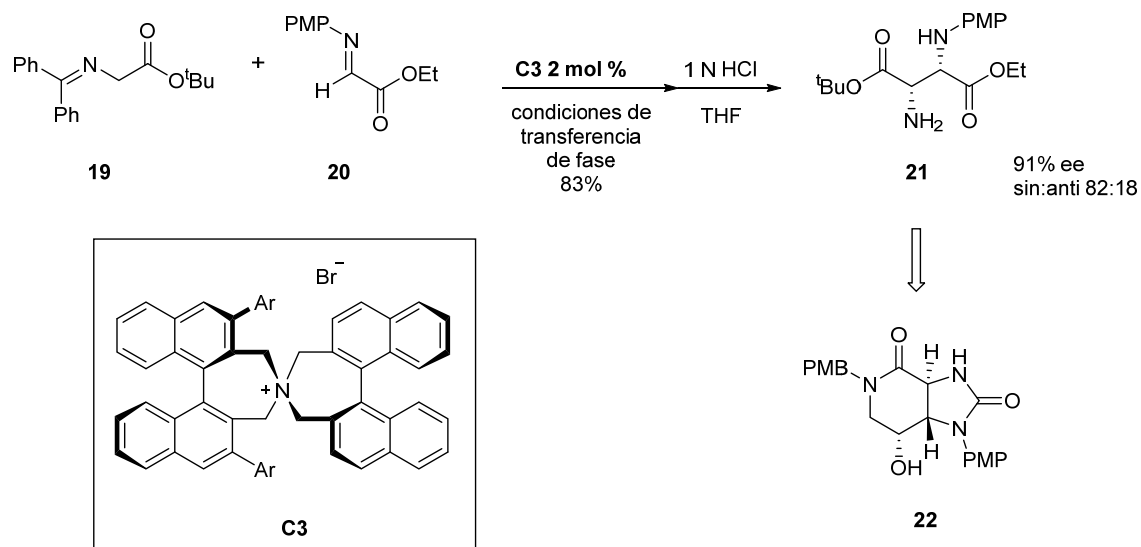


Esquema 8: Reacción de Mannich mediante catálisis metálica (Deng, 2018)

³³ a) Hernández-Toribio, J.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1153–1157. b) Hernández-Toribio, J.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16150–16151.

³⁴ Zhu, J.Y.; Yang, W.L.; Liu, Y.Z.; Shang, S.J.; Deng, W.P. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 70-74.

Los ejemplos organocatalíticos de la reacción de Mannich con iminoésteres derivados de la glicina y de la benzofenona se enmarcan dentro de la catálisis por transferencia de fase. Así, en 2004, Maruoka aplicó su conocido catalizador **C3** a la reacción con iminas activadas del tipo **20** derivadas del glicilato de etilo. En presencia de tan solo un 2% del catalizador y tras posterior hidrólisis de la imina se obtienen los aductos sin con muy buena diastereo- y enantioselectividad. El producto obtenido **21** se convierte en un precursor de la lactama estreptolidina **22** (Esquema 9).³⁵

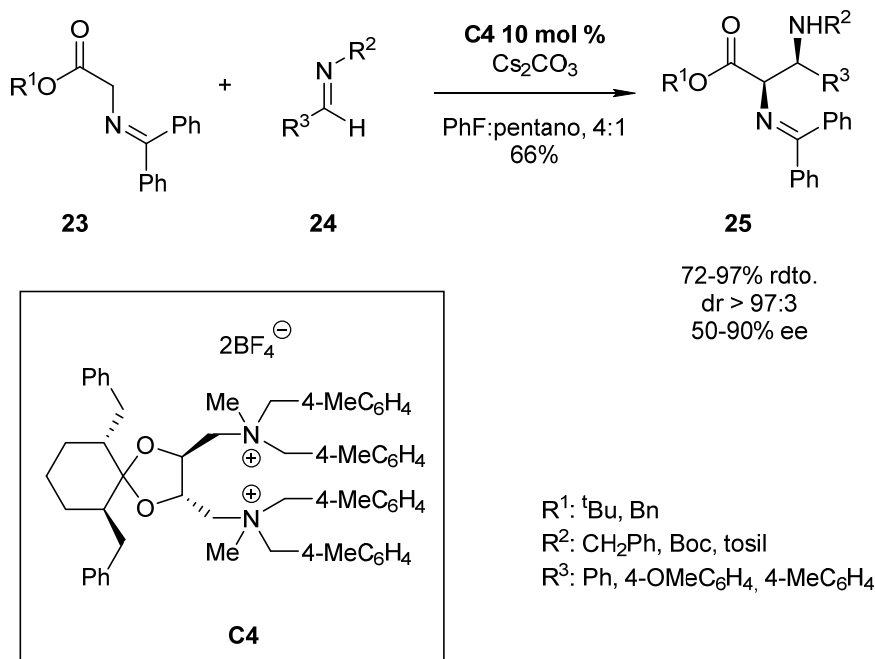


Esquema 9: Reacción de Mannich mediante PTC (Maruoka, 2004).

El grupo de Ohshima y Shibasaki, también mediante catálisis por transferencia de fase, ha demostrado que se pueden obtener α,β -diaminoácidos de configuración sin opuesta a la de Maruoka con excelente diastereoselectividad y bastante buena enantioselectividad. Para ello, emplearon iminoésteres de la glicina derivados de la benzofenona y **N**-Boc iminas, en presencia de **C4**, una sal derivada de tartrato de diamonio (TaDiAS) como catalizador quiral (Esquema 10).³⁶

³⁵ Ooi, T.; Kameda, M.; Fujii, J.; Maruoka, K. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2397-2399.

³⁶ Shibuguchi, T.; Mihara, H.; Kuramochi, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 794-801.



Esquema 10: Reacción de Mannich mediante PTC (Ohshima y Shibasaki, 2005-2007).

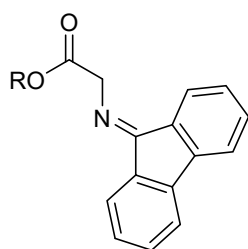
A la vista de estos precedentes, destacar que, a excepción del ejemplo de Carretero, en todas las reacciones de Mannich catalíticas con iminoésteres de la glicina se obtienen mayoritariamente los aductos sin.

Por otra parte, cabe mencionar que apenas se ha explorado el uso de estos iminoésteres en reacciones catalizadas por Bases de Brønsted. Una razón podría ser la relativa baja acidez del carbono alfa para ser desprotonado por las aminas terciarias quirales utilizadas normalmente en este tipo de catálisis. Sin embargo, es posible aumentar la acidez de dicho carbono para que sea enolizable en condiciones suaves modificando los sustituyentes del grupo imina. Con esta idea en los últimos años se han descrito reacciones catalizadas por Bases de Brønsted débiles utilizando los derivados **26**, **27** y **28** (Figura 8) de mayor acidez que los iminoésteres de O'Donnell. En el caso del derivado **26** empleado por Kobayashi,³⁷ la estabilización de su base conjugada viene dada por la deslocalización de carga producida por el grupo fluorenilo. En los casos **27**³⁸ y **28**³⁹, la acidez del carbono en alfa aumenta por la formación del enlace de hidrógeno intramolecular entre el nitrógeno imínico y el grupo o-hidroxiarilo de la imina.

³⁷ Kobayashi S.; Yazaki R.; Seki, K.; Yamashita, Y. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5695-5697.

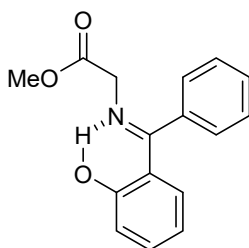
³⁸ Guerrero-Corella, A.; Esteban, F.; Iniesta, M.; Martín-Somer, A.; Parra, M.; Díaz-Tendero, S.; Fraile, A.; Alemán, A. *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 5448-5452.

³⁹ Wen, W.; Chen, L.; Luo, M.-J.; Zhang, Y.; Chen, Y.-C.; Ouyang, Q.; Guo, Q.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9774-9780.



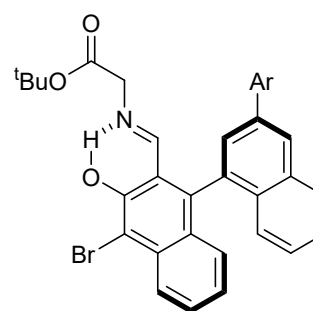
26

Kobayashi (2008)
R: Me, ^tBu
Reacción de Mannich



27

Alemán (2018)
Cicloadiciones 1,3-dipolares
Adiciones de Michael

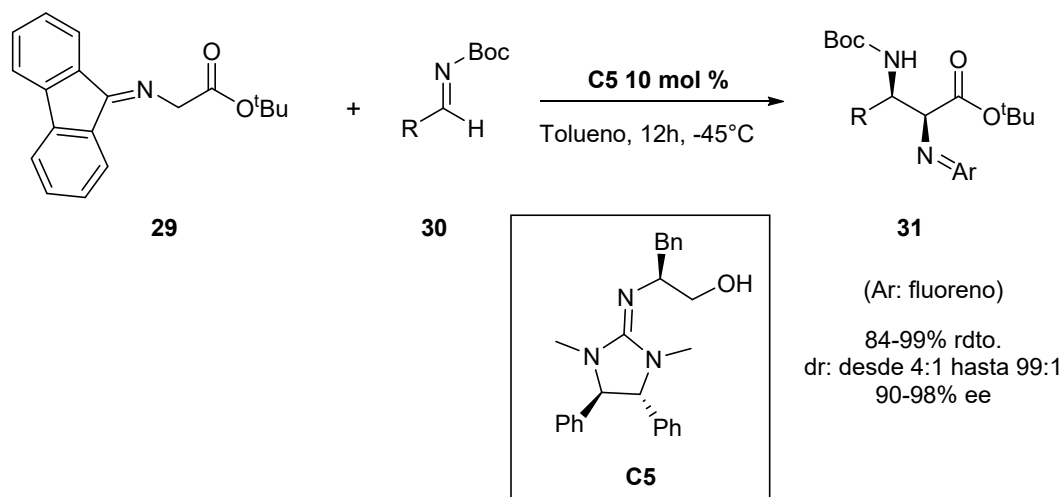


28

Guo (2018)
Adiciones de Michael

Figura 8: Iminoésteres de la glicina empleados en catálisis mediada por Bases de Brønsted y reacciones en las que han sido investigados.

En este contexto, en 2008, Kobayashi y colaboradores emplearon iminoésteres de la glicina derivados de la fluorenona en la reacción de Mannich con *N*-Boc iminas, catalizada por la guanidina quiral **C5**. Se obtuvieron los aductos sin con excelentes diastero- y enantioselectividad (Esquema 11).³⁷



Esquema 11: Reacción de Mannich catalizada por guanidina quiral (Kobayashi, 2008).

Otra opción para aumentar la acidez del carbono en alfa en iminoésteres de la glicina consiste en introducir modificaciones en la función carboxílica. El grupo de investigación en el que se ha llevado a cabo el presente trabajo ha desarrollado recientemente Bases de Schiff de la *o*-nitroanilida de la glicina que han resultado ser suficientemente ácidas para su

desprotonación mediante bases quirales débiles. Esto se debe a la red de enlaces de hidrógeno intramoleculares presentes en estas estructuras (Figura 9). De modo que se ha conseguido transformar especies poco enolizables como son las amidas, en especies capaces de perder un protón en alfa en presencia de Bases de Brønsted débiles y convertirlas en buenos pronucleófilos.

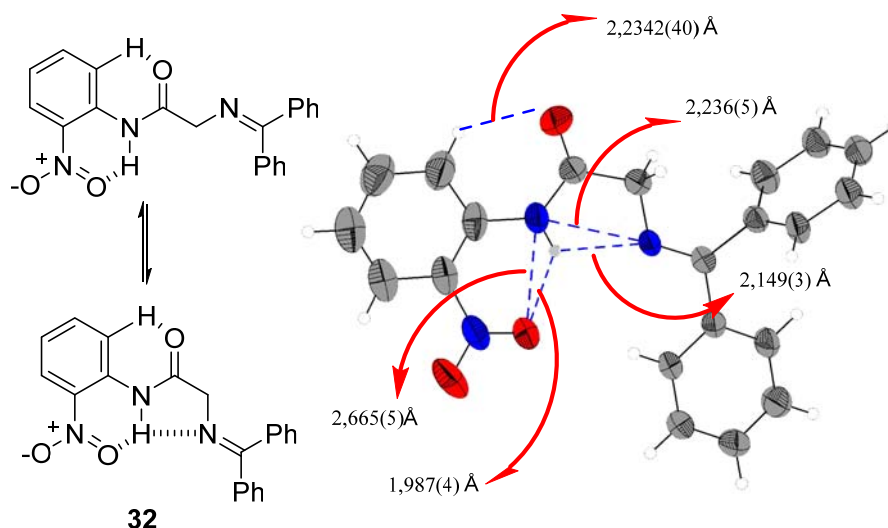
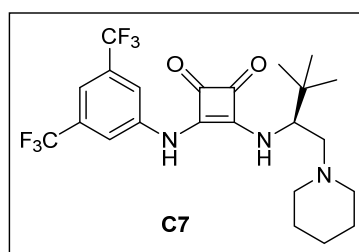
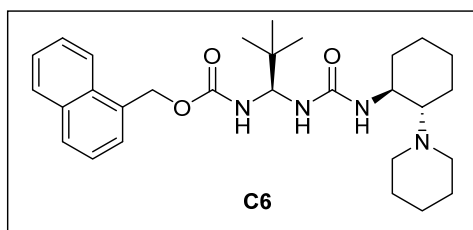
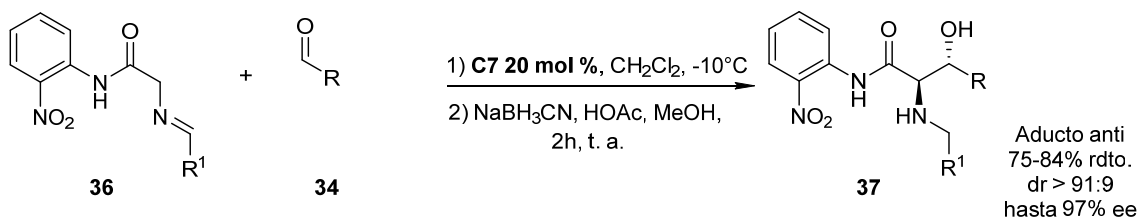
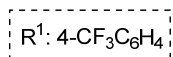
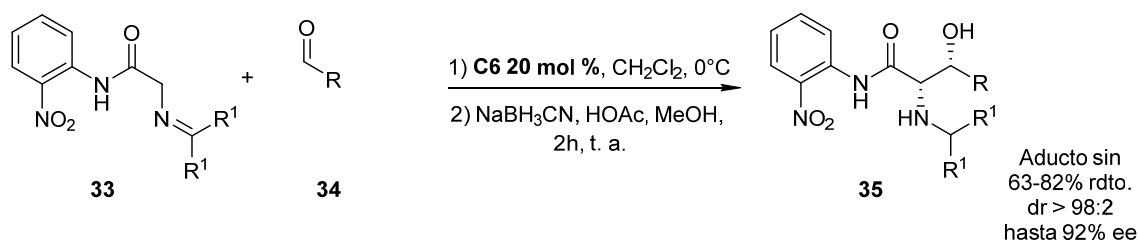


Figura 9: Interacciones mediante enlaces de hidrógeno de derivados de la *o*-nitroanilida de la glicina determinadas mediante análisis de Rayos X.

1.5. Antecedentes e hipótesis del trabajo

Las Bases de Schiff de la *o*-nitroanilida de la glicina diseñadas en el grupo de investigación se han estudiado en la síntesis enantioselectiva de β -hidroxi- α -aminoácidos a través de la reacción aldólica empleando Bases de Brønsted bifuncionales. En las condiciones mostradas en el Esquema 12 y a partir de cetiminas de la *o*-nitroanilida de la glicina **33** en presencia de **C6** como catalizador se obtienen los aductos sin con muy buena estereoselectividad; cuando la misma reacción se lleva a cabo con las aldiminas **36** utilizando **C7** como catalizador, se obtienen los aductos anti también con excelente enantioselectividad.⁴⁰ La presencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares en la *o*-nitroanilida ha resultado ser vital para el control de la estereoselectividad, además de para la reactividad. La *o*-nitroanilida es fácilmente eliminada en los aductos de reacción dando así acceso a los correspondientes α,β -hidroxiácidos.

