

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

***Reacción de Michael enantioselectiva de
2-nitroetil sulfonas***

Tesis Doctoral

Maitane Zalacain Michelena

Donostia 2014

CONFORMIDAD DEL DEPARTAMENTO

El Consejo del Departamento de Química Orgánica I en reunión celebrada el día 7 de febrero de 2014 ha acordado dar la conformidad a la admisión a trámite de presentación de la Tesis Doctoral titulada: **“Reacción de Michael enantioselectiva de 2-nitroetil sulfonas”** dirigida por la Dra. Rosa M^a López Álvarez y el Dr. Claudio Palomo Nicolau y presentada por Doña. Maitane Zalacain Michelena ante este Departamento.

En Donostia-San Sebastián a 7 de febrero de 2014

Vº Bº DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO

SECRETARIA DEL DEPARTAMENTO

Fdo.: Claudio Palomo Nicolau

Fdo.: Antonia Mielgo Vicente



**AUTORIZACION DEL/LA DIRECTOR/A DE TESIS
PARA SU PRESENTACION**

Dr. Claudio Palomo Nicolau con N.I.F. 37655199J como Director de la Tesis Doctoral:
“Reacción de Michael enantioselectiva de 2-nitroetil sulfonas” realizada en el Departamento de Química Orgánica I, Facultad de Químicas, Universidad del País Vasco por el Doctorando Doña. Maitane Zalacain Michelena, autorizo la presentación de la citada Tesis Doctoral, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

En Donostia-San Sebastián a 10 de febrero de 2014

EL DIRECTOR/A DE LA TESIS

Fdo.: Claudio Palomo Nicolau

**AUTORIZACION DEL/LA DIRECTOR/A DE TESIS
PARA SU PRESENTACION**

Dra. Rosa M^a López Álvarez con N.I.F. 02874081R como Directora de la Tesis Doctoral:
“Reacción de Michael enantioselectiva de 2-nitroetil sulfonas” realizada en el Departamento de Química Orgánica I, Facultad de Químicas, Universidad del País Vasco por el Doctorando Doña. Maitane Zalacain Michelena, autorizo la presentación de la citada Tesis Doctoral, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

En Donostia-San Sebastián a 10 de febrero de 2014

LA DIRECTOR/A DE LA TESIS

Fdo.: Rosa M^a López Álvarez



ACTA DE GRADO DE DOCTOR O DOCTORA
ACTA DE DEFENSA DE TESIS DOCTORAL

DOCTORANDA DÑA. Maitane Zalacain Michelena

TITULO DE LA TESIS: **“Reacción de Michael enantioselectiva de 2-nitroetil sulfonas”**

El Tribunal designado por la Comisión de Postgrado de la UPV/EHU para calificar la Tesis Doctoral arriba indicada y reunido en el día de la fecha, una vez efectuada la defensa por el/la doctorando/a y contestadas las objeciones y/o sugerencias que se le han formulado, ha otorgado por _____ la calificación de:
unanimidad ó mayoría

--

SOBRESALIENTE / NOTABLE / APROBADO / NO APTO

Idioma/s de defensa (en caso de más de un idioma, especificar porcentaje defendido en cada idioma): _____

En San Sebastián a 19 de Marzo de 2014

EL/LA PRESIDENTE/A,

EL/LA SECRETARIO/A,

Fdo.:

Fdo.:

Dr/a: _____

Dr/a: _____

VOCAL 1º,

VOCAL 2º,

VOCAL 3º,

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

Dr/a: _____ Dr/a: _____ Dr/a: _____

LA DOCTORANDO/A,

Fdo.: Maitane Zalacain Michelena

Amari, Galtzatakø izebei eta bereziki, izexainari.

Agradecimientos

El trabajo realizado en la presente memoria se ha desarrollado en el Departamento de Química Orgánica I de la Universidad del País Vasco (UPV-EHU), en la Facultad de Ciencias Químicas de Donostia-San Sebastián bajo la dirección del Prof. Claudio Palomo y la Dra. Rosa López, a quienes les quiero expresar mi más sincero agradecimiento, por haberme brindado la oportunidad de formar parte de este grupo, por su dedicación y por su esfuerzo en ampliar mi formación a lo largo de todos estos años. Asimismo mostrar mi gratitud a todos los profesores del Departamento por la ayuda proporcionada en innumerables ocasiones y mi reconocimiento al Ministerio de Ciencia e Innovación por la concesión de la beca pre-doctoral FPI asociada al proyecto CTQ2007-68095-C02-01 durante el periodo 2008-2012 que me ha permitido desarrollar esta Tesis.

Nunca pensé que me costaría tanto escribir estos agradecimientos. Pero son tantos los buenos momentos que he vivido y tantas las personas que he tenido la suerte de conocer, que me faltan palabras para manifestar todo lo que siento. Especialmente hacia ciertas personas que han dejado una huella imborrable en mi corazón. Escuchar y recordar las palabras “*txirripitiña*”, “*peque*”, “*Maita*”, “*txondorra*” y “*cosa*” siempre producirán una gran sonrisa en mi rostro, de la misma forma que al pronunciar “*juber*”. Y como no puede ser de otra forma, “*amatxu*” no puede terminar este apartado sin agradecer a los que un día fueron la “*new generation*” y hoy en día se han convertido en el alma de este grupo, por el apoyo y el cariño recibido, sobre todo en los últimos meses. Muchísimas gracias a tod@s!!!! Mila esker!!!!

También quiero dedicarles unas líneas a las personas que más quiero y que han compartido conmigo de forma más cercana esta etapa de mi vida. A *mis padres*, a quién les debo todo lo que soy; a *mis hermanos*, ¡Qué sería de mi, sin sus halagos!; a *mis suegros*, por su apoyo incondicional; a *Ígor, mi marido*, por estar siempre a mi lado y a *Liher, nuestro hijo*, por existir.

Abreviaturas y acrónimos

En esta Tesis Doctoral se han empleado las abreviaturas y acrónimos recomendados en “*Guidelines for Authors*” (*J. Org. Chem.*, August 2013).

Alif.	Alifático
AcOH	Ácido acético
<i>t</i> -Amil-OH	Alcohol <i>terc</i> -amílico
Bibl.	Bibliografía
BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftol
<i>t</i> -BuOH	<i>terc</i> -Butanol
<i>t</i> -BuOK	<i>terc</i> -Butóxido potásico
Boc	<i>terc</i> -Butoxicarbonilo
BOP-Cl	bis(2-Oxo-3-oxazolidinil)fosfínico
Calc.	Calculado/a
Cat.	Catalizador
<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
Conc.	Concentrado
Conv.	Conversión
DBE	1,2-Dibromoetano
DHBE	3,4-Dihidroxibenzoato de etilo
DIPA	<i>N,N</i> -Diisopropilamina
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimetilamino)piridina
E ⁺	Electrófilo
<i>ee</i>	Exceso enantiomérico
Ent.	Entrada
<i>ent</i>	Enantiómero
EWG	Grupo electrón atrayente
GP	Grupo protector

h	Horas
Hex	Hexilo
HFPI	Hexafluoro isopropanol
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
IBC-Cl	Cloroformiato de isobutilo
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol
NME	<i>N</i> -Metilefedrina
NMF	<i>N</i> -Metilmorfolina
P.f.	Punto de fusión
pK _a	Logaritmo negativo de la constante de equilibrio de la reacción ácida
PMP	<i>para</i> -Metoxifenil
PTA	1,3,5-triaza-7-fosfaadamantano
rac	Racémico
r.d.	Relación diastereomérica
Rto.	Rendimiento
RMN	Resonancia magnética nuclear
t.a.	Temperatura ambiente
TBAI	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-4,5-bis(difenilhidroximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxalano
TES	Trietilsililo
TM	Tamiz molecular
TMSCl	Cloruro de trimetilsililo
TMSOTf	Triflato de trimetilsililo
TLC	Cromatografía en capa fina
Ts	Tosilo
UPLC	Cromatografía líquida ultrarrápida

Las figuras, tablas y citas bibliográficas de la presente memoria seguirán una numeración correlativa, de la misma forma que los reactivos, los catalizadores y los productos. No obstante, los catalizadores que no se han empleado en nuestro estudio se nombrarán con números romanos.

Índice

Capítulo 1. Introducción	7
1.1. Métodos para la obtención de compuestos enantioméricamente puros	8
1.2. Nitroalcanos β -funcionalizados como pronucleófilos	18
Capítulo 2. Reacciones de Michael enantioselectivas de 2-nitroetil sulfonas y 3-nitropropionatos	31
2.1. Introducción	31
2.1.1. Reacciones de Michael asimétricas y organocatalíticas	43
• Nitroderivados como dadores de Michael	66
2.2. Planteamiento y objetivos	76
2.3. Resultados y discusión	81
2.3.1. Estudios preliminares y optimización del método	81
2.3.1.1. Estudio preliminar de la adición conjugada de 2-nitroetil sulfonas a olefinas π -deficientes promovida por base	81
2.3.1.2. Evaluación del catalizador	85
2.3.2. Generalidad del método	97
2.3.2.1. Adición conjugada de la 2-nitroetil sulfona 4a . Extensión a aldehídos alifáticos y aromáticos α,β -insaturados	97
2.3.2.2. Extensión de la metodología a otras 2-nitroetil sulfonas	101
• Adición conjugada de 2-nitroetil sulfonas-1-sustituidas	103
2.3.2.3. Adición conjugada de los 3-nitropropionatos 27a-b y de la 3-nitropropanamida 28 a aldehídos α,β -insaturados	107
2.3.3. β -Vinilación de aldehídos α,β -insaturados	112
2.3.4. Aplicaciones del método. Elaboración química de los aductos	117
2.3.4.1. Síntesis de vinil sulfonas funcionalizadas y β^2 -aminoácidos vinílogos	118
2.3.4.2. Tetrahidrofuranos 2,3-disustituidos y β^3 -homoprolinas 3-sustituidas	124
2.3.4.3. 1-Ciclopentencarbaldehídos 4,5-disustituidos	128

Capítulo 3. Reacción de aza-Henry enantioselectiva de (2-nitroetilsulfonil)benceno.....	139
3.1. Introducción	139
3.1.1. Catálisis metálica	140
3.1.2. Organocatálisis.....	149
3.2. Planteamiento y objetivos.....	164
3.3. Resultados y discusión.....	166
Capítulo 4. Conclusiones	183
Capítulo 5. Procedimiento experimental	187
5.1. Técnicas y materiales	187
5.2. Reacciones de Michael enantioselectivas de 2-nitroetil sulfonas y 3-nitropropionatos	190
5.2.1. Preparación de sustratos nucleófilos	190
5.2.1.1. Procedimiento general para la síntesis de 2-nitroetil sulfonas (4a-d)	190
5.2.1.2. Síntesis de las 2-nitroetil sulfonas 1-sustituidas 23a y 23b	193
• Síntesis del fenil(1-nitrobutan-2-il)sulfano A	193
• Síntesis del fenil(1-fenil-2-nitroetil)sulfano B	194
• Síntesis de las sulfonas 23a y 23b	194
5.2.1.3. Síntesis del 3-nitropropionato de etilo (27a) y del 3-nitropropionato de metilo (27b)	195
5.2.1.4. Síntesis de la <i>N</i> -metil- <i>N</i> -metoxi-3-nitropropanamida (28).....	196
5.2.2. Preparación de sustratos electrófilos	197
5.2.2.1. Síntesis de aldehídos α,β -insaturados	197
5.2.2.1.1. Procedimiento general para la síntesis del (E)-3-(4-clorofenil)acrilaldehído (5i) y del (E)-3-(4-metilfenil)acrilaldehído (5j)	197
5.2.2.1.2. Procedimiento general para la síntesis del (E)-2,8-nonadienal (5g) y del (E)-(7-terc-butoxicarbonilamino)-2-heptenal (5h)	198
5.2.2.2. Síntesis de la <i>trans</i> - <i>N</i> -crotonoil-2-oxazolidinona (12)	200
5.2.3. Síntesis de catalizadores	201
5.2.3.1. Derivados de la L-prolina	201
5.2.3.1.1. Síntesis de la (S)-2-[Difenil(trifenilsililoxi)metil]pirrolidina (1b)	201
5.2.3.1.2. Síntesis de α,α -dialquil prolinol silil éteres 3a-c y 18	202

5.2.3.2. Derivados de la <i>trans</i> -4-hidroxi-L-prolina	207
5.2.3.2.1. Síntesis de los catalizadores 19a-b y 31	207
5.2.3.2.2. Síntesis del catalizador 20	211
5.2.4. Reacción de Michael enantioselectiva	214
5.2.4.1. Procedimiento general para la adición de 2-nitroetil sulfonas (4a-d) a aldehídos α,β -insaturados (5a-k)	214
5.2.4.2. Procedimiento general para la adición de 3-nitropropionato 27b y 3-nitropropanamida 28 a aldehídos α,β -insaturados (5a, 5b, 5d y 5f)	223
5.2.4.2.1. Síntesis de las cetonas 33a y 33b	226
5.2.4.3. β -vinilación de aldehídos α,β -insaturados	228
5.2.4.4. Determinación de la configuración absoluta de los aductos	233
5.2.4.5. Determinación de los excesos enantioméricos	234
5.2.4.6. Aplicaciones del método. Elaboración química de los aductos	236
5.2.4.6.1. Síntesis de vinil sulfonas funcionalizadas y β^2 -aminoácidos vinílicos	236
• Síntesis del (<i>S, E</i>)-2-(3-amino-3-oxo-1-propenil)-1-hexil-carbamato de <i>terc</i> -butilo (48)	239
5.2.4.6.2. Síntesis de tetrahidrofuranos 2,3-disustituídos	240
• Procedimiento general para la obtención de los aductos 39	240
• Procedimiento general para la obtención de los aductos 49	242
5.2.4.6.3. Síntesis de β^3 -homoprolinas 3-sustituídas	244
5.2.4.6.4. Síntesis de ciclopentenos carbaldehídos 4,5-disustituídos	245
5.2.4.6.5. β -alquenilación formal de enales	248
5.3. Reacción de aza-Henry enantioselectiva de (2-nitroetilsulfonyl) benceno	251
5.3.1. Preparación de sustratos nucleófilos	251
5.3.2. Preparación de sustratos electrófilos	251
5.3.2.1. Procedimiento general para la preparación de <i>N</i> -Boc-amino sulfonas	251
5.3.2.2. Síntesis de <i>N</i> -(4-metilbenciliden)carbamato de <i>terc</i> -butilo 58	252
5.3.3. Síntesis de catalizadores	253
5.3.3.1. Derivado de binaftilo 57	253

5.3.3.2. Derivados de alcaloides de <i>Cinchona</i>	254
5.3.3.2.1. Dímeros de alcaloides de <i>Cinchona</i> : Síntesis de los catalizadores 60 y 61	254
5.3.3.2.2. Síntesis de catalizadores de tipo ureidopeptídico 62, 63 y 64	256
• Protección de los α -aminoácidos como carbamatos.....	256
• Síntesis de 9-epi-9-amino-9-deoxiquinina y deoxiquinidina	257
• Obtención de los isocianatos y acoplamiento con la amina quiral	259
5.3.4. Reacción de aza-Henry enantioselectiva	263
5.3.4.1. Adición organocatalítica de la 2-nitroetil sulfona 4a a la imina 58 catalizada por 64a	263
5.3.4.2. Determinación del exceso enantiomérico	264
5.4. Espectros de ^1H y ^{13}C	266
5.5. Determinación de los excesos enantioméricos.....	354
5.5.1. Cromatogramas de HPLC de los compuestos 17, 20, 21, 22, 30, 32, 19 y 53c	354
5.5.2. Espectros ^1H de los compuestos 18d y 18f	380
Anexo: Publicaciones	383

Capítulo 1

Introducción

Capítulo 1. Introducción

Los primeros indicios de la existencia de la quiralidad^{1,2}, propiedad que presentan los objetos tridimensionales de no ser superponibles con su imagen especular, se remontan al inicio del siglo XIX. Científicos como el mineralogista *René Just Haüy* (1801), el físico *Étienne-Louis Malus* (1809), el físico *Jean Baptiste Biot* (1812)³ y el astrónomo *Sir John Herschel* (1822) estudiaron la correlación existente entre la disposición espacial de los cristales de cuarzo y su actividad óptica. Sin embargo, fueron los trabajos de investigación realizados por *Louis Pasteur* (1846)⁴, los que repercutieron de forma directa en el estudio de lo que hoy conocemos como estereoquímica, al vincular la actividad óptica con la asimetría molecular. A consecuencia de sus observaciones científicas⁵, escribió frases visionarias como “*L’univers est dissymétrique*” o “*La vie est dominée par des actions dissymétriques*”, incluso antes de que *Kekulé*⁶ propusiera la tetravalencia del átomo de carbono en 1858.

Estos hallazgos fueron claves para que de forma independiente, en el año 1874, los científicos *Jacobus Hericus Van’t Hoff*⁷ y *Joseph-Achille Le Bel*⁸ propusieran un modelo

¹ Esta terminología fue empleada por primera vez en 1893 por el físico Sir William Thomson, más conocido Lord Kelvin, citando la siguiente definición: “*Cualquier figura geométrica o grupo de puntos diré que es quiral y presenta quiralidad, si su imagen en un espejo plano, idealmente realizada, no puede ser superpuesta con ella misma.*” Para más información, ver: a) W. T. Kelvin, The Second Robert Boyle Lecture, “The Molecular Tactics of a Crystal”, *J. Oxford Univ. Junior Sci. Club* **1894**, 18, 3. b) R. Bentley, *Chirality* **2010**, 22, 1–2.

² Para un análisis sobre el origen de la quiralidad, ver: a) G. H. Wagnière, *On Chirality and the Universal Asymmetry. Reflections on Image and Mirror Image*, **2007**, Wiley-VCH, Weinheim. b) A. Guijarro, M. Yus, *The Origin of Chirality in the Molecules of Life. A Revision from Awareness to the Current Theories and Perspectives of this Unsolved Problem*, **2008**, RSC Publishing, Cambridge, UK. c) J. P. Riehl, *Mirror-Image Asymmetry. An Introduction to the Origin and Consequences of Chirality*, **2009**, John Wiley & Sons, New Jersey. Sobre la utilización del lenguaje químico actual del término quiralidad, ver: d) P. Cintas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4016–4024.

³ Biot descubrió además, que algunos aceites orgánicos presentaban actividad óptica. Para más información, ver: a) J. B. Biot, *Mem. Cl. Sci. Math. Phys. Inst. Imp. Fr.* **1812**, 13, 1–371. b) J. B. Biot, *Bull. Soc. Philomath. Paris*, **1815**, 190–192. c) T. M. Lowry, *Optical Rotary Power*, **1964**, New York, Dover, Mineola, NY.

⁴ R. Vallery-Radot, *La vie de Pasteur*, **1900**, Hachette et cie., Paris.

⁵ Para más información, ver: a) L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci. Paris*, **1848**, 26, 535–538. b) L. Pasteur, *Ann. De Chim. et de Phys.* **1848**, 24, 442–459. c) L. Pasteur, *Ann. De Chim. et de Phys.* **1853**, 38, 437–483. d) L. Pasteur, *Leçons de Chimie Professées en 1860*, Lib. Hachette, Paris, **1861**, 1–48.

⁶ A. Kekulé, *Annals* **1858**, 106, 154.

⁷ J. H. Van’t Hoff, *Ach. Neerl. Sci. Exacles. Nat.* **1874**, 4, 445.

⁸ J. A. Le Bel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1874**, 22, 337–347.

tridimensional tetraédrico para el átomo de carbono. De tal forma, que un carbono tetravalente unido a cuatro sustituyentes diferentes podía generar dos moléculas de idéntica composición pero con una distribución espacial diferente, denominadas hoy en día, enantiómeros.

A nivel molecular, en ausencia de un entorno quiral, los enantiómeros de una molécula presentan propiedades químicas y físicas casi idénticas. No obstante, en presencia de un entorno quiral los enantiómeros pueden presentar propiedades dispares y son escasos los ejemplos en los que dos enantiómeros de una molécula generan la misma respuesta en un mismo proceso bioquímico⁹. Con la finalidad de evitar tragedias como la de la talidomida¹⁰, las industrias como la farmacéutica¹¹, agraria o alimentaria han fijado entre sus objetivos sintéticos la obtención de moléculas enantioméricamente puras. Además, en la última década, el empleo de moléculas quirales también se ha extendido a otras áreas como la ciencia de materiales. Como consecuencia, el desarrollo de metodologías para la obtención de compuestos quirales enantioméricamente puros ha experimentado un gran desarrollo.

1.1. Métodos para la obtención de compuestos enantioméricamente puros

Las transformaciones químicas convencionales para la formación de nuevos enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo conducen a mezclas racémicas en ausencia de un inductor quiral. Esto ha supuesto la necesidad de diseñar metodologías que permitan sintetizar compuestos enantioméricamente puros no solo a escala de laboratorio, sino también a nivel industrial, siendo necesario la puesta a punto de procesos económicamente viables y compatibles con el medioambiente.

⁹ D. J. Triggle, *Chirality in Natural and Applied Science* (Eds: W. J. Lough and I.W. Wainer), **2002**, Blackwell Science, Ltd., Bodwin, Cornwall, UK, pág. 108–138.

¹⁰ Para más información, ver: T. Stephens, R. Brynner, *Dark Remedy: The impact of Thalidomide and Its Revival as a Vital Medicine*, **2001**, Perseus, Cambridge, MA.

¹¹ Desde los años 90, la comercialización de fármacos enantioméricamente puros ha superado el porcentaje de los fármacos racémicos. a) H. Caner, E. Groner, L. Levy, I. Agranat, *Drug Discov. Today* **2004**, *9*, 105–110. En el año 2006, más del 80% de los fármacos aprobados por la FDA fueron enantioméricamente puros. b) A. N. Thayer, *Chem. Eng. News* **2007**, *9*, 105–110.

Se han desarrollado tres estrategias principales para preparar compuestos enantioméricamente puros: i) la resolución de racematos, ii) el empleo de fuentes quirales, también conocido como "chiral-pool" y iii) la síntesis asimétrica (Figura 1).

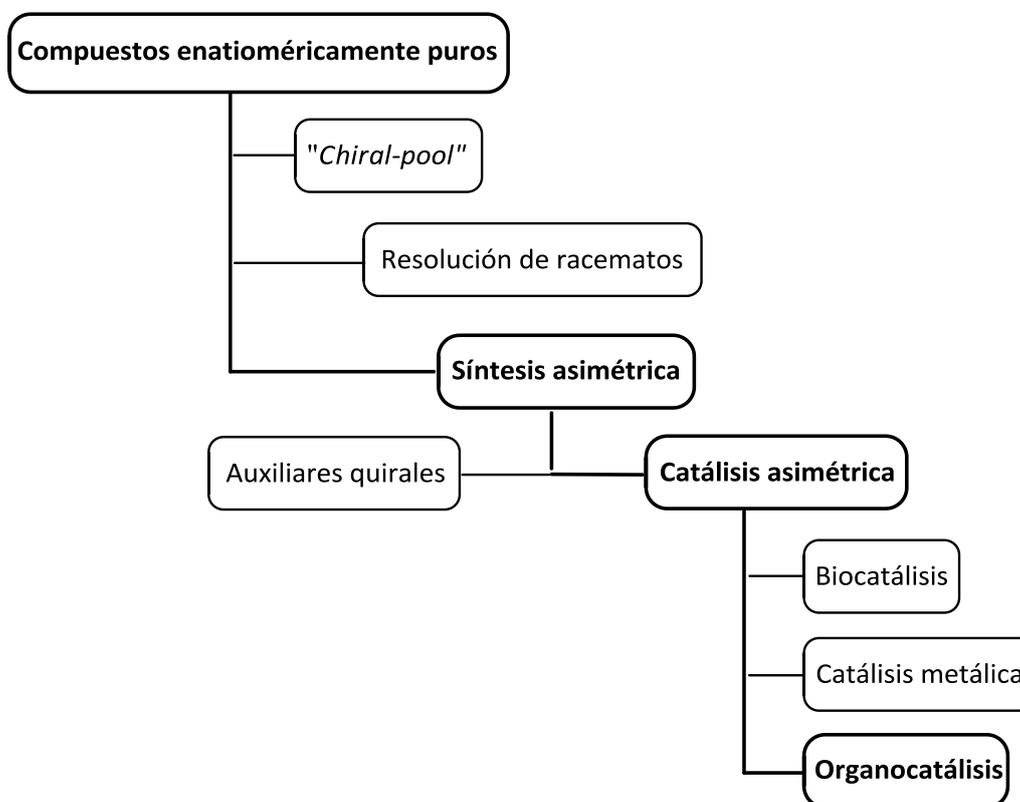


Figura 1. Estrategias desarrolladas para la obtención de compuestos enantioméricamente puros.

La resolución de racematos se conoce desde 1848¹² y, hoy en día, es el método más empleado por parte de la industria farmacéutica para la obtención de compuestos enantioméricamente puros¹³. Los métodos principales¹⁴ son la cristalización, la resolución cromatográfica, la resolución cinética y la resolución cinética dinámica. Mediante los tres primeros métodos, en el mejor de los casos, el máximo rendimiento posible es de tan solo el 50%. Sin embargo, con la resolución cinética dinámica¹⁵, que combina la resolución

¹² L. Pasteur, *Ann. Chim. Phys.* **1848**, *24*, 442.

¹³ M. Breuer, K. Ditrich, T. Habicher, B. Hauer, M. Keßler, R. Stürmer, T. Zelinski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 788–824.

¹⁴ Para una revisión sobre métodos resolutivos, ver: N. G. Anderson, *Org. Proc. Res. Dev.* **2005**, *9*, 800–813.

¹⁵ Para un revisión del tema, ver: B. M. Matute, *An. Quim.* **2006**, *102*, 46–52.

cinética con un proceso de racemización *in situ*, se puede obtener un único enantiómero con un rendimiento del 100%.

Mediante la estrategia denominada “*chiral pool*”¹⁶, los reactivos enantioméricamente puros obtenidos de diversas fuentes naturales se someten a sucesivas transformaciones estereoselectivas para generar los productos quirales deseados¹⁷. Aunque es posible acceder a gran variedad de reactivos de partida enantiopuros tales como aminoácidos¹⁸, carbohidratos¹⁹, hidroxiaácidos²⁰, terpenos²¹ o alcaloides^{16b}, esta metodología presenta limitaciones importantes. En ocasiones es difícil encontrar un compuesto natural de partida quiral con la configuración deseada que pueda ser transformado eficazmente y en pocas etapas sintéticas en el producto deseado. Además, su abundancia en la naturaleza puede ser otro limitante de su empleo en procesos industriales²². A pesar de estos inconvenientes, muchos compuestos biológicamente activos se sintetizan a nivel industrial empleando esta vía.

La tercera estrategia empleada para la obtención de compuestos enantioméricamente puros es la *síntesis asimétrica*²³. Esta estrategia engloba todos los procesos químicos en los que se genera, al menos, un nuevo elemento estereogénico de forma estereocontrolada. Las metodologías basadas en la introducción de un *auxiliar*

¹⁶ Para más información sobre la estrategia denominada “*chiral pool*”, ver: a) S. Hanessian, J. Franco, B. Larouche, *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1887–1910. b) H. -U. Blaser, *Chem. Rev.* **1992**, 935–952. c) S. Hanessian, *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1189–1204. d) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis I*, **1996**, Wiley-VCH, Weinheim. e) K. C. Nicolaou, S. A. Spyder, *Classics in Total Synthesis II*, **2003**, Wiley-VCH, Weinheim.

¹⁷ D. A. Ager, M. B. East, *Asymmetric Synthesis Methodology*, **1995**, CRC Press, New York, vol. 13.

¹⁸ Una monografía sobre el tema: a) G. M. Coppola, H. F. Shuster, *Asymmetric Synthesis, Construction of Chiral Molecules Using Amino Acids*, **1982**, John Wiley, New York. Para una revisión general, ver: b) F. J. Sardina, H. Rapoport, *Chem. Rev.* **1996**, 1825–1872.

¹⁹ Revisiones generales sobre el tema: a) M. Diéguez, O. Pamies, A. Ruiz, Y. Diaz, S. Castellón, C. Claver, *Coor. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2165–2192. b) T. Lehnert, G. Özüdüru, H. Grugel, F. Albrecht, S. M. Telligmann, M. M. K. Boysen, *Synthesis* **2011**, *17*, 2685–2708.

²⁰ Una monografía sobre el tema: G. M. Coppola, H. F. Shuster, *α -Hydroxy Acids in Enantioselective Synthesis*, **2009**, Wiley-VCH, Weinheim.

²¹ W. Liu, *Handbook of Chiral Chemicals*, 2ª Edición (Ed.: David Ager), **2005**, CRC Press, pág. 59–74.

²² S. Hanessian, *Total Synthesis of Natural Products*, **1983**, Pergamon Press, Oxford.

²³ a) A. Hassner, *Advances in Asymmetric Synthesis*, **1995**, JAI, Greenwich. b) R. E. Gawley, J. Aube, J. E. Baldwin, P. D. Magnus, *Principles of Asymmetric Synthesis*, **1996**, Pergamon Press, Oxford. c) G. -Q. Lin, Y. -M. Li, A. S. C. Chan, *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*, **2001**, John Wiley & Sons, New York. d) M. Christmann, S. Brase, *Asymmetric Synthesis: The Essentials*, **2007**, Wiley-VCH, New York.

quiral²⁴ en uno de los reactivos permiten controlar, al igual que ocurre al emplear una “fuente quirál”, la configuración de los elementos estereogénicos generados durante el proceso. Generalmente se dispone de ambas formas enantiómeras de los auxiliares empleados, lo que permite la obtención mayoritaria de uno u otro diastereómero del producto deseado. Las mezclas diastereoméricas pueden enriquecerse mediante procedimientos físicos y dar lugar a los aductos enantiopuros tras la escisión del auxiliar, que se recupera y reutiliza como fuente promotora de quiralidad.

Dentro de la síntesis asimétrica, la alternativa más atractiva y desarrollada en los últimos años, ha resultado ser la *catálisis asimétrica*²⁵. Esta estrategia presenta ventajas notables frente al empleo de auxiliares quirales ya que utiliza cantidades subestequiométricas de la fuente quirál y se suprimen las dos etapas sintéticas adicionales necesarias para el anclaje y posterior liberación del auxiliar. En función del catalizador empleado, se distinguen tres áreas fundamentales: la *catálisis organometálica*²⁶, la *biocatálisis*²⁷ y la *organocatálisis*²⁸.

²⁴ Para más información sobre auxiliares quirales ver: a) J. Seyden-Penne, *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, **1995**, Willey, New York. b) G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann, *Houben–Weyl Methods in Organic Chemistry, Stereoselective Synthesis*, **1995**, Thieme-Verlag, Stuttgart. c) G. Roos, *Compendium of Chiral Auxiliary Applications*, **2002**, Academic Press, New York. d) L. A. Paquette, *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Chiral Reagents for Asymmetric Synthesis*, **2003**, Willey, New York. e) F. Glorious, Y. Gnass, *Synthesis* **2006**, *12*, 1899–1930. f) Ref. 23d (*Part I. Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis*).

²⁵ Para más información sobre catálisis asimétrica, ver: a) B. M. Trost, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5348–5355. b) K. Mikami, M. Lautens, *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*, **2007**, Wiley-VCH, Weinheim.

²⁶ Para revisiones generales sobre catálisis organometálica, ver: a) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, **1994**, Wiley, New York. b) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, **1999**, vol. I–III, Springer. c) I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, **2000**, 2ª edición, Wiley-VCH, New York. d) Edición especial “*Catalytic Asymmetric Synthesis*”, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 323–440. e) J. A. Ma, D. Cahard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566–4583. f) M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, **2004**, 2ª edición, Wiley-VCH, Weinheim.

²⁷ Para revisiones generales sobre catálisis enzimática, ver: a) K. Drauz, H. Waldmann, *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis: A Comprehensive Handbook*, **1995**, vol. I–III, Wiley-VCH, Weinheim. b) *Biocatalysis for Fine Chemicals Synthesis* (Ed. S. M. Roberts), **1999**, Wiley-VCH, New York. c) *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis* (Eds. K. Drauz, H. Waldmann), **2002**, 2ª edición, Wiley-VCH, Weinheim. d) M. T. Reetz, *Pharmacochemistry Library*, **2002**, *32*, 27–37. e) M. T. Reetz, B. Brunner, F. Schnerider, C. M. Schulz, M. M. Clouthier, M. Kayser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4075–4078. f) A. S. Bommarius, B. R. Biebel, *Biocatalysis*, **2004**, Wiley-VCH, Weinheim. g) N. Zagrebely, *Russ. Chem. Rev.* **2005**, *74*, 285–296. h) G. De Gonzalo, I. Lavandera, V. Gotor, *Catalytic Methods in Asymmetric Synthesis. Advanced Materials, Techniques, and Applications* (Ed. M. Gruttadauria, F. Giacalone), **2011**, John Wiley & Sons, Hoboken, pág. 391–527.

La variedad y la sofisticación de complejos compuestos por metales y ligandos orgánicos quirales han facilitado el desarrollo de numerosas transformaciones asimétricas efectivas compatibles con una gran variedad de sustratos estructuralmente diferentes. La concesión del premio Nobel de Química en el año 2001 a William R. Knowles, Ryoji Noyori y K. Barry Sharpless por el diseño de sistemas catalíticos y asimétricos para las reacciones de hidrogenación, epoxidación y dihidroxilación, respectivamente, ilustra el hito histórico que ha supuesto el desarrollo de la catálisis asimétrica como metodología sintética²⁹.

A diferencia de la catálisis metálica, los procesos enzimáticos se encuentran limitados por la elevada regio-, quimio- y estereoselectividad mostradas por las enzimas frente a los sustratos. Sin embargo, su elevada eficiencia y el desarrollo de sistemas biocatalíticos cada vez más versátiles, los convierten en una metodología muy atractiva desde un punto de vista tanto medioambiental como económico, con importantes aplicaciones a nivel industrial³⁰.

En la última década se ha experimentado el desarrollo de la organocatálisis. Los organocatalizadores son moléculas puramente orgánicas formadas por carbono e hidrógeno, en combinación con silicio, nitrógeno, fósforo, oxígeno o azufre. Por lo general, los organocatalizadores no son tóxicos, un gran número de ellos son comercialmente

²⁸ Para revisiones generales sobre organocatálisis asimétrica, ver: a) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726–3748. b) B. List, *Synlett* **2001**, 1675–1686. c) B. List, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 2481–2495. d) M. Movassaghi, E. N. Jacobsen, *Science*, **2002**, *298*, 1904–1905. e) A. Berkessel, H. Groger, *Asymmetric Organocatalysis*, **2004**, VCH-Weinheim. f) A. Berkessel, H. Groger, *Metal-Free Organic Catalysis in Asymmetric Synthesis*, **2004**, Wiley-VCH, Weinheim. g) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175. h) A. Berkessel, H. Groger, *Asymmetric Organocatalysis. From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis (Capítulo 2)*, **2005**, Wiley-VHC, New York. i) B. List, *Science*, **2006**, *313*, 1584–1586. j) H. Pellissier, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 9267–9331. k) P. I. Dalko, *Enantioselective Organocatalysis*, **2007**, Wiley-VCH, Weinheim. l) A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638–4660. m) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138–6171. n) S. Bertelsen, K. A. Jorgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178–2189. o) E. N. Jacobsen, D. W. C. MacMillan, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2010**, *107*, 20618–20619. p) W. J. Liu, N. Li, L. Z. Gong, *Top Organomet. Chem.* **2011**, *36*, 153–206. q) F. Giacalone, M. Gruttadauria, P. Agrigento, R. Noto, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2406–2447. r) O. R. P. David, *Planar Chiral Catalysts, in Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysts, Reactions and Applications* (Ed. P. I. Dalko), **2013**, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., Weinheim.

²⁹ a) B. B. Lohray, *Current Science*, **2001**, *81*, 1519–1525. b) P. J. Walsh, M. C. Kozlowski, *Fundamental of Asymmetric Catalysis*, **2009**, University Science Books.

³⁰ Para aplicaciones industriales de la biocatálisis, ver: a) H. U. Blazer, E. Schmidt, *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, **2004**, Ed. Wiley-VCH, Weinheim-Alemania. b) T. H. Chin, *Handbook of Industrial Biocatalysis*, **2005**, CRC Press, Florida.

asequibles y, además, son relativamente baratos. Adicionalmente, son muy estables, por lo que las reacciones no requieren condiciones inertes o anhidras.

Los organocatalizadores ejercen dos funciones fundamentales: por un lado, se encargan de activar al nucleófilo o al electrófilo de la reacción (o ambos); y por otro, son responsables de inducir el estereocontrol del proceso. Dependiendo del modo de interacción entre el catalizador y el sustrato, se pueden diferenciar dos tipos de organocatálisis³¹: la *catálisis covalente* y la *no covalente*.

En la *catálisis covalente* el catalizador y el sustrato reaccionan mediante la formación de un enlace covalente para generar el complejo activado. Una gran mayoría de reacciones que transcurren mediante este tipo de activación son catalizadas por aminas primarias y secundarias quirales, y constituyen un subgrupo denominado aminocatálisis³². Dichas aminas promueven la activación de sustratos carbonílicos vía ion iminio³³, vía enamina³⁴, vía dienamina³⁵, vía trienamina³⁶ y activación SOMO³⁷ (Figura 2, i). Dentro de la catálisis covalente, se incluye la catálisis nucleófila, en general, en la que se pueden

³¹ Esta clasificación fue propuesta en el año 1949 por W. Langebeck en *Organic Catalysts and Their Relations with Enzymes*. Clasificación más reciente realizada por Dalko y Moisan: a) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726–3748. b) P. I. Dalko, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175.

³² Para revisiones sobre aminocatálisis, ver: a) X. Yu, W. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2037–2046. b) C. F. Barbas III, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 42–47. c) J. Aleman, S. Cabrera, *An. Quím.* **2009**, *105*, 189–197. d) B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1730–1734. e) M. Nielsen, D. Worgull, T. Zweifel, B. Gschwend, S. Bertelsen, K. A. Jorgensen, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 632–649.

³³ Para revisiones generales sobre la catálisis vía ion iminio, ver: a) G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta*, **2006**, *39*, 79–87. b) P. M. Pihko, I. Majander, A. Erkkilä, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416–5470. c) G. Bartoli, P. Melchiorre, *Synlett*, **2008**, *12*, 1759–1772. d) J. B. Brazier, N. C. O. Tomkinson, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 281–347.

³⁴ Para revisiones sobre catálisis vía enamina, ver: a) M. Marigo, K. A. Jorgensen, *Chem. Commun.* **2006**, 2001–2011. b) G. Guillena, D. J. Ramon, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 1465–1492. c) S. Mukherjee, J. Woon, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471–5569. d) P. M. Pihko, I. Majander, A. Erkkilä, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 29–75.

³⁵ Para una revisión, ver: D. B. Ramachary, Y. V. Reddy, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 865–87.

³⁶ a) Z. -J. Jia, H. Jiang, J. -L. Li, B. Gschwend, Q. -Z. Li, X. Yin, J. Grouleff, Y. -C. Chen, K. A. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5053–5061. b) H. Jiang, B. Gschwend, L. Albrecht, S. G. Hansen, K. A. Jorgensen, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9032–9036. c) Z. -J. Jia, Q. Zhou, Q. -Q. Zhou, P. -Q. Chen, Y. -C. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8638–8641.

³⁷ a) H. -Y. Young, J. -B. Hung, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004–7005. b) T. D. Beeson, A. Mastracchio, J. -B. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Science*, **2007**, *322*, 77–80. c) P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1360–1363.

destacar los carbenos *N*-heterocíclicos³⁸, que funcionan mediante la formación del intermedio de Breslow (Figura 2, **ii**); las aminas terciarias, que promueven la catálisis nucleofílica vía iluros³⁹ (Figura 2, **iii**); las alquil piridinas, que funcionan vía sales de acilamonio⁴⁰ (Figura 2, **iv**); y las trialquilaminas y trialquilfosfinas empleadas en las transformaciones tipo Baylis-Hillman⁴¹ (Figura 2, **v**).

³⁸ Para una revisión sobre carbenos *N*-heterocíclicos, ver: a) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606–5655. b) N. Marion, S. Diez-Gonzalez, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988–3000. c) X. Bugaut, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3511–3522.

³⁹ Para revisiones sobre este tema, ver: a) E. M. McGarrigle, E. L. Myers, O. Illa, M. A. Shaws, S. L. Riches, V. K. Aggarwal, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5841–5883. b) M. J. Gaunt, C. C. C. Johanson, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5596–5605.

⁴⁰ Para una revisión general, ver: R. P. Wurz, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5570–5595.

⁴¹ Para revisiones sobre este tema, ver: a) G. Masson, C. Housseman, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4614–4628. b) Y. -L. Shi, M. Shi, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2905–2916. c) D. Basavaiah, K. V. Rao, R. J. Reddy, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1581–1588. d) P. R. Krishna, R. Sachwani, P. S. Reddy, *Synlett*, **2008**, 2897–2912. e) V. Declerck, J. Martinez, F. Lamaty, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1–48.

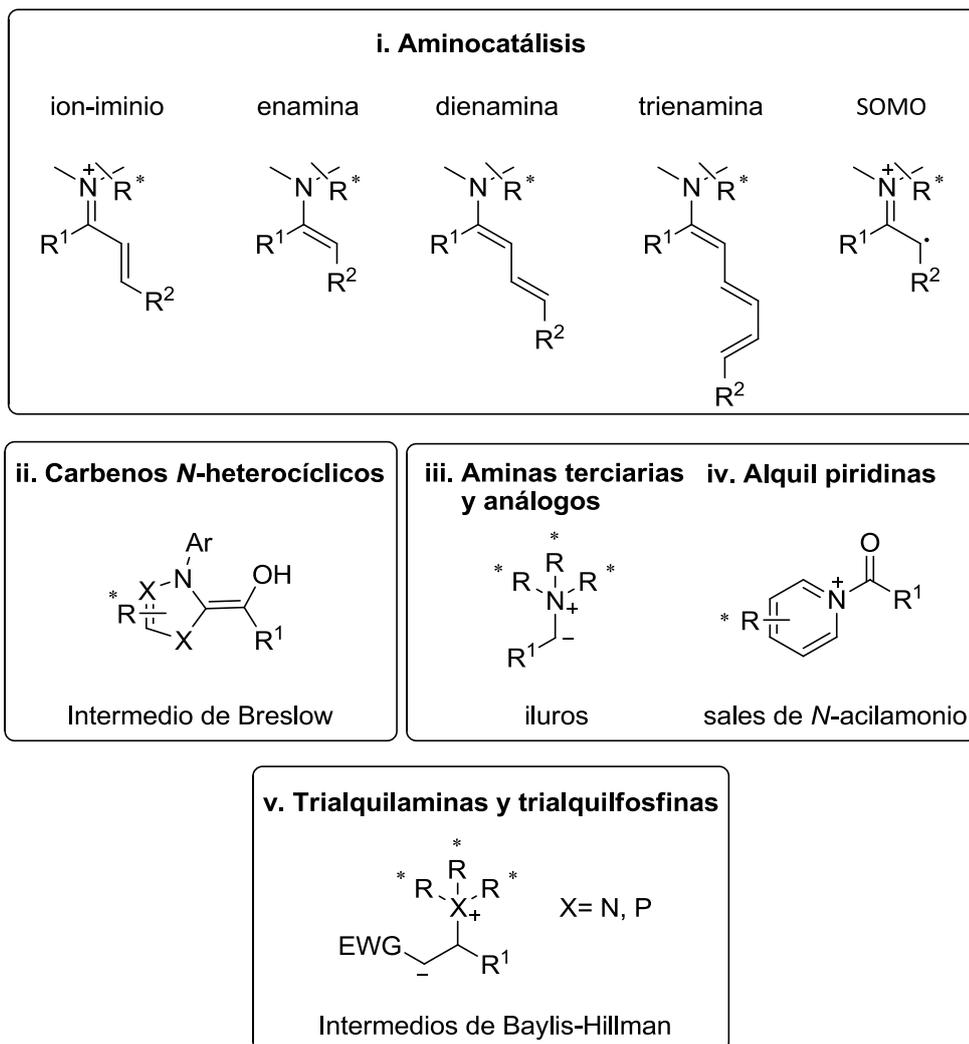


Figura 2. Modos de activación en catálisis covalente.

En la *catálisis no covalente* la interacción entre el catalizador y el sustrato se establece mediante interacciones débiles, asociaciones ácido-base o polares, recordando los modos en que muchas enzimas activan a sus sustratos. La catálisis no covalente se puede clasificar en catálisis por enlaces de hidrógeno-ácidos de Brønsted y en catálisis por formación de pares iónicos que agrupa la catálisis por bases de Brønsted y por transferencia de fase.

En la *catálisis por enlace de hidrógeno*⁴² o por *ácidos de Brønsted*⁴³, generalmente se activa el sustrato electrófilo de la reacción. La interacción entre el catalizador quiral y el sustrato, provoca un aumento del carácter electrofílico de este último facilitando el ataque nucleofílico. En función de la fortaleza que presenta el enlace de hidrógeno y el número de interacciones que se establezcan, la activación puede ser monodentada, bidentada o por formación de pares iónicos al protonarse el sustrato por acción de un ácido de Brønsted (Figura 3, i). Entre las estructuras más representativas empleadas en este tipo de catálisis se encuentran dioles, derivados de ureas y tioureas y ácidos fosfóricos quirales.

Otro tipo de catálisis no covalente es la promovida por *bases de Brønsted quirales*⁴⁴. Estos catalizadores activan el pronucleófilo de la reacción mediante abstracción de un protón incrementando su nucleofilia y proporcionando un entorno quiral próximo a través de la formación de pares iónicos (Figura 3, ii). A consecuencia de la naturaleza no direccional de las interacciones electroestáticas de los complejos iónicos formados, resulta difícil predecir el curso estereoquímico de la reacción. Este problema puede minimizarse incorporando en la estructura del catalizador algún grupo dador de hidrógeno. De este modo, el catalizador activa tanto al pronucleófilo como al electrófilo de la reacción proporcionando mayor control estereoquímico del proceso. En general, entre las bases de Brønsted más utilizadas se encuentran compuestos nitrogenados tales como aminas terciarias, guanidinas, amidinas e imidazoles.

⁴² Para revisiones sobre este tema, ver: a) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713–5743. b) Y. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744–5758. c) X. Yu, W. Wang, *Chem. Asian. J.* **2008**, *3*, 516–532. d) M. Terada, *Chem. Commun.* **2008**, 4097–4112. e) Z. Zhang, P. R. Scheriner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187–1198. f) P. M. Pihko, *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*, **2009**, Wiley-VCH, Weinheim. g) Y. Sohtome, K. Nagasawa, *Synlett*, **2010**, 1–22.

⁴³ T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchible, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999–1010.

⁴⁴ Para revisiones sobre este tema, ver: a) S. France, D. J. Guerin, S. J. Miller, T. Lectka, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2985–3012. b) R. P. Wurz, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5570–5595. c) S. E. Denmark, G. L. Beutner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1560–1638. d) C. Palomo, M. Oiarbide, R. López, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 632–653. e) A. Tiang, J. M. Goss, N. T. McDougal, S. E. Schaus, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 145–200.

La *catálisis por transferencia de fase*⁴⁵ es una de las estrategias más relevantes en organocatálisis. Este tipo de activación también transcurre mediante interacciones débiles con formación de un par iónico quiral entre el sustrato y el catalizador. Suelen emplearse sistemas de reacción bifásicos y catalizadores (generalmente sales de amonio quirales) capaces de transferir iones de una fase a otra en un entorno quiral (Figura 3, **iii**).

Finalmente también hay que destacar los catalizadores que pueden seleccionar y activar el sustrato atendiendo al tamaño u otro criterio estructural, en reacciones que tienen lugar en cavidades moleculares, simulando así el mecanismo de acción de las enzimas⁴⁶.

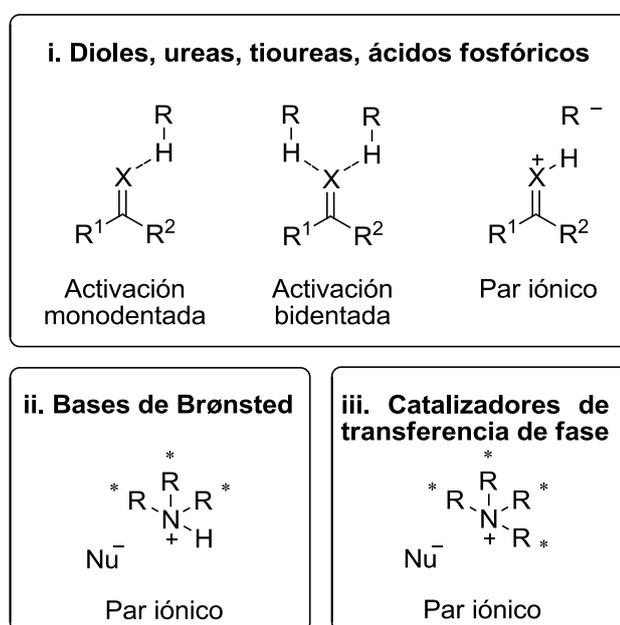


Figura 3. Modos de activación en catálisis no covalente.

El desarrollo exponencial que ha mostrado la catálisis asimétrica y especialmente la organocatálisis durante la última década, ha puesto de manifiesto la gran importancia de

⁴⁵ Para revisiones sobre este tema, ver: a) T.Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222–4266. b) T. Hashimoto, K. Maruoka, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5656–5682. c) K. Maruoka, *Asymmetric Transfer Catalysis*, **2008**, Wiley-VCH, Weinheim. d) S. Shirakawa, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *526*, 4312–4348.

⁴⁶ Para revisiones sobre este tema que emplean como catalizadores péptidos de bajo peso molecular, ver: a) E. A. Colby Davie, S. M. Mennen, Y. Xu, S. J. Miller, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5759–5812. Éteres corona: b) P. Huszthy, T. Toth, *Per. Pol. Chem. Eng.* **2007**, *51/2*, 45–51. Calixarenos: c) E. Engeldinger, D. Armspach, D. Matt, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4147–4174.

esta estrategia. Sin embargo, todavía existen transformaciones químicas para las que no se han encontrado sistemas organocatalíticos eficaces. Por ejemplo, la acidez de los pronucleófilos carbonados es un factor determinante a la hora de desarrollar protocolos organocatalíticos efectivos empleando bases de Brønsted quirales. Por lo general, es necesario emplear pronucleófilos que incorporen en su estructura dos grupos atractores de electrones para incrementar su acidez (Figura 4)⁴⁷. Una excepción la constituyen los nitroalcanos, que a pesar de contener únicamente un grupo atractor de electrones, presentan pK_a -s en torno a 17. La gran capacidad del grupo nitro para estabilizar el carbanión generado por medio de sus formas resonantes los convierte en pronucleófilos idóneos para ser empleados en procesos organocatalíticos. A pesar de la gran ventaja que conlleva su uso en reacciones organocatalíticas, la mayoría de las transformaciones efectivas descritas, se encuentran limitadas al empleo de nitrometano y nitroetano. Es por ello que el trabajo que se presenta en esta memoria se centra en el estudio de nitroalcanos funcionalizados como pronucleófilos en diferentes transformaciones organocatalíticas.

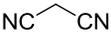
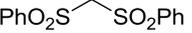
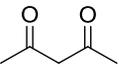
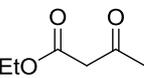
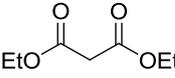
						
pK_a (DMSO)	11.1	12.2	12.2	14.2	16.4	17.2

Figura 4. pK_a -s de grupos C-H en posición alfa a grupos funcionales atractores de electrones⁴⁸.

1.2. Nitroalcanos β -funcionalizados como pronucleófilos

Historicamente el interés por los nitrocompuestos ha estado centrado principalmente en la síntesis de derivados aromáticos por tratarse de explosivos, aditivos de propelentes y por ser importantes precursores de una gran variedad de colorantes, plásticos y productos farmacéuticos, entre otros. Es por lo que probablemente, la reacción de nitración de compuestos orgánicos, especialmente de compuestos aromáticos, sea una

⁴⁷ La activación de compuestos carbonílicos tales como aldehídos y cetonas suele transcurrir únicamente vía enamina.

⁴⁸ Bordwell pK_a Table (Acidity in DMSO)[ref. de 27 de abril de 2001]. Disponible en World Wide Web: [<http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/>].

de las reacciones más estudiadas y desarrolladas en el campo de la química orgánica⁴⁹. Sin embargo, en los últimos años se ha incrementado y reconocido el gran valor de los nitrocompuestos alifáticos como reactivos en síntesis orgánica. El interés por el empleo de nitroderivados en síntesis radica principalmente en su fácil accesibilidad⁵⁰ y en la gran versatilidad que presentan como intermedios sintéticos.

La química de los nitroalcanos viene determinada por el potente efecto atractor de electrones de su grupo funcional; así, pueden ser desprotonados fácilmente gracias a la capacidad del grupo nitro para estabilizar el carbanión generado por medio de sus formas resonantes. Dicha capacidad, además, los convierte en pronucleófilos idóneos para ser empleados en procesos organocatalíticos en los que existe una clara limitación en lo que respecta a la acidez del componente pronucleófilo de la reacción (Figura 5). No obstante, en la mayoría de las transformaciones, su empleo se limita a nitroalcanos lineales de cadena corta.

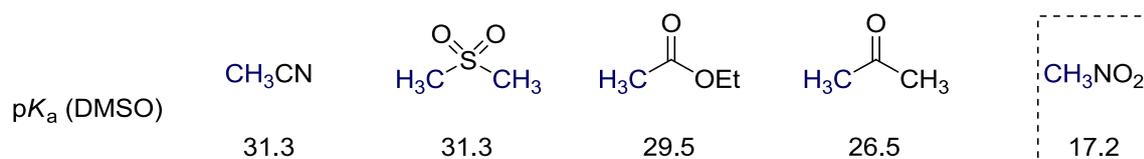


Figura 5. pK_a-s de grupos C-H en posición alfa a un único grupo funcional atractor de electrones⁴⁸.

Los iones nitronato son especies nucleofílicas susceptibles de reaccionar con una gran variedad de electrófilos y dar lugar a la formación de nuevos enlaces carbono-carbono. Entre las transformaciones más relevantes que emplean nitronatos como nucleófilos se encuentran: la reacción de Henry⁵¹, la aza-Henry o nitro-Mannich⁵²,

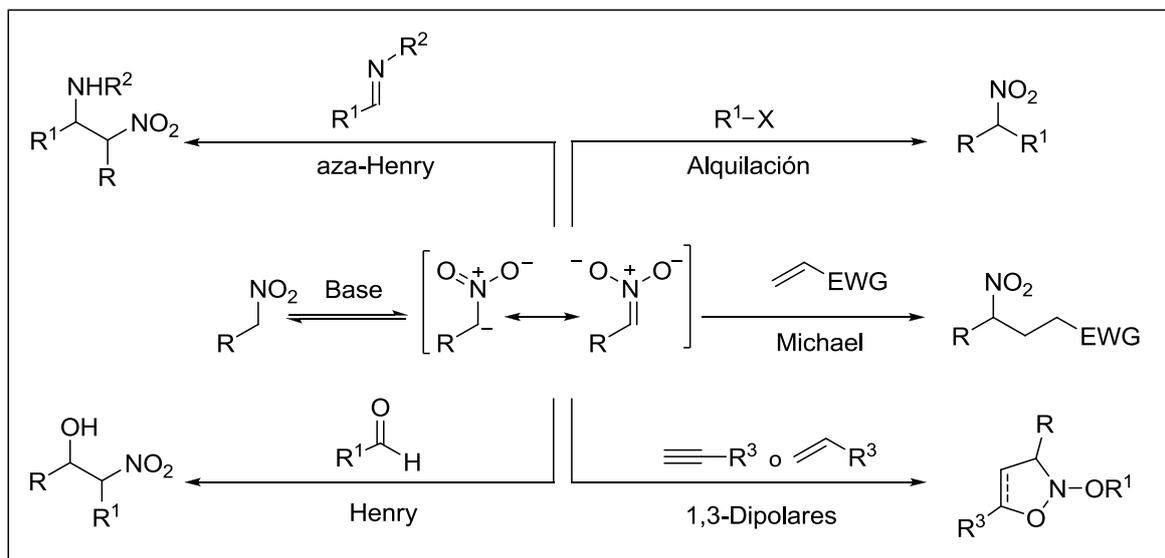
⁴⁹ a) K. Scholfield, *Aromatic Nitrations*, **1980**, Cambridge University Press, Cambridge. b) G. A. Olah, R. Malhotra, S. C. Narang, *Nitration: Methods and Mechanism*, **1989**, VCH, New York.

⁵⁰ G. Rosini, R. Ballini, *Synthesis*, **1988**, 833–847.

⁵¹ Revisión general sobre la reacción de Henry: G. Rosini, *Comprehensive Organic Synthesis*, (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), **1991**, Vol. 2, Pergamon, New York, pág. 321–340.

⁵² Revisiones generales sobre la reacción de aza-Henry: a) H. H. Baer, L. Urbas, *The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups*, Part 2, (Eds.: S. Patai), **1970**, Intersciencer, New York, pág. 117. b) B. Westerman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 151–153.

reacciones de alquilación⁵³, adiciones conjugadas⁵⁴ y cicloadiciones 1,3-dipolares⁵⁵ (Esquema 1). Transformaciones, todas ellas, que generan al menos un nuevo centro estereogénico, y para las que se han desarrollado durante los últimos años un gran número de versiones catalíticas y asimétricas eficaces⁵⁶.



Esquema 1. Reactividad química de los nitroalcanos.

⁵³ a) D. Seebach, F. Lehr, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 505–506. b) P. G. Gildner, A. A. S. Gietter, D. Cui, D. A. Watson, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9942–9945. c) A. E. Metz, S. Berritt, S. D. Dreher, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 760–763. d) D. Petruzzello, A. Gualandi, S. Grilli, P. G. Cozzi, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6697–6701.

⁵⁴ R. Ballini, G. Bosica, D. Fiorini, A. Palmieri, M. Petrini, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 933–971.

⁵⁵ a) N. Ono, *The Nitro Group in Organic Synthesis*, **2001**, Wiley-VCH: New York, 267–274. Síntesis de isoxazolinone: b) I. N. N. Namboothiri, N. Rastogi, *Top Heterocycl. Chem.* **2008**, *12*, 1–44. c) L. Gudieri, F. De Sarlo, F. Machetti, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 665–677. Síntesis de benzoxazolinone: d) S. Nakamura, H. Sugimoto, T. Ohwada, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1724–1732.

⁵⁶ Revisión general de nitroderivados en procesos asimétricos organocatalíticos: a) L. S. Aitken, N. R. Arezki, A. Dell'Isola, A. J. A. Cobb, *Synthesis* **2013**, *45*, 2627–2648. Revisión sobre versiones asimétricas y catalíticas de la reacción de Henry: b) M. Shibasaki, H. Gröer, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, (Eds.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), **1999**, Springer, Berlin, *vol. III*, pág. 1075–1090. c) M. Shibasaki, H. Gröer, M. Kanai, *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Eds.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), **2004**, Springer, Heidelberg, *Supplement 1*, pág. 131–133. d) C. Palomo, M. Oiarbide, A. Mielgo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5442–5444. e) C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2561–2574. Reacción de aza-Henry o nitro-Mannich: f) a) E. Marqués-López, P. Merino, T. Tejero, R. P. Herrera, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2401–2420. g) Y. Sohtome, K. Nawasaka, *Synlett* **2010**, 1–22. h) L. S. Aitken, N. R. Arezki, A. Dell'Isola, A. J. A. Cobb, *Synthesis* **2013**, *45*, 2627–2648. Reacciones de alquilación: i) J. E. Wilson, A. D. Casarez, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11332–11334. Adiciones conjugadas: j) D. Roca-López, D. Sadaba, I. Delso, R. Pérez-Herrera, T. Tejero, P. Merino, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2561–2601.

El gran interés de estas reacciones reside principalmente en el potencial y versatilidad de los compuestos obtenidos, ya que el grupo nitro puede convertirse fácilmente en otras funcionalidades (Esquema 2). Puede sustituirse fácilmente por hidrógeno sin alterar otros grupos funcionales de la molécula, o convertirse en carbonilo mediante la reacción de Nef⁵⁷. Adicionalmente, ciertos nitrocompuestos se deshidratan para producir óxidos de nitrilo⁵⁸, son oxidados para dar lugar a ácidos carboxílicos⁵⁹, o son reducidos para conducir a aminas⁶⁰. También pueden dar reacciones de sustitución nucleófila⁶¹ y eliminar ácido nitroso para dar lugar a la formación de alquenos⁶².

⁵⁷ a) H. W. Pinnick, *Org. React.* **1990**, *38*, 655–792. b) R. Ballini, M. Petrini, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1017–1047.

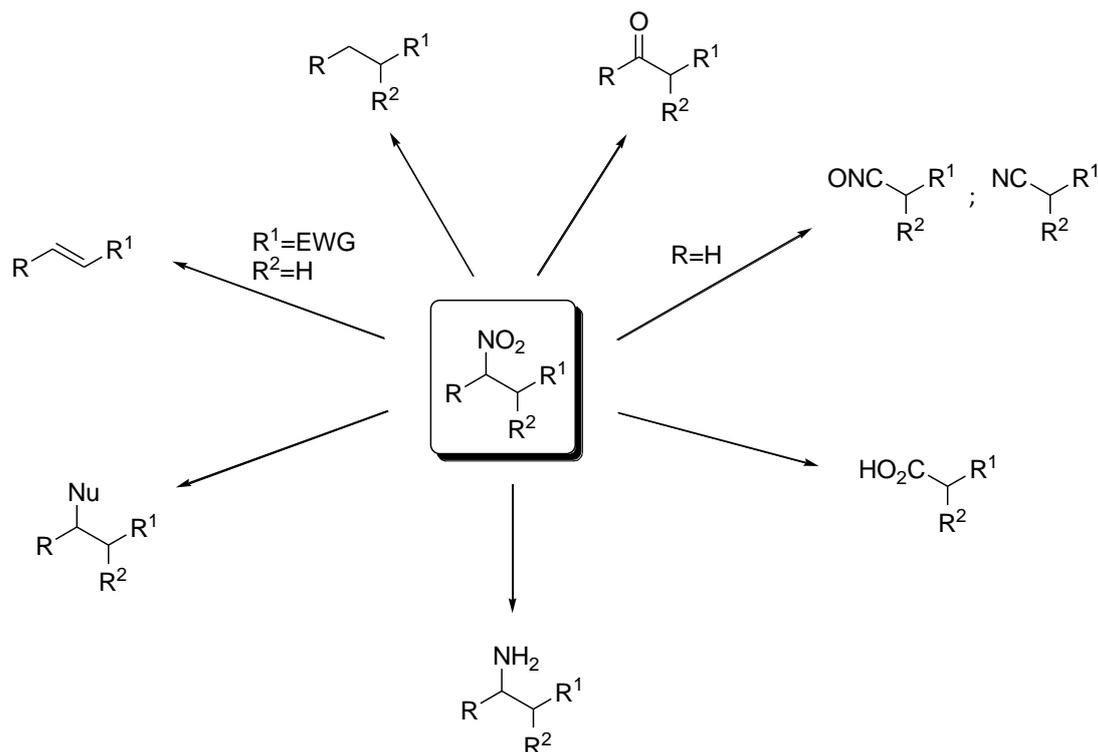
⁵⁸ T. Mukaiyama, T. Hoshino, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5339–5342.

