



Universidad del País Vasco
Euskal Herriko Unibertsitatea

KIMIKA ZIENTZIEN FAKULTATEA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea

Facultad de Ciencias Químicas/Kimika Zientzien Fakultatea

Grado en Química

TRABAJO FIN DE GRADO

Bases de Schiff de la *o*-nitroanilida de la glicina como pronucleófilos en reacciones aldólicas promovidas por Bases de Brønsted bifuncionales: Síntesis enantioselectiva de β -hidroxi α -aminoácidos

Autor/a: Ricardo Rodríguez Urretavizcaya

Dirigido por: Silvia Vera y Antonia Mielgo

San Sebastián, julio de 2020

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

Abreviaturas y acrónimos

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

AcOEt	Acetato de etilo
BB	Base de Brønsted
BB*	Base de Brønsted quirál
BS	Base de Schiff
CSA	Ácido (S)-canforsulfónico
DCM	Diclorometano
DFT	<i>Density Functional Theory</i>
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMP	Dimetoxipropano
DMSO	Dimetilsulfóxido
dr	Relación diastereomérica
ee	Exceso enantiomérico
h	Horas
Hex	Hexano
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución (High Pressure Liquid Chromatography)
Et ₂ O	Éter dietílico
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol
MeOH	Metanol
Min.	Minutos
NMM	<i>N</i> -metilmorfolina
P.f.	Punto de fusión

Py	Piridina
Rdto.	Rendimiento
RMN	Resonancia magnética nuclear
t.amb	Temperatura ambiente
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina (Thin Layer Chromatography)

ÍNDICE

Resumen	7
1. Introducción	9
1.1 Alfa-aminoácidos	9
1.2 Bases de Schiff derivadas de la glicina para la síntesis asimétrica de α -aminoácidos	10
2. Antecedentes del grupo de investigación	16
3. Objetivos	23
4. Discusión y resultados.....	27
4.1 Síntesis del catalizador C6.....	27
4.2 Síntesis de los pronucleófilos.....	29
4.3 Reacciones racémicas y asimétricas	33
4.4 Transformación de aductos.....	37
4.4.1 Hidrólisis del grupo imina en los aldeos	37
4.4.2 Escisión de la anilida en los aldeos.....	38
5. Conclusiones	41
6. Experimental	45
6.1 Materiales y técnicas empleadas	45
6.1.1 Materiales.....	45
6.1.2 Técnicas.....	45
6.2 Preparación del catalizador ureidopeptídico	48
6.3 Preparación de Nucleófilos: Cetimina y aldimina de la <i>o</i> -nitroanilida de la glicina	52
6.4 Reacciones aldólicas racémicas y asimétricas	56
6.4.1 Reacciones Asimétricas	56
6.4.2 Reacciones Racémicas:.....	59
6.5 Transformaciones de los aldeos	61
7. Espectros de RMN representativos	65
8. Cromatogramas de HPLCs:.....	81

Resumen:

El Trabajo de Fin de Grado que aquí se presenta ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica I de la Facultad de Químicas de San Sebastián bajo la supervisión de las doctoras Silvia Vera Salas y M^a Antonia Mielgo Vicente. Este proyecto se sitúa en el marco de la química orgánica, más concretamente en el ámbito de la organocatálisis asimétrica. En él se ha explorado la utilidad de las bases de Schiff de la o-nitroanilida de la glicina como nuevos pronucleófilos en reacciones aldólicas enantioselectivas previamente desarrolladas por el grupo de investigación y promovidas por Bases de Brønsted bifuncionales con el fin de acceder a β -hidroxi- α -aminoácidos enantioméricamente puros. Más específicamente se ha explorado la extensión a aldehídos aromáticos y propargílicos, que apenas habían sido investigados previamente en este tipo de reacciones. Asimismo, se han explorado también transformaciones en los aductos de reacción. Aunque se requiere optimización, los resultados preliminares muestran que la reacción funciona tanto con benzaldehído como con el aldehído fenilpropargílico obteniéndose los aductos en general con rendimientos de moderados a buenos, aunque con moderada estereoselectividad. Por otra parte los aldoles derivados del hidrocinaldehído pueden hidrolizarse para obtener los correspondientes aminoalcoholes libres y pueden también escindir-se en la funcionalidad amida para proporcionar los ácidos carboxílicos *N,O*-protegidos, aunque estas transformaciones requieren todavía de investigación y optimización posterior. De cualquier modo, estos resultados validan la nueva metodología para acceder a ambos diastereoisómeros de β -hidroxi α -aminoácidos de forma enantiopura, así como la elevada versatilidad funcional de los aductos de reacción.

Summary:

The End-of-Degree work that is here presented has been developed at the Department of Organic Chemistry I at the Faculty of Chemistry in San Sebastian under the guidance of Dr. Silvia Vera Salas and Dr. M^a Antonia Mielgo Vicente. This project belongs to the area of the organic chemistry, and more accurately to the field of asymmetric organocatalysis. The main goal has been to explore the utility of glycine o-nitroanilide Schiff bases as pronucleophiles in enantioselective aldol reactions catalyzed by bifunctional Brønsted bases previously developed by the group with the aim of obtaining enantiomerically pure β -hydroxy- α -amino acids. More specifically, the nearly unexplored in this reaction aromatic and propargylic aldehydes have been studied. Likewise, some transformations in the aldol reaction products have also been explored. Although

optimization is required, preliminary results show that the reaction works with both benzaldehyde and phenylpropargyl aldehyde as the corresponding adducts are obtained in general with moderate to good yields, albeit with moderate stereoselectivity. On the other hand, aldols derived from hydrocinamaldehyde can be hydrolyzed to obtain the corresponding free amino alcohols and their amide functionality can also be cleaved to provide *N,O*-protected carboxylic acids, although these transformations still require further investigation and optimization. In any case, these results validate the new methodology to access both diastereoisomers of β -hydroxy α -amino acids in an enantiopure form, as well as the high functional versatility of the reaction adducts.

1. Introducción

1.1 Alfa-aminoácidos

El alto interés biológico de los α -aminoácidos se debe en gran medida a ser las unidades monoméricas de las proteínas (*L*-aminoácidos, Figura 1). Por otra parte, una característica que los hace especialmente interesantes en el ámbito de la síntesis asimétrica es el hecho de formar parte del “*Chiral-pool*”: compuestos enantioméricamente puros, relativamente baratos y que se puedan obtener de fuentes naturales.^[1]

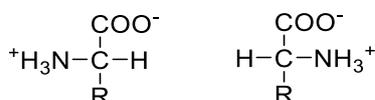


Figura 1. Representación general de *L*- α -aminoácido (izquierda) y *D*- α -aminoácido (derecha).

Además de ser elementos estructurales presentes en muchos compuestos naturales y no naturales, los α -aminoácidos son también moléculas de interés en catálisis asimétrica. Su gran capacidad de funcionalización, los convierte en eslabones sintéticos asimétricos de gran relevancia, sobre todo como precursores en síntesis de catalizadores^[2] y en el desarrollo de nuevos métodos para modificación de antibióticos y proteínas.^[3] A pesar de que un gran número de ellos se pueda extraer de medios naturales, existe una demanda global muy grande por parte de industrias como la farmacéutica. La síntesis artificial de estos compuestos tanto naturales como no naturales en forma enantioméricamente pura es por lo tanto necesaria a la par que importante.^[4]

En este contexto la síntesis asimétrica^[5] proporciona las herramientas necesarias

¹ *Química Farmacéutica I*; Escalano, C.; Camps, P.; Vázquez, S.; Universitat de Barcelona, Barcelona, **2009**

² a) *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry: Building Blocks, Catalysis and Coupling Chemistry*, A. B. Hughes Ed.; Wiley-VCH, **2011**

³ a) J. T. Ngo; D. A Tirrell, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 677. b) O. Boutureira; G. J. Bernardes, L. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2174. .

⁴ a) *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry: Building Blocks, Catalysis and Coupling Chemistry*, A. B. Hughes Ed.; Wiley-VCH, **2011**; b) *Asymmetric Synthesis and Application of α -Amino Acids*; Soloshonok, V. A.; Izawa, K., Eds.; American Chemical Society: Washington DC, **2009**.

⁵ Para más información sobre síntesis asimétrica, ver: a) *Principles of Asymmetric Synthesis 2nd Edition*, R. E. Gawley; J. Aube, Pergamon Press, Oxford, **2012**. b) *Asymmetric Synthesis II: More Methods and Applications*, Eds. M. Christmann; S. Bräse, Wiley-VHC, Weinheim, Germany, **2012**.

para la obtención de compuestos enantioméricamente puros con gran eficiencia. En este campo se han desarrollado diferentes estrategias para tal fin; y entre todas ellas, la catálisis asimétrica^[6] se ha revelado en los últimos años como una de las opciones más eficientes y atractiva. En este caso, los compuestos enantiopuros se obtienen a partir de sustratos aquirales mediante el empleo de un catalizador quiral que, en cantidades subestequiométricas, controla la estereoselectividad de los procesos. Entre los distintos tipos de catálisis asimétrica desarrollados hasta la fecha, aquella que utiliza bases de Brønsted (BB) quirales (BB*)^[7] ha crecido significativamente durante los últimos años. Es en esta área en la que se enmarca el presente trabajo.

1.2 Bases de Schiff derivadas de la glicina para la síntesis asimétrica de α -aminoácidos

Se han documentado diferentes metodologías para la síntesis asimétrica de α -aminoácidos, pero las más generales se basan en la α -funcionalización de derivados de glicina.^[8] Una de las estrategias de síntesis más utilizada desde hace años ha consistido en el empleo de bases de Schiff (BS) derivadas de la glicina como pronucleófilos. Desde que en 1978 O'Donnell y Eckrich propusieran el uso de fenilbenzoimas de ésteres de glicina^[9] **1** (Figura 2) con este propósito, el área ha estado sujeta a un gran desarrollo. El objetivo del empleo de estos pronucleófilos es aumentar la acidez de los protones enolizables en α al éster, que no son excesivamente ácidos.^[10] Sin embargo, su uso en catálisis asimétrica ha estado limitado a la síntesis enantioselectiva de α -aminoácidos mediante catálisis metálica con ligandos quirales^[11] o vía catálisis de transferencia de

⁶ Para referencias generales sobre catálisis asimétrica, ver: a) Mikami, K.; Lautens, M. *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*, **2007**, Wiley-VCH, Weinheim. b) Trost, B. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2004**, *101*, 5348–5355.

⁷ Para revisiones generales representativas sobre catálisis por bases de Brønsted: a) B. Teng, W. C. Lim, C. H. Tan *Synlett*, **2017**, *28*, 1272–1277; b) *Asymmetric Organocatalysis 1, Brønsted Base and Acid Catalysis, and Additional Topics* (Ed: K. Maruoka), Thieme, Stuttgart, **2012**; c) *Asymmetric Organocatalysis 2, Brønsted Base and Acid Catalysis, and Additional Topics* (Ed.: B. List), Thieme, Stuttgart, **2012**; d) A. Ting, J. M. Gross, N. T. McDougal, S. E. Schaus, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 145–200; e) C. Palomo, M. Oiarbide, R. Lopez, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 632.

⁸ a) C. Nájera, J. M. Sansano, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584–4671; b) R. Saladino, G. Bot-taa, M. Crucianelli, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2012**, *12*, 277–300.

⁹ a) M. J. O'Donnell, T. M. Eckrich, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4625–4628; **Para revisiones, ver:** b) A. Jakubowska, K. Kulig, *Current Org. Synthesis* **2013**, *10*, 547–563; c) M. J. O'Donnell, *Tetrahedron* **2019**, *75*, 3667–3696.

¹⁰ Valores de pKa en DMSO: para ésteres y amidas en torno a 30 y 35 respectivamente. Datos de la Tabla de pKa's de Bordwell (ver: <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/index.htm>).

¹¹ a) Y. Wang, X. Song, J. Wang, H. Moriwaki, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Amino Acids* **2017**, *49*, 1487–1520; b) J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6784–6794.

fase con sales de amonio quirales.^[12] En el área de la organocatálisis estas bases de Schiff apenas se han investigado, seguramente debido a sus relativamente altos valores de pKa que dificultan la formación de enolatos mediante las BB quirales débiles ampliamente utilizadas.^[13] Sólo recientemente se ha descrito algún ejemplo como se detalla más adelante.

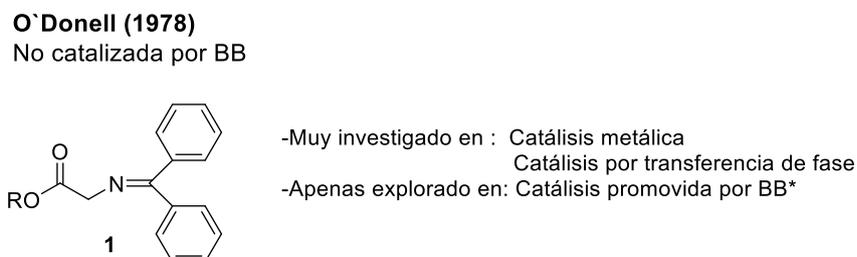


Figura 2. Fenilbenzoimina del éster de la glicina 1.

Las BB se definen como entidades moleculares capaces de aceptar protones de un ácido o la correspondiente especie química. Los catalizadores de este tipo aumentan el carácter nucleofílico del sustrato mediante la abstracción de un protón. En este contexto los catalizadores básicos quirales desarrollados son mayoritariamente compuestos nitrogenados como aminas terciarias, pero también guanidinas, amidinas o imidazoles. Ya sea por el efecto electrodonador de grupos cercanos (amina terciaria) o por la alta estabilidad de sus bases conjugadas por resonancia (guanidinas, amidinas e imidazoles) estas cuatro funcionalidades básicas se han incorporado en diferentes catalizadores quirales.

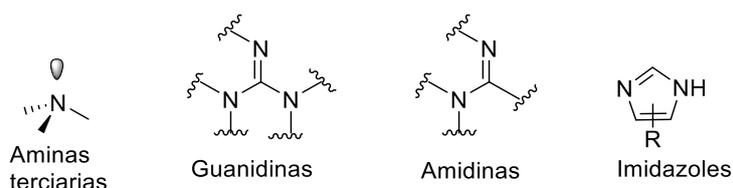


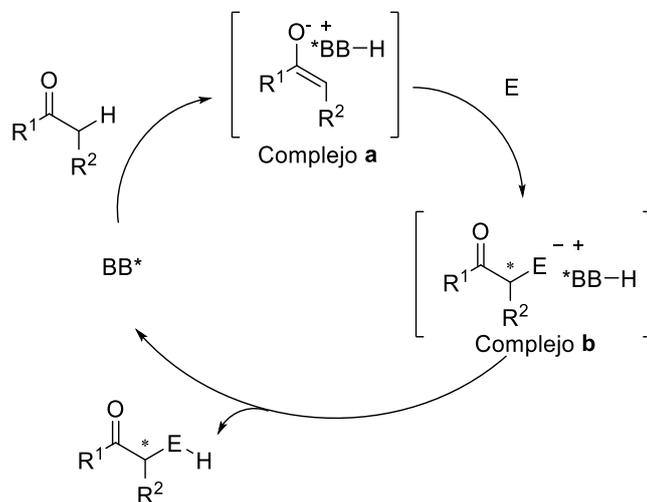
Figura 3. Funcionalidades básicas comunes en catalizadores básicos de Brønsted quirales.

El esquema 1 muestra el ciclo catalítico promovido por BB* para un sustrato carbonílico. En la primera etapa la base desprotona al compuesto carbonílico formando el enolato en forma de pareja iónica quiral (complejo a). En la siguiente etapa, este

¹² a) K. Maruoka, T. Ooi, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3013–3028; b) T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 4222–4266; *Angew. Chem.* **2007**, 119, 4300–4345.

¹³ Los valores de pKa (en DMSO) de las aminas terciarias más generales en la catálisis mediada por bases de Brønsted están en el rango 11–21. Ver: a) Li, X.; Deng, H.; Zhang, B.; Li, J.; Zhang, L.; Luo, S.; Cheng, J.-P. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 450–455. b) Jakab, G.; Tancon, C.; Zhang, Z.; Lippert, K. M.; Schreiner, P. R. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1724–1727. c) Ho, J.; Zwicker, V. E.; Yuen, K. K. Y.; Jolliffe, K. A. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 10732–10736.

nucleófilo ataca a un electrófilo del medio formando el complejo **b**. Al ser el complejo **a** quiral, este ataque puede ser enantioselectivo, favoreciéndose la reacción por una cara en detrimento de la otra. Finalmente, se libera el producto regenerando la base de partida que queda disponible para entrar en un nuevo ciclo.



Esquema 1. Esquema del ciclo catalítico promovido por una base de Brønsted quiral en un sustrato carbonílico.

Sin embargo, en la naturaleza existen enzimas que llevan a cabo reacciones similares de manera muy selectiva y rápida participando en las reacciones como catalizadores polifuncionales. De esta manera, inspirándose en este tipo de catalizadores, en 2003 Takemoto describió el primer catalizador básico bifuncional eficaz para adiciones de Michael de malonatos a nitroalquenos con excelentes valores de estereoselectividad.^[14] Desde aquel primer catalizador bifuncional de Takemoto muchos le han sucedido (Figura 4) permitiendo catalizar gran número de reacciones.

Los catalizadores bifuncionales de tipo Takemoto constan de un grupo funcional básico (Brønsted) y de uno o más dadores de hidrógeno (Figuras 4 y 5, rojo). El papel que desempeñan estos catalizadores es doble como su nombre indica: primero la BB (Figuras 4 y 5, azul) activa al pronucleófilo mediante desprotonación generando así un dador de hidrógeno adicional (BBH^+). En esta situación tanto el nucleófilo activado como el electrófilo pueden coordinarse al catalizador mediante los diferentes dadores de hidrógeno, lo que facilita su proximidad aumentando generalmente la reactividad y permitiendo a la vez un mejor control de la estereoselectividad.

¹⁴ T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 12672-12673.

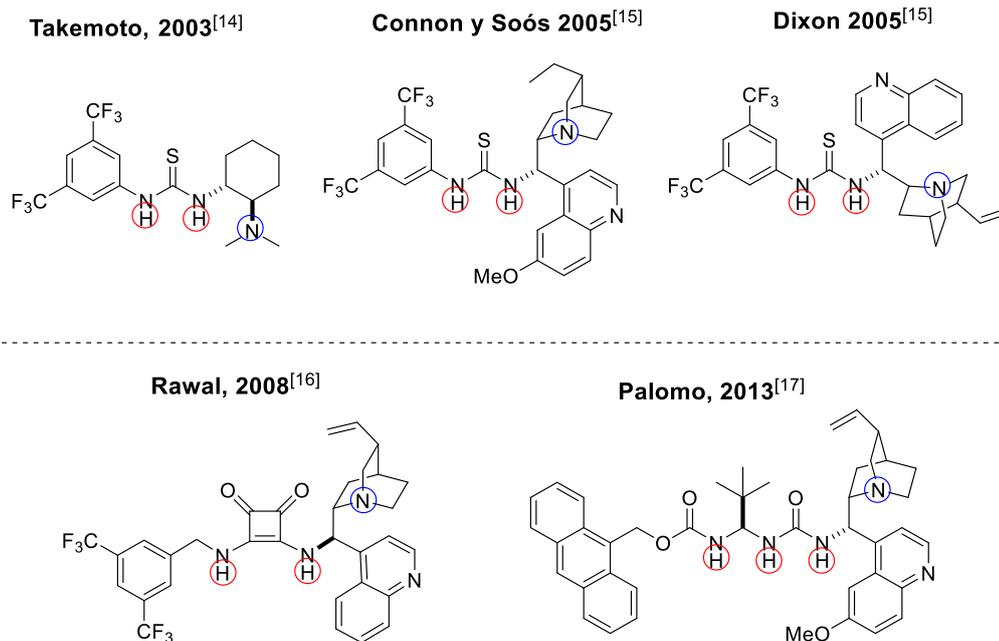


Figura 4. Catalizadores de tipo BB bifuncionales más representativos.^{[14]. [15]. [16]. [17]}

La figura 5, por ejemplo, muestra el modo de acción del catalizador propuesto inicialmente por Takemoto para la reacción de Michael de malonatos con nitroalquenos. Según su propio modelo, una vez activado el pronucleófilo (malonato), este se coordinaría con la amina terciaria protonada (redondeado en azul), mientras que el electrófilo (nitroalqueno) lo haría con los NH del grupo tiourea. Sin embargo, con posterioridad, en este contexto se han descrito distintos patrones de coordinación entre el catalizador y los sustratos, dependiendo del tipo de reacción y catalizador.^[18]

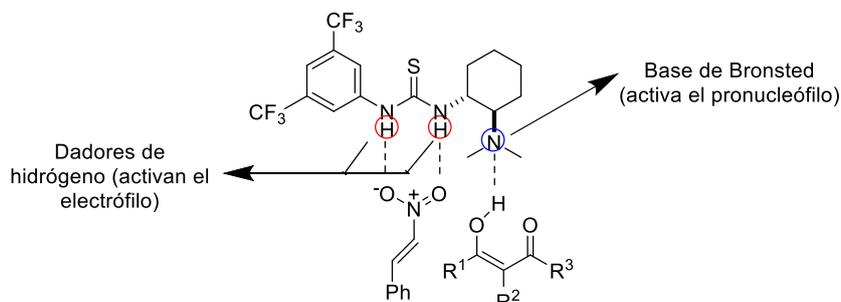


Figura 5. Esquema del patrón de coordinación propuesto por Takemoto para la adición de Michael entre un malonato y el nitroestireno.

¹⁵ a) S. H. McCoey, S. J. Connon *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6367-6370. b) J. Ye, D. J. Dixon, P. S. Hynes *Chem. Commun.* **2005**, 4481-4483. c) B. Vakulya, S. Varga, A. Csámpai, T. Soós *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967-1969.

¹⁶ J. P. Malerich, K. Hagihara, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416-14417.

¹⁷ S. Diosdado, J. Etxabe, J. Izquierdo, A. Landa, A. Mielgo, I. Olaizola, R. López, C. Palomo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11846-11851.

¹⁸ a) Hamza, A.; Schubert, G.; Soós, t.; Papai, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13151-13160. b) B. Tan, Y. Lu, X. Zeng, P. J. Chua, G. Zhong *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2682-2695 (basado en estudios de DFT). c) J.-L. Zhu, Y. Zhang, C. Liu, A.-M. Zheng, W. Wang, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9813-9825 (basado en estudios de DFT y de RMN).

Debido a la relativa baja basicidad de este tipo de catalizadores (aminas terciarias), su utilidad se limita exclusivamente a sustratos lo suficientemente ácidos. De hecho, tal y como se ha comentado previamente, este problema haya sido posiblemente el que ha limitado su uso con los pronucleófilos tipo **1** de O`Donell. Sin embargo, en la última década se han documentado tres ejemplos de bases de Schiff de tipo **1** más ácidas como son **2**,^[19] **3**^[20] y **4**^[21] que han permitido resolver este problema. De esta manera, por ejemplo, Alemán pudo emplear organocatalizadores de tipo base de Brønsted bifuncionales con **3** para llevar a cabo adiciones a nitroalquenos con elevada eficiencia.

El incremento de acidez de estas nuevas bases de Schiff se debe a las modificaciones estructurales efectuadas en los sustituyentes de la función imina. En el caso de **2**, la estabilización de su base conjugada viene dada por el efecto resonante que produce el sustituyente fluorenilo que permite una mayor deslocalización de carga. En el caso de **3** y **4**, por otro lado, la acidez del carbono en α al carbonilo aumenta en comparación a **1** por la formación del enlace de hidrógeno intramolecular entre el nitrógeno imínico y el sustituyente *o*-hidroxiarilo de la imina (Figura 6).

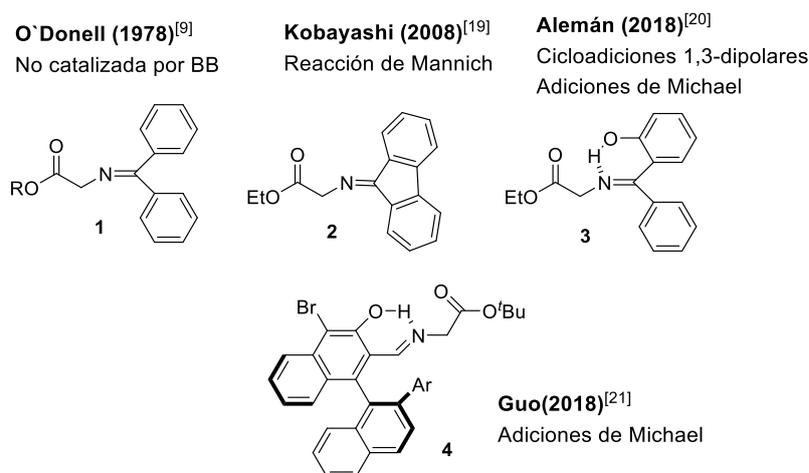


Figura 6. Nuevas iminas derivadas de la glicina utilizadas en catálisis mediada por BB.

¹⁹ a) M. Matsumoto, M. Harada, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 13041–13044. b) R. Rahmani, M. Matsumoto, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *Chem. Asian J.* **2012**, 7, 1191–1194. c) J. Hernández-Toribio, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 1153–1157.

²⁰ a) A. Guerrero-Corella, F. Esteban, M. Iniesta, A. Martín-Somer, M. Parra, S. Díaz-Tendero, A. Fraile, J. Alemán, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 5350–5354; *Angew. Chem.* **2018**, 130, 5448–5452. b) F. Esteban, W. Cieslik, E. M. Arpa, A. Guerrero-Corella, S. Díaz-Tendero, J. Perels, J. A. Fernández-Salas, A. Fraile, J. Alemán, *ACS Catalysis* **2018**, 8, 1884–1890; c) Z.T. Gugkaeva, V. A. Larionova, M. A. Moskalenko, V. N. Khrustalev, Y. V. Nelyubina, A. S. Peregudova, A. T. Tsaloev, V. I. Maleev, Y. N. Belokon, *Synthesis*, **2018**, 50, 607-616.

²¹ W. Wen, L. Chen, M.-J. Luo, Y. Zhang, Y.-C. Chen, Q. Ouyang, Q.-X. Guo, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 9774–9780.

Las bases de Schiff derivadas de la glicina y la benzofenona han sido también empleadas en algunas reacciones aldólicas catalíticas y enantioselectivas con el objetivo de funcionalizar el carbono en α al carbonilo y formar β -hidroxi- α -aminoácidos enantiopuros (Esquema 2). La síntesis de estos últimos compuestos^[22] ha suscitado gran interés ya que constituyen unidades estructurales presentes en numerosos productos naturales como la vancomicina^[23] y la lactacistina.^[24] La primera reacción aldólica directa con fenilbenzoiminas de ésteres de glicina **1** fue descrita en 1991 por Miller y Gasparski, usando para ello catálisis de transferencia de fase (Esquema 2, a₁).^[25] Obtuvieron el aducto *anti* mayoritariamente, pero con baja diastereoselectividad y nulo exceso enantiomérico. Maruoka, años después, logró la síntesis del isómero *anti* mediante el empleo de catálisis de transferencia de fase con sus catalizadores de sales de amonio (Esquema 2, a₂).^[26] Sin embargo, estos buenos resultados se dieron únicamente con aldehídos alifáticos. En el ámbito de la catálisis metálica también ha habido avances, como el uso de catalizadores basados en el Lantano de Shibasaki, con los que se obtiene el diastereómero *anti*, pero con moderada selectividad (esquema 2, b₁).^[27] El único ejemplo catalítico de síntesis del isómero *sin* con iminoésteres de la glicina fue descrito por Trost, y en este caso utilizando un catalizador metálico de Zinc (esquema 2, b₂).^[28] Esta reacción da buenos resultados para aldehídos α sustituidos, pero los resultados de enantioselectividad empeoran notablemente con aldehídos alifáticos lineales. En lo que respecta a los aldehídos aromáticos, pocos son los casos en los que se explora su empleabilidad y, en aquellos en los que se hace, se obtiene con escaso rendimiento y casi nulo stereocontrol. Los aldehídos alquil derivados, por otro lado, son un grupo de aldehídos que se mantiene inexplorado en esta reacción.

²² R. Rahmani; M. Matsumoto; Y. Yamashita; S. Kobayashi, *Chem Asian J.* **2012**, *7*, 1191-1994.

²³ Para una review: a) K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Brase, N. Winssinger, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2230 – 2287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2096 – 2152; b) D. L. Boger, S. Miyazaki, S. H. Kim, J. H. Wu, S. L. Castle, O. Loiseleur, Q. Jin, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10004 – 10011

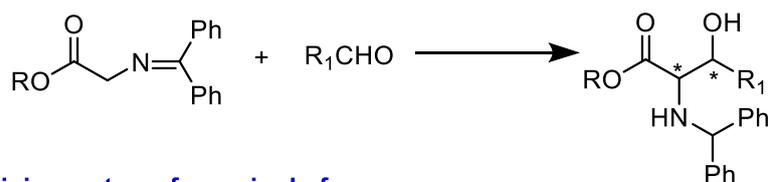
²⁴ Para una síntesis estereoselectiva total de la (+)-lactacistina, ver: T. Nagamitsu, T. Sunazuka, H. Tanaka, S. Omura, P. A. Sprengeler, A. B. Smith III., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3584 – 3590.

²⁵ C. M. Gasparski, M. J. Miller, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5367–5378.

²⁶ a) T. Ooi, M. Taniguchi, M. Kaweda, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4542–4544; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4724–4726. b) T. Ooi, M. Kaweda, M. Taniguchi, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9685–9694. Ver también: c) S. Mettath, G. S. C. Srikanth, B. S. Dangerfiels, S. L. Castle, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6489–6492.

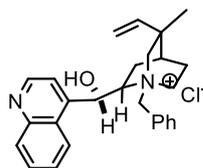
²⁷ N. Yoshikawa, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8289–8298.

²⁸ B. M. Trost, F. Miege, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3016–3019.

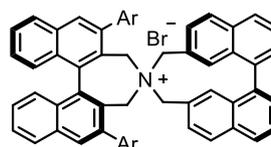


a) Catálisis por transferencia de fase

a₁) Miller y Gasparski (1991)^[25]
 Isómero *anti*- baja diastereoselectividad
 nula enantioselectividad



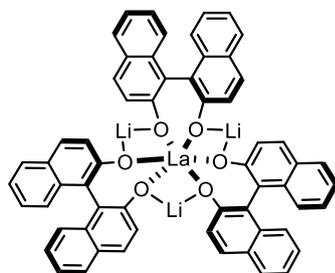
a₂) Maruoka (2004)^[26]
 96:4 (*anti*/*sin*) 90-98% ee
 Aldehídos alifáticos



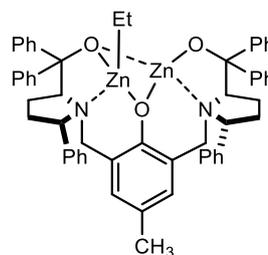
Ar: 3,5-bis(3,5-di-*terc*-butilfenil)fenil

b) Catálisis metálica

b₁) Shibasaki (2002)^[27]
 86:14 (*anti*/*sin*) 76% ee



b₂) Trost (2014)^[28]
 9:91 (*anti*/*sin*) 71:95% ee



Esquema 2. Esquema de antecedentes de la reacción aldólica con las bases de Schiff mediante: a) catálisis por transferencia de fase y b) catálisis metálica.

A pesar de los casos reportados de reacciones aldólicas enantioselectivas con iminoésteres de la glicina, es evidente que esta reacción presenta todavía limitaciones en cuanto a estereoselectividad y generalidad de sustrato. Muestra de ello es el único protocolo descrito para la obtención de aductos *sin*, y utiliza catálisis metálica. Además, la reacción está limitada a aldehídos alifáticos de cadena corta, sin proporcionar resultados satisfactorios para otros aldehídos como los comentados con anterioridad.

