



Universidad  
del País Vasco



Euskal Herriko  
Unibertsitatea

# Aldehídos

## en reacciones de Michael enantioselectivas catalizadas por derivados del prolinol



Tesis Doctoral  
2011



Ángel R.  
Puente  
García

Ángel Ramón Puente García

San Sebastián, 2011



Universidad Euskal Herriko  
del País Vasco Unibertsitatea

## CONFORMIDAD DEL DEPARTAMENTO

El Consejo del Departamento de **Química Orgánica I** en reunión celebrada el día **26** de **mayo** de **2011** ha acordado dar la conformidad a la admisión a trámite de presentación de la Tesis Doctoral titulada: “**Aldehídos en reacciones de Michael enantioselectivas catalizadas por derivados del prolinol**” dirigida por el Dr. **Claudio Palomo Nicolau** y el Dr. **Juan Miguel Oyarbide Garmendia** y presentada por Don **Ángel Ramón Puente García** ante este Departamento.

En Vitoria a 26 de mayo de 2011

Vº Bº DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO

Fdo.: Francisco J. Palacios Gamba

SECRETARIA DEL DEPARTAMENTO

Fdo.: Ana Mª Ochoa de Retana Mendibil











eman ta zabal zazu



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea

# **Aldehídos en reacciones de Michael enantioselectivas catalizadas por derivados del prolinol**

**TESIS DOCTORAL**

**Ángel Ramón Puente García**

**San Sebastián, 2011**



Esta Tesis Doctoral ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica I de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad del País Vasco (U.P.V-E.H.U) bajo la dirección del Dr. D. Claudio Palomo Nicolau, y el Dr. Juan Miguel Oyarbide Garmendia (Catedráticos de dicha Universidad).

La financiación de este trabajo ha provenido de una beca predoctoral del Gobierno Vasco durante el periodo 2006-2010 (ref: BFI06.162) así como de los programas SAIOTEK (Gobierno Vasco) y MICINN (Ministerio de Ciencia e Innovación) para la financiación de proyectos de investigación.



Parte de los resultados obtenidos durante la elaboración de la presente Tesis Doctoral ha sido objeto de las siguientes publicaciones<sup>1</sup>:

### Artículos

1. *Water-Compatible Iminium Activation: Organocatalytic Michael Reactions of Carbon Centered Nucleophiles with Enals.*

C. Palomo, A. Landa, A. Mielgo, M. Oiarbide, A. Puente, S. Vera.

*Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8431-8435.

2. *Highly Enantioselective Conjugate Additions of Aldehydes to Vinyl Sulfones.*

A. Landa, M. Maestro, C. Masdeu, A. Puente, S. Vera, M. Oiarbide, C. Palomo.

*Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1562-1565.

3. *Catalytic Conjugate Additions of Geminal Bis(sulfone)s: Expanding the Chemistry of Sulfones as Simple Alkyl Anion Equivalents.*

A. Landa, A. Puente, J. I. Santos, S. Vera, M. Oiarbide, C. Palomo.

*Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11954-11962.

### Comunicaciones en congresos

XXII Reunión Bienal del Grupo Especializado de Química Orgánica, Tarragona, **2008**. Comunicación Oral: *Activación vía ion iminio compatible con sistemas acuosos. Una nueva pirrolidona quiral eficaz en adiciones conjugadas enantioselectivas a enales.*

---

<sup>1</sup> En el anexo de la presente memoria se pueden encontrar copias de dichas publicaciones.

V Simposio de Investigadores Jóvenes Real Sociedad Española de Química y *Sigma-Aldrich*, Santiago de Compostela, **2008**. Póster nº 45: *Adiciones de Michael de dibencilmalonatos y aldehídos a enales vía ion iminio en medios acuosos.*

VI Simposio de Investigadores Jóvenes Real Sociedad Española de Química y *Sigma-Aldrich*, Granada, **2009**. Póster nº 9: *Sulfonas en reacciones de Michael Organocatalíticas.*

VII Simposio de Investigadores Jóvenes Real Sociedad Española de Química y *Sigma Aldrich*, Valencia, **2010**. Comunicación Oral: *Sulfonas en organocatálisis asimétrica.*



## Agradecimientos

En primer lugar quiero agradecer al Dr. Claudio Palomo por haberme dado la oportunidad de incorporarme al grupo de investigación, y por haber mostrado un interés eminente en este trabajo. Gracias por toda la dedicación y esfuerzos realizados.

Al Dr. Mikel Oiarbide, gracias por avivar mi interés por la química con todas las charlas, debates, puntos de vista y curiosidades tan enriquecedoras. De forma mayúscula, gracias por toda la ayuda prestada.

En lo económico, destacar la ayuda del Gobierno Vasco por su concesión de una beca predoctoral para poder realizar este trabajo.

He tenido la gran oportunidad de trabajar en los proyectos con varios compañeros del laboratorio. Aquí destacan el Dr. Aitor Landa, por toda su ayuda y empeño en el trabajo, Silvia Vera, por darle ese carácter sureño al grupo y Carme Masdeu, por convertirse en la mejor compañera de vitrina y proyecto que uno podría imaginar. Gracias Laura por esa compartición de proyecto y pasillo en la recta final.

Al resto de profesores y personal del departamento, muchas gracias porque siempre que se os pide estáis dispuestos a echar una mano. Por supuesto, gracias Antonia por luchar contra la *burocracia* siempre con una sonrisa en la cara.

Sin duda ninguna, lo más importante que me llevo de este periodo, lo que más recordaré, y de lo que más orgulloso estoy, es de toda la gente que he conocido en este laboratorio, de todo lo que hemos vivido: tantas *farras*, recuerdos, ¡tantas fotos!,...Habéis conseguido que cada día en el laboratorio sea una caja de sorpresas, y mis regalos, *Aitzi*, *Helen*, *Irenus*, *Maitane* (“*Iepe Txondorra*”), *Mikelón*, *Peter* (¡*qué grande!*), *Ralu*, *Saio*, ...

A todos mis amigos, que me han hecho desconectar con un sinfín de actividades. ¡Cómo os lo curráis!

A la playa de Ondarreta por estar tan cerca y permitir que me sienta libre (“*un ratito*”).

Y como no, a mi madre, a mi hermano Alejandro y a Alberto por haber estado siempre juntos en todo.

Gracias.



*“Desde luego... se pone uno a pensar  
...y se vuelve uno tonto”.*

(Flora Hernández Fuentes, mi abuela)



## Abreviaturas y acrónimos

Listado de símbolos, abreviaturas y acrónimos empleados en esta memoria.

*	Quiral / Centro de asimetría
Ac	Acetilo
ac.	Ácido
AcOH	Ácido acético
AL	Ácido de Lewis
Alq	Alquilo
aprox.	Aproximadamente
aq.	Disolución acuosa
Ar	Arilo / Aromático
Arg	Arginina
AU	Unidades de absorción UV
B	Base
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
bpy	Bipiridilo
Bz	Benzoílo
CAN	Nitrato de cerio y amonio
Cat.	Catalizador
Cbz	Benciloxicarbonilo
cHex	Ciclohexilo
col.	Colaboradores
Conv.	Conversión
COSY	Técnica de RMN (Correlated Spectroscopy)
d <sub>6</sub> -DMSO	Sulfóxido de dimetilo deuterado
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DEAD	Azadicarboxilato de dietilo
DEPT	Técnica de RMN (Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer)
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMAP	4-( <i>N,N</i> -Dimetilamino)piridina
DME	Dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida

DMSO	Sulfóxido de dimetilo
DPPA	Difenilfosforilazida
<i>dr</i>	Relación diastereomérica
E	Electrófilo
<i>ee</i>	Exceso enantiomérico
EPC	Compuestos enantioméricamente puros
eq.	Equivalente químico
Fig.	Figura
GP	Grupo protector
HA	Ácido de Brønsted
Hep	Heptilo (lineal)
His	Histidina
HOMO	Orbital molecular ocupado de mayor energía
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
HSQC	Técnica de RMN (Heteronuclear Single Quantum Correlation)
KHMDS	Bis(trimetilsilil)amiduro potásico
L	Ligando
LDA	Diisopropilamiduro de litio
LUMO	Orbital molecular no ocupado de menor energía
Lys	Lisina
M	Metal / Pico molecular (en HRMS)
may.	Mayoritario
MCPBA	Ácido 3-cloroperbenzoico
min.	Minoritario
Ms	Mesilo (metilsulfonilo)
MS	Espectrometría de Masas
MTBD	7-Metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno
n.d.	No determinado
Nf	Naftilo
NOE	Efecto Overhauser Nuclear
NOESY	Técnica de RMN (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy)
<i>n</i> Pn	Pentilo (lineal)
Nu	Nucleófilo
Oct	Octilo (lineal)
ORTEP	Diagrama de estructuras moleculares (Cristalografía de Rayos X)
P	Producto
p.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo

---

PTC	Catálisis por transferencia de fase
<i>p</i> Tol	<i>para</i> -Tolilo
py	Piridilo
R	Radical (grupo)
rac	Racémico
Rdto.	Rendimiento químico
ref.	Referencia
RMN	Resonancia magnética nuclear
Ser	Serina
SOMO	Siglas de <i>Single Occupied Molecular Orbital</i>
T	Temperatura
t	Tiempo
<i>t<sub>r</sub></i>	Tiempo de retención (en HPLC)
t.a.	Temperatura ambiente
TADDOL	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-4,5-Bis(difenilhidroximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano
TBA	Tetrabutilamonio
TBAI	Yoduro de tetrabutilamonio
TBD	1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno
TBDPS	<i>tert</i> -Butildifenilsililo
TBS	<i>tert</i> -Butildimetilsililo
Tf	Trifluorometanosulfonilo
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
TM	Tamiz molecular
TMEDA	Tetrametiletilendiamina
TMS	Trimetilsililo
TOF	Tiempo de vuelo (parámetro en HRMS)
TON	Frecuencia de conversiones de un ciclo catalítico
Tos	Tosilo (4-toluensulfonilo)
UV	Ultravioleta
Vol.	Volumen
X	Grupo o átomo electrón atrayente
Y	Grupo o átomo electrón atrayente

La numeración de figuras, tablas y citas bibliográficas presentes en esta memoria serán independientes para cada uno de los capítulos en los que se divide. En cambio, los productos llevarán una numeración correlativa a lo largo de toda la memoria.



# Índice de contenidos

Resumen.....	21
<b>1 Introducción.....</b>	<b>23</b>
1.1 Estrategias para la obtención de compuestos enantioméricamente puros.....	26
1.2 Organocatálisis asimétrica.....	29
1.3 Aldehídos en adiciones de Michael enantioselectivas catalizadas por éteres derivados del $\alpha,\alpha$ -diarilprolinol.....	57
<b>2 Objetivos generales.....</b>	<b>71</b>
<b>3 Reacciones de Michael organocatalíticas entre aldehídos y sulfonas.....</b>	<b>75</b>
3.1 Introducción y objetivos.....	77
3.2 Vinil bis(sulfona)s y $\alpha$ -cianovinil sulfonas como aceptores: $\alpha$ -alquilación formal de aldehídos.....	80
3.3 Metilen bis(sulfona)s como dadores: $\beta$ -alquilación formal de aldehídos.....	108
<b>4 Reacciones de Michael organocatalíticas compatibles con medios acuosos y procesos integrados.....</b>	<b>131</b>
4.1 Introducción y objetivos.....	133
4.2 Adición de aldehídos a enales en medios acuosos.....	135
4.3 Adición de cianometilfosfonato de etilo a enales.....	154
<b>5 Conclusiones.....</b>	<b>171</b>
<b>6 Desarrollo experimental.....</b>	<b>175</b>
6.1 Técnicas, materiales y métodos generales.....	179
6.2 Síntesis de catalizadores.....	184
6.3 Procedimientos experimentales del capítulo 3.....	220
6.4 Procedimientos experimentales del capítulo 4.....	341
Anexos (Publicaciones).....	395



# Índice detallado de contenidos

Resumen.....	21
<b>1 Introducción.....</b>	<b>23</b>
1.1 Estrategias para la obtención de compuestos enantioméricamente puros.....	26
1.2 Organocatálisis asimétrica.....	29
1.2.1 Modos de activación.....	34
1.2.1.1 Clasificación.....	35
1.2.1.2 Catálisis vía enamina.....	43
1.2.1.3 Catálisis vía ion iminio.....	50
1.3 Aldehídos en adiciones de Michael enantioselectivas catalizadas por éteres derivados del $\alpha,\alpha$ -diarilprolinol.....	57
1.3.1 Aldehídos como donores.....	59
1.3.2 Aldehídos como aceptores.....	63
1.3.3 Aldehídos en reacciones tándem y multicomponente.....	66
<b>2 Objetivos generales.....</b>	<b>71</b>
<b>3 Reacciones de Michael organocatalíticas entre aldehídos y sulfonas.....</b>	<b>75</b>
3.1 Introducción y objetivos.....	77
3.2 Vinil bis(sulfona)s y $\alpha$ -cianovinil sulfonas como aceptores: $\alpha$ -alquilación formal de aldehídos.....	80
3.2.1 Precedentes y planteamiento.....	80
3.2.2 Resultados y discusión.....	89
3.2.2.1 Búsqueda de condiciones.....	89
3.2.2.2 Generalidad del método.....	91
3.2.2.3 Determinación de la configuración absoluta y extensión del método.....	93
3.2.2.4 $\alpha$ -Alquilación formal de aldehídos.....	100
3.2.2.5 Adición de aldehídos a $\alpha$ -cianovinil sulfonas. Aplicación a la síntesis de $\delta$ -lactonas.....	102
3.3 Metilen bis(sulfona)s como dadores: $\beta$ -alquilación formal de aldehídos.....	108
3.3.1 Precedentes y planteamiento.....	108
3.3.2 Resultados y discusión.....	116
3.3.2.1 Búsqueda de condiciones.....	116
3.3.2.2 Generalización de la adición de bis(sulfona)s a aldehídos $\alpha,\beta$ -insaturados y $\beta$ -alquilación formal.....	121
3.3.2.3 Variante tándem Michael-Michael intramolecular.....	127

<b>4 Reacciones de Michael organocatalíticas compatibles con medios acuosos y procesos integrados</b> .....	131
4.1 Introducción y objetivos.....	133
4.2 Adición de aldehídos a enales en medios acuosos.....	135
4.2.1 Precedentes y planteamiento.....	135
4.2.2 Resultados y discusión.....	146
4.2.2.1 Precedentes en el grupo.....	146
4.2.2.2 Adición enantioselectiva de aldehídos a enales.....	149
4.3 Adición de cianometilfosfonato de etilo a enales.....	154
4.3.1 Precedentes y planteamiento.....	154
4.3.2 Resultados y discusión.....	159
4.3.2.1 Estudio de las condiciones de reacción.....	159
4.3.2.2 Generalidad del método.....	165
4.3.2.3 Reacción de Wittig Intramolecular.....	167
<b>5 Conclusiones</b> .....	171
<b>6 Desarrollo experimental</b> .....	175
6.1 Técnicas, materiales y métodos generales.....	179
6.1.1 Técnicas.....	179
6.1.1.1 Destilaciones y secado de reactivos y disolventes.....	179
6.1.1.2 Resonancia Magnética Nuclear (RMN).....	179
6.1.1.3 Cromatografía.....	180
6.1.1.4 Espectrometría de Masa de Alta Resolución (HRMS).....	181
6.1.1.5 Análisis por difracción de Rayos X.....	181
6.1.1.6 Polarimetría, puntos de fusión y pesada.....	181
6.1.2 Materiales.....	182
6.1.2.1 Reactivos químicos y disolventes.....	182
6.1.2.2 Catalizadores.....	182
6.1.3 Métodos generales.....	183
6.1.3.1 Condiciones de reacción.....	183
6.1.3.2 Seguimiento de reacciones.....	183
6.1.3.3 Determinaciones estereoquímicas.....	184
6.2 Síntesis de catalizadores.....	184
6.2.1 Catalizadores del grupo I.....	185
6.2.2 Catalizadores del grupo II.....	186
6.2.2.1 Procedimiento general.....	186
6.2.3 Catalizadores del grupo III.....	194
6.2.3.1 Esquema general.....	194
6.2.3.2 Síntesis de los catalizadores <b>C9</b> y <b>C10</b> .....	196
6.2.3.3 Síntesis de los catalizadores <b>C11</b> y <b>C12</b> .....	199

6.2.3.4 Síntesis del catalizador <b>C13</b> .....	205
6.2.4 Selección de espectros de RMN.....	209
6.3 Procedimientos experimentales del capítulo 3.....	220
6.3.1 Adición de aldehídos a vinil bis(sulfona)s y a $\alpha$ -cianovinil sulfonas: $\alpha$ -Alquilación formal de aldehídos.....	220
6.3.1.1 Procedimiento general para la preparación de vinil bis(sulfona)s.....	220
6.3.1.2 Adición conjugada catalítica de aldehídos a vinil bis(sulfona)s.....	223
6.3.1.3 $\alpha$ -Alquilación formal de aldehídos. Procedimientos para la doble desulfonación y alquilación.....	230
6.3.1.4 Procedimiento general para la preparación de ( <i>E</i> )- $\alpha$ -cianovinil sulfonas.....	234
6.3.1.5 Adición conjugada catalítica de aldehídos a ( <i>E</i> )- $\alpha$ -cianovinil sulfonas.....	239
6.3.2 Adición de bis(sulfona)s a aldehídos $\alpha,\beta$ -insaturados: $\beta$ -alquilación formal de aldehídos.....	248
6.3.2.1 Preparación de sulfonas de partida.....	248
6.3.2.2 Adición catalítica de la bis(sulfona) <b>102</b> a cinamaldehído.....	251
6.3.2.3 Adición catalítica de la bis(sulfona) <b>102</b> a bencilidenacetona.....	252
6.3.2.4 Adición catalítica de la bis(sulfona) <b>102</b> a la <i>N</i> -Boc imina <b>111</b> .....	253
6.3.2.5 $\beta$ -Alquilación de enales. Proceso de doble estereodiferenciación.....	255
6.3.2.6 Secuencia tándem.....	261
6.3.3 Selección de espectros de RMN.....	267
6.3.4 Selección de cromatogramas de HPLC.....	317
6.3.5 Diagramas ORTEP de <i>sin</i> - <b>39b</b> y <i>trans</i> - <b>65b</b> .....	339
6.4 Procedimientos experimentales del capítulo 4.....	341
6.4.1 Adición de aldehídos a enales en medios acuosos.....	341
6.4.1.1 Procedimiento general.....	341
6.4.2 Adición de cianometilfosfonato de dietilo a enales.....	345
6.4.2.1 Secuencia integrada de adición conjugada de <b>208</b> a enales seguida de olefinación de tipo Wittig.....	345
6.4.2.2 Desprotección de los acetales <b>209</b> . Síntesis de los aldehídos <b>210</b> .....	350
6.4.2.3 Reacción de Wittig Intramolecular. Síntesis de los ciclopentenos <b>211</b> .....	352
6.4.2.4 Isomerización de los aductos <b>211a</b> y <b>211d</b> .....	355
6.4.3 Selección de espectros de RMN.....	357
6.4.4 Selección de cromatogramas de HPLC.....	383
Anexos (Publicaciones).....	395



## Resumen

El trabajo que se recoge en la presente memoria está enmarcado en el área de la organocatálisis asimétrica. Más concretamente, se describe la funcionalización de aldehídos en posiciones  $\alpha$  y  $\beta$  mediante reacciones de Michael enantioselectivas. La memoria está organizada en seis capítulos.

En el primer capítulo se describen los aspectos más relevantes del desarrollo de la organocatálisis dentro del campo de la síntesis asimétrica. Asimismo se ha llevado a cabo una revisión de los aspectos más concretos relacionados con la activación de aldehídos vía formación de enaminas e/o iones iminio.

El segundo capítulo contiene los objetivos de esta tesis y las principales hipótesis de trabajo manejadas.

En el tercer capítulo, estructurado en dos partes, se recogen los resultados obtenidos en el estudio de reacciones de Michael entre aldehídos y sulfonas, estas últimas actuando como aceptores de Michael (primera parte) o como dadores (segunda parte).

El cuarto capítulo, también estructurado en dos partes comprende el estudio de adiciones conjugadas a aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados compatibles con medios acuosos (primera parte) y procesos integrados (segunda parte).

En el quinto capítulo se establecen las conclusiones alcanzadas en la presente tesis.

Por último, el sexto capítulo recoge la parte experimental del trabajo, que se completa con una colección de espectros de RMN y de cromatogramas de HPLC.

En el anexo se encuentran las publicaciones derivadas de este estudio.





# 1

# Introducción

---

## 1.1 Estrategias para la obtención de compuestos enantioméricamente puros

## 1.2 Organocatálisis asimétrica

### 1.2.1 Modos de activación

#### 1.2.1.1 Clasificación

#### 1.2.1.2 Catálisis vía enamina

#### 1.2.1.3 Catálisis vía ion iminio

## 1.3 Aldehídos en adiciones de Michael enantioselectivas catalizadas por éteres derivados del $\alpha,\alpha$ -diarilprolinol

### 1.3.1 Aldehídos como donores

### 1.3.2 Aldehídos como aceptores

### 1.3.3 Aldehídos en reacciones tándem y multicomponente

---



# 1 Introducción

La quiralidad es una característica universal presente en varios niveles de la materia<sup>1</sup>. A nivel molecular, esta propiedad, entendida como la no superponibilidad entre una entidad química y su imagen especular, juega un papel importante en ciencia y tecnología<sup>2</sup>. Los seres vivos están compuestos por moléculas quirales como las proteínas, los ácidos nucleicos o los hidratos de carbono, y las funciones biológicas de las que depende el curso de la vida se basan en el reconocimiento preciso entre estas moléculas.

Es destacable el hecho de que los principios activos quirales que se extraen de fuentes naturales suelen contener una única forma enantiomérica, y que frecuentemente las propiedades biológicas de ambas formas enantioméricas son dispares<sup>3</sup>. En contraposición, los procesos de síntesis convencionales desarrollados por los químicos suelen conducir a mezclas racémicas.

Es obvio, por lo tanto, que durante los últimos años la demanda de compuestos quirales enantioméricamente puros (EPC) por parte de diversas industrias como la agroquímica, la ciencia de materiales o la farmacéutica haya crecido extraordinariamente<sup>4</sup>, y como consecuencia el desarrollo de procedimientos para su preparación haya cobrado gran importancia práctica.

---

<sup>1</sup> M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. Palácios, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 2845-2874.

<sup>2</sup> a) Para un análisis sobre los orígenes de la quiralidad molecular consultar: A. Guijarro, M. Yus, *The Origin of Chirality in the Molecules of Life: A revision from Awareness to the Current Theories and Perspectives of this Unsolved Problem*, RCS Publishing, **2008**. b) Sobre la utilización en el lenguaje químico actual del término quiralidad ver: P. Cintas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4016-4024.

<sup>3</sup> Entre los casos de mayor repercusión se encuentra el del fármaco Talidomida. Para una lectura sobre este tema, consultar el libro: T. Stephens, R. Brynner, *Dark Remedy: The Impact of Thalidomide and Its Revival as a Vital Medicine*, Cambridge, MA, Perseus, **2001**.

<sup>4</sup> a) H.U. Blaster, E. Schmidt, *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale-Challenges, Approaches and Solutions*, Wiley-VCH, **2004**. b) A. M. Rouhi, *Chem. Eng. New.* **2002**, *80*, 43-50. c) M. Breuer, K. Ditrach, T. Habicher, B. Hauer, M. Keßeler, R. Stürmer, T. Zelinski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 788-824. d) V. Farina, J. T. Reeves, C. H. Senanayake, J. J. Song, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2734-2793. e) J. M. Hawkins, T. J. N. Watson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3224-3228.

## 1.1 Estrategias para la obtención de compuestos enantioméricamente puros

La ardua búsqueda de procedimientos para la obtención de EPC ha conducido a diversas estrategias<sup>5</sup> útiles que, de forma general y breve se describen a continuación:

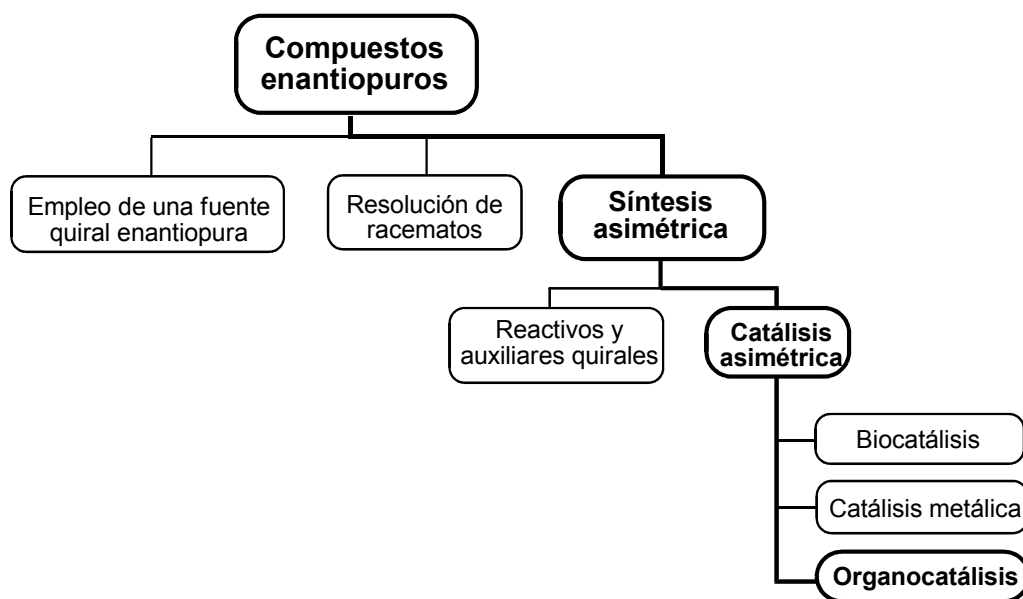


Fig. 1.1: Estrategias para la obtención de compuestos enantioméricamente puros.

Una primera estrategia consiste en la obtención de compuestos quirales a partir de productos enantioméricamente puros, previamente obtenidos de **fuentes naturales**<sup>6</sup> (*Chiral Pool*) y que, a través de sucesivas reacciones químicas, se transforman en los productos deseados.

Durante años, la utilización de productos de partida procedentes de la reserva quiral ha representado uno de los recursos más utilizados para la obtención de compuestos quirales enantiopuros. Desafortunadamente, es difícil encontrar en esas fuentes naturales sustancias suficientemente abundantes que además cubran la gran diversidad estructural necesaria para dar respuesta al número de EPC demandados. Además, el número de etapas sintéticas que con frecuencia implica la síntesis del producto deseado a partir del *Chiral Pool* es excesivamente elevado. No obstante, hoy en día, muchos compuestos biológicamente activos que se requieren a gran escala se obtienen partiendo de una fuente natural.

<sup>5</sup> G. Beck, *Synlett*. **2002**, 6, 837-850.

<sup>6</sup> a) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, Wiley-VCH, **1996**. b) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Classics in Total Synthesis II*, Wiley-VCH, **2003**. c) S. Hanessian, *Pure Appl. Chem.* **1993**, 65, 1189-1204.

Una segunda estrategia, y todavía una de las más utilizadas a nivel industrial, es la **resolución de mezclas racémicas**<sup>7</sup>. De forma general, esta separación se consigue mediante reacción, de forma reversible, del sustrato racémico con un agente quiral (agente de resolución) dando lugar a una mezcla de diastereómeros, los cuales son separados por técnicas convencionales (cristalización, cromatografía,...) atendiendo a la diferencia de sus propiedades físico-químicas. Una vez realizada la separación el agente de resolución se elimina para obtener uno de los enantiómeros del producto deseado.

Una técnica de separación más moderna se basa en la cromatografía con fases estacionarias quirales y en los diferentes tiempos de retención que en ella presenta cada uno de los dos enantiómeros. Una ventaja de este procedimiento es que no necesita llevar a cabo la transformación química del racémico.

Otra forma de llevar a cabo la resolución de un racemato radica en el uso de agentes de resolución cinética<sup>8,9</sup> que exhiben una velocidad de reacción muy diferente con cada enantiómero, lo que permite, en los casos óptimos, transformar químicamente sólo uno de ellos.

Tras aplicar cualquiera de estos métodos de resolución uno puede llegar a obtener, en el mejor de los casos, un 50% del producto deseado (más otro 50% de materia de partida sin transformar). Esta limitación puede superarse con la resolución cinética-dinámica<sup>10</sup>, en la que ambas formas enantioméricas del racemato pueden interconvertirse bajo las condiciones de reacción permitiendo, en el mejor de los casos, alcanzar rendimientos de resolución cercanos al 100%.

Un tercer grupo de métodos para la obtención de EPC se denomina genéricamente **síntesis asimétrica**<sup>11</sup> y consiste en la transformación de un sustrato aquiral en un producto quiral con la consiguiente generación de uno o más elementos estereogénicos de forma estereoselectiva. Es decir, se basa en procesos en los que una de las dos formas enantioméricas posibles del producto se forma en cantidad muy mayoritaria. Desde el punto de vista conceptual, el objetivo que

<sup>7</sup> Para una revisión actualizada de los procesos de resolución, véase: N. G. Anderson, *Org. Proc. Res. Dep.* **2005**, 9, 800-813.

<sup>8</sup> a) Guía práctica para la elección de agentes de resolución: F. Faigl, E. Fogassy, M. Nogradi, E. Pálovics, J. Schindler, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, 519-536. b) E. Fogassy, M. Nogradi, E. Pálovics, J. Schindler, *Synthesis*, **2006**, 1555-1568. c) K. Kinbara, *Synlett*, **2005**, 732-743.

<sup>9</sup> a) H. Aoyama, M. Tokunaga, J. Kiyosu, T. Iwasawa, Y. Obora, Y. T. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10474-10475. b) J. M. Keith, J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 342, 5-26.

<sup>10</sup> a) A. Ros, A. Magriz, H. Dietrich, R. Fernández, E. Alvarez, J. M. Lassaletta, *Org. Lett.* **2006**, 8, 127-130. b) F. F. Huerta, A. B. E. Minidis, J-E. Bäckvall, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 30, 321-331.

<sup>11</sup> Libros generales sobre síntesis asimétrica: a) M. Christmann, S. Bräse, *Asymmetric Synthesis- The Essentials*, Wiley-VHC, **2007**. b) D. Enders, K-E. Jaeger, *Asymmetric Synthesis with Chemical and Biological Methods*, Wiley-VHC, **2007**.

persigue la síntesis asimétrica no es trivial si tenemos en cuenta que durante la generación de un nuevo centro estereogénico, los estados de transición que conducen a las dos posibles configuraciones de dicho centro difieren muy poco en energía habitualmente.

Dentro de los métodos de síntesis asimétrica podemos distinguir aquellos basados en el empleo de una cantidad estequiométrica de agente quiral enantiopuro, bien reactivo quiral o bien auxiliar quiral, y aquellos basados en un catalizador quiral enantiopuro.

La estrategia basada en el empleo de **auxiliares quirales**<sup>12</sup> implica tres etapas o reacciones independientes y sucesivas: (i) unión covalente del auxiliar quiral, un compuesto ópticamente activo, al sustrato aquiral, (ii) reacción en la que se genera un nuevo elemento estereogénico de forma diastereoselectiva, y (iii) escisión del enlace que une el auxiliar quiral al producto deseado.

En la **catálisis asimétrica**<sup>13</sup>, por su parte, una cantidad subestequiométrica de una especie quiral enantiopura es capaz de producir una cantidad estequiométrica de producto enantioenriquecido, un proceso que puede llamarse amplificación de la quiralidad. Esta característica hace que la catálisis asimétrica sea la estrategia más atractiva y eficaz en términos de economía de átomo<sup>14</sup>. Esta razón es probablemente la que ha llevado a la naturaleza, tras millones de años de evolución, al diseño de todo un arsenal de enzimas, los catalizadores de los organismos vivos, capaces de promover de forma altamente eficiente y selectiva toda una variedad de reacciones químicas (**biocatálisis**<sup>15</sup>).

Pese a la gran eficacia de la biocatálisis en los procesos químicos de la vida, su empleo fuera de las condiciones reinantes en los sistemas *in vivo* es problemática (excesiva especificidad, poca robustez, etc.), por lo que el desarrollo de

---

<sup>12</sup> Para información sobre auxiliares quirales, ver: a) D. A. Evans, G. Helmchen, M. Rueping, *Asymmetric Synthesis-The Essentials (Part I. Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis)*, Wiley-VCH, **2007**. b) L. A. Paquette, *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Chiral Reagents for Asymmetric Synthesis*, Wiley, **2003**. c) J. Seyden-Penne, *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, Wiley, **1995**.

<sup>13</sup> Para una información general sobre catálisis asimétrica, ver: a) K. Mikami, M. Lautens, *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*, Wiley, **2007**. b) B. M. Trost, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5348-5355.

<sup>14</sup> Sobre este concepto, ver: B. M. Trost, *Science*, **1991**, *254*, 1471-1477.

<sup>15</sup> Para revisiones sobre biocatálisis, consultar: a) E. Busto, V. Gotor-Fernández, V. Gotor, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4504-4523. b) N. Zagrebely, *Russ. Chem. Rev.* **2005**, *74*, 285-296. c) J. W. Saalfrank, W. F. Maier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2028-2031. Sobre el uso de enzimas en catálisis, ver: d) O. Pamies, J-E. Backvall, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3247-3261. Sobre el uso de anticuerpos en catálisis, ver: e) A. Brik, E. Keinan, *Catalytic Antibodies (Capítulo 5: Catalytic Antibodies in Natural Products Synthesis)*, Wiley-VCH, **2005**. Para aplicaciones industriales de la biocatálisis, ver: f) T. H. Chin, *Handbook of Industrial Biocatalysis*, Wiley, **2005**. g) H. U. Blazer, E. Schmidt, *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, Wiley, **2004**.

catalizadores “químicos” es necesario y, a su vez, uno de los mayores retos de la química moderna.

Los trabajos de Sharpless<sup>16</sup>, Knowles<sup>17</sup> y Noyori<sup>18</sup> (premios Nobel de Química 2001) sobre reacciones de reducción y oxidación catalíticas han contribuido decisivamente a la comprensión de los procesos catalíticos y a su aplicación en la síntesis enantioselectiva de moléculas quirales<sup>19</sup>. No obstante, el desarrollo de los métodos catalíticos y asimétricos en procesos de formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo ha sido más tardío.

En estos desarrollos los complejos metálicos quirales, tanto los complejos de los metales de transición como los ácidos de Lewis quirales, han constituido el principal motor de avance, lo que podríamos denominar **catálisis metálica**<sup>20</sup>. Sin embargo, en los últimos años la catálisis metálica está siendo eficazmente complementada y, en ocasiones, superada por la **organocatálisis**, esto es, la catálisis efectuada por moléculas orgánicas discretas sin la participación de metales. Los orígenes de esta estrategia así como su espectacular desarrollo más reciente serán descritos con cierto detalle en el siguiente apartado por ser la estrategia empleada en esta memoria.

## 1.2 Organocatálisis asimétrica

El término organocatálisis hace referencia a la aceleración de una reacción química usando cantidades subestequiométricas de una molécula orgánica de peso molecular relativamente bajo que no contenga átomos metálicos<sup>21</sup>. Por

---

<sup>16</sup> K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024-2032.

<sup>17</sup> a) W. S. Knowles, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 3-13. b) W. S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998-2007.

<sup>18</sup> a) R. Noyori, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 15-32. b) R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022.

<sup>19</sup> Sobre los trabajos de hidrogenación y epoxidación asimétrica merecedores del premio Nobel en 2001, ver: a) R. C. Michaelson, R. Palermo, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1990-1992. b) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976. c) A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932-7934. d) R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.* **1977**, *30*, 97-102. e) W. S. Knowless, M. Sabacky, *J. Chem. Commun.* **1968**, *22*, 1445-1446. f) W. S. Knowless, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106-112. g) W. S. Knowless, *J. Chem. Educ.* **1986**, *63*, 222-224.

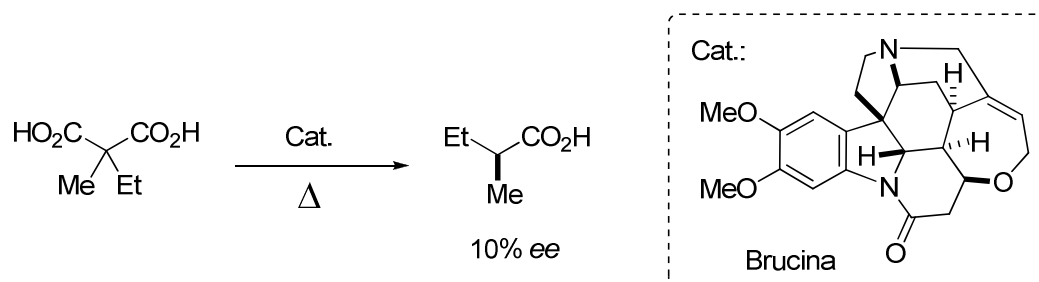
<sup>20</sup> Para revisiones generales sobre catálisis organometálica, ver: a) J. A. Ma, D. Cahard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566-4583. b) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Vol. I-III*, Wiley, **1999**.

<sup>21</sup> Para más información sobre esta definición, véase: P. Dalco, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175.

extensión, organocatálisis asimétrica<sup>22</sup> se reservaría a los procesos conducentes a compuestos enantioméricamente enriquecidos por acción de un organocatalizador quiral.

La organocatálisis asimétrica es una de las estrategias más novedosas y versátiles para la preparación de EPC. Sin embargo, y a pesar de que se conocen ejemplos puntuales de reacciones asimétricas catalizadas por moléculas orgánicas quirales de peso molecular relativamente bajo desde hace 100 años<sup>23</sup>, el potencial de la organocatálisis no ha sido reconocido hasta mucho más tarde, especialmente a partir del año 2000 con el descubrimiento de la reacción aldólica enantioselectiva e intermolecular catalizada por la prolina.

El primer ejemplo de transformación enantioselectiva y organocatalítica se atribuye a W. Marckwald quien en el año 1904 describió la descarboxilación de un derivado del ácido malónico en presencia de brucina para dar el ácido 2-metilbutírico con un 10% de exceso enantiomérico (fig. 1.2)<sup>24</sup>.



**Fig. 1.2:** Primer ejemplo de reacción organocatalítica enantioselectiva (Marckwald)<sup>24</sup>.

En 1912 Bredig y Fiske ensayan la adición de HCN a benzaldehído empleando el alcaloide quinina o quinidina (pseudoenantiómero de la quinina) como catalizador, obteniendo las resultantes cianohidrinas ópticamente activas y de configuración opuesta. En este caso los excesos enantioméricos tampoco superaron el 10% (fig. 1.3)<sup>25</sup>.

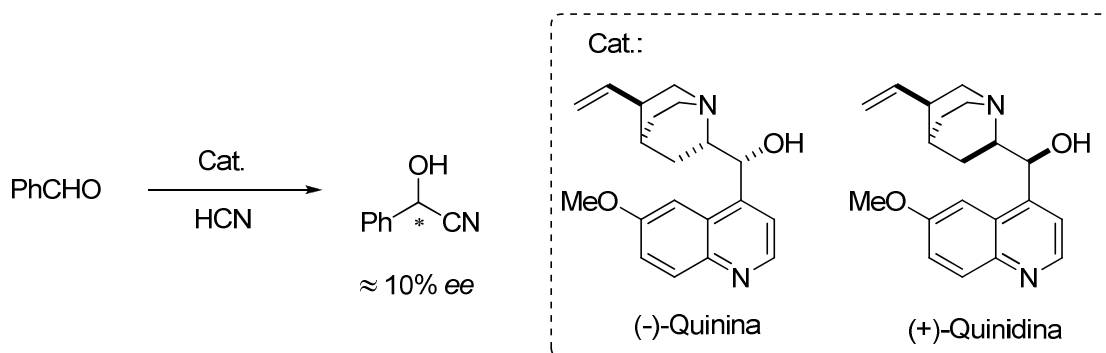
<sup>22</sup> Libros generales sobre organocatálisis asimétrica: a) K. Mikami, M. Lautens, *New Frontiers in Asymmetric Catalysis* (capítulos 11, 12 y 13), Wiley, **2007**. b) P. I. Dalko, *Enantioselective Organocatalysis. Reactions and Experimental Procedures*, Wiley-VHC, **2007**. c) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis. From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VHC, **2005**. Revisiones generales: d) S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2178-2189. e) A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2-25. f) D. W. C. MacMillan, *Nature*, **2008**, 455, 304-308. g) C. F. Barbas III, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 120, 44-50. h) J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471-5569.

<sup>23</sup> Para ver el desarrollo histórico de la organocatálisis, consultar: G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *History and Perspective of Chiral Organic Catalyst* (Capítulo 11) en *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*, Wiley, **2007**.

<sup>24</sup> W. Marckwald, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, 37, 349-354.

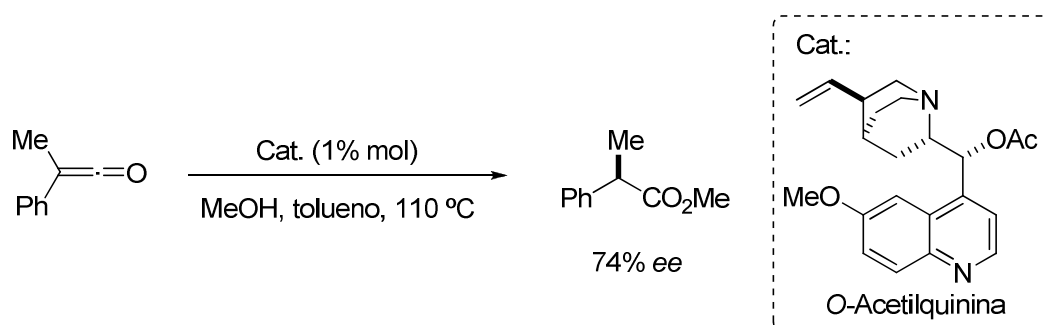
<sup>25</sup> G. Bredig, P. S. Fiske, *Biochem. Z.* **1912**, 46, 7-23.





**Fig. 1.3:** Adición de HCN a benzaldehído catalizada por quinina o quinidina (Bredig y Fiske)<sup>25</sup>.

En el año 1960 (50 años más tarde) se consigue un enantiocontrol aceptable en una transformación enantioselectiva. De nuevo, usando los catalizadores derivados del alcaloide *Cinchona*<sup>26</sup>, Pracejus describe la metanólisis de la fenilmetilcetena obteniendo un 74% de ee empleando tan sólo un 1% de catalizador (fig. 1.4)<sup>27</sup>.



**Fig. 1.4:** Primera reacción organocatalítica eficiente: metanólisis de la fenilmetilcetena con O-acetilquinina, (Pracejus)<sup>27</sup>.

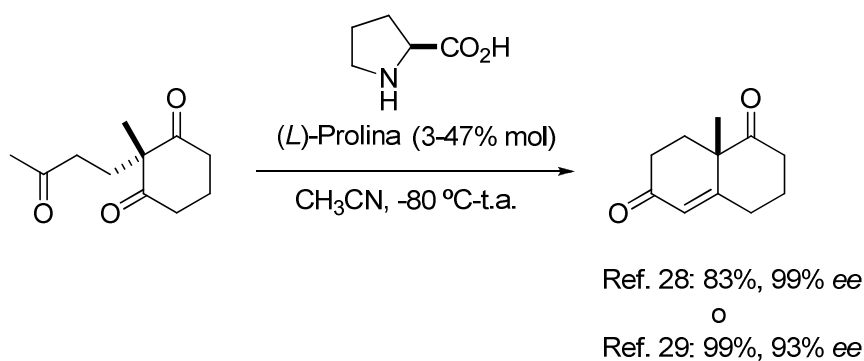
No fue hasta las décadas de los 70 y 80 cuando se lograron niveles de enantioselectión cercanos al 100%. Un ejemplo representativo sería la reacción catalizada por el aminoácido natural (*L*)-prolina, descubierta en 1971 por los grupos de Hajos y Parrish<sup>28</sup> y de Eder, Wiechert y Sauer<sup>29</sup>, independientemente, consistente en la condensación aldólica intramolecular representada en la fig. 1.5 que conduce con excelente rendimiento y exceso enantiomérico a un intermedio común en la síntesis de esteroides.

<sup>26</sup> Revisiones sobre alcaloides derivados de la *Cinchona* en organocatálisis: a) T. Marcelli, H. Hiemstra, *Synthesis*, **2010**, 8, 1229-1279. b) Y. C. Chen, *Synlett*, **2008**, 13, 1919-1930. c) S. J. Connon, *Chem. Commun.* **2008**, 22, 2499-2510. d) C. O. Dalaigh, *Synlett*, **2005**, 5, 875-876.

<sup>27</sup> H. Pracejus, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, 634, 9-22.

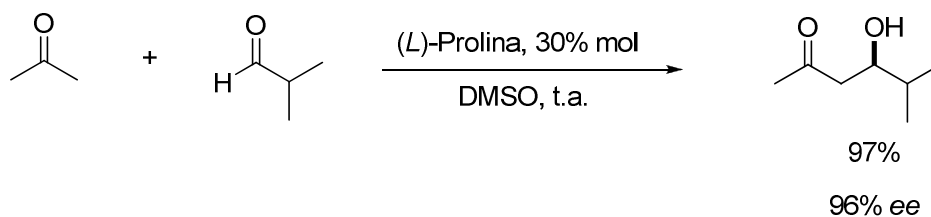
<sup>28</sup> Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *Ger. Pat.* 29 de julio, **1971**, DE 2102623. b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615-1621.

<sup>29</sup> U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Ger. Pat.* 7 de octubre, **1971**, DE 2014757. b) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, 10, 496-497.



**Fig. 1.5:** Condensación aldólica intramolecular catalizada por la prolina (Hajos, Parrish, Eder, Wiechert, Sauer)<sup>28, 29</sup>.

Es sorprendente que a pesar de lo notable de este resultado tuvieran que transcurrir 25 años para que el potencial subyacente fuera puesto en evidencia. Así, en el 2000 el grupo de Barbas III y List describió la reacción aldólica intermolecular catalizada por la prolina (fig. 1.6)<sup>30</sup>, lo que supuso uno de los impulsos más significativos en el área.

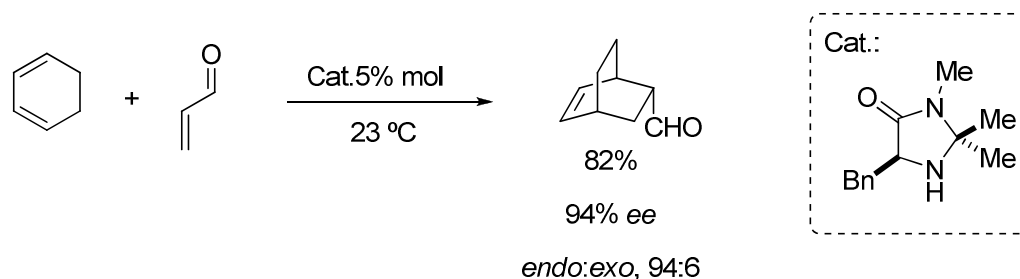


**Fig. 1.6:** Reacción aldólica intermolecular catalizada por la prolina (Barbas III y List)<sup>30</sup>.

En lo que ha supuesto otro hito en el área, ese mismo año MacMillan y colaboradores describen la reacción de Diels-Alder de aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados con dienos tales como el ciclohexadieno (fig. 1.7)<sup>31</sup> catalizada por imidazolidinonas quirales. Los ciclo-aductos correspondientes se obtienen con enantioselectividades de hasta el 94%.

<sup>30</sup> B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.

<sup>31</sup> K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.



**Fig. 1.7:** Reacción de Diels-Alder de aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados con dienos catalizada por imidazolidinonas quirales (MacMillan)<sup>31</sup>.

Estas dos reacciones, que constituyen los ejemplos paradigmáticos de la catálisis vía enamina y vía ion iminio, respectivamente, (ver más adelante) desencadenaron una actividad investigadora inusitada en reacciones catalizadas con aminas, principalmente secundarias, dando origen a una subárea dentro de la organocatálisis asimétrica, denominada **aminocatálisis**<sup>32</sup>. Ésta ha dado resultados exitosos en reacciones aldólicas<sup>33</sup>, reacciones de Mannich<sup>34</sup>, adiciones conjugadas o reacciones de Michael<sup>35</sup>,  $\alpha$ -funcionalización (halogenación, aminación, oxidación), etc.

En general, en la última década, y especialmente los últimos años, el campo de la organocatálisis ha experimentado un crecimiento exponencial (fig. 1.8)<sup>36</sup>.

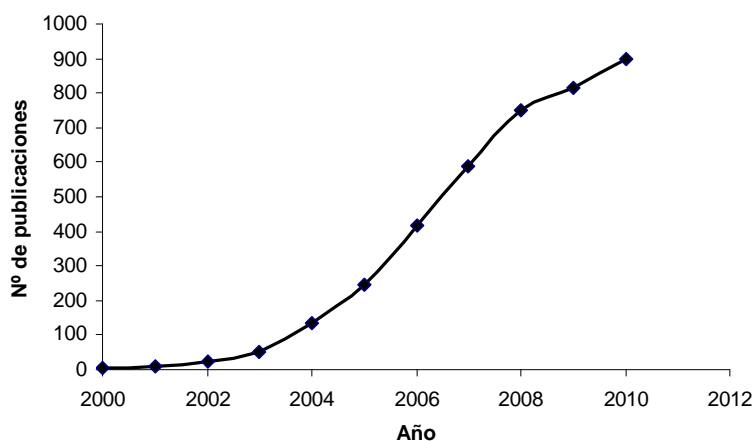
<sup>32</sup> a) M. Nielsen, D. Worgull, T. Zweifel, B. Gschwend, S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 632-649. b) Ref. 22d. c) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6138-6171. d) B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 8, 819-824. e) B. List, *Synlett*, **2001**, 11, 1675-1686.

<sup>33</sup> Para revisiones sobre la reacción aldólica, ver: a) D. Enders, A. Narine, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7857-7870. b) G. Guillena, C. Nájera, D. Ramón, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, 18, 2249-293. c) N. J. Hoboken, *Organic Reactions*, **2006**, 67, 1-216. d) D. B. Kimball, A. L. Silks, *Curr. Org. Chem.* **2006**, 10, 1975-1992. e) B. Scletter, R. Mahrwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7506-7525. f) B. List, *Modern Aldol Reactions*, **2004**, 1, 161-200. g) R. Mahrwald, *Modern Aldol Reactions*, **2004**, 1, 311-328. h) C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. García, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 65-75. i) C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. García, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 36-44. j) E. M. Carreira, I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Wiley, **2000**, 513-541.

<sup>34</sup> Para revisiones sobre la reacción de Mannich, consultar: a) A. Ting, S. E. Schaus, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5797-5815. b) M. M. B. Marqués, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 348-352. c) A. Córdova, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 102-112. d) J. A. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 115, 4290-4299.

<sup>35</sup> La reacción de Michael se estudiará con más detalle en la sección 1.3 de esta introducción.

<sup>36</sup> Datos obtenidos de la página Web of Science realizando la búsqueda *organocat\** donde se incluyen los términos *organocatalysis*, *organocatalytic* y *organocatalyst(s)*. De aquí no se desprende que todas las publicaciones incluyan una reacción catalítica. El objetivo es hacerse una idea del crecimiento de esta área de trabajo en la comunidad científica.



**Fig. 1.8.** Número de publicaciones por año en el área de la organocatálisis en la última década.

Son varias las razones que justifican este inusitado interés. Una de ellas es la facilidad de manejo, es decir, generalmente no es necesario modificar los componentes de reacción o preactivarlos en etapas separadas. En muchos casos, tampoco es necesario el secado de los disolventes ni la utilización de atmósfera inerte. Por otra parte los catalizadores son fácilmente accesibles en ambas formas enantioméricas, directamente a partir de fuentes naturales como aminoácidos, alcaloides, etc., o por manipulación sencilla y de pocas etapas de dichas fuentes.

No obstante, la organocatálisis asimétrica se halla aún en su infancia y ofrece un enorme campo exploratorio para establecer todo su potencial así como las bases mecanísticas y su posible relevancia en los procesos químicos de la vida.

### 1.2.1 Modos de activación

Uno de los aspectos cruciales en el éxito que ha experimentado la organocatálisis durante esta última década ha sido la identificación de ciertos modos generales de activación del sustrato por el catalizador, lo que ayuda a proponer nuevos patrones de reactividad y modelos satisfactorios que explican la estereoinducción o transferencia de la quiralidad. En organocatálisis los modos de activación para diferentes tipos de reacciones en los que se consiguen buenos niveles de enantioselectividad a menudo se basan en los mismos mecanismos de activación del sustrato por el catalizador, y por lo tanto la transferencia de quiralidad en diversas reacciones puede explicarse a través de modelos estereoquímicos

análogos. Una ventaja de este hecho es que una familia de catalizadores puede ser usada para una gran variedad de transformaciones químicas enantioselectivas.

A pesar de que los químicos orgánicos abordan con ingenio el diseño y desarrollo de nuevos catalizadores, el hecho es que hoy en día el nivel de conocimiento sobre los detalles mecanísticos de muchas reacciones organocatalíticas es aún escaso, por lo que a veces el diseño del catalizador óptimo se convierte en un proceso arduo, especialmente en aquellos casos en los que es necesario controlar no sólo la configuración absoluta del producto mayoritario (enantiocontrol) sino también la relativa (diastereocontrol).

El número de reacciones organocatalíticas que han sido desarrolladas hasta la fecha es considerable, por lo que se hace conveniente establecer una clasificación que nos aporte una perspectiva general y racional de las mismas.

### 1.2.1.1 Clasificación

Un problema con el que nos encontramos al tratar de clasificar los procesos organocatalíticos y/o los organocatalizadores es que no es fácil establecer criterios de clasificación rigurosos a aplicar en un área en constante evolución y con mecanismos de reacción aún no bien detallados. Otras veces un mismo catalizador puede verse involucrado en más de un tipo de activación (catalizadores ambi y/o bifuncionales)<sup>37</sup>.

A pesar de ello, un criterio de clasificación adecuado puede ser el basado en el modo de activación del sustrato de reacción por el catalizador<sup>38</sup>. En términos generales, podemos establecer dos grandes categorías: procesos organocatalíticos donde el catalizador y el sustrato interaccionan exclusivamente a través de enlaces no covalentes, y aquellos donde la interacción entre sustrato y catalizador ocurre a través de enlaces covalentes. Dentro del primer grupo tendríamos la catálisis vía enlace de hidrógeno, la catálisis por formación de pares iónicos quirales y la catálisis por transferencia de fase. El segundo grupo estaría constituido principalmente por la aminocatálisis.

<sup>37</sup> Para revisiones sobre organocatálisis bifuncional, ver: a) P. S. Bhadury, B. A. Song, S. Yang, D. Y. Hu, W. Xue, *Curr. Org. Synth.* **2009**, 6, 380-399. b) S. J. Connon, *Chem. Commun.* **2008**, 2499-2510.

<sup>38</sup> A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis. From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis (Capítulo 2)*, Wiley-VHC, **2005**.

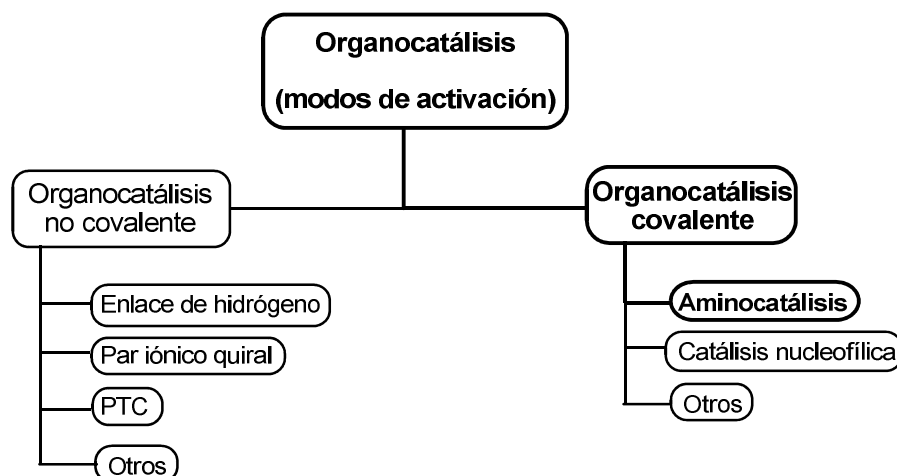


Fig. 1.9. Clasificación de la organocatálisis atendiendo al modo de activación de los sustratos.

### Organocatálisis no covalente

Paulatinamente, los químicos han tomado conciencia del enorme potencial de las interacciones débiles entre sustratos y catalizador en catálisis asimétrica. La formación de **enlaces de hidrógeno**<sup>39</sup> entre el catalizador y el componente electrofílico de una reacción provoca un aumento del carácter electrofílico de este último, facilitando el ataque por el componente nucleofílico de la reacción. A su vez, gracias a estas interacciones débiles entre el sustrato y el catalizador quiral, la reacción tiene lugar en un entorno quiral que favorece una de las dos posibles aproximaciones faciales Nucleófilo-Electrófilo, originando un producto enantioméricamente enriquecido. La catálisis por enlace de hidrógeno se establece generalmente entre un sustrato dotado de grupos coordinantes y un ácido de Brønsted quiral<sup>40</sup> que actúa como catalizador, como por ejemplo las amidas, ureas y tioureas<sup>41</sup>, dioles<sup>42</sup> (TADDOL<sup>43</sup>), derivados quirales de ácidos fosfóricos<sup>44</sup>,

<sup>39</sup> Revisiones sobre catálisis asimétrica por enlace de hidrógeno: a) Z. Zhang, P. R. Scheriner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1187-1198. b) X. Yu, W. Wang, *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 516-532. c) P. M. Pihko, *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*. Wiley-VCH. **2009**. d) M. Terada, *Chem. Commun.* **2008**, 4097-4112. e) X. Yu, W. Wang, *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 516-532. f) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5744-5758. g) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5713-5743. h) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1520-1543. i) T. Akiyama, J. Itoh, K. Fichibe, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 999-1010. j) P. M. Pihko, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2062-2064.

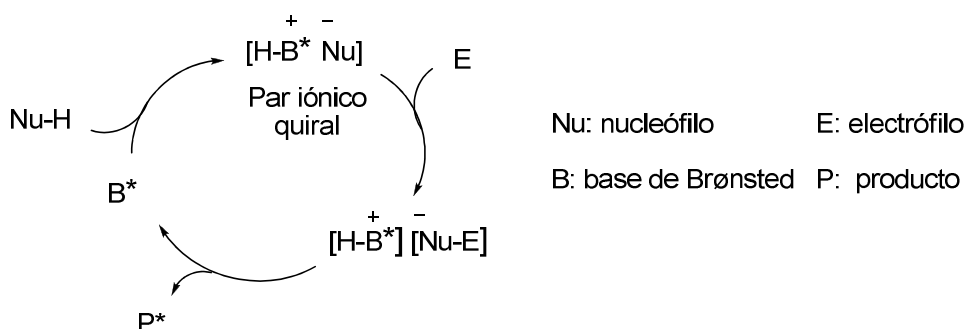
<sup>40</sup> Para una combinación de ácidos de Lewis con ácidos de Brønsted, ver: H. Yamamoto, K. Futatsugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1924-1942.

<sup>41</sup> Para revisiones sobre organocatálisis empleando derivados de tioureas, ver: a) H. Miyabe, Y. Takemoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, 81, 785-795. a) S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5418-5427.

<sup>42</sup> Revisiones generales sobre binaftol y derivados: a) J. M. Brunel, *Chem. Rev.* **2007**, 107, PR1-PR45. b) J. M. Brunel, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 857-897. c) G. Bringmann, A. J. P. Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5384-5427. d) P. Kocovsky, S. Vyskocil, M. Smrcina, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3213-3245. e) Y. Chen, S. Yekta, A. K.



**iónico** (fig. 1.11). Los sustratos pronucleófilos generalmente empleados en esta estrategia contienen grupos C-H relativamente ácidos como 1,3-dicarbonílicos, β-cianoésteres, malononitrilos, nitroalcanos, etc.



**Fig. 1.11:** Ciclo catalítico promovido por bases de Brønsted.

La naturaleza no direccional intrínseca de las interacciones electrostáticas en los pares iónicos resultantes hace muy difícil poder predecir el sentido de la estereoinducción. En general, las bases de Brønsted quirales más utilizadas son compuestos nitrogenados entre los que destacan aminas terciarias, guanidinas<sup>47</sup>, amidinas, imidazoles, etc. (fig. 1.12). En este contexto, merecen una mención especial las formas pseudoenantioméricas de los alcaloides de la *Cinchona*<sup>48</sup>, como son la quinina, quinidina, cinconina y cinconidina.

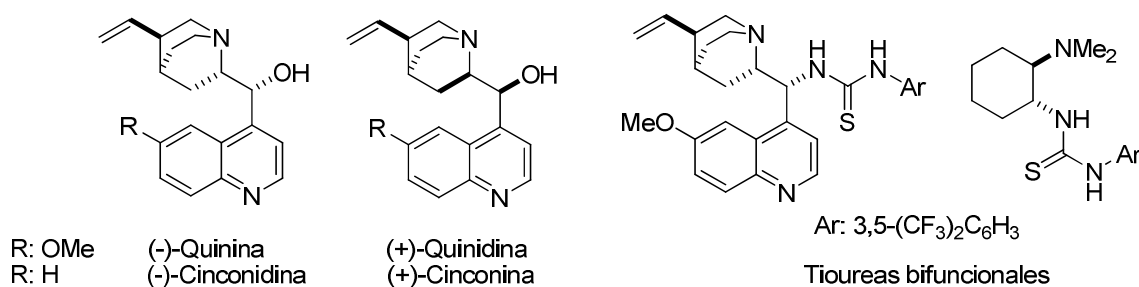
Como ya se ha comentado con anterioridad, algunos organocatalizadores pueden actuar de forma bifuncional<sup>49</sup>, activando, tanto el componente electrófilo como nucleófilo. En este contexto destacan las aminas que contienen un grupo tiourea<sup>41</sup>, las cuales han experimentado un importante desarrollo en los últimos años. El primero en aplicar este concepto fue Takemoto mediante el empleo de tioureas derivadas de la (1*R*,2*R*)-ciclohexanodiamina tal como la mostrada en la fig. 1.12 (derecha).

<sup>47</sup> Revisión sobre catálisis con guanidinas: a) D. Leow, C. H. Tan, *Synlett*, **2010**, *11*, 1589-1605. b) T. Ishikawa, *Superbases for Organic Synthesis*, Wiley, **2009**. c) T. Ishikawa, T. Kumamoto, *Synthesis* **2006**, *5*, 737-752.

<sup>48</sup> Revisiones sobre alcaloides derivados de la *Cinchona* en organocatálisis: a) C. E. Song, *Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis: Ligands, Immobilization and Organocatalysis*, Wiley-VCH, **2009**. b) E. M. O. Yeboah, S. O. Yeboah, G. S. Singh, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 1725-1762. c) T. Marcelli, H. Hiemstra, *Synthesis*, **2010**, *8*, 1229-1279. d) Y. C. Chen, *Synlett*, **2008**, *13*, 1919-1930. e) S. J. Connon, *Chem. Commun.* **2008**, *22*, 2499-2510. f) C. O. Dalaigh, *Synlett*, **2005**, *5*, 875-876.

<sup>49</sup> Para revisiones sobre organocatálisis bifuncional, ver: a) P. S. Bhadury, B. A. Song, S. Yang, D. Y. Hu, W. Xue, *Curr. Org. Synth.* **2009**, *6*, 380-399. b) S. J. Connon, *Chem. Commun.* **2008**, 2499-2510.





**Fig. 1.12:** Organocatalizadores bifuncionales representativos con carácter de bases de Brønsted.

La **catálisis por transferencia de fase**<sup>50</sup> (PTC) también transcurre mediante interacciones débiles entre el sustrato y el catalizador con formación de un par iónico quiral. La particularidad mecánica en este caso es que hay involucrado un fenómeno de transporte entre fases asociado al cambio de las propiedades químicas de los reactivos (fig. 1.13). La reacción tiene lugar, generalmente, en un sistema bifásico donde es necesaria una agitación vigorosa para facilitar el contacto entre fases. El catalizador quiral acelera la transferencia de la especie nucleofílica de una fase (generalmente acuosa) a la fase orgánica donde ahora puede tener lugar la reacción en un entorno asimétrico. Los catalizadores de transferencia de fase más empleados son las sales de amonio cuaternarias (fig. 1.14), principalmente las derivadas de la *Cinchona*. Dentro de la gran variedad de transformaciones químicas llevadas a cabo mediante este modelo de activación, la reacción más estudiada ha sido la alquilación enantioselectiva de derivados de la glicina<sup>51</sup> para la preparación de  $\alpha$ -aminoácidos.

<sup>50</sup> Revisiones sobre catálisis por transferencia de fase: a) K. Maruoka, *Asymmetric Phase Transfer Catalysis*, Wiley-VCH, **2008**. b) S. S. Jew, H. G. Park, *Chem. Commun.* **2009**, 7090-7103. c) T. Hashimoto, K. Maruoka, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5656–5682. d) T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222-4266.

<sup>51</sup> Para una revisión sobre este tema, ver: M. J. O'Donnell, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506-517.

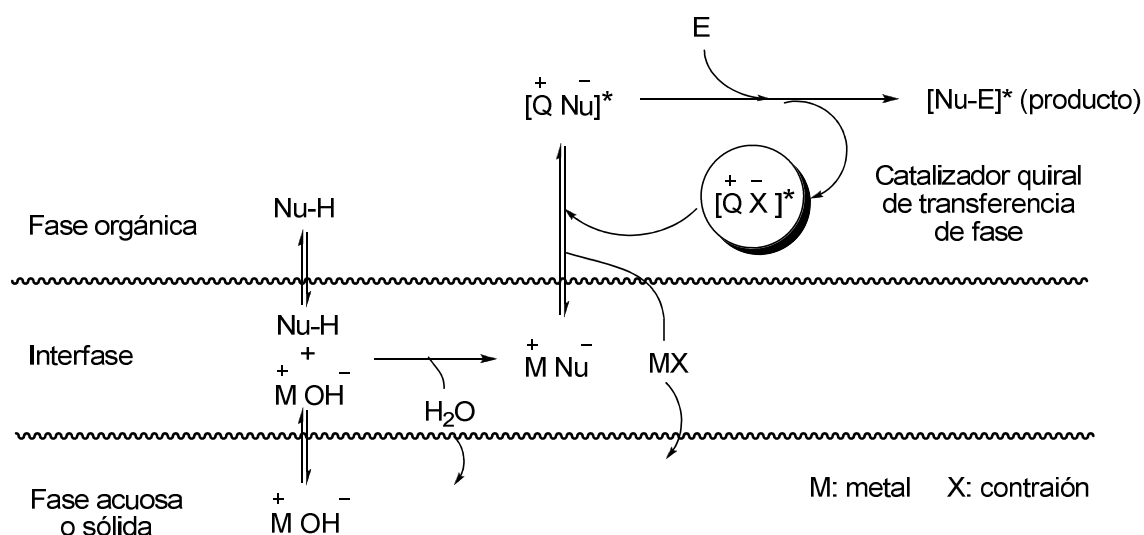


Fig. 1.13: Mecanismo de la catálisis por transferencia de fase.

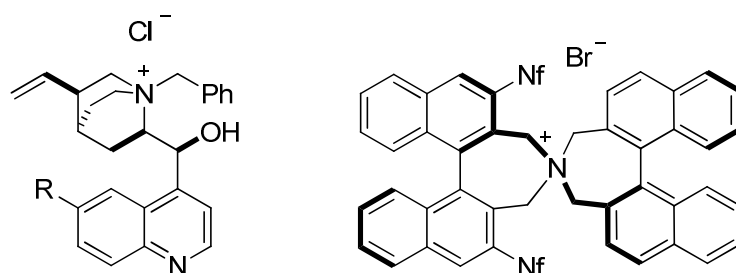


Fig. 1.14: Organocatalizadores quirales representativos empleados en PTC.

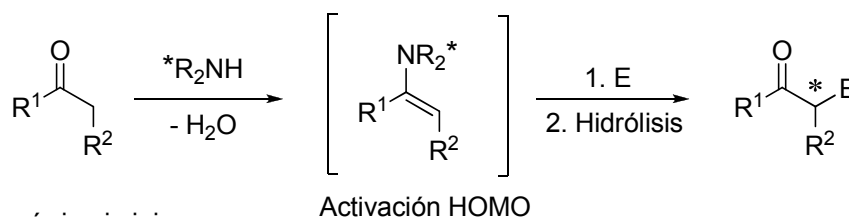
### Organocatálisis covalente

Muchas reacciones organocatalíticas transcurren a través de la formación de un aducto covalente catalizador-sustrato de reactividad elevada. El catalizador es habitualmente una base de Lewis y entre los ejemplos típicos están los aminoácidos, péptidos, alcaloides y moléculas sintéticas que presentan nitrógeno, azufre o fósforo en su estructura. De particular relevancia dentro de la organocatálisis covalente es la **aminocatálisis**<sup>32</sup>. Dejando a un lado la catálisis nucleofílica por aminas, esta se caracteriza por la activación de un compuesto carbonílico (aldehído o cetona) por interacción con una amina primaria o secundaria para formar las correspondientes enaminas o iones iminio (fig. 1.15). Aunque la activación de compuestos carbonílicos vía transformación estequiométrica e irreversible de éstos en sus derivados enamina o ion iminio es conocida desde hace algunas décadas<sup>52</sup>,

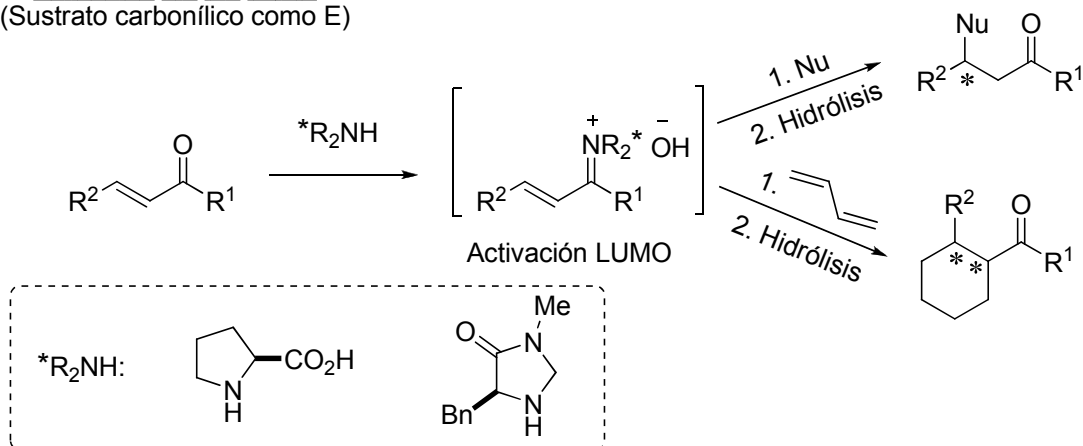
<sup>52</sup> Para un ejemplo representativo, ver: G. Stork, A. Brizzola, H. Landesman, J. Szmuskovicz, R. Teller, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207-222.

versiones catalíticas que conllevan la generación reversible y transitoria de estas especies reactivas intermedias han sido descritas sólo recientemente. Un ejemplo paradigmático de esto último lo constituye la formación de enaminas entre compuestos carbonílicos y el aminoácido (*L*)-prolina<sup>53</sup> como especies reactivas transitorias que permiten la funcionalización de aldehídos y cetonas en la posición  $\alpha$ <sup>54</sup>.

Activación vía enamina  
(Sustrato carbonílico como Nu)



Activación vía ion iminio  
(Sustrato carbonílico como E)



**Fig. 1.15:** Mecanismos más comunes de activación covalente por aminocatálisis y organocatalizadores representativos.

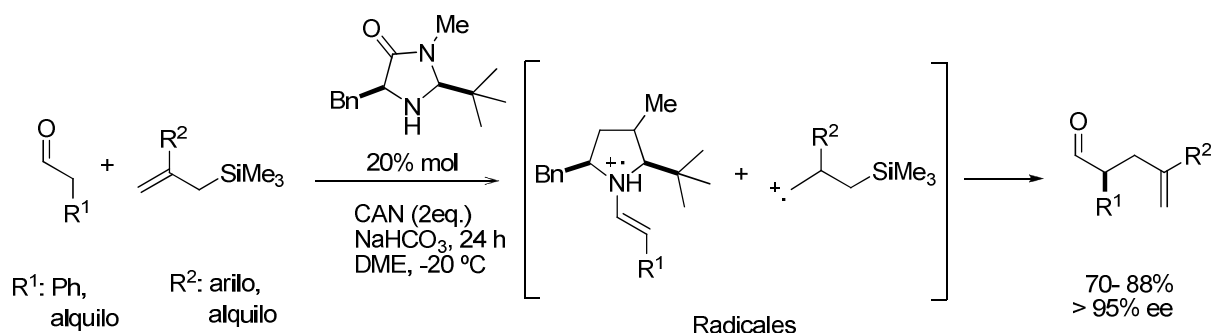
El trabajo de la presente tesis se enmarca dentro de esta área por lo que las activaciones vía enamina y vía ion iminio serán explicadas con mayor detalle en los siguientes apartados.

<sup>53</sup> Para revisiones sobre la catálisis mediada por la prolina, ver: a) Ref. 32d. b) B. List, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 548-557. c) B. List, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 5573-5590. Para los orígenes en el uso del concepto de activación vía enamina, véase: d) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396. Para revisiones sobre el empleo de (*L*)-prolina en organocatálisis asimétrica, véase: e) D. Enders, A. Narine, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7857-7870. f) H. Kotsuki, H. Ikishima, A. Okuyama, *Heterocycles*, **2008**, *75*, 493-529. g) G. Guillena, C. Nájera, D. Ramón, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 2249-2293. h) W. Notz, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580-591. i) M. Movassghi, E. Jacobsen, *Science*, **2002**, *298*, 1904-1905. Para el primer ejemplo de reacción aldólica intramolecular catalizada por (*L*)-prolina, véase: j) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1971**, *10*, 496-497. k) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3239-3243. l) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.

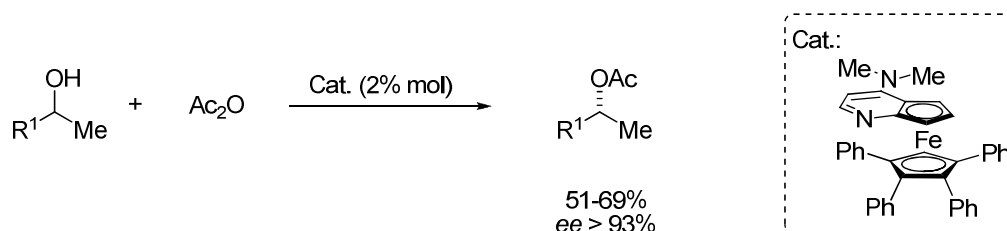
<sup>54</sup> Esto se tratará con más detalle en el apartado 1.3.1 de este capítulo. Para una revisión general sobre este tema, véase: a) S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178-2189. b) A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2-25. c) A. Mielgo, C. Palomo, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 922-948. d) M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2006**, 2001-2011.

Recientemente se han descrito otros métodos de activación covalente como pueden ser la formación de enaminas radicalarias por activación de tipo SOMO<sup>55</sup> (fig. 1.16a) y la **catálisis nucleofílica**<sup>56</sup> promovida por aminas terciarias<sup>56b</sup>, fosfinas, sulfuros, carbenos<sup>57</sup> y dialquilaminopiridinas quirales<sup>58</sup> (fig. 1.16b).

a) Activación SOMO (ref. 55b)



b) Catálisis nucleofílica (ref. 56d)



**Fig. 1.16:** Otras formas de activación en organocatálisis covalente.

A continuación se procederá a explicar con más detalle los principios que rigen la organocatálisis vía formación de enaminas e/o ion iminio.

<sup>55</sup> Para más información sobre este modo de activación, ver: a) P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1360-1363. b) T. D. Beeson, A. Mastracchio, J-B. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Science*, **2007**, *316*, 582-585. c) D. A. Nicewicz, D.W. C. MacMillan, *Science*, **2008**, *322*, 77-80. d) H-Y. Young, J-B. Hung, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004-7005.

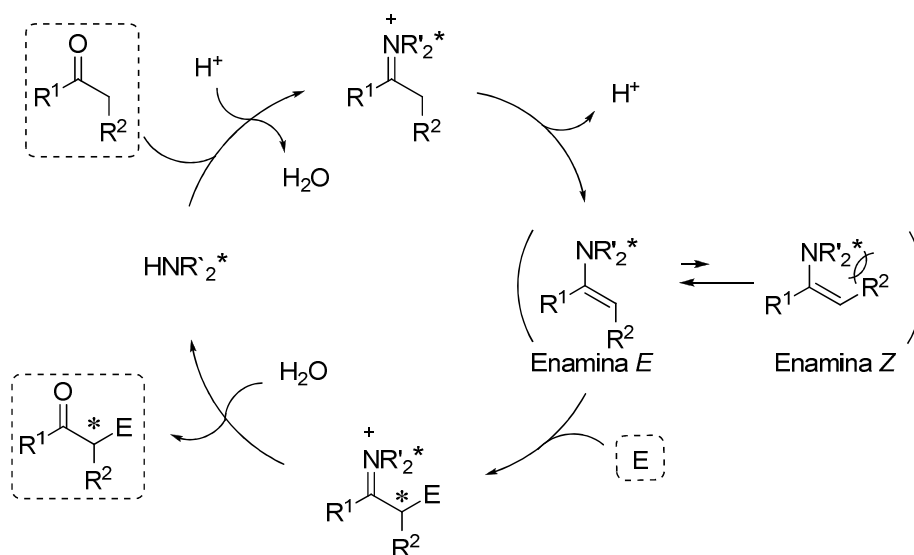
<sup>56</sup> Para revisiones sobre este tema, ver: a) S. E. Denmark, G. L. Beutner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1560-1638. b) G. C. Fu, *Acc. Chem. Rev.* **2004**, *37*, 542-547. c) S. France, D.J. Guerin, S. J. Miller, T. Lectka, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2985-3012. d) J. C. Ruble, H. A. Latham, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1629-1630.

<sup>57</sup> Para organocatálisis asimétrica vía carbenos *N*-heterocíclicos, ver: D. Enders, O. Niemerier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606-5655.

<sup>58</sup> Para organocatálisis asimétrica vía dialquilaminopiridinas, ver: R. P. Wurz, *Chem. Rev.* **2007**, 5570-5595.

## 1.2.1.2 Catálisis vía enamina

Un modo de aumentar la reactividad de un compuesto carbonílico (aldehído o cetona) es a través de la formación de una enamina<sup>59</sup> por reacción con una amina (primaria o secundaria). Ya que la formación de enaminas es un proceso intrínsecamente reversible, este proceso de activación puede incorporarse como parte de un ciclo catalítico (fig. 1.17). Además, la enamina formada posee dos posibles isómeros configuracionales, *E* y *Z*, en equilibrio termodinámico. De forma general y a menos que otras interacciones específicas favorezcan la enamina *Z*, la enamina *E* está favorecida energéticamente<sup>60</sup>.



**Fig. 1.17:** Ciclo catalítico de activación vía enamina. Aunque por claridad se han dibujado flechas en único sentido, todas las etapas dibujadas son reversibles.

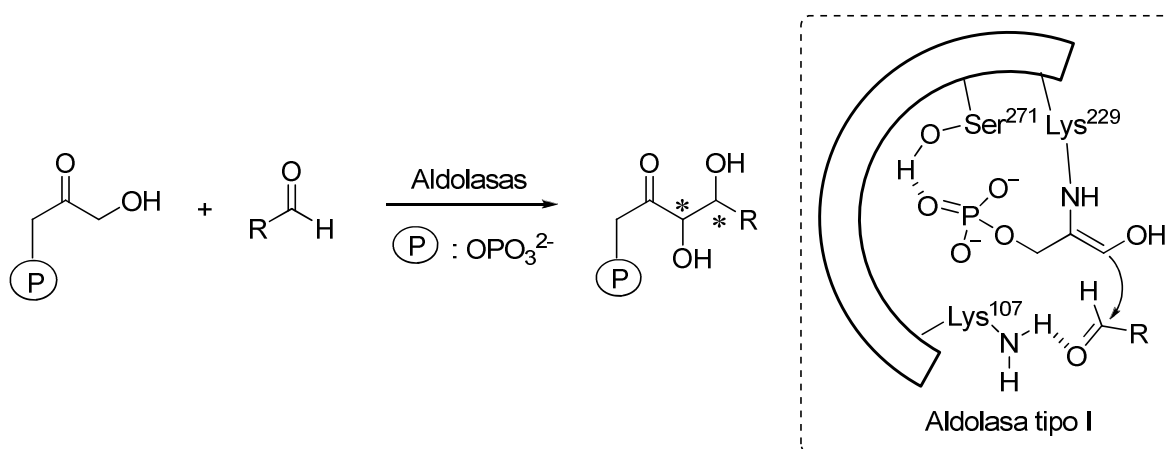
Así, estas enaminas que poseen un fuerte carácter nucleofílico pueden ser capturadas por una gran variedad de electrófilos carbonados, nitrogenados, oxigenados, sulfurados y halogenados, bien a través de reacciones de adición (electrófilos con hibridación sp<sup>2</sup> y sp) o de reacciones de sustitución (electrófilos con hibridación sp<sup>3</sup>). Para que el proceso sea catalítico, la amina quiral de partida (HNR'<sub>2</sub>\*) ha de liberarse del producto de reacción, estando disponible para comenzar

<sup>59</sup> Revisiones específicas sobre catálisis vía enamina: a) P. M. Pihko, I. Majander, A. Erkkilä, *Top. Curr. Chem.* **2010**, 291, 29-75. b) Ref. 54b. c) Ref. 22h. d) B. List, *Chem. Commun.* **2007**, 107, 5413-5415. e) H. Pellissier, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 9267-9331. f) B. List, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 548-557. g) B. List, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 5573-5590. Para los orígenes en el uso del concepto de catálisis vía enamina, véase: h) Ref. 53d.

<sup>60</sup> Para detalles sobre la configuración de las enaminas, véase: a) D. S. Seebach, D. M. Badine, W. B. Schweizer, A. K. Bech, I. Krossing, P. Klose, T. Uchiman, *Helv. Chimica. Acta.* **2009**, 92, 1225-1259. b) P. H-Y. Cheong, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13912-13913. c) S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Matin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2479-2479. d) S. Bahmanyar, K. N. Houk, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1249-1251. e) S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11273-11283.

de nuevo el ciclo. Además, si la amina empleada es quiral, se dota al sistema de un entorno asimétrico pudiéndose llevar a cabo una transformación enantioselectiva.

Esta estrategia de activación de aldehídos y cetonas tiene su fuente de inspiración en el mecanismo que usan las aldolasas<sup>61</sup> de tipo I, presentes en organismos superiores. Dichas enzimas catalizan la reacción aldólica en un entorno quiral mediante la formación de una enamina entre un fosfato de dihidroxiacetona y un residuo de lisina. Además el aldehído aceptor se encuentra activado por formación de enlace de hidrógeno con otro residuo de lisina (fig. 1.18).



**Fig. 1.18:** Mecanismo de activación de las aldolasas tipo I<sup>61</sup>.

Un catalizador que actúa bajo este modo de activación es la prolina. Este aminoácido natural es barato, abundante y accesible en ambas formas enantioméricas<sup>62</sup>. Además, el hecho de ser una amina secundaria hace que posea un valor de  $pK_a$  más alto que el resto de aminoácidos (a excepción de los aminoácidos básicos Lys, Arg, His,...) lo que unido a su carácter cíclico (menor impedimento estérico) la hace más nucleofílica frente a adiciones a compuestos carbonílicos para formar las correspondientes enaminas e iones iminio.

Como ya se ha comentado anteriormente, desde la irrupción en el año 2000 de la (*L*)-prolina como promotor de transformaciones enantioselectivas vía enamina, este modo de activación y el empleo de este catalizador se ha desarrollado

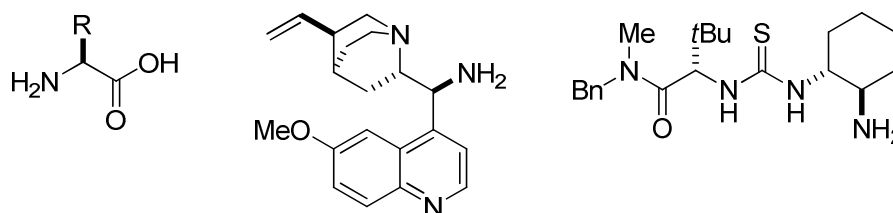
<sup>61</sup> Sobre las aldolasas de tipo I y II, consúltese: a) D. M. Timothy, C-H. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1352-1374. b) J. Wagner, R. Lerner, C. F. Barbas III, *Science*, **1995**, *270*, 1797-1800. Sobre los mecanismos enzimáticos en general, véase: c) M. T. Reetz, *Enzyme Functionality*, **2004**, 559-598. d) M. Bocola, N. Otte, K. E. Jaeger, T. M. Reetz, W. Thiel, *Chem. Bio. Chem.* **2004**, *5*, 214-223. e) H. Drauz, Waldmann, *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley-VCH. **2002**.

<sup>62</sup> La (*L*)-prolina se extrae fundamentalmente de las plumas de la gallina.

de manera extraordinaria en reacciones enantioselectivas que involucran aldehídos o cetonas como sustratos, en especial las reacciones de tipo aldólica, y Michael.

No obstante, existen determinados inconvenientes y/o limitaciones asociados al uso de este catalizador. En particular, la prolina es poco soluble en muchos disolventes orgánicos ordinarios, es poco activa frente a cetonas, y, en algunas transformaciones ofrece estereoselectividades moderadas. Otro inconveniente es el asociado a la aparición, cuando se emplea este catalizador con aldehídos como sustratos, de reacciones competitivas como puede ser la autocondensación del aldehído o su polimerización. Estas limitaciones han motivado el diseño racional de nuevos catalizadores.

Por ejemplo, se han empleado aminas quirales primarias<sup>63</sup> que resultan más eficaces que las aminas secundarias en algunas reacciones que involucran cetonas (fig. 1.19). También se han empleado otras aminas secundarias o aminas derivadas de la propia prolina<sup>64</sup>.



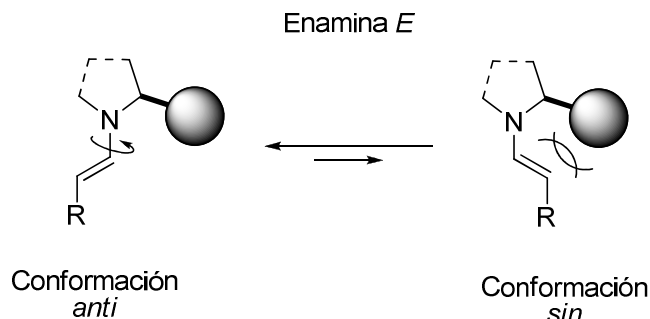
**Fig. 1.19.** Aminas primarias quirales representativas empleados en catálisis vía enamina.

Un aspecto crucial para lograr que la inducción asimétrica del proceso sea elevado es que tanto la configuración como la conformación de la enamina intermedia esté bien definida en el estado de transición. A este respecto ya se ha comentado que la enamina de configuración *E* es por lo general más estable que la *Z*. Ahora bien, la *E*-enamina puede presentar dos posibles conformeros (isómeros rotacionales) *anti* y *sin*. Se denomina enamina *anti* al conformero con el doble enlace de la misma orientado en dirección opuesta al grupo voluminoso situado en la posición  $\alpha$  al nitrógeno pirrolidínico. Por el contrario la enamina *sin* es aquella cuyo

<sup>63</sup> Para revisiones sobre el empleo de aminas primarias en catálisis, véase: a) L. W. Xu, J. Luo, Y. Lu, *Chem. Commun.* **2009**, 1807-1821. b) F. Peng, Z. Shao, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, 285, 1-13. c) L-W. Zu, Y. Lu, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 2047-2053. d) G. Bartoli, P. Melchiorre, *Synlett*, **2008**, 1759-1772. e) Y-C. Chem. *Synlett*. **2008**, 1919-1930.

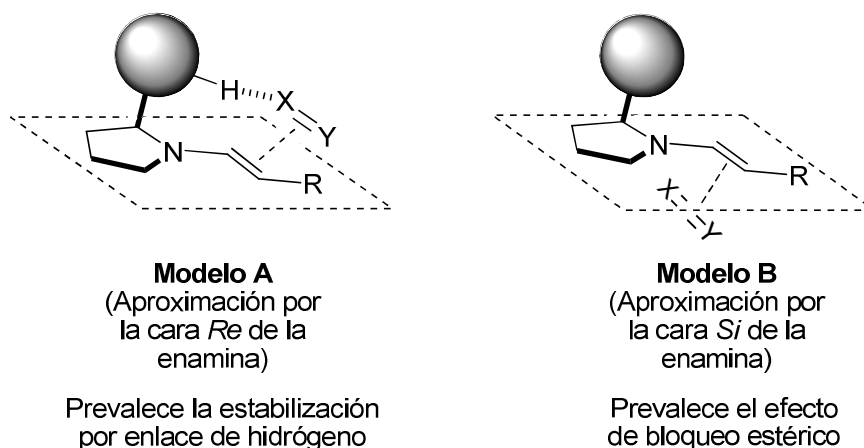
<sup>64</sup> Para trabajos en los que se han empleado aminas pirrolidínicas derivadas de la prolina, ver ref. 89. Para revisión con aminas secundarias no pirrolidínicas, véase: a) T. Kano, K. Maruoka, *Chem. Commun.* **2008**, 5465-5473. Para revisiones con éteres de sililo derivados del diarilprolinol, véase ref. 67.

doble enlace se encuentra en el mismo lado que el grupo voluminoso. Por lo general para las enaminas provenientes de aldehídos la disposición *anti* es más estable debido a la disminución de las repulsiones estéricas entre el grupo voluminoso y el doble enlace (fig. 1.20).



**Fig. 1.20:** Rotamería *sin/anti* de las *E*-enaminas.

Asumiendo, pues, que en el estado de transición la enamina participa predominantemente a través de su forma *E-anti*, podemos distinguir dos modelos de aproximación del electrófilo según prevalezcan los efectos meramente estéricos o los de coordinación vía enlace de hidrógeno (fig. 1.21). De forma general, la configuración de los productos finales obtenidos por ambas aproximaciones sería opuesta.



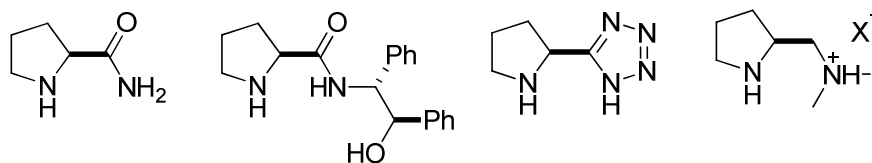
**Fig. 1.21:** Plataformas de estereocontrol.

Los catalizadores en los que prevalece el modelo A (coordinación)<sup>65</sup> son portadores de un grupo dador de hidrógeno (ácido carboxílico, sulfonamida, tetrazol, etc.) situado habitualmente en la posición  $\alpha$  al nitrógeno pirrolidínico (fig. 1.22) y

<sup>65</sup> a) C. Bolm, T. Rantanen, I. Schiffers, L. Zani, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1758-1763. b) M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2006**, 2001-2011. c) G. Guillena, D. J. Ramón, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 1465-1492.

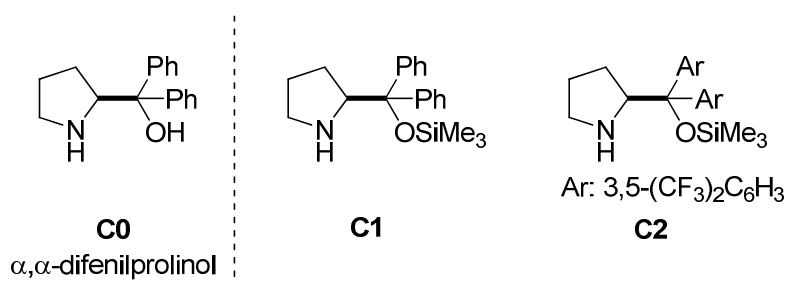


además de orientar la aproximación del electrófilo por la cara *Re* de la enamina activa el electrófilo<sup>66</sup>.



**Fig. 1.22:** Catalizadores que funcionan por aproximación por enlace de hidrógeno.

En el momento de iniciarse los trabajos conducentes a esta tesis una nueva familia de organocatalizadores derivada del prolinol y constituida por **C1** y **C2** emergió con fuerza (fig. 1.23)<sup>67</sup>. En ellos el estereocontrol del proceso catalítico vía enamina viene determinado por el **bloqueo estérico**<sup>68</sup> (modelo B, fig. 1.21) ejercido por el grupo voluminoso que estos catalizadores incorporan en el carbono  $\alpha$  al nitrógeno pirrolidínico. De esta manera la aproximación del electrófilo tiene lugar por la cara *Si* de la enamina.



**Fig. 1.23:** Catalizadores derivados del prolinol que funcionan por control estérico.

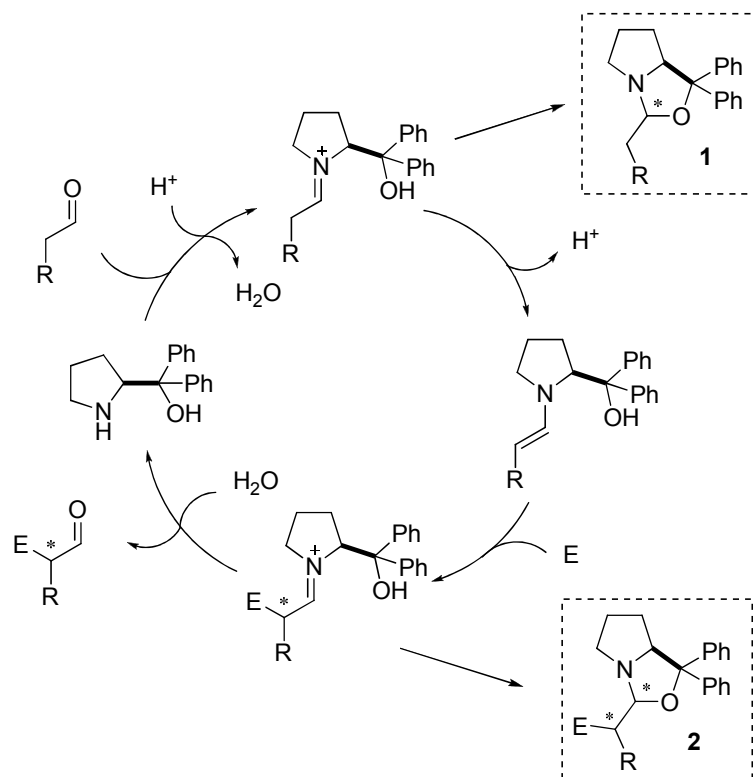
Curiosamente, el catalizador **C0**, del que deriva **C1** (análogo a **C2**), y que operaría según un modelo de coordinación, es menos útil a pesar de que conduce a buenas estereoselectividades. El problema al emplear **C0** es que en ocasiones se observa un descenso en eficiencia catalítica, esto es, niveles bajos del parámetro

<sup>66</sup> Aparentemente algunas excepciones parecen darse en el caso de adiciones conjugadas de compuestos carbonílicos a nitroalquenos promovidas por algunas pirrolidinas portadoras de un grupo sulfamida o un grupo amino protonado. En estos casos los autores proponen la aproximación por la cara *Si* de la enamina, cara contraria al grupo portador del dador de hidrógeno. Para algunos de estos ejemplos véase: a) J. Wang, H. Li, B. Lou, L. Zu, H. Guo, W. Wang, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4321-4332. b) N. Mase, R. Thayumanavan, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2527-2530. c) D. Enders, A. Seki, *Synlett*, **2002**, 26-28. d) B. List, P. Pojarliev, H. J. Martin, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423-2425.

<sup>67</sup> Para revisiones generales, véase: a) A. Lattanzi, *Chem. Commun.* **2009**, 1452-1463. b) Ref. 54b. c) C. Palomo, A. Mielgo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7876-7880. La primera descripción de estos catalizadores fue realizada independientemente por los grupos de Jørgensen y Hayashi, ver: d) Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212-4215. e) M. Marigo, M. J. Franzen, T. Poulsen, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964-6965.

<sup>68</sup> Artículo sobre el origen de la enantioselectividad en las reacciones catalizadas por los éteres de sililo derivados del diarilprolinol: a) P. Dinér, A. Kjærsgaard, M. L. Alstrup Lie, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 122-127. b) Ref. 32a.

TON<sup>69</sup> (*catalyst TurnOver Number*). Este hecho ha sido atribuido a la formación de los hemiaminales<sup>70</sup> **1** y **2** (fig. 1.24), relativamente estables y no reactivos, como reacciones parasitarias.



**Fig. 1.24.** Formación de los hemiaminales **1** y **2** en el ciclo catalítico de activación vía enamina empleando **C0** como catalizador. Aunque por claridad se han dibujado flechas en único sentido, todas las etapas dibujadas son reversibles.

La prolina, los éteres de sililo **C1** y **C2** derivados del diarilprolinol y otros derivados pirrolidínicos han sido empleados exitosamente en la  $\alpha$ -funcionalización de aldehídos<sup>71</sup> tanto en reacciones de formación de enlaces carbono-carbono

<sup>69</sup> Para más detalles sobre el *turnover* inherente al difenilprolinol como catalizador, véase: a) N. Halland, A. Braunton, S. Bechmann, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4790-4791. b) K. Juhl, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1498-1501. c) P. Melchiorre, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4151-4157.

<sup>70</sup> Para un disentimiento sobre la estabilidad y reactividad de las especies hemiacetálicas, ver: a) T. Kanzian, S. Lakhdar, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9526-9529. b) D. Seebach, A. K. Beck, D. Badine, A. Eschenmoser, A. M. Treasururywala, R. Hobi, *Helv. Chim. Acta.* **2007**, *90*, 425-471.

<sup>71</sup> Revisiones: a) P. I. Dalko, *Enantioselective Organocatalysis. Reactions and Experimental Procedures*, Wiley-VHC, **2007**. b) B. List, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 548-557. c) Ref. 32a Para revisiones sobre  $\alpha$ -heterofuncionalización organocatalítica enantioselectiva de compuestos carbonílicos, véase: d) G. Guillena, D. J. Ramón, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 1465-1492. e) M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2006**, 2001-2011. Para revisiones sobre  $\alpha$ -oxigenación y  $\alpha$ -aminación, véase: f) J. M. Janey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5656-5657. Para revisiones sobre  $\alpha$ -aminación catalizada por la *L*-Prolina, véase: g) R. O. Duthaler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 95-978. Para revisiones sobre  $\alpha$ -fluoración, véase: h) G. K. S. Prakash, P. Beier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2172-2174. i) P. M. Pihko, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 544-547. j) H. Ibrahim, A. Togni, *Chem. Commun.* **2004**, 1147-1155. Para revisiones sobre  $\alpha$ -sulfenilación, véase: k) D. Enders, K. Lüttgen, A. Narine, *Synthesis*, **2007**, *7*, 959-980. Para revisiones sobre  $\alpha$ -fosforilación, véase: l) D. Enders, A. Saint-Dizier, M. I. Lannou, A. Lenzen, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 29-49.

(reacciones aldólica, de Mannich y Michael, entre otras) como en reacciones de formación de enlaces carbono-heteroátomo, obteniéndose en todos los casos buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades (fig. 1.25)<sup>72</sup>.

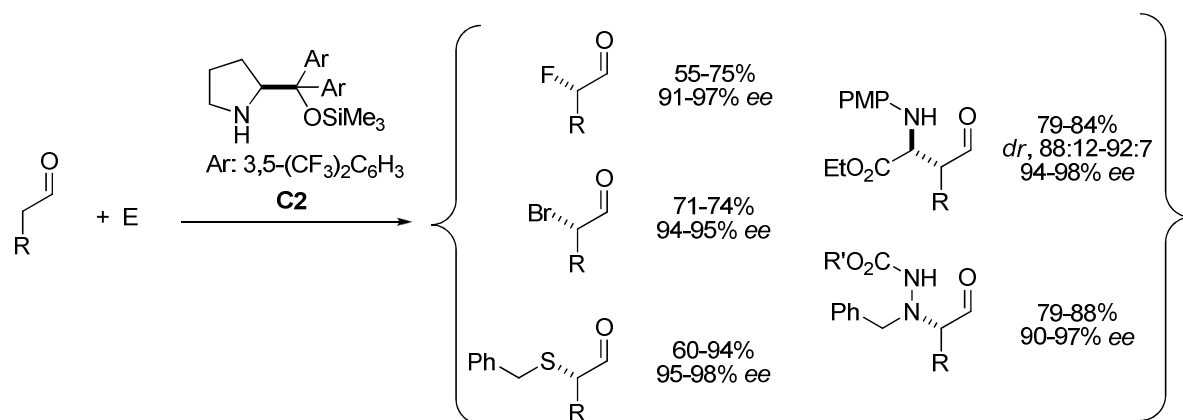


Fig. 1.25:  $\alpha$ -Funcionalización de aldehídos catalizada por diaril prolinoles.

Recientemente, este modo de activación se ha extendido a la  $\gamma$ -funcionalización de aldehídos a través de la formación de dienaminas (fig. 1.26)<sup>73</sup>.

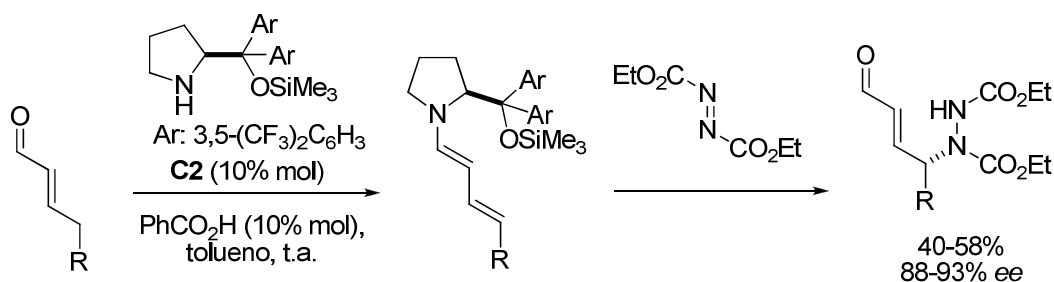


Fig. 1.26:  $\gamma$ -Funcionalización de aldehídos catalizada por **C2**.

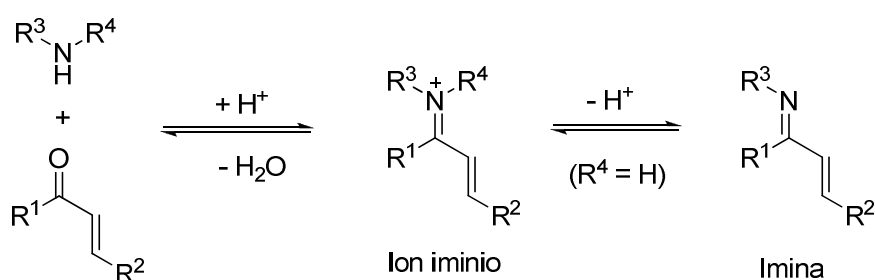
Complementando la activación de la posición  $\alpha$  de aldehídos y cetonas vía enamina, la estrategia de activar la posición  $\beta$  de un aldehído (o menos frecuentemente, cetona)  $\alpha,\beta$ -insaturado vía formación de un ion iminio intermedio ha demostrado ser igualmente exitosa. El fundamento mecanístico de este último proceso y sus aplicaciones se describen a continuación.

<sup>72</sup> Para adiciones a compuestos carbonílicos, ver: a) B. List, A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396. b) K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260-5267. c) A. B. Northrup, I. K. Mangion, F. Hettche, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2152-2154. Adiciones nucleofílicas a C=N (reacción de Mannich): d) M. M. B. Marques, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 348-352. Para revisiones de adiciones a N=N (azodicarboxilatos), ver: e) R. O. Duthaler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 975-978. Para revisiones de adiciones a O=N (nitrosobenceno), ver: f) P. Merino, T. Tejero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2995-2997. g) H. Yamamoto, N. Nomiyama, *Chem. Commun.* **2005**, 3514-3525. Para revisiones de adiciones de Michael, véase: ref. 91.

<sup>73</sup> a) G. Bergonzini, S. Vera, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9685-9688. b) S. Bertelsen, M. Nielsen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7356-7359. c) S. Bertelsen, M. Marigo, S. Brandes, P. Dinés, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12973-12980.

## 1.2.1.3 Catálisis vía ion iminio

La catálisis vía ion iminio<sup>74</sup>, descubierta en 2000 por MacMillan<sup>74f</sup>, se basa en la generación de una especie iminio intermedia con un carácter electrófilo acrecentado vía condensación de un aldehído o cetona  $\alpha,\beta$ -insaturado con una amina (fig. 1.27). Cuando la amina involucrada es primaria el equilibrio se desplaza hacia la formación de las correspondientes iminas, también llamadas bases de Schiff. Estas iminas son básicas y en medio ácido se encuentran protonadas como iones iminio. Por el contrario, con aminas secundarias el proceso se detiene en la etapa de ion iminio, que puede ser aislado como sal de un ácido fuerte. Las aminas primarias siempre requieren un ácido externo como co-catalizador que ayude a la condensación. En el caso de aminas secundarias suele ser también común el empleo de aditivos ácidos.



**Fig. 1.27:** Activación de aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados vía ion iminio.

La activación del sustrato carbonílico vía formación de ion iminio tiene analogías con la activación del grupo carbonilo mediante el empleo de ácidos de Lewis o Brønsted. En ambos casos se consigue un descenso en la energía del orbital LUMO del sistema aceptor (orbital  $\pi^*$  vacío, fig. 1.28). Así, las sales de iminio son más electrofílicas que los correspondientes compuestos carbonílicos de partida y experimentan más fácilmente un ataque nucleofílico. En la fig. 1.29 se esquematizan las reacciones más comunes mediadas por esta estrategia.

<sup>74</sup> Para revisiones generales sobre la catálisis vía ion iminio, consultar: a) J. B. Brazier, N. C. O. Tomkinson, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 281-347. b) Ref. 53b. c) G. Bartoli, P. Melchiorre, *Synlett.* **2008**, *12*, 1759-1772. d) P. M. Pihko, I. Majander, A. Erkkilä, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416-5470. e) G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta.* **2006**, *39*, 79-87. Para los orígenes en el uso del concepto de activación del LUMO vía ion iminio, ver: f) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. C. W. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874-9875.

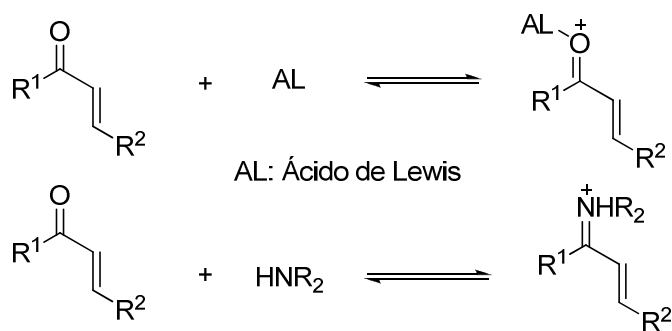


Fig. 1.28

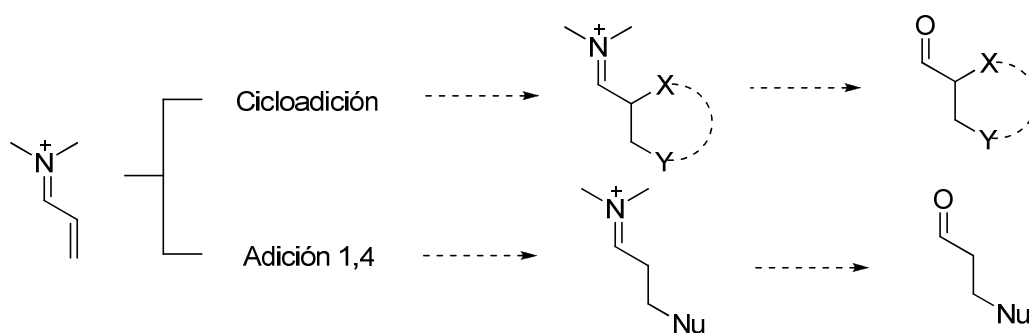
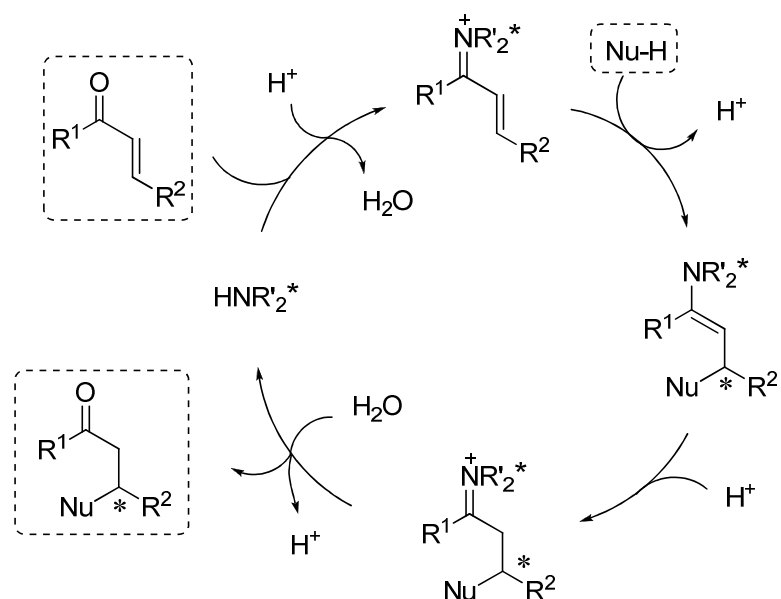


Fig. 1.29

Al igual que en la activación vía enamina, las reacciones elementales involucradas en la activación vía ion iminio son reversibles, por lo que el proceso puede integrarse en un ciclo catalítico. En la fig. 1.30 se representa el esquema general del ciclo catalítico de activación de cetonas y aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados vía ion iminio en reacciones de adición 1,4. Como se observa, una vez formado el ion iminio este puede ser atacado por una especie nucleofílica en la posición  $\beta$  al carbonilo. La enamina formada transitoriamente puede isomerizar a la forma imínica que por hidrólisis conduce al compuesto carbonílico  $\beta$ -funcionalizado liberando la amina que puede comenzar otro ciclo. Como se ha comentado anteriormente, el uso de aditivos ácidos que actúen como co-catalizadores es común en este tipo de activación, haciendo la catálisis más efectiva. El papel del aditivo ácido es seguramente facilitar tanto la formación del primer intermedio imínico como la hidrólisis del segundo intermedio imínico formado tras la etapa de adición<sup>75</sup>.

<sup>75</sup> Ver: M. Wiesner, G. Upert, G. Angelici, H. Wennemers, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 6-7.

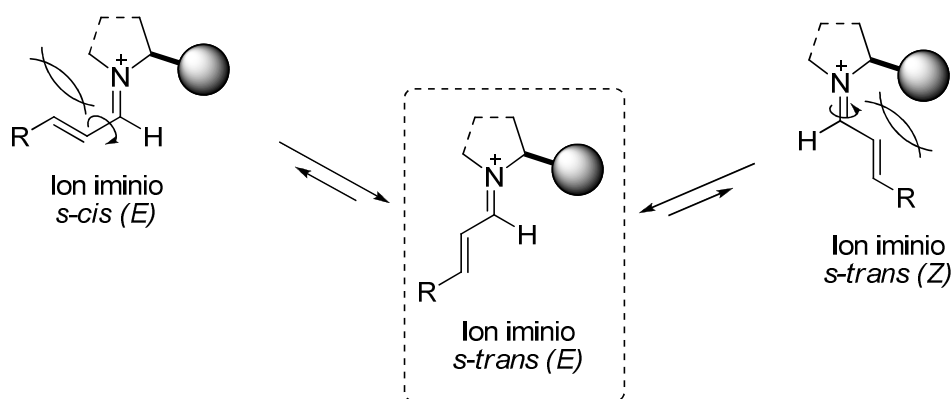


**Fig. 1.30:** Ciclo catalítico de activación de compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados vía ion iminio en reacciones de adición conjugada. Aunque por claridad se han dibujado flechas en único sentido, todas las etapas dibujadas son reversibles.

Al igual que en la catálisis vía enamina, el grado de éxito de la estrategia de catálisis vía ion iminio vendrá condicionado por el grado de rigidez configuracional y conformacional de las especies imínicas involucradas en el estado de transición. En este caso los elementos estereoquímicos relevantes<sup>76</sup> serán la geometría *E* o *Z* del doble enlace imínico C=N y la disposición *s-cis* (desfavorecida) o *s-trans* (favorecida) del sistema diénico. Por lo general, en iones iminio provenientes de aldehídos predomina sobre las demás la forma *s-trans* (*E*) tal como se representa en la fig. 1.31<sup>77</sup>.

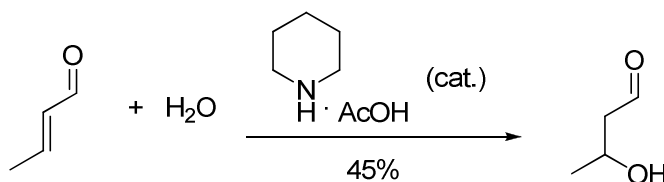
<sup>76</sup> Para más detalles sobre cálculos computacionales relativos a la estabilidad del ion iminio cuando se utilizan los trimetilsilil éteres derivados del diarilprolinol, véase: a) U. Groselj, D. Seebach, D. M. Badine, W. B. Schweizer, A. Beck, *Helv. Chim. Acta.* **2009**, *92*, 1225-1259. b) D. Seebach, U. Groselj, D. M. Badine, W. B. Schweizer, A. Beck, *Helv. Chim. Acta.* **2008**, *91*, 1999-2033. c) I. Ibrahim, P. Hammar, J. Vesely, R. Rios, L. Eriksson, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1875-1884. d) D. Seebach, A. Beck, D. M. Badine, M. Limbach, A. Eschenmoser, A. M. Treasurywala, R. Hobi, *Helv. Chim. Acta.* **2007**, *90*, 425-471. e) P. Dinés, M. Nielsen, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1983-1987.

<sup>77</sup> Con cetonas, si el catalizador ejerce un control de la estereoquímica según un modelo de coordinación, el ion iminio que generalmente predomina es el de configuración *E*. Por el contrario, si el catalizador ejerce un control de la estereoquímica por bloqueo estérico la configuración predominante es la *Z*.



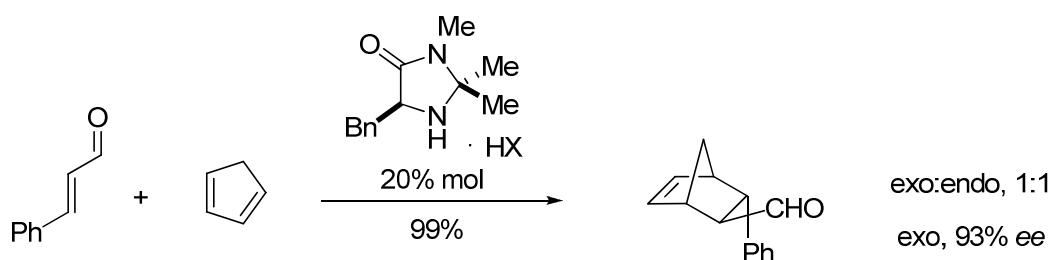
**Fig. 1.31.** Estabilidad de las diferentes configuraciones y conformaciones de iones iminio provenientes de aldehídos

El primer ejemplo de una reacción en la que probablemente este tipo de catálisis sea la operante es atribuida a Langenbeck, quien en el año 1937 describe una adición formal no asimétrica de  $\text{H}_2\text{O}$  (fig. 1.32)<sup>78</sup>.



**Fig. 1.32:** Primera reacción organocatalítica vía ion iminio (Langenbeck)<sup>78</sup>.

En el año 2000 MacMillan y colaboradores<sup>79</sup> desarrollan el primer ejemplo de reacción organocatalítica y enantioselectiva, que transcurre vía ion iminio, consistente en la reacción de cicloadición Diels-Alder entre el cinamaldehído y el 1,3-ciclopentadieno con excelentes resultados. Como organocatalizadores usaron una nueva familia de aminas secundarias, las imidazolidinonas (fig. 1.33). En este mismo trabajo se postula el concepto de activación LUMO vía formación de una especie ion iminio intermedia.



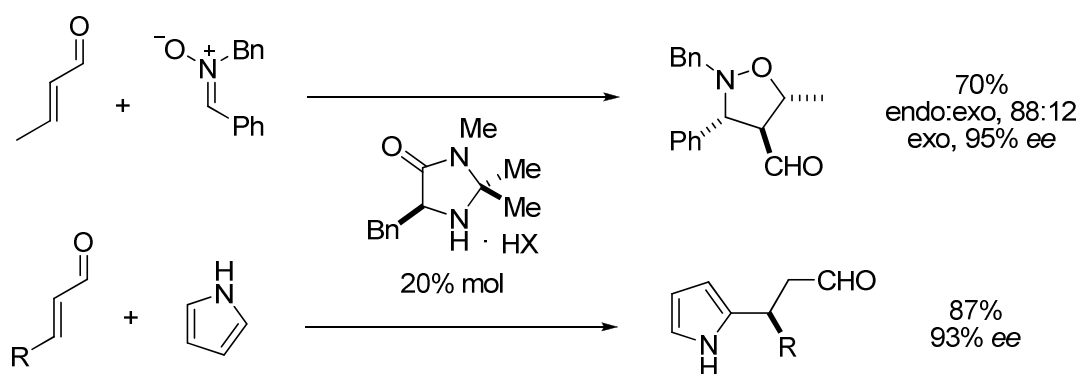
**Fig. 1.33:** Primera reacción organocatalítica enantioselectiva vía ion iminio (MacMillan)<sup>79</sup>.

<sup>78</sup> W. Langenbeck, R. Sauerbier, *Chem. Ber.* **1937**, *70*, 1540-1541.

<sup>79</sup> A. Kateri, C. Abrendt, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.

No deja de ser una coincidencia insólita que casi simultáneamente a este desarrollo por MacMillan, que supuso el nacimiento del concepto de *catálisis vía ion iminio*, el grupo de Barbas III y List, tal y como se ha comentado con anterioridad, desarrollara la reacción aldólica intermolecular catalizada por prolina<sup>80</sup> y con ella dieran pie al desarrollo de la *catálisis vía enamina*.

Meses después de haber descrito la reacción de Diels-Alder organocatalítica, el grupo de MacMillan describe la primera reacción de cicloadición 1,3-dipolar organocatalítica, y poco más tarde la primera reacción de Friedel-Crafts organocatalítica. En todos estos ejemplos se obtienen buenas enantioselectividades usando la imidazolidinona representada en la fig. 1.34<sup>81</sup>.



**Fig. 1.34:** Reacción de cicloadición 1,3-dipolar y de Friedel-Crafts vía ion iminio (MacMillan)<sup>81</sup>.

La efectividad catalítica de la imidazolidinona anterior y otras análogas fue confirmada con posterioridad en un gran rango de transformaciones químicas incluyendo cicloadiciones<sup>82</sup>, adiciones conjugadas<sup>83</sup>, alquilaciones de Friedel-Crafts<sup>84</sup>, epoxidaciones<sup>85</sup>, ciclopropanación<sup>86</sup> y reacciones en cascada<sup>87</sup>. Al igual que

<sup>80</sup> B. List, R. A. C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.

<sup>81</sup> a) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370-4371. b) W. S. Jen, J. M. Wiener, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874-9875.

<sup>82</sup> Para ejemplos de cicloadiciones, véase: a) M. Harmata, S. K. Ghosh, X. C. Hong, S. Wacharasindh, P. A. Kirchhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2058-2059. b) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2458-2460. c) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.

<sup>83</sup> Para ejemplos de reacciones de adición conjugada organocatalíticas, véase: Adiciones conjugadas de aminas: a) Y. K. Chen, M. Yoshida, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9328-9329.  $\beta$ -hidroxilación de aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados: b) S. Bertelsen, P. Dinér, R. L. Johansen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1536-1537. Primera reacción organocatalítica Mukaiyama-Michael: c) S. P. Brown, N. C. Goodwin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *125*, 1192-1194. Adiciones conjugadas asimétricas de nitroalcanos a cicloalquenos: d) S. Hanessian, V. Pham, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2975-2978. Adiciones conjugadas de nitroalcanos a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas: e) N. Halland, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8331-8338.

<sup>84</sup> Para alquilación de Friedels-Crafts, ver: a) ref. 81a b) J. F. Austin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172-1173.

<sup>85</sup> Para ejemplos sobre epoxidaciones, véase: a) S. Lee, D. W. C. MacMillan, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 11413-11424.

<sup>86</sup> R. K. Kunz, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3240-3241.



ocurre con la (*L*)-prolina, la simplicidad de las imidazolidinonas, fácilmente accesibles a partir de aminoácidos, y la versatilidad del método ha llevado al desarrollo de nuevos organocatalizadores pirrolidínicos útiles en la activación vía ion iminio. Curiosamente, los silil éteres de  $\alpha,\alpha$ -diarilprolinol han resultado también eficaces en reacciones mediadas por ion iminio. El modelo estereoquímico que justifica el sentido de la inducción asimétrica observado en las reacciones vía ion iminio promovidas por estos catalizadores es el que se muestra en la fig. 1.35 en el que, otra vez, el sistema diénico adopta la conformación *s-trans* y la geometría del doble enlace imínico C=N es *E* inducido por la gran congestión estérica del grupo en posición  $\alpha$  al nitrógeno pirrolidínico.

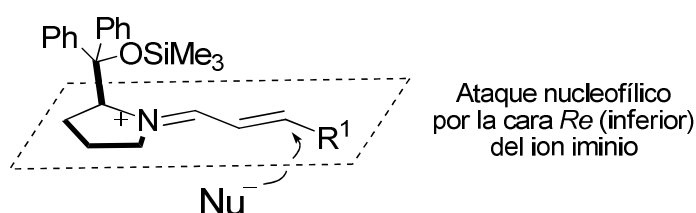


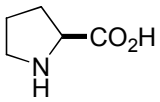
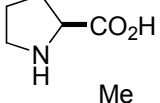
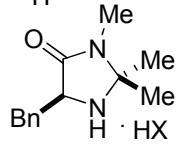
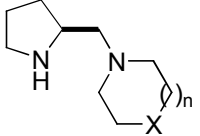
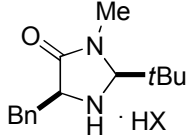
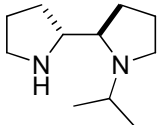
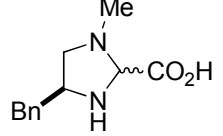
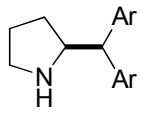
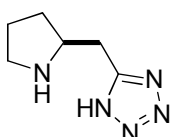
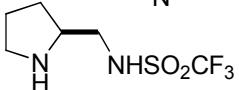
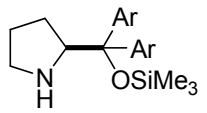
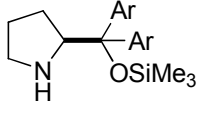
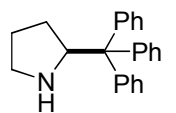
Fig. 1.35

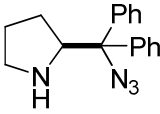
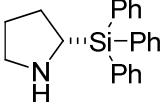
La gran versatilidad de los silil éteres de  $\alpha,\alpha$ -diarilprolinol ha quedado demostrada en los llamados procesos *tándem* y/o multicomponente<sup>88</sup>, procesos en los que se combina la activación vía enamina y vía ion iminio de compuestos carbonílicos conduciendo a la formación de varios enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo de forma secuencial en un proceso *one pot* y con la generación de varios centros estereogénicos con un elevado estereocontrol.

En resumen, aparte de la prolina y otros aminoácidos, tanto las imidazolidinonas desarrolladas por MacMillan como los silil éteres de  $\alpha,\alpha$ -diarilprolinol desarrollados por los grupos de Hayashi y Jørgensen, independientemente, muestran una elevada capacidad para promover reacciones enantioselectivas (fig. 1.36) que transcurren vía enamina o vía ion iminio.

<sup>87</sup> Para ejemplos sobre catálisis enantioselectiva en cascada con imidazolidinonas como catalizadores, véase: a) Y. Huang, A. M. Walji, C. H. Larsen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051-15053. b) G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta*, **2006**, *39*, 76-87. c) A. M. Walji, D. W. C. MacMillan, *Synlett*, **2007**, *10*, 1477-1489.

<sup>88</sup> Ver sección 1.3.3 de este capítulo. Para revisiones sobre reacciones *tándem* y/o dominó, ver: a) L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gerike, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, **2006**. b) F. Santos, M. Sánchez-Roselló, C. del Pozo, *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 669-677. c) D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Hüttl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570-1581. d) Ch. J. Chapman, Ch. G. Frost, *Synthesis*, **2007**, 1-21. e) J-C. Wasilke, S. J. Obreg, R. T. Baker, G. C. Bazan, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001-1020. f) D. J. Ramón, M. Yus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602-1634.

Año	Catalizador	Activación	Autor	Reacción (ref. 89a-r)
2000		Enamina	Barbas III	Anulación de Robinson <sup>a</sup>
2000		Enamina	Barbas III List	Aldólica <sup>b</sup>
2001		Ion iminio	MacMillan	Diels-Alder <sup>c</sup>
2001		X: O, n = 1 Enamina X: CH <sub>2</sub> , n = 0	Barbas III	Reacción de Michael entre aldehídos y nitroalqueno <sup>d</sup> Reacción de Michael entre cetonas y alquilidenmalonatos <sup>e</sup>
2002		Ion iminio	MacMillan	Adición conjugada de indoles a aldehídos $\alpha,\beta$ -insaturados <sup>f</sup>
2002		Enamina	Alexakis	Adición conjugada de aldehídos y cetonas a nitroalquenos <sup>g</sup>
2003		Ion iminio	Jørgensen	Adición conjugada de malonatos a cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas <sup>h</sup>
2003	 Ar: 3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Enamina	Jørgensen	Reacción de Michael entre aldehídos y vinilcetonas <sup>i</sup>
2004		Enamina	Ley	Reacción de Michael entre cetonas y nitroalquenos <sup>j</sup>
2004		Enamina	Wang	Reacción de aminooxilación de aldehídos y cetonas <sup>k</sup>
2005		Enamina	Jørgensen Ar: 3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Funcionalización de aldehídos y cetonas <sup>l,m</sup>
2006	 Ar: 3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Enamina	Hayashi Ar: Ph Jørgensen	Reacción de Michael entre aldehídos y nitroalquenos <sup>n</sup> $\gamma$ -aminación de aldehídos $\alpha,\beta$ -insaturados <sup>o</sup>
2009		Enamina	Maruoka	Benzoiloxilación de aldehídos <sup>p</sup>

Año	Catalizador	Activación	Autor	Reacción (Ref:89a-r)
2010		Enamina	Zhong	Anulación [4+1] entre aldehídos y nitroacrilatos <sup>q</sup>
2010		Enamina	Christmann/ Strohmann	Reacción de Michael entre aldehídos y nitroalquenos <sup>r</sup>

**Fig. 1.36:** Evolución de la organocatálisis mediada por enaminas e iones iminio. Se presentan las primeras reacciones en las que se han empleado los catalizadores mostrados<sup>89</sup>.

Como se ve en estos ejemplos, las adiciones conjugadas o las reacciones de tipo Michael que involucran aldehídos y cetonas se adecúan bien a la aminocatálisis covalente vía enamina o ion iminio. Además, este tipo de reacciones constituye en su conjunto una plataforma muy potente en síntesis química, ya que permite acceder a una gran variedad de productos. En base a ello, se decidió enfocar la presente tesis doctoral al estudio de este tipo de reacciones, por lo que una exposición más detallada de los antecedentes en la materia parece oportuno.

### 1.3 Aldehídos en adiciones de Michael enantioselectivas catalizadas por éteres derivados del $\alpha,\alpha$ -diarilprolinol

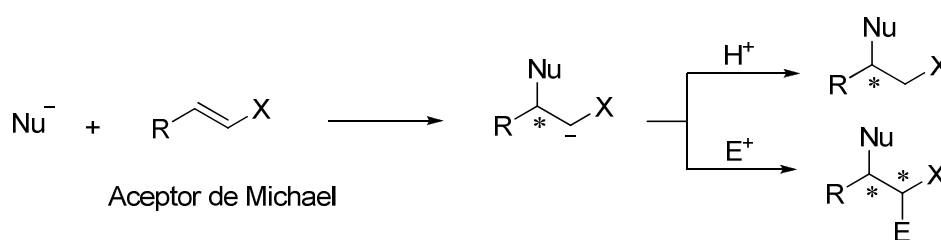
La primera reacción de Michael fue descrita por Arthur Michael<sup>90</sup> en 1887.

En su acepción más amplia, se entiende por reacción de Michael la adición de un nucleófilo (Nu) o dador de Michael a una olefina deficiente en electrones también llamada aceptor de Michael (fig. 1.37). Se trata, pues, de una adición conjugada o

<sup>89</sup> Ref. según el orden de la fig. 1.36: a) C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6951-6954. b) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396. c) K. A. Ahrendt, C. J. Bortha, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244. d) J. M. Betancort, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3337-3340. e) J. M. Betancort, K. Sakthivel, R. Thayumanavan, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4441-4444. f) J. F. Austin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172-1173. g) A. Alexakis, O. Andrey, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3611-3614. h) N. Halland, P. S. Aburel, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 661-665. i) P. Melchiorre, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4151-4157. j) A. J. A. Cobb, D. M. Shaw, S. V. Ley, *Synlett*, **2004**, *15*, 1831-1834. k) W. Wang, J. Wang, H. Li, L. Liao, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7235-7238. l) M. Marigo, T. C. Wabnitz, D. Fielenbach, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *117*, 805-807. m) J. Franzén, M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, A. Kjærsgaard, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296-18304. n) Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4412-4415. o) S. Bertelsen, M. Marigo, S. Brandes, P. Dinér, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12973-12980. p) T. Kano, H. Mii, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3450-3451. q) Z. Shi, B. Tan, W. W. Y. Leung, X. Zeng, M. Lu, G. Zhong, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5402-5405. r) J. O. Bauer, J. Stiller, E. Marques-López, K. Strohmaldt, M. Christmann, C. Strohmaldt, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12553-12558.

<sup>90</sup> A. Michael, *Prakt. J. Chem.* **1887**, *36*, 349-356.

adición 1,4<sup>91</sup>, en la que el átomo nucleofílico puede ser carbono o un heteroátomo. Nosotros adoptaremos una acepción más restringida que considera como tal a aquellas adiciones conjugadas en las que el átomo dador del nucleófilo es carbono y reacciones de tipo *Michael* (oxa-Michael, aza-Michael, etc.) a aquellas en las que el átomo dador corresponde a un heteroátomo tal como O, N, S, y P principalmente. El grupo electrón atrayente (X) del aceptor de Michael estabiliza el intermedio carbaniónico formado tras la adición, el cual puede protonarse o ser capturado por un electrófilo presente en el medio, pudiéndose obtener uno o dos nuevos centros estereogénicos.



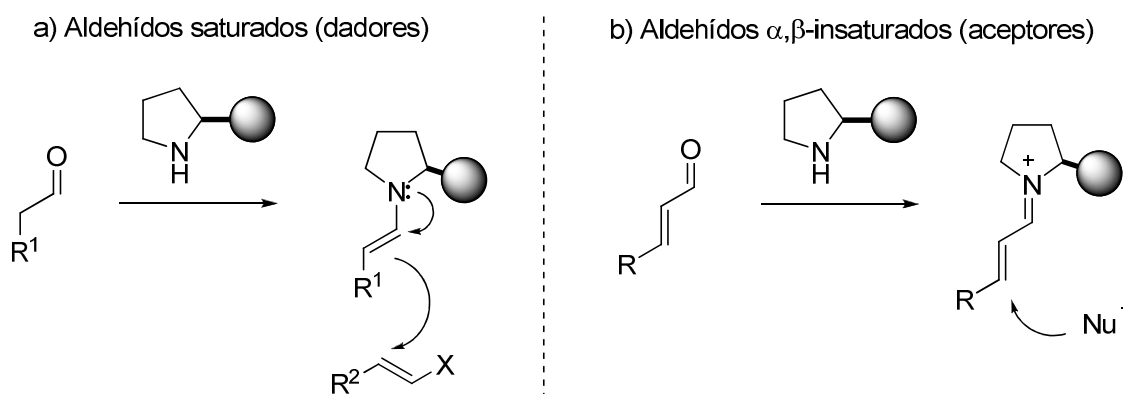
Nu<sup>-</sup>: Nucleófilo centrado sobre C, O, N, S, ó P.  
 X: CHO, COR', CO<sub>2</sub>R', CONR'<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>R', SOR', NO<sub>2</sub>, ...

Fig. 1.37

Como aceptores comúnmente utilizados se encuentran por un lado los compuestos carbonílicos (aldehídos, cetonas, ésteres, amidas, etc.)  $\alpha,\beta$ -insaturados, siendo también comunes las olefinas portadoras de otros grupos electrón atrayentes diferentes al carbonilo como los grupo nitro, sulfona, sulfóxido, fosfato, fosfonato, etc.

Como ya se ha adelantado más arriba, la versión organocatalítica y enantioselectiva de estas reacciones de adición conjugada ha sido explorada empleando los éteres derivados del prolinol como catalizadores. Entre los sustratos más versátiles para estos procesos se encuentran los aldehídos ya que pueden participar tanto como componentes nucleofílicos de la reacción (por activación vía enamina) o como componentes electrofílicos (por activación vía ion iminio) (fig. 1.38).

<sup>91</sup> Para revisiones generales sobre la adición conjugada asimétrica, ver: a) J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, E. Reyes, *Organocatalytic Enantioselective Conjugate Addition Reactions. A Powerful Tool for the Stereocontrolled Synthesis of Complex Molecules*, RSC, **2010**. b) J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, *Synthesis*, **2007**, 14, 2065-2092. c) D. Almasi, D. Alonso, D. C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, 18, 299-365. d) D. Tsogoeva, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701-1716.



**Fig. 1.38:** Aldehídos como dadores y aceptores, respectivamente, en reacciones de Michael catalizadas por éteres derivados del prolinol.

### 1.3.1 Aldehídos como donores

Los aldehídos saturados pueden participar en reacciones de Michael organocatalíticas a través de una activación vía enamina y reacción con el correspondiente aceptor de Michael. En este proceso de formación de enlaces carbono-carbono con generación de hasta dos nuevos centros estereogénicos, un aspecto de vital importancia es el control de la configuración absoluta y relativa de los productos obtenidos. En este sentido, cuando la selectividad facial viene determinada por control estérico, como ocurre al emplear éteres de sillilo derivados del  $\alpha,\alpha$ -diarilprolinol como catalizadores, la capacidad del sistema para bloquear una de las caras de la enamina y dirigir al aceptor de Michael por la cara opuesta determinará el nivel de inducción asimétrica obtenida.

Por otro lado, se considera que el aceptor se aproxima a la enamina a través de un estado de transición sinclinal, tal y como sugieren Seebach y Golinski<sup>92</sup> debido a las interacciones estabilizantes que se pueden dar entre la olefina y la enamina. Aceptando esta premisa, la obtención de los productos de configuración *sin* y *anti* tendría lugar a través de las aproximaciones a) y b) representadas en la fig. 1.39<sup>93</sup>.

<sup>92</sup> D. Seebach, J. Golinski, *Helv. Chim. Acta.* **1981**, *64*, 1413-1423.

<sup>93</sup> Se ha representado la enamina *E-anti*, a priori, más estable.

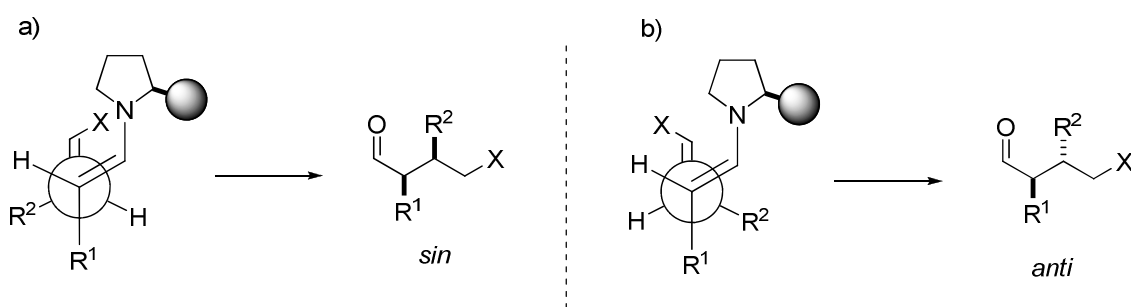
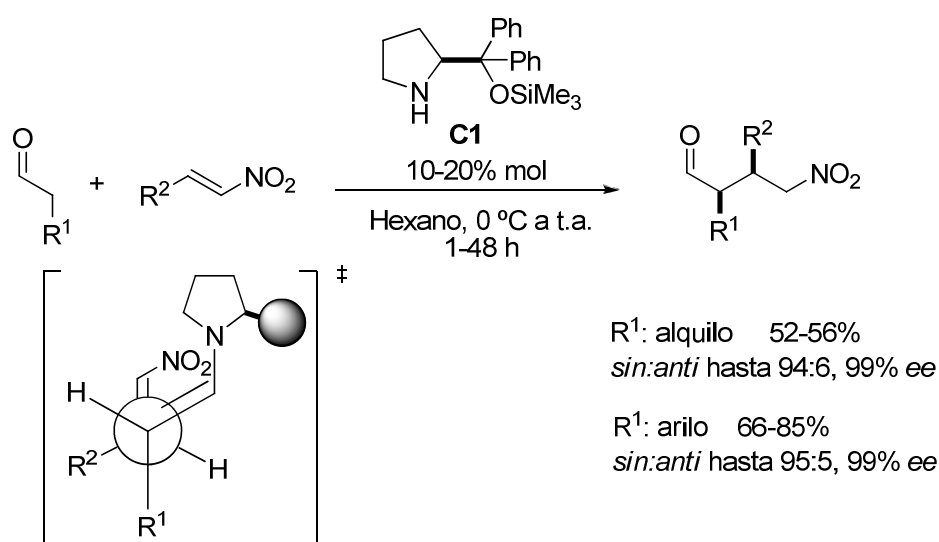


Fig. 1.39

A continuación se citan algunos ejemplos representativos, ya conocidos al inicio de esta tesis, de reacciones de Michael organocatalíticas con diversos aceptores de Michael.

Por ejemplo, el grupo de Hayashi estudió la adición conjugada de aldehídos a nitroalquenos<sup>94</sup> catalizada por **C1**, obteniendo los correspondientes aductos de adición con buenos rendimientos y excelentes enantio- y diastereoselectividades (fig. 1.40)<sup>95</sup>. Bajo estas condiciones los productos formados presentan relaciones diastereoméricas en torno al 95:5 a favor del isómero *sin*, lo que puede justificarse asumiendo el modelo de estado de transición representado en la fig. 1.40.


 Fig. 1.40: Adición conjugada de aldehídos a nitroalquenos (Hayashi)<sup>95</sup>.

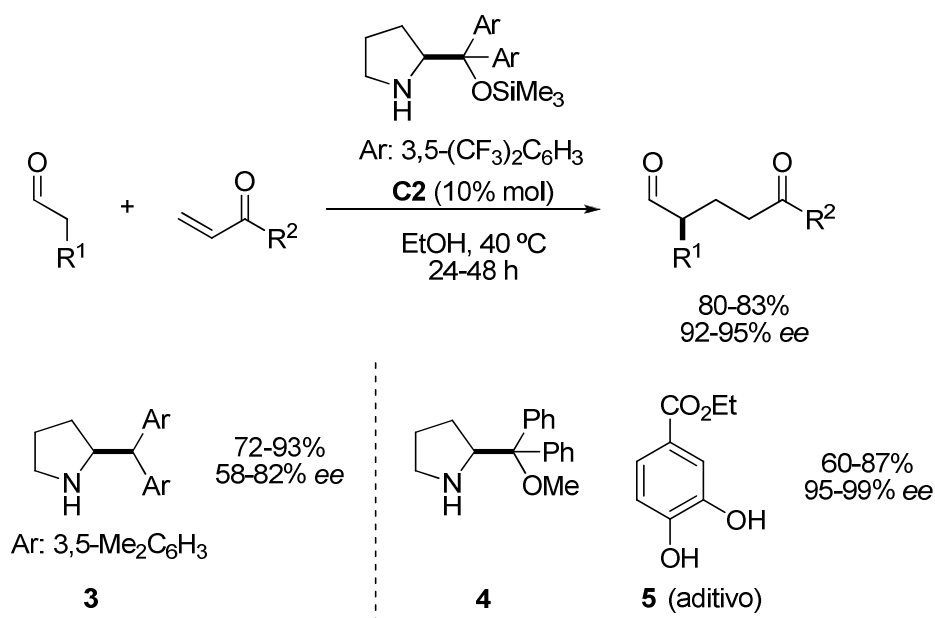
En este contexto, el grupo de Jørgensen llevó a cabo la reacción de Michael entre aldehídos y la metil vinil cetona (fig. 1.41)<sup>89m</sup> obteniéndose buenas enantioselectividades usando el catalizador **C2**. En este caso, la reacción tiene lugar

<sup>94</sup> Para revisiones sobre las adiciones conjugadas a nitroalquenos ver: a) S. Sulzer, A. Alexakis, *Chem. Commun.* **2007**, 3123-3135; b) O. M. Berner, L. Tedeschi, D. Enders, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1877-1894.

<sup>95</sup> Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayasi, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4412-4415.

en EtOH y a mayor temperatura (40 °C) para lograr buenos rendimientos de reacción en un tiempo aceptable, lo que parece indicar una menor reactividad de las enonas, en comparación con las nitroolefinas. Del mismo modo, estudiaron la reacción con el catalizador **3** que condujo a resultados más pobres y observando un ligero efecto no lineal que sugiere la participación simultánea de dos moléculas de catalizador (doble activación, vía enamina y vía ion iminio).

Esta misma reacción organocatalítica ha sido estudiada por Gellman y Chi bajo condiciones algo diferentes<sup>96</sup>. Utilizando un 5% mol del catalizador **4** y el derivado de catecol **5** como aditivo, sin disolvente y a 4 °C, se han obtenido excelentes excesos enantioméricos. En este caso los autores proponen una activación vía enamina exclusivamente, actuando el catecol como co-catalizador activando el carbonilo de la enona por enlace de hidrógeno.



**Fig. 1.41:** Reacción de Michael entre aldehídos y vinil cetonas<sup>89m, 96</sup>.

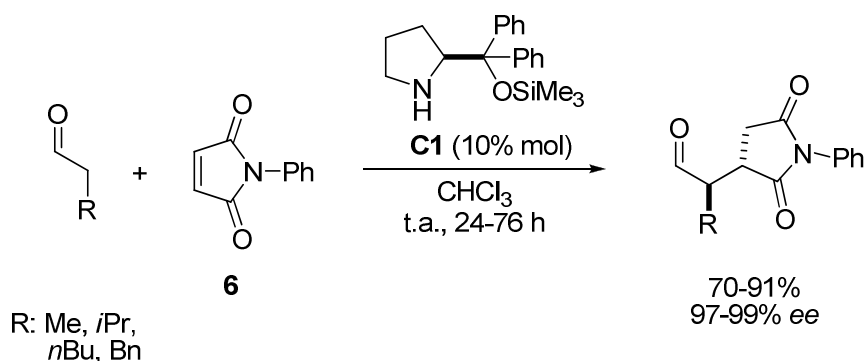
La amina **4** ha sido empleada también por Tanaka, Barbas III y colaboradores en la reacción de Michael entre ftalimidoacetaldehído y nitroolefinas obteniéndose buenos excesos enantioméricos, aunque baja diastereoselectividad (*sin:anti*, 2:1)<sup>97</sup>.

En 2007 el grupo de Córdoba publicó la adición conjugada de aldehídos a la maleimida **6** catalizada por la amina **C1** obteniéndose las correspondientes

<sup>96</sup> Y. Chi, S. H. Gellman, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4253-4256.

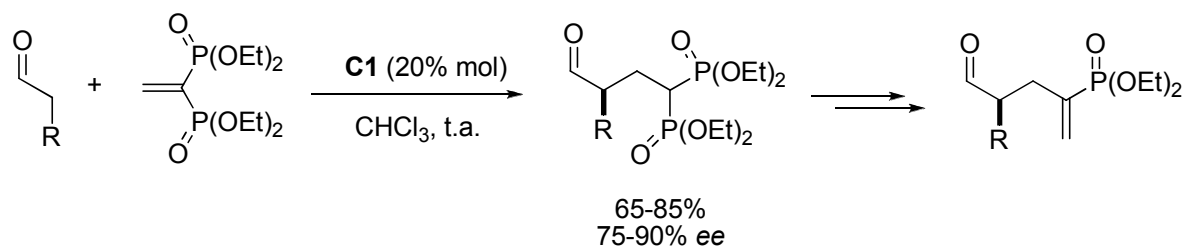
<sup>97</sup> K. Albertshofer, R. Thayumanaven, N. Utsumi, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 693-696.

succinimidias sustituidas con altos rendimientos químicos y enantioselectividades excelentes (fig. 1.42)<sup>98</sup>.



**Fig. 1.42:** Adición conjugada de aldehídos a la maleimida **6** desarrollada por Córdova y col.<sup>98</sup>

Alexakis estudió la primera adición conjugada organocatalítica de aldehídos a vinil sulfonas<sup>99</sup> y vinil fosfonatos<sup>100</sup>. En el caso de los vinil fosfonatos, se obtienen buenos rendimientos y enantioselectividades en el rango 70-90% empleando el catalizador **C1** (fig. 1.43). Además, los productos de adición resultantes pueden ser fácilmente transformados, vía olefinación, en los correspondientes vinilfosfonatos  $\alpha$ -sustituidos. La reacción de Michael con las vinil sulfonas como aceptores será comentada con mayor detalle en el capítulo 3 de esta memoria.



**Fig. 1.43:** Adición conjugada de aldehídos a vinil fosfonatos desarrollada por Alexakis y col.<sup>100</sup>

<sup>98</sup> G-L. Zhao, Y. Xu, H. Sundén, L. Eriksson, M. Sayah, A. Córdova, *Chem. Commun.* **2007**, 734-735.

<sup>99</sup> S. Mossé, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4361-4364. Ver también capítulo 3.

<sup>100</sup> S. Mossé, M. Tissut, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3749-3752.



### 1.3.2 Aldehídos como aceptores

Los aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados pueden actuar como aceptores de Michael y son, además, susceptibles de ser activados por catálisis vía ion iminio como ya se ha comentado. En este caso el resultado estereoquímico de la reacción puede predecirse en base al modelo representado en la fig. 1.44 en el que el grupo voluminoso en la parte superior del plano formado por el ion iminio (isómero *E*, *s-trans*) bloquea la cara superior o *Si*.

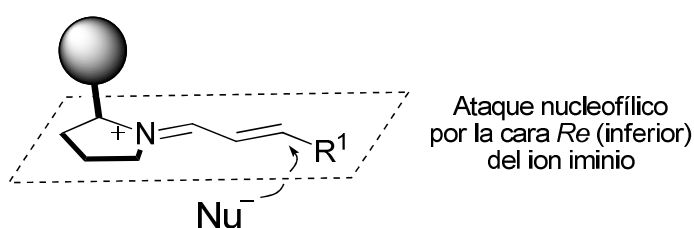
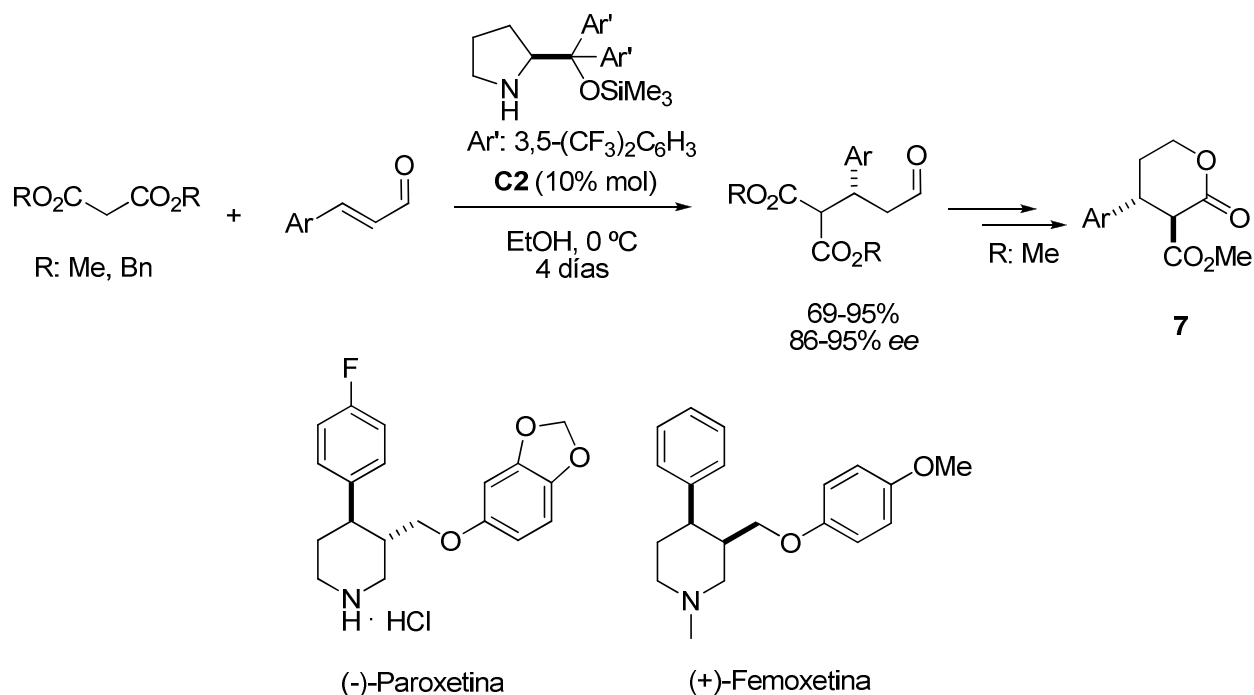


Fig. 1.44

Hasta el inicio de esta tesis la  $\beta$ -funcionalización de aldehídos empleando la catálisis vía ion iminio ha sido estudiada empleando como nucleófilos metileno activados, aminonitrilos y  $\alpha,\alpha$ -dicianoolefinas.

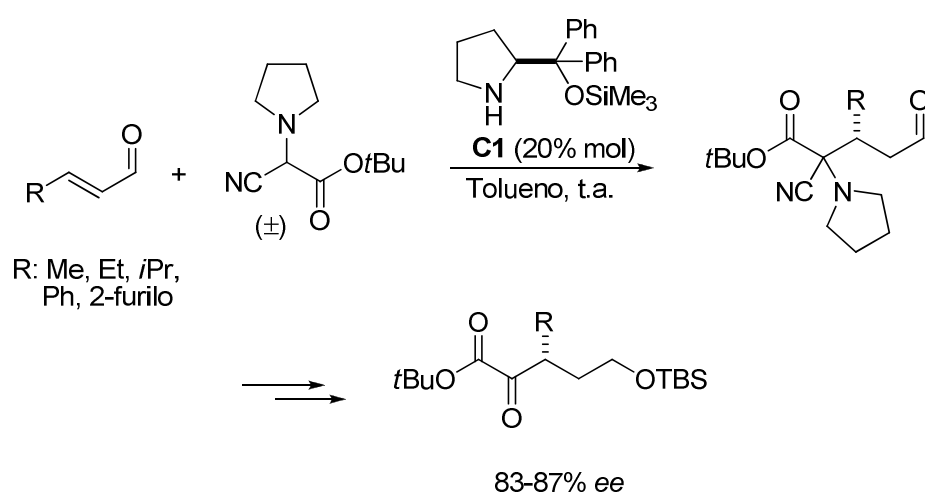
Por ejemplo, fig. 1.45<sup>101</sup>, la adición conjugada de malonatos a enales aromáticos catalizada por la amina **C2** conduce a buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades empleando EtOH como disolvente. En este caso otros disolventes ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , DMSO,  $\text{H}_2\text{O}$  o acetona) proporcionan conversiones muy bajas o nulas. Este protocolo ha servido para la síntesis enantioselectiva de las lactonas quirales **7** y los antidepresivos (-)-Paroxetina y (+)-Femoxetina.

<sup>101</sup> S. Brandau, A. Landa, J. Franzén, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4305-4309.



**Fig. 1.45:** Adición conjugada de malonatos a enales aromáticos descrita por Jørgensen y col.<sup>101</sup>

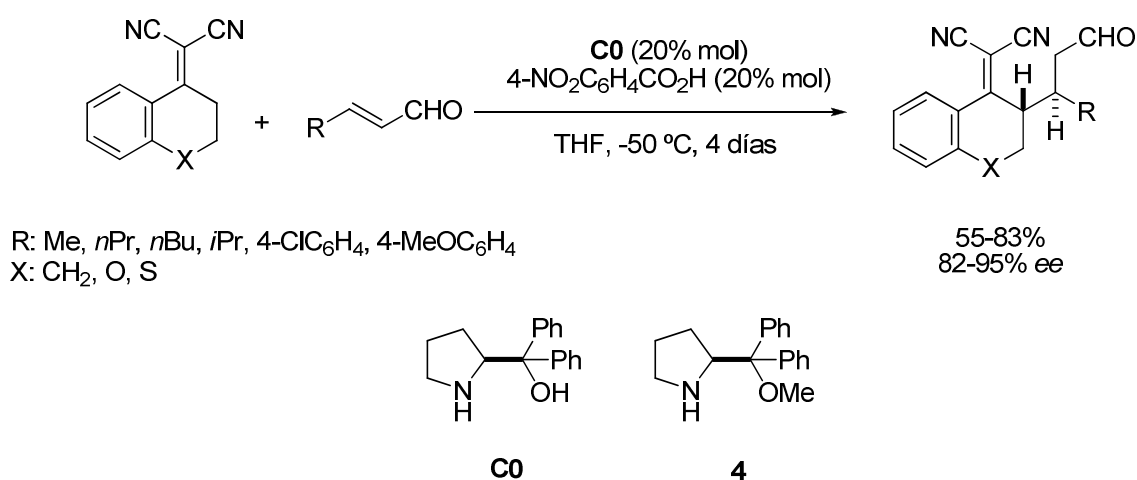
En 2007, Enders y colaboradores emplean **C1** y los aminonitrilos racémicos representados en la fig. 1.46 para lograr la adición conjugada y asimétrica de un equivalente sintético de glioxalato a aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados<sup>102</sup>. Esta reacción constituye el primer ejemplo de adición conjugada y asimétrica que implica una reactividad inversa (*unpolung*).



**Fig. 1.46:** Adición conjugada de glioxalatos a aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados (Enders y col.)<sup>102</sup>.

<sup>102</sup> D. Enders, M. H. Bonten, G. Raabe, *Synlett.* **2007**, 885-888.

También se habían descrito reacciones de Michael organocatalíticas sobre aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados empleando catalizadores distintos a **C1** y **C2**, como son el  $\alpha,\alpha$ -diarilprolinol **C0** y su derivado **4**. Así, a pesar de que **C0** se había mostrado poco efectivo en procesos vía enamina debido a la formación de hemiaminales como reacción parasitaria, el grupo de Deng publicó la primera reacción de Michael altamente regio-, quimio-, diastereo-, y enantioselectiva de  $\alpha,\alpha$ -dicianoolefinas a enales usando este catalizador (fig. 1.47)<sup>103</sup>. En este caso particular el catalizador **4** resultó menos efectivo.



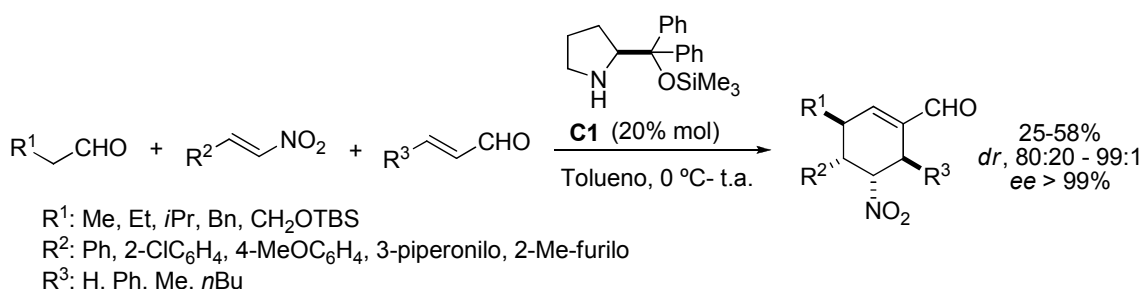
**Fig. 1.47:** Reacción de Michael de dicianoolefinas a enales desarrollada por Deng y col.<sup>103</sup>

<sup>103</sup> J-W. Xie, L. Yue, D. Xue, X-L. Ma, Y-Ch. Chen, Y. Wu, J. Zhu, J-G. Deng, *Chem. Commun.* **2006**, 1563-1565.

### 1.3.3 Aldehídos en reacciones tándem y multicomponente

Cuando en el mismo medio de reacción tienen lugar dos o más reacciones de forma encadenada y secuencial una detrás de otra tenemos un proceso tándem<sup>104</sup>. Su interés radica en que de una forma operacionalmente sencilla pueden generarse varios enlaces consecutivamente, logrando productos de una complejidad estructural considerable y a menudo con varios centros estereogénicos. Algo similar puede decirse de los procesos multicomponente<sup>105</sup>. Como ya se ha apuntado anteriormente la complementariedad entre las activaciones vía enamina e ion iminio hace que la aminocatálisis covalente se preste muy bien para promover reacciones tándem/multicomponente. En estos procesos, el empleo de una amina quiral, o incluso, en algunos casos, la adecuada combinación de dos aminas quirales diferentes, ha permitido la realización de varias reacciones consecutivas en un mismo medio de reacción con la creación simultánea de uno o más estereocentros.

La primera contribución significativa en esta área fue descrita por Enders en 2006, en un elegante ejemplo de creación de cuatro estereocentros mediante una triple reacción en cascada (Michael-Michael-aldólica) por activación de tipo enaminación iminio-enamina secuencial promovida por el catalizador **C1** (fig. 1.48)<sup>106</sup>. Los tres componentes de la reacción se utilizan en proporción estequiométrica 1:1:1 y con la sola variación de los restos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> en cada uno de ellos se puede llegar a una gran diversidad de productos. De ahí y de la simplicidad del método el gran interés de la reacción. En la fig. 1.49 se muestra la propuesta mecanística que explica el transcurso de la reacción.

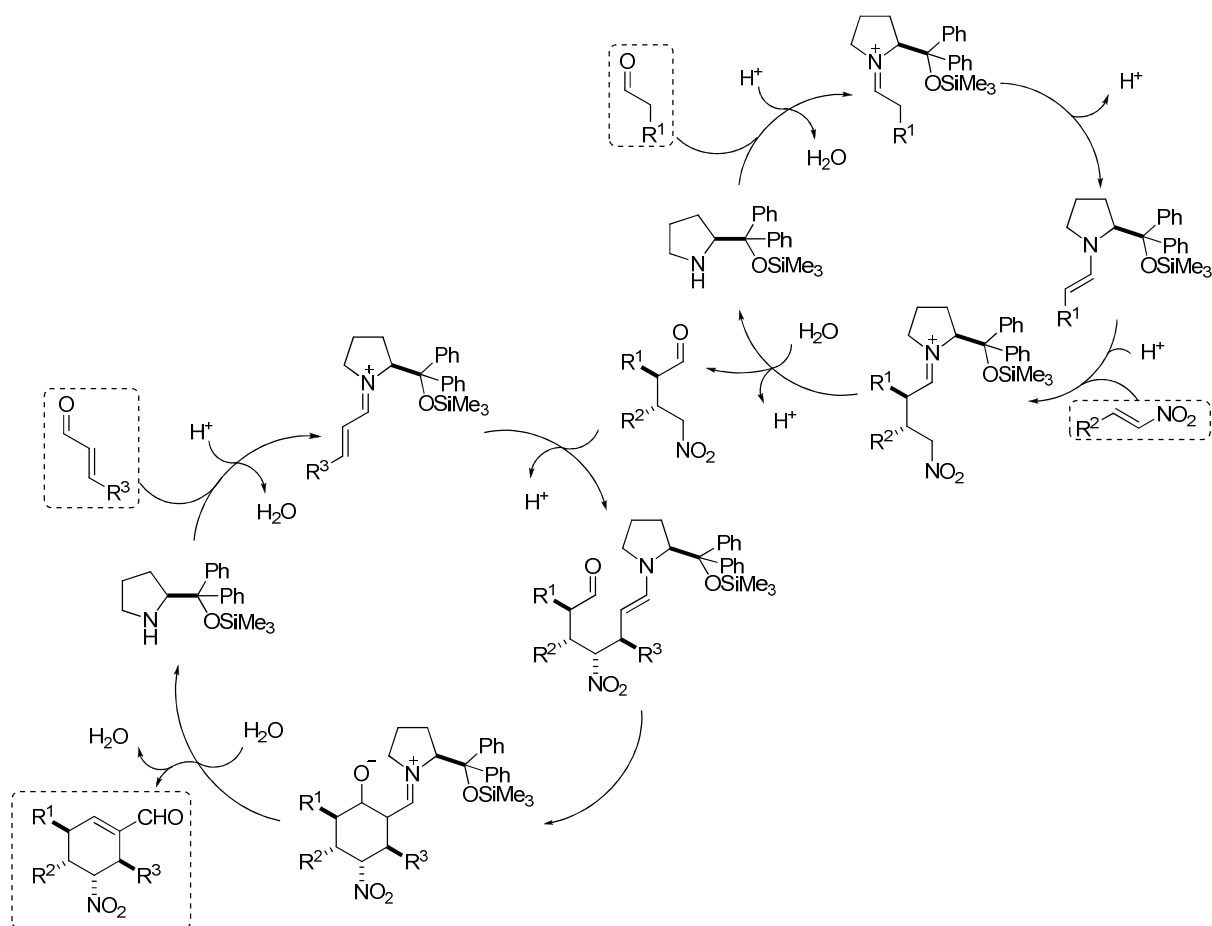


**Figura 1.48:** Reacción en cascada Michael-Michael-aldólica desarrollada por Enders y col.<sup>106</sup>

<sup>104</sup> Para revisiones sobre reacciones tándem y/o dominó, ver: a) L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gerike, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, **2006**. b) F. Santos, M. Sánchez-Roselló, C. del Pozo, *Pure Appl Chem.* **2010**, *82*, 669-677. c) D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Hüttl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570-1581. d) Ch. J. Chapman, Ch. G. Frost, *Synthesis*, **2007**, 1-21. e) J-C. Wasilke, S. J. Obreg, R. T. Baker, G. C. Bazan, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001-1020. f) D. J. Ramón, M. Yus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602-1634.

<sup>105</sup> Para revisiones en este tema, ver ref 104f.

<sup>106</sup> D. Enders, M. R. M. Hüttl, C. Grondal, G. Raabe, *Nature*, **2006**, *441*, 861-863.



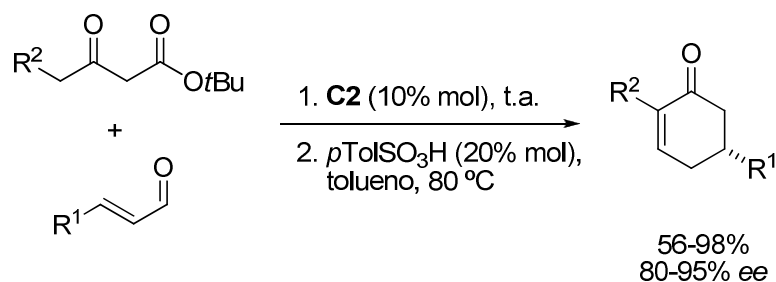
**Fig. 1.49.** Propuesta mecanística para la reacción en cascada Michael-Michael-aldólica desarrollada por Enders y col. Aunque por claridad se han dibujado flechas en único sentido, todas las etapas dibujadas son reversibles<sup>106</sup>.

Al igual que en este primer ejemplo, en la mayoría de los procesos tándem/multicomponente organocatalíticos se ven involucradas reacciones tipo Michael<sup>107</sup>, y, especialmente, el uso de aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados. Pasamos a comentar algunos ejemplos representativos publicados al inicio y durante el comienzo de esta tesis.

El grupo de Jørgensen describió la reacción Michael-aldólica entre  $\beta$ -cetoésteres y enales para generar las correspondientes ciclohexenonas con buenos rendimientos y enantioselectividades (fig. 1.50)<sup>108</sup>. Un proceso de condensación aldólica intramolecular precedido de descarboxilación siguen a la etapa inicial de adición conjugada.

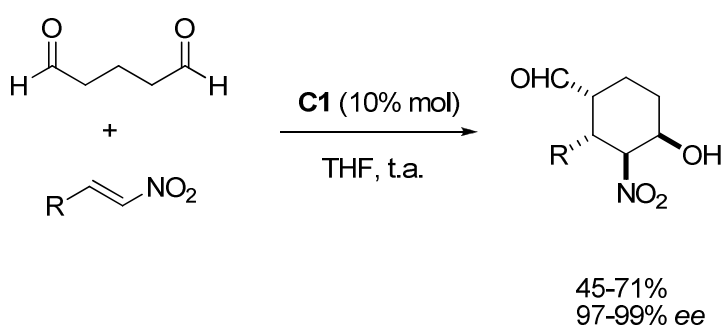
<sup>107</sup> Para reacciones de Michael involucradas en procesos tándem y/o cascada véase: a) Ref 104e. b) Ref 104f. c) K. C. Nicolau, T. Montagnon, S. A. Snyder, *Chem. Commun.* **2003**, 551-564.

<sup>108</sup> A. Carlone, M. Marigo, C. North, A. Landa, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2006**, 4928-4930.



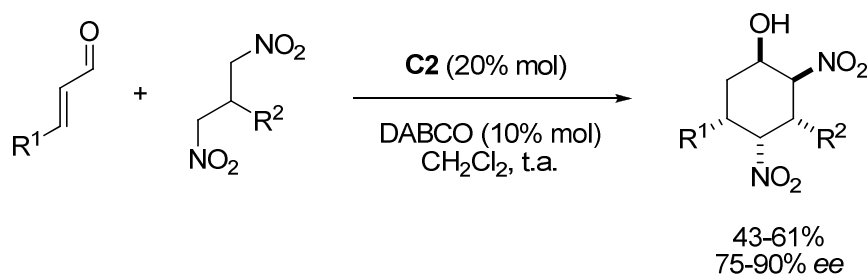
**Fig. 1.50:** Reacción Michael-aldólica entre  $\beta$ -cetoésteres a enales descrita por Jørgensen y col.<sup>108</sup>

Hayashi y colaboradores presentan en 2007 la reacción tándem Michael-Henry mostrada en la fig. 1.51<sup>109</sup> en la que en un solo paso se generan hasta cuatro centros estereogénicos con un elevado nivel de diastereo- y enantioncontrol.



**Fig. 1.51:** Reacción tándem Michael-Henry (Hayashi y col.)<sup>109</sup>.

Poco más tarde, de nuevo el grupo de Jørgensen publica la síntesis aminocatalítica y enantioselectiva de ciclohexanos penta-sustituidos a partir de enales empleando una reacción tándem Michael-Henry en la que se generan cinco estero-centros contiguos (fig. 1.52)<sup>110</sup>.

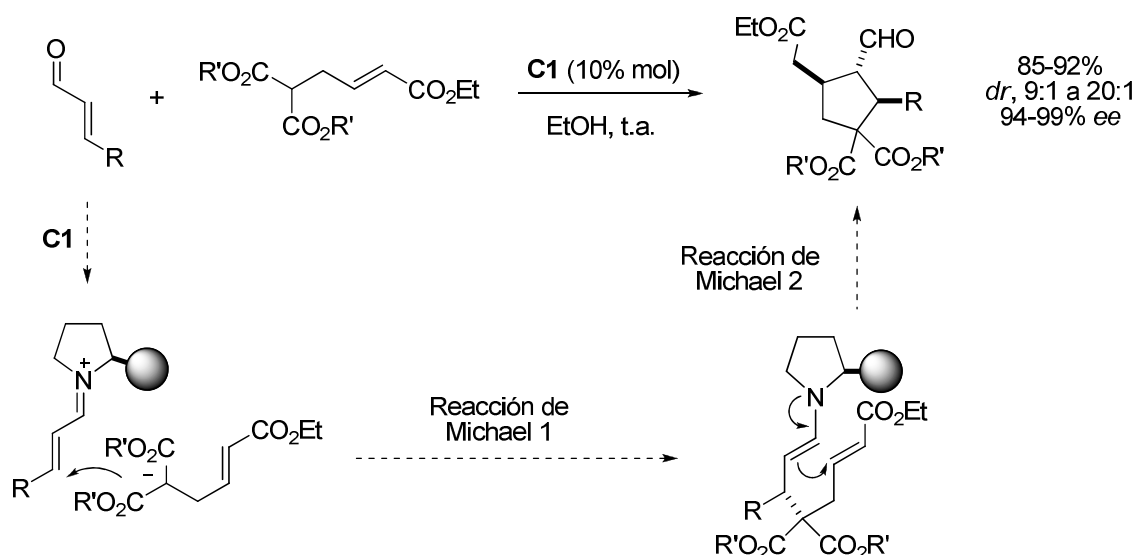


**Fig. 1.52:** Reacción tándem Michael-Henry (Jørgensen y col.)<sup>110</sup>.

<sup>109</sup> Y. Hayashi, T. Okano, S. Aratake, D. Hazelard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4922-4925. Aplicando esta metodología, el grupo de Hayashi logró la síntesis del *Tamiflú* de forma muy eficiente: H. Ishikawa, T. Suzuki, Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1304-1307.

<sup>110</sup> E. Reyes, H. Jiang, A. Milelli, P. Elsner, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9202-9205.

Tang, Wang y colaboradores describen la reacción de doble adición de Michael entre aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados y ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados. De esta forma logran con gran efectividad (excelentes rendimientos, excesos enantioméricos y diastereoméricos) la síntesis de ciclopentanos quirales altamente funcionalizados (fig. 1.53)<sup>111</sup>.



**Fig. 1.53:** Doble adición de Michael entre aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados y ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados (Tang y Wang)<sup>111</sup>.

A modo de resumen podemos resaltar que a día de hoy la organocatálisis asimétrica constituye una de las herramientas más versátiles y atractivas empleadas para la obtención de compuestos enantioméricamente puros. Los éteres de sililo derivados del  $\alpha,\alpha$ -diarilprolinol han emergido como una potente familia de organocatalizadores que pueden operar tanto por activación del sustrato vía enamina como vía ion iminio y permiten llevar a cabo una gran variedad de reacciones selectivamente. De entre ellas, la reacción de Michael ofrece el acceso a un amplio rango de productos, en particular a la funcionalización de compuestos carbonílicos, especialmente aldehídos. No obstante, este campo se haya aún en su infancia y necesita de un enorme trabajo exploratorio para acabar de establecer su validez desde unos criterios de actividad, selectividad, generalidad, escalado, etc. Se hace por ello necesario proporcionar nuevos conocimientos, profundizando en el comportamiento de estos sistemas, permitiendo así el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas cada vez más eficaces, así como su aplicación a la preparación de moléculas cada vez más complejas.

Los objetivos de esta tesis van orientados en este sentido.

<sup>111</sup> L. Zu, H. Li, H. Xie, J. Wang, W. Jiang, Y. Tang, W. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3732-3734.





# 2

## **Objetivos generales**



## 2 Objetivos generales

A grandes rasgos podemos decir que el objetivo de esta tesis doctoral se enmarca en el desarrollo y mejora de métodos catalíticos y enantioselectivos de formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo de forma eficiente y sencilla tratando de mejorar los métodos conocidos hasta la fecha.

Como se ha comentado anteriormente, entre las herramientas más versátiles tanto para la formación de enlaces carbono-carbono, como carbono-heteroátomo están las reacciones de tipo Michael y la organocatálisis vía enamina y vía ion iminio ofrece una plataforma muy potente en esta área. Mediante esta estrategia se puede lograr la funcionalización de las posiciones  $\alpha$  y  $\beta$  de aldehídos enolizables y aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados. Sin embargo, una de las mayores dificultades, entre estos procesos corresponde a la introducción bien en  $\alpha$  o en  $\beta$  a un carbonilo de fragmentos hidrocarbonados no funcionalizados (restos alquilo sencillos).

Los métodos catalíticos basados en reactivos organometálicos han aportado soluciones parciales a este problema. No obstante, la organocatálisis presenta la posibilidad de obviar el uso de reactivos metálicos y las **sulfonas**, por su parte pueden constituir equivalentes sintéticos de grupos alquilo, dada su capacidad de estabilizar una carga negativa en posiciones  $\alpha$  y/o  $\beta$  por un lado, y la susceptibilidad del grupo sulfona para sufrir una eliminación reductiva por otro. Así, como uno de los objetivos de esta tesis nos planteamos el estudio de reacciones de adición conjugada entre aldehídos enolizables (figura 2.1a) y aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados (figura 2.1b) y las correspondientes sulfonas electrofílicas o nucleofílicas. Los resultados y conclusiones de este estudio se abordarán en el capítulo 3 de esta tesis.

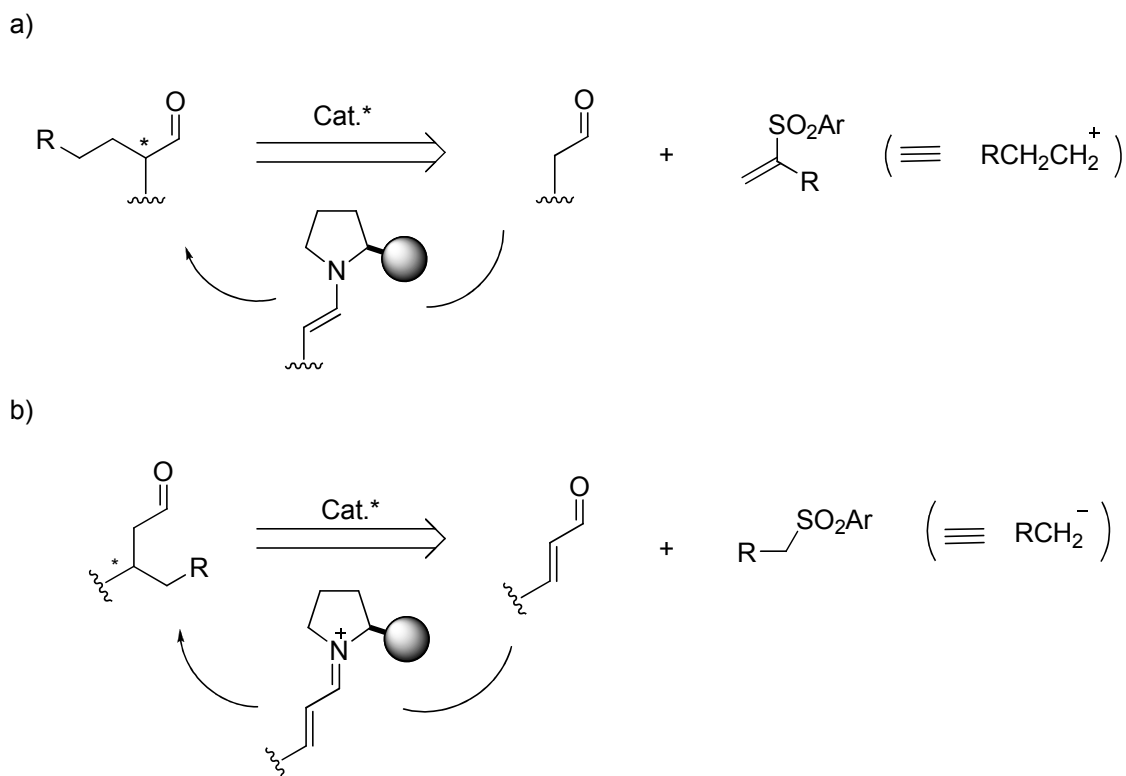


Figura 2.1

El segundo de los objetivos de esta tesis se ha enmarcado en el desarrollo de métodos organocatalíticos y asimétricos compatibles con medios de reacción acuosos. El desarrollo de métodos de síntesis catalíticos y asimétricos que puedan llevarse a cabo en **medios acuosos** es un reto de gran actualidad ya que éstos se ajustan mejor a criterios de sostenibilidad. En este contexto se han producido significativos avances en el área de la organocatálisis vía enamina. En contraposición, los estudios sobre organocatálisis vía ion iminio en medios acuosos son mucho más escasos, conducen a resultados más pobres y parecen constatar la mayor dificultad para este tipo de activación en tales medios. Así, otro de los objetivos de esta tesis es el diseño de organocatalizadores que permitan llevar a cabo procesos conocidos vía ion iminio en agua como único disolvente de reacción y/o disolventes compatibles con procesos industriales. Como objetivos derivados se plantearán aspectos como ciclaciones, procesos integrados, tándem o secuenciales, etc. Los resultados y conclusiones referentes a este estudio se abordarán en el capítulo 4 de esta tesis.