⁵⁹ a) N. Kornblum, R. K. Blackwood, D. D. Moonberry, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1501–1504. b) C. Matt, A. Wagner, C. Mioskowski, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 234–235.

⁶⁰ a) S. R. Sandler, W. Caro, *Organic Functional Group Preparation*, **1968**, Academic Press, New York, pág. 339–345. b) R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, **1989**, VCH, New York, pág. 411–415. c) G. W. Kabalka, R. S. Varma, *Reduction of Nitro and Nitroso Compounds*, in *Comprehensive Organic Synthesis*, **1991**, Pergamon Press, Oxford, vol. 8, pág. 363–379. d) M. Hudlicky, *Reductions in Organic Chemistry*, 2nd ed., **1996**, ACS, Washington DC.

⁶¹ Para reacciones de sustitución nucleófila basadas en transferencia de electrones, ver: a) N. Kornblum, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 734–745. b) N. Kornblum, *The Chemistry of Amino, Nitroso, and Nitro Compounds and Their Derivatives*, Part 1, **1982**, Wiley, New York, pág. 361–394. c) N. Kornblum, *Aldrichimica Acta* **1990**, *28*, 71–78. Para reacciones de sustitución nucleófila basadas en reacciones iónicas, ver: d) N. Ono, *Nitro Compounds; Recent Advances in Synthesis and Chemistry*, VCH, **1990**, New York, pág. 46–85. e) R. Tamura, A. Kamimura, N. Ono, *Synthesis* **1991**, 423–434.

⁶² Ver ref. 55a, pág. 214–230.



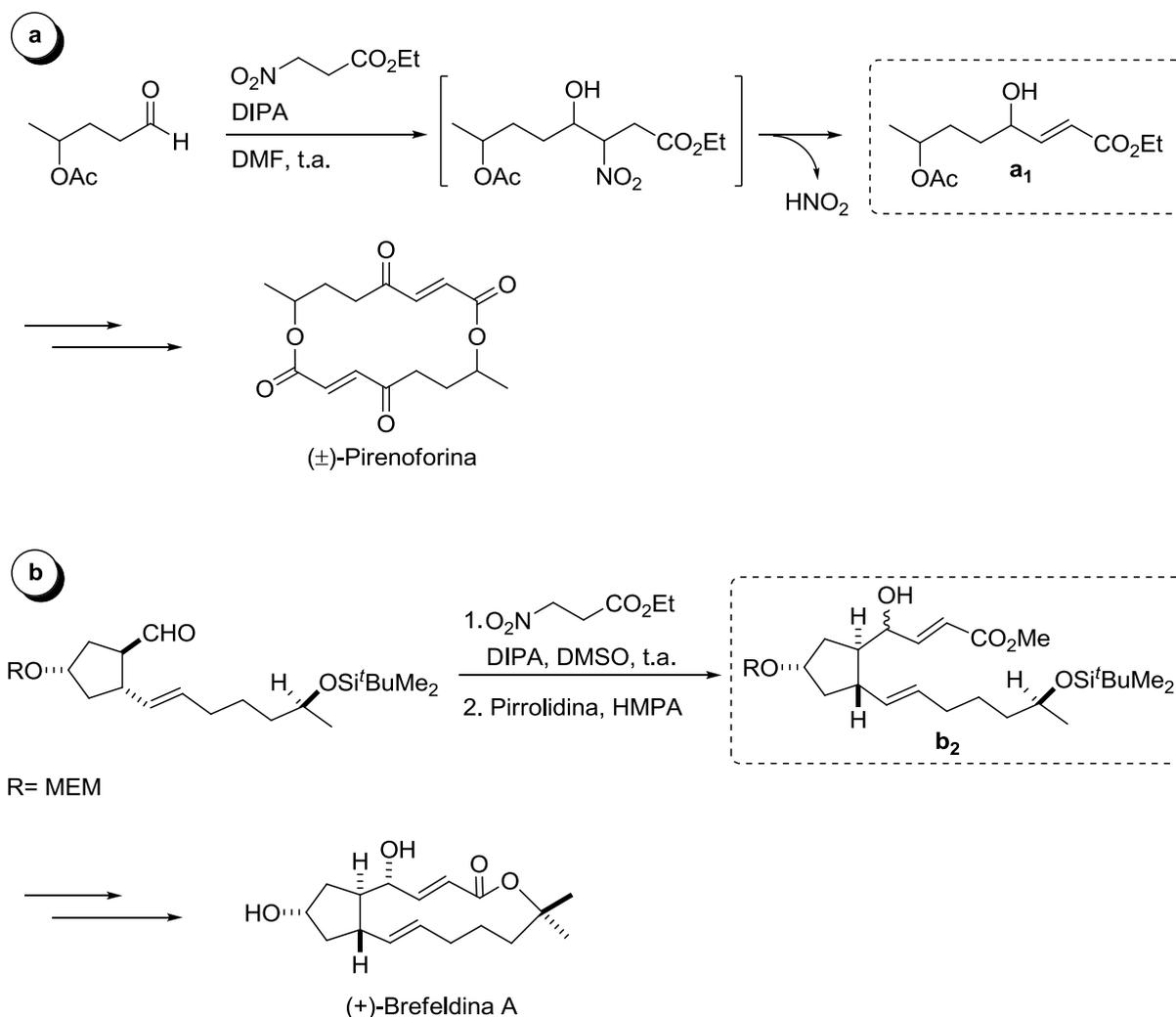
Esquema 2. Versatilidad química del grupo nitro.

En particular, su reducción y oxidación se emplean de forma habitual y sistemática asociadas a transformaciones asimétricas en la síntesis de compuestos enantiopuros. Sin embargo, en comparación, se han descrito muy pocos ejemplos que empleen la eliminación de ácido nitroso para generar olefinas sustituidas y preferentemente sobre sustratos racémicos^{63,64}. Dos ejemplos representativos de esta metodología lo constituyen las síntesis de la (\pm)-pirenoforina^{63b} y la (+)-brefeldina A^{63b} (Esquema 3). En ambos procedimientos se emplea el 3-nitropropionato de etilo como equivalente sintético del anión β -acrililo para construir los fragmentos a_1 y b_2 . El uso de una base débil como la

⁶³ Para más información de las versiones racémicas, consultar: Adiciones de Michael de 3-nitropropionato de etilo: a) J. W. Patterson, J. E. McMurry, *Chem. Commun.* **1971**, 488–489. Reacciones de Henry: b) P. Bazukis, M. L. F. Bazukis, T. F. Weingartner, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2371–2374. c) R. Ballini, G. Bosica, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4213–4222. d) R. Ballini, D. Fiorini, A. Palmieri, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7027–7029. Alquilación de nitroésteres: e) D. Seebach, R. Henning, T. Mukhopadhyay, *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 1705–1720. Reacción de Diels-Alder: f) S. Danishesfsky, M. P. Prisbylla, S. Hiner, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2918–2920.

⁶⁴ Ejemplos estereoselectivos: a) D. Seebach, M. S. Hoekstra, G. Protschuck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, *16*, 321–322. b) K. Mori, T. Kitahara, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2935–2944.

diisopropilamina (DIPA) promueve en primer lugar la formación del enlace carbono-carbono frente a la eliminación de ácido nitroso en el 3-nitropropionato de partida.

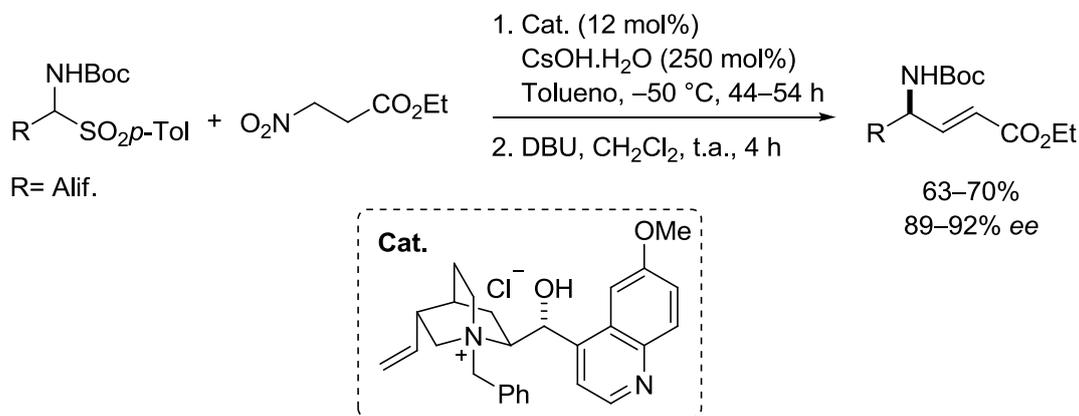


Esquema 3. Obtención de los fragmentos clave **a₁** y **b₂** en las síntesis de a) (±)-Pirenoforina y b) (+)-Brefeldina A.

El primer procedimiento en el que la eliminación de ácido nitroso se asoció a un proceso asimétrico y catalítico fue descrito por nuestro grupo de trabajo⁶⁵. Consistió en la reacción de aza-Henry entre *N*-Boc amino sulfonas y el 3-nitropropionato de etilo, en condiciones catalíticas y asimétricas en transferencia de fase, seguida de un tratamiento

⁶⁵ E. Gómez-Bengoa, A. Linden, R. López, I. Múgica-Mendiola, M. Oiarbide, C. Palomo, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7955–7966.

con base. La metodología permitió el acceso a la síntesis estereoselectiva de γ -amino ésteres α,β -insaturados con buenos rendimientos y elevados excesos enantioméricos (Esquema 4).



Esquema 4. Síntesis enantioselectiva de γ -amino ésteres α,β -insaturados.

Esta secuencia de reacciones representa un acceso directo a la síntesis de aminoácidos vinílogos, que han sido reconocidos como moduladores eficaces de la estructura secundaria y terciaria de cadenas polipeptídicas⁶⁶. Además, los aminoácidos vinílogos son fragmentos estructurales presentes en productos naturales⁶⁷ e intermedios versátiles en la síntesis de compuestos de relevancia estructural y biológica⁶⁸. Es

⁶⁶ a) C. Baldauf, R. Günther, H. -J. Hofmann, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 2573–2588. b) J. K. Bang, H. Naka, K. Teruya, S. Aimoto, H. Konno, K. Nosaka, T. Tatsumi, K. Akaji, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10596–10599. c) C. Grison, P. Coutrot, S. Geneve, C. Didierjean, M. Marraud, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10753–10764.

⁶⁷ a) N. Fusetani, S. Matsunaga, H. Matsumoto, Y. Takebayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7053–7054. b) J. E. Coleman, E. Dilip de Silva, F. Kong, R. J. Andersen, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10653–10662. c) R. L. Wolin, A. Jr. Santillán, T. Barclay, L. Tang, H. Venkatesan, S. Wilson, D. H. Lee, T. W. Lovenberg, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4493–4509. d) V. M. Swarna, B. J. Udem, V. L. Korlipara, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *17*, 890–894.

⁶⁸ Péptidos isostéricos: a) S. D. Broady, J. E. Rexhausen, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1999**, 1083–1094. b) C. Palomo, M. Oiarbide, A. Landa, E. Esnal, A. Linden, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4180–4186. c) J. C. Thoen, A. I. Morales-Ramos, M. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4455–4458. Iminoazúcares: d) A. N. Hulme, C. H. Montgomery, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7649–7653. Receptores de glutamato: e) P. Dauban, C. D. Saint-Fuscien, R. H. Dood, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7589–7600. f) M. Oba, S. Koguchi, K. Nishiyama, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9359–9363. g) P. Daunan, C. D. Saint-Fuscien, F. Acher, L. Prèzeau, I. Brabet, J. Pin, R. H. Dodd, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 129–133. Aminoácidos: h) T. Hayashi, A. Yamamoto, Y. Ito, E. Nishioka, H. Miura, K. Yanagi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6301–6311. i) R. Jumnah, J. M. J. Williams, A. C. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6619–6622. j) J. F. Bower, R. Jumnah, A. C. Williams, J. M. J. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1997**, 1411–1420. k) K. Burgess, L. T. Liu, B. Pal, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4758–4763. Alcaloides: l) P. Magnus, J. Lacour, I. Coldham, B. Mugragr, W. B. Bauta, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11087–11110.

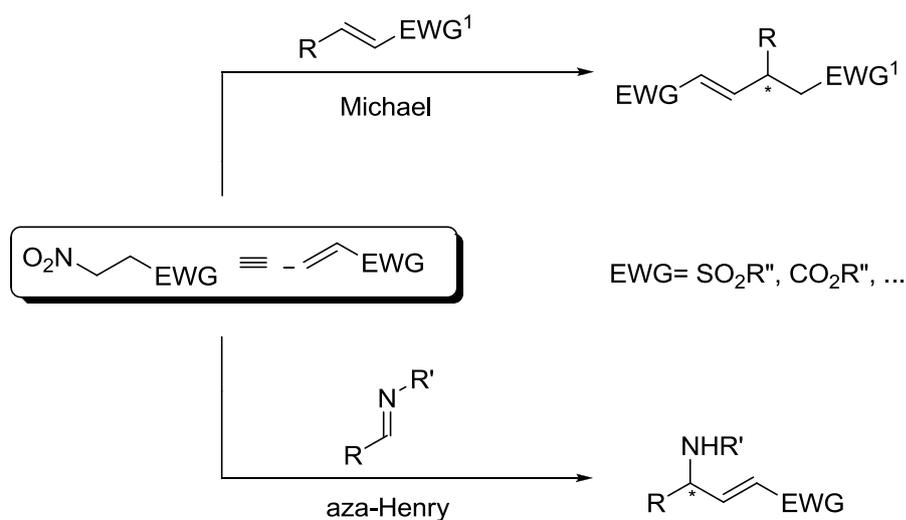
importante remarcar que el proceso representado en el Esquema 4 constituye una nueva estrategia de *umpolung*⁶⁹ de la reacción de olefinación, ya que consiste en la adición formal de un equivalente sintético del anión β -acrililo⁷⁰ en condiciones catalíticas y asimétricas, que además transcurre con elevada eficacia y una economía de átomo aceptable.

Teniendo en cuenta que la eliminación de ácido nitroso asociada a transformaciones asimétricas apenas ha sido explorada y que los pronucleófilos que incorporan en su estructura un grupo atractor de electrones, posicionado en beta al grupo nitro, podrían actuar como equivalentes sintéticos de diferentes aniones vinílicos nos propusimos como objetivo el estudio del comportamiento de una serie de nitroalcanos β -funcionalizados empleando sistemas organocatalíticos y asimétricos. Nuestro interés se centró principalmente en su empleo como pronucleófilos en las reacciones de Michael y de aza-Henry, debido a que los productos obtenidos, tras la eliminación de ácido nitroso, podrían constituir intermedios versátiles para la síntesis de compuestos de relevancia biológica (Esquema 5).

m) B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 1173–1094. Carbohidratos: n) B. M. Trost, D. L. Vranken, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 444–458.

⁶⁹ Para revisiones generales acerca de la estrategia *umpolung* consultar: a) D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 639–649. b) T. A. Hase, *Sintones*, **1987**, John Wiley, New York.

⁷⁰ Para consultar metodologías donde los nitroalcanos actúan como equivalentes sintéticos de aniones acilo, ver: R. Ballini, M. Petrini, G. Rosini, *Molecules* **2008**, *13*, 319–330.



Esquema 5. Esquema general de los objetivos de esta Tesis Doctoral.

Por otro lado, ciertas estructuras derivadas de vinil sulfonas y aminoácidos vinílogos enantioméricamente puros han demostrado su capacidad para inhibir de forma irreversible una gran variedad de procesos enzimáticos (Figura 6). Por ejemplo, las vinil sulfonas **I**⁷¹ y **II**⁷² fueron las primeras moléculas para las que se describió este tipo de actividad. Un comportamiento similar se ha descrito para los aminoácidos vinílogos **III**⁷³ y **IV**⁷⁴. El gran interés de estos compuestos radica principalmente en que no son reactivos frente a otras proteasas (serin-, metalo-) e incluso no reaccionan con nucleófilos circulantes como el glutatión. Más recientemente, se ha descubierto que vinil sulfonas tan simples como **V** y **VI** son inhibidores de sortasas⁷⁵ y tirosin fosfatasas⁷⁶.

⁷¹ S. Liu, R. P. Hanzlik, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1067–1075.

⁷² J. T. Palmer, D. Rasnick, J. L. Klaus, D. Bromme, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3103–3194.

⁷³ P. S. Dragovich, S. E. Webber, R. E. Babine, S. A. Fuhrman, A. K. Patick, D. A. Matthews, S. H. Reich, J. T. Marakovits, T. J. Prins, R. Zhou, J. Tikhe, E. S. Littlefield, T. M. Bleckman, M. B. Wallace, T. L. Little, C. E. Ford, J. W. Meador, III, R. A. Ferre, E. L. Brown, S. L. Binford, D. M. Delisle, S. T. Worland, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2819–2834.

⁷⁴ T. O. Johnson, Y. Hua, T. Luu, E. L. Brown, F. Chan, S. S. Chu, P. T. Dragovich, B. W. Eastman, R. A. Ferre, S. A. Fuhrman, T. F. Hendrickson, F. C. Maldonado, D. A. Matthews, J. W. Meador, III, A. K. Patick, S. H. Reich, D. J. Skalitzky, S. T. Worland, M. Yang, L. S. Zalman, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2016–2023.

⁷⁵ B. A. Frankel, M. Bentley, R. G. Kruger, D. G. McCafferty, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 3404–3405.

⁷⁶ S. Liu, B. Zhou, H. Yang, Y. He, Z. -X. Jiang, S. Kumar, L. Wu, Z. -X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8251–8260.

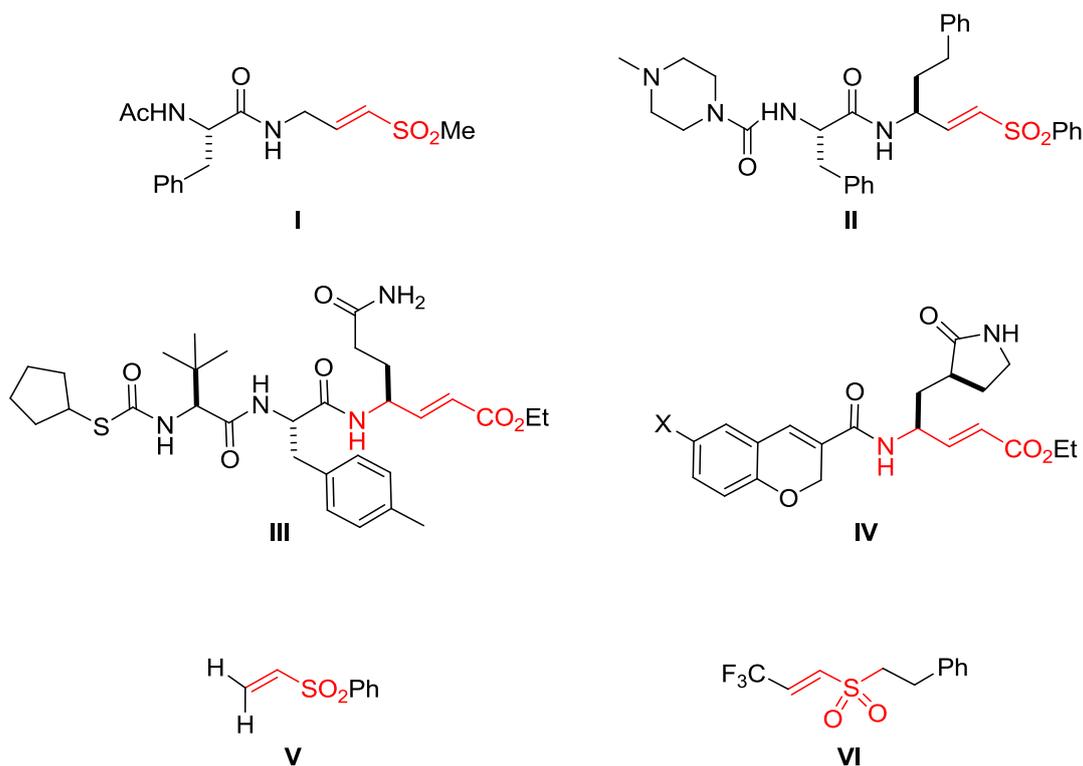


Figura 6. Vinil sulfonas y aminoácidos vinílicos con actividad inhibidora de procesos enzimáticos.

El mecanismo de acción generalmente aceptado para este tipo de inhibidores es la adición conjugada de un resto del centro activo, por ejemplo el tiol de una cisteína, al doble enlace activado del inhibidor⁷⁷. Sin embargo, se conoce muy poco acerca de los requerimientos estructurales para la obtención de un reconocimiento óptimo enzima-sustrato para la mayoría de los procesos descritos. Es llamativo el hecho de que inhibidores de la misma familia de enzimas presenten diferencias estructurales importantes, por lo que la elaboración de este tipo de estructuras podría dar lugar a la identificación de inhibidores más específicos o con mejores propiedades farmacológicas. Este hecho contrasta con la escasez de métodos descritos para la preparación de vinil sulfonas⁷⁸. Tradicionalmente, los métodos empleados se han basado, bien en la manipulación de sulfonas acetilénicas o, de forma mayoritaria, al igual que para los

⁷⁷ M. M. M. Santos, R. Moreira, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 1040–1050.

⁷⁸ Bibliografía relacionada con la síntesis y reactividad de vinil sulfonas: a) N. S. Simpkins, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6951–6984. b) I. Forristal, *J. Sulfur Chem.* **2005**, *26*, 163–195. c) D. C. Meadows, J. Gervay-Hague, *Med. Res. Rev.* **2006**, *26*, 793–814. d) J. C. Carretero, R. Gómez-Arrayáz, J. Adrio, *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis*, **2008**, Wiley-VCH, Weinheim, pág. 291–320.

aminoácidos vinílogos, en reacciones de olefinación de α -amino aldehídos obtenidos a partir de α -aminoácidos naturales⁷⁹.

Nuestra propuesta constituiría una alternativa sintética muy útil que permitiría acceder a la preparación de vinil sulfonas y aminoácidos vinílogos enantiopuros empleando sustratos aquirales y baratos^{65,80}.

Los resultados obtenidos para cada una de las transformaciones propuestas en el Esquema 5 se hallan recogidos en dos capítulos independientes:

- Capítulo 2: Reacciones de Michael enantioselectivas de 2-nitroetil sulfonas y 3-nitropropionatos.
- Capítulo 3: Reacción de aza-Henry enantioselectiva de (2-nitroetilsulfonyl)benceno.

⁷⁹ a) M. T. Reetz, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1121–1162. b) D. Gryko, J. Chalko, J. Jurczak, *Chirality* **2003**, *15*, 514–541.

⁸⁰ S. P. Kotkar, V. B. Chavan, A. Sudalai, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1001–1004.

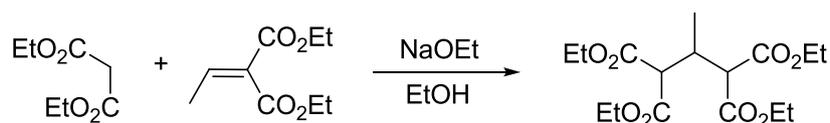
Capítulo 2

Reacciones de Michael enantioselectivas de 2-nitroetil sulfonas y 3-nitropropionatos

Capítulo 2. Reacciones de Michael enantioselectivas de 2-nitroetil sulfonas y 3-nitropropionatos

2.1. Introducción

El término “adición conjugada” fue empleado por primera vez a finales del siglo XIX por Komnenos al describir la reacción entre la sal sódica del malonato de dietilo y el etilidenmalonato de dietilo (Esquema 6)⁸¹. En 1887, Arthur Michael, de quien tomó el nombre esta reacción⁸², describió la adición de las sales sódicas del malonato de dietilo y el acetoacetato de etilo al cinamato de etilo⁸³. Posteriormente comprobó que los ésteres alquínicos también podían actuar como componente electrofílico de estos procesos⁸⁴.



Esquema 6. Primer ejemplo de adición conjugada.

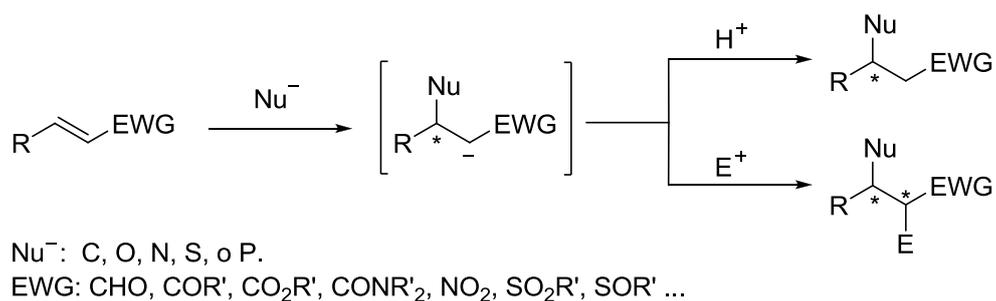
De un modo general, la reacción de Michael implica una adición conjugada donde el nucleófilo (o dador), formado por abstracción de un protón mediante una base, aporta un par de electrones al carbono beta de la olefina deficiente en electrones (o aceptor de Michael), generando como intermedio un carbanión estabilizado por el grupo atractor de electrones de la olefina. Este intermedio puede protonarse o reaccionar con otro electrófilo para dar el producto de adición final con uno o más centros estereogénicos (Esquema 7). Una característica importante de esta reacción es que el producto de adición es un ácido más débil que el reactivo de partida por lo que únicamente se requieren cantidades subestequiométricas de base para generar el nucleófilo de la reacción.

⁸¹ T. Komnenos, *Liebigs Ann. Chem.* **1883**, 218, 249.

⁸² Para más información acerca del descubrimiento de la reacción de Michael: T. Torokoyama, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2009–2016.

⁸³ a) A. Michael, *J. Prakt. Chem.*, **1887**, 35, 349–356. b) A. Michael, *J. Am. Chem.* **1887**, 9, 115.

⁸⁴ A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1894**, 49, 20.



Esquema 7. Esquema general de la reacción de Michael.

La adición conjugada está considerada como una de las herramientas sintéticas más importantes para alargar y/o funcionalizar cadenas carbonadas mediante la formación de enlaces carbono-carbono. Con el tiempo, se han introducido nuevas variantes que emplean no solo nucleófilos carbonados, sino también heteronucleófilos (nitrogenados, oxigenados, sulfurados, fosforados...) lo que permite la formación de enlaces carbono-heteroátomo facilitando la obtención de moléculas estructuralmente complejas. La versatilidad de la reacción se ha visto además incrementada al comprobarse que pueden emplearse como aceptores no solo compuestos carbonílicos α,β -insaturados (aldehídos, cetonas, ésteres, amidas...) sino otras olefinas que presentan grupos activantes como el nitro, sulfona, fosfonato, o combinaciones de ellos, entre otros (Figura 7).

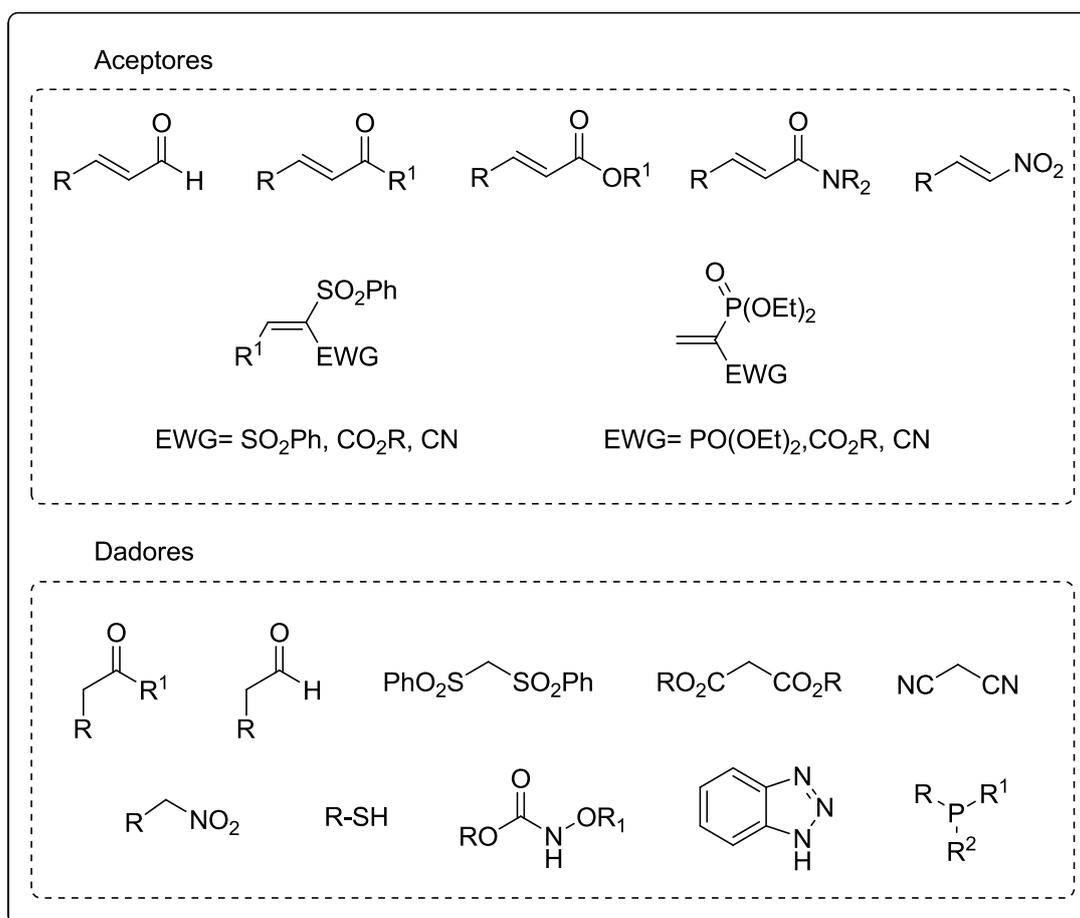
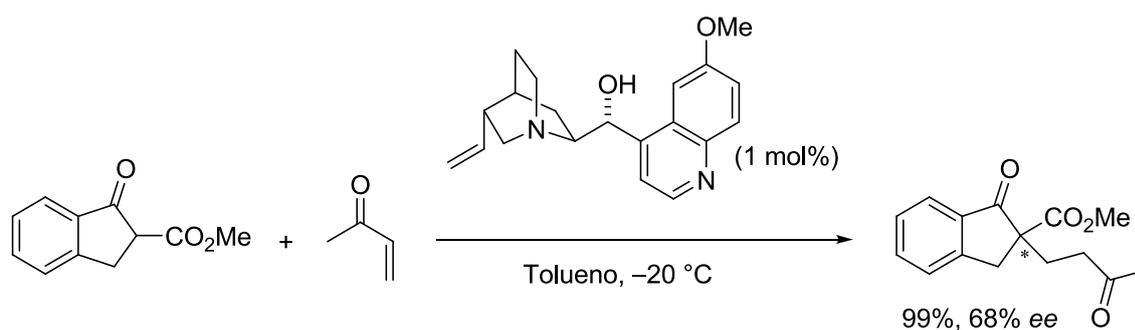


Figura 7. Selección de aceptores y dadores empleados en la reacción de Michael.

En los últimos años se han dedicado grandes esfuerzos al desarrollo de métodos que permitan el control de la estereoselectividad del proceso. Para tal fin, las estrategias más empleadas implican el uso de pronucleófilos quirales, aceptores quirales, una combinación de ambos y/o un catalizador quiral⁸⁵. Esta última aproximación es la opción más atractiva ya que permite emplear reactivos aquirales y baratos y cantidades subestequiométricas del compuesto quiral.

⁸⁵ Revisiones generales de la reacción de Michael asimétrica empleando cantidades estequiométricas de la fuente quiral: a) W. Oppolzer, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1969–2004. b) D. A. Oare, C. H. Heathcock, *Top. Stereochem.* **1991**, *20*, 87–170. c) B. E. Rossiter, N. M. Swingle, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 771–806. d) E. Juaristi, A. Beck, J. Hansen, T. Matt, T. Mukhopadhyay, M. Simson, D. Seebach, *Synthesis* **1993**, 1271–1290. e) A. Alexakis, *Organocopper Reagents, A Practical Approach*, (ed. R. J. K. Taylor), **1994**, Oxford University Press, Oxford, pág. 159. Revisión general de adiciones conjugadas asimétricas y catalíticas: f) A. Córdoba, *Catalytic Asymmetric Conjugate Reactions*, **2010**, Wiley-VCH. Revisión general de la reacción de Michael enantioselectiva: g) M. Thirumalaikumar, *Org. Prep. Proc. Int.*, **2011**, *43*, 67–129.

La primera reacción de Michael catalítica fue descrita en 1937 por el grupo de Langenbeck, al efectuar la hidratación del crotonaldehído empleando cantidades catalíticas de sarcosina⁸⁶. Sin embargo, el primer ejemplo catalítico y enantioselectivo no se describió hasta principios de los años 70. Långström y Bergson, describieron la reacción de Michael entre la acroleína y la 2-metoxycarbonil indanona catalizada por la (*R*)-(+)-2-hidroximetilquinuclidina (con una pureza enantiomérica del 57%). Las variaciones observadas en la rotación óptica de los productos indicaban la formación de compuestos ópticamente activos, pero los excesos enantioméricos no fueron determinados⁸⁷. En 1975, el grupo de Wynberg, efectuó la misma reacción en presencia de 1 mol% de quinina, obteniendo el aducto correspondiente con muy buen rendimiento y un exceso enantiomérico del 68% (Esquema 8)⁸⁸.



Esquema 8. Primera reacción de Michael catalítica y enantioselectiva catalizada por quinina.

En el desarrollo inicial de la versión asimétrica y catalítica de la reacción de Michael predominó el empleo de catalizadores puramente orgánicos para efectuar la adición de nitroalcanos⁸⁹, tioles⁹⁰, α -cetoésteres⁹¹ o malonatos⁹² a enonas, y en un número más

⁸⁶ W. Langenbeck, R. Sauerbier, *Chem. Ber.* **1937**, *70*, 1540–1541.

⁸⁷ B. Långström, G. Bergson, *Acta. Chem. Scand.* **1973**, *27*, 3118–3132.

⁸⁸ H. Wynberg, R. Helder, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4057–4060.

⁸⁹ Adiciones conjugadas de nitroalcanos a chalconas catalizadas por alcaloides de *Cinchona*: a) S. Colonna, H. Hiemstra, H. Wynberg, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, *6*, 238–239. b) K. Matsumoto, T. Uchida, *Chem. Lett.* **1981**, 1673–1976.

⁹⁰ Adiciones conjugadas de tioles a enonas cíclicas catalizadas por: alcaloides de *Cinchona*, a) R. H. Helder, R. Arends, W. Bolt, H. Hiemstra, H. Wynberg, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 2181–2182. b) H. Hiemstra, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 417–430. Diaminas quirales: c) K. Suzuki, A. Ikegawa, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 3277–3282.

⁹¹ Adición conjugada de α -cetoésteres a enonas catalizada por éteres corona quirales en combinación con sales de potasio: D. J. Cram, G. D. Y. Sogah, *J. Chem. Soc.* **1981**, *13*, 625–628.

limitado, a otros aceptores, tales como sulfoximidas α,β -insaturadas⁹³, ácidos maleicos⁹⁴ o acrilatos de metilo⁹⁵. Sin embargo, los excesos enantioméricos obtenidos fueron moderados en la mayoría de los casos.

Los primeros sistemas catalíticos y asimétricos eficaces para la reacción de Michael se describieron empleando catalizadores metálicos a mediados de los 90⁹⁶. En 1994, el grupo de Shibasaki describió la reacción de Michael entre compuestos 1,3-dicarbonílicos y enonas cíclicas promovida por un complejo quirral heterobimetálico de lantano y sodio (I)⁹⁷ (Esquema 9). El complejo estaba formado por un átomo metálico central (La) y tres átomos metálicos periféricos (Na) coordinados a tres unidades de binaftóxido, que eran las encargadas de proveer la quiralidad al sistema. Este tipo de complejos contiene centros activos de naturaleza opuesta, donde el catión lantano actúa como ácido de Lewis mientras que las tres unidades de binaftóxido de sodio actúan como bases de Brønsted. La gran proximidad espacial entre los centros ácidos y básicos, hace que el proceso de activación de los reactivos se pueda producir simultáneamente en un entorno quirral.

⁹² Adición conjugada de malonatos a enonas catalizada por derivados de α -aminoácidos: A. Kawara, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8805–8808.

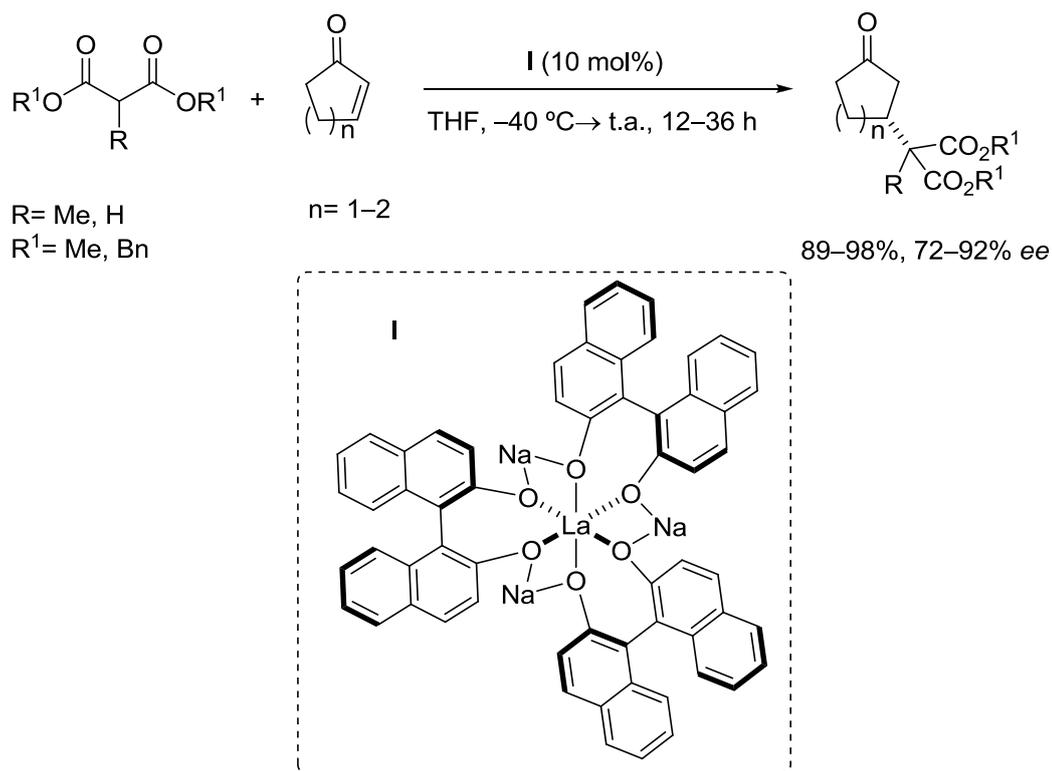
⁹³ Adición conjugada de tioles a sulfoximidas α,β -insaturadas catalizada por cloruro de *N*-bencil quininio en combinación con fluoruro de potasio: R. Annunziata, M. Cinquini, S. Colonna, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, 2422–2424.

⁹⁴ Adición conjugada de tiofenol a ácidos maleicos promovida por alcaloides de *Cinchona*: H. Yamashita, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1985**, 363–366.

⁹⁵ Adición conjugada de acetato de fenilo a acrilatos de metilo promovida por éteres de corona quirales en combinación con sales de potasio: a) M. A. López, J. J. Barbero, M. M. Lomas, S. Penadés, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1535–1543. b) S. Aoki, S. Sasaki, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7229–7230.

⁹⁶ Revisiones generales sobre adiciones de Michael enantioselectivas mediante catálisis metálica: a) J. Christoffers, *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 1259–1266. b) M. P. Sibi, S. Manyem, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 8033–8061. c) N. Krause, A. Hoffmann-Röder, *Synthesis* **2001**, *2*, 171–196.

⁹⁷ a) H. Sasai, T. Arai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1571–1572. b) H. Sasai, T. Arai, Y. Satow, K. N. Houk, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6194–6198.

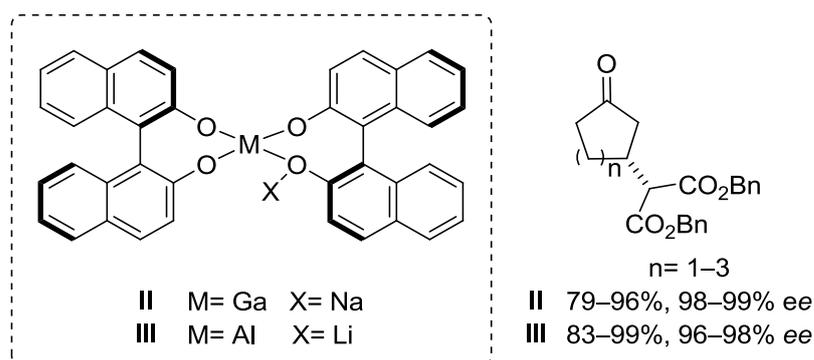


Esquema 9. Primera reacción de Michael asimétrica catalizada por metales⁹⁸.

En una posterior modificación y refinamiento del modelo, Shibasaki describió los complejos **II** y **III** que permitieron mejorar los excesos enantioméricos obtenidos en la reacción de adición de malonatos a enonas cíclicas respecto al complejo **I** original⁹⁹ (Esquema 10).

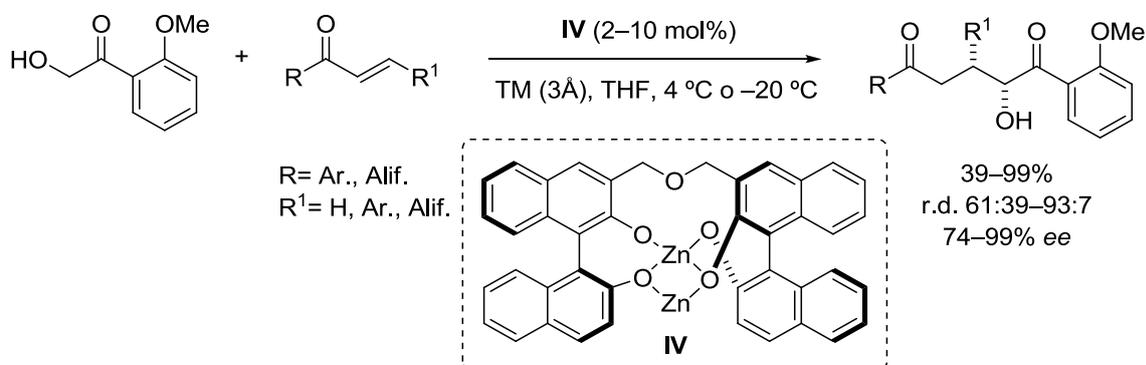
⁹⁸ El complejo **I** resultó igualmente efectivo en la reacción de Michael de α -cetoésteres con la metil vinil cetona: a) H. Sasai, E. Emori, T. Arai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5561–5564. Para la adición de tioles a enonas cíclicas y a tioésteres α,β -insaturados, ver: b) E. Emori, T. Araia, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4043–4044.

⁹⁹ a) T. Arai, H. Sasai, K. Aoe, K. Okamura, T. Date, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 104–106. b) T. Arai, Y. M. A. Yamada, N. Yamamoto, H. Sasai, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1368–1372. c) Y. S. Kim, S. Matsunaga, J. Das, A. Sekinem, T. Oshima, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6506–6507.



Esquema 10. Mejora de la enantioselectividad en la reacción entre el malonato de bencilo y enonas cíclicas promovida por **II** y **III**.

Asimismo, el complejo bimetálico quiral **IV** resultó efectivo para la reacción de Michael entre α -hidroxicetonas aromáticas y diferentes aceptores tales como enonas¹⁰⁰ (Esquema 11), la *N*-bencil maleimida^{100b} y *N*-acilpirroles α,β -insaturados¹⁰¹, al generar los productos de adición correspondientes con elevados rendimientos químicos, en la mayoría de los casos, y excelentes excesos enantioméricos.



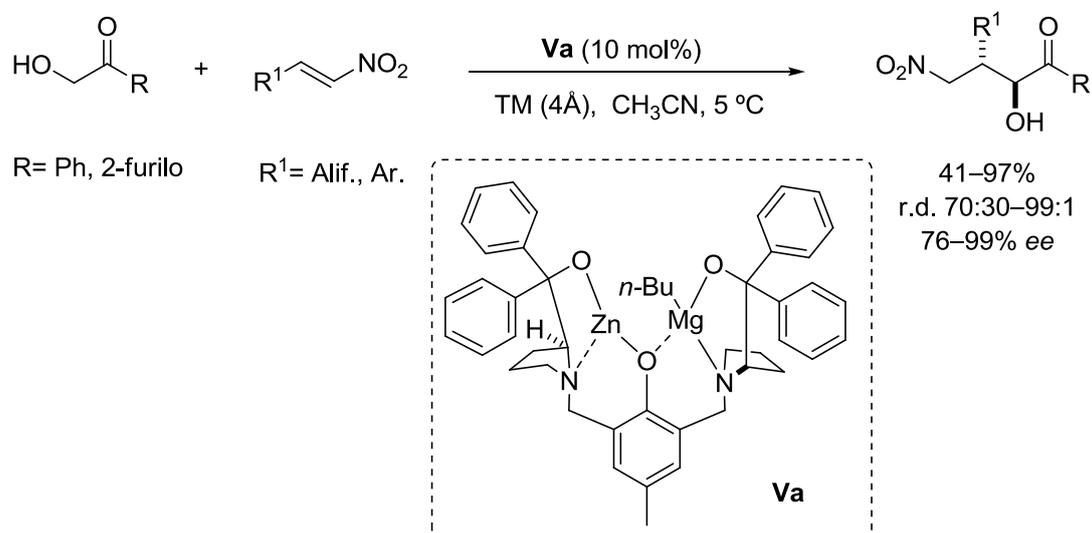
Esquema 11. Reacción de Michael de α -hidroxicetonas aromáticas catalizada por **IV**.

En este contexto, el grupo de Trost introdujo el complejo heterobimetálico de zinc y magnesio **Va**. Este complejo, parece ser más general que el complejo de Shibasaki, ya que es capaz de promover la reacción de Michael entre un mayor número de α -

¹⁰⁰ a) N. Kumagai, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4251–4254. b) S. Harada, N. Kumagai, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2582–2590.

¹⁰¹ S. Matsunaga, T. Kinoshita, S. Okada, S. Harada, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7559–7570.

hidroxicetonas aromáticas y nitroalquenos alifáticos y aromáticos con rendimientos variables y selectividades entre moderadas y elevadas¹⁰² (Esquema 12).

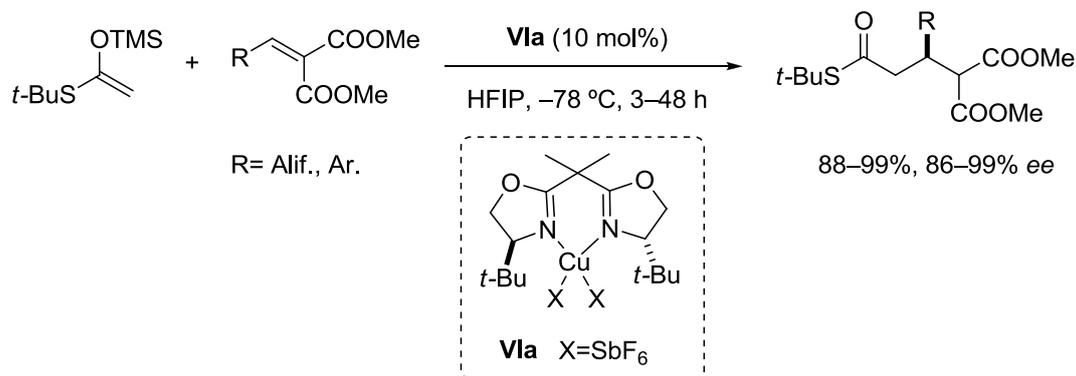


Esquema 12. Adición de α -hidroxicetonas aromáticas a nitroalquenos catalizada por **Va**.

Por otro lado, y de forma paralela, el grupo de Evans describió la reacción de Michael indirecta entre enoles de trimetilsililo y una variedad de aceptores promovida por complejos de Cu (II) y ligandos quirales de tipo bisoxazolina¹⁰³. Como ejemplo representativo, la reacción entre [1-(*tert*-butilto)viniloxi]trimetilsilano y alquiliden malonatos catalizada por dicho sistema, proporciona los correspondientes aductos con muy buenos rendimientos y enantioselectividades^{103a} (Esquema 13).

¹⁰² B. M. Trost, S. Hisaindee, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6003–6005.

¹⁰³ Reacciones de Michael indirectas promovidas por **Via**: a) D. A. Evans, T. Rovis, M. C. Kozlowski, J. S. Tedrow, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1994–1995. b) D. A. Evans, M. C. Willis, J. N. Johnston, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 865–868. c) D. A. Evans, D. S. Johnston, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 595–598.



Esquema 13. Adición conjugada de [1-(terc-butiltio)viniloxi]trimetilsilano a alquiliden malonatos promovida por **VIa**. HFIP: hexafluoroisopropanol.

A pesar de los progresos iniciales realizados en el ámbito de la catálisis metálica^{85f,85g,96}, los sistemas promovidos por catalizadores puramente orgánicos han protagonizado los avances más significativos en este campo durante la última década¹⁰⁴. Se han descrito transformaciones muy eficaces empleando para ello diversos catalizadores quirales tales como aminas secundarias¹⁰⁵, bases de Brønsted¹⁰⁶, ácidos de Brønsted⁴³, sales de amonio quirales en condiciones de transferencia de fase⁴⁵, o catalizadores bifuncionales, como por ejemplo, aminas terciarias quirales portadoras de grupos tiourea¹⁰⁷ (Figura 8).

¹⁰⁴ Para revisiones sobre adiciones conjugadas organocatalíticas y asimétricas, ver: a) J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, *Synthesis* **2007**, *14*, 2065–2092. b) D. Almasi, D. Alonso, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299–365. c) S. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701–1716. d) J. L. Vicario, D. Abadía, L. Carrillo, E. Reyes, *Organocatalytic Enantioselective Conjugate Addition Reactions*, RSC, **2010**. Para una revisión sobre reacciones organocatalíticas y asimétricas de formación de enlaces carbono-carbono, ver: e) U. Scheffler, R. Mahrwald, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14346–14396.

¹⁰⁵ Revisión general de reacciones de Michael catalizadas por aminas secundarias quirales: a) Ref. 32c. Para una revisión sobre reacciones en cascada catalizadas por aminas secundarias, ver: b) Ref. 32a.

¹⁰⁶ Para una revisión sobre reacciones de Michael catalizadas por bases de Brønsted, ver: a) C. Palomo, M. Oiarbide, R. López, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 632–653. Para una revisión sobre reacciones de Michael catalizadas por alcaloides de *Cinchona*, ver: b) E. M. O. Yeboah, S. O. Yeboah, G. S. Singh, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1725–1762.

¹⁰⁷ Para revisiones sobre reacciones de Michael catalizadas por tioureas quirales, ver: a) P. N. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289–296. b) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520–1543. c) S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418–5427.

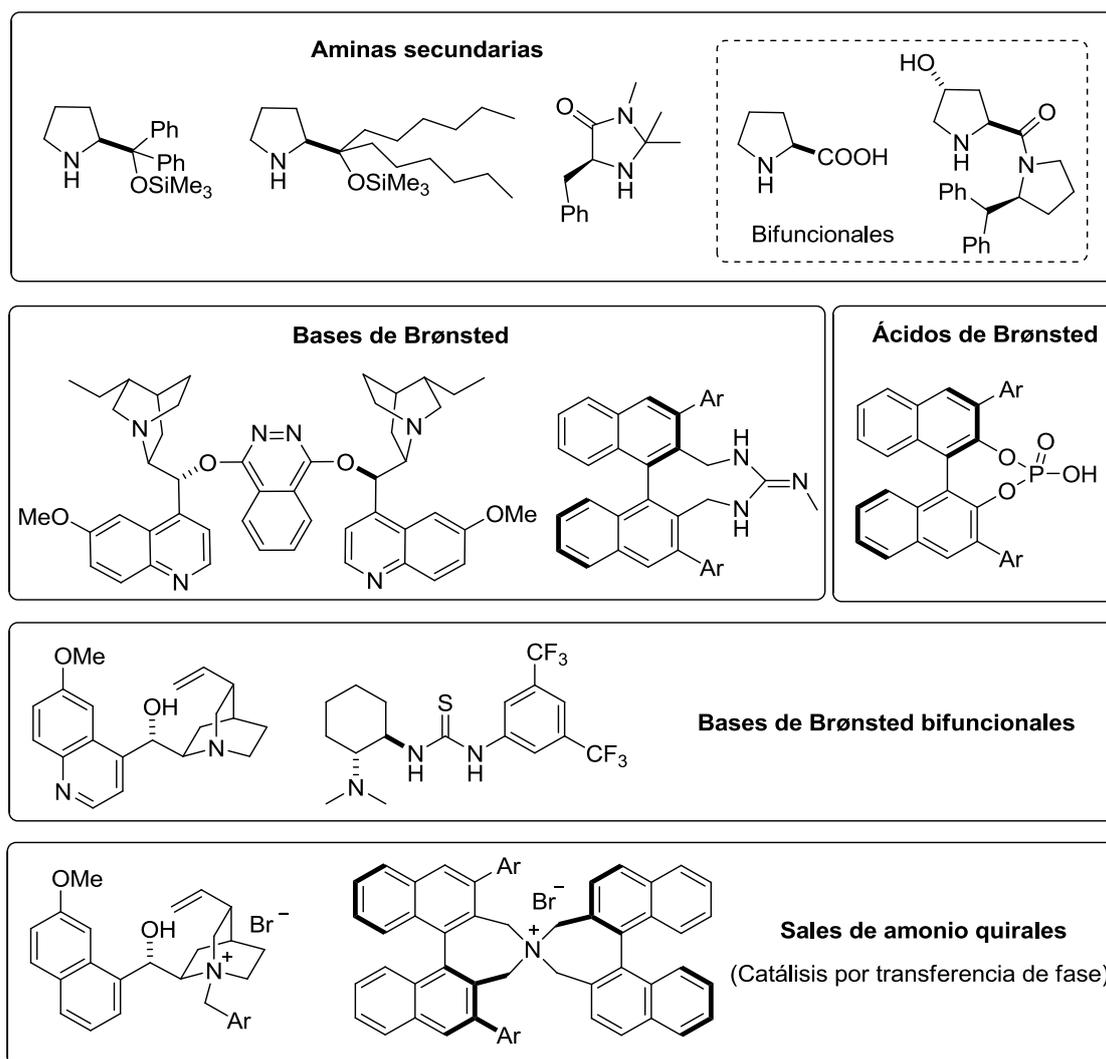
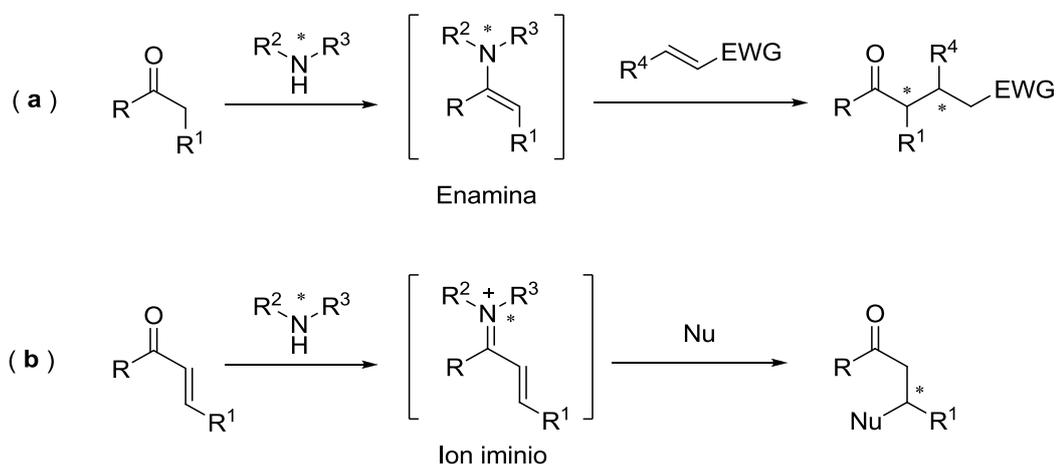


Figura 8. Selección de organocatalizadores empleados en la reacción de Michael asimétrica.

Por otra parte, la reacción de Michael supone en muchos casos el paso inicial de procesos dominó/tándem o cascada intra e intermoleculares. Actualmente se considera una estrategia muy atractiva para formar moléculas complejas con gran eficiencia y de manera sencilla, reduciendo el número de operaciones y generando menos residuos¹⁰⁸.

¹⁰⁸ Para revisiones sobre este tema, ver: a) J. -O. Basilke, S. J. Obrey, R. T. Baker, G. C. Bazan, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001–1020. b) D. J. Ramon, M. Yus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602–1634. c) J. Zhu, H. Bienayme, *Multicomponent Reactions*, **2005**, Wiley-VCH, Weinheim. d) H.-C. Guo, J. -A. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 354–366. e) A. Doemling, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17–89. f) H. Pellissier, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 2143–2173. g) K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. G. Bulger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134–7186. h) H. Pellissier, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 1619–1665. i) L. F. Tietze, G. Brasche, K. Gerike, *Domino Reactions in Organic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**. j) D. Tejedor, F. Garcia-Tellado, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 484–491. k) N. T. Patil, Y. Yamamoto, *Synlett*, **2007**, 994–1000. l) H. Miyabe, Y. Takemoto, *Chem. Eur. J.* **2007**,

Aunque se han desarrollado numerosos catalizadores y estrategias para llevar a cabo estas reacciones, una de las variantes organocatalíticas más exitosa es aquella que emplea aminas quirales como catalizadores. Las reacciones de Michael promovidas por aminas secundarias pueden transcurrir a través de patrones de activación que ya han sido comentados en la introducción (Esquema 14). El modo de activación **a** es aplicable a aquellos casos en que el dador de Michael es un sustrato carbonílico susceptible de activarse vía enamina (aldehídos y cetonas saturadas) y reaccionar con el aceptor de Michael. El modo **b**, sin embargo, está limitado al uso de enales o enonas susceptibles de activarse vía ion iminio y actuar como aceptores.



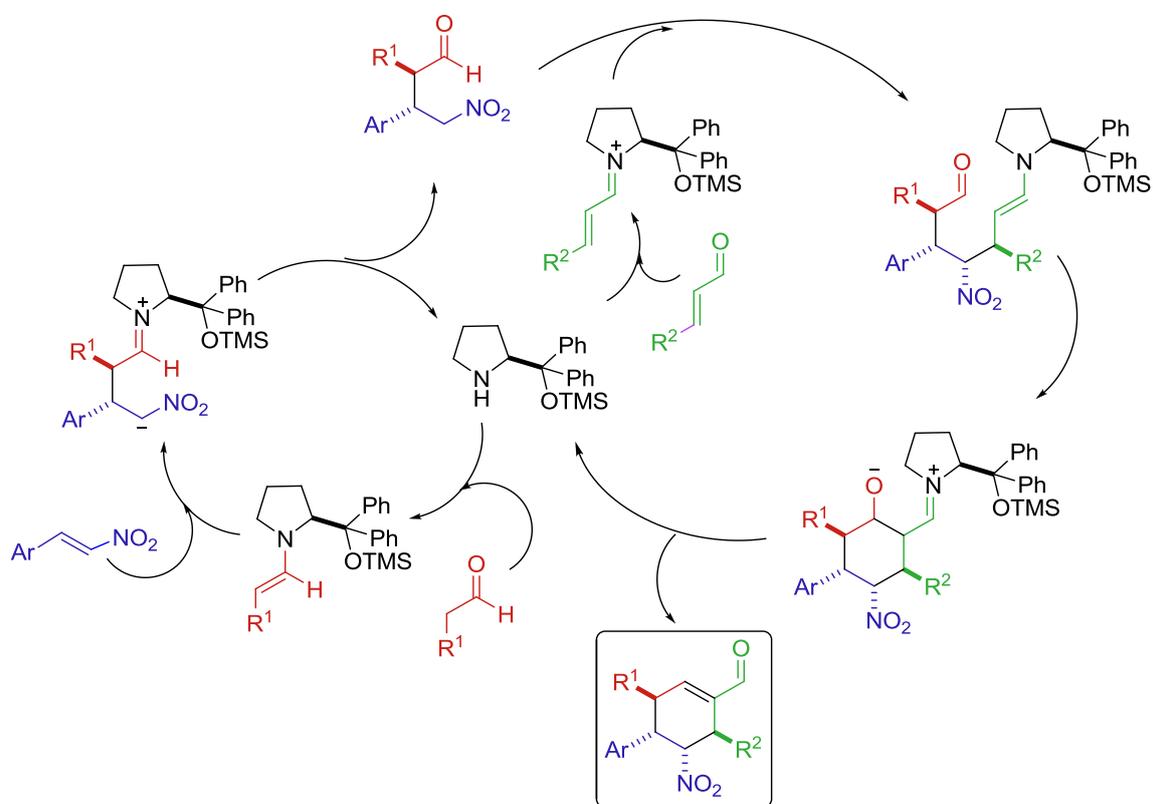
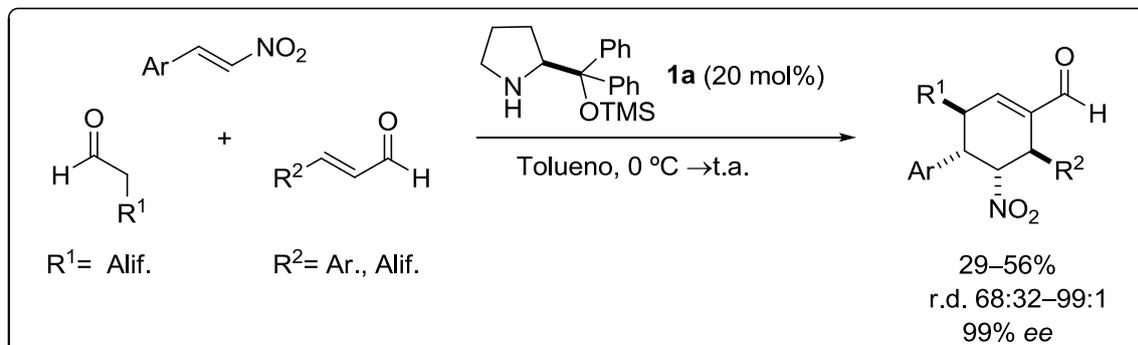
Esquema 14. Esquema general de activación vía enamina e ion iminio en reacciones de Michael.