2. Antecedentes del grupo de investigación

El grupo de investigación de Catálisis Asimétrica y Síntesis Química ha tenido como uno de sus objetivos durante los últimos años el desarrollo de nuevos catalizadores básicos de Brønsted, así como de sustratos adecuados para este tipo de catálisis con aplicaciones de interés. En este contexto, las doctoras Silvia Vera y Ana Vázquez iniciaron un proyecto con el objetivo de desarrollar bases de Schiff de la glicina suficientemente ácidas para catálisis promovida por bases de Brønsted; campo en el que estos sustratos apenas han sido estudiados hasta la fecha. El enfoque ha sido

conceptualmente diferente al que se había llevado a cabo previamente. Mientras que en las iminas **3** y **4** anteriormente mencionadas la activación intramolecular se da en la función imina, en este caso se planteó la activación desde la función carboxílica. Esta idea se apoyó en datos bibliográficos que confirman que las *o*-nitroanilidas de ácidos carboxílicos simples presentan enlaces de hidrógeno intramoleculares entre el oxígeno del grupo nitro y el hidrógeno del grupo amida, lo que parece facilitar su hidrólisis enzimática.^[29] En base a estos datos se consideró que, gracias a ese enlace de hidrógeno, la cetimina **5** derivada de la benzofenona (Figura 7) podría ser suficientemente ácida para el objetivo planteado. Se esperaba además que **5** registrara un enlace de hidrógeno adicional entre el NH de la amida y el N imínico que incrementara aún más la acidez del carbono en α .

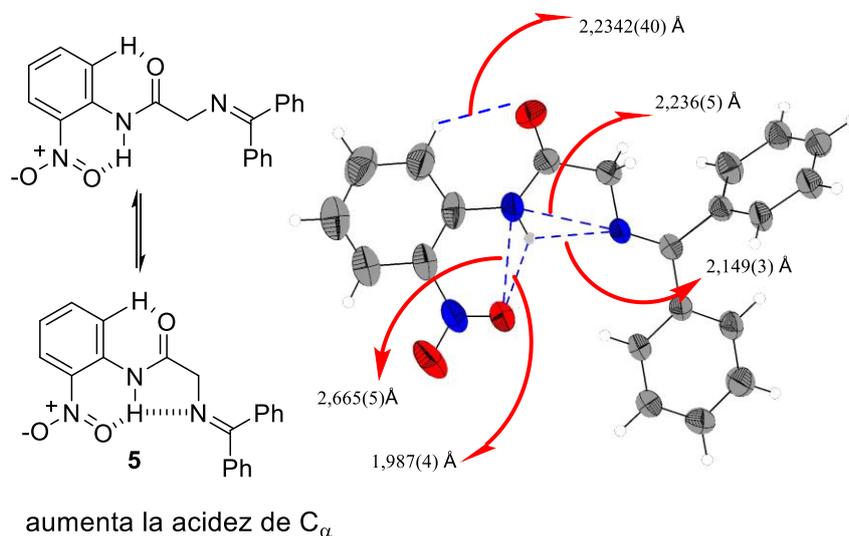


Figura 7. Nuevo derivado de base de Schiff **5** diseñado para catálisis básica y enlaces de hidrógeno significativos determinados en estado sólido.

Los datos obtenidos por difracción de rayos X de un monocristal de **5** apoyaron la hipótesis planteada originalmente. Además del mencionado enlace de hidrógeno entre el oxígeno del nitro y el hidrógeno de la amida, se confirmó una interacción entre este mismo hidrógeno y el nitrógeno imínico. Los datos indicaron a su vez una interacción adicional entre el hidrógeno *o*-aromático y el oxígeno carbonílico. Todo ello hizo pensar que a pesar de la poca tendencia a enolizarse de las amidas,¹⁰ esta estructura podría

²⁹ a) L. Skulski, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3565–3567; b) J. R. Bartels-Keith, R. F. W. Ciecuch, *Can. J. Chem.* **1968**, 46, 2593–2600.

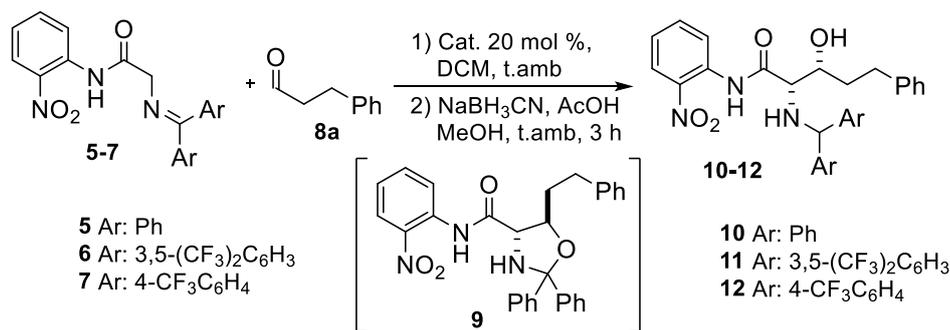
ser prometedora para llevar a cabo transformaciones catalizadas por BB relativamente débiles.

Para corroborar definitivamente esta hipótesis se seleccionó la reacción aldólica dadas las limitaciones anteriormente comentadas. Los productos resultantes de esta reacción son, además, como se ha comentado anteriormente, de alto interés en química médica,^[30] lo que respalda la elección de la reacción aldólica como modelo. En primera instancia se seleccionó para el estudio la reacción entre la iminoamida **5** y el hidrocinaldehído **8a** a temperatura ambiente en presencia de diferentes catalizadores de tipo BB bifuncional (Tabla 1). Las reacciones funcionaron satisfactoriamente de manera general propiciando mayoritariamente los aductos *sin*, por lo que se concluyó que efectivamente los aductos de tipo **5** eran lo suficientemente ácidos como para dar una reacción aldólica catalizada por BB bifuncionales.

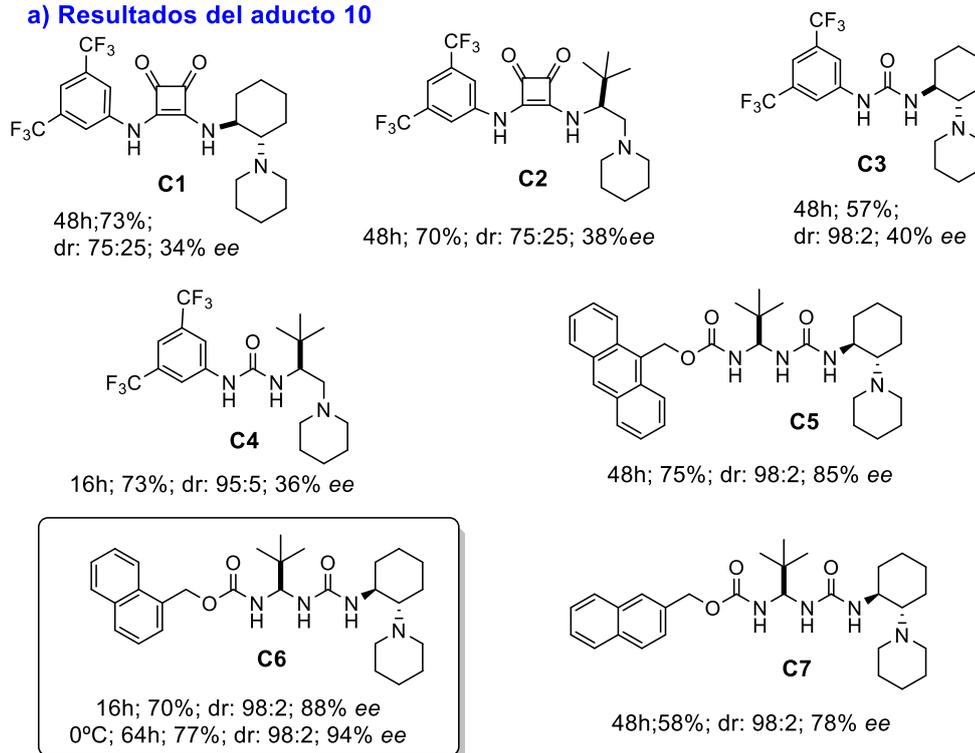
De todos los catalizadores básicos ensayados **C6** (catalizador ureidopeptídico desarrollado en el grupo) proporcionó los mejores resultados con un excelente dr de 98:2 (*sin:anti*) aunque moderado exceso enantiomérico (78%). Este resultado mejoró al realizar la reacción a 0°C, conduciendo a un ee superior al 99%. Aunque en estas reacciones se observó una pequeña cantidad del producto ciclado **9** (10-15%), un tratamiento reductivo empleando NaBH₃CN proporcionó el derivado **10**. Con el fin de disminuir los tiempos de reacción también se estudiaron variaciones en el fragmento imínico. Así, la reacción de las iminoamidas **6** y **7**, más ácidas, con hidrocinaldehído proporcionó los aductos **11** y **12** en menos de 24h. Además, los rendimientos obtenidos fueron buenos y las diastereoselectividades fueron muy buenas, siendo los mejores resultados los proporcionados por la iminoamida **7**.

³⁰Z. Ziora, M. Skwarczynski, Y. Kiso, Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry (Ed.: A. B. Hughes), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2011**, *4*, 189–245.

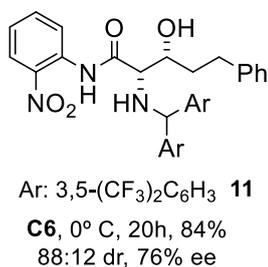
Tabla 1. Exploración de catalizadores para la reacción aldólica entre los nucleófilos **5-7** y el hidrocinaldehído **8a**.^[a]



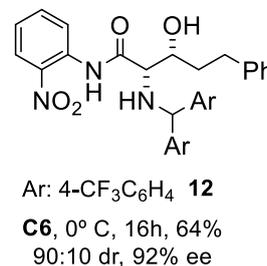
a) Resultados del aducto 10



b) Resultados del aducto 11 con C6

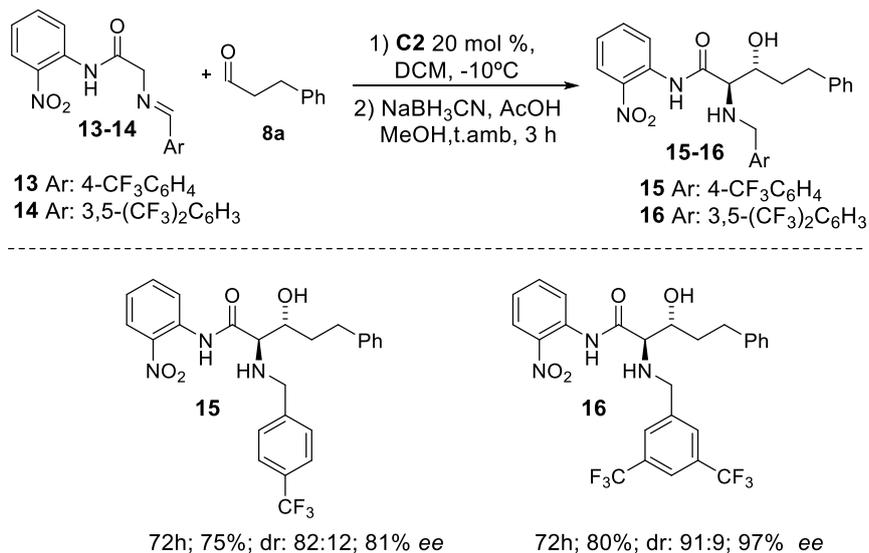


c) Resultados del aducto 12 con C6



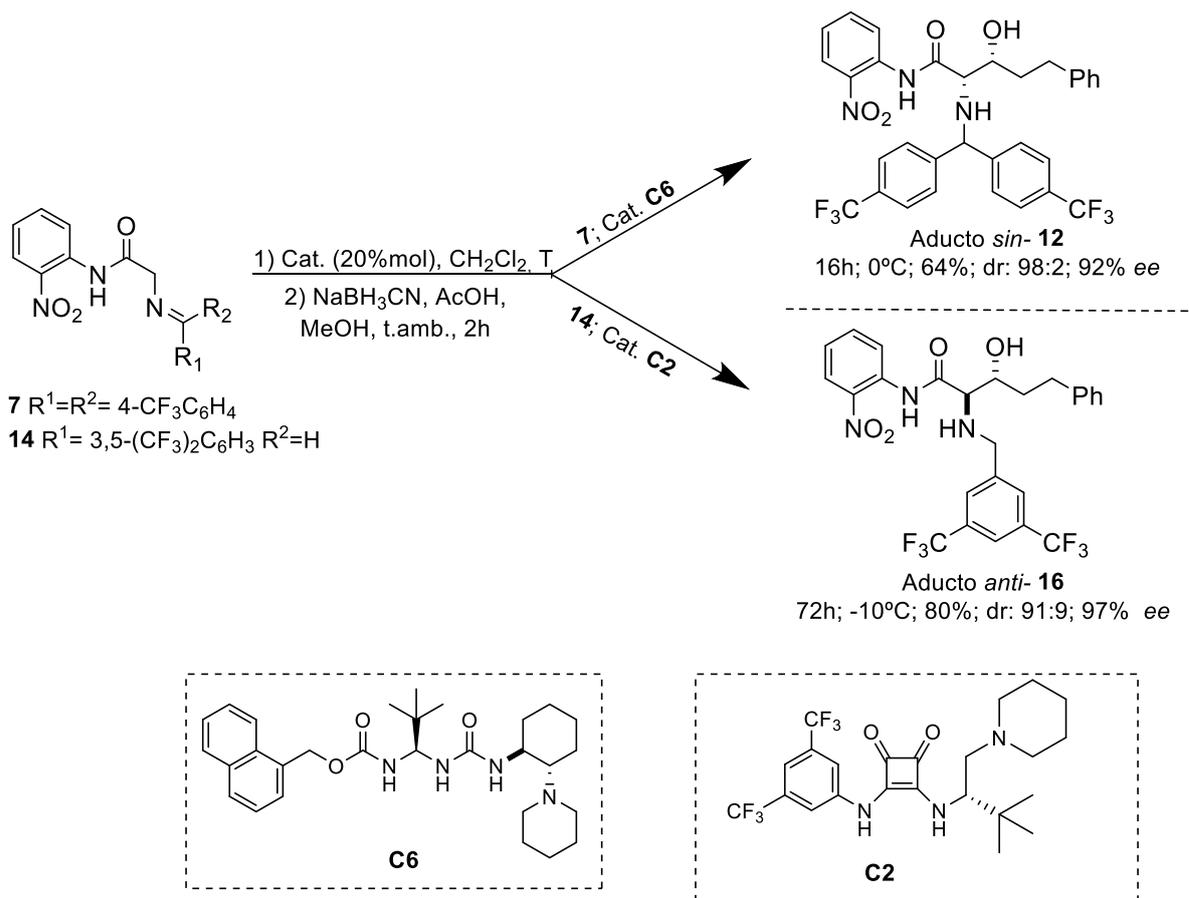
[a] Las reacciones se llevaron a cabo en una escala de 0.2 mmol en 0.4 mL de DCM. (relación molar pronucleófilo/aldehído/catalizador 1:3:0.2). Rendimiento determinado por pesada de ambos diastereoisómeros tras purificación cromatográfica. Relación diastereomérica determinada por ¹H NMR (300 MHz) del crudo previo a la purificación cromatográfica. Exceso enantiomérico medido mediante HPLC quiral.

A la vista de estos resultados se decidió explorar a su vez la reacción con las aldiminas análogas, las cuales no habían sido investigadas en reacciones aldólicas enantioselectivas tal y como reveló la bibliografía. Así las aldiminas **13** y **14**, reaccionaron a -10°C con el hidrocinaldehído **8a**, pero sorprendentemente proporcionaron el isómero *anti*- como mayoritario. Los mejores resultados de estereoselectividad se obtuvieron con la aldimina **14** junto con **C2** como catalizador.



Esquema 3. Reacción optimizada de las aldiminas **13** y **14** con el hidrocinaldehído **8a** en presencia de **C2**.

El Esquema 4 muestra finalmente la utilidad de estas iminoamidas en la reacción aldólica y en el acceso a ambos diastereoisómeros de β -hidroxi- α -aminoácidos enantiopuros. Se indican también las condiciones de reacción optimizadas en el grupo y que permiten obtener a partir de las iminoamidas de la glicina **7** y **14** bien el aducto *sin*- o el *anti*- con buen rendimiento y elevada estereoselectividad. La obtención de uno u otro diastereómero dependerá del sustituyente imínico y del catalizador empleado. Estas condiciones han sido posteriormente extendidas en el grupo a diferentes aldehídos alifáticos portadores de distintas funcionalidades y en todos los casos los aductos de reacción se han obtenido con buen rendimiento y excelente estereoselectividad.

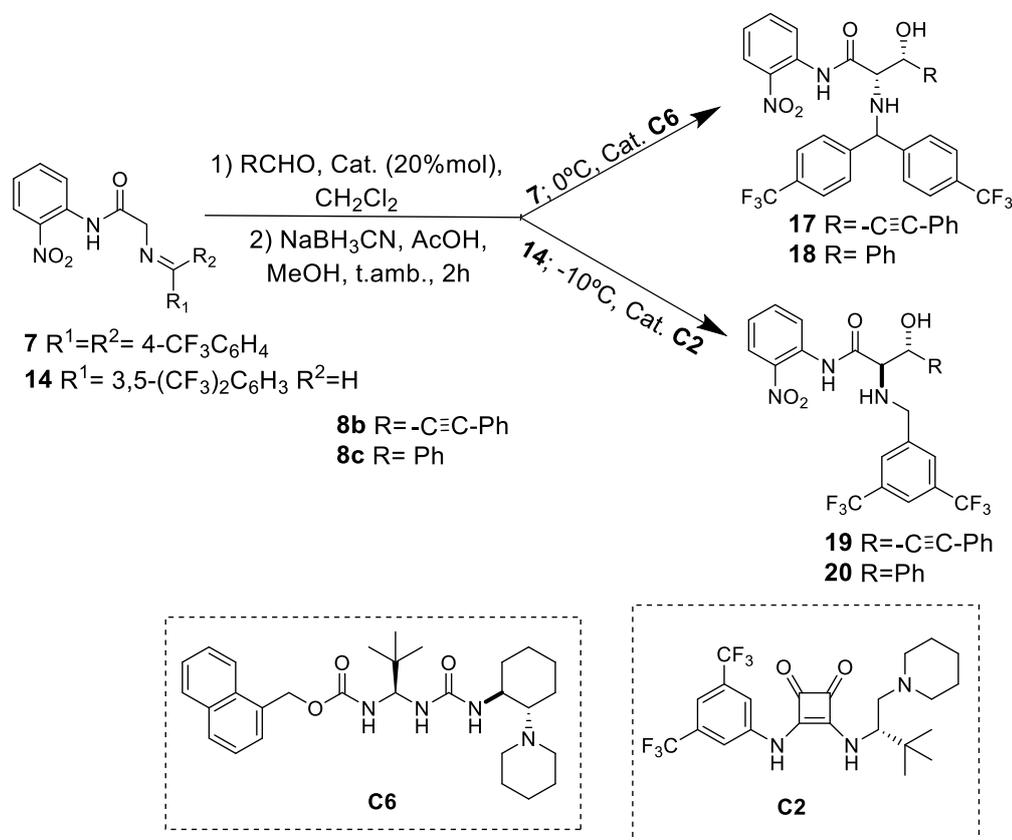


Esquema 4. Resumen de condiciones optimizadas para la preparación de los aductos *sin*- y *anti*- de los derivados de β-hidroxi-α-aminoácidos.

3. Objetivos

Teniendo en cuenta los antecedentes del grupo anteriormente expuestos en reacciones aldólicas, en líneas generales los objetivos principales de este trabajo han sido dos; por un lado, explorar esta estrategia con otros aldehídos inexplorados en estas reacciones tales como aldehídos aromáticos y propargílicos empleando para ello las condiciones que mejores resultados habían dado en el grupo. La obtención de estos aductos aumentaría el arsenal de β -hidroxi- α -aminoácidos accesibles mediante esta metodología. Además, los aductos derivados de aldehídos propargílicos son de gran potencialidad sintética debido a la gran versatilidad del grupo alquínil. Por otro lado, también se planteó el estudio de algunas transformaciones en los aductos de reacción con el hidrocinnamaldehído para demostrar su potencial sintético. Estos dos objetivos principales pueden desglosarse de la siguiente manera:

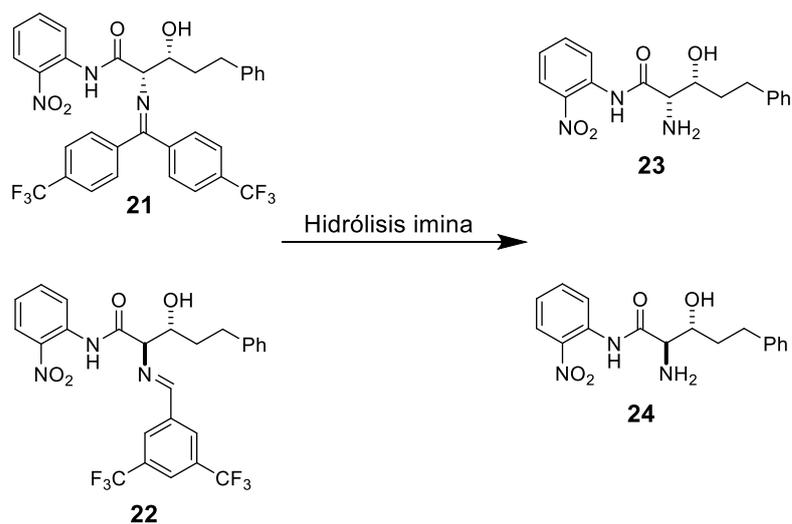
1. **Exploración de otros aldehídos:** para este objetivo se seleccionaron el aldehído fenilpropargílico **8b** y el benzaldehído **8c**, y en base a los resultados previos del grupo los siguientes pronucleófilos y condiciones de reacción que darían acceso a los dos diastereoisómeros *sin*-y *anti*-. (Esquema 5).



Esquema 5. Esquema de exploración de otros aldehídos con las condiciones optimizadas previamente por el grupo.

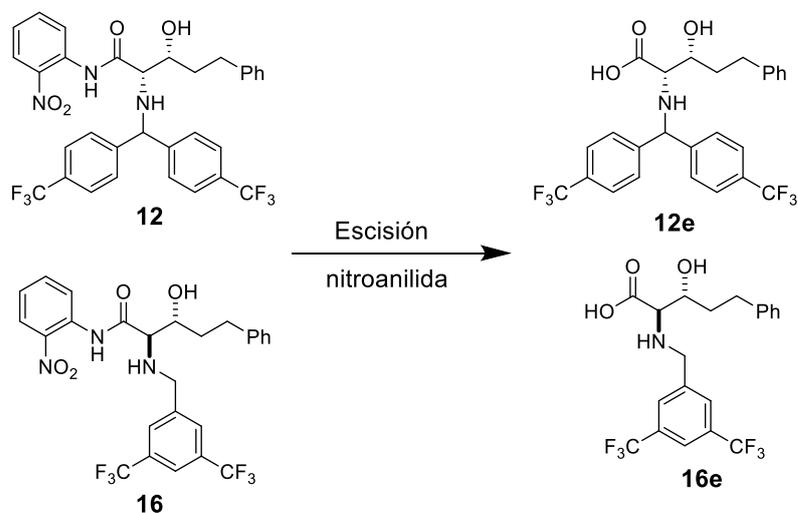
2. Estudio de transformaciones en los aldeos provenientes del hidrocinaamaldehído.

- a) Por un lado, se planteó la exploración de la hidrólisis del grupo imina en los aductos **21** y **22** para la obtención de los aminoalcoholes libres **23** y **24** (Esquema 6).



Esquema 6. Hidrólisis del grupo imina en los aldeos del hidrocinaamaldehído para obtener los aminoalcoholes libres **23** y **24**.

- b) Por otro lado, también se planteó el estudio de la escisión de la nitroanilida con el fin de obtener los ácidos correspondientes tal y como se muestra en el Esquema 7.



Esquema 7. Escisión de la nitroanilida para obtener los ácidos carboxílicos libres **12e** y **16e**.

El estudio de estas transformaciones implicaba la síntesis de ambos diastereoisómeros del aldol derivado del hidrocinamaldehído tanto en la forma imínica como en la forma reducida. Para poder satisfacer estos dos objetivos fueron necesarios la síntesis del catalizador **C6** (El catalizador **C2** estaba disponible en el laboratorio) y los pronucleófilos **7** y **14**, por lo que habría que añadir dos últimos objetivos:

3. Síntesis del catalizador ureidopeptídico **C6** para la exploración de la viabilidad de las reacciones aldólicas asimétricas entre la aldimina **14** y la cetimina **7** con otros aldehídos, así como la preparación de los aldoles del hidrocinamaldehído.

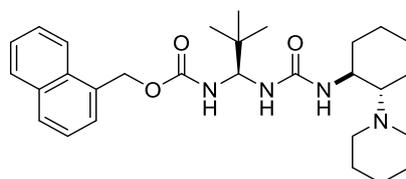


Figura 8. Catalizador ureidopeptídico **C6**.

4. Síntesis de los pronucleófilos de tipo cetimina **7** y aldimina **14**.

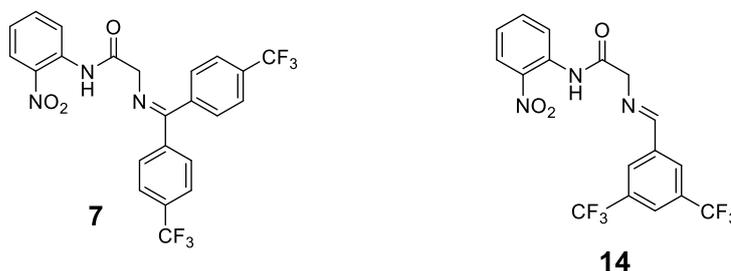
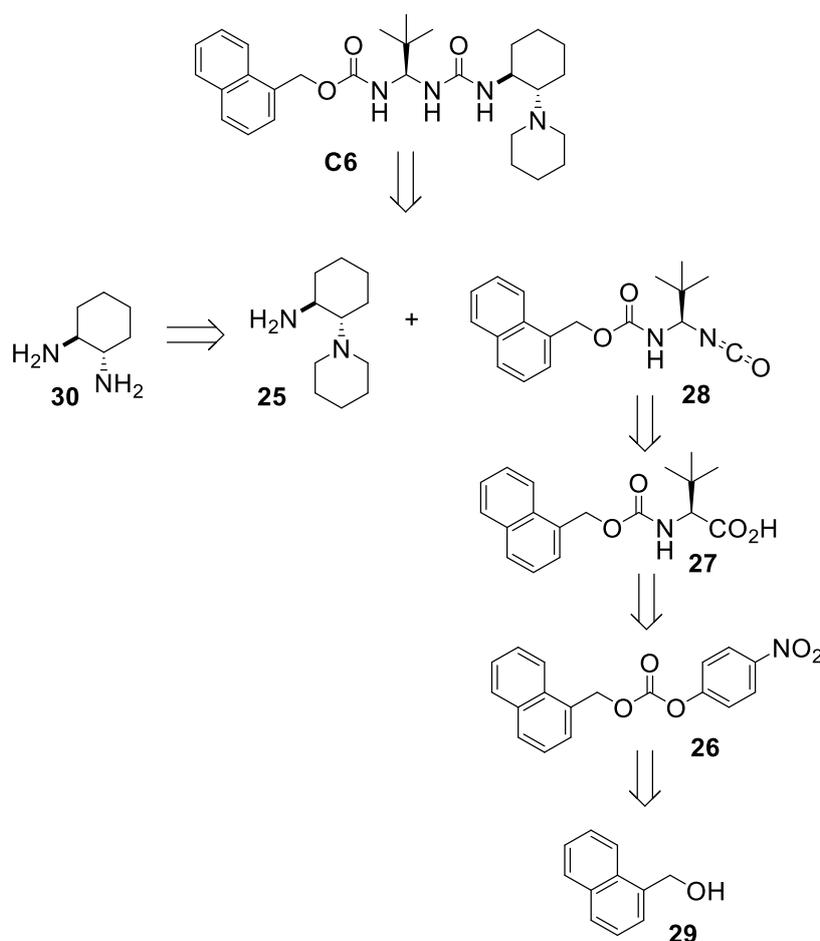


Figura 9. Pronucleófilos de tipo cetimina **7** y aldimina **14**.

4. Discusión y resultados

4.1 Síntesis del catalizador C6

Para la preparación del catalizador se planteó la síntesis convergente que se muestra en el Esquema 8 y que había sido desarrollada por el grupo para otros catalizadores de la misma familia.^[31] Esta síntesis implica el acoplamiento entre la amina **25** y el isocianato **28**. Este último se obtendría mediante una transposición de Curtius a partir del aminoácido **27**, fácilmente accesible a través de la protección del grupo NH₂ de la *tert*-leucina en forma de carbamato (**26**).



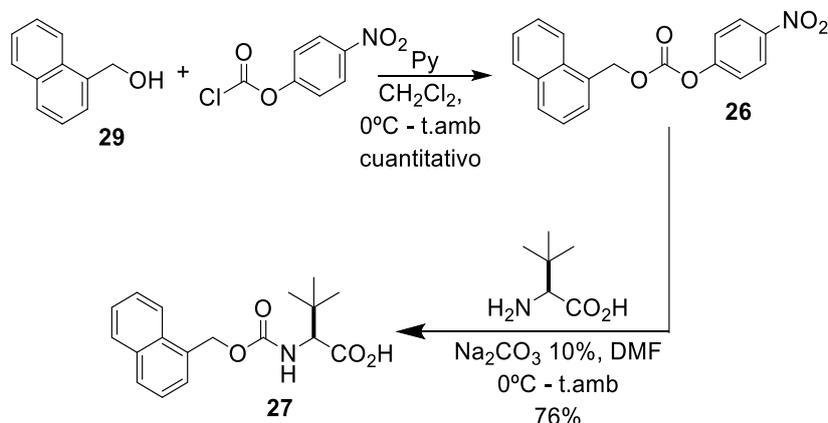
Esquema 8. Esquema retrosintético de la síntesis del catalizador C6.

El naftalen-1-il-metil carbamato de la *tert*-leucina **27** se preparó por reacción de la *L*-*tert*-leucina con el *p*-nitrofenilcarbamato **26** en DMF y en presencia de Na₂CO₃ siguiendo un protocolo descrito en la bibliografía para el antracénil derivado análogo.^[32] Así se obtuvo **27** con un 76% de rendimiento tras purificación. El *p*-nitrofenilcarbamato

³¹ S. Diosado, J. Etxabe, J. Izquierdo, A. Landa, A. Mielgo, I. Olaizola, R. López, C. Palomo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11846-11851.

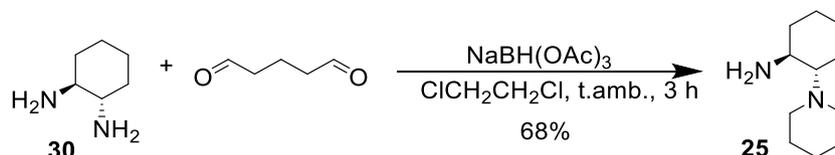
³² Adaptado de: P. Lan, Jr. J. A. Porco, M. S. South, J. J. Parlow, *Comb. Chem.* **2003**, *5*, 660–669.

26 se obtuvo con rendimiento cuantitativo tratando el naftilmetil alcohol **29** con el *p*-cloroformiato de *p*-nitrofenilo en las condiciones recogidas en el esquema 9.



Esquema 9. Síntesis de la *terc*-leucina *N*-protegida **27**.

Paralelamente se preparó la diamina **25** que actúa como base de Brønsted en el catalizador **C6**. Se siguió para ello el procedimiento descrito en la bibliografía que consiste en una aminación reductiva y que se muestra en el Esquema 10.^[33] La reacción entre el glutaraldehído y la diamina en presencia de $\text{NaBH}_3(\text{OAc})_3$ en diclorometano a temperatura ambiente durante 3 horas condujo a la diamina **25** con un 68% de rendimiento. Las etapas de purificación dieron problemas, lo que hizo disminuir el rendimiento de la reacción, aunque al realizarse a gran escala se obtuvo suficiente producto como para seguir con la síntesis. A pesar de ello, sospechando que podía tratarse de un problema de pureza de la diamina de partida, se planteó realizar un proceso de purificación ácido-base previo a la síntesis para futuras reacciones. Este proceso consistió en tratar la diamina **30** con HCl y lavarlo posteriormente con DCM (3x). A continuación, se basificó la fase acuosa con NaOH sólido y se extrajo con DCM (3x). De esta manera se preveía eliminar los contaminantes no básicos del reactivo de partida.