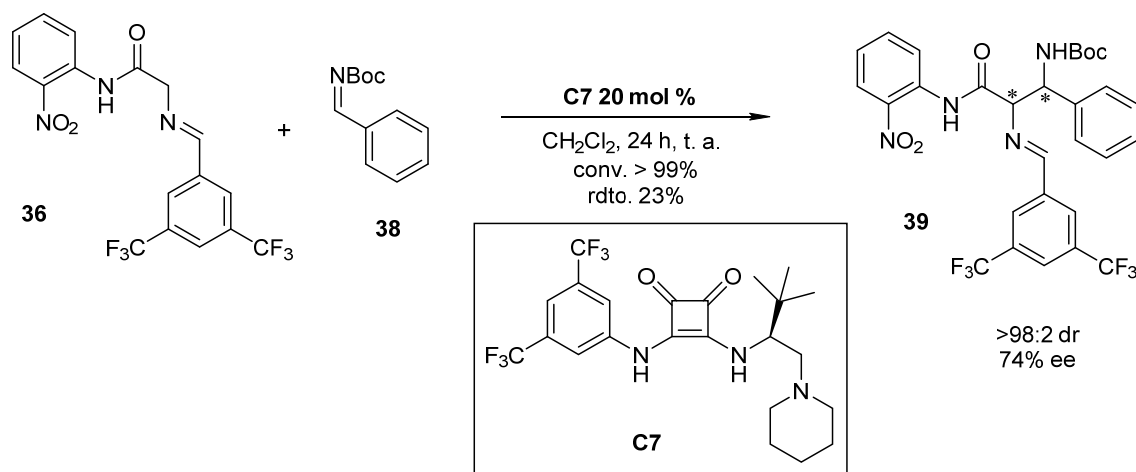
⁴⁰ Vera, S.; Vázquez, A.; Rodríguez, R.; Del Pozo, S.; Urruzuno, I.; De Cózar, A.; Mielgo, A.; Palomo, C. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 7757–7772.



Esquema 12: Síntesis de *syn* o *anti* β-hidroxi-α-aminoácidos mediante reacción aldólica de Bases de Schiff de la *o*-nitroanilida de la glicina utilizando Bases de Brønsted quirales como catalizadores.

A la vista de los buenos resultados obtenidos en la reacción aldólica, se decidió llevar a cabo su exploración en la reacción de Mannich con el objetivo de tener acceso a derivados de α,β-diaminoácidos de forma enantiopura. En el grupo de investigación, M. Baltasar durante el desarrollo de su Trabajo de Fin de Grado exploró la reacción de la aldimina **36** con la imina **38** en las condiciones mostradas en el Esquema 13. Los resultados fueron alentadores, con una completa conversión, excelente diastereoselectividad y bastante buena enantioselectividad, aunque tras purificación cromatográfica del producto, éste se obtuvo con un rendimiento del 23%.⁴¹ La configuración del aducto final no fue determinada.

⁴¹ Maider Baltasar, "Bases de Schiff de la *o*-nitroanilida de la glicina en reacciones de Mannich promovidas por Bases de Brønsted bifuncionales", Trabajo de Fin de Grado, UPV/EHU, septiembre 2020.



Esquema 13: Exploración de la síntesis de derivados de α,β -diaminoácidos mediante reacción de Mannich de Bases de Schiff de la *o*-nitroanilida de la glicina utilizando Bases de Brønsted quirales como catalizadores.

A la vista de los buenos resultados de diastereo- y enantioselectividad en la reacción de Mannich anterior, se planteó seguir investigando esta reacción. Para ello, se deberían considerar diferentes posibilidades de ajuste de los sustratos, sustituyendo o modificando grupos funcionales presentes en dichas moléculas, con el objetivo de conseguir un rendimiento mejorado sin sacrificar la buena diastereo- y enantioselectividad.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal del presente trabajo ha sido investigar con más profundidad la reacción de Mannich de tres aldminas derivadas de la glicina, las cuales difieren en el sustituyente del extremo carboxílico sin introducir sustituyentes en el anillo aromático de la función imínica (Figura 10), para la obtención de α,β - diaminoácidos de forma enantioméricamente pura. Todo ello, catalizado por Bases de Brønsted quirales.

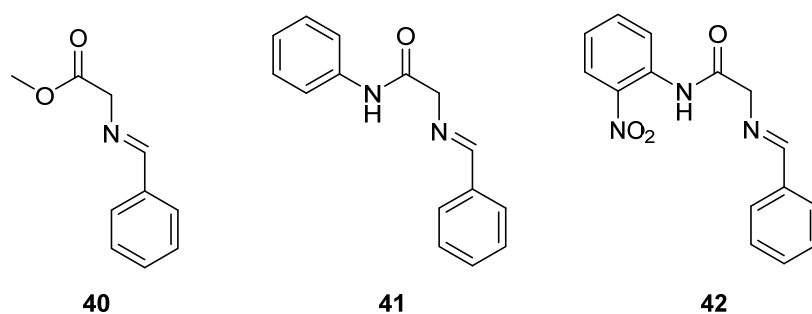
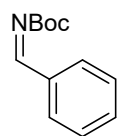


Figura 10: Estructura de las aldminas **40-42** empleadas como pronucleófilos en el presente trabajo.

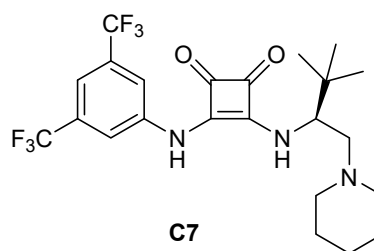
Las *o*-nitroanilidas derivadas de la aldmina **42** con sustituyentes CF₃ en el anillo aromático (**36**) han sido estudiadas anteriormente en el grupo, tanto en la reacción aldólica como en la de Mannich (Esquemas 12 y 13). Sin embargo, en el presente trabajo se ha pretendido comprobar cómo influye la ausencia de los grupos CF₃ en la reactividad y estereoselectividad, dicho de otro modo, realizar las mínimas modificaciones posibles en los sustratos sin sacrificar los buenos resultados proporcionados por los precedentes del proyecto. Del mismo modo, con la aldmina **41** se ha planteado comprobar la misma hipótesis al prescindir del grupo nitro. Por último pero no menos importante, se ha querido explorar la reactividad del pronucleófilo **40**, que al tratarse de un éster, podría verse comprometida, aunque cuenta con el atractivo de ser la molécula más sencilla de preparar de las tres.

Por otro lado, el electrófilo elegido es la misma *N*-Boc-imina empleada por el grupo en el previo estudio de la reacción de Mannich, y que se muestra en la Figura 11, como también lo es el catalizador quiral **C7** (Figura 12) al presentarse como el catalizador con los mejores resultados proporcionados en dicho estudio.



38

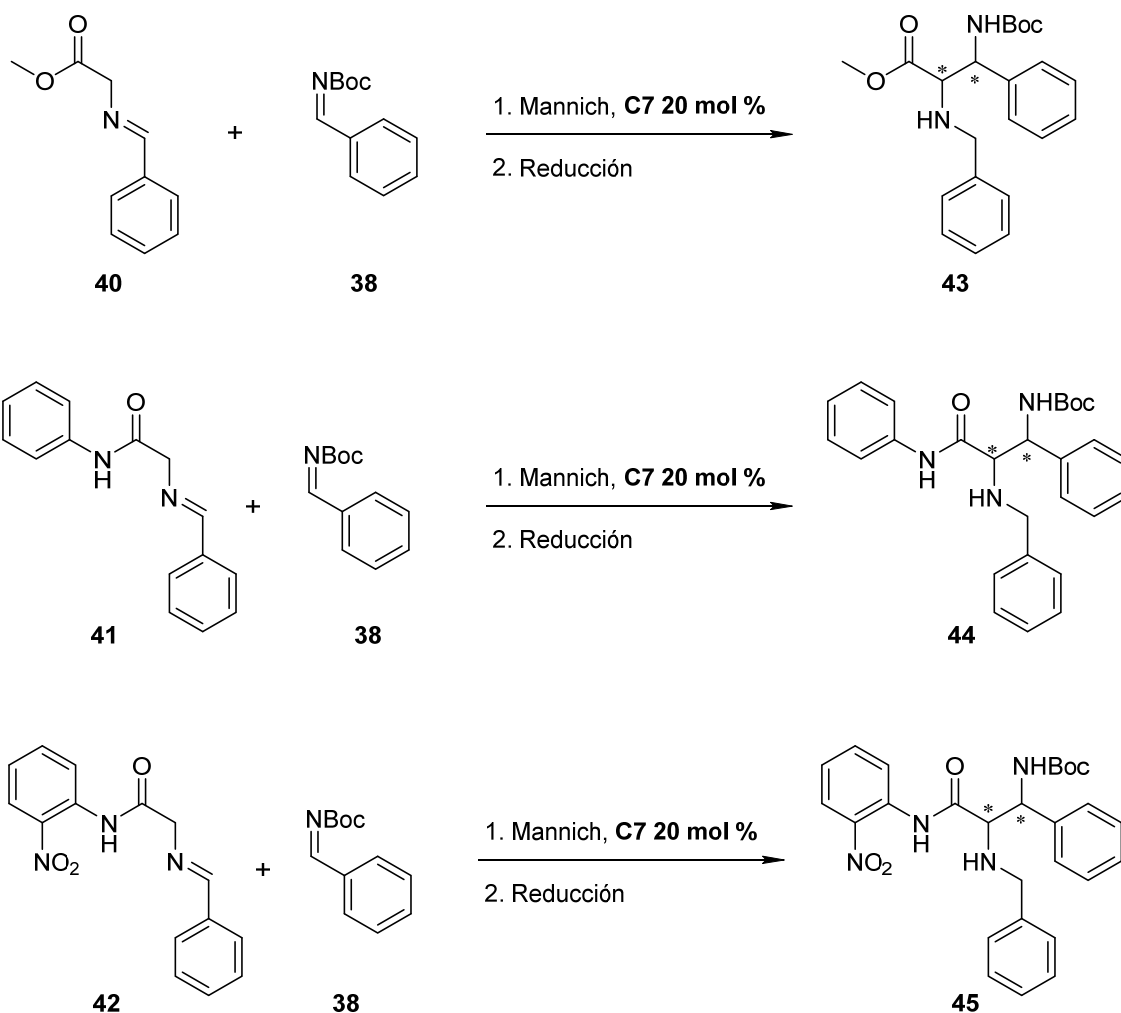
Figura 11: Estructura de la imina **38** empleada como electrófilo.



C7

Figura 12: Estructura del catalizador **C7** empleado como Base de Brønsted quiral.

En el Esquema 14 se recogen las reacciones de Mannich asimétricas que se han planteado en el presente trabajo y que implican la utilización de los pronucleófilos **40-42**, la imina **38** y el catalizador **C7**.



Esquema 14: Reacción de Mannich asimétrica de los pronucleófilos **40-42** y la imina **38** mediada por el catalizador **C7**.

Asimismo, se ha planteado la realización de un estudio previo de la reacción de Mannich en condiciones racémicas para determinar la reactividad en esta reacción de los pronucleófilos propuestos. Para ello, se seleccionaron NEt_3 y DBU.

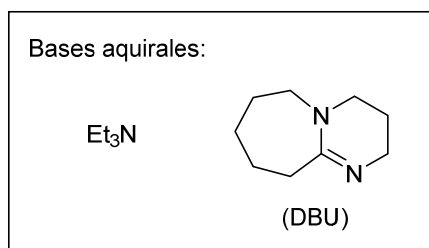


Figura 13: Estructura de las bases terciarias aquirales empleadas para el previo estudio de la reactividad de los pronucleófilos.

En resumen, el plan de estudio del presente trabajo podría desglosarse en cuatro etapas:

1. Síntesis de los tres pronucleófilos **40-42**.
2. Síntesis del electrófilo **38** siguiendo el protocolo descrito en la bibliografía.
3. Estudio de la reactividad de los sustratos en cuestión en la reacción de Mannich propuesta empleando NEt_3 o DBU como catalizadores aquirales. En caso de que la reacción se produzca, aislar, purificar y caracterizar el producto racémico, y buscar las condiciones adecuadas de HPLC para identificar los enantiómeros.
4. Estudio de la reactividad de los sustratos en cuestión en la reacción de Mannich, en presencia del catalizador quiral **C7** disponible en el laboratorio. Aislar los productos de reacción, purificarlos y caracterizarlos. Determinar la diastereo- y enantioselectividad mediante HPLC.

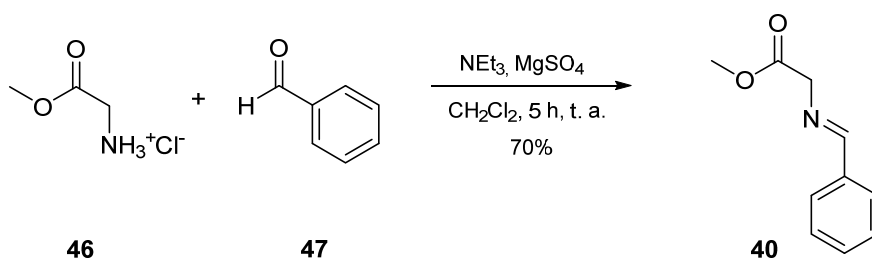
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Una vez determinados los objetivos, el presente trabajo se inició con la síntesis de los pronucleófilos **40-42** y el electrófilo **38** para su posterior estudio en la reacción de Mannich, empleando tanto bases aquirales como el catalizador básico quiral **C7**.

3.1. Síntesis de los pronucleófilos

Los pronucleófilos **40-42** se sintetizaron en base a los procedimientos descritos en la bibliografía o desarrollados por el grupo con anterioridad y que se muestran en los Esquemas 15 y 17.

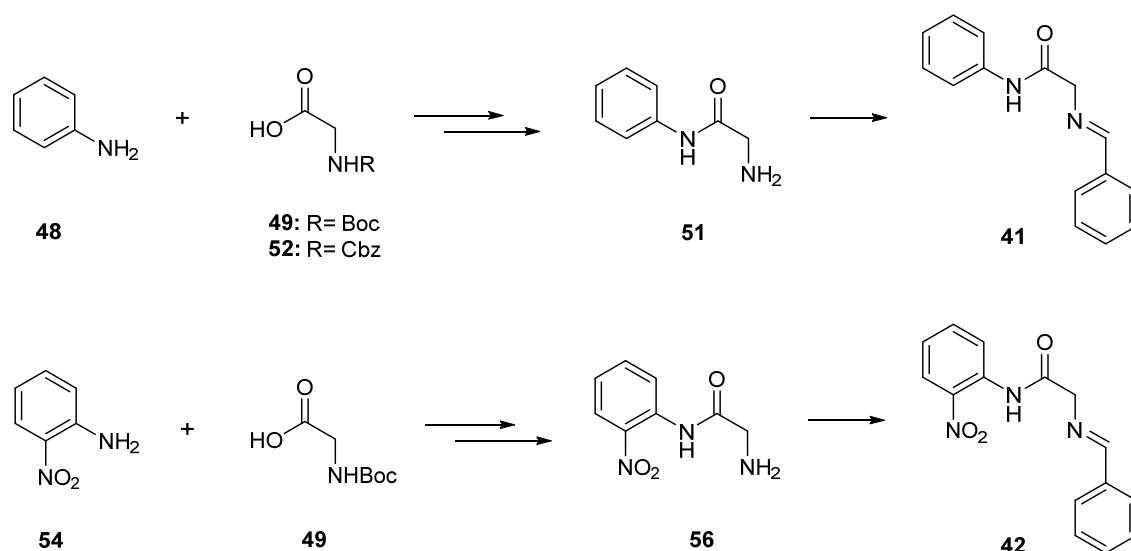
La síntesis del pronucleófilo **40** se realizó en una única etapa siguiendo el protocolo descrito en la bibliografía,⁴² haciendo reaccionar el clorhidrato de glicinato de metilo **46** comercial disponible en el laboratorio con benzaldehído **47** en presencia de trietilamina y sulfato de magnesio. Así, se obtuvo el pronucleófilo **40** con un rendimiento del 70%.



Esquema 15: Síntesis del pronucleófilo 40.

Para la síntesis de los pronucleófilos **41** y **42** se requirió en primer lugar de la preparación de las correspondientes aminoamidas **51** y **56** (Esquema 16).

⁴² Lledó, D.; Grindlay, G.; Sansano, J. M. *European Journal of Organic Chemistry*, **2019**, 25, 4095-4100.