Uno de los ejemplos representativos en el que se refleja el gran potencial de las reacciones de Michael en este tipo de procesos es la triple secuencia Michael/Michael/aldólica desarrollada por el grupo de Enders¹⁰⁹. Este proceso, que transcurre mediante la activación enamina/ion iminio/enamina promovida por la amina quiral **1a**, genera 1-ciclohexencarbaldehídos tetrasustituidos con valores variables de

13, 7280–7286. m) C. J. Chapman, C. G. Frost, *Synthesis*, **2007**, 1–21. n) B. Albert, K. Scott, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 5341–5378. o) N. Ismabery, R. Lavila, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8444–8454. p) H. Pellissier, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 237–294. q) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7171–7210.

¹⁰⁹ D. Enders, M. R. M. Hüttl, C. Grondal, G. Raabe, *Nature* **2006**, *441*, 861–862.

diastereoselectividad y un control prácticamente absoluto de la enantioselectividad, a partir de reactivos comerciales y baratos (Esquema 15).



Esquema 15. Síntesis de 1-ciclohexencarbaldehídos pentasustituidos mediante una secuencia de reacciones Michael/Michael/aldólica.

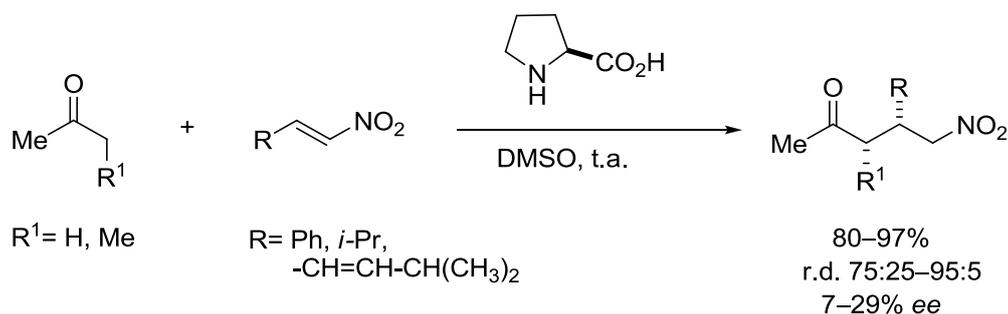
2.1.1. Reacciones de Michael asimétricas y organocatalíticas

A continuación se expone una selección de los precedentes más significativos existentes al inicio de nuestro trabajo sobre la adición organocatalítica de pronucleófilos carbonados a olefinas activadas. Dichos precedentes se han agrupado en base a la naturaleza del pronucleófilo empleado, y se ha incluido un apartado específico sobre la adición de nitroalcanos al ser éstos los pronucleófilos elegidos en los objetivos de esta Tesis Doctoral.

Las reacciones de Michael organocatalíticas que utilizan cetonas como pronucleófilos generalmente son promovidas por aminas primarias y secundarias quirales que activan el pronucleófilo mediante la formación de la enamina correspondiente. En este tipo de reacciones, los resultados más satisfactorios se han obtenido empleando como aceptores los nitroalquenos. La primera metodología que empleó este modo de activación fue desarrollada por el grupo de List al describir la reacción de Michael entre cetonas y nitroalquenos empleando como catalizador la L-prolina¹¹⁰. En esta transformación, aunque los excesos enantioméricos observados fueron muy bajos, se obtuvieron los productos de adición con elevados rendimientos químicos y excelentes diastereoselectividades¹¹¹ (Esquema 16).

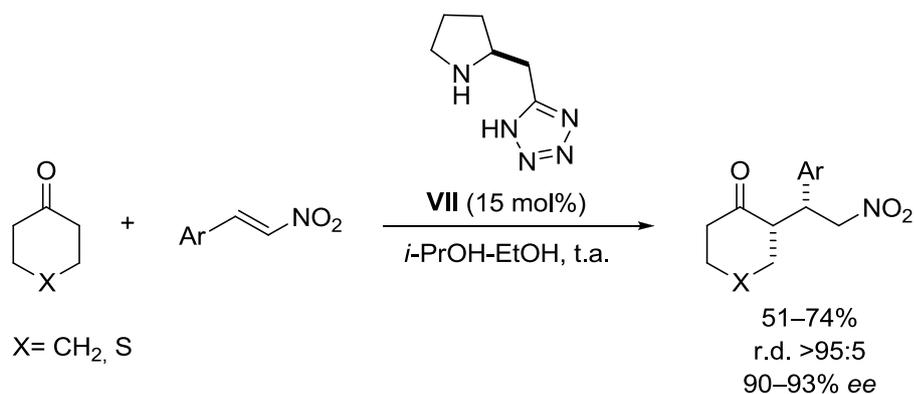
¹¹⁰ Los nitroalquenos se encuentran entre los aceptores de Michael más estudiados en el ámbito de la organocatálisis. Revisión general de adiciones conjugadas a nitroolefinas: O. M. Berner, L. Tedeschi, D. Enders, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1877–1894.

¹¹¹ a) B. List, P. Pojarliev, J. Martín, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423–2426. b) D. Enders, A. Seki, *Synlett* **2002**, 26–28. Para un trabajo pionero sobre la adición de aldehídos a nitroalquenos, consultar: c) J. M. Betancort, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3737–3740 y sobre la adición de cetonas a alquiliden malonatos: d) J. M. Betancort, K. Sakthivel, R. Thayumanavan, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4441–4444.



Esquema 16. Reacción de Michael enantioselectiva de cetonas a nitroalquenos catalizada por la L-prolina.

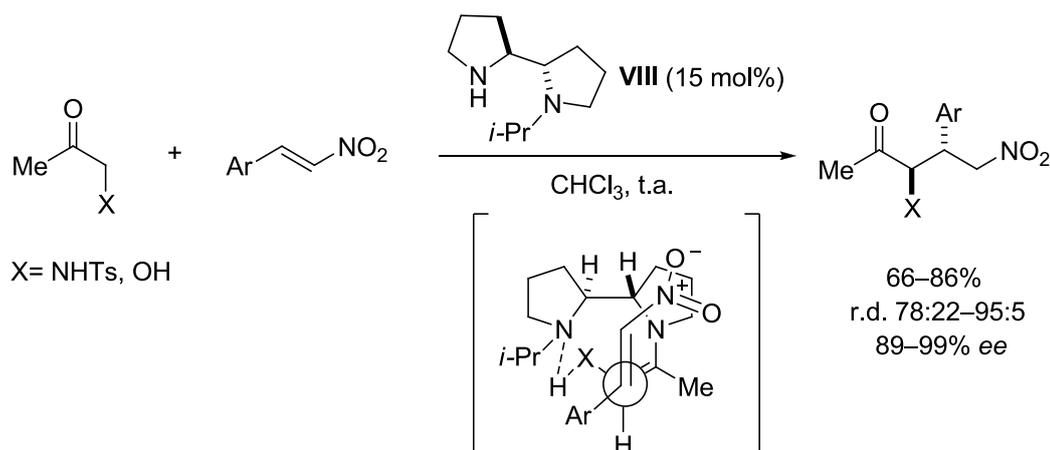
Años más tarde, con el propósito de mejorar la solubilidad del catalizador en disolventes menos polares, el grupo de Ley sintetizó diferentes pirrolidinas dotadas con unidades básicas de tetrazol¹¹². A modo de ejemplo, el catalizador **VII** resultó ser el más efectivo en la reacción de Michael entre ciclohexanonas simétricas y nitroalquenos aromáticos proporcionando los productos de adición con excesos enantioméricos del orden de 90% para la mayoría de los casos descritos. No obstante, la reacción transcurre con bajo control estereoquímico utilizando cetonas acíclicas^{112b} (Esquema 17).



Esquema 17. Reacción de Michael entre ciclohexanonas simétricas y nitroalquenos aromáticos catalizada por **VII**.

¹¹² a) A. J. A. Cobb, D. A. Longbottom, D. M. Shaw, S. L. Ley, *Chem. Commun.* **2004**, 1808–1809. b) C. E. T. Mitchell, A. J. A. Cobb, S. L. Ley, *Synlett*, **2005**, 611–614.

En el año 2008, el grupo de Alexakis describió la primera metodología efectiva para cetonas acíclicas no simétricas empleando la amina quiral **VIII**. Según los autores, el éxito de esta metodología se basa en la formación preferente de la enamina *Z*, que se estabiliza mediante la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular entre el nitrógeno de la segunda unidad pirrolidínica del catalizador y el heteroátomo en alfa a la cetona¹¹³ (Esquema 18).

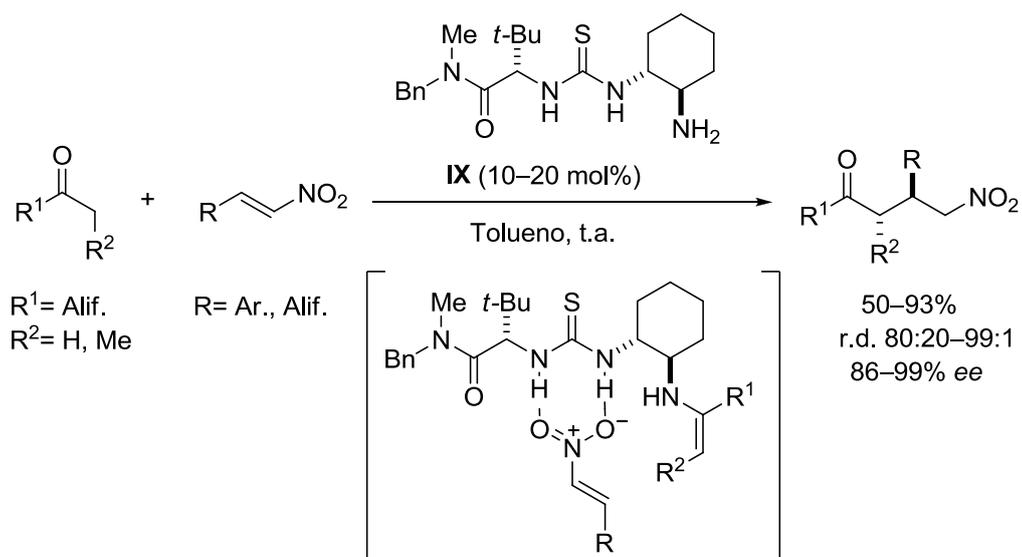


Esquema 18. Reacción de Michael enantioselectiva entre α -hidroxi, α -aminocetonas y nitroalquenos catalizado por **VIII** y modelo propuesto para justificar la estereoquímica del proceso.

Con el propósito de aumentar la reactividad de las cetonas, también se han desarrollado, aunque en menor medida, sistemas catalíticos basados en el empleo de aminas primarias quirales. En este contexto, los resultados más satisfactorios los proporciona el catalizador bifuncional **IX**, diseñado por el grupo de Jacobsen. La metodología resulta altamente eficaz y compatible con el empleo de cetonas tanto cíclicas como acíclicas y de nitroalquenos aromáticos y alifáticos¹¹⁴ (Esquema 19).

¹¹³ a) O. Andrey, A. Alexakis, G. Benardinelli, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2559–2561. b) S. Belot, S. Sulzer-Mossé, S. Kehrl, A. Alexakis, *Chem. Commun.* **2008**, 4694–4696.

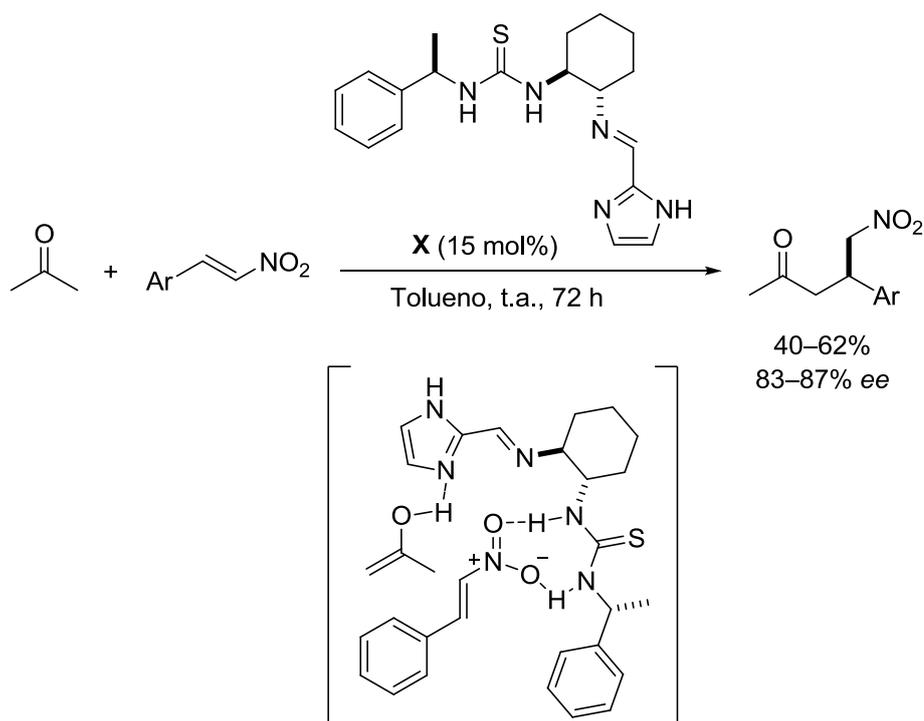
¹¹⁴ H. Huang, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7170–7171.



Esquema 19. Reacción de Michael enantioselectiva entre cetonas y nitroestirenos catalizado por IX y modelo de activación dual de los reactivos.

La primera reacción entre cetonas y nitroalquenos que no transcurre mediante activación vía enamina fue descrita por el grupo de Tsogoeva empleando la tiourea quiral bifuncional **X**¹¹⁵. La metodología se encuentra limitada al empleo de acetona y la propuesta mecanística de los autores se basa en la activación dual mediante enlaces de hidrógeno. El grupo tiourea activaría el aceptor por interacción con el grupo nitro, mientras que el anillo de imidazol favorecería la formación del enol en el nucleófilo (Esquema 20).

¹¹⁵ a) S. B. Tsogoeva, D. A. Yalalov, M. J. Hateley, C. Weckbecker, K. Huthmacher, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4995–5000. b) D. A. Yalalov, S. B. Tsogoeva, S. Schmatz, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 826–832.



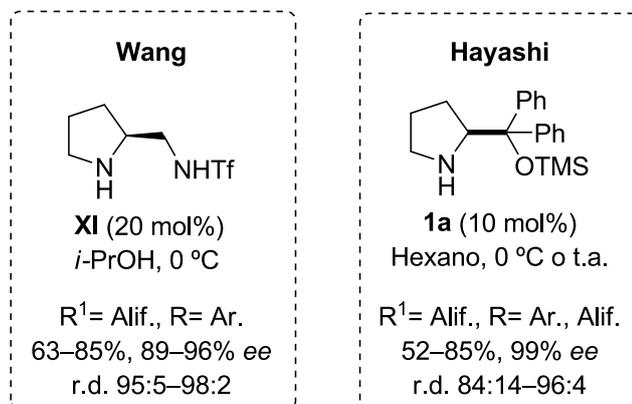
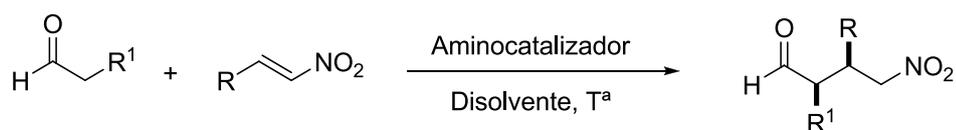
Esquema 20. Reacción de Michael entre acetona y nitroalquenos aromáticos catalizada por X y el estado de transición propuesto para la reacción.

Con posterioridad a estos trabajos, en los que únicamente se emplean cetonas como pronucleófilos, aparecieron en un breve periodo de tiempo un gran número de metodologías compatibles con el uso de aldehídos como dadores en la reacción de Michael a nitroalquenos. Los primeros ejemplos fueron descritos por los grupos de Wang¹¹⁶ y Hayashi¹¹⁷ empleando como catalizadores la pirrolidin sulfonamida **XI** y el α,α -difenilprolinolsilil éter **1a**, respectivamente (Esquema 21). Una característica común a ambos sistemas, que ha sido comprobada posteriormente empleando catalizadores análogos, es que las reacciones son *sin*-selectivas independientemente de la naturaleza del nitroalqueno empleado¹¹⁸.

¹¹⁶ W. Wang, J. Wang, H. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1369–1371.

¹¹⁷ Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212–4215.

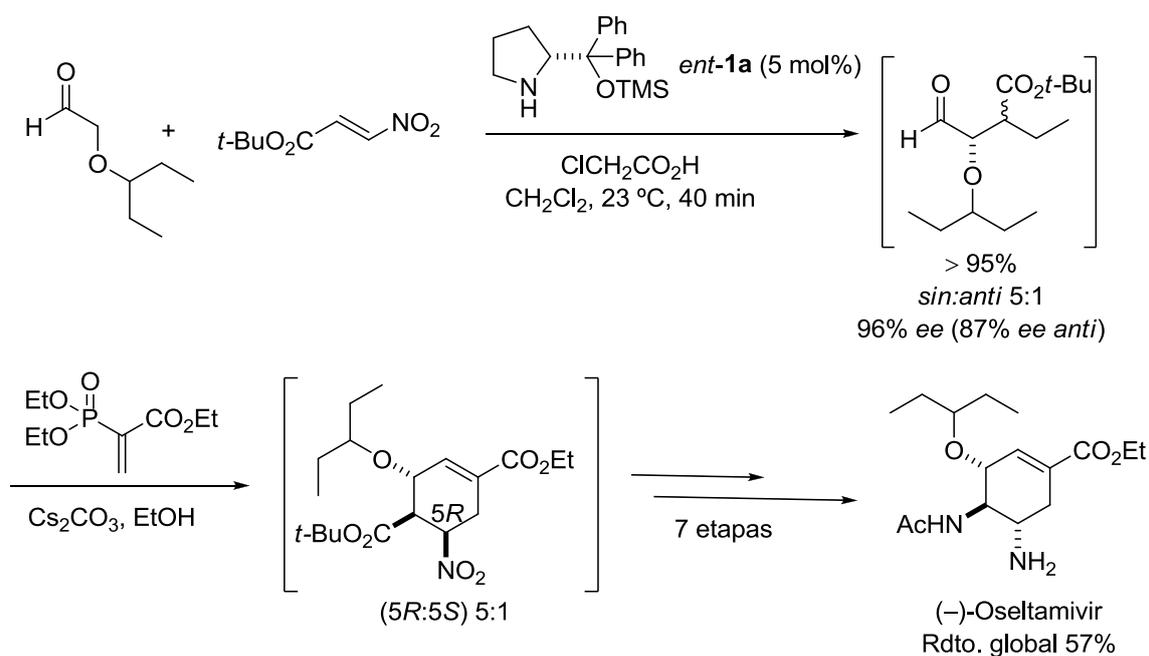
¹¹⁸ Reacciones de Michael *sin*-selectivas empleando nitroalquenos funcionalizados como aceptores: a) E. Reyes, J. L. Vicario, D. Badia, L. Carrillo, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6135–6138. b) N. Ruiz, E. Reyes, J. L. Vicario, D. Badia, L. Carrillo, U. Uria, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9357–9367. c) S. Belot, A. Massaro, A. Tenti, A. Mordini, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4557–4560.



Esquema 21. Ejemplos pioneros de la adición de aldehídos a nitroalquenos catalizada por pirrolidinas quirales.

Un ejemplo representativo de la utilidad de estas transformaciones lo constituye la síntesis enantioselectiva del antiviral Tamiflú® descrita por Hayashi¹¹⁹, llevada a cabo en tres procesos “one-pot”, con un rendimiento global de 57% (Esquema 22).

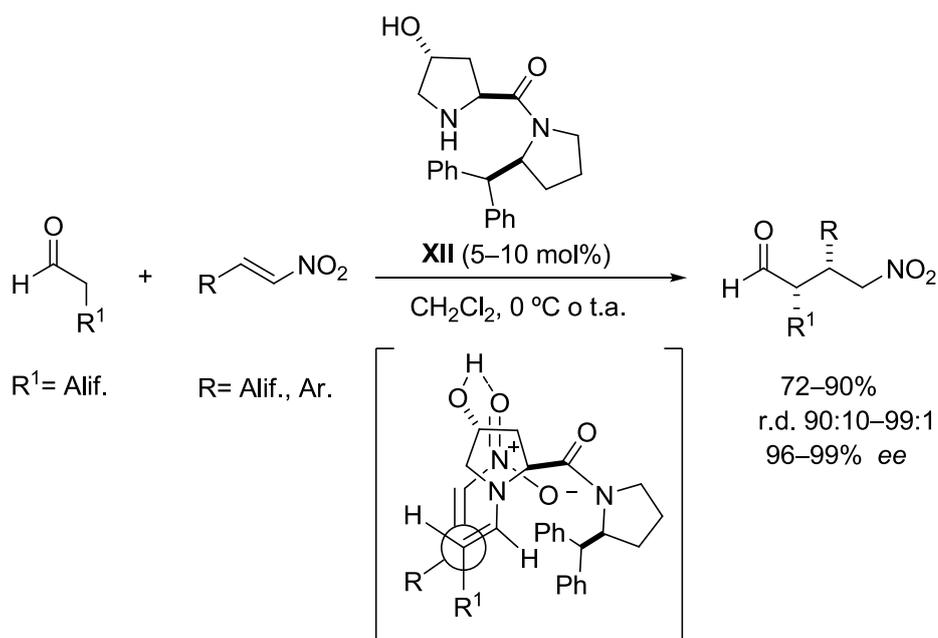
¹¹⁹ a) H. Ishikawa, T. Suzuki, Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1304–1307. Para una revisión sobre este tema, ver: b) H. Goto, Y. Hayashi, *Diarylprolinol Silyl Ethers: Development and Application As Organocatalysts, in Sustainable Catalysis: Challenges and Practices for the Pharmaceutical and Fine Chemical Industries* (eds P. J. Dunn, K. K. (Mimi) Hii, M. J. Krische, M. T. Williams), **2013**, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey. Para revisiones sobre la síntesis de Tamiflú®, ver: c) M. Shibasaki, M. Kanai, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1839–1850. d) J. Magano, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4398–4438. e) C. Vaxelaire, P. Winter, M. Christmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3605–3607.



Esquema 22. Síntesis enantioselectiva del antiviral Tamiflú®.

Por otro lado, una limitación importante de la reacción de Michael entre aldehídos y nitroalquenos promovida por sistemas pirrolidínicos, es la necesidad de emplear un elevado exceso de aldehído en la reacción, además de una disminución importante en la selectividad cuando se emplean nitroalquenos alifáticos. Estos inconvenientes, fueron solventados en nuestro grupo de trabajo con el derivado de 3-hidroxiprolinamida **XII**, que cataliza la adición de aldehídos a nitroalquenos alifáticos y aromáticos, en cantidades equimolares, con excelentes rendimientos químicos y estereoselectividades¹²⁰. El éxito de esta metodología, está basado en un efecto cooperativo entre los diferentes sustituyentes del anillo pirrolidínico. El sustituyente voluminoso situado en la posición 2 del anillo controla la geometría de la enamina mediante impedimento estérico además de bloquear una de las caras y el grupo hidroxilo situado en la posición 4, activa el electrófilo a la vez que dirige su aproximación a la cara menos impedida de la enamina (Esquema 23).

¹²⁰ C. Palomo, S. Vera, A. Mielgo, E. Gómez-Bengo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5984–5987.



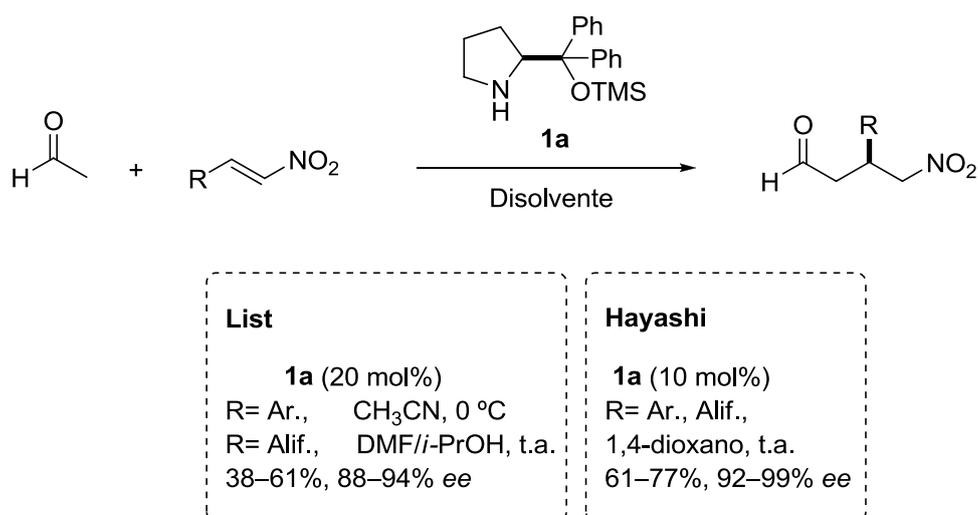
Esquema 23. Adición de aldehídos a nitroalquenos promovida por **XII** y modelo propuesto para justificar la estereoquímica del proceso.

Un ejemplo particular lo constituye la adición enantioselectiva de acetaldehído a nitroalquenos. Los dos únicos ejemplos fueron descritos de forma paralela por los grupos de List¹²¹ y Hayashi¹²² empleando como catalizador el α,α -difenisililprolinol éter **1a** (Esquema 24.). En este contexto cabe mencionar la efectividad mostrada por los derivados de α,α -diarilsililprolinol éteres en las reacciones de Michael entre aldehídos y una gran variedad de aceptores¹²³.

¹²¹ P. García-García, A. Ladépêche, R. Halder, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4719–4721.

¹²² Y. Hayashi, T. Itoh, M. Ohkubo, H. Ishikawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4722–4724.

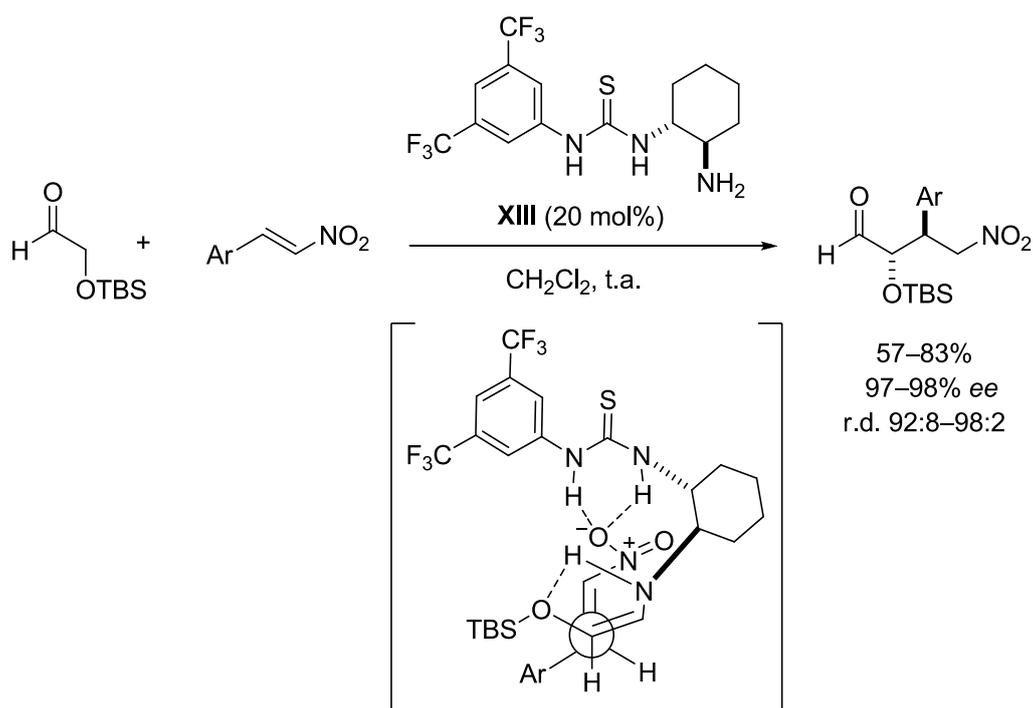
¹²³ Aunque en un número más limitado, se han desarrollado también sistemas organocatalíticos eficaces para la adición conjugada de aldehídos a aceptores tales como, vinilcetonas: a) J. Franzén, M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, A. Kjaersgaard, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296–18304. Quinonas: b) J. Alemán, S. Cabrera, E. Maerten, J. Overgaard, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5520–5523. Maleimidias: c) G. -L. Zhao, Y. Xu, H. Sunden, L. Eriksson, M. Sayah, A. Córdoba, *Chem. Commun.* **2007**, 734–735. Vinil fosfonatos: d) S. Sulzer-Mossé, M. Tissot, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3749–3752. γ -Ceto ésteres α,β -insaturados: e) J. Wang, A. Ma, D. Ma, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5425–5428. Nitroetileno: f) Y. Chi, L. Guo, N. A. Koft, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5608–5609. g) M. Wiesner, J. D. Revell, S. Tonazzi, H. Wennemers *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5610–5611. Vinil sulfonas doblemente activadas: h) A. Landa, M. Maestro, C. Masdeu, A. Puente, S. Vera, M. Oiarbide, C. Palomo, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1562–1565.



Esquema 24. Adición enantioselectiva de acetaldehído a nitroalquenos catalizada por **1a**.

Asimismo, la primera metodología *anti*-selectiva para la adición de aldehídos se efectuó empleando el *terc*-butildimetilsililoxi acetaldehído y la amina primaria bifuncional **XIII**. En esta ocasión, la enamina Z se forma preferentemente debido a que es estabilizada por la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular entre el N-H y el grupo alcoxi de la posición beta de la enamina¹²⁴ (Esquema 25).

¹²⁴ H. Uehara, C. F. Barbas III, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9848–9852.

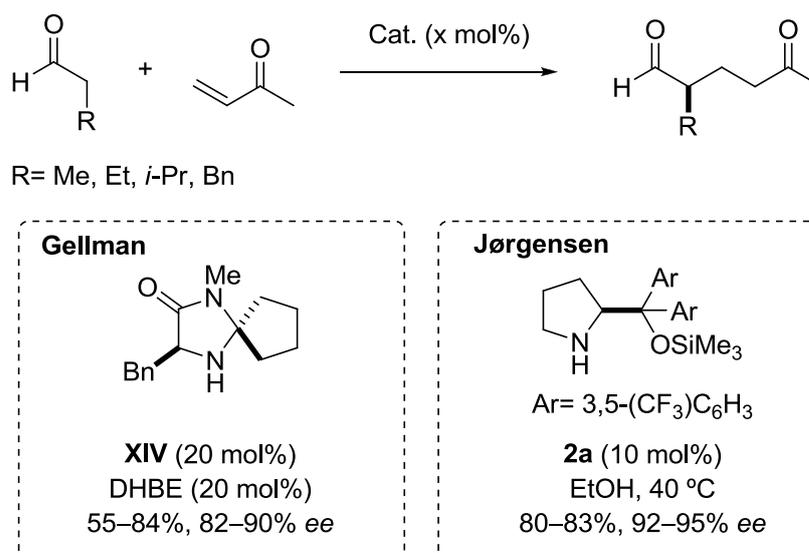


Esquema 25. Primer procedimiento de la reacción de Michael organocatalítica y asimétrica anti-selectiva de aldehídos con nitroestirenos y estado de transición propuesto para justificar la estereoquímica del proceso.

Aunque en un número más limitado, se han desarrollado también sistemas organocatalíticos eficaces para la adición conjugada de aldehídos a aceptores diferentes a los nitroalquenos. Cabe destacar, la reacción de Michael entre aldehídos y la metil vinil cetona promovida por la imidazolidinona **XIV** y el derivado de α,α -diarilsililprolinol éter **2a**, desarrollados por el grupo de Gellman¹²⁵ y Jørgensen^{123a,126}, respectivamente (Esquema 26).

¹²⁵ a) T. J. Peelen, Y. Chi, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11598–11599. Para la reacción de Michael entre aldehídos y metil vinil cetona promovida por difenil prolinol metil éter, ver: Y. Chi, S. H. Gellman, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4253–4256.

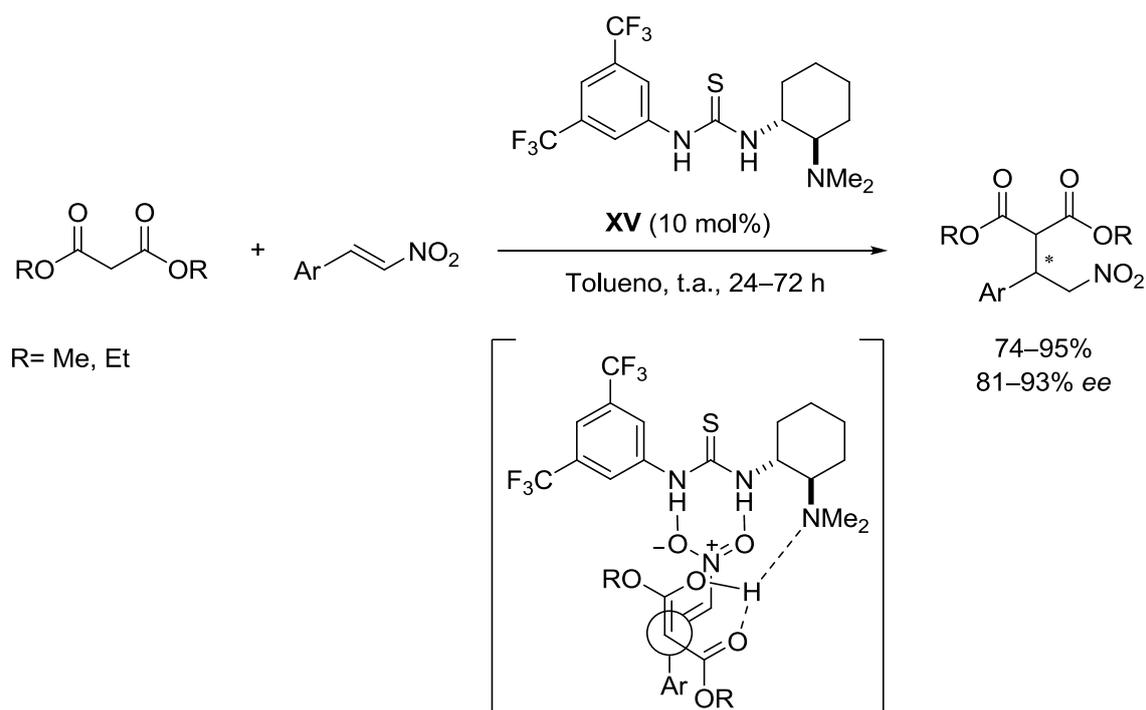
¹²⁶ Para la reacción de Michael entre aldehídos y metil vinil cetona promovida por (*S*)-2-[bis(3,5-dimetilfenil)metil]pirrolidina, ver: P. Melchiorre, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4151–4157.



Esquema 26. Reacción de Michael entre aldehídos y metil vinil cetona. DHBE:3,4-dihidroxibenzoato de etilo.

A diferencia de la reacción de Michael que emplea como pronucleófilos cetonas o aldehídos, la adición de compuestos 1,3-dicarbonílicos requiere, generalmente, el empleo de catalizadores que actúan como bases de Brønsted. La primera reacción de Michael eficaz entre malonatos y nitroalquenos fue descrita por el grupo de Takemoto empleando la tiourea bifuncional **XV**¹²⁷, produciendo los correspondientes aductos con buenos rendimientos químicos y excesos enantioméricos. El mecanismo de reacción propuesto por los autores implica la formación de un complejo de transición trimolecular donde el nitroalqueno es activado por el grupo tiourea mediante dos enlaces de hidrógeno y el grupo dimetilamino promueve la activación del nucleófilo por desprotonación (Esquema 27).

¹²⁷ a) T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672–12673. b) T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119–120.



Esquema 27. Reacción de Michael entre malonatos y nitroalquenos catalizada por la tiourea bifuncional **XV**.

Este trabajo, pionero en el área de la organocatálisis bifuncional, ha inspirado posteriormente el desarrollo de numerosas metodologías para la adición de malonatos a nitroalquenos, que emplean como organocatalizadores alcaloides derivados de la *Cinchona* como **XVIa** y **XVIIa**¹²⁸, y derivados sintéticos (**XVIII**, **XIX** y **XX**)¹²⁹ que contienen una tiourea electrodeficiente (Figura 9).

¹²⁸ H. Li, Y. Wang, L. Tang, F. Wu, X. Liu, C. Guo, B. M. Foxman, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9906–9907.

¹²⁹ a) J. Ye, D. J. Dixon, P. S. Hynes, *Chem. Commun.* **2005**, 4481–4483. b) S. H. McCooley, S. J. Connon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6367–6370. c) J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418–5427.

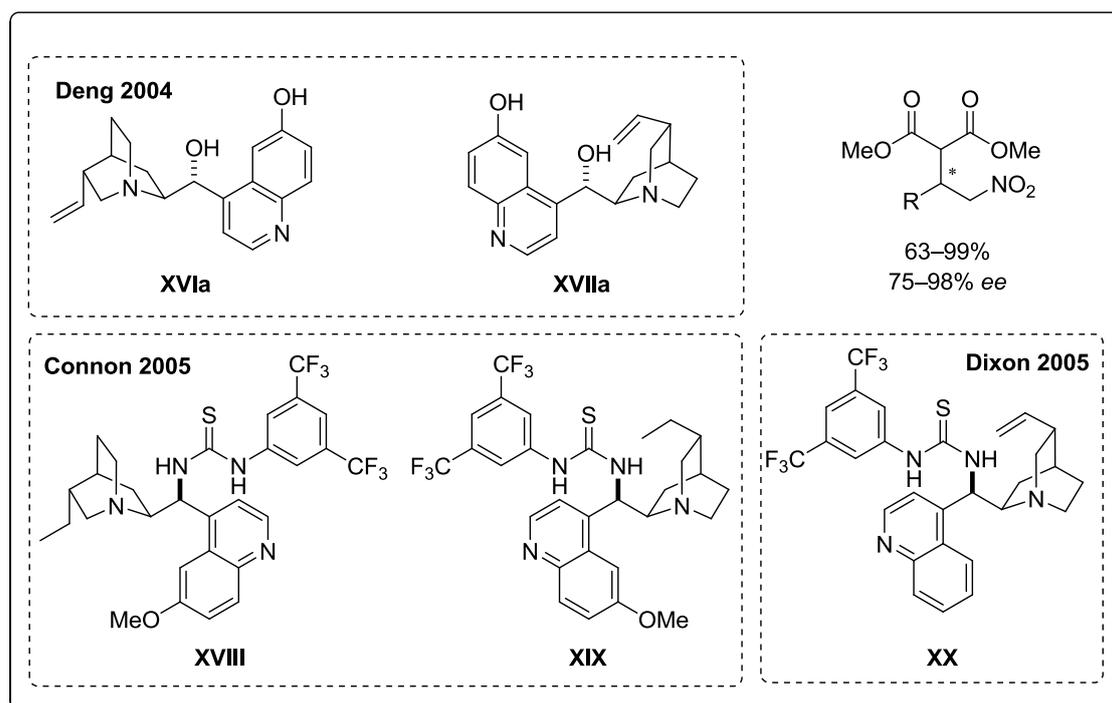


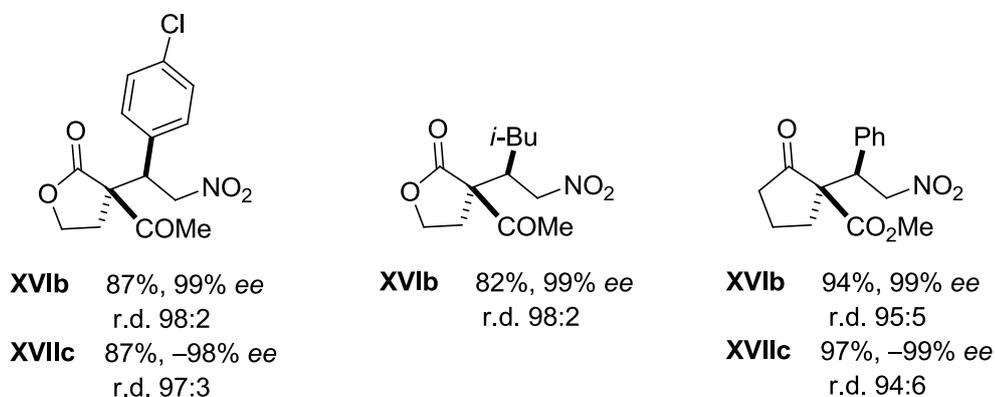
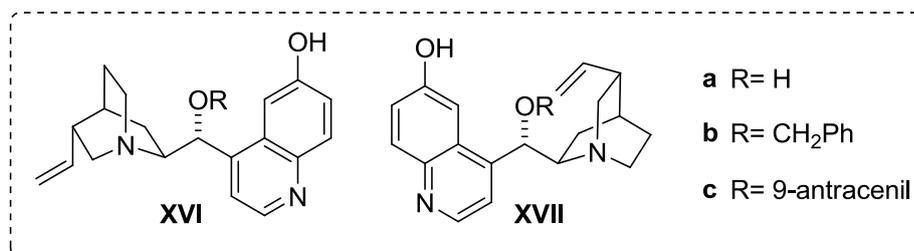
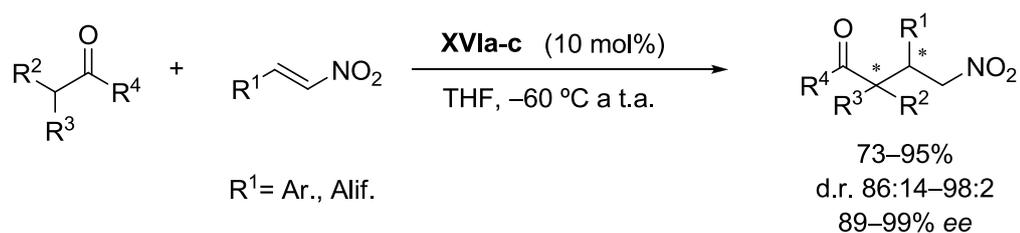
Figura 9. Derivados de la Cinchona que catalizan la reacción de Michael entre malonatos y nitroalquenos.

La facilidad con que puede modificarse la estructura de los alcaloides de tipo *Cinchona*, ha permitido la síntesis de catalizadores bifuncionales como **XVI** y **XVII**, que han resultado ser excelentes promotores de la adición de β -cetoésteres, 1,3-dicetonas, α -cianoésteres¹³⁰ y α -nitroésteres a nitroalquenos aromáticos y alifáticos, dando acceso a una gran variedad de productos polifuncionalizados con uno o dos centros estereogénicos contiguos^{131,132} (Esquema 28).

¹³⁰ Reacción de Michael organocatalítica y asimétrica empleando como aceptores: acrilonitrilos, a) Y. Wang, X. Liu, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3928–3930. Acroleína: b) M. Bell, K. Frish, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5407–5410. Cetonas acetilénicas: c) X. Wang, M. Kitamura, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1038–1039. Cetonas α,β -insaturadas: d) T. -Y. Liu, R. Li, Q. Chai, J. Long, B. -J. Li, Y. Wu, L. -S. Ding, Y. -C. Chen, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 319–327.

¹³¹ H. Li, Y. Wang, L. Tang, F. Wu, X. Liu, C. Guo, B. M. Foxman, L. Deng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 105–108.

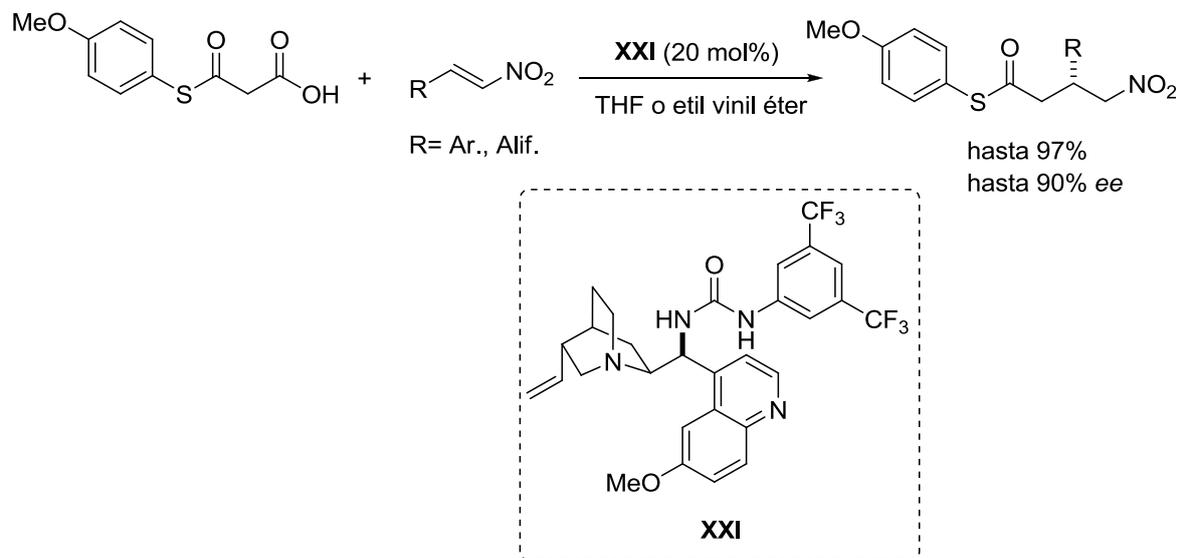
¹³² Reacción de Michael entre β -cetoésteres y vinil cetonas catalizada por los derivados **XVI** y **XVII**: a) F. Wu, H. Li, R. Hong, L. Deng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 947–950. Empleando aldehídos α,β -insaturados alifáticos como aceptores: b) F. Wu, R. Hong, J. Khan, X. Liu, L. Deng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4301–4305. Empleando quinonas como aceptores: c) J. Alemán, B. Richter, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5515–5519.



Esquema 28. Adición de compuestos 1,3-dicarbonílicos a nitroalquenos promovida por **XVI** y **XVII**.

Otro ejemplo representativo lo constituye la adición del ácido 4-metoxifenil hemitiomalonico a nitroalquenos catalizada por la urea bifuncional **XVIII** para generar γ -nitrotioésteres enantioméricamente enriquecidos, tras descarboxilación¹³³ (Esquema 29).

¹³³ J. Lubkoll, H. Wennemers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *464*, 6841–6844.



Esquema 29. Reacción de Michael enantioselectiva de ácidos hemitiomalonados y nitroalquenos catalizada por **XXI**.

Asimismo, tioureas bifuncionales como **XXII**, derivada del binaftol, han resultado igualmente efectivas en la reacción de Michael entre la 2,4-pentanodiona y una serie de nitroalquenos aromáticos¹³⁴. Por otra parte, también se han desarrollado guanidinas quirales tal como **XXIII**, que cataliza la adición enantioselectiva del malonato de dietilo a una variedad de nitroalquenos¹³⁵ (Figura 10).

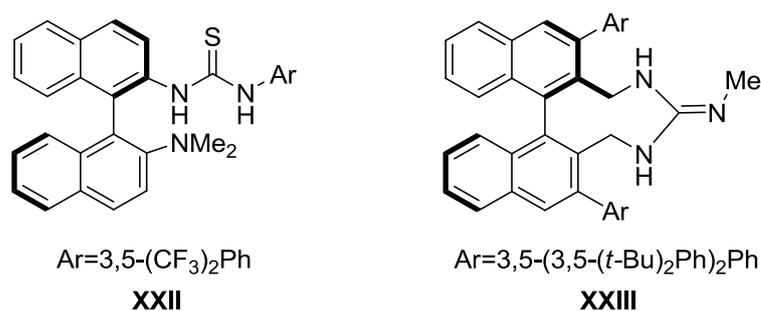
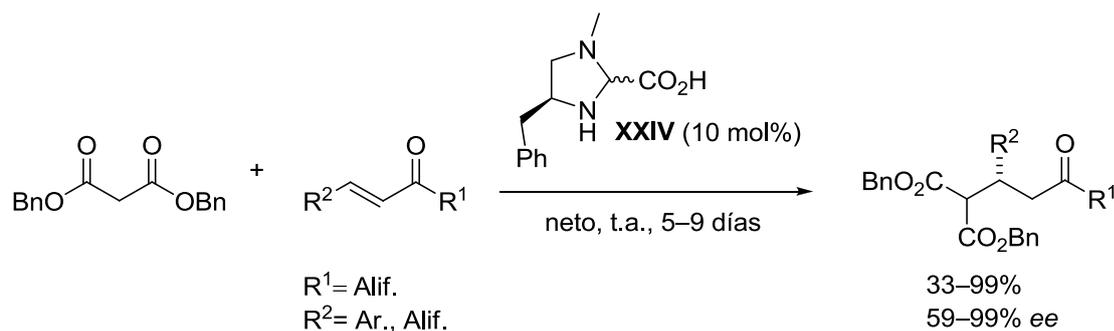


Figura 10. Catalizadores derivados del binaftol.

¹³⁴ J. Wang, H. Li, W. Duang, L. Zu, W. Wang, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4713–4716.

¹³⁵ M. Terada, H. Ube, Y. Yaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1454–1455.

La reacción de Michael entre compuestos 1,3-dicarbonílicos y compuestos carbonílicos α,β -insaturados tales como enonas o enales también ha sido extensamente estudiada. Las metodologías más habituales hacen uso de aminas quirales capaces de activar los aceptores de Michael vía ion iminio. El grupo de Jørgensen describió la primera adición de malonatos a enonas acíclicas catalizada por **XXIV**¹³⁶ (Esquema 30).



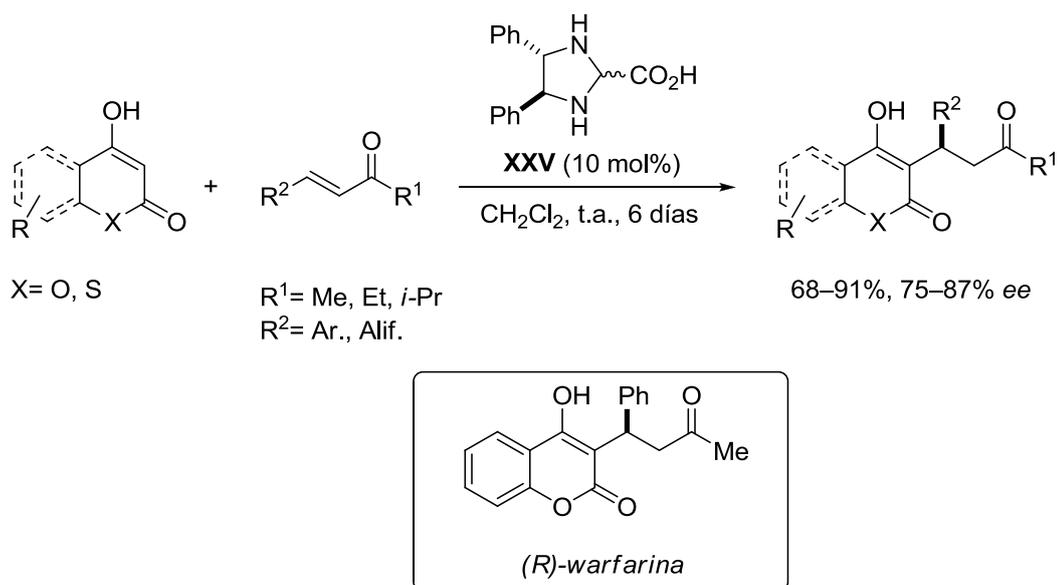
Esquema 30. Adición de malonatos a enonas catalizada por **XXIV**.

Asimismo, la imidazolidinona **XXV** es capaz de promover la reacción de Michael entre derivados de 4-hidroxi-2*H*-cromen-2-onas y 4-hidroxi-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-onas y una serie de enonas acíclicas, generando los correspondientes productos con muy buenos rendimientos químicos y excesos enantioméricos del orden de 80%. Este procedimiento ha sido utilizado para la síntesis del fármaco (*R*)-warfarina^{137,138}, un anticoagulante de uso común empleado como agente antitrombótico (Esquema 31).

¹³⁶ N. Halland, P. S. Aburel, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 661–665.

¹³⁷ N. Halland, T. Hansen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4955–4957.

¹³⁸ Para síntesis de (*R*)-warfarina empleando otros organocatalizadores, ver: a) H. Kim, C. Yen, P. Preston, J. Chin, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5239–5242. b) J. -W. Xie, L. Yue, W. Chen, W. Du, J. Zhu, J. -G. Deng, Y. -C. Chen, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 413–415.



Esquema 31. Síntesis enantioselectiva de (*R*)-warfarina.

Posteriormente, el empleo de aminas primarias quirales, que además incorporan unidades básicas en su estructura, ha permitido reducir considerablemente los tiempos de reacción y la carga de dador necesarias para la realización de transformaciones efectivas. Por ejemplo, los catalizadores **XXVI** y **XXVII** (Figura 11), descritos por los grupos de Zhao¹³⁹ y Ye¹⁴⁰ respectivamente, promueven la adición del malonato de bencilo y de metilo a cetonas cíclicas y acíclicas con muy buenos rendimientos y excelentes excesos enantioméricos (hasta 99%) mejorando los primeros resultados obtenidos para la reacción descrita en el Esquema 30 empleando el catalizador **XXIV**.

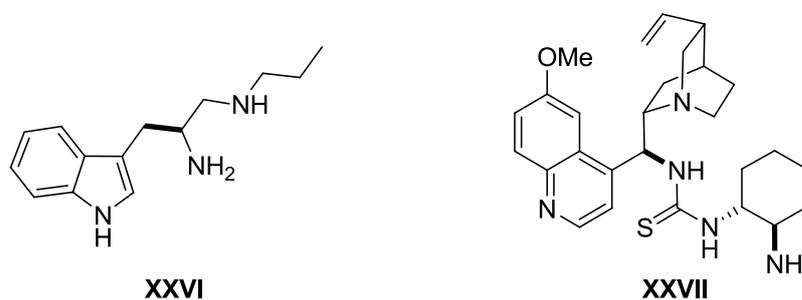
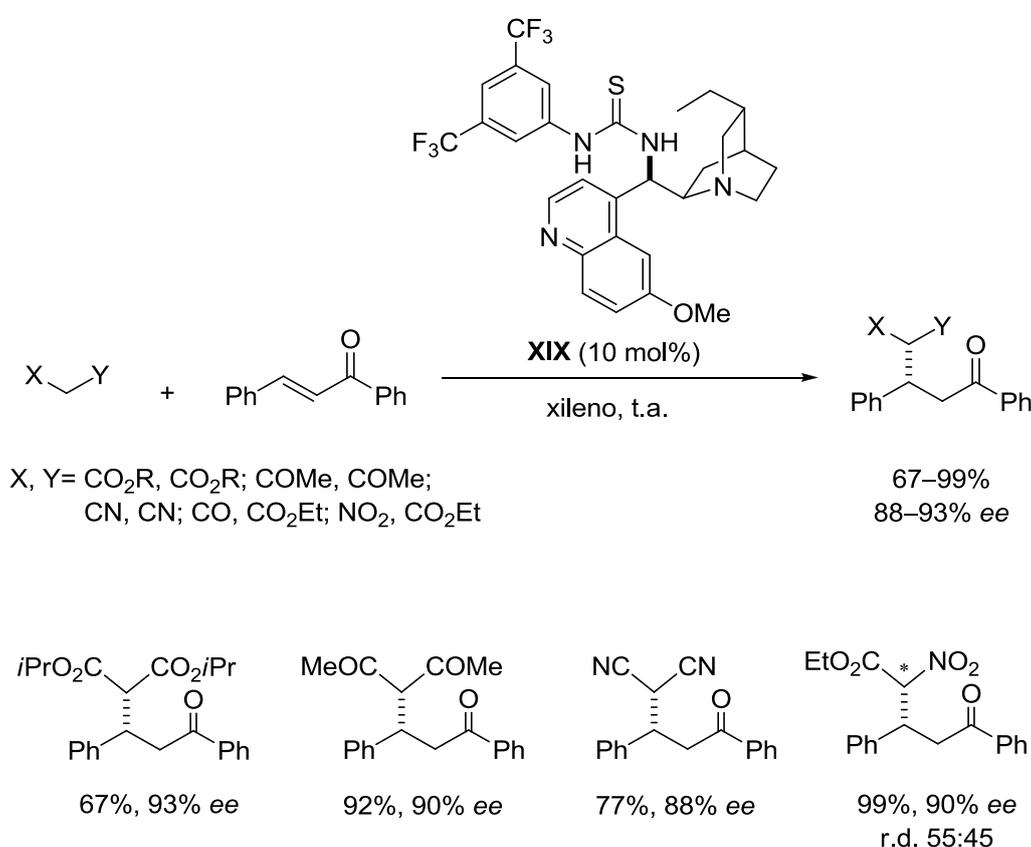


Figura 11. Aminas primarias quirales efectivas para la adición del malonatos a enonas.

¹³⁹ Y. -Q Yang, G. Zhao, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10888–10891.

¹⁴⁰ P. Li, S. Wen, F. Yu, Q. Liu, W. Li, Y. Wang, X. Liang, J. Ye, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 753–756.

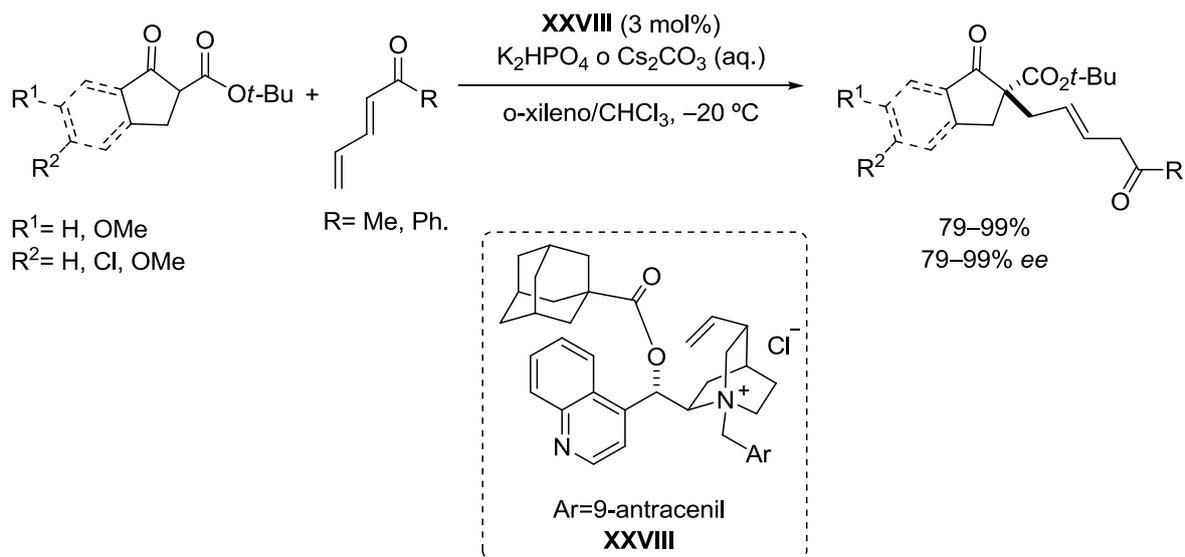
La adición de pronucleófilos dicarbonílicos a enonas también se ha efectuado empleando otras estrategias catalíticas. Concretamente, las bases de Brønsted bifuncionales **XVI** y **XVII** (Figura 9, pág. 55), empleadas como promotores de la reacción de Michael entre malonatos y nitroalquenos, resultaron altamente efectivas para efectuar la adición de β -cetoésteres a cetonas α,β -insaturadas^{128c-d,130a}. Coincidiendo cronológicamente con estos resultados, el grupo de Wang describió la adición de una gran variedad de pronucleófilos carbonados a la chalcona empleando el derivado de *Cinchona* **XIX** como catalizador bifuncional¹⁴¹ (Esquema 32).



Esquema 32. Adición de pronucleófilos carbonados a la chalcona promovida por **XIX** y algunos ejemplos.

¹⁴¹ J. Wang, H. Li, L. Zu, W. Jiang, H. Xie, W. Duan, W. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12652–12653.

La catálisis en transferencia de fase ha resultado igualmente efectiva en la reacción de Michael entre β -cetoésteres y cetonas α , β , γ , δ -insaturadas. La sal de amonio cuaternaria **XXVIII** produce los correspondientes aductos como único regioisómero con muy buenos rendimientos y estereoselectividades^{142,143} (Esquema 33).



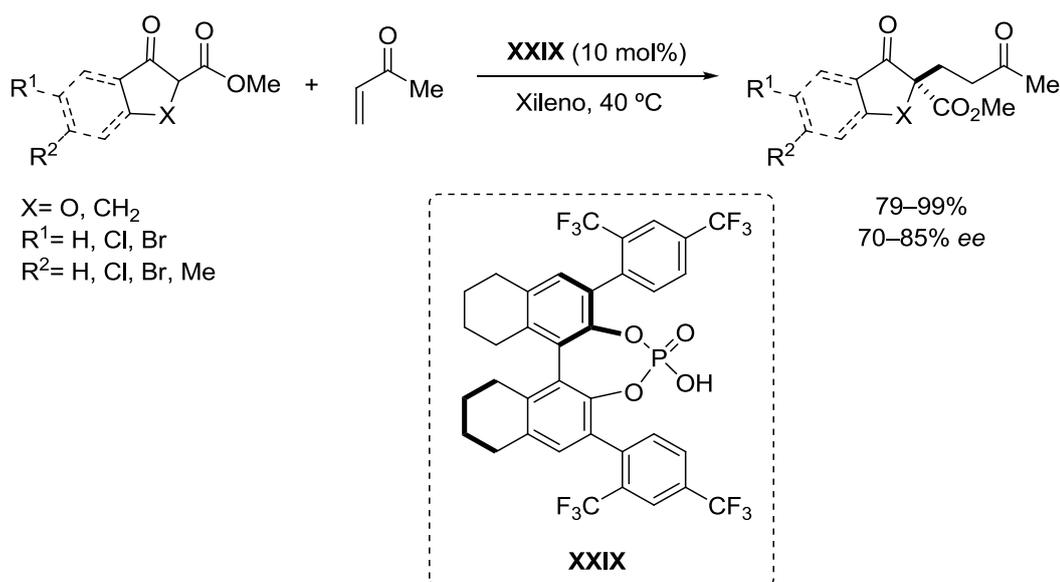
Esquema 33. Reacción de Michael entre β -cetoésteres y cetonas α , β , γ , δ -insaturadas en condiciones de transferencia de fase.

El único ejemplo descrito de catálisis ácida lo constituye la reacción de Michael entre β -cetoésteres y la metil vinil cetona promovida por el ácido fosfórico quiral **XXIX**¹⁴⁴ (Esquema 34).

¹⁴² L. Bernardi, J. López-Cantarero, B. Niess, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5772–5778.

¹⁴³ Esta metodología resultó igualmente efectiva al emplear cetonas como aceptores de Michael: P. Elsner, L. Bernardi, G. D. Salla, J. Overgaard, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4897–4905.

