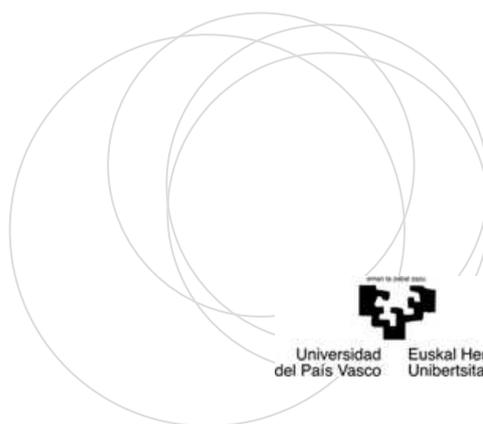




ZIF-FCT
Zientzia eta Teknologia Fakultatea
Facultad de Ciencia y Tecnología



Universidad
del País Vasco / Euskal Herriko
Unibertsitatea

UPV/EHU
FACULTAD DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA II

Adición Conjugada Asimétrica de Equivalentes
Umpolung de Acilo y Carboxilo. Auxiliares
Quirales vs Organocatálisis.

MEMORIA PRESENTADA POR

Beatriz Alonso Rodríguez

PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

Leioa, 2011



A Mikel

A mi familia

A mis amigas

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a la Profesora Dra. M^a Dolores Badía y a la Dra. M^a Luisa Carrillo por la dirección y supervisión de este trabajo así como por la ayuda y confianza depositadas en mí. Igualmente agradezco al Profesor Dr. José Luis Vicario y al Dr. Efraim Reyes el apoyo ofrecido así como al resto de profesores y personal del Departamento y de la UPV/EHU que de un modo u otro han contribuido a mi formación y a la consecución de esta Tesis Doctoral.

Asimismo, agradezco al Gobierno Vasco la concesión de una “beca para formación y perfeccionamiento del personal investigador”, así como a Petronor S.A. su generosa donación de hexano.

Resumen

En el trabajo de investigación que se recoge en la presente memoria se ha estudiado la adición conjugada asimétrica de equivalentes sintéticos de aniones acilo y carboxilo. Para dicho fin, han sido dos las estrategias utilizadas: el empleo de (*S,S*)-(+)-seudofedrina como auxiliar quiral y la organocatálisis.

En primer lugar se ha investigado la reacción de adición conjugada asimétrica sobre enamidas de pseudofedrina de diferentes equivalentes de anión acilo evaluando, para cada caso, los factores que pueden influir en el proceso como disolvente, aditivos, temperatura, etc. Así, se ha observado que el aminoalcohol pseudofedrina ejerce un excelente estereocontrol en la adición conjugada de heteroarilidios si bien el rendimiento se ve afectado por la naturaleza del dador y la sustitución en β del aceptor. La versatilidad sintética de los aductos obtenidos permitió llevar a cabo su posterior derivatización, pudiéndose sintetizar γ -oxiácidos, esqueletos pirrolidínicos y el fenilpropanoide (+)-dihidrocuspidiol lo que ha permitido asignar la configuración del producto natural.

En cuanto a la adición organocatalítica enantioselectiva de equivalentes *umpolung* de carbonilo sobre aldehídos α,β -insaturados, se ha estudiado la reacción de bis(fenilsulfonil)metano con aldehídos α,β -insaturados en presencia de cantidades catalíticas de aminas secundarias. Esta transformación procede con alta enantioselectividad en las condiciones optimizadas. Los aductos Michael han sido transformados en otras moléculas de interés mediante manipulación selectiva de los grupos funcionales presentes en su estructura.

También se ha estudiado la adición conjugada sobre los mismos aceptores de *N*-(nitrometil)ftalimida. La reacción ha mostrado un amplio rango de aplicación con respecto a la sustitución tanto por grupos aromáticos como alquílicos en la posición β del aceptor conjugado. Esta metodología organocatalítica es un protocolo eficiente para llevar a cabo la β -hidroxiiminometilación formal y β -formilación de aldehídos α,β -insaturados enantioselectivamente por lo que el nucleófilo empleado puede ser considerado un *umpolung* eficaz de estos grupos funcionales.

Laburpena

Doktorego tesi honetan, anioi aziloaren baliokide sintetikoen adizio konjokatua ikertu da. Horretarako, estrategia ezberdin bi erabili dira kontrol estereokimikoa lortzeko: (*S,S*)-(+)-seudoefedrina laguntzaile kirala eta organokatalisia.

Lehenik, anioi azilo baliokide desberdinen adizio konjokatua aztertu da (*S,S*)-(+)-seudoefedrinatik eratorritako amida α,β -asegabeak erabiliz. Heteroaril nukleozaleak egokiak direla frogatu da, emailearen izaerak eta elektrofiloaren β posizioko ordezkapenak erreakzioaren etekinean garrantzi handia duela frogatu delarik. Halaber, lortutako aduktuen aldakortasun sintetikoak zenbait eraldaketa kimiko aurrera eramatea ahalbidetzen du garrantzi handiko zenbait konposatuen sintesia lortuz, hala nola, γ -oxiazidoak, pirrolidin eskeletoa duten konposatuak eta baita (+)-dihidroscupidiol fenilpropanoidea ere, zeinen sintesiak produktu natural honen konfigurazioa asigmatzea posible egin duen.

Bestalde, bis(fenilsulfonil)metanoaren adizio konjokatua ikertu da aldehido α,β -asegabeak erabiliz non katalizatzailea amina sekundario bat den. Erreakzio honetan etekinak onak izan dira eta enantioselektibitatea ezin hobea izan da. Lorturiko aduktuen potentzial sintetikoa interesgarriak diren zenbait konposaturen sintesian frogatu da.

N-nitroftalimidaren adizio konjokatua aztertu da baita hartzaile berdinak erabiliz. Kasu honetan, aldehido α,β -asegabetuen β posizioan dagoen ordezkatzzaileak ez du eraginik etekinean eta aldehido aromatiko zein alkilikoak erabiltzea posible da. Metodologia hau β -hidroxiiminometilazio eta

β -formilazioak burutzeko egokia denez, erabilitako nukleozalea funtzio-talde hauen baliokide sintetikotzat har daiteke.

Índice

Capítulo 1:

INTRODUCCIÓN.

1. El concepto <i>umpolung</i>.	4
1.1 Reactividad <i>umpolung</i> del grupo acilo: aplicabilidad en síntesis.	9
1.2 Compuestos 1,4-dioxigenados.	15
2. Antecedentes del grupo.	18
2.1 (<i>S,S</i>)-(+)-seudoefedrina como auxiliar quiral en adiciones conjugadas.	20
2.2 Organocatálisis en adiciones conjugadas.	24
3. Objetivos y plan de trabajo.	27

Capítulo 2:

ADICIÓN CONJUGADA ASIMÉTRICA DE EQUIVALENTES SINTÉTICOS DE ANIÓN ACILO EMPLEANDO (S,S)-(+)-SEUDOEFEDRINA COMO AUXILIAR QUIRAL.

1. Adición conjugada.	34
1.1. Acilación indirecta: empleo de equivalentes sintéticos de aniones acilo.	37
1.2. Acilación directa.	47
2. Resultados y discusión.	56
2.1. Síntesis de aceptores conjugados.	58
2.2. Adición conjugada asimétrica de equivalentes sintéticos de anión acilo y carboxilo.	62
2.2.1 <i>Adición conjugada asimétrica de 2-litio-1,3-ditianos.</i>	63
2.2.2 <i>Adición conjugada de acilsilanos. Reacción de Stetter.</i>	71
2.2.3 <i>Adición conjugada asimétrica de equivalentes sintéticos de anión carboxilo.</i>	74
2.3 Aspectos mecanísticos.	87
2.4 Derivatización de los aductos conjugados.	90
2.4.1 <i>Síntesis de γoxiácidos.</i>	90
2.4.2 <i>Síntesis de (3R)-N-Bencil-3-metilpirrolidina.</i>	93
2.4.3 <i>Síntesis del producto natural Dihidrocupidiol.</i>	96
3. Conclusiones.	99

Capítulo 3:**ADICIÓN CONJUGADA ORGANOCATALÍTICA ENANTIOSELECTIVA DE EQUIVALENTES SINTÉTICOS DE CARBONILO.**

1. Organocatálisis: un paseo por la historia.	104
2. Aminocatálisis.	108
3. Adición conjugada asimétrica organocatalítica de equivalentes sintéticos de anión acilo.	117
4. Resultados y discusión.	123
4.1 Adición conjugada asimétrica organocatalítica de bis(fenilsulfonil)metano.	126
4.2 Adición conjugada asimétrica organocatalítica de <i>N</i> -(nitrometil)ftalimida.	142
4.3 Aspectos mecanísticos de la adición conjugada organocatalítica enantioselectiva.	157
5. Conclusiones.	159

Capítulo 4

CONCLUSIONES FINALES	165
-----------------------------	-----

Capítulo 5:

EXPERIMENTAL

1. Técnicas experimentales.	168
2. Síntesis de las enamidas de (S,S)-(+)-seudoefedrina.	171
2.1. Síntesis de las enamidas 1a y 1e .	171
2.2. Síntesis de las enamidas 1b y 1c .	174
2.3. Síntesis de la enamida 1d .	177
2.4. Protección de la función hidrofílica de 1a .	180
3. Adición conjugada de 2-litio-1,3-ditianos.	181
3.1. Derivatización de la amida 7a .	185
3.2. Síntesis de la mezcla racémica (\pm - 9)	188
4. Adición conjugada asimétrica de equivalentes sintéticos de anión hidroxicarbonilo.	190
4.1 Adición conjugada asimétrica de furillitio y 5-metilfurillitio.	190
4.2 Adición conjugada asimétrica de tienillitio.	202
4.3 Síntesis de la mezcla racémica de 18a .	209
4.4 Reducción de amidas.	210
4.5 Determinación de la configuración absoluta del estereocentro creado en los aductos 16a-e , 17a-e y 18a-e . Síntesis de (+)-(2R)-metilsuccinato de dimetilo.	214
5. Derivatización de los aductos.	217

5.1 Síntesis de γ -oxiácidos.	217
5.1.1 Reducción de las amidas 18a y 18c .	217
5.1.2 Protección de los alcoholes 23a-d .	219
5.1.3 Ruptura oxidante de los tienilsilanos 24a-c .	224
5.2 Síntesis de (3 <i>R</i>)- <i>N</i> -Bencil-3-metipirrolidina (31) y (3 <i>R</i>)-3-Metil- <i>N</i> -tosilpirrolidina (32).	228
5.2.1 Reducción de la amida 16a .	228
5.2.2 Protección del alcohol 27 .	229
5.2.3 Ruptura oxidante de 28 .	230
5.2.4 Reducción del ácido 25a .	231
5.2.5 Reacción de desprotección-mesilación.	232
5.2.6 Formación de las pirrolidinas 31 y 32 .	234
5.3 Síntesis de (+)-Dihidrocuspidiol.	236
5.3.1 Bromación.	236
5.3.2 Esterificación del ácido cumárico comercial.	237
5.3.3 Sustitución nucleófila.	239
5.3.4 Ruptura oxidante-reducción.	240
6. Adición conjugada organocatalítica enantioselectiva de bis(fenilsulfonil)metano sobre aldehídos α,β-insaturados.	242
6.1 Reducción de los aldehídos 39 .	252
6.2 Protección de los alcoholes 47 .	261

6.3 Desulfonación.	271
6.4 Síntesis del alcohol 50 . Determinación de la configuración absoluta del nuevo estereocentro formado.	281
7. Adición conjugada organocatalítica enantioselectiva de <i>N</i>-nitrometilftalimida sobre aldehídos α,β-insaturados.	282
7.1 Formación de acetales.	299
7.2 Obtención de oximas.	318
7.3 Obtención de aldehídos.	342
7.4 Síntesis del éster 56 . Medida del ee de 55n .	347
 ANEXO	
Abreviaturas, siglas y acrónimos	349
 C.D.	

1

Introducción

1. El concepto *umpolung*.

- 1.1 Reactividad *umpolung* del grupo acilo: aplicabilidad en síntesis.
- 1.2 Compuestos 1,4-dioxigenados.

2. Antecedentes del grupo.

- 2.1 (*S,S*)-(+)-Seudoefedrina como auxiliar quiral en adiciones conjugadas.
- 2.2 Organocatálisis en adiciones conjugadas.

3. Objetivos y plan de trabajo.

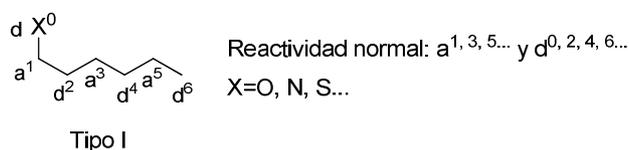
1. EL CONCEPTO *UMPOLUNG*.

El concepto *umpolung*, si bien fue utilizado por Wittig en el año 1951¹ para describir la inversión de carga en el campo de la ortolitiación y, posteriormente, por otros autores como Corey y Seebach,² fue este último quien reintrodujo el término en 1979 definiendo como *umpolung* “cualquier proceso mediante el cual la reactividad dadora o aceptora de un átomo se invierte”.³ En este trabajo, Seebach propuso una nomenclatura sistemática para los sintones resultantes de una desconexión de enlaces basada en la consideración de que la mayoría de las reacciones orgánicas son polares, entre un nucleófilo o dador (d) y un electrófilo o aceptor (a), y que además, la mayor parte de las moléculas objetivo de una síntesis poseen grupos funcionales con heteroátomos (amino, azometino, hidroxilo, carbonilo, etc.), los cuales inducen un patrón de reactividad aceptor-dador al esqueleto carbonado de las moléculas derivado de la separación de carga: propiedades aceptoras en los carbonos C-1, C-3, C-5... y, por contra, dadoras en los carbonos C-2, C-4, C-6... respecto del heteroátomo, considerando el heteroátomo en sí mismo un centro dador. Así, se considera que un reactivo tiene un patrón de reactividad normal si se corresponde con un sintón general de tipo I. (Figura 1.1)

¹ Wittig, G.; Davis, P; Koenig, G. *Chem. Ber.* **1951**, *84*, 627.

² (a) Seebach, D.; Corey, E. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 231. (b) Corey, E. J.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 1075.

³ (a) Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 239. (b) Hase, T. A. *Umpoled Synthons. A Survey of Sources and Uses in Synthesis*. Wiley-Interscience 1987. (c) Seebach, D.; Kolb, M. *Chem. Ind.* **1974**, 687. (d) Callear, A. B.; Fleming, I.; Ottewill, R. H.; Waiwright, K.; Warren, S. G.; Prince, R. H. *Chem. Ind.* **1974**, 910. (e) Lever Jr., O. W. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1943.

**Figura 1. 1**

Como consecuencia, la combinación de sintones con estos patrones normales de reactividad llevaría únicamente a productos 1,3-, 1,5-,...1,(2n+1)-disustituidos, es decir, con un número impar de carbonos entre grupos funcionales mientras que, como puede observarse en la figura 1.2, distancias pares entre grupos funcionales de una molécula, donde el heteroátomo es más electronegativo que el carbono, llevan a desconexiones “anómalas” de los enlaces, originando incompatibilidades entre la naturaleza del grupo funcional presente en uno de los sintones formados tras la desconexión y la naturaleza de la carga formal asignada al carbono terminal de dicho sintón.

Así por ejemplo, la desconexión de un compuesto 1,2-difuncionalizado rinde dos sintones, un sintón a^1 de reactividad normal y un sintón d^1 de reactividad anómala, por lo que para disponer de este último sería necesario un equivalente sintético de polaridad inversa. Para un compuesto 1,3-difuncionalizado, sin embargo, las dos desconexiones posibles nos llevan a sintones a^1 y d^2 de reactividad normal.

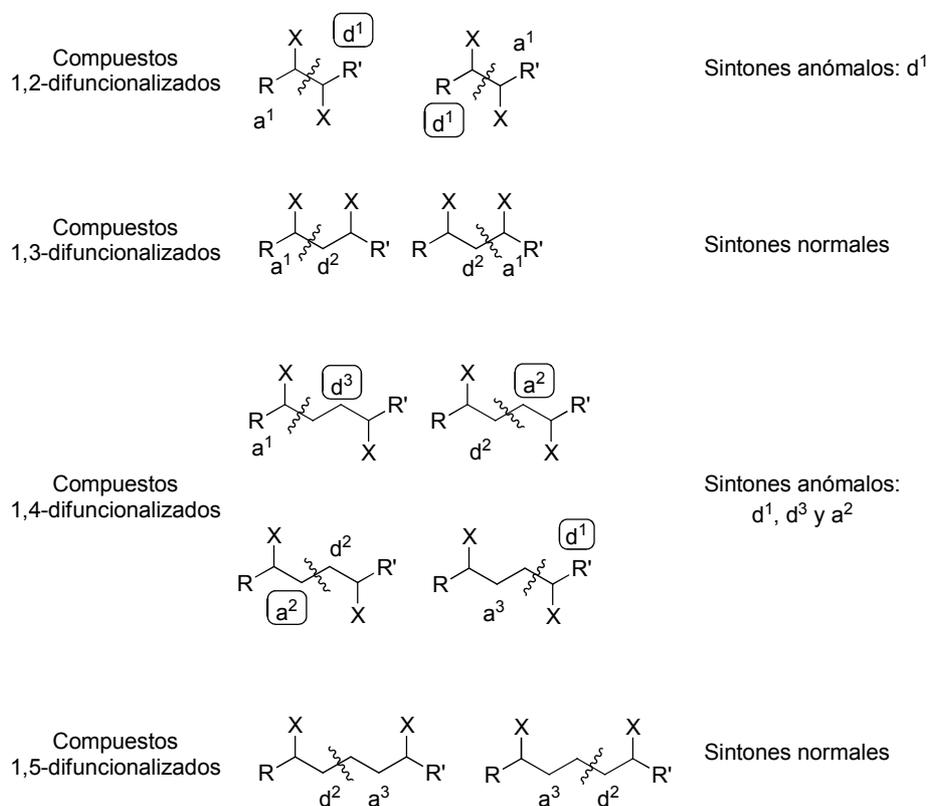


Figura 1. 2

Desde un punto de vista retrosintético, para hacer factibles estas desconexiones anómalas, es necesario realizar una inversión de polaridad o inversión de la reactividad normal (*umpolung*) de dicho sintón. (Figura 1.3)

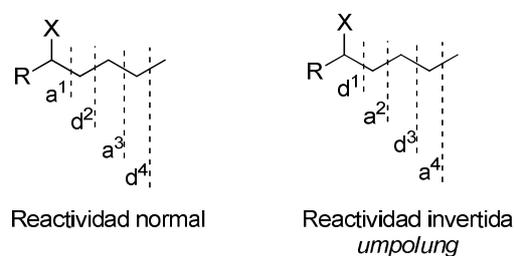


Figura 1.3

De modo general, es posible llevar a cabo la inversión de la polaridad o reactividad normal de una molécula modificando la polaridad del carbono extremo del sintón mediante la introducción de un sustituyente apropiado o, alternativamente, puede conseguirse modificando el grupo funcional para que esté de acuerdo con la polaridad del sintón. En la siguiente figura se muestran algunos ejemplos de sintones “anómalos” d^1 , a^2 y d^3 y los reactivos utilizados para acceder a los mismos. Como puede observarse, para el caso de un sintón d^1 , por ejemplo, se puede modificar el grupo carbonilo a ditiano, sulfonilo o éster, el grupo amino a nitro o cianuro e incluso, en este último caso se puede formar el *umpolung* directamente por litiación de una imina.

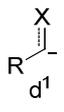
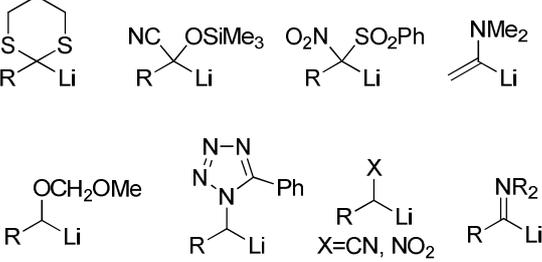
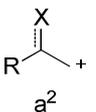
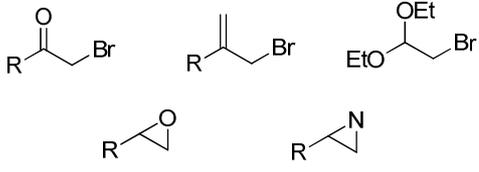
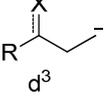
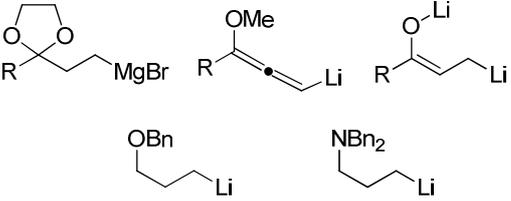
Sintón	Equivalente sintético
 d^1	
 a^2	
 d^3	

Figura 1. 4

Así, a la hora de diseñar la síntesis de una molécula objetivo, la flexibilidad del plan de síntesis será mayor si la planificación retrosintética contempla tanto la reactividad normal de los sintones como la reactividad invertida. Una muestra de ello se puede observar en la figura 1.5 donde se ejemplifica cómo la inversión de polaridad en un compuesto puede aportar sintones alternativos a la hora de preparar o utilizar dichas moléculas en una secuencia sintética.

1,3-ditiano de tipo **I**⁵ son unos de los más utilizados complementados por sulfóxidos litiados (**II**),⁶ tiazoles sililados (**III**),⁷ cianohidrinas *O*-protegidas (**IV**),⁸ alcoholes 1,1-disililados (**V**),⁹ benzotriazoles (**VI**),¹⁰ tiazolidinas litiadas o sililadas (**VII**)¹¹ y la tiometiloxazolidinona litiada (**VIII**).¹² (Figura 1.6)

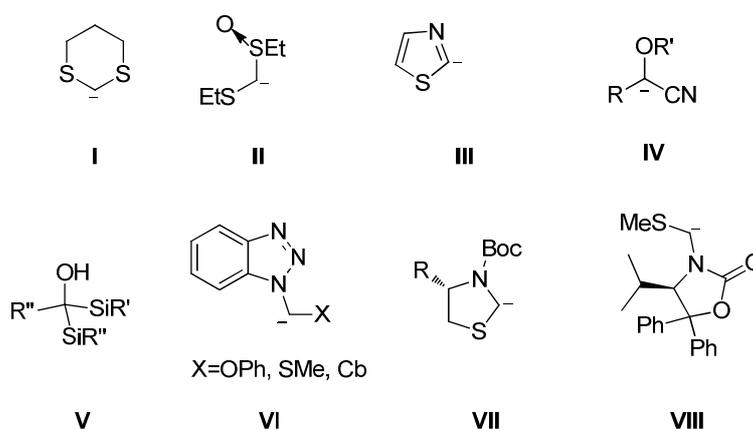


Figura 1. 6

⁵ Yus, M.; Nájera, C.; Foubelo, F. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6147.

⁶ Richman, J. E.; Herrmann, J. L.; Schlessinger, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 3267.

⁷ (a) Dondoni, A.; Marra, A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2557. (b) Dondoni, A. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1577.

⁸ (a) Demir, A. S.; Reis, Ö.; Esringü, I.; Reis, B.; Baris, S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 160. (b) Pisoni, D. S.; Silva, D. B.; Schenato, R. A.; Ceschi, M. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, 652.

⁹ Fleming, I.; Lawrence, A. J.; Richardson, R. D.; Surry, D. S.; West, M. C. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3349.

¹⁰ Katritzky, A. R.; Kirichenko, K. *ARKIVOC* **2006**, 119.

¹¹ Degl'Innocenti, A.; Pollicino, A.; Capperuci, A. *Chem. Commun.* **2006**, 4881.

¹² Gaul, C.; Seebach, D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1501.

Un segundo grupo de equivalentes sintéticos de acilo son los basados en alcoxiolenos y alquenos alcoxi-, tio-, y silil- sustituidos (**IX-XII**).¹³ En este contexto, también se podrían considerar los equivalentes de anión carboxilo como heteroarillitios (**XIII**)¹⁴ y el anión cianuro (**XIV**).¹⁵ (Figura 1.7)

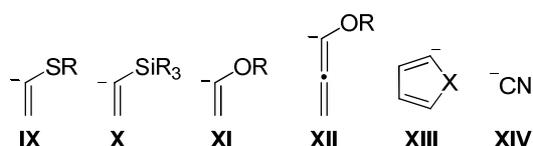


Figura 1. 7

Por otro lado, también existe la posibilidad de emplear equivalentes dianiónicos, es decir, aquellos que tras ser atrapados por el electrófilo pueden generar un nuevo anión que puede reaccionar con otra especie aceptora de electrones. En este contexto, además de los ditianos mencionados con anterioridad, podemos encontrar los equivalentes sintéticos de dianión carbonilo que se muestran en la siguiente figura.¹⁶

¹³ (a) Brasholtz, M.; Reissig, H.-U.; Zimmer, R. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 45. (b) Fang, H.; Song, Q.; Wang, Z.; Xi, Z. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5159. (c) Breuil-Desvergnès, V.; Compain, P.; Vatele, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5009. (d) Ruel, O.; Ekogha, B. B. C.; Lorne, R.; Julia, S. A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1985**, 1250. (e) Sonderquist, J. A.; Hassner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1577.

¹⁴ (a) Merino, P.; Tejero, T.; Delso, I.; Matute, R. *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 1076. (b) Gil, A. M.; López, P.; Buñuel, E.; Cativiela, C. *ARKIVOC* **2005**, 90.

¹⁵ Nemoto, H.; Ma, R.; Ibaragi, T.; Suzuki, I.; Shibuya, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1463.

¹⁶ (a) Ogura, K.; Suzuki, M.; Watanabe, J.-I.; Yamashita, M.; Iida, H.; Tsuchihashi, G. I. *Chem. Lett.* **1982**, *11*, 813. (b) Trost, B. M.; Tamaru, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3101. (c) Possel, O.; van Leusen, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4229.

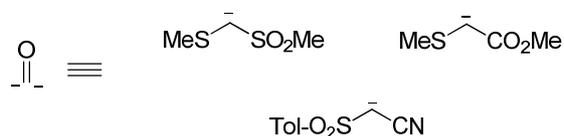
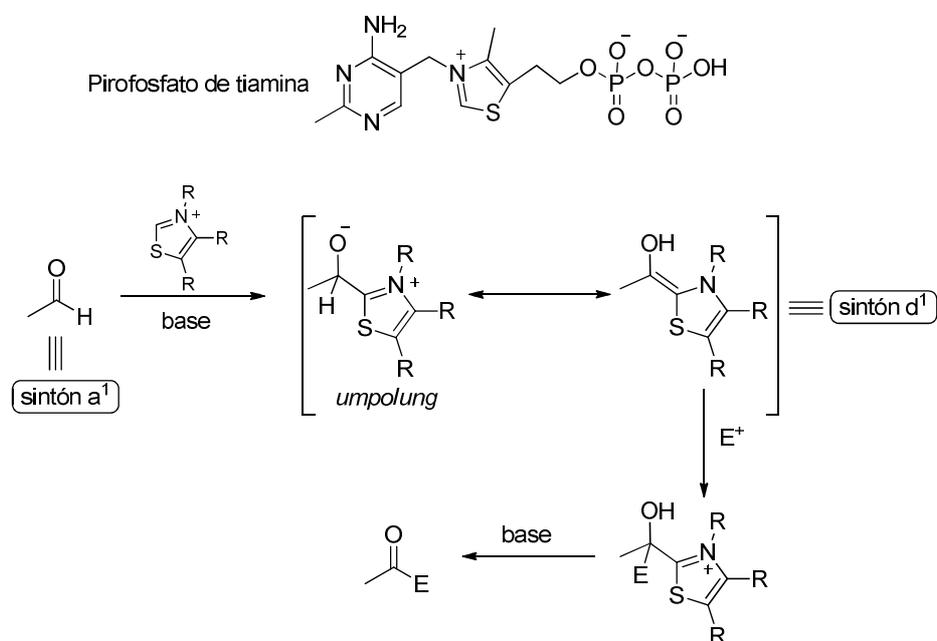


Figura 1. 8

La utilización de equivalentes sintéticos de acilo implica pasos extra en la ruta sintética, uno para la formación del mismo, y otro para la recuperación de la función carbonílica enmascarada. Ésto puede ser evitado haciendo que la introducción del equivalente sintético y su transformación tenga lugar en el curso de un ciclo catalítico.¹⁷ La naturaleza, de hecho, utiliza esta estrategia cuando transforma el acetaldehído, un equivalente de un sintón a¹, en un reactivo d¹ por adición de pirofosfato de tiamina, que actúa como coenzima en el metabolismo de los hidratos de carbono. Así, enzimas derivados de dicho coenzima se han empleado para catalizar numerosas reacciones asimétricas de formación de enlaces C-C.¹⁸ (Esquema 1.1)

¹⁷ (a) Enders, E.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606. (b) Johnson, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *493*, 1326.

¹⁸ Dresen, C.; Richter, M.; Pohl, M.; Lüdeke, S.; Müller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6600.

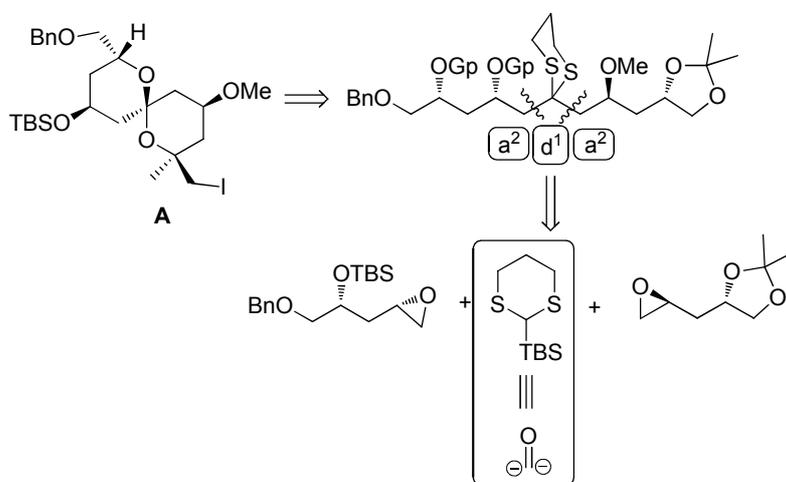
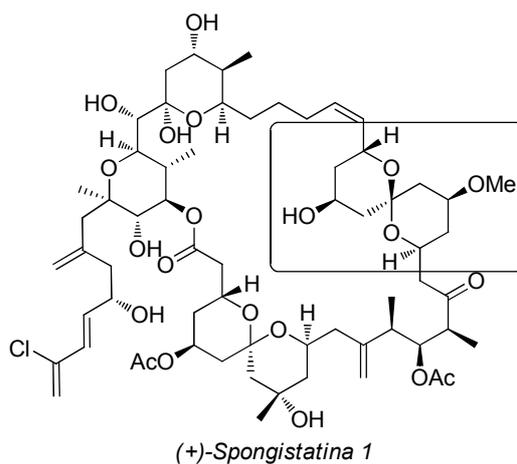


Esquema 1. 1

La aplicación del concepto *umpolung* en síntesis orgánica ha permitido no sólo el acceso a numerosos compuestos difuncionalizados con un número par de carbonos entre ambos grupos, sino que incluso han sido descritas propuestas retrosintéticas para agrupaciones de funcionalidades en posiciones 1,3 ó 1,5 que consideran la aplicación de dos sintones *umpolung* (“doble *umpolung*”) como alternativa al plan de síntesis que implicaría sintones de reactividad normal. Así, por ejemplo, Smith III y col.¹⁹ para preparar (+)-*Spongistatina 1*, de actividad antitumoral, proponen la síntesis del fragmento **A**, con agrupación 1,3-

¹⁹ Smith III, A. B.; Doughty, V. A.; Lin, Q.; Zhuang, L.; McBriar, M. D.; Boldi, A. M.; Moser, W. H.; Murase, N.; Nakayama, K.; Sobukawa, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 191.

dioxigenada, por reacción de sintones *umpolung* a^2 y d^1 . El tioacetal empleado en este caso actúa como un dianión que reacciona con ambas especies aceptoras.



Cabe destacar también, que esta estrategia de doble *umpolung* ha sido empleada recientemente en la síntesis de amidas y péptidos utilizando α -bromonitroalquenos como equivalentes de anión acilo y aminas secundarias como electrófilos.²⁰

1.2 Compuestos 1,4-dioxigenados.

El patrón de sustitución 1,4-dioxigenado es una unidad estructural presente en numerosos productos de interés tales como los alcaloides *Tuberostemonona* de la familia de *Stemona*²¹ o *Hirsutellona A*,²² del insecto *Hirsutella nivea* BCC 2594 que posee actividad antituberculosa.

La agrupación 1,4 dioxigenada en compuestos 1,4-dicarbonílicos²³ es, en particular, sumamente importante por su alto potencial sintético al ser precursores, por ejemplo, en la síntesis de ciclopentenonas sustituidas²⁴ como las jasmonas, retrorolonas, cuparenonas y prostaglandinas, así como de numerosos heterociclos de cinco miembros²⁵ tales como furanos, tiofenos y pirroles.

²⁰ Shen, B.; Makley, D. M.; Johnston, J. *Nature* **2010**, 1027.

²¹ Pilli, R. A.; Conceição, M.; Oliveira, F. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 117.

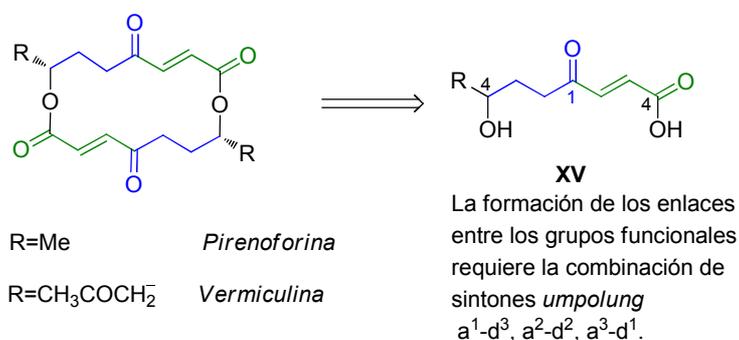
²² Isaka, M.; Rugseree, N.; Maithip, P.; Kongsaree, P.; Prabpai, S.; Thebtaranonth, Y. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5577.

²³ Para una revisión sobre compuestos 1,4-dicarbonílicos: (a) Piancattelli, G.; D'Auria, M.; D'Onofrio, F. *Synthesis* **1994**, 867. (b) Ellison, R. A. *Synthesis* **1973**, 387.

²⁴ (a) Banik, I.; Renteria, M.; Dasgupsa, S. K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2643. (b) Roberts, S. M.; Santoro, M. G.; Sickle, J. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1735. (c) Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *58*, 1181. (d) Bergman, R.; Nilsson, B.; Wickberg, B. *Tetrahedron* **1990**, *31*, 2783. (e) Fiandanese, V.; Marchese, G.; Naso, F. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3587. (f) Wenkert, E.; Greenberg, R. S.; Ragu, M. S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4681.

²⁵ (a) Liu, Y. G.; Zhang, Y. M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8429. (b) Ferreira, V. F.; de Sousa, M. C. B. V.; Cunha, A. C.; Pereira, L. O. R.; Ferreira, M. L. G. *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, *33*, 4155. (c) Amarnath, V.; Douglas, C. A.; Amarnath, K.; Valentine, W. M.; Wetteran, L. A.; Graham, D. G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6924.

En la bibliografía se encuentran varios métodos para la preparación de compuestos 1,4-dioxigenados, algunos de los cuales son procesos muy lentos que precisan de múltiples etapas o emplean reactivos muy específicos o complejos metálicos de alto coste.²⁶ Una gran parte de las metodologías sintéticas para el acceso a funcionalidades oxigenadas en posiciones 1,4 de un esqueleto carbonado se han desarrollado en la preparación de los macrociclos *Pirenoforina* y *Vermiculina*, cuya estructura simétrica comprende dos unidades de hidroxiaácido con dos agrupaciones 1,4-dioxigenadas en su estructura. (Esquema 1.3)



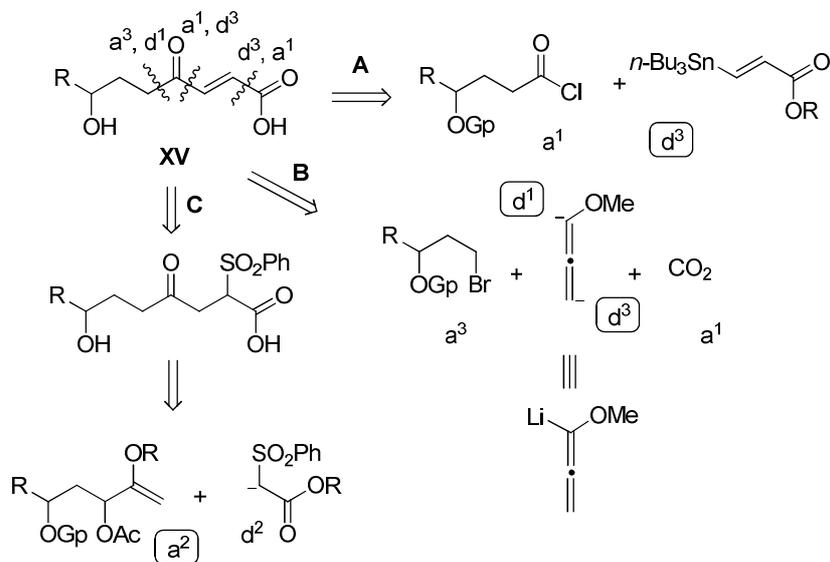
Esquema 1. 3

En el siguiente esquema se muestran diferentes alternativas de acceso a **XV**. Así, en **A** se combinan sintones a^1-d^3 para la síntesis del mismo donde se utiliza como estrategia el acoplamiento mediado por paladio (0) de un cloruro de ácido con un vinilestannano.²⁷ Otra alternativa, **B**, es el empleo como *building block* de un sintón que posee reactividad *umpolung* (d^1 y d^3) en sus carbonos

²⁶ (a) Xue, S.; Li, L.-Z.; Liu, Y.-K.; Guo, Q.-X. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 215. (b) Mattson, A. E.; Bharadwaj, A. R.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2314. (c) Yasuda, M.; Tsuji, S.; Shigeyoshi, Y.; Baba, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7440. (d) Lu, X. Y.; Ji, J. G.; Ma, D. W.; Shen, W. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5774. (e) Pecunioso, A.; Menicagli, R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2614.

²⁷ (a) Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Ramcharitar, S. H. *Synlett* **1992**, 875. (b) Labadie, J. W.; Tueting, D.; Stille, J. K. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4634.

terminales lo que permite llevar a cabo la formación de los enlaces por combinación a^3-d^1 o d^3-a^1 .²⁸ Por último, Trost y col.²⁹ han descrito que **XV** puede sintetizarse a partir de la sulfona correspondiente (ruta **C**) cuya desconexión conduce a la reacción de un sintón a^2 latente y un sintón d^2 . (Esquema 1.4)



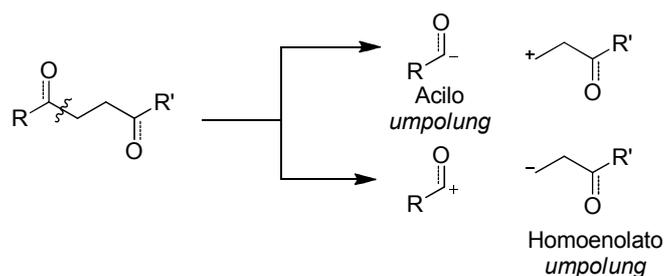
Esquema 1. 4

De entre todas las metodologías descritas, sin duda la aproximación más empleada es la adición conjugada, pudiendo llevarse a cabo por reacción de acilación nucleófila a compuestos carbonílicos α,β -insaturados o por adición directa de acilo electrófilo a un homoenolato (Esquema 1.5). En lo concerniente al primer caso, el sintón acilo nucleófilo requiere una inversión de polaridad de manera que se transforme el carácter del carbono reactivo, por naturaleza

²⁸ Derguini, F.; Linstumelle, G. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5763.

²⁹ Trost, B. M.; Gowland, F. W. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3448.

electrófilo, en nucleófilo para que pueda tener lugar la reacción y en el segundo caso la formación de un homoenolato *umpolung*.



Esquema 1. 5

2. ANTECEDENTES DEL GRUPO.

A la hora de llevar a cabo una síntesis asimétrica, la creación estereocontrolada de nuevos centros estereogénicos puede ser inducida bien mediante control del sustrato (inducción interna) o del reactivo (inducción externa). En el primer caso, el inductor de quiralidad es un auxiliar quiral unido covalentemente al sustrato aquiral. En el segundo caso, la enantioselectividad se puede conseguir empleando catalizadores quirales responsables de la inducción requerida o mediante el empleo de una cantidad estequiométrica de un ligando quiral que se elimina en la elaboración dando lugar a un proceso con una enantioselectividad global.

Nuestro grupo de investigación se ha centrado en los últimos años en el desarrollo de metodologías de síntesis asimétrica mediante inducción interna y externa catalítica. Para ello se han combinado dos alternativas, el uso de auxiliares quirales, concretamente (*S,S*)-(+)-seudoefedrina y la organocatálisis. (Figura 1.9)

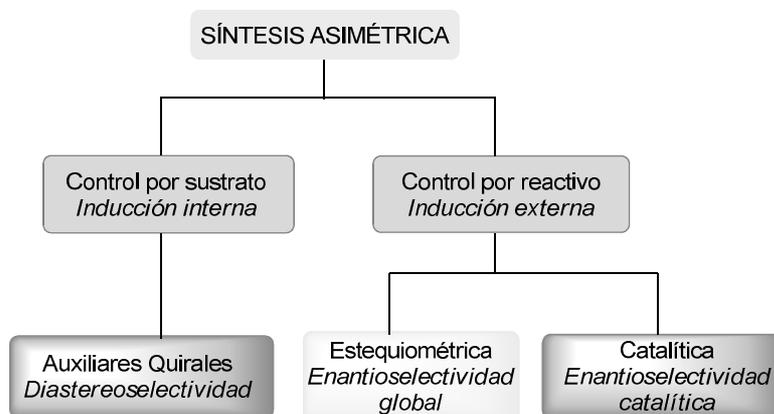


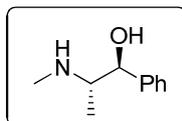
Figura 1. 9

En ambos contextos se ha puesto a punto una amplia variedad de reacciones,³⁰ si bien nos centraremos en este apartado en los antecedentes en cuanto a adiciones conjugadas se refiere por encontrarse en concordancia con los objetivos del presente trabajo, que se expondrán más adelante.

³⁰ Para el uso de pseudoefedrina como auxiliar quiral ver: en reacciones de Mannich: (a) Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 773. (b) Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9030. En reacciones de α -hidroxilación: (c) Reyes, E.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *Lett. Org. Chem.* **2004**, *1*, 331. En reacciones de apertura de aziridinas: (d) Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5801. En reacciones aldólicas: (e) Vicario, J. L.; Rodríguez, M.; Badía, D.; Carrillo, L.; Reyes, E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3171. (f) Vicario, J. L.; Badía, D.; Rodríguez, M.; Carrillo, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 489. (g) Vicario, J. L.; Badía, D.; Domínguez, E.; Rodríguez, M.; Carrillo, L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3754. (h) Vicario, J. L.; Badía, D.; Domínguez, E.; Carrillo, L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8297. (i) Vicario, J. L.; Badía, D.; Domínguez, E.; Carrillo, L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9267. En reacciones de α -aminación: (j) Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 745. (k) Anakabe, E.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L.; Yoldi, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4343. En cicloadiciones 1,3-dipolares organocatalíticas ver: (l) Iza, A.; Carrillo, L.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Reyes, E.; Martínez, J. I. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2238. (m) Vicario, J. L.; Reboredo, S.; Badía, D.; Carrillo, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5168. destacado en *Synfacts* **2007**, *8*, 873.

2.1 (*S,S*)-(+)-Seudoefedrina como auxiliar quiral en adiciones conjugadas.

En el grupo de investigación, una de las líneas de trabajo en síntesis estereocontrolada se fundamenta en el empleo (*S,S*)-(+)-seudoefedrina, un β -aminoalcohol quiral muy apropiado para su empleo como auxiliar en síntesis asimétrica. Así, tiene capacidad de llevar a cabo transformaciones altamente estereoselectivas, es de bajo coste y está disponible en ambas formas enantioméricas.³¹ Es debido a estas características, junto a su alta aplicabilidad, por lo que es considerado un auxiliar quiral privilegiado. (Figura 1.10)



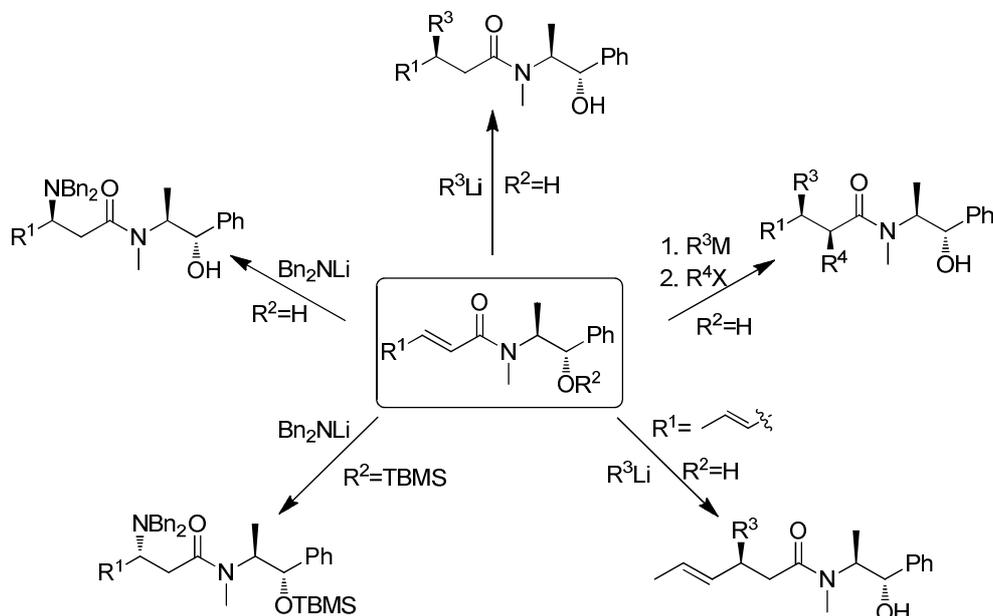
(*S,S*)-(+)-Seudoefedrina

Figura 1. 10

En nuestro grupo se ha investigado la capacidad de dicho auxiliar quiral en la reacción de adición conjugada de distintos nucleófilos sobre amidas α,β -insaturadas derivadas de este aminoalcohol encontrándose, de este modo, el auxiliar en el componente electrófilo de la reacción (Esquema 1.6). Es de notar, que esta situación no había sido evaluada con anterioridad debido, quizás, a la lejanía del punto de reacción con respecto a la información quiral suministrada por

³¹ Para una revisión ver: Myers, A. G. en Handbook of Reagents for Organic Synthesis. *Chiral Reagents for Asymmetric Synthesis*, Paquette, L. A. Ed. John Wiley, 2003; p.485.

el auxiliar. Así, se han llevado a cabo reacciones aza-Michael,³² de adición conjugada de reactivos organolíticos y tándem adición conjugada/ α -alquilación³³ así como adiciones conjugadas sobre sistemas $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados.³⁴ Los resultados han mostrado que el auxiliar (*S,S*)-(+)-seudofedrina es capaz de proporcionar una muy efectiva inducción asimétrica 1,5 obteniéndose los correspondientes productos con buenos rendimientos y diastereoselectividades.



Esquema 1. 6

³² (a) Etxebarria, J.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L.; Ruiz, N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8790. (b) Etxebarria, J.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2588.

³³ (a) Reyes, E.; Vicario, J. L.; Carrillo, L.; Badía, D.; Iza, A.; Uria, U. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2535. (b) Reyes, E.; Vicario, J. L.; Carrillo, L.; Badía, D.; Uria, U.; Iza, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7763.

³⁴ Ocejo, M.; Carrillo, L.; Badía, D.; Vicario, J. L.; Fernández, N.; Reyes, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4404.

Es de destacar que para la reacción aza-Michael, la transformación del grupo hidroxilo libre del aminoalcohol pseudoefedrina en un éter de sililo voluminoso, impidiendo el ordenamiento a través de alcóxidos de litio, condujo a un cambio en la acción directora del auxiliar, siendo gobernada por efectos estéricos, obteniéndose la configuración opuesta en el nuevo centro estereogénico creado.

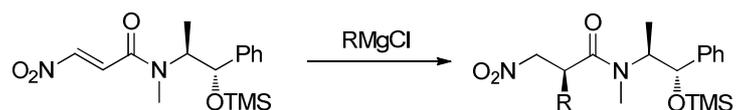
Por otro lado, cuando se emplearon reactivos organolíticos como nucleófilos, no se observó en ningún caso la típica adición 1,2 al carbonilo obteniéndose regioselectivamente los productos de adición conjugada, quizás debido al bloqueo ejercido sobre el carbono carbonílico por el auxiliar. La posibilidad de llevar a cabo una reacción tándem de adición conjugada/ α -alquilación permite la formación, en un solo paso de reacción, de dos centros estereogénicos contiguos, lo que aumenta la versatilidad sintética de la metodología.

Asimismo, se ha desarrollado, por primera vez, una metodología de adición Michael sobre amidas de (*S,S*)-(+)-pseudoefedrina de conjugación extendida demostrando que el auxiliar quiral es eficaz para controlar la diastereoselectividad cuando se emplean como nucleófilos reactivos organolíticos, observándose, además, la formación regioselectiva del producto de adición 1,4.

Una mención especial la merece la adición conjugada sobre β -nitroacrilamidas.³⁵ La introducción en el sistema de un grupo fuertemente electroattractor como el nitro, permitió la obtención de los compuestos con sustitución en α al grupo carbonilo, es decir, con una reactividad invertida,

³⁵ Ruiz, N. *Tesis Doctoral UPV/EHU*, 2008.

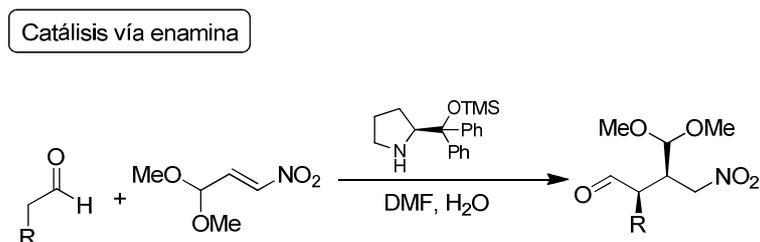
teniéndose que modificar la función hidroxílica del resto de pseudoefedrina para obtener buenos valores de diastereoselectividad. (Esquema 1.7)



Esquema 1. 7

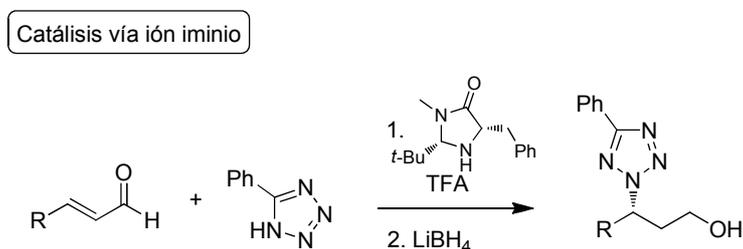
Además, y de manera análoga a otros casos, la agrupación tipo amida de pseudoefedrina ha demostrado ser muy versátil en cuanto a las transformaciones posteriores a las que pueden ser sometidos los aductos, permitiendo obtener una gran variedad de *building blocks* quirales como α -aminoésteres, α -aminoaldehídos, α -aminocetonas, etc. Asimismo, éstos han sido aplicados a la síntesis de heterociclos de interés de cinco y seis miembros. (Esquema 1.8)

enamina, obteniendo los aductos con buenos valores de rendimiento y excelente enantioselectividad. (Esquema 1.9)



Esquema 1. 9

Por otro lado, también se ha puesto a punto la reacción aza-Michael entre aldehídos α,β -insaturados y tetrazoles con muy buenos resultados tanto de rendimiento como enantioselectividad, mediante catálisis vía ión iminio. (Esquema 1. 10).³⁷

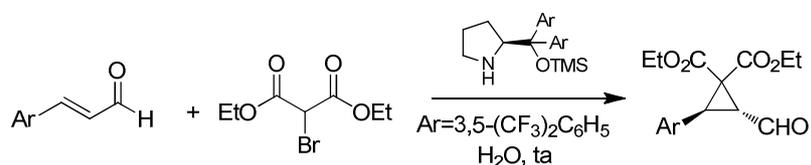


Esquema 1. 10

Recientemente se han descrito, además, reacciones organocatalíticas en cascada que implican procesos de adiciones conjugadas donde se combinan ambas catálisis iminio y enamina para la obtención de sistemas carbocíclicos y heterocíclicos. En el primero de los casos se sintetizaron ciclopropanos

³⁷ Uria, U.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *Chem. Commun.* **2007**, 2507.

polifuncionalizados enantioméricamente enriquecidos en donde la secuencia de reacciones en cascada se inició con una adición conjugada, seguida de α -alquilación, donde se forman dos enlaces C-C y dos nuevos centros estereogénicos en un solo paso de reacción utilizando como disolvente agua en ausencia de una base externa, lo cual es importante al evitarse posibles reacciones paralelas en el proceso, que hace más interesante, si cabe, la transformación.³⁸ (Esquema 1.11)

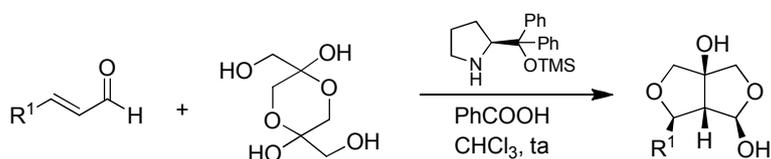


Esquema 1. 11

En cuanto a la síntesis de heterociclos mediante reacciones organocatalíticas en cascada, se sintetizaron furofuranos ópticamente activos. Así, el proceso comenzó con una reacción oxa-Michael seguida de reacción aldólica y hemiacetalización donde en un solo paso de reacción, se forman dos enlaces C-C, un enlace C-O y cuatro centros estereogénicos con valores de rendimiento, diastereo- y enantioselectividad excelentes.³⁹ (Esquema 1.12)

³⁸ Uria, U.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L.; Reyes, E.; Pesquera, A. *Synthesis* **2010**, 701.

³⁹ Reyes, E.; Talavera, G.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5701.



Esquema 1.12

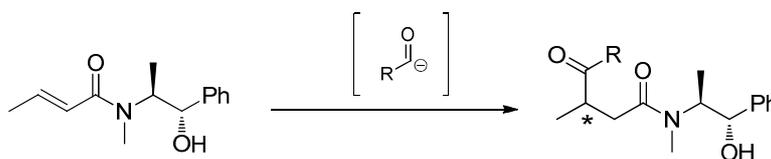
3. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO.

Teniendo en cuenta los precedentes expuestos, y en vista de la experiencia adquirida en el grupo de investigación en cuanto a adiciones conjugadas asimétricas, así como del potencial sintético que ofrecen estas reacciones, se decidió investigar la posibilidad de introducir de manera estereocontrolada un nucleófilo de acilo, mediante adición 1,4 a un sistema carbonílico α,β -insaturado lo que abriría una vía de acceso a compuestos con un patrón 1,4-dioxigenado. Ello implica necesariamente disponer de una fuente de acilo donde la polaridad natural electrofílica del carbonilo se invierta, mediante el uso de equivalentes sintéticos o generando *in situ* el acilo nucleófilo. En base a esto, se definió como objetivo general de este trabajo **el estudio de la reacción de adición conjugada asimétrica de anión acilo sobre sistemas carbonílicos α,β -insaturados.**

Para dicho fin se decidió explorar las dos estrategias empleadas con anterioridad en nuestro grupo, el uso de (*S,S*)-(+)-seudoefedrina como auxiliar quiral y la organocatálisis.

Objetivo 1: Adición conjugada diastereoselectiva de acilo *umpolung* con control de sustrato. Empleo de enamidas de (*S,S*)-(+)-pseudoefedrina.

Para la consecución de este objetivo, en primer lugar se realizará un estudio de la regio- y diastereoselectividad de la reacción de adición conjugada sobre enamidas de (*S,S*)-(+)-pseudoefedrina, previamente sintetizadas, para diferentes equivalentes sintéticos de acilo. Para ello, mediante una reacción patrón, se optimizarán las condiciones para cada tipo de equivalente evaluando disolvente, temperatura, presencia de aditivos etc. con el fin de obtener buenos valores de rendimiento y selectividad. Paralelamente al uso de equivalentes sintéticos de anión carbonilo, se valorará la posibilidad de llevar a cabo la introducción conjugada del acilo mediante la generación del nucleófilo *in situ* en condiciones organocatalíticas empleando carbenos *N*-heterocíclicos (NHC) quirales.

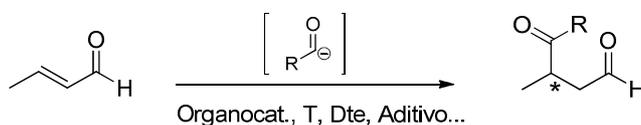


Esquema 1.13

Una vez encontrados los mejores equivalentes y condiciones de reacción, se procederá a la extensión de la metodología a diferentes sustratos β -monosustituidos con objeto de estudiar el efecto del sustituyente en la reactividad y estereoselección de la reacción. Además, el diseño de una serie de transformaciones nos permitirá acceder a productos de interés en donde los pasos clave incluyan tanto la retirada del auxiliar, y su recuperación manteniendo la integridad del nuevo centro estereogénico formado, como la transformación del equivalente sintético de acilo en la correspondiente función carbonílica.

Objetivo 2: Adición conjugada organocatalítica enantioselectiva de equivalentes sintéticos de acilo *umpolung*.

En este caso se estudiará la viabilidad de la adición conjugada de estos equivalentes controlando la enantioselectividad del proceso mediante el empleo de organocatalizadores quirales. Teniendo en cuenta los precedentes del grupo en adiciones conjugadas sobre aldehídos α,β -insaturados en condiciones de aminocatálisis que transcurren vía formación de ión iminio, se investigará la posibilidad de poner a punto una metodología para realizar adiciones conjugadas asimétricas de equivalentes *umpolung* sobre dichos aldehídos. Para ello, se diseñará un plan de trabajo que comenzará con la optimización de la reacción de adición conjugada de diferentes equivalentes de acilo sobre *trans*-crotonaldehído estudiando la naturaleza del organocatalizador empleado, así como el resto de variables que gobiernan la reacción: temperatura, disolvente, empleo de aditivos...



Esquema 1. 14

Una vez optimizada la metodología, como en el caso anterior, se extenderá a diferentes sustratos aldehídicos β -sustituidos estudiando así el alcance y limitaciones de la misma. Finalmente se procederá a desenmascarar la función carbonílica y acceder, de este modo, a compuestos 1,4-dicarbonílicos.

2

Adición conjugada asimétrica de equivalentes sintéticos de anión acilo empleando (*S,S*)-(+)-seudofedrina como auxiliar quiral.

1. Adición conjugada.

- 1.1 Acilación indirecta: empleo de equivalentes sintéticos de aniones acilo.
- 1.2 Acilación directa.

2. Resultados y Discusión.

- 2.1 Síntesis de aceptores conjugados.
- 2.2 Adición conjugada asimétrica de equivalentes sintéticos de aniones acilo y carboxilo.
- 2.3 Aspectos mecanísticos.
- 2.4 Derivatización de los aductos conjugados.

3. Conclusiones.

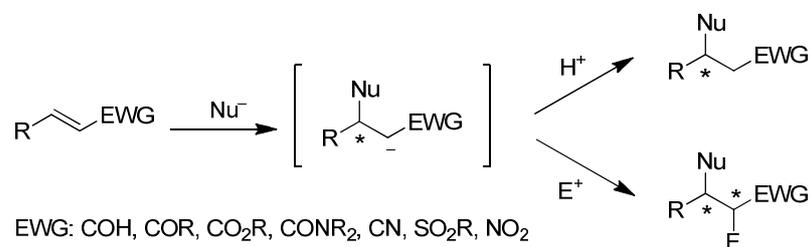
1. ADICIÓN CONJUGADA.

Desde la publicación de los trabajos pioneros de Hantzsch, Komnenos, Crismer, Claisen y Michael a finales del siglo XIX,¹ la adición conjugada es una de las reacciones más importantes y mejor estudiadas en química orgánica.² En este sentido, la adición conjugada permite el ensamblaje de moléculas estructuralmente complejas que, a su vez, dan lugar a compuestos con distintas funcionalidades. En dicha transformación un nucleófilo (dador) se adiciona al carbono en β de una olefina deficiente de electrones (aceptor) formándose como intermedio un carbanión estabilizado que, tras protonación o tratamiento con una especie electrófila, rinde el producto de adición final (Esquema 2.1). En el curso de la reacción pueden formarse hasta dos centros estereogénicos, lo que ha fomentado el desarrollo de una amplia variedad de versiones asimétricas de ella que han permitido el acceso a un gran número de productos de interés enantioenriquecidos.³

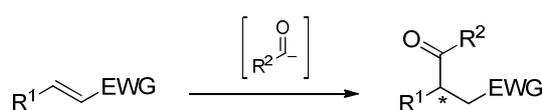
¹ (a) Claisen, L. *J. Prakt. Chem.* **1886**, 35, 413. (b) Michael, A. *J. Prakt. Chem.* **1886**, 35, 349. (c) Komnenos, T. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1883**, 218, 145. (d) Claisen, L. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1883**, 218, 121. (e) Claisen, L.; Crismer, L. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1883**, 218, 129. (f) Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1. (g) Purdie, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, 14, 2238.

² (a) Perlmutter, P. *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, 1992. (b) Christoffers, J. *Chem. Eur. J.* **2003**, 103, 2829. (c) Krause, N.; Hoffmann-Röder, A. *Synthesis* **2001**, 171.

³ Para una revisión sobre adiciones conjugadas asimétricas: (a) Harutyunyan, S. R.; den Hartog, T.; Geurts, K.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2824. (b) Sibi, M. P.; Manyem, S. *Tetrahedron* **2000**, 56, 8033. Para una revisión sobre adiciones conjugadas asimétricas organocatalíticas: (c) Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L.; Reyes, E. *Organocatalytic Enantioselective Conjugate Addition Reactions* RSC, 2010. (d) Enders, D.; Wang, C.; Liebich, J. X. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 11058. (e) Alamasi, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 299. (f) Tsogoeva, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701. (g) Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *Synthesis* **2007**, 2065.

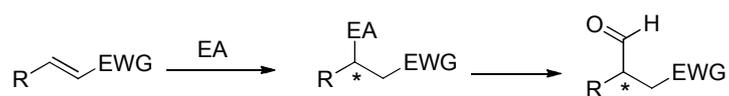
**Esquema 2. 1**

Los aceptores conjugados más empleados son los compuestos carbonílicos α,β -insaturados, aunque también se ha explorado el uso de otros grupos activantes de la olefina como los grupos nitro, sulfonato, sulfóxido, fosfato y fosfonato. En lo que a los nucleófilos se refiere, éstos pueden ser de diferente naturaleza: nitrogenados, oxigenados, azufrados, hidruros o compuestos organometálicos siendo éstos últimos los más utilizados. El empleo de equivalentes sintéticos de aniones acilo en adiciones conjugadas, ha sido estudiado en menor medida a pesar de ser una herramienta muy eficaz para el acceso a esqueletos 1,4-dioxigenados, si el aceptor es un compuesto carbonílico α,β -insaturado. Su síntesis requiere necesariamente de estrategias que transcurran mediante inversión de polaridad (*umpolung*) de uno de los fragmentos. (Esquema 2.2)

**Esquema 2. 2**

A la hora de diseñar la introducción de un acilo nucleófilo en un aceptor Michael son dos las estrategias que pueden emplearse:

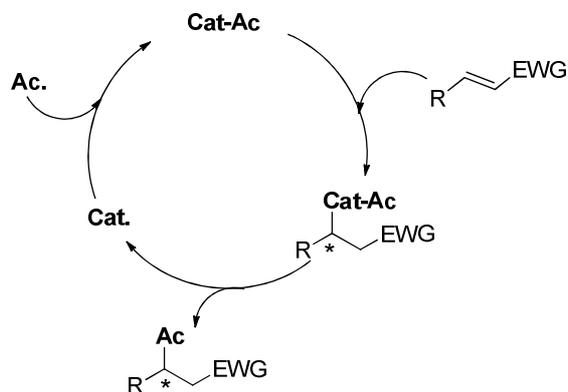
- La acilación indirecta consistente en la utilización de equivalentes sintéticos de anión acilo de manera que, una vez llevada a cabo la reacción de adición conjugada, se debe desenmascarar la función carbonílica.



EA: equivalente de acilo

Esquema 2. 3

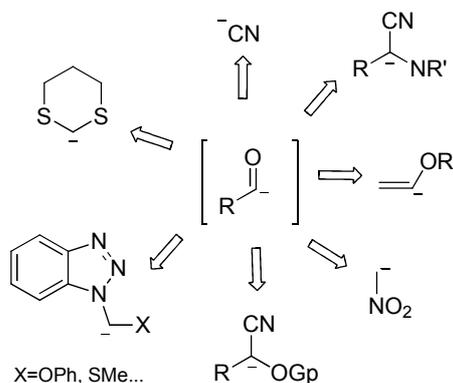
- Acilación directa en la que mediante el empleo de compuestos acilmetálicos u organocatalizadores se inicia un ciclo catalítico en el que se invierte temporalmente la reactividad normal del carbonilo. (Esquema 2.4)



Esquema 2. 4

1.1 Acilación indirecta: empleo de equivalentes sintéticos de aniones acilo.

En este apartado se comentarán las fuentes de acilo nucleófilo habitualmente empleadas en reacciones de adición conjugada la mayor parte de los cuales derivan de reactivos básicos como los que se muestran a continuación. (Esquema 2.5)



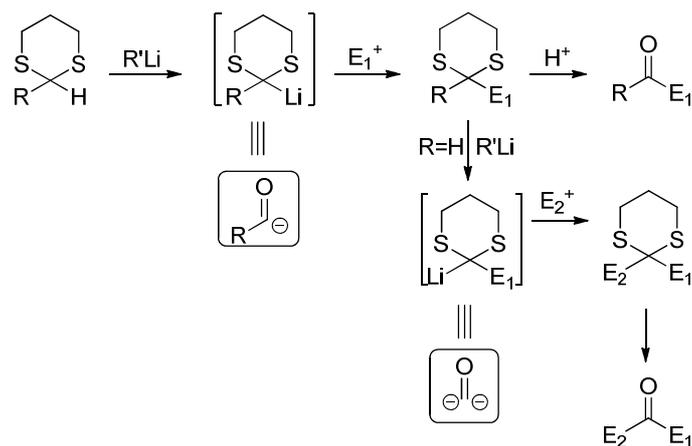
Esquema 2. 5

Así, los derivados de 2-litio-1,3-ditiano han sido empleados con éxito como agentes de acilación nucleófila enmascarados⁴ desde que en 1965 Corey y Seebach describieran como el tratamiento de 1,3-ditianos con *n*-butillitio generaba un anión que, atrapado por diferentes electrófilos, podía considerarse como un equivalente de acilo al desenmascarar la función carbonílica (Esquema 2.6).⁵ La función tioacetálica tiene como ventaja una alta estabilidad debida al efecto de los átomos

⁴ (a) Smith III, A. B.; Adams, C. M. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 365. (b) Yus, M.; Nájera, C.; Foubelo, F. *Tetrahedron* **2003**, 59, 6147.

⁵ Corey, E. J.; Seebach, D. *Angew. Chem.* **1965**, 77, 1135. *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.* **1965**, 4, 1075.

de azufre sobre el carbanión adyacente por retrodonación electrónica a los orbitales vacantes del azufre.



Esquema 2. 6

El fragmento de ditioacetal incorporado puede hidrolizarse tras la reacción proporcionando la correspondiente cetona o aldehído. Si se utiliza el derivado proveniente de formaldehído, puede realizarse una segunda desprotonación del ditiano que frente a un segundo electrófilo, tras la hidrólisis, daría acceso a una nueva cetona. En este último caso, la molécula de ditiano actúa como un equivalente de dianión formaldehído. (Esquema 2.6)

Una ventaja adicional de esta metodología es el hecho de que la función tioacetálica puede ser usada para proteger el grupo carbonilo en una secuencia sintética y ser hidrolizada en etapas posteriores de la ruta proyectada.

Asimismo, la preparación y reactividad de los éteres vinílicos α -metalados⁶ muestran gran interés, en parte debido a los trabajos de Schöllkopf⁷ y Baldwin⁸ en los que evidenciaron que los alcoxivinil éteres litiados podían adicionarse a una amplia variedad de electrófilos actuando como equivalentes de anión acilo (Figura 2.1). Los aductos resultantes pueden convertirse en los derivados acetilados tras hidrólisis ácida bajo condiciones suaves de reacción.

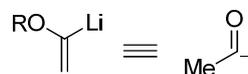


Figura 2. 1

Posteriormente se ha descrito una amplia variedad de derivados de vinil éteres α -metalados como vinil éteres acíclicos y cíclicos, alcoxialenos de litio y sus correspondientes análogos preparados por transmetalación. (Figura 2.2)

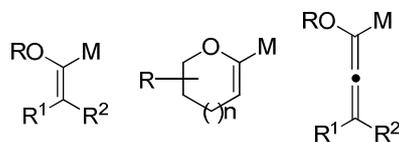


Figura 2. 2

Tras llevar a cabo la reacción con el agente electrófilo, los aductos obtenidos pueden ser sometidos a diferentes protocolos de reacción con el fin de acceder a diversos compuestos carbonílicos. Así, numerosos trabajos describen la transformación de éstos a metilcetonas por hidrólisis en medio ácido, típicamente

⁶ Para una revisión ver: Friesen, R. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1969.

⁷ Schöllkopf, U.; Hänssle P. *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 763, 208.

⁸ Baldwin, J. E.; Höfle, G. A.; Lever Jr., O. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7125.

HCl diluido.⁹ Además de esta transformación, se han descrito otras reacciones de interés de los éteres vinílicos como la ozonólisis a los correspondientes ésteres,¹⁰ el tratamiento con OsO₄ o MCPBA¹¹ para generar α -hidroxicetonas o con agentes de halogenación como NBS o NCS¹¹ para proporcionar α -halocetonas (Esquema 2.7). Muchas de estas transformaciones han sido clave en la síntesis de productos naturales tales como Taxusina,¹² los alcaloides 267A y 339B de Allopumiliotoxina,¹³ etc.

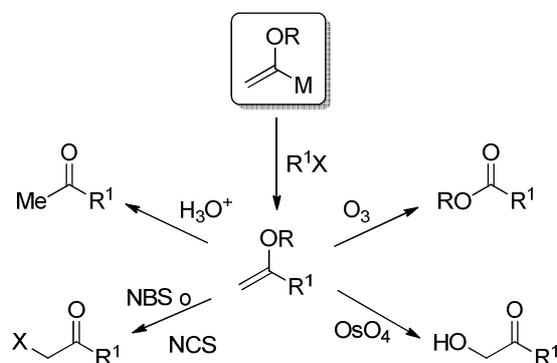
⁹ (a) Bienz, S.; Chapeaurouge, A. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1477. (b) Kwon, H. B.; McKee, B. H.; Stille, J. K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3114. (c) Kwon, H. B.; McKee, B. H.; Stille, J. K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3114. (d) Angelastro, M. R.; Peet, N. P.; Bey, P. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3913. (e) Uyehera, T.; Suzuki, I.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4275. (f) Soderquist, J. A.; Rivera, I.; Negron, A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4051. (g) Overman, L. E.; Goldstein, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5360. (h) Overman, L. E.; Goldstein, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5360. (i) Soderquist, J. A.; Leong, W. W. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1171. (j) Takahasi, T.; Yamada, H.; Tsuji, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5259. (k) Takahasi, T.; Yamada, H.; Tsuji, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5259. (l) Brimacombe, J. S.; Hanna, R.; Mather, A. M.; Weakley, T. J. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 273. (m) Brimacombe, J. S.; Mather, A. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 269. (n) Wiseman, J. R.; French, N. I.; Hallmark, R. K.; Chiong, K. G. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3765. (ñ) Corey, E. J.; Boger, D. L. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 13. (o) Corey, E. J.; Boger, D. L. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 13. (p) Brimacombe, J. S.; Mather, A. M.; Hanna, R. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1171. (q) Brimacombe, J. S.; Mather, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1167.

¹⁰ (a) Barret, A. G. M.; Lebold, S. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5818. (b) Angelastro, M. R.; Peet, N. P.; Bey, P. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3913.

¹¹ (a) Kanda, Y.; Saito, H.; Fukuyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5701. (b) Nowik, J. S.; Danheiser, R. L. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4113.

¹² Holton, R. A.; Juo, R. R.; Kim, H. B.; Williams, A. D.; Harusawa, S.; Lowenthal, R. E.; Yogai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6558.

¹³ Overman, L. E.; Goldstein, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5360.



Esquema 2. 7

Otro ejemplo de equivalentes sintéticos de anión acilo lo encontramos en los aniones estabilizados por benzotriazoles.¹⁴ Éstos se han preparado típicamente por desprotonación con *n*-BuLi y su diseño estructural combina por un lado la estabilización proveniente de la unidad de benzotriazol y, por otro, la propia de los grupos α -fenoxilo, α -alcoxilo, α -mercapto, α -carbazoil o un segunda unidad en α de benzotriazolilo, todo ello unido a la habilidad del benzotriazol como grupo saliente. (Figura 2.3)

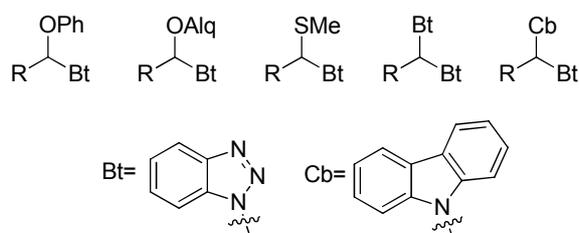
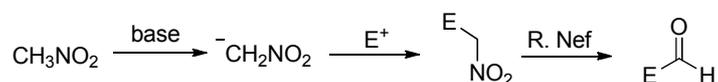


Figura 2. 3

¹⁴ Katritzky, A. R.; Kirichenko, K. *ARKIVOC* 2006, 119.

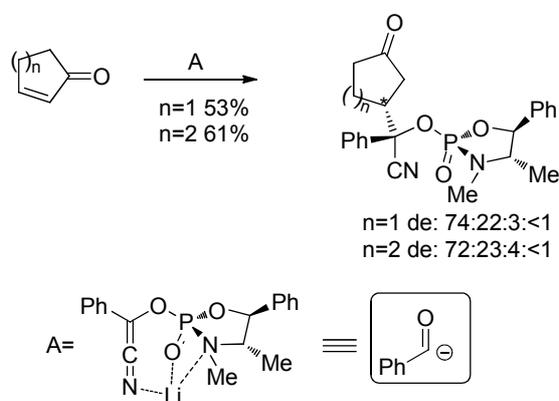
Moléculas más sencillas pueden emplearse como equivalentes de acilo. Este es el caso del anión cianuro, cuya interconversión en carboxilo es una transformación habitual en procesos sintéticos y que puede considerarse un equivalente sintético de un sintón d¹. El anión nitrometanoílo por su parte, se considera también un equivalente de anión acilo ya que, tras reacción con un electrófilo, la función carbonílica puede recuperarse mediante una reacción de Nef. (Esquema 2.8)



Esquema 2. 8

A la hora de llevar a cabo adiciones conjugadas asimétricas de sintones *umpolung* de carbonilo, existe la posibilidad de incorporar la información quiral en el propio equivalente sintético de acilo. En este contexto, el uso de cianohidrininas para la introducción de nucleófilos de acilo se ha utilizado a menudo en síntesis estereocontrolada como portadoras de la información quiral que controla el curso estereogénico de la reacción. Un ejemplo de ello lo encontramos en el trabajo realizado por Schrader¹⁵ en donde una cianohidrina derivada de un fosfato quiral no solo incorpora la información quiral en un punto cercano al de reacción (inducción 1,3), sino que además posee un grupo fosfonilo capaz de coordinarse con el contraión litio generando un intermedio conformacionalmente rígido por medio de un quelato Li-O. De este modo, una de las caras diastereotópicas se encuentra impedida estéricamente dirigiendo el ataque del electrófilo por la cara opuesta. (Esquema 2.9)

¹⁵ Schrader, T. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1273.