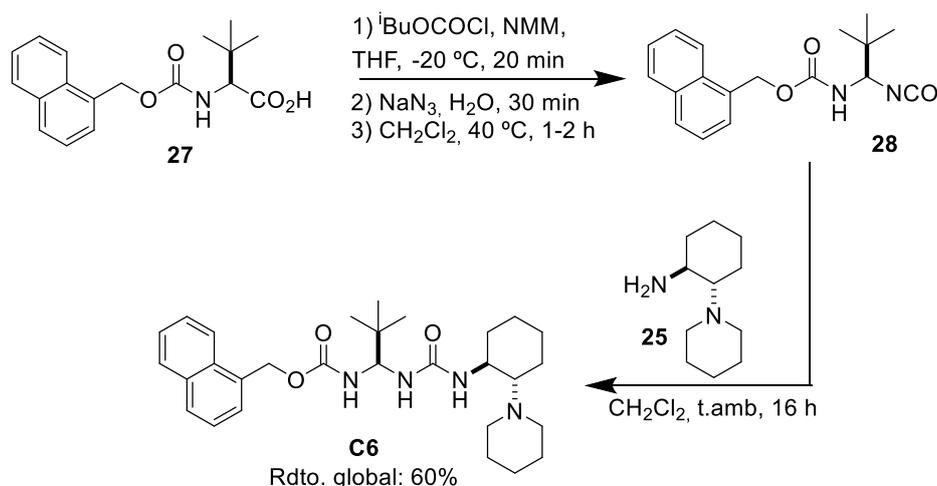


Esquema 10. Síntesis de la diamina **25**.

Por último, se procedió a realizar la reacción de transposición de Curtius con el

³³ J. González-Sabin, V. Gotor, F. Rebolledo, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 5788-5794.

carbamato de la *L-terc*-leucina **27** para obtener así el correspondiente isocianato **28**.^[34] En etapas sucesivas, se formó el anhídrido mixto, se introdujo la azida y se dio la transposición de Curtius para formar el isocianato en las condiciones de reacción mostradas en el Esquema 11. Una vez que por IR se verificó la desaparición completa de la azida (banda azida: 2136.66 cm⁻¹), se añadió la piperidin ciclohexanamina y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Debido al carácter básico del catalizador, la cromatografía flash en columna se realizó con sílica básica para evitar una retención excesiva en la fase estacionaria. Así se obtuvo el catalizador **C6** como sólido blanco con un rendimiento del 60%.

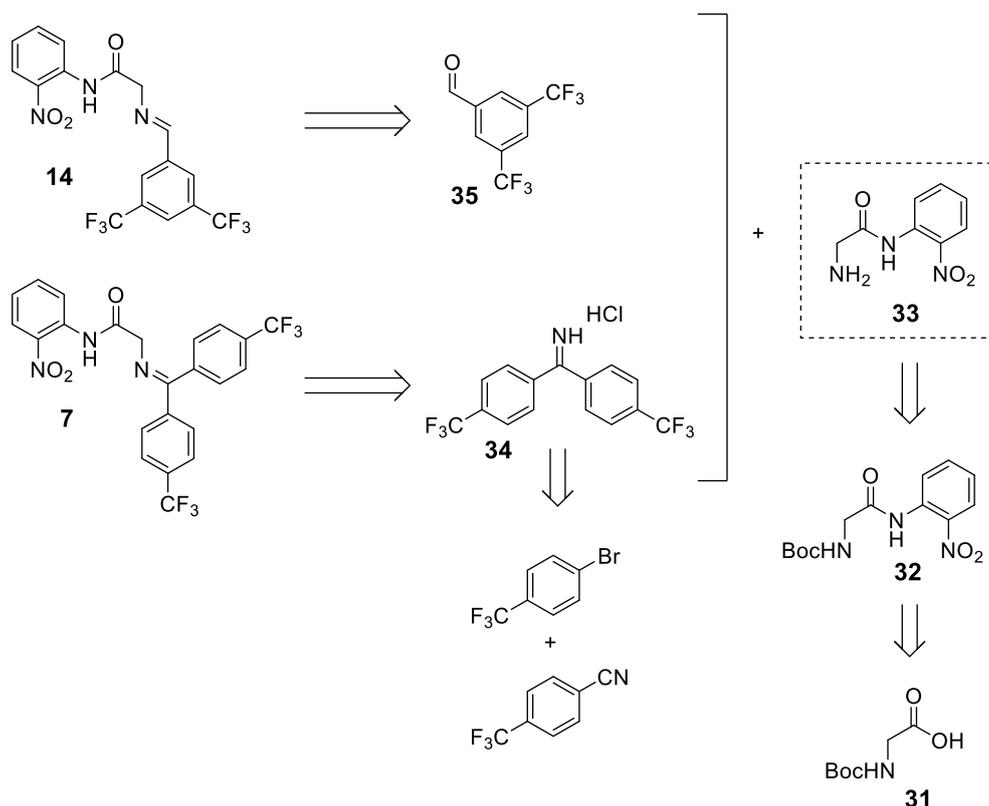


Esquema 11. Síntesis del catalizador ureidopéptido **C6**.

4.2 Síntesis de los pronucleófilos

La síntesis de los dos pronucleófilos **7** y **14** se efectuó a partir de la *o*-nitroanilida de la glicina **33** como intermedio común (Esquema 12). La última etapa es en la que se diferencian los dos pronucleófilos, condensando para **14** la *o*-nitroanilida **33** con su aldehído correspondiente **35** y, para **7**, con el clorhidrato de iminio **34**.

³⁴ S. Diosado, J. Etxabe, J. Izquierdo, A. Landa, A. Mielgo, I. Olaizola, R. López, C. Palomo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11846-11851.

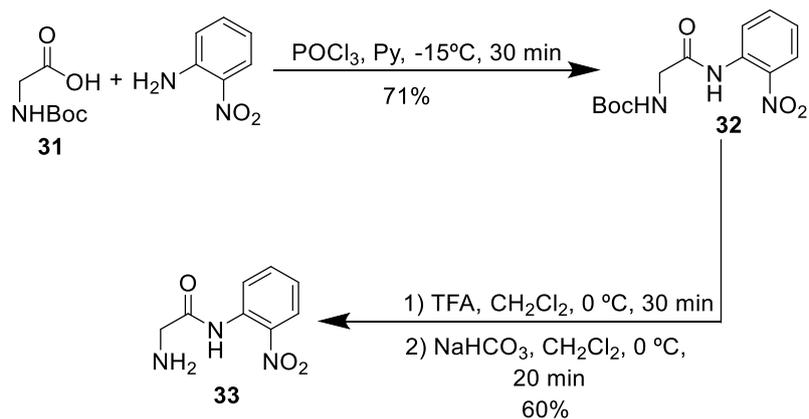


Esquema 12. Esquema retrosintético de la síntesis de los pronucleófilos **7** y **14**.

En una primera fase se preparó la *o*-nitroanilida de la *N*-Boc glicina **32** a partir de la *N*-Boc glicina comercial.^[35] La primera etapa se realizó mediante la síntesis *in situ* del cloruro de ácido correspondiente con POCl₃ en piridina y posterior acoplamiento de éste con la *o*-nitroanilida (esquema 13). El crudo de reacción se trituró con ciclohexano y se obtuvo así el producto **32** como sólido amarillo con un 71% de rendimiento.

A continuación, se desprotegió la amina en dos etapas (Esquema 13): en la primera de ellas se trató el Boc derivado **32** con ácido trifluoroacético a 0°C y se obtuvo así la sal de amonio correspondiente. Se coevaporó varias veces con DCM para eliminar del crudo el ácido trifluoroacético remanente. Este crudo se basificó con NaHCO₃ sat., y tras el tratamiento correspondiente se obtuvo el amino derivado **33** con un 60% de rendimiento.

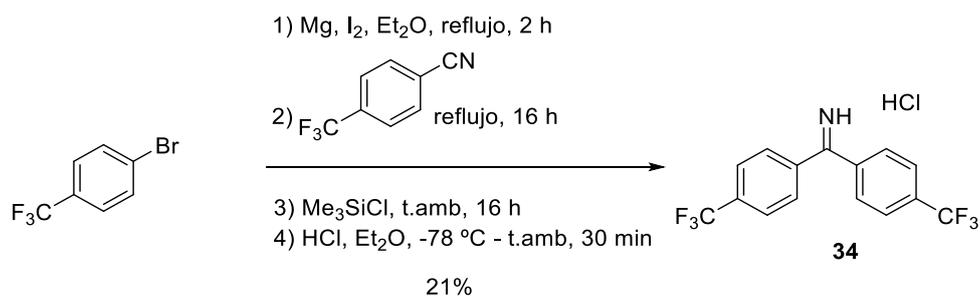
³⁵Adaptado de: D. T. S. Rijkers, H. Adams, C. Hemker, G. I. Tesser, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11235–11250.



Esquema 13. Síntesis de la nitroanilida **33**.

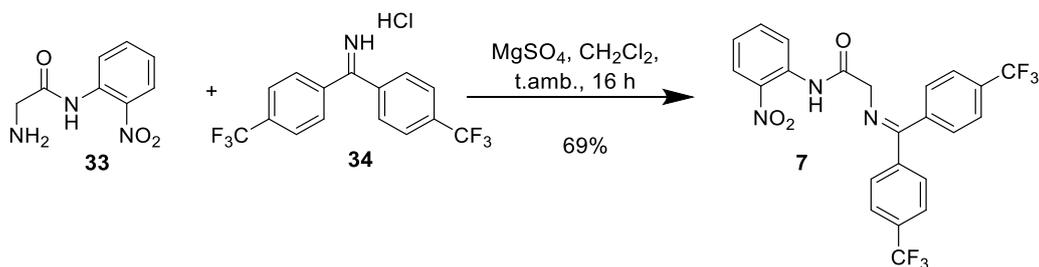
Con el fin de sintetizar la cetimina **7**, el siguiente objetivo fue la preparación del correspondiente clorohidrato de iminio **34** (Esquema 14). Es importante llegados a este punto indicar que se observó que este clorohidrato era susceptible a la luz sufriendo así una degradación acelerada. Se optó por lo tanto por usarlo al poco tiempo de ser preparado para evitar su degradación y, de ser necesario, almacenarlo en un recipiente opaco a -30°C . Su síntesis se consiguió en varios pasos adaptando el procedimiento descrito en la bibliografía para derivados similares^[36] e indicado en el Esquema 14: la primera etapa consistió en la preparación del magnesiano del *p*-trifluorometilbromobenceno, sobre cuya disolución se añadió el nitrilo correspondiente y la mezcla resultante se calentó a reflujo *overnight*. Para purificar el producto se optó por sililar la imina, ya que en forma de sal era muy difícil de separarla del resto de sales. Tras la sililación se disolvió el crudo en tolueno y se filtraron las sales formadas. Finalmente, tras esta etapa de purificación, el clorohidrato de interés se obtuvo por tratamiento del producto sililado con HCl. El sólido amarillo obtenido, además de los problemas de conservación comentados, resultó ser muy insoluble, por lo que no se pudo registrar su espectro de RMN y se procedió a continuar con la síntesis sin mayor purificación. Desafortunadamente, siguiendo este procedimiento se obtuvo el clorohidrato **34** con un rendimiento del 21%.

³⁶ Adaptado de: a) Á. Pintér, G. Haberhauer, I. Hyla-Kryspin, S. Grimme, *Chem. Commun.* **2007**, 3711–3713; b) L.-H. Chan, E. G. Roschow, *J. Organomet. Chem.* **1967**, 9, 231–250 c) S. Zhang, W. E. Piers, X. Gao, M. Parvez, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5499–5509.



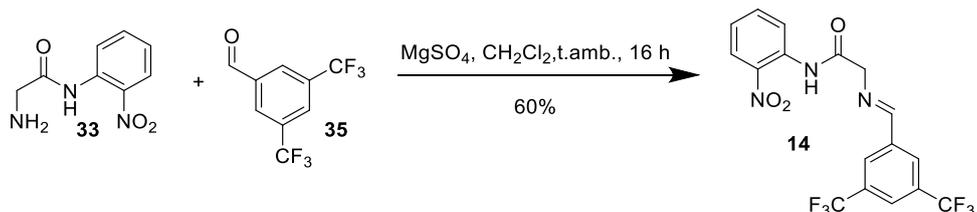
Esquema 14. Síntesis del clorohidrato de iminio **34**.

Una vez preparado el clorohidrato de iminio **34**, se sintetizó el pronucleófilo cetimínico **7** bajo las condiciones mostradas en el Esquema 15. Tras varias pruebas, se determinó que para obtener una conversión completa era necesario añadir 1,5 equivalentes del clorohidrato, ya que de poner cantidades estequiométricas parte de la aminoamida **33** quedaba sin reaccionar. Pese a no poder confirmarlo, se especuló que se podía deber a problemas en la purificación del clorohidrato. Este nuevo dato respaldó la idea de que la etapa de preparación del clorohidrato necesita ser optimizada. En esta última reacción se obtuvo la cetimina **7** con un rendimiento del 69%.



Esquema 15. Síntesis de la cetimina **7**.

Por otro lado, la preparación del nucleófilo de tipo aldimina **14** fue más sencilla ya que no requirió la síntesis de un clorohidrato y se empleó directamente el aldehído comercial. Se añadieron a un matraz ambos reactivos en condiciones inertes y en presencia de MgSO₄. Se mantuvo la agitación *overnight* y, al concluir la reacción y filtrar la mezcla de reacción, se purificó el crudo triturándolo con ciclohexano. Así se obtuvo la aldimina **14** con un rendimiento del 60%.

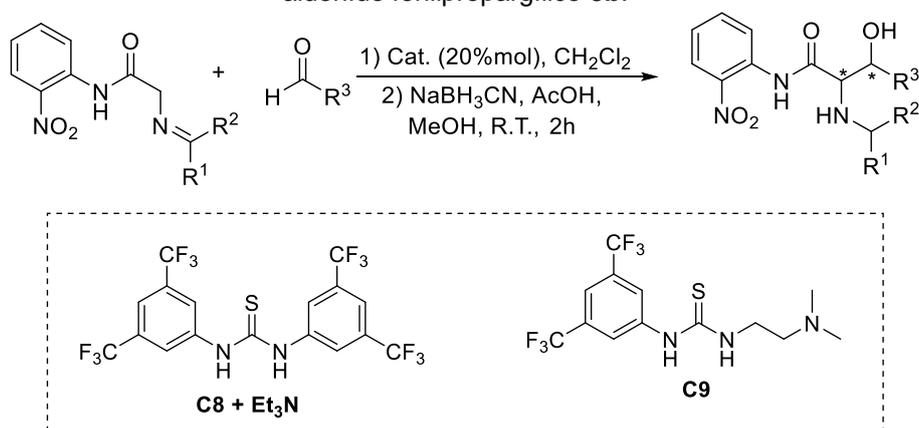


Esquema 16. Síntesis de la aldimina **14**.

4.3 Reacciones racémicas y asimétricas

Una vez preparados los pronucleófilos y disponiendo de los catalizadores, se procedió a realizar las reacciones con los aldehídos comentados con anterioridad (hidrocinamaldehído **8a**, aldehído fenil propargílico **8b** y benzaldehído **8c**). Primeramente, se llevaron a cabo las reacciones racémicas (tabla 2). En primera instancia se experimentó con el catalizador **C8** + Et₃N, pero en algunos casos se obtenían bajos niveles de conversión. En dichos casos se probó con el catalizador **C9**, y así se obtuvieron valores de conversión superiores al 90%. Debido a la falta de tiempo no se pudieron llevar a cabo las reacciones con el benzaldehído. Los catalizadores **C8** y **C9** estaban disponibles en el laboratorio.

Tabla 2. Reacciones racémicas de la aldimina **14** y la cetimina **7** con hidrocinamaldehído **8a** y aldehído fenilpropargílico **8b**.^[a]



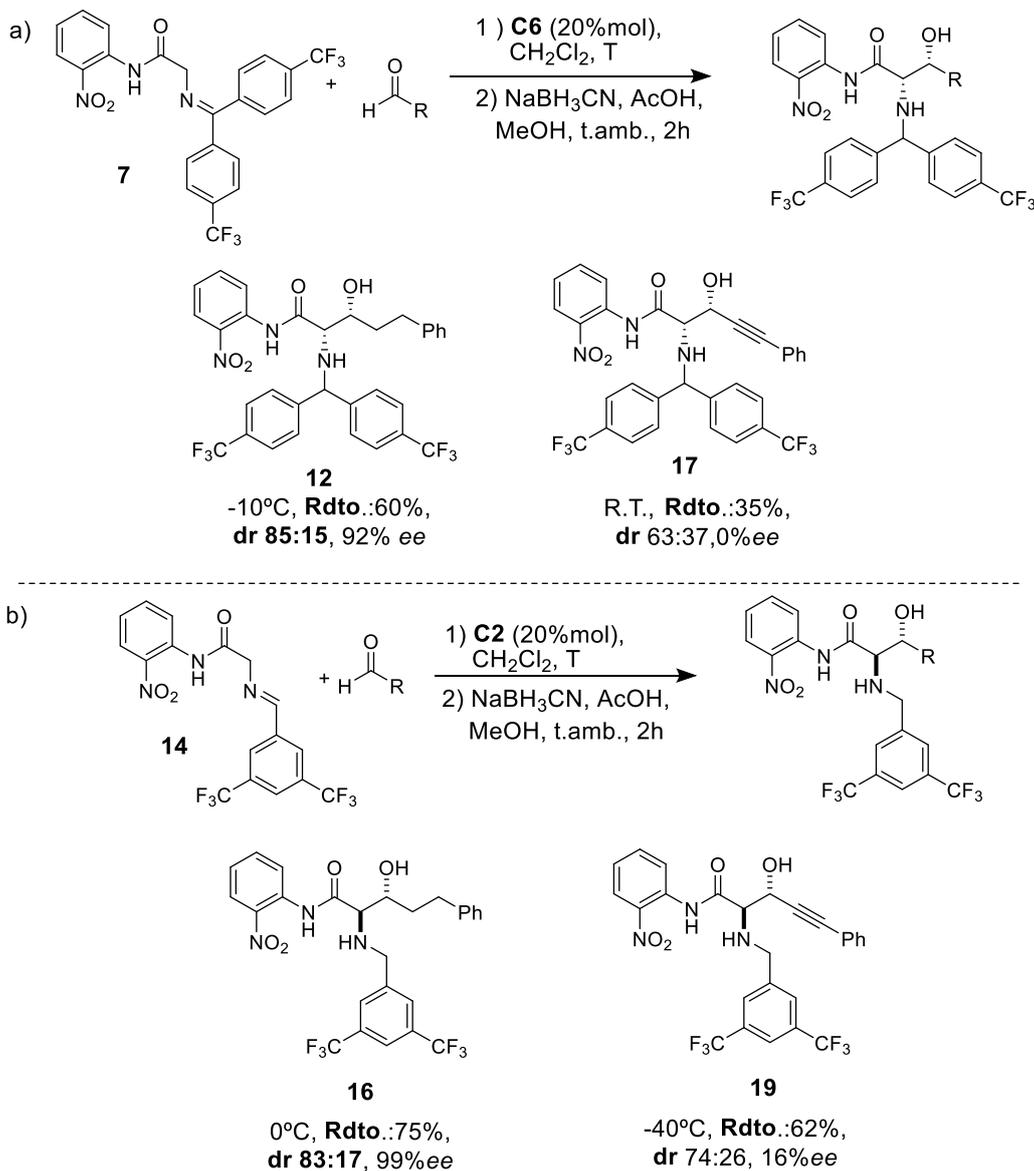
Entr.	R ¹	R ²	R ³	T ^a	Cat	Prod	Rdto.
1	4-(CF ₃)-C ₆ H ₄	4-(CF ₃)-C ₆ H ₄	CH ₂ CH ₂ Ph	0°C	C8 +TEA	(±)12	68%
2	3,5-(CF ₃) ₂ -C ₆ H ₃	H	CH ₂ CH ₂ Ph	0°C	C8 +TEA	(±)17	62%
3	4-(CF ₃)-C ₆ H ₄	4-(CF ₃)-C ₆ H ₄	—C≡CPh	-10°C	C9	(±)16	61%
4	3,5-(CF ₃) ₂ -C ₆ H ₃	H	—C≡CPh	-40°C	C8 +TEA	(±)19	71%

Las reacciones se llevaron a cabo en una escala de 0.2 mmol en 0.4 mL de DCM. (relación molar pronucleófilo/aldehído/catalizador 1:3:0.2). Rendimiento determinado por pesada de ambos diastereoisómeros tras purificación cromatográfica.

A continuación, se exploraron las reacciones asimétricas tanto con la aldimina **14** como con la cetimina **7**. Al contrario que en las reacciones previamente descritas de catálisis metálica, en la organocatálisis las condiciones de reacción son suaves, no siendo necesario un medio inerte. Disolviendo en un matraz el pronucleófilo, el aldehído y el catalizador en DCM y en las condiciones indicadas se dieron las reacciones

aldólicas. A continuación, siguiendo las condiciones previamente optimizadas en el grupo se llevó a cabo la aminación reductiva *in situ*. La purificación por cromatografía flash en columna de los crudos resultantes permitió obtener los β -hidroxi- α -aminoaductos protegidos.

Tabla 3. Reacciones asimétricas de la cetimina **7y** la aldimina **14** con hidrocinaldehído **8a** y aldehído fenilpropargílico **8b**. a) Reacciones con cetimina **7**. b) Reacciones con la aldimina **14**.



Las reacciones se llevaron a cabo en una escala de 0.2 mmol en 0.4 mL de DCM. (relación molar pronucleófilo/aldehído/catalizador 1:3:0.2). Rendimiento determinado por pesada de ambos diastereoisómeros tras purificación cromatográfica. La relación diastereomérica se determinó mediante análisis de ¹H NMR (300 MHz) del crudo previo a la purificación cromatográfica. La enantioselectividad se determinó medido mediante HPLC quiral.

Tal y como se ha comentado en la introducción, investigaciones paralelas realizadas por el grupo habían demostrado que para el caso de las aldiminas el catalizador más

eficiente era el **C2**, mientras que para las cetiminas los mejores resultados se obtenían con **C6**. Así, se hicieron reaccionar la aldimina **14** y la cetimina **7** con hidrocinaldehído **8a**, el aldehído fenilpropargílico **8b** y el benzaldehído **8c** en las condiciones recogidas en la Tabla 3.

Los resultados de esta tabla revelan que el hidrocinaldehído proporcionó los mejores resultados. Así, la reacción con la aldimina **14** condujo al aducto **16** con un 75% de rendimiento y un excelente exceso enantiomérico superior al 99%. El control diastereomérico fue bueno a su vez, llegando a una relación de diastereómeros *sin:anti* de 17:83. En el caso de la cetimina, el aducto **12** se obtuvo con un 60% de rendimiento y la relación diastereomérica resultó ser superior pero a favor del isómero *sin* (85:15). El exceso enantiomérico fue en este caso del 92%.

Las reacciones con el aldehído propargílico dieron bastantes problemas. Por un lado, la reacción con la cetimina dio peores resultados. Debido a la baja reactividad, hubo que subir la temperatura de la mezcla a temperatura ambiente para que esta concluyera. Este aumento de temperatura conllevó a la formación de subproductos cuya caracterización no se consiguió llevar a cabo. Además, se obtuvo **17** con un escaso control diastereoselectivo (63:37) y un ee. nulo. Por otro lado, la reacción con la aldimina dio mejores resultados. La mayor reactividad de la aldimina permitió llevar a cabo la reacción a -40°C, conduciendo a **19** con un mejor rendimiento y un mayor stereocontrol. Así, se alcanzaron valores de dr 74:26 y un valor de ee bajo. En general, la mayor rigidez de la estructura de este aldehído podría dificultar las interacciones selectivas en los estados de transición haciendo la reacción menos estereoselectiva.

Por último, se intentaron realizar las pruebas con el aldehído aromático. Desafortunadamente, la falta de tiempo sólo permitió hacer una única prueba. Con la cetimina **7** y **C6** a 0°C, el espectro de ¹H RMN (Figura 10, a) permitió observar resultados esperanzadores, apreciándose en la alícuota un control diastereomérico de 83:17. Sin embargo, cuando se llevó a cabo la reducción *in situ*, en el espectro del crudo (Figura 10, b) se apreció la aparición de nuevos subproductos no identificados. Tras tratar de purificar dicho crudo por cromatografía flash en columna, no se llegó a aislar el aducto **18** deseado. Queda por lo tanto pendiente la búsqueda de algún procedimiento para facilitar la manipulación y aislamiento del aducto.

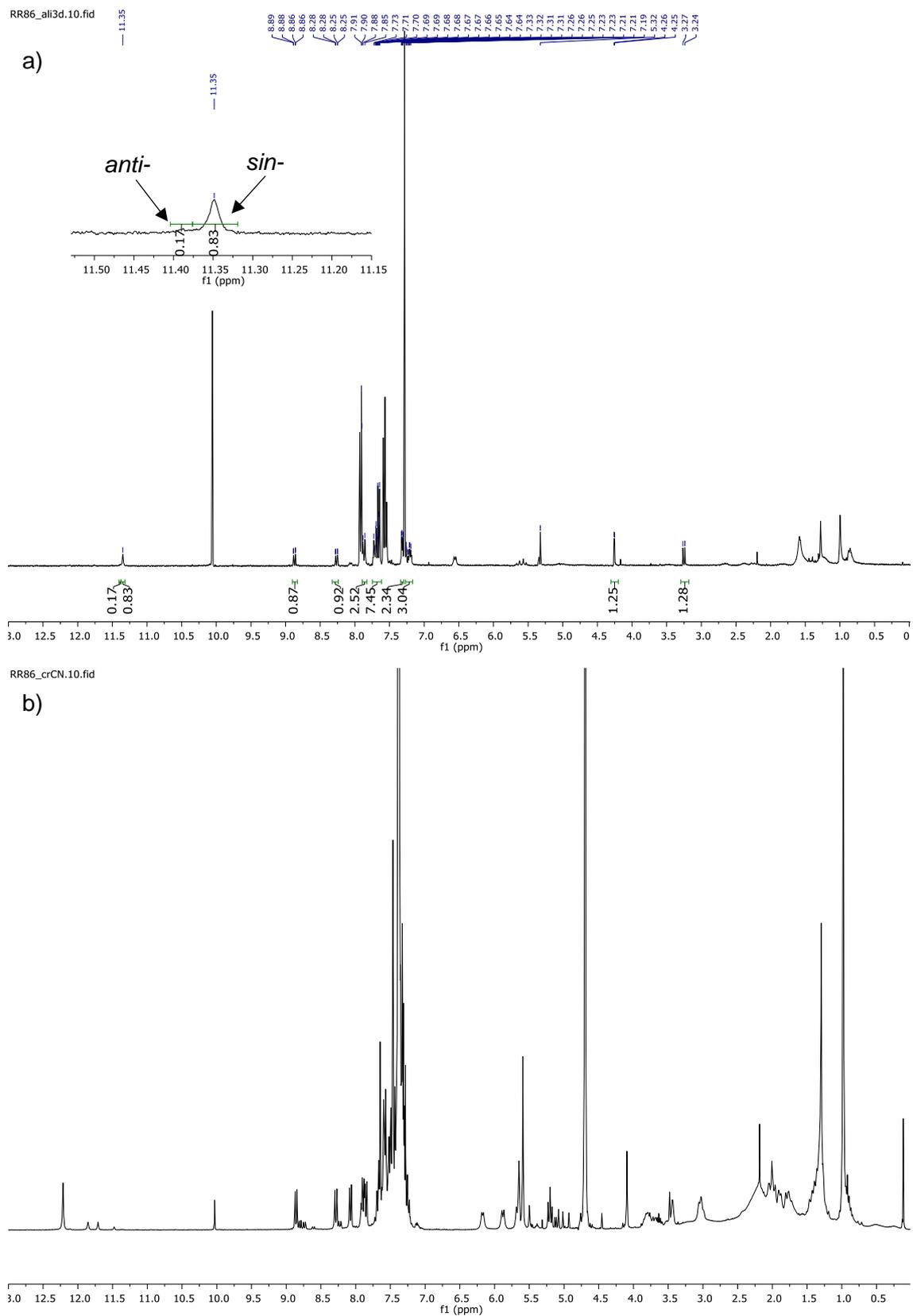


Figura 10. Espectros de ^1H RMN de la reacción entre la cetimina **7** y el benzaldehído **8c**. a) antes de la reducción b) después de la reducción.

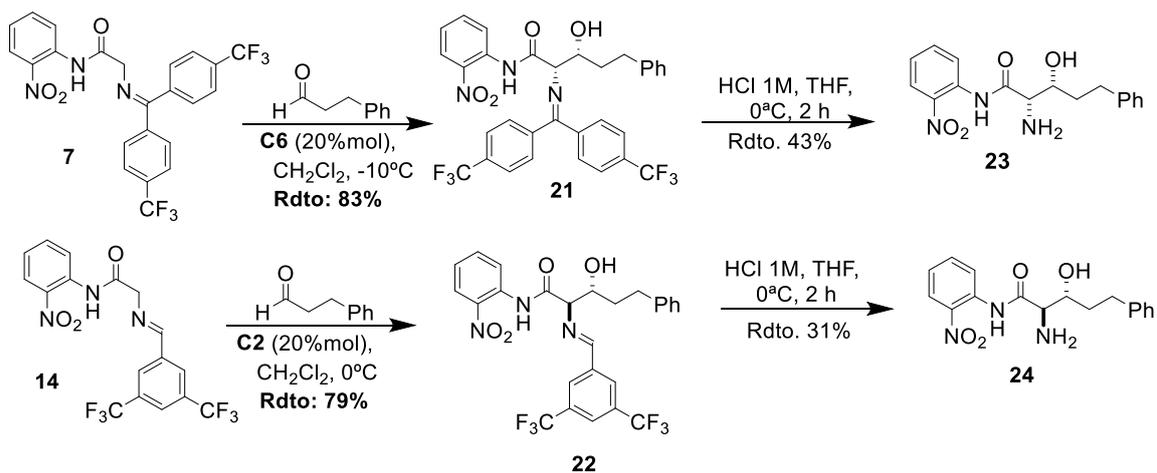
4.4 Transformación de aductos

Los aldeos de estas reacciones son moléculas altamente funcionalizadas y por tanto de gran valor sintético. Por ello y, tal y como se expuso en los objetivos, se exploraron algunas transformaciones selectivas en un determinado grupo funcional. Por un lado, se investigó la hidrólisis del grupo imina, y por el otro, la escisión de la nitroanilida.

4.4.1 Hidrólisis del grupo imina en los aldeos

La primera transformación que se exploró fue la hidrólisis del grupo imina con el fin de obtener la amina libre. Con la estrategia de síntesis seguida, tras la hidrólisis de la imina en los aductos **21** y **22** se deberían obtener los dos diastereoisómeros de β -hidroxi- α -aminoamida: *sin*- (**23**) el proveniente de la cetimina **7** y *anti*- (**24**) el de la aldimina **14**.

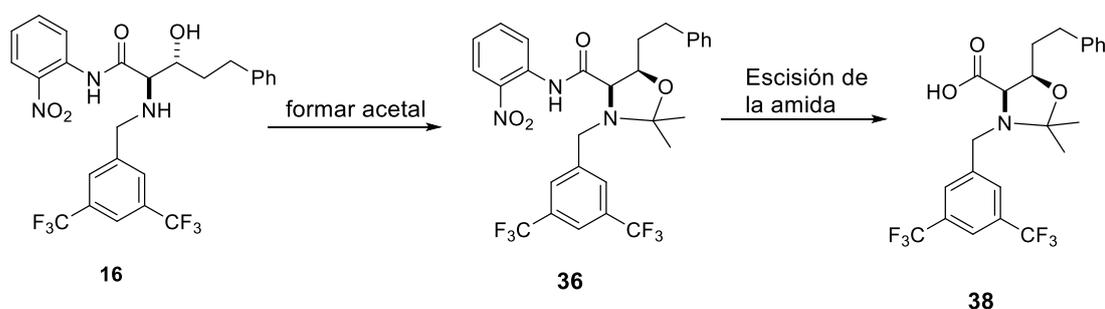
De esta manera, para el aislamiento de los aldeos en forma de imina se llevaron a cabo las reacciones asimétricas con el hidrocinaaldehído sin tratamiento reductivo y se aislaron las respectivas iminas **21** y **22** tras purificaron por cromatografía flash en columna. A continuación, se disolvieron las dos iminas **21** y **22** en sus respectivos matraces en THF y se adicionó HCl 1M. Una buena agitación fue necesaria para favorecer la solubilización de la imina y por tanto su hidrólisis. Las mezclas de reacción se agitaron a 0 °C durante 2h (seguimiento por TLC) tras lo cual se extrajeron con éter. Seguidamente, las fases acuosas se basificaron hasta pH=9 y fueron extraídas con DCM. Se obtuvieron así los esperados aminoalcoholes diastereoméricos **23** y **24** con rendimientos del 36% y 24% respectivamente. A pesar de los bajos rendimientos y de requerir posterior optimización, la cantidad de producto obtenida fue la suficiente para llevar a cabo su caracterización y confirmar la validez de la estrategia para preparar selectivamente los dos diastereoisómeros en forma de aminoalcoholes libres.