# 3

## **Reacciones de Michael organocatalíticas entre aldehídos y sulfonas**

---

### **3.1 Introducción y objetivos**

### **3.2 Vinil bis(sulfona)s y $\alpha$ -cianovinil sulfonas como aceptores: $\alpha$ -alquilación formal de aldehídos**

#### 3.2.1 Precedentes y planteamiento

#### 3.2.2 Resultados y discusión

##### 3.2.2.1 Búsqueda de condiciones

##### 3.2.2.2 Generalidad del método

##### 3.2.2.3 Determinación de la configuración absoluta y extensión del método

##### 3.2.2.4 $\alpha$ -Alquilación formal de aldehídos

##### 3.2.2.5 Adición de aldehídos a $\alpha$ -cianovinil sulfonas. Aplicación a la síntesis de $\delta$ -lactonas

### **3.3 Metilen bis(sulfona)s como dadores: $\beta$ -alquilación formal de aldehídos**

#### 3.3.1 Precedentes y planteamiento

#### 3.3.2 Resultados y discusión

##### 3.3.2.1 Búsqueda de condiciones

##### 3.3.2.2 Generalización de la adición de bis(sulfona)s a aldehídos $\alpha,\beta$ -insaturados y $\beta$ -alquilación formal

##### 3.3.2.3 Variante tándem Michael-Michael intramolecular

---



## 3 Reacciones de Michael organocatalíticas entre aldehídos y sulfonas

### 3.1 Introducción y objetivos

La organocatálisis asimétrica es una herramienta excepcionalmente versátil, práctica y atractiva para la obtención de compuestos enantioméricamente enriquecidos. Por otra parte la química de las sulfonas<sup>1</sup> las convierte en compuestos de gran valor en síntesis (fig. 3.1). Sin embargo, el uso de sulfonas en el contexto de la organocatálisis no se ha extendido hasta muy recientemente<sup>2</sup>. De hecho, sólo se conocían unos pocos trabajos organocatalíticos y asimétricos empleando sulfonas al inicio de esta tesis. El potencial de este grupo reside en su carácter electrón atrayente aumentando la electrofilia y nucleofilia de los reactivos portadores de esta funcionalidad. En particular, las vinil sulfonas se presentan como buenos electrófilos mientras que las metilen sulfonas como buenos nucleófilos. Ésto, unido a la sencillez de los métodos de desulfonación<sup>3</sup>, demuestra el potencial de este grupo para acceder a una gran variedad funcional.

<sup>1</sup> a) Libros generales sobre el uso de sulfonas en química: a) N. S. Simpkins, *Sulphones in Organic Synthesis*, Pergamon Press. **1993**. b) S. Patai, Z. Rapoport, C. Stirling, *The Chemistry of Sulfoxides and Sulfoxides*, Wiley, **1988**. c) S. Patai, Z. Rapoport, *The Synthesis of Sulphones, Sulfoxides and Cyclic Sulphides*, Wiley, **1994**. d) B. M. Trost, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 107-124. e) T. Hudlicky, J. W. Reed, *The way of Synthesis*, Wiley, **2007**. f) J. C. Carretero, R. Gómez-Arrayás, J. Adrio, *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis*, Wiley. **2008**. Para revisiones generales sobre el grupo sulfona, véase: g) A. El-Awa, M. N. Noshi, X. M. Jourdin, P. L. Fuchs. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2315-2349. h) C. Nájera, M. Yus, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 10547-10638. Para aplicaciones sintéticas usando fenilsulfonas, ver: i) C. Liu, M. Li, D. Cheng, C. Yang, S. Tian, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2543-2545. j) G. K. S. Prakash, S. Chacko, H. Vaghoo, N. Shao, L. Gurung, T. Mathew, G. A. Olah, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1127-1130. k) C. Ni, L. Zhang, J. Hu, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3767-3771. l) A. K. Ghosh, S. Banerjee, S. Sinha, S. B. Kang, B. Zajc, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3689-3697. m) C. Ni, L. Zhang, J. Hu, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5699-5713.

<sup>2</sup> Para revisiones recientes en este tema, ver: a) M. Nielsen, C. B. Jacobsen, N. Holub, M. W. Paixão, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2668-2679. b) A-N. R. Alba, X. Companyó. R. Ríos, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2018-2033.

<sup>3</sup> Para más detalles sobre reacciones de desulfonación, véase a) C. Nájera, M. Yus, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 10547-10658. b) A. C. Brown, L. A. Carpino, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1749-1750.

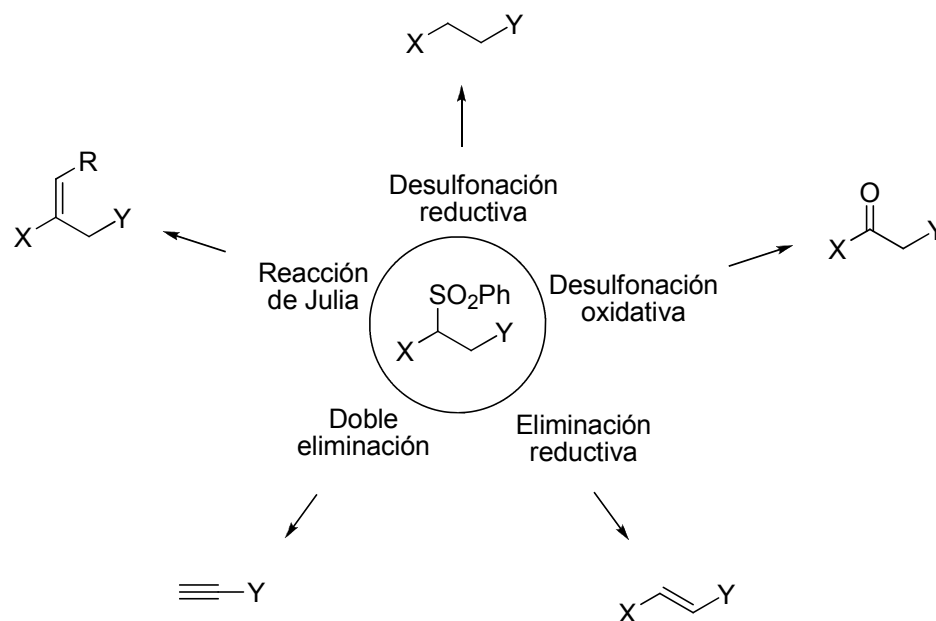


Fig. 3.1

Un caso de funcionalización de especial importancia es la  $\alpha$  y  $\beta$  alquilación catalítica y asimétrica de aldehídos. En el caso de aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados este problema ha sido tratado mediante la química organometálica empleando reactivos de Grignard<sup>4</sup> y otros organometálicos<sup>5</sup> en reacciones de adición conjugada. En general, las estrategias enantioselectivas y organocatalíticas para la  $\alpha$  y  $\beta$  alquilación de aldehídos se presentan como un reto de la química orgánica moderna. Uno de los problemas, aparte del estereocontrol, es lograr una activación adecuada de la reacción de adición conjugada que evite procesos no deseados, que en el caso de los aldehídos y debido a su elevada reactividad son, principalmente, las autocondensaciones aldólicas, las reacciones de adición 1,2 y la reacción de Cannizzaro o Tischenko<sup>6</sup>.

Debido a las características comentadas anteriormente, pensamos que el grupo sulfona, podría ser un equivalente sintético de unidades alquilo adecuado en este contexto (fig. 3.2). Así, mediante reacciones de Michael de estas sulfonas, con los correspondientes aldehídos activados mediante aminocatálisis, se podría acceder tras desulfonación a aldehídos  $\alpha$  y  $\beta$ -alquilados.

<sup>4</sup> S. R. Harutyunyan, T. den Hartog, K. Geurts, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2824-2852.

<sup>5</sup> a) A. Alexakis, J. E. Bäckvall, N. Krause, O. Pamies, M. Diéguez, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2796-2823.

b) G. C. Fu, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3699-3702.

<sup>6</sup> Ver por ejemplo: a) H. O. House, W. C. Liang, P. D. Weeks, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3102-3107. b) G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz, R. Teller, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 8829-8830.



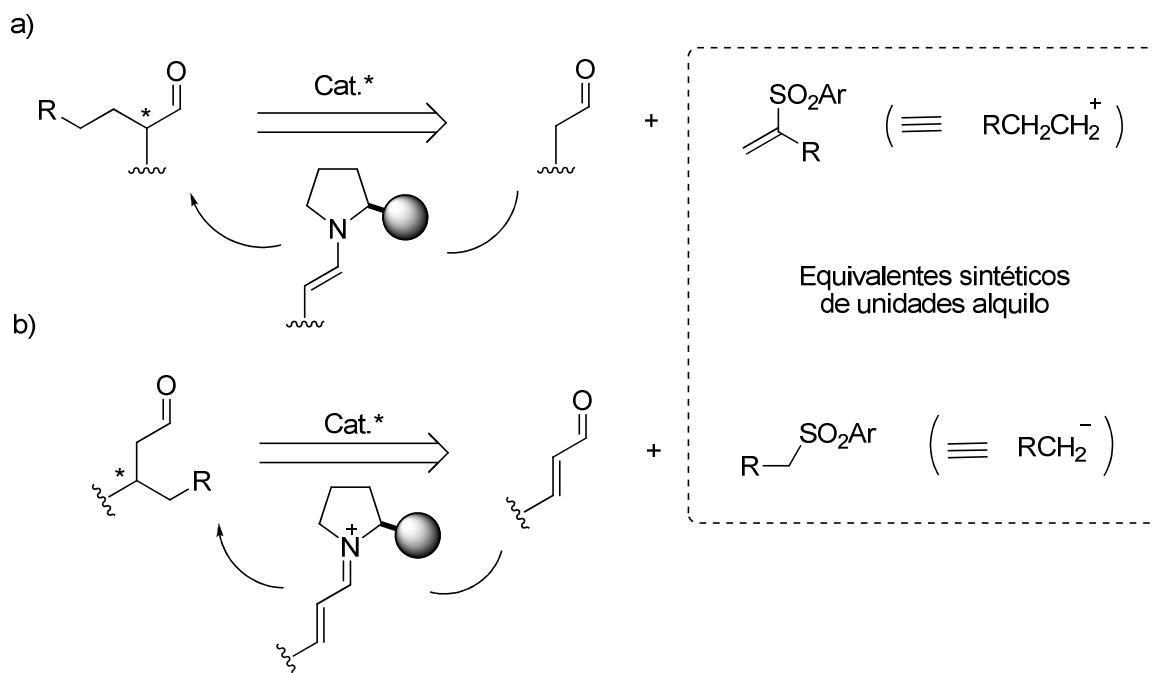


Fig. 3.2

Así, en este capítulo nos planteamos los siguientes objetivos:

- Explorar la viabilidad del uso combinado de aldehídos y de sulfonas en el contexto de la reacción de Michael organocatalítica y asimétrica vía enamina y vía ion iminio, según dos aproximaciones complementarias:

- aldehídos como componente nucleofílico de la reacción y vinil sulfonas como aceptores.
- aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados como aceptores y metilen bis(sulfona)s como dadores.

- Lograr un acceso efectivo a aldehídos  $\alpha$  y  $\beta$ -alquilados a partir de la estrategia anterior.

## 3.2 Vinil bis(sulfona)s y $\alpha$ -ciano-vinil sulfonas como aceptores: $\alpha$ -alquilación formal de aldehídos<sup>7</sup>

### 3.2.1 Precedentes y planteamiento

Las vinil sulfonas<sup>8</sup> son compuestos de gran interés tanto en química médica, debido a su carácter inhibitorio de varios procesos enzimáticos, más concretamente de la acción de algunos tipos de proteasas<sup>9</sup>, como en química orgánica, donde constituyen intermedios sintéticos de gran versatilidad. La naturaleza fuertemente electrón atrayente del grupo sulfona convierte a las vinil sulfonas en excelentes electrófilos particularmente en reacciones de cicloadición y adición conjugada. De hecho, las vinil sulfonas constituyen una clase de aceptores de Michael muy útiles en la formación de nuevos enlaces carbono-carbono de forma estereocontrolada. A pesar de los avances significativos en esta área, particularmente mediante el empleo de auxiliares quirales<sup>10</sup>, las variantes catalíticas y enantioselectivas de la adición conjugada a vinil sulfonas apenas habían sido estudiadas al inicio de la presente tesis. A continuación se describen los ejemplos más representativos, algunos de los cuales han sido publicados con posterioridad a nuestro trabajo.

<sup>7</sup> Estos estudios constituyen la base de la siguiente publicación: A. Landa, M. Maestro, C. Masdeu, A. Puente, S. Vera, M. Oiarbide, C. Palomo, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1562-1565.

<sup>8</sup> Para revisiones generales sobre vinil sulfonas, véase: a) M. Nielsen, C. B. Jacobsen, N. Holub, M. W. Paixão, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2668-2679. b) A-N. R. Alba, X. Companyó, R. Ríos, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2018-2033. c) N. S. Simpkins, *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 6951-6984.

<sup>9</sup> Para revisiones de vinilsulfonas en química médica, ver: a) D. C. Meadows, J. Gervay-Hague, *Med. Res. Rev.* **2006**, *26*, 793-814. b) C. Supuran, A. Casini, A. Scozzafava, *Med. Res. Rev.* **2003**, *23*, 523-558. Para revisiones sobre vinil sulfonas como inhibidoras de proteasas cisteína, véase: c) W. R. Roush, S. L. Gwaltney II, J. Cheng, K. A. Schidt, J. H. McKerrow, E. Hansell, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10994-10995. d) J. T. Palmer, D. Rasnick, J. L. Klaus, D. Bromme, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3193-3196.

<sup>10</sup> Adición conjugada de enaminoésteres quirales a fenilvinil sulfonas: a) S. Pinheiro, A. Guingant, D. Desmaële, J. d'Angelo, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, *3*, 1003-1006. b) J. d'Angelo, G. Revial, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, *2*, 199-202. Hidroaminovinilación de vinil sulfonas: c) Y. Lin, B. E. Ali, H. Alper, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7719-7720. Adición conjugada entre 1-aminopirrolidina quiral y vinil sulfonas: d) D. Enders, S. F. Müller, G. Raabe, J. Runsink, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 879-892. Adición conjugada de vinil sulfonas quirales: e) J. J. Reddick, J. Cheng, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1967. f) A. K. Sanki, C. G. Suresh, U. D. Falgune, T. Pathak, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1285-1288. g) B. Ravindran, K. Sakthivel, C. G. Suresh, T. Pathak, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2637-2641. h) C. Farthing, S. P. Marsden, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4235-4238. i) M. Hirama, H. Hioki, S. Itô, C. Kabuto, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3121-3124. Adición de Michael intramolecular a alquenal sulfonas: j) J. C. Carretero, R. G. Arrayás, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2993-3005. Adición conjugada y enantioselectiva de ácidos organoborónicos a *trans*-vinil sulfonas  $\beta$ -sustituidas catalizada por Rh: k) P. Mauleón, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3195-3198.

La primera reacción enantioselectiva con vinil sulfonas fue la epoxidación asimétrica de la (*E*)-fenilvinilsulfona empleando un polímero de (*L*)-leucina como catalizador. Esta oxidación, que recibe el nombre de epoxidación de Julia-Colonna, proporciona el epóxido mostrado con buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades (fig. 3.3)<sup>11,12</sup>.

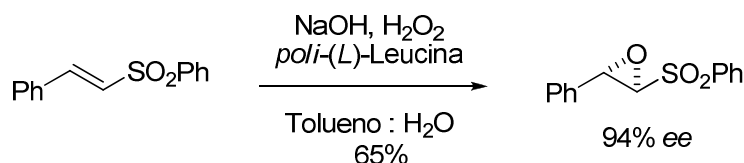


Fig. 3.3: Epoxidación de Julia-Colonna<sup>11,12</sup>.

En 2005, el grupo de Deng describe la primera adición conjugada y organocatalítica de cianoésteres  $\alpha$ -sustituidos a la vinil sulfona **8**, empleando como catalizadores los derivados de alcaloides de la *Cinchona* **9** y **10**. La reacción transcurre con buenos rendimientos y enantioselectividades tanto para grupos R arilo como alquilo (fig. 3.4)<sup>13,14</sup>. El método ha sido aplicado a la síntesis de aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -disustituidos tal como se ilustra en la fig. 3.5. Por ejemplo, el aducto **12**, tras varias etapas de manipulación funcional, incluyendo una reacción de Julia para dar el compuesto **13**, se transformó en el aminoácido protegido **14**.

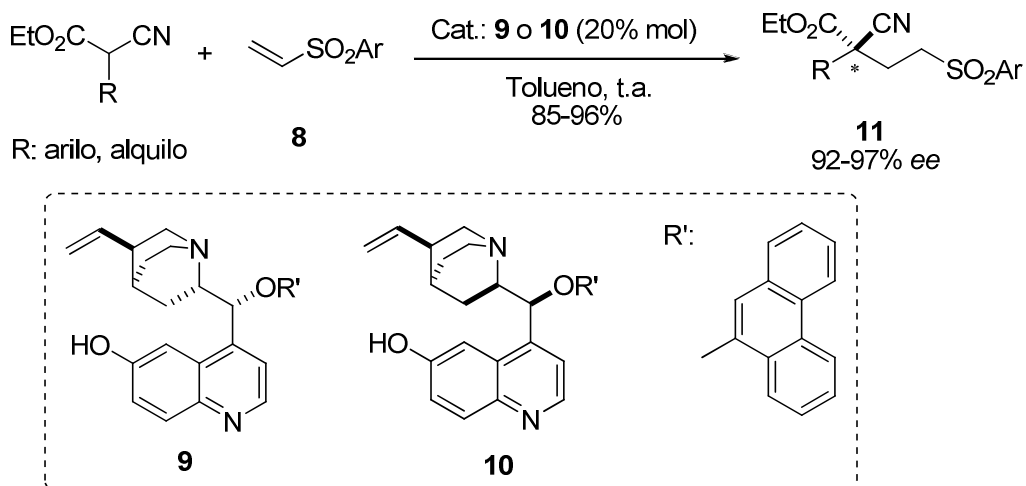


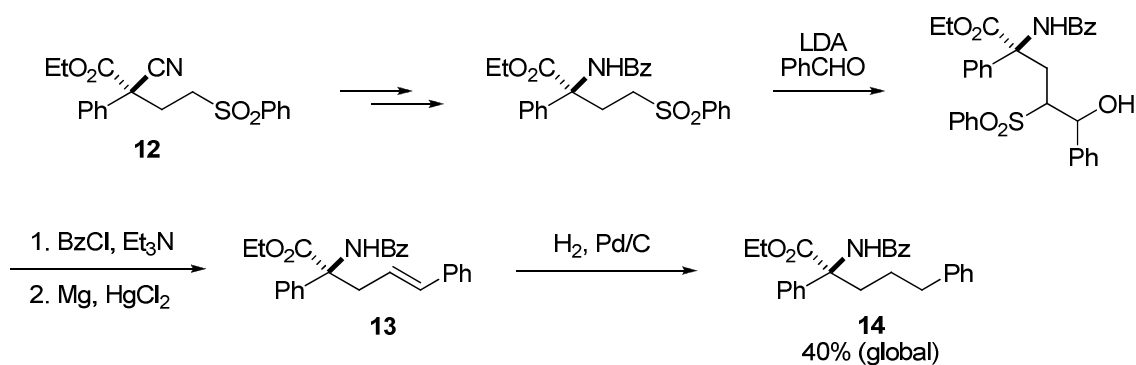
Fig. 3.4: Adición conjugada de cianoésteres  $\alpha$ -sustituidos a vinil sulfonas desarrollada por Deng y col.<sup>13</sup>

<sup>11</sup> a) C. Clark, P. Hermans, O. Meth-Cohn, C. Moore, H. C. Taljaard, G. van Vuuren, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1378-1380. b) S. Banfi, S. Colonna, H. Molinari, S. Julia, J. Guixer, *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 5207-5211.

<sup>12</sup> Para un trabajo similar mediante PTC, ver: J.-M. López-Pedrosa, M. R. Pitts, S. M. Roberts, S. Saminathan, J. Whittall, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5073-5075.

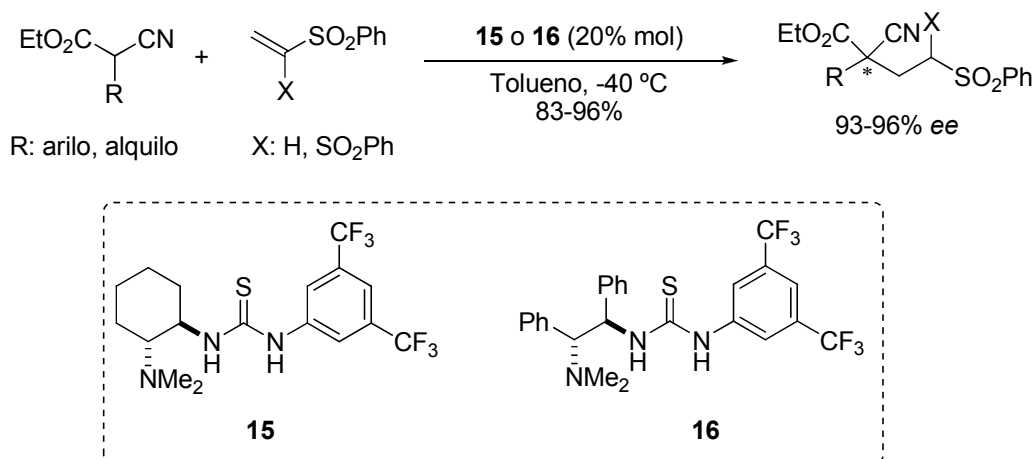
<sup>13</sup> H. Li, J. Song, X. Liu, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *65*, 3139-3148.

<sup>14</sup> Para un trabajo más reciente sobre esta metodología y sobre la dificultad de originar un centro cuaternario de forma enantioselectiva, ver: H. Li, J. Song, L. Deng, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 3139-3148.



**Fig. 3.5:** Síntesis de aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -disustituidos<sup>14</sup>.

En 2006, Chen y colaboradores desarrollaron una metodología similar empleando las tioureas **15** y **16** como organocatalizadores (fig. 3.6)<sup>15</sup>.

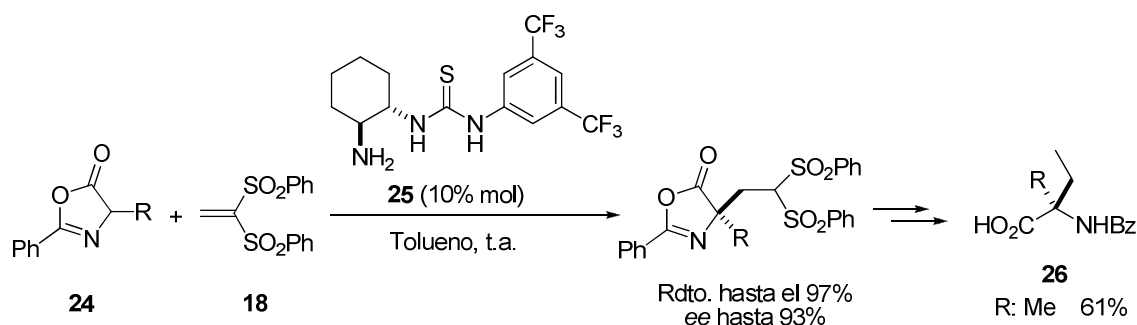


**Fig. 3.6:** Adición conjugada de cianoésteres  $\alpha$ -sustituidos a vinil sulfonas descrita por Chen y col.<sup>15</sup>

<sup>15</sup> a) T-Y. Liu, J. Long, L. Jiang, R. Li, Y. Wu, L-S. Ding, Y-C. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2097-2099.

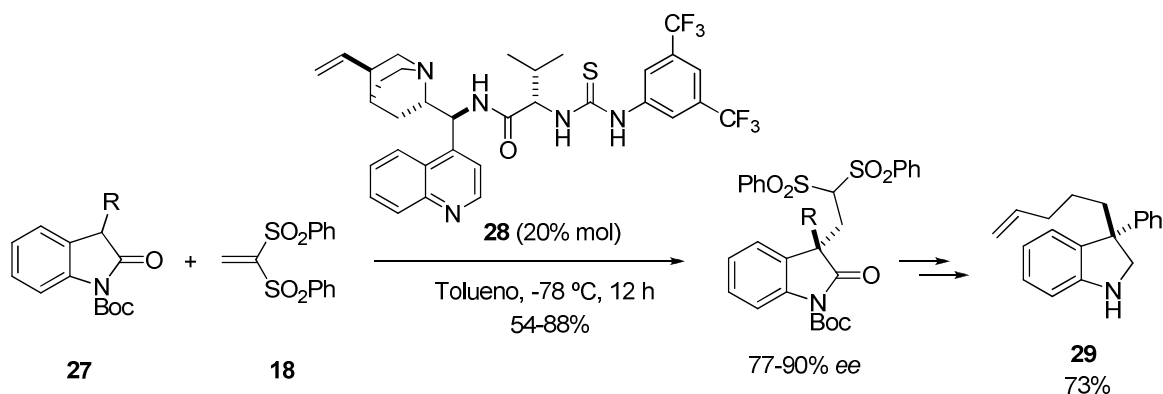


Ya en 2010, también mediante el empleo de otro catalizador bifuncional de tipo tiourea, el grupo de Ríos y Moyano describió la adición conjugada de las oxazolonas **24** a la vinil sulfona **18** para obtener, tras hidrólisis, los aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -disustituidos **26** con buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades (fig. 3.9)<sup>20</sup>.



**Fig. 3.9:** Adición conjugada de oxazolonas a la vinil sulfona **18** desarrollada por Ríos y Moyano<sup>20</sup>.

Por otro lado, el grupo de Lu ha publicado recientemente la adición conjugada de los oxindoles **27** al mismo aceptor de Michael, la sulfona **18**, empleando como catalizador el derivado **28** (fig. 3.10)<sup>21</sup>. Los autores proponen para esta transformación un estado de transición en el que el catalizador actúa de forma trifuncional en la activación de los sustratos de partida. Este protocolo lo aplican a la síntesis de la indolina **29**, portadora de un centro estereogénico cuaternario en la posición C<sub>3</sub>, producto que representa a una clase importante de intermedios en el desarrollo de agentes terapéuticos para enfermedades del sistema nervioso central<sup>22</sup>.



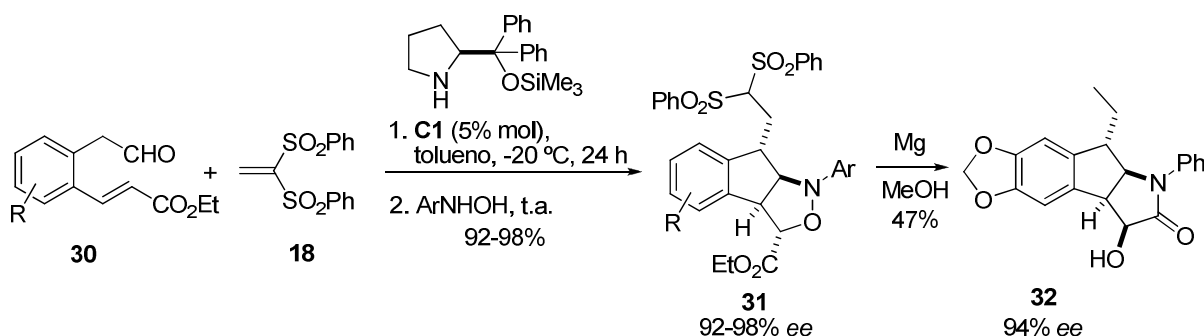
**Fig. 3.10:** Adición conjugada de oxindoles a la sulfona **18** descrita por Lu y col.<sup>21</sup>

<sup>20</sup> A.-N. Alba, X. Companyó, G. Valero, A. Moyano, R. Ríos, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5354-5361.

<sup>21</sup> Q. Zhu, Y. Lu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7753-7756.

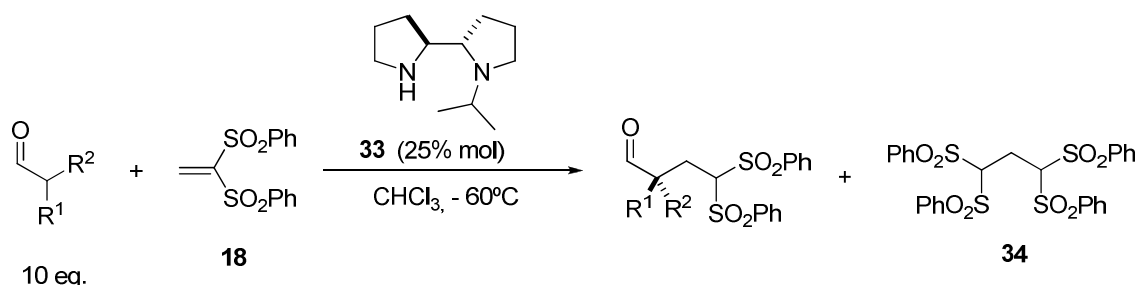
<sup>22</sup> A. T. Vu, S. T. Cohn, P. Zhang, C. Y. Kim, P. E. Mahaney, J. A. Bray, G. H. Johnston, E. J. Koury, S. A. Cosmi, D. C. Deecher, V. A. Smith, J. E. Harrison, L. Leventhal, G. T. Whiteside, J. D. Kennedy, E. J. Trybulski, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2051-2062.

También, el grupo de Zhong ha empleado la misma bis(sulfona) **18** en un proceso tándem iniciado por una adición conjugada que involucra los cinamatos **30** (fig. 3.11)<sup>23</sup> y el catalizador **C1**. Los correspondientes indanos trisustituídos **31** son así obtenidos con excelentes rendimientos y enantioselectividades. Un aspecto a destacar en estos productos es la formación de cuatro centros estereogénicos contiguos. Como aplicación de la metodología sintetizaron el derivado  $\alpha$ -hidroxi- $\gamma$ -lactámico **32**, producto con posibles aplicaciones en la industria química y farmacéutica.



**Fig. 3.11:** Reacción tándem iniciada por una adición conjugada empleando la sulfona **18** desarrollada por Zhong y col.<sup>23</sup>

La primera adición directa organocatalítica y asimétrica de aldehídos sobre vinil sulfonas fue descrita en 2005 por Alexakis (fig. 3.12)<sup>24</sup>. La reacción es promovida por una diamina secundaria-terciaria, **33**, que el mismo autor había descrito previamente para la adición enantioselectiva de cetonas a nitroolefinas<sup>25</sup>. En este caso, el procedimiento requiere una carga del 25% mol de catalizador para alcanzar conversiones completas.



**Fig. 3.12:** Adición conjugada de aldehídos a vinil sulfonas desarrollada por Alexakis y col.<sup>24</sup>

<sup>23</sup> P.-J. Chua, B. Tan, L. Yang, X. Zeng, D. Zhu, G. Zhong, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 7611-7613.

<sup>24</sup> S. Mossé, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4361-4364.

<sup>25</sup> A. Alexakis, O. Andrey, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3611-3614.

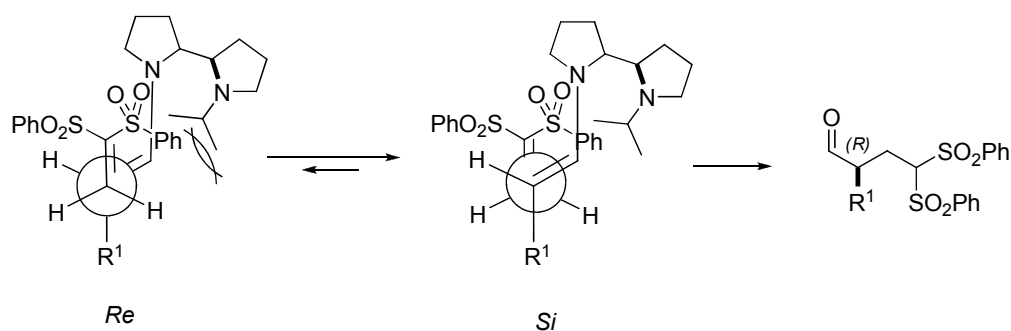
**Tabla 3.1.**<sup>a</sup> Adición conjugada y asimétrica de aldehídos a la vinil sulfona **18** catalizada por **33**<sup>24</sup>.

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	T, °C	t, h	Rdto., %	ee, %
<i>i</i> Pr	H	-60	2	71	75
<i>t</i> Bu	H	-60	2	78	80
<i>c</i> Hex	H	-60	2	71	70
<i>n</i> Pr	H	-60	2	76	53
Me	H	-60	2	72 <sup>b</sup>	0 <sup>c</sup>
Me	Me	t.a. <sup>c</sup>	1	73	n.d.
Et	Me	t.a.	4	59	12
Ph	Me	t.a.	7	14	0

<sup>a</sup> Relación aldehído:sulfona, 10:1, 25% mol de **33**. <sup>b</sup> Determinado sobre el aldehído reducido al correspondiente alcohol. <sup>c</sup> Ensayo realizado con 0,5 eq. de pirrolidina.

Conviene señalar que tanto la limpieza de la reacción como el rendimiento se ven comprometidos por la formación no deseada del producto de dimerización **34**, constituyendo un inconveniente del método que hace necesario el uso de una alta carga de aldehído (10 eq.). Otra limitación de esta metodología es la variabilidad del resultado con respecto al sustrato empleado: los aldehídos  $\beta$ -ramificados son los óptimos (excesos enantioméricos moderados, entre el 70-80% a -60°C), mientras que los aldehídos lineales producen muy malos resultados. Entre los disolventes estudiados, los mejores resultados se consiguen empleando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y CHCl<sub>3</sub>; la reacción no transcurre en CH<sub>3</sub>CN y en disolventes como THF y MeOH se obtienen bajas conversiones y enantioselectividades.

Para justificar la estereoquímica mayoritariamente *R* de los aductos de adición obtenidos, los autores proponen un modelo análogo al descrito por Seebach para la adición de enaminas a nitroolefinas<sup>26</sup> que implica el acercamiento de la vinil bis(sulfona) **18** por la cara *Si* de la enamina *E-trans* favorecida termodinámicamente (fig. 3.13).

**Fig. 3.13.** Propuesta para el resultado estereoquímico de la adición conjugada de aldehídos a la sulfona **18** (Alexakis y col.)<sup>24</sup>.

<sup>26</sup> D. Seebach, J. Golinski, *Helv. Chim. Acta.* **1981**, *64*, 1413-1423.



En el año 2008 el mismo grupo presentó una mejora para esta reacción empleando el catalizador **35**, que en comparación a **33** posee en posición  $\alpha$  al nitrógeno pirrolidínico un grupo aminal, más voluminoso (fig. 3.14, tabla 3.2)<sup>27</sup>. De forma general se puede decir que con la utilización de **35** la metodología proporciona los aductos de Michael con buenos rendimientos y enantioselectividades de buenas a moderadas, necesitando 10 eq. de aldehído y un 10% mol de catalizador. Los mejores resultados en lo que concierne al enantiocontrol se obtienen con aldehídos lineales. Cuando se utilizan aldehídos  $\alpha,\alpha$ -disustituidos el exceso enantiomérico decae considerablemente, lo que hace constatar la dificultad de crear un nuevo centro cuaternario de forma esterocontrolada<sup>28</sup>.

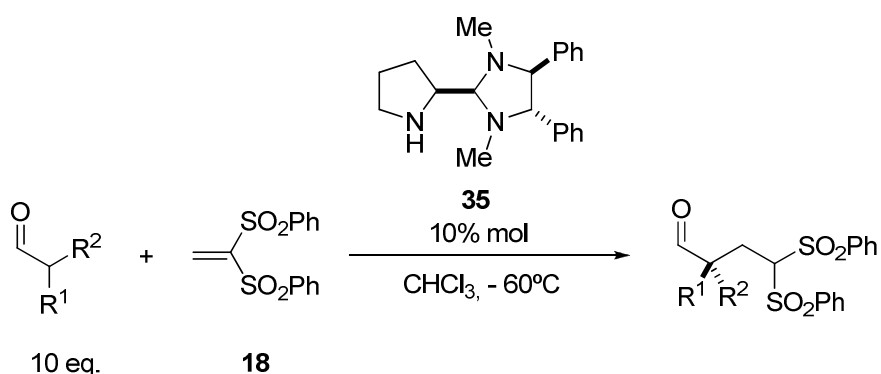


Fig. 3.14

**Tabla 3.2.**<sup>a</sup> Adición conjugada y asimétrica de aldehídos a la vinil sulfona **18** catalizada por **35**<sup>26</sup>.

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	eq. aldehído	Rdto., %	ee, %
<i>n</i> Pr	H	10	87	74
<i>i</i> Pr	H	10	90	85
<i>i</i> Pr	H	2 <sup>b</sup>	86	85
<i>t</i> Bu	H	2	76	75
Alilo	H	2	84	77
<i>c</i> Hex	H	10	82	91
Ph	Me	10 <sup>c</sup>	84	16

<sup>a</sup> Ensayos realizados a -60 °C con un 10% mol de **35**. <sup>b</sup> Ensayo realizado empleando un 2% mol de catalizador. <sup>c</sup> Ensayo realizado a t.a. durante 4 h de reacción.

<sup>27</sup> A. Quintard, C. Bournaud, A. Alexakis, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7504-7507.

<sup>28</sup> Para más detalles, ver: J. Christoffers, A. Baro, *Quaternary Stereocenters*, Wiley-VCH, **2005**.

A modo de resumen, en los precedentes de la adición de aldehídos a vinil sulfonas encontramos unas limitaciones comunes: el requerimiento de excesos de carga de aldehído (10 eq.), la poca generalidad del método y las modestas estereoselectividades obtenidas, generalmente 70% ee. Otro problema adicional, inherente a la utilización de las vinil sulfonas como aceptores de Michael, es la reacción de retroadición que está favorecida en medio básico, y provoca la formación del dímero **34** como producto secundario (fig. 3.15). En este sentido, una inspección de la estructura de los catalizadores **33** y **35** revela la presencia de grupos amina terciarios de carácter básico, lo que, a nuestro juicio, podrían favorecer la formación de este subproducto de reacción.

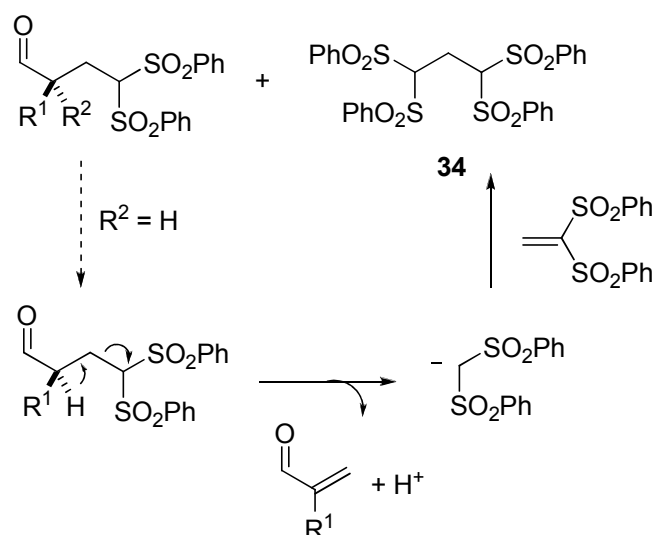


Fig. 3.15

Si la asunción anterior fuera cierta, el empleo de un catalizador menos básico debería permitir llevar a cabo la reacción de adición en condiciones más suaves y conducir a mejores resultados. Una familia de catalizadores candidata para este fin sería la de los éteres de sililo derivados del  $\alpha,\alpha$ -diarilprolinol, y si la metodología fuera viable, el objetivo inmediato sería acceder mediante desulfonación a aldehídos  $\alpha$ -alquilados enantioenriquecidos (fig. 3.16).

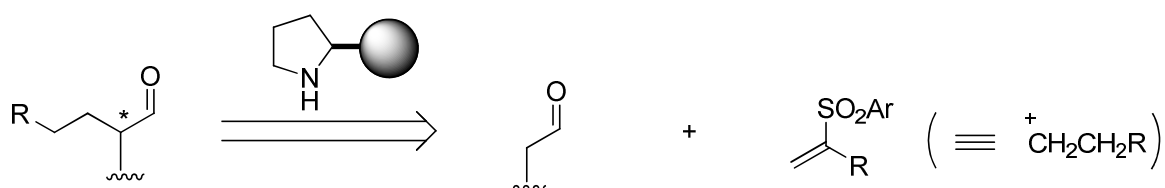


Fig. 3.16. Propuesta de trabajo.

### 3.2.2 Resultados y discusión

#### 3.2.2.1 Búsqueda de condiciones

Para estudiar la viabilidad de la reacción organocatalítica entre aldehídos y vinil sulfonas se seleccionó por un lado la vinil bis(sulfona) comercial **18** y por otro lado los catalizadores **C1** y **C2**, así como el catalizador **C4**. Este último, portador de cadenas laterales alifáticas en posición  $\alpha$  al nitrógeno pirrolidínico, había sido diseñado en nuestro laboratorio para reacciones vía ion iminio compatibles con medios acuosos (ver capítulo 4). El estudio de las condiciones óptimas de reacción (fig. 3.17) se llevó a cabo para la reacción de 1 mmol de vinil bis(sulfona) **18** (reactivo limitante), 1,5 mmol de aldehído, un 10% mol de carga de catalizador con respecto al reactivo limitante y 1 mL de disolvente. Tras 16 h de reacción, los crudos se analizaron por  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz) observando la desaparición completa de la vinil sulfona de partida. Los aductos se aislaron como alcoholes tras reducción con  $\text{NaBH}_4$  *in situ* a la misma temperatura de reacción. En la tabla 3.3 se recogen los resultados obtenidos en los diferentes ensayos, especialmente la enantioselectividad de los correspondientes alcoholes medida por HPLC.

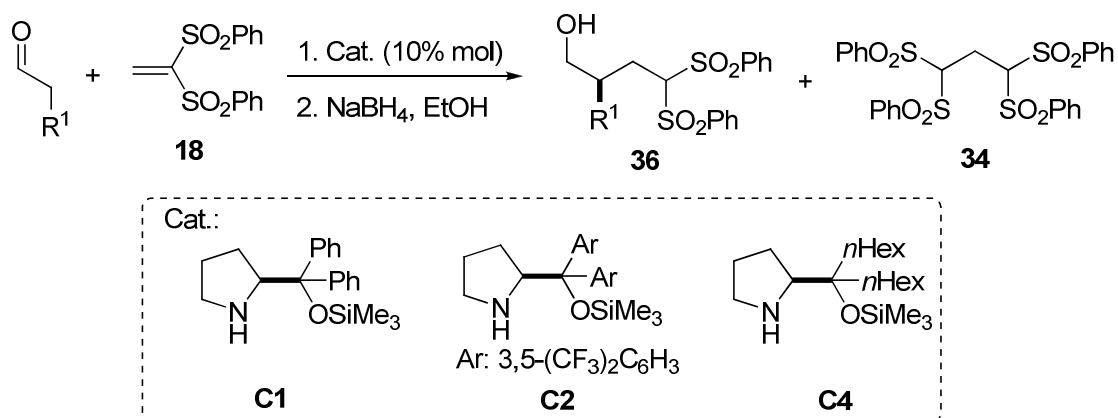


Fig. 3.17

**Tabla 3.3.**<sup>a</sup> Búsqueda de condiciones en la adición conjugada organocatalítica y asimétrica de aldehídos a la vinil sulfona **18**.

	R <sup>1</sup>	Cat.	Disolvente	T, °C	Conv., %	ee <b>36</b> , %	
1	a	Me	<b>C1</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20	≥ 99	81
2					-40	≥ 99	84
3				CHCl <sub>3</sub>	-40	≥ 99	90
4				Tolueno	-20	≥ 99	90
5					-40	≥ 99	95
6				EtOH	-20	≤ 25	n.d.
7				DMF	-20	≥ 99	63
8		<b>C2</b>		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-40	≥ 99	91
9				Tolueno	-40	≥ 99	96
10		<b>C4</b>		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-40	≥ 99	30
11				Tolueno	-40	≥ 99	60
12				H <sub>2</sub> O <sup>b</sup>	0	≤ 60 <sup>d</sup>	n.d.
13				EtOH:H <sub>2</sub> O <sup>c</sup>	0	≤ 60 <sup>d</sup>	n.d.
14	b	Et	<b>C1</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20	≥ 99	96
15				Tolueno	-40	≥ 99	95
16		<b>C2</b>		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20	≥ 99	96
17		<b>C4</b>		Tolueno	-40	≥ 99	60

<sup>a</sup> Etapa de adición: escala, 1 mmol sulfona **18**, relación aldehído:sulfona, 1,5:1. 10% mol de catalizador, 1 mL de disolvente y 16 h de reacción. <sup>b</sup> Suspensión de difícil agitación. <sup>c</sup> En proporción 1:1. <sup>d</sup> Se detectó un 20% del subproducto de dimerización **34**. n.d.: No determinado

Como se puede observar en los diferentes ensayos realizados con el propanal (entradas 1-13) y el butanal (entradas 14-17), los catalizadores comerciales **C1** y **C2** proporcionan conversiones completas y excesos enantioméricos de buenos a excelentes, exhibiendo un comportamiento similar en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub> y tolueno. La reacción en disolventes próticos como el EtOH apenas tiene lugar y en DMF (disolvente común en reacciones que transcurren vía enamina) la reacción transcurre completamente pero con pérdida de enantioselectividad. El catalizador **C4**, aun siendo de estructura similar a los catalizadores **C1** y **C2**, proporciona niveles de enantioselectividad netamente inferiores (60% en el mejor de los casos), (entradas 11 y 17). Esto podría deberse a la existencia en el estado de transición de interacciones de tipo π-π entre los grupos arilo de los catalizadores **C1** y **C2** y el grupo sulfona, inexistentes en el caso del catalizador **C4**. Además, cuando se utiliza este catalizador y un medio acuoso, (entradas 12 y 13) la cantidad de producto no deseado **34** aumenta considerablemente. Por otra parte un descenso de la temperatura de reacción de -20 °C a -40 °C conduce a ee's ligeramente superiores. Tres hechos a destacar en comparación con el procedimiento previo de Alexakis (fig. 3.12) son: a) la menor carga de catalizador necesaria (10% mol frente a los 25% mol de Alexakis); b) la disminución a niveles insignificantes de subproducto de

dimerización obtenido; c) la reducción de la carga de aldehído a emplear (1,5 eq. con respecto a vinil sulfona frente a 10 eq.).

A la vista de estos resultados anteriores decidimos explorar el alcance de esta reacción usando diferentes aldehídos y diferentes vinil sulfonas.

### 3.2.2.2 Generalidad del método

A continuación procedimos a hacer una breve exploración de la generalidad de las condiciones establecidas para diversos aldehídos alifáticos sencillos (tabla 3.4).

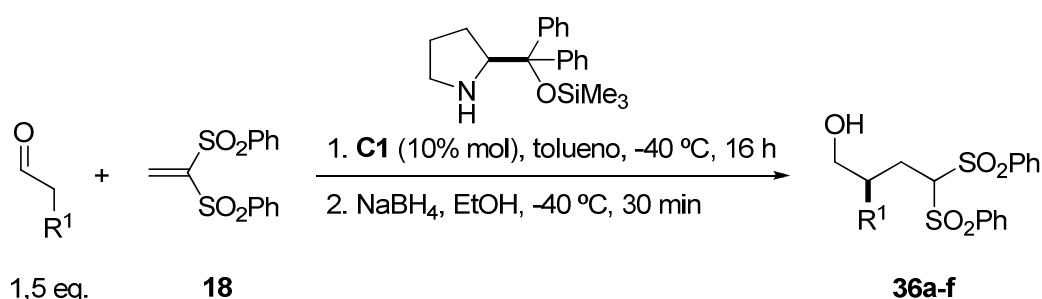


Fig. 3.18

Tabla 3.4<sup>a</sup>. Adición conjugada y asimétrica de aldehídos a la sulfona **18** catalizada por **C1**.

R <sup>1</sup>	Producto	Rdto., % <sup>b</sup>	ee, % <sup>c</sup>
Me	<b>36a</b>	95	95
Et	<b>36b</b>	93	98
<i>n</i> Pr	<b>36c</b>	94	98
<i>n</i> Pn	<b>36d</b>	95	96
Bn	<b>36e</b>	92	95
<i>i</i> Pr	<b>36f</b>	91	84

<sup>a</sup> Condiciones de la etapa de adición conjugada: escala de 0,5 mmol sulfona **18**, relación aldehído:sulfona, 1,5:1, 10% mol de **C1** en 1 mL de tolueno, 16 h a -40 °C. <sup>b</sup> Rendimiento obtenido tras cromatografía flash en columna. <sup>c</sup> Medido por HPLC.

Tal y como se muestra en la tabla, esta metodología proporciona los productos de adición **36a-f** (aldehídos tanto lineales de cadenas larga y corta como β-ramificados) con rendimientos superiores al 90% en la mayoría de los casos y ee's mayores del 95%. Por ejemplo el valeraldehído se adiciona a **18** proporcionando el alcohol **36c** con un 94% de rendimiento y un 98% de ee, frente al 53% y 74% ee obtenido con los catalizadores **33** y **35** (ver tablas 3.1 y 3.2).

Con objeto de probar el alcance del método con bis(sulfona)s  $\beta$ -sustituidas se sintetizaron las olefinas **37** y **38** mediante la reacción de Knoevenagel<sup>29</sup> de la metilen bis(sulfona) comercial con los correspondientes aldehídos aromáticos (fig. 3.19).

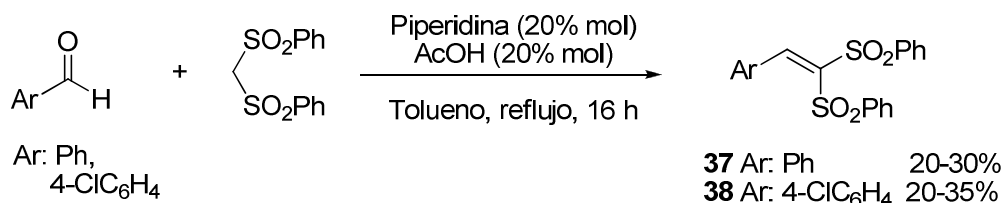


Fig. 3.19

Realizamos las reacciones de adición conjugada de aldehídos sobre estas sulfonas  $\beta$ -sustituidas en condiciones análogas, empleando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente y a una temperatura de -20 °C (fig. 3.20). Conviene señalar que en estos casos los productos de reacción presentan dos centros estereogénicos contiguos y por lo tanto pueden obtenerse hasta cuatro estereoisómeros diferentes.

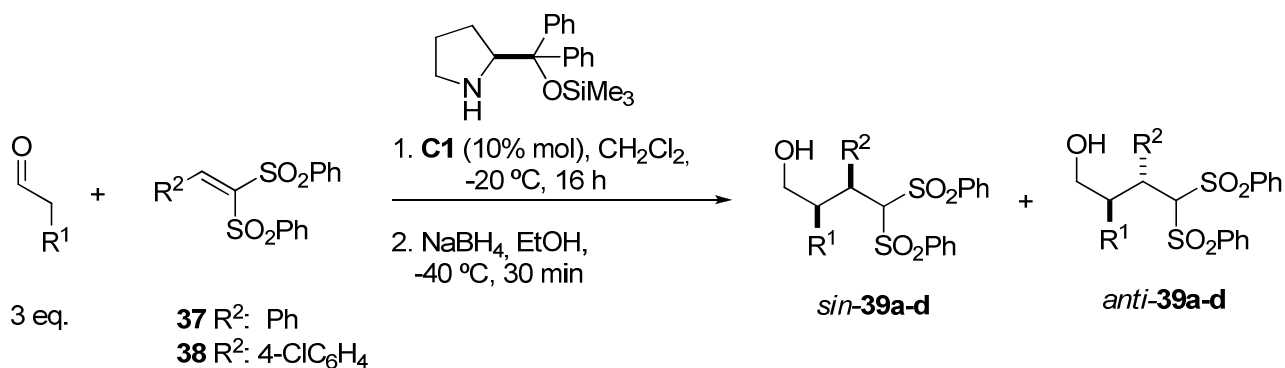


Fig. 3.20

**Tabla 3.5.**<sup>a</sup> Adición conjugada y asimétrica de aldehídos a las vinil sulfonas **37** y **38**.

R <sup>1</sup>	Sulfona	Producto	Rdto., % <sup>b</sup>	sin:anti <sup>c</sup>	ee, % <sup>d</sup>
Me	<b>37</b>	<b>39a</b>	60	85:15	99 (99)
Et	<b>38</b>	<b>39b</b>	49	70:30	99 (n.d.)
<i>n</i> Bu	<b>37</b>	<b>39c</b>	52	70:30	99 (99)
	<b>38</b>	<b>39d</b>	51	70:30	99 (n.d.)

<sup>a</sup> Condiciones de la etapa de adición: escala de 0,5 mmol de sulfona, relación aldehído:sulfona, 3:1, 10% mol de **C1**, 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a -20 °C durante 16 h de reacción. <sup>b</sup> Rendimiento global de ambos diastereómeros obtenido tras cromatografía flash en columna de gel de sílice después de las dos etapas de reacción. <sup>c</sup> Medido por <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz) y por HPLC. <sup>d</sup> ee del diastereómero *sin* medido por HPLC. En paréntesis se da el ee del diastereómero *anti*. n.d.: no determinado.

<sup>29</sup> Adaptado de: Y. Fumoto, H. Uno, K. Tanaka, M. Tanaka, T. Murashima, N. Ono, *Synthesis*, **2001**, 3, 399-402. Ver sección 6.3.

Como se aprecia en la tabla 3.5, la reactividad de las vinil sulfonas  $\beta$ -sustituidas es menor que la reactividad de las no sustituidas, lo que se traduce en rendimientos sensiblemente inferiores. Por otra parte, los correspondientes productos de adición **39a-d** fueron obtenidos con rendimientos moderados, diastereoselectividades en el rango 70:30-85:15 (*sin:anti*) y un control total de la enantioselectividad para ambos diastereómeros.

Es importante resaltar que en todos los casos la formación del subproducto de dimerización de la vinil bis(sulfona) de partida, si se da, está de nuevo por debajo del límite de detección de  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz). Estas observaciones parecen confirmar que la utilización de catalizadores menos básicos que los empleados por Alexakis ayuda a minimizar la reacción de retroadición y por lo tanto la formación de productos no deseados. Además, con los catalizadores **C1** y **C2** se ha logrado reducir el exceso de aldehído necesario hasta tan sólo 1,5 eq., constituyendo en general el mejor método catalítico y enantioselectivo para la adición conjugada de aldehídos a vinil sulfonas hasta la fecha<sup>30</sup>.

### 3.2.2.3 Determinación de la configuración absoluta y extensión del método

La configuración relativa *sin* y absoluta (1*R*, 2*S*) del diastereómero mayoritario del aducto **39b** fue establecida por análisis de difracción de rayos X (fig. 3.21). Al resto de aductos se le asignó la misma configuración sobre la base de asumir un mecanismo de reacción uniforme para los distintos casos.

<sup>30</sup> Durante la elaboración del manuscrito en el que mostramos estos resultados, el grupo de Lu publicó la adición conjugada de aldehídos a vinil bis(sulfona)s catalizada también por los derivados del prolinol **C1** y **C2**. Comparativamente, en este trabajo se presentan tanto enantio- como diastereoselectividades elevadas siendo el sentido de la estereoinducción, sorprendentemente, opuesto al obtenido en nuestro trabajo. Véase: a) Q. Zhu, Y. Lu, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4803-4806. Nuestro trabajo: b) A. Landa, M. Maestro, C. Masdeu, A. Puente, S. Vera, M. Oiarbide, C. Palomo, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1562-1565.

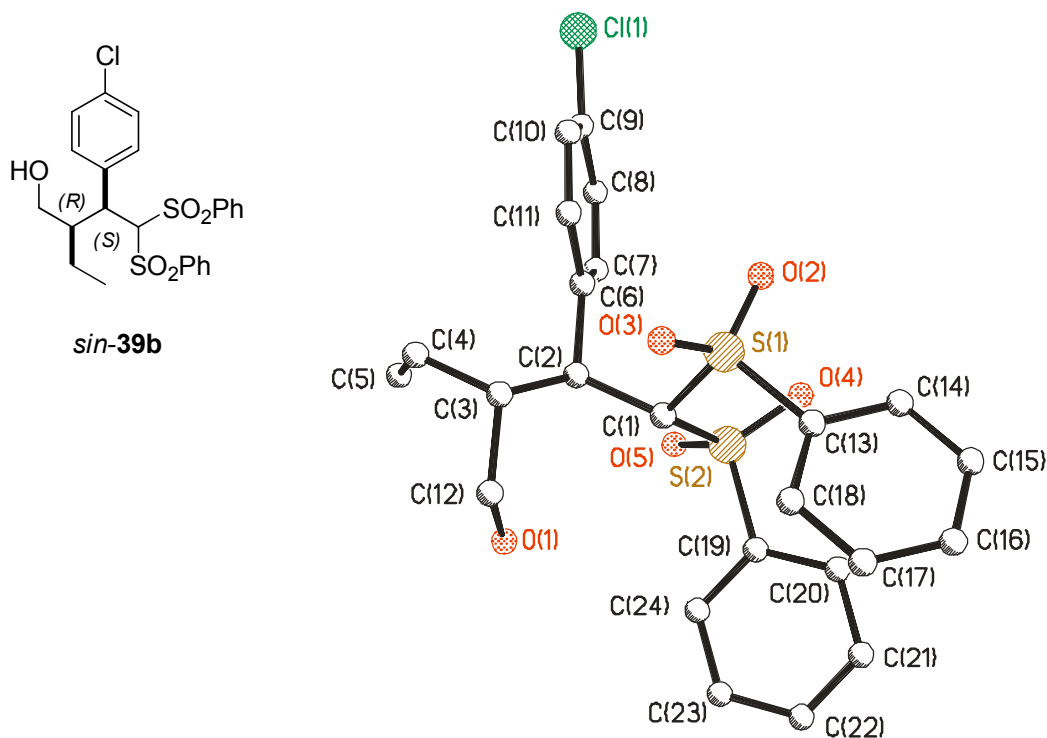


Fig. 3.21

La formación preferencial del aducto *sin* representado puede ser justificado en base al modelo de aproximación sinclinal donde el estado de transición favorable es aquel en el que el acercamiento de la vinil bis(sulfona) se da por la cara *Si* de la enamina *E-trans*, favorecida termodinámicamente (proyecciones de Newman **A** y **B** en fig. 3.22)<sup>31</sup>. El bloqueo estérico que ejerce el grupo voluminoso en posición  $\alpha$  al nitrógeno pirrolidínico del catalizador haría desfavorable el acercamiento de la sulfona por la cara *Re* de la enamina (**C** y **D** en fig. 3.22), lo que justificaría los elevados excesos enantioméricos obtenidos. Por otro lado, la formación de diastereómeros se explicaría por las dos posibles orientaciones (*Si*, *Re*) de la sulfona (**A** y **B** en fig. 3.22), lo que conduciría al isómero *sin* o *anti* respectivamente. La obtención mayoritaria del diastereómero *sin* (*sin:anti*, 70:30) estaría ligada a un mayor número de interacciones *gauche* en **B** con respecto a **A**, aunque en este caso la diferencia entre ambos estados de transición no parece suficientemente elevada como para conducir a un mayor diastereocontrol.

<sup>31</sup> Sobre un estudio teórico de la catálisis vía enamina mediada por los éteres derivados del diaril prolinol ver: P. Dinér, A. Kjærsgaard, M. A. Lie, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 122-127.



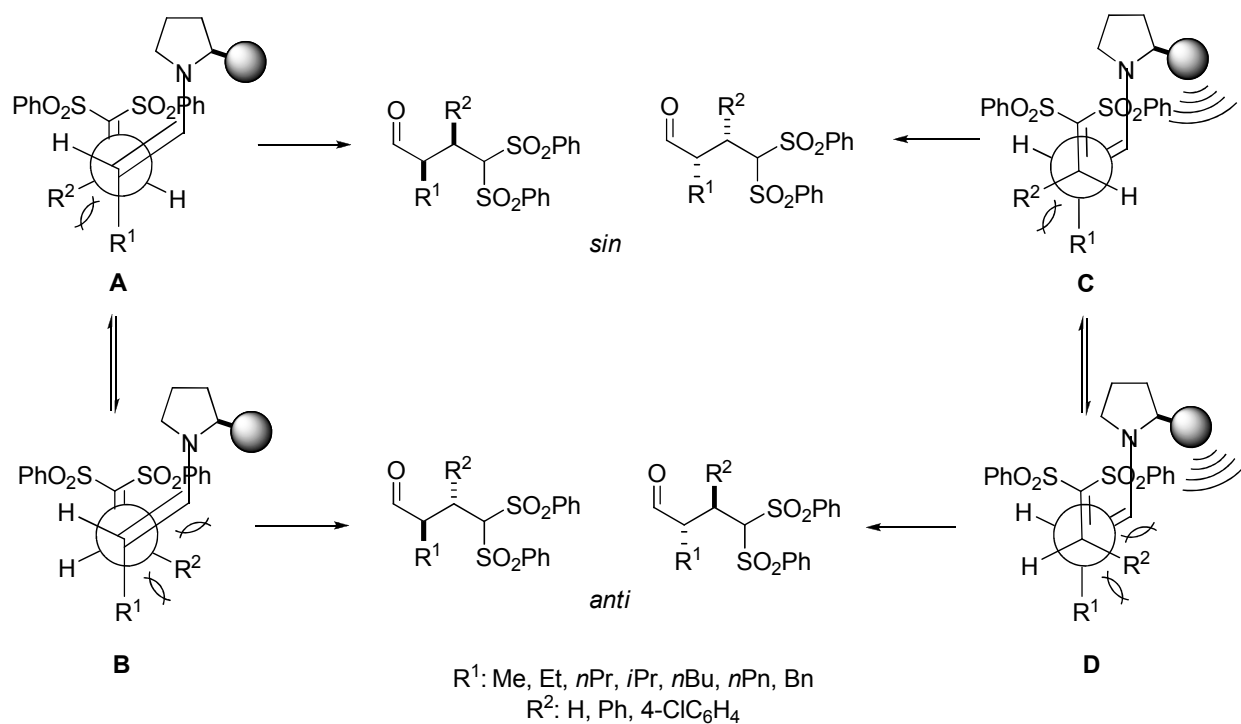


Fig. 3.22

En vista de estos resultados y en especial de las moderadas relaciones diastereoméricas obtenidas en la adición a las vinil bis(sulfona)s  $\beta$ -sustituidas **37** y **38**, decidimos ensayar la bis(sulfona) **40** (fig. 3.23), cuya estructura cíclica podría propiciar un estado de transición más rígido y eventualmente un mayor diastereocontrol. Así, se llevó a cabo la reacción de adición conjugada de algunos aldehídos representativos a la bis(sulfona) **40** en las mismas condiciones establecidas con anterioridad y empleando una batería de aminas relacionadas a **C1** y **C2** como catalizadores aunque no se logró el objetivo de alcanzar mejores *dr*'s (tabla 3.6).

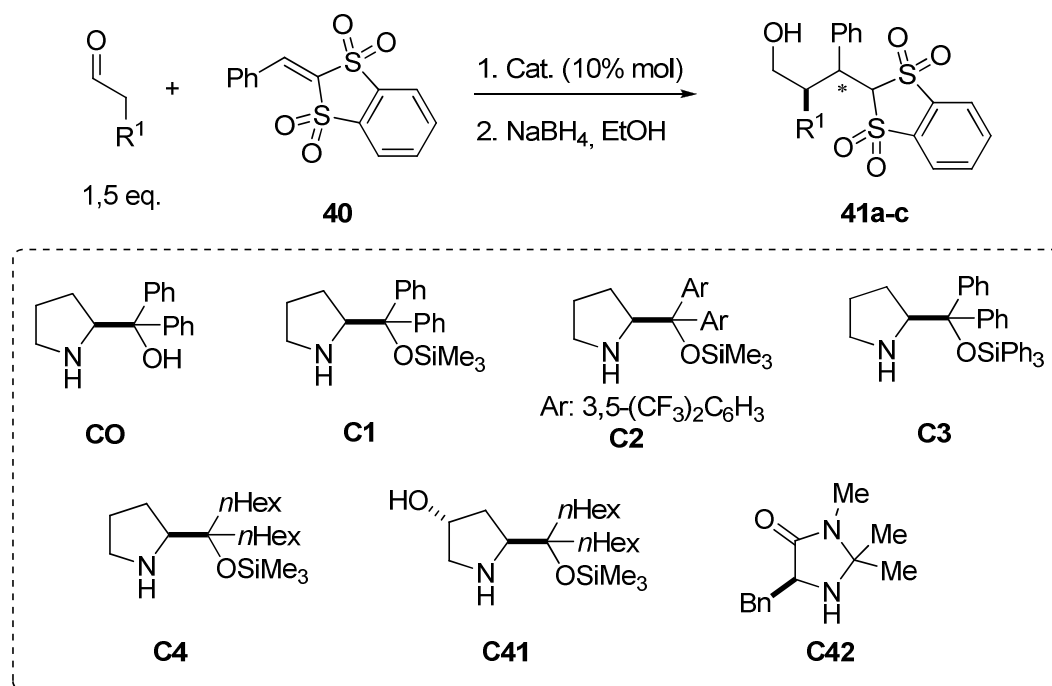


Fig. 3.23

**Tabla 3.6.**<sup>a</sup> Adición conjugada y asimétrica de aldehídos a la vinil sulfona **40**.

	Aldehído R <sup>1</sup>	Cat.	Disolvente	T, °C	Conv., %	<i>sin:anti</i> <sup>b</sup>	ee, % <sup>c</sup>
1	<b>a</b> Me	<b>C1</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20	≥ 99 <sup>d</sup>	65:35	99 (99)
2				-40	≥ 99	65:35	99 (99)
3			Tolueno	-20	≥ 99	60:40	99 (99)
4			THF	-20	≥ 99	55:45	99 (99)
5		<b>C2</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20	≥ 99	70:30	n.d.
6		<b>C3</b>	CHCl <sub>3</sub>	-20	≥ 99	70:30	99 (99)
7		<b>C4</b>	H <sub>2</sub> O	0	0	---	---
8		<b>C41</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20	60	70:30	99 (99)
9		<b>C0</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20	50	70:30	n.d.
10		<b>C42</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	35	60:40	n.d.
11	<b>b</b> Et	<b>C1</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20	≥ 99 <sup>e</sup>	65:35	99 (97)
12	<b>c</b> <i>n</i> Pn	<b>C1</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20	≥ 99 <sup>f</sup>	65:35	99 (99)

<sup>a</sup> Condiciones de la etapa de adición: escala de 0,5 mmol de sulfona **40**, relación aldehído:sulfona, 3:1, 10% mol de catalizador, 1 mL de disolvente. <sup>b</sup> Medido por <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz) y por HPLC. <sup>c</sup> ee del diastereómero *sin* medido por HPLC. En paréntesis se da el ee del diastereómero *anti*. n.d.: no determinado. <sup>d</sup> Rdto. **41a**: 65%. <sup>e</sup> Rdto. **41b**: 66%. <sup>f</sup> Rdto. **41c**: 59%.

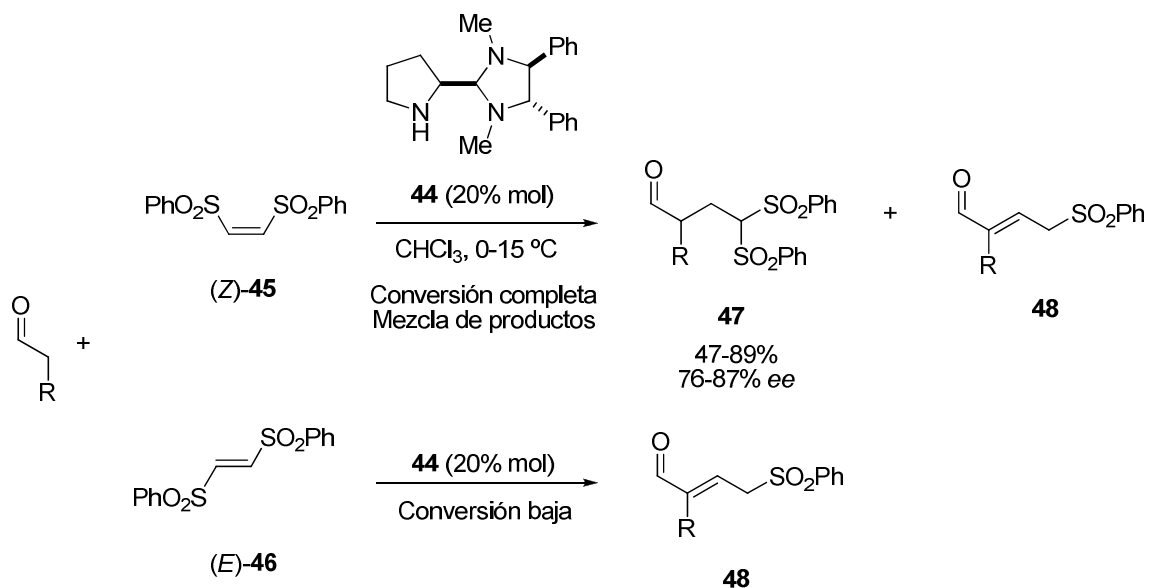
Como puede apreciarse en la entrada 1 de la tabla, la adición del propanal sobre la bis(sulfona) **40**, proporciona una diastereoselectividad similar o menor que la obtenida con la sulfona **37** en las mismas condiciones de reacción. Ni temperaturas de reacción más bajas ni un cambio en el disolvente lograron mejorar la diastereoselectividad (entradas 2, 3 y 4). La relación diastereomérica con esta sulfona y catalizador no mejoró al probar la reacción con otros aldehídos de mayor longitud de cadena como el butanal y el hexanal (entradas 11 y 12). A la vista de

estos resultados, se decidió ensayar otros catalizadores. El catalizador **C2** condujo a un *dr* similar (entrada 5). El catalizador **C3**, que presenta un mayor volumen en la posición  $\alpha$  al nitrógeno pirrolidínico, también condujo a una proporción de diastereómeros de 70:30 (entrada 6). En cualquier caso, el enantiocontrol no se vio afectado, siendo esencialmente perfecto en todos los casos. Los catalizadores **C4**, **C41**, diseñados en nuestro grupo, exhibieron una menor reactividad, conduciendo a conversiones del 50-60%. Estos catalizadores, que habían mostrado resultados favorables en sistemas acuosos que transcurrían a través de reacciones vía ion iminio, no presentaron reactividad empleando agua como disolvente de reacción (entrada 7). El catalizador **C41**, se empleó con la idea de que el grupo hidroxilo en *anti* al grupo voluminoso pudiera ejercer una interacción de tipo enlace de hidrógeno con la sulfona aceptora, acercándola a la enamina, lo que podría conducir a un estado de transición más organizado. Además de no proporcionar una buena conversión, el *dr* obtenido (entrada 8) fue del mismo orden que el obtenido en las condiciones optimizadas de reacción. El diaril prolinol **C0** proporcionó el mismo diastereocontrol y una menor reactividad (conversión del 50%, entrada 9). Introduciendo una mayor diferencia estructural en el catalizador, como es el caso de la imidazolidinona **C42** descrita por el grupo de MacMillan, tampoco aumentó la diastereoselectividad. A la vista de estos resultados, está claro que lograr un mayor control de la diastereoselectividad en estas reacciones no es trivial.

Las vinil sulfonas estudiadas hasta ahora habían mostrado una excelente electrofilia en la reacción de adición conjugada de aldehídos vía enamina. Una característica común de todas ellas es la presencia de dos grupos sulfona como activantes de la olefina. Un aspecto que nos planteamos fue si la presencia de un solo grupo sulfona permitiría llevar a cabo este tipo de reacciones con igual o similar eficacia química y estereoquímica. Para ello, seleccionamos en primer lugar la fenil sulfona comercial **42** y la trifluorometil sulfona **43**, fácil de preparar. Bajo las diferentes condiciones ensayadas (fig. 3.24) no se consiguieron los correspondientes aductos, constatándose la necesidad de la presencia de dos grupos electrón atrayentes en la olefina.

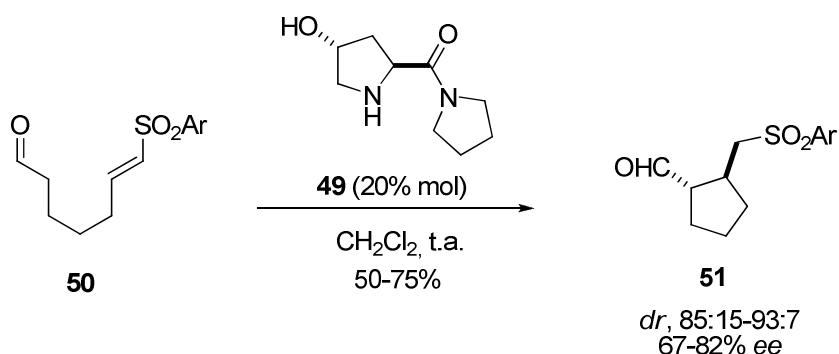


ensayos preliminares con la sulfona (*E*)-**46** mostraron una baja conversión hacia el aducto **48**, producto proveniente de la reacción de adición conjugada tras posterior etapa de eliminación de ácido sulfínico. En este caso no observaron nada del producto **47**.



**Fig. 3.26:** Adición conjugada de aldehídos a otras vinil bis(sulfona)s vecinales descrita por Alexakis y col.<sup>34</sup>

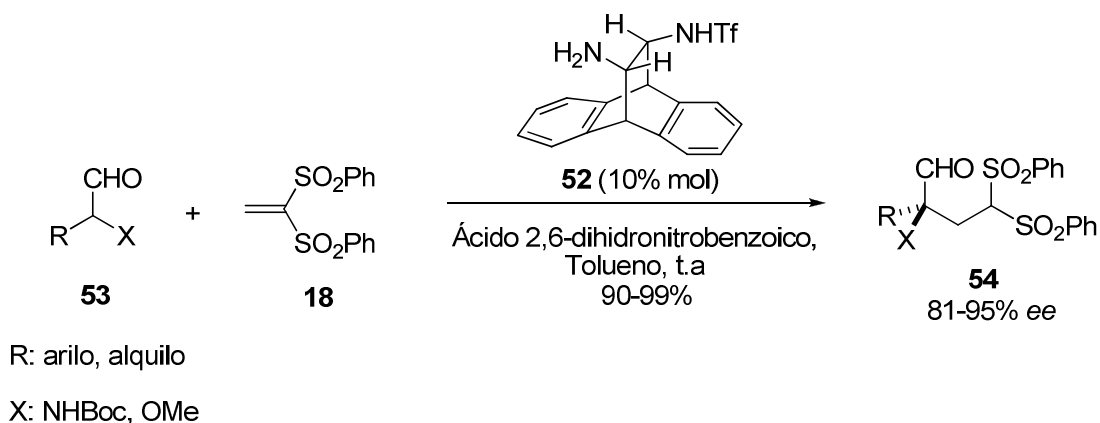
Más recientemente, en 2010, el mismo grupo describe la versión intramolecular de la reacción, ejemplarizada por la transformación de **50** en el ciclopentano disustituido **51**, empleado la proliamida **49** como catalizador (fig. 3.27)<sup>35</sup>.



**Fig. 3.27:** Versión intramolecular de la reacción de Michael entre aldehídos y vinil sulfonas (Alexakis y col.)<sup>35</sup>

<sup>35</sup> C. Bournaud, E. Marchal, A. Quintard, S. Mossé, A. Alexakis. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, *21*, 1666-1673.

Finalmente, Maruoka y colaboradores han publicado la adición de aldehídos aromáticos y alifáticos  $\alpha$ -hetero sustituidos **53** a la vinil bis(sulfona) **18**, por acción de un nuevo catalizador bifuncional de diseño **52**. El método conduce a los correspondientes productos de adición **54** con excelentes rendimientos y enantioselectividades (fig. 3.28)<sup>36</sup>.



**Fig. 3.28:** Adición conjugada de aldehídos  $\alpha$ -hetero sustituidos **53** a la vinil bis(sulfona) **18** desarrollada por Maruoka y col.<sup>36</sup>

#### 3.2.2.4 $\alpha$ -Alquilación formal de aldehídos

Una vez establecidas las condiciones para la reacción organocatalítica de adición conjugada de aldehídos a vinil sulfonas, se estudiaron diferentes rutas de elaboración de los aductos obtenidos, especialmente vía reacción de desulfonación.

En una primera instancia se procedió a la doble desulfonación<sup>37</sup> de los aductos **36e** y *sin*-**39c** tal como se muestra en la figura 3.29. Así, el tratamiento en MeOH de **36e** y *sin*-**39c** con amalgama de Hg/Na, condujo a los correspondientes alcoholes **55** y **56** con buenos rendimientos y sin pérdida de integridad configuracional. Cabe destacar que el compuesto **56** representa formalmente un producto de  $\alpha$ -alquilación directa del hexanal con un agente de alquilación secundario, proceso para el que apenas existen métodos alternativos tan eficaces y enantioselectivos como el aquí desarrollado.

<sup>36</sup> S-A. Moteki, S. Xu, S. Arimitsu, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17074-17076.

<sup>37</sup> Procedimiento de desulfonación adaptado de: T. Llamas, R. Gómez-Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3329-3332. (Ver sección 6.3).

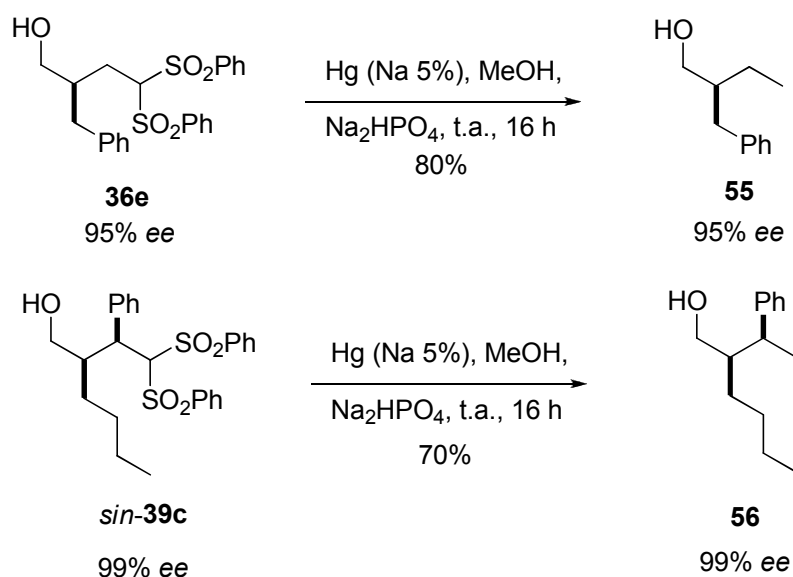


Fig. 3.29

Por otro lado, si la etapa de desulfonación es precedida por una etapa de  $\alpha$ -alquilación de la sulfona, se puede tener un acceso rápido y versátil a los productos de  $\alpha$ -alquilación formal de aldehídos que permite incorporar restos alifáticos de longitud y funcionalidad variable. Por ejemplo, a partir del aducto **36e**, un proceso secuencial de a) protección del alcohol, b)  $\alpha$ -metilación o  $\alpha$ -alilación de la sulfona, y c) desulfonación reductora, condujo a los correspondientes alcoholes **57** y **58** con buenos rendimientos y enantioselectividades del 95% (fig. 3.30).

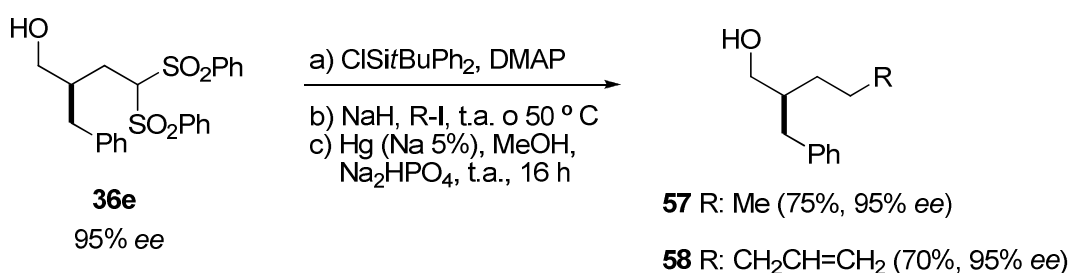


Fig. 3.30

En este caso, los productos **57** y **58** provienen formalmente de la  $\alpha$ -alquilación directa y totalmente enantioselectiva de aldehídos con haluros de alquilo de cadena larga, proceso que entraña gran dificultad. Esta estrategia complementa pues, a los escasos métodos enantioselectivos de  $\alpha$ -alquilación directa de aldehídos<sup>38</sup>.

<sup>38</sup> Ejemplos de alquilaciones organocatalíticas: a) N. Vignola, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *126*, 450-451. b) T. D. Beeson, A. Mastracchio, J. B. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Science*, **2007**,

### 3.2.2.5 Adición de aldeídos a $\alpha$ -cianovinil sulfonas. Aplicación a la síntesis de $\delta$ -lactonas

Con objeto de ampliar la generalidad del método se decidió extender el estudio a vinil sulfonas simples que en lugar de un segundo grupo sulfonilo contengan otro grupo electrón atrayente como por ejemplo un nitrilo (-CN) o un éster (-CO<sub>2</sub>R).

Para tal fin, en primer lugar se prepararon las  $\alpha$ -cianovinil sulfonas **59-62** mediante reacción de Knoevenagel<sup>39</sup> entre el fenilsulfonil acetonitrilo y los correspondientes aldeídos aromáticos. Afortunadamente, el procedimiento seguido condujo exclusivamente a las olefinas de configuración *E* con muy buen rendimiento (fig. 3.31).

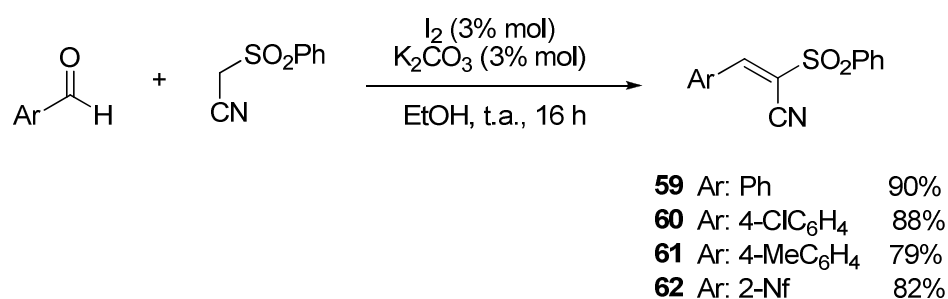


Fig. 3.31

Una vez preparadas las cianosulfonas geminales  $\alpha,\beta$ -insaturadas **59-62** se procedió a someterlas a las condiciones de reacción previamente establecidas para la reacción de adición conjugada con aldeídos catalizada por **C1**, obteniéndose, en 16 h, la conversión completa de éstas a los correspondientes productos de adición, que se redujeron *in situ* a los alcoholes **63** (fig. 3.32). Estos intermedios contienen tres centros estereogénicos contiguos. La desulfonación

316, 582-585. c) D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science*, **2008**, 322, 77-80. d) P-G. Cozzi, F. Benfatti, L. Zoli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1313-1316. e) E. Gómez-Bengoa, A. Landa, A. Lizarraga, A. Mielgo, M. Oiarbide, C. Palomo, *Chem. Sci.* **2011**, 2, 353-357. f) J. Stiller, E. Marqués-López, R. P. Herrera, R. Fröhlich, C. Strohmann, M. Christmann, *Org. Lett.* **2011**, 13, 70-73. Para otras aproximaciones recientes, ver: g) F. Benfatti, E. Benedetto, P-G. Cozzi, *Chem. Asian. J.* **2010**, 5, 2047-2052. h) M-G. Capdevila, F. Benfatti, L. Zoli, M. Stenta, P-G. Cozzi, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 11237-11241. i) A-R. Brown, W-H. Kuo, E-N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 9286-9288. j) P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1360-1363. k) R. Rafik, A-M. Shaikh, M. Petrini, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8707-8710. Sobre la  $\gamma$ -alquilación de aldeídos vía dienaminas, mecanismo similar a la activación vía enamina, ver: l) G. Bergonzini, S. Vera, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9685-9686.

<sup>39</sup> Adaptado de Yi-Ming Ren, C.Cai, *Synth. Commun.* **2007**, 37, 2209-2213 (Sección 6.3).



reductiva<sup>37</sup> de estos aductos empleando amalgama de Hg/Na, condujo a los hidroxinitrilos **64** como mezcla de diastereómeros *sin* y *anti* (fig. 3.32).

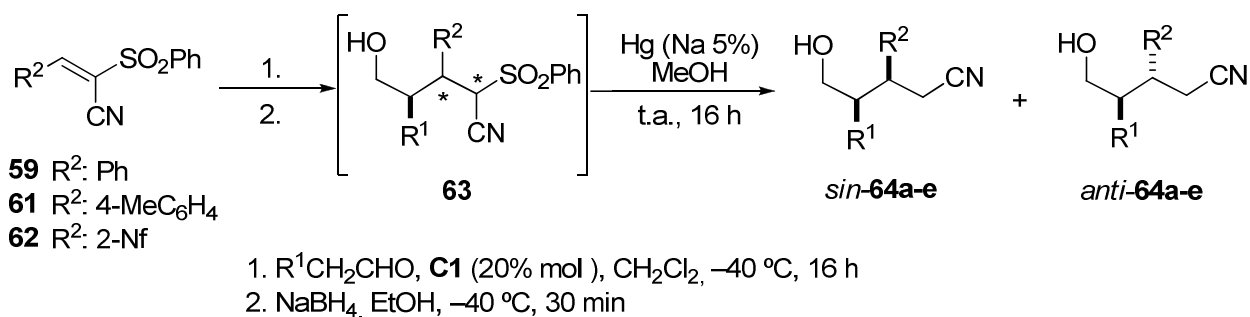


Fig. 3.32

Tabla 3.7.<sup>a</sup> Síntesis enantioselectiva de los nitrilos **64a-e**.

R <sup>1</sup>	Sulfona	Producto	Rdto., % <sup>b</sup>	<i>sin:anti</i> <sup>c</sup>	ee, % <sup>d</sup>
Me	<b>59</b>	<b>64a</b>	70	75:25	99 (98)
	<b>61</b>	<b>64b</b>	70	75:25	99 (97)
	<b>62</b>	<b>64c</b>	52	75:25	99 (90)
Et	<b>59</b>	<b>64d</b>	65	60:40	99 (99)
<i>n</i> Pr	<b>59</b>	<b>64e</b>	70	85:15	99 (n.d.)

<sup>a</sup> Condiciones de la etapa de adición: escala de 0,5 mmol de sulfona, relación aldehído:sulfona, 3:1, 20% mol de **C1**, 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Reacción a -40 °C durante 16 h. <sup>b</sup> Rendimiento global de ambos diastereómeros obtenido tras cromatografía flash en columna de gel de sílice después de las tres etapas de reacción. <sup>c</sup> Medido por <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz) y por HPLC. <sup>d</sup> ee del diastereómero *sin* medido por HPLC. En paréntesis se da el ee del diastereómero *anti*. n.d.: no determinado.

Como puede apreciarse en la tabla 3.7, los hidroxinitrilos **64a-e** se obtienen con buenos rendimientos químicos tras las tres etapas de reacción, con diastereoselectividades moderadas (en torno al 70:30, *sin:anti*<sup>40</sup>) y enantioselectividades esencialmente perfectas. Conviene aquí destacar que los nitrilos  $\alpha,\beta$ -insaturados han sido calificados como aceptores de Michael “recalcitrantes”<sup>41</sup> por su, en general, baja reactividad frente a reacciones de adición conjugada, si bien el grupo CN es químicamente muy versátil. Esta circunstancia se pudo comprobar una vez más en el intento fallido de llevar a cabo la reacción de adición conjugada de propanal a acrilonitrilo o fenilacrilonitrilo en las condiciones organocatalíticas mostradas en la figura 3.33.

<sup>40</sup> Las configuraciones relativa y absoluta de los hidroxinitrilos **64a-e**, se asignó, en primera instancia, asumiendo uniformidad en el mecanismo de reacción de adición de aldehídos a vinil sulfonas.

<sup>41</sup> F. F. Fleming, Q. Wang, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2035-2037.

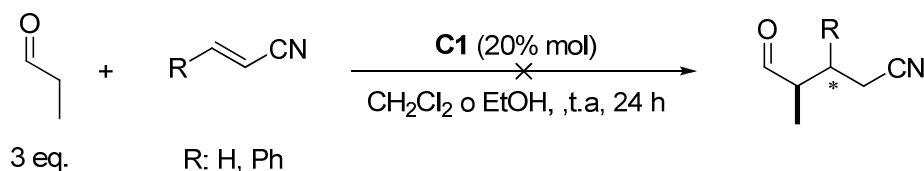
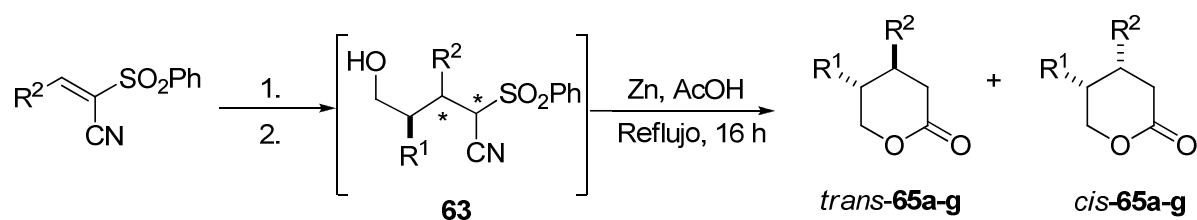


Fig. 3.33

Por otro lado, cuando los alcoholes **63** se sometieron a las condiciones de desulfonación reductivas descritas en la figura 3.34, empleando Zn y ácido acético, se obtuvieron las  $\delta$ -lactonas **65a-g**<sup>42</sup>. En la tabla 3.8 se muestran los resultados obtenidos en esta transformación:



**59** R<sup>2</sup>: Ph

**60** R<sup>2</sup>: 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>    1. R<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>CHO, **C1** (20% mol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -40 °C, 16 h

**61** R<sup>2</sup>: 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>    2. NaBH<sub>4</sub>, EtOH, -40 °C, 30 min

**62** R<sup>2</sup>: 2-Nf

Fig. 3.34

 Tabla 3.8. Síntesis enantioselectiva de las lactonas **65a-g**.

R <sup>1</sup>	Sulfona	Producto	Rdto., % <sup>b</sup>	trans:cis <sup>c</sup>	ee, % <sup>d</sup>
Me	<b>59</b>	<b>65a</b>	57	75:25	99 (99)
	<b>60</b>	<b>65b</b>	59	80:20	99 (99)
	<b>61</b>	<b>65c</b>	65	80:20	99 (n.d.)
	<b>62</b>	<b>65d</b>	65	70:30	99 (99)
Et	<b>59</b>	<b>65e</b>	65	70:30	99 (99)
nPr	<b>59</b>	<b>65f</b>	72	70:30	99 (99)
nBu	<b>59</b>	<b>65g</b>	70	75:25	99 (99)

<sup>a</sup> Condiciones de la etapa de adición conjugada: escala de 0,5 mmol de sulfona, relación aldehído:sulfona, 3:1, 20% mol de **C1**, 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. <sup>b</sup> Rendimiento global de ambos diastereómeros obtenido tras cromatografía flash en columna de gel de sílice después de las tres etapas de reacción. <sup>c</sup> Medido por <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz) y por HPLC. <sup>d</sup> ee del diastereómero *trans* medido por HPLC. En paréntesis se da el ee del diastereómero *cis*. n.d.: no determinado.

Como puede observarse, esta metodología proporciona las lactonas **65a-g** con buenos rendimientos, tras tres etapas de reacción, para aldehídos de diferentes longitudes de cadena y diferentes sulfonas  $\beta$ -arilsustituidas. En todos los casos hay un control esencialmente total de la enantioselectividad de la reacción. En cuanto a la proporción de diastereómeros, nuevamente se obtienen valores moderados (en torno al 75:25). El diastereómero mayoritario del producto **65b** pudo ser separado del minoritario por cromatografía en columna y la configuración

<sup>42</sup> Procedimiento de desulfonación adaptado de: T. Sakamoto, E. Katoh, Y. Konfo, H. Yamanaka, *Chem. Phar. Bull.* **1990**, 38, 1513-1517. (Ver sección 6.3).

absoluta y relativa del aducto *trans*-**65b** se obtuvo por análisis de rayos X cuyo resultado se muestra en la figura 3.35. Las configuraciones relativa y absoluta del resto de  $\delta$ -lactonas **65** se asignaron asumiendo un mecanismo de reacción uniforme para la reacción de adición conjugada.

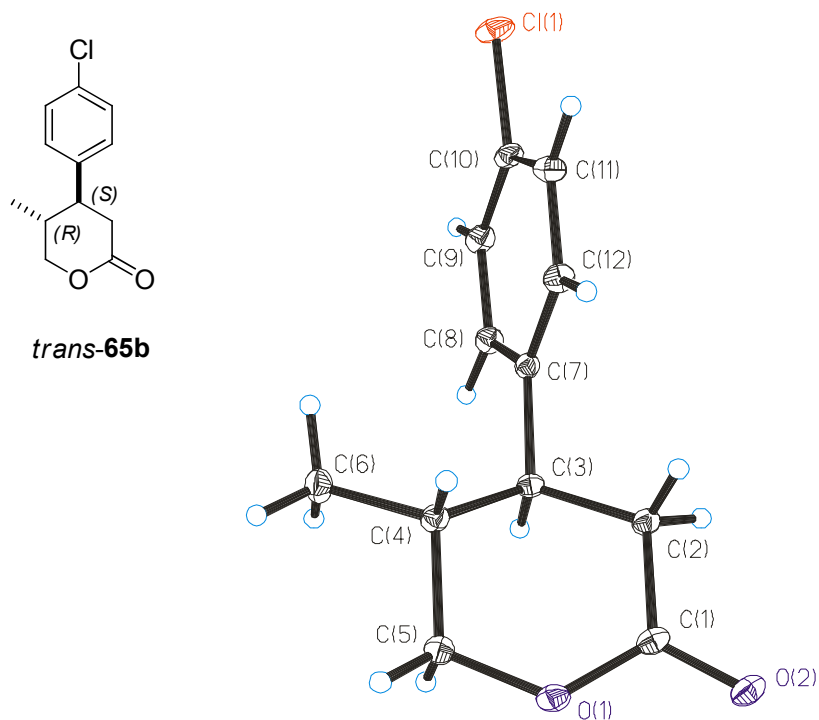


Fig. 3.35

Ante el problema del control de la diastereoselectividad *sin/anti* inherente a este protocolo catalítico de adición conjugada y con objeto de mejorarla decidimos explorar la posible influencia que el grupo sulfona podría tener sobre la misma. Para ello se prepararon las  $\alpha$ -cianosulfonas **66-71** portadoras de distintos grupos X unidos al grupo sulfona (fig. 3.36). Los resultados que se obtuvieron en la reacción catalítica de dichas sulfonas con propanal bajo las condiciones anteriormente establecidas se muestran en la tabla 3.9.

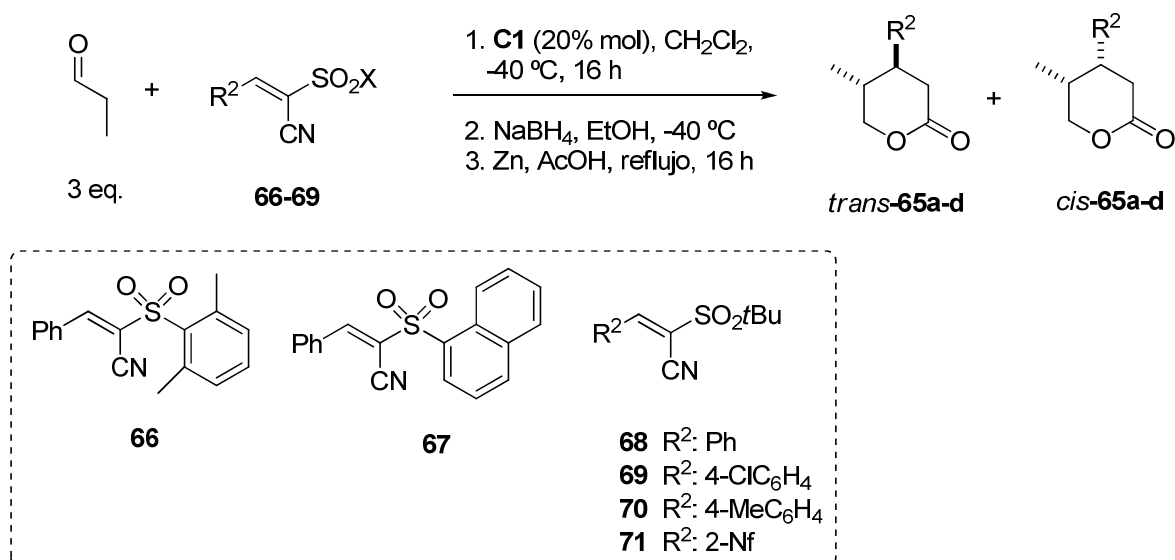


Fig. 3.36

**Tabla 3.9<sup>a</sup>.** Adición conjugada organocatalítica de aldehídos a cianosulfonas **66-71**: Síntesis enantioselectivas de las lactonas **65**.

	Sulfona	Lactona	Rdto., % <sup>b</sup>	<i>trans</i> : <i>cis</i> <sup>c</sup>	ee, % <sup>d</sup>
1	<b>66</b>	<b>65a</b>	53	70:30	76 (87)
2	<b>67</b>	<b>65a</b>	40	75:25	n.d.
3	<b>68</b>	<b>65a</b>	53	90:10	99 (99)
4	<b>69</b>	<b>65b</b>	59	85:15	99 (99)
5	<b>70</b>	<b>65c</b>	52	85:15	99 (n.d.)
6	<b>71</b>	<b>65d</b>	55	85:15	99 (99)

<sup>a</sup> Reacción llevada a cabo a escala de 0,5 mmol de sulfona aceptora en 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a -40 °C. <sup>b</sup> Rendimiento global de ambos diastereómeros obtenido tras cromatografía flash en columna de gel de sílice después de las tres etapas de reacción. <sup>c</sup> Medido por <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz) y por HPLC. <sup>d</sup> ee del diastereómero *trans* medido por HPLC. En paréntesis se da el ee del diastereómero *cis*. n.d.: no determinado.

Los grupos 2,6-dimetilfenilo y 2-naftilo en el grupo sulfona (sulfonas **66** y **67**) no mejoran la diastereoselección y provocan un descenso de la enantioselectividad (entradas 1 y 2). Por otro lado, la presencia de un grupo alquilo voluminoso como el grupo *tert*-butilo en la sulfona (sulfonas **68-71**) parece inducir un ligero aumento en el diastereocontrol manteniendo los excelentes niveles de enantioselectividad. Así, los compuestos **65a** y **65d** se obtienen con un *dr* de 90:10 (entrada 3) y de 85:15 (entrada 6) partiendo de las *tert*-butilsulfonas **68** y **71**, comparado con los valores de *dr* de 75:25 y 70:30 obtenidos con las correspondientes sulfonas **59** o **62** (comparar las entradas 3 y 6 de la tabla 3.10 con las entradas que conducen a **65a** y **65d** de la tabla 3.9).

El estudio de la reacción organocatalítica de adición conjugada empleando vinil monosulfonas fue complementado por Silvia Vera como parte de su tesis doctoral mediante el estudio del comportamiento de las α-etoxicarbonil vinil

sulfonas **72-74** (fig. 3.37)<sup>43</sup>. En este caso, la etapa de adición conjugada en las mismas condiciones catalíticas ya establecidas ocurrió con transformación completa de las vinil sulfonas de partida. La reducción de los aductos obtenidos con NaBH<sub>4</sub> condujo a una mezcla del correspondiente alcohol y δ-lactonas **75**, esta última provenientes de la esterificación intramolecular. La transformación completa de la mezcla en las lactonas **75** se realizó por calentamiento a reflujo en etanol en presencia de cloruro de trimetilsililo.

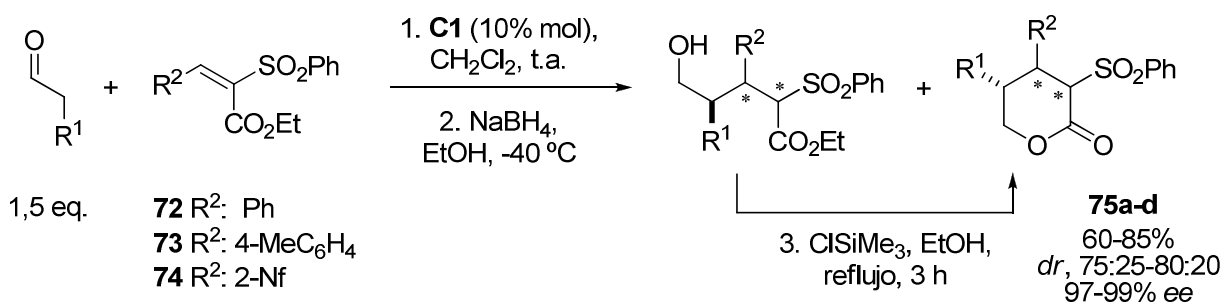


Fig. 3.37

A la vista de estos resultados, podemos concluir que la utilización de vinil sulfonas portadoras de grupos electrón atrayentes como el grupo nitrilo o el grupo éster, empleando la metodología descrita en este apartado, abre una nueva vía de acceso directo tanto a ω-hidroxinitrilos como a diversas δ-lactonas di- y trisustituidas enantioméricamente puras (fig. 3.38). Conviene recordar que, las δ-lactonas son unidades estructurales comunes de productos naturales, así como bloques sintéticos versátiles para la preparación de compuestos biológicamente activos<sup>44</sup>.

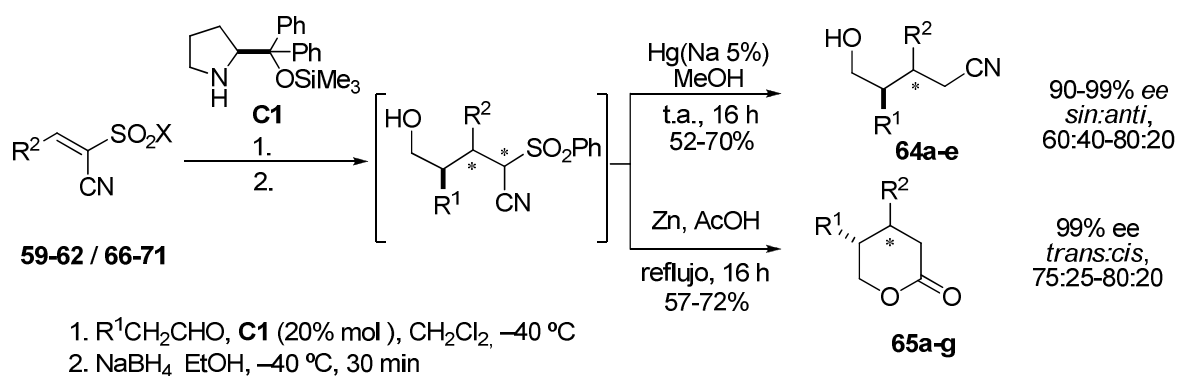


Figura 3.38

<sup>43</sup> Tesis Doctoral, Silvia Vera, *Reacciones de Michael organocatalíticas promovidas por pirrolidinas quirales*, Universidad del País Vasco, **2010**.

<sup>44</sup> Para más detalles ver: a) A. Habel, W. Boland, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 1601-1604. b) R. K. Dieter, F. Guo, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4779-4782. c) O. Pamies, J-E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1261-1265.

A modo de resumen, se han establecido las condiciones organocatalíticas adecuadas para llevar a cabo la reacción de adición conjugada entre aldehídos y vinil sulfonas de forma altamente estereoselectiva. Bajo tales condiciones, las vinil sulfonas (tanto las vinil bis(sulfona)s como las vinil sulfonas portadoras de otro grupo electrón atrayente tal como -CN y -CO<sub>2</sub>R en posición geminal) han demostrado ser muy versátiles ya que una elaboración sencilla permite acceder a compuestos estructuralmente diversos como los productos formales de una  $\alpha$ -alquilación de aldehídos,  $\delta$ -hidroxinitrinos y  $\delta$ -lactonas. No es de extrañar, pues, el elevado interés que ha suscitado el uso de sulfonas en organocatálisis asimétrica estos últimos años.

En vista del elevado stereocontrol observado en el protocolo de adición conjugada organocatalítica de aldehídos a estos sistemas aceptores, decidimos abordar un estudio análogo empleando aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados y sulfonas nucleofílicas. En la siguiente sección presentaremos y discutiremos los resultados relativos a este estudio.

### **3.3 Metilen bis(sulfona)s como dadores: $\beta$ -alquilación formal de aldehídos<sup>45</sup>**

#### **3.3.1 Precedentes y planteamiento**

En el apartado anterior se ha desarrollado un protocolo operacionalmente simple de adición conjugada organocatalítica y enantioselectiva de aldehídos a sulfonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. El procedimiento ha resultado ser útil en primer lugar por los elevados niveles de stereocontrol del proceso catalítico y en segundo lugar por la versatilidad química que ofrece el grupo sulfona en los aductos obtenidos. El proceso en su globalidad, cuando incluye una etapa de desulfonación, constituye una  $\alpha$ -alquilación formal y enantioselectiva de aldehídos.

En vista de este resultado exitoso, se pensó que siguiendo una estrategia organocatalítica análoga, en la que los papeles nucleófilo/electrófilo se invirtiesen (es decir, utilización de sulfonas como nucleófilos y aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados como

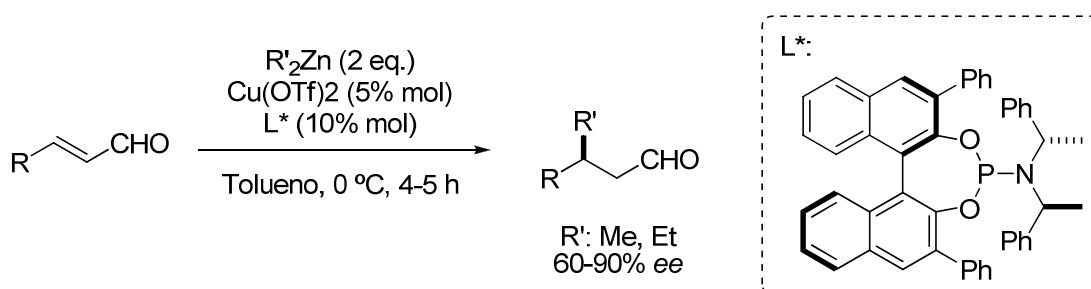
---

<sup>45</sup> Publicación relativa a este estudio: A. Landa, A. Puente, J. I. Santos, S. Vera, M. Oiarbide, C. Palomo, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11954-11962.

aceptores), se podría acceder a una ruta enantioselectiva indirecta para la  $\beta$ -alquilación de aldehídos.

La alquilación estereocontrolada de aldehídos en  $C_\beta$  constituye un proceso de formación de enlaces carbono-carbono de gran potencial, ya que los aldehídos  $\beta$ -alquilados son intermedios valiosos por sus múltiples aplicaciones en el campo de la síntesis de productos naturales<sup>46</sup>. Sin embargo, la obtención de aldehídos  $\beta$ -alquilados de forma estereoselectiva no es trivial, por un lado por la dificultad de ejercer un estereocontrol adecuado y, por otro, por el carácter de electrófilo ambidentado que poseen los aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados que conlleva a un problema de quimioselectividad en los procesos de alquilación (reacciones aldólica, adiciones 1,2, etc.).

La introducción estereocontrolada de unidades alquílicas en el carbono  $\beta$  de aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados o similares se ha llevado a cabo con relativo éxito por adición conjugada y asimétrica de un reactivo organometálico y con la asistencia de un ácido de Lewis quiral como catalizador. Entre los reactivos organometálicos más utilizados se encuentran los organocíncicos y entre los catalizadores más efectivos se hallan los complejos de Cu y ligandos quirales como las fosforamidas quirales (fig. 3.39)<sup>47</sup>. Hay que señalar no obstante que el rango de organometálicos compatibles en estos procesos es bastante limitado, siendo uno de los más empleados el  $\text{Et}_2\text{Zn}$ .



**Fig. 3.39.** Metilación y etilación directa de enales vía dialquilsincos y catálisis metálica<sup>47b</sup>.

<sup>46</sup> E. N. Prilezhaeva, *Russ. Chem. Rev.* **2000**, *69*, 367-408.

<sup>47</sup> Para trabajos recientes sobre este sistema catalítico, ver: a) L. Palais, L. Babel, A. Quintard, S. Belot, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1988-1991. b) M. Fañanás-Mastral, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13152-13153. c) S. Ay, R. E. Ziegert, H. Zhang, M. Nieger, K. Rissanen, K. Fink, A. Kubas, R. M. Gschwind, S. Bråse, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12899-12905. d) J. A. Marshall, M. Herold, H. S. Eidam, P. Eidam, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5505-5508. e) S. Bråse, S. Höfener, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7879-7881. Para revisiones sobre adiciones conjugadas a enonas empleando otros organometálicos, ver: f) S. R. Harutyunyan, T. den Hartog, K. Geurts, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2824-2852. g) A. Alexakis, J. E. Bäckvall, N. Krause, O. Pamies, M. Diéguez, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2796-2823.

Por otro lado, cabe destacar que al inicio de esta tesis apenas existían métodos organocatalíticos para la  $\beta$ -alquilación de enales. A este respecto, mientras que los aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados y otros aceptores de Michael pueden ser eficientemente activados por catalizadores como las aminas y los ácidos de Brønsted, mediante la formación del correspondiente ion iminio o enlaces de hidrógeno, respectivamente, la activación del componente nucleofílico de la reacción sin la ayuda de metales entraña mayor dificultad.

En este contexto, las alquilsulfonas pueden resultar reactivos pronucleofílicos óptimos debido al carácter electrón atrayente del grupo sulfonilo y a las posibilidades que este grupo ofrece, entre ellas la desulfonación reductiva, tal como ya se ha ilustrado con anterioridad. Sobre esta base, en este apartado de la tesis nos propusimos explorar el desarrollo de una versión organocatalítica y enantioselectiva de las transformaciones generales representadas en la figura 3.40.

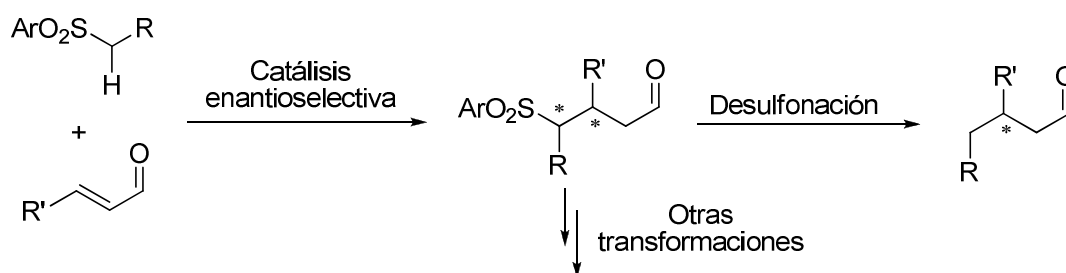
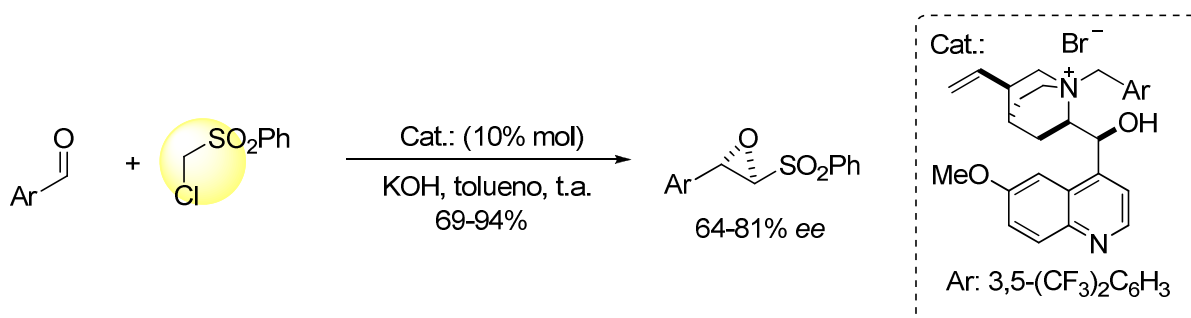


Fig. 3.40

El uso de sulfonas como componentes nucleofílicos de reacciones organocatalíticas y asimétricas fue descrito por primera vez por Arai, Ishida y Shioiri cuando describieron la síntesis enantioselectiva de *trans*- $\alpha,\beta$ -epoxisulfonas empleando la catálisis por transferencia de fase (fig. 3.41)<sup>48</sup>.


 Fig. 3.41: Síntesis enantioselectiva de *trans*- $\alpha,\beta$ -epoxisulfonas vía PTC (Arai, Ishida y Shioiri)<sup>47</sup>.

<sup>48</sup> Para ejemplos pioneros en el uso de sulfonas como especies dadoras en organocatálisis asimétrica, ver: a) S. Arai, T. Ishida, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8299. b) S. Arai, T. Shioiri, *Tetrahedron.* **2002**, 58, 1407-1413.



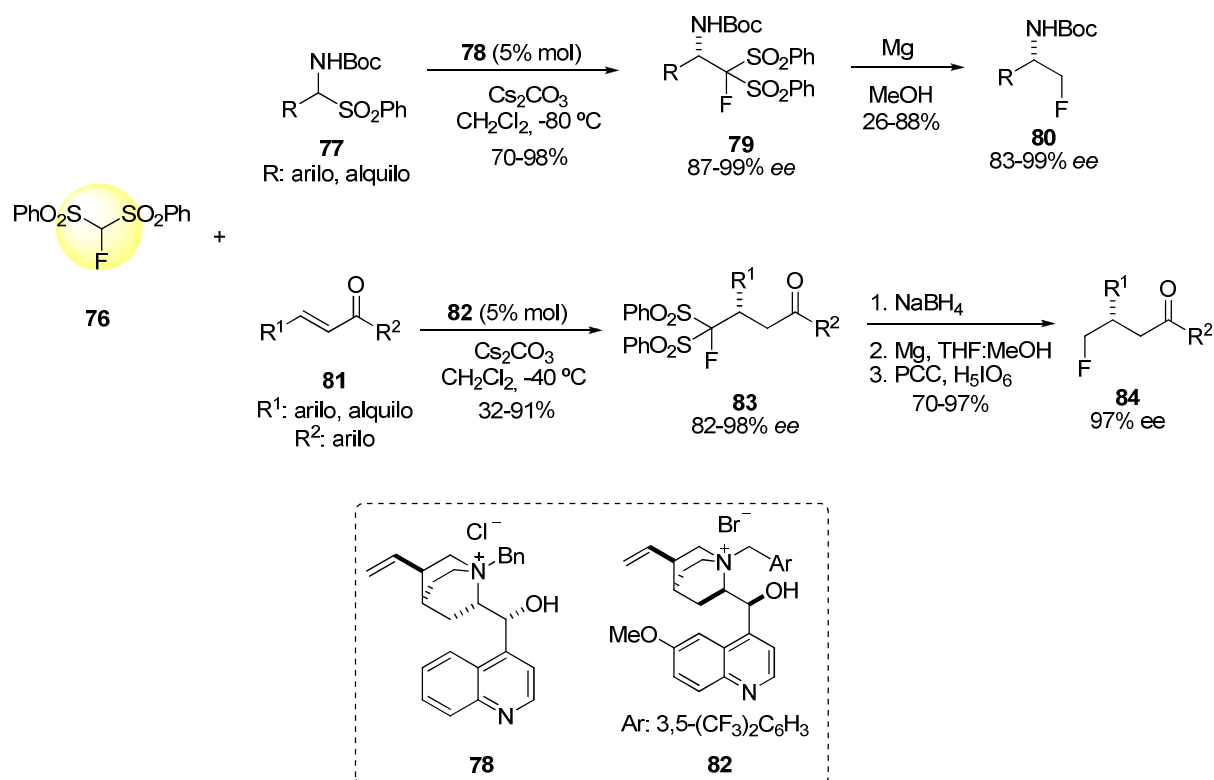
Más recientemente se han empleado diferentes sulfonas nucleofílicas en el campo de la organocatálisis asimétrica. A continuación citaremos algunos ejemplos destacados.

En 2007, Shibata, Toru y colaboradores llevaron a cabo la adición del  $\alpha$ -fluorobis(fenilsulfonyl)metano **76** a alquil y a aril *N*-Boc-iminas, generadas *in situ* a partir de las correspondientes  $\alpha$ -amidossulfonas<sup>49</sup> **77** (fig. 3.42)<sup>50</sup>. La reacción, que transcurre por catálisis de transferencia de fase (Cat. **78**), arroja buenos rendimientos y enantioselectividades. Los aductos **79**, tras someterse a condiciones de desulfonación reductiva, se transformaron en los correspondientes productos fluorometilados **80** sin pérdida de enantioselectividad. Un año más tarde, el mismo grupo aplicó este protocolo a la reacción de adición conjugada de la misma sulfona a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (fig. 3.42)<sup>51</sup> mediante el empleo del catalizador **82**.

<sup>49</sup> Revisión sobre el uso de  $\alpha$ -amidossulfonas como precursoras de iminas: a) M. Petrini, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3949-3977. Preparación de  $\alpha$ -amidossulfonas: b) W. H. Pearson, A. C. Lindbeck, J. W. Kampf, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2622-2636. Para el empleo de  $\alpha$ -amidossulfonas en reacciones de aza-Henry organocatalíticas, ver: c) F. Fini, V. Sgarzini, D. Pettersen, R. P. Herrera, L. Bernardi, A. Ricci, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7975-7978. d) C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso, R. López, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17622-17623. e) E. Gómez-Bengoa, A. Linden, R. López, I. Múgica-Mendiola, M. Oiarbide, C. Palomo, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7955-7966. Sobre la adición enantioselectiva de compuestos 1,3-dicarbonílicos a  $\alpha$ -amidossulfonas, ver: f) F. Fini, L. Bernardi, R. P. Herrera, D. Pettersen, A. Ricci, V. Sgarzani, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2043-2046. g) J. Song, H.-W. Shih, L. Deng, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 603-606. h) S. Lou, P. Dai, S. E. Schauss, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9998-10008.  $\alpha$ -amidossulfonas en reacciones *anti*-Mannich enantioselectivas: i) C. Gianelli, L. Sambri, A. Carlone, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8700-8702.  $\alpha$ -amidossulfonas en reacciones *syn*-Mannich enantioselectivas: j) L. Deiana, G.-L. Zhao, P. Dziezic, R. Rios, J. Vesely, J. Ekströmmand, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 234-237.  $\alpha$ -amidossulfonas en otras reacciones enantioselectivas: k) A. Gajda, T. Gajda, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8643-8646. l) A. Gajda, T. Gajda, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 1233-1241.

<sup>50</sup> S. Mizuta, N. Shibata, Y. Goto, T. Furukawa, S. Nakamura, T. Toru, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6394-6395.

<sup>51</sup> T. Furukawa, N. Shibata, S. Mizuta, S. Nakamura, T. Toru, M. Shiro, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8051-8054.

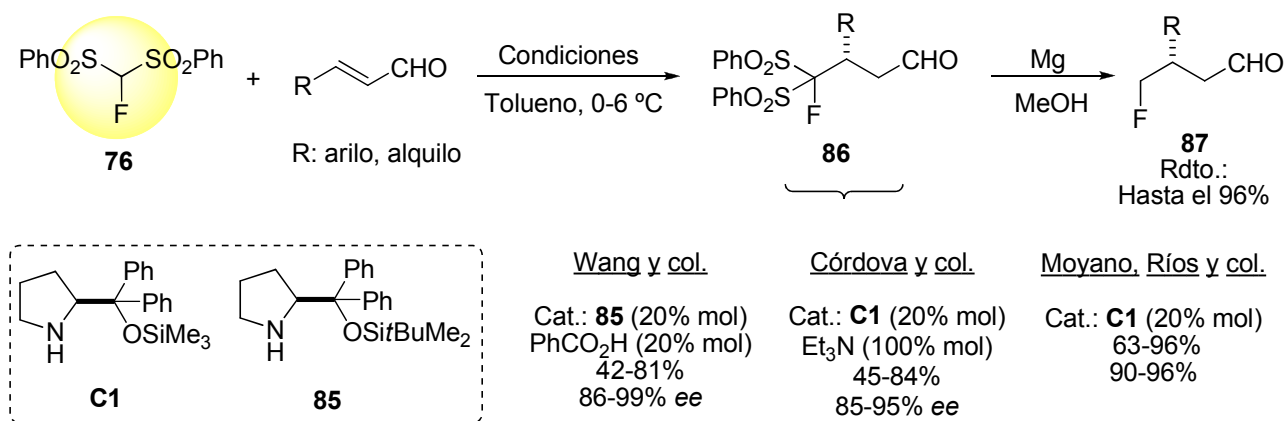


**Fig. 3.42:** Adición del  $\alpha$ -fluorobis(fenilsulfonyl)metano **76** a *N*-Boc-iminas y enonas desarrollada por Shibata y Toru<sup>50,51</sup>.

El uso del  $\alpha$ -fluorobis(fenilsulfonyl)metano **76** como componente nucleofílico de reacción fue también aplicado paralela e independientemente por los grupos de Wang, Córdova, y Moyano/Ríos a la adición conjugada de aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados (fig. 3.43)<sup>52</sup>. Los tres procedimientos, con condiciones catalíticas similares<sup>53</sup> y basadas en los catalizadores **C1** y **85**, condujeron a los correspondientes productos **86** con rendimientos de moderados a buenos y excesos enantioméricos de altos a excelentes. La posterior eliminación reductiva del grupo sulfona proporcionó los correspondientes aldehídos metilfluorados **87**.

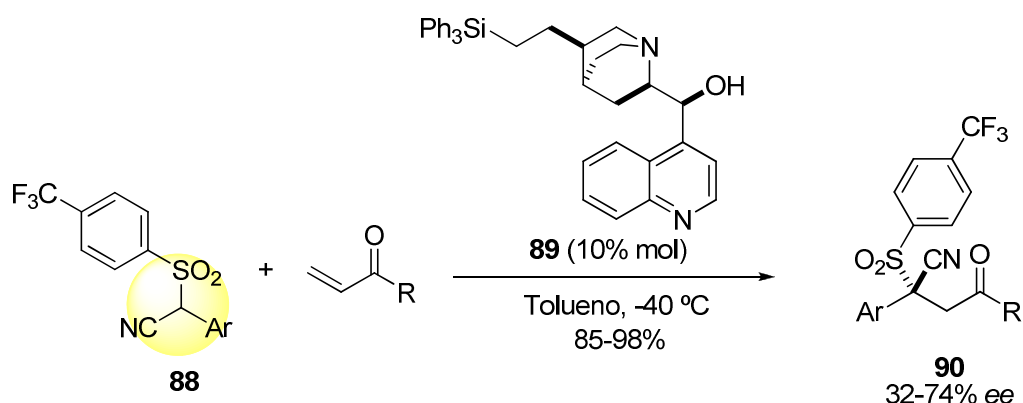
<sup>52</sup> a) S. Zhang, Y. Zhang, Y. Ji, H. Li, W. Wang, *Chem. Commun.* **2009**, 4886-4888. b) F. Ullah, G. Zhao, L. Deiana, M. Zhu, P. Dzedzic, I. Ibrahim, P. Hammar, J. Sun, A. Córdova, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10013-10017. c) A. Alba, X. Companyó, A. Moyano, R. Ríos, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7035-7038.

<sup>53</sup> Wang y col. emplean PhCO<sub>2</sub>H como aditivo y Córdova y col. Et<sub>3</sub>N para disminuir los tiempos de reacción.



**Fig. 3.43:** Adición conjugada de **76** a aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados desarrollada por Wang, Córdova y Moyano/Ríos<sup>52</sup>.

En 2009 el grupo de Ruano desarrolló un procedimiento de acceso a las  $\beta$ -ceto-cianosulfonas **90** basado en la adición conjugada de  $\alpha$ -aril cianosulfonas **88** a las correspondientes vinil cetonas, actuando como catalizador el derivado de la cinchonidina **89** (fig. 3.44)<sup>54</sup>.

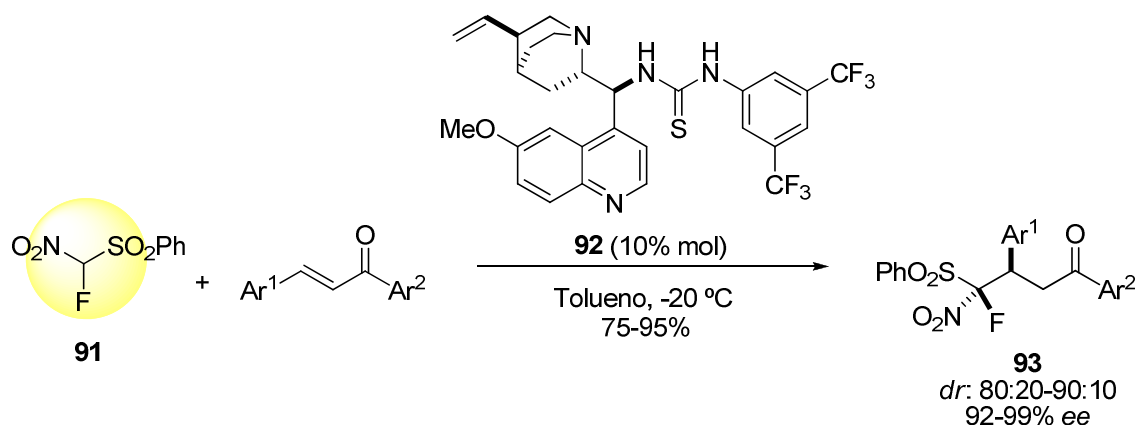


**Fig. 3.44:** Adición conjugada de  $\alpha$ -aril cianosulfonas **88** a vinil cetonas descrita por Ruano y col.<sup>54</sup>

El mismo año Prakash y Olah publican la adición conjugada de  $\alpha$ -fluoro- $\alpha$ -nitro(fenilsulfonil)metano **91** sobre enonas aromáticas empleando como catalizador una tiourea bifuncional (**92**) y logrando los correspondientes aductos **93** con excelentes rendimientos, diastereo- y enantioselectividades (fig. 3.45)<sup>55</sup>.

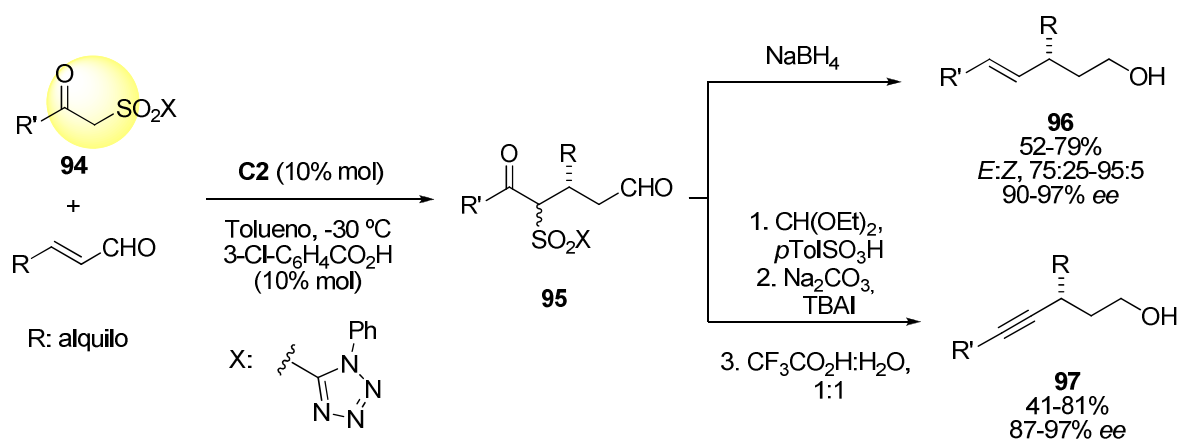
<sup>54</sup> M. B. Cid, J. López-Cantarero, S. Duce, J. L. García Ruano, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 431-434.

<sup>55</sup> G. K. S. Prakash, F. Wang, T. Stewart, T. Mathew, G. A. Olah, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **2009**, *106*, 4090-4094.



**Fig. 3.45:** Adición conjugada de  $\alpha$ -fluoro- $\alpha$ -nitro(fenilsulfonyl)metano **91** sobre enonas aromáticas (Prakash y Olah)<sup>55</sup>.

Otras sulfonas nucleofílicas recientemente empleadas han sido las sulfonas  $\beta$ -carbonílicas. En este sentido, el grupo de Jørgensen ha descrito la reacción de adición conjugada entre la  $\beta$ -cetosulfona heteroaromática **94** y enales catalizada por **C2** conduciendo a los correspondientes productos de adición **95** (fig. 3.46)<sup>56,57</sup>. Una particularidad de los aductos de adición que presentan un grupo carbonílico en posición  $\beta$  al grupo sulfonilo es la posibilidad de transformación de estas funcionalidades, en condiciones suaves de reacción en los correspondientes alquenos y alquinos, tales como **96** y **97**.

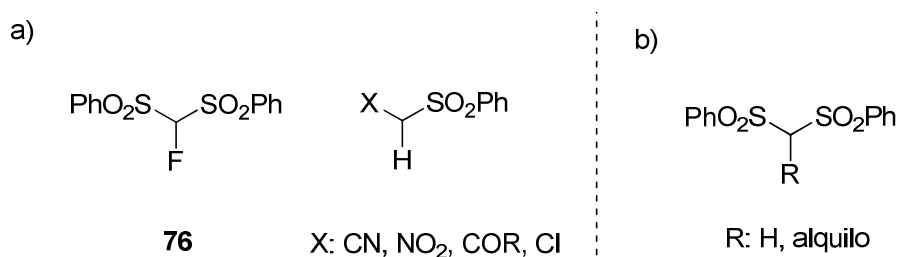


**Fig. 3.46:** Adición conjugada entre la  $\beta$ -cetosulfona heteroaromática **94** y enales desarrollada por Jørgensen y col.<sup>56</sup>

<sup>56</sup> M. Nielsen, C. B. Jacobsen, M.W. Paixão, N. Holub, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10581-10586.

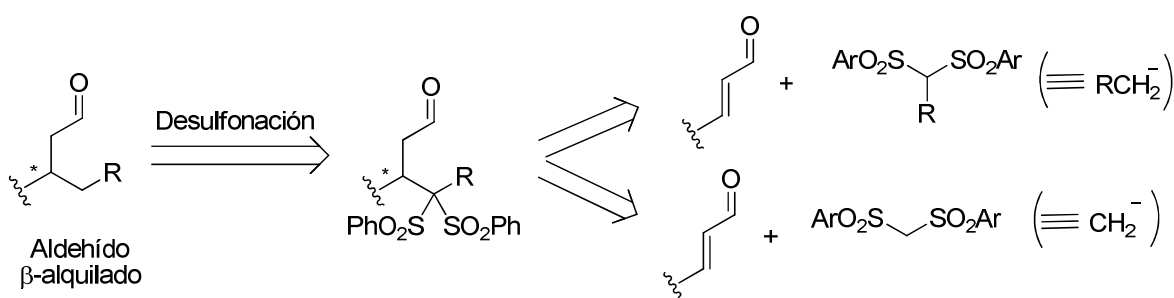
<sup>57</sup> Para más ejemplos en los que se emplean  $\beta$ -carbonil sulfonas como nucleófilos de reacciones organocatalíticas y asimétricas, ver: Adición a iminas bajo PTC, a) C. Cassani, L. Bernardi, F. Fini, A. Ricci, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5694-5697. Adición a enales empleando Rh, b) T. Nishimura, T. Sawano, T. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8057-8059. Adiciones a enonas, c) M. W. Paixão, N. Holub, C. Vilas, M. Nielsen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7338-7342. d) N. Holub, H. Jiang, M.W. Paixão, C. Tiberi, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4337-4346. Adición a iminas empleando tioureas bifuncionales: e) C. B. Jacobsen, L. Lykke, D. Monge, M. Nielsen, L. K. Ransborg, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2009**, 6554-6556.

Como demuestran estos desarrollos, algunos de ellos coetáneos con los trabajos de esta tesis, el uso de sulfonas como especies nucleofílicas en reacciones de adición organocatalíticas se limita casi exclusivamente al  $\alpha$ -fluoro-bis(fenilsulfonil)metano o a monosulfonas portadoras un grupo electrón atrayente como las funcionalidades nitro, carbonilo y nitrilo (fig. 3.47a). Hasta la fecha de inicio de la presente tesis, no había sido descrito ningún procedimiento organocatalítico que implicara la adición conjugada de sulfonas alquílicas (fig. 3.47b) a aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados.



**Figura 3.47:** Sulfonas nucleofílicas en organocatálisis asimétrica: a) desarrolladas por otros autores; b) en esta tesis.

Nuestra propuesta de trabajo fue estudiar la reacción de Michael organocatalítica entre *gem*-bis(sulfona)s y enales con la idea de desarrollar las primeras como equivalentes sintéticos de unidades alquilo sencillas (no funcionalizadas). El proceso en su globalidad representaría una alquilación enantioselectiva formal en  $\beta$  de aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados (fig. 3.48).



**Fig. 3.48**

La materialización de esta idea de forma general implicaría bien la utilización de 1,1-bis(sulfonil)alcanos como materiales de partida o bien la utilización de la metilen bis(sulfona) en la etapa catalítica y posterior  $\alpha$ -alquilación de las sulfonas intermedias.

### 3.3.2 Resultados y discusión

#### 3.3.2.1 Búsqueda de condiciones

Para evaluar la viabilidad de nuestra propuesta se seleccionaron en un principio las sulfonas **98-101**, comercialmente asequibles o de fácil preparación (fig. 3.49). En un primer experimento se ensayó la reacción entre el bis(fenilsulfonil)metano comercial **98** y el cinamaldehído usando como catalizador **C1** (20% mol), en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente y en presencia de un 20% mol de PhCO<sub>2</sub>H. Tras 24 h de agitación no se observó transformación del cinamaldehído (entrada 1 en tabla 3.10). El empleo de otros disolventes de reacción como EtOH, DMSO, CH<sub>3</sub>CN o H<sub>2</sub>O y de otros aditivos como el CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H o la *N,N*-dimetilglicina en un rango de temperatura entre 0 °C y 40 °C no proporcionó resultados satisfactorios, obteniéndose en prácticamente todos los casos el cinamaldehído de partida inalterado.

A continuación se decidió llevar a cabo la reacción en presencia de varias aminas básicas como la pirrolidina (amina secundaria), DBU (amidina) o las guanidinas TBD y MTBD. Desafortunadamente, ninguna de ellas condujo a resultados satisfactorios (entradas 2-4). Cuando se ensayó la reacción empleando crotonaldehído y cantidad catalítica de pirrolidina se observó reacción de adición conjugada aunque muy lenta (30% Conv. tras 48 h de reacción, entrada 8). Además, en los ensayos en los que se utilizó el crotonaldehído se observó un cierto grado de transformación hacia el producto de autocondensación del enal.

Tampoco el uso de las sulfonas **99** y **101**, ambas con grupos más electroatrayentes que el fenilo en la sulfona, o la bis(sulfona)  $\alpha$ -etilsustituida **100**, produjo mejores resultados a juzgar por los ensayos llevados a cabo en presencia de pirrolidina (entradas 5-7).

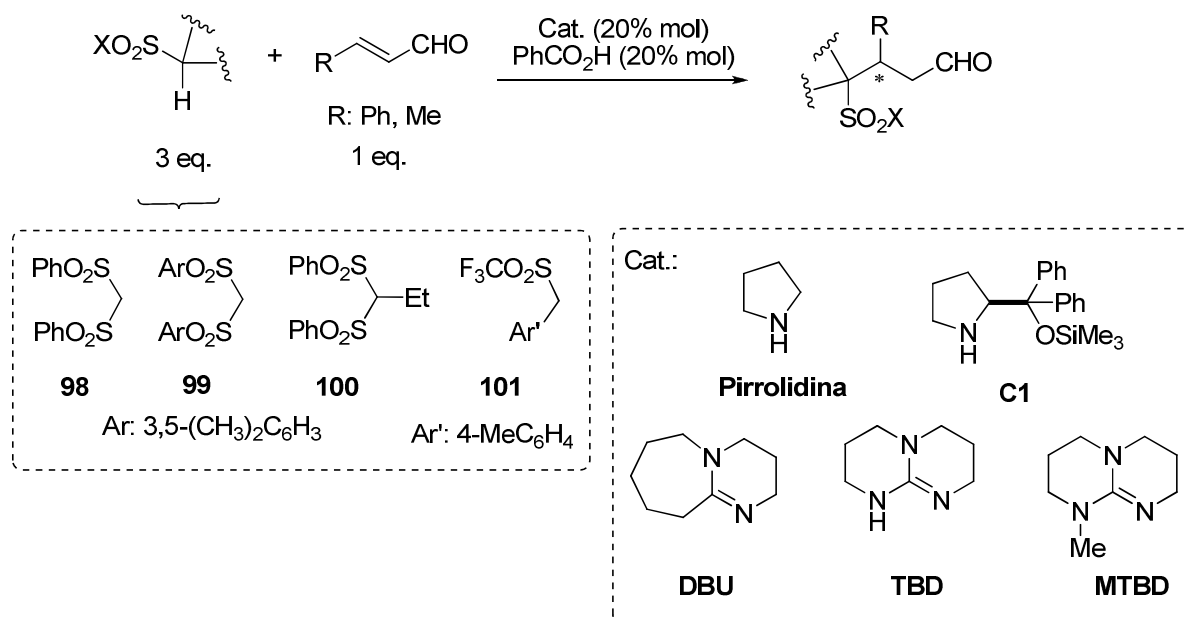


Fig. 3.49

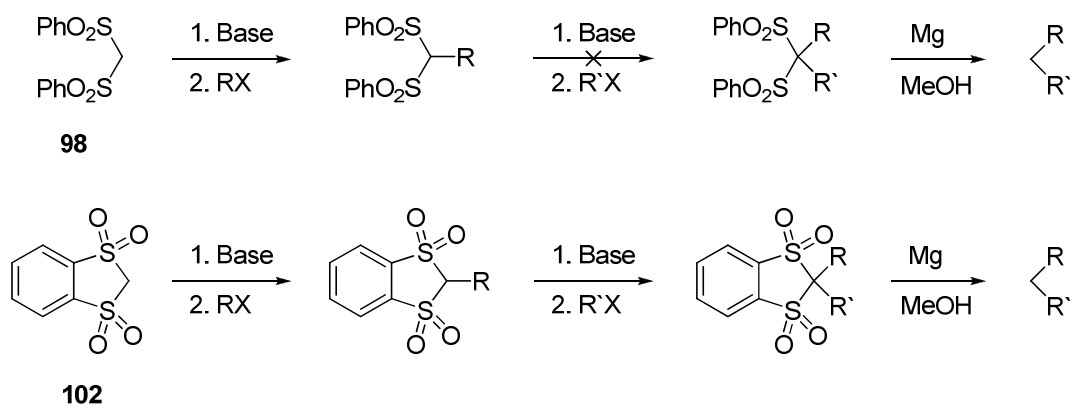
**Tabla 3.10<sup>a</sup>.** Análisis de bases y sulfonas para la adición catalítica y asimétrica a enales.

		Sufona	Cat.	Conv., % <sup>b</sup>
1		<b>98</b>	<b>C1</b>	0
2			Pirrolidina	0
3			DBU	0
4			MTBD	0
5		<b>99</b>	Pirrolidina	0
6		<b>100</b>	Pirrolidina	0
7		<b>101</b>	Pirrolidina	0
8		<b>98</b>	Pirrolidina	≈ 30 <sup>c</sup>
9			DBU	0
10			MTBD	0

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 0,5 mmol de enal, 1,5 mmol de sulfona, 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20% mol de base, 20% mol de PhCO<sub>2</sub>H como aditivo t.a. <sup>b</sup> Conversión del enal determinado por <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz) tras sacar alícuotas de reacción a las 24 h. <sup>c</sup> Conversión a las 48 h de reacción.

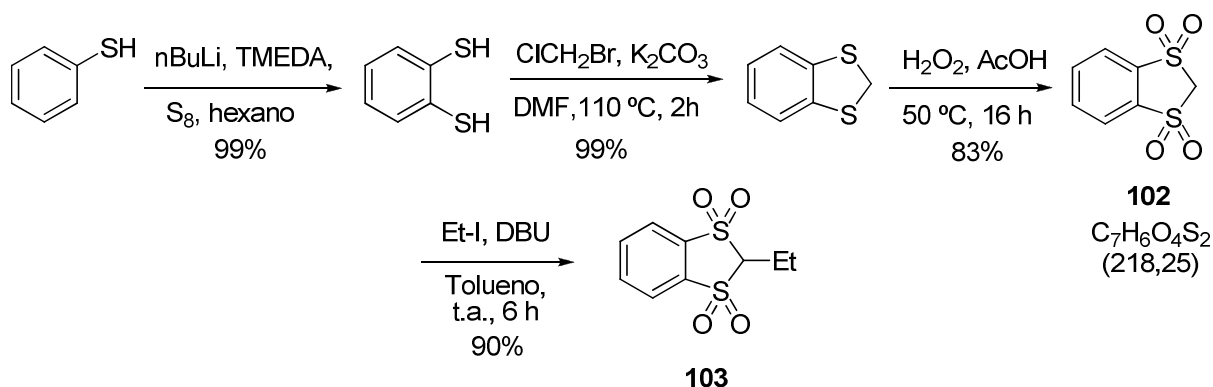
En este punto la búsqueda de posibles sulfonas que pudieran resultarnos más útiles nos condujo a la bis(sulfona) **102**. En un estudio sobre la α-alkilación de sulfonas, Kündig y colaboradores habían descrito que dicha sulfona presenta mayor reactividad que su análoga acíclica **98** (fig. 3.50)<sup>58</sup>, por lo que había razones para pensar que esa mayor reactividad se viera también reflejada en el contexto de la reacción catalítica que estábamos estudiando.

<sup>58</sup> E. P. Kündig, A. F. Cunningham, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 6855-6860.



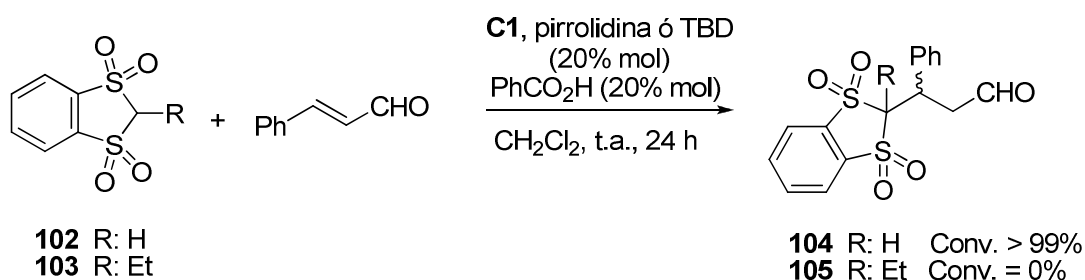
**Fig. 3.50.** Estudio realizado por Kündig y col. sobre la reactividad frente a dos sucesivas alquilaciones de **98** y **102**<sup>58</sup>.

De acuerdo a este plan procedimos primero a la preparación de las bis(sulfona)s cíclicas **102** y **103** según el procedimiento descrito por Künding<sup>58</sup> mostrado en la figura 3.51.



**Fig. 3.51.** Preparación de las bis(sulfona)s **102** y **103**<sup>58</sup>.

Para nuestra satisfacción, la reacción entre **102** y cinamaldehído en presencia de pirrolidina o **C1** (20% mol) condujo a una conversión total tras 24 h a t.a. Sin embargo, la reacción correspondiente con la bis(sulfona) monoetilada **103** no prosperó bajo las mismas condiciones anteriores ni tampoco empleando TBD (fig. 3.52).



**Fig. 3.52**



Aunque las razones precisas de la drástica diferencia de reactividad bajo nuestras condiciones de reacción entre las bis(sulfona)s **98** y **102** no se han estudiado de forma específica, dos factores unidos al carácter cíclico de **102** pueden ser su mayor acidez en comparación con **98** y la mayor nucleofilia del anión resultante, que también es cíclico y, en consecuencia, estéricamente menos congestionado que el resultante de **98**.

Una vez establecida la potencial viabilidad de la reacción de adición conjugada organocatalítica de la bis(sulfona) cíclica **102** a aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados, y antes de estudiar la generalidad del método con otros aldehídos, pasamos a estudiar en breve la posibilidad de aplicar esta metodología a otros electrófilos distintos a los enales, en particular las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas y las iminas.

Como reacción modelo para el caso de las enonas, fig. 3.53, se eligió la reacción entre **102** y la enona **106**, empleando diversas aminas como catalizadores. Como indican los resultados mostrados en la tabla 3.11 se obtuvo una conversión total tras 24 h a t.a., tanto con pirrolidina (entrada 1) como con TBD (entrada 3). Por el contrario, con DBU (entrada 2) no se observó transformación del material de partida.

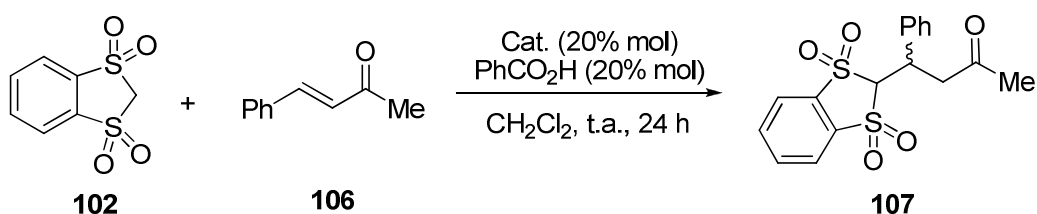


Fig. 3.53

**Tabla 3.11<sup>a</sup>.** Estudio de la adición catalítica de sulfonas a la enona **106**.

	Cat.	Conv. / Rdto., % <sup>b</sup>
1	Pirrolidina	≥ 99 / 88
2	DBU	0
3	TBD	≥ 99 / 91
4	<b>C1</b>	0
5	<b>108-110<sup>c</sup></b>	0

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 0,5 mmol de enona, 2 mmol de sulfona, 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20% mol de base, 20% mol de PhCO<sub>2</sub>H como aditivo (salvo en entrada 5), t.a. <sup>b</sup> Conversión del enal determinado por <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz) tras sacar alícuotas de reacción a las 24 h. Rendimiento tras cromatografía en columna. <sup>c</sup> fig. 3.54.

Como aparentemente **C1** era incapaz de promover la adición conjugada de **102** (entrada 4), y con objeto de poder llevar a cabo la anterior transformación de forma enantioselectiva, se procedió a probar otros catalizadores quirales como los representados en la figura 3.54, con la esperanza de que su carácter bifuncional de base de Brønsted/ácido de Brønsted (protonados en presencia de un cocatalizador ácido) pudiera ayudar en la reacción activando también el componente electrofílico mediante enlace de hidrógeno. Sin embargo, tras explorar la reacción con los catalizadores **108-110** (20% mol) en presencia de PhCO<sub>2</sub>H, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>H o CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (20% mol) en diferentes disolventes (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, THF, CH<sub>3</sub>CN o tolueno) en ningún caso se observó la transformación del material de partida. Por lo tanto, el desarrollo de una versión asimétrica aplicable a enonas como aceptores de Michael permanece pendiente.

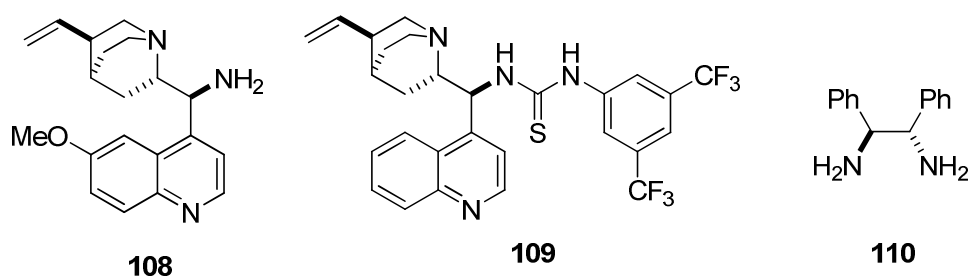


Fig. 3.54. Catalizadores bifuncionales explorados en la adición conjugada de **102** a la enona **106**.

A continuación se exploró la posible extensión del método a la adición catalítica de sulfonas a iminas activadas (fig. 3.55). Los ensayos se llevaron a cabo con la *N*-Boc-imina **111**, ampliamente utilizada en procesos de adición catalítica. Los resultados obtenidos fueron dispares en función de la bis(sulfona) utilizada pero también de la base catalítica empleada, como se detalla a continuación y en la tabla 3.12.

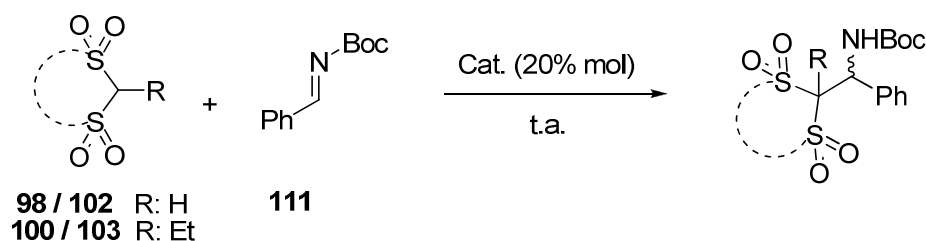


Fig. 3.55

**Tabla 3.12<sup>a</sup>.** Estudio de la adición catalítica de sulfonas a la *N*-Boc imina **111**.

	Sulfona	Base	Disolvente	t, h	Conv. / Rdto., % <sup>b</sup>
1	<b>98</b> 	TBD	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	50 / n.d.
2	<b>100</b> 	TBD	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	0
3	<b>100</b> 	DBU	DMF	48	20 / n.d.
4	<b>102</b> 	Et <sub>3</sub> N	THF	20	< 5 / n.d.
5	<b>102</b> 	TBD	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1	≥ 99 / 90
6	<b>103</b> 	TBD	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	16	50 / n.d.

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 0,3 mmol de imina, 0,2 mmol de sulfona, 1 mL de disolvente, 20% mol de base, atmósfera de N<sub>2</sub>, t.a. <sup>b</sup> Conversión del enal determinado por <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz) tras sacar alícuotas de reacción. Rendimiento tras cromatografía en columna. n.d.: no determinado.

Así, nuevamente las bis(sulfona)s cíclicas **102** y **103** mostraron mayor carácter nucleofílico frente a sus análogas acíclicas **98** y **100**. Por ejemplo, después de 1 h de reacción a t.a. entre **102** y la *N*-Boc imina **111** en presencia de TBD (20% mol) se observó una conversión ≥ 99% (entrada 5). Sin embargo, tras 24 h de reacción en las mismas condiciones con **98** sólo se logró una conversión del 50%; análogo resultado se obtuvo con **103** (entradas 1 y 6). Con **100** la guanidina TBD no fue capaz de promover la reacción de adición (entrada 2), si bien con DBU (20% mol) en DMF se logró una conversión del 20% para esta transformación (entrada 3). En definitiva, parece que la reacción entre **102** e iminas tiene lugar de forma satisfactoria sólo con la intervención de bases fuertes, por lo que el estudio se abandonó momentáneamente en ese punto.

### 3.3.2.2 Generalización de la adición de bis(sulfona)s a aldehídos $\alpha,\beta$ -insaturados y $\beta$ -alquilación formal

Como extensión de las condiciones optimizadas en el apartado anterior para la reacción de adición catalítica y enantioselectiva de la bis(sulfona) **102** a cinamaldehído y crotonaldehído, en este apartado se recoge la generalización del método a otros enales (fig 3.56) y su utilización en un proceso formal de  $\beta$ -

alquilación de aldehídos, experimentos que fueron llevados a cabo por S. Vera y A. Landa en el contexto de la Tesis Doctoral de la primera<sup>59</sup>.

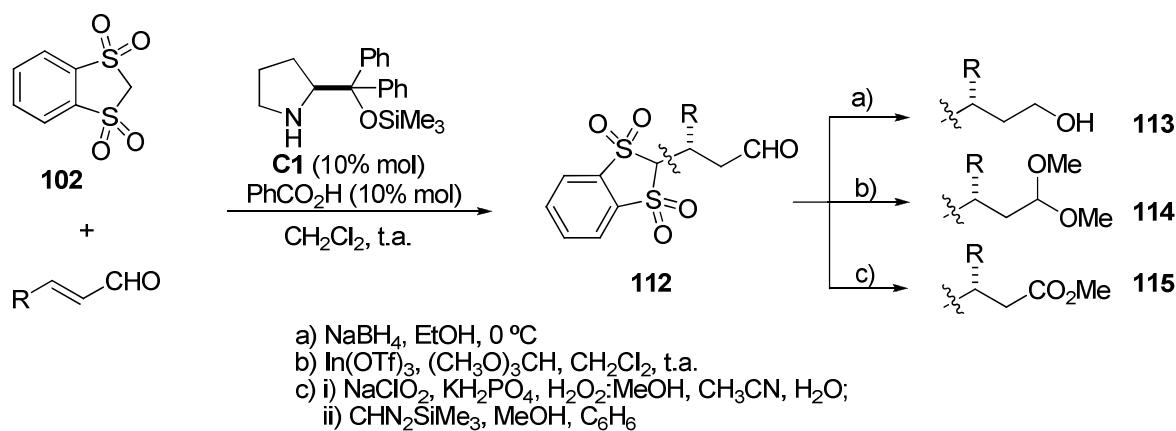


Fig. 3.56

**Tabla 3.13<sup>a</sup>**. Adición conjugada de la sulfona **102** a aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

R	Producto	Rdto., % <sup>b</sup>	ee, % <sup>c</sup>
Ph	<b>113a</b>	80	98 (99)
	<b>114a</b>	71	99
	<b>115a</b>	80	(99)
4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>113b</b>	67	95 (98)
2-Nf	<b>113c</b>	62	96 (98)
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>113d</b>	68	96 (98)
4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>114e</b>	75	99
Me	<b>113f</b>	62	81 (85)
Et	<b>113g</b>	72	89
nOct	<b>113h</b>	82	94

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 1 mmol de sulfona **102**, relación enal:sulfona, 2:1 (R: arilo) o 3:1 (R: alquilo), 2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 20% mol de **C1**, t.a.

<sup>b</sup> Conversiones completas tras 24 h de reacción (48 h para R: alifático). Rendimiento tras cromatografía flash en columna. <sup>c</sup> Determinado por HPLC sobre los correspondientes aductos de adición reducidos a alcoholes. Los datos en paréntesis se refieren al producto resultante tras un lavado en  $\text{Et}_2\text{O}$  del producto obtenido tras cromatografía.

La reacción de adición conjugada de **102** a un rango de enales representativos transcurrió con buenos rendimientos en todos los casos en las condiciones antes optimizadas, tal como se muestra en la tabla 3.13. Las enantioselectividades fueron excelentes para los aldehídos con un sustituyente arilo en  $\beta$  ( $ee$ 's  $\geq 95\%$ ); sensiblemente menores para los  $\beta$ -alquil sustituidos.

En general, los aductos de la reacción **112** no se aislaron como tales, por su relativa baja estabilidad, sino que fueron transformados para una manipulación

<sup>59</sup> Silvia Vera, Tesis Doctoral, *Reacciones de Michael organocatalíticas promovidas por pirrolidinas quirales*, Universidad del País Vasco, 2010.

más segura en los correspondientes alcoholes **113**, acetales **114** o ésteres **115**, siguiendo procedimientos sencillos bien establecidos. A su vez, estas transformaciones a, b y c (ver figura 3.56), ilustran las posibilidades de elaboración ulterior que el grupo aldehído ofrece en estos aductos.

La posterior desulfonación de los aductos así obtenidos, condujo a los correspondientes productos de  $\beta$ -metilación sin pérdida de pureza óptica (fig. 3.57)<sup>59</sup>. De forma práctica, los productos de desulfonación **116-118** se pudieron obtener tanto a partir de los aductos de adición directos, es decir, de los aldehídos **112** como de los correspondientes alcoholes **113**, acetales **114** y ésteres metílicos **115**, demostrando así la versatilidad y compatibilidad funcional de esta metodología. Adicionalmente, estas condiciones de desulfonación reductiva (Mg, MeOH) son tolerantes con sustratos clorados (aducto **112d**). Por el contrario, el grupo nitro no soportó estas condiciones. Los valores de rotación óptica de **116a** y **116b** coincidieron con los descritos en la bibliografía<sup>60</sup> lo que permitió confirmar el curso estereoquímico de la reacción de adición conjugada. Éste está en concordancia con el modelo estereoquímico establecido para la activación de enales por formación de iones iminio con esta familia de catalizadores. Cabe decir que los aductos **116-118** así obtenidos constituyen precursores clave<sup>61</sup> en la síntesis de varios sesquiterpenos<sup>62</sup> como el (+)-(S)-Curcumeno, el (+)-(E)-(S)-Nuciferal y la (+)-(S)-Turmerona, compuestos de interés para la química de fragancias<sup>63</sup>.

<sup>60</sup> Para **120a**:  $[\alpha]_D^{20} = +13,3$  (c = 1,00 g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>, 96% ee (S)),  $[\alpha]_D^{20}$  (ref. a) = +13,7 (c = 1,02 g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>, 93% ee (S)), a) H. Ito, T. Nagahara, K. Ishihara, S. Saito, H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 994-997. Para **120b**:  $[\alpha]_D^{20} = +29,8$  (c = 1,00 g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>, 98% ee (S)),  $[\alpha]_D^{20}$  (ref b) = +30,1 (c = 1,02 g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>, 99% ee (S)), b) A. Kamal, M. Shareer Malik, A. Ali Sheik, S. Azeza, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 2547-2553.

<sup>61</sup> Estos compuestos son generalmente preparados en rutas sintéticas de varios pasos a partir del citronelal. Para una revisión reciente de la química del citronelal, ver: a) D. J. Lenardão, G. V. Botteselle, F. Azambuja, G. Perin, R. G. Jacob, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 6671-6712. Sobre el uso de estos derivados como precursores sintéticos, ver: b) T. Z. Wang, E. Pinard, L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1309-1318. c) A. B. Smith III, S. A. Kozmin, D. V. Paone, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7423-7424. d) D. L. Boger, H. Keim, B. Oberhauser, E. P. Schreiner, C. A. Foster, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6197-6205. e) D. R. Williams, A. L. Nold, R. J. Mullins, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5374-5382. f) D. F. Taber, W. Tian, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7560-7564. Sobre un método complementario de síntesis de estos precursores a través de reacciones de tipo ion iminio basada en la reducción de enales con hidruros, ver: g) J. W. Yang, M. T. Hechavarria-Fonseca, N. Vignola, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 108-110. h) S. Ouellet, J. B. Tuttle, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 32-33.

<sup>62</sup> Para ejemplos sobre este tema, ver: a) C. Fuganti, S. Serra, A. Dulio, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1999**, 279-282. b) M. Harmata, X. Hong, C. L. Barnes, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7261-7264. c) B. J. Rowe, C. D. Spilling, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9502-9505. d) A. Zhang, T. V. RajanBabu, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3159-3161.

<sup>63</sup> Para más detalles consultar el libro: D. Pybus, C. Sell, *The Chemistry of Fragrances*, RSC, **1999**.

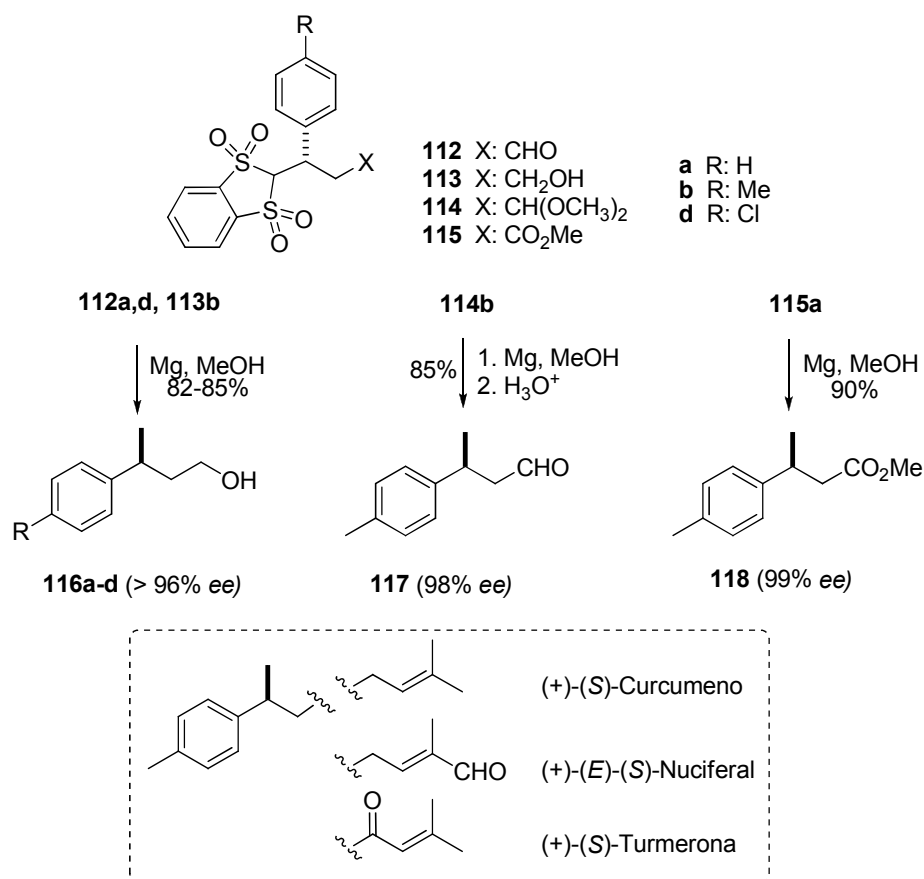


Fig. 3.57

Otra demostración práctica del potencial de esta metodología resulta de su aplicación a enales quirales como el citronelal. En este caso, que implica un proceso de doble inducción asimétrica, ya que tanto el sustrato como el catalizador son quirales, se constata que el control del sentido de la estereoinducción viene determinado por el catalizador. Por ejemplo (figura 3.58), la reacción de la bis(sulfona) **102** con los enales (*R*)-**119** y (*S*)-**119** derivados del (*R*) y (*S*)-citronelal, condujo a los alcoholes correspondientes **120** y **121** con buenos rendimientos y prácticamente total estereocontrol. En definitiva, el procedimiento aplicado iterativamente permitiría acceder a patrones estructurales 1,3-dimetilo de configuración predecible y estereocontrol casi perfecto. Las matrices quirales 1,3-dimetilo, son unidades estructurales que se encuentran comúnmente en policétidos<sup>64</sup>, una familia de productos naturales con diversa actividad biológica y propiedades farmacológicas varias.

<sup>64</sup> S. Hanessian, S. Giroux, V. Mascitti, *Synthesis*, **2006**, 1057-1076.

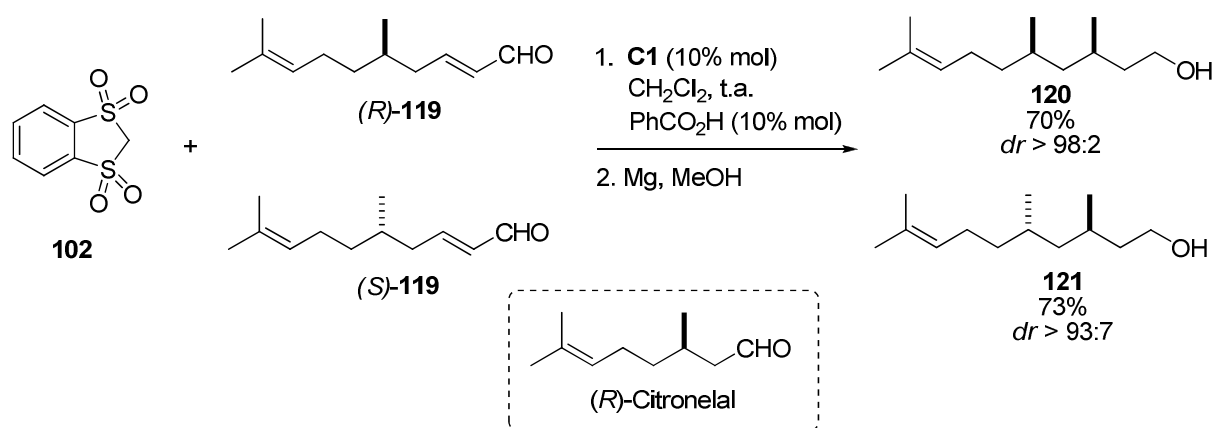


Fig. 3.58

Los resultados anteriores se complementan con la transformación del aducto **104** (también **112a**) en **122**, que representa otro patrón estructural 1,3-dimetilo con un grupo alcohol secundario. En este caso, la adición de  $\text{MeMgBr}$  a **104** (también **112a**) dio lugar, con un 80% de rendimiento global, a una mezcla 60:40 de epímeros **122** que no fueron separados (fig. 3.59).

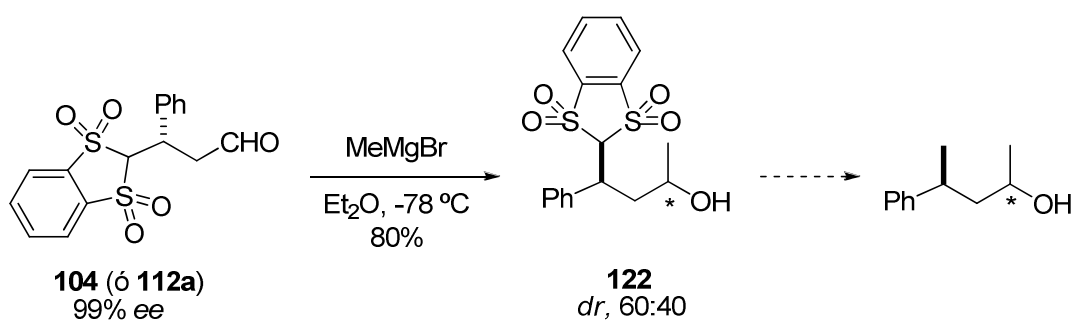


Fig. 3.59

Por último, S. Vera y A. Landa demostraron la viabilidad de la secuencia de alquilación en  $\alpha$  de la sulfona seguida de desulfonación para así poder acceder a productos de  $\beta$ -alquilación formal de aldehídos más allá de la  $\beta$ -metilación. Así, transformaron **113a** (ópticamente puro) en los productos **123a-e** (fig. 3.60)<sup>59</sup>. Para ello, el alcohol **113a**, previa protección del grupo hidroxilo, se trató con hidruro sódico y el haluro de alquilo correspondiente y tras comprobar por RMN la completa alquilación de **113a**, se añadió sobre la mezcla de reacción Mg y MeOH, obteniéndose después de 16 h de agitación a t.a. los compuestos **123a-e**. Como se puede comprobar, los rendimientos globales obtenidos son muy buenos en todos los casos teniendo en cuenta que se trata de tres etapas de reacción. Por otra parte, cabe destacar que la etapa de alquilación funciona bien tanto con agentes

alquilantes reactivos, como el bromuro de bencilo y el yoduro de metilo, así como con agentes alquilantes de cadena larga como el yoduro de hexilo.

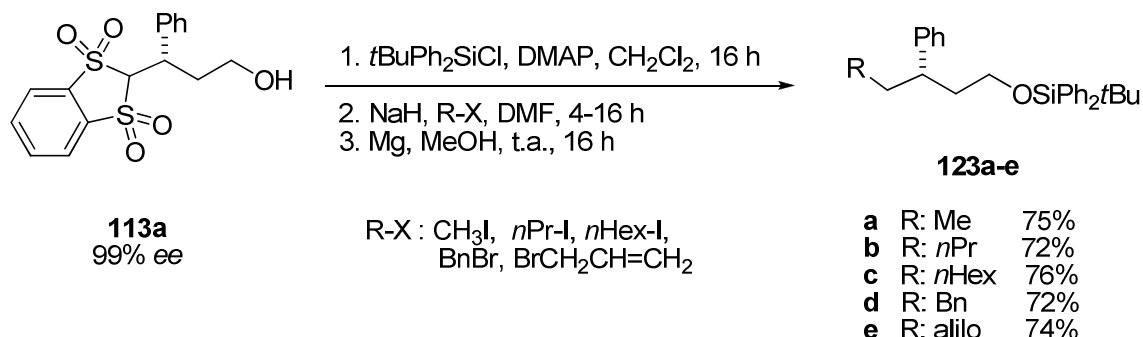


Fig. 3.60

La pureza óptica de los productos finales obtenidos se corroboró por desililación de los productos **123a,b** con fluoruro de piridina y comparación de los valores de rotación óptica específica de los alcoholes **124a,b** con los de la bibliografía<sup>65</sup> (fig. 3.61).

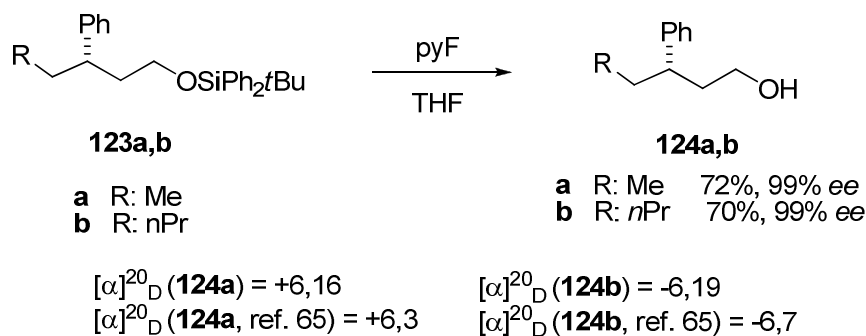


Fig. 3.61

A la luz de los resultados mostrados en este apartado, podemos concluir que el proceso secuencial de adición conjugada organocatalítica de la bis(sulfona) **102** a enales, seguida de una etapa de desulfonación, permite acceder de forma casi totalmente enantio- y diastereoselectiva a los productos de una  $\beta$ -metilación formal de aldehídos. A su vez, si la etapa de desulfonación es precedida por una etapa intermedia de  $\alpha$ -alquilación de la sulfona, el método constituye una  $\beta$ -alquilación formal de aldehídos con agentes alquilantes de cadena más larga.

<sup>65</sup> E. Reyes, J. Vicario, L. Carrillo, B. Badía, U. Uria, A. Iza, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7763-7772.



3.3.2.3 Variante *tándem Michael-Michael intramolecular*

Finalmente, se procedió a validar esta metodología en una transformación *tándem* o en cascada, para lo que en primer lugar se eligió la transformación del enal **125** en el ciclopentano pentasustituido **126** por reacción con la bis(sulfona) **102** y posterior desulfonación (fig. 3.62). Desafortunadamente, el tratamiento de **102** con **125** en presencia de **C1** (20% mol) y PhCO<sub>2</sub>H (20% mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y a t.a. sólo condujo al material de partida inalterado.

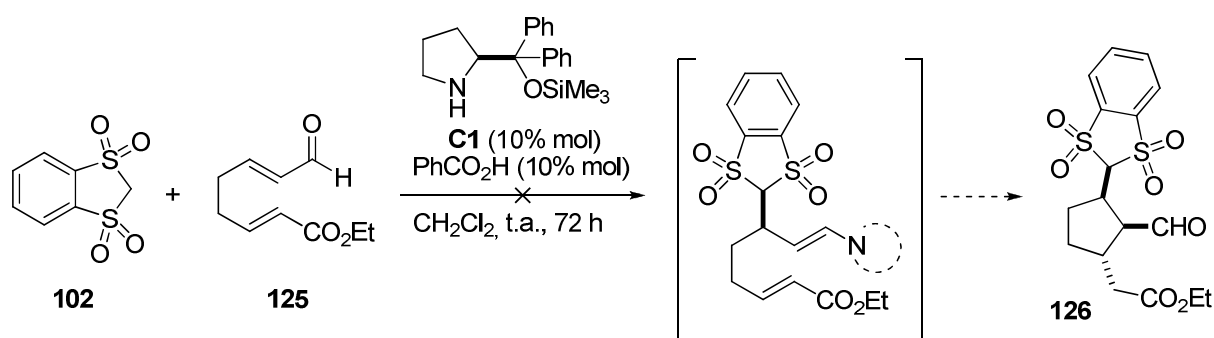


Figura 3.62

Afortunadamente, el empleo del enal **127** en las mismas condiciones arriba descritas condujo al indano trisustituido **129** con buen rendimiento y relación diastereomérica 85:15 (fig. 3.63). Este proceso catalítico *tándem* Michael-Michael implica una anillación de cinco miembros vía la enamina dibujada, con la generación de dos nuevos enlaces carbono-carbono y tres centros estereogénicos contiguos dispuestos en una disposición *cis, trans* inusual<sup>66,67</sup>. Nótese que en el proceso de desulfonación tiene lugar la transesterificación completa del éster de etilo al de metilo.

<sup>66</sup> La configuración relativa se asignó por experimentos de 2D-RMN específicos realizados al producto **128** (diastereómero may.) (NOESY, página 313). La determinación de la configuración absoluta se realizó asumiendo uniformidad en el mecanismo de reacción postulado para la adición conjugada de metilen sulfonas a enales estudiadas en el apartado anterior.

<sup>67</sup> Para métodos de obtención de indanos 1,2,3-trisustituidos, ver: a) W. Adam, E. P. Gogonas, L. P. Hadjiarapoglu, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9155-9158. b) W. Adam, E. P. Gogonas, I. A. Nyxag, L. P. Hadjiarapoglou, *Synthesis*, **2007**, 3211- 3218. c) C. Navarro, A. G. Csáky, *Synthesis*, **2009**, 860-863. Para un proceso catalítico *tándem* Michael-Michael que conduce a indanos disustituidos, ver: d) U. J. W. Yang, M. T. H. Fonseca, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15036-15037. Para anillaciones que dan lugar a ciclopentanos, ver: e) R. R. Huddleston, M. J. Krische, *Synlett*, **2003**, 12-21. f) X. Yu, W. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2037-2046.

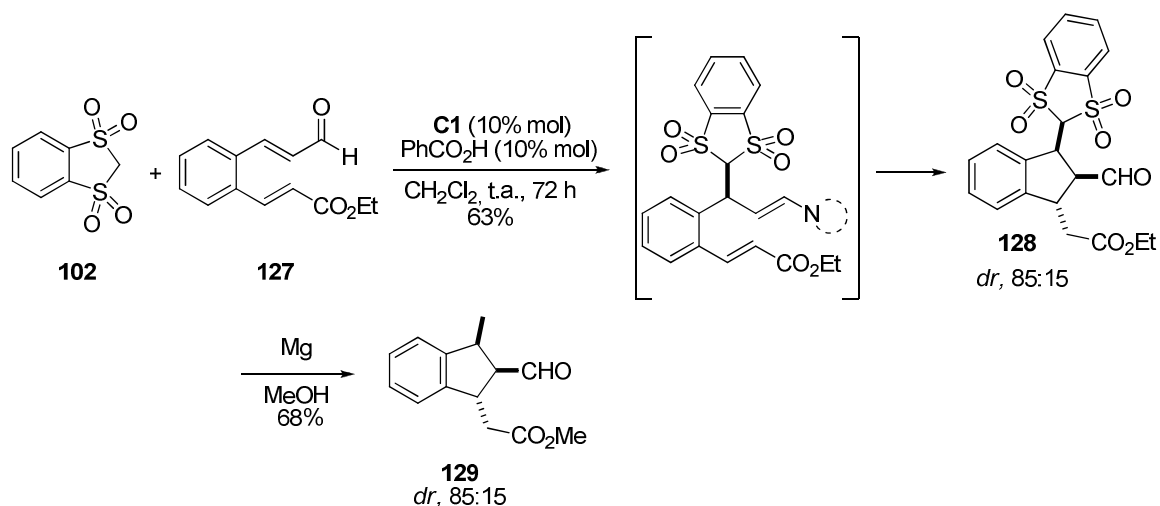


Fig. 3.63

Sorprendentemente, al estudiar la reacción entre la bis(sulfona) **102** y el enal **127** encontramos que la ausencia en el medio del ácido benzoico, usualmente utilizado como co-catalizador, permite aislar el producto **130** con un rendimiento del 78% (fig. 3.64). Por lo tanto, este caso representa un ejemplo de proceso tándem organocatalítico y asimétrico modulable con la simple presencia o ausencia de un co-catalizador.