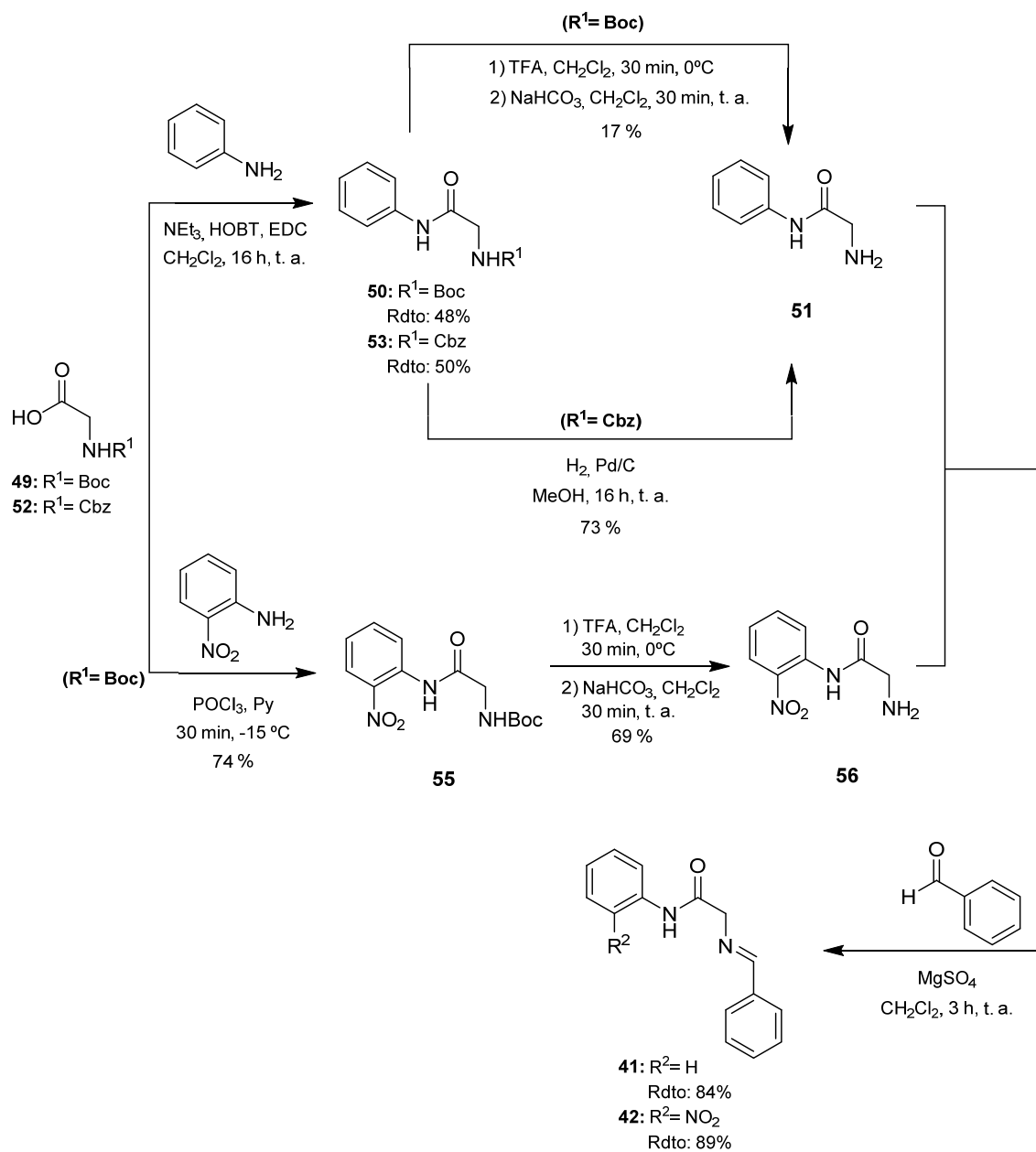


Esquema 16: Síntesis general de las aminoamidas **51** y **56**.

Para la síntesis de la aminoamida **51**, se hizo reaccionar la Boc-glicina **49** con anilina, en presencia de trietilamina y empleando HOBT y EDC como agentes acoplantes, obteniendo el aducto **50** con un rendimiento del 48%. A continuación, se realizó la desprotección de la amina del aducto **50** con ácido trifluoroacético y una posterior neutralización con bicarbonato sódico, y se obtuvo así la aminoamida **51** con un rendimiento del 17%.

A la vista de los bajos rendimientos, se exploró una ruta alternativa para conseguir la aminoamida **51**. Se hizo reaccionar la Cbz-glicina **52** con anilina, en presencia de trietilamina y empleando HOBT y EDC como agentes acoplantes, obteniendo el aducto **53** con un rendimiento del 50%. La desprotección de la amina del aducto **53** se llevó a cabo mediante una hidrogenación en presencia de Pd/C, y se obtuvo así la aminoamida **51** con un rendimiento del 73%. La reacción entre la amino amida **51** y el benzaldehído en presencia de sulfato magnésico condujo a la obtención del pronucleófilo **41** con un rendimiento del 84%.

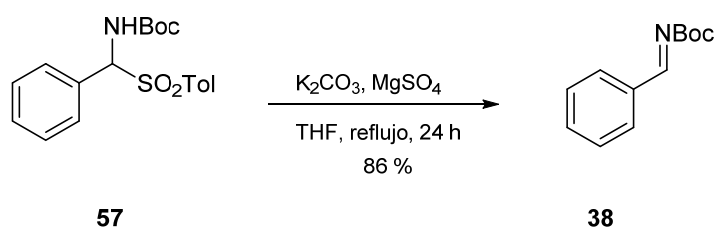
Partiendo de nuevo de la glicina **49** y haciéndola reaccionar con la o-nitroanilina **54** en presencia de oxiclورو de fósforo en piridina a -15°C , se obtuvo el compuesto **55** con un rendimiento del 74%. La desprotección del grupo amino se realizó empleando ácido trifluoroacético y bicarbonato sódico, al igual que en el aducto **50**, aunque obteniendo la amino amida **56** con un rendimiento del 69%. Finalmente, se hicieron reaccionar la aminoamida **56** y el benzaldehído **47** en presencia de sulfato magnésico, y se obtuvo así el pronucleófilo **42** con un rendimiento del 89%.



Esquema 17: Síntesis de los pronucleófilos **41** y **42**.

3.2. Síntesis del electrófilo

La síntesis del electrófilo **38** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía y que se recoge en el Esquema 18.⁴³ Así, se hizo reaccionar la α -amino sulfona **57** sobre una mezcla de K_2CO_3 y $MgSO_4$ en tetrahidrofurano, calentando la mezcla a reflujo suave durante 24 horas. Se obtuvo el electrófilo **38** con un rendimiento del 86%.



Esquema 18: Síntesis del electrófilo 38.

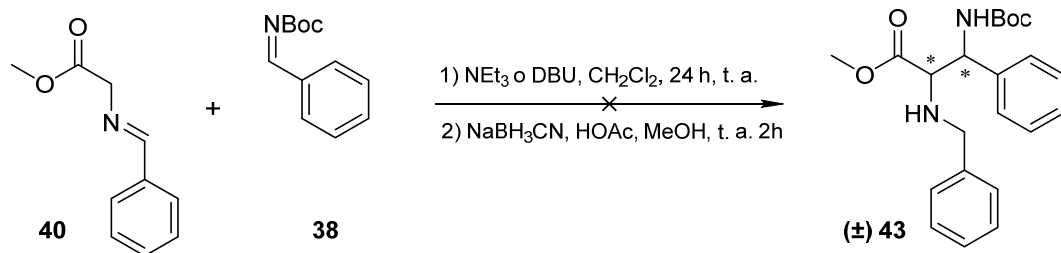
3.3. Reacción de Mannich

Se llevó a cabo el estudio de la reacción de Mannich entre los pronucleófilos **40-42** y el electrófilo **38**. Primeramente, con el objetivo de determinar la reactividad de los sustratos, se exploraron las reacciones racémicas empleando NEt_3 o DBU como catalizadores aquirales, y posteriormente una reacción asimétrica utilizando el catalizador quiral **C7** disponible en el laboratorio y empleado en estudios previos del grupo.

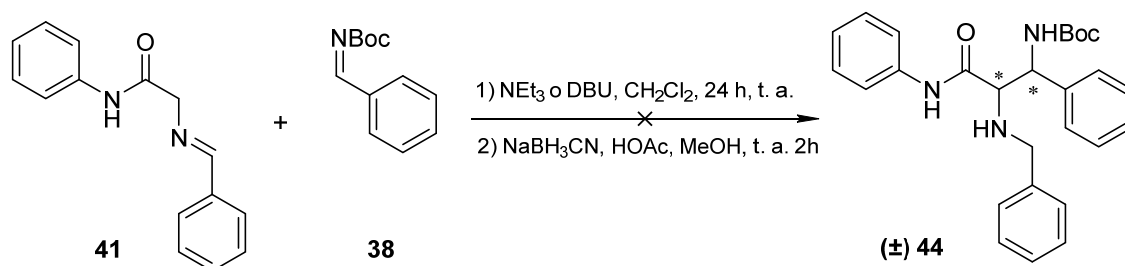
3.3.1. Reacción racémica

Se hizo reaccionar el pronucleófilo correspondiente (1 eq.) con el electrófilo **38** (3 eq.), llevando a cabo reacciones paralelas en cada caso con NEt_3 y DBU (20% mmol), excepto con el pronucleófilo **42**, cuyo estudio se realizó únicamente empleando NEt_3 . Las correspondientes mezclas de reacción se agitaron durante 24 horas a temperatura ambiente. Se obtuvieron resultados únicamente con el pronucleófilo **42** y NEt_3 . Posteriormente se llevó a cabo una reducción in situ empleando $NaBH_3CN$, se trató la reacción y se llevó a cabo una purificación por cromatografía flash en columna, aislándose el aducto (\pm) **45** con un rendimiento del 68%.

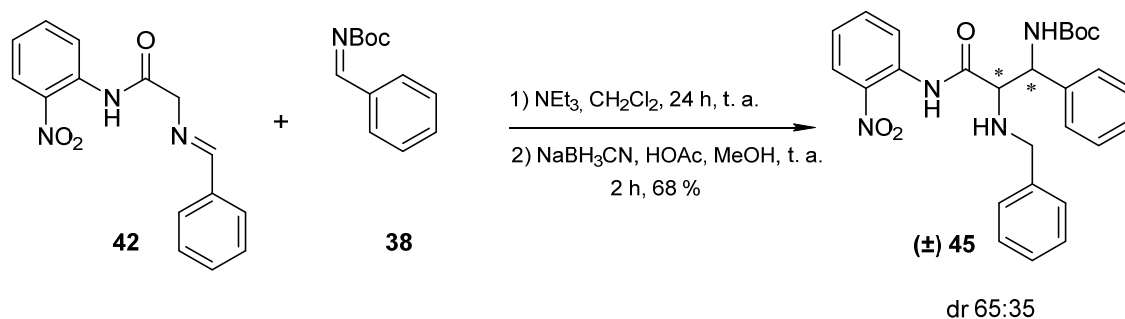
⁴³ Kanazawa, A. M.; Denis, J.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1238-1240.



Esquema 19: Reacción de Mannich racémica entre el pronucleófilo **40** y el electrófilo **38**.



Esquema 20: Reacción de Mannich racémica entre el pronucleófilo **41** y el electrófilo **38**.



Esquema 21: Reacción de Mannich racémica entre el pronucleófilo **42** y el electrófilo **38**.

La relación diastereomérica (dr) se pudo determinar mediante el espectro de ^1H -RMN del compuesto **(±) 45**, y resultó ser 65:35 (Figura 14). Se procedió a estudiar las condiciones óptimas de separación de los enantiómeros en el aducto **(±) 45** mediante análisis de HPLC. Para ello se empleó una columna quiral IA. En la Figura 15 se muestra el cromatograma obtenido, así como las condiciones óptimas de separación.

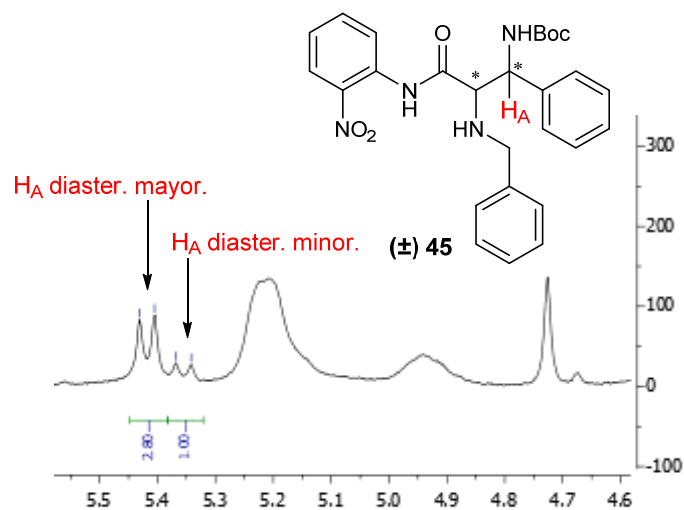
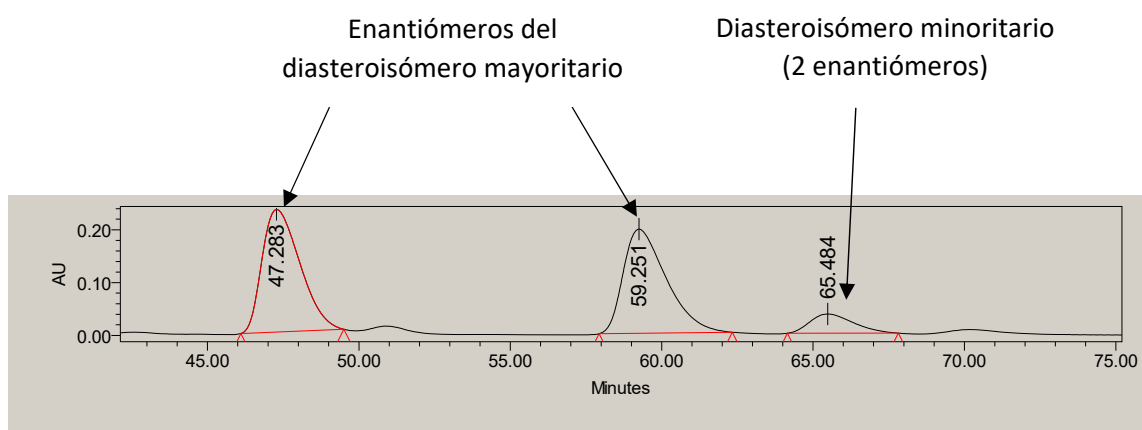


Figura 14: Espectro ^1H -RMN del compuesto (±) 45 para la determinación de la relación diastereomérica.



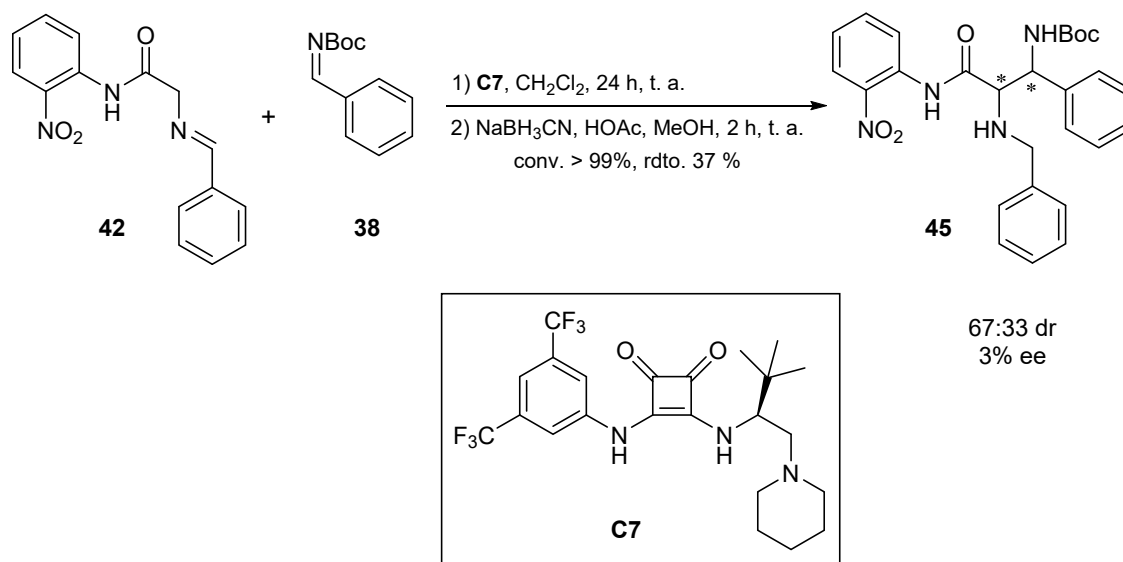
Processed Channel Descr.: PDA 225.6 nm

Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1 PDA 225.6 nm	47.283	20167526	46.63	232227
2 PDA 225.6 nm	59.251	19438319	44.95	197208
3 PDA 225.6 nm	65.484	3642211	8.42	36437

Figura 15: Cromatograma de la reacción racémica. Tipo de columna: IA; Eluyente: Hex/*i*-PrOH 95:5; Flujo: 0.75 mL/min.

3.3.2. Reacción asimétrica

En vista de que tras los estudios racémicos únicamente se observó reacción con el pronucleófilo **42** en presencia de trietilamina, el siguiente paso consistió en explorar la versión asimétrica de dicha reacción. Así, se hizo reaccionar el pronucleófilo **42** (1 eq.) con el electrófilo **38** (3 eq.) en presencia del catalizador quiral **C7** (20% mmol) disponible en el laboratorio, y la mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente, observándose una conversión completa (análisis de alícuota mediante $^1\text{H-RMN}$). Posteriormente se llevó a cabo una reducción in situ empleando NaBH_3CN , se trató la mezcla de reacción y se llevó a cabo una purificación por cromatografía flash en columna, obteniendo el aducto **16c** con un rendimiento del 37%.



*Esquema 22: Reacción de Mannich asimétrica entre el pronucleófilo **42** y el electrófilo **38**.*

La relación diasteromérica (dr) se pudo determinar mediante el espectro de $^1\text{H-RMN}$ del crudo del compuesto **45**, y resultó ser 67:33 (Figura 16). Mediante análisis de HPLC, y aplicando las mismas condiciones que en la separación de la mezcla racémica, se pudo calcular el exceso enantiomérico del aducto **45**, que resultó ser del 3%. En la Figura 17 se muestra el cromatograma obtenido, así como las condiciones óptimas de separación.