¹⁴⁴ T. Akiyama, T. Katoh, K. Mori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4226–4228.



Esquema 34. Reacción de Michael entre β -cetoésteres y la metil vinil cetona promovida por **XXIX**.

Las metodologías basadas en el empleo de compuestos 1,3-dicarbonílicos como dadores y aldehídos α,β -insaturados como aceptores de Michael han utilizado de forma casi exclusiva aminas secundarias quirales como catalizadores¹⁴⁵. En este contexto, el primer trabajo fue descrito por el grupo de Jørgensen empleando el catalizador **2a** para promover la reacción entre malonatos y enales. Este procedimiento, proporciona resultados similares a los obtenidos en la adición a enonas descrita en el Esquema 30 (pág. 58)¹⁴⁶. De forma paralela, diferentes autores describieron sistemas catalíticos similares para dicha transformación^{147,148} (Esquema 35). Un ejemplo a destacar lo constituye la reacción de Michael entre el malonato de dibencilo y aldehídos α,β -insaturados catalizada

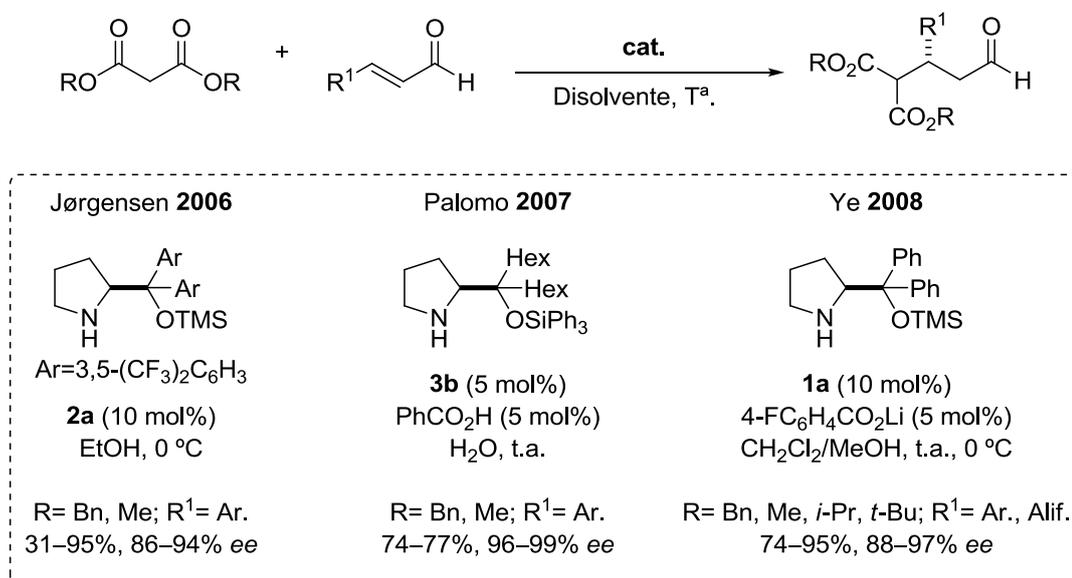
¹⁴⁵ Para la reacción de Michael entre β -cetoésteres y aldehídos α,β -insaturados promovida por bases de Brønsted bifuncionales, ver ref. 130b y 132b.

¹⁴⁶ S. Brandau, A. Landa, J. Franzén, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4305–4309.

¹⁴⁷ Para adiciones de malonatos a enales catalizados por derivados de prolinol silil éteres, ver: a) C. Palomo, A. Landa, A. Mielgo, M. Oiarbide, A. Puente, S. Vera, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8431–8435. b) A. Ma, S. Zhu, D. Ma, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3075–3077. c) Y. Wang, P. Li, X. Liang, J. Ye, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1383–1389. Reacción de Michael entre 1,3-dicetonas cíclicas y aldehídos α,β -insaturados catalizada por α,α -diarilsililprolinol éteres: d) P. T. Franke, B. Ritcher, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6317–6321. e) M. Rueping, E. Sugiono, E. Merino, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6329–6332. f) M. Rueping, E. Sugiono, E. Merino, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3046–3049.

¹⁴⁸ Revisiones generales de reacciones de Michel catalizadas por aminas secundarias derivadas del prolinol: a) C. Palomo, A. Mielgo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7876–7880. b) A. Mielgo, C. Palomo, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 922–948. c) A. Lattanzi, *Chem. Commun.* **2009**, 1452–1463.

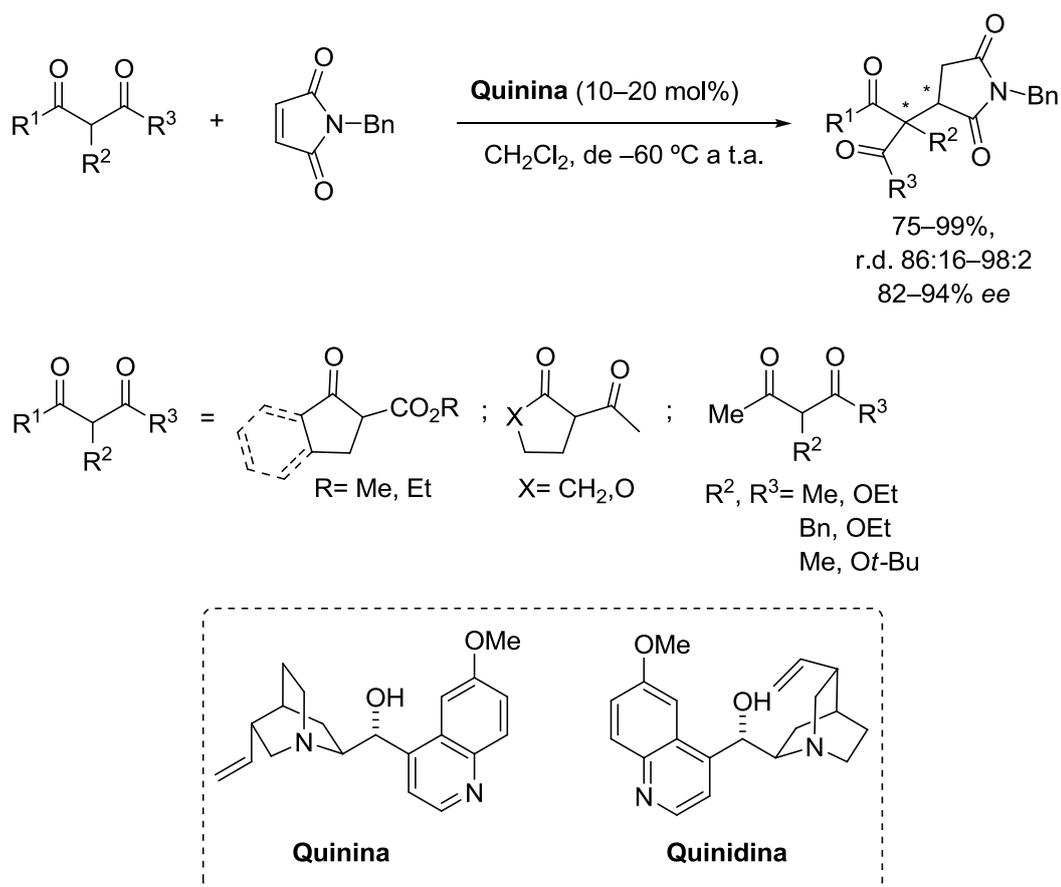
por **3b**, que porta cadenas hidrofóbicas y permite efectuar la reacción en agua^{147a} (Esquema 35). En las mismas condiciones de reacción el catalizador **2a** es completamente inefectivo.



Esquema 35. Reacción de Michael entre malonatos y enales promovida por los derivados de prolinol silil éteres **2a**, **3b** y **1a**.

En comparación, se han descrito pocos procedimientos organocatalíticos para la reacción de Michael entre compuestos 1,3-dicarbonílicos y aceptores diferentes a los expuestos (nitroalquenos, enonas y enales). Un ejemplo destacable, lo constituye la adición de compuestos 1,3-dicarbonílicos a maleimidias promovida por quinina y quinidina, alcaloides de *Cinchona* comerciales y relativamente baratos¹⁴⁹. Esta metodología permite la obtención de productos altamente funcionalizados con dos centros estereogénicos contiguos, con rendimientos químicos que oscilan de moderados a excelentes y con elevado control diastereomérico y enantiomérico (Esquema 36).

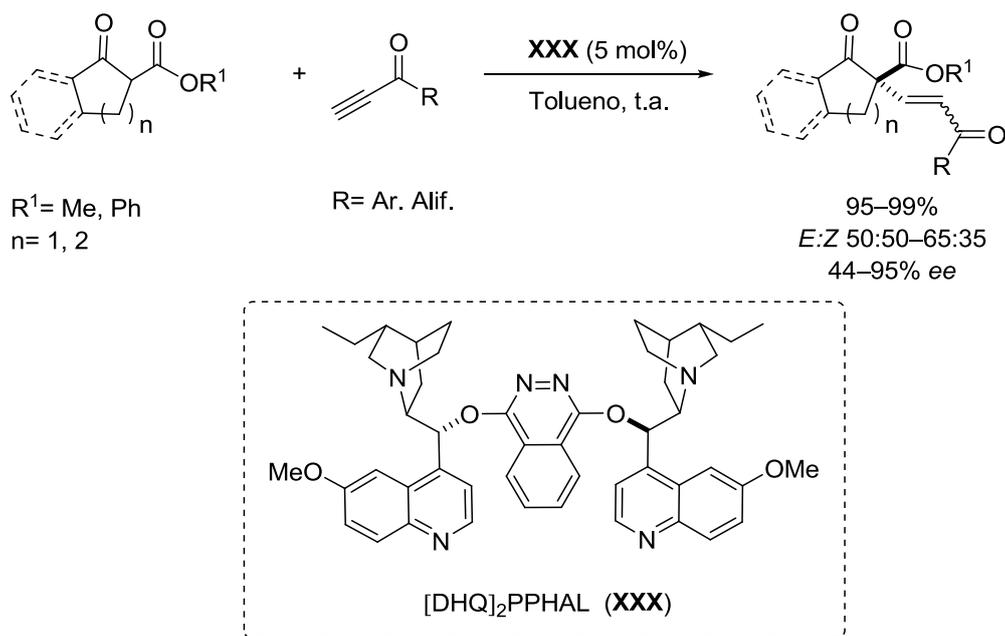
¹⁴⁹ G. Bartoli, M. Bosco, A. Carlone, A. Cavalli, M. Locatelli, A. Mazzanti, P. Ricci, P. Sambri, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4966–4970.



Esquema 36. Adición de compuestos 1,3-dicarbonílicos a maleimidas catalizada por quinina y quinidina.

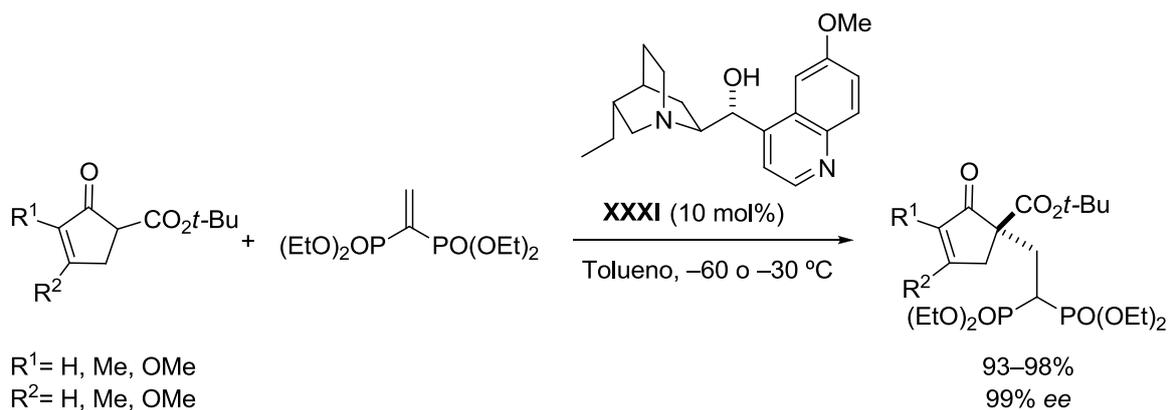
Otro ejemplo representativo lo constituye la adición de β -dicetonas cíclicas a inonas catalizada por el derivado dimérico de la hidroquinina **XXX**, al generar fragmentos alquénlicos altamente funcionalizados con elevados rendimientos químicos y excelentes enantioselectividades para la mayoría de los ejemplos descritos¹⁵⁰ (Esquema 37).

¹⁵⁰ M. Bella, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5672–5673.



Esquema 37. Adición de β -dicetonas cíclicas a inonas catalizada por **XXX**.

También se ha descrito la reacción organocatalítica y asimétrica entre compuestos 1,3-dicarbonílicos y bisfosfonatos vinílicos catalizada por el derivado hidrogenado de la quinina **XXXI**¹⁵¹. La metodología resultó general para una gran variedad de dadores, incluyendo por primera vez el empleo de derivados de 5-*terc*-butiloxycarbonil ciclopentenonas (Esquema 38).



Esquema 38. Adición de compuestos 1,3-dicarbonílicos a bisfosfonatos vinílicos catalizada por **XXXI**.

¹⁵¹ M. Capuzzi, D. Perdicchia, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 128–135.

En los últimos años también se han descrito reacciones de Michael efectivas empleando pronucleófilos como el malononitrilo^{130c,141,152}, α -cianoésteres^{130,131,153}, derivados de metilenmalononitrilos¹⁵⁴, bisulfonas¹⁵⁵ e incluso fluoro derivados¹⁵⁶ con una gran variedad de aceptores.

- **Nitroderivados como dadores de Michael**

En los últimos años, la optimización de metodologías asimétricas dirigidas a la obtención de moléculas orgánicas complejas ha adquirido una gran importancia. Las reacciones de Michael entre nitroalcanos y alquenos deficientes de electrones¹⁵⁷ son ejemplo de ello, ya que los productos obtenidos, portadores del grupo nitro en la posición gamma, pueden constituir fragmentos sintéticos presentes en moléculas orgánicas tales como alcaloides¹⁵⁸, aminoácidos¹⁵⁹, antibióticos¹⁶⁰, etc... o ser precursores de moléculas orgánicas más complejas.

¹⁵² Adición organocatalítica de malononitrilo a imidas α,β -insaturadas: Y. Hoashi, T. Okino, Y. Takemoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4032–4035.

¹⁵³ Adición organocatalítica de 2-cianoacetato a imidas α,β -insaturadas: T. Inokuma, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9413–9419.

¹⁵⁴ Reacción de Michael viníloga organocatalítica de derivados de metilenmalononitrilos a enales: a) J. -G. Xie, L. Yue, D. Xue, X. -L. Ma, Y. -C. Chen, Y. Wu, J. Zhu, J. -G. Deng, *Chem. Commun.* **2006**, 1563–1565. A enonas: b) J. -W. Xie, W. Chen, R. Li, M. Zeng, W. Du, L. Yue, Y. -C. Chen, Y. Wu, J. Zhu, J. -G. Deng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 389–392. A nitroalquenos: c) L. Jiang, H. -T. Zheng, T. -Y. Liu, L. Yue, Y. -C. Chen, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 5123–5128. A maleimidias: d) J. Lu, W. -J. Zhou, F. Liu, T. -P. Loh, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1796–1800.

¹⁵⁵ Reacción de Michael organocatalítica entre bisulfonas y enales: a) J. L. García Ruano, V. Marcos, J. Alemán, *Chem. Commun.* **2009**, 4435–4437. b) A. -N. Alba, X. Companyó, A. Moyano, R. Rios, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11095–11099. c) A. Landa, A. Puente, J. I. Santos, S. Vera, M. Oiarbide, C. Palomo, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11954–11962.

¹⁵⁶ Reacción de Michael enantioselectiva entre 1-fluoro bis(fenilsulfonil)metano y enonas: a) T. Furukawa, N. Shibata, S. Mizuta, S. Nakamura, T. Toru, M. Shiro, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8051–8054. Empleando enales como aceptores: b) A. -N. Alba, X. Companyó, A. Moyano, R. Rios, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7035–7038.

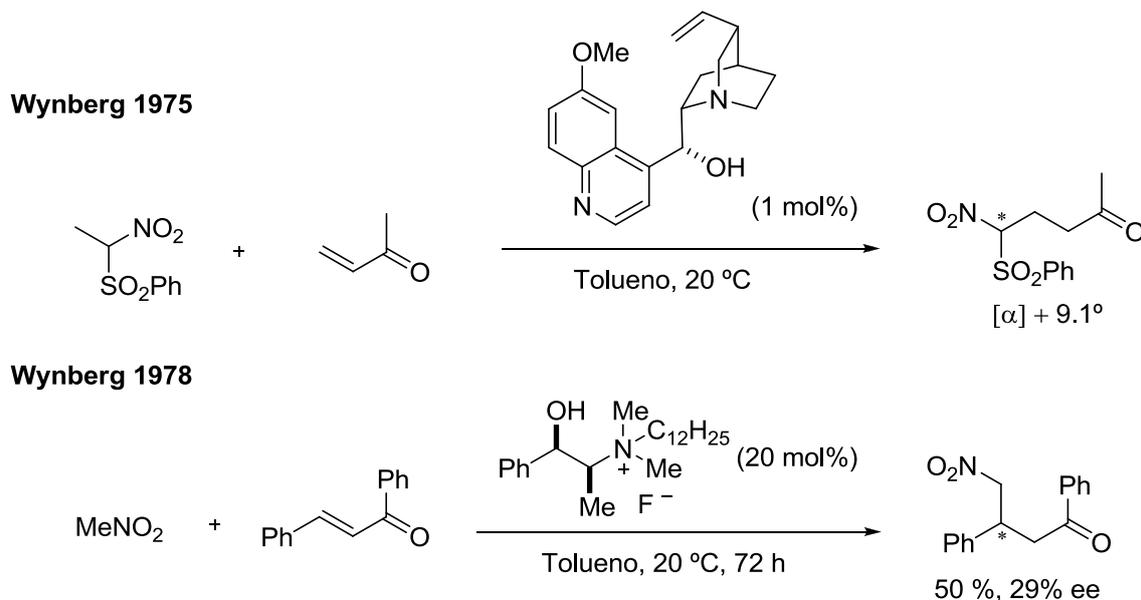
¹⁵⁷ Revisión general sobre reacciones de Michael entre nitroalcanos y alquenos deficientes de electrones: a) R. Ballini, G. Bosica, D. Fiorini, A. Palmieri, M. Petrini, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 933–971. Revisión de reacciones organocatalíticas y asimétricas que emplean nitroderivados: b) L. S. Aitken, N. R. Arezki, A. Dell'Isola, A. J. A. Cobb, *Synthesis* **2013**, *45*, 2627–2648.

¹⁵⁸ a) S. Ikeda, M. Shibuya, N. Kanoh, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1833–1836. b) W. Zou, K. Vembaiyan, M. Bhasin, D. T. Williams, *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 2144–2150. c) S. V. Pansare, R. Lingampally, R. L. Kirby, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 556–559.

¹⁵⁹ a) H. Ma, K. Liu, F. -G. Zhang, C. -L. Zhu, J. Nie, J. -A. Ma, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1402–1409. b) A. Nakamura, S. Lectard, D. Hashizume, Y. Hamashima, M. Sadeoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4036–4037.

¹⁶⁰ O. Andrey, A. Vidonne, A. Alexakis, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7901–7904.

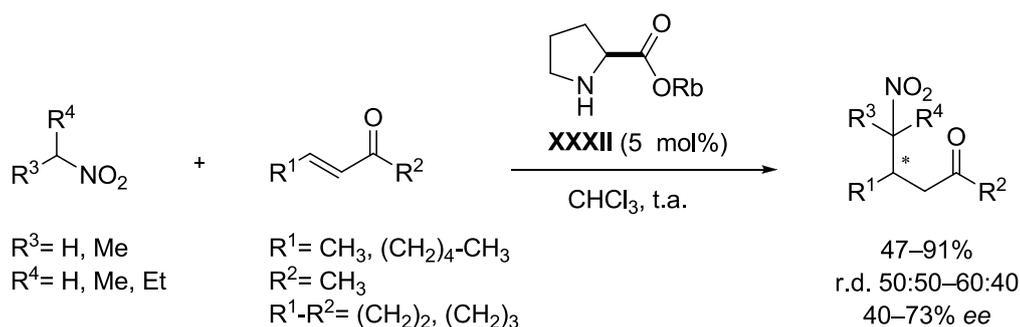
Los primeros ejemplos organocatalíticos de la adición de nitroalcanos a compuestos carbonílicos α,β -insaturados (metil vinil cetona y chalconas) fueron descritos por el grupo de Wynberg^{88,89a} a mediados de los años 70. No obstante, apenas se observó inducción asimétrica para dichas transformaciones (Esquema 39).



Esquema 39. Primeras reacciones de Michael organocatalíticas y asimétricas empleando nitroalcanos como dadores.

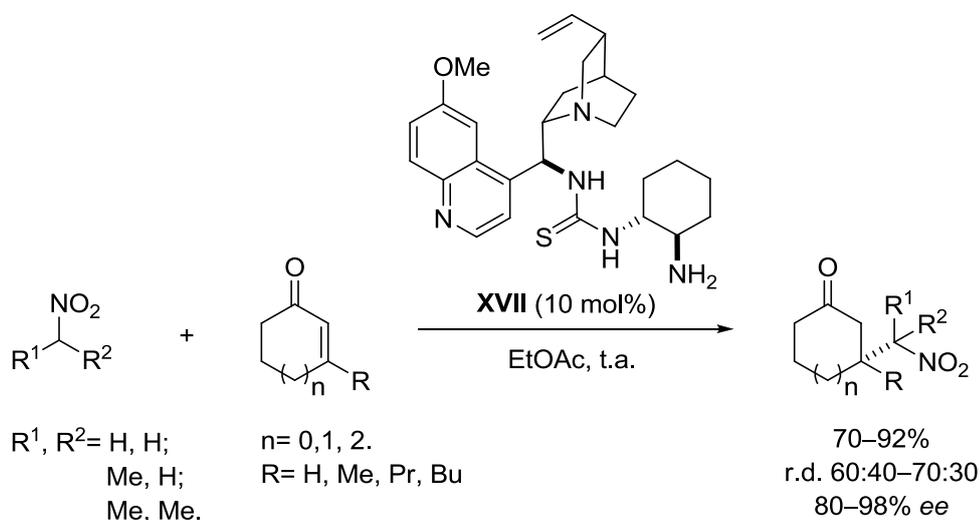
Los primeros resultados algo más satisfactorios en lo que respecta a la adición de nitroalcanos a cetonas α,β -insaturadas aparecieron a mediados de los 90. El grupo de Yamaguchi describió la adición de nitroalcanos a enonas cíclicas y acíclicas promovida por una sal de rubidio derivada de la prolina (**XXXII**)¹⁶¹ (Esquema 40).

¹⁶¹ a) M. Yamaguchi, T. Shiraishi, Y. Igarashi, M. Hirama, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8233–8236. b) M. Yamaguchi, Y. Igarashi, R. S. Reddy, T. Shiraishi, M. Hirama, *Tetrahedron* **1997**, 53, 11223–11236.



Esquema 40. Adición de nitroalcanos a enonas cíclicas y acíclicas promovida por **XXXII**.

También, se describieron metodologías similares empleando como catalizadores diferentes aminas secundarias quirales, con las que el grado de enantiocontrol aportado fue moderado¹⁶². Estos resultados se han podido mejorar con la amina primaria bifuncional **XVII**, que promueve la adición organocatalítica de nitroalcanos a enonas cíclicas proporcionando los aductos de adición con buenos rendimientos, elevadas enantioselectividades y moderadas diastereoselectividades¹⁶³ (Esquema 41).

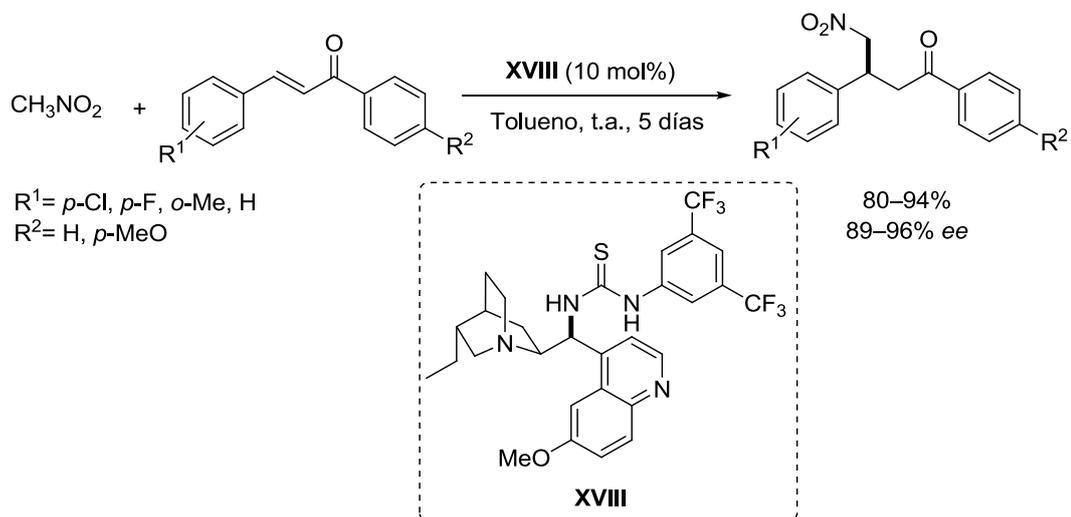


Esquema 41. Adición de nitroalcanos a enonas cíclicas promovida por **XVII**.

¹⁶² Adición organocatalítica de nitroalcanos a: enonas cíclicas a) S. Hanessian, V. Pham, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2975–2978. b) S. Hanessian, Z. Shao, J. S. Warriar, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4787–4790. Enonas: c) N. Halland, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8331–8338. d) A. Prieto, N. Halland, K. A. Jørgensen, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3897–3900. e) C. E. T. Mitchell, S. E. Brenner, S. V. Ley, *Chem. Commun.* **2005**, 5346–5348.

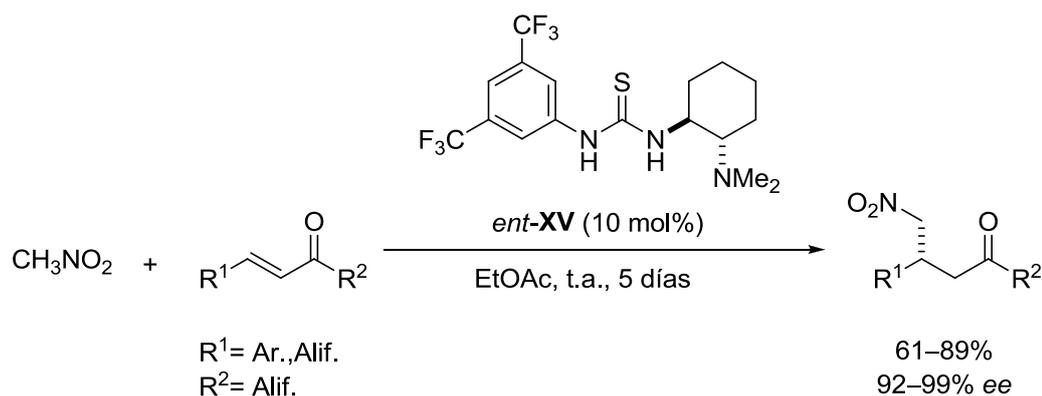
¹⁶³ P. Li, Y. Wang, J. Ye, *Chem. Commun.* **2008**, 3302–3304.

El grupo de Soós demostró la eficacia de la catálisis bifuncional al emplear la tiourea **XVIII** en la reacción de Michael enantioselectiva entre el nitrometano y chalconas¹⁶⁴ (Esquema 42).



Esquema 42. Adición de nitrometano a chalconas promovida por **XVIII**.

En un estudio más reciente y similar a la anterior, el grupo de Wang describió la reacción de Michael enantioselectiva entre el nitrometano y cetonas α,β -insaturadas promovida por la tiourea *ent*-**XV**¹⁶⁵ (Esquema 43).

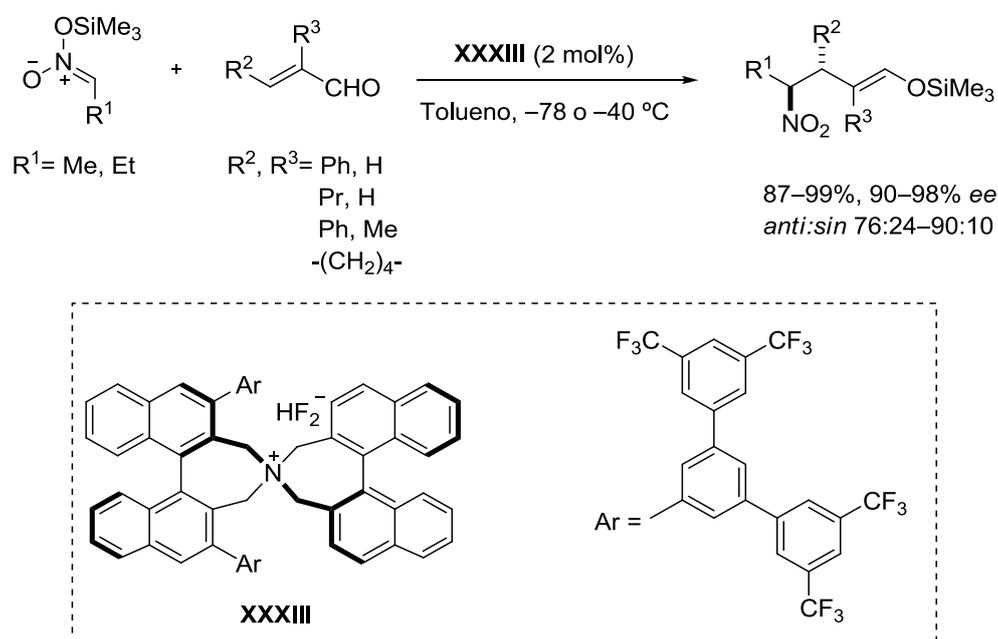


Esquema 43. Adición de nitrometano a cetonas α,β -insaturadas promovida por *ent*-**XV**.

¹⁶⁴ B. Vakulya, S. Varga, A. Csámpai, T. Soós, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967–1969.

¹⁶⁵ K. Mei, M. Jin, S. Zhang, P. Li, W. Liu, X. Chen, F. Xue, W. Duan, W. Wang, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2864–2867.

Las metodologías basadas en el empleo de aldehídos α,β -insaturados como aceptores de Michael son más recientes. En el año 2003, el grupo de Maruoka demostró que la sal de amonio quiral **XXXIII** promueve la reacción de Michael entre nitronatos de sililo y aldehídos α,β -insaturados con valores de enantioselectividad excelentes¹⁶⁶ (Esquema 44). El mismo grupo extendió dicha metodología a otros aceptores tales como nitroalquenos¹⁶⁷ o alquiliden malonatos¹⁶⁸.



Esquema 44. Adición de nitronatos de sililo a aldehídos α,β -insaturados promovida por **XXXIII**.

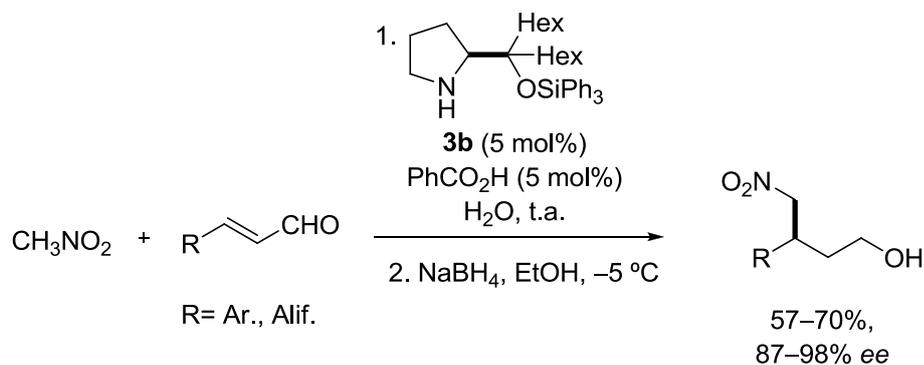
Tras este primer ejemplo, el desarrollo de sistemas eficaces, en términos de control estereoquímico, no se produjo hasta el año 2007. Por lo general, la activación vía ion iminio mediante el empleo de aminas secundarias quirales ha sido la metodología que ha aportado los mejores resultados para la reacción de Michael entre nitroalcanos y aldehídos α,β -insaturados. En este contexto, el primer protocolo organocatalítico y asimétrico fue descrito por nuestro grupo de trabajo utilizando el catalizador **3b**

¹⁶⁶ T. Ooi, K. Doda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9022–9023.

¹⁶⁷ T. Ooi, S. Takada, K. Doda, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7606–7608.

¹⁶⁸ T. Ooi, S. Fujioka, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11790–11791.

mencionado anteriormente. Este catalizador, que incorpora cadenas lineales hidrofóbicas en su estructura, permite efectuar la reacción de adición de nitrometano a aldehídos α,β -insaturados utilizando agua como disolvente de reacción, con buenos rendimientos y excelentes excesos enantioméricos^{147a} (Esquema 45).



Esquema 45. Reacción de Michael entre nitrometano y aldehídos α,β -insaturados catalizada por **3b**.

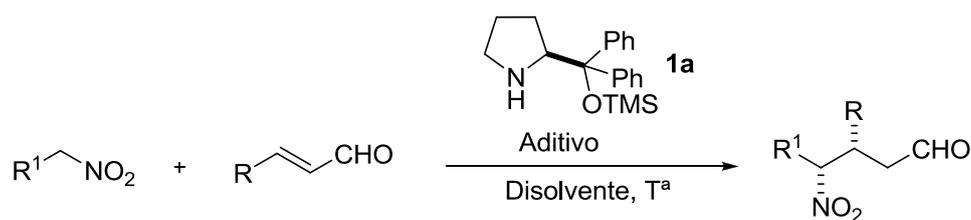
Prácticamente de forma paralela, los grupos de Hayashi¹⁶⁹, Wang¹⁷⁰ y Ye¹⁷¹, demostraron la efectividad de **1a** en combinación con un aditivo para promover la reacción de Michael entre nitroalcanos y aldehídos α,β -insaturados con muy buenas enantioselectividades y diastereoselectividades bajas¹⁷² (Esquema 46).

¹⁶⁹ H. Gotoh, H. Ishikawa, Y. Hayashi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5307–5309.

¹⁷⁰ L. Zu, H. Xie, H. Li, J. Wang, W. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2660–2664.

¹⁷¹ Y. Wang, P. Li, X. Liang, T. Y. Zhang, J. Ye, *Chem. Commun.* **2008**, *10*, 1232–1234.

¹⁷² Para otro ejemplo de la adición de nitrometano a aldehídos α,β -insaturados empleando como catalizador un derivado de imidazolidinona, ver: L. Hojabri, A. Hartikka, F. M. Moghaddam, P.I. Arvidsson, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 740–748.



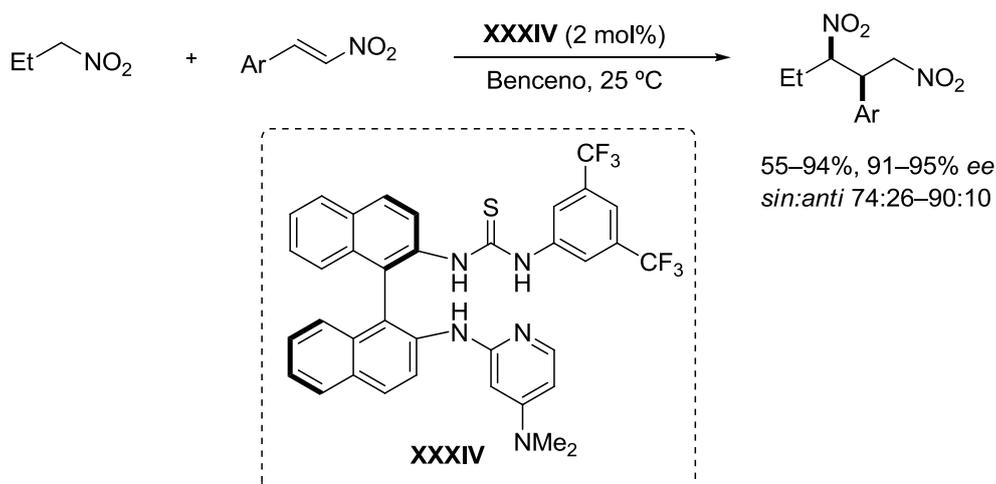
Hayashi 2007	Wang 2007	Ye 2008
1a (10 mol%) PhCO ₂ H (20 mol%) MeOH, t.a.	1a (20 mol%) PhCO ₂ H (20 mol%) EtOH, 0 °C	1a (2–10 mol%) LiOAc (10mol%) CH ₂ Cl ₂ / MeOH, t.a.
R= Alif., Ar.; R ¹ = H, Me 53–94%, 90–95% ee r.d. 50:50	R= Ar.; R ¹ = H, Me, Et 70–90%, 87–99% ee r.d. 55:45–75:25	R= Alif., Ar.; R ¹ = H, Me 61–74%, 81–96% ee r.d. 75:25

Esquema 46. Reacción de Michael entre nitroalcanos y aldehídos α,β -insaturados catalizada por **1a**.

En contraste con el número de procedimientos organocatalíticos descritos para la reacción de Michael entre nitroalcanos y compuestos carbonílicos α,β -insaturados, la adición conjugada de nitroalcanos a nitroalquenos ha sido escasamente explorada. Probablemente, debido a la facilidad con la que los nitroalcanos obtenidos como productos reaccionan con los nitroalquenos de partida¹⁷³. No obstante, el catalizador bifuncional **XXXIV** desarrollado por el grupo de Wulff, promueve la reacción de Michael entre el nitropropano y nitroalquenos aromáticos, generando los productos de adición con buenos rendimientos, excelentes excesos enantioméricos y moderadas diastereoselectividades¹⁷⁴ (Esquema 47).

¹⁷³ Para un precedente organocatalítico racémico, ver: a) A. Solomonovici, S. Blumberg, *Tetrahedron* **1966**, *22*, 2505–2509. El primer precedente organocatalítico y asimétrico de la adición de 2-nitropropano a nitroestireno catalizado por un derivado de *Cinchona* transcurre con bajo control estereoquímico, para más información ver: b) J. Wang, H. Li, L. Zu, W. Jiang, W. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2047–2059.

¹⁷⁴ a) C. Rabalakos, W. D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13524–3525. Para una aproximación similar promovida por una tiourea bifuncional, ver: b) X. -Q. Dong, H. -L. Teng, C. -J. Wang, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1265–1268. Para una versión diastereoselectiva racémica, ver: c) C. Rabalakos, W. D. Wulff, *Synlett* **2008**, 2826–2830.



Esquema 47. Adición de nitropropano a nitroalquenos aromáticos promovida por XXXIV.

Más recientemente, coincidiendo cronológicamente con el desarrollo de nuestro trabajo, se han descrito sistemas organocatalíticos que han permitido efectuar principalmente la adición de nitroalcanos lineales a otros aceptores de Michael tales como, *N*-acil pirroles¹⁷⁵, 4-oxo-enoatos¹⁷⁶ o vinil sulfonas¹⁷⁷ (Figura 12a, b y c, respectivamente), empleando como catalizadores tioureas bifuncionales derivadas de *Cinchonas*. También ha sido posible adicionar nitrometano a 5-estiril-3-metil-4-nitrooxazoles¹⁷⁸ (Figura 12d) en condiciones de transferencia de fase empleando como catalizador una sal de amonio derivada de la cinconidina.

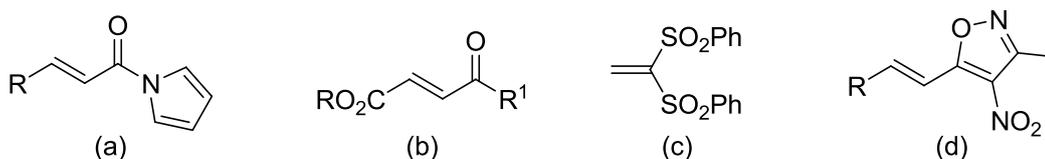


Figura 12. Aceptores de Michael empleados en la adición de nitroalcanos.

Como se puede observar, en todos los ejemplos citados, la adición de nitroalcanos se limita, por lo general, al empleo de nitroalcanos lineales de cadena corta. Al inicio de

¹⁷⁵ B. Vakulya, S. Varga, T. Soós, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3475–3480.

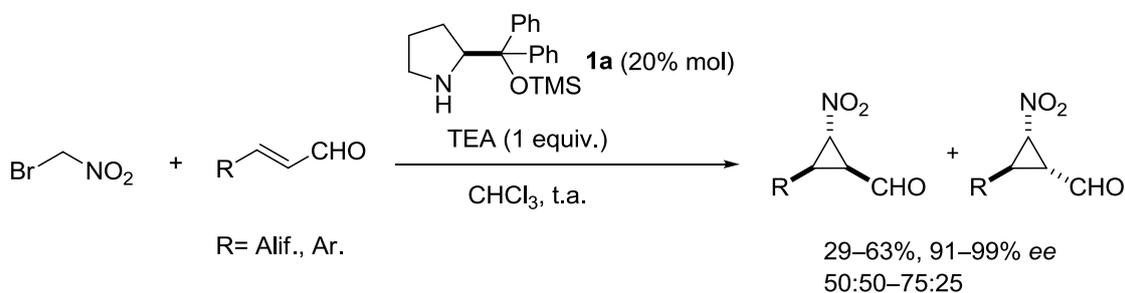
¹⁷⁶ H. -H. Lu, X. -F. Wang, C. -J. Yao, J. -M. Zhang, H. Wu, W. -J. Xiao, *Chem. Commun.* **2009**, 4251–4253.

¹⁷⁷ Q. Zhu, Y. Lu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1721–1724.

¹⁷⁸ A. Baschieri, L. Bernardi, A. Ricci, S. Suresh, M. F. A. Adamo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9342–9345.

esta Tesis Doctoral, se había descrito un número muy limitado de procedimientos para la adición de nitroalcanos funcionalizados a cetonas α,β -insaturadas^{141,162a-b,179}, por lo general, ejemplos aislados que transcurren con bajo control estereoquímico, y ningún procedimiento organocatalítico y asimétrico de la reacción de Michael entre nitroalcanos funcionalizados y enales¹⁸⁰.

El primer ejemplo organocatalítico y asimétrico de la adición de Michael de nitroalcanos funcionalizados a enales fue publicado en el año 2008 por el grupo de Córdoba¹⁸¹, utilizando el catalizador **1a** y trietilamina (Esquema 48).



Esquema 48. Reacción de nitrociclopropanación organocatalítica y enantioselectiva catalizada por **1a**.

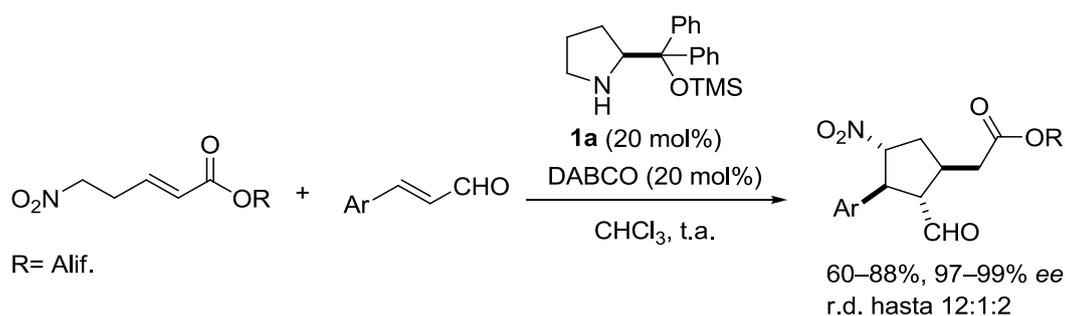
Este sistema catalítico, también resultó efectivo en la adición de nitroésteres α,β -insaturados a enales aromáticos promoviendo una reacción tipo dominó. La reacción de Michael intermolecular seguida de una reacción de Michael intramolecular, proporciona ciclopentanos altamente funcionalizados con cuatro nuevos centros estereogénicos¹⁸². Los rendimientos y excesos enantioméricos obtenidos para el aducto mayoritario son muy buenos, si bien las relaciones diastereoméricas son variables (Esquema 49).

¹⁷⁹ a) T. Ooi, S. Takada, S. Fujioka, K. Maruoka, *Org. Lett.* **2005**, 23, 5143–5146. b) B. R. Linton, M. H. Reutershan, C. M. Aderman, E. A. Richardson, K. R. Brownell, C. W. Ashley, C. A. Evans, S. J. Miller, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1993–1997.

¹⁸⁰ Para una revisión de métodos racémicos: a) E. Keller, B. L. Feringa, *Synlett* **1997**, 842–844. b) S. Miranda, P. López-Alvarado, G. Giorgi, J. Rodríguez, C. Avedaño, J. C. Menendez, *Synlett* **2003**, 2159–2162.

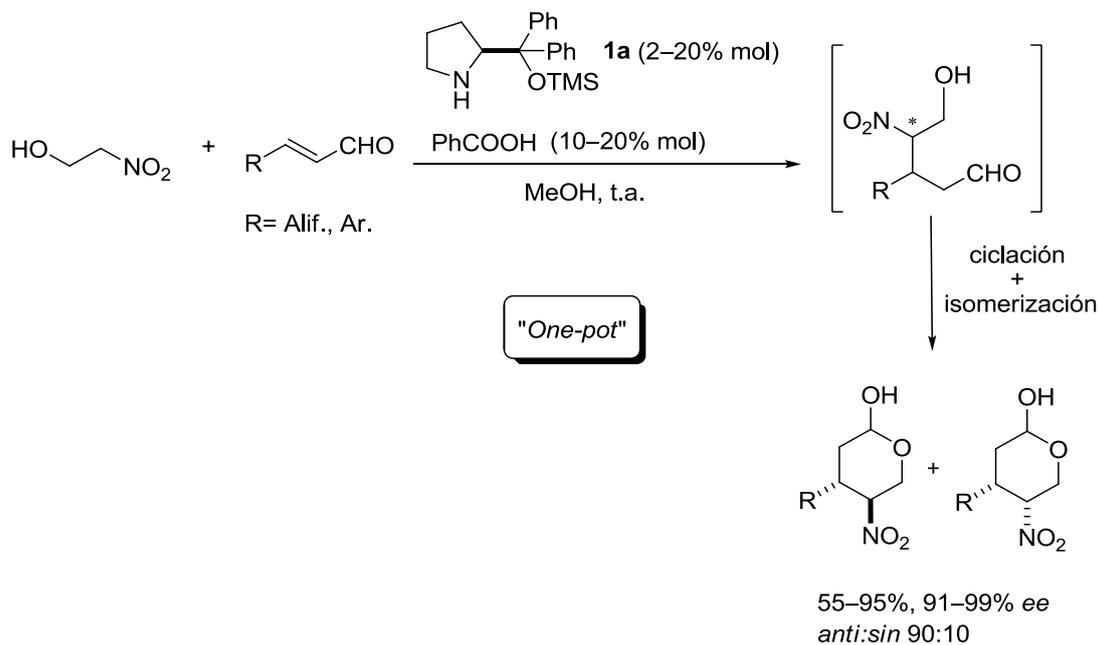
¹⁸¹ J. Vesely, G.-L. Zhao, A. Bartoszewicz, A. Córdoba, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4209–4212.

¹⁸² G. L. Zhao, I. Ibrahim, P. Dziedzic, J. Sun, C. Bonneau, A. Córdoba, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 10007–10011.



Esquema 49. Síntesis estereoselectiva de ciclopentanos altamente funcionalizados promovida por **1a**.

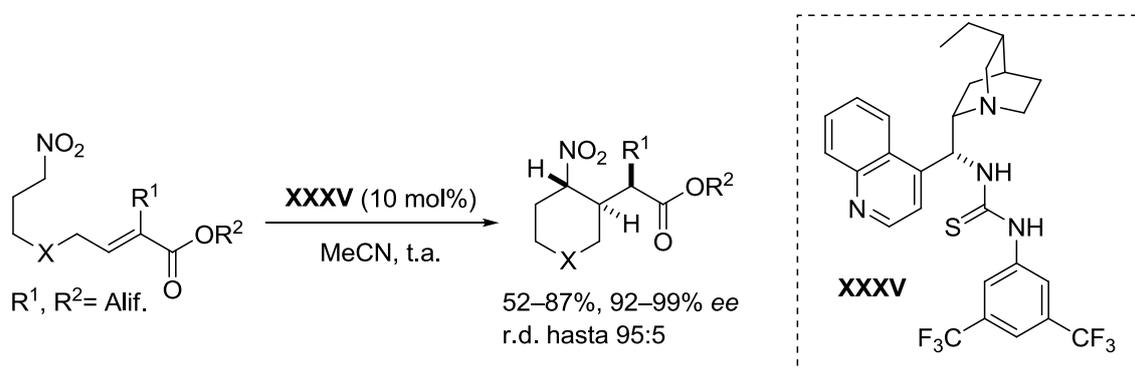
Por otro lado, el grupo de Hayashi, basándose en el sistema catalítico descrito para la adición de nitrometano a enales, describió la síntesis asimétrica de tetrahidro-2*H*-piran-2-ol-3,4-disustituidos, a partir de 2-nitroetanol. Las etapas de adición y ciclación se llevaron a cabo “one-pot” generando los productos con excelentes excesos enantioméricos y una relación diastereomérica *anti:sin* de 90: 10¹⁸³ (Esquema 50).



Esquema 50. Síntesis estereoselectiva de tetrahidro-2*H*-piran-2-ol-3,4-disustituidas promovida por **1a**.

¹⁸³ H. Gotoh, D. Okamura, H. Ishikawa, Y. Hayashi, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 4056–4059.

De forma paralela a estos trabajos, en las que se emplean aminas secundarias quirales como catalizadores, el grupo de Cobb describió el primer ejemplo catalítico de la reacción de Michael entre nitroalcanos y ésteres α,β -insaturados promovida por la tiourea bifuncional **XXXV**. Esta reacción de Michael intramolecular genera hasta tres centros estereogénicos contiguos en una sola etapa sintética proporcionando los aductos con rendimientos moderados, excelentes excesos enantioméricos y variables diastereoselectividades¹⁸⁴ (Esquema 51).



Esquema 51. Reacción de Michael intramolecular, asimétrica y organocatalítica.

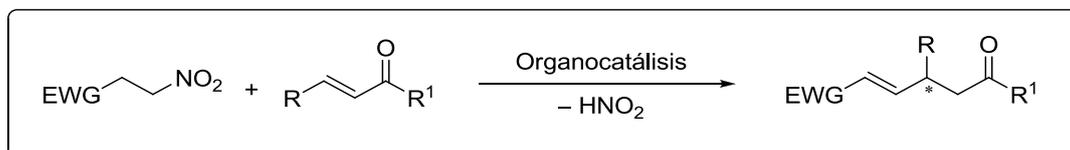
2.2. Planteamiento y objetivos

Dado que al inicio de esta Tesis apenas se habían utilizado nitroalcanos funcionalizados en reacciones de Michael, nuestro interés se centró en el estudio de 2-nitroetil sulfonas y 3-nitropropionatos como pronucleófilos en este tipo de reacciones.

Como se ha comentado anteriormente, la adición conjugada de nitroalcanos funcionalizados con grupos atractores de electrones en posición beta a olefinas activadas se puede producir en presencia de base para dar lugar, tras la eliminación de ácido nitroso, a compuestos α,β -insaturados γ -sustituídos⁶² (Esquema 52). Teniendo en cuenta los precedentes y las limitaciones existentes en el área, se planteó como objetivo principal de esta Tesis Doctoral, la optimización de la reacción de Michael entre β -nitroetil derivados y compuestos carbonílicos α,β -insaturados empleando catalizadores orgánicos

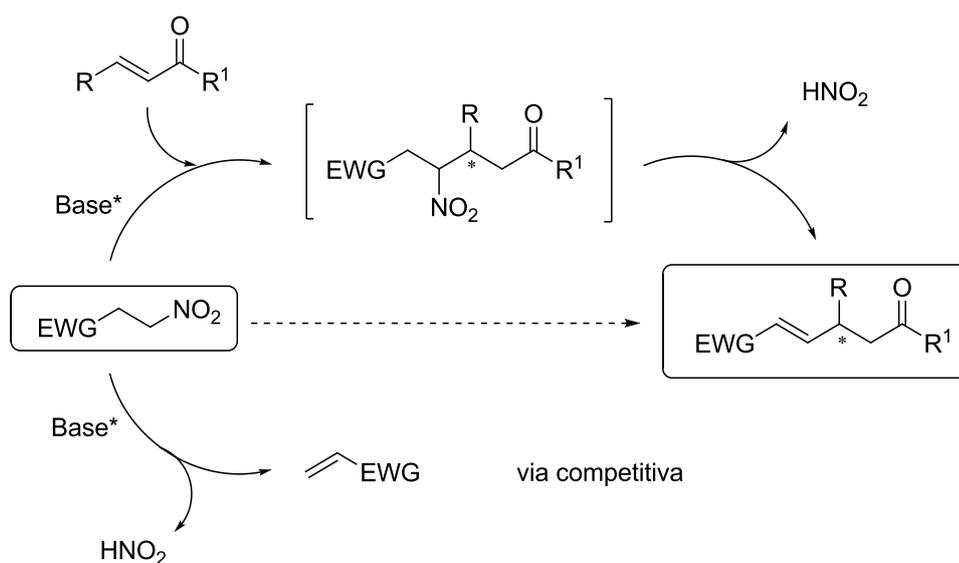
¹⁸⁴ W. J. Nodes, D. R. Nutt, A. M. Chippindale, A. J. A. Cobb, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16016–16017.

quirales para obtener de forma directa compuestos α,β -insaturados γ -sustituidos enantioméricamente puros.



Esquema 52. Objetivo general.

El mayor inconveniente a solventar es la tendencia que presentan este tipo de nitroalcanos a eliminar ácido nitroso, por lo que la base empleada tendría que favorecer la reacción de adición (formación del enlace carbono-carbono) frente a la eliminación de ácido nitroso en el reactivo de partida (Esquema 53).

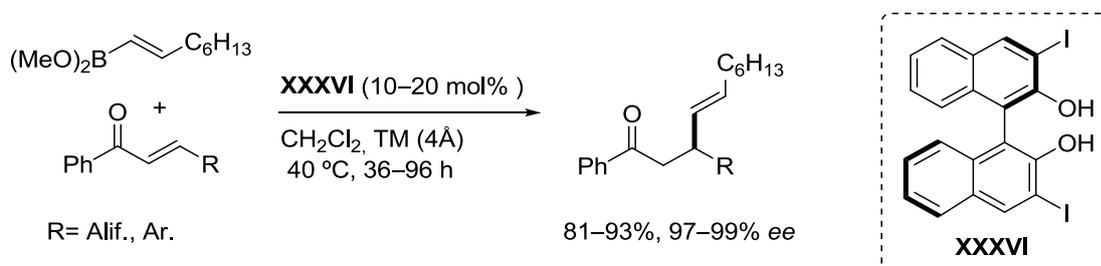


Esquema 53. Estrategia para la obtención de compuestos carbonílicos α,β -insaturados- γ -sustituidos.

Los compuestos obtenidos constituirían los productos formales de la reacción de alquenilación de compuestos carbonílicos α,β -insaturados, por lo que esta transformación podría constituir una alternativa al uso de reactivos metálicos tradicionalmente empleados en su síntesis^{185,186}. La primera metodología de β -alquenilación de enonas

¹⁸⁵ Alquenilación estereoselectiva de enonas empleando metales de transición: a) Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579–5580. b) S. Oi, A. Taira, Y. Honma, Y. Inoue, *Org. Lett.* **2003**, *5*,

asimétrica y catalítica en ausencia de metales de transición se publicó en el año 2007 por el grupo de Chong, empleando boronatos de dimetilo y cantidades catalíticas de un derivado del binaftol como catalizador^{187,188} (Esquema 54).



Esquema 54. Primer ejemplo de β -alquenilación de enonas asimétrica y catalítica en ausencia de metales de transición.

Comparativamente, la alquenilación de aldehídos α,β -insaturados empleando catálisis metálica, ha sido menos estudiada¹⁸⁹, y únicamente se han descrito dos metodologías organocatalíticas y asimétricas para la β -alquenilación de enales.

En el año 2007 el grupo de McMillan describió la reacción entre el crotonaldehído y diferentes sales potásicas de alquenil trifluoroborato catalizado por la imidazolidinona **XXXVII**. La reacción transcurre a baja temperatura y proporciona los correspondientes aductos con muy buenos rendimientos y enantioselectividades¹⁹⁰ (Esquema 55).

97–99. c) Y. Lee, K. Akiyama, G. G. Gillingham, M. K. Brown, A. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 446–447. d) C. Hawner, K. Li, V. Cirriez, A. Alexakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8211–8214.

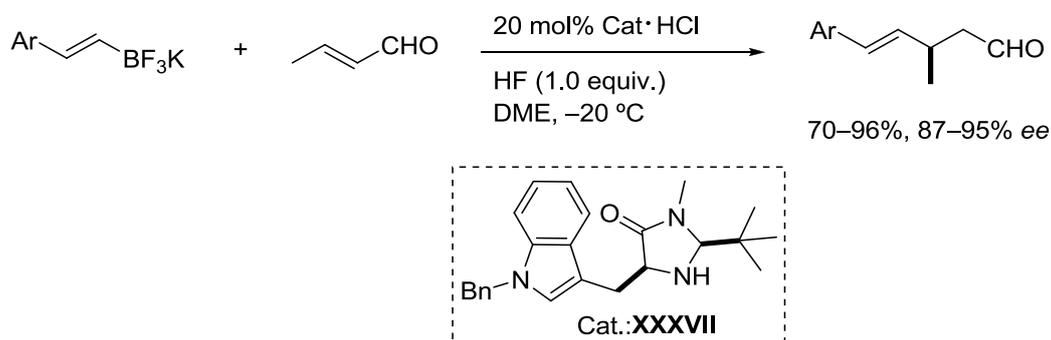
¹⁸⁶ Alquenilación estereoselectiva de enonas empleando metales: a) Y. Kwak, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3385–3388. b) T. Nishimura, X. -X. Guo, N. Uchiyama, T. Katoh, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1576–1577. Para la adición de alquenilboronatos: c) T. R. Wu, J. M. Chong, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3244–3245.

¹⁸⁷ a) T. R. Wu, J. M. Chong, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4908–4909. Para estudios teóricos de la reacción, ver: b) R. S. Paton, J. M. Goodman, S. C. Pellegrinet, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5078–5089. Para una aproximación similar empleando otro organocatalizador, ver: c) T. Inokuma, K. Takasu, T. Sakaeda, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2425–2428.

¹⁸⁸ Para β -alquenilación de enonas catalizada por **XXXVI**, ver: T. R. Wu, J. M. Chong, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3244–3245.

¹⁸⁹ Para β -alquenilación diastereoselectiva de enales, ver: a) J. A. Marshall, J. A. Jablonowski, L. M. Elliot, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2662–2663. b) J. A. Marshall, L. M. Elliot, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4611–4616. c) E. Hupe, P. Knochel, *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *49*, 3022–3025. d) E. Hupe, M. I. Calaza, P. Knochel, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *680*, 136–142.

¹⁹⁰ S. Lee, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15438–15439.

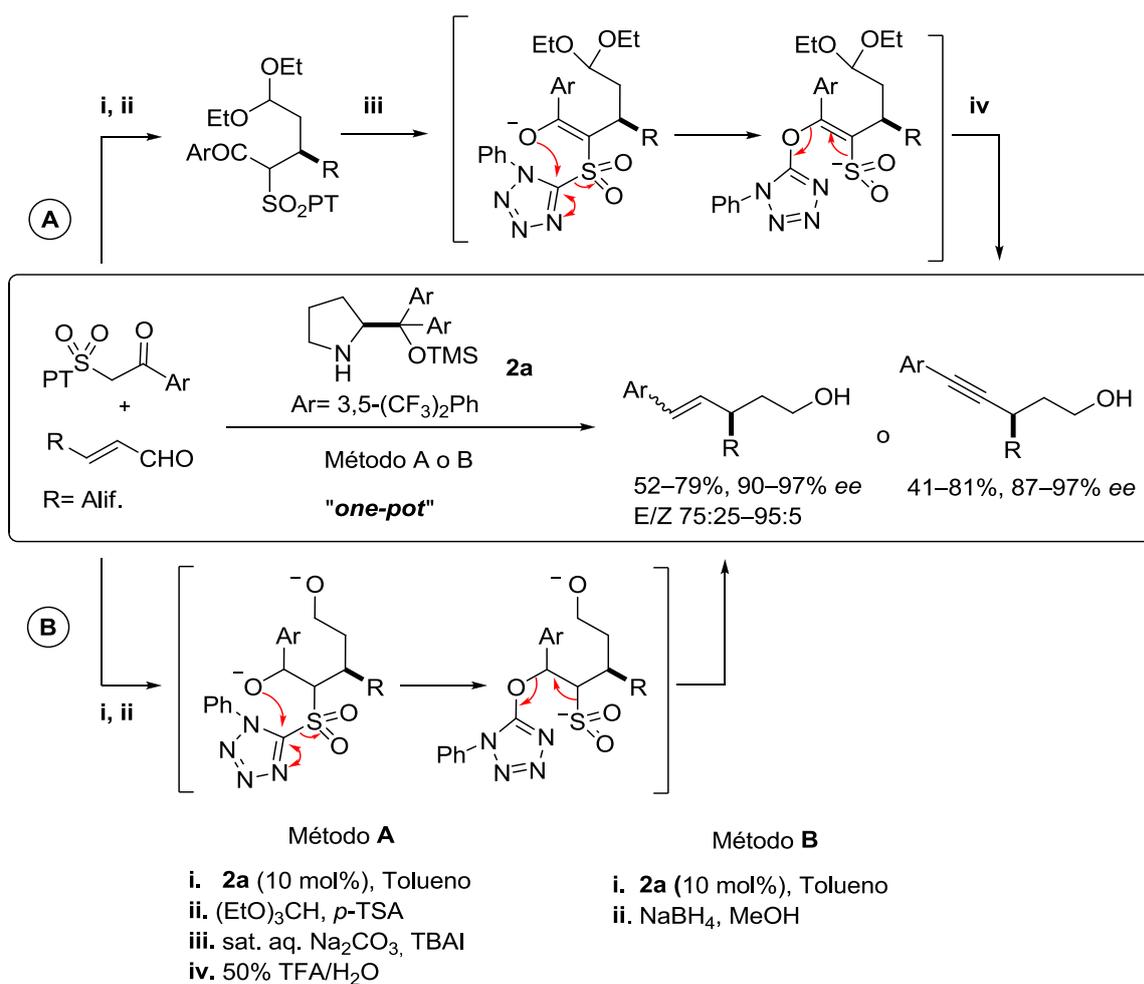


Esquema 55. Primera β -alquenilación orgacatalítica de aldehídos α,β -insaturados.