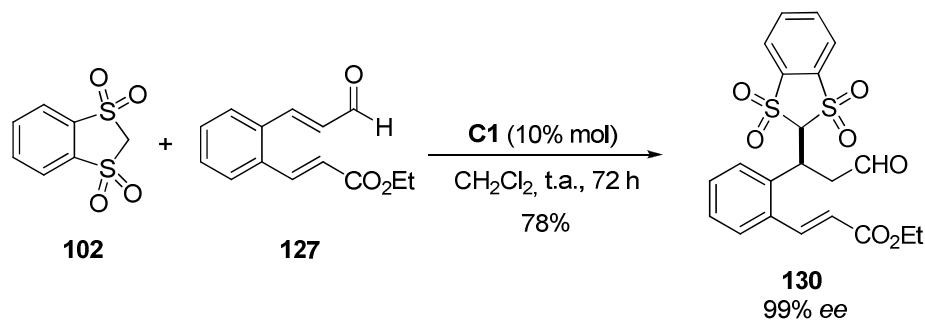


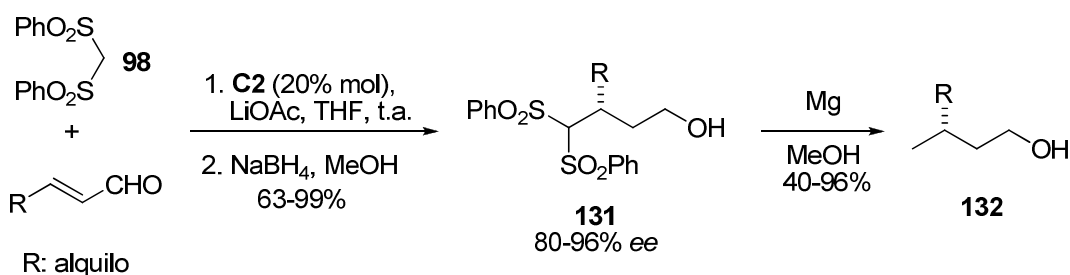
Fig. 3.64

Concurrentemente<sup>68</sup> a nuestro trabajo los grupos de Ruano<sup>65</sup> y Moyano/Ríos<sup>66</sup> publican, de manera independiente, la adición del bis(fenilsulfonil)metano **98** a enales según procedimientos ligeramente diferentes. Ruano y colaboradores emplearon el derivado del prolinol **C2** como catalizador en presencia de un equivalente de LiOAc como base estequiométrica, el cual es esencial para que se de la reacción (fig. 3.65)<sup>69</sup>. A partir de los aductos **131** y tras desulfonación reductiva se obtienen los productos **132**, derivados de una

<sup>68</sup> Fecha de envío de nuestro primer manuscrito: 5 de junio de 2009; fecha de publicación *on line* del artículo de Ruano y col. 12 de junio de 2009; fecha de publicación *on line* del artículo de Moyano, Ríos y col. 24 de septiembre de 2009.

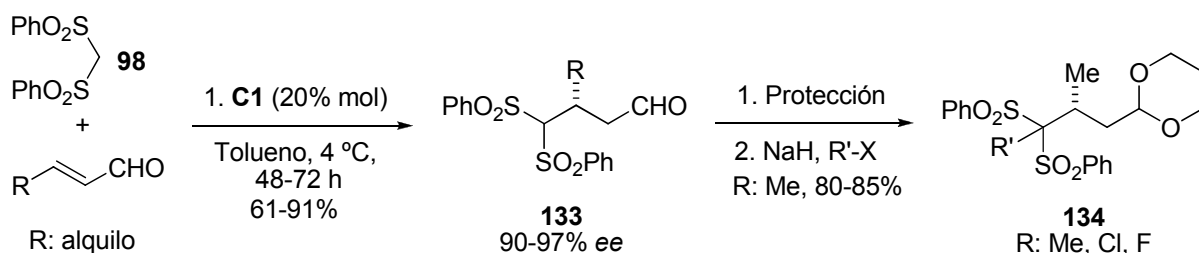
<sup>69</sup> J. L. García Ruano, V. Marcos, J. Alemán, *Chem. Commun.* **2009**, 4435-4437.

$\beta$ -metilación formal de aldehídos. Una limitación de esta metodología es que está acotada al uso de enales alifáticos.



**Fig. 3.65.** Adición conjugada de **98** a enales alifáticos catalizada por **C2** y desarrollada por Ruano y col.<sup>69</sup>

Moyano, Ríos y colaboradores por su parte estudiaron la misma reacción entre **98** y enales alifáticos, catalizada por **C1**, (fig. 3.66)<sup>70</sup> sin necesidad de ningún aditivo básico externo. Los productos de adición conjugada **133**, que se obtienen con buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades, fueron posteriormente transformados en los correspondientes productos  $\alpha$ -metilados o  $\alpha$ -halogenados **134**.



**Fig. 3.66.** Adición conjugada de **98** a enales alifáticos catalizada por **C1** y desarrollada por Moyano/Ríos y col.<sup>70</sup>

A modo de resumen, el empleo de la bis(sulfona) cíclica **102** ha permitido el desarrollo de una reacción de adición conjugada de sulfonas a enales catalizada por **C1**, reacción que transcurre con excelente enantio- y diastereoselectividad en los casos explorados. Además la reacción de adición conjugada puede integrarse en procesos tándem de tipo reacción de Michael / reacción de Michael con la elección de los sustratos de partida doblemente insaturados adecuados. En general, la desulfonación siguiente de los aductos (Mg/MeOH) o, alternativamente, la alquilación de las sulfonas intermedias seguidas de desulfonación, constituye un procedimiento general de  $\beta$ -alquilación formal de aldehídos. Esta transformación global representa una alternativa que compite por su suavidad y generalidad con la  $\beta$ -alquilación catalítica y asimétrica de enales y relacionados mediante el uso de reactivos organometálicos.

<sup>70</sup> A. Alba, X. Companyó, A. Moyano, R. Ríos, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11095.



# 4

## **Reacciones de Michael organocatalíticas compatibles con medios acuosos y procesos integrados**

---

### **4.1 Introducción y objetivos**

### **4.2 Adición de aldehídos a enales en medios acuosos**

#### 4.2.1 Precedentes y planteamiento

#### 4.2.2 Resultados y discusión

##### 4.2.2.1 Precedentes en el grupo

##### 4.2.2.2 Adición enantioselectiva de aldehídos a enales

### **4.3 Adición de cianometilfosfonato de etilo a enales**

#### 4.3.1 Precedentes y planteamiento

#### 4.3.2 Resultados y discusión

##### 4.3.2.1 Estudio de las condiciones de reacción

##### 4.3.2.2 Generalidad del método

##### 4.3.2.3 Reacción de Wittig Intramolecular

---



## 4 Reacciones de Michael organocatalíticas compatibles con medios acuosos y procesos integrados

### 4.1 Introducción y objetivos

El desarrollo de métodos de síntesis química catalíticos y asimétricos, que puedan llevarse a cabo en medios acuosos<sup>1</sup>, es uno de los objetivos de la química moderna que mejor se ajusta a los criterios de sostenibilidad<sup>2</sup>.

Inicialmente, el agua ha sido considerada un disolvente incompatible con las reacciones orgánicas, ya que puede reaccionar con los sustratos y reactivos participantes en la reacción y es un muy mal disolvente para la mayoría de los mismos. Además, el agua, debido a su polaridad y facilidad de establecer enlaces de hidrógeno, puede interferir en los ciclos catalíticos distorsionando los estados de transición, pudiendo resultar en una inhibición de la actividad catalítica o cancelación del estereocontrol del proceso.

Un ejemplo temprano que afloró posibles efectos beneficiosos del agua en ciertas reacciones orgánicas fue documentado por Breslow en 1980 en el contexto de la reacción de Diels-Alder (fig. 4.1)<sup>3</sup>. Más recientemente, Sharpless y colaboradores han demostrado que ciertas reacciones de cicloadición son aceleradas cuando son llevadas a cabo en presencia de agua con agitación vigorosa (fig. 4.2)<sup>4</sup>. Éstos y otros ejemplos relacionados han reabierto el interés por el desarrollo de procesos que puedan transcurrir en medios acuosos. En este sentido, la irrupción de la organocatálisis ha supuesto un impulso importante, ya que a

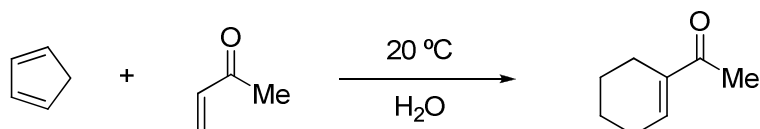
<sup>1</sup> Revisiones sobre este tema: a) N. Mase, C. F. Barbas III, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4043-4050. b) M. Raj, K. Singh, *Chem. Commun.* **2009**, 6687-6703. c) M. Gruttadauria, F. Giacalone, R. Noto, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 33-57. d) A. Mielgo, C. Palomo, *Chem. Asian. J.* **2008**, *3*, 922-948. e) U. M. Lindaron, "Organic Reactions in Water: Principles, Strategies and Applications", Wiley-Blackwell, **2007**. f) C. J. Li, L. Cheng, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 68-82. g) C.-J. Li, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3095-3165. h) L. Chao-Jun, C. Tak-Hang, "Organic Reaction in Aqueous Media", Wiley, **2004**. i) U. M. Lindstrom, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2751-2772. j) P. A. Grieco, "Organic Synthesis in Water". Blackie Academic & Profesional, **1988**.

<sup>2</sup> Para una crítica sobre los beneficios del agua dentro del marco de la química verde, véase: D. G. Blackmond, A. Armstrong, V. Coombe, A. Wells, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3798-3800.

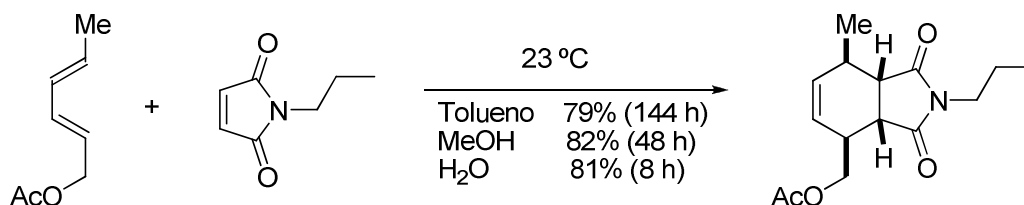
<sup>3</sup> a) D. C. Rideout, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7816-1817. b) R. Breslow, *Science*. **1982**, *218*, 532-537. c) R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 159-164. d) R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 471-478.

<sup>4</sup> S. Narayan, J. Muldoon, M. G. Finn, V. V. Fokin, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3275-3279.

diferencia de los catalizadores metálicos<sup>5</sup> usuales, muchos organocatalizadores son estables al agua. En particular, ha habido avances significativos en el área de la organocatálisis vía enamina en medios acuosos. En contraposición, la organocatálisis asimétrica vía ion iminio en medios acuosos apenas había sido documentada al inicio de la presente Tesis. Aparentemente, este modo de activación resultaba inherentemente menos compatible con medios acuosos.



**Fig. 4.1.** Reacción de Diels-Alder en agua documentada por Breslow<sup>3</sup>.



**Fig. 4.2.** Reacción de Diels-Alder en agua documentada por Sharpless y col.<sup>4</sup>

El objetivo del presente capítulo, en su primera parte, ha sido el estudio de reacciones organocatalíticas y enantioselectivas de adición de nucleófilos carbonados a aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados utilizando medios acuosos.

Cabe mencionar en este punto que hay cierto debate semántico sobre la mejor manera de referirse a estos procesos. Varias expresiones del tipo “*en agua*”, “*en el seno de agua*”, “*en sistemas acuosos*” o “*en presencia de agua*” han sido empleados en la bibliografía de forma más o menos acertada. El foco de debate se sustenta al considerar dónde tiene lugar la reacción, en el seno de la fase acuosa, en el seno de la fase orgánica, o en la interfase agua-orgánica<sup>6</sup>. En el presente capítulo, sin olvidar estos matices y la controversia suscitada por esta semántica, utilizaremos, de manera general, la expresión *reacciones en agua* para referirnos a

<sup>5</sup> Sobre catálisis metálica compatible con sistemas acuosos, véase: a) B. Cornils, W. A. Herrman, *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis*, Wiley-VCH, **1998**. b) S. Kobayashi, C. Ogawa, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5954-5960. c) S. Kobayashi, M. Sugiura, H. Kitagawa, W. W.-L. Lam, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2227-2302. d) D. Sinou, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 221-237.

<sup>6</sup> Para una discusión sobre estos términos, ver: a) A. Brogan, T. Dickerson, K. Janda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8100-8102. b) Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8103-8104. Véase también ref. 2.



estos procesos, independientemente del hecho de que algunas de las reacciones transcurran en realidad en la interfase agua-orgánica.

## 4.2 Adición de aldehídos a enales en medios acuosos<sup>7</sup>

### 4.2.1 Precedentes y planteamiento

Como ya se ha comentado anteriormente, la organocatálisis ofrece nuevas oportunidades para el desarrollo de métodos catalíticos capaces de funcionar en medios acuosos, y en particular la catálisis vía enamina ha sido recientemente aplicada a medios acuosos exitosamente. Las transformaciones más estudiadas en este contexto han sido la reacción aldólica, las reacción de Michael y la reacción de Mannich.

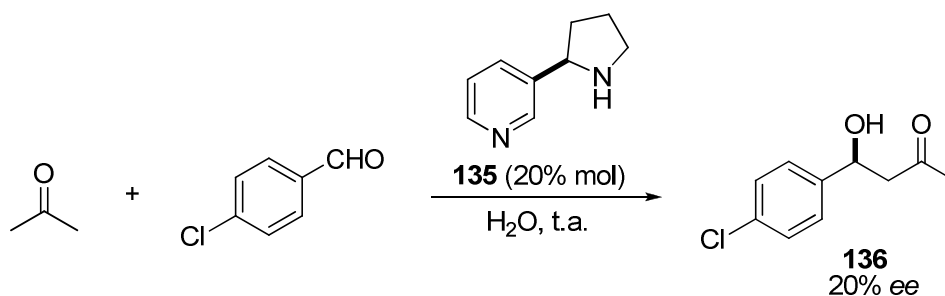
Uno de los pioneros en esta área fue el grupo de Janda que en 2002 publicó la reacción aldólica entre la acetona y el 4-clorobenzaldehído en agua empleando nornicotina (**135**) como catalizador (fig. 4.3)<sup>8</sup>. Habitualmente la reacción aldólica catalizada por prolina y sus derivados se lleva a cabo en disolventes orgánicos como el DMSO, DMF o CHCl<sub>3</sub>. En estas condiciones se ha comprobado que mientras la adición de pequeñas cantidades de agua puede acelerar la reacción y mejorar la enantioselectividad, la adición de grandes cantidades de agua o el uso de tampones acuosos como disolvente de reacción suele provocar un descenso del rendimiento y del enantiocontrol<sup>9</sup>. Aunque el trabajo de Janda describe la formación del aldol **136** con un exiguo exceso enantiomérico del 20%, fue el primer ejemplo que estudió el papel del agua en la reacción aldólica. En este sentido, los autores proponen un estado de transición en el que el agua tiene un doble rol: por un lado, el de activar el carbonilo aceptor por enlace de hidrógeno y, por otro, facilitar la

<sup>7</sup> Publicación relativa a este estudio: C. Palomo, A. Landa, A. Mielgo, M. Oiarbide, A. Puente, S. Vera, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8431-8435

<sup>8</sup> a) T. J. Dickerson, K. D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3220-3221. b) T. J. Dickerson, T. Lovell, M. M. Meijler, L. Noodleman, K. D. Janda, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6603-6609. c) C. J. Rogers, T. J. Dickerson, K. D. Janda, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 352-356.

<sup>9</sup> Para más detalle sobre la influencia de agua en la reacción aldólica promovida por la (*L*)-prolina y derivados, ver: a) B. Alcaide, P. Almendros, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 858-860. b) R. Mahrwald, "Modern Aldol Reactions", volúmenes I y II, Wiley-VCH, **2004**. c) A. L. Nyberg, A. Usano, P. M. Pihko, *Synlett*, **2004**, *11*, 1891-1896. d) B. List, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 548-557. e) C. Allemann, R. Gordillo, F. R. Clemente, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 558-569. f) S. Saito, H. Yamamoto, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 570-579. g) P. M. Pihko, K. M. Laurikainen, A. Usano, A. Nyberg, J. A. Kaavi, *Tetrahedron*. **2006**, *62*, 317-328. h) Y. Hayashi, T. Sumiya, J. Takahashi, H. Gotoh, T. Urushima, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 958-961. i) N. Zotoba, A. Franzke, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15100-15101. j) G. Angelici, R. J. Correa, S. Garden, C. Tomasini, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 814-817.

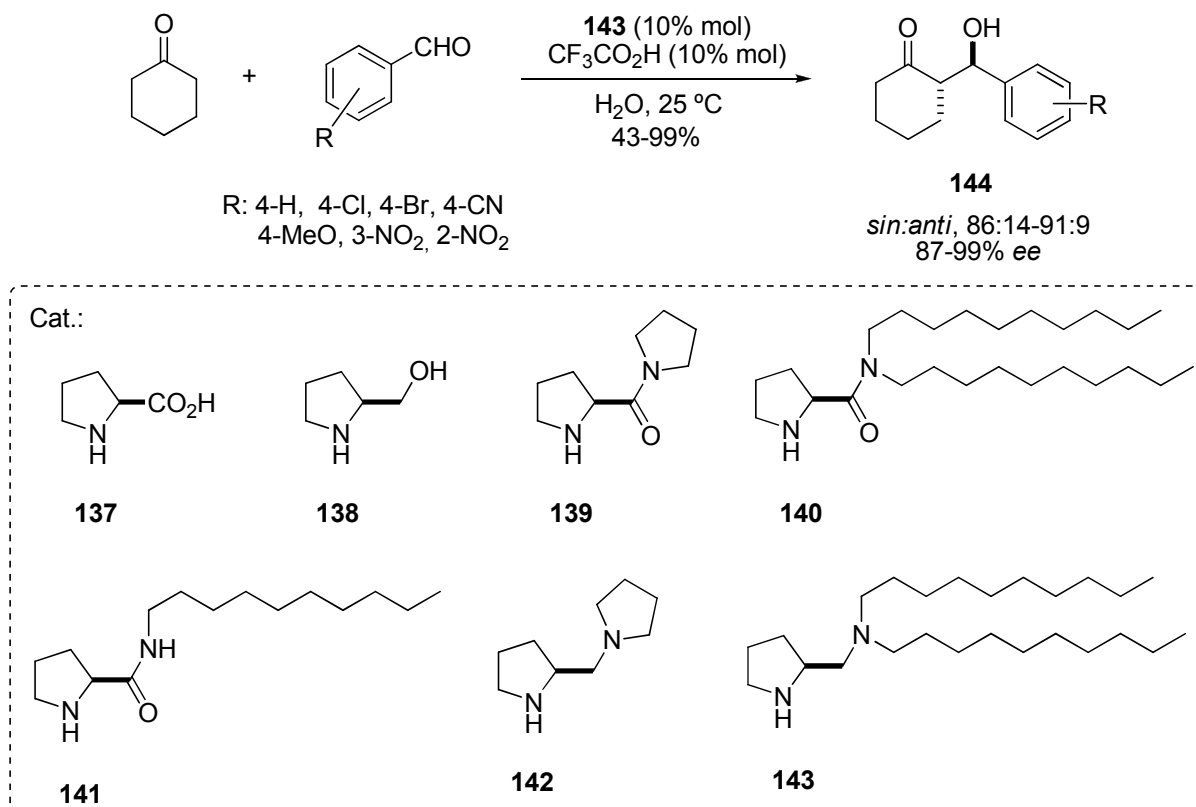
hidrólisis del ion iminio transitoriamente formado tras la adición, regenerando el catalizador y mejorando el “*TurnOver Number*”. Esta hipótesis fue apoyada por un estudio computacional<sup>8c</sup>.



**Fig. 4.3.** Reacción aldólica en agua desarrollada por Janda<sup>8</sup>.

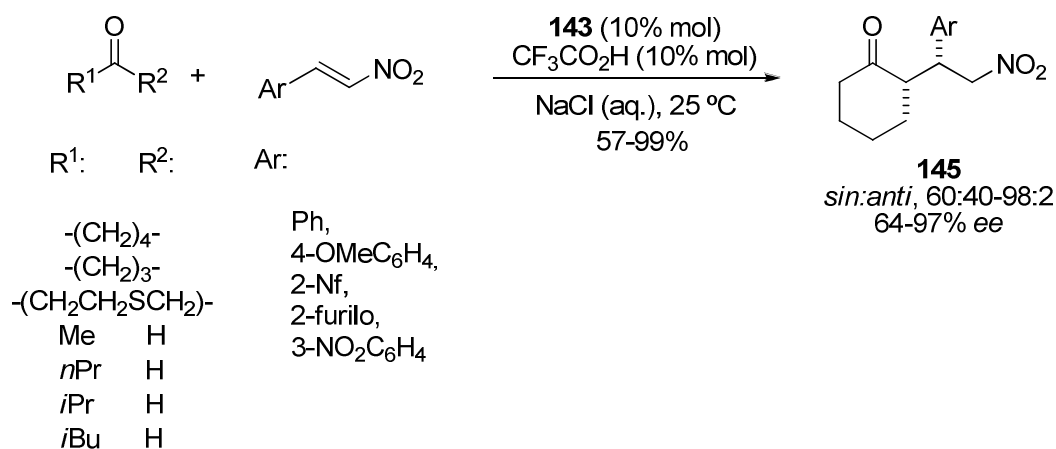
Mediante el diseño de catalizadores tipo pirrolidina específicamente modificados se han podido mejorar ostensiblemente los resultados obtenidos por Janda con nornicotina. Así, la primera reacción aldólica catalítica en agua con altos niveles de enantioselectividad fue descrita en el año 2006 por Barbas III, Takabe y col. sobre la base del nuevo catalizador de diseño **143** (fig. 4.4)<sup>10</sup>. Otros catalizadores como **137-142** dieron resultados pobres. Estas observaciones llevaron a establecer la hipótesis de que un catalizador orgánico de bajo peso molecular portador de un grupo hidrofóbico adecuado puede aislar a los reactantes del entorno acuoso propiciando un estado de transición similar al que ocurre en disolventes orgánicos. Esto justificaría el hecho de que aunque el agua no disuelva a los componentes de reacción, sea capaz de acelerar un proceso químico.

<sup>10</sup> N. Mase, Y. Nakai, N. Ohara, H. Yoda, K. Takabe, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 734-735.



**Fig. 4.4.** Reacción aldólica en agua desarrollada por Barbas y Tanaka<sup>10</sup>.

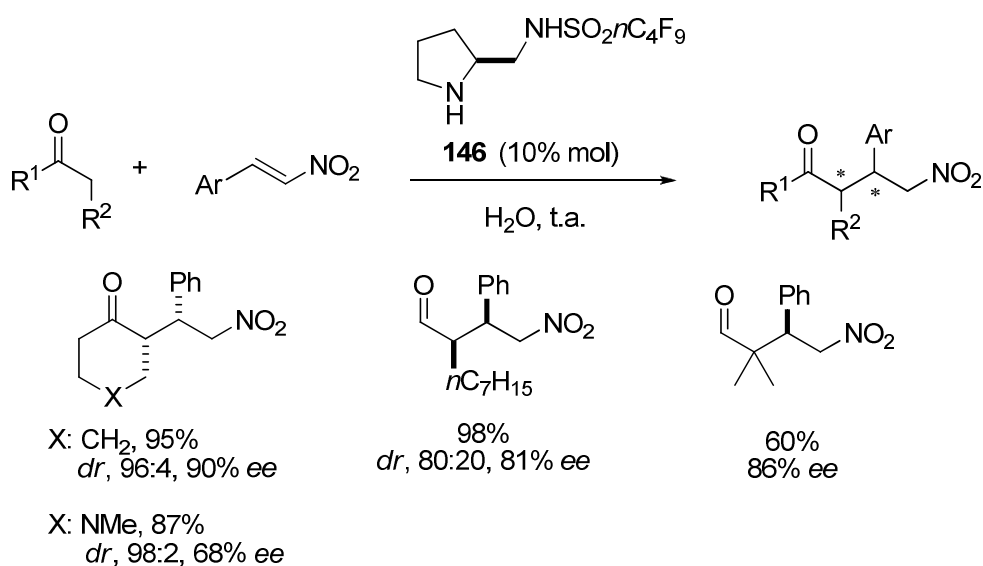
Pocos meses después, el mismo grupo describió la reacción de Michael de cetonas y aldehídos a nitroalquenos empleando el mismo catalizador **143** en disolución acuosa (fig. 4.5)<sup>11</sup>. Los resultados en una disolución salina de NaCl fueron incluso mejores que en agua, hecho que ha sido explicado atribuyendo un papel de los cationes Na<sup>+</sup> en la inhibición de reacciones secundarias de polimerización de las enaminas intermedias.



**Fig. 4.5.** Reacción de Michael en agua desarrollada por Barbas y Tanaka<sup>11</sup>.

<sup>11</sup> N. Mase, K. Watanabe, H. Yoda, K. Takabe, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Soc. Chem.* **2006**, *128*, 4966-4967.

Sobre la base de una idea similar, Wang y colaboradores diseñaron como catalizador para la misma reacción la sulfamida pirrolidínica **146**, que incorpora una cadena hidrofóbica perfluorada (fig. 4.6)<sup>12</sup>. Esta característica permite que el catalizador pueda ser recuperado mediante una simple extracción en perfluorohexano pudiendo ser reutilizado sin perder eficacia catalítica después de seis ciclos de recuperación. Con este protocolo obtuvieron los correspondientes productos de adición conjugada con excelentes rendimientos y enantioselectividades de hasta el 93% para un gran rango de cetonas, aldehídos y nitroolefinas.



**Fig. 4.6.** Reacción de Michael en agua desarrollada por Wang y col.<sup>12</sup>

En la misma línea, el grupo de Cheng diseñó el catalizador iónico **147**, que demostró ser efectivo en la reacción de Michael entre aldehídos o cetonas y nitroolefinas en medios acuosos (fig. 4.7)<sup>13</sup>. Al tratarse **147** de un sulfonato amónico de cadena larga, éste además de actuar como organocatalizador de la reacción ayuda a disolver a los sustratos orgánicos en el medio acuoso (papel surfactante).

<sup>12</sup> L. Zu, J. Wang, H. Li, W. Wang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3077-3079.

<sup>13</sup> a) S. Luo, X. Mi, S. Liu, H. Xu, J.-P. Cheng, *Chem. Commun.* **2006**, 3687-3689. b) Sobre el uso de catalizadores similares que actúen como surfactantes para la misma reacción y la reacción aldólica, ver también: S. Luo, H. Xu, J. Li, L. Zhang, X. Mi, X. Zheng, J.-P. Cheng, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 11307-11314.

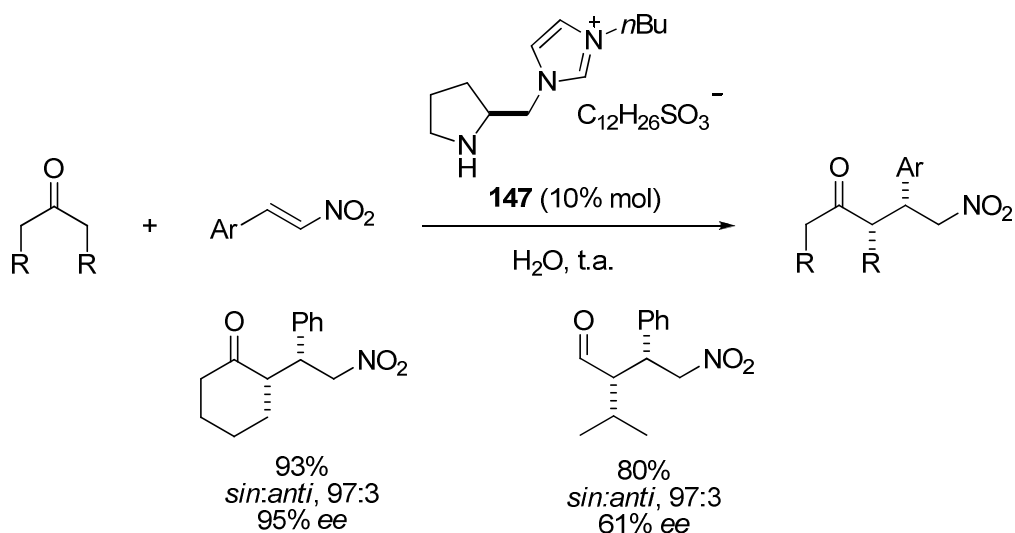


Fig. 4.7. Reacción de Michael en agua desarrollada por Cheng y col.<sup>13</sup>

Por otro lado, Hayashi y colaboradores describieron en 2006 el uso de la *trans*-4-sililoxi prolina **148** como catalizador de la reacción aldólica directa entre aldehídos y cetonas llevada a cabo en agua (fig. 4.8)<sup>14</sup>. Destaca el hecho de que tan sólo un 1% de catalizador sea suficiente para catalizar la reacción con buenos rendimientos y excesos enantioméricos del orden del 99%, lo que los autores explican en base a la solubilidad parcial del catalizador en agua. Curiosamente, no se observan los productos de adición cuando alguno de los reactantes es miscible en agua. Por ejemplo, no hay reacción entre dos aldehídos como el propanal (miscible en agua) y el 2-clorobenzaldehído. Para el caso de aldehídos solubles en agua los mismos autores encontraron que el catalizador **149** (fig. 4.9)<sup>15,16</sup>, que también ejerce de surfactante, conduce a los correspondientes aductos **150** (tras reducción de los correspondientes aldoles) con rendimientos variables, pero diastereo- y enantioselectividades muy elevadas.

<sup>14</sup> Y. Hayashi, T. Sumiya, J. Takahashi, H. Gotoh, T. Urushima, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 958-961.

<sup>15</sup> Y. Hayashi, S. Aratake, T. Okano, J. Takahashi, T. Sumiya, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5527-5529.

<sup>16</sup> Sobre la reacción autoaldólica del propanal en agua promovida por una prolina soluble en agua, consultar: S. Aratake, T. Itoh, T. Okano, T. Usui, M. Shoji, Y. Hayashi, *Chem. Commun.* **2007**, 2524-2556.

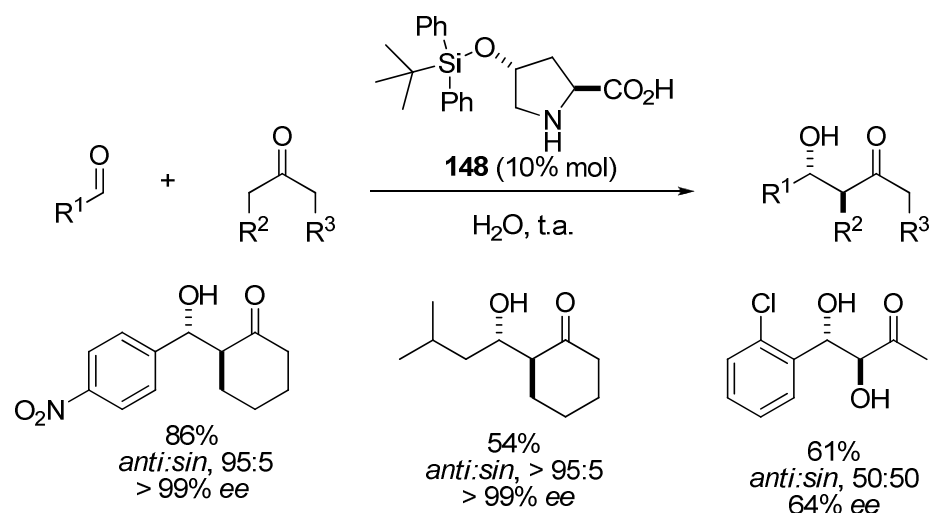


Fig. 4.8. Reacción aldólica en agua catalizada por **148** y desarrollada por Hayashi y col.<sup>14</sup>

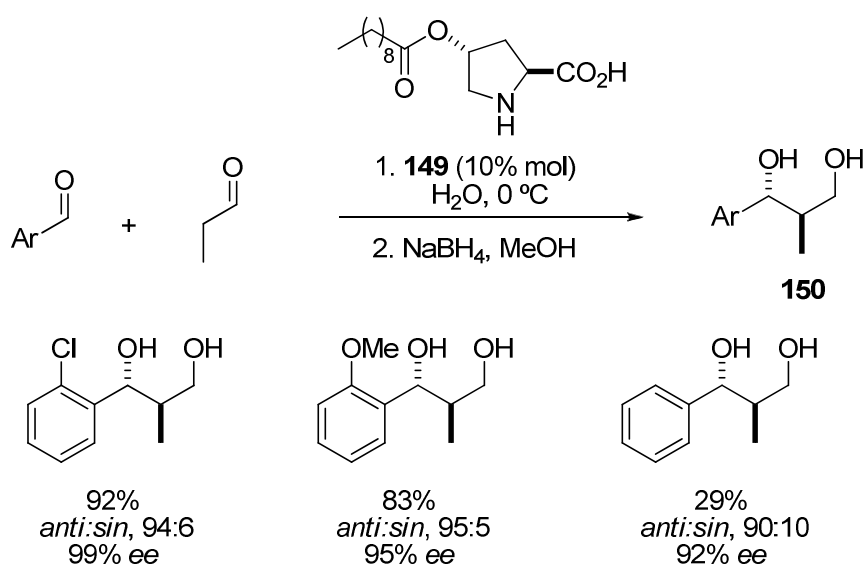


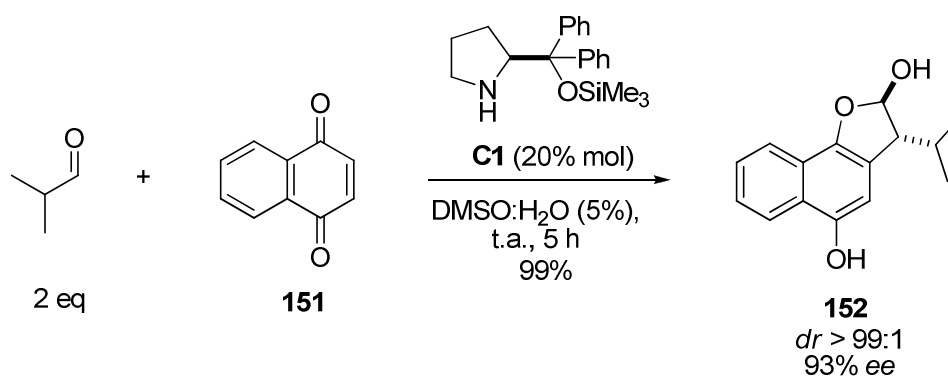
Fig. 4.9. Reacción aldólica en agua catalizada por **149** y desarrollada por Hayashi y col.<sup>15</sup>

Aparte de los catalizadores de diseño anteriores, también **C1** y otros derivados del prolinol<sup>17,18</sup> análogos a él han mostrado su eficacia en medios acuosos en reacciones que transcurren vía enamina.

<sup>17</sup> Sobre el uso de prolilamidas catalizando la reacción aldólica en agua, ver: a) S. S. Chimni, D. Mahajan, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 2108-2119. b) M. Raj, V. Maya, S. K. Ginotra, V. K. Singh, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4097-4099. c) V. Maya, M. Raj, V. K. Singh, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2593-2595. d) M. R. Vishnumaya, V. K. Singh, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4289-4297. e) M. Lei, L. Shi, G. Li, S. Chen, W. Fang, Z. Ge, T. Cheng, R. Li, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7892-7898. f) S. Sathapornvajana, T. Vilaivan, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 10253-10259. Sobre el uso de binaftilaminas catalizando la reacción aldólica en agua, ver: g) S. Guizzetti, M. Benaglia, L. Raimondi, G. Celentano, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1247-1250. h) G. Guillena, M. C. Hita, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 1493-1497.

<sup>18</sup> Sobre el uso de catalizadores soportados en fase sólida que promueven la reacción aldólica en agua, ver: a) D. Font, S. Sayalero, A. Bastero, C. Jimeno, M. A. Pericás, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 337-340. b) D. Font, C. Jimeno, M. A. Pericás, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4653-4655. c) J. Huang, X. Zhang, D. W. Armstrong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9073-9077. d) K. Liu, D. Häussinger, W.-D. Woggon, *Synlett*, **2007**, 2298-2300. e) M. Gruttadauria, F. Giacalone, A. M. Marculescu, P. Lo Meo, S. Riela. R.

En este sentido Jørgensen y colaboradores han desarrollado el primer ejemplo de  $\alpha$ -arilación directa, organocatalítica y asimétrica de aldehídos compatible con medios acuosos empleando naftilquinonas **151** como aceptores y **C1** como catalizador (fig. 4.10)<sup>19</sup>. La presencia del agua es un elemento esencial en la reacción, ya que con DMSO anhidro la reacción no tiene lugar, mientras con una mezcla de DMSO con un 7% de H<sub>2</sub>O se obtienen los valores óptimos de conversión (100%), enantio- (99% ee) y diastereocontrol, (*dr* > 99:1). Asimismo la reacción transcurre con agua como único disolvente de reacción aunque con un ligero descenso de la enantioselectividad con respecto a las mezclas DMSO/H<sub>2</sub>O.



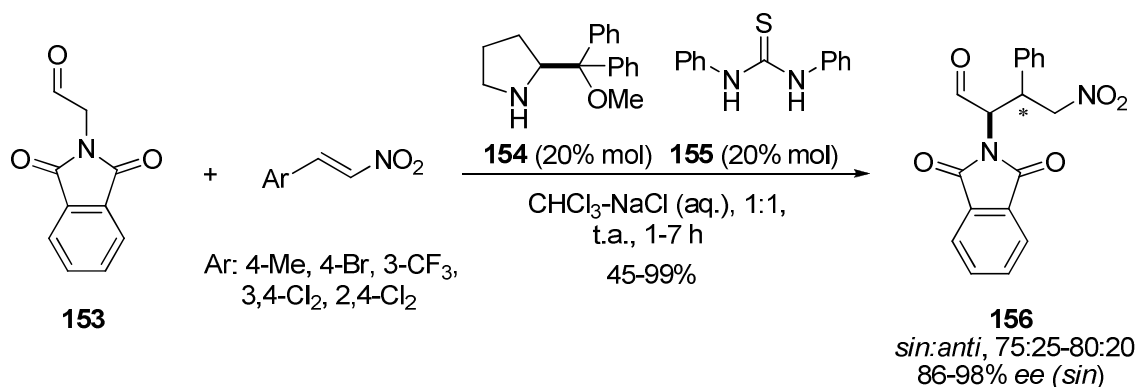
**Fig. 4.10.**  $\alpha$ -Arlación de aldehídos en agua descrita por Jørgensen y col.<sup>19</sup>

En 2007, el grupo de Barbas y Tanaka describe la adición conjugada del  $\alpha$ -aminoaldehído **153** a nitroolefinas en mezclas equivolúmetricas de cloroformo y una disolución saturada de NaCl empleando como catalizador una combinación de **154** y **155** (fig. 4.11)<sup>20</sup>. El medio acuoso ayuda a minimizar los procesos de polimerización del nitroestireno y la tiourea **155** coopera activando la nitroolefina por formación de enlaces de hidrógeno con el grupo nitro.

Noto, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4688-4698. f) F. Giacalone, M. Gruttadauria, A. M. Marculescu, R. Noto, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 255-259.

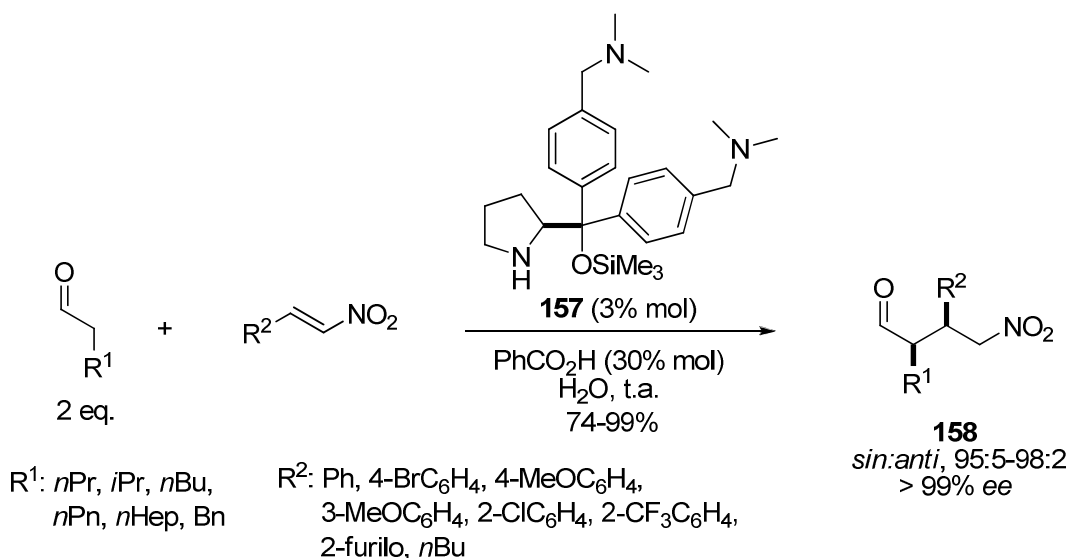
<sup>19</sup> J. Alemán, S. Cabrera, E. Maerten, J. Overgaard, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5520-5523.

<sup>20</sup> K. Albertshofer, R. Thayumanavan, N. Utsumi, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 693-696.



**Fig. 4.11.** Adición conjugada en medio acuoso descrita por Barbas y Tanaka.<sup>20</sup>

Más recientemente, en 2010<sup>21</sup>, el grupo de Ni ha descrito el catalizador **157** que es capaz de promover la reacción de Michael entre aldehídos y nitroolefinas en agua, necesitando tan sólo un 3% mol de catalizador y un 30% mol de ácido benzoico como aditivo (fig. 4.12)<sup>22</sup>.



**Fig. 4.12.** Reacción de Michael en agua desarrollada por Ni y col.<sup>22</sup>

Este catalizador presenta ciertas ventajas frente al resto de  $\alpha,\alpha$ -diaril derivados del prolinol descritos hasta la fecha para reacciones en medios acuosos. En primer lugar, la presencia de los grupos amina terciarios junto con el exceso de ácido benzoico (30% mol), hace que este catalizador sea soluble en agua, lo cual permite bajar la carga del catalizador al 3% y acelerar el proceso catalítico. Por otro lado, los productos de adición, una vez completada la transformación, se aíslan de la fase acuosa con una simple extracción empleando disolventes orgánicos,

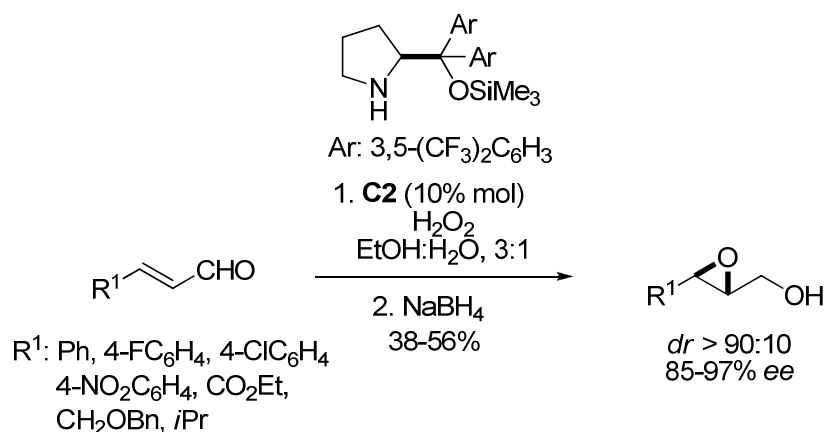
<sup>21</sup> Anteriormente, en 2008 el grupo de Ma había descrito la reacción de adición de cetonas a nitroestirenos en agua empleando el enantiómero de **C1**. S. Zhu, S. Yu, D. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 545-548.

<sup>22</sup> Z. Zheng, B. L. Perkins, B. Ni, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 50-51.



pudiéndose usar la fase acuosa remanente para un nuevo ciclo sintético (al menos hasta 6 ciclos sin pérdida de rendimiento y estereocontrol), simplemente añadiendo los reactivos de partida (excepto el catalizador).

En contraposición al considerable número de ejemplos de reacciones organocatalíticas vía enamina que transcurren en medios acuosos aparecidos en la bibliografía, el desarrollo de métodos análogos para reacciones catalíticas vía ion iminio ha sido más problemático, y de hecho antes del inicio de esta tesis eran pocas las excepciones conocidas. Por un lado, en el año 2005 el grupo de Jørgensen desarrolló la epoxidación de enales promovida por **C2** en mezclas EtOH:H<sub>2</sub>O, (v/v = 3:1). Los epóxidos correspondientes se obtuvieron con rendimientos moderados, y buenas enantio- y diastereoselectividades (fig. 4.13)<sup>23</sup>.



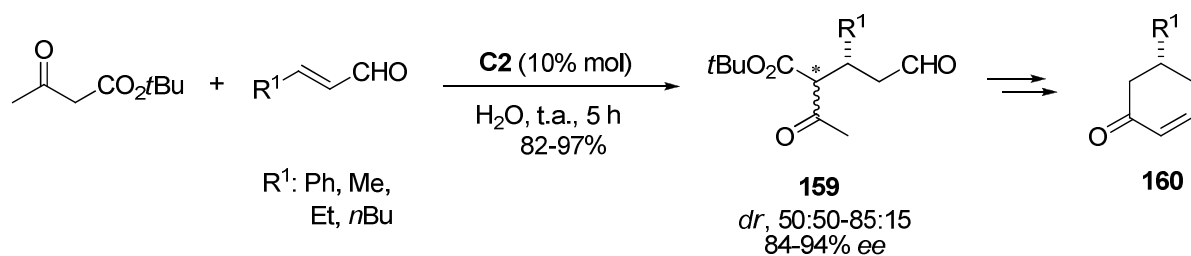
**Fig. 4.13.** Epoxidación catalítica y asimétrica de enales en agua desarrollada por Jørgensen y col.<sup>23</sup>

Un año más tarde, el mismo grupo describe la adición conjugada de β-cetoésteres a aldehídos α,β-insaturados empleando el mismo catalizador **C2** en medios acuosos (H<sub>2</sub>O, disolución de NaCl o incluso cerveza como disolvente). Este protocolo conduce a los correspondientes productos de adición **159** con excelentes rendimientos y enantioselectividades, pero diastereoselectividades nulas o moderadas (fig. 4.14)<sup>24</sup>. Una aplicación de los aductos **159** es la síntesis de las 2-ciclohexenonas **160**, intermediarios versátiles en la síntesis de productos naturales y de interés farmacológico<sup>25</sup>.

<sup>23</sup> a) M. Marigo, J. Franzén, T. B. Poulsen, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6964-6965. b) W. Zhuang, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 3883-3889.

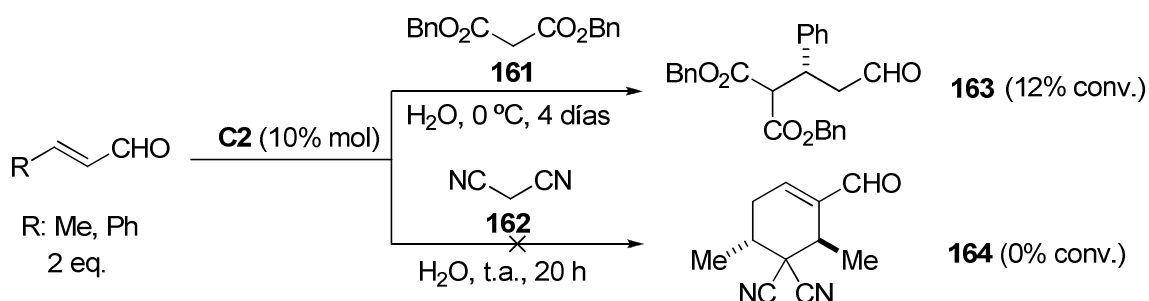
<sup>24</sup> A. Carlone, M. Marigo, C. North, A. Landa, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2006**, 4928-4930.

<sup>25</sup> a) T.-L. H., *Enantioselective Synthesis: Natural Products Synthesis from Chiral Terpenes*, Wiley, **1992**. b) A. J. H. Klunder, J. Zhu, B. Zwanenburg, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1163-1190. c) M. Miyashita, M. Saino, *Science*, **2004**, 305, 495-500. d) P. S. Baran, J. M. Ritcher, D. W. Lin, *Angew. Chem. Int.*



**Fig. 4.14.** Adición conjugada de  $\beta$ -cetoésteres a enales en agua desarrollada por Jørgensen y col.<sup>24</sup>

Como muestra de la mayor dificultad de desarrollar la organocatálisis vía ion iminio en medios acuosos, merece destacar que bajo las mismas condiciones catalíticas, ni los malonatos **161**<sup>26</sup> ni los malononitrilos **162**<sup>27</sup> dan resultados satisfactorios (fig. 4.15).



**Fig. 4.15.** Adición conjugada de malonatos y malononitrilos a enales fallida en medios acuosos descrita por Jørgensen y col.<sup>26,27</sup>

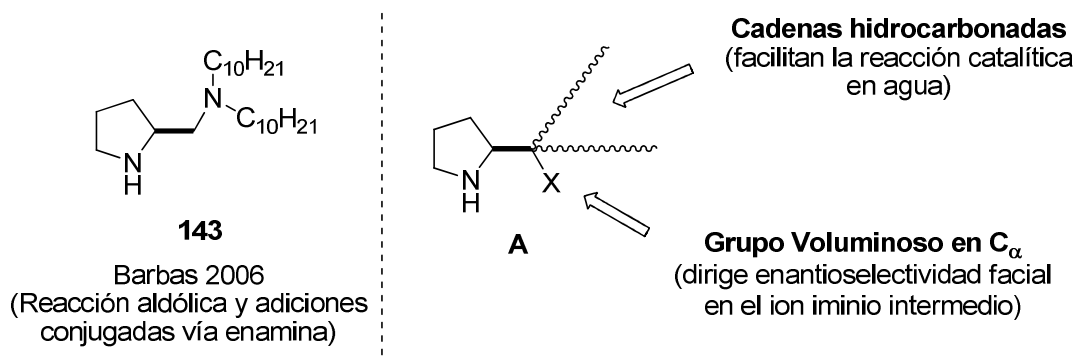
Así pues, teniendo en cuenta por un lado la escasez de procedimientos organocatalíticos que transcurren vía ion iminio que funcionen en agua y, por otro, el que la presencia de cadenas hidrocarbonadas (hidrófobas) en la estructura del catalizador parece potenciar su aplicabilidad en medios acuoso, decidimos explorar la viabilidad de catalizadores del tipo **A** (fig. 4.16) en reacciones de adición conjugada sobre aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados, proceso que en principio podría ocurrir a través de iones iminio intermedios como especies activadas generadas “*in situ*”. El diseño **A** está inspirado en el catalizador **143**, desarrollado por Barbas para reacciones en agua que transcurren vía enamina comentadas con anterioridad<sup>10,11</sup>, y sobre él tendría la ventaja, *a priori*, de disponer el grupo voluminoso adyacente a la pirrolidina un enlace más próximo a ésta. Por otra parte, **A** se podría preparar en

*Ed.* **2005**, *44*, 609-612. e) A. Goeke, D. Mertl, G. Brunner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 99-101. f) R. Lakshmi, T. D. Bateman, M. C. McIntosh, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5313-5315. g) P. J. Mohr, R. L. Halcomb, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1712-1713.

<sup>26</sup> S. Brandau, A. Landa, J. Franzén, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4305-4309.

<sup>27</sup> A. Carlone, S. Cabrera, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1101-1104.

pocas etapas desde la *L*-prolina y el grupo X podría ser en principio un grupo OSiR<sub>3</sub> en analogía a los catalizadores exitosos **C1** y **C2**.



**Fig. 4.16.** Principales elementos de diseño del catalizador modelo **A** y una catalizador previamente utilizado para reacciones vía enamina en agua.

En los siguientes apartados se discute la preparación de varios catalizadores que obedecen a este diseño y su efectividad en reacciones de tipo Michael sobre aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados en sistemas acuosos<sup>28,29,30</sup>.

<sup>28</sup> Reacciones organocatalíticas compatibles con sistemas acuosos descritas simultáneamente o con posterioridad a nuestro estudio:

**Reacciones aldólicas organocatalíticas en agua vía enamina:** a) R. Pedrosa, J. M. Andrés, R. Manzano, D. Román, S. Téllez, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 935-940. b) S. S. Chimni, S. Singh, A. Kumar, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, *20*, 1722-1724. c) Y.-C. Teo, G.L. Chua, C.-Y. Ong, C.-Y. Poh, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4854-4856. d) M. Raj, G. S. Parashari, V. K. Singh, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1284-1288. e) M. R. Vishnumaya, V. K. Singh, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4289-4297. f) C. Zheng, Y. Wu, X. Wang, G. Zhao, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2690-2694. g) S. S. Chimni, S. Swapandeeep, S. Singh, D. Mahajan, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 2276-2284. h) E. Emer, P. Galletti, D. Giacomini, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 11205-11208. i) J.-F. Zhao, L. He, J. Jiang, Z. Tang, L.-F. Cun, L.-Z. Gong, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3372-3375. j) S. S. V. Ramasastry, K. Albertshofer, N. Utsumi, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1621-1624. k) F.-Z. Peng, Z.-H. Shao, X.-W. Pu, H.-B. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2199-2204. l) S. Gandhi, V. K. Singh, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9411-9416. m) S. S. Chimni, S. Singh, D. Mahajan, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 7892-7898. n) Z.-H. Tzeng, H.-Y. Chen, C.-T. Huang, K. Chen, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4134-4137. o) L. Zu, H. Xie, H. Li, J. Wang, W. Wang, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1211-1214. p) M.-K. Zhu, X.-Y. Xu, L.-Z. Gong, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1390-1396. q) D. Font, S. Sayalero, A. Bastero, C. Jimeno, M. A. Pericás, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 337-340. r) D. E. Siyutkin, A. S. Kucherenko, M. I. Struchkova, S. G. Zlotin, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1212-1216. s) M. Lombardo, S. Easwar, A. De Marco, F. Pasi, C. Trombini, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4224-4229. t) S. Aratake, T. Itoh, T. Okano, N. Nagae, T. Sumiya, M. Shoji, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 10246-10256. u) Y.-C. Teo, *Tetrahedron: Asymm.* **2007**, *18*, 1155-1158. v) C. Wang, Y. Jiang, X.-X. Zhang, Y. Huang, B.-G. Li, G.-L. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4281-4285. w) X. Wu, Z. Jiang, H.-M. Shen, Y. Lu, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 812-816. x) M. Amedjkouh, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 390-395. y) D. Gryko, W. Saletta, *J. Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2148-2153. z) Y.-C. Teo, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 1155-1157.

<sup>29</sup> **Reacciones de Mannich organocatalíticas en agua vía enamina:** a) Y. Hayashi, T. Urushima, S. Aratake, T. Okano, K. Obi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 21-24. b) Y.-C. Teo, J.-J. Lau, M.-C. Wu, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 186-190. c) M. Amedjkouh, M. Brandberg, *Chem. Commun.* **2008**, 3043-3045. d) N. Srinivas, K. Bhandari, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7070-7073. e) L. Cheng, X. Wu, Y. Lu, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1018-1020.

<sup>30</sup> **Reacciones de Michael organocatalíticas en agua. Vía enamina:** a) S. Syu, T.-T. Kao, W. Lin, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 891-897. b) J. Wu, B. Ni, A. D. Headley, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3354-3356. c) K.

## 4.2.2 Resultados y discusión

### 4.2.2.1 Precedentes en el grupo

De acuerdo con este diseño, Silvia Vera preparó los catalizadores **165-171**<sup>31</sup>, derivados de la *L*-prolina y de la *trans*-4-hidroxi-prolina (**171**) y portadores de cadenas hidrofóbicas de diferente longitud con el fin de estudiar su influencia en reacciones de adición conjugada de nucleófilos carbonados a enales en medios acuosos.

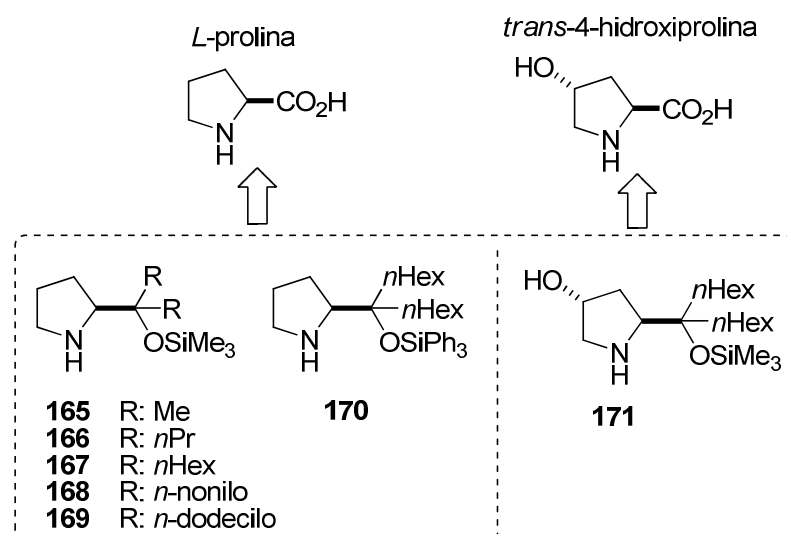


Fig. 4.17

Para una evaluación inicial de los catalizadores **165-171** S. Vera estudió la reacción de adición conjugada entre el nitrometano<sup>32</sup> y el cinamaldehído (fig. 4.18) ya que, a pesar del interés sintético de los productos que resultarían de esta adición<sup>33</sup>, las versiones enantioselectivas de ésta reacción apenas habían sido

Ko, K. Nakano, S. Watanabe, Y. Ichikawa, H. Kotsuki, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4025-4029. d) S. Zhu, S. Yu, D. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 545-548. e) J. Wang, F. Yu, X. Zhang, D. Ma, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2561-2564. f) E. Alza, X. C. Jimeno, M. A. Pericás, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3717-3720. g) S. Luo, H. Xu, J. Li, L. Zhang, X. Mi, X. Zheng, J.-P. Cheng, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 11307-11314. h) Y.-J. Cao, Y.-Y. Lai, X. Wang, Y.-J. Li, W.-J. Xiao, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 21-24. i) V. Maya, V. K. Singh, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1117-1119. **Vía ion iminio:** j) S. K. Ghosh, Z. Zheng, B. Ni, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2378-2382. k) Z.-F. Mao, Y.-M. Jia, W.-Y. Li, R. Wang, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7428-7430. l) H. W. Moon, D. Y. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2906-2908. m) A. Ma, S. Zhu, D. Ma, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3075-3077. n) J. Lu, F. Liu, T.-P. Loh, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1781-1784.

<sup>31</sup> Para detalles experimentales, consultar Tesis Doctoral de Silvia Vera, *Reacciones de Michael organocatalíticas promovidas por pirrolidinas quirales*, Universidad del País Vasco, **2010**.

<sup>32</sup> Revisión sobre adiciones conjugadas de nitroalcanos: R. Ballini, G. Bosica, D. Fiorini, A. Palmieri, M. Petrini, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 933-971.

<sup>33</sup> Sobre la química y transformaciones del grupo nitro, ver: a) R. Ballini, M. Petrini, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 1017-1047. b) N. Ono, *The Nitro Group in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, **2001**. 103-125.

desarrolladas<sup>34</sup>. Los resultados recogidos en la tabla 4.1 indicaron que los catalizadores **167** y **170** eran los más eficaces. Por razones de clasificación en la presente tesis a estos catalizadores les denominaremos de aquí en adelante **C4** y **C5** respectivamente

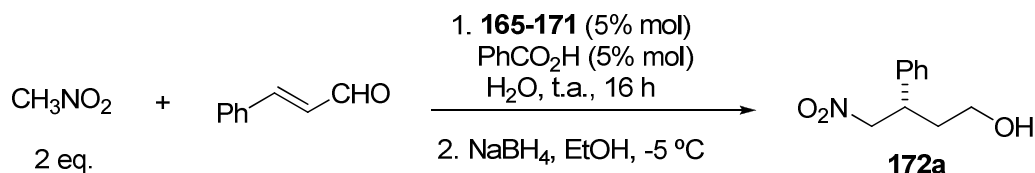


Fig. 4.18

**Tabla 4.1**<sup>a</sup>. Evaluación de catalizadores en la adición conjugada de nitrometano al cinamaldehído.

	Cat.	t, h	Rdto., % <sup>b</sup>	ee, % <sup>c</sup>
1	<b>165</b>	3	41	50
2	<b>166</b>	6	43	70
3	<b>167 (C4)</b>	16	65	91
4	<b>168</b>	32	65	85
5	<b>169</b>	32	30 <sup>d</sup>	73
6	<b>170 (C5)</b>	16	70	96
8	<b>171</b>	16	59	83

<sup>a</sup> Reacción llevada a cabo con 1 mmol de cinamaldehído, 2 mmol de nitrometano, 5% mol de los catalizadores **165-171** y 5% mol de PhCO<sub>2</sub>H en 1 mL de agua a t.a. Los aductos se aislaron como alcoles tras reducción in situ con NaBH<sub>4</sub>.

<sup>b</sup> Rendimiento de **172a** tras columna cromatográfica. <sup>c</sup> Determinado por HPLC (Daicel-Chiralpak IB, eluyente, hexano:iPrOH, 90:20). <sup>d</sup> Conv. 80%.

Para evaluar el alcance de la reacción, S. Vera realizó un estudio más exhaustivo seleccionando un conjunto de enales representativos y ensayándolos bajo las condiciones óptimas encontradas empleando el catalizador **C5** (fig. 4.19)<sup>35</sup>. Los aductos se aislaron tanto en forma de nitroalcoholes como en forma de metil ésteres carboxílicos mediante procedimientos sintéticos estándar. De esta forma, se

<sup>34</sup> a) M. Yamaguchi, Y. Igarashi, R. S. Reddy, T. Shiraishi, M. Hirama, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 11223-11236. b) T. Ooi, K. Doda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9022-9023. c) C. E. T. Mitchell, S. E. Brenner, S. V. Ley, *Chem. Commun.* **2005**, 5346-5348. d) C. E. T. Mitchell, S. E. Brenner, J. García-Fortanet, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 2039-2049. e) D. Enders, M. R. M. Hüttl, C. Grondal, G. Raabe, *Nature*, **2006**, 441, 861-863. f) L. Hojabri, A. Hartikka, F. M. Moghaddam, P. I. Arvidsson, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 740-748. g) C. Palomo, R. Pazos, M. Oiarbide, J. M. García, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1161-1164. Para la adición de nitroalcanos a enonas vía ion iminio, consultar: h) S. Hanessian, V. Pham, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2975-2978. i) S. Hanessian, Z. Shao, J. S. Warriar, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4787-4790. j) S. Hanessian, S. Govindan, J. S. Warriar, *Chirality*, **2005**, 17, 540-543. k) S. B. Tsogoeva, S. B. Jagtap, Z. A. Ardemasova, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, 17, 989-992.

<sup>35</sup> Más detalles en la Tesis Doctoral de Silvia Vera, *Reacciones de Michael organocatalíticas promovidas por pirrolidinas quirales*, Universidad del País Vasco, **2010**.

obtuvieron buenos rendimientos de reacción después de dos o tres etapas de reacción y excelentes valores de enantioselectividad tanto con enales aromáticos electrodeficientes como ricos en electrones. Por otro lado, con enales alifáticos como el crotonaldehído se observó una ligera disminución de la enantioselectividad (87% ee).

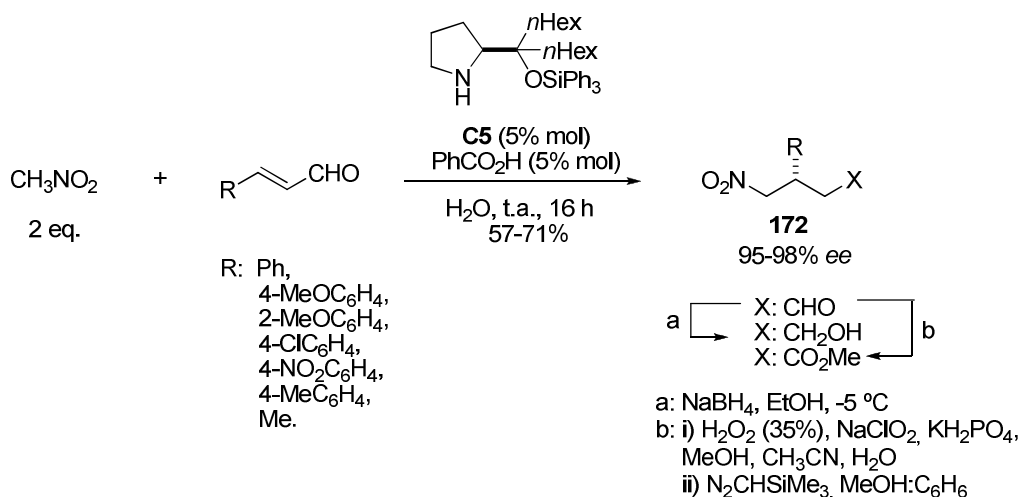


Fig. 4.19

Asimismo, esta metodología fue empleada por el Dr. A. Landa para obtener, a partir del aducto **173**, el (S)-Rolipram, un inhibidor de fosfodiesterasas de tipo IV, con diversas actividades dentro del sistema nervioso central y antiinflamatorias<sup>36</sup> (fig. 4.20). A partir del valor de rotación específica<sup>37</sup> calculado se pudo establecer la configuración de los aductos de adición, siendo consistente con el, *a priori*, aceptado ataque del nitrometano por la cara *Si* del ion iminio. La configuración del resto de aductos se asignó asumiendo uniformidad en el mecanismo de reacción.

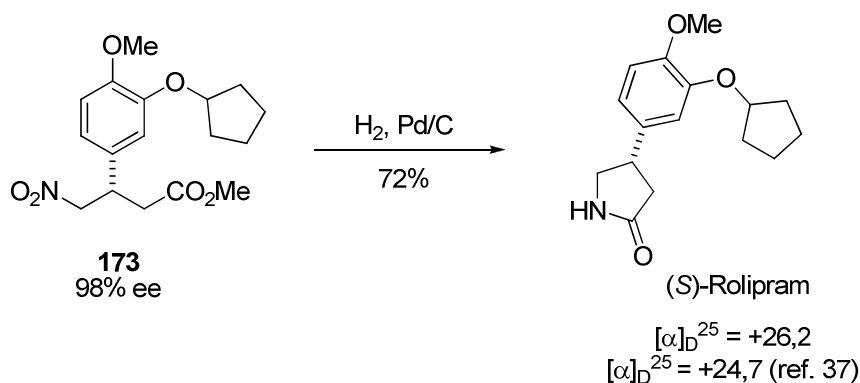


Fig. 4.20

<sup>36</sup> Para más detalles sobre este asunto, consultar: A. L. L. García, M. J. S. Carpes, A. C. B. M. de Oca, M. A. G. dos Santos, C. C. Santana, C. R. D. Correia, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1050-1053.

<sup>37</sup> Para datos sobre el valor de rotación específica del (S)-Rolipram, véase: J. Barluenga, M. A. Fernández-Rodríguez, E. Aguilar, F. Fernández-Marí, A. Salinas, B. Olano, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3533-3544.

Siguiendo este patrón, el Dr. Landa demostró la capacidad de este sistema catalítico llevando a cabo la adición conjugada entre malonatos de dibencilo y aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados en medios acuosos, nucleófilos que, previamente, se habían mostrado poco reactivos en condiciones catalíticas similares (4.21<sup>38</sup>). Tal y como se observa, empleando el catalizador **C5** en agua se obtuvieron los correspondientes aductos **174a** y **175b** con conversiones completas, buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades.

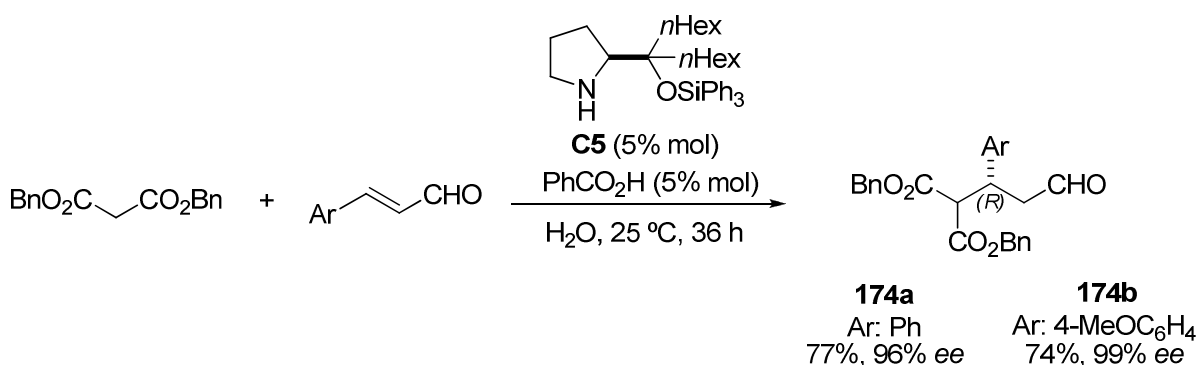


Fig. 4.21

#### 4.2.2.2 Adición enantioselectiva de aldehídos a enales

Como se ha comentado, los estudios preliminares con los catalizadores **C4** y **C5** que, simultáneamente a nuestros trabajos, se llevaron a cabo en nuestro laboratorio por S. Vera y A. Landa en el contexto de la reacción de adición conjugada de nitroalcanos a enales en medios acuosos indicaban que estos catalizadores eran los más eficaces por lo que fueron seleccionados para nuestro estudio.

Así, en una primera exploración, se ensayó la reacción de adición conjugada de propanal a cinamaldehído en agua catalizada por **C4** y **C5** (fig. 4.22). Cabe mencionar que la apariencia física de la mezcla de reacción fue la de una emulsión de fácil agitación. Los aductos fueron aislados en forma de 1,5-dioles **175a** tras reducción *in situ*, sin necesidad de aislarlos de la fase acuosa, con NaBH<sub>4</sub>.

Los resultados recogidos en la tabla 4.2 muestran como catalizador óptimo a **C5** (20% mol) en combinación con PhCO<sub>2</sub>H (20% mol), que condujo con un

<sup>38</sup> Más detalles en Tesis Doctoral de Silvia Vera, *Reacciones de Michael organocatalíticas promovidas por pirrolidinas quirales*, Universidad del País Vasco, 2010.

62% de rendimiento al mejor resultado de enantioselectividad (98%, entrada 3). La diastereoselectividad fue moderada (*anti:sin*, 80:20) y similar a la obtenida al emplear **C4**. Cuando la reacción se llevó a cabo en una mezcla de EtOH:H<sub>2</sub>O (50:50) se observó una ligera pérdida de enantioselectividad (93% ee, entrada 4). Con temperaturas de reacción inferiores, de 0 °C, no se logró una mejora del enantio- ni del diastereocontrol (entrada 6). Asimismo una carga menor de catalizador (10% mol) se vio reflejada en mayores tiempos de reacción y en una sensible pérdida de enantioselectividad (entrada 5).

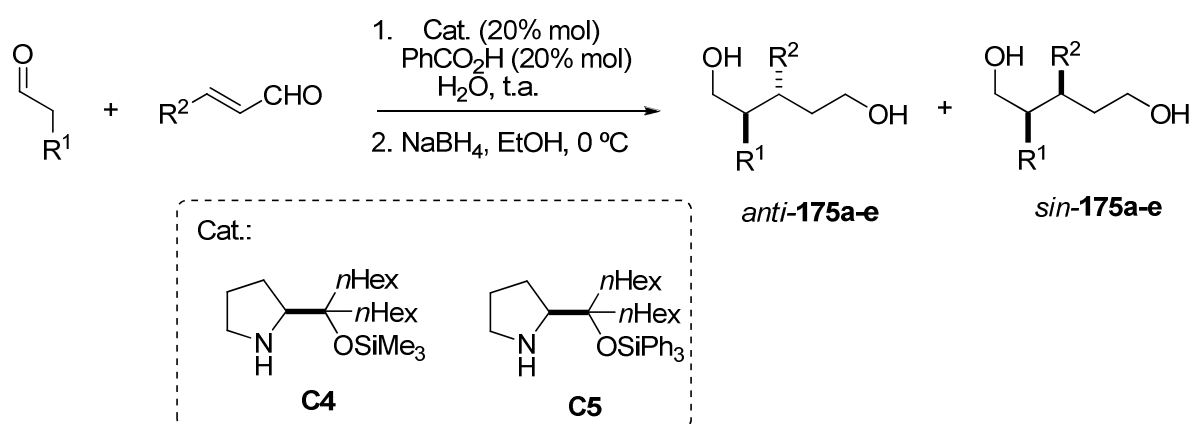


Fig. 4.22

**Tabla 4.2<sup>a</sup>**. Adición conjugada organocatalítica y asimétrica de propanal a cinamaldehído. Síntesis de **175a**.

	Cat.	T, °C	t, h	Rdto., % <sup>b</sup>	<i>anti:sin</i> <sup>c</sup>	ee, % <sup>d</sup>
1	<b>C4</b>	20	20	50	85:15	74
2	<b>C4</b>	0	20	51	85:15	76
3	<b>C5</b>	20	20	62	80:20	98
4 <sup>e</sup>	<b>C5</b>	20	20	52	85:15	93
5 <sup>f</sup>	<b>C5</b>	20	48	44	85:15	92
6	<b>C5</b>	0	36	50	80:20	94

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: escala de 2 mmol de enal, 6 mmol de aldehído saturado, 20% mol de catalizador y 20% mol de PhCO<sub>2</sub>H. Reacciones llevadas a cabo en 2 mL de agua como disolvente a t.a. Los aductos se aislaron como alcoholes tras reducción *in situ* con NaBH<sub>4</sub>. <sup>b</sup> Rendimiento de **175a** tras columna cromatográfica. <sup>c</sup> Determinado por HPLC. Los excesos enantioméricos calculados se refieren al diastereómero mayoritario (*anti*). <sup>e</sup> Reacción llevada a cabo en una mezcla EtOH:H<sub>2</sub>O, 50:50. <sup>f</sup> Ensayo llevado a cabo empleando un 10% mol de **C5**.

A continuación, procedimos a estudiar la generalidad del método empleando diferentes enales. Según se muestra en la tabla 4.3 la reacción es eficientemente catalizada por **C5** para aldehídos saturados lineales (entradas 1 a 4) y enales aromáticos. En todos los casos se obtuvieron rendimientos moderados y



excelentes valores de enantioselectividad (generalmente *ee*'s > 95%) para el diastereómero mayoritario *anti*. En cuanto al diastereocontrol, se obtuvieron valores elevados (*dr* ≥ 98:2) en la mayoría de los casos formándose preferentemente el diastereómero de configuración *anti*<sup>39</sup>. Únicamente con el propanal se obtuvo una relación diastereomérica de 80:20. Por otro lado, con R<sup>1</sup> = Bn (hidrocinamaldehído, entrada 5) la reacción no evolucionó completamente (60% conv.). Afortunadamente, el empleo de **C4** en lugar de **C5** condujo a la conversión completa, si bien hubo una ligera pérdida de enantioselectividad (90% *ee*, entrada 6). Por otro lado, la reacción no transcurre con aldehídos β-ramificados (entradas 7 y 8) ni α,α-disustituidos (entrada 9). Cabe mencionar que en los casos en los que fue difícil conseguir una agitación vigorosa de la mezcla, se añadió una pequeña cantidad de EtOH obteniéndose una mezcla heterogénea de fácil agitación (entrada 3).

**Tabla 4.3.** Adición conjugada organocatalítica y asimétrica de aldehídos a enales en medios acuosos catalizada por **C4** y **C5**.

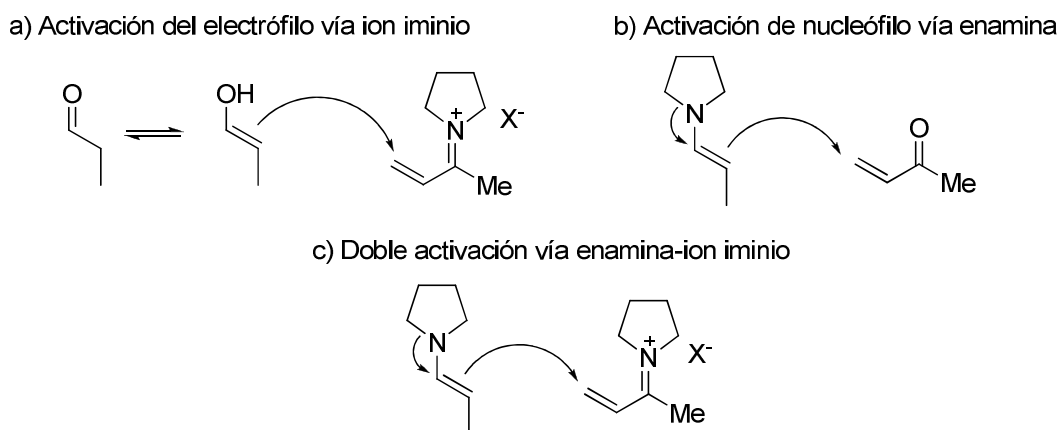
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Cat.	t, h	Producto	Rdto., % <sup>b</sup>	<i>anti:sin</i> <sup>c</sup>	<i>ee</i> , % <sup>d</sup>
1	Me	Ph	<b>C5</b>	20	<b>175a</b>	62	80:20	97
2	<i>n</i> Pr	Ph	<b>C5</b>	72	<b>175b</b>	55	≥ 98:2	97
3	<i>n</i> Pr	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>C5</b>	72	<b>175c</b>	42 <sup>e</sup>	≥ 98:2	98
4	<i>n</i> Pn	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>C5</b>	72	<b>175d</b>	51	≥ 98:2	98
5	Bn	Ph	<b>C5</b>	72	<b>175e</b>	< 60 <sup>f</sup>	n.d.	n.d.
6	Bn	Ph	<b>C4</b>	72	<b>175e</b>	46	≥ 98:2	90
7	<i>i</i> Pr	Ph	<b>C4</b>	72	<b>175f</b>	< 5 <sup>f</sup>	n.d.	n.d.
8	<i>t</i> Bu	Ph	<b>C4</b>	72	<b>175g</b>	< 5 <sup>f</sup>	n.d.	n.d.
9	Me <sup>g</sup>	Ph	<b>C4</b>	72	<b>175h</b>	0	---	---

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: escala de 2 mmol de enal, 6 mmol de aldehído saturado, 20% mol de catalizador y 20% mol de PhCO<sub>2</sub>H. Reacciones llevadas a cabo en 2 mL de agua como disolvente a t.a. Los aductos se aislaron como alcoholes tras reducción *in situ* con NaBH<sub>4</sub>. <sup>b</sup> Rendimiento tras columna cromatográfica. <sup>d</sup> Determinado por HPLC. Los excesos enantioméricos calculados se refieren al diastereómero mayoritario (*anti*). <sup>e</sup> Conversión del 85%. <sup>f</sup> Dato de conversión. <sup>g</sup> Aldehído α,α-dimetilsustituido. n.d.: No determinado.

Un interés adicional acompañado a esta transformación es el posible mecanismo de doble activación enamina/ion iminio involucrado en la reacción. En este sentido, varios autores sugieren, para sistemas análogos como la reacción de adición conjugada entre propanal y la metil vinil cetona (fig. 4.23)<sup>40</sup>, una activación dual frente a una monoactivación de los sustratos.

<sup>39</sup> La configuración relativa y absoluta se asignó por correlación con los datos bibliográficos sobre el aducto **175a**, ver: A. Bernardi, P. Dotti, G. Poli, C. Scolastico, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5597-5606. Para el resto de aductos se asumió uniformidad en el mecanismo de reacción.

<sup>40</sup> Estudio computacional sobre las activaciones vía enamina e ion iminio en la adición de Michael de aldehídos a la metil vinil cetona: a) M. P. Patil, R. B. Sunoj, *Chem. Asian. J.* **2009**, *4*, 714-724. Para



**Fig. 4.23.** Posibles activaciones en la reacción de Michael de propanal a la metil vinil cetona: a) activación vía iminio, b) activación vía enamina, c) doble activación. Sunoj y Jørgensen proponen el modelo c) como mecanismo más plausible para esta transformación en base a estudios computacionales<sup>40</sup>.

En nuestro caso particular, hay que tener en cuenta que el catalizador puede interaccionar covalentemente con cada uno de los dos sustratos, planteándose las siguientes tres situaciones:

- activación simple del enal vía ion iminio
- activación simple del aldehído saturado vía enamina
- doble activación enamina-ion iminio

Asumiendo un doble mecanismo de activación, un estado de transición que podría justificar la formación mayoritaria de los aductos de configuración *anti*, sería la disposición **A** representada en la fig. 4.24 donde el ion iminio se aproxima orientado hacia la cara *Si* (trasera) de la enamina<sup>41</sup> estando los grupos voluminosos de los catalizadores en ambas formas lo más alejados posibles. Por otro lado, el acercamiento del ion iminio orientado con el grupo voluminoso hacia la cara trasera de la enamina conduciría a los aductos de configuración *sin* (representación **B** en fig. 4.24). En consonancia con los datos experimentales, el estado de transición **A** (dos interacciones *gauche*) está favorecido frente al **B** (tres interacciones *gauche*), obteniéndose, mayoritariamente, los aductos *anti*. En la figura 4.25 se muestra una propuesta mecanística del doble mecanismo de activación vía enamina-ion iminio.

más detalles sobre esta reacción y la posibilidad de un mecanismo de doble activación enamina/ion iminio, ver también: b) P. Melchiorre, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4151-4157.

<sup>41</sup> Se han dibujado las configuraciones y conformaciones, a priori, más estables de la enamina e ion iminio, esto es, la enamina *E-anti* y el ion iminio *E-transoide*.

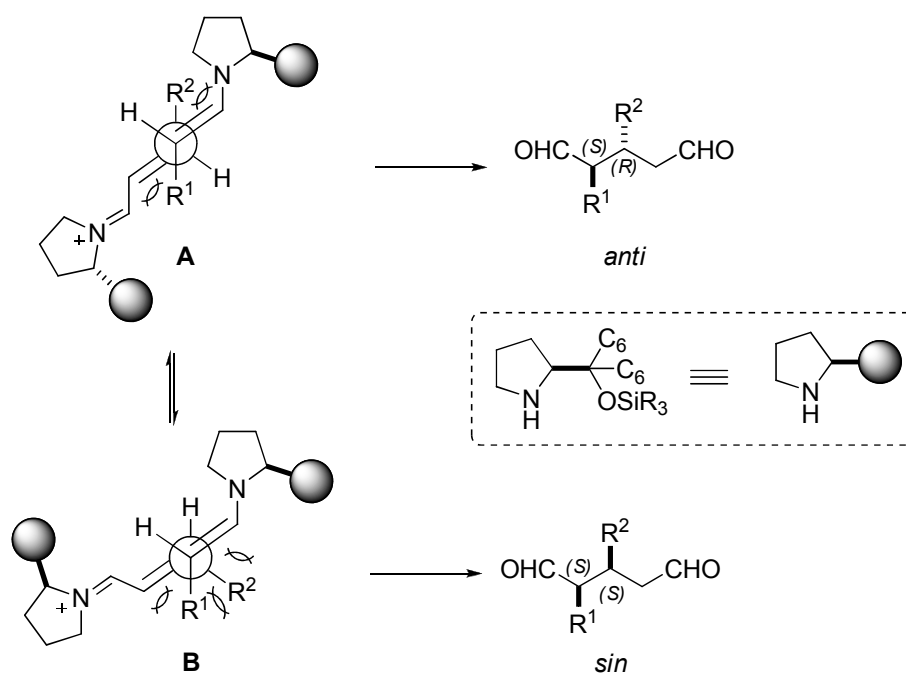
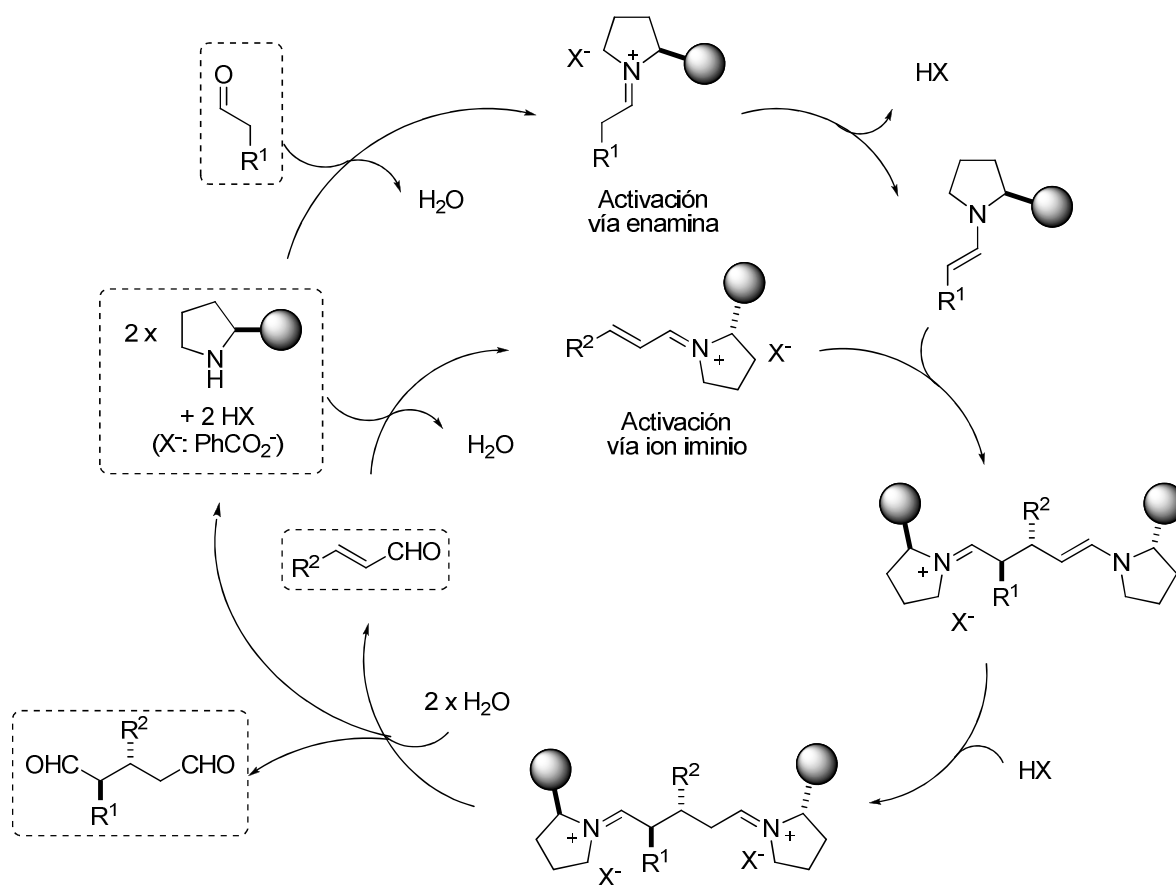


Fig. 4.24. Estados de transición propuestos.


 Fig. 4.25. Ciclo catalítico de doble activación enamina-ion imino<sup>42</sup>.

<sup>42</sup> Aunque por claridad se han dibujado flechas en único sentido, todas las etapas dibujadas son reversibles.

### 4.3 Adición de cianometilfosfonato de etilo a enales

#### 4.3.1 Precedentes y planteamiento

Siguiendo con el estudio de adición de nucleófilos carbonados a aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados vía organocatálisis, nos planteamos el uso de compuestos organofosforados como componentes nucleofílicos de la reacción. Por un lado, los compuestos organofosforados presentan una gran diversidad estructural<sup>43,44</sup> y por otro podrían participar en una etapa subsiguiente de olefinación tipo Wittig<sup>45,46</sup>, con lo que el potencial en síntesis podría ser considerable.

A pesar del potencial sintético de estos compuestos, las versiones catalíticas y enantioselectivas para la adición directa de metilfosfonatos a aceptores de Michael apenas han sido desarrolladas. Con anterioridad al inicio de nuestros trabajos, el primer ejemplo conocido está descrito en 1998 por Shibasaki y colaboradores quienes llevan a cabo la adición del  $\beta$ -fosfonooéster **176** (fig. 4.26)<sup>47</sup> a la enona **177** empleando el catalizador metálico bifuncional **178** derivado del binaftol, en presencia de NaOtBu. A pesar de que se requieren elevados tiempos de reacción (seis días), la formación del aducto **179** tiene lugar con buen rendimiento y excelente enantiocontrol. Este producto puede ser subsiguientemente transformado en el compuesto **180** a través de una reacción de Wittig-Horner.

---

<sup>43</sup> Revisión general sobre la síntesis asimétrica de compuestos organofosforados: L. Albrecht, A. Albrecht, H. Krawczyk, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 28-48.

<sup>44</sup> Valores de  $pK_a$  de compuestos organofosforados: J-N. Li, L. Liu, Y. Fu, Q-X. Guo, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 4453-4462.

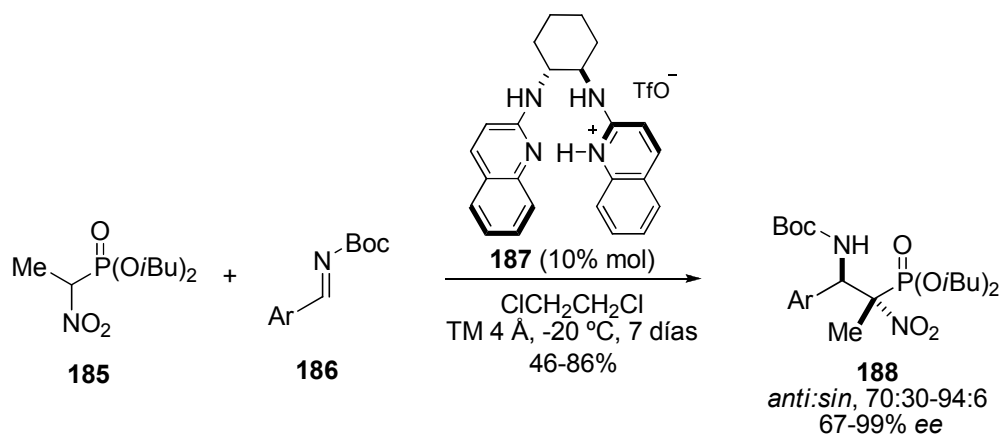
<sup>45</sup> Sobre la reacción de Wittig, ver: A. Maercker, *Org. React.* **1965**, *14*, 270-490.

<sup>46</sup> a) Sobre la reacción de Wittig-Horner-Wadsworth, ver: W. Wadsworth, *Org. React.* **1977**, *25*, 73-253. b) B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927.

<sup>47</sup> T. Arai, H. Sasai, K. Yamaguchi, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 441-442.

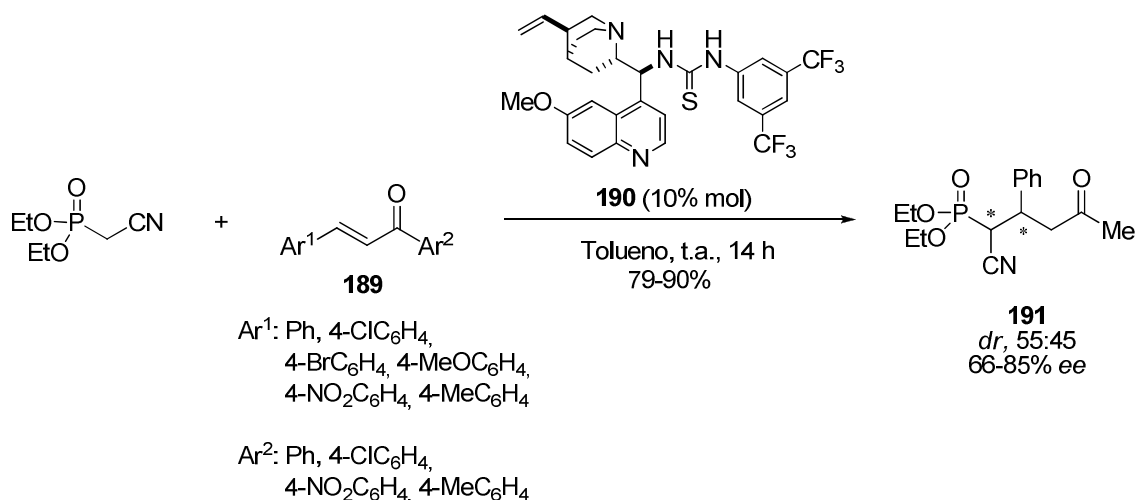


consistente en la reacción de adición del nitrofosfonato **185** a *N*-Boc iminas **186** (fig. 4.28)<sup>49</sup>. La amidina **187** ejerce de catalizador bifuncional, por un lado actuando como ácido de Brønsted que activa la imina mediante enlace de hidrógeno y por otro lado como base de Brønsted que desprotona el pronucleófilo. Los aductos **188** se obtienen con rendimientos y niveles de diastereo- y enantiocontrol variables.



**Fig. 4.28.** Adición del nitrofosfonato **185** a iminas descrito por Johnston y col.<sup>49</sup>

Ya en 2010, el grupo de Jászay ha desarrollado el primer ejemplo organocatalítico de adición de metilfosfonatos a un sistema carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado. Concretamente ha descrito la adición conjugada de cianometilfosfonato de dietilo a las enonas **189** empleando el catalizador bifuncional **190** (fig. 4.29)<sup>50</sup>. Los correspondientes aductos **191** se obtienen con buenos rendimientos, aunque con prácticamente nulo diastereocontrol y ee's moderados.



**Fig. 4.29.** Adición conjugada de cianometilfosfonato de etilo a enonas descrito por Jászay y col.<sup>50</sup>

<sup>49</sup> J. C. Wilt, M. Pink, J. N. Johnston, *Chem. Commun.* **2008**, 4177-4179.

<sup>50</sup> T. S. Pham, L. Balázs, I. Petneházy, Z. Jászay, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, 346-351.

Nuestro plan consistió en desarrollar un procedimiento organocatalítico y asimétrico para la reacción de adición conjugada de metilen fosfonatos a enales e integrar esta transformación con una posterior olefinación de tipo Wittig (fig. 4.30). Los productos así obtenidos corresponderían formalmente a los resultantes de una reacción enantioselectiva de Rauhut-Currier cruzada (intermolecular), reacción que aún no ha podido ser descrita, como se comenta a continuación.

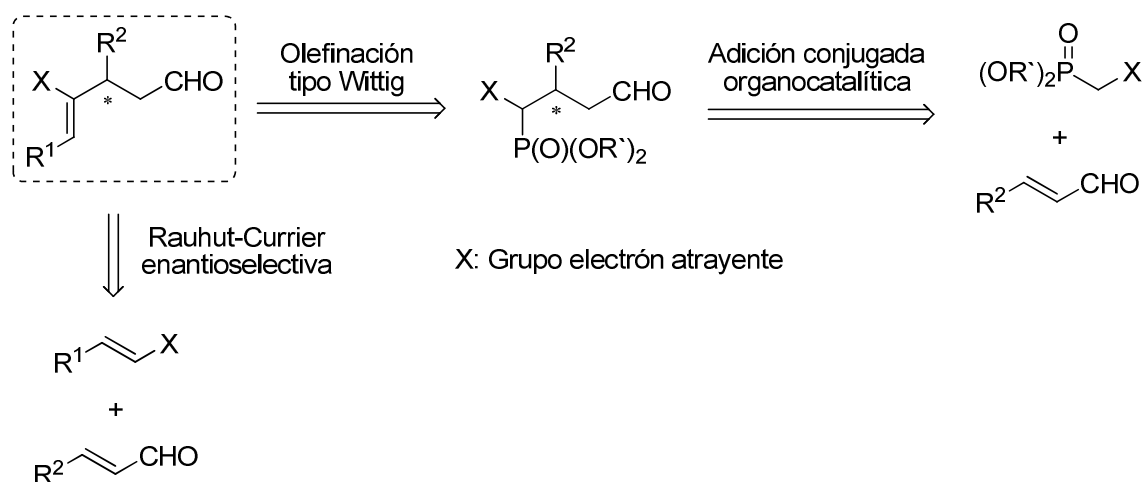


Fig. 4.30. Plan propuesto.

La reacción de Rauhut-Currier<sup>51</sup>, también conocida como la reacción de Morita-Baylis-Hillman vinílica, consiste en el acoplamiento, vía catálisis nucleofílica, entre dos alquenos electrodeficientes o aceptores de Michael, creándose un enlace carbono-carbono entre la posición  $\alpha$  del primer alqueno y la posición  $\beta$  del segundo (fig. 4.31).

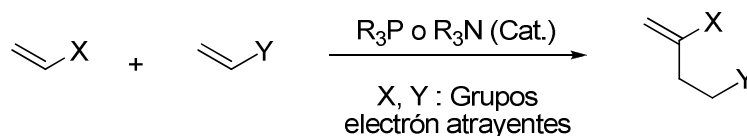
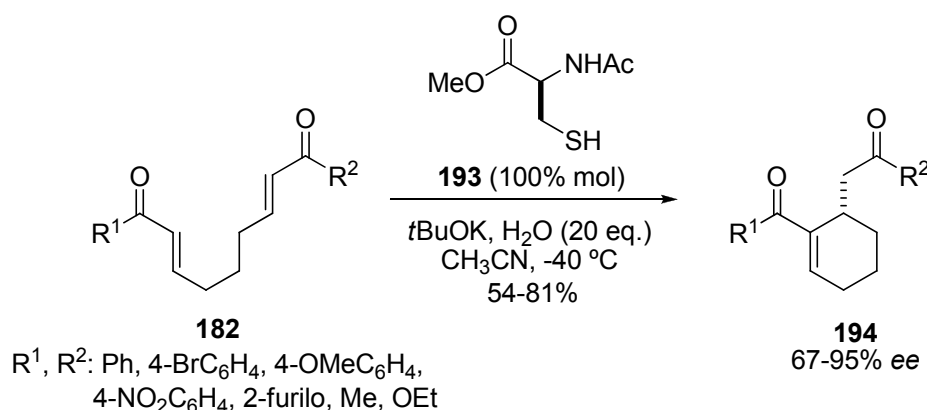


Fig. 4.31. Esquema general de la reacción de Rauhut-Currier.

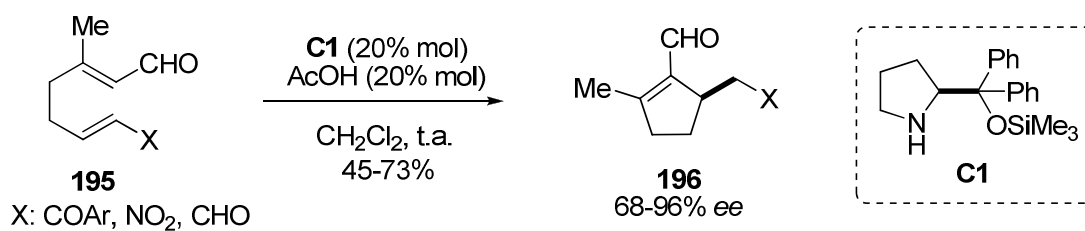
<sup>51</sup> Revisión general sobre la reacción de Rauhut-Currier: a) C. E. Aroyan, A. Dermenci, S. J. Miller, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 4069-4084. Para otros trabajos relacionados con esta reacción, consultar: b) P. Shanbhag, P. R. Nareddy, M. Dadwal, S. M. Mobin, I. N. N. Namboothiri, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4867-4873. c) Z. Shao, H. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2745-2755. d) R. R. Huddleston, M. J. Krische, *Synlett*, **2003**, 12-21. e) P. T. Kaye, X. W. Nocanda, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **2002**, 1318-1323. f) D. Basavaiah, D. S. Sharada, N. Kumaragurubaran. R. M. Reddy, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7135-7137.

A pesar de los progresos logrados en esta reacción, desde su descubrimiento en 1963<sup>52</sup>, mediante el empleo de aminas y fosfinas<sup>53</sup> terciarias, las versiones enantioselectivas de esta reacción apenas han sido desarrolladas. El primer ejemplo organocatalítico de esta reacción fue descrito por el grupo de Miller en 2007. En este trabajo los autores emplean la cisteína protegida **193** en cantidad estequiométrica como promotor de la ciclación intramolecular de la dienona aromática **192** vía reacción de Rauhut-Currier (fig. 4.32)<sup>54</sup>.



**Fig. 4.32.** Reacción de Rauhut-Currier intramolecular descrita por Miller<sup>54</sup>.

En 2009 Christmann y colaboradores desarrollan otra versión intramolecular de esta reacción empleando el sustrato diénico **195** para obtener los correspondientes ciclopentenos **196** con rendimientos variables y buenas enantioselectividades (fig. 4.33)<sup>55</sup>.



**Fig. 4.33.** Reacción de Rauhut-Currier intramolecular desarrollada por Christmann y col.<sup>55</sup>

<sup>52</sup> a) M. M. Rauhut, H. Currier, *American Cyanamid Co.* (U.S. Patent 307, 499, 919, 630, 122); *Chem. Abstr.* **1963**, 58, 11224a. Para ejemplos pioneros de esta reacción, véase la dimerización del acrilonitrilo: b) J. D. McClure, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 3045-3048.

<sup>53</sup> Revisión sobre reacciones enantioselectivas empleando fosfinas: A. Marinetti, A. Voituriez, *Synlett.* **2010**, 174-194.

<sup>54</sup> a) C. E. Aroyan, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 256-257. b) C. E. Aroyan, A. Dermenci, S. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5784-5796. Para un trabajo similar y reciente, ver: J-J. Gong, T-Z. Li, K. Pan, X-Y. Wu, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 1491-1493.

<sup>55</sup> E. Marqués-López, R. P. Herrera, T. Marks, W. C. Jacobs, D. Könning, R. M. de Figueiredo, M. Christmann, *Org. Lett.* **2009**, 11, 4116-4119.



Muy recientemente, en 2011, el grupo de He ha descrito el primer ejemplo intermolecular aunque algo particular y restringido (fig. 4.34)<sup>56</sup>. La reacción entre el  $\alpha$ -cianoéster metílico **197** y la 2-but-3-enona **198**, que sigue un camino bifurcado según sea el catalizador empleado, conduce a **199** cuando es catalizada por  $\text{PPh}_3$  en una secuencia Rauhut-Currier-Michael- $\text{S}_{\text{N}}2$ . Por otro lado, cuando es catalizada por  $\text{PBu}_3$ , una fosfina más nucleofílica, conduce a los correspondientes ciclopentenos **200** según una secuencia Rauhut-Currier-Michael- $\text{S}_{\text{N}}2$ -E2.

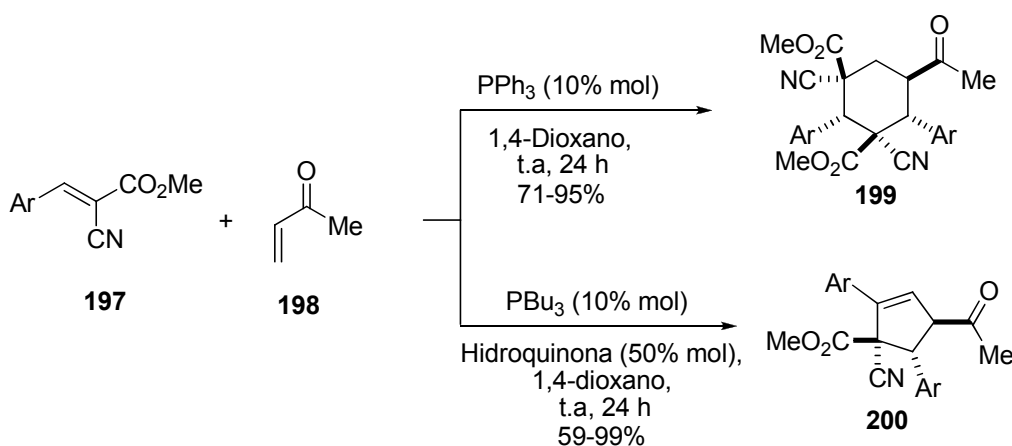


Fig. 4.34. Reacción de Rauhut-Currier intermolecular descrita por He<sup>56</sup>.

En general, los escasos precedentes tanto para la adición conjugada y asimétrica de fosfonatos a aceptores de Michael como de la reacción de Rauhut-Currier, nos animó a emprender el estudio antes planteado, cuyos resultados se describen a continuación.

## 4.3.2 Resultados y discusión

### 4.3.2.1 Estudio de las condiciones de reacción

En primer lugar se procedió a estudiar (fig. 4.35) la reacción entre los metilfosfonatos **201-208** (3 eq.) y cinamaldehído empleando el catalizador **C1** (20% mol) y  $\text{PhCO}_2\text{H}$  como aditivo (20% mol). Cuando el fosfonato empleado fue el 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo comercial (**201**), no se observó transformación alguna en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bajo varias condiciones (48 h en presencia de  $\text{LiCl}$  o **108**) (tabla 4.4. entradas 1-3). La influencia del disolvente fue notable. Así, mientras en DMSO la reacción tampoco tuvo lugar, en disolventes próticos como EtOH y MeOH se alcanzaron conversiones del 30/40% respectivamente (entradas 4-6). A continuación

<sup>56</sup> L. Cai, B. Zhang, G. Wu, H. Song, Z. He, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 1045-1047.

se variaron tanto el grupo R unido al fosfonato, como el X adyacente. Los fosfonatos de fenilo (**202**) y tiofenilo (**203**) condujeron a reactividades similares (entradas 7-8) y el de trifluoroetilo resultó ineficaz (entrada 9). Por otro lado, la reacción fue sensible a la variación del grupo X. Así, sustituyendo el éster de etilo por el de bencilo (**205**) se observó un 50% de conversión (entrada 10). La sustitución por fenilcetona (**206**) o metilcetona (**207**) resultó en conversiones del 70% tras 48 h de reacción (entrada 11-12). Finalmente, el empleo del cianometilfosfonato de dietilo **208** en MeOH, condujo a conversión completa (16 h) (entrada 13). Cabe mencionar que para que la reacción con **208** funcionara bastó una cantidad de catalizador del 10% mol, reducir la relación fosfonato:enal de 3:1 a 1,2:1, prescindir del aditivo PhCO<sub>2</sub>H y realizar la reacción a 0 °C sin afectar al resultado.

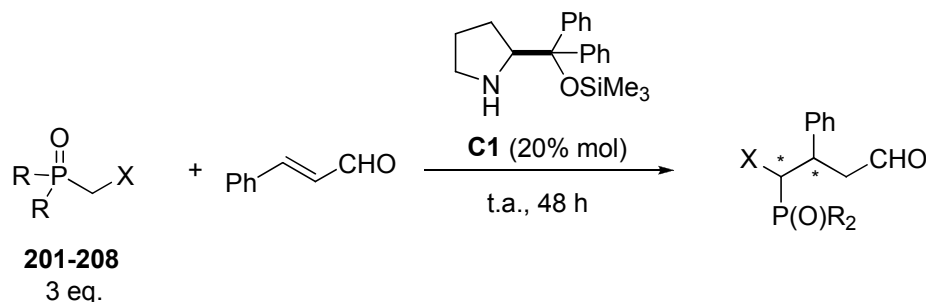
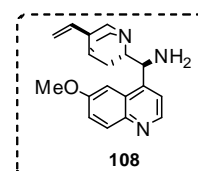


Fig. 4.35

**Tabla 4.4.**<sup>a</sup> Búsqueda de condiciones para la reacción organocatalítica entre metilfosfonatos y cinnamaldehído.

	R	X	Fosfonato	Disolvente	Aditivo	Conv., % <sup>b</sup>
1 <sup>c</sup>	OEt	CO <sub>2</sub> Et	<b>201</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	PhCO <sub>2</sub> H	0
2					LiCl	0
3					<b>108</b>	
4 <sup>c</sup>				EtOH	PhCO <sub>2</sub> H	30
5				MeOH	LiCl	40
6				DMSO	Piperidina	0
7	OPh		<b>202</b>	MeOH	PhCO <sub>2</sub> H	40
8	SPh		<b>203</b>	MeOH	PhCO <sub>2</sub> H	50
9 <sup>d</sup>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		<b>204</b>	MeOH	PhCO <sub>2</sub> H	0
10 <sup>c</sup>	OEt	CO <sub>2</sub> Bn	<b>205</b>	MeOH	PhCO <sub>2</sub> H	50
11 <sup>c</sup>	OEt	COPh	<b>206</b>	MeOH	PhCO <sub>2</sub> H	70
12 <sup>c</sup>	OEt	COMe	<b>207</b>	MeOH	PhCO <sub>2</sub> H	70
13 <sup>c,e,f,g</sup>	OEt	CN	<b>208</b>	MeOH	PhCO <sub>2</sub> H	≥ 99

<sup>a</sup> Se agitó una mezcla de 0,5 mmol de cinnamaldehído, 1,5 mmol de fosfonato, 20% mol de **C1** y 20% mol de aditivo en 1 mL de disolvente a 20-25 °C. <sup>b</sup> Conversión determinada por <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz). <sup>c</sup> Mismo resultado sin emplear ácido benzoico. <sup>d</sup> Mismo resultado empleando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y EtOH como disolventes. <sup>e</sup> Conversiones similares empleando como aditivos ácido 4-nitrobenzoico y ácido acético. <sup>f</sup> Mismo resultado empleando un 10% mol de **C1**, 0,6 mmol (1,2 eq.) de fosfonato a 0 °C. <sup>g</sup> Al emplear CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sólo se obtuvo una conversión del 50%.



A la vista de los resultados anteriores, se optó por realizar un estudio del alcance y la estereoinducción del proceso utilizando el cianofosfonato **208**.

El primer aspecto que decidimos abordar fue la posibilidad de llevar a cabo un proceso integrado para transformar **208** en los correspondientes compuestos **210**, mismos productos que se obtendrían a través de una reacción de Rauhut-Currier enantioselectiva entre acrilonitrilo y aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados. Así, tras realizar la etapa de adición conjugada de **208** al cinamaldehído, en las condiciones anteriormente establecidas, y pasando por una etapa de protección *in situ* de los aductos resultantes como acetales (empleando ortoformato de metilo y una cantidad catalítica de pTolSO<sub>3</sub>H), añadimos a la mezcla de reacción una disolución acuosa de formaldehído al 37% en peso y una disolución de NaOH al 40% obteniendo tras 3 h a t.a. el acetal **209a** con un 60% de rendimiento, el cual por hidrólisis conduciría al compuesto **210a** (fig. 4.36).

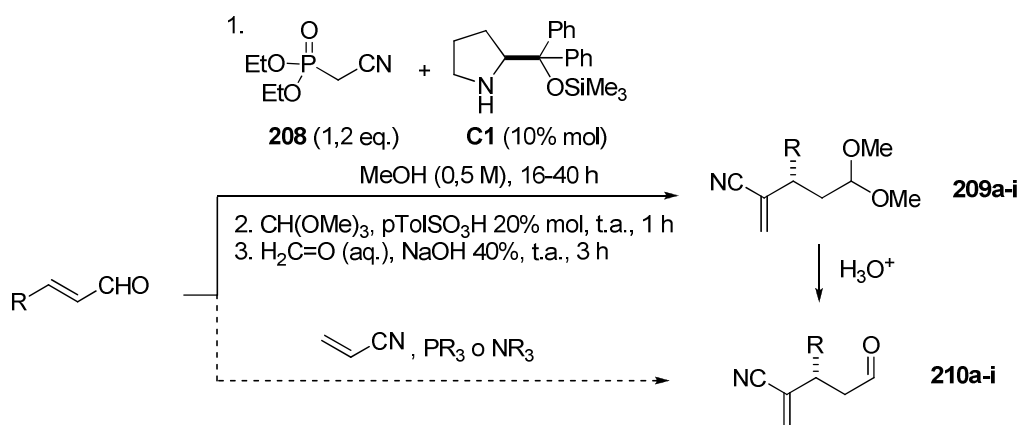


Fig. 4.36

El segundo aspecto a estudiar fue la generalidad del proceso. Con tal propósito estudiamos la reacción de **208** con distintos enales aromáticos y alifáticos como componente electrofílico de la reacción. Los resultados de este estudio se encuentran recogidos en la tabla 4.5.

**Tabla 4.5.**<sup>a</sup> Adición organocatalítica y asimétrica de **208** a enales y sucesiva elaboración a **209**.

	<b>R</b>	<b>T, °C</b>	<b>t, h</b>	<b>Producto</b>	<b>Rdto., %<sup>b</sup></b>	<b>ee, %<sup>c</sup></b>
1	<b>Ph</b>	20	16	<b>209a</b>	89	70
2		-10	24		76	≥ 99
3	<b>4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub></b>	20	16	<b>209b</b>	71	60
4		-10	24		73	95
5	<b>4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub></b>	20	16	<b>209c</b>	75	40
6		-10	30		72	96
7	<b>2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub></b>	20	16	<b>209d</b>	60	70
8		0	16		69	97
9		-10	24		67	≥ 99
10 <sup>d</sup>	<b>4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub></b>	20	16	<b>209e</b>	80	54
11 <sup>d</sup>		0	24		73	95
12 <sup>d</sup>		-10	48		n.d. (40) <sup>e</sup>	n.d. <sup>e</sup>
13	<b>Me</b>	20	16	<b>209f</b>	65	74
14 <sup>f</sup>		0	16		67	86
15 <sup>f</sup>		-10	24		65	90
16	<b>Et</b>	20	40	<b>209g</b>	61	76
17 <sup>g</sup>		0	48		n.d. (65)	n.d.
18	<b>Hx</b>	20	40	<b>209h</b>	60	81
19 <sup>g</sup>		0	48		n.d. (50)	n.d.
20	<b>iPr</b>	20	40	<b>209i</b>	57	83
21 <sup>g</sup>		0	48		n.d. (45)	n.d.

<sup>a</sup> Condiciones de reacción para la etapa de adición conjugada: se agitó una mezcla de 0,5 mmol de cinnamaldehído, 0,6 mmol de fosfonato y 10% mol de **C1** en 1 mL de MeOH. <sup>b</sup> Determinado por cromatografía en columna tras las tres etapas de reacción. En paréntesis se da la conv. (%) alcanzada cuando la reacción fue incompleta <sup>c</sup> Determinado por HPLC. <sup>d</sup> Ensayo realizado empleando 2 mL de MeOH. <sup>e</sup> Solubilidad incompleta <sup>f</sup> Empleando 20% mol de **C1**. <sup>g</sup> Empleando un 20% mol de **C1** y 1,5 mmol de fosfonato (3 eq.). n.d.: no determinado.

Cuando la reacción se llevó a cabo a t.a. los productos **209** se obtuvieron con buenos rendimientos en todos los casos, si bien las enantioselectividades se mantuvieron en el rango entre el 50% y 83%. Afortunadamente, el enantiocontrol mejora notablemente al bajar la temperatura de reacción a 0 / -10 °C, obteniéndose para enales aromáticos valores de entre el 90% y 99% de ee en 24 h de reacción en la mayoría de los casos (entradas 2, 4, 6, 8, 9). Este mismo comportamiento lo dio el crotonaldehído (entradas 14 y 15) aunque con el resto de enales alifáticos estudiados (entradas 17, 19 y 21) la reacción de adición conjugada fue incompleta a baja temperatura, incluso tras aumentar la carga de catalizador (20% mol) y de fosfonato **208** (3 eq.)

Con objeto de mejorar estas deficiencias con los enales alifáticos se decidió evaluar dos acciones complementarias: a) ensayar otros catalizadores estéricamente más congestionados que pudieran inducir valores de ee elevados

incluso a t.a. y b) buscar aditivos que aumentaran la reactividad del sistema incluso a bajas temperaturas.

Para la primera de las acciones, ensayamos los catalizadores **C3-C13** en las condiciones mostradas en la fig. 4.37, utilizando el (*E*)-2-pental como modelo y obteniéndose los resultados mostrados en la tabla 4.6. Como puede apreciarse el empleo del catalizador **C3**, análogo a **C1** pero con un grupo -OSiPh<sub>3</sub>, de mayor volumen que el grupo -OSiMe<sub>3</sub>, resultó ineficaz (conv. del 50%, entrada 3). Por su parte, los derivados de  $\alpha,\alpha$ -dialquilprolinol **C5-C8** proporcionaron conversiones completas en 24 h de reacción lo que, comparativamente con el catalizador **C1**, representa tiempos de reacción más cortos así como valores de enantioselectividad en torno a un 10% superiores (comparar las entradas 3, 4, 5, 6, 7 y 9 con 1).

Por otro lado los catalizadores **C9-C13** que incorporan un segundo grupo en el anillo pirrolidínico en disposición *cis* y por lo tanto presentan una mayor congestión estérica proporcionaron, como era de preveer, los *ee*'s más altos (hasta un 90% a t.a.). La excepción fue **C13** que resultó poco efectivo (entrada 15). Desafortunadamente, con los catalizadores **C9-C13** no se pudo trabajar a temperaturas más bajas por la pérdida de conversión asociada<sup>57</sup>.

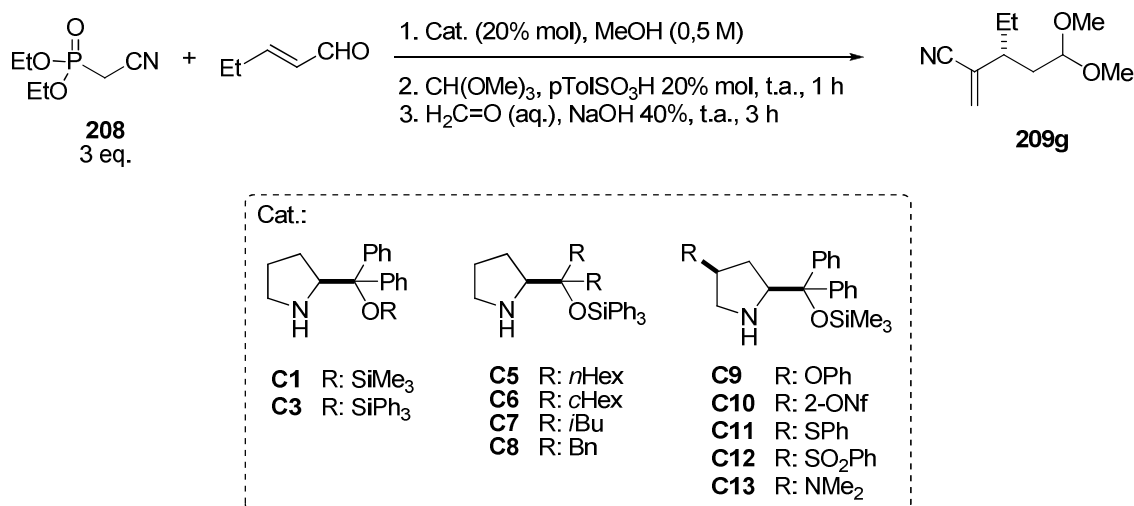


Fig. 4.37

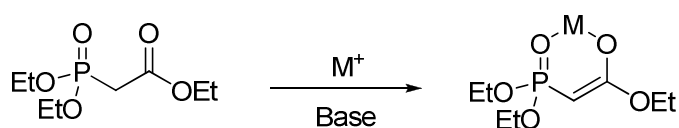
<sup>57</sup> Sobre el empleo de catalizadores similares para la  $\alpha$ -funcionalización de compuestos carbonílicos, véase: A. Quintard, S. Belot, E. Marchal, A. Alexakis, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 927-936.

**Tabla 4.6.**<sup>a</sup> Estudio del organocatalizador en la reacción entre **208** y (*E*)-2-pentenal y sucesiva elaboración a **209g**.

	Cat.	T, °C	t, h	Rdto., % <sup>b</sup>	ee, % <sup>d</sup>
1	<b>C1</b>	t.a.	40	61	76
2		0	48	n.d. (65)	n.d.
3	<b>C3</b>	t.a.	48	n.d. (50)	n.d.
4	<b>C5</b>	t.a.	24	57	81
5	<b>C6</b>	t.a.	24	59	70
6	<b>C7</b>	t.a.	24	60	85
7		0	24	62	88
8		-10	48	n.d. (60)	n.d.
9	<b>C8</b>	t.a.	24	55	84
10	<b>C9</b>	t.a.	40	60	85
11	<b>C10</b>	t.a.	40	60	88
12	<b>C11</b>	t.a.	40	58	90
13		0	48	n.d. (70)	n.d.
14	<b>C12</b>	t.a.	30	56	86
15	<b>C13</b>	t.a.	48	n.d. (40)	n.d.

<sup>a</sup> Etapa de adición conjugada llevada a cabo con 0,5 mmol de cinnamaldehído, 1,5 mmol de fosfonato **208** y 20% mol de catalizador en 1 mL de MeOH. <sup>b</sup> Determinado por cromatografía en columna tras las tres etapas de reacción. En paréntesis se da la conv. (%) alcanzada cuando la adición conjugada fue incompleta. <sup>d</sup> Determinado por HPLC. n.d. No determinado.

A continuación se procedió a evaluar la influencia que podrían ejercer diferentes aditivos sobre la reactividad y la selectividad de la reacción. En este sentido es conocido que la estabilidad de ciertos enolatos metálicos derivados de  $\alpha$ -fosforilacetatos, y por lo tanto la acidez de dichos compuestos, está influenciada por la naturaleza del ion metálico  $M^+$  (fig. 4.38)<sup>58</sup>. Se pensó, pues, que la presencia de ciertas especies metálicas podría beneficiar la reactividad de la reacción catalítica.

**Fig. 4.38**

Para comprobar esta conjetura se llevó a cabo la misma reacción ilustrada en la figura 4.37, pero a 0 °C en presencia de **C1** (20% mol) y un 20% mol de sal metálica. A la vista de los resultados obtenidos (tabla 4.7) la adición de sales de Li, Cu, Mg, Pd o Ru (entradas 3-8) no condujo a mejora alguna con respecto de la reacción en ausencia de aditivo (entrada 1). En contraste, los correspondientes

<sup>58</sup> a) M. W. Rathke, M. Nowak, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2626-2632. b) M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essendorf, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183-2186.

acetatos de Rh y Ag proporcionaron conversiones completas a esta temperatura y los valores de enantioselectividad más altos encontrados para **209g** en las condiciones estudiadas hasta el momento (entradas 9 y 10). Posiblemente, este resultado puede atribuirse<sup>59</sup> a una coordinación de estos cationes metálicos con el nitrógeno del grupo nitrilo facilitando la abstracción de los hidrógenos metilénicos.

**Tabla 4.7.**<sup>a</sup> Influencia de diversos aditivos en la reacción entre **208** y (*E*)-2-pentenal y sucesiva elaboración a **209g**.

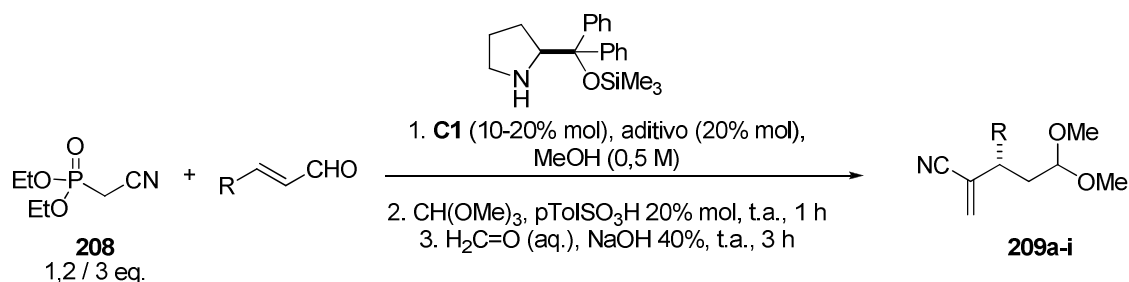
	<b>Aditivo</b>	<b>t, h</b>	<b>Rdto., %<sup>c</sup></b>	<b>ee, %<sup>d</sup></b>
1	---	48	n.d. (65)	n.d.
2	PhCO <sub>2</sub> H	48	n.d. (65)	n.d.
3	LiCl <sup>e</sup>	48	n.d. (25)	n.d.
4	LiOAc	48	n.d. (50)	n.d.
5	Mg(OAc) <sub>2</sub>	48	n.d. (20)	n.d.
6	Cu(OAc) <sub>2</sub>	48	n.d. (50)	n.d.
7	Pd(OAc) <sub>2</sub>	48	n.d. (40)	n.d.
8	RuCl <sub>3</sub> ·2H <sub>2</sub> O	24	n.d. (5)	n.d.
9 <sup>f</sup>	[Rh(OAc) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	48	56 (90)	92
10	Ag(OAc)	36	62 (≥ 99)	94

<sup>a</sup> Etapa de adición conjugada llevada a cabo con 0,5 mmol de enal, 1,5 mmol de **208**, 20% mol de **C1** y 20% mol de sal metálica en 1 mL de MeOH. <sup>c</sup> Determinado por cromatografía en columna tras las tres etapas de reacción. En paréntesis se da la conv. (%) de la etapa de adición conjugada. <sup>d</sup> Determinado por HPLC. <sup>e</sup> Previamente secado en bomba de vacío a 150 °C (3 h). <sup>f</sup> 10% mol del dímero [Rh(OAc)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>. n.d. No determinado.

#### 4.3.2.2 Generalidad del método

Establecidas las condiciones óptimas para el proceso “one pot” de tres etapas, en la tabla 4.8 se aunan los mejores resultados para diversos enales representativos tanto aromáticos como alifáticos. Para los primeros, incluyendo el crotonaldehído se empleó un 10% mol de **C1**, 1,2 eq. de fosfonato **208** a -10 °C durante 24 h de reacción. Con el resto de enales alifáticos se empleó un 20% mol de **C1**, un 20% de AgOAc y 3 eq. de fosfonato **208** a 0 °C durante 36 h de reacción. En todos los casos se consiguieron los productos **209a-i** con buenos rendimientos y excesos enantioméricos elevados.

<sup>59</sup> Para estudios de RMN sobre la interacción Rh-CN, ver: a) P. Cmoch, J. Jazwiński, *J. Mol. Struct.* **2009**, 919, 348-355. Para trabajos relacionados, véase: b) W. N. O. Wylie, J. A. Lough, R.H. Morris, *Organometallics*, **2009**, 28, 853-862. c) E. Gómez-Bengoá, J. M. Cuerva, C. Mateo, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 8553-8565. d) S.-I. Murahashi, T. Naota, H. Taki, M. Mizuno, H. Takaya, S. Komiya, Y. Mizuho, N. Oyasato, M. Hiraoka, M. Hirano, A. Fukuoka, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 12436-12451.

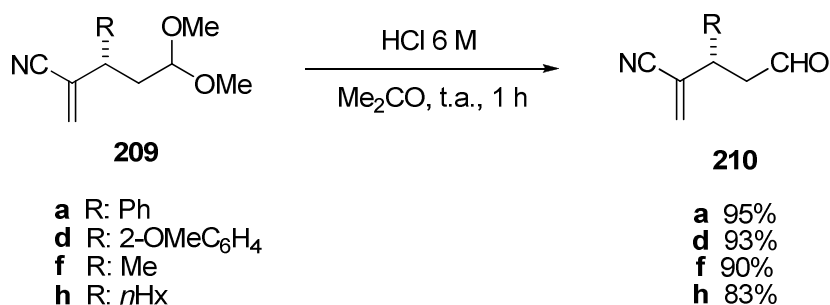


**Tabla 4.8.**<sup>a</sup> Adición organocatalítica y asimétrica de **208** a enales y sucesiva elaboración a los acetales **209**. Condiciones optimizadas.

	R	Aditivo	T, °C	t, h	Producto	Rdto., % <sup>b</sup>	ee, % <sup>c</sup>
1	Ph	---	-10	24	<b>209a</b>	76	≥ 99
2	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	---	-10	24	<b>209b</b>	73	95
3	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	---	-10	30	<b>209c</b>	72	96
4	2-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	---	-10	24	<b>209d</b>	67	≥ 99
5 <sup>d</sup>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	---	0	24	<b>209e</b>	73	95
6	Me	---	-10	16	<b>209f</b>	65	90
7	Et	Ag(OAc)	0	36	<b>209g</b>	62	94
8	nHex	Ag(OAc)	0	30	<b>209h</b>	57	93
9	iPr	Ag(OAc)	0	36	<b>209i</b>	57	≥ 99

<sup>a</sup> Etapa de adición conjugada llevada a cabo con 0,5 mmol enal en 1 mL de MeOH. Proporción de reactivos (enal : fosfonato : catalizador : aditivo): para enales aromáticos y crotonaldehído 1 : 1,2 : 0,1 : 0 ; para enales alifáticos 1 : 3 : 0,2 : 0,2.). <sup>b</sup> Determinado por cromatografía en columna tras las tres etapas de reacción. <sup>c</sup> Determinado por HPLC. <sup>d</sup> Ensayo realizado con 2 mL de MeOH.

Cabe destacar que la totalidad del proceso desde **208** a **209** (tres etapas de reacción) se llevó a cabo en el mismo vial de reacción sin necesidad de aislar ningún intermedio. Por otro lado, la hidrólisis de los acetales **209** por tratamiento con una disolución de HCl 6 M en acetona conduce con buenos rendimientos a los aldehídos **210**, productos formalmente derivados de una racción de Rauhut-Currier entre el acrilonitrilo y aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados (fig. 4.40).



**a** R: Ph  
**d** R: 2-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
**f** R: Me  
**h** R: nHx

**a** 95%  
**d** 93%  
**f** 90%  
**h** 83%



Los compuestos **210** presentan *a priori* un gran potencial para ser transformados en una diversidad de estructuras objetivo al contar simultáneamente con un grupo aldehído y un nitrilo  $\alpha,\beta$ -insaturado. Como colofón a este trabajo de tesis doctoral, se procedió a estudiar una de las diversas posibilidades que ofrecen estos compuestos, como es la de una reacción de ciclación intramolecular. En el siguiente apartado se describen los resultados de este breve estudio.

#### 4.3.2.3 Reacción de Wittig Intramolecular

Como se ha indicado anteriormente la idea era llevar a cabo una reacción de ciclación intramolecular<sup>60</sup> promovida por fosfinas según se recoge en la figura 4.41. Así, el plan era que una vez generado el iluro de fósforo intermedio éste reaccionara intramolecularmente con el aldehído con subsiguiente eliminación del grupo fosfonio, bien a través de un proceso tipo Wittig con pérdida de  $P(O)R_3$  (Ruta A) o bien con una  $\beta$ -eliminación de fosfina (Ruta B). La Ruta A implicaría un consumo neto de reactivo de fósforo inicial (la fosfina), mientras que la Ruta B implica la regeneración de ésta, y por lo tanto, un proceso potencialmente catalítico en fosfina. Para los ensayos con diferentes fosfinas y condiciones se seleccionó el producto **210a**. Los resultados se muestran en la tabla 4.9.

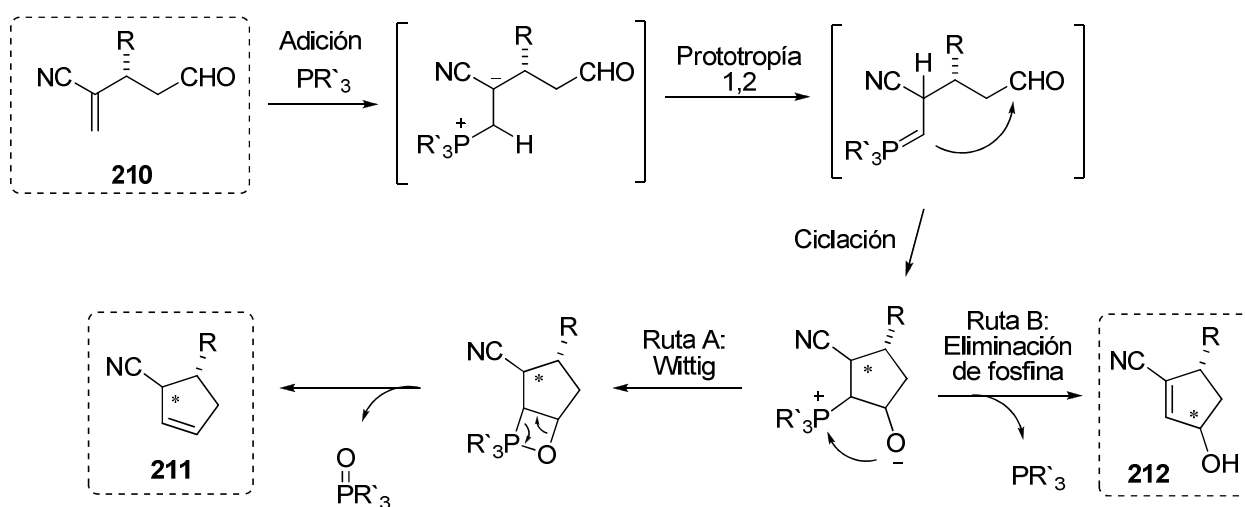


Fig. 4.41

<sup>60</sup> Para ejemplos recientes de reacciones de Wittig intramoleculares, consultar: a) T-T. Kao, S. Syu, Y-W. Jhang, W. Li, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3066-3069. b) R. Hekmatshoar, R. Nouri, S. Y. S. Behestiha, *Het. Chem.* **2008**, *19*, 100-103. c) J. Azizian, A. R. Karimi, E. Soleimani, A. A. Mohammadi, M. R. Mohammadizadeh, *Het. Chem.* **2006**, *17*, 277-279.

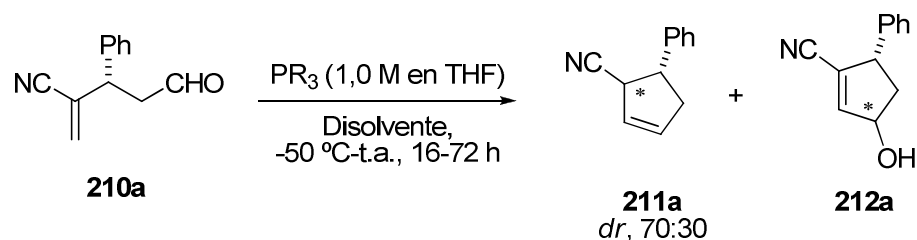


Fig. 4.42

Tabla 4.9.<sup>a</sup> Ciclación intramolecular de **210a**. Optimización de condiciones.

	Fosfina <sup>b</sup>	Disolvente <sup>c</sup>	Aditivo	T, °C	t, h	211a., % <sup>e</sup>
1	PBu <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1,5)	---	t.a.	16	30
2		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (10)	---	t.a.	16	54
3		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (20)	---	t.a.	72	46
4		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (10)	---	37	16	53
5	PMe <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (10)	---	t.a.	16	54
6 <sup>d</sup>		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (10)	---	t.a.	64	47
7		MeOH (10)	---	t.a.	72	42
8		THF (10)	---	t.a.	72	18
9		DMSO (10)	---	t.a.	72	n.d.
10		Tolueno (10)	---	t.a.	72	34
11		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (10)	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H (20% mol)	t.a.	16	57
12		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (10)	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H (3 eq.)	t.a.	16	47
13		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (10)	AgOAc (20% mol)	t.a.	16	48
14		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (10)	---	-10	16	32
15		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (10)	---	-50	16	n.d.

<sup>a</sup> Escala de reacción de 0,25 mmol. <sup>b</sup> Disolución de fosfina 1,0 M en THF (1,8 eq.). <sup>c</sup> Entre paréntesis se dan el volumen (mL)/mmol de disolvente empleados. <sup>d</sup> Ensayo realizado con 5 eq. de PMe<sub>3</sub> <sup>e</sup> Rdto. del producto **211a** (mezcla *cis:trans*) determinado por cromatografía en columna (eluyente, hexano:AcOEt, 95:5). Como trazas se aisló ≤ 4% del producto **212a**. n.d. No determinado (Conv. ≤ 5%).

En los primeros experimentos se trató el compuesto **210a** con PBu<sub>3</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a diferentes diluciones y a temperatura ambiente, obteniéndose tras 16 h de reacción el compuesto **211a** con rendimientos que oscilan entre un 30% y 54% tras cromatografía en columna (entradas 1-4). En algunos casos también se detectaron trazas (≤ 4%) del producto **212a**. Cabe mencionar que el análisis de una alícuota por <sup>1</sup>H-RMN indicaba ya a las 6 h de reacción la desaparición total de las señales olefínicas y del aldehído de **210a**. En algunos casos se prolongó el tiempo de reacción con objeto de dar tiempo a que los intermedios de reacción evolucionaran por completo al producto final. El empleo de PMe<sub>3</sub> en vez de PBu<sub>3</sub> ofreció resultados similares en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente (entrada 5) aunque debido a su menor punto de ebullición resultó más fácil separarlo de la mezcla de reacción. Un aumento en la proporción de fosfina no mejoró el rendimiento (entrada 6), como tampoco lo hizo el

cambio a MeOH, THF o tolueno que condujeron a peores resultados (entradas 7-10). En DMSO (entrada 9) la reacción apenas tuvo lugar, recuperándose **210a** intacto. Por otro lado el empleo de aditivos como el  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  (en cantidad catalítica o estequiométrica, entradas 11 y 12 respectivamente) o  $\text{AgOAc}$ , con la idea de activar el nitrilo  $\alpha,\beta$ -insaturado (entrada 13), o un aumento/disminución de la temperatura tampoco mejoró significativamente el resultado. Es interesante señalar que bajo la mayoría de las condiciones estudiadas la relación diastereomérica del producto **211a** fue invariablemente en torno a 70:30. La configuración relativa de **211a** se determinó por experimentos bidimensionales de RMN estableciéndose *cis* para el diastereómero mayoritario.

Para estudiar el alcance de la reacción los aldehídos **210a,d,f,h** fueron sometidos a tratamiento con  $\text{PMe}_3$  para obtener los ciclopentenos **211a,d,f,h** (fig. 4.43). Los rendimientos obtenidos estuvieron comprendidos entre el 30% y el 54%, mientras que las relaciones diastereoméricas *cis:trans* estuvieron comprendidas entre 60:40 y 70:30.

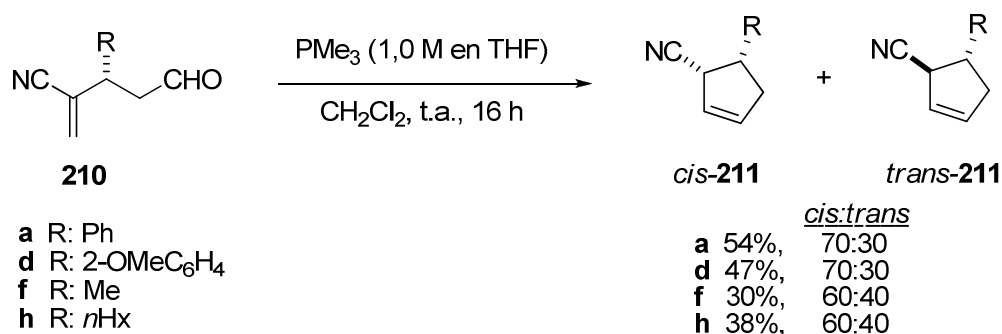


Fig. 4.43

Es destacable el hecho de que los productos de olefinación obtenidos en esta reacción poseen el doble enlace  $\text{C}=\text{C}$  formado en posición no-conjugada con el grupo electroatrayente (en este caso el  $-\text{CN}$ ). Hasta donde nosotros conocemos apenas existen precedentes de este tipo de comportamiento y por lo tanto este proceso constituiría uno de los primeros ejemplos de olefinación de tipo Wittig no-conjugativa. Como era de esperar, finalmente se comprobó que la isomerización básica de los productos **211a,d** condujo limpiamente a los ciclopentenos conjugados **213a,d** termodinámicamente más estables por poseer el doble enlace  $\text{C}=\text{C}$  conjugado (fig. 4.44).

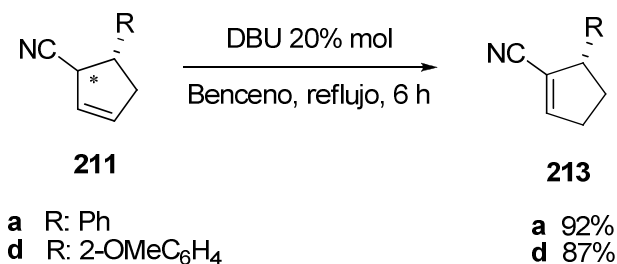


Fig. 4.44

En resumen, el empleo de organocatalizadores del tipo de **C1** permite llevar a cabo la reacción de adición catalítica del cianometilfosfonato de dietilo **208** a aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados en condiciones suaves de reacción y sin necesidad de emplear una base adicional. Una posterior reacción de tipo Wittig-Horner con formaldehído conduce a productos formalmente derivados de una reacción de Rauhut-Currier enantioselectiva entre el acrilonitrilo y enales, reacción que hasta la fecha no ha sido descrita. Todo el proceso, incluyendo la protección del aldehído intermedio como acetal, puede ser llevado a cabo de forma integrada en el mismo matraz de reacción sin necesidad de aislar intermedios de reacción. En una ilustración del potencial sintético de los aductos así obtenidos, se ha establecido un protocolo de ciclación intramolecular promovido por fosfina ( $\text{PR}_3$ ) que conduce a ciclopentenos disustituídos con un doble  $\text{C}=\text{C}$  no conjugado.

# 5

## **Conclusiones**



## 5 Conclusiones

a) Se han desarrollado sendos procedimientos catalíticos y enantioselectivos, basados en organocatalizadores comerciales derivados del  $\alpha,\alpha$ -diarilprolinol, para llevar a cabo reacciones de tipo Michael entre aldehídos y sulfonas. El primero consiste en la adición conjugada de aldehídos a vinilsulfonas y transcurre por un mecanismo de activación vía enamina. El segundo consiste en la adición conjugada de metilénbis(sulfona)s a aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados y transcurre por un mecanismo de activación vía ion iminio. Ambos procedimientos toleran una amplia diversidad de aldehídos, y dado que la reacción de hidrodeshulfonación en los aductos resultantes (o, alternativamente, la reacción secuencial de alquilación seguido de hidrodeshulfonación) puede llevarse a cabo de forma suave, dichos procedimientos constituyen formalmente rutas eficaces y altamente enantioselectivas para la  $\alpha$ - y  $\beta$ -alquilación de aldehídos, respectivamente.

b) Se ha establecido uno de los primeros ejemplos de organocatálisis asimétrica vía ion iminio en medios acuosos, gracias al desarrollo de derivados de  $\alpha,\alpha$ -dialquilprolinol como una nueva subfamilia de organocatalizadores pirrolidínicos hidrofóbicos.

c) Se ha optimizado un nuevo proceso integrado consistente en una reacción de adición conjugada organocatalítica y enantioselectiva de cianofosfonatos a aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados seguida de olefinación tipo Wittig. Los aldehídos  $\gamma,\delta$ -insaturados resultantes, productos formales de una reacción de Rauhut-Currier cruzada, al ser tratados con fosfinas experimentan una reacción de anelación a ciclopentenos prácticamente inédita.





# 6

## **Desarrollo experimental**

---

**6.1** *Técnicas, materiales y métodos generales*

**6.2** *Síntesis de catalizadores*

**6.3** *Procedimientos experimentales del capítulo 3*

**6.4** *Procedimientos experimentales del capítulo 4*

---



## 6 Desarrollo experimental

### 6.1 Técnicas, materiales y métodos generales

#### 6.1.1 Técnicas

- 6.1.1.1 Destilaciones y secado de reactivos y disolventes
- 6.1.1.2 Resonancia Magnética Nuclear (RMN)
- 6.1.1.3 Cromatografía
- 6.1.1.4 Espectrometría de Masa de Alta Resolución (HRMS)
- 6.1.1.5 Análisis por difracción de Rayos X
- 6.1.1.6 Polarimetría, puntos de fusión y pesada

#### 6.1.2 Materiales

- 6.1.2.1 Reactivos químicos y disolventes
- 6.1.2.2 Catalizadores

#### 6.1.3 Métodos generales

- 6.1.3.1 Condiciones de reacción
- 6.1.3.2 Seguimiento de reacciones
- 6.1.3.3 Determinaciones estereoquímicas

### 6.2 Síntesis de catalizadores

#### 6.2.1 Catalizadores del grupo I

#### 6.2.2 Catalizadores del grupo II

- 6.2.2.1 Esquema general

#### 6.2.3 Catalizadores del grupo III

- 6.2.3.1 Procedimiento general
- 6.2.3.2 Síntesis de los catalizadores **C9** y **C10**
- 6.2.3.3 Síntesis de los catalizadores **C11** y **C12**
- 6.2.3.4 Síntesis del catalizador **C13**

#### 6.2.4 Selección de espectros de RMN

### 6.3 Procedimientos experimentales del capítulo 3

#### 6.3.1 Adición de aldehídos a vinil bis(sulfona)s y a $\alpha$ -cianovinil sulfonas: $\alpha$ -alquilación formal de aldehídos

- 6.3.1.1 Procedimiento general para la preparación de vinil bis(sulfona)s
- 6.3.1.2 Adición conjugada catalítica de aldehídos a vinil bis(sulfona)s
- 6.3.1.3  $\alpha$ -Alquilación formal de aldehídos. Procedimientos para la doble desulfonación y alquilación
- 6.3.1.4 Procedimiento general para la preparación de (*E*)- $\alpha$ -cianovinil sulfonas
- 6.3.1.5 Adición conjugada catalítica de aldehídos a (*E*)- $\alpha$ -cianovinil sulfonas

#### 6.3.2 Adición de bis(sulfona)s a aldehídos $\alpha,\beta$ -insaturados: $\beta$ -alquilación formal de aldehídos

- 6.3.2.1 Preparación de sulfonas de partida
- 6.3.2.2 Adición catalítica de la bis(sulfona) **102** a cinamaldehído
- 6.3.2.3 Adición catalítica de la bis(sulfona) **102** a bencilidenacetona
- 6.3.2.4 Adición catalítica de la bis(sulfona) **102** a la *N*-Boc imina **111**
- 6.3.2.5  $\beta$ -Alquilación de enales. Proceso de doble estereodiferenciación
- 6.3.2.6 Secuencia tándem

#### 6.3.3 Selección de espectros de RMN

#### 6.3.4 Selección de cromatogramas de HPLC

#### 6.3.5 Diagramas ORTEP de *sin*-**39b** y *trans*-**65b**

**6.4 Procedimientos experimentales del capítulo 4**

## 6.4.1 Adición de aldehídos a enales en medios acuosos

## 6.4.1.1 Procedimiento general

## 6.4.2 Adición de cianometilfosfonato de dietilo a enales

6.4.2.1 Secuencia integrada de adición conjugada de **208** a enales seguida de olefinación de tipo Wittig6.4.2.2 Desprotección de los acetales **209**. Síntesis de los aldehídos **210**6.4.2.3 Reacción de Wittig Intramolecular. Síntesis de los ciclopentenos **211**6.4.2.4 Isomerización de los aductos **211a** y **211d**

## 6.4.3 Selección de espectros de RMN

## 6.4.4 Selección de cromatogramas de HPLC

## 6 Desarrollo experimental

### 6.1 Técnicas, materiales y métodos generales

#### 6.1.1 Técnicas

##### 6.1.1.1 Destilaciones y secado de reactivos y disolventes

Las destilaciones se llevaron a cabo en montajes de destilación ordinarios a presión atmosférica o a presión reducida, bien con trompa de agua (10-15 mmHg), o mediante el uso de bombas de vacío (0,5 mmHg aprox.) según las necesidades. Las microdestilaciones se llevaron a cabo en un destilador de bolas *Kügelrohr Büchi GKR-50*.

El  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y el  $\text{CH}_3\text{CN}$  se destilaron sobre  $\text{CaH}_2$  para su secado. El THF y el  $\text{Et}_2\text{O}$  se compraron a la casa comercial *Scharlau* (pureza para HPLC) y se pasaron, previo uso, por una columna de secado (*Pure Solv It*). La *N,N*-dimetilformamida (DMF) y el DMSO se secaron por destilación a vacío sobre  $\text{MgSO}_4$  y se almacenaron sobre tamiz molecular de 4 Å. El resto de disolventes (EtOH, MeOH, hexano, AcOEt,..) se adquirieron con calidad industrial y se emplearon directamente sin previo secado.

El secado de las fases orgánicas tras lavados acuosos se llevó a cabo por tratamiento con  $\text{MgSO}_4$  anhidro y filtración.

La eliminación de los disolventes de reacción y/o extracción/cromatografía se llevó a cabo en rotavapores *Büchi R-110*, *R-200* y *R-210* a presión reducida de trompa de agua (este último con bomba de control de vacío *V-700*). Para la completa eliminación de los disolventes los crudos de los productos se sometieron a bombas de vacío (0,5 mmHg aprox.).

##### 6.1.1.2 Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN fueron registrados en espectrómetros *Varian Gemini 200 MHz*, *Bruker Advance DPX 300 MHz* (75 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) y *Bruker Advance Ultrashield 500 MHz* (125 MHz para  $^{13}\text{C}$ ). El disolvente empleado fue

cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) salvo que se especifique lo contrario. Los valores de los desplazamientos químicos se expresan en unidades  $\delta$  (ppm) respecto a la señal interna del  $\text{CHCl}_3$  residual ( $\delta = 7,26$  ppm para  $^1\text{H}$  y  $\delta = 77,0$  para  $^{13}\text{C}$ ). Las constantes de acoplamiento  $J$  vienen dadas en Hz. Para la descripción de las señales se han utilizado las siguientes abreviaturas: m (multiplete), d (doblete), t (tripleto), q (cuadruplete), dd (doble doblete), dt (doble tripleto), dq (doble cuadruplete), td (triple doblete), tt (triple tripleto), ddd (doble doble doblete) y bs (señal ancha).

El procesado y editado de los espectros registrados se realizó mediante el programa *MestReNova 5.1.0*.

La asignación de las señales, en el caso en que sea especificada, se realizó mediante experimentos de RMN 2D (COSY, HSQC, etc.) o mediante el empleo de correlaciones químicas.

#### 6.1.1.3 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 con las siguientes soluciones reveladoras: Solución 1 (general), preparada mezclando  $\text{H}_2\text{O}$  (470 mL), ácido fosfomolibdico ( $\text{H}_3[\text{P}(\text{Mo}_3\text{O}_{10})_4]$ , 2,5 g), nitrato de cerio y amonio ( $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ , 1,0 g) y una disolución acuosa al 6% de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (100,0 mL). Solución 2 (revelado de compuestos nitrogenados), preparada mezclando  $\text{H}_2\text{O}$  (300 mL),  $\text{KMnO}_4$  (3,0 g),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (20,0 g) y una disolución acuosa de  $\text{NaOH}$  al 5% (5 mL).

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,  $\text{AcOEt}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{MeOH}$ , etc.), en proporciones adecuadas como fase móvil. En la mayoría de los casos se empleó elución por gradiente.

Para la medida del exceso enantiomérico y de la relación diastereomérica se empleó la Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) de forma analítica. Se

emplearon los cromatógrafos *Hewlett Packard 1050* y *Waters 600 E* equipados con detector UV de haz de diodos (DAD) y monocromador. Las columnas de fase estacionaria quiral empleadas fueron de la marca *Daicel Chiralpak* y *Chiralcel* de tipo IA, IC, AD-H, OD-H y AS-H de 25 cm de longitud. Para la fase móvil se usaron disolventes (hexano, *i*PrOH, EtOH) de pureza válida para HPLC. 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  $\mu\text{m}$  de poro.

#### 6.1.1.4 Espectrometría de Masa de Alta Resolución (HRMS)

Los espectros de masas de alta resolución se registraron en un espectrómetro de masas *Agilent serie 1100 LC/MSD* (modelo *SL*) mediante ionización por electrospray (*ESI*), con trampa de iones y detector de tiempo de vuelo (TOF). Los análisis se llevaron a cabo por la unidad general de análisis de la U.P.V.

#### 6.1.1.5 Análisis por difracción de Rayos X

Los análisis de difracción de Rayos X se llevaron a cabo por la unidad de Rayos X de la Universidad de Santiago de Compostela a partir de monocristales de las muestras.

#### 6.1.1.6 Polarimetría, puntos de fusión y pesada.

Los valores de rotación óptica fueron medidos con un polarímetro *Jasco P-200* y se expresan como valores específicos  $[\alpha]$  (longitud de onda empleada: línea D del Na), con indicación del disolvente y la concentración utilizados (g/ 100 mL).

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

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

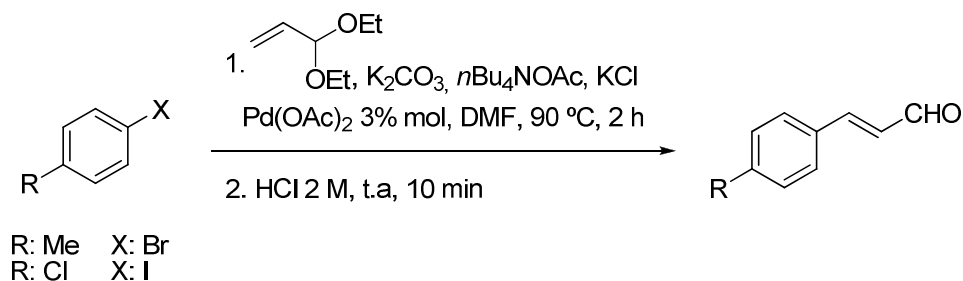
## 6.1.2 Materiales

### 6.1.2.1 Reactivos químicos y disolventes

Los reactivos químicos de partida y disolventes se adquirieron de las siguientes casas comerciales: *Sigma-Aldrich*, *Alfa Aesar*, *Fluka*, *Acros Organics*, *Merck*, *Scharlau*, *Panreac*, etc. y fueron utilizados sin previa purificación salvo que se indique lo contrario. Los reactivos se almacenaron según las especificaciones de la casa comercial.

El cinamaldehído, crotonaldehído, (*E*)-2-pentenal, (*E*)-2-nonenal, (*E*)-4-metil-2-pentenal, propanal, butanal, valeraldehído (pentanal) y hexanal se destilaron previo uso y se almacenaron en nevera a -30 °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub> o argón.

El (*E*)-4-metilcinamaldehído y el (*E*)-4-clorocinamaldehído se prepararon según la reacción de Heck representada en el siguiente esquema y descrito en la bibliografía<sup>1</sup>.



### 6.1.2.2 Catalizadores

Los catalizadores **C1** y **C2** se adquirieron de la casa comercial *Sigma-Aldrich*. El resto de catalizadores **C3** a **C13** se prepararon según los procedimientos descritos en la sección 6.2. Una vez sintetizados, se almacenaron en vial a -30 °C (nevera) bajo atmósfera de N<sub>2</sub> o argón. Cuando se observó la aparición de un sólido en los catalizadores de aspecto aceitoso, éstos, previo uso, se basificaron con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>.

<sup>1</sup> Adapatado de: G. Battistuzzi, S. Cacchi, G. Fabrizi, *Org. Lett*, **2003**, 5, 777-780.



### 6.1.3 Métodos generales

#### 6.1.3.1 Condiciones de reacción

De forma general y salvo que se especifique lo contrario las reacciones asimétricas de pequeña escala (0,5-2 mmol) se llevaron a cabo en viales de fondo redondo de 12 mL cerrados con tapón y sin necesidad de atmósfera inerte ni previo secado del vial.

Las reacciones que requieren condiciones anhidras se llevaron a cabo en matraces previamente secados con la ayuda de un calefactor y bajo atmósfera de N<sub>2</sub> o argón.

Las reacciones que requirieron calefacción se llevaron a cabo en un sistema provisto de refrigeración sobre una placa calefactora con baño de aceite y control de temperatura con termopar. Para las reacciones llevadas a cabo a baja temperatura se emplearon baños termostatzados de *i*PrOH en aparatos refrigeradores *Huber T100 E* en baño de *i*PrOH. Cuando en la parte experimental se indica temperatura ambiente (t.a.) se refiere a la temperatura usual del laboratorio (20-25 °C).

#### 6.1.3.2 Seguimiento de reacciones

Por regla general las reacciones se siguieron por <sup>1</sup>H-RMN (200 y 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) mediante la extracción de alícuotas de reacción y evaporación del disolvente, salvo en los casos de reactivos de partida volátiles (propanal por ejemplo) en los que el disolvente (de las alícuotas) no fue evaporado. Las reacciones también se siguieron por cromatografía en capa fina (TLC).

El progreso de la reacción se determinó por <sup>1</sup>H-RMN (200 y 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) tras sacar alícuotas de reacción e integrar el área de las señales correspondientes al material de partida y al producto deseado.

### 6.1.3.3 Determinaciones estereoquímicas

La determinación del exceso enantiomérico (*ee*) se realizó por análisis en Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) utilizando como patrón la correspondiente muestra racémica.

Todos los racémicos de esta memoria se prepararon a través de la reacción correspondiente y utilizando como catalizador *rac-C4* (sección 6.2).

La determinación de la relación diastereomérica (*dr*) de los crudos de reacción se realizó generalmente por integración de las señales de los diastereómeros presentes en los espectros de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) y en algunos casos se confirmó mediante HPLC.

Las configuraciones relativa y absoluta se determinaron, según los casos, por medida de [α] y comparación con los datos de la bibliografía, mediante difracción de rayos X (aductos acíclicos) y mediante experimentos de 2D-RMN (aductos cíclicos).

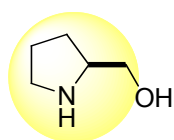
## 6.2 Síntesis de catalizadores

A continuación se muestran, clasificados en tres grupos, los catalizadores empleados en esta tesis:

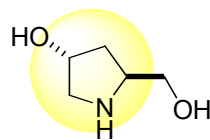
Grupo I: α,α-diaril derivados del *L*-prolinol

Grupo II: α,α-dialquil derivados del *L*-prolinol

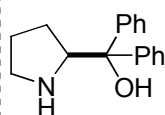
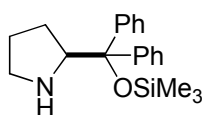
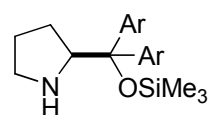
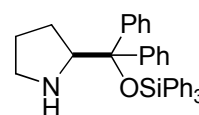
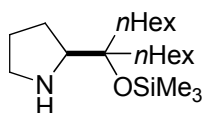
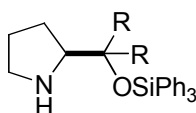
Grupo III: α,α-diaril derivados del *trans*-4-hidroxi-*L*-prolinol



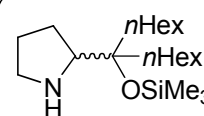
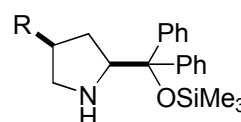
L-prolinol



trans-4-hidroxi-L-prolinol

**Grupo I****C0****C1****C2****C3**Ar: 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>**Grupo II****C4**

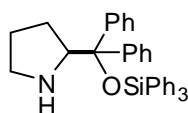
**C5** R: nHex  
**C6** R: cHex  
**C7** R: iBu  
**C8** R: Bn

*rac*-**C4****Grupo III**

**C9** R: OPh  
**C10** R: 2-ONf  
**C11** R: SPh  
**C12** R: SO<sub>2</sub>Ph  
**C13** R: NMe<sub>2</sub>

**6.2.1 Catalizadores del grupo I**

Los catalizadores **C0**, **C1** y **C2** se adquirieron de la casa comercial *Sigma-Aldrich*.

**(S)-2-(Difenil(trifenilsililo)metil)pirrolidina (C3)**

C<sub>35</sub>H<sub>33</sub>NOSi  
 (511,73)

El catalizador **C3** se preparó por sililación del (S)-α,α-difenilprolinol **C0** (2,53 g, 10 mmol), comercialmente disponible, siguiendo el método B de sililación descrito en la página 191 y fue cristalizado de hexano:AcOEt. Sólido blanco. Rendimiento: 3,83 g, 7,48 mmol, 75%. p.f. = 147-150 °C.

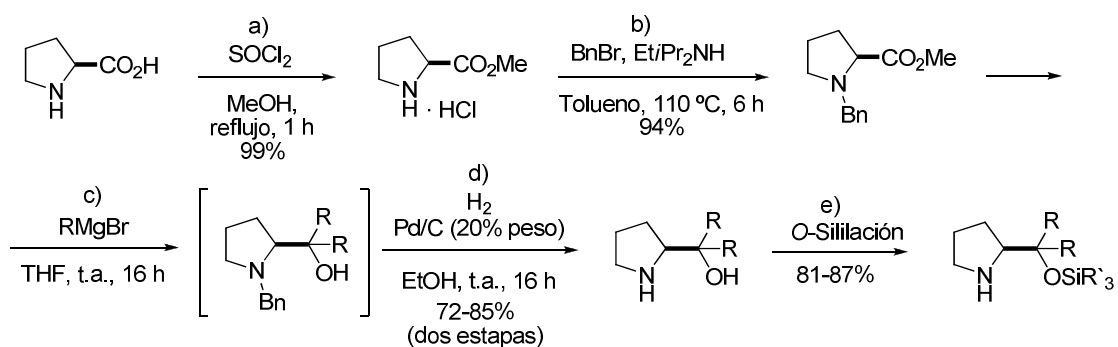
[α]<sub>25</sub><sup>D</sup> = -24,40 (c = 1,00 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7,47-7,41 (m, 12H), 7,39-7,22 (m, 9H), 7,20-7,08 (m, 4H), 3,98 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,74-2,66

(m, 1H), 2,63-2,49 (m, 1H), 1,88-1,68 (m, 1H), 1,60-1,38 (m, 3H), 1,30 (t,  $J = 10,6$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 146,5, 145,3, 136,6, 135,7, 129,5, 129,3, 128,0, 127,7, 127,3, 126,9, 85,2, 65,5, 47,2, 28,2, 25,3. Análisis elemental calculado para  $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{NOSi}$ : C (82,15%), H (6,50%), N (2,74%). Encontrado: C (82,38%), H (6,14%), N (2,61%).

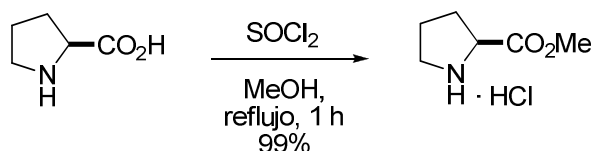
## 6.2.2 Catalizadores del grupo II

Para la síntesis de los catalizadores **C4** a **C8** se siguió el siguiente procedimiento general:

### 6.2.2.1 Procedimiento general



#### a) Preparación del éster metílico de la *L*-prolina<sup>2</sup>

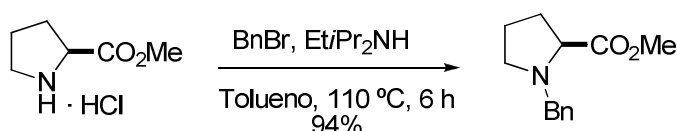


En un matraz de 250 mL previamente secado y bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  se introdujeron 50 mL de MeOH anhidro y *L*-Prolina (5,76 g, 50 mmol). Sobre esta mezcla,

<sup>2</sup> P. N. Confalone, E. H. Huie, S. S. Ko, G. H. Cole, *J. Org. Chem.* **1998**, *53*, 482-487.

se adicionó a 0 °C durante 5 minutos  $\text{SOCl}_2$  (4,0 mL, 55 mmol). La disolución resultante se mantuvo a reflujo durante 1 h. Transcurrido este tiempo el exceso de  $\text{SOCl}_2$  y MeOH se evaporó a presión reducida obteniéndose un aceite amarillento que se utilizó en la siguiente etapa sin previa purificación. Rendimiento esencialmente cuantitativo: 8,28 g, 50 mmol.

b) N-Bencilación del éster metílico de la L-prolina<sup>3</sup>

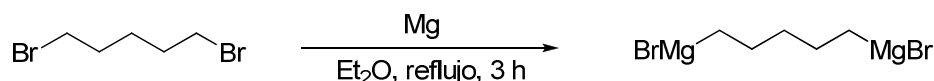


Sobre una mezcla, del clorhidrato del éster metílico de la L-prolina (8,28 g, 50 mmol) obtenido en la etapa anterior y diisopropiletilamina (26,1 mL, 150 mmol) en tolueno (50 mL) y previamente enfriada a 0 °C, se adicionó lentamente BnBr (6,5 mL, 55 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 6 horas a 110 °C, tras lo cual se enfrió a 0 °C y sobre ella se vertió una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (40 mL). La mezcla se agitó varios segundos y posteriormente se extrajo con AcOEt (2 x 40 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose un aceite marrón el cual se utilizó en la siguiente etapa sin previa purificación. Rendimiento: 94% (10,30 g, 47,2 mmol).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,34 (m, 5H), 5,15 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,86-3,40 (m, 5H), 2,30-1,80 (m, 4H).

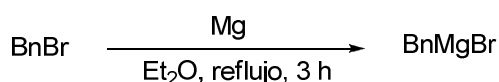
c) Reacción de Grignard

Los alquilmagnesianos  $n\text{HexMgBr}$ ,  $i\text{BuMgBr}$  se adquirieron de la casa comercial *Sigma-Aldrich*. El  $\text{BrMgCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{MgBr}$  (empleado en la síntesis del catalizador **C6**) y el  $\text{BnMgBr}$  (empleado en la síntesis del catalizador **C8**) se prepararon de acuerdo al siguiente procedimiento:

<sup>3</sup> Adaptado de: K. Funabashi, M. Jachman, M. Kanai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *42*, 5489-5492.

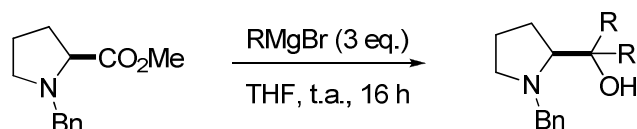
Síntesis de  $\text{BrMgCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{MgBr}$  en  $\text{Et}_2\text{O}$ <sup>4</sup>

Un matraz de 100 mL conteniendo Mg en polvo (3,2 g, 130 mmol) se flameó bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ . A continuación se añadió  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL) y una punta de espátula de  $\text{I}_2$ . La mezcla resultante se dejó en agitación durante 10 min. Transcurrido ese tiempo se goteó lentamente una disolución de 1,2-dibromopentano (9,13 mL, 65 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  (25 mL). Esta mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 3 h tras lo cual se dejó alcanzar la temperatura ambiente. La disolución conteniendo el reactivo de Grignard así obtenido (concentración aproximada: 1,5 M) se empleó directamente en la siguiente etapa.

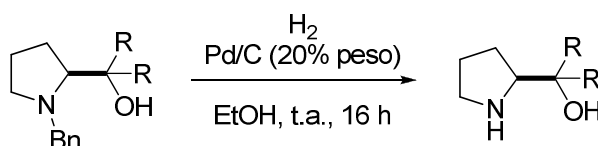
Síntesis de  $\text{BnMgBr}$  en  $\text{Et}_2\text{O}$ <sup>4</sup>

Se siguió el mismo procedimiento anterior empleando BnBr (7,9 mL, 65 mmol), Mg (1,6 g, 65 mmol) y  $\text{Et}_2\text{O}$  (32,5 mL). La disolución conteniendo el reactivo de Grignard así preparado (concentración aproximada: 1,5 M) se empleó directamente en la siguiente etapa.

<sup>4</sup> Adaptado de: I. Reiners, J. Wilken, J. Martens, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, 6, 3063-3070.

Reacción de Grignard<sup>5</sup>

En un matraz de 250 mL previamente secado y bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se introdujo una disolución del éster metílico de la *N*-bencil-*L*-prolina (4,38 g, 20 mmol) obtenido en la etapa anterior en THF (40 mL). Sobre esta disolución enfriada a 0 °C se adicionó lentamente vía cánula la correspondiente disolución del bromuro de alquilmagnesio (60 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y sobre ella se adicionó una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (30 mL). El líquido sobrenadante se separó dejando un precipitado blanco que fue lavado con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 mL). Las fases orgánicas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se combinaron junto con el líquido sobrenadante, se lavaron con una disolución acuosa saturada de NaCl (3 x 30 mL) y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. Tras evaporación del disolvente a presión reducida el aceite resultante fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación previa.

d) Desprotección de la amina pirrolidínica

Sobre una disolución del crudo resultante de la etapa anterior en EtOH (1 mL/mmol) se añadió Pd/C (10% Pd sobre carbono activado, 20% en peso). La mezcla de reacción resultante se agitó bajo atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atm) a temperatura ambiente durante 16 horas. Transcurrido ese tiempo, la solución se filtró sobre celita y el filtrado se concentró a presión reducida obteniéndose los  $\alpha,\alpha$ -dialquilprolinoles deseados que se purificaron mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 95:5).

<sup>5</sup> Adaptado de: K. Soai, H. Hachida, N. Yokota, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans 1*, **1987**, 1909-1914.

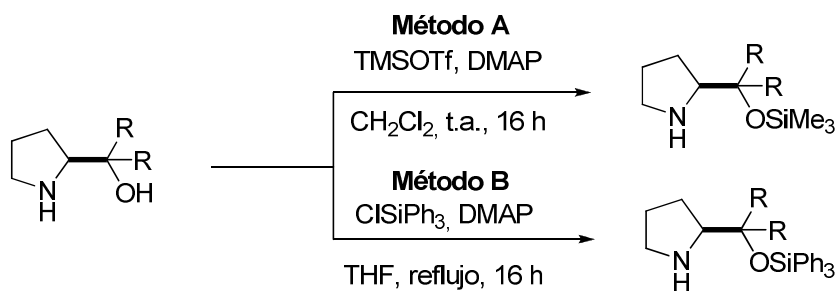
**R: *n*Hex.** Aceite amarillento. Rendimiento tras las cinco etapas 79% (4,26 g, 15,8 mmol). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 3,11-3,08 (m, 1H), 3,00-2,90 (m, 2H), 1,81-1,65 (m, 4H), 1,51-1,37 (m, 20H), 0,89 (t, *J* = 6,5 Hz, 6 H).

**R: *c*Hex.** Aceite amarillento. Rendimiento tras las cinco etapas: 67% (2,27 g, 13,4 mmol). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 3,66 (bs, 1H), 3,30 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,01-2,90 (m, 1H), 2,82-2,74 (m, 1H), 1,98 (bs, 1H), 1,82-1,11 (m, 14H).

**R: *i*Bu.** Sólido amarillo. Rendimiento tras las cinco etapas: 72% (3,07 g, 14,4 mmol). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 3,76 (bs, 1H), 3,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,01-2,90 (m, 2H), 2,33 (bs, 1H), 1,81-1,69 (m, 6H), 1,53-1,32 (m, 4H), 1,03 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 0,97 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 0,95 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H).

**R: *Bn*.** Sólido blanco. Rendimiento tras las cinco etapas: 75% (4,22 g, 15,0 mmol). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7,46-7,19 (m, 10H), 3,49 (bs, 1H), 3,33 (t, *J* = 7,70 Hz, 1H), 3,03 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 2,99-2,88 (m, 2H), 2,71 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 2,2 (bs, 1H), 2,08-1,70 (m, 4H).

e) O-Sililación de α,α-dialquilprolinoles



Método A

En un matraz previamente secado y bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se introdujeron una disolución del correspondiente α,α-dialquilprolinol obtenido en la etapa anterior (10 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) y DMAP (4,86 g, 40 mmol). Sobre la disolución enfriada a 0 °C se adicionó a continuación y lentamente triflato de trimetilsililo (5,54 mL, 30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y transcurrido ese tiempo se lavó con agua (2 x 10 mL), con HCl 0,1 M (1 x 10 mL) y con una disolución

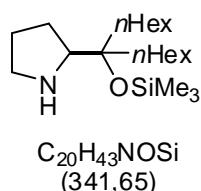


saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 10 mL). Las fases acuosas se combinaron y se extrajeron con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 10 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo de reacción resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ , 95:5). El producto resultante se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL). Por último, la fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , el disolvente se eliminó a presión reducida y el aceite resultante se almacenó a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  bajo  $\text{N}_2$ .

### Método B

En un matraz previamente secado y bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  se introdujeron una disolución del correspondiente  $\alpha,\alpha$ -dialquilprolinol obtenido en la etapa anterior (10 mmol) en THF anhidro (10 mL) y DMAP (2,43 g, 20 mmol). Sobre la disolución enfriada a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , se adicionó a continuación y lentamente una disolución de  $\text{ClSiPh}_3$  (5,18 g, 17,5 mmol) en THF (10 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a reflujo durante 16 h y transcurrido este tiempo, se eliminó el THF y el residuo resultante se redisolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó con agua (2 x 30 mL), con  $\text{HCl}$  0,1 M (1 x 10 mL), y una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (1 x 30 mL). Las fases acuosas se extrajeron con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 20 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose un crudo de reacción que se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ , 95:5). El producto resultante se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL). Por último, la fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto resultante se almacenó a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  bajo  $\text{N}_2$ .

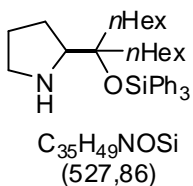
### **(S)-2-(7-(Trimetilsililo)tridecan-7-il)pirrolidina (C4)**



El catalizador **C4** se preparó a partir de *L*-prolina siguiendo el procedimiento general y utilizando *n*HexMgBr (30 mL, 60 mmol, solución 2,0 M en  $\text{Et}_2\text{O}$ ) en la reacción de Grignard. La etapa de sililación se efectuó siguiendo el método A. El rendimiento tras las seis etapas de reacción fue del 59% (2,02 g, 11,18 mmol). Aceite amarillo.  $[\alpha]_{25}^D = -15,6$  ( $c = 1,00\text{ g}/100\text{ mL}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3,01-2,98 (m, 1H), 2,88-2,85 (m, 1H), 2,72-2,70 (m, 1H), 1,66-1,58 (m, 5H), 1,54-1,38 (m, 3H), 1,30-1,24 (m,

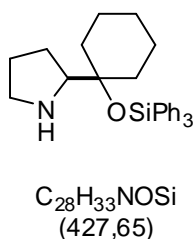
16H), 0,87-1,86 (m, 6H), 0,09 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 79,8, 66,1, 47,2, 38,1, 37,9, 31,1, 30,0, 26,14, 26,1, 24,2, 24,1, 22,7, 22,6, 14,0, 3,0. HRMS (TOF MS  $\text{Cl}^+$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{43}\text{NOSi}$ : 342,3191; encontrada: 342,3181.

### (S)-2-(7-(Trifenilsililoxi)tridecan-7-il)pirrolidina (C5)

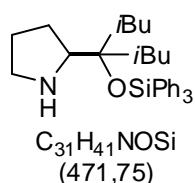


El catalizador **C5** se preparó a partir de la *L*-prolina siguiendo el procedimiento general y utilizando *n*HexMgBr (30 mL, 60 mmol, solución 2,0 M en  $\text{Et}_2\text{O}$ ) en la reacción de Grignard. La etapa de sililación se efectuó siguiendo el método B. El rendimiento tras las seis etapas de reacción fue del 74% (7,81 g, 14,80 mmol). Aceite amarillo.  $[\alpha]_{25}^{\text{D}} = -2,5$  ( $c = 1,00$  g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,73,-7,67 (m, 6H), 7,45-7,31 (m, 9H), 3,17-3,01 (m, 1H), 2,95-2,78 (m, 1H), 2,77-2,63 (m, 1H), 1,74-1,53 (m, 4H), 1,38-0,96 (m, 20H), 0,84 (t, 6H,  $J = 6,4$  Hz).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 135,6, 129,5, 127,6, 82,5, 66,0, 47,0, 38,4, 37,5, 31,7, 29,8, 26,4, 25,9, 24,1, 23,8, 22,6, 14,1. HRMS (TOF MS  $\text{Cl}^+$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): calculada para  $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{NOSi}$ : 528,3662; encontrada: 528,3688.

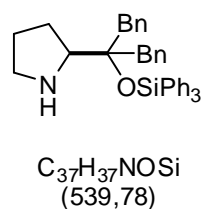
### (S)-2-(1-(Trifenilsililoxi)ciclohexil)pirrolidina (C6)



El catalizador **C6** se preparó a partir de la *L*-prolina siguiendo el procedimiento general y utilizando  $\text{BrMgCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{MgBr}$  (40 mL, 60 mmol, solución 1,5 M en  $\text{Et}_2\text{O}$ ) en la reacción de Grignard. La etapa de sililación se efectuó siguiendo el método B. El rendimiento tras las seis etapas de reacción fue del 58% (4,90 g, 11,50 mmol). Aceite Amarillo.  $[\alpha]_{25}^{\text{D}} = -8,2$  ( $c = 1,00$  g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,74-7,66 (m, 5H), 7,49-7,35 (m, 10H), 3,29 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,76 (dd,  $J_1 = 7,2$  Hz,  $J_2 = 10,5$  Hz, 1H), 1,78-1,09 (m, 15H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 137,1, 136,0, 130,0, 128,1, 79,8, 64,4, 47,6, 37,2, 36,9, 26,5, 26,4, 25,9, 23,6, 23,4. HRMS (TOF MS  $\text{Cl}^+$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): calculada para  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{NOSi}$ : 428,2410; encontrada: 428,2430.

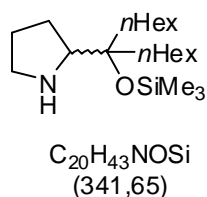
**(S)-2-(2,6-Dimetil-4-(trimetilsililoxi)hept-4-il)pirrolidina (C7)**

El catalizador **C7** se preparó a partir de la *L*-prolina siguiendo el procedimiento general y utilizando *t*BuMgBr (30 mL, 60 mmol, solución 2,0 M en Et<sub>2</sub>O) en la reacción de Grignard. La etapa de sililación se efectuó siguiendo el método B. El rendimiento tras las seis etapas de reacción fue del 61% (5,76 g, 12,20 mmol). Sólido blanco. p.f. = 112-115 °C.  $[\alpha]_{25}^D = +20,3$  (c = 1,00 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7,74-7,67 (m, 6H), 7,45-7,33 (m, 9H), 3,24 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,74 (dt, *J*<sub>1</sub> = 6,4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 12,7 Hz, 1H), 2,69-2,60 (m, 1H), 1,97-1,79 (m, 2H), 1,74 (dd, *J*<sub>1</sub> = 5,6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 14,4 Hz, 2H), 1,59 (dd, *J*<sub>1</sub> = 3,4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10,9 Hz, 2H), 1,55-1,48 (m, 2H), 1,50 (bs, 1H), 1,33 (dd, *J*<sub>1</sub> = 5,7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 14,2, 2H), 0,97 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,90 (d, *J* = 2,5 Hz, 3H), 0,88 (d, *J* = 2,5 Hz, 3H), 0,70 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 137,4, 135,8, 129,3, 127,5, 84,2, 65,7, 47,0, 44,8, 27,2, 26,3, 25,3, 25,1, 24,9, 23,8, 23,4. HRMS (TOF MS Cl<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>): calculada para C<sub>31</sub>H<sub>42</sub>NOSi: 472,3035; encontrada: 472,3039.