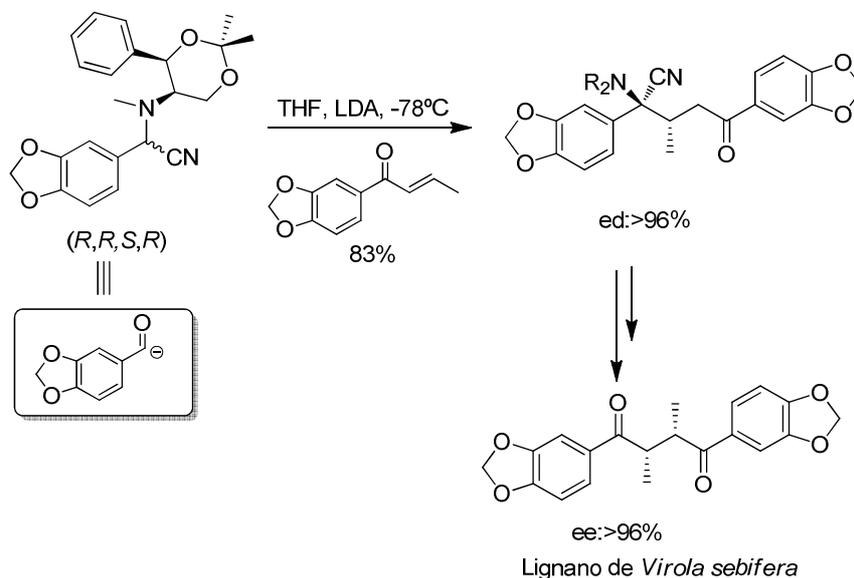
Esquema 2. 9

Los α -aminonitrilos, por su parte, son intermedios versátiles en química orgánica sintética¹⁶ ya que la reactividad de las dos funcionalidades presentes en su estructura permite llevar a cabo numerosas transformaciones. Una de las aplicaciones sintéticas más interesantes la constituye el uso de dichos α -aminonitrilos metalados como aniones de acilo enmascarados. Así, cuando un α -aminonitrilo contiene hidrógenos en α , es susceptible de ser desprotonado por una base. El carbanión generado puede reaccionar con numerosos electrófilos y el aducto puede hidrolizarse al correspondiente compuesto carbonílico. Si el α -aminonitrilo deriva de una amina quiral, es posible llevar a cabo reacciones de acilación nucleófilas asimétricas sobre centros electrófilos proquirales, como pueden ser los compuestos α,β -insaturados.

En este contexto, un ejemplo interesante del empleo de α -aminonitrilos como equivalentes *umpolung* en síntesis asimétrica lo encontramos en la obtención del lignano natural aislado de *Virola sebifera*. La metodología empleada está

¹⁶ Opatz, T. *Synthesis* **2009**, 1941.

basada en el uso de un auxiliar quiral como elemento estereocontrolador unido al nucleófilo. El paso clave consiste en una adición Michael estereocontrolada de un α -aminotrilo de litio que incorpora el mencionado auxiliar, sobre una enona, actuando como un sintón d^1 , equivalente del anión piperonoilo. El aducto obtenido se sometió a α -metilación e hidrólisis ácida proporcionando la 1,4-dicetona objetivo. (Esquema 2.10)¹⁷



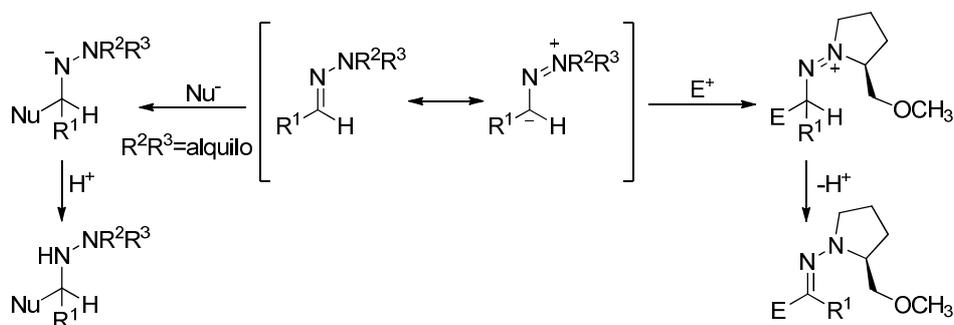
Esquema 2. 10

Un caso particular de equivalentes *umpolung* de carbonilo lo constituyen las *N,N*-dialquilhidrazonas¹⁸ de aldehído ya que, a diferencia de los casos anteriores, estas moléculas son neutras. El carbono azometínico de las mismas puede actuar tanto como electrófilo como nucleófilo dependiendo dicha reactividad fuertemente

¹⁷ Enders, D.; Milonavic, M.; Voloshina, E.; Raabe, G.; Fleischhauer, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1984.

¹⁸ Para una revisión ver: Brehme, R.; Enders, D.; Fernández, R.; Lassaletta J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5629.

de la estructura del fragmento amínico. Para potenciar la nucleofilia del carbono azometínico se emplean hidrazonas que contengan grupos dialquilamino basados en el anillo de pirrolidina que presentan un grado de piramidalización del nitrógeno amínico bajo, lo que hace más fácil la transferencia de carga y conlleva a un aumento del carácter nucleófilo del carbono. Ejemplos representativos en este campo son las hidrazonas quirales derivadas de SAMP y RAMP que incorporan, además, la información quiral necesaria para llevar a cabo procesos enantio- o diastereoselectivos.

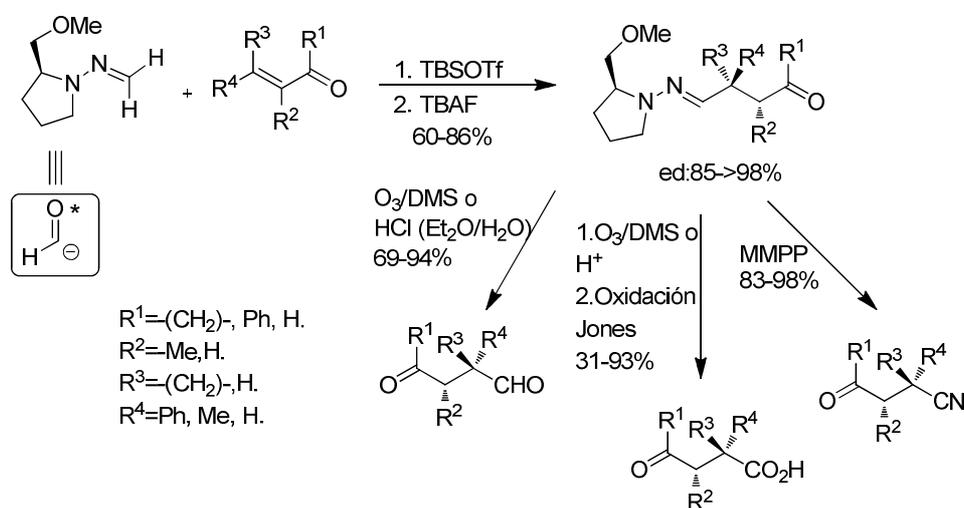


Esquema 2.11

En este sentido, Lassaletta y col.¹⁹ han descrito la adición conjugada de hidrazonas quirales derivadas de formaldehído sobre una serie de compuestos carbonílicos α,β -insaturados proquirales tanto cíclicos como acíclicos con rendimientos de moderados a buenos y buenos valores de diastereoselectividad. Las hidrazonas, además de ser interesantes como equivalentes de anión acilo, constituyen un grupo funcional versátil al poder transformarse, mediante sencillas

¹⁹ (a) Enders, D.; Vázquez, J.; Raabe, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 893. (b) Díez, E.; Fernández, R.; Gasch, C.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M.; Martín-Zamora, E.; Vázquez, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5144. (c) Lassaletta, J. M.; Fernández, R.; Martín-Zamora, E.; Díez, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7002.

manipulaciones, en otras funcionalidades.²⁰ Así, la ozonólisis de los aductos obtenidos, seguido de tratamiento con sulfuro de dimetilo, permitió desenmascarar el grupo funcional formilo. Asimismo, es posible obtener directamente la función carboxílica en una etapa, tras un proceso de ozonólisis/oxidación de Jones. Alternativamente, el tratamiento del aducto con MMPP lleva al correspondiente nitrilo,²¹ que podría transformarse fácilmente en carboxilo. (Esquema 2.12)



Esquema 2. 12

²⁰ Fernández, R.; Martín-Zamora, E.; Pareja, C.; Lassaletta, J. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5201.

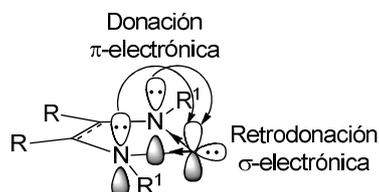
²¹ Vázquez, J.; Cristea, E.; Díez, E.; Lassaletta, J. M.; Prieto, A.; Fernández, R. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4115.

1.2 Acilación directa.

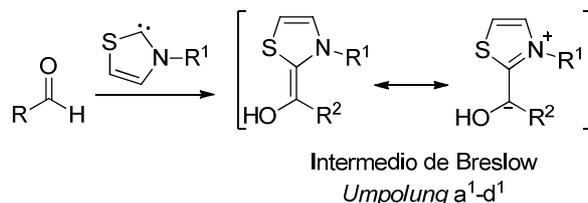
Dos conocidas reacciones se basan en el uso de aniones carbonílicos generados catalíticamente como nucleófilos. La primera, que implica la utilización de aldehídos como electrófilos, es la condensación benzoínica. La segunda, una extensión de la anterior, denominada reacción de Stetter, emplea aceptores conjugados como electrófilos y rinde compuestos 1,4-dicarbonílicos.

En la década de los setenta, Stetter y col. llevaron a cabo con éxito la acilación nucleófila catalizada por carbenos *N*-heterocíclicos (NHC) de aldehídos sobre aceptores Michael. La posibilidad de aislar dichos carbenos con sustituyentes poco voluminosos ha demostrado que los factores electrónicos son en gran medida los responsables de su estabilidad. Estos factores influyen tanto en el componente π como en el componente σ . La donación π al carbeno del orbital π , que se encuentra fuera del plano, de los heteroátomos adyacentes a C-2 estabiliza la típica reactividad electrófila de los carbenos, mientras que esos mismos heteroátomos electronegativos adyacentes a C-2 proporcionan estabilidad adicional a través de enlaces σ que se traduce en una moderación de la reactividad nucleófila del carbeno. (Figura 2.4)²²

²² Phillips, E. M.; Chan, A.; Scheidt, K. A. *Aldrichimica Acta* **2009**, 42, 55.

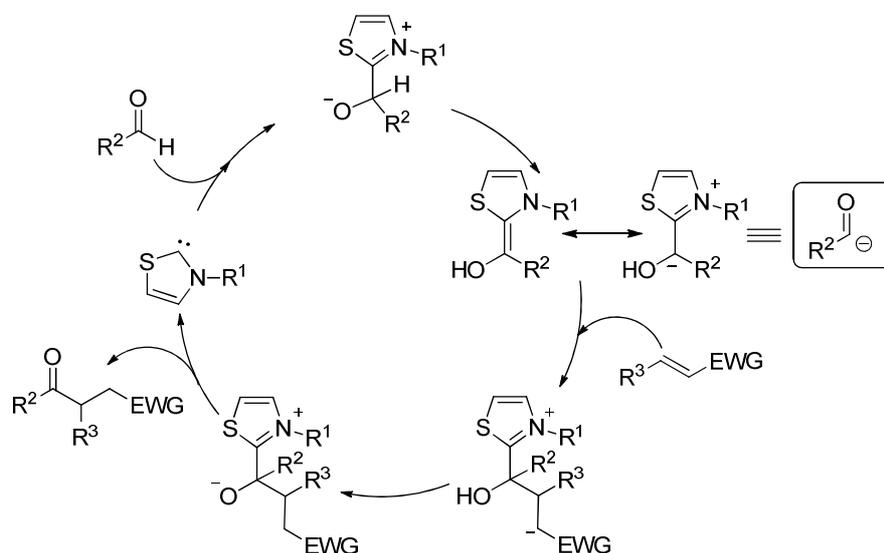
**Figura 2. 4**

Las propiedades electrónicas de los carbenos *N*-heterocíclicos son la clave de su exclusiva reactividad ya que pueden considerarse bases de Lewis que contienen características tanto de basicidad σ como de acidez π . Estos atributos permiten la generación de un segundo nucleófilo en el medio como el generado por adición de un carbeno *N*-heterocíclico a un aldehído (intermedio de Breslow). (Esquema 2.13)

**Esquema 2. 13**

La combinación de estas características ha permitido el desarrollo de una amplia gama de reacciones en las que se utilizan dichos carbenos como catalizadores. En el caso particular de la reacción de Stetter, el intermedio de Breslow es atrapado por un compuesto carbonílico α,β -insaturado. (Esquema 2.14)²³

²³ (a) Stetter, H.; Kuhlmann, H. *Org. React.* **1991**, *40*, 407. (b) Stetter, H.; Schreckenber, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 81.



Esquema 2. 14

Si el aceptor de Michael es proquiral, en el proceso de adición 1,4 se genera un centro estereogénico cuya configuración puede controlarse mediante el empleo de carbenos *N*-heterocíclicos quirales. Tras la primera reacción de Stetter asimétrica descrita por Enders en 1996,²⁴ en la última década se han utilizado una gran variedad de catalizadores quirales con objeto de llevar a cabo la reacción de manera enantioselectiva (Figura 2.5)²⁵ aunque cabe destacar que es la versión intramolecular de dicha reacción la que más se ha investigado.²⁶

²⁴ Enders, D.; Breuer, K.; Runsink, J. H. *Helv. Chim. Acta* **1996**, 1891.

²⁵ (a) Mennen, S. M.; Blank, J. T.; Tran-Dubé, M. B.; Imbriglio, J. E.; Miller, S. J. *Chem. Commun.* **2005**, 195. (b) Pesch, J.; Harms, K.; Bach, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2025. (c) Keer, M. S.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8876. (d) Enders, D.; Kallfass, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1743. (e) Keer, M. S.; Read de Alaniz, J.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10298.

²⁶ (a) Christmann, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2632. (b) Enders, D.; Balensiefer, T. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 534.

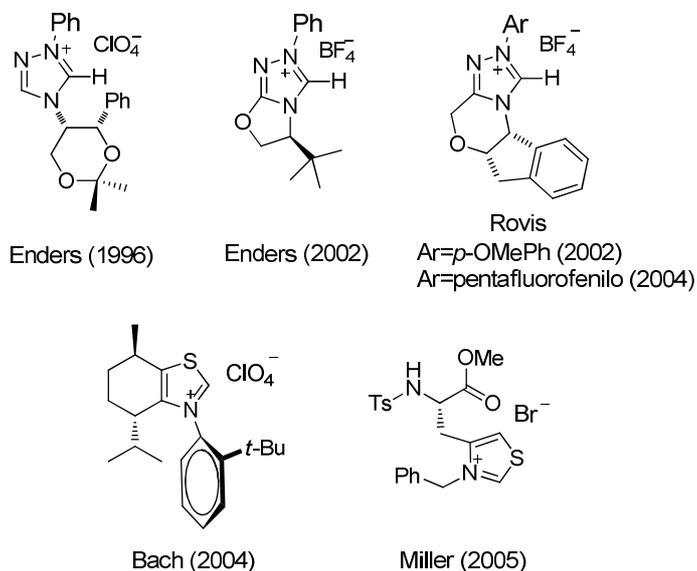
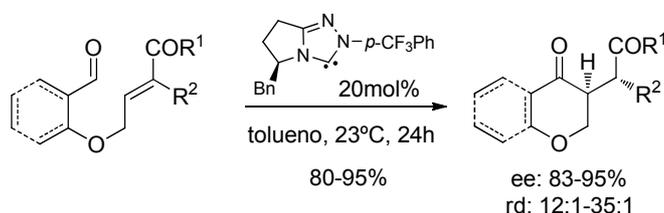


Figura 2. 5

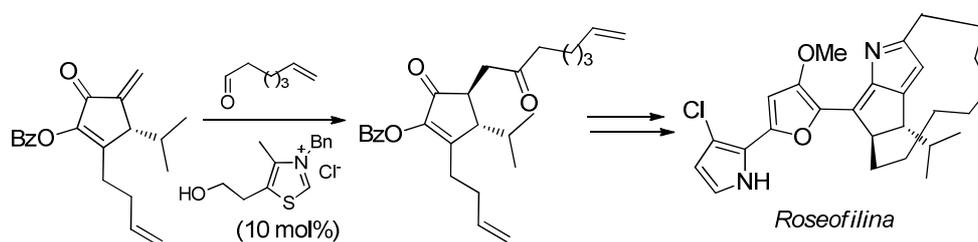
Así por ejemplo, Rovis y col. han descrito la reacción de Stetter intramolecular para la síntesis de compuestos heteroaromáticos en donde la adición 1,4 cursa con excelente rendimiento, enantio- y diastereoselectividad para un gran número de sustratos. Además, observaron que la diastereoselectividad relativa puede ser controlada por la geometría del aceptor Michael y que variando la naturaleza electrónica del carbeno quiral utilizado pueden aumentarse los valores de diastereo- y enantioselectividad (Esquema 2.15).²⁷ Los mismos autores ampliaron, posteriormente, la metodología a la obtención de compuestos con centros estereogénicos cuaternarios obteniendo, nuevamente, buenos valores de rendimiento y de diastereo- y enantiocontrol.²⁸

²⁷ Read de Alaniz, J.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6284.

²⁸ Moore, J. L.; Keer, M. S.; Rovis, T. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11477.

**Esquema 2. 15**

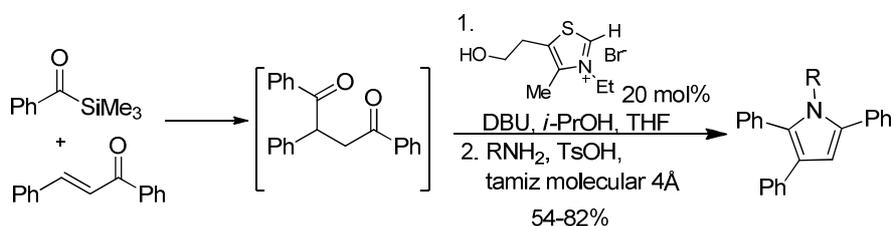
Si bien la versión intermolecular de esta reacción, como se ha comentado, se ha investigado menos, en el ejemplo que se muestra en el esquema podemos ver una elegante síntesis de *Roseofilina* que emplea como paso clave esta versión de la reacción de Stetter. La funcionalidad 1,4-dicarbonílica creada tras la reacción de Stetter sirve de precursor para la unidad central del pirrol del producto natural. (Esquema 2.16)²⁹

**Esquema 2. 16**

El problema asociado a esta reacción, la condensación benzoínica que en numerosos casos domina sobre la adición conjugada, por adición 1,2 al carbonilo, se puede minimizar empleando acilsilanos como nucleófilos. La mayor congestión estérica de éstos frente a los aldehídos y su atenuada reactividad, evita reacciones

²⁹ Harrington, P. E.; Tius, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8509.

laterales asociadas a las adiciones a grupos carbonilo.³⁰ Un ejemplo de esta estrategia es la preparación de pirroles polisustituidos llevada a cabo por Scheidt y col.³¹ Para acceder a los sustratos objetivo se utilizó un proceso “one pot” Stetter/Paal-Knorr obteniéndose una amplia gama de productos con muy variada sustitución en el nitrógeno dependiendo de la amina utilizada. (Esquema 2.17)



Esquema 2. 17

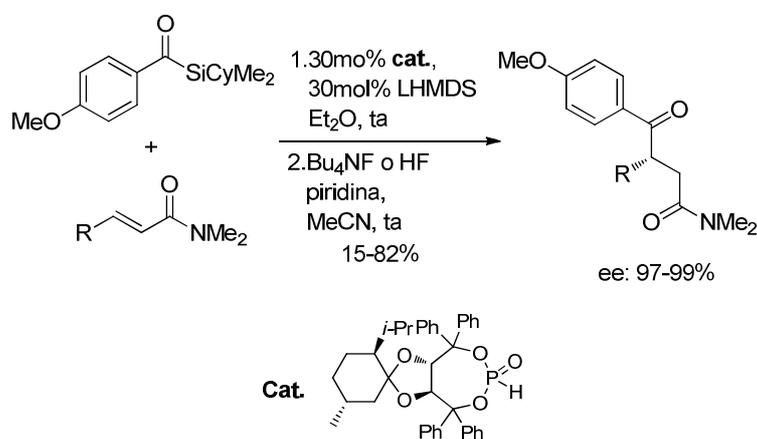
Johnson y col. por su parte, han estudiado el empleo de catalizadores quirales basados en fosfito³² para la adición de acilsilanos sobre sistemas carbonílicos α,β -insaturados observando que la reacción tenía lugar con rendimientos moderados y excelentes enantioselectividades. (Esquema 2.18)³³

³⁰ (a) Mattson, A. E.; Bharadwaj, A. R.; Zuhl, A. M.; Scheidt, K. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5715. (b) Xin, L. H.; Potnick, J. R.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3070.

³¹ Bharadwaj, A. R.; Scheidt, K. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2465.

³² Linghu, X.; Potnick, J. R.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3070.

³³ Nahm, M. R.; Potnick, J. R.; White, P. S.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2751.



Esquema 2. 18

Otra alternativa a la hora de llevar a cabo acilaciones directas es el empleo de compuestos acilmetálicos [RC(O)M]. Las especies acilmetálicas en las que el metal pertenece a uno de los grupo principales (M=Li, Zn...) si bien han sido partícipes de numerosas investigaciones,³⁴ su uso como dadores directos de acilo ha mostrado numerosas dificultades por su limitada estabilidad y/o las condiciones extremas de reacción que precisan. Del mismo modo, también se han investigado los complejos acilmetálicos derivados de metales de transición como níquel,³⁵

³⁴ (a) Kakuuchi, A.; Tagutsi, T.; Hanzawa, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 116. (b) Hanzawa, Y.; Kakuuchi, A.; Yabe, M.; Narita, K.; Tabuchi, N.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1737. (c) Chemla, F.; Normant, J. F. *Tetrahedron* **1997**, 53, 17265. (d) Kai, H.; Iwamoto, K.; Chatani, N.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7634. (e) Li, N.-S.; Yu, S.; Kabalka, G. W. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5973. (f) Seyferth, D.; Hui, R. C.; Wang, W.-L. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5843. (g) Ryu, I.; Hayama, Y.; Hirai, A.; Sonoda, N.; Orita, A.; Ohe, K.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7061. (h) Murai, S.; Ryu, I.; Irigutsi, J.; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 2440.

³⁵ (a) Hermanson, J. R.; Hersberger, J. W.; Pinhas, A. R. *Organometallics* **1995**, 14, 5426. (b) Hegedus, L. S.; Tamura, R. *Organometallics* **1982**, 1, 1188. (c) Corey, E. J.; Hegedus, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 4926.

hierro³⁶ y cobalto,³⁷ siendo en este caso la principal limitación el uso de carbonilos metálicos precursores muy tóxicos para su síntesis. A diferencia de éstos, los compuestos de acilcirconoceno y titanoceno estables han mostrado resultados prometedores. (Figura 2.6)

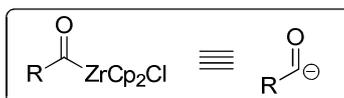
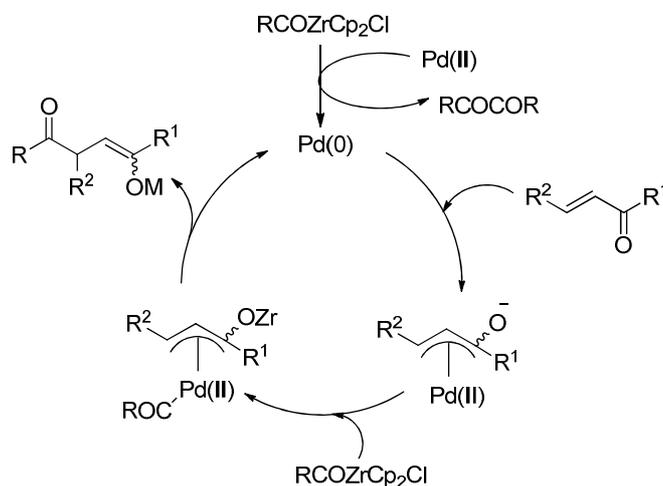


Figura 2. 6

Los primeros, preparados fácilmente por hidrocirconación de un alqueno o alquino seguida de inserción de CO, se adicionan regioselectivamente a α,β -enonas con la asistencia de cantidades catalíticas de Pd(OAc)₂ o sales de cobre en combinación con un equivalente de BF₃OEt₂. (Esquema 2.19)

³⁶ (a) Yamashita, M.; Tashika, H.; Uchida, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 1257. (b) McMurry, J. E.; Andrus, A. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4687.

³⁷ (a) Hegedus, L. S.; Perry, R. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4955. (b) Hegedus, L. S.; Inoue, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4917.



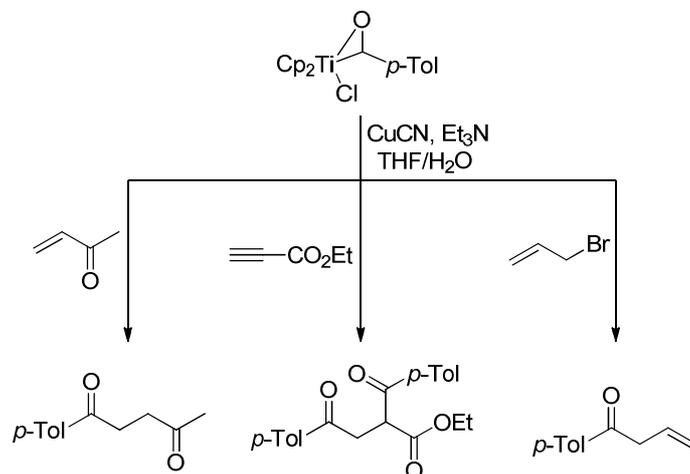
Esquema 2. 19

Una muestra de la utilidad de estos complejos como agentes de acilación directa es el trabajo de Hanzawa y col. que han empleado el cloruro de bis(ciclopentadienil)nonanoilcirconoceno en la preparación de carbociclos bicíclicos mediante una secuencia en cascada de adición 1,4 seguida de reacción aldólica intramolecular.³⁸

La versión que implica la transferencia de acilo a un electrófilo desde un complejo de titanio, ha sido menos investigada aunque sí se ha descrito su comportamiento como aniones acilo en adiciones a enlaces múltiples C-C. (Esquema 2.20)³⁹

³⁸ Hanzawa, Y.; Oka, Y.; Yabe, M. *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 4528.

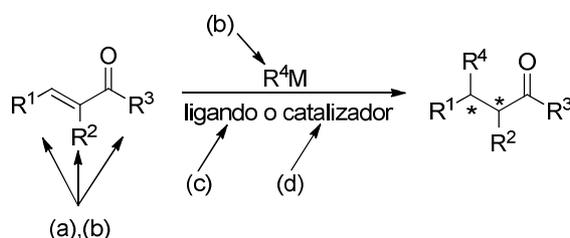
³⁹ Han, Z.; Fujioka, T.; Usugi, S.-I.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1622.



Esquema 2. 20

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

En una reacción de adición conjugada, cuando la olefina activada es proquiral, la formación de centros estereogénicos ocurre de manera paralela a la reacción.³ Para controlar el curso estereoquímico de la misma las estrategias pueden clasificarse teóricamente atendiendo a la posición en la que se incorpora la información quiral durante el proceso: (a) aceptores conjugados intrínsecamente quirales, (b) auxiliares quirales que se unen al aceptor conjugado o al nucleófilo y se retiran una vez cumplida su función de control estereoquímico, (c) cantidades estequiométricas de un ligando quiral o (d) catalizadores quirales. (Esquema 2.21)



Esquema 2. 21

Una vez revisadas las principales metodologías descritas en la bibliografía en cuanto al empleo de equivalentes sintéticos de acilo nucleófilo en adiciones conjugadas, hemos podido observar que a la hora de conseguir una transformación estereocontrolada la inducción asimétrica proviene, fundamentalmente, del reactivo nucleófilo, bien porque es intrínsecamente quiral o porque deriva de un auxiliar quiral, o del empleo de un catalizador quiral, caso de las variantes de Stetter asimétricas.

Son, en cambio, escasos los ejemplos descritos en los que el elemento estereocontrolador se encuentra en el componente electrófilo de la reacción y, aún más, aquellos en que éste está unido al grupo electroattractor que hace que se encuentre alejado del centro sobre el que tiene que ejercer una eficaz inducción asimétrica. En este campo se centra uno de los objetivos de nuestro trabajo que definimos como el **estudio de la reacción de adición conjugada asimétrica de equivalentes sintéticos de acilo *umpolung* sobre amidas α,β -insaturadas derivadas de (S,S)-(+)-seudoefedrina**. El plan de trabajo a seguir para llevar a cabo dicho objetivo será el siguiente:

-Síntesis de las enamidas de pseudoefedrina necesarias para realizar el estudio.

-Estudio de la reacción de adición conjugada de acilo sobre una enamida patrón, bien por adición conjugada de equivalentes sintéticos o bien por acilación directa.

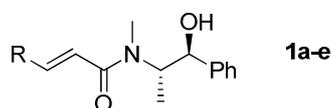
-Extensión de la metodología.

-Derivatización de los aductos obtenidos.

A continuación se expondrán y discutirán los resultados de nuestras investigaciones en este campo.

2.1 Síntesis de aceptores conjugados.

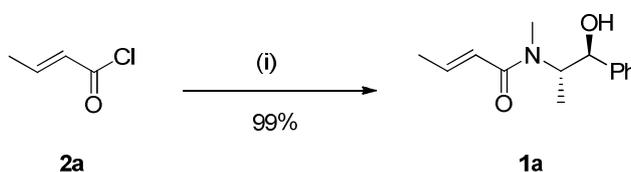
Para comenzar el trabajo, se procedió a la síntesis de los aceptores conjugados más adecuados a nuestros objetivos. En este sentido, se eligió, en primer lugar, la crotonamida de (*S,S*)-(+)-seudoefedrina **1a**, debido a que su sencillez estructural nos pareció idónea para ser considerada molécula de referencia sobre la cual realizar las pruebas conducentes a la optimización de la reacción objetivo. Además de ella, y con el objetivo de generalizar la metodología, se optó por sintetizar una serie de enamidas **1b-e** con diferente patrón de sustitución en C-3 tanto con grupos aromáticos (Ph) como alifáticos lineales (Et, *n*-Pr) y ramificados de volumen variable (*t*-Bu), a fin de estudiar la influencia que dicho sustituyente ejerce en el proceso de adición conjugada estereocontrolado.



Aceptor	1a	1b	1c	1d	1e
R	Me	Et	<i>n</i> -Pr	<i>t</i> -Bu	Ph

Esquema 2. 22

Es conocido que la reacción de *N*-acilación del aminoalcohol (*S,S*)-(+)-seudoefedrina con cloruros de acilo rinde las correspondientes amidas terciarias con elevado rendimiento y selectividad.⁴⁰ En base a ello, se procedió a la síntesis de **1a** siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía a partir del cloruro de *trans*-crotonoilo **2a** disponible comercialmente, transcurriendo la reacción con un rendimiento prácticamente cuantitativo. (Esquema 2.23)



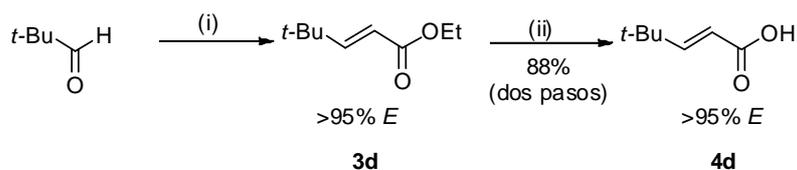
Reactivos y condiciones: (*S,S*)-(+)-seudoefedrina (1eq.), Et₃N (1.2eq.), THF anhidro, -20°C, 1h.

Esquema 2. 23

Para la síntesis del resto de aceptores se encontró que, si bien para la obtención de **1b** y **1c** se disponía comercialmente de sus ácidos precursores, y para **1e** de su correspondiente cloruro de acilo, en el caso de la amida **1d** hubo que sintetizar previamente el precursor carboxílico. Para ello se partió de 2,2-dimetilpropanal que se sometió a una reacción de Wittig seguida de hidrólisis

⁴⁰ Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; McKinstry, L.; Kopecky, D. J.; Gleason, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496.

básica del éster intermedio **3d**. La reacción cursó con alta diastereoselectividad aislándose del crudo de reacción el correspondiente ácido α,β -insaturado de configuración *E*, **4d** (RMN- ^1H : $J_{H2-H3}=20\text{Hz}$).⁴¹

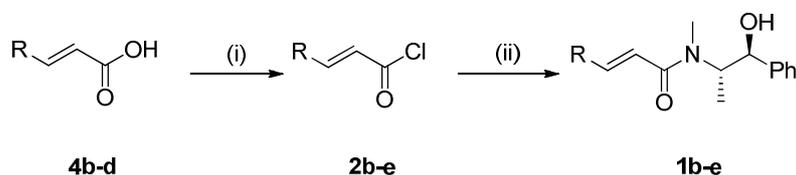


Reactivos y condiciones: (i) $(\text{Ph})_3\text{P=CHCO}_2\text{Et}$ (1eq.), CH_2Cl_2 , 60°C , 4h. (ii) NaOH 4M:THF 1:1, MeOH (1mL), 80°C , 4h.

Esquema 2. 24

Una vez se dispuso de los ácidos α,β -insaturados **4b-d**, el siguiente paso consistió en la preparación de las amidas **1b-e** vía el correspondiente cloruro de acilo. Para ello, en primer lugar se trataron los ácidos **4b-d** con cloruro de oxalilo a temperatura ambiente, evolucionando las reacciones cuantitativamente a los correspondientes cloruros de ácido. Los cloruros **2b-e** se sometieron a tratamiento con el aminoalcohol (*S,S*)-(+)-seudoefedrina sin previa purificación. Tras la elaboración y purificación del crudo de reacción se obtuvieron las correspondientes amidas de (*S,S*)-(+)-seudoefedrina **1b-e** como un único isómero de configuración *E*. (Esquema 2.25, Tabla 2.1)

⁴¹ Tay, M. K.; About-Jaudet, E.; Collignon, N.; Teulade, M. P. Savignac, P. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 1349.



Reactivos y condiciones: (i) Cloruro de oxalilo (1eq.), CH₂Cl₂ anhidro, 1h, ta. (ii) (*S,S*)-(+)-seudoefedrina (1eq.), Et₃N (1.2eq.), THF anhidro, -20°C, 1h.

Esquema 2. 25

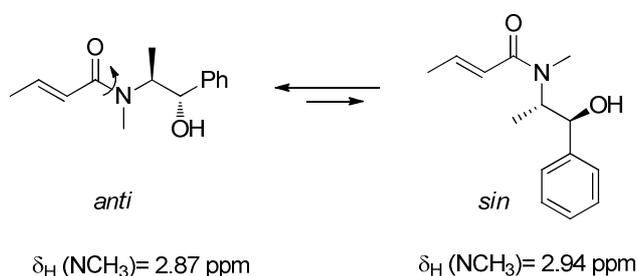
Tabla 2. 1: Síntesis de enamidas de (*S,S*)-(+)-seudoefedrina.

Entr.	R	Sustrato	Producto	Rdto(%)
1	Me	2a	1a	>99
2	Et	4b	1b	92
3	<i>n</i> -Pr	4c	1c	95
4	<i>t</i> -Bu	4d	1d	64
5	Ph	2e	1e	50

Las amidas de pseudoefedrina, como es habitual en amidas terciarias, presentan isomería rotacional alrededor del enlace N-C(O). Este comportamiento hace que los espectros de RMN, tanto de ¹H como de ¹³C, sean complicados debido a que la interconversión entre rotámeros se puede captar en la escala de tiempo de RMN presentando, por lo tanto, las señales correspondientes a cada rotámero en disolución.

Con el fin de estudiar el comportamiento de las amidas terciarias se han realizado cálculos teóricos de las barreras rotacionales de amidas y tioamidias *N*-

metil sustituidas y de las interacciones interatómicas que las provocan.⁴² En base a ello, debido a que es conocido que las señales del RMN-¹H del grupo *N*-Me en *N,N*-dimetilamidas resuenan a campo más alto cuando se encuentran en conformación *anti* con respecto al grupo carbonilo⁴³ pudieron ser asignadas las señales en el espectro para cada uno de los rotámeros (véase parte experimental).



Esquema 2. 26

2.2 Adición conjugada asimétrica de equivalentes sintéticos de anión acilo y carboxilo.

Como se ha comentado en la introducción de este capítulo, se pueden utilizar dos estrategias para conseguir la inversión temporal de la reactividad electrófila del grupo carbonilo en nucleófila: el uso de equivalentes sintéticos o la formación *in situ* del acilo nucleófilo en condiciones de Stetter. A continuación se presentan los resultados obtenidos al utilizar ambas estrategias en adiciones conjugadas sobre enamidas derivadas del aminoalcohol pseudoefedrina.

⁴² Wiberg, K. B.; Rush, D. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 826.

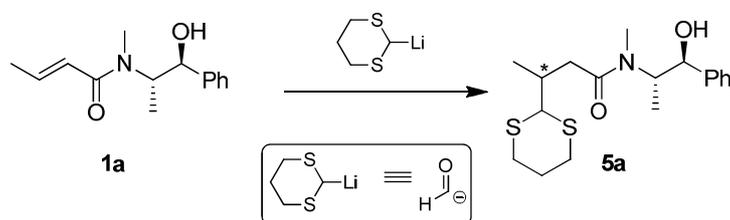
⁴³ (a) Stewart, W. E.; Siddall, T. H. III *Chem. Rev.* **1970**, *5*, 517. (b) Hatton, J. V.; Richards, R. E. *Mol. Phys.* **1962**, *5*, 139. (c) Hatton J. V.; Richards, R. E. *Mol. Phys.* **1960**, *3*, 253.

2.2.1 Adición conjugada asimétrica de 2-litio-1,3-ditianos.

De la extensa gama de equivalentes sintéticos de sintones *umpolung* de acilo existentes, los aniones derivados de tioacetales han sido los más utilizados para reaccionar con electrófilos y proporcionar la función carbonílica tras un proceso de hidrólisis.⁴⁴ Así, para la consecución del objetivo propuesto, nuestro trabajo comenzó investigando **la reacción de adición conjugada de 2-litio-1,3-ditianos como equivalentes sintéticos de anión acilo sobre las enamidas de pseudoefedrina 1.**

Para ello se eligió la enamida **1a** como aceptor conjugado sobre el que llevar a cabo la optimización de condiciones de reacción en lo referente a la relación sustrato/reactivo, disolvente, temperatura y aditivo. (Esquema 2.27)

⁴⁴ (a) Dickschat, J. S.; Wickel, S.; Bolten, C. J.; Nawrath, T.; Schulz, S.; Wittmann, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2687. (b) Flink, H.; Putkonen, T.; Sipos, A.; Jokela, R. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 887. (c) Kim, H.; Park, Y.; Hong, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7577. (d) Ref 4.



Esquema 2. 27

Tabla 2. 2: Adición de 2-litio-1,3-ditiano. Optimización de condiciones.

Entr.	Eq. ^a	Disolvente	Aditivo	T(°C)	t(h)	Rdto.(%)
1	1/2/0	THF	---	ta	24	- ^b
2	1/2/5	THF	LiCl	-78	6	<10
3	1/2/2	THF	HMPA	-78	2.5	37
4	1/5/2	THF	HMPA	-78	2.5	43
5	1/5/2	Tolueno	HMPA	-78	1	19

^aEnamida/ditiano/aditivo ^bSe recuperó el producto de partida inalterado.

El nucleófilo se preparó *in situ* por adición de 1 equivalente de *n*-BuLi o *t*-BuLi sobre una disolución de 1,3-ditiano (1 equivalente) en THF a -78°C. Transcurrida una hora se añadió, vía cánula, la crotonamida **1a** disuelta en THF, y se dejó alcanzar temperatura ambiente no observándose evolución incluso tras un largo periodo de reacción (24h) (Tabla 2.2, Entrada 1). Ante este resultado, se decidió estudiar el comportamiento de la reacción en presencia de aditivos en el medio. Teniendo en cuenta los precedentes existentes en nuestro grupo de investigación en reacciones de adición conjugada y/o reacciones sobre enamidas de pseudoefedrina, en las que se había observado que la saturación de la disolución con

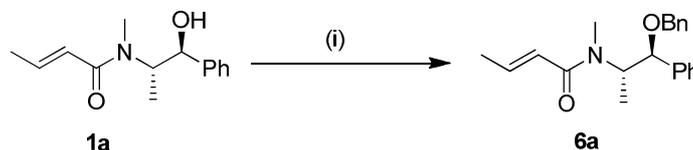
LiCl mejoraba el rendimiento y estereoselección del proceso,⁴⁵ se llevó a cabo la reacción empleando 5 equivalentes de LiCl a -78°C (Entrada 2). En estas condiciones, si bien se observó tras 6h la desaparición del producto de partida, el aducto de reacción se obtuvo con muy bajo rendimiento.

Una mejora sustancial en el rendimiento se consiguió mediante el empleo como aditivo de HMPA, cuyo poder para coordinarse con los cationes litio aumentando la nucleofilia del reactivo, es conocido. Así, el empleo de 2 equivalentes de HMPA proporcionó el aducto de adición con un 37% de rendimiento operando a -78°C (Entrada 3). Un aumento en el número de equivalentes de organolítico (de 2 a 5 equivalentes) supuso una ligera mejora del resultado (Entrada 4). Por último, se llevó a cabo un ensayo empleando un disolvente apolar como el tolueno observándose una disminución considerable en el rendimiento de la misma (Entrada 5).

En este punto, se pensó que los bajos rendimientos obtenidos podían ser debidos al grupo hidroxilo presente en el auxiliar quirral de la enamida **1a** ya que, en trabajos previos de nuestro grupo de investigación,⁴⁶ se había observado que dicho grupo hidroxilo puede sufrir un rápido intercambio con litio de manera que el alcóxido generado puede influir tanto en el rendimiento como en el curso estereoquímico del proceso. Así, se benciló la función hidroxílica: se trató **1a**, bajo atmósfera inerte, con hidruro sódico una hora a -78°C tras lo que se añadió bromuro de bencilo en exceso y se dejó alcanzar temperatura ambiente, manteniéndose a esta temperatura durante 24h. (Esquema 2.28)

⁴⁵ (a) Ocejó, M.; Carrillo, L.; Badía, D.; Vicario, J. L.; Fernández, N.; Reyes, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4404. (b) Reyes, E.; Vicario, J. L.; Carrillo, L.; Badía, D.; Uria, U.; Iza, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7763.

⁴⁶ Etxebarria, J.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L.; Ruiz, N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8790.

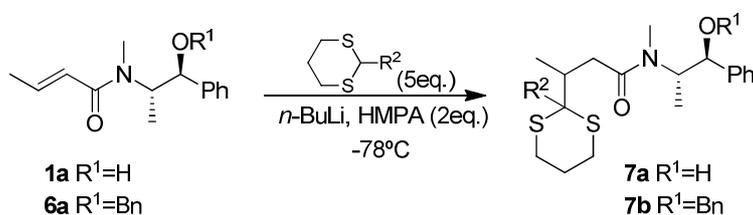


Reactivos y condiciones: (i) 1. NaH (2eq.), THF anhidro, -78°C , 1h. 2. BnBr (2.5eq.), ta, 16h.

Esquema 2. 28

Dicha enamida **6a** se sometió a la reacción de adición conjugada con el 2-litio-1,3-ditiano, empleando HMPA como aditivo en THF a -78°C , mismas condiciones a las que se había sometido a **1a**, no observándose en ningún caso la formación del aducto de adición conjugada.

En varias ocasiones se había aislado producto de adición conjugada de *n*-BuLi únicamente o mezclado con el producto resultante de la adición de 2-litio-1,3-ditiano, lo que era indicativo de que tenía lugar la adición 1,4 del *n*-BuLi a la enamida de modo más rápido que la metalación del 1,3-ditiano. Por ello, se pensó en utilizar otros tioacetales con sustituyentes electroattractores en posición 2, y por lo tanto, con una mayor acidez del protón en dicha posición, que podía favorecer la desprotonación del mismo. Así, se llevó a cabo la reacción de adición de los ditianos 2-sustituidos, tanto sobre la enamida **1a** como sobre el sustrato bencilado **6a** (Esquema 2.29). La adición de 2-fenil-1,3-ditiano de litio sobre los aceptores conjugados **1a** y **6a** cursó con buen rendimiento y total regioselección, no observándose subproductos de adición 1,2 o la adición 1,4 del agente metalante (Tabla 2.3, Entradas 3 y 4). No fue así para el caso del 1,3-ditiano-2-carboxilato de etilo ya que en ningún caso se observó evolución en la reacción. (Tabla 2.3)



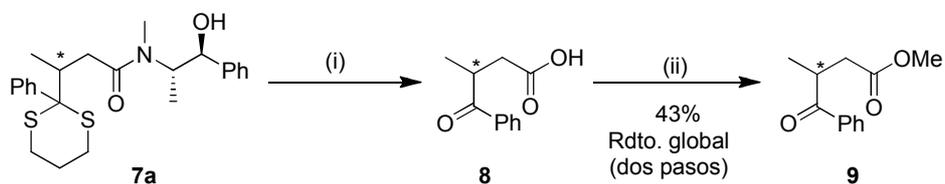
Esquema 2. 29

Tabla 2. 3: Adición de 2-litio-1,3-ditianos.

Entr.	Sustrato	R ²	t(h)	Rdto.(%)
1	1a	CO ₂ Et	24	- ^a
2	6a	CO ₂ Et	24	- ^a
3	1a	Ph	1	82
4	6a	Ph	1	92

^aSe recuperó el producto de partida inalterado.

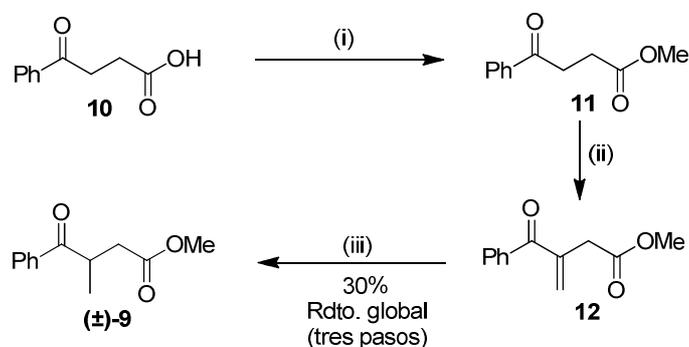
Ante la dificultad de llevar a cabo la asignación completa de las señales en los espectros de RMN-¹H dada su complejidad debida, como ya se ha comentado, a la presencia de rotámeros, para determinar la diastereoselectividad con que había cursado el proceso se optó por eliminar el auxiliar quiral. Así, en primer lugar, el aducto conjugado **7a** se sometió a una secuencia de hidrólisis/esterificación en las condiciones puestas a punto en nuestro grupo de investigación y se aisló únicamente el γ -cetoéster **9** como consecuencia de la hidrólisis tanto de la función amida como del tioacetal en el medio ácido empleado. (Esquema 2.30)



Reactivos y condiciones: (i) H₂SO₄ (4M):DMSO 1:1, reflujo, 16h. (ii) 1. TMSCHN₂ (4eq.), THF anhidro, 0°C, 2h. 2. MeOH (1mL), 0°C, 45min.

Esquema 2. 30

Paralelamente se preparó la mezcla racémica de dicho cetoéster por un procedimiento alternativo, a partir del ácido 4-fenil-4-oxobutanoico comercial **10**. La esterificación del mismo proporcionó el 4-fenil-4-oxobutanoato de metilo **11**, el cual fue sometido a reacción de metilación en α al carbonilo, por tratamiento con morfolina en ácido acético glacial a reflujo y posterior adición de formaldehído, obteniéndose **12**. Finalmente, **12** se hidrogenó empleando PtO₂ como catalizador en acetato de etilo rindiendo el γ -cetoéster (\pm)-**9**. (Esquema 2.31)



Reactivos y condiciones: (i) TMSCHN₂ (4eq.), THF anhidro, 0°C, 2h. 2. MeOH (1mL), 0°C, 45min. (ii) H₂CO (1mL), morfolina (0.5eq.), HOAc, reflujo, 5h. (iii) H₂, PtO₂ (cat.), AcOEt, 30min.

Esquema 2. 31

Con el γ -cetoéster (±)-9 se determinaron las condiciones óptimas de separación de los enantiómeros mediante HPLC en fase quiral, las cuales pasaron por el empleo de una columna Chiralpak IA con un flujo de 1.0mL/min y una mezcla de eluyente hexano/*i*-PrOH 97:3. A continuación, se sometió al cetoéster 9, proveniente de la adición conjugada a las mismas condiciones de separación, observándose una relación enantiomérica prácticamente de 1:1 (Figura 2.7). Un resultado similar se obtuvo cuando el derivado 9 proveniente de 7b se sometió a las mismas condiciones de separación. Estos hechos permiten concluir que en la adición conjugada de 2-fenil-1,3-ditiano de litio sobre las enamidas 1a y 6a, la información quiral presente en el aceptor no ejerce discriminación facial a la entrada del nucleófilo.

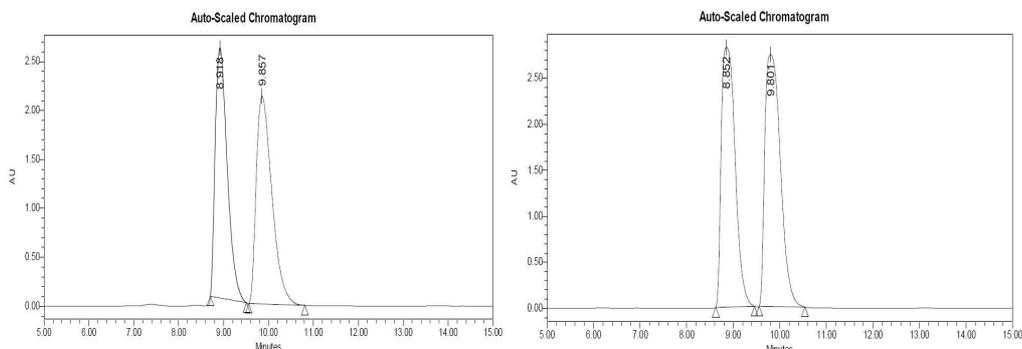


Figura 2. 7: Cromatograma de la mezcla racémica del γ -cetoéster (\pm)-**9** y cromatograma de **9** obtenido a partir de **7a**.

Con objeto de conseguir una mayor rigidez conformacional del auxiliar quiral y consecuentemente, una mejora en la diastereoselección, se realizaron una serie de experimentos adicionales consistentes en llevar a cabo la reacción a menor temperatura (Tabla 2.4, Entrada 1), control del tiempo de evolución de reacción (Entrada 2) y empleo de un disolvente no polar (Entrada 3). Si bien se consiguió aumentar el rendimiento hasta un 94% con el empleo de tolueno, en ningún caso se observó mejora de la diastereoselectividad.

Tabla 2. 4: Variaciones en las condiciones de reacción.

Entr.	Disolvente	T(°C)	t(h)	Rdto.(%)
1	THF	-105	1	92
2	THF	-78	0.5	87
3	Tolueno	-78	1	94

Por lo tanto, podemos concluir que si bien las amidas α,β -insaturadas derivadas de pseudoefedrina son aceptores óptimos de ditianos en adiciones conjugadas, el aminoalcohol (*S,S*)-(+)-pseudoefedrina no es un auxiliar adecuado para ejercer el estereocontrol requerido.

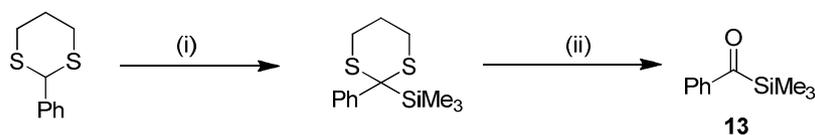
2.2.2 Adición conjugada de acilsilanos. Reacción de Stetter.

Como se ha mencionado en la introducción, una alternativa para llevar a cabo reacciones con acilo *umpolung* la constituyen los procesos mediados por catalizadores nucleófilos que invierten temporalmente los patrones de reactividad convencional del grupo carbonilo. Se decidió evaluar, por lo tanto, esta posibilidad, más en concreto la variante de la misma a la que numerosos autores se refieren como reacción de sila-Stetter,⁴⁷ que emplea acilsilanos con objeto de minimizar reacciones de condensación benzoínica secundarias. Por lo tanto nuestro siguiente objetivo consistió en **la acilación conjugada directa sobre enamidas de pseudoefedrina por generación *in situ* del reactivo acilante nucleófilo.**

Así, en primer lugar, se procedió a la preparación del acilsilano necesario para llevar a cabo la reacción. Se eligió fenil trimetilsilil cetona **13** como el precursor más conveniente puesto que, tras la adición conjugada sobre la enamida **1a**, el aducto obtenido sería análogo al obtenido por adición de 2-fenil-1,3-ditiano a dicha amida. Al no estar disponible comercialmente, **13** se preparó según la secuencia mostrada en el esquema 2.32 de acuerdo a un procedimiento bibliográfico.⁴⁸ Se añadió 1 equivalente de *n*-BuLi sobre 2-fenil-1,3-ditiano comercial a -20°C en THF y, tras 1h de reacción, se aumentó la temperatura a 0°C para añadir cloruro de trimetilsililo. A continuación se trató el ditioacetal con *N*-bromosuccinimida en una mezcla de H₂O/CH₃CN 8:2 obteniéndose el acilsilano deseado.

⁴⁷ (a) Nahm, M. R.; Linghu, X.; Ponick, J. R.; Yates, C. M.; White, P. S.; Johnson, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2377. (b) Stetter, H.; Kuhlmann, H. *Org. React.* **1991**, *40*, 407. (c) Stetter, H.; Schreckenber, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 81. (d) Ref. 33 y 34.

⁴⁸ Patrocínio, A. F.; Moran, P. J. S. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *603*, 220.

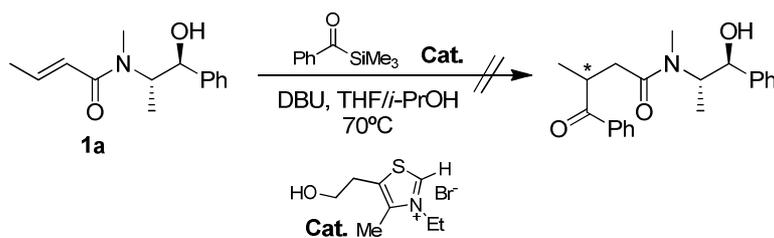


Reactivos y condiciones: (i) *n*-BuLi (1.1eq.), TMSCl (1.25eq.), THF anhidro, -20°C a 0°C, 2h. (ii) NBS (5% mol), H₂O:CH₃CN 8:2, 0°C, 1h.

Esquema 2.32

En este punto, se decidió evaluar los dos procedimientos más utilizados para llevar a cabo la adición de un acilsilano a un electrófilo conjugado. Como se ha mencionado en la introducción de este capítulo, el primero consistía en el uso de sales de tiazolio como catalizadores y el segundo usaba fosfitos con ese mismo objetivo.

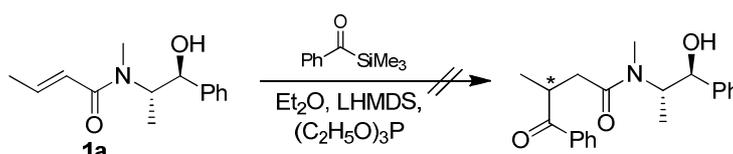
Así, en primer lugar se emplearon sales de tiazolio como catalizadores. La reacción se llevó a cabo en tubo sellado a 70°C en THF/*i*-PrOH y usando como base DBU, procedimiento típico cuando se emplean estas sales, pero ninguna de las variables estudiadas supuso la obtención del producto 1,4-dicarbonílico. (Esquema 2.33)



Esquema 2.33

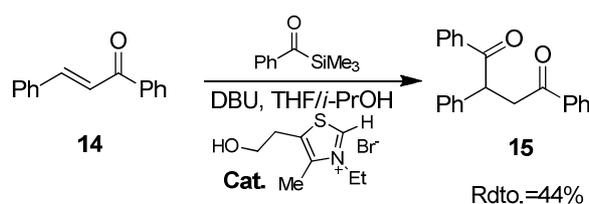
Alternativamente se probó trietilfosfito como catalizador. Se mezclaron a -35°C la enamida, el acilsilano, el derivado de fósforo y LHMDS como base. Se

dejó que alcanzara temperatura ambiente y se mantuvo el conjunto a esa temperatura 7 horas no observándose evolución, ni llevando a cabo la reacción en atmósfera inerte. (Esquema 2.34)



Esquema 2. 34

En ambos casos, la falta de evolución de la reacción puede deberse a la baja reactividad de la enamida de (*S,S*)-(+)-seudofedrina sustrato que conduce a una descomposición del carbeno intermedio inestable en el medio de reacción. Para dilucidar si la causa se debía a la baja reactividad de nuestro aceptor se realizó una prueba usando calcona en las condiciones empleadas anteriormente, tal y como se describe para este sustrato en la bibliografía.⁴⁹ En este caso la reacción evolucionó según lo esperado, obteniéndose la dicetona **15**, lo que parece nos confirma que **1a** no es lo suficientemente reactiva.

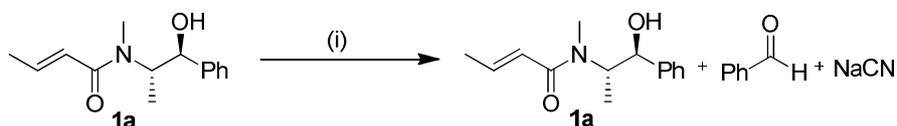


Esquema 2. 35

Teniendo en cuenta los precedentes en el grupo de investigación que han demostrado que las amidas de pseudofedrina resultan ser aceptores adecuados para

⁴⁹ Mattson, A. E.; Bharadwaj, B. R.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2314.

llevar a cabo adiciones 1,4 frente a 1,2 de manera totalmente regioselectiva, se pensó que quizás no era necesario utilizar un nucleófilo menos reactivo para evitar reacciones paralelas y se decidió evaluar la reacción directa de la cianohidrina correspondiente, en condiciones de condensación benzoínica, con la enamida de pseudoefedrina **1a**. En este caso no se obtuvo el producto esperado, observándose en el RMN-¹H del crudo de reacción, la enamida de partida inalterada y benzaldehído proveniente de la reacción de retroadición de la cianohidrina. (Esquema 2.36)



Reactivos y condiciones: (i) 1. NaH (6eq.), THF anhidro, -78°C, 1h. 2. Mandelonitrilo (2eq.), 30min.

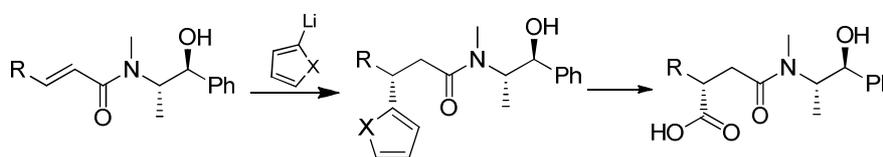
Esquema 2. 36

Presumiblemente, la baja reactividad que presentan las amidas en este tipo de reacciones es la causa de que la mayoría de ejemplos descritos en la bibliografía se centren en el empleo de cetonas α,β -insaturadas sustituidas en β por un grupo arilo para aumentar la electrofilia del punto reactivo.

2.2.3 Adición conjugada asimétrica de equivalentes sintéticos de anión carboxilo.

En vista de los resultados obtenidos en los apartados anteriores y conocido en nuestro grupo de investigación la viabilidad de las adiciones conjugadas de reactivos organolíticos sobre enamidas y polienamidadas de pseudoefedrina⁴⁵ y, más

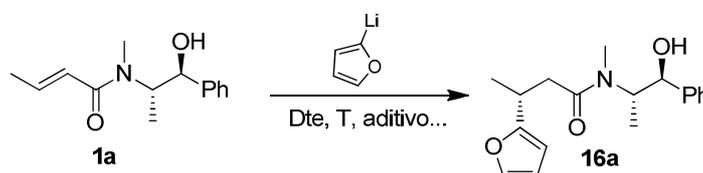
en concreto, los buenos resultados obtenidos en la adición de fenillitio en los que se ha demostrado la eficacia del auxiliar quiral en la discriminación facial, nos planteamos como nuevo objetivo **el empleo como nucleófilos de reactivos de litio heteroarílicos, equivalentes sintéticos de anión carboxilo**. Dicha transformación nos permitiría acceder al esqueleto 1,4-dioxigenado en un número corto de etapas de reacción con control estereoquímico. (Esquema 2.37)



Esquema 2. 37

Se comenzó el estudio con el 2-furillitio ya que, tras una búsqueda bibliográfica pudimos constatar que era el heteroarilo más empleado como equivalente de carboxilo.⁵⁰ No se encuentra disponible comercialmente por lo que se preparó “*in situ*” para cada ensayo: sobre una disolución de furano (1.2 equivalentes) en THF a -78°C se añadió *t*-BuLi (1 equivalente) gota a gota y se calentó la mezcla a 0°C . Tras 1 hora la disolución de 2-furillitio pudo ser utilizada. En primer lugar se adicionó el mismo sobre **1a** obteniendo un bajo rendimiento pero un valor de diastereoselectividad prometedor. (Esquema 2.38, Tabla 2.5, Entrada 1)

⁵⁰ Merino, P.; Tejero, T.; Delso, I.; Matute, R. *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 1076.



Esquema 2. 38

Tabla 2. 5: Adición de 2-furillitio. Optimización de condiciones.

Entr.	Adityv.	Dte.	Nu (eq.)	T(°C)	t(h)	Rdto.(%)	rd ^b
1	---	THF	4	0	4	31	75:25
2	---	THF	4	ta	4	15	75:25
3	---	THF	4	-78	7	40	86:14
4	LiCl	THF	4	0	4	27	82:18
5	LiCl	THF	4	-78	7	30	96:4
6	LiCl	THF	4	-78	22	41	96:4
7	LiCl	THF	4	-105	7	17	96:4
8	LiCl	THF	6	-78	4	54	96:4
9	LiCl	THF	10	-78	4	40	96:4
10 ^a	LiCl	THF	6	-78	4	50	96:4
11	TMEDA	THF	6	-78	4	40	77:23
12	Cu(OTf) ₂ (1%)	THF	6	-78	4	40	83:17
13	Cu(OTf) ₂ (10%)	THF	6	-78	4	49	77:23
14	Cu(OTf) ₂ (20%)	THF	6	-78	4	40	83:17
15	LiCl	Tolueno	6	-78	4	56	90:10
16	LiCl	Éter	6	-78	4	23	82:18

^aAdición inversa ^bCalculada por HPLC (Chiralpak IA, 1mL/min, hexano/*i*-PrOH 97:3).

Como es habitual, a continuación se procedió a variar los parámetros de la reacción con el fin de establecer las condiciones óptimas de la misma. Así,

llevando a cabo la reacción a temperatura ambiente (Entrada 2) se observó que, si bien la diastereoselectividad se mantenía, el rendimiento del producto aislado disminuía observándose productos secundarios no identificados. Cuando se mantuvo la temperatura de adición a -78°C durante 7 horas se consiguió una mejora en el rendimiento y en la diastereoselección aunque no se observó conversión completa del sustrato (Entrada 3).

En este momento se decidió evaluar el empleo de LiCl como aditivo ya que, como se ha comentado anteriormente, en reacciones similares de adiciones Michael de reactivos organolíticos sobre amidas de pseudoefedrina había supuesto una mejora no solo en el rendimiento sino también en la diastereoselectividad. Así, la saturación de la reacción con LiCl (5 equivalentes) se tradujo en una mejor discriminación facial, como se puede apreciar al comparar las entradas 1 vs 4 en la tabla (aumento de 75:25 a 82:18) y las entradas 3 vs 5 (aumento de 86:14 a 96:4), aunque de nuevo sin mejora del rendimiento, ni a mayores tiempos de reacción (Entrada 6). Una menor temperatura (-105°C) disminuyó considerablemente el rendimiento aunque sin afectar a la relación diastereomérica de los aductos obtenidos (Entrada 7). En ninguno de los casos testados se consiguió aumentar la conversión.

Teniendo en cuenta la alta diastereoselectividad alcanzada pero el bajo rendimiento obtenido, con la intención de mejorar este último, se llevó a cabo la reacción aumentando los equivalentes de nucleófilo de 4 a 6 a -78°C , consiguiéndose que el rendimiento aumentara hasta un 54% manteniendo la diastereoselección (Entrada 8). Sin embargo, esta mejora no fue extrapolable al empleo de más equivalentes de organolítico (Entrada 9). Por último se decidió

variar el procedimiento de adición realizando una adición inversa, amida sobre reactivo organolítico, sin apenas modificaciones en los resultados (Entrada 10).

Con el fin de aumentar la reactividad, se estudió el papel que podría jugar en el proceso la presencia de un aditivo como el TMEDA, frecuentemente utilizado para acelerar las reacciones de reactivos organolíticos, dada su habilidad para coordinarse fuertemente con el Li.⁵¹ En nuestro caso el empleo del mismo no supuso ninguna mejora, incluso disminuyó la relación diastereomérica (Entrada 11). El uso de triflato de cobre en diferentes proporciones, usado en cantidades catalíticas en adiciones Michael enantioselectivas de reactivos de Grignard con buenos resultados,⁵² tampoco fue eficaz (Entradas 12 a 14). A continuación, se evaluó el empleo de otros disolventes observándose que cuando la reacción se llevaba a cabo en tolueno el rendimiento se mantenía y la diastereoselectividad disminuía (Entrada 15) mientras que en éter etílico tenía lugar una disminución tanto en el rendimiento como en la relación entre diastereoisómeros (Entrada 16). Por lo tanto, las condiciones más satisfactorias fueron las que se muestran en la entrada 8, en la que se obtiene el producto con un rendimiento del 54% y una relación diastereomérica de 96:4, calculada por HPLC.

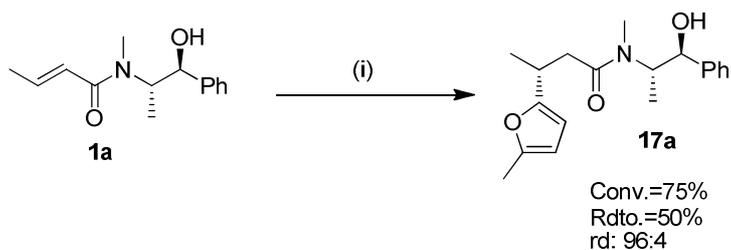
En este punto, se decidió explorar la viabilidad del 2-litio-5-metilfurano como nucleófilo análogo ya que en la bibliografía se describe que, en ocasiones, su empleo alternativo supone una mejora considerable de los resultados.⁵³ No obstante, en nuestro caso, los resultados obtenidos fueron similares a los de la

⁵¹ (a) Haynes, R. K.; Vonwiller, S. C. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* Paquette, L. Ed. Wiley & Sons: Nueva York, 2004. (b) Sikorski, R. K.; Reich, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6527.

⁵² (a) Alexakis, A.; Benhaim, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221. (b) Hertweck, C. *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 316.

⁵³ Borg, G.; Chino, M.; Ellman, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1433.

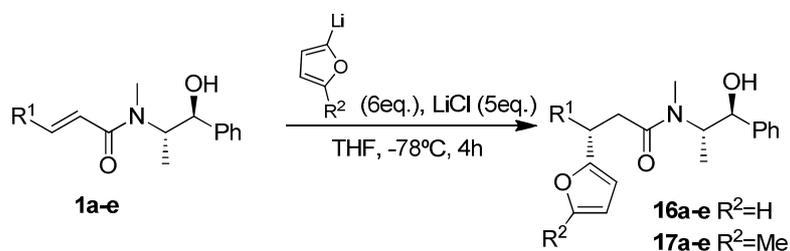
reacción con 2-furillitio, cuando se aplicaron las condiciones optimizadas mostradas en la tabla 2.5, entrada 8. (Esquema 2.39)



Reactivos y condiciones: 2-litio-5-metilfurano (6eq.), LiCl (5q.), THF anhidro, -78°C, 6h.

Esquema 2. 39

A continuación se procedió a evaluar el alcance del método con respecto al aceptor conjugado, llevando a cabo la adición, en condiciones óptimas, sobre las amidas sintetizadas **1a-e** y empleando como nucleófilos ambos heteroarillitios estudiados. (Esquema 2.40, Tabla 2.6)



Esquema 2. 40

Tabla 2. 6: Adición de 2-furillitio y 2-litio-5-metilfurano sobre enamidas de pseudoefedrina.

Entr.	Producto	R ¹	R ²	Rdto. (%)	rd
1	16a	Me	H	54	96:4
2	17a	Me	Me	50	96:4
3	16b	Et	H	41	96:4
4	17b	Et	Me	44	96:4
5	16c	<i>n</i> -Pr	H	32	nd ^b
6	17c	<i>n</i> -Pr	Me	34	96:4
7	16d	<i>t</i> -Bu	H	16	nd ^b
8	17d	<i>t</i> -Bu	Me	12	nd ^b
9	16e	Ph	H	- ^a	nd ^b
10	17e	Ph	Me	- ^a	nd ^b

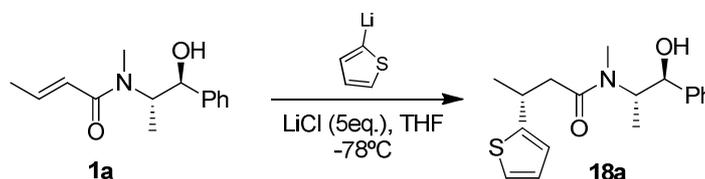
^aSe recuperó el producto de partida inalterado. ^bnd: no determinado.

Se observó una disminución progresiva del rendimiento de la reacción al aumentar el tamaño del sustituyente en β al carbonilo, R¹ (Tabla 2.7, Entradas 1 a 8), independientemente del nucleófilo utilizado. Es importante señalar que, cuando se pudo determinar, la diastereoselectividad se mantuvo, lo que indica que el auxiliar ejerce un buen stereocontrol a la entrada del nucleófilo. Sin embargo, para R¹=Ph no se aisló el producto deseado recuperándose el producto de partida sin

reaccionar, presumiblemente debido a la menor reactividad del sustrato (Entradas 9 y 10).

Aun habiendo conseguido buenas diastereoselectividades en los casos en los que la reacción tenía lugar, con objeto de mejorar la conversión y los rendimientos del proceso decidimos evaluar como nucleófilo un análogo estructural de los derivados litiados de furano, el 2-tienillitio con una mayor estabilización del anión por interacción del orbital π completo del carbono con un orbital d vacío del azufre y que cuenta con la ventaja añadida de su disponibilidad comercial.

Así, el siguiente paso en nuestras investigaciones se centró en el estudio de la reacción de adición de 2-tienillitio sobre la enamida **1a** (Esquema 2.41). Cuando se aplicaron las condiciones óptimas de reacción obtenidas en el caso del 2-furillitio (THF, -78°C , LiCl, 4h) se consiguió la conversión completa del producto de partida y se obtuvo el aducto con un rendimiento moderado (Tabla 2.7, Entrada 1). Una disminución en el número de equivalentes de organolítico (Entradas 2 y 3) supuso una disminución considerable en el rendimiento no afectando a la diastereoselectividad. Los mejores resultados se consiguieron, por lo tanto, adicionando 6 equivalentes en las condiciones mencionadas, dejando evolucionar la reacción durante 7h (Entrada 4).

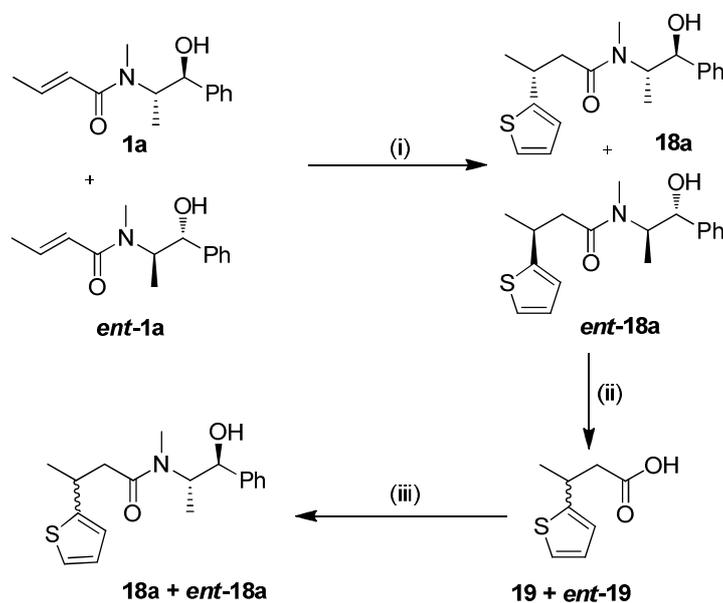


Esquema 2. 41

Tabla 2. 7: Estudio de la adición de 2-tienillitio sobre la enamida **1a**.

Entr.	Eq.	t(h)	Rdto.	rd
1	6	4	60	94:6
2	4	4	37	96:4
3	4	7	46	96:4
4	6	7	85	96:4

Para la determinación de la relación diastereomérica se preparó una mezcla 1:1 de los epímeros en C-3, **18a** y *ent*-**18a**. Para ello, se llevó a cabo la reacción de adición conjugada sobre una mezcla equimolar de la enamida **1a** y de su enantiómero *ent*-**1a** proveniente del auxiliar quiral de configuración contraria (*R,R*)-(-)-seudoefedrina. Los aductos conjugados obtenidos se hidrolizaron en medio ácido y sobre el ácido resultante se introdujo de nuevo el resto (*S,S*)-(+)-seudoefedrina vía cloruro de acilo. De este modo se dispuso de una mezcla de los aductos **18a** y *ent*-**18a** epiméricos en C-3. (Esquema 2.42)



Reactivos y condiciones: (i) Tienillitio (6eq.), LiCl (5eq.), THF anhidro, -78°C , 7h. (ii) H_2SO_4 (4M):DMSO 1:1, reflujo, 16h. (iii) 1. $(\text{COCl})_2$ (1eq.), CH_2Cl_2 anhidro. 2. (*S,S*)-(+)-seudofedrina (1eq.), Et_3N (1.2 eq.), THF anhidro, 2h.

Esquema 2. 42

Dicha mezcla epimérica se sometió a separación mediante HPLC en fase quiral determinándose las condiciones óptimas de separación de los diastereoisómeros, las cuales pasaron por el empleo de una columna Chiralpak IA con un flujo de 1.0mL/min y una mezcla de eluyente hexano/*i*-PrOH 97:3. A continuación, se sometió a la amida **18a** proveniente de **1a**, a las mismas condiciones observándose una relación diastereomérica de 97:3. (Figura 2.8)

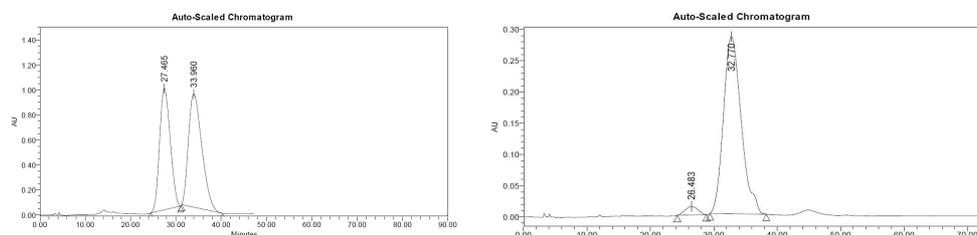
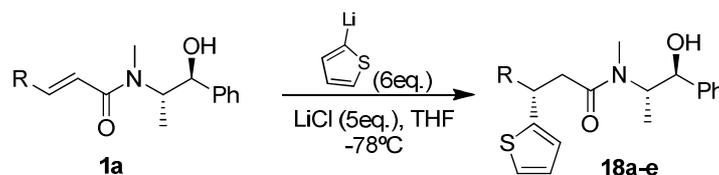


Figura 2. 8: Cromatograma de HPLC para la mezcla epimérica **18a** + *ent*-**18a** y cromatograma de HPLC de **18a**.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción para la adición de tienillitio se evaluó el efecto del sustituyente en β del aceptor Michael en la reacción. (Esquema 2.43, Tabla 2.8)



Esquema 2. 43

Tabla 2. 8: Extensión de la metodología en la adición conjugada de tienillitio.