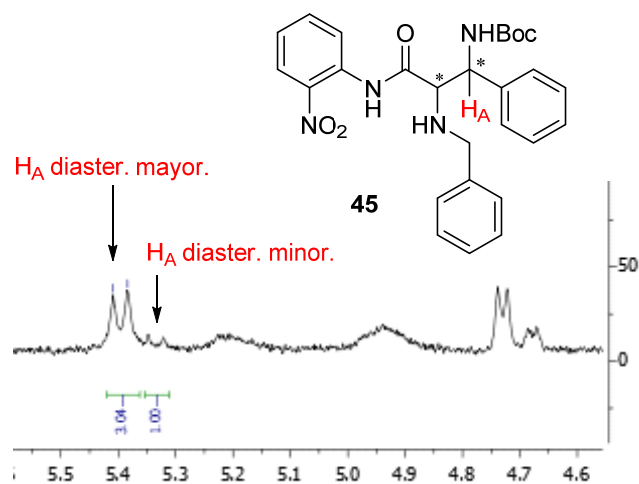
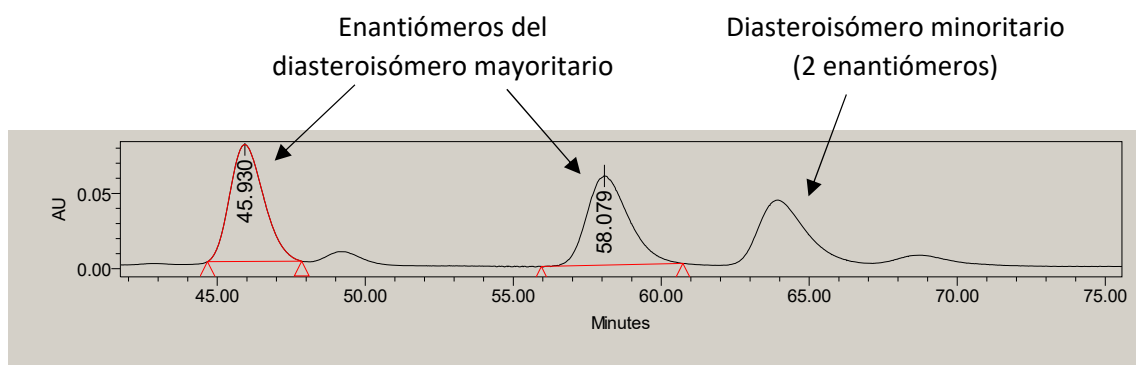


Figura 16: Espectro ^1H -RMN del compuesto **45** para la determinación de la relación diasteromérica.



Processed Channel Descr.: PDA 229.1 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 229.1 nm	45.930	6161312	51.57	77522
2	PDA 229.1 nm	58.079	5785093	48.43	59186

Figura 17: Cromatograma de la reacción asimétrica. Tipo de columna: IA; Eluyente: Hex/*i*-PrOH 95:5; Flujo: 0.75 mL/min.

4. CONCLUSIONES

Las conclusiones del presente trabajo se pueden desglosar de la siguiente manera:

1. Los pronucleófilos **40-42** han sido sintetizados sin problema. Los pronucleófilos **40** y **42** se han obtenido con facilidad, y con muy buenos rendimientos en ambos casos. Sin embargo, la síntesis del pronucleófilo **41** ha resultado ser más laboriosa, lo que ha obligado a explorar rutas alternativas para su obtención. La obtención de la aminoamida **51** precursora de **41** requiere optimización.
2. La síntesis del electrófilo **38** ha sido exitosa, obteniendo un elevado rendimiento.
3. Los resultados relativos a la reactividad de los sustratos solamente han sido satisfactorios en la reacción de Mannich entre el pronucleófilo **42** y el electrófilo **38**, empleando NEt_3 como catalizador aquiral. La reacción asimétrica, por lo tanto, se realizó con estos sustratos.
4. La reacción de Mannich llevada a cabo entre el pronucleófilo **42** y el electrófilo **38** en presencia del catalizador quiral **C7** ha ofrecido unos resultados mejorables. En comparación con el estudio realizado previamente por Mainer Baltasar en su Trabajo de Fin de Grado, la conversión se ha mantenido, el rendimiento ha mejorado sensiblemente, aunque la diastereo- y enantioselectividad se han visto perjudicadas (dr 67:33 y 3% ee). Queda demostrado que la ausencia de grupos CF_3 en la función imínica de los pronucleófilos conduce a unos peores resultados estereoquímicos, a pesar de la excelente reactividad. Por tanto, se pone de manifiesto que la reacción puede llevarse a cabo sin grupos activantes en el anillo aromático imínico. Empleando otros catalizadores quirales del tipo Base de Brønsted bifuncionales descritos por el grupo de investigación u otros nuevos, probablemente sea posible obtener unos resultados estereoquímicos más alentadores.

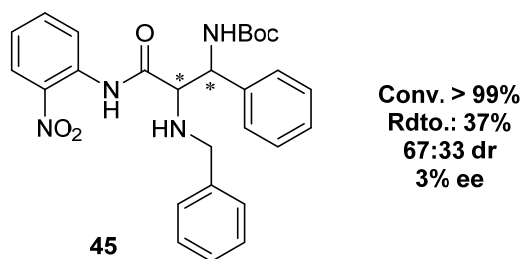


Figura 18: Producto de la reacción de Mannich asimétrica.

CONCLUSIONS

The conclusions of the present research work can be summed up as follows:

1. The pronucleophiles **40-42** were synthesized without. The pronucleophiles **40** and **42** were easily obtained with very good yields. However, the synthesis of the pronucleophile **41** turned out to be more laborious, so alternative paths were explored. The obtention of **51**, the precursor amine of **41**, would require further optimization.
2. The synthesis of the electrophile **38** was successful, obtaining a high yield.
3. The results related to the reactivity of the substrates with achiral bases have been satisfactory only for the Mannich reaction between pronucleophile **42** and electrophile **38**, using NEt_3 as achiral catalyst. Thus, the asymmetric reaction was only investigated with these substrates.
4. The Mannich reaction between pronucleophile **42** and electrophile **38** in the presence of catalyst **C7** has provided improvable results. Compared with the previous study carried out by Maider Baltasar in her End-of-Degree work, the conversion has been the same, the yield has been slightly improved, but diastereo- and enantioselectivity have decreased (dr 67:33 and 3% ee). It is evident that the absence of CF_3 substituents in the iminic function of the pronucleophiles leads to unsatisfactory stereochemical results, in spite of the excellent reactivity. Thus, we can conclude that the reaction is viable without activation in the iminic aromatic ring. Nevertheless, other bifunctional Brønsted Base catalysts described by the group, or some new others, may be more suitable in order to improve the stereochemical results.

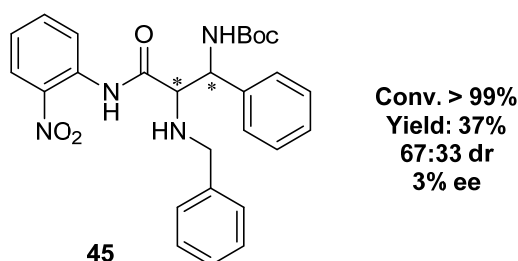


Figure 18: Product of the asymmetric Mannich reaction.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. Técnicas y materiales

5.1.1. Técnicas

Secado de reactivos y disolventes

El diclorometano se destiló sobre CaH₂. El THF, en cambio, se compró a la casa comercial Scharlau y se destiló sobre Na. El resto de los disolventes (acetona, hexano, MeOH) se consiguieron de la casa OPPAC y se emplearon directamente sin secado previo. Finalmente, los disolventes empleados en el HPLC (Hexano, i-PrOH) se obtuvieron con pureza cromatográfica ($\geq 99\%$) de la casa comercial Sigma-Aldrich.

Para el secado de las fases orgánicas tras las extracciones o lavados acuosos se utilizó Na₂SO₄. La eliminación de los disolventes de reacción, extracción o cromatografía se llevó a cabo en rotavapores Büchi R-110, R-200 y R-210 a presión reducida. Para la completa eliminación de los disolventes los crudos de los productos se sometieron a bombas de vacío (0,5 mm Hg aprox.).

Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN fueron registrados en un espectrómetro Bruker Advance DPX de 300 MHz (75 MHz para ¹³C). El disolvente empleado fue cloroformo deuterado (CDCl₃) en la mayoría de las ocasiones a no ser que se indique lo contrario. Los valores de los desplazamientos químicos se expresan en δ ppm respecto a la señal de CHCl₃ (7.26 ppm para ¹H y 77.0 ppm para ¹³C). Las constantes de acoplamiento J tienen como unidad Hz. Para la descripción de las señales se han utilizado: m, multiplete; s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuádruplete; y dd, doble doblete. El procesado y editado de los espectros registrados se realizó mediante el programa MestReNova 11.0.4.

Cromatografía

El seguimiento de las reacciones y de las cromatografías en columna se efectuó por Cromatografía en Capa Fina (TLC) utilizando gel de sílice soportado sobre placas de aluminio (Merck, Kiesegel 60 F-254). El revelado se realizó con lámpara de luz ultravioleta ($\lambda = 254$ nm) y/o por calefacción tras contacto una solución reveladora de KMnO₄.

La purificación de los productos de reacción se realizó generalmente por cromatografía flash en columna empleando gel de sílice como fase estacionaria (Rocc, 0.040-0.063 mm de partícula con 60 Å de poro, 230-240 mesh, aproximadamente 15 cm de altura en la columna) y

mezclas de disolventes Hexano:AcOEt o en algunos casos MeOH:CH₂Cl₂ en proporciones adecuadas como fase móvil.

Para la medida del exceso enantiomérico (ee) se empleó la Cromatografía Líquida de Alta Resolución (High Performance Liquid Chromatography, HPLC) de forma analítica. Se empleó el cromatógrafo Waters 600 E equipado con detector UV de haz de diodos (DAD) y monocromador. Las columnas de fase estacionaria quiral empleadas fueron de la marca Daicel Chiralpak de tipo IA de 25 cm de longitud. Las muestras se prepararon disolviendo 2.0 mg de compuesto en 2 mL de i-PrOH y se filtraron previamente a la inyección con filtros de 0.20 µm de poro.

Pesada

Las muestras se pesaron en balanzas de precisión de 4 decimales con 1 mg de incertidumbre.

Puntos de fusión

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Stuart SMP3.

5.1.2. Materiales

Reactivos químicos y disolventes

Los reactivos químicos de partida y disolventes se adquirieron de las siguientes casas comerciales: Alfa Aesar, Arcos Organics y Sigma Aldrich. Fueron utilizados sin previa purificación, a no ser que se indicara lo contrario y fueron guardados y mantenidos como se indicaba en cada caso.

5.2. Síntesis de los pronucleófilos

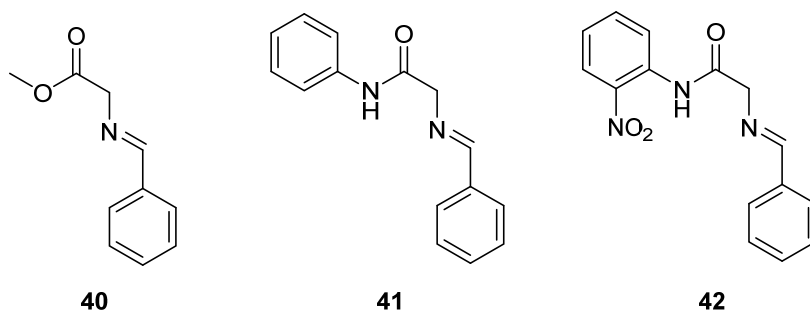
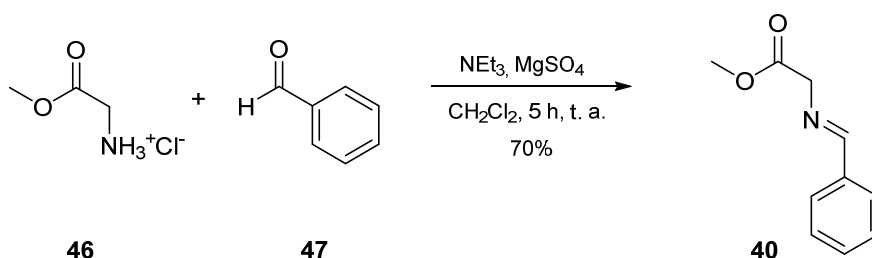


Figura 19: Estructuras de los pronucleófilos 40-42.

5.2.1. Síntesis de 2-(bencilidenamino) acetato de metilo (40)⁴⁴



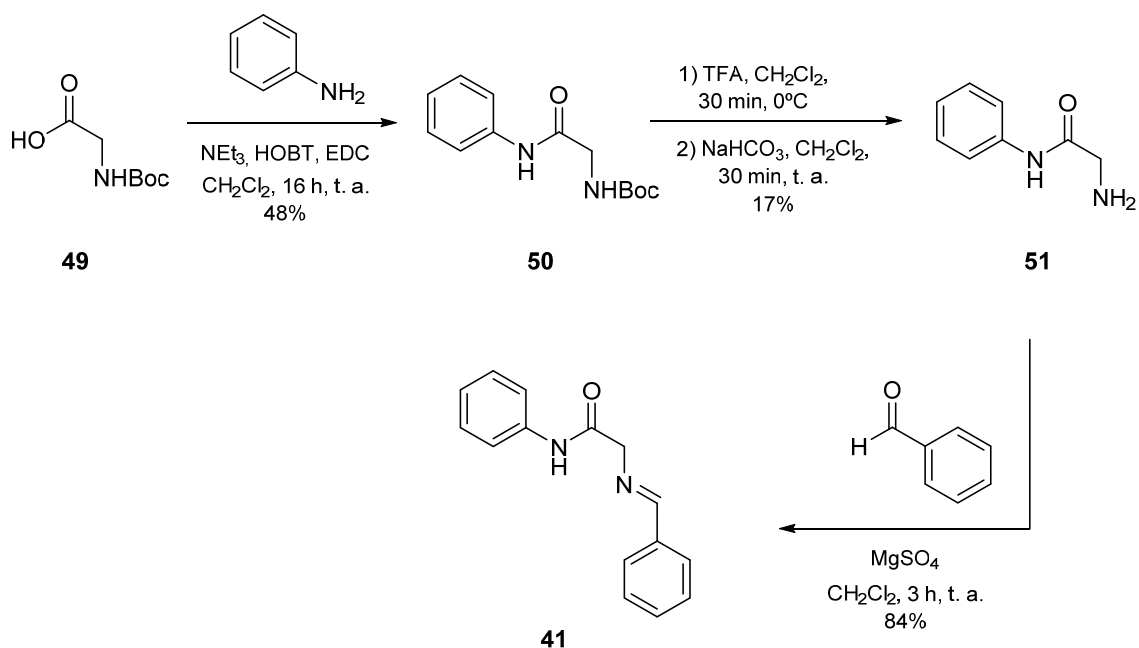
Reacción 1: Síntesis del compuesto 40.

En un matraz con atmósfera inerte se añadieron diclorometano (16 mL), clorhidrato de glicinato de metilo (2.0 g, 16.1 mmol, 1.1 eq.) y MgSO_4 (5.28 g, 43.9 mmol, 3 eq.). La mezcla se enfrió a 0°C , se adicionó benzaldehído (1.5 mL, 14.6 mmol, 1 eq.) y por último trietilamina (2.2 mL, 16.1 mmol, 1.1 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Una vez transcurrido ese tiempo se filtró, y el filtrado se evaporó a presión reducida. Se obtuvo el producto en forma de líquido amarillo. Rendimiento 71% (2.0 g, 11.3 mmol). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.32 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.84 – 7.74 (m, 2H), 7.54 – 7.37 (m, 3H), 4.45 (d, $J = 1.3$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.8 (s), 165.7 (s), 135.8 (s), 131.5 (s), 128.8 (d, $J = 9.7$ Hz), 62.2 (s), 52.3 (s). Los datos espectroscópicos coincidieron con los descritos en la bibliografía.⁴⁴

⁴⁴ Lledó, D.; Grindlay, G.; Sansano, J. M. *European Journal of Organic Chemistry*, 2019, 25, 4095-4100.

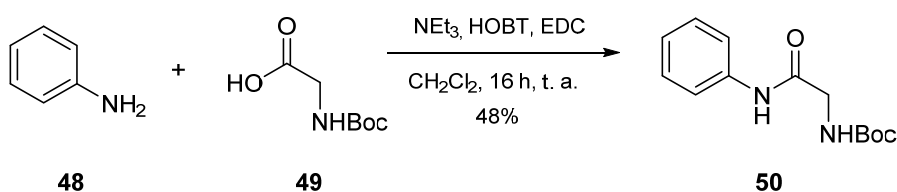
5.2.2. Síntesis de 2-(bencilidenamino)-N- fenilacetamida (41)

5.2.2.1. Vía de síntesis 1



Esquema 23: Vía de síntesis 1 del compuesto 41.

5.2.2.1.1. Preparación de terc-butoxicarbonilamino-N-fenilacetamida (50)⁴⁵



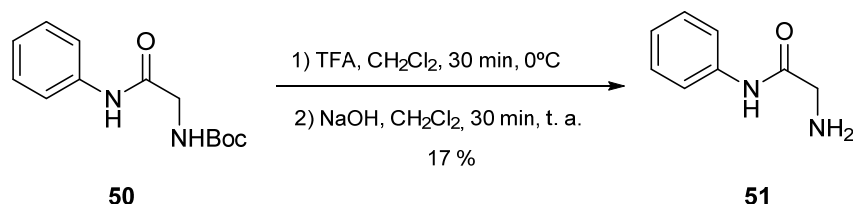
Reacción 2: Síntesis del compuesto 50.