**(S)-2-(1,3-Difenil-2-(trifenilsililoxi)propan-2-il)pirrolidina (C8)**

El catalizador **C8** se preparó a partir de la *L*-prolina siguiendo el procedimiento general y utilizando BnMgBr (30 mL, 60 mmol, solución 2,0 M en Et<sub>2</sub>O) en la reacción de Grignard. La etapa de sililación se efectuó siguiendo método B. El rendimiento tras las seis etapas de reacción fue del 68% (7,34 g, 13,60 mmol). Sólido blanco. p.f. = 125-126 °C.  $[\alpha]_{25}^D = -12,5$  (c = 1,00 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7,55-7,17 (m, 25H), 3,20 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,13 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,02 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 2,84 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 2,78 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 2,75-2,60 (m, 2H), 1,76-1,65 (m, 4H), 1,55-1,46 (m, 1H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 138,0, 137,9, 137,1, 135,8, 135,2, 131,4, 131,4, 129,8, 129,4, 127,8, 127,5, 126,1, 83,7, 63,8, 47,3, 43,6, 2,0, 27,8, 26,9. HRMS (TOF MS Cl<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>): calculada para C<sub>35</sub>H<sub>50</sub>NOSi: 540,2723; encontrada: 540,2744.

**(rac)-2-(7-(Trimetilsililo)tridecan-7-il)pirrolidina (rac-C4)**

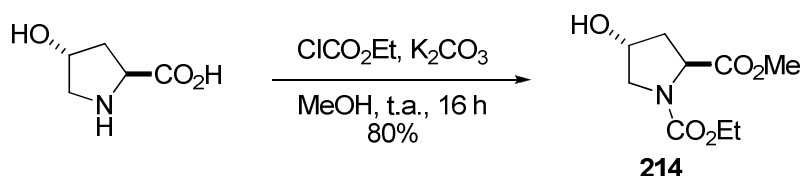


El catalizador *rac*-**C4** se preparó siguiendo el mismo procedimiento experimental empleado para la síntesis de **C4** pero usando la *D,L*-Prolina como material de partida.

**6.2.3 Catalizadores del grupo III**

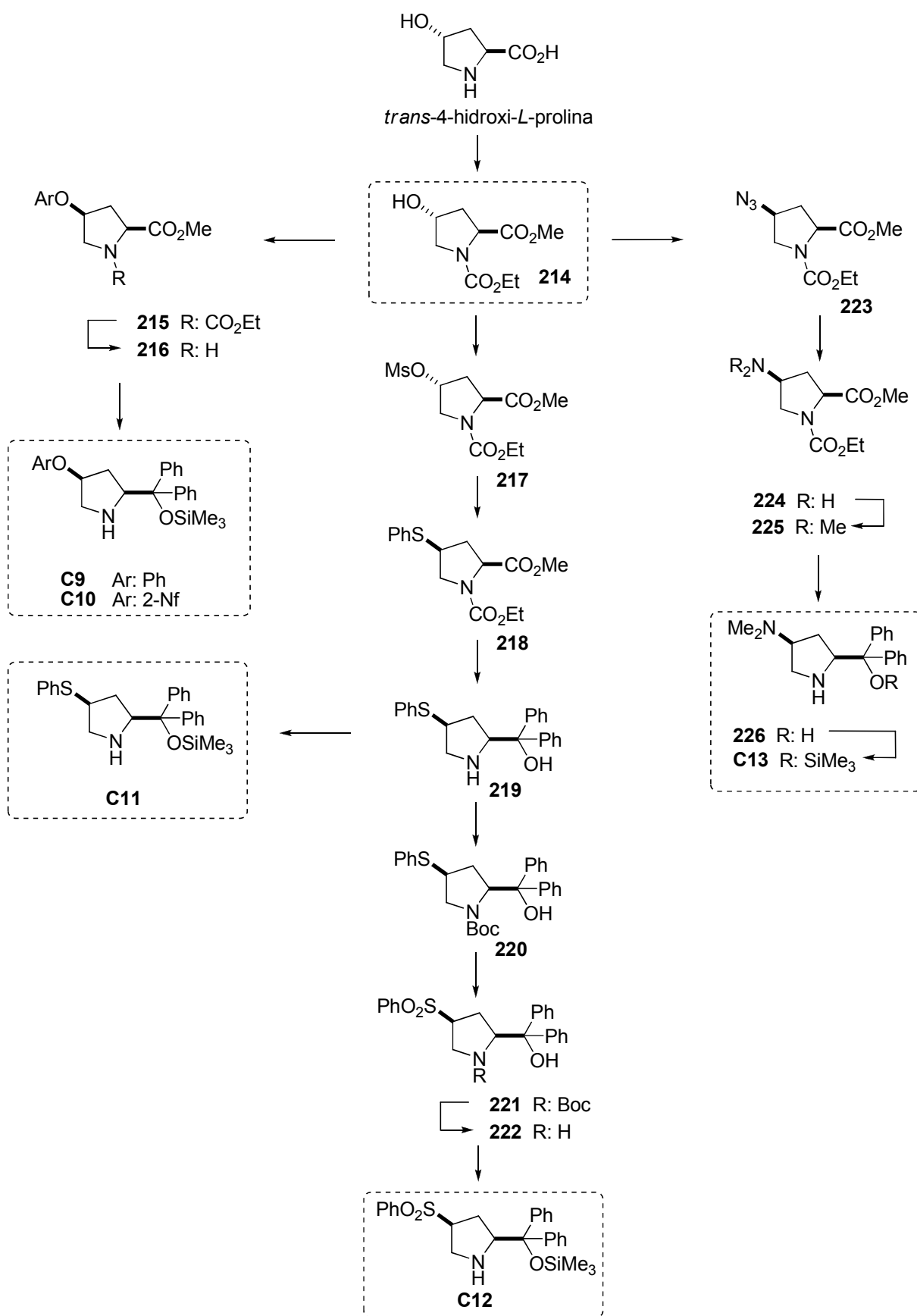
6.2.3.1 Esquema general

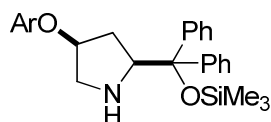
Síntesis del éster metílico de la *trans*-*N*-etoxicarbonil-4-hidroxiprolina **214**<sup>6</sup>



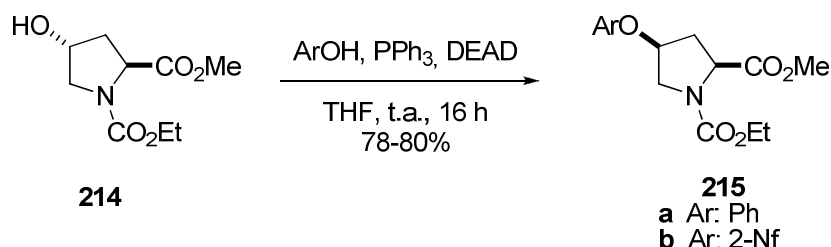
En un matraz de 250 mL previamente secado y bajo atmósfera de  $N_2$  se introdujeron *trans*-4-hidroxi-*L*-prolina (6,61 g, 50 mmol),  $K_2CO_3$  (11,00 g, 80 mmol), previamente secado en estufa (60-80 °C), y 80 mL de MeOH. Sobre esta mezcla preenfriada a 0 °C, se adicionó lentamente  $ClCO_2Et$  (14,3 mL, 150 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, tras lo cual, se filtraron los sólidos y el filtrado se concentró en rotavapor, se diluyó con  $Et_2O$  (200 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl (2 x 50 mL). Las fases acuosas se extrajeron con  $Et_2O$  (2 x 50 mL) y el combinado de las fases orgánicas, se secó sobre  $MgSO_4$  y el disolvente se eliminó a presión reducida. El aceite transparente resultante **214** fue empleado como material de partida en la siguiente etapa sin necesidad de previa purificación. Rendimiento: 80% (8,69 g, 40 mmol).

<sup>6</sup> Adaptado de : A. Quintard, S. Belot, E. Marchal, A. Alexakis, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 927-936.



6.2.3.2 Síntesis de los catalizadores **C9** y **C10**

**C9** Ar: Ph  
**C10** Ar: 2-Nf

a) Reacción de Mitsunobu<sup>7</sup>

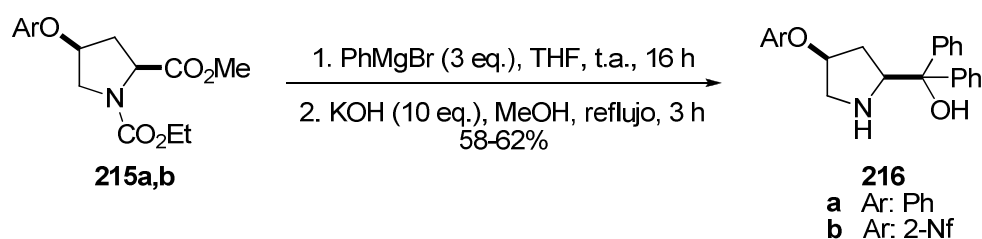
En un matraz de 500 mL previamente secado y bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se introdujeron una disolución del éster metílico de la *trans*-*N*-etoxicarbonil-4-hidroxiprolina **214** (6,50 g, 30 mmol) en THF anhidro (150 mL) y PPh<sub>3</sub> (12,0 g, 45 mmol) y sobre la disolución resultante enfriada a 0 °C se añadió el correspondiente fenol (45 mmol) y se agitó la mezcla durante 30 min a esta temperatura. A continuación se goteó a 0 °C y lentamente (durante 20 min) DEAD (7,3 mL, 45 mmol) y se continuó la agitación durante 16 h adicionales a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se evaporó el THF y el residuo obteniendo se diluyó con Et<sub>2</sub>O (100 mL). A continuación se añadió hexano (100 mL) y el precipitado de Ph<sub>3</sub>P=O se separó por filtración. El proceso de adición de hexano y posterior filtración se repitió hasta que no se observó formación de más precipitado. Por último, el disolvente se eliminó a presión reducida y el correspondiente crudo de reacción **215** se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel del sílice (eluyente, hexano:AcOEt, 90:10).

<sup>7</sup> a) Adaptado de, ver ref. 6. Para revisiones sobre la reacción de Mitsunobu, consultar: b) K. C. K. Swamy, N. N. B. Kumar, E. Balaraman, K. V. P. P. Kumar, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551-2651. c) T. Y. S. But, P. H. Toy, *Chem. Asian. J.* **2007**, *2*, 1340-1355.

**Ar: Ph (215a).** Aceite amarillento. Rendimiento 80% (7,05 g, 24 mmol).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,30 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 6,99 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 6,83 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 5,13-4,90 (m, 1H), 4,58 (ddd,  $J_1 = 2,3$ ,  $J_2 = 8,5$  Hz,  $J_3 = 24,5$  Hz, 1H), 4,29-4,10 (m, 2H), 3,91-3,70 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,55-2,44 (m, 2H), 1,34-1,22 (m, 3H).

**Ar: 2-Nf (215b).** Aceite amarillento. Rendimiento: 78% (8,00 g, 23,4 mmol).  $^1\text{H-RMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,88-6,98 (m, 7 H), 5,15-5,02 (m, 1H), 4,60 (dd,  $J_1 = 8,4$  Hz,  $J_2 = 18,1$  Hz, 1H), 4,31-4,09 (m, 2H), 3,91-3,82 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,67-2,45 (m, 2H), 1,27 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

b) Reacción de Grignard e hidrólisis



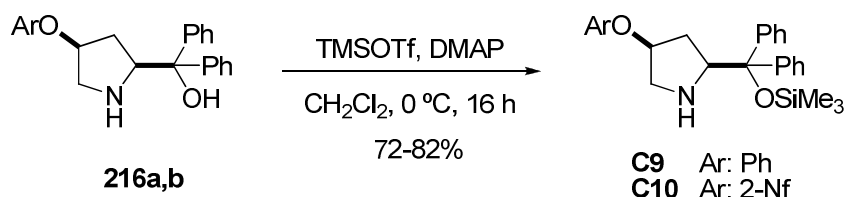
En un matraz de 250 mL previamente secado y bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  se introdujo una disolución del correspondiente producto **215** obtenido en la etapa anterior (20 mmol) en THF (40 mL). Sobre esta disolución enfriada a  $0^\circ\text{C}$  se adicionó lentamente  $\text{PhMgBr}$  (60 mL, 60 mmol, solución 1,0 M en THF) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, tras lo cual se adicionó una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 mL) y se agitó 5 min adicionales. El líquido sobrenadante se separó por decantación dejando un precipitado blanco que se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 30 mL). Las fases orgánicas de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se combinaron junto con el líquido sobrenadante, y el combinado se lavó con una disolución saturada de  $\text{NaCl}$  (3 x 30 mL) y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . Tras evaporación del disolvente a presión reducida el residuo resultante fue redisoluto en MeOH (50 mL) y a la disolución resultante se le añadió  $\text{KOH}$  (11,20 g, 200 mmol) y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 3 h. Transcurrido este tiempo, se evaporó el MeOH en rotavapor, el residuo resultante se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 20 mL) y con una disolución saturada de  $\text{NaCl}$  (2 x 20

mL). El combinado de las fases orgánicas se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose el correspondiente producto deseado **216** que fue purificado mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ , 95:5).

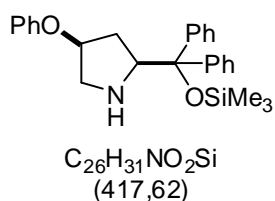
**Ar: Ph (216a).** Aceite amarillento. Rendimiento 62% (4,28 g, 12,4 mmol).  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,74-7,15 (m, 12H), 6,98-6,78 (m, 3H), 4,88-4,71 (m, 1H), 4,43-4,35 (m, 1H), 3,37-3,17 (m, 2H), 2,17-2,01 (m, 2H), 1,70 (bs, 1H), 1,28 (bs, 1H).

**Ar: 2-Nf (216b).** Sólido amarillo. Rendimiento 58% (4,60 g, 11,6 mmol).  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,88-7,03 (m, 17H), 5,00-4,89 (m, 1H), 4,50-4,37 (m, 1H), 3,43-3,22 (m, 2H), 2,26-1,98 (m, 2H), 1,63 (bs, 1H), 1,28 (bs, 1H).

c) Reacción de O-sililación

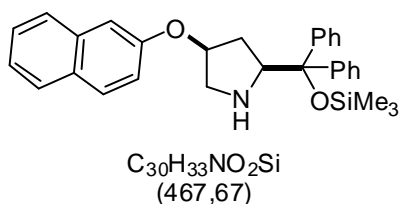


**(2S,4S)-2-(Difenil(trimetilsililoxi)metil)-4-fenoxipirrolidina (C9)**

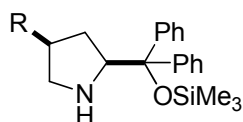


El catalizador **C9** se preparó a por sililación del producto **216a** obtenido en la etapa anterior siguiendo el método A descrito en la página 190. El rendimiento tras las cuatro etapas de reacción, partiendo del éster metílico de la *trans*-*N*-etoxicarbonil-4-hidroxiprolina **214** (6,50 g, 30 mmol), fue del 37% (4,68 g, 11,20 mmol). Aceite Amarillo.  $[\alpha]_{25}^D = -4,8$  ( $c = 0,80$  g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,53-6,70 (m, 15 H), 4,73-4,67 (m, 1H), 3,97 (t,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 3,23 (dd,  $J_1 = 5,2$  Hz,  $J_2 = 12,4$  Hz, 1H), 3,07 (dd,  $J_1 = 3,0$  Hz,  $J_2 = 12,3$  Hz, 1H), 1,92 (ddd,  $J_1 = 6,8$  Hz,  $J_2 = 9,2$  Hz,  $J_3 = 14,7$  Hz, 1H), 1,79 (ddd,  $J_1 = 4,7$  Hz,  $J_2 = 8,7$  Hz,  $J_3 = 14,1$  Hz, 1H), -0,06 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 157,7, 146,8, 145,3, 129,3, 128,7, 127,7, 127,2, 126,8, 120,4, 115,4, 82,4, 77,3, 66,4, 53,9, 35,7, 2,1. HRMS (TOF MS  $\text{Cl}^+$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): calculada para  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{NO}_2\text{Si}$ : 418,2202; encontrada: 418,2207.

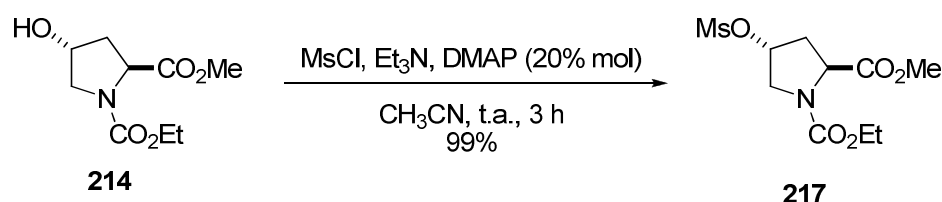


**(2S,4S)-2-(Difenil(trimetilsililo)metil)-4-(naftalen-2-iloxi)pirrolidina (C10)**

El catalizador **C10** se preparó por siliación del producto **216b** obtenido en la etapa anterior siguiendo el método A descrito en la página 190. El rendimiento tras las cuatro etapas de reacción, partiendo del éster metílico de la *trans-N*-etoxicarbonil-4-hidroxiprolina **214** (6,50 g, 30 mmol), fue del 34% (4,75 g, 10,20 mmol). Sólido blanco. p.f. = 71-74 °C.  $[\alpha]_{25}^D = -2,2$  ( $c = 1,00$  g/100 mL,  $CH_2Cl_2$ ).  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,79-7,71 (m, 3H), 7,57-7,15 (m, 12H), 7,09-6,85 (m, 2H), 4,92 (m, 1H), 4,17 (t,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 3,34 (d,  $J = 12,3$  Hz, 1H), 3,25 (dd,  $J_1 = 5,0$  Hz,  $J_2 = 12,4$  Hz, 1H), 2,54 (bs, 1H), 2,20 (dt,  $J_1 = 7,2$  Hz,  $J_2 = 14,3$  Hz, 1H), 2,02-1,89 (m, 1H), -0,02 (s, 9H).  $^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 155,3, 145,8, 144,8, 134,4, 132,2, 129,4, 128,6, 127,9, 127,6, 127,5, 127,1, 126,7, 126,30, 123,6, 119,5, 107,7, 82,4, 66,7, 52,8, 35,3, 2,1. HRMS (TOF MS  $Cl^+$ ,  $[M+H]^+$ ): calculada para  $C_{30}H_{34}NO_2Si$ : 468,2359; encontrada: 468,2352.

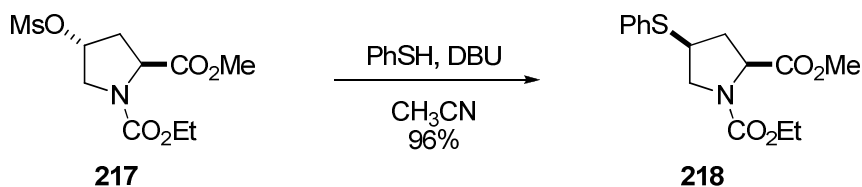
**6.2.3.3 Síntesis de los catalizadores C11 y C12**

**C11** R: SPh  
**C12** R:  $SO_2Ph$

**a) Reacción de mesilación**

En un matraz de 500 mL previamente secado y bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se introdujeron una disolución del éster metílico de la *trans*-N-etoxicarbonil-4-hidroxirolina **214** (6,50 g, 30 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (150 mL), Et<sub>3</sub>N (10,4 mL, 75 mmol) y DMAP (750,0 mg, 6 mmol, 20% mol) y sobre esta disolución enfriada a 0 °C se adicionó lentamente MsCl (4,7 mL, 60 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se eliminó el CH<sub>3</sub>CN en rotavapor y el residuo resultante se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL), se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x 20 mL), una disolución de HCl 0,1 M (2 x 20 mL) y una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 20 mL). Las fases acuosas fueron combinadas y el combinado resultante se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 mL). El combinado de las fases orgánicas se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose un aceite naranja **217** que fue utilizado en la siguiente etapa sin previa purificación. Rendimiento esencialmente cuantitativo (8,86 g, 30 mmol). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 5,31 (bs, 1H), 4,52 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9,7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 17,4 Hz, 1H), 4,23-4,11 (m, 2H), 3,98-3,83 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,75-2,55 (m, 1H), 2,37-2,26 (m, 1H), 1,33-1,22 (m, 3H).

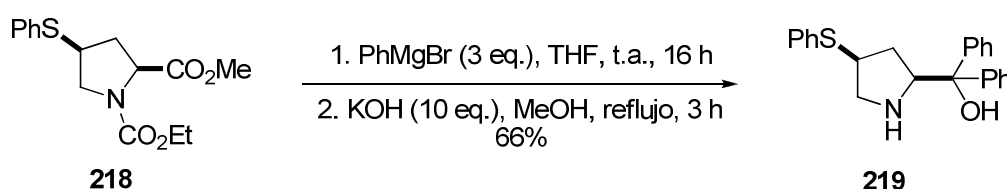
b) Reacción de sustitución



El crudo anterior **217** fue disuelto en CH<sub>3</sub>CN (150 mL) y sobre esta disolución enfriada a 0 °C se adicionó lentamente, por este orden, DBU (8,1 mL, 54 mmol) y PhSH (6,6 mL, 60 mmol). Tras agitar la mezcla durante 16 h a t.a. se eliminó el CH<sub>3</sub>CN en rotavapor y el residuo resultante se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL), se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x 20 mL), con una disolución acuosa 0,1 M de HCl (2 x 20 mL) y una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 20 mL). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 mL). El combinado de las fases orgánicas se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo obtenido **218** fue purificado mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente, hexano:AcOEt, 95:5). Aceite

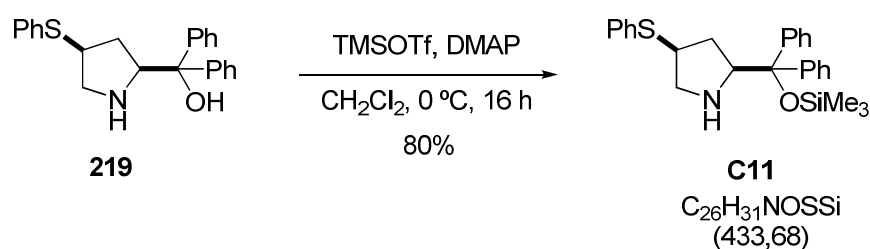
amarillento. Rendimiento 96% (8,90 g, 28,80 mmol).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,48-7,39 (m, 2H), 7,39-7,26 (m, 3H), 4,41 (dd,  $J_1 = 11,2$  Hz,  $J_2 = 18,6$  Hz, 1H), 4,23-4,12 (m, 2H), 4,09-3,92 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,70 (dd,  $J_1 = 7,5$  Hz,  $J_2 = 14,9$  Hz, 1H), 3,44 (t,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 2,67 (dd,  $J_1 = 7,0$  Hz,  $J_2 = 13,2$  Hz, 1H), 2,15-2,07 (m, 1H), 1,26 (m, 3H).

c) Reacción de Grignard e hidrólisis



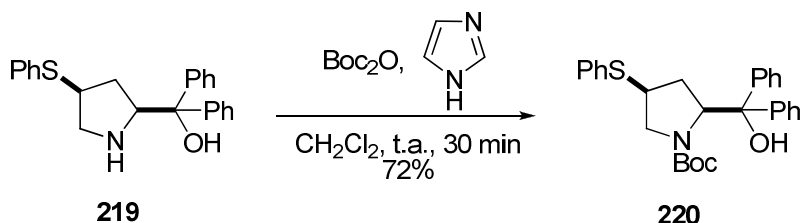
El crudo **218** anterior fue sometido a las mismas condiciones de reacción de Grignard y posterior hidrólisis descritas en la página 197, obteniéndose tras purificación **219** como un sólido blanco. Rendimiento: 66% (6,87 g, 19,0 mmol).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,61 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 7,52 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 7,45-7,13 (m, 11H), 4,75 (bs, 1H), 4,40 (dd,  $J_1 = 7,5$  Hz,  $J_2 = 8,4$  Hz, 1H), 3,72 (dt,  $J_1 = 7,3$  Hz,  $J_2 = 14,4$  Hz, 1H), 3,40 (dd,  $J_1 = 6,9$  Hz,  $J_2 = 10,4$  Hz, 1H), 3,06 (dd,  $J_1 = 5,2$  Hz,  $J_2 = 10,5$  Hz, 1H), 2,26 (bs, 1H), 2,15-1,97 (m, 1H), 1,93-1,74 (m, 1H). HRMS (TOF MS  $\text{Cl}^+$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NOS}$ : 362,1578; encontrada: 362,1594.

d) Reacción de sililación. Síntesis de C11



**(2S,4S)-2-(Difenil(trimetilsililo)metil)-4-(feniltio)pirrolidina (C11)**

El producto anterior **219** fue sometido al método de sililación A descrito en la página 190. El rendimiento tras las cinco etapas de reacción, partiendo del éster metílico de la *trans*-*N*-etoxicarbonil-4-hidroxirolina **214** (6,50 g, 30 mmol), fue del 50% (6,50 g, 15,00 mmol). Sólido blanco. p.f. = 144-145 °C.  $[\alpha]_{25}^D = -11,0$  (c = 1,00 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7,53-7,50 (m, 2H), 7,39-7,19 (m, 13H), 4,17 (dd,  $J_1 = 6,9$  Hz,  $J_2 = 9,4$  Hz, 1H), 3,72-3,60 (m, 1H), 3,32 (dd,  $J_1 = 6,7$  Hz,  $J_2 = 11,4$  Hz, 1H), 3,34 (bs, 1H), 2,78 (dd,  $J_1 = 6,4$  Hz,  $J_2 = 11,4$  Hz, 1H), 2,07 (dt,  $J_1 = 7,2$  Hz,  $J_2 = 14,1$  Hz, 1H), 1,67 (dd,  $J_1 = 6,6$  Hz,  $J_2 = 15,7$  Hz, 1H), -0,03 (s, 8H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 145,7, 144,4, 130,4, 128,9, 128,8, 127,8, 127,6, 127,4, 127,2, 126,5, 82,6, 66,3, 54,1, 44,5, 35,1, 2,1. HRMS (TOF MS Cl<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>): calculada para C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>NOSSi: 434,1974; encontrada: 434,1991.

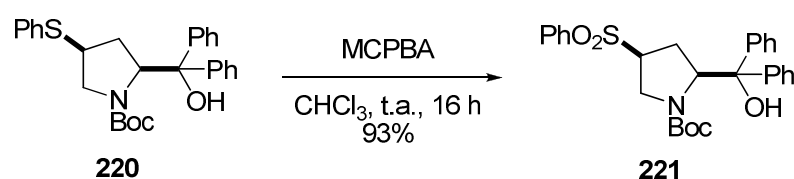
e) Protección de la amina pirrolidínica<sup>8</sup>

Sobre una disolución de **219** (2,53 g, 7,0 mmol) obtenido según el procedimiento descrito en la página anterior en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 mL) se añadió Boc<sub>2</sub>O (2,30 g, 10,5 mmol). Tras agitar esta disolución durante 15 min a temperatura ambiente, se añadió imidazol (980 mg, 14 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo otros 15 min en agitación a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se añadió una disolución de HCl 0,2 M (10 mL) y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con una disolución de HCl 0,2 M (10 mL) y con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose el producto deseado **220** como un sólido que se purificó por sucesivos lavados con Et<sub>2</sub>O.

<sup>8</sup> Adaptado de Y. Basel, A. Hassner, *Synthesis*, **2001**, 4, 550-552.

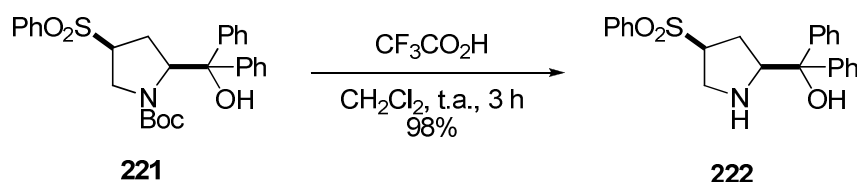
Rendimiento: 72% (2,33 g, 5,04 mmol). Sólido blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,46 (m, 4H), 7,43-7,23 (m, 11H), 4,89 (t,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 3,99 (dd,  $J_1 = 8,1$  Hz,  $J_2 = 10,3$  Hz, 1H), 3,52-3,36 (m, 1H), 2,80 (t,  $J = 10,7$  Hz, 1H), 2,51-2,34 (m, 1H), 1,93 (ddd,  $J_1 = 8,4$  Hz,  $J_2 = 10,7$  Hz,  $J_3 = 13,9$  Hz, 1H), 1,61 (bs, 1H), 1,31 (s, 9H).

f) Reacción de oxidación del S<sup>9</sup>



Sobre una disolución de **220** obtenido en la etapa anterior (2,30 g, 5 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (25 mL), se añadió MCPBA (3,1 g, 12,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Transcurrido ese tiempo el sólido formado fue separado por filtración y el filtrado fue lavado con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose el producto deseado **221** como un sólido que fue lavado sucesivas veces con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Rendimiento: 93% (2,30 g, 4,65 mmol). Sólido blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,92-7,20 (m, 15H), 4,98 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 4,02-3,87 (m, 1H), 3,79-3,62 (m, 1H), 3,65-3,48 (m, 1H), 2,50-2,29 (m, 2H), 1,58 (bs, 1H), 1,20 (s, 9H).

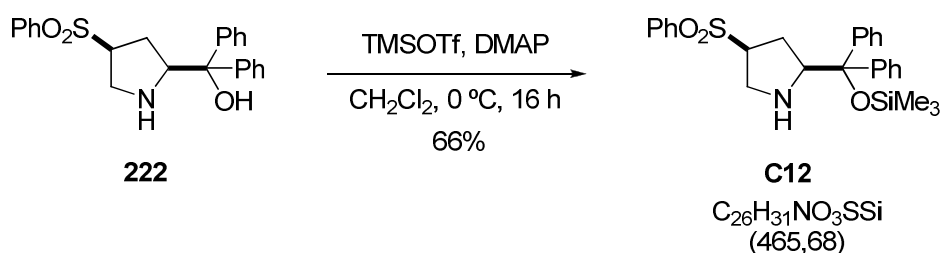
g) Desprotección de la amina pirrolidínica



<sup>9</sup> Adaptado de: J.-P. Begue, A. M'Bida, D. Donnet-Delpon, B. Novo, G. Resnati, *Synthesis*, **1996**, 399-402.

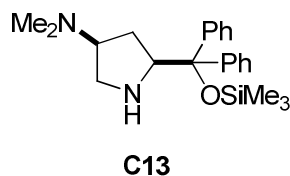
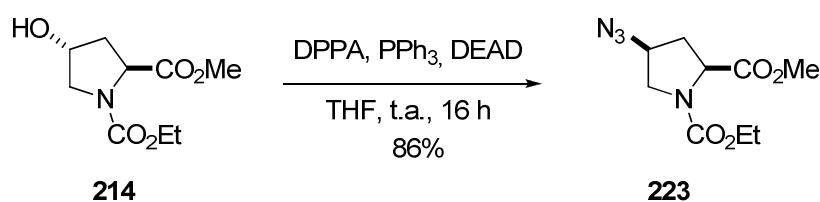
Sobre una disolución de **221** obtenido en la etapa anterior (2,00 g, 4,1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). A la disolución resultante se añadió a 0 °C CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (1,0 mL, 12,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Transcurrido ese tiempo la mezcla de reacción se concentró a presión reducida obteniendo un sólido que fue lavado con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 10 mL) y Et<sub>2</sub>O (2 x 10 mL) obteniendo así el producto **222** puro. Rendimiento: 98% (1,57 g, 4,0 mmol). Sólido Blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7,72-7,20 (m, 15H), 4,69 (dd, *J*<sub>1</sub> = 5,6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10,6 Hz, 1H), 4,22 (dd, *J*<sub>1</sub> = 6,1 Hz, *J*<sub>2</sub> = 12,8 Hz, 1H), 3,95-3,79 (m, 1H), 3,41 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8,5 Hz, *J*<sub>2</sub> = 12,0 Hz, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,85-1,68 (m, 1H), 1,63 (bs, 2H). HRMS (TOF MS Cl<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>): calculada para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>S: 394,1477; encontrada: 394,1482.

#### h) Reacción de sililación. Síntesis de C12



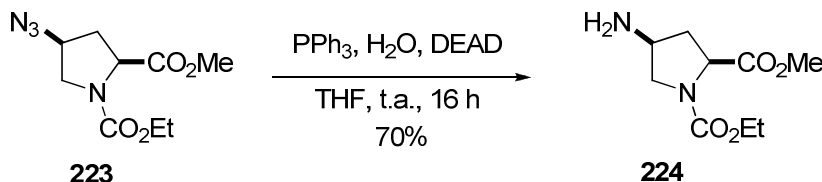
#### (2*S*,4*S*)-2-(Difenil(trimetilsililoxi)metil)-4-(fenilsulfonil)pirrolidina (**C12**)

La sililación del alcohol **222** obtenido en la etapa anterior se realizó siguiendo el método A descrito en la página 190. El rendimiento global tras las ocho etapas de reacción, partiendo de la *trans*-*N*-etoxicarbonil-4-hidroxiprolina **214** (6,50 g, 30 mmol), fue del 27% (3,75 g, 8,0 mmol). Sólido blanco. p.f. = 177-159 °C. [α]<sub>25</sub><sup>D</sup> = -8,15 (c = 0,65 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7,87-7,24 (m, 15H), 3,83 (dd, *J*<sub>1</sub> = 5,7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10,3 Hz, 1H), 3,65-3,48 (m, 2H), 3,14 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 12,7 Hz, 1H), 2,09-1,88 (m, 1H), 1,18 (bs, 1H), 1,67-1,52 (m, 1H), -0,05 (s, 7H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 146,5, 144,6, 133,6, 129,3, 129,2, 128,4, 127,8, 127,7, 126,9, 81,7, 68,0, 63,2, 48,8, 30,6, 2,0. HRMS (TOF MS Cl<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>): calculada para C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>3</sub>SSi: 466,1872; encontrada: 466,1873.

6.2.3.4 Síntesis del catalizador **C13**a) Reacción de Mitsunobu<sup>10</sup>

En un matraz de 500 mL previamente secado y bajo atmósfera de  $N_2$  se introdujeron una disolución del éster metílico de la *trans*-*N*-etoxicarbonil-4-hidroxiprolina **214** (6,50 g, 30 mmol) en THF anhidro (150 mL) y  $PPh_3$  (12,0 g, 45 mmol). Sobre la disolución resultante, enfriada a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , se añadió difenil fosforil azida (DPPA, 10,0 mL, 45 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a esta temperatura. A continuación se goteó lentamente (durante 20 min) y a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  DEAD (7,3 mL, 45 mmol) y la disolución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se evaporó el THF y el residuo obtenido se diluyó en  $Et_2O$  (100 mL). A continuación se añadió hexano (100 mL) y el precipitado de  $Ph_3P=O$  se separó por filtración. El proceso de adición de hexano y posterior filtración se repitió hasta que no se observó formación de más precipitado. Por último, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo de reacción **223** se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente, hexano:AcOEt, 90:10). Aceite amarillento. Rendimiento: 86% (6,25 g, 25,80 mmol).  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 4,54-4,41 (m, 1H), 4,36-4,28 (m, 1H), 4,25-4,13 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,77-3,72 (m, 1H), 3,54 (t,  $J = 10,5\text{ Hz}$ , 1H), 2,53-2,41 (m, 1H), 2,24-2,20 (m, 1H), 1,34-1,20 (m, 3H).

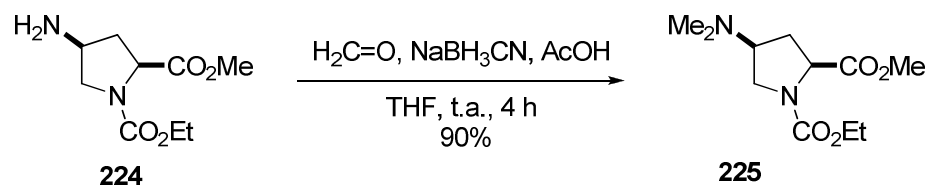
<sup>10</sup> a) J. A. Gómez-Vidal, R. B. Silverman, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2481-2484. b) Ver también, ref. 6 y 7.

b) Reacción de Staudinger<sup>11</sup>

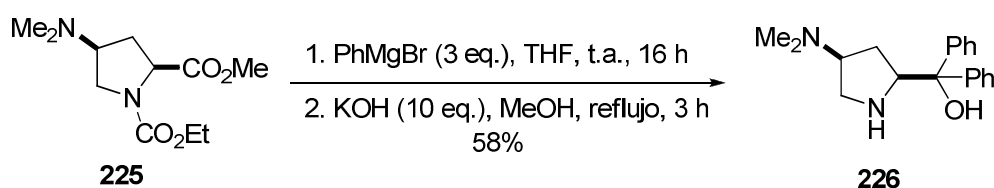
Sobre una disolución del producto **223** obtenido en la etapa anterior (4,84 g, 20 mmol) en THF (100 mL) a 40 °C se añadió  $\text{PPh}_3$  (5,35 g, 20 mmol) y la mezcla se mantuvo en agitación hasta observar el cese de desprendimiento de gases (generalmente 2 h). A continuación se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (4 mL) y tras agitar la mezcla a 40 °C durante 16 h, se evaporó el THF y el residuo obtenido se diluyó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 mL). A continuación se añadió hexano (100 mL) y el precipitado de  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$  se separó por filtración. El proceso de adición de hexano y posterior filtración se repitió hasta que no se observó formación de más precipitado. Sobre la fase etérea se añadió una disolución acuosa de HCl 6 M (50 mL). Ambas fases se separaron por decantación y la fase orgánica se lavó con HCl 6M (2 x 20 mL). El combinado de las fases acuosas se basificó (pH = 10) con una disolución de NaOH 6 M y se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 mL). Finalmente, el combinado de las fases orgánicas se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo resultante **224** se utilizó en la siguiente etapa sin necesidad de purificación previa. Aceite amarillento. Rendimiento: 70% (3,0 g, 14 mmol).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 4,41-4,30 (m, 1H), 4,24-4,09 (m, 3H), 3,78-3,70 (m, 3H), 3,65-3,52 (m, 1H), 3,34-3,27 (m, 1H), 2,54-2,41 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,44 (bs, 2H), 1,33-1,20 (m, 3H).

<sup>11</sup> a) Adaptado de U. Sundermeier, C. Döbler, G. M. Mehlretter, W. Baumann, M. Beller, *Chirality*, **2003**, 15, 127-134. Ver también: M. Tamaki, G. Han, V. J. Hruby, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1038-1042.



c) Reacción de N-metilación<sup>12</sup>

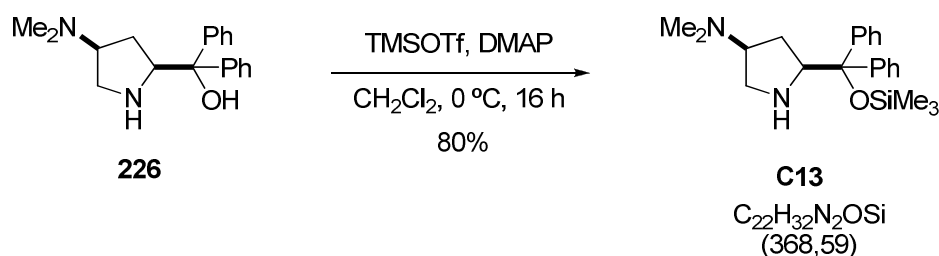
En un matraz de 250 mL previamente secado y bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se introdujeron una disolución del producto **224** obtenido en la etapa anterior (3,0 g, 14 mmol) en THF (100 mL) y una disolución acuosa de formaldehído al 36% en peso (17,5 mL, 235 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y a continuación se añadieron lentamente y a 0 °C NaBH<sub>3</sub>CN (9,3 g, 140 mmol) y AcOH (5 mL). Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y luego se neutralizó (pH = 7) añadiendo lentamente y a 0 °C una disolución de NaOH 1 M. Seguidamente se eliminó el THF en rotavapor y el residuo resultante se redisolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) y se lavó con una disolución saturada de NaCl (2 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniendo el crudo de reacción **225** que fue empleado en la siguiente etapa sin necesidad de purificación previa. Aceite amarillento. Rendimiento: 90% (3,1 g. 12,6 mmol). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 4,45-4,37 (m, 1H), 4,25-4,16 (m, 2H), 4,11-3,98 (m, 1H), 3,81-3,80 (m, 3H), 3,61-3,53 (m, 1H), 3,51-3,42 (m, 1H), 2,73 (s, 6H), 2,20-2,07 (m, 2H), 1,36-1,21 (m, 3H).

d) Reacción de Grignard e hidrólisis

<sup>12</sup> Adaptado de H. Kapnang, G. Charles, B. L. Sondengam, J. H. Hemo, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 39, 3469-3472.

Se siguió el mismo procedimiento de alquilación y posterior hidrólisis descrito en la página 197 para la síntesis de los catalizadores **C9** y **C10**, partiendo del producto **225** obtenido en la etapa anterior. Datos de **226**: Aceite amarillento. Rendimiento: 58% (2,20 g, 7,3 mmol).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,62-7,18 (m, 10H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,15 (q,  $J = 7,14$  Hz, 1H), 2,25 (s, 6H), 1,80-1,67 (m, 2H), 3,21-3,13 (m, 1 H), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,56 (bs, 1H), 2,01 (bs, 1H).

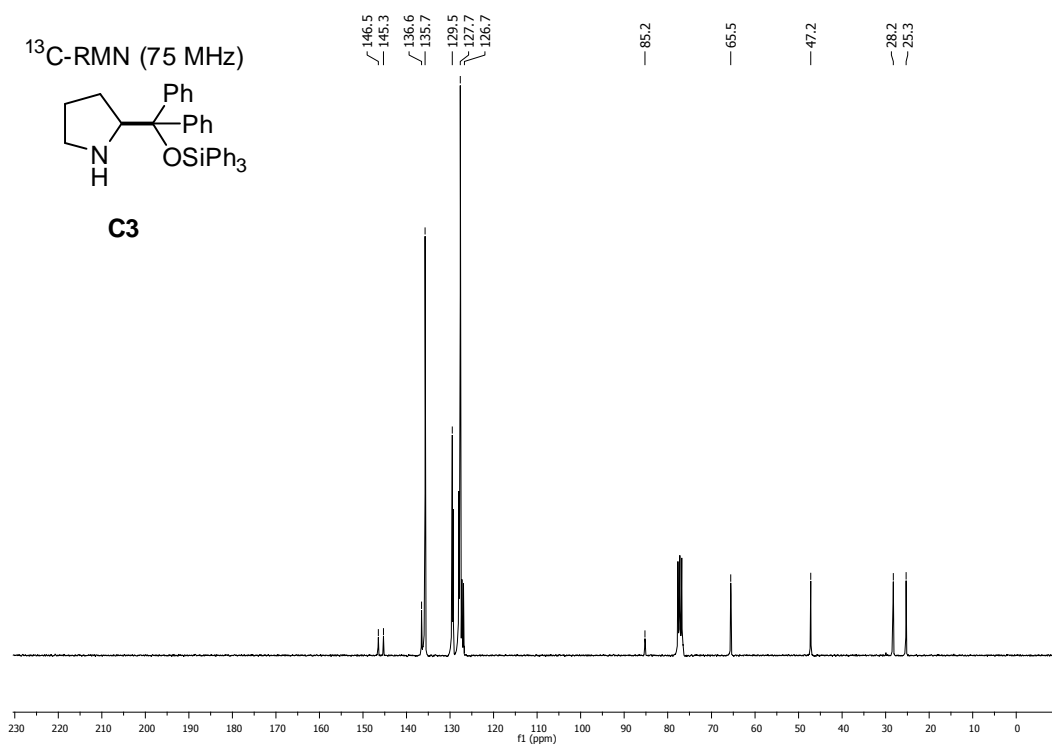
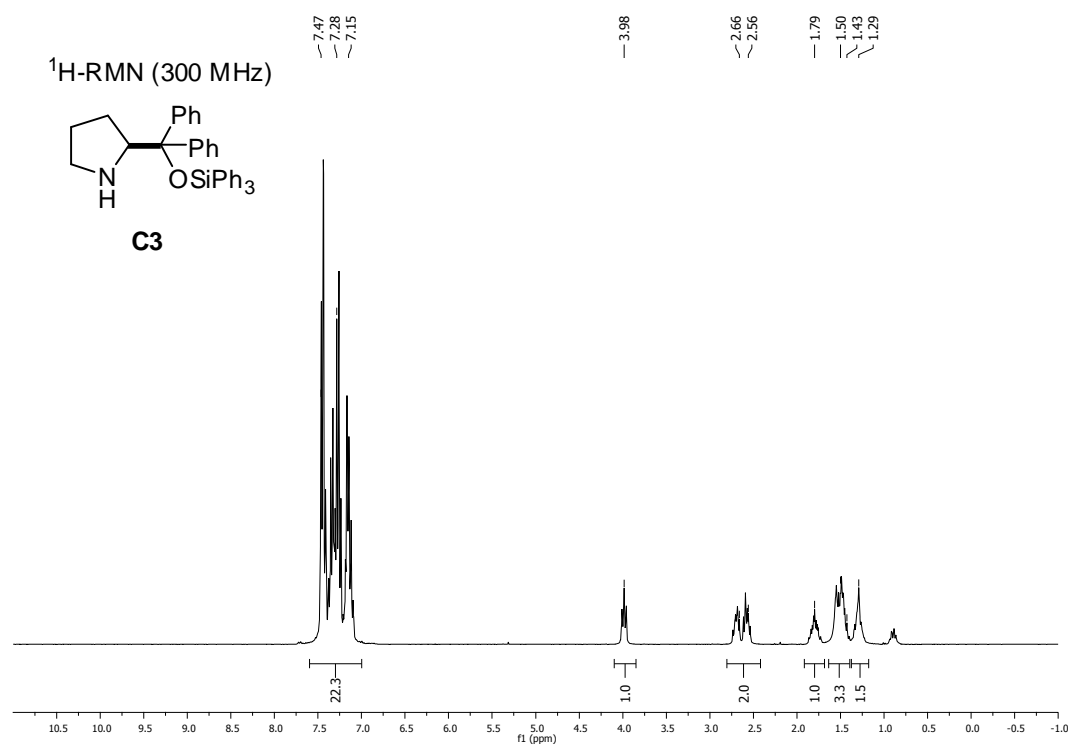
e) Reacción de O-sililación. Síntesis de **C13**

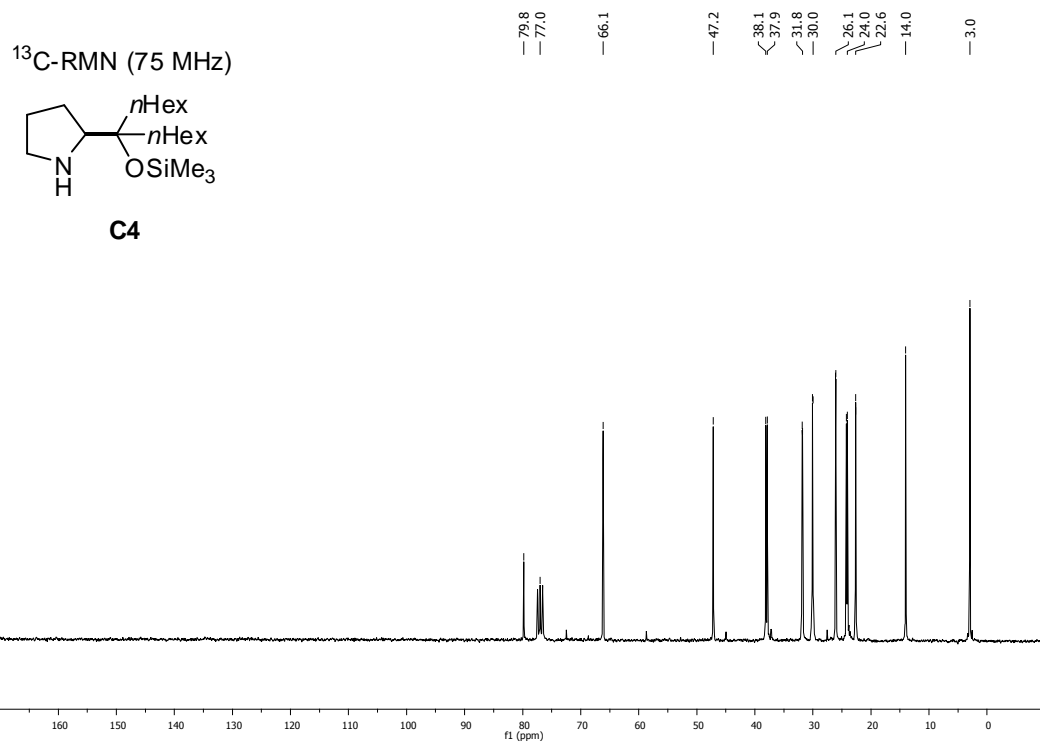
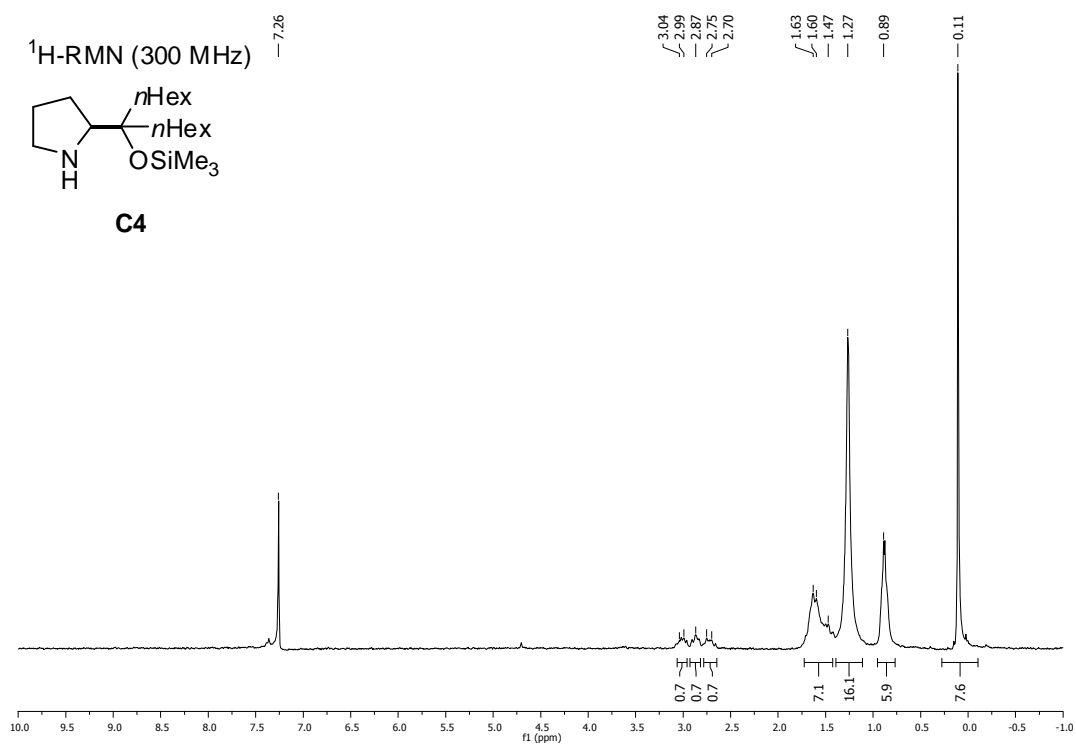


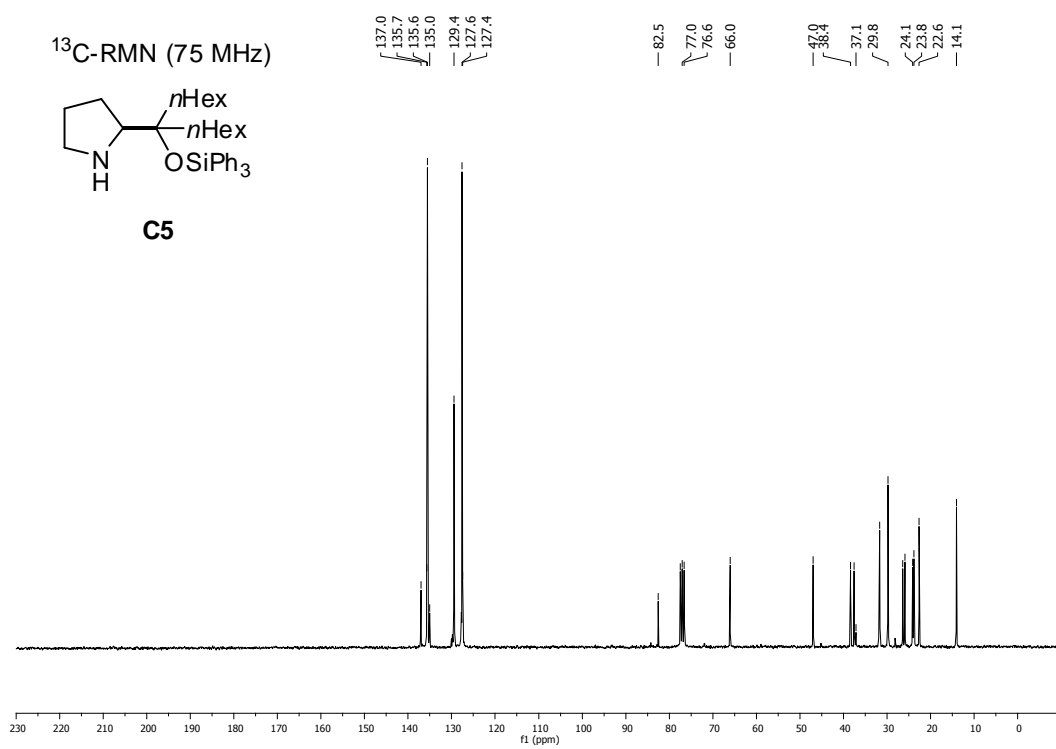
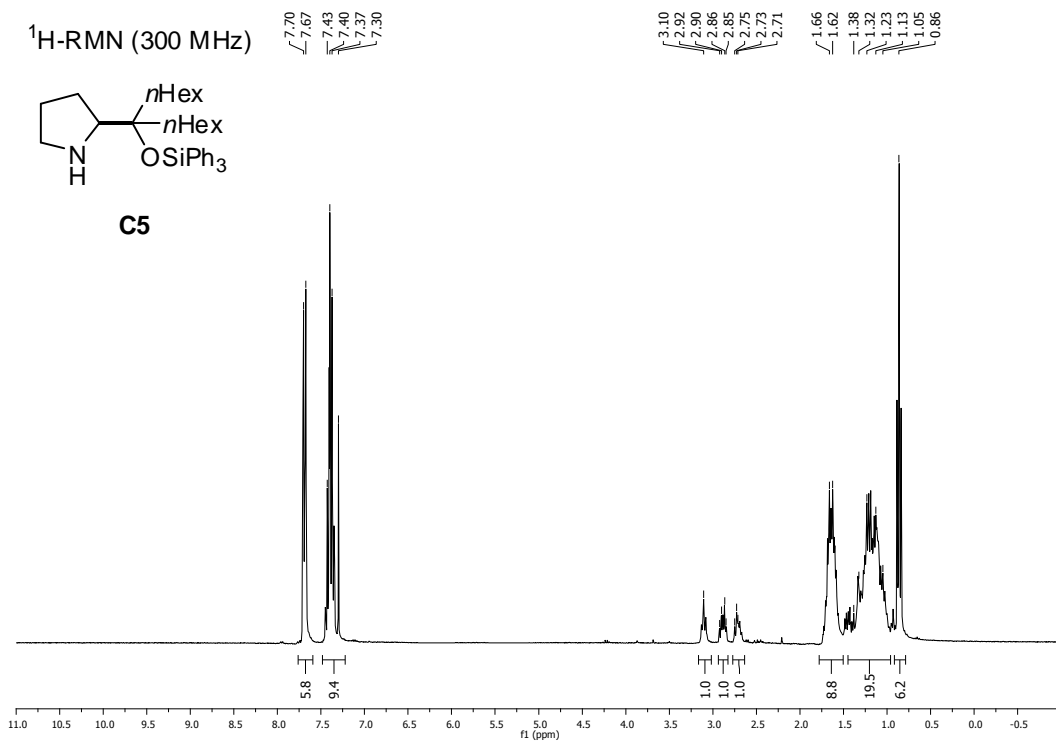
**(2S,4S)-2-(Difenil(trimetilsililoxi)metil)-4-(N,N-dimetilamino)pirrolidina (**C13**)**

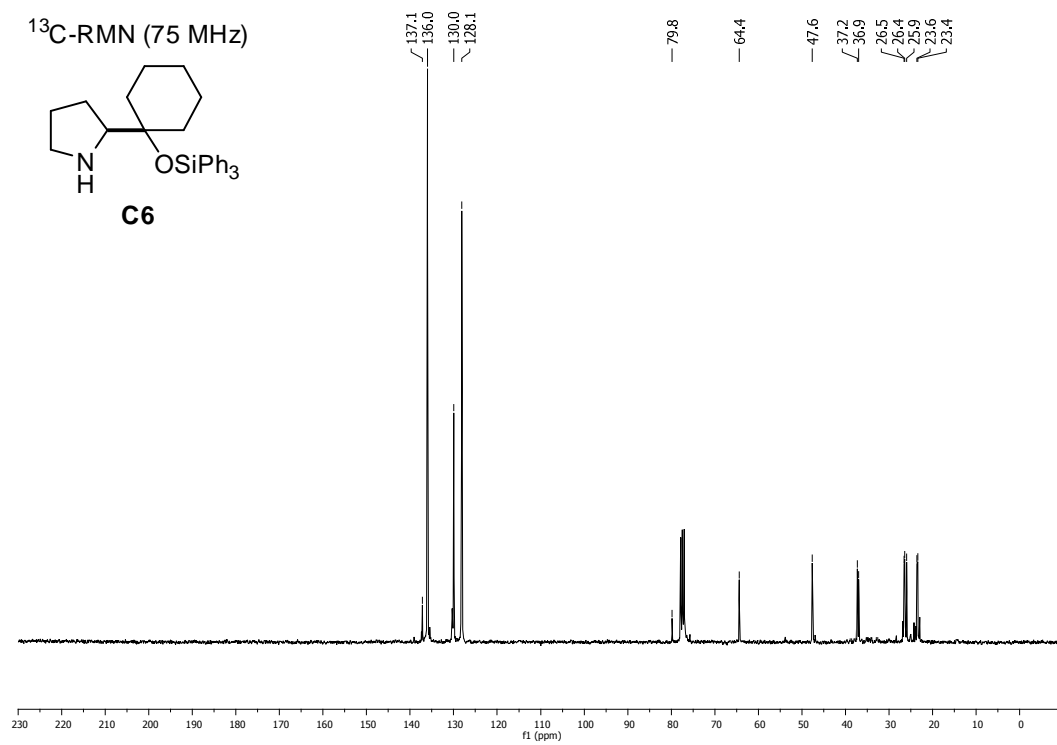
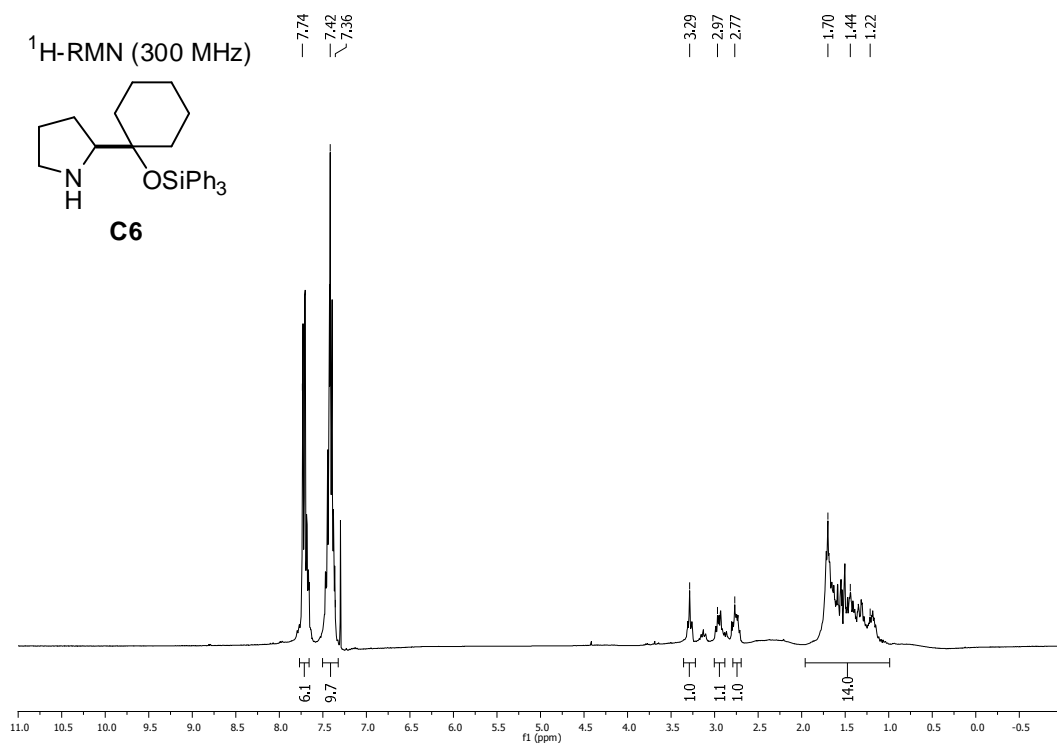
La sililación del alcohol **226** obtenido en la etapa anterior se realizó siguiendo el método A descrito en la página 190. El rendimiento global tras las seis etapas de reacción, partiendo del éster metílico de la *trans*-*N*-etoxicarbonil-4-hidroxiprolina **214** (6,50 g, 30 mmol), fue del 25% (2,8 g, 7,5 mmol). Aceite amarillento.  $[\alpha]_{25}^D = -1,5$  ( $c = 0,50$  g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,58-7,20 (m, 10H), 5,49 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 3,32 (dd,  $J_1 = 7,2$  Hz,  $J_2 = 14,5$  Hz, 1H), 2,16 (s, 6H), 2,14-2,08 (m, 2H), 2,03 (bs, 1H), 1,92-1,78 (m, 1H), 1,43 (t,  $J = 7,1$  Hz, 1H), -0,10 (s, 9H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 163,4, 144,5, 144,3, 129,5, 128,9, 127,3, 127,2, 85,0, 65,6, 61,9, 54,1, 44,4, 32,4, 2,0.

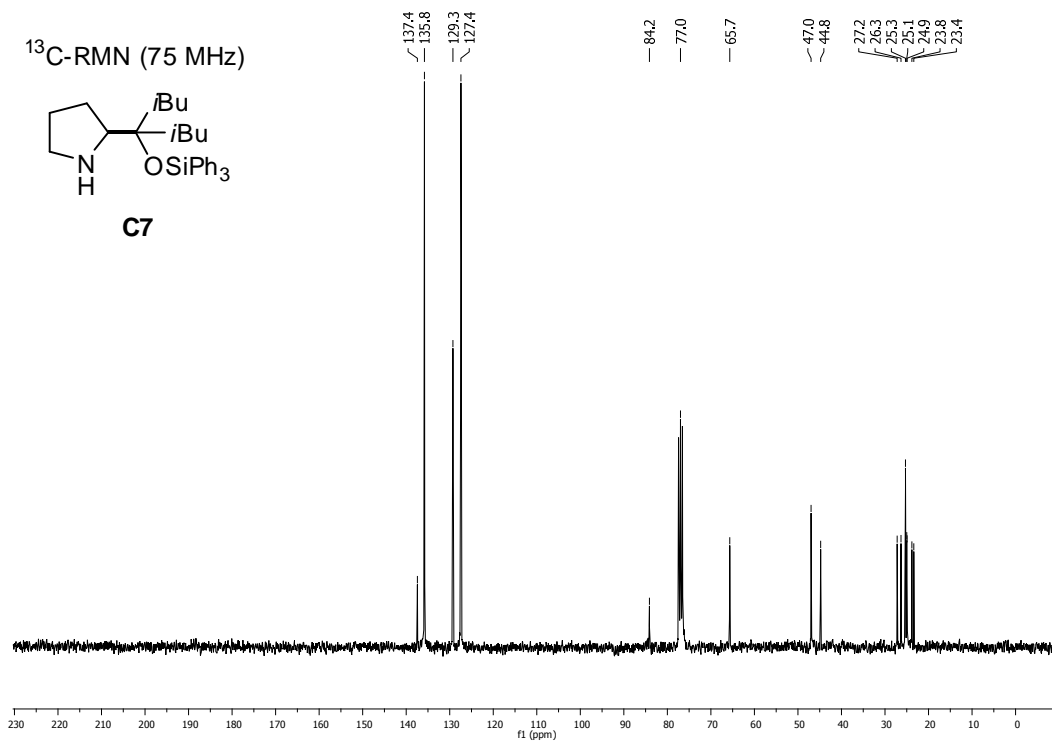
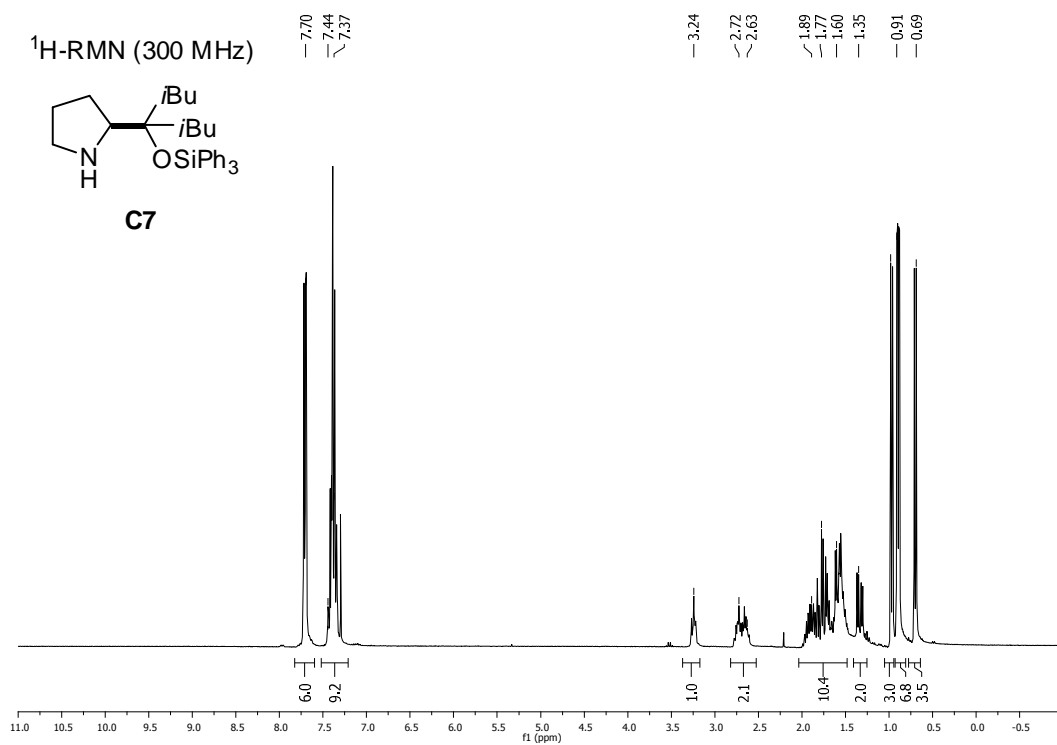
## 6.2.4 Selección de espectros de RMN

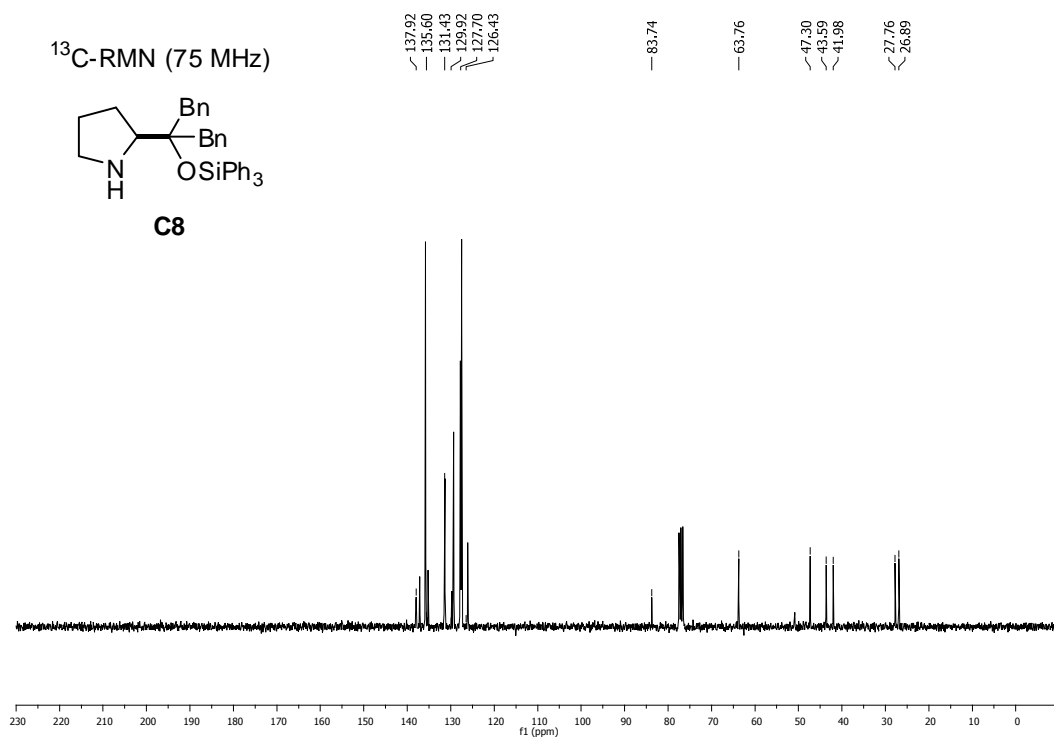
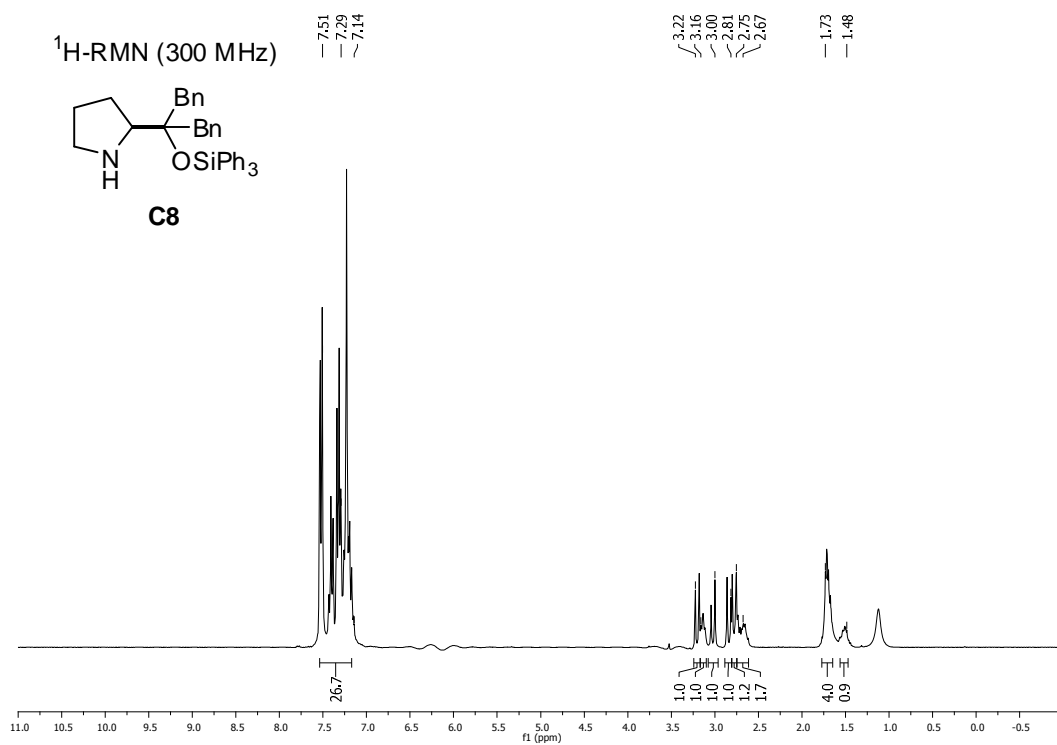




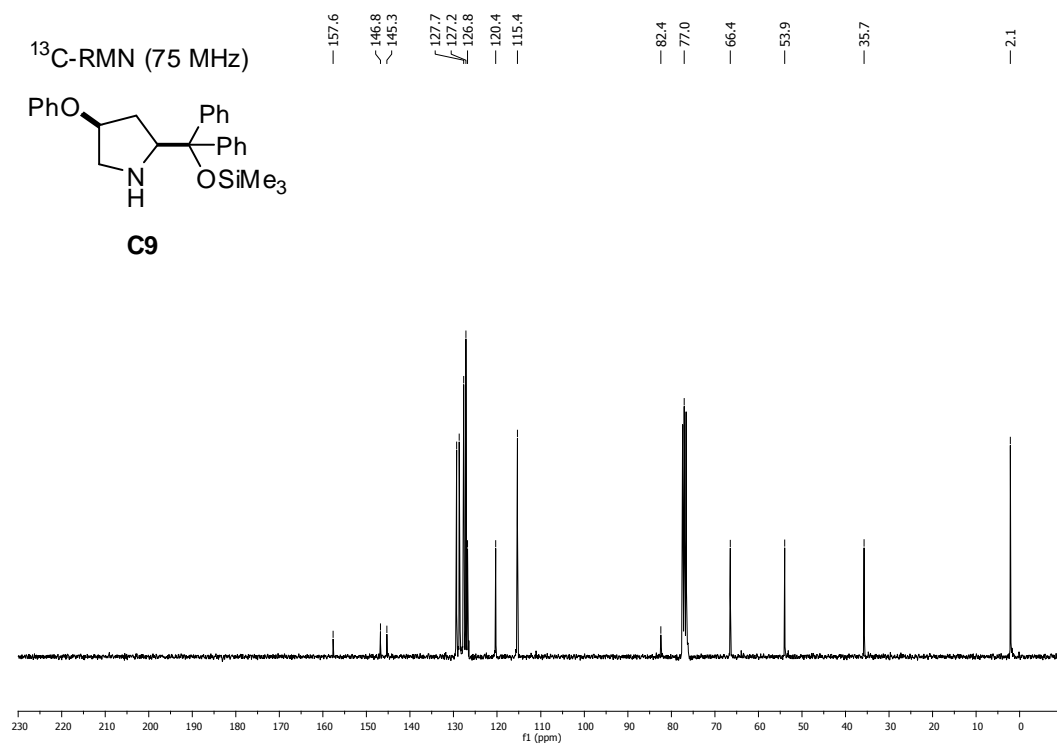
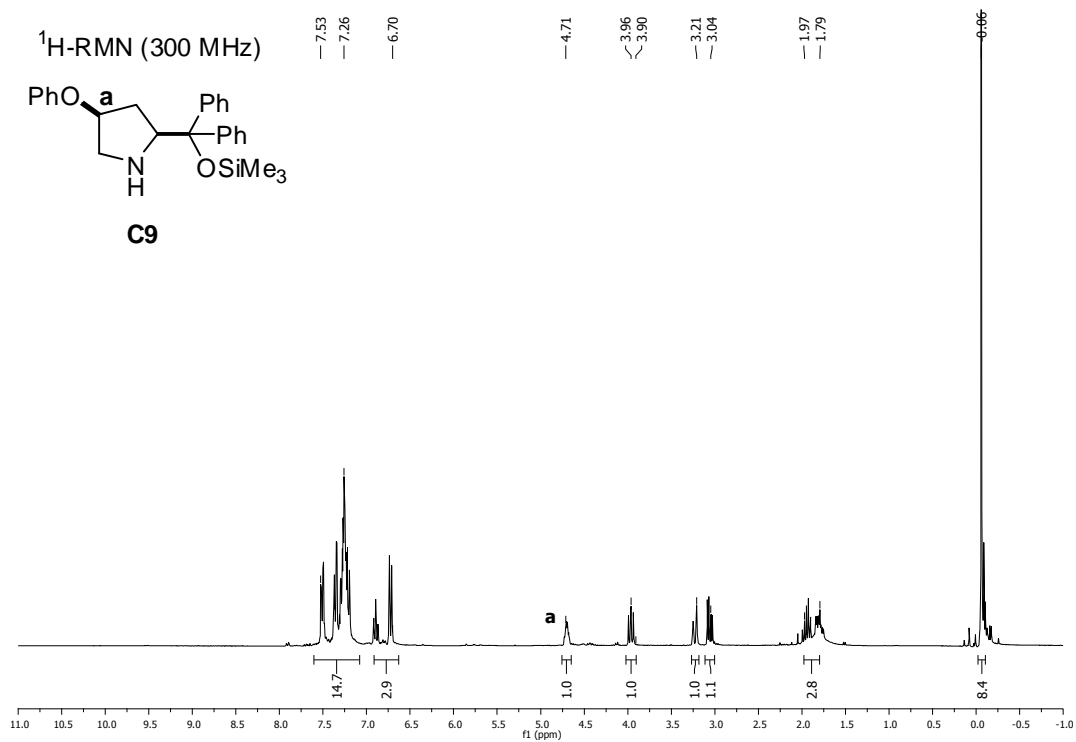


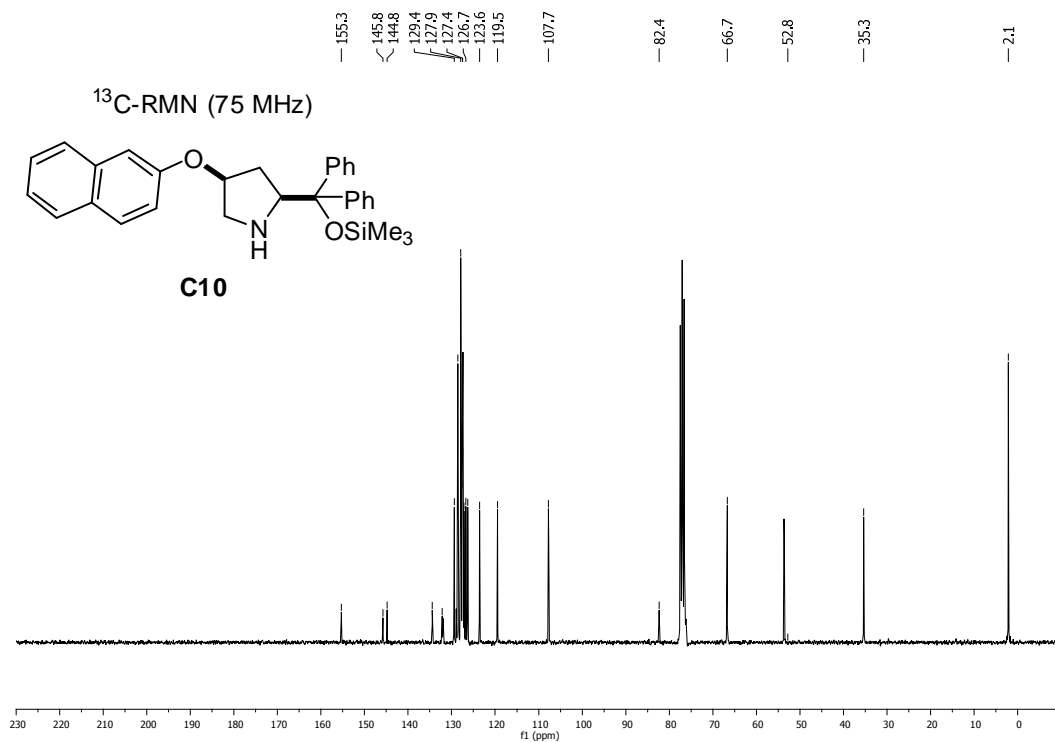
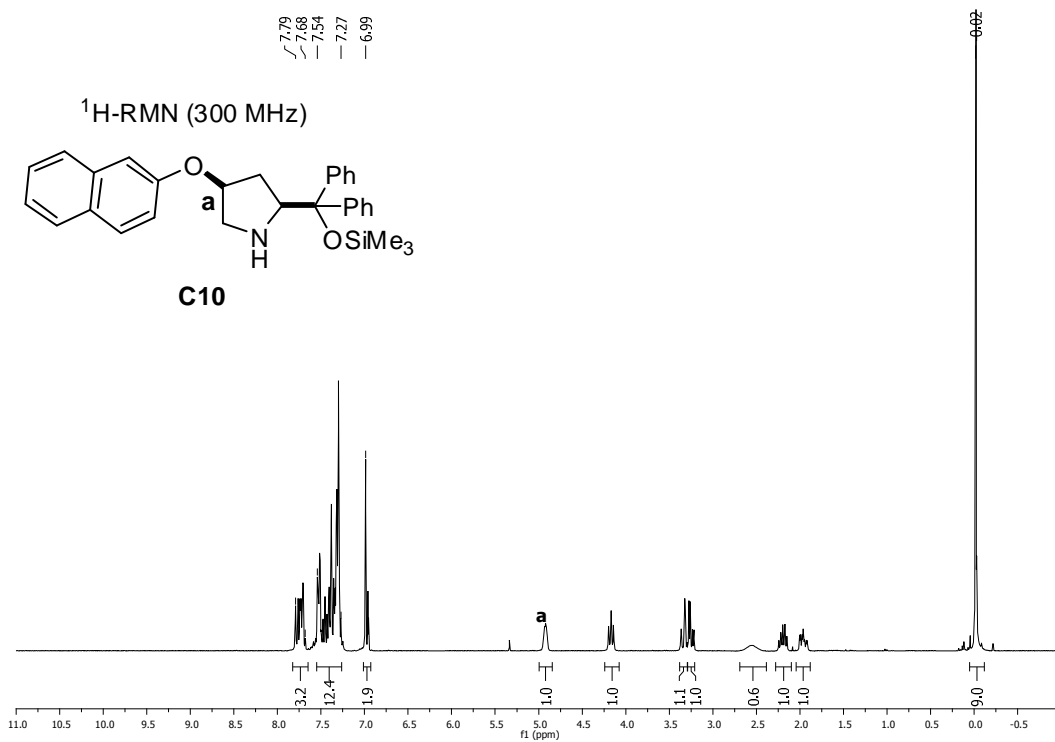


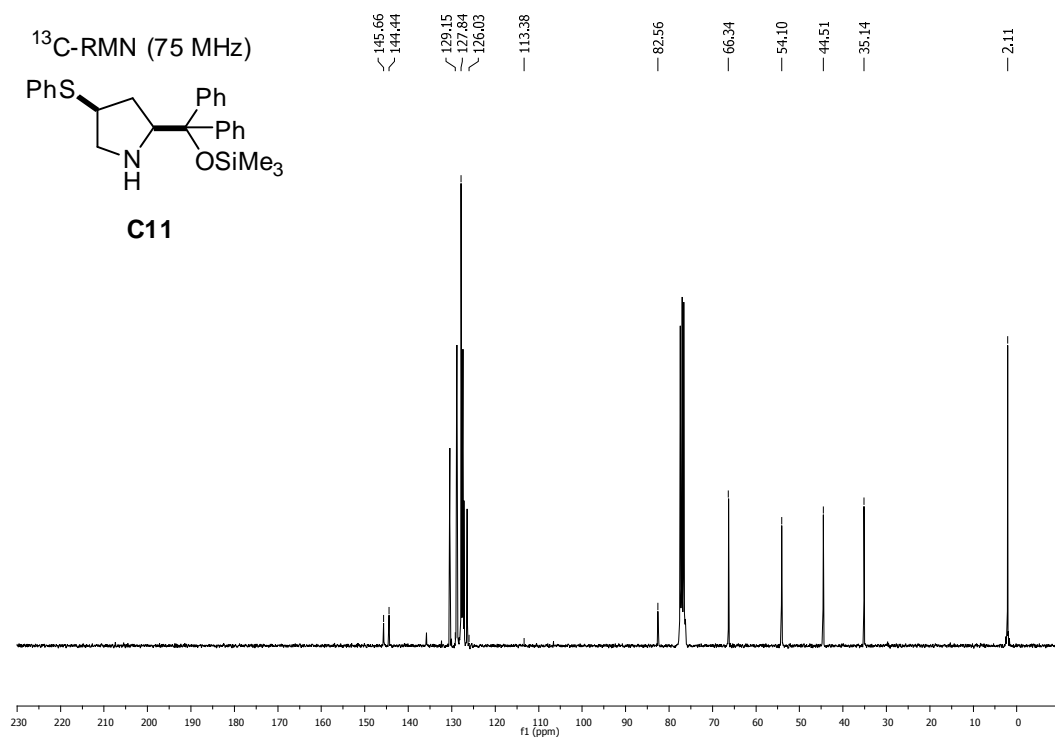
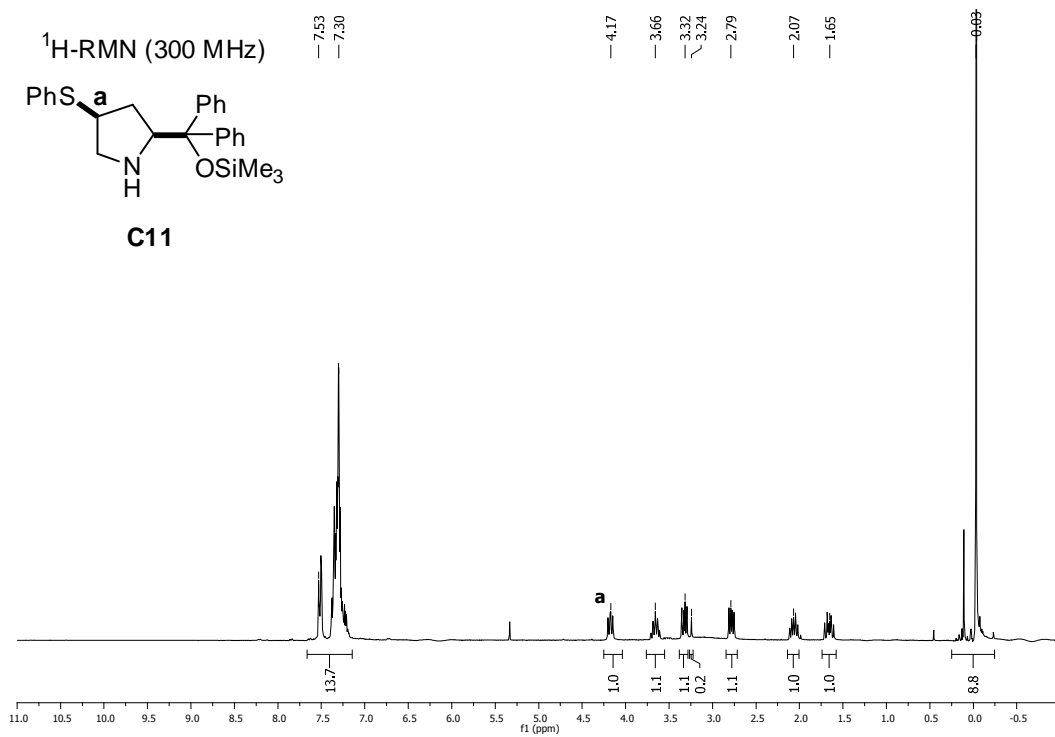


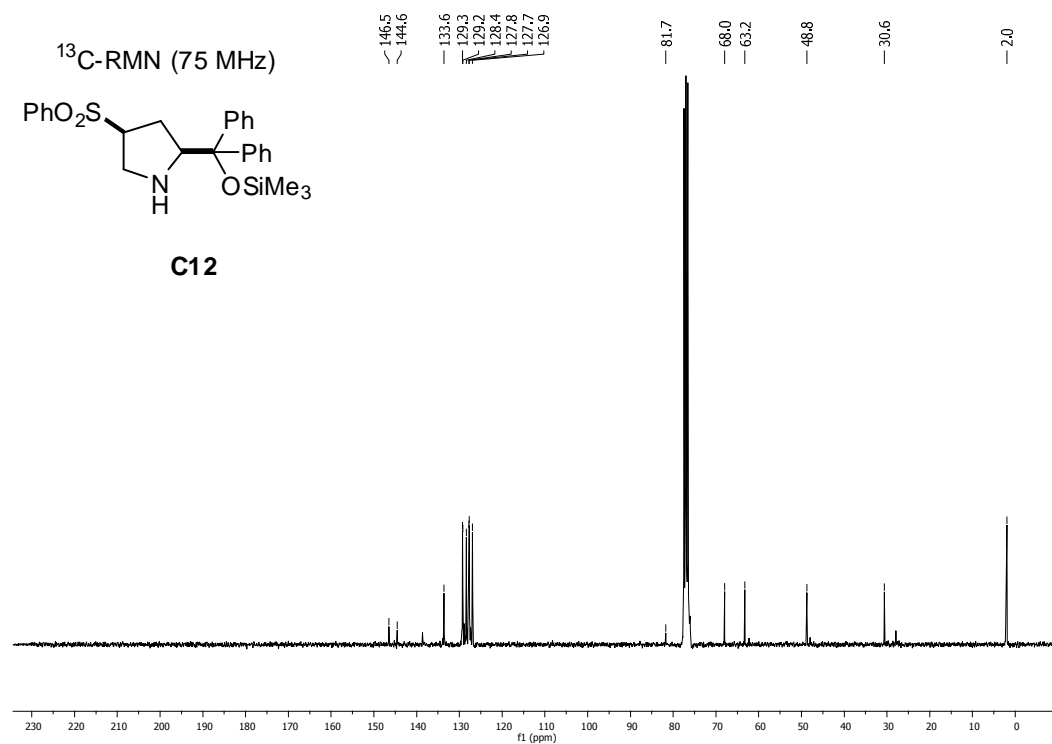
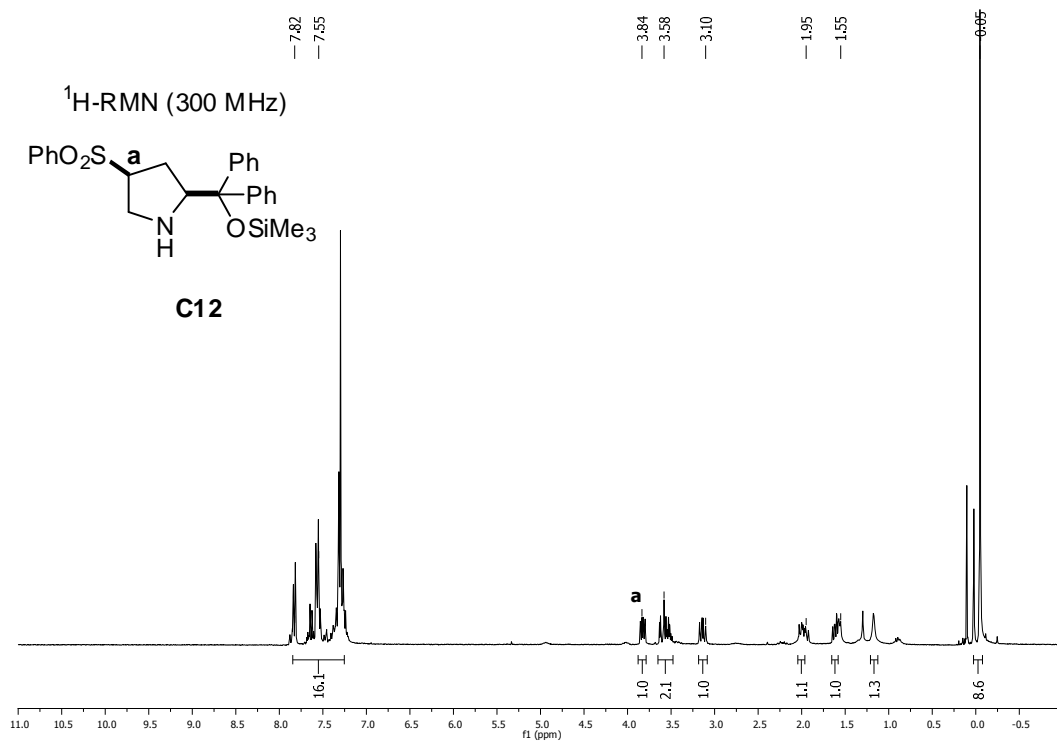


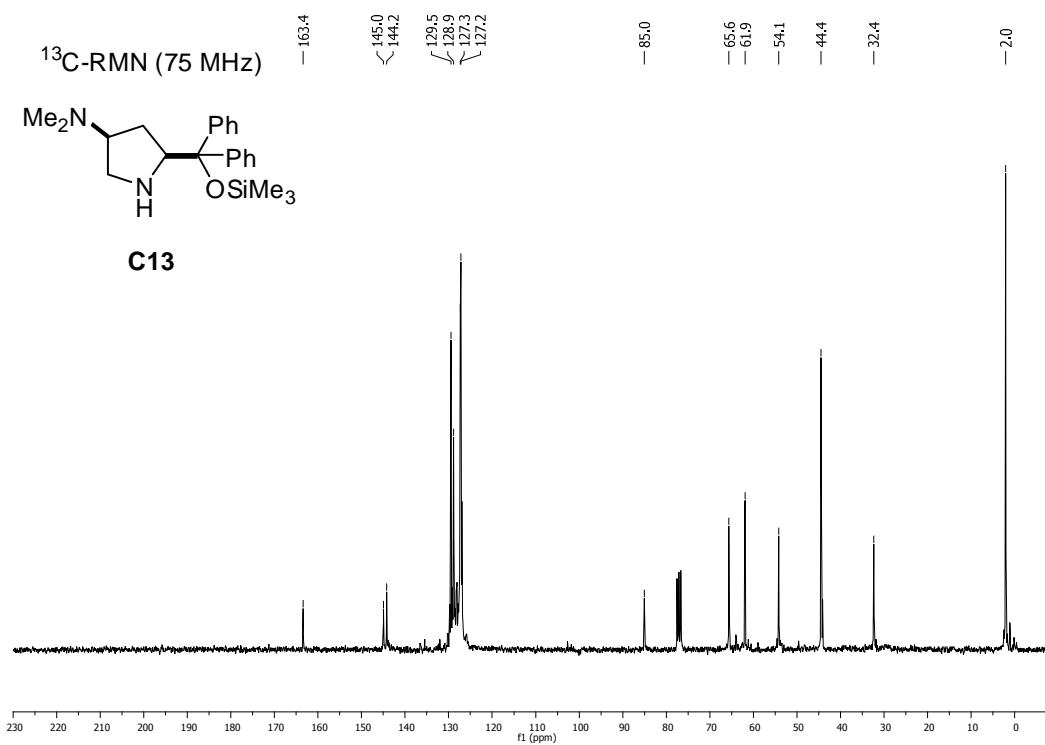
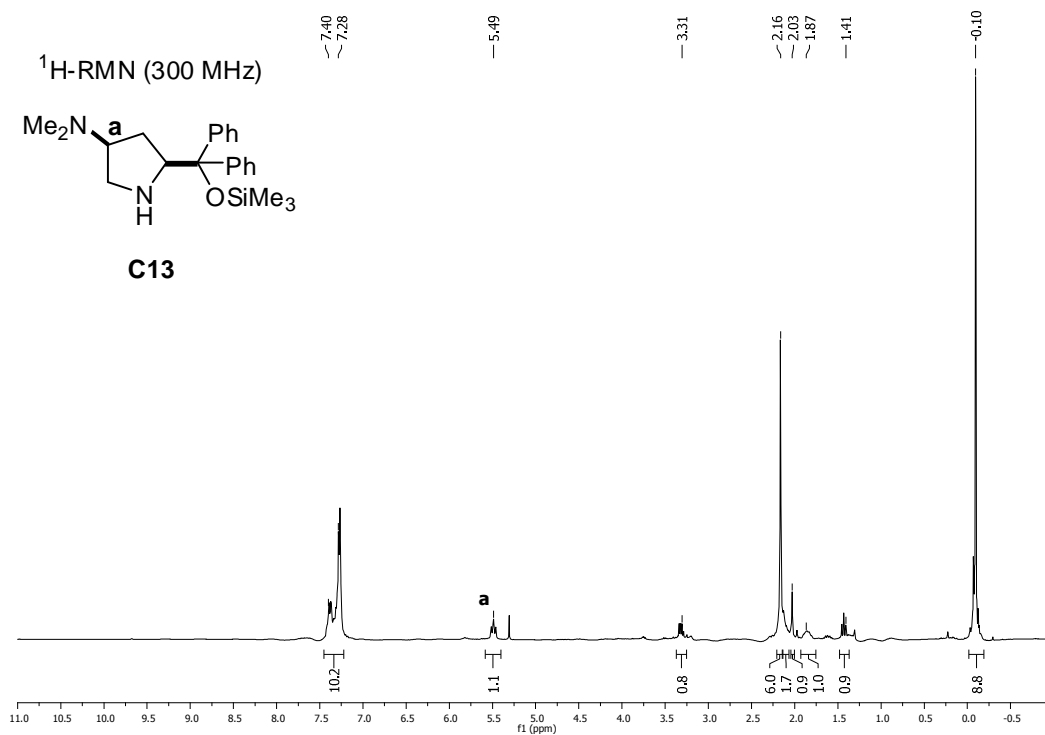










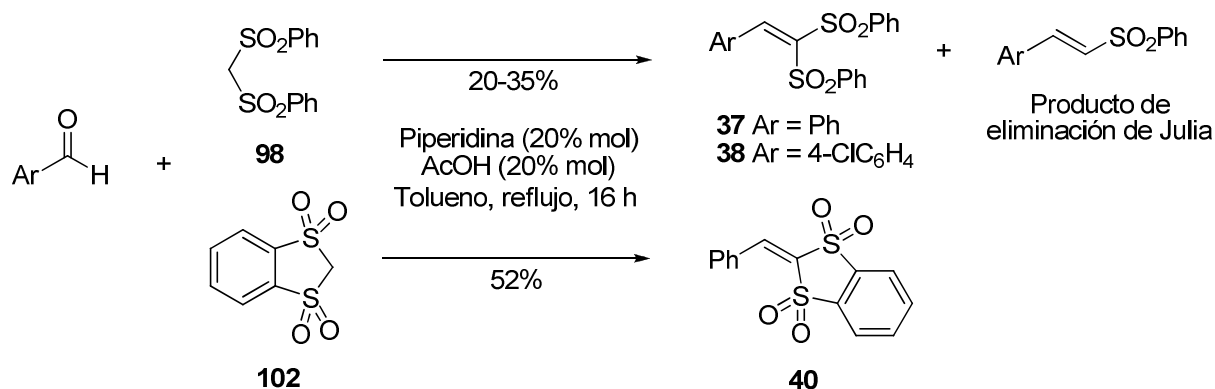


### 6.3 Procedimientos experimentales del capítulo 3

#### 6.3.1 Adición de aldehídos a vinil bis(sulfona)s y a $\alpha$ -cianovinil sulfonas: $\alpha$ -alquilación formal de aldehídos

##### 6.3.1.1 Procedimiento general para la preparación de vinil bis(sulfona)s

##### Síntesis de **37**, **38** y **40**



Para la preparación de las vinil bis(sulfona)s **37**, **38** y **40** se siguió un procedimiento adaptado del descrito por N. Ono<sup>13</sup>. Los rendimientos de reacción no fueron reproducibles, en las mismas condiciones de reacción, para los productos **37** y **38** detectándose el producto de eliminación de Julia como producto en competencia. En cualquier caso, las mejores condiciones de reacción fueron las descritas a continuación:

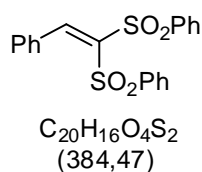
Sobre una disolución de bis(fenilsulfonil)metano **98** (3,10 g, 10 mmol) o la bis(sulfona) cíclica **102**<sup>14</sup> (2,18 g, 10 mmol) y el correspondiente aldehído aromático (12 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió piperidina (0,2 mL, 2 mmol) y AcOH (0,1 mL, 2 mmol). Esta disolución se mantuvo a reflujo durante 16 h con Dean-Stark. Posteriormente se adicionó H<sub>2</sub>O (20 mL) y se separó la fase orgánica de la acuosa. La fase acuosa se extrajo con tolueno (2 x 20 mL). Las fases orgánicas se lavaron con agua (2 x 20 mL) y con una disolución saturada de NaCl (20 mL), se secaron sobre

<sup>13</sup> Y. Fumoto, H. Uno, K. Tanaka, M. Tanaka, T. Murashima, N. Ono, *Synthesis*, **2001**, 3, 399-402.

<sup>14</sup> Descrita en la página 248.

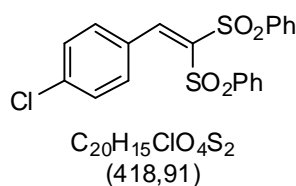
MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. El crudo de reacción resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente, hexano:AcOEt, 80:20), obteniéndose un sólido el cual finalmente se cristalizó en mezclas de hexano:AcOEt.

### 2,2-Bis(fenilsulfonil)vinilbenceno (37)



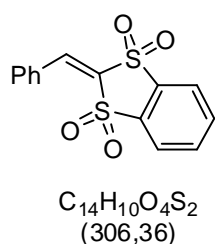
Se preparó según el procedimiento general descrito arriba empleando benzaldehído (1,22 mL, 12 mmol). Sólido blanco. p.f. = 200-204 °C. Rendimiento: 20-30%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,71 (s, 1H), 8,11-7,30 (m, 15H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 151,9, 144,4, 137,7, 130,3, 129,2, 129,0, 128,9, 128,6, 128,2, 128,0, 127,8.

### 2,2-Bis(fenilsulfonil)vinil-4-clorobenceno (38)



Se preparó según el procedimiento general descrito arriba empleando 4-clorobenzaldehído (1,69 g, 12 mmol). Sólido blanco. p.f. = 184-187 °C. Rendimiento: 20-35%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7,81 (s, 1H), 7,70-7,44 (m, 10H), 7,19 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 6,9 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H).

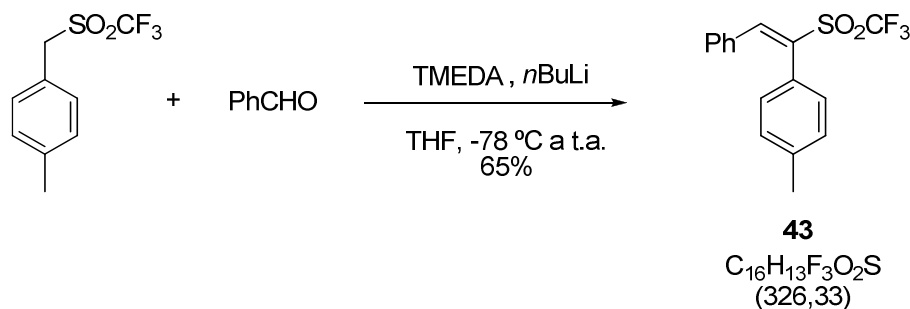
### 2-(Benzo-[d]-1,1,3,3-tetraoxo-[1,3]-ditiol-2-il)vinilbenceno (40)



Se preparó según el procedimiento general descrito arriba empleando benzaldehído (1,22 mL, 12 mmol). Sólido blanco. p.f. = 209-213 °C. Rendimiento: 9,6 g, 3,12 mmol, 52%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO), δ (ppm): 8,61 (s, 1H), 8,41 (m, 2H), 8,18 (m, 2H), 8,05 (m, 2H), 7,66 (m, 3H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>), δ (ppm): 143,3, 136,6, 136,5, 135,9, 135,8, 133,8, 133,2, 132,3, 129,4, 129,1, 122,6, 122,4.

Síntesis de **43**<sup>15</sup>

**(E)-4-(2-Fenil-1-(trifluorometilsulfonyl)vinil)-1-metilbenceno (43)**

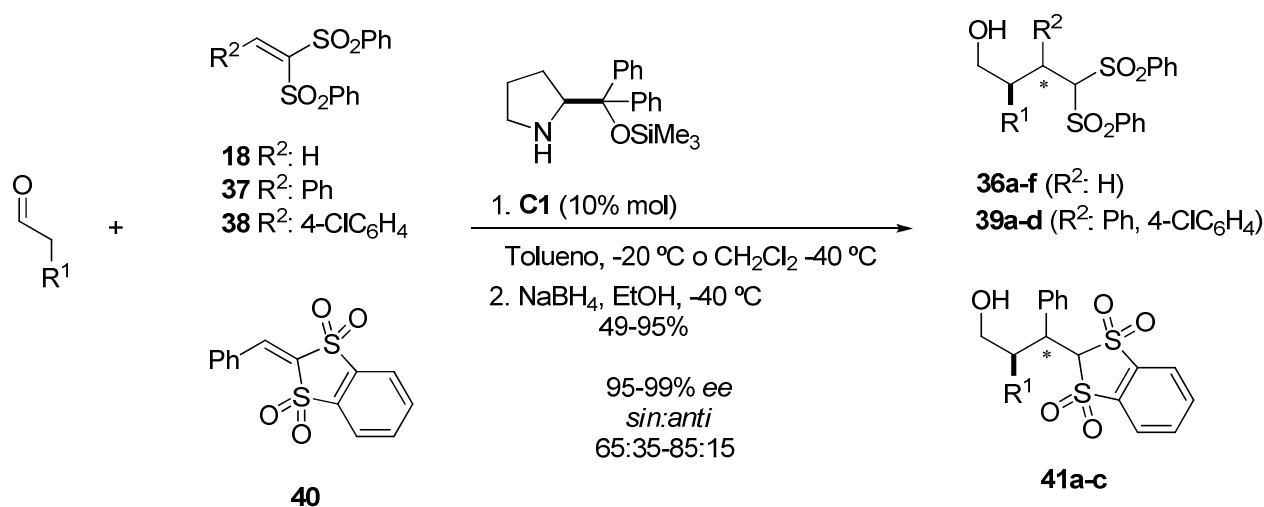


Sobre una disolución de 1-metil-4-((trifluorometilsulfonyl)metil)benceno (1,20 g, 5 mmol) y *N,N*-tetrametileten diamina (1,18 mL, 7,5 mmol) en THF (5 mL) a -78 °C se añadió lentamente una disolución de *n*BuLi 1,6 M en THF (4,70 mL, 7,5 mmol). Esta suspensión se agitó a -78 °C durante 30 min tras lo cual se goteó benzaldehído (0,76 mL, 7,5 mmol) dejando la suspensión resultante alcanzar la temperatura ambiente poco a poco. Después de 16 h se añadió H<sub>2</sub>O (5 mL) y se evaporó el THF en rotavapor. El residuo resultante se redisolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), se lavó con una disolución de HCl 0,1 M (2 x 10 mL) y con una disolución saturada de NaCl (2 x 10 mL). Finalmente se eliminó el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a presión reducida obteniendo el producto deseado **43** como un sólido blanco que fue cristalizado de una mezcla de hexano:AcOEt. p.f. = 113-115 °C. Rendimiento: 1,06 g, 3,25 mmol, 65%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,0 (s, 1H), 7,39-7,35 (m, 4H), 2,45 (s, 3H).

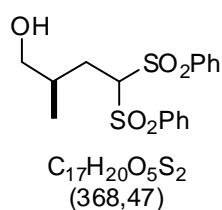
<sup>15</sup> Adaptado de: a) S. Nakamura, N. Hirata, T. Kita, R. Yamada, D. Nakane, N. Shibata, T. Toru, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7648-7650. b) J. B. Hendrickson, A. Giga, J. Wareing, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2275-2276.



## 6.3.1.2 Adición conjugada catalítica de aldehídos a vinil bis(sulfona)s



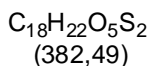
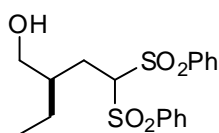
Procedimiento general: sobre una mezcla del catalizador **C1** (32,6 mg, 0,1 mmol, 10% mol) y la correspondiente vinil bis(sulfona) **18**, **37**, **38** o **40** (1 mmol) en 1 mL de tolueno a -20 °C (para **18**) o en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a -40 °C (para **37**, **38** y **40**) se añadió el correspondiente aldehído (1,5 mmol para **18** y 3,0 mmol para **37**, **38** y **40**). Esta disolución se agitó a la temperatura correspondiente hasta conversión completa (generalmente 16 h, monitorizada por la desaparición del protón vinílico ( $\delta = 7,80\text{-}8,70$  ppm) en <sup>1</sup>H-RMN, 200 MHz). Entonces se diluyó con EtOH (1 mL) y sobre la mezcla se goteó a la misma temperatura una suspensión de NaBH<sub>4</sub> (77,20 mg, 2 mmol) en EtOH (2 mL). Tras 30 minutos en agitación se añadió H<sub>2</sub>O (10 mL) y la fase acuosa se separó y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL). El combinado de las fases orgánicas, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente, hexano:AcOEt, 60:40).

**(R)-2-Metil-4,4-bis(fenilsulfonil)butan-1-ol (36a)**

El compuesto **36a** se preparó a partir de bis(fenilsulfonil)etileno comercial **18** (126,4 mg, 0,41 mmol) y propanal (59,7  $\mu$ L, 0,62 mmol) de acuerdo con el procedimiento general. Aceite amarillento. Rendimiento: 143,0 mg, 0,39 mmol, 95%.  $[\alpha]_{25}^D = -3,2$  ( $c = 1,04$  g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>, 95% ee). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 8,04-7,52 (m, 10H), 5,00-4,95 (dd,  $J_1 = 4,8$  Hz,  $J_2 = 5,8$  Hz, 1H),

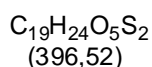
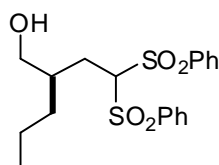
3,63-3,55 (dd,  $J_1 = 4,2$  Hz,  $J_2 = 11,0$  Hz, 1H), 3,42-3,33 (dd,  $J_1 = 7,3$  Hz,  $J_2 = 11,0$  Hz, 1H), 2,36-2,24 (m, 1H), 2,12-1,94 (m, 2H), 1,86 (s, 1H), 0,85-0,81 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 137,6, 134,5, 129,6, 129,1, 81,5, 67,8, 34,1, 30,0, 16,7. El exceso enantiomérico obtenido fue del 95% y se determinó mediante HPLC [columna Chiralpack IC;  $\lambda = 270$  nm; hexano:*i*PrOH, 50:50; flujo = 0,5 mL/min;  $t_r = 42,1$  min (may.),  $t_r = 56,7$  min (min.)]. HRMS (TOF MS  $\text{Cl}^+$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): calculada para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{S}_2$ : 369,0824; encontrada: 369,0847.

**(R)-2-Metil-4,4-bis(fenilsulfonil)butan-1-ol (36b)**



El compuesto **36b** se preparó a partir de bis(fenilsulfonil)etileno comercial **18** (126,4 mg, 0,41 mmol) y butanal (55,9  $\mu\text{L}$ , 0,62 mmol) de acuerdo con el procedimiento general. Aceite amarillento. Rendimiento: 146,0 mg, 0,38 mmol, 93%.  $[\alpha]_{25}^D = -7,38$  ( $c = 0,89$  g/100 mL,  $\text{CHCl}_3$ , 98% ee).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,00-7,52 (m, 10H), 5,09-5,04 (dd,  $J_1 = 4,0$  Hz,  $J_2 = 6,7$  Hz, 1H), 3,74-3,65 (dt,  $J_1 = 3,9$  Hz,  $J_2 = 3,0$  Hz,  $J_3 = 11,1$  Hz, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 2,32-2,10 (m, 2H), 1,87-1,68 (m, 2H), 1,37-1,14 (m, 2H), 0,89-0,80 (t,  $J_1 = 7,4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 137,9, 137,7, 134,5, 129,7, 129,6, 129,1, 129,0, 81,6, 65,5, 40,5, 28,2, 24,4, 11,2. El exceso enantiomérico obtenido fue del 98% y se determinó mediante HPLC [columna Chiralpack IC;  $\lambda = 270$  nm; hexano:*i*PrOH, 50:50; flujo = 0,5 mL/min;  $t_r = 40,3$  min (may.),  $t_r = 47,5$  min (min.)]. HRMS (TOF MS  $\text{Cl}^+$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{S}_2$ : 383,0909; encontrada: 383,0917.

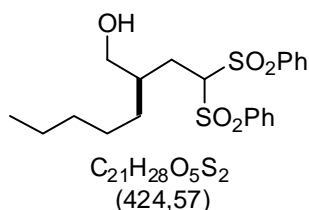
**(R)-2-(2,2-Bis(fenilsulfonil)etil)pentan-1-ol (36c)**



El compuesto **36c** se preparó a partir de bis(fenilsulfonil)etileno comercial **18** (126,4 mg, 0,41 mmol) y valeraldehído (62,9  $\mu\text{L}$ , 0,62 mmol) de acuerdo con el procedimiento general. Aceite amarillento. Rendimiento: 153,0 mg, 0,38 mmol, 94%.  $[\alpha]_{25}^D = -10,1$  ( $c = 1,09$  g/100mL,  $\text{CHCl}_3$ , 97% ee).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,00-7,52 (m, 10H), 5,09-5,05 (dd,  $J_1 = 3,9$  Hz,  $J_2 = 6,8$  Hz, 1H), 3,72-3,65 (dd,  $J_1 = 3,5$  Hz,  $J_2 = 11,2$  Hz, 1H), 3,48-3,39 (dd,  $J_1 = 7,3$  Hz,  $J_2 = 11,2$  Hz, 1H), 2,32-2,10 (m, 2H), 1,90-1,76 (m, 2H), 1,31-1,07 (m, 4H), 0,89-0,82 (t,  $J_1 =$

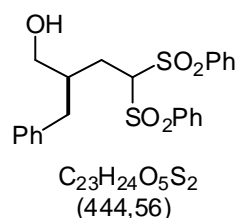
7,0 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 137,9, 137,7, 134,5, 129,7, 129,6, 129,1, 129,0, 81,6, 65,9, 38,8, 33,9, 28,6, 19,9, 14,2. El exceso enantiomérico obtenido fue del 98% y se determinó mediante HPLC [columna Chiralpack IC;  $\lambda = 270$  nm; hexano:*i*PrOH, 50:50; flujo=0,5 mL/min;  $t_r = 40,2$  min (may.),  $t_r = 54,1$  min (min.)].

### (*R*)-2-(2,2-Bis(fenilsulfonil)etil)heptan-1-ol (36d)



El compuesto **36d** se preparó a partir de bis(fenilsulfonil)etileno comercial **18** (126,4 mg, 0,41 mmol) y heptanal (86,8  $\mu\text{L}$ , 0,62 mmol) de acuerdo con el procedimiento general. Aceite amarillento. Rendimiento: 165,0 mg, 0,39 mmol, 95%.  $[\alpha]_{25}^D = -11,39$  ( $c = 0,82$  g/100mL,  $\text{CHCl}_3$ , 96% ee).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,00-7,51 (m, 10H), 5,09-5,05 (dd,  $J_1 = 3,8$  Hz,  $J_2 = 6,8$  Hz, 1H), 3,72-3,65 (dd,  $J_1 = 3,6$  Hz,  $J_2 = 11,2$  Hz, 1H), 3,48-3,39 (dd,  $J_1 = 7,3$  Hz,  $J_2 = 11,2$  Hz, 1H), 2,33-2,09 (m, 2H), 1,88-1,73 (m, 2H), 1,27-1,13 (m, 8H), 0,92-0,84 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 137,9, 137,7, 134,5, 129,7, 129,6, 129,1, 129,0, 81,6, 65,9, 39,0, 31,9, 31,6, 28,6, 26,4, 22,5, 14,0. El exceso enantiomérico obtenido fue del 96% y se determinó mediante HPLC [columna Chiralpack IC;  $\lambda = 270$  nm; hexano:*i*PrOH, 50:50; flujo = 0,5 mL/min;  $t_r = 41,4$  min (may.),  $t_r = 53,1$  min (min.)].

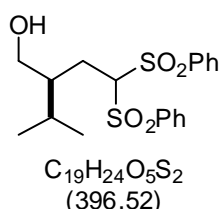
### (*R*)-2-Bencil-4,4-bis(fenilsulfonil)butan-1-ol (36e)



El compuesto **36e** se preparó a partir de bis(fenilsulfonil)etileno comercial **18** (126,4 mg, 0,41 mmol) e hidrocinaldehído (81,6  $\mu\text{L}$ , 0,62 mmol) de acuerdo con el procedimiento general. Aceite amarillento. Rendimiento: 165,9 mg, 0,37 mmol, 92%.  $[\alpha]_{25}^D = -8,43$  ( $c = 1,08$  g/100mL,  $\text{CHCl}_3$ , 95% ee).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,97-7,08 (m, 15H), 5,00-5,96 (dd,  $J_1 = 3,6$  Hz,  $J_2 = 6,6$  Hz, 1H), 3,75-3,66 (dd,  $J_1 = 3,3$  Hz,  $J_2 = 11,3$  Hz, 1H), 3,54-3,45 (dd,  $J_1 = 6,0$  Hz,  $J_2 = 11,2$  Hz, 1H), 2,71-2,61 (dd,  $J_1 = 6,4$  Hz,  $J_2 = 13,7$  Hz, 1H), 2,51-2,41 (dd,  $J_1 = 7,4$  Hz,  $J_2 = 13,7$  Hz, 1H), 2,38-2,08 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 139,2, 137,9, 136,9, 134,5, 134,4, 129,9, 129,5, 129,3, 129,0, 129,0, 128,6, 126,4, 81,3, 65,3, 40,8, 38,3, 29,8, 27,7. El exceso enantiomérico obtenido fue del 95% y se determinó

mediante HPLC [columna Chiralpack IA;  $\lambda = 270$  nm; hexano:*i*PrOH, 50:50; flujo = 0,75 mL/min;  $t_r = 49,2$  min (may.),  $t_r = 55,0$  min (min.)].

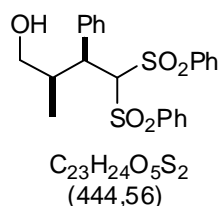
### (S)-2-Isopropil-4,4-bis(fenilsulfonil)butan-1-ol (36f)



El compuesto **36f** se preparó a partir de bis(fenilsulfonil)etileno comercial **18** (126,4 mg, 0,41 mmol) e isovaleraldehído (62,9  $\mu$ L, 0,62 mmol) de acuerdo con el procedimiento general. Aceite amarillento. Rendimiento: 148,0 mg, 0,37 mmol, 91%.  $[\alpha]_D^{25} = -13,2$  ( $c = 1,02$  g/100 mL,  $CHCl_3$ , 84% ee).

$^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,99-7,52 (m, 10H), 5,24-5,20 (dd,  $J_1 = 3,32$  Hz,  $J_2 = 7,25$  Hz, 1H), 3,76-3,69 (dd,  $J_1 = 3,40$  Hz,  $J_2 = 11,12$  Hz, 1H), 3,55-3,47 (dd,  $J_1 = 7,89$  Hz,  $J_2 = 11,10$  Hz, 1H), 2,36-2,13 (m, 2H), 1,90-1,76 (m, 3H), 0,86-0,84 (d,  $J = 3,24$  Hz, 3H), 0,84-0,81 (d,  $J = 3,24$  Hz, 3H).  $^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 138,0, 137,8, 134,5, 129,7, 129,5, 129,1, 129,0, 81,7, 64,7, 44,4, 29,8, 26,1, 19,4, 19,2. El exceso enantiomérico obtenido fue del 84% y se determinó mediante HPLC [columna Chiralpack IA;  $\lambda = 270$  nm; hexano:*i*PrOH, 50:50; flujo = 0,5 mL/min;  $t_r = 28,8$  min (may.)  $t_r = 42,8$  min (min.)]. HRMS (TOF MS  $Cl^+$ ,  $[M+H]^+$ ): calculada para  $C_{19}H_{25}O_5S_2$ : 397,1065; encontrada: 397,1077.

### (2R,3S)-2-Metil-3-fenil-4,4-bis(fenilsulfonil)butan-1-ol (*sin*-39a)

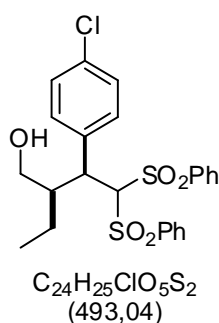


El compuesto **39a** (mezcla de diastereómeros en proporción *sin:anti*, 85:15) se preparó a partir de 2,2-bis(fenilsulfonil)vinilbenceno **37** (192,2 mg, 0,50 mmol) y propanal (112,0  $\mu$ L, 1,50 mmol) de acuerdo con el procedimiento general. Aceite amarillento. Rendimiento: 133,4 mg, 0,30 mmol, 60%.

Mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice se aisló una muestra analítica del aducto *sin* para su caracterización. Datos de *sin*-**39a**:  $[\alpha]_D^{25} = -8,1$  ( $c = 0,72$  g/100 mL,  $CH_2Cl_2$ , 99% ee).  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,81-7,23 (m, 15H), 5,92 (s, 1H), 4,14 (dd,  $J_1 = 2,1$  Hz,  $J_2 = 11,1$  Hz, 1H), 3,90 (dd,  $J_1 = 2,1$  Hz,  $J_2 = 11,1$  Hz, 1H), 3,62 (dd,  $J_1 = 6,3$  Hz,  $J_2 = 11,7$  Hz, 1H), 3,24-3,13 (m, 1H), 2,62 (bs, 1H), 0,76 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H).  $^{13}C$ -RMN ( $CDCl_3$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm): 140,2, 140,0, 138,8, 133,9, 130,3, 129,0, 128,8, 128,5, 128,1, 84,9, 67,4, 48,9, 37,5, 17,5. El exceso enantiomérico obtenido

fue del 99% y se determinó mediante HPLC [columna Chiralpack IC;  $\lambda = 210\text{-}230$  nm; hexano:*i*PrOH:EtOH, 48:50:2; flujo = 1,0 mL/min;  $t_r$  (*sin*) = 23,4 min (min.)  $t_r$  (*sin*) = 25,0 min (may.),  $t_r$  (*anti*) = 30,5 min]. HRMS (TOF MS  $\text{Cl}^+$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{S}_2$ : 445,1143; encontrada: 445,1165.

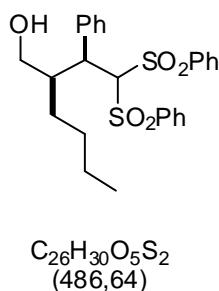
### (2*R*,3*S*)-3-(4-Clorofenil)-2-etil-4,4-bis(fenilsulfonil)butan-1-ol (*sin*-39b)



El compuesto **39b** (mezcla de diastereómeros en proporción *sin:anti*, 70:30) se preparó a partir de 1-[2,2-bis(fenilsulfonil)vinil]-4-clorobenceno **38** (209,7 mg, 0,50 mmol) y butanal (140,0  $\mu\text{L}$ , 1,50 mmol) de acuerdo con el procedimiento general. Aceite amarillento. Rendimiento: 120,5 mg, 0,25 mmol, 49%. Mediante cristalización en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se aisló una muestra analítica del aducto *sin* para su caracterización. Datos de *sin*-**39b**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -1,0$  ( $c =$

0,22 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 99% ee).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,72 (d,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 7,62 (d,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 7,56-7,25 (m, 10H), 5,86 (d,  $J = 1,6$  Hz 1H), 4,20-4,14 (m, 1H), 3,97 (dd,  $J_1 = 1,3$  Hz,  $J_2 = 11,0$  Hz, 1H), 3,72-3,64 (m, 1H), 2,85-2,76 (bs, 1H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,23-0,97 (m, 2H), 0,81 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm): 135,8, 134,0, 133,9, 132,0, 129,0, 128,9, 128,7, 128,2, 84,0, 63,9, 46,7, 44,1, 23,2, 11,2. El exceso enantiomérico obtenido fue del 99% y se determinó mediante HPLC [columna Chiralpack IC;  $\lambda = 220\text{-}230$  nm; hexano:*i*PrOH:EtOH, 76:20:4; flujo = 1,0 mL/min  $t_r$  (*sin*) = 9,4 min (min.),  $t_r$  (*sin*) = 11,2 min (may.),  $t_r$  (*anti*) = 11,2 min (min.),  $t_r$  (*anti*) = 12,9 min (may.)]. HRMS (TOF MS  $\text{Cl}^+$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClO}_5\text{S}_2$ : 494,0910; encontrada: 494,0915.

### (*R*)-2-((*S*)-1-Fenil-2,2-bis(fenilsulfonil)etil)hexan-1-ol (*sin*-39c)

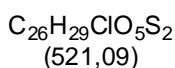
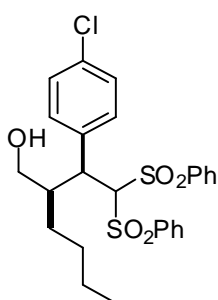


El compuesto **39c** (mezcla de diastereómeros en proporción *sin:anti*, 70:30) se preparó a partir de 2,2-bis(fenilsulfonil)vinilbenceno **37** (192,2 mg, 0,50 mmol) y hexanal (180,0  $\mu\text{L}$ , 1,50 mmol) de acuerdo con el procedimiento general. Aceite amarillento. Rendimiento: 126,6 mg, 0,26 mmol, 52%. Mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice se aisló una muestra analítica del aducto *sin* para su caracterización. Datos de *sin*-**39c**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -7,7$  ( $c = 0,60$

analítica del aducto *sin* para su caracterización. Datos de *sin*-**39c**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -7,7$  ( $c = 0,60$

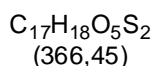
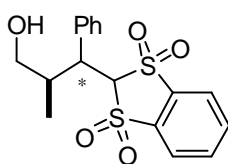
g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 99% ee) <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7,76-7,30 (m, 15H), 5,89 (s, 1H), 4,21 (dd, *J*<sub>1</sub> = 1,2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10,9 Hz, 1H), 3,99 (dd, *J*<sub>1</sub> = 1,2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10,9 Hz, 1H), 3,74-3,66 (m, 1H), 2,99-2,90 (m, 1H), 2,39 (bs, 1H), 1,31-1,04 (m, 6H), 0,77 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm): 140,3, 140,0, 137,7, 133,8, 130,5, 128,8, 128,4, 128,1, 84,7, 64,1, 47,6, 42,5, 29,8, 29,0, 22,7, 13,9. El exceso enantiomérico obtenido fue del 99% y se determinó mediante HPLC [columna Chiralpack IC; λ = 210 nm; hexano:*i*PrOH:EtOH, 76:20:4; flujo = 1,0 mL/min; t<sub>r</sub> (*sin*) = 21,1 min (min.), t<sub>r</sub> (*anti*) = 24,5 (may.), t<sub>r</sub> (*sin*) = 26,8 min (may.)].

**(*R*)-2-((*S*)-1-(4-Clorofenil)-2,2-bis(fenilsulfonil)etil)hexan-1-ol (*sin*-39d)**



El compuesto **39d** (mezcla de diastereómeros en proporción *sin:anti*, 70:30) se preparó a partir de 1-[2,2-bis(fenilsulfonil)vinil]-4-clorobenceno **38** (209,7 mg, 0,50 mmol) y hexanal (180,0 μL, 1,50 mmol) de acuerdo con el procedimiento general. Aceite amarillento. Rendimiento: 135,5 mg, 0,26 mmol, 51%. Mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice se aisló una muestra analítica del aducto *sin* para su caracterización. Datos de *sin*-**39d**: [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -4,7 (c = 0,50 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 99% ee). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7,77-7,28 (m, 14H), 5,96 (s, 1H), 4,18 (dd, *J*<sub>1</sub> = 1,7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 11,5 Hz, 1H), 4,00 (dd, *J*<sub>1</sub> = 1,7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 11,5 Hz, 1H), 3,71-3,65 (m, 1H), 2,88-2,79 (m, 1H), 2,26 (bs, 1H), 1,36-1,21 (m, 6H), 0,83 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm): 140,4, 139,6, 134,0, 132,1, 129,0, 128,7, 128,4, 128,2, 83,8, 63,9, 46,8, 44,1, 29,7, 23,2, 22,7, 11,2. El exceso enantiomérico obtenido fue del 99% y se determinó mediante HPLC [columna Chiralpack IC; λ = 230 nm; hexano:*i*PrOH:EtOH, 76:20:4; flujo = 1,0 mL/min; t<sub>r</sub> (*sin*) = 9,6 min (may.), t<sub>r</sub> (*anti*) = 15,2 min].

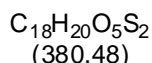
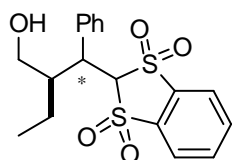
**(2*R*)-3-(Benzo-[d]-1,1,3,3-tetraoxo-[1,3]-ditiol-2-il)-3-fenil-2-metilpropan-1-ol (41a)**



El compuesto **41a** (mezcla de diastereómeros en proporción *sin:anti*, 65:35) se preparó a partir de 2-(Benzo-[d]-1,1,3,3-tetraoxo-[1,3]-ditiol-2-il)vinilbenceno **40** (153,2 mg, 0,5 mmol) y propanal (144,4 μL, 1,50 mmol) de acuerdo con el procedimiento

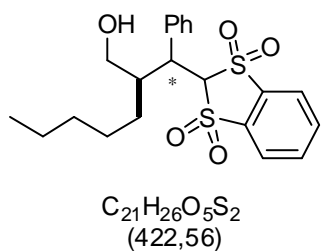
general. Sólido blanco. Rendimiento: 119,1 mg, 0,33 mmol, 65%.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,07 (m, 4H), 7,63-7,16 (m, 14H), 6,07 (d,  $J = 11,8$  Hz, 1H, *anti*), 5,11 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1H), 4,40 (dd,  $J_1 = 3,2$  Hz,  $J_2 = 12,1$  Hz, 1H), 3,90 (dd,  $J_1 = 1,9$  Hz,  $J_2 = 11,7$  Hz, 1H, *anti*), 3,73 (dd,  $J_1 = 4,8$  Hz,  $J_2 = 12,1$  Hz, 1H, *anti*), 3,54 (d,  $J = 11,5$  Hz, 1H, *anti*), 3,46 (dd,  $J_1 = 5,3$  Hz,  $J_2 = 11,0$  Hz, 1H), 3,23 (dd,  $J_1 = 9,2$  Hz,  $J_2 = 10,7$  Hz, 1H), 2,99-2,82 (m, 1H, *anti*), 2,73 (m, 1H), 2,08 (bs, 2H), 1,07 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 0,84 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H, *anti*).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 138,5, 135,1, 134,9, 134,8, 131,5, 130,6, 129,7, 128,4, 128,3, 128,2, 122,6, 122,5, 122,3, 76,1 (*anti*), 75,0, 65,1 (*anti*), 64,9, 45,5 (*anti*), 41,6, 36,8, 35,9 (*anti*), 15,4 (*anti*), 11,3. El exceso enantiomérico obtenido fue del 99% y se determinó mediante HPLC [columna Chiralpack IC;  $\lambda = 270$  nm; hexano:*i*PrOH, 50:50; flujo = 0,5 mL/min;  $t_r$  (*anti*) = 16,5 min (may.),  $t_r$  (*anti*) = 19,3 min (min.),  $t_r$  (*sin*) = 25,9 min (may.),  $t_r$  (*sin*) = 45,4 min (min.)]. HRMS (TOF MS  $\text{Cl}^+$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): calculada para  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{S}_2$ : 367,4909; encontrada: 367,4917.

**(R)-2-(1-(Benzo-[d]-1,1,3,3-tetraoxo-[1,3]-ditiol-2-il)-1-fenilmetil)butan-1-ol (41b)**

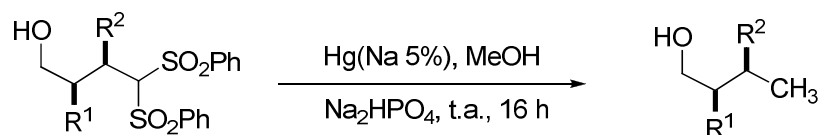


El compuesto **41b** (mezcla de diastereómeros en proporción *sin:anti*, 65:35) se preparó a partir de 2-(Benzo-[d]-1,1,3,3-tetraoxo-[1,3]-ditiol-2-il)vinilbenceno **40** (153,2 mg, 0,5 mmol) y butanal (140,0  $\mu\text{L}$ , 1,50 mmol) de acuerdo con el procedimiento

general. Sólido blanco. Rendimiento: 125,6 mg, 0,33 mmol, 66%.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,03-7,81 (m, 4H), 7,52-7,20 (m, 14H), 6,06 (d,  $J = 11,7$  Hz, 1H), 5,12 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1H, *anti*), 4,46 (dd,  $J_1 = 3,3$  Hz,  $J_2 = 12,1$  Hz, 1H, *anti*), 3,81-3,79 (m, 1H), 3,51 (t,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 3,17-3,10 (m, 1H, *anti*), 2,87-2,74 (m, 1H), 2,61-2,54 (m, 1H, *anti*), 2,77-2,72 (m, 2H), 2,22 (bs, 2H), 2,11 (dd,  $J_1 = 7,6$  Hz,  $J_2 = 15,2$  Hz, 2H), 2,02 (dd,  $J_1 = 7,3$  Hz,  $J_2 = 14,7$  Hz, 2H, *anti*), 1,02 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H), 0,92 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H, *anti*).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 139,1, 136,5, 134,7, 129,3, 128,5, 128,1, 125,9, , 128,3, 122,6, 122,5, 80,2 (*anti*), 79,1, 60,1 (*anti*), 59,9, 44,3 (*anti*), 40,4, 30,7, 29,9 (*anti*), 19,5, 18,4 (*anti*), 12,2, 10,7 (*anti*). El exceso enantiomérico obtenido fue del 99% y se determinó mediante HPLC [columna Chiralpack IC;  $\lambda = 210$  nm; hexano:*i*PrOH, 50:50; flujo = 0,5 mL/min;  $t_r$  (*anti*) = 13,1 min (may.),  $t_r$  (*anti*) = 14,6 min (min.),  $t_r$  (*sin*) = 21,2 min (may.),  $t_r$  (*sin*) = 37,4 min (min.)].

**(R)-2-(1-(Benzo-[d]-1,1,3,3-tetraoxo-[1,3]-ditiol-2-il)-1-fenilmetil)heptan-1-ol (41c)**


El compuesto **41c** (mezcla de diastereómeros en proporción *sin:anti*, 65:35) se preparó a partir de 2-(Benzo-[d]-1,1,3,3-tetraoxo-[1,3]-ditiol-2-il)vinilbenceno **40** (153,2 mg, 0,5 mmol) y heptanal (0,21 mL, 1,50 mmol) de acuerdo con el procedimiento general. Sólido blanco. Rendimiento: 124,7 mg, 0,30 mmol, 59%.  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,36-8,02 (m, 4H), 7,75-7,25 (m, 14H), 7,01 (d,  $J = 11,7$  Hz, 1H), 6,95 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H, *anti*), 4,48 (dd,  $J_1 = 2,9$  Hz,  $J_2 = 11,0$  Hz, 1H, *anti*), 4,41 (dd,  $J_1 = 3,1$  Hz,  $J_2 = 10,7$  Hz, 1H), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,58-3,52 (m, 1H, *anti*), 2,72-2,67 (m, 1H), 2,65-2,58 (m, 1H, *anti*), 2,43-2,40 (m, 2H), 2,24 (bs, 2H), 2,17-2,06 (m, 16 H), 1,25-0,87 (m, 6H).  $^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 139,3, 139,1, 137,1, 136,5, 136,0, 135,6, 134,7, 134,6, 129,3, 128,4, 128,2, 128,1, 125,6, 122,7, 80,1 (*anti*), 77,6, 65,2 (*anti*), 63,2, 43,7 (*anti*), 42,0, 31,6, 30,8 (*anti*), 29,3 (*anti*), 28,1, 27,9, 27,3 (*anti*), 25,0 (*anti*), 22,4, 21,8 (*anti*), 21,2, 15,4 (*anti*), 14,7. El exceso enantiomérico obtenido fue del 99% y se determinó mediante HPLC [columna Chiralpack IC;  $\lambda = 210$  nm; hexano:*i*PrOH, 50:50; flujo = 0,5 mL/min;  $t_r$  (*anti*) = 11,1 min (may.),  $t_r$  (*anti*) = 13,0 min (min.),  $t_r$  (*sin*) = 19,7 min (may.),  $t_r$  (*sin*) = 28,6 min (min.)

**6.3.1.3  $\alpha$ -Alquilación formal de aldehídos. Procedimientos para la doble desulfonación y alquilación**
**a) Desulfonación directa**

**36e** (95% ee)

*sin*-**39c** (99% ee)

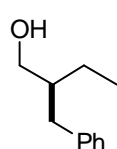
**55** R<sup>1</sup>: PhCH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup>: H (80%, 95% ee)

**56** R<sup>1</sup>: *n*Bu, R<sup>2</sup>: Ph (70%, 99% ee)



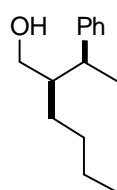
Procedimiento general<sup>16</sup>: bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, la correspondiente bis(sulfona) **36e** o *sin*-**39c** (0,5 mmol) se disolvió en MeOH (25 mL), se añadieron Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (860,0 mg, 6 mmol) y 2,42 g de una amalgama de Na/Hg. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de este tiempo la mezcla de reacción se filtró sobre celita y se eliminó el MeOH en rotavapor. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) y la disolución resultante se lavó con H<sub>2</sub>O (5 mL). La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL). El combinado de las fases orgánicas se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente, hexano:AcOEt, 90:10).

### (S)-2-Bencilbutan-1-ol (**55**)



El compuesto **55** se obtuvo a partir del aducto **36e** (100 mg, 0,22 mmol, 95% ee) según el procedimiento general de desulfonación descrito arriba. Aceite amarillento. Rendimiento: 29,0 mg, 0,18 mmol, 80%.  $[\alpha]_D^{25} = +6,20$  (c = 2,40 g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>)<sup>17</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 7,31-7,17 (m, 5H), 3,55 (d,  $J = 5,3$  Hz, 2H), 2,64 (d,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,48-1,37 (m, 2H), 0,95 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 140,8, 129,1, 128,3, 125,8, 64,5, 44,2, 37,3, 23,4, 11,3.

### (R)-2-((S)-1-Feniletil)hexan-1-ol (**56**)



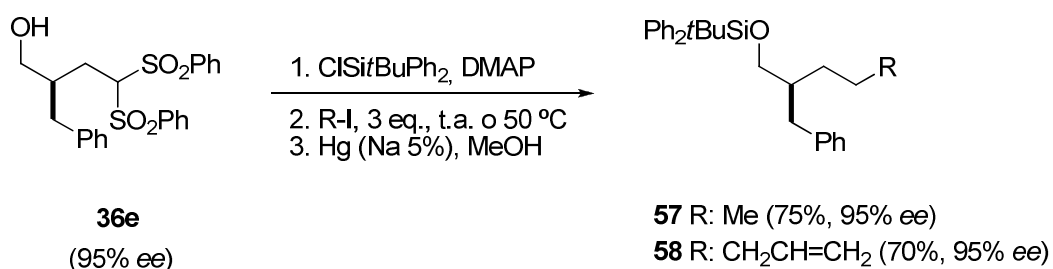
El compuesto **56** se obtuvo a partir del aducto *sin*-**39c** (74 mg, 0,15 mmol, 99% ee) según el procedimiento general de desulfonación descrito arriba. Aceite amarillento. Rendimiento: 23,2 mg, 0,11 mmol, 70%.  $[\alpha]_D^{25} = -7,8$  (c = 0,22 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 7,32-7,19 (m, 5H), 4,16 (dd,  $J_1 = 5,2$  Hz,  $J_2 = 11,3$  Hz, 1H), 4,07 (dd,  $J_1 = 5,3$  Hz,  $J_2 = 11,2$  Hz, 1H), 2,94-2,84 (m, 1H), 1,93-1,86 (m, 1H), 1,61 (bs, 1H), 1,61-1,40 (m, 4H), 1,30 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 0,99-0,90 (m, 2H), 0,86 (t,  $J = 9,2$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 171,4, 145,6, 128,1, 127,7, 64,7, 40,5, 29,3, 28,7, 22,8, 20,4, 18,2, 13,9. HRMS (TOF MS Cl<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>): calculada para C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>O: 207,3143; encontrada: 207,3125.

<sup>16</sup> Adapto de: T. Llamas, R. Gómez-Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3329-3332.

<sup>17</sup> En la bibliografía para el enantiómero de **55**:  $[\alpha]_D^{25} = -3,8$  (c = 4,3 g/100mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

b)  $\alpha$ -Alquilación y desulfonación

A partir del compuesto **36e** se prepararon los productos **57** y **58** siguiendo la secuencia descrita a continuación de protección, alquilación, y doble desulfonación:



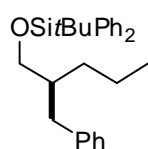
ETAPA 1 (Protección del alcohol): sobre una disolución de la bis(sulfona) **36e** (2,23 g, 5 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) se añadieron, bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , DMAP (685,7 mg, 5,5 mmol) y  $t\text{BuPh}_2\text{SiCl}$  (1,51 g, 5,5 mmol). Esta disolución se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. A continuación se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL), se separó la fase orgánica de la acuosa y esta última se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 5 mL). El combinado de las fases orgánicas se lavó con una disolución de  $\text{HCl}$  0,1 M (3 mL) y con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (3 mL), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente, hexano:AcOEt, 90:10) obteniéndose un sólido blanco (2,51 g, 3,70 mmol, 74% rendimiento).

ETAPA 2 (alquilación): Sobre una disolución del residuo obtenido en la etapa anterior (342 mg, 0,5 mmol) en DMF (2 mL) y bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  y a 0 °C, se añadió una dispersión de  $\text{NaH}$  en aceite mineral al 60% (30 mg, 0,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C. A continuación se añadió a 0 °C el correspondiente yoduro (1,5 mmol), y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 16 h a temperatura ambiente (en el caso del yodometano) o a 65 °C (en el caso del yoduro de alilo). A continuación se diluyó con AcOEt (3 mL), se separó la fase orgánica de la acuosa y esta última se extrajo con AcOEt (2 x 3 mL). El combinado de las fases orgánicas se lavó con una disolución saturada de  $\text{NaCl}$  (3 x 5 mL), una disolución de

HCl 0,1 M (3 mL), una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose un residuo que se utilizó en el siguiente paso previa purificación.

ETAPA 3 (desulfonación): El residuo obtenido anteriormente fue sometido al procedimiento de doble desulfonación descrito más arriba (página 230). Los productos finales se purificaron por cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente, hexano:AcOEt, 90:10).

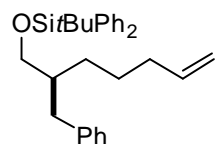
### (S)-2-Bencilpentil *terc*-butildifenilsilil éter (57)



C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>OSi  
(416,67)

El compuesto **57** se preparó a partir del compuesto **36e** (82,1 mg, 0,5 mmol, 95% ee) según la secuencia de tres etapas descrita arriba y utilizando yodometano como agente alquilante. Aceite amarillento. Rendimiento: 156,2 mg, 0,37 mmol, 75%.  $[\alpha]_D^{25} = -3,3$  (c = 0,72 g/100mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 95% ee), <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7,71-7,18 (m, 15H), 3,62 (dd,  $J_1 = 4,7$  Hz,  $J_2 = 10,1$  Hz, 1H), 3,56 (dd,  $J_1 = 5,4$  Hz,  $J_2 = 10,1$  Hz, 1H), 2,87 (dd,  $J_1 = 7,1$  Hz,  $J_2 = 13,5$  Hz, 1H), 2,62 (dd,  $J_1 = 6,9$  Hz,  $J_2 = 13,5$  Hz, 1H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,33-1,28 (m, 4H), 1,13 (s, 1H), 0,87 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 141,3, 135, 7, 134,0, 129,5, 129,3, 128,1, 127,6, 125,6, 65,2, 42,4, 37,7, 33,0, 29,7, 27,0, 20,1, 14,3. El exceso enantiomérico se determinó sobre el correspondiente alcohol obtenido por desililación tras tratar **57** durante 16 h con fluoruro de piridina (0,25 mL, 30% piridina, 70% HF) en THF (2,5 mL) a temperatura ambiente<sup>18</sup> y fue del 95% medido por HPLC [columna Chiralpack OD-H; λ = 220 nm; hexano:*i*PrOH, 95:5; flujo = 0,5 mL/min; t<sub>r</sub> = 20,8 min (may.), t<sub>r</sub> = 26,2 min (min.)].

### (S)-2-Bencilhept-6-enil *terc*-butildifenilsilil éter (58)



C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>OSi  
(442,71)

El compuesto **58** se preparó a partir del compuesto **36e** (82,1 mg, 0,5 mmol, 95% ee) según la secuencia descrita arriba y utilizando yoduro de alilo como agente alquilante. Aceite amarillento. Rendimiento: 154,0 mg, 0,35 mmol, 70%.  $[\alpha]_D^{25} = -3,1$  (c = 1,40

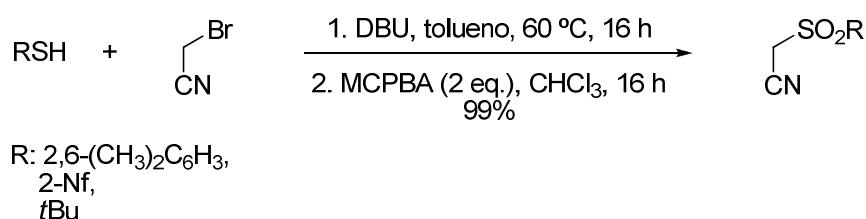
<sup>18</sup> Tratamiento: adición de Et<sub>2</sub>O (5 mL) y NaHCO<sub>3</sub> (2,5 mL), evaporar los disolventes y extraer la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 5 mL).

g/100mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7,78-7,07 (m, 15H), 5,75-5,51 (m, 1H), 5,04-4,88 (m, 1H), 3,61-3,50 (m, 1H), 3,44-3,40 (m, 1H), 3,17-3,03 (m, 1H), 2,80 (dd, *J*<sub>1</sub> = 6,8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 13,5 Hz, 1H), 2,70 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 13,7 Hz, 1H), 2,54-2,45 (m, 2H), 2,26-2,12 (m, 2H), 2,05-1,70 (m, 2H), 1,08 (s, 9H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 137,5, 135,7, 134,4, 133,5, 131,5, 129,4, 128,6, 127,7, 125,9, 120,0, 64,6, 38,3, 37,6, 35,2, 33,1, 29,7, 27,0, 19,4.

#### 6.3.1.4 Procedimiento general para la preparación de (*E*)-α-cianovinil sulfonas

##### a) Preparación de sulfonilacetoneitrilos de partida

El fenilsulfonilacetoneitrilo se adquirió de la casa commercial *Sigma-Aldrich*. El resto de sulfonilacetoneitrilos se preparó de acuerdo al siguiente procedimiento<sup>19</sup>:



Sobre una disolución de bromoacetoneitrilo (1,4 mL, 20 mmol) en tolueno (30 mL) se añadió el correspondiente tior (24 mmol) y DBU (4,5 mL, 30 mmol). Esta disolución se agitó durante 16 h a 60 °C. Trascrrido este tiempo, se concentró el tolueno y el residuo resultante se redisolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), se lavó con una disolución de HCl 0,5 M (2 x 10 mL) y con una disolución de NaOH 0,1 M (2 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose un residuo que se disolvió en CHCl<sub>3</sub> (30 mL) y se añadió poco a poco MCPBA (6,26 g, pureza del 55%, 20 mmol). La disolución resultante se mantuvo en agitación durante 16 h a temperatura ambiente. Trascrrido este tiempo se filtró el sólido y la disolución resultante se lavó con NaOH 0,1 M (2 x 10 mL), se secó sobre

<sup>19</sup> Procedimiento adaptado de: a) T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3329–3332.

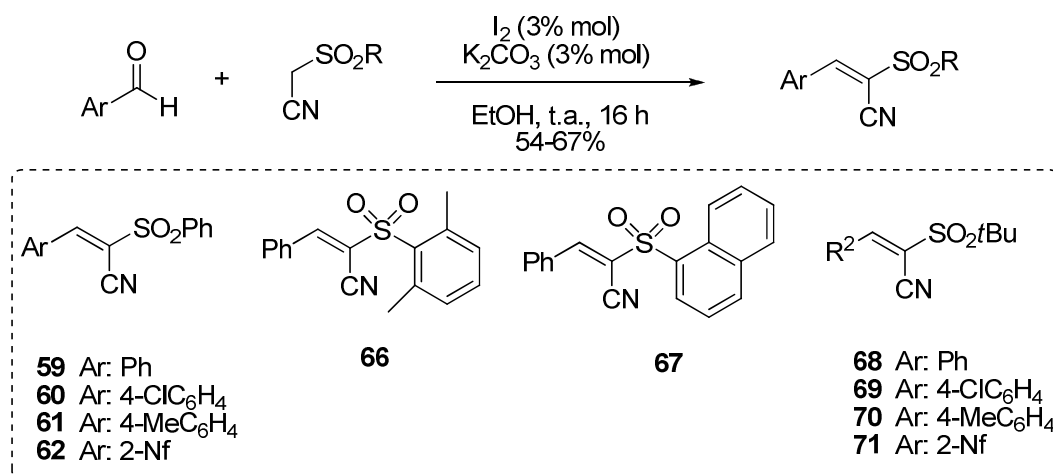
MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose los correspondientes sulfonilacetonitrilos que se utilizaron sin purificación ulterior.

**R: 2,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>.** Rendimiento: 3,8 g, 18,2 mmol, 91%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,10 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,51–7,43 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 2,77 (s, 6H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 138,9, 135,3, 135,1, 133,4, 131,3, 110,3, 45,2, 20,6.

**R: 2-Nf.** Rendimiento: 3,0 g, 13 mmol, 65%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,32 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,17–7,95 (m, 4H), 7,81–7,62 (m, 2H), 4,23 (s, 2H).

**R: *t*Bu.** Rendimiento: 2,8 g, 17,8 mmol, 89%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,02 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,77 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 1,39 (s, 9H).

b) Reacción de Knoevenagel<sup>20</sup>

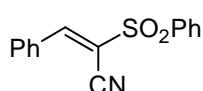


Sobre una disolución del correspondiente sulfonilacetonitrilo (10 mmol) y el correspondiente aldehído aromático (12 mmol) en EtOH (10 mL) se añadió I<sub>2</sub> (76,1 mg, 0,3 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (41,5 mg, 0,3 mmol) y la disolución se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Posteriormente se evaporó el EtOH a presión reducida obteniéndose un sólido el cual fue redisolto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) y lavado con una

<sup>20</sup> Adaptado de: Yi-Ming Ren, C. Cai. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 2209-2213

disolución acuosa al 5% de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (10 mL). La fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 5 mL). El combinado de las fases orgánicas se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo de reacción resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente, hexano:AcOEt, 80:20), obteniéndose un sólido, el cual finalmente se cristalizó de mezclas de hexano:AcOEt.

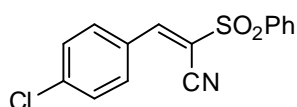
### (E)-3-Fenil-2-fenilsulfonilacrilonitrilo (59)



$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$   
(269,32)

Se preparó según el procedimiento general descrito arriba empleando fenilsulfonilacetonitrilo (1,85 g, 10 mmol) y benzaldehído (1,22 mL, 12 mmol). Sólido blanco. p.f. = 139-140 °C. Rendimiento: 1,78 g, 6,61 mmol, 66%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,24 (s, 1H), 8,02 (d,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 7,92 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,53-7,28 (m, 6H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 151,5, 134,6, 134,1, 131,0, 129,7, 129,5, 128,7, 114,9, 113,1.

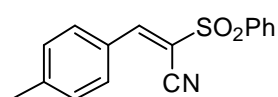
### (E)-3-(4-Clorofenil)-2-fenilsulfonilacrilonitrilo (60)



$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2\text{S}$   
(303,76)

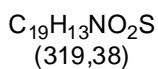
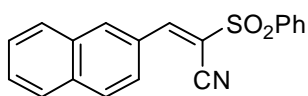
Se preparó según el procedimiento general descrito arriba empleando fenilsulfonilacetonitrilo (1,85 g, 10 mmol) y 4-clorobenzaldehído (1,70 g, 12 mmol). Sólido blanco. p.f. = 126-127 °C. Rendimiento: 1,85 g, 6,09 mmol, 61%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,18 (s, 1H), 8,02 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 7,86 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,72 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,62 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 7,48 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H).

### (E)-2-Fenilsulfonil-3-(p-tolil)acrilonitrilo (61)



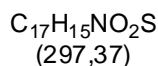
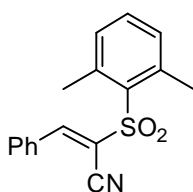
$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$   
(283,34)

Se preparó según el procedimiento general descrito arriba empleando fenilsulfonilacetonitrilo (1,85 g, 10 mmol) y 4-metilbenzaldehído (1,45 mL, 12 mmol). Sólido blanco. p.f. = 113-117 °C. Rendimiento: 1,57 g, 5,54 mmol, 55%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,21 (s, 1H), 8,04 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 7,85 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,68 (dd,  $J_1 = 7,3$  Hz,  $J_2 = 13,5$  Hz, 3H), 7,29 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 2,45 (s, 3H).

**(E)-2-Fenilsulfonil-3-(2-naftil)acrilonitrilo (62)**

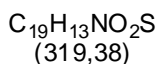
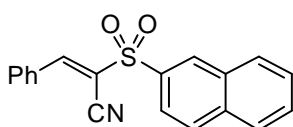
Hz, 3H), 7,76-7,49 (m, 5H).

Se preparó según el procedimiento general descrito arriba empleando fenilsulfonilacetonitrilo (1,85 g, 10 mmol) y 2-naftilaldehído. Sólido blanco. p.f. = 181-183 °C. Rendimiento: 2,02 g, 6,32 mmol, 63%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,39 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,16-8,00 (m, 3H), 7,92 (t, *J* = 10,2

**(E)-2-(2,6-Dimetilfenilsulfonil)-3-fenilacrilonitrilo (66)**

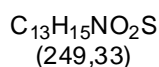
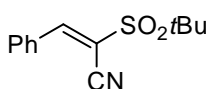
7,58-7,30 (m, 4H), 2,62 (s, 6H).

Se preparó según el procedimiento general descrito arriba empleando 2,6-dimetilfenilsulfonilacetonitrilo (2,10 g, 10 mmol) y benzaldehído (1,22 mL, 12 mmol). Sólido blanco. p.f. = 152-155 °C. Rendimiento: 1,83 g, 6,15 mmol, 62%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,16 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H),

**(E)-3-Fenil-2-(naftalen-2-ilsulfonil)acrilonitrilo (67)**

7,32 (m, 8H).

Se preparó según el procedimiento general descrito arriba empleando 2-naftilsulfonilacetonitrilo (2,31 g, 10 mmol) y benzaldehído (1,22 mL, 12 mmol). Sólido blanco. p.f. = 189-192 °C. Rendimiento: 1,73 g, 5,42 mmol, 54%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,31 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 8,02 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,98-

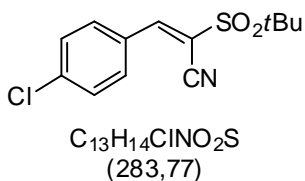
**(E)-2-(*tert*-Butilsulfonil)-3-fenilacrilonitrilo (68)**

Rendimiento: 1,68 g, 6,74 mmol, 67%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ

Se preparó según el procedimiento general descrito arriba empleando *tert*-butilsulfonilacetonitrilo (1,62 g, 10 mmol) y benzaldehído (1,22 mL, 12 mmol). Sólido blanco. p.f. = 96-97 °C.

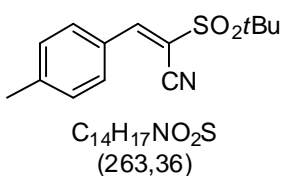
(ppm): 8,05 (s, 1H), 7,99 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 7,59 (dt,  $J_1 = 6,7$  Hz,  $J_2 = 14,6$  Hz, 3H), 1,53 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 156,8, 134,3, 131,2, 130,3, 129,6, 114,2, 108,9, 63,2, 24,0.

**(E)-2-(*tert*-Butilsulfonil)-3-(4-clorofenil)acrilonitrilo (69)**



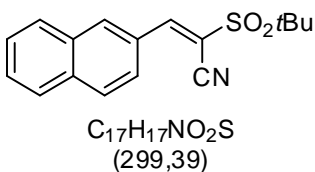
Se preparó según el procedimiento general descrito arriba empleando *tert*-butilsulfonilacetoneitrilo (1,62 g, 10 mmol) y 4-clorobenzaldehído (1,70 g, 12 mmol). Sólido blanco. p.f. = 127-129 °C. Rendimiento: 1,65 g, 5,81 mmol, 58%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,66 (s, 1H), 7,36 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,14 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 1,55 (s, 9H).

**(E)-2-(*tert*-Butilsulfonil)-3-(*p*-tolil)acrilonitrilo (70)**



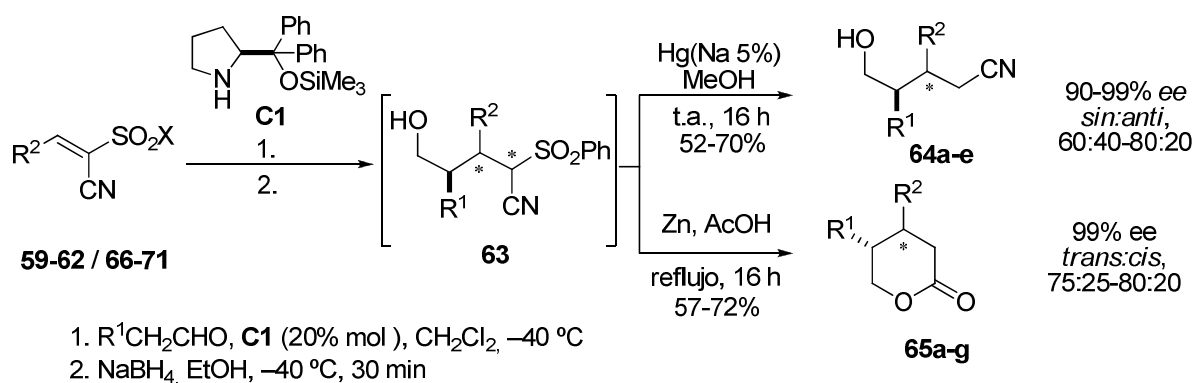
Se preparó según el procedimiento general descrito arriba empleando *tert*-butilsulfonilacetoneitrilo (1,62 g, 10 mmol) y 4-metilbenzaldehído (1,45 mL, 12 mmol). Sólido blanco. p.f. = 114-115 °C. Rendimiento: 1,42 g, 5,40 mmol, 54%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,61 (s, 1H), 7,38-7,21 (m, 4H), 1,50 (s, 9H).

**(E)-2-(*tert*-Butilsulfonil)-3-(naftalen-2-il)acrilonitrilo (71)**



Se preparó según el procedimiento general descrito arriba empleando *tert*-butilsulfonilacetoneitrilo (1,62 g, 10 mmol) y 2-naftilaldehído (1,91 g, 12 mmol). Sólido blanco. p.f. = 144-146 °C. Rendimiento: 1,80 g, 6,01 mmol, 60%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,99 (s, 1H), 7,89-7,49 (m, 7H), 1,54 (s, 9H).



6.3.1.5 Adición conjugada catalítica de aldehídos a (*E*)- $\alpha$ -cianovinil sulfonas

Procedimiento general: sobre una disolución del catalizador **C1** (32,6 mg, 0,1 mmol, 20% mol) y el correspondiente 2-(sulfonil)acrilonitrilo **69-62/66-71** (0,5 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (0,5 mL) a  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  se añadió el correspondiente aldehído (1,5 mmol) y la disolución resultante se mantuvo a  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  hasta observar la desaparición del acrilonitrilo (generalmente 16 h, verificado por desaparición del protón vinílico ( $\delta = 8,40\text{-}7,60$  ppm) en  $^1H$ -RMN de muestras alícuotas). A continuación se añadió EtOH (1 mL) y a la misma temperatura se goteó una suspensión de  $NaBH_4$  (38,0 mg, 1 mmol) en EtOH (2 mL). Tras 30 min en agitación a  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  se añadió  $H_2O$  (10 mL) y la fase acuosa se separó y se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (3 x 10 mL). El combinado de las fases orgánicas se secó sobre  $MgSO_4$ , y el disolvente se eliminó en rotavapor.

Así se obtuvieron las sulfonas **63** que fueron transformadas según dos rutas alternativas en los hidroxinitrilo **64** o las lactonas **65**, tal como se describe a continuación.

Método A: síntesis de los hidroxinitrilos **64a-e**<sup>21</sup>

Bajo atmósfera de  $N_2$ , sobre una disolución del crudo **63** anterior en MeOH (25 mL) se añadieron  $Na_2HPO_4$  (430,0 mg, 3 mmol), amalgama de Hg/Na (1,21 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de este tiempo la

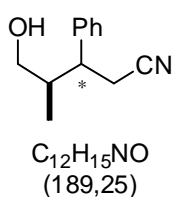
<sup>21</sup> Procedimiento de desulfonación adaptado de: T. Llamas, R. Gómez-Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3329–3332.

mezcla de reacción se filtró sobre celita y del filtrado se eliminó el MeOH en rotavapor. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL), se lavó con H<sub>2</sub>O (5 mL) y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL). El combinado de las fases orgánicas se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo del producto **64** resultante se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente, hexano:AcOEt, 90:10).

### Método B: síntesis de las lactonas **65a-g**<sup>22</sup>

Bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, sobre una disolución del crudo **63** anterior en AcOH (2 mL) se añadió Zn en polvo (800 mg, 12,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 16 h. Después de este tiempo, tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) y se filtró sobre celita. El disolvente se eliminó a presión reducida y el aceite resultante se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) y se lavó con una disolución de NaOH 1 M (5 mL). La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL), el combinado de las fases orgánicas se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó en rotavapor. El crudo del producto **65** resultante se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (elución por gradiente desde mezcla hexano:AcOEt 80:20 hasta 50:50).

#### (4*R*)-3-Fenil-5-hidroxi-4-metilpentanonitrilo (**64a**)

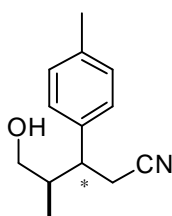


El compuesto **64a** (mezcla de diastereómeros en proporción *sin:anti*, 75:25) se preparó a partir del (*E*)-3-fenil-2-fenilsulfonilacrilonitrilo **59** (134,7 mg, 0,50 mmol) y propanal (112,0 μL, 1,50 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (método A). Aceite amarillento. Rendimiento: 66,3 mg, 0,35 mmol, 70%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7,40-7,24 (m, 10H), 3,70 (dd, *J*<sub>1</sub> = 4,7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10,9 Hz, 1H), 3,58 (dd, *J*<sub>1</sub> = 6,9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10,9 Hz, 1H), 3,48 (dd, *J*<sub>1</sub> = 5,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10,8 Hz, 1H, *anti*), 3,37 (dd, *J*<sub>1</sub> = 5,4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10,8 Hz, 1H, *anti*), 3,14 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7,2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 14,4 Hz, 1H), 2,98 (dd, *J*<sub>1</sub> = 3,2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,4 Hz, 1H, *anti*), 2,82 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, *anti*), 2,21-2,12 (m, 2H),

<sup>22</sup> Procedimiento de desulfonación adaptado de: T. Sakamoto, E. Katoh, Y. Konfo, H. Yamanaka, *Chem. Phar. Bull.* **1990**, *38*, 1513-1517.

1,59 (bs, 2H), 1,13 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H, *anti*), 0,83 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 140,7 (*anti*), 140,2, 128,9 (*anti*), 128,7, 128,0, 127,7 (*anti*), 127,6 (*anti*), 127,4, 118,9, 118,9 (*anti*), 65,7, 65,6 (*anti*), 44,7 (*anti*), 43,8, 39,9, 39,4 (*anti*), 22,3, 22,3 (*anti*), 15,0 (*anti*), 14,2. El exceso enantiomérico del diastereómero mayoritario obtenido fue del 99% y se determinó mediante HPLC [columna Chiralpack OD-H;  $\lambda = 210$  nm; hexano:*i*PrOH, 95:5; flujo = 0,5 mL/min;  $t_r$  (*sin*) = 42,5 min (min.),  $t_r$  (*anti*) = 48,4 min (may.),  $t_r$  (*anti*) = 54,1 min (min.),  $t_r$  (*sin*) = 61,2 min (may.)]. HRMS (TOF MS  $\text{Cl}^+$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): calculada para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}$ : 190,1232; encontrada: 190,1224.

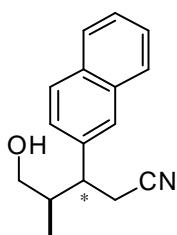
#### (4*R*)-5-Hidroxi-4-metil-3-(*p*-tolil)pentanonitrilo (**64b**)



$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}$   
(203,28)

El compuesto **64b** (mezcla de diastereómeros en proporción *sin:anti*, 75:25) se preparó a partir del (*E*)-2-(fenilsulfonil)-3-*p*-tolilacrilonitrilo **61** (141,7 mg, 0,50 mmol) y propanal (112,0  $\mu\text{L}$ , 1,50 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (método A). Aceite amarillento. Rendimiento: 71,2 mg, 0,35 mmol, 70%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,30-7,06 (m, 8H), 3,65 (dd,  $J_1 = 4,8$  Hz,  $J_2 = 10,9$  Hz, 1H), 3,53 (dd,  $J_1 = 6,0$  Hz,  $J_2 = 10,9$  Hz, 1H), 3,46 (dd,  $J_1 = 5,2$  Hz,  $J_2 = 10,8$  Hz, 1H, *anti*), 3,34 (dd,  $J_1 = 5,5$  Hz,  $J_2 = 10,9$  Hz, 1H, *anti*), 3,10 (dd,  $J_1 = 7,3$  Hz,  $J_2 = 11,2$  Hz, 1H), 2,98-2,91 (m, 1H, *anti*), 2,79 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 2,74 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H, *anti*), 2,37 (s, 6H), 2,16-2,07 (m, 2H), 1,32 (bs, 2H), 1,09 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H, *anti*), 0,81 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 137,1, 137,1, 137,0 (*anti*), 137,0 (*anti*), 129,5 (*anti*), 129,4, 127,9, 127,6 (*anti*), 119,1, 118,9 (*anti*), 65,5, 65,5 (*anti*), 44,3 (*anti*), 43,4, 39,4 (*anti*), 39,0, 22,7 (*anti*), 22,2 (*anti*), 21,0, 15,0 (*anti*), 14,1. El exceso enantiomérico del diastereómero mayoritario obtenido fue del 99% y se determinó mediante HPLC [columna Chiralpack AD-H;  $\lambda = 210$  nm; hexano:*i*PrOH, 95:5; flujo = 0,5 mL/min;  $t_r$  (*sin*) = 26,9 min (min.),  $t_r$  (*sin*) = 27,6 min (may.),  $t_r$  (*anti*) = 32,5 min (min.),  $t_r$  (*anti*) = 35,0 min (may.)]. HRMS (TOF MS  $\text{Cl}^+$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}$ : 204,1288; encontrada: 204,1381.

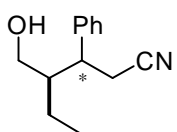
**(4*R*)-5-Hidroxi-4-metil-3-(2-naftil)pentanonitrilo (64c)**



C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO  
(239,31)

El compuesto **64c** (mezcla de diastereómeros en proporción *sin:anti*, 75:25) se preparó a partir del (*E*)-2-(fenilsulfonil)-3-(2-naftil)acrilonitrilo **62** (159,7 mg, 0,50 mmol) y propanal (112,0 μL, 1,50 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (método A). Aceite amarillento. Rendimiento: 62,3 mg, 0,26 mmol, 52%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7,85-7,34 (m, 14H), 3,65 (dd, *J*<sub>1</sub> = 4,7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 11,0 Hz, 1H), 3,54 (dd, *J*<sub>1</sub> = 6,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10,9 Hz, 1H), 3,43 (dd, *J*<sub>1</sub> = 5,1 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10,8 Hz, 1H, *anti*), 3,32 (dd, *J*<sub>1</sub> = 5,4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10,8 Hz, 1H, *anti*), 3,26 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7,4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 11,4 Hz, 1H), 3,14-3,10 (m, 1H, *anti*), 2,90 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,25-2,12 (m, 2H), 2,00 (bs, 2H), 1,42-1,29 (m, 2H), 1,09 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H, *anti*), 0,80 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 138,1 (*anti*), 137,6, 133,3, 132,3, 128,6 (*anti*), 128,4, 127,7, 127,6, 127,0, 126,7 (*anti*), 126,2, 125,8, 125,7, 119,0, 118,9 (*anti*), 65,3, 60,4 (*anti*), 44,6 (*anti*), 43,9, 39,3 (*anti*), 39,0, 22,3, 22,0, 14,8 (*anti*), 14,3. El exceso enantiomérico del diastereómero mayoritario obtenido fue del 99% y se determinó mediante HPLC [columna Chiralpack AD-H; λ = 210-230 nm; hexano:*i*PrOH, 95:5; flujo = 0,5 mL/min; *t*<sub>r</sub> (*sin*) = 40,1 min (may.), *t*<sub>r</sub> (*sin*) = 42,5 min (min.), *t*<sub>r</sub> (*anti*) = 54,9 min (min.), *t*<sub>r</sub> (*anti*) = 70,5 min (may.)].

**(4*R*)-3-Fenil-4-(hidroximetil)hexanonitrilo (64d)**

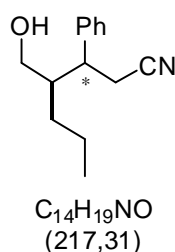


C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO  
(203,28)

El compuesto **64d** (mezcla de diastereómeros en proporción *sin:anti*, 60:40) se preparó a partir del (*E*)-3-fenil-2-(fenilsulfonil)acrilonitrilo **59** (134,7 mg, 0,50 mmol) y butanal (135,2 μL, 1,50 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (método A). Aceite amarillento. Rendimiento: 67,9 mg, 0,33 mmol, 65%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7,41-7,27 (m, 10H), 3,96 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 11,1 Hz, 1H), 3,92-3,69 (m, 3H, *anti*), 3,21-3,12 (m, 2H), 2,85 (d, *J* = 3,4 Hz, 2H), 2,83 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H, *anti*), 2,03 (bs, 2H), 1,95-1,83 (m, 2H), 1,64-1,34 (m, 4H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,89 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, *anti*). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 141,0, 130,9, 128,8, 127,9, 127,4, 64,5 (*anti*), 63,8, 46,2, 45,4 (*anti*), 37,9, 35,5 (*anti*), 21,5 (*anti*), 21,2, 19,5, 18,0 (*anti*), 14,1. El exceso enantiomérico del diastereómero mayoritario obtenido fue del 99% y se determinó mediante HPLC [columna Chiralpack OD-H; λ = 210 nm; hexano:*i*PrOH, 95:5;

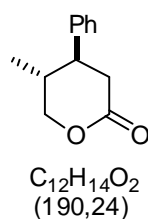
flujo = 0,5 mL/min;  $t_r$  (*anti*) = 44,3 min (min.),  $t_r$  (*sin*) = 47,8 min (may.),  $t_r$  (*sin*) = 51,9 min (min.),  $t_r$  (*anti*) = 57,1 min (may.)].

#### (4*R*)-3-Fenil-4-(hidroximetil)heptanonitrilo (**64e**)



El compuesto **64e** (mezcla de diastereómeros en proporción *sin:anti*, 85:15) se preparó a partir del (*E*)-3-fenil-2-(fenilsulfonil)acrilonitrilo **59** (134,7 mg, 0,50 mmol) y pentanal (160,0  $\mu$ L, 1,50 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (método A). Aceite amarillento. Rendimiento: 76,1 mg, 0,35 mmol, 70%.  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,41-7,26 (m, 10H), 3,95 (dd,  $J_1 = 2,7$  Hz,  $J_2 = 11,0$  Hz, 1H), 3,89-3,63 (m, 3H, *anti*), 3,22-3,13 (m, 2H), 2,85 (d,  $J = 3,9$  Hz, 2H), 2,83 (d,  $J = 2,7$  Hz, 2H, *anti*), 2,03 (bs, 2H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,17-1,06 (m, 8H), 0,96 (t,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 0,85 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H, *anti*).  $^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 140,8, 140,4 (*anti*), 128,7, 127,9, 127,3, 119,1, 65,0, 64,1 (*anti*), 44,1 (*anti*), 43,2, 35,4, 30,9 (*anti*), 30,4, 22,7 (*anti*), 20,9, 20,4 (*anti*), 14,3 (*anti*), 14,1. El exceso enantiomérico del diastereómero mayoritario obtenido fue del 99% y se determinó mediante HPLC [columna Chiralpack IC;  $\lambda = 210$  nm; hexano:*i*PrOH:EtOH, 95:2:3; flujo = 0,5 mL/min;  $t_r$  (*anti*) = 24,1 min (min.),  $t_r$  (*sin*) = 26,2 min (may.),  $t_r$  (*sin*) = 27,7 min (min.),  $t_r$  (*anti*) = 30,3 min (may.)].

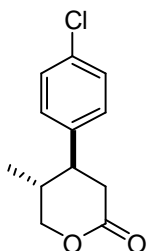
#### (4*S*,5*R*)-5-Metil-4-feniltetrahidropiran-2-ona (**trans-65a**)



El compuesto **65a** (mezcla de diastereómeros en proporción *trans:cis*, 75:25) se preparó a partir del (*E*)-3-fenil-2-(fenilsulfonil)acrilonitrilo **59** (134,7 mg, 0,50 mmol) y propanal (112,0  $\mu$ L, 1,50 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (método B). Aceite amarillento. Rendimiento: 54,2 mg, 0,29 mmol, 57%. Mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice se aisló una muestra analítica del aducto *trans* para su caracterización. Datos de *trans-65a*:  $[\alpha]_D^{25} = -2,5$  ( $c = 0,25$  g/100mL,  $CH_2Cl_2$ , 99% ee).  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,38-7,16 (m, 5H), 4,42 (dd,  $J_1 = 4,7$  Hz,  $J_2 = 11,3$  Hz, 1H), 4,02 (t,  $J = 11,0$  Hz, 1H), 2,91 (dd,  $J_1 = 5,3$  Hz,  $J_2 = 16,4$  Hz, 1H), 2,80-2,60 (m, 2H), 2,25-2,12 (m, 1H), 0,83 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H).  $^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ (ppm): 171,0, 142,1, 129,0, 127,3, 127,2, 74,3, 45,3, 37,5, 34,7, 14,6. El exceso enantiomérico del diastereómero mayoritario obtenido fue del 99% y se determinó mediante HPLC [columna Chiralpack

AD-H;  $\lambda = 210$  nm; hexano:*i*PrOH, 90:10; flujo = 0,5 mL/min;  $t_r = 34,7$  min (min.),  $t_r = 40,3$  min (may.]. HRMS (TOF MS  $\text{Cl}^+$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): calculada para  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2$ : 191,1072; encontrada: 191,1069.

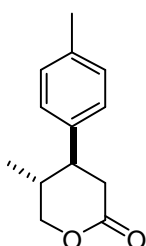
**(4*S*,5*R*)-4-(4-Clorofenil)-5-metiltetrahidropiran-2-ona (*trans*-65b)**



$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClO}_2$   
(224,68)

El compuesto **65b** (mezcla de diastereómeros en proporción *trans:cis*, 80:20) se preparó a partir del (*E*)-3-(4-clorofenil)-2-(fenilsulfonil)acrilonitrilo **60** (152,0 mg, 0,50 mmol) y propanal (112,0  $\mu\text{L}$ , 1,50 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (método B). Aceite amarillento. Rendimiento: 66,3 mg, 0,30 mmol, 59%. Mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice se aisló una muestra analítica del aducto *trans* para su caracterización. Datos de *trans*-**65b**:  $[\alpha]_D^{25} = +19,41$  ( $c = 1,36$  g/100mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 99% ee).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,35 (d,  $J = 12,2$  Hz, 2H), 7,14 (d,  $J = 12,2$  Hz, 2H), 4,43 (dd,  $J_1 = 4,7$  Hz,  $J_2 = 11,4$  Hz, 1H), 4,03 (t,  $J = 11,0$  Hz, 1H), 2,91 (dd,  $J_1 = 5,9$  Hz,  $J_2 = 16,9$  Hz, 1H), 2,81-2,73 (m, 1H), 2,61 (dd,  $J_1 = 10,2$  Hz,  $J_2 = 16,9$  Hz, 1H), 2,25-2,08 (m, 1H), 0,85 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 170,5, 140,5, 133,1, 129,2, 128,6, 74,1, 44,9, 37,5, 34,7, 14,6. El exceso enantiomérico del diastereómero mayoritario obtenido fue del 99% y se determinó mediante HPLC [columna Chiralpack AD-H;  $\lambda = 254$  nm; hexano:*i*PrOH, 90:10; flujo = 0,5 mL/min;  $t_r = 24,7$  min (may.),  $t_r = 27,6$  min (min.)]. HRMS (TOF MS  $\text{Cl}^+$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): calculada para  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClO}_2$ : 225,0604; encontrada: 225,0605.