Posteriormente, Jørgensen describió la alquenilación y alquinilación de aldehídos α,β -insaturados empleando β -ceto-(1-fenil-1*H*-tetrazol-5-il)sulfonas¹⁹¹ y el catalizador **2a**¹⁹² (Esquema 56). El éxito de esta metodología, se basa en la habilidad del fragmento (1-fenil-1*H*-tetrazol-5-il)sulfona para sufrir reordenamientos una vez finalizada la reacción de adición. Concretamente, el tratamiento con carbonato sódico, promueve la formación del enolato que conduce a los correspondientes productos de alquinilación (Esquema 56A), mientras que por tratamiento con borohidruro de sodio, el alcóxido obtenido evoluciona proporcionando los productos de alquenilación (Esquema 56B).

¹⁹¹ (PT-sulfonas)= 1-fenil-1*H*-tetrazol-5-il sulfonas

¹⁹² M. Nielsen, C. Jacobsen, M. W. Paixao, N. Holub, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10581–10586.



Esquema 56. Alquenilación y alquiniación asimétricas y organocatalíticas de aldehídos α,β -insaturados. PT: 1-fenil-1H-tetrazol-5-il.

Aunque las dos metodologías descritas proporcionan buenos rendimientos químicos y excelentes enantioselectividades, ambas están limitadas al empleo de enales alifáticos y proporcionan únicamente alquenil derivados aromáticos. Nuestra propuesta daría acceso a la síntesis de una gama más amplia de compuestos carbonílicos α,β -insaturados γ -sustituídos, con una funcionalidad adicional en comparación a los precedentes expuestos.

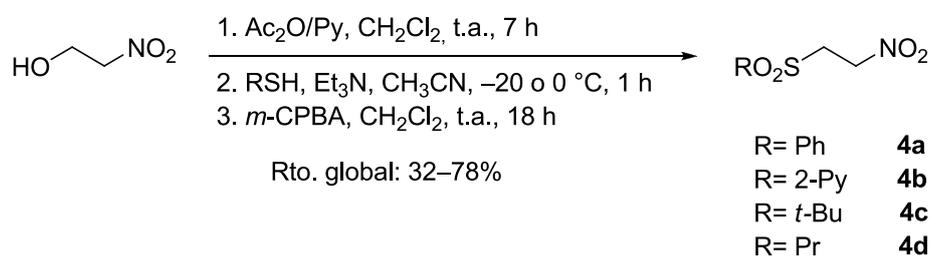
En los siguientes apartados, se presenta el estudio experimental llevado a cabo en torno a la reacción de Michael organocatalítica y asimétrica empleando 2-nitroetil sulfonas y compuestos carbonílicos α,β -insaturados.

2.3. Resultados y discusión

2.3.1. Estudios preliminares y optimización del método

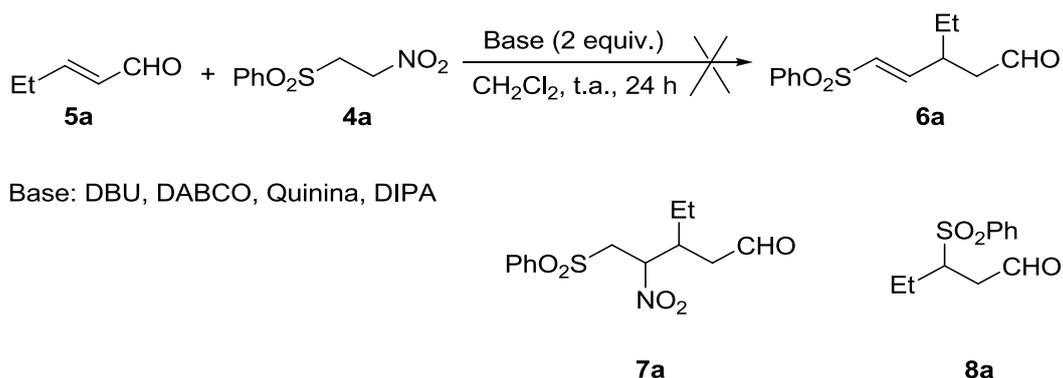
2.3.1.1. Estudio preliminar de la adición conjugada de 2-nitroetil sulfonas a olefinas π -deficientes promovida por base

Como se ha comentado en la introducción general (Figura 6, pág. 27), es conocido que ciertas vinil sulfonas pueden actuar como inhibidores de una gran variedad de procesos enzimáticos. Dada la escasez de métodos que permiten su síntesis catalítica y estereoselectiva, en una primera aproximación, nos centramos en el empleo de 2-nitroetil sulfonas como pronucleófilos. Estas moléculas son fáciles de sintetizar (Esquema 57) y el coste económico es relativamente barato. Por lo general, son sólidos cristalinos muy estables que se pueden sintetizar y almacenar durante largos periodos de tiempo.



Esquema 57. Síntesis de las 2-nitroetil sulfonas.

Para conocer el comportamiento de las 2-nitroetil sulfonas en medio básico se estudió en primer lugar la reacción de adición entre el 2-pental (5a) y la 2-nitroetil sulfona 4a en presencia de bases de Brønsted de diferente naturaleza en diclorometano a temperatura ambiente (Esquema 58). La reacción se efectuó empleando un ligero exceso de 2-nitroetil sulfona 4a (1.5 equivalentes) y cantidad supraestequiométrica de base con objeto de comprobar si la reacción de adición conjugada y la posterior eliminación de ácido nitroso podían efectuarse *in situ* de acuerdo con las consideraciones planteadas en los objetivos.



Esquema 58. Reacción entre la 2-nitroetil sulfona **4a** y el 2-pentenal (**5a**) promovida por base.

Sin embargo, al analizar las mezclas de reacción transcurridas 24 horas, no se detectaron ni el producto de adición-eliminación deseado **6a**, ni el aducto de adición **7a** independientemente de la base empleada (Esquema 58). Únicamente, se apreció la desaparición de la 2-nitroetil sulfona **4a** de partida (completa en el caso de emplear DBU) y cantidades variables del producto **8a**, resultante de la adición de ácido fenil sulfínico al 2-pentenal¹⁹³.

Ante este resultado, decidimos estudiar de forma independiente las etapas de adición de 2-nitroetil sulfona **4a** y de eliminación de ácido nitroso. Para ello, la reacción de adición se llevó a cabo empleando cantidad subestequiométrica de la base de Brønsted correspondiente y se amplió el estudio ensayando la tiourea bifuncional de Takemoto y otras aminas secundarias (Tabla 1).

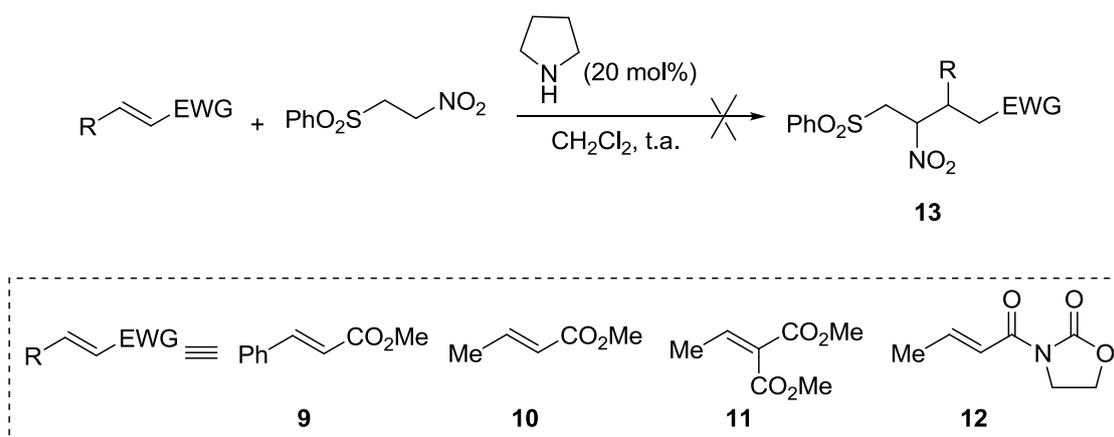
¹⁹³ Para algunos ejemplos representativos de la eliminación de ácido fenilsulfínico en presencia de base, ver: a) H. Uno, S. Ito, M. Wada, H. Watanabe, M. Nagai, A. Hayashi, T. Murashima, N. Ono, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2000**, 4347–4377. b) C. -C. Chen, J. -C. Ho, N. -C. Chang, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10350–10354.

Al examinar los datos recogidos en la Tabla 1, lo primero que se observa es la influencia de la cantidad de base empleada sobre la reactividad del sistema. A excepción de la DBU, para la que no se detectó el producto de adición, el resto de aminas terciarias (entradas 2–4) condujeron a mezclas variables del producto de adición deseado **7a**¹⁹⁴ y **8a**, siendo destacable la mayor transformación obtenida con la tiourea bifuncional de Takemoto (entrada 4).

El beneficio experimentado al añadir cantidades subestequiométricas de base se observó también al emplear una amina secundaria como la DIPA (entrada 5). Este hecho motivó el empleo de otras aminas secundarias como la dibencilamina y la pirrolidina, que proporcionaron resultados altamente satisfactorios. Ambas bases promovieron de forma exclusiva la formación del aducto de adición tras una hora de reacción (entradas 6 y 7). Idéntico resultado se obtuvo al emplear el cinamaldehído (**5b**) (entrada 8).

Los resultados obtenidos parecen indicar que el empleo de cantidades subestequiométricas de una amina secundaria favorece la formación del enlace carbono-carbono frente a la eliminación de ácido nitroso ó ácido fenilsulfínico en el reactivo de partida. Para determinar si este comportamiento era general, se examinó la reacción de adición de la 2-nitroetil sulfona **4a** a diferentes olefinas activadas en presencia de un 20 mol% de pirrolidina (Esquema 59). Sin embargo, tras 24 horas de reacción, e independientemente del aceptor de Michael empleado; cinamato de metilo (**9**), crotonato de metilo (**10**), etiliden malonato de dimetilo (**11**) y *N*-crotonoil oxazolidinona (**12**), la pirrolidina no promovió la reacción de adición. En general, lo que se observó en todos los ensayos fue la desaparición parcial de la 2-nitroetil sulfona **4a** y la formación de productos minoritarios que no pudieron ser identificados.

¹⁹⁴ Al adicionar 2 equivalentes de base, no se había observado la formación del producto de adición.



Esquema 59. Reacción entre la 2-nitroetil sulfona **4a** y varias olefinas activadas promovida por base.

La reactividad dispar observada al emplear diferentes aceptores de Michael, e idénticas condiciones de reacción a las utilizadas para los enales **5a** y **5b**, nos hizo pensar que la adición de la 2-nitroetil sulfona **4a** podría transcurrir a través de la activación del enal por formación de un ion iminio. Asumiendo dicho mecanismo, se decidió examinar la posibilidad de que aminas secundarias quirales fueran capaces de catalizar la reacción de adición conjugada de 2-nitroetil sulfona **4a** a enales de forma estereoselectiva.

2.3.1.2. Evaluación del catalizador

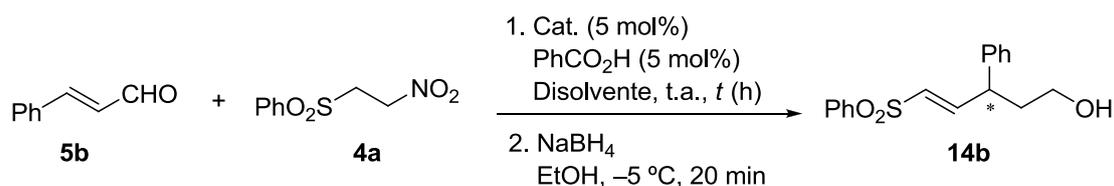
Existe una gran variedad de aminas secundarias quirales que han demostrado su efectividad en reacciones de adición conjugada de nucleófilos carbonados a aldehídos α,β-insaturados. En concreto, tal y como se ha expuesto en la introducción de este capítulo, los catalizadores más efectivos en la adición de nitroalcanos a enales cuando se inició este proyecto eran aminas secundarias derivadas de α,α-prolinol silil éteres capaces de ejercer estereocontrol mediante impedimento estérico.

Los precedentes, y la experiencia adquirida en nuestro grupo de trabajo en el empleo de esta familia de organocatalizadores, motivaron que en una primera aproximación se evaluara el comportamiento de los catalizadores **1a** y **1b** (Tabla 2), de similares características, en la reacción entre la 2-nitroetil sulfona **4a** y el cinamaldehído (**5b**). Para ello, se utilizaron las condiciones de reacción descritas previamente por nuestro

laboratorio para la adición de nitrometano, en las que se incluía el ácido benzoico como aditivo^{147a}, y se efectuó un estudio sobre la influencia del disolvente a temperatura ambiente. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 2.

Al desconocer la estabilidad de los productos de adición en las condiciones en las que normalmente se determina la pureza enantiomérica, decidimos efectuar su reducción *in situ* a los alcoholes correspondientes, que son estables, y proceder posteriormente a la eliminación del ácido nitroso por tratamiento con base. Para nuestra sorpresa, al llevar a cabo la reacción de reducción del aldehído con NaBH₄, se produjo de forma simultánea la eliminación del ácido nitroso, obteniéndose de forma directa el producto deseado **14b** sobre el que se determinó el exceso enantiomérico.

Tabla 2. Evaluación del disolvente y la temperatura en la reacción entre la 2-nitroetil sulfona **4a** y cinamaldehído (**5b**)^a.



Entrada	Cat.	Disolvente	t (h)	Conv. (%) ^b	ee (%) ^c
1	1a	CH ₂ Cl ₂	15	>95	0
2		EtOH ^d	15	>95	33
3	1b	CH ₂ Cl ₂	15	>95	53
4		EtOH ^d	15	>95	49
5		THF ^{e, f}	40	75	94

^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmoles empleando 1.5 equiv. de 2-nitroetil sulfona **4a** en el disolvente indicado (1 mL) a temperatura ambiente. ^b Determinada en la etapa de adición mediante ¹H-RMN. ^c Determinado por HPLC. ^d Catalizador parcialmente soluble. ^e Mezcla de reacción heterogénea. ^f 20 mol% de catalizador.

Para ambos catalizadores, se observó conversión completa tras 15 horas de reacción al emplear diclorometano o etanol como disolvente (entradas 1–4). El uso de THF condujo a la formación de una mezcla de reacción heterogénea, en la que la agitación fue dificultosa y el tiempo de reacción elevado a pesar de emplear un 20 mol% de catalizador (entrada 5).

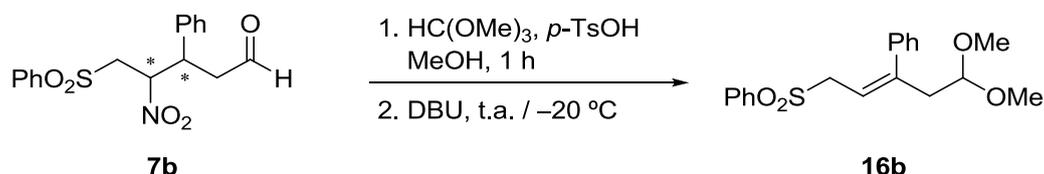
El exceso enantiomérico, sin embargo, fue muy variable y altamente dependiente del catalizador y de los disolventes empleados, siendo el mejor resultado el obtenido con el **1b** en tetrahidrofurano (entrada 5). No obstante, la necesidad de emplear una carga cuatro veces mayor (20 mol%) para obtener una buena transformación, hizo centrar nuestra atención en la búsqueda de condiciones de reacción que permitieran incrementar el exceso enantiomérico obtenido en diclorometano, al tratarse de reacciones completamente homogéneas. Con este objetivo, se procedió a evaluar el efecto de la carga del catalizador y la temperatura de la reacción sobre el exceso enantiomérico (Tabla 3).

Al examinar los datos recogidos en la Tabla 3, lo primero que se observa es el gran impacto de la temperatura en el tiempo de reacción y en el exceso enantiomérico obtenido a partir de ambos catalizadores.

La reacción de adición es ligeramente más lenta al emplear el **1b** que porta un grupo trifenilsililo, más voluminoso que el trimetilsililo. El efecto drástico de la temperatura sobre la enantioselectividad del proceso podría deberse a la reversibilidad de la transformación a temperaturas más altas, siendo este efecto más acusado en el caso de emplear el **1a**, al ejercer un impedimento estérico menor. Los mejores resultados se obtuvieron efectuando la reacción a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (entradas 3, 6 y 8), independientemente de la carga de catalizador empleada.

aldehído procedía con rendimientos químicos inferiores, independientemente de la temperatura y de la cantidad de NaBH₄ empleadas, y al mismo tiempo dejó de producirse la eliminación de ácido nitroso¹⁹⁵.

Como alternativa, se sustituyó la reducción del aldehído por su protección como acetal por tratamiento con ortoformiato de metilo y seguidamente se añadió DBU para promover la eliminación de ácido nitroso. Sin embargo, a pesar de variar la cantidad de base empleada y la temperatura de reacción, se obtuvo de forma exclusiva la sulfona β,γ-insaturada **16b**, proveniente de la eliminación de ácido nitroso e isomerización del doble enlace a la sulfona más estable¹⁹⁶ (Esquema 60).



Esquema 60. Protección y tratamiento con base de **7b**.

La sustitución de la DBU por *tert*-butóxido de potasio proporcionó cantidades variables de la isomerización del doble enlace y bases más impedidas como la 2,6-di-*tert*-butilpiridina y la 2,6-lutidina, no resultaron eficaces para promover la eliminación del ácido nitroso.

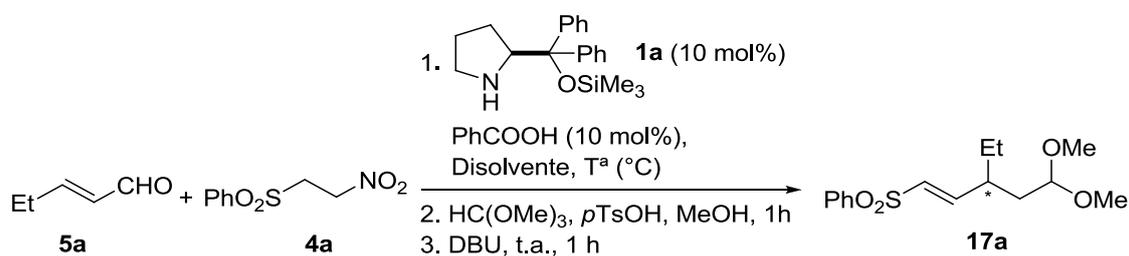
Ante las dificultades para efectuar de forma satisfactoria la eliminación de ácido nitroso en los aductos provenientes del cinamaldehído, y mientras encontrábamos unas condiciones adecuadas, decidimos estudiar de forma paralela el comportamiento de los enales alifáticos, asumiendo que la isomerización del doble enlace en las sulfonas α,β-insaturadas no estaría tan favorecida.

¹⁹⁵ No fue posible reproducir los resultados recogidos en la Tabla 3 al variar la fuente de NaBH₄.

¹⁹⁶ Para algunos ejemplos sobre la tendencia de las sulfonas α,β-insaturadas a isomerizar a las sulfonas β,γ-insaturadas, ver: a) I. Sataty, C. Y. Meyers, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 4161–4164. b) K. Inomata, T. Hirata, H. Suhara, H. Kinoshita, H. Kokate, H. Senda, *Chem. Lett.* **1988**, 2009–2012.

Se hizo reaccionar el 2-pentenal (**5a**) y la 2-nitroetil sulfona **4a** en presencia de un 10 mol% de **1a** y ácido benzoico como aditivo, variando el disolvente y la temperatura. Una vez finalizada la reacción de adición, se protegió el aldehído obtenido y el acetal correspondiente, una vez aislado, se trató con DBU. En estas condiciones, se obtuvo la sulfona α,β -insaturada como único producto de la reacción¹⁹⁷ (Tabla 4).

Tabla 4. Evaluación del disolvente y la temperatura en la reacción entre la 2-nitroetil sulfona **4a** y el 2-pentenal (**5a**).



Entrada	Disolvente	T ^a (°C)	t (h)	Conv. ^b (%)	ee (%)
1	-	t.a.	<1	>95	89
2	EtOH	t.a.	<1	>95	86
3	H ₂ O	t.a.	<1	>95	80
4	CH₂Cl₂	t.a.	<1	>95	90
5	CH ₂ Cl ₂	0	5	>95	93
6	CH ₂ Cl ₂	-20	24	>95	94
7	CH ₂ Cl ₂	-40	60	>95	96

^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmoles empleando 1.3 equiv. de la 2-nitroetil sulfona **4a** en el disolvente disolvente indicado (1 mL). ^b Determinada por ¹H-RMN en la etapa de adición. ^c Determinado por HPLC.

¹⁹⁷ No se detectó isomerización a la sulfona β,γ -insaturada al prolongar el tiempo de reacción.

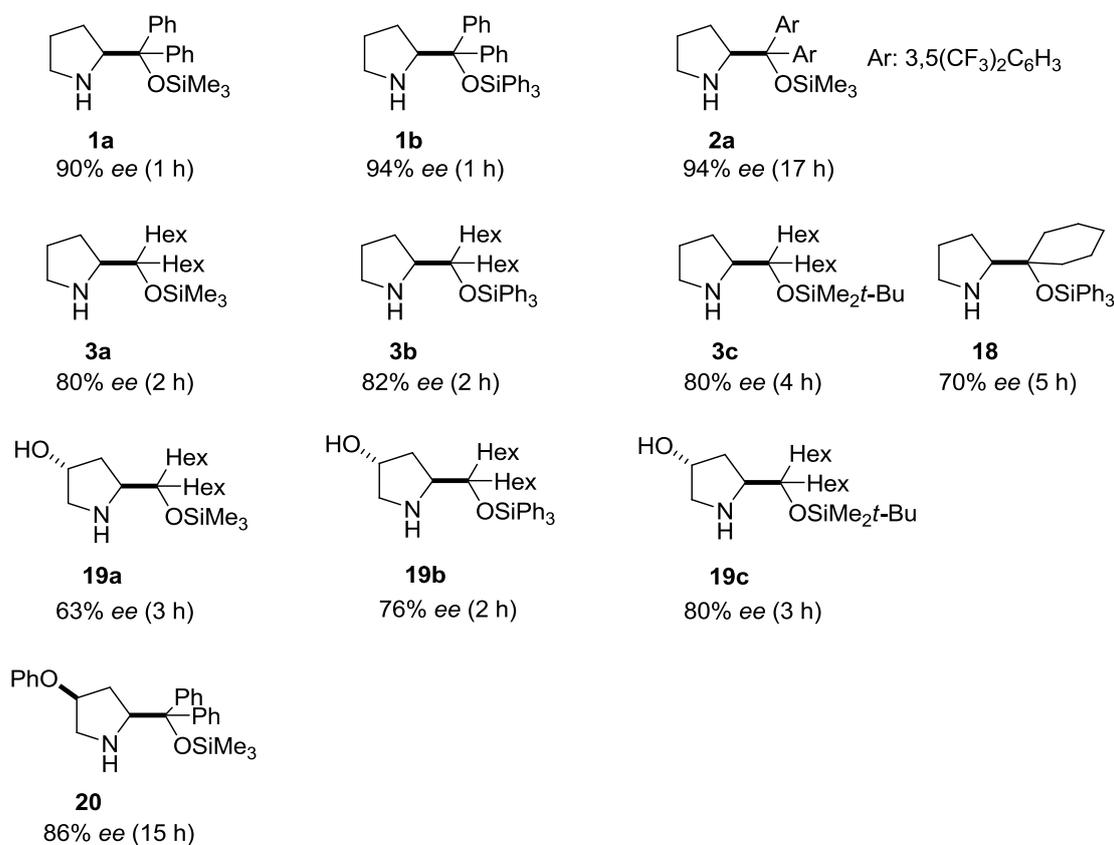
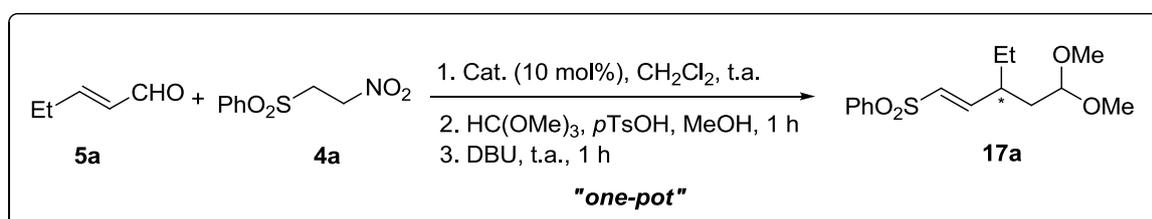
La reacción de adición catalizada por **1a** resultó muy eficaz ya que independientemente del disolvente empleado, o incluso en su ausencia (entrada 1), se observó conversión completa tras una hora de reacción. Más destacable fue el exceso enantiomérico obtenido que fue superior al 80% en todos los casos independientemente de las condiciones de reacción empleadas. De la comparación de estos datos con los obtenidos al emplear el cinamaldehído, podría concluirse que la reacción de adición a enales alifáticos es menos susceptible a sufrir procesos de retroadición. La disminución de la temperatura empleando diclorometano como disolvente, condujo a una mejora del exceso enantiomérico, como es habitual en este tipo de procesos (entradas 4–7).

Para aumentar la eficacia de la transformación, se examinó la posibilidad de integrar las tres etapas (adición, protección y eliminación) en un proceso “one-pot”, lo que evitaría la necesidad de aislar los productos provenientes de cada paso, reduciendo considerablemente el tiempo de manipulación y el coste económico del proceso. Para ello, empleando las condiciones de reacción de la entrada 4, una vez detectada la finalización de la etapa de adición mediante $^1\text{H-RMN}$, se adicionó al medio de reacción metanol, ortoformiato de metilo y ácido *para*-toluensulfónico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Transcurrido este tiempo, se adicionó DBU (2 equiv.) y la mezcla se agitó durante una hora adicional. El resultado fue muy satisfactorio, ya que, una vez realizado el tratamiento adecuado, la sulfona α,β -insaturada **17a** se obtuvo con un rendimiento global de 75% y un exceso enantiomérico del 90%, idéntico al obtenido cuando la transformación se realizó sin integrar las tres etapas (Tabla 4, entrada 4).

Posteriormente, en un experimento adicional utilizando las condiciones de reacción mencionadas, no se adicionó el ácido benzoico y se comprobó que su ausencia no alteraba ni la eficiencia química ni la estereoquímica del proceso. Por esta razón, se prescindió del aditivo en los siguientes experimentos.

Ya que el procedimiento integrado permitía determinar el comportamiento del catalizador empleado de forma rápida y sencilla, decidimos evaluar el efecto de un amplio

número de aminas secundarias quirales en el rendimiento químico y estereoquímico de la reacción entre el 2-pentenal (**5a**) y la 2-nitroetil sulfona **4a** en diclorometano a temperatura ambiente. Para ello, se eligieron catalizadores que pueden ejercer el estereocontrol únicamente mediante impedimento estérico (**1–3**, **18**, **20**) y algunos que pueden actuar como catalizadores bifuncionales al poder establecer enlaces de hidrógeno adicionales (**19**). En el Esquema 61 se muestran los catalizadores empleados, el exceso enantiomérico obtenido y, entre paréntesis, el tiempo de reacción requerido para obtener conversión completa en la etapa de adición.



Esquema 61. Influencia del catalizador empleado sobre el exceso enantiomérico.

Los catalizadores más efectivos resultaron ser los α,α -diaril prolinol silil éteres **1a**, **1b** y **2a**. Un incremento en el volumen estérico de los sustituyentes contribuyó a la mejora del exceso enantiomérico de 90% (**1a**) a 94% (**1b** y **2a**), si bien la reacción de adición se ralentizó de forma considerable al emplear **2a**. Los α,α -dialquil prolinol silil éteres (**3a**, **3b**, **3c** y **18**), mostraron una reactividad química similar, pero proporcionaron excesos enantioméricos inferiores (70–80% *ee*).

En lo que se refiere a los catalizadores derivados de la *trans*-4-hidroxi prolina (**19**) la enantioselectividad obtenida fue generalmente inferior, lo que parecería indicar que el grupo hidroxilo en la posición 4 de la pirrolidina y el sustituyente en posición 2 no actúan de forma cooperativa. De nuevo se observó correlación entre el volumen estérico de los sustituyentes y el exceso enantiomérico obtenido. El catalizador **20**, dotado únicamente con grupos que pueden ejercer control estérico, proporcionó un exceso enantiomérico comparable al obtenido con el catalizador **1a**.

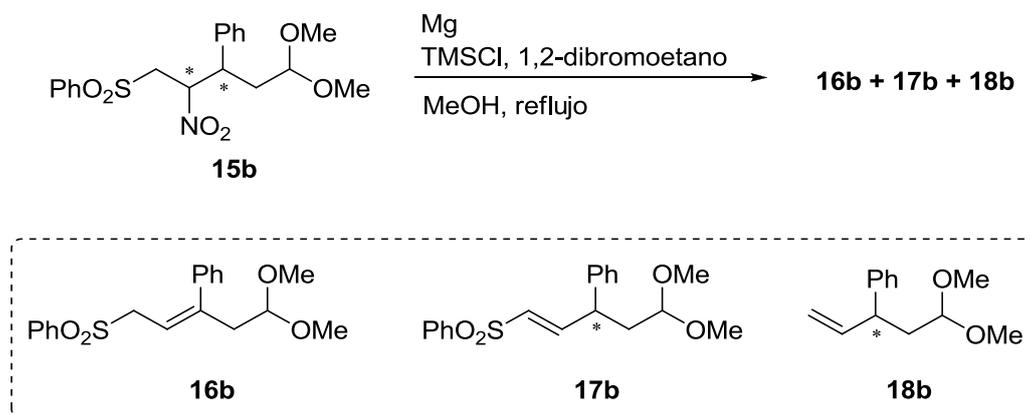
A la vista de los resultados, y ya que la amina quiral **1b** también había demostrado su eficacia en la reacción de adición al cinamaldehído (98% *ee*, Tabla 3, entrada 6), nos pareció éste el catalizador idóneo para proseguir con la optimización y extensión de la transformación.

Un punto por resolver antes de establecer la generalidad de la reacción, era la eliminación del ácido nitroso en el aducto de adición obtenido por reacción entre el cinamaldehído (**5b**) y la 2-nitroetil sulfona **4a** (Esquema 60).

Al mismo tiempo, una posibilidad que nos habíamos planteado, al inicio del proyecto, era incrementar la utilidad de los aductos obtenidos en la reacción de adición mediante su transformación en intermedios quirales altamente funcionalizados. Una de las primeras reacciones que se exploraron, de forma paralela a lo expuesto hasta el momento, fue la eliminación del grupo sulfona para producir alquenos funcionalizados enantioméricamente puros.

El aducto de adición protegido **15b** se sometió a condiciones estándar de desulfonilación¹⁹⁸, empleando magnesio y cantidades catalíticas de 1,2-dibromoetano y de cloruro de trimetilsililo (Tabla 5). Los reactivos se adicionaron a 0 °C, al observarse que su adición a temperatura ambiente provocaba una fuerte reacción exotérmica. Transcurridos 5 minutos, la mezcla de reacción fue calentada hasta alcanzar un suave reflujo (~40 °C).

Tabla 5. Reacción de desulfonilación de **15b**^a.



Entrada	Mg (equiv.)	t (h)	Conv. (%)	16b:17b:18b ^b
1	15	30 min	<95	0:60:40
2	7.5	1	<95	0:100:0
3	7.5	15	<95	33:0:67

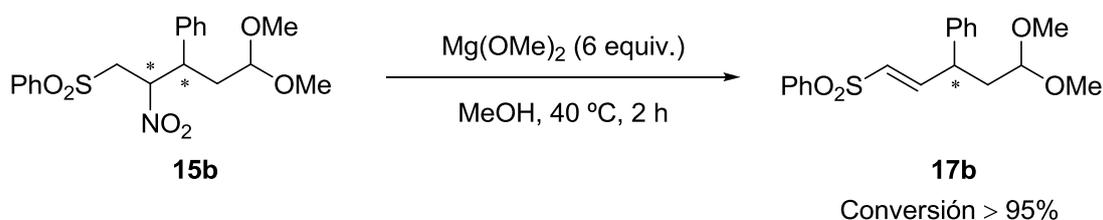
^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmoles en presencia de los reactivos indicados en metanol (2.5 mL). ^b Relación determinada por ¹H-RMN.

Al adicionar 15 equivalentes de magnesio se observó la total desaparición del aducto de partida únicamente transcurridos 30 minutos de reacción, y una mezcla 60:40 de los productos **17b** y **18b** (entrada 1). Con objeto de ralentizar la transformación, se disminuyó la cantidad de magnesio (7.5 equivalentes) y en estas condiciones se detectó únicamente y de forma exclusiva la formación de la sulfona α,β -insaturada **17b** (entrada

¹⁹⁸ Para una revisión del tema, ver: G. H. Lee, I. K. Youn, E. B. Choi, H. K. Lee, G. H. Yon, H. C. Yang, C. S. Pak, *Current Org. Chem.* **2004**, *8*, 1263–1287.

2). La prolongación del tiempo de reacción hasta 15 horas, provocó la isomerización de **17b** a **16b** y el incremento en la proporción del vinil derivado **18b**¹⁹⁹.

Estos resultados parecen indicar que en presencia de magnesio se produce en primer lugar la eliminación de ácido nitroso, probablemente promovida por el carácter básico del medio y, posteriormente y de forma competitiva, la isomerización del doble enlace y la eliminación del grupo sulfona. El carácter básico podría deberse a la presencia de metóxido de magnesio en el medio de reacción, pudiendo actuar éste como promotor de la eliminación del ácido nitroso. Se comprobó que al sustituir las condiciones de reacción radicalarias por la única adición de metóxido de magnesio (6 equiv.), se obtenía conversión completa al producto de eliminación **17b**, sin detectarse la isomerización a **16b**.

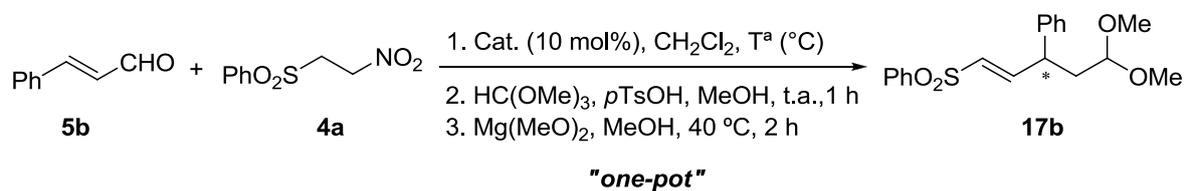


Esquema 62. Eliminación de ácido nitroso en el aducto **15b** promovida por metóxido de magnesio.

Una vez solventado el problema de la eliminación del ácido nitroso en el aducto de adición aromático, se examinó de nuevo la reacción de adición entre la 2-nitroetil sulfona **4a** y el cinamaldehído (**5b**), empleando los catalizadores **1a**, **1b** y **3b** al ser los que mejores resultados habían proporcionado en la adición al 2-pentenal (**5a**) (Tabla 6). Se confirmó que el **1b** seguía proporcionando los mejores resultados (entrada 5), y que tampoco era necesaria la adición de ácido benzoico como aditivo en la reacción con enales aromáticos (entradas 6 y 7).

¹⁹⁹ La optimización de las condiciones de reacción para la obtención de **18b**, son objeto del apartado 2.3.3 de esta Tesis Doctoral.

Tabla 6. Evaluación del catalizador y de la temperatura en la reacción de Michael entre 2-nitroetil sulfona **4a** y el cinamaldehído (**5b**)^a.

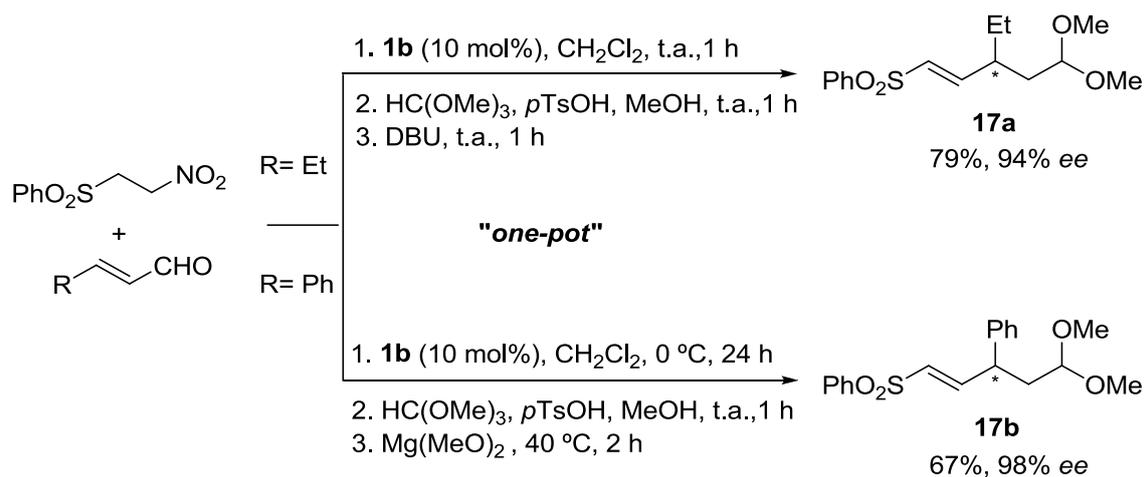


Entrada	Cat.	T ^a (°C)	t (h)	Conv. (%) ^b	ee (%) ^c
1	1a	t.a.	<1	>95	0
2		-20	40	>95	97
3		-20	40	>95	97 ^d
4	1b	t.a.	3	>95	65 ^e
5		0	24	>95	98
6		-20	61	>95	98 ^d
7		-20	65	>95	98
8	3b	-10	44	80	82

^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmol empleando 1.5 equiv. de la 2-nitroetil sulfona **4a** en diclorometano (1 mL) a la temperatura indicada. ^b Determinada por ¹H-RMN. ^c Determinado por HPLC. ^d En presencia de ácido benzoico (10 mol%). ^e Reacción llevada a cabo en MeOH.

A la vista de los resultados obtenidos, se establecieron como condiciones óptimas de reacción las mostradas en el Esquema 63: el empleo de un 10 mol% de catalizador **1b** en diclorometano, a temperatura ambiente para los enales alifáticos y a 0 °C para los enales aromáticos en la etapa de adición, protección del aldehído con ortoformiato de metilo y eliminación del ácido nitroso, con DBU para los aductos alifáticos y con metóxido

de magnesio para los aductos aromáticos²⁰⁰. La aplicación de estas condiciones de reacción empleando los enales **5a** y **5b**, permitió la obtención de las sulfonas α,β -insaturadas γ -sustituidas **17a** y **17b** con muy buenos rendimientos y excelentes excesos enantioméricos, demostrando la validez del proceso integrado.



Esquema 63. Condiciones óptimas de reacción.

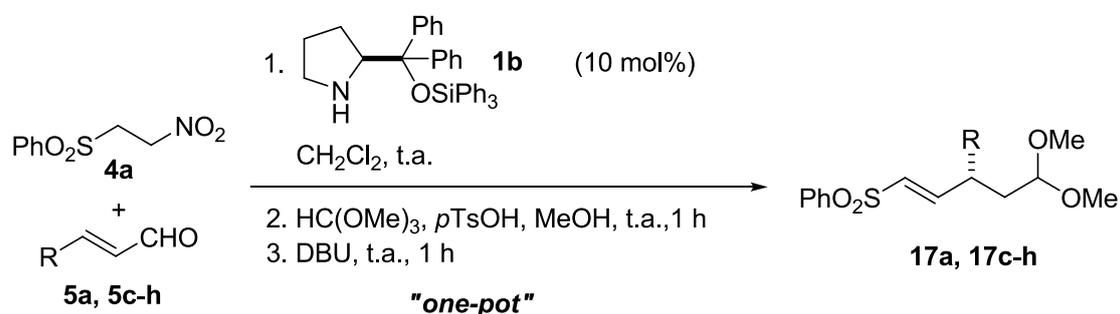
2.3.2. Generalidad del método

2.3.2.1. Adición conjugada de la 2-nitroetil sulfona **4a**. Extensión a aldehídos alifáticos y aromáticos α,β -insaturados

Una vez determinadas las condiciones de reacción óptimas, se procedió a examinar la generalidad del proceso utilizando para ello un número representativo de aldehídos alifáticos y aromáticos α,β -insaturados. La Tabla 7 muestra los resultados correspondientes a los estudios realizados con enales alifáticos.

²⁰⁰ En el caso de los aductos alifáticos, no se estudió el tratamiento con metóxido de magnesio en dicha transformación.

Tabla 7. Reacción entre la 2-nitroetil sulfona **4a** y los aldehídos alifáticos α,β -insaturados **5a** y **5c-h**.^a



Entrada	Enal, 5	R	<i>t</i> (h) ^b	Producto	Rto. (%) ^c	<i>ee</i> (%) ^d
1	5a	Et	2	17a	79	94
2	5c	Me	1	17c	71	94
3	5d	Bu	2	17d	90	95
4	5e	<i>i</i> -Pr	15	17e	60	95 ^e
5	5f	Oct	15	17f	80	93 ^f
6			15	17f	90	93 ^g
7	5g	CH ₂ =CH-(CH ₂) ₄ -	2	17g	71	91
8	5h	BocHN-(CH ₂) ₄ -	2	17h	78	98

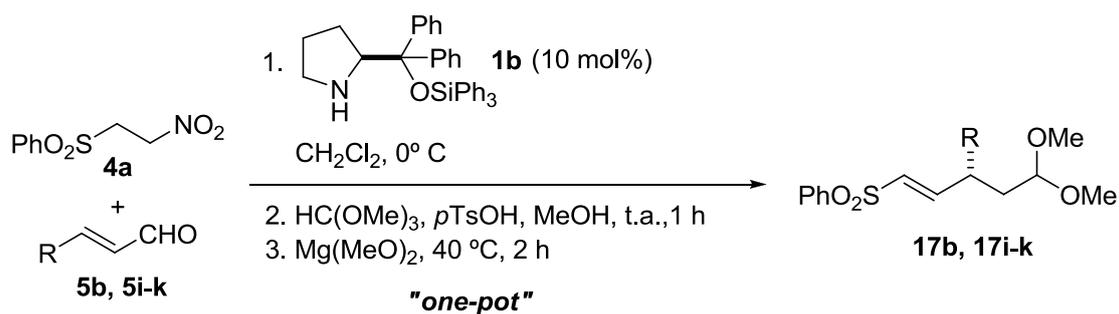
^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmoles empleando 1.3 equiv. de la 2-nitroetil sulfona **4a** en diclorometano (1 mL). ^b El tiempo de reacción se refiere a la etapa de adición. ^c Rendimientos de los productos finales aislados. ^d Determinado por HPLC. ^e La reacción se realizó a escala de 4 mmoles. ^f 5 mol% de catalizador. ^g La reacción se realizó a escala de 10 mmoles.

Todos los enales alifáticos ensayados proporcionaron excesos enantioméricos elevados (91–98%) y buenos rendimientos globales (60–90%). El proceso fue compatible con el empleo de enales funcionalizados (entradas 7 y 8) y únicamente se observó una disminución en la reactividad al utilizar enales ramificados en la posición beta (entrada 4), que pudo solventarse incrementando el tiempo de reacción. Por otro lado, es importante destacar que la disminución de la carga de catalizador hasta un 5 mol% y el incremento de la escala de reacción a 10 mmoles, no afectaron ni al rendimiento químico ni al exceso

enantiomérico de las sulfonas α,β -insaturadas γ -sustituidas obtenidas (entradas 5 y 6, respectivamente).

En la Tabla 8 se recogen los resultados correspondientes a los estudios realizados con enales aromáticos.

Tabla 8. Reacción entre la 2-nitroetil sulfona **4a** y los aldehídos aromáticos α,β -insaturados **5b**, **5i-k**.^a



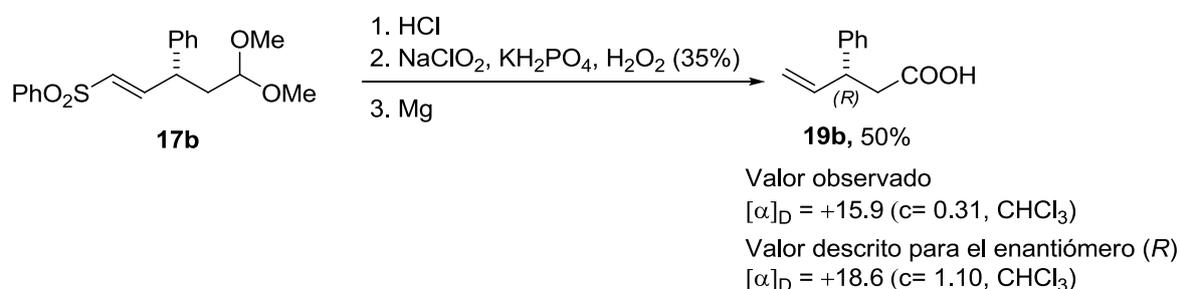
Entrada	Enal, 5	R	t (h) ^b	Producto	Rto. (%) ^c	ee (%) ^d
1	5b	Ph	24	17b	67	98
2	5i	4-Cl-C ₆ H ₄	24	17i	56	98
3	5j	4-Me-C ₆ H ₄	24	17j	57	97
4	5k	4-MeO-C ₆ H ₄	48	17k	60	94

^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmoles empleando 1.5 equiv. de la 2-nitroetil sulfona **4a** en diclorometano (1 mL). ^b El tiempo de reacción se refiere a la etapa de adición. ^c Rendimientos de los productos finales aislados. ^d Determinado por HPLC.

La transformación de los enales aromáticos se realizó a 0°C para asegurar la integridad configuracional de los productos, y se adicionó un exceso mayor de 2-nitroetil sulfona **4a** (1.5 equivalentes) para compensar la posible eliminación de ácido nitroso en el nucleófilo al aumentar el tiempo de reacción. Las correspondientes sulfonas α,β -insaturadas γ -sustituidas (**17b**, **17i-k**) se obtuvieron con excelentes excesos enantioméricos (94–98%) independientemente del carácter neutro, pobre o rico en electrones del sustituyente aromático (entradas 1–4). El rendimiento químico fue algo

inferior, a pesar de que no se detectaron otros productos significativos en los crudos de reacción.

La determinación de la configuración absoluta se realizó mediante correlación química (Esquema 64)²⁰¹. La desprotección del aldehído en la sulfona α,β -insaturada γ -sustituida **17b** seguida de oxidación al ácido carboxílico y eliminación del grupo sulfona produjeron el compuesto **19b** descrito en la bibliografía²⁰². Se asumió un mecanismo de reacción uniforme y se asignó por extensión la configuración absoluta para el resto de vinil sulfonas α,β -insaturadas γ -sustituidas sintetizadas.



Esquema 64. Determinación de la configuración absoluta por correlación química.

El elevado exceso enantiomérico obtenido para las sulfonas **17**, indica que la adición del nitroalcano procede con una selectividad π facial excelente. La estereoquímica de la reacción, puede explicarse mediante el ataque de la 2-nitroetil sulfona **4a** a la cara menos impedida del ion iminio de geometría *E*, en el doble enlace imínico, y con disposición *S*-trans del sistema diénico (Figura 13). Sin embargo, el catalizador parece no efectuar ningún control sobre la aproximación de **4a** al haberse observado mezclas prácticamente equimoleculares de los dos diastereómeros posibles en la reacción de adición.

²⁰¹ Para la descripción de los procedimientos, ver la sección experimental.

²⁰² M. Gao, D. -X. Wang, Q. -Y., Zheng, M. -X., Wang, J. *Org. Chem.* **2006**, *71*, 9532–9535.

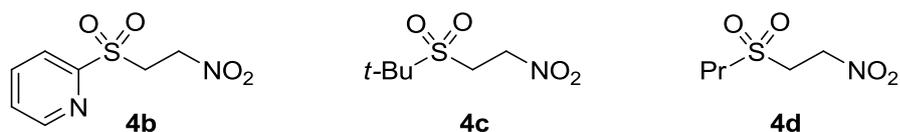
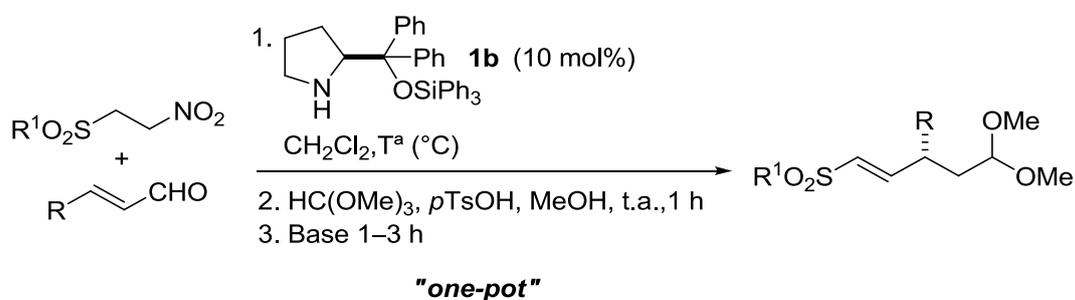


Figura 14. 2-nitroetil sulfonas **4b**, **4c** y **4d**.

Las 2-nitroetil sulfonas sintetizadas se sometieron a las condiciones de reacción descritas en el apartado anterior y los resultados obtenidos se encuentran recogidos en la Tabla 8.

Tabla 8. Reacción entre las 2-nitroetil sulfonas **4b-d** y los aldehídos α,β -insaturados **5a-b** y **5d-e**^a.



Entrada	R, Enal	R ¹ , Sulfona	T ^a (°C)	t (h) ^b	Producto	Rto. (%) ^c	ee (%) ^d
1	Et, 5a	2-Py, 4b	t.a.	2	20a	62	95
2	<i>i</i> -Pr, 5e		t.a.	24	20e	51	96
3	Oct, 5f		t.a.	6	20f	92 ^e	94
4	Ph, 5b		0	24	20b	70	93
5	Et, 5a	<i>t</i> -Bu, 4c	t.a.	15	21a	40 ^f	96
6		Pr, 4d	t.a.	15	22a	75	93

^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmoles empleando 1.3–1.5 equiv. de la 2-nitroetil sulfonas en diclorometano (1 mL). La eliminación del ácido nitroso se llevó a cabo adicionando DBU (2 equiv.) en las entradas 1–3 y 5–6 y Mg(MeO)₂ (6 equiv.) en la entrada 4. ^b El tiempo de reacción se refiere a la etapa de adición. ^c Rendimientos de los productos finales aislados. ^d Determinado por HPLC. ^e La reacción se ha llevado a cabo a escala de 2 mmoles. ^f El producto se descompone parcialmente en la purificación.

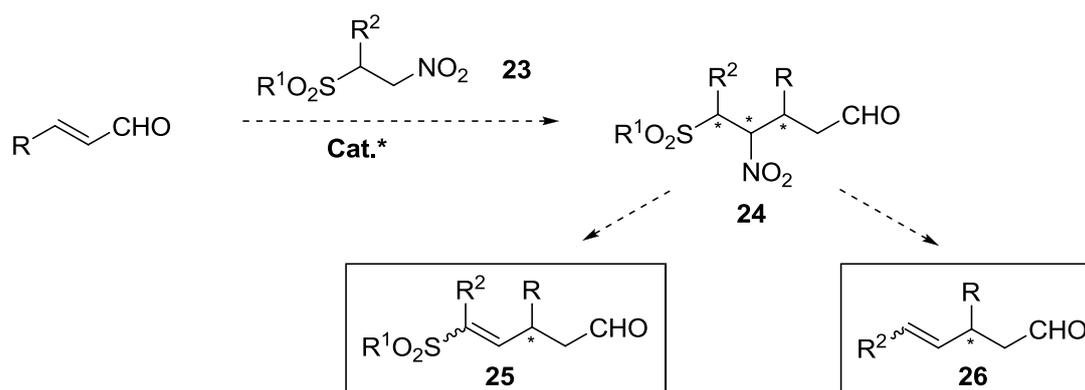
La reacción de adición de la 2-nitroetil sulfona **4b** a enales tanto alifáticos como aromáticos transcurrió de forma satisfactoria. Sin embargo, los aductos de adición correspondientes fueron especialmente sensibles a las condiciones básicas de reacción requeridas para promover la eliminación de ácido nitroso. Al emplear DBU se detectaron procesos de isomerización que hicieron disminuir el rendimiento global, particularmente en el caso de los enales **5a** y **5e** (entradas 1 y 2). En el caso del cinamaldehído fue posible evitar dicha isomerización, controlando la temperatura de reacción, al efectuar el tratamiento con metóxido de magnesio sin dejar que ésta superase la temperatura ambiente (entrada 4). En todos los casos las vinil sulfonas correspondientes se obtuvieron con excesos enantioméricos excelentes (93–96%) independientemente de la naturaleza alifática o aromática del enal utilizado.

Por otro lado, la reacción entre las alquil 2-nitroetil sulfonas **4c** y **4d** y el 2-pentenal (**5a**), también produjo las vinil sulfonas γ -sustituidas correspondientes con elevados excesos enantioméricos (entradas 5 y 6). El bajo rendimiento obtenido al emplear la β -nitroetil sulfona **4c** puede atribuirse a la gran inestabilidad de la vinil sulfona obtenida ya que las tres etapas de reacción transcurrieron satisfactoriamente²⁰⁴.

- **Adición conjugada de 2-nitroetil sulfonas-1-sustituidas**

A continuación, nos planteamos la extensión del procedimiento empleando 2-nitroetil sulfonas-1-sustituidas (**23**) tal y como se muestra en el Esquema 65. Mediante esta aproximación se podría acceder a la síntesis de sulfonas α,β -insaturadas α,γ -disustituidas enantioenriquecidas **25**, para las que no se han descrito procedimientos de síntesis eficaces. Asimismo, sería posible efectuar la alquienilación formal de enales^{190,192} produciendo estructuras del tipo **26** tras eliminación de los grupos nitro y sulfona.

²⁰⁴ Todos los intentos de purificación de **21a**, que incluyen el empleo de gel de sílice ácida y básica y también alúmina, produjeron su descomposición parcial.

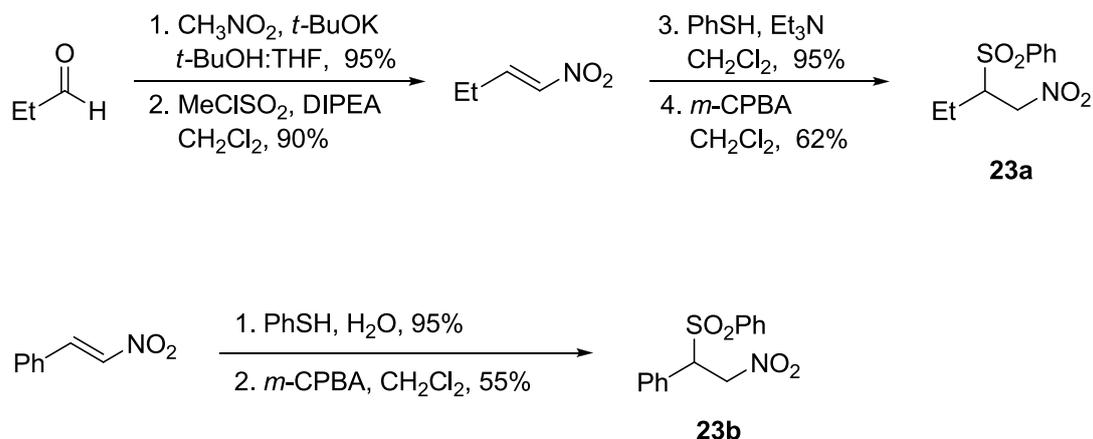


Esquema 65. Síntesis de los aductos **25** y **26**.

Había que examinar en primer lugar, la reactividad de las 2-nitroetil sulfonas-1-sustituidas al tratarse de nucleófilos más impedidos, y además, buscar unas condiciones de reacción que permitieran la eliminación estereoselectiva del grupo sulfona y/o del ácido nitroso para proporcionar respectivamente **25** y **26** como un único diastereómero enantioenriquecido.

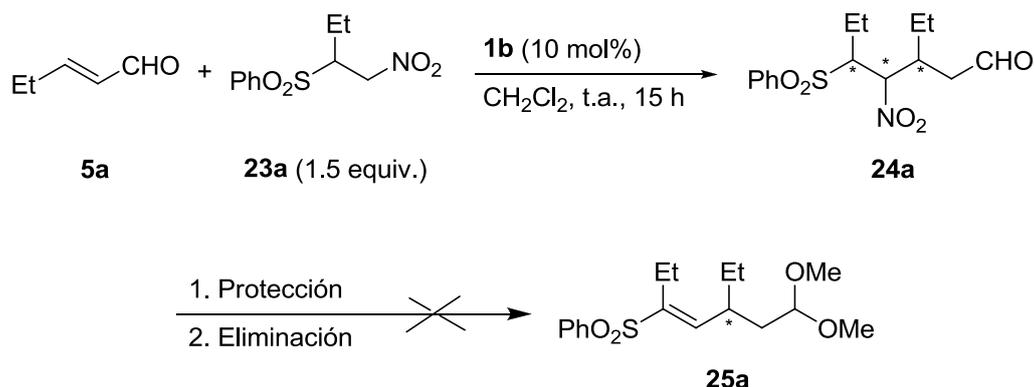
Con este fin se prepararon las 2-nitroetil sulfonas-1-sustituidas **23a** y **23b**, que presentan sustitución alifática y aromática respectivamente, según procedimientos descritos²⁰⁵. Estos compuestos se obtuvieron con buenos rendimientos químicos y resultaron ser sólidos estables, almacenables durante largos periodos de tiempo (Esquema 66).

²⁰⁵ Ver el apartado 5.2.1.2 (pág. 193) de la sección experimental.



Esquema 66. Síntesis de 2-nitroetil sulfonas-1-sustituidas.

En primer lugar se estudió la reacción entre el 2-pentenal (**5a**) y la 2-nitroetil sulfona **23a** empleando las condiciones de reacción descritas para los enales alifáticos: 10 mol% del catalizador **1b** en diclorometano a temperatura ambiente (Esquema 67). La reacción se examinó por $^1\text{H-RMN}$ y transcurridas 15 horas se observó la completa desaparición del enal de partida. Dada la complejidad de la mezcla obtenida se procedió a la protección de los aldehídos con ortoformiato de metilo y una vez detectada la desaparición completa de sus señales se adicionó la base. Sin embargo, al tratar la mezcla de reacción con DBU, se obtuvo una mezcla de reacción muy compleja en la que no se pudo confirmar la presencia de la vinil sulfona esperada. Variaciones tales como la disminución de la temperatura para esta última etapa y el empleo de otras bases ($\text{Mg}(\text{OMe})_2$, DIPA o $t\text{-BuOK}$), condujeron sistemáticamente a mezclas de reacción complejas muy similares entre sí, a juzgar por los espectros de $^1\text{H-RMN}$ de los crudos de reacción correspondientes.



Esquema 67. Reacción de Michael entre la 2-nitroetil sulfona **23a** y 2-pentenal (**5a**).

Siguiendo el mismo procedimiento se estudió la reacción entre el 2-pentenal (**5a**) y la 2-nitroetil sulfona **23b**. Lo que se observó fue un comportamiento análogo; la desaparición del enal en la etapa de adición, la protección de la mezcla de aldehídos y la obtención de mezclas complejas de reacción al efectuar el tratamiento con bases en diferentes condiciones.

Los resultados obtenidos indican que la transformación empleando 2-nitroetil sulfonas-1-sustituidas resultaba ser más compleja de lo previsto. En lo que respecta a la etapa de adición conjugada, no pudimos confirmar que los aductos obtenidos fueran únicamente los provenientes del ataque nucleofílico del carbono alfa al grupo nitro (la posición menos impedida) al 2-pentenal, ya que todos los intentos para aislar y caracterizar dichos aductos resultaron infructuosos.

Las dificultades encontradas en este punto hicieron que nos centráramos en la extensión de la metodología a otros nitroalcanos β-funcionalizados que pudieran actuar como equivalentes sintéticos de diferentes aniones vinílicos. Los primeros ensayos al respecto, realizados de forma paralela, resultaron más prometedores por lo que decidimos centrarnos en esta nueva aproximación que se comentará a continuación.

No obstante, no se descarta retomar el estudio de la adición organocatalítica de 2-nitroetil sulfonas-1-sustituidas a enales, ya que los resultados obtenidos son muy

preliminares. Sería necesario examinar con más detalle la influencia del catalizador en la reacción de adición, ya que el único ensayado (**1b**) presenta un volumen estérico grande y la viabilidad de la reacción podría verse fuertemente afectada por los grupos presentes en la estructura del catalizador.

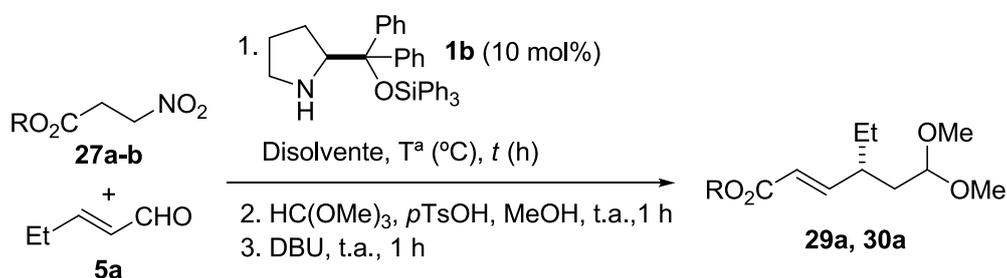
2.3.2.3. Adición conjugada de los 3-nitropropionatos **27a-b** y de la 3-nitropropanamida **28** a aldehídos α,β -insaturados

Al efectuar la reacción entre el 3-nitropropionato de etilo²⁰⁶ (**27a**) y el 2-pentenal (**5a**) empleando las condiciones habituales de reacción (10 mol% del catalizador **1b** en diclorometano a temperatura ambiente, protección y tratamiento con DBU) únicamente se obtuvieron trazas del éster α,β -insaturado deseado **29a**. La etapa de adición hasta completa desaparición del enal se prolongó durante 22 horas, y la mezcla de reacción mostró mayor complejidad que la obtenida cuando se empleaban 2-nitroetil sulfonas.

En este caso, el hecho de que el producto final se hubiese podido aislar, aunque con muy bajo rendimiento, nos animó a realizar un estudio más completo de las condiciones de reacción variando el grupo éster del 3-nitropropionato, la temperatura y el disolvente (Tabla 9).

²⁰⁶ El 3-nitropropionato de etilo (**27a**) se sintetizó siguiendo un procedimiento previamente descrito en la bibliografía. Ver el apartado 5.2.1.3 (pág. 195) de la sección experimental.