Entr.	Producto	R	Rdto.(%)	rd
1	18a	Me	88	96:4
2	18b	Et	74	97:3 ^a
3	18c	<i>n</i> -Pr	72	97:3 ^a
4	18d	<i>t</i> -Bu	38	nd ^b
5	18e	Ph	22	97:3 ^a

^aMedido por HPLC en fase quirál en el alcohol resultante de la reducción del aducto con LAB. ^bnd: no determinado. No se pudieron encontrar las condiciones de separación óptimas.

Como se puede observar, al igual que en el caso del empleo de furillitio como nucleófilo, el rendimiento disminuyó a medida que el volumen estérico del sustituyente en β iba en aumento debido, posiblemente, a la mayor dificultad que posee el nucleófilo para acceder al punto reactivo del aceptor. En este caso, a diferencia de la reacción con furillitio, sí se aisló el aducto con sustituyente fenilo **18e**, con un rendimiento moderado. En lo que a la diastereoselectividad se refiere, fue excelente en todos los casos lo que permite afirmar que la pseudoefedrina es un auxiliar adecuado para llevar a cabo la adición de tienillitio sobre enamidas.

En este punto se estudió la viabilidad de transformar los anillos de furano y tiofeno en carboxilo. Para ello se decidió sintetizar **22** que permitiría, además, llevar a cabo la asignación de la configuración absoluta del nuevo centro estereogénico creado en los productos mayoritarios de adición conjugada por correlación química. Teniendo en cuenta que en la bibliografía se encuentra descrito el valor de rotación óptica para (*R*)-2-metilsuccinato de dimetilo⁵⁴ **22** se procedió a manipular **16a** y **18a** para la obtención del diéster metílico. (Figura 2.9)

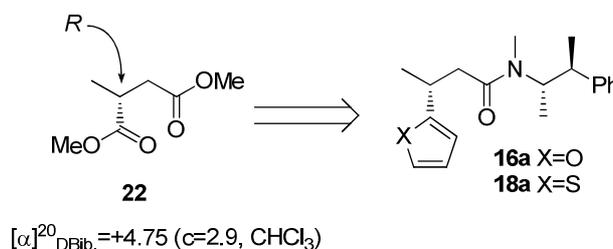
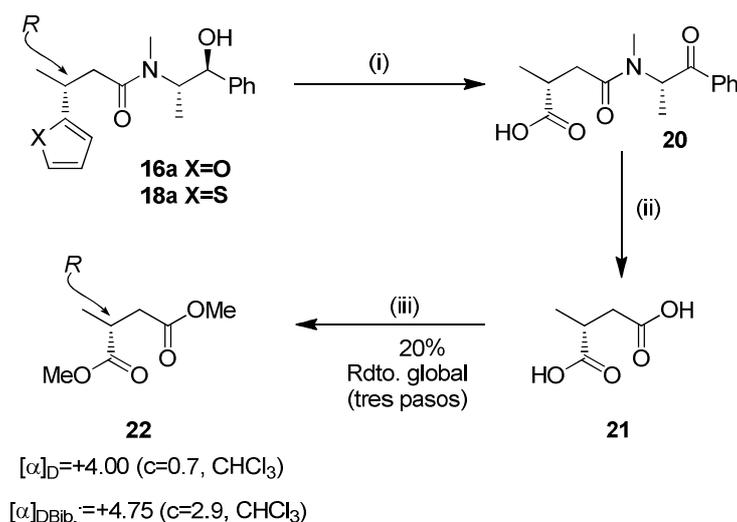


Figura 2. 9

En primer lugar se procedió a la oxidación del sustituyente heterocíclico, en ambos aductos conjugados **16a** y **18a** para obtener el correspondiente ácido

⁵⁴ Guibé-Jampel, E.; Rousseau, G.; Salaün, J. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1080.

carboxílico. Al tratar **16a** y **18a** con peryodato sódico y tricloruro de rutenio⁵⁵ se obtuvo **20**, consecuencia de la oxidación no solo del anillo sino también de la función hidroxílica del resto de pseudoefedrina. El producto obtenido se sometió, sin purificación previa, a reacción de hidrólisis (H_2SO_4 (4M):DMSO 1:1, reflujo durante 16h). Una vez obtenido el diácido **21** se esterificó el mismo rindiendo el diéster metílico **22**. Al comparar el valor de rotación específica descrito en la bibliografía ($[\alpha]_{\text{D}}^{20}$:+4.75, c =2.9, CHCl_3) con el obtenido para **22** ($[\alpha]_{\text{D}}^{20}$:+4.00, c =0.7, CHCl_3) se pudo asignar la configuración del nuevo centro estereogénico formado como *R* (Esquema 2.44). Esta configuración se extendió por analogía al resto de aductos **16b-e**, **17a-e** y **18a-e**.



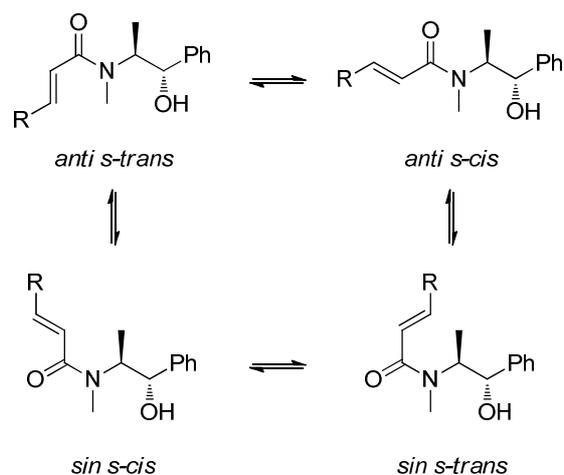
Reactivos y condiciones: (i) NaIO_4 (15eq.), $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (cat), $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{CCl}_4$ 1.7:1:1, ta, 1h. (ii) H_2SO_4 (4M):DMSO 1:1, reflujo, 16h. (iii) 1. TMSCHN_2 (4eq.), THF anhidro, 0°C , 2h. 2. MeOH (1mL), 0°C , 45min.

Esquema 2. 44

⁵⁵ Aprile, C.; Gruttadauria, M.; Amato, M. E.; D'Anna, F.; Lo Meo, P.; Riela, S.; Noto, R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2241.

2.3 Aspectos mecanísticos.

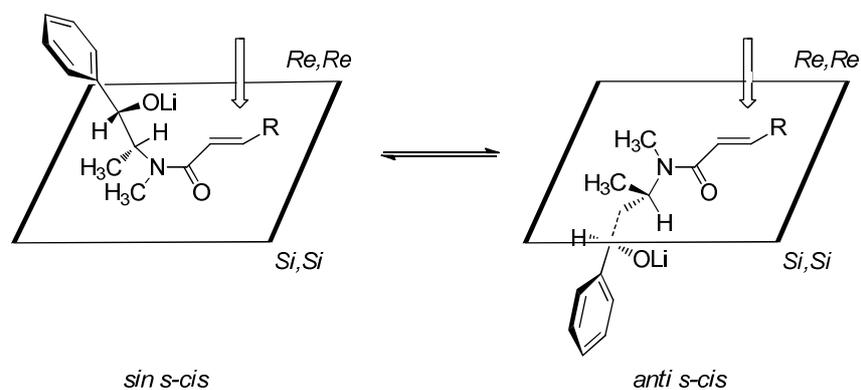
En lo que al mecanismo de la reacción se refiere, la adición conjugada de organolíticos a las enamidas de configuración *E* utilizadas en este trabajo como aceptores, puede transcurrir a través de cuatro posibles conformeros presentes en el medio de reacción. Estas conformaciones son consecuencia, por una parte, de la restricción de giro alrededor del enlace C-N de la amida terciaria que hace que exista un equilibrio rotacional entre las conformaciones *sin* y *anti*⁵⁶ y por otra, de la posibilidad de que el sistema conjugado adopte las correspondientes conformaciones *s-cis* y *s-trans*. (Esquema 2.45)



Esquema 2. 45

⁵⁶ Los términos *sin* y *anti* se refieren a las posiciones relativas del metilo unido al nitrógeno con respecto al oxígeno del grupo carbamoilo.

En trabajos previos en nuestro grupo de investigación en adiciones aza-Michael sobre las enamidas **1**,⁵⁷ se ha dilucidado que tanto las enamidas de pseudoefedrina como sus correspondientes alcóxidos de litio presentan, en las condiciones de reacción, una conformación *s-cis* existiendo un equilibrio conformacional de los rotámeros *sin* y *anti*. Si consideramos estos hechos, la configuración del centro creado *R* en el proceso de adición conjugada de reactivos organolíticos es compatible siempre con un acercamiento del nucleófilo por la cara *Re* del carbono olefinico. (Esquema 2.46)



Esquema 2. 46

Ahora bien, la discriminación facial la realiza la unidad de (*S,S*)-(+)-pseudoefedrina la cual está descrito que adopta una conformación alternada rígida en el transcurso de la reacción en donde el enlace C1'-H es coplanar con el grupo carbamoilo, minimizando de esta forma las tensiones alílicas.⁵⁸ En esta conformación, la pseudoefedrina se coloca sobre una de las caras

⁵⁷ Etxebarria, J.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2588. Y Ref. 46.

⁵⁸ Myers, A. G.; McKinstry, L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2428. Esta conformación también se ha confirmado con análisis de rayos-X de la estructura cristalina de amidas de pseudoefedrina: Myers, A. G.; Yoon, T.; Gleason, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4555.

del aceptor, que corresponde a la cara *Re,Re* si éste adopta la conformación *sin s-cis* y a la contraria si la conformación es *anti s-cis*. Por tanto, teniendo en cuenta la configuración del centro creado, dependiendo de la conformación del aceptor *sin* o *anti*, el auxiliar debería ejercer efectos contrarios, es decir, dirigir la entrada del nucleófilo o bloquear su acceso, lo cual carece de sentido y es indicativo de que solo una de las conformaciones es reactiva.

Volviendo otra vez a los trabajos del grupo de investigación previamente publicados en la reacción aza-Michael,⁶² estudios de doble inducción asimétrica utilizando enamidas de pseudoefedrina y amiduros quirales como nucleófilos demostraron que la enamida reaccionaba únicamente en conformación *sin s-cis* y que, por tanto, el auxiliar dirige la entrada del nucleófilo por interacción del oxígeno del grupo hidroxilo con el nucleófilo a través de los iones de litio. Para el caso de los reactivos organolíticos, este hecho también fue corroborado experimentalmente.^{50b}

Por lo tanto, teniendo en cuenta estos trabajos previos del grupo de investigación y la configuración del nuevo centro formado, proponemos el modelo esquematizado en la figura 2.10 admitiendo que el aceptor reactivo tiene una conformación *sin s-cis* y que el auxiliar ejerce un efecto no bloqueante sino director a la entrada del nucleófilo por interacción del mismo a través del alcóxido formado.

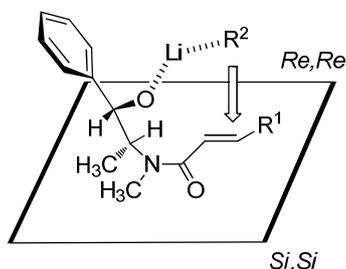


Figura 2. 10

2.4 Derivatización de los aductos conjugados.

Para ilustrar la utilidad sintética de la metodología puesta a punto ya manifestada en el apartado anterior en la obtención del diéster **22**, se decidió llevar a cabo otras transformaciones que condujeran a sintones con distintas funcionalizaciones mediante modificaciones en la función heteroarílica y del grupo carbamoilo portador del auxiliar quiral. Con este objetivo se procedió a la derivatización de los productos de adición conjugada obtenidos para la síntesis de moléculas de interés tales como ácidos carboxílicos, heterociclos pirrolidínicos y (+)-Dihidrocupidiol.

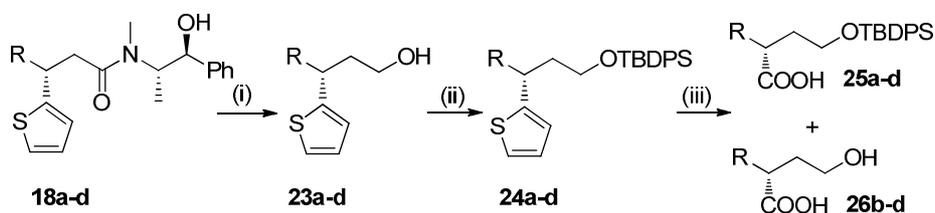
2.4.1 Síntesis de γ -oxiácidos.

La primera transformación a realizar consistió en la eliminación reductora del auxiliar y ruptura oxidante del heterociclo a la función carboxílica.

Así, en primer lugar se sometió a las amidas **18a-d** a reducción con aminoborohidruro de litio (LAB) preparado *in situ*, obteniendo los alcoholes **23a-d**

con buenos rendimientos y recuperando el auxiliar quirál. En este punto se decidió evaluar la posibilidad de transformar el anillo de tiofeno en el correspondiente ácido carboxílico mediante tratamiento con tetróxido de rutenio,⁵⁹ formado a partir de tricloruro de rutenio y peryodato sódico. Para dicho fin, en primer lugar se protegió la función hidroxílica. Tras realizar ensayos con cloruro de bencilo, cloruro de *t*-butiltrimetilsililo y cloruro de *t*-butildifenilsililo resultó ser este último el grupo protector más adecuado obteniéndose los aductos **24** con excelente rendimiento (Esquema 2.47). Como puede observarse en la tabla, cuando se llevó a cabo la oxidación del anillo heterocíclico, un aumento en el tamaño del sustituyente alquílico dio lugar a la presencia de hidroxiácidos provenientes de la desprotección del grupo hidroxilo en diferente proporción, lo que puede ser consecuencia de una disminución en la velocidad de reacción que propicia la desprotección en el medio. (Tabla 2.10, Entradas 1-4)

⁵⁹ (a) Gil, A. M.; López, P.; Buñuel, E.; Cativiela, C. *ARKIVOC* **2005**, 90. (b) Carlsen, P. H.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936. y Ref. 56



Reactivos y condiciones: (i) LAB (3eq.), THF anhidro, 0°C a ta, 12h. (ii) TBDPSCI (2.2eq.), imidazol (2.5eq.), DMAP (cat.), THF anhidro, ta, 18h. (iii) NaIO₄ (15eq.), RuCl₃·H₂O (cat), H₂O:CH₃CN:CCl₄ 1.7:1:1, ta, 1h.

Esquema 2. 47

Tabla 2. 9: Síntesis de ácidos carboxílicos.

Entr.	R	Rdto.(23)(%)	Rdto.(24)(%)	Rdto. (%) (25+26)	Ratio (25:26)
1	Me	78	95	78	10:0
2	Et	75	93	58	10:2
3	<i>n</i> -Pr	76	90	62	10:3
4	<i>t</i> -Bu	75	92	60	7:5

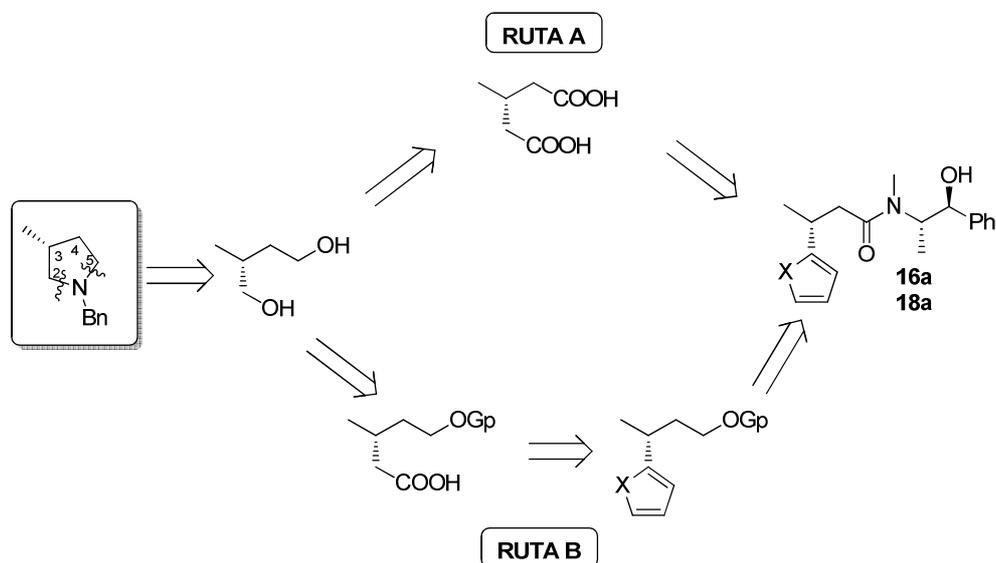
Como queda mostrado en este caso y en la transformación al diéster **22**, la metodología puesta a punto de adición formal de carboxilo a enamidas de (*S,S*)-(+)-seudofedrina es adecuada para obtención de esqueletos 1,4-dioxigenados con rendimientos globales de moderados a buenos. Es conocido el gran potencial sintético de estos derivados y además son *building blocks* adecuados para la síntesis de productos de interés como se mostrará a continuación.

2.4.2 Síntesis de (3R)-N-Bencil-3-metilpirrolidina.

Nuestro segundo objetivo en cuanto a la derivatización de productos se refiere, consistió en la síntesis de (3R)-N-Bencil-3-metilpirrolidina. El sistema pirrolidínico, un aza-heterociclo de cinco miembros, se encuentra presente en numerosos productos naturales tales como los alcaloides pirrolidínicos e indolídínicos así como formando parte de otros sistemas más complejos con importantes propiedades medicinales.⁶⁰

Un estudio retrosintético del anillo de pirrolidina indicó que la desconexión de los enlaces N-C2 y N-C5 proporcionaba un potencial precursor 1,4-dihidroxilado. El acceso al mismo puede realizarse por dos rutas alternativas desde los aductos conjugados preparados. Ruta A: mediante reducción del diácido correspondiente al que se accede, como se ha comentado anteriormente, mediante la transformación de la amida de partida en ácido carboxílico y posterior ruptura oxidante del heteroarilo. Ruta B: por reducción directa del grupo carbamoilo al correspondiente alcohol y posterior secuencia de reacciones protección/ruptura oxidante/reducción/desprotección. (Esquema 2.48)

⁶⁰ (a) Chandrasekhar, S.; Jadadeshwar, V.; Prakash, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3127. (b) DeGoey, D. A.; Chen, H.-J.; Fosi, W. J.; Grampovnik, D. J.; Yeung, C. M.; Klein, L. L.; Kempf, D. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5445. (c) Kinzy, T. G.; Harger, J. W.; Carr-Schmid, A.; Kwon, J.; Shastry, M.; Justice, M.; Dinman, J. D. *Virology* **2002**, *300*, 60. (d) Parsons, A. F. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4149.

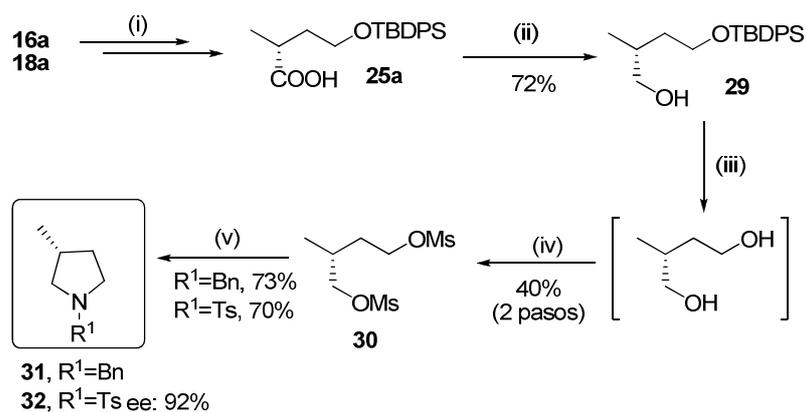


Esquema 2. 48

Se comenzó evaluando la ruta de acceso A por ser en principio más directa al requerir un menor número de pasos de reacción. Así, se trató **16a** con peryodato sódico y tricloruro de rutenio obteniéndose **20**, el cual, sin purificación previa, se sometió a condiciones de hidrólisis ácida, siguiendo el modo de operar discutido en la página 86 de esta memoria. Ahora bien, la dificultad de elaboración del diácido obtenido, debido a su alto carácter polar, se tradujo en un rendimiento que no superó el 40%, por ello se decidió evaluar la ruta sintética B.

Se procedió, por lo tanto, a la transformación del ácido **25a**, obtenido a partir de los aductos **16a** y **18a**, a la pirrolidina objetivo. La reducción del grupo carboxilo se realizó utilizando borano como reductor para acceder, en un paso posterior de desprotección, necesario para poder introducir un buen grupo saliente en dicha posición, al diol. Debido a la volatilidad del mismo se sometió el crudo de

reacción al siguiente paso de mesilación, sin purificación previa. Por último un tratamiento de **30** con bencilamina neta a 80°C rindió la pirrolidina objetivo **31**. (Esquema 2.49)



Reactivos y condiciones: (i) Condiciones mostradas en el esquema 2.47. (ii) BH₃ (3eq.), THF anhidro, ta, 3h 30min. (iii) TBAF (4eq.), THF anhidro, ta, 18h. (iv) MsCl (4.4eq.), Et₃N (4.4eq.), DMAP (cat.), CH₂Cl₂ anhidro, ta, 14h. (v) BnNH₂ o TsNH₂ (8eq.), 80°C, 8h.

Esquema 2. 49

Con el fin de determinar el exceso enantiomérico de la pirrolidina y comprobar si en la ruta sintética se mantenía la integridad del centro estereogénico creado en la adición conjugada, se sometió a **31** a HPLC en fase quiral sin éxito en la separación de los enantiómeros en el patrón racémico.⁶¹ Por ello se preparó el correspondiente tosilato por tratamiento del dimesilato **30** con tosilamina. Los resultados mostraron un exceso enantiomérico del 92% lo que nos permite concluir que la secuencia de reacciones diseñada cursa sin racemización del estereocentro existente.

⁶¹ Marta Ocejo, *Tesis Doctoral*, UPV/EHU, Enero 2010.

2.4.3 Síntesis del producto natural Dihidrocupidiol.

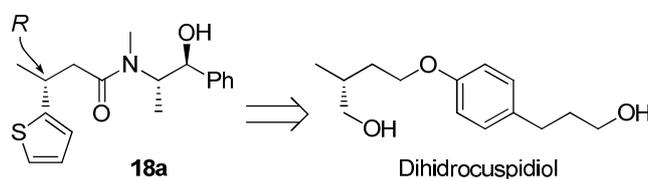
(-)-Dihidrocupidiol,⁶² es un fenilpropanoide con propiedades fungicidas presente en la corteza de la planta medicinal *Fagara Zanthoxyloides* (Figura 2.11) de la familia *Rutaceae* que se encuentra principalmente en zonas tropicales.



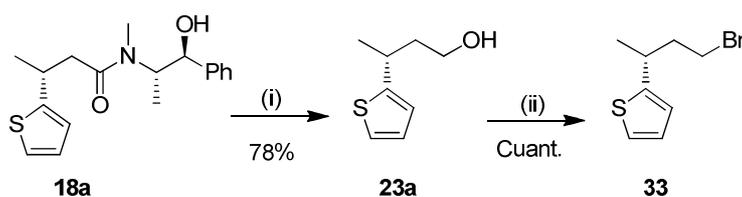
Figura 2. 11

La síntesis de Dihidrocupidiol racémico^{68b} se encuentra descrita pero no existe ninguna versión asimétrica que haya permitido asignar la configuración absoluta del producto natural. Basándonos en dicha síntesis bibliográfica,^{68b} cuyo paso clave es la reacción de sustitución nucleófila entre el 3-(4-hidroxifenil)propan-2-ol y el 4-bromo-2-metilbutan-1-ol, se diseñó una ruta similar con la que poder obtener el producto y asignar su configuración lo que mostraría una nueva aplicación de la adición conjugada asimétrica de equivalentes de carbonilo puesta a punto. (Esquema 2.50)

⁶² (a) Chaaib, F.; Queiroz, E. F.; Ndjoko, K.; Diallo, D.; Hostettmann, K. *Planta Med.* **2003**, *69*, 316. (b) Ishikawa, T.; Seki, M.; Nishigaya, K.; Miura, Y.; Seki, H.; Chen, I.-S.; Ishii, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 2014. (c) Hsiao, J.-J.; Chiang, H.-C. *Phytochemistry* **1995**, *39*, 825.

**Esquema 2. 50**

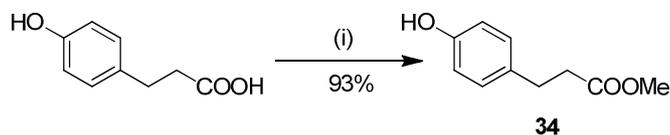
La síntesis comenzó con la preparación del bromuro **33** (Esquema 2.51). Para ello, tras reducción de la amida de pseudoefedrina **18a** con aminoborohidruro de litio (LAB), se trató el alcohol resultante **23a** con tetrabromuro de carbono, 2,6-lutidina y trifetilfosfina en acetonitrilo seco durante 30 minutos obteniéndose **33** de manera cuantitativa tras purificación flash en columna.



Reactivos y condiciones: (i) LAB (3eq.), THF anhidro, 0°C a ta, 12h. (ii) CBr₄ (2.3eq.), PPh₃ (2.3eq.), 2,6-lutidina (1eq.), CH₃CN anhidro, ta, 30min.

Esquema 2. 51

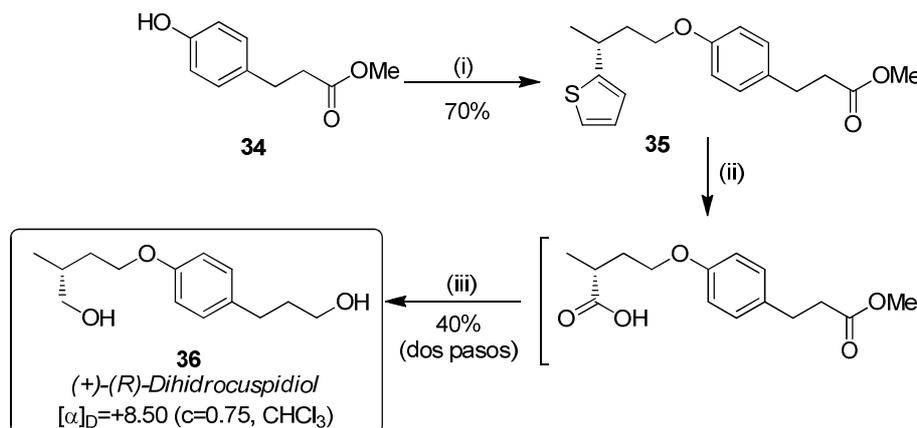
Por otro lado, se hubo de sintetizar el éster **34** para lo cual el ácido comercial se disolvió en metanol y tras añadir una cantidad catalítica de ácido sulfúrico concentrado, se mantuvo el conjunto a reflujo durante 16 horas obteniendo **34** con un rendimiento excelente. (Esquema 2.52)



Reactivos y condiciones: (i) H₂SO₄ (cat.), MeOH, reflujo, 16h.

Esquema 2. 52

A continuación se llevó a cabo la preparación de **35** mediante reacción de Williamson con buen rendimiento (Esquema 2.53). La ruptura oxidante de **35** y posterior reducción de los grupos carboxilo y carboxilato proporcionaron el Dihidroscupidiol con un rendimiento global en 6 pasos de un 20%.



Reactivos y condiciones: (i) **33** (1eq.), KOH (2eq.), KI (3.8eq.), DMSO, 60°C, 40h. (ii) NaIO₄ (15eq.), RuCl₃·H₂O (cat.), H₂O:CH₃CN:CCl₄ 1.7:1:1, ta, 1h. (iii) LAH (5eq.), THF anhidro, 2h.

Esquema 2. 53

El poder rotatorio del producto sintetizado ([α]_D²⁰:+8.5, c=0.75, CHCl₃) mostró que éste era el enantiómero del producto natural cuyo valor se encuentra descrito ([α]_D²⁰:-11.0, c=0.10, CHCl₃).^{68b} Teniendo en cuenta que el centro

estereogénico presente en el producto se genera en el paso de adición conjugada estereocontrolada cuya configuración es *R*, como se ha razonado, podemos concluir que la configuración absoluta de (-)-Dihidrocuspidiol es *S*.

3. CONCLUSIONES.

De los resultados expuestos a lo largo de este capítulo se pueden extraer una serie de conclusiones.

1. El auxiliar quiral (*S,S*)-(+)-seudoefedrina no ejerce control estereoquímico en la adición conjugada de ditianos de litio, si bien las enamidas de pseudoefedrina son sustratos adecuados para la misma.

2. Las amidas de pseudoefedrina no son aceptores suficientemente reactivos para reaccionar en condiciones de Stetter.

3. Las enamidas derivadas del auxiliar quiral pseudoefedrina son aceptores eficaces en la adición conjugada de heteroarilos de litio observándose en todos los casos un control estereoquímico excelente. El heteroátomo presente en el anillo así como la longitud de la cadena carbonada en β influye en el rendimiento pero no en la diastereoselectividad.

4. Ácidos 1,4-dicarboxílicos de elevada pureza óptica son accesibles con la metodología de adición conjugada estereoselectiva puesta a punto, mostrando que los anillos de furilo y tienilo son equivalentes sintéticos *umpolung* que pueden transformarse en la función carboxílica sin racemización del estereocentro generado en la adición.

5. Los aductos obtenidos en la adición conjugada asimétrica de heteroarilos de litio a amidas de pseudoefedrina han demostrado tener un alto potencial sintético pudiendo ser transformados en γ -oxiácidos, esqueletos pirrolidínicos y en (+)-Dihidrocupidiol.

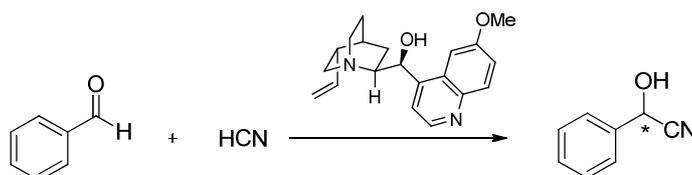
3

Adición conjugada organocatalítica enantioselectiva de equivalentes sintéticos de carbonilo.

- 1. Organocatálisis: un paseo por la historia.**
 - 2. Aminocatálisis.**
 - 3. Adición conjugada asimétrica organocatalítica de equivalentes sintéticos de aniones acilo.**
 - 4. Resultados y discusión.**
 - 4.1 Adición conjugada asimétrica organocatalítica de bis(fenilsulfonil)metano.
 - 4.2 Adición conjugada asimétrica organocatalítica de *N*-(nitrometil)ftalimida.
 - 4.3 Aspectos mecanísticos de la adición conjugada organocatalítica enantioselectiva.
 - 5. Conclusiones.**
-

1. ORGANOCATÁLISIS: UN PASEO POR LA HISTORIA.

El término organocatálisis fue introducido por MacMillan en el año 2000 para definir la utilización de moléculas orgánicas de bajo peso molecular libres de metales como catalizadores en reacciones orgánicas,¹ si bien la formación de enlaces C-C enantioselectiva en ausencia de metales ya había sido descrita en 1913 por G. Bredig para la adición de HCN a benzaldehído en presencia de quinina o quinidina y, aunque el exceso enantiomérico obtenido era demasiado bajo, este trabajo fue la base para futuras investigaciones en este campo.² (Esquema 3.1)



Esquema 3. 1

En la línea de estos trabajos pioneros, el químico alemán W. Langebeck hizo varias contribuciones decisivas utilizando por primera vez el término “catalizador orgánico” para definir las reacciones promovidas por compuestos orgánicos.³ En 1949, el mismo autor publicó su libro “*Organic Catalysts and their Relations with Enzymes*”³ en el cual se trataban aspectos relacionados con el

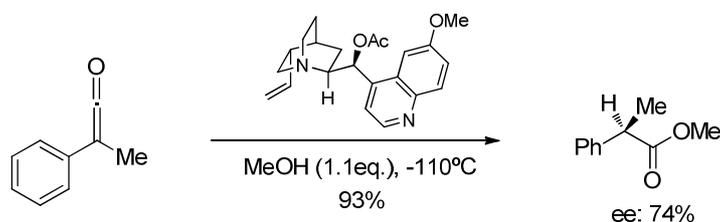
¹ (a) MacMillan D. W. C. *Nature* **2008**, 455, 304. (b) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243.

² Bredig, G.; Fiske, P. S. *Biochem. Z.* **1913**, 46, 7.

³ Langebeck, W. *Die Organische Katalysatoren und ihre Beziehungen zu den Fermenten*, Springer-Verlag, Berlin, 1949.

mecanismo de actuación de las enzimas y los catalizadores orgánicos para promover una determinada reacción.

La primera reacción asimétrica organocatalítica en la que se obtuvieron valores de enantioselectividad aceptables fue la adición de metanol a metil fenil ceteno en presencia de *O*-acetilquinina, publicada por Pracejus en 1960 (Esquema 3.2).⁴ Este trabajo impulsó el uso de catalizadores quirales de cinchona en otro tipo de reacciones.⁵



Esquema 3. 2

Uno de los hitos en el desarrollo de la organocatálisis fue la reacción aldólica intramolecular catalizada por prolina desarrollada de modo independiente por los grupos de investigación de Hoffman-LaRoche⁶ y Schering.⁷ Esta reacción, también conocida como la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiecher, se fundamenta en la química de enaminas estequiométrica de Stork y en los estudios mecanísticos de Langebeck en reacciones enzimáticas. En ella se describe, por

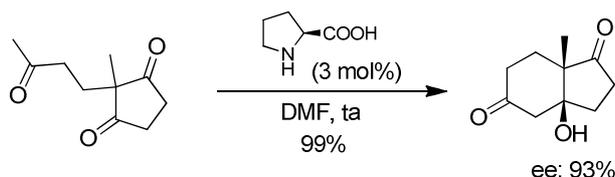
⁴ Pracejus, H. *Justus Liebig Ann. Chem.* **1960**, 634, 9.

⁵ (a) Hiemstra, H.; Wynberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 417. (b) Hermann K.; Wynberg, H. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 2238. (c) Helder, R.; Arends, R.; Bolt, W.; Hiemstra, H.; Wynberg, H. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 2181. (d) Wynberg, H.; Helder, R. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4057. Para una revisión: (e) Wynberg, H. *Top. Stereochem.* **1986**, 16, 87.

⁶ Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615.

⁷ Eder, U.; Sauer, G.; Wiecher, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 496.

primera vez, la formación reversible de una enamina como paso clave de un ciclo catalítico. (Esquema 3.3)



Esquema 3. 3

Otros acontecimientos importantes en el desarrollo de la organocatálisis asimétrica tuvieron lugar entre 1980 y finales de los noventa, tales como la alquilación enantioselectiva de enolatos usando alcaloides de cinchona basadas en sales de amonio cuaternarias bajo condiciones de transferencia de fase⁸ o el empleo por Inoue⁹ y Jacobsen¹⁰ de bases de Brønsted quirales en hidrocianaciones asimétricas de aldehídos e iminas.¹¹ Aun así, durante estas casi dos décadas la relevancia de las reacciones catalizadas por moléculas orgánicas de bajo peso molecular fue escasa. De hecho, Sorensen y Nicolau, por ejemplo, ignoraban este tipo de catalizadores en síntesis asimétrica en su brillante libro “*Classics in Total Synthesis*” comentando: “en una reacción catalítica asimétrica, una pequeña cantidad de un catalizador puro, ya sea una enzima o un complejo soluble de metales de transición, se usa para sintetizar grandes cantidades de un compuesto ópticamente activo a partir de un sustrato que puede ser o no quiral”.

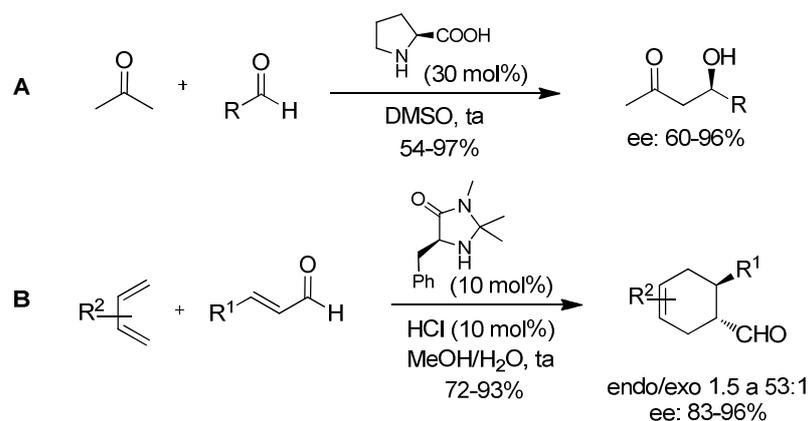
⁸ (a) Conn, R. S. E.; Lovell, A. V.; Karady, S.; Weinstock, L. M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4710. (b) Dolling, U.-H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446.

⁹ Oku, J.; Inoue, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 229.

¹⁰ (a) Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012. (b) Sigman, M. N.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901.

¹¹ Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901.

Esta visión de la catálisis asimétrica cambió radicalmente a partir del año 2000 cuando Barbas y List describieron la reacción aldólica intermolecular enantioselectiva catalizada por prolina como culminación a los estudios iniciados en los años noventa sobre el empleo de anticuerpos aldolasa como catalizadores. Ante la evidencia, en este último caso, de la presencia de intermedios enamina y con objeto de entender el mecanismo, diseñaron dicha reacción aldólica intermolecular tratando de imitar el papel de la enzima (Esquema 3.4, A).¹² Paralelamente, MacMillan publicó en ese mismo año, la reacción Diels-Alder catalizada por una imidazolidinona introduciendo el concepto de catálisis vía iminio (Esquema 3.4, B).^{1b} Estos dos trabajos constituyen el punto de partida de la organocatálisis como la conocemos hoy en día.



Esquema 3. 4

Actualmente, la organocatálisis es un área pujante dentro de la catálisis asimétrica. Así, presenta una serie de ventajas frente a otras metodologías de

¹² List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.

síntesis asimétrica, lo que, sin duda, ha propiciado su rápido crecimiento en la última década:

- La mayoría de organocatalizadores no son tóxicos, muchos de ellos se encuentran disponibles comercialmente y son baratos o fácilmente sintetizables.
- Son estables al aire y a la humedad lo que facilita enormemente su manipulación y almacenamiento al no precisar un ambiente anhidro o una atmósfera inerte.
- La ausencia de metales hace de esta estrategia una alternativa atractiva desde el punto de vista medioambiental, especialmente en la industria farmacéutica y agroquímica, donde se complican enormemente los procesos de elaboración de sustancias obtenidas mediante catálisis metálica al ser inadmisibles la presencia de trazas metálicas en los productos finales.

No obstante aún hay cuestiones pendientes de resolver en la organocatálisis como el escalado de las reacciones y el alto porcentaje de catalizador que ha de utilizarse en muchos casos (5-20 mol%).

2. AMINOCATÁLISIS.

Existen varios tipos de organocatalizadores los cuales pueden ser clasificados en base al tipo de interacción que toma parte en la activación de los reactivos: catálisis covalente y catálisis no covalente. La primera, implica una reacción reversible en la que el catalizador activa a la sustancia reactiva uniéndose covalentemente y se desune una vez realizada la transformación en un ciclo

catalítico y engloba, entre otros, a la aminocatálisis, en donde el catalizador es una amina quiral que activa al reactivo mediante la formación reversible de compuestos azometínicos; procesos en los que el catalizador es un carbeno *N*-heterocíclico en los que participa la formación de intermedios de Breslow; reacciones catalizadas por aminas terciarias que actúan como bases de Lewis vía formación de intermedios con el mismo comportamiento que en la reacción de Morita-Baylis-Hillman etc. La catálisis no covalente se refiere a procesos en donde la unión reactivo-catalizador ocurre a través de enlaces de hidrógeno (ureas, tioureas...); de la formación de pares iónicos en la catálisis de transferencia de fase; mediante la formación de sales quirales de amonio por interacción del nucleófilo con aminas terciarias etc. (Figura 3.1)

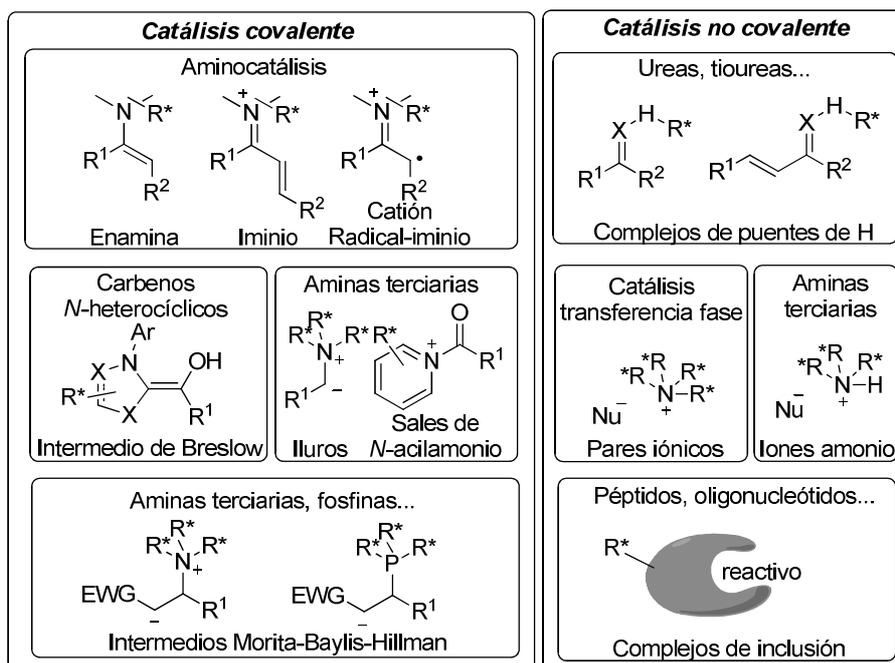


Figura 3. 1

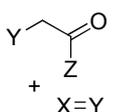
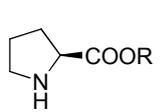
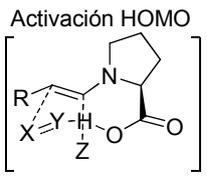
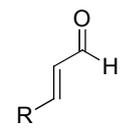
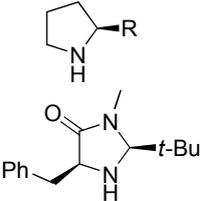
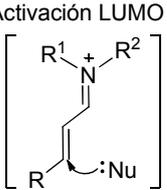
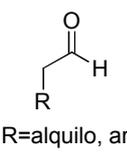
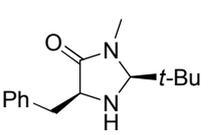
Centrándonos en la aminocatálisis, es decir, aquella en la que el catalizador es una amina primaria o secundaria, se pueden dar varios tipos de activación: la del componente nucleófilo de la reacción vía enamina,¹³ la del componente electrófilo vía ión iminio¹⁴ en compuestos carbonílicos α,β -insaturados que permite la funcionalización en posición β al carbonilo y la activación vía SOMO¹⁵ (orbital molecular ocupado con un único electrón), de reciente desarrollo, donde la formación de un radical intermedio permite funcionalizar compuestos carbonílicos en la posición α . Como podemos inferir de lo anterior, la aminocatálisis requiere como reactivos aldehídos o cetonas que den lugar a los intermedios activos en el ciclo catalítico. (Tabla 3.1)

¹³ Para revisiones sobre activación vía enamina: (a) Rios, R.; Moyano, A. "Catalytic Asymmetric Conjugate Reactions" p. 191-218. Editor: Cordova, A. Wiley-VCH, 2010. (b) Kano, T.; Maruoka, K. *Chem. Commun.* **2008**, 5465. (c) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471. (d) Sulzer-Mossé, S.; Alexakis, A. *Chem. Commun.* **2007**, 3123.

¹⁴ Para revisiones sobre activación vía iminio: (a) Vicario, J. L.; Reyes, E.; Badía, D.; Carrillo, L. *Catalytic Asymmetric Conjugate Reactions* p. 219-294. Editor: Cordova, A. Wiley-VCH, 2010. (b) Erkkilä, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416. (c) Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79.

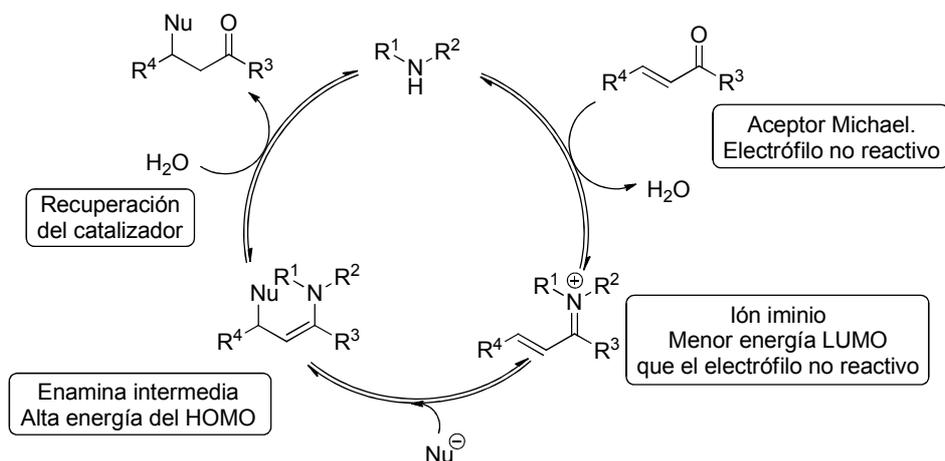
¹⁵ (a) Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1360. (b) Renaud, P.; Leong, P. *Science* **2008**, *322*, 55. (c) Bertelsen, S.; Nielsen, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7356.

Tabla 3. 1: Tipos de activación en aminocatalisis.

Sustrato	Tipo de Cat.	Tipo de activación	Ejemplos de reacciones
Catálisis vía enamina			
 <p>Y-CH₂-C(=O)-Z + X=Y</p> <p>R=cadena o ciclo orgánico. X=C, N, O, S Y=átomo orgánico Z=alquilo, H</p>		 <p>Activación HOMO</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Acoplamiento aldólico cruzado aldehído-aldehído. - α-Alquilación intramolecular - Reacción Mannich. - Reacción Michael. - α-Aminación. - α-Oxigenación. - α-Halogenación. - α-Sulfonilación.
Catálisis vía iminio			
 <p>R-CH=CH-CHO</p> <p>R=alquilo, arilo</p>		 <p>Activación LUMO</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Reacción Michael. - Reacción Diels-Alder. - Ciclopropanación. - Epoxidación. - Aziridinación.
SOMO-catálisis			
 <p>R-CH=CH-CHO</p> <p>R=alquilo, arilo</p>		 <p>Activación SOMO</p>	<ul style="list-style-type: none"> - α-Alilaciones. - α-Enolizaciones. - α-Vinilaciones. - α-Heteroarilaciones.

Nos centraremos en la catálisis vía ión iminio por estar en consonancia con los estudios realizados en este trabajo de investigación. Se han descrito una amplia gama de reacciones utilizando este tipo de activación tales como reacciones Diels-

Alder,^{1b} en su versión inter e intramolecular,¹⁶ cicloadiciones 1,3-dipolares¹⁷ o adiciones conjugadas.¹⁸ En lo que a éstas se refiere, la clave de la reacción radica en la formación del ión iminio que supone un descenso en la energía del orbital LUMO del aceptor Michael activándolo y, en consecuencia, aumentando su reactividad. Como puede observarse en el ciclo catalítico propuesto (Esquema 3.5), tras la adición conjugada se forma una enamina reactiva que, en un último paso de hidrólisis, rinde el producto esperado además de regenerar el catalizador quedando listo para participar en un nuevo ciclo.



Esquema 3. 5

Hasta ahora, se ha comentado el papel del aminocatalizador en la reactividad, en lo que se refiere al estereocontrol que debe ejercer en una reacción enantioselectiva, son varios los factores a considerar. Así, en el ciclo catalítico

¹⁶ Merino, P.; Lopez-Marques, E.; Tejero, T.; Herrera, R. P. *Synthesis* **2010**, 1.

¹⁷ (a) Nájera, C.; Sansano, J. M.; Yus, M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 377. (b) Vicario, J. L.; Reborado, S.; Badía, D.; Carrillo, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5168. Ver también Ref 14b.

¹⁸ Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L.; Reyes, E. *Organocatalytic Enantioselective Conjugate Addition Reactions* p.62-111. RSC, 2010.

propuesto es en el paso de adición conjugada donde el catalizador debe desempeñar un eficaz stereocontrol requiriendo que diferencie las caras diastereotópicas del aceptor, el ión iminio, y obligue al nucleófilo a acercarse selectivamente por una de ellas. Esta estereodiscriminación puede venir determinada por factores estéricos que impidan su acercamiento por una cara al estar ésta bloqueada por un sustituyente estratégicamente introducido para tal fin en el catalizador, o que dicho sustituyente ejerza un papel director obligando al nucleófilo a acercarse por la cara que él ocupa. (Figura 3.2)

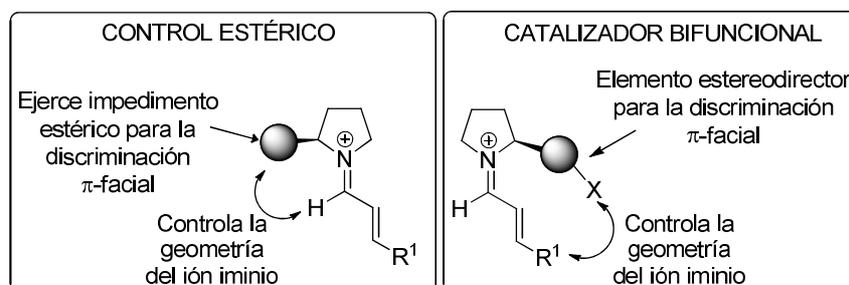


Figura 3. 2

A la hora de obtener altas enantioselectividades, ha de considerarse el hecho de que todas las etapas propuestas en el ciclo catalítico en cuestión pueden ser procesos reversibles que pueden llevar a la epimerización del centro generado selectivamente. En la mayoría de los casos, el proceso de adición es irreversible y limitante de la reacción, pero hay casos, como las reacciones hetero-Michael, en que no es así, lo que entraña una complicación adicional a la hora de realizar un eficaz control estereoquímico. También ha de tenerse en cuenta la posibilidad de que tenga lugar una reacción de fondo no catalítica lo que llevaría a la formación del racemato disminuyendo, consecuentemente, el exceso enantiomérico del producto aislado.

Otro parámetro adicional a tener en cuenta es la geometría del ión iminio intermedio. En este sentido, un catalizador eficiente debe controlar la geometría *Z* o *E* ya que una mezcla de ambos isómeros llevaría a menores enantioselectividades. Si bien este problema se minimiza cuando se utilizan catalizadores bifuncionales en los que el elemento estereodirector que incorpora el catalizador determina la disposición más reactiva del ión iminio en el paso de adición, es un factor crucial cuando se diseñan catalizadores para ejercer estereodiferenciación por elementos estéricos, ya que el volumen del sustituyente en el anillo de pirrolidina debe ser lo suficientemente grande como para ejercer una buena discriminación π -facial y para determinar la geometría del ión iminio. En el caso de utilizar aldehídos α,β -insaturados como aceptores Michael, esto no supone un gran problema ya que la diferencia estérica de los sustituyentes favorece la formación del ión iminio *E*, menos impedido. (Figura 3.2)

Por último, se debe considerar la flexibilidad conformacional *s-cis/s-trans* del sistema α,β -insaturado. Ahora bien, la elevada barrera energética requerida para que el ión iminio intermedio pase de la conformación *s-trans*, de menor contenido energético, a la *s-cis* hace que el intermedio esté presente exclusivamente en la conformación más estable.

Para solventar estos problemas se han diseñado diferentes catalizadores. Así, en la siguiente figura se muestran dos aminocatalizadores derivados de prolinol¹⁹ que han resultado ser muy eficientes en adiciones Michael así como en otro tipo de reacciones que cursan a través de catálisis vía ión iminio, pudiéndose

¹⁹ Estos organocatalizadores fueron independientemente desarrollados por los grupos de investigación de Jørgensen y Hayashi: (a) Marigo, M.; Wabnitz, T. C.; Fielenbach, D.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 794. (b) Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212.

considerar privilegiados. Su éxito puede explicarse por la conjunción de dos factores que emanan de la incorporación de grupos voluminosos en C-2 del anillo pirrolidínico. Estos grupos son capaces tanto de controlar eficazmente la geometría *Z/E* del ión iminio como de ejercer un bloqueo estérico eficaz al acceso del nucleófilo por una de las caras diastereotópicas del ión iminio aceptor.

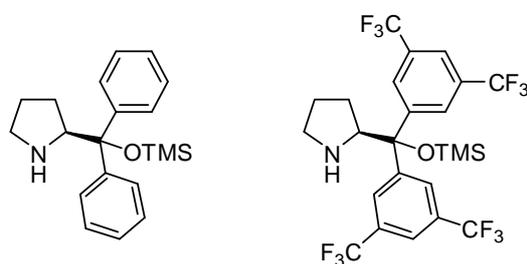
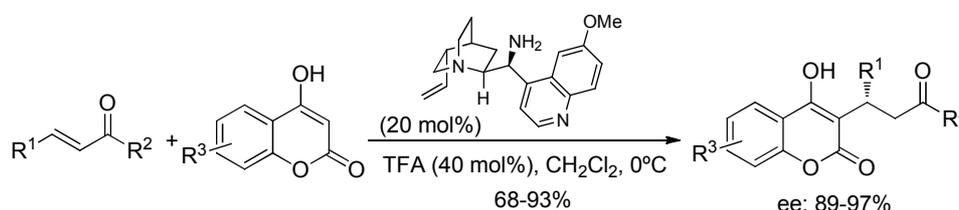


Figura 3. 3

La diferente reactividad de los aldehídos y cetonas en la condensación con aminas es un hecho a considerar. Esto lleva a que los aldehídos α,β -insaturados generalmente den reacciones más rápidas y con mejores conversiones que las enonas. Además, el control estereoquímico es también más difícil cuando se emplean cetonas α,β -insaturadas debido a que la presencia de sustituyentes de tamaño similar en el carbonilo puede llevar a mezclas de isómeros *Z/E* del ión intermedio y, en consecuencia, pobres estereoselectividades.

En estos casos, para solventar el problema de baja reactividad y estereoselectividad, puede resultar eficaz el empleo de aminas primarias como aminocatalizadores ya que la reacción de condensación entre la enona y una amina primaria es más factible estéricamente que con una amina secundaria y la mayor diferencia de volumen entre los sustituyentes coplanares a lo largo del sistema conjugado facilita el control de la geometría en la formación del ión iminio. El

empleo de aminas primarias en adiciones conjugadas a enonas se ha extendido al uso de catalizadores bifuncionales que normalmente contienen la amina primaria unida a una unidad básica por medio de un separador quiral. Un ejemplo lo encontramos en la siguiente adición Michael de compuestos 1,3-dicarbonílicos sobre enonas donde el éxito de la reacción radica en la asistencia dada por la amina terciaria presente en el catalizador en la desprotonación del dador Michael. (Esquema 3.6)



Esquema 3. 6

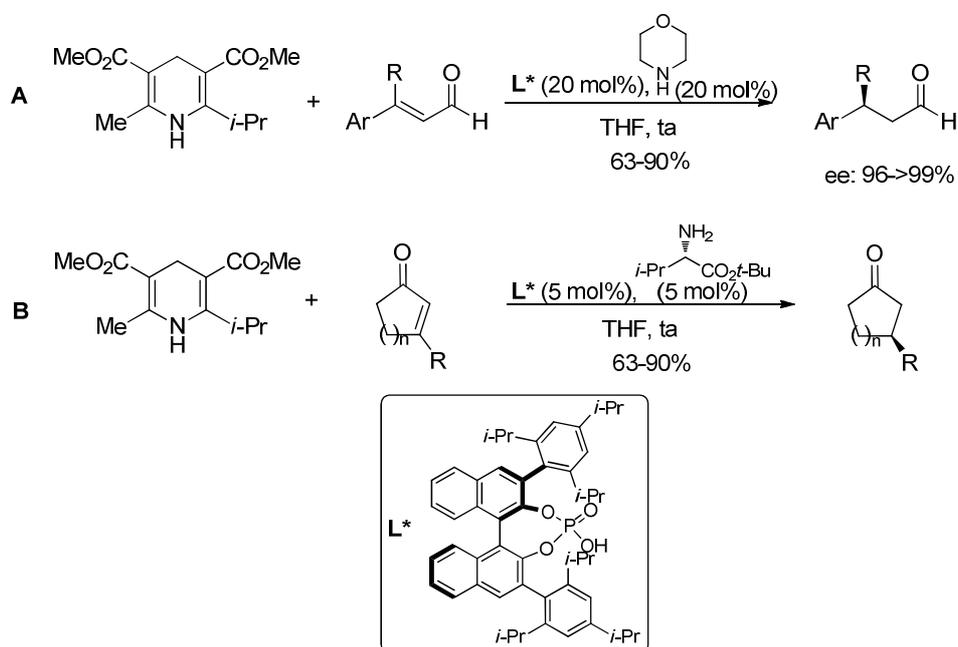
Con respecto al contraíón del catión iminio, puede permanecer como un simple espectador o jugar el papel de una base, asistiendo la desprotonación de la fuente nucleófila. En este caso, puede emplearse para incorporar información quiral adicional en la reacción. En esta aproximación, denominada catálisis asimétrica dirigida por el contraíón (ACDC),²⁰ se emplea un ácido de Brønsted quiral como aditivo en cantidades subestequiométricas. En lo que se refiere a adiciones conjugadas, esta metodología ha sido muy poco explorada y se ciñe al caso particular y un tanto especial de la reacción conjugada de transferencia de hidrógeno publicada recientemente por List y col. sobre aldehídos²¹ y cetonas.²² En

²⁰ (a) Hamilton, G. L.; Kang, E. J.; Mba, M.; Toste, F. D. *Science* **2007**, *316*, 496. (b) Rueping, M.; Antonchick, A. P.; Brinkmann, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6903. (c) Mukherje, S.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13336.

²¹ Mayer, S.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193.

²² Martin, N. J. A.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13368.

el primer caso (Esquema 3.7, A), encontraron que el ácido fosfórico quiral TRIP combinado con morfolina era capaz de catalizar la reducción de los aldehídos de manera muy eficiente. En el caso de las cetonas (Esquema 3.7, B), dada la mayor dificultad para formar el ión iminio intermedio, se utilizó TRIP y una amina primaria, lográndose también buenos resultados.



Esquema 3. 7

3. ADICIÓN CONJUGADA ASIMÉTRICA ORGANOCATALÍTICA DE EQUIVALENTES SINTÉTICOS DE ANIÓN ACILO.

Una adición conjugada organocatalítica puede realizarse *a priori* mediante estrategias que impliquen la activación del aceptor y/o del donante por acción del organocatalizador. En cuanto a la adición conjugada *umpolung* de carbonilo los

primeros casos publicados fueron los de acilación directa basados en la reacción de Stetter, en la que mediante el empleo de carbenos *N*-heterocíclicos quirales como catalizadores se puede conseguir la inversión temporal de la reactividad e introducir, simultáneamente, la información quiral necesaria para el control estereoquímico requerido. Ahora bien, esta metodología tiene varias limitaciones, lo que hace que por ejemplo la versión intermolecular organocatalítica enantioselectiva, en comparación con la intramolecular, haya sido poco tratada.²³ Otro problema asociado a esta reacción es el hecho de su falta de aplicabilidad en formulaciones debido a la facilidad que tiene el formaldehído de sufrir fenómenos de oligomerización.²⁴

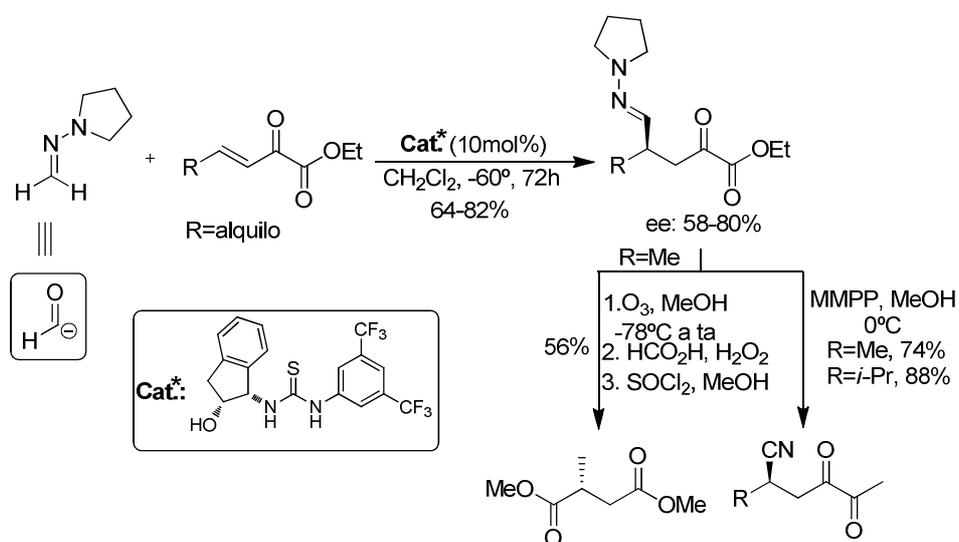
Con este problema en mente, Lassaletta y col. han descrito la adición conjugada formal enantioselectiva de anión formilo utilizando como equivalente *N,N*-dialquilhidrazonas sobre α -cetoésteres β,γ -insaturados y como catalizador tioureas quirales (Esquema 3.8).²⁵ La agrupación 1,2-dicarbonílica presente en el aceptor es vital para su eficaz activación y para que el catalizador realice el requerido control estereoquímico, al asociarse ambos mediante la formación de dos enlaces de hidrógeno. Por otra parte, la presencia del grupo hidroxilo en C-1 del catalizador hace que actúe sobre el donante mediante la formación de un nuevo enlace de hidrógeno que no sólo activa al nucleófilo sino que además dirige su acercamiento al carbono electrófilo del aceptor por su cara *Re*. En el aducto

²³ (a) Liu, Q.; Rovis, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2856. (b) Enders, D.; Han, J.; Henseler, A. *Chem. Commun.* **2008**, 3989. (c) Liu, Q.; Perreault, S.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14066. (d) Enders, D.; Han, J. *Synthesis* **2008**, 3864. Para reacciones de sila-Stetter: (e) Nahm, M. R.; Potnick, J. R.; White, P. S.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2751. (f) Nahm, M. R.; Linghu, X.; Potnick, J. R.; Yates, C. M.; White, P. S.; Johnson, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2377. (g) Bharadwaj, A. R.; Scheidt, K. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2465.

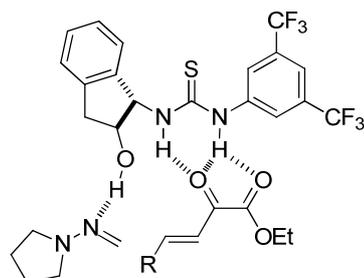
²⁴ Matsumoto, T.; Yamamoto, H.; Inoue, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4829.

²⁵ Herrera, R. P.; Monge, D.; Martín-Zamora, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3303.

obtenido se puede transformar la unidad de hidrazona en un grupo formilo mediante ozonólisis. Dada la inestabilidad de los derivados tricarbónicos obtenidos, debieron de ser inmediatamente transformados en los correspondientes succinatos.



Modelo estereoquímico

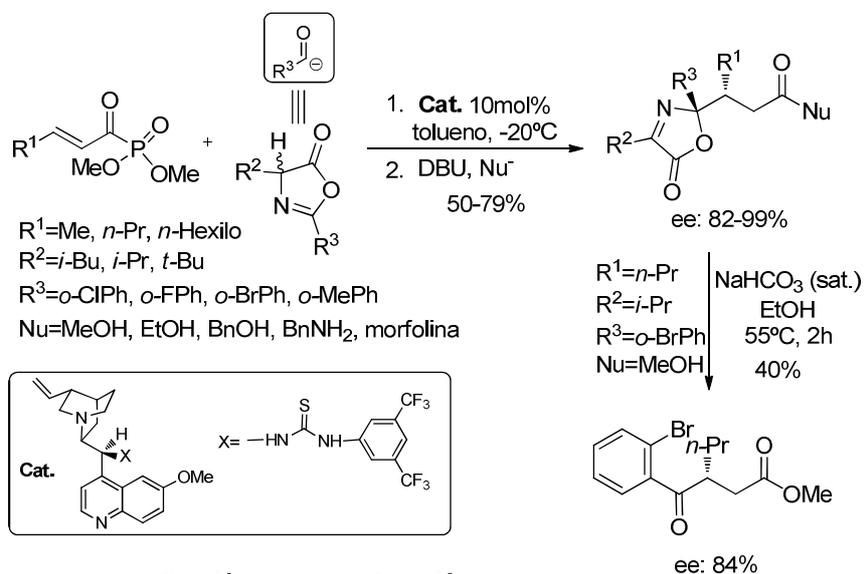


Esquema 3. 8

Jørgensen y col. por su parte, también han utilizado recientemente una estrategia de doble activación aceptor-donante en la adición conjugada de

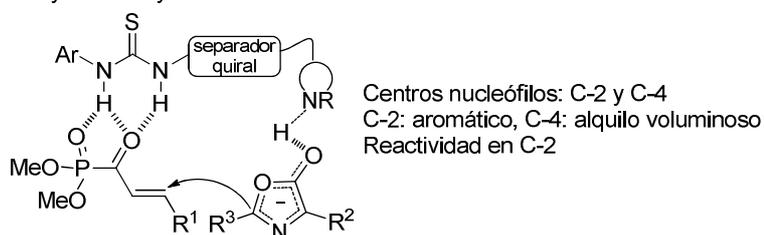
oxazolonas sobre acilfosfonatos. Como en el caso anterior, el catalizador utilizado es una tiourea que permite la activación enantioselectiva a través de la formación de enlaces de hidrógeno. Esta unidad va anclada a un alcaloide de cinchona que aporta una amina terciaria que puede activar la desprotonación del nucleófilo heterocíclico y controla el curso estereoquímico del proceso. Tanto C-2 como C-4 son reactivos y una elección de los sustituyentes en ambas posiciones, sustituyentes alquílicos voluminosos en C-4 y arílicos en C-2, controlan la regioselectividad C-2 del proceso. Mediante esta metodología han sintetizado un amplio rango de aductos variando tanto la naturaleza del aceptor Michael y la de la oxazolona, con rendimientos de moderados a buenos y con excelentes enantioselectividades. El tratamiento con carbonato sódico del producto obtenido cuando se utilizó en el segundo paso de reacción metóxido sódico como nucleófilo, permitió acceder al compuesto 1,4-dicarbonílico correspondiente por apertura del anillo de oxazolona, mostrando así la validez de este heterociclo como equivalente *umpolung* de carbonilo. (Esquema 3.9)²⁶

²⁶ Jiang, H.; Paixao, M. W.; Monge, D.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2775.



Activación por desprotonación

Los sustituyentes R^2 y R^3 controlan la reactividad

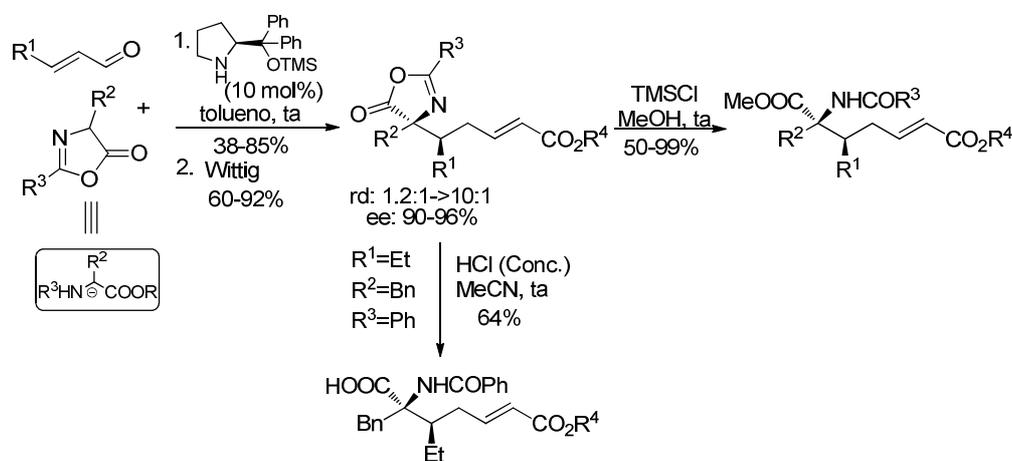


Esquema 3. 9

Por otro lado, también se ha utilizado la misma estrategia de doble activación aceptor-donante por formación de enlaces de hidrógeno en la adición conjugada organocatalítica de oxazolonas a vinilsulfonas empleando una tiourea como catalizador. En este caso, la regioselectividad del proceso es contraria a la del ejemplo anterior, reaccionando la oxazolona por C-4 lo que permite transformar la misma en α -aminoácidos y α -aminoésteres.²⁷

²⁷ Alba, A.-N. R.; Companyó, X.; Valero, G.; Moyano, A.; Rios, R. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5354.

El empleo de oxazolonas como equivalentes sintéticos de grupo α -aminocarbonílico también ha sido descrita por Jørgensen y col. utilizando, en este caso, la catálisis vía ión iminio y, por lo tanto, la activación exclusiva del aceptor. Así, la adición conjugada de dichos nucleófilos sobre aldehídos α,β -insaturados rindió los productos objetivo con rendimientos de moderados a buenos y excelentes enantioselectividades. (Esquema 3.10)²⁸

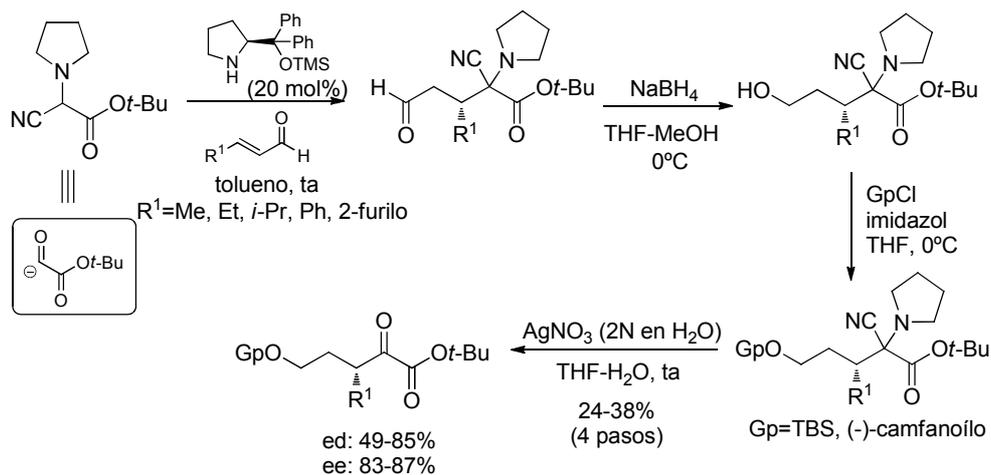


Esquema 3. 10

Enders, por su parte, continuando con sus estudios en el empleo de α -aminonitrilos como equivalentes de aniones acilo, ha estudiado la adición conjugada asimétrica organocatalítica de dichos nucleófilos sobre aldehídos α,β -insaturados. Así, tras una secuencia de cuatro reacciones: adición conjugada, reducción, protección y liberación de la función carbonílica enmascarada, se

²⁸ Cabrera, S.; Reyes, E.; Alemán, J.; Milelli, A.; Kobbelgaard, S.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12031.

obtuvieron los α -cetoésteres objetivo con buenos rendimientos y enantioselectividades. (Esquema 3.11)²⁹



Esquema 3. 11

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

La escasez de metodologías que utilizan equivalentes sintéticos de aniones carbonilo en procesos de adición conjugada enantioselectiva organocatalítica nos animó a investigar en este campo.

Como se ha definido en el capítulo 1 de esta memoria, el segundo objetivo de este trabajo de investigación está basado en **el empleo de la organocatálisis como estrategia para llevar a cabo reacciones de adición conjugada asimétrica**

²⁹ Enders, D.; Bonten, M. H.; Raabe, G. *Synlett* **2007**, 885.

de equivalentes sintéticos de carbonilo sobre sistemas carbonílicos α,β -insaturados.

En este contexto, y en base a la experiencia adquirida en el grupo de investigación en aminocatalisis,³⁰ nos decantamos por la activación vía iminio para la consecución de nuestro objetivo, lo que supone un reto adicional por los distintos aspectos que conciernen a la selectividad que se deben controlar.

A la hora de elegir los equivalentes sintéticos de carbonilo a investigar en la reacción objetivo, se tuvo en cuenta que en una reacción organocatalítica con activación vía iminio el nucleófilo debe poseer protones suficientemente ácidos de modo que en el medio de reacción tenga lugar la adición directa.³¹ Además, la transformación del equivalente sintético de anión a la función carbonílica objetivo debe realizarse en condiciones compatibles con la no racemización del centro generado.

Con respecto al primer punto, teniendo en cuenta que el anión equivalente de formilo debe aportar una unidad carbonada, una buena opción la constituye el empleo como nucleófilos de aniones provenientes de derivados de metano como el metilfenilsulfonato y nitrometano. El primero, no presenta una acidez lo suficientemente alta (pK_a 29.0)³² como para permitir su adición directa al sistema carbonílico α,β -insaturado en un proceso organocatalítico. En lo que al

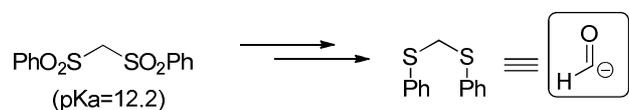
³⁰ (a) Iza, A.; Carrillo, L.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Reyes, E.; Martínez, J. I. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2238. (b) Uria, U.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L.; Reyes, E.; Pesquera, A. *Synthesis* **2010**, 701. (c) Reyes, E.; Talavera, G.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5701. (d) Ruiz, N.; Reyes, E.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L.; Uria, U. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4357. (e) Ref 17a (f) Uria, U.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *Chem. Commun.* **2007**, 2507. (g) Reyes, E.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6135.

³¹ Alonso, D. A.; Kitagaki, S.; Utsumi, N.; Barbas III, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4588.

³² Valor de pK_a obtenido de la tabla de valores de pK_a de D. A. Evans:
http://www2.lsddiv.harvard.edu/labs/evans/pdf/evans_pKa_table.pdf

nitrometano se refiere, si bien sí cumple el requisito de acidez, en las condiciones de transformación del mismo a la función carbonílica no es posible mantener la integridad del centro creado en el paso de adición conjugada.

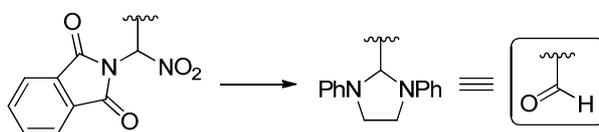
Con el fin de disponer de derivados similares a fenilsulfonilmetano pero con mayor acidez en los protones metilénicos, se postuló que derivados disustituidos por grupos electroattractores podrían actuar como equivalentes de aniones acilo en reacciones organocatalíticas. En este sentido, el compuesto comercial bis(fenilsulfonil)metano cumple el requisito de acidez (pK_a 12.2)³² requerido en una reacción organocatalítica. En cuanto a su posterior transformación se pensó en que en etapas posteriores a la adición conjugada ambos grupos sulfonilo pudieran reducirse a sulfuro proporcionando un tioacetal susceptible a ser transformado en carbonilo lo que supondría una adición conjugada formal de acilo. (Esquema 3.12)



Esquema 3. 12

En cuanto a derivados de nitrometano, una búsqueda bibliográfica nos condujo a *N*-(nitrometil)ftalimida que había sido usada con anterioridad como equivalente de carbonilo³³ y cuya transformación a formilo requiere formación de la imidazolidina correspondiente lo que podía ser compatible con la existencia de centros estereogénicos en la molécula. (Esquema 3.13)

³³ Cowherd, F. G.; Doria, M. C.; Galeazzi, E. Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 2919.