**(4*S*,5*R*)-5-Metil-4-(*p*-tolil)tetrahidropiran-2-ona (*trans*-65c)**

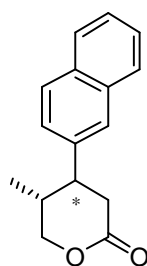


$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$   
(204,26)

El compuesto **65c** (mezcla de diastereómeros en proporción *trans:cis*, 80:20) se preparó a partir del (*E*)-2-(fenilsulfonil)-3-*p*-tolilacrilonitrilo **61** (141,7 mg, 0,50 mmol) y propanal (112,0  $\mu\text{L}$ , 1,50 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (método B). Aceite amarillento. Rendimiento: 67,4 mg, 0,33 mmol, 65%. Mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice se aisló una muestra analítica del aducto *trans* para su caracterización. Datos de *trans*-**65c**:  $[\alpha]_D^{25} = +16,9$  ( $c = 1,03$  g/100mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 99% ee).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,19 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 7,09 (d,

$J = 7,9$  Hz, 2H), 4,44 (dd,  $J_1 = 4,6$  Hz,  $J_2 = 11,3$  Hz, 1H), 4,03 (t,  $J = 10,9$  Hz, 1H), 2,91 (dd,  $J_1 = 4,7$  Hz,  $J_2 = 15,6$  Hz, 1H), 2,79-2,61 (m, 2H), 2,24-2,14 (m, 1H), 2,38 (s, 3H) 0,86 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 171,0, 139,6, 136,9, 129,6, 127,1, 74,3, 45,1, 37,7, 34,8, 20,1, 14,7. El exceso enantiomérico del diastereómero mayoritario obtenido fue del 99% y se determinó mediante HPLC [columna Chiralpack IC;  $\lambda = 220$  nm; hexano:*i*PrOH, 90:10; flujo = 0,5 mL/min;  $t_r$  (*trans*) = 23,3 min (may.),  $t_r$  (*trans*) = 44,6 min (min.),  $t_r$  (*cis*) = 44,6 min (min.),  $t_r$  (*cis*) = 54,4 min (may.)].

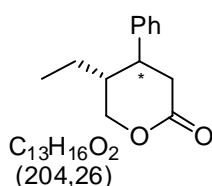
### (5*R*)-5-Metil-4-(2-naftil)tetrahidropiran-2-ona (65d)



$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2$   
(240,30)

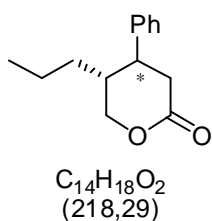
El compuesto **65d** (mezcla de diastereómeros en proporción *trans*:*cis*, 70:30) se preparó a partir del (*E*)-2-(fenilsulfonil)-3-(2-naftil)acrilonitrilo **62** (159,7 mg, 0,50 mmol) y propanal (112,0  $\mu\text{L}$ , 1,50 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (método B). Aceite amarillento. Rendimiento: 80,3 mg, 0,33 mmol, 65%. Mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice se aisló una muestra analítica del aducto *trans* para su caracterización: *trans*-**65d**:  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,91-7,3 (m, 7H), 4,47 (dd,  $J_1 = 4,6$  Hz,  $J_2 = 11,3$  Hz, 1H), 4,12-4,04 (m, 1H), 3,56-3,50 (m, 1H), 3,67-2,73 (m, 2H), 2,39-2,29 (m, 1H), 0,87 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H). **65d** (*crudo*):  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 170,9, 170,6 (*cis*), 139,4, 137,1 (*cis*), 133,5, 133,3 (*cis*), 132,7, 132,5 (*cis*), 128,9, 128,2 (*cis*), 127,8 (*cis*), 127,7, 127,7, 127,6 (*cis*), 126,5, 126,3, 126,2 (*cis*), 126,1 (*cis*), 126,0, 124,8, 74,3, 73,0 (*cis*), 45,6, 41,1 (*cis*), 37,5, 34,6, 33,6 (*cis*), 32,2 (*cis*), 14,8, 12,4. El exceso enantiomérico del diastereómero mayoritario obtenido fue del 99% y se determinó mediante HPLC [columna Chiralpack OD-H;  $\lambda = 230$  nm; hexano:*i*PrOH, 90:10; flujo = 0,5 mL/min;  $t_r$  (*trans*) = 63,0 min (may.),  $t_r$  (*cis*) = 89,7 min (min.),  $t_r$  (*trans*) = 104,4 min (min.),  $t_r$  (*cis*) = 117,5 min (may.)]. HRMS (TOF MS  $\text{Cl}^+$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_2$ : 241,1229; encontrada: 241,1223.

**(5*R*)-5-Etil-4-feniltetrahidropiran-2-ona (65e)**



El compuesto **65e** (mezcla de diastereómeros en proporción *trans:cis*, 70:30) se preparó a partir del (*E*)-3-fenil-2-fenilsulfonilacrilonitrilo **59** (134,7 mg, 0,50 mmol) y butanal (135,2  $\mu$ L, 1,50 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (método B). Aceite amarillento. Rendimiento: 67,0 mg, 0,33 mmol, 65%.  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,41-7,16 (m, 10H), 4,53 (dd,  $J_1 = 4,6$  Hz,  $J_2 = 11,4$  Hz, 1H, *cis*), 4,39 (dd,  $J_1 = 4,6$  Hz,  $J_2 = 11,7$  Hz, 1H), 4,25-4,10 (m, 2H, *cis*), 3,46-3,41 (m, 1H), 3,92 (d,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 3,91-3,87 (m, 1H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 2H, *cis*), 1,54-1,40 (m, 2H, *cis*), 1,20-1,08 (m, 2H), 0,97 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H), 0,87 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H).  $^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 171,3, 170,6, 142,6, 139,4, 129,0, 128,9, 128,6, 127,8, 127,2, 72,0, 70,4, 43,6, 41,1, 40,0, 39,2, 37,2, 34,2, 23,2, 19,4, 11,7, 11,1. El exceso enantiomérico del diastereómero mayoritario obtenido fue del 99% y se determinó mediante HPLC [columna Chiralpack AD-H;  $\lambda = 210$  nm; hexano:EtOH, 98:2; flujo = 0,75 mL/min;  $t_r$  (*cis*) = 52,3 min (min.),  $t_r$  (*trans*) = 56,8 min (may.),  $t_r$  (*cis*) = 68,0 min (may.),  $t_r$  (*trans*) = 71,6 min (min.)]. HRMS (TOF MS  $Cl^+$ ,  $[M+H]^+$ ): calculada para  $C_{13}H_{17}O_2$ : 205,1229; encontrada: 205,1223.

**(5*R*)-4-Fenil-5-propiltetrahidropiran-2-ona (65f)**

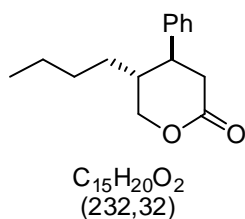


El compuesto **65f** (mezcla de diastereómeros en proporción *trans:cis*, 70:30) se preparó a partir del (*E*)-3-fenil-2-fenilsulfonilacrilonitrilo **59** (134,7 mg, 0,50 mmol) y pentanal (160  $\mu$ L, 1,50 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (método B). Aceite amarillento. Rendimiento: 79,0 mg, 0,36 mmol, 72%.  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,42-7,16 (m, 10H), 4,52 (dd,  $J_1 = 4,6$  Hz,  $J_2 = 11,4$  Hz, 1H, *cis*), 4,38 (dd,  $J_1 = 4,3$  Hz,  $J_2 = 11,5$  Hz, 1H), 4,21 (dd  $J_1 = 8,3$  Hz,  $J_2 = 11,4$  Hz, 1H), 4,11 (dd,  $J_1 = 9,5$  Hz,  $J_2 = 11,4$  Hz, 1H, *cis*), 3,41 (dd,  $J_1 = 6,3$  Hz,  $J_2 = 10,5$  Hz, 2H), 2,93 (d,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 2,28-2,17 (m, 2H), 2,17-2,13 (m, 2H, *cis*), 1,38-1,03 (m, 8H), 0,90 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H, *cis*), 0,84 (t,  $J = 6,0$  Hz, 3H).  $^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 171,3 (*cis*), 170,8, 142,7 (*cis*), 139,4, 129,0 (*cis*), 128,6, 127,9, 127,2, 72,3 (*cis*), 70,8, 40,3, 39,5 (*cis*), 37,3 (*cis*), 37,2, 34,5, 32,6 (*cis*), 29,7 (*cis*), 28,8, 20,4, 19,9 (*cis*), 14,0. El exceso enantiomérico del diastereómero mayoritario obtenido fue del 99% y se



determinó mediante HPLC [columna Chiralpack AD-H;  $\lambda = 210$  nm; hexano:EtOH, 98:2; flujo = 0,75 mL/min;  $t_r$  (*cis*) = 40,2 min (min.),  $t_r$  (*cis*) = 43,0 min (may.),  $t_r$  (*trans*) = 50,4 min (may.),  $t_r$  (*trans*) = 57,0 min (min.)].

#### (4*S*,5*R*)-5-Butil-4-feniltetrahidropiran-2-ona (*trans*-65g)

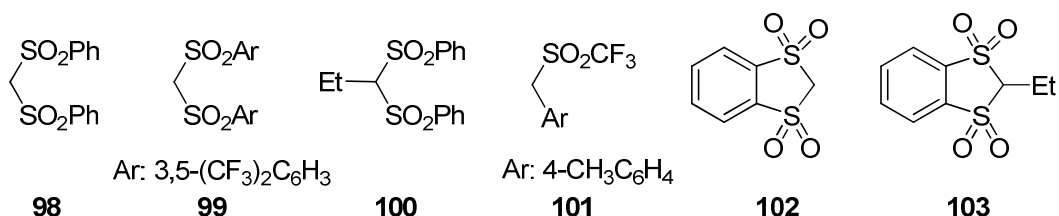


El compuesto **65g** (mezcla de diastereómeros en proporción *trans:cis*, 75:25) se preparó a partir del (*E*)-3-fenil-2-fenilsulfonilacrilonitrilo **59** (134,7 mg, 0,50 mmol) y hexanal (180,0  $\mu$ L, 1,50 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (método B). Aceite amarillento. Rendimiento: 81,3 mg, 0,35 mmol, 70%.

Mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice se aisló una muestra analítica del aducto *trans* para su caracterización. Datos de *trans*-**65g**:  $[\alpha]_D^{25} = -3,9$  ( $c = 0,27$  g/100mL,  $CH_2Cl_2$ , 99% ee).  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,42-7,15 (m, 5H), 4,38 (dd,  $J_1 = 4,4$  Hz,  $J_2 = 11,5$  Hz, 1H), 4,21 (dd,  $J_1 = 8,3$  Hz,  $J_2 = 11,5$  Hz, 1H), 3,42 (dd,  $J_1 = 6,4$  Hz,  $J_2 = 10,5$  Hz, 1H), 2,93 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 2,23-2,15 (m, 1H), 1,34-1,05 (m, 6H), 0,88 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).  $^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 170,7, 139,4, 128,6, 127,9, 127,2, 70,9, 40,2, 37,3, 34,5, 29,4, 26,2, 22,6, 13,9. El exceso enantiomérico del diastereómero mayoritario obtenido fue del 99% y se determinó mediante HPLC [columna Chiralpack OD-H;  $\lambda = 210$  nm; hexano:*i*PrOH, 98:2; flujo = 0,75 mL/min;  $t_r = 36,9$  min (may.),  $t_r = 44,3$  min (min.)].

### 6.3.2 Adición de bis(sulfona)s a aldehídos $\alpha,\beta$ -insaturados: $\beta$ -alquilación formal de aldehídos.

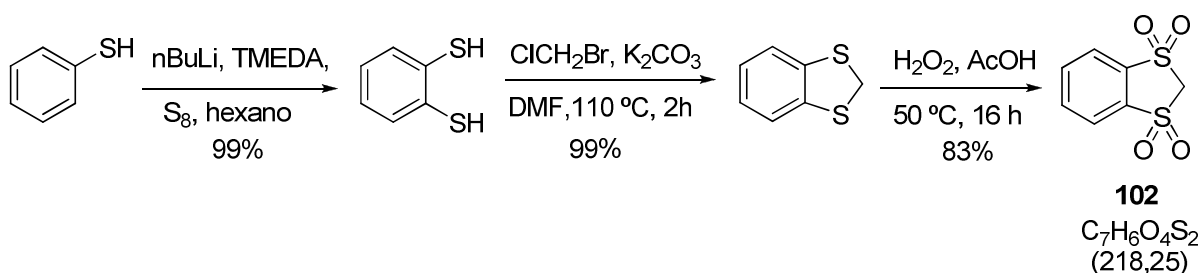
#### 6.3.2.1 Preparación de sulfonas de partida



La bis(sulfona) **98** se adquirió de la casa comercial *Sigma-Aldrich*. Las bis(sulfona)s **99** y **101** se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en la bibliografía<sup>23</sup>. La síntesis de **100**, **102** y **103** se describe a continuación:

#### a) Síntesis del Benzo-[d]-1,1,3,3-tetraoxo-[1,3]-ditiolano (**102**)

Se siguió el siguiente procedimiento descrito en la bibliografía<sup>24</sup> partiendo del bencenotiol:



ETAPA 1: En un matraz de 250 mL previamente flameado y bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  se añadió lentamente bencenotiol (5,2 mL, 50 mmol) sobre una mezcla, preenfriada a  $0^\circ\text{C}$ , de hexano (50 mL), TMEDA (11,3 mL, 75 mmol) y  $n\text{BuLi}$  (82 mL, 130 mmol, 1,6 M en hexano). La mezcla resultante se mantuvo 1 h a  $0^\circ\text{C}$  y a continuación se agitó 20 h

<sup>23</sup> La bis(sulfona) **99** se preparó por oxidación con MCPBA del correspondiente diariltioéter, Ver: a) C. Nájera, D. A. Alonso, Entrada: "3,5-Bis(trifluoromethyl)thiophenol", *e-EROS (Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis)*, **2001**. Para la preparación de la bis(sulfona) **101**, ver ref. 15.

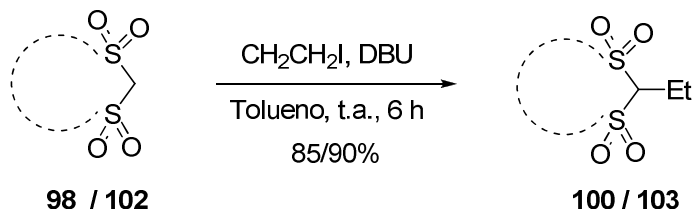
<sup>24</sup> a) E. T. Kündig, A. F. Cunningham, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 6855-6860. b) D. M. Gioland, K. Kirschbaum, *Synthesis*, **1991**, 451-452. c) p.f. = **102**: 186-188  $^\circ\text{C}$  (ref. 24a).

más a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo la mezcla se enfrió a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se añadió poco a poco azufre ( $\text{S}_8$ , 1,6 g, 50 mmol) y la suspensión amarillenta resultante se agitó durante 2 h a esa temperatura y 20 h adicionales a temperatura ambiente tras lo cual, se volvió a enfriar la mezcla a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  para adicionar, poco a poco, una mezcla de hielos y HCl 3 M (20 mL). Las fases fueron separadas y la fase acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 20 mL). El combinado de las fases orgánicas se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose el 1,2-benceneditiol deseado que fue empleado en la siguiente etapa sin purificación previa (6,0 mL, 7,1 g, 50 mmol, rendimiento esencialmente cuantitativo).

ETAPA 2: Una mezcla de 1,2-bencenoditiol (6,0 mL, 50 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (10,4 g, 75 mmol) y bromoclorometano (5,0 mL, 75 mmol) en DMF (120 mL) se agitó a  $110\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ . Una vez finalizada la reacción el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se filtró a través de un pequeño lecho de gel de sílice y de la disolución así obtenida se eliminó el disolvente a presión reducida obteniéndose el benzo-[*d*]-1,3-ditiol que fue empleado en la siguiente etapa sin purificación previa (8,0 g, 50 mmol, rendimiento esencialmente cuantitativo).

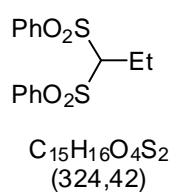
ETAPA 3: Sobre una disolución del residuo anterior en AcOH (90 mL), se adicionó  $\text{H}_2\text{O}_2$  (disolución acuosa al 35% en vol.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Transcurrido este tiempo se calentó a  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se agitó durante 16 horas a dicha temperatura. Inicialmente se observó una mezcla homogénea, pero a medida que se producía la reacción se apreció la formación un precipitado blanco. Una vez finalizada la reacción la mezcla se enfrió a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se filtró a vacío obteniéndose un sólido blanco el cual fue lavado sucesivamente con porciones de agua hasta observar la desaparición del olor a AcOH. El crudo resultante se cristalizó de EtOH obteniéndose, tras filtración, la bis(sulfona) **102**. Rendimiento: 9,1 g, 41,5 mmol, 83%. p.f.<sup>24a</sup> =  $182\text{-}184\text{ }^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H-RMN}$  (200 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ),  $\delta$  (ppm): 8,27-8,22 (m, 2H), 8,12-8,06 (m, 2H), 5,85 (s, 2H).

b)  $\alpha$ -Alquilación de bis(sulfona)s



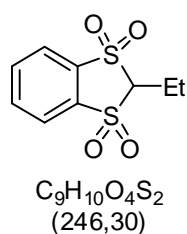
Procedimiento general<sup>24</sup>: Sobre una suspensión de la correspondiente bis(sulfona) **98** o **102** (2 mmol) en tolueno (5 mL) se añadieron yoduro de etilo (176,0  $\mu$ L, 2,2 mmol) y DBU (0,33 mL, 2,2 mmol) y la disolución correspondiente se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Transcurrido este tiempo el tolueno se eliminó a presión reducida obteniéndose un sólido que fue lavado con una disolución de HCl 0,1 M (2 x 5 mL) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 5 mL). El sólido resultante se filtró y secó a presión reducida.

**Bis(fenilsulfonil)propano (100)**



La bis(sulfona) **100** se preparó de acuerdo al procedimiento general descrito arriba a partir de **98** (584,0 mg, 2 mmol). Rendimiento: 443,3 mg, 1,8 mmol, 90%. p.f. = 132-135 °C.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,04-7,42 (m, 10H), 4,26 (t,  $J = 7,0$  Hz 1H), 2,35 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 1,35 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

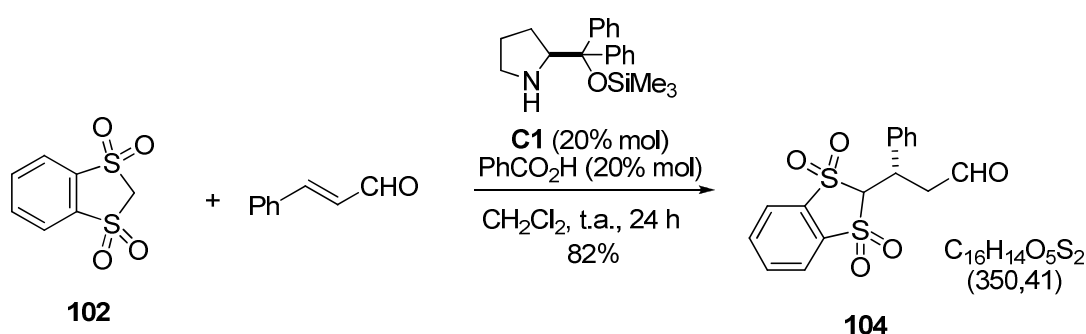
**Benzo-[d]-2-etil-1,1,2,3-tetraoxo-[1,3]-ditiolano (103)**



La bis(sulfona) **103** se preparó de acuerdo al procedimiento descrito arriba a partir de **102** (419,0 mg, 2 mmol). Rendimiento: 443,3 mg, 1,7 mmol, 85%. p.f. = 192-195 °C.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,02 (dd,  $J_1 = 3,2$ ,  $J_2 = 5,9$  Hz, 2H), 7,91 (dd,  $J_1 = 3,1$  Hz,  $J_2 = 5,9$  Hz, 2H), 4,30 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 2,39 (q,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 1,40 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H).

6.3.2.2 Adición catalítica de la bis(sulfona) **102** a cinamaldehído

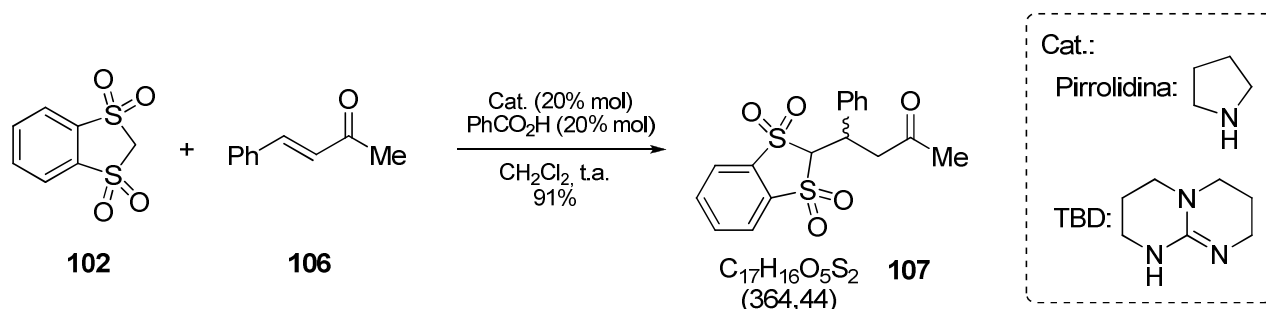
Síntesis de:

**3-(Benzo-[d]-1,1,3,3-tetraoxo-[1,3]-ditiol-2-il)-3-fenilpropanal (104)**

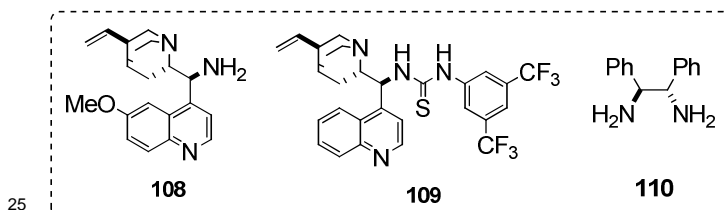
Sobre una disolución de cinamaldehído (63,0  $\mu\text{L}$ , 0,5 mmol) y  $\text{PhCO}_2\text{H}$  (12.2 mg, 0,1 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) se adicionó la bis(sulfona) **102** (330,0 mg, 1,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó hasta observar la desaparición del cinamaldehído (24 h, verificado por análisis de  $^1\text{H}$ -RMN de una muestra alícuota de la reacción). El disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose el producto deseado **104** como un sólido blanco que fue lavado varias veces con porciones de  $\text{Et}_2\text{O}$  para su purificación. Rendimiento: 143,7 mg, 0,41 mmol, 82%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 9,66 (s, 1H), 8,07-7,86 (m, 4H), 7,48-7,35 (m, 5H), 5,04 (d,  $J = 11,4$  Hz, 1H), 4,43-4,26 (m, 1H), 3,34 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H).

6.3.2.3 Adición catalítica de la bis(sulfona) **102** a bencilidenacetona

## Síntesis de:

**rac-4-(Benzo-[d]-1,1,3,3-tetraoxo-[1,3]-ditiol-2-il)-4-fenil-butan-2-ona (107)**


Sobre una disolución de la bencilidenacetona **106** (44 mg, 0,3 mmol) y pirrolidina o TBD<sup>25</sup> (0,04 mmol, 20% mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) se adicionó la bis(sulfona) **102** (44,0 mg, 0,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La evolución de la reacción se siguió por <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) y una vez consumidos los reactivos de partida, se añadió una disolución de HCl 0,1 M (0,5 mL) y la fase acuosa se separó y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 2 mL). El combinado de las fases orgánicas se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo de reacción obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente, hexano:AcOEt, 70:30). Aceite incoloro. Rendimiento: 66,0 mg, 0,18 mmol, 91%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,05-7,34 (m, 9H, Ar), 5,15 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 4,30 (dt, 1H, *J*<sub>1</sub> = 3,3 Hz, *J*<sub>2</sub> = 11,1 Hz), 3,31 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,08 (s, 3H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 204,2, 138,2, 137,0, 135,7, 135,2, 134,9, 129,3, 128,8, 128,5, 122,5, 122,3, 76,1, 45,7, 36,9, 30,6.



25

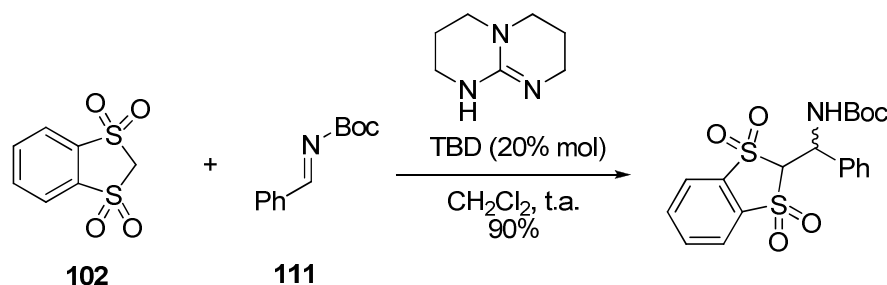
Al ensayar la reacción de **102** a **106** también se probaron otros catalizadores como las aminas **108-110** (ver fig. 3.54 en página 120). **110** es comercial; para la síntesis de **108** se siguió el procedimiento descrito en: a) H. Brunner, J. Bügler, B. Nuber, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 1699-1709; asimismo, para la síntesis de **109** se siguió el procedimiento descrito en: b) B. Vakulya, S. Varga, A. Csámpai, T. Soós, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967-1969.



transparente, se almacenó en nevera a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  y bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  hasta su uso. Rendimiento: 0,71 g, 1,5 mmol, 70%.  $^1\text{H-RMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,87 (s, 1H), 7,93-7,43 (m, 5H), 1,59 (s, 9H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,8, 162,7, 134,1, 133,4, 130,2, 128,8, 82,4, 27,8.

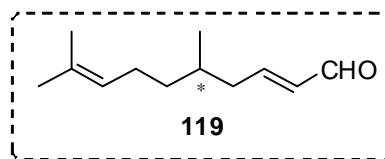
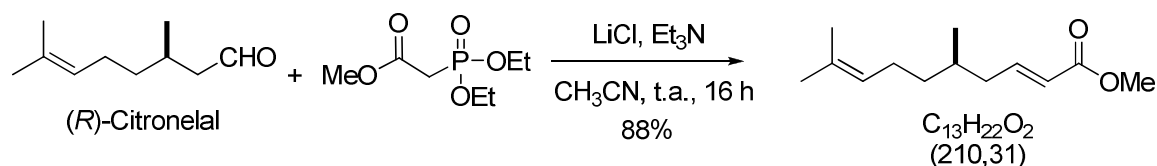
b) Síntesis de:

***rac*-1-(Benzo-[d]-1,1,3,3-tetraoxo-[1,3]-ditiol-2-il)-1-fenilmetilcarbamato de *tert*-butilo**



Sobre una disolución de *N*-Boc-fenil imina (41,1 mg, 0,2 mmol) y TBD (6,0 mg, 0,04 mmol, 20% mol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) se adicionó la bis(sulfona) **102** (44,0 mg, 0,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ . La evolución de la reacción se siguió por  $^1\text{H-RMN}$  (200 MHz,  $d_6$ -DMSO) y una vez consumidos los reactivos de partida, se añadió una disolución de HCl 0,1 M (0,5 mL), se separó la fase acuosa y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 2 mL). El combinado de las fases orgánicas se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose un sólido que se purificó mediante sucesivos lavados con una mezcla hexano:MeOH (95:5). Sólido blanco. Rendimiento: 76,1 mg, 0,18 mmol, 90%.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO),  $\delta$  (ppm): 8,25 (d,  $J = 7,27$  Hz, 1H), 8,07 (m, 4H), 7,57 (d,  $J = 5,71$  Hz, 2H), 7,38 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3H), 5,79 (d,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 5,44 (t,  $J = 10,5$  Hz, 1H), 1,36 (s, 9H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $d_6$ -DMSO),  $\delta$  (ppm): 154,4, 137,6, 137,2, 137,0, 136,5, 136,4, 129,2, 128,8, 123,0, 122,8, 79,3, 75,0, 50,7, 28,6.

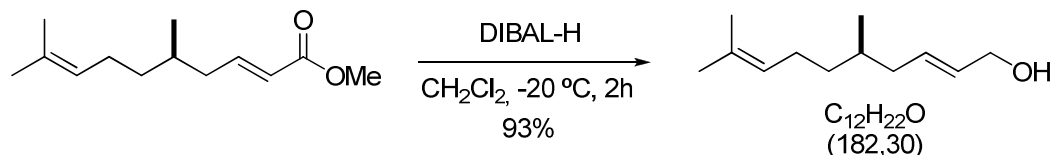


6.3.2.5  $\beta$ -Alquilación de enales. Proceso de doble estereodiferenciacióna) Preparación del aldehído quiral 119Etapa 1: Preparación del (R,E)-5,9-Dimetildeca-2,8-dienoato de metilo<sup>28</sup>

En una matraz de 500 mL previamente secado y bajo atmósfera de  $N_2$  se mezclaron 2-dietoxifosforilacetato de metilo (9,07 mL, 50 mmol), LiCl (2,81 g, 66,3 mmol, previamente secado a 150 °C en bomba de vacío durante 3 h),  $CH_3CN$  seco (200 mL) y  $Et_3N$  (9,25 mL, 66,3 mmol). Sobre esta disolución se añadió, poco a poco y a 0 °C, (R)-Citronelal (7,71 g, 50 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, se añadió  $H_2O$  (300 mL) a 0 °C y el  $CH_3CN$  se eliminó en rotavapor. La fase acuosa resultante se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (2 x 30 mL). La fase orgánica se lavó con una disolución de HCl 2 M (2 x 100 mL), una disolución de NaOH 2 M (2 x 200 mL) y una disolución saturada de NaCl (2 x 200 mL), se secó sobre  $MgSO_4$  y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente, hexano:AcOEt, 95:5). Aceite amarillento. Rendimiento: 9,2 g, 43,8 mmol, 87%.  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 6,93 (dt,  $J_1 = 7,5$  Hz,  $J_2 = 15,2$  Hz, 1H), 5,80 (dt,  $J_1 = 1,4$  Hz,  $J_2 = 15,6$  Hz, 1H), 5,07 (t,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,28-2,11 (m, 1H), 1,99 (ddt,  $J_1 = 7,5$  Hz,  $J_2 = 14,6$  Hz,  $J_3 = 22,2$  Hz, 4H), 1,63 (d,  $J = 24,6$  Hz, 6H), 1,34 (ddt,  $J_1 = 6,1$  Hz,  $J_2 = 9,2$  Hz,  $J_3 = 12,5$  Hz, 1H), 1,24-1,06 (m, 1H), 0,90 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H).  $^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 166,4, 147,8, 130,9, 124,1, 121,8, 50,8, 39,3, 36,4, 31,8, 25,2, 19,1, 17,2.

<sup>28</sup> Adaptado de M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essenfield, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2183-2186.

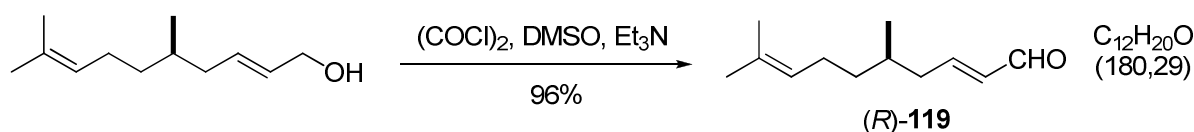
Etapa 2: Reducción de éster al alcohol. Síntesis de (R,E)-5,9-Dimetildeca-2,8-dien-1-ol



En un matraz de 250 mL previamente secado y bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , sobre una disolución del crudo de la reacción anterior (4,0 g, 18,94 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) se añadió poco a poco, y a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , DIBAL-H (1,2 M en hexano, 47,4 mL, 56,82 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 2 h a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ . Transcurrido ese tiempo se adicionó lentamente  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{ H}_2\text{O}$  (10 g, 30 mmol) y se dejó en agitación 30 min a temperatura ambiente. Seguidamente se añadió una disolución de HCl 1 M (50 mL), se separaron las dos fases resultantes y la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 50 mL). El combinado de las fases orgánicas se lavó con una disolución saturada de NaCl, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose el crudo de reacción que fue purificado mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente, hexano:AcOEt, 90:10). Aceite amarillento. Rendimiento: 3,2 g, 17,55 mmol, 93%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 5,73-5,61 (m, 2H), 5,12 (t,  $J = 7,1\text{ Hz}$ , 1H), 4,12 (d,  $J = 4,2\text{ Hz}$ , 2H), 2,18-1,84 (m, 4H), 1,67 (d,  $J = 23,8\text{ Hz}$ , 6H), 1,54 (dd,  $J_1 = 6,5\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 13,2\text{ Hz}$ , 1H), 1,44 (bs, 1H), 1,37 (dd,  $J_1 = 7,7$ ,  $J_2 = 17,6$ , 1H), 1,27-1,08 (m, 1H), 0,91 (d,  $J = 6,6\text{ Hz}$ , 3H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 131,2, 130,9, 130,4, 124,8, 63,2, 39,6, 36,6, 32,5, 25,5, 19,3, 17,5.

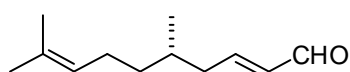
Etapa 3: Oxidación del alcohol a aldehído. Síntesis de (R)-119 y (S)-119

**(R,E)-5,9-Dimetildeca-2,8-dienal ((R)-119)**



En un matraz de 100 mL previamente secado y bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se introdujeron CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), (COCl)<sub>2</sub> (0,38 mL, 4,45 mmol) y sobre esta disolución enfriada a -78 °C se añadió una disolución de DMSO (0,46 mL, 6,6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Tras 5 minutos en agitación a esta temperatura se añadió, poco a poco, una disolución del alcohol obtenido en la etapa anterior (0,54 g, 3 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) y la mezcla se mantuvo en agitación a -78 °C durante 30 min. A continuación se añadió Et<sub>3</sub>N (2,1 mL, 15 mmol) y la mezcla se agitó a dicha temperatura durante 5 min más dejando a continuación que alcanzara la temperatura ambiente. A continuación se añadió H<sub>2</sub>O (30 mL), se separaron las dos fases formadas y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 15 mL). El combinado de las fases orgánicas se levó con una disolución de HCl 1 M (2 x 30 mL), una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 20 mL), y una disolución saturada de NaCl (2 x 20 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose el aldehído (*R*)-**119** que se utilizó en las reacciones de Michael catalíticas sin purificación previa. Rendimiento: 0,51 g, 2,81 mmol, 94%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 9,50 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,11 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7,9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 15,4 Hz, 1H), 5,10 (m, 1H), 2,38-1,23 (m, 7H), 1,69 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 0,95 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 193,9, 157,7, 134,2, 131,6, 124,2, 40,0, 36,7, 32,1, 25,8, 25,6, 19,4, 17,7.

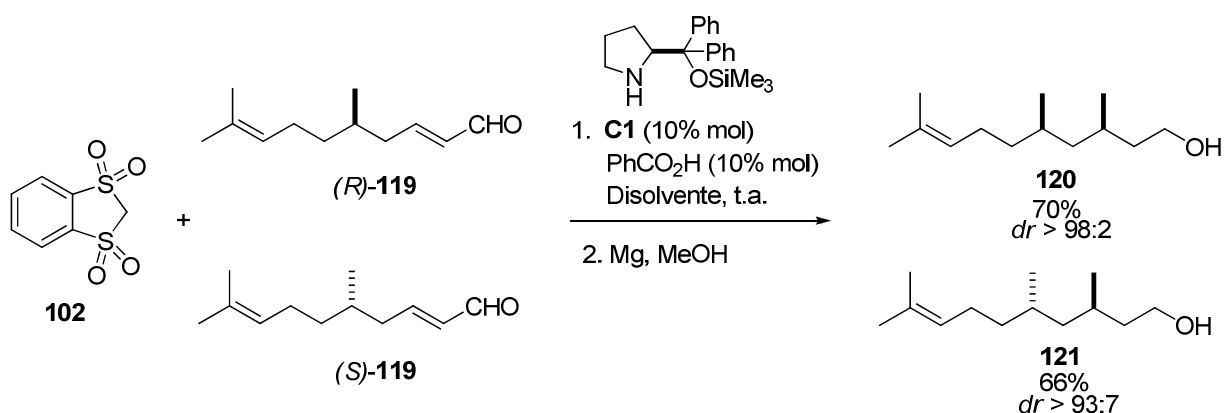
### (*S,E*)-5,9-Dimetildeca-2,8-dienal ((*S*)-**119**)



C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O  
(180,29)

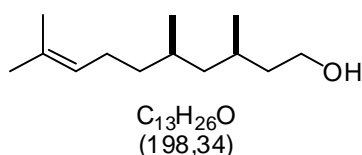
El compuesto (*S*)-**119** se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito para su enantiómero partiendo del (*S*)-Citronelal (7,71 g, 50 mmol). Aceite incoloro. Rendimiento: 0,52 g, 2,87 mmol, 96%. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 9,51 (*J* = 7,8 Hz, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,12 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7,8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 15,6 Hz, 1H), 5,09 (m, 1H), 2,39-1,25 (m, 7H), 1,69 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 0,94 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 193,9, 157,6, 134,2, 131,6, 124,2, 40,1, 36,7, 32,1, 25,7, 25,4, 19,5, 17,6.

b) Adición catalítica de la bis(sulfona) **102** y doble desulfonación

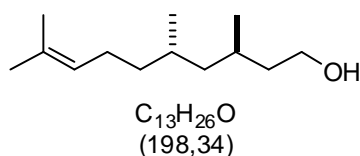


Sobre una mezcla del catalizador **C1** (32,6 mg, 0,10 mmol, 10% mol) y el correspondiente aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado **(R)-119** o **(S)-119** (520,0 mg, 2,87 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL), se adicionaron la bis(sulfona) cíclica **102** (218,3 mg, 1 mmol) y ácido benzoico (11,0 mg, 0,10 mmol, 10% mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta consumo total de las bis(sulfona) de partida (3 días, verificado por  $^1\text{H}$ -RMN). La mezcla de reacción se filtró a vacío y fue sometida a reacción de desulfonación de la siguiente manera:

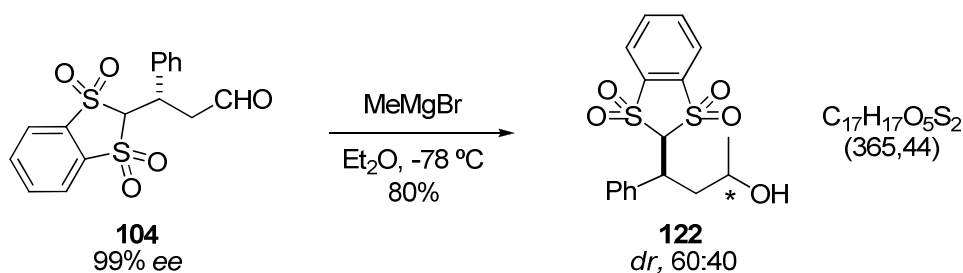
Un vial conteniendo Mg en polvo (240,0 mg, 10 mmol) y bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  se calentó con ayuda de un calefactor. A continuación se añadió MeOH (10 mL), una gota de  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  y una gota de 1,2-dibromoetano y la mezcla se dejó agitando 5 min. A continuación se añadió el sólido obtenido en la etapa anterior y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo, la mezcla se filtró sobre celita y ésta se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 5 mL). Las fases orgánicas se combinaron y el disolvente se eliminó en rotavapor a presión reducida. El residuo resultante se redisolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL), se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL) y la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 3 mL). El combinado de las fases orgánicas se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose los productos **120** o **121** esencialmente puros.

**(3R,5R)-3,5,9-Trimetildec-8-en-1-ol (120)**

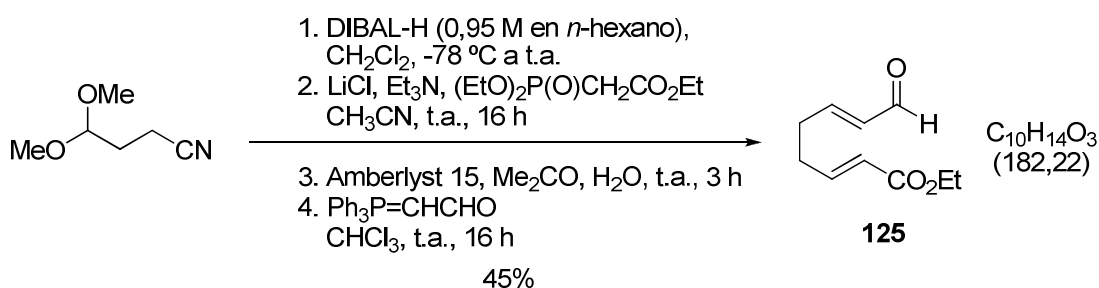
Mediante  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ) se comprobó que la relación diastereomérica era > 98:2. Mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice se aisló una muestra analítica del diastereómero mayoritario. Aceite incoloro. Rendimiento: 105,0 mg, 0,52 mmol, 70%. Mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice se aisló una muestra analítica del diastereómero mayoritario:  $[\alpha]_D^{23} = + 6,57$  (c = 0,56 g/100 mL,  $CHCl_3$ ).  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 5,11 (t,  $J = 7,20$  Hz, 1H), 3,70 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,63-0,97 (m, 8H), 0,90 (d,  $J = 5,70$  Hz, 3H), 0,88 (d,  $J = 6,30$  Hz, 3H).  $^{13}C$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 131,0, 124,9, 61,2, 45,2, 39,9, 36,8, 29,7, 26,9, 25,7, 25,4, 20,2, 20,1, 17,6. HRMS (TOF MS  $Cl^+$ ,  $[M+H]^+$ ): calculada para  $C_{13}H_{27}O$ : 199,2062; encontrada: 199,2074.

**(3R,5S)-3,5,9-Trimetildec-8-en-1-ol (121)**

Mediante  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ) se comprobó que la relación diastereomérica era > 93:7. Aceite incoloro. Rendimiento: 99,0 mg, 0,49 mmol, 66%. Mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice se aisló una muestra analítica del diastereómero mayoritario:  $[\alpha]_D^{23} = + 7,45$  (c = 1,62 g/100 mL,  $CHCl_3$ ).  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 5,10 (t,  $J = 7,20$  Hz, 1H), 3,69 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,55-1,10 (m, 8H), 0,87 (d,  $J = 5,70$  Hz, 3H), 0,85 (d,  $J = 6,60$  Hz, 3H).  $^{13}C$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 131,0, 124,9, 61,2, 44,8, 40,9, 37,9, 29,7, 26,9, 25,7, 25,5, 19,4, 19,4, 17,6. HRMS (TOF MS  $Cl^+$ ,  $[M+H]^+$ ): calculada para  $C_{13}H_{27}O$ : 199,2062; encontrada: 199,2048.

b) Transformación de 104 en 122**4-(Benzo-[d]-1,1,3,3-tetraoxo-[1,3]-ditiol-2-il)-4-fenilbutan-2-ol (122)**

Sobre una suspensión de **104** (también **112a**) (350,4 mg, 1 mmol) en Et<sub>2</sub>O anhidro (1 mL) enfriada a -78 °C se añadió lentamente una disolución de MeMgBr (0,44 mL, 1,3 mmol, 3,0 M en Et<sub>2</sub>O) y la mezcla resultante se agitó a esa temperatura durante 3 h tras y se filtró. El sólido obtenido se lavó sucesivamente con porciones de Et<sub>2</sub>O y se secó a presión reducida para lograr el producto **122** como un sólido blanco. Rendimiento: 289,5 mg, 0,8 mmol, 80%. Relación diastereómerica de 60:40 verificado por análisis de <sup>1</sup>H-RMN. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,01-7,78 (m, 8H), 7,50-7,30 (m, 10H), 5,18 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 4,84 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H, min.), 4,20 (dd, *J*<sub>1</sub> = 10,3 Hz, *J*<sub>2</sub> = 13,1 Hz, 1H), 3,91-3,74 (m, 1H, min.), 3,40 (bs, 2H), 2,42-2,21 (m, 3H), 2,20-1,92 (m, 3H, min.), 1,24 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H, min.), 1,22 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

6.3.2.6 Secuencia *tándem*a) Preparación de los enales **125** y **127****(2E,6E)-8-oxoocta-2,6-dienoato de etilo (125)**

PASO 1 (Reducción del nitrilo a aldehído)<sup>29</sup>: En un matraz de 250 mL previamente secado y bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se disolvió el 4,4-dimetoxibutanonitrilo (2,60 mL, 20 mmol) en 120 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y sobre esta disolución enfriada a -78 °C se fue adicionó lentamente una disolución de DIBAL-H (21,03 mL, 0,95 M en *n*-hexano, 20 mmol). Tras agitar la suspensión resultante a -78 °C durante 1 h se dejó subir lentamente la temperatura del baño hasta alcanzar 0 °C, tras lo cual se añadió, lentamente, una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (50 mL), se diluyó con H<sub>2</sub>O (50 mL) y se separaron ambas fases. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 mL) y el combinado de las fases orgánicas se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x 20 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó a presión reducida<sup>30</sup> obteniéndose un crudo de reacción que fue usado en el siguiente paso sin necesidad de purificación.

PASO 2 (Reacción de Wittig-Horner)<sup>28</sup>: En una matraz de 250 mL previamente secado y bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se mezclaron 2-dietoxifosforilacetato de etilo (4,13 mL, 20 mmol), LiCl (1,27 g, 30 mmol, previamente secado a 150 °C en bomba de vacío durante 3 h), CH<sub>3</sub>CN seco (80 mL) y Et<sub>3</sub>N (4,47 mL, 32 mmol), y sobre esta disolución se añadió, poco a poco y a 0 °C, una disolución del crudo anterior en CH<sub>3</sub>CN (20 mL). La

<sup>29</sup> Adaptado de: K. Takeishi, K. Sugishima, K. Sasaki, K. Tanaka, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5681-5688.

<sup>30</sup> Debido a la volatilidad del aldehído durante la destilación la presión se mantuvo por encima de 450 mmHg para evitar pérdidas de éste.

disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, tras lo cual se añadió H<sub>2</sub>O (50 mL) a 0 °C y el CH<sub>3</sub>CN se eliminó de la mezcla en el rotavapor. La disolución acuosa concentrada resultante se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 30 mL), las fases orgánicas fueron combinadas y el combinado se lavó con una disolución acuosa de HCl 0,1 M (20 mL) y una disolución de NaOH al 5% (2 x 20 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida obteniéndose el crudo de reacción que fue usado en el siguiente paso sin necesidad de purificación.

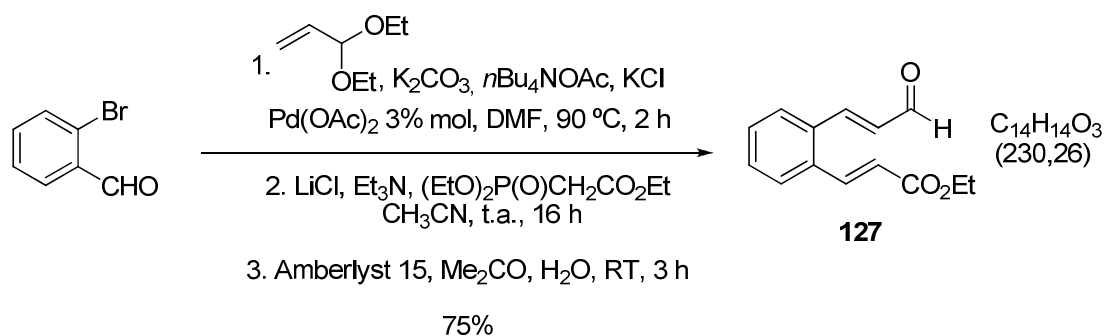
PASO 3 (Desprotección del acetal)<sup>31</sup>: En un matraz de 100 mL, sobre una disolución del crudo anterior en acetona (30 mL) se añadieron H<sub>2</sub>O (15 mL) y la resina de intercambio iónico *Amberlyst 15* (600,0 mg), permitiendo que la mezcla fuera agitada a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación se eliminó la acetona en rotavapor y la fase acuosa resultante se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). El combinado de las fases orgánicas se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose el producto deseado que se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (elución por gradiente, desde mezcla hexano:AcOEt, 95:5 a 80:20).

PASO 4 (Reacción de Wittig): En un matraz de 100 mL previamente secado y bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se disolvió el aldehído obtenido en la etapa anterior en CHCl<sub>3</sub> (40 mL), se añadió Ph<sub>3</sub>CHCHO (9,13 g, 30 mmol) y esta disolución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación se eliminó el CHCl<sub>3</sub> en rotavapor y el sólido resultante se disgregó en mezclas de hexano:Et<sub>2</sub>O obteniéndose un precipitado de Ph<sub>3</sub>P=O que se retiró por filtración. El disolvente en el filtrado se eliminó a presión reducida obteniéndose el producto deseado **125** que se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt, 95:5). Aceite amarillento. Rendimiento: 740 mg, 9 mmol, 45%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 9,52 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,76-7,01 (m, 2H), 6,16 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7,8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 15,7 Hz, 1H), 5,88 (m, *J* = 15,7 Hz, 1H), 4,20 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,38-2,55 (m, 4H), 1,29 (t, *J* = 7,1, 3H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 194,1, 166,6, 156,4, 146,7, 134,0, 123,1, 60,8, 31,2, 30,5, 14,6.

---

<sup>31</sup> Adaptado de G. M. Cappola, *Synthese*, **1984**, 1021-1022.



**(E)-3-(2-((E)-3-Oxoprop-1-enil)fenil)acrilato de etilo (127)**

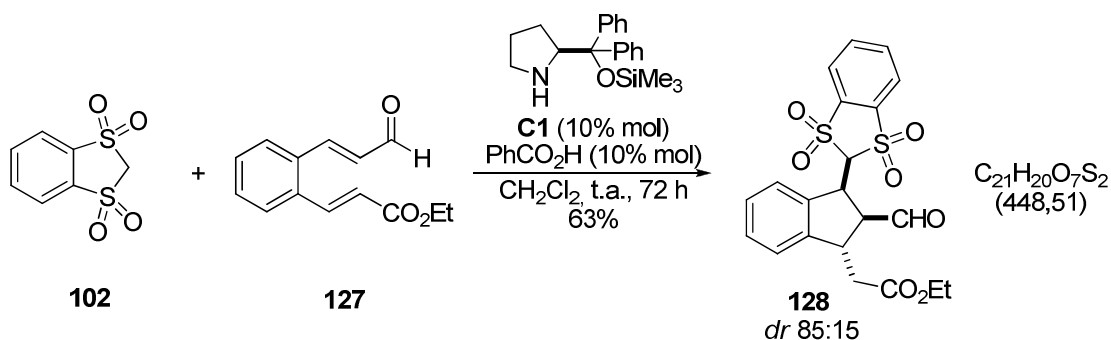
PASO 1 (Reacción de Heck)<sup>32</sup>: En un matraz de 250 mL previamente secado y bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , sobre una disolución de 2-bromobenzaldehído (2,41 mL, 20 mmol) y el dietil acetal de la acroleína (9,73 mL, 60 mmol) en DMF (80 mL) se añadieron sucesivamente  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4,15 g, 30 mmol),  $n\text{Bu}_4\text{NOAc}$  (12,44 g, 40 mmol),  $\text{KCl}$  (1,50 g, 20 mmol) y  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (136,0 mg, 0,6 mmol, 3% mol) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 2 h. Tras enfriar la mezcla a temperatura ambiente se añadió  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL) y se agitó por varios segundos, se separaron las fases y la fase acuosa se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 20 mL). El combinado de las fases orgánicas se lavó con una disolución saturada de  $\text{NaCl}$  (5 x 20 mL), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose el crudo de reacción que fue usado en el siguiente paso sin necesidad de purificación.

PASOS 2 Y 3 (Reacción de Wittig-Horner<sup>28</sup> y desprotección del acetal<sup>31</sup>): se siguió el mismo procedimiento que el utilizado en la preparación de **125** y descrito en la página anterior. Datos de **127**: Aceite amarillento. Rendimiento: 3,6 g, 15 mmol, 75%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 9,76 (d,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 8,04 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 7,86 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 6,65 (dd,  $J_1 = 7,6$  Hz,  $J_2 = 15,8$  Hz, 1H), 6,37 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 4,29 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 1,34 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 193,3, 166,0, 148,7, 140,7, 131,4, 131,0, 130,1, 127,8, 127,6, 122,5, 77,0, 60,8, 14,2.

<sup>32</sup> Adaptado de: G. Battistuzzi, S. Cacchi, G. Fabrizi, *Org. Lett.* **2003**, 5, 777-780.

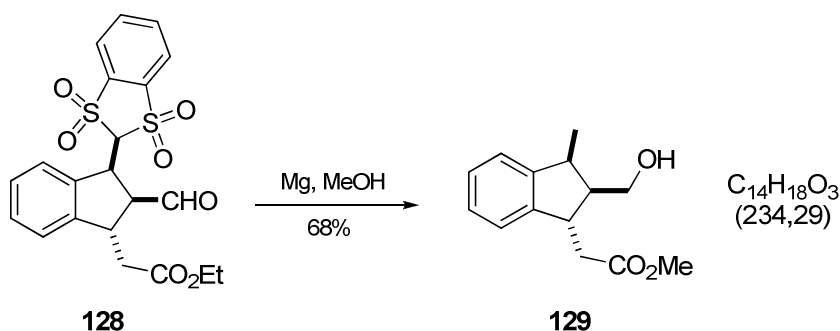
c) Reacción Tándem Michael-Michael catalizada por **C1**. Síntesis de **128**

**2-[(1S,2S,3S)-3-(Benzo-[d]-1,1,3,3-tetraoxo-[1,3]-ditiol-2-il)-2-formil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]acetato de etilo (**128**)**



Sobre una mezcla del catalizador **C1** (32,6 mg, 0,1 mmol, 10% mol) y PhCO<sub>2</sub>H (12,2 mg, 0,1 mmol, 10% mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) se añadió el enal **127** (345,0 mg, 1,5 mmol) y la bis(sulfona) **102** (218,3 mg, 1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta observar la desaparición de la bis(sulfona) de partida (72 h). A continuación se evaporó el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción así obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (elución por gradiente, partiendo de mezcla de hexano:AcOEt, 90:10 hasta 70:30). Sólido blanco. Rendimiento: 282,6 mg, 0,63 mmol, 63%. Mezcla de diastereómeros en proporción 85:15 determinado por análisis de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>33</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 9,92 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H, CHO), 9,77 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H, CHO, min.), 8,08-7,27 (m, 16H, Ar), 4,85 (m, 4H, CH(SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub> y CHCH(SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 4,15 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,03 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>), 3,89 (m, 2H, CHCHO), 2,87 (dd, *J*<sub>1</sub> = 3,5 Hz, *J*<sub>2</sub> = 7,1 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 199,9 (min.), 198,6 (CHO), 171,8 (CO<sub>2</sub>), 171,3 (min.), 143,8 (min.), 137,2 (min.), 135,6 (Ar), 135,5 (Ar), 129,8 (Ar), 129,7 (min.), 128,4 (Ar), 128,2 (min.), 127,3 (min.), 127,0 (Ar), 125,0 (Ar), 123,5 (min.), 122,8 (Ar), 122,7 (Ar), 77,7 (CH(SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 75,1 (min.), 61,3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 61,1 (min.), 57,0 (CHCHO), 55,4 (min.), 41,6 (min.), 41,3 (CHCH<sub>2</sub>), 40,5 (CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et), 39,8 (min.), 39,5 (CHCH(SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 34,7 (min.), 29,9 (min.), 21,2 (min.), 14,4 (CH<sub>3</sub>). HRMS (TOF MS Cl<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>): calculada para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>: 449,0729; encontrada: 449,0743.

<sup>33</sup> Cofiguración relativa determinada por NOESY (ver página 313).

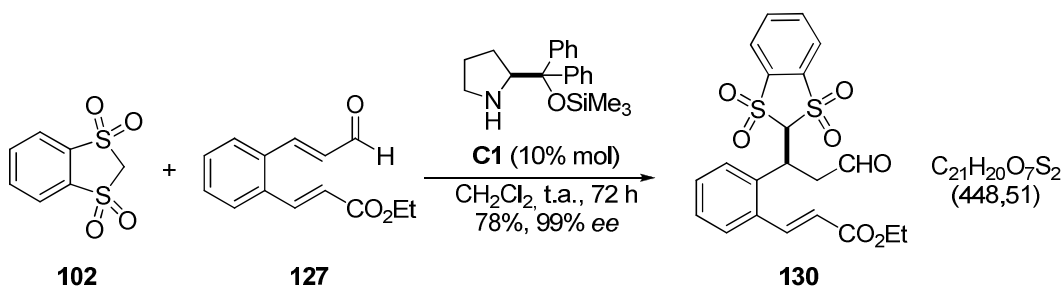
d) Transformación de 128 en 129**2-((1*S*,2*R*,3*S*)-2-(Hidroximetil)-3-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)acetato de metilo (129)**

Un vial conteniendo Mg (120,0 mg, 5 mmol) y bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  se calentó con ayuda de un calefactor. A continuación se añadió MeOH (5 mL), una gota de  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  y una gota de 1,2-dibromoetano y tras agitar la mezcla durante 5 min se añadió **132** (224,3 mg, 0,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se filtró sobre celita y ésta se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 5 mL). El filtrado y las fracciones de lavado ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) se combinaron y el disolvente se eliminó en rotavapor. El residuo resultante se redisolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 3 mL). El combinado de las fases orgánicas se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (elución por gradiente partiendo de mezcla hexano:AcOEt, 80:20 a 50:50). Aceite amarillento. Mezcla de diastereómeros en proporción 85:15 determinado por análisis de  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). Rendimiento: 60,9 mg, 0,26 mmol, 52%. Mediante cromatografía preparativa de gel de sílice se aisló una muestra analítica del diastereómero mayoritario para su caracterización. Datos de **133** (may.):  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -9,0$  ( $c = 0,62$  g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,26-7,12 (m, 4H, Ar), 3,80-3,74 (m, 5H,  $\text{CH}_2\text{OH}$  y  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3,49 (dd,  $J_1 = 7,9$  Hz,  $J_2 = 13,1$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{CO}_2$ ), 3,05-2,94 (m, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 2,89 (dd,  $J_1 = 5,0$  Hz,  $J_2 = 16,5$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ), 2,63 (dd,  $J_1 = 8,5$  Hz,  $J_2 = 16,5$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ), 2,29 (bs, 1H, OH), 1,93-1,80 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{OH}$ ), 1,35 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 174,3 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 146,8

(Ar), 143,8 (Ar), 127,1 (Ar), 126,7 (Ar), 123,6 (Ar), 123,3 (Ar), 64,0 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$ ), 57,7 ( $\underline{\text{C}}\text{HCH}_2\text{OH}$ ), 51,9 ( $\text{CO}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 42,6 ( $\underline{\text{C}}\text{HCH}_2\text{CO}_2$ ), 40,9 ( $\underline{\text{C}}\text{HCH}_3$ ), 39,9 ( $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}_2$ ), 19,9 ( $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ). HRMS (TOF MS  $\text{Cl}^+$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): calculada para  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_3$ : 235,1334; encontrada: 235,1333.

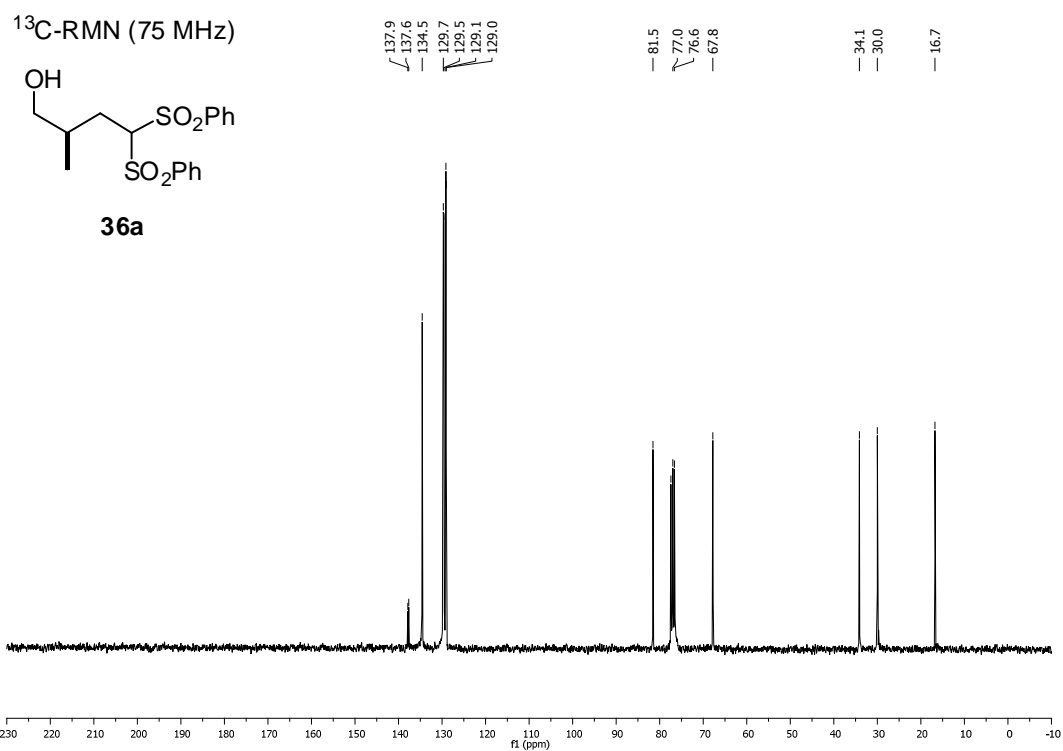
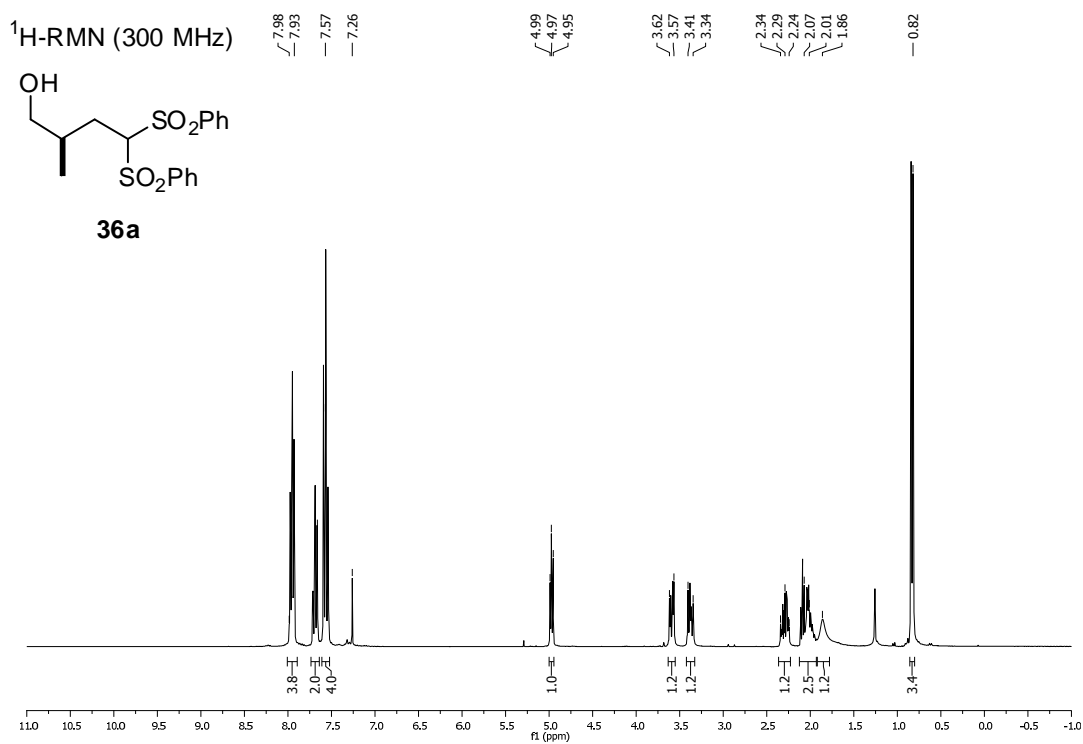
e) Adición conjugada de **102** al enal **127**

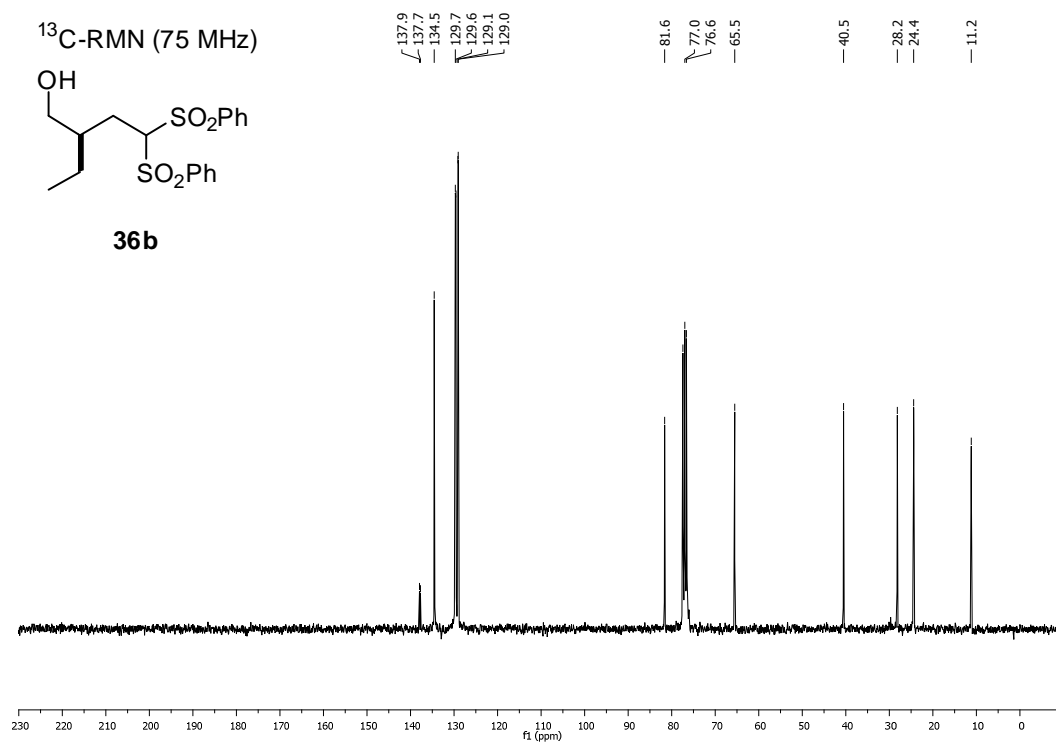
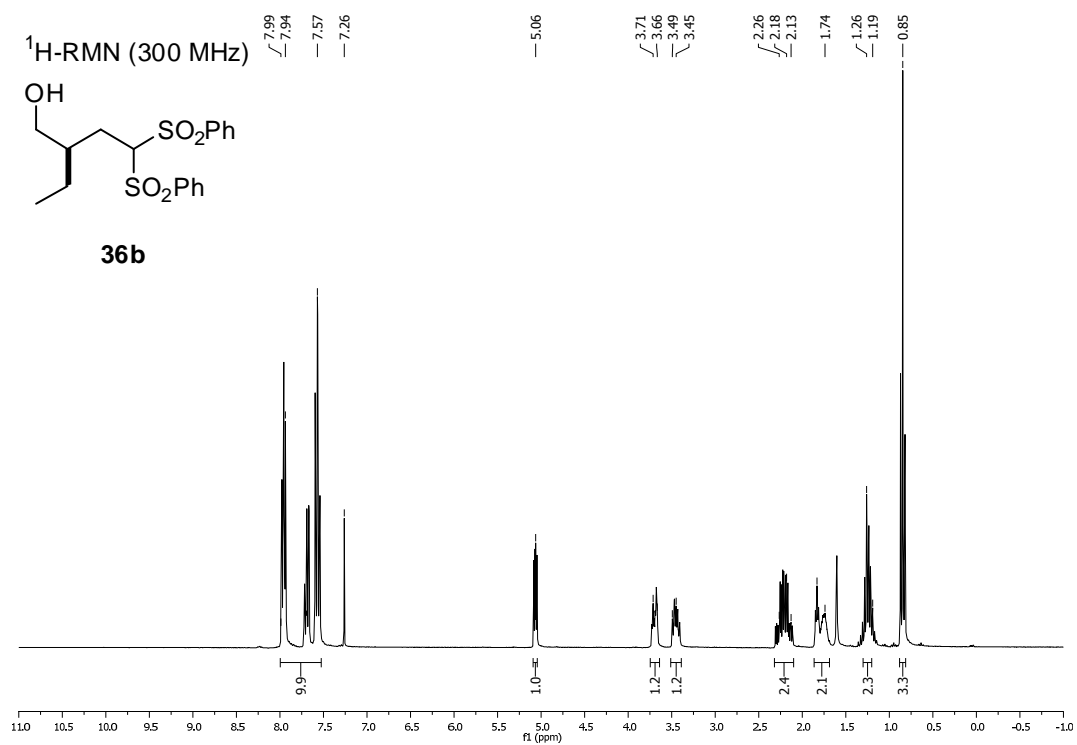
**(S,E)-3-(2-[1-(Benzo-[d]-1,1,3,3-tetraoxo-[1,3]-ditiol-2-il)-3-oxopropan-2-il]fenil)acrilato de etilo (**130**)**

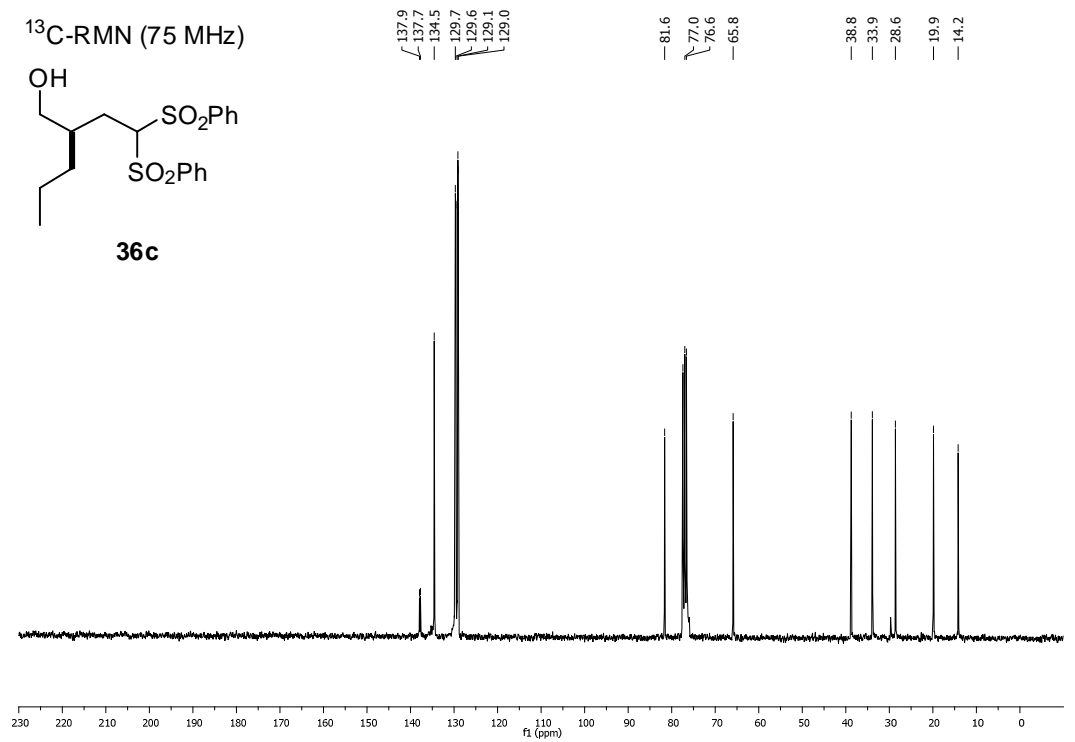
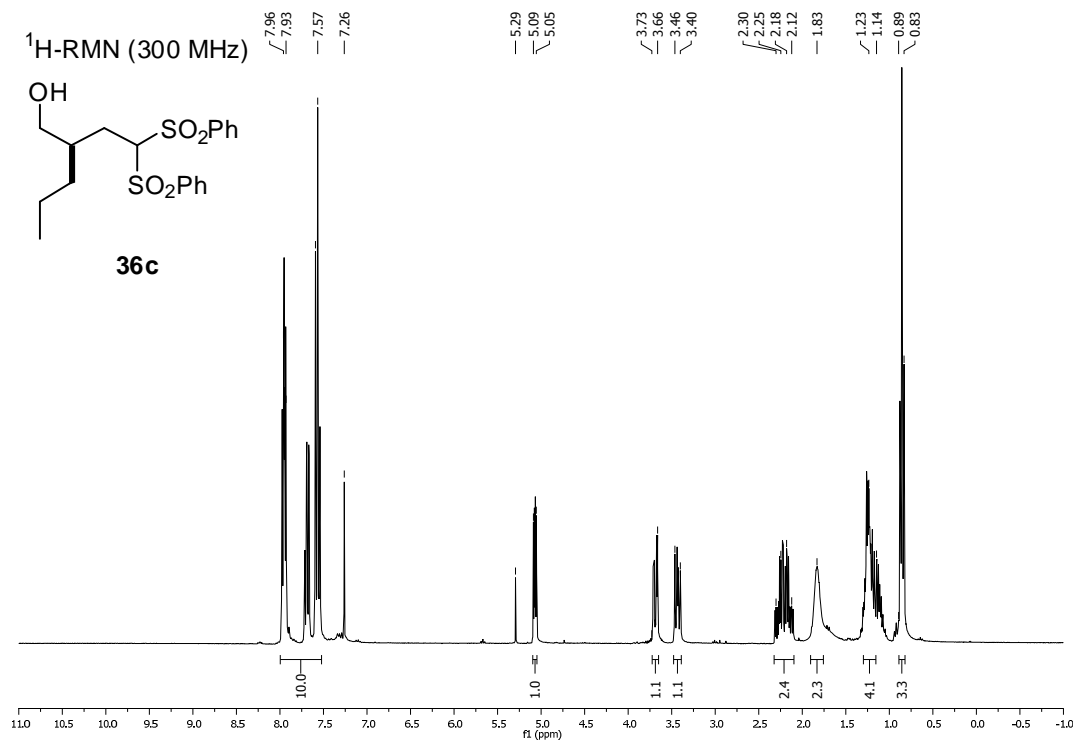


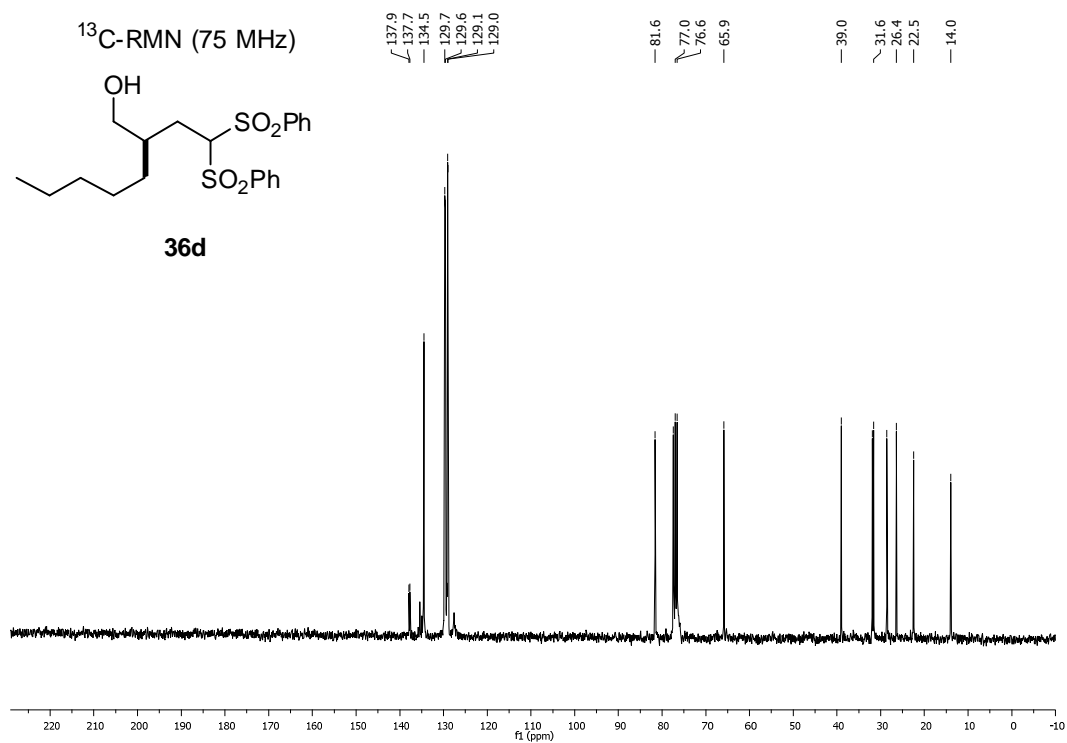
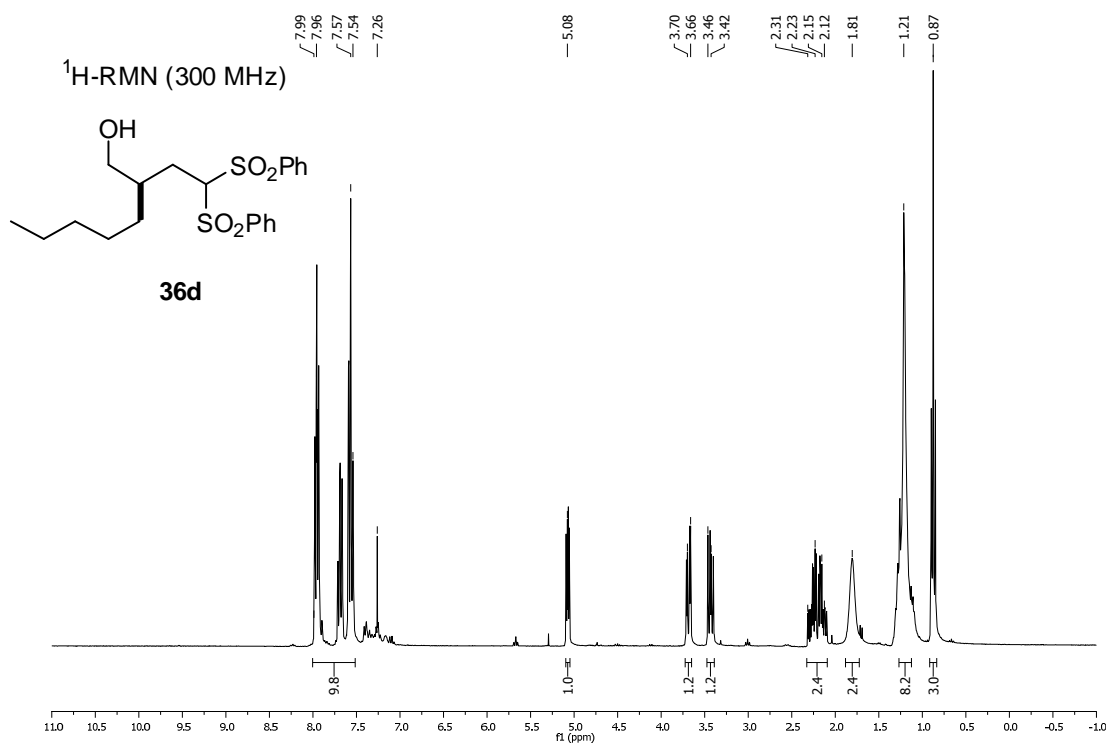
Sobre una mezcla del catalizador **C1** (32,6 mg, 0,1 mmol, 10% mol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) se añadió el enal **127** (345,0 mg, 1,5 mmol) y la bis(sulfona) **102** (218,3 mg, 1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta observar la desaparición de la bis(sulfona) de partida (72 h). A continuación se evaporó el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción así obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (elución por gradiente, partiendo de mezcla de hexano:AcOEt, 90:10 hasta 70:30). Sólido blanco. Rendimiento: 349,8 mg, 0,78 mmol, 78%.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +14,0$  ( $c = 1,00$  g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 99% ee).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 9,65 (s, 1H), 8,36-7,30 (m, 8H), 6,42 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 5,21 (d,  $J = 11,1$  Hz, 1H), 4,81-4,60 (m, 1H), 4,31 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,42-3,35 (m, 2H), 1,37 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 197,3, 166,3, 141,5, 137,9, 136,9, 135,4, 135,1, 134,2, 130,0, 128,9, 128,2, 122,8, 122,5, 122,4, 75,9, 60,6, 5,1, 31,7, 14,3. El exceso enantiomérico obtenido fue del 99% y se determinó mediante HPLC [columna Chiralpack IA;  $\lambda = 260$  nm; hexano:*i*PrOH, 50:50; flujo = 0,5 mL/min;  $t_{\text{r}} = 33,7$  min (may.),  $t_{\text{r}} = 40,2$  min (min.)]. HRMS (TOF MS  $\text{Cl}^+$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): calculada para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_7\text{S}_2$ : 449,0729; encontrada: 449,0740

## 6.3.3 Selección de espectros de RMN

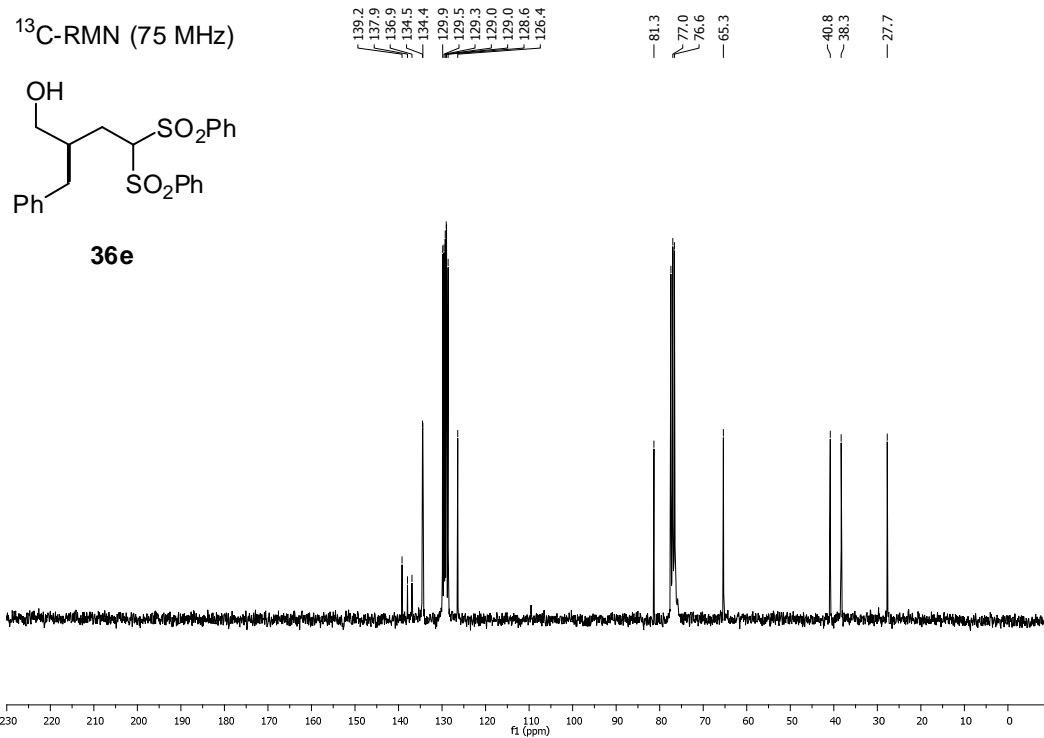
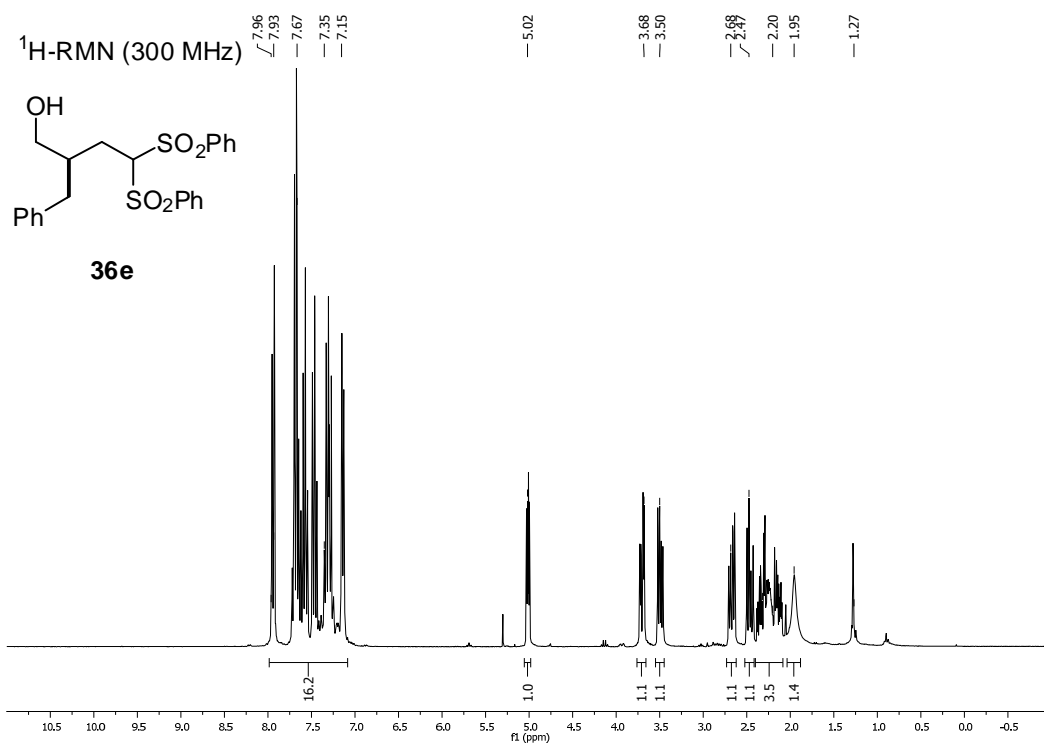


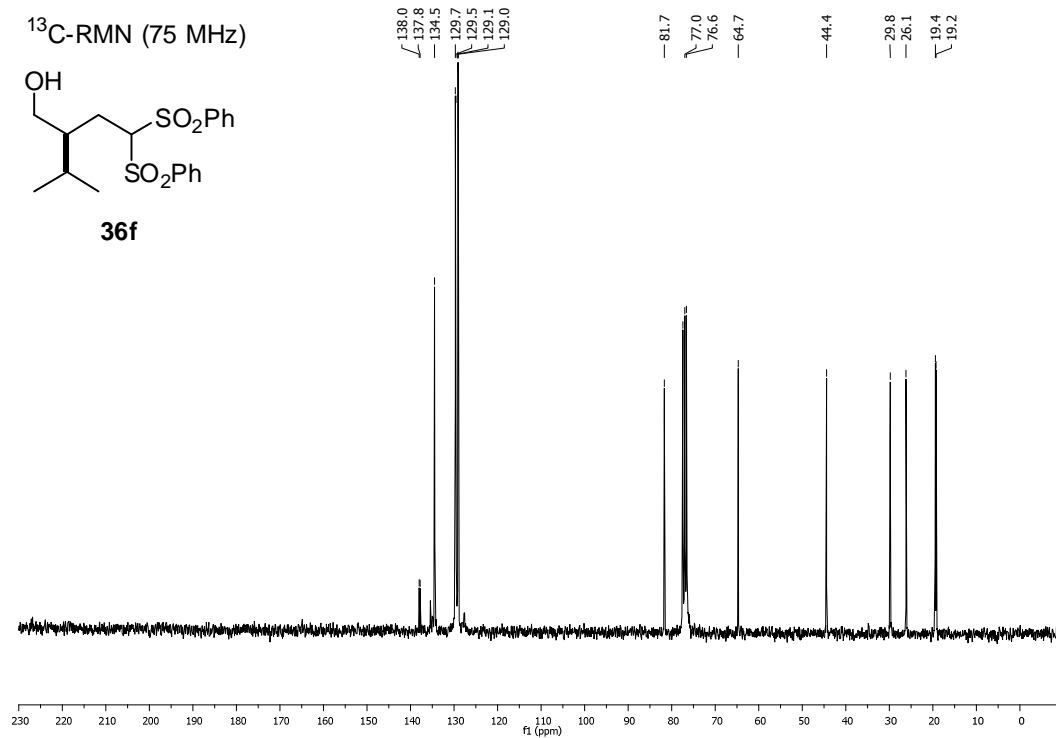
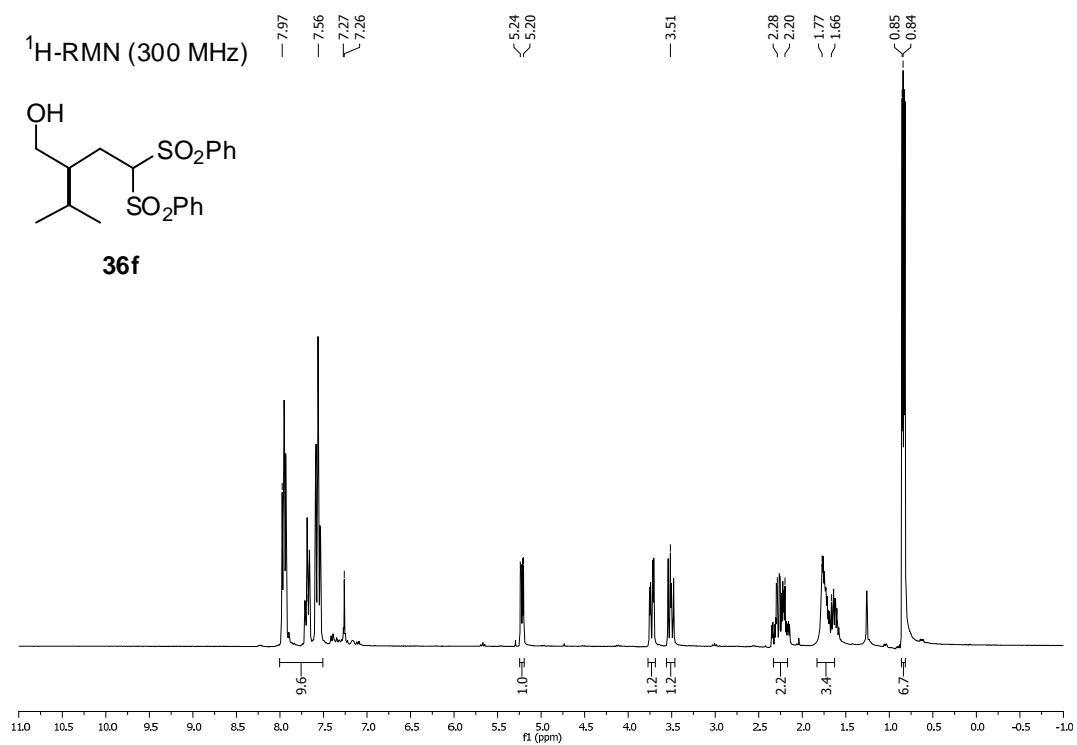


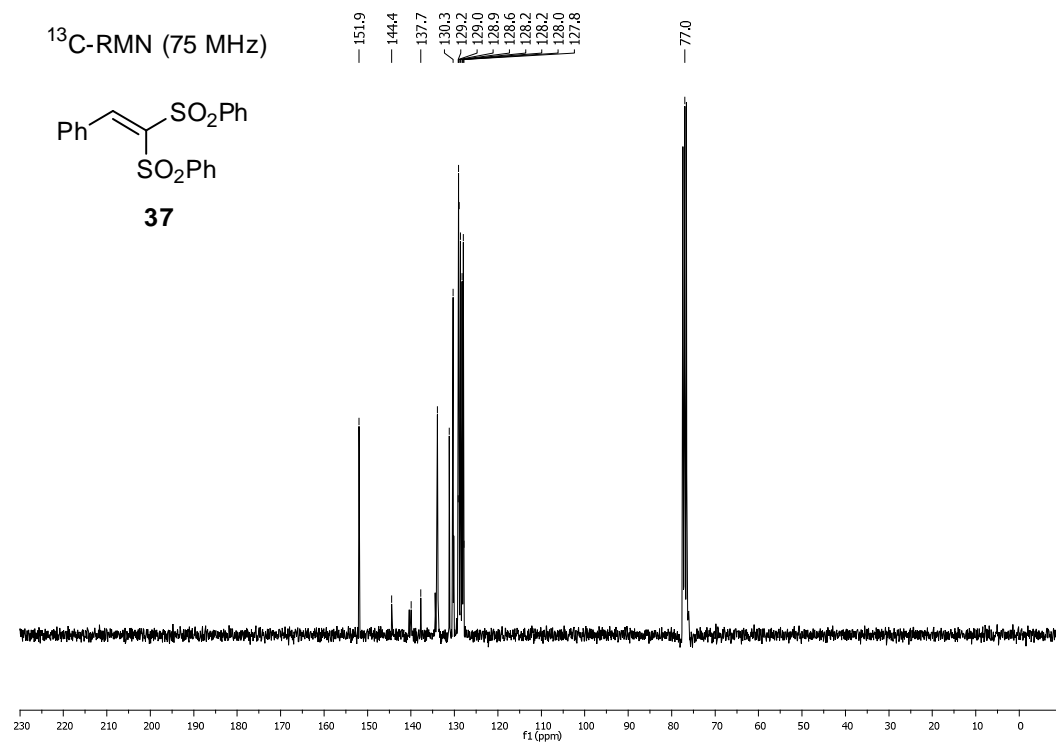
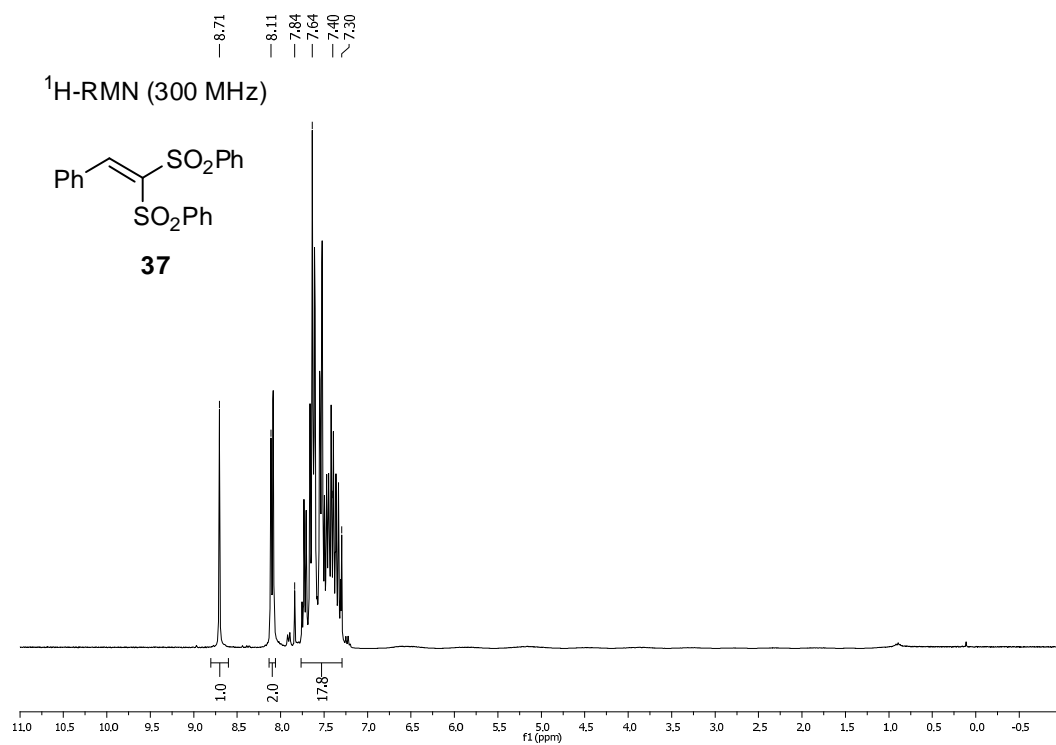


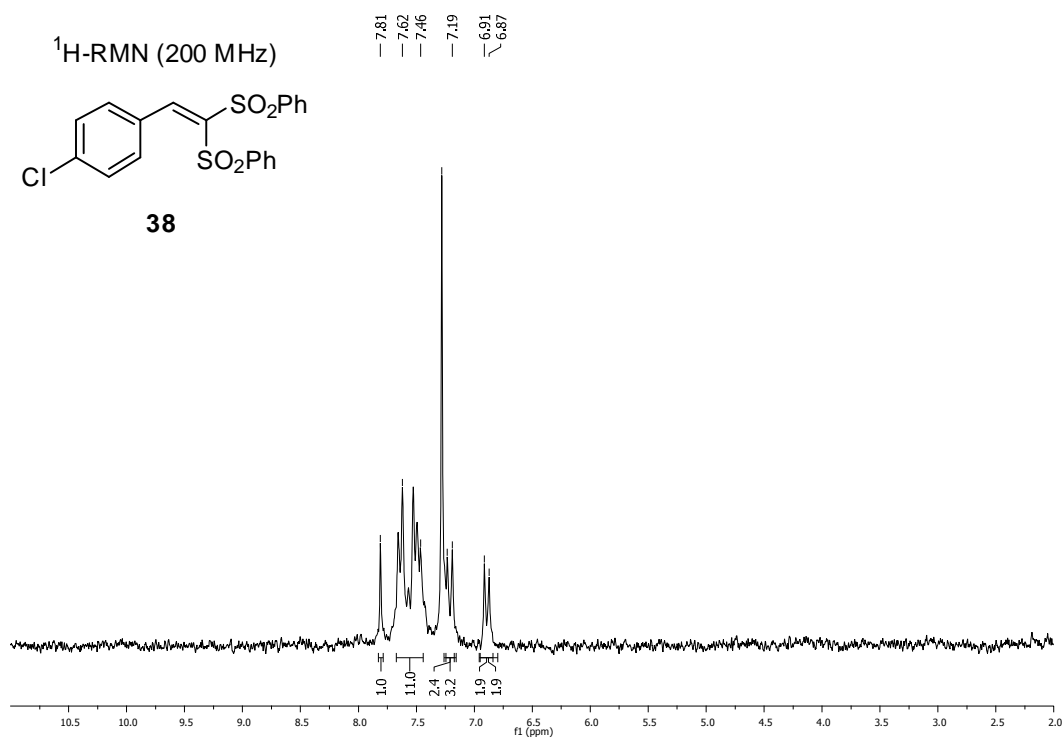


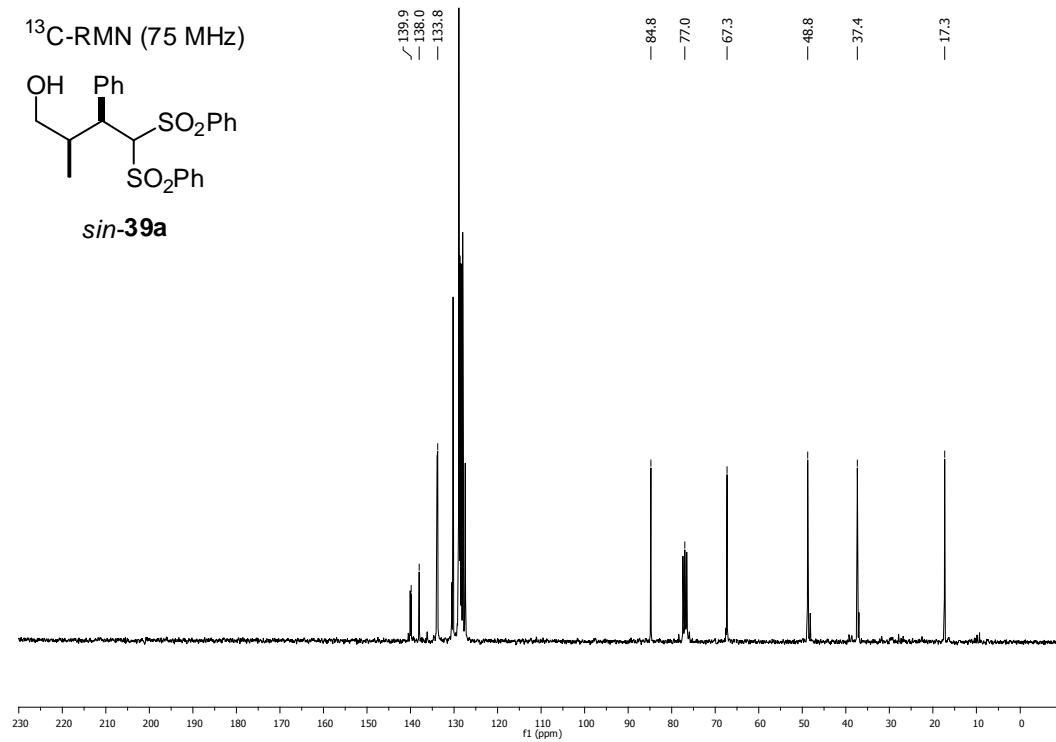
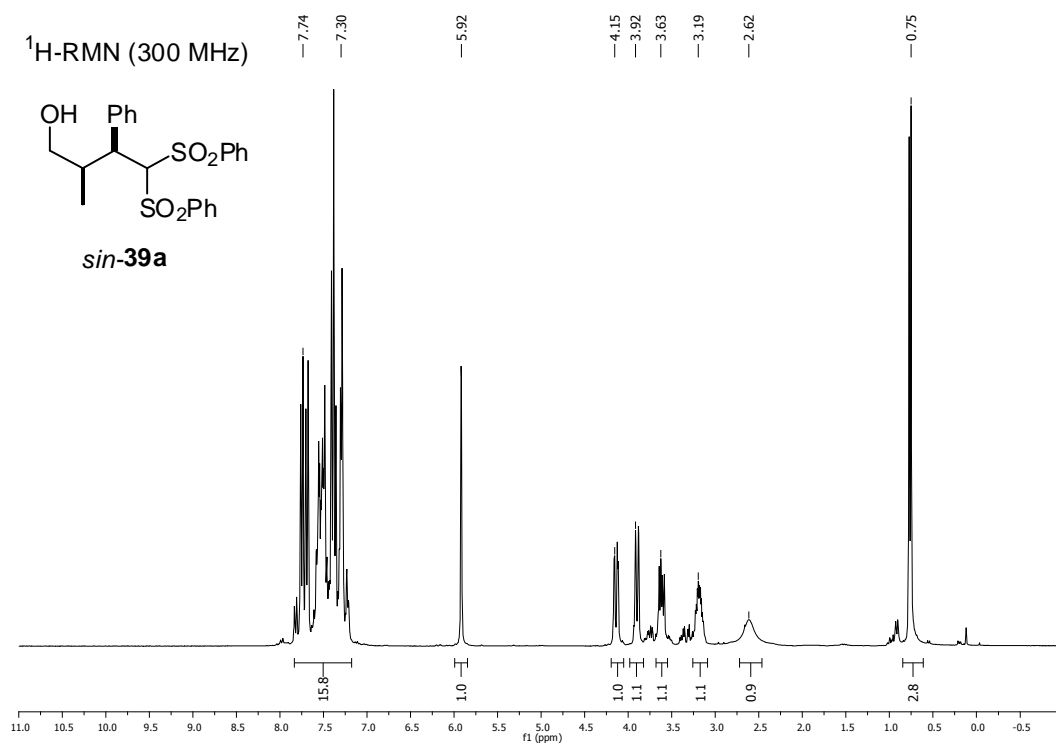


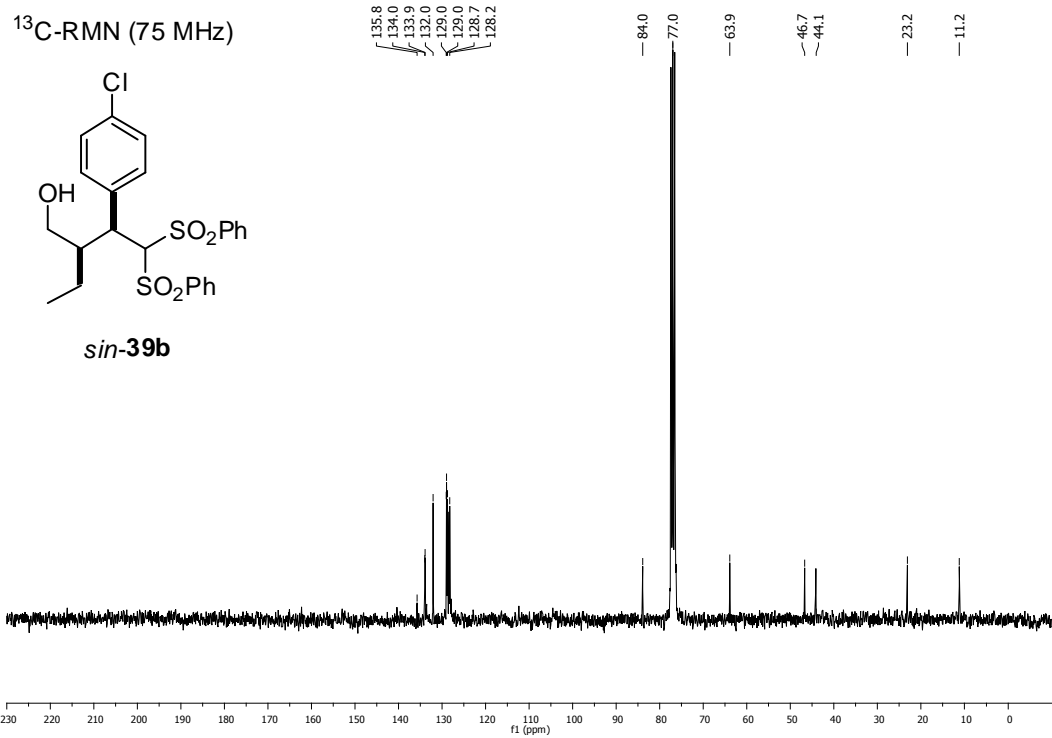
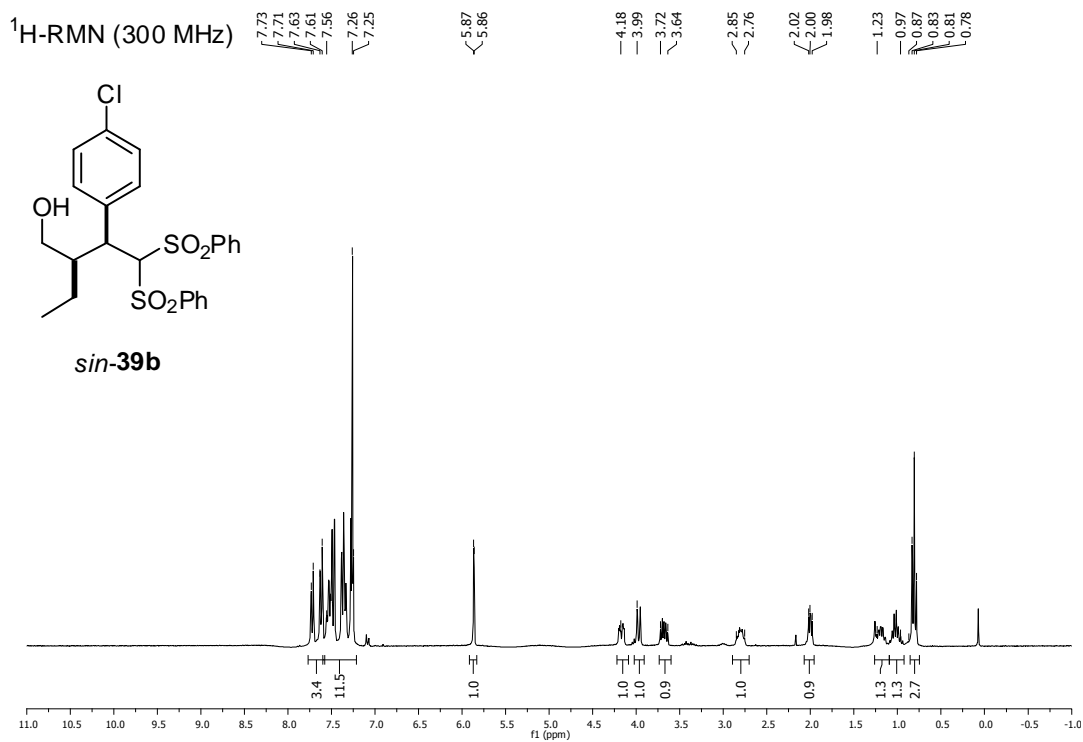


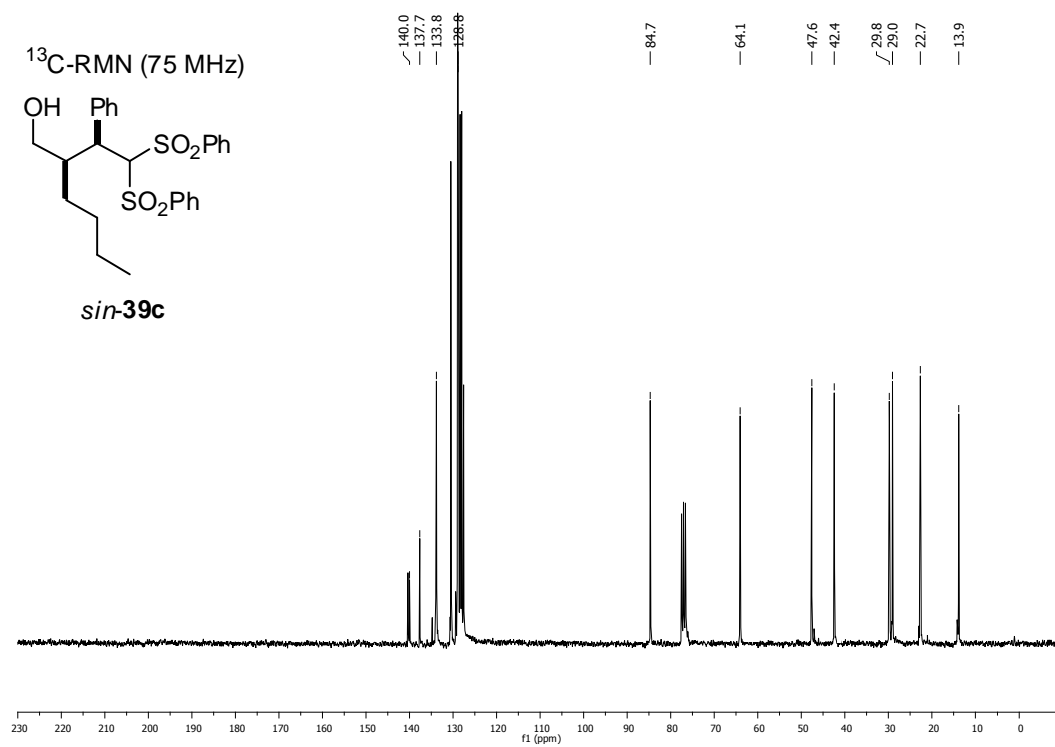
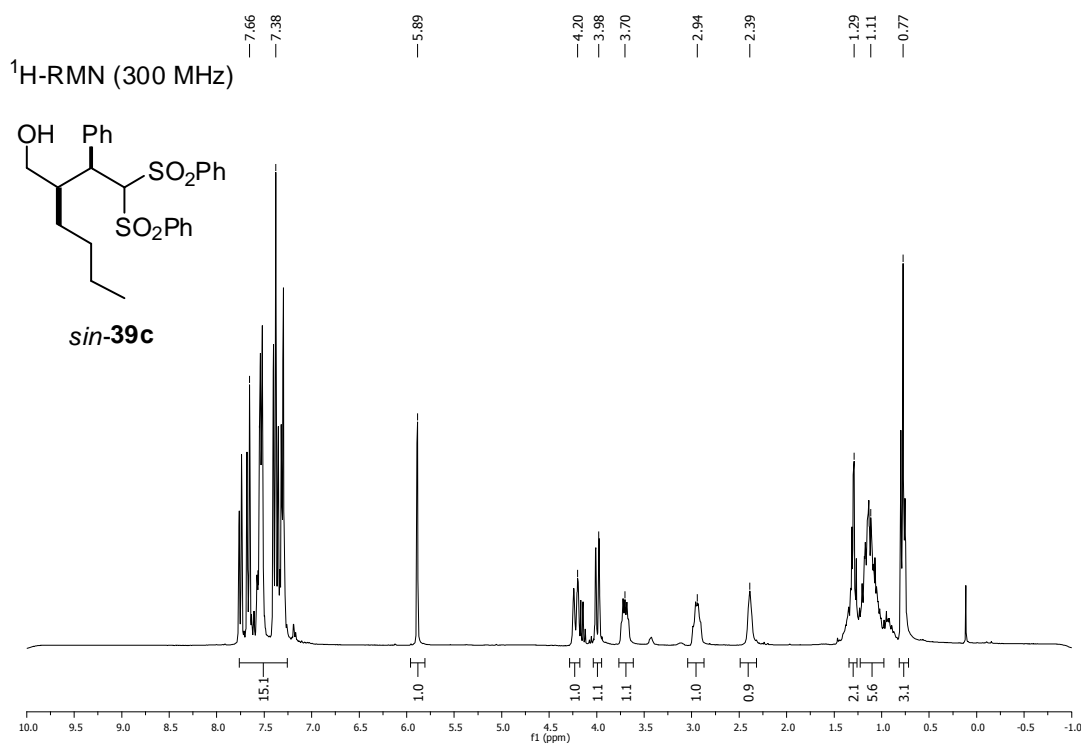


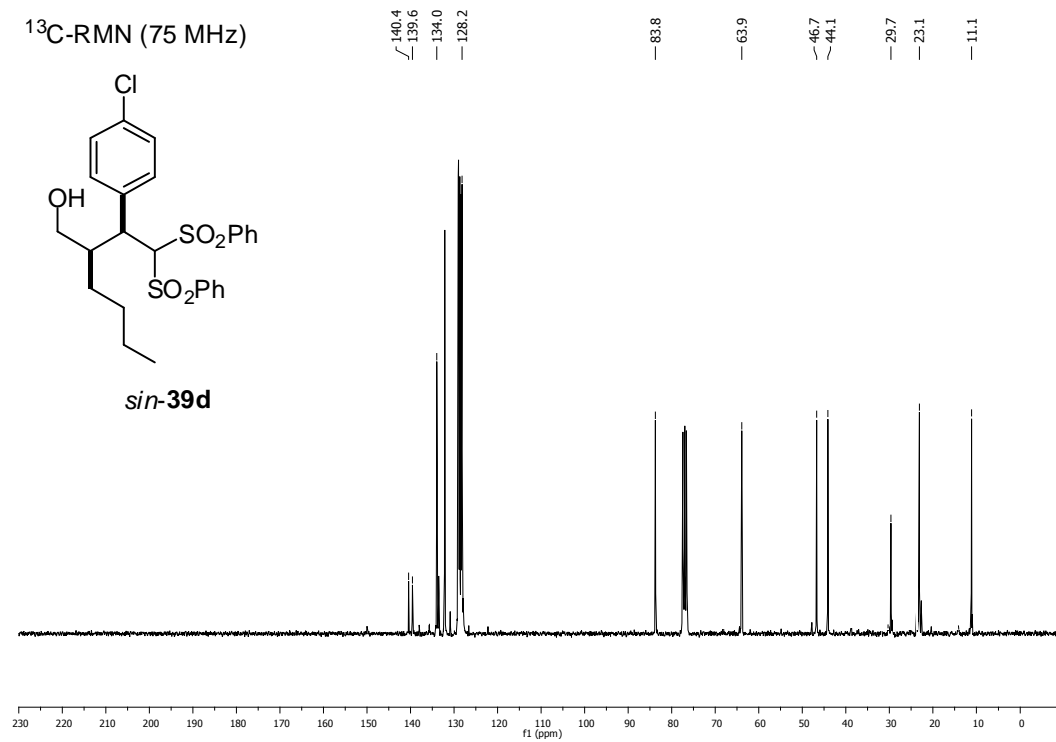
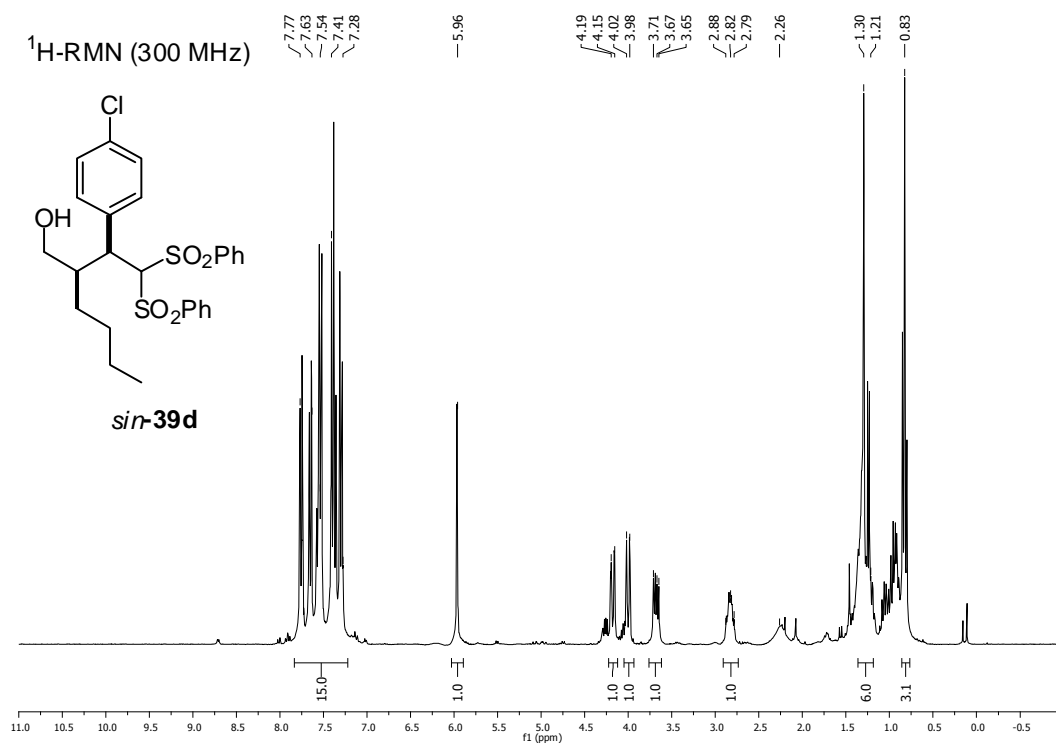




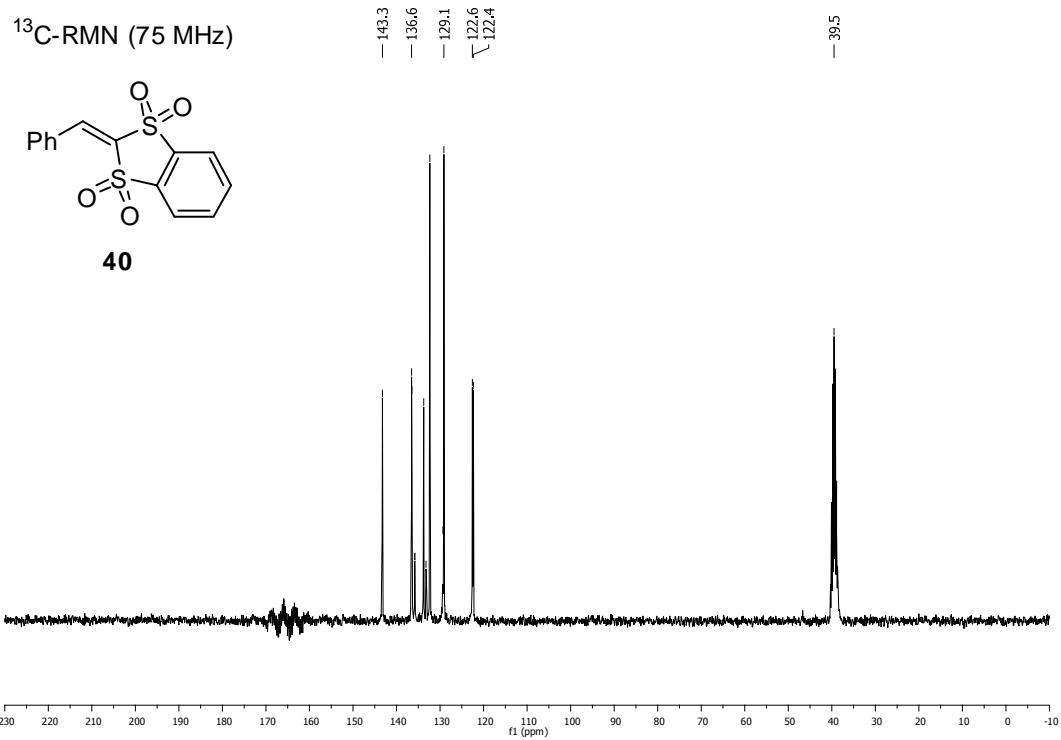
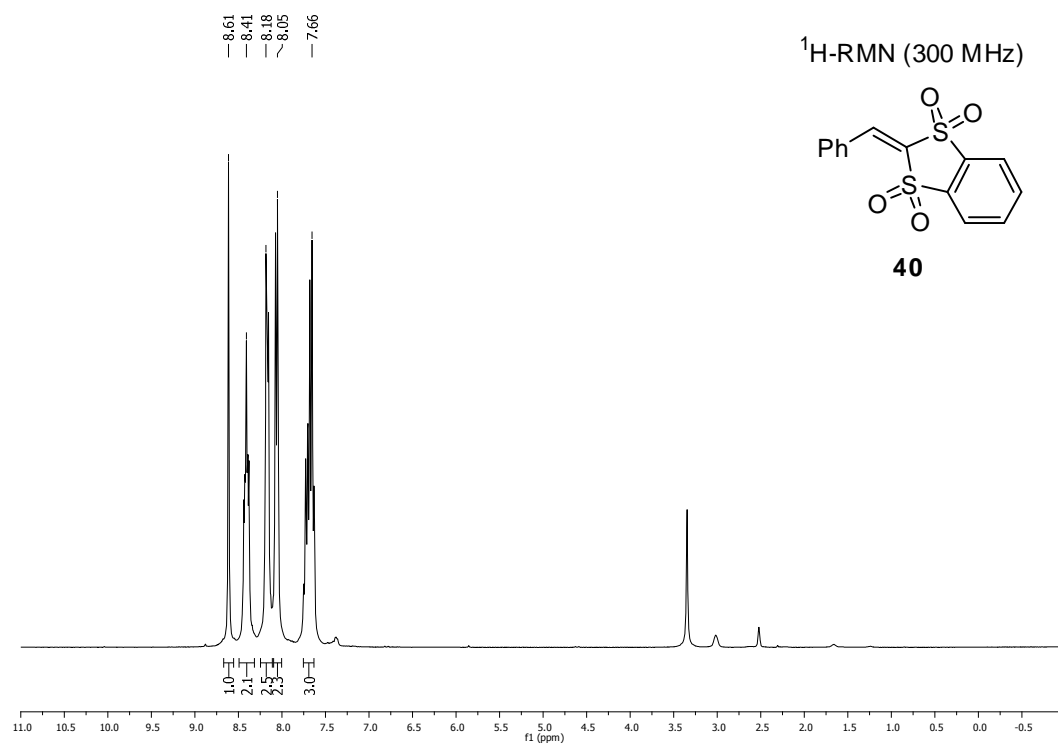


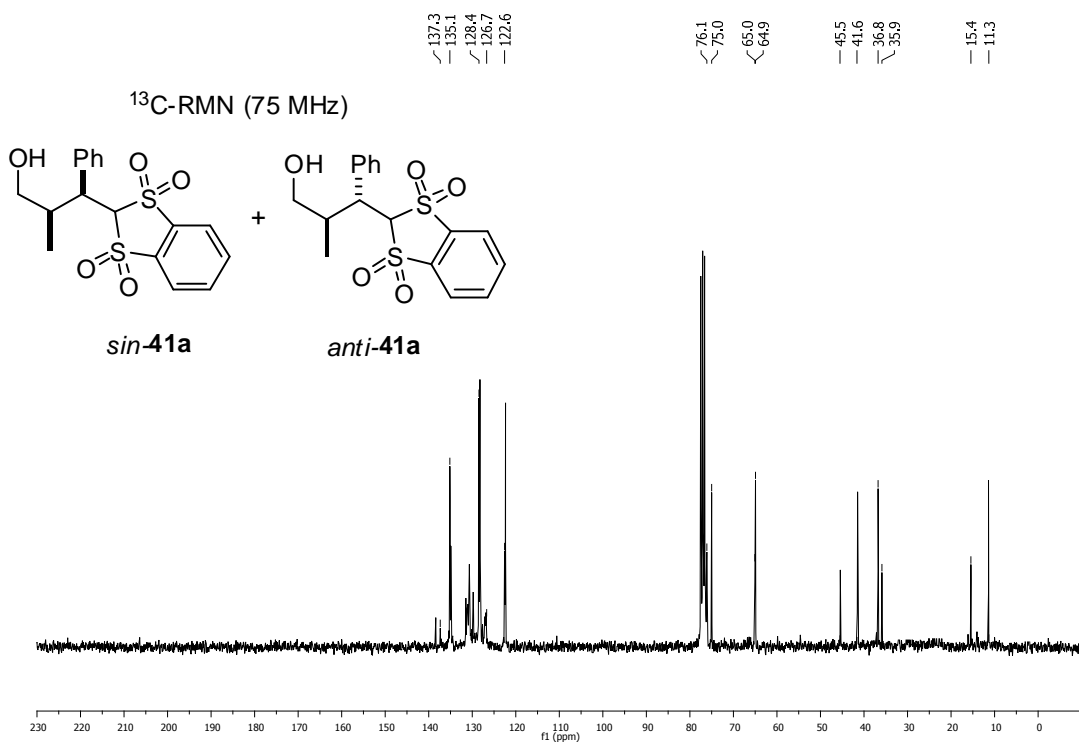
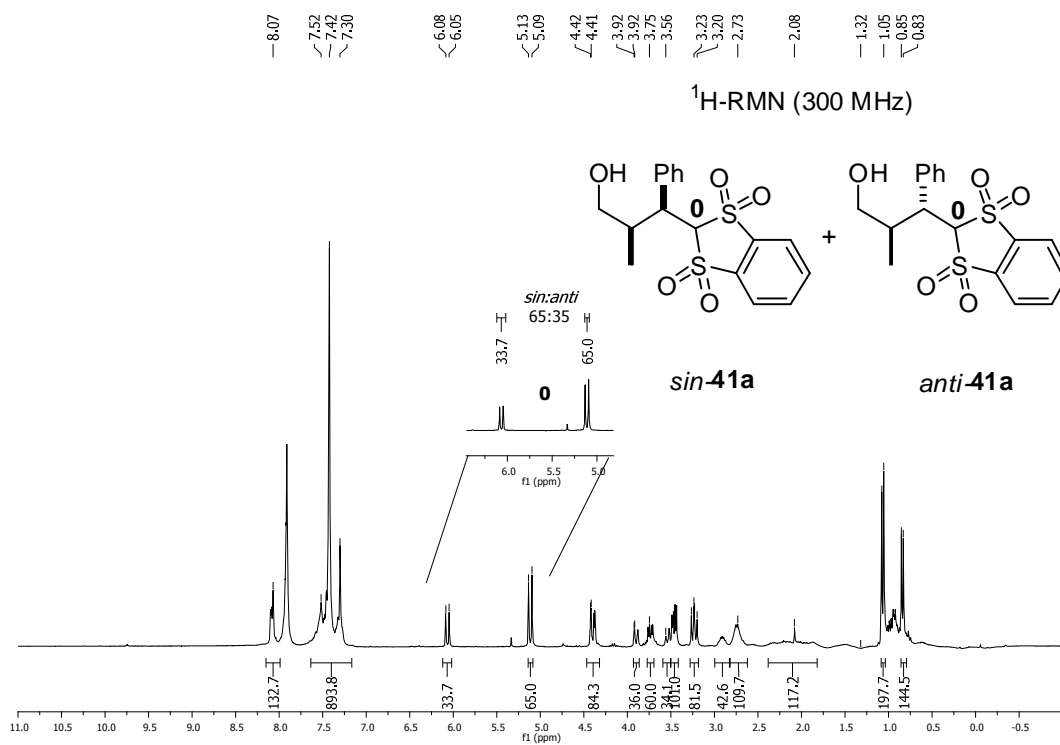


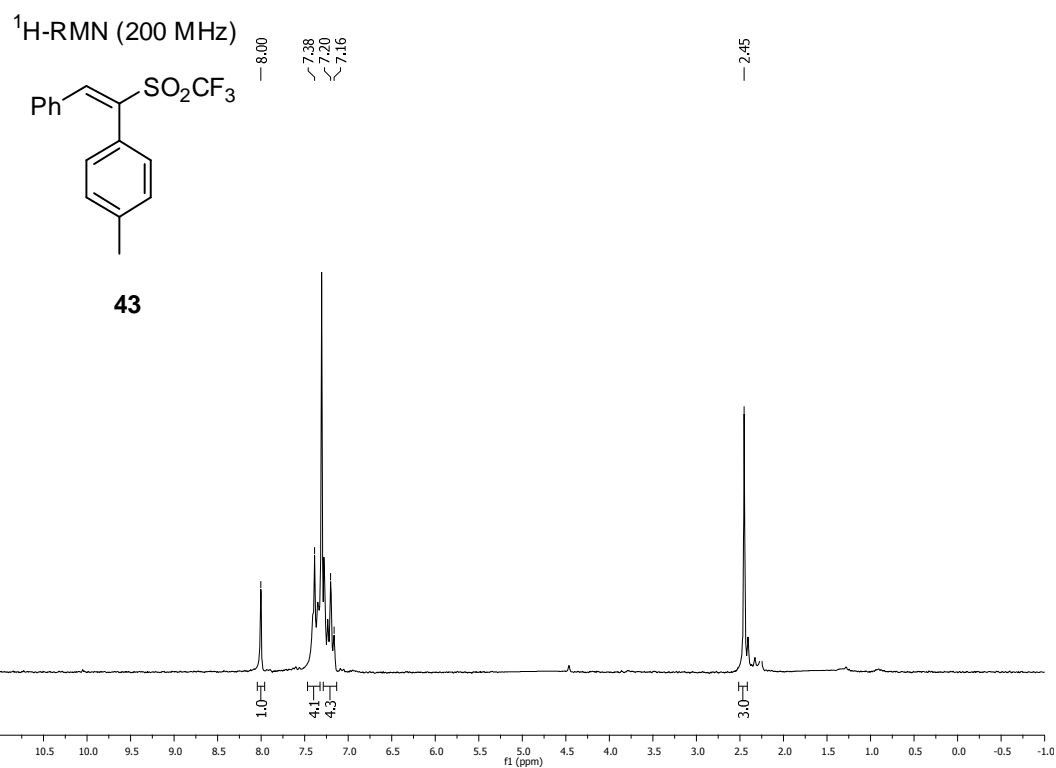
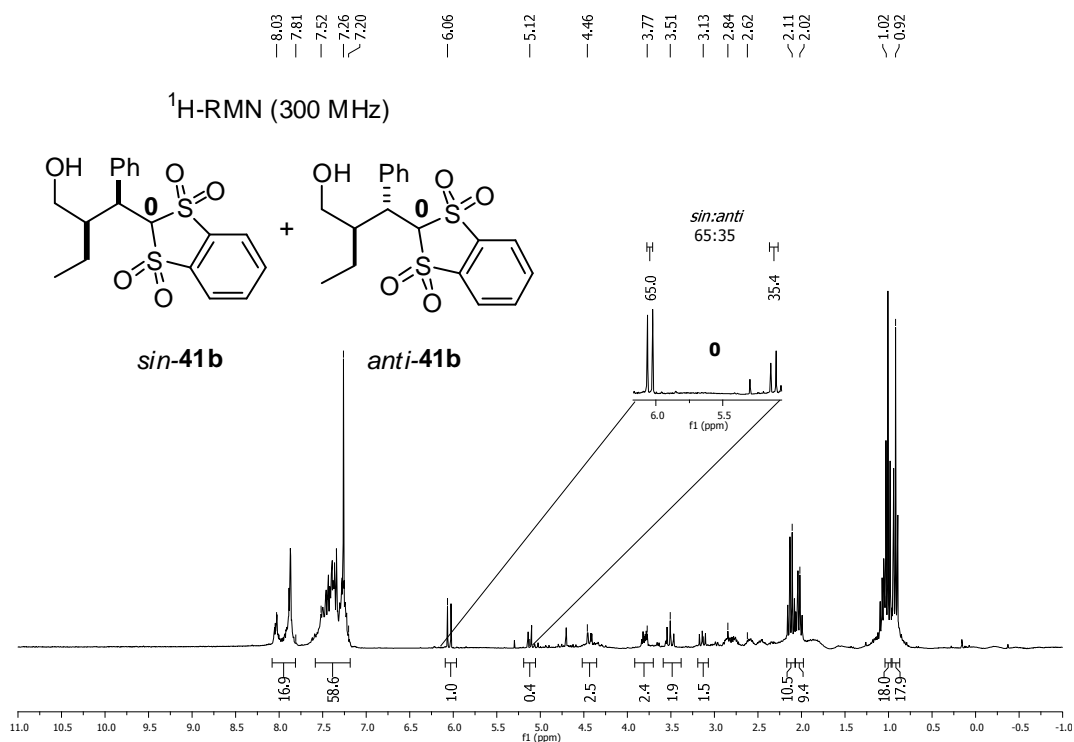


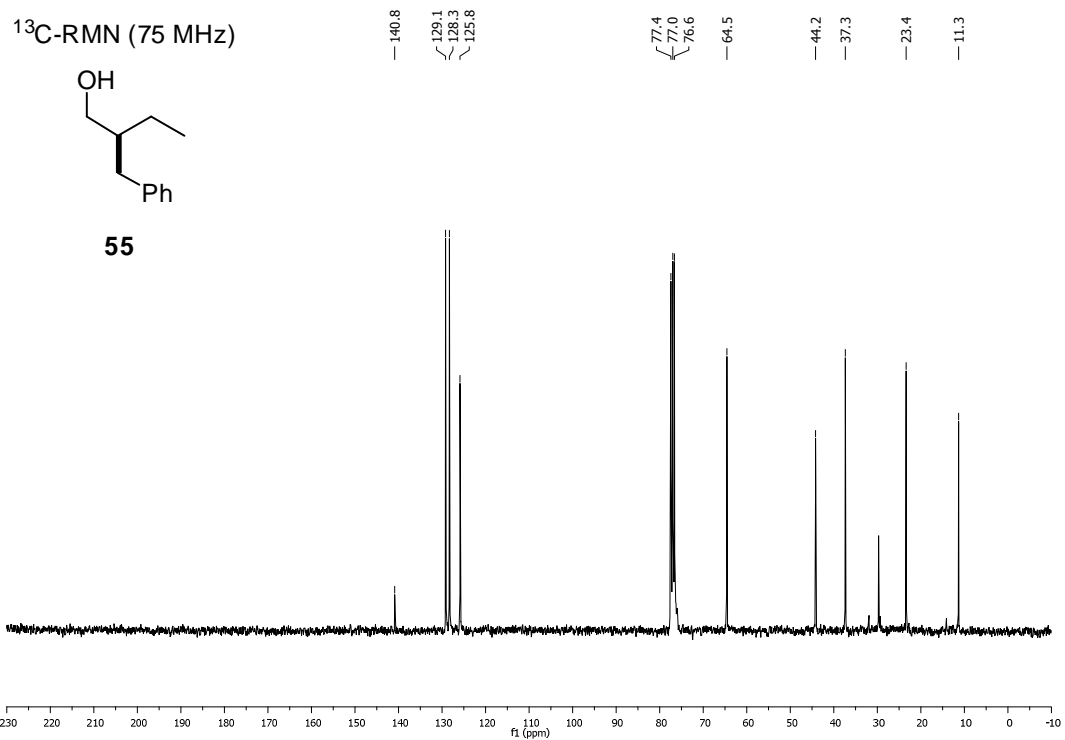
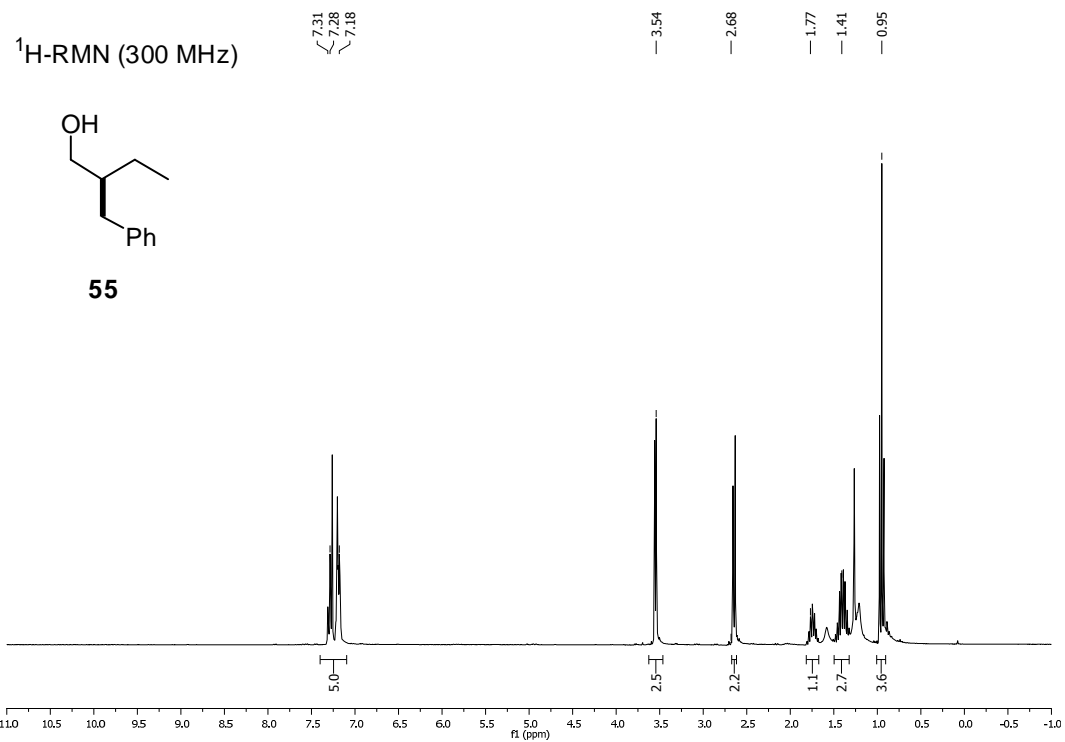


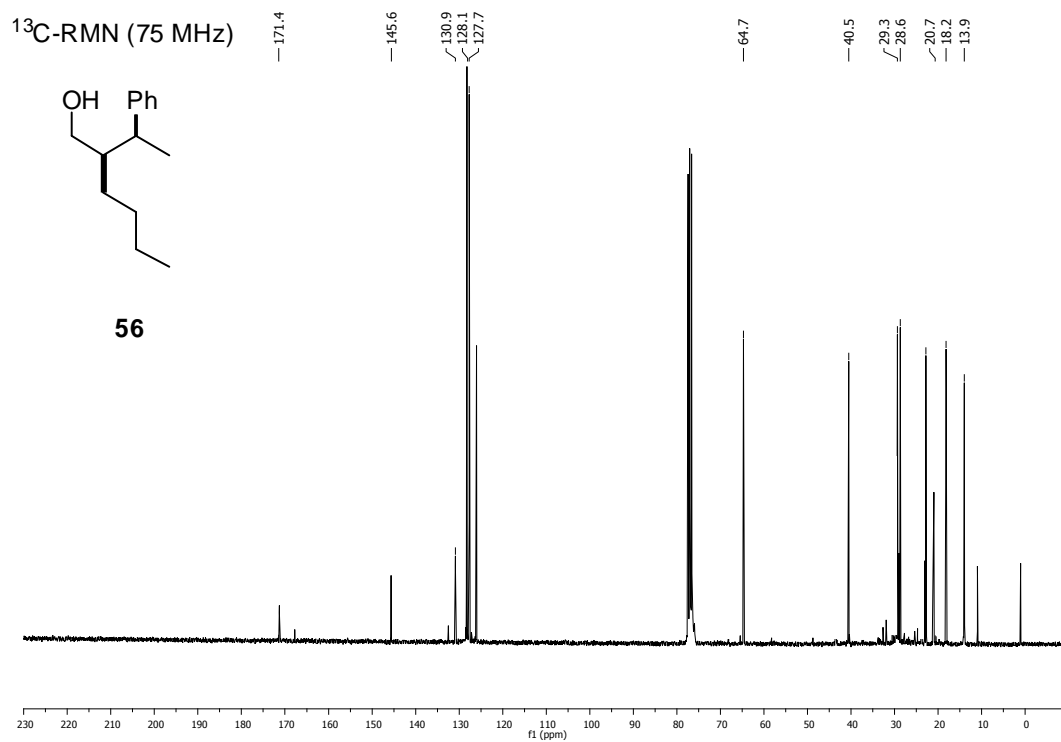
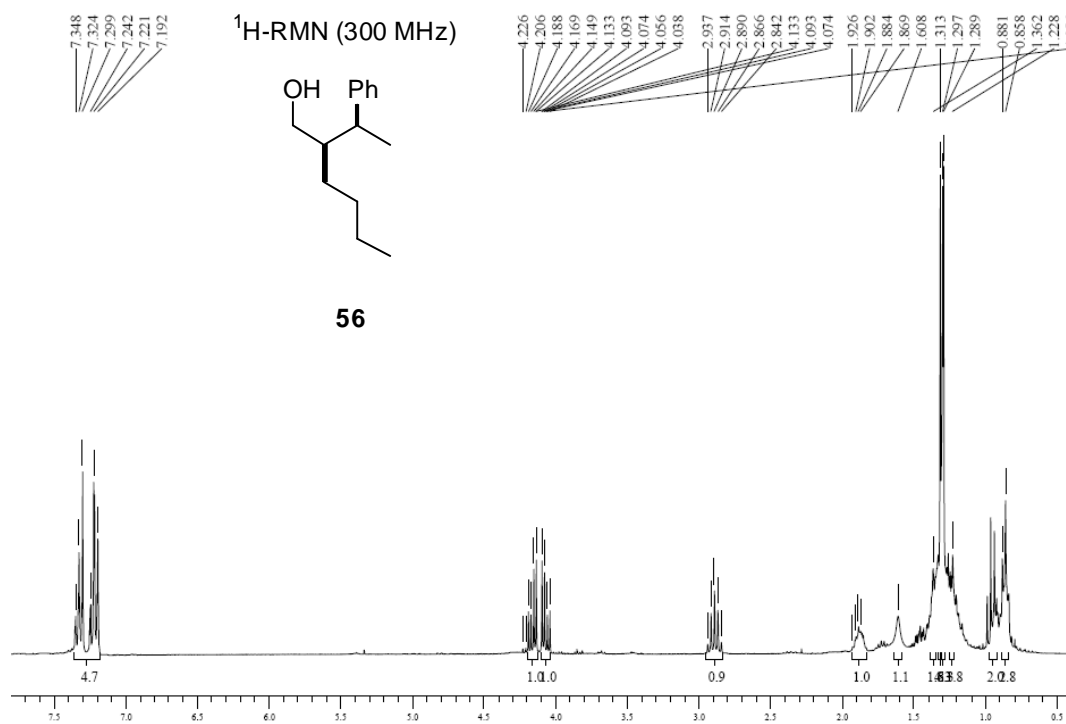


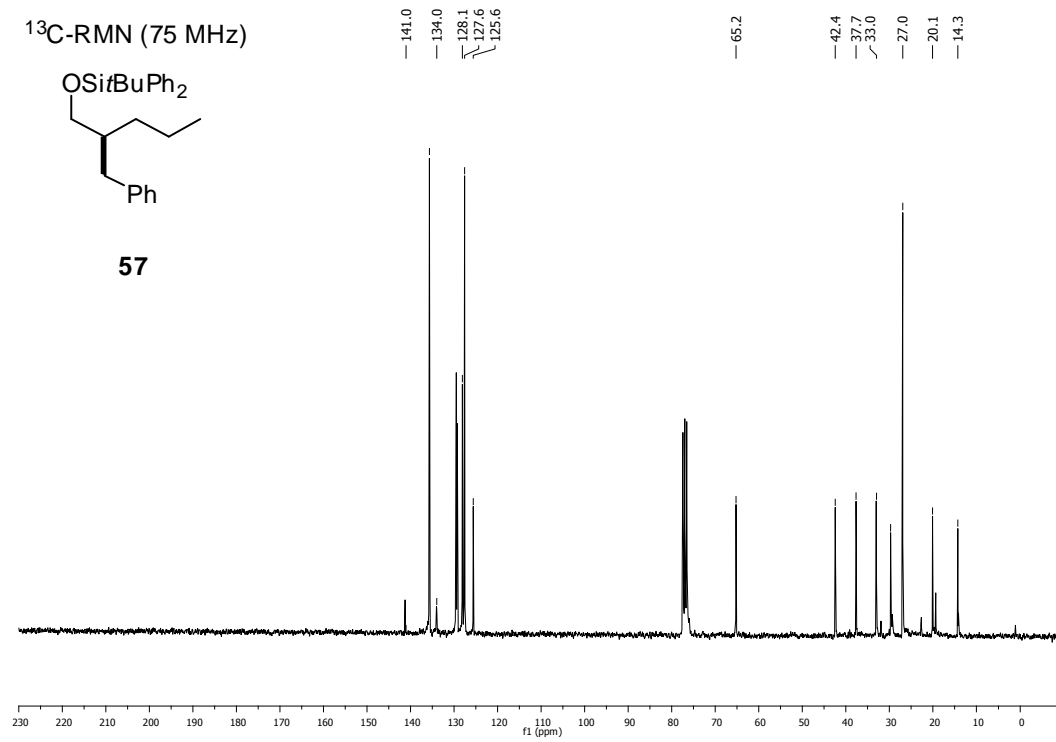
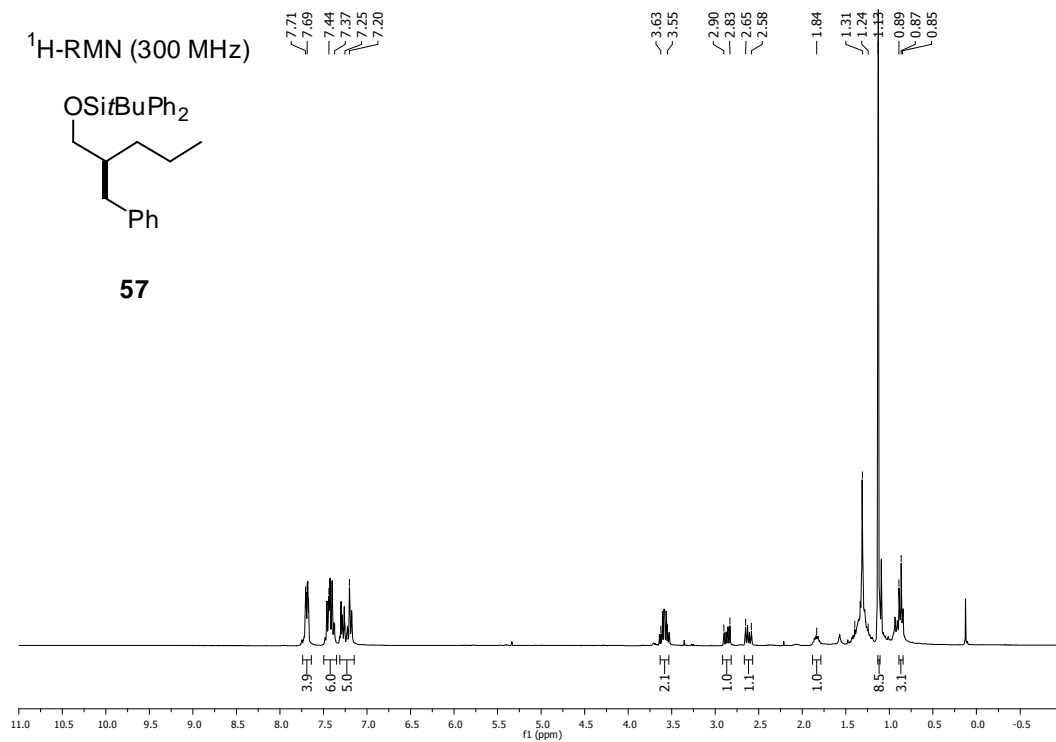


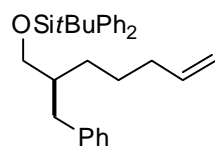
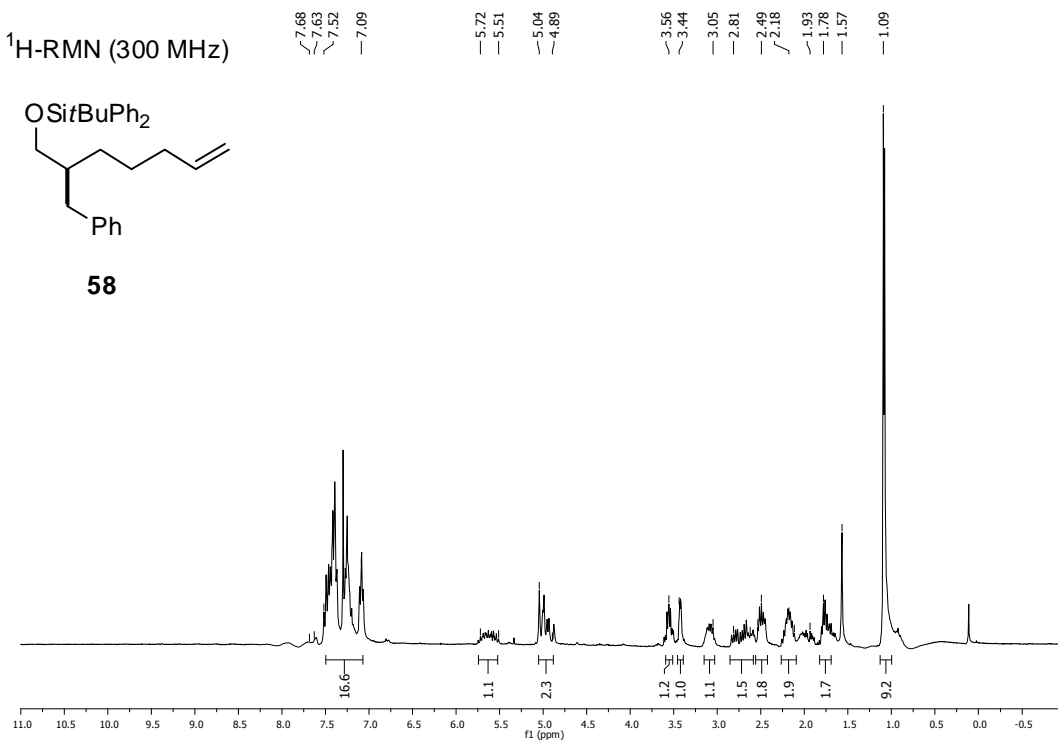
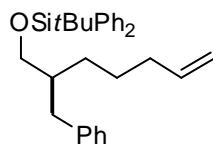
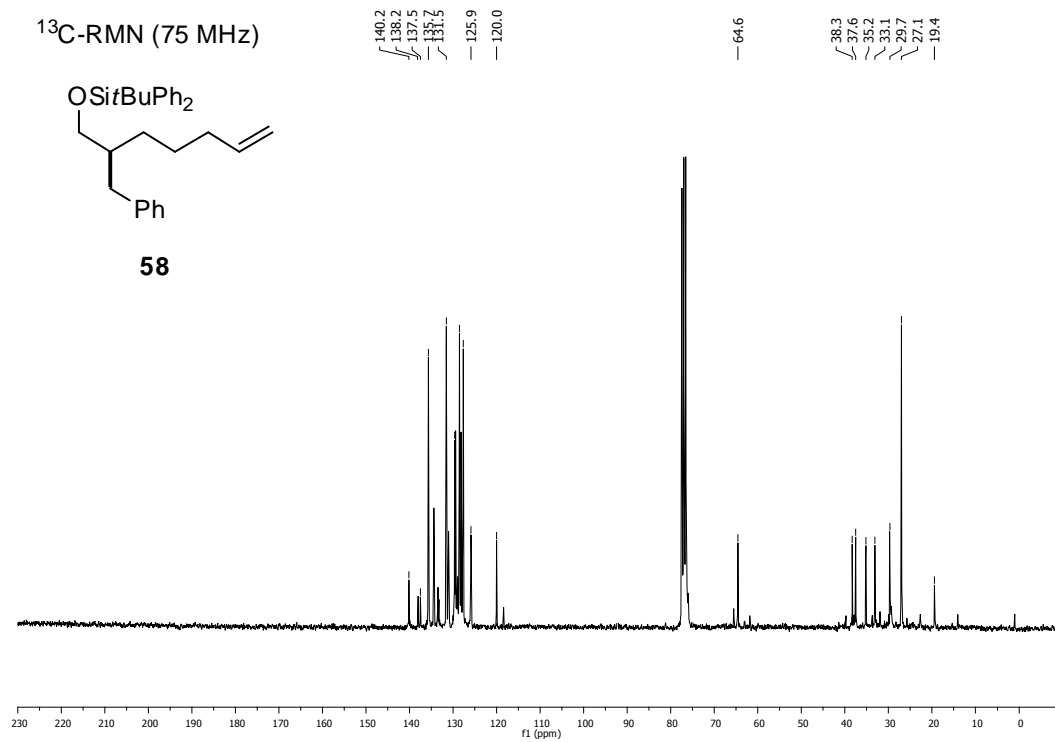






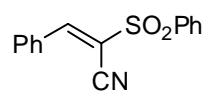




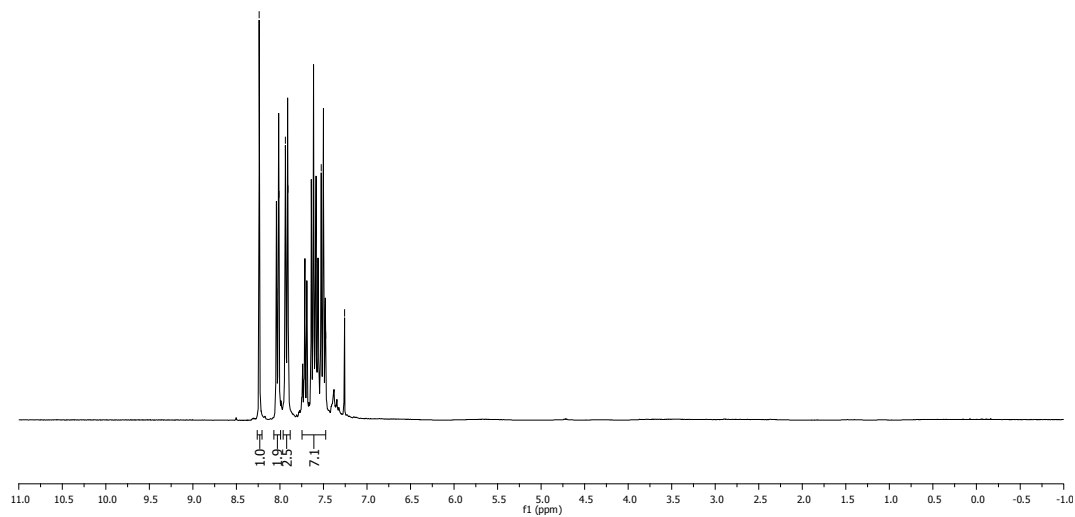
$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz)**58** $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz)**58**

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz)

8.24  
7.91  
7.53  
7.26

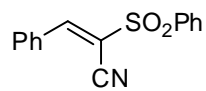


59

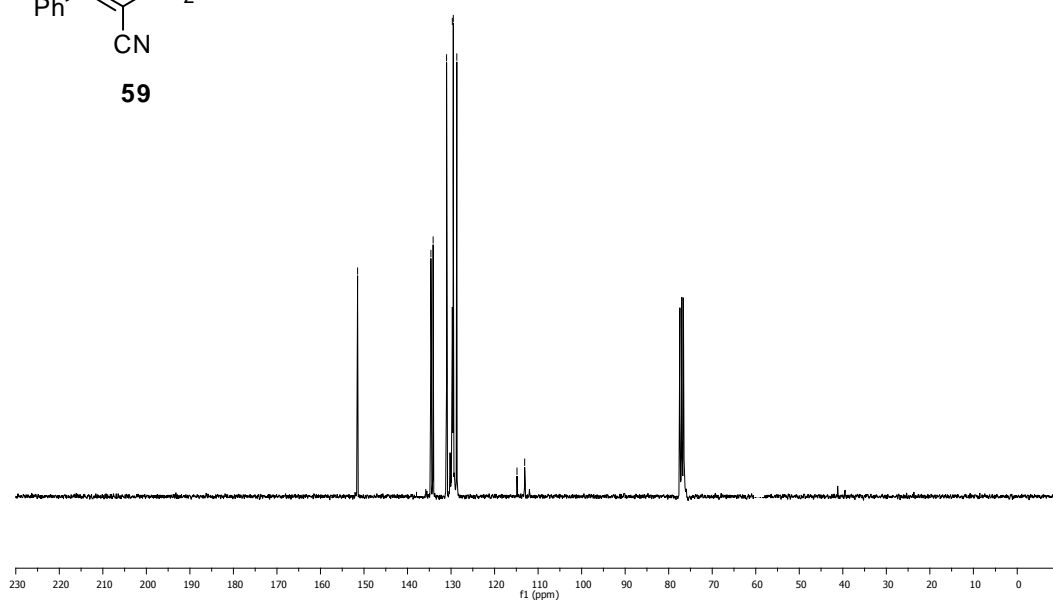


$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz)

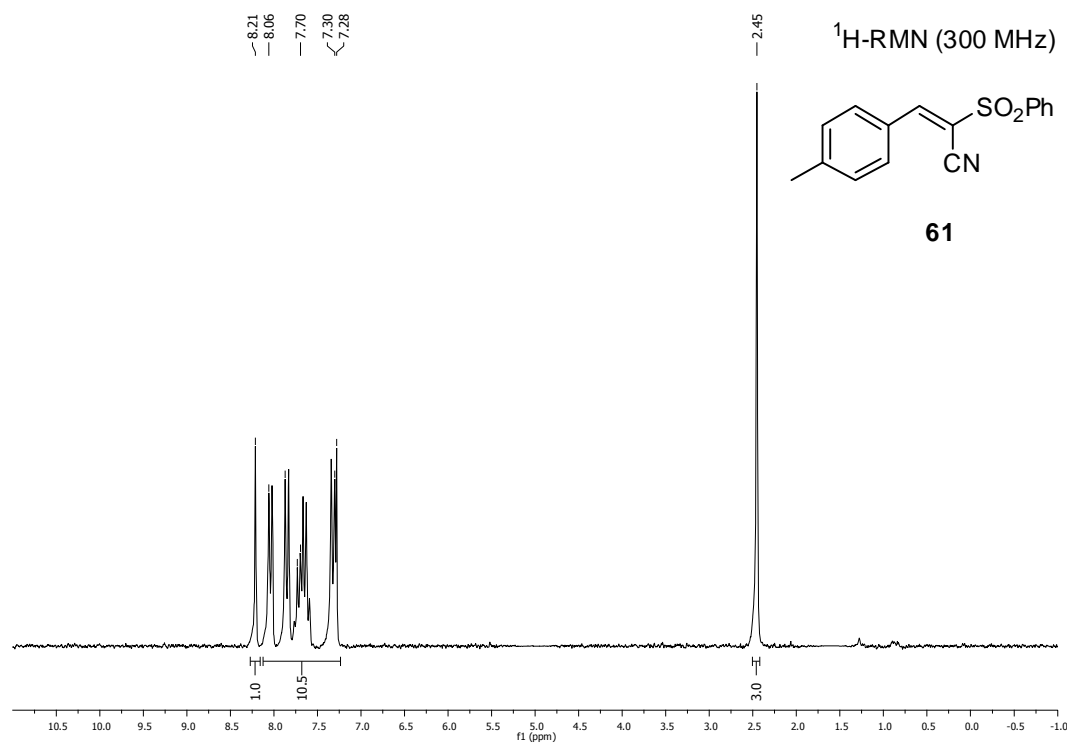
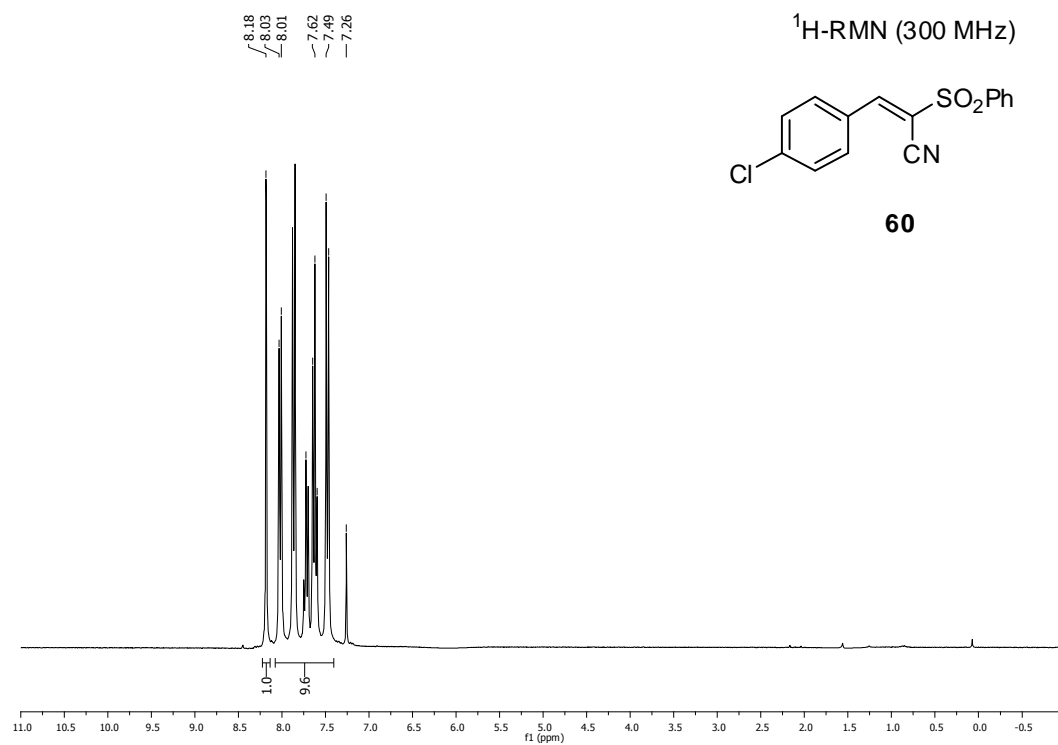
151.5  
134.6  
134.1  
131.0  
129.7  
129.5  
128.7  
114.8  
113.1

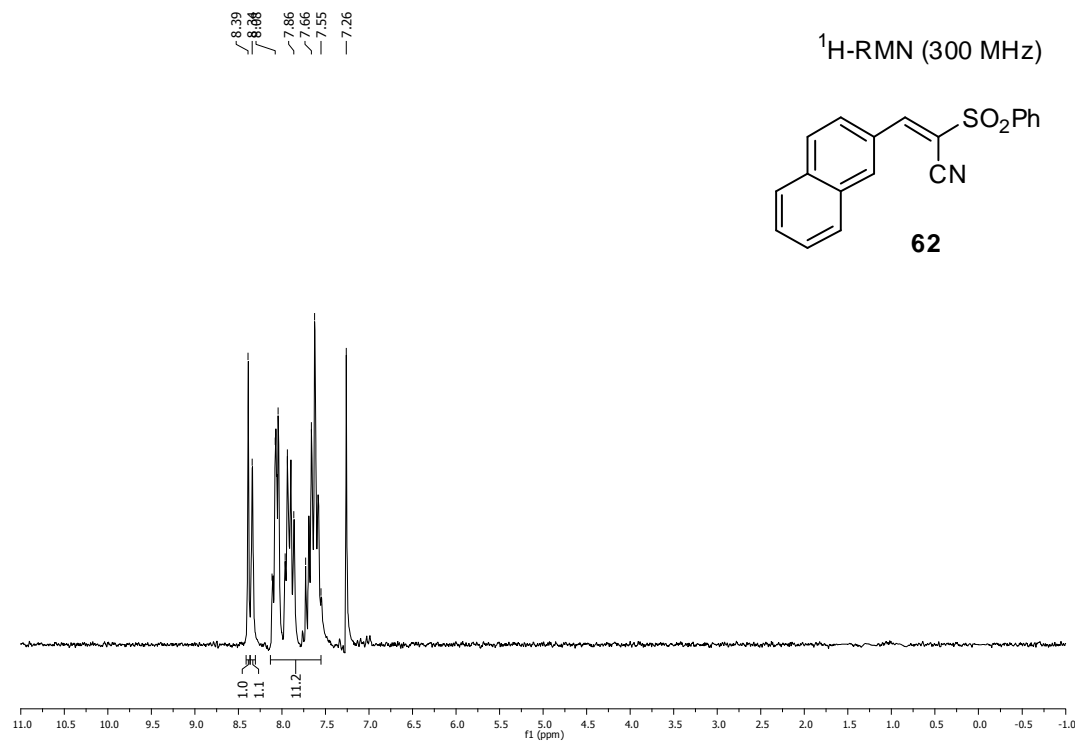


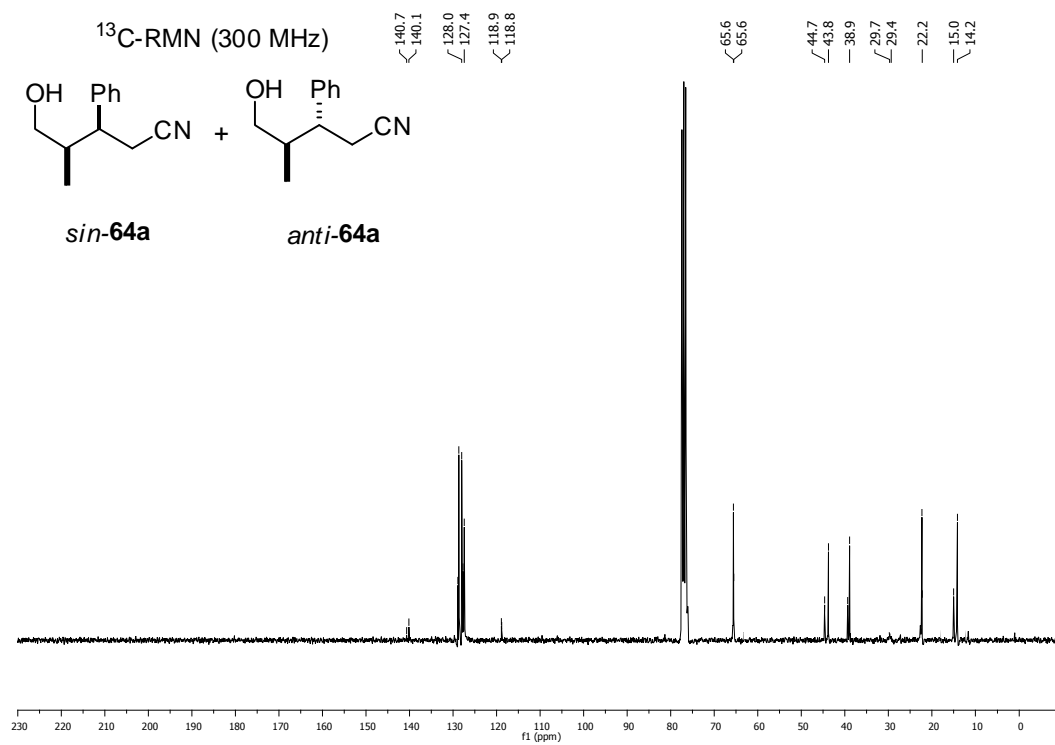
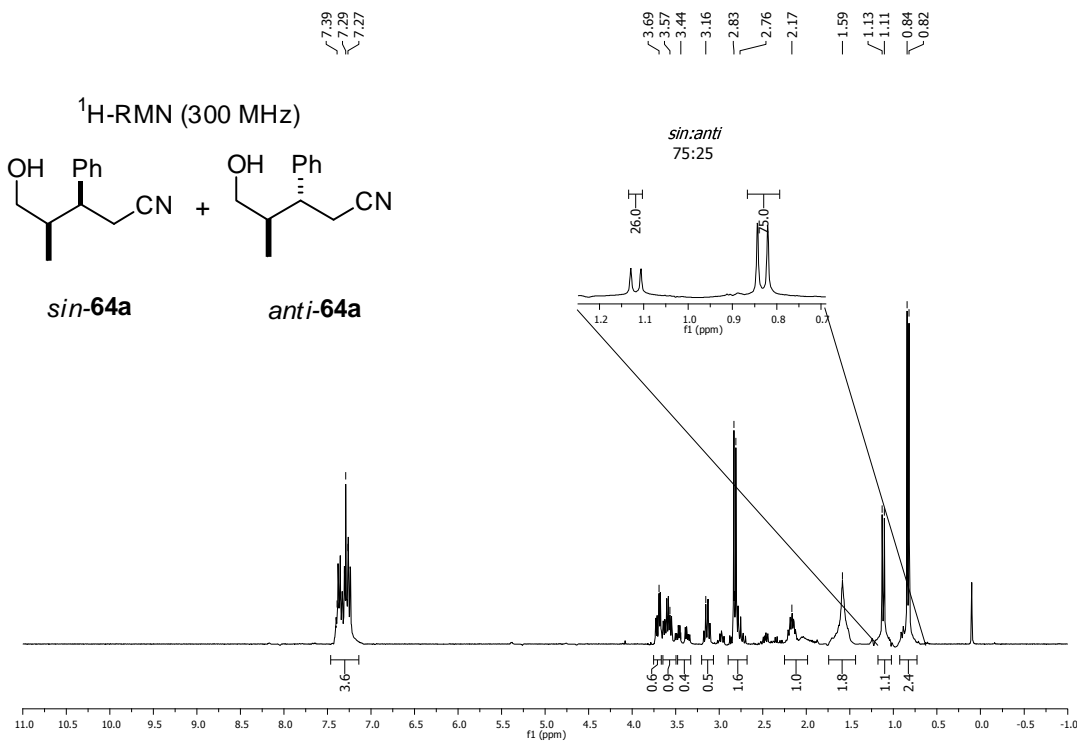
59

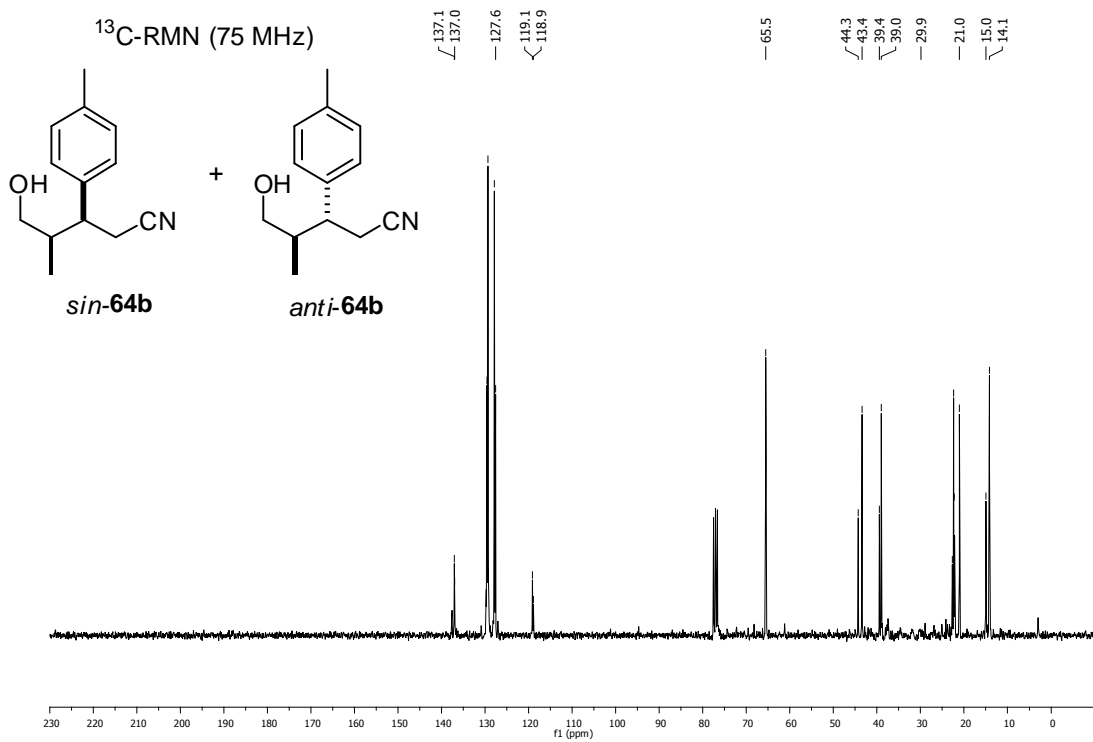
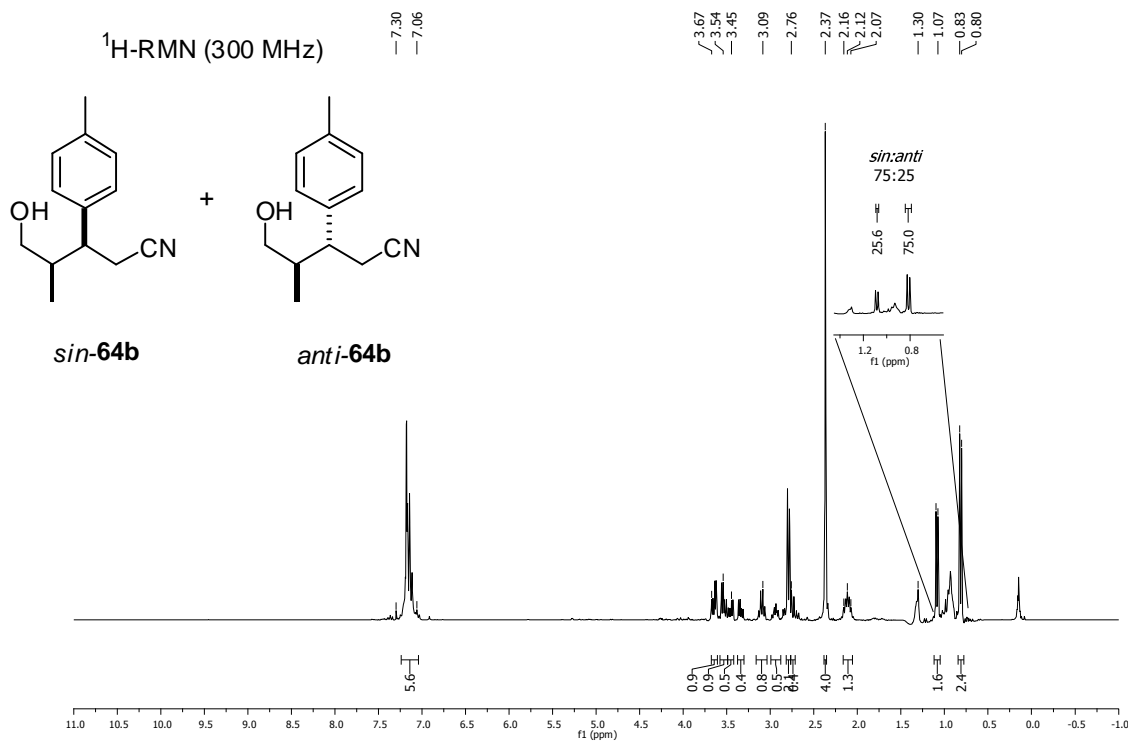