Tabla 9. Influencia del 3-nitropropionato, la temperatura y el disolvente empleados en la reacción con el 2-pentenal (**5a**) catalizada por **1b**.^a



Entrada	R	Disolvente	T ^a (°C)	t (h)	Producto	Conv. ^b (%)	ee (%) ^c
1	Et (27a)	CH ₂ Cl ₂	t.a.	22	29a	trazas	50 ^d
2		CH ₂ Cl ₂	-20	84	29a	trazas	60 ^d
3		MeOH	t.a.	62	29a	>95	0
4	Me (27b)	CH ₂ Cl ₂	t.a.	48	30a	>95	90
5		MeOH	t.a.	120	30a	>95	92
6		MeOH	40	24	30a	>95 ^e	92

^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmoles empleando los 1.5 equivalentes del 3-nitropropionato correspondiente en el disolvente indicado (1 mL). ^b Determinado por ¹H-RMN. ^c Determinado por HPLC. ^d Trazas del producto deseado, a pesar de que se consume el enal de partida. ^e Se empleó 20 mol% de catalizador.

Los resultados obtenidos reflejaron la gran diferencia de reactividad de los 3-nitropropionatos comparada con la de las 2-nitroetil sulfonas. En primer lugar, el grupo éster del 3-nitropropionato tuvo un gran impacto en el progreso de la reacción. El empleo de **27a** en diclorometano proporcionó únicamente trazas del producto deseado, independientemente de la temperatura de reacción (entradas 1 y 2), mientras que **27b**, reaccionó de forma completa produciendo el aducto deseado con un 90% de exceso

enantiomérico (entrada 4)²⁰⁷. Modificaciones en la relación enal **5a:27a** no mejoraron los resultados obtenidos. Sin embargo, la sustitución de diclorometano por metanol, favoreció la obtención del aducto **29a** de forma exclusiva, aunque en ausencia total de estereocontrol (entrada 3). El empleo de metanol en la reacción entre el 2-pentenal y **27b** proporcionó un exceso enantiomérico similar al obtenido en diclorometano, a costa de una disminución en la reactividad (comparar entradas 4 y 5). El tiempo de reacción pudo reducirse aumentando la carga del catalizador (20 mol%) y la temperatura de reacción (entrada 6).

Al observarse variaciones tan drásticas en la reactividad y la estereoselectividad del proceso, se examinó el efecto sobre ambos parámetros de la estructura del catalizador en la reacción con el 3-nitropropionato de metilo. En la Figura 15 se encuentran recogidos el tiempo de reacción, conversión y exceso enantiomérico obtenido al emplear un 10 mol% del catalizador correspondiente en el disolvente indicado a temperatura ambiente.

²⁰⁷ Para la diferencia de reactividad observada, no encontramos una justificación razonable y para descartar posibles errores provenientes de la manipulación de los reactivos, se repitieron las reacciones. No obstante, los resultados obtenidos coincidieron con los mostrados en la Tabla 9.

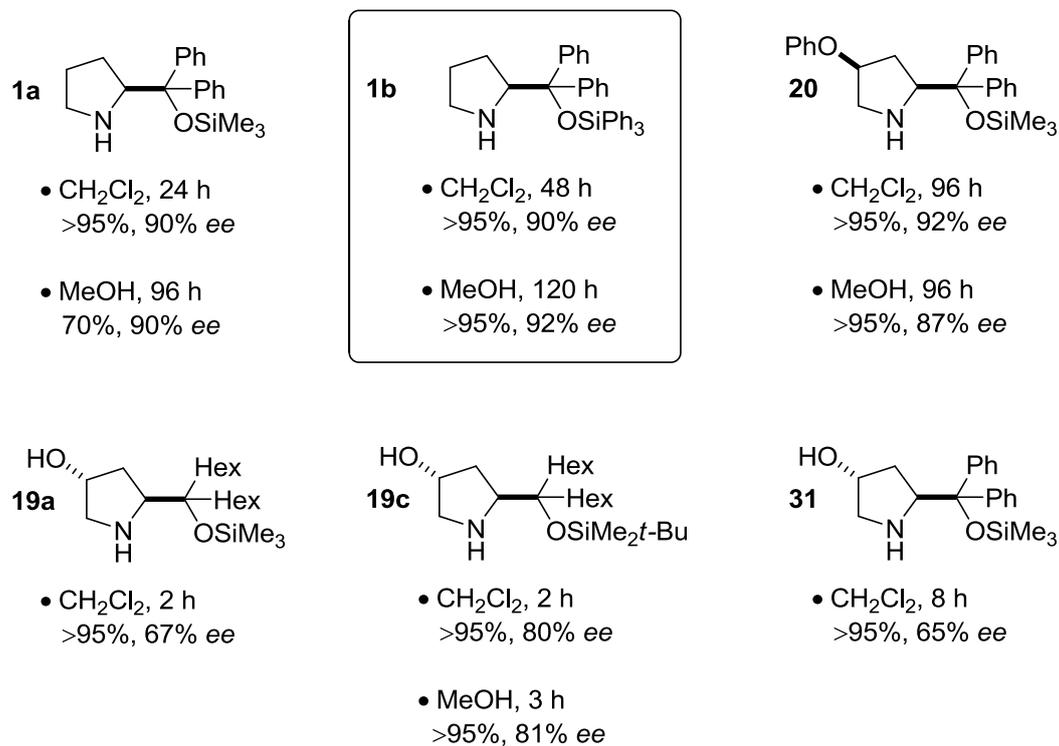


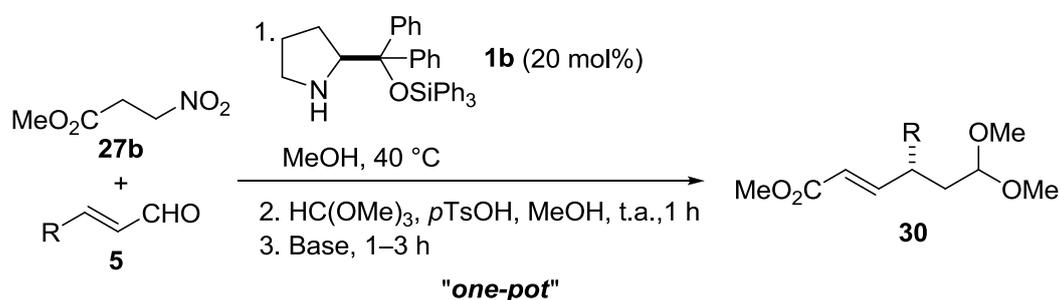
Figura 15. Influencia del catalizador en la reacción de Michael entre 3-nitropropionato de metilo (**27b**) y el 2-pental (5a).

Se observó un incremento en la reactividad al incorporar en la posición 4 del anillo pirrolidínico del catalizador un grupo hidroxilo (**19a**, **19c** y **31**). Sin embargo, los excesos enantioméricos más altos se obtuvieron de forma general al emplear los catalizadores **1a**, **1b** y **20** que ejercen el control de la estereoselectividad únicamente por efecto estérico. A pesar de que los tres catalizadores proporcionaron condiciones de reacción y resultados similares, se escogió el **1b** para llevar a cabo la generalización de la transformación, al haber sido el empleado en la adición de 2-nitroetil sulfonas. Como condiciones de reacción generales se adoptaron las descritas en la entrada 6 de la Tabla 9 (pág. 108).

Cuando una serie de aldehídos α,β -insaturados se sometieron a dichas condiciones de reacción (Tabla 10), se obtuvieron resultados muy satisfactorios en términos tanto de rendimiento químico (67–92%) como estereoquímico (91–96% ee)

Únicamente cabe destacar la diferente reactividad de los enales alifáticos y aromáticos. El cinamaldehído resultó ser más reactivo y fue necesario disminuir la temperatura de reacción hasta 10 °C para obtener resultados satisfactorios (entrada 5). Asimismo, la reacción se efectuó a escala de 4 mmol con muy buenos resultados (entrada 3), demostrando el valor sintético del proceso global.

Tabla 10. Reacción de Michael entre el 3-nitropropionato de metilo (**27b**) y aldehídos α,β -insaturados alifáticos y aromáticos.^a

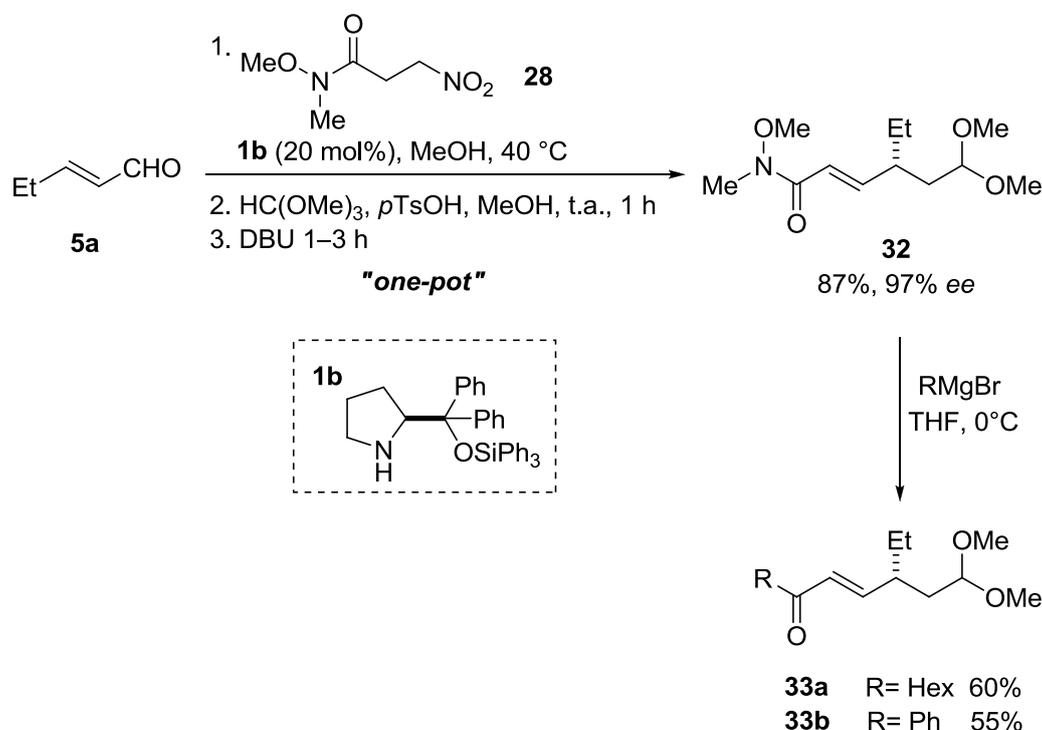


Entrada	Enal	R	T ^a (°C)	t (h) ^b	Producto	Rto. (%) ^c	ee (%) ^d
1	5a	Et	40	24	30a	79	92
2	5d	Bu	40	48	30d	92	91
3	5f	Oct	40	48 ^e	30f	88	96
4			t.a.	168	30f	n.d.	96
5	5b	Ph	10	24	30b	67	93

^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmoles empleando 1.3 equiv. del 3-nitropropionato de metilo (2.0 equiv. para el enal aromático) en metanol (1 mL). La eliminación del ácido nitroso se llevó a cabo adicionando DBU para los aductos alifáticos y Mg(MeO)₂ para el aducto aromático. ^b El tiempo de reacción se refiere a la etapa de adición. ^c Rendimientos de los productos finales aislados. ^d Determinado por HPLC. ^e La reacción se ha llevado a cabo a escala de 4 mmoles.

Es importante destacar que la metodología descrita inicialmente para sintetizar de forma estereoselectiva vinil sulfonas γ -sustituidas ha permitido, variando únicamente el disolvente y la temperatura, efectuar la β -metoxicarbonilación de enales tanto alifáticos como aromáticos con muy buenos rendimientos y estereoselectividades.

Asimismo se comprobó que era factible adicionar la 3-nitropropanamida **28** al 2-pentenal (**5a**) permitiendo de esta forma la vinil carbonilación formal de enales²⁰⁸ (Esquema 68).



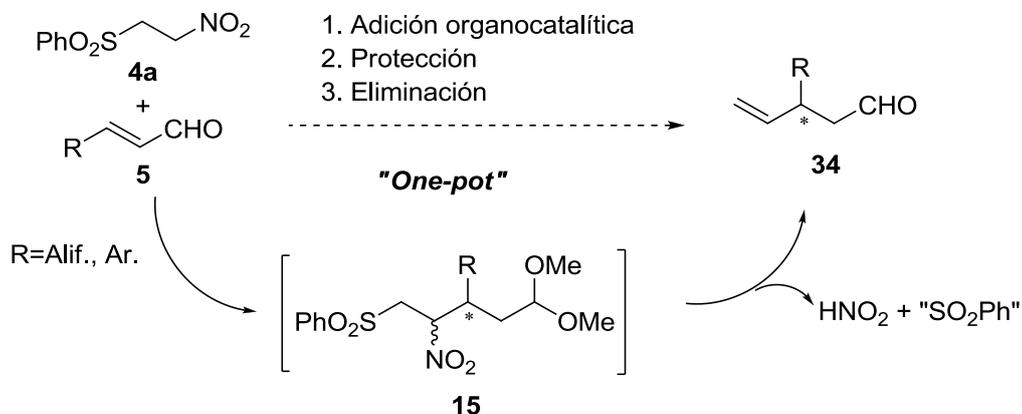
Esquema 68. Vinil carbonilación formal de enales.

2.3.3. β -Vinilación de aldehídos α,β -insaturados

El éxito obtenido en el diseño de un procedimiento capaz de promover la adición conjugada organocatalítica y estereoselectiva de 2-nitroetil sulfonas a enales nos animó a extender la utilidad sintética de dichas 2-nitroetil sulfonas. Decidimos examinar la posibilidad de efectuar la eliminación del ácido nitroso y la sulfona en los aductos de adición de forma simultánea, sin afectar la integridad configuracional del nuevo centro generado (Esquema 69). La metodología permitiría la vinilación enantioselectiva de aldehídos α,β -insaturados al actuar la 2-nitroetil sulfona **4a** como equivalente sintético del

²⁰⁸ Los intentos de adición de la 4-nitro-2-butanona resultaron infructuosas a pesar de modificar el catalizador, el disolvente y la temperatura empleada.

anión vinilo, transformación para la que, como se comentó en la introducción, se han descrito escasas aproximaciones.

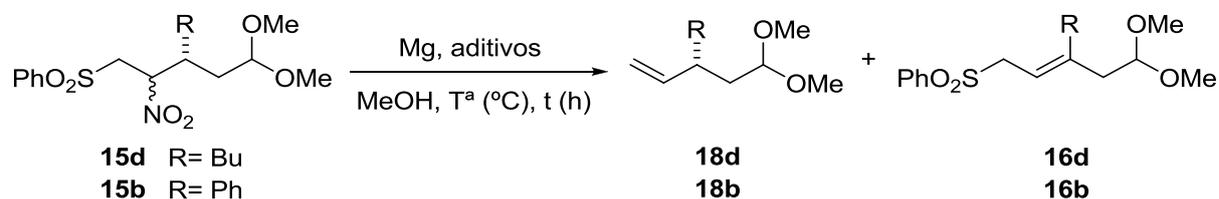


Esquema 69. Hipótesis de trabajo para la vinilación enantioselectiva de aldehídos α,β -insaturados.

En los estudios realizados para optimizar la eliminación del ácido nitroso en los aductos de adición aromáticos (apartado 2.3.2.1) se había comprobado que el tratamiento del aducto **15b** con 7.5 equivalentes de magnesio a reflujo durante 15 horas conducía a una mezcla de reacción en la que el vinil derivado **18b** constituía el producto mayoritario (Tabla 5, entrada 3, pág. 94). No obstante, tiempos de reacción prolongados, condujeron a mezclas del vinil derivado **18b** deseado y la sulfona β,γ -insaturada **16b**.

Para determinar las condiciones de reacción adecuadas y después poder integrarlas en el proceso "one-pot" se llevó a cabo un estudio empleando el aducto **15d** aislado proveniente de la adición de la 2-nitroetil sulfona **4a** al 2-heptenal (**5d**) (Tabla 11).

Tabla 11. Búsqueda de condiciones para la eliminación del ácido nitroso y el grupo sulfona en el aducto **15**.^a



Entrada	15	Mg (equiv.)	Aditivos (equiv.)	T (°C), t (h)	Conv. (%) ^b	18:16 ^b
1	15d	7.5	<i>p</i> -TsOH (0.15)	65, 15	Mezclas ^d	-
2		7.5	TMSCl, DBE ^c (0.5)	t.a., 4	n.r.	-
3		7.5	TMSCl, DBE ^c (0.5)	65, 15	90	1:0
4		15	TMSCl, DBE ^c (0.5)	65, 2	>95	1:0
5	15b	7.5	TMSCl, DBE ^c (0.5)	65, 15	90	2:1
6		15	TMSCl, DBE ^c (0.5)	65, 3	>95	1:0

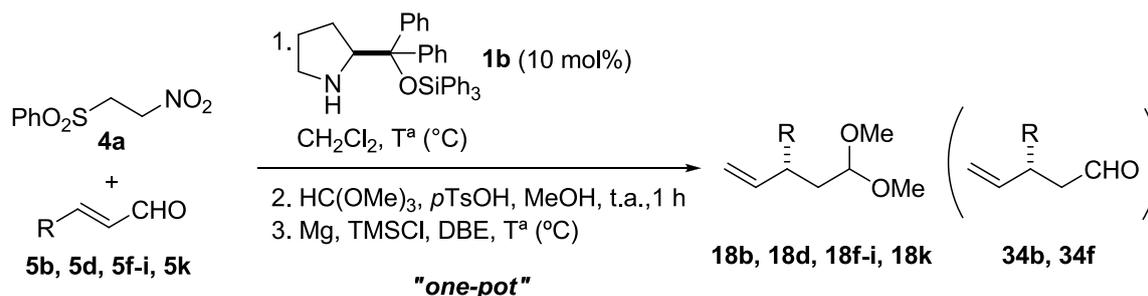
^a Las reacciones se llevaron a cabo a escala de 0.5 mmoles en metanol (1 mL). ^b Determinada por ¹H-RMN. ^c DBE: 1,2-dibromoetano. ^d Se obtuvieron mezclas complejas de reacción.

De los resultados recopilados en la Tabla 11 se deduce que el incremento de la cantidad de magnesio y el aumento de la temperatura reducen considerablemente el tiempo de reacción favoreciendo, en este caso, la formación exclusiva del aducto vinílico (entrada 4). Este resultado parece indicar que la desulfonilación se acelera en estas condiciones, no detectándose el producto de isomerización **16d**. La aplicación de estas condiciones sobre el aducto aromático **15b** también resultó satisfactoria (entrada 6).

Quedaba por determinar si las condiciones y reactivos empleados en la eliminación del ácido nitroso y de la sulfona eran compatibles con un proceso *one-pot*. Para comprobarlo, una vez finalizadas la reacción de adición sobre **5d** y la posterior protección del aldehído, se adicionaron al medio de reacción 15 equivalentes de magnesio y 0.5

equivalentes de cloruro de trimetilsililo y 1,2-dibromoetano, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante dos horas. Como resultado se obtuvo el vinil derivado **18d** con un rendimiento global del 85% y un excelente exceso enantiomérico (97%). La generalidad de la transformación se muestra en la Tabla 12.

Tabla 12. Vinilación formal enantioselectiva de aldehídos α,β -insaturados^a.



Ent.	Enal	R	Adición T ^a (°C), t (h)	Eliminación T ^a (°C), t (h)	Rto. (%) ^b 18 (34)	ee (%) ^c
1	5d	Bu	t.a., 2	65, 2	85	97
2	5f	Oct	t.a., 2	65, 2	80 (60) ^d	97
3	5g	CH ₂ =CH-(CH ₂) ₄ -	t.a., 4	65 → t.a., 5	50	91
4	5h	Boc-NH(CH ₂) ₄ -	t.a., 4	65 → t.a., 5	55	98
5	5b	Ph	0, 24	65 → t.a., 3	60 (51) ^d	99
6	5i	4-Cl-C ₆ H ₄	0, 24	65 → t.a., 3	66	94
7	5k	4-MeO-C ₆ H ₄	0, 48	65 → t.a., 3	50	98

^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.75 mmoles empleando 1.3–1.5 equiv. de la 2-nitroetil sulfona **4a** en CH₂Cl₂ (1 mL). En la etapa de protección se adicionaron 3.75 mL de metanol. ^b Rendimiento del producto final aislado. ^c Determinado por HPLC o mediante ¹H-RMN empleando desplazantes quirales. ^d Los aldehídos **34b** y **34f** se han obtenido por adición de HCl (6N) y calentando a 50 °C la mezcla de reacción.

La transformación resultó eficaz para una gran variedad de enales alifáticos (entradas 1–4) y aromáticos (entradas 5–7) proporcionando los correspondientes aldehídos β -vinil sustituidos con buenos rendimientos globales y excelentes excesos enantioméricos. Se observó que los rendimientos mejoraban si la etapa de eliminación,

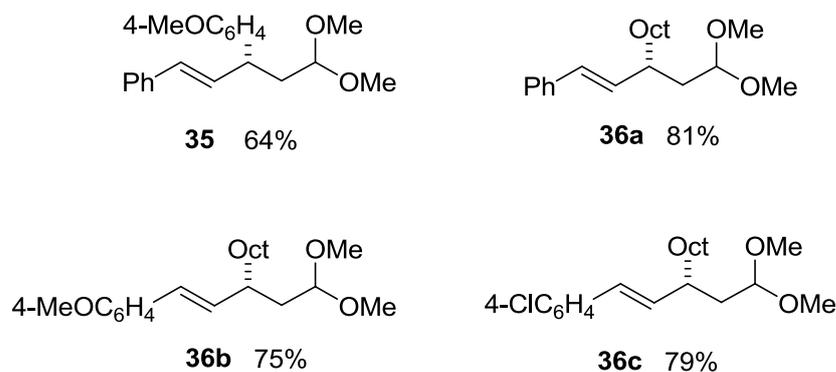
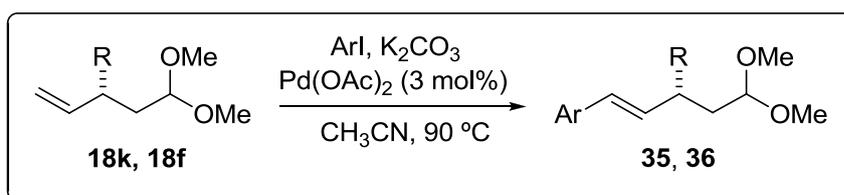
transcurridos los primeros instantes, se realizaba a temperatura ambiente (entradas 4–7), modificación que no fue necesaria para los enales **5d** y **5f** (entradas 1 y 2). Es interesante destacar que el procedimiento resulta compatible con el empleo de enales funcionalizados (entrada 3 y 4) permitiendo la síntesis de aductos vinílicos altamente funcionalizados y enantioenriquecidos.

Fue posible, además, efectuar la desprotección del aldehído β -vinil sustituido *in situ*, por tratamiento con ácido (entradas 2 y 5). Asimismo se confirmó el exceso enantiomérico que se había determinado en las vinil sulfonas γ -sustituidas **17** al comprobar que permanecía inalterado al determinarse en los aldehidos **18b** y **18d**.

Una ventaja sintética adicional del procedimiento es que los aductos vinílicos obtenidos pueden utilizarse como sustratos en reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición y permitir de esta forma la β -alquenilación formal de enales (Esquema 70).

De forma representativa, los vinil derivados **18b** y **18f** se sometieron a las condiciones de reacción habituales para este tipo de procesos²⁰⁹ obteniéndose los correspondientes alquenil derivados con muy buen rendimiento químico (Esquema 70).

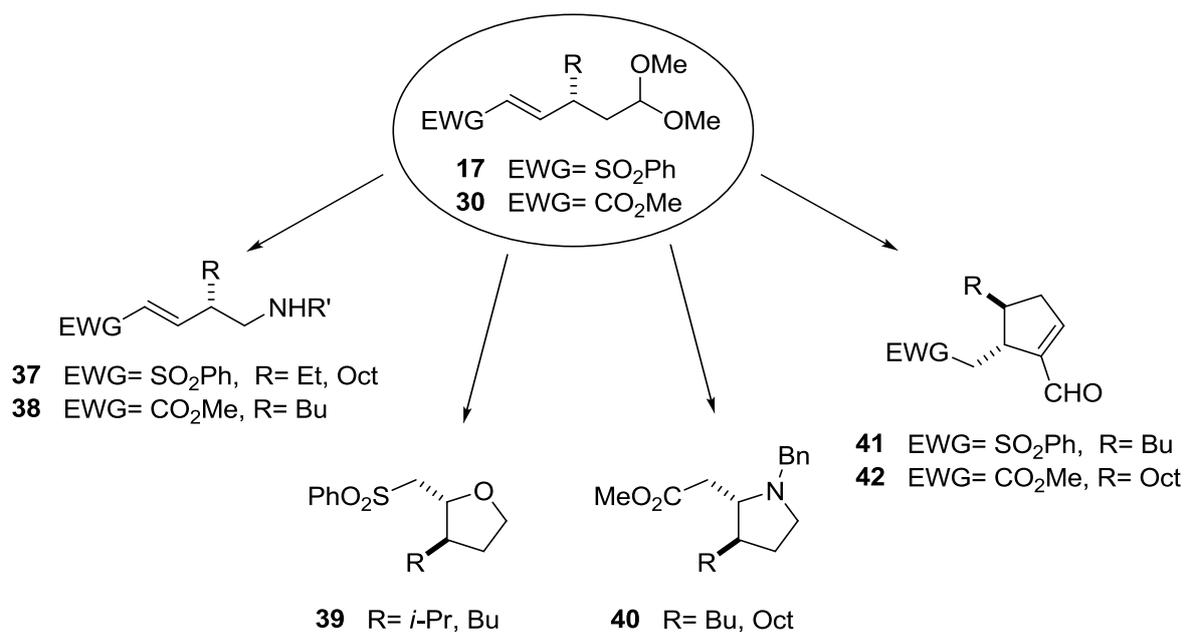
²⁰⁹ a) G. A. Molander. *Cross Coupling and Heck-Type Reactions 1: C-C Cross Coupling Using Organometallic Partners*, **2013**, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart-New York. b) J. P. Wolfe, *Cross Coupling and Heck-Type Reactions 2: Carbon-Heteroatom Cross Coupling and C-C Cross Coupling Acidic C-H Nucleophiles*, **2013**, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart-New York. c) M. Larhed, *Cross Coupling and Heck-Type Reactions 3: Metal-Catalyzed Heck-Type Reactions and C-H Couplings via C-H Activation*, **2013**, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart-New York.



Esquema 70. β -alquenilación formal de enales

2.3.4. Aplicaciones del método. Elaboración química de los aductos

Las unidades estructurales obtenidas mediante la metodología descrita presentan un elevado potencial sintético al tratarse de fragmentos altamente funcionalizados. Aprovechando dichas características se efectuaron diversas transformaciones sobre los aductos ópticamente enantioenriquecidos para dotar de mayor valor sintético al proceso. Las transformaciones se centraron principalmente en la manipulación del grupo carbonilo mediante métodos convencionales y permitieron la obtención de vinil sulfonas funcionalizadas y β^2 -aminoácidos vinílogos (**37** y **38**, respectivamente), tetrahidrofuranos 2,3-disustituídos (**39**), β^3 -homoprolinas 3-sustituídas (**40**) y 1-ciclopentencarbaldehídos 4,5-disustituídos (**41** y **42**) de elevada pureza enantiomérica (Esquema 71).



Esquema 71. Síntesis de vinil sulfonas funcionalizadas (**37**), β²-aminoácidos vinílogos (**38**), tetrahidrofuranos 2,3-disustituídos (**39**), β³-homoprolinas 3-sustituídas (**40**) y 1-ciclopentencarbaldehídos 4,5-disustituídos (**41** y **42**).

2.3.4.1. Síntesis de vinil sulfonas funcionalizadas y β²-aminoácidos vinílogos

Como se ha comentado en la introducción general, los aminoácidos vinílogos son fragmentos estructurales presentes en la naturaleza⁶⁷ que han demostrado su eficacia en funciones estructurales⁶⁶ y biológicas⁶⁶, además de constituir intermedios versátiles para la síntesis de moléculas biológicamente activas⁶⁸. Su síntesis ha sido tradicionalmente llevado a cabo mediante olefinación de α-amino aldehídos obtenidos a partir de los correspondientes α-aminoácidos naturales²¹⁰. En nuestro caso, por simple oxidación del grupo carbonilo a ácido carboxílico en los aductos **17** y **30** y posterior transposición de Curtius²¹¹ de la azida correspondiente, sería posible sintetizar sulfonas y ésteres α,β-insaturados γ-sustituídas que podrían constituir una nueva familia de β²-aminoácidos vinílogos (Figura 16).

²¹⁰ a) M. T. Reetz, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1121–1162. b) D. Gryko, J. Chalko, J. Jurczak, *Chirality* **2003**, *15*, 514–541. c) S. P. Kotkar, V. B. Chavan, A. Sudalai, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1001–1004.

²¹¹ Para más información acerca de la transposición de Curtius, consultar: a) P. A. S. Smith, *Org. React.* **1946**, *3*, 337–349. b) E. F. Scriven, K. Turnbull, *Chem Rev.* **1988**, *88*, 297–368. c) T. Shioiri, *In Comprehensive Organic Synthesis*; (Eds: B. M. Trost, I. Fleming), **1991**, Pergamon Press: Oxford, vol. 6, pág. 795.

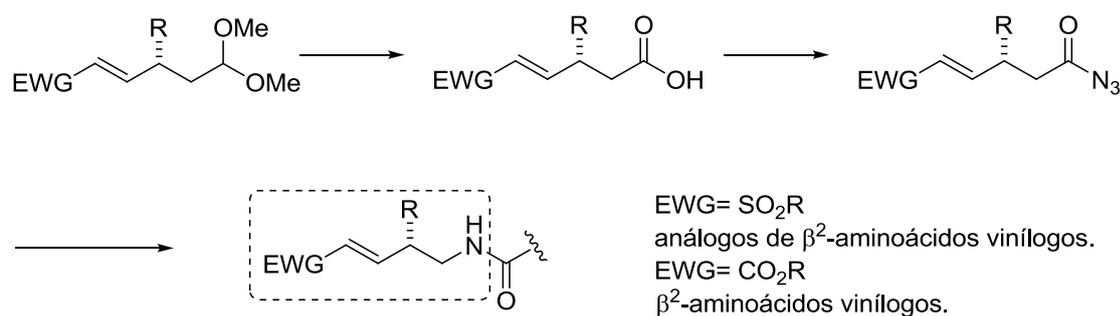
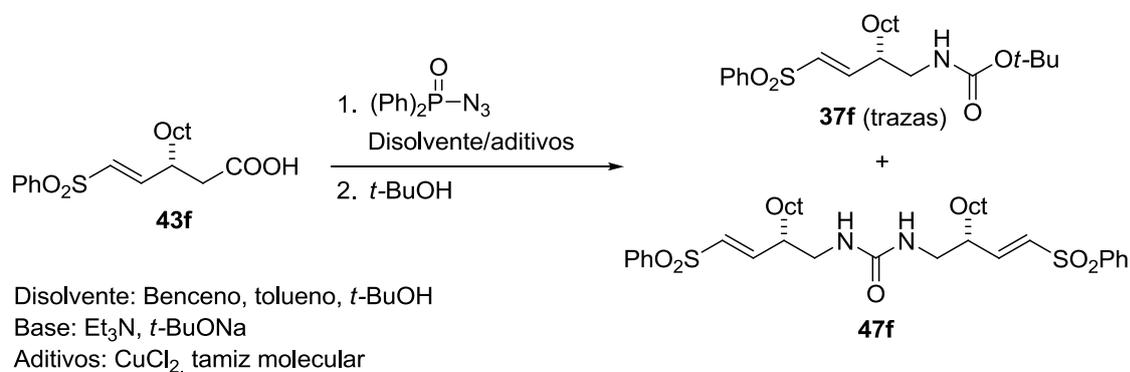


Figura 16. Ruta sintética para la obtención de sulfonas y ésteres α,β-insaturados γ-sustituídos.

La oxidación al ácido carboxílico pudo efectuarse de forma satisfactoria por tratamiento con el reactivo de Jones. Sin embargo, la obtención del isocianato correspondiente requirió de una optimización de las condiciones de reacción. Cuando se trató el ácido **43f** con difenilfosforil azida, a pesar de ensayar diferentes condiciones de reacción²¹² (disolvente, base empleada, aditivos y temperatura), únicamente se obtuvieron trazas del carbamato deseado **37f**, obteniéndose como producto mayoritario la urea **47f** proveniente del ataque de la amina libre al isocianato incluso utilizando *tert*-butanol como disolvente (Esquema 72).

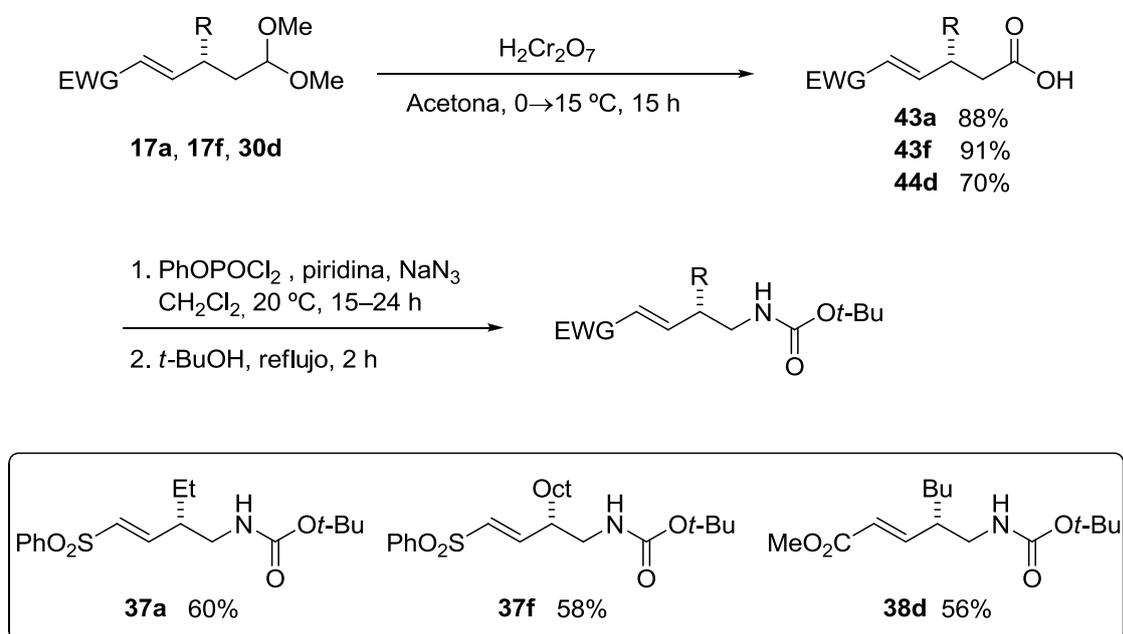


Esquema 72. Optimización de las condiciones de reacción.

También se obtuvieron resultados similares al tratar el ácido carboxílico **43f** con anhídrido de *tert*-butoxicarbonilo y azida sódica en combinación con bromuro de

²¹² a) J. F. Bower, J. M. J. Williams, *Synlett* **1996**, 685–686. b) J. F. Bower, R. Jumnah, A. C. Williams, J. M. J. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 1411–1420. c) M. P. Sibi, P. K. Deshpande, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 1461–1466. d) M. E. Hediger, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4995–5010. e) P. Kapferer, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta.* **2004**, *87*, 2764–2788. f) D. A. Nagib, M. E. Scott, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10875–10877. g) B. Ma, W. -C. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 385–386.

tetrabutilamonio y triflato de zinc²¹³. Sin embargo, al utilizar diclorofosfato de fenilo, piridina y azida sódica la transposición al isocianato tuvo lugar sin calentar y sin necesidad de aislar la acil azida generada²¹⁴. El tratamiento *in situ* del isocianato con *tert*-butanol a reflujo proporcionó el producto deseado **37f** convenientemente protegido con un rendimiento moderado (58%), ya que no pudo evitarse la formación de la urea como subproducto. En el Esquema 73 se muestra la transformación de los aductos **17a**, **17f** y **30d** en las correspondientes vinil sulfonas funcionalizadas **37a** y **37f** y en el β^2 -aminoácido vinílico **38d**.



Esquema 73. Síntesis de **37a**, **37f** y **38d**, análogos de β^2 -aminoácidos vinílicos.

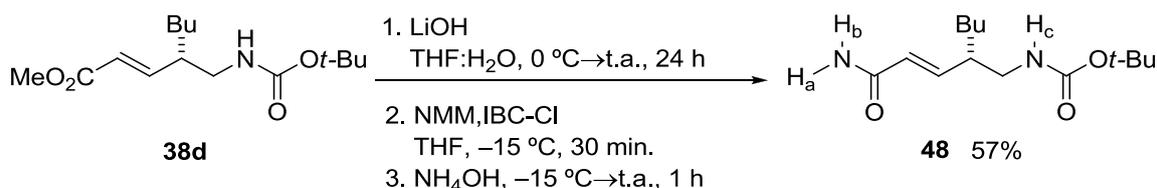
Como se ha comentado, una de las razones por la que existe un gran interés en el desarrollo de metodologías que permitan la síntesis de aminoácidos vinílicos enantiopuros, es su capacidad para inducir estructuras secundarias en secuencias peptídicas^{215,216}. A este respecto, y a pesar de la gran flexibilidad que presentan los β^2 -

²¹³ H. Lebel, O. Leogane, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4107–4110.

²¹⁴ J. M. Lago, A. Arrieta, C. Palomo, *Synth. Commun.* **1983**, *13*, 289–296.

²¹⁵ Para más información acerca de β -péptidos, ver: a) R. P. Cheng, S. H. Gellman, W. F. Degrado, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3219–3232. b) D. Seebach, A. K. Beck, D. J. Bierbaum, *Chem. Biodiversity* **2004**, *1*, 1111–1239.

aminoácidos vinílogos sintetizados, nos pareció interesante determinar si dichas estructuras podrían establecer enlaces de hidrógeno intramoleculares. Para ello, se sintetizó **48** a partir de **38d** (Esquema 74) y se procedió a su estudio conformacional en disolución mediante RMN de protón. Esta técnica es particularmente eficaz para el estudio conformacional de péptidos, ya que permite determinar tanto la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares como las distancias interprotónicas. Es frecuente efectuar estos estudios en disolventes no coordinantes como el cloroformo deuterado, pero es más significativo aún, realizarlas en medios coordinantes (por ejemplo, DMSO- d_6), ya que los enlaces de hidrógeno intramoleculares estables en estos disolventes son considerados más fuertes. Su existencia se puede poner de manifiesto por el coeficiente térmico de los protones del grupo amida ($\Delta S(\text{NH})/\Delta T$).



Esquema 74. Síntesis del compuesto **48**.

Tras asignar las señales de RMN de **48** utilizando una combinación de experimentos ^1H , ^{13}C , COSY, HSQC, HMBC y NOE (Figura 17), se midió la variación del desplazamiento químico de los protones H_a , H_b y H_c en DMSO- d_6 para un rango de temperatura de 300–325 K a intervalos de 5 K. Los resultados obtenidos se encuentran recogidos en la Figura 18.

²¹⁶ Para algunos ejemplos representativos sobre aminoácidos vinílogos, ver: a) M. Hagihara, N. J. Anthony, T. J. Stout, J. Clardy, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6568–6570. b) T. K. Chakraborty, A. Ghosh, S. K. Kumar, A. C. Kunwar, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6459–6462. c) C. Baldauf, R. Günther, H. -J. Hoffman, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5351–5361. d) C. Grison, P. Croutot, S. Genevé, C. Didierjean, M. Marraud, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10753–10754.

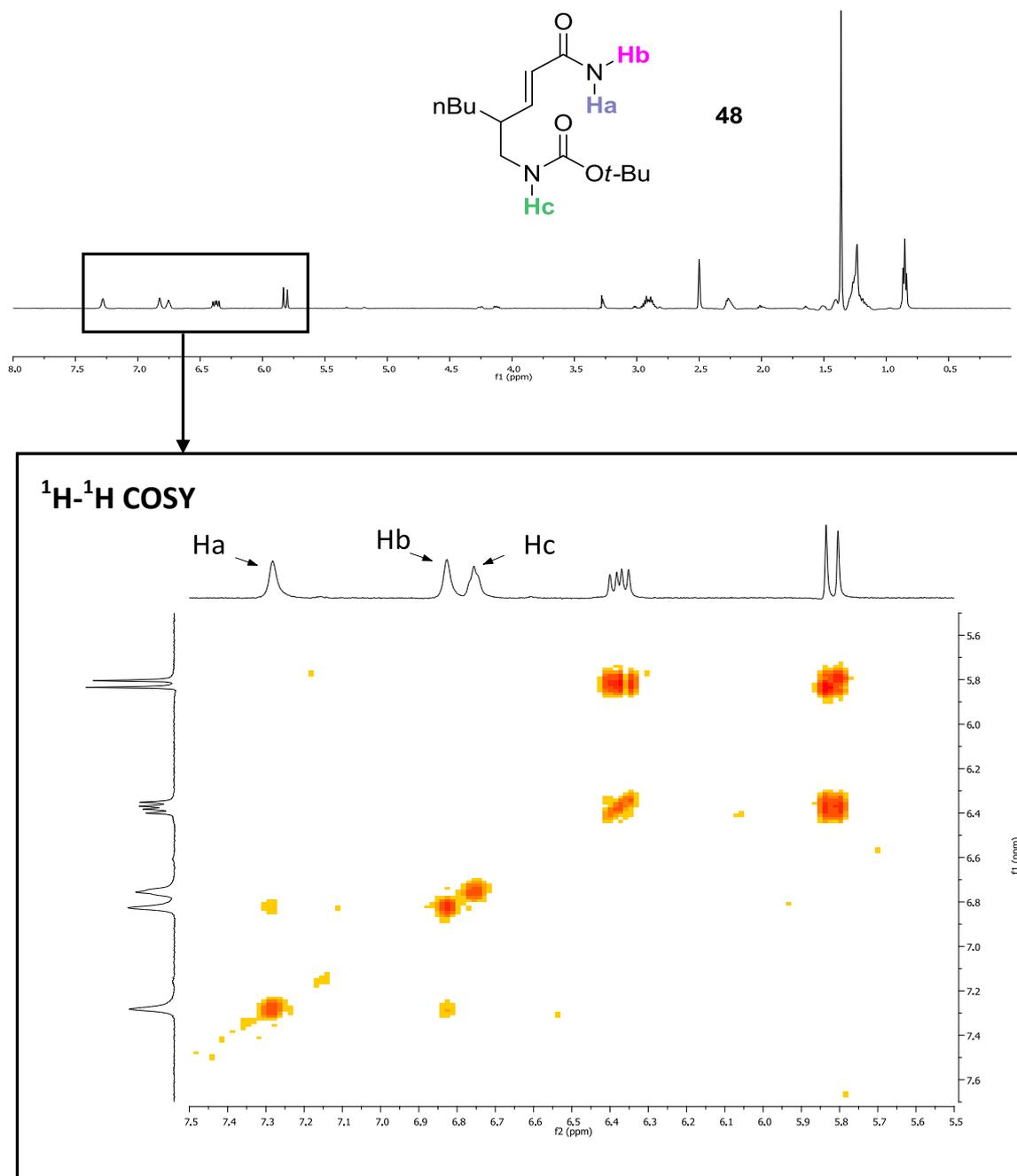


Figura 17. Experimentos ^1H -RMN y COSY del compuesto **48**.

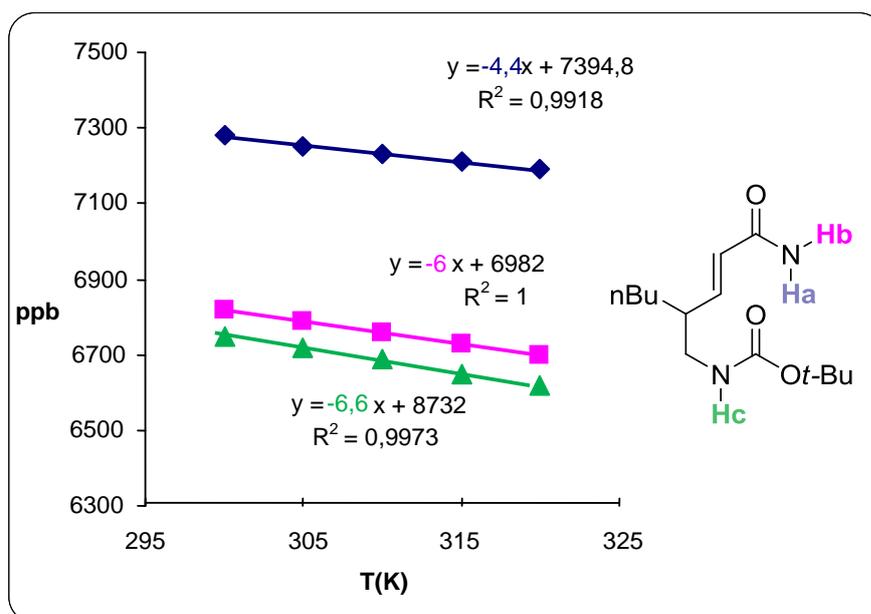


Figura 18. Valores de los coeficientes térmicos obtenidos (ppbK^{-1}) para los protones amídicos.

Según el criterio de Kesler²¹⁷, un protón amídico con un coeficiente térmico inferior o cercano a $\pm 3 \text{ ppb/Kd}$ en $\text{DMSO-}d_6$, se encuentra formando parte de un enlace de hidrógeno intramolecular y a medida que este valor se incremente en valor absoluto, la interacción se hace más débil. En este sentido, y dada la gran flexibilidad de **48**, los coeficientes térmicos obtenidos experimentalmente para H_a (4.4 ppbK^{-1} , frente a 6.0 ppbK^{-1} y 6.6 ppbK^{-1} de los protones H_b y H_c , respectivamente) podrían indicar cierta tendencia al establecimiento de enlaces de hidrógeno intramoleculares, por lo que no descartamos que este tipo de estructuras puedan inducir la formación de giros beta al ser introducidas en secuencias peptídicas.

²¹⁷ H. Kessler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, 21, 509–520.

2.3.4.2. Tetrahidrofuranos 2,3-disustituídos y β^3 -homoprolinas 3-sustituídas

Los tetrahidrofuranos sustituidos son fragmentos presentes en la estructura de una gran variedad de productos naturales²¹⁸ y moléculas que presentan ciertas actividades biológicas tales como actividad antitumoral, antimalárica y antimicrobiana, entre otras.

En los últimos años se han desarrollado nuevos métodos que permiten la síntesis estereoselectiva de tetrahidrofuranos sustituidos, especialmente 2,5-disustituídos²¹⁹. Sin embargo, son escasos los procedimientos asimétricos y organocatalíticos descritos para la obtención de tetrahidrofuranos sustituidos²²⁰. En este contexto, pensamos que la reducción del grupo carbonilo en los aductos obtenidos, ofrecería la posibilidad de sintetizar dichos fragmentos de forma estereoselectiva mediante reacciones de halociclación²²¹ u oxa-Michael intramolecular²²², siempre que la estereoquímica final fuera controlada por el estereocentro en el sustrato de partida.

Los primeros ensayos se realizaron sobre el aducto **18f** que, tras desprotección y reducción al alcohol correspondiente, fue sometido a condiciones de halociclación habituales²²³. Sin embargo, el tratamiento bien con NBS o I₂ proporcionó los tetrahidrofuranos 2,3-disustituídos **49a** y **49b** con buen rendimiento, pero en ausencia casi total de stereocontrol.

²¹⁸ Para más información, consultar: a) M. M. Faul, B. E. Huff, *Chem Rev.* **2000**, *100*, 2407–2473. b) A. Bermejo, B. Figadère, M. C. Zafra-Polo, I. Barrachina, E. Estornell, D. Cortés, *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 269–303. c) M. Saleem, H. J. Kim, M. S. Ali, Y. S. Lee, *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 696–716. d) E. J. Kang, E. Lee, *Chem Rev.* **2005**, *105*, 4348–4378.

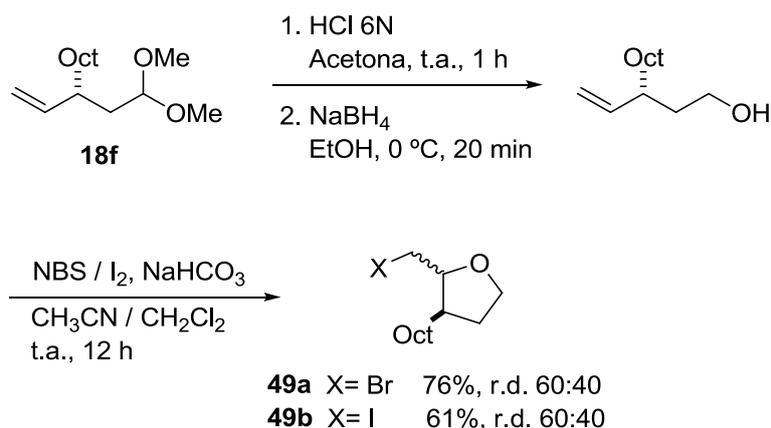
²¹⁹ Revisiones generales: a) J. P. Wolfe, M. B. Hay, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 261–290. b) G. Jalce, X. Franck, B. Figadère, *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, *20*, 2537–2581.

²²⁰ Para más información acerca de la síntesis asimétrica y organocatalítica de tetrahidrofuranos mono, di y tri-sustituídos consultar: a) K. Asano, S. Matsubara, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16711–6713. b) T. H. Graham, C. M. Jones, N. T. Jui, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16494–16495. c) D. Enders, C. Wang, A. Greb, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 987–992.

²²¹ Para más información, consultar: a) F. M. de Silva, J. J. Junior, M. C. S. de Mattos, *Curr. Org. Synth.* **2005**, *2*, 393–440. b) A. M. Montana, J. A. Barcia, *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 919–938.

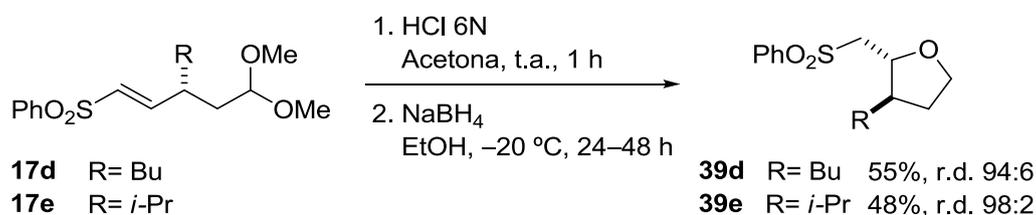
²²² Para revisiones generales sobre la reacción de oxa-Michael, ver: a) C. F. Nising, S. Bräse, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1218–1228. b) E. Hartmann, D. J. Vyasab, M. Oestreich, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7917–7932. c) C. F. Nising, S. Bräse, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 988–999.

²²³ Reacciones llevadas a cabo por el Dr. Ángel R. Puente.



Esquema 75. Síntesis de **49a** y **49b** mediante halociclación.

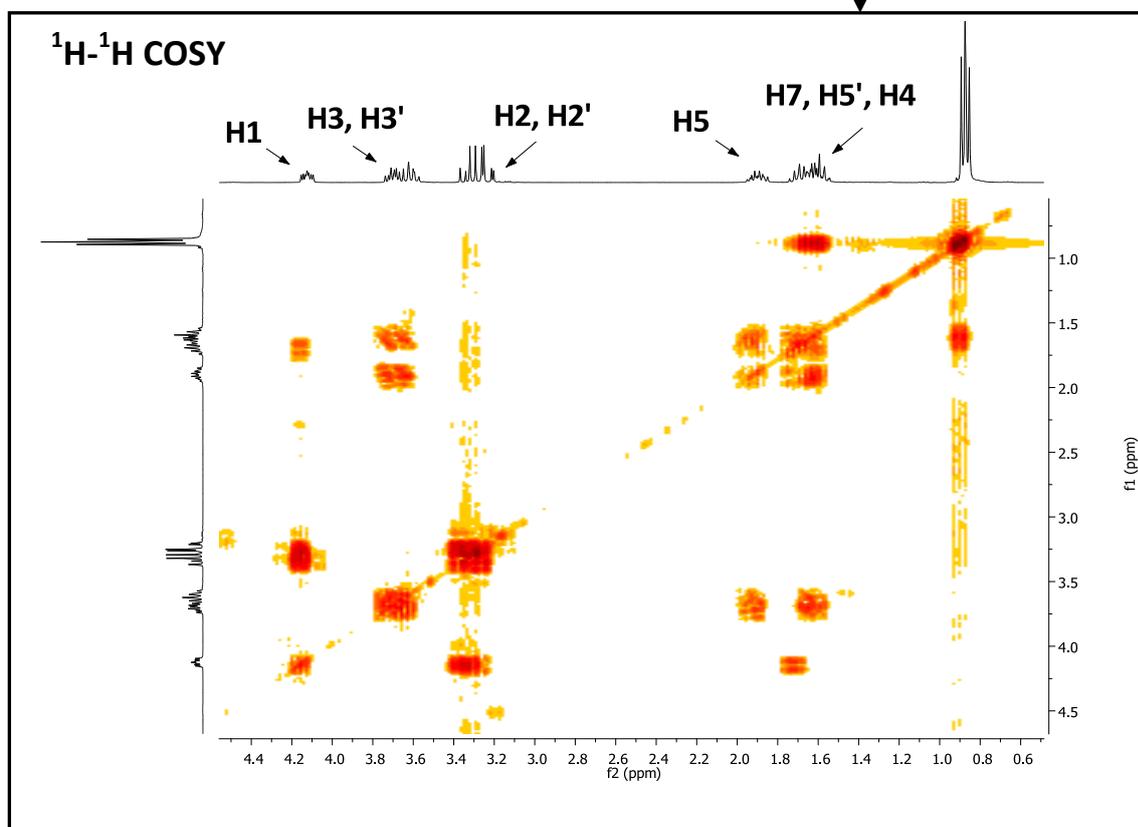
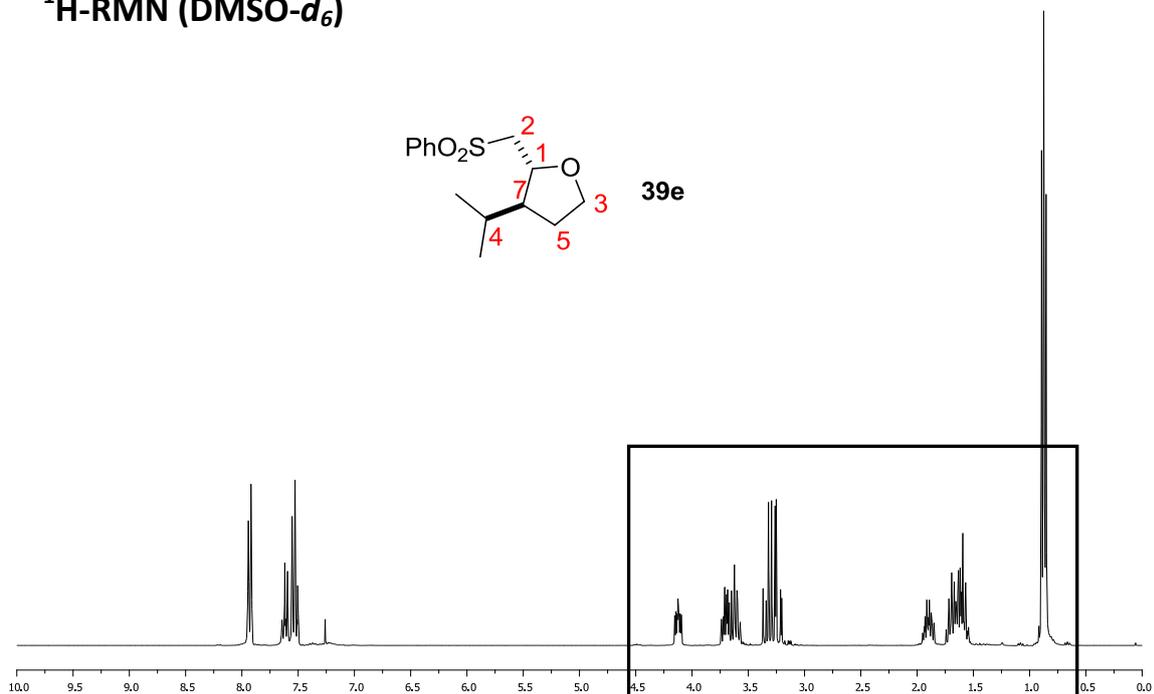
Afortunadamente, la reacción de tipo oxa-Michael intramolecular resultó altamente diastereoselectiva. La reducción de los aldehídos, obtenidos en la desprotección de **17d** y **17e**, con borohidruro sódico indujo de forma espontánea la ciclación en el medio de reacción y produjo los correspondientes tetrahidrofuranos 2,3-disustituidos **39d** y **39e** con muy buenos rendimientos globales (desde los enales **5d** y **5e**) y excelentes relaciones diastereoméricas para los ejemplos ensayados (Esquema 76).



Esquema 76. Síntesis de los compuestos **39d** y **39e**.

La determinación de la configuración relativa *trans* se realizó en base a experimentos 1H, COSY y NOESY realizados con el compuesto **39e** (Figura 19).

^1H -RMN (DMSO- d_6)



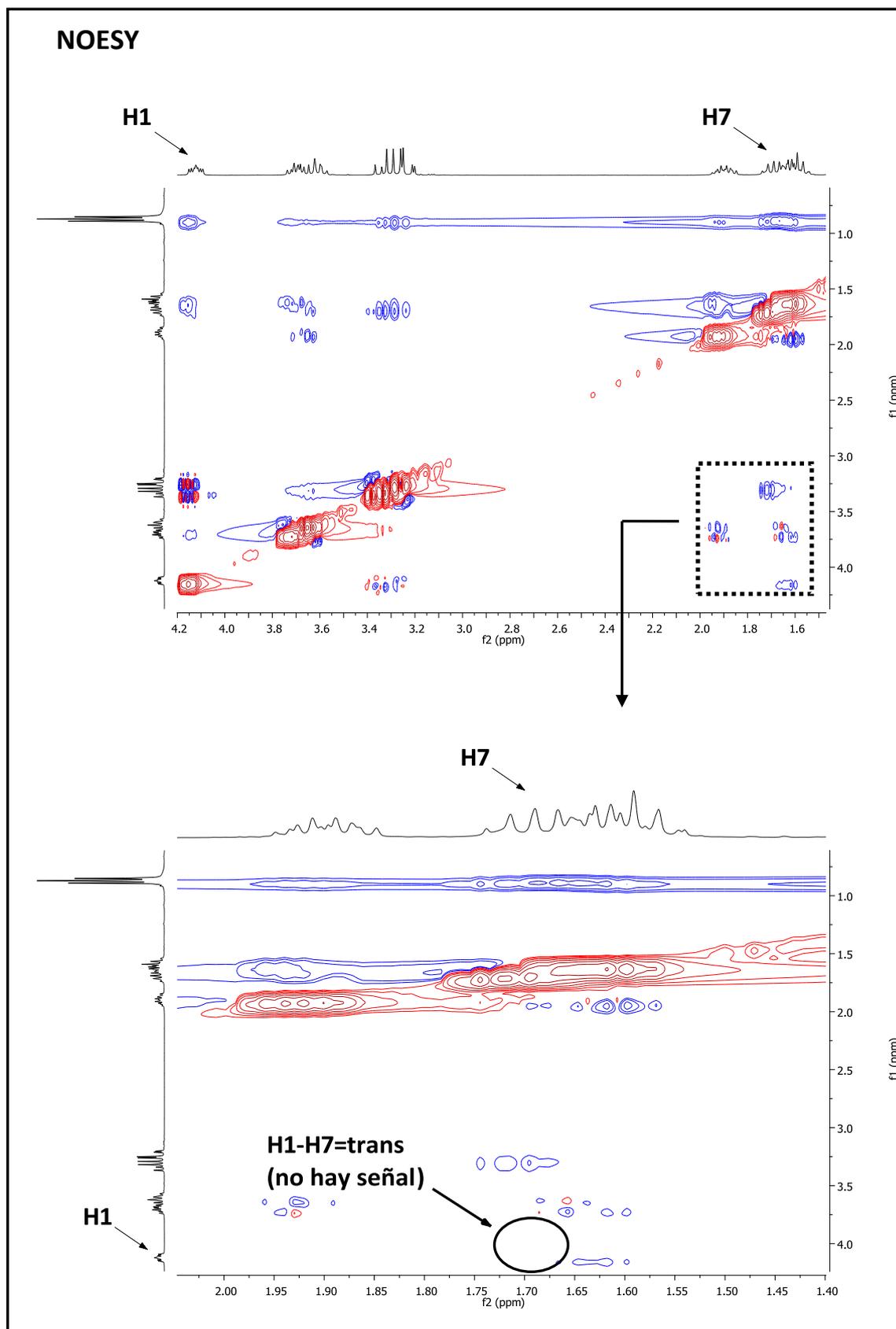
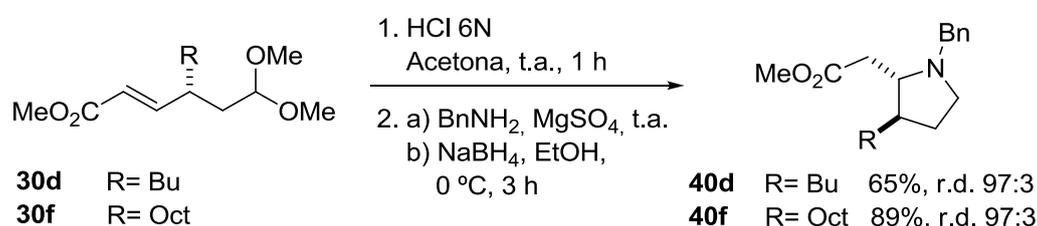


Figura 19. Experimentos ^1H , COSY y NOESY del compuesto **39e**.

En un intento de incrementar aún más la utilidad sintética de los intermedios obtenidos se comprobó que era posible acceder a la síntesis de β^3 -homoprolinas 3-sustituidas altamente enantioenriquecidas. Para ello los aldehídos obtenidos tras la hidrólisis del acetal en los aductos **30d** y **30f** se trataron con bencilamina en una etapa previa a su reducción (Esquema 77). Esta sencilla metodología aporta una ruta adicional a las pocas existentes para la síntesis estereoselectiva de β -homoprolinas²²⁴, que son estructuras de gran interés en química orgánica por su aplicación como reactivos o catalizadores quirales, y en medicina por sus aplicaciones terapéuticas.



Esquema 77. Síntesis de las β^3 -homoprolinas 3-sustituidas **40d** y **40f**.

2.3.4.3. 1-Ciclopentencarbaldehídos 4,5-disustituidos

Animados por los resultados obtenidos en la preparación de tetrahidrofuranos 2,3-disustituidos nos planteamos si la alta inducción asimétrica ejercida por el resto R en la reacción de oxa-Michael intramolecular anterior podría observarse en otras reacciones. En concreto, nos pareció interesante iniciar el estudio de la reacción de Rauhut-Currier²²⁵ intramolecular.