Esquema 17. Síntesis de los aductos **21** y **22** y posterior hidrólisis del grupo imina para obtener las aminoalcoholes libres **23** y **24**.

4.4.2 Escisión de la anilida en los aldeos

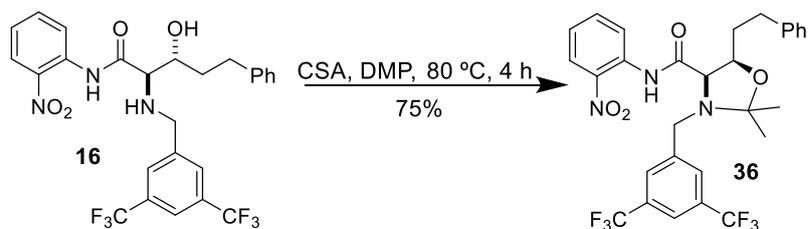
Pese a que el objetivo inicial era investigar la escisión de la anilida tanto en el aducto **16** como en el **12**, la falta de tiempo sólo permitió experimentar con el primero de éstos. En una primera instancia el interés se centró en la obtención del aducto **38** con el ácido carboxílico libre mientras se mantenían los grupos amina e hidroxilo protegidos (Esquema 18). Este aducto podría resultar interesante para futuras modificaciones en el ácido carboxílico, mientras se mantienen los otros grupos funcionales protegidos.



Esquema 18. Propuesta de escisión de la nitroanilida en el aducto protegido **36** para obtener **38**.

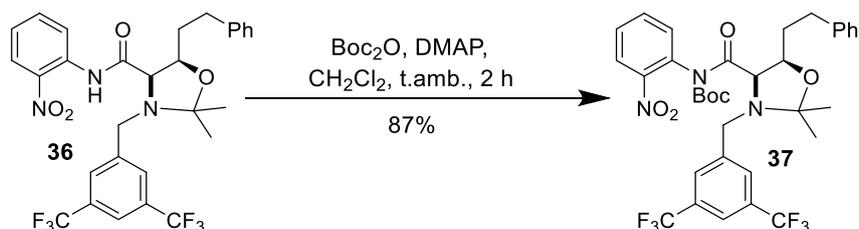
Para ello, se trató el aducto **16** en las condiciones estándar para estas reacciones con dimetoxipropano en presencia de ácido canforsulfónico catalítico a 80°C durante 4h.^[37] Tras purificar el crudo por columna se obtuvo **36** con un rendimiento del 75%.

³⁷ A. Dondoni; D. Perrone, ; T. Semola. *Synthesis*, **1995**, 2, 181-186



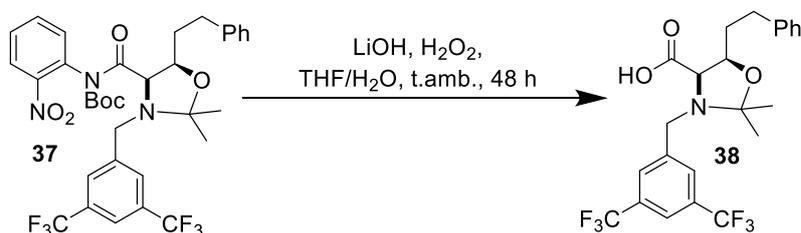
Esquema 19. Protección simultánea del grupo amino e hidroxilo mediante formación del aducto acetal cíclico **36**.

A continuación, se exploró la escisión de la nitroanilida en el aducto **36**, mediante tratamiento con LiOH (2 eq.) y H₂O₂ (5 eq.) en THF/H₂O a temperatura ambiente durante 48 horas.^[38] Sin embargo, a pesar de que era esperable que el grupo nitro en posición orto facilitara esta hidrólisis,^[16] no se llegaba a obtener una conversión completa. Con fin de hacer más lábil el enlace amida frente a la hidrólisis se optó por la introducción de un grupo Boc en el NH amídico. Para ello se hizo reaccionar el aducto **36** con di-*tert*-butil dicarbonato en presencia de DMAP durante 2h a temperatura ambiente. Tras purificar por cromatografía flash en columna se obtuvo **37** con un rendimiento del 87%.



Esquema 20. Síntesis del *N*-Boc derivado **37**.

Por último, se investigó la escisión de la *N*-Boc amida para lo que se trató **37** en las mismas condiciones con las que se había tratado de hidrolizar **36**.



Esquema 21. Hidrólisis de la amida para obtener el ácido carboxílico libre **38**.

Tras 48 h de reacción y purificación por cromatografía flash en columna se aislaron e identificaron los siguientes productos: por un lado, el aducto **36**, desprotegido en el

³⁸ a) S. Y. Zhang, Q. Li, G. He, W. A. Nack, G. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12135-12141. b) O. Verho, M. Pourghasemi, M. Oschmann, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4464-4476.

NH amídico, y por el otro, la *N*-Boc *o*-nitroanilina (Figura 11). La identificación de la *N*-Boc *o*-nitroanilina sugiere que parte del aducto **37** sufrió hidrólisis de la amida. Sin embargo, debido a las pequeñas cantidades manejadas, no se pudo llegar a caracterizar el aducto **38**. Se concluyó por lo tanto que estas condiciones de reacción requerían optimización para llevar a cabo la hidrólisis de la amida. Se observó que esta transformación presentaba dos problemas: por un lado, la baja solubilidad del sustrato de partida en THF/H₂O y por otro la mayor labilidad en las condiciones de reacción del Boc frente al enlace amida. Así, se planteó un cambio en el disolvente utilizando dioxano/H₂O y en los equivalentes de los reactivos (cantidades equimolares). Sin embargo, estas mejoras en la reacción no se pudieron implementar por falta de tiempo.

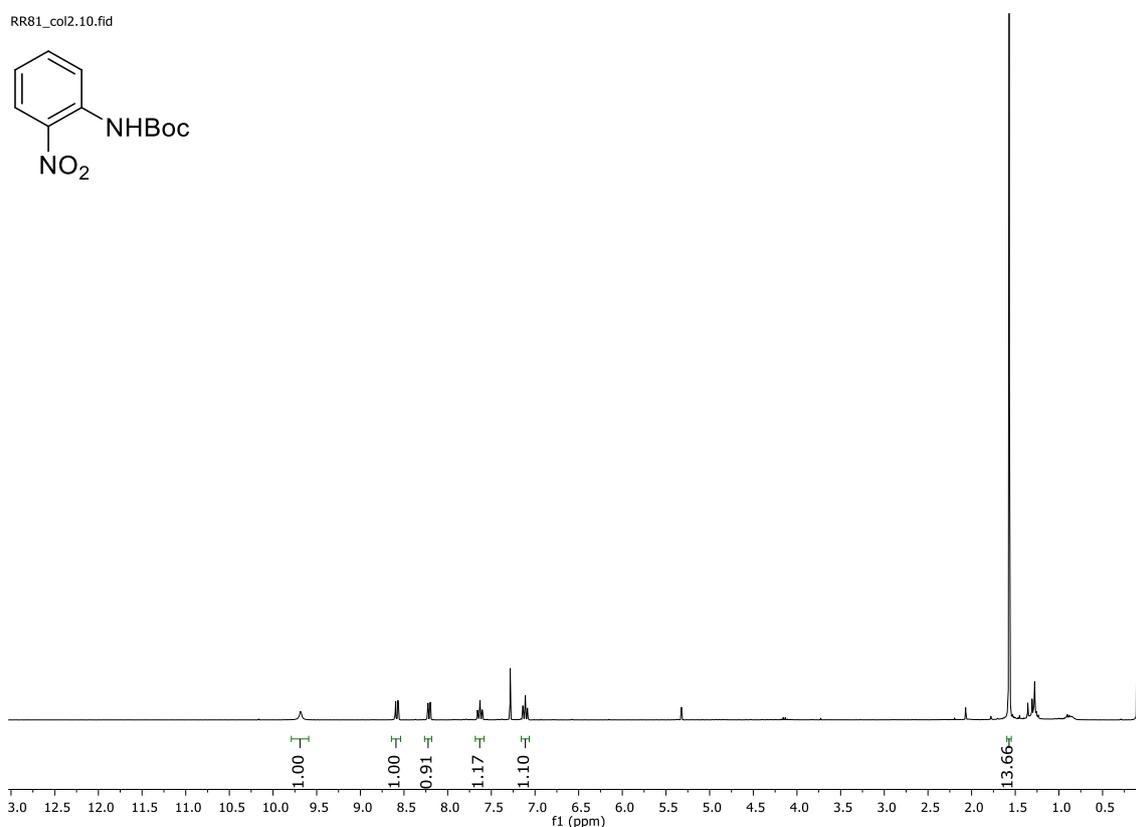


Figura 11. Espectro ¹H RMN de la *N*-Boc *o*-nitroanilina obtenida bajo las condiciones del Esquema 21.

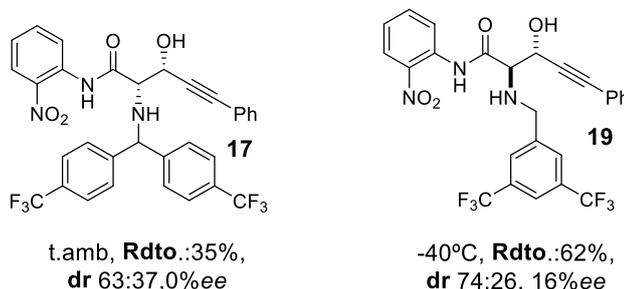
5. Conclusiones

Las principales conclusiones a las que se han llegado tras realizar el trabajo han sido las siguientes:

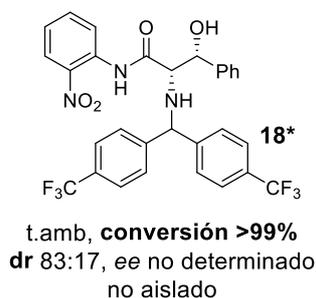
1. Se ha evaluado la viabilidad de la estrategia de síntesis planteada por el grupo de investigación para el aldehído fenil propargílico y el benzaldehído. Aunque desafortunadamente no se han podido obtener datos concluyentes para el benzaldehído, se ha demostrado que la reacción con ambos aldehídos sí tiene lugar en las condiciones estudiadas, aunque con resultados a mejorar. Con el alquilil derivado se mantiene la tendencia de diastereoselectividad observada para otros aldehídos; si bien con valores inferiores. El aducto *sin*-**17** se obtiene con menor rendimiento y estereoselectividad que el *anti*-**19**. Por su parte resultados preliminares con el benzaldehído muestran que éste podría obtenerse con un buen exceso diastereomérico.

Tabla 4. Resultados de reacciones asimétricas.

a) Reacciones con aldehído fenil propargílico



b) Reaccion con benzaldehído



2. Las transformaciones de los aldoles propuestas eran la hidrólisis de la imina y la escisión de la anilida. Las reacciones de hidrólisis de las iminas **21** y **22** se consiguieron realizar satisfactoriamente, aunque con rendimientos moderados y a mejorar. En cuanto a la escisión de la anilida, la falta de tiempo hizo que sólo se pudiera ensayar en el aducto aldímínico **16**. Las protecciones propuestas se

realizaron y caracterizaron correctamente, pero queda pendiente la caracterización del aducto **38** y extrapolar estas condiciones al aducto cetimínico.

3. El catalizador **C6** se ha preparado y utilizado satisfactoriamente. Sin embargo, se podría haber aumentado el rendimiento con una purificación previa de **25**, por lo que para futuras síntesis del catalizador se recomienda asegurarse del buen estado de **25**.
4. Ambos pronucleófilos **7** y **14** se pudieron sintetizar y emplear en las reacciones correctamente. Los rendimientos fueron moderados, especialmente el de **7**. Para futuras pruebas habría que optimizar la etapa de preparación del clorohidrato de iminio **34**, ya que su rendimiento es bajo.

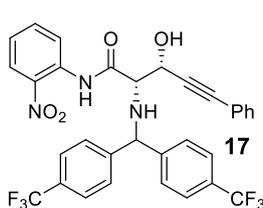
Conclusions

The main conclusions that can be drawn from the present work are the following ones:

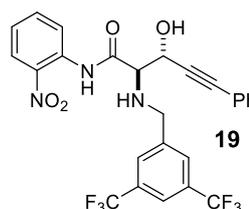
1. The viability of the groups` strategy has been evaluated for the phenyl propargylic aldehyde and benzaldehyde. Despite the fact that conclusive data were not obtained for benzaldehyde, it has been shown that the reaction works under the studied conditions with both aldehydes, but with improvable results. The propargylic aldehyde keeps the same tendency of diastereoselectivity observed for other aldehydes, but with lower values. The *syn*- adduct **17** is obtained in lower yield and diastereoselectivity than the *anti*- adduct **19**. On the other hand, preliminary results with benzaldehyde showed that it could be obtained with good diastereoselectivity.

Tabla 4. Results for the asymmetric reactions.

a) Reactions with phenylpropargylic aldehyde

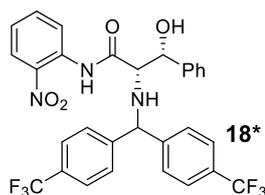


t.amb, **Rdto.**:35%,
dr 63:37,0%*ee*



-40°C, **Rdto.**:62%,
dr 74:26, 16%*ee*

b) Reactions with benzaldehyde



t.amb, **conversión >99%**
dr 83:17 *ee* not determined
Not isolated

2. The proposed transformations of the aldol adducts were the hydrolysis of the imine and the cleavage of the anilide. The hydrolysis reactions of **21** and **22** were successfully carried out, but in moderate yields that should be improved. The cleavage of the anilide, though, was only studied on the adduct **16** due to lack of time. The proposed protections were properly carried out and the resulting

adducts adequately characterized. However, the characterization of **38** and the extrapolation of these conditions to the ketimine adduct remains undone.

3. The **C6** catalyst was successfully synthesized and employed. However, the yield of this synthetic path could be improved by a previous purification of **25**. Therefore, for future synthesis of this catalyst is advisable to ensure the total purity of **25**.
4. Both pronucleophiles (**7** and **14**) were successfully synthesized and employed. The yields were moderate, more specifically for **7**. The optimization of the synthesis of the chlorohydrate **34** is recommended.

6. Experimental

6.1 Materiales y técnicas empleadas

6.1.1 Materiales

Reactivos químicos

Los reactivos químicos empleados se obtuvieron de las casas comerciales *Alfa Aesar*, *Sigma-Aldrich*, *TCl* y *Acros Organics*. Se guardaron y conservaron siguiendo las indicaciones de las respectivas casas comerciales y se emplearon sin previa purificación.

Disolventes

CH₂Cl₂: Se destiló sobre CaH₂ para la obtención del disolvente anhidro.

THF: Se destiló sobre Na metálico para la obtención del disolvente anhidro.

Et₂O: Se destiló sobre CaCl₂ para la obtención del disolvente anhidro

Acetona, MeOH, Hexano, AcOEt, Dioxano: Se adquirieron con calidad industrial de la casa *OPPAC* y se emplearon directamente sin secado previo.

Hexano, i-PrOH: Los disolventes empleados en el HPLC se obtuvieron con pureza cromatográfica (≥99%) de la casa comercial *Sigma-Aldrich*.

CDCl₃, D₂O, DMSO-d₆: Se adquirieron con pureza analítica (≥99%) de la casa comercial *Sigma-Aldrich*.

6.1.2 Técnicas

Eliminación de disolventes

La eliminación de los disolventes de las mezclas de reacción, extracción y/o cromatografía se realizó mediante rotavapores Büchi R-200 a presión reducida de trompa de agua. Para obtener una completa eliminación de los disolventes se emplearon bombas de vacío (0,5 mm Hg, aprox.).

Reacciones bajo atmósfera inerte

Las reacciones susceptibles al oxígeno del medio o a la humedad del ambiente se realizaron bajo atmósfera inerte. Para ello se seleccionó un matraz adecuado, se introdujo el correspondiente agitador magnético y se tapó con un septum. A continuación, se rellenó un globo con Argón y se pinchó una vía de entrada para el Argón y una de salida para flamear seguidamente el matraz. Se mantuvo el globo durante toda la reacción para asegurar las condiciones inertes de la reacción.

Cromatografía

El seguimiento de las reacciones y de las cromatografías en columna se efectuó por Cromatografía de Capa Fina (TLC) utilizando gel de sílice soportado sobre placas de aluminio (*Merck, Kiesegel 60 F-254*). El revelado se realizó principalmente con lámpara de luz ultravioleta ($\lambda = 254 \text{ nm}$), aunque en ocasiones fue necesario emplear el revelado por calefacción tras contacto con una disolución reveladora, preparada mezclando H_2O (300 mL), KMnO_4 (3,0 g), K_2CO_3 (20,0 g) y una disolución acuosa de NaOH al 5% (5 mL).

Cuando la purificación de los productos de reacción no se pudo realizar por trituración, se empleó la cromatografía flash en columna con gel de sílice ácido como fase estacionaria (*Rocc*, 0,040-0,063 mm de partícula con 60 Å de poro, 230-240 *mesh*, aproximadamente 15 cm de altura en la columna). Sin embargo, en alguna ocasión se empleó gel de sílice básico, para lo que se tuvo agitando una disolución saturada de bicarbonato de sodio con la sílice (300 mL disolución:100 g sílice) durante 24 horas. A continuación, se filtró y se acabó de secar la sílice a 80°C durante 72h en una estufa. Como fase móvil se emplearon mezclas de disolventes (AcOEt, hexano) en proporciones adecuadas.

Para la medida del exceso enantiomérico se empleó la Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) de forma analítica. Se empleó el cromatógrafo *Waters 600 E* equipado con detector UV de haz de diodos (DAD) y monocromador. Las columnas de fase estacionaria quiral empleadas fueron de la marca *Daicel Chiralpak* de tipo IA e IF de 25 cm de longitud. Para la fase móvil se usaron disolventes (hexano, *i*-PrOH) de pureza válida para HPLC. Las muestras se prepararon disolviendo 2,0 mg de compuesto en 2 mL de *i*-PrOH y se filtraron previamente a la inyección con filtros de 0,20 μm de poro.

Pesada

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

Punto de fusión

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

Resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN fueron registrados en un espectrómetro *Bruker Advance DPX* 300 MHz (75 MHz para ^{13}C). los disolventes empleados fueron cloroformo deuterado (CDCl_3) salvo que se especifique lo contrario. Los valores de los desplazamientos químicos se expresan en unidades δ (ppm) respecto a la señal interna del CHCl_3 residual ($\delta\delta = 7,26$ ppm para ^1H y $\delta\delta = 77,0$ para ^{13}C). Las constantes de acoplamiento J vienen dadas en Hz. Para la descripción de las señales se han utilizado las siguientes abreviaturas: m (multiplete), s (singlete), d (doblete) y dd (doble doblete).

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

Espectroscopía infrarroja (IR)

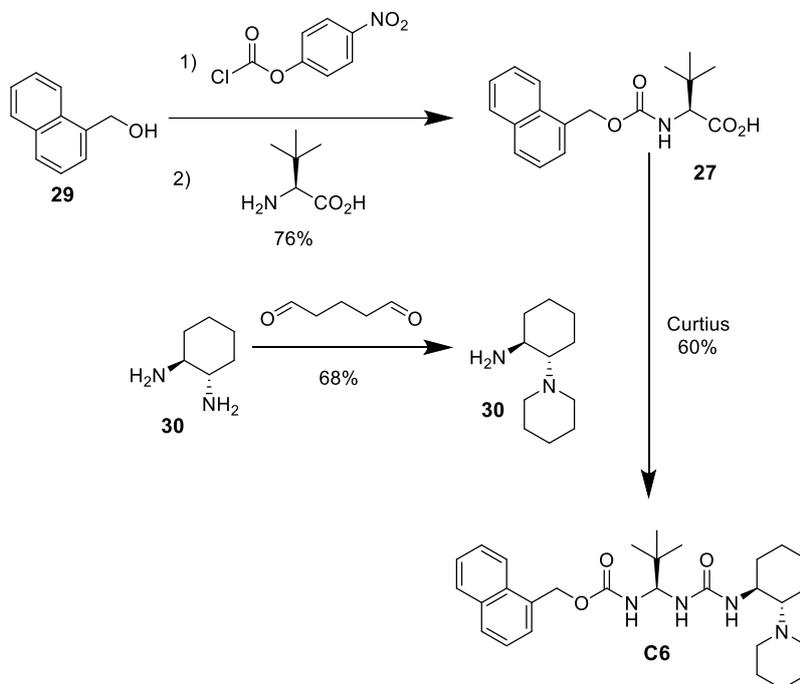
Los espectros infrarrojos se realizaron en un espectrómetro Bruker Alpha FT-IR.

Espectrometría de Masas (MS)

Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro de trampa iónica ESI (Agilent 1100 series LC/MSD, SL model) en un UPLC-DAD-QTOF, UHPLC-MS, Waters UPLC ACQUITY, detector Waters PDA, Waters Sunapt G2 o en un espectrómetro Agilent Thermoquest LCT. Los análisis de MS se realizaron en el Servicio General de Investigación (SGIker) de la Universidad del País Vasco (UPV/EHU).

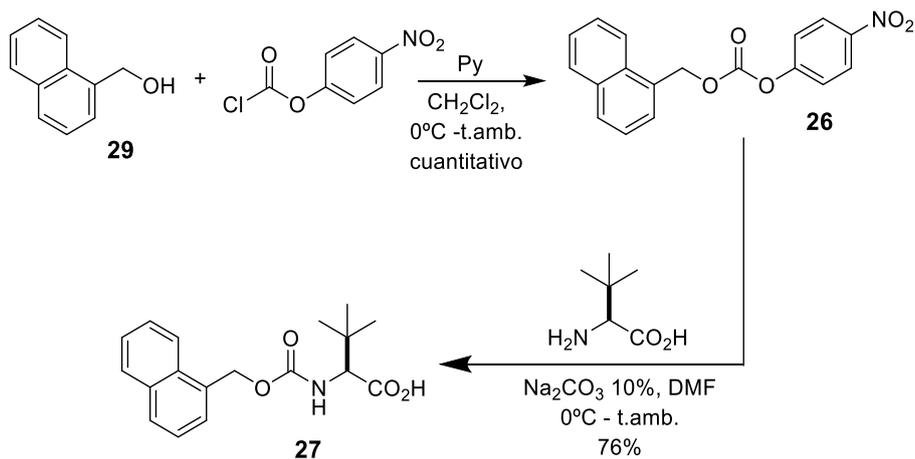
6.2 Preparación del catalizador ureidopeptídico

El catalizador se preparó siguiendo el esquema que se detalla a continuación:



Esquema 22. Resumen de la síntesis del catalizador **C6**.

Ácido (S)-3,3-dimetil-2-(((metoxinaftalen-1-il)carbonil)amino)butanoico ^[39]

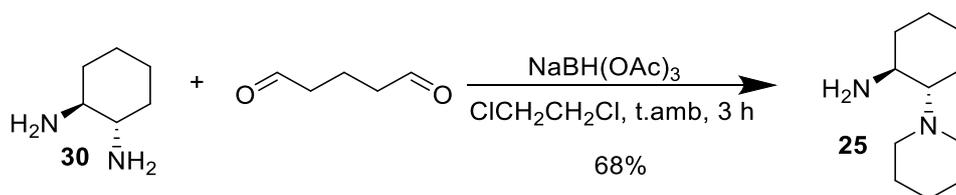


³⁹Adaptado de: P. Lan, Jr. J. A. Porco, M. S. South, J. J. Parlow, *Comb. Chem.* **2003**, 5, 660–669.

1º paso: Se añadió piridina (0.9 mL, 11 mmol, 1.1 equiv.) a una disolución en agitación de *p*-nitrofenil cloroformiato (2.2 g, 11 mmol, 1.1 equiv) en diclorometano (13.6 mL) bajo condiciones inertes. La suspensión blanca se enfrió a 0°C y se añadió el naftalenmetanol (1,58 g, 10 mmol) lentamente a la misma temperatura. Una vez añadido el alcohol, se dejó la mezcla agitando a temperatura ambiente durante 16h. Se diluyó a continuación la mezcla de reacción con diclorometano (40 mL) y se lavó con HCl 1M (20 mL), agua (20 mL) y brine (20 mL). La fase orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida. El crudo se usó en la siguiente etapa sin mayor purificación.

2º paso: A una solución en agitación de *L-terc*-leucina (1.31 g, 10 mmol, 1 equiv.) en 10% Na₂CO₃ (26 mL), y dimetilformamida (10 mL), se le añadió una disolución del carbonato preparado en el 1º paso (10 mmol, 1 equiv.) en dimetilformamida (30 mL) lentamente a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a la misma temperatura y 16 h a temperatura ambiente. Seguidamente, la mezcla de reacción se vertió sobre H₂O (100 mL) y se lavó con Et₂O (3 x 50 mL). La fase acuosa se enfrió en un baño de hielo y se acidificó con HCl conc. para después extraerla con EtOAc (3 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con brine (5 x 50 mL), secó sobre MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna (hexano/EtOAc 80:20) para obtener el producto como sólido blanco. Rendimiento: 76% (2.4 g, 7.6 mmol). m.p. = 131-135 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (dq, *J* = 15.2, 7.0 Hz, 4H), 5.61 (q, *J* = 12.3 Hz, 2H), 5.35 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 1.04 (s, 9H).

(1*S*,2*S*)-2-(Piperidin-1-il)ciclohexan-1-amina ^[40]

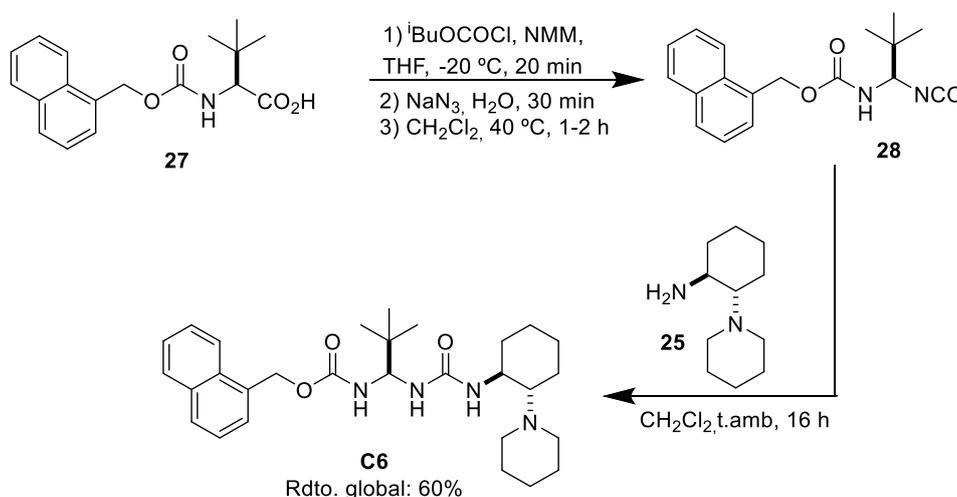


Sobre una disolución de glutaraldehído 50% peso en agua (0.93 mL, 5.1 mmol, 1.05 equiv.) se añadió una mezcla de (1*S*, 2*S*)-(+)-1,2-diaminociclohexano (560 mg, 4.9 mmol, 1 equiv.) y NaBH(OAc)₃ (4.16g, 19.6 mmol, 4 equiv.) en dicloroetano (30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 h, y se neutralizó con NaOH 6.0M

⁴⁰ J. González-Sabin, V. Gotor, F. Rebolledo, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 5788-5794.

(15 mL). Se separaron ambas fases y se extrajo la acuosa con DCM (2 x15 mL). Se lavaron seguidamente las fases orgánicas con brine (1 x 15 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para obtener el producto como aceite marrón. Rendimiento: 68% (617 mg, 3,4 mmol). Los datos espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.71 – 2.53 (m, 3H), 2.40 – 2.21 (m, 2H), 1.88 – 1.59 (m, 5H), 1.55 – 1.41 (m, *J* = 14.4, 8.8, 5.1 Hz, 6H), 1.33 – 1.09 (m, 4H).

Antracen-9-ilmetil((*S*)-2,2-dimetil-1-(3-((1*S*,2*S*)-2-(piperidin-1-il)ciclohexil)urido)propil) carbamato ^[41]



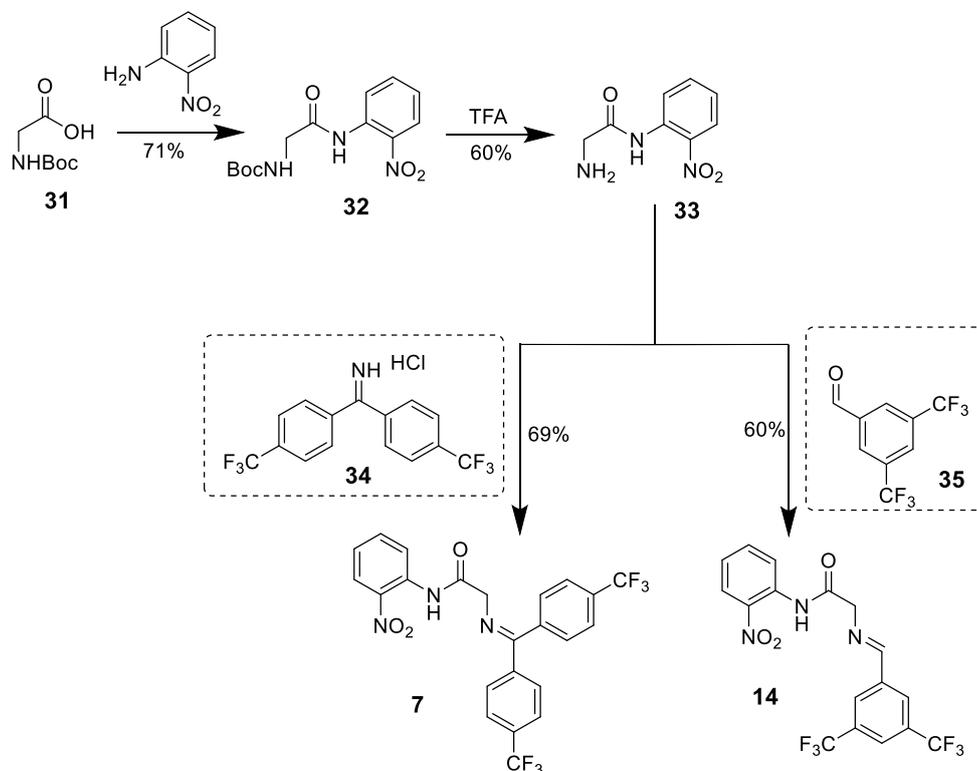
1º paso: Sobre una disolución enfriada del ácido (*S*)-3,3-dimetil-2-(((metoxinaftalen-1-il)carbonil)amino)butanoico (1.58 g, 5 mmol, 1 equiv.) en THF seco (20 mL) bajo condiciones inertes, se añadieron cloroformiato de isobutilo (0.65 mL, 5 mmol, 1 equiv.) y *N*-metilmorfolina (0.6 mL, 5 mmol, 1 equiv.) a –20 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 min. A continuación, una suspensión de NaN₃ (0.48 g, 7.5 mmol, 1.5 equiv.) en 5 mL de H₂O se añadió y se dejó agitar la mezcla de la reacción otros 30 min. Se separó, evaporó y redisolvió en CH₂Cl₂ (30 mL) la fase orgánica, para lavarla seguidamente con H₂O (15 mL). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida para obtener un líquido amarillo que se disolvió directamente en CH₂Cl₂ (10 mL). La disolución resultante se agitó bajo atmósfera de Ar a 40 °C durante 1-2 h. La reacción se monitorizó por IR hasta la desaparición de la banda de la azida (banda azida: 2136.66 cm⁻¹).