En un matraz bajo condiciones inertes se añadieron diclorometano (100 mL), Boc-glicina (1.75 g, 10 mmol, 1 eq.), EDC (2.88 g, 15 mmol, 1.5 eq.), HOBT (1.35 g, 10 mmol, 1 eq.) y anilina

⁴⁵ a) Sharma, R.; Soman, S.S. *Synthetic Communications*, **2016**, 46 (5), 1307-1317. b) Ugwuja, D. I.; Okoro, U. C.; Soman, S. S.; Soni, R.; Okafor, S. N.; Ugwu, D. I. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **2019**, 34 (1), 1388-1399.

(0.9 mL, 10 mmol, 1 eq.). Sobre la mezcla se añadió gota a gota NEt_3 (1.4 mL, 10 mmol, 1 eq.) y se dejó en agitación durante 24 horas (monitorizada por TLC). Seguidamente, la mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 20 mL) y NaCl sat. (10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna (Hex:AcOEt 80:20). Se obtuvo el producto purificado en forma de sólido blanco. Rendimiento 48% (1.19 g, 4.8 mmol). P.F.: 140-142 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.08 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.43 – 7.29 (m, 2H), 7.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.95 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.47 (s, 9H). Los datos espectroscópicos coincidieron con los descritos en la bibliografía.⁴⁶

5.2.2.1.2. Preparación de 2-amino-N-fenilacetamida (**51**)⁴⁷



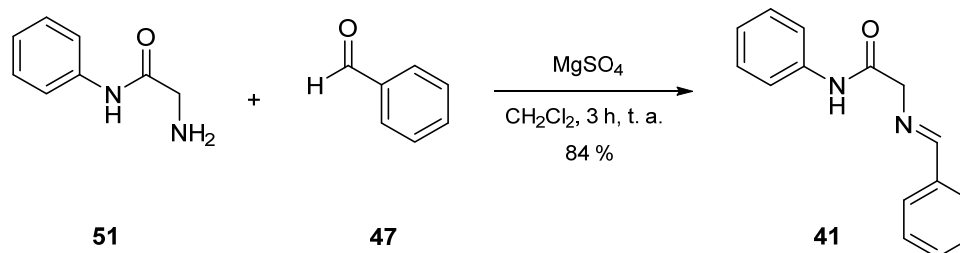
Reacción 3: Síntesis del compuesto **51**.

En un matraz se disolvió el compuesto **50** (1.19 g, 4.8 mmol) en diclorometano (20 mL). La disolución resultante se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota el ácido trifluoroacético (7.1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos (monitorización por TLC). Transcurrido este tiempo, el disolvente se evaporó a presión reducida, obteniendo un aceite rojo. El aceite obtenido se disolvió en diclorometano (15 mL). La disolución se enfrió a 0°C y se añadió NaOH 6M (hasta un pH \approx 12), dejando la mezcla con agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó en el rotavapor. Producto obtenido en forma de sólido blanco. Rendimiento 17% (0.12 g, 0.8 mmol). P.F.: 54-56 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.39 (s, 1H), 7.72 – 7.48 (m, 2H), 7.41 – 7.30 (m, 2H), 7.20 – 7.02 (m, 1H), 3.50 (s, 2H). Los datos espectroscópicos coincidieron con los descritos en la bibliografía.⁴⁶

⁴⁶ Gisbert, P.; Trillo, P.; Pastor, I. M. *ChemistrySelect*, **2018**, 3, 887-893.

⁴⁷ Adaptado de: Vera, S.; Vázquez, A.; Rodríguez, R.; Del Pozo, S.; Urruzuno, I.; De Cózar, A.; Mielgo, A.; Palomo, C. J. *Org. Chem.* **2021**, 86, 7757-7772.

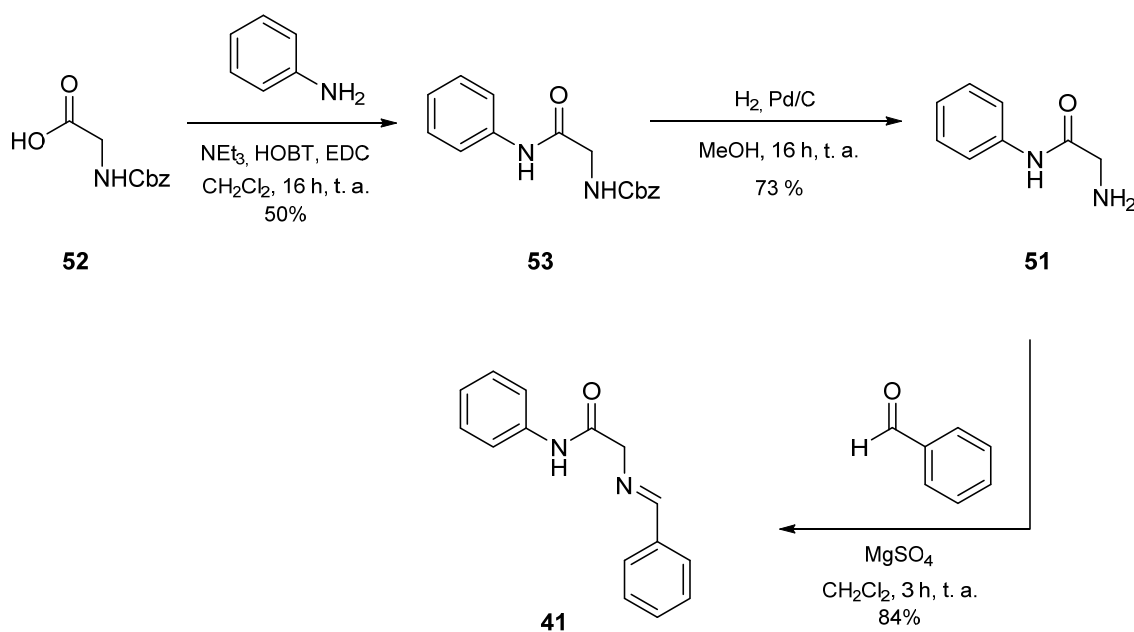
5.2.2.1.3. Preparación de 2-(bencilidenamino)-N-fenilacetamida (41)⁴⁷



Reacción 4: Síntesis del compuesto 41.

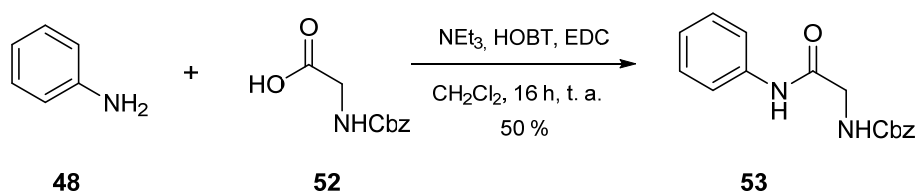
En un matraz con atmósfera inerte se añadieron diclorometano (2 mL), 2-amino-N-fenilacetamida (0.12 g, 0.8 mmol, 1.1 eq.) y MgSO₄ (0.26 g, 2.2 mmol, 3 eq.). A esta disolución se le añadió benzaldehído (0.1 mL, 0.7 mmol, 1 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente (monitorización por TLC). Una vez transcurrido ese tiempo se filtró, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se obtuvo en forma de aceite amarillo. Rendimiento 84% (0.16 g, 0.7 mmol). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.86 (s, 1H), 8.40 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 7.3, 2.3 Hz, 2H), 7.71 – 7.58 (m, 2H), 7.59 – 7.43 (m, 3H), 7.43 – 7.32 (m, 2H), 7.22 – 7.07 (m, 1H), 4.42 (d, J = 1.6 Hz, 2H). El producto resultó ser bastante higroscópico y no pudo obtenerse el espectro de ¹³C RMN.

5.2.2.2. Vía de síntesis 2



Esquema 24: Vía de síntesis 2 del compuesto 41.

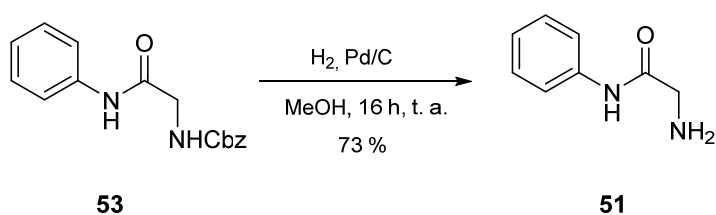
5.2.2.2.1. Preparación de benciloxycarbonilamino-N-fenilacetamida (53)⁴⁵



Reacción 5: Síntesis del compuesto 53.

En un matraz con atmósfera inerte se disolvió Cbz-glicina (2.09 g, 10 mmol, 1 eq.) en diclorometano (100 mL). A continuación se añadieron EDC (2.88 g, 15 mmol, 1.5 eq.), HOBT (1.35 g, 10 mmol, 1 eq.) y anilina (0.9 mL, 10 mmol, 1 eq.). Sobre la mezcla resultante se adicionó gota a gota NEt_3 (1.4 mL, 10 mmol, 1 eq.) y la mezcla resultante se mantuvo en agitación durante 24 horas (monitorización por TLC). Seguidamente la mezcla se lavó con agua (2 x 20 mL) y NaCl sat. (10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna (Hex:AcOEt 80:20). Se obtuvo así el producto del título purificado en forma de sólido blanco. Rendimiento 50% (0.74 g, 2.6 mmol). P.F.: 145-146 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.85 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.45 – 7.30 (m, 5H), 7.15 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.03 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H). Los datos espectroscópicos coincidieron con los descritos en la bibliografía.⁴⁸

5.2.2.2.2. Preparación de 2-amino-N-fenilacetamida (51)



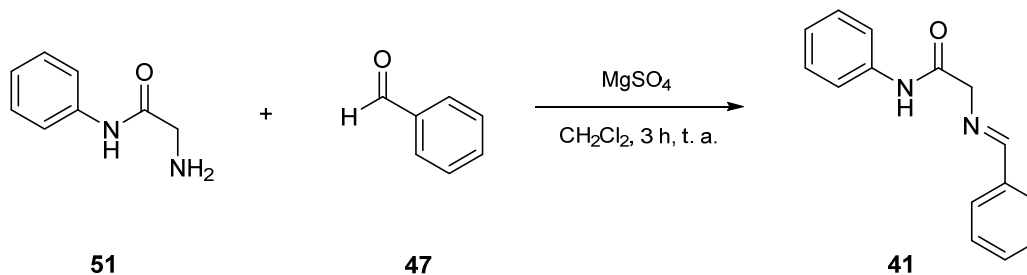
Reacción 6: Síntesis del compuesto 51.

En un matraz bajo condiciones inertes se disolvió el compuesto **53** (0.74 g, 2.6 mmol) en metanol (20 mL). A continuación se añadió Pd/C (0.07 g, 10%). La mezcla se mantuvo bajo atmósfera de hidrógeno y con agitación durante 24 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla

⁴⁸ Thalluri, K.; Nadimpally, K.C.; Chakravarty, M.P.; Paul, A.; Mandal, B. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 448-462.

se filtró a vacío a través de celita. El disolvente se evaporó en el rotavapor, obteniendo un aceite amarillento. Rendimiento 73 % (0.28 g, 1.9 mmol). P.F.: 54-56 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.39 (s, 1H), 7.71– 7.49 (m, 2H), 7.41– 7.30 (m, 2H), 7.13 (ddt, $J = 7.4, 5.8, 1.2$ Hz, 1H), 3.50 (s, 2H). Los datos espectroscópicos coincidieron con los descritos en la bibliografía.⁴⁶

5.2.2.2.3. Preparación de 2-(bencilidenamino)-*N*-fenilacetamida (41)⁴⁷

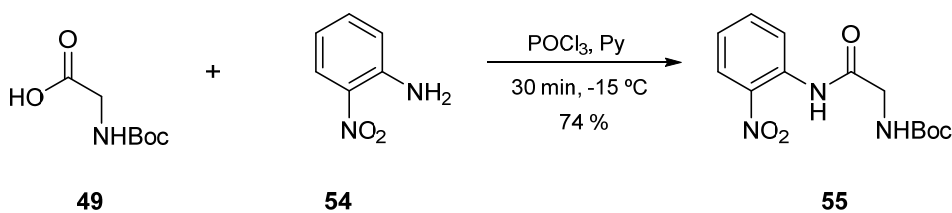


Reacción 7: Síntesis del compuesto 41.

En un matraz con atmósfera inerte y a 0°C se disolvió 2-amino-*N*-fenilacetamida (0.28 g, 1.9 mmol, 1.1 eq.) en diclorometano (4 mL) en presencia de MgSO_4 (0.61 g, 5.1 mmol, 3 eq.). A continuación se añadió benzaldehído (0.2 mL, 1.7 mmol, 1 eq.) y la mezcla se mantuvo con agitación a temperatura ambiente durante 5 horas (monitorización mediante ^1H -RMN). Transcurrido este tiempo, la mezcla se filtró por gravedad y el filtrado se evaporó a presión reducida. Se obtuvo un aceite amarillento que se trituró con ciclohexano. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.86 (s, 1H), 8.40 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.87 – 7.80 (m, 2H), 7.69 – 7.58 (m, 2H), 7.57 – 7.43 (m, 2H), 7.42 – 7.32 (m, 3H), 7.23 – 7.01 (m, 1H), 4.42 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H). El producto resultó ser bastante higroscópico y no pudo obtenerse el espectro de ^{13}C RMN.

5.2.3. Síntesis de 2-(bencilidenamino)-*N*-(2-nitrofenil)acetamida (42)

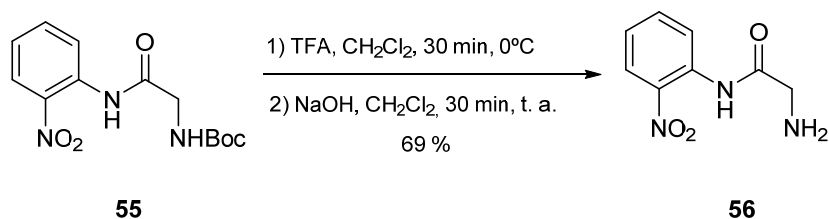
5.2.3.1. Preparación de terc-butoxicarbonilamino-*N*-(2-nitrofenil)-acetamida (55)⁴⁷



Reacción 8: Síntesis del compuesto 55.

En un matraz con atmósfera inerte se disolvieron Boc-glicina (2.65 g, 15 mmol, 1 eq.) y o-nitroanilina (2.07 g, 15 mmol, 1 eq.) en piridina anhidra (30 mL). A continuación, se enfrió la mezcla a -15°C y se añadió POCl_3 (1.6 mL, 16.5 mmol, 1.1 eq.) gota a gota con agitación, obteniendo una disolución anaranjada (monitorización por TLC). A las 3 horas se detuvo la reacción vertiendo la mezcla sobre agua a 0°C (100 mL) y se realizó una extracción con EtOAc (4 x 60 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se obtuvo un aceite marrón que se coevaporó varias veces con hexano y dietil éter, eliminando así los residuos de piridina, y consiguiendo un sólido naranja. Rendimiento 74% (3.27 g, 11.1 mmol). P.F.: $129\text{--}131^{\circ}\text{C}$. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.02 (s, 1H), 8.84 (dd, $J = 8.5, 1.4$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 8.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.69 (ddd, $J = 8.7, 7.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.23 (ddd, $J = 8.6, 7.3, 1.3$ Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.04 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.52 (s, 9H). Los datos espectroscópicos coincidieron con los descritos en la bibliografía.⁴⁷

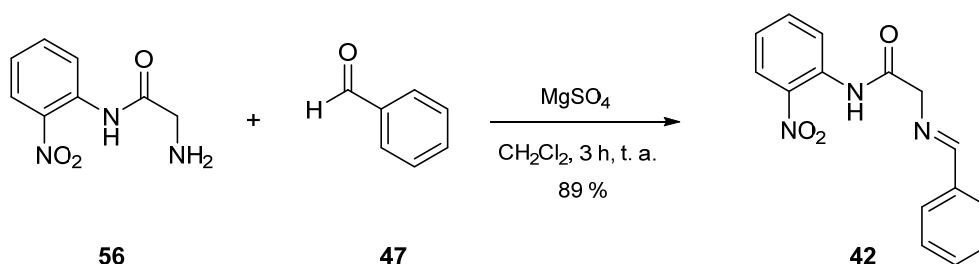
5.2.3.2. Preparación de 2-amino-N-(2-nitrofenil)-acetamida (**56**)⁴⁷



Reacción 9: Síntesis del compuesto **56**.