La primera aplicación sintética de Rauhut-Currier intramolecular fue descrita por el grupo de Moore^{226,227} en la síntesis del producto natural *Waihoensene*. En esta síntesis

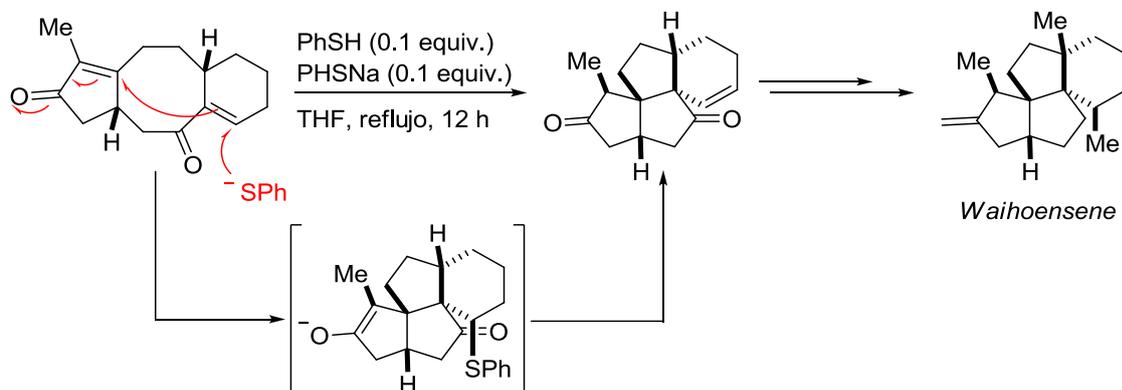
²²⁴ N. Ruiz, E. Reyes, J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, U. Uria, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9357–9367.

²²⁵ Para más información acerca de la reacción de Rauhut-Currier, ver: C. E. Aroyan, A. Dermenci, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4069–4084.

²²⁶ J. Ergüden, H. W. Moore, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 375–377.

²²⁷ Otras aplicaciones sintéticas de la Rauhut-Currier intramolecular: Síntesis de (\pm)-ricciocarpin: a) K. Agapiou, M. Krische, *J. Org. Lett.* **2003**, *5*, 1737–1740. Síntesis de FR182877: b) J. L. Methot, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4223–4226. Síntesis de (-)-spinosyn A: c) J. L. Methot, W. R. Roush, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1035–1050.

una de las etapas clave es la formación del anillo fusionado de tetraquinano, que se obtiene tras una adición conjugada intramolecular en la bis enona tricíclica empleando como catalizador tiofenol y tiofenolato sódico (Esquema 78).

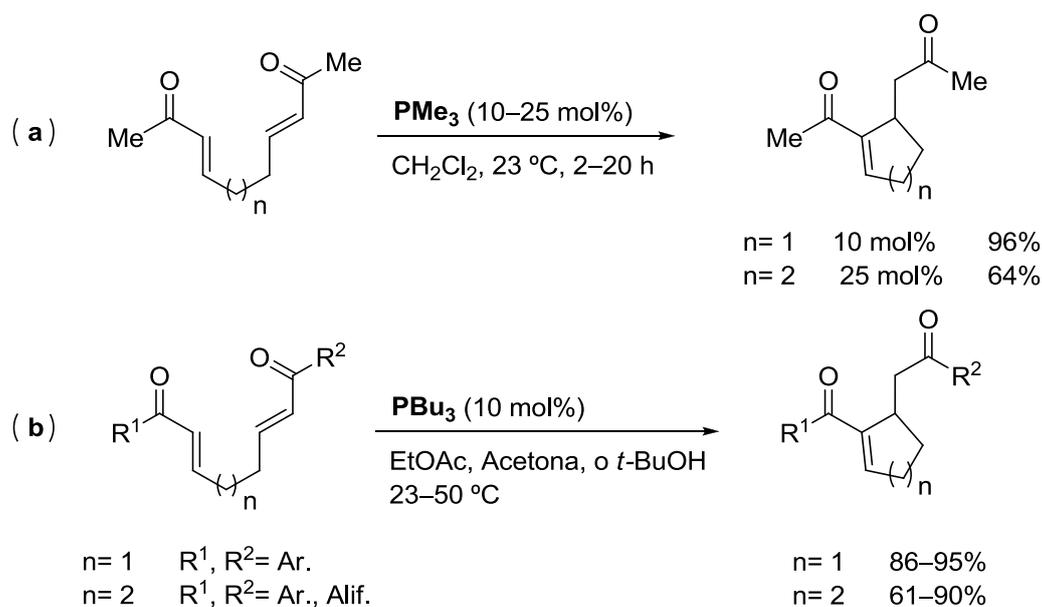


Esquema 78. Primera aplicación sintética de la reacción de Rauhut-Currier intramolecular: síntesis del producto natural Waihoensene.

Posteriormente, Krishe²²⁸ y Roush²²⁹ demostraron la efectividad de ciertas trialquilfosfinas como la PMe_3 y la PBU_3 para promover la reacción de cicloisomerización en dienonas simétricas y no simétricas, respectivamente (Esquema 79).

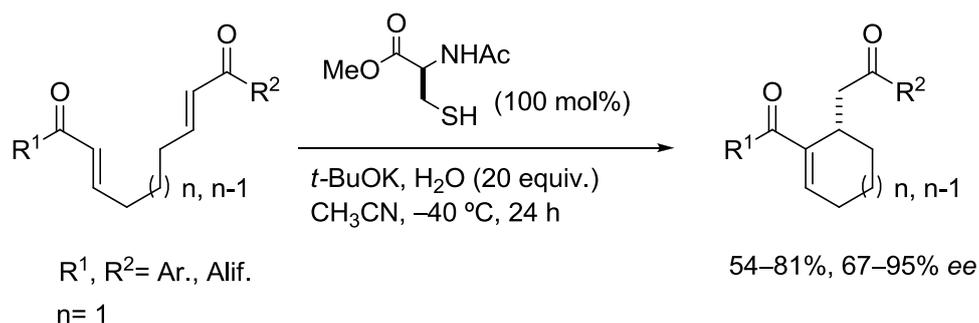
²²⁸ L. -C. Wang, A. L. Luis, K. Agapiou, H. -J. Jang, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2402–2403.

²²⁹ S. A. Frank, D. J. Mergott, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2404–2405.



Esquema 79. Cicloisomerización de dienonas descrita por Roush (a) y Krische (b).

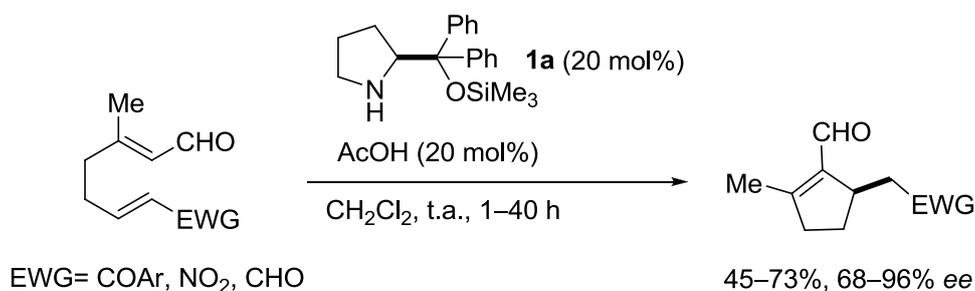
El primer ejemplo enantioselectivo de la reacción de Rauhut-Currier intramolecular fue descrito en el año 2007 por el grupo de Miller²³⁰ empleando cantidades estequiométricas de *N*-acetilcisteína como promotora de la ciclación intramolecular de dienonas aromáticas y alifáticas (Esquema 80).



Esquema 80. Primer ejemplo enantioselectivo de la reacción de Rauhut-Currier intramolecular.

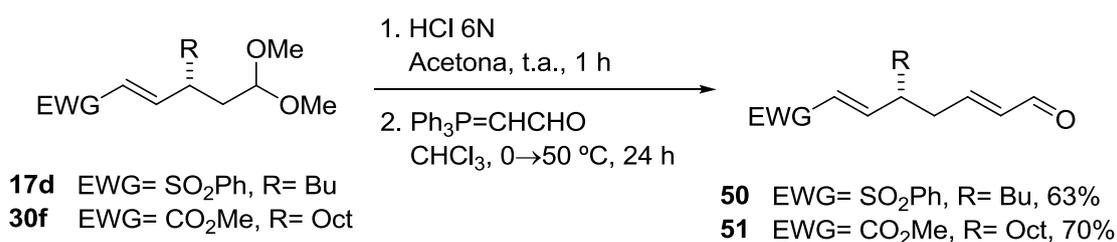
²³⁰ a) C. E. Aroyan, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 256–257. b) C. E. Aroyan, A. Dermenci, S. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5784–5796.

En el año 2009, en paralelo al inicio de nuestro trabajo, el grupo de Christman²³¹ describió el primer ejemplo organocatalítico (vía ion iminio) y enantioselectivo efectivo²³² empleando como catalizador **1a** (Esquema 81).



Esquema 81. Primer ejemplo organocatalítico y enantioselectivo de la reacción de Rauhut-Currier intramolecular.

Dada la escasez de métodos²³³ que permiten la obtención de ciclopentencarbaldehídos sustituidos de forma enantioselectiva, nos planteamos emplear los aductos enantioenriquecidos obtenidos con nuestra metodología, en la obtención de sistemas diénicos apropiados para efectuar la reacción de Rauhut-Currier intramolecular. Con este propósito se homologaron los aductos **17d** y **30f** empleando condiciones habituales y se obtuvieron los enales **50** y **51** con buenos rendimientos (Esquema 82).



Esquema 82. Síntesis de los compuestos diénicos **50** y **51**.

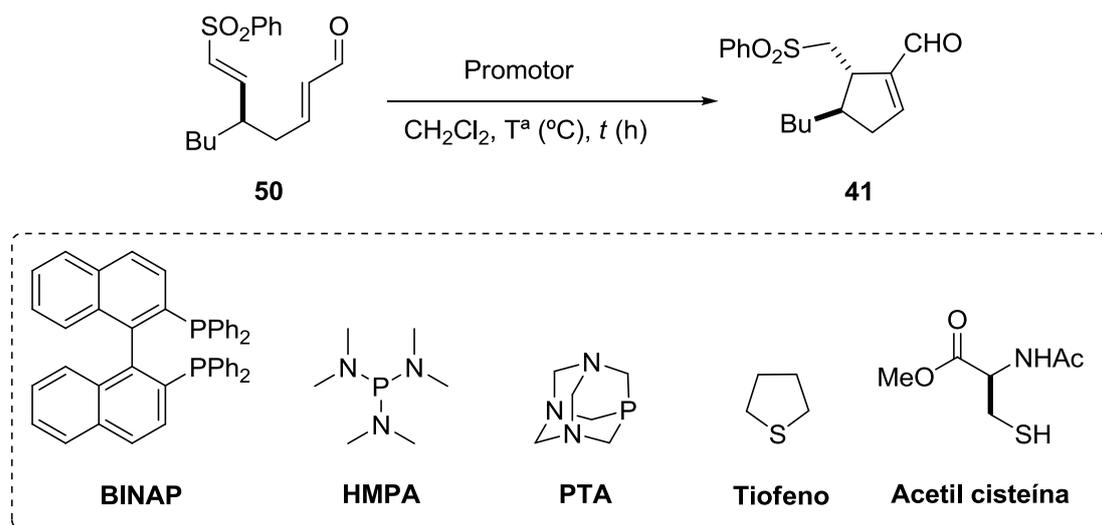
²³¹ E. Marquez-López, R. P. Herrera, T. Marks, W. C. Jacobs, D. Könnig, R. M. Figueiredo, M. Christmann, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4116–4119.

²³² Otro procedimiento catalítico y asimétrico: F. Seidel, J. A. Gladysz, *Synlett* **2007**, 986–988.

²³³ Para trabajos publicados en paralelo al nuestro, consultar: a) J. -J. Gong, T. -Z. Li, K. Pan, X. -Y. Wu, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1491–1493. b) X. -F. W. Wang, L. Peng, J. An, C. Li, Q. -Q. Yang, L. -Q. Lu, F. -L. Gu, W. -J. Xiao, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6484–6491.

Los estudios preliminares se efectuaron sobre el compuesto **50**. En la Tabla 13 se encuentran recogidos los resultados obtenidos para una serie de ensayos empleando diferentes promotores.

Tabla 13. Estudio de la reacción de Rauhut-Currier intramolecular con el sustrato **50**^a.



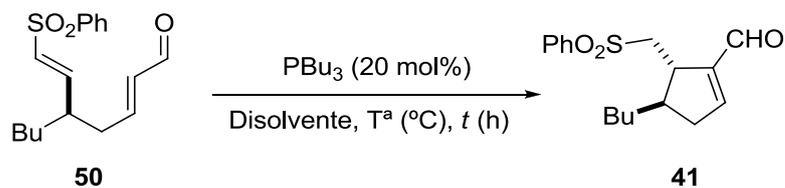
Entrada	Promotor	mol%	T (°C)	t (h)	Conv. (%) ^b	r.d. ^b
1	PBu ₃	20	t.a.	18	Mezclas ^c	-
2		20	-20	16	80	75:25
3	(+)-BINAP	10	t.a.	20	n.r.	-
4	(-)-BINAP	10	t.a.	20	n.r.	-
5	HMPA	20	-20	24	n.r.	-
6	PTA ^d	20	t.a.	18	n.r.	-
7	Tiofeno	30	t.a.	48	n.r.	-
8	N-Acetilcisteína ^d	100	-40	96	n.r.	-

^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.15 mmoles en presencia de 20 mol% del promotor indicado en 1 mL de diclorometano. ^b Determinada por ¹H-RMN. ^c El material de partida se consumió, pero se obtuvieron mezclas de productos sin identificar. ^d En CH₃CN.

Los únicos resultados satisfactorios se obtuvieron al efectuar la reacción en presencia de tributilfosfina a baja temperatura (entrada 2). Ni las fosfinas quirales (+) y (-)-BINAP (entradas 3 y 4) ni otros nucleófilos como la hexametilfosforamida (HMPA), el 1,3,5-triaza-7-fosfaadamantano (PTA) y el tiofeno fueron capaces de promover la reacción incluso a temperatura ambiente (entradas 3–7). Asimismo, las condiciones de reacción descritas en el Esquema 80 empleando *N*-acetilcisteína tampoco promovieron la transformación (entrada 8).

Posteriormente se examinó el efecto de la temperatura y los disolventes en la reacción promovida por la tributilfosfina y se observó que los mejores resultados se obtenían al emplear acetonitrilo como disolvente a temperatura ambiente. En dichas condiciones se obtuvo transformación completa al 1-ciclopentencarbaldehído **41** deseado con una relación diastereomérica de 78:22 (entrada 6). Ensayos encaminados a aumentar la diastereoselectividad del proceso en acetonitrilo por disminución de la temperatura de la reacción resultaron infructuosos.

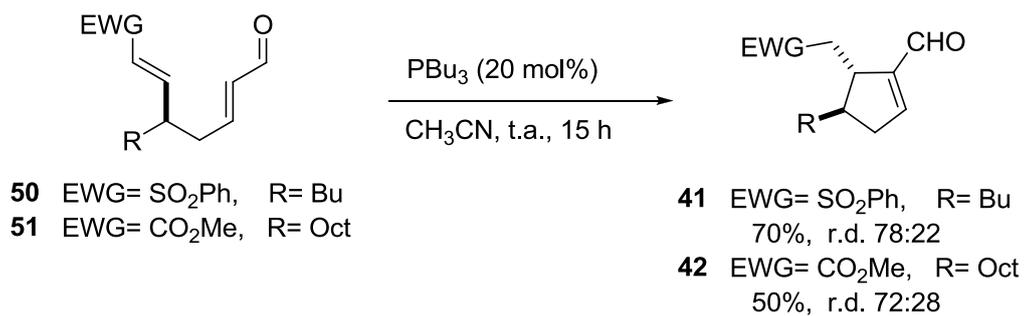
Tabla 14. Resultados obtenidos al variar el disolvente y la temperatura^a.



Entrada	Disolvente	T (°C), t (h)	Conv. (%) ^b	r.d. ^b
1	CH ₂ Cl ₂	t.a., 18	>95 ^d	-
2		-20, 16	80	75:25
3		-40, 47	40	75:25
4	MeOH ^c	t.a., 15	>95 ^d	-
5	<i>t</i> -Amil-OH	t.a., 15	>95	62:38
6	CH ₃ CN	t.a., 15	>95	78:22

^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.15 mmoles en presencia de 20 mol% de PBU₃ en el disolvente (1 mL) y a la temperatura indicada. ^b Determinada por ¹H-RMN. ^c En ausencia de PBU₃. ^d El material de partida se consumió, pero se obtuvieron mezclas de productos sin identificar.

Las mejores condiciones de reacción aplicadas a los sustratos **50** y **51** proporcionaron los correspondientes 1-ciclopentencarbaldehídos 4,5-disustituidos **41** y **42** respectivamente, con rendimientos químicos y excesos diastereoméricos aceptables.



Esquema 83. Síntesis estereoselectiva de los 1-ciclopentencarbaldehídos 4,5-disustituidos **41** y **42**.

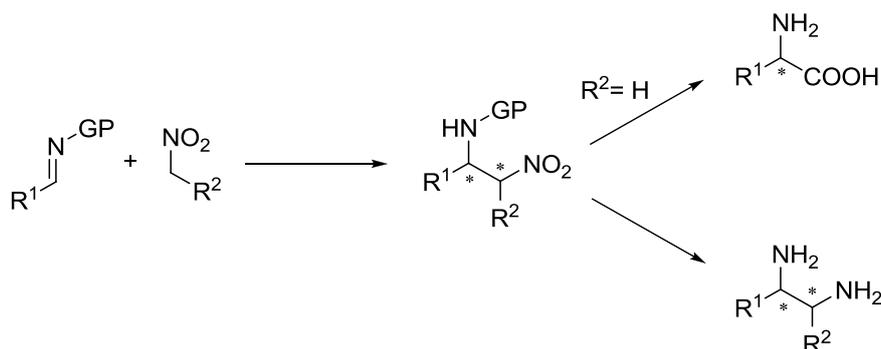
Capítulo 3

Reacción de aza-Henry enantioselectiva de (2-nitroetilsulfonil)benceno

Capítulo 3. Reacción de aza-Henry enantioselectiva de (2-nitroetilsulfonyl)benzeno

3.1. Introducción

La reacción de adición de nitroalcanos a iminas se conoce como la reacción de aza-Henry (o nitro-Mannich). Desde un punto de vista sintético es una transformación de gran relevancia ya que promueve la formación simultánea de un nuevo enlace carbono-carbono y uno o dos centros estereogénicos contiguos portadores de los grupos nitro y amino. Las β -nitroaminas resultantes son intermediarios sintéticos muy versátiles que pueden ser transformados en α -aminoácidos y 1,2-diaminas a través de la oxidación de Nef²³⁴ o de la reducción del grupo nitro²³⁵, respectivamente (Esquema 84).



Esquema 84. Reacción de aza-Henry y elaboración de las β -nitroaminas resultantes. GP: grupo protector.

A pesar de que la reacción de aza-Henry constituye una aproximación sencilla para la producción estereoselectiva de este tipo de compuestos, su desarrollo

²³⁴ Para más información acerca de la reacción de Nef, ver: a) R. Ballini, M. Petrini, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1017–1047. Para su empleo en la síntesis de α -aminoácidos ópticamente activos, ver: b) E. Foresti, G. Palmieri, M. Petrini, R. Profeta, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4275–4281.

²³⁵ a) A. S. Kende, J. S. Mendoza, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1699–1702. b) M. A. Sturgess, D. J. Yarberr, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4743–4747. c) D. Lucet, T. Le Gall, C. Mioskowski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2580–2627.

experimental ha sido menor comparado con el de otros procesos de formación de enlaces carbono-carbono.

Dado que las iminas o bases de Schiff son menos reactivas que sus análogos, aldehídos o cetonas, generalmente se emplean iminas activadas por la presencia de grupos atrectores de electrones en el nitrógeno imínico incluso en posición alfa. A consecuencia de esta menor reactividad, el mayor desarrollo de la reacción de aza-Henry catalítica y asimétrica se ha producido empleando aldiminas, siendo prácticamente inexistentes los ejemplos descritos para cetiminas²³⁶. Entre las iminas activadas más empleadas se encuentran las *N*-acil, *N*-carbamoil, *N*-sulfonyl y *N*-fosfinoil iminas.

En cuanto al nitroalcano se refiere, la mayoría de las transformaciones utilizan nitrometano o nitroetano, que son relativamente baratos y pueden emplearse en exceso o como disolvente. Sin embargo, nitroalcanos de cadena más larga o nitroalcanos funcionalizados, han sido comparativamente menos estudiados.

A continuación, se presenta una recopilación de las estrategias más representativas existentes al inicio de esta Tesis Doctoral de la reacción de Aza-Henry asimétrica y catalítica.

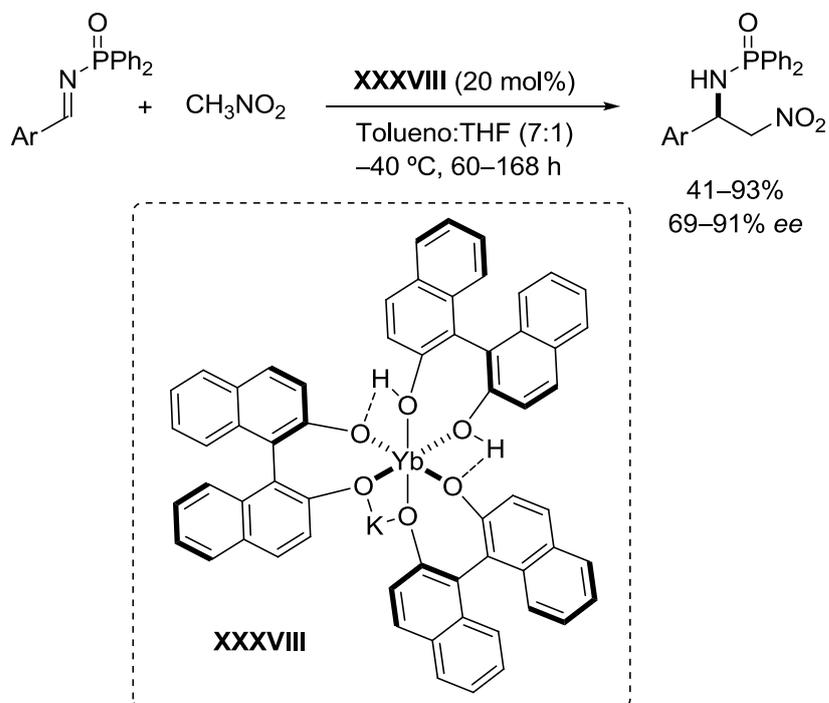
3.1.1. Catálisis metálica

El primer ejemplo catalítico y asimétrico de la reacción de aza-Henry fue descrito por el grupo de Shibasaki en el año 1999 utilizando el complejo quiral heterobimetálico de iterbio y potasio **XXXVIII**²³⁷. Este complejo promueve la adición de nitrometano a *N*-fosfinoil iminas aromáticas generando las β -nitroaminas correspondientes con rendimientos químicos y enantioselectividades variables. El éxito

²³⁶ Metodología asimétrica y catalítica existente al inicio de esta Tesis Doctoral: a) C. Tan, X. Liu, L. Wang, J. Wang, X. Feng, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5305–5308. Para consultar estudios más recientes: b) H. Xie, Y. Zhang, S. Zhang, X. Chen, W. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11773–11776. c) A. Parra, R. Alfaro, L. Marzo, A. Moreno-Carrasco, J. L. García Ruano, J. Alemán, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9759–9761. d) M. G. Nuñez, A. J. M. Farley, D. J. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16348–16351.

²³⁷ K. -I. Yamada, S. I. Harwood, H. Gröger, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3504–3506.

de esta metodología se basa en la capacidad del complejo formado por un átomo metálico central (Yb) y un átomo metálico periférico (K) coordinado a dos unidades de binaftóxido, para activar los dos componentes de la reacción en un entorno quiral próximo (Esquema 85).

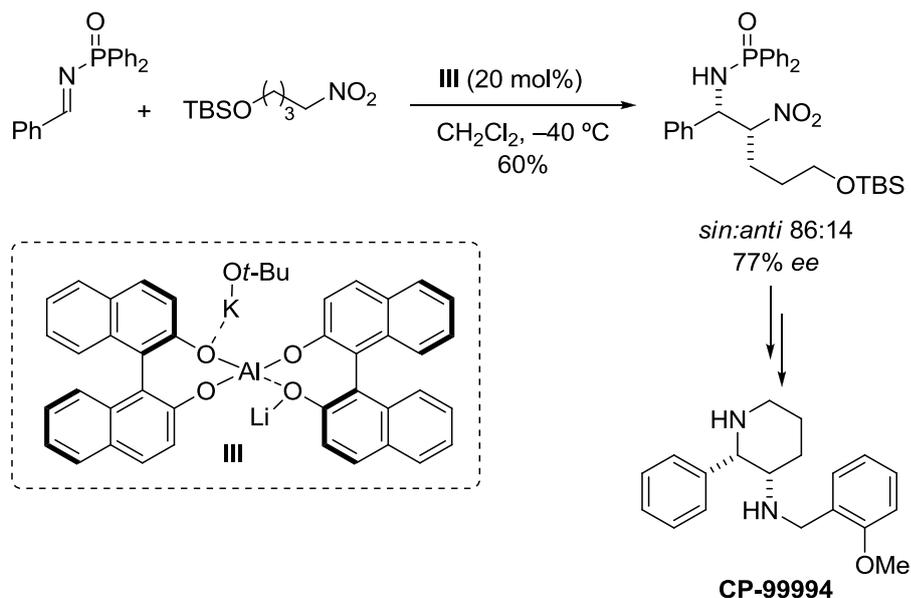


Esquema 85. Primer ejemplo catalítico y asimétrico de la reacción de aza-Henry.

En una posterior modificación y optimización del método, el grupo de Shibasaki desarrolló el complejo **III**, que en combinación con *tert*-butóxido de potasio, permitió además de efectuar la reacción con nitrometano, extender la metodología a otros nitroalcanos lineales como el nitroetano y a algunos funcionalizados. Los correspondientes aductos se obtienen con diastereoselectividad moderada y enantioselectividades entre buenas y moderadas a favor del aducto *sin*²³⁸. Esta metodología, ha sido empleada como etapa clave en la síntesis del fármaco CP-99994²³⁹ (Esquema 86).

²³⁸ K. -I. Yamada, G. Moll, M. Shibasaki, *Synlett*, **2001**, 980–982.

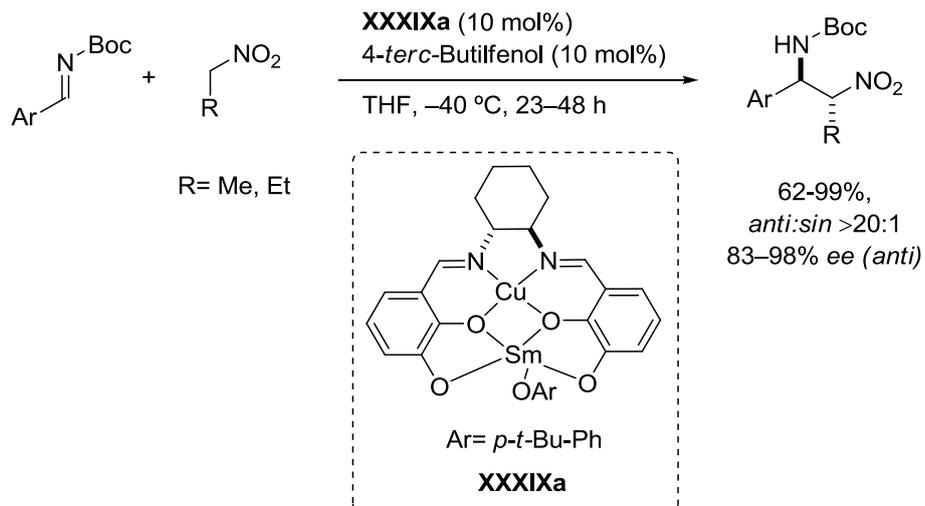
²³⁹ N. Tsuritani, K. Yamada, N. Yoshikawa, M. Shibasaki, *Chem. Lett.* **2002**, 276–277.



Esquema 86. Reacción de aza-Henry asimétrica promovida por III, etapa clave en la síntesis del fármaco CP-99994.

Otra aportación destacable de este grupo es la primera reacción de aza-Henry asimétrica *anti*-selectiva promovida por un complejo heterobimetálico de samario y cobre. La adición de nitroetano y nitropropano a *N*-Boc iminas transcurre con excelentes diastereo- y enantioselectividades, proporcionando las β -nitroaminas de configuración *anti* con rendimientos variables²⁴⁰ (Esquema 87).

²⁴⁰ S. Handa, V. Gnanadesikan, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4900–4901.



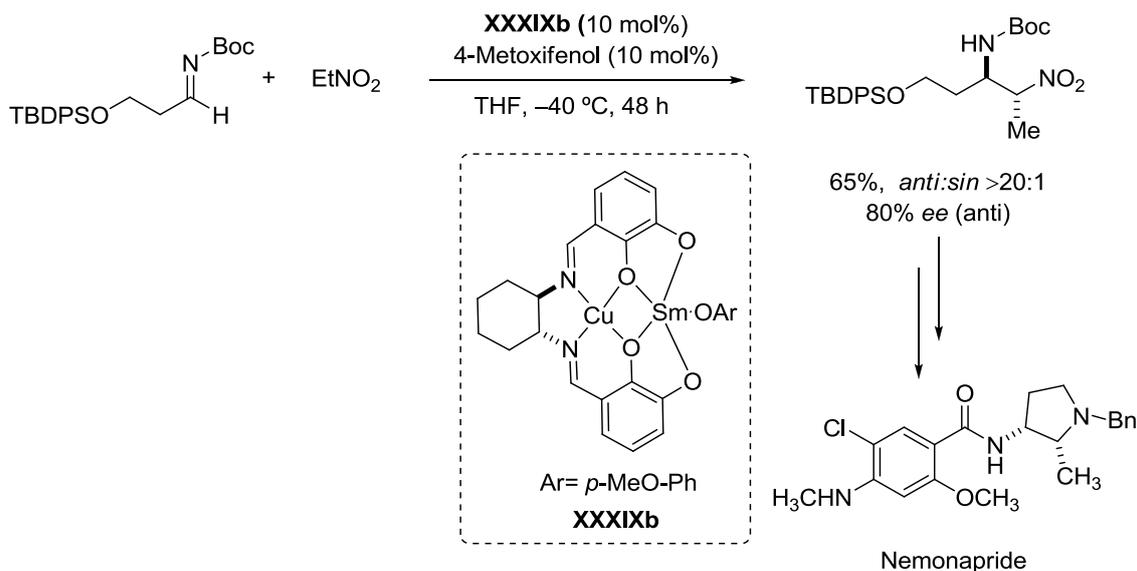
Esquema 87. Reacción de aza-Henry anti-selectiva catalítica y asimétrica promovida por **XXXIXa**.

A consecuencia del refinamiento y optimización del complejo heterobimetalico citado, se ha podido extender la metodología a *N*-Boc iminas alifáticas y una serie de nitroalcanos ramificados y funcionalizados²⁴¹, que han dado acceso a la síntesis de *nemonapride*, un potente fármaco antipsicótico^{242, 243} (Esquema 88).

²⁴¹ S. Handa, V. Gnanadesikan, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4925–4934.

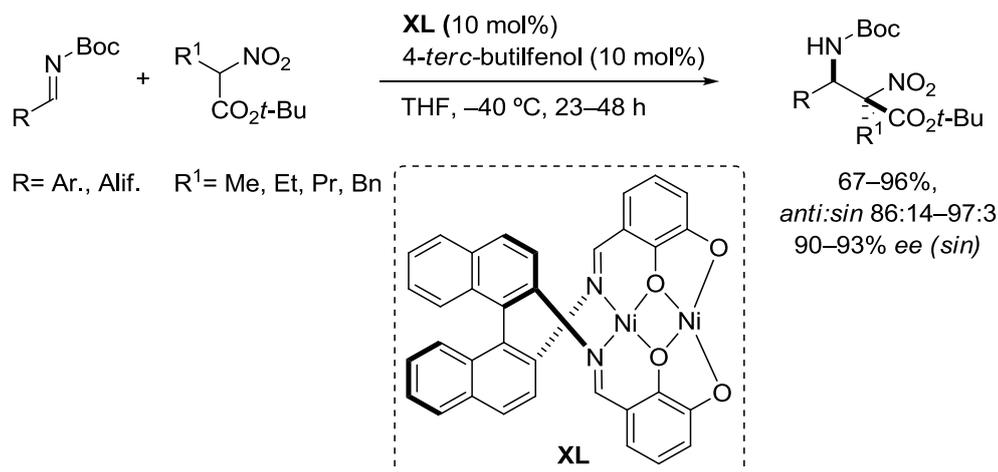
²⁴² a) K. Takahashi, M. Murakami, Y. Hirata, M. Takashima, S. Iwanami, O. Hasegawa, S. Usuda, U.S. Patent 4097487, **1978**. b) M. Takashima, S. Iwanami, S. Usuda, U.S. Patent 4210660. c) S. Iwanami, M. Takashima, Y. Hirata, O. Hasegawa, S. Usuda, *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 1224–1230. d) T. Furuya, S. Iwanami, A. Takenaka, Y. Sasada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 2321–2326. e) M. Yamamoto, S. Usuda, S. Tachikawa, H. Maeno, *Neuropharmacology* **1982**, *21*, 945–1072.

²⁴³ Otros ejemplos de la síntesis enantioselectiva de *nemonapride*: a) P. Q. Huang, S. L. Wang, H. Zhen, X. S. Fei, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 271–272. b) T. Shibuguchi, H. Mihara, A. Kuramochi, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 794–801. c) C. T. Hoang, V. H. Nguyen, V. Alezra, C. Kouklovsky, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1162–1164.



Esquema 88. Síntesis asimétrica de nemonapride promovida por **XXXIXb**.

El mismo grupo ha diseñado también, un complejo homodinuclear de níquel capaz de promover la adición de nitroacetatos a *N*-Boc iminas, generando los *sin*- α,β -diamino ácidos α -tetrasustituidos con buenos rendimientos y excelentes estereoselectividades²⁴⁴ (Esquema 89).



Esquema 89. Síntesis de *sin*- α,β -diamino ácidos α -tetrasustituidos promovida por **XL**.

²⁴⁴ Z. Chen, H. Morimoto, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2170–2171.

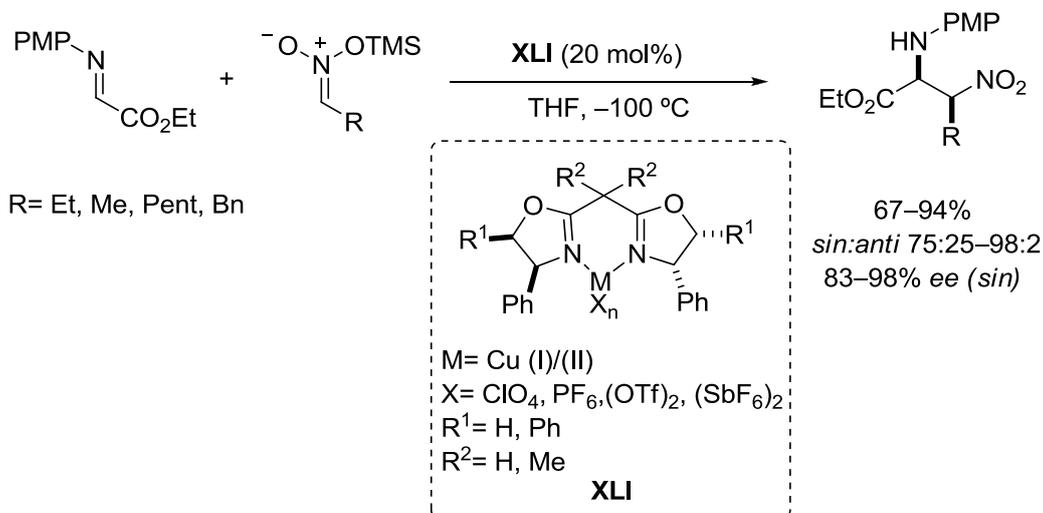
Por otro lado, el grupo de Jørgensen ha descrito las versiones indirecta y directa de la reacción de aza-Henry asimétrica promovida por complejos metálicos compuestos por Cu(I)/Cu(II) y ligandos quirales de tipo bisoxazolina (Esquema 90). En la versión indirecta²⁴⁵, el complejo metálico **XLI**, promueve la adición de una serie de trimetilsilil nitronatos al *N*-(*p*-metoxifenil)- α -imino éster de etilo, generando los β -nitro- α -amino ésteres con rendimientos químicos variables, excelentes excesos enantioméricos y diastereoselectividades variables (Esquema 90a). Las iminas empleadas, incorporan un grupo atractor de electrones unido al carbono imínico que aumenta su electrofilia y, por consiguiente, su reactividad haciendo viable su empleo en la versión directa de la reacción de aza-Henry. La adición de una base de Brønsted externa (Et₃N) en combinación con el complejo **XLII**, cataliza de forma satisfactoria la reacción entre una serie de nitroalcanos y el *N*-(*p*-metoxifenil)- α -imino éster de etilo en condiciones de reacción más suaves²⁴⁶ y con resultados similares a los obtenidos en la versión indirecta²⁴⁷ (Esquema 90b).

²⁴⁵ K. R. Knudsen, T. Risgaard, N. Nishiwaki, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5843–5844.

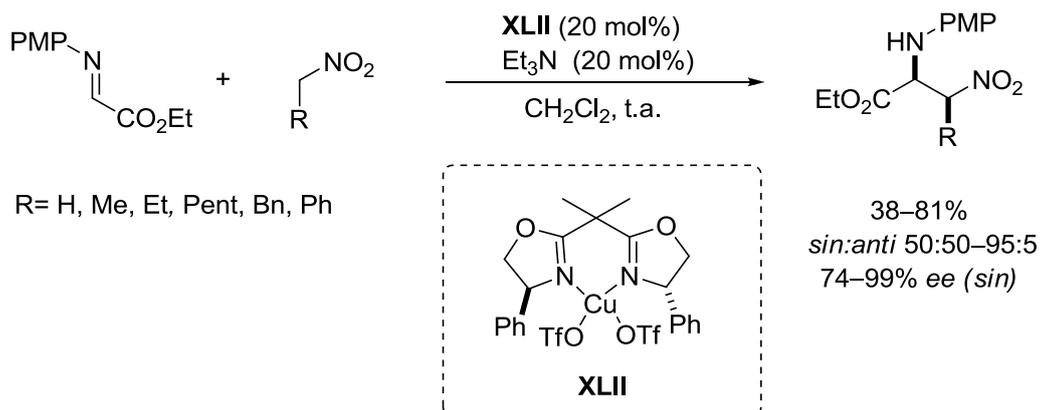
²⁴⁶ Dada la alta reactividad de los nitronatos, en la versión indirecta de la reacción fue necesario descender la temperatura por debajo de -70 °C, para evitar la reacción racémica.

²⁴⁷ a) N. Nishiwaki, K. R. Knudsen, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2992–2995. El empleo de la quinina en combinación con el complejo **XLI**, resultó igualmente efectiva en la reacción entre *N*-(*p*-metoxifenil)- α -imino éster de etilo y 2-nitropropanoato de *tert*-butilo: b) K. R. Knudsen, K. A. Jørgensen, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1362–1364.

a) Reacción de aza-Henry indirecta.



b) Reacción de aza-Henry directa.

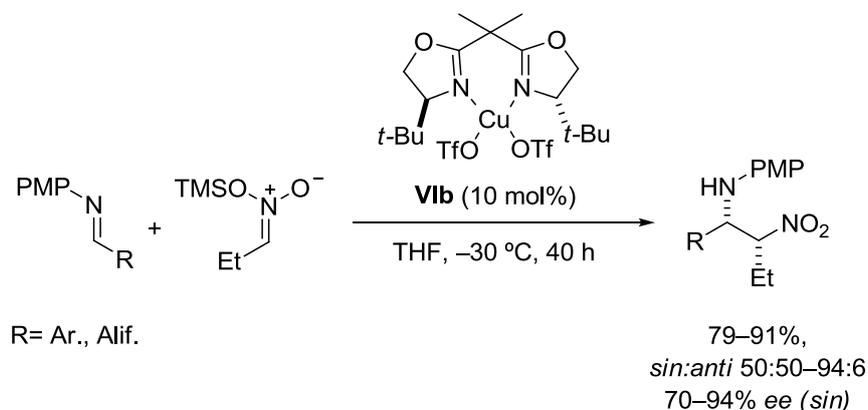


Esquema 90. Reacción de aza-Henry asimétrica indirecta y directa promovida por **XLI** y **XLII**, respectivamente.

En el año 2005, el grupo de Anderson describió el primer protocolo enantioselectivo y asimétrico de la reacción de aza-Henry empleando *N*-parametoxifenil iminas no activadas²⁴⁸. La característica más notable del método es que el complejo **Vib** promueve la adición de trimetilsilil nitropropano a una serie de *N*-(*p*-metoxifenil) iminas aromáticas, heteroaromáticas y alifáticas, en condiciones de

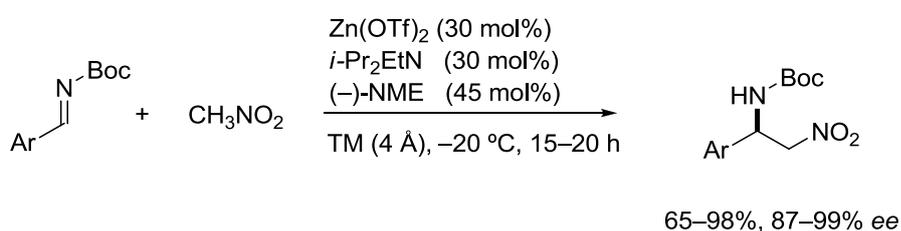
²⁴⁸ a) J. C. Anderson, G. P. Howell, R. M. Lawrence, C. S. Wilson, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5665–5670. Para la versión racémica, ver: b) J. C. Anderson, S. Paeca, *Synlett* **2000**, 850–852.

reacción más suaves y con la mitad de carga de catalizador en comparación con su análogo descrito por Jørgensen²⁴⁵ (Esquema 91).



Esquema 91. Reacción de aza-Henry indirecta catalizada por **Vib**.

En el año 2006, nuestro grupo de trabajo, basándose en el sistema catalítico y enantioselectivo descrito previamente para la reacción de Henry²⁴⁹, llevó a cabo la adición de nitrometano a una serie de *N*-Boc iminas aromáticas catalizada por el trinomio formado por un ácido de Lewis [(Zn(OTf)₂], un amino alcohol [(–)-*N*-metil efedrina (NME)] y una base terciaria (*i*-Pr₂EtN, base de Hünig)²⁵⁰. El sistema, en el que el catalizador está constituido íntegramente por sustancias comerciales y relativamente baratas, resultó ser altamente efectivo proporcionando los mejores resultados descritos hasta el momento en lo que a valores de enantioselectividad se refiere (Esquema 92).

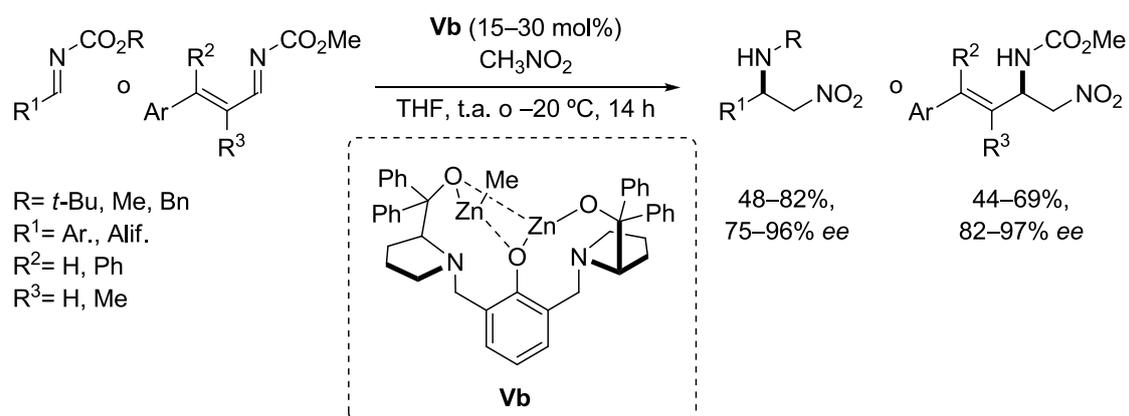


Esquema 92. Reacción de aza-Henry entre nitrometano y *N*-Boc iminas aromáticas.

²⁴⁹ C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3881–3884.

²⁵⁰ C. Palomo, M. Oiarbide, R. Halder, A. Laso, R. López, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 117–120.

Posteriormente se han desarrollado diferentes sistemas metálicos para la reacción de aza-Henry asimétrica y catalítica. El grupo de Trost, empleó el complejo homobimetálico de naturaleza dual **Vb**, como promotor de la reacción de aza-Henry entre nitrometano y *N*-carbamoil iminas provenientes de aldehídos no enolizables y *N*-metoxicarbonil iminas α,β -insaturadas, proporcionando los aductos correspondientes con rendimientos moderados y buenas enantioselectividades²⁵¹ (Esquema 93).

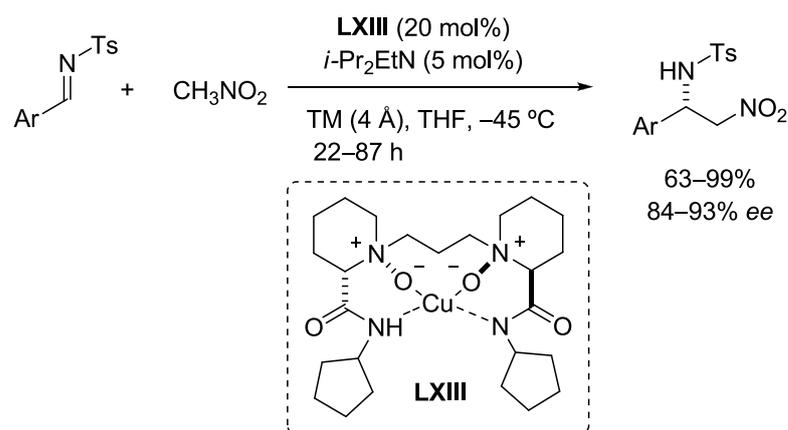


Esquema 93. Reacción de aza-Henry enantioselectiva entre *N*-carbamoil iminas y nitrometano promovida por **Vb**.

De forma paralela, el grupo de Feng describió un sistema catalítico compuesto por cobre (I), un ligando *N,N*-dióxido quiral y cantidades subestequiométricas de DIPEA, que resultó efectivo para promover la adición de nitrometano a *N*-tosil iminas aromáticas²⁵² (Esquema 94).

²⁵¹ B. M. Trost, D. W. Lupton, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2023–2026.

²⁵² H. Zhou, D. Peng, B. Qin, Z. Hou, X. Liu, X. Feng, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10302–10304.



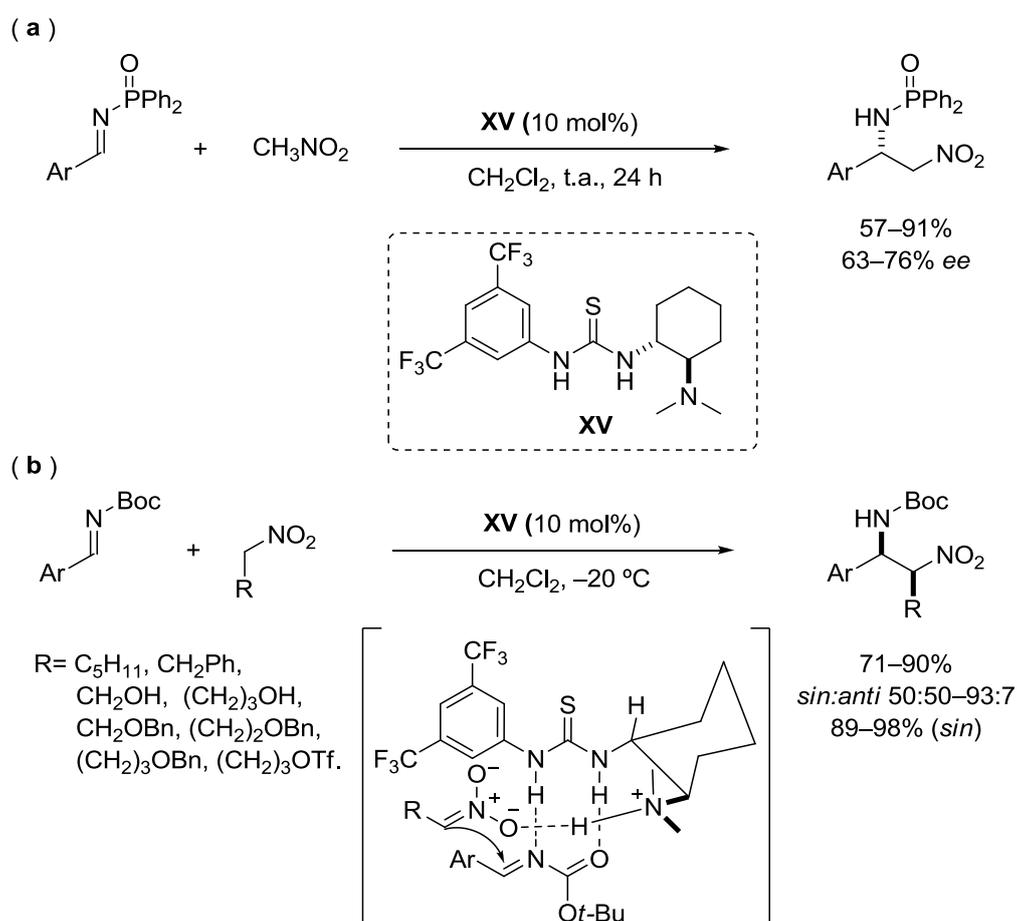
Esquema 94. Reacción de aza-Henry enantioselectiva entre *N*-tosil iminas y nitrometano promovida por **LXIII**.

3.1.2. Organocatálisis

El desarrollo de sistemas organocatalíticos efectivos para la reacción de aza-Henry es muy reciente y a diferencia de la catálisis metálica, todos los procedimientos descritos corresponden a la versión directa de la reacción. A continuación, se recogen los avances más significativos en el área desde el año 2004^{56f-h} y se comentan las transformaciones agrupadas de acuerdo con el modo de acción del catalizador.

Los catalizadores que incorporan grupos que actúan como bases de Brønsted son responsables de la activación asimétrica del nitroalcano al generar el nitronato correspondiente en un entorno quiral mediante la formación de un par iónico. La dificultad para conocer *a priori* la direccionalidad de las interacciones electroestáticas entre los pares iónicos resultantes, dificulta la predicción de la estéreoinducción del proceso. Por ello, la mayoría de estos catalizadores, incorporan en su estructura grupos dadores de enlace de hidrógeno que ayudan a proporcionar un mayor control estereoquímico y siguen considerándose catalizadores básicos siempre que la etapa crucial del proceso venga determinado por la intervención de la base de Brønsted instalado en el catalizador.

El primer ejemplo asimétrico y organocatalítico de la reacción de aza-Henry fue descrito por Takemoto en el año 2004. En este ejemplo, la tiourea bifuncional **XV**²⁵³, promueve la reacción entre *N*-fosfinoil iminas aromáticas y nitrometano, generando los aductos correspondientes con buenos rendimientos y excesos enantioméricos moderados²⁵⁴ (Esquema 95a). Posteriormente, estos resultados fueron mejorados utilizando el mismo catalizador y *N*-Boc iminas, pudiéndose generalizar la reacción a nitroalcanos portadores de grupos aromáticos, hidroxilo, éter o éster²⁵⁵ (Esquema 95b).



Esquema 95. Primera reacción de aza-Henry asimétrica y organocatalítica y modelo propuesto para justificar la estereoquímica del proceso.

²⁵³ Para consultar un estudio sobre la reacción de aza-Henry entre nitrometano y *N*-tiofosfinoil iminas catalizada por la tiourea **XV**, ver: K. Hu, C. Wang, X. Ma, Y. Wang, Z. Zhou, C. Tang, *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, *20*, 2178–2184.

²⁵⁴ T. Okino, S. Nakamura, T. Furukawa, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 625–627.

²⁵⁵ X. Xu, T. Furukawa, T. Okino, H. Miyabe, Y. Takemoto, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 466–476.

Con el fin de justificar los excesos enantioméricos obtenidos, los autores propusieron la formación de un complejo trimolecular, en el cual la *N*-Boc imina se encontraría coordinada con el grupo tiourea mediante la formación de dos enlaces de hidrógeno, al mismo tiempo que la sal de amonio cuaternaria, proveniente de la formación del nitronato, favorecería el acercamiento de ambos reactivos produciendo el ataque por la cara menos impedida de la imina.

Desde la aparición del trabajo de Takemoto se han desarrollado numerosos sistemas catalíticos efectivos para la reacción de aza-Henry empleando bases de Brønsted bifuncionales quirales. En todos los ejemplos descritos, el catalizador incorpora en su estructura una unidad básica compuesta por una amina terciaria y un grupo funcional tiourea/urea como dador de enlace de hidrógeno (Figura 20).

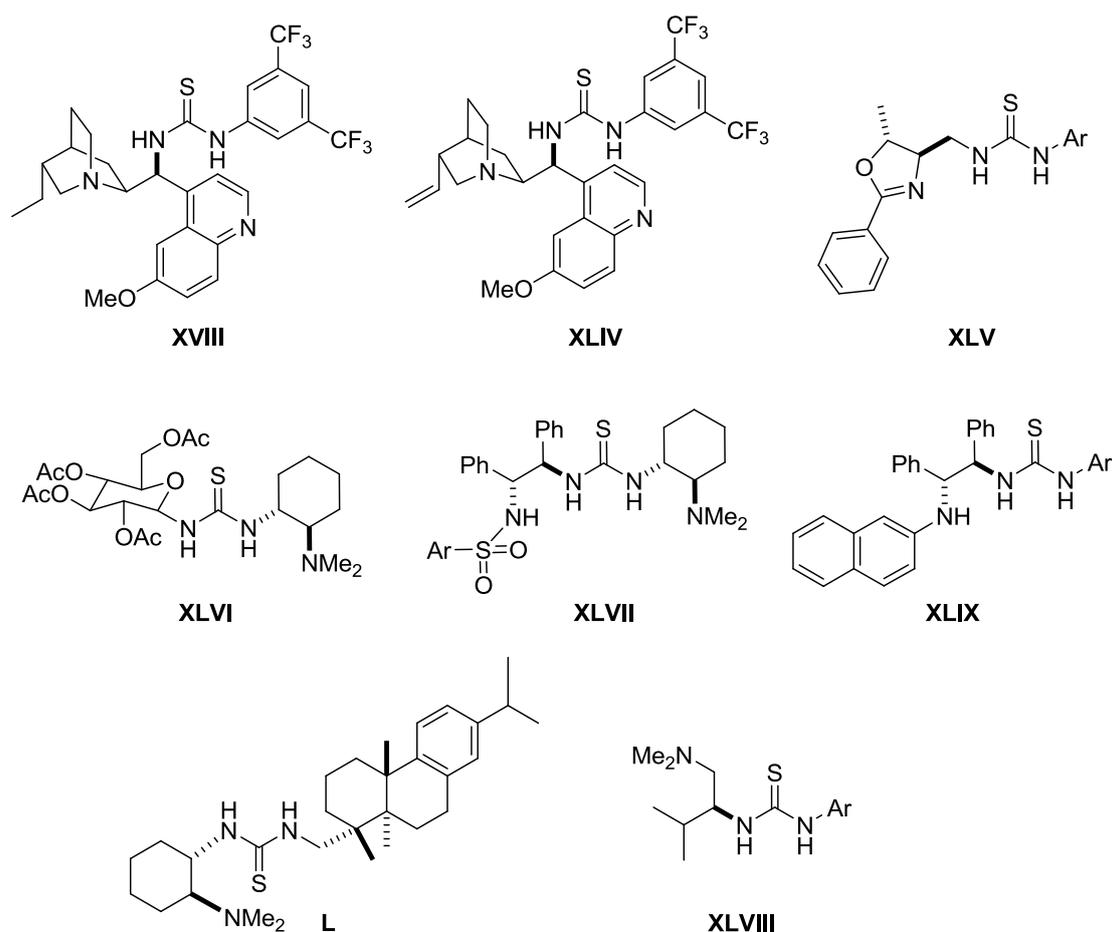
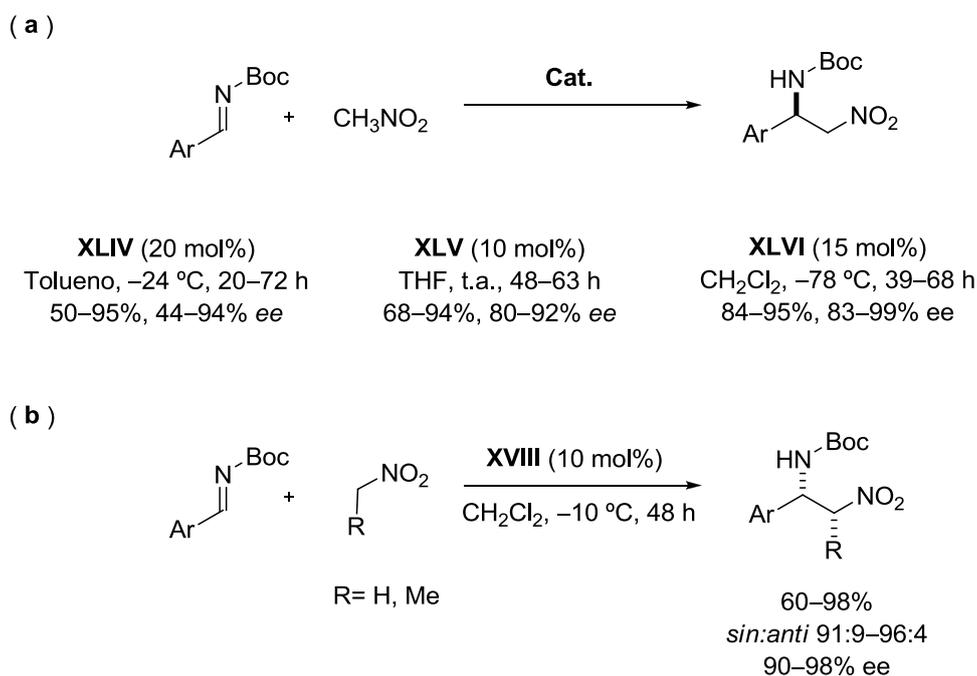


Figura 20. Catalizadores bifuncionales representativos empleados en la reacción de aza-Henry. Ar= 3,5-(CF₃)₂C₆H₃.

Como ejemplos representativos, los catalizadores bifuncionales **XLIV**²⁵⁶, **XLV**²⁵⁷ y **XLVI**²⁵⁸, promueven la adición de nitrometano a *N*-Boc iminas aromáticas y heteroaromáticas provenientes de aldehídos no enolizables y, por lo general, requieren tiempos de reacción prolongados y cargas de catalizador comprendidos entre 10–20 mol% (Esquema 96a). Asimismo, la tiourea **XVIII** resulta altamente efectiva en la adición de nitrometano y nitroetano a *N*-metoxicarbamoil iminas aromáticas y heteroaromáticas proporcionando rendimientos y enantioselectividades similares y elevadas diastereoselectividades²⁵⁹ (Esquema 96b).



Esquema 96. a) Adición de nitrometano a *N*-Boc iminas catalizada por **XLIV**, **XLV** y **XLVI**. b) Adición de nitrometano y nitroetano a *N*-Boc iminas catalizada por **XVIII**.

En el año 2008 el grupo de Teng y de Chen describieron las tioureas bifuncionales **XLVII** y **XLVIII** respectivamente, portadoras de un grupo dador de enlaces adicional. La tiourea **XLVII** mostró gran eficacia como promotora de la adición de nitrometano y una serie de nitroalcanos lineales a *N*-Boc iminas generando los

²⁵⁶ L. Bernardi, F. Fini, R. P. Herrera, A. Ricci, V. Sgarzani, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 375–380.

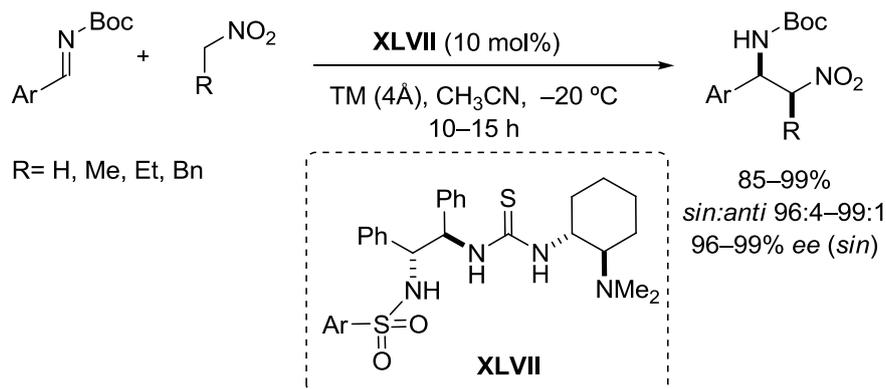
²⁵⁷ Y. -W. Chang, J. -J. Yang, J. -N. Dang, Y. -X. Xue, *Synlett*, **2007**, 2283–2285.

²⁵⁸ C. Wang, Z. Zhou, C. Tang, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1707–1710.

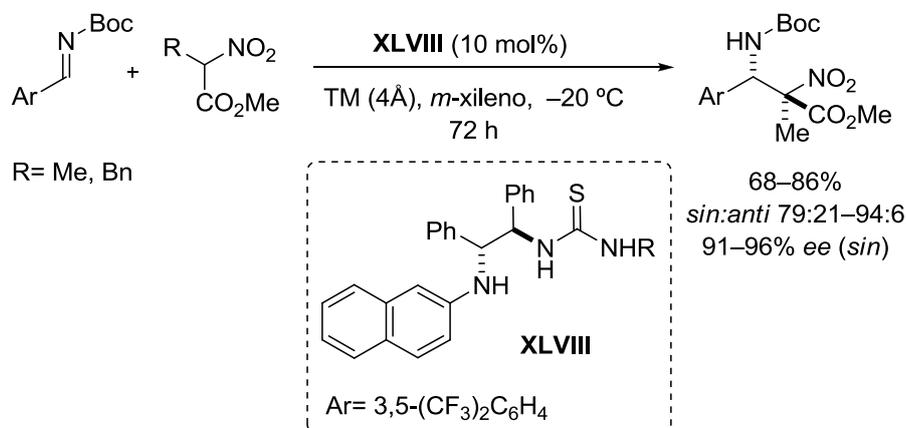
²⁵⁹ C. M. Bode, A. Ting, S. E. Schaus, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 11499–11505.

correspondientes aductos con excelentes rendimientos, enantio- y diastereoselectividades²⁶⁰ (Esquema 97a). La tiourea bifuncional **XLVIII** resultó igualmente efectiva para promover la adición de nitroacetatos α -sustituídos a *N*-Boc iminas aromáticas y heteroaromáticas²⁶¹ (Esquema 97b).