⁴¹ Adaptado de: V.V. Suresh Babu, B.S. Patil, R. Venkataramanarao, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7697-7705.

2º paso: Una vez formado el isocianato, se añadió (1*S*,2*S*)-2-(piperidin-1-il)ciclohexan-1-amina (638 mg, 3.5 mmol, 0.7 equiv.) previamente preparada y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, el disolvente se eliminó bajo presión reducida y el crudo fue purificado por cromatografía flash en columna con sílica básica (hexano/EtOAc, 90:10) para obtener el producto como sólido blanco. Rendimiento: 60% (1.42 g, 3 mmol). m.p.= 174–179 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 70 °C) δ 8.32 – 8.27 (m, 1H), 8.21 – 8.18 (m, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.85 – 7.77 (m, 3H), 7.76 – 7.69 (m, 1H), 7.19 (br s, 1H), 6.16 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.00 – 5.95 (m, 1H), 5.75 (q, 2H), 5.39 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.63 (br s, *J* = 6.7, 5.6 Hz, 1H), 2.85 (br s, 2H), 2.60 (br s, 2H), 2.43 (s, 1H), 2.28 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.04 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 1.94 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 1.82 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 1.74 – 1.66 (m, 5H), 1.64 – 1.53 (m, 3H), 1.47 – 1.36 (m, 3H), 1.12 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, 70 °C) δ 157.3 , 155.5 , 133.2 , 132.7 , 131.0 , 128.5 , 126.6 , 126.4 , 125.9 , 125.3 , 123.6 , 65.2 , 63.4 , 49.5 , 49.3 , 35.8 , 33.6 , 25.5 , 24.5 , 23.8. UPLC-DAD-QTOF: C₂₉H₄₃N₄O₃ [M+H]⁺ calcd.: 495.3335, found: 495.3349.

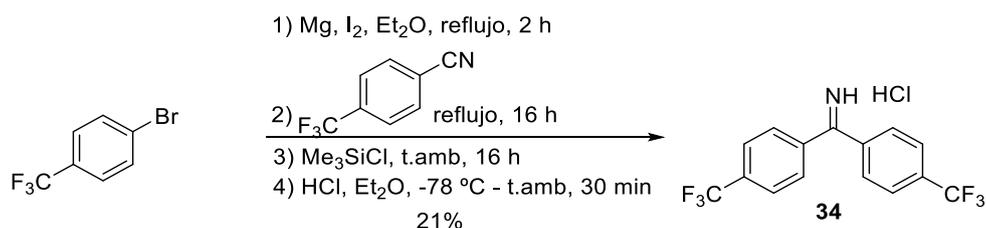
6.3 Preparación de Nucleófilos: Cetimina y aldimina de la o-nitroanilida de la glicina

Los nucleófilos se prepararon siguiendo el esquema que se detalla a continuación:



Esquema 23. Resumen de la síntesis de los pronucleófilos 7 y 14.

Clorohidrato de bis(4-(trifluorometil)fenil)metaniminio ^[42]

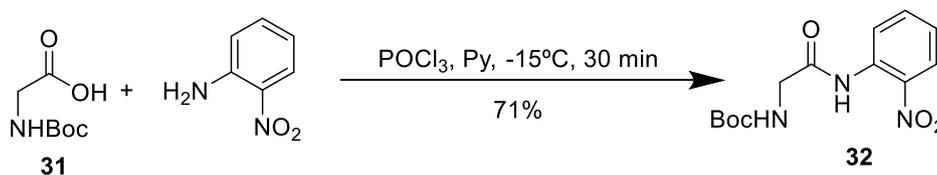


A un matraz aforado de tres bocas con un condensador acoplado bajo atmósfera de Ar y previamente flameado se añadió Magnesio en polvo (434 mg, 20 mmol, 1 equiv.). Seguidamente se añadieron al matraz dietil éter seco (50 mL) y Iodo (20 mg), y la suspensión resultante se calentó a refluxo suave una vez adicionado gota a gota el *p*-

⁴² Adaptado de: a) Á. Pintér, G. Haberhauer, I. Hyla-Kryspin, S. Grimme, *Chem. Commun.* **2007**, 3711–3713; b) L.-H. Chan, E. G. Roschow, *J. Organomet. Chem.* **1967**, 9, 231–250 c) S. Zhang, W. E. Piers, X. Gao, M. Parvez, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5499–5509.

trifluorometilbromobenceno (2.8 mL, 20 mmol, 1 equiv.). La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 h, hasta la completa disolución del magnesio. A continuación, el *p*-trifluorometilbenzonitrilo (3,42 g, 20 mmol, 1 equiv.) se añadió gota a gota y se dejó agitando a la misma temperatura otras 16 h, formándose de esta manera una sal blanca. Seguidamente, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió Me₃SiCl (2.5 mL, 20 mmol, 1 equiv.) gota a gota y con fuerte agitación, dejando la mezcla otras 16 h agitando a la misma temperatura. Transcurrido ese tiempo, se concentró la mezcla bajo presión reducida y el sólido marrón resultante se disolvió en tolueno, para poder filtrar así las sales formadas. Se eliminó el tolueno bajo presión reducida y se disolvió el crudo en dietil éter (10 mL). Se enfrió la disolución a -78 °C para añadir HCl (2 M en Et₂O, 10 mL, 20 mmol, 1 equiv.). La suspensión resultante se dejó atemperando 30 min a temperatura ambiente y tras lavar el sólido con ciclohexano se obtuvo el producto como sólido amarillo. Rendimiento 21%. (1.48 g, 4.2 mmol). El sólido así obtenido se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Carbamato de (2-((2-nitrofenil)amino)-oxoetil)terc-butilo^[43]

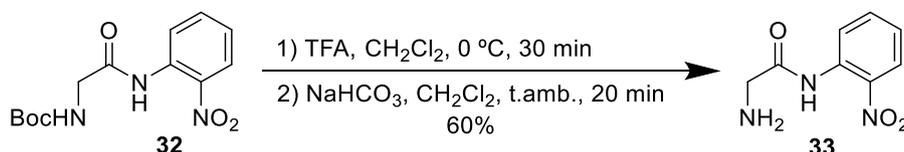


Boc-Gly-OH (2.65 g, 15 mmol, 1 equiv.) y *o*-nitroanilina (2.07 g, 15 mmol, 1 equiv.) se disolvieron en piridina seca (30 mL) bajo condiciones inertes. Seguidamente, se enfrió la mezcla a -15 °C para añadir el POCl₃ (1.55 mL, 16.5 mmol, 1.1 equiv.) gota a gota con agitación vigorosa. A la hora de realizar la adición, la mezcla de reacción se coloreó de un rojo intenso y fue cambiando paulatinamente a un color marronáceo. Se monitorizó el transcurso de la reacción por TLC, observando una conversión completa a los 30 minutos. Se detuvo la reacción vertiendo la mezcla sobre agua a 0 °C (100 mL) y se extrajo con EtOAc (4 x 60 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, y el disolvente se evaporó en el rotavapor. El aceite marrón formado se coevaporó repetidas veces con hexano y dietil éter hasta eliminar los residuos de piridina y obtener un sólido rojizo. Se trituro por último este sólido con ciclohexano para obtener el producto deseado como un sólido amarillo. Rendimiento: 71% (3.14 g, 10.6 mmol). m.p. = 128-130 °C. ¹H

⁴³ Adaptado de: D. T. S. Rijkers; H. Adam; C. Hemker; G. I. Tesser, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11235–11250

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.02 (s, 1H), 8.84 (dd, *J* = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.74 – 7.64 (m, 1H), 7.27 – 7.18 (m, *J* = 8.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.04 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H).

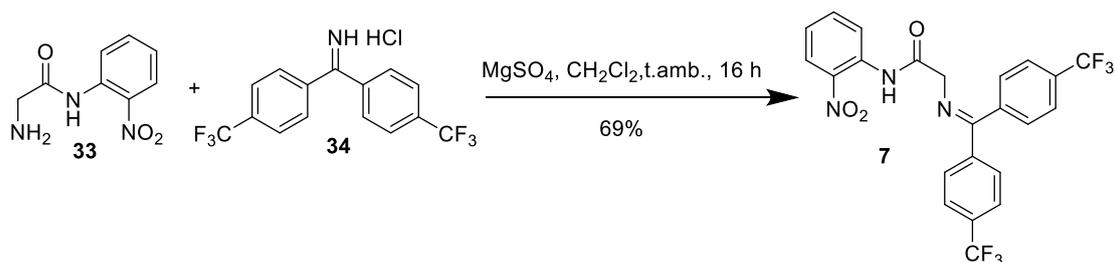
2-Amino-*N*-(2-nitrofenil)acetamida



1º Paso: Sobre una disolución de carbamato de (2-((2-nitrofenil)amino)-oxoetil)*tert*-butilo (886 mg, 3 mmol) en CH₂Cl₂ (12 mL) bajo condiciones inertes, se añadió ácido trifluoroacético (4.5 mL) a 0 °C. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente hasta conversión total determinada por TLC durante 30 minutos. Los disolventes se evaporaron y el crudo se coevaporó con CH₂Cl₂. El sólido resultante se usó en la siguiente etapa sin mayor purificación. Debido a la mayor estabilidad de la sal trifluoroacética se decidió almacenar y caracterizar el producto en esta forma. m.p. = 148-152 °C. ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 8.15 – 7.93 (m, 1H), 7.84 – 7.59 (m, 2H), 7.41 (ddd, *J* = 8.6, 6.6, 2.3 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H).

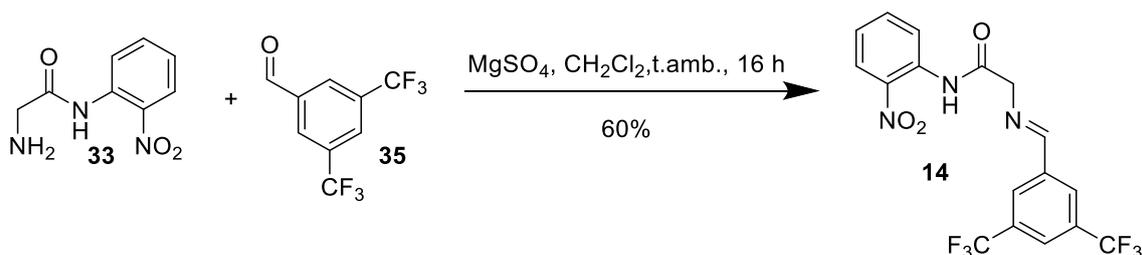
2º Paso: Sobre una disolución de la sal obtenida en el paso anterior en CH₂Cl₂ (10 mL) bajo condiciones inertes, se añadió NaHCO₃ sat. (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Se secaron las fases orgánicas sobre MgSO₄ y se evaporó el disolvente bajo presión reducida para obtener el producto como aceite marrón. Rendimiento global: 60%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.96 (s, 1H), 8.88 (dd, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.74 – 7.57 (m, 1H), 7.21 (ddd, *J* = 8.6, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H).

2-((Bis(4-(trifluorometil)fenil)metilen)amino)-*N*-(2-nitrofenil)acetamida



A una suspensión de la 2-amino-*N*-(2-nitrofenil)acetamida (586 mg, 3 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ (11 mL) bajo condiciones inertes, se le añadieron el hidrocloreto de bis(4-(trifluorometil)fenil)metaniminio (1.59 g, 4.5 mmol, 1.5 equiv.) y MgSO₄ anhidro (903 mg, 7.5 mmol, 2.5 equiv.). La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente hasta la desaparición de los reactivos de partida (monitorizada por TLC). A continuación, se filtraron las sales formadas y se evaporó el disolvente bajo presión reducida, para acabar triturando el crudo en ciclohexano, obteniendo así el producto como sólido amarillo. Rendimiento: 69% (1.01 g, 2.07 mmol). m.p. = 165-168 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.10 (s, 1H), 8.92 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.71 (ddd, *J* = 8.5, 7.8, 4.5 Hz, 3H), 7.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 4.16 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.3, 168.5, 140.5, 139.0, 136.9, 135.8, 134.2, 129.0, 127.5, 126.4, 126.4, 125.8, 125.6, 125.5, 123.6, 122.3, 57.6.

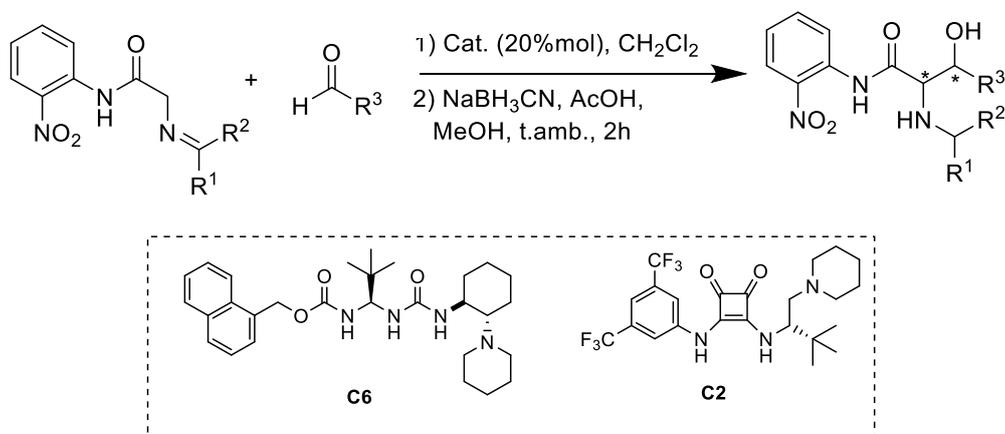
(*E*)-*N*-(2-Nitrofenil)-2-((4-(trifluorometil)enciliden)amino)acetamida



A una suspensión de la 2-amino-*N*-(2-nitrofenil)acetamida (586 mg, 3 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ (11 mL) se le añadieron el 3,5-bis(trifluorometil)benzaldehido (0.48 mL, 3 mmol, 1 equiv.) y MgSO₄ anhidro (903 mg, 7.5 mmol, 2.5 equiv.) bajo condiciones inertes. La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente hasta la desaparición de los reactivos de partida (monitorizada por TLC). A continuación, se filtró y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. Finalmente, se trituró el crudo con ciclohexano, obteniendo así el producto como sólido amarillo. Rendimiento: 60% (754.5 mg, 1.8 mmol). m.p. = 155-158 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.81 (s, 1H), 8.93 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 8.53 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.47 (s, 2H), 8.27 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 1H), 7.25 (ddd, *J* = 8.6, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.8, 161.0, 137.1, 135.9, 134.2, 133.3, 132.8, 132.4, 131.9, 128.7, 128.6, 125.9, 125.1, 125.0, 123.7, 122.1, 62.8.

6.4 Reacciones aldólicas racémicas y asimétricas

6.4.1 Reacciones Asimétricas

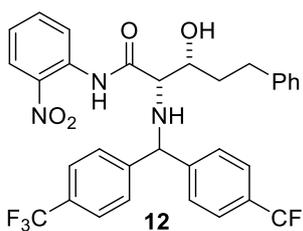


Método A: La correspondiente nitroanilidaanilida (0.2 mmol, 1 equiv.) y el catalizador (0.02 mmol, 20 mol%) se disolvieron en CH₂Cl₂ anhidro (0.5 mL) a la temperatura determinada. A la mezcla se añadieron NaHCO₃ (2 mg, 0.02 mmol, 20 mol%) y el correspondiente aldehído recientemente destilado y lavado con una disolución saturada de NaHCO₃ (0.6 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura hasta la desaparición del reactivo de partida (monitorizada por ¹H-NMR). A continuación, se añadió MeOH (0.4 mL), seguido de NaBH₃CN (32 mg, 0.5 mmol, 2.5 equiv.) y AcOH (24 μL, 0.4 mmol, 2 equiv.) y la mezcla de reacción se dejó agitando durante 2 h adicionales (monitorizado por ¹H-NMR). Los disolventes se evaporaron bajo presión reducida, y el crudo se redisolvió en diclorometano para lavarlo con una disolución saturada NaHCO₃ (5 mL). La fase orgánica se secó con MgSO₄, filtró y evaporó bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía flash en columna.

Método B: La correspondiente nitroanilidaanilida (0.2 mmol, 1 equiv.) y el catalizador (0.02 mmol, 20 mol%) se disolvieron en CH₂Cl₂ anhidro (0.5 mL) a la temperatura determinada. A la mezcla se añadieron NaHCO₃ (2 mg, 0.02 mmol, 20 mol%) y el correspondiente aldehído recientemente destilado y lavado con una disolución saturada de NaHCO₃ (0.6 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura hasta la desaparición del reactivo de partida (monitorizada por ¹H-NMR). Los disolventes se evaporaron bajo presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía flash en columna. A continuación, el aducto de reacción purificado y en su forma imínica se disolvió en MeOH (0.4 mL), y sobre la disolución resultante se adicionaron NaBH₃CN (32 mg, 0.5 mmol, 2.5 equiv.) y AcOH (24 μL, 0.4 mmol, 2 equiv.).

La mezcla de reacción se agitó durante 2 h adicionales (monitorizado por $^1\text{H-NMR}$). Los disolventes se evaporaron bajo presión reducida, y el crudo se redisolvió en diclorometano para lavarlo con una disolución saturada NaHCO_3 (5 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , filtró y evaporó bajo presión reducida para obtener el producto deseado.

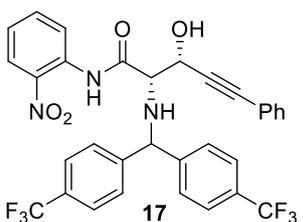
(2S,3R)-2-((Bis(4-(trifluorometil)fenil)metil)amino)-3-hidroxi-N-(2-nitrofenil)-5-fenil pentanamida



Preparado siguiendo el método general B partiendo de 2-((Bis(4-(trifluorometil)fenil)metil)amino)-N-(2-nitrofenil) acetamida (99 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), hidrocinaldehído (80 μL , 0.6 mmol, 3 equiv.) y el catalizador **C6** (0.02 mmol, 20 mol%) a $-10\text{ }^\circ\text{C}$. Purificado por cromatografía flash en columna (hexane/EtOAc, 80:20) para obtener el aducto en forma de imina y posteriormente reducirlo y conseguir el producto como aceite amarillo. Rendimiento (relación diastereomérica 85:15): 60% (66 mg, 0.10 mmol). (92% ee). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11.80 (s, 1H), 8.76 (dd, $J = 8.5, 1.1$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.73 – 7.60 (m, 5H), 7.60 – 7.49 (m, 4H), 7.37 – 7.15 (m, $J = 13.2, 9.8, 7.9, 3.9$ Hz, 6H), 5.07 (s, 1H), 4.19 – 4.11 (m, 1H), 3.31 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 2.97 – 2.87 (m, 1H), 2.76 – 2.70 (m, 1H), 2.00 – 1.89 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 173.7, 146.9, 146.5, 142.1, 137.9, 136.9, 134.8, 132.0, 131.9, 131.9, 131.4, 131.6, 131.0, 130.7, 130.6, 129.7, 129.5, 129.0, 128.6, 127.3, 127.2, 127.1, 127.1, 126.9, 124.9, 123.0, 72.9, 67.1, 66.2, 36.4, 33.3.

La pureza enantiomérica fue determinada por HPLC (Daicel Chiralpak IF) hexano/isopropanol 98:2, flujo= 0.5 mL/min. Tiempos de retención: 40 min (minoritario) y 45 min (mayoritario)

(±)-2-((Bis(4-(trifluorometil)fenil)metil)amino)-3-hidroxi-N-(2-nitrofenil)-5-fenilpent-4-inamida

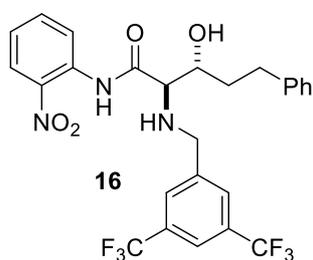


Preparado siguiendo el método general A partiendo de 2-((Bis(4-(trifluorometil)fenil)metil)amino)-N-(2-nitrofenil) acetamida (99 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), el aldehído fenilpropargílico (73 μL , 0.6 mmol, 3 equiv.) y el catalizador **C6** (0.02 mmol, 20 mol%) a temperatura ambiente. Purificado por cromatografía flash en columna (hexane/EtOAc, 90:10) para obtener el producto como

aceite amarillo. Rendimiento (relación diastereomérica 63:37): 35% (44 mg, 0,7 mmol). (0 ee, CH₂Cl₂) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.26 (s, 1H), 8.62 (dd, *J* = 8.5, 1.2 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.69 – 7.59 (m, 3H), 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.41 – 7.31 (m, 5H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 5.37 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 10.2, 5.3 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H).

La pureza enantiomérica fue determinada por HPLC (Daicel Chiralpak IA) hexano/isopropanol 90:10, flujo= 1.0 mL/min. Tiempos de retención: 15.5 min (minoritario) y 17.5 min (mayoritario).

(2*R*,3*R*)-2-((3,5-Bis(trifluorometil)bencil)amino)-3-hidroxi-*N*-(2-nitrofenil)-5-fenil pentanamida

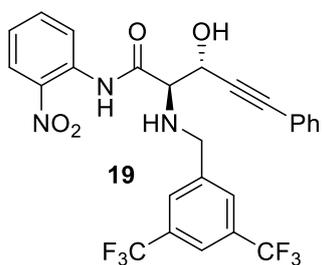


Preparado siguiendo el método general B partiendo de (*E*)-*N*-(2-Nitrofenil)-2-((4-(trifluorometil)benciliden)amino) acetamida (83 mg, 0.2 mmol), hidrocinaldehído (80 μL, 0.6 mmol) y el catalizador **C2** (0.02 mmol, 20 mol%) a 0 °C. Purificado por cromatografía flash en columna (hexane/EtOAc, 80:20) para obtener el aducto en forma de

imina y posteriormente reducirla y conseguir el producto como aceite amarillo. Rendimiento (relación diastereomérica 83:17): 75% (83 mg, 0.15 mmol). (≥99% ee)., ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.74 (s, 1H), 8.80 (dd, *J* = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.72 – 7.61 (m, 1H), 7.33 – 7.14 (m, 7H), 4.09 (dd, *J* = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 3.98 (q, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.42 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.96 – 2.83 (m, 1H), 2.80 – 2.66 (m, 1H), 2.57 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 1.98 – 1.83 (m, 2H).

La pureza enantiomérica fue determinada por HPLC (Daicel Chiralcel IA) hexano/isopropanol 95/5, flujo= 1 mL/min, tiempos de retención: 16 min (minoritario) y 19.5 min (mayoritario).

(2R,3R)-2-((3,5-Bis(trifluorometil)bencil)amino)-3-hidroxi-N-(2-nitrofenil)-5-fenilpent-4-inamida

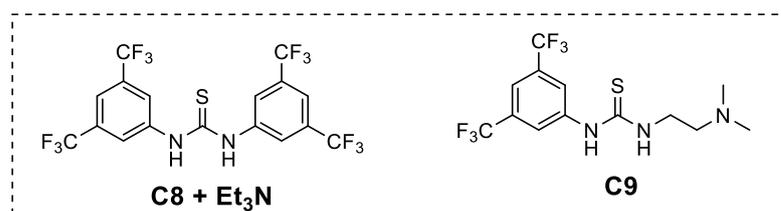
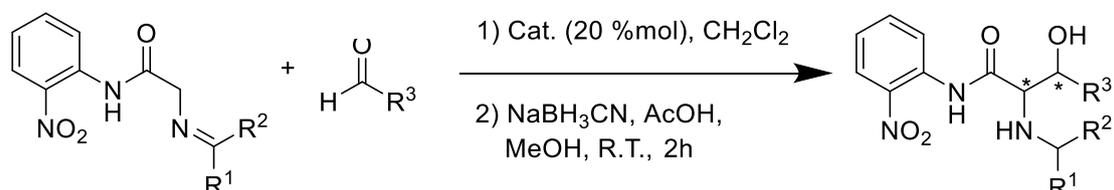


Preparado siguiendo el método general A partiendo de (*E*)-*N*-(2-Nitrofenil)-2-((4-(trifluorometil)bencilideno)amino)acetamida (83 mg, 0.2 mmol), el aldehído fenilpropargílico (73 μ L, 0.6 mmol) y el catalizador **C2** (0.02 mmol, 20 mol%) a -40 °C. Purificado por cromatografía flash en columna (hexane/EtOAc, 90:10) para obtener el producto como aceite

amarillo. Rendimiento (relación diastereomérica 74:26): 62% (68 mg, 0.12 mmol). (16% ee)., $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12.14 (s, 1H), 8.84 (dd, $J = 8.5, 1.2$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.72 – 7.65 (m, 1H), 7.45 – 7.30 (m, 5H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.38 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H).

La pureza enantiomérica fue determinada por HPLC (Daicel Chiralcel IA) hexano/isopropanol 90/10, flujo= 0.5 mL/min, tiempos de retención: 23 min (mayoritario) y 32 min (minoritario).

6.4.2 Reacciones Racémicas:



Método A: La correspondiente nitroanilidaamida (0.2 mmol, 1 equiv.) y el catalizador (0.02 mmol, 20 mol%) se disolvieron en CH_2Cl_2 anhidro (0.5 mL) a la temperatura determinada. A la mezcla se añadieron NaHCO_3 (2 mg, 0.02 mmol, 20 mol%) y el correspondiente aldehído recientemente destilado y lavado con una disolución saturada de NaHCO_3 (0.6 mmol, 3 equiv.) La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura hasta la desaparición del reactivo de partida (monitorizada por $^1\text{H-NMR}$). A continuación, se añadió MeOH (0.4 mL), seguido de NaBH_3CN (32 mg, 0.5

mmol, 2.5 equiv.) y AcOH (24 μ L, 0.4 mmol, 2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h adicionales (monitorizado por $^1\text{H-NMR}$). Los disolventes se evaporaron bajo presión reducida, y el crudo se redisolvió en diclorometano para lavarlo con una disolución saturada de NaHCO_3 (5 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , filtró y evaporó bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía flash en columna.

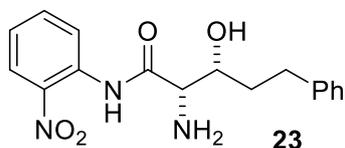
Método B: La correspondiente nitroanilida (0.2 mmol, 1 equiv.) y el catalizador (0.02 mmol, 20 mol%) se disolvieron en CH_2Cl_2 anhidro (0.5 mL) a la temperatura determinada. A la mezcla se añadieron NaHCO_3 (2 mg, 0.02 mmol, 20 mol%) y el correspondiente aldehído recientemente destilado y lavado con una disolución saturada de NaHCO_3 (0.6 mmol, 3 equiv.) La reacción se dejó agitando a la misma temperatura hasta la desaparición del reactivo de partida (monitorizada por $^1\text{H-NMR}$). Los disolventes se evaporaron bajo presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía flash en columna. A continuación, el aducto de reacción purificado y en su forma imínica se disolvió en MeOH (0.4 mL), y sobre la disolución resultante se adicionaron NaBH_3CN (32 mg, 0.5 mmol, 2.5 equiv.) y AcOH (24 μ L, 0.4 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h adicionales (monitorizado por $^1\text{H-NMR}$). Los disolventes se evaporaron bajo presión reducida, y el crudo se redisolvió en diclorometano para lavarlo con una disolución saturada de NaHCO_3 (5 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , filtró y evaporó bajo presión reducida para obtener el producto deseado.

El aducto **(+)**17 se obtuvo siguiendo el método A a -10°C y empleando el catalizador **C8** + Et_3N , obteniendo un rendimiento del 61%. El aducto **(+)**19, por otro lado, se obtuvo siguiendo este mismo método, pero a -40°C y empleando el catalizador **C9**, obteniendo un rendimiento del 71%.

Los aductos **(+)**12 y **(+)**16 se obtuvieron siguiendo el método B a 0°C y empleando el catalizador **C8** + Et_3N , obteniendo un rendimiento del 68% y 62% respectivamente.

6.5 Transformaciones de los aldoles

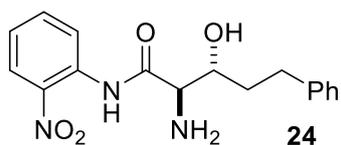
(2S,3R)-2-Amino-3-hidroxi-N-(2-nitrofenil)-5-fenilpentanamida



El aducto aldólico previo a la reducción (imina) y obtención de la (2S,3R)-2-((Bis(4-(trifluorometil) fenil) metil)amino)-3-hidroxi-N-(2-nitrofenil)-5-fenil pentanamida (63 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) se disolvió en THF (0.35 mL) y

sobre la disolución resultante se añadió HCl 1M (0.82 mL, 0.82 mmol, 8.2 equiv.) a 0 °C para agitarla a la misma temperatura durante 2 h. Se monitorizó la reacción por TLC y, una vez terminada, se evaporó el THF bajo presión reducida y se lavó la fase acuosa con Et₂O (3 x 2 mL). Se basificó a continuación la fase acuosa con NaHCO₃ (sat) hasta pH 8-9 para extraer la mezcla con DCM (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron los disolventes bajo presión reducida para obtener el producto como aceite amarillo. Rendimiento: 43% (13 mg, 0.043 mmol) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.13 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.71 – 7.61 (m, 1H), 7.37 – 7.17 (m, 6H), 4.43 – 4.32 (m, *J* = 9.1, 4.1, 2.5 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.00 – 2.85 (m, *J* = 14.6, 9.4, 5.6 Hz, 1H), 2.83 – 2.67 (m, 1H), 1.97 – 1.89 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 174.4, 142.1, 136.2, 134.7, 129.2, 129.1, 126.8, 126.4, 124.1, 122.6, 71.8, 60.5, 35.8, 32.9.

(2R,3R)-2-Amino-3-hidroxi-N-(2-nitrofenil)-5-fenilpentanamida

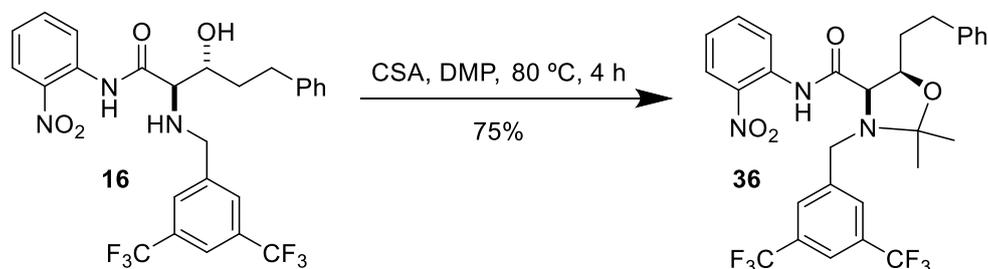


El aducto aldólico previo a la reducción y obtención de la (2R,3R)-2-((3,5-Bis(trifluorometil)bencil)amino)-3-hidroxi-N-(2-nitrofenil)-5-fenilpentanamida (55 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) se disolvió en THF (0.35 mL) y sobre la disolución resultante

se añadió HCl 1M (0.82 mL, 0.82 mmol, 8.2 equiv.) a 0 °C para agitarla a la misma temperatura durante 2 h. Se monitorizó la reacción por TLC y, una vez terminada, se evaporó el THF bajo presión reducida y se lavó la fase acuosa con Et₂O (3 x 2 mL). Se basificó a continuación la fase acuosa con NaHCO₃ (sat) hasta pH 8-9 para extraer la mezcla con DCM (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron los disolventes bajo presión reducida para obtener el producto como aceite amarillo. Rendimiento: 31% (9 mg, 0.031 mmol) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.95 (s, 1H), 8.79 (dd, *J* = 8.5, 1.2 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (ddd, *J* = 8.7, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.35 – 7.15 (m, 5H), 3.97 (ddd, *J* = 8.0, 6.2, 4.8 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.77 (dt, *J* = 13.8, 7.9 Hz, 1H), 1.98 – 1.87 (m, 2H). ¹³C NMR

(75 MHz, CDCl₃) δ 174.5, 142.2, 137.7, 136.3, 134.48129.18, 126.7, 126.4, 124.3, 122.9, 73.5, 60.5, 35.2, 32.3.