En un matraz bajo condiciones inertes se disolvió el compuesto **55** (3.27 g, 11.1 mmol) en diclorometano (50 mL). La disolución se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota el ácido trifluoroacético (16 mL). La mezcla se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos (monitorización por TLC). El disolvente se evaporó a presión reducida, obteniendo un sólido rojizo que se coevaporó varias veces con diclorometano. Dicho sólido se disolvió en diclorometano (15 mL), y se añadió NaOH 6M (hasta un $\text{pH} \approx 12$), dejando la mezcla con agitación durante una hora a temperatura ambiente. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó en el rotavapor. Se obtuvo un aceite marrón. Rendimiento 69% (1.49 g, 7.6 mmol). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.96 (s, 1H), 8.87 (dd, $J = 8.5, 1.3$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.67 (ddd, $J = 8.7, 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.21 (ddd, $J = 8.5, 7.2, 1.4$ Hz, 1H), 3.59 (s, 2H). Los datos espectroscópicos coincidieron con los descritos en la bibliografía.⁴⁷

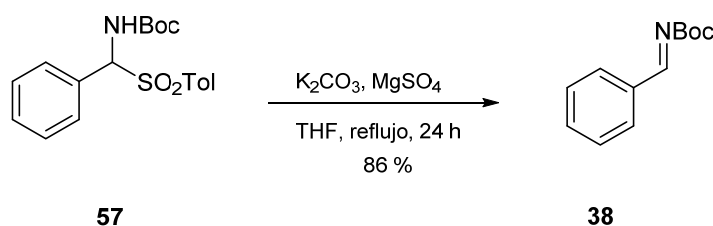
5.2.3.3. Preparación de 2-(bencilidenamino)-N-(2-nitrofenil)-acetamida (**42**)⁴⁷



Reacción 10: Síntesis del compuesto **42**.

En un matraz bajo atmósfera inerte se disolvió 2-amino-N-(2-nitrofenil)-acetamida (1.49 g, 7.6 mmol, 1.1 eq.) en diclorometano (15 mL), y se añadió MgSO_4 (2.48 g, 20.6 mmol, 3 eq.). La mezcla se enfrió a 0°C , se añadió benzaldehído (0.7 mL, 6.9 mmol, 1 eq.) y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, se filtró por gravedad y el filtrado se evaporó a presión reducida. El crudo obtenido se trituró con ciclohexano, obteniendo un sólido amarillo. Rendimiento 89% (1.92 g, 6.8 mmol). P.F.: $96\text{--}99^\circ\text{C}$. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.85 (s, 1H), 8.95 (dd, $J = 8.5, 1.3$ Hz, 1H), 8.42 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J = 8.5, 1.6$ Hz, 1H), 8.04 – 7.86 (m, 2H), 7.78 – 7.60 (m, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 3H), 7.23 (ddd, $J = 8.6, 7.3, 1.4$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.6 (s), 164.9 (s), 136.4 (s), 132.4 (s), 129.5 (d, $J = 18.9$ Hz), 126.5 (s), 124.1 (s), 122.8 (s), 63.7 (s).

5.3. Síntesis de benciliden-carbamato de *terc*-butilo (**38**)⁴³⁴⁹



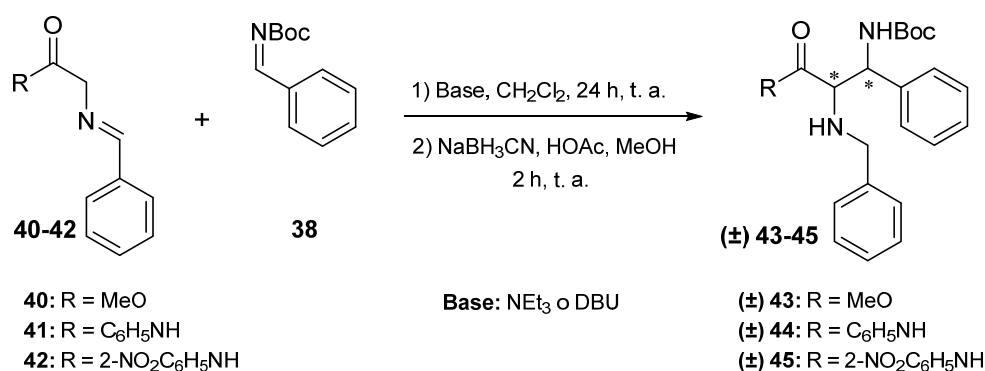
Reacción 11: Síntesis del compuesto **38**.

⁴⁹ Kanazawa, A. M.; Denis, J.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1238-1240.

En un matraz flameado bajo condiciones inertes se añadió K_2CO_3 anhidro (4.0 g, 30.0 mmol, 6 eq.) y se volvió a flamar. A continuación se añadieron $MgSO_4$ (2.0 g, 15.1 mmol, 3 eq.), el compuesto **57** (1.8 g, 5 mmol, 1 eq.) y THF (50 mL). La mezcla se mantuvo en agitación a reflujo durante 24 horas. Una vez transcurrido ese tiempo, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a vacío, eliminando posteriormente el disolvente a presión reducida. Se obtuvo un sólido blanco. Rendimiento 86% (1.01 g, 4.9 mmol). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.90 (s, 1H), 7.97–7.90 (m, 2H), 7.62–7.54 (m, 1H), 7.50 (ddt, $J = 8.4, 6.6, 1.3$ Hz, 2H), 1.61 (s, 9H). Los datos espectroscópicos coincidieron con los descritos en la bibliografía.⁴⁹

5.4. Reacciones de Mannich

5.4.1. Procedimiento general para la síntesis de α,β -diaminoácidos racémicos



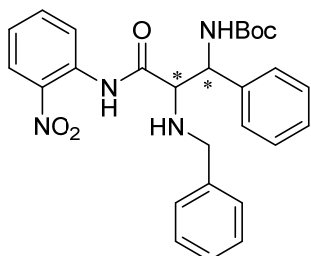
Reacción 12: Reacción de Mannich racémica general entre los pronucleófilos **40-42** y el electrófilo **38**.

El nucleófilo correspondiente (0.4 mmol, 1 eq.) y el electrófilo **38** (0.25 g, 1.2 mmol, 3 eq.) se disolvieron en diclorometano (0.8 mL) bajo condiciones inertes. A continuación se añadió la base correspondiente (0.08 mmol, 20%). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas (monitorización por 1H -RMN).

Transcurrido este tiempo, sobre la mezcla de reacción se añadieron $NaBH_3CN$ (0.1 g, 1.6 mmol, 4 eq.), ácido acético (48 μ L, 0.8 mmol, 2 eq.) y metanol (0.8 mL). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas hasta finalizar la reducción (monitorización por RMN). El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadieron diclorometano (15 mL) y $NaHCO_3$ sat. (10 mL). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4

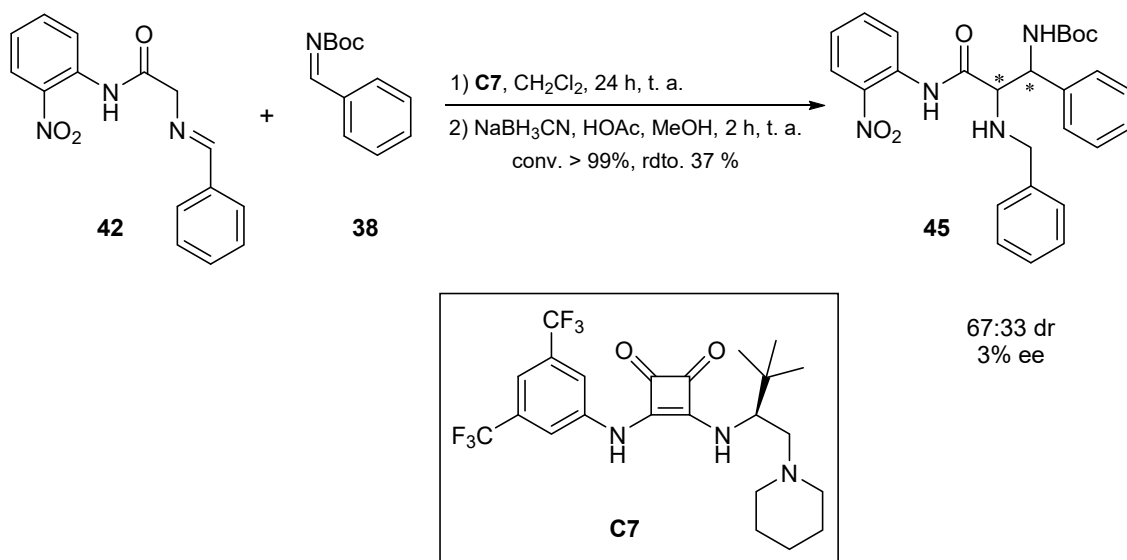
y el disolvente se evaporó en el rotavapor. El producto obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna.

(±) 2-(*N*-Bencilamino)-3-fenil-3-*terc*-butoxicarbonilamino-*N*-(2-nitrofenil)-propanamida (45**)**



El compuesto (**±**) **45** se preparó siguiendo el procedimiento general partiendo del pronucleófilo **42** y empleando trietilamina como base aquiral. El producto obtenido fue un sólido amarillo. Rendimiento 68% (0.13 g, 0.3 mmol). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.68 (s, 1H), 8.74 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.21 (ddd, $J = 8.4, 4.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.66 (ddd, $J = 8.7, 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.45 – 7.30 (m, 6H), 7.27 – 7.24 (m, 2H), 7.24 – 7.20 (m, 1H), 7.18 (dq, $J = 6.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.15 – 7.10 (m, 1H), 6.17 (d, $J = 25.3$ Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.02 – 3.55 (m, 2H), 1.47 (d, $J = 3.4$ Hz, 9H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.9 (s), 156.1 (s), 139.2 (s), 136.6 (s), 134.8 (s), 130.6 (s), 130.3 – 128.9 (m), 128.6 (d, $J = 8.9$ Hz), 127.9 (d, $J = 13.7$ Hz), 126.8 (s), 124.6 (d, $J = 14.7$ Hz), 123.4 (s), 80.9 (s), 66.9 (s), 56.8 (s), 53.6 (s), 29.3 (s). El análisis del crudo de reacción mediante ^1H -RMN reveló una relación diastereomérica de 65:35.

5.4.2. Reacción asimétrica

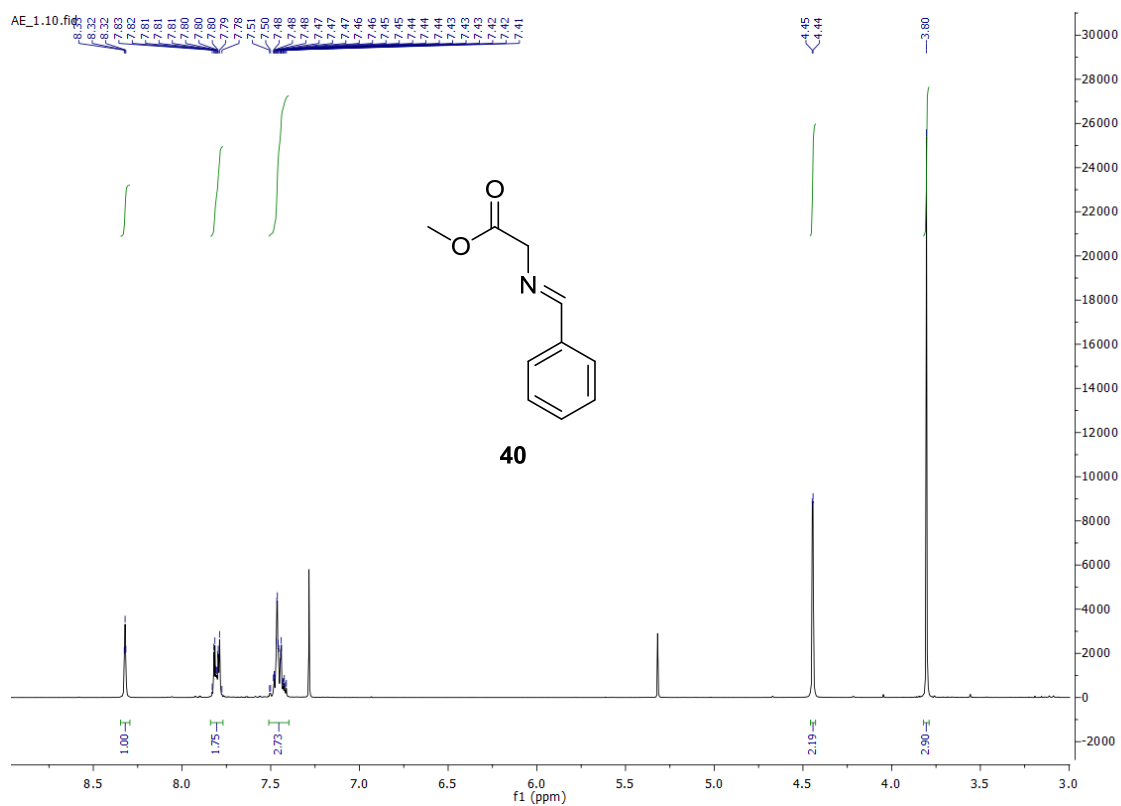


Reacción 13: Reacción de Mannich asimétrica entre el pronucleófilo **42** y el electrófilo **38**.

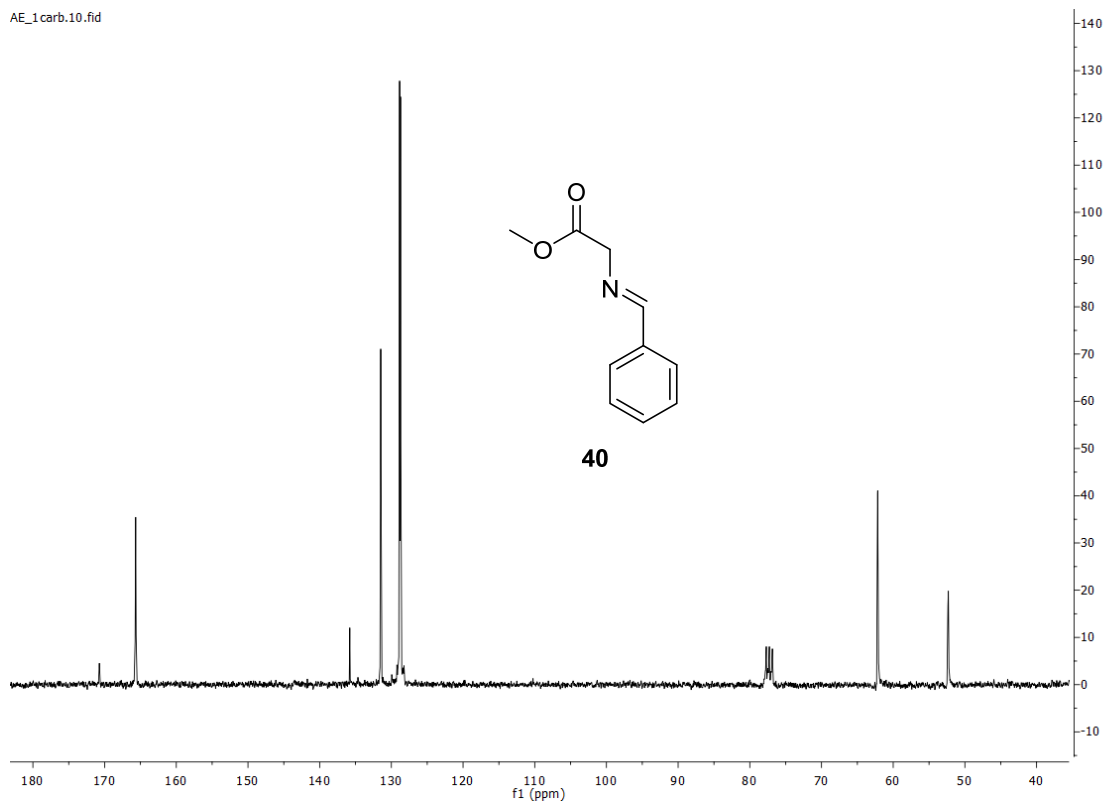
El nucleófilo **42** (0.06 g, 0.2 mmol, 1 eq.) y el electrófilo **38** (0.12 g, 0.6 mmol, 3 eq.) se disolvieron en diclorometano (0.4 mL) bajo condiciones inertes. A continuación se añadió el catalizador quiral **C7** (0.02 g, 0.04 mmol, 20%). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas (monitorización por ^1H -RMN). Transcurrido este tiempo se añadieron NaBH_3CN (0.05 g, 0.8 mmol, 4 eq.), ácido acético (24 μL , 0.4 mmol, 2 eq.) y metanol (0.4 mL). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas hasta finalizar la reducción (monitorización por ^1H -RMN). El disolvente se evaporó a presión reducida y se adicionó más diclorometano (15 mL), y la fase resultante se lavó con NaHCO_3 sat. (10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó en el rotavapor. Se obtuvo un aceite amarillento que se purificó mediante cromatografía flash en columna (Hex:AcOEt 90:10). El producto final fue un sólido amarillo. Rendimiento 37% (0.04 g, 0.07 mmol). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.74 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.22 (dt, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 1H), 7.40 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 5.4$ Hz, 4H), 7.27 – 7.20 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J = 80.3, 13.1$ Hz, 2H), 1.57 (s, 9H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.4 (s), 155.7 (s), 138.9 (s), 136.2 (d, $J = 6.9$ Hz), 134.7 (s), 130.1 – 128.5 (m), 128.2 (d, $J = 9.1$ Hz), 127.5 (d, $J = 9.7$ Hz), 126.4 (d, $J = 7.0$ Hz), 124.2 (d, $J = 14.8$ Hz), 123.1 (s), 80.7 (s), 67.7 (s), 57.5 (s), 53.2 (s), 28.9 (s). El análisis del crudo de reacción mediante ^1H -RMN reveló una relación diastereomérica de 67:33. El análisis mediante HPLC quiral (columna Chiralpak IA) permitió la determinación de un exceso enantiomérico del 3%.