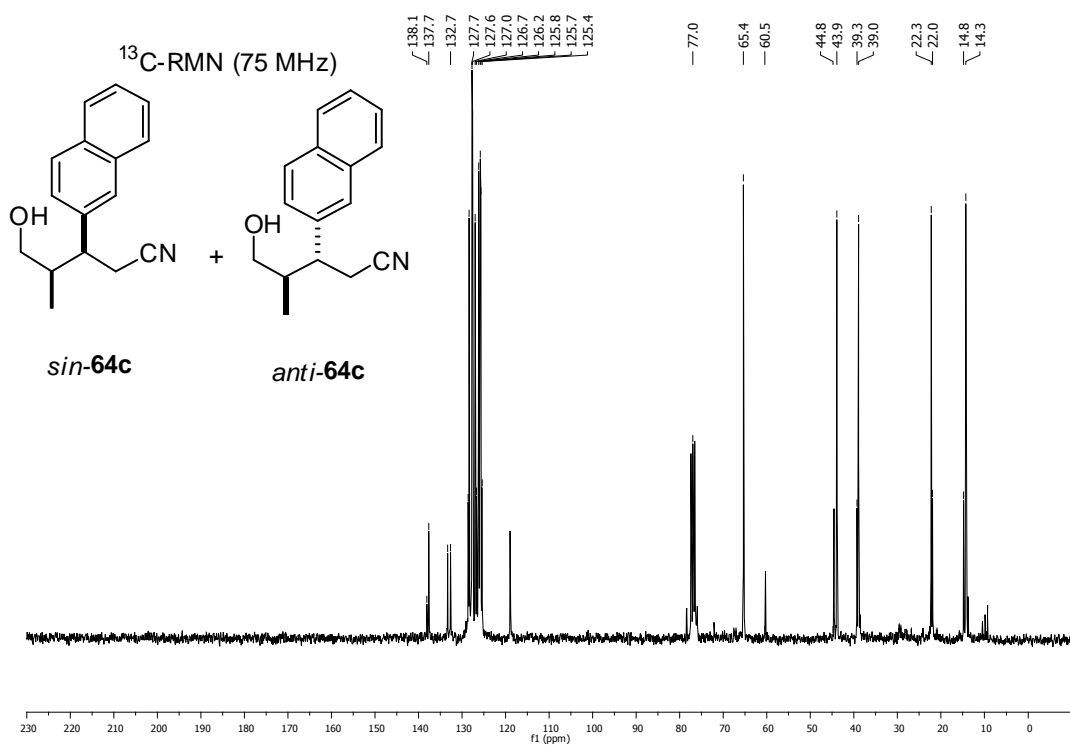
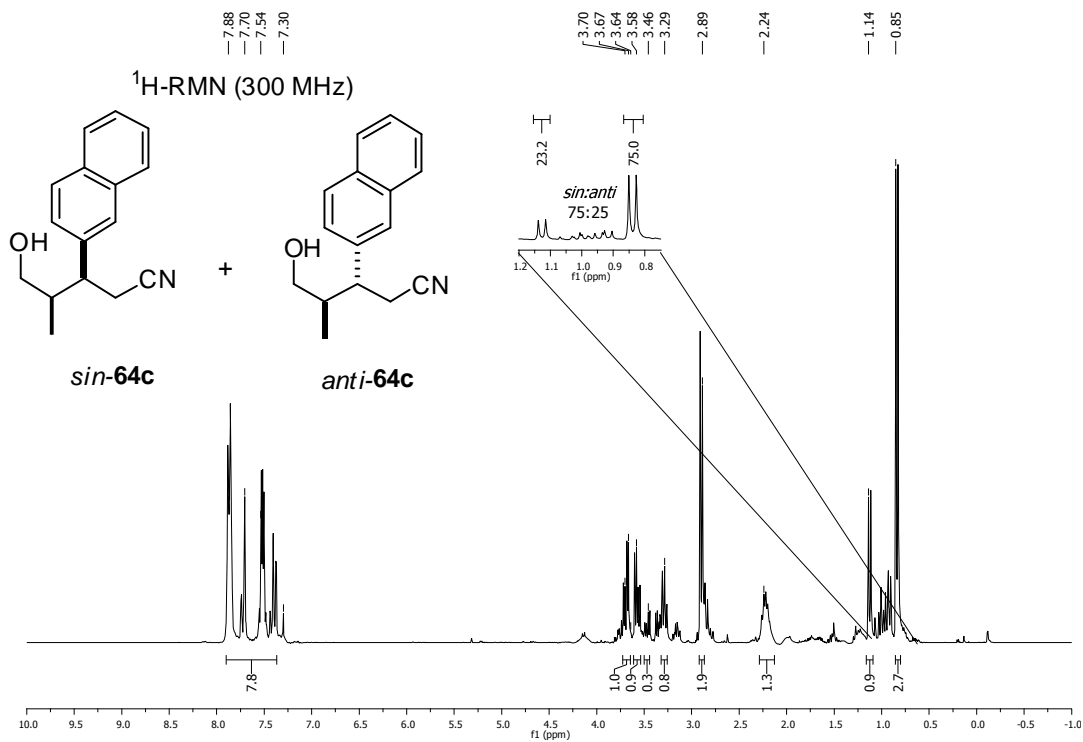




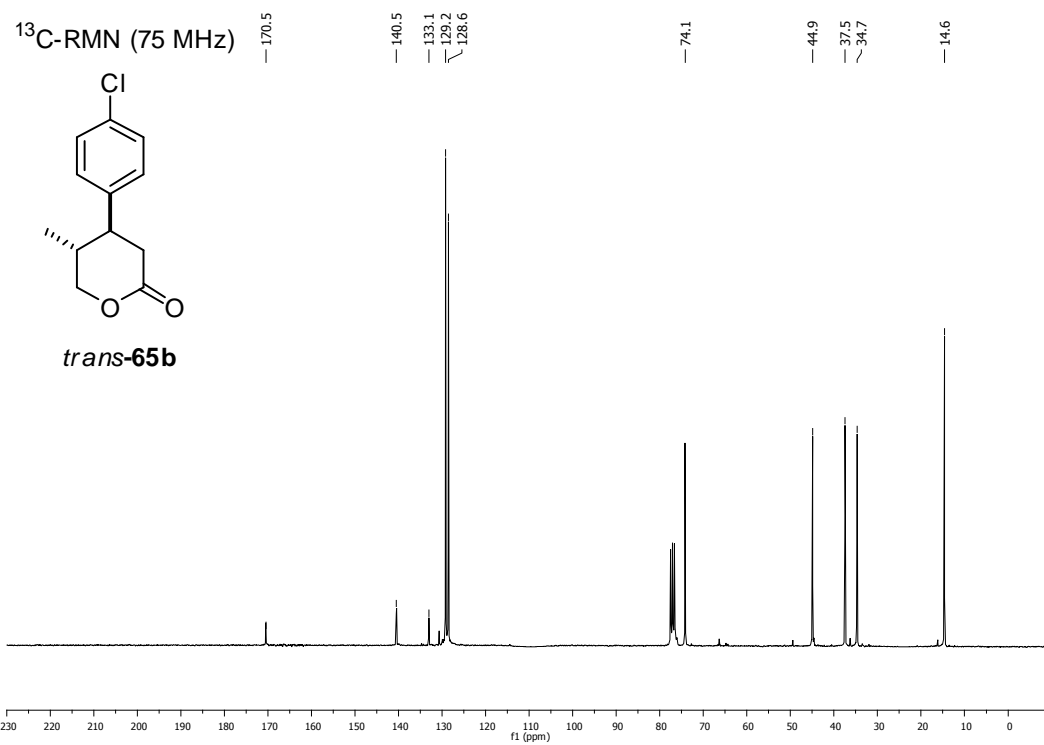
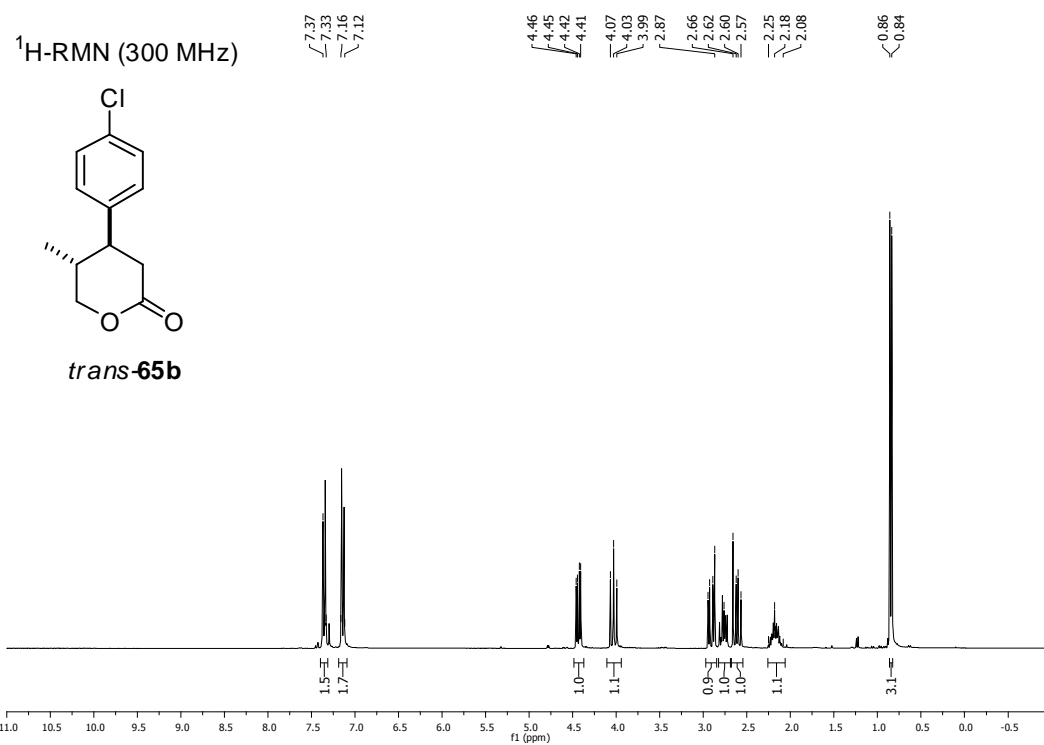


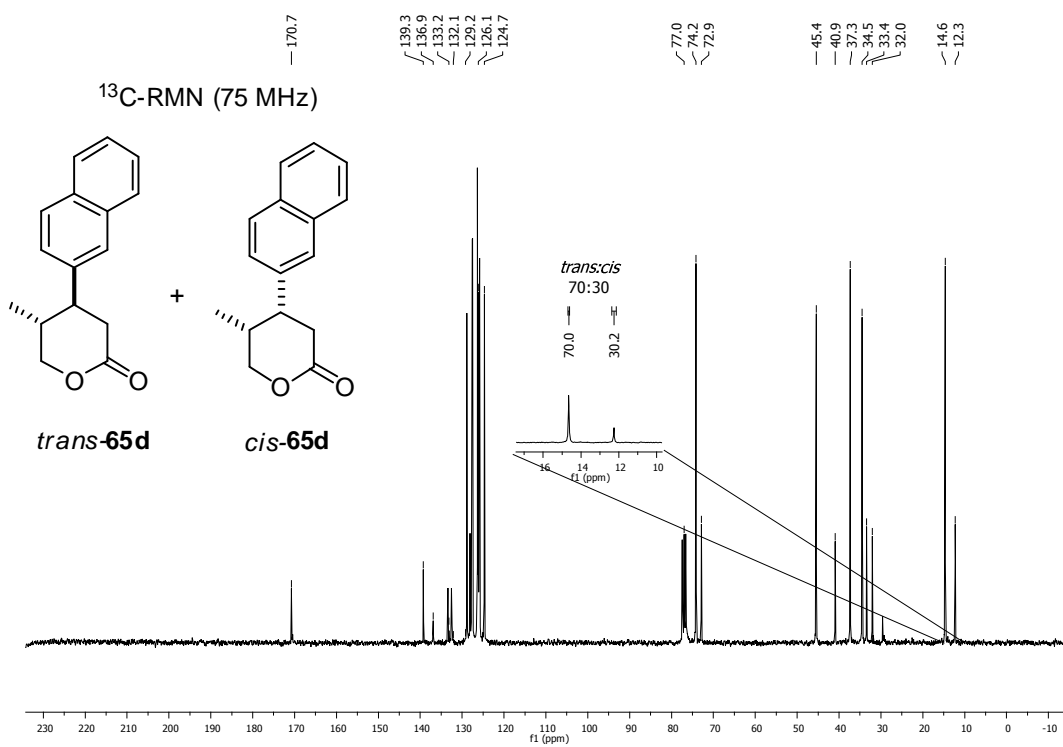
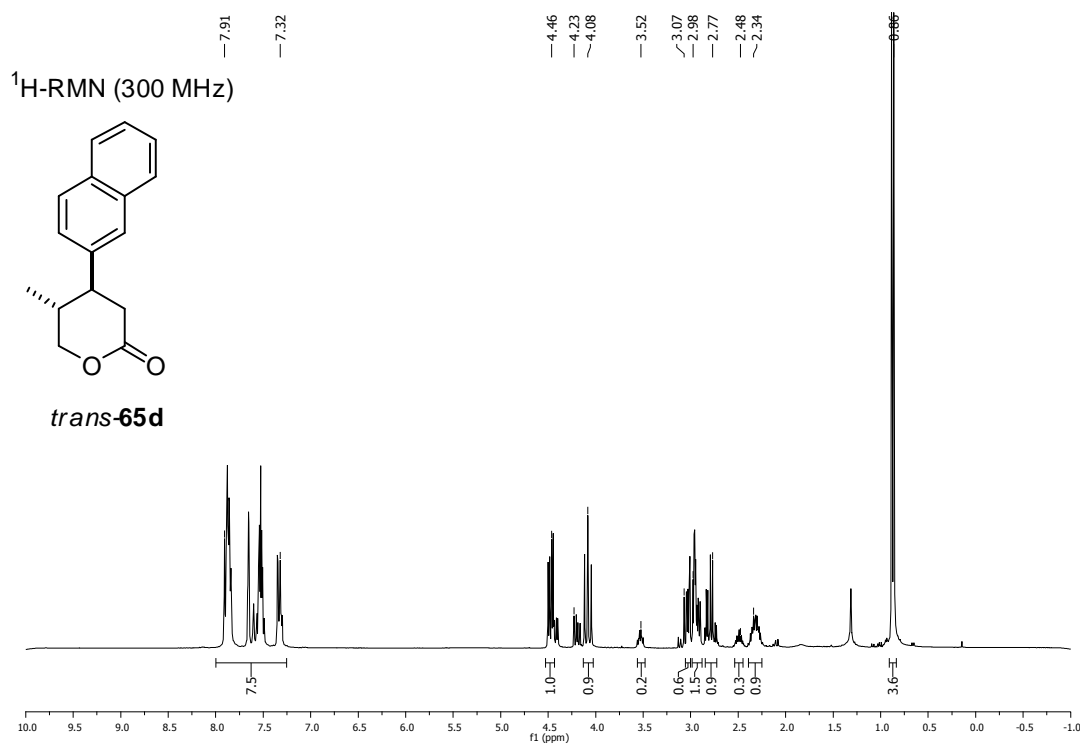




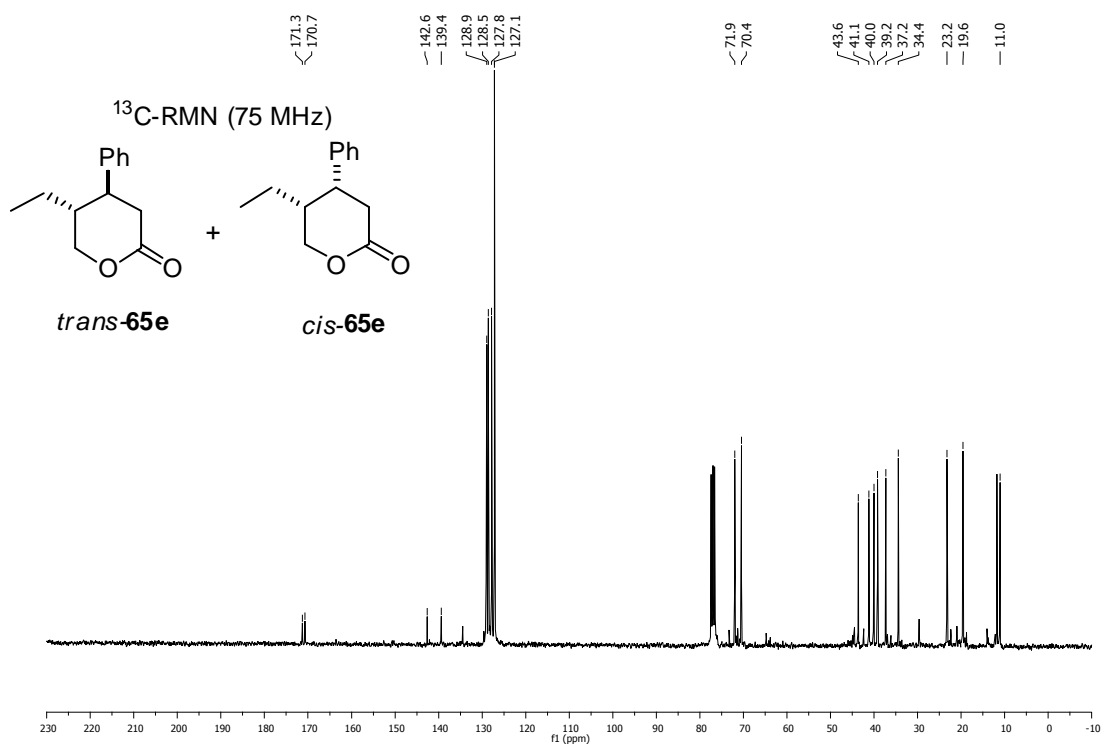
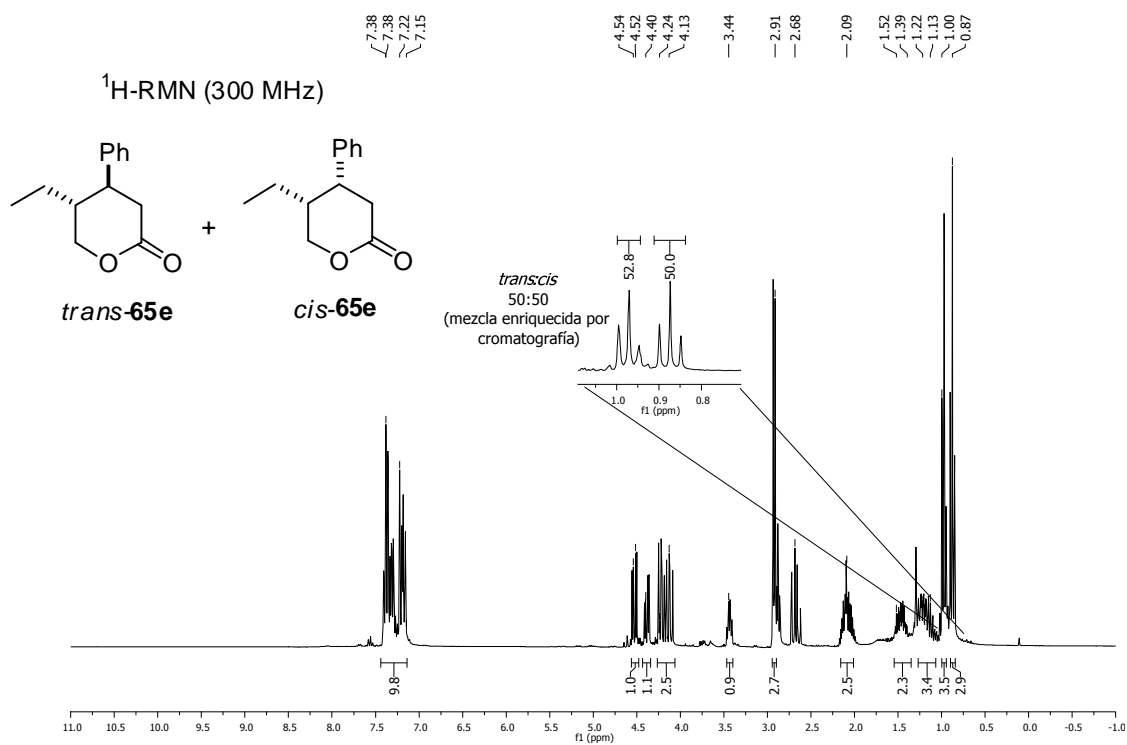


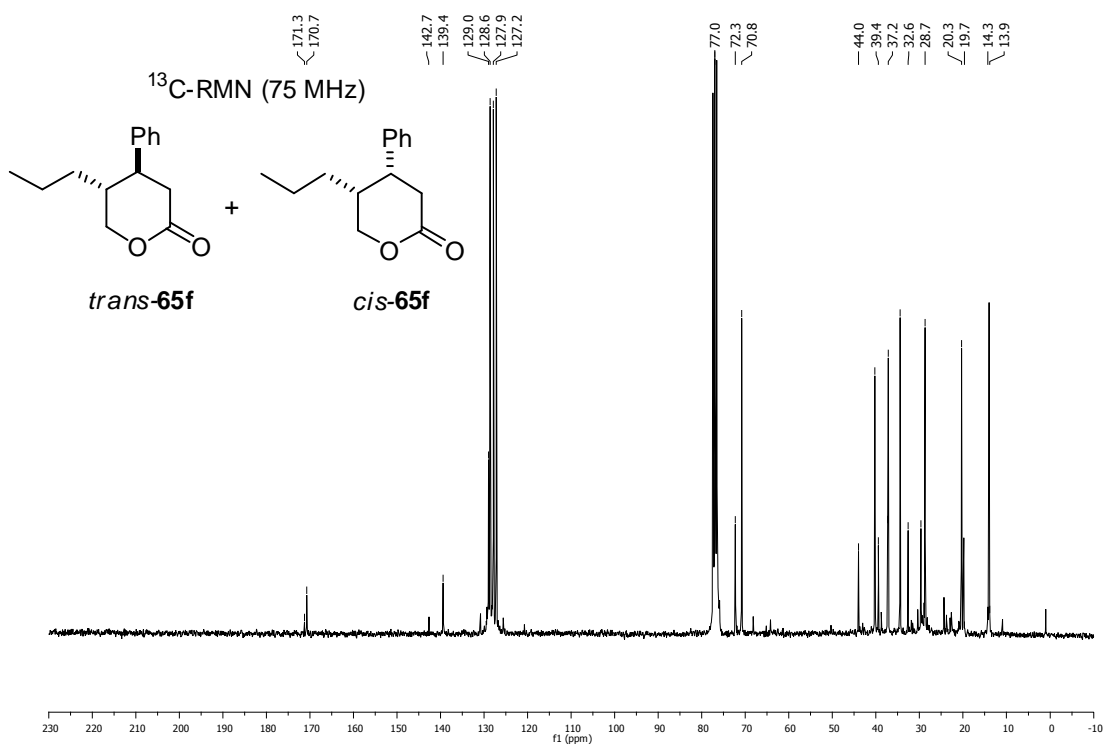
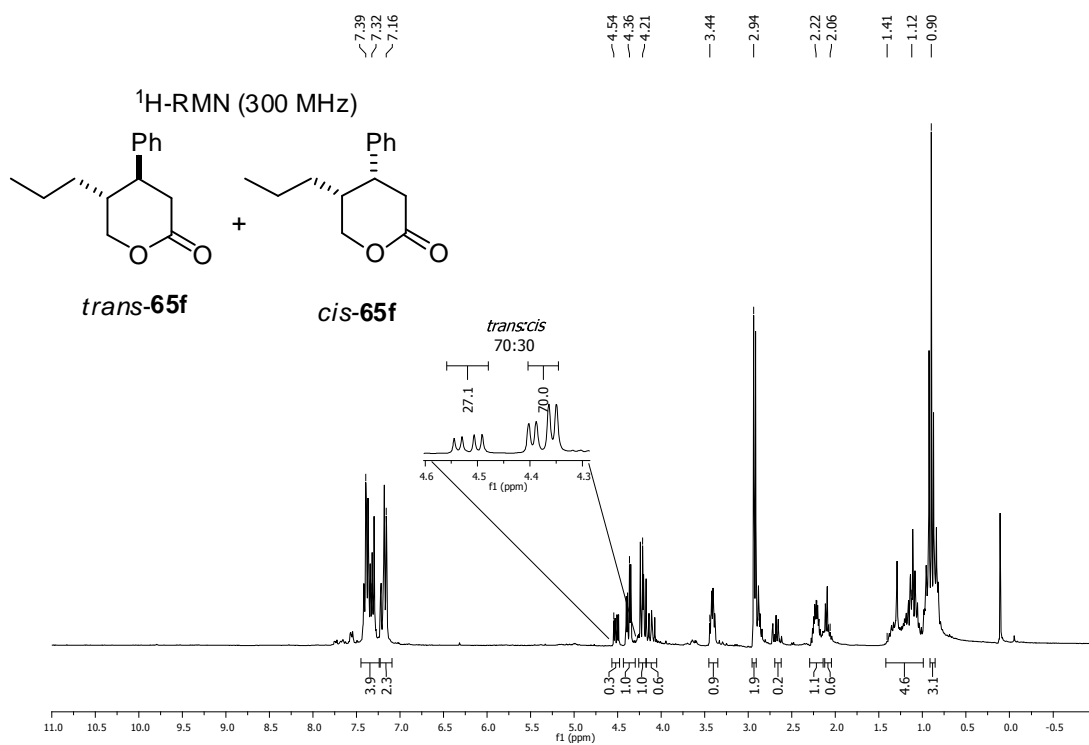


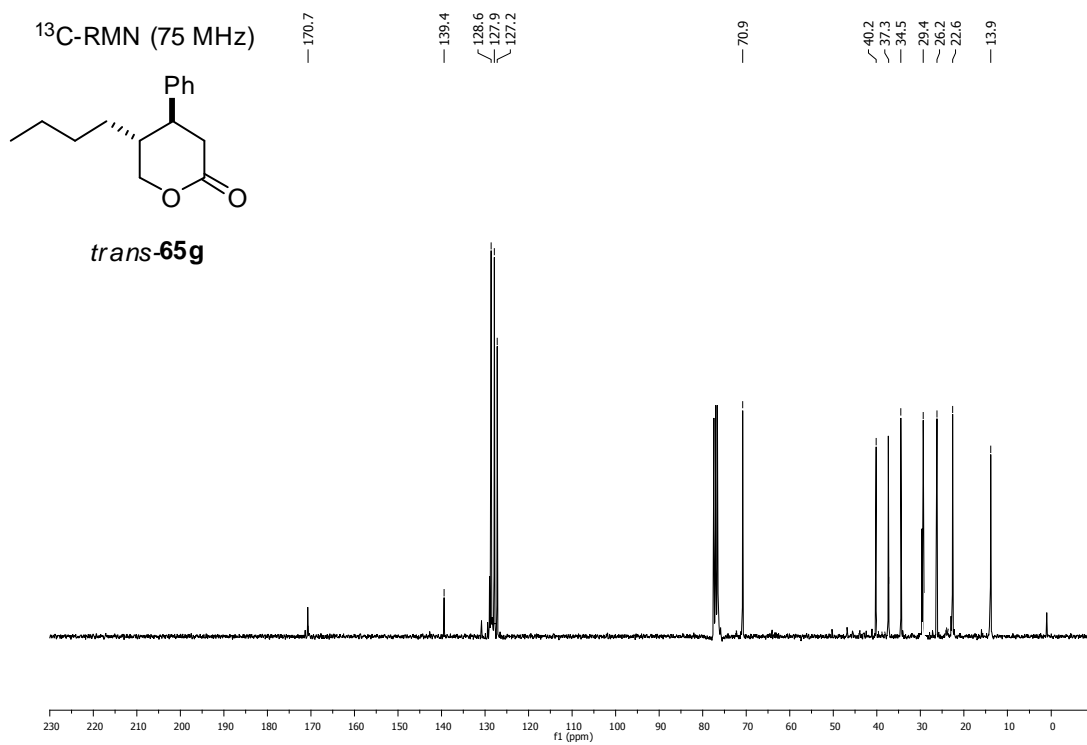
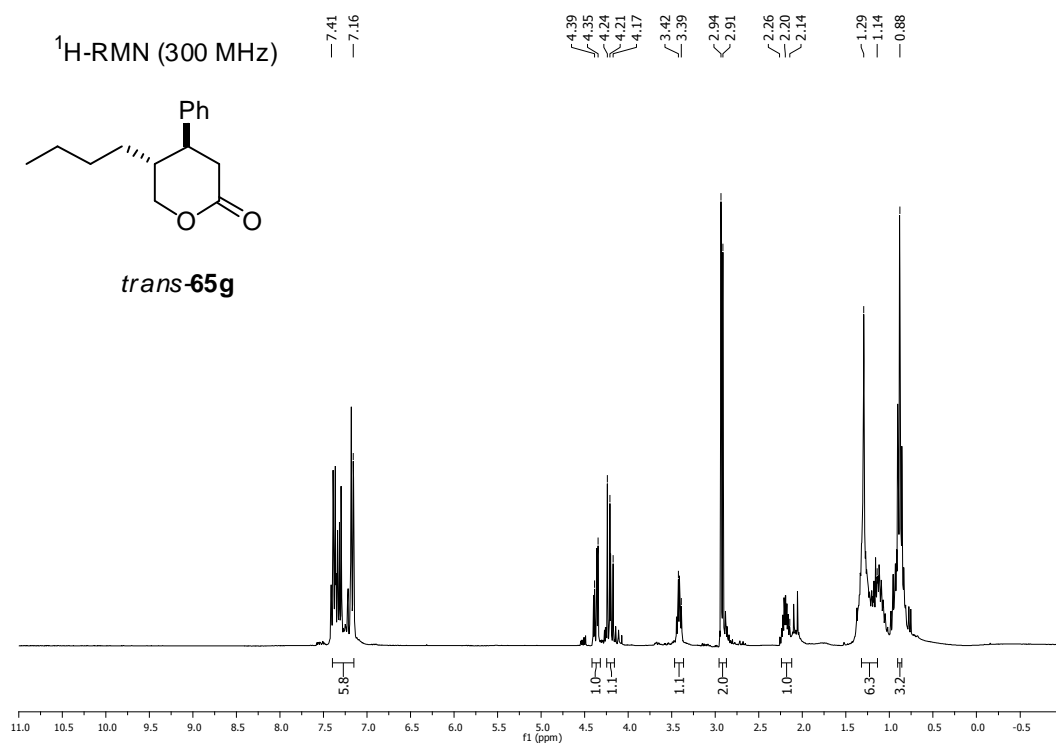


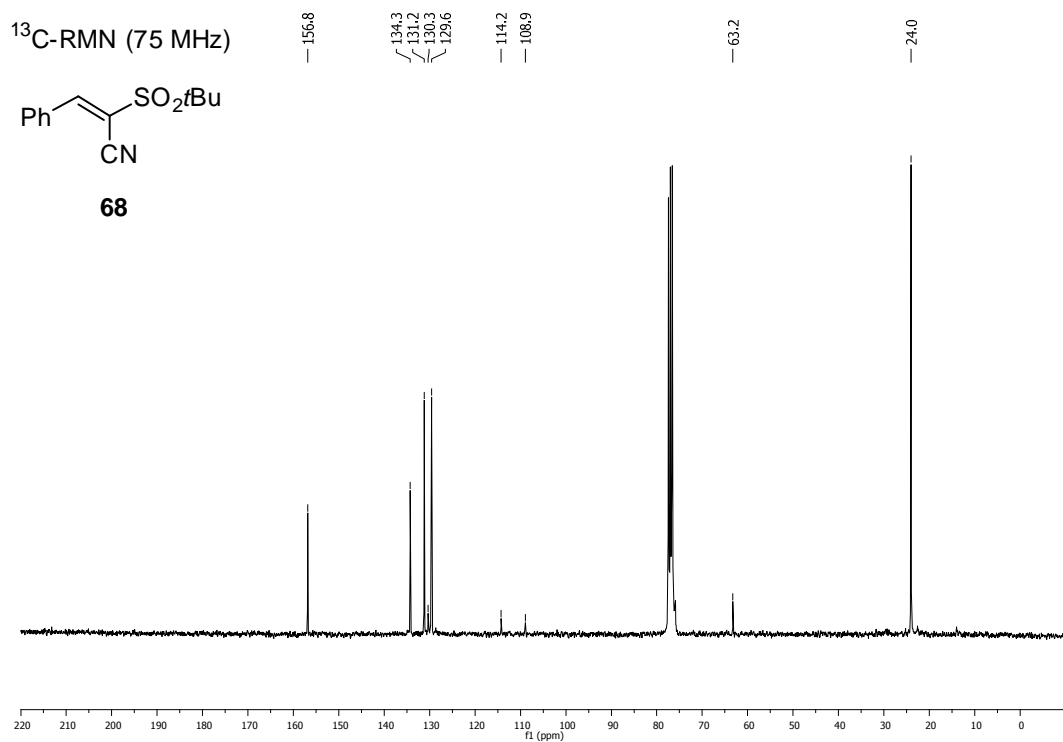
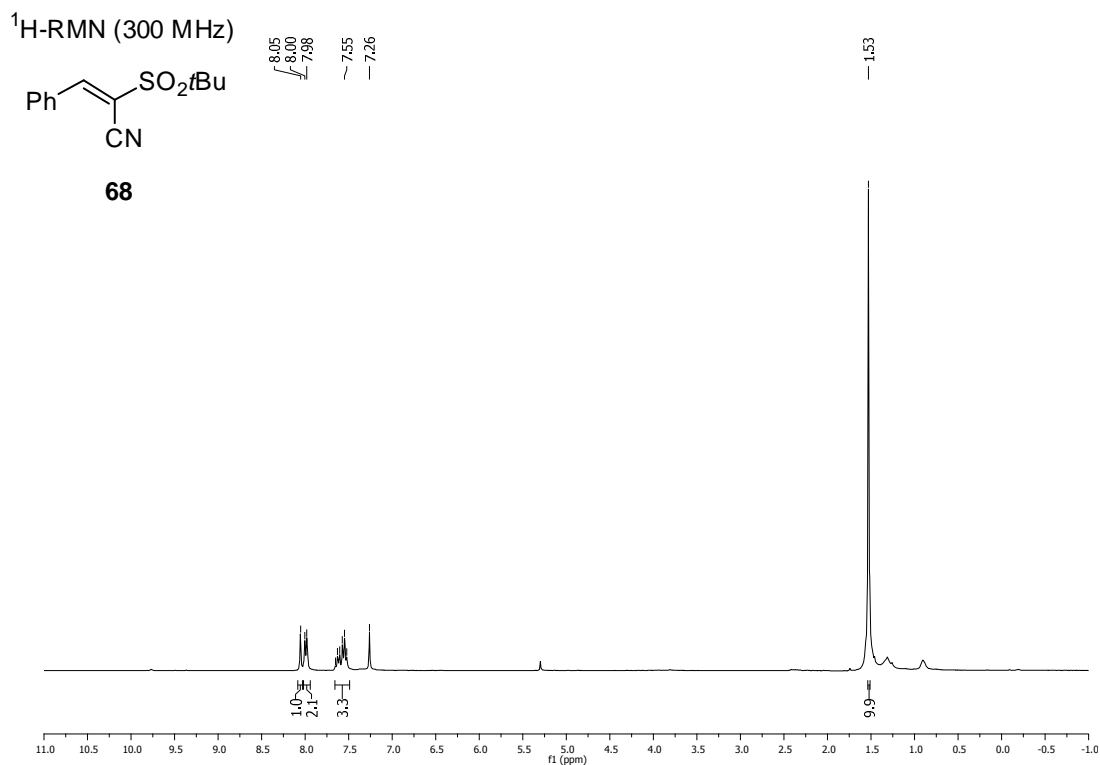


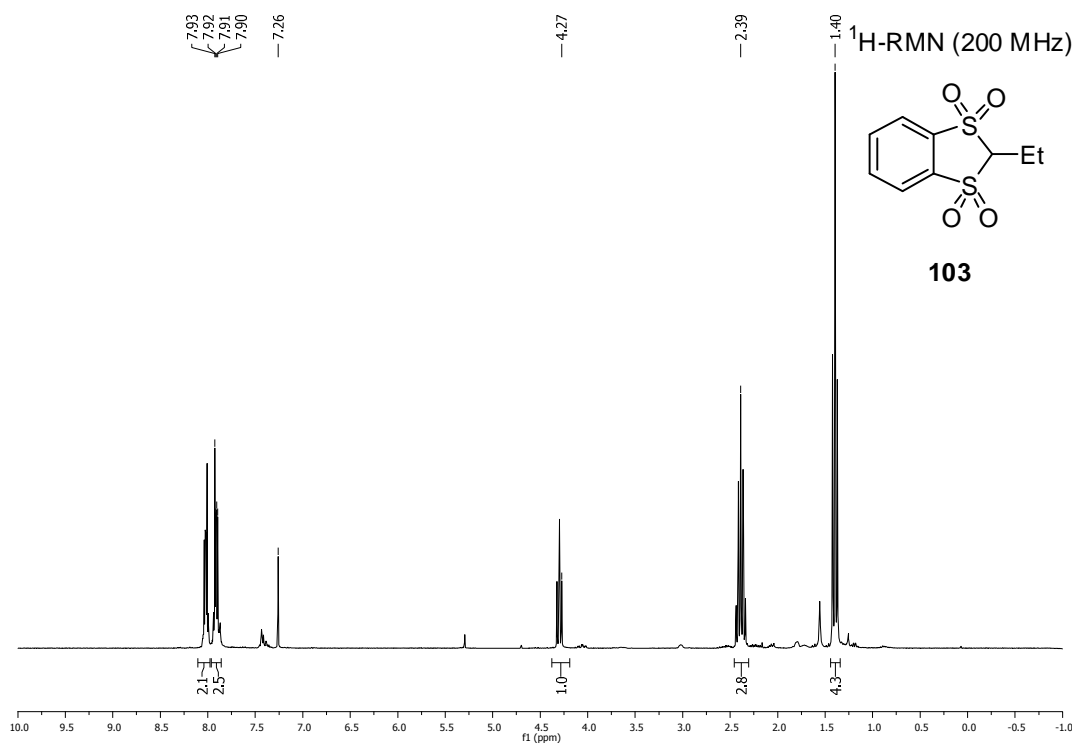
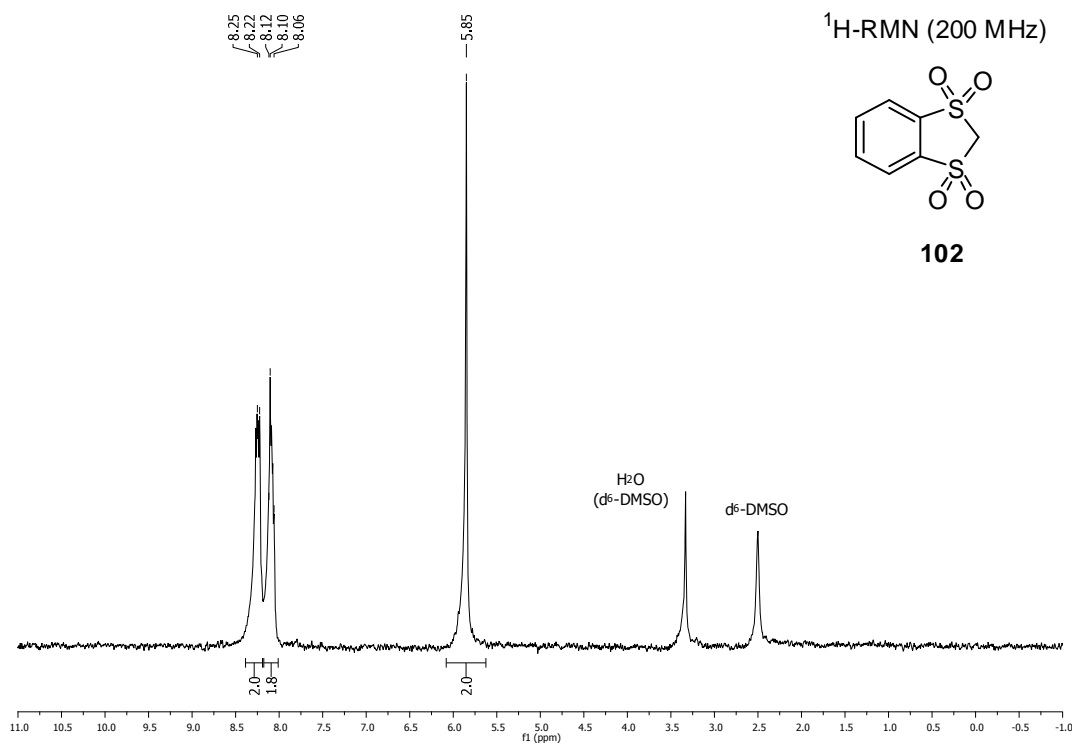


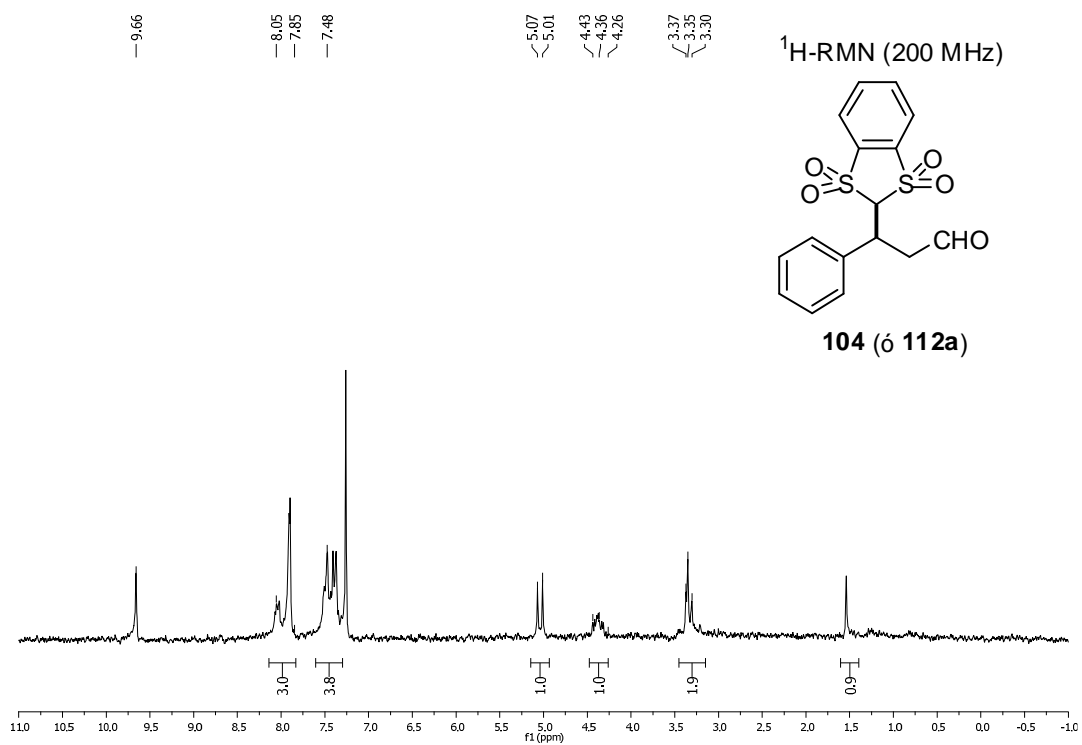


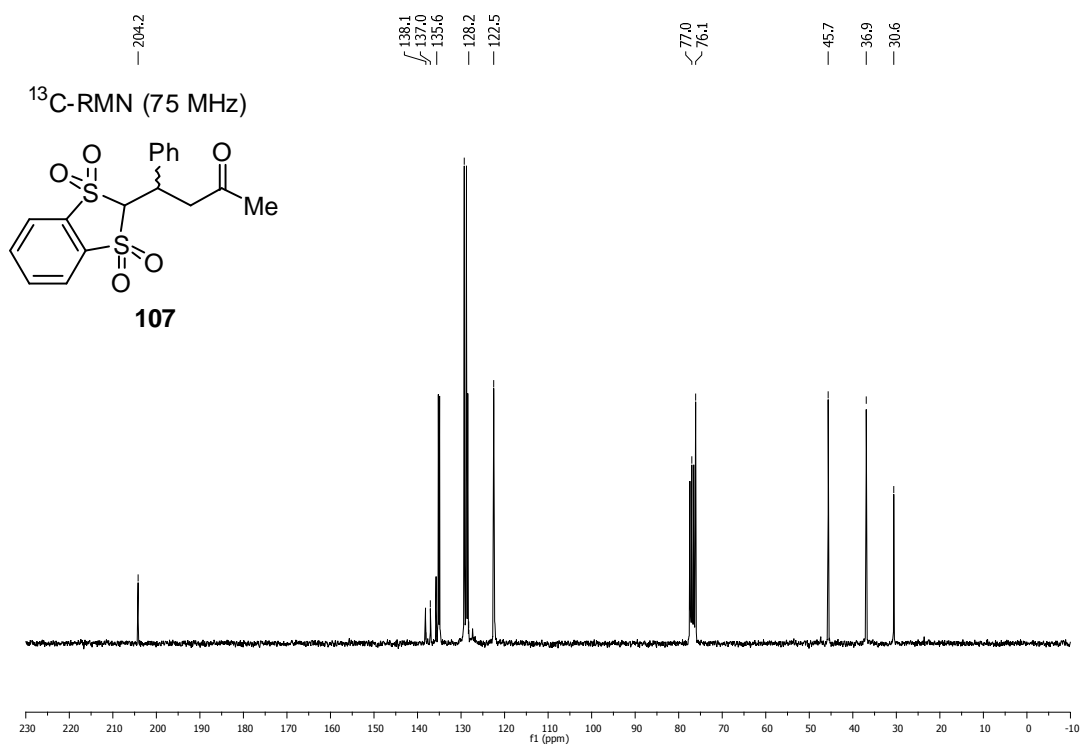
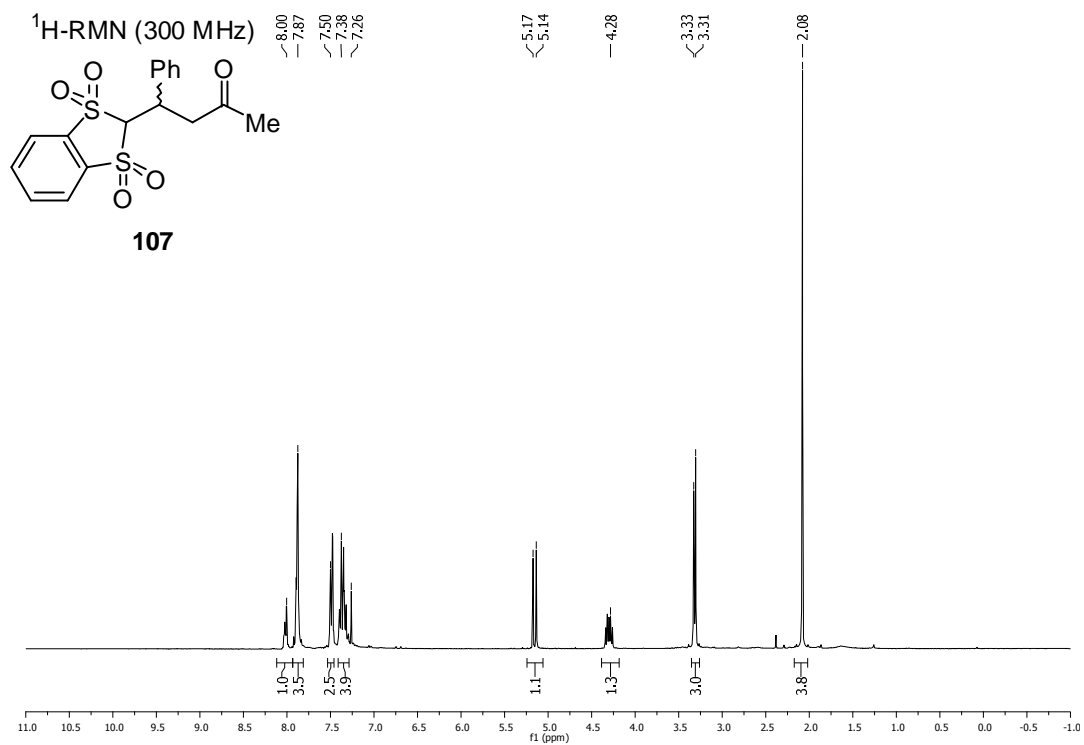


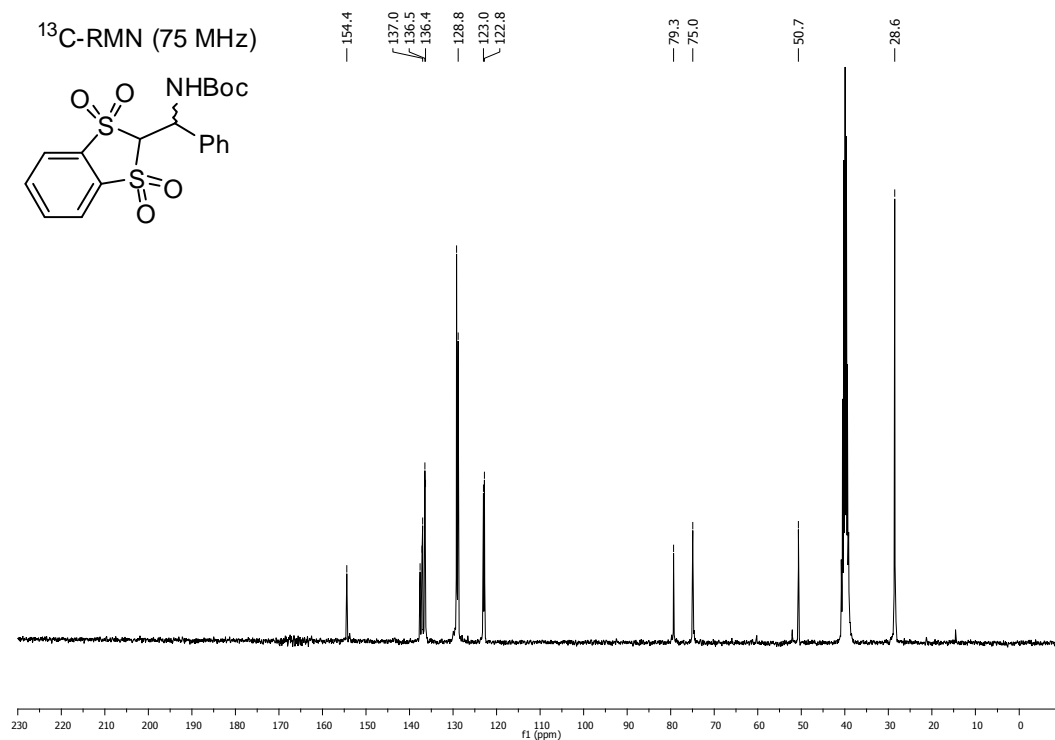
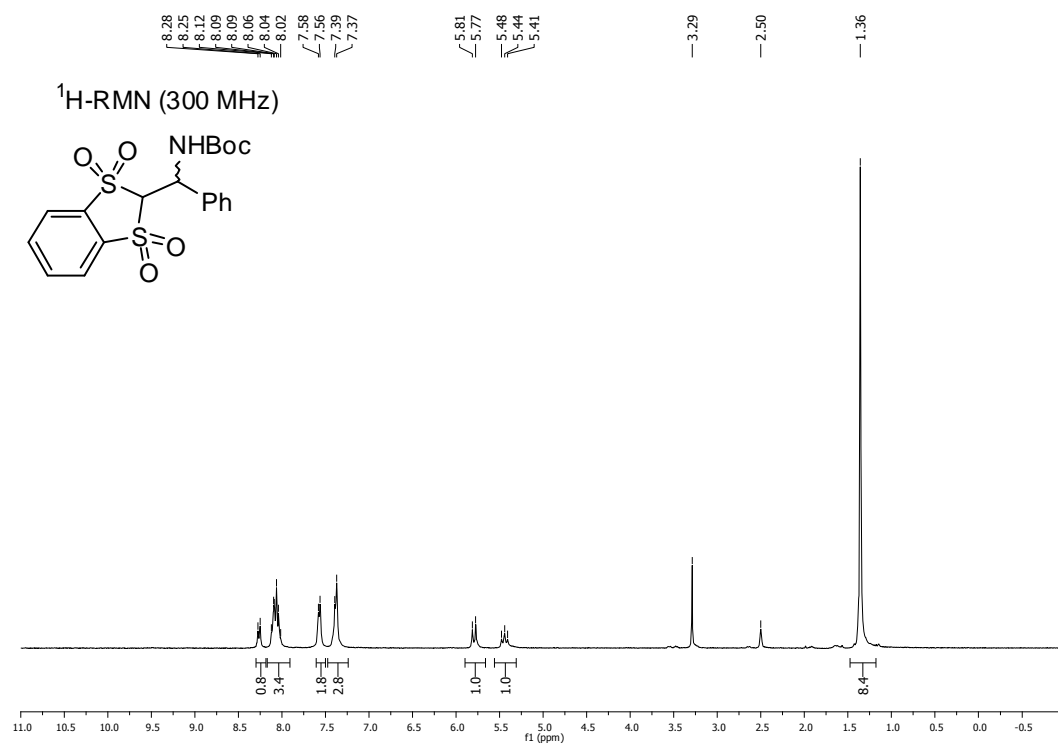




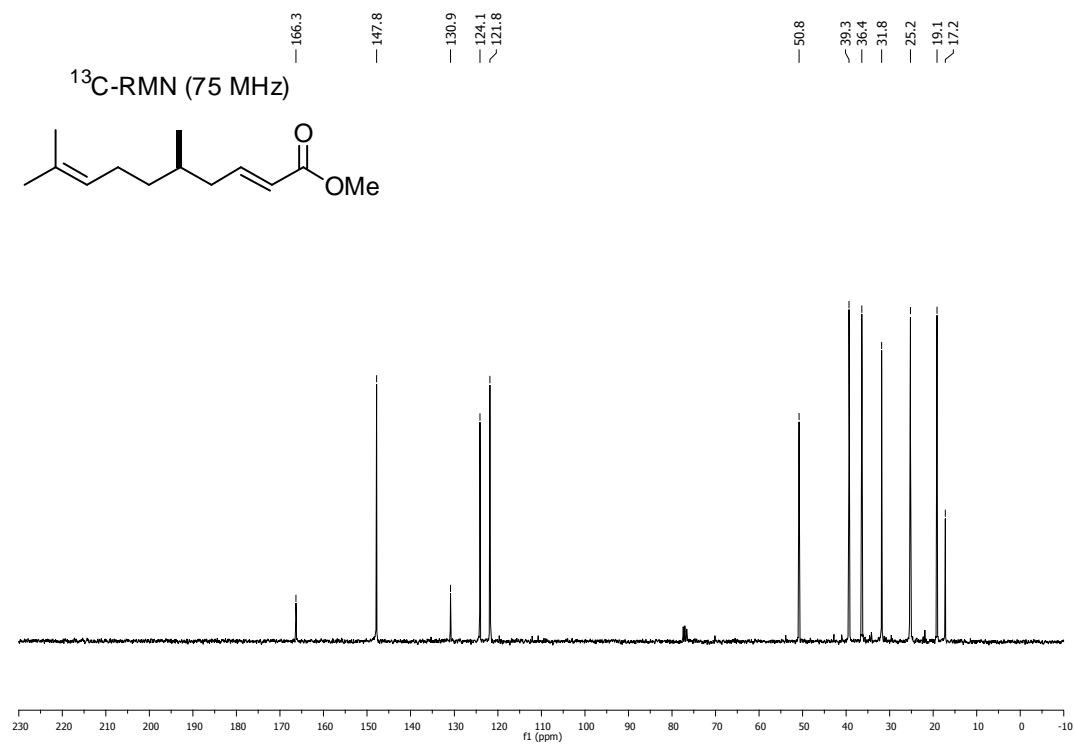
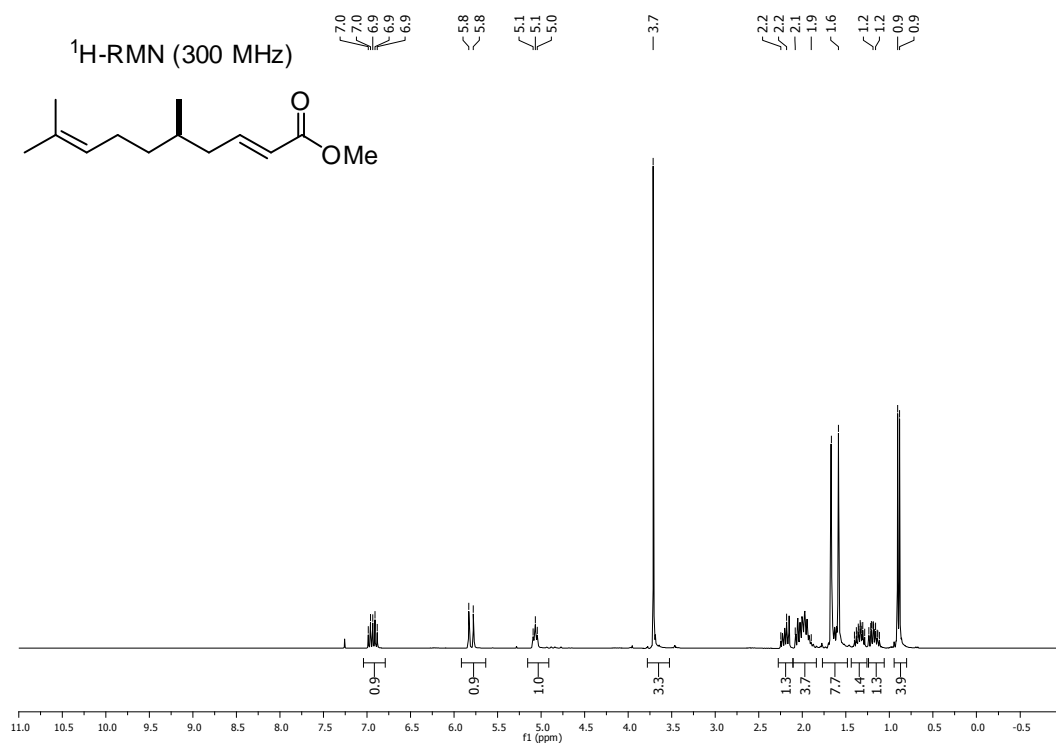


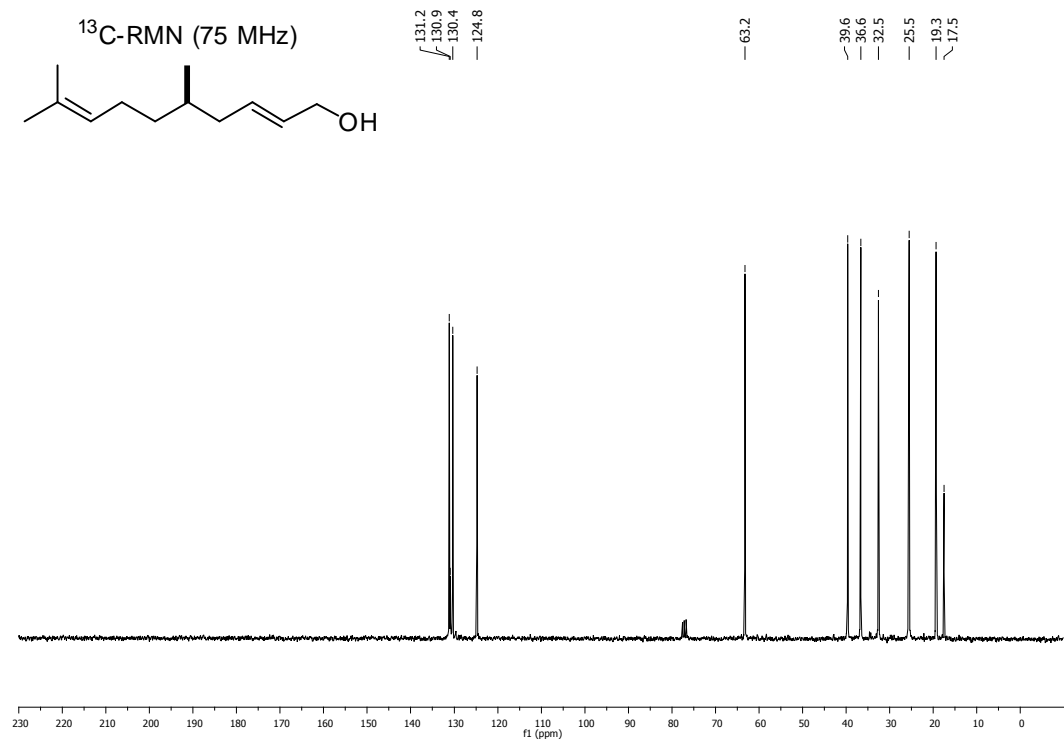
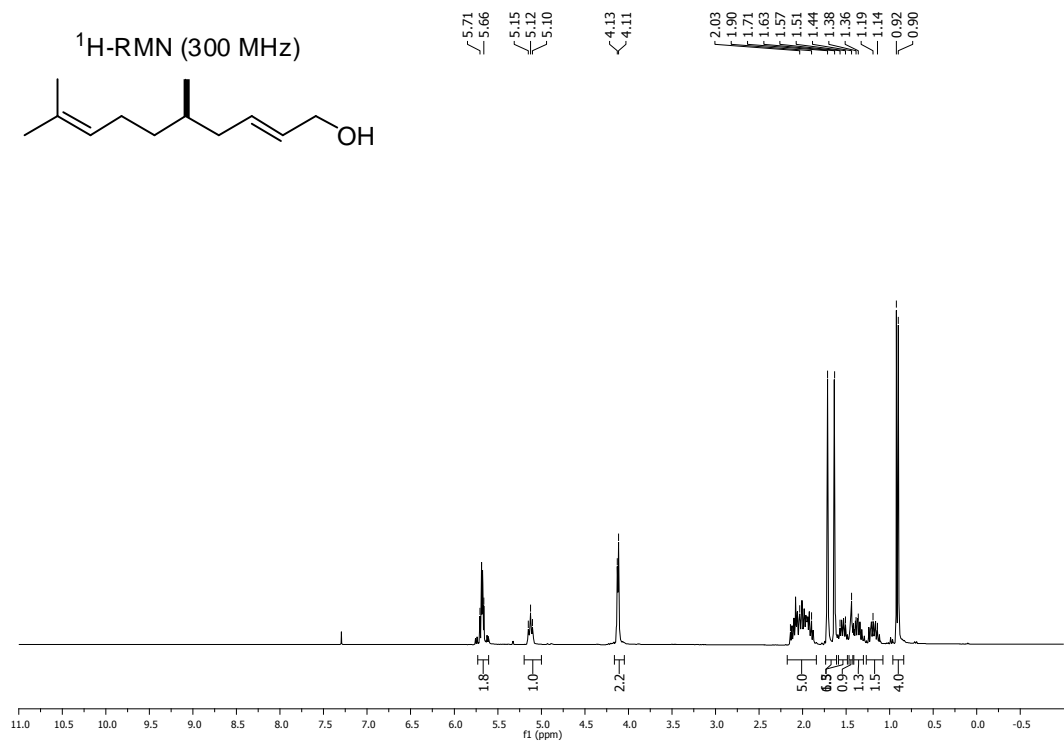


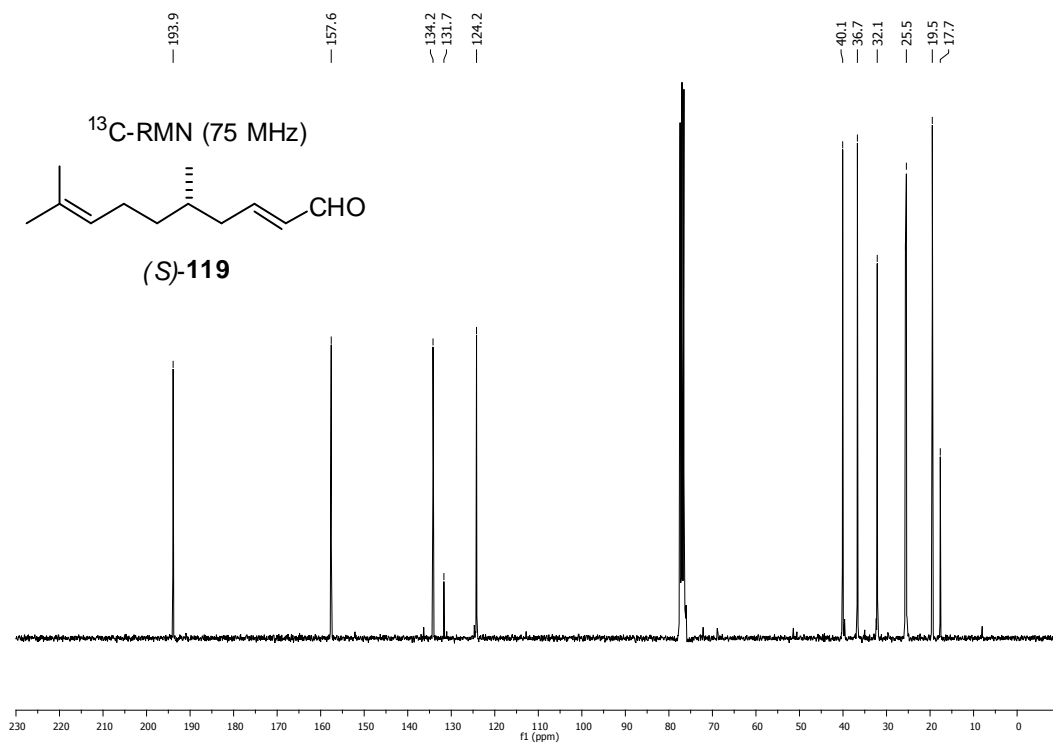
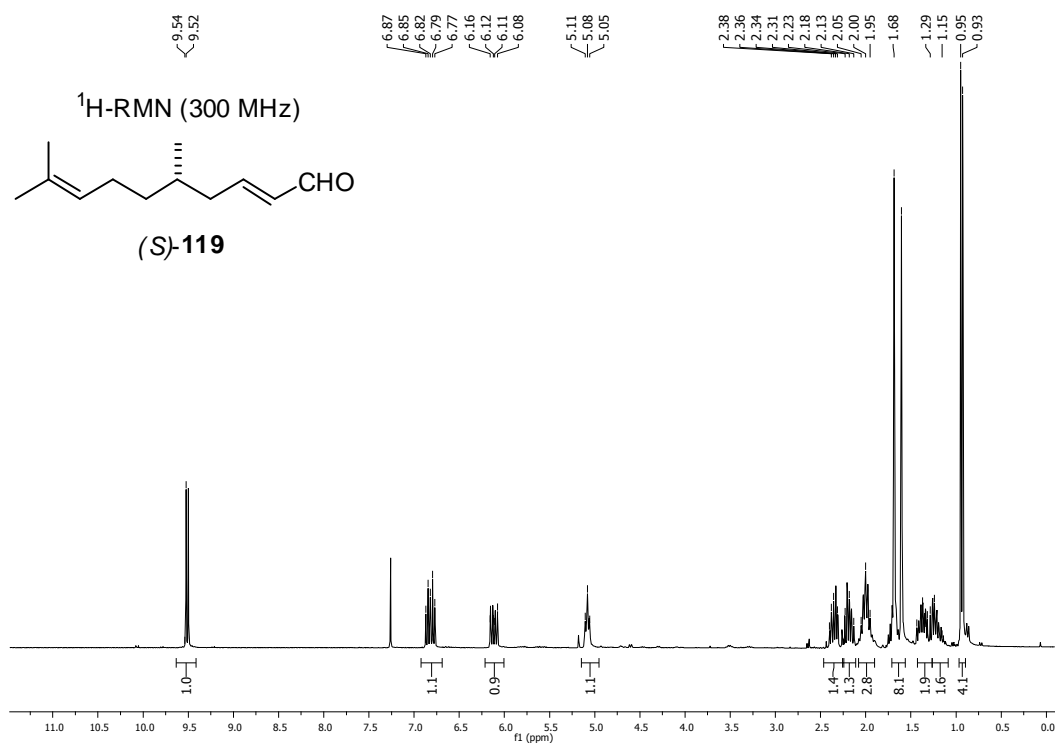


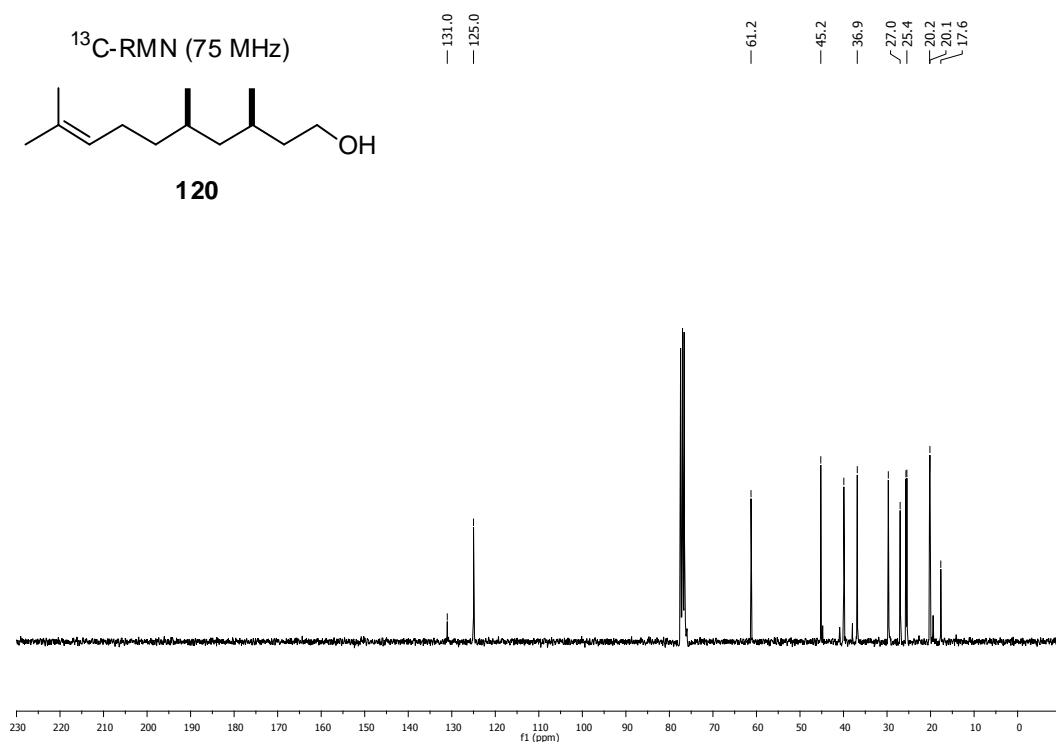
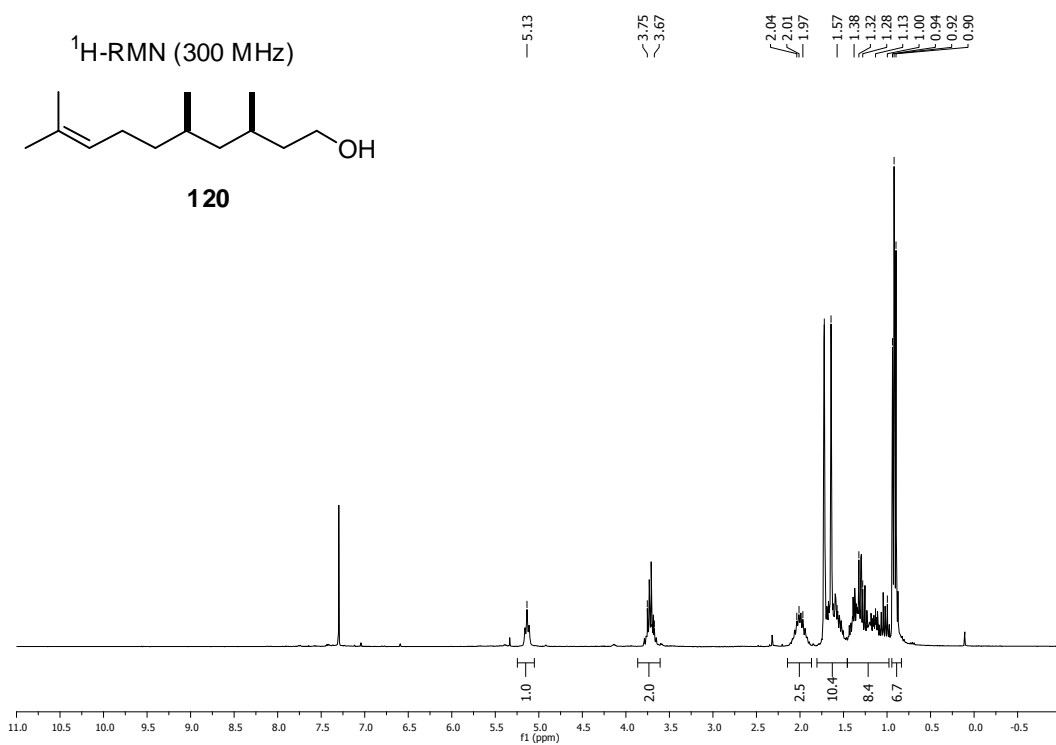


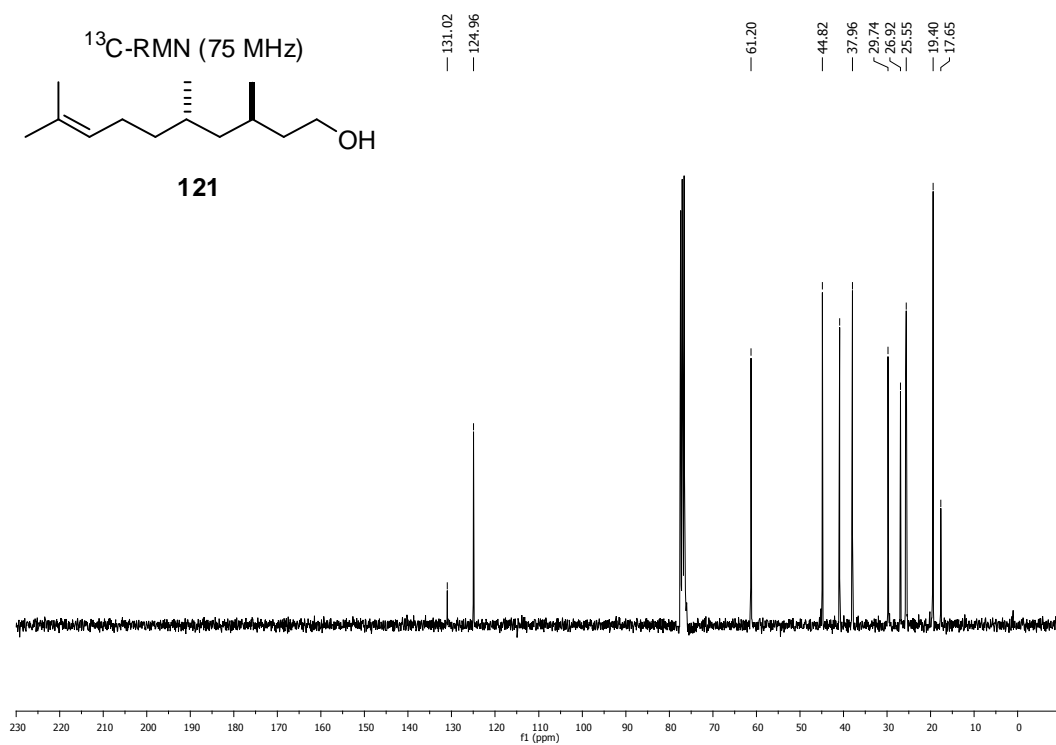
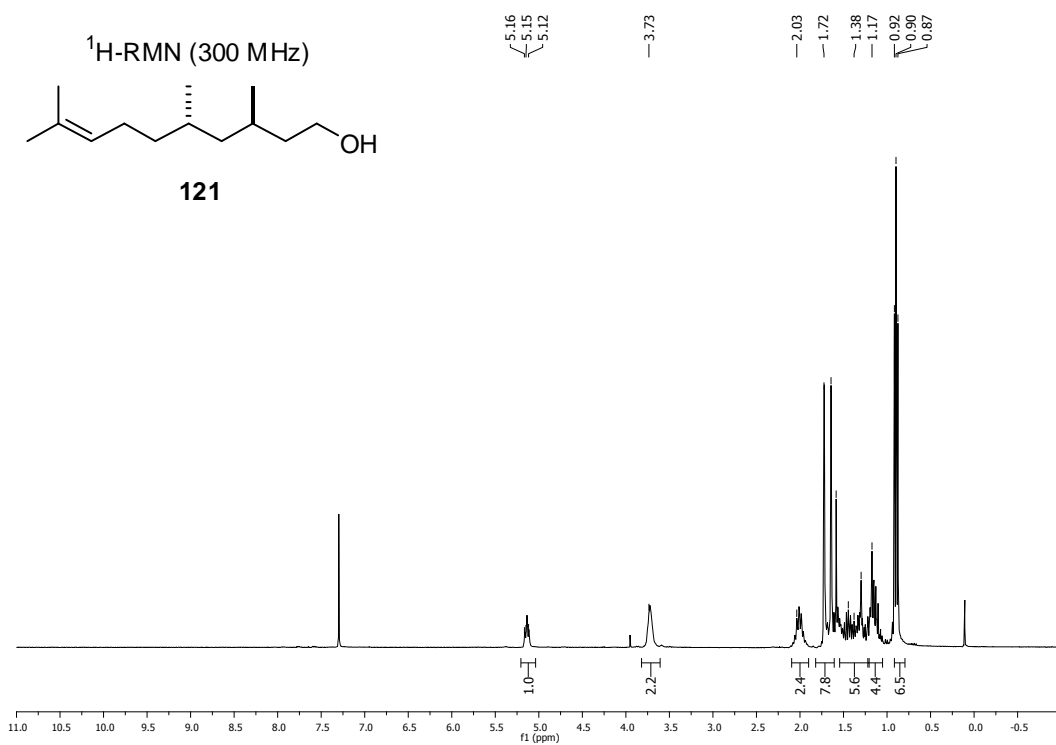


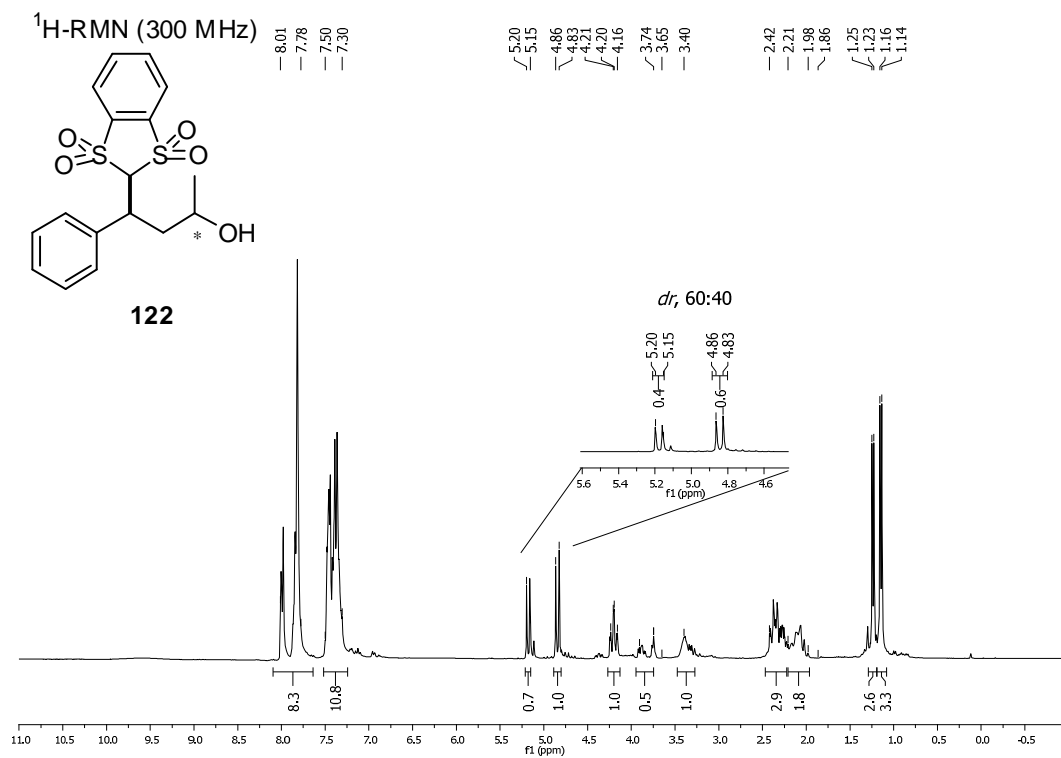


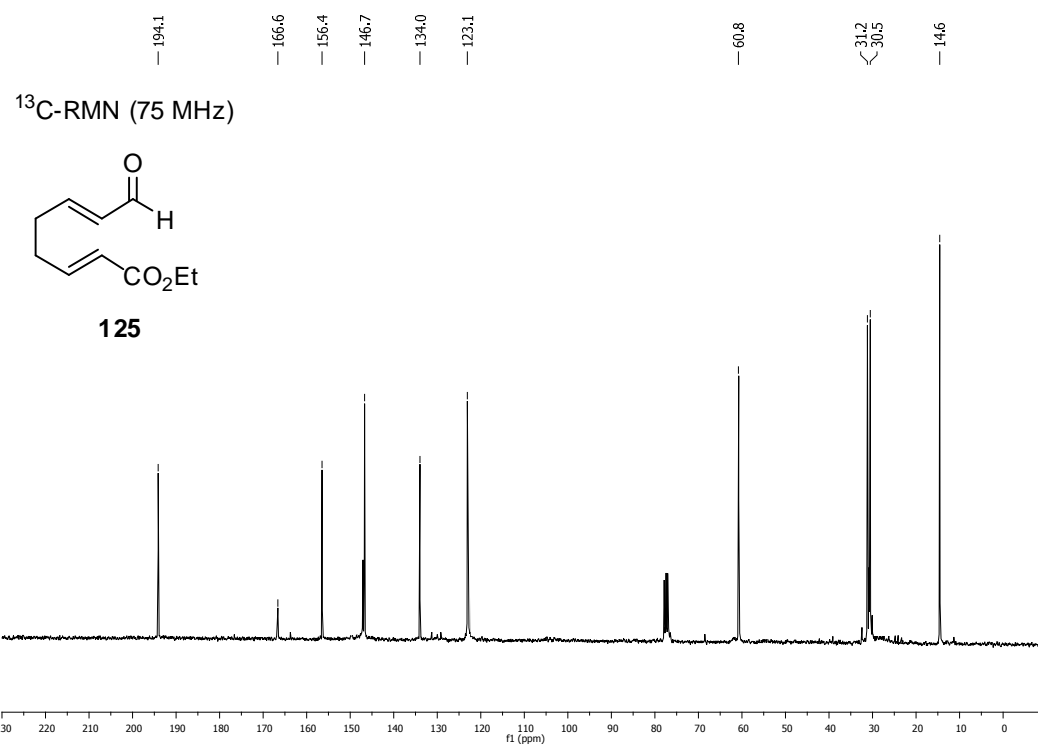
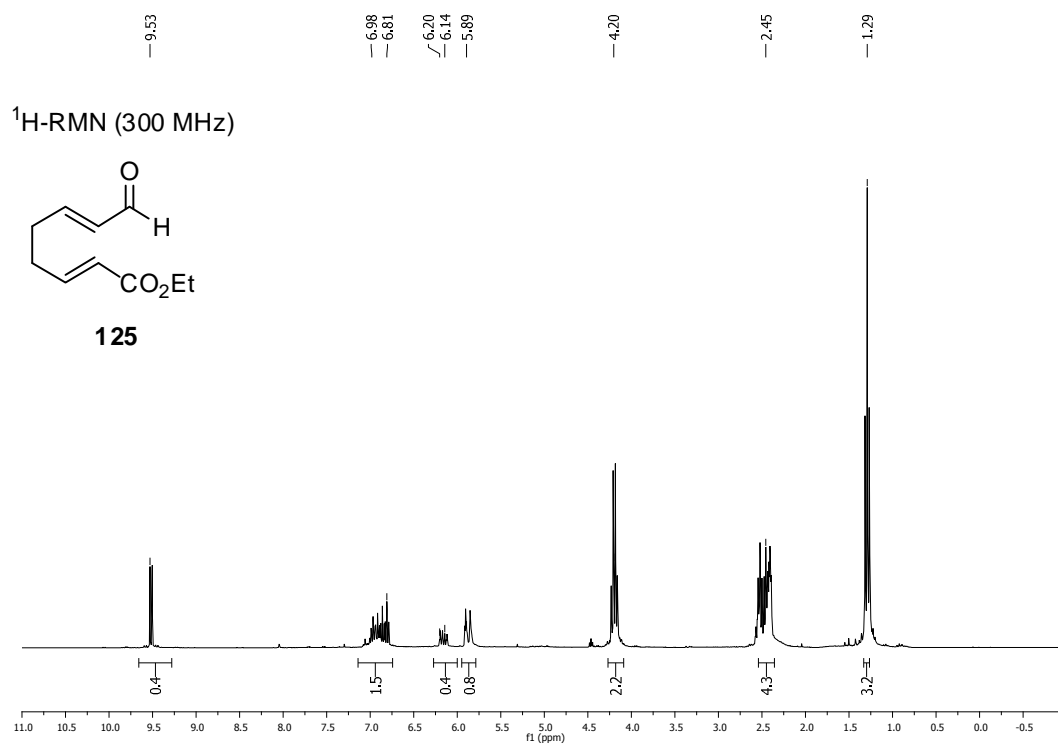


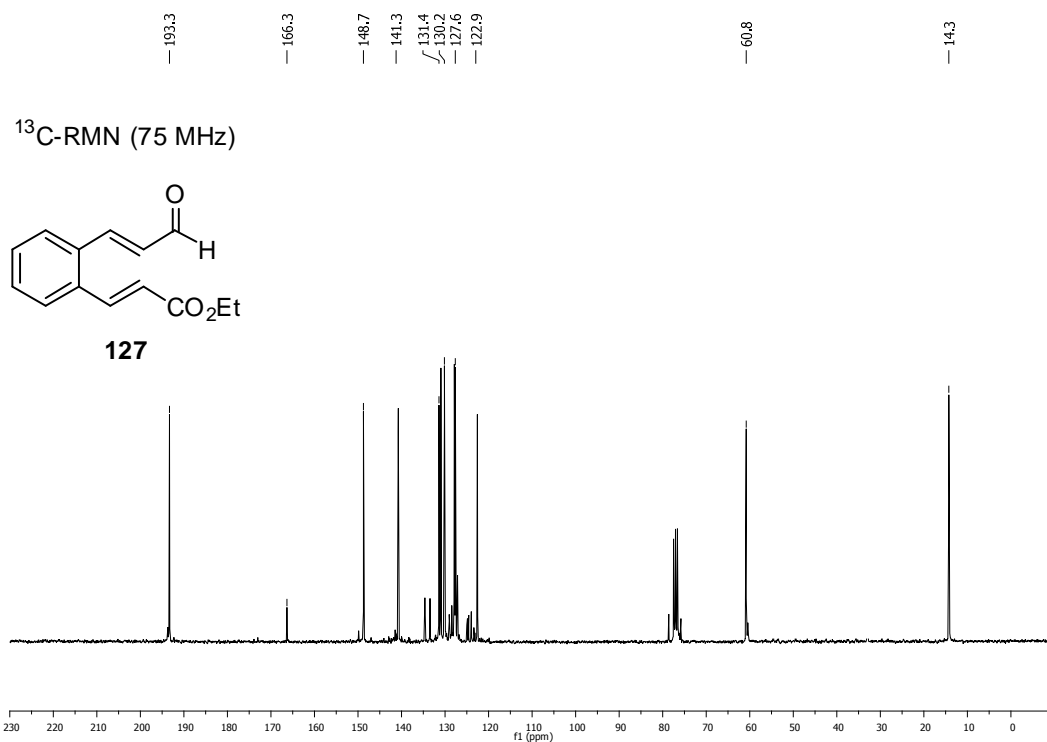
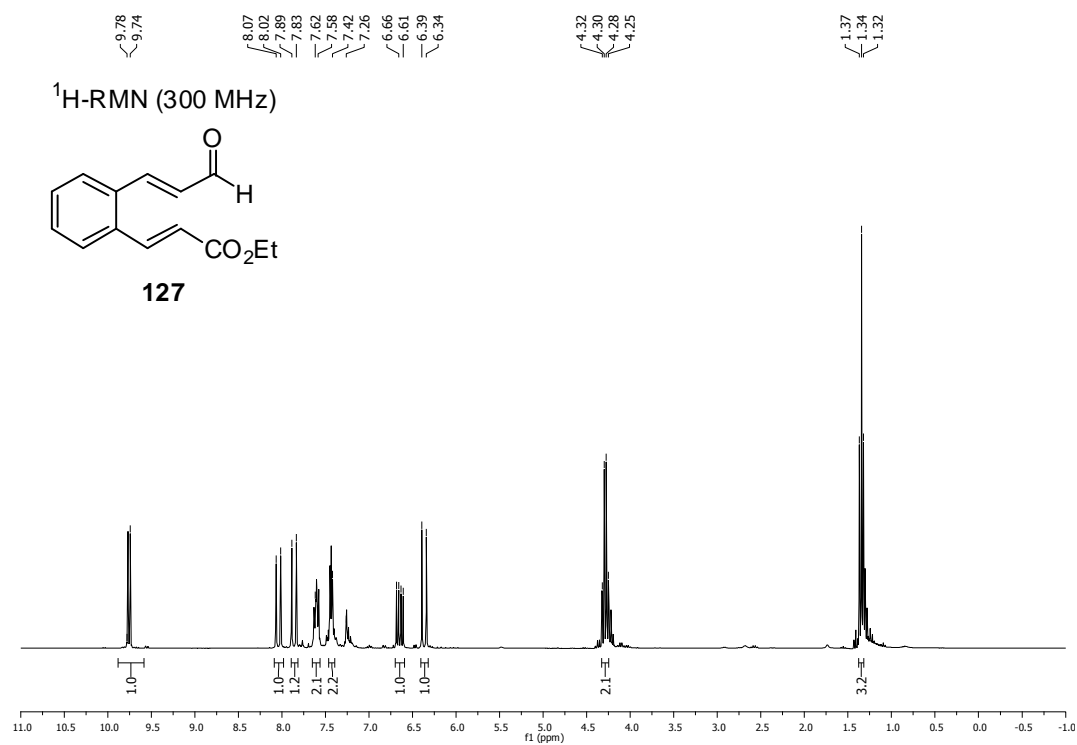




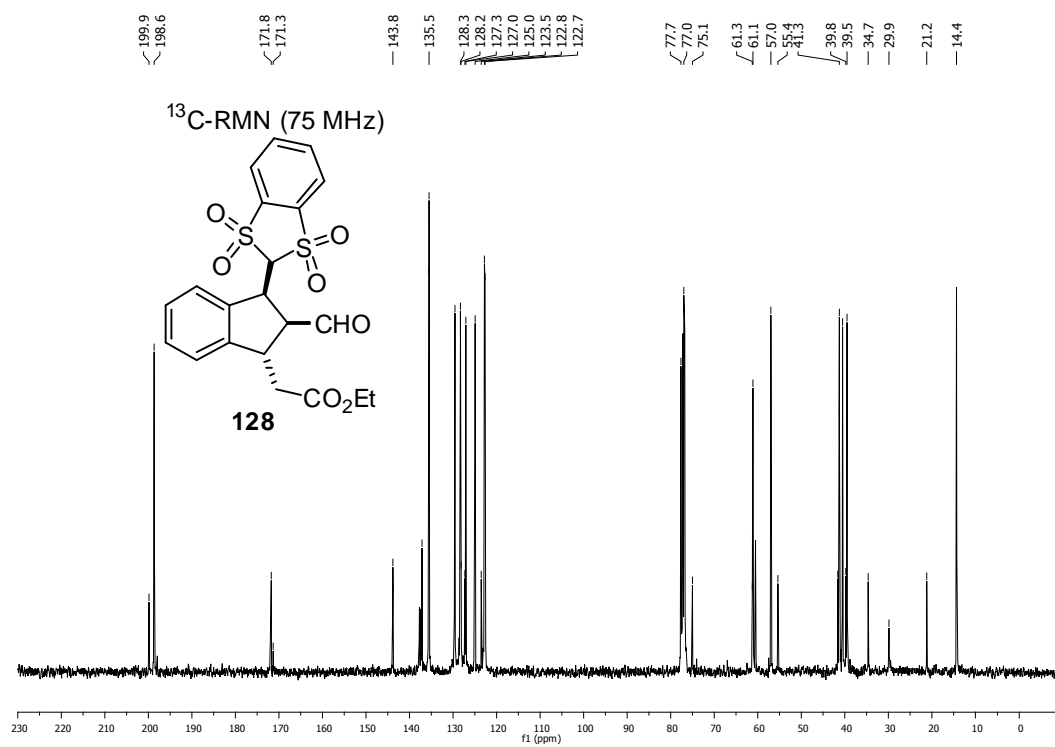
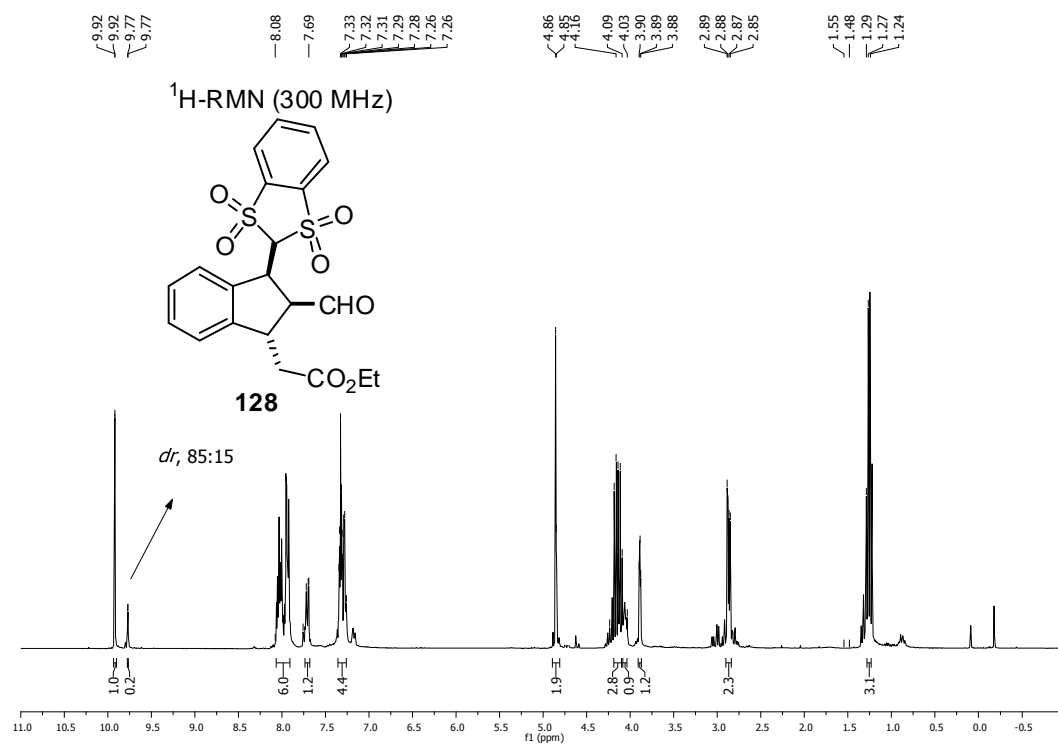


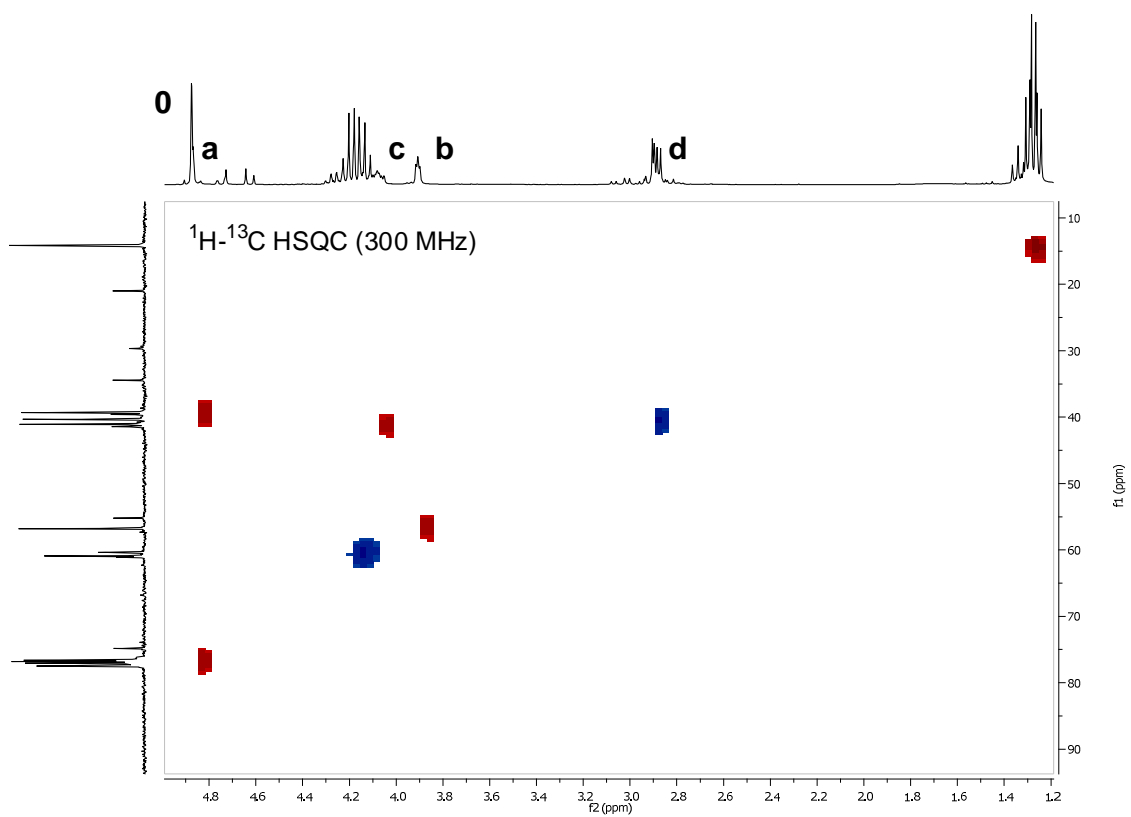
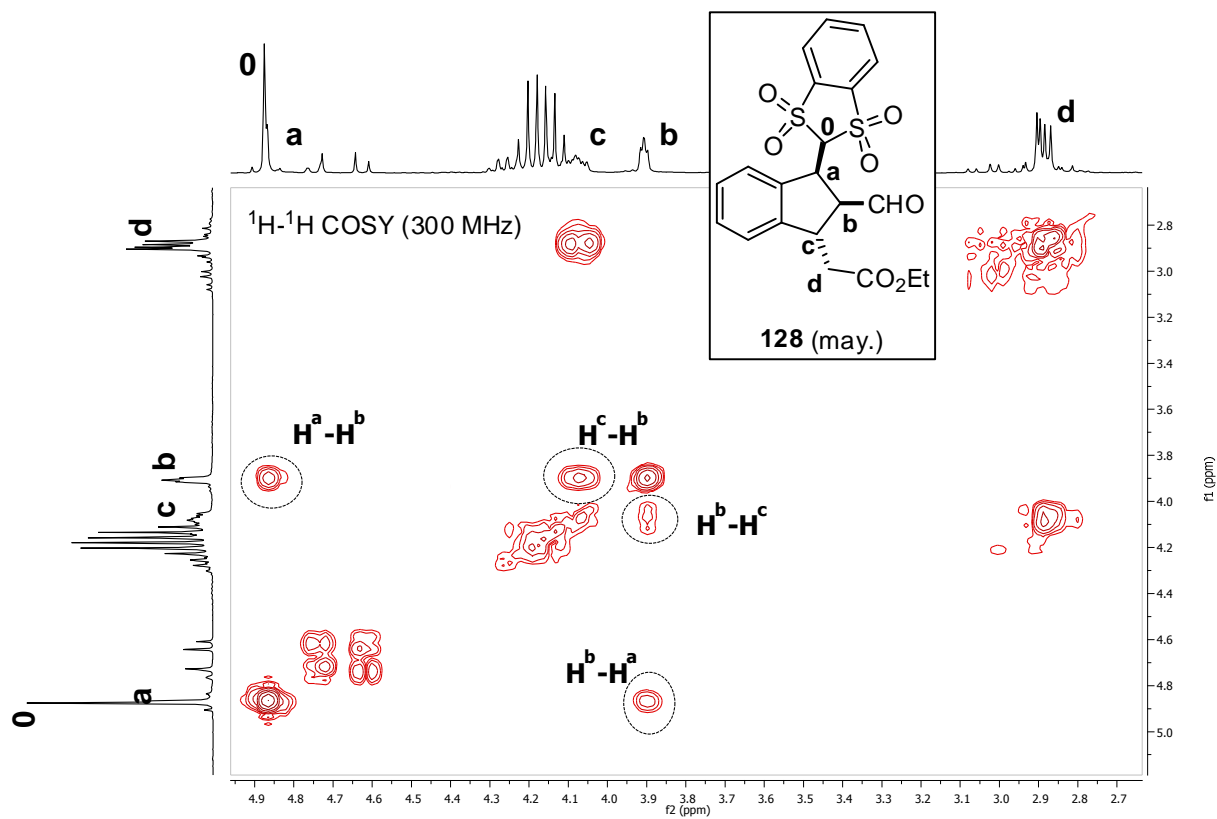


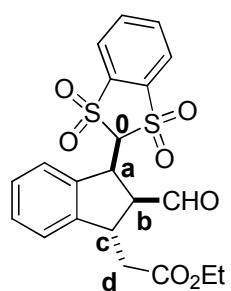




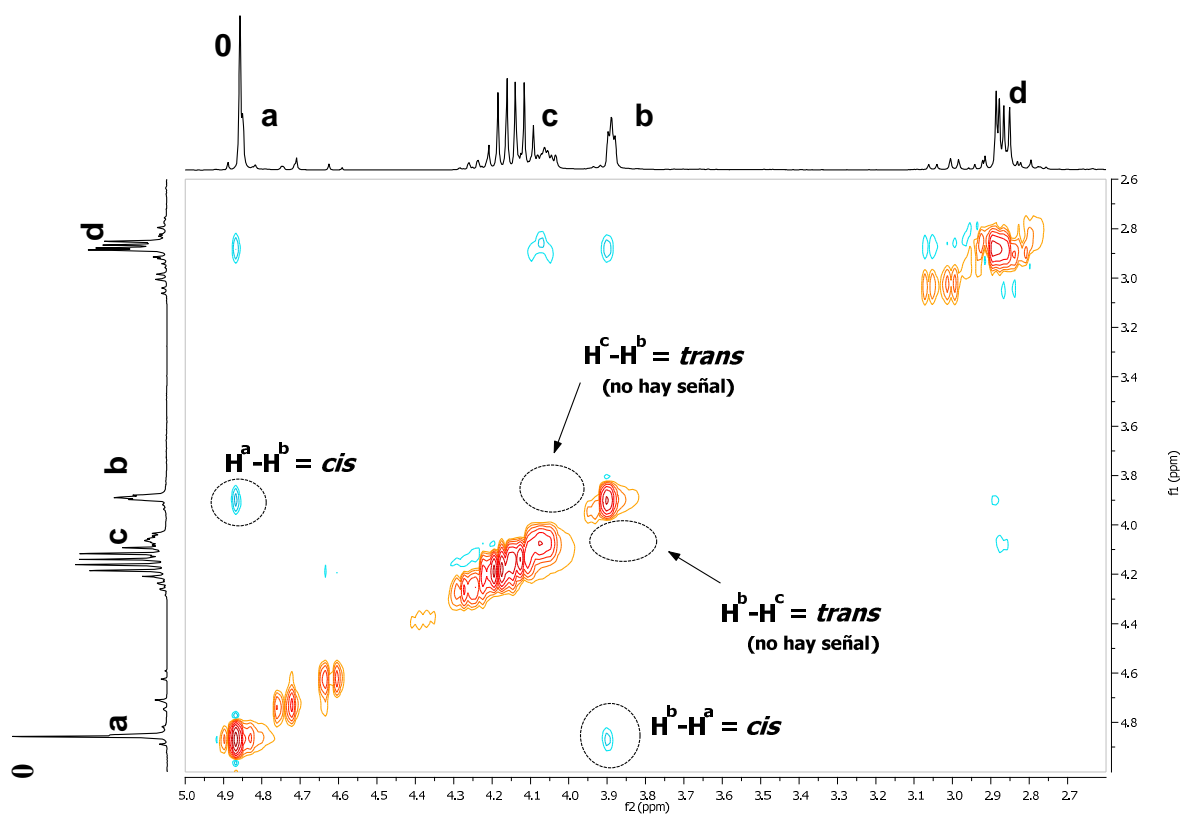
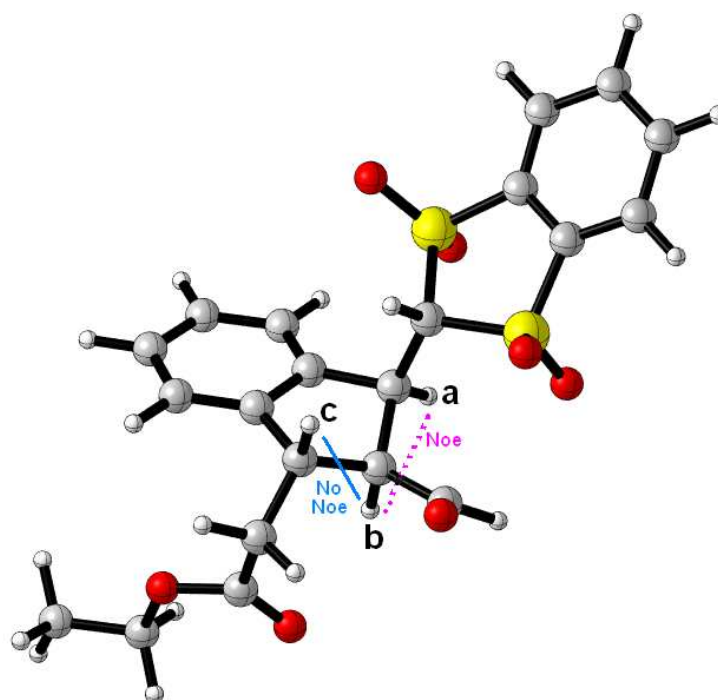


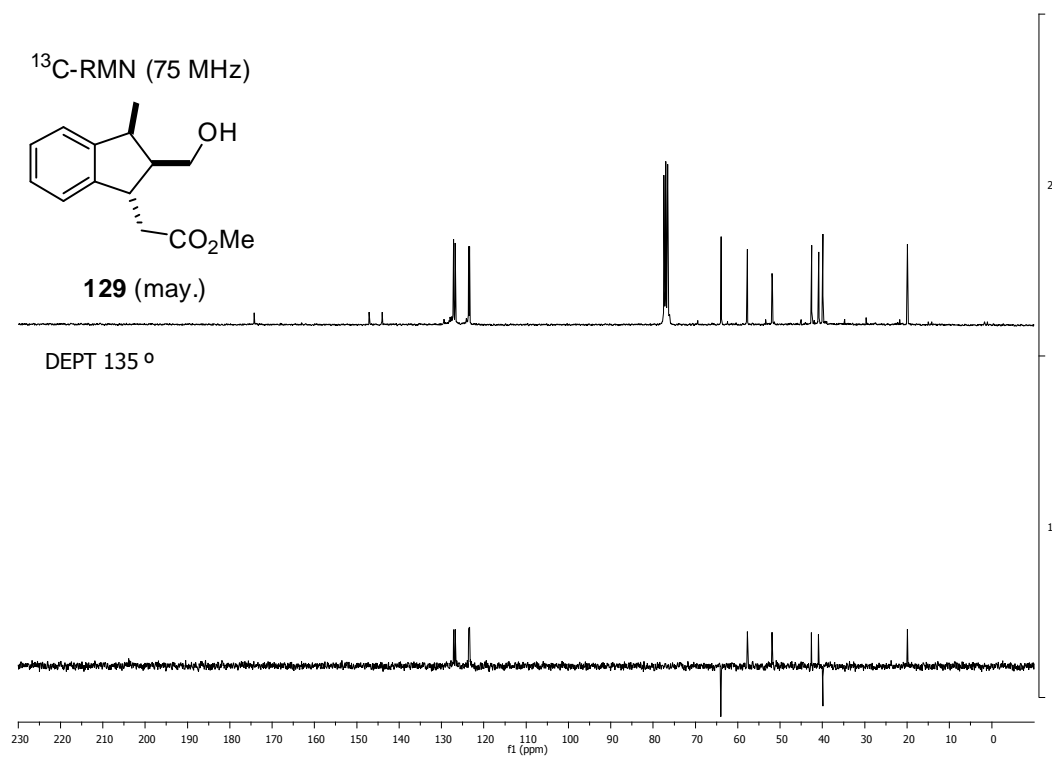
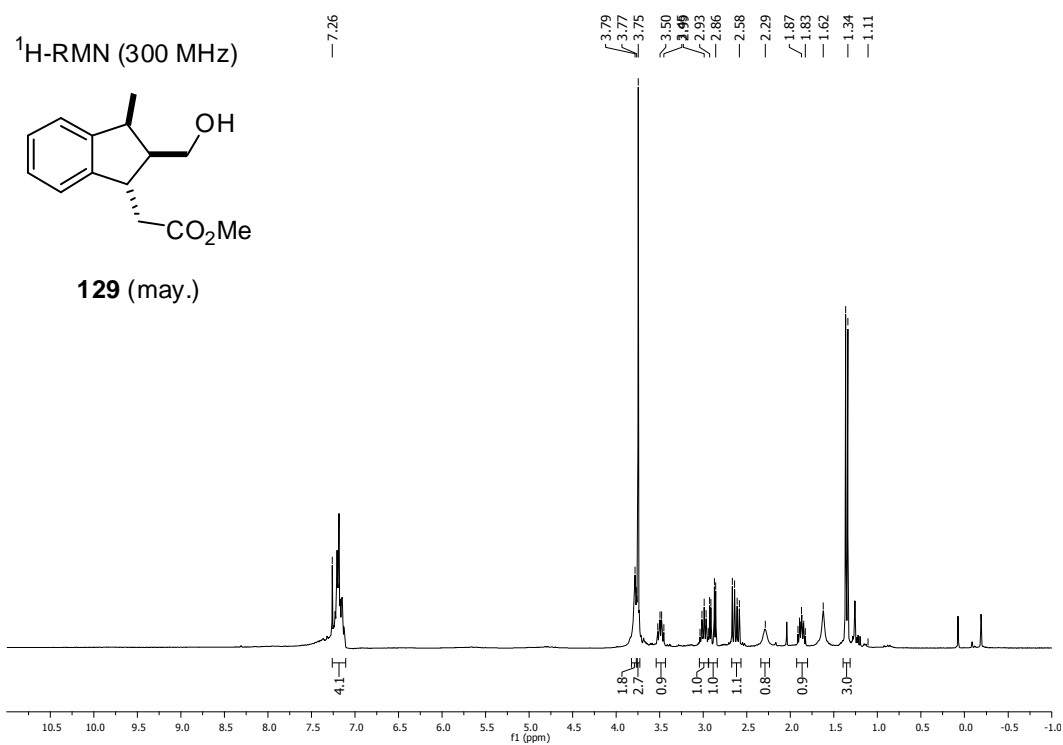


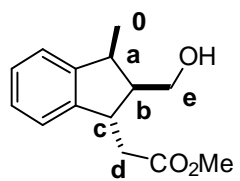


$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY (300 MHz)

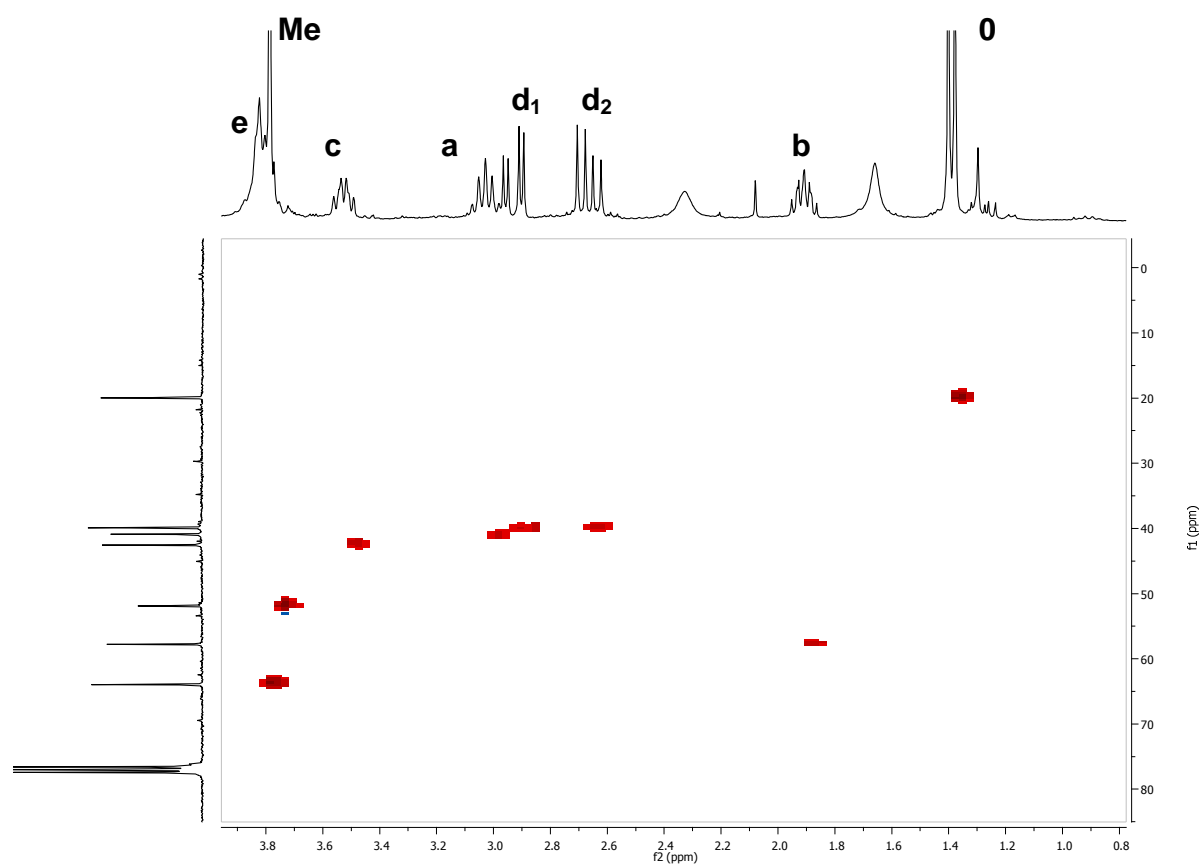
128 (may.)

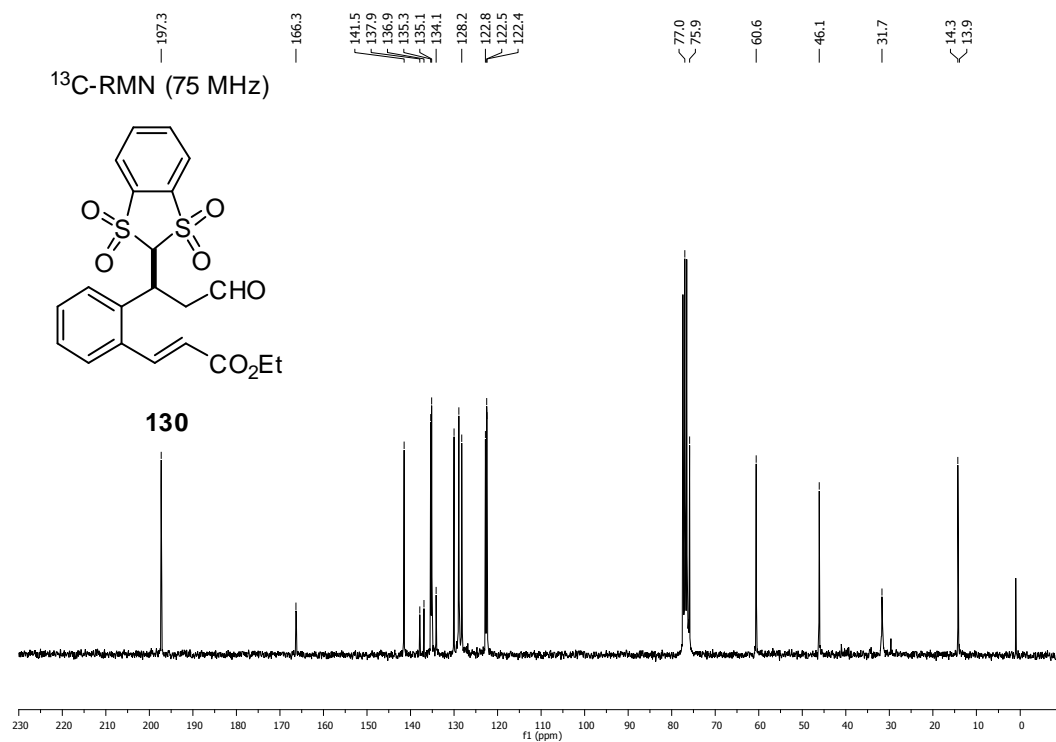
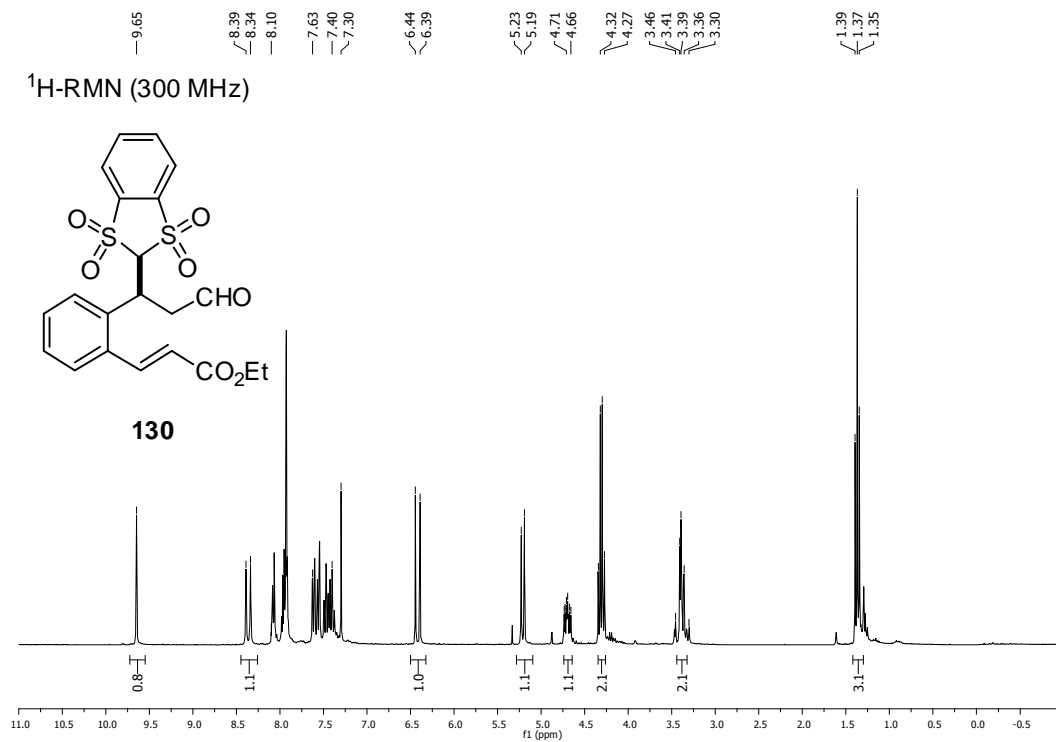




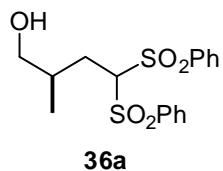
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (300 MHz)

129 (may.)





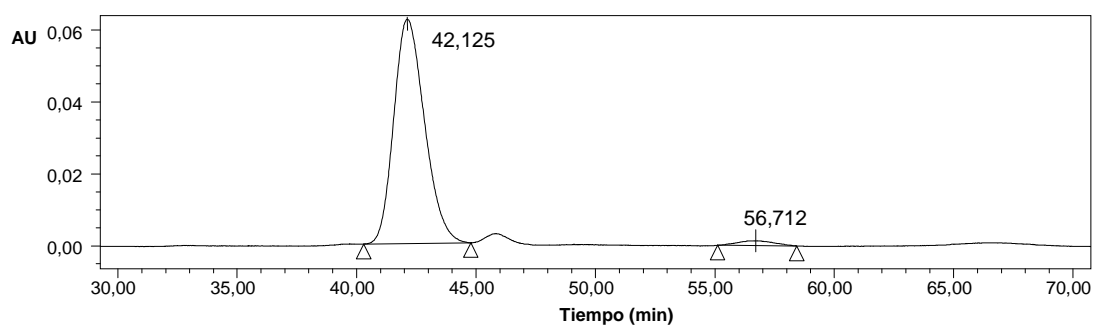
### 6.3.4 Selección de cromatogramas de HPLC



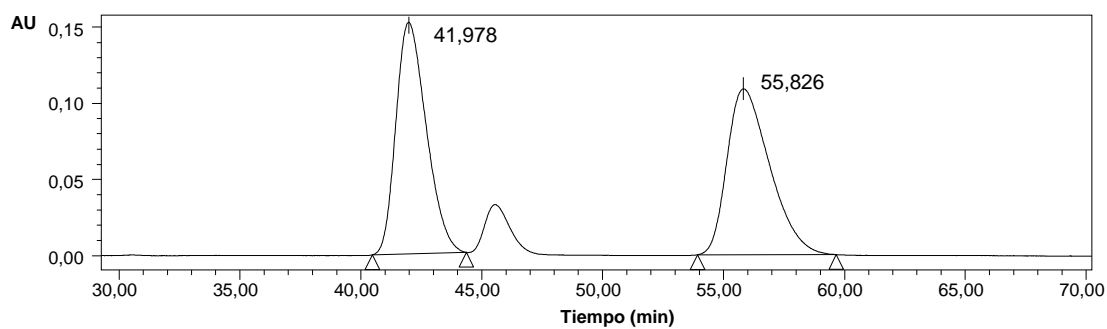
Columna: IC  
Eluyente: hexano:*i*PrOH, 50:50  
Flujo = 0,5 mL/min  
 $\lambda = 270 \text{ nm}$

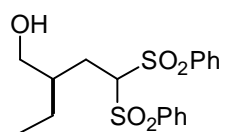
	Tiempo de retención (min)	Área (%)
1	42,2	97,54
2	56,7	2,46

**ee = 95%**



Racémico:



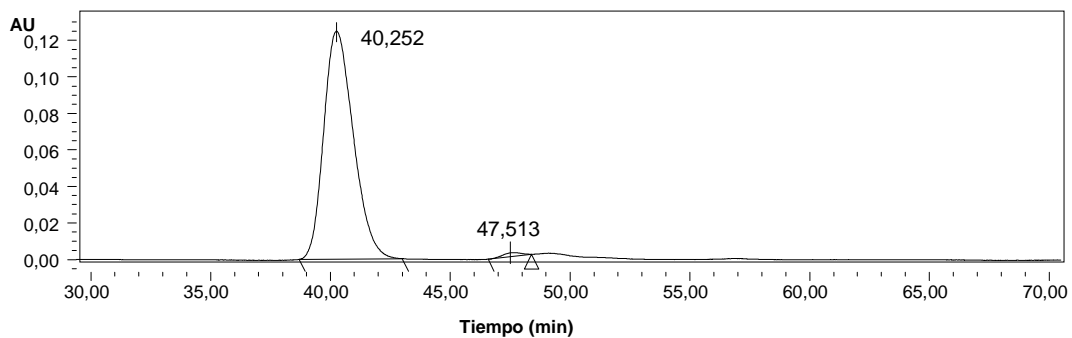


36b

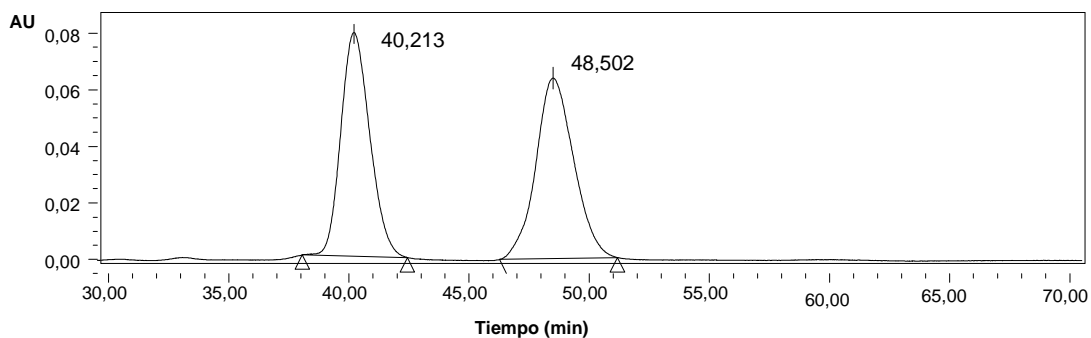
Columna: IC  
 Eluyente: hexano:PrOH, 50:50  
 Flujo = 0,5 mL/min  
 $\lambda = 270 \text{ nm}$

	Tiempo de retención (min)	Área (%)
1	40,3	98,97
2	47,5	1,03

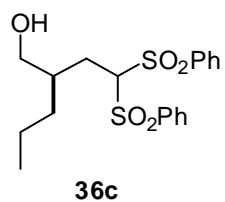
ee = 98%



Racémico:



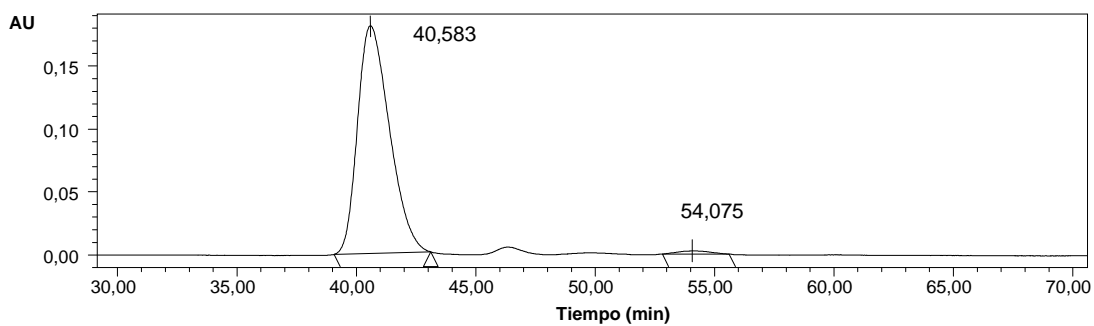




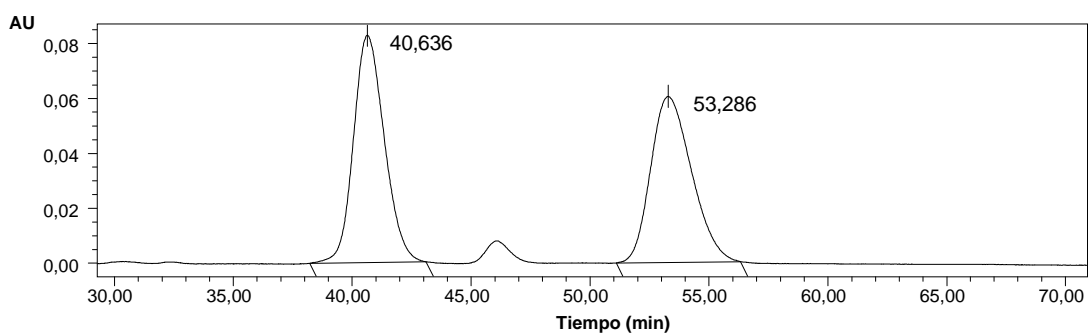
Columna: IA  
Eluyente: hexano:*i*PrOH, 50:50  
Flujo = 0,5 mL/min  
 $\lambda = 270$  nm

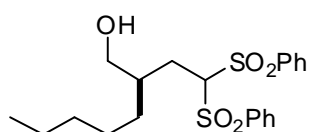
	Tiempo de retención (min)	Área (%)
1	40,3	98,97
2	47,5	1,03

ee = 98%



Racémico:



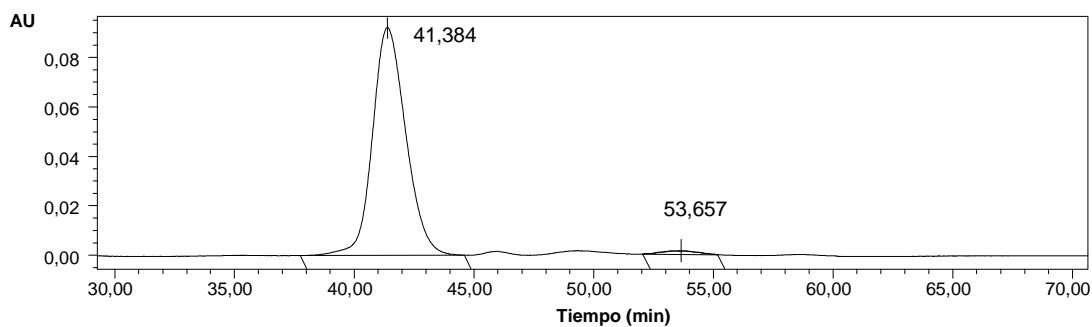


36d

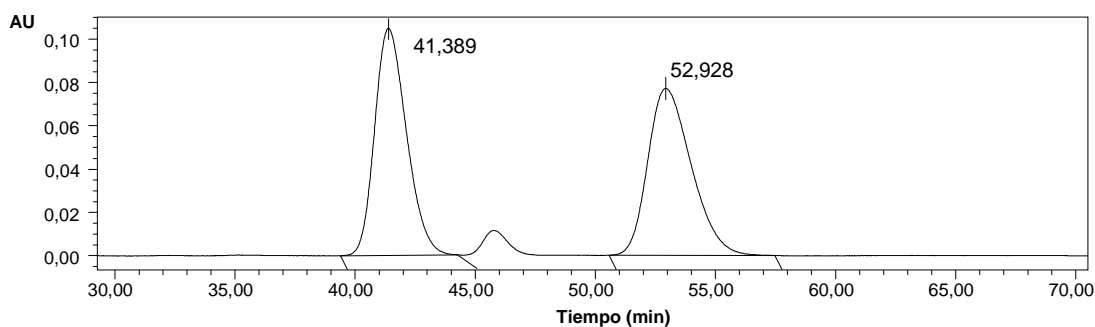
Columna: IC  
 Eluyente: hexano:*i*PrOH, 50:50  
 Flujo = 0,5 mL/min  
 $\lambda = 270 \text{ nm}$

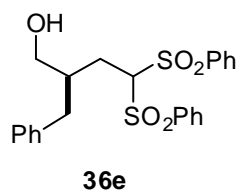
	Tiempo de retención (min)	Área (%)
1	41,4	98,38
2	53,7	1,62

ee = 96%



Racémico:

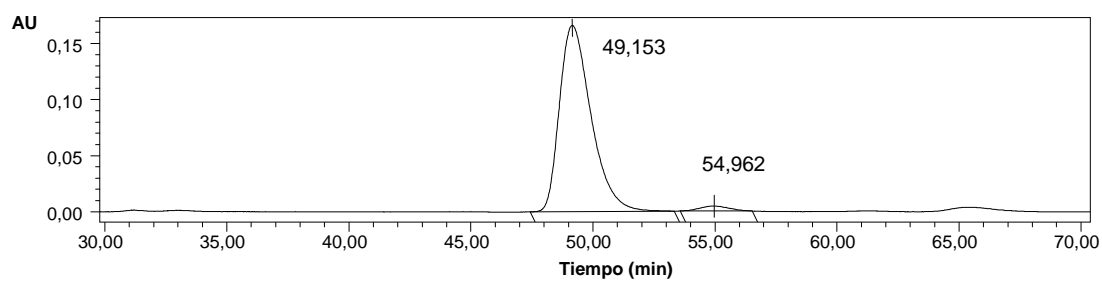




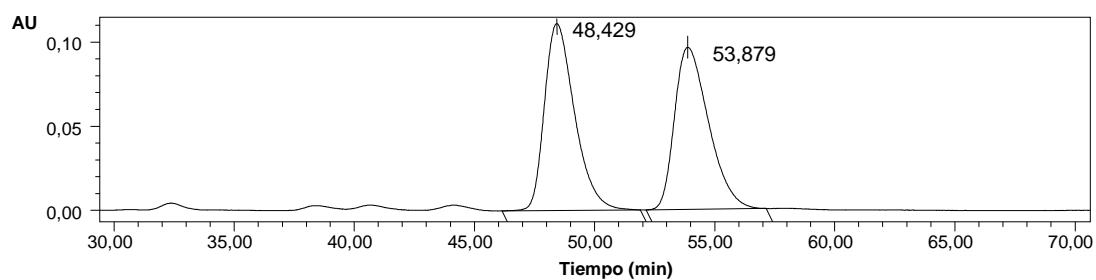
Columna: IA  
Eluyente: hexano:*i*PrOH, 50:50  
Flujo = 0,75 mL/min  
 $\lambda = 270 \text{ nm}$

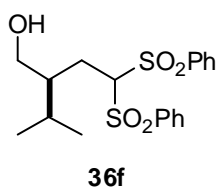
	Tiempo de retención (min)	Área (%)
1	49,2	97,52
2	55,0	2,48

**ee = 95%**



Racémico:

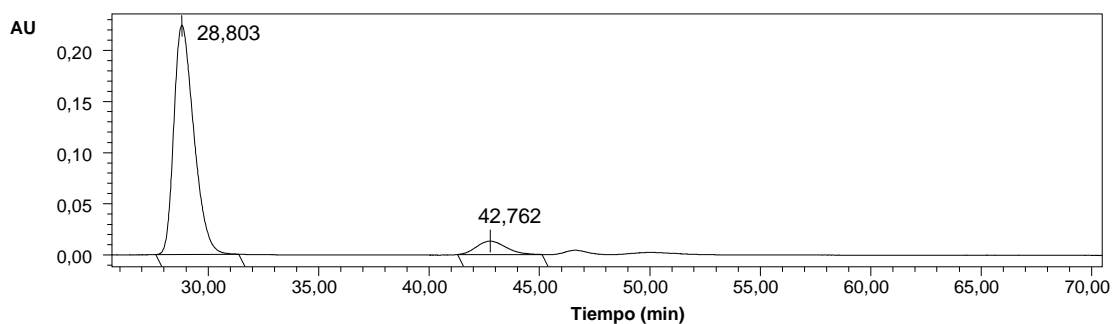




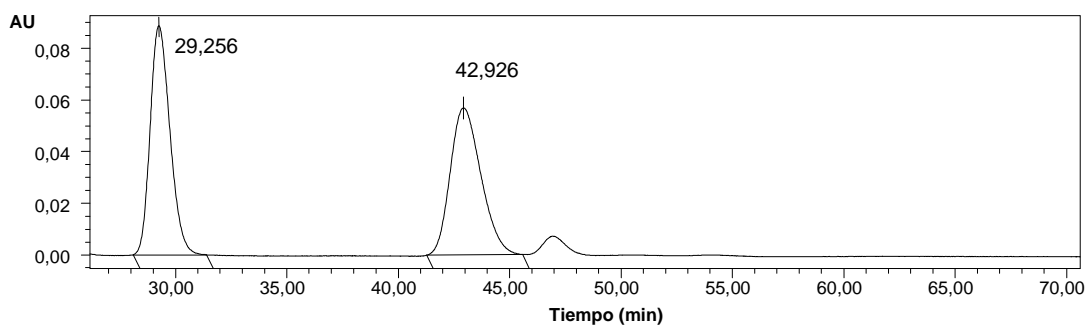
Columna: IC  
 Eluyente: hexano:*i*PrOH, 50:50  
 Flujo = 0,5 mL/min  
 $\lambda = 270 \text{ nm}$

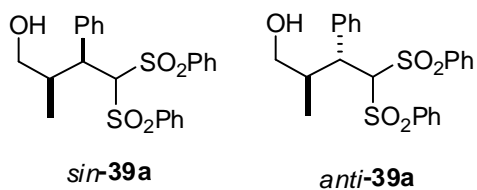
	Tiempo de retención (min)	Área (%)
1	28,8	92,04
2	42,8	7,96

**ee = 84%**



Racémico:

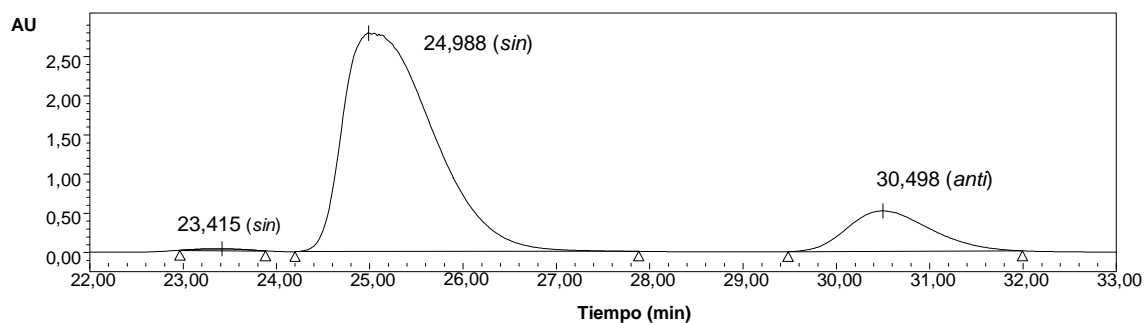




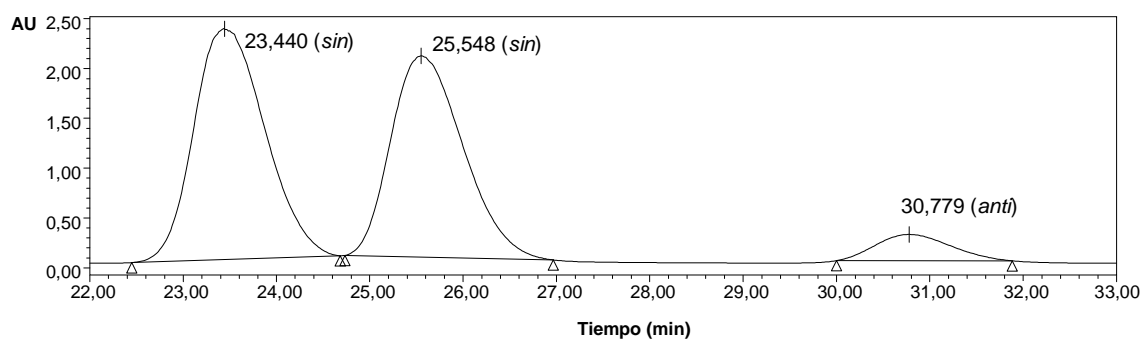
Columna: IC  
 Eluyente: hexano:*i*PrOH:EtOH, 48:50:2  
 Flujo = 1,0 mL/min  
 $\lambda = 210-230$  nm

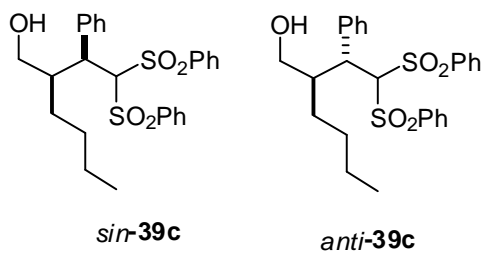
	Tiempo de retención (min)	Área (%)
1	23,4 ( <i>sin</i> )	0,35
2	25,0 ( <i>sin</i> )	85,01
3	30,5 ( <i>anti</i> )	14,64

*sin:anti* = 85:15  
*ee (sin)* = 99%



Racémico:

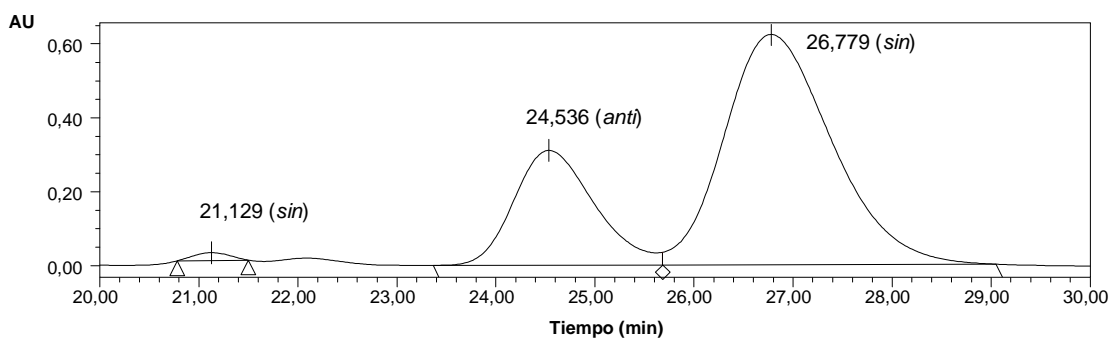




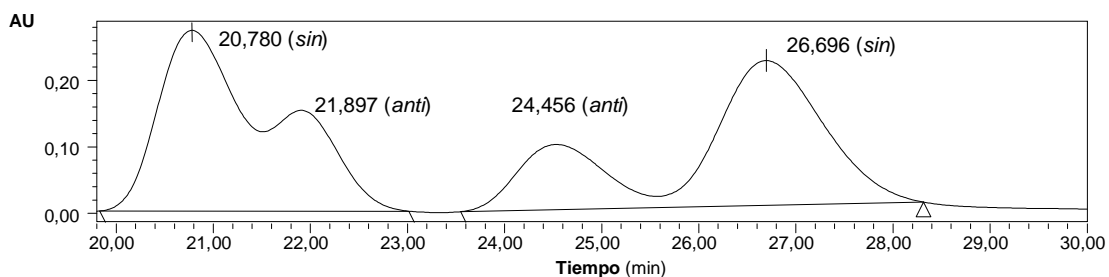
Columna: IC  
 Eluyente: hexano:*i*PrOH:EtOH, 76:24:4  
 Flujo = 1,0 mL/min  
 $\lambda = 210 \text{ nm}$

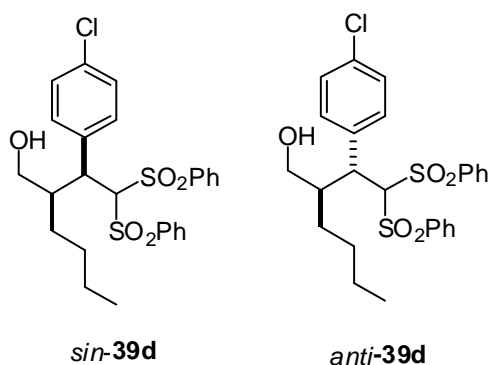
	Tiempo de retención (min)	Área (%)
1	21,1 ( <i>sin</i> )	0,81
2	24,5 ( <i>anti</i> )	26,97
3	26,8 ( <i>sin</i> )	72,22

***sin:anti* = 70:30**  
***ee (sin)* = 99%**



Racémico:

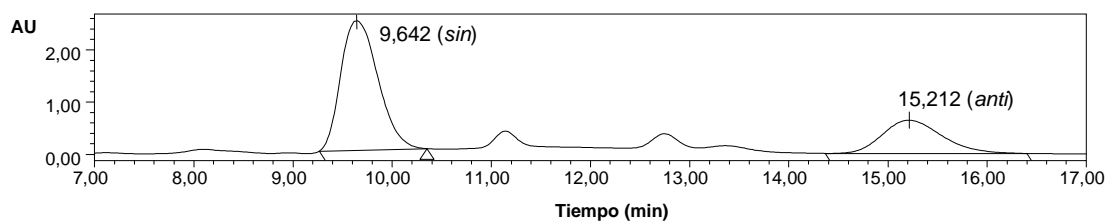




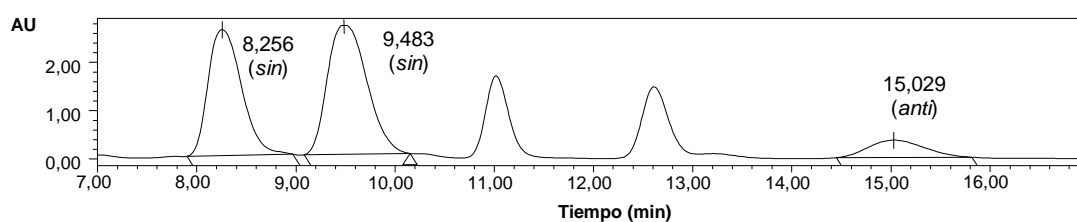
Columna: IC  
 Eluyente: hexano:*i*PrOH:EtOH, 76:24:4  
 Flujo = 1,0 mL/min  
 $\lambda = 230 \text{ nm}$

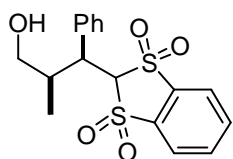
	Tiempo de retención (min)	Área (%)
1	9,6 ( <i>sin</i> )	70,98
2	15,2 ( <i>anti</i> )	29,02

*sin:anti* = 70:30  
 ee (*sin*) = 99%

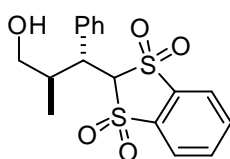


Racémico:





*sin-41a*

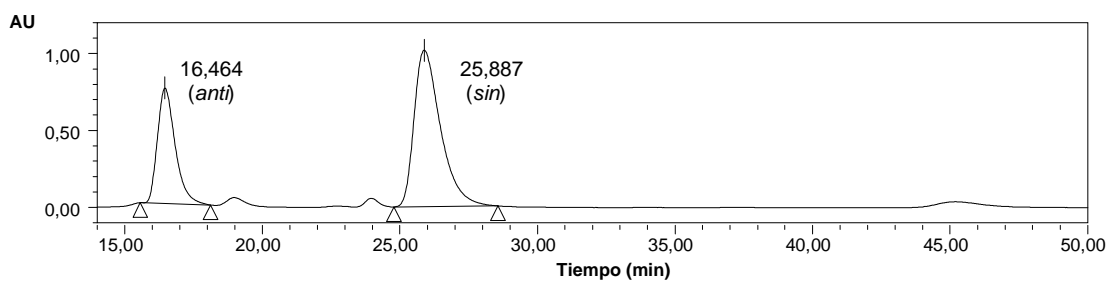


*anti-41a*

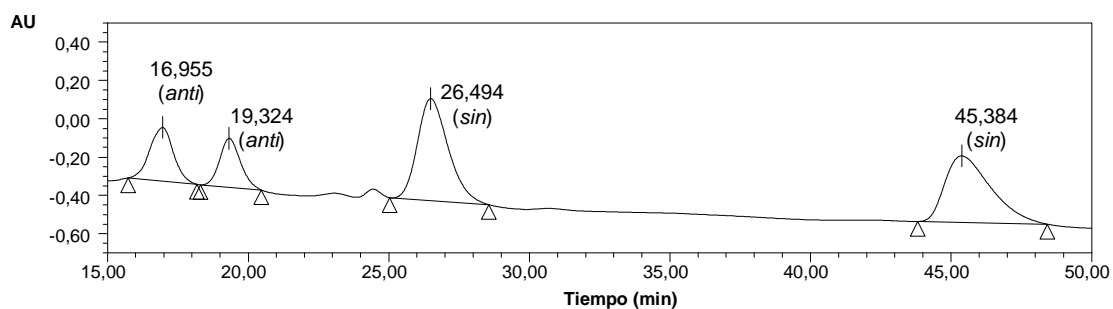
Columna: IC  
 Eluyente: hexano:*i*PrOH 50:50  
 Flujo = 0,5 mL/min  
 $\lambda = 210 \text{ nm}$

	Tiempo de retención (min)	Área (%)
1	16,5 ( <i>anti</i> )	33,11
2	25,9 ( <i>sin</i> )	66,89

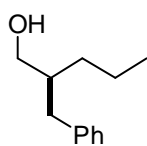
*sin:anti* = 65:35  
*ee (sin)* = 99%



Racémico:



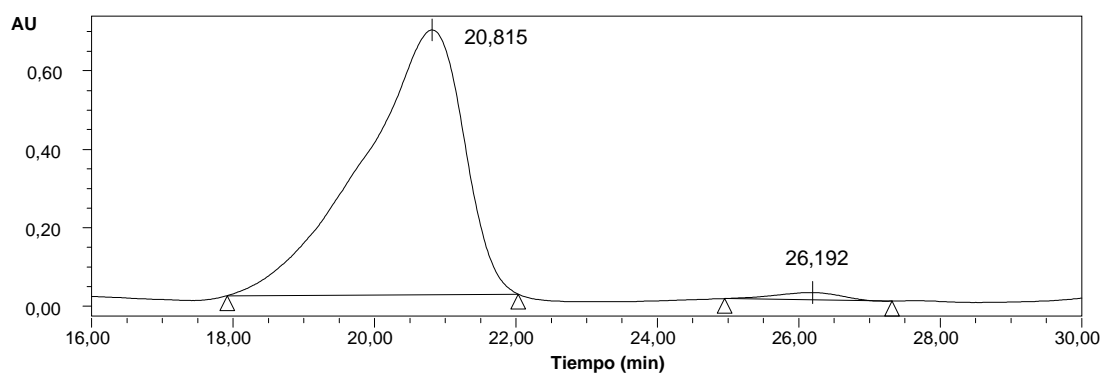




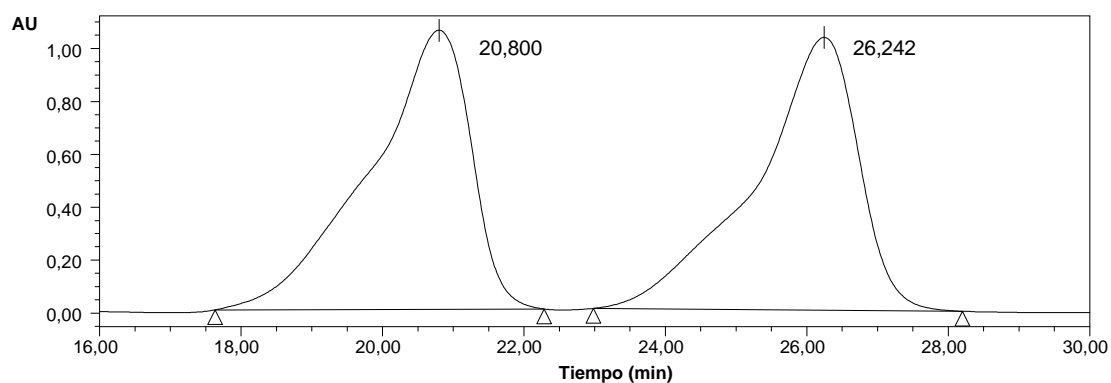
(Tras desililar 57)

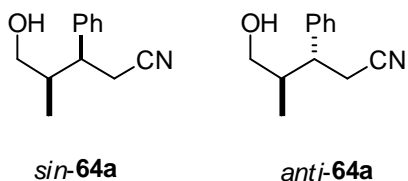
Columna: OD-H  
Eluyente: hexano:*i*PrOH 95:5  
Flujo = 0,5 mL/min  
 $\lambda = 210 \text{ nm}$

	Tiempo de retención (min)	Área (%)
1	20,8	98,21
2	26,2	1,79

**ee = 95%**

Racémico:

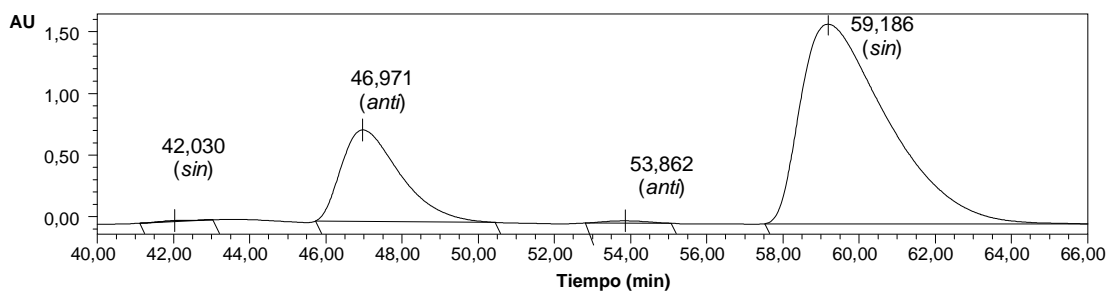




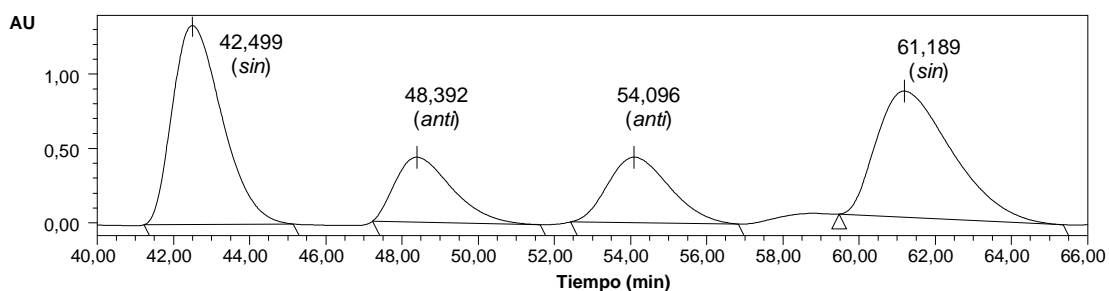
Columna: OD-H  
 Eluyente: hexano:PrOH 95:5  
 Flujo = 0,5 mL/min  
 $\lambda = 210 \text{ nm}$

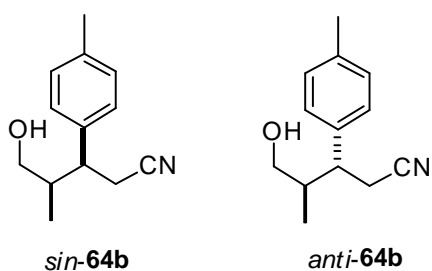
	Tiempo de retención (min)	Área (%)
1	42,0 ( <i>sin</i> )	0,13
2	47,0 ( <i>anti</i> )	23,47
3	53,9 ( <i>anti</i> )	0,44
4	59,2 ( <i>sin</i> )	75,96

***sin:anti = 75:25***  
***ee (sin) = 99%***



Racémico:

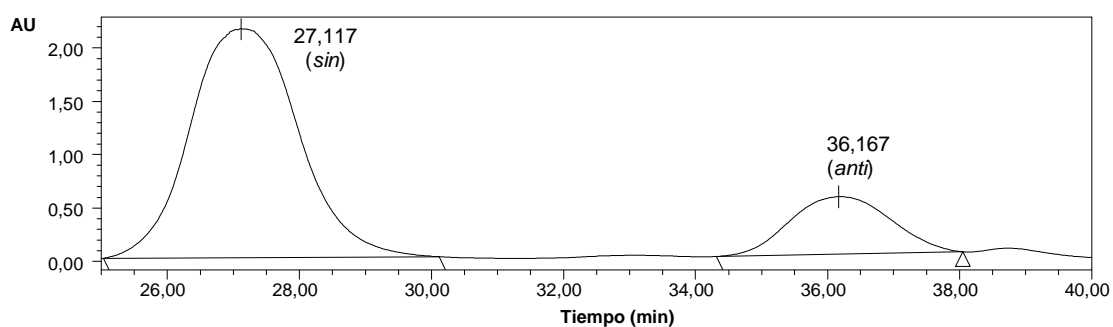




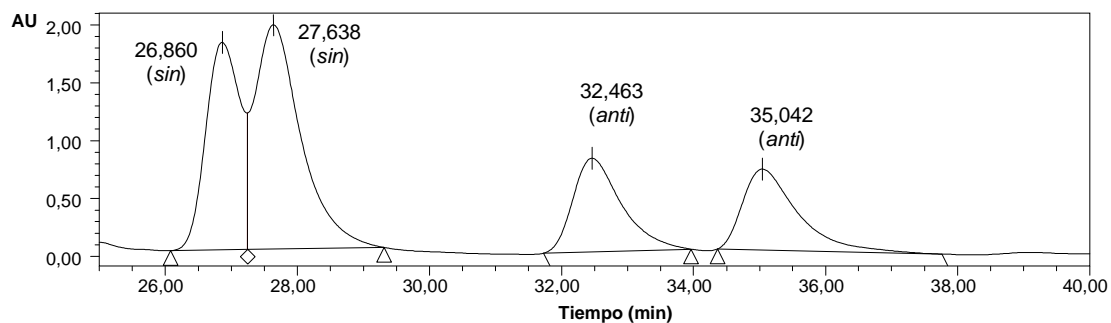
Columna: OD-H  
 Eluyente: hexano:*i*PrOH 95:5  
 Flujo = 0,5 mL/min  
 $\lambda = 210 \text{ nm}$

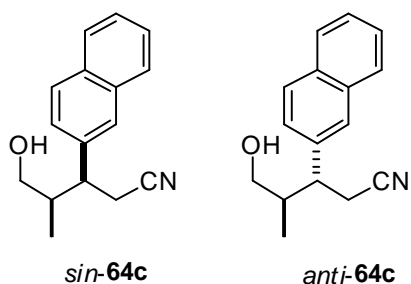
	Tiempo de retención (min)	Área (%)
1	27,1 ( <i>sin</i> )	77,11
2	36,2 ( <i>anti</i> )	22,89

*sin:anti* = 75:25  
 ee (*sin*) = 99%



Racémico:

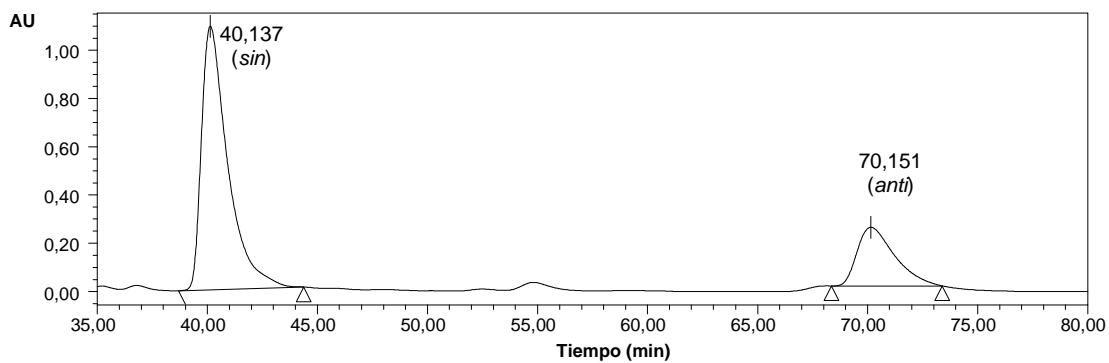




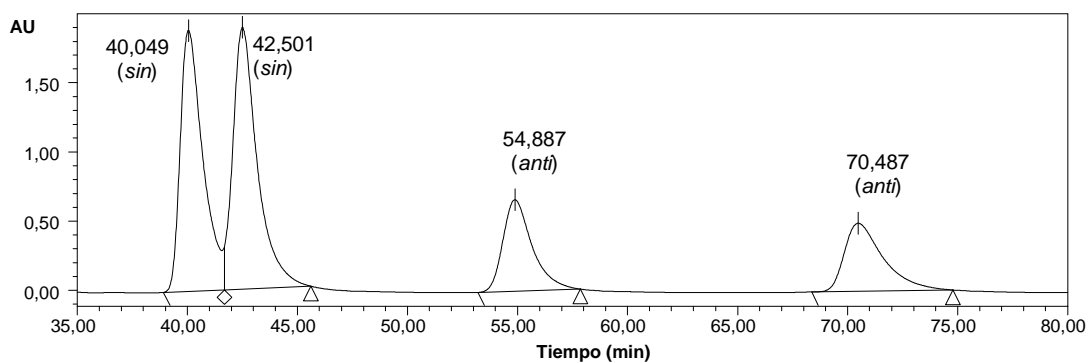
Columna: AD-H  
 Eluyente: hexano:*i*PrOH 95:5  
 Flujo = 0,5 mL/min  
 $\lambda = 210-230$  nm

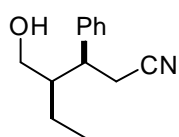
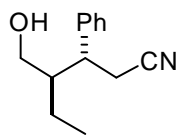
	Tiempo de retención (min)	Área (%)
1	40,1 ( <i>sin</i> )	75,98
2	70,2 ( <i>anti</i> )	24,02

*sin:anti* = 75:25  
 ee (*sin*) = 99%



Racémico:

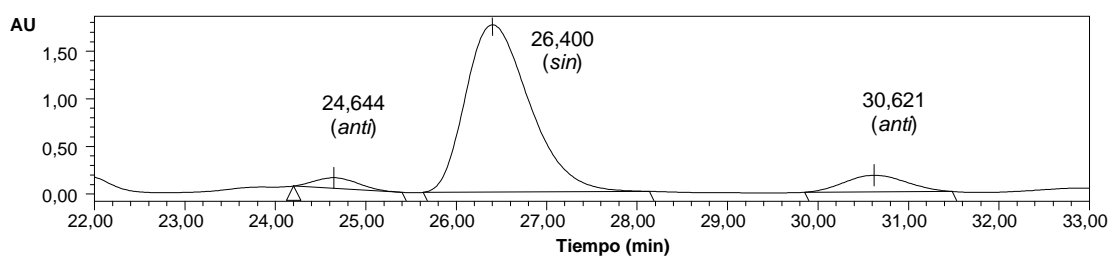


*sin-64d**anti-64d*

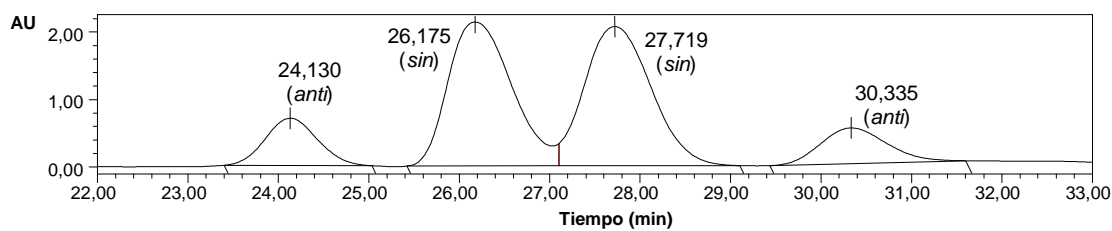
Columna: IC  
 Eluyente: hexano:*i*PrOH:EtOH 95:2:3  
 Flujo = 0,5 mL/min  
 $\lambda = 210 \text{ nm}$

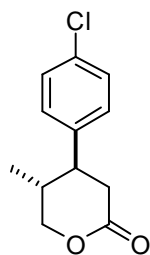
	Tiempo de retención (min)	Área (%)
1	24,7 ( <i>anti</i> )	2,97
2	26,4 ( <i>sin</i> )	88,05
3	30,6 ( <i>anti</i> )	8,98

***sin:anti* = 60:40**  
***ee (sin)* = 99%**



Racémico:



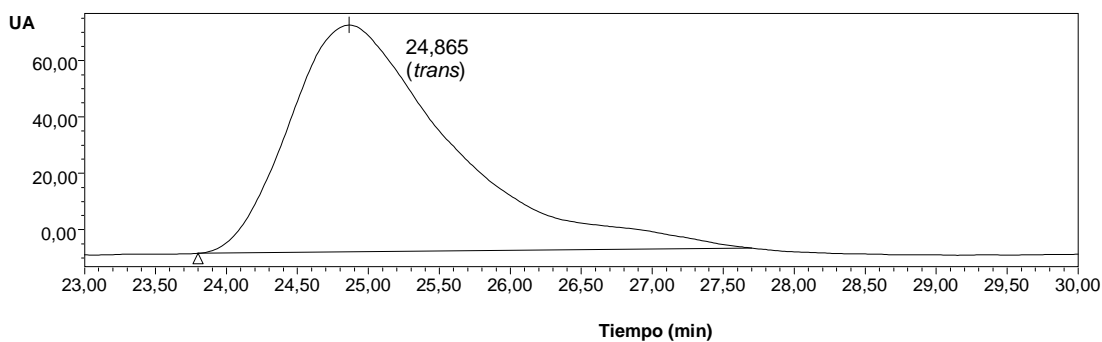


*trans*-65b

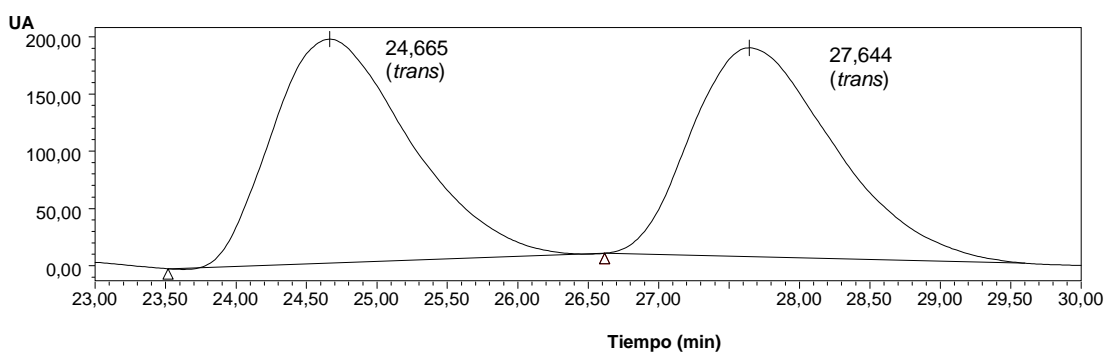
Columna: AD-H  
 Eluyente: hexano:*i*PrOH 90:10  
 Flujo = 0,5 mL/min  
 $\lambda = 254 \text{ nm}$

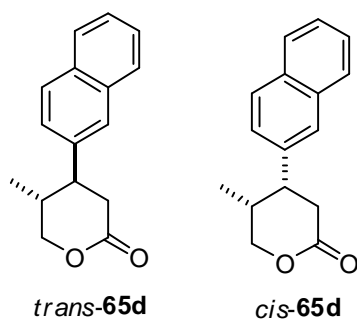
	Tiempo de retención (min)	Área (%)
1	24,9 ( <i>trans</i> )	100,00

*ee* (*trans*) = 99%



Racémico:

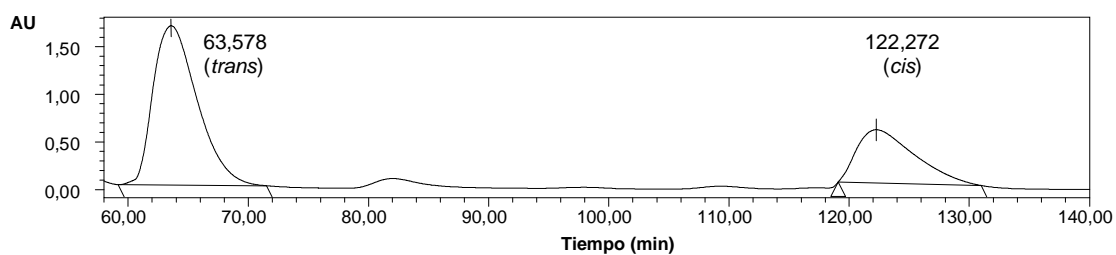




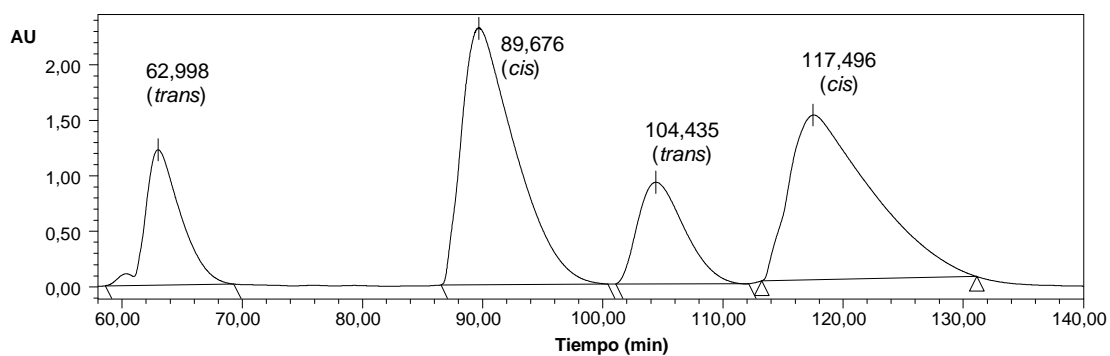
Columna: OD-H  
 Eluyente: hexano:/PrOH 90:10  
 Flujo = 0,5 mL/min  
 $\lambda = 230 \text{ nm}$

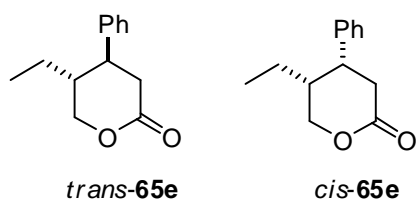
	Tiempo de retención (min)	Área (%)
1	63,6 ( <i>trans</i> )	69,48
2	122,3 ( <i>cis</i> )	30,52

***trans*:*cis* = 70:30**  
***ee* (*trans*) = 99%**



Racémico:

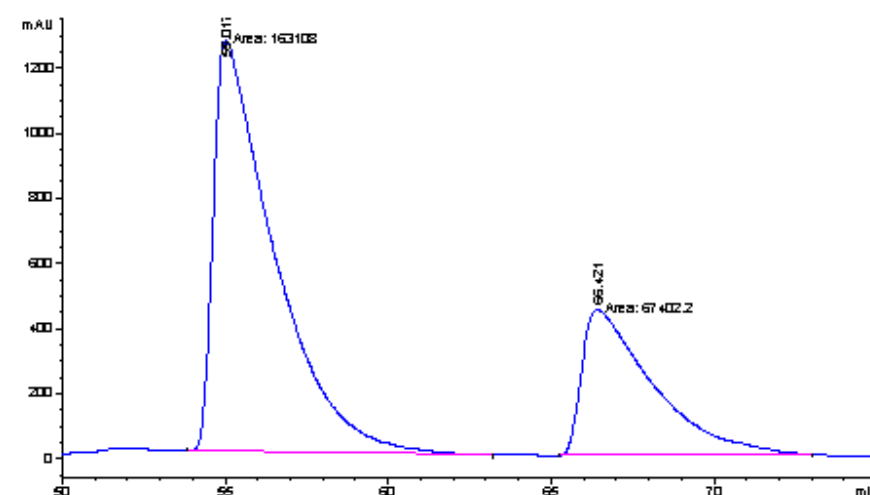




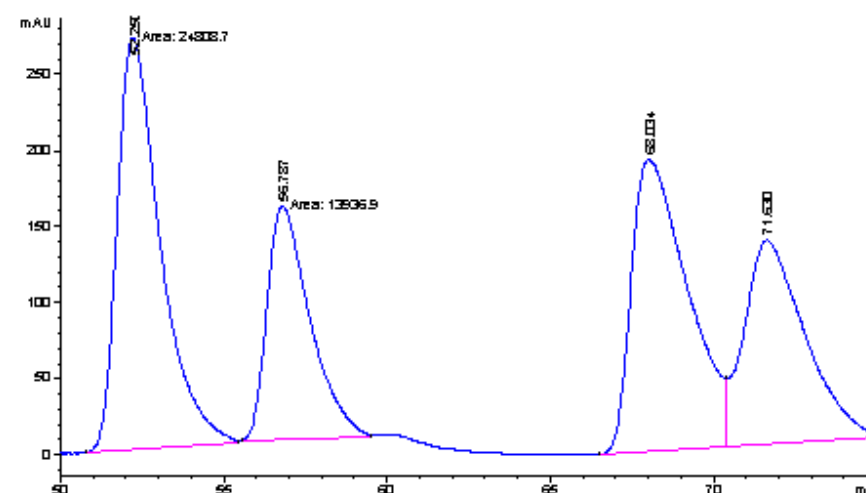
Columna: AD-H  
 Eluyente: hexano:*i*PrOH 98:2  
 Flujo = 0,75 mL/min  
 $\lambda = 210 \text{ nm}$

	Tiempo de retención (min)	Área (%)
1	55,0 ( <i>trans</i> )	71,04
2	66,4 ( <i>cis</i> )	28,96

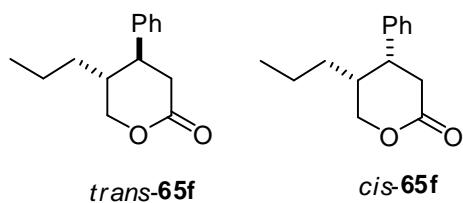
***trans*:*cis* = 70:30**  
***ee* (*trans*) = 99%**



Racémico:



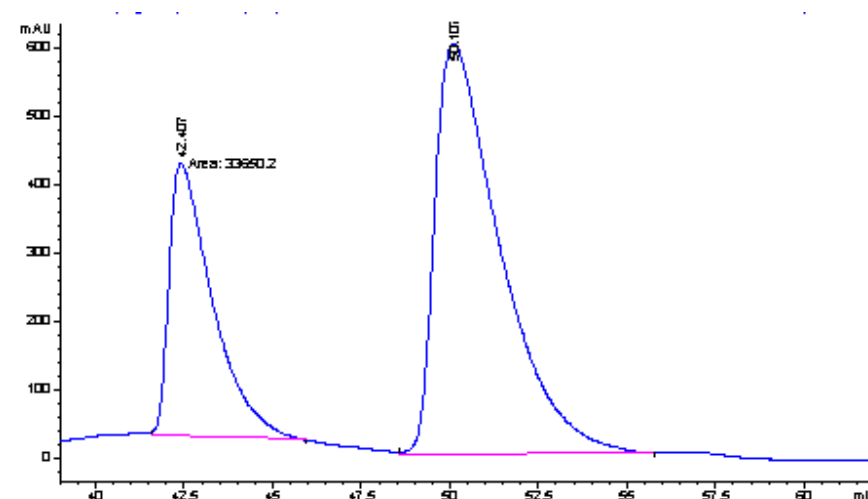




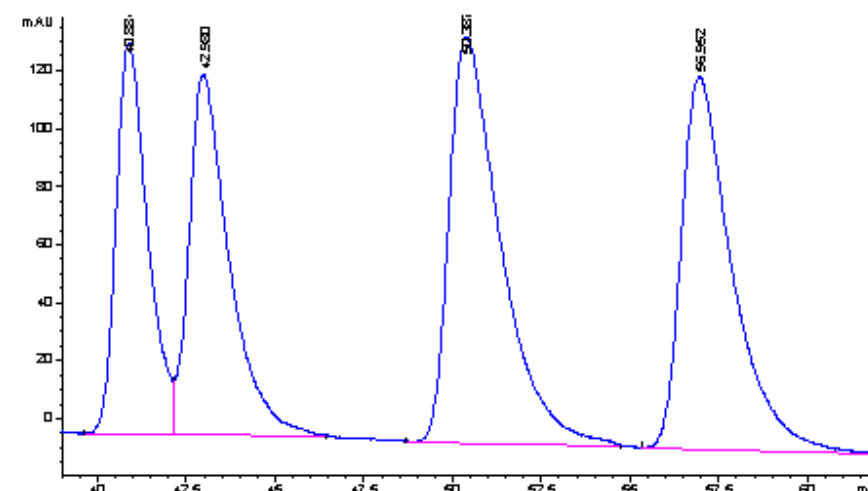
Columna: AD-H  
 Eluyente: hexano:EtOH 98:2  
 Flujo = 0,75 mL/min  
 $\lambda = 210 \text{ nm}$

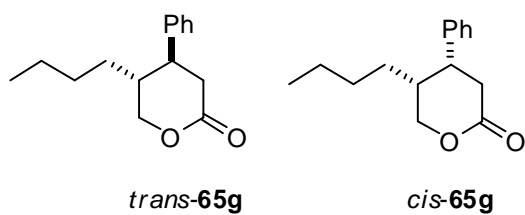
	Tiempo de retención (min)	Área (%)
1	42,4 ( <i>cis</i> )	30,43
2	50,1 ( <i>trans</i> )	69,57

*trans*:*cis* = 70:30  
 ee (*trans*) = 99%



Racémico:

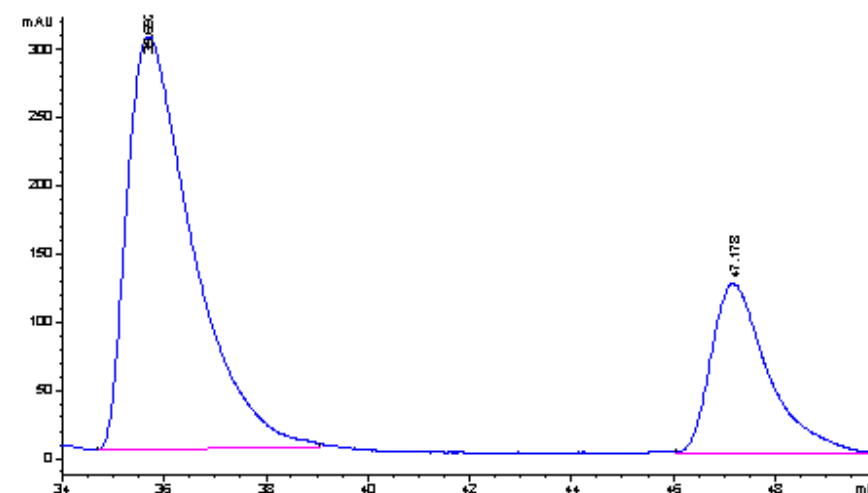




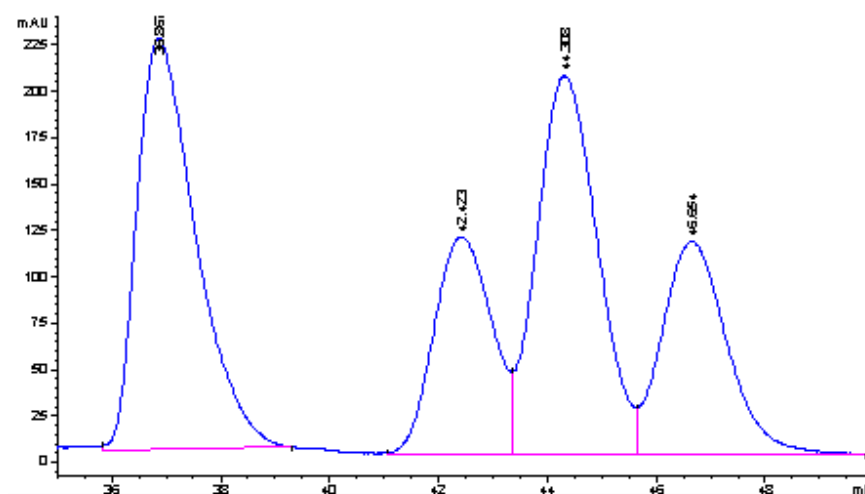
Columna: AD-H  
 Eluyente: hexano:EtOH 98:2  
 Flujo = 0,75 mL/min  
 $\lambda = 210 \text{ nm}$

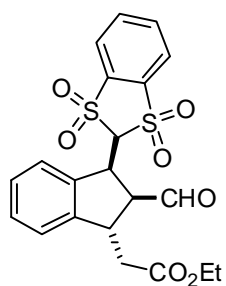
	Tiempo de retención (min)	Área (%)
1	35,7 ( <i>trans</i> )	73,55
2	47,2 ( <i>cis</i> )	26,45

*trans*:*cis* = 75:25  
 ee (*trans*) = 99%



Racémico:



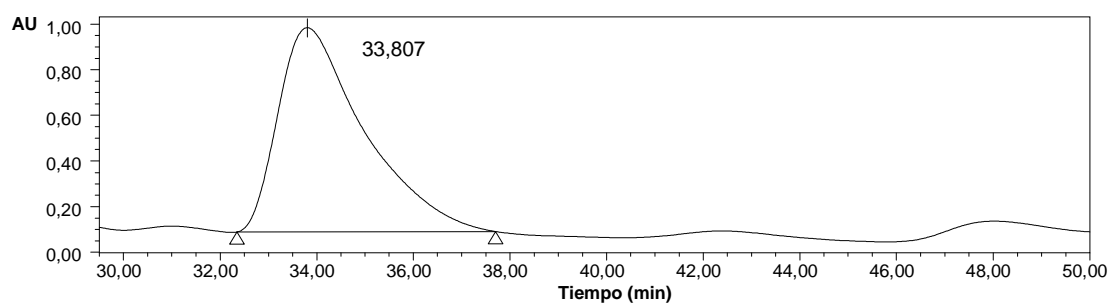


128 (may.)