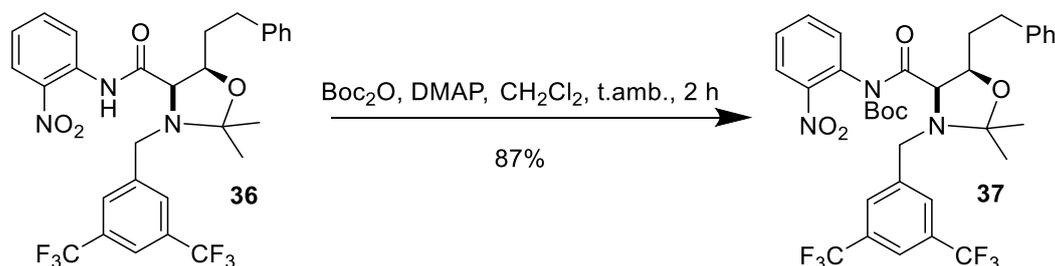
(4*R*,5*R*)-2,2-Dimetil-N-(2-nitrofenil)-5-fenetil-3-(3,5-bistrifluorometil)bencil)oxazidina 4-carboxamida^[44]



Se disolvió (2*R*,3*R*)-2-((3,5-Bis(trifluorometil)bencil)amino)-3-hidroxi-*N*-(2-nitrofenil)-5-fenilpentanamida (166 mg, 0,3 mmol, 1 equiv.) en dimetoxipropano (3 mL) y se añadió ácido (*S*)-canforsulfónico (14 mg, 0.06mmol, 20%mol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 4 h (monitorizada por TLC). Transcurrido este tiempo se dejó enfriar la mezcla y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatográfica flash en columna (hexano/AcOEt 90/10) para obtener el producto como aceite amarillo. Rendimiento: 75% (133 mg, 0.22 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.31 (s, 1H), 8.49 (dd, *J* = 8.6, 1.3 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.54 – 7.44 (m, 2H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 7.21 – 7.06 (m, 4H), 4.34 (ddd, *J* = 10.1, 8.7, 3.2 Hz, 1H), 4.15 – 4.06 (m, 1H), 3.66 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.83 (ddd, *J* = 13.9, 9.1, 5.0 Hz, 1H), 2.68 (dt, *J* = 13.7, 8.2 Hz, 1H), 1.95 – 1.84 (m, 1H), 1.82 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 1.69 – 1.60 (m, 1H), 1.44 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 172.3, 142.1, 140.7, 136.8, 134.6, 133.4, 133.0, 132.5, 132.1, 130.9, 130.9, 129.7, 129.4, 127.0, 126.8, 124.2, 122.8, 122.7, 122.7, 122.6, 122.6, 121.6, 111.1, 96.85, 76.5, 71.5, 55.1, 33.4, 33.1, 28.0, 21.1.

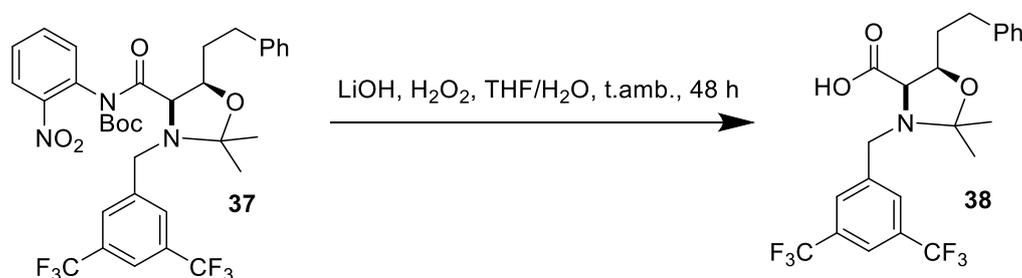
⁴⁴ Adaptado de: A. Dondoni, D. Perrone, T. Semola, *Synthesis*, **1995**, 2, 181-186

Carbamato de (4*R*,5*R*)-2,2-dimetil-5-fenetil-3-(3,5-bistrifluorometil)bendil)oxazidina 4-carbonil-(2-nitrofenil) terc-butilo



La (4*R*,5*R*)-2,2-Dimetil-N-(2-nitrofenil)-5-fenetil-3-(3,5-bistrifluorometil)bendil)oxazidina 4-carboxamida (120 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (1 mL) y a esta disolución se añadieron DMAP (5 mg, 0.04 mmol, 20% mol) y el dicarbonato de di-*terc*-butilo (57 mg, 0.26 mmol, 1.3 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h (monitorizada por TLC). Se evaporaron los disolventes bajo presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía flash en columna. (hexano/AcOEt 90/10) para obtener el producto como aceite amarillo. Rendimiento: 87% (121 mg, 0,17 mmol). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.14 – 7.94 (m, 5H), 7.88 – 7.74 (m, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 3H), 7.24 – 7.15 (m, 4H), 6.44 (dd, $J = 5.9, 3.4$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.46 – 4.35 (m, 1H), 3.96 (dd, $J = 16.8, 13.2$ Hz, 2H), 2.83 (dddd, $J = 27.7, 13.8, 8.7, 4.8$ Hz, 2H), 2.75 – 2.61 (m, 2H), 1.98 – 1.91 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.23 (s, 9H), 1.19 (s, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80°C) δ 171.6, 151.0, 141.8, 141.7, 136.0, 133.4, 130.7, 130.0, 128.6, 126.1, 125.84, 123.8, 120.6, 111.0, 95.9, 75.5, 69.7, 52.5, 32.4, 32.2, 27.5, 20.4.

Ácido (4*R*,5*R*)-2,2-dimetil-5-fenetil-3-(3,5-bistrifluorometil)bendil)oxazidina carboxílico^[45]

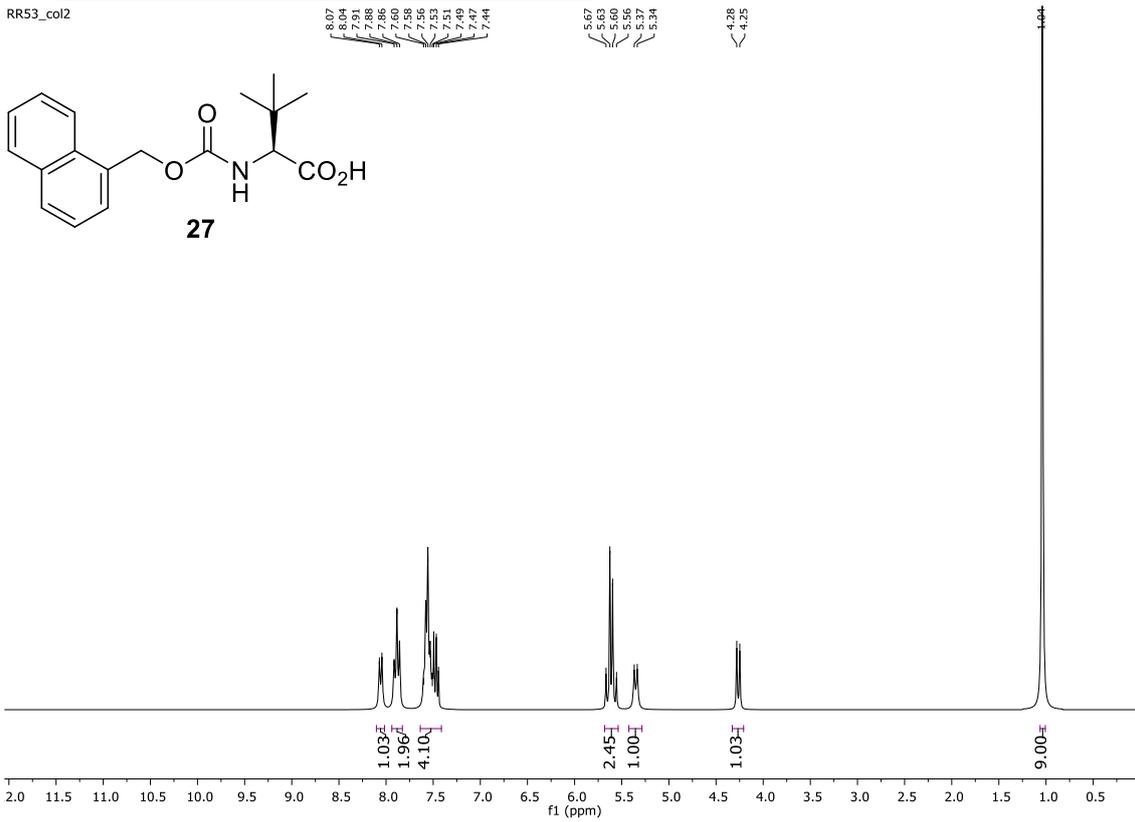


⁴⁵ a) S. Y. Zhang, Q. Li, G. He, W. A. Nack, G. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 12135-12141. b) O. Verho, M. Pourghasemi, M. Oschmann, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 4464-4476.

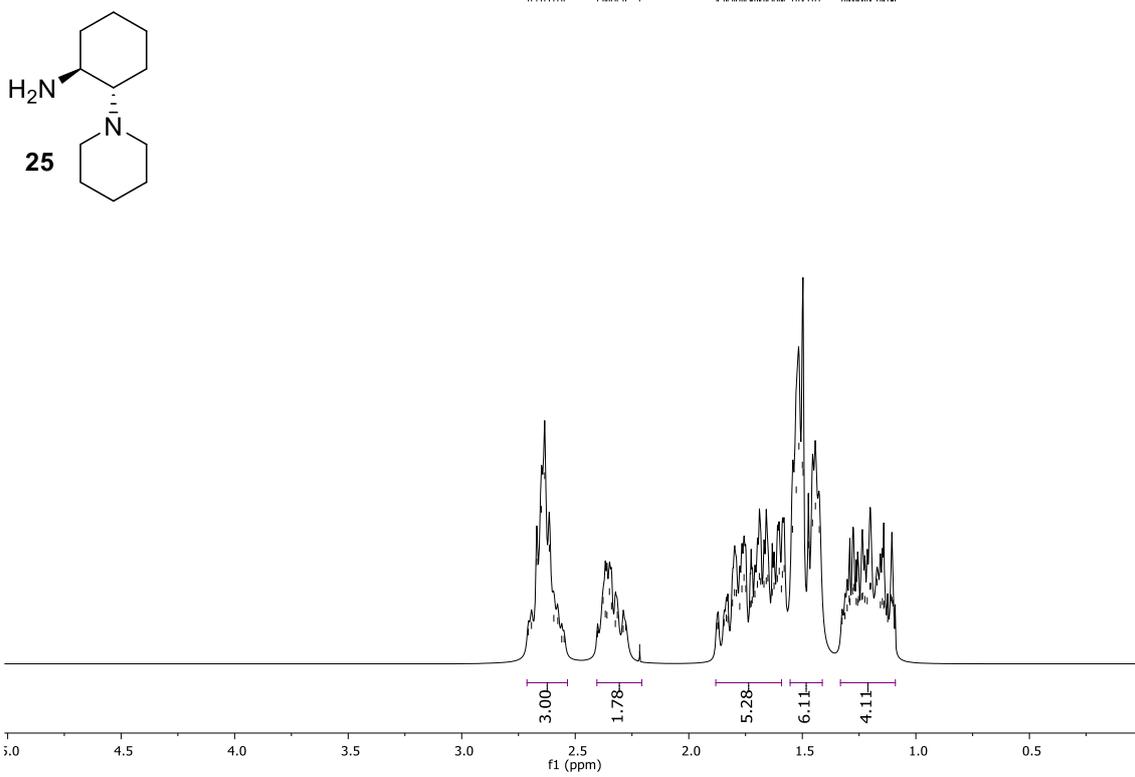
Se suspendió el Carbamato de (4*R*,5*R*)-2,2-dimetil-5-fenetil-3-(3,5-bistrifluorometil) bendil)oxazidina 4-carbonil-(2-nitrofenil) terc-butilo (70 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) en una disolución THF/H₂O (1 mL, 3:1) y se añadieron LiOH H₂O (4.5 mg, 0.2 mmol, 2 equiv.) y H₂O₂ 30% (11 µL, 0.5 mmol, 5 equiv.) a 0 °C. Una vez hecha la adición la mezcla de reacción se agitó durante 48 h a temperatura ambiente y trascurrido ese tiempo se adicionó Na₂SO₃ (176 mg, 1 mmol, 10 eq.). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se acidificó con HCl 0,5M y se extrajo con EtOAc (3x10mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía flash en columna. El resultado de esta reacción fue el aducto **36** y la obtención de *N*-Boc *o*-nitroanilina.

7. Espectros de RMN representativos

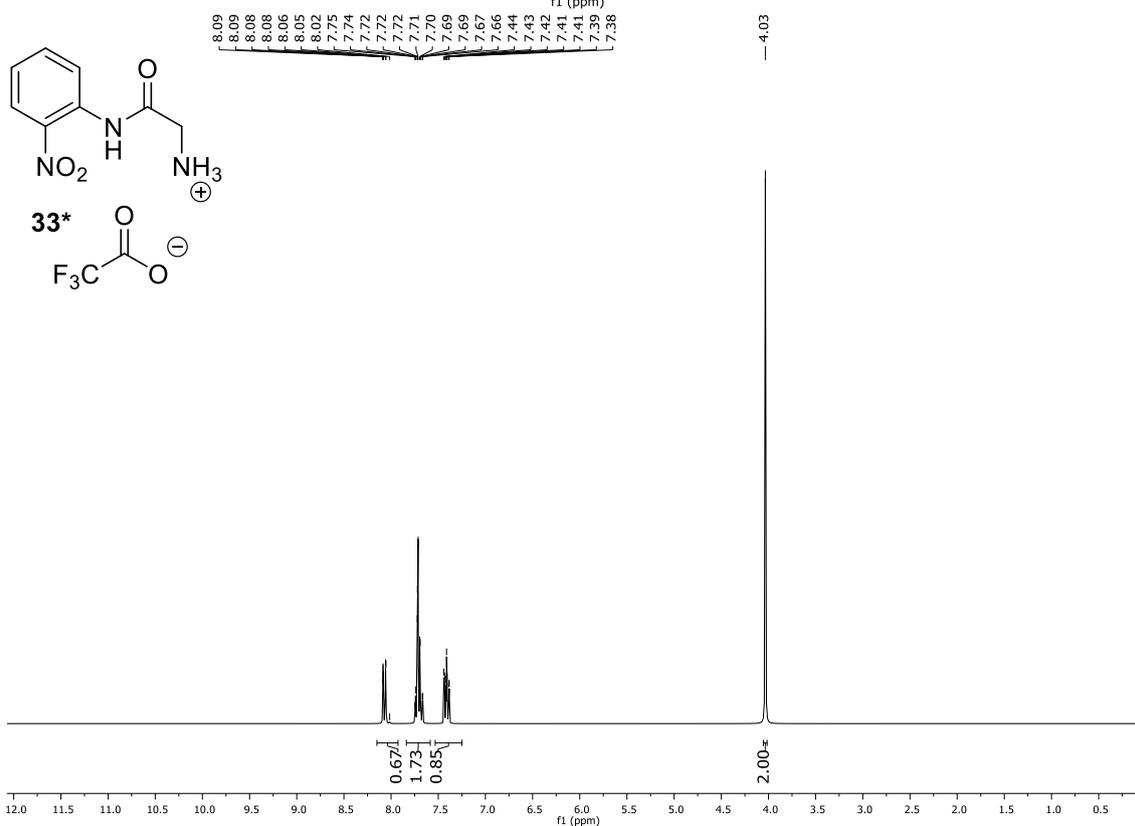
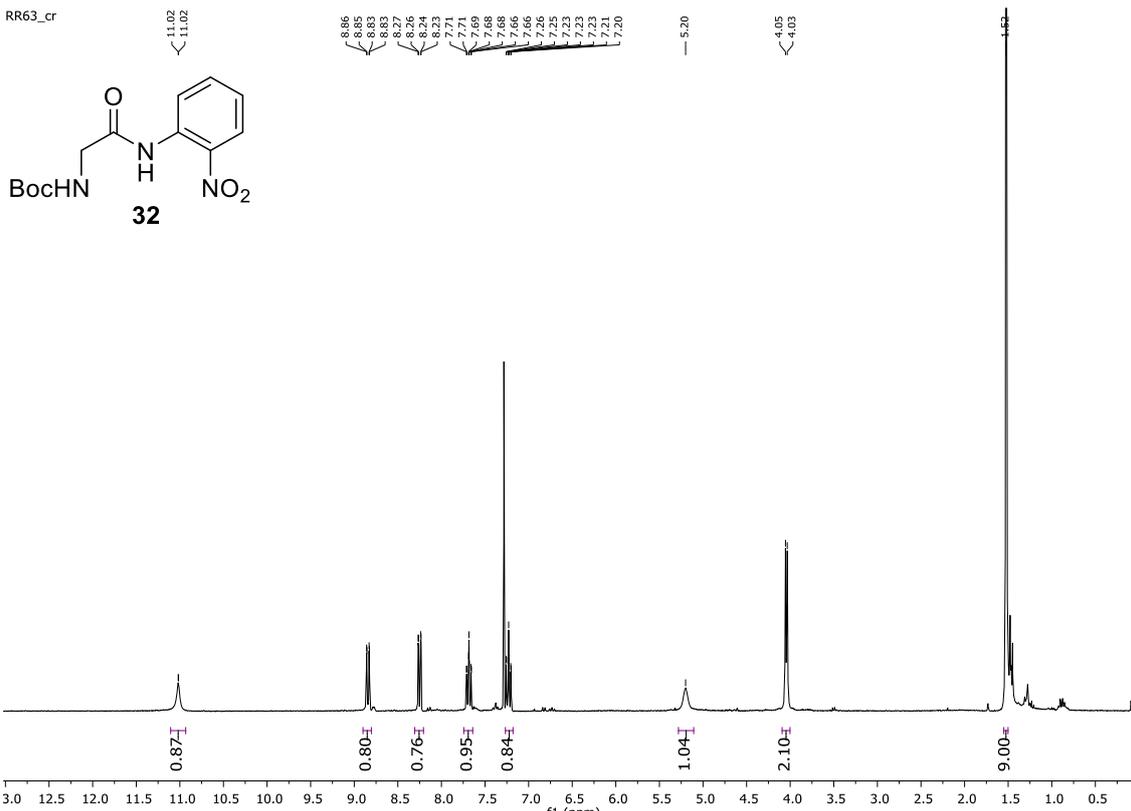
RR53_col2



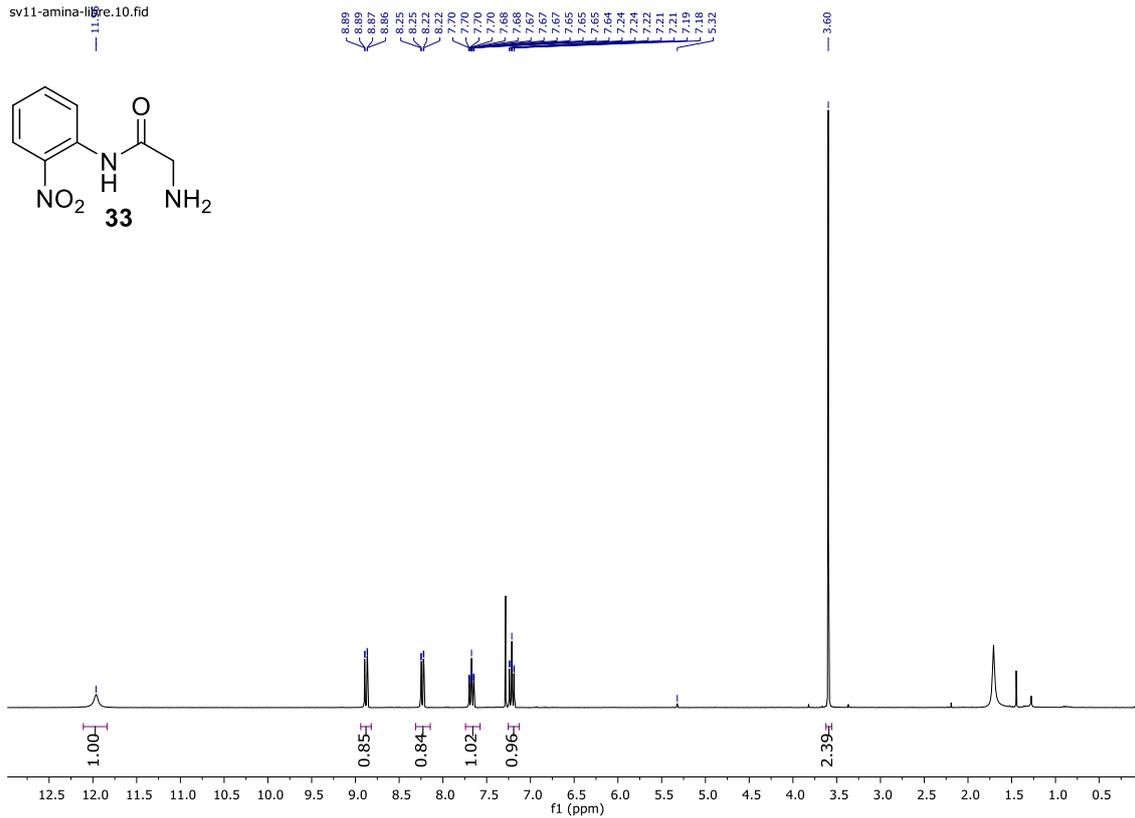
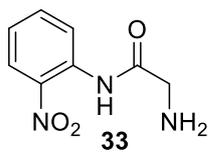
RR52_col2

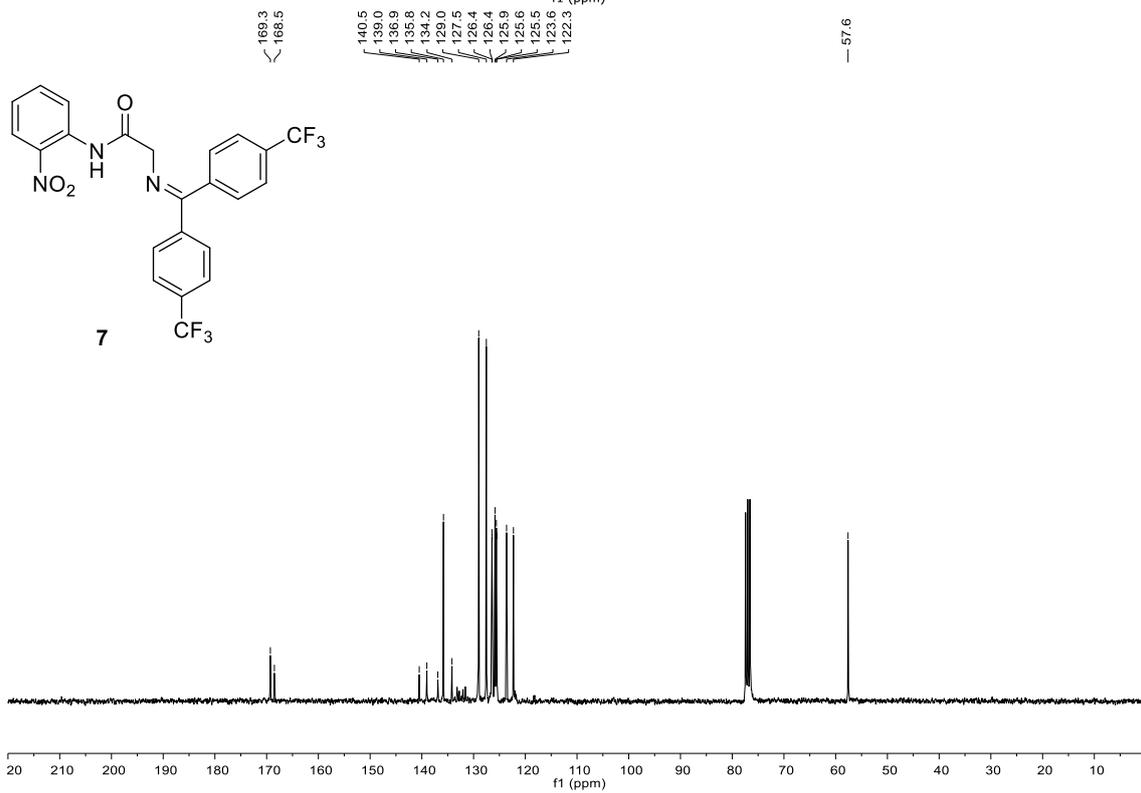
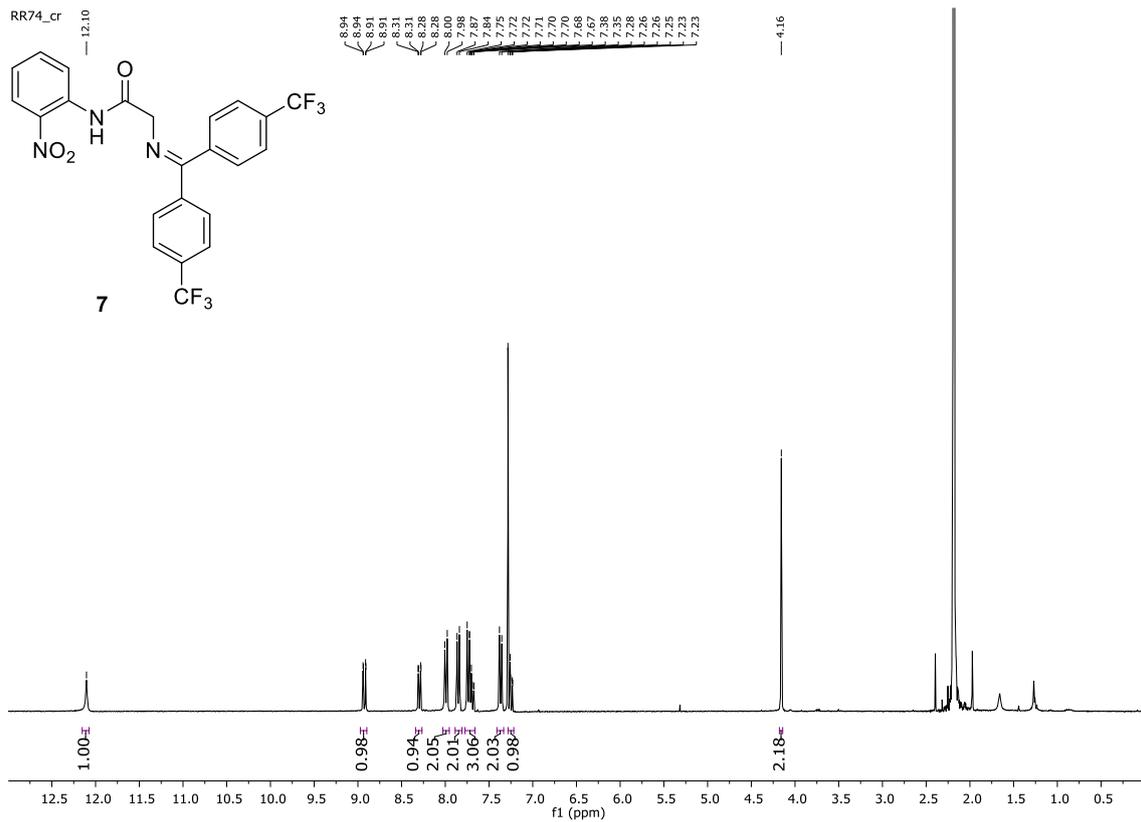


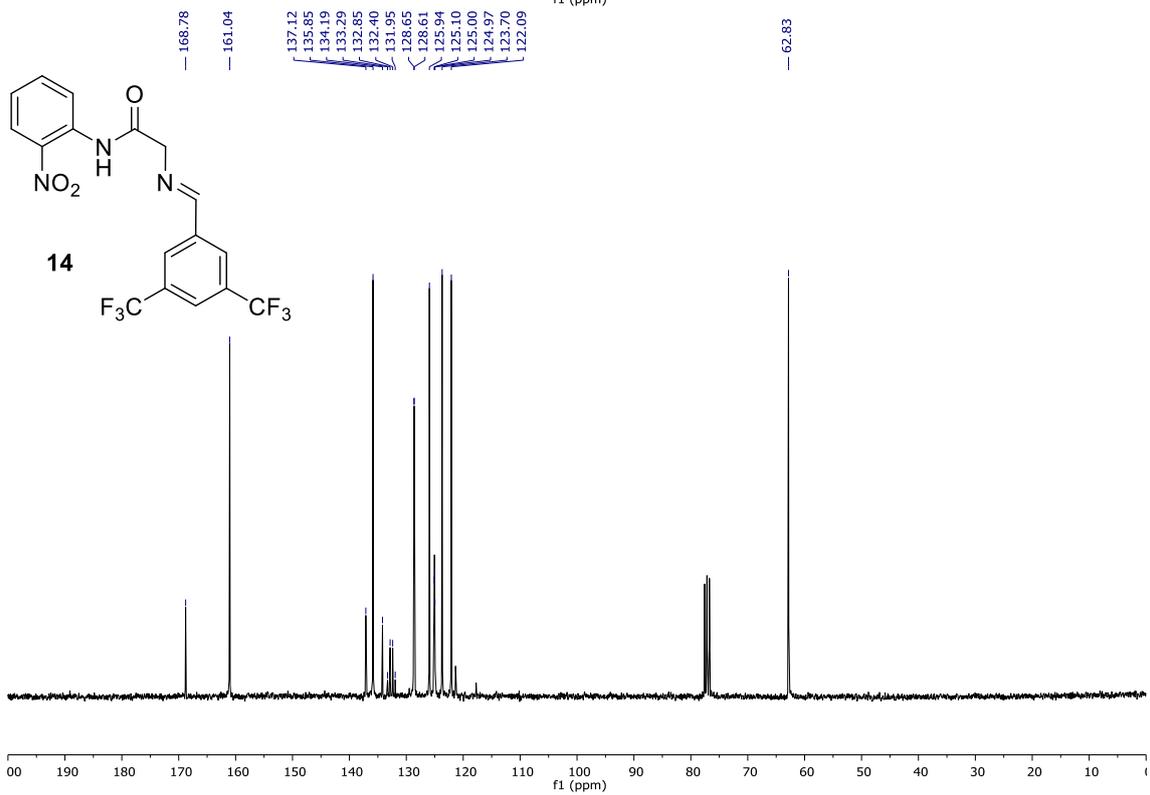
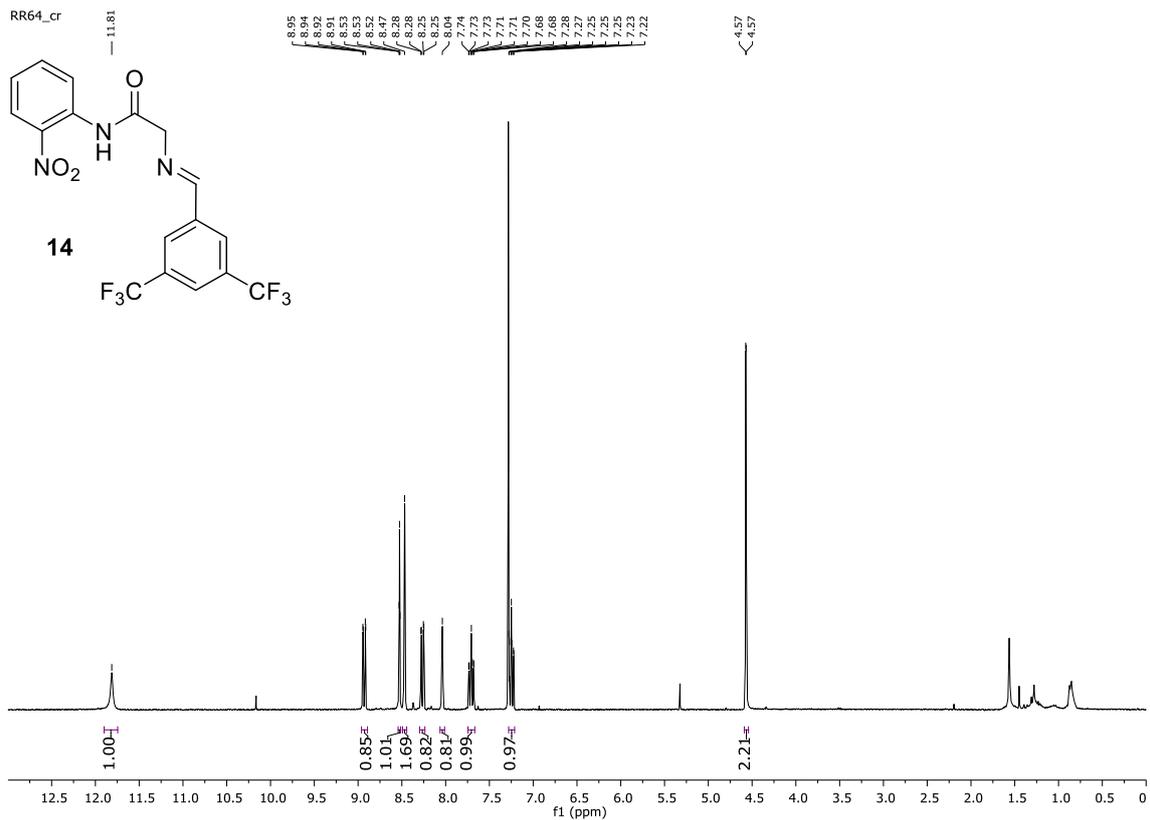
RR63_cr