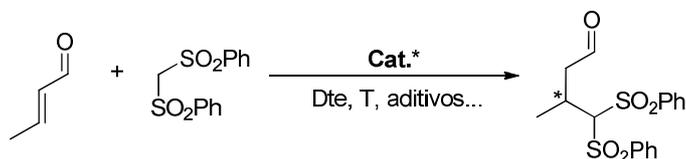
Esquema 3. 13

Una vez elegidos los nucleófilos adecuados se llevó a cabo el estudio de la reacción de adición conjugada de cada uno de ellos sobre aldehídos α,β -insaturados y la transformación del grupo bissulfonilo y nitrometilftalimido a grupo formilo.

4.1 Adición conjugada asimétrica organocatalítica de bis(fenilsulfonil)metano.

En base a las consideraciones anteriores se propuso el siguiente plan de trabajo:

- Optimización de condiciones sobre crotonaldehído, elegido como aceptor de Michael patrón. Se evaluarán diferentes aminocatalizadores quirales con el fin de seleccionar el que proporcione los mejores resultados en cuanto a estereoselectividad. Optimizado el catalizador, se estudiarán las variables experimentales (disolvente, temperatura, aditivos...) para establecer las condiciones de reacción más adecuadas en lo concerniente tanto al rendimiento como al estereocontrol.

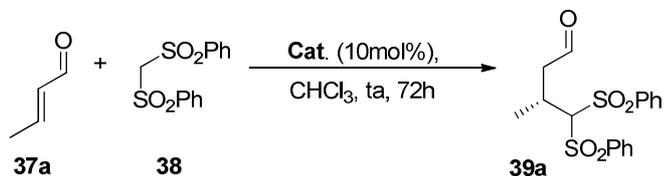


Esquema 3. 14

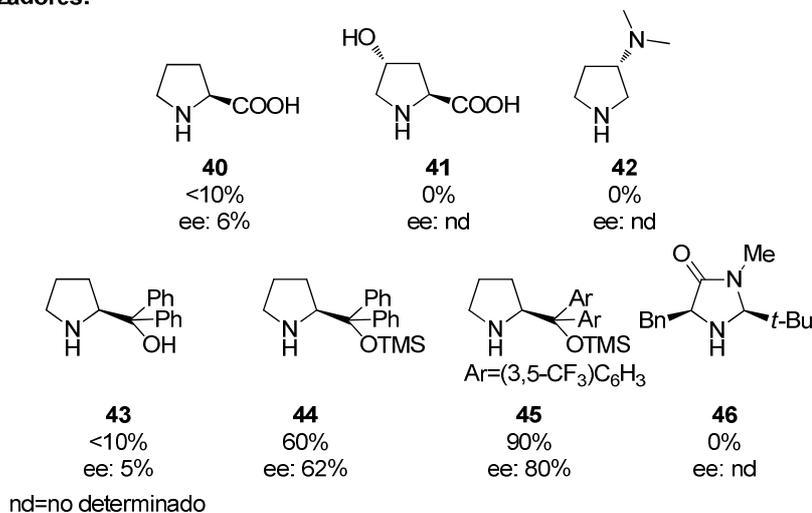
- Generalización de la metodología. Establecidas las condiciones óptimas se evaluará el rango de aplicación de la reacción sobre diferentes aceptores conjugados con el fin de evaluar la influencia que el sustituyente en β ejerce en la reactividad y enantioselectividad del proceso.

- Transformación de los aductos en compuestos 1,4-dicarbonílicos. Se llevarán a cabo las modificaciones de la función bis(sulfona) para su transformación en grupo formilo. Para ello se tratará de reducir los aductos a los correspondientes tioacetales, precursores del derivado carbonílico objetivo.

El estudio comenzó, por lo tanto, empleando como reacción modelo aquella en la que crotonaldehído actúa como aceptor Michael y utilizando bis(fenilsulfonil)metano como nucleófilo. El disolvente elegido para estos primeros ensayos fue cloroformo, y las condiciones de reacción fueron de tipo estándar en este campo, es decir, carga de catalizador 10mol%, temperatura ambiente y relación aceptor/donante 1.5/1.0. Los aminocatalizadores a ensayar, todos comerciales, se seleccionaron de modo que presentaran diferentes grupos funcionales en su estructura capaces bien de interactuar con el nucleófilo dirigiendo su entrada por una de las caras estereotópicas del aceptor conjugado (catalizadores bifuncionales) o de ejercer efectos estéricos.



Catalizadores:



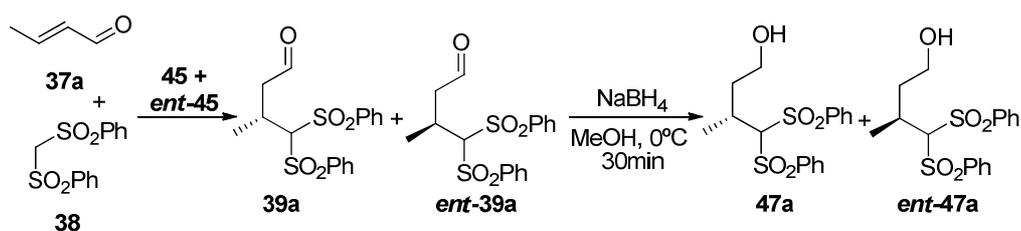
Esquema 3. 15

Los catalizadores próticos (**40**, **41** y **43**) no fueron eficaces en la reacción, tanto en lo referente al rendimiento, siempre inferior a un 10%, como al control estereoquímico. El empleo de **42**, catalizador con un grupo funcional básico capaz de favorecer la desprotonación del dador Michael, no rindió el aducto objetivo. En cuanto al catalizador de MacMillan de segunda generación **46**, mostró ser ineficaz en las condiciones de reacción ensayadas.

Los mejores resultados en cuanto a rendimiento y estereocontrol se obtuvieron con los catalizadores difenil- y diarilprolinolsililados, **44** y **45**, con grupos voluminosos en C2 del anillo pirrolidínico donde el bloqueo eficaz de una

cara del aceptor conjugado así como el control eficiente en la geometría *Z/E* del ión iminio intermedio se debe a efectos estéricos.

Para el cálculo del exceso enantiomérico del aducto obtenido se requería disponer del estándar racémico, el cual se preparó realizando la reacción con una mezcla equimolecular de los dos enantiómeros del catalizador, **45** y *ent-45*. Una vez obtenido el aducto Michael racémico, **39a** y *ent-39a*, los intentos de llevar a cabo la separación de la mezcla de enantiómeros por HPLC resultaron infructuosos por lo que fue necesaria su reducción a los correspondientes alcoholes **47a** y *ent-47a* (Esquema 3.16). En este caso la separación fue posible por HPLC empleando una columna Chiralpak IA, a un flujo de 1.00mL/min y una mezcla de eluyente hexano/*i*-PrOH 85:15. En estas condiciones el cromatograma muestra que los enantiómeros tienen unos tiempos de retención de 18.56 y 21.62 minutos respectivamente, con una buena separación entre ambos isómeros. Se sometió al alcohol **47a**, proveniente de la adición conjugada enantioselectiva, a las mismas condiciones de separación comprobando que el proceso había transcurrido con excelente stereocontrol. (Figura 3.4)



Esquema 3. 16

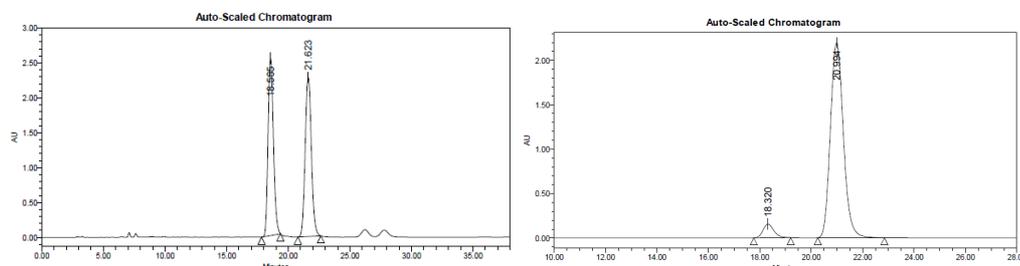
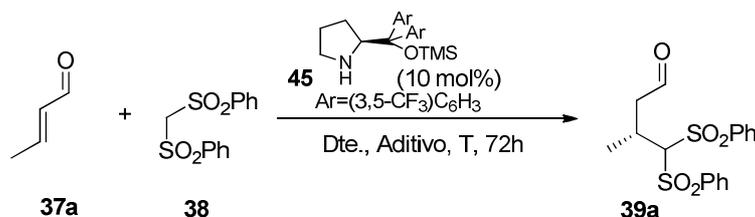


Figura 3. 4: Cromatograma de HPLC para **47a** y *ent-47a* y cromatograma de HPLC para **47a** obtenido en el proceso de adición conjugada enantioselectiva.

Una vez seleccionado **45** como el mejor catalizador, se procedió al estudio de resto de variables que podían influir en la reacción. (Esquema 3.17, Tabla 3.2)



Esquema 3. 17

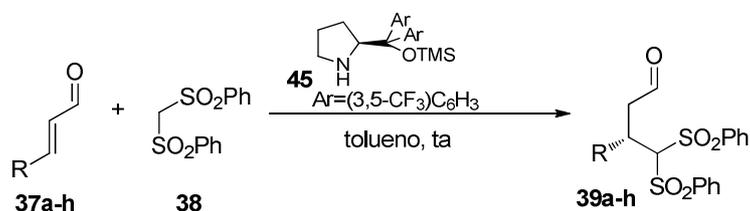
Tabla 3. 2: Estudio del efecto del disolvente, aditivo y temperatura en la reacción.

Entr.	Aditivo	Dte.	T	Rdto.(%)	ee(%) ^b
1	---	CHCl ₃	ta	90	80
2	---	THF	ta	54	84
3	---	DMF	ta	<10	nd ^c
4	---	CH ₃ CN	ta	<10	nd ^c
5	---	EtOH	ta	56	66
6	----	Tolueno	ta	89	90
7	PhCO ₂ H ^a	Tolueno	ta	70	90
8	---	Tolueno	4°C	66	90

^a10mol%. ^bMedido por HPLC en el alcohol resultante de la reducción del aducto conjugado con NaBH₄. ^cNo determinado.

Así, al realizar la reacción en disolventes polares apróticos se observó que a medida que aumentaba su polaridad la reactividad disminuía con respecto al empleo de CHCl_3 como disolvente, incluso no obteniéndose producto (Tabla 3.2, Entradas 1-4). El rendimiento y enantioselectividad también descendieron al usar un disolvente polar prótico como el EtOH, que podía favorecer la formación de los intermedios iónicos presentes en el ciclo catalítico, aunque de manera menos acusada (Entrada 5). El rendimiento prácticamente no se vio afectado al llevar a cabo la reacción en tolueno aumentando la enantioselectividad hasta un 90% (Entrada 6). La incorporación de ácido benzoico (10mol%) como cocatalizador para acelerar el paso de formación del ión iminio intermedio, estrategia habitualmente empleada en estos casos para intentar mejorar los resultados, se tradujo en un descenso en el rendimiento manteniéndose la estereoselectividad (Entrada 7). Un resultado muy similar se obtuvo al disminuir la temperatura de reacción (Entrada 8). Por lo tanto, las condiciones óptimas para la adición de bis(fenilsulfonil)metano son las descritas en la entrada 6, es decir, empleo de tolueno como disolvente, trabajando a temperatura ambiente y operando con una carga de catalizador **45** del 10%.

En estas condiciones de reacción, se procedió a extender la metodología a diferentes aceptores conjugados con el fin de determinar su grado de aplicabilidad y sus limitaciones. Así, se estudió la reacción de adición de bis(fenilsulfonil)metano sobre aldehídos α,β -insaturados en los que en posición β portaran sustituyentes alquílicos con diferente demanda estérica y electrónica. Cabe mencionar que en algunos casos se hubo de aumentar la carga de catalizador para obtener valores de rendimiento aceptables. (Esquema 3.18, Tabla 3.3)



Esquema 3. 18

Tabla 3. 3: Extensión de la metodología.

Entr.	R	Carga Cat.	Producto	t(h)	Rdto.(%)	ee(%) ^a
1	Me	10mol%	39a	72	89	90
2	Et	10mol%	39b	72	68	94
3	<i>n</i> -Pr	20mol%	39c	168	58	94
4	<i>n</i> -Bu	20mol%	39d	168	60	94
5	<i>n</i> -(C ₅ H ₁₁)	20mol%	39e	168	54	>99
6	<i>n</i> -(C ₆ H ₁₃)	20mol%	39f	168	60	98
7	<i>n</i> -(C ₈ H ₁₇)	20mol%	39g	168	40	>99
8	(<i>Z</i>)-Hex-3-enil	20mol%	39h	168	28	96
9	Ph	20mol%	-	168	- ^b	nd ^c

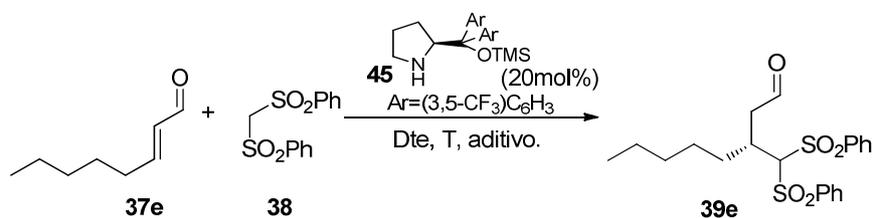
^aMedido por HPLC en el alcohol resultante de la reducción del aducto conjugado con NaBH₄. ^bSe recuperó el producto de partida inalterado. ^cnd: no determinado

Tal y como puede observarse en la tabla 3.3, la reacción cursó satisfactoriamente para todos los aldehídos α,β -insaturados alifáticos ensayados, que incorporan cadenas alquílicas de distinta longitud en la posición β (Entradas 1-7), así como con el derivado alquencilfuncionalizado que se muestra en la entrada 8, alcanzando en todos los casos niveles de enantioselectividad excelentes. En lo que al rendimiento se refiere, un ligero aumento en el volumen del sustituyente en β , de R=Me a R=Et (Entradas 1 y 2), supuso un descenso apreciable en el mismo. A

medida que el sustituyente aumentaba en volumen para mantener un rendimiento en torno al 60% fue necesario aumentar tanto el tiempo de reacción como la carga de catalizador utilizado. Para el sustituyente alquencilfuncionalizado y R=octilo no se consiguió alcanzar este rendimiento ni empleando 20mol% de carga de catalizador ni a tiempos largos de reacción (Entradas 7 y 8).

Cuando se empleó cinamaldehído como aceptor de Michael la reacción no tuvo lugar. La carencia de reactividad observada puede deberse a su menor carácter electrófilo consecuencia de la conjugación extendida entre el sistema α,β -insaturado y el grupo fenilo así como a la mayor dificultad de generar el ión iminio intermedio.

En este punto, en vista de los valores moderados de rendimiento obtenidos al alargar la cadena carbonada, se llevaron a cabo una serie de pruebas adicionales con el fin de mejorarlos, eligiendo esta vez *trans*-2-octenal **37e** como aceptor modelo (Esquema 3.19, Tabla 3.4). Así, se volvió a evaluar la influencia del disolvente, temperatura, aditivo y la relación aceptor/donante.



Esquema 3. 19

Tabla 3. 4: Pruebas adicionales.

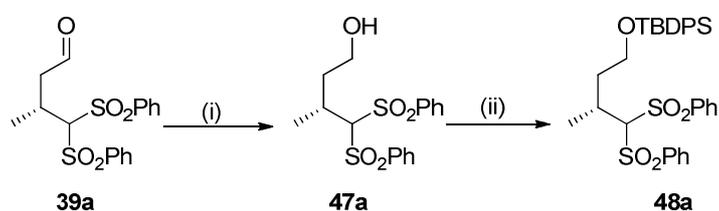
Entr.	Aceptor/Nu (eq./eq.)	Aditivo (eq.)	Dte.	T	Rdto. (%)	ee ^a (%)
1	1.5/1	---	Tolueno	ta	54	>99
2	1.5/1	---	CH ₂ Cl ₂	ta	- ^b	nd ^c
3	1.5/1	---	EtOH/CH ₂ Cl ₂	ta	50	90
4	1.5/1	PhCO ₂ H(0.1)	Tolueno	ta	43	>99
5	1.5/1	PhCO ₂ H(0.2)	Tolueno	ta	40	>99
6	1.5/1	PhCO ₂ H(0.5)	Tolueno	ta	40	>99
7	1.5/1	TFA	Tolueno	ta	- ^b	nd ^c
8	1.5/1	TFA	Tolueno	4°C	- ^b	nd ^c
9	1.5/1	<i>p</i> -TSA	Tolueno	ta	- ^b	nd ^c
10	1.5/1	TMP(1.0)	Tolueno	ta	30	>99
11	1.5/1	TMP(0.2)/ PhCO ₂ H(0.2)	Tolueno	ta	50	96
12	4/1	---	Tolueno	ta	40	>99
13	1/4	---	Tolueno	ta	30	>99

^aMedido por HPLC en el alcohol resultante de la reducción del aducto conjugado con NaBH₄. ^bSe recuperó el producto de partida inalterado. ^cnd: no determinado

En cuanto al disolvente, la utilización de diclorometano no proporcionó el aducto Michael deseado (Tabla 3.4, Entrada 2), aunque en una mezcla con un volumen igual de un disolvente polar prótico, como el etanol, sí tuvo lugar la reacción, sin apenas variación en el rendimiento, pero con un descenso del 10% en el exceso enantiomérico (Entrada 3). A continuación, se investigó el empleo de diferentes aditivos que pueden favorecer la formación del ión iminio. Existen precedentes en el grupo de investigación en donde se utilizan ácidos de Brønsted como cocatalizadores en reacciones que cursan a través de catálisis vía ión iminio.^{28f} Así, la utilización de ácido benzoico como cocatalizador en diferentes proporciones supuso un descenso en el rendimiento (Entradas 4-6). El uso de TFA y ácido *p*-toluensulfónico no condujo en ningún caso al aducto esperado (Entradas 7-9). Al añadir una base como TMP, que podría favorecer la desprotonación del nucleófilo y así acelerar la reacción, el rendimiento se vio sensiblemente afectado descendiendo a un 30% (Entrada 10), valor que consiguió aumentarse hasta un 50% combinando el empleo de TMP y ácido benzoico (Entrada 11). Por último, se varió la proporción dador/aceptor aumentando hasta cuatro los equivalentes de nucleófilo añadidos, sin mejorar los resultados (Entrada 12). Realizar la reacción con un exceso de aceptor Michael tampoco resultó beneficioso (Entrada 13). De estos ensayos podemos concluir que las mejores condiciones de reacción siguen siendo las encontradas en la optimización anterior deduciendo que la cadena en posición β crea un impedimento estérico al acercamiento del nucleófilo que hace que el rendimiento del proceso se vea seriamente afectado.

Una vez puesta a punto la metodología de adición conjugada enantioselectiva de bis(fenilsulfonil)metano a aldehídos α,β -insaturados y analizada su aplicación a diferentes aceptores, se pasó a estudiar la viabilidad de la transformación de los aductos a los correspondiente derivados carbonílicos. Para

ello se pensó, como se ha comentado, que la estrategia más plausible sería la que pasa por una primera transformación de los grupos sulfonilo a sulfuro y posterior ruptura del tioacetal obtenido. Para realizar la primera transformación proyectada se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica encontrando que se había utilizado LAH y TiCl_4 para la reducción de monosulfonas a sulfuros.³⁴ Como paso previo a dicha transformación, se redujo el aldehído **39a** al correspondiente alcohol **47a** y se protegió la función hidroxílica con TBDPSCI. (Esquema 3.20)



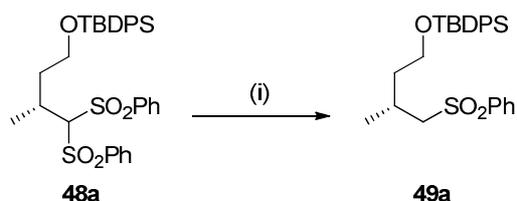
Reactivos y condiciones: (i) NaBH_4 (1eq.), MeOH, 0°C , 30min. (ii) TBDPSCI (2.5eq.), imidazol (2.5eq.), DMAP (Cat.), THF anhidro, 16h.

Esquema 3. 20

Una vez se dispuso del aducto **48a**, se sometió a las condiciones de reducción de sulfona a sulfuro. Así, sobre una disolución de TiCl_4 en THF anhidro a -78°C se adicionó una disolución de LAH también en THF anhidro. La mezcla se mantuvo bajo agitación 30 minutos tras los cuales se adicionó **48a** disuelto en el mismo disolvente. El conjunto se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo bajo agitación a dicha temperatura 4 horas al cabo de las cuales se añadió cuidadosamente H_2O a 0°C . Tras purificación por cromatografía flash en columna se observó mediante técnicas de RMN y espectroscopía de masas que la estructura

³⁴ Akgün, E.; Mahmood, K.; Mathis, C. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 761.

del producto obtenido se correspondía con el de la monosulfona **49a**. (Esquema 3.21)



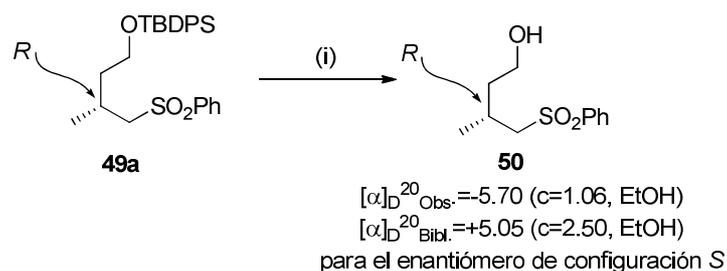
Reactivos y condiciones: (i) TiCl_4 (10eq.), LAH (20eq.), THF anhidro, -78°C a ta, 4h.

Esquema 3. 21

Para determinar si la reacción cursaba sin pérdida de pureza óptica en el producto final, se sintetizó primero la mezcla racémica de **49a** + *ent*-**49a** llevando a cabo la reacción de adición conjugada empleando como catalizador **45** + *ent*-**45**. La separación de la mezcla racémica de los enantiómeros por HPLC en una columna Chiralcel OJ-H, a un flujo de 1.00mL/min y una mezcla de eluyente hexano/*i*-PrOH 90:10 mostró unos tiempos de retención de 11.00 y 18.02 minutos respectivamente y, comparando con el cromatograma obtenido al someter a **49a** a las mismas condiciones de separación, se pudo comprobar que el proceso protección/desulfonación tenía lugar sin racemización del centro estereogénico creado en el paso de adición conjugada, obteniéndose **49a** con 90% de exceso enantiomérico, igual al del aldehído precursor.

En este punto, se llevó a cabo la asignación de la configuración absoluta del producto mayoritario por correlación química. Para ello, se procedió a la desprotección del grupo hidroxilo (Esquema 3.22) aislándose el correspondiente alcohol con un rendimiento del 70%. La medida del valor de rotación óptica ($[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ Obs.: -5.7 ($c=1.06$, EtOH)) y su comparación con el dato disponible

bibliográficamente para el enantiómero *S* ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} \text{Bibl.} = +5.05$ ($c=2.5$, EtOH)),³⁵ permitió asignar la configuración del centro estereogénico creado como *R*, la cual se extendió, por analogía, al resto de aductos Michael obtenidos.



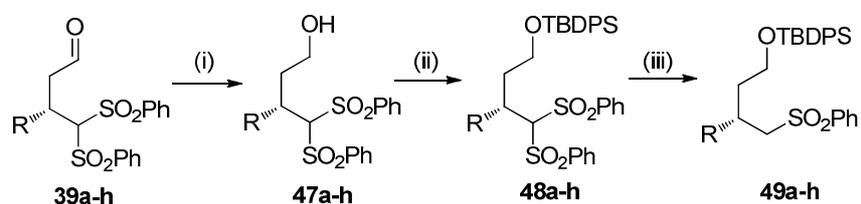
Reactivos y condiciones: (i) TBAF (4eq.), THF anhidro, 16h.

Esquema 3. 22

Conocido el gran potencial sintético que presentan los compuestos sulfonílicos³⁶ se derivatizó el resto de aductos sintetizados, con diferente sustitución en posición β , a las correspondientes monosulfonas. Como puede apreciarse en la tabla 3.5, los aldehídos resultantes de la adición conjugada se sometieron a una secuencia de tres pasos que implicaba la reducción y subsiguiente protección de los alcoholes obtenidos y, por último, reacción de desulfonación.

³⁵ Chen, C. Y.; Nagumo, S.; Akita, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 2153.

³⁶ Llamas, T.; Gómez-Arrayás, R.; Carretero, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3329.



Reactivos y condiciones: (i) NaBH₄ (1eq.), MeOH, 0°C, 30min. (ii) TBDPSCI (2.5eq.), imidazol (2.5eq.), DMAP (cat.), THF anhidro, 16h. (iii) TiCl₄ (10eq.), LAH (20eq.), THF anhidro, -78°C a ta, 4h-8h.

Esquema 3. 23

Tabla 3. 5: Síntesis de monosulfonas.

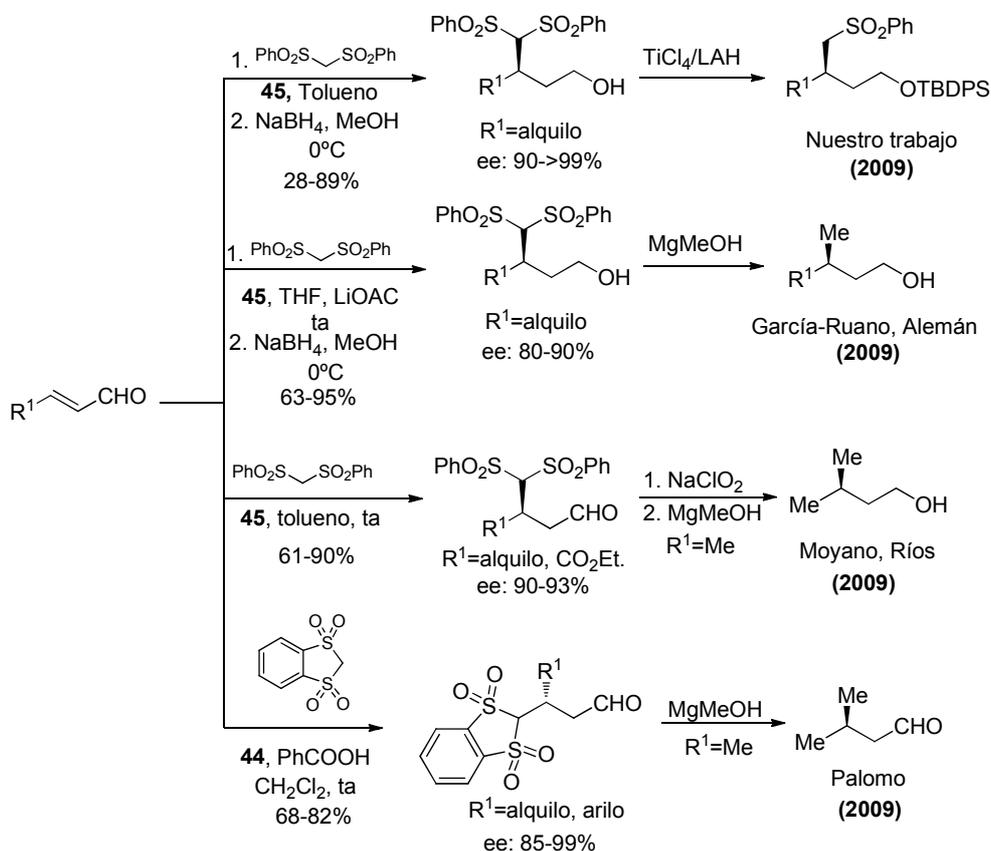
Entr.	Sustrato	R	Rdto.(%)	Rdto.(%)	Rdto.(%)
			47	48	49
1	39a	Me	72	95	60
2	39b	Et	75	93	60
3	39c	<i>n</i> -Pr	70	90	55
4	39d	<i>n</i> -Bu	65	94	57
5	39e	<i>n</i> -(C ₅ H ₁₁)	72	90	55
6	39f	<i>n</i> -(C ₆ H ₁₃)	62	86	55
7	39g	<i>n</i> -(C ₈ H ₁₇)	60	88	50
8	39h	(<i>Z</i>)-Hex-3-enil	60	85	60

Tres grupos de investigación³⁷ publicaron la reacción de adición Michael organocatalítica enantioselectiva de derivados bis(aril)sulfonílicos cuando este trabajo estaba ya avanzado y en fase de redacción (Esquema 3.24). Así, el trabajo desarrollado por García-Ruano y Alemán emplea el mismo catalizador en la adición de bis(fenilsulfonil)metano a enales, precisando de la asistencia de acetato

³⁷ (a) García-Ruano, J. L.; Marcos, V.; Alemán, J. *Chem. Commun.* **2009**, 4435. (b) Alba, A.-N.; Companyó, X.; Moyano, A.; Rios, R. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11095. (c) Landa, A.; Puente, A.; Santos, J. I.; Vera, S.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11954.

de litio³⁸ para aumentar la nucleofilia del reactivo y acelerar la formación del ión iminio de modo que la reacción proceda con buenos rendimientos y enantioselectividades. No obstante, el proceso está limitado a aldehídos α,β -insaturados alifáticos y se aplica como una β -metilación formal. En la versión desarrollada por Palomo y col. se emplean bissulfonas cíclicas como equivalentes de aniones alquilo en adiciones 1,4 a enales y enonas catalizadas por prolinsilil éteres, empleando ácido benzoico como aditivo, así como en procesos tándem Michael-Michael. En este caso cabe destacar que la reacción procede sobre compuestos carbonílicos alifáticos y aromáticos. Por último, en el trabajo de Moyano, Rios y col., las mejores condiciones para la adición de bis(fenilsulfonyl)metano pasan por el empleo del mismo catalizador usado por García-Ruano y nuestro grupo de investigación, sin requerir aditivos. La reacción cursa con buenos rendimientos y excesos enantioméricos para aldehídos alifáticos y funcionalizados transformando, posteriormente, la bissulfona en alquilo. En el esquema 3.24 se muestran resumidamente estos trabajos que son una muestra del interés de la transformación y de la competitividad existente en este campo de investigación.

³⁸ Wang, Y.; Li, P.; Liang, X.; Zhang, T. Y.; Ye, J. *Chem. Commun.* **2008**, 1232.

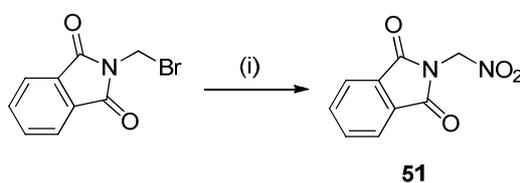


Esquema 3. 24

De nuestro trabajo se puede concluir que la metodología puesta a punto ha resultado útil para la síntesis de monosulfonas ópticamente activas siendo el paso clave la adición conjugada enantioselectiva de bis(fenilsulfonyl)metano sobre aldehídos α,β -insaturados utilizando la aminocatálisis como estrategia. El proceso cursó con rendimientos de moderados a muy buenos y excelentes enantioselectividades. Transformaciones de los aductos conjugados han proporcionado una gama de monosulfonas, con diferente sustitución y elevada pureza óptica.

4.2 Adición conjugada asimétrica organocatalítica de *N*-(nitrometil)ftalimida.

La investigación comenzó con la síntesis del nucleófilo a partir de *N*-(bromometil)ftalimida y nitrato de sodio siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía.³³ (Esquema 3.25)



Reactivos y condiciones: (i) NaNO₂ (1.2eq.), acetona, 0°C a ta, 16h.

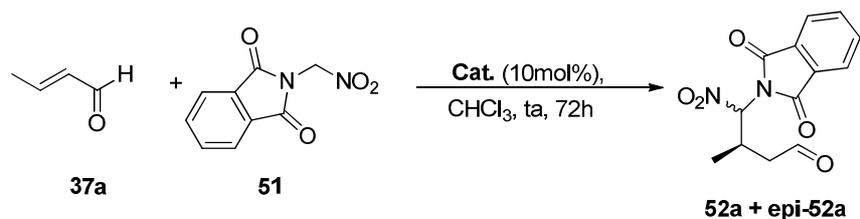
Esquema 3. 25

Una vez preparado el nucleófilo, se propuso, como es habitual, el siguiente plan de trabajo:

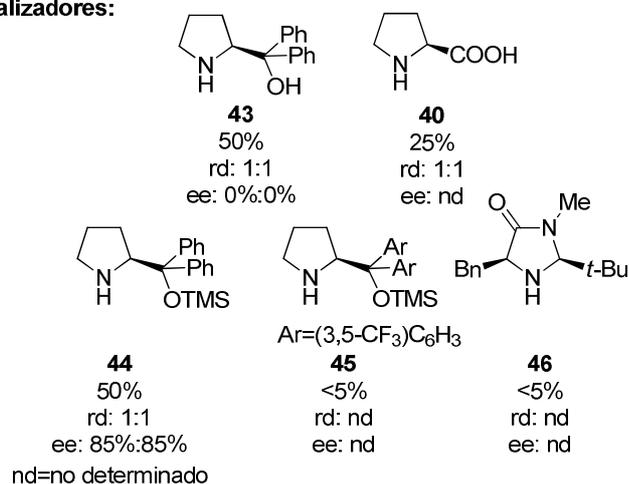
- Optimización de condiciones sobre crotonaldehído como sustrato modelo. Evaluación del aminocatalizador y condiciones de reacción más adecuadas.
- Generalización del método. Alcance y limitaciones en cuanto al patrón de sustitución del aceptor conjugado.
- Conversión del grupo nitrometilftalimido en formilo.

Se comenzó el estudio, por lo tanto, evaluando el catalizador más apropiado eligiendo como sistema aceptor modelo crotonaldehído, cloroformo como disolvente y trabajando a temperatura ambiente. Los aminocatalizadores se

seleccionaron siguiendo los criterios discutidos en el apartado anterior. (Esquema 3.26)



Catalizadores:

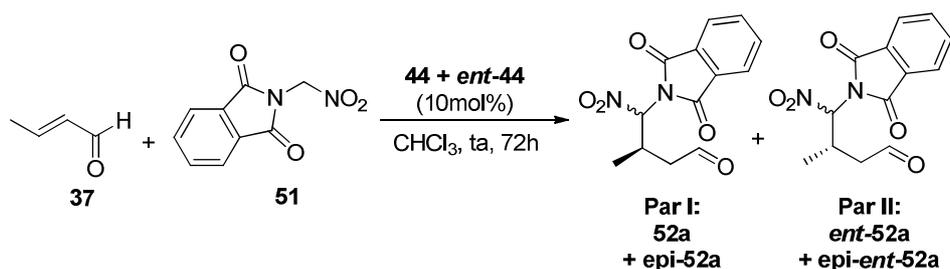


Esquema 3. 26

Como puede observarse en el esquema anterior, se probó en primer lugar difenilprolinol **43** y L-prolina **40** portadores de sustituyentes que posibilitan la interacción con el nucleófilo mediante formación de enlaces de hidrógeno, obteniéndose el aducto conjugado con un rendimiento de 50 y 25% respectivamente y ausencia de diastereo- y enantiocontrol en ambos casos. Una mejora sustancial en el exceso enantiomérico se consiguió utilizando **44** como catalizador, poseedor de un grupo voluminoso en la posición dos del anillo pirrolidínico capaz de favorecer el bloqueo eficaz de una de las caras del aceptor

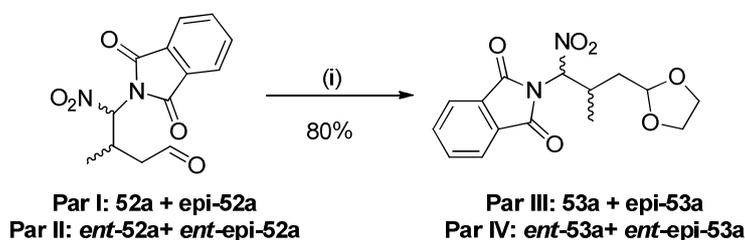
conjugado además de controlar de manera eficiente la geometría *Z/E* del ión iminio intermedio. Sin embargo, cuando se testó el catalizador **45**, que posee aún mayor volumen estérico que el anterior, tan solo se aislaron trazas del producto final de adición conjugada. Con el catalizador de MacMillan de segunda generación **46** no se aisló el aducto Michael. En todos los casos, la relación diastereomérica de los epímeros en C-4 fue de 1:1.

Para realizar la medida por HPLC del exceso enantiomérico del par de diastereoisómeros, se preparó un estándar donde estuvieran presentes los cuatro estereoisómeros posibles, para ello se llevó a cabo la reacción empleando como catalizador una cantidad equimolecular de **44** y *ent*-**44**. (Esquema 3.27)



Esquema 3. 27

A continuación se transformó el aducto en el correspondiente acetal por tratamiento con 2-etil-2-metil-1,3-dioxolano, en presencia de una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico. (Esquema 3.28)



Reactivos y condiciones: (i) 2-etil-2-metil-1,3-dioxolano (2mL), *p*-TSA (cat.), ta, 16h.

Esquema 3. 28

La mezcla de los estereoisómeros **III** y **IV** se sometió a HPLC en fase quiral utilizando una columna Chiralpak AD-H, con flujo 1.00mL/min y una mezcla de eluyente hexano/*i*-PrOH en gradiente lineal de 100:0 a 90:10 en 20 minutos. El cromatograma mostró los picos correspondientes a la pareja de enantiómeros de ambos diastereoisómeros con tiempos de retención de 41.03 y 44.03 minutos para los enantiómeros del par **III** y 45.55 y 58.21 minutos para el los del par **IV**. Cuando se sometió a las mismas condiciones al acetal proveniente de la adición conjugada en presencia de **44**, el cromatograma mostró que la transformación había transcurrido con una enantioselectividad del 90% para ambos epímeros, pero sin diastereoselectividad (Figura 3.5). Teniendo en cuenta los fines sintéticos, estos resultados son satisfactorios ya que el centro que epimeriza está destinado a ser eliminado.

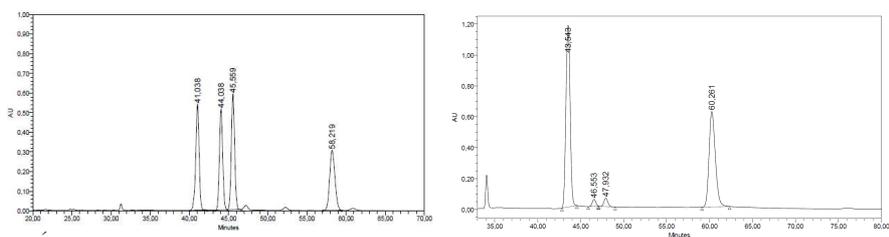
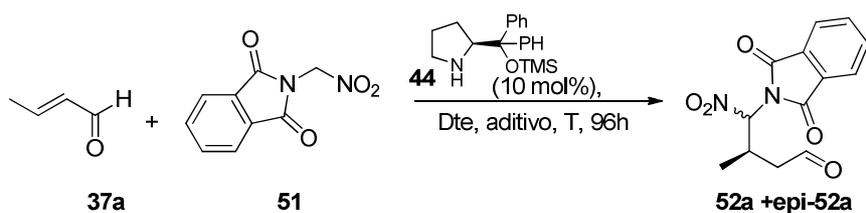


Figura 3. 5: Cromatograma de HPLC para los enantiómeros de la mezcla de diastereoisómeros de **53a** y cromatograma de **53a** sintetizado por adición conjugada enantioselectiva.

A continuación, se pasó a estudiar la influencia del resto de factores que pueden influir en el curso de la reacción como el disolvente, temperatura, aditivos, etc. (Esquema 3.29, Tabla 3.6).



Esquema 3. 29

Tabla 3. 6: Influencia del disolvente, aditivo y temperatura en la reacción.

Entrada	Aditivo	Dte.	T	Rdto. (%)	rd	ee(%) ^a (53a/epi-53a)
1	---	CHCl ₃	ta	50	1:1	85/85
2	---	Tolueno	ta	33	1:1	84/84
3	---	EtOH	ta	55	1:1	84/84
4	---	Tolueno	4°C	50	1:1	85/85
5	---	EtOH	4°C	60	1:1	90/90
6	LiOAc	EtOH	4°C	<10	nd ^c	nd ^c
7	NaOAc	EtOH	4°C	<10	nd ^c	nd ^c
8	Et ₃ N	EtOH	4°C	<10	nd ^c	nd ^c
9	PhCO ₂ H	EtOH	4°C	46	1:1	86/86
10	---	CF ₃ CH ₂ OH	4°C	<10	nd ^c	nd ^c
11	---	<i>i</i> -PrOH	4°C	- ^b	nd ^c	nd ^c
12	---	(CF ₃) ₂ CHOH	4°C	15	1:1	nd ^c
13	---	(CF ₃)Ph	4°C	45	1:1	85/85

^aMedido por HPLC tras derivatizar al acetal **53a**. ^bSe recuperó el producto de partida inalterado. ^cnd: no determinado.

Como puede observarse en la tabla, se probaron disolventes de diferentes características siendo un disolvente polar prótico, EtOH, el que ofrecía el mejor resultado en cuanto a rendimiento de la reacción (Entradas 1-3). Con respecto a la temperatura de reacción, al operar a 4°C se observó un ligero aumento en el rendimiento tanto en tolueno como en EtOH, favoreciéndose en este caso la enantioselectividad (Entradas 4 y 5).

A continuación, se valoró la posibilidad de añadir aditivos a la reacción. El uso de bases, que podían favorecer la desprotonación del nucleófilo, se tradujo en la formación de trazas del aducto Michael (Entradas 6-9). El empleo de ácido benzoico como cocatalizador tampoco condujo a la formación del producto deseado (Entrada 10).

En este punto, al quedar patente que las mejores condiciones implicaban un disolvente polar prótico en ausencia de aditivo, se decidió testar el uso de otros disolventes de similares características como el trifluoroetanol, isopropanol, hexafluoroisopropanol y un disolvente con propiedades solvatantes similares a CH₂Cl₂ y de menor impacto ambiental como trifluorotolueno³⁹ (Entradas 10-13). Sólo en este último caso se obtuvo un rendimiento moderado del 45% con un ligero descenso en la enantioselectividad si se compara con el empleo de EtOH como disolvente (entrada 5). Por lo tanto, las mejores condiciones son el empleo del catalizador **44**, en etanol, a 4°C durante cuatro días de reacción. En todos los casos la relación diastereomérica fue de 1:1 pero, como ya se ha comentado, en nuestro caso no suponía un problema.

³⁹ Ogawa, A.; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 450.

El siguiente paso en nuestras investigaciones consistió en la extensión de la metodología a diversos aceptores Michael con sustituyentes de diferente naturaleza en posición β . (Esquema 3.30, Tabla 3.7).

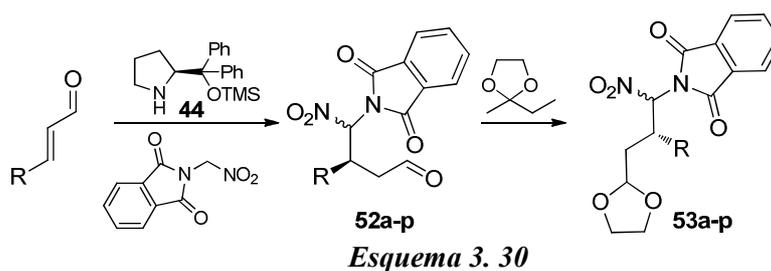
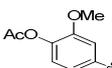
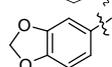


Tabla 3. 7: Extensión de la metodología.

Entr.	Sustrato	R	Rdto.(%)	rd	Rdto.(%)	rd	ee(%)
			52	52	53	53	
1	37a	Me	60	1:1	80	1:1	90/90 ^d
2	37b	Et	20	1:1	80	1:1	95/95 ^d
3	37c	<i>n</i> -Bu	- ^a	---	---	---	---
4	37j	Ph	80	5:2	85	5:3	90/90 ^e
5	37k	<i>o</i> -OMePh	84	5:1	83	2:1	92/92 ^e
6	37l	<i>p</i> -OMePh	80	5:1	80	5:1	96/96 ^e
7	37m	2-furilo	80	5:4	76	3:1	88/88 ^d
8	37n		nd ^b	nd ^b	78 ^c	5:1	96/96 ^e
9	37ñ		nd ^b	nd ^b	78 ^c	3:1	90/90 ^e
10	37o	<i>o</i> -NO ₂ Ph	nd ^b	nd ^b	30 ^c	3:1	96/96 ^e
11	37p	<i>p</i> -NO ₂ Ph	nd ^b	nd ^b	22 ^c	2:1	86/86 ^e

^aSe recuperó el producto de partida inalterado. ^bNo determinado. ^cRendimiento en dos pasos. ^dMedido tras derivatización al acetal correspondiente **53/epi-53**. ^eMedido tras derivatización a la oxima correspondiente **55 Z/E**.

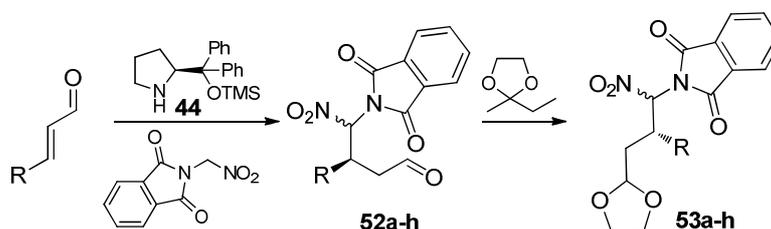
En cuanto al empleo de electrófilos con cadenas alquílicas en β del aceptor Michael, un aumento del tamaño condujo a una caída drástica en el rendimiento, de tal forma que el *trans*-2-heptenal no sufrió la transformación deseada (Tabla 3.7, Entradas 2 y 3). El comportamiento de aceptores con sustituyentes aromáticos en β , sin embargo, fue muy interesante. Así, el empleo de cinamaldehído condujo a la formación del aducto Michael **52j** con excelente rendimiento y diastereocontrol (Entrada 4). La presencia de sustituyentes aromáticos electrodonantes o electroaceptores en el proceso de adición conjugada mostró una gran influencia en la reactividad. Aductos con un sustituyente electrodonador (Entradas 5 y 6) o con un sustituyente heteroarílico (Entrada 7), mostraron una reactividad y diastereocontrol similar al presentado por el cinamaldehído. Cuando el sustituyente aromático estaba activado por dos grupos, el aislamiento del aducto conjugado fue difícil por lo que se optó por formar el acetal sin purificación previa. El rendimiento de los dos pasos adición conjugada/protección fue comparable o incluso algo superior a los casos anteriores (Entradas 8 y 9).

La presencia de sustituyentes aromáticos deficientes de electrones disminuyó la reactividad de manera considerable observándose que la reacción se ralentizaba y quedaba producto de partida sin reaccionar aun empleando largos tiempos de reacción. En ninguno de estos casos pudo aislarse el correspondiente aducto se caracterizándose tras su derivatización a los acetales (Entradas 10 y 11)

Las enantioselectividades fueron excelentes en todos los casos pudiéndose determinar bien sobre el correspondiente acetal **53** o sobre posteriores derivatizaciones del mismo como se comentará más adelante.

A continuación, se llevó a cabo una batería de ensayos adicionales con objeto de mejorar los resultados en aceptores alifáticos, sobre el electrófilo modelo

trans-2-pentenal. La reacción se realizó en presencia de DBU y DABCO, bases que promovieran la desprotonación, y en etanol y cloroformo encontrándose que el empleo de un 10mol% de DABCO en cloroformo rendía **52b** con un rendimiento del 80% y un 90% de exceso enantiomérico, por lo que se aplicaron dichas condiciones sobre aldehídos de cadena alifática. (Esquema 3.31, Tabla 3.8)



Esquema 3. 31

Tabla 3. 8: Extensión de la metodología sobre aldehídos alifáticos.

Entr.	Sustrato	R	Rdto.(%)		rd		ee(%)
			52	52	53	53	
1	37a	Me	70	1:1	85	1:1	85/85 ^b
2	37b	Et	88	1:1	80	1:1	90/90 ^b
3	37c	<i>n</i> -Pr	80	1:1	83	1:1	93 ^c
4	37d	<i>n</i> -Bu	88	1:1	70	1:1	93 ^c
5	37e	<i>n</i> -(C ₅ H ₁₁)	82	1:1	81	1:1	92 ^c
6	37f	<i>n</i> -(C ₆ H ₁₃)	73	1:1	80	1:1	95 ^c
7	37i	<i>n</i> -(C ₇ H ₁₅)	70	1:1	82	1:1	92 ^c
8	37g	<i>n</i> -(C ₈ H ₁₇)	70	1:1	70	1:1	93 ^c
9	37h	(<i>Z</i>)-Hex-3-enil	78	1:1	70	5:1	94 ^c

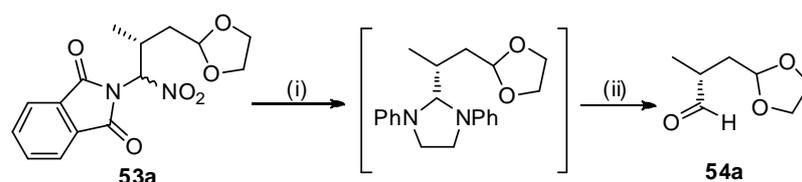
^aRendimiento en dos pasos. ^bMedido tras derivatización al acetal correspondiente **53/epi-53**.

^cMedido tras derivatización a la oxima correspondiente **55 E**.

Como puede observarse en la tabla, los rendimientos fueron de buenos a excelentes en todos los casos. A excepción del sustituyente metilo (Tabla 3.8,

Entrada 1), las enantioselectividades fueron muy altas manteniéndose en torno al 93%.

Una vez se dispuso de una amplia gama de aductos Michael, tanto alifáticos como aromáticos, se procedió al estudio de la transformación del grupo nitrometilftalimido en formilo. Para ello en primer lugar el acetal **53a** se trató con 1,2-dianilinoetano³³ obteniéndose la imidazolidina esperada a la que, sin purificación previa, se le añadió ácido *p*-toluensulfónico monohidratado aislándose el aldehído **54a**. (Esquema 3.32)



Reactivos y condiciones: (i) 1,2-dianilinoetano (1.5eq.), Na₂CO₃ (1.1eq.), MeOH:H₂O 5:1, reflujo, 2h. (ii) Ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (2.0eq.), CH₂Cl₂:acetona 1:1.

Esquema 3. 32

Paralelamente se sintetizó la mezcla racémica de **54a** + *ent*-**54a** para poder comprobar si esta última transformación transcurría sin pérdida de pureza óptica. Tras someter **54a** a las mejores condiciones de separación en HPLC (columna Chiralpak AD-H, flujo 1mL/min, eluyente hexano/*i*-PrOH 90:10) se observó que la reacción cursaba con cierto grado de racemización. Dicho inconveniente pudo solventarse al disminuir la temperatura y llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas, obteniéndose **54a** con un exceso enantiomérico igual al del aducto de adición conjugada. Además, en este punto también se pudo asignar la configuración absoluta del nuevo centro estereogénico creado en los productos mayoritarios de adición conjugada por correlación química. Cuando se comparó el

valor de rotación óptica descrito en la bibliografía⁴⁰ para el enantiómero *R* de **54a** ($[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ bibl.: -14.7 (c=1.33, CHCl₃)), con el obtenido en nuestro caso ($[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ obs.: -11.0 (c=0.40, CHCl₃)) se pudo determinar que el nuevo centro creado era de configuración *R* y se extendió al resto de aductos Michael sintetizados.

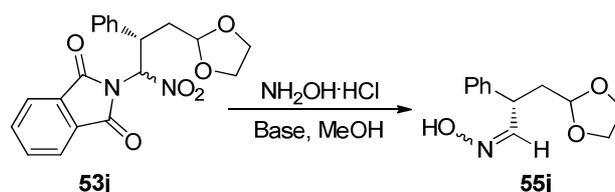
Estas condiciones de reacción se aplicaron sobre el acetal **53j** para comprobar que la estrategia era válida también para aldehídos con sustituyentes aromáticos, sin embargo, al seguir el procedimiento establecido con anterioridad, se observó una pérdida de un 18% en el exceso enantiomérico presumiblemente debida a la acidez del protón en α al anillo aromático. Con objeto de evitar dicha pérdida de pureza óptica en la obtención de **54j**, se modificaron algunas variables de la reacción:

- Se realizó la reacción a 0°C aislándose un intermedio cuya estructura no se pudo identificar.
- Se usaron FeCl₃ y BF₃, ácidos de Lewis que podían coordinarse al grupo ftalimido y facilitar su salida como grupo saliente, pero la reacción no evolucionó.
- Se probó una base más fuerte que el carbonato sódico, el metóxido sódico a 0°C pero no se obtuvo el producto.

En este punto, una revisión bibliográfica mostró que una manipulación conveniente del grupo nitrometilftalimido podría dar lugar a oximas, lo que mostraría que el nucleófilo utilizado puede considerarse equivalente sintético del grupo *N*-hidroxiiminometilo.

⁴⁰ Clive, D. L. J.; Murthy, K. S. K.; Wee, A. G. H.; Prasad, J. S.; da Silva, G. V. J.; Majewski, M.; Anderson, P. C.; Evans, C. F.; Haugen, R. D.; Heerze, L. D.; Barrie, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3018. Valor facilitado por el autor del artículo.

Cuando se probaron las condiciones descritas en la bibliografía,³³ en las que se usaba K_2CO_3 como base, sobre **53j** trabajando a temperatura ambiente, el exceso enantiomérico descendió hasta un 80% (Tabla 3.9, Entrada 1).

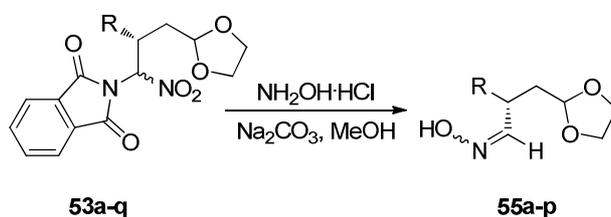


Esquema 3. 33

Tabla 3. 9: Estudio de la base en la formación de oximas.

Entrada	Base	T	t	Rdto.(%)	ee(%)
1	K_2CO_3	ta	48h	80	80
2	Cs_2CO_3	ta	16h	30	64
3	Na_2CO_3	ta	16h	80	90
4	KOH	ta	16h	20	74

El empleo de otras bases como carbonato de cesio e hidróxido potásico también supuso un descenso en el exceso enantiomérico (Entradas 2 y 4). Sin embargo el carbonato sódico permitió obtener **55j** con un 90% de exceso enantiomérico, pero como mezcla de los isómeros *Z/E* 10:6, siendo mayoritaria la oxima de configuración *E*. Una vez establecido el protocolo de transformación, se extendió la metodología al resto de acetales sintetizados. Hay que indicar, además, que en las oximas se pudo medir el exceso enantiomérico de aquellos compuestos para los que no se habían encontrado condiciones de separación en el acetal (Esquema 3.34, Tabla 3. 10).



Esquema 3. 34

Tabla 3. 10: Síntesis de oximas.

Entr.	R	Producto	Rdto.(%)	rd(Z/E)	ee(%) (Z/E)
1	Me	55a	65	3:1	90/90
2	Et	55b	65	8:1	95
3	<i>n</i> -Pr	55c	68	7:1	93
4	<i>n</i> -Bu	55d	68	10:1	93
5	<i>n</i> -(C ₅ H ₁₁)	55e	90	10:1	92
6	<i>n</i> -(C ₆ H ₁₃)	55f	70	10:1	95
7	<i>n</i> -(C ₇ H ₁₅)	55i	76	10:1	92
8	<i>n</i> -(C ₈ H ₁₇)	55g	70	10:2	93
9	(<i>Z</i>)-Hex-3-enil	55h	65	10:2	94
10	Ph	55j	82	10:6	90/90
11	<i>o</i> -OMePh	55k	65	1:0	94
12	<i>p</i> -OMePh	55l	71	1:0	96
13	2-furilo	55m	75	3:1	88/88
14	4-OAc-3-OMePh	55n	72 ^a	1:0	96 ^b
15	3,4-OCH ₂ OPh	55ñ	75	7:2	90/90
16	<i>o</i> -NO ₂ Ph	55o	60	1:0	96
17	<i>p</i> -NO ₂ Ph	55p	60	2:1	86/86

^aEl sustituyente de la oxima obtenida es 4-hidroxi-3-metoxifenilo. ^bMedido tras derivatizar a 4-acetoxi-3-metoxi oxima *N*-acetilada.

Como puede observarse en la tabla, en todos los casos el rendimiento fue de bueno a excelente con valores de exceso enantiomérico superiores al 86% para los isómeros *Z/E* en el caso de obtener ambos. La diastereoselectividad, en la formación de la oxima, fue elevada en casi todos los casos estudiados y en algunos particulares de sustituyentes aromáticos se obtuvo tan solo el isómero *E* de la oxima (Entradas 11 y 13-15).

El último paso en nuestras investigaciones se centró en la obtención de los aldehídos objetivo a partir de las oximas recién sintetizadas, transformación que en nuestro caso no es trivial ya que la estrategia elegida, del gran número de metodologías descritas,⁴¹ tiene que ser compatible con la integridad del centro estereogénico creado.

En primer lugar se trató **55j** con bisulfito sódico en las condiciones descritas en la bibliografía³³ (Tabla 3.11, Entrada 1) no observándose formación del producto. Modificaciones en las condiciones tampoco condujeron a la obtención del aldehído objetivo (Entradas 2 y 3). Otra alternativa es el empleo de nitrato de hierro (III) nonahidratado⁴² en presencia de una cantidad catalítica de bromuro potásico. En este caso, se obtuvieron tan solo trazas del aldehído esperado (Entradas 4 y 5). El empleo de anhídrido bencenoselénico (BSA)⁴³ (Entrada 6) y el reactivo de yodo hipervalente IBX⁴⁴ (Entrada 7) tampoco rindieron el aldehído **54j**. Sin embargo, un resultado esperanzador se obtuvo al tratar con ozono⁴⁵ **55j** si bien se observó una pérdida de pureza óptica en el producto de reacción debido a que el

⁴¹ Para una revisión: Corsaro, A.; Chiacchio, U.; Pistar, A.; Chiacchio, U.; Pistarà, V. *Synthesis* **2001**, *13*, 1903.

⁴² Ghorbani-Chroghamarani, A.; Shiri, L.; Zeinivand, J. *Bull. Korean. Chem. Soc.* **2008**, *12*, 2496.

⁴³ Barton, D. H. R.; Okano, T.; Parekh, S. I. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 823.

⁴⁴ Moriarty, R. M.; Prakash, O.; Vavilikolanu, R. *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 5493.

⁴⁵ Freeman-Cook, K. D.; Halcomb, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8567,

aldehído mostró ser inestable configuracionalmente a temperatura ambiente, habiendo de ser guardarlo a bajas temperaturas y bajo atmósfera inerte (Entrada 8).



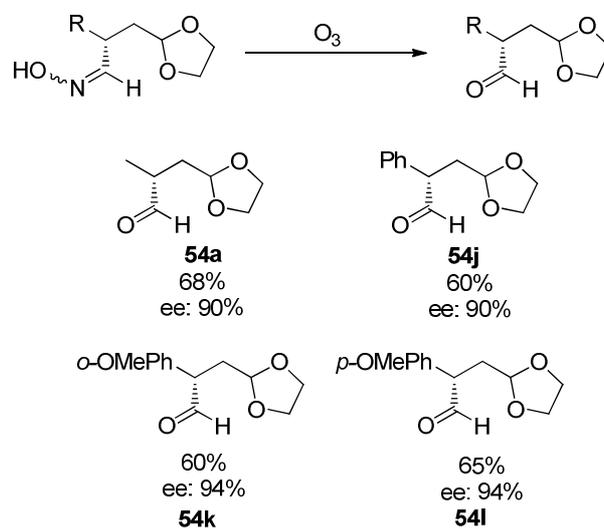
Esquema 3. 35

Tabla 3. 11: Transformación del grupo *N*-hidroxiiminometilo a formilo.

Entrada	Reactivo	Condiciones	Rdto.(%)	ee(%)
1	NaHSO ₃	EtOH:H ₂ O 1:1, reflujo, 24h	- ^a	---
2	NaHSO ₃	EtOH:H ₂ O 1:1, ta, 24h	- ^a	---
3	NaHSO ₃	EtOH 1:1, ta, 24h	- ^a	---
4	Fe(NO ₂) ₃ ·9H ₂ O	KBr(cat.), CH ₂ Cl ₂ , 1h	trazas	nd ^b
5	Fe(NO ₂) ₃ ·9H ₂ O	KBr(cat.), CH ₂ Cl ₂ :H ₂ O 1:1, 1h	trazas	nd ^b
6	BSA	CHCl ₃ anhidro, 24h	trazas	nd ^b
7	IBX	AcOEt, 5h	trazas	nd ^b
8	O ₃	CH ₂ Cl ₂ , 15min	30	50

^aSe recuperó el producto de partida inalterado. ^bNo determinado

Esta transformación se aplicó a una serie de oximas tanto alifáticas como aromáticas obteniendo en todos los casos los aldehídos con buenos rendimientos y sin racemización del centro. (Esquema 3.36)



Esquema 3. 36

4.3 Aspectos mecanísticos de la adición conjugada organocatalítica enantioselectiva.

La adición conjugada de los dos nucleófilos estudiados en este capítulo cursa a través de activación vía ión iminio. En ambos casos, el catalizador óptimo es aquel que posee grupos voluminosos en C-2 que favorece la formación del ión iminio de configuración *E* y bloquea una de las caras del aceptor impidiendo el acceso del nucleófilo por ella. (Figura 3.6)

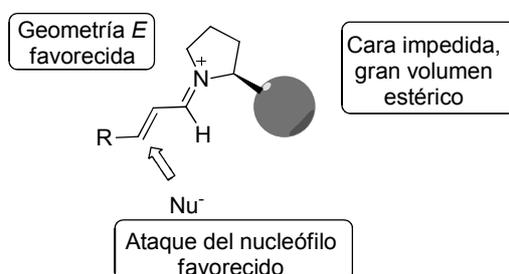


Figura 3. 6

Los resultados estereoquímicos obtenidos en las adiciones conjugadas estudiadas muestran que la reacción de ambos nucleófilos cursa a través de un mismo ciclo (Figura 3.7). Así, el catalizador se une al aldehído α,β -insaturado, electrófilo poco activo, formando un ión iminio. Dicho catión, más reactivo, es atacado por el nucleófilo por la cara menos impedida formándose una enamina que captura una molécula de agua dando lugar al compuesto final, enantioméricamente enriquecido, tras un último paso de hidrólisis. Este mecanismo explica, además, la configuración R obtenida para ambos nucleófilos en los aductos Michael.

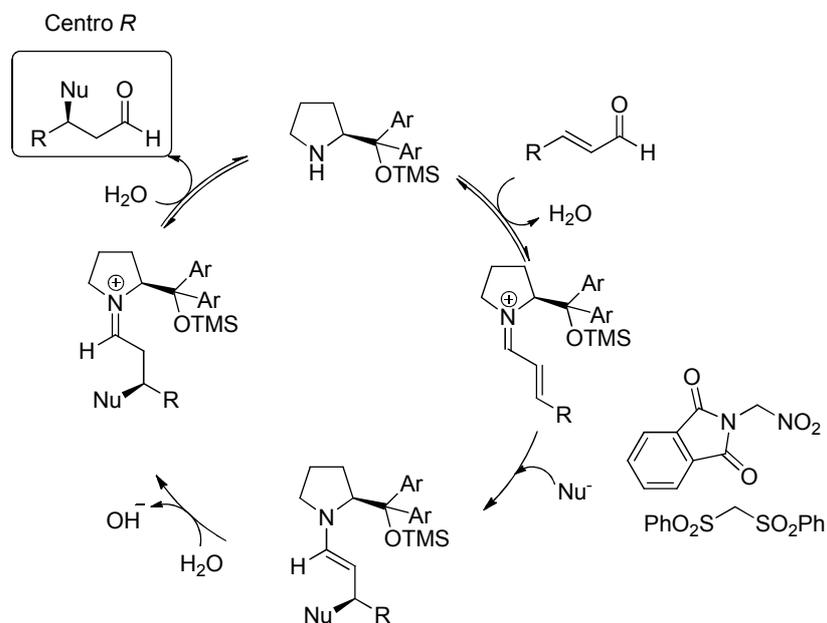


Figura 3. 7

5. CONCLUSIONES.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en este capítulo podemos extraer una serie de conclusiones.

1. La organocatálisis vía ión iminio es una herramienta eficaz para la adición conjugada enantioselectiva de equivalentes sintéticos de aniones acilo. El equivalente empleado debe tener una acidez elevada para que la adición directa tenga lugar.

2. La adición de bis(fenilsulfonil)metano sobre aldehídos alquílicos α,β -insaturados cursa con rendimientos moderados y excelentes

enantioselectividades requiriendo solamente un pequeño exceso del enal y el empleo de un aminocatalizador comercial accesible en ambas formas enantioméricas. Si bien no ha sido posible mostrar que este nucleófilo sea un equivalente sintético de grupo formilo, la manipulación selectiva de los grupos funcionales presentes en los aductos Michael permiten acceder a *building blocks* de alto potencial sintético como fenilsulfonas.

3. Se ha puesto a punto un protocolo aminocatalítico enantioselectivo altamente eficaz para llevar a cabo la β -hidroxiiminometilación formal de aldehídos α,β -insaturados usando *N*-(nitrometil)ftalimida como equivalente sintético del grupo *N*-hidroxiiminometilo. Esta metodología representa el primer caso en el empleo de un anión equivalente de hidroximoílo como donante Michael en reacciones catalíticas enantioselectivas de adición conjugada. La metodología es extensible a aldehídos de diferente naturaleza tanto alifáticos como aromáticos.

4. El tratamiento con ozono de las oximas obtenidas, demuestra que el anión derivado de *N*-(nitrometil)ftalimida es, además, equivalente sintético de anión formilo.

4

Conclusiones finales

Si bien en cada capítulo se han expuesto las conclusiones específicas para cada uno de los ítems investigados, consideramos que pueden extraerse unas conclusiones generales del trabajo “*Adición conjugada asimétrica de equivalentes umpolung de acilo y carboxilo. Auxiliares quirales vs organocatálisis*”.

1. La adición conjugada de equivalentes sintéticos que proporcionen derivados 1,4-dioxigenados puede llevarse a cabo con elevado estereocontrol mediante un proceso diastereoselectivo empleando enamidas de (*S,S*)-(+)-seudoefedrina, actuando el aminoalcohol como auxiliar quiral, y en un proceso organocatalítico enantioselectivo utilizando como aceptores aldehídos α,β -insaturados.

2. Derivados de heteroarillitio son excelentes equivalentes sintéticos *umpolung* de ácidos carboxílicos oxigenados en C-4 mediante adición conjugada controlada por el auxiliar quiral (*S,S*)-(+)-seudoefedrina.

3. La adición conjugada organocatalítica enantioselectiva de *N*-(nitrometil)ftalimida sobre aldehídos α,β -insaturados muestra, por primera vez, el empleo de un nucleófilo como equivalente sintético del grupo *N*-hidroximoílo.

4. La transformación del grupo *N*-hidroximoílo es una evidencia de que la *N*-nitrometilftalimida es, además, un equivalente sintético del grupo formilo.

5. Los derivados 1,4-dioxigenados obtenidos por ambas metodologías han mostrado ser excelentes *building blocks* para la síntesis de derivados de interés heterocíclicos y de cadena abierta, mediante la adecuada manipulación de los grupos funcionales presentes.

5

Experimental.

- 1. Técnicas experimentales.**
 - 2. Síntesis de las enamidas de (*S,S*)-(+)-seudoefedrina.**
 - 3. Adición conjugada de 2-litio-1,3-ditianos.**
 - 4. Adición conjugada asimétrica de equivalentes sintéticos de anión hidroxicarbonilo.**
 - 5. Derivatización de los aductos.**
 - 6. Adición conjugada enantioselectiva organocatalítica de bis(fenilsulfonil)metano sobre aldehídos α,β -insaturados.**
 - 7. Adición conjugada enantioselectiva organocatalítica de *N*-nitrometilftalimida sobre aldehídos α,β -insaturados.**
-

1. TÉCNICAS EXPERIMENTALES.

RMN: Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón y carbono (RMN- ^1H y RMN- ^{13}C) monodimensionales y/o bidimensionales se realizaron a 20-25°C en un espectrómetro Bruker AC-300 (300MHz para ^1H y 75.5MHz para ^{13}C) o en un espectrómetro Bruker AC-500 (500MHz para ^1H y 125.7MHz para ^{13}C) utilizando cloroformo deuterado como disolvente y patrón interno: CDCl_3 , $\delta = 7.26$ (^1H) y 77.0 ppm (^{13}C). Los desplazamientos químicos están dados en δ (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en hercios (Hz). Los espectros de RMN- ^{13}C se realizaron con desacoplamiento total de protón, empleando experimentos DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer) para la asignación de los distintos tipos de carbono. Asimismo, se realizaron espectros NOESY, COSY y HSQC para la asignación de las señales.

IR: Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrómetro Perkin Elmer 1600 y Perkin Elmer Spectrum BX FTIR, en el intervalo de 4000 a 400 cm^{-1} con una resolución de 4 cm^{-1} , por deposición de una disolución saturada en CH_2Cl_2 del analito seguido de evaporación del disolvente (film) para los aceites o en pastilla de KBr para los sólidos. En cada caso únicamente se citan las bandas de absorción más características dadas en unidades de cm^{-1} .

EM: Los espectros de masas se registraron utilizando condiciones de impacto electrónico (IE) o ionización química (IQ) a 70eV. Los análisis GC-MS se realizaron con un cromatógrafo Hewlett Packard 5973 o un cromatógrafo Agilent 7890A usando una columna TRB-1 (100% metil polisiloxano, 30m x 0.25mm x 0.25 μm). Los espectros de masas de alta resolución (EMAR) fueron realizados por los Servicios Generales de Espectroscopía de Masas de la Universidad del País

Vasco en un espectrómetro de masas con un analizador de tiempo de vuelo (TOF) (Modelo GTC de micromasas) en condiciones de impacto electrónico (IE) a 70eV o ionización química (IQ) a 230eV (metano como gas reactivo, modo positivo). Los datos obtenidos están expresados en unidades de masa (m/z) y los valores entre paréntesis corresponden a las intensidades relativas respecto del pico base (100%).

P.f.: Los puntos de fusión se midieron en un aparato Büchi Melting Point 540 en tubos capilares abiertos y se encuentran sin corregir.

Polarimetría: Los valores de rotación óptica se midieron en un polarímetro Perkin-Elmer 241 y Jasco P-2000 a 20°C con una lámpara de sodio a 589nm, en una celda de 1 dm y con la muestra en el disolvente y a la concentración que se indica en cada caso.

Análisis Elemental: Los microanálisis se efectuaron en un analizador elemental Perkin-Elmer 2400 CHN.

HPLC: La cromatografía líquida de alta resolución en fase quiral se llevó a cabo empleando un cromatógrafo Waters 600A con detector de fotodiodos (Waters 996) y un cromatógrafo Waters 2695 con detector de fotodiodos (Waters 2998), utilizando columnas Chiralcel OJ-H, Chiralcel OJ, Chiralpak AD-H, Chiralpak IC y Chiralpak IA de 0.46 cm x 25 cm, en las condiciones indicadas en cada caso.

Varios: Las reacciones se monitorizaron por cromatografía en capa fina con cromatofolios de silicagel Merck 60 F₂₅₄, utilizando como revelador luz UV ($\lambda=254\text{nm}$ y 360nm) o reactivos como ácido fosfomolibdico, *p*-anisaldehído y/o

reactivo de Dragendorff.¹ Para las separaciones cromatográficas en columna se utilizó silicagel Merck 60.²

Los disolventes empleados se purificaron y secaron previamente a su utilización siguiendo los procedimientos descritos en la bibliografía.³

Los reactivos organolíticos fueron periódicamente valorados con ácido difenilacético⁴ antes de su uso. El resto de reactivos se utilizaron sin purificación previa.

El argón utilizado en las reacciones que se llevaron a cabo bajo atmósfera inerte se secó previamente haciéndolo pasar a través de una precolumna de P₂O₅ y una columna de KOH y CaCl₂. Todo el material de vidrio necesario fue secado, antes de ser utilizado, en un horno a 140 °C durante 12 horas, y enfriado en atmósfera deshumificada. Las transferencias de disolventes o disoluciones se hicieron mediante jeringa, o vía cánula.⁵

¹ Stahl, E. *Thin Layer Chromatography*, Springer-Verlag, Berlín, 1969.

² Still, W. C.; Kann, H.; Mitra, A. J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

³ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Oxford, 1997.

⁴ Schlosser, M. en *Organometallics in Synthesis. A Manual*, Schlosser, M. Ed., John Wiley & Sons, West Sussex, 2002. p. 1.

⁵ Kramer, G. W.; Levy, A. B.; Midland, M. M. *Organic Synthesis via Boranes*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1975.

2. SÍNTESIS DE LAS ENAMIDAS DE (S,S)-(+)-SEUDOEFEDRINA.

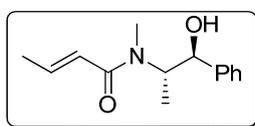
2.1 Síntesis de las enamidas 1a y 1e.

Procedimiento general:

Sobre una disolución de (S,S)-(+)-seudoefedrina (59.3mmol) y trietilamina (71.2mmol) en THF (100mL) anhidro bajo atmósfera de argón, se adicionó gota a gota una disolución de cloruro de *trans*-crotonoílo (59.3mmol) en THF (10mL) durante 45 minutos. La mezcla se agitó durante 90 minutos a -20°C y se paró la reacción con NH_4Cl (20mL). A continuación se diluyó con agua (50mL), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x10mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida, obteniéndose la amida deseada como un sólido cristalino blanco.

(+)-(1'S, 2'S)-N-(2'-Fenil-2'-hidroxi-1'-metiletil)-N-metilbut-2-enamida (1a).

Siguiendo el procedimiento general, a partir de (S,S)-(+)-seudoefedrina (10.0g, 59.3mmol), trietilamina (9.9mL, 71.2mmol) y cloruro de *trans*-crotonoílo (6.4mL, 59.3mmol) se obtuvo la amida **1a** deseada como un sólido blanco cristalino (13.8g, 59.2mmol).



Rendimiento: >99 %.

P.f.: 96-98°C (hexanos/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D^{20}$: +148.6 (c=0.39, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): (proporción de rotámeros 3:1; *rotámero minoritario) 0.98*, 1.09 (d, 3H, *J*=6.7Hz, CH₃CHN); 1.89 (d, 3H, *J*=6.7Hz, CH₃CH=CH); 2.87, 2.94* (s, 3H, NCH₃); 4.49 (m, 1H, CH₃CHN); 4.60 (d, 1H, *J*=7.5Hz, CHOH); 6.19, 6.36* (d, 1H, *J*=16.2Hz, CH=CHCO); 6.80-6.93 (m, 1H, CH=CHCO); 7.18-7.25 (m, 5H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ, ppm): (proporción de rotámeros 3:1; *rotámero minoritario) 14.5, 15.2* (CH₃CH); 18.3 (CH₃CHNCO); 33.0 (NCH₃); 58.8 (CH₃CHNCO); 75.6 (CHOH); 122.2 (CHCO); 127.1, 127.3, 128.5, 141.0* (C_{arom}-H); 142.7 (C_{arom}-C); 168.5*, 169.2 (CO).

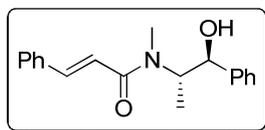
IR (KBr), cm⁻¹: 3358 (OH), 1657 (C=O), 1597 (C=C).

EM (IE) m/z (abundancia relativa): 58 (100), 69 (33), 91 (1), 112 (6), 126 (57), 147 (1), 215 (1, M⁺-18).

Análisis Elemental: Calculado para C₁₄H₁₉NO₂: C, 72.07; H, 8.21; N, 6.00.
Encontrado: C, 71.77; H, 8.40; N, 5.96.