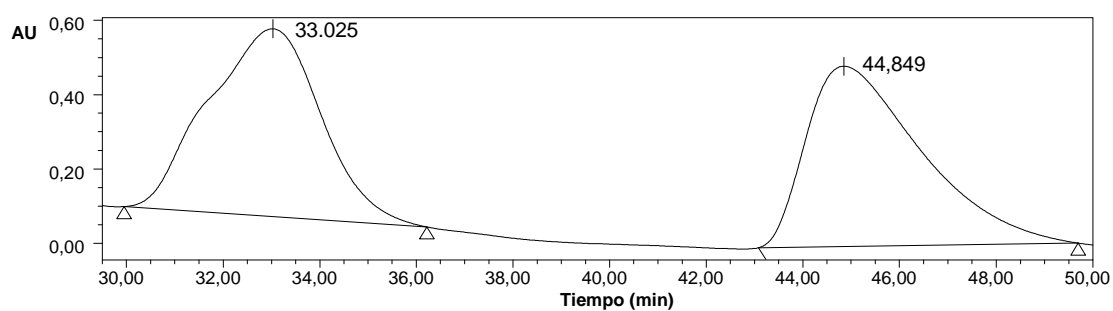
Columna: IA  
Eluyente: hexano: *i*PrOH 50:50  
Flujo = 0,5 mL/min  
 $\lambda = 260 \text{ nm}$

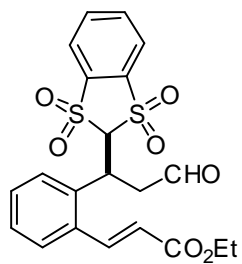
	Tiempo de retención (min)	Área (%)
1	33,8	100,00

ee  $\geq$  99%



Racémico:



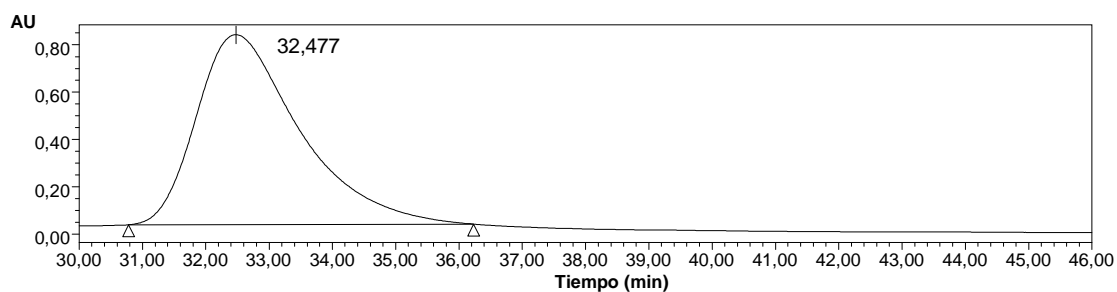


130

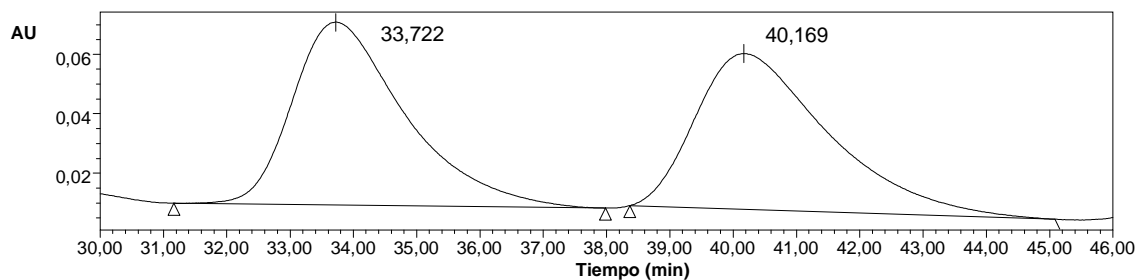
Columna: IA  
 Eluyente: hexano:PrOH 50:50  
 Flujo = 0,5 mL/min  
 $\lambda = 260 \text{ nm}$

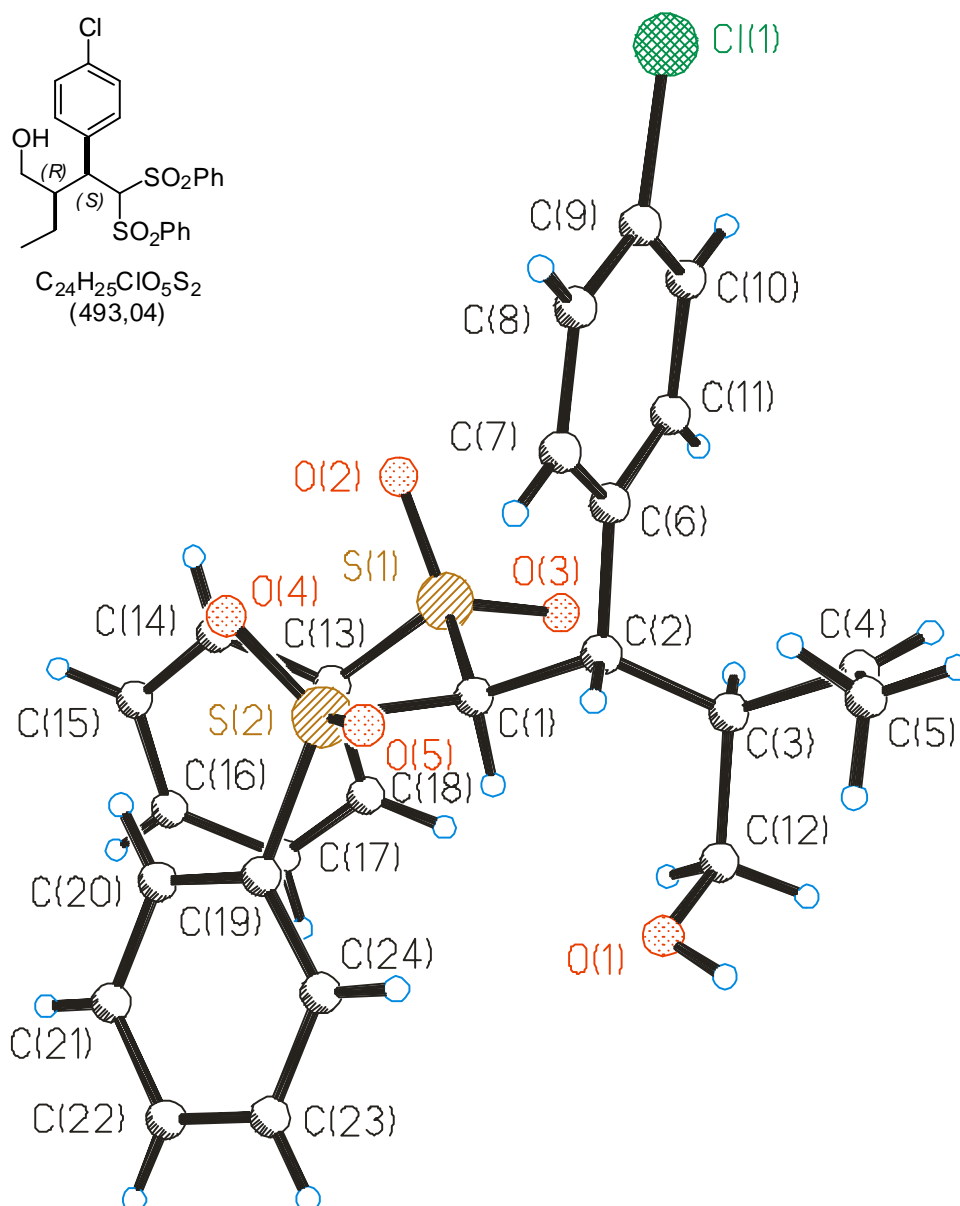
	Tiempo de retención (min)	Área (%)
1	32,5	100,00

ee  $\geq$  99%



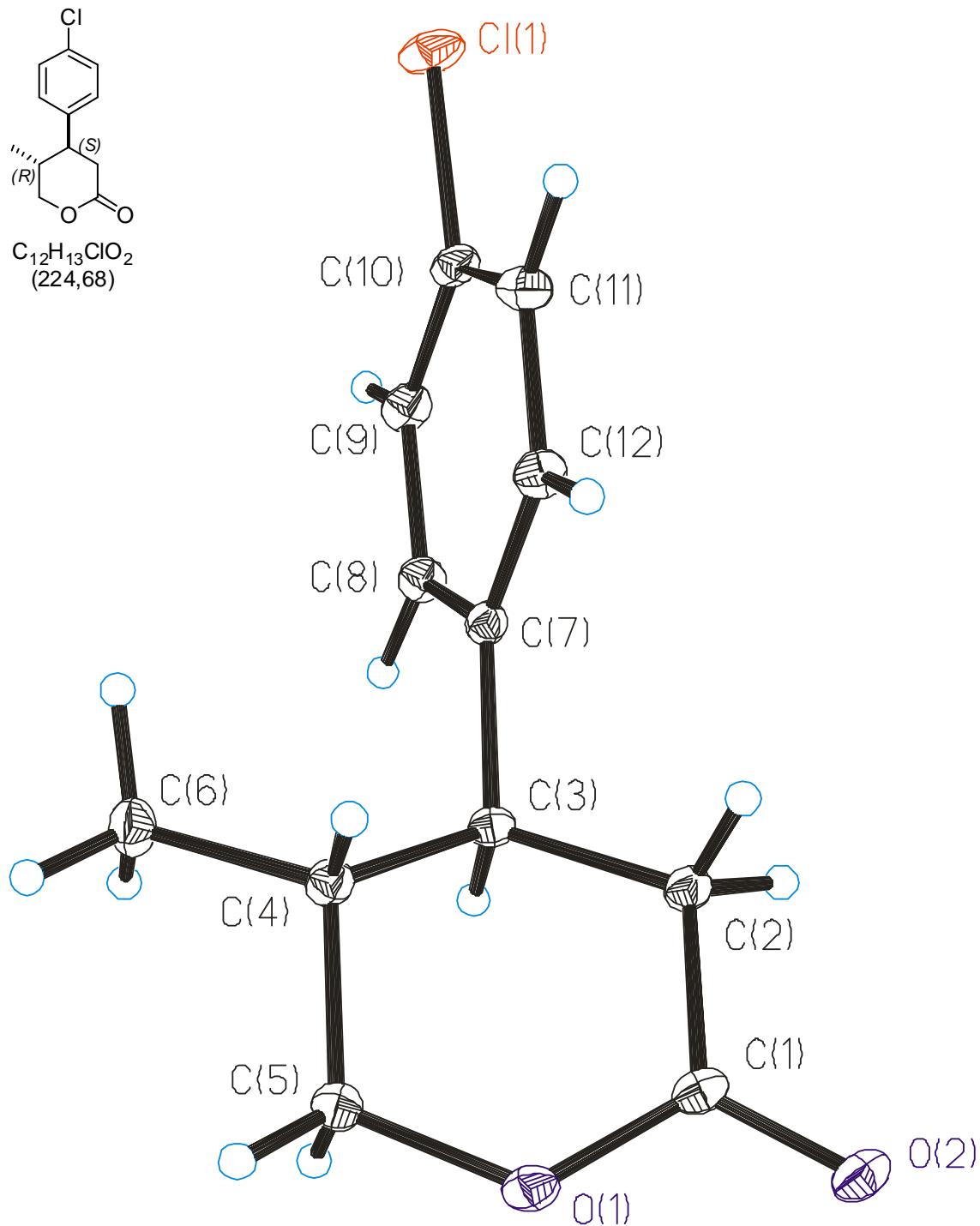
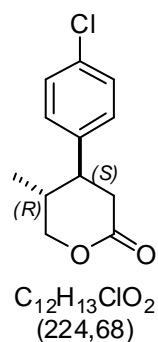
Racémico:



6.3.5 Diagramas ORTEP de *sin*-39b y *trans*-65b<sup>34</sup>**(2*R*,3*S*)-3-(4-Clorofenil)-2-etil-4,4-bis(fenilsulfonil)butan-1-ol (*sin*-39b)**

<sup>34</sup> Los datos y parámetros cristalográficos relativos a los compuestos *sin*-39b (ref. CCDC-706443) y *trans*-65b (ref. CCDC-706445) se pueden consultar en "The Cambridge Crystallographic Data Centre" vía [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

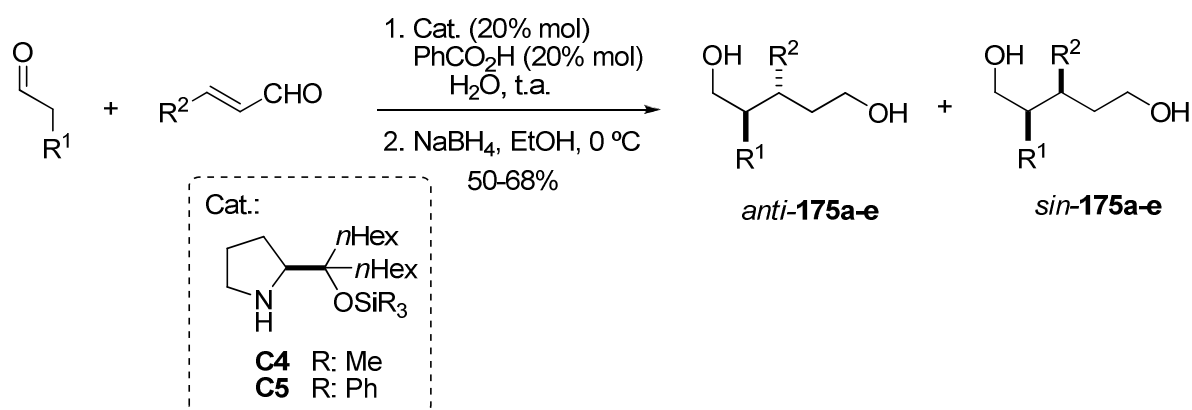
**(4*S*,5*R*)-4-(4-Clorofenil)-5-metil-tetrahidropiran-2-ona (*trans*-65b)**



## 6.4 Procedimientos experimentales del capítulo 4

### 6.4.1 Adición de aldehídos a enales en medios acuosos

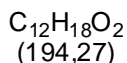
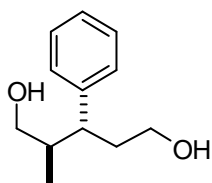
#### 6.4.1.1 Procedimiento general



Sobre una mezcla del catalizador **C4** o **C5** (0,4 mmol, 20% mol) y el correspondiente aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado (2 mmol) en H<sub>2</sub>O (2 mL), se adicionaron el correspondiente aldehído saturado (6 mmol) y ácido benzoico (48,4 mg, 0,40 mmol, 20% mol). La emulsión resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente hasta desaparición del aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado de partida (tiempos de reacción en tabla 4.3, página 151) que fue verificado por análisis de <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) realizado a alícuotas de reacción, tratadas con una disolución de HCl 1 M (5 mL). Una vez completada la reacción la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL) y el combinado de las fases orgánicas se lavó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 10 mL) y con una disolución saturada de NaCl (10 mL) sucesivamente, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó en rotavapor. El residuo resultante se diluyó con EtOH (5 mL) y sobre la disolución resultante se adicionó gota a gota y a 0 °C una suspensión de NaBH<sub>4</sub> (76,5 mg, 2,0 mmol) en EtOH (5 mL). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y seguidamente se adicionó H<sub>2</sub>O (20 mL) y la disolución se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). El combinado de las fases orgánicas, se lavó con una disolución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose el producto de adición deseado que se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente, hexano:AcOEt, 70:30).

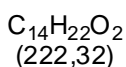
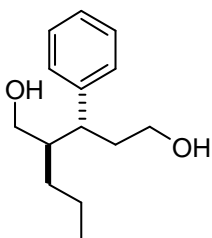
Los aductos racémicos correspondientes se prepararon siguiendo el mismo procedimiento usando pirrolidina o el catalizador *rac*-**C4** indistintamente. La configuración relativa de los productos de adición se determinó por comparación con la bibliografía<sup>35</sup> siendo *anti* la configuración asignada al diastereómero mayoritario.

### (2*R*,3*R*)-3-Fenil-2-metilpentano-1,5-diol (*anti*-175a)



El compuesto **175a** (mezcla de diastereómeros en proporción *anti:sin*, 80:20) se preparó a partir del cinamaldehído (0,25 mL, 2 mmol) y del propanal (0,45 mL, 6 mmol) usando el catalizador **C5** (211,1 mg, 0,4 mmol, 20% mol). Aceite amarillento. Rendimiento: 240,0 mg, 1,24 mmol, 62%. Mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice se aisló una muestra analítica del aducto *anti* para su caracterización. Datos de *anti*-**175a**:  $[\alpha]_D^{25} = +10,7$  ( $c = 1,0$  g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 98% ee).  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,32-7,18 (m, 5H), 3,53-3,49 (m, 1H), 3,45 (dd,  $J_1 = 10,0$  Hz,  $J_2 = 5,0$  Hz, 1H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,27 (dd,  $J_1 = 10,0$  Hz,  $J_2 = 5,0$  Hz, 1H), 2,71-2,67 (m, 1H), 2,12-2,09 (m, 1H), 1,87-1,84 (m, 2H), 1,58 (bs, 2H), 1,06 (d,  $J = 5,0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 143,5, 128,5, 128,2, 126,4, 66,3, 61,3, 44,6, 41,3, 34,8, 14,8. El exceso enantiomérico obtenido fue del 98% y se determinó mediante HPLC [columna Chiralpack AS-H;  $\lambda = 210$  nm; hexano:*i*PrOH:EtOH, 97:1:2; flujo = 0,5 mL/min;  $t_r = 31,8$  min (may.),  $t_r = 36,4$  min (min.)].

### (2*R*,3*R*)-3-Fenil-2-propilpentano-1,5-diol (*anti*-175b)



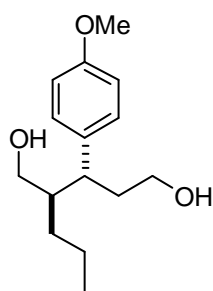
El compuesto **175b** (mezcla de diastereómeros en proporción *anti:sin*,  $\geq 98:2$ ) se preparó a partir del cinamaldehído (0,25 mL, 2 mmol) y del valeraldehído (0,61 mL, 6 mmol) usando el catalizador **C5** (211,1 mg, 0,4 mmol, 20% mol). Aceite amarillento. Rendimiento: 244,0 mg, 1,10 mmol, 55%. Mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice se aisló una muestra analítica del aducto *anti* para su caracterización. Datos de *anti*-**175b**:  $[\alpha]_D^{25} = +9,6$  ( $c = 1,0$  g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 97% ee).  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,39-7,19 (m, 5H), 3,54-3,51 (m, 1H), 3,50 (dd,  $J_1 = 15,0$  Hz,  $J_2 = 5,0$  Hz, 1H), 3,43-3,39 (m, 1H), 3,36 (dd,  $J_1 = 15,0$  Hz,  $J_2 = 5,0$  Hz, 1H), 2,84-2,80 (m, 1H), 2,12-2,09 (m,

<sup>35</sup> A. Bernardi, P. Dotti, G. Poli, C. Scolastico, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 5597-5606.



1H), 1,89-1,85 (m, 1H), 1,74-1,69 (m, 1H), 1,58 (bs, 2H), 1,36-1,31 (m, 4H), 0,93 (d,  $J = 5,0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 143,5, 128,5, 128,3, 126,4, 63,3, 61,5, 45,9, 43,4, 35,5, 30,9, 20,3, 14,43. El exceso enantiomérico obtenido fue del 97% y se determinó mediante HPLC [columna Chiralpack AS-H;  $\lambda = 210$  nm; hexano:*i*PrOH:EtOH, 97:1:2; flujo = 0,5 mL/min;  $t_r = 39,1$  min (may.),  $t_r = 43,3$  min (min.)].

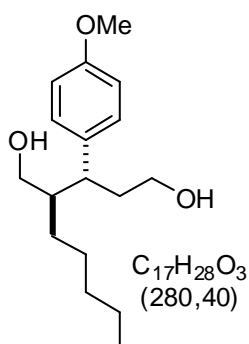
### (2*R*,3*R*)-3-(4-Metoxifenil)-2-propilpentano-1,5-diol (*anti*-175c)



$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3$   
(252,35)

El compuesto **175c** (mezcla de diastereómeros en proporción *anti:sin*,  $\geq 98:2$ ) se preparó a partir del 4-metoxicinamaldehído (163,4 mg, 1 mmol) y del valeraldehído (0,31 mL, 3 mmol) usando el catalizador **C5** (105,6 mg, 0,2 mmol, 20% mol). Aceite amarillento. Rendimiento: 92,0 mg, 0,42 mmol, 42%. Mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice se aisló una muestra analítica del aducto *anti* para su caracterización. Datos de *anti*-**175c**:  $[\alpha]_D^{25} = +15,2$  ( $c = 1,0$  g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 98% ee).  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,11 (d,  $J = 10,0$  Hz, 2H), 6,85 (d,  $J = 10,0$  Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,54-3,50 (m, 1H), 3,50 (dd,  $J_1 = 10,0$  Hz,  $J_2 = 5,0$  Hz, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,37 (dd,  $J_1 = 10,0$ ,  $J_2 = 5,0$  Hz, 1H), 2,79-2,75 (m, 1H), 2,09-2,05 (m, 1H), 1,86-1,82 (m, 2H), 1,67 (bs, 2H), 1,37-1,32 (m, 4H), 0,91 (t,  $J = 5,0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 158,2, 135,1, 129,1, 114,0, 63,3, 61,5, 55,2, 46,0, 42,6, 35,7, 31,0, 20,4, 14,4. El exceso enantiomérico obtenido fue del 97% y se determinó mediante HPLC [columna Chiralpack AS-H;  $\lambda = 230$  nm; hexano:*i*PrOH:EtOH, 90:6:4; flujo = 1,0 mL/min;  $t_r = 10,0$  min (may.),  $t_r = 12,3$  min (min.)].

### (2*R*,3*R*)-3-(4-Metoxifenil)-2-pentilpentano-1,5-diol (*anti*-175d)

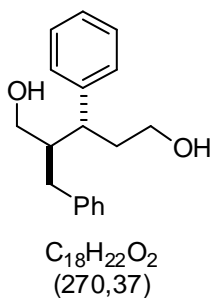


$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3$   
(280,40)

El compuesto **175d** (mezcla de diastereómeros en proporción *anti:sin*,  $\geq 98:2$ ) se preparó a partir del 4-metoxicinamaldehído (163,4 mg, 1 mmol) y del heptanal (0,42 mL, 3 mmol) usando el catalizador **C5** (105,6 mg, 0,2 mmol, 20% mol). Aceite amarillento. Rendimiento: 143,0 mg, 0,51 mmol, 51%. Mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice se aisló una muestra analítica del aducto *anti* para su

caracterización. Datos de *anti*-**175d**:  $[\alpha]_D^{25} = +13,4$  ( $c = 1,0$  g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 98% ee).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,10 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 6,83 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,49 (dd,  $J_1 = 5,3$  Hz,  $J_2 = 11,1$  Hz, 1H), 3,41 (dd,  $J_1 = 4,4$  Hz,  $J_2 = 6,1$  Hz, 1H), 3,36 (dd,  $J_1 = 4,9$  Hz,  $J_2 = 11,0$  Hz, 1H), 2,64-2,53 (m, 1H), 2,81-2,74 (m, 1H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,65 (bs, 2H), 1,44-1,12 (m, 8H), 0,87 (t,  $J = 6,1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 158,1, 136,3, 129,2, 127,4, 114,0, 63,3, 61,5, 55,5, 46,2, 35,6, 32,3, 28,6, 26,9, 22,6, 14,1. El exceso enantiomérico obtenido fue del 98% y se determinó mediante HPLC [columna Chiralpack IA;  $\lambda = 230$  nm; hexano:*i*PrOH, 98:2; flujo = 0,3 mL/min;  $t_r = 48,3$  min (may.),  $t_r = 56,4$  min (min.)].

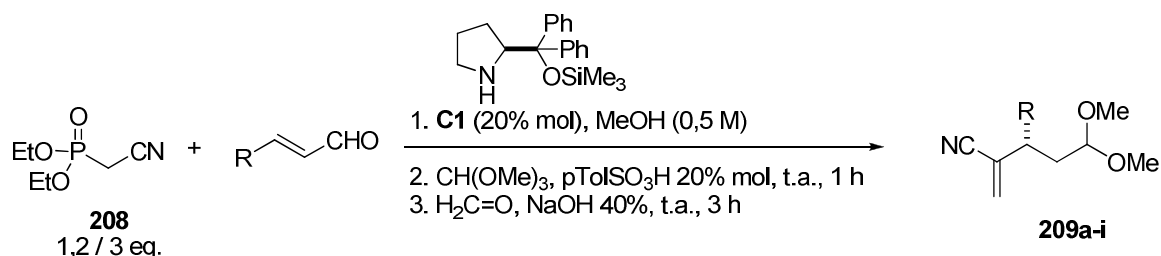
### (2*R*,3*R*)-2-Bencil-3-fenilpentano-1,5-diol (*anti*-**175e**)



El compuesto **175e** (mezcla de diastereómeros en proporción *anti:sin*,  $\geq 98:2$ ) se preparó a partir del cinamaldehído (0,13 mL, 1 mmol) y del hidrocinaldehído (0,40 mL, 3 mmol) usando el catalizador **C4** (68,4 mg, 0,2 mmol, 20% mol). Aceite amarillento. Rendimiento: 124,4 mg, 0,46 mmol, 46%. Mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice se aisló una muestra analítica del aducto *anti* para su caracterización. Datos de *anti*-**175e**:  $[\alpha]_D^{25} = +9,7$  ( $c = 1,0$  g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 90% ee).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,44-7,15 (m 10H), 3,61-3,51 (m, 1H), 3,49-3,39 (m, 2H), 3,31 (dd,  $J_1 = 4,5$  Hz,  $J_2 = 11,1$  Hz, 1H), 2,99 (dd,  $J_1 = 8,9$  Hz,  $J_2 = 13,0$  Hz, 1H), 2,89 (dd,  $J_1 = 4,7$  Hz,  $J_2 = 13,7$  Hz, 1H), 2,61 (dd,  $J_1 = 9,7$  Hz,  $J_2 = 13,7$  Hz, 1H), 2,31 (bs, 1H), 2,23 (dd,  $J_1 = 4,1$  Hz,  $J_2 = 13,1$  Hz, 1H), 2,13-1,95 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 142,9, 140,8, 129,1, 128,5, 128,4, 126,5, 125,9, 62,1, 61,3, 48,1, 43,0, 35,1, 34,9. El exceso enantiomérico obtenido fue del 90% y se determinó mediante HPLC [columna Chiralpack IA;  $\lambda = 240$  nm; hexano:*i*PrOH, 98:2; flujo = 0,5 mL/min;  $t_r = 49,9$  min (may.),  $t_r = 60,5$  min (min.)].

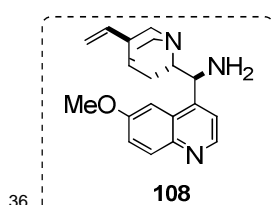
## 6.4.2 Adición de cianometilfosfonato de dietilo a enales

### 6.4.2.1 Secuencia integrada de adición conjugada de **208** a enales seguida de olefinación de tipo Wittig



#### Procedimiento general A (enales aromáticos y crotonaldehído):

Sobre una disolución del catalizador **C1**<sup>36</sup> (16,3 mg, 0,05 mmol, 10% mol) y el correspondiente aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado (0,5 mmol) en MeOH (1 mL, 0,5 M) se añadió cianometilfosfonato de etilo **208** (93,3  $\mu\text{L}$ , 0,6 mmol) y la disolución resultante se agitó a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  ( $0\text{ }^\circ\text{C}$  si R:  $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ) hasta observar la desaparición del enal de partida (generalmente 24 h) que fue verificado por análisis de  $^1\text{H-RMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) realizado a alícuotas de reacción. Una vez consumido el enal se añadió ortoformiato de trimetilo ( $\text{CH(OMe)}_3$ , 0,16 mL, 1,5 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico ( $\text{pTolSO}_3\text{H}\cdot\text{H}_2\text{O}$ , 20,0 mg, 0,1 mmol, 20% mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se añadieron, primero una disolución formaldehído en agua (0,25 mL, 3,4 mmol, 37% aq.) y después, a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y lentamente, una disolución de NaOH al 40% (0,25 mL, 2,5 mmol). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 4 h, tras lo cual se eliminó el MeOH en el rotavapor. El residuo resultante se diluyó en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) y la fase orgánica se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 2 mL), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose los productos **175a-f** que fueron purificados mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente: hexano:AcOEt, 95:5).

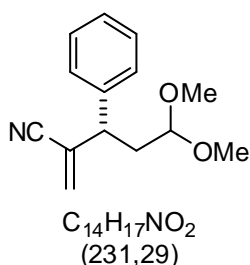


<sup>36</sup> Para la optimización de las condiciones de la etapa de adición conjugada de **208** a cinamaldehído se empleó también como catalizador la amina **108** (ver tabla 4.4 en página 160). Para la síntesis de **108**, ver ref. 25.

Procedimiento general B (resto de enales alifáticos):

Sobre una disolución del catalizador **C1** (33,0 mg, 0,1 mmol, 20% mol) y el correspondiente aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado (1,5 mmol) en MeOH (1 mL, 0,5 M) se añadió cianometilfosfonato de etilo **208** (0,24 mL, 1,5 mmol), Ag(OAc) (17,0 mg, 0,1 mmol, 20% mol) y la disolución resultante se agitó a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  hasta observar la desaparición del enal de partida (generalmente 24 h) que fue verificado por análisis de  $^1\text{H-RMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) realizado a alícuotas de reacción. Una vez consumido el enal se añadió ortoformiato de trimetilo  $(\text{CH}(\text{OMe})_3)$ , 0,16 mL, 1,5 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico ( $p\text{TolSO}_3\text{H}\cdot\text{H}_2\text{O}$ , 20,0 mg, 0,1 mmol, 20% mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se añadieron, primero una disolución de formaldehído en agua (0,25 mL, 3,4 mmol, 37% aq.) y después, a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y lentamente, una disolución de NaOH al 40% (0,25 mL, 2,5 mmol). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 4 h, tras lo cual se eliminó el MeOH en el rotavapor. El residuo resultante se diluyó en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) y la fase orgánica se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 2 mL), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose los productos **175g-i** que fueron purificados mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente: hexano:AcOEt, 95:5).

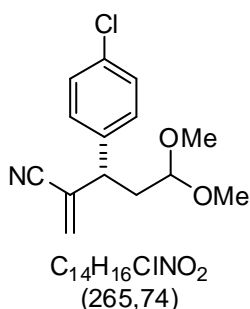
Los aductos racémicos se prepararon siguiendo los mismos procedimientos generales, A y B, usando el catalizador *rac*-**C4**. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC.

**(S)-2-Metilen-5,5-dimetoxi-3-fenilpentanonitrilo (209a)**

El compuesto **209a** se preparó según el procedimiento general A a partir del cinamaldehído (62,5  $\mu\text{L}$ , 0,5 mmol). Aceite amarillento. Rendimiento: 88,0 mg, 0,38 mmol, 76%.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +12,4$  ( $c = 1,00$  g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 99% ee).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,45-7,26 (m, 5H), 5,93 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,23 (dd,  $J_1 = 5,3$  Hz,  $J_2 = 6,4$  Hz, 1H), 3,70 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,30 (dd,  $J_1 = 6,9$  Hz,  $J_2 = 13,9$  Hz, 1H), 2,16 (ddd,  $J_1 = 5,2$  Hz,  $J_2 = 8,4$  Hz,  $J_3 = 13,8$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 139,5, 129,8, 129,0, 127,7, 126,9, 117,8, 102,2, 53,3, 52,8, 46,0, 36,0. El exceso enantiomérico obtenido fue del 99% y se determinó mediante HPLC [columna Chiralpack AD-H;  $\lambda = 210$  nm; hexano:*i*PrOH, 95:5; flujo = 0,5 mL/min;  $t_{\text{r}} = 18,8$  min (min.),  $t_{\text{r}} = 21,7$  min

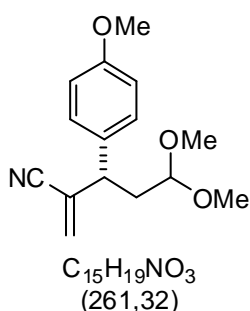
(may.). HRMS (TOF MS  $\text{Cl}^+$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): calculada para  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ : 232,1338; encontrada: 232,1346.

### (S)-3-(4-Clorofenil)-2-metilen-5,5-dimetoxipentanonitrilo (209b)

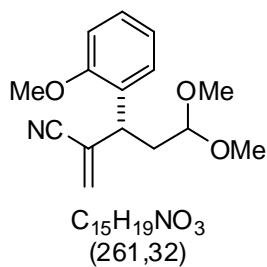


El compuesto **209b** se preparó según el procedimiento general A a partir del 4-clorocinamaldehído (83,3 mg, 0,5 mmol). Aceite amarillento. Rendimiento: 98,4 mg, 0,37 mmol, 95%.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +15,3$  ( $c = 0,95$  g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 95% ee).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,33 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,20 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 5,91 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,18 (dd,  $J_1 = 5,3$  Hz,  $J_2 = 6,4$  Hz, 1H), 3,65 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,25 (dt,  $J_1 = 6,9$  Hz,  $J_2 = 13,8$  Hz, 1H), 2,07 (ddd,  $J_1 = 5,2$  Hz,  $J_2 = 8,4$  Hz,  $J_3 = 13,8$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 165,4, 138,1, 133,7, 130,1, 129,1, 126,6, 117,7, 102,1, 53,3, 53,1, 45,5, 36,0. El exceso enantiomérico obtenido fue del 95% y se determinó mediante HPLC [columna Chiralpack AD-H;  $\lambda = 210$  nm; hexano:*i*PrOH, 95:5; flujo = 0,5 mL/min;  $t_{\text{r}} = 15,8$  min (min.),  $t_{\text{r}} = 18,1$  min (may.)]. HRMS (TOF MS  $\text{Cl}^+$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): calculada para  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClNO}_2$ : 266,0948; encontrada: 266,0953.

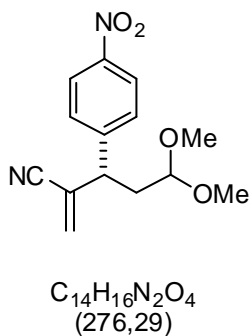
### (S)-2-Metilen-5,5-dimetoxi-3-(4-metoxifenil)pentanonitrilo (209c)



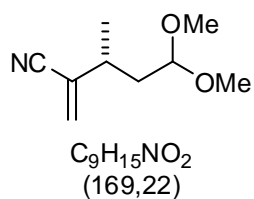
El compuesto **209c** se preparó según el procedimiento general A a partir del 4-metoxicinamaldehído (85,0 mg, 0,5 mmol). Aceite amarillento. Rendimiento: 93,8 mg, 0,36 mmol, 72%.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +10,7$  ( $c = 1,00$  g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 96% ee).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,32 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,11 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 5,84 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,25 (t,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 4,12 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,32 (ddd,  $J_1 = 6,0$  Hz,  $J_2 = 7,7$  Hz,  $J_3 = 14,2$  Hz, 1H), 2,14 (ddd,  $J_1 = 6,2$  Hz,  $J_2 = 7,9$  Hz,  $J_3 = 14,0$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 157,3, 130,2, 128,5, 128,4, 127,0, 121,0, 117,7, 116,2, 111,1, 102,7, 55,9, 53,7, 53,0, 39,1, 35,3. El exceso enantiomérico obtenido fue del 96% y se determinó mediante HPLC [columna Chiralpack AD-H;  $\lambda = 210$  nm; hexano:*i*PrOH, 95:5; flujo = 0,5 mL/min;  $t_{\text{r}} = 19,7$  min (min.),  $t_{\text{r}} = 20,9$  min (may.)].

**(R)-2-Metilen-5,5-dimetoxi-3-(2-metoxifenil)pentanonitrilo (209d)**

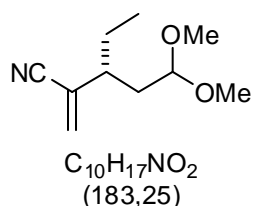
El compuesto **209d** se preparó según el procedimiento general A a partir del 2-metoxicinamaldehído (85,0 mg, 0,5 mmol). Aceite amarillento. Rendimiento: 88,8 mg, 0,34 mmol, 67%.  $[\alpha]_D^{25} = +13,1$ , ( $c = 0,97$  g/100 mL,  $CH_2Cl_2$ , 99% ee).  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,31-7,22 (m, 2H), 7,01-6,93 (m, 1H), 6,89 (dd,  $J_1 = 0,5$  Hz,  $J_2 = 8,9$  Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,28 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 4,14 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,27 (ddd,  $J_1 = 6,1$  Hz,  $J_2 = 7,9$  Hz,  $J_3 = 14,0$  Hz, 1H), 2,16 (ddd,  $J_1 = 6,1$  Hz,  $J_2 = 7,9$  Hz,  $J_3 = 14,0$  Hz, 1H).  $^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 157,5, 130,3, 128,8, 128,1, 126,4, 121,1, 118,4, 116,1, 111,1, 102,7, 55,6, 53,7, 52,7, 38,9, 35,2. El exceso enantiomérico obtenido fue del 99% y se determinó mediante HPLC [columna Chiralpack AD-H;  $\lambda = 210$  nm; hexano:*i*PrOH, 95:5; flujo = 0,5 mL/min;  $t_r = 13,9$  min (may.),  $t_r = 15,7$  min (min.)]. HRMS (TOF MS  $Cl^+$ ,  $[M+H]^+$ ): calculada para  $C_{15}H_{20}NO_3$ : 262,1443; encontrada: 262,1443.

**(S)-2-Metilen-5,5-dimetoxi-3-(4-nitrofenil)pentanonitrilo (209e)**

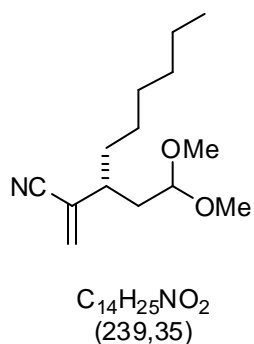
El compuesto **209e** se preparó según el procedimiento general A a partir del 4-nitrocinamaldehído (89,0 mg, 0,5 mmol). Aceite amarillento. Rendimiento: 101,9 mg, 0,37 mmol, 73%.  $[\alpha]_D^{25} = +8,0$  ( $c = 0,92$  g/100 mL,  $CH_2Cl_2$ , 95% ee).  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,23 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,46 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 5,98 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,19 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 3,81 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,31 (ddd,  $J_1 = 6,2$  Hz,  $J_2 = 7,4$  Hz,  $J_3 = 13,7$  Hz, 1H), 2,13 (ddd,  $J_1 = 5,5$  Hz,  $J_2 = 8,0$  Hz,  $J_3 = 13,8$  Hz, 1H).  $^{13}C$ -RMN (125 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 147,1, 131,0, 129,8, 128,7, 125,6, 124,3, 117,3, 101,9, 53,4, 53,3, 45,9, 35,9. El exceso enantiomérico obtenido fue del 95% y se determinó mediante HPLC [columna Chiralpack AD-H;  $\lambda = 210$  nm; hexano:*i*PrOH, 95:5; flujo = 0,5 mL/min;  $t_r = 23,1$  min (min.),  $t_r = 25,4$  min (may.)]. HRMS (TOF MS  $Cl^+$ ,  $[M+H]^+$ ): calculada para  $C_{14}H_{17}N_2O_4$ : 277,1188; encontrada: 277,1189.

**(R)-5,5-Dimetoxi-3-metil-2-metilenpentanonitrilo (209f)**

El compuesto **209f** se preparó según el procedimiento general A a partir del crotonaldehído (41,4  $\mu$ L, 0,5 mmol). Aceite amarillento. Rendimiento: 55,8 mg, 0,33 mmol, 65%.  $[\alpha]_D^{25} = +2,7$  ( $c = 1,00$  g/100 mL,  $CH_2Cl_2$ , 90% ee).  $^1H$ -RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 5,82 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,35 (dd,  $J_1 = 5,2$  Hz,  $J_2 = 6,5$  Hz, 1H), 3,32 (s, 6H), 2,56 (dd,  $J_1 = 6,9$  Hz,  $J_2 = 14,5$  Hz, 1H), 1,83 (ddd,  $J_1 = 5,1$  Hz,  $J_2 = 8,3$  Hz,  $J_3 = 13,6$  Hz, 1H), 1,70 (dt,  $J = 6,4$  Hz,  $J = 14,1$  Hz, 1H), 1,18 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H).  $^{13}C$ -RMN (125 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 129,3, 128,7, 117,7, 102,7, 53,2, 37,9, 35,8, 19,8. El exceso enantiomérico obtenido fue del 90% y se determinó mediante HPLC [columna Chiralpack IC;  $\lambda = 210$  nm; hexano:*i*PrOH, 95:5; flujo = 0,5 mL/min;  $t_r = 16,6$  min (may.),  $t_r = 18,6$  min (min.)].

**(R)-3-Etil-2-metilen-5,5-dimetoxipentanonitrilo (209g)**

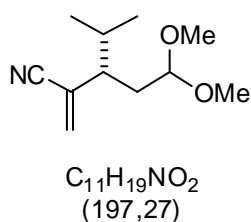
El compuesto **209g** se preparó según el procedimiento general B a partir del (*E*)-2-pental (49,0  $\mu$ L, 0,5 mmol). Aceite amarillento. Rendimiento: 57,0 mg, 0,31 mmol, 62%.  $[\alpha]_D^{25} = +10,2$  ( $c = 1,00$  g/100 mL,  $CH_2Cl_2$ , 94% ee).  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 5,92 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,36 (dd,  $J_1 = 4,9$  Hz,  $J_2 = 6,9$  Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 1,83-1,77 (m, 3H), 1,57-1,52 (m, 2H), 0,92 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).  $^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 130,7, 126,6, 117,3, 102,5, 53,2, 52,8, 43,1, 36,1, 26,5, 11,4. El exceso enantiomérico obtenido fue del 94% y se determinó mediante HPLC [columna Chiralpack IC;  $\lambda = 210$  nm; hexano:*i*PrOH, 95:5; flujo = 0,5 mL/min;  $t_r = 13,8$  min (may.),  $t_r = 15,5$  min (min.)].

**(R)-3-(2,2-Dimetoxietil)-2-metilennonanonitrilo (209h)**

El compuesto **209h** se preparó según el procedimiento general B a partir del (*E*)-2-nonenal (85,4  $\mu$ L, 0,5 mmol). Aceite amarillento. Rendimiento: 69,4 mg, 0,29 mmol, 57%.  $[\alpha]_D^{25} = +4,6$  ( $c = 1,00$  g/100 mL,  $CH_2Cl_2$ , 93% ee).  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 5,91 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,32 (dd,  $J_1 = 4,9$  Hz,  $J_2 = 6,9$  Hz, 1H), 3,31 (s, 6H), 2,38 (dt,  $J_1 = 7,3$  Hz,  $J_2 = 14,5$  Hz, 1H), 1,86-1,65 (m, 2H), 1,48 (dd,  $J = 6,8$  Hz, 13,7 Hz, 2H), 1,27 (m, 8H), 0,88 (t,  $J = 6,6$  Hz, 3H).  $^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 130,4, 126,9,

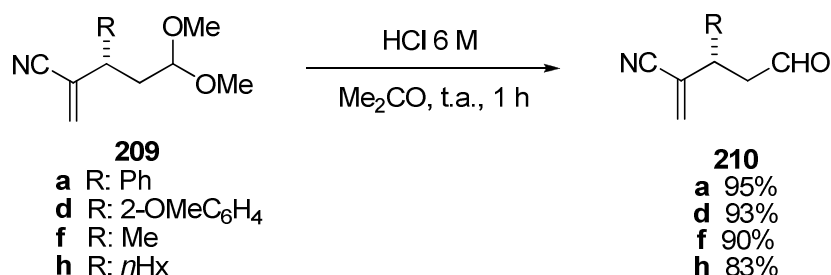
117,2, 102,4, 52,8, 52,7, 41,4, 36,3, 33,5, 31,6, 28,9, 26,8, 22,5, 14,0. El exceso enantiomérico obtenido fue del 93% y se determinó mediante HPLC [columna Chiralpack IC;  $\lambda = 210$  nm; hexano:*i*PrOH, 95:5; flujo = 0,5 mL/min;  $t_r = 11,9$  min (may.),  $t_r = 14,7$  min (min.)]. HRMS (TOF MS  $\text{Cl}^+$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): calculada para  $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ : 240,1963; encontrada: 240,1959.

### (S)-3-Isopropil-2-metilen-5,5-dimetoxipentanonitrilo (209i)



El compuesto **209i** se preparó según el procedimiento general B a partir del (*E*)-4-metil-2-pental (61,2  $\mu\text{L}$ , 0,5 mmol). Aceite amarillento. Rendimiento: 57,2 mg, 0,29 mmol, 57%.  $[\alpha]_D^{25} = +7,7$  ( $c = 1,00$  g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 99% ee).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 5,85 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), (4,30 (dd,  $J_1 = 3,6$  Hz,  $J_2 = 8,2$  Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,11 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 0,95 (dd,  $J_1 = 6,7$  Hz,  $J_2 = 14,3$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 131,1, 127,2, 118,3, 102,6, 53,1, 51,7, 42,5, 37,1, 34,0, 27,2, 13,9. El exceso enantiomérico obtenido fue del 99% y se determinó mediante HPLC [columna Chiralpack IC;  $\lambda = 210$  nm; hexano:*i*PrOH, 97:5; flujo = 0,5 mL/min;  $t_r = 37,6$  min (may.),  $t_r = 40,6$  min (min.)].

#### 6.4.2.2 Desprotección de los acetales **209**. Síntesis de los aldehídos **210**

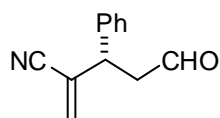


Procedimiento general: sobre una disolución de los correspondientes acetales **209** (0,5 mmol) en acetona (1 mL) se añadió una disolución de HCl 6 M (1 mL) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación se evaporó la acetona en rotavapor y se extrajo la fase acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 2 mL). El combinado de las fases orgánicas se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose los aldehídos **210** correspondientes que fueron



purificados mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente: hexano:AcOEt, 98:2).

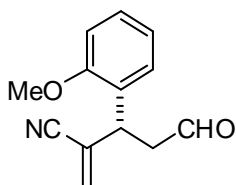
### (S)-3-Fenil-2-metilen-5-oxopentanitrilo (210a)



$C_{12}H_{11}NO$   
(185,22)

El compuesto **210a** se preparó según el procedimiento general arriba indicado a partir del acetal **209a** (115,7 mg, 0,5 mmol). Aceite amarillento. Rendimiento: 88,0 mg, 0,48 mmol, 95%.  $[\alpha]_D^{25} = +5,2$  ( $c = 1,00$  g/100 mL,  $CH_2Cl_2$ , 99% ee).  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 9,78 (s, 1H), 7,43-7,27 (m, 5H), 5,96 (d,  $J = 0,7$  Hz, 1H), 5,85 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 4,21 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 3,18 (ddd,  $J_1 = 1,1$  Hz,  $J_2 = 7,5$  Hz,  $J_3 = 17,8$ , 1H), 3,06 (ddd,  $J_1 = 1,2$  Hz,  $J_2 = 7,2$  Hz,  $J_3 = 17,8$  Hz, 1H).  $^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 198,6, 138,6, 130,9, 129,2, 128,0, 127,6, 125,7, 117,5, 46,8, 43,6. HRMS (TOF MS  $Cl^+$ ,  $[M+H]^+$ ): calculada para  $C_{12}H_{12}NO$ : 186,0919; encontrada: 186,0912.

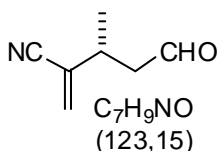
### (R)-2-Metilen-3-(2-metoxifenil)-5-oxopentanitrilo (210d)



$C_{13}H_{13}NO_2$   
(215,25)

El compuesto **210d** se preparó según el procedimiento general a partir del acetal **209d** (130,7 mg, 0,5 mmol). Aceite amarillento. Rendimiento: 100,0 mg, 0,47 mmol, 93%.  $[\alpha]_D^{25} = +2,8$  ( $c = 1,00$  g/100 mL,  $CH_2Cl_2$ , 99% ee).  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 9,76 (t,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 7,41-7,20 (m, 2H), 6,98 (ddd,  $J_1 = 4,6$  Hz,  $J_2 = 11,9$  Hz,  $J_3 = 17,3$  Hz, 2H), 5,97 (d,  $J = 1,0$  Hz, 1H), 5,84 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 4,62 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 3,90 (d,  $J = 11,2$  Hz, 3H), 2,98 (ddd,  $J_1 = 1,5$  Hz,  $J_2 = 7,0$  Hz,  $J_3 = 17,6$  Hz, 2H).  $^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 199,3, 136,4, 131,0, 129,1, 127,9, 125,0, 121,0, 117,9, 111,0, 55,4, 46,0, 37,0. HRMS (TOF MS  $Cl^+$ ,  $[M+H]^+$ ): calculada para  $C_{13}H_{14}NO$ : 216,1025; encontrada: 216,1032.

### (R)-3-Metil-2-metilen-5-oxopentanitrilo (210f)

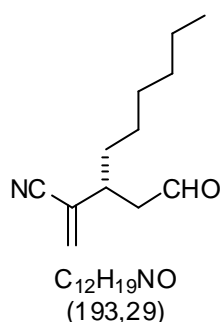


$C_7H_9NO$   
(123,15)

El compuesto **210f** se preparó según el procedimiento descrito general a partir del acetal **209f** (84,7 mg, 0,5 mmol). Aceite amarillento. Rendimiento: 53,0 mg, 0,43 mmol, 87%.  $[\alpha]_D^{25} = +10,1$

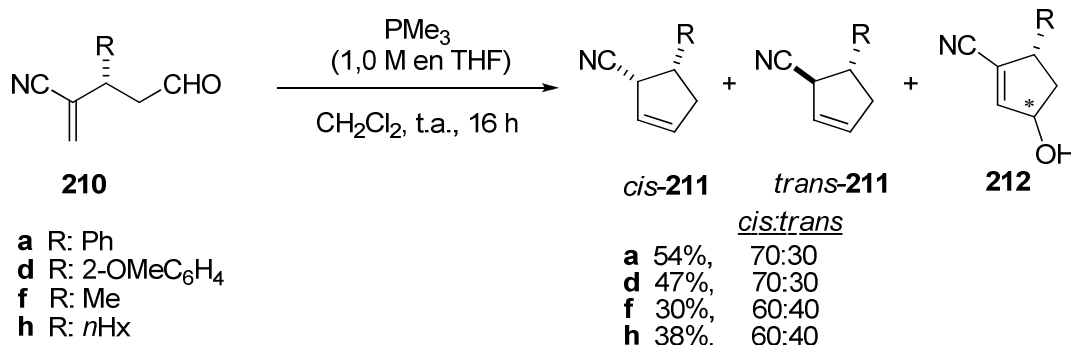
( $c = 1,00 \text{ g}/100 \text{ mL}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 90% *ee*).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 9,76 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 3,05 (dd,  $J_1 = 6,8 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 13,7 \text{ Hz}$ , 1H), 2,76 (dd,  $J_1 = 6,7 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 16,8 \text{ Hz}$ , 1H), 2,58 (dd,  $J_1 = 7,0 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 17,8 \text{ Hz}$ , 1H), 1,24 (d,  $J = 6,9 \text{ Hz}$ , 3H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 199,3, 129,9, 127,8, 117,3, 48,4, 33,1, 19,1. HRMS (TOF MS  $\text{Cl}^+$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): calculada para  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{NO}$ : 124,0762; encontrada: 124,0767.

### (*R*)-2-Metilen-3-(2-oxoetil)nonanonitrilo (**210h**)



El compuesto **210h** se preparó según el procedimiento descrito arriba a partir del acetal **209h** (120,0 mg, 0,5 mmol). Aceite amarillento. Rendimiento: 80,2 mg, 0,42 mmol, 83%.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 6,2$  ( $c = 1,00 \text{ g}/100 \text{ mL}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 93% *ee*).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 9,74 (s, 1H,  $\text{CHO}$ ), 5,90 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 2,87 (dt,  $J_1 = 7,0 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 14,0 \text{ Hz}$ , 1H), 2,71 (dd,  $J_1 = 7,2 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 17,3 \text{ Hz}$ , 1H), 2,60 (dd,  $J_1 = 6,0 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 17,8 \text{ Hz}$ , 1H), 1,56-1,45 (m, 2H), 1,28 (m, 8H), 0,88 (t,  $J = 6,5 \text{ Hz}$ , 3H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 199,4, 131,4, 125,7, 117,1, 47,4, 38,9, 33,1, 31,6, 28,8, 26,8, 22,5, 14,0. HRMS (TOF MS  $\text{Cl}^+$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): calculada para  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}$ : 194,1545; encontrada: 194,1546.

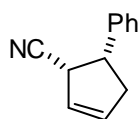
#### 6.4.2.3 Reacción de Wittig Intramolecular. Síntesis de los ciclopentenos **211**



Procedimiento general: en un vial de 20 mL previamente secado y bajo atmósfera de argón, sobre una disolución del aldehído correspondiente **210** (0,5 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4,1 mL) se añadió a 0 °C, trimetilfosfina (0,9 mL, 0,9 mmol, disolución 1,0 M en THF). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, tras lo cual el disolvente fue eliminado a presión reducida

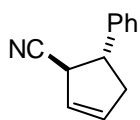
obteniéndose el crudo de reacción que se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente: hexano:AcOEt, 98:2).

### (1*S*,5*R*)-5-Fenilciclopent-2-encarbonitrilo (*cis*-211a)



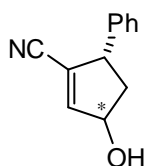
El compuesto **211a** se obtuvo con una relación *cis:trans* de 70:30 a partir del aldehído **210a** (46,3 mg, 0,25 mmol). Rendimiento: 22,8 mg, 0,14 mmol, 54%. Mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice se aisló una muestra analítica del aducto *cis* para su caracterización. Datos de *cis*-**211a**<sup>37</sup>: Aceite amarillento.  $[\alpha]_D^{25} = -1,7$  ( $c = 0,94$  g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 7,37 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 7,33-7,28 (m, 3H), 6,11-6,08 (m, 1H), 5,77-5,73 (m, 1H), 3,78 (q,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 3,66 (dd,  $J_1 = 4,9$  Hz,  $J_2 = 2,3$  Hz, 1H), 3,02 (dd,  $J_1 = 17,0$  Hz,  $J_2 = 8,9$  Hz, 1H), 2,69-2,61 (m, 1H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 142,3, 134,8, 128,9, 127,3, 126,8, 125,1, 120,9, 49,4, 43,3, 40,4 ppm. HRMS (TOF MS Cl<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>): calculada para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N: 170,0969; encontrada: 170,0963.

### (1*R*,5*R*)-5-Fenilciclopent-2-encarbonitrilo (*trans*-211a)



Mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice se aisló una muestra analítica del aducto *trans* para su caracterización. Datos de *trans*-**211a**<sup>37</sup>: Aceite amarillento.  $[\alpha]_D^{25} = -10,1$  ( $c = 0,95$  g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 7,48-7,27 (m, 5H), 6,21 (td,  $J_1 = 4,5$  Hz,  $J_2 = 2,3$  Hz, 1H), 5,81 (tt,  $J_1 = 7,6$  Hz,  $J_2 = 3,8$  Hz, 1H), 4,01-3,91 (m, 1H), 3,79 (dd,  $J_1 = 16,4$  Hz,  $J_2 = 8,1$  Hz, 1H), 2,87 (ddd,  $J_1 = 7,9$  Hz,  $J_2 = 4,2$  Hz,  $J_3 = 2,1$  Hz, 2H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 139,8, 136,0, 128,6, 127,7, 127,4, 125,6, 118,7, 46,6, 41,7, 38,2. HRMS (TOF MS Cl<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>): calculada para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N: 170,0969; encontrada: 170,0963.

<sup>37</sup> Configuración relativa asignada por NOESY (ver páginas 374 y 376).

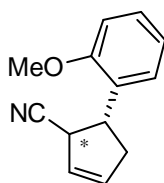
**(S)-5-Fenil-3-hidroxiciclopent-1-encarbonitrilo (212a)**

$C_{12}H_{11}NO$   
(185,22)

El compuesto **212a** se obtuvo con una relación *cis:trans* de 70:30 a partir del aldehído **210a** (46,3 mg, 0,25 mmol).

Rendimiento: (1,9 mg, 0,01 mmol, 4%). Aceite amarillento.  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,42-7,27 (m, 10H), 6,78 (t,  $J = 2,1$  Hz, 1H, may.), 6,76 (t,  $J = 2,3$  Hz, 1H, min.), 5,26-5,20 (m, 1H, min.), 5,11-5,05

(m, 1H, may.), 4,22-4,14 (m, 1H, min.), 4,02-3,96 (m, 1H, may.), 3,93-3,30 (m, 2H, min.), 3,03-2,84 (m, 2H, may.), 2,06 (bs, 2H).  $^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 149,2, 148,3, 140,6, 140,4, 129,2, 129,0, 127,8, 127,6, 127,5, 127,4, 127,0, 121,6, 121,3, 115,4, 115,0, 76,0, 52,8, 51,4, 43,3, 42,4, 40,0, 29,7, 22,4.

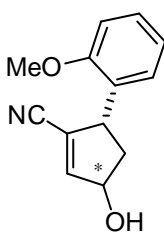
**(5R)-5-(2-Metoxifenil)ciclopent-2-encarbonitrilo (211d)**

$C_{13}H_{13}NO$   
(199,25)

El compuesto **211d** se obtuvo con una relación *cis:trans* de 70:30 a partir del aldehído **210d** (53,8 mg, 0,25 mmol). Rendimiento:

23,4 mg, 0,12 mmol, 47%. Aceite amarillento.  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,40-6,91 (m, 8H), 6,20 (ddd,  $J_1 = 4,4$  Hz,  $J_2 = 3,4$  Hz,  $J_3 = 2,0$  Hz, 1H, *trans*), 6,09 (dq,  $J_1 = 4,9$  Hz,  $J_2 = 2,4$  Hz, 1H, *cis*), 5,80

(dt,  $J_1 = 5,8$  Hz,  $J_2 = 2,2$  Hz, 1H, *trans*), 5,74 (dq,  $J_1 = 5,8$  Hz,  $J_2 = 2,2$  Hz, 1H, *cis*), 4,14-4,10 (m, 1H, *trans*), 4,04-3,97 (m, 1H, *cis*), 3,91 (s, 3H, *trans*), 3,89 (s, 3H, *cis*), 2,96-2,85 (m, 2H), 2,79-2,64 (m, 2H).  $^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 157,6, 157,4, 135,7, 134,9, 129,7, 128,6, 128,5, 128,3, 127,8, 125,7, 125,3, 121,6, 120,8, 120,6, 111,0, 110,5, 55,4, 45,0, 41,1, 40,6, 40,3, 38,8, 35,7. HRMS (TOF MS  $Cl^+$ ,  $[M+H]^+$ ): calculada para  $C_{13}H_{14}NO$ : 200,1075; encontrada: 200,1072.

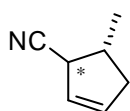
**(R)-3-Hidroxi-5-(2-metoxifenil)ciclopent-1-encarbonitrilo (212d)**

$C_{13}H_{13}NO_2$   
(215,25)

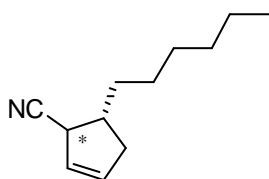
El compuesto **212d** se obtuvo con una relación *cis:trans* de 60:40 a partir del aldehído **210d** (53,8 mg, 0,25 mmol).

Rendimiento: (1,6 g, 0,008 mmol, 3%). Aceite amarillento.  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,48-7,21 (m, 4H), 7,12-6,83 (m, 4H), 5,95 (s, 1H, may.), 5,87 (s, 1H, min.), 4,25-4,08 (m, 2H), 3,93 (s, 3H, may.), 3,83 (s, 3H, min.), 3,16-3,00 (m, 2H), 2,92-2,61 (m, 4H), 1,52 (bs, 1H).

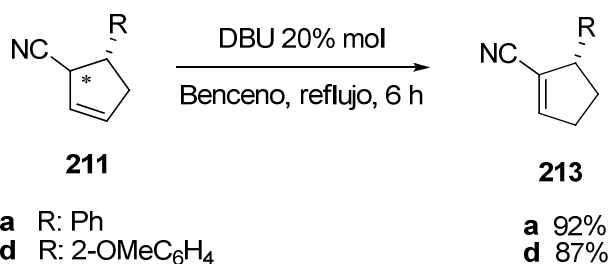
$^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 159,5, 156,8, 144,9, 131,2, 129,3, 127,2, 120,9, 118,3, 110,5, 55,3, 42,4, 35,4, 29,7. HRMS (TOF MS  $Cl^+$ ,  $[M+H]^+$ ): calculada para  $C_{13}H_{14}NO_2$ : 216,1024; encontrada: 216,1075.

**(5R)-5-Metilciclopent-2-encarbonitrilo (211f)**

El compuesto **211f** se obtuvo con una relación *cis:trans* de 60:40 a partir del aldehído **210f** (30,8 mg, 0,25 mmol). Rendimiento: 8,1 mg, 0,08 mmol, 30%. Aceite amarillento.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 6,12 (ddd,  $J_1 = 6,6$  Hz,  $J_2 = 5,1$  Hz,  $J_3 = 1,8$  Hz, 1H), 6,02 (td,  $J_1 = 5,1$  Hz,  $J_2 = 3,0$  Hz, 1H, *trans*), 5,84 (ddd,  $J_1 = 5,5$  Hz,  $J_2 = 5,1$  Hz,  $J_3 = 2,5$  Hz, 1H), 5,71 (ddd,  $J_1 = 6,3$  Hz,  $J_2 = 4,1$  Hz,  $J_3 = 2,0$  Hz, 1H, *trans*), 3,75-3,55 (m, 1H), 3,32-3,21 (m, 1H, *trans*), 2,81-2,30 (m, 2H), 2,25-2,11 (m, 2H), 2,08-2,04 (m, 2H), 1,13 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3H, *cis*), 0,99 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H, *trans*).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 135,0, 134,3, 126,4, 126,0, 119,6, 117,6, 43,7, 42,1, 37,9, 36,3, 27,3, 25,4, 18,5, 17,9.

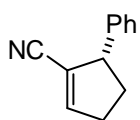
**(5R)-5-Hexilciclopent-2-encarbonitrilo (211h)**

El compuesto **211h** se obtuvo con una relación *cis:trans* de 60:40 a partir del aldehído **210h** (48,3 mg, 0,25 mmol). Rendimiento: 17,0 mg, 0,1 mmol, 38%. Aceite amarillento.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 6,03 (ddd,  $J_1 = 6,3$  Hz,  $J_2 = 4,3$  Hz,  $J_3 = 2,1$  Hz, 1H, *cis*), 5,96 (td,  $J_1 = 4,9$  Hz,  $J_2 = 2,5$  Hz, 1H, *trans*), 5,71 (ddd,  $J_1 = 5,4$  Hz,  $J_2 = 4,2$  Hz,  $J_3 = 2,7$  Hz, 1H, *cis*), 5,63 (ddd,  $J_1 = 6,3$  Hz,  $J_2 = 4,3$  Hz,  $J_3 = 2,1$  Hz, 1H, *trans*), 3,71-3,56 (m, 1H, *cis*), 3,27-3,18 (m, 1H, *trans*), 2,78-2,27 (m, 3H), 2,22-2,08 (m, 3H), 1,73-1,43 (m, 4H), 1,41-1,26 (m, 16 H), 0,90 (t,  $J = 6,6$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 135,9, 134,9, 125,6, 125,1, 121,6, 119,0, 44,6, 41,1, 40,5, 39,0, 38,4, 37,5, 35,1, 32,3, 31,7, 30,9, 29,7, 29,2, 29,2, 28,4, 27,8, 22,6, 14,0. HRMS (TOF MS  $\text{Cl}^+$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): calculada para  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}$ : 178,1595; encontrada: 178,1579.

**6.4.2.4 Isomerización de los aductos 211a y 211d**

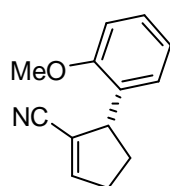
Procedimiento general: sobre una disolución del correspondiente ciclopentencarbonitrilo **211** (0,1 mmol) en benceno (0,5 mL) se añadió DBU (3,0  $\mu$ L, 0,02 mmol, 20% mol) y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Transcurrido este tiempo se eliminó el benceno a presión reducida y el residuo resultante se redisolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL). Esta disolución se lavó con una disolución de HCl 0,1 M (2 x 1 mL), con una disolución saturada de NaCl (2 x 1 mL), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose los correspondientes productos **213** sin purificación previa.

### (S)-5-Fenilciclopent-1-encarbonitrilo (**213a**)



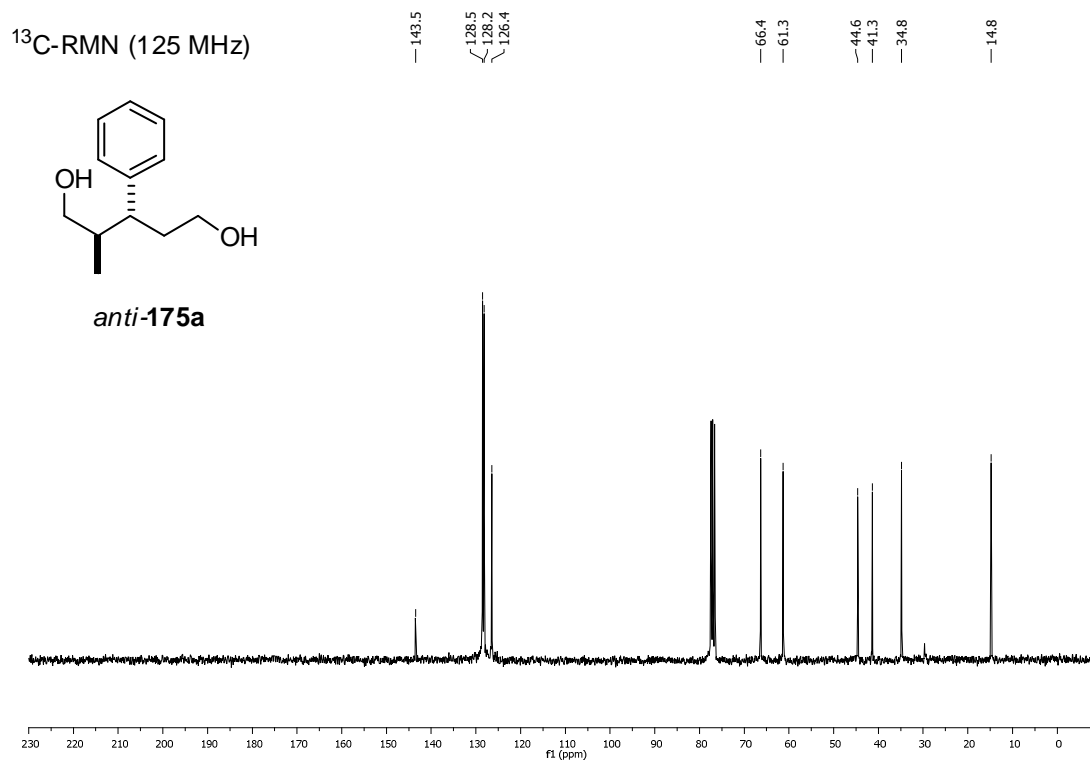
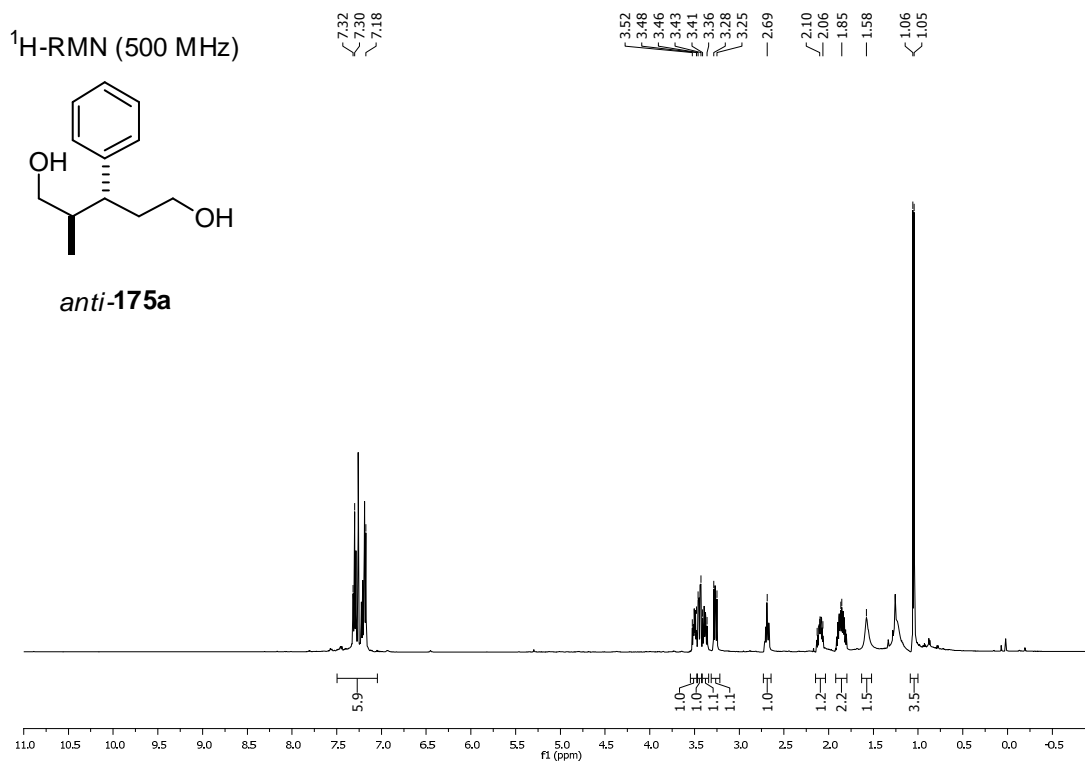
El compuesto **213a** se obtuvo según el procedimiento general descrito arriba partiendo del ciclopentencarbonitrilo **211a** (17,0 mg, 0,1 mmol). Rendimiento: 15,5 mg, 0,09 mmol, 92%.  $[\alpha]_D^{25} = +5,1$  ( $c = 0,86$  g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,53-7,11 (m, 5H), 6,95-6,79 (m, 1H), 4,22-4,04 (m, 1H), 2,81-2,52 (m, 3H), 2,07-1,90 (m, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 149,7, 142,0, 129,2, 127,3, 127,2, 118,5, 116,5, 52,5, 33,8, 33,5. HRMS (TOF MS  $\text{Cl}^+$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): calculada para  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}$ : 170,3024; encontrada: 170,3075.

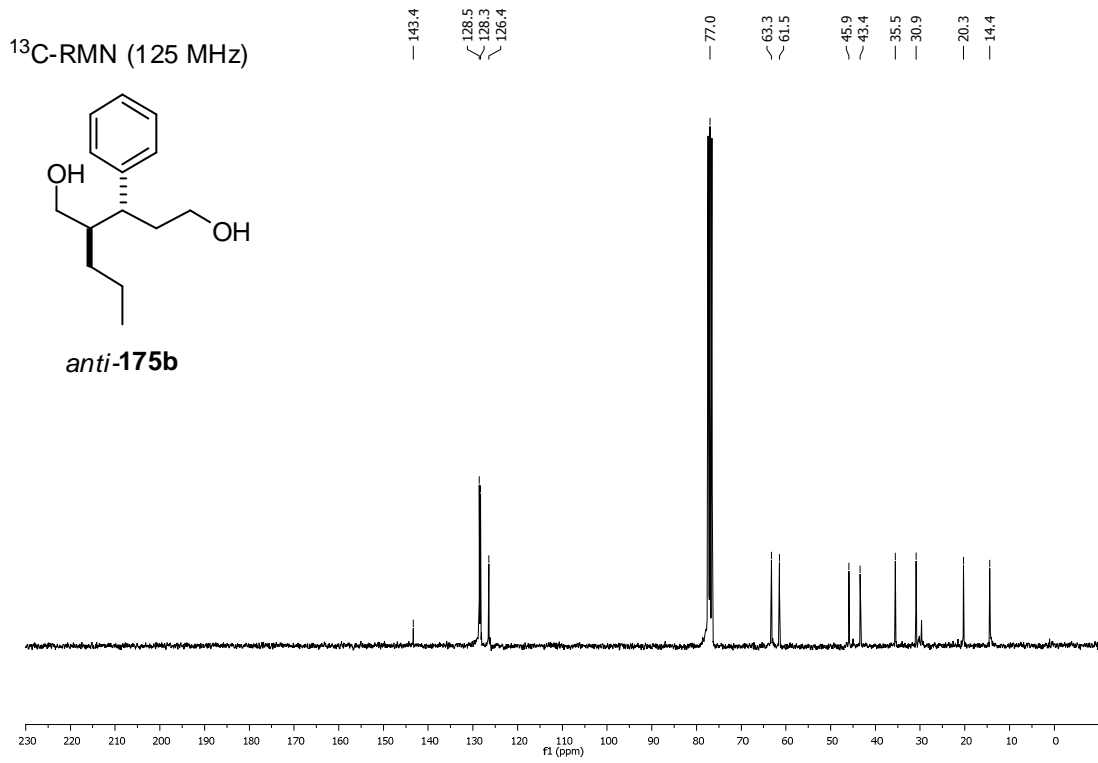
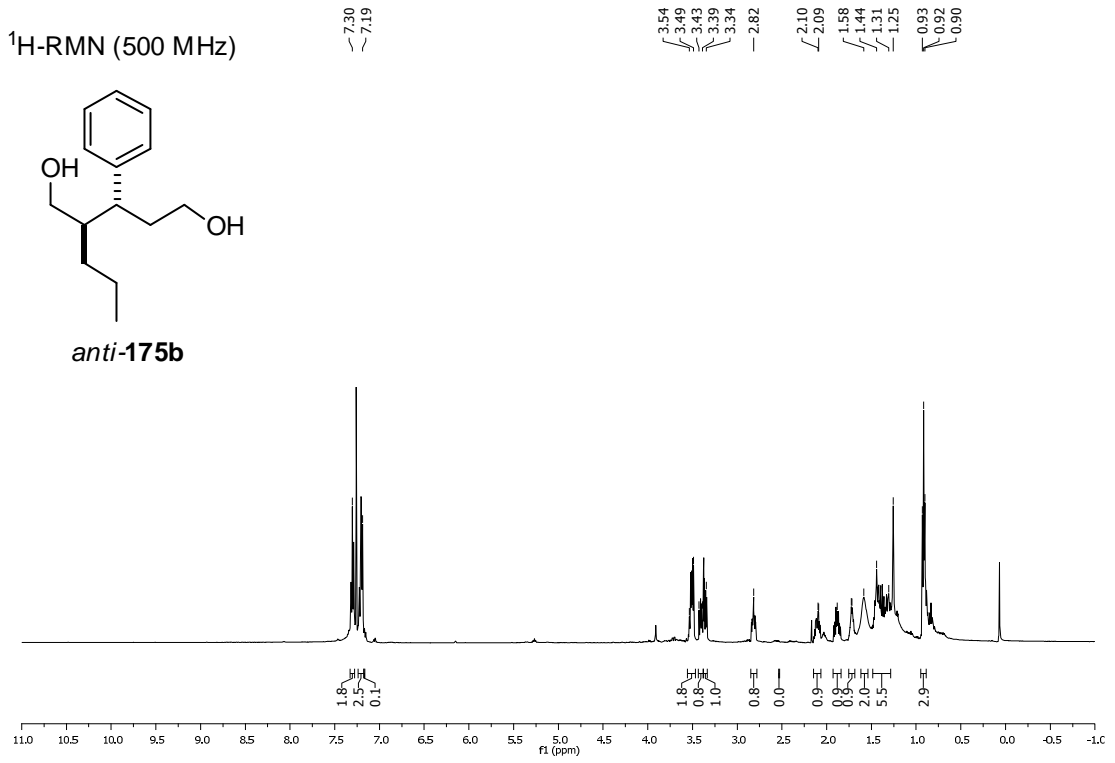
### (R)-5-(2-Metoxifenil)ciclopent-1-encarbonitrilo (**213d**)



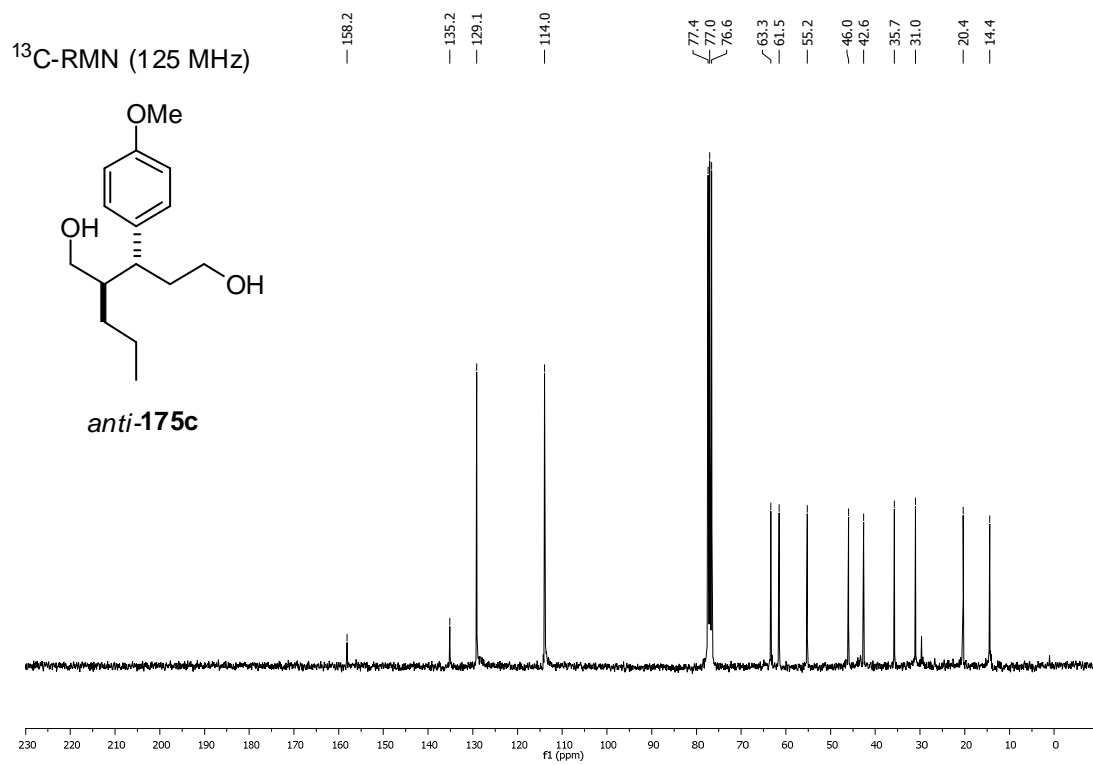
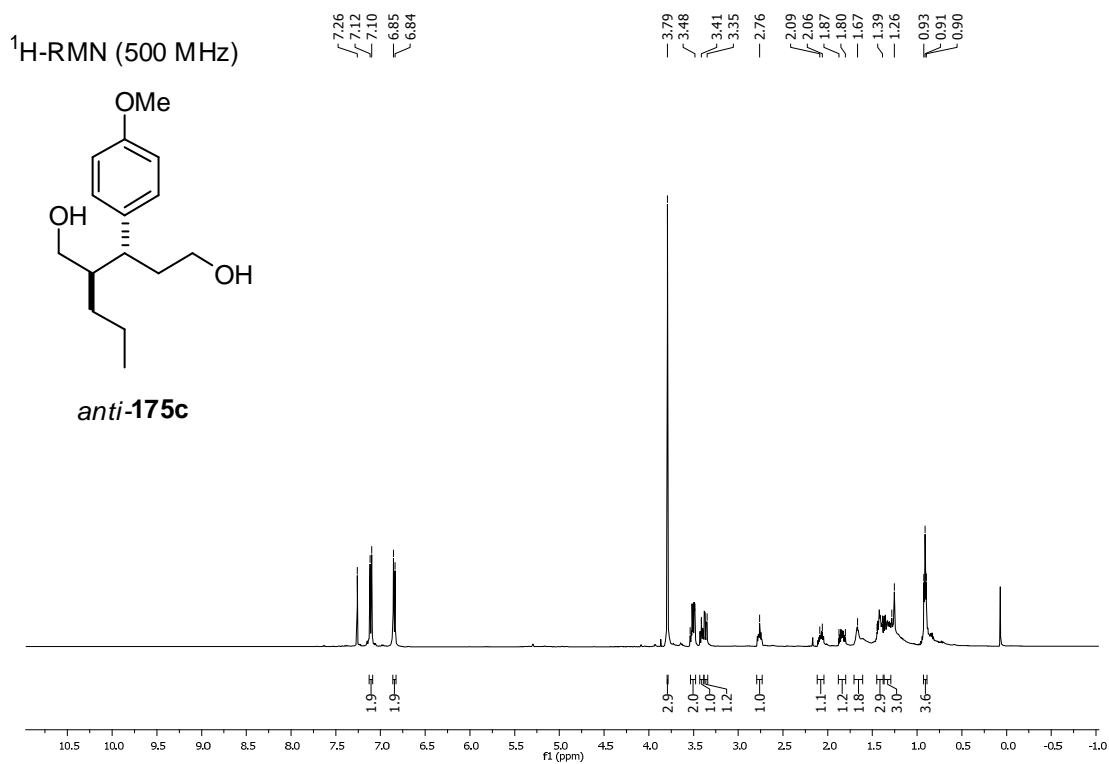
El compuesto **213d** se obtuvo según el procedimiento general descrito arriba partiendo del ciclopentencarbonitrilo **211d** (20,0 mg, 0,1 mmol). Aceite amarillento. Rendimiento: 17,3 mg, 0,09 mmol, 87%.  $[\alpha]_D^{25} = +2,8$  ( $c = 0,74$  g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,29 (ddd,  $J_1 = 9,1$  Hz,  $J_2 = 8,7$  Hz,  $J_3 = 4,6$  Hz, 1H), 7,13 (dd,  $J_1 = 7,5$  Hz,  $J_2 = 1,6$  Hz, 1H), 7,04-6,92 (m, 2H), 6,86 (dd,  $J_1 = 4,7$  Hz,  $J_2 = 2,5$  Hz, 1H), 4,54 (ddd,  $J_1 = 8,5$  Hz,  $J_2 = 5,6$  Hz,  $J_3 = 2,4$  Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,81-2,45 (m, 3H), 2,02-1,81 (m, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 157,0, 149,8, 130,0, 128,2, 127,3, 120,8, 118,3, 116,6, 110,8, 55,3, 46,1, 33,0, 32,0.

## 6.4.3 Selección de espectros de RMN

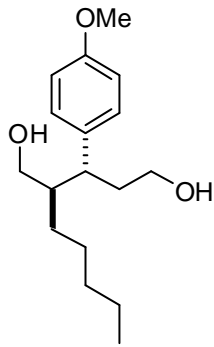




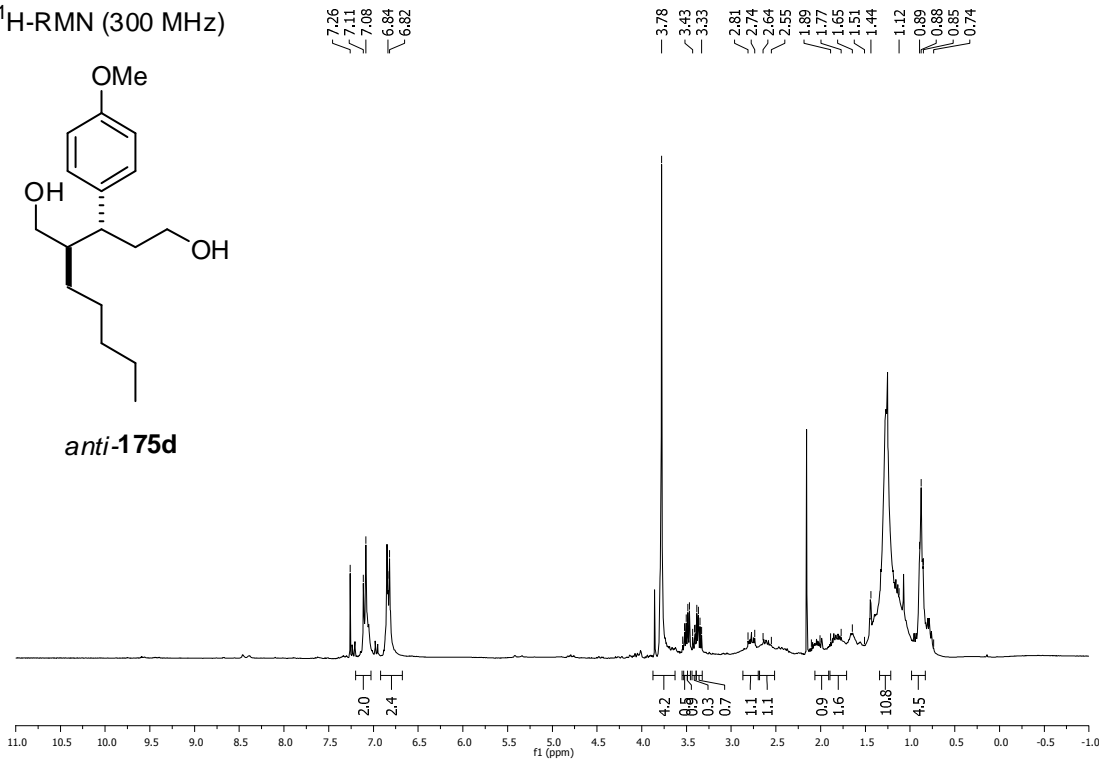




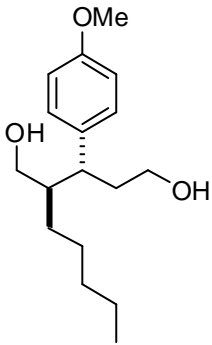
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz)



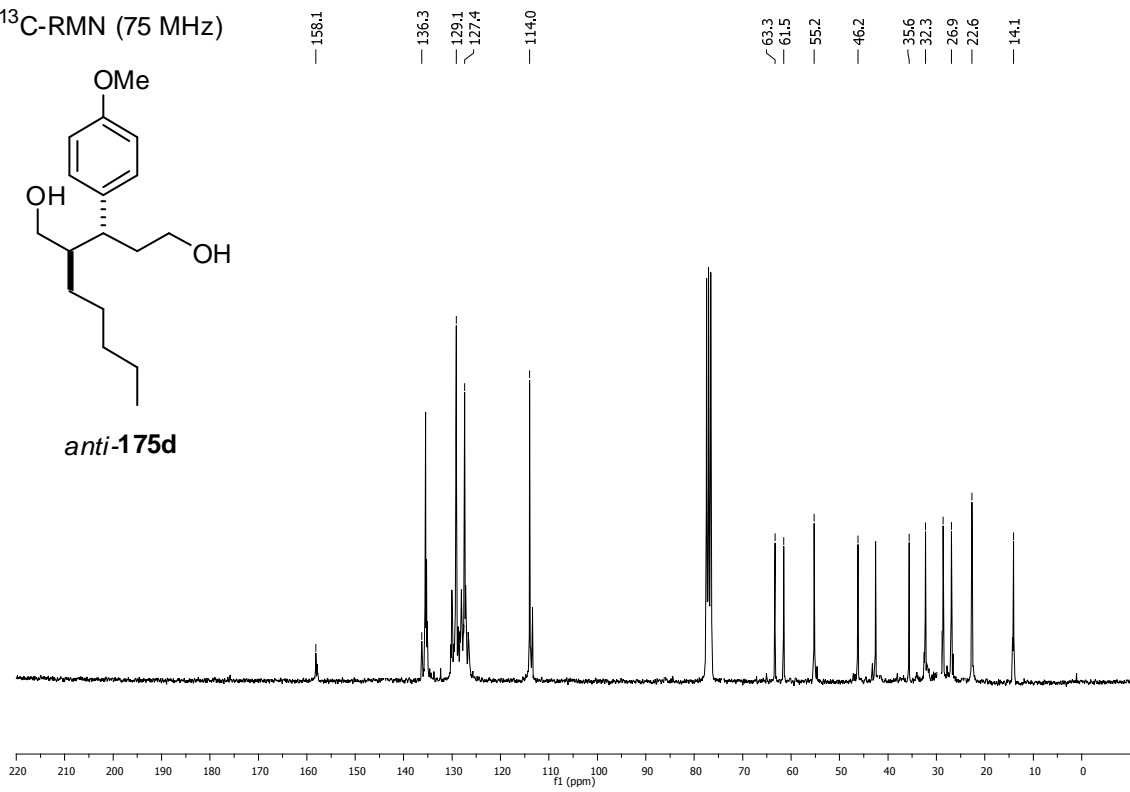
*anti*-175d

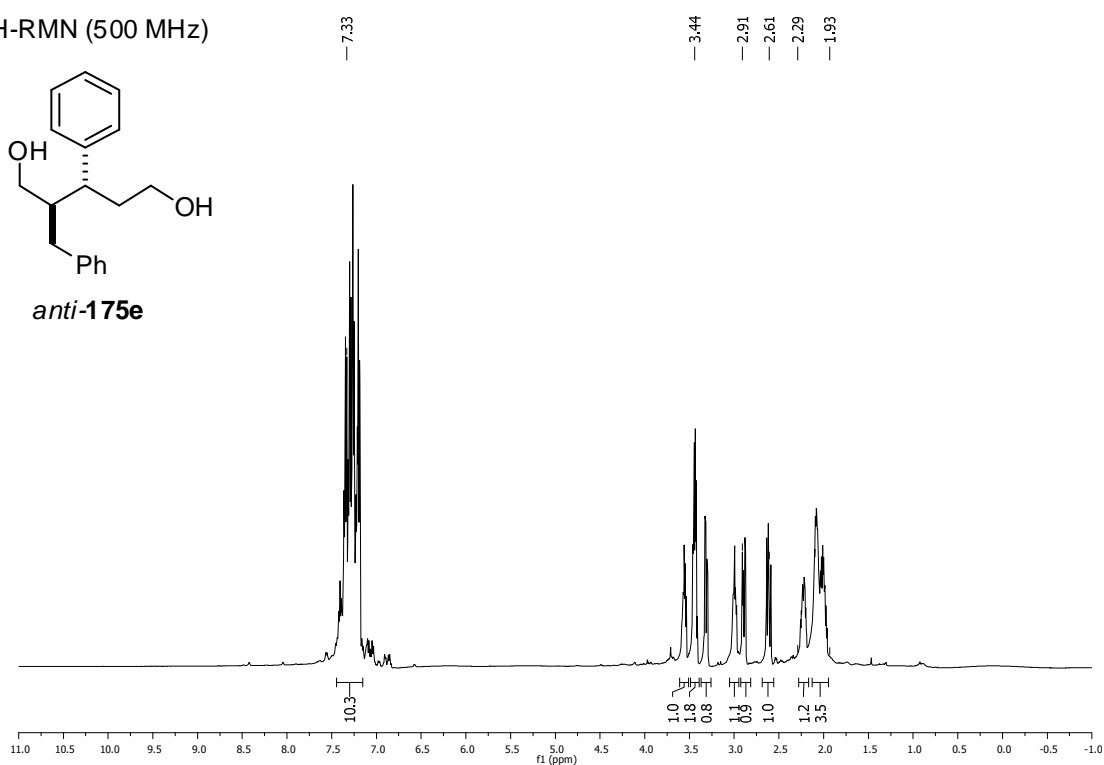
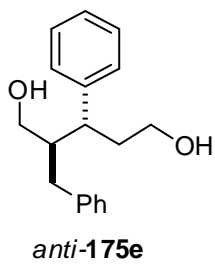
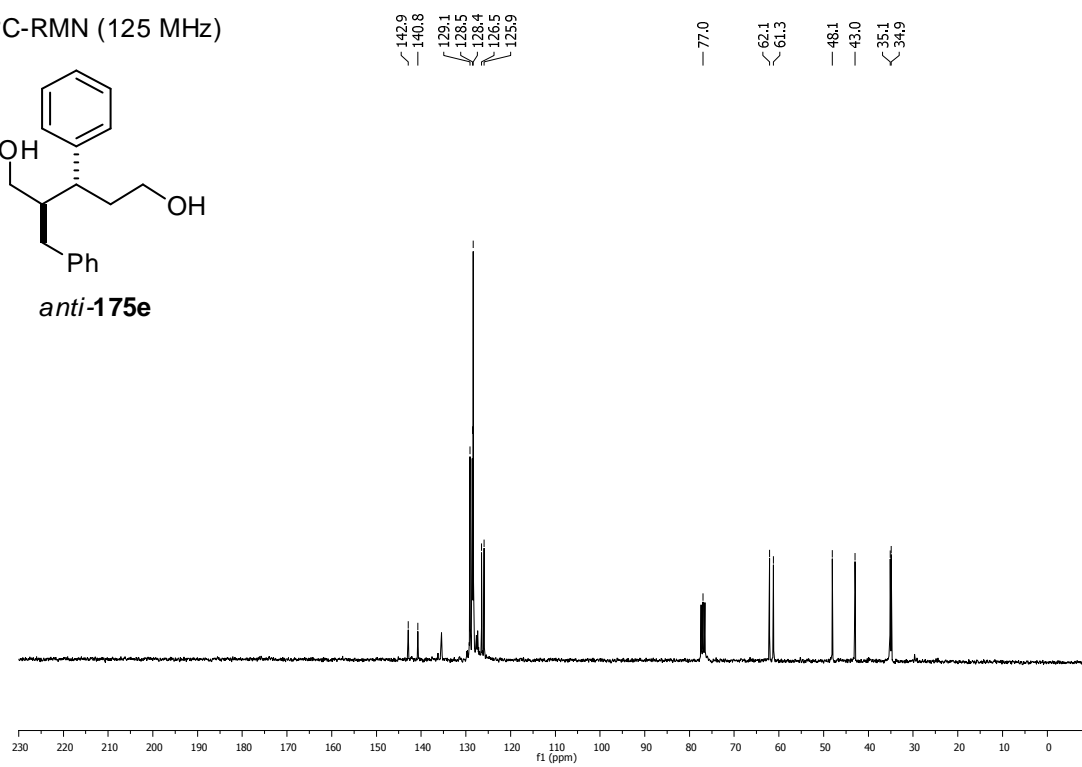
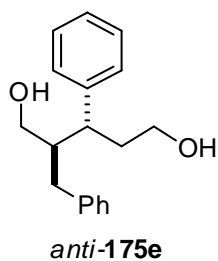


<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz)

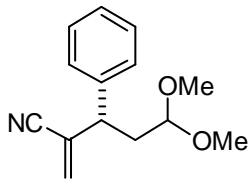


*anti*-175d

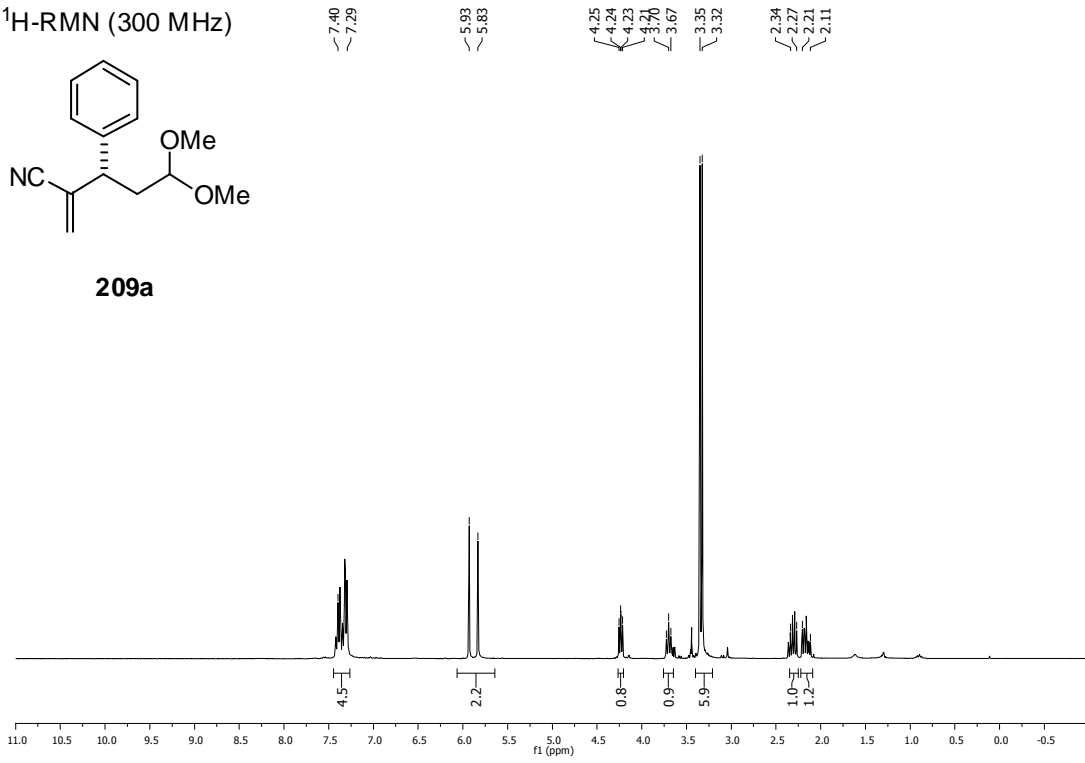


<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz)<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz)

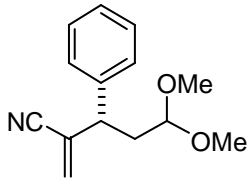
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz)



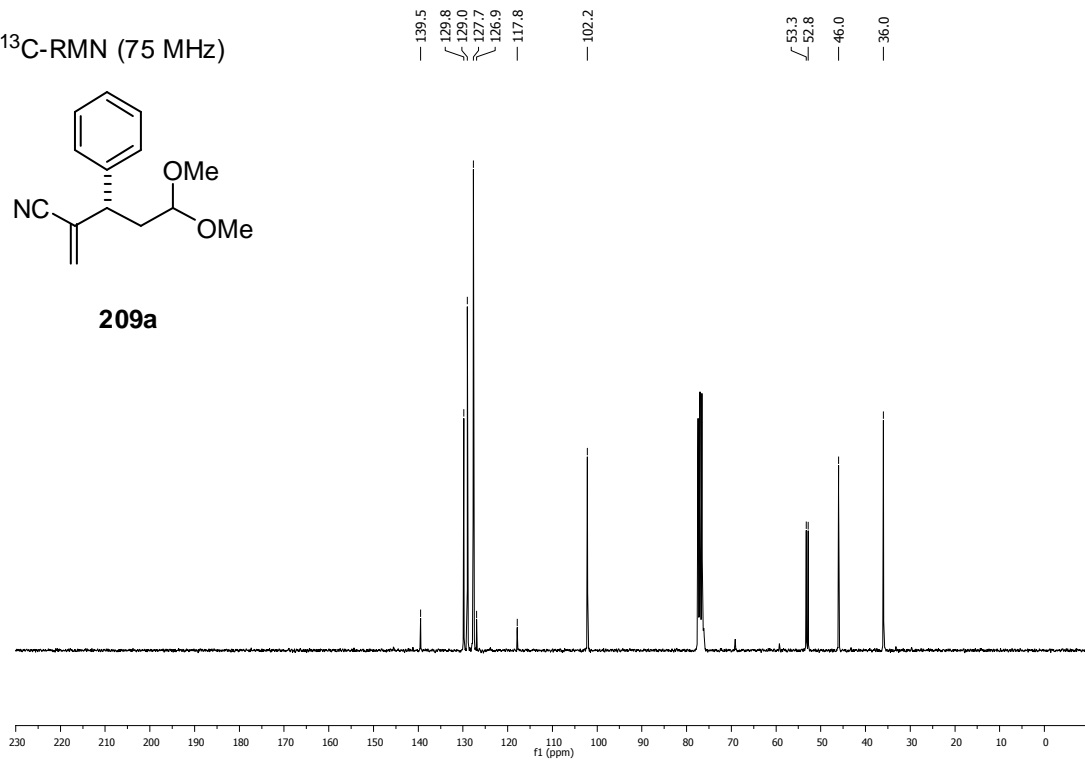
**209a**

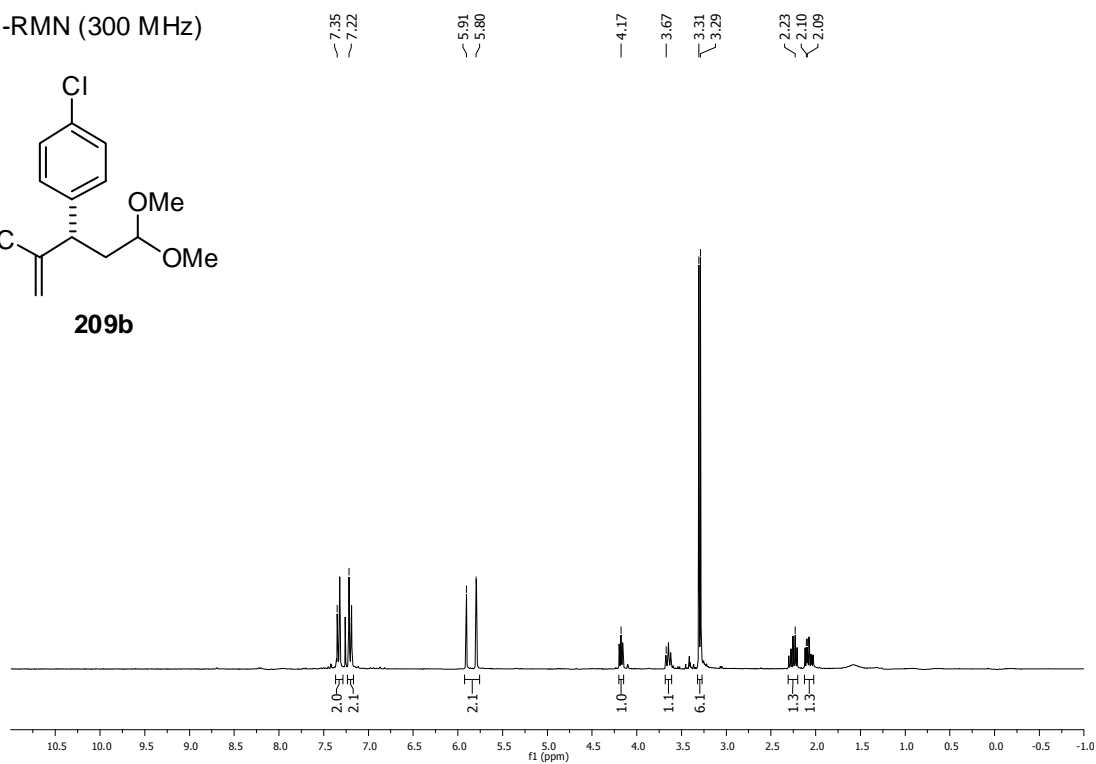
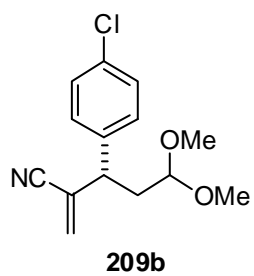
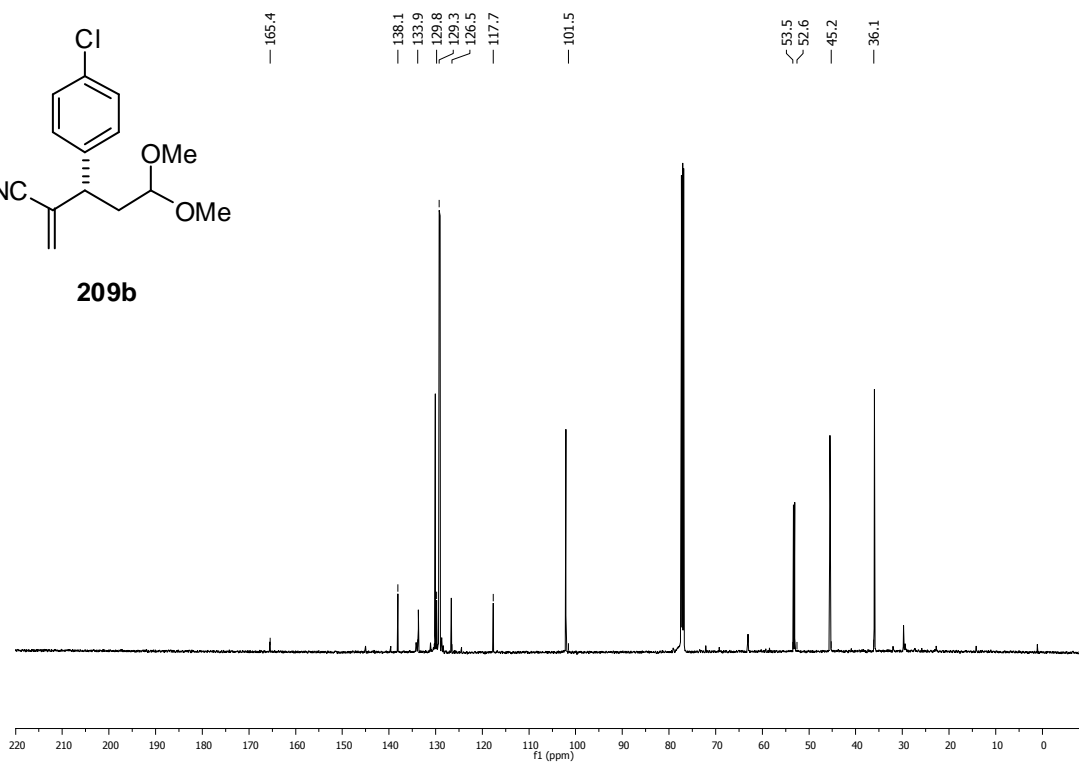
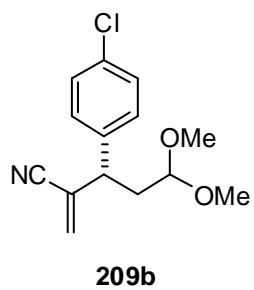


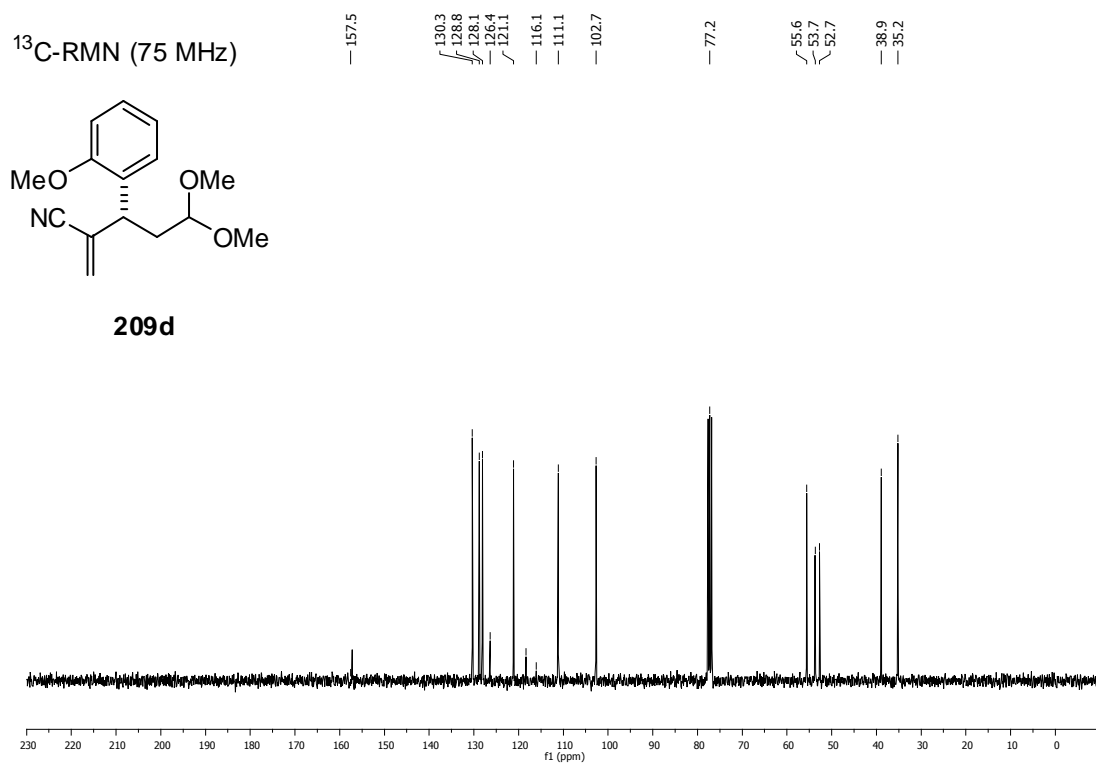
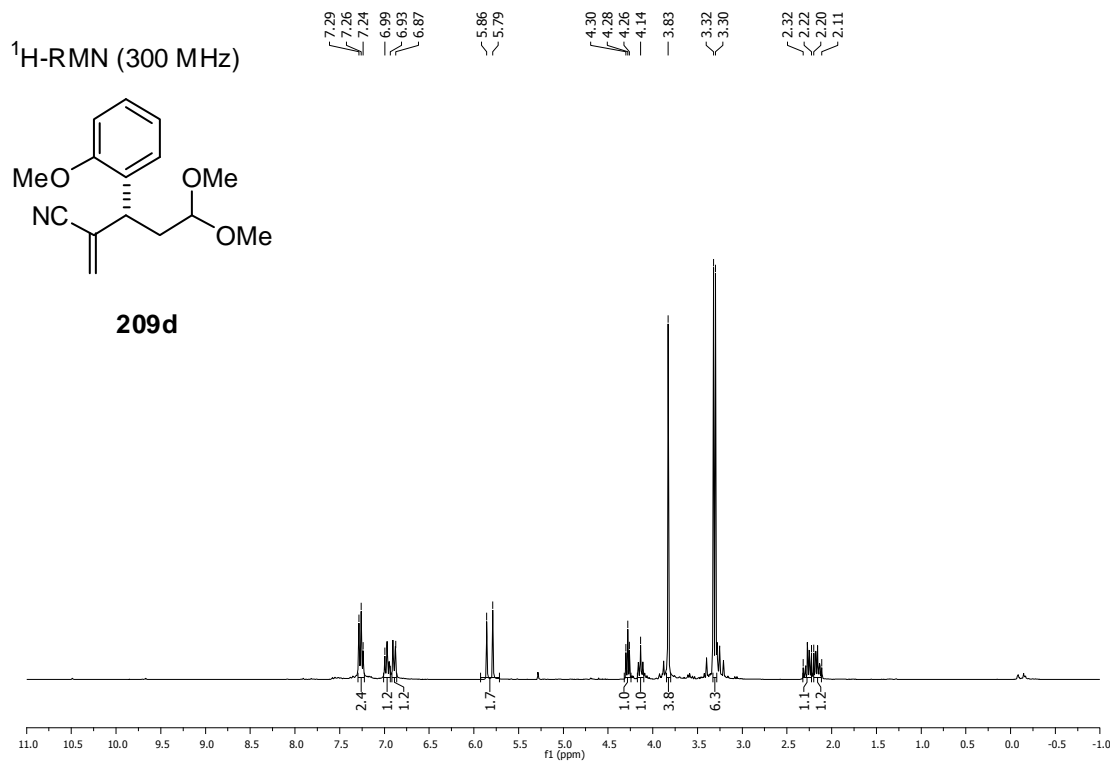
<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz)

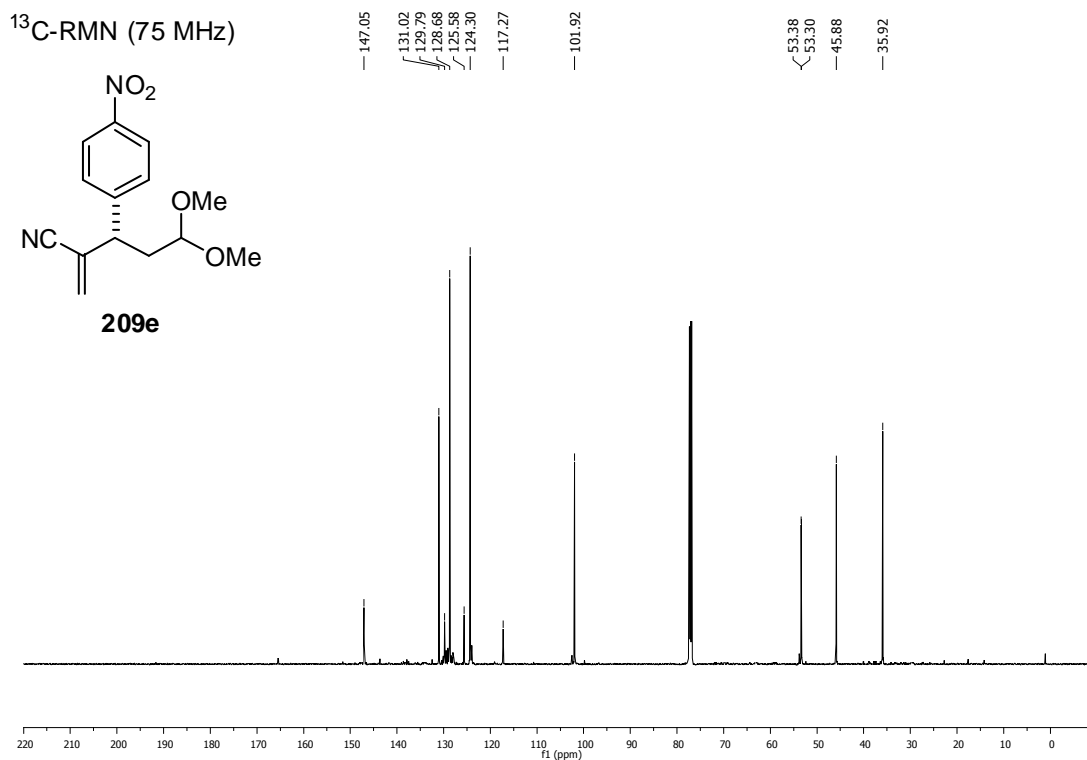
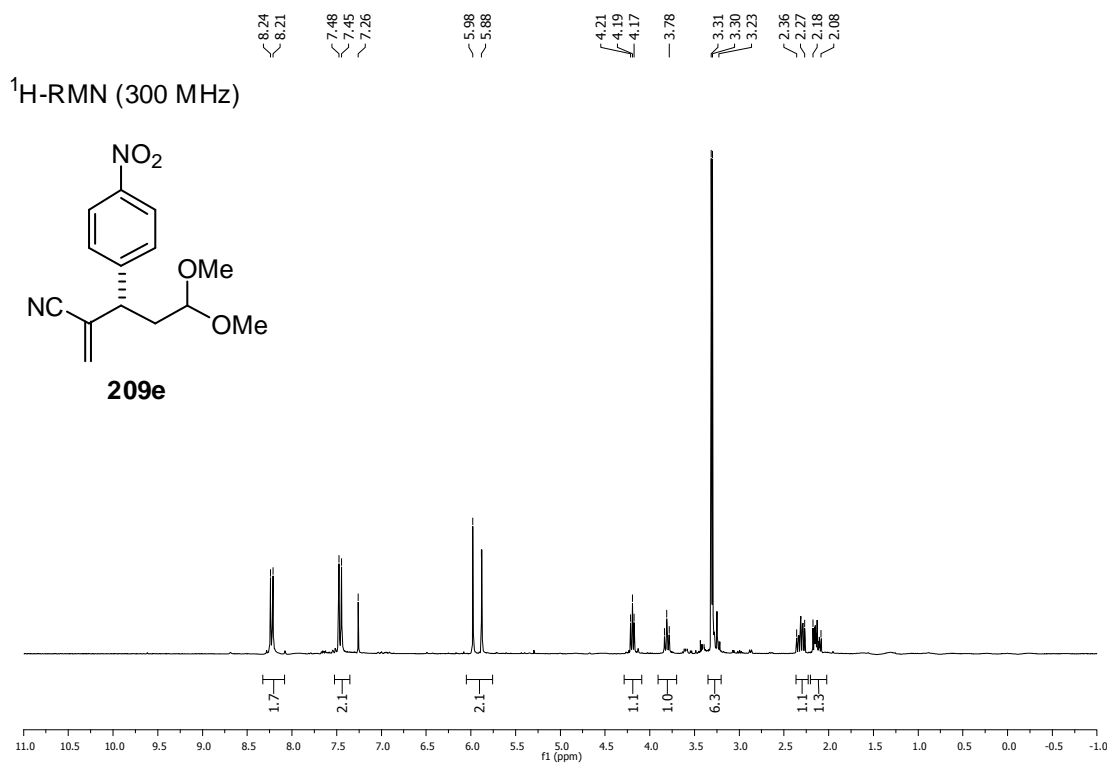


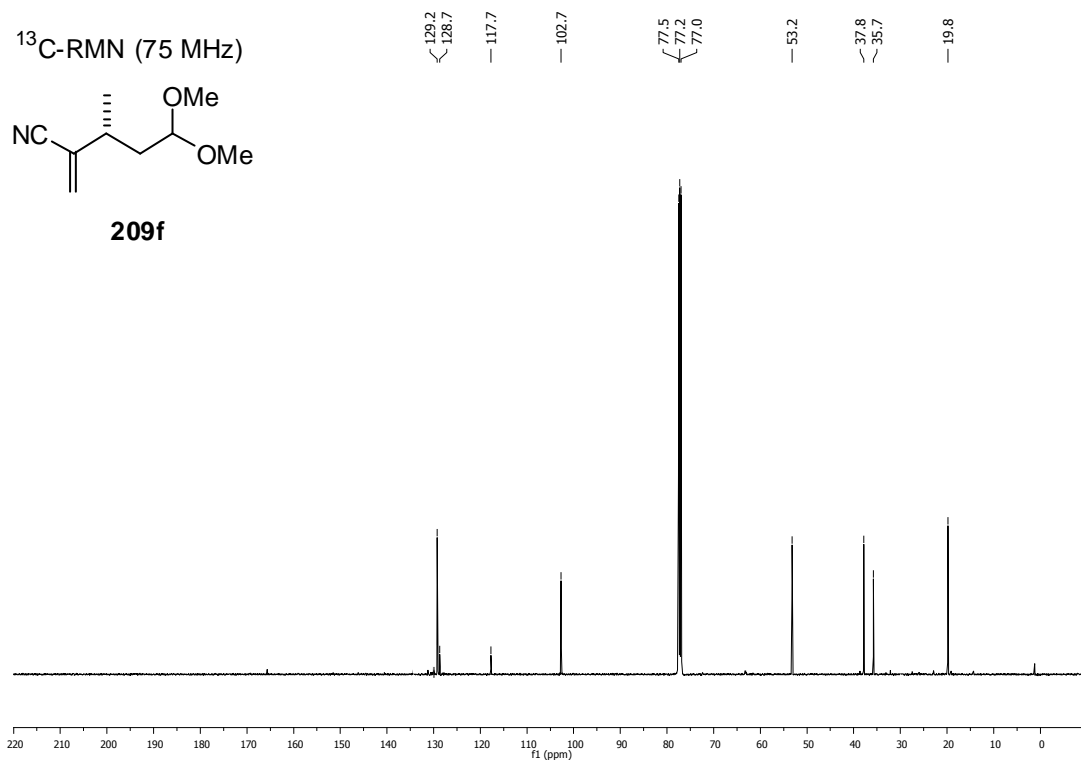
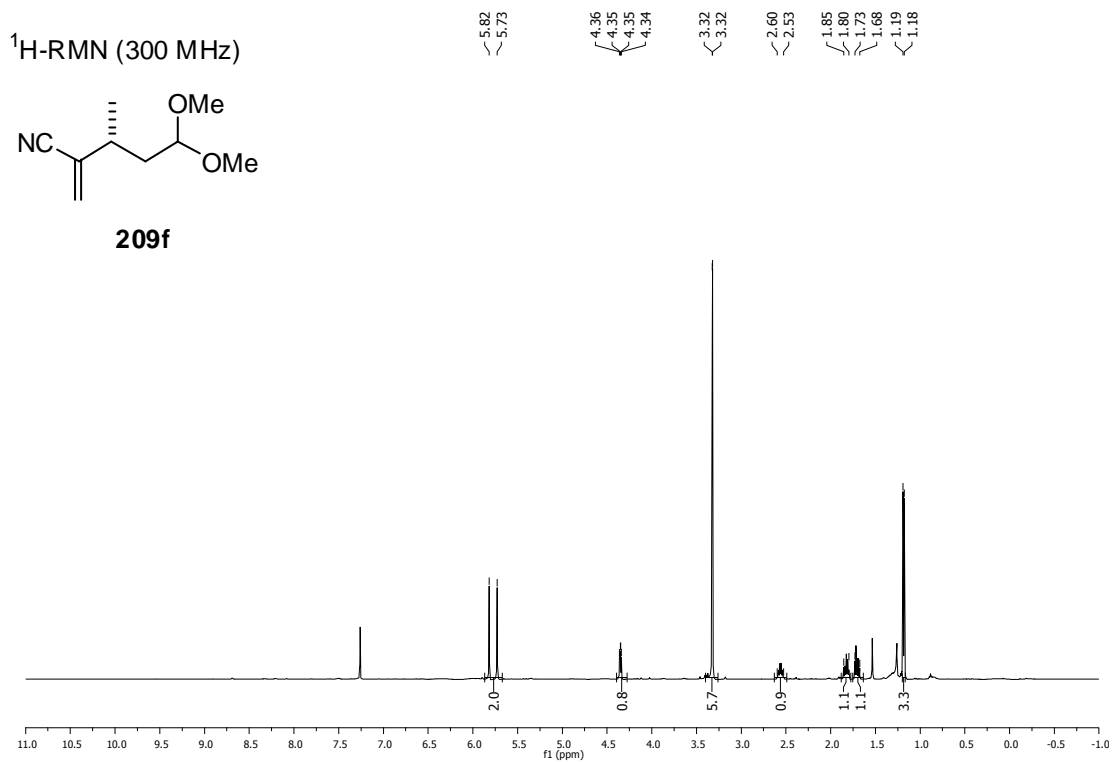
**209a**



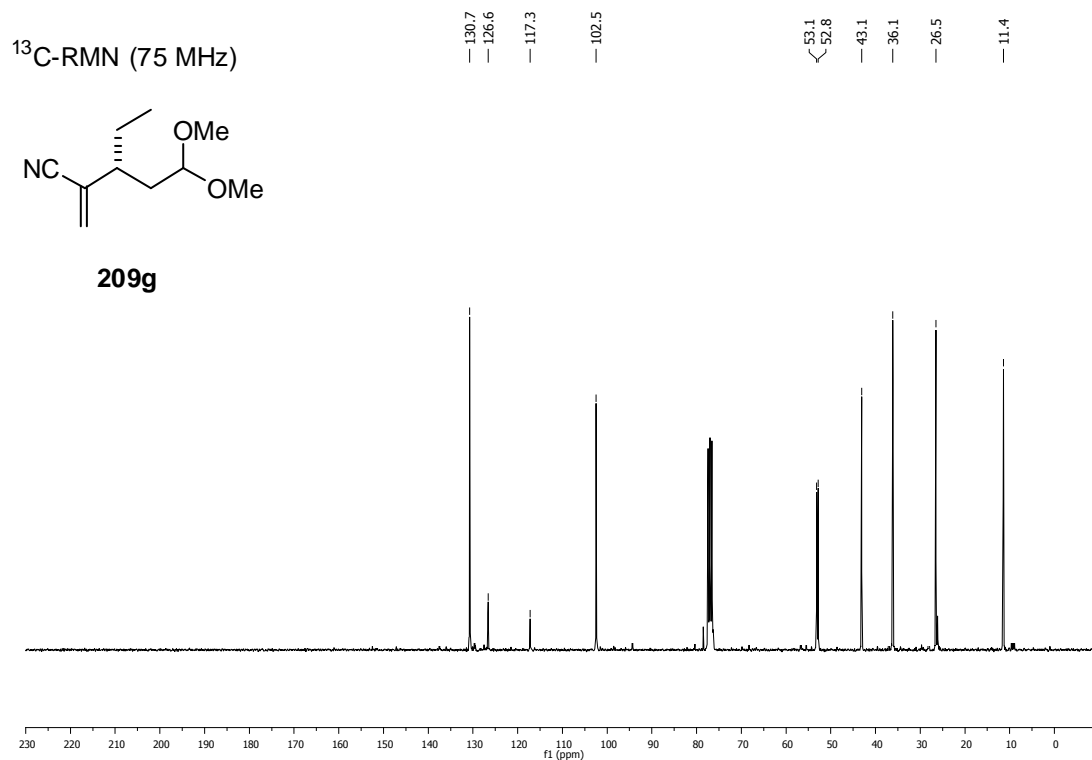
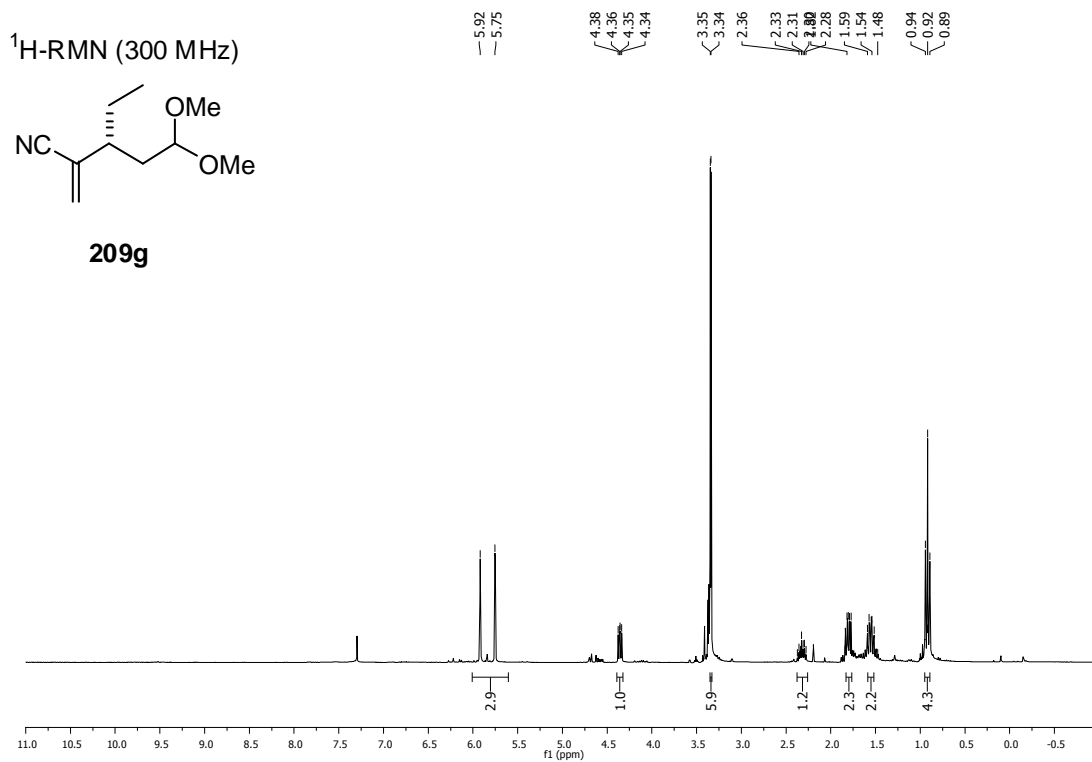
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz)<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz)

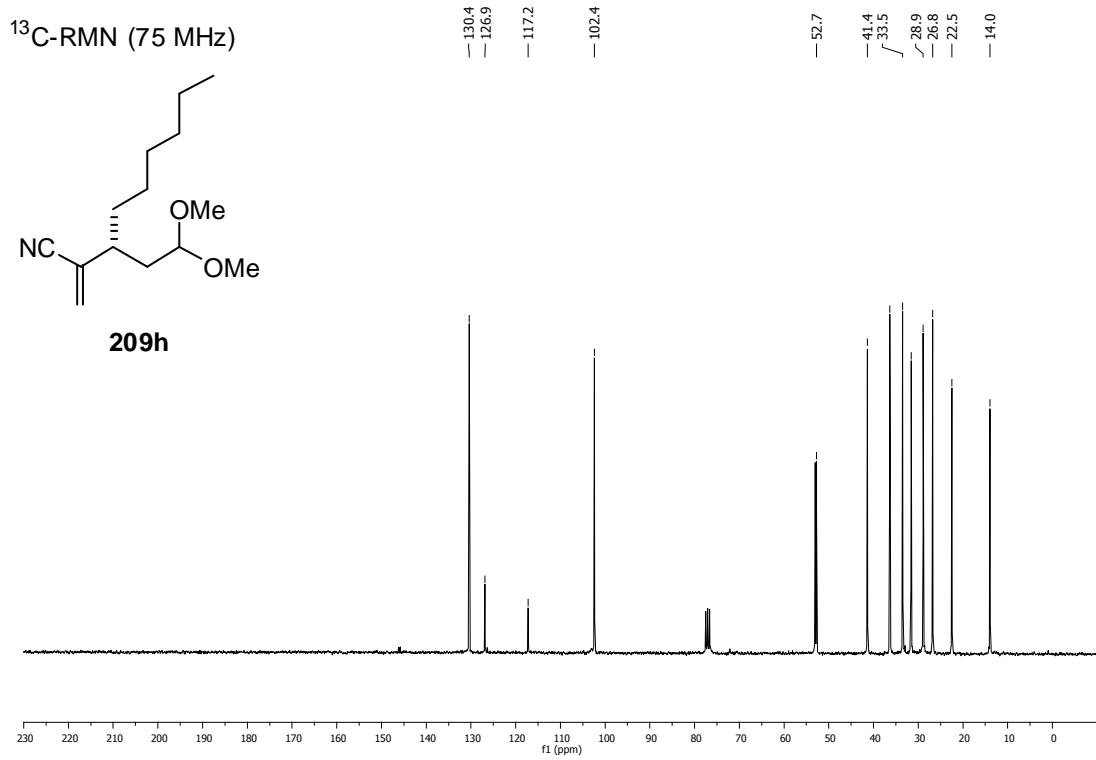
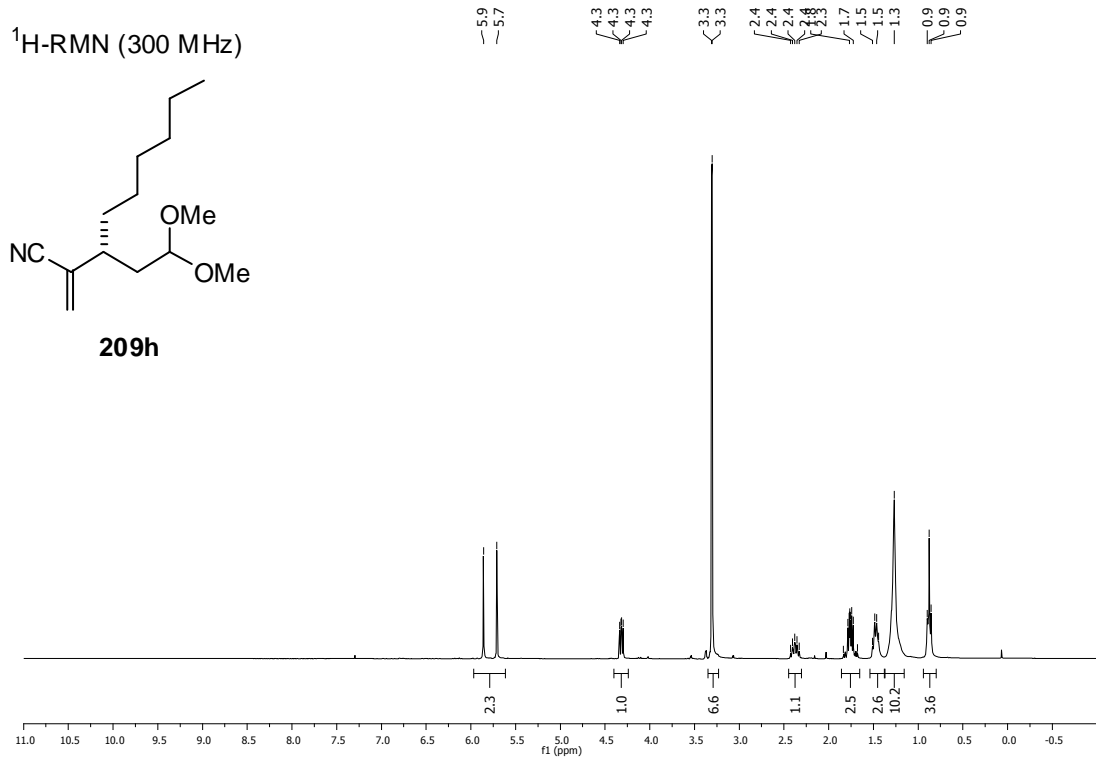


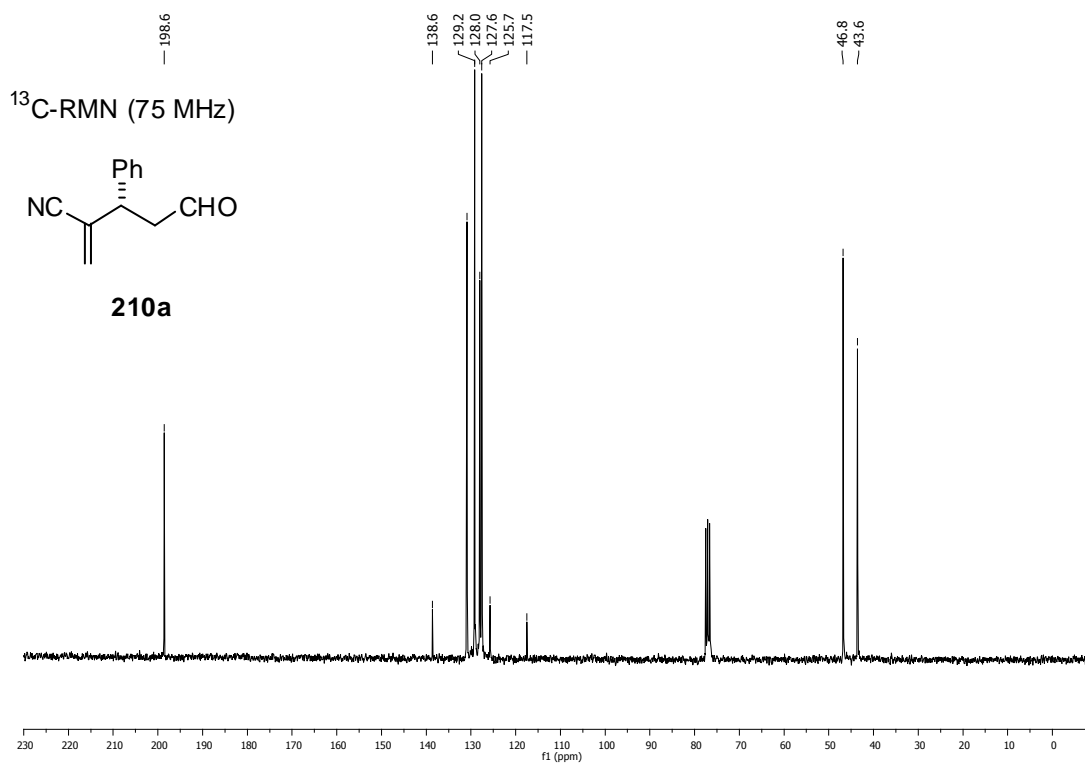
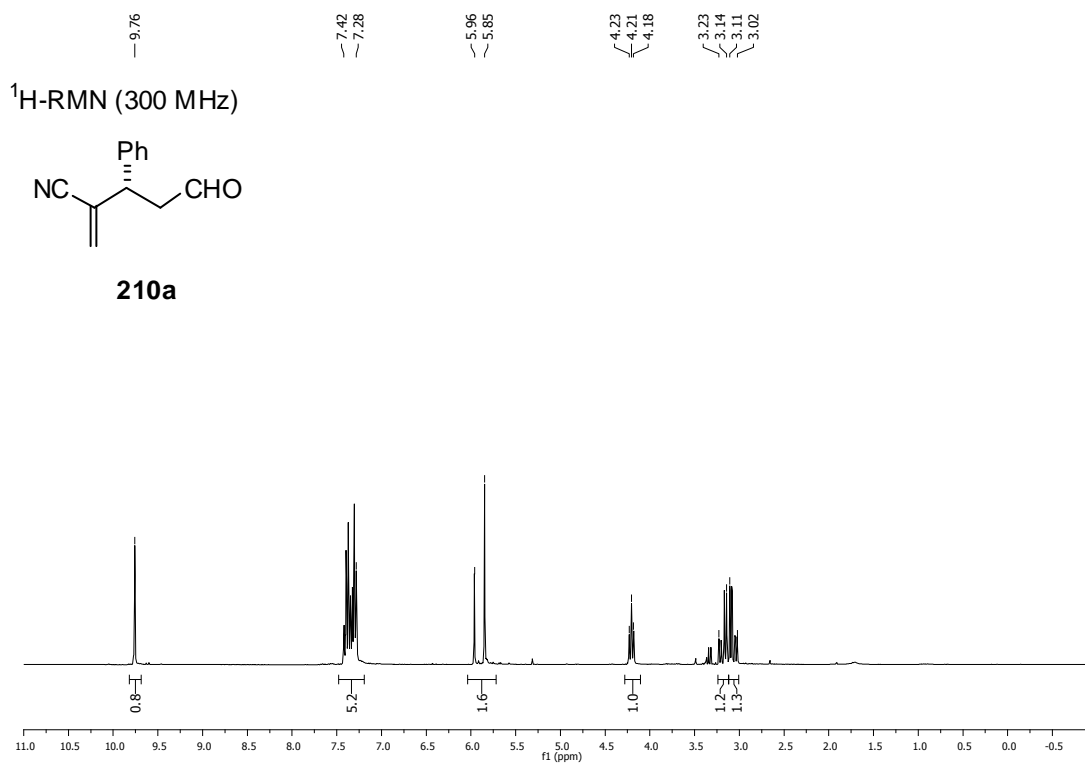


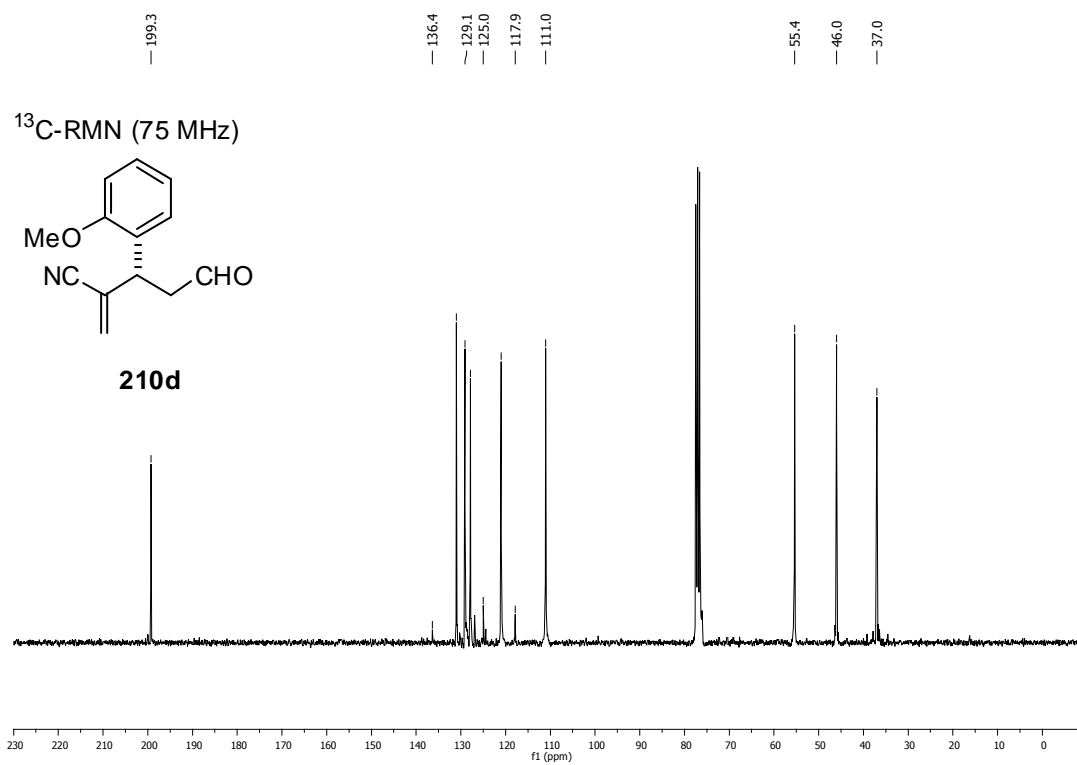
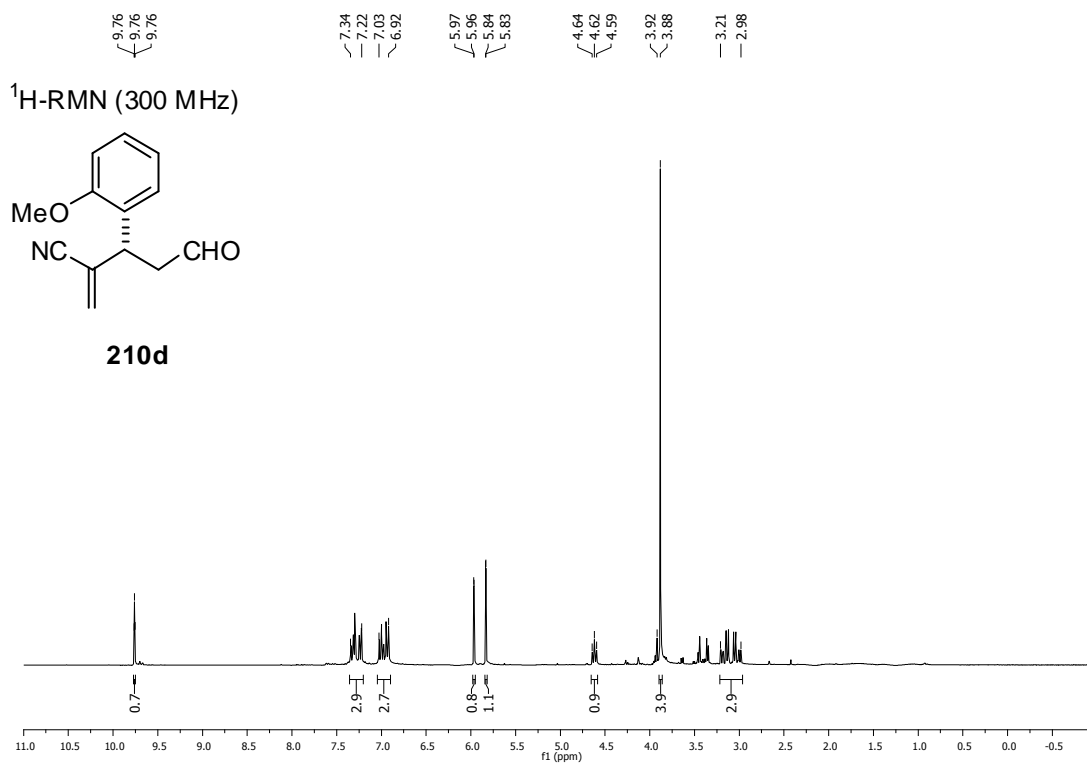


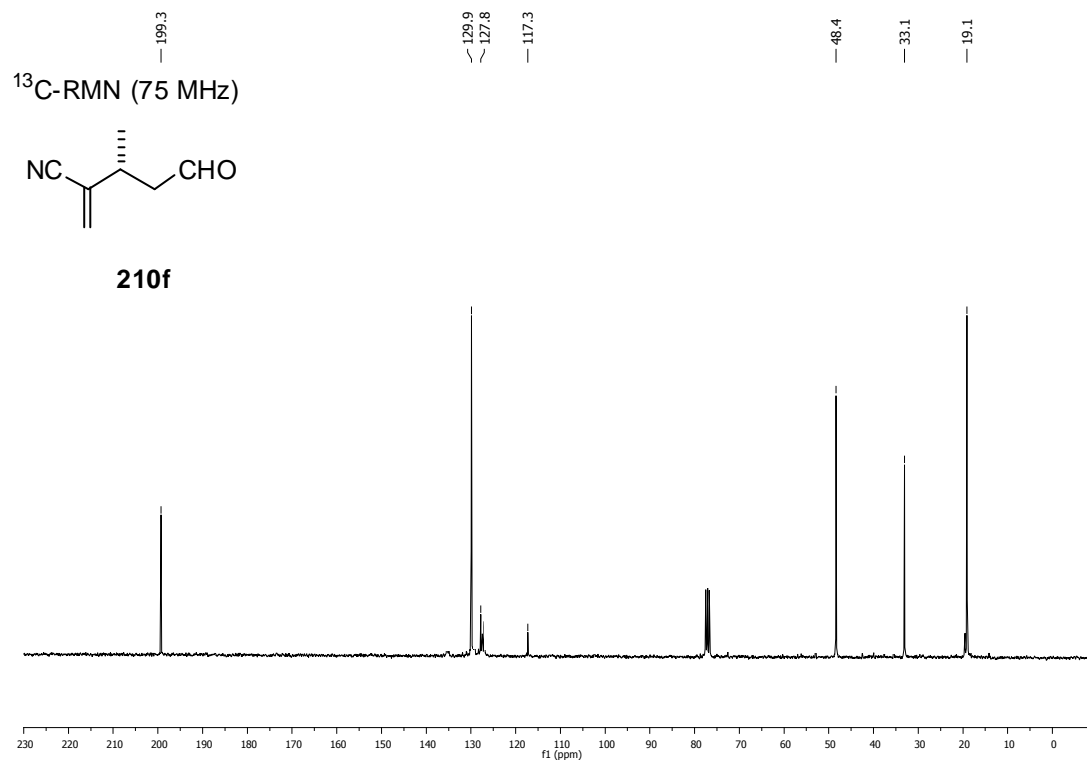
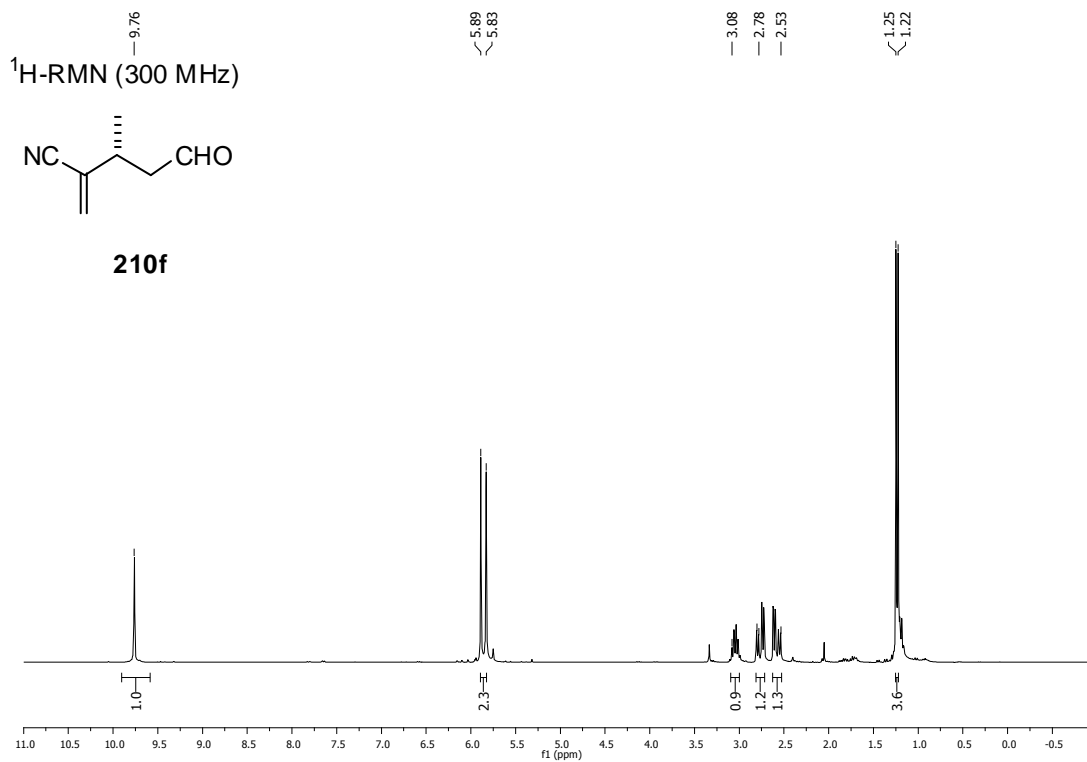


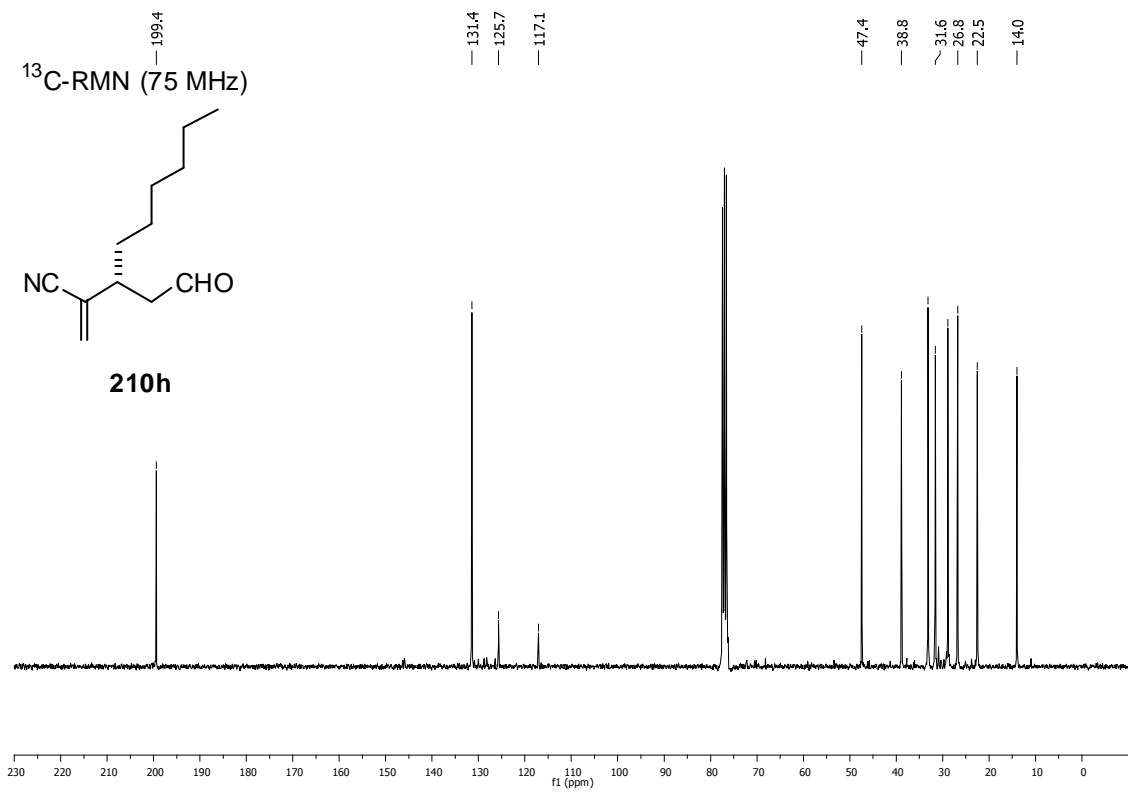
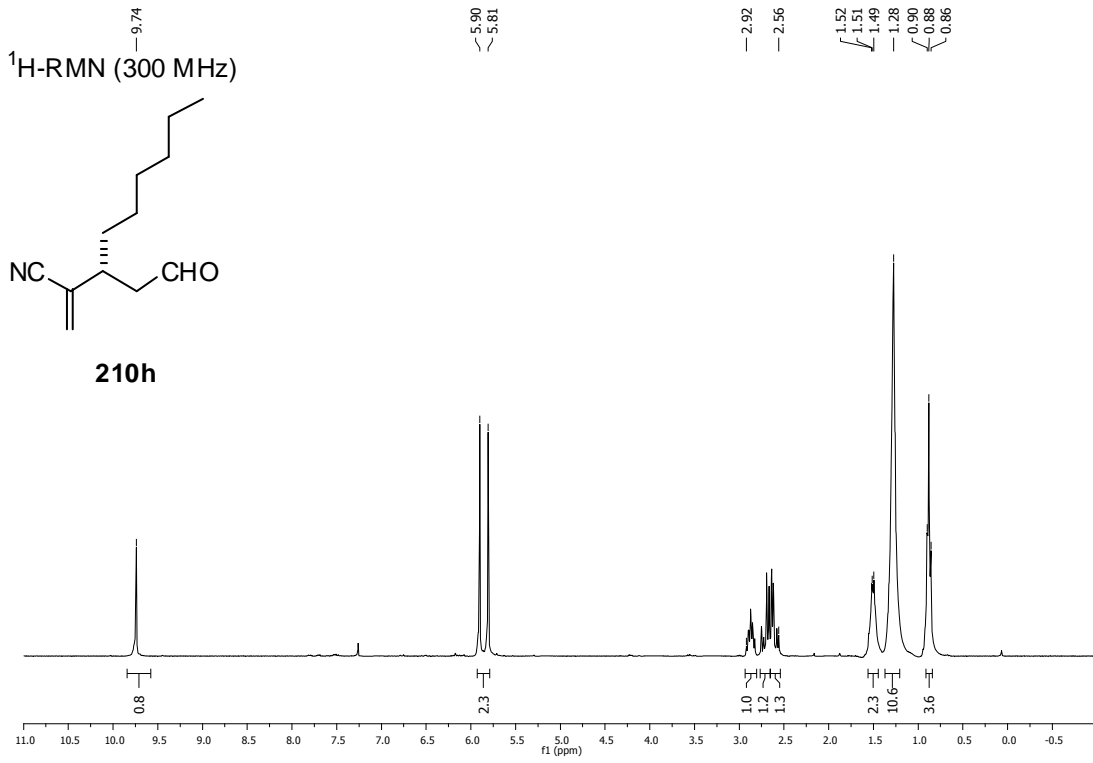


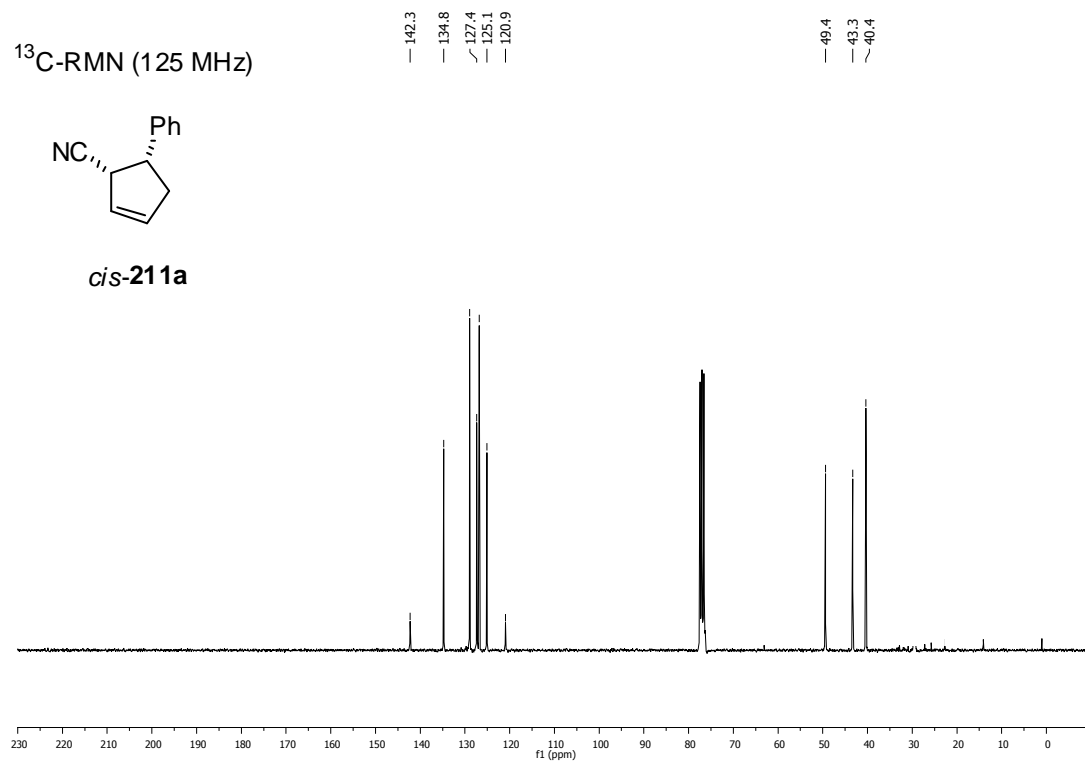
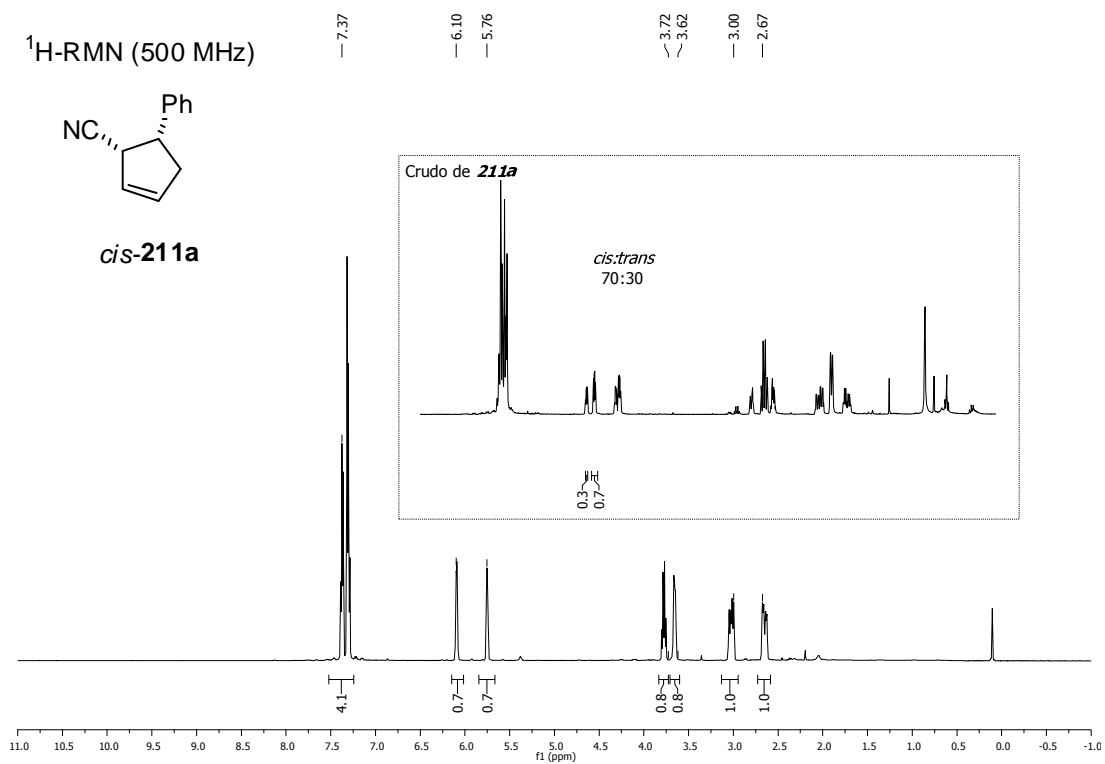


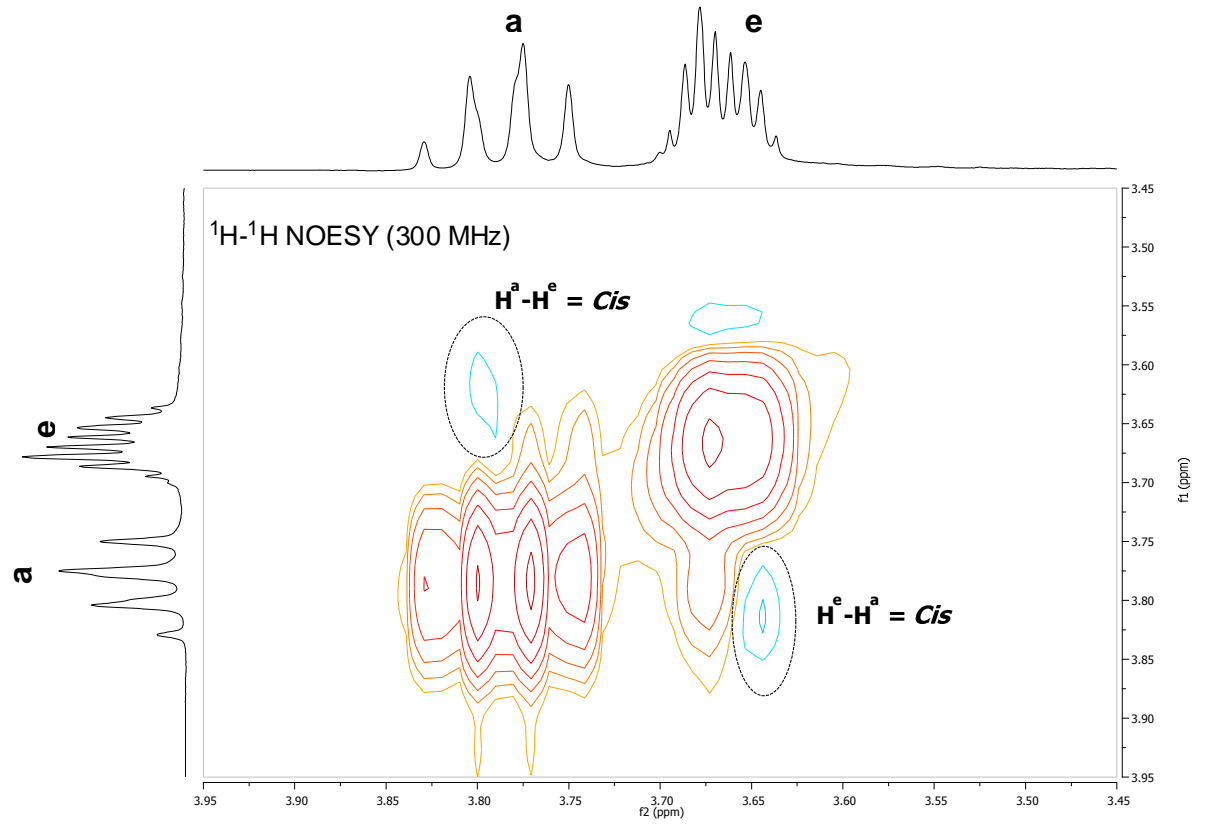
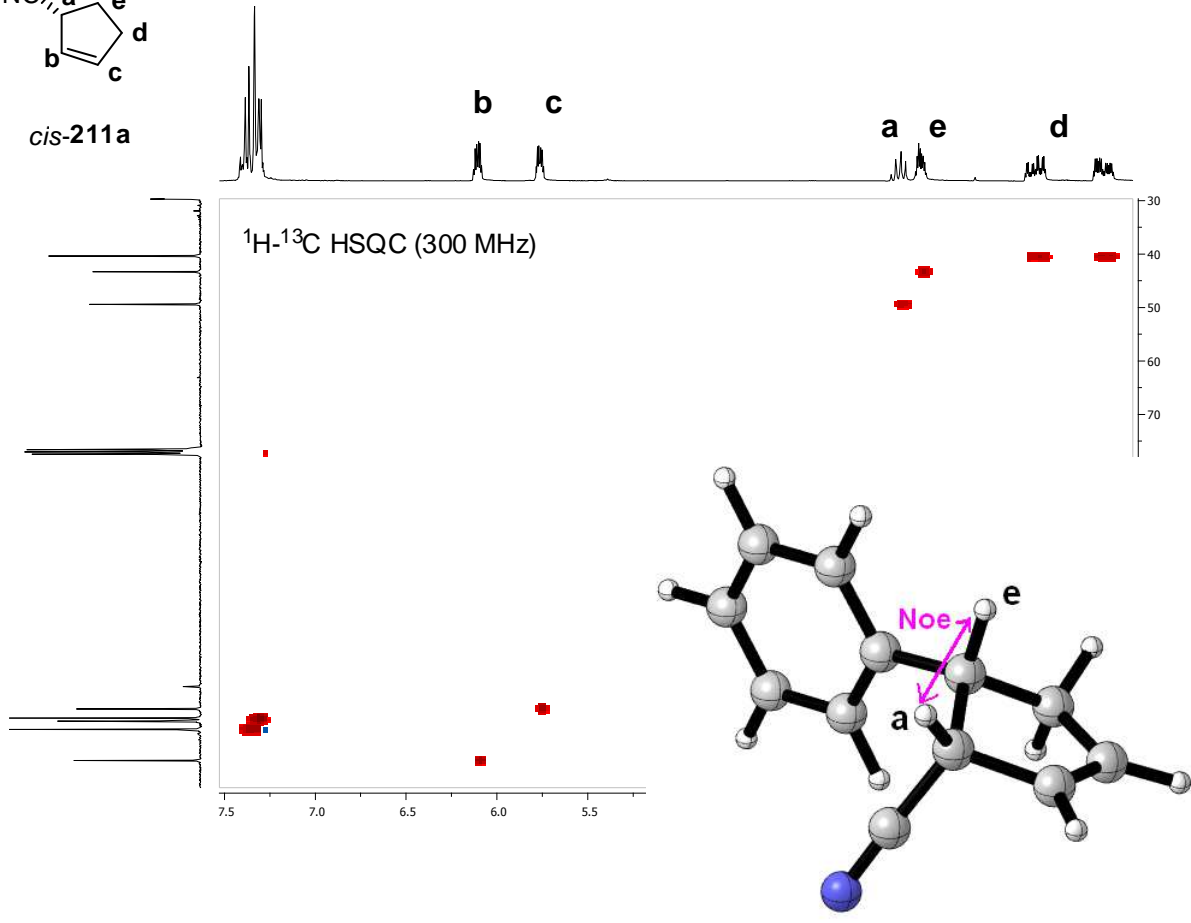
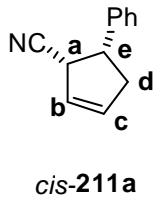




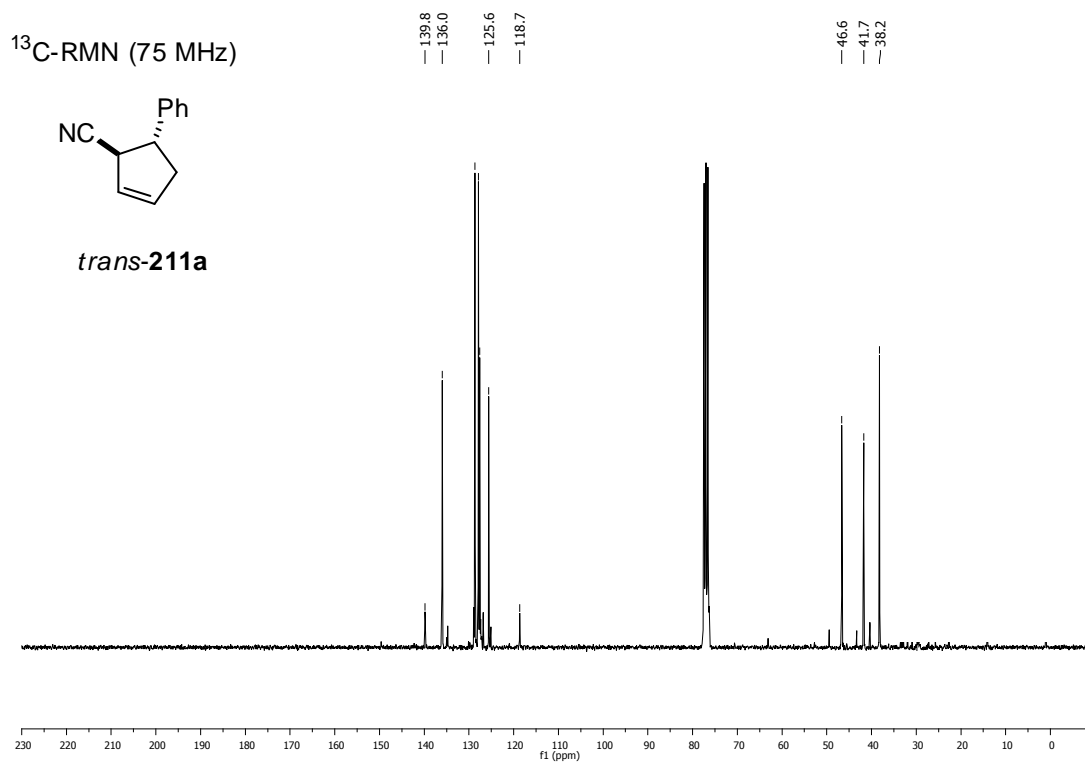
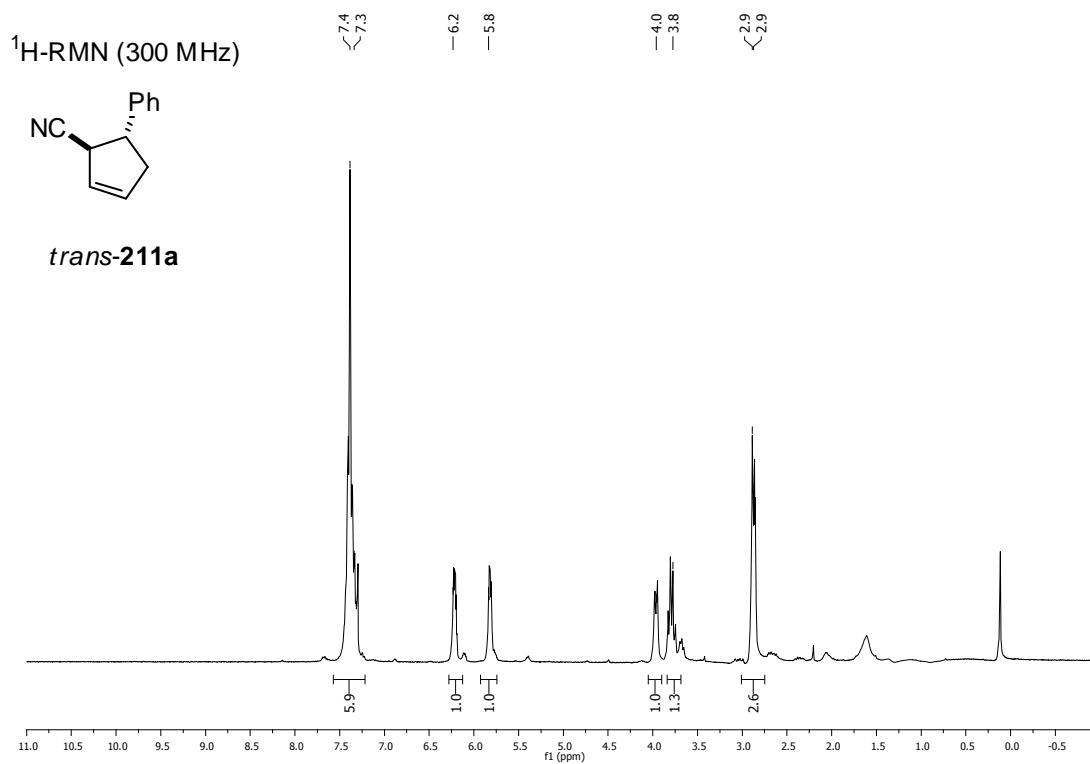




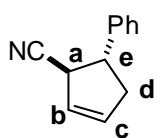




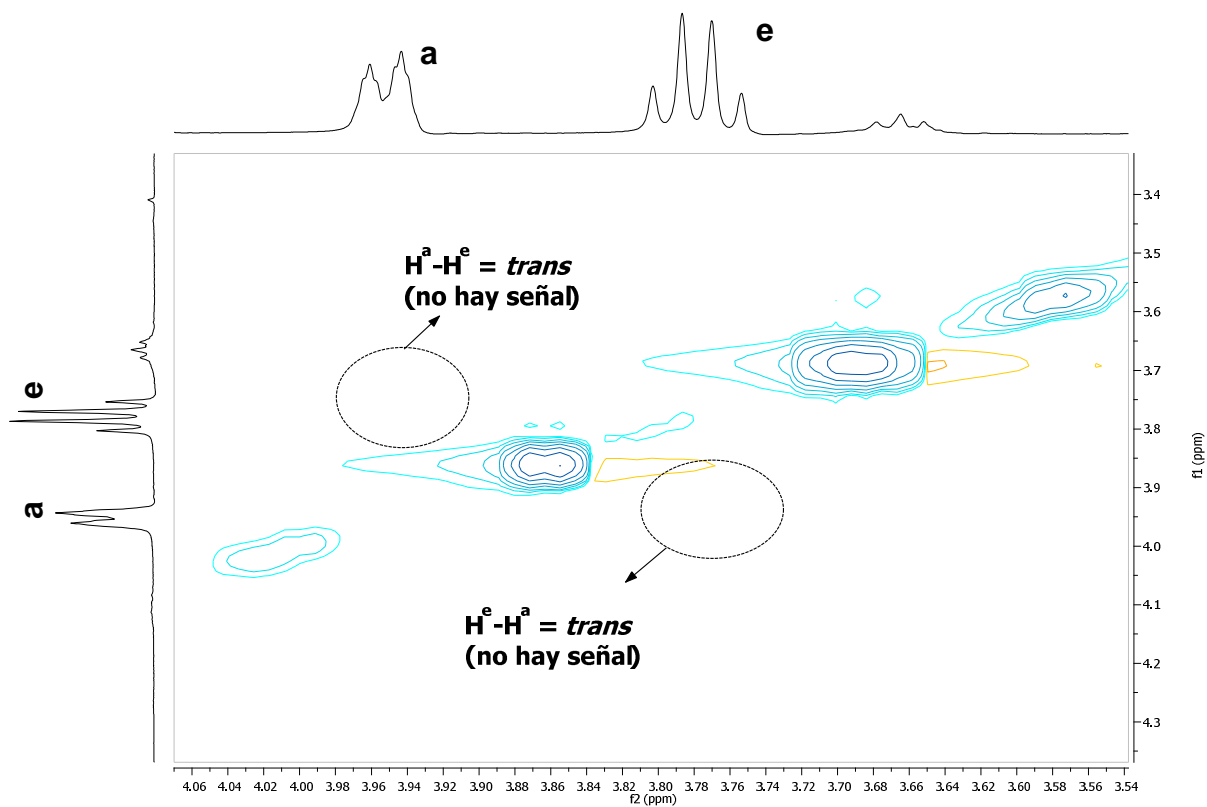
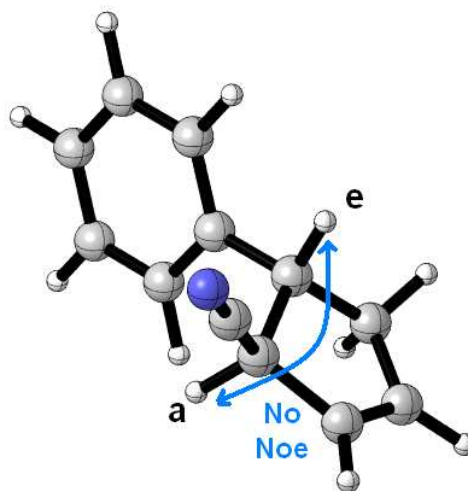