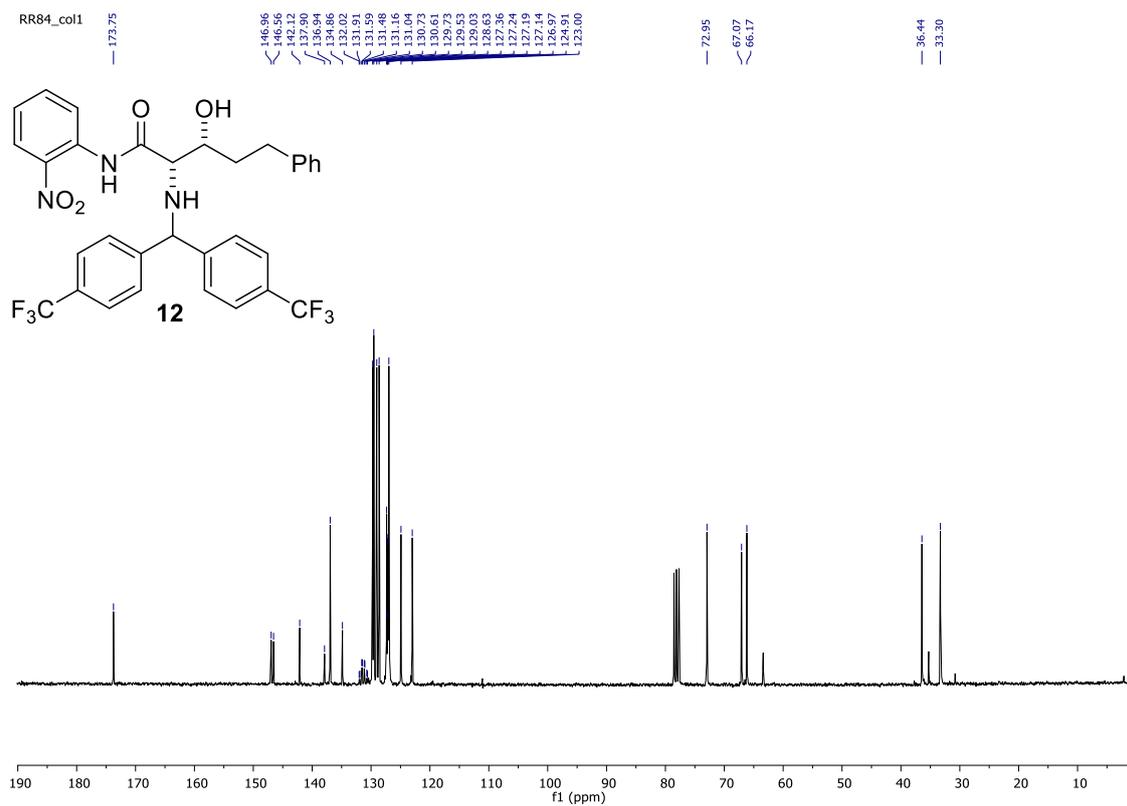
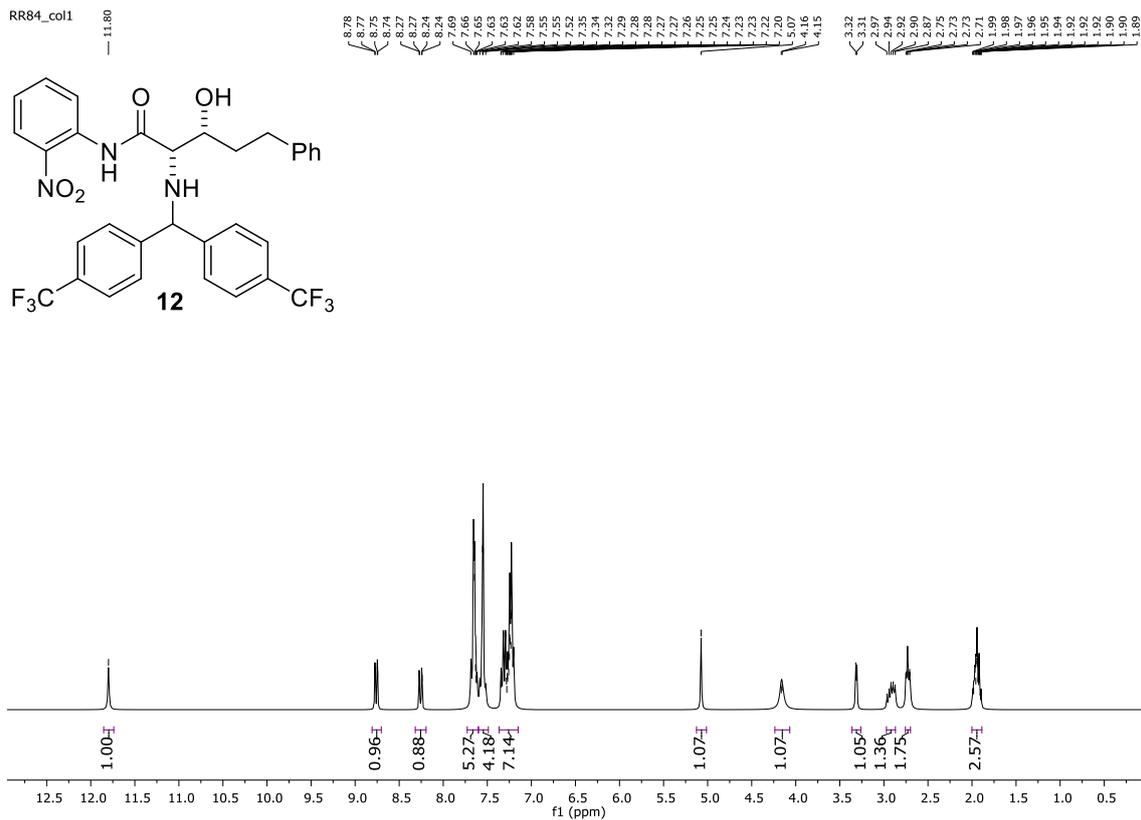


sv11-amina-libre.10.fid

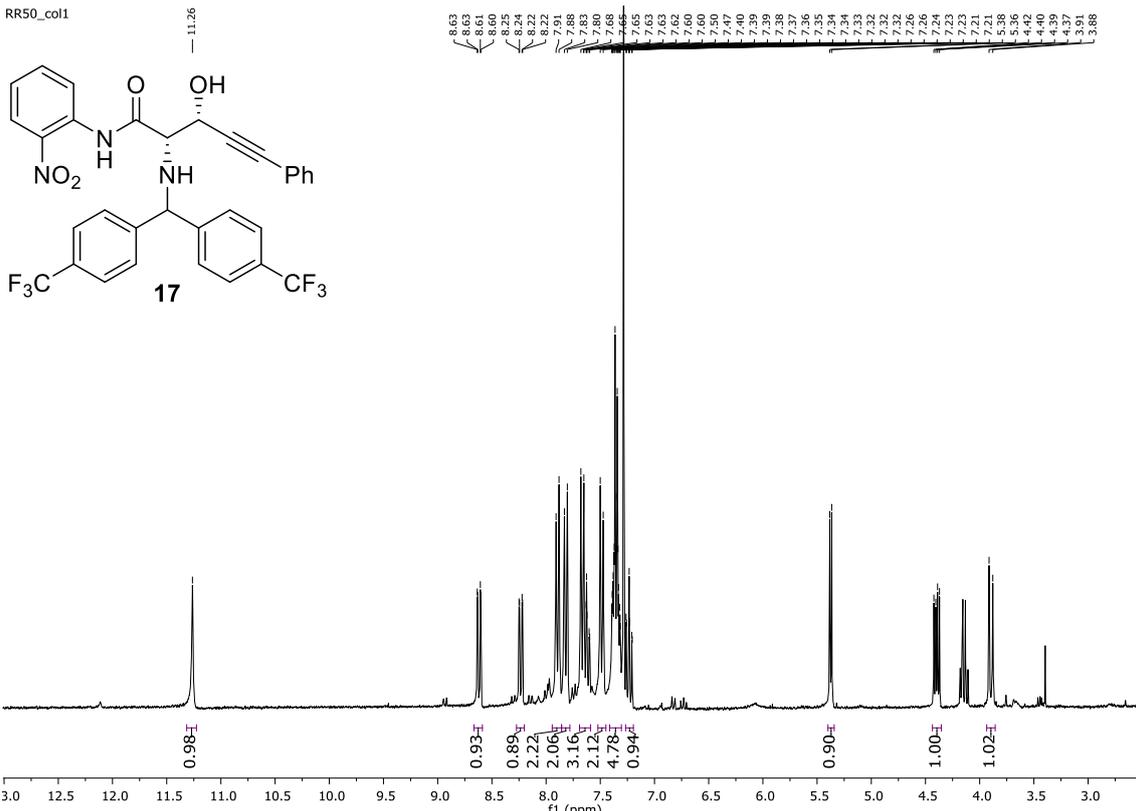




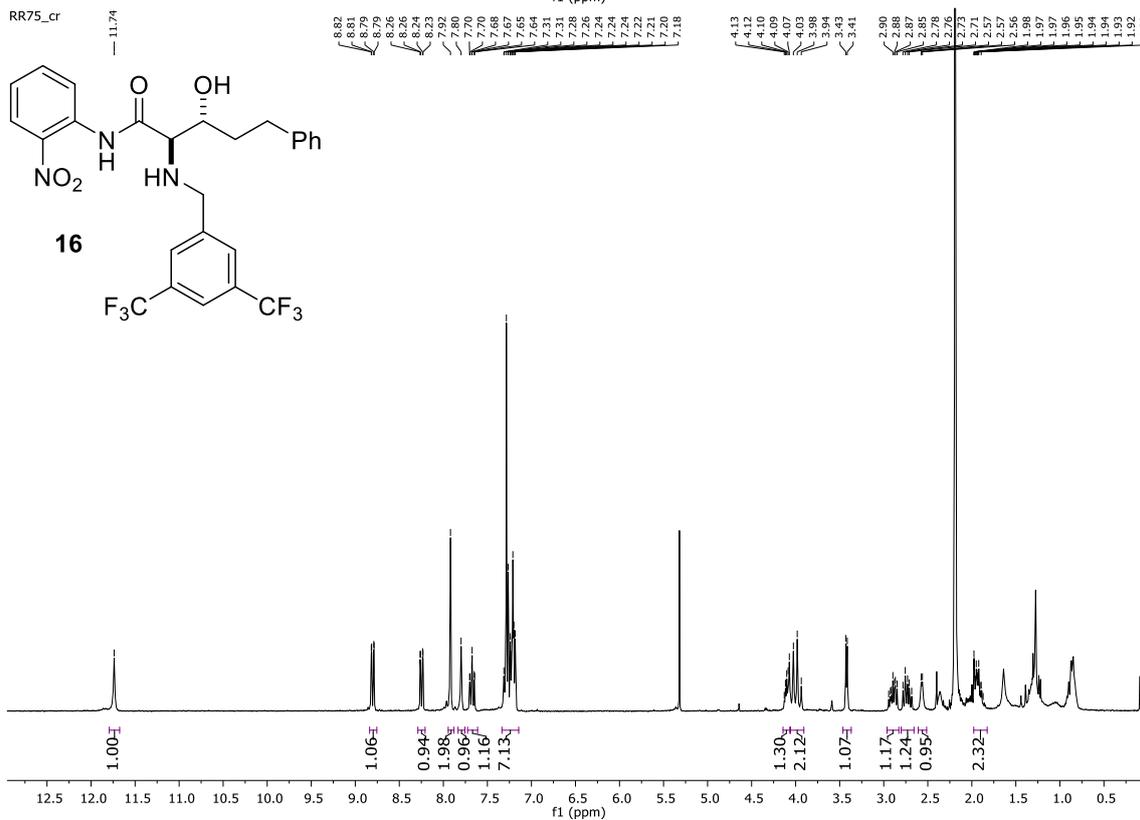


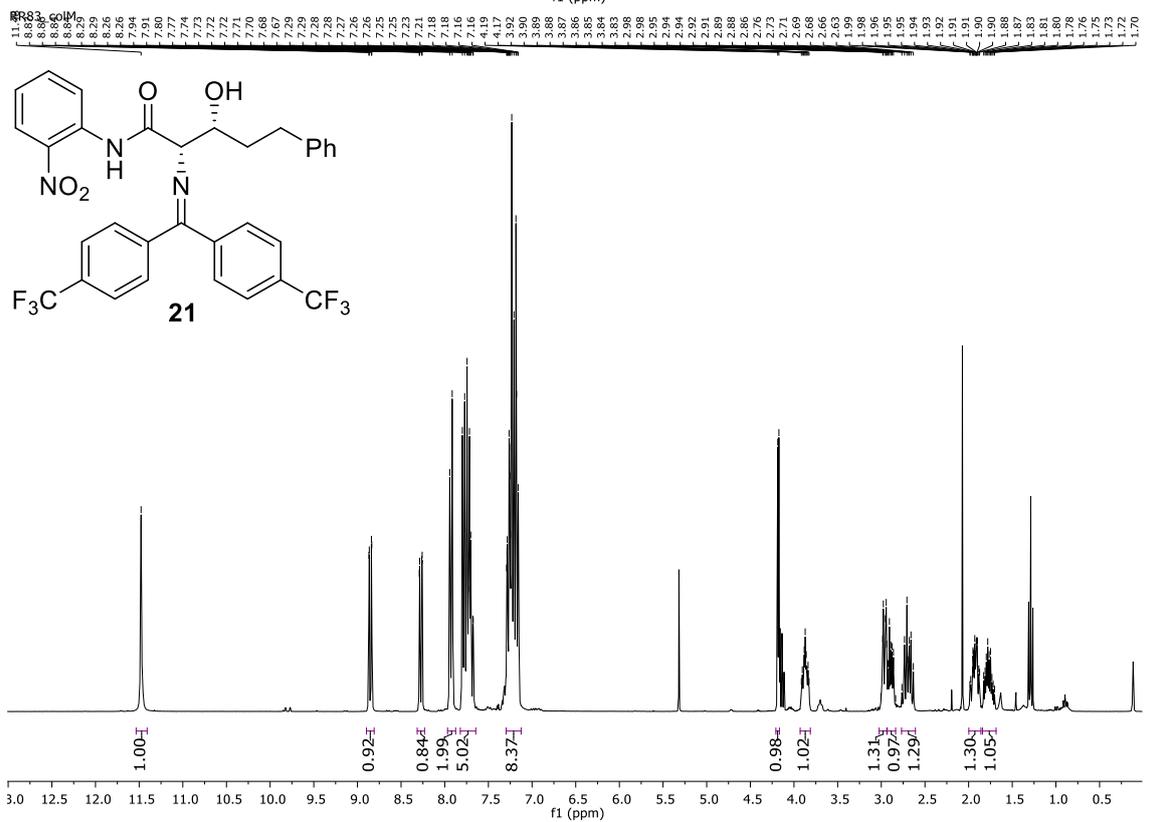
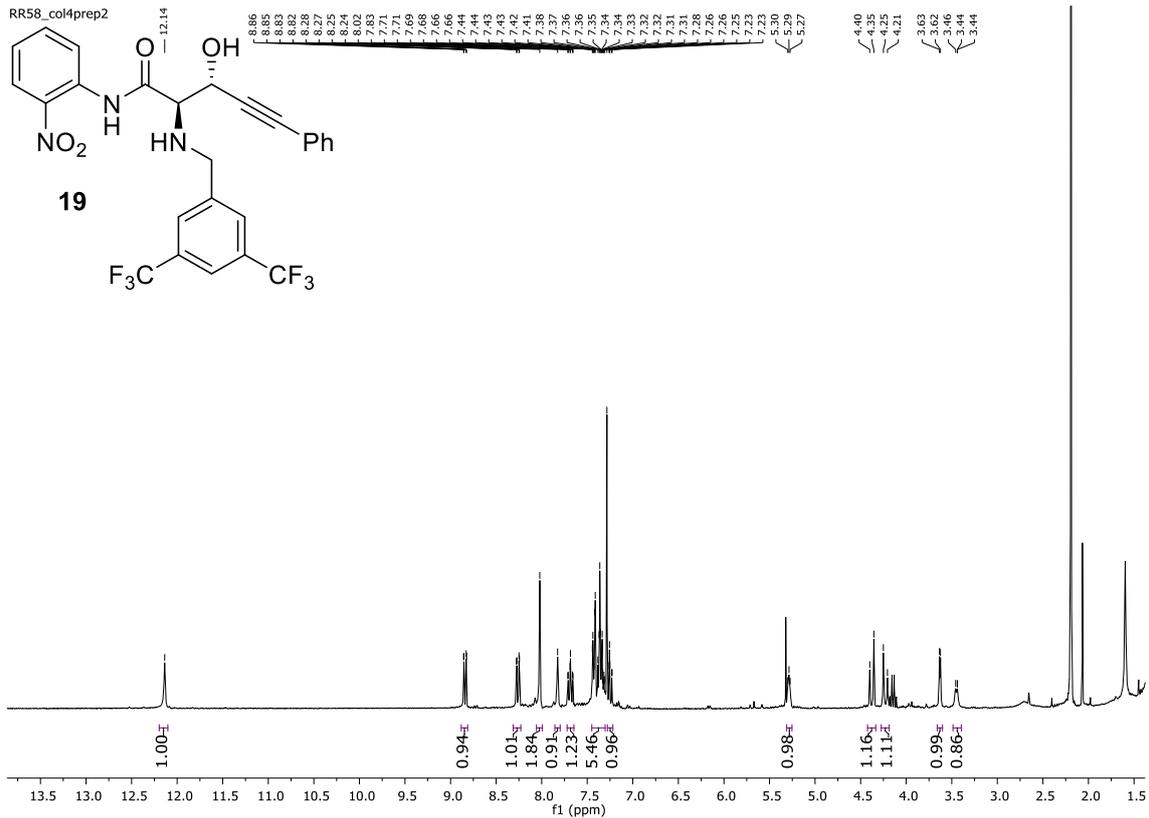


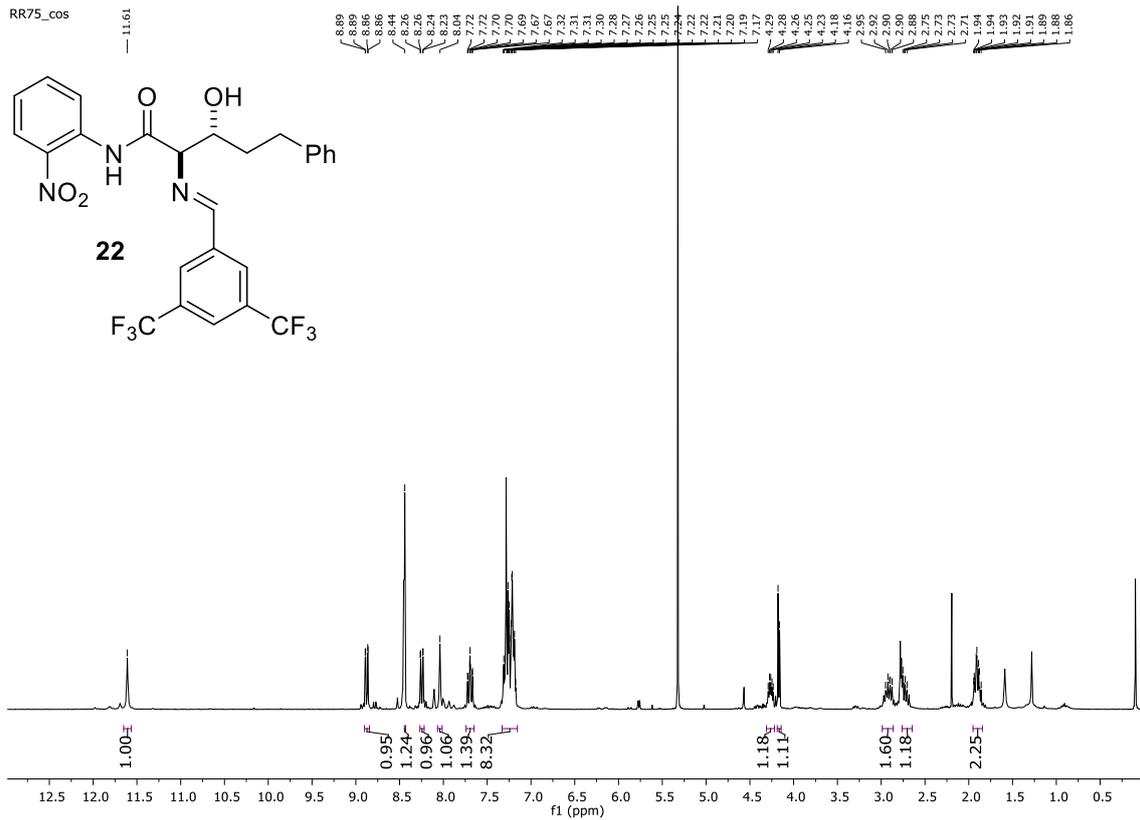
RR50_col1

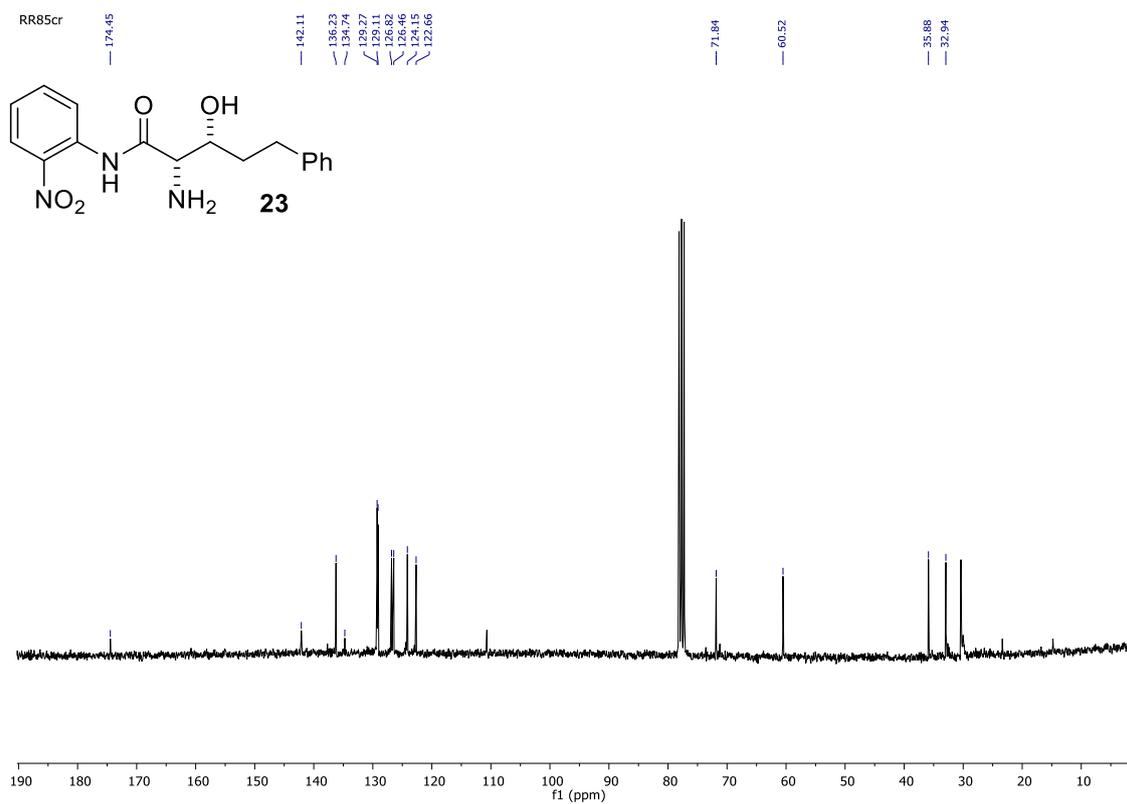
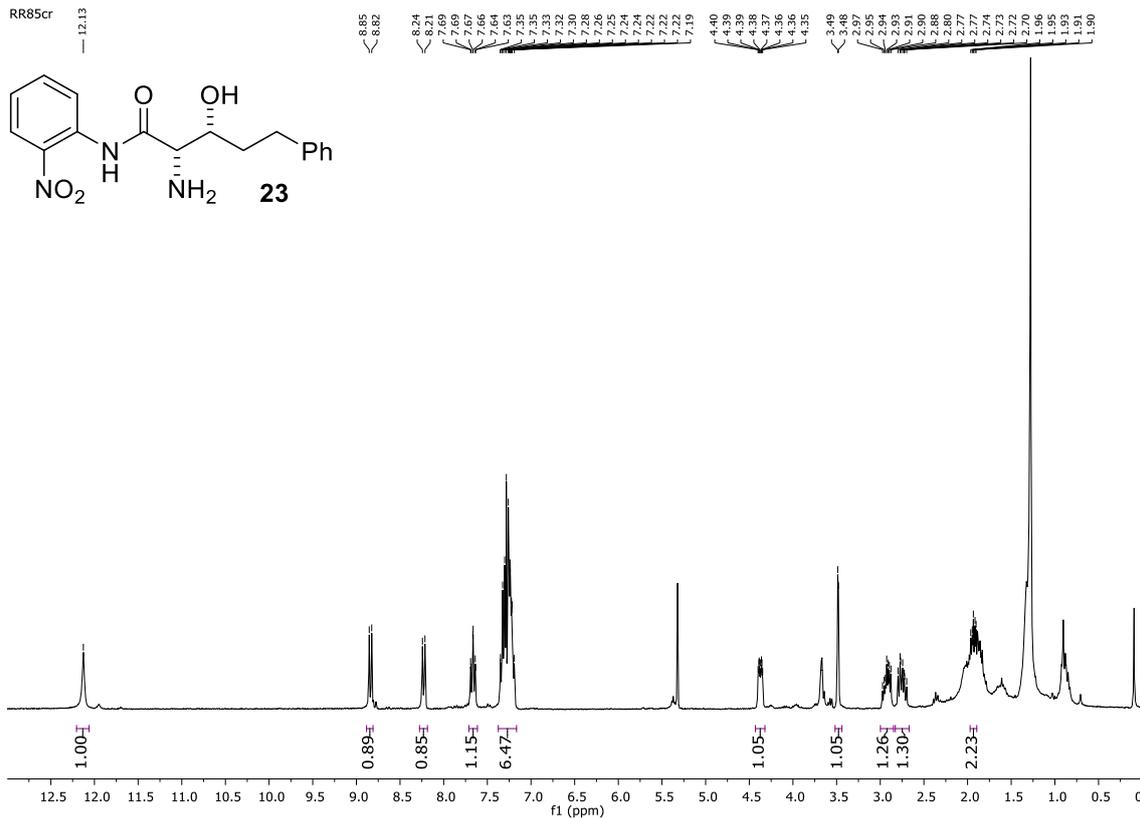


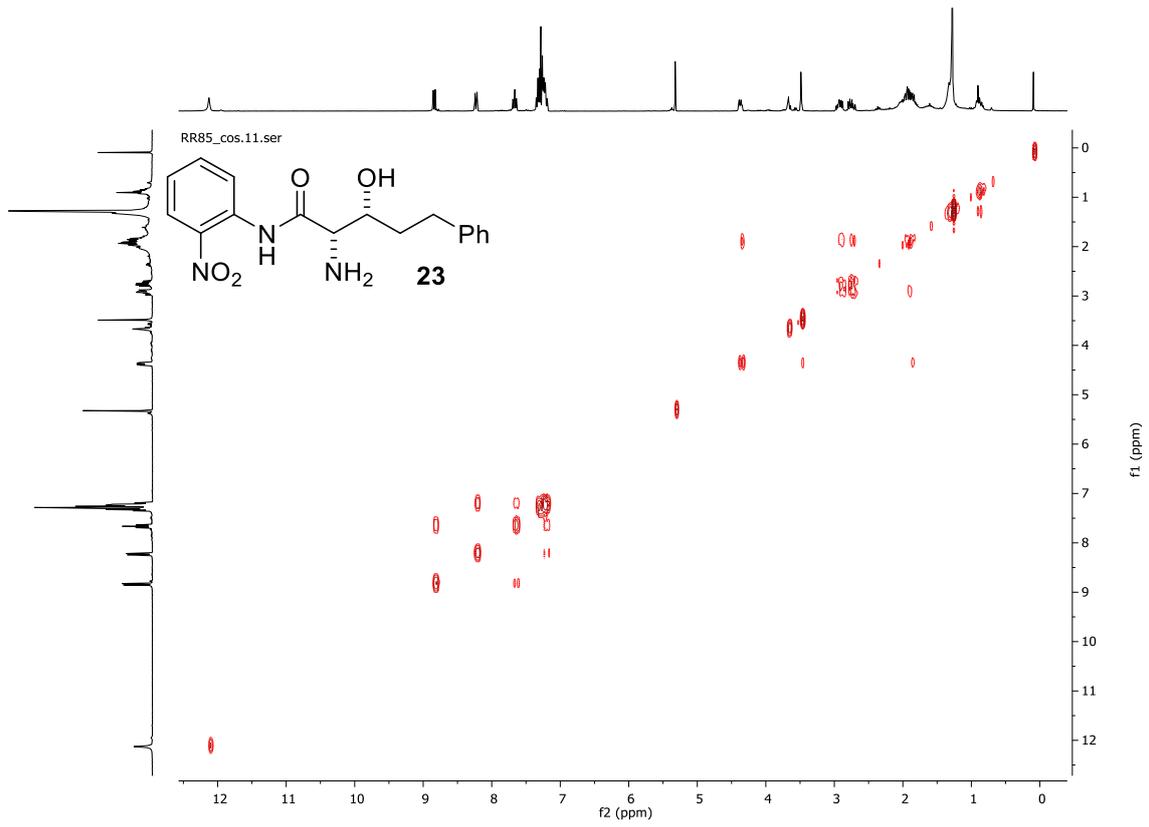
RR75_cr



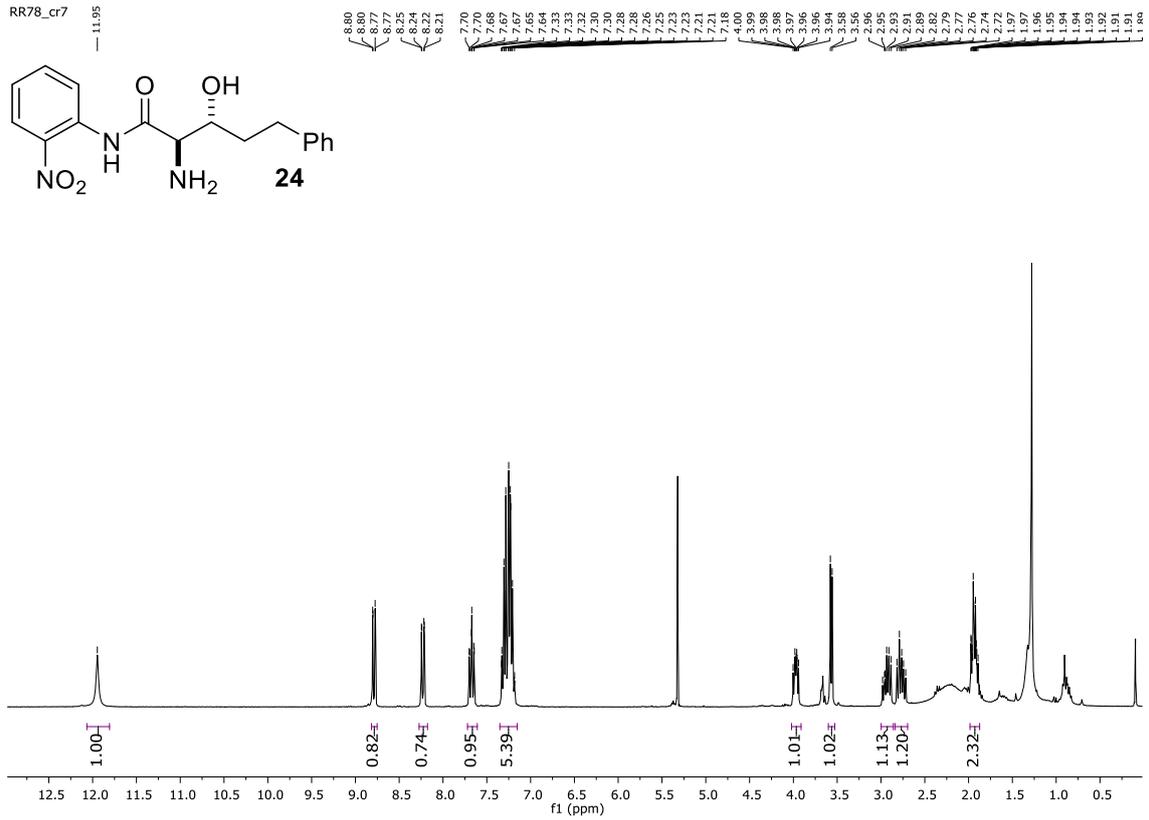
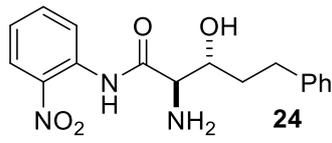