(+)-(1'S,2'S)-3-Fenil-N-(2'-fenil-2'-hidroxi-1'-metiletil)-N-metilprop-2-enamida (1e).

Seguendo el procedimiento general, a partir de (*S,S*)-(+)-seudoefedrina (5.0g, 29.6mmol), trietilamina (4.8mL, 35.6mmol) y cloruro de *trans*-cinamoílo (5.0g, 29.6mmol) se obtuvo la enamida **1e** deseada como un sólido blanco cristalino (4.5g, 15.2mmol).



Rendimiento: 51 %.

P.f.: 128-130°C (hexanos/AcOEt 1:1).

[α]_D²⁰: +145.4 (c=0.20, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ , ppm): (proporción de rotámeros 3:1; *rotámero minoritario) 1.06*, 1.15 (d, 3H, *J*=6.7Hz, CH₃CHNCO); 3.03, 3.06* (s, 3H, NCH₃); 4.55-4.70 (m, 2H, CHOH + CH₃CHN); 6.81, 6.95* (d, 1H, *J*=15.5Hz, CHCO); 7.41 (m, 10H, H_{arom}); 7.62*, 7.71 (d, 1H, *J*= 5.5Hz, PhCH).

RMN-¹³C (δ , ppm): (proporción de rotámeros 3:1; *rotámero minoritario) 14.7, 15.5* (CH₃CHN); 32.7 (NCH₃); 58.8 (CH₃CHNCO); 76.7 (CHOH); 117.8, 118.7* (CHCO); 126.4, 126.8, 127.7, 127.9, 128.4, 128.6, 128.7, 129.3, 129.8 (C_{arom}-H); 135.0, 135.1*, 141.1*, 141.7 (C_{arom}-C); 142.3*, 143.3 (PhCH), 168.4*, 169.0 (CO).

IR (KBr), cm^{-1} : 3358 (OH), 1657 (C=O), 1597 (C=C).

EM (IE) m/z (abundancia relativa): 58 (22), 77 (27), 79 (10), 103 (31), 131 (100), 148 (1), 188 (42), 278 (2, M^+-18), 296 (1, M^+).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: C, 77.26; H, 7.17; N, 4.74. Encontrado: C, 77.52; H, 7.41; N, 4.96.

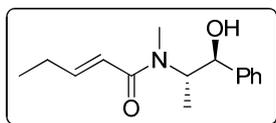
2.2. Síntesis de las enamidas 1b y 1c.

Procedimiento general:

Sobre una disolución del ácido carbonílico (31.3mmol) en CH_2Cl_2 (40mL) se añadió cloruro de oxalilo (37.6mmol) durante 1h y a continuación se eliminaron los volátiles a presión reducida. El cloruro de ácido resultante, sin purificación previa, se disolvió en THF (10mL) y se adicionó gota a gota, durante 45 minutos, sobre una disolución de (*S,S*)-(+)-seudoefedrina (31.3mmol) y trietilamina (37.6mmol) en THF (100mL) anhidro, bajo atmósfera de argón, a -20°C . La mezcla se agitó durante 90 minutos a esta temperatura y se paró la reacción con NH_4Cl (10mL). A continuación se diluyó con agua (30mL), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x15mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida, obteniéndose la amida deseada.

(+)-(1'S,2'S)-N-(2'-Fenil-2'-hidroxi-1'-metiletil)-N-metilpent-2-enamida (1b).

Según el procedimiento general, el ácido *trans*-pent-2-enoico se trató con cloruro de oxalilo (3.3mL, 37.6mmol) para formar el cloruro de *trans*-pent-2-enoílo. Dicho cloruro se hizo reaccionar con (*S,S*)-(+)-pseudoefedrina (5.0g, 31.3mmol) en presencia de trietilamina (6.3mL, 37.6mmol) obteniéndose la amida **1b** deseada como un sólido blanco (5.3g, 20.2mmol).



Rendimiento: 95 %.

P.f.: 95-97°C (hexanos/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D^{20}$: +121.2 (c=0.50, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): (proporción de rotámeros 3:1; *rotámero minoritario) 0.93*, 0.97 (d, 3H, *J*=6.7Hz, CH₃CHN); 1.07 (t, 3H, *J*=14.6Hz, CH₃CH₂); 2.19-2.25 (m, 2H, CH₃CH₂); 2.88, 2.94* (s, 3H, NCH₃); 4.40-4.52 (m, 1H, CH₃CHN); 4.59 (d, *J*=8.3Hz, CHOH); 4.69 (sa, 1H, OH); 6.13, 6.31* (d, 1H, *J*=15.1Hz, CHCO); 6.83*, 7.00-7.15 (m, 1H, EtCH); 7.30-7.36 (m, 5H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ, ppm): (proporción de rotámeros 3:1; *rotámero minoritario) 12.3 (CH₃CH₂); 14.3*, 15.2 (CH₃CHN); 25.4 (CH₃CH₂); 32.1 (CH₃N); 57.9, 58.3* (CHN); 75.1*, 76.2 (CHOH); 119.6, 120.1* (CHCO); 126.2*, 126.7, 127.6, 127.9*, 128.1, 128.3 (C_{arom}-H); 141.3*, 142.2 (C_{arom}-C); 146.6*, 148.6 (EtCH); 168.5*, 168.9 (CO).

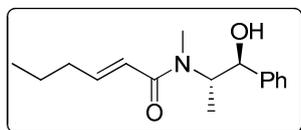
IR (KBr), cm^{-1} : 3358 (OH), 1655 (C=O), 1590 (C=C).

EM (IE) m/z (abundancia relativa): 58 (22), 77 (27), 79 (10), 103 (31), 131 (100), 148 (1), 188 (42), 278 (2, M^+-18), 296 (1, M^+).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: C, 77.26; H, 7.17; N, 4.74. Encontrado: C, 77.52; H, 7.41; N, 4.96.

(+)-(1'S,2'S)-N-(2'-Fenil-2'-hidroxi-1'-metiletil)-N-metilhex-2-enamida (1c).

El ácido *trans*-hex-2-enoico se trató, según el procedimiento general, con cloruro de oxalilo (3.3mL, 37.6mmol) para formar el cloruro de *trans*-hex-2-enoílo. Dicho cloruro se hizo reaccionar con (*S,S*)-(+)-pseudoefedrina (5.0g, 31.3mmol) en presencia de trietilamina (6.3mL, 37.6mmol) obteniéndose la amida **1c** deseada como un sólido blanco (8.0g, 30.9mmol).



Rendimiento: 98 %.

P.f.: 102-103°C (hexanos/AcOEt 1:1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +127.0 ($c=0.30$, CH_2Cl_2).

RMN- ^1H (δ , ppm): (proporción de rotámeros 3:1; *rotámero minoritario) 0.90-1.02 (m, 3H, CH_3CHN); 1.05 (d, 3H, $J=6.3\text{Hz}$, CH_3CH_2); 1.38-1.45 (m, 2H, CH_3CH_2); 2.10-2.20 (m, 2H, EtCH_2); 2.88, 2.90* (s, 3H, NCH_3); 4.40-4.52 (m, 1H,

CHN); 4.55 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$, CHOH); 4.73 (s, 1H, OH), 6.14, 6.29* (d, 1H, $J=15.1\text{Hz}$, CHCO); 6.73*, 6.87 (m, 1H, PrCH); 7.20-7.32 (m, 5H, H_{arom}).

RMN- ^{13}C (δ , ppm): (proporción de rotámeros 3:1; *rotámero minoritario) 13.6 (CH_3CH_2); 14.3, 15.2* (CH_3CHN); 21.4 (CH_3CH_2); 27.2*, 32.2 (NCH_3); 34.4 (EtCH_2); 58.0, 58.4* (CHN); 75.2*, 76.3 (CHOH); 120.8, 121.3* (PrCH); 126.4, 126.7*, 127.4, 128.1*, 128.3 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$); 141.4*, 142.3 ($\text{C}_{\text{arom-C}}$); 145.1*, 147.1 (CHCO); 168.5*, 168.9 (CO).

IR (KBr), cm^{-1} : 3356 (OH), 1654 (CO), 1597 (C=C).

EM (IE) m/z (abundancia relativa): 58 (100), 91 (15), 112 (10), 138 (17), 167 (50), 243 (7, M^+-18), 261 (5, M^+).

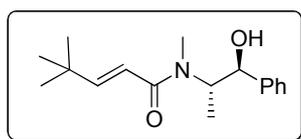
Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_2$: C, 73.53; H, 8.87; N, 5.36. Encontrado: C, 73.21 H, 8.35; N, 5.54.

2.3. Síntesis de la enamida 1d.

(+)-(1'S,2'S)-N-(2'-Fenil-2'-hidroxi-1'-metiletil)-N,4,4-trimetilpent-2-enamida (1d).

Sobre una disolución en CH_2Cl_2 (100mL) de etoxicarbonilmetilentrifenilfosforano (15.0g, 40.9mmol) se añadió 2,2-dimetilpropanal (5.1mL, 45.0mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas. Transcurrido ese tiempo, se dejó atemperar la mezcla y la reacción se paró añadiendo NH_4Cl sat. (10mL) y H_2O (20mL). Seguidamente se separaron las fases

y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x10mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se sometió a purificación por cromatografía líquida flash en columna, obteniéndose (*E*)-4,4-dimetilpent-2-enoato de etilo⁶ (4.8g, 30.8mmol, 75 %) como un aceite incoloro. A continuación se sometió dicho éster (32.3 mmol) a hidrólisis básica con NaOH 4M (20mL) en THF (20mL) y MeOH (1mL) a reflujo durante 4h obteniéndose el ácido *trans*-4,4-dimetilpent-2-enoico, el cual se trató sin purificación previa con cloruro de oxalilo (2.6mL, 29.8mmol) en CH_2Cl_2 (40mL) durante 1h y a continuación se eliminaron los volátiles a presión reducida. El cloruro de acilo resultante se disolvió en THF (10mL) y se adicionó gota a gota, durante 45 minutos, sobre una disolución de (*S,S*)-(+)-pseudoefedrina (3.9g, 24.8mmol) y trietilamina (4.2mL, 29.8mmol) en THF (100mL) anhidro bajo atmósfera de argón a -20°C . La mezcla se agitó durante 90 minutos a -20°C y se paró la reacción con NH_4Cl sat. (10mL). A continuación se diluyó con agua (30mL), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x15mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida, obteniéndose la amida deseada **1d** como un sólido blanco (4.7g, 17.1mmol).



⁶ Tay, M. K.; About-Jaudet, E.; Collignon, N.; Teulade, M. P. Savignac, P. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 1349.

Rendimiento: 67 %.

P.f.: 95-97°C (hexanos/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D^{20}$: +84.2 (c=0.50, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): (proporción de rotámeros 3:1; *rotámero minoritario) 0.88, 0.98* (d, 3H, *J*=6.7Hz, CH₃CHN); 1.06 (d, 9H, *J*=6.7Hz, *t*-Bu); 2.87, 2.91* (s, 3H, NCH₃); 4.47-4.55 (m, 1H, CH₃CHNCO); 4.57 (d, 1H, *J*=7.9Hz, CHOH); 4.75 (s, 1H, OH); 6.10, 6.23* (d, 1H, *J*=14.9Hz, CHCO); 6.73*, 6.87 (dd, 1H, *J*=14.9, 6.7Hz, *t*-BuCH); 7.19-7.33 (m, 5H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ, ppm): (proporción de rotámeros 3:1; *rotámero minoritario) 14.4, 15.2* (CH₃C); 21.4 (CH₃CHN); 31.1 (NCH₃); 32.3, 33.3* (CH₃C); 58.3, 61.1* (CH₃CHN); 75.4 (CHOH); 117.8, 118.3* (CHCO); 126.4, 126.7*, 127.5, 128.0*, 128.1*, 128.4 (C_{arom}-H); 141.3*, 142.1 (C_{arom}-C); 151.6*, 153.6 (*t*-BuCH); 168.7*, 169.3 (CO).

IR (KBr), cm⁻¹: 3364 (OH), 1665 (C=O), 1597 (C=C).

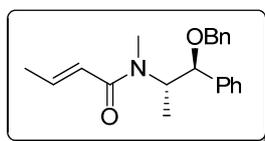
EM (IE) m/z (abundancia relativa): 53 (9), 58 (100), 81 (12), 96 (18), 115 (6), 118 (14), 146 (6), 148 (16), 172 (1), 189 (1), 200 (1), 228 (2), 257 (M - 18)⁺.

Análisis Elemental: Calculado para C₁₇H₂₅NO₂: C, 74.14; H, 9.15; N, 5.09. Encontrado: C, 74.12; H, 9.41; N, 4.98.

2.4. Protección de la función hidroxílica de 1a.

(+)-(1'S,2'S)-N-(2'-Benciloxi-2'-fenil-1'-metiletil)-N-metilbut-2-enamida (6a).

Sobre la enamida **1a** (1.00g, 4.31mmol) disuelta en THF anhidro (15mL) se añadió NaH (0.12g, 5.10mmol) a -78°C y se agitó una hora a esa temperatura. A continuación se añadió bromuro de bencilo (1.25mL, 10.71mmol) y se dejó que alcanzara temperatura ambiente seguido de agitación durante 24 horas. Se añadió una disolución saturada de NH_4Cl (20mL), se diluyó con H_2O (20mL) se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x15mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporó el disolvente a presión reducida obteniéndose **6a** (1.24g, 3.85mmol) tras cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 1:1).



Rendimiento: 92 %.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +74.8 (c=1.20, CH_2Cl_2).

RMN- ^1H (δ , ppm): (proporción de rotámeros 3:1,*rotámero minoritario): 0.90-1.00 (m, 3H, CH_3CHN); 1.80-1.88 (m, 3H, CH_3CH); 2.78 (s, 3H, NCH_3); 4.10 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$, CHOBn); 4.18 (d, 2H, $J=9.5\text{Hz}$, CH_2Ph); 4.18.4.34 (m, 1H, CHCH_3); 4.45 (d, 2H, $J=9.5\text{Hz}$, CH_2Ph); 6.20-6.30 (m, 1H, CHCO); 6.73-6.82 (m, 1H, CH_3CHCH); 7.20-7.33 (m, 10H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ , ppm): (proporción de rotámeros 3:1, *rotámero minoritario): 13.9*, 15.5 (CH₃CHN); 18.1 (CH₂CH); 27.2 (NCH₃); 57.0 (CH₃CHN); 69.9*, 70.0 (CH₂Ph); 81.4*, 81.5 (CHOBn); 122.5*, 123.0 (CHCO); 127.2, 127.4, 127.4, 128.0, 128.5 (C_{arom}-H); 137.6 (C_{arom}-C); 138.8, 139.1* (C_{arom}-C); 139.2, 140.9* (CH₃CHCH); 166.8*, 168.0 (CO).

IR (KBr), cm⁻¹: 1657 (C=O), 1597 (C=C).

EM (IE) m/z (abundancia relativa): 58 (100), 69 (40), 91 (38), 105 (3), 126 (75), 148 (1), 232 (1, M⁺-107), 324 (1, M⁺).

Análisis Elemental: calculado para C₂₁H₂₅NO₂: C, 77.99; H, 7.79; N, 4.33. Encontrado: C, 77.40; H, 7.49; N, 4.58.

3. ADICIÓN CONJUGADA DE 2-LITIO-1,3-DITIANOS.

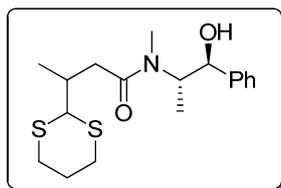
Procedimiento general:

Sobre una disolución del ditiano correspondiente (5.0mmol) en THF (10mL) a -78°C bajo atmósfera de argón, se añadió *n*-BuLi (5.0 mmol) y HMPA (2.0 mmol) y se mantuvo bajo agitación magnética durante 1 hora. A continuación se adicionó la enamida de partida **1a** (1.0mmol) disuelta en THF (5mL) vía cánula y se agitó el conjunto a -78°C durante 1 hora. La reacción se paró con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (10mL) y H₂O (10mL) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x10mL) y los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión

reducida obteniéndose los aductos de reacción tras purificación por cromatografía flash en columna.

(1'S,2'S)-3-[(1,3)-Ditian-2-il]-N-(2'-fenil-2'-hidroxi-1'-metiletil)-N-metilbutanamida (5a).

La amida **5a** (0.06g, 0.18mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de la enamida **1a** (0.10g, 0.43mmol) y 1,3-ditiano (0.25g, 2.15mmol), obteniéndose un aceite amarillo tras purificación por cromatografía flash en columna (hexanos/ AcOEt 1:1).



Rendimiento: 43 %.

RMN-¹H (δ , ppm): (proporción de rotámeros 4:1,*rotámero minoritario): 0.88-1.14 (m, 6H, $\text{CH}_3\text{CHCH}_2 + \text{NCHCH}_3$); 1.80-1.87 (m, 2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$); 2.04-2.28 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{CHCH}_2 + \text{CH}_A\text{H}_B\text{CON}$); 2.50-2.78 (m, 4H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$); 2.82, 2.84* (s, 3H, NCH_3); 4.17-4.24 (m, 1H, NCHCH_3); 4.51-4.58 (m, 2H, $\text{SCHS} + \text{CHOH}$); 7.23-7.36 (m, 5H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ , ppm): (proporción de rotámeros 4:1, *rotámero minoritario): 14.5, 14.8* ($\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CO}$); 15.5 (CH_3CHN); 30.5 (NCH_3); 26.2 (CHCH_2CO); 30.5 (CH_2S); 30.8 (CH_2S); 35.3, 35.5* (CH_3CHCH_2); 38.1 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$); 54.4 (CHNMe); 58.4 (SCHS); 76.4 (CHOH); 126.3, 126.4*, 126.5, 126.9*, 127.0,

127.7*, 127.9, 128.2*, 128.3, 128.6 ($C_{\text{arom-H}}$); 141.3, 142.3 ($C_{\text{arom-C}}$); 173.7 (CONMe).

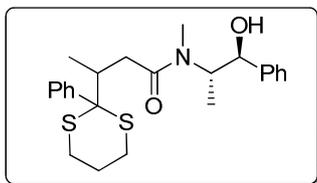
IR (film), cm^{-1} : 3400 (OH), 1617 (CO).

EM (IE) m/z (abundancia relativa): 85 (50), 100 (22), 115 (17), 148 (25), 189 (100), 216 (31), 353 (M^+).

EMAR: Calculado para $[C_{18}H_{27}NO_2S_2]^+$: 353.1487. Encontrado: 353.1478.

(1'S,2'S)-3-(2-Fenil-1,3-ditian-2-il)-N-(2'-fenil-2'-hidroxi-1'-metiletil)-N-metilbutanamida (7a).

La amida **7a** (0.17g, 0.41mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de la enamida **1a** (0.10g, 0.43mmol) y 2-fenil-1,3-ditiano (0.42g, 2.15mmol), obteniéndose un aceite amarillo tras purificación por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 1:1).



Rendimiento: 92 %.

RMN- ^1H (δ , ppm): (proporción de rotámeros 3:1,* rotámero minoritario): 0.97-1.27 (m, 6H, $\text{CH}_3\text{CHCH}_2 + \text{NCHCH}_3$); 1.86-1.99 (m, 3H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S} + \text{CH}_3\text{CHCH}_2$); 2.54-2.68 (m, 6H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S} + \text{CH}_A\text{H}_B\text{CON}$); 2.73, 2.75* (s, 3H, NCH_3); 4.38-4.55 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CHCH}_2 + \text{CHOH}$); 7.34-7.89 (m, 10H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ , ppm): (proporción de rotámeros 3:1, * rotámero minoritario): 14.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CHCH}_2\text{CO}$); 15.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CHN}$); 30.2 (NCH_3); 25.2, 27.5 (CH_2S); 37.0 ($\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$); 41.6 ($\text{SCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{S}$); 42.4 ($\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{HCH}_2$); 42.6 (CHNMe); 64.7 (SCS); 76.5 ($\underline{\text{C}}\text{HOH}$); 126.3, 126.9, 127.0*, 127.1, 127.6, 127.7*, 128.2, 128.3, 128.6, 128.7, 129.9, 130.0 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$); 140.3, 142.4 ($\text{C}_{\text{arom-C}}$); 174.2, 175.2* (CONMe).

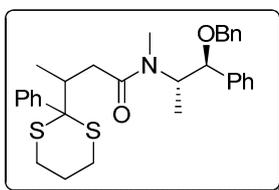
IR (film), cm^{-1} : 3321 (OH); 1619 (CO).

EM (IE) m/z (abundancia relativa): 77(13), 91 (12), 117 (19), 121 (34), 129 (19), 148 (42), 195 (29), 216 (91), 265 (100), 323 (26).

EMAR: Calculado para $[\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{S}_2]^+$: 429.1796. Encontrado: 265.0720 ($\text{M} - 164$)⁺.

(1'S,2'S)-3-(2-Fenil-1,3-ditiano-2-il)-N-(2'-benciloxi-2'-fenil-1'-metiletil)-N-metilbutanamida (7b).

La amida **7b** (0.19g, 3.68mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de la enamida **6a** (0.13g, 0.40mmol) y 2-fenil-1,3-ditiano (0.39g, 2.01mmol), obteniéndose un aceite amarillo tras purificación por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 1:1).



Rendimiento: 92 %.

RMN-¹H (δ , ppm): (proporción de rotámeros 4:1,*rotámero minoritario): 0.90-1.29 (m, 6H, $\text{CH}_3\text{CHCH}_2 + \text{NCHCH}_3$); 1.86-1.99 (m, 5H, $\text{OCH}_2\text{Ph} + \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S} + \text{CH}_3\text{CHCH}_2$); 2.21-2.78 (m, 6H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S} + \text{CH}_A\text{H}_B\text{CON}$); 2.83, 2.86* (s, 3H, NCH_3); 4.12-4.55 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{CHCH}_2 + \text{CHOH} + \text{OH}$); 7.22-8.04 (m, 15H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ , ppm): 15.3 ($\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CO}$); 15.8 (CH_3CHN); 32.0 (NCH_3); 25.8, 27.9 (CH_2S); 37.0 (CHCH_2CO); 42.0 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$); 42.4 (CH_3CHCH_2); 42.6 (CHNMe); 64.7 (SCS); 76.5 (CHOH); 126.8, 126.9, 127.5, 127.6, 127.7, 127.8, 128.0, 128.3, 128.4, 128.5, 128.7, 129.9, 130.0, 130.1 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$); 139.1, 140.3, 142.4 ($\text{C}_{\text{arom-C}}$); 175.2 (CONMe).

IR (film), cm^{-1} : 2927 (OH), 1638 (CO).

EM (IE) m/z (abundancia relativa): 91 (30), 195 (13), 265 (100), 266 (20), 267 (10), 413 (16).

EMAR: Calculado para $[\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{NO}_2\text{S}_2]^+$: 519.2266. Encontrado: 265.0720 (M - 164)⁺.

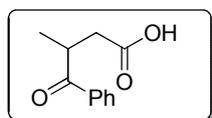
3.1 Derivatización de la amida **7a**.

Ácido 4-fenil-3-metil-4-oxobutírico (**8**).

Procedimiento general:

Sobre una disolución de la amida **7a** (0.30g, 0.70mmol) en dioxano (15mL) a 0°C se añadió gota a gota H_2SO_4 4M (15mL). A continuación se calentó a reflujo

y se mantuvo a esa temperatura durante 12 horas. La reacción se paró con H₂O (10mL) y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x15mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el dioxano a presión reducida obteniéndose el ácido **8** el cual se sometió a la siguiente reacción sin purificación previa.



Rendimiento: 60 %.

RMN-¹H (δ , ppm): 1.26 (d, 3H, $J=6.7\text{Hz}$, CH₃); 2.49 (dd, 1H, $J=17.1, 5.6\text{Hz}$, CH_AH_BCOOH); 2.99 (dd, 1H, $J=17.1, 8.3\text{Hz}$, CH_AH_BCOOH); 3.87-3.94 (m, 1H, CHCOPh); 7.58-7.70 (m, 5H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ , ppm): 17.9 (CH₃); 37.1 (CH₂COOH); 37.2 (CH₃CHCO); 128.5, 128.6, 128.7, 133.2 (C_{arom}-H); 135.7 (C_{arom}-C); 177.7 (COOH); 202.5 (COPh).

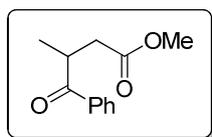
IR (film), cm⁻¹: 3420 (OH), 1708 (COOH), 1679 (CO).

EM (IE) m/z (abundancia relativa): 77 (33), 105 (100), 106 (7), 174 (3), 192 (M⁺).

EMAR: Calculado para [C₁₁H₁₂O]⁺: 192.0786. Encontrado: 192.0788.

4-Fenil-3-metil-4-oxobutanoato de metilo (9).*Procedimiento general:*

Sobre una disolución de **8** (0.09g, 0.47mmol) en THF (10mL) a 0°C bajo atmósfera de argón, se añadió TMSCHN₂ (0.94mL de una disolución 2M en dietiléter, 1.88mmol). La mezcla se agitó a esa temperatura durante 2 horas y se adicionó metanol (1mL). Tras 45 minutos de agitación la reacción se añadió H₂O (10mL) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x10mL) y los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose el éster tras purificación por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 8:2).



Rendimiento: 70 %.

RMN-¹H (δ, ppm): 1.21 (d, 3H, *J*=7.1Hz, CH₃); 2.45 (dd, 1H, *J*=16.7, 5.7Hz, CH_AH_BCOMe); 2.97 (dd, 1H, *J*=16.7, 8.4Hz, CH_AH_BCOMe); 3.67 (s, 3H, COOCH₃), 3.90-3.97 (m, 1H, CHCOPh); 7.50-7.61 (m, 5H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ, ppm): 17.9 (CH₃CHCO); 37.1 (CH₂COOH); 37.2 (CH₃CHCO); 51.7 (COOCH₃), 128.4, 128.6, 128.7, 133.2 (C_{arom}-H); 135.7 (C_{arom}-C); 172.8 (COOMe); 202.7 (COPh).

IR (film), cm⁻¹: 3420 (OH), 1708 (COOMe), 1679 (CO).

EM (IE) m/z (abundancia relativa): 77 (26), 105 (100), 106 (8), 175 (11), 206 (M^+).

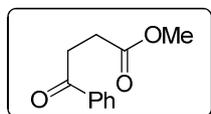
EMAR: Calculado para $[C_{12}H_{14}O_3]^+$: 192.0943. Encontrado: 192.0953.

ee: 0%. Calculado por **HPLC:** Chiralpak IA, 1.0mL/min, hexano/*i*-PrOH 97:3, t_R =8.91 y 9.90 minutos.

3.2 Síntesis de la mezcla racémica (\pm -9).

4-Fenil-4-oxobutanoato de metilo (11).

Sobre una disolución del ácido 4-fenil-4-oxobutanoico comercial **10** (0.50g, 2.81mmol) en THF (20mL) a 0°C bajo atmósfera de argón, se añadió TMSCHN₂ (5,6 mL de una disolución 2M en dietiléter, 11.20mmol). La mezcla se agitó a esa temperatura durante 2 horas y se adicionó metanol (1mL). Tras 45 minutos de agitación se añadió H₂O (15mL) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x10mL) y los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose el éster **11** (0.42g, 2.18mmol) tras purificación por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 9:1).



Rendimiento: 78 %.

RMN-¹H (δ , ppm): 2.74 (t, 2H, $J=6.6\text{Hz}$, PhCOCH_2); 3.29 (t, 2H, $J=6.6\text{Hz}$, CH_2COOMe); 3.68 (s, 3H, CH_3); 7.51-7.97 (m, 5H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ , ppm): 28.0 (CH_2COOMe); 33.4 (PhCOCH_2); 51.8 (COOCH_3); 128.0, 128.6, 130.2, 130.6 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$); 133.2 ($\text{C}_{\text{arom-C}}$); 173.3 (COOMe); 198.0 (COPh).

IR (film), cm^{-1} : 1735 (COOMe), 1686 (COPh).

EM (IE) m/z (abundancia relativa): 105 (100), 154 (3), 161 (13, M^+ - OCH_3).

EMAR: Calculado para $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_2]^+$: 161.0603. Encontrado: 161.0609.

(\pm)-4-Fenil-3-metil-4-oxobutanoato de metilo racémico (\pm -9).

Una mezcla del éster **11** (0.38g, 1.98mmol) y morfolina (0.09g, 0.99mmol) en ácido acético glacial (20mL) se calentó a reflujo. A esta mezcla a reflujo se le añadió una disolución de formaldehído (1mL, disolución acuosa al 37%) gota a gota. Una vez finalizada la reacción (ccf) el ácido acético se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se diluyó en acetato de etilo. La fase acuosa se lavó sucesivamente con HCl (10%), una disolución saturada de bicarbonato sódico, H_2O y brine. Los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y la mezcla se disolvió en acetato de etilo y se le añadió óxido de platino en cantidad catalítica. Tras 1 hora de agitación se eliminó el disolvente a presión reducida obteniéndose el éster (\pm)-**9** (0.12g, 0.58mmol) tras cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 8:2).

Rendimiento global: 30% (3pasos).

Ver datos espectroscópicos en página 189.

4. ADICIÓN CONJUGADA ASIMÉTRICA DE EQUIVALENTES SINTÉTICOS DE ANIÓN HIDROXICARBONILO.

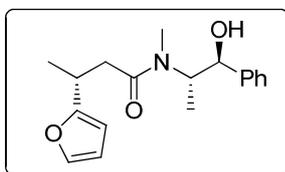
4.1 Adición conjugada asimétrica de furillitio y 5-metilfurillitio.

Procedimiento general:

Sobre una disolución de furano o 2-metilfurano (1.00g, 14.7mmol) en THF (10mL) a -78°C bajo atmósfera de argón, se adicionó gota a gota *t*-BuLi (8.7mL de una disolución 1.4M en pentano, 12.2mmol). Se dejó evolucionar a 0°C manteniendo la agitación a esa temperatura durante 1 hora. La disolución de furillitio recién preparada (17mL de la disolución 0.74M previamente preparada, 12.9mmol) se añadió sobre una disolución de la amida correspondiente (0.5g, 2.14mmol) y LiCl (0.46g, 10.7mmol) a -78°C bajo atmósfera de argón en THF (20mL) gota a gota. A continuación se mantuvo la reacción a esa temperatura 4 horas tras lo cual se paró con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (10mL) y H₂O (10mL). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x10mL), los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose los aductos tras purificación por cromatografía flash en columna.

(+)-(3*R*,1'*S*,2'*S*)-*N*-(2'-Fenil-2'-hidroxi -1'-metiletil)-3-(furan-2-il)-*N*-metilbutanamida (16a).

La amida **16a** (0.35g, 1.16mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de la enamida **1a** (0.5g, 2.14mmol) y furillitio (17.0mL de disolución recién preparada 0.74M), obteniéndose un aceite tras su purificación por cromatografía flash en columna (hexanos/acetato 1:1).



Rendimiento: 54 %.

$[\alpha]_D^{20}$: +71.3 (c=0.92, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): (proporción de rotámeros 1:3, *rotámero minoritario): 0.95*, 1.05 (d, 3H, *J*=6.7Hz, NCHCH₃); 1.25-1.29, 2.40-2.46 (m, 2H, CH_AH_BCO); 2.77, 2.90* (s, 3H, NCH₃); 3.38-3.41 (m, 1H, CH₃CHCH₂); 4.10-4.18 (m, 1H, NCHCH₃); 4.49-4.55 (m, 1H, CHOH); 5.90-6.02 (m, 1H, OCCHCH); 6.16-6.26 (m, 1H, OCCHCHCH); 7.21-7.32 (m, 6H, 5H_{arom} + OCH).

RMN-¹³C (δ, ppm): (proporción de rotámeros 3:1; *rotámero minoritario): 14.5, 15.4* (NCHCH₃); 19.0 (CH₃CHCH₂); 30.1 (NCH₃); 40.1 (CHCH₂CO); 58.4 (CH₃CHCH₂); 58.9 (NCHCH₃); 76.5 (CHOH); 104.0 (OCHCHCH); 110.1 (OCCHCHCH); 126.5, 126.9, 127.6, 128.3, 128.7 (C_{arom}-H); 138.7 (OCHCHCH); 142.8 (C_{arom}-C); 159.1, 159.5* (OCCHCH); 173*, 173.7 (NCO).

IR (film), cm^{-1} : 3385 (OH), 1625 (CO).

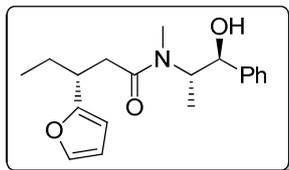
EM (IE) m/z (abundancia relativa): 59 (53), 67 (30), 72 (100), 79 (28), 81 (23), 95 (56), 121 (18), 126 (21), 148 (16), 194 (40), 301 (M^+).

EMAR: Calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3]^+$: 301.1678. Encontrado: 301.1683.

rd: 96:4. Calculada por **HPLC**: Chiralpak IA, 1.0mL/min, hexano/*i*-PrOH 97:3. Isómero mayoritario: $t_{\text{R}}=61.98\text{min}$. Isómero minoritario: $t_{\text{R}}=54.30\text{min}$.

(+)-(3*R*,1'*S*,2'*S*)-*N*-(2'-Fenil-2'-hidroxi-1'-metiletil)-3-(furan-2-il)-*N*-metilpentanamida (16b).

La amida **16b** (0.05g, 0.17mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de la enamida **1b** (0.1g, 0.4mmol) y furillitio (3.3mL de disolución recién preparada 0.74M), obteniéndose un aceite tras su purificación por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 1:1).



Rendimiento: 41 %.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +71.4 ($c=1.00$, CH_2Cl_2).

RMN-¹H (δ , ppm): (proporción de rotámeros 1:3, *rotámero minoritario): 0.84 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$); 0.95*, 1.00 (d, 3H, $J=6.7\text{Hz}$, NCHCH_3); 1.59-1.68 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$); 2.53-2.70 (m, 2H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{CON}$); 2.72, 2.88* (s, 3H,

NCH₃); 3.18-3.23 (m, 1H, CHOH); 4.12-4.44 (m, 1H, CH₂CHCH₂); 4.49-4.57 (m, 1H, NCHCH₃); 6.00-6.06 (m, 1H, OCCHCH); 6.25-6.28 (m, 1H, OCCHCH); 7.23-7.39 (m, 6H, 5H_{arom} + OCH).

RMN-¹³C (δ, ppm): (proporción de rotámeros 3:1; *rotámero minoritario): 11.8 (CH₃CH₂CHCH₂); 14.2, 15.0* (NCHCH₃); 26.9 (CH₃CH₂CH); 37.5 (NCH₃); 37.1 (CH₂CHCH₂); 38.5 (CHCH₂CO); 58.4 (NCHCH₃); 76.5 (CHOH); 105.5 (OCCHCH); 110.1 (OCCHCH); 126.4, 126.9, 127.6, 128.3, 128.7 (C_{arom}-H); 140.9 (OCHCH); 142.2 (C_{arom}-C); 157.3 (CHCCH); 173.9 (NCO).

IR (film), cm⁻¹: 3381 (OH), 1620 (CO).

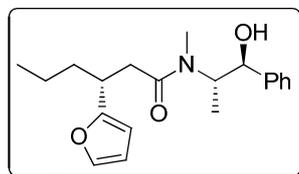
EM (IE) m/z (abundancia relativa): 65 (16), 77 (22), 83 (100), 91 (25), 109 (50), 121 (64), 147 (60), 206 (21), 315 (M⁺).

EMAR: Calculado para [C₁₉H₂₅NO₃]⁺: 315.1834. Encontrado: 218.1342 (M - 47)⁺.

rd: 96:4. Calculada por **HPLC**: Chiralpak IA, 1.0mL/min, hexano/*i*-PrOH 97:3. Isómero mayoritario: t_R=56.28min. Isómero minoritario: t_R=43.65min.

(+)-(3R,1'S,2'S)-N-(2'-Fenil-2'-hidroxi -1'-metiletil)-3-(furan-2-il)-N-metilhexanamida (16c).

La amida **16c** (0.04, 0.12mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de la enamida **1c** (0.1g, 0.38mmol) y furillitio (3.1mL de disolución recién preparada 0.74M), obteniéndose un aceite tras su purificación por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 1:1)



Rendimiento: 32 %.

$[\alpha]_D^{20}$: +72.6 (c=0.92, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): (proporción de rotámeros 1:3, *rotámero minoritario): 0.88 (t, 3H, *J*=7.2Hz, CH₃CH₂); 0.99 (d, 3H, *J*=6.9Hz, NCHCH₃); 1.15-1.39 (m, 2H, CH₃CH₂); 1.54-1.84 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂); 2.34-2.66 (m, 2H, CH_AH_BCON); 2.70, 2.86* (s, 3H, NCH₃); 3.28-3.35 (m, 1H, CHCH₂CO); 4.02-4.09 (m, 1H, NCHCH₃); 4.41-4.57 (m, 1H, CHOH + CHOH); 6.00-6.05 (m, 1H, OCCH); 6.25-6.28 (m, 1H, OCCHCH); 7.25-7.39 (m, 6H, 5H_{arom} + OCHCH).

RMN-¹³C (δ, ppm): (proporción de rotámeros 3:1; *rotámero minoritario): 13.9, 14.4* (NCHCH₃); 14.3 (CH₃CH₂); 20.4 (CH₃CH₂); 25.3 (NCH₃); 35.5 (CH₃CH₂CH₂); 35.7 (CH₂CHCH₂); 38.8 (CHCH₂CO); 64.3 (CHCH₃); 76.4 (CHOH); 105.0 (OCCH); 110.0 (OCCHCH); 126.5, 126.9, 127.7, 128.4, 128.7, 128.7 (C_{arom}-H); 140.8 (OCHCH); 142.3 (C_{arom}-C); 157.5 (OCCH); 173.9 (NCO).

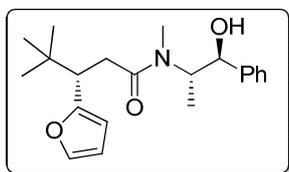
IR (film), cm⁻¹: 3379 (OH), 1620 (CO).

EM (IE) m/z (abundancia relativa): 71 (20), 81 (37), 83 (100), 85 (96), 121 (67), 148 (30), 222 (31), 268 (99), 329 (M⁺).

EMAR: Calculado para [C₂₀H₂₇NO₃]⁺: 329.1991. Encontrado: 329.1987.

(+)-(3*S*,1'*S*,2'*S*)- *N*-(2'-Fenil-2'-hidroxi -1'-metiletil)-3-(furan-2-il)-*N*,4,4-trimetilpentanamida (16d).

La amida **16d** (0.02, 0.05mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de la enamida **1d** (0.1g, 0.36mmol) y furilitio (3.0mL de disolución recién preparada 0.74M), obteniéndose un aceite tras su purificación por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 1:1)



Rendimiento: 16 %.

$[\alpha]_D^{20}$: +49.8 (c=0.43, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): (proporción de rotámeros 1:3, *rotámero minoritario): 0.94-0.99 (m, 12H, (CH₃)₃C + NCHCH₃); 2.54 (dd, 1H, *J*=14.0, 3.1Hz, CH_AH_BCON); 2.76-2.86 (m, 3H, CH_AH_B + CH₂CON); 2.75^a (s, 3H, CH₃N); 3.13-3.18 (m, 1H, CHCH₂CON); 4.07-4.12 (m, 1H, CHOH); 4.25-4.32 (m, 1H, CHOH); 4.50-4.54 (m, 1H, NCHCH₃); 5.99-6.07 (m, 1H, OCCH); 6.26-6.28 (m, 1H, OCCHCH); 7.23-7.39 (m, 6H, 5H_{arom} + OCHCH).

^aSolapado con el multiplete a 2.76-2.86

RMN-¹³C (δ, ppm): 14.4 (NCHCH₃); 25.3 (NCH₃); 28.0 ((CH₃)₃C); 33.4 (CHCH₂CO); 33.9 ((CH₃)₃C); 46.1 (CHCH₂CO); 64.3 (NCHCH₃); 76.6 (CHOH); 107.0 (OCCH); 109.9 (OCCHCH); 126.4, 127.6, 128.3, 128.7 (C_{arom}-H); 128.7 (C_{arom}-C); 140.6 (OCHCH); 156.4 (OCCH); 174.7 (CO).

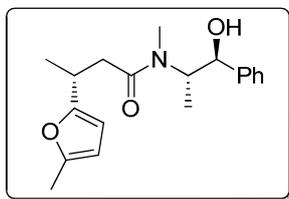
IR (film), cm^{-1} : 3382 (OH), 1623 (CO).

EM (IE) m/z (abundancia relativa): 65 (15), 91 (18), 121 (93), 137 (55), 148 (58), 236 (60), 268 (100), 343 (M^+).

EMAR: Calculado para $[\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_3]^+$: 343.2147. Encontrado: 343.2144.

(+)-(3*R*,1'*S*,2'*S*)-*N*-(2'-Fenil-2'-hidroxi -1'-metiletil)-*N*-metil-3-(5-metilfuran-2-il)butanamida (17a).

La amida **17a** (0.07g, 0.21mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de la enamida **1a** (0.1g, 0.34mmol) y 5-metilfurillitio (3.4mL de disolución recién preparada 0.6M), obteniéndose un aceite tras su purificación por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 1:1)



Rendimiento: 50 %.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +79.5 ($c=1.02$, CH_2Cl_2).

RMN-¹H (δ , ppm): (proporción de rotámeros 1:3, *rotámero minoritario): 0.94*, 1.04 (d, 3H, $J=6.7\text{Hz}$, NCHCH_3); 1.25 (d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$, CH_3CHCH_2); 2.23 (s, 3H, OCHCH_3); 2.38 (dd, 2H, $J=15.0, 7.8\text{Hz}$, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CO}$); 2.67 (dd, 2H, $J=15.0, 6.8\text{Hz}$, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CO}$); 2.77, 2.89* (s, 3H, NCH_3); 3.28-3.46 (m, 1H, CH_3CHCH_2);

4.00-4.05 (m, 1H, NCHCH₃); 4.22-4.52 (m, 1H, CHOH); 5.83-5.87 (m, 2H, OCCHCH); 7.30-7.33 (m, 6H, 5H_{arom} + OCH).

RMN-¹³C (δ, ppm): (proporción de rotámeros 3:1; *rotámero minoritario): 13.5, 15.3* (NCHCH₃); 14.4 (OCHCH₃); 19.0 (CH₃CHCH₂); 30.2 (NCH₃); 32.5 (CH₃CHCH₂); 40.1 (CHCH₂CO); 58.4 (NCHCH₃); 76.5 (CHOH); 104.5 (OC=CHCH); 105.8. (OCCHCHCCH₃); 126.4, 127.0, 127.6, 128.3, 128.6 (C_{arom}-H); 142.3 (C_{arom}-C); 150.3 (OCCH₃); 157.3 (OCCHCH); 173.7 (NCO).

IR (film), cm⁻¹: 3382 (OH), 1619 (CO).

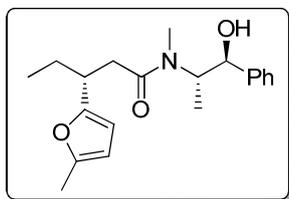
EM (IE) m/z (abundancia relativa): 77 (20), 83 (42), 109 (89), 135 (82), 149 (30), 208 (38), 282 (100), 315 (M⁺).

EMAR: Calculado para [C₁₉H₂₅NO₃]⁺: 315.1834. Encontrado: 315.1830.

rd: 96:4. Calculado por **HPLC**: Chiralpak IA, 1.0mL/min, hexano/*i*-PrOH 97:3. Isómero mayoritario: t_R=32.95min. Isómero minoritario: t_R=23.55min.

(+)-(3R,1'S,2'S)-N-(2'-Fenil-2'-hidroxi -1'-metiletil)-N-metil-3-(5-metilfuran-2-il)pentanamida (17b).

La amida **17b** (0.06g, 0.18mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de la enamida **1b** (0.1g, 0.4mmol) y 5-metilfurillitio (4.0mL de disolución recién preparada 0.6M), obteniéndose un aceite tras su purificación por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 1:1).



Rendimiento: 44 %.

$[\alpha]_D^{20}$: +59.6 (c=0.98, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): (proporción de rotámeros 1:3, *rotámero minoritario): 0.85 (t, 3H, *J*=7.2Hz, CH₃CH₂CH); 0.94*, 1.01 (d, 3H, *J*=6.7Hz, NCHCH₃); 1.58-1.69 (m, 2H, CH₃CH₂CH); 2.23 (s, 3H, OCHCH₃); 2.44-2.67 (m, 2H, CH_ACH_BCO); 2.75, 2.87* (s, 3H, NCH₃); 3.09-3.14 (m, 1H, CH₃CHCH₂); 4.16-4.19 (m, 1H, CHOH); 4.42-4.54 (m, 2H, NCHCH₃ + CHOH); 5.82-5.92 (m, 2H, OCCHCH); 7.24-7.34 (m, 6H, 5H_{arom} + OCH).

RMN-¹³C (δ, ppm): (proporción de rotámeros 3:1; *rotámero minoritario): 11.7 (CH₃CH₂CHCH₂); 13.5, 15.3* (NCHCH₃); 14.4 (OCHCH₃); 26.8 (CH₃CH₂CH); 37.4 (CH₂CHCH₂); 37.6 (NCH₃); 38.6 (CHCH₂CO); 58.4 (NCHCH₃); 76.4 (CHOH); 105.8 (OCCHCH); 106.0 (OCCHCH); 126.4, 126.9, 127.3, 128.3, 128.6 (C_{arom}-H); 142.3 (C_{arom}-C); 150.3 (OCCH₃); 156.1 (OCCH); 174.0 (NCO).

IR (film), cm⁻¹: 3377 (OH), 1619 (CO).

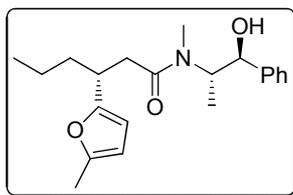
EM (IE) m/z (abundancia relativa): 84 (18), 123 (41), 135 (76), 148 (21), 222 (23), 282 (100), 329 (M⁺).

EMAR: Calculado para $[C_{20}H_{27}NO_3]^+$: 329.1910. Encontrado: 329.1984.

rd: 96:4. Calculado por **HPLC:** Chiralpak IA, 1.0mL/min, hexano/*i*-PrOH 97:3. Isómero mayoritario: $t_R=43.85$ min. Isómero minoritario: $t_R=38.43$ min.

(+)-(3*R*,1'*S*,2'*S*)-*N*-(2'-Fenil-2'-hidroxi -1'-metiletil)-*N*-metil-3-(5-metilfuran-2-il)-metilhexanamida (17c).

La amida **17c** (0.05g, 0.15mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de la enamida **1c** (0.1g, 0.38mmol) y 5-metilfurillitio (3.8mL de disolución recién preparada 0.6M), obteniéndose un aceite tras su purificación por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 1:1)



Rendimiento: 34 %.

$[\alpha]_D^{20}$: +65.1 (c=1.01, CH_2Cl_2).

RMN-¹H (δ , ppm): (proporción de rotámeros 1:3, *rotámero minoritario): 0.86 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, $\underline{CH}_3CH_2CH_2$); 0.94*, 0.98 (d, 3H, $J=6.7$ Hz, $NCH\underline{CH}_3$); 1.01-1.39 (m, 2H, $CH_3CH_2\underline{CH}_2$); 1.54-1.63 (m, 2H, $CH_3CH_2\underline{CH}_2$); 2.23 (s, 3H, $OCH\underline{CH}_3$); 2.44-2.68 (m, 2H, $\underline{CH}_A\underline{H}_B\underline{CO}$); 2.75, 2.88* (s, 3H, NCH_3); 3.19-3.24 (m, 1H, $CH_3\underline{CH}CH_2$); 4.12-4.14 (m, 1H, \underline{CHOH}); 4.42-4.57 (m, 2H, $NCH\underline{CH}_3 + \underline{CHOH}$); 5.82-5.91 (m, 2H, $OC\underline{CHCH}$); 7.23-7.34 (m, 6H, $5H_{arom} + OCH$).

RMN-¹³C (δ , ppm): (proporción de rotámeros 3:1; *rotámero minoritario): 13.5, 15.3* (NCH₃); 13.9 (CH₃CH₂CH₂); 14.4 (OCCH₃); 20.4 (CH₃CH₂CH₃); 35.6 (CH₂CHCH₂); 35.8 (NCH₃); 36.0 (CH₃CH₂CH₂); 38.9 (CHCH₂CO); 58.4 (CHCH₃); 76.5 (CHOH); 105.8 (OCCH); 105.9 (OCCHCH); 126.5, 126.6*, 127.0, 127.6, 128.3, 128.5*, 128.6 (C_{arom}-H); 142.3 (C_{arom}-C); 150.2 (OCCH₃); 157.7 (OCCH); 174.0 (NCO).

IR (film), cm⁻¹: 3374 (OH), 1620 (CO).

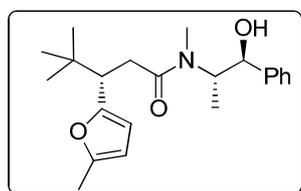
EM (IE) m/z (abundancia relativa): 71 (32), 95 (90), 107 (38), 135 (89), 137 (51), 147 (79), 234 (29), 282 (100), 343 (M⁺).

EMAR: Calculado para [C₂₁H₂₉NO₃]⁺: 343.2147. Encontrado: 343.2146.

rd: 96:4. Calculado por **HPLC**: Chiralpak IA, 1.0mL/min, hexano/*i*-PrOH 97:3. Isómero mayoritario: t_R=41.89min. Isómero minoritario: t_R=35.75min.

(+)-(3*S*,1'*S*,2'*S*)-*N*-(2'-Fenil-2'-hidroxi-1'-metiletil)-*N*,4,4-trimetil 3-(5-metilfuran-2-il)pentanamida (17d).

La amida **17d** (0.02g, 0.05mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de la enamida **1d** (0.1g, 0.36mmol) y 5-metilfurillitio (3.6mL de disolución recién preparada 0.6M), obteniéndose un aceite tras su purificación por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 1:1).



Rendimiento: 12 %.

$[\alpha]_D^{20}$: +50.3 (c=0.67, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): (proporción de rotámeros 1:3, *rotámero minoritario): 0.97 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.13 (d, 3H, *J*=6.1Hz, NCHCH₃); 2.23 (s, 3H, OCHCH₃); 2.48 (dd, 2H, *J*=14.6, 3.15Hz, CH_AH_BCO); 2.61-3.00 (m, 2H, CH_AH_BCO); 2.76^a (s, 3H, NCH₃); 3.03-3.09 (m, 1H, CCHCH₂); 4.07-4.29 (m, 1H, NCHCH₃); 4.30-4.54 (m, 1H, CHOH); 5.81-5.83 (m, 2H, OCCHCH); 7.24-7.33 (m, 6H, 5H_{arom} + OCH). ^aSolapado con el multiplete a 2.61-3.00.

RMN-¹³C (δ, ppm): (proporción de rotámeros 3:1; *rotámero minoritario): 13.7, 15.3* (NCHCH₃); 14.4 (OCCH₃); 23.0 (C(CH₃)₃); 33.4 (CHCH₂CO); 33.7 (C(CH₃)₃); 46.3 (CCHCH₂); 58.4 (NCHCH₃); 76.5 (CHOH); 107.7 (OCCHCH); 107.6 (OCCHCHCCH₃); 126.5, 126.6*, 126.9, 127.6, 128.3, 128.4*, 128.5, 128.6* (C_{arom}-H); 142.3 (C_{arom}-C); 149.9 (OCCH₃); 154.4 (OCCHCH); 174.9 (NCO).

IR (film), cm⁻¹: 3365 (OH), 1620 (CO).

EM (IE) m/z (abundancia relativa): 85 (44), 135 (87), 151 (24), 282 (100), 357 (M⁺).

EMAR: Calculado para [C₂₁H₂₉NO₃]⁺: 357.2304. Encontrado: 357.2292.

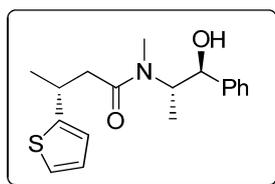
4.2 Adición conjugada asimétrica de tienillitio.

Procedimiento general:

Sobre una disolución saturada de LiCl (2.15mmol) de la correspondiente enamida (0.43mmol) en THF seco (10mL) a -78°C , se añadió, gota a gota, 2-tienillitio (una disolución 1M en THF, 2.57mmol) y se mantuvo a esa temperatura durante 7 horas. La reacción se paró con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (5mL) y H_2O (5mL). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x10mL), los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose los aductos conjugados tras purificación por cromatografía flash en columna.

(+)-(3*R*,1'*S*,2'*S*)-*N*-(2'-Fenil-2'-hidroxi -1'-metiletil)-*N*-metil 3-(tiofen-2-il)butanamida (18a).

La amida **18a** (0.115g, 0.36mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de la enamida **1a** (0.1g, 0.34mmol) y tienillitio (2.57mL de una disolución 1M, 2.57mmol), obteniéndose un aceite tras su purificación por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 1:1).



Rendimiento: 85 %.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +59.6 (c=0.98, CH_2Cl_2).

RMN-¹H (δ , ppm): (proporción de rotámeros 1:3, *rotámero minoritario): 0.97*, 1.03 (d, 3H, $J=6.7\text{Hz}$, NCHCH₃); 2.63-2.69 (m, CHCH_AH_BCO); 2.77, 2.91* (s, 3H, NCH₃); 3.65-3.98 (m, 1H, CH₃CHCH₂); 4.00-4.03 (m, 1H, NCHCH₃); 4.47-4.59 (m, 2H, CHOH + OH); 6.83-6.94 (m, 1H, SCCH); 6.88-6.91 (m, 1H, SCCHCH); 6.92-6.93 (m, 1H, SCH); 7.11-7.36 (m, 5H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ , ppm): (proporción de rotámeros 3:1; *rotámero minoritario): 14.5, 15.4* (NCHCH₃); 22.8 (CH₃CHCH₂); 26.9 (NCH₃); 32.1 (CH₃CHCH₂); 43.5 (CHCH₂CO); 58.4 (NCHCH₃); 76.4 (CHOH); 122.7, 122.8, 123.0 (SCH + SCCH + SCCHCH); 126.5, 126.6, 126.7*, 128.4, 128.7 (C_{arom}-H); 142.3 (C_{arom}-C); 150.4 (CHCS); 173.5 (CO).

IR (film), cm⁻¹: 3376 (OH), 1619 (CO).

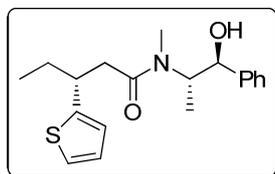
EM (IE) m/z (abundancia relativa): 148 (26), 210 (35), 300 (100), 318 (24, M⁺).

EMAR: Calculado para [C₁₈H₂₄NO₂S]⁺: 318.1528. Encontrado: 318.1529.

rd: 94:6. Calculado por **HPLC**: Chiralpak IA, 1.0mL/min, hexano/*i*-PrOH 93:7. Isómero mayoritario: t_R=33.29min. Isómero minoritario: t_R=27.25min.

(+)-(3R,1'S,2'S)-N-(2'-Fenil-2'-hidroxi -1'-metiletil)-N-metil-3-(tiofen-2-il)pentanamida (18b).

La amida **18b** (0.099g, 0.03mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de la enamida **1b** (0.1g, 0.40mmol) y tienillitio (2.43mL de una disolución 1M, 2.43mmol), obteniéndose un aceite tras su purificación por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 1:1).



Rendimiento: 74 %.

$[\alpha]_D^{20}$: +43.2 (c=0.98, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): (proporción de rotámeros 1:3, *rotámero minoritario): 0.86 (t, 3H, *J*=7.3Hz, CH₃CH₂CH); 0.96 (d, 3H, *J*=6.5Hz, NCHCH₃); 1.55-1.65 (m, CH₃CH_AH_BCH); 1.72-1.79 (m, CH₃CH_AH_BCH); 2.58 (dd, 2H, *J*=7.3, 2.2Hz, CH_AH_BCO); 2.72, 2.85* (s, 3H, NCH₃); 3.39-3.44 (m, 1H, CH₃CHCH₂); 3.99-4.19 (m, 1H, NCHCH₃); 4.45-4.52 (m, 2H, CHOH + OH); 6.80-6.82 (m, 1H, SCCH); 6.88-6.90 (m, 1H, SCCHCH); 6.91-7.14 (m, 1H, SCH); 7.23-7.34 (m, 5H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ, ppm): (proporción de rotámeros 3:1; *rotámero minoritario): 12.0 (CH₃CH₂CHCH₂); 14.4, 15.4* (NCHCH₃); 30.1*, 30.3 (CH₃CH₂CH); 39.2 (CH₂CHCH₂); 39.4 (NCH₃); 41.3*, 42.0 (CHCH₂CO); 58.1*, 58.4 (NCHCH₃); 76.4 (CHOH); 122.9, 122.9, 124.2 (SCH + SCCH + SCCHCH); 126.5, 126.6*, 126.9, 127.5, 128.3, 128.6* (C_{arom}-H); 142.4 (C_{arom}-C); 148.9 (CHCS); 173.5 (CO).

IR (film), cm⁻¹: 3419 (OH), 1620 (CO).

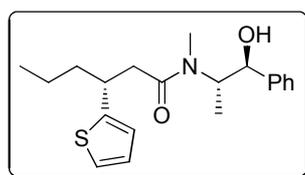
EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 148 (20), 224 (37), 225 (8), 314 (100), 315 (19), 332 [32, (M + H)⁺].

EMAR: Calculado para [C₁₉H₂₅NO₂S]⁺: 331.1684. Encontrado: 332.1678 (M + H)⁺.

rd: 97:3. Extrapolada de la medida de ee por HPLC en el alcohol **23b**.

(+)-(3*R*,1'*S*,2'*S*)-*N*-(2'-Fenil-2'-hidroxi-1'-metiletil)-*N*-metil-3-(tiofen-2-il)-hexanamida (18c**).**

La amida **18c** (0.095g, 0.27mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de la enamida **1c** (0.1g, 0.38mmol) y tienillitio (2.29mL de una disolución 1M, 2.29mmol), obteniéndose un aceite tras su purificación por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 1:1).



Rendimiento: 72 %.

$[\alpha]_D^{20}$: +58.7 ($c=1.00$, CH_2Cl_2).

RMN-¹H (δ , ppm): (proporción de rotámeros 1:3, *rotámero minoritario): 0.89 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$, CH_3CH_2); 0.99 (d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$, NCHCH_3); 1.22-1.34 (m, CH_3CH_2); 1.55-1.73 (m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.58-2.61 (m, 2H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{CO}$); 2.73, 2.87* (s, 3H, NCH_3); 3.52-3.57 (m, 1H, CH_3CHCH_2); 3.99-4.05 (m, 1H, NCHCH_3); 4.42-4.57 (m, 2H, $\text{CHOH} + \text{OH}$); 6.82-6.83 (m, 1H, SCCH); 6.87-6.90 (m, 1H, SCCHCH); 6.92-7.13 (m, 1H, SCH); 7.22-7.36 (m, 5H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ , ppm): (proporción de rotámeros 3:1; *rotámero minoritario): 13.9 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); 14.4, 15.3* (NCHCH_3); 20.6 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); 37.5 (CH_2CHCH_2); 39.5 (CHCH_2CO); 42.4 (CH_2CHCH_2); 58.4 (NCHCH_3); 76.2

(CHOH); 122.9, 123.2, 124.2 (SCH + SCHCH + SCCHCH); 126.5, 126.6*, 126.9, 127.7, 128.3, 128.7 (C_{arom}-H); 142.3 (C_{arom}-C); 148.8 (CHCS); 173.8 (CO).

IR (film), cm⁻¹: 3382 (OH), 1617 (CO).

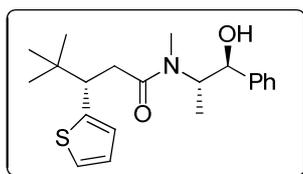
EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 148 (10), 238 (33), 225 (8), 328 (100), 329 (28), 346 [46, (M + H)⁺].

EMAR: Calculado para [C₂₀H₂₇NSO₂]⁺: 345.1763. Encontrado: 346.1841 (M + H)⁺.

rd: 97:3. Extrapolada de la medida de ee por **HPLC** en el alcohol **23c**.

(+)-(3R,1'S,2'S)-N-(2'-Fenil-2'-hidroxi -1'-metiletil)-N,4,4-trimetil-3-(tiofen-2-il)pentanamida (18d).

La amida **18d** (0.049g, 0.14mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de la enamida **1d** (0.1g, 0.36mmol) y tienillitio (2.18mL de una disolución 1M, 2.18mmol), obteniéndose un aceite tras su purificación por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 1:1).



Rendimiento: 38 %.

[α]_D²⁰: +50.4 (c=1.00, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ , ppm): (proporción de rotámeros 1:3, *rotámero minoritario): 0.90 (d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$, NCHCH₃); 0.98 (s, 9H, (CH₃)₃); 2.66-2.77 (m, 2H, CH_AH_BCO); 2.77 (s, 3H, NCH₃); 3.42-3.47 (m, 1H, CH₃CHCH₂); 4.08-4.52 (m, 3H, NCHCH₃ + CHOH + OH); 6.81-6.82 (m, 1H, SCCH); 6.91-6.93 (m, 1H, SCCHCH); 6.97-7.19 (m, 1H, SCH); 7.22-7.36 (m, 5H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ , ppm): (proporción de rotámeros 3:1; *rotámero minoritario): 14.4, 15.3* (NCHCH₃); 28.0 (CH₃)₃C); 32.7 (CH₃)₃C); 36.3 (CHCH₂CO); 48.1 (CCHCH₂); 58.4 (NCHCH₃); 75.1*, 76.4 (CHOH); 122.8, 125.9, 126.1 (SCH + SCHCH + SCCHCH); 126.5, 127.0, 127.5, 128.3, 128.6 (C_{arom}-H); 142.3 (C_{arom}-C); 145.5, 172.7* (CHCS); 174.2 (CO).

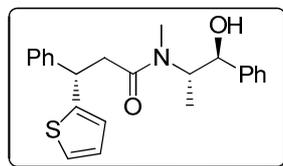
IR (film), cm⁻¹: 3398 (OH); 1623 (CO).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 58 (19), 148 (20), 252 (39), 253 (10), 342 (100), 343 (22), 359 (M + H)⁺.

EMAR: Calculado para [C₂₁H₂₉NSO₂]⁺: 359.1919. Encontrado: 360.1997 (M + H)⁺.

(+)-(3*R*,1'*S*,2'*S*)-3-Fenil-*N*-(2'-fenil-2'-hidroxi -1'-metiletil)-*N*-metil-3-(tiofen-2-il)propanamida (18e).

La amida **18e** (0.028g, 0.07mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de la enamida **1e** (0.1g, 0.34mmol) y tienillitio (2.03mL de una disolución 1M, 2.03mmol), obteniéndose un aceite tras su purificación por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 1:1).



Rendimiento: 22 %.

$[\alpha]_D^{20}$: +52.0 (c=0.99, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): (proporción de rotámeros 1:3, *rotámero minoritario): 0.73*, 0.98 (d, 3H, *J*=6.7Hz, NCHCH₃); 2.76, 2.84* (s, 3H, NCH₃); 3.03-3.31 (m, 2H, CH_AH_BCO); 3.80-4.00 (m, 1H, NCHCH₃); 4.41-4.53 (m, 2H, PhCHCH₂ + OH); 4.90-4.96 (m, 1H, CHOH); 6.81-6.93 (m, 2H, SCCH + SCCHCH); 7.13-7.22 (m, 1H, SCH); 7.23-7.38 (m, 5H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ, ppm): (proporción de rotámeros 3:1; *rotámero minoritario): 14.2, 15.2* (NCHCH₃); 27.1 (NCH₃); 41.1*, 41.7 (CHCH₂CO); 42.8, 43.1* (CCHCH₂); 58.1*, 58.4 (NCHCH₃); 75.4*, 76.1 (CHOH); 123.7, 123.8*, 124.1* 124.3, 126.9 (SCH + SCCH + SCCHCH); 126.6, 127.0, 127.7, 127.8, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7 (C_{arom}-H); 141.4*, 142.0 (C_{arom}-C); 143.7, 144.1* (C_{arom}-C); 148.1, 148.6* (CHCS); 171.7*, 172.7 (CO).

IR (film), cm⁻¹: 3395 (OH), 1620 (CO).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 97 (3), 139 (29), 183 (12), 317 (64), 337 (100), 338 (29), 339 (12), 379 (4, M⁺).

EMAR: Calculado para [C₂₃H₂₅NO₂S]⁺: 379.1606. Encontrado: 379.1608 (M + H)⁺.

rd: Extrapolada de la medida de ee por **HPLC** en el alcohol **23e**.

4.3 Síntesis de la mezcla racémica de **18a**.

Sobre una disolución saturada de LiCl (2.15mmol) y una mezcla 1:1 de las enamidas **1a** y *ent*-**1a** (0.43mmol) en THF seco (10mL) a -78°C, se añadió, gota a gota, 2-tienillitio (una disolución 1M en THF, 2.57mmol) y se mantuvo a esa temperatura durante 7 horas. La reacción se paró con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (5mL) y H₂O (5mL). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x10mL), los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose los aductos tras purificación por cromatografía flash en columna hexanos/AcOEt 1:1. Al producto obtenido se le sometió a hidrólisis ácida en H₂SO₄:DMSO 1:1 a reflujo durante 16 horas obteniéndose el ácido sin purificación adicional, tras elaborar la reacción con CH₂Cl₂ (3x10mL), secar sobre Na₂SO₄ los extractos orgánicos, filtrar y eliminar el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente y se añadió cloruro de oxalilo (0.43mmol) manteniendo la agitación hasta cese de burbujeo. A continuación se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo se disolvió en THF anhidro añadiéndose vía cánula sobre una disolución de (*S,S*)-(+)-seudofedrina (0.43mmol) y trietilamina en THF anhidro a -20°C. Tras dos horas de reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (5mL) y H₂O (5mL). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x10mL), los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose los aductos tras purificación por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 1:1).

Rdto.: 39% (en tres pasos). Para datos espectroscópicos ver página 204.

4.4 Reducción de las amidas.

Procedimiento general:

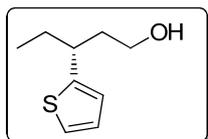
Sobre una disolución de diisopropilamina (1.48mmol.) en THF a -78°C , se añadió, gota a gota, *n*-BuLi (1.54mmol). La mezcla se dejó evolucionar a 0°C y se agitó a esa temperatura durante 15 minutos tras lo cual se adicionó $\text{BH}_3\cdot\text{NH}_3$ (1.51mmol) en una sola porción. Se agitó la disolución otros 15 minutos a 0°C y otros 15 a temperatura ambiente. A continuación se adicionó una disolución de la amida correspondiente (1mmol) en THF a 0°C vía cánula tras lo cual se dejó agitar a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se paró con HCl (1M) hasta alcanzar pH ácido a 0°C , se dejó agitando hasta cese de burbujeo y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x10mL) y los extractos orgánicos se lavaron con NaHCO_3 sat., se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose el alcohol correspondiente tras su purificación por cromatografía flash en columna.

(-)-(R)-3-(Tiofen-2-il)pentan-1-ol (**23b**).⁷

El alcohol **23b** (0.038g, 0.23mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del aducto **18b** (0.100g, 0.30mmol), *n*-BuLi (1.54mL de una disolución 1M, 1.54mmol), *i*-Pr₂NH (0.21mL, 1.48mmol) y $\text{BH}_3\cdot\text{NH}_3$ (0.045g,

⁷ Soeta, T.; Kuriyama, M.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 297.

1.51mmol), obteniéndose un aceite tras su purificación por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 7:3).



Rendimiento: 75 %.

$[\alpha]_D^{20}$: -14.5 (c=1.00, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): 0.86 (t, 3H, *J*=7.3Hz, CH₃); 1.53-1.99 (m, 4H, CH₃CH₂CHCH₂); 3.20-3.30 (m, 1H, CH); 3.49-3.77 (m, 2H, CH₂OH); 6.76-6.81 (m, 1H, SCCH); 6.90-6.99 (m, 1H, SCCHCH); 7.12-7.26 (SCHCH).

RMN-¹³C (δ, ppm): 11.9 (CH₃); 30.9 (CH₃CH₂); 39.4 (CH₂CHCH₂); 40.2 (CHCH₂CH₂); 60.9 (CH₂OH); 122.9, 123.9 (SCCH); 126.5 (SCHCH); 149.1 (SCCH).

IR (film), cm⁻¹: 3356 (OH).

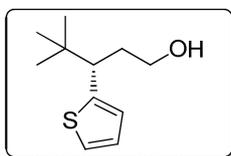
EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 85 (7), 97 (100), 111 (58), 125 (92), 126 (14), 141 (28), 153 (62), 170 (37, M⁺), 171 (21).

EMAR: Calculado para [C₉H₁₄OS]⁺: 170.0844. Encontrado: 171.0851 (M + H)⁺.

re: 97:3. Calculado por **HPLC:** Chiralcel OJ, 1.00mL/min, hexano/*i*-PrOH 95:5. Isómero mayoritario: t_R=8.96. Isómero minoritario: t_R=7.71.

(+)-(R)-4,4-Dimetil-3-(tiofen-2-il)pentan-1-ol (23d).

El alcohol **23d** (0.035g, 0.18mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del aducto **18d** (0.100g, 0.28mmol), *n*-BuLi (1.42mL de una disolución 1M, 1.42mmol), *i*-Pr₂NH (0.19mL, 1.36mmol) y BH₃·NH₃ (0.042g, 1.39mmol), obteniéndose un aceite tras su purificación por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 7:3).



Rendimiento: 65 %.

$[\alpha]_D^{20}$: +25.9 (c=1.00, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): 0.93 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.69-1.88 (m, 1H, CHCH_AH_BCH₂); 2.01-2.12 (m, 1H, CHCH_AH_BCH₂); 2.78 (dd, 1H, *J*=12.2, 2.52Hz, CCHCH₂); 3.31-3.39 (m, 1H, CH_AH_BOH); 3.46-3.53 (m, 1H, CH_AH_BOH); 6.76-6.78 (m, 1H, SCCH); 6.90-6.93 (m, 1H, SCCHCH); 7.11-7.13 (SCHCH).

RMN-¹³C (δ, ppm): 28.0 (C(CH₃)₃); 33.6 (C(CH₃)₃); 34.8 (CHCH₂); 48.4 (CCHCH₂); 61.7 (CH₂OH); 122.7 (SCCH); 125.6 (SCCH); 126.2 (SCHCH); 146.1 (SCCH).

IR (film), cm⁻¹: 3340 (OH).

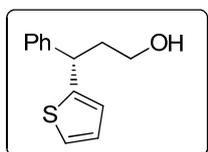
EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 144 (8), 153 (70), 165 (15), 171 (9), 181 (35), 183 (23), 198 (18, M⁺), 199 [24, (M + H)]⁺.

EMAR: Calculado para [C₁₁H₁₈OS]⁺: 198.1060. Encontrado: 199.1146 (M + H)⁺.

re: 97:3. Calculado por **HPLC:** Chiralcel OJ, 1.00mL/min, hexano/*i*-PrOH 95:5. Isómero mayoritario: t_R=8.96. Isómero minoritario: t_R=7.71.

(+)-(R)-3-Fenil-3-(tiofen-2-il)propan-1-ol (23e).

El alcohol **23e** (0.041g, 0.11mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del aducto **18e** (0.1g, 0.26mmol), *n*-BuLi (1.34mL de una disolución 1M, 1.34mmol), *i*-Pr₂NH (0.18mL, 1.29mmol) y BH₃·NH₃ (0.040g, 1321mmol), obteniéndose un aceite tras su purificación por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 7:3).



Rendimiento: 72 %.

[α]_D²⁰: +6.5 (c=1.00, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): 2.25-2.43 (m, 2H, CHCH_AH_BCH₂); 3.58-3.64 (m, 2H, CH₂OH); 4.4 (t, 1H, J=7.7Hz, CHCH₂); 6.86-6.88 (m, 1H, SCCH); 6.91-6.94 (m, 1H, SCCH); 7.14-7.17 (SCH); 7.23-7.32 (m, 5H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ , ppm): 39.9 (CH₂CH₂); 42.0 (CHCH₂); 60.7 (CH₂OH); 123.7 (SCCH); 123.9 (SCCHCH); 126.6 (SCHCH); 126.6, 126.7, 126.9, 128.0, 128.7 (C_{arom}-H); 146.1 (SCCH); 148.9 (C_{arom}-C).

IR (film), cm⁻¹: 3340 (OH).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 91 (17), 105 (49), 117 (20), 135 (90), 141 (13), 173 (100), 200 (25), 218 (38, M⁺), 219 [10, (M + H)⁺].

EMAR: Calculado para [C₁₃H₁₄OS]⁺: 218.0765. Encontrado: 219.0843 (M + H)⁺.

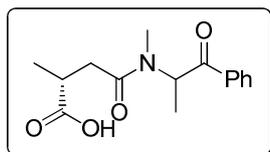
rd: 97:3. Calculado por **HPLC**: Chiralcel OJ, 1.00mL/min, hexano/*i*-PrOH 90:10. Isómero mayoritario: t_R=49.37. Isómero minoritario: t_R=40.76.

4.5 Determinación de la configuración absoluta del estereocentro creado en los aductos 16a-e, 17a-e y 18a-e. Síntesis de (+)-(2*R*)-metilsuccinato de dimetilo.

Ácido (2*R*)-3-[*N*-(Benzoiletan-2-il)-*N*-metil]aminocarbonil-2-metilpropanoico (20).

Sobre una disolución de la amida **16a** (0.8g, 25mmol), en H₂O:CH₃CN:CCl₄ 1.7:1:1 a temperatura ambiente, se añadió NaIO₄ (8.6g, 375mmol) y una cantidad catalítica de RuCl₃·H₂O. Se mantuvo la reacción a esa temperatura durante 1 hora y a continuación se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x10mL), los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄

anhidro y la disolución se filtró a través de celita. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se obtuvo el ácido **20** sin necesidad de purificación adicional.



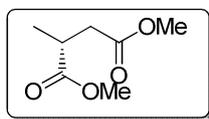
Rendimiento: 65 %.

RMN-¹H (δ , ppm): 1.21 (d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$, CH_3CHCH_2); 1.33 (d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$, NCHCH_3); 2.31 (dd, 1H, $J=16.7, 5.0\text{Hz}$, $\text{CHCH}_A\text{H}_B\text{CON}$); 2.67-2.77 (m, 1H, $\text{CHCH}_A\text{H}_B\text{CON}$); 2.80 (s, 3H, CONCH_3); 3.00-3.07 (m, 1H, CH_3CHCOOH); 6.08-6.15 (m, 1H, NCHCH_3); 7.25-7.93 (m, 5H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ , ppm): 13.4 (CH_3); 17.2 (CH_3CHCOOH); 30.6 (NCH_3); 35.9 (CHCOOH); 36.9 (CHCH_2CO); 53.1 (NCHCH_3); 128.4, 128.6, 133.5 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$); 135.05 ($\text{C}_{\text{arom-C}}$); 171.3 (CON); 180.9 (CHCOOH); 199.3 (CHCOPh).

(+)-(2R)-2-Metilsuccinato de dimetilo (22).

El ácido **20** se sometió a una secuencia de hidrólisis-esterificación según el procedimiento descrito en las páginas 187-189, obteniéndose el diéster **22** tras purificación por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 7:3).



Rendimiento: 20 %.

$[\alpha]_D^{20} = +4.0$ (c=0.7, CHCl₃); $[\alpha]_D^{20}$ _{Bib.}⁸ = +3.1 (c=2.90, CHCl₃).

RMN-¹H (δ, ppm) 1.20 (d, 3H, *J*=7.1Hz, CH₃CHCH₂); 2.39 (dd, 1H, *J*=16.4, 6.1Hz, CH_AH_BCOOMe); 2.73 (dd, 1H, *J*=16.4, 8.2Hz, CH_AH_BCOOMe); 2.87-2.94 (m, 1H, CH₃CHCH₂); 3.66 (s, 1H, CHCO₂CH₃); 3.68 (s, 1H, CH₂CO₂CH₃).

RMN-¹³C (δ, ppm): 16.9 (CH₃CHCH₂); 35.7 (CH₃CHCH₂); 37.4 (CH₃CHCH₂); 51.7 (CH₂CO₂CH₃); 51.9 (CHCO₂CH₃); 172.3 (CH₂CO₂CH₃); 175.7 (CHCO₂CH₃).