5.5. Espectros RMN

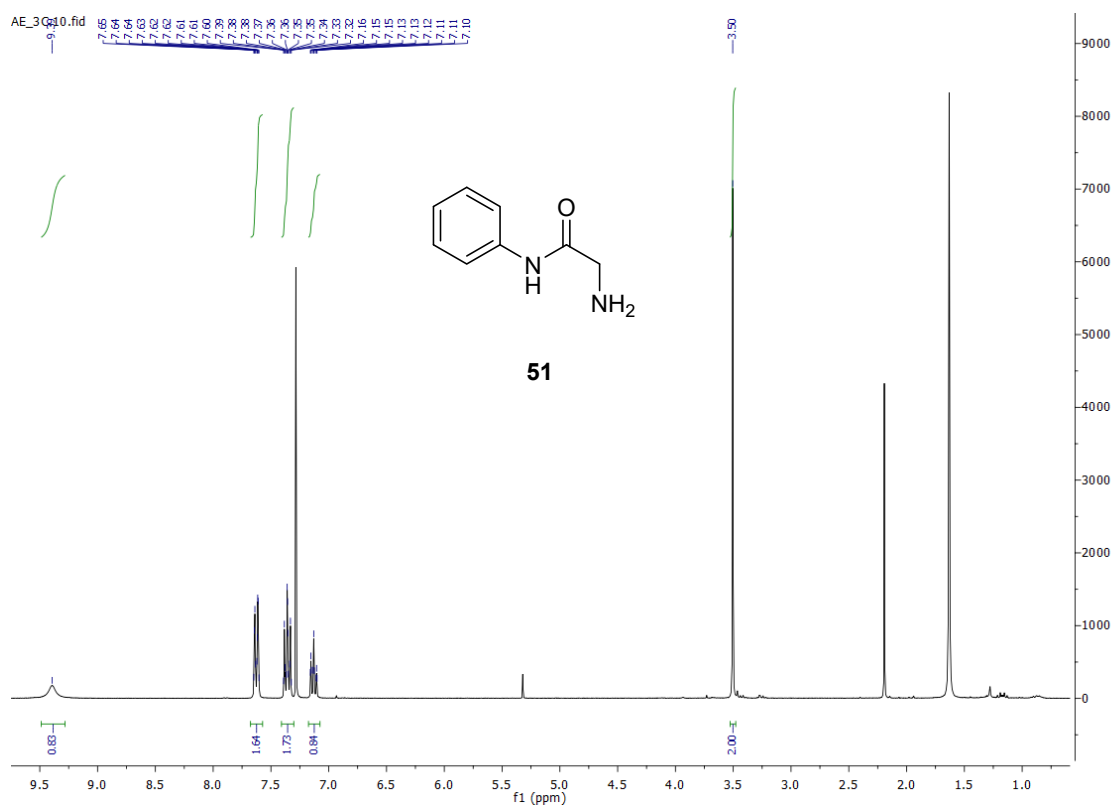
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



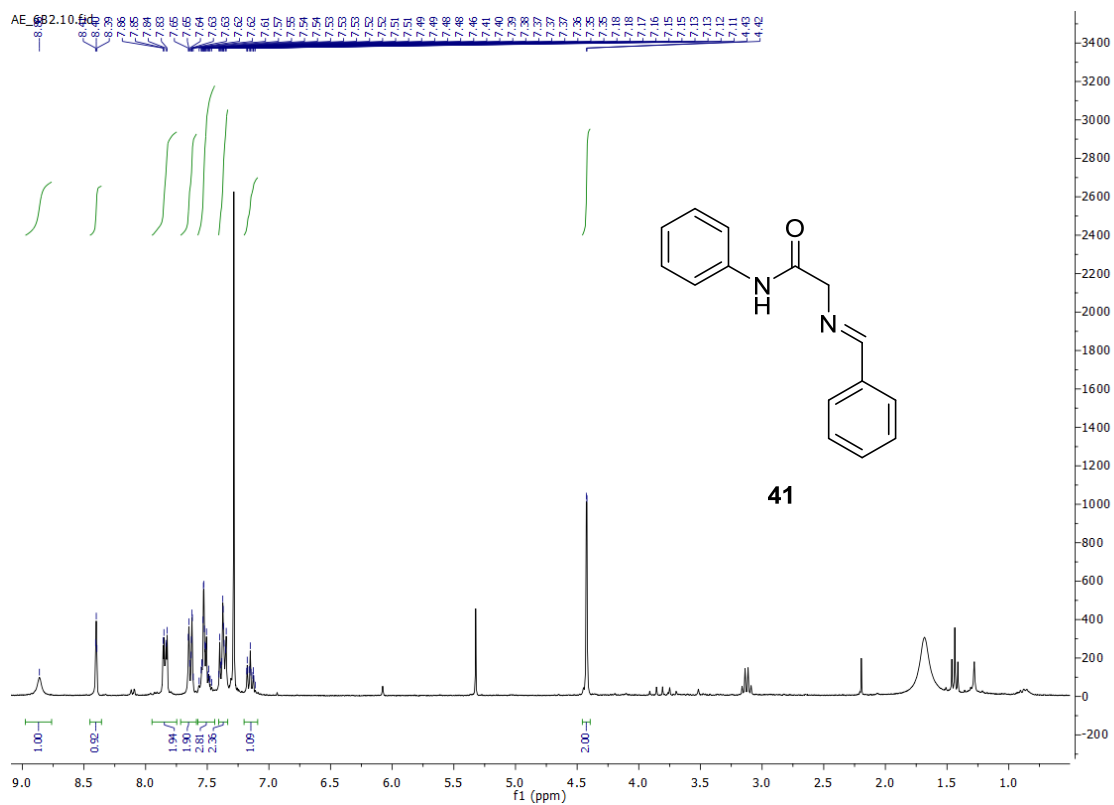
^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



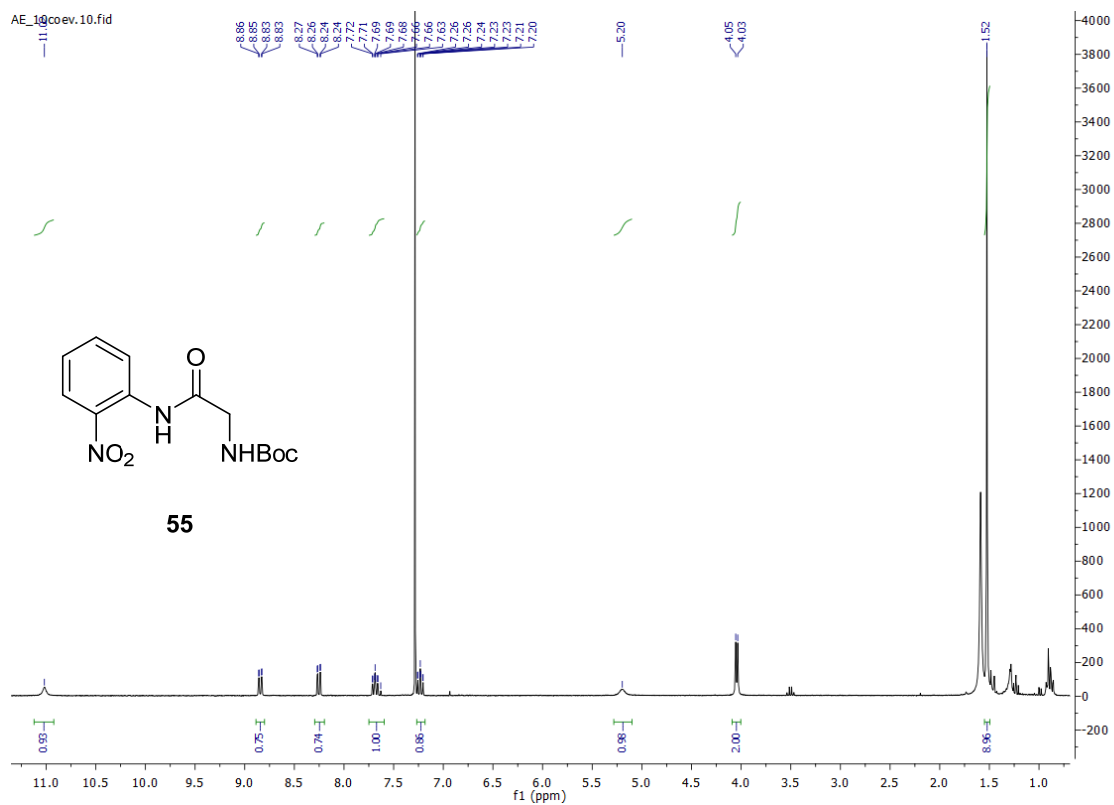
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃)



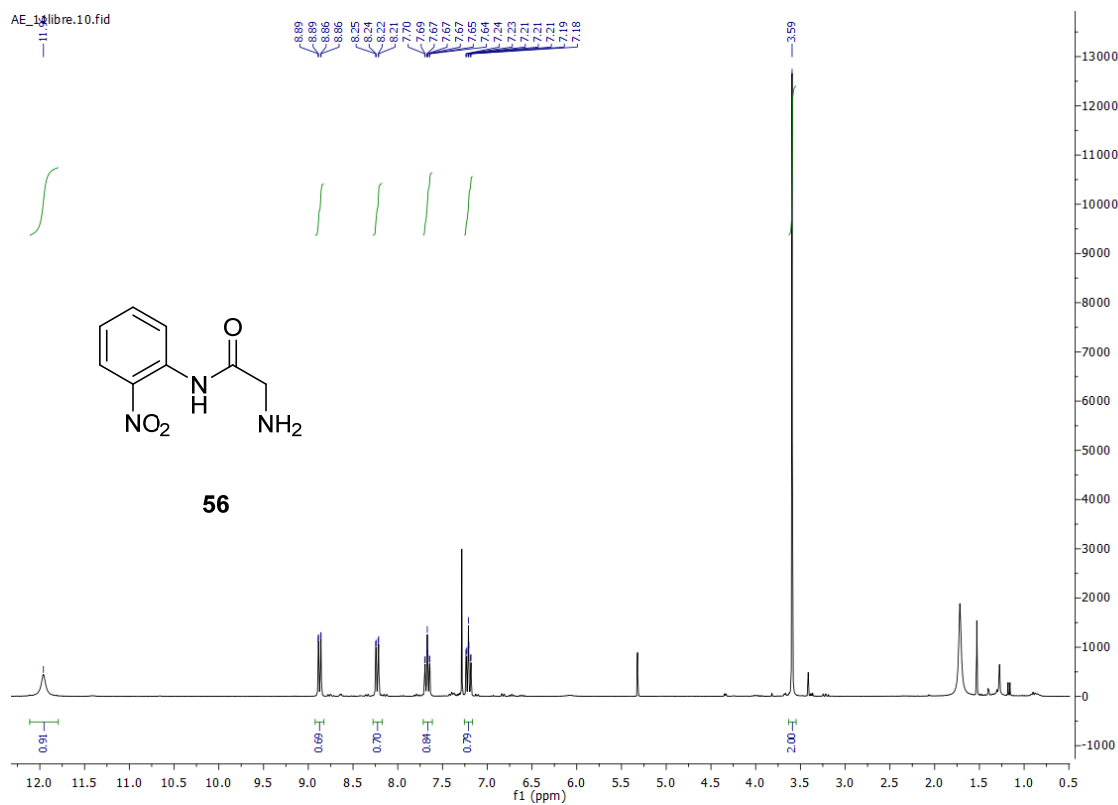
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃)



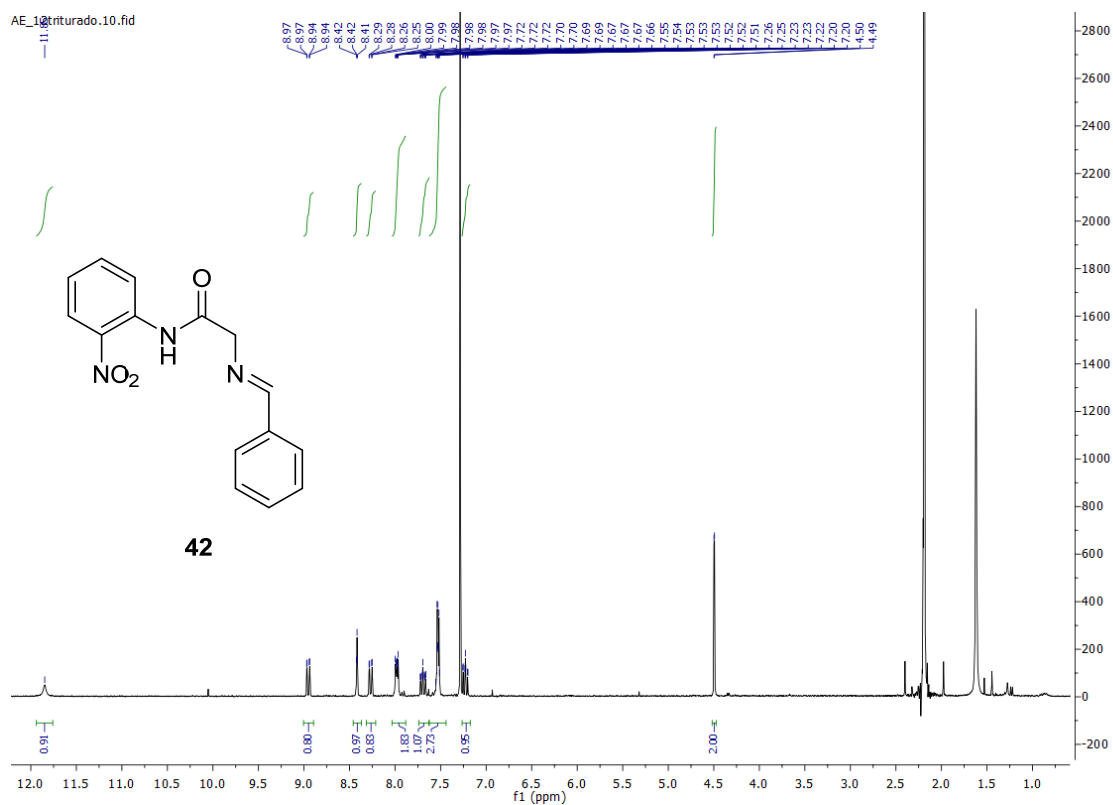
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃)



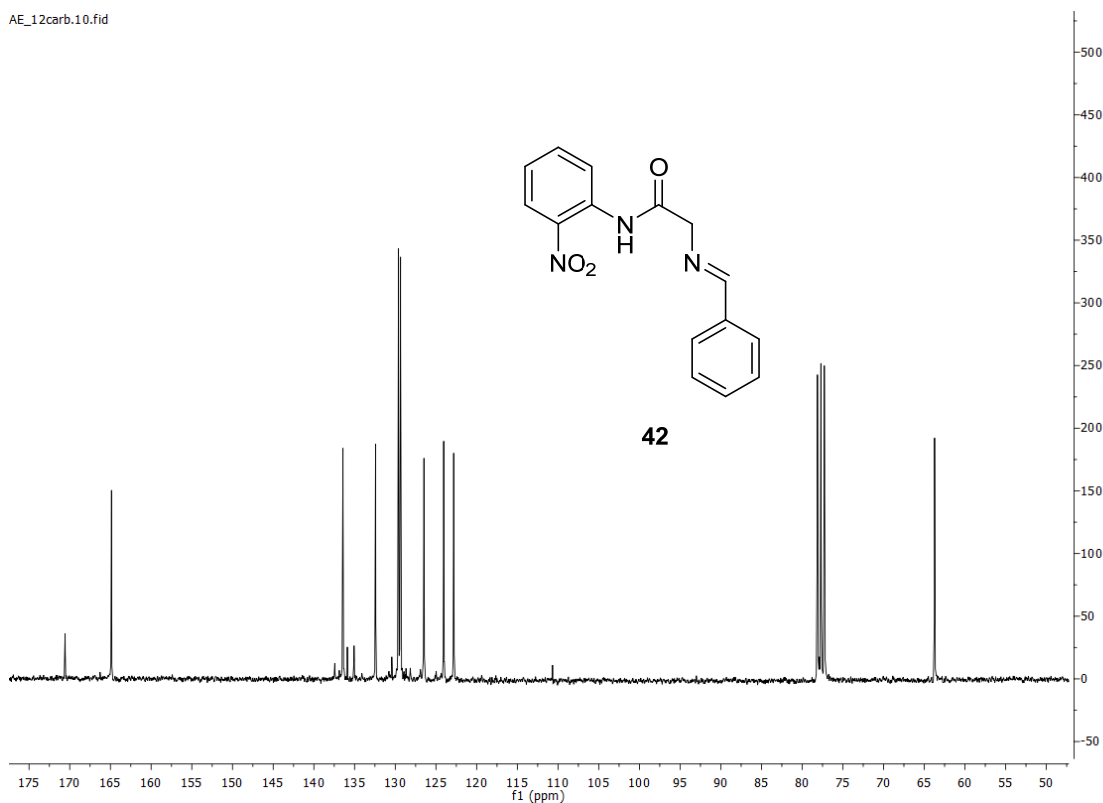
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃)