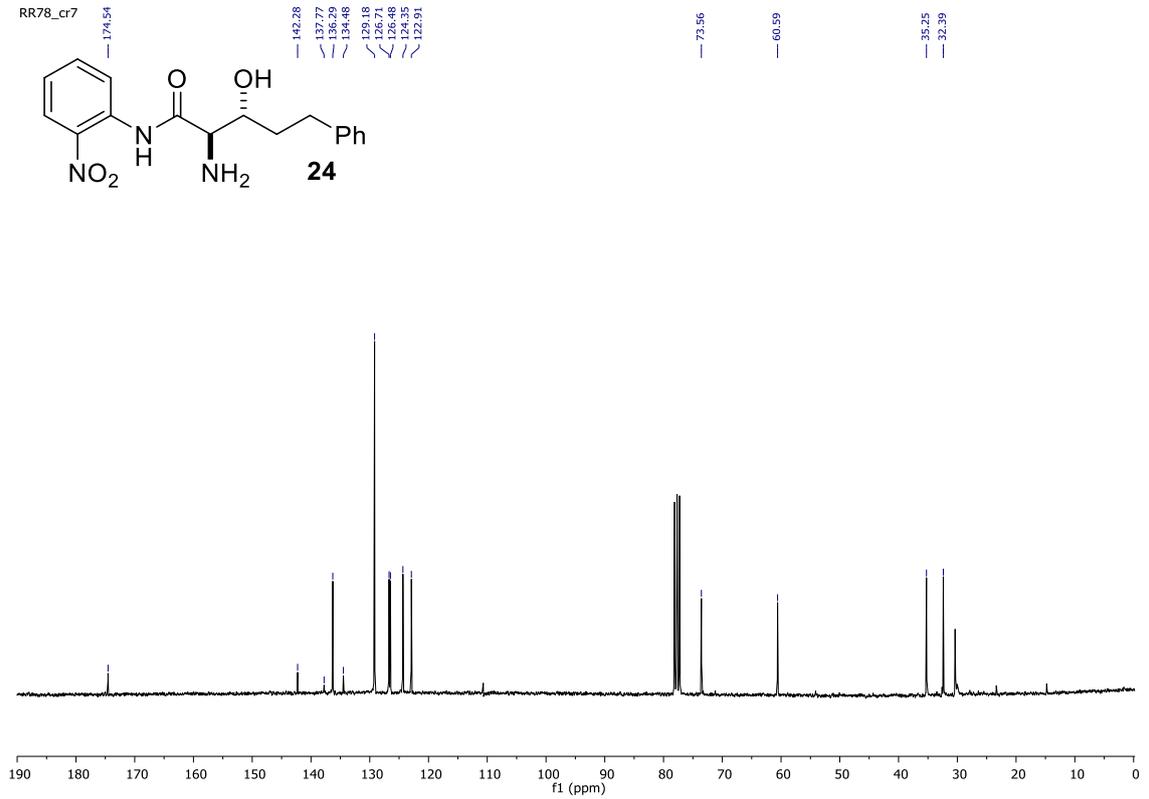
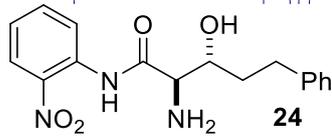


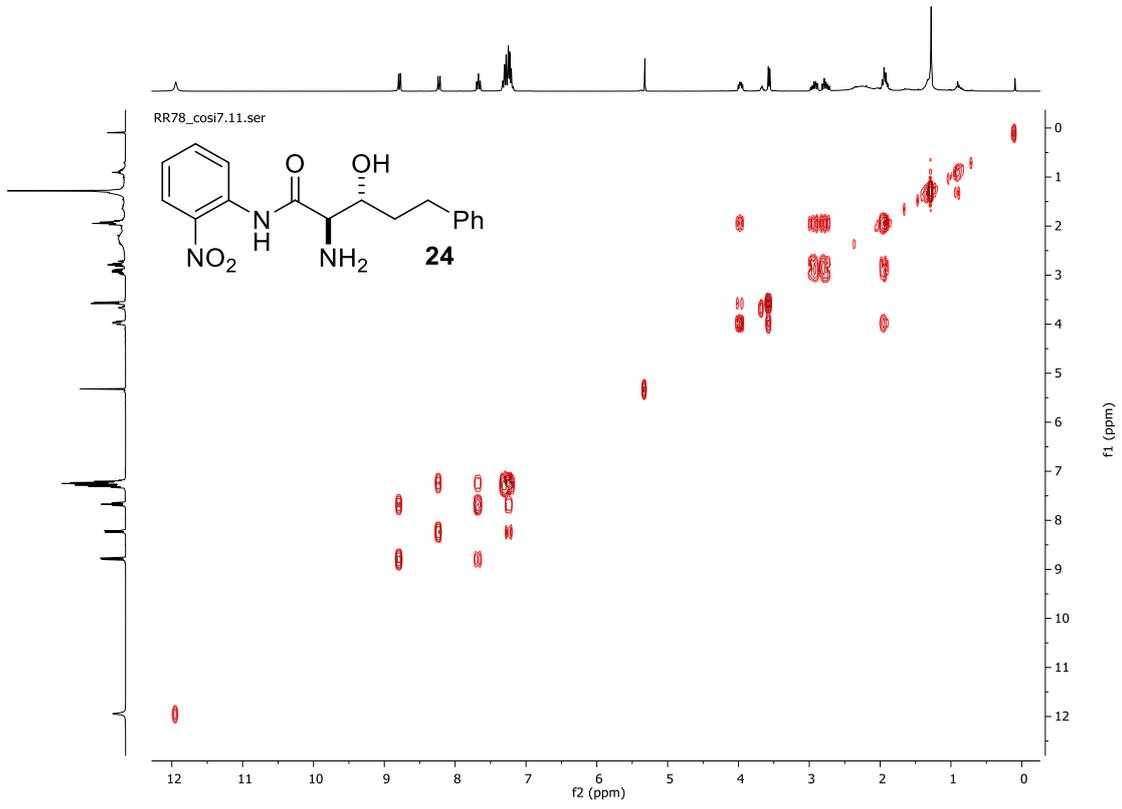


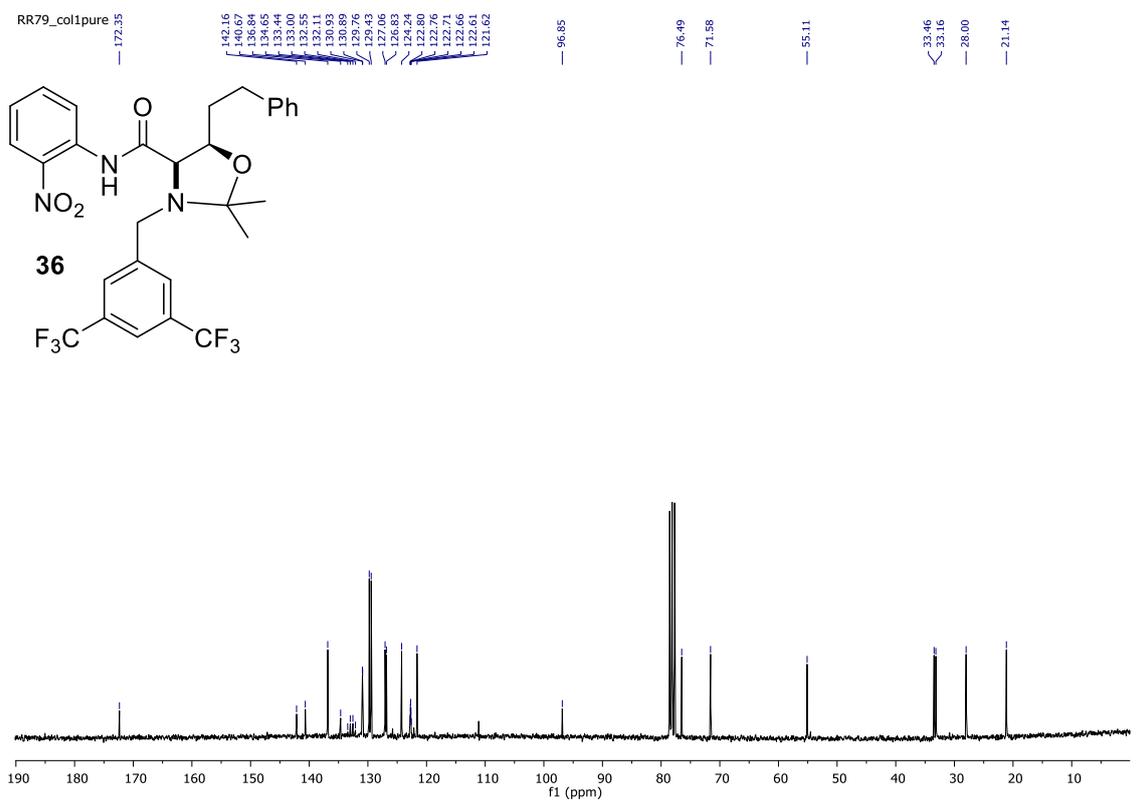
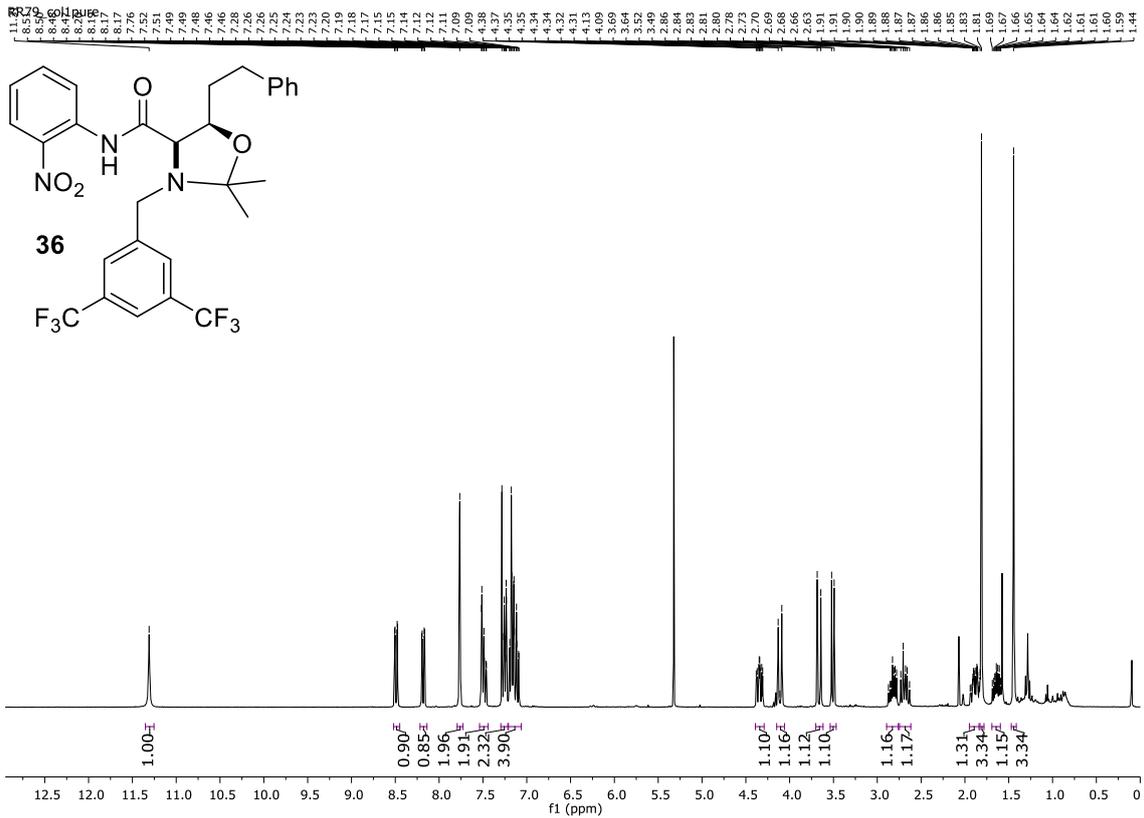
RR78_cr7

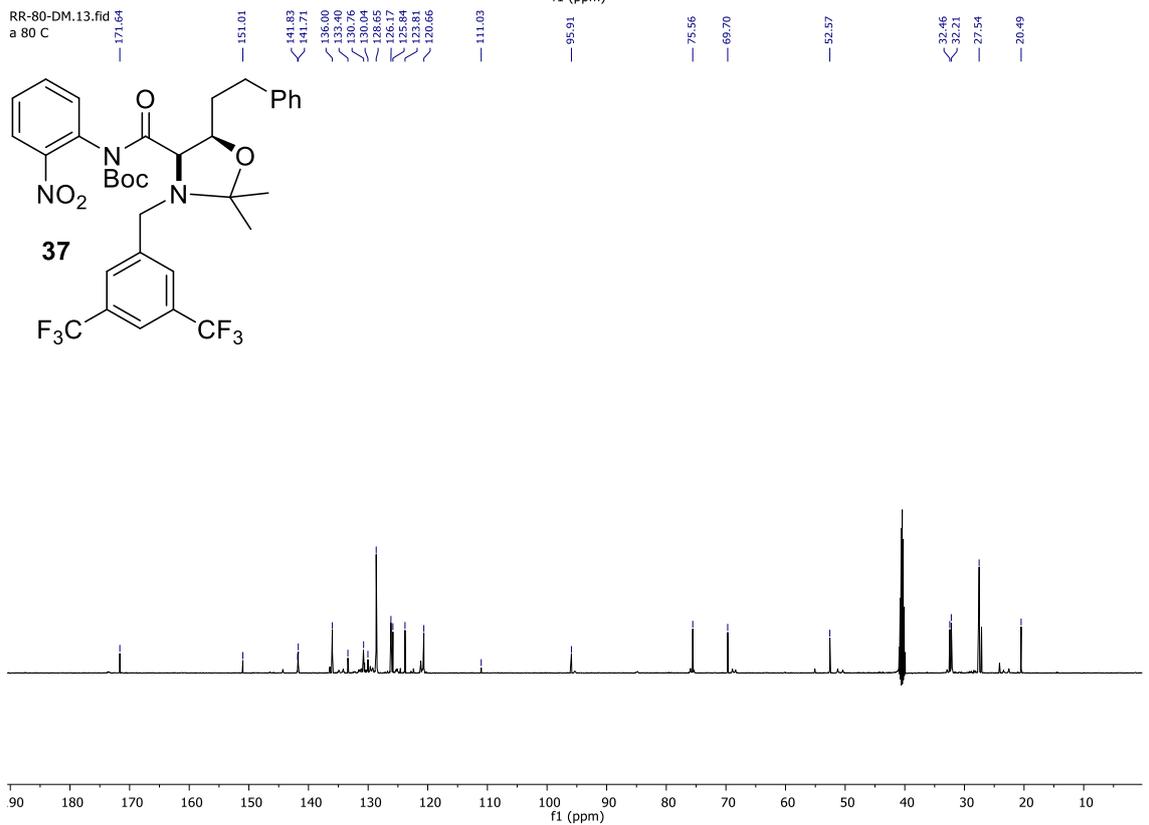
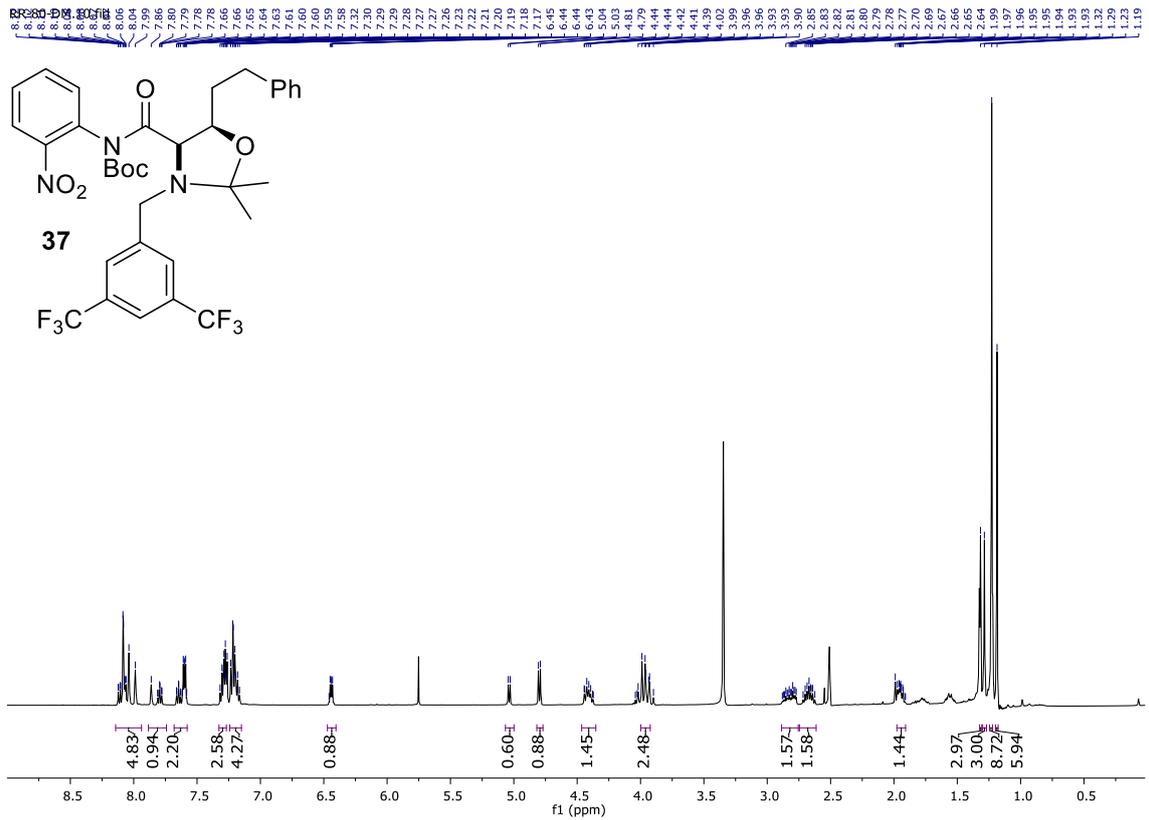


RR78_cr7

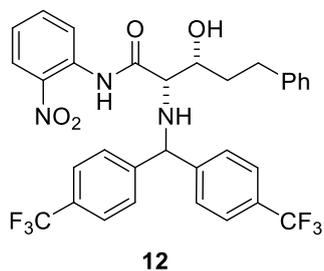








8. Cromatogramas de HPLCs:



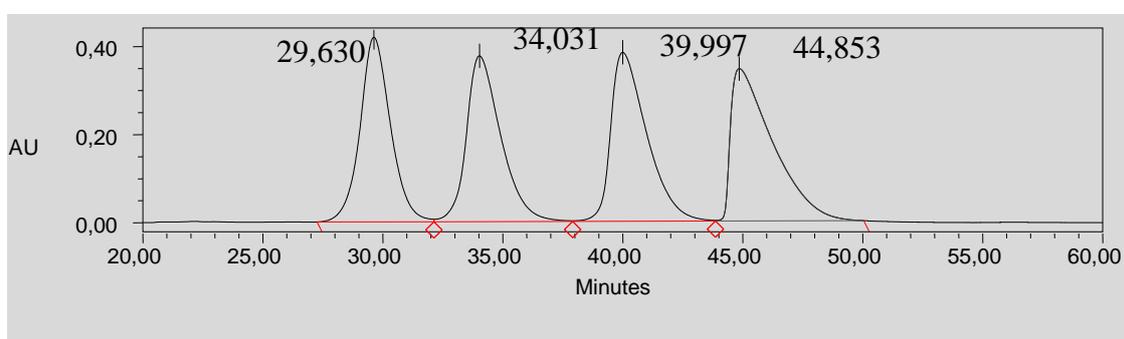
Eluyente: Hx/EtOH, 98/2

Flujo: 0.5 mL/min

Columna: IF

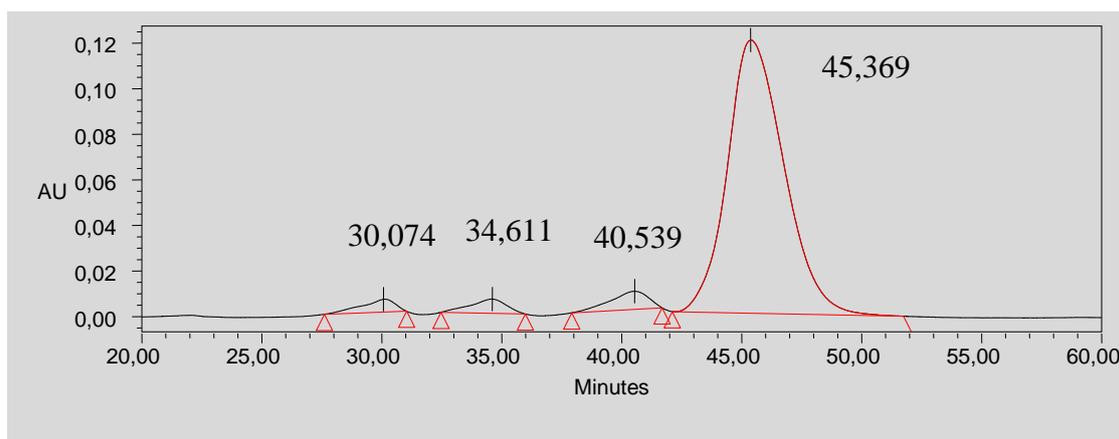
λ : 254 nm

Racémica



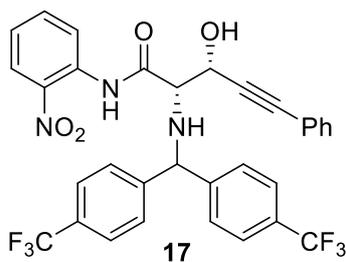
	Tiempo de retención	% Área
1	29,630	23,67
2	34,031	24,00
3	39,997	25,50
4	44,853	26,82

Asimétrica



	Tiempo de retención	% Área
1	40,539	4.29
2	45,369	95.71

92% ee



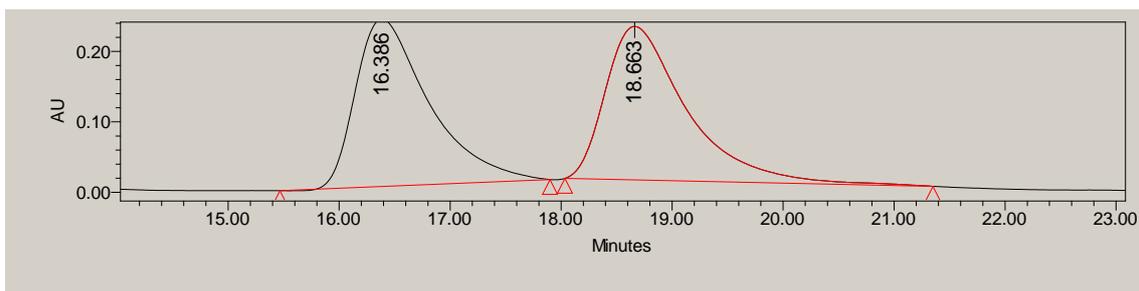
Eluyente: Hx/iPrOH, 90/10

Flujo: 1.0 mL/min

Columna: IA

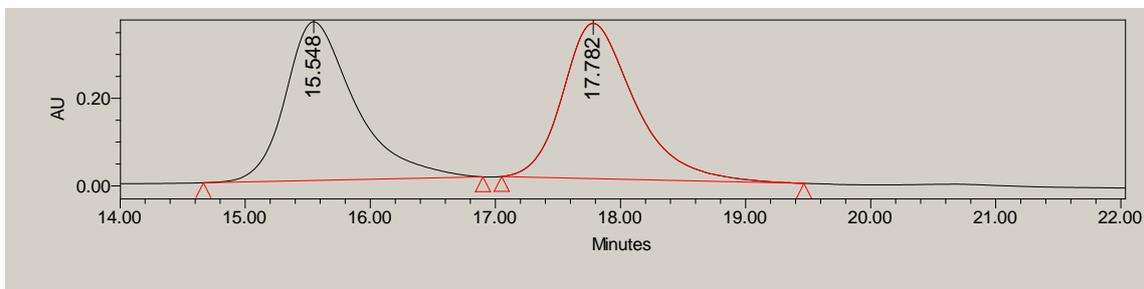
λ : 254 nm

Racémica



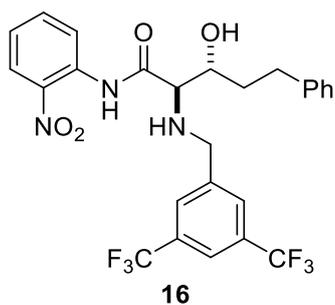
	Tiempo de retención	% Área
1	16.386	49.70
2	18.663	50.30

Asimétrica



	Tiempo de retención	% Área
1	15.548	49.63
2	17.782	50.37

0% ee



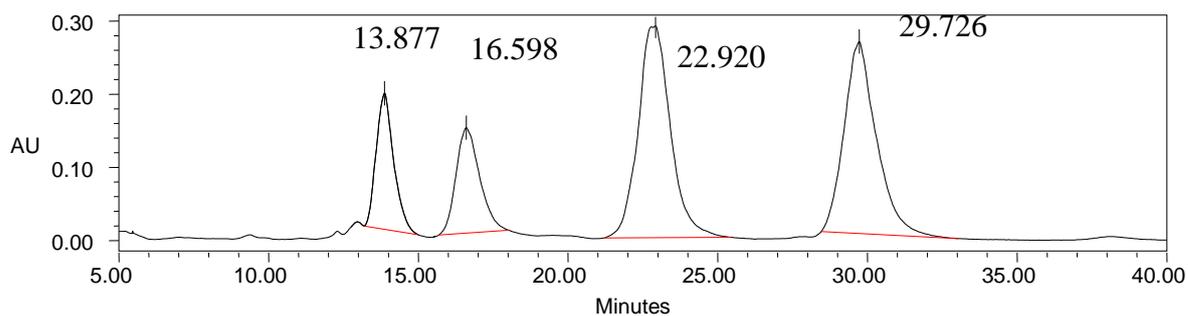
Eluyente: Hx/*i*PrOH, 95/5

Flujo: 1 mL/min

Columna: IA

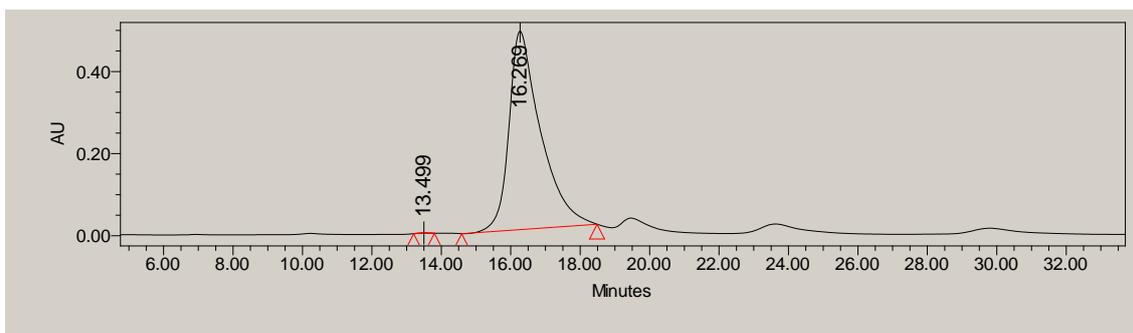
λ : 254 nm

Racémica:



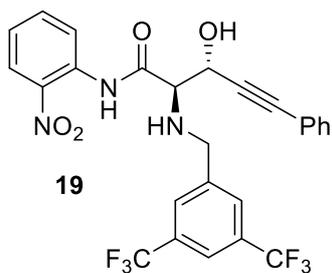
	Tiempo de retención	% Área
1	13.877	13.31
2	16.598	13.62
3	22.920	37.47
4	29.726	35.60

Asimétrica:



	Tiempo de retención	% Área
1	16,269	99.91
2	13.499	0.09

≥99% ee



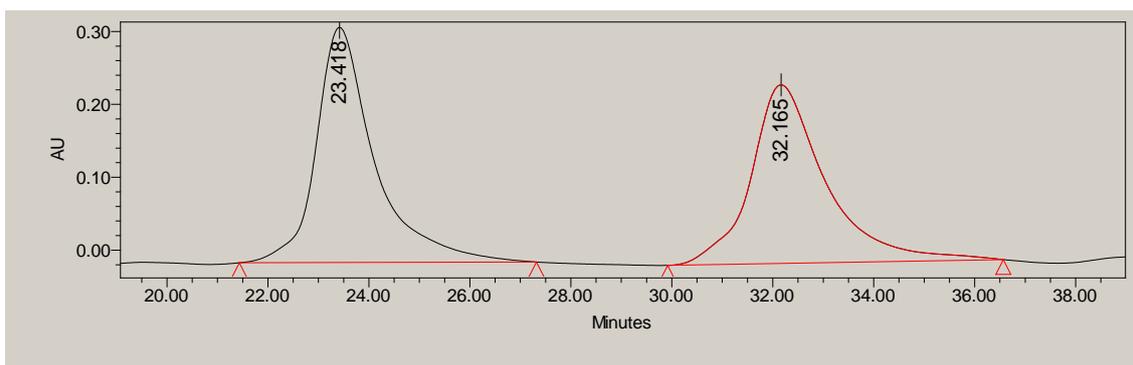
Eluyente: Hx/iPrOH, 90/10

Flujo: 0.5 mL/min

Columna: IA

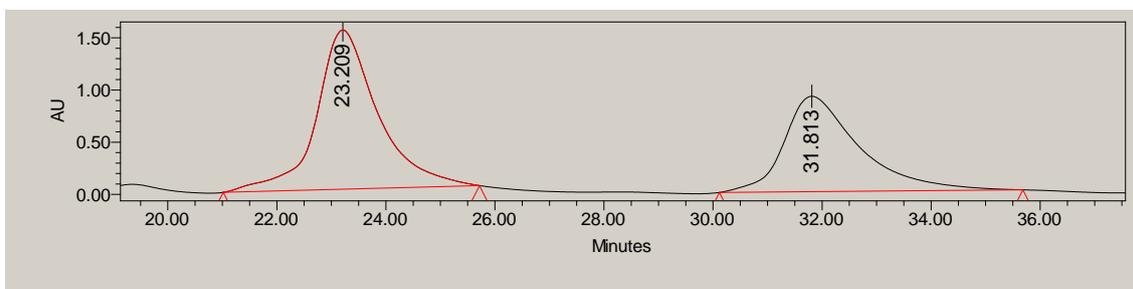
λ : 254 nm

Racémica



	Tiempo de retención	% Área
1	23.418	50.63
2	32.165	49.37

Asimétrica



	Tiempo de retención	% Área
1	23.209	57.83
2	31.813	42.17

16% ee