IR (film), cm⁻¹: 1639 (CO), 1675 (CO).

EM (IE) m/z (abundancia relativa): 59 (90), 72 (20), 74 (17), 101 (82), 149 (100).

EMAR: Calculado para [C₇H₁₂O₄]⁺: 160.0603. Encontrado: 101.0599 (M⁺-59).

⁸ Guibé-Jampel, E.; Rousseau, G.; Salaun, J. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1080.

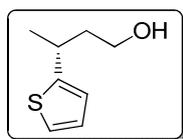
5. DERIVATIZACIÓN DE LOS ADUCTOS.

5.1. Síntesis de γ -oxiácidos.

5.1.1 Reducción de las amidas **18a** y **18c**.

(-)-(*R*)-3-(Tiofen-2-il)butan-1-ol (**23a**).

El alcohol **23a** (0.404g, 2.59mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general descrito en la página 212 a partir del aducto **18a** (1.00g, 3.32mmol), *n*-BuLi (17.0mL de una disolución 1M, 17.0mmol), *i*-Pr₂NH (2.28mL, 16.2mmol) y BH₃·NH₃ (0.50g, 16.6mmol), obteniéndose un aceite tras su purificación por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 7:3).



Rendimiento: 78 %.

$[\alpha]_D^{20}$: -18.3 (c=1.01, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ , ppm): 1.36 (d, 3H, $J=6.9$ Hz, CH₃); 1.85-1.90 (m, 2H, CHCH₂); 2.23 (sa, 1H, CH₂OH); 3.20-3.28 (m, 1H, CH₃CHCH₂); 3.58-3.69 (m, 2H, CH₂OH); 6.82-6.84 (m, 1H, SCCH); 6.91-6.93 (m, 1H, SCCHCH); 6.99-7.15 (m, 1H, SCH).

RMN-¹³C (δ , ppm): 23.3 (CH₃); 26.3 (CH₃CHCH₂); 31.9 (CHCH₂CH₂); 60.7 (CH₂OH); 122.6 (SCCH); 122.8 (SCCHCH); 126.5 (SCH); 151.2 (SCCH).

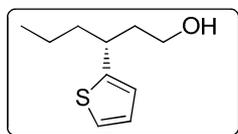
IR (film), cm^{-1} : 3343 (OH).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 97 (56), 138 (12), 139 (100), 156 (14, M^+), 157 [18, $(M + H)^+$].

EMAR: Calculado para $[\text{C}_8\text{H}_{12}\text{SO}]^+$: 156.0609. Encontrado: 157.0694 ($M + H$) $^+$.

(-)-(R)-3-(Tien-2-il)-hexan-1-ol (23c).

El alcohol **23c** (0.200g, 1.08mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general descrito en la página 212 a partir del aducto **18c** (0.49g, 1.43mmol), *n*-BuLi (7.20mL de una disolución 1M, 7.20mmol), *i*-Pr₂NH (0.98mL, 6.95mmol) y BH₃·NH₃ (0.216g, 7.10mmol), obteniéndose un aceite tras su purificación por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 7:3).



Rendimiento: 76 %.

$[\alpha]_D^{20}$: -6.5 ($c=1.16$, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ , ppm): 0.88 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$, CH₃); 1.25-1.30 (m, 2H, CH₃CH₂); 1.59-1.96 (m, 5H, CH₂CHCH₂ + OH); 3.04-3.08 (m, 1H, CH); 3.51-3.63 (m, 2H, CH₂OH); 6.76-6.80 (m, 1H, SCCH); 6.86-6.98 (m, 1H, SCCHCH); 7.12-7.15 (m, 1H, SCHCH).

RMN-¹³C (δ , ppm): 13.9 (CH₃); 20.5 (CH₃CH₂); 37.5 (CH); 40.3, 40.5 (CH₂CHCH₂); 60.8 (CH₂OH); 122.8, 123.9 (SCCH); 126.4 (SCHCH); 149.2 (SCCH).

IR (film), cm⁻¹: 3339 (OH).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 85 (7), 97 (100), 111 (58), 125 (92), 126 (14), 141 (28), 153 (62), 185 [5, (M + H)⁺].

EMAR: Calculado para [C₁₀H₁₆OS]⁺: 184.0844. Encontrado: 185.0851 (M + H)⁺.

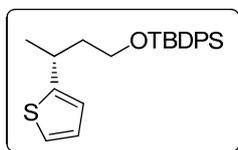
5.1.2 Protección de los alcoholes 23a-d.

Procedimiento general:

Sobre una disolución del alcohol correspondiente (2.36mmol) en THF seco, se añadió, en este orden, TBDPSiCl (5.18mmol), imidazol (5.89mmol) y DMAP en cantidad catalítica. La reacción se dejó evolucionar a temperatura ambiente durante 18 horas tras lo cual se paró con una disolución saturada de NH₄Cl (5mL). A continuación se añadió agua (5mL), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x10mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida, obteniéndose el silano objetivo tras purificación por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 9:1).

(-)-(3R)-terc-Butildifenil-[3-(tien-2-il)butoxi]silano (24a).

El alcohol protegido **24a** (0.840g, 2.13mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del alcohol **23a** (0.350g, 2.24mmol), TBDPSiCl (1.28mL, 4.93mmol), imidazol (0.38g, 5.60mmol) y DMAP en cantidad catalítica obteniéndose un aceite incoloro tras su purificación por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 8:2).



Rendimiento: 95 %.

$[\alpha]_D^{20}$: -8.1 (c=0.97, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): 1.19 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.42 (d, 3H, *J*=6.9Hz, CH₃CH); 1.97-2.00 (m, 2H, CHCH₂); 3.42-3.49 (m, 1H, CH); 3.76-3.82 (m, 2H, CH₂O); 6.86-6.88 (m, 1H, SCCH); 6.98-7.00 (m, 1H, SCCHCH); 7.18-7.20 (SCHCH); 7.46-7.80 (m, 5H, H_{arom}).

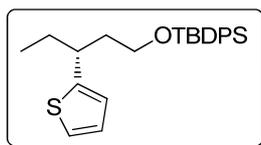
RMN-¹³C (δ, ppm): 19.4 (C(CH₃)); 23.4 (CH₃CH); 27.0 (C(CH₃)); 31.7 (CH); 42.0 (CH₃CH); 61.8 (CH₂O); 122.5 (SCCH); 122.8 (SCCHCH); 126.5 (SCHCH); 127.7, 127.8, 129.6, 129.7, 134.0, 134.1, 135.5 (C_{arom}-H); 134.0 (C_{arom}-C); 151.6 (SCCH).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 139 (32), 183 (7), 317 (67), 318 (14), 337 (100), 338 (18), 395 [5, M + H]⁺].

EMAR: Calculado para $[C_{24}H_{31}SiSO]^+$: 394.1787. Encontrado: 395.1852 (M + H)⁺.

(-)-(3R)-terc-Butildifenil-[3-(tien-2-il)pentoxi]silano (24b).

El alcohol protegido **24b** (0.558g, 1.37mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del aducto **23b** (0.250g, 1.47mmol), TBDPSiCl (0.382g, 3.67mmol), imidazol (0.300g, 4.41mmol) y DMAP en cantidad catalítica obteniéndose un aceite tras su purificación por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 9:1).



Rendimiento: 93 %.

$[\alpha]_D^{20}$: -7.1 (c=1.80, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): 0.92 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$, CH₃CH₂); 1.13 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.51-2.05 (m, 4H, CH₂CHCH₂); 3.13-3.18 (m, 1H, CH); 3.66-3.77 (m, 2H, CH₂O); 6.85-6.88 (m, 1H, SCCH); 6.98-7.05 (m, 1H, SCCHCH); 7.16-7.20 (SCHCH); 7.46-7.75 (m, 5H, H_{arom}).

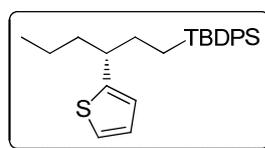
RMN-¹³C (δ, ppm): 12.0 (CH₃CH₂); 19.3 (C(CH₃)); 26.9 (C(CH₃)); 30.8 (CH₃CH₂); 39.2 (CH); 42.1 (CHCH₂); 61.7 (CH₂O); 122.7 (SCCH); 123.9 (SCCHCH); 126.4 (SCHCH); 127.6, 127.7, 127.8, 129.5, 129.6, 129.7, 134.0, 134.1, 134.9, 135.6 (C_{arom}-H); 134.0 (C_{arom}-C); 149.5 (SCCH).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 153 (28), 183 (14), 199 (10), 331 (78), 351 (100), 353 (15), 409 [5, (M+ H)⁺].

EMAR: Calculado para [C₂₅H₃₂SiSO]⁺: 408.2021. Encontrado: 409.2039 (M + H)⁺.

(-)-(3R)-terc-Butildifenil-[3-(tien-2-il)hexoxi]silano (24c).

El alcohol protegido **24c** (0.309g, 0.73mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del aducto **23c** (0.150g, 0.82mmol), TBDPSiCl (0.53mL, 2.03mmol), imidazol (0.166g, 2.44mmol) y DMAP como catalizador obteniéndose un aceite tras su purificación por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 9:1).



Rendimiento: 90 %.

[α]_D²⁰: -7.0 (c=1.48, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): 0.93 (t, 3H, *J*=7.3Hz, CH₃CH₂); 1.13 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.31-1.36 (m, 2H, CH₃CH₂); 1.55-1.65 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂); 1.69-1.74 (m, 1H, CHCH_AH_B); 1.85-2.05 (m, 1H, CHCH_AH_B); 3.15-3.36 (m, 1H, CH); 3.56-3.81 (m, 2H, CH₂O); 6.83-6.88 (m, 1H, SCCH); 6.97-7.05 (m, 1H, SCCHCH); 7.18-7.23 (SCHCH); 7.67-7.79 (m, 5H, H_{arom}).

RMN-¹H (δ , ppm): 0.97 (s, 9H, CHC(CH₃)₃); 1.08 (s, 9H, SiC(CH₃)₃); 1.68-1.79 (m, 1H, CHCH_AH_B); 2.14-2.18 (m, 1H, CHCH_AH_B); 2.95-3.00 (dd, 1H, $J=12.0, 2.1\text{Hz}$, CH); 3.47-3.50 (m, 1H, CH_AH_BO); 3.60-3.62 (m, 1H, CH_AH_BO); 6.71-6.73 (m, 1H, SCCH); 6.91-6.94 (m, 1H, SCCHCH); 7.12-7.14 (SCHCH); 7.26-7.68 (m, 5H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ , ppm): 19.2 (C(CH₃)Si); 26.9 (C(CH₃)₃Si); 28.1 (C(CH₃)₃CH); 33.6 (C(CH₃)CH); 35.0 (CHCH₂); 47.9 (CH); 62.3 (CH₂O); 122.7 (SCCH); 125.8 (SCCHCH); 127.5 (SCHCH); 127.5, 127.6, 129.4, 129.5, 134.0, 135.6 (C_{arom}-H); 134.1 (C_{arom}-C); 146.2 (SCCH).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 135 (11), 181 (72), 199 (31), 265 (18), 317 (67), 359(99), 379 (100), 381 (23), 373 [10, (M + H)⁺].

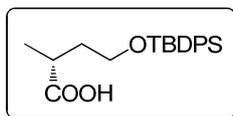
EMAR: Calculado para [C₂₇H₃₀SiSO]⁺: 436.2343. Encontrado: 437.2334 (M + H)⁺.

5.1.3 Ruptura oxidante de los tienilsilanos 24a-c.

Ácido (2R)-4-(terc-Butildifenilsililo)-2-metilbutírico (25a).⁹

El ácido **25a** (0.50g, 1.40mmol) se obtuvo siguiendo el procedimiento general descrito en la página 17a partir del silano **28** (0.65g, 1.72mmol), NaIO₄ (5.51g, 25.8mmol) y una cantidad catalítica de RuCl₃·H₂O.

⁹ Lienard, B. M. R.; Garau, H.; Horsfall, L.; Karsisiotis, A. I.; Damblon, C.; Lassaux, P.; Papamicael, C.; Roberts, G. C. K.; Galleni, M.; Dideberg, O.; Frere, J-H.; Schofield, C. J. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2282.



Rdto.: 82 %.

RMN-¹H (δ , ppm): 0.96 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.17 (d, 3H, $J=7.0$ Hz, CH₃CH); 1.62-1.70 (m, 1H, CHCH_AH_BCH₂); 2.00-2.09 (m, 1H, CHCH_AH_BCH₂); 2.72-2.79 (m, 1H, CH); 3.68-3.74 (m, 2H, CH₂O); 7.39-7.69 (m, 10H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ , ppm): 16.8 (C(CH₃)₃); 19.1 (CH₃CH); 26.8 (C(CH₃)₃); 35.8 (CH₃CHCH₂); 36.1 (CH₃CHCH₂); 61.5 (CH₂OH); 127.7, 129.6, 133.6, 133.7, 134.6, 135.6 (C_{arom}-H); 182.3 (COOH).

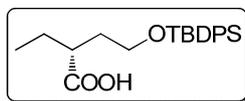
IR (film), cm⁻¹: 3260 (OH), 1707 (CO).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 199 (23), 219 (14), 259 (23), 277 (86), 297 (100), 356 (4, M⁺).

EMAR: Calculado para [C₂₁H₂₈SiO₃]⁺: 356.1886. Encontrado: 356.1794.

Ácido (-)-(2*R*)-4-(*tert*-butildifenilsililoxi)-2-etilbutírico (25b).

El ácido **25b** (0.060g, 0.16mmol) se preparó según el procedimiento general descrito en la página 217 a partir de **24b** (0.130g, 0.32mmol), NaIO₄ (1.360g, 6.37mmol) y una cantidad catalítica de RuCl₃·H₂O obteniéndose el ácido como un aceite transparente tras su purificación por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 7:3).



Rendimiento: 50 %.

$[\alpha]_D^{20}$: -6.6 (c=1.00, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): 0.94 (t, 3H, *J*=7.4Hz, CH₃CH₂); 1.04 (s, 9H, SiC(CH₃)₃); 1.50-1.76 (m, 3H, CHCH_AH_B + CH₃CH₂); 2.90-2.00 (m, 1H, CHCH_AH_B); 2.55-2.58 (m, 1H, CH); 3.70 (t, 2H, *J*=6.1Hz, CH₂O); 7.26-7.68 (m, 10H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ, ppm): 11.6 (CH₃CH₂); 19.1 (SiC(CH₃)₃); 25.1 (CH₃CH₂); 26.7 (C(CH₃)₃); 34.0 (CHCH₂); 43.5 (CH); 61.8 (CH₂OH); 127.7, 129.6, 133.7, 135.6 (C_{arom}-H); 133.6 (C_{arom}-C); 181.8 (CO₂H).

IR (film), cm⁻¹: 3240 (OH), 1702 (CO).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 199 (100), 215 (27), 235 (70), 313 (22), 353 [32, (M - OH)⁺].

EMAR: Calculado para [C₂₂H₃₀SiO₃]⁺: 370.2042. Encontrado: 353.1954 (M - 17)⁺.

Ácido (-)-(2R)-4-(*tert*-Butildifenilsililoxi)-2-propilbutírico (25c).

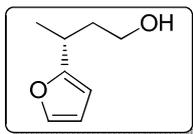
El ácido **25c** (0.101g, 0.26mmol) se preparó según el procedimiento general descrito en la página 217 a partir de **24c** (0.210g, 0.50mmol), NaIO₄ (2.12g, 9.95mmol) y una cantidad catalítica de RuCl₃·H₂O obteniéndose el ácido como un

5.2. Síntesis de (3R)-N-bencil-3-metilpirrolidina (31) y (3R)-3-metil-N-tosilpirrolidina (32).

5.2.1 Reducción de la amida 16a.

(-)-(3R)-3-(Furan-2-il)butan-1-ol (27)

El alcohol **27** (0.350g, 2.49mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general descrito en el página 212 a partir del aducto **16a** (1.00g, 3.32mmol), *n*-BuLi (17.0mL de una disolución 1M, 17.0mmol), *i*-Pr₂NH (2.28mL, 16.2mmol) y BH₃·NH₃ (0.504g, 16.6mmol), obteniéndose un aceite tras su purificación por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 7:3).



Rendimiento: 75 %.

$[\alpha]_D^{20}$: -23.0 (c=0.99, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): 1.26 (d, 3H, *J*=7.0Hz, CH₃); 1.70-1.90 (m, 3H, CH₂CH₂OH + CH₂OH); 2.94-2.98 (m, 1H, CH₃CHCH₂); 3.55-3.68 (m, 2H, CH₂OH); 5.98-5.99 (m, 1H, OCCH); 6.26-6.28 (m, 1H, OCCHCH); 7.25-7.30 (m, 1H, OCHCH).

RMN-¹³C (δ, ppm): 19.3 (CH₃CHCH₂); 29.8 (CH₃CHCH₂); 38.7 (CH₃CHCH₂); 70.6 (CH₂OH); 103.7 (OCCH); 109.9 (OCCHCH); 140.8 (OCHCH); 159.9 (OCCH).

IR (film), cm^{-1} : 3347 (OH).

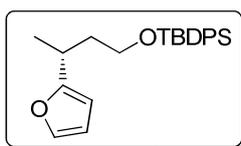
EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 81 (21), 95 (100), 122 (34), 123 (93), 141 (26, M^+).

EMAR: Calculado para $[\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2]^+$: 140.0916. Encontrado: 141.0917 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

5.2.2 Protección del alcohol 27.

(-)-(3*R*)-*tert*-Butildifenil-[3-(furan-2-il)butoxi]silano (28).

El silano **28** se preparó siguiendo el procedimiento general descrito en la página 221 a partir del alcohol **27** (0.330g, 2.36mmol), TBDPSCl (1.35mL, 5.18mmol), imidazol (0.40g, 5.89mmol) y DMAP en cantidad catalítica obteniéndose un aceite incoloro tras purificación por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 9:1).



Rendimiento: 84 %.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -12.0 ($c=1.00$, CH_2Cl_2).

RMN-¹H (δ , ppm): 1.15 (s, 9H, SiC(CH₃)₃); 1.35 (d, 3H, $J=7.0$ Hz, CH₃CHCH₂); 1.89-1.92 (m, 1H, CHCH_AH_BCH₂); 2.10-2.17 (m, 1H, CHCH_AH_BCH₂); 3.20-3.27 (m, 1H, CH); 3.80-3.85 (m, 2H, CH₂O); 6.03-6.05 (m, 1H, OCCH); 6.35-6.37 (m, 1H, OCCHCH); 7.46-7.53 (m, 7H, OCHCH + 5H, H_{arom}); 7.80-7.84 (m, 4H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ , ppm): 19.3 (SiC(CH₃)₃); 19.4 (CH₃CHCH₂); 27.02 (C(CH₃)₃); 29.8 (CH); 38.7 (CH₃CHCH₂); 61.8 (CH₂OH); 103.7 (OCCH); 109.9 (OCCHCH); 127.7, 127.8, 129.6, 129.7, 134.0, 134.1, 135.7 (C_{arom}); 140.8 (OCHCH); 160.3 (OCCH).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 123 (36), 301 (79), 302 (18), 321 (100).

EMAR: Calculado para [C₂₄H₃₁SiO₂]⁺: 379.2093. Encontrado: 379.2084 (M + H)⁺.

5.2.3 Ruptura oxidante de 28.

El ácido **25a** (0.50g, 1.26mmol) se obtuvo siguiendo el procedimiento general descrito en la página 217 a partir del silano **24a** (0.62g, 1.50mmol), NaIO₄ (5.48g, 22.5mmol) y una cantidad catalítica de RuCl₃·H₂O.

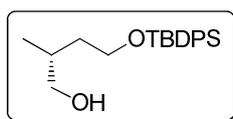
Rendimiento.: 75%.

Para datos espectroscópicos ver página 227.

5.2.4 Reducción del ácido 25a.

(+)-(2R)-4-(*tert*-Butildifenilsililoxi)-2-metilbutan-1-ol (29).

Sobre una disolución del ácido **25a** (0.5g, 1.4mmol) en THF seco (15mL) a temperatura ambiente se añadió borano (2.1mL, 4.21mmol) y se agitó la mezcla a esta temperatura durante 3 horas 30 minutos. A continuación se enfrió 0°C, se añadió H₂O y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x10mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida, obteniéndose el alcohol **29** (0.36g, 1.05mmol) tras cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 8:2).



Rendimiento: 72 %.

$[\alpha]_D^{20}$: +5.0 (c=0.94, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): 0.92 (d, 3H, *J*=6.8Hz, CH₃); 1.09 (s, 9H, SiC(CH₃)₃); 1.51-1.56 (m, 1H, CHCH_AH_BCH₂); 1.61-1.68 (m, 1H, CHCH_AH_BCH₂); 1.84-1.90 (m, 1H, CH); 3.50-3.52 (m, 2H, CH₂OH); 3.73-3.81 (CH₂OSi); 7.39-7.72 (m, 10H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ, ppm): 17.1 (SiC(CH₃)₃); 19.2 (CH₃CHCH₂); 26.8 (C(CH₃)₃); 33.8 (CH); 36.7 (CH₃CHCH₂); 62.5 (CH₂OSi); 68.2 (CH₂OH); 127.7, 129.7, 135.6 (C_{arom}-H); 133.5 (C_{arom}-C),

IR (film), cm^{-1} : 3340 (OH).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 69 (13), 166 (40), 179 (29), 199 (70), 228 (100), 239 (35), 285 (39), 343 [8, (M + H)⁺].

EMAR: Calculado para $[\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{SiO}^2]^+$: 342.2015. Encontrado: 343.2093 (M + H)⁺.

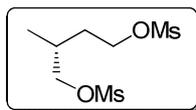
5.2.5 *Reacción de desprotección-mesilación.*

(+)-(2*R*)-2-Metil-1,4-(dimetilsulfonilo)butano (**30**).¹⁰

Sobre una disolución de **29** (0.3g, 0.87mmol) en THF seco (15mL) a temperatura ambiente, se añadió TBAF (3.50mL de una disolución 1M en THF, 3.5mmol) y se dejó evolucionar a dicha temperatura durante 18 horas. La reacción se paró con H₂O (10mL) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x10mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el disolvente se eliminó bajo presión de aire. El crudo de reacción se sometió a reacción de dimesilación sin purificación previa. Así, sobre una disolución del crudo en CH₂Cl₂ seco (10mL) a 0°C se añadió Et₃N (0.54mL, 3.85mmol), cloruro de mesilo (0.3mL, 3.85mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. Tras 14 horas de agitación, la reacción se paró con KOH 2M (5mL) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x10mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el disolvente se eliminó

¹⁰ Teringa, B. L.; de Lange, B.; de Jong, J. C. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2471.

a presión reducida obteniéndose el dimesilato (0.090mg, 0.35mmol) tras cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 2:8).



Rendimiento: 20 % (Dos pasos de reacción).

$[\alpha]_D^{20}$: +0.5 (c=1.00, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): 1.04 (d, 3H, *J*=6.8Hz, CH₃CH); 1.63-1.70 (m, 1H, CHCH_AH_BCH₂); 1.87-1.96 (m, 1H, CHCH_AH_BCH₂); 2.08-2.14 (m, 1H, CH); 3.01, 3.12 (s, 3H, CH₂OSO₂CH₃); 4.04-4.15 (m, 2H, CHCH₂OMs); 4.26-4.34 (CH₂CH₂OMs).

RMN-¹³C (δ, ppm): 16.1 (CH₃CH); 29.8 (CH); 32.2 (CH₃CHCH₂); 37.3-37.4 (CH₂OSO₂CH₃); 67.4 (CHCH₂OMs); 73.5 (CH₂CH₂OMs).

EM (IQ) *m/z* (abundancia relativa): 69 (13), 166 (40), 179 (29), 199 (70), 228 (100), 239 (35), 285 (39), 343 [8, (M + H)⁺].

EMAR: Calculado para [C₇H₁₇S₂O₆]⁺: 261.0467. Encontrado: 261.0466.

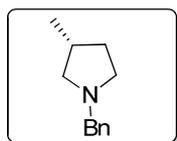
5.2.6 Formación de las pirrolidinas 31 y 32.

Procedimiento general:

Se preparó, bajo atmosfera inerte, una mezcla del dimesilato **30** (0.23mmol) y la amina correspondiente (1.84mmol) y se calentó a 80°C. Tras 8h de reacción, se dejó alcanzar temperatura ambiente y se disolvió en CH₂Cl₂ (5mL) y NaHCO₃ sat. (5mL). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x5mL) y los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Se eliminó el disolvente a presión reducida obteniéndose la pirrolidina correspondiente tras purificación por cromatografía flash en columna.

(-)-(3*R*)-*N*-Bencil-3-metilpirrolidina (**31**).

La pirrolidina **31** (0.03g, 0.12mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del dimesilato **30** (0.06g, 0.23mmol) y bencilamina neta (0.20mL, 1.84mmol) obteniéndose como un aceite incoloro tras cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 2:8).



Rendimiento: 70 %.

$[\alpha]_D^{20}$: -8.4 (c=1.44, EtOH). $[\alpha]_D^{20}$ _{Bib.}: -8.6 (c=1.75, EtOH)¹¹.

¹¹ Molander, G. A; Pack, S. K. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9214.

RMN-¹H (δ , ppm): 1.03 (d, 3H, $J=6.7\text{Hz}$, CH₃); 1.31-1.36 (m, 1H, CH); 1.99-2.03 (m, 2H, C₄-H₂); 2.04-2.30 (m, 1H, C₂-H_A); 2.33-2.50 (m, 1H, C₅-H_A); 2.61-2.77 (m, 1H, C₅-H_B); 2.80-2.86 (m, 1H, C₂-H_B)

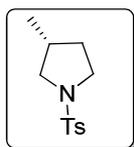
RMN-¹³C (δ , ppm): 20.4 (CH₃); 31.8 (CH₃CHCH₂); 32.6 (CHCH₂CH₂); 54.1 (CH₂CH₂N); 60.8 (CHCH₂N); 62.2 (NCH₂Ph); 126.8, 128.1, 128.8 (C_{arom}-H); 141.1 (C_{arom}-C).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 84 (19); 91 (29); 98 (21); 175 (80, M⁺); 176 [100, (M + H)⁺].

EMAR: Calculado para [C₁₈H₁₇N]⁺: 175.1439. Encontrado: 176.1434 (M + H)⁺.

(+)-(3R)-3-Metil-N-tosilpirrolidina (32).

La pirrolidina **32** (0.090g, 0.36mmol) se sintetizó siguiendo el procedimiento general a partir del dimesilato **30** (0.131g, 0.50mmol) y tosilamina (0.43g, 2.52mmol) tras purificación por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOet 8:2).



Rendimiento: 73 %.

P.f.: 90-92°C (hexanos/AcOEt 8:2).

$[\alpha]_D^{20}$: +8.1 (c=1.05, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): 0.90 (d, 3H, *J*=6.7Hz, CH₃CH); 1.27-1.37 (m, 1H, CH); 1.86-1.94 (m, 1H, C₄-H_A); 2.06-2.14 (m, 1H, C₄-H_B); 2.42 (s, 3H, PhCH₃); 2.70-2.76 (m, 1H, C₅-H_A); 3.223.38 (m, 1H, C₅-H_B); 3.40-3.43 (m, 2H, C₂-H_AH_B).

RMN-¹³C (δ, ppm): 17.6 (PhCH₃); 21.5 (CH₃CHCH₂); 33.2 (CHCH₂CH₂); 33.3 (CH₃CHCH₂); 47.6 (CH₂CH₂N); 54.7 (CHCH₂N); 127.5, 129.5 (C_{arom}-H); 134.1, 143.2 (C_{arom}-C).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 148 (7); 239 (19); 240 [100, (M + H)⁺].

EMAR: Calculado para [C₁₂H₁₆NO₂S]⁺: 239.1058. Encontrado: 240.1668 (M + H)⁺.

re: 96:4. Calculado por **HPLC**: Chiralpak IA, 0.70mL/min, hexano/*i*-PrOH 98/02. Isómero mayoritario: t_R=35.5min. Isómero minoritario: t_R=36.8min.

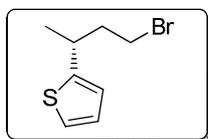
5.3. Síntesis de (+)-Dihidrocuspidiol.

5.3.1 Bromación.

(R)-2-(4-Bromobutan-2-il)tiofeno (33).

Sobre una disolución del alcohol **24a** (0.30g, 1.92mmol) en acetonitrilo anhidro a temperatura ambiente se añadió, secuencialmente, trifenilfosfina (1.16g, 4.42mmol), 2,6-lutidina (0.22mL, 1.92mmol) y tetrabromuro de carbono (1.47g,

4.42mmol). Tras agitar durante 30 minutos la reacción se paró con agua, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con éter (3x10mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida obteniéndose el bromuro (0.03g, 0.12mmol) tras cromatografía flash en columna (hexanos).



Rendimiento: >99 %.

RMN-¹H (δ , ppm): 1.45 (d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$, CH₃); 2.11 (dd, 2H, $J=13.6, 7.2\text{Hz}$, CHCH₂); 3.28-3.51 (m, 3H, CH + CH₂Br); 6.88-6.90 (m, 1H, SCCH); 6.94-6.90 (m, 1H, SCCHCH); 7.02-7.21 (m, 1H, SCH).

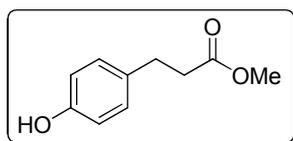
RMN-¹³C (δ , ppm): 23.1 (CH₃); 32.0 (CHCH₂); 33.9 (CH); 41.9 (CH₂OH); 123.2 (SCCH); 123.6 (SCCHCH); 126.8 (SCH); 151.2 (SCCH).

5.3.2 Esterificación del ácido cumárico comercial.

3-(4-Hidroxifenil)propanoato de metilo (34).

Sobre una disolución de ácido cumárico (2.0g, 12.2mmol) en metanol se adicionaron unas gotas de ácido sulfúrico concentrado. La reacción se mantuvo a reflujo durante 24 horas tras las cuales se evaporó el disolvente a presión reducida y el crudo resultante se disolvió en CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con una

disolución saturada de NaHCO_3 (2x15mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida obteniéndose el éster **34** (2.0g, 11.2mmol).



Rendimiento: 93 %.

RMN- ^1H (δ , ppm): 2.61 (t, 2H, $J=7.7\text{Hz}$, CH_2CO); 2.88 (t, 2H, $J=7.7\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 3.67 (s, 3H, CH_3); 6.27 (sa, 1H, OH); 6.75 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$, H_{arom} meta); 7.03 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$, H_{arom} orto).

RMN- ^{13}C (δ , ppm): 30.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 36.1 (CH_2COO); 51.9 (COOCH_3); 115.4 ($\text{C}_{\text{arom}}\text{-H}$ meta), 129.4 ($\text{C}_{\text{arom}}\text{-H}$ orto); 132.2 ($\text{C}_{\text{arom}}\text{-C}$); 154.3 ($\text{C}_{\text{arom}}\text{-O}$); 174.3 (CO).

IR (film), cm^{-1} : 3424 (OH), 1702 (CO).

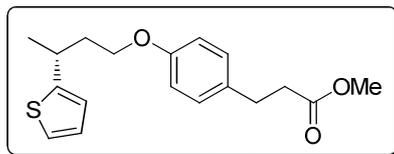
EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 107 (100), 120 (22), 135 (19), 149 (69), 180 (58, M^+), 181 [24, ($\text{M} + \text{H}$) $^+$].

EMAR: Calculado para $[\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3]^+$: 180.0865. Encontrado: 181.0861 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

5.3.3 Sustitución nucleófila.

(-)-(R)-3-[4-(3-Tiofen-2-il)butoxi]fenil]propanoato de metilo (**35**).

Una mezcla del bromuro **33** (0.160g, 0.73mmol), el alcohol **34** (0.160g, 0.88mmol), ioduro potásico (0.367g, 2.21mmol) e hidróxido potásico (unas gotas de una disolución 2M) en DMSO (5mL) fue agitada a 60°C durante 2 horas. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (5mL). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x5mL), los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida obteniéndose el éster **35** (0.16g, 0.52mmol) tras purificación flash en columna (hexanos/AcOEt 9:1).



Rendimiento: 70 %.

$[\alpha]_D^{20}$: -52.2 (c=1.12, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): 1.41 (d, 3H, *J*=7.6Hz, CH₃CH); 2.00-2.14 (m, 2H, CH₂CH₂OH); 2.59 (t, 2H, *J*=7.4Hz, CH₂COO); 2.88 (t, 2H, *J*=7.4Hz, CH₂CH₂CO); 3.32-3.39 (m, 1H, CH); 3.68 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.98-3.96 (m, 2H, CH₂O); 6.77-7.27 (m, 7H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ, ppm): 23.3 (CH₃CH); 30.1 (CH₂CH₂CO); 32.0 (CHCH₂); 36.0 (CH₃CH); 38.5 (CH₂CO); 51.6 (COOCH₃); 65.7 (CH₂O); 114.6 (C_{arom}-H-

CCH₂); 122.7 (SCCH); 123.1 (SCCHCH); 126.5 (SCH); 129.2 (C_{arom}-HCO); 132.5 (C_{arom}-CCH₂); 150.7 (SCCH), 157.5 (C_{arom}-CO); 173.4 (CO).

IR (film), cm⁻¹: 1705 (CO).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 97 (13); 139 (46); 245 (50); 287 (91); 318 (100, M⁺); 319 [60, (M + H)⁺].

EMAR: Calculado para [C₁₈H₂₂SO₃]⁺: 318.1368. Encontrado: 319.1378 (M + H)⁺.

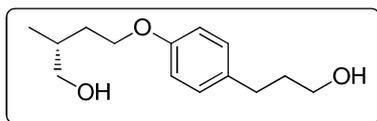
5.3.4 Ruptura oxidante-reducción.

(+)-(R)-4-[4-(3-Hidroxipropil)fenoxi]-2-metilbutan-1-ol.

(+)-(R)-Dihidrocupidiol (36).

Sobre una disolución del éster **35** (0.20g, 0.63mmol), en H₂O:CH₃CN:CCl₄ 1.7:1:1 a temperatura ambiente, se añadió NaIO₄ (2.02g, 9.45mmol) y una cantidad catalítica de RuCl₃·H₂O. Se mantuvo la reacción a esa temperatura durante 1 hora y a continuación se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x10mL), los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró sobre celita. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción obtenido se disolvió en THF anhidro (10mL) para a continuación añadirle LAH (0.115mg, 3.03mmol) a 0°C. Tras 15 minutos agitando a dicha temperatura la reacción se mantuvo 2 horas a reflujo y se enfrió a 0°C para añadir, lentamente, H₂O. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x5mL), los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se eliminó el

disolvente a presión reducida obteniéndose el diol **36** (0.060mg, 0.25mmol) tras purificación flash en columna (hexanos/AcOEt 3:7).



Rendimiento: 40 % (2 pasos de reacción).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +8.5 (c=0.75, CHCl₃). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ _{Bib.}: -11.0 (c=0.1, CHCl₃)¹².

RMN-¹H (δ, ppm): 0.99 (d, 3H, *J*=6.6Hz, CH₃); 1.63-1.79 (m, 1H, CHCH_AH_B); 1.81-1.96 (m, 6H, CH₂CH₂OH + CHCH_AH_B + CH + 2xOH); 2.62 (t, 2H, *J*=7.9Hz, CH₂(CH₂)₂OH); 3.54 (d, 2H, *J*=5.5Hz, CHCH₂OH); 3.66 (t, 2H, *J*=6.4Hz, CH₂CH₂OH); 3.97-4.11 (m, 2H, CH₂OAr); 6.83 (d, 2H, *J*=8.6Hz, H_{arom} orto); 7.08 (d, 2H, *J*=8.6Hz, H_{arom} meta);

RMN-¹³C (δ, ppm): 16.8 (CH₃); 31.1 (CH₂(CH₂)₂OH); 32.9 (CH₂CH₂OH); 33.4 (CH); 34.4 (CHCH₂); 62.3 (CH₂OH); 66.2 (CH₂OAr); 67.9 (CHCH₂OH); 114.5 (C_{arom}-H orto); 129.3 (C_{arom}-H meta); 135.2 (C_{arom}-C); 157.0 (C_{arom}-O).

IR (film), cm⁻¹: 3339 (OH).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 107 (48), 135 (54), 152 (100), 203 (13), 221 (27) 238 (43, M⁺).

EMAR: Calculado para [C₁₄H₂₂O₃]⁺: 238.1569. Encontrado: 238.1562 (M⁺).

RMN-¹H (δ , ppm): 1.37 (d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$, CH₃); 2.89-2.95 (m, 1H, CH₃CHCH_AH_B); 3.20-3.23 (m, 2H, CH₃CHCH_AH_B + CH₃CHCH₂); 4.78 (d, 1H, $J=1.4\text{Hz}$, SCHS); 7.26-7.86 (m, 10H, H_{arom}); 9.63 (s, 1H, CHO).

RMN-¹³C (δ , ppm): 18.2 (CH₃); 28.0 (CH₃CHCH₂); 47.3 (CH₂); 85.1 (SCHS); 128.8, 129.0, 129.1, 129.3, 134.4, 134.6 (C_{arom}-H); 139.0, 139.4 (C_{arom}-C); 200.1 (CHO).

IR (film), cm⁻¹: 1721.4 (CO), 1327 (SO₂ as), 1147 (SO₂ sim).

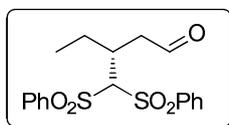
EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 51 (21), 77 (100), 91 (22), 107 (28), 125 (45), 141 (30), 183 (50).

Análisis Elemental: Calculado para C₁₇H₁₈O₅S₂: C, 55.72; H, 4.95; S, 17.50. Encontrado: C, 55.97; H, 5.15; S, 17.32

ee: 90%. Calculado por **HPLC** para alcohol **47a**.

(-)-(R)-3-[Bis(fenilsulfonil)metil]pentanal (39b).

El aldehído **39b** (0.087g, 0.23mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general (0.02g, 0.03mmol de catalizador **45**) y se purificó por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 7:3).



Rendimiento: 68 %.

$[\alpha]_D^{20}$: -8.8 (c=1.00, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): 0.79 (t, 3H, *J*=7.3Hz, CH₃); 1.61-1.70 (m, 1H, CH₃CH_AH_BCH); 1.90-1.98 (m, 1H, CH₃CH_AH_BCH); 2.92-3.02 (m, 2H, CH_AH_BCHO + CH₂CHCH₂); 3.13-3.22 (m, 1H, CH_AH_BCHO); 4.76 (s, 1H, SCHS); 7.49-7.92 (m, 10H, H_{arom}); 9.66 (s, 1H, CHO).

RMN-¹³C (δ, ppm): 12.15 (CH₃); 25.4 (CH₃CH₂); 34.4 (CH₂CHCH₂); 44.9 (CH₂OH); 83.1 (SCHS); 128.8, 129.1, 129.2, 129.6, 134.4, 134.6 (C_{arom}-H); 138.0, 140.1 (C_{arom}-C); 200.1 (CHO).

IR (film), cm⁻¹: 1721 (CO), 1328 (SO₂ as), 1145 (SO₂ sim).

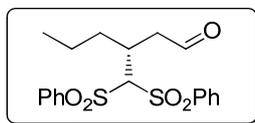
EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 51 (21), 77 (100), 91 (22), 107 (30), 125 (50), 141 (35), 197 (60).

Análisis Elemental: Calculado para C₁₈H₂₀O₅S₂: C, 56.82; H, 5.30; S, 16.86. Encontrado: C, 56.47; H, 5.08; S, 16.58.

ee: 94% .Calculado por **HPLC** para el alcohol **47b**.

(-)-(R)-3-[Bis(fenilsulfonil)metil]hexanal (39c).

El aldehído **39c** (0.078g, 0.20mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general (0.04g, 0.06mmol de catalizador **45**) y se purificó por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 8:2).



Rendimiento: 58 %.

$[\alpha]_D^{20}$: -24.3 (c=1.00, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): 0.80 (t, 3H, *J*=7.3Hz, CH₃); 1.08-1.24 (m, 2H, CH₃CH₂); 1.53-1.63 (m, 1H, CH₃CH₂CH_AH_B); 1.86-1.98 (m, 1H, CH₃CH₂CH_AH_B); 3.01-3.23 (m, 2H, CH₂CH + CH_AH_BCHO); 3.20 (dd, 1H, *J*=18.2, 3.5Hz, CH_AH_BCHO); 4.74 (s, 1H, SCHS); 7.49-7.92 (m, 10H, H_{arom}); 9.65 (s, 1H, CHO).

RMN-¹³C (δ, ppm): 13.4 (CH₃); 20.7 (CH₃CH₂); 32.3 (CH₂CHCH₂); 34.5 (CH₃CH₂CH₂); 45.1 (CH₂CHO); 83.4 (SCHS); 128.8, 129.1, 129.2, 129.6, 134.4, 134.7 (C_{arom}-H); 138.1, 140.2 (C_{arom}-C); 200.0 (CHO).

IR (film), cm⁻¹: 1718 (CO), 1328 (SO₂ as), 1145 (SO₂ sim).

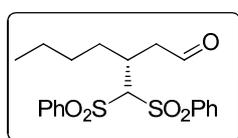
EM (IQ) *m/z* (abundancia relativa): 51 (21), 77 (100), 91 (30), 107 (45), 125 (50), 141 (35), 211 (55).

Análisis Elemental: Calculado para C₁₉H₂₂O₅S₂: C, 57.85; H, 5.62; S, 16.26. Encontrado: C, 57.69; H, 5.90; S, 16.56.

ee: 94%. Calculado por **HPLC** para el alcohol **47c**.

(-)-(R)-3-[Bis(fenilsulfonil)metil]heptanal (39d).

El aldehído **39d** (0.082g, 0.20mmol) fue preparado siguiendo el procedimiento general (0.04g, 0.06mmol de catalizador **45**) y purificado por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 8:2).



Rendimiento: 60 %.

$[\alpha]_D^{20}$: -26.4 (c=1.00, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): 0.81 (t, 3H, *J*=7.2Hz, CH₃); 1.08-1.19 (m, 4H, CH₃CH₂CH₂); 1.54-1.56 (m, 1H, CH₂CH_AH_BCH); 1.58-1.63 (m, 1H, CH₂CH_AH_BCH); 3.01-3.21 (m, 2H, CHCH_AH_BCHO); 3.12-3.21 (m, 1H, CHCH_AH_BCHO); 4.73 (s, 1H, SCHS); 7.49-7.92 (m, 10H, H_{arom}); 9.65 (s, 1H, CHO).

RMN-¹³C (δ, ppm): 13.9 (CH₃); 22.01 (CH₃CH₂); 29.7 (CH₃CH₂CH₂); 32.0 (CH₂CHCH₂); 32.5 (CH₂CHCH₂); 45.2 (CH₂CHO); 83.4 (SCHS); 128.9, 129.1, 129.2, 129.6, 134.4, 134.6 (C_{arom}-H); 138.1, 140.2 (C_{arom}-C); 200.1 (CHO).

IR (film), cm⁻¹: 1723 (CO), 1329 (SO₂ as), 1146 (SO₂ sim).

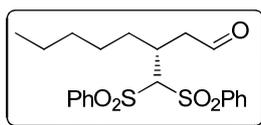
EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 51 (21), 77 (100), 91 (22), 107 (50), 125 (48), 141 (30), 125 (32).

Análisis Elemental: Calculado para $C_{22}H_{28}O_5S_2$: C, 60.52; H, 6.46; S, 14.69. Encontrado: C, 60.18; H, 6.71; S, 14.87.

ee: 94%. Calculado por **HPLC** para el alcohol **47d**.

(-)-(R)-3-[Bis(fenilsulfonil)metil]octenal (39e).

El aldehído **39e** (0.077g, 0.18mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general (0.04g, 0.06mmol de catalizador **45**) y se purificó por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 8:2).



Rendimiento: 54 %.

$[\alpha]_D^{20}$: -28.7 ($c=1.00$, CH_2Cl_2).

RMN- 1H (δ , ppm): 0.83 (t, 3H, $J=7.2Hz$, CH_3); 1.13-1.22 (m, 6H, $CH_3(CH_2)_3$); 1.54-1.60 (m, 1H, CH_AH_BCH); 1.90-1.96 (m, 1H, CH_AH_BCH); 3.01-3.04 (m, 2H, $CH_2CH + CH_AH_BCHO$); 3.17-3.22 (d, 1H, $J=14.8Hz$, CH_AH_BCHO); 4.73 (s, 1H, SCHS); 7.49-7.93 (m, 10H, H_{arom}); 9.65 (s, 1H, CHO).

RMN- ^{13}C (δ , ppm): 13.9 (CH_3); 22.4 ($CH_3CH_2CH_2$); 27.2 ($CH_3CH_2CH_2$); 31.0 (CH_2CH_2CH); 32.3 (CH_2CH_2CH); 32.5 (CH_2CHCH_2); 45.2 (CH_2CHO); 83.3 (SCHS); 128.8, 129.1, 129.2, 129.6, 134.3, 134.7 (C_{arom-H}); 138.1, 140.2 (C_{arom-C}); 200.0 (CHO).

IR (film), cm⁻¹: 1722 (CO), 1329 (SO₂ as), 1145 (SO₂ sim).

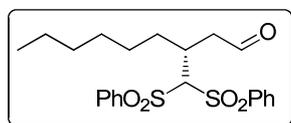
EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 55 (233), 77 (100), 107 (30), 125 (65), 153 (51), 188 (38), 252 (45), 295 (190).

Análisis Elemental: Calculado para C₂₁H₂₆O₅S₂: C, 59.69; H, 6.20; S, 15.18. Encontrado: C, 59.31; H, 6.38; S, 15.54.

ee: >99%. Calculado por **HPLC** para el alcohol **47e**.

(-)-(R)-3-[Bis(fenilsulfonil)metil]nonenal (39f).

El aldehído **39f** (0.088g, 0.20mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general (0.04g, 0.06mmol de catalizador **45**) y se purificó por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 8:2).



Rendimiento: 60 %.

[α]_D²⁰: -29.9 (c=1.00, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): 0.85 (t, 3H, *J*=6.6Hz, CH₃); 1.14-1.23 (m, 8H, CH₃(CH₂)₄CH₂); 1.54-1.65 (m, 1H, CH_AH_BCH); 1.89-1.96 (m, 1H, CH_AH_BCH); 3.01-3.04 (m, 2H, CH₂CH + CH_AH_BCHO); 3.17-3.22 (d, 1H, *J*=14.8Hz, CH_AH_BCHO); 4.74 (s, 1H, SCHS); 7.49-7.92 (m, 10H, H_{arom}); 9.65 (s, 1H, CHO).

RMN-¹³C (δ , ppm): 14.0 (CH₃); 22.5 (CH₃CH₂CH₂); 27.5 (CH₃CH₂CH₂); 28.6 (CH₃CH₂CH₂CH₂); 31.6 (CH₂CH₂CH); 32.3 (CH₂CH₂CH); (32.5 (CH₂CH₂CH₂); 45.2 (CH₂CHO); 83.3 (SCHS); 128.9, 129.1, 129.2, 129.6, 134.3, 134.7 (C_{arom}-H); 138.1, 140.2 (C_{arom}-C); 200.0 (CHO).

IR (film), cm⁻¹: 1723 (CO), 1329 (SO₂ as), 1146 (SO₂ sim).

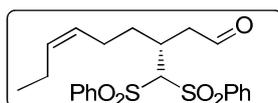
EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 51 (35), 77 (100), 109 (30), 125 (55), 141 (30), 167 (50), 188 (40), 218 (20), 252 (45), 309 (15).

Análisis Elemental: Calculado para C₂₂H₂₈O₅S₂: C, 60.52; H, 6.46; S, 14.69. Encontrado: C, 60.18; H, 6.71; S, 14.87.

ee: 98%. Calculado por **HPLC** para el alcohol **47f**.

(-)-(R,Z)-3-[Bis(fenilsulfonil)metil]non-6-enal (39g).

El aldehído **39g** (0.041g, 0.09mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general (0.04g, 0.06mmol de catalizador **45**) y se purificó por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 8:2).



Rendimiento: 28 %.

[α]_D²⁰: -6.1 (c=0.97, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ , ppm): 0.92 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$, CH_3); 1.64-1.73 (m, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{CH}$); 1.93-1.98 (m, 5H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2 + \text{CH}_A\text{H}_B\text{CH}$); 3.02-3.05 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH} + \text{CH}_A\text{H}_B\text{CHO}$); 3.14-3.20 (d, 1H, $J=14.8\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{CHO}$); 4.80 (s, 1H, SCHS); 5.16-5.22 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$); 5.33-5.38 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$); 7.35-8.35 (m, 10H, H_{arom}); 9.64 (s, 1H, CHO).

RMN-¹³C (δ , ppm): 14.2 (CH_3CH_2); 20.5 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$); 25.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$); 32.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$); 32.3 (CH_2CHCH_2); 45.1 (CH_2CHO); 83.2 (SCHS); 127.0 ($\text{CH}=\text{CH}$); 133.2 ($\text{CH}=\text{CH}$); 128.9, 129.1, 129.2, 129.6, 134.4, 134.6 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$); 138.3, 140.0 ($\text{C}_{\text{arom-C}}$); 200.0 (CHO).

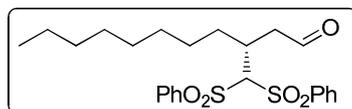
IR (film), cm^{-1} : 1723 (CO), 1329 (SO_2 as), 1146 (SO_2 sim).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{S}_2$: C, 60.80; H, 6.03; S, 14.76. Encontrado: C, 60.47; H, 6.39; S, 14.54.

ee: 96%. Calculado por **HPLC** para el alcohol **47g**.

(-)-(R)-3-[Bis(fenilsulfonil)metil]undecenal (39h).

El aldehído **39h** (0.063g, 0.13mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general (0.04g, 0.06mmol de catalizador **45**) y se purificó por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 8:2).



Rendimiento: 40 %.

$[\alpha]_D^{20}$: -23.8 (c=0.99, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): 0.87 (t, 3H, $J=6.7\text{Hz}$, CH₃); 1.24-1.28 (m, 12H, CH₃(CH₂)₆CH₂); 1.53, 1.59 (m, 1H, CH_AH_BCH); 1.89-1.95 (m, 1H, CH_AH_BCH); 3.01-3.04 (m, 2H, CH₂CH + CH_AH_BCHO); 3.17-3.22 (d, 1H, $J=14.8\text{Hz}$, CH_AH_BCHO); 4.73 (s, 1H, SCHS); 7.48-7.92 (m, 10H, H_{arom}); 9.65 (s, 1H, CHO).

RMN-¹³C (δ, ppm): 14.1 (CH₃); 22.6 (CH₃CH₂CH₂); 27.5 (CH₃CH₂CH₂); 28.9 (CH₃CH₂CH₂CH₂); 29.1 (CH₃(CH₂)₃CH₂); 29.3 (CH₃(CH₂)₄CH₂); 31.7 (CH₂CH₂CH); 32.3 (CH₂CH₂CH); 32.5 (CH₂CHCH₂); 45.2 (CH₂CHO); 83.3 (SCHS); 128.9, 129.1, 129.2, 129.6, 134.4, 134.6 (C_{arom}-H); 138.1, 140.2 (C_{arom}-C); 200.1 (CHO).

IR (film), cm⁻¹: 1723 (CO), 1329 (SO₂ as), 1146 (SO₂ sim).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 51 (22), 77 (100), 91 (52), 107 (75), 125 (17), 141 (32).

Análisis Elemental: Calculado para C₂₄H₃₂O₅S₂: C, 62.04; H, 6.94; S, 13.80. Encontrado: C, 61.98; H, 6.75; S, 13.69.

ee: >99%. Calculado por **HPLC** para el alcohol **47h**.

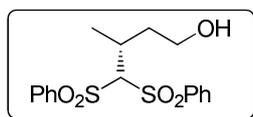
6.1 Reducción de los aldehídos 39.

Procedimiento general:

En un vial provisto de agitación magnética, se añadió el aldehído correspondiente y metanol (3.0mL). La disolución se enfrió a 0°C, añadió NaBH₄ y se mantuvo la agitación durante 30 minutos. La reacción se paró con NH₄Cl y CH₂Cl₂ y se agitó otros 30 minutos. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3x5mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. Los correspondientes alcoholes se obtuvieron tras cromatografía flash en columna.

(+)-(R)-4,4-Bis(fenilsulfonil)-3-metil-butan-1-ol (47a).

El alcohol **47a** (0.079g, 0.21mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general en presencia de NaBH₄ (0.017g, 0.45mmol) y se purificó por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 3:7).



Rendimiento: 72 %.

$[\alpha]_D^{20}$: +11.6 (c=1.0, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): 1.28 (d, 3H, *J*=7.1Hz, CH₃); 1.77-1.87 (m, 2H, CH₃CHCH_AH_B + OH); 2.19-2.31 (m, 1H, CH₃CHCH_AH_B); 2.76-2.83 (m, 1H,

CH₃CHCH₂); 3.49-3.54 (m, 1H, CH_AH_BOH); 3.74-3.79 (m, 1H, CH_AH_BOH); 5.14 (s, 1H, SCHS); 7.46-7.93 (m, 10H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ, ppm): 16.8 (CH₃); 32.6 (CH₃CHCH₂); 36.9 (CH₃CHCH₂); 61.3 (CH₂OH); 85.4 (SCHS); 128.9, 129.0, 129.1, 129.6, 134.0, 134.4 (C_{arom}-H); 138.4, 140.6 (C_{arom}-C).

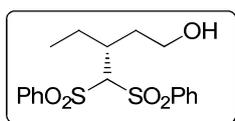
IR (film), cm⁻¹: 3546 (OH), 1325 (SO₂ as), 1156 (SO₂ sim).

Análisis Elemental: Calculado para C₁₇H₂₀O₅S₂: C, 55.41; H, 5.47; S, 17.40. Encontrado: C, 55.58; H, 5.68; S, 17.22.

ee: 90%. Calculado por **HPLC**: Chiralpak IA, 1.00mL/min, hexano/*i*-PrOH 85/15. Isómero mayoritario: t_R=21.62. Isómero minoritario: t_R=18.62.

(+)-(R)-3-Etil-4,4-bis(fenilsulfonil)butan-1-ol (47b).

El alcohol **47b** (0.066g, 0.17mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general en presencia de NaBH₄ (0.013g, 0.35mmol) y se purificó por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 3:7).



Rendimiento: 75 %.

[α]_D²⁰: + 0.02 (c=1.00, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ , ppm): 0.73 (t, 3H, $J=7.4\text{Hz}$, CH₃); 1.70-1.82 (m, 4H, CH₃CH₂ + CH_AH_BCH₂OH); 2.32-2.41 (m, 2H, CH_AH_BCH₂OH + CH₂CHCH₂); 3.49-3.58 (m, 1H, CH_AH_BOH); 3.78-3.90 (m, 1H, CH_AH_BOH); 5.20 (s, 1H, SCHS); 7.49-7.93 (m, 10H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ , ppm): 12.6 (CH₃); 23.8 (CH₃CH₂CH); 33.1 (CH₂CHCH₂); 39.9 (CH₂CHCH₂); 61.8 (CH₂OH); 84.0 (SCHS); 128.9, 129.0, 129.1, 129.6, 134.0, 134.2, 134.4 (C_{arom}-H); 139.0, 140.0 (C_{arom}-C).

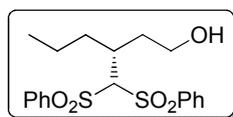
IR (film), cm⁻¹: 3538 (OH), 1326 (SO₂ as), 1142 (SO₂ sim).

Análisis Elemental: Calculado para C₁₈H₂₂O₅S₂: C, 56.52; H, 5.80; S, 16.77. Encontrado: C, 56.38; H, 5.96; S, 16.39.

ee: 94%. Calculado por **HPLC**: Chiralpak IA, 1.00mL/min, hexano/*i*-PrOH 85/15. Isómero mayoritario: $t_R=15.77$. Isómero minoritario: $t_R=13.59$.

(-)-(R)-4,4-Bis(fenilsulfonil)-3-propilbutan-1-ol (47c).

El alcohol **47c** (0.056g, 0.13mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general en presencia de NaBH₄ (0.010g, 0.27mmol) y se purificó por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 4:6).



Rendimiento: 70 %.

$[\alpha]_D^{20}$: -11.3 (c=1.0, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ , ppm): 0.74 (t, 3h, $J=7.2\text{Hz}$, CH_3); 1.04-1.28 (m, 2H, CH_3CH_2); 1.61-1.79 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 1.84-1.89 (m, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{CH}_2\text{OH}$); 2.27-3.39 (m, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{CH}_2\text{OH}$); 2.45-2.54 (m, 1H, CH_2CHCH_2); 3.50-3.57 (m, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{OH}$); 3.81-3.84 (m, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{OH}$); 5.18 (s, 1H, SCHS); 7.49-7.93 (m, 10H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ , ppm): 13.7 (CH_3); 21.3 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); 32.9 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); 33.5 (CHCH_2CH_2); 37.8 (CH_2CHCH_2); 61.7 (CH_2OH); 84.2 (SCHS); 128.9, 129.0, 129.1, 129.6, 134.0, 134.3, 134.4 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$); 139.1, 140.0 ($\text{C}_{\text{arom-C}}$).

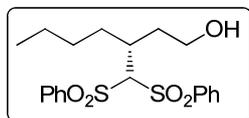
IR (film), cm^{-1} : 3556 (OH), 1325 (SO_2 as), 1144 (SO_2 sim).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{S}_2$: C, 57.55; H, 6.10; S, 16.17. Encontrado: C, 57.86; H, 6.32; S, 16.43.

ee: 94%. Calculado por **HPLC**: Chiralpak IA, 1.00mL/min, hexano/*i*-PrOH 85/15. Isómero mayoritario: $t_R=14.3\text{min}$. Isómero minoritario: $t_R=12.9\text{min}$.

(-)-(R)-3-Butil-4,4-bis(fenilsulfonil)butan-1-ol (47d).

El alcohol **47d** (0.054g, 0.13mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general en presencia de NaBH_4 (0.012g, 0.30mmol) y se purificó por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 4:6).



Rendimiento: 65 %.

$[\alpha]_D^{20}$: -14.2 (c=1.0, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): 0.77 (t, 3H, *J*=7.6Hz, CH₃CH₂CH₂); 1.06-1.12 (m, 4H, CH₃CH₂CH₂); 1.66-1.92 (m, 4H, CH₂CHCH_AH_BCH₂ + OH); 2.28-2.36 (m, 1H, CH_AH_BCH₂OH); 2.39-2.49 (m, 1H, CH₂CHCH₂); 3.49-3.52 (m, 1H, CH_AH_BOH); 3.80-3.83 (m, 1H, CH_AH_BOH); 5.18 (s, 1H, SCHS); 7.48-7.92 (m, 10H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ, ppm): 14.0 (CH₃CH₂CH₂); 22.3 (CH₃CH₂CH₂); 30.4 (CH₃CH₂CH₂); 30.5 (CH₂CHCH₂); 33.5 (CH₂CH₂OH); 38.2 (CH₂CHCH₂); 61.7 (CH₂OH); 84.2 (SCHS); 128.9, 129.0, 129.1, 129.6, 134.0, 134.3, 134.4 (C_{arom}-H); 139.1, 140.0 (C_{arom}-C).

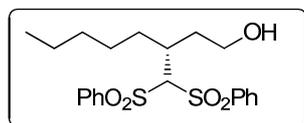
IR (film), cm⁻¹: 3546 (OH), 1327 (SO₂ as), 1157 (SO₂ sim).

Análisis Elemental: Calculado para C₂₀H₂₆O₅S₂: C, 58.51; H, 6.38; S, 15.62. Encontrado: C, 57.86; H, 6.32; S, 16.43.

ee: 94%. Calculado por **HPLC**: Chiralpak IA, 1.00mL/min, hexano/*i*-PrOH 95/5. Isómero mayoritario: t_R=45.61. Isómero minoritario: t_R=42.45.

(-)-(R)-4,4-Bis(fenilsulfonil)-3-pentilbutan-1-ol (47e).

El alcohol **47e** (0.054g, 0.13mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general en presencia de NaBH₄ (0.012g, 0.30mmol) y se purificó por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 4:6).



Rendimiento: 72 %.

$[\alpha]_D^{20}$: -11.7 (c=0.97, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): 0.81 (t, 3H, *J*=6.9Hz, CH₃); 1.05-1.19 (m, 6H, CH₃(CH₂)₃CH₂); 1.62-1.77 (m, 3H, CH₂CHCH₂CH₂OH); 1.80-1.95 (m, 1H, CH_AH_BCH₂OH); 2.27-2.39 (m, 1H, CH_AH_BCH₂OH); 2.43-2.52 (m, 1H, CH₂CHCH₂); 3.49-3.55 (m, 1H, CH_AH_BOH); 3.81-3.85 (m, 1H, CH_AH_BOH); 5.16 (s, 1H, SCHS); 7.49-7.93 (m, 10H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ, ppm): 13.9 (CH₃); 22.4 (CH₃CH₂CH₂); 27.9 (CH₃CH₂CH₂); 30.8 (CH₂CH₂CH); 31.4 (CH₂CH₂CH); 33.5 (CHCH₂CH₂); 38.0 (CH₂CHCH₂); 61.7 (CH₂OH); 84.2 (SCHS); 128.9, 129.0, 129.1, 129.6, 134.0, 134.3, 134.4 (C_{arom}-H); 139.1, 140.0 (C_{arom}-C).

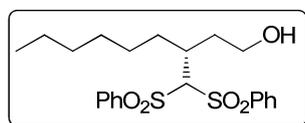
IR (film), cm⁻¹: 3546 (OH), 1300 (SO₂ as), 1157 (SO₂ sim).

Análisis Elemental: Calculado para C₂₁H₂₈O₅S₂: C, 59.41; H, 6.65; S, 15.10. Encontrado: C, 59.32; H, 6.39; S, 15.34.

ee: >99%. Calculado por **HPLC**: Chiralcel OD, 1.00mL/min, hexano/*i*-PrOH 95/05. Isómero mayoritario: t_R=34.6min. Isómero minoritario: t_R=38.9min.

(-)-(R)-4,4-Bis(fenilsulfonil)-3-hexilbutan-1-ol (47f).

El alcohol **47f** (0.055g, 0.12mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general en presencia de NaBH₄ (0.011g, 0.30mmol) y se purificó por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 1:1).



Rendimiento: 62 %.

$[\alpha]_D^{20}$: -14.8 (c=0.97, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): 0.84 (t, 3H, *J*=6.8Hz, CH₃); 1.09-1.23 (m, 8H, CH₃(CH₂)₄CH₂); 1.65-1.78 (m, 3H, CH₂CHCH₂CH₂OH); 1.86-1.92 (m, 1H, CH_AH_BCH₂OH); 2.29-2.39 (m, 1H, CH_AH_BCH₂OH); 2.42-2.51 (m, 1H, CH₂CHCH₂); 3.49-3.54 (m, 1H, CH_AH_BOH); 3.79-3.84 (m, 1H, CH_AH_BOH); 5.18 (s, 1H, SCHS); 7.48-7.93 (m, 10H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ, ppm): 14.0 (CH₃); 22.5 (CH₃CH₂CH₂); 28.2 (CH₃CH₂CH₂); 28.9 (CH₃CH₂CH₂CH₂); 30.8 (CH₂CH₂CH); 31.4 (CH₂CH₂CH); 33.5 (CHCH₂CH₂); 38.1 (CH₂CHCH₂); 61.7 (CH₂HO); 84.2 (SCHS); 128.9, 129.0, 129.1, 129.6, 134.0, 134.3, 134.4 (C_{arom}-H); 139.1, 140.0 (C_{arom}-C).

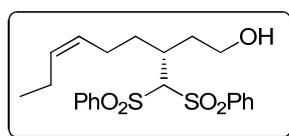
IR (film), cm⁻¹: 3546 (OH), 1326 (SO₂ as), 1146 (SO₂ sim).

Análisis Elemental: Calculado para C₂₂H₃₀O₅S₂: C, 60.25; H, 6.89; S, 14.62. Encontrado: C, 60.36; H, 6.58; S, 14.36.

ee: 98%. Calculado por **HPLC**: Chiralcel OJ-H, 1.00mL/min, hexano/*i*-PrOH 85/15. Isómero mayoritario: t_R=18.9min. Isómero minoritario: t_R=37.5min.

(+)-(R,Z)-4,4-Bis(fenilsulfonil)-3-hex-3-enbutan-1-ol (47g).

El alcohol **47g** (0.025g, 0,05mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general en presencia de NaBH₄ (0.005g, 0.14mmol) y se purificó por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 1:1).



Rendimiento: 60 %.

$[\alpha]_D^{20}$: +11.5 (c=0.95, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): 0.92 (t, 3H, *J*=7.5Hz, CH₃); 1.50-1.54 (m, 1H, CH_AH_BCH); 1.80-1.98 (m, 7H, CH_AH_BCH + CH₃CH₂ + C=CCH₂ + CH_AH_BCH₂OH); 2.28-2.38 (m, 1H, CH_AH_BCH₂OH); 2.50-2.52 (m, 1H, CH₂CHCH₂); 3.44-3.53 (m, 1H, CH_AH_BOH); 3.41-3.53 (m, 1H, CH_AH_BOH); 5.12-5.17 (m, 1H, CH₃CH₂CHCH); 5.23 (s, 1H, SCHS); 5.29-5.38 (m, 1H, CH₃CH₂CHCH); 7.50-7.94 (m, 10H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ, ppm): 14.3 (CH₃); 20.5 (CH₃CH₂CH); 25.4 (CH₂CH₂CH); 30.5 (CH₂CH₂CH); 33.4 (CH₂CH₂OH); 37.6 (CH₂CHCH₂); 61.8 (CH₂OH); 84.1 (SCHS); 127.5 (CH₃CH₂CHCH); 132.7 (CH₃CH₂CHCH); 128.9, 129.0, 129.1, 129.6, 134.0, 134.3, 134.4 (C_{arom}-H); 139.0, 140.2 (C_{arom}-C).

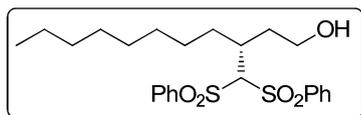
IR (film), cm⁻¹: 3529 (OH), 1325 (SO₂ as), 1143 (SO₂ sim).

Análisis Elemental: Calculado para $C_{22}H_{28}O_5S_2$: C, 60.52; H, 6.46; S, 14.69. Encontrado: C, 60.84; H, 6.80; S, 14.52.

ee: 96%. Calculado por **HPLC:** Chiralpak IA, 1.00mL/min, hexano/*i*-PrOH 85/15. Isómero mayoritario: $t_R=13.7$ min. Isómero minoritario: $t_R=12.9$ min.

(-)-(R)-4,4-Bis(fenilsulfonil)-3-octilbutan-1-ol (47h).

El alcohol **47h** (0.063g, 0.13mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general en presencia de $NaBH_4$ (0.07g, 0.19mmol) y se purificó por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 1:1).



Rendimiento: 60 %.

$[\alpha]_D^{20}$: -15.1 ($c=1.00$, CH_2Cl_2).

RMN- 1H (δ , ppm): 0.87 (t, 3H, $J=6.8$ Hz, CH_3); 1.10-1.28 (m, 12H, $CH_3(CH_2)_6CH_2$); 1.65-1.93 (m, 4H, $CH_2(CH_2)_3OH$ + $CH_AH_BCH_2OH$); 2.28-2.38 (m, 1H, $CH_AH_BCH_2OH$); 2.42-2.50 (m, 1H, CH_2CHCH_2); 3.52-3.55 (m, 1H, CH_AH_BOH); 3.80-3.84 (m, 1H, CH_AH_BOH); 5.18 (s, 1H, SCHS); 7.48-7.93 (m, 10H, H_{arom}).

RMN- ^{13}C (δ , ppm): 14.1 (CH_3); 22.6 ($CH_3CH_2CH_2$); 28.2 ($CH_3CH_2CH_2$); 29.1 ($CH_3CH_2CH_2CH_2$); 29.2 ($CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2$); 29.4 ($CH_2CH_2CH_2CH$); 30.8 (CH_2CH_2CH); 31.8 (CH_2CH_2CH); 33.5 ($CHCH_2CH_2$); 38.1 (CH_2CHCH_2); 61.7

($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$); 84.2 (SCHS); 128.9, 129.0, 129.1, 129.6, 134.0, 134.3, 134.4 ($\text{C}_{\text{arom}}\text{-H}$); 139.1, 140.0 ($\text{C}_{\text{arom}}\text{-C}$).

IR (film), cm^{-1} : 3546 (OH), 1328 (SO_2 as), 1157 (SO_2 sim).

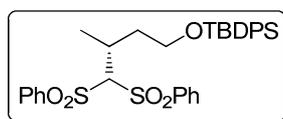
Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{S}_2$: C, 61.77; H, 7.34; S, 13.74. Encontrado: C, 61.45; H, 7.54; S, 13.60.

ee: >99%. Calculado por **HPLC**: Chiralcel OJ-H, 1.00mL/min, hexano/*i*-PrOH 85/15. Isómero mayoritario: $t_{\text{R}}=14.7$ min. Isómero minoritario: $t_{\text{R}}=27.1$ min.

6.2 Protección de los alcoholes 47.

(+)-(*R*)-*terc*-Butildifenil-[4,4-bis(fenilsulfonil)-3-metil]butoxisilano (48a).

El alcohol protegido **48a** (0.70g, 1.16mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general descrito en la página 221, añadiendo sobre el alcohol **47a** (0.45g, 1.25mmol) TBDPSCl (0.34mL, 3.13mmol), imidazol (0.2g, 3.13 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. El producto se purificó por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 3:7).



Rendimiento: 95 %.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +11.2 (c=1.00, CH_2Cl_2).

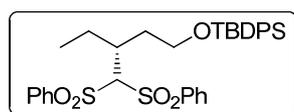
RMN-¹H (δ , ppm): 1.08 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.26 (d, 3H, $J=7.0$ Hz, CH₃CHCH₂); 2.00-2.05 (m, 2H, CH₃CHCH_AH_B); 2.12-2.17 (m, 1H, CH₃CHCH_AH_B); 2.98-3.05 (m, 1H, CH₃CHCH₂); 3.63-3.77 (m, 2H, CH₂O); 5.74 (s, 1H, SCHS); 7.36-7.95 (m, 20H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ , ppm): 16.0 (CH₃CHCH₂); 19.3 (C(CH₃)₃); 27.0 (C(CH₃)₃); 31.6 (CH₃CHCH₂); 37.3 (CH₃CHCH₂); 61.8 (CH₂O); 85.4 (SCHS); 127.7, 127.8, 128.9, 129.0, 129.2, 129.6, 129.7, 129.8, 133.4, 134.4, 135.5, 135.6 (C_{arom}-H); 133.6, 134.1, 138.6, 140.3 (C_{arom}-C).

IR (film), cm⁻¹: 1326 (SO₂ as), 1149 (SO₂ sim).

(-)-(R)-terc-Butildifenil-[3-etil-4,4-bis(fenilsulfonil)]butoxisilano (48b).

El alcohol protegido **48b** (0.45g, 0.73mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general descrito en la página 221, añadiendo sobre el alcohol **47b** (0.30g, 0.78mmol) TBDPSCl (0.53mL, 1.96mmol), imidazol (0.133g, 1.96mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. El producto se purificó por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 3:7).



Rendimiento: 93 %.

[α]_D²⁰: -0.9 (c=1.18, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ , ppm): 0.78 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$, CH_3CH_2); 1.09 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.71-1.82 (m, 2H, CH_3CH_2); 1.94-2.02 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_A\text{H}_B$); 2.28-2.39 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_A\text{H}_B$); 2.53-2.58 (m, 1H, CH_2CHCH_2); 3.66-3.76 (m, 2H, CH_2O); 4.93 (s, 1H, SCHS); 7.37-7.97 (m, 20H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ , ppm): 12.6 (CH_3CH_2); 19.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 23.7 (CH_3CH_2); 26.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 33.2 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHCH}_2$); 39.7 (CH_2CHCH_2); 62.7 (CH_2O); 84.6 (SCHS); 127.7, 127.8, 128.9, 129.0, 129.2, 129.6, 129.7, 129.8, 133.4, 134.4, 135.5, 135.6 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$); 133.5, 133.6, 139.4, 139.6 ($\text{C}_{\text{arom-C}}$).

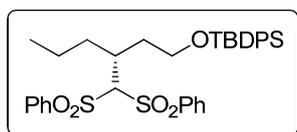
IR (film), cm^{-1} : 1331 (SO_2 as), 1146 (SO_2 sim).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 199 (16), 259 (29), 390 (28), 323 (10), 365 (44), 421 (11), 544 (11), 563 (100), 621 [3, ($\text{M} + \text{H}$)⁺].

EMAR: Calculado para $[\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{SiS}_2]^+$: 620.2164. Encontrado: 621.2150 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

(-)-(R)-terc-Butildifenil-[4,4-bis(fenilsulfonil)-3-propil]butoxisilano (48c).

El alcohol protegido **48c** (0.46g, 0.73mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general descrito en la página 221, añadiendo sobre el alcohol **47c** (0.320g, 0.81mmol) TBDPSCI (0.54mL, 2.02mmol), imidazol (0.137g, 2.02mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. El producto se purificó por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 3:7).



Rendimiento: 90 %.

$[\alpha]_D^{20}$: -4.8 (c=3.22, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): 0.78 (t, 3H, *J*=7.1Hz, CH₃CH₂); 1.12 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.10-1.30 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂); 1.65-1.78 (m, 2H, CH₃CH₂); 1.94-1.99 (m, 1H, CH₂CHCH_AH_B); 2.32-2.43 (m, 1H, CH₂CHCH_AH_B); 2.65-2.68 (m, 1H, CH₂CHCH₂); 3.68-3.74 (m, 2H, CH₂O); 4.92 (s, 1H, SCHS); 7.37-7.97 (m, 20H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ, ppm): 13.8 (CH₃CH₂); 19.2 (C(CH₃)₃); 21.3 (CH₃CH₂); 27.0 (C(CH₃)₃); 32.8 (CH₃CH₂CH₂CHCH₂); 33.6 (CH₃CH₂CHCH₂); 37.2 (CH₂CHCH₂); 62.6 (CH₂O); 85.0 (SCHS); 127.7, 127.8, 128.9, 129.0, 129.2, 129.6, 129.7, 129.8, 133.4, 134.4, 135.5, 135.6 (C_{arom}-H); 133.4, 133.6, 139.5, 139.6 (C_{arom}-C).

IR (film), cm⁻¹: 1330 (SO₂ as), 1146 (SO₂ sim).

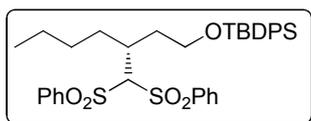
EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 199 (23), 259 (23), 379 (76), 437 (20), 557 (55), 577 (100), 635 [4, (M + H)⁺].

EMAR: Calculado para [C₃₅H₄₂O₅SiS₂]⁺: 634.2331. Encontrado: 635.2307 (M + H)⁺.

(-)-(R)-terc-Butildifenil-[3-butil-4,4-bis(fenilsulfonil)]butoxisilano (48d).

El alcohol protegido **48d** (0.44g, 0.68mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general descrito en la página 221, añadiendo sobre el alcohol **47d** (0.30g, 0.73mmol) TBDPSCI (0.49mL, 1.82mmol), imidazol (0.2g, 0.124mmol) y

una cantidad catalítica de DMAP. El producto se purificó por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 3:7).



Rendimiento: 94 %.

$[\alpha]_D^{20}$: -5.5 (c=3.33, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): 0.83 (t, 3H, *J*=6.5Hz, CH₃CH₂); 1.12 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.10-1.40 (m, 4H, CH₃(CH₂)₂CH₂); 1.69-1.78 (m, 2H, CH₃CH₂); 1.97-2.05 (m, 1H, CH₂CHCH_AH_B); 2.33-2.44 (m, 1H, CH₃CHCH_AH_B); 2.63-2.68 (m, 1H, CH₂CHCH₂); 3.71-3.76 (m, 2H, CH₂O); 4.92 (s, 1H, SCHS); 7.37-7.98 (m, 20H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ, ppm): 14.1 (CH₃CH₂); 19.2 (C(CH₃)₃); 22.4 (CH₃CH₂); 27.0 (C(CH₃)₃); 30.4 (CH₃CH₂CH₂CH₂); 30.5 (CH₃CH₂CH₂CH₂); 33.7 (CH₂CHCH₂); 37.5 (CH₂CHCH₂); 62.7 (CH₂O); 85.1 (SCHS); 127.7, 127.8, 128.9, 129.0, 129.2, 129.6, 129.7, 129.8, 133.4, 134.4, 135.5, 135.6 (C_{arom}-H); 133.5, 133.6, 139.5, 139.6 (C_{arom}-C).