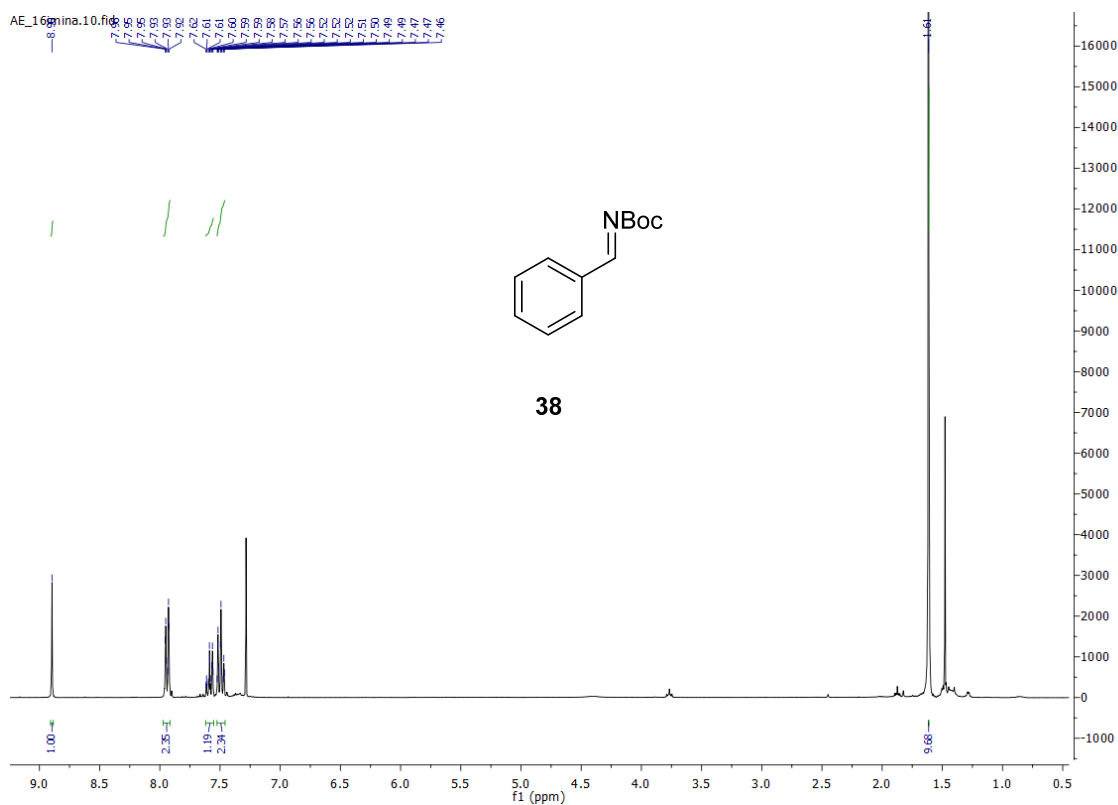
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃)



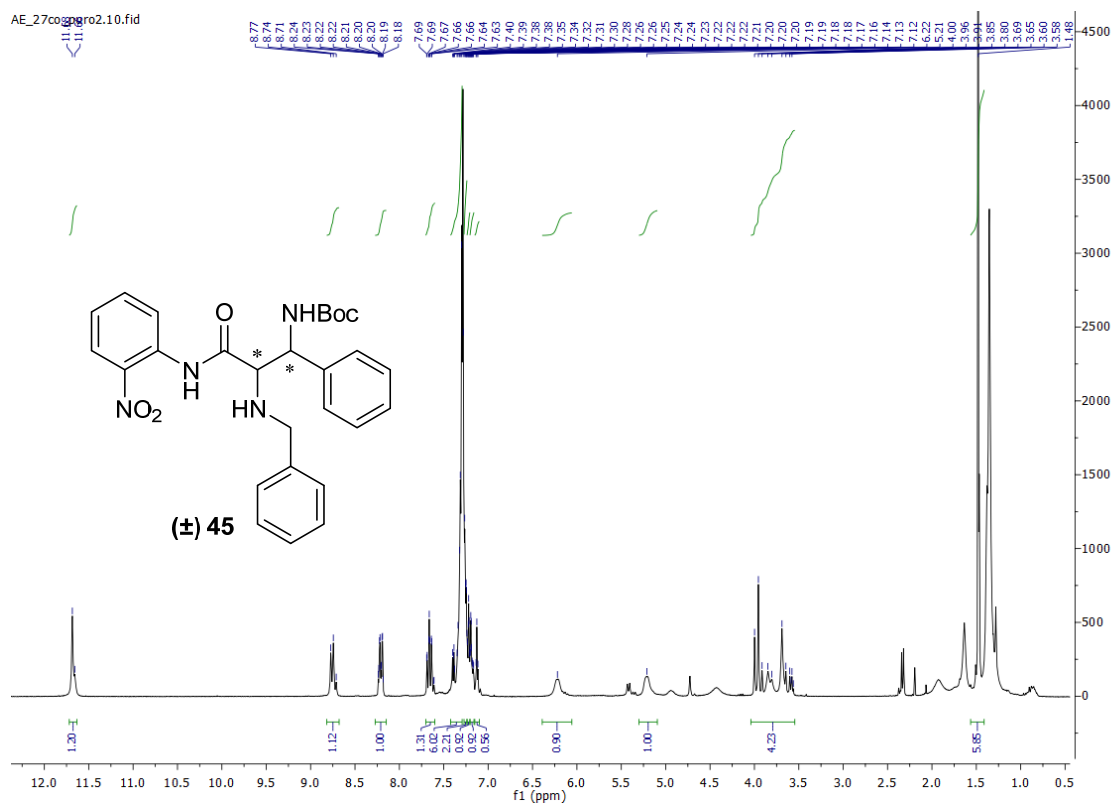
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃)



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃)

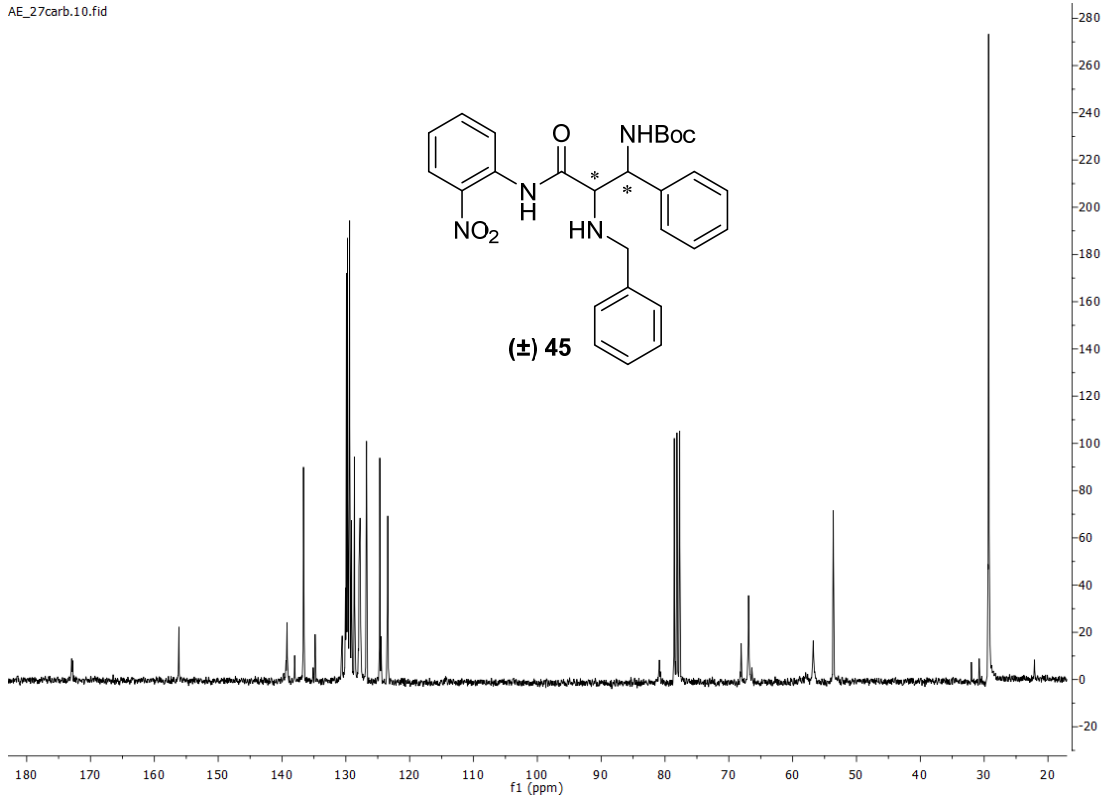


Racémica ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃)



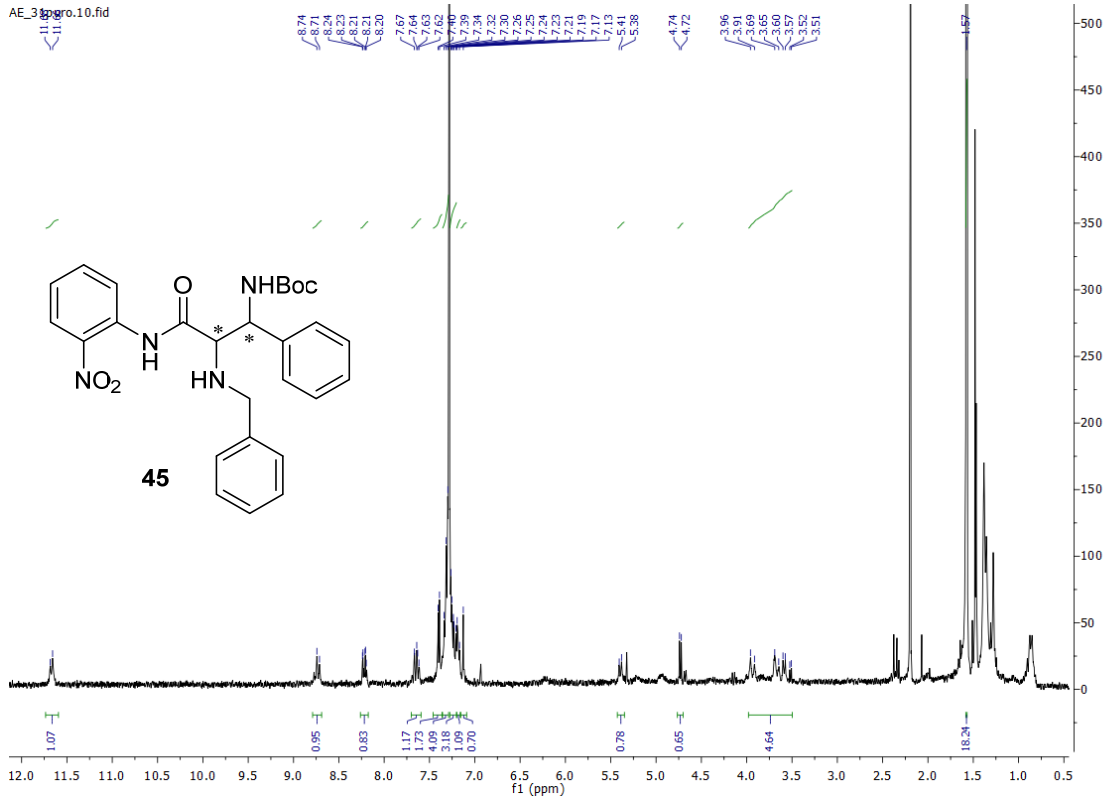
Racémica ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)

AE_27carb.10.fid



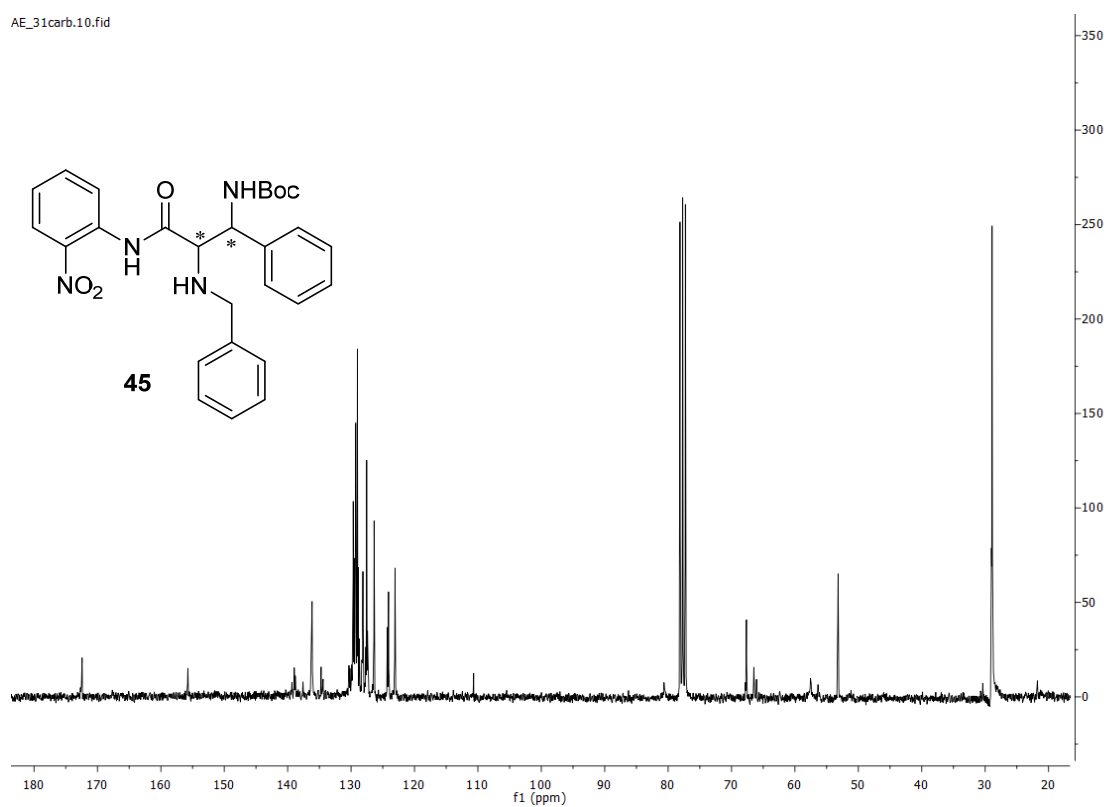
Asimétrica ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)

AE_31carb.10.fid



Asimétrica ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)

AE_31carb.10.fid



5.6. Cromatogramas de HPLC

Columna: IA

Eluyente: Hex/i-PrOH 95:5

Flujo: 0.75 mL/min

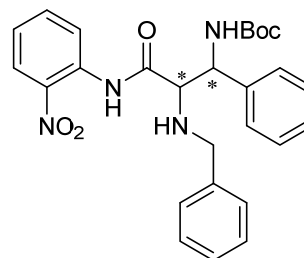
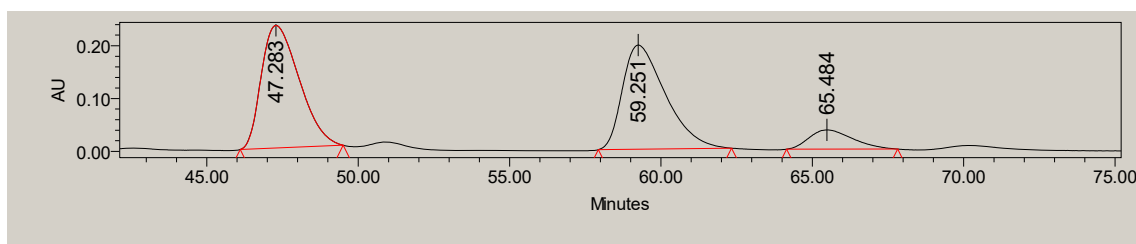


Figura 20: Estructura del aducto de la reacción de Mannich.

5.6.1. Reacción racémica

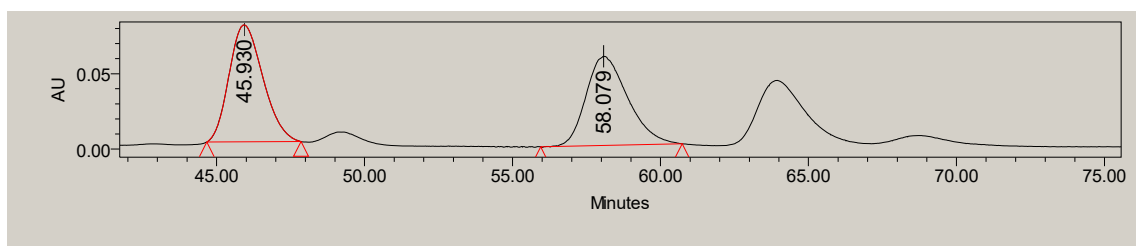


Processed Channel Descr.: PDA 225.6 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 225.6 nm	47.283	20167526	46.63	232227
2	PDA 225.6 nm	59.251	19438319	44.95	197208
3	PDA 225.6 nm	65.484	3642211	8.42	36437

Figura 15: Cromatograma de la reacción racémica. Tipo de columna: IA; Eluyente: Hex/i-PrOH 95:5; Flujo: 0.75 mL/min.

5.6.2. Reacción asimétrica



Processed Channel Descr.: PDA 229.1 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 229.1 nm	45.930	6161312	51.57	77522
2	PDA 229.1 nm	58.079	5785093	48.43	59186

Figura 17: Cromatograma de la reacción asimétrica. Tipo de columna: IA; Eluyente: Hex/i-PrOH 95:5; Flujo: 0.75 mL/min.