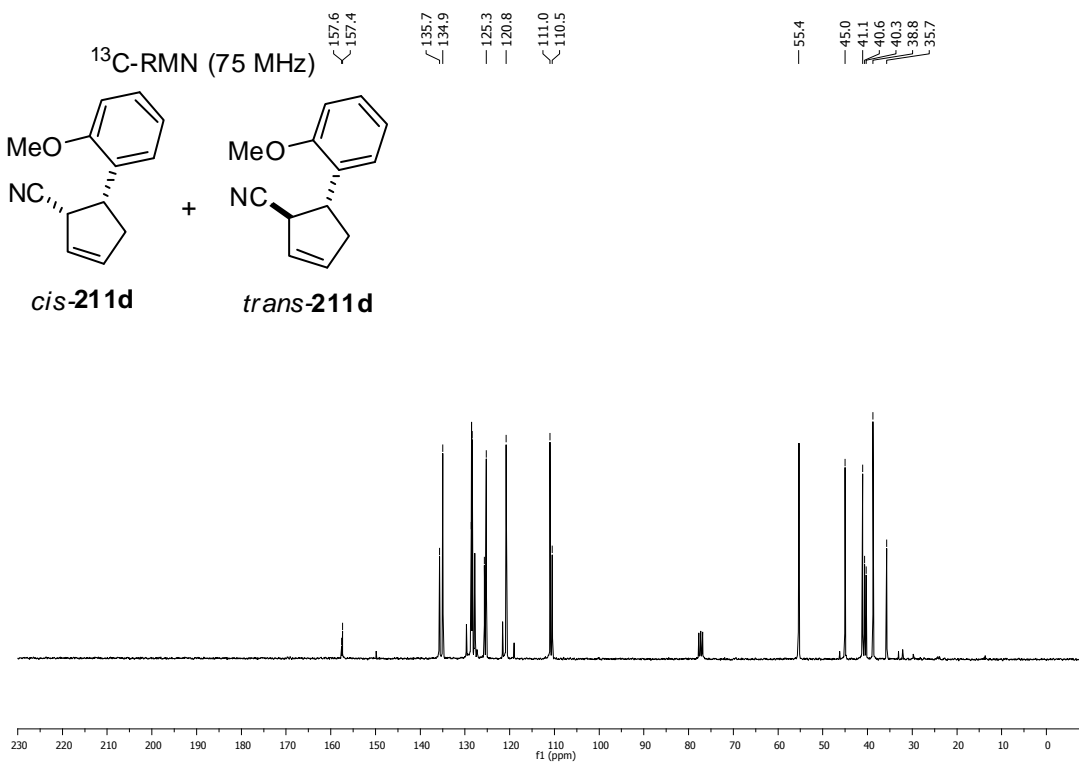
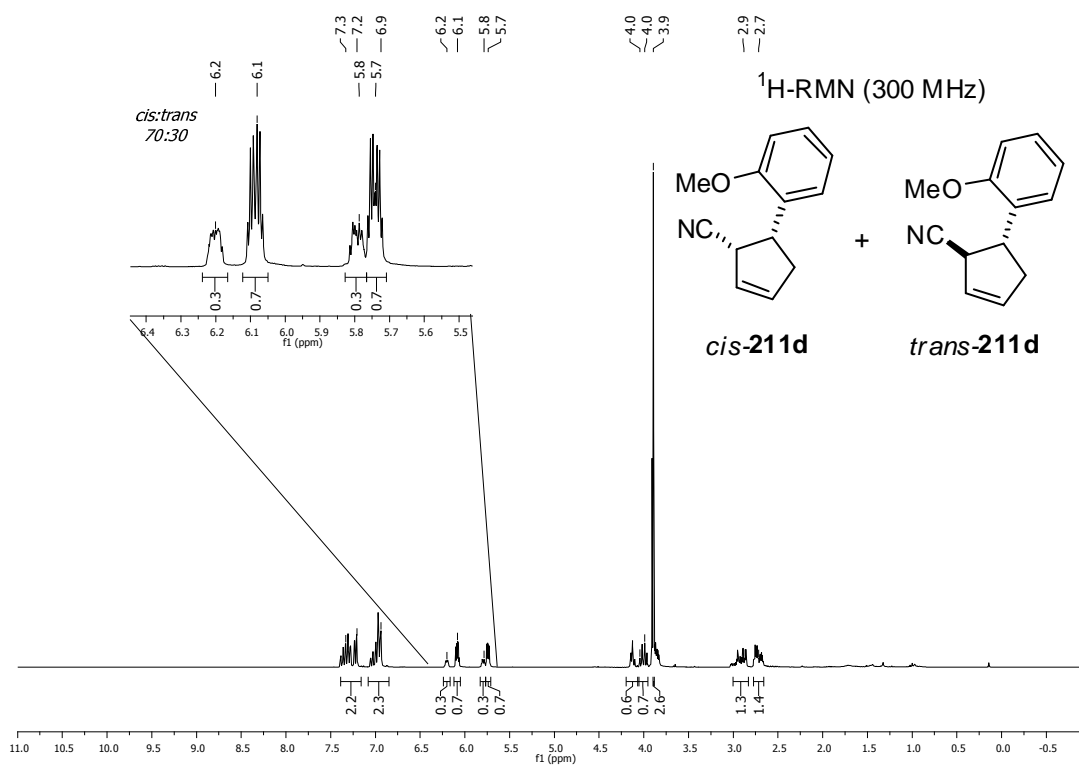


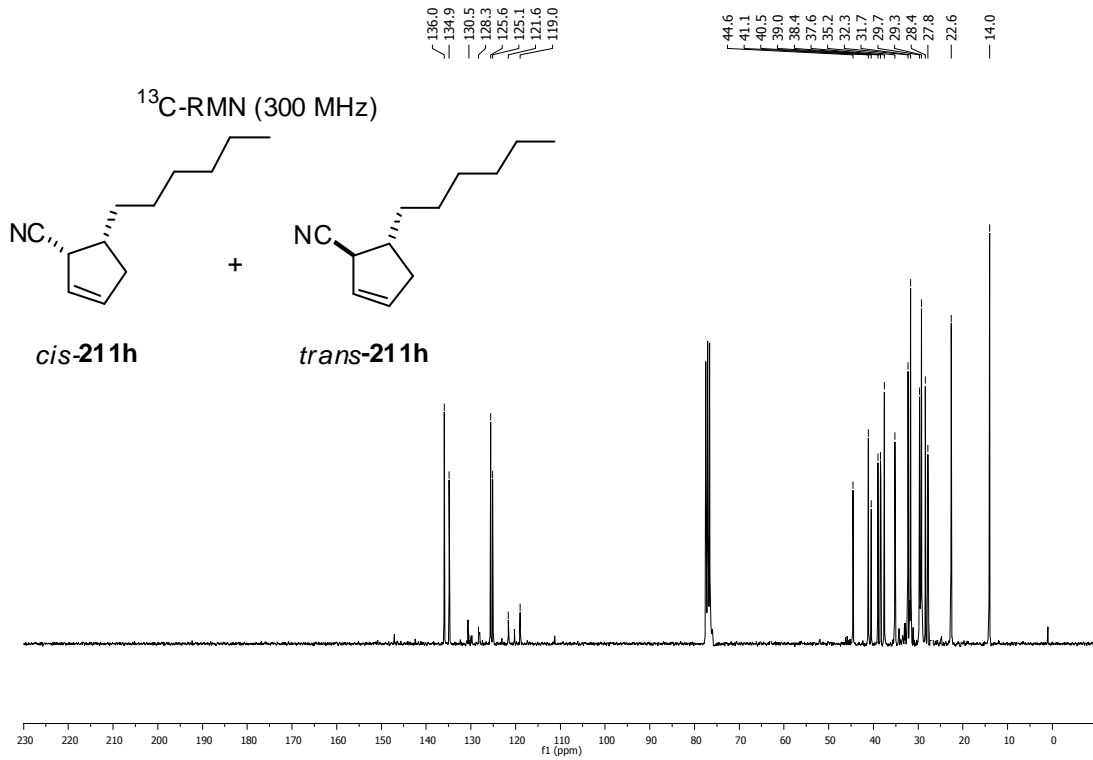
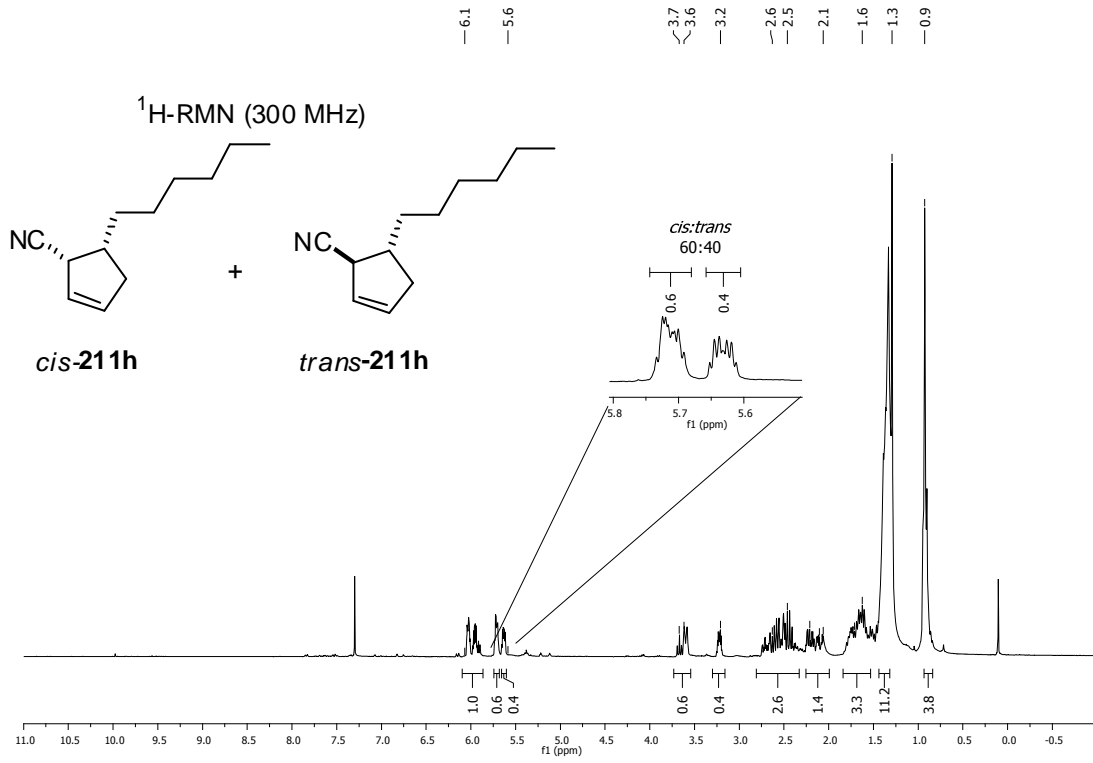
$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY (300 MHz)

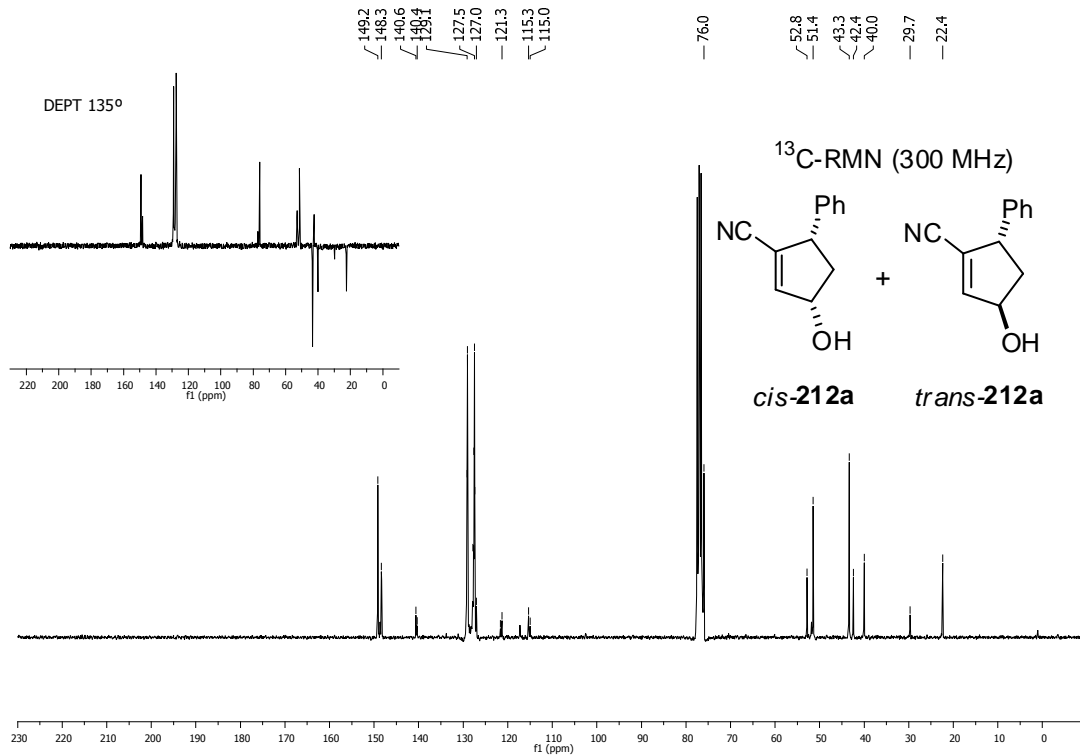
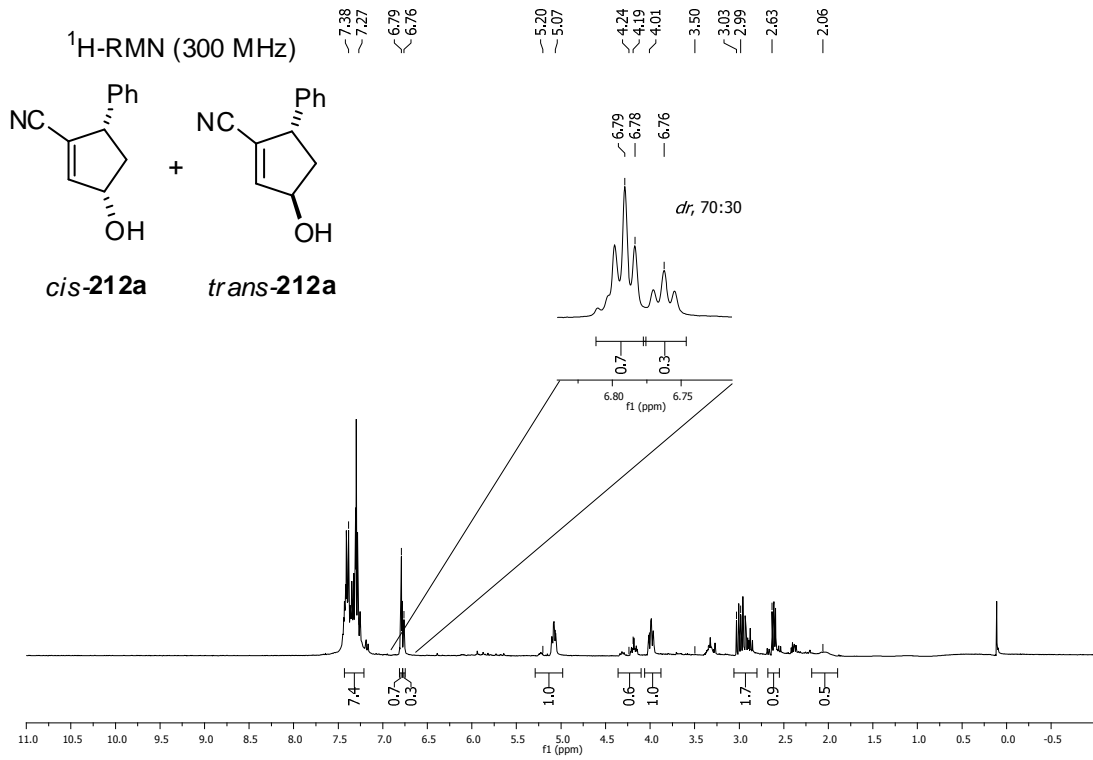


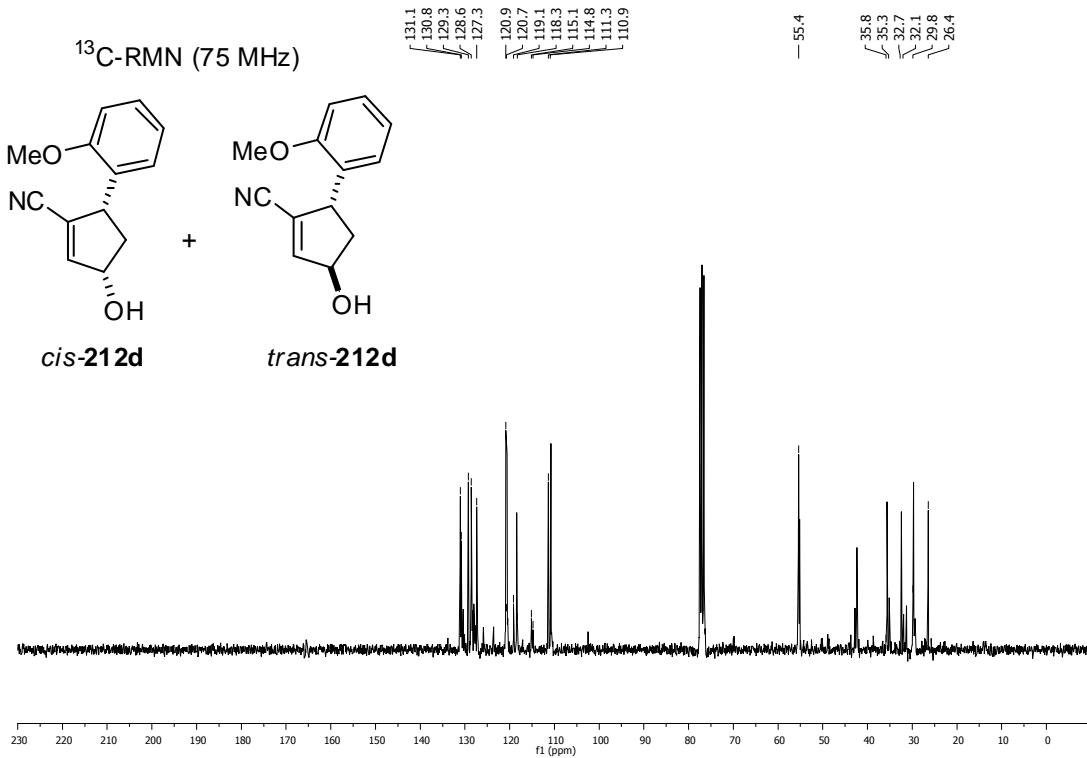
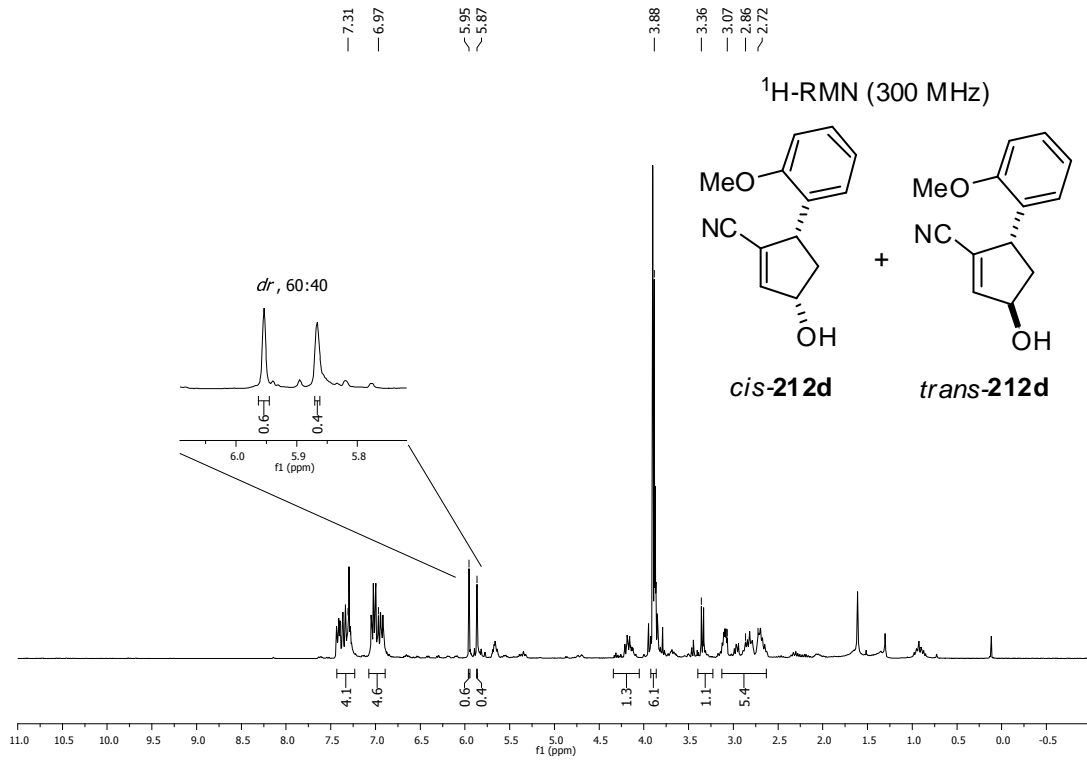
*trans*-211a

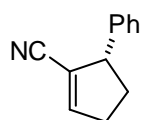




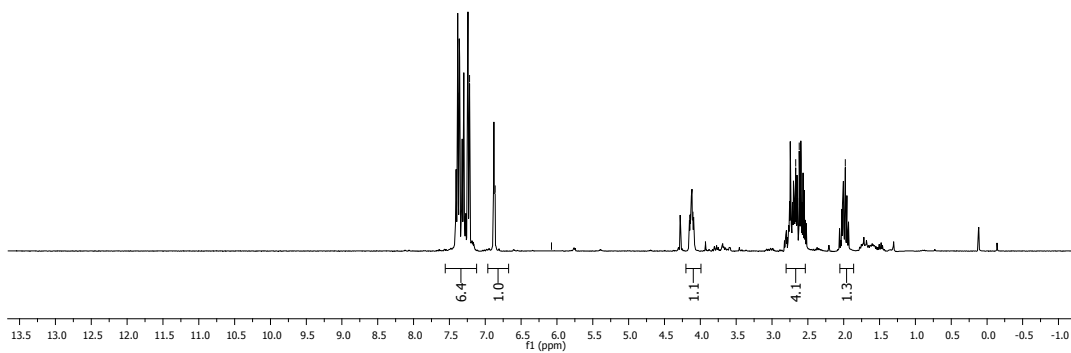
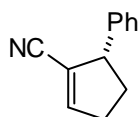




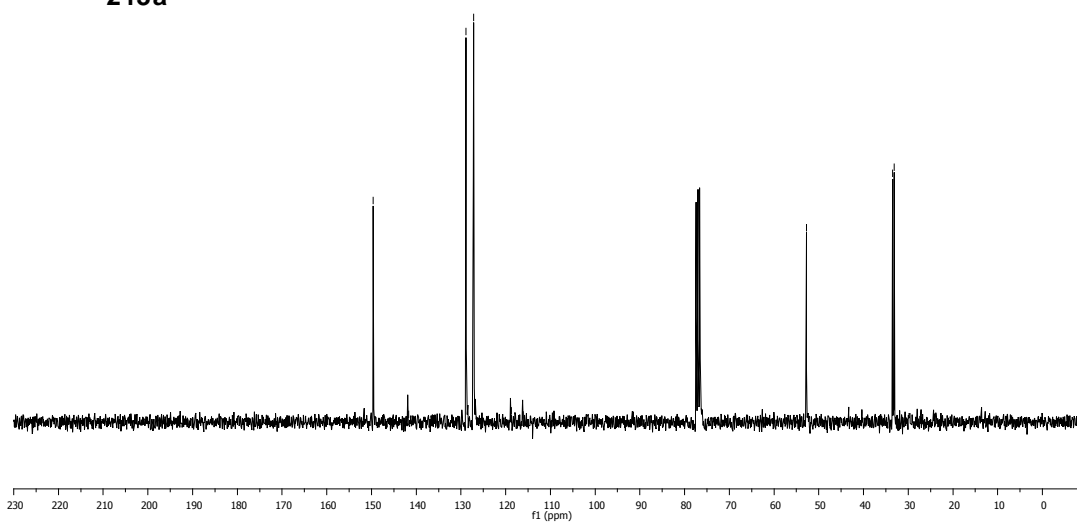


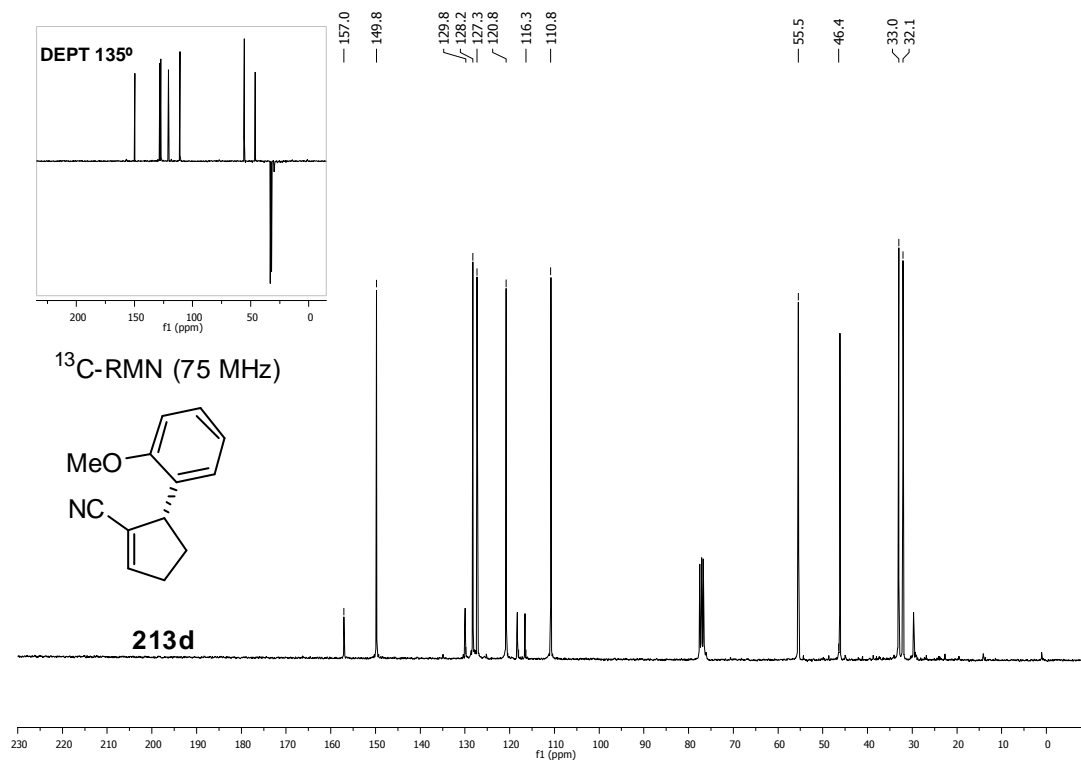
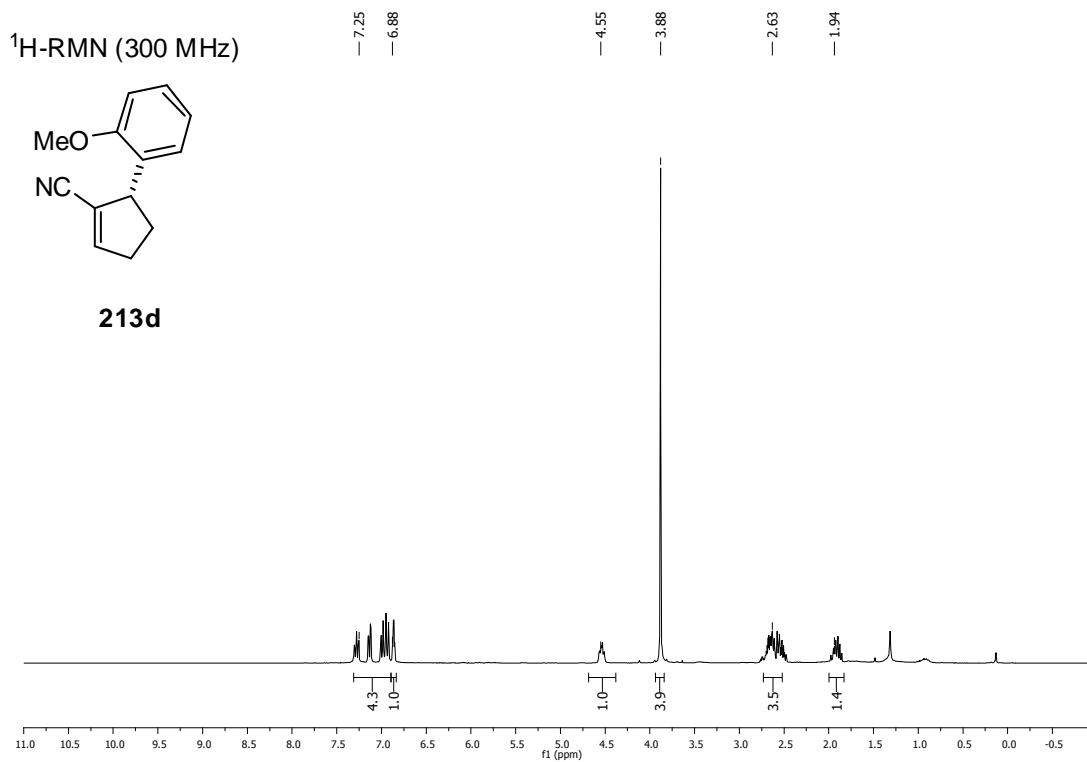
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz)

213a

7.38  
7.22  
6.86  
6.08  
4.10  
2.67  
2.64  
2.62  
1.98<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz)

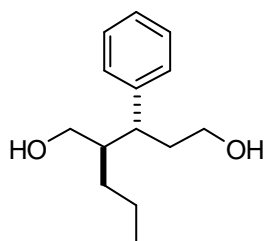
213a

149.7  
141.7  
128.9  
127.2  
118.7  
116.0  
52.8  
33.5  
33.1





### 6.4.4 Selección de cromatogramas de HPLC

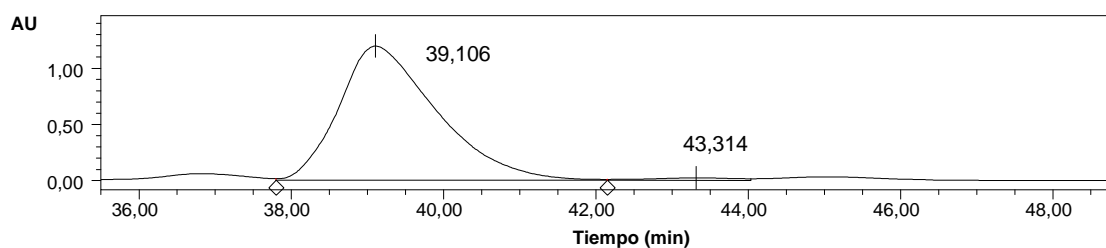


*anti-175a*

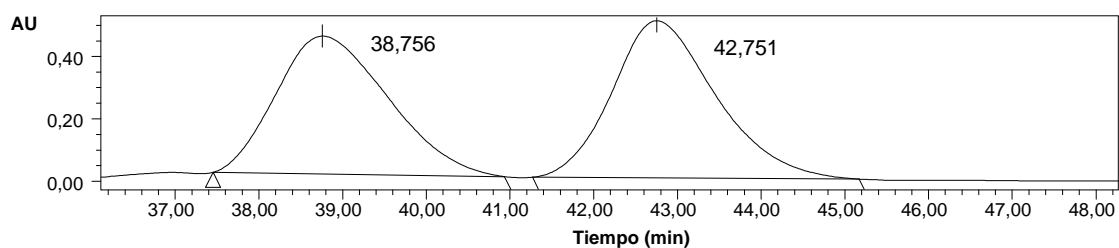
Columna: AS-H  
 Eluyente: hexano:*i*PrOH:EtOH, 97:1:2  
 Flujo = 1,0 mL/min  
 $\lambda = 210 \text{ nm}$

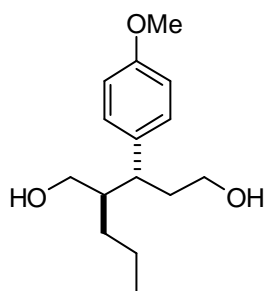
	Tiempo de retención (min)	Área (%)
1	39,1	98,35
2	43,3	1,65

**ee = 97%**  
**(Cat. C5)**



Racémico:



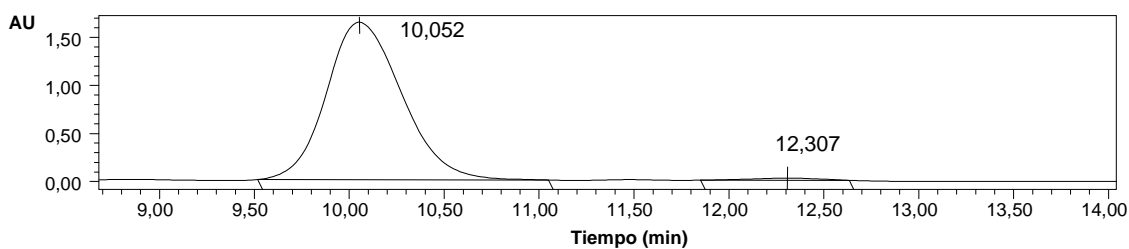


*anti*-175c

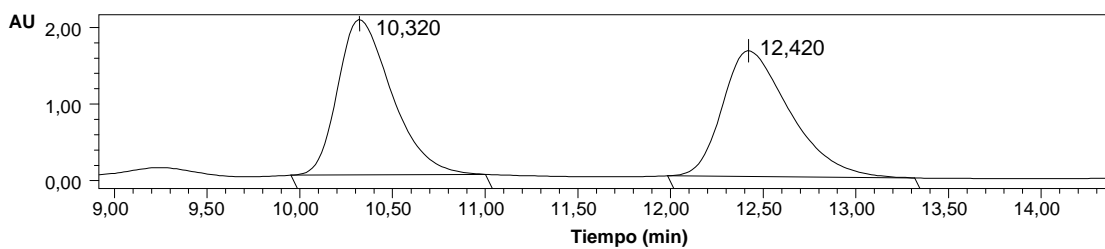
Columna: AS-H  
 Eluyente: hexano:*i*PrOH:EtOH, 90:6:4  
 Flujo = 1,0 mL/min  
 $\lambda = 230 \text{ nm}$

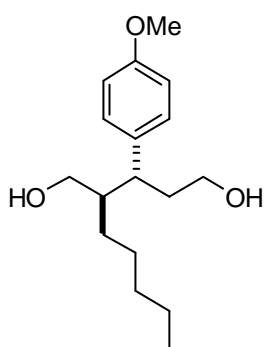
	Tiempo de retención (min)	Área (%)
1	10,1	98,84
2	12,3	1,16

**ee = 98%**  
**(Cat. C5)**



Racémico:

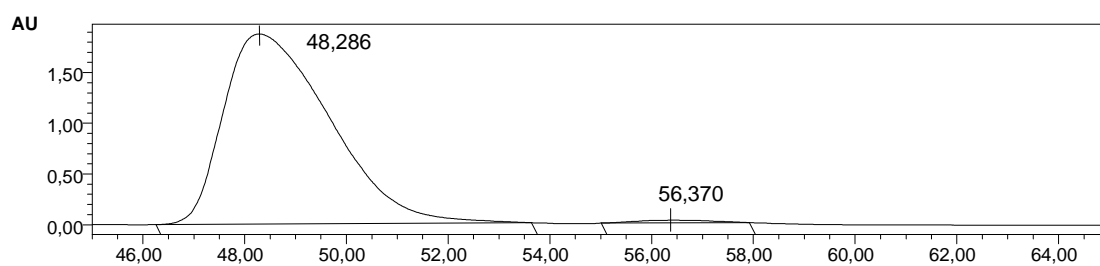


*anti-175d*

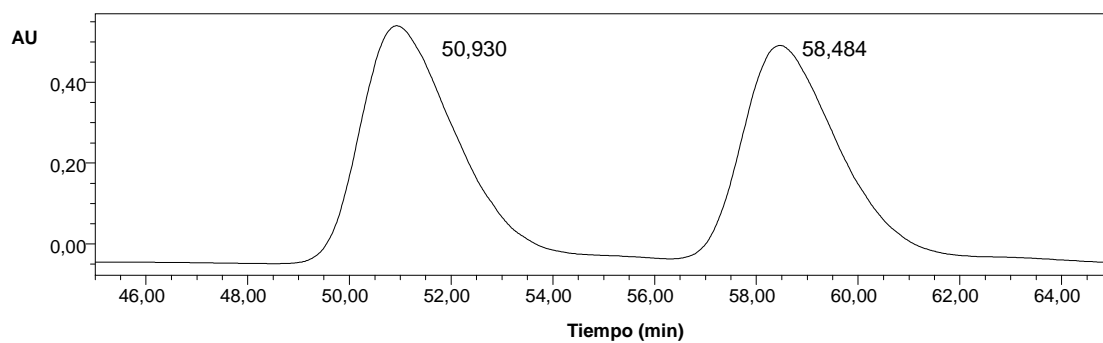
Columna: IA  
Eluyente: hexano:PrOH, 98:2  
Flujo = 0,3 mL/min  
 $\lambda = 230$  nm

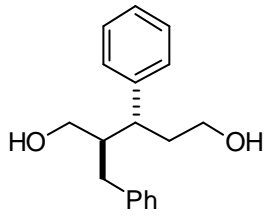
	Tiempo de retención (min)	Área (%)
1	48,3	98,98
2	56,4	1,02

ee = 98%  
(Cat. C5)



Racémico:



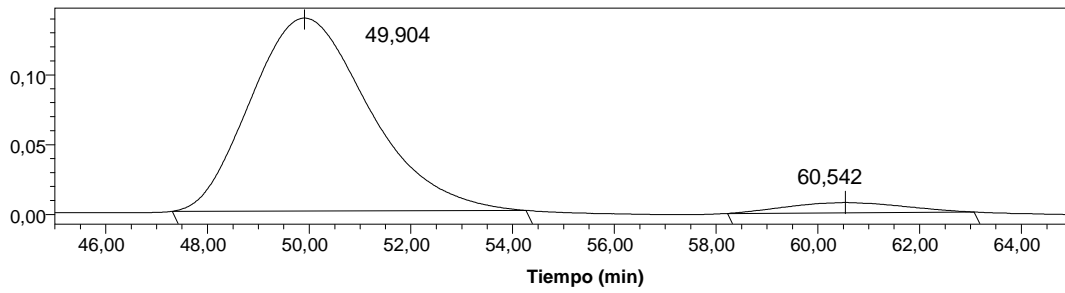


*anti-175e*

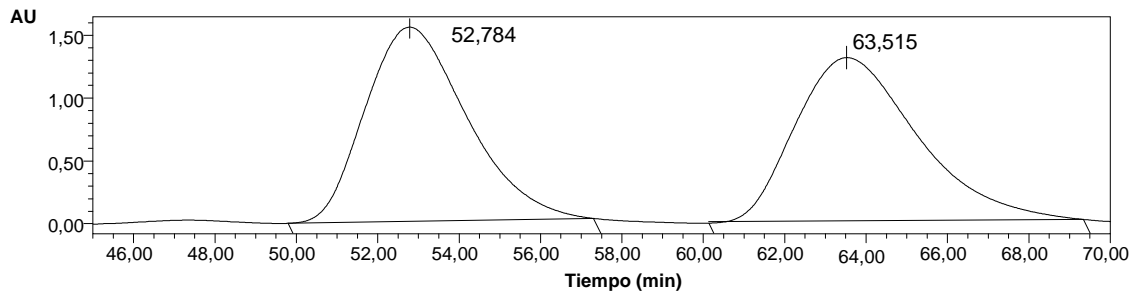
Columna: IA  
 Eluyente: hexano:PrOH, 98:2  
 Flujo = 0,5 mL/min  
 $\lambda = 240 \text{ nm}$

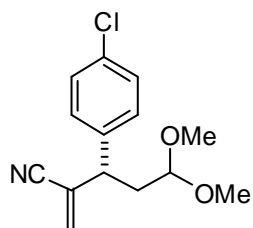
	Tiempo de retención (min)	Área (%)
1	49,9	95,09
2	60,5	4,91

**ee = 90%**  
**(Cat. C4)**



Racémico:



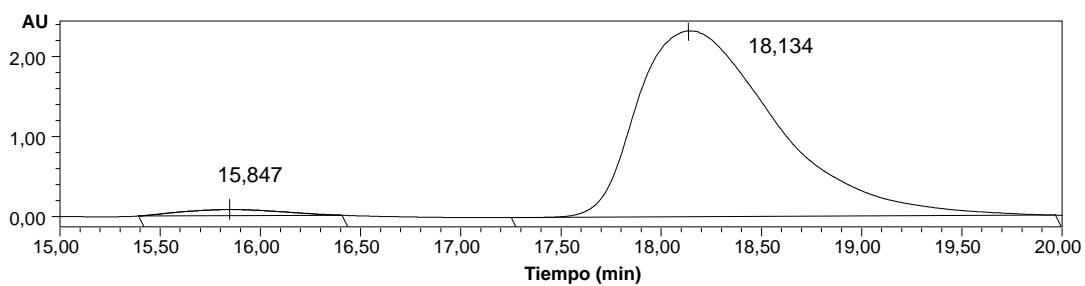


209b

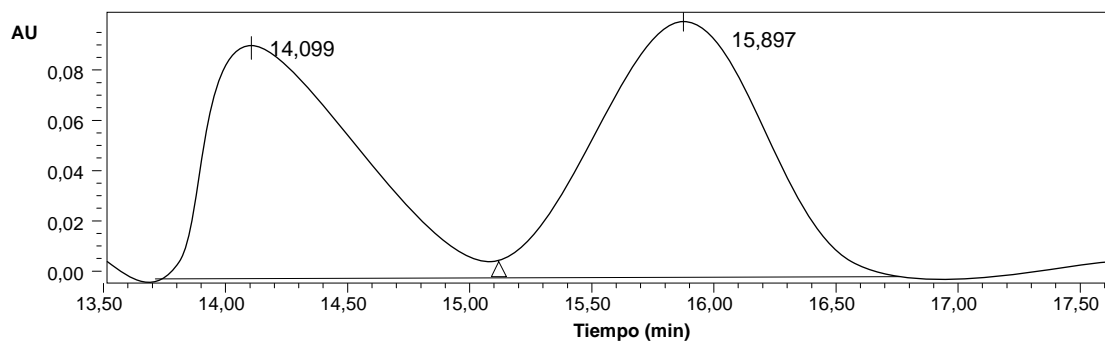
Columna: AD-H  
Eluyente: hexano: *i*PrOH, 95:5  
Flujo = 0,5 mL/min  
 $\lambda = 210$  nm

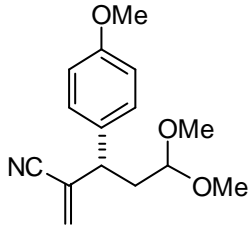
	Tiempo de retención (min)	Área (%)
1	15,8	2,35
2	18,1	97,65

ee = 95%  
(Cat. C1)



Racémico:



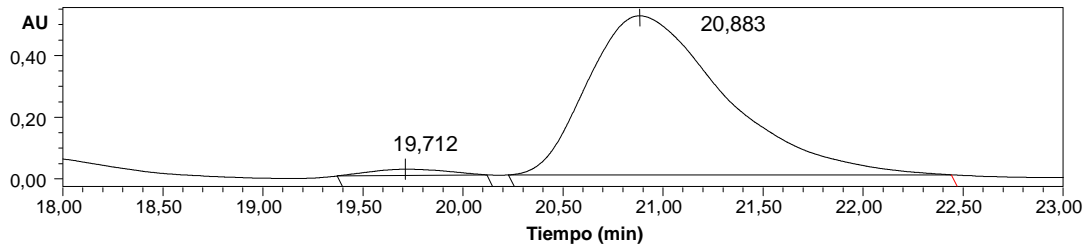


209c

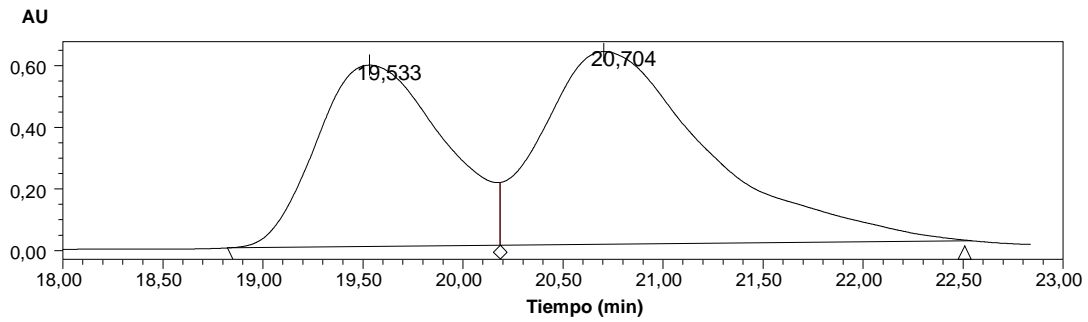
Columna: AD-H  
 Eluyente: hexano:*i*PrOH, 95:5  
 Flujo = 0,5 mL/min  
 $\lambda = 210 \text{ nm}$

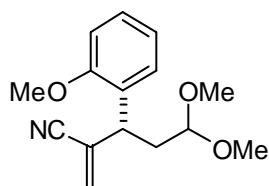
	Tiempo de retención (min)	Área (%)
1	19,7	2,14
2	20,9	97,86

**ee = 96%**  
**(Cat. C1)**



Racémico:



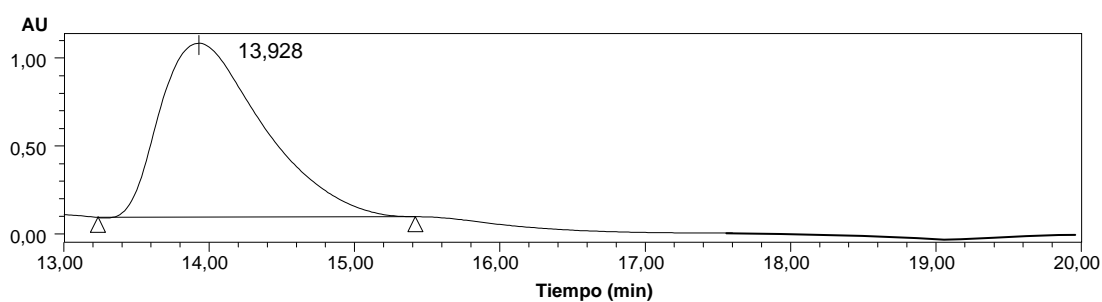


209d

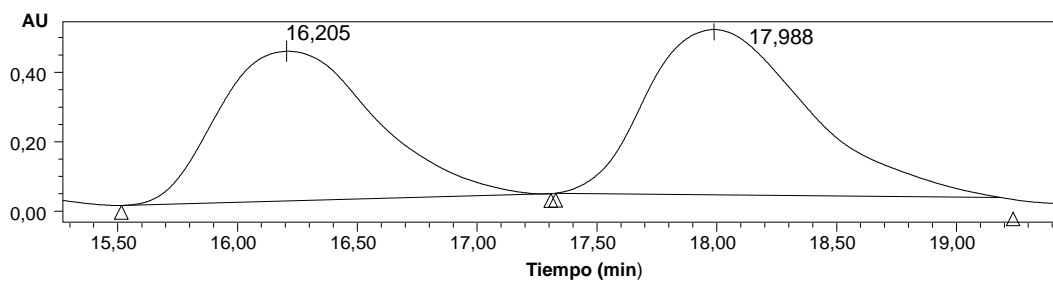
Columna: AD-H  
Eluyente: hexano:*i*PrOH, 95:5  
Flujo = 0,5 mL/min  
 $\lambda = 210 \text{ nm}$

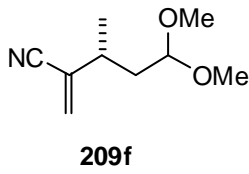
	Tiempo de retención (min)	Área (%)
1	13,9	100,00

ee  $\geq$  99%  
(Cat. C1)



Racémico:

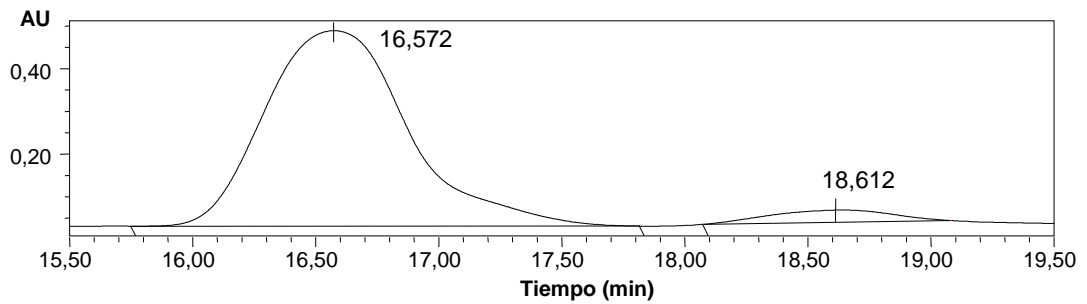




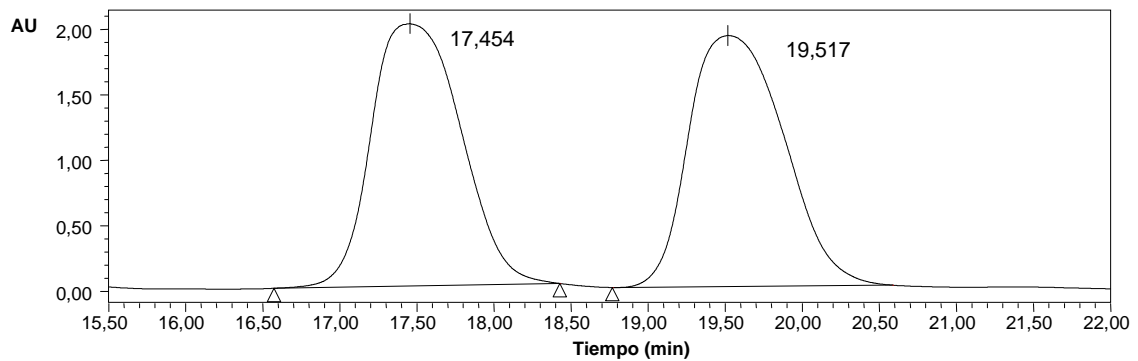
Columna: IC  
 Eluyente: hexano: *i*PrOH, 95:5  
 Flujo = 0,5 mL/min  
 $\lambda = 210 \text{ nm}$

	Tiempo de retención (min)	Área (%)
1	16,6	94,95
2	18,6	5,05

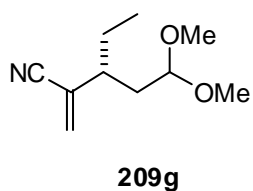
**ee = 90%**  
**(Cat. C1)**



Racémico:



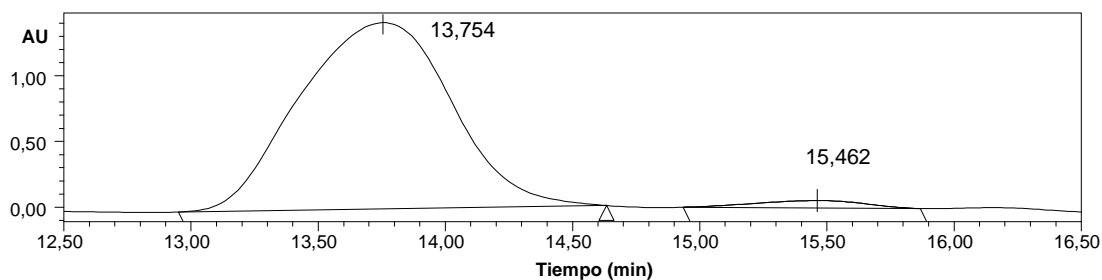




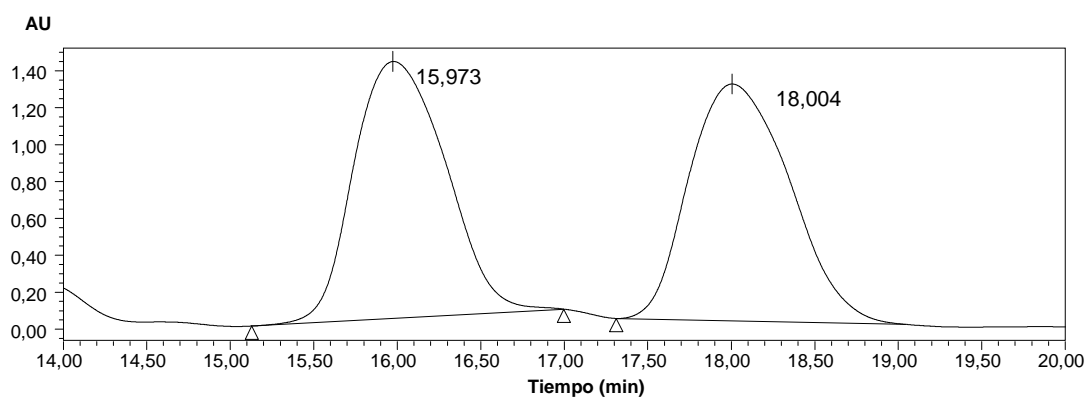
Columna: IC  
 Eluyente: hexano:*i*PrOH, 95:5  
 Flujo = 0,5 mL/min  
 $\lambda = 210 \text{ nm}$

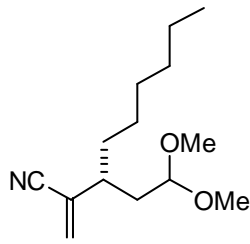
	Tiempo de retención (min)	Área (%)
1	13,8	97,26
2	15,5	2,74

ee = 94%  
 (Cat. C1)



Racémico:



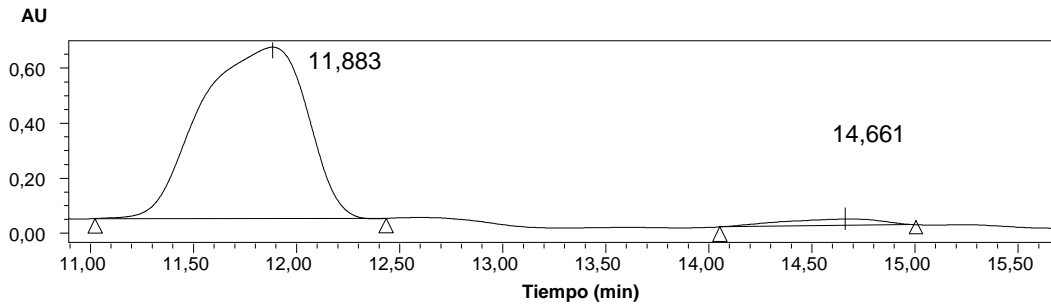


209h

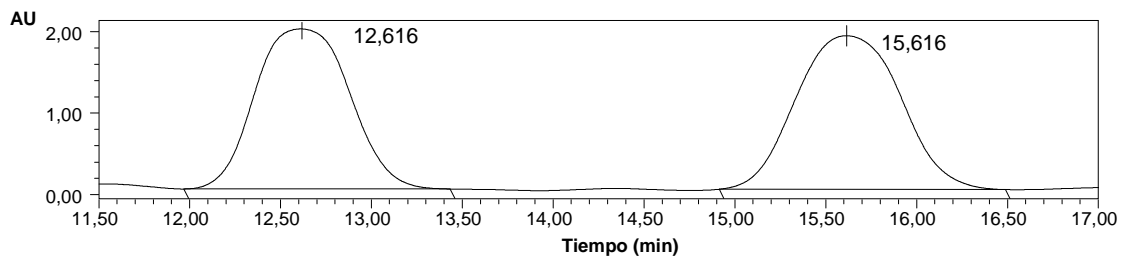
Columna: IC  
 Eluyente: hexano:*i*PrOH, 95:5  
 Flujo = 0,5 mL/min  
 $\lambda = 210 \text{ nm}$

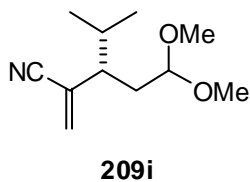
	Tiempo de retención (min)	Área (%)
1	11,9	96,56
2	14,7	3,44

ee = 93%  
 (Cat. C1)



Racémico:

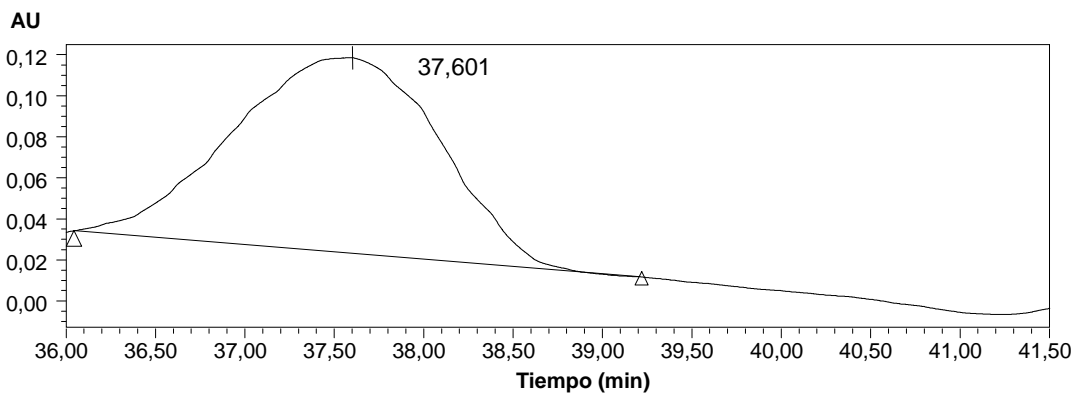




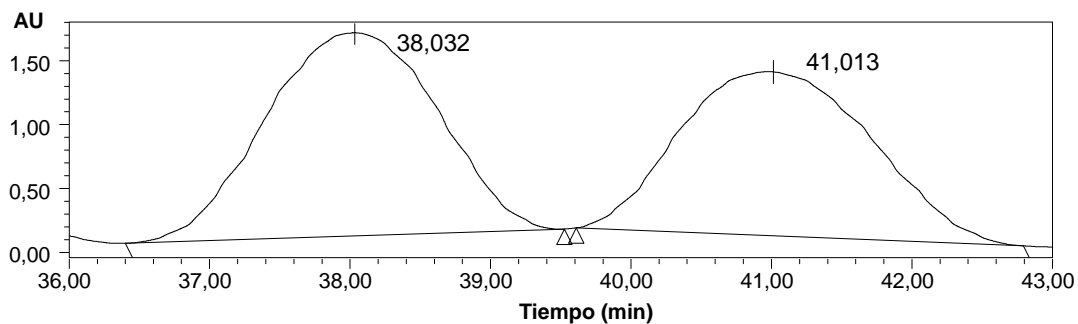
Columna: IC  
Eluyente: hexano:*i*PrOH, 95:5  
Flujo = 0,5 mL/min  
 $\lambda = 210$  nm

	Tiempo de retención (min)	Área (%)
1	37,6	100,00

ee  $\geq$  99%  
(Cat. C1)



Racémico:





## **Anexos**



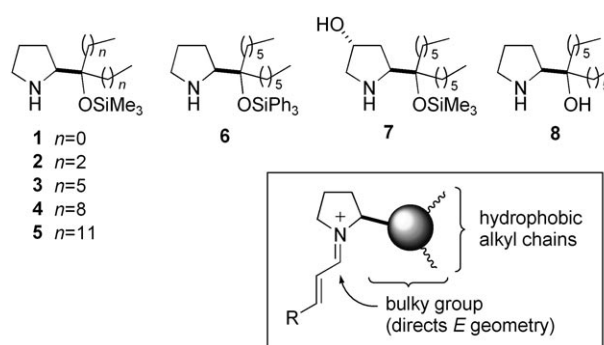
# Water-Compatible Iminium Activation: Organocatalytic Michael Reactions of Carbon-Centered Nucleophiles with Enals\*\*

Claudio Palomo,\* Aitor Landa, Antonia Mielgo, Mikel Oiarbide, Ángel Puente, and Silvia Vera

Water offers unique characteristics as a solvent. It displays unparalleled physical properties, is cheap, available in bulk, and harmless in handling, and overall it sustains life and therefore most biosynthetic reactions. In the practice of chemical synthesis, however, water had been considered a contaminant for a while. Over the last few decades, chemists have started to investigate the possibility of using water as solvent for organic reactions<sup>[1]</sup> because of potential benefits with respect to industrial<sup>[2]</sup> and biological implications. As for the field of asymmetric synthesis, the development of water-compatible catalytic methods still remains challenging, essentially because most metal catalysts are unstable toward hydrolysis.<sup>[3]</sup> Water can also interfere with organocatalysis<sup>[4]</sup> given its capacity for disrupting hydrogen bonds and other polar interactions. Interestingly, however, chiral secondary amines have been shown to be viable organocatalysts in varying degrees of an aqueous environment<sup>[5]</sup> for several C–C bond-forming processes known to proceed through activation of the substrate carbonyl through enamine formation.<sup>[6,7]</sup> A second major category of amine catalysis relies on activation of carbonyl Michael acceptors through formation of iminium species.<sup>[8]</sup> However, little success has been met in aqueous systems.<sup>[9]</sup> Experimental data suggest that iminium activation is less compatible with the presence of water, and to date no general catalytic system has been reported fully water-compatible.<sup>[10]</sup> Here, we present evidence of the suitability of organocatalytic asymmetric iminium activation in water-containing systems by describing highly selective conjugate additions of several carbon-centered nucleophiles to  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes catalyzed by secondary amines using water as the only solvent.

As candidates for water-compatible iminium catalysis, compounds **1–8** were prepared starting from proline (or *trans*-4-hydroxyproline).<sup>[11]</sup> These molecules were conceived according to two main design elements: a) the favorable

role played by hydrophobic alkyl chains in water-compatible enamine-mediated catalysis,<sup>[5c,h,j]</sup> and b) the assumption that for effective control of iminium geometry and face shielding, a bulky group should be located near the nitrogen atom of the catalyst (Figure 1).<sup>[12]</sup>



**Figure 1.** Key design elements of a new family of pyrrolidine catalysts for water-compatible iminium catalysis.

At the outset, the conjugate addition of nitromethane to enals was selected to study the catalysts.<sup>[13]</sup> Despite the interest of the resulting adducts as intermediates in synthesis,<sup>[14]</sup> enantioselective versions of this reaction have been hardly developed,<sup>[15]</sup> presumably because of the undesired competing 1,2-addition process. In particular, by this approach an atom-economic route to  $\alpha$ -unsubstituted  $\gamma$ -amino acids, which exhibit potent activity on the central nervous system,<sup>[16]</sup> would be made feasible in a concise and practical fashion.

To evaluate the catalysts, the reaction of nitromethane and cinnamaldehyde in the presence of 5 mol% of the corresponding pyrrolidine **1–8** using water as the only solvent was carried out at room temperature (Scheme 1 and Table 1). All tested catalysts were able to promote the reaction, but the performance varied as a function of the length of the alkyl side chain (Table 1, entries 1–7). Dimethyl and dipropyl prolyl derivatives **1** and **2** catalyzed the reaction but led to only moderate yields and insufficient selectivity. The dihexyl derivative **3** gave satisfactory reactivity and enantioselectivity of 91%. An increase in length of the side chain to nonyl and dodecyl derivatives **4** and **5**, respectively, had a detrimental effect on both the reaction speed and selectivity (Table 1, entries 4–7). With the optimal side chain hexyl, the effect of the silyl group was examined. Thus, the triphenylsilyl ether **6** gave improved yields and selectivities (Table 1, entry 8) as compared to the parent trimethylsilyl catalyst. On the other hand, the *trans*-4-hydroxyproline derivative

[\*] Prof. Dr. C. Palomo, Dr. A. Landa, Dr. A. Mielgo,

Prof. Dr. M. Oiarbide, Á. Puente, S. Vera

Departamento de Química Orgánica I

Universidad del País Vasco

Manuel Lardizabal 3. 20018-San Sebastián (Spain)

Fax: (+34) 943-015-270

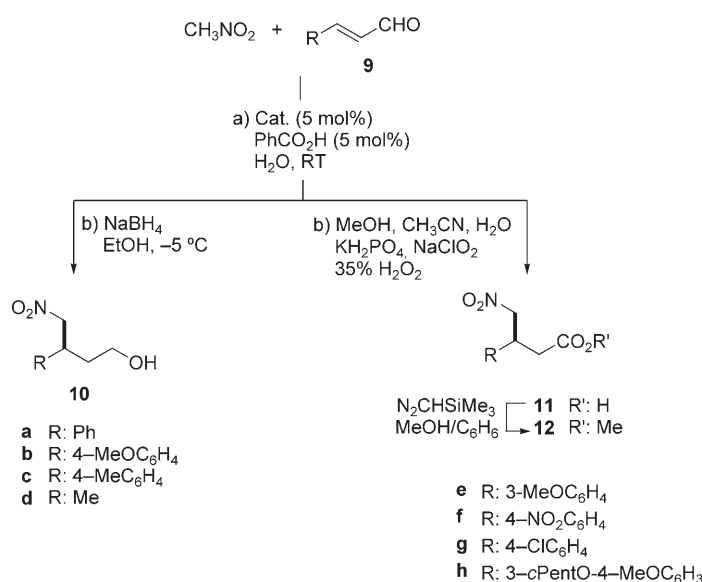
E-mail: claudio.palomo@ehu.es

Homepage: <http://www.sc.ehu.es/qpwaiipj/organica.html>

[\*\*] This work was supported by The University of the Basque Country (UPV/EHU), the Ministerio de Educación y Ciencia (MEC, Spain), and Gobierno Vasco (GV)-Programa Saiotek. A Ramón y Cajal contract to A.L. from the MEC, and predoctoral grants to S.V. and A.P. from the MEC and GV, respectively, are acknowledged.



Supporting information for this article is available on the WWW under <http://www.angewandte.org> or from the author.



**Scheme 1.** Enantioselective conjugate addition of nitromethane to enals catalyzed by pyrrolidines **1–7**, and elaboration of the adducts to the corresponding alcohols and carboxylic esters.

**Table 1:** Catalyst screening for the reaction of nitromethane with enal **9a** to give **10a**.<sup>[a]</sup>

Entry	Cat.	<i>t</i> [h]	Conv. [%] <sup>[b]</sup>	Yield [%] <sup>[c]</sup>	<i>ee</i> [%] <sup>[d]</sup>
1	<b>1</b>	3	> 99	41	50
2	<b>2</b>	6	> 99	43	70
3	<b>3</b>	16	> 99	65	91
4	<b>4</b>	16	60	–	–
5	<b>4</b>	32	> 99	65	85
6	<b>5</b>	16	50	–	–
7	<b>5</b>	32	80	30	73
8	<b>6</b>	16	> 99	70	96
9 <sup>[e]</sup>	<b>6</b>	32	> 99	66	94
10	<b>7</b>	16	> 99	59	83
11	<b>8</b>	16	–	40	–40
12 <sup>[f]</sup>	<b>8</b>	16	–	55	–87

[a] Reactions performed on 1 mmol scale at room temperature using catalyst **1–8** (5 mol%), benzoic acid (5 mol%), nitromethane (2 equiv, 110 μL), and water (1 mL). [b] Measured by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy on crude material. [c] Yield of product (after chromatography) after reduction to alcohol. [d] Determined by HPLC (Daicel-Chiralpak IB; eluent 90:10 hexane/2-propanol). [e] In the absence of benzoic acid. [f] Neat reaction using 10 mol% catalyst without benzoic acid.

**7** (Table 1, entry 10) exhibited an inferior performance. Interestingly, the amino alcohol **8**, which contains a free hydroxy group, is also able to catalyze the reaction either in neat conditions or with water as solvent and gives rise to a product of reversed configuration. The stereochemical reversal may be rationalized by assuming that hydrogen bonding is established between the OH group of the catalyst and the NO<sub>2</sub> group in the transition state.<sup>[17]</sup> While the above reactions were generally carried out in the presence of 5 mol% of benzoic acid, reactions without such an additive were accompanied with similar levels of enantioselection, although elapsed reaction times were required (Table 1, compare entries 8 and 9).

A representative selection of enals was evaluated under the best conditions, and the results are summarized in Table 2. Good yields, corresponding to two or three synthetic steps to the final alcohol or ester product,<sup>[18]</sup> and regularly high selectivity are attained with neutral, electron-poor, or electron-rich substituted cinnamaldehydes (Table 2, entries 1–6 and 9–12). With crotonaldehyde (Table 2, entry 7) slightly lower selectivity was observed, but by running the reaction at 0 °C in this case above 90% *ee* was attained (Table 2, entry 8). Of practical importance, lowering the catalyst loading from 5 mol% to only 2 mol% was well tolerated, while the reaction starting from 5 mmol of substrate enal displayed no significant loss in reactivity and stereoselectivity (Table 2, entry 3).

Adduct **12h**, which was produced in very high enantioselectivity, was subsequently transformed into the *S* isomer of Rolipram (Scheme 2), a type IV phosphodiesterase inhibitor.<sup>[16]</sup> Thus, the configuration of the product is consistent with the expected preferential attack of nitromethane across the rear π face of the activated iminium species depicted in Figure 1. The

**Table 2:** Reaction of nitromethane with α,β-unsaturated aldehydes catalyzed by **6** (see Scheme 1).<sup>[a]</sup>

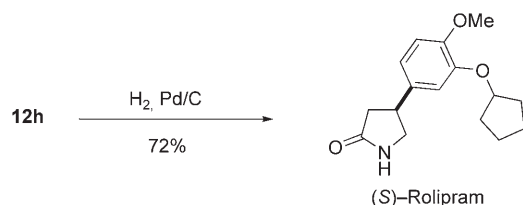
Entry	R	Product	Yield [%] <sup>[b]</sup>	<i>ee</i> [%] <sup>[c]</sup>
1	Ph	<b>10a</b>	70	96
2 <sup>[d]</sup>			65	96
3 <sup>[e]</sup>			61	95
4	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>10b</b>	71	96
5 <sup>[d]</sup>			68	94
6 <sup>[f]</sup>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>10c</b>	66	97
7 <sup>[g]</sup>	Me	<b>10d</b>	60	87
8			42	91 <sup>[g,h]</sup>
9	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>12e</b>	57	95
10 <sup>[f]</sup>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>12f</b>	60	98
11	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>12g</b>	69	95
12	3-cPentO-4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>12h</b>	62	98

[a] Reactions carried out overnight on a 1 mmol scale using nitromethane (2 mmol), **6** (5 mol%), benzoic acid (5 mol%), and H<sub>2</sub>O (1 mL) unless otherwise stated. [b] Yield after chromatography of the corresponding alcohol or ester compound. [c] Determined by HPLC. [d] Using 1 mL of EtOH/H<sub>2</sub>O (1:1) as solvent. [e] Reaction carried out on 5 mmol scale using 2 mol% catalyst. [f] Full conversion after 6 h. [g] 5 mmol of nitromethane was used. [h] Reaction performed at 0 °C.

configuration of the remaining adducts was assigned assuming a uniform reaction mechanism.

Further proof of the capacity of the present catalyst system can be inferred from its remarkable performance in the conjugate addition of malonates, a category of Michael donors previously shown to react poorly in aqueous systems.<sup>[10a]</sup> As the results in Table 3 show, the reaction of dibenzyl malonate with cinnamaldehyde and *p*-methoxycinnamaldehyde under similar catalytic conditions, with water as the sole solvent, led to the corresponding adducts **13** in good yields and with up to 99% *ee*. The triphenylsilyl catalyst **6** afforded again slightly improved results as compared with the TMS derivative **3**, even in reactions run at room temperature.





**Scheme 2.** Synthesis of (S)-Rolipram from adduct **12h**.  $[\alpha]_D^{25} = +26.2$  ( $c = 0.6$ , MeOH) (c.f.  $[\alpha]_D^{25} = +24.7$  ( $c = 0.23$ , MeOH)<sup>[19]</sup>).

**Table 3:** Reaction of benzyl malonate and enals in water catalyzed by **3** or **6**.<sup>[a]</sup>

Entry	R	Product	Cat.	T [°C]	Yield [%] <sup>[b]</sup>	ee [%] <sup>[c]</sup>
1	H	<b>13a</b>	<b>3</b>	25	83	82
2	H	<b>13a</b>	<b>3</b>	0	74	88
3	H	<b>13a</b>	<b>6</b>	25	77	96
4	MeO	<b>13b</b>	<b>3</b>	0	69	92
5	MeO	<b>13b</b>	<b>6</b>	25	74	99

[a] Reaction conditions: enal (1 mmol), **3** or **6** (5 mol%), benzoic acid (5 mol%), dibenzyl malonate (0.8 mmol), and water (1 mL). Bn = benzyl. [b] Yield of adduct **13** after chromatography. [c] Determined by HPLC after transformation into the corresponding methyl ester.

Finally, the potential of this family of catalysts in an aqueous environment was tested for the yet unprecedented enantioselective amine-catalyzed intermolecular Michael addition of aldehydes to enals.<sup>[20]</sup> This reaction bears additional mechanistical interest, as it likely involves a double enamine/iminium activation process. As the results in Table 4 show, reactions of propanal and pentanal with cinnamaldehyde and 4-methoxycinnamaldehyde took place effectively at

**Table 4:** Amine-catalyzed Michael additions of aldehydes to enals.<sup>[a]</sup>

Entry	<b>14</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Cat.	t [h]	Yield [%] <sup>[b]</sup>	d.r. [%] <sup>[c]</sup> <i>anti/syn</i>	ee [%] <sup>[d]</sup> <i>(anti)</i>
1	<b>14a</b>	Me	Ph	<b>3</b> <sup>[e]</sup>	20	50	85:15	74
2	<b>14a</b>	Me	Ph	<b>6</b>	20	62	81:19	98
3 <sup>[f]</sup>	<b>14a</b>	Me	Ph	<b>6</b>	20	52	85:15	93
4	<b>14b</b>	Pr	Ph	<b>3</b>	48	68	≥98:2	85
5	<b>14b</b>	Pr	Ph	<b>4</b>	72	45	≥98:2	73
6	<b>14b</b>	Pr	Ph	<b>6</b>	72	55	≥98:2	97
7	<b>14c</b>	Pr	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>6</b>	72	42 <sup>[g]</sup>	≥98:2	98

[a] Reactions performed on 2 mmol scale at room temperature in the presence of catalyst (20 mol%), benzoic acid (20 mol%), enal (3 equiv), and water (2 mL). [b] Yield referred to isolated **14**. [c] Measured by NMR spectroscopy and HPLC. [d] Determined by HPLC. [e] 10 mol% catalyst used. [f] Using 1 mL of 1:1 EtOH/H<sub>2</sub>O mixture as solvent. [g] Reaction conversion 85%.

room temperature in the presence of 20 mol% of the corresponding catalyst. In all cases, very high diastereoselectivity in favor of the *anti* adduct and very high enantioselectivities were obtained with catalyst **6**. The resulting adducts could be oxidized to the corresponding glutarates or alternatively reduced to 1,5-diols **14**, which in turn may be transformed into *cis*-3,4-disubstituted tetrahydropyrans by standard protocols.<sup>[21]</sup>

The physical appearance of the reaction mixture in the above developments was in general an easy to stir emulsion. As a consequence, the yet unanswered question about where the reaction actually occurs (either in the aqueous or organic phase, or on the boundary) arises. In this connection, what seems to be apparent is the tolerance of the present iminium activation model with a homogeneous aqueous environment and its robustness, as the same level of catalytic effectiveness is maintained even in the reactions carried out in water/ethanol homogeneous solutions (Table 2, entries 2 and 5; Table 4, entry 3).

In summary, a new family of prolinol-based catalysts have been developed that enable iminium-type catalysis of enals in aqueous systems to provide high enantioselectivities under practical conditions. With this addition, the emerging pool of water-compatible organocatalysts is reinforced and the range of chemical transformations amenable for asymmetric catalysis in water-containing systems is extended.

## Experimental Section

General procedure for the reaction of nitromethane and  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes. Nitromethane (2 mmol, 110  $\mu$ L) and benzoic acid (0.05 mmol, 6.1 mg) were added to a mixture of catalyst **3** or **6** (0.05 mmol, 5 mol%) and the corresponding  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehyde **9** (1 mmol) in water (1 mL). The resulting emulsion was stirred for 18 h at room temperature. The mixture was elaborated according to two alternative procedures. Method A (derivatization to alcohols): A solution of the above reaction mixture in EtOH (25 mL) was added dropwise to a cooled solution ( $-5^\circ\text{C}$ ) of NaBH<sub>4</sub> (47.25 mg, 2.5 mmol) in EtOH (50 mL). The reaction was stirred at  $-5^\circ\text{C}$  for 20 min (TLC, 1:1 EtOAc/hexane) and afterwards quenched with H<sub>2</sub>O (20 mL) and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3  $\times$  30 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried (MgSO<sub>4</sub>). The solvent was evaporated, and the crude product was purified by chromatography (eluent, 1:2 EtOAc/hexane) to obtain **10**. Method B (derivatization to carboxylic acid methyl esters): The crude material was dissolved in a mixture of MeOH (1.0 mL), CH<sub>3</sub>CN (1.0 mL), and water (1.0 mL). The resulting solution was cooled to 0  $^\circ\text{C}$ , and KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (63 mg, 0.46 mmol) and NaClO<sub>2</sub> (46 mg, 0.43 mmol) were added. After the injection of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (35% solution, 0.5 mL), the mixture was warmed to room temperature and stirred for an additional 2 h. The pH was adjusted to pH 3 with 1M HCl, and saturated Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (5 mL) was added. The resulting mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3  $\times$  10 mL), and the combined organic layers were washed with 10 mL water and dried over MgSO<sub>4</sub>. The organic layer was concentrated in vacuum, and the residue was dissolved in a toluene/methanol mixture (2.0:5.0 mL). Trimethylsilyl diazomethane (2.0M in *n*-hexane) was added dropwise, and the solution was stirred for an additional 10 min and then quenched with a drop of concentrated AcOH. The solvents were evaporated under vacuum. The crude product was subjected to flash chromatography on silica gel (1:9 EtOAc/*n*-pentane) to give **12**.

Received: July 20, 2007

Published online: September 27, 2007

**Keywords:** aldehydes · amines · asymmetric catalysis · iminium activation · organocatalysis

- [1] General reviews: a) *Organic Synthesis in Water* (Ed.: P. A. Grieco), Blackie Academic & Professional, London, **1998**; b) U. M. Lindström, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2751–2772; c) C.-J. Li, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3095–3165; d) C.-J. Li, L. Cheng, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 68–82.
- [2] For a critical recent essay, see: D. G. Blackmond, A. Armstrong, V. Coombe, A. Wells, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3872–3874; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3798–3800.
- [3] For successful metal catalysis in aqueous systems, see: a) *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis* (Eds.: B. Cornils, W. A. Herrman), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**; b) S. Kobayashi, C. Ogawa, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5954–5960; c) S. Kobayashi, M. Sugiura, H. Kitagawa, W. W. L. Lam, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2227–2302; d) D. Sinou, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 221–237.
- [4] Reviews on organocatalysis: a) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3840–3864; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726–3748; b) E. R. Jarvo, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481–2495; c) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248–5286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175; d) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719–724; e) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, **2005**. See also special issues on organocatalysis: f) *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*(8); g) *Adv. Synth. Cat.* **2004**, *346*(9–10).
- [5] Aldol reactions: a) T. J. Dickerson, K. D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3220–3221; b) H. Torii, M. Nakadai, K. Ishihara, S. Saito, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2017–2020; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1983–1986; c) P. Dziedzic, W. Zou, J. Hafren, A. Cordova, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 38–40; d) P. M. Pihko, K. M. Laurikainen; A. Usano, A. I. Nyberg, J. A. Kaavi, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 317–328; A. Usano, A. I. Nyberg, J. A. Kaavi, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 317–328; e) Y. Hayashi, S. Aratake, T. Okano, J. Takahashi, T. Sumiya, M. Shoji, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5653–5655; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5527–5529; f) D. Font, C. Jimeno, M. A. Pericàs, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4653–4655; g) Y. Wu, Y. Zhang, M. Yu, G. Zhao, S. Wang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4417–4420; h) N. Mase, Y. Nakai, N. Ohara, H. Yoda, K. Takabe, F. Tanaka, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 734–735; Mannich reaction: i) L. Cheng, X. Wu, Y. Lu, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1018–1020; Michael reactions: j) N. Mase, K. Watanabe, H. Yoda, K. Takabe, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4966–4967; k) L. Zu, J. Wang, H. Li, W. Wang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3077–3079; l) Z.-Y. Yan, Y.-N. Niu, H.-L. Wei, L.-Y. Wu, Y.-B. Zhao, Y.-M. Liang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3288–3293; m) S. Luo, X. Mi, S. Liu, H. Xu, J.-P. Cheng, *Chem. Commun.* **2006**, 3687–3689; n) Y.-J. Cao, Y.-Y. Lai, X. Wang, Y.-J. Li, W.-J. Xiao, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 21–24; o) V. Singh, V. K. Singh, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1117–1119.
- [6] Reviews on enamine catalysis: a) B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573–5590; b) B. List, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 548–557; c) B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819–824; d) M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2006**, 2001–2011; e) G. Guillena, D. J. Ramón, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1465–1492.
- [7] For a recent exchange on the enamine-based organocatalysis carried out in systems containing water, see: a) A. P. Brogan, T. J. Dickerson, K. D. Janda, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8278–8280; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8100–8102; b) Y. Hayashi, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8281–8282; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8103–8104; c) see also Ref. [2].
- [8] For the uncovering of the iminium activation concept in asymmetric catalysis, see: a) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874–9875. For a review, see: b) G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79–87. For recent advances in asymmetric organocatalytic 1,4-additions, see: c) S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701–1716; d) D. Almasi, D. A. Alonso, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299–365; e) J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, *Synthesis* **2007**, 2065–2092.
- [9] Epoxidations: a) W. Zhuang, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3883–3885; b) M. Marigo, J. Franzén, T. B. Poulsen, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964–6965. Conjugate 1,4-additions of ketoesters: c) A. Carlone, M. Marigo, C. North, A. Landa, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2006**, 4928–4930. Conjugate additions of thiols: d) T. Ishino, T. Oriyama, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 550–551.
- [10] For instance, while the conjugate addition of  $\beta$ -keto esters to enals catalyzed by a diarylprolinol silyl ether has been reported to occur in aqueous solutions (Ref. [9c]), the parent addition of malonates and malononitriles appears to work sluggishly if at all: a) S. Brandau, A. Landa, J. Franzén, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4411–4415; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4305–4309; b) A. Carlone, S. Cabrera, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1119–1122; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1101–1104.
- [11] For details, see the Supporting Information.
- [12] For pertinent information on this subject, see: a) Ref. [8b]; b) C. Palomo, A. Mielgo, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8042–8046; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7876–7880.
- [13] For a review on conjugate additions of nitroalkanes, see: R. Ballini, G. Bosica, D. Fiorini, A. Palmieri, M. Petrini, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 933–971.
- [14] For the chemistry and transformations of the nitro group, see: a) R. Ballini, M. Petrini, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1017–1047; b) N. Ono, *The Nitro Group in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **2001**, pp. 103–125.
- [15] a) T. Ooi, K. Doda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9022–9023; b) D. Enders, M. R. M. Hüttl, C. Grondal, G. Raabe, *Nature* **2006**, *441*, 861–863; c) L. Hojabri, A. Hartikka, F. M. Moghaddam, P. I. Arvidsson, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 740–748. For conjugate additions to enones involving iminium activation, see: d) S. Hanessian, V. Pham, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2975–2978; e) S. Hanessian, Z. Shao, J. S. Warrior, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4787–4790; f) S. Hanessian, S. Govindan, J. S. Warrior, *Chirality* **2005**, *17*, 540–543; g) C. E. T. Mitchell, S. E. Brenner, J. García-Fortanet, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2039–2049; h) S. B. Tsogoeva, S. B. Jagtap, Z. A. Ardemasova, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 989–992.
- [16] For pertinent information on this subject, see: A. L. L. García, M. J. S. Carpes, A. C. B. M. de Oca, M. A. G. dos Santos, C. C. Santana, C. R. D. Correia, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1050–1053.
- [17] This hypothesis correlates well with the observed variation in enantioselectivity from the neat reaction to the aqueous reaction, as water may disrupt any well-organized hydrogen-bond network. For computational models supporting hydrogen bonding between the catalyst OH group and the substrate NO<sub>2</sub> group in a related system, see: C. Palomo, S. Vera, A. Mielgo, E. Gómez-Bengoa, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6130–6133; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5984–5987.
- [18] Transformation into the alcohols or ester derivatives was required to avoid partial decomposition of the aldehyde products during chromatographic isolation.
- [19] J. Barluenga, M. A. Fernández-Rodríguez, E. Aguilar, F. Fernández-Marí, A. Salinas, B. Olano, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3533–3544.
- [20] For amine-catalyzed intramolecular Michael reactions of aldehydes, see: a) M. T. E. Fonseca, B. List, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4048–4050; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3958–3960; b) J. W. Yang, M. T. E. Fonseca, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*,

15036–15037. For intermolecular versions, see: (to enones) c) Y. Chi, S. H. Gellman, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4253–4256; d) T. J. Peelen, Y. Chi, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11598–11599; e) P. Melchiorre, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4151–4157; (to vinyl sulfones) f) S. Mossé, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4361–4364; (to maleimides) g) G.-L. Zhao, Y.

Xu, H. Sundén, L. Eriksson, M. Sayah, A. Córdova, *Chem. Commun.* **2007**, 734–735. Amine-catalyzed Michael addition of ketones to chalcones: h) J. Wang, H. Li, L. Zu, W. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 425–428.  
[21] A. Bernardi, P. Dotti, G. Poli, C. Scolastico, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5597–5606, and references therein.

---

# Highly Enantioselective Conjugate Additions of Aldehydes to Vinyl Sulfones

Aitor Landa,<sup>[a]</sup> Miguel Maestro,<sup>[b]</sup> Carme Masdeu,<sup>[a]</sup> Ángel Puente,<sup>[a]</sup> Silvia Vera,<sup>[a]</sup>  
Mikel Oiarbide,<sup>[a]</sup> and Claudio Palomo\*<sup>[a]</sup>

Given the vast chemistry of the aldehyde and the sulfone groups,<sup>[1]</sup> a combination of both functionalities through stereoselective C–C bond-forming reactions is highly appealing. Towards this goal, the 1,4-addition of aldehydes to unsaturated sulfones is a highly valuable tool. Unfortunately, catalytic and enantioselective variations of the reaction are seemingly elusive.<sup>[2]</sup> First reports of catalytic enantioselective conjugate additions of aldehydes to vinyl sulfones involve secondary/tertiary 1,2-diamine organocatalysts **1** and **2**,<sup>[3]</sup> which activate the aldehyde component through enamine formation.<sup>[4,5]</sup> The behaviour of these catalysts is significant, but the method holds important limitations with regards to substrate scope and enantioselectivity: a large excess (10 equivalents) of the aldehyde is usually required and modest selectivities (typically 70% *ee*) are obtained. On the other hand, while the direct catalytic and asymmetric 1,4-addition of aldehydes to certain electron-deficient olefins,<sup>[6,7]</sup> most particularly nitroolefins,<sup>[7,8]</sup> have met success recently, one accompanying problem to the reaction with vinyl sulfone acceptors is the retroaddition, which causes formation of undesired dimeric side products.<sup>[3]</sup> Herein we report the use of less basic chiral amine catalysts (see Figure 1) to provide a solution to these problems thus considerably expanding the utility of vinyl sulfones in organic synthesis.

In an initial screen, commercially available prolinol silyl ethers **3** and **4**,<sup>[9]</sup> and analogue **5**, recently disclosed from our

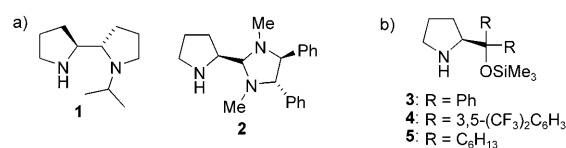
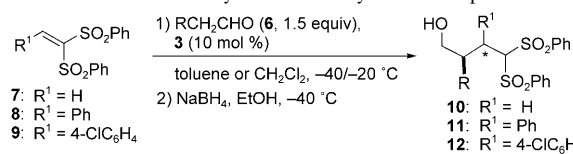


Figure 1. Amine catalysts explored for the conjugate addition of aldehydes to vinyl sulfones: a) Previous studies; b) this work.

laboratory,<sup>[10]</sup> were tested for the reaction between aldehydes **6** and vinyl bis(sulfone) **7**. At the outset, it was not clear whether each catalyst would be equally effective. Besides the above problems, there is the fact that diaryl prolinol ethers may exhibit certain substrate specificity.<sup>[11]</sup>

To our delight, by using catalyst **3**, products **10** were obtained (Table 1), after reduction of the 1,4-addition adduct, in yields typically over 90% and enantioselectivities greater than 95% for both linear as well as  $\beta$ -branched aldehydes. For example, propionaldehyde, which provides racemic adducts with catalyst **1**, affords **10a** with 95% *ee*. Similarly,

Table 1. Addition of aldehydes **6** to vinyl sulfones promoted by **3**.



Aldehyde <b>6</b> , R	Sulfone	Product	Yield [%] <sup>[a]</sup>	<i>syn/anti</i> <sup>[b]</sup>	<i>ee</i> [%] <sup>[c]</sup>
<b>a</b> , CH <sub>3</sub>	<b>7</b>	<b>10a</b>	95	–	95
	<b>8</b>	<b>11a</b>	60	85:15	99(99) <sup>[d]</sup>
<b>b</b> , CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	<b>7</b>	<b>10b</b>	93	–	98
	<b>9</b>	<b>12b</b>	49	70:30	99(n.d.)
<b>c</b> , CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	<b>7</b>	<b>10c</b>	94	–	97
<b>d</b> , CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	<b>8</b>	<b>11d</b>	52	70:30	99(99) <sup>[d]</sup>
	<b>9</b>	<b>12d</b>	51	70:30	99(n.d.)
<b>e</b> , CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	<b>7</b>	<b>10e</b>	95	–	96
<b>f</b> , PhCH <sub>2</sub>	<b>7</b>	<b>10f</b>	92	–	95
<b>g</b> , (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	<b>7</b>	<b>10g</b>	91	–	99

[a] Isolated yield of product alcohol after column chromatography (hexanes/EtOAc 60:40). [b] Determined by <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C NMR and chiral HPLC. [c] Determined by chiral HPLC. [d] *ee* of the minor diastereomer. n.d.: not determined.

[a] Dr. A. Landa, Dr. C. Masdeu, Á. Puente, S. Vera,  
Prof. Dr. M. Oiarbide, Prof. Dr. C. Palomo  
Departamento de Química Orgánica I, Facultad de Química  
Universidad del País Vasco, Apdo. 1072  
20080 San Sebastián (Spain)  
Fax: (+34)943-015-270  
E-mail: claudio.palomo@ehu.es

[b] Dr. M. Maestro  
(X-ray analyses)  
Departamento de Química Fundamental, Facultad de Ciencias, Uni-  
versidade da Coruña, Campus Zapateira s/n, 15071A Coruña (Spain)

Supporting information for this article is available on the WWW  
under <http://dx.doi.org/10.1002/chem.200802441>.

valeraldehyde affords **10c** with 97% *ee*, whilst only 54% *ee* is obtained with catalyst **1** (74% *ee* with **2**). Among the solvents methylene chloride and toluene gave the best results. No reaction was observed in protic solvents such as ethanol, methanol or isopropyl alcohol, whilst in DMF—a typical solvent for other enamine-based reactions—low *ee* values are obtained. Catalyst **4** behaved similarly, but **5**, which performs very well in other 1,4-addition reactions,<sup>[10]</sup> gave rise to 60–75% *ee* at best.<sup>[12]</sup> Formation of dimeric side product was determined to be below the limit of detection of <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. On the other hand,  $\beta$ -substituted sulfones **8** and **9** were also good electrophiles, giving rise adducts **11** and **12** with good yields, diastereomeric ratios in the range from 70:30 to 80:20, and essentially complete enantioselectivity.<sup>[13]</sup>

Table 2. Aldehyde addition to *E*- $\alpha$ -ethoxycarbonyl vinyl sulfones promoted by **3/4**.<sup>[a]</sup>

Product <b>16</b>		Cat.	<i>t</i> [h]	Yield [%] <sup>[b]</sup>	dr <sup>[c]</sup>	<i>ee</i> [%] <sup>[d]</sup>
R	R <sup>1</sup>					
<b>a</b> Me	Ph	<b>3</b>	3	85	80:20	99
		<b>4</b>	3	54	80:20	98
<b>b</b> Me	2-naphthyl	<b>3</b>	3	75	75:25	97
<b>c</b> Pr	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3</b>	20	60	75:25	99
		<b>4</b>	20	30	70:30	97
<b>d</b> Pn	Ph	<b>3</b>	16	78	75:25	98
		<b>4</b>	16	35	75:25	n.d.

[a] Reactions conducted at 0.5 mmol scale in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> at RT overnight. Aldehyde/vinyl sulfone 3:1 ratio. [b] Isolated yield of lactone product after column chromatography (Hex/EtOAc 90:10). [c] Determined by <sup>13</sup>C NMR; relative and absolute configuration of the minor diastereomer not determined. [d] Determined by chiral HPLC. n.d.: not determined.

The present catalytic reaction can also be applied to other vinyl sulfones with maintained levels of stereoselectivity. For example, as shown in Table 2,  $\alpha$ -ethoxycarbonyl vinyl sulfones **13**, **14**, and **15** reacted with aldehydes in the presence of catalysts **3/4** (10 mol%) to give, after reduction and cyclisation, the corresponding lactone adducts **16** with three contiguous stereocenters. Nearly perfect enantiocontrol is observed in most cases for both catalysts, but catalyst **3** provided better yields (up to 85% yield over three steps) than **4**. It is partic-

ularly noteworthy the fact that the sulfone group is key for the 1,4-addition reaction to proceed satisfactorily. For instance, whilst vinyl sulfones **13a** and **13c**, upon reaction with propanal and pentanal, respectively, afforded products **16a** and **16c** in 85 and 60% yield, the respective arylidene ethyl malonates, which would generate analogous  $\delta$ -lactones, were unreactive regardless of the reaction conditions employed.<sup>[14]</sup> In this respect,  $\delta$ -lactones are common structural units of natural products as well as versatile building blocks of several classes of biologically active compounds.<sup>[15]</sup>

A third variation concerns  $\alpha,\beta$ -unsaturated nitriles, a recalcitrant class of Michael acceptors<sup>[16]</sup> that remain completely unreactive under the present catalytic conditions. However, addition of aldehydes to  $\alpha$ -cyano vinyl sulfones **17–20** took place smoothly at  $-40^\circ\text{C}$  (Table 3) to give, after reduction of the resulting adduct, alcohols **21**. The latter compounds are versatile intermediates which allow, for example, access to lactones **22** or cyano alcohols **23** in good yields, diastereomeric ratio, and again essentially perfect enantioselectivity. This approach constitutes a new enantioselective entry to building blocks otherwise difficult to access from unsaturated nitriles.<sup>[16]</sup> In the above reactions a threefold excess of aldehyde substrate is employed regularly, but nearly equimolar amounts suffice for achieving equal efficiency. Configuration of the products was established by X-ray analyses of *syn*-**12b**, **16a**, and *trans*-**22b**,<sup>[17]</sup> and by assuming a uniform reaction mechanism.<sup>[18]</sup>

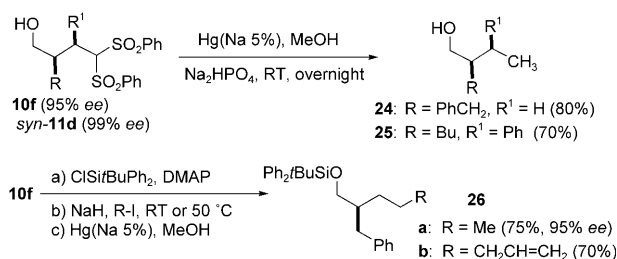
The potential of this catalytic methodology can further be shown by the reductive double desulfonation of **10f** and *syn*-**11d** to afford alcohols **24** and **25** (Scheme 1). This achievement represents a formal catalytic enantioselective  $\alpha$ -alkylation of aldehydes with secondary alkyl halides, a process that still bears a considerable challenge.<sup>[19]</sup> When the desulfonation step is preceded with a prior alkylation reaction under standard conditions, as in the transformation of **10f** into alcohols **26**, the above approach serves to access to

Table 3. Addition to *E*- $\alpha$ -cyano vinyl sulfones promoted by **3**.<sup>[a]</sup>

Compound	Product <b>22</b>		Yield <sup>[b]</sup> [%]	dr <sup>[c]</sup> <i>trans/cis</i>	<i>ee</i> <sup>[d]</sup> [%]	Product <b>23</b>		
	R	R <sup>1</sup>				Yield <sup>[b]</sup> [%]	dr <sup>[c]</sup> <i>syn/anti</i>	<i>ee</i> <sup>[d]</sup> [%]
<b>a</b>	Me	Ph	57	75:25	99(99)	70	75:25	99(98)
<b>b</b>		4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	59	80:20	99(99)	–	–	–
<b>c</b>		4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	65	80:20	99(n.d.)	70	75:25	99(97)
<b>d</b>		2-naphthyl	65	70:30	99(99)	52 <sup>[e]</sup>	80:20	99(90)
<b>e</b>	Et	Ph	65	70:30	99(99)	65	60:40	99(99)
<b>f</b>	Pr	Ph	72	70:30	99(99)	70	85:15	99(n.d.)
<b>g</b>	Bu	Ph	70	75:25	99(99)	–	–	–

[a] Ratio of aldehyde/vinyl sulfone 3:1. [b] Combined yield of diastereomers over the three steps. [c] Determined by <sup>1</sup>H NMR and/or HPLC. [d] Determined by HPLC. *ee* values in brackets refer to the minor diastereomer *cis*-**22** and *anti*-**23**, respectively. n.d.: not determined.





Scheme 1. Elaboration of adducts via desulfonation/alkylation standard protocols.

longer chain alkylated products in a practical way. These examples demonstrate how the present organocatalytic conjugate addition to vinyl bis(sulfone)s, in conjunction with a subsequent alkylation step, opens up new opportunities for the asymmetric synthesis of  $\alpha$ -branched aldehydes and products thereof.

In summary, although further optimisation is needed to improve reaction diastereocontrol,<sup>[20]</sup> the present catalytic system introduces an operationally simple protocol for accessing a variety of structural motifs from readily available vinyl sulfones and unmodified aldehydes as starting materials. The trick of success is the use of a diarylprolinol silyl ether as reaction promoter that leads to the highest enantioselectivity reported to date for this class of Michael acceptors. Further investigations on the utility of *gem*-disulfone adducts as alkyl carbanion surrogates are currently underway in our laboratory and will be reported in due course.

## Experimental Section

**Catalytic conjugate addition of aldehydes to vinyl sulfones:** To a mixture of the catalyst **3** or **4** (10–20 mol %) and vinyl sulfone (1 mmol) in toluene (1 mL) (for sulfones **7–9**) or CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) (for **13–15** and **17–20**) at –40 °C was added aldehyde **6** (1.5–3.0 equiv), and the mixture stirred overnight (16 h) at the same temperature. The resulting solution was diluted with EtOH (1 mL) and a suspension of NaBH<sub>4</sub> (2 equiv) in EtOH (2 mL) was then added drop-wise. The mixture was stirred at –40 °C for 30 min and quenched with H<sub>2</sub>O (10 mL). The aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, concentrated under reduced pressure and the crude product purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc 60:40).

## Acknowledgements

We thank Dr. E. Barragán for control experiments with vinyl sulfone **7**. This work was financially supported by The University of the Basque Country (UPV/EHU), Basque Government (GV), and Ministerio de Educación y Ciencia (MEC, Spain). A.L. thanks MEC and European Social Foundation (ESF) for a Ramón y Cajal contract. C.M. thanks GV for a fellowship.

**Keywords:** alkylation • asymmetric catalysis • Michael addition • organocatalysis • vinyl sulfones

- [1] N. S. Simpkins, *Sulphones in Organic Synthesis*, Pergamon Press, Oxford, **1993**.
- [2] Enantioselective additions of active methylenes to vinyl sulfones: a) H. Li, J. Song, Z. Liu, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8948–8949; b) T.-Y. Liu, J. Long, B.-J. Li, L. Jiang, R. Li, Y. Wu, L.-S. Ding, Y.-C. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2097–2099.
- [3] a) S. Mossé, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4361–4364; b) S. Mossé, M. Laars, K. Kriis, T. Kanger, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2559–2562; c) A. Quintard, C. Bournaud, A. Alexakis, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7504–7507.
- [4] Reviews on enamine catalysis: a) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6232–6265; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138–6171; b) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471–5569; c) M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2006**, 2001–2011; d) G. Guillena, D. J. Ramón, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1465–1492.
- [5] Reviews on asymmetric organocatalysis: a) A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4716–4739; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638–4660; b) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis* Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [6] Enones: a) P. Melchiorre, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4151–4157; b) Y. Chi, S. H. Gellman, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4253–4256; c) T. J. Peelen, Y. Chi, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11598–11599; d) M. T. Hechevarria Fonseca, B. List, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4048–4050; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3958–3960. Benzoquinones: e) J. Aleman, S. Cabrera, E. Maerten, J. Overgaard, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5616–5619; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5520–5523. Maleimides: f) G.-L. Zhao, Y. Xu, H. Sundén, L. Eriksson, M. Sayah, A. Córdova, *Chem. Commun.* **2007**, 734–735. Vinyl phosphonates: g) S. Sulzer-Mossé, M. Tissot, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3749–3752. Alkylidene malonates: h) G.-L. Zhao, J. Vesely, J. Sun, K. E. Christensen, C. Bonneau, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 657–661; i)  $\alpha$ -keto- $\alpha,\beta$ -unsaturated esters: J. Wang, F. Yu, X. Zhang, D. Ma, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2561–2564;  $\alpha$ -cyanoacrylates: j) O. Penon, A. Carlone, A. Mazzanti, M. Locatelli, L. Sambri, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4788–4791.
- [7] Reviews on enantioselective organocatalytic conjugate additions: a) D. Almasi, D. A. Alonso, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299–365; b) S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701–1716; c) J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, *Synthesis* **2007**, 2065–2092.
- [8] Review: a) S. Sulzer-Mossé, A. Alexakis, *Chem. Commun.* **2007**, 3123–3135. Selected, more recent examples: b) L.-q. Gu, G. Zhao, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1629–1632; c) Y. Chi, L. Guo, N. A. Kopf, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5608–5610; d) S. Zhu, S. Yu, D. Ma, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 555–558; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 545–548; e) M. Wiesner, J. D. Revell, H. Wennemers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1871–1874; f) P. García-García, A. Ladépeche, R. Halder, B. List, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4797–4799; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4719–4721; g) Y. Hayashi, T. Itoh, M. Ohkubo, H. Ishikawa, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4800–4802; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4722–4724.
- [9] First reports documenting catalysts **3** and **4**: a) M. Marigo, T. C. Wabnitz, D. Fielenbach, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 804–807; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 794–797; b) J. Franzén, M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, A. Kjaersgaard, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296–18304; c) Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4284–4287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212–4215. For a review: d) A. Mielgo, C. Palomo, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 922–948.
- [10] C. Palomo, A. Landa, A. Mielgo, M. Oiarbide, A. Puente, S. Vera, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8583–8587; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8431–8435.
- [11] Diarylprolinol ethers such as **3** and **4** display considerable reaction- and substrate specificity (see ref. [9d]). For recent examples illustrating this behaviour, see: Conjugate addition to enals and enones:

- a) see ref. [6d,k]; b) D. A. Alonso, S. Kitagaki, N. Utsumi, C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4664–4667; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4588–4591; c) P. T. Franke, B. Richter, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6317–6321. Other conjugate additions: d) Y. Hayashi, T. Itoh, M. Ohkubo, H. Ishikawa, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4800–4802; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4722–4724; e) P. García-García, R. Ladépeche, R. Halder, B. List, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4797–4799; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4719–4721.
- [12] For details, see Supporting Information. While still premature, the superior performance of diaryl catalysts **3** and **4**, with respect to the dialkyl catalyst **5**, might be indicative of  $\pi$ - $\pi$  interactions between the catalysts **3/4** and the arylsulfonyl moiety of substrates being operative.
- [13] During the preparation of this manuscript, a highly enantioselective conjugate addition of aldehydes to vinyl bis(sulfone)s catalysed by **3/4** has appeared wherein comparatively higher dr and opposite sense of enantioinduction are reported for the reactions involving  $\beta$ -substituted vinyl bis(sulfone)s; see: Q. Zhu, Y. Lu, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4803–4806.
- [14] After 24 h of stirring with the corresponding aldehyde in either  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  or  $\text{CH}_3\text{CN}$  at room temperature in the presence of 10–20 mol% of catalyst **3**, both benzylidene and 4-methylbenzylidene ethyl malonates were recovered unchanged. Apparently, only electron deficient arylidene malonates react satisfactorily with aldehydes under enamine catalysis; see ref. [6h].
- [15] For leading references, see: a) A. Habel, W. Boland, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1601–1604; b) R. K. Dieter, F. Guo, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4779–4782; c) O. Pàmies, J.-E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1261–1265.
- [16] For a review on unsaturated nitriles, see: F. F. Fleming, Q. Wang, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2035–2077.
- [17] CCDC-706443 (*syn*-**12b**), 706444 (**16a**), 706445 (*trans*-**22b**) contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).
- [18] For a theoretical study of enamine catalysis involving diaryl prolinol ethers, see: P. Dinér, A. Kjaersgaard, M. A. Lie, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 122–127.
- [19] To the best of our knowledge, catalytic  $\alpha$ -alkylation of unmodified aldehydes with concomitant generation of two stereocenters remains unsolved. For an organocatalytic entry to the asymmetric intramolecular  $\alpha$ -alkylation of aldehydes with alkyl iodides, see: a) N. Vignola, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 450–451. For emergent intermolecular approaches, see: b) D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science* **2008**, *322*, 77–80; c) R. R. Shaikh, A. Mazzanti, M. Petrini, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8831–8834; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8707–8710.
- [20] Current catalytic asymmetric Michael reaction protocols in which adducts with either *syn* or *anti* relative configuration can be formed tend to show, with few exceptions, moderate levels of diastereocontrol (see ref. [7]). While results in Tables 1 and 2 confirm this inherent problem, we have found that improved dr values are affordable by changing the nature of the sulfone group. For instance, starting from the respective *tert*-butyl sulfone analogue to **17** and **20**, respectively, and propanal, lactones **22a** and **22d** were obtained in 90:10 and 85:15 diastereomeric ratios.

Received: November 21, 2008  
Published online: January 2, 2009

## Catalytic Conjugate Additions of Geminal Bis(sulfone)s: Expanding the Chemistry of Sulfones as Simple Alkyl Anion Equivalents

Aitor Landa, Ángel Puente, J. Ignacio Santos, Silvia Vera, Mikel Oiarbide, and Claudio Palomo\*<sup>[a]</sup>

*Dedicated to Professor Josep Font on the occasion of his 70th birthday*

**Abstract:** The value of cyclic *gem*-bis(sulfone) **4** as a simple alkyl nucleophile equivalent in catalytic C–C bond-forming reactions is demonstrated. The 1,4-type nucleophilic additions of bis(sulfone) **4** to  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones take place by assistance of catalytic guanidine base. On the other hand, pyrrolidines are able to catalyze the conjugate addition of **4** to both enones and enals, likely by means of iminium ion activation. Upon exploration of the best chiral pyrrolidine catalyst, it has been found that the addition of **4** to enals catalyzed by diphenylprolinol silyl ether **10** proceeds with very high enantioselectivity ( $\beta$ -aryl-substituted enals >95% *ee*;  $\beta$ -alkyl substituted enals up to 94% *ee*; *ee* = enantiomeric excess). Further reductive desulfona-

tion of adducts gives rise to the corresponding  $\beta$ -methyl aldehydes, as well as the derived alcohols, acetals, and methyl esters after simple (Mg, MeOH) well-established protocols. Application of the procedure to the synthesis of biologically relevant phenethyl building blocks is shown. Most interestingly,  $\alpha$ -alkylation of initially obtained bis(sulfone) adducts can be done even with less reactive alkylating reagents, such as long linear-chain or branched-chain alkyl halides. Accordingly, upon the desulfonation process, a general, experimentally simple and

highly enantioselective access to  $\beta$ -branched aldehydes, alcohols, or esters is possible. Further exploration of the method includes the use of chiral  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes derived from citronellal as the Michael acceptor partners. In these instances, the sense of the conjugate addition of **4** is controlled by the chirality of the pyrrolidine catalyst, thus allowing for a stereochemically predictable access to 1,3-dimethyl arrays, such as those present in deoxygenated polyketide-type natural products. The intramolecular variation of this technology by using doubly unsaturated aldehyde–ester **22** illustrated the site selectivity of the procedure and its potential for tandem processes leading to highly substituted polycyclic systems, such as **24**.

**Keywords:** alkylation • asymmetric catalysis • enals • Michael addition • sulfones

### Introduction

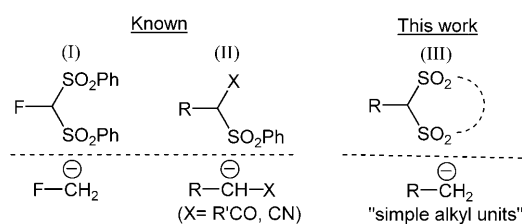
Sulfones are very attractive compounds in synthesis.<sup>[1]</sup> For example, alkylsulfones can function as C nucleophiles owing to  $\alpha$ -carbanion stabilization by the electron-withdrawing sulfonyl group, whereas the C–SO<sub>2</sub>Ar group can be transformed in a number of ways, particularly into C–H through reductive desulfonation. Accordingly, alkanes bearing two

geminal sulfonyl groups (*gem*-bis(sulfonyl)s) may be regarded as synthetic equivalents of nucleophilic alkyl units with multiple applications in the field of natural product synthesis.<sup>[2]</sup> For years, realization of this concept has mainly relied on 1) irreversible generation of the sulfonyl  $\alpha$ -carbanion by treatment with stoichiometric base in a separate step, 2) subsequent reaction with the corresponding electrophile; and 3) final reductive elimination of the sulfonyl group by action of metallic sodium or magnesium.<sup>[1–3]</sup> Although more advanced, direct methods capable of merging steps (1) and (2) by means of catalytic activation of the substrates still remain challenging. To date, sulfone-based direct catalytic C–C bond-forming methods are confined to either  $\alpha$ -fluoro bis(phenylsulfonyl)methane<sup>[4]</sup> or monosulfones bearing an additional carbonyl, ester, or nitrile group at the  $\alpha$ -position (Scheme 1).<sup>[5]</sup> Here we describe the first general catalytic,

[a] Dr. A. Landa, Á. Puente, Dr. J. I. Santos, S. Vera, Prof. Dr. M. Oiarbide, Prof. Dr. C. Palomo  
Departamento de Química Orgánica I, Universidad del País Vasco  
Apdo. 1072, 20080, San Sebastián (Spain)  
Fax: (+34)943015270  
E-mail: claudio.palomo@ehu.es

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/chem.200902094>.



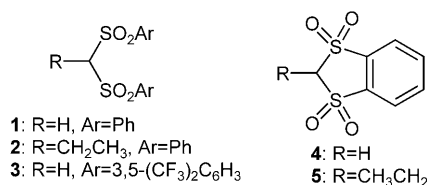


Scheme 1. Sulfonyl groups as C nucleophiles in catalytic C–C bond-forming reactions and their synthetic equivalence.

sulfone-based simple alkyl nucleophile equivalent concept as defined in Scheme 1, which may help to expand the use of sulfones in synthesis.

## Results and Discussion

**Preparation of *gem*-bis(sulfone)s and a working plan:** Sulfonyl groups **2** and **5** used in this study can be prepared by alkylation of the corresponding unsubstituted sulfones **1**, which is commercially available, and **4**, respectively. The latter can be prepared by the method of Kündig<sup>[6]</sup> and **3** by simple ox-



idation of the corresponding bis(sulphide) with *meta*-chloro-perbenzoic acid (*m*CPBA).

The viability of the proposal was first assessed for base-catalyzed conjugate addition reactions, by using a selection of prototypical Michael acceptors and *gem*-bis(sulfone)s **1**–**5**. Because of the easy removal of the sulfonyl group, that is, Mg/MeOH,<sup>[7]</sup> success in this goal would represent an attractive way for the installation of formal alkyl fragments at the  $\beta$ -position of the carbonyl function. In addition, by proper choice of a chiral non-racemic organic catalyst, the C–C bond-forming process could be rendered enantioselective.<sup>[8]</sup> Initial experiments, however, revealed that both **1** and **2** did not react<sup>[9]</sup> with either cinnamaldehyde or benzylideneacetone regardless of the amine (Et<sub>3</sub>N, pyrrolidine), amidine (1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-ene (DBU)), or guanidine (1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene (TBD), 7-methyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene (MTBD))<sup>[10]</sup> used as the catalyst (20 mol % loading). No improvement was observed by changing to the more acidic bis(trifluoromethyl) analogue **3** (Table 1, entries 1–3). Complete failure was also met in attempted reactions of **4** with benzylideneacetone when Et<sub>3</sub>N or DBU were employed (entries 4, 6). However, in the presence of 20 mol % TBD, quantitative conversion was observed in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> at room temperature and the conjugate

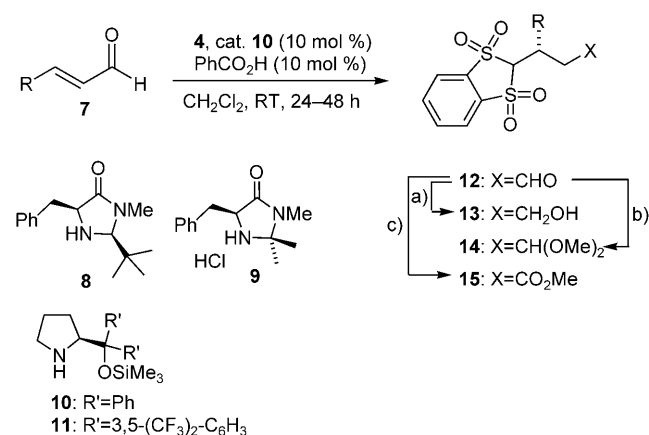
Table 1. Base-catalyzed conjugate additions of *gem*-bis(sulfone)s.

Entry	R	Bis(sulfone)	Base	Conv./yield [%] <sup>[b]</sup>
1	Me	<b>1</b>	any	0
2		<b>2</b>	any	0
3		<b>3</b>	any	0
4		<b>4</b>	Et <sub>3</sub> N	0
5			pyrrolidine	quant./88
6			DBU	0
7			TBD	quant./91
8	H	<b>1</b>	DBU or TBD	– <sup>[c]</sup>
9		<b>3</b>	pyrrolidine	0
10		<b>4</b>	pyrrolidine	quant./90
11		<b>5</b>	pyrrolidine	0

[a] Reactions conducted at 1 mmol scale in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) at RT for 16 h. [b] Yield of 1,4-addition product after column chromatography. [c] Only unidentified products detected.

addition adduct was obtained in 91 % yield (entry 7). Interestingly, the reaction also proceeded to completion with 20 mol % pyrrolidine (88 % isolated yield, entry 5), which indicated that not only Brønsted base mediated activation, but also an iminium ion activation mechanism is possible. Subsequent experiments by using cyclic bis(sulfone) **4** and cinnamaldehyde as the acceptor confirmed this trend and, with pyrrolidine as the catalyst, 90 % of the addition aldehyde adduct was obtained (entry 10).

**Catalyst screening for asymmetric conjugate additions to enals:** Based on the above assumptions, the enantioselective version of the reaction between **4** and  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes was explored (Scheme 2 and Table 2). First evaluation of the reaction between cinnamaldehyde and bis(sulfone) **4** in the presence of chiral imidazolidinones **8** and **9**, which are



Scheme 2. Catalytic enantioselective conjugate addition of bis(sulfone) **4** to enals. a) NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 0 °C; b) In(OTf)<sub>3</sub>, (MeO)<sub>3</sub>CH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT; c) i) NaClO<sub>2</sub>, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O/MeOH, CH<sub>3</sub>CN, H<sub>2</sub>O; ii) CHN<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>, MeOH, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>.

Table 2. Scope of the amine-catalyzed enantioselective addition of bis(sulfone) **4** to enals.<sup>[a]</sup>

Entry	R	Product	<i>t</i> [h]	Yield [%] <sup>[b]</sup>	<i>ee</i> [%] <sup>[c]</sup>	
1	<b>a</b>	Ph	<b>13</b>	24	80	98 (99) <sup>[d]</sup>
2			<b>14</b>	24	71	99
3			<b>15</b>	24	80	(99)
4	<b>b</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13</b>	24	67	95 (98)
5	<b>c</b>	2-naphthyl	<b>13</b>	24	62	96 (98)
6	<b>d</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13</b>	24	68	96 (98)
7	<b>e</b>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>14</b>	24	75	99
8	<b>f</b>	CH <sub>3</sub>	<b>13</b>	48	62	81 (85)
9	<b>g</b>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	<b>13</b>	48	72	89 <sup>[e]</sup>
10	<b>h</b>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub>	<b>13</b>	48	82	94 <sup>[e]</sup>

[a] Reactions conducted at 1 mmol scale in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) at RT by using cat. **10** and PhCO<sub>2</sub>H (10 mol% each). Ratio of aldehyde/bis(sulfone) 2:1 for R=aryl (3:1 for R=alkyl). [b] Overall yield of **13–15** after chromatography. [c] Determined by HPLC analysis. Data in parentheses refer to solid product washed once with warm Et<sub>2</sub>O. [d] Reaction run at 5 mmol scale. [e] Oil.

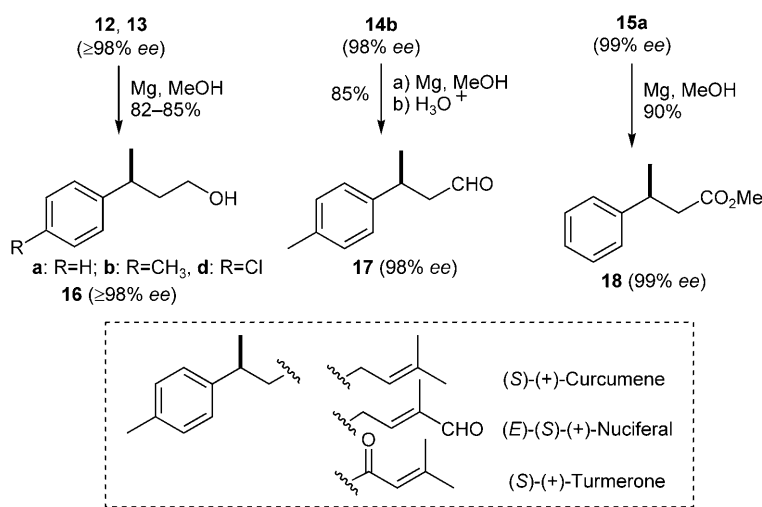
the standard catalysts in reactions through iminium ion activation,<sup>[11]</sup> were unsuccessful and unmodified starting materials were recovered. After several attempts, it was gratifying to find that pyrrolidines **10** and **11**,<sup>[12]</sup> which are also proven catalysts in iminium ion mediated processes, were effective. With catalyst **10**, and after in situ reduction of the 1,4-addition adduct, alcohol **13a** was obtained in 80% yield and, most significantly, 98% *ee* (*ee*=enantiomeric excess). Catalyst **11** was less active for this transformation although equally selective (71% conversion after 48 h; 60% yield and 96% *ee*). A brief screening of solvents revealed CHCl<sub>3</sub> as an alternative, whereas THF and DMF led to higher *ee* values but lower yields, and MeOH was unsuitable.

**Enal scope and synthetic applications:** Further examples under optimized conditions demonstrate that excellent levels of enantioselectivity may be regularly achieved in the reactions of **4** with a variety of enals. The aldehyde adducts **12** were systematically transformed into the corresponding alcohols **13** to facilitate *ee* determination. The adducts from the catalytic addition could also be isolated as the corresponding dimethyl acetals **14** or esters **15** by using established procedures.

As the results in Table 2 show, the respective products **13–15** were obtained in high selectivity for a range of aromatic enals regardless of the electron-poor or -rich nature of the aryl system. With aliphatic enals, longer times were required for complete conversion while slightly lower *ee* values were attained. Again, no reaction was observed between acyclic

sulfones **1** or **3** and either cinnamaldehyde or crotonaldehyde under these catalytic conditions. Since the cyclic/acyclic nature of the bis(sulfone) should have minute influence only on the acidity of the pronucleophilic CH group, we believe that the divergent behavior of both types of bis(sulfone)s in these catalytic reactions is due to the higher nucleophilicity of the cyclic anion.<sup>[13]</sup>

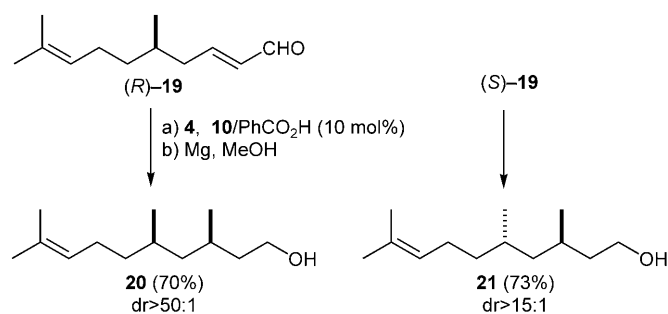
Standard desulfonation of adducts provided useful building blocks in an essentially enantiopure form. For instance, treatment of **13b** with magnesium in MeOH led to alcohol **16b** (Scheme 3), which is a key precursor of several sesquiterpenes,<sup>[14]</sup> such as (*S*)-(+)-curcumene and (*E*)-(*S*)-(+)-nuciferal. In terms of operational convenience, the desulfonation step may be carried out from the aldehyde adduct **12**. In this instance, concomitant reduction of the formyl group takes place to give the desired alcohols **16** in one pot.



Scheme 3. Hydrodesulfonation of adducts yields enantiopure phenethyl building blocks.

estingly, these reductive conditions are also tolerant with substrates bearing a chlorine substituent as judged by conversion of **12d** into **16d**. The nitro group in adduct **12e**, however, did not survive. On the other hand, transformation of starting enals into β-substituted aldehydes could be carried out without intervention of any reduction/oxidation of the respective ester/alcohol intermediate. Thus, desulfonation of the aldehyde adduct in its dimethyl acetal form **14b** proceeded smoothly and the subsequent mild acid hydrolysis afforded aldehyde **17**, a precursor of (*S*)-(+)-turmerone. Further evidence of the functional-group compatibility of the desulfonation process was provided by the transformation of ester **15a** into the phenethyl derivative **18**.

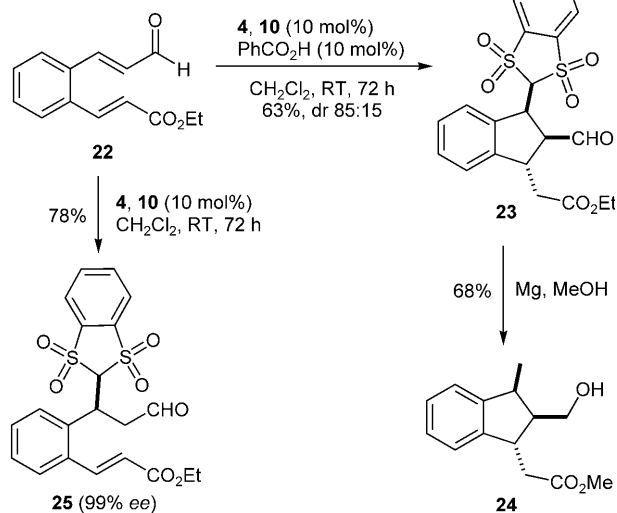
The potential of the method is further illustrated in situations of double stereodifferentiation (Scheme 4). Thus, catalytic conjugate addition of **4** to chiral enal (*R*)-**19**, derived from citronellal,<sup>[15]</sup> followed by one-pot reduction and desulfonation of the resulting aldehyde, led to **20** in 70% overall yield and with complete diastereocontrol (*dr* > 50:1; *dr*=diastereomeric ratio). The same sequence applied to (*S*)-**19** af-



Scheme 4. Double stereodifferentiation by using chiral enals as a stereocontrolled entry to 1,3-dimethyl arrays.

forded alcohol **21** in 73% yield and with a *dr* > 15:1. The latter transformations represent a new and stereochemically predictable approach to 1,3-dimethyl arrays, commonly found in deoxygenated polyketide-type natural products.<sup>[16]</sup>

**Intramolecular version: A tandem Michael–Michael process:** Complementing the above potential, extended synthetic opportunities are at hand if the enamine intermediate that catalytically generates during the conjugate addition step is trapped by the proper electrophile. For instance, intramolecular trapping of the enamine generated upon catalytic addition of bis(sulfone) **4** to enal **22**, and subsequent desulfonation of the intermediate **23**, led to trisubstituted indane derivative **24** with the ester group transesterified and featuring an unusual *cis,trans* substitution pattern (Scheme 5).<sup>[17,18]</sup> This catalytic tandem Michael–Michael

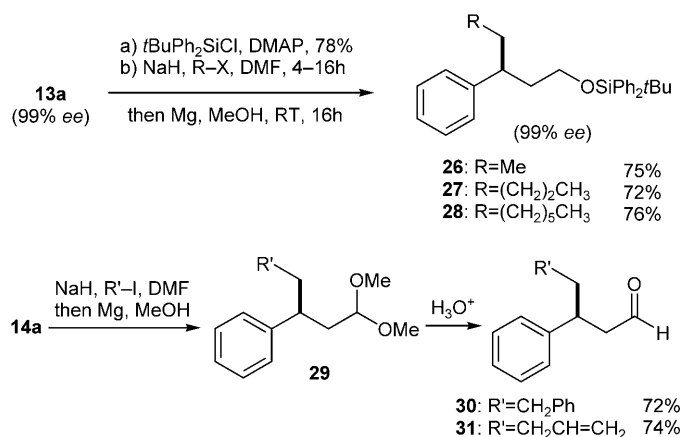


Scheme 5. Tandem Michael–Michael approach to trisubstituted indanes initiated by catalytic conjugate addition of bis(sulfone) **4**.

process involves a cyclopentane annulation with the generation of two new C–C bonds and three contiguous stereocenters in one pot, a reaction in which a survey of pronucleophiles are anticipated to be involved with equal efficien-

cy.<sup>[19,20]</sup> Interestingly, by just avoiding benzoic acid as the co-catalyst, the simple addition adduct **25** was isolated in 78% yield. These two latter examples involving substrates with more than one reactive site susceptible of nucleophilic attack showcase the remarkable site selectivity of our method, an aspect that is inherently difficult to be addressed by using, *inter alia*, simple Grignard or alkylzinc-based methodologies.

**$\alpha$ -Alkylation of bis(sulfone) adducts—generalization of the concept of a simple alkyl nucleophile equivalent:** Finally, we also investigated the behavior of  $\alpha$ -substituted *gem*-bis(sulfone) **5**, with the aim of getting a more general procedure for the catalytic and stereocontrolled formal  $\beta$ -alkylation of enals. However, this sulfone proved to be resistant towards the 1,4-addition reaction under a variety of conditions. Alternatively, it was found that the  $\alpha$ -alkylation of either bis(sulfone) adducts **13** or **14** with both reactive and less reactive long chain alkyl halides, according to the procedure of Kündig,<sup>[6]</sup> is feasible (Scheme 6). Thus, a convenient



Scheme 6. One-pot  $\alpha$ -alkylation of bis(sulfone) adducts enabling installation of superior alkyl units (RCH<sub>2</sub>) at C $\beta$  of enals.

and stereocontrolled access to products bearing alkyl side chains other than methyl is provided, as exemplified by protected alcohol products **26–28** and aldehydes **30** and **31**.

## Conclusions

In summary, an unprecedented reactivity of cyclic *gem*-bis(sulfone)s—unlike their acyclic, more widely used, analogues—is disclosed towards catalytic 1,4-addition reactions.<sup>[21]</sup> Particularly, addition of bis(sulfone) **4** to  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes catalyzed by prolinol silyl ethers takes place with almost perfect enantioselectivity and remarkable site selectivity, enabling novel sequence-selective tandem Michael–Michael processes. Reductive desulfonation of adducts provides a quick entry to valuable building-blocks, whereas sulfonyl  $\alpha$ -alkylation and subsequent desulfonation can be applied with broad functional-group tolerance and

generality with respect to the alkylating agent, aspects that reinforce the applicability of the method in synthesis. Of importance, some of these functional-group tolerance/chemoselectivity patterns are inherently difficult to match with alkylmetal-based methodologies. Hence, the use of *gem*-bis-(sulfone)s as simple alkyl nucleophile equivalents is considerably expanded and new applications can be predicted.

## Experimental Section

**General methods and materials:** The  $^1\text{H}$  NMR and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded at 300 and 75 MHz respectively. The chemical shifts are reported in ppm relative to  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta = 7.26$  ppm) for  $^1\text{H}$  NMR spectra and relative to the central resonances of  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta = 77.0$  ppm) for  $^{13}\text{C}$  NMR spectra. Purification of reaction products was carried out by flash column chromatography by using ROCC silica gel 60 (0.040–0.063 mm, 230–400 mesh). Visualization was accomplished with a solution of phosphomolybdic acid (1 g) in 100 mL of ethanol (limited lifetime), followed by heating. Analytical HPLC was performed on a Waters 600E device, equipped with diode array UV detector, by using Daicel Chiralpak IC and IA columns. Optical rotations were recorded on a Jasco P-2000 polarimeter. MS spectra were recorded on an ESI-ion-trap mass spectrometer (Agilent 1100 series LC/MSD, SL model). All solvents were of p.a. quality and were dried by standard procedures prior to use if necessary.

**Starting materials:** Unless otherwise specified, materials were obtained from commercial sources and were used without purification. Cinnamaldehyde and crotonaldehyde were purified by distillation before usage and stored in the fridge at  $-30^\circ\text{C}$  under nitrogen. The remaining  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes were prepared by following the procedure described in the literature.<sup>[22]</sup> 1,3-Benzodithiole tetraoxide **4** was prepared according to a published procedure.<sup>[6]</sup> Benzylideneacetone,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DBU, pyrrolidine, guanidines TBD/MTBD, and catalysts **8**, **9**, **10**, and **11** were purchased from Aldrich and used as supplied. For the preparation of compounds **19** and **22**, see the Supporting Information.

**General procedure for the catalytic asymmetric addition of **4** to enals:** Sulfone **4** (1 mmol, 218 mg) and benzoic acid (6.1 mg, 0.10 mmol, 10 mol%) were successively added to a mixture of catalyst **10** (32 mg, 0.10 mmol, 10 mol%) and the corresponding  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehyde **7** (3 mmol for aliphatic enals; 2 mmol for aromatic enals) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL). The mixture was stirred at RT for the specified time. The solid product could be purified at this stage by filtration and washing with warm diethyl ether or, alternatively, subjected to either of the following protocols:

**Method A (derivatization to alcohols **13**):** The reaction mixture was cooled at  $0^\circ\text{C}$ , diluted with EtOH (2 mL), and then a suspension of  $\text{NaBH}_4$  (18.9 mg, 0.5 mmol) in EtOH (2 mL) was added dropwise. The reaction was stirred at the same temperature for 30 min and afterwards quenched with  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 30$  mL). The combined organic layers were washed with brine and dried ( $\text{MgSO}_4$ ). The solvent was evaporated and the crude compound **13** was purified by flash chromatography (eluent: EtOAc/hexane 1:2).

**Method B (derivatization to dimethyl acetals **14**):** The reaction mixture was filtered and the collected white solid was washed with  $\text{Et}_2\text{O}$ .  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) was added to this solid (essentially pure aldehyde **12**) followed by the sequential addition of trimethylorthoformate (2 equiv) and  $\text{In}(\text{OTf})_3$  (0.5 mol%) to the resulting suspension under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred at RT for 15 min. Afterwards, a further portion of  $\text{In}(\text{OTf})_3$  (0.5 mol%) was added and the colorless solution was stirred for a further 15 min. The mixture was then passed through a short plug of neutral alumina which was washed with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Evaporation of the solvent under reduced pressure gave essentially pure dimethyl acetal adduct.

**Method C (derivatization to methyl esters **15**):** The reaction mixture was filtered and the collected white solid was washed with  $\text{Et}_2\text{O}$ . This solid

(essentially pure aldehyde **12**) ( $\approx 1.0$  mmol) was dissolved in a mixture of MeOH (5.0 mL),  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5.0 mL), and water (5.0 mL). The solution was cooled down to  $0^\circ\text{C}$  and  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (380 mg, 2.77 mmol) and  $\text{NaClO}_2$  (225 mg, 2.10 mmol) were added. After the injection of  $\text{H}_2\text{O}_2$  (35% solution, 3.0 mL), the mixture was warmed up to RT and stirred for 2 h. The pH was adjusted to 3 with HCl (1 M) and saturated  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  solution (20 mL) was added. The resulting mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 30$  mL) and the combined organic layers were washed with water (30 mL) and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The organic layer was concentrated in vacuum and the residue was dissolved in toluene (5.0 mL) and methanol (15.0 mL). Trimethylsilyl diazomethane (0.5 mL, 1 mmol, 2.0 M in *n*-hexane) was then added dropwise to the resulting solution. The solution was stirred for an additional 10 min and quenched with four drops of concentrated AcOH. The solvents were evaporated under vacuum. The crude product was subjected to flash column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/hexane 1:2).

**(S)-3-[(Benzo[1,3]dithiole-1,1,3,3-tetraoxide)-2-yl]-3-phenyl-1-propanol (**13a**):** Prepared according to the general procedure (method A) by starting from cinnamaldehyde **7a**, **4** (1 mmol), and catalyst **10**. White solid; yield: 280 mg, 0.8 mmol (overall, 80%); m.p.  $178$ – $180^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{25} = +10.8$  ( $c = 1.00$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 98% *ee* (S));  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.07$ – $7.48$  (m, 9H; Ar), 4.96 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.15–4.06 (m, 1H), 3.72–3.63 (m, 1H), 3.59–3.47 (m, 1H), 2.65–2.55 (m, 1H), 2.20–2.31 ppm (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 135.1$ , 134.9, 128.9, 122.4, 128.9, 122.4, 77.6, 59.2, 38.4, 35.3 ppm; HRMS:  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{S}_2$ : 353.0517  $[M+H]^+$ ; found: 353.05175; HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexane/2-propanol 50:50): flow rate =  $0.5$  mL  $\text{min}^{-1}$ ;  $t_1 = 25.5$  (major enantiomer),  $t_2 = 34.6$  min (minor enantiomer).

**(S)-3-[(Benzo[1,3]dithiole-1,1,3,3-tetraoxide)-2-yl]-3-(4-methylphenyl)-1-propanol (**13b**):** Prepared according to the general procedure (method A) by starting from 4-methyl-cinnamaldehyde **7b**, **4** (0.42 mmol), and catalyst **10**. White solid; yield: 225 mg, 0.67 mmol (overall, 67%); m.p.  $74$ – $76^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{25} = +10.2$  ( $c = 0.50$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 96% *ee* (S));  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.08$ – $7.25$  (m, 8H; Ar), 4.94 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.09–4.03 (m, 1H), 3.67–3.69 (m, 1H), 3.65–3.57 (m, 1H), 2.61–2.51 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.41–2.19 ppm (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 138.2$ , 134.9, 131.8, 129.7, 129.0, 122.5, 77.6, 59.3, 38.1, 35.4, 21.2 ppm; HRMS:  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{S}_2$ : 367.0664  $[M+H]^+$ ; found: 367.0674; HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexane/2-propanol 50:50): flow rate =  $0.5$  mL  $\text{min}^{-1}$ ;  $t_1 = 29.5$  (major enantiomer),  $t_2 = 32.2$  min (minor enantiomer).

**(S)-3-[(Benzo[1,3]dithiole-1,1,3,3-tetraoxide)-2-yl]-3-(naphtha-2-yl)-1-propanol (**13c**):** Prepared according to the general procedure (method A) by starting from 3-(naphth-2-yl)-propenal **7c**, **4** (1 mmol), and catalyst **10**. White solid; yield: 104 mg, 0.62 mmol (overall, 62%); m.p.  $94$ – $96^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{25} = +8.2$  ( $c = 0.50$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 96% *ee* (S));  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.08$ – $7.51$  (m, 11H; Ar), 5.11–5.07 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.33–4.25 (m, 1H), 3.75–3.61 (m), 3.59–3.47 (m, 1H), 2.71–2.62 (m, 1H), 2.43–2.20 ppm (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 138.3$ , 137.3, 135.1, 134.9, 129.2, 128.8, 128.1, 127.8, 125.8, 122.4, 59.1, 38.4, 35.2, 29.7 ppm; HRMS:  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{S}_2$ : 403.0661  $[M+H]^+$ ; found: 403.0674; HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexane/2-propanol 50:50): flow rate =  $0.5$  mL  $\text{min}^{-1}$ ;  $t_1 = 29.1$  (major enantiomer),  $t_2 = 32.9$  min (minor enantiomer).

**(S)-3-[(Benzo[1,3]dithiole-1,1,3,3-tetraoxide)-2-yl]-3-(4-chlorophenyl)-1-propanol (**13d**):** Prepared according to the general procedure (method A) by starting from 4-chloro-cinnamaldehyde **7d**, **4** (1 mmol), and catalyst **10**. Yellow solid; yield: 262 mg, 0.64 mmol (overall, 68%); m.p.  $108$ – $111^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{25} = +4.1$  ( $c = 1.00$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 96% *ee* (S));  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.88$ – $7.42$  (m, 8H; Ar), 4.94 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.15–4.06 (m, 1H), 3.70–3.63 (m, 1H), 3.55–3.47 (m, 1H), 2.66–2.50 (m, 1H), 2.17–2.28 ppm (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 135.2$ , 135.0, 130.6, 129.1, 122.5, 77.4, 58.9, 37.8, 35.2 ppm; HRMS:  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClO}_5\text{S}_2$ : 387.0118  $[M+H]^+$ ; found: 387.0128; HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexane/2-propanol 50:50): flow rate =  $0.5$  mL  $\text{min}^{-1}$ ;  $t_1 = 18.15$  (major enantiomer),  $t_2 = 20.6$  min (minor enantiomer).

**(R)-3-[(Benzo[1,3]dithiole-1,1,3,3-tetraoxide)-2-yl]-1-butanol (**13f**):** Prepared according to the general procedure (method A) by starting from crotonaldehyde **7f**, **4** (1 mmol), and catalyst **10**. White solid; yield: 179 mg, 0.62 mmol (overall, 62%);  $[\alpha]_D^{25} = +0.9$  ( $c = 0.50$  in  $\text{CHCl}_3$ ,

85% *ee* (*R*)); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.03–7.89 (m, 4H), 4.65 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.48 ppm (d, *J* = 6.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 138.0, 137.7, 135.1, 135.0, 122.4, 78.2, 59.2, 34.7, 27.7, 15.6 ppm; HRMS (TOF MS Cl<sup>+</sup>): *m/z*: calcd for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 291.0361 [M+H]<sup>+</sup>; found: 291.0352; HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexane/2-propanol 50:50): flow rate = 0.5 mL min<sup>-1</sup>; *t*<sub>1</sub> = 20.3 (major enantiomer), *t*<sub>2</sub> = 25.0 min (minor enantiomer).

**(*R*)-3-[(Benzo[1,3]dithiole-1,1,3,3-tetraoxide)-2-yl]-1-pentanol (13g)**: Prepared according to the general procedure (method A) by starting from (*E*)-2-pentenal **7g**, **4** (1 mmol), and catalyst **10**. Colorless oil; yield: 218 mg, 0.72 mmol (overall, 72%); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +1.21 (*c* = 1.4 in CHCl<sub>3</sub>, 89% *ee* (*R*)); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.04–7.89 (m, 4H), 4.83 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.88 (t, *J* = 6.00 Hz, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.19–1.87 (m, 4H), 1.08 ppm (t, *J* = 7.50 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 138.0, 137.7, 135.1, 135.0, 122.4, 122.3, 76.8, 59.3, 33.2, 29.7, 21.1, 9.8 ppm; HRMS: *m/z*: calcd for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 305.0517 [M+H]<sup>+</sup>; found: 305.0523; HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexane/2-propanol 50:50): flow rate = 0.5 mL min<sup>-1</sup>; *t*<sub>1</sub> = 18.3 (major enantiomer), *t*<sub>2</sub> = 24.4 min (minor enantiomer).

**(*R*)-3-[(Benzo[1,3]dithiole-1,1,3,3-tetraoxide)-2-yl]-1-undecanol (13h)**: Prepared according to the general procedure (method A) by starting from **7h**, **4** (0.5 mmol), and catalyst **10**. Colorless oil; yield: 159 mg, 0.41 mmol (overall, 82%); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -2.3 (*c* = 1.00 in CHCl<sub>3</sub>, 94% *ee* (*R*)); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.03–7.88 (m, 4H), 4.85 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.88 (t, *J* = 6.60 Hz, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.16–0.87 ppm (m, 19H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 138.0, 137.7, 135.0, 134.9, 122.4, 122.3, 77.1, 59.6, 32.1, 31.8, 30.1, 29.4, 29.2, 28.0, 25.5, 22.6, 14.1 ppm; HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexane/2-propanol 50:50): flow rate = 0.5 mL min<sup>-1</sup>; *t*<sub>1</sub> = 16.1 (major enantiomer), *t*<sub>2</sub> = 19.0 min (minor enantiomer).

**(*S*)-3-[(Benzo[1,3]dithiole-1,1,3,3-tetraoxide)-2-yl]-3-(phenyl) propanaldehyde dimethyl acetal (14a)**: Prepared according to the general procedure (method B) by starting from cinnamaldehyde **7a**, **4** (3.5 mmol), and catalyst **10**. White solid; yield: 996 mg, 2.51 mmol (overall, 71%); m.p. 133–135 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +10.6 (*c* = 1.00 in CHCl<sub>3</sub>, 99% *ee* (*S*)); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.03–7.39 (m, 9H), 4.74 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 4.05 (dd, *J* = 8.4, 3.4 Hz, 1H), 3.95 (dt, *J* = 3.4, 11.4 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.74 (m, 1H), 2.15 ppm (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 138.0, 137.2, 135.0, 134.9, 129.1, 128.8, 128.4, 122.3, 100.6, 77.5, 53.2, 51.3, 37.7, 34.9 ppm; HPLC (Daicel Chiralpak IA, hexane/2-propanol 50:50): flow rate = 0.5 mL min<sup>-1</sup>; *t* = 23.5 min. (major enantiomer).

**(*S*)-3-[(Benzo[1,3]dithiole-1,1,3,3-tetraoxide)-2-yl]-3-(4-nitrophenyl) propanaldehyde dimethyl acetal (14e)**: Prepared according to the general procedure (method B) by starting from 4-nitro-cinnamaldehyde **7e**, **4** (1 mmol), and catalyst **10**. White solid; yield: 330 mg, 0.75 mmol (overall, 75%); m.p. 70–72 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +8.65 (*c* = 2.00 in CHCl<sub>3</sub>, 99% *ee* (*S*)); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.11–7.88 (m, 4H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.76 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.10 (dt, *J* = 3.4, 11.4 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 3.4, 8.4 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.16 ppm (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 148.0, 142.7, 137.7, 137.3, 135.3, 135.2, 130.3, 124.0, 122.5, 100.4, 76.9, 53.5, 51.2, 37.7, 34.8 ppm; HPLC (Daicel Chiralpak IA, hexane/2-propanol 50:50): flow rate = 0.5 mL min<sup>-1</sup>; *t*<sub>1</sub> = 52.6 (minor enantiomer), *t*<sub>2</sub> = 97.0 min (major enantiomer).

**(*S*)-Methyl 3-[(Benzo[1,3]dithiole-1,1,3,3-tetraoxide)-2-yl]-3-phenylpropanoate (15a)**: Prepared according to the general procedure (method C) by starting from cinnamaldehyde **7a**, **4** (0.63 mmol), and catalyst **10**. White solid; yield: 205 mg, 0.54 mmol (overall yield: 85%); m.p. 156–158 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +7.14 (*c* = 1.00 in CHCl<sub>3</sub>, 99% *ee* (*S*)); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.05–7.38 (m, 9H; Ar), 5.10 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.27 (dd, *J* = 3.6, 16.2 Hz, 1H), 3.11 ppm (dd, *J* = 9.6, 16.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.0, 138.0, 136.9, 135.2, 135.0, 129.0, 128.9, 128.7, 128.6, 122.4, 122.3, 76.0, 51.8, 37.6, 37.5 ppm. HPLC (Daicel Chiralpak IA, hexane/2-propanol 50:50): flow rate = 0.5 mL min<sup>-1</sup>; *t* = 36.0 min (major enantiomer).

**Desulfonation of adducts**:<sup>[24]</sup> Mg (turnings) (24 mg, 1 mmol, 10 equiv), Me<sub>3</sub>SiCl (1 drop), and 1,2-dibromoethane (1 drop) were added successively to a solution of the corresponding adducts **13–15** (0.2 mmol) in MeOH (5 mL) under a N<sub>2</sub> atmosphere. This solution was stirred for 16–24 h at RT. The reaction mixture was then filtered through a plug of

Celite and washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The solvent was concentrated and the residue obtained was partitioned between H<sub>2</sub>O (20 mL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). The aqueous layer was extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) and the organic layers were combined and dried with MgSO<sub>4</sub>. Evaporation of solvent under reduced pressure gave a crude product as colorless oil.

**(*S*)-3-Phenylbutan-1-ol (16a)**: From adduct **13a** (0.47 mmol). Colorless oil; yield: 62 mg, 0.41 mmol (88%); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +13.3 (*c* = 1.00 in CHCl<sub>3</sub>, 96% *ee* (*S*)), lit.<sup>[25]</sup> [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +13.67 (*c* = 1.02 in CHCl<sub>3</sub>, 93% *ee* (*S*)); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.37–7.24 (m, 5H), 3.58 (m, 2H), 2.93 (sextet, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.89 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.31 ppm (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 146.8, 128.4, 126.9, 126.1, 61.2, 41.0, 36.4, 22.3 ppm; HPLC (Daicel Chiralpak OD-H, hexane/2-propanol 98:2): flow rate = 1.0 mL min<sup>-1</sup>; *t*<sub>1</sub> = 18.2 (minor enantiomer), *t*<sub>2</sub> = 21.9 min (major enantiomer).

**(*S*)-3-*p*-Tolylbutan-1-ol (16b)**: From adduct **13b** (0.74 mmol). Colorless oil; yield: 101 mg, 0.61 mmol (83%); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +29.8 (*c* = 1.00 in CHCl<sub>3</sub>, 96% *ee* (*S*)), lit.<sup>[26]</sup> [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +30.1 (*c* = 1.00 in CHCl<sub>3</sub>, 99% *ee* (*S*)); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.12 (s, 4H), 3.60–3.54 (m, 2H), 2.90–2.83 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.88–1.82 (m, 2H), 1.27 ppm (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 143.8, 135.5, 129.1, 126.8, 61.3, 41.0, 36.1, 22.5, 20.9 ppm; HPLC (Daicel Chiralpak OD-H, hexane/2-propanol 98:2): flow rate = 0.5 mL min<sup>-1</sup>; *t*<sub>1</sub> = 17.50 (minor enantiomer), *t*<sub>2</sub> = 21.64 min (major enantiomer).

**(*S*)-3-(4-Chlorophenyl)butan-1-ol (16d)**:<sup>[27]</sup> From adduct **13d** (0.19 mmol). Colorless oil; yield: 29 mg, 0.16 mmol (85%); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.65–3.49 (m, 2H), 2.95–2.84 (m, 1H), 1.87–1.76 (m, 2H), 1.51 (brs, 1H), 1.26 ppm (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

**(*S*)-Methyl 3-phenylbutanoate (18)**:<sup>[28]</sup> From adduct **15a** (77 mg, 0.20 mmol). Colorless oil; yield: 32 mg, 0.18 mmol (88%); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +20.1 (*c* = 1.00 in CHCl<sub>3</sub>, 99% *ee* (*S*)), lit.<sup>[28]</sup> [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -15.5 (*c* = 0.7 in CHCl<sub>3</sub>, 99% *ee* (*R*)); HPLC (Daicel Chiralpak OJ-H, hexane/2-propanol 95:5): flow rate = 0.5 mL min<sup>-1</sup>; *t*<sub>1</sub> = 9.2 (minor enantiomer), *t*<sub>2</sub> = 9.5 min (major enantiomer); all other spectroscopic data were in agreement with the literature.

#### Sequential $\alpha$ -alkylation–desulfonation of bis(sulfone) alcohol adducts

**Silylation of 13a**: 4-*N,N*-Dimethylaminopyridine (DMAP; 1.2 equiv, 0.88 g, 7.2 mmol) and *t*BuPh<sub>2</sub>SiCl (1 equiv, 1.7 mL, 6.6 mmol) were added to a solution of **13a** (1 equiv, 2.11 g, 6 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) under a N<sub>2</sub> atmosphere. The mixture was stirred at RT for 3 h and then water was added (10 mL). The organic layer was separated and washed with HCl (0.1 N, 25 mL) and with saturated NaHCO<sub>3</sub> (25 mL). The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica flash chromatography (eluent: hexane/EtOAc 90:10). White solid; yield: 2.76 g, 4.68 mmol (78%); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +5.02 (*c* = 0.5 in CHCl<sub>3</sub>, 99% *ee* (*S*)); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.08–7.30 (m, 19H; Ar), 4.76 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.30–4.21 (m, 1H), 3.65–3.56 (m, 1H), 3.50–3.42 (m, 1H), 2.85–2.74 (m, 1H), 2.16–2.03 (m, 1H), 1.10 ppm (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 138.3, 137.4, 135.6, 135.5, 134.9, 133.4, 128.7, 128.3, 127.7, 127.5, 122.4, 78.1, 59.7, 38.1, 35.3, 26.8, 19.2 ppm.

**One-pot  $\alpha$ -alkylation–desulfonation**: NaH (60 mg, 60% in mineral oil) was placed in a flask and washed twice with dried hexane. After removal of the solvent, a solution of silylated adduct (1 equiv, 0.59 g, 1 mmol) in dried DMF (4 mL) was added. The mixture was cooled at 0 °C under a N<sub>2</sub> atmosphere and then the corresponding alkyl halide (1.5 equiv, MeI, BnBr, allyl iodide, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>I, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>I) was added dropwise. After stirring the mixture at RT (in the case of hexyl iodide at 50 °C) for 16 h, the reaction mixture was poured into water (15 mL) and the product was extracted from the water phase three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic phase was then dried with anhydrous MgSO<sub>4</sub>. Evaporation of the solvents gave the alkylated crude product, which was dissolved in MeOH (10 mL). Then, Mg (240 mg, 10 equiv, 10 mmol), tetramethylsilyl chloride (TMSCl) (1 drop), and Br<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (1 drop) were sequentially added. This suspension was stirred for an additional 16 h at RT and afterwards filtered through a short plug of Celite and washed with Et<sub>2</sub>O (25 mL). The solvent was concentrated and the residue obtained was partitioned between

tween saturated NaCl (20 mL) and Et<sub>2</sub>O (20 mL). The organic layer was washed again twice with saturated brine (20 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica flash chromatography (eluent: hexane/EtOAc 90:10).

*tert*-Butyldiphenyl [(*S*)-3-phenylpentoxyl]silane (**26**): Colorless oil; yield: 300 mg, 0.75 mmol (overall, 75 %); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.66–7.13 (m, 15H; Ar), 3.66–3.51 (m, 2H), 2.77–2.68 (m, 1H), 1.94–1.49 (m, 4H), 1.08 (s, 9H), 0.83 ppm (t, 3H, *J* = 7.37 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 145.3, 135.5, 134.5, 129.4, 128.1, 127.8, 127.5, 125, 8, 61.9, 43.8, 39.1, 26.6, 27.0, 19.2, 12.1 ppm; determination of the enantiomeric excess was realized on the desilylated alcohol;<sup>[29]</sup> thus, **26** was treated with pyridium fluoride in THF at RT overnight to give the corresponding alcohol.

(*S*)-3-Phenylpentan-1-ol:<sup>[30]</sup> Colorless oil; yield: 88 mg, 0.53 mmol (72 %); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +10.07 (*c* = 0.25 in CHCl<sub>3</sub>, 99% *ee* (*S*)); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.34–7.19 (m, 5H; Ar), 3.60–3.43 (m, 2H), 2.66–2.58 m, 1H), 2.06–1.59 (m, 4H), 0.83 ppm (t, 3H, *J* = 7.37 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 144.9, 128.5, 127.7, 126.1, 61.3, 44.3, 39.3, 29.8, 12.1 ppm; the resulting adduct was determined to be of 99% *ee* by HPLC (Daicel Chiralpak OD-H, hexane/2-propanol 98:2); flow rate = 1.0 mL min<sup>-1</sup>; *t*<sub>1</sub> = 15.8 (minor enantiomer), *t*<sub>2</sub> = 19.5 min (major enantiomer).

(*S*)-*tert*-Butyldiphenyl(3-phenylheptyloxy)silane (**27**): Colorless oil; yield: 313 mg, 0.72 mmol (overall, 72 %); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.69–7.13 (m, 15H; Ar), 3.77–3.49 (m, 2H), 2.84–2.74 (m, 1H), 2.21–1.56 (m, 4H), 1.10–1.31 (m, 2H), 1.08 (s, 9H), 0.87 ppm (t, 3H, *J* = 7.37 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 145.4, 135.5, 129.4, 128.1, 127.7, 127.5, 125.7, 61.9, 41.9, 39.5, 36.5, 29.7, 26.9, 22.7, 19.2, 14.0 ppm; determination of the enantiomeric excess was realized on the desilylated alcohol;<sup>[29]</sup> thus, **27** was treated with pyridium fluoride in THF at RT overnight to give the corresponding alcohol.

(*S*)-3-Phenylheptan-1-ol:<sup>[31]</sup> Colorless oil; yield: 95 mg, 0.5 mmol (63 %); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +5.53 (*c* = 0.50 in CHCl<sub>3</sub>, 99% *ee* (*S*)); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.35–7.19 (m, 5H; Ar), 3.64–3.46 (m, 2H), 2.78–2.64 (m, 1H), 1.97–1.82 (m, 2H), 1.65–1.59 (m, 2H), 1.15–1.30 (m, 4H), 0.87 ppm (t, 3H, *J* = 7.37 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 145.6, 128.4, 127.6, 126.1, 61.3, 42.5, 39.7, 36.7, 29.7, 22.1, 14.6 ppm; the resulting adduct was determined to be of 99% *ee* by HPLC (Daicel Chiralpak OD-H, hexane/2-propanol 98:2); flow rate = 1.0 mL min<sup>-1</sup>; *t*<sub>1</sub> = 12.8 (minor enantiomer), *t*<sub>2</sub> = 15.4 min (major enantiomer).

(*S*)-*tert*-Butyldiphenyl(3-phenyldecyloxy)silane (**28**): Colorless oil; yield: 330 mg, 0.76 mmol (overall, 76 %); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -12.02 (*c* = 0.50 in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.71–7.16 (m, 15H; Ar), 3.71–3.44 (m, 2H), 2.89–2.79 (m, 1H), 2.23–1.51 (m, 4H), 1.45–1.25 (m, 10H), 1.06 (s, 9H), 0.87 ppm (t, 3H, *J* = 7.37 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 145.8, 135.7, 134.1, 129.6, 127.7, 125.7, 83.1, 61.9, 39.5, 36.9, 29.8, 29.3, 26.9, 22.8, 19.3 ppm.

#### Sequential $\alpha$ -alkylation–desulfonation of bis(sulfone) acetal adducts

$\alpha$ -Alkylation of **14a**: NaH (120 mg 60% in mineral oil) was placed in a flask and washed twice with dried hexane. After removal of the solvent, a solution of **14a** (1 equiv, 1 mmol) in dried DMF (4 mL) was added. The mixture was cooled at 0°C under a N<sub>2</sub> atmosphere and then the corresponding alkyl halide (BnBr or allyl iodide, 3 equiv) was added dropwise. After stirring the mixture at RT for 7 h, the reaction mixture was poured into water (15 mL) and the product was extracted from the water phase three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic phase was then dried with anhydrous MgSO<sub>4</sub>. Evaporation of the solvents gave the alkylated crude product, which was dissolved in MeOH (10 mL). Then, Mg (240 mg, 10 equiv, 10 mmol), TMSCl (1 drop), and Br<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (1 drop) were sequentially added. This suspension was stirred for an additional 24 h at RT and afterwards, filtered through a short plug of Celite and washed with Et<sub>2</sub>O (25 mL). The solvent was concentrated and the residue obtained was partitioned between saturated NaCl (20 mL) and Et<sub>2</sub>O (20 mL). The organic layer was washed again twice with saturated brine (20 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica flash chromatography (eluent: hexane/AcOEt 90:10).

(*S*)-3,5-Diphenylpentanal dimethyl acetal (**29**, *R*: CH<sub>2</sub>Ph): Colorless oil; yield: 112 mg, 0.39 mmol (79 %). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +9.07 (*c* = 0.50 in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.40–7.14 (m, 10H; Ar), 4.13 (dd, 1H, *J* = 3.97,

7.84 Hz), 3.31 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.81 (m, 1H), 2.51–2.48 (m, 2H), 2.11–1.86 ppm (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 144.6, 142.6, 128.3, 127.7, 126.3, 125.8, 52.9, 52.6, 41.5, 39.7, 38.7, 33.7 ppm.

(*S*)-3-Phenylhept-6-enal dimethyl acetal (**29**, *R*: CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>): Colorless oil; yield: 159 mg, 0.68 mmol (68 %); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +9.04 (*c* = 0.50 in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.36–7.20 (m, 5H; Ar), 5.84–5.73 (m, 1H), 5.01–4.95 (m, 2H), 4.12 (dd, 1H, *J* = 3.93, 7.91 Hz), 3.31 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.78–2.72 (m, 1H), 2.07–1.65 ppm (m, 6H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 144.6, 138.6, 128.4, 127.7, 126.3, 114.5, 102.9, 52.8, 52.5, 41.1, 39.6, 36.1, 31.6, 29.7 ppm.

*Hydrolysis of acetals 29*: Concentrated HCl (1 mL) was added to a solution of the corresponding acetal **29** (0.2 mmol) in acetone (1.5 mL) and the mixture was stirred for 30 min at RT. After this time, the solvent was evaporated under reduced pressure and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) and water (5 mL) were added. The two phases were separated and the organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure.

(*S*)-3,5-Diphenylpentanal (**30**): Colorless oil; yield: 45 mg, 0.19 mmol (96 %); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +3.1 (*c* = 0.5 in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.68 (s, 1H), 7.40–7.13 (m, 10H; Ar), 3.30–3.22 (m, 1H), 2.78–2.76 (m, 3H), 2.55–2.51 (m, 3H), 2.10–1.96 ppm (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 201.6, 143.35, 144.1, 128.7, 128.3, 127.6, 126.8, 125.9, 50.7, 39.7, 38.1, 33.4 ppm.

(*S*)-3-Phenylhept-6-enal (**31**): Colorless oil; yield: 35 mg, 0.18 mmol (94 %); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -16.7 (*c* = 1.0 in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.70 (s, 1H), 7.37–7.21 (m, 5H; Ar), 5.84–5.74 (m, 1H), 5.02–4.97 (m, 2H), 3.31–3.22 (m, 1H), 2.76 (dd, 2H, *J* = 1.79, 7.34 Hz), 1.95–1.78 (m, 2H), 1.75–1.61 ppm (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 201.3, 137.16, 128.7, 127.5, 126.7, 114.9, 50.5, 39.5, 35.6, 31.3 ppm.

**Catalytic addition of 4 to (R)-19 and double reduction to 20**: Sulfone **4** (1 mmol, 218 mg) and benzoic acid (11 mg, 0.10 mmol, 10 mol %) were successively added to a mixture of catalyst **10** (0.10 mmol, 10 mol %) and  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehyde (*R*)-**19** (2.87 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL). The mixture was stirred at RT until disappearance of starting sulfone (3 days), and then the solid product was filtered and subjected to the general desulfonation procedure (Mg (240 mg, 10 mmol), TMSCl (1 drop), Br<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (1 drop)) to give **20**. Colorless oil; yield: 105 mg, 0.52 mmol (overall, 70 %); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +6.57 (*c* = 0.56 in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.11 (t, *J* = 7.20 Hz, 1H), 3.70 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.63–0.97 (m, 8H), 0.90 (d, *J* = 5.70 Hz, 3H), 0.88 ppm (d, *J* = 6.30 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 131.0, 124.9, 61.2, 45.2, 39.9, 36.8, 29.7, 26.9, 25.7, 25.4, 20.2, 20.1, 17.6 ppm; HRMS: *m/z*: calcd for C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>O: 199.2062 [M+H]<sup>+</sup>; found: 199.2074.

**Catalytic addition of 4 to (S)-19 and double reduction to 21**: The same procedure as for (*R*)-**19** was applied by starting from the enantiomeric (*S*)-**19**. Product **21** was obtained as the major diastereomer (dr > 15:1 as determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy). Colorless oil; yield: 112 mg, 0.56 mmol (73 %); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +7.45 (*c* = 1.62 in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.10 (t, *J* = 7.20 Hz, 1H), 3.69 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.55–1.10 (m, 8H), 0.87 (d, *J* = 5.70 Hz, 3H), 0.85 ppm (d, *J* = 6.60 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 131.0, 124.9, 61.2, 44.8, 40.9, 37.9, 29.7, 26.9, 25.7, 25.5, 19.4, 19.4, 17.6 ppm; HRMS: *m/z*: calcd for C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>O: 199.2062 [M+H]<sup>+</sup>; found: 199.2048.

**Tandem Michael–Michael reaction involving 22 and 4 to give 23**: Enal **22** (1.5 equiv, 1.5 mmol, 345 mg) and bis(sulfone) **4** (1 equiv, 1 mmol, 218.25 mg) were added to a mixture of catalyst **10** (10 mol %, 0.2 mmol, 65.1 mg) and PhCO<sub>2</sub>H (10 mol %, 0.2 mmol, 24.5 mg) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL). After stirring the mixture at RT for 72 h (reaction completion), the solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by gradient flash column chromatography (hexane/EtOAc from 90:10 to 70:30). White foam; yield: 282.6 mg, 0.63 mmol (63 %); ratio of diastereomers 85:15 as determined by NMR spectroscopic analysis; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.92 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H; -CHO), 9.77 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H; minor diastereomer), 8.08–7.27 (m, 8H; Ar), 4.85 (m, 2H; -CH(SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CHCH(SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 4.15 (m, 2H; -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.03 (m, 1H; -CHCH<sub>2</sub>), 3.89 (m, 1H; -CHCHO), 2.87 (dd, *J*<sub>1</sub> = 3.5, *J*<sub>2</sub> = 7.1 Hz, 2H; -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>-), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H; -CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 199.9 (minor diastereomer), 198.6 (-CHO), 171.8 (-CO<sub>2</sub>-), 171.3 (minor diastereomer), 143.8 (minor diastereomer), 137.2 (minor diastereomer), 135.6 (C Ar), 135.5 (C Ar), 129.8 (C Ar), 129.7 (minor



diastereomer), 128.4 (C Ar), 128.2 (minor diastereomer), 127.3 (minor diastereomer), 127.0 (C Ar), 125.0 (C Ar), 123.5 (minor diastereomer), 122.8 (C Ar), 122.7 (C Ar), 77.7 ( $-\text{CH}(\text{SO}_2)_2$ ), 75.1 (minor diastereomer), 61.3 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 61.1 (minor diastereomer), 57.0 ( $-\text{CHCHO}$ ), 55.4 (minor diastereomer), 41.6 (minor diastereomer), 41.3 ( $-\text{CHCH}_2$ ), 40.5 ( $-\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 39.8 (minor diastereomer), 39.5 ( $-\text{CHCH}(\text{SO}_2)_2$ ), 34.7 (minor diastereomer), 29.9 (minor diastereomer), 21.2 (minor diastereomer), 14.4 ppm ( $-\text{CH}_3$ ); HRMS:  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_7\text{S}_2$ : 449.0729  $[M+H]^+$ ; found: 449.0743; the enantiomeric excess of the major diastereomer was determined to be 99% by HPLC; HPLC (Chiralpack IA column at 260 nm; eluent: hexane/*i*PrOH 50:50); flow rate = 0.5 mL  $\text{min}^{-1}$ ;  $t_1$  = 33.02 (major),  $t_2$  = 44.85 min (minor).

**Direct desulfonation-reduction-transesterification of 23 to give 24:** The general desulfonation procedure was employed by starting from adduct **23** (224.26 mg, 0.5 mmol). The resulting product **24** was purified by gradient flash column chromatography (hexane/EtOAc from 80:20 to 50:50). Yellow oil; yield: 60.9 g, 0.26 mmol (52 %); an analytical sample of the major diastereomer was obtained by preparative TLC;  $[\alpha]_D^{25}$  = -9.0 ( $c$  = 0.62 in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.26–7.12 (m, 4H; Ar), 3.80–3.74 (m, 2H;  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.49 (dd,  $J_1$  = 7.9,  $J_2$  = 13.1 Hz, 1H;  $-\text{CHCH}_2\text{CO}_2$ ), 3.05–2.94 (m, 1H;  $-\text{CHCH}_3$ ), 2.89 (dd,  $J_1$  = 5.0,  $J_2$  = 16.5 Hz, 1H;  $-\text{CHCH}_2\text{CO}_2$ ), 2.63 (dd,  $J_1$  = 8.5,  $J_2$  = 16.5 Hz, 1H;  $-\text{CHCH}_2\text{CO}_2$ ), 2.29 (brs, 1H; OH), 1.93–1.80 (m, 1H;  $-\text{CHCH}_2\text{OH}$ ), 1.35 ppm (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H;  $-\text{CHCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 174.3 ( $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 146.8 (C Ar), 143.8 (C Ar), 127.1 (C Ar), 126.7 (C Ar), 123.6 (C Ar), 123.3 (C Ar), 64.0 ( $-\text{CH}_2\text{OH}$ ), 57.7 ( $-\text{CHCH}_2\text{OH}$ ), 51.9 ( $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 42.6 ( $-\text{CHCH}_2\text{CO}_2$ ), 40.9 ( $-\text{CHCH}_3$ ), 39.9 ( $-\text{CHCH}_2\text{CO}_2$ ), 19.9 ppm ( $-\text{CHCH}_3$ ); HRMS: calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_5$ : 235.1334  $[M+H]^+$ ; found: 235.1333.

**Site-selective catalytic conjugate addition of 4 to 22 to give 25:** Enal **22** (1.5 equiv, 1.5 mmol, 345 mg) was added to a mixture of catalyst **10** (10 mol %, 65.1 mg, 0.2 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL). Then sulfone **4** (1 equiv, 218.25 mg, 1 mmol) was added. The mixture was stirred at RT for 48 h. The solvent was then removed under reduced pressure and the crude product was purified by gradient flash column chromatography (hexane/EtOAc from 90:10 to 70:30) to give **25**. White foam; yield: 349.8 mg, 0.78 mmol (78 %);  $[\alpha]_D^{25}$  = +14.0 ( $c$  = 1 in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 99% ee);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.65 (s, 1H), 8.36–7.30 (m, 8H), 6.42 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H), 5.21 (d,  $J$  = 11.1 Hz, 1H), 4.81–4.60 (m, 1H), 4.31 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.42–3.35 (m, 2H), 1.37 ppm (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 197.3, 166.3, 141.5, 137.9, 136.9, 135.4, 135.1, 134.2, 130.0, 128.9, 128.2, 122.8, 122.5, 122.4, 75.9, 60.6, 5.1, 31.7, 14.3 ppm; the enantiomeric excess was determined to be 99% by HPLC; HPLC (Chiralpack IA column at 260 nm; eluent: hexane/*i*PrOH 50:50); flow rate = 0.5 mL  $\text{min}^{-1}$ ;  $t_1$  = 33.72 (major),  $t_2$  = 40.17 min (minor); HRMS:  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_7\text{S}_2$ : 449.0729  $[M+H]^+$ ; found: 449.0740.

## Acknowledgements

This work was financially supported by Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Gobierno Vasco (GV), and Ministerio de Educación y Ciencia (MEC CTQ2007-68095, Spain). A.L. thanks the MEC and the European Social Foundation for a Ramón y Cajal contract. S.V. thanks the MEC and A.P. thanks GV for a fellowship. Authors thank Dr. C. Masdeu for experimental assistance.

- [1] a) N. S. Simpkins, *Sulfones in Organic Synthesis* Pergamon Press, Oxford, **1993**; b) T. Hudlický, J. W. Reed, *The Way of Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; c) J. C. Carretero, R. Gómez-Arrayás, J. Adrio in *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis* (Eds.: T. Toru, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, pp. 291–320.  
 [2] E. N. Prilezhaeva, *Russ. Chem. Rev.* **2000**, *69*, 367–408.  
 [3] For a review, see: a) H.-J. Gais in *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis* (Eds.: T. Toru, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, pp. 375–398; for examples of catalytic reactions involving pre-

formed  $\alpha$ -sulfonyl carbanions, see: b) S. Nakamura, N. Hirata, T. Kita, R. Yamada, D. Nakane, N. Shibata, T. Toru, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7792–7794; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7648–7650; c) S. Nakamura, N. Hirata, R. Yamada, T. Kita, N. Shibata, T. Toru, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5519–5527; d) C. Ni, L. Zhang, J. Hu, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5699–5713.

- [4] By using organobifunctional catalysts: a) G. K. S. Prakash, F. Wang, T. Stewart, T. Mathew, G. A. Olah, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, *106*, 4090–4094; by using phase-transfer catalysis (PTC) and stoichiometric base: b) S. Mizuta, N. Shibata, Y. Goto, T. Furukawa, S. Nakamura, T. Toru, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6394–6395; c) T. Furukawa, N. Shibata, S. Mizuta, S. Nakamura, T. Toru, M. Shiro, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8171–8174; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8051–8054; by using Pd catalysis and stoichiometric base: d) T. Fukuzumi, N. Shibata, M. Sugiura, H. Yasui, S. Nakamura, T. Toru, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5095–5099; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4973–4977; by using iminium activation: e) A.-N. Alba, X. Companyó, A. Moyano, R. Ríos, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7035–7038; f) H. W. Moon, M. J. Cho, D. Y. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4896–4898; g) F. Ullah, G.-L. Zhao, L. Deiana, M. Zhu, P. Dziedzic, I. Ibrahim, P. Hammar, J. Sun, A. Cordova, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10013–10017. For a review on fluoroalkylations, see: h) G. K. S. Prakash, J. Hu, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 921–930.  
 [5] For examples with  $\alpha$ -functionalized sulfones, see:  $\alpha$ -arylketone (phenacyl) through iminium ion catalysis: a) J. Pulkkinen, P. S. Aburel, N. Halland, K. A. Jørgensen, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1077–1080; b) M. Nielsen, C. B. Jacobsen, M. W. Paixão, N. Holub, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10581–10586;  $\alpha$ -aryl- $\alpha$ -nitriles through cinchona alkaloid catalysis: c) M. B. Cid, J. López-Cantarero, S. Duce, J. L. G. Ruano, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 431–434.  $\alpha$ -Esters via PTC catalysis: d) C. Cassani, L. Bernardi, F. Fini, A. Ricci, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5804–5807; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5694–5697.  
 [6] E. P. Kündig, A. F. Cunningham, Jr., *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6855–6860.  
 [7] a) A. C. Brown, L. A. Carpino, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1749–1750; the use of nitroalkanes might be another option, although replacement of the nitro group with hydrogen (hydrodenitration, that is,  $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ ) seems to be less feasible; see: b) T. C. Fessard, H. Motoyoshi, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2124–2127; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2078–2081; c) B. Shen, J. N. Johnston, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4397–4400.  
 [8] For reviews on asymmetric conjugate additions promoted by organocatalysts, see: a) D. Almasi, D. A. Alonso, C. Najera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299–365; b) S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701–1716; c) J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, *Synthesis* **2007**, 2065–2092.  
 [9] A previous version of the manuscript was submitted on June 5th as a communication to another journal. One week later (June 12th) the amine-catalyzed enantioselective conjugate addition of **1** to aliphatic enals in the presence of 100 mol % LiOAc as the reaction coadjutant was reported (J. L. García-Ruano, V. Marcos, J. Alemán, *Chem. Commun.* **2009**, 4435–4437). Adducts with selectivities ranging from 80 to 96% ee were obtained, though the method was limited to alkyl-substituted enals and applicable to formal  $\beta$ -methylation only. On this basis, one referee suggested us to submit a Full Paper of the manuscript.  
 [10] W. Ye, J. Xu, C. T. Tan, C. H. Tan, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6875–6878.  
 [11] First reports documenting catalysts **8** and **9**: a) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244; b) J. A. Austin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172–1173. For reviews: c) G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Alldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79–87; d) A. Erkkilä, I. Majander, P. M. Pihko, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416–5470.  
 [12] First reports documenting catalysts **10** and **11**: a) M. Marigo, T. C. Wabnitz, D. Fielenbach, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 804–807; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 794–797; b) J. Franzén, M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, A. Kjaersgaard, K. A. Jør-

- gensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296–18304; c) Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4284–4287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212–4215. For reviews, see: d) C. Palomo, A. Mielgo, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8042–8046; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7876–7880; e) A. Mielgo, C. Palomo, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 922–948.
- [13] In support of this assumption, nonbonded repulsion between the incoming electrophile and the bulky phenylsulfonyl groups have been invoked to explain the very much lower reactivity of acyclic bis(sulfone)s relative to their cyclic counterparts in the mono- and dialkylation reactions of the corresponding  $\alpha$ -anions. For more information, see reference [6].
- [14] For examples, see: a) C. Fuganti, S. Serra, A. Dulio, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 279–282; b) M. Harmata, X. Hong, C. L. Barnes, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7261–7264; c) B. J. Rowe, C. D. Spilling, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9502–9505; d) A. Zhang, T. V. RajanBabu, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3159–3161.
- [15] For a recent review on the chemistry of citronellal, see: E. J. Lenardão, G. V. Botteselle, F. de Azambuja, G. Perin, R. G. Jacob, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6671–6712.
- [16] S. Hanessian, S. Giroux, V. Mascitti, *Synthesis* **2006**, 1057–1076.
- [17] Stereochemical assignment of adducts was made by comparison of optical rotations with literature data, assumption of a uniform reaction mechanism, and specific NMR spectroscopic experiments. See the Supporting Information for details.
- [18] For methods leading to *trans,trans* or *cis,cis* 1,2,3-trisubstituted-indanes, see: a) W. Adam, E. P. Gogonas, L. P. Hadjarapoglu, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9155–9158, and references therein; b) W. Adam, E. P. Gogonas, I. A. Nyxag, L. P. Hadjarapoglou, *Synthesis* **2007**, 3211–3218; c) C. Navarro, A. G. Csáky, *Synthesis* **2009**, 860–863, and references therein.
- [19] For an organocatalytic conjugate addition-initiated tandem Michael–Michael process leading to disubstituted indanes, see: U. J. W. Yang, M. T. H. Fonseca, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15036–15037.
- [20] For methods on cyclopentane annulations, see: a) R. R. Huddleston, M. J. Krische, *Synlett* **2003**, 12–21; b) X. Yu, W. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2037–2046.
- [21] Preliminary experiments indicated that also the 1,2-addition reaction of **4** to *N*-Boc (Boc = *tert*-butyloxycarbonyl) and *N*-Ts (Ts = *p*-toluenesulfonyl) imines can be catalytically promoted by bases. See the Supporting Information for more details.
- [22] G. Battistuzzi, S. Cacchi, G. Fabrizi, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 777–780.
- [23] B. M. Smith, A. E. Graham, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9317–9319.
- [24] A. C. Brown, L. A. Carpino, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1749–1750.
- [25] H. Ito, T. Nagahara, K. Ishihara, S. Saito, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1012–1015; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 994–997.
- [26] A. Kamal, M. Shareer Malik, A. Ali Sheik, S. Azeeza, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2547–2553.
- [27] M. Murakami, H. Amii, K. Shigeto, Y. Zto, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8285–8290.
- [28] W. Tang, W. Wang, X. Zhang, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 973–976; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 943–946.
- [29] M. Shindo, K. Koga, K. Tomioka, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9351–9357.
- [30] E. Reyes, J. L. Vicario, L. Carrillo, D. Badía, U. Uría, A. Iza, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7763–7772.
- [31] X. Cao, F. Liu, W. Lu, G. Chen, G.-A. Yu, S. H. Liu, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5629–5636.

Received: July 28, 2009  
Published online: September 24, 2009



*“Los días ya no los cuento por horas,...*  
*...los cuento por páginas”*

(Ángel)