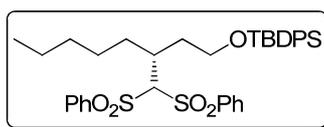
IR (film), cm⁻¹: 1330 (SO₂ as), 1146 (SO₂ sim).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 199 (11), 259 (19), 393 (57), 571 (44), 591 (100), 577 (100), 649 [6, (M⁺ + H)⁺].

EMAR: Calculado para $[C_{36}H_{43}O_5Si_2]^+$: 648.2477. Encontrado: 649.2468 (M + H)⁺.

(-)-(R)-terc-Butildifenil-[4,4-bis(fenilsulfonil)-3-pentil]butoxisilano (48e).

El alcohol protegido **48e** (0.42g, 0.63mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general descrito en la página 221, añadiendo sobre el alcohol **47e** (0.280g, 0.66mmol) TBDPSCI (0.44mL, 1.65mmol), imidazol (0.112g, 1.65mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. El producto se purificó por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 4:6).



Rendimiento: 90 %.

$[\alpha]_D^{20}$: -6.0 (c=1.51, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): 0.85 (t, 3H, $J=6.9\text{Hz}$, CH₃CH₂); 1.13 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.08-1.30 (m, 6H, CH₃(CH₂)₃CH₂); 1.66-1.74 (m, 2H, CH₃CH₂); 1.90-1.99 (m, 1H, CH₂CHCH_AH_B); 2.30-2.39 (m, 1H, CH₃CHCH_AH_B); 2.56-2.71 (m, 1H, CH₂CHCH₂); 3.67-3.72 (m, 2H, CH₂O); 4.92 (d, 1H, $J=0.9\text{Hz}$, SCHS); 7.37-7.98 (m, 20H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ, ppm): 14.0 (CH₃CH₂); 19.3 (C(CH₃)₃); 22.5 (CH₃CH₂); 26.9 (C(CH₃)₃); 27.9 (CH₃CH₂CH₂CH₂); 30.6 (CH₃CH₂CH₂CH₂); 31.5 (CH₂CH₂CHCH₂); 33.7 (CH₂CHCH₂); 37.5 (CH₂CHCH₂); 62.6 (CH₂O); 85.1

(SCHS); 127.7, 127.8, 128.9, 129.0, 129.2, 129.6, 129.7, 129.8, 133.4, 134.4, 135.5, 135.6 ($C_{\text{arom-H}}$); 133.4, 133.6, 139.5, 139.6 ($C_{\text{arom-C}}$).

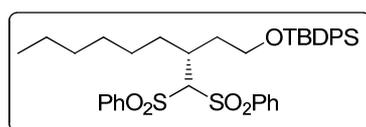
IR (film), cm^{-1} : 1330 (SO_2 as), 1146 (SO_2 sim).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 199 (23), 259 (23), 407 (46), 445 (15), 465 (22), 585 (39), 60(199), 663 [3, ($M + H$)⁺].

EMAR: Calculado para $[\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{SiS}_2]^+$: 662.2634. Encontrado: 663.2618 ($M + H$)⁺.

(-)-(R)-*tert*-Butildifenil-[4,4-bis(fenilsulfonil)-3-hexil]butoxisilano (48f).

El alcohol protegido **48f** (0.46g, 0.68mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general descrito en la página 221, añadiendo sobre el alcohol **47f** (0.35g, 0.80mmol) TBDPSCl (0.54mL, 2.00mmol), imidazol (0.136g, 2.00mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. El producto se purificó por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 3:7).



Rendimiento: 86 %.

$[\alpha]_D^{20}$: -9.2 ($c=3.07$, CH_2Cl_2).

RMN-¹H (δ , ppm): 0.89 (t, 3H, $J=6.8\text{Hz}$, CH_3CH_2); 1.12 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.08-1.40 (m, 8H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$); 1.65-1.75 (m, 2H, CH_3CH_2); 1.93-1.99 (m, 1H,

CH₂CHCH_AH_B); 2.35-2.39 (m, 1H, CH₃CHCH_AH_B); 2.63-2.69 (m, 1H, CH₂CHCH₂); 3.71-3.74 (m, 2H, CH₂O); 4.92 (d, 1H, *J*=0.9Hz, SCHS); 7.37-7.98 (m, 20H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ, ppm): 14.1 (CH₃CH₂); 19.3 (C(CH₃)₃); 22.6 (CH₃CH₂); 27.0 (C(CH₃)₃); 28.3 (CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂); 29.0 (CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂); 30.7 (CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂); 31.7 (CH₂CH₂CHCH₂); 33.7 (CH₂CHCH₂); 37.5 (CH₂CHCH₂); 62.6 (CH₂O); 85.2 (SCHS); 127.7, 127.8, 128.9, 129.0, 129.2, 129.6, 129.7, 129.8, 133.4, 134.4, 135.5, 135.6 (C_{arom}-H); 133.4, 133.6, 139.5, 139.6 (C_{arom}-C).

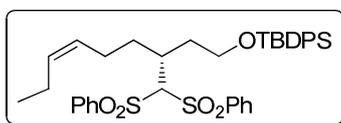
IR (film), cm⁻¹: 1330 (SO₂ as), 1146 (SO₂ sim).

EM (IQ) *m/z* (abundancia relativa): 199 (11), 259 (18), 421 (46), 459 (10), 479 (15), 599 (37), 619 (100), 635 [4, (M + H)⁺].

EMAR: Calculado para [C₃₈H₄₈O₅SiS₂]⁺: 676.2790. Encontrado: 677.2759 (M + H)⁺.

(-)-(R)-terc-Butildifenil-[4,4-bis(fenilsulfonil)-3-(hex-3enil)]butoxisilano (48g).

El alcohol protegido **48g** (0.34g, 0.50mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general descrito en la página 221, añadiendo sobre el alcohol **47g** (0.250g, 0.57mmol) TBDPSCI (0.38mL, 1.43mmol), imidazol (0.097g, 1.43mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. El producto se purificó por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 3:7).



Rendimiento: 85 %.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -1.9 ($c=1.24$, CH_2Cl_2).

RMN- ^1H (δ , ppm): 0.93 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$, CH_3); 1.07 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.80-1.99 (m, 7H, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH} + \text{CH}_3\text{CH}_2 + \text{CCCH}_2 + \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 2.30-2.37 (m, 1H, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$); 2.63-2.66 (m, 1H, CH_2CHCH_2); 3.60-3.71 (m, 2H, CH_2OH); 4.92 (s, 1H, SCHS); 5.15-5.38 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHCH}$); 5.29-5.38 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHCH}$); 7.37-7.98 (m, 20H, H_{arom}).

RMN- ^{13}C (δ , ppm): 14.3 (CH_3CH_2); 19.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 20.5 (CH_3CH_2); 26.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 25.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$); 30.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$); 33.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 37.6 (CH_2CHCH_2); 62.7 (CH_2OH); 84.0 (SCHS); 127.6 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHCH}$); 132.5 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHCH}$); 127.7, 127.8, 128.9, 129.0, 129.2, 129.6, 129.7, 129.8, 133.4, 134.4, 135.5, 135.6 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$); 133.44, 133.54, 139.4, 139.7, 140.2 ($\text{C}_{\text{arom-C}}$).

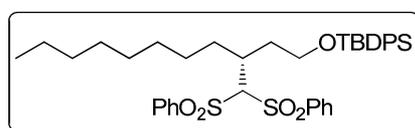
IR (film), cm^{-1} : 1330 (SO_2 as), 1146 (SO_2 sim).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 199 (12), 259 (19), 419 (46), 597 (39), 617 (100), 675 [6, $(\text{M} + \text{H})^+$].

EMAR: Calculado para $[\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{Si}_2]^+$: 674.2634. Encontrado: 675.2646 $(\text{M} + \text{H})^+$.

(-)-(R)-*tert*-Butildifenil-[4,4-bis(fenilsulfonil)-3-octil]butoxisilano (48h).

El alcohol protegido **48h** (0.38g, 0.55mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general descrito en la página 221, añadiendo sobre el alcohol **47h** (0.30g, 0.64mmol) TBDPSCl (0.44mL, 1.61mmol), imidazol (0.110g, 1.61mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. El producto se purificó por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 3:7).



Rendimiento: 88 %.

$[\alpha]_D^{20}$: -9.3 (c=1.96, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): 0.92 (t, 3H, *J*=6.5Hz, CH₃CH₂); 1.12 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.08-1.21 (m, 12H, CH₃(CH₂)₆CH₂); 1.65-1.69 (m, 2H, CH₃CH₂); 1.92-1.98 (m, 1H, CH₂CHCH_AH_B); 2.30-2.37 (m, 1H, CH₃CHCH_AH_B); 2.60-2.68 (m, 1H, CH₂CHCH₂); 3.68-3.71 (m, 2H, CH₂O); 4.89 (d, 1H, *J*=0.9Hz, SCHS); 7.40-7.97 (m, 20H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ, ppm): 14.1 (CH₃CH₂); 19.3 C(CH₃)₃; 22.6 (CH₃CH₂); 26.6 (CH₃CH₂CH₂); 27.0 (C(CH₃)₃); 28.3 (CH₃(CH₂)₂CH₂CH₂); 29.2 (CH₃(CH₂)₃CH₂); 29.3 (CH₂(CH₂)₂CH); 30.7 (CH₂CH₂CH₂CH); 31.8 (CH₂CHCH₂); 33.6 (CH₂CHCH₂); 37.5 (CH₂CHCH₂); 62.6 (CH₂O); 85.2 (SCHS); 127.7, 127.8, 128.9, 129.0, 129.2, 129.6, 129.7, 129.8, 133.4, 134.4, 135.5, 135.6 (C_{arom}-H); 133.5, 133.6, 139.5, 139.6 (C_{arom}-C).

IR (film), cm^{-1} : 1331 (SO_2 as), 1147 (SO_2 sim).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 199 (23), 259 (21), 449 (45), 487 (16), 507 (21); 627 (42), 647 (100), 706 [34, (M + H)⁺].

EMAR: Calculado para $[\text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{O}_5\text{SiS}_2]^+$: 704.3103. Encontrado: 705.3177 (M + H)⁺.

6.3 Desulfonación.

*Procedimiento general:*¹³

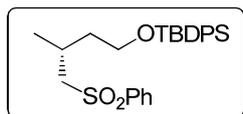
Sobre una disolución de TiCl_4 en THF anhidro (20mL) a -78°C se adicionó vía cánula una disolución de LAH en THF anhidro (5mL). La mezcla se mantuvo bajo agitación 30 minutos tras los cuales se adicionó vía cánula la bisulfona disuelta en THF anhidro (5mL). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo bajo agitación a dicha temperatura 4 horas al cabo de las cuales se enfrió a 0°C , se añadió H_2O (10mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x10mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose las correspondientes monosulfonas tras cromatografía flash en columna.

(+)-(R)-*terc*-Butildifenil-[4-(fenilsulfonil)-3-metil]butoxisilano (49a).

El compuesto **49a** (0.16g, 0.34mmol) se preparó siguiendo el procedimiento a partir de **48a** (0.33g, 0.56mmol) con (0.61mL, 5.61mmol) de

¹³ Akgün, E.; Mahmood, K.; Mathis, C. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 761.

TiCl₄ y (0.426g, 11.2mmol) de LAH y se purificó por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 8:2).



Rendimiento: 60 %.

$[\alpha]_D^{20}$: +0.1 (c=1.00, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): 1.00 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.08 (d, 3H, *J*=6.5Hz, CH₃CHCH₂); 1.43-1.52 (m, 1H, CH₃CHCH_AH_B); 1.61-1.77 (m, 1H, CH₃CHCH_AH_B); 2.37-2.37 (m, 1H, CH₃CHCH₂); 2.92-3.00 (dd, 1H, *J*=14.2, 4.2Hz, CH_AH_BSO₂Ph); 3.21 (dd, 1H, *J*=14.2, 4.2Hz, CH_AH_BSO₂Ph); 3.61, 3.66 (m, 2H, CH₂O); 7.26-7.91 (m, 15H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ, ppm): 19.1 (CH₃CHCH₂); 19.7 (C(CH₃)₃); 26.1 (CH₃CHCH₂); 26.8 (C(CH₃)₃); 39.0 (CH₃CHCH₂); 61.1 (CH₂O); 62.6 (CH₂SO₂Ph); 127.7, 127.8, 129.2, 129.7, 133.6, 135.5 (C_{arom}-H); 133.4, 140.4 (C_{arom}-C).

IR (film), cm⁻¹: 1305 (SO₂ as), 1147 (SO₂ sim).

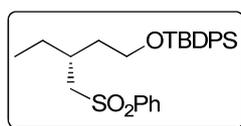
EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 211 (15), 389 (100), 390 (28), 409 (65), 410 (20).

EMAR: Calculado para [C₂₇H₃₄O₃SiS]⁺: 466.2076. Encontrado: 467.2060 (M + H)⁺.

ee: 90%. Calculado por **HPLC**: Chiralcel OJ-H, 1.00mL/min, hexano/*i*-PrOH 90/10. Isómero mayoritario: $t_R=18.2$ min. Isómero minoritario: $t_R=11.1$ min.

(+)-(R)-*terc*-Butildifenil-[3-etil-4-(fenilsulfonil)]butoxisilano (49b).

El compuesto **49b** (0.086g, 0.18mmol) se preparó siguiendo el procedimiento a partir de **48b** (0.20g, 0.32mmol) con (0.35mL, 3.13mmol) de $TiCl_4$ y (0.237g, 6.25mmol) de LAH y se purificó por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 8:2).



Rendimiento: 60 %.

$[\alpha]_D^{20}$: +5.5 (c=1.25, CH_2Cl_2).

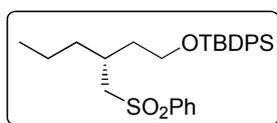
RMN-¹H (δ , ppm): 0.80 (t, 3H, $J=7.4$ Hz, CH_3); 1.02 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); 1.47-1.55 (m, 2H, CH_2CH); 1.60-1.68 (m, 2H, CH_2CHCH_2); 2.11-2.19 (m, 1H, CH_2CHCH_2); 3.05 (dd, 1H, $J=14.4, 6.4$ Hz, CH_AH_B S); 3.15 (dd, 1H, $J=14.4, 6.4$ Hz, CH_AH_B S); 3.61-3.65 (m, 2H, CH_2O); 7.35-7.90 (m, 15H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ , ppm): 10.2 (CH_3); 19.1 ($C(CH_3)_3$); 25.6 (CH_3CH_2); 26.8 ($C(CH_3)_3$); 32.0 (CH_2CHCH_2); 35.2 (CH_2CHCH_2); 59.9 (CH_2O); 61.4 (CH_2SO_2Ph); 127.7, 127.8, 129.2, 129.7, 133.6, 135.5 (C_{arom-H}); 133.4, 140.4 (C_{arom-C}).

IR (film), cm^{-1} : 1305 (SO_2 as), 1147 (SO_2 sim).

(+)-(R)-*tert*-Butildifenil-[4-(fenilsulfonil)-3-propil]butoxisilano (49c).

El compuesto **49c** (0.098g, 0.20mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de **48c** (0.230g, 0.36mmol) con (0.40mL, 3.65mmol) de TiCl₄ y (0.55g, 14.5mmol) de LAH y se purificó por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 8:2).



Rendimiento: 55 %.

$[\alpha]_D^{20}$: +2.8 (c=0.97, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): 0.80 (t, 3H, *J*=7.2Hz, CH₃); 1.01 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.36 (m, 2H, CH₃CH₂); 1.35-1.43 (m, 2H, CH₂CH); 1.71-1.76 (m, 2H, CH₂CHCH₂); 2.14-2.22 (m, 1H, CH₂CHCH₂); 3.03 (dd, 1H, *J*=14.4, 6.4Hz, CH_AH_BS); 3.15 (dd, 1H, *J*=14.4, 6.4Hz, CH_AH_BS); 3.59-3.62 (m, 2H, CH₂O); 7.26-7.89 (m, 15H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ, ppm): 10.4 (CH₃), 19.1 (C(CH₃)₃); 19.2 (CH₃CH₂); 26.8 (C(CH₃)₃); 32.4 (CH₂CHCH₂); 35.2 (CH₂CH); 35.7 (CHCH₂); 60.2 (CH₂O); 61.3 (CH₂SO₂Ph); 127.7, 127.8, 129.2, 129.7, 133.6, 135.5 (C_{arom}-H); 133.4, 140.4 (C_{arom}-C).

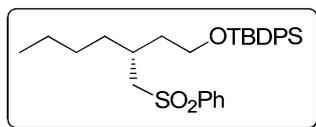
IR (fim), cm⁻¹: 1307 (SO₂ as), 1146 (SO₂ sim).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 199 (11), 239 (16), 259 (16), 437 (100), 495 [1, (M + H)⁺].

EMAR: Calculado para [C₂₉H₃₈O₃SiS]⁺: 494.2389. Encontrado: 495.2395 (M+H)⁺.

(+)-(R)-*terc*-Butildifenil-[3-butil-4-(fenilsulfonil)]butoxisilano (49d).

El compuesto **49d** (0.112g, 0.21mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de **48d** (0.250g, 0.38mmol) con (0.42mL, 3.9mmol) de TiCl₄ y (0.60g, 15.0mmol) de LAH y se purificó por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 8:2).



Rendimiento: 57 %.

[α]_D²⁰: +0.80 (c=1.00, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): 0.83 (t, 3H, *J*=6.7Hz, CH₃); 1.02 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.17 (m, 4H, CH₃CH₂CH₂); 1.40-1.44 (m, 2H, CH₂CH); 1.61-1.68 (m, 2H, CH₂CHCH₂); 2.14-2.22 (m, 1H, CH₂CHCH₂); 3.07 (dd, 1H, *J*=14.4, 6.2Hz, CH_AH_BS); 3.17 (dd, 1H, *J*=14.4, 6.2Hz, CH_AH_BS); 3.60-3.65 (m, 2H, CH₂O); 7.37-7.90 (m, 15H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ, ppm): 13.9 (CH₃); 19.1 (C(CH₃)₃); 22.6 (CH₃CH₂); 26.8 (C(CH₃)₃); 28.1 (CH₃CH₂CH₂); 30.6 (CH₂CHCH₂); 32.7 (CH₂CH); 35.7 (CHCH₂);

60.3 (CH₂O); 61.3 (CH₂S); 127.7, 127.8, 129.2, 129.7, 133.6, 135.5 (C_{arom}-H); 133.4, 140.4 (C_{arom}-C).

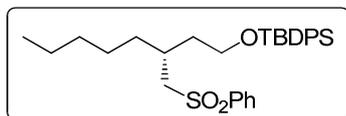
IR (fíml), cm⁻¹: 1310 (SO₂ as), 1146 (SO₂ sim).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 199 (12), 253 (15), 259 (16), 431 (70), 451 (100), 509 [1, (M + H)⁺].

EMAR: Calculado para [C₃₀H₄₀O₃SiS]⁺: 508.2545. Encontrado: 509.2561 (M+H)⁺.

(+)-(R)-terc-Butildifenil-[4-(fenilsulfonil)-3-pentil]butoxisilano (49e).

El compuesto **49e** (0.086g, 0.17mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de **48e** (0.200g, 0.30mmol) con (0.33mL, 3.0mmol) de TiCl₄ y (0.46g, 12.0mmol) de LAH y se purificó por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 8:2).



Rendimiento: 55 %.

[α]_D²⁰: +0.6 (c=1.10, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): 0.85 (t, 3H, J=6.7Hz, CH₃); 1.01 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.07-1.38 (m, 6H, CH₃CH₂CH₂CH₂); 1.40-1.44 (m, 2H, CH₂CH); 1.60-1.76 (m, 2H, CH₂CHCH₂); 2.14-2.19 (m, 1H, CH₂CHCH₂); 3.05 (dd, 1H, J=14.4, 6.2Hz,

$\text{CH}_A\text{H}_B\text{S}$); 3.17 (dd, 1H, $J=14.4, 6.2\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{S}$); 3.60-3.64 (m, 2H, CH_2O); 7.26-7.90 (m, 15H, H_{arom}).

RMN- ^{13}C (δ , ppm): 14.0 (CH_3); 19.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 22.5 (CH_3CH_2); 25.6 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); 26.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 30.6 (CH_2CHCH_2); 31.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$); 32.9 (CH_2CH); 35.7 (CHCH_2); 60.3 (CH_2O); 61.3 (CH_2S); 127.6-135.5 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$); 133.4, 140.4 ($\text{C}_{\text{arom-C}}$).

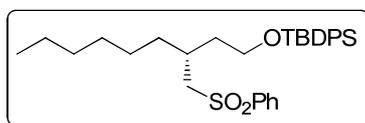
IR (film), cm^{-1} : 1308 (SO_2 as), 1146 (SO_2 sim).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 199 (10), 259 (15), 267 (16), 445 (86), 465 (100), 523 [1, ($\text{M} + \text{H}$) $^+$].

EMAR: Calculado para $[\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{SiS}]^+$: 522.2702. Encontrado: 509.2712 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

(+)-(R)-*terc*-Butildifenil-[4-(fenilsulfonil)-3-hexil]butoxisilano (49f).

El compuesto **49f** (0.074g, 0.14mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de **48f** (0.170g, 0.25mmol) con (0.28mL, 2.50mmol) de TiCl_4 y (0.190g, 5.02mmol) de LAH y se purificó por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 7:3).



Rendimiento: 55 %.

$[\alpha]_D^{20}$: +0.3 ($c=2.13$, CH_2Cl_2).

RMN-¹H (δ , ppm): 0.87 (t, 3H, $J=6.7\text{Hz}$, CH₃); 1.02 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.08-1.40 (m, 8H, CH₃(CH₂)₄); 1.40-1.41 (m, 2H, CH₂CH); 1.61-1.75 (m, 2H, CH₂CHCH₂); 2.15-2.19 (m, 1H, CH₂CHCH₂); 3.10 (dd, 1H, $J=17.9, 5.7\text{Hz}$, CH_AH_BS); 3.17 (dd, 1H, $J=17.9, 5.7\text{Hz}$, CH_AH_BS); 3.60-3.64 (m, 2H, CH₂O); 7.35-7.90 (m, 15H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ , ppm): 14.1 (CH₃); 19.1 (C(CH₃)₃); 22.6 (CH₃CH₂); 25.9 (CH₃CH₂CH₂); 26.8 (C(CH₃)₃); 29.2 (CH₂CH₂CH₂CH); 30.6 (CH₂CHCH₂); 31.7 (CH₂CH₂CH); 33.0 (CH₂CH); 35.7 (CHCH₂); 60.3 (CH₂O); 61.3 (CH₂S); 127.7, 127.8, 129.2, 129.7, 133.6, 135.5 (C_{arom}-H); 133.4, 140.4 (C_{arom}-C).

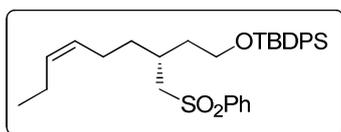
IR (fim), cm⁻¹: 1308 (SO₂ as), 1146 (SO₂ sim).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 199 (10), 259 (14), 281 (14), 459 (74), 479 (100), 537 [1, (M + H)⁺].

EMAR: Calculado para [C₃₂H₄₄O₃SiS]⁺: 536.2858. Encontrado: 537.2847 (M + H)⁺.

(+)-(R)-terc-Butildifenil-[4-(fenilsulfonil)-3-(Z-hex-3-enil)]butoxisilano (49g).

El compuesto **49g** (0.059g, 0.11mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de **48g** (0.150g, 0.22mmol) con (0.31mL, 2.81mmol) de TiCl₄ y (0.170g, 4.45mmol) de LAH y se purificó por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 8:2).



Rendimiento: 60 %.

$[\alpha]_D^{20}$: +1.0 (c=1.00, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): 0.92 (t, 3H, $J=7.4\text{Hz}$, CH₃); 1.00 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.42-1.49 (m, 2H, CH₃CH₂); 1.61-1.68 (m, 2H, CH₂CH₂O); 1.70-1.98 (m, 4H, CH_AH_BCH + CCCH₂ + CH₂O + CH_AH_BCH); 2.15-2.21 (m, 1H, CH₂CHCH₂); 3.07 (dd, 1H, $J=14.4, 6.3\text{Hz}$, CH_AH_BS); 3.17 (dd, 1H, $J=14.4, 6.3\text{Hz}$, CH_AH_BS); 3.60-3.64 (m, 2H, CH₂O); 5.17-5.23 (m, 1H, CH₃CH₂CHCH); 5.31-5.37 (m, 1H, CH₃CH₂CHCH); 7.26-7.89 (m, 20H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ, ppm): 14.3 (CH₃CH₂); 19.2 (C(CH₃)₃); 20.5 (CH₃CH₂); 23.7 (CH₂CH₂CH); 26.8 (C(CH₃)₃); 30.5 (CH₂CH); 33.1 (CH₂CH); 35.6 (CH₂CHCH₂); 60.2 (CH₂O); 61.3 (CH₂SO₂); 127.6 (CH₃CH₂CHCH); 132.5 (CH₃CH₂CHCH); 127.7, 127.8, 129.2, 129.7, 133.6, 135.5 (C_{arom}-H); 139.7, 140.2 (C_{arom}-C).

IR (film), cm⁻¹: 1308 (SO₂ as), 1146 (SO₂ sim).

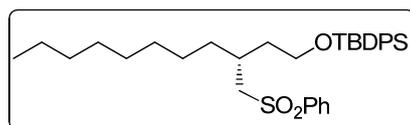
EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 199 (10), 259 (5), 459 (74), 477 (100), 535 [1, (M + H)⁺].

EMAR: Calculado para [C₃₂H₄₂O₃SiS]⁺: 534.2702. Encontrado: 535.2712 (M + H)⁺.

(+)-(R)-terc-Butildifenil-[4-(fenilsulfonil)-3-octil]butoxisilano (49h).

El compuesto **49h** (0.088g, 0.12mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de **48h** (0.200g, 0.26mmol) con (0.29mL,

2.61mmol) de TiCl_4 y (0.200g, 5.23mmol) de LAH y se purificó por cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 7:3).



Rendimiento: 50 %.

$[\alpha]_D^{20}$: +0.2 (c=1.50, CH_2Cl_2).

RMN- ^1H (δ , ppm): 0.90 (t, 3H, $J=6.8\text{Hz}$, CH_3); 1.03 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.02-1.39 (m, 12H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6$); 1.41-1.45 (m, 2H, CH_2CH); 1.61-1.75 (m, 2H, CH_2CHCH_2); 2.15-2.19 (m, 1H, CH_2CHCH_2); 3.05 (dd, 1H, $J=14.4, 5.7\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{S}$); 3.16 (dd, 1H, $J=14.4, 5.7\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{S}$); 3.61-3.65 (m, 2H, CH_2O); 7.25-7.97 (m, 15H, H_{arom}).

RMN- ^{13}C (δ , ppm): 14.1 (CH_3); 19.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 22.7 (CH_3CH_2); 26.0 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); 26.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 29.2 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}$); 29.5 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}$); 29.6 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}$); 30.6 (CH_2CHCH_2); 31.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$); 33.0 (CH_2CH); 35.7 (CHCH_2); 60.3 (CH_2O); 61.3 ($\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$); 127.7, 127.8, 129.2, 129.7, 133.6, 135.5 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$); 133.4, 140.4 ($\text{C}_{\text{arom-C}}$).

IR (fim), cm^{-1} : 1310 (SO_2 as), 1146 (SO_2 sim).

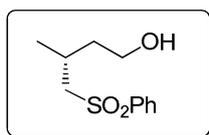
EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 199 (10), 259 (13), 309 (14), 487 (66), 507 (100), 565 [1, ($\text{M} + \text{H}$) $^+$].

EMAR: Calculado para $[\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{SiS}]^+$: 564.3171. Encontrado: 565.3160 (M + H)⁺.

6.4 Síntesis del alcohol **50**. Determinación de la configuración absoluta del nuevo estereocentro formado.

(-)-(3*R*)-4-(Fenilsulfonil)-3-metilbutan-1-ol (**50**).¹⁴

Sobre una disolución del alcohol protegido **49a** (0.05g, 0.11mmol) en THF anhidro (5mL) a temperatura ambiente se añadió TBAF (0.43mL, 0.43mmol) y se mantuvo la agitación durante 16 horas. La reacción se paró con H₂O, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x5mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El alcohol **50** (0.017g, 0.074mmol) se obtuvo tras cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 8:2).



Rendimiento: 70 %.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -5.7 (c=1.06, EtOH). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ _{Bib.}: +5.1 (c=2.50, EtOH).

RMN-¹H (δ, ppm): 1.09 (t, 3H, *J*=6.8Hz, CH₃CHCH₂); 1.56-1.74 (m, 3H, CH₂CH₂OH); 2.29-2.35 (m, 1H, CH₃CHCH₂); 2.96 (dd, 1H, *J*=14.2, 5.3Hz,

$\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{S}$); 3.24 (dd, 1H, $J=14.2, 6.8\text{Hz}$, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{S}$); 3.67-3.69 (m, 2H, CH_2OH); 7.54-7.93 (m, 5H, H_arom).

RMN- ^{13}C (δ , ppm): 20.4 (CH_3CHCH_2); 25.7 (CH_3CHCH_2); 39.0 (CH_3CHCH_2); 60.0 (CH_2OH); 62.2 (CH_2S); 127.8, 128.9, 133.6 ($\text{C}_\text{arom}\text{-H}$); 139.9 ($\text{C}_\text{arom}\text{-C}$).

IR (film), cm^{-1} : 3105 (OH), 1303 (SO_2 as), 1149 (SO_2 sim).

7. ADICIÓN CONJUGADA ENANTIOSELECTIVA ORGANOCATALÍTICA DE *N*-(NITROMETIL)FTALIMIDA SOBRE ALDEHÍDOS α,β -INSATURADOS.

Procedimiento general R=alquílicos:

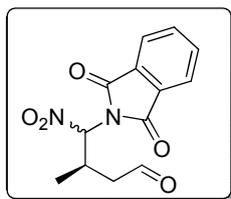
En un vial provisto de agitación magnética y CHCl_3 (3mL) se añadió el catalizador **44** (0.040mmol), DABCO (0.040mmol) y el aldehído α,β -insaturado correspondiente (0.600mmol). Tras mantener la agitación 15 minutos se añadió la *N*-nitrometilftalimida (0.400mmol) y se mantuvo la reacción a 4°C durante un día. A continuación se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se sometió a cromatografía flash en columna obteniéndose los aldehídos.

(3R)-4-Ftalimido-3-metil-4-nitrobutanal (52a).

El compuesto **52a** (0.078g, 0.26mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general utilizando el catalizador **44** (0.012g, 0.04mmol), DABCO

¹⁴ Chen, C. Y.; Nagumo, S.; Akita, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 2153.

(0.005g, 0.04mmol), crotonaldehído (50 μ L, 0.60mmol) y *N*-nitrometilftalimida (0.082g, 0.40mmol) obteniéndose el aldehído tras cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 7:3).



Rendimiento: 70 %.

RMN-¹H (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 10:7, *diastereoisómero minoritario): 1.14 (d, 3H, $J=6.9$ Hz, CH₃); 1.28* (d, 3H, $J=6.8$ Hz, CH₃); 2.62 (td, 1H, $J=17.4, 8.1$ Hz, CH_AH_B); 2.75 (dd, 1H, $J=18.5, 3.3$ Hz, CH_AH_B); 3.02 (dd, 1H, $J=18.4, 3.4$ Hz, CH_AH_B); 3.70-3.80 (m, 1H, CH₃CH); 6.10 (d, 1H, $J=1.2$ Hz, NCHN); 7.82-7.97 (m, 4H, H_{arom}); 9.72*, 9.81 (s, 1H, CHO).

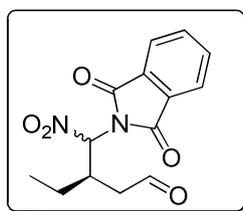
RMN-¹³C (δ , ppm), proporción de diastereoisómeros 10:7, *diastereoisómero minoritario): 17.3, 17.4* (CH₃); 28.6, 28.7* (CH₃CH); 47.1*, 47.3 (CH₂); 88.8, 89.5* (NCHN); 124.4, 135.2, 135.3* (C_{arom}-H); 131.1 (C_{arom}-C); 166.3, 166.4* (CON); 198.9, 199.1* (CHO).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 147 (15), 148 (53), 202 (22), 230 [100, (M - NO₂)⁺].

EMAR: Calculado para [C₁₃H₁₁N₂O₅]⁺: 276.0824. Encontrado: 230.0824 (M - NO₂)⁺].

(3R)-3-Etil-4-ftalimido-4-nitrobutanal (52b).

El compuesto **52b** (0.076g, 0.26mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general utilizando el catalizador **44** (0.012g, 0.04mmol), DABCO (0.005g, 0.04mmol), *trans*-2-pental (58μL, 0.60mmol) y *N*-nitrometilftalimida (0.082g, 0.40mmol) obteniéndose el aldehído tras cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 7:3).



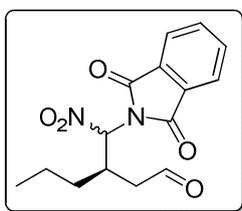
Rendimiento: 88 %.

RMN-¹H (δ, ppm), (proporción de diastereoisómeros 1:1): 0.92 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$, CH₃); 1.02 (t, 3H, $J=7.4\text{Hz}$, CH₃); 1.49-1.69 (m, 2H, CH₃CH₂); 2.65 (td, 1H, $J=17.2, 8.2\text{Hz}$, CH_AH_B); 2.73 (dd, 1H, $J=18.5, 3.5\text{Hz}$, CH_AH_B); 3.00 (dd, 1H, $J=18.4, 3.6\text{Hz}$, CH_AH_B); 3.49-3.61 (m, 1H, CH₂CH); 6.26, 6.30 (d, 1H, $J=7.4\text{ Hz}$); 7.82-8.00 (m, 4H, H_{arom}); 9.73, 9.82 (s, 1H, CHO).

RMN-¹³C (δ, ppm), (proporción de diastereoisómeros 1:1): 10.4, 11.0 (CH₃); 24.2, 24.4 (CH₃CH₂); 34.1, 34.8 (CH₂CH); 44.1, 44.7 (CH₂CO); 87.9, 88.2 (NCHN); 124.4, 124.5, 131.1, 135.2, 135.3 (C_{arom}-H); 131.4 (C_{arom}-C); 165.8 (CON); 199.1, 199.6 (CHO).

(3R)-4-Ftalimido-4-nitro-3-propilbutanal (52c).

El compuesto **52c** (0.096g, 0.32mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general utilizando el catalizador **44** (0.012g, 0.04mmol), DABCO (0.005g, 0.04mmol), *trans*-2-hexenal (69 μ L, 0.60mmol) y *N*-nitrometilftalimida (0.082g, 0.40mmol) obteniéndose el aldehído tras cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 7:3).



Rendimiento: 80 %.

RMN-¹H (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 10:8, *diastereoisómero minoritario): 0.86 (t, 3H, $J=7.1$ Hz, CH₃); 0.92 (t, 3H, $J=7.1$ Hz, CH₃); 1.22-1.59 (m, 4H, CH₃CH₂CH₂); 2.65 (td, 1H, $J=17.0, 8.1$ Hz, CH_AH_B); 2.72 (dd, 1H, $J=18.5, 3.2$ Hz, CH_AH_B); 3.02 (dd, 1H, $J=18.4, 3.6$ Hz, CH_AH_B); 3.53-3.64 (m, 1H, CH₂CH); 6.25 (d, 1H, $J=5.4$ Hz, NCHN); 6.27 (d, 1H, $J=5.4$ Hz, NCHN); 7.80-7.92 (m, 4H, H_{arom}); 9.69*, 9.78 (s, 1H, CHO).

RMN-¹³C (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 10:8, *diastereoisómero minoritario): 13.8, 13.9* (CH₃); 19.4, 19.9* (CH₃CH₂); 32.8, 33.3* (CH₂CHCH₂); 33.4, 34.5* (CH₂CHCH₂); 44.2, 45.0* (CH₂CHO); 88.1, 88.3* (NCHN); 123.6*, 124.4, 135.2, 135.3* (C_{arom}-H); 131.0, 131.6* (C_{arom}-C); 165.8, 166.3* (CON); 198.6, 199.7* (CHO).

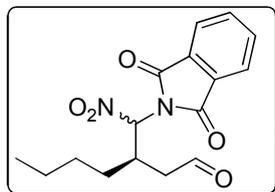
IR (film), cm^{-1} : 1732 (CO), 1563 (NO_2 asim), 1358 (NO_2 sim).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 148 (21), 228 (12), 257 (17), 258 [100, $(\text{M} - \text{NO}_2)^+$].

EMAR: Calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5]^+$: 304.1110. Encontrado: 258.1130 $(\text{M} - \text{NO}_2)^+$.

(3R)-3-Butil-4-ftalimido-4-nitrobutanal (52d).

El compuesto **52d** (0.111g, 0.35mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general utilizando el catalizador **44** (0.012g, 0.04mmol), DABCO (0.005g, 0.04mmol), *trans*-2-heptenal (79 μL , 0.60mmol) y *N*-nitrometilftalimida (0.082g, 0.40mmol) obteniéndose el aldehído tras cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 7:3).



Rendimiento: 88 %.

RMN- ^1H (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 1:1): 0.78-0.89 (m, 3H, CH_3); 1.20-1.60 (m, 6H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}$); 2.62 (td, 1H, $J=17.3$, 8.3Hz, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$); 2.73 (dd, 1H, $J=18.2$, 3.3Hz, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$); 2.98 (dd, 1H, $J=18.7$, 3.4Hz, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$); 3.50-3.65 (m, 1H, CH_2CH); 6.24 (d, 1H, $J=5.3\text{Hz}$, NCHN); 6.27 (d, 1H, $J=5.3\text{Hz}$, NCHN); 7.67-7.93 (m, 4H, H_{arom}); 9.70, 9.78 (s, 1H, CHO).

RMN-¹³C (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 1:1): 13.8, 13.9 (CH₃); 22.4, 22.5 (CH₃C \underline{C} H₂); 28.2, 28.7 (CH₃CH₂C \underline{C} H₂); 30.0, 31.0 (C \underline{C} H₂CHCH₂); 33.0, 33.4 (CH₂C \underline{C} HCH₂); 44.4, 45.1 (C \underline{C} H₂CHO); 88.2, 88.4 (NCHN); 124.3, 124.5 135.2, 135.3 (C_{arom}-H); 131.0, 131.1 (C_{arom}-C); 165.3, 166.4 (CON); 199.2, 199.7 (CHO).

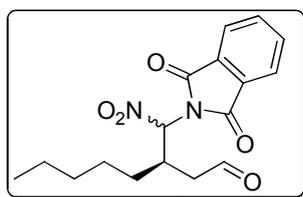
IR (film), cm⁻¹: 1733 (CO), 1561 (NO₂ asim), 1359 (NO₂ sim).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 148 (26), 244 (15), 270 (18), 272 [100, (M - NO₂)⁺].

EMAR: Calculado para [C₁₆H₁₈N₂O₅]⁺: 318.1287. Encontrado: 272.1287 (M - NO₂)⁺.

(3R)-4-Ftalimido-4-nitro-3-pentilbutanal (52e).

El compuesto **52e** (0.108g, 0.32mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general utilizando el catalizador **44** (0.012g, 0.04mmol), DABCO (0.005g, 0.04mmol), *trans*-2-octenal (90 μ L, 0.60mmol) y *N*-nitrometilftalimida (0.082g, 0.40mmol) obteniéndose el aldehído tras cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 7:3).



Rendimiento: 82 %.

RMN-¹H (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 1:1): 0.78-0.87 (m, 3H, CH₃); 1.20-1.61 (m, 8H, CH₃(CH₂)₄CH); 2.60 (td, 1H, $J=17.5$, 8.3Hz, CH_AH_B); 2.73 (dd, 1H, $J=18.3$, 3.3Hz, CH_AH_B); 3.05 (dd, 1H, $J=18.3$, 3.4Hz, CH_AH_B); 3.54-3.65 (m, 1H, CH₂CH); 6.24 (d, 1H, $J=5.4$ Hz, NCHN); 6.28 (d, 1H, $J=5.4$ Hz, NCHN); 7.67-7.94 (m, 4H, H_{arom}); 9.70, 9.79 (s, 1H, CHO).

RMN-¹³C (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 1:1): 13.8, 13.9 (CH₃); 22.3, 22.4 (CH₃CH₂); 25.8, 26.2 (CH₃CH₂CH₂); 31.1, 31.2 (CH₂CH₂CH); 31.4, 31.5 (CH₂CHCH₂); 33.0, 33.5 (CH₂CHCH₂); 44.4, 45.1 (CH₂CHO); 88.2, 88.4 (NCHN); 124.3, 124.4, 135.2, 135.3 (C_{arom}-H); 131.0, 131.1 (C_{arom}-C); 166.3, 166.4 (CON); 199.5, 199.7 (CHO).

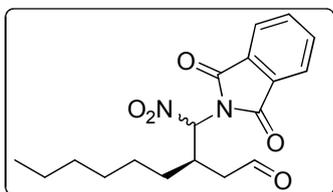
IR (film), cm⁻¹: 1729, 1735 (CO), 1566 (NO₂ asim), 1359 (NO₂ sim).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 147 (53), 154 (11), 256 (20), 258 (25), 265 (39), 285 (100), 286 [49, (M - NO₂)⁺].

EMAR: Calculado para [C₁₇H₂₀N₂O₅]⁺: 332.1450. Encontrado: 286.1443 (M - NO₂)⁺.

(3R)-4-Ftalimido-3-hexil-4-nitrobutanal (52f).

El compuesto **52f** (0.096g, 0.38mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general utilizando el catalizador **44** (0.012g, 0.04mmol), DABCO (0.005g, 0.04mmol), *trans*-2-nonenal (99 μ L, 0.60mmol) y *N*-nitrometilftalimida (0.082g, 0.40mmol) obteniéndose el aldehído tras cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 7:3).



Rendimiento: 73 %.

RMN-¹H (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 10:8, *diastereoisómero minoritario): 0.75-0.86 (m, 3H, CH₃); 1.18-1.62 (m, 10H, CH₃(CH₂)₅CH); 2.63 (td, 1H, $J=17.3$, 8.3Hz, CH_AH_B); 2.76 (dd, 1H, $J=18.3$, 3.5Hz, CH_AH_B); 3.01 (dd, 1H, $J=18.4$, 3.3Hz, CH_AH_B); 3.55-3.62 (m, 1H, CH₂CH); 6.25 (d, 1H, $J=5.4$ Hz, NCHN); 6.27 (d, 1H, $J=5.4$ Hz, NCHN); 7.65-7.96 (m, 4H, H_{arom}); 9.71, 9.79 (s, 1H, CHO).

RMN-¹³C (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 10:8, *diastereoisómero minoritario): 13.9, 14.0* (CH₃); 22.4 22.5* (CH₃CH₂); 26.1, 26.2* (CH₃CH₂CH₂); 26.5 (CH₃CH₂CH₂CH₂); 29.0, 29.1* (CH₂CH₂CH₂CH); 31.4, 31.5 (CH₂CH₂CH); 32.4 (CH₂CHCH₂); 33.0, 33.5* (CH₂CHCH₂); 44.4, 45.1* (CH₂CHO); 88.1, 88.4* (NCHN); 124.2*, 124.4, 135.2, 135.3* (C_{arom}-H); 131.1*, 131.6 (C_{arom}-C); 166.4, 166.5* (CON); 199.4, 199.5*, 199.7 (CHO).

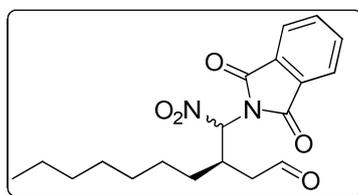
IR (film), cm⁻¹: 1731 (CO), 1564 (NO₂ asim), 1356 (NO₂ sim).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 148 (12), 168 (13), 282 (10), 300 [100, (M - NO₂)⁺].

EMAR: Calculado para [C₁₈H₂₂N₂O₅]⁺: 346.1500. Encontrado: 300.1600 (M - NO₂)⁺.

(3R)-4-Ftalimido-3-heptil-4-nitrobutanal (52i).

El compuesto **52i** (0.100g, 0.28mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general utilizando el catalizador **44** (0.012g, 0.04mmol), DABCO (0.005g, 0.04mmol), *trans*-2-decenal (108 μ L, 0.60mmol) y *N*-nitrometilftalimida (0.082g, 0.40mmol) obteniéndose el aldehído tras cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 7:3).



Rendimiento: 70 %.

RMN-¹H (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 1:1): 0.79-0.85 (m, 3H, CH₃); 1.17-1.58 (m, 12H, CH₃(CH₂)₆CH); 2.62 (td, 1H, $J=17.0$, 8.2Hz, CH_AH_B); 2.75 (dd, 1H, $J=18.6$, 3.3Hz, CH_AH_B); 3.05 (dd, 1H, $J=18.4$, 3.4Hz, CH_AH_B); 3.53-3.62 (m, 1H, CH₂CH); 6.22 (d, 1H, $J=5.3$ Hz, NCHN); 6.24 (d, 1H, $J=5.4$ Hz, NCHN); 7.67-7.94 (m, 4H, H_{arom}); 9.72, 9.79 (s, 1H, CHO).

RMN-¹³C (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 1:1): 13.9, 14.0 (CH₃); 22.5, 22.6 (CH₃CH₂); 26.1, 26.6 (CH₃CH₂CH₂); 28.9, 29.0 (CH₂CH₂CH₂CH₂CH); 29.2, 29.3 (CH₂CH₂CH₂CH); 31.2, 31.3 (CH₂CH₂CH); 31.5, 31.6 (CH₂CHCH₂); 33.0, 33.5 (CH₂CHCH₂); 44.4, 45.1 (CH₂CHO); 88.1, 88.3 (NCHN); 124.3, 135.2, 135.3 (C_{arom}-H); 131.0 (C_{arom}-C); 166.3, 166.4 (CON); 199.5, 199.7 (CHO).

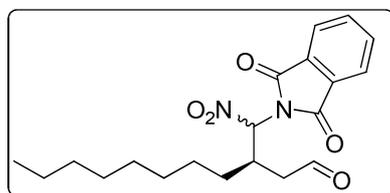
IR (film), cm^{-1} : 1729 (CO), 1564 (NO_2 asim), 1358 (NO_2 sim).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 148 (20), 182 (8), 296 (23), 314 [100, $(\text{M} - \text{NO}_2)^+$].

EMAR: Calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5]^+$: 360.1788. Encontrado: 314.1756 $(\text{M} - \text{NO}_2)^+$.

(3R)-3-Ftalimido-4-nitro-3-octilbutanal (52g).

El compuesto **52g** (0.116g, 0.31mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general utilizando el catalizador **44** (0.012g, 0.04mmol), DABCO (0.005g, 0.04mmol), *trans*-2-undecenal (118 μL , 0.60mmol) y *N*-nitrometilftalimida (0.082g, 0.40mmol) obteniéndose el aldehído tras cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 7:3).



Rendimiento: 70 %.

RMN-¹H (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 10:8, *diastereoisómero minoritario): 0.79-0.85 (m, 3H, CH_3); 1.18-1.59 (m, 14H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}$); 2.65 (td, 1H, $J=17.0$, 8.1Hz, CH_AH_B); 2.78 (dd, 1H, $J=18.5$, 3.5Hz, CH_AH_B); 3.06 (dd, 1H, $J=18.5$, 3.4Hz, CH_AH_B); 3.54-3.60 (m, 1H,

CH₂CH); 6.28 (d, 1H, *J*=5.4Hz, NCHN); 6.31 (d, 1H, *J*=5.4Hz, NCHN); 7.70-7.93 (m, 4H, H_{arom}); 9.71, 9.79* (s, 1H, CHO).

RMN-¹³C (δ, ppm), (proporción de diastereoisómeros 10:8, *diastereoisómero minoritario): 14.0, 14.1 (CH₃); 22.5, 22.6 (CH₃CH₂); 26.1, 26.6 (CH₃CH₂CH₂); 29.0, 29.1* (CH₂(CH₂)₄CH); 28.2, 29.3* (CH₂CH₂CH₂CH₂CH); 29.4, 29.5* (CH₂CH₂CH₂CH); 31.2, 31.3* (CH₂CH₂CH); 31.7, 31.8* (CH₂CHCH₂); 33.0, 33.5* (CH₂CHCH₂); 44.4, 44.9* (CH₂CHO); 88.1, 88.3 (NCHN); 124.3, 135.2 (C_{arom}-H); 131.0 (C_{arom}-C); 166.3, 166.4* (CON); 199.2, 199.7* (CHO).

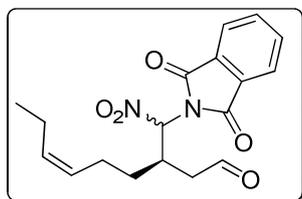
IR (film), cm⁻¹: 1729 (CO), 1564 (NO₂ asim), 1356 (NO₂ sim).

EM (IQ) *m/z* (abundancia relativa): 196 (18), 326 (100), 328 [62, (M - NO₂)⁺].

EMAR: Calculado para [C₂₀H₂₆N₂O₅]⁺: 374.1928. Encontrado: 328.1913 (M - NO₂)⁺.

(3R)-4-Ftalimido-3-(Z-hex-3-enil)-4-nitrobutanal (52h).

El compuesto **52h** (0.100g, 0.29mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general utilizando el catalizador **44** (0.012g, 0.001mmol), DABCO (0.005g, 0.001), *trans*-2-cis-6-nonadienal (97μL, 0.60mmol) y *N*-nitrometilftalimida (0.082g, 0.40mmol) obteniéndose el aldehído tras cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 7:3).



Rendimiento: 78 %.

RMN-¹H (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 1:1): 0.86 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$, CH_3); 0.92 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$, CH_3); 1.47-1.67 (m, 2H, CH_3CH_2); 1.88-2.18 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$); 2.65 (td, 1H, $J=17.3, 8.3\text{Hz}$, CH_AH_B); 2.70 (dd, 1H, $J=18.2, 3.3\text{Hz}$, CH_AH_B); 3.06 (dd, 1H, $J=18.4, 3.4\text{Hz}$, CH_AH_B); 3.53-3.64 (m, 1H, CH_2CH); 5.12-5.39 (m, 2H, CHCH); 6.28-6.31 (m, 1H, NCHN); 7.80-7.93 (m, 4H, H_{arom}); 9.70, 9.78 (s, 1H, CHO).

RMN-¹³C (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 1:1): 14.1, 14.2 (CH_3); 22.5, 20.6 (CH_3CH_2); 23.7, 24.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$); 31.1, 31.2 (CH_2CHCH_2); 32.8, 33.1 (CH_2CHCH_2); 44.3, 45.1 (CH_2CHO); 87.9, 88.1 (NCHN); 124.3, 135.2 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$); 126.7, 127.8 ($\text{CHCH}(\text{CH}_2)_2$); 131.0 ($\text{C}_{\text{arom-C}}$); 132.8, 133.2 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$); 166.3, 166.4 (CON); 199.1, 199.6 (CHO).

IR (film), cm^{-1} : 1729 (CO), 1565 (NO_2 asim), 1355 (NO_2 sim).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 152 (5), 254 (100), 280 (28), 298 [22, $(\text{M} - \text{NO}_2)^+$].

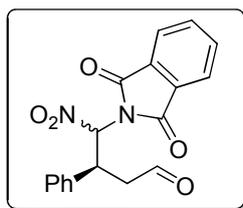
EMAR: Calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_3]^+$: 344.1439. Encontrado: 298.1443 $(\text{M} - \text{NO}_2)^+$.

Procedimiento general R=aromáticos:

En un vial provisto de agitación magnética y EtOH (3mL) se añadió el catalizador **44** (0.049mmol) y el aldehído α,β -insaturado correspondiente (0.29mmol). Tras mantener la agitación 15 minutos se añadió la *N*-nitrometilftalimida (0.49mmol) y se mantuvo la reacción a 4°C durante cinco días. A continuación se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se sometió a cromatografía flash en columna obteniéndose los aldehídos.

(3S)-3-Fenil-4-Ftalimido-4-nitrobutanal (52j).

El compuesto **52j** (0.114g, 0.034mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general utilizando el catalizador **44** (0.032g, 0.068mmol), *trans*-2-cinamaldehído (90 μ L, 0.73mmol) y *N*-nitrometilftalimida (0.100g, 0.68mmol) obteniéndose el aldehído tras cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 7:3).



Rendimiento: 80 %.

RMN-¹H (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 10:3, *diastereoisómero minoritario): 2.82* (dd, 1H, $J=3.9, 0.9\text{Hz}$, CH_AH_B); 3.01 (ddd,

1H, $J=17.3, 10.1, 1.9\text{Hz}$, CH_AH_B); 3.14 (ddd, 1H, $J=17.8, 9.1, 1.6\text{Hz}$, CH_AH_B); 3.40 (dd, 1H, $J=8.6, 6.5\text{Hz}$, CH_AH_B); 6.49 (d, 1H, $J=2.9\text{Hz}$, NCHN); 7.1-7.40 (m, 5H, H_{arom} Ph); 7.68-7.97 (m, 4H, H_{arom} ftalimida); 9.54* (s, 1H, CHO); 9.54(s, 1H, CHO).

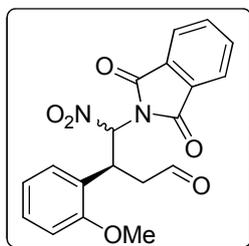
RMN- ^{13}C (δ , ppm), proporción de diastereoisómeros 10:3, *diastereoisómero minoritario): 39.3, 39.7* (CH_3CH); 45.8*, 48.1 (CH_2); 88.0, 89.2* (NCHN); 124.1, 124.5*, 134.9, 135.4* ($\text{C}_{\text{arom}}\text{-H}$ ftalimida); 127.7, 128.0*, 128.1, 128.2, 128.4*, 128.8, 129.1, 129.3* ($\text{C}_{\text{arom}}\text{-H}$, Ph); 130.6, 130.9* ($\text{C}_{\text{arom}}\text{-C}$, ftalimida); 137.1, 137.4* ($\text{C}_{\text{arom}}\text{-C}$, Ph); 165.8, 165.3* (CON); 198.2, 198.2* (CHO).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 130 (20), 147 (23), 148 (100), 160 (15), 264 (16), 292 [37, (M - NO_2)⁺].

EMAR: Calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_5]^+$: 338.0981. Encontrado: 292.0985 (M - NO_2)⁺.

(3S)-4-Ftalimido-3-(2-metoxifenil)-4-nitrobutanal (52k).

El compuesto **52k** (0.150g, 0.41mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general utilizando el catalizador **44** (0.032g, 0.068mmol), *trans*-2-metoxicinamaldehído (0.124g, 0.73mmol) y *N*-nitrometilftalimida (0.100g, 0.68mmol) obteniéndose el aldehído tras cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 6:4).



Rendimiento: 84 %.

RMN-¹H (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 10:2, *diastereoisómero minoritario): 2.70* (dd, 1H, $J=17.2, 4.0\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{CHO}$); 3.15* 3.15 (dd, 1H, $J=10.3, 2.2\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{CHO}$); 3.26-3.44 (m, 2H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{CHO}$); 3.79, 3.94* (s, 3H, OCH_3); 4.98 (td, 1H, $J=10.2, 4.3\text{Hz}$, NCHN); 5.15* (td, 1H, $J=10.2, 4.3\text{Hz}$, NCHN); 6.73-7.27 (m, 6H, $\text{C}_{\text{arom}}\text{-H Ph} + \text{NCHN}$); 7.67-7.68, 7.81-7.95* (m, 4H, H_{arom} ftalimida); 9.54*, 9.67 (s, 1H, CHO).

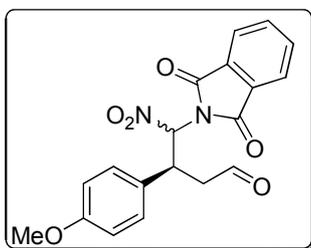
RMN-¹³C (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 10:2, *diastereoisómero minoritario): 37.0*, 38.7 (CH_3CH); 43.7*, 46.1 (CH_2); 55.2, 55.5* (OCH_3); 86.7*, 86.9 (NCHN); 110.6, 111.0*, 120.7, 121.0*, 123.5, 124.0*, 134.3*, 134.8 ($\text{C}_{\text{arom}}\text{-H ftalimida}$); 129.4, 129.7*, 130.8, 132.3 ($\text{C}_{\text{arom}}\text{-H Ph}$); 135.2 ($\text{C}_{\text{arom}}\text{-C Ph}$); 156.7, 157.2* ($\text{C}_{\text{arom}}\text{-O}$); 165.3, 166.4* (CON); 199.1 (CHO).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 130 (15), 147 (26), 148 (100), 163 (26), 175 (35), 280 (15), 322 (17).

EMAR: Calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6]^+$: 368.1085. Encontrado: 369.1086 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

(3S)-4-Ftalimido-3-(4-metoxifenil)-4-nitrobutanal (52l).

El compuesto **52l** (0.150g, 0.41mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general utilizando el catalizador **44** (0.032g, 0.068mmol), *trans*-2-metoxicinamaldehído (0.124g, 0.73mmol) y *N*-nitrometilftalimida (0.100g, 0.68mmol) obteniéndose el aldehído tras cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 6:4).



Rendimiento: 80 %.

RMN-¹H (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 10:2, *diastereoisómero minoritario): 2.77* (dd, 1H, $J=16.6, 4.7\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{CHO}$); 2.96* (dd, 1H, $J=17.0, 10.0\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{CHO}$); 3.08 (dd, 1H, $J=17.7, 9.4\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{CHO}$); 3.32 (dd, 1H, $J=17.5, 4.0\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{CHO}$); 3.66, 3.76* (s, 3H, OCH_3); 4.85-5.12 (m, 1H, CHCH_2); 6.46 (d, 1H, $J=11.0\text{Hz}$, NCHN); 6.71, 6.89 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$, H_{arom} orto Ph); 7.14, 7.50* (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$, H_{arom} para Ph); 7.70-7.80 (m, 4H, H_{arom} ftalimida); 9.54*, 9.66 (s, 1H, CHO).

RMN-¹³C (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 10:2, *diastereoisómero minoritario): 38.5*, 39.0 (CH_3CH); 45.7*, 48.0 (CH_2); 55.2, 55.4* (OCH_3); 88.2*, 89.5 (NCHN); 114.4, 114.6*, 124.1, 124.5* ($\text{C}_{\text{arom-H}}$ Ph);

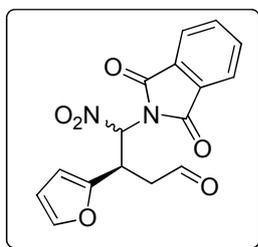
129.1, 129.3*, 135.2, 135.3* ($C_{\text{arom-H}}$ ftalimida); 130.7 ($C_{\text{arom-C}}$ Ph); 159.0, 159.5* ($C_{\text{arom-O}}$); 165.8, 166.3* (CON); 198.2 (CHO).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 130 (15), 147 (26), 148 (100), 163 (26), 175 (35), 280 (15), 322 (17).

EMAR: Calculado para $[C_{19}H_{18}N_2O_6]^+$: 368.1085. Encontrado: 369.1086 ($M + H$)⁺.

(3R)-4-Ftalimido-3-(furan-2-il)-4-nitrobutanal (52m).

El compuesto **52m** (0.111g, 0.35mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general utilizando el catalizador **44** (0.032g, 0.068mmol), *trans*-3-(2-furil)acroleína (0.088g, 0.72mmol) y *N*-nitrometilftalimida (0.100g, 0.68mmol) obteniéndose el aldehído tras cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 6:4).



Rendimiento: 80 %.

RMN-¹H (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 10:8, *diastereoisómero minoritario): 2.80* (dd, 1H, $J=17.2, 3.4$ Hz, CH_AH_B CHO); 3.04* (dd, 1H, $J=17.4, 9.9$ Hz, CH_AH_B CHO); 3.20 (dd, 1H, $J=18.0, 8.6$ Hz, CH_AH_B CHO);

3.32 (dd, 1H, $J=17.9, 4.6\text{Hz}$, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{CHO}$); 5.12-5.19 (m, 1H, CH); 6.13, 6.14* (s, 1H, OCCH); 6.19 (s, 1H, OCHCH); 6.46, 6.50* (d, 1H, $J=9.6\text{Hz}$, NCHN); 7.21, 7.26* (s, 1H, OCH); 7.66-7.94 (m, 4H, H_{arom} ftalimida); 9.62*, 9.71 (s, 1H, CHO).

RMN- ^{13}C (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 10:8, *diastereoisómero minoritario): 33.4, 34.0* (CHCH_2); 43.4, 44.7 (CHCH_2); 86.2, 87.8 (NCHN); 109.4 (OCCH); 110.5, 110.8 (OCCHCH); 124.2*, 124.5, 134.9*, 135.1 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$ ftalimido); 130.8 (OCCH); 142.9*, 143.0 (OCHCH); 149.2, 149.6 ($\text{C}_{\text{arom-C}}$); 165.6, 166.2* (CO); 198.1, 200.0* (CHO).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 123 (20), 133 (25), 148 (100), 176 (11), 240 (21), 254 (23), 382 [55, (M - NO_2)⁺].

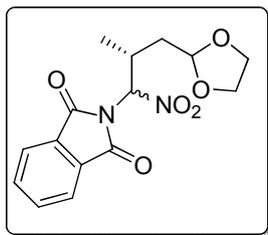
EMAR: Calculado para $[\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6]^+$: 328.0773. Encontrado: 282.0778 (M - NO_2)⁺.

7.1 Formación de acetales.

Procedimiento general:

Sobre una disolución del aldehído correspondiente en 2-etil-2-metil-1,3-dioxolano (2-3mL) se añadió una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico y la reacción se mantuvo bajo agitación magnética, a temperatura ambiente, durante 16 horas. La mezcla resultante se diluyó con agua y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con éter (3x5mL), los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida obteniéndose los acetales correspondientes tras cromatografía flash en columna.

***N*-[(2*R*)-3-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-metil-1-nitropropil]ftalimida (53a).**



Rendimiento: 85 %.

RMN-¹H (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 1:1): 1.11, 1.28 (d, 3H, $J=6.7\text{Hz}$, CH₃); 1.62-1.84 (m, 1H, CHCH_AH_B); 1.88, 2.03 (dt, 1H, $J=14.3$, 4.8Hz, CHCH_AH_B); 3.41-3.48 (m, 1H, CHCH₂); 3.72-4.00 (m, 4H, OCH₂CH₂O); 4.92, 5.01 (t, 1H, $J=4.8\text{Hz}$, OCHO); 6.17 (d, 1H, $J=9.3\text{Hz}$, NCHN); 7.78-7.93 (m, 4H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 1:1): 16.6, 17.1 (CH₃); 29.5, 30.0 (CHCH₂); 36.7, 36.9 (CHCH₂); 64.6, 64.7, 64.9, 65.0 (OCH₂CH₂O); 89.7, 91.0 (NCHN); 102.7, 102.5 (OCHO); 124.2, 124.3, 135.0, 135.1 (C_{arom}-H); 131.1, 131.2 (C_{arom}-C); 166.3, 166.4 (CO).

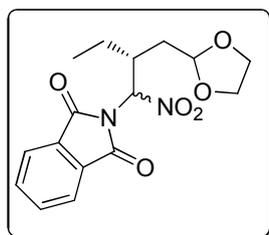
IR (film), cm⁻¹: 1786 (CO), 1563 (NO₂ asim), 1357 (NO₂ sim).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 98 (23), 130 (20), 148 (100), 274 [58, (M - NO₂)⁺].

EMAR: Calculado para [C₁₅H₁₅N₂O₆]⁺: 320.1086. Encontrado: 274.1074 (M - NO₂)⁺.

ee: 90%. Calculado por **HPLC** para las condiciones óptimas de separación de los enantiómeros de ambos diastereoisómeros: Chiralpak AD-H, 1.00mL/min, hexano/*i*-PrOH gradiente lineal 100:0-80:20 en 20 minutos. Diastereoisómero A: isómero mayoritario $t_R=41.0$ min, isómero minoritario $t_R=44.03$ min. Diastereoisómero B: isómero mayoritario $t_R=58.2$ min, isómero minoritario $t_R=45.6$ min.

***N*-[(2*R*)-3-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-etil-1-nitropropil]ftalimida (53b).**



Rendimiento: 80 %.

RMN-¹H (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 1:1): 0.92, 1.05 (d, 3H, $J=7.4$ Hz, CH₃); 1.20-1.55 (m, 2H, CH₃CH₂); 1.71-1.80 (m, 1H, CHCH_AH_B); 1.92-2.05 (m, 1H, CHCH_AH_B); 3.26-3.48 (m, 1H, CHCH₂); 3.78-4.00 (m, 4H, OCH₂CH₂O); 4.90, 5.01 (t, 1H, $J=4.7$ Hz, OCHO); 6.32 (d, 1H, $J=9.1$ Hz, NCHN); 6.37 (m, 1H, $J=9.2$ Hz, NCHN); 7.80-8.01 (m, 4H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 1:1): 10.3, 10.6 (CH₃); 23.2, 23.3 (CH₃CH₂); 32.8, 33.1 (CH₂CHO₂); 35.4, 35.6 (CHCH₂); 64.6, 64.8, 65.0, 69.2 (OCH₂CH₂O); 89.0, 89.5 (NCHN); 102.5 (OCHO); 124.1, 124.5 134.9, 135.0 (C_{arom}-H); 131.2, 131.4 (C_{arom}-C); 165.7, 166.4 (CO).

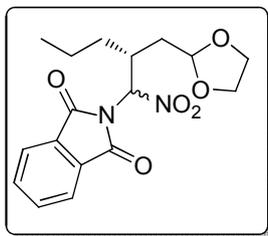
IR (film), cm^{-1} : 1733 (CO), 1563 (NO_2 asim), 1371 (NO_2 sim).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 97 (11), 112 (16), 130 (16), 148 (100), 288 [62, $(\text{M} - \text{NO}_2)^+$].

EMAR: Calculado para $[\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6]^+$: 334.1243. Encontrado: 288.1241 $(\text{M} - \text{NO}_2)^+$.

ee: 94%. Calculado por **HPLC** para las condiciones óptimas de separación de los enantiómeros de ambos diastereoisómeros: Chiralpak AD-H, 1.00mL/min, hexano/*i*-PrOH gradiente lineal 100:0-80:20 en 20 minutos. Diastereoisómero A: isómero mayoritario $t_R=48.4\text{min}$, isómero minoritario $t_R=49.7\text{min}$. Diastereoisómero B: isómero mayoritario $t_R=54.3\text{min}$, isómero minoritario $t_R=51.1\text{min}$.

***N*-[(2*R*)-3-(1,3-Dioxolan-2-il)-1-nitro-2-propilpropil]ftalimida (53c).**



Rendimiento: 83%.

RMN-¹H (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 1:1): 0.85, 0.93 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$, CH_3); 1.22-1.57 (m, 4H, CH_2CH_2); 1.72-1.81 (m, 1H, CHCH_AH_B); 1.92-2.05 (m, 1H, CHCH_AH_B); 3.22-3.37 (m, 1H, CHCH_2); 3.68-3.98 (m, 4H,

OCH₂CH₂O); 4.89, 4.98 (t, 1H, $J=4.5\text{Hz}$, OCHO); 6.32, 6.35 (d, 1H, $J=3.1\text{Hz}$, NCHN); 7.75-7.96 (m, 4H, H_{arom}).

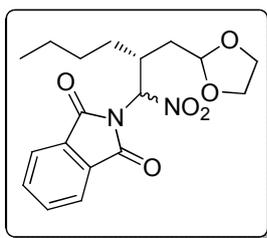
RMN-¹³C (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 1:1): 13.9, 14.0 (CH₃); 19.4, 19.6 (CH₃CH₂); 32.4, 32.6 (CH₃CH₂CH₂); 33.4, 33.6 (CH₂CHO); 34.1, 34.2 (CHCH₂); 64.7, 64.8, 64.9, 65.0 (OCH₂CH₂O); 89.1, 89.7 (NCHN); 102.4, 102.5 (OCHO); 124.2, 124.5, 134.9, 135.0 (C_{arom}-H orto); 131.2, 131.7 (C_{arom}-C); 166.4, 166.5 (CO).

IR (film), cm⁻¹: 1729 (CO), 1567 (NO₂ asim), 1370 (NO₂ sim).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 148 (14), 170 (6), 258 (26), 302 (100), 303 [19, (M - NO₂)⁺].

EMAR: Calculado para [C₁₇H₂₀N₂O₆]⁺: 348.1300. Encontrado: 303.1432 (M - NO₂)⁺.

N-[(2R)-3-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-butil-1-nitropropil]ftalimida (53d).



Rendimiento: 70 %.

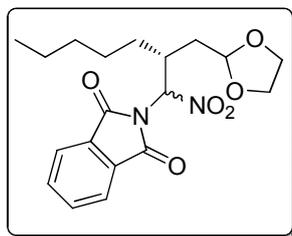
RMN-¹H (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 1:1): 0.82, 0.89 (t, 3H, $J=6.8\text{Hz}$, CH₃); 1.18-1.60 (m, 6H, CH₃CH₂CH₂CH₂); 1.70-1.82 (m, 1H,

CHCH_AH_B); 1.90-2.08 (m, 1H, CHCH_AH_B); 3.21-3.36 (m, 1H, CHCH₂); 3.68-3.99 (m, 4H, OCH₂CH₂O); 4.89, 4.98 (t, 1H, $J=4.8\text{Hz}$, OCHO); 6.32, 6.35 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$, NCHN); 7.70-7.96 (m, 4H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 1:1): 13.8, 13.9 (CH₃); 22.5, 22.6 (CH₃CH₂); 28.3, 28.4 (CH₃CH₂CH₂); 29.9, 30.1 (CH₂CH); 33.3, 33.6 (CH₂CHO); 34.3, 34.4 (CHCH₂); 64.7, 64.8, 64.9, 65.0 (OCH₂CH₂O); 89.1, 89.7 (NCHN); 102.4, 102.8 (OCHO); 124.2, 124.5, 134.9, 135.0 (C_{arom}-H); 131.2, 131.7 (C_{arom}-C); 166.4, 166.7 (CO).

IR (film), cm⁻¹: 1729 (CO), 1564 (NO₂ asim), 1360 (NO₂ sim).

***N*-[(2*R*)-3-(1,3-Dioxolan-2-il)-1-nitro-2-pentilpropil]ftalimida (53e).**



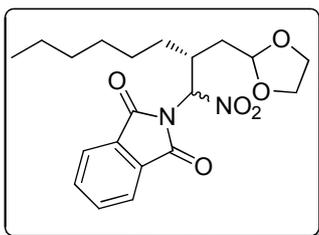
Rendimiento: 81 %.

RMN-¹H (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 1: 0.81, 0.87 (t, 3H, $J=6.8\text{Hz}$, CH₃); 1.22-1.60 (m, 8H, CH₃(CH₂)₄); 1.71-1.80 (m, 1H, CHCH_AH_B); 1.92-2.00 (m, 1H, CHCH_AH_B); 3.23-3.30 (m, 1H, CHCH₂); 3.65-3.99 (m, 4H, OCH₂CH₂O); 4.89, 4.98 (t, 1H, $J=4.7\text{Hz}$, OCHO); 6.32, 6.34 (d, 1H, $J=3.7\text{Hz}$, NCHN); 7.69-7.96 (m, 4H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 1:1): 13.8, 13.9 (CH₃); 22.3, 22.4 (CH₃CH₂); 25.8, 25.9 (CH₃CH₂CH₂); 30.2, 30.4 (CH₃CH₂CH₂CH₂); 31.3, 31.6 (CH₂CH); 33.2, 33.4 (CH₂CHO); 34.3, 34.4 (CHCH₂); 64.7, 64.8, 64.9, 65.0 (OCH₂CH₂O); 89.1, 89.7 (NCHN); 102.5, 102.8 (OCHO); 124.3, 124.5, 134.7, 135.0 (C_{arom}-H); 131.2, 131.8 (C_{arom}-C); 166.3, 166.4 (CO).

IR (film), cm⁻¹: 1734 (CO), 1563 (NO₂ asim), 1358 (NO₂ sim).

***N*-[(2*R*)-3-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-hexil-1-nitropropil]ftalimida (53f).**



Rendimiento: 80 %.

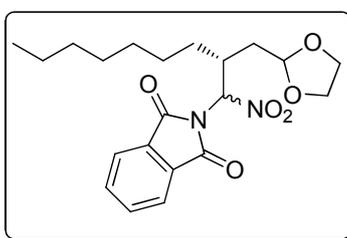
RMN-¹H (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 1:1): 0.79-0.89 (m, 3H, CH₃); 1.23-1.60 (m, 8H, CH₃(CH₂)₅); 1.72-1.81 (m, 1H, CHCH_AH_B); 1.90-2.02 (m, 1H, CHCH_AH_B); 3.20-3.30 (m, 1H, CHCH₂); 3.70-4.01 (m, 4H, OCH₂CH₂O); 4.90, 4.99 (t, 1H, *J*=4.6Hz, OCHO); 6.32, 6.34 (d, 1H, *J*=5.0Hz, NCHN); 7.67-7.95 (m, 4H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 1:1): 13.9, 14.0 (CH₃); 22.4, 22.5 (CH₃CH₂); 26.0, 26.2 (CH₃CH₂CH₂); 29.1, 29.2 (CH₃CH₂CH₂CH₂); 30.3, 30.4 (CH₃CH₂CH₂CH₂); 31.5, 31.6 (CH₂CH); 33.4, 33.6

($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CHO}$); 34.3, 34.4 ($\underline{\text{C}}\text{HCH}_2$); 64.7, 64.8, 64.9, 65.0 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$); 89.1, 89.7 (NCHN); 102.5, 102.9 (OCHO); 124.3, 124.5, 134.7, 135.0 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$); 131.2, 131.8 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$ orto); 166.3, 166.4 (CO).

IR (film), cm^{-1} : 1732 (CO), 1561 (NO_2 asim), 1358 (NO_2 sim).

***N*-[(2*R*)-3-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-heptil-1-nitropropil]ftalimida (53i).**



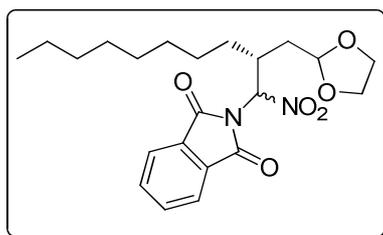
Rendimiento: 82 %.

RMN- ^1H (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 1:1): 0.79-0.88 (m, 3H, CH_3); 1.23-1.81 (m, 13H, $\text{CH}_3(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_6$) + $\text{CHCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$); 1.90-2.03 (m, 1H, $\text{CHCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$); 3.20-3.36 (m, 1H, $\underline{\text{C}}\text{HCH}_2$); 3.70-3.95 (m, 4H, $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$); 4.89, 4.99 (t, 1H, $J=4.6\text{Hz}$, OCHO); 6.32, 6.34 (d, 1H, $J=5.5\text{Hz}$, NCHN); 7.68-7.94 (m, 4H, H_{arom}).

RMN- ^{13}C (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 1:1): 13.9, 14.0 (CH_3); 22.3, 22.4 ($\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 25.8, 26.0 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 30.2, 30.4 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 31.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$); 31.7 ($\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}$); 33.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}$); 33.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CHO}$); 34.3, 34.4 ($\underline{\text{C}}\text{HCH}_2$); 64.7, 64.8, 64.9, 65.0 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$); 89.1, 89.7 (NCHN); 102.5, 102.8 (OCHO); 124.3, 124.5, 134.7, 135.0 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$); 131.2, 131.8 ($\underline{\text{C}}_{\text{arom-C}}$); 166.3, 166.7 (CO).

IR (film), cm^{-1} : 1732 (CO), 1565 (NO_2 asim), 1360 (NO_2 sim).

***N*-[(2*R*)-3-(1,3-Dioxolan-2-il)-1-nitro-2-octilpropil]ftalimida (53g).**



Rendimiento: 70 %.

RMN- ^1H (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 1:1): 0.80-0.88 (m, 3H, CH_3); 1.23-1.64 (m, 8H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7$); 1.70-1.83 (m, 1H, CHCH_AH_B); 1.90-2.06 (m, 1H, CHCH_AH_B); 3.23-3.39 (m, 1H, CHCH_2); 3.70-4.00 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4.89, 4.99 (t, 1H, $J=4.8\text{Hz}$, OCHO); 6.32, 6.33 (d, 1H, $J=5.8\text{Hz}$, NCHN); 7.68-7.97 (m, 4H, H_{arom}).

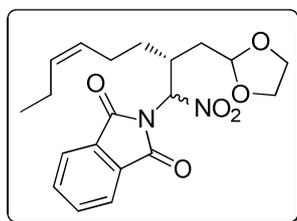
RMN- ^{13}C (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 1:1): 14.0, 14.1 (CH_3); 22.5, 22.6 (CH_3CH_2); 26.0, 26.3 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); 29.1, 29.2 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$); 29.3, 29.4 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$); 29.4, 29.5 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}$); 30.3, 30.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$); 31.3, 31.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$); 33.4, 33.6 (CH_2CHO); 34.3, 34.4 (CHCH_2); 64.7, 64.8, 64.9, 65.0 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 89.1, 89.7 (NCHN); 102.5, 102.8 (OCHO); 124.3, 124.5, 134.7, 135.0 ($\text{C}_{\text{arom}}\text{-H}$); 131.2, 131.8 ($\text{C}_{\text{arom}}\text{-C}$); 166.3, 166.4 (CO).

IR (film), cm^{-1} : 1731 (CO), 1564 (NO_2 asim), 1356 (NO_2 sim).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa):.286 (13), 310 (10), 326 (20), 328 (100), 373 [5, (M - NO₂)⁺].

EMAR: Calculado para [C₂₂H₃₀N₂O₆]⁺: 418.2110. Encontrado: 373.2186 (M - NO₂)⁺.

N-[(2R)-3-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-(hex-3-enil)-1-nitropropil]ftalimida (53h).



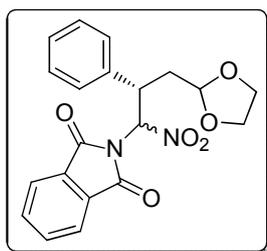
Rendimiento: 70 %.

RMN-¹H (δ, ppm), (proporción de diastereoisómeros 1:1): 0.86, 0.89 (t, 3H, *J*=7.5Hz, CH₃); 1.50-2.24 (m, 8H, CH₃CH₂ + CH₂CH₂CH + CHCH₂CH); 3.23-3.40 (m, 1H, CHCH₂); 3.69-3.97 (m, 4H, OCH₂CH₂O); 4.89, 4.99 (t, 1H, *J*=4.5Hz, OCHO); 5.17-5.42 (m, 2H, CHCH); 6.35, 6.38 (s, 1H, NCHN); 7.77-7.97 (m, 4H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ, ppm), (proporción de diastereoisómeros 1:1): 14.2, 14.3 (CH₃); 22.5, 22.6 (CH₃CH₂); 23.8, 24.0 (CH₂CH₂CH); 30.3, 30.5 (CH₂CH); 33.3, 33.6 (CH₂CHO); 34.1, 34.2 (CHCH₂); 64.7, 64.8, 64.9, 65.0 (OCH₂CH₂O); 89.1, 89.7 (NCHN); 102.5, 102.8 (OCHO); 124.3, 124.5, 134.7, 135.0 (C_{arom}-H); 127.3 (CHCHCH₂); 131.2, 131.8 (C_{arom}-C); 132.8, 132.9 (CH₃CH₂CHCH); 166.3, 166.4 (CO).

IR (film), cm^{-1} : 1735 (CO), 1568 (NO_2 asim), 1352 (NO_2 sim).

***N*-[(2*S*)-3-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-fenil-1-nitropropil]ftalimida (53j).**



Rendimiento: 85 %.

RMN- ^1H (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 10:7, *diastereoisómero minoritario): 1.81-1.89* (m, 1H, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$); 2.06-2.55* (m, 1H, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$); 2.24-2.37 (m, 1H, $\text{CHCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$); 3.76-3.94 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4.51*, 4.57* (dd, 1H, $J=7.0, 3.2\text{Hz}$, OCHO); 4.62-4.74 (m, 1H, OCHO); 4.62 (m, 1H, OCHO); 4.72 (m, 1H, PhCH); 6.49 (d, 1H, $J=11.0\text{Hz}$, NCHN); 7.08-7.98 (m, 4H, H_{arom}).

RMN- ^{13}C (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 10:7, *diastereoisómero minoritario): 36.4*, 38.1 (CHCH_2); 41.0, 41.1* (CHCH_2); 64.7*, 64.8, 64.9 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 89.0, 90.1 (NCHN); 101.8*, 101.9 (OCHO); 124.1, 124.5*, 128.2, 128.5* ($\text{C}_{\text{arom}}\text{-H}$ orto Ph); 127.7, 128.0*, 133.8, 134.8 ($\text{C}_{\text{arom}}\text{-H}$ ftalimida); 130.7 ($\text{C}_{\text{arom}}\text{-C}$ ftalimida); 137.2, 137.8* ($\text{C}_{\text{arom}}\text{-C}$ Ph); 165.7, 166.1 (CO).

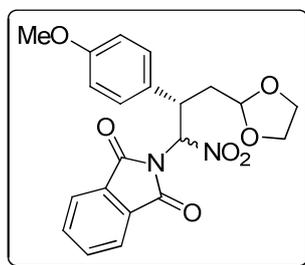
IR (film), cm^{-1} : 1731 (CO), 1565 (NO_2 asim), 1369 (NO_2 sim).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 104 (10), 130 (19), 148 (100), 160 (24), 160 (25), 204 (10), 276 (15), 336 [33, (M - NO₂)⁺].

EMAR: Calculado para [C₂₀H₁₈N₂O₆]⁺: 382.1243. Encontrado: 336.1242 (M - NO₂)⁺.

ee: 90%. Calculado por **HPLC** para las condiciones óptimas de separación de los enantiómeros de ambos diastereoisómeros: Chiralpak AD-H, 1.00mL/min, hexano/*i*-PrOH gradiente lineal 100:0-80:20 en 20 minutos. Diastereoisómero A: isómero mayoritario t_R=56.7min, isómero minoritario t_R=63.9min. Diastereoisómero B: Isómero mayoritario t_R=60.0min, isómero minoritario t_R=62.4min.

***N*-[(2*S*)-3-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-(4-metoxifenil)-1-nitropropil]ftalimida (53I).**



Rendimiento: 80 %.

RMN-¹H (δ, ppm), (proporción de diastereoisómeros 9:2, *diastereoisómero minoritario): 1.98-2.37 (m, 2H, CHCH₂CH); 3.66 (s, 3H, OCH₃); 3.60-4.04 (m, 4H, OCH₂CH₂O); 4.70-4.72 (m, 2H, OCHO + CHCH₂); 6.44 (d, 1H, *J*=11.0Hz, NCHN); 6.70, 6.84* (d, *J*=8.0Hz, 2H_{arom} orto Ph); 7.13, 7.29* (d, *J*=8.0Hz, 2H_{arom} meta Ph); 7.63-7.91 (m, 4H, H_{arom} ftalimida).

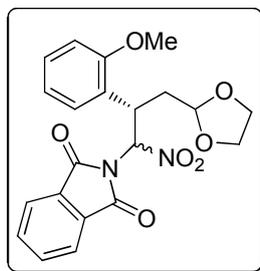
RMN-¹³C (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 9:2, *diastereoisómero minoritario): 38.2, 38.4* ($\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 40.3, 41.0* ($\underline{\text{C}}\text{HCH}_2$); 55.1, 55.2* (OCH_3); 64.7*, 64.8, 64.9 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$); 89.3, 90.1* (NCHN); 101.8*, 102.1 (OCHO); 114.2, 114.4*, 129.0, 129.1* ($\text{C}_{\text{arom}}\text{-H Ph}$); 124.0, 124.3*, 134.9, 135.0 ($\text{C}_{\text{arom}}\text{-H ftalimida}$); 130.7 ($\underline{\text{C}}_{\text{arom}}\text{-C ftalimida}$); 137.2 ($\underline{\text{C}}_{\text{arom}}\text{-C Ph}$); 158.8 ($\underline{\text{C}}_{\text{arom}}\text{-O}$); 165.7, 166.1 (CO).

IR (film), cm^{-1} : 1730 (CO), 1564 (NO_2 asim), 1356 (NO_2 sim).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 130 (17), 146 (41), 148 (100), 174 (16), 280 (25), 366 [$20, (\text{M} - \text{NO}_2)^+$].

EMAR: Calculado para $[\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7]^+$: 412.1349. Encontrado: 366.1358 ($\text{M} - \text{NO}_2$)⁺.

***N*-[(2*S*)-3-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-(2-metoxifenil)-1-nitropropil]ftalimida (53k).**



Rendimiento: 83 %.

RMN-¹H (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 2:1, *diastereoisómero minoritario): 2.26-2.41 (m, 1H, $\text{CHCH}_A\underline{\text{H}}_B\text{CH}$); 2.48-2.60 (m, 1H, $\text{CHCH}_A\underline{\text{H}}_B\text{CH}$);

3.70-3.80 (m, 7H, OCH₃ + OCH₂CH₂O); 4.59-4.62, 4.69-4.79* (m, 2H, OCHO + CHCH₂); 6.70-7.28 (m, 5H, NCHN + H_{arom} Ph); 7.66-7.99 (m, 4H, H_{arom} ftalimida).

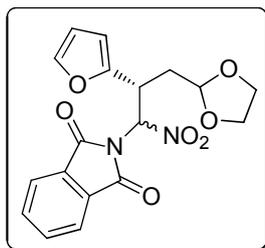
RMN-¹³C (δ, ppm), (proporción de diastereoisómeros 2:1, *diastereoisómero minoritario): 33.9*, 35.4 (CHCH₂); 55.1 (CHCH₂); 55.4 (OCH₃); 64.7, 64.9 (OCH₂CH₂O); 87.5*, 88.0 (NCHN); 102.4*, 102.7 (OCHO); 110.0, 110.1*, 120.4, 120.9* (C_{arom}-H Ph); 123.9, 124.2*, 129.0, 129.2* (C_{arom}-H, ftalimida); 129.4, 130.9* (C_{arom}-C ftalimida); 132.8 (C_{arom}-C Ph); 157.0 (C_{arom}-O); 165.6, 166.4* (CO).

IR (film), cm⁻¹: 1787 (CO), 1563 (NO₂ asim), 1373 (NO₂ sim).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 130 (13), 148 (100), 175 (23), 207 (12), 366 [32, (M - NO₂)⁺].

EMAR: Calculado para [C₂₁H₂₀N₂O₇]⁺: 412.1349. Encontrado: 366.1341 (M - NO₂)⁺.

N-[(2R)-3-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-(furan-2-il)-1-nitropropil]ftalimida (53m).



Rendimiento: 76 %.

RMN-¹H (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 3:1, *diastereoisómero minoritario): 2.24*, 2.28 (dd, 1H, $J=6.5, 4.1$ Hz, CHCH_AH_B); 2.40, 2.45* (dd, 1H, $J=10.3, 3.4$ Hz, CHCH_AH_B); 3.81-3.95 (m, 4H, OCH₂CH₂O); 4.65-4.75 (m, 1H, OCHO); 4.79-4.86 (m, 1H, PhCH); 5.98-6.12 (m, 1H, OCCH); 6.14-6.19 (m, 1H, CCHCH); 6.49, 6.51* (d, 1H, $J=10.4$ Hz, NCHN); 7.22, 7.26* (s, 1H, OCH); 7.73-7.85 (m, 4H, H_{arom}).

RMN-¹³C (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 3:1, *diastereoisómero minoritario): 35.2 (CHCH₂); 35.3 (CHCH₂); 64.8, 65.0 (OCH₂CH₂O); 87.2 (NCHN); 102.1 (OCHO); 109.4 (OCCH); 110.3 (OCCHCH); 124.1, 124.3*, 134.9, 135.1* (C_{arom}-H ftalimida); 130.9 (OCCH); 142.7 (OCHCH); 150.0 (C_{arom}-C); 165.6 (CO).

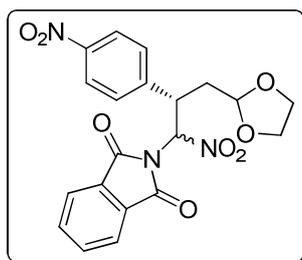
IR (film), cm⁻¹: 1733 (CO), 1567 (NO₂ asim), 1358 (NO₂ sim).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 123 (10), 130 (15), 148 (100), 194 (12), 326 [31, (M - NO₂)⁺].

EMAR: Calculado para [C₁₈H₁₅NO₇]⁺: 372.1036. Encontrado: 326.128 (M - NO₂)⁺.

ee: 74%. Calculado por **HPLC** para las condiciones óptimas de separación de los enantiómeros de ambos diastereoisómeros: Chiralcel OJ-H, 1.00mL/min, hexano/*i*-PrOH gradiente lineal 100:0-80:20 en 20 minutos. Diastereoisómero A: isómero mayoritario t_R=69.9min, isómero minoritario: t_R=61.9min. Diastereoisómero B: isómero mayoritario t_R=76.2min, isómero minoritario t_R=91.7min

***N*-[(2*S*)-3-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-(4-nitrofenil)-1-nitropropil]ftalimida (53p).**



Rendimiento: 22 % (rendimiento en dos pasos).

RMN-¹H (δ, ppm), (proporción de diastereoisómeros 2:1, *diastereoisómero minoritario): 1.89-1.91, 1.97-2.15* (m, 1H, CHCH_AH_BCH); 2.28-2.35, 2.43-2.50* (m, 1H, CHCH_AH_BCH); 3.68-3.31 (m, 7H, OCH₃ + OCH₂CH₂O); 4.40-4.49*, 4.58-4.63 (m, 1H, OCHO); 4.78-4.84 (m, 1H, CHCH₂); 6.50-6.54 (m, 1H, NCHN); 7.46, 7.60* (d, *J*=8.7Hz, 2H_{arom} orto Ph); 7.68-7.73, 7.78-7.82* (m, 4H, H_{arom} ftalimida); 8.07, 8.21* (d, *J*=8.7Hz, 2H_{arom} meta Ph).

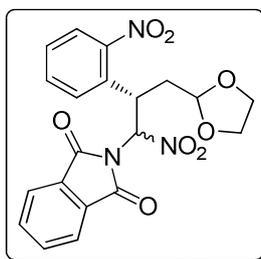
RMN-¹³C (δ, ppm), (proporción de diastereoisómeros 2:1, *diastereoisómero minoritario): 36.4*, 37.9 (CHCH₂); 40.8*, 40.9 (CHCH₂); 64.8*, 64.9, 65.1 (OCH₂CH₂O); 88.1, 89.1* (NCHN); 101.3*, 102.6 (OCHO); 123.9, 124.1, 124.3, 124.5, 124.6 (C_{arom}-H, Ph); 124.3 (C_{arom}-C Ph); 129.3, 129.4*, 135.2, 135.4* (C_{arom}-H); 130.5, 131.0* (C_{arom}-C ftalimida); 145.2, 145.8* (C_{arom}-N); 165.7, 166.1 (CO).

IR (film), cm⁻¹: 1732 (CO), 1567 (NO₂ asim), 1348 (NO₂ sim).

EM (IQ) *m/z* (abundancia relativa): 130 (16), 148 (100), 265 (12), 337 (12), 381 (21).

EMAR: Calculado para $[\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_8]^+$: 427.1094. Encontrado: 381.1080 (M - NO_2)⁺.

***N*-[(2*S*)-3-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-(2-nitrofenil)-1-nitropropil]ftalimida (53o).**



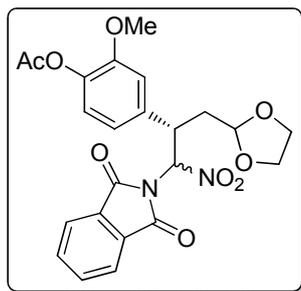
Rendimiento: 30 % (rendimiento en dos pasos).

RMN-¹H (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 2:1, *diastereoisómero minoritario): 2.27-2.55* (m, 1H, $\text{CHCH}_A\text{H}_B\text{CH}$); 2.65-2.73, (m, 1H, $\text{CHCH}_A\text{H}_B\text{CH}$); 3.65-3.93 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4.84-4.95 (m, 1H, OCHO); 4.99-5.18 (m, 1H, CHCH_2); 6.73-6.75 (m, 1H, NCHN); 7.26-7.52 (m, 4H, H_{arom} Ph); 7.72-7.82* (m, 4H, H_{arom} ftalimida).

RMN-¹³C (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 2:1, *diastereoisómero minoritario): 36.4*, 37.9 (CHCH_2); 40.8*, 40.9 (CHCH_2); 64.8*, 64.9, 65.1 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 88.1, 89.1* (NCHN); 101.3*, 102.6 (OCHO); 123.9, 124.1, 124.3, 124.5, 124.6 ($\text{C}_{\text{arom}}\text{-H}$, Ph); 124.3 ($\text{C}_{\text{arom}}\text{-C}$ Ph); 129.3, 129.4*, 135.2, 135.4* ($\text{C}_{\text{arom}}\text{-H}$); 130.5, 131.0* ($\text{C}_{\text{arom}}\text{-C}$ ftalimida); 145.2, 145.8* ($\text{C}_{\text{arom}}\text{-N}$); 165.7, 166.1 (CO).

IR (film), cm^{-1} : 1728 (CO), 1564 (NO_2 asim), 1376 (NO_2 sim).

***N*-[(2*S*)-3-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-(4-acetoxi-3-metoxifenil)-1-nitropropil]ftalimida (53n).**



Rendimiento: 78 % (rendimiento en dos pasos).

RMN-¹H (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 5:1, *diastereoisómero minoritario): 1.75*, 2.19 (s, 3H, OCOCH₃); 2.26-2.30 (m, 2H, CHCH₂); 2.29* (s, 3H, OCOCH₃); 3.73 (s, 3H, OCH₃); 3.77-3.84 (m, 4H, OCH₂CH₂O); 3.92* (s, 3H, OCH₃); 4.57-4.65 (m, 2H, OCHO + CHCH₂); 6.38*, 6.42 (d, 1H, *J*=11.5Hz, NCHN); 6.67-6.83 (m, 3H, H_{arom} Ph); 7.77-7.84, 7.91-7.95* (m, 4H, H_{arom}, ftalimida).

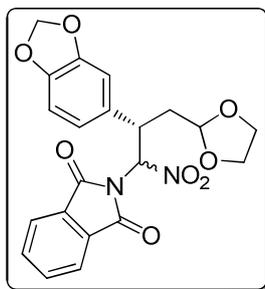
RMN-¹³C (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 5:1, *diastereoisómero minoritario): 20.5, 20.7* (OCOCH₃); 38.0, 38.1* (CHCH₂); 40.7*, 41.0 (CHCH₂); 55.9, 56.1* (OCH₃); 64.7, 64.9, 65.0* (OCH₂CH₂O); 88.9, 89.3* (NCHN); 101.8, 102.1 (OCHO); 110.5*, 112.3, 113.0*, 114.7, 120.3, 121.2* (C_{arom}-H Ph); 123.2*, 124.0, 128.8*, 130.7, 134.9, 135.2* (C_{arom}-H ftalimida); 139.1 (C_{arom}-C Ph); 146.6 (C_{arom}-OAc); 151.1 (C_{arom}-OMe); 165.8 (NCO); 168.5 (OCO).

IR (film), cm⁻¹: 1731 (CO), 1566 (NO₂ asim), 1370 (NO₂ sim).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 130 (18), 148 (100), 191 (17), 233 (10), 425 [3, (M - NO₂)⁺].

EMAR: Calculado para [C₂₃H₂₂N₂O₉]⁺: 470.1403. Encontrado: 425.1382 (M - NO₂)⁺.

***N*-[(2*S*)-3-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-(3,4-metilendioxifenil)-1-nitropropil]ftalimida (53ñ).**



Rendimiento: 78 % (rendimiento en dos pasos).

RMN-¹H (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 3:1, *diastereoisómero minoritario): 1.77-1.85* (m, 1H, CH_AH_BCH); 1.99-2.07* (m, 1H, CH_AH_BCH); 2.08-2.30 (m, 2H, CHCH₂); 3.68-3.99 (m, 4H, OCH₂CH₂O); 4.58-4.67 (m, 2H, OCHO+CHCH₂); 5.84, 5.96* (s, 2H, OCH₂O); 6.38 (d, 1H, $J=11.1$ Hz, NCHN); 6.60-6.69, 6.77-6.88* (m, 3H, H_{arom} Ph); 7.71-7.84, 7.91-7.98* (m, 4H, H_{arom}, ftalimida).

RMN-¹³C (δ , ppm), (proporción de diastereoisómeros 3:1, *diastereoisómero minoritario): 36.4*, 38.1* (CHCH₂); 40.6, 40.7* (CHCH₂); 64.7, 64.8, 64.9* (OCH₂CH₂O); 89.3, 90.3* (NCHN); 101.1, 101.3 (OCH₂O); 101.7,

101.9 (OCHO); 108.3, 108.4*, 108.5, 108.7*, 121.6, 121.8* ($C_{\text{arom-H Ph}}$); 123.7, 124.1*, 131.1, 131.9* ($C_{\text{arom-H orto ftalimida}}$); 130.7, 130.8* ($C_{\text{arom-C ftalimida}}$); 146.9, 147.3*, 147.8, 148.1* ($C_{\text{arom-O}}$); 165.8, 166.1* (CO).

IR (film), cm^{-1} : 1729 (CO), 1564 (NO_2 asim), 1372 (NO_2 sim).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 130 (18), 148 (100), 161 (20), 188 (17), 381 [2, ($\text{M} - \text{NO}_2$)⁺].

EMAR: Calculado para $[\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4]^+$: 426.1138. Encontrado: 381.1134 ($\text{M} - \text{NO}_2$)⁺.

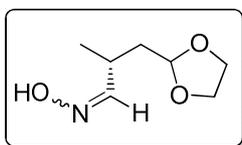
7.2 Obtención de oximas.

Procedimiento general:

Sobre una disolución del acetal correspondiente (1mmol) en metanol (5mL) se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (3.2mmol) y carbonato sódico (3mmol) a temperatura ambiente y se matuvo la agitación durante 12 horas. A continuación se eliminó el metanol a presión reducida y se disolvió el crudo en CH_2Cl_2 (5mL) y H_2O (5mL), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2x5mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener las oximas tras purificación por cromatografía flash en columna.

(R)-3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-2-metilpropanal oxima (55a).

El compuesto **55a** (0.022g, 0.14mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general añadiendo la hidroxilamina (0.035g, 0.51mmol) y carbonato sódico (0.050g, 0.48mmol) sobre una disolución del acetal **53a** (0.068g, 0.16mmol) en metanol, obteniéndose la oxima tras cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 7:3).



Rendimiento: 65 %.

RMN-¹H (δ , ppm) (proporción de diastereoisómeros 3:1, *diastereoisómero minoritario): 1.12 (d, 3H, $J=7.2$ Hz, CH₃); 1.72-1.76 (m, 2H, CHCH₂); 2.60-2.67, 3.35-3.40* (m, 1H, CHCH₂); 3.83-3.96 (m, 4H, OCH₂CH₂O); 4.90-4.94 (m, 1H, OCHO); 6.62* (d, 1H, $J=7.5$ Hz, HCN); 7.38 (d, 1H, $J=6.6$ Hz, HCN); 7.64, 7.94* (sa, 1H, OH).

RMN-¹³C (δ , ppm) (proporción de diastereoisómeros 3:1, *diastereoisómero minoritario): 17.7*, 18.4 (CH₃); 25.6*, 30.5 (CHCH₂); 38.4, 38.5* (CHCH₂); 64.7, 64.9 (OCH₂CH₂O); 102.9, 103.1* (OCHO); 155.4, 156.6* (CN).

IR (film), cm⁻¹: 3370 (OH), 1712, 1603 (CN).

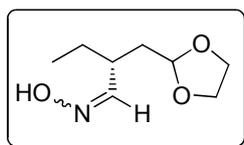
EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 55 (15), 73 (64), 82 (31), 98 (100), 127 (71), 142 (83), 160, [45, (M + H)⁺].

EMAR: Calculado para $[C_7H_{13}NO_3]^+$: 159.0985. Encontrado: 160.0974 (M + H)⁺.

ee: 90% .Calculado por **HPLC** para las condiciones óptimas de separación de los enantiómeros de ambos diastereoisómeros: Diastereoisómero A: Chiralpak IA, 1.00mL/min, hexano/*i*-PrOH gradiente lineal 100:0-90:10 en 20 minutos. Isómero mayoritario: $t_R=33.79$ min. Isómero minoritario: $t_R=31.53$ min. Diastereoisómero B: Chiralcel OJ-H, 1.00mL/min, hexano/*i*-PrOH gradiente lineal 100:0-90:10 en 20 minutos. Isómero mayoritario: $t_R=23.83$ min. Isómero minoritario: $t_R=24.69$ min.

(R)-3-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-etilpropanal oxima (55b).

El compuesto **55b** (0.023g, 0.14mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general añadiendo la hidroxilamina (0.045g, 0.73mmol) y carbonato sódico (0.059g, 0.63mmol) sobre una disolución del acetal **53b** (0.070g, 0.20mmol) en metanol, obteniéndose la oxima tras cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 7:3).



Rendimiento: 65 %.

RMN-¹H (δ , ppm) (proporción de diastereoisómeros 8:1, *diastereoisómero minoritario): 0.91 (t, 3H, $J=7.4$ Hz, CH₃); 1.36-1.60 (m, 1H, CH₃CH_AH_B); 1.74-1.88 (m, 1H, CH₃CH_AH_B); 2.36-2.54, 3.13-3.35* (m, 1H, CH₂CH); 3.77-4.00 (m,

4H, OCH₂CH₂O); 4.87-4.91 (m, 1H, OCHO); 6.56* (d, 1H, *J*=8.0Hz, HCN); 7.29 (d, 1H, *J*=7.7Hz, HCN); 7.86 (sa, 1H, OH).

RMN-¹³C (δ, ppm) (proporción de diastereoisómeros 8:1, *diastereoisómero minoritario): 11.3, 11.5* (CH₃); 25.8*, 26.1 (CH₃CCH₂); 36.5, 36.6* (CHCCH₂); 37.2 (CHCH₂); 64.7, 64.9 (OCH₂CH₂O); 102.9, 103.2* (OCHO); 154.9, 155.7* (CN).

IR (film), cm⁻¹: 3376 (OH), 1716 (CN)

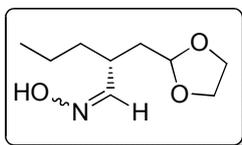
EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 69 (17), 73 (52), 96 (28), 112 (100), 141 (52), 156 (84), 174 [36, (M + H)⁺].

EMAR: Calculado para [C₈H₁₅NO₃]⁺: 173.1134. Encontrado: 174.1130 (M - H)⁺.

ee: 95% Calculado por **HPLC** para el diastereoisómero mayoritario: Chiralpak IC, 1.00mL/min, hexano/*i*-PrOH 95:5. Isómero mayoritario: t_R=15.80min. Isómero minoritario: t_R=17.01min.

(R)-3-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-propilpropanal oxima (55c).

El compuesto **55c** (0.029g, 0.16mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general añadiendo la hidroxilamina (0.050g, 0.80mmol) y carbonato sódico (0.065g, 0.69mmol) sobre una disolución del acetal **53c** (0.080g, 0.23mmol) en metanol, obteniéndose la oxima tras cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 7:3).



Rendimiento: 68 %.

RMN-¹H (δ , ppm) (proporción de diastereoisómeros 7:1, *diastereoisómero minoritario): 0.94 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$, CH₃); 1.26-1.40 (m, 2H, CH₃CH₂); 1.72-1.87 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂); 2.45-2.58, 3.26-3.37* (m, 1H, CH₂CH); 3.78-3.98 (m, 4H, OCH₂CH₂O); 4.86-4.90 (m, 1H, OCHO); 6.55* (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$, HCN); 7.28 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$, HCN); 7.81, 8.15* (sa, 1H, OH).

RMN-¹³C (δ , ppm) (proporción de diastereoisómeros 7:1, *diastereoisómero minoritario): 13.9, 14.0* (CH₃); 19.2, 20.3* (CH₃CH₂); 35.0 (CHCH₂); 36.5 (CH₂CH); 36.9 (CHCH₂); 64.7, 64.8*, 64.9 (OCH₂CH₂O); 102.9, 103.1* (OCHO); 155.1, 155.9* (CN).

IR (film), cm⁻¹: 3376 (OH), 1714 (CN).

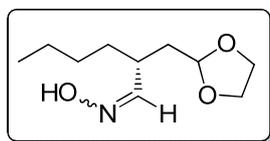
EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 110 (22), 126 (100), 148 (10), 155 (35), 170 (90), 171 (15), 188 [28, (M + H)⁺].

EMAR: Calculado para [C₉H₁₇NO₃]⁺: 187.1287. Encontrado: 188.1304 (M + H)⁺.

ee: 93% Calculado por **HPLC** para el diastereoisómero mayoritario: Chiralpak IC, 1.00mL/min, hexano/*i*-PrOH 95:5. Isómero mayoritario: t_R=16.47min. Isómero minoritario: t_R=14.73min.

(R)-2-Butil-3-(1,3-dioxolan-2-il)propanal oxima (55d).

El compuesto **55d** (0.035g, 0.16mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general añadiendo la hidroxilamina (0.050g, 0.84mmol) y carbonato sódico (0.077g, 0.72mmol) sobre una disolución del acetal **53d** (0.088g, 0.24mmol) en metanol, obteniéndose la oxima tras cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 7:3).



Rendimiento: 68 %.

RMN-¹H (δ , ppm) (proporción de diastereoisómeros 10:1, *diastereoisómero minoritario): 0.80-0.89 (m, 3H, CH₃); 1.22-1.52 (m, 6H, CH₃(CH₂)₃CH); 1.71-1.88 (m, 2H, CHCH₂); 2.44-2.56 (m, 1H, CHCH₂); 3.78-4.00 (m, 4H, OCH₂CH₂O); 4.86-4.91 (m, 1H, OCHO); 6.54* (d, 1H, *J*=8.1Hz, HCN); 7.28 (d, 1H, *J*=7.9Hz, HCN); 8.03, 8.31* (sa, 1H, OH).

RMN-¹³C (δ , ppm) (proporción de diastereoisómeros 10:1, *diastereoisómero minoritario): 13.9 (CH₃); 22.6 (CH₃CH₂); 28.9, 29.2* (CH₃CH₂CH₂); 32.5*, 32.9 (CH₂CH); 35.7 (CHCH₂); 36.9 (CHCH₂); 64.7, 64.9 (OCH₂CH₂O); 102.9, 103.5* (OCHO); 155.1, 155.8* (CN).

IR (film), cm⁻¹: 3394 (OH), 1707 (CN).

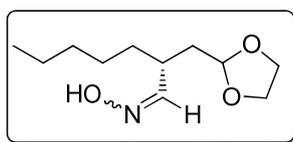
EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 124 (18), 140 (89), 169 (20), 184 (100), 202 [48, (M + H)⁺].

EMAR: Calculado para [C₁₀H₁₉NO₃]⁺: 201.1443. Encontrado: 202.1452 (M + H)⁺.

ee: 93% Calculado por **HPLC** para el diastereoisómero mayoritario: Chiralpak IC, 1.00mL/min, hexano/*i*-PrOH 95:5. Isómero mayoritario: t_R=15.56min. Isómero minoritario: t_R=13.54min.

(R)-3-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-pentilpropanal oxima (55e).

El compuesto **55e** (0.034g, 0.16mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general añadiendo la hidroxilamina (0.040g, 0.56mmol) y carbonato sódico (0.056g, 0.53mmol) sobre una disolución del acetal **53e** (0.066g, 0.17mmol) en metanol, obteniéndose la oxima tras cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 7:3).



Rendimiento: 90 %.

RMN-¹H (δ, ppm) (proporción de diastereoisómeros 10:1, *diastereoisómero minoritario): 0.84-0.88 (m, 3H, CH₃); 1.21-1.42 (m, 8H, CH₃(CH₂)₄CH); 1.73-1.85 (m, 2H, CHCH₂); 2.46-2.60 (m, 1H, CHCH₂); 3.78-3.95 (m, 4H, OCH₂CH₂O); 4.86-4.91 (m, 1H, OCHO); 6.55* (d, 1H, J=8.1Hz, HCN); 7.28 (d, 1H, J=7.8Hz, HCN); 7.83, 8.01* (sa, 1H, OH).

RMN-¹³C (δ , ppm) (proporción de diastereoisómeros 10:1, *diastereoisómero minoritario): 14.0 (CH₃); 22.4 (CH₃C \underline{H} ₂); 26.4, 26.7* (CH₃CH₂C \underline{H} ₂); 30.8*, 31.7 (C \underline{H} ₂CH₂CH); 32.8*, 33.2 (C \underline{H} ₂CH); 35.7 (C \underline{H} CH₂); 36.9 (CHC \underline{H} ₂); 64.7, 64.9* (OC \underline{H} ₂C \underline{H} ₂O); 102.9 (OCHO); 155.0 (CN).

IR (film), cm⁻¹: 3376 (OH), 1712 (CN).

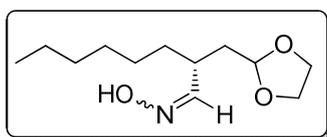
EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 138 (9), 154 (37), 183 (18), 198 (100), 216 [37, (M + H)⁺].

EMAR: Calculado para [C₁₁H₂₁NO₃]⁺: 215.1600. Encontrado: 216.1598 (M + H)⁺.

ee: 93% Calculado por **HPLC** para el diastereoisómero mayoritario: Chiralpak IC, 1.00mL/min, hexano/*i*-PrOH 95:5. Isómero mayoritario: t_R=15.76min. Isómero minoritario: t_R=13.46min.

(*R,E*)-3-(1,3-Dioxolan-2-il)-2hexilpropanal oxima (55f).

El compuesto **55f** (0.029g, 0.13mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general añadiendo la hidroxilamina (0.035g, 0.51mmol) y carbonato sódico (0.050g, 0.48mmol) sobre una disolución del acetal **53f** (0.060g, 0.16mmol) en metanol, obteniéndose la oxima tras cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 7:3).



Rendimiento: 70 %.

RMN-¹H (δ , ppm) (proporción de diastereoisómeros 10:1, *diastereoisómero minoritario): 0.84-0.88 (m, 3H, CH₃); 1.20-1.53 (m, 10H, CH₃(CH₂)₅CH); 1.71-1.88 (m, 2H, CHCH₂); 2.42-2.58 (m, 1H, CHCH₂); 3.77-4.00 (m, 4H, OCH₂CH₂O); 4.88-4.91 (m, 1H, OCHO); 6.55* (d, 1H, $J=8.0$ Hz, HCN); 7.28 (d, 1H, $J=7.9$ Hz, HCN); 7.76 (sa, 1H, OH); 8.03* (sa, 1H, OH).

RMN-¹³C (δ , ppm): 14.0 (CH₃); 22.6 (CH₃CH₂); 26.8 (CH₃CH₂CH₂); 29.1 (CH₂CH₂CH₂CH₂CH); 32.7 (CH₂CH₂CH); 33.2 (CH₂CH); 35.7 (CHCH₂); 36.9 (CHCH₂); 64.7, 64.9 (OCH₂CH₂O); 102.9 (OCHO); 155.2 (CN).

IR (film), cm⁻¹: 3392 (OH), 1737 (CN).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 168 (62), 212 (100), 230 [32, (M + H)⁺].

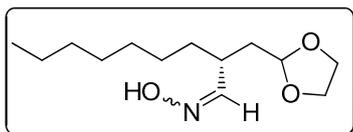
EMAR: Calculado para [C₁₂H₂₄NO₃]⁺: 229.1756. Encontrado: 230.1769 (M + H)⁺.

ee: 95%. Calculado por **HPLC** para el diastereoisómero mayoritario: Chiralpak IC, 1.00mL/min, hexano/*i*-PrOH 95:5. Isómero mayoritario: t_R=14.89min. Isómero minoritario: t_R=13.02min.

(*R,E*)-3-(1,3-Dioxolan-2-il)-2heptilpropanal oxima (55i).

El compuesto **55i** (0.036g, 0.15mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general añadiendo la hidroxilamina (0.044g, 0.63mmol) y carbonato sódico (0.059g, 0.63mmol) sobre una disolución del acetal **53i** (0.080g,

0.19mmol) en metanol, obteniéndose la oxima tras cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 7:3).



Rendimiento: 76 %.

RMN-¹H (δ , ppm) (proporción de diastereoisómeros 8:1, *diastereoisómero minoritario): 0.83-0.88 (m, 3H, CH₃); 1.18-1.46 (m, 12H, CH₃(CH₂)₆CH); 1.71-1.87 (m, 2H, CHCH₂); 2.46-2.58 (m, 1H, CHCH₂); 3.77-4.00 (m, 4H, OCH₂CH₂O); 4.89-4.91 (m, 1H, OCHO); 6.54* (d, 1H, $J=7.9$ Hz, HCN); 7.28 (d, 1H, $J=7.9$ Hz, HCN); 8.03 (sa, 1H, OH).

RMN-¹³C (δ , ppm) (proporción de diastereoisómeros 8:1, *diastereoisómero minoritario): 14.0 (CH₃); 22.6 (CH₃CH₂); 26.8 (CH₃CH₂CH₂); 29.1 (CH₂CH₂CH₂CH₂CH); 29.4 (CH₂CH₂CH₂CH); 32.7 (CH₂CH₂CH); 33.2 (CH₂CH); 35.7 (CHCH₂); 36.9 (CHCH₂); 64.7, 64.9 (OCH₂CH₂O); 102.9 (OCHO); 155.1 (CN).

IR (film), cm⁻¹: 3395 (OH), 1727 (CN).

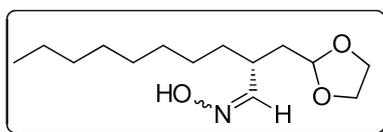
EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 182 (49), 211 (16), 226 (100), 244 [21, (M + H)⁺].

EMAR: Calculado para [C₁₃H₂₆NO₃]⁺: 243.1913. Encontrado: 244.1924 (M + H)⁺.

ee: 92%. Calculado por HPLC para el diastereoisómero mayoritario: Chiralpak IC, 1.00mL/min, hexano/*i* PrOH 95:5. Isómero mayoritario: $t_R=14.15$ min. Isómero minoritario: $t_R=13.55$ min

(R)-3-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-octilpropanal oxima (55g).

El compuesto **55g** (0.025g, 0.10mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general añadiendo la hidroxilamina (0.032g, 0.50mmol) y carbonato sódico (0.045g, 0.43mmol) sobre una disolución del acetal **53g** (0.060g, 0.14mmol) en metanol, obteniéndose la oxima tras cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 7:3).



Rendimiento: 70 %.

RMN-¹H (δ , ppm) (proporción de diastereoisómeros 10:2, *diastereoisómero minoritario): 0.86 (t, 3H, $J=6.8$ Hz, CH₃); 1.23-1.46 (m, 14H, CH₃(CH₂)₇CH); 1.66-1.80 (m, 2H, CHCH₂); 2.43-2.56 (m, 1H, CHCH₂); 3.81-3.95 (m, 4H, OCH₂CH₂O); 4.84-4.92 (m, 1H, OCHO); 6.55* (d, 1H, $J=8.1$ Hz, HCN); 7.28 (d, 1H, $J=7.8$ Hz, HCN); 8.08, 8.31* (sa, 1H, OH).

RMN-¹³C (δ , ppm) (proporción de diastereoisómeros 10:2, *diastereoisómero minoritario): 14.1 (CH₃); 22.6 (CH₃CH₂); 26.8, 27.1* (CH₃CH₂CH₂); 29.2 (CH₃CH₂CH₂CH₂); 29.4 (CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂); 29.5 (CH₂CH₂CH₂CH); 30.8*, 31.8 (CH₂CH₂CH); 32.2*, 33.2 (CH₂CH); 35.7

(CHCH₂); 36.9 (CHCH₂); 64.7, 64.9 (OCH₂CH₂O); 102.9, 103.2* (OCHO); 155.1, 155.8* (CN).

IR (film), cm⁻¹: 3395 (OH), 1726 (CN).

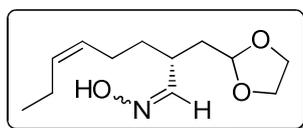
EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 180 (11), 196 (75), 225 (20), 240 (100), 258 [25, (M + H)⁺].

EMAR: Calculado para [C₁₄H₂₇NO₃]⁺: 257.2069. Encontrado: 258.2073 (M + H)⁺.

ee: 93%. Calculado por **HPLC** para el diastereoisómero mayoritario: Chiralpak IC, 1.00mL/min, hexano/*i*-PrOH 95:5. Isómero mayoritario: t_R=13.94min. Isómero minoritario: t_R=11.93min.

(R)-3-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-hex-3-enilpropanal oxima (55h).

El compuesto **55h** (0.027g, 0.12mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general añadiendo la hidroxilamina (0.043g, 0.63mmol) y carbonato sódico (0.056g, 0.54mmol) sobre una disolución del acetal **53h** (0.070g, 0.18mmol) en metanol, obteniéndose la oxima tras cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 7:3).



Rendimiento: 65 %.

RMN-¹H (δ , ppm) (proporción de diastereoisómeros 10:2, *diastereoisómero minoritario): 0.94 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$, CH₃); 1.46-1.53 (m, 2H, CH₃CH₂); 1.73-1.85 (m, 4H, CH₂CH₂CH); 1.96-2.08 (m, 2H, CHCH₂CH); 2.53-2.62 (m, 1H, CHCH₂); 3.78-4.02 (m, 4H, OCH₂CH₂O); 4.88-4.91 (m, 1H, OCHO); 5.23-5.41 (m, 2H, CHCH); 6.58* (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$, HCN); 7.29 (d, 1H, $J=7.7\text{Hz}$, HCN); 7.89 (sa, 1H, OH).

RMN-¹³C (δ , ppm) (proporción de diastereoisómeros 10:2, *diastereoisómero minoritario): 14.2 (CH₃); 20.5 (CH₃CH₂); 24.5, 24.8* (CH₂CH₂CH); 32.9*, 33.2 (CH₂CH); 35.4 (CHCH₂); 36.9 (CHCH₂); 64.7, 64.9 (OCH₂CH₂O); 102.9, 103.1* (OCHO); 127.9 (CH₃CH₂CHCH); 133.2, 134.2* (CHCHCH₂CH₂); 154.8 (CN).

IR (film), cm⁻¹: 3395 (OH), 1726 (CN).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 142 (16), 148 (100), 150 (43), 166 (72), 195 (48), 210 (81), 212 (44), 228 [28, (M + H)⁺].

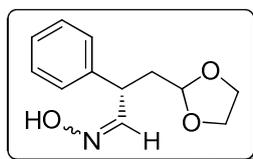
EMAR: Calculado para [C₁₂H₂₂NO₃]⁺: 227.1600. Encontrado: 228.1616 (M + H)⁺.

ee: 93%. Calculado por **HPLC** para el diastereoisómero mayoritario: Chiralpak IC, 1.00mL/min, hexano/*i* PrOH 95:5. Isómero mayoritario: t_R=13.47 min. Isómero minoritario: t_R=11.83min.

(S)-3-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-fenilpropanal oxima (55j).

El compuesto **55j** (0.059g, 0.27mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general añadiendo la hidroxilamina (0.068g, 0.92mmol) y

carbonato sódico (0.110g, 1.05mmol) sobre una disolución del acetal **53j** (0.125g, 0.33mmol) en metanol, obteniéndose la oxima tras cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 7:3).



Rendimiento: 82 %.

RMN-¹H (δ , ppm) (proporción de diastereoisómeros 3:1, *diastereoisómero minoritario): 2.09-2.19 (m, 1H, CHCH_AH_B); 2.21-2.33 (m, 1H, CHCH_AH_B); 3.78-3.98 (m, 5H, OCH₂CH₂O + CHCH₂); 4.60 (dd, 1H, $J=15.2, 7.6$ Hz, CHCH₂); 4.81-4.85 (dd, 1H, $J=9.8, 5.1$ Hz, OCHO); 6.90* (d, 1H, $J=7.6$ Hz, HCN); 7.23-7.32 (m, 5H, H_{arom}); 7.53 (d, 1H, $J=6.7$ Hz, HCN); 8.75, 9.51* (sa, 1H, OH).

RMN-¹³C (δ , ppm) (proporción de diastereoisómeros 3:1, *diastereoisómero minoritario): 36.6* (CHCH₂); 37.3, 37.8* (CHCH₂); 42.0 (CHCH₂); 64.8, 64.9, 65.0*, 65.1* (OCH₂CH₂O); 102.5, 102.7* (OCHO); 123.6, 126.9*, 127.1, 127.8*, 127.9, 128.8*, 128.8, 134.2* (C_{arom}-H); 140.1, 140.3* (C_{arom}-C); 153.3, 153.5* (CN).

IR (film), cm⁻¹: 3370 (OH), 1726, 1601 (CN).

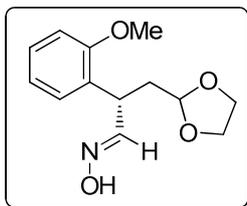
EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 116 (10), 133 (20), 142 (124), 144 (100), 160 (31), 205 (31), 222 [(6, M + H)⁺].

EMAR: Calculado para $[C_{12}H_{15}NO_3]^+$: 221.1135. Encontrado: 222.1130 (M + H)⁺.

ee: 90% Calculado por **HPLC** para las condiciones óptimas de separación de los enantiómeros de ambos diastereoisómeros: Chiralpak IA, 1.00mL/min, hexano/*i*-PrOH 90:10. Diastereoisómero A: isómero mayoritario $t_R=19.1$ min, isómero minoritario $t_R=20.7$ min. Diastereoisómero B: isómero mayoritario $t_R=21.9$ min, isómero minoritario $t_R=22.7$ min.

(*S,E*)-3-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-(2-metoxifenil)propanal oxima (55k).

El compuesto **55k** (0.054g, 0.22mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general añadiendo la hidroxilamina (0.071g, 1.02mmol) y carbonato sódico (0.115g, 1.08mmol) sobre una disolución del acetal **53k** (0.138g, 0.33mmol) en metanol, obteniéndose la oxima tras cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 6:4).



Rendimiento: 65 %.

$[\alpha]_D^{20}$: +20.3 (c=0.77, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): 2.13 (ddd, 1H, $J=13.9, 7.6, 4.6$ Hz, CHCH_AH_B); 2.29 (ddd, 1H, $J=13.7, 7.8, 5.6$ Hz CHCH_AH_B); 3.81-3.95 (m, 7H, OCH₂CH₂O + OCH₃);

4.08-4.23 (m, 1H, CHCN); 4.81 (t, 1H, $J=5.0\text{Hz}$, OCHO); 6.82-7.38 (m, 4H, H_{arom}); 7.63 (d, 1H, $J=6.6\text{Hz}$, HCN); 7.96 (sa, 1H, OH).

RMN- ^{13}C (δ , ppm): 36.1 (CHCH_2); 37.1 (CHCH_2); 55.4 (CH_3); 64.7, 64.9 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 102.9 (OCHO); 110.9, 120.8, 128.3, 128.4 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$); 128.9 ($\text{C}_{\text{arom-C}}$); 153.4 (CN); 157.0 ($\text{C}_{\text{arom-O}}$).

IR (film), cm^{-1} : 3392 (OH), 1611 (CN).

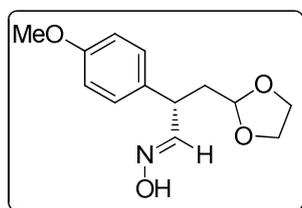
EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 125 (16), 146 (27), 162 (30), 174 (100), 190 (15), 207 (65), 219 (28), 235 (75), 252 [8, ($\text{M} + \text{H}$) $^+$].

EMAR: Calculado para $[\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4]^+$: 251.1236. Encontrado: 252.1243 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

ee: 94%. Calculado por **HPLC**: Chiralpak IA, 1.20mL/min, hexano/*i*-PrOH gradiente lineal 100:0-90:10 en 20 minutos. Enantiómero mayoritario: $t_{\text{R}}=160.29\text{min}$. Enantiómero minoritario: $t_{\text{R}}=182.3\text{min}$.

(S)-3-(1,3-dioxolan-2-il)-2-(4-metoxifenil)propanal oxima (55I).

El compuesto **55I** (0.060g, 0.24mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general añadiendo la hidroxilamina (0.071g, 1.02mmol) y carbonato sódico (0.115g, 1.08mmol) sobre una disolución del acetal **53I** (0.140g, 0.34mmol) en metanol, obteniéndose la oxima tras cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 7:3).



Rendimiento: 71 %.

$[\alpha]_D^{20}$: +30.4 (c=0.89, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): 2.06 (ddd, 1H, $J=13.9, 7.6, 4.6$ Hz, CHCH_AH_B); 2.25 (ddd, 1H, $J=13.7, 7.8, 5.6$ Hz CHCH_AH_B); 3.79-3.95 (m, 8H, CH + OCH₂CH₂O + OCH₃); 4.81 (t, 1H, $J=5.0$ Hz, OCHO); 6.87 (d, $J=5.8$ Hz, 2H_{arom} meta); 7.20 (d, $J=9.4$ Hz, 2H_{arom} orto); 7.50 (d, 1H, $J=6.3$ Hz, HCN); 7.88 (sa, 1H, OH).

RMN-¹³C (δ, ppm): 37.5 (CHCH₂); 41.2 (CHCH₂); 55.3 (CH₃); 64.8, 64.9 (OCH₂CH₂O); 102.6 (OCHO); 114.2, 128.9 (C_{arom}-H); 131.9 (C_{arom}-C); 153.7 (CN); 158.6 (C_{arom}-O).

IR (film), cm⁻¹: 3384 (OH), 1716 (CN).

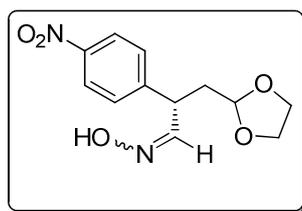
EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 146 (75), 162 (18), 175 (77), 202 (12), 235 (100), 252 [10, (M + H)⁺].

EMAR: Calculado para [C₁₃H₁₇NO₄]⁺: 251.1236. Encontrado: 252.1247 (M + H)⁺.

ee: 94%. Calculado por **HPLC**: Chiralpak IA, 1.00mL/min, hexano/*i*-PrOH 90:10. Enantiómero mayoritario: $t_R=28.25$ min. Enantiómero minoritario: $t_R=21.98$ min.

(S)-3-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-(4-nitrofenil)propanal oxima (55p).

El compuesto **55p** (0.037g, 0.08mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general añadiendo la hidroxilamina (0.048g, 0.70mmol) y carbonato sódico (0.079g, 0.75mmol) sobre una disolución del acetal **53p** (0.100g, 0.23mmol) en metanol, obteniéndose la oxima tras cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 6:4).



Rendimiento: 60 %.

$[\alpha]_D^{20}$: +21.0 (c=0.77, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ , ppm) (proporción de diastereoisómeros 10:8, *diastereoisómero minoritario): 2.14-2.24 (m, 2H, CHCH₂); 3.83-3.96 (m, 5H, OCH₂CH₂O + CHCH₂); 4.66*, 4.83 (t, 1H, $J=15.0, 7.0$ Hz, OCHO); 6.91*, 7.45 (d, 1H, $J=7.2$ Hz, HCN); 7.46, 7.53* (d, 1H, $J=8.7$ Hz, H_{arom} orto); 7.91 (sa, 1H, OH); 8.17, 8.20* (d, 1H, $J=8.7$ Hz, H_{arom} meta).

RMN-¹³C (δ , ppm): 36.5 (CHCH₂); 37.6 (CHCH₂); 65.0, 65.1 (OCH₂CH₂O); 102.2 (OCHO); 123.9, 128.7 (C_{arom}-H); 148.1 (C_{arom}-C); 152.2 (HCN).

IR (film), cm⁻¹: 3300 (OH), 1520 (NO₂ asim), 1346 (NO₂ sim), 1597 (CN).

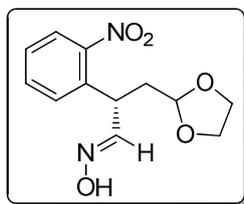
EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 131 (20), 159 (10), 189 (21), 205 (48), 249 (100), 267 [29, (M + H)⁺].

EMAR: Calculado para [C₁₂H₁₄N₂O₅]⁺: 266.0981. Encontrado: 267.0984 (M + H)⁺.

ee: 90%. Calculado por **HPLC** para las condiciones óptimas de separación de los enantiómeros de ambos diastereoisómeros: Chiralpak AD-H, 1.00mL/min, hexano/*i*-PrOH 90:10. Diastereoisómero A: isómero mayoritario t_R=58.5min. Isómero minoritario t_R=46.96min. Diastereoisómero B: isómero mayoritario t_R=60.51min, isómero minoritario t_R=75.68min.

(*S,E*)-3-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-(2-nitrofenil)propanal oxima (55o).

El compuesto **55o** (0.026g, 0.10mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general añadiendo la hidroxilamina (0.034g, 0.049mmol) y carbonato sódico (0.055g, 0.51mmol) sobre una disolución del acetal **53o** (0.070g, 0.16mmol) en metanol, obteniéndose la oxima tras cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 7:3).



Rendimiento: 60 %.

$[\alpha]_D^{20}$: +20.9 (c=0.67, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): 2.12-2.21 (m, 1H, CHCH_AH_B); 2.37-2.45 (m, 1H, CHCH_AH_B); 3.73-3.95 (m, 4H, OCH₂CH₂O); 4.44-4.51 (m, 1H, CHCH₂); 4.86 (t, 1H, *J*=4.5Hz, OCHO); 7.32-7.65 (m, 4H, H_{arom}); 7.82 (d, 1H, *J*=8.4Hz, HCN).

RMN-¹³C (δ, ppm): 36.1 (CHCH₂); 36.7 (CHCH₂); 64.8, 64.9 (OCH₂CH₂O); 102.3 (OCHO); 124.4, 127.9, 130.1, 132.8 (C_{arom}-H); 134.9 (C_{arom}-C); 152.2 (HCN).

IR (film), cm⁻¹: 3369 (OH), 1520 (NO₂ asim), 1348 (NO₂ sim), 1598 (CN).

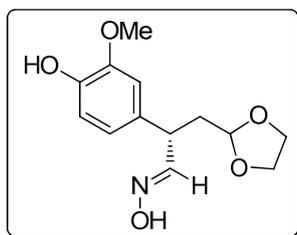
EM (IQ) *m/z* (abundancia relativa): 131 (63), 159 (36), 189 (33), 205 (53), 249 (100), 251 (96), 267 [55, (M + H⁺)].

EMAR: Calculado para [C₁₂H₁₄N₂O₅]⁺: 266.0981. Encontrado: 267.0991 (M + H)⁺.

ee: 86%. Calculado por **HPLC**: Chiralpak AD-H, 1.00mL/min, hexano/*i*-PrOH 90:10. Isómero mayoritario: *t*_R=35.10min. Isómero minoritario: *t*_R=42.72min.

(*S,E*)-3-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)propanal oxima (55n).

El compuesto **55n** (0.059g, 0.13mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general añadiendo la hidroxilamina (0.069g, 0.98mmol) y carbonato sódico (0.098g, 0.92mmol) sobre una disolución del acetal **53n** (0.145g, 0.31mmol) en metanol, obteniéndose la oxima tras cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 7:3).



Rendimiento: 72 %.

$[\alpha]_D^{20}$: +17.6 (c=1.04, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ, ppm): 2.08-2.12 (m, 1H, CHCH_AH_B); 2.18-2.23 (m, 1H, CHCH_AH_B); 3.69-3.79 (m, 1H, CHCH₂); 3.92 (s, 3H, OCH₃); 3.86-3.96 (m, 4H, OCH₂CH₂O); 4.82 (t, 1H, *J*=5.0Hz, OCHO); 5.67 (sa, 1H, OHPh); 7.60-7.87 (m, 3H_{arom}); 7.49 (d, 1H, *J*=6.4Hz, HCN); 7.83 (sa, 1H, OHN).

RMN-¹³C (δ, ppm): 37.4 (CHCH₂); 41.7 (CHCH₂); 55.9 (OCH₃); 64.8, 64.9 (OCH₂CH₂O); 102.5 (OCHO); 110.4, 114.6, 120.6 (C_{arom}-H); 131.7 (C_{arom}-C); 144.7 (C_{arom}-OMe); 146.7 (C_{arom}-OH); 152.2 (HCN).

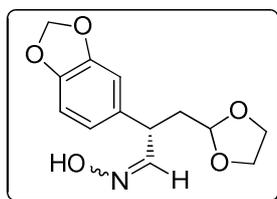
IR (film), cm⁻¹: 3370 (OH), 1527 (NO₂ asim), 1345 (NO₂ sim), 1596 (CN).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 150 (40); 175 (20); 189 (100); 206 (26), 249 (100), 251 (93), 268 [12, (M + H)⁺].

EMAR: Calculado para [C₁₃H₁₇NO₅]⁺: 267.1105. Encontrado: 268.1187 (M + H)⁺.

(S)-3-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-(3,4-metilendioxfenil)propanal oxima (55ñ).

El compuesto **55ñ** (0.047g, 0.18mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general añadiendo la hidroxilamina (0.057g, 0.80mmol) y carbonato sódico (0.073g, 0.69mmol) sobre una disolución del acetal **53ñ** (0.100g, 0.23mmol) en metanol, obteniéndose la oxima tras cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 6:4).



Rendimiento: 75 %.

RMN-¹H (δ, ppm) (proporción de diastereoisómeros 7:2, *diastereoisómero minoritario): 2.01-2.25 (m, 2H, CHCH_AH_B); 3.71 (dd, 1H, J=14.0, 7.5Hz, CHCH₂); 3.77-4.00 (m, 4H, OCH₂CH₂O); 4.49* (dd, 1H, J=15.2, 7.6Hz CHCH₂); 4.82 (dd, 1H, J=10.0, 4.7Hz, OCHO); 5.92 (s, 2H, OCH₂O); 6.66-6.93 (m, 4H, 3H_{arom} + HCN*); 7.49 (d, 1H, J=6.4Hz, HCN); 8.13, 8.52* (sa, 1H, OHN).

RMN-¹³C (δ , ppm) (proporción de diastereoisómeros 7:2, *diastereoisómero minoritario): 37.4, 37.8* ($\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 41.7 ($\underline{\text{C}}\text{HCH}_2$); 64.8, 64.9, 65.1* ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$); 100.9, 101.0* (OCH_2O); 102.5, 102.6* (OCHO); 108.2, 108.3*, 108.5, 108.6*, 120.7, 121.0* ($\text{C}_{\text{arom}}\text{-H}$); 133.7, 134.0* ($\underline{\text{C}}_{\text{arom}}\text{-C}$); 146.4, 146.6*, 147.9, 148.0* ($\text{C}_{\text{arom}}\text{-O}$); 153.3, 153.7* (HCN).

IR (film), cm^{-1} : 3358 (OH), 1607 (CN).

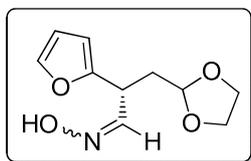
EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 160 (23), 186 (64), 233 (14), 249 (100), 266 [5, ($\text{M} + \text{H}$)⁺].

EMAR: Calculado para $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_5]^+$: 265.1010. Encontrado: 266.1024 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

ee: 90%. Calculado por **HPLC** para el diastereoisómero mayoritario: Chiralpak AD-H, 1.00mL/min, hexano/*i*-PrOH 90:10. Isómero mayoritario: t_{R} =43.79. min. Isómero minoritario, t_{R} =34.16.

(R)-3-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-(furan-2-il)propanal oxima (55m).

El compuesto **55m** (0.068g, 0.32mmol) se preparó siguiendo el procedimiento general añadiendo la hidroxilamina (0.095g, 1.37mmol) y carbonato sódico (0.136g, 1.29mmol) sobre una disolución del acetal **53m** (0.160g, 0.43mmol) en metanol, obteniéndose la oxima tras cromatografía flash en columna (hexanos/AcOEt 7:3).



Rendimiento: 75 %.

RMN-¹H (δ , ppm) (proporción de diastereoisómeros 3:1, *diastereoisómero minoritario): 2.12-2.26 (m, 1H, CHCH₂); 3.83-3.96 (m, 5H, OCH₂CH₂O + CHCH₂); 4.66-4.71* (m, CHCH₂); 4.87-4.92 (m, 1H, OCHO); 6.12 (s, 1H, OCCHCH); 6.30 (s, 1H, OCCHCHCH); 6.84* (d, 1H, $J=7.5$ Hz, HCN); 7.35 (s, 1H, OCHCH); 7.48 (d, 1H, $J=6.5$ Hz, HCN); 8.22, 8.61* (sa, 1H, OH).

RMN-¹³C (δ , ppm): 36.3 (CHCH₂); 36.8 (CHCH₂); 64.8, 64.9 (OCH₂CH₂O); 102.3, 102.5* (OCHO); 106.1*, 106.3 (OCCH); 110.2*, 110.3 (OCCHCH); 141.8*, 142.1 (OCHCH); 152.7*, 153.0 (C_{arom}-C); 150.8*, 151.1 (HCN).

IR (film), cm⁻¹: 3369 (OH), 1520 (NO₂ asim), 1348 (NO₂ sim), 1726 (CN).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 131 (63); 159 (36); 189 (33); 205 (53), 249 (100), 251 (96), 267 [55, (M + H)⁺].

EMAR: Calculado para [C₁₂H₁₄N₂O₅]⁺: 266.0981. Encontrado: 267.0991. (M + H)⁺.

ee: 80%. Calculado por **HPLC** para las condiciones óptimas de separación de los enantiómeros de ambos diastereoisómeros: Chiralpak IA, 1.00mL/min, hexano/*i*-PrOH gradiente lineal 100:0-80:20 en 20 minutos. Diastereoisómero A:

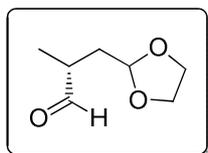
isómero mayoritario $t_R=43.47\text{min}$, isómero minoritario $t_R=45.27\text{min}$.
Diastereoisómero B: isómero mayoritario $t_R=47.84\text{min}$, isómero minoritario $t_R=49.15\text{min}$.

7.3 Obtención de aldehídos.

Procedimiento general:

Sobre una disolución de la oxima correspondiente en CH_2Cl_2 se burbujeó O_3 a -78°C durante 15-20 minutos. Tras eliminar el exceso de O_3 mediante el burbujeo de Ar, se evaporó el disolvente a presión reducida e inmediatamente se purificó el crudo de reacción por cromatografía flash en columna obteniéndose los aldehídos **54**.

(R)-3-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-metilpropanal (54a).



Rendimiento: 68 %.

$[\alpha]_D^{20}$: -11.0 ($c=0.39$, CHCl_3). $[\alpha]_D^{20}$ _{Bib.}: -14.7 ($c=1.33$, CHCl_3).¹⁵

¹⁵ Clive, D. L. J.; Murthy, K. S. K.; Wee, A. G. H.; Prasad, J. S.; da Silva, G. V. J.; Majewski, M.; Anderson, P. C.; Evans, C. F.; Haugen, R. D.; Heerze, L. D.; Barrie, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3018. Valor facilitado por el autor del artículo.

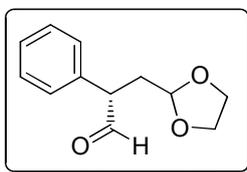
RMN-¹H (δ , ppm): 1.14 (d, 3H, $J=7.2$ Hz, CH₃); 1.73 (ddd, 1H, $J=14.4$, 5.1, 4.3Hz, CHCH_AH_B); 2.14 (ddd, 1H, $J=14.5$, 8.0, 4.4Hz, CHCH_AH_B); 2.56-2.63 (m, 1H, CHCH₂); 3.83-3.89 (m, 4H, OCH₂CH₂); 4.97 (t, 1H, $J=4.3$ Hz, OCHO); 9.59 (d, 1H, $J=2.1$ Hz, CHO).

RMN-¹³C (δ , ppm): 14.2 (CH₃); 34.9 (CHCH₂); 64.8, 65.0 (OCH₂CH₂O); 102.5 (OCHO); 204.0 (CO).

IR (film), cm⁻¹: 1690 (CO).

ee: 90%. Calculado por **HPLC**: Chiralpak AD-H, 1.00mL/min, hexano/*i*-PrOH 90:10. Enantiómero mayoritario: $t_R=8.77$ min. Enantiómero minoritario: $t_R=6.54$ min.

(S)-3-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-fenilpropanal (54j).



Rendimiento: 60 %.

$[\alpha]_D^{20}$: +106.6 ($c=0.67$, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ , ppm): 2.09 (ddd, 1H, $J=14.2$, 6.5, 3.6Hz, CHCH_AH_B); 2.53 (ddd, 1H, $J=13.6$, 8.2, 5.4Hz, CHCH_AH_B); 3.78-3.99 (m, 5H, CHCH₂ + OCH₂CH₂); 4.90 (dd, 1H, $J=5.2$, 3.7Hz, OCHO); 7.21-7.39 (m, 5H, H_{arom}); 9.63 (d, 1H, $J=2.0$ Hz, CHO).

RMN-¹³C (δ , ppm): 34.0 (CHCH₂); 53.4 (CHCH₂); 64.9, 65.0 (OCH₂CH₂O); 102.3 (OCHO); 127.7, 129.7, 129.1 (C_{arom}-H); 135.7 (C_{arom}-C); 199.4 (CHO).

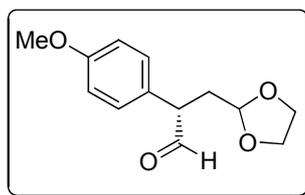
IR (film), cm⁻¹: 1733 (CO).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 73 (15), 117 (45), 145 (100), 163 (50), 189 (40), 207 [15, (M + H)⁺].

EMAR: Calculado para [C₁₂H₁₄O₃]⁺: 206.1021. Encontrado: 207.1014 (M + H)⁺.

ee: 90%. Calculado por **HPLC**: Chiralpak AD-H, 1.00mL/min, hexano/*i*-PrOH 90:10. Enantiómero mayoritario: t_R=7.34min. Enantiómero minoritario: t_R=7.87min.

(S)-3-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-(4-metoxifenil)propanal (54I).



Rendimiento: 65 %.

[α]_D²⁰: +66.6 (c=1.00, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ , ppm): 2.05 (ddd, 1H, *J*=14.3, 6.6, 3.6Hz, CHCH_AH_B); 2.48 (ddd, 1H, *J*=13.5, 8.2, 5.4Hz, CHCH_AH_B); 3.73-3.99 (m, 8H, CHCH₂ + OCH₂CH₂)

+ OCH₃); 4.89 (dd, 1H, *J*=5.2, 3.7Hz, OCHO); 6.90 (d, 2H, *J*=8.6Hz, H_{arom} orto); 7.13 (d, 2H, *J*=8.6Hz, H_{arom} meta); 9.59 (d, 1H, *J*=2.0Hz, CHO).

RMN-¹³C (δ, ppm): 34.0 (CH₂); 53.1 (CH₂); 55.1 (OCH₃); 64.9, 65.0 (OCH₂CH₂O); 102.3 (OCHO); 114.6 (C_{arom}-H, orto); 126.0 (C_{arom}-C); 129.8 (C_{arom}-H, meta); 159.1 (C_{arom}-O); 199.4 (CHO).

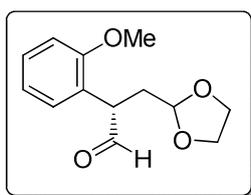
IR (film), cm⁻¹: 1701 (CO).

EM (IQ) *m/z* (abundancia relativa): 121 (12), 134 (22), 147 (53), 174 (76), 175 (100), 193 (69), 237 [43, (M + H)⁺].

EMAR: Calculado para [C₁₃H₁₆O₄]⁺: 236.1127. Encontrado: 237.1131 (M + H)⁺.

ee: 94%. Calculado por **HPLC**: Chiralpak IA, 0.80mL/min, hexano/*i*-PrOH 90:10. Enantiómero mayoritario: *t_R*=27.06min. Enantiómero minoritario: *t_R*=30.77min.

(S)-3-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-(2-metoxifenil)propanal (54k).



Rendimiento: 65 %.

[α]_D²⁰: +152.5 (c=0.98, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (δ , ppm): 2.05 (ddd, 1H, $J=14.3$, 6.6, 3.6Hz, CHCH_AH_B); 2.48 (ddd, 1H, $J=13.5$, 8.2, 5.4Hz, CHCH_AH_B); 3.79-3.97 (m, 8H, CHCH₂ + OCH₂CH₂ + OCH₃); 4.89 (dd, 1H, $J=5.2$, 3.7Hz, OCHO); 6.81-7.30 (m, 5H, H_{arom}); 9.65 (s, 1H, CHO).

RMN-¹³C (δ , ppm): 32.6 (CHCH₂); 49.4 (CHCH₂); 55.4 (OCH₃); 64.8, 64.9 (OCH₂CH₂O); 102.8 (OCHO); 111.9, 121.0, 128.9, 130.4 (C_{arom}-H); 125.7 (C_{arom}-C); 157.2 (C_{arom}-O); 200.6 (CHO).

IR (film), cm⁻¹: 1730 (CO).

EM (IQ) m/z (abundancia relativa): 128 (9), 147 (40), 175 (100), 219 (12), 237 [6, (M + H)⁺].

EMAR: Calculado para [C₁₃H₁₆O₄]⁺: 236.1127. Encontrado: 237.1139 (M + H)⁺.

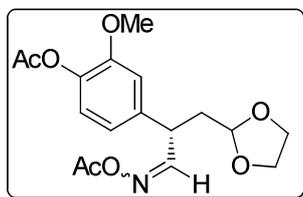
ee: 94%. Calculado por **HPLC:** Chiralpak AD-H, 1.00mL/min, hexano/*i*-PrOH 90:10. Enantiómero mayoritario: t_R=40.75min. Enantiómero minoritario: t_R=47.34min.

7.4 Síntesis de 56. Medida del ee de 55n.

(R)-3-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-(4-acetoxi-3-metoxifenil)propanal acetoxioxima (56).

Procedimiento:

Sobre una disolución de DMAP (0.1eq) y la oxima **55n** (0.085, 0.32mmol) en diclorometano anhidro (3mL) a temperatura ambiente se adicionó anhídrido acético (0.086mL, 0.91mmol). Tras 5 horas de agitación, se adicionó H₂O (4mL), se separaron las fases y la fase orgánica se extrajo con CH₂Cl₂ (3x5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se sometió a purificación por cromatografía líquida flash en columna (hexanos/AcOEt 7:3).



RMN-¹H (δ, ppm): 2.89-2.36 (m, 1H, CHCH₂); 2.11 (s, 3H, COCH₃); 2.28 (s, 3H, COCH₃); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 3.83-3.99 (m, 5H, OCH₂CH₂O + CHCH₂); 4.88-4.91 (m, 1H, OCHO); 6.80-6.99 (m, 3H, H_{arom}); 7.72 (d, 1H, J=7.6Hz, HCN).

RMN-¹³C (δ, ppm): 19.5 (COCH₃); 20.6 (COCH₃); 36.7 (CHCH₂); 41.4 (CHCH₂); 55.9 (OCH₃); 64.8, 65.1 (OCH₂CH₂O); 102.1 (OCHO); 112.3, 119.7,

123.2 (C_{arom}-H); 137.5 (C_{arom}-C); 139.1 (C_{arom}-OMe); 151.4 (C_{arom}-OH); 160.2 (HC=N); 168.5, 168.9 (CO).

ee: 96%. Calculado por **HPLC** para el diastereoisómero mayoritario: Chiralcel OJ-H, 1.00mL/min, hexano/*i*-PrOH 90:10. Isómero mayoritario: $t_R=30.85$ min. Isómero minoritario: $t_R=27.06$ min.

Anexo

Abreviaturas, símbolos y siglas

a	Aceptor
Å	Angstrom
Ac	Acetilo, acilo
AcOEt	Acetato de etilo
Alq	Alquilo
Ar	Arilo
atm	Atmósfera
Bibl.	Bibliografía
BSA	Anhídrido bencenoselénico
Bn	Bencilo
Bt	Benzotriazol-1-il
<i>n</i>-Bu	<i>n</i> -Butilo
<i>t</i>-Bu	<i>tert</i> -Butilo
c	Concentración (expresada en g/100mL)/concentrado
°C	Grados centígrados
C_{arom}	Carbono aromático
Cat	Catalizador
Cb	Carbazol-1-il
ccf	Cromatografía en capa fina
C. D.	Disco compacto
CI	Ionización química
cm	Centímetros
Cuant.	Cuantitativo
δ	Desplazamiento químico
d	Doblete, dador
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano

DBU	1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno
dd	Doble doblete
ddd	Doble doblete de dobletes
dt	Doble triplete
DEPT	Distortionless Enhancement by Polariton Transfer
DMAP	<i>N,N</i> -Dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Dte.	Disolvente
E	Electrófilo
EA	Equivalente de acilo
ee	Exceso enantiomérico
ed	Exceso diastereomérico
Eds.	Editores
EM	Espectrometría de masas
EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución
ent.	Enantiómero
Entr.	Entrada de tabla
epi	Epímero
eq.	Equivalente
Et	Etilo
EtOH	Etanol
eV	Electrón voltio
EWG	Grupo electroattractor
g	Gramos
GC	Cromatografía de gases
Gp	Grupo protector
h	Horas
H_{arom}	Hidrógeno aromático
HMPA	Hexametilfosforoamida
HOMO	Orbital molecular ocupado de mayor energía
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución

Hz	Hercios
IBX	Ácido 2-iodoxibenzoico
IE	Impacto electrónico
IQ	Ionización química
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
L*	Ligando quirral
LAB	Amidoborohidruro de litio
LAH	Hidruro de litio y aluminio
LDA	Diisopropilamiduro de litio
LHMDS	Bis(trimetilsilil)amiduro de litio
LUMO	Orbital molecular desocupado de menor energía
m	Multiplete o metros
M	Concentración molar o metal
M⁺	Ión molecular
MCPBA	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
Me	Metilo
MeOH	Metanol
mg	Miligramos
MHz	Megahercios
min	Minutos
mL	Mililitros
mm	Milímetros
mmol	Milimoles
MMPP	Monoperoxiftalato de magnesio
Ms	Mesilo
m/z	relación masa/carga
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -Clorosuccinimida
nd	No determinado
NHC	Carbeno <i>N</i> -heterocíclico
nm	Nanómetros

Nu	Nucleófilo
OAc	Acetato
Obs.	Observado
Organocat*	Catalizador orgánico quiral
OTf	Triflato
P.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
<i>i</i>-Pr	<i>iso</i> -Propilo
<i>i</i>-PrOH	<i>iso</i> -Propanol
<i>n</i>-Pr	<i>n</i> -Propilo
R	Grupo alquilo (si no se indica lo contrario)
RAMP	(<i>R</i>)- <i>N</i> -amino-2-(metoxifenil)pirrolidina
rd	Relación diastereomérica
Reac.	Reacción
Ref.	Referencia
Rdto.	Rendimiento
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	Singlete
sa	Señal ancha
SAMP	(<i>S</i>)- <i>N</i> -amino-2-(metoxifenil)pirrolidina
sat	Disolución acuosa saturada
t	Triplete, tiempo
T	Temperatura
ta	Temperatura ambiente
td	Triplete de dobletes
TBDPS	<i>tert</i> -Butildifenilsililo
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBS, TBMS	<i>tert</i> -Butildimetilsililo
TMSOTf	Triflato de trimetilsililo
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetrametiltetilendiamina
TFA	Ácido trifluoroacético

THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsililo
TMP	2,2,6,6-Tetrametilpiperidina
TOF	Analizador de tiempo de vuelo
Tol	Tolilo
t_R	Tiempo de retención
Ts	Tosilo
<i>p</i>-TSA	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
<i>vs</i>	Versus
X	Halógeno, heteroátomo
λ	Longitud de onda
μL	Microlitros