(a)



(b)



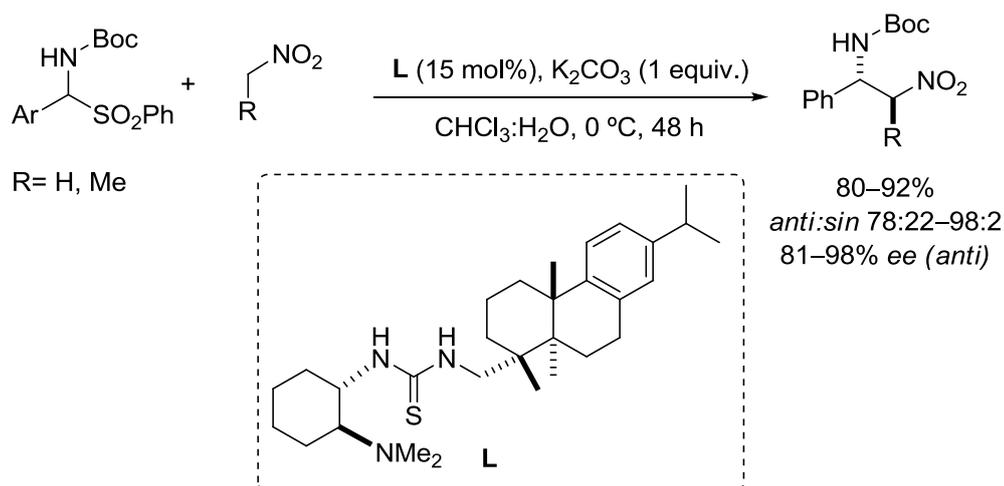
Esquema 97. a) Adición de nitroalcanos lineales a *N*-Boc iminas promovida por la tiourea **XLVII**.
b) Adición de nitroacetatos α -sustituídos a *N*-Boc iminas promovida por la tiourea **XLVIII**.

Por otro lado, el catalizador bifuncional **XLIX** en combinación con una base inorgánica (K_2CO_3), promueve la adición de nitrometano y nitroetano a *N*-Boc iminas

²⁶⁰ C. -J. Wang, X. -Q. Dong, Z. -H. Zhang, Z. -Y. Xue, H. -L. Teng, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8606–8607.

²⁶¹ B. Han, Q. -P. Liu, X. Tian, X. -F. Xiong, J. -G. Deng, Y. -C. Chen, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8094–8097.

aromáticas y heteroaromáticas generadas *in situ* a partir de *N*-Boc amino sulfonas proporcionando las correspondientes β-nitroaminas de configuración *anti* con buenos rendimientos químicos, elevados excesos enantioméricos y diastereoselectividades entre buenas y moderadas²⁶².

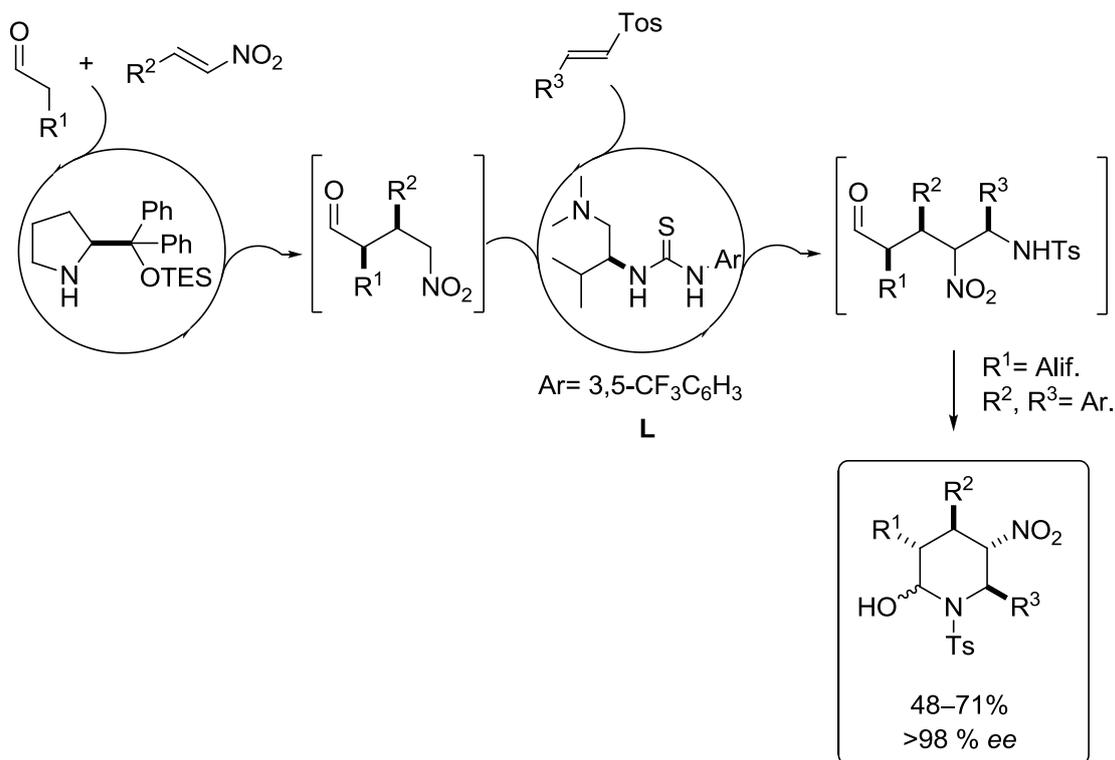


Esquema 98. Adición de nitroalcanos lineales a *N*-Boc amino sulfonas promovida por *L*.

En estudios más recientes, se ha demostrado la utilidad de la reacción de aza-Henry en procesos cascada dirigidos a la formación de ciclos de seis miembros²⁶³. Un ejemplo remarcable es la síntesis de piperidinas altamente funcionalizadas y enantioméricamente puras mediante la triple secuencia Michael/aza-Henry/ciclación intramolecular catalizada por la combinación de dos organocatalizadores^{263a} (Esquema 99).

²⁶² X. Jiang, Y. Zhang, L. Wu, G. Zhang, X. Liu, H. Zhang, D. Fu, R. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2096–2100.

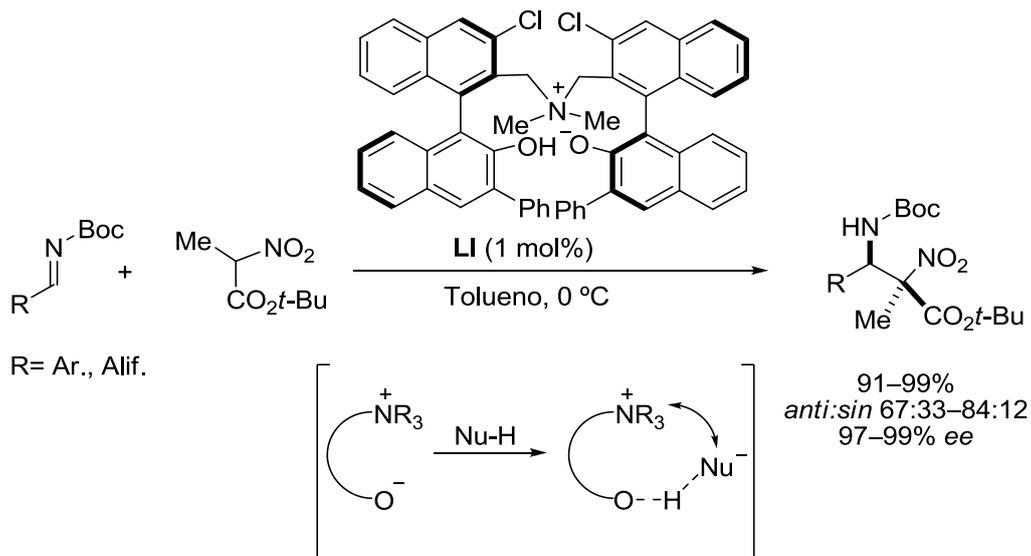
²⁶³ Para la síntesis estereoselectiva de piperidinas altamente funcionalizadas, ver: a) Y. Wang, D. -F. Yu, Y. -Z. Lui, H. Wei, Y. -C. Luo, D. J. Dixon, P. -F. Xu, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3922–3925. Para la síntesis estereoselectiva de tetrahydroquinolinas altamente funcionalizadas promovida por **XVIII**, ver: b) Z. -X. Jia, Y. -C. Luo, P. -F. Xu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 832–835. Para la síntesis estereoselectiva de tetrahidropiridinas altamente funcionalizadas, promovida por **20**, ver: c) D. M. Barber, H. J. Sangane, D. J. Dixon, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5290–5293.



Esquema 99. Síntesis de piperidinas altamente funcionalizadas y enantioméricamente puras mediante la triple secuencia Michael/aza-Henry/ciclación intramolecular.

Aunque más limitadas en número, también se han empleado en esta transformación bases de Brønsted estructuralmente diferentes. Por ejemplo, la betaina quiral **LI** (una base de Brønsted bifuncional) se ha utilizado satisfactoriamente como promotor de la adición de 2-nitropropionato de *tert*-butilo a *N*-Boc iminas aromáticas y alifáticas²⁶⁴. En la propuesta mecanística realizada por los autores, el grupo arilo de la betaina promueve la generación del nitronato siendo éste a su vez estabilizado por la cuaternaria en un entorno quiral (Esquema 100).

²⁶⁴ D. Uraguchi, K. Koshimoto, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10878–10879.

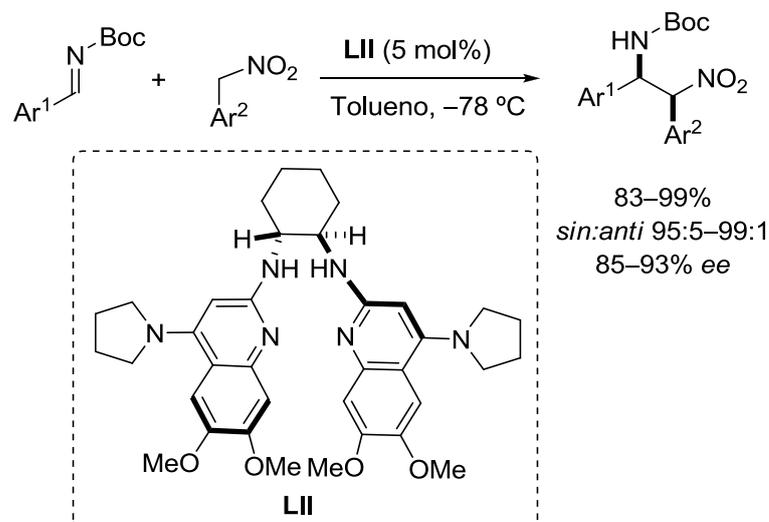


Esquema 100. Adición de 2-nitropropionato de terc-butilo a *N*-Boc iminas promovida por la betaina quiral **LI**.

El único ejemplo eficaz empleando una base de Brønsted ha sido desarrollado recientemente por el grupo de Johnston. La bis(amidina) quiral **LII** es capaz de promover la adición de una serie de nitroalcanos aromáticos a *N*-Boc iminas aromáticas proporcionando muy buenos rendimientos y estereoselectividades^{265,266} (Esquema 101).

²⁶⁵ T. A. Davies, J. N. Johnston, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1076–1079.

²⁶⁶ Para un trabajo previo de la reacción de aza-Henry promovida por una guanidina quiral, que transcurre con bajo control estereoquímico, ver: H. M. Lovick, F. E. Michael, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1016–1019.



Esquema 101. Reacción de aza-Henry catalizada por la bis(amidina) quiral **LII**.

Los catalizadores dotados con grupos dadores de enlaces de hidrógeno o ácidos de Brønsted también han proporcionado resultados satisfactorios en la reacción de aza-Henry asimétrica (Figura 21). En este tipo de catálisis la interacción efectiva suele ocurrir generalmente con el componente electrófilo de la reacción que es la imina. Dependiendo de la estructura del catalizador y la fortaleza de la interacción, la activación puede producirse por establecimiento de enlaces de hidrógeno o protonación mediante la formación de un par iónico. Como se muestra en la Figura 21, los grupos funcionales más empleados han sido tioureas/ureas, amidinas protonadas y ácidos fosfóricos. Los catalizadores **LIII–LV**, especies neutras que incorporan en su estructura la funcionalidad urea o tiourea, requieren generalmente la presencia de una base externa para promover la formación del nitronato.

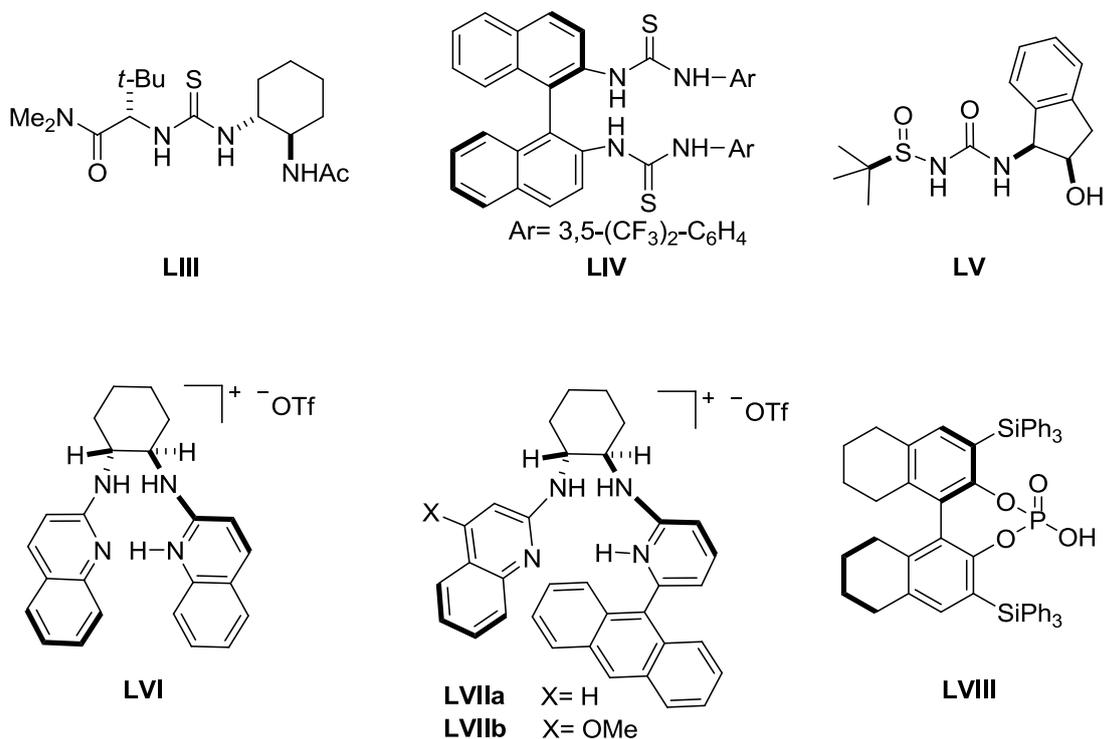
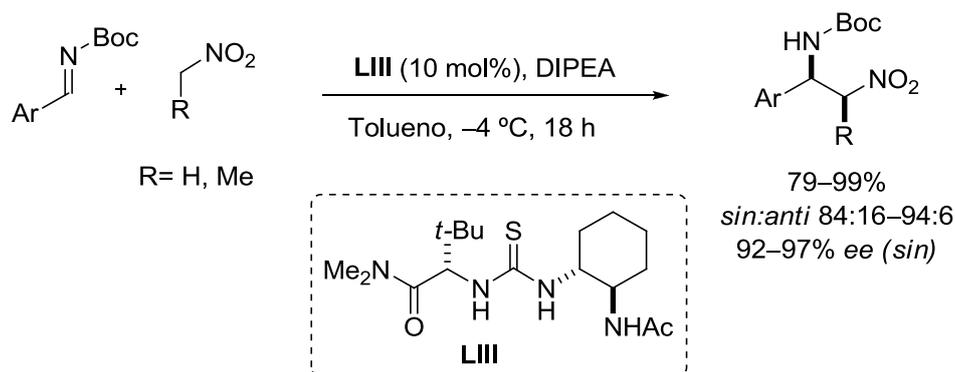


Figura 21. Catalizadores dadores de enlaces de hidrógeno empleados en la reacción de aza-Henry asimétrica y catalítica.

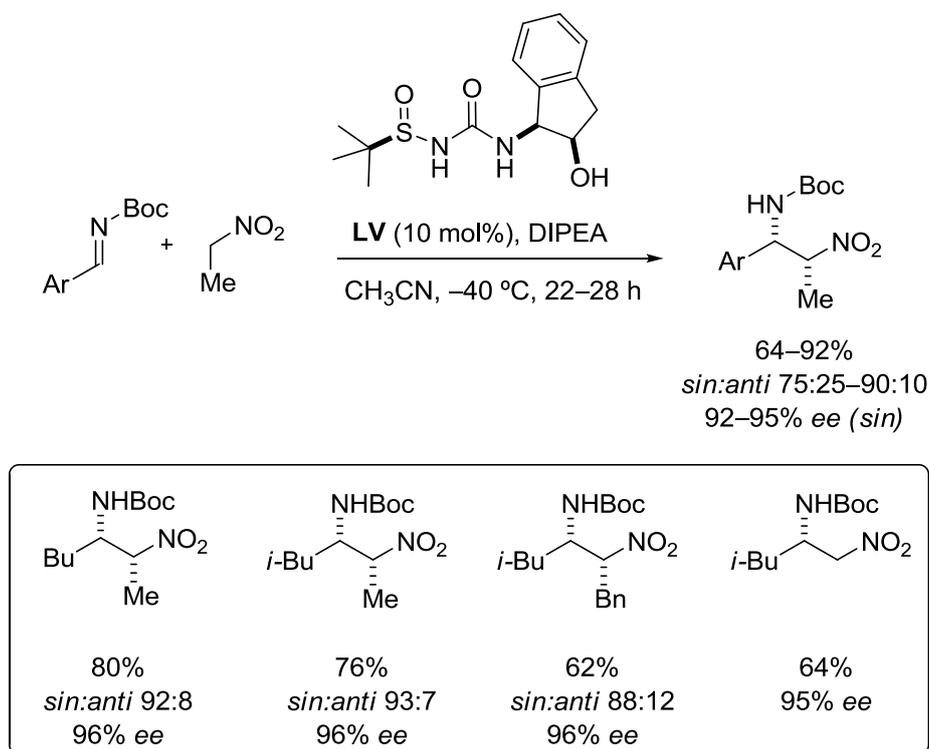
La primera reacción de aza-Henry promovida por este tipo de catalizadores, fue descrita por el grupo de Jacobsen en el año 2005. La adición de nitrometano y nitroetano a *N*-Boc iminas aromáticas catalizada por la tiourea **LIII**, en presencia de DIPEA, proporcionó buenos rendimientos químicos y un control excelente de la estereoquímica²⁶⁷.

²⁶⁷ a) T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 466–468. La adición de nitrometano a *N*-Boc iminas promovida por bis-tiourea derivada del BINAM **LIV**, en presencia de cantidades subestequiométricas de trietilamina transcurre con bajo control estereoquímico. Para más información, ver: b) X. Jiang, Y. Zhang, L. Wu, G. Zhang, X. Liu, H. Zhang, D. Fu, R. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1785–1790.



Esquema 102. Adición de nitroalcanos a *N*-Boc iminas promovida por **LIII**.

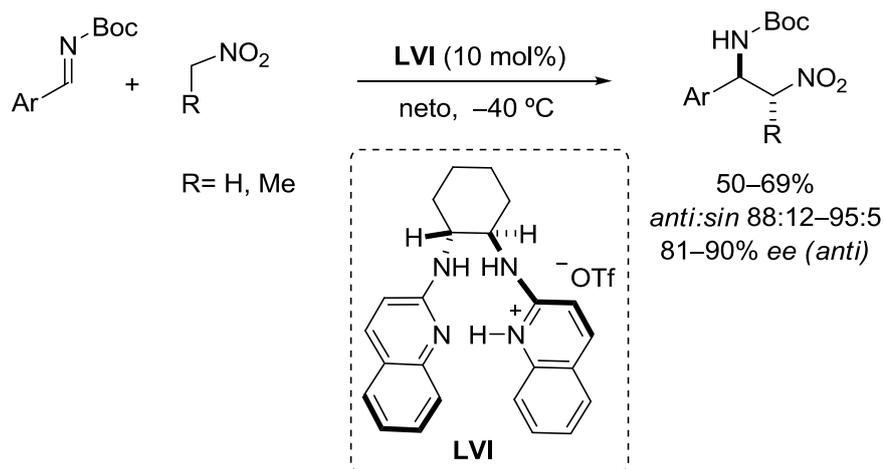
La inserción de un grupo sulfinilo en la urea **LV** incrementó su carácter como dador de enlace de hidrógeno respecto a otras ureas. Su empleo, proporcionó buenos resultados estereoquímicos y además constituye la primera metodología organocatalítica compatible con el empleo de *N*-Boc iminas alifáticas²⁶⁸ (Esquema 103).



Esquema 103. Reacción de aza-Henry catalizada por la *N*-sulfinil urea **LV**.

²⁶⁸ M. T. Robak, M. Trincado, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15110–15111.

De forma paralela al empleo de ureas y tioureas, el grupo de Johnston describía el empleo de la bis amidina quirál **LVI** como catalizador de la reacción entre *N*-Boc iminas aromáticas deficientes en electrones y nitrometano y nitroetano²⁶⁹ (Esquema 104). En este caso, no es necesaria la adición de una base externa y los autores postulan que el catalizador actúa como un “protón quirál”²⁷⁰.



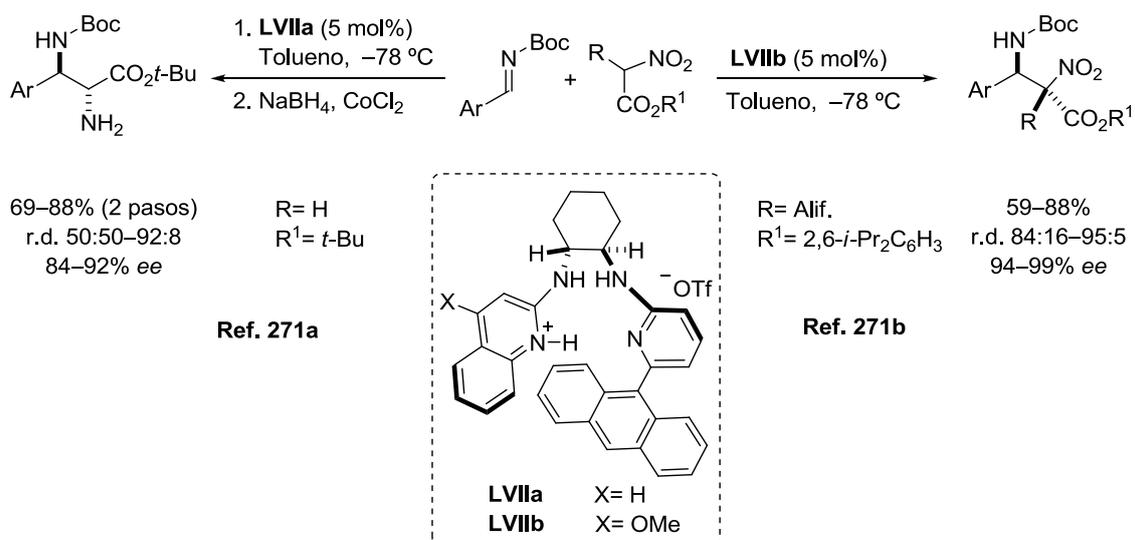
Esquema 104. Adición de nitrometano y nitroetano a *N*-Boc iminas aromáticas deficientes de electrones promovida por la bis amidina quirál **LVI**.

Modificaciones en la estructura de estas bis amidinas quirales ha permitido la síntesis de *sin* α,β -diaminoácidos por adición de α -nitroésteres a *N*-Boc iminas aromáticas²⁷¹ (Esquema 105).

²⁶⁹ a) B. M. Nugent, R. A. Yoder, J. N. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3418–3419. Para una extensión de la metodología, ver: b) T. A. Davis, J. C. Wilt, J. N. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2880–2882.

²⁷⁰ Los mismos autores, hacen referencia a la bifuncionalidad del catalizador **LVI** en la adición de α -nitrofosfonatos a *N*-Boc iminas: J. C. Wilt, M. Pink, J. N. Johnston, *Chem. Commun.* **2008**, 4177–4179.

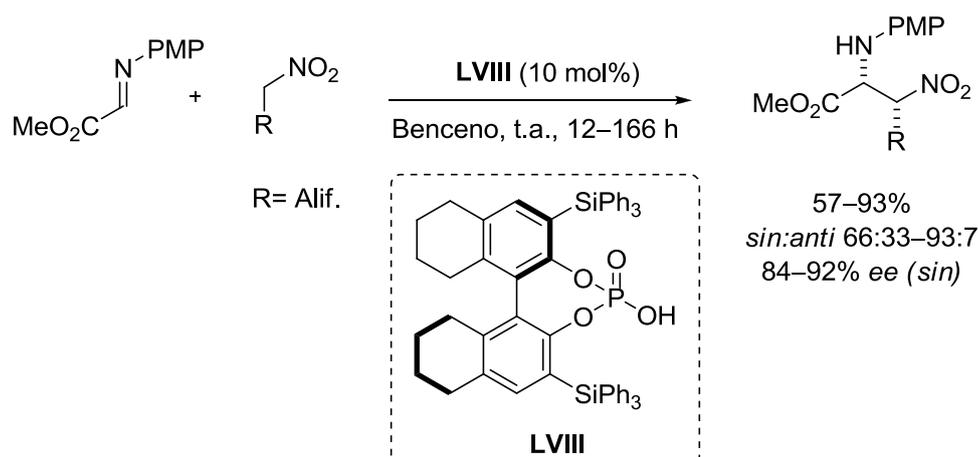
²⁷¹ a) A. Singh, R. A. Yoder, B. Shen, J. N. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3466–3467. b) A. Singh, J. N. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5866–5867.



Esquema 105. Reacción de aza-Henry entre *N*-Boc iminas aromáticas y α -nitroésteres promovida por **LVIIa** y **LVIIb**.

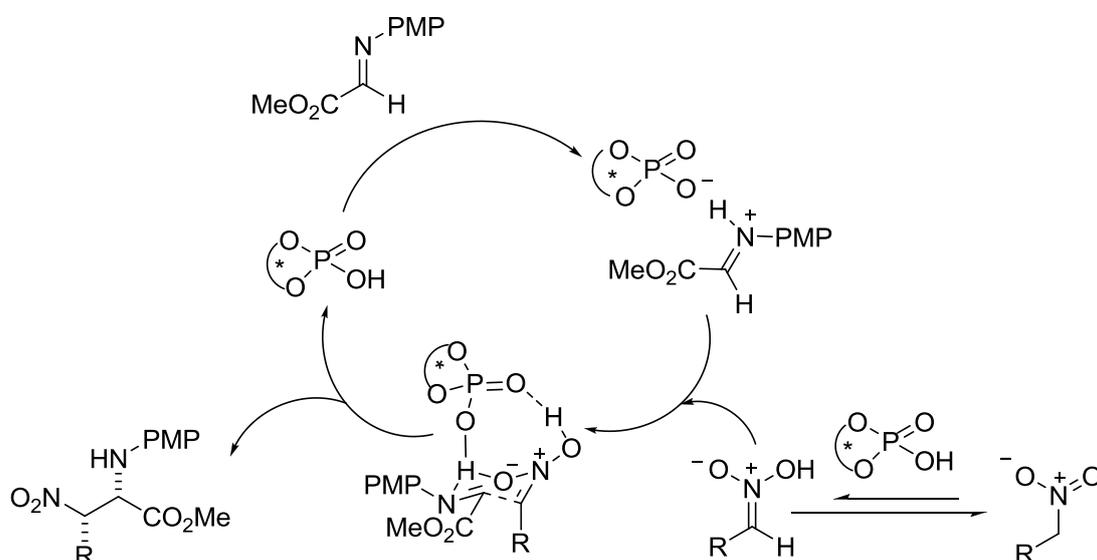
El primer ejemplo enantio- y diastereoselectivo de la reacción de aza-Henry catalizada por un ácido de Brønsted quiral en ausencia de base, fue descrito por el grupo de Rueping en el año 2008. El ácido fosfórico quiral **LVIII** promueve la adición de nitroalcanos alifáticos a α -imino ésteres, proporcionando los correspondientes aductos con rendimientos variables, buenos excesos enantioméricos y diastereoselectividades que oscilan entre moderadas y excelentes²⁷². La mayor limitación de esta metodología radica en la necesidad de emplear α -imino ésteres como electrófilos de partida.

²⁷² M. Rueping, A. P. Anthonchick, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1731–1734.



Esquema 106. Reacción de aza-Henry catalítica y asimétrica catalizada por LVIII.

Los autores proponen un mecanismo de reacción basado en la activación simultánea de ambos reactivos. Por un lado, el ácido de Brønsted activaría el α -imino éster mediante protonación del átomo de nitrógeno y por otro lado generaría el nitronato (Esquema 107).



Esquema 107. Mecanismo de reacción propuesto para la reacción de aza-Henry catalizada por LVIII.

El empleo de sales quirales, generalmente sales de amonio cuaternarias, en combinación con bases inorgánicas en sistemas bifásicos también ha resultado eficaz para la reacción de aza-Henry. Las condiciones de reacción básicas resultan idóneas

para generar el nitronato (nucleófilo de la reacción) y promover la formación *in situ* de las *N*-acil o *N*-sulfonyl iminas a partir de sus correspondientes *N*-acil o *N*-sulfonyl amino sulfonas. Este tipo de catálisis permite además, extender la metodología a iminas provenientes de aldehídos enolizables^{273,274}. De hecho, el primer procedimiento catalítico y asimétrico de aza-Henry compatible con el empleo de iminas provenientes de aldehídos enolizables fue descrito bajo condiciones de transferencia de fase. En el año 2005 y de forma paralela, el grupo de Herrera y Benardi²⁷⁵ y nuestro grupo²⁷⁶, describieron la adición de nitrometano a *N*-carbamoil iminas catalizada por cloruro de *N*-bencil quininio empleando condiciones de transferencia de fase²⁷⁷. En ambas metodologías se emplean las α -amido sulfonas como reactivos de partida, obteniéndose las correspondientes β -nitroaminas con buenos rendimientos químicos y excelentes excesos enantioméricos (Esquema 108a). Estos resultados fueron complementados por estudios posteriores realizados en nuestro grupo, que generalizaron la metodología al empleo de nitroalcanos lineales, ramificados y funcionalizados proporcionando buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades y diastereoselectividades²⁷⁸ (Esquema 108b).

²⁷³ Las *N*-carbamoil iminas alifáticas presentan una elevada inestabilidad química ya que tienden a tautomerizar fácilmente a la enamida correspondiente. Para más información, ver: T. Mecozzi, M. Petrini, *Synlett*, **2000**, 73–74.

²⁷⁴ Para un procedimiento sintético que describe la síntesis de un número limitado de iminas provenientes de aldehídos enolizables, ver: J. Song, Y. Wang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6048–6049.

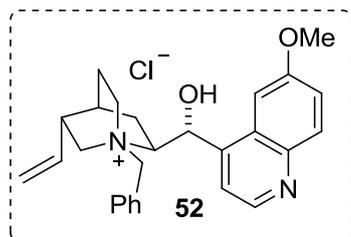
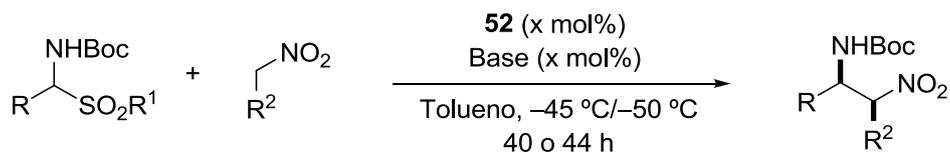
²⁷⁵ F. Fini, V. Sgarzani, D. Pettersen, R. P. Herrera, L. Benardi, A. Ricci, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7975–7978.

²⁷⁶ C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso, R. López, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17622–17623.

²⁷⁷ Para consultar ejemplos recientes de la reacción de aza-Henry empleando transferencia de fase, ver: Y. Wei, W. He, Y. Liu, P. Liu, S. Zhang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 704–707.

²⁷⁸ E. Gómez-Bengo, A. Linden, R. López, I. Múgica-Mendiola, M. Oiarbide, C. Palomo, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7955–7966.

(a)



Benardi y Herrera

R¹ = Ph; R² = H
52 (10 mol%), KF (500 mol%)

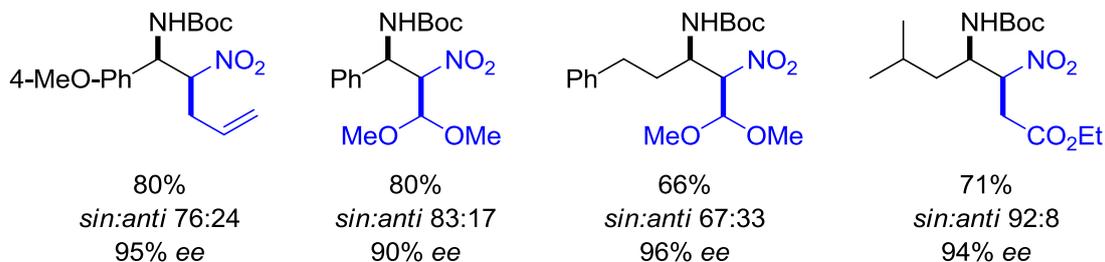
53–98%
 75–99% ee

Palomo

R¹ = 4-Me-Ph; R² = H, Me
52 (12 mol%)
 CsOH.H₂O (130 mol%)

53–98%
sin:anti 90:10–99:1
 75–99% ee

(b)

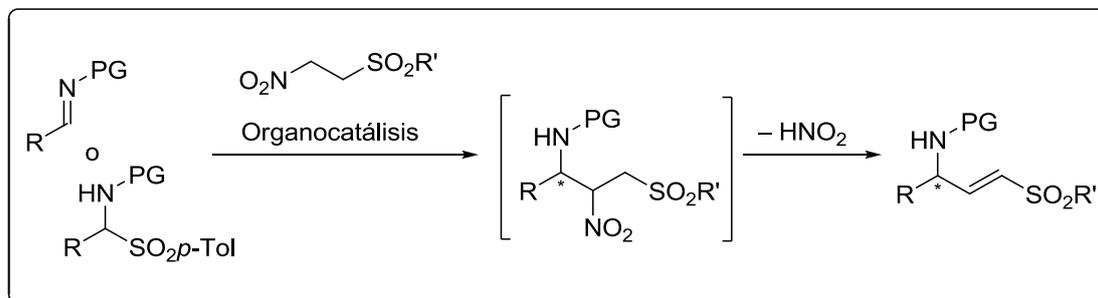


Esquema 108. a) Adición de nitrometano y nitroetano. b) Aductos obtenidos por reacción de nitroalcanos funcionalizados.

3.2. Planteamiento y objetivos

La escasez de métodos organocatalíticos y asimétricos descritos para la reacción de aza-Henry empleando nitroalcanos funcionalizados, junto con los resultados satisfactorios obtenidos para la reacción de Michael organocatalítica y asimétrica empleando 2-nitroetil sulfonas, nos animaron a estudiar el comportamiento de dichas sulfonas como pronucleófilos en la reacción de aza-Henry (Esquema 109). La adición estereoselectiva de 2-nitroetil sulfonas, seguida de la eliminación de ácido nitroso, produciría γ -amino vinil sulfonas enantioméricamente enriquecidas. Como se ha comentado en la introducción general, ciertas estructuras derivadas de vinil sulfonas enantioméricamente puras han demostrado su capacidad para inhibir de

forma irreversible una gran variedad de procesos enzimáticos. Sin embargo, son prácticamente inexistentes los procedimientos descritos para su síntesis²⁷⁹.

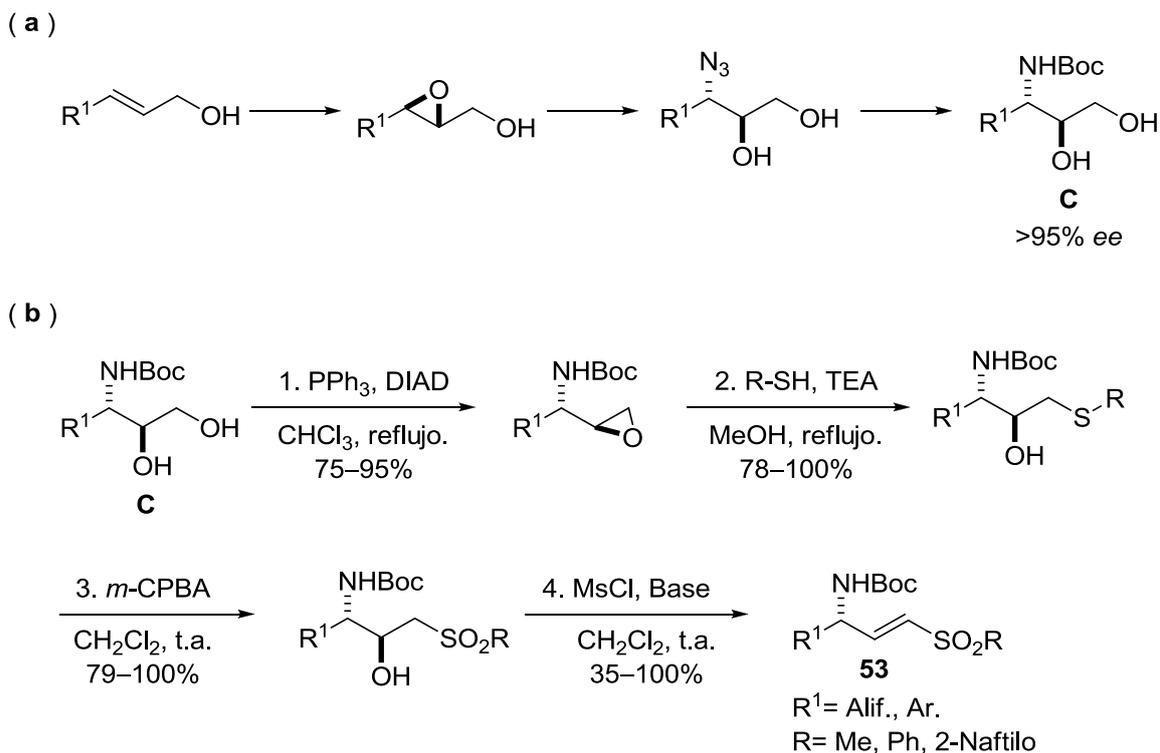


Esquema 109. Objetivo general.

Hasta la fecha, el único precedente que permite obtener de forma general γ -amino vinil sulfonas enantioméricamente enriquecidas ha sido descrito por el grupo de Moyano²⁸⁰. Partiendo de aminodiolos del tipo **C** (sintetizadas en tres etapas a partir de alcoholes alílicos comerciales empleando como etapa clave la epoxidación asimétrica, Esquema 110a) es posible obtener en cuatro etapas las correspondientes γ -amino vinil sulfonas γ -sustituidas **53** con rendimientos globales moderados (Esquema 110b).

²⁷⁹ Síntesis de γ -amino vinil sulfonas enantioméricamente enriquecidas a partir de α -amino aldehídos: a) J. T. Palmer, D. Rasnick, J. L. Klaus, D. Brömme, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 3193–3196. A partir de α -amino diazocetonas: b) S. Sengupta, D. S. Sarma, S. Mondal, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 2311–2316.

²⁸⁰ A. Picó, A. Moyano, M. A. Pericàs, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5075–5083.

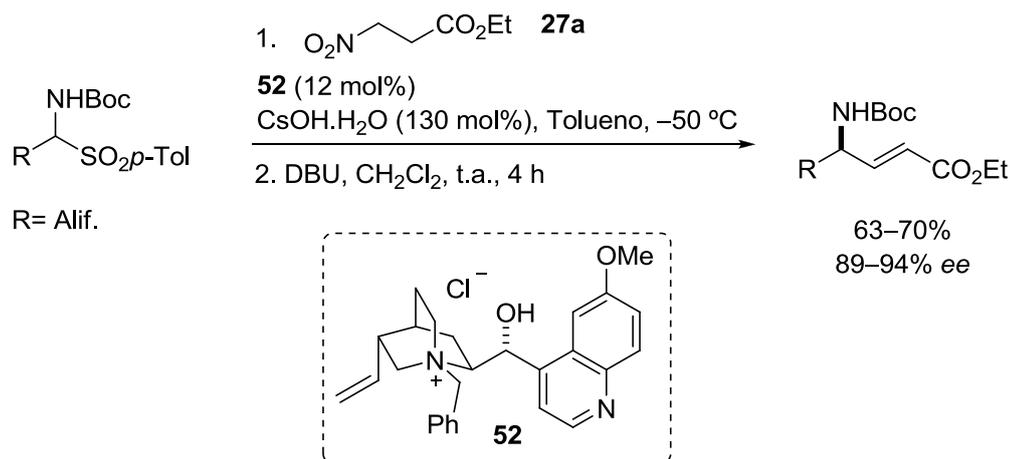


Esquema 110. Síntesis enantioselectiva de γ -amino vinil sulfonas- γ -sustituidas.

Aunque la ruta sintética mostrada proporciona buenos rendimientos químicos, nuestra propuesta reduciría considerablemente las etapas sintéticas necesarias para la obtención de γ -amino vinil sulfonas- γ -sustituidas (Esquema 109).

3.3. Resultados y discusión

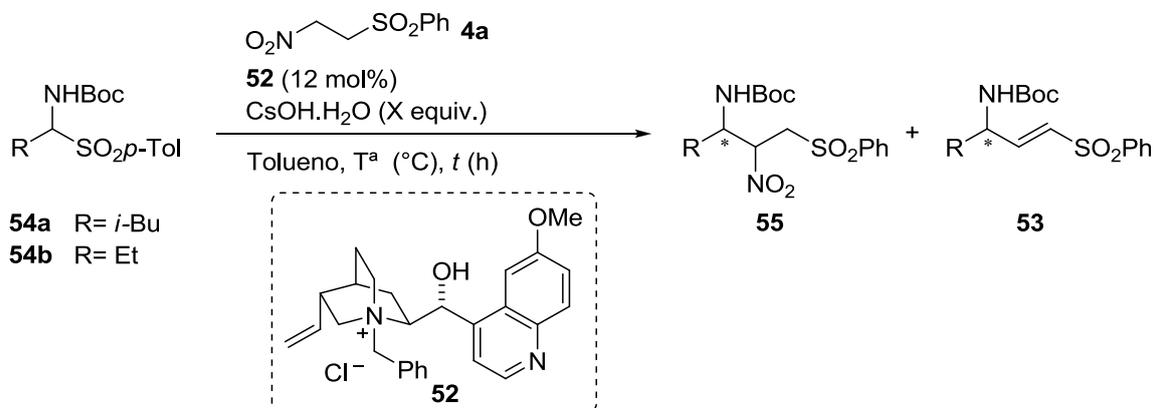
Son numerosos los sistemas organocatalíticos que han demostrado su eficacia para la adición de nitroalcanos lineales a iminas siendo escasos los protocolos descritos para nitroalcanos funcionalizados. La metodología desarrollada por nuestro grupo de trabajo para la reacción de aza-Henry en condiciones de transferencia de fase (Esquema 108, pág.164) constituye un ejemplo representativo, ya que permite la adición organocatalítica y asimétrica del 3-nitropionato de etilo (**27a**) a *N*-Boc amino sulfonas y la obtención de γ -amino ésteres α,β -insaturados altamente enantioenriquecidos²⁷⁸ (Esquema 111).



Esquema 111. Síntesis enantioselectiva de γ -amino ésteres α,β -insaturados.

Dada la similitud estructural entre el 3-nitropionato de etilo (**27a**) y las 2-nitroetil sulfonas, nos pareció adecuado evaluar su comportamiento en la reacción de aza-Henry empleando las condiciones óptimas de reacción establecidas anteriormente para dicha transformación. Concretamente, se estudió la reacción de aza-Henry entre la 2-nitroetil sulfona **4a** y la *N*-Boc amino sulfona **54a** en presencia del cloruro de *N*-bencil quininio **52** e hidróxido de cesio, en tolueno a -50 °C. La reacción se efectuó empleando exceso de la 2-nitroetil sulfona **4a** (3.0 equiv.), cantidades catalíticas del catalizador quiral y cantidades supraestequiométricas de la base inorgánica. Al analizar la mezcla de reacción transcurridas 72 horas, únicamente se detectaron trazas del producto de adición (Tabla 15, entrada 1).

Tabla 15. Evaluación de la temperatura en la reacción de aza-Henry organocatalítica y asimétrica en condiciones de transferencia de fase.



Entrada	54	T ^a (°C)	CsOH.H ₂ O (equiv.)	t (h)	Conv. (%) ^b	55:53 ^b
1	54a	-50	1.5	72	<10	n.d.
2		-30	1.5	24	70	85:15
3		-30	2.5	120	<10	100:0
4		-10	2.5	40	60	50:50
5	54b	-30	1.5	24	<10	n.d.
6		-30	2.5	120	50	100:0

^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmoles empleando 3.0 equivalentes de la 2-nitroetil sulfona **4a** en tolueno (1.5 mL). ^b Determinada por ¹H-RMN.

Al efectuar la reacción a -30 °C se observó una mayor conversión, detectándose también la presencia del producto de eliminación del ácido nitroso (entrada 2). Ante este resultado, nos planteamos si la presencia de un mayor exceso de hidróxido de cesio podría promover la eliminación del ácido nitroso *in situ* y proporcionar directamente las γ -amino vinil sulfonas deseadas. Sin embargo, la adición de 2.5 equivalentes de base inorgánica, solo condujo a la ralentización del proceso (entrada 3). Un incremento de la temperatura hasta -10 °C, proporcionó mayor

transformación y una mezcla compleja de reacción en la que se detectaron en proporción 1:1, el aducto de adición y el de eliminación (entrada 4).

Un comportamiento similar se observó con la *N*-Boc amino sulfona **54b**. La adición de 1.5 equivalentes de hidróxido de cesio resultó insuficiente para promover la reacción de adición de forma efectiva (entrada 5). Al emplear 2.5 equivalentes de base, la reacción fue algo más rápida que con **54a** (comparar 2 y 6), pero no se detectó el producto de eliminación.

Es importante comentar la baja solubilidad de los reactivos en las condiciones de reacción empleadas. En concreto, la baja solubilidad de las *N*-Boc amino sulfonas en tolueno, es algo que ya había sido observado en la reacción de aza-Henry previamente descrita. No obstante, la diferencia entre los dos sistemas parecía radicar en la mayor insolubilidad de la 2-nitroetil sulfona **4a** en comparación con la del 3-nitropropionato de etilo, y en la presencia de una mayor cantidad de hidróxido de cesio, también insoluble. Es por ello que todas las reacciones mostradas en la Tabla 15, fueron sistemas muy heterogéneos que en ocasiones mostraron problemas de agitación.

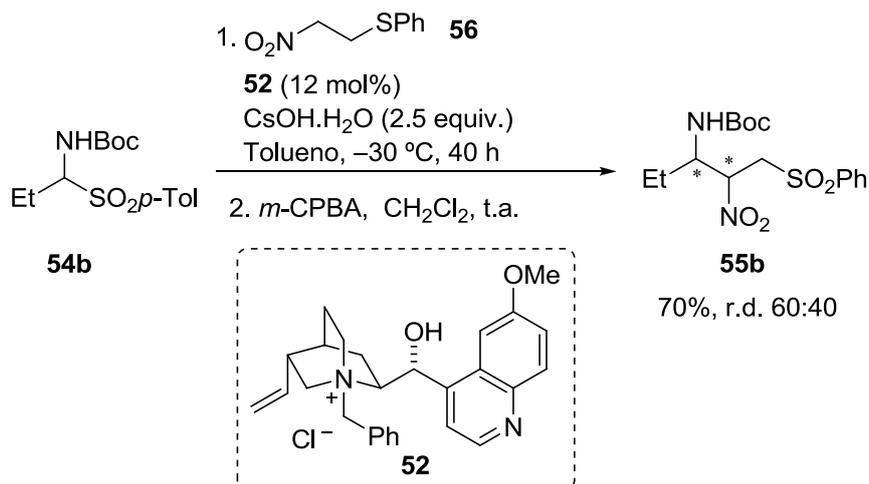
La adición en porciones de 2.5 equivalentes de hidróxido de cesio empleando las condiciones de reacción de las entradas 2 y 6, no produjo una mejora aparente. Al mismo tiempo, comenzaron a observarse problemas de reproducibilidad en los resultados cuando se incrementó el volumen del disolvente empleado (2.5 mL en vez de 1.5 mL) o cuando se utilizaron mezclas de tolueno/diclorometano. Además, al efectuar la transformación sobre la *N*-Boc amino sulfona **54b** en diclorometano se apreció la eliminación del ácido nitroso en la 2-nitroetil sulfona **4a** de partida.

La disminución de los equivalentes de **4a** (1.5 equivalentes), ralentizó considerablemente la reacción (20% de transformación a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ en tolueno después de 60 horas).

Por otro lado, la sustitución del hidróxido de cesio por carbonato de potasio o bicarbonato sódico, condujo a una ausencia total de reactividad en el sistema.

Ante los resultados obtenidos, dispares e irreproducibles, nos planteamos llevar a cabo la reacción de aza-Henry empleando como pronucleófilo el fenil(2-nitroetil)sulfano (**56**) y efectuar la oxidación a la sulfona en una etapa posterior. El fenil(2-nitroetil)sulfano (**56**), es más soluble y podría facilitar la correcta agitación proporcionando homogeneidad al medio. Además, presenta una menor tendencia a eliminar ácido nitroso en condiciones básicas.

Cuando se efectuó la reacción empleando las condiciones descritas en el Esquema 112, se obtuvo transformación completa al producto de adición tras 40 horas de reacción. El tratamiento del crudo de reacción con ácido *m*-cloroperbenzoico, condujo a la sulfona correspondiente con rendimiento cuantitativo.



Esquema 112. Ruta alternativa para la síntesis enantioselectiva de vinil sulfonas γ -sustituidas.

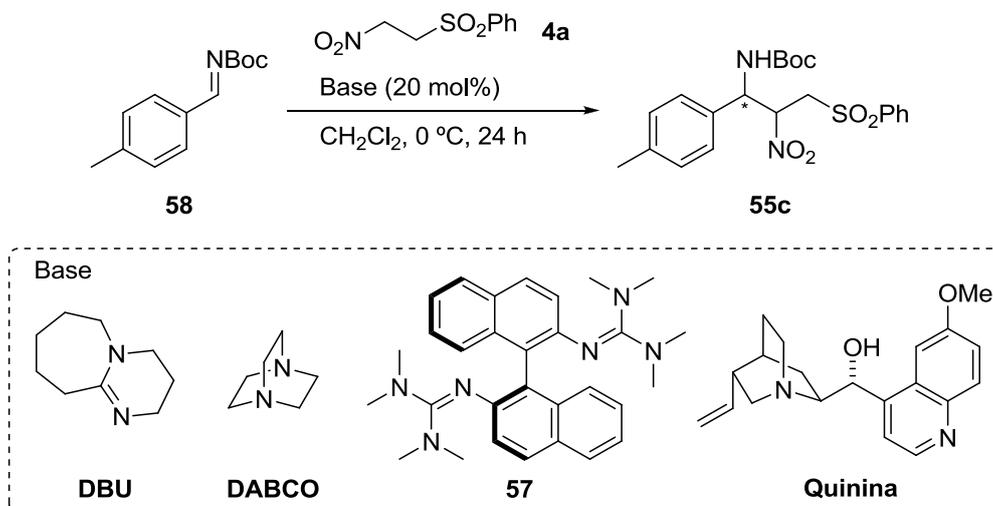
Lamentablemente, los ensayos realizados sobre el aducto **55b** para eliminar el ácido nitroso por tratamiento con base, resultaron infructuosos. La DBU, que había sido empleada con éxito en la obtención de γ -amino ésteres α,β -insaturados, condujo a la descomposición del aducto. El empleo de trietilamina, produjo también mezclas

complejas, algo que ya había sido comentado en el trabajo de Moyano al emplear sustratos análogos^{280,281}.

De forma paralela se planteó promover la reacción de aza-Henry entre *N*-Boc iminas y 2-nitroetil sulfonas, empleando bases de Brønsted quirales. Teniendo en cuenta la tendencia a eliminar ácido nitroso que presenta la 2-nitroetil sulfona **4a**, se examinó en primer lugar el comportamiento de dicho pronucleófilo en presencia de cantidades supraestequiométricas de bases de Brønsted aquirales y quirales, todas ellas comerciales a excepción de **57**. Por la experiencia adquirida en la reacción de Michael, se eligieron como condiciones de reacción el empleo de un ligero exceso de **4a**, diclorometano como disolvente y una temperatura de reacción de 0 °C. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 16.

²⁸¹ En el momento en el que se llevaron a cabo los experimentos descritos no se había comprobado la efectividad del metóxido de magnesio para promover la eliminación del ácido nitroso.

Tabla 16. Adición de la 2-nitroetil sulfona **4a** a N-Boc imina **58** promovido por base^a.



Entrada	Base	Conv. (%) ^{b,c}
1	DBU	n. r.
2	DABCO	n. r.
3	Et ₃ N	n. r.
4	57	>95
5	Quinina	>95

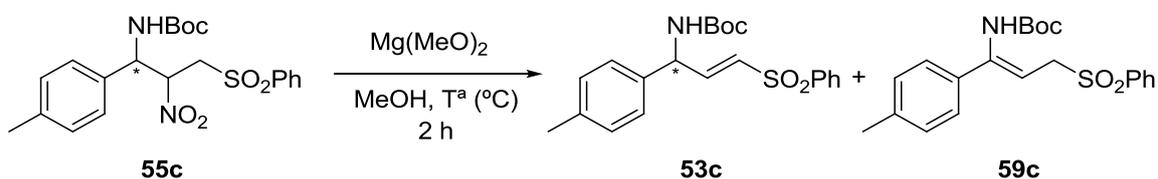
^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.2 mmoles empleando 2.0 equivalentes de la 2-nitroetil sulfona **4a** en diclorometano (0.6 mL) a 0 °C. ^b Transformación de la imina determinada por ¹H-RMN. ^c Se ha observado eliminación del ácido nitroso en la 2-nitroetil sulfona de partida.

Al analizar las mezclas de reacción transcurridas 24 horas, se observó conversión completa al producto **55c** al emplear la guanidina **57** y la quinina (entradas 4 y 5, respectivamente). No obstante, bases de Brønsted comerciales como la DBU, DABCO o trietilamina, no condujeron al producto de adición deseado observándose eliminación de ácido nitroso en la 2-nitroetil sulfona **4a**.

Los resultados obtenidos indican que el empleo de cantidades subestequiométricas de ciertas bases de Brønsted puede promover la formación del

nuevo enlace carbono-carbono frente a la eliminación de ácido nitroso o ácido fenil sulfínico en la 2-nitroetil sulfona **4a**. Al haber obtenido el producto de adición deseado **55c**, decidimos en primer lugar efectuar la eliminación de ácido nitroso para poder determinar el exceso enantiomérico obtenido. Teniendo en cuenta los problemas de isomerización observados por otros autores²⁸⁰ y nuestra experiencia en la reacción de Michael aplicada a la síntesis de γ -aril- γ -amino vinil sulfonas, optamos por emplear el metóxido de magnesio como base promotora de la eliminación. En la Tabla 17 se muestra la optimización del proceso.

Tabla 17. Optimización de la etapa de eliminación.



Entrada	MeOH (mL/mmol)	Mg(MeO) ₂ (equiv.)	T ^a (°C)	Conv. (%) ^b	53c:59c ^b
1	7	4	t.a.	>95	0:100
2	7	2	t.a.	60	60:40
3	7	2	40	>95	80:10
4	25	2	40	>95	90:10
5	40	2	40	>95	93:7

^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.2 mmoles en presencia de los reactivos indicados. ^b Relación determinada por ¹H-RMN.

Los mejores resultados se obtuvieron al adicionar 2 equivalentes de metóxido de magnesio empleando una temperatura de 40 °C, que favorece la solubilización del aducto **55c**, y una concentración de 40 mL/mmol (entrada 5). Aunque no fue posible obtener de forma exclusiva la γ -amino vinil sulfona **53c**, decidimos emplear las condiciones mencionadas para efectuar un estudio más amplio empleando diferentes

bases de Brønsted quirales (comerciales y sintéticas) de diferente naturaleza (Figura 22). Los resultados obtenidos, se encuentran recogidos en la Tabla 18.

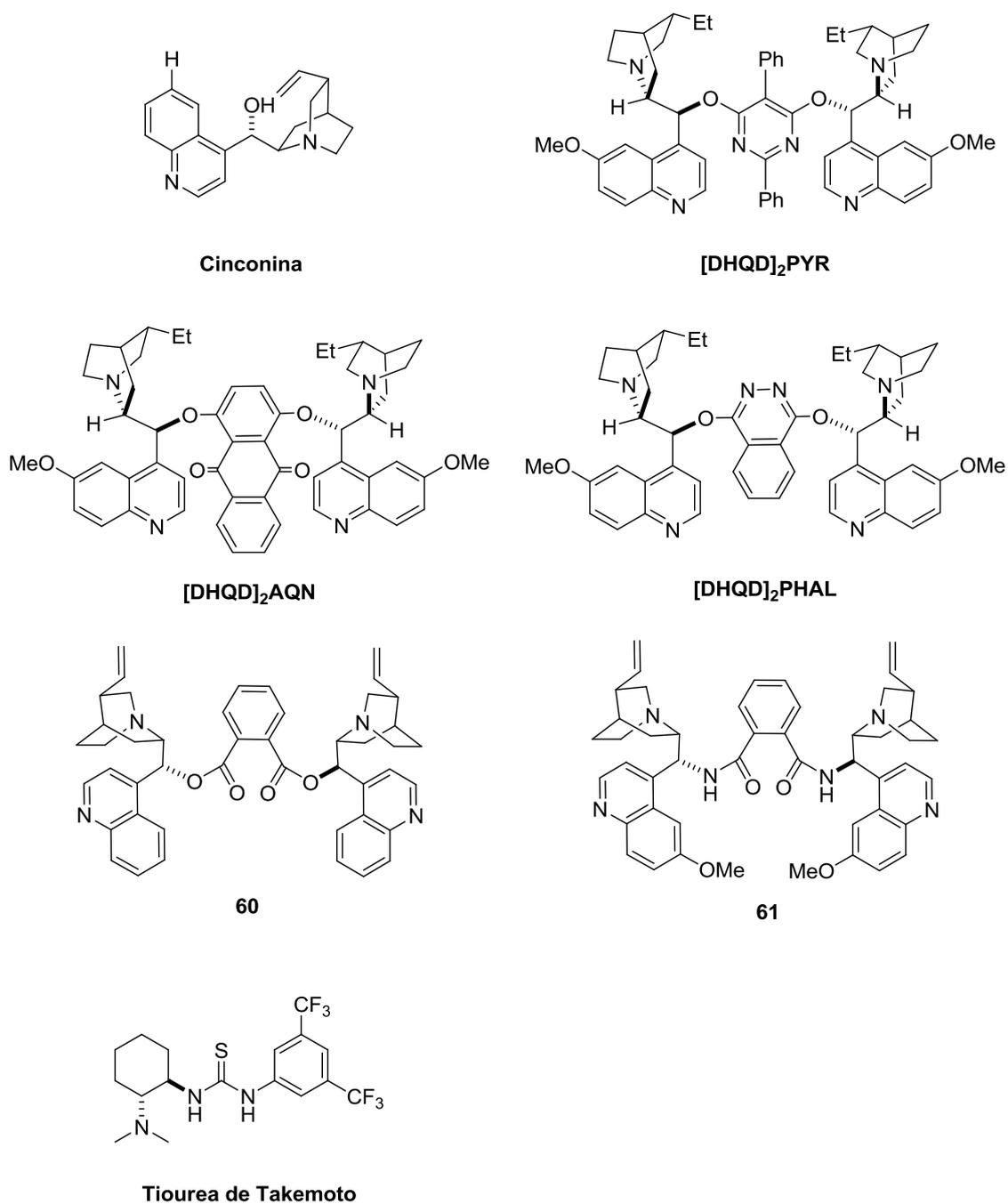
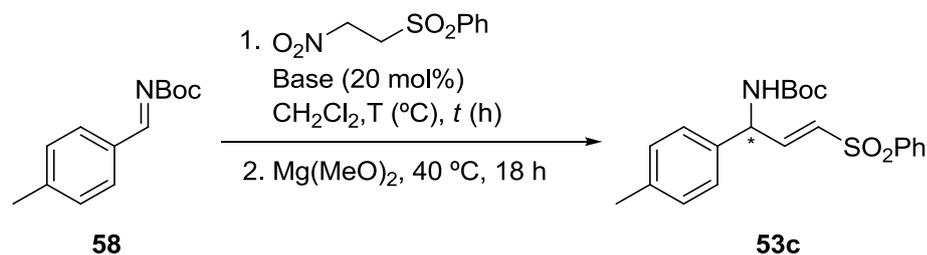


Figura 22. Bases de Brønsted quirales empleados en la reacción de aza-Henry.

Tabla 18. Evaluación del catalizador.



Entrada	Base	T ^a (°C)	t (h)	Conv. (%) ^b	ee (%) ^c
1	57	0	24	>95	0
2	Quinina	0	24	>95	20
3		-40	72	>95	25
4	Cinconina	-40	72	>95	-40
5	[DHQD] ₂ PYR	-40	120	n. r.	-
6	[DHQD] ₂ AQN	-40	120	n. r.	-
7	[DHQD] ₂ PHAL	-40	120	n. r.	-
8	60	-40	120	n. r.	-
9	61	-40	144	<33	n. d.
10	T. Takemoto	-40	15	>95	-62 ^d

^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.2 mmoles empleando 2.0 equivalentes de la 2-nitroetil sulfona **4a** en diclorometano (0.6 mL) a la temperatura indicada. ^b Determinada en la etapa de adición por ¹H-RMN. ^c Determinado por HPLC. ^d Empleando 1.5 equivalentes de la 2-nitroetil sulfona **4a** y 10 mol% de catalizador.

La guanidina **57** promovió la reacción en ausencia total de inducción asimétrica (entrada 1). Un descenso de la temperatura de 0 °C a -40 °C condujo a un ligero incremento del exceso enantiomérico obtenido con la quinina (entradas 2 y 3) y por ello, el resto de reacciones se llevaron a cabo a -40 °C. Cabe destacar, que a excepción de la guanidina **57**, de todos los catalizadores empleados, únicamente los catalizadores portadores de grupos capaces de establecer enlaces de hidrógeno promovieron la

transformación. El resultado más satisfactorio, se obtuvo al emplear la tiourea de Takemoto (entrada 10) que condujo al aducto deseado tras 15 horas de reacción, empleando 10 mol% de catalizador y con un exceso enantiomérico del 62%.

El grupo de Schreiner, pionero en el uso de tioureas electrónicamente deficientes, ha propuesto recientemente que la eficacia de este tipo de tioureas como catalizadores podría deberse a la participación de los dos enlaces NH de la unidad tiourea y del enlace *orto*-CH del grupo arilo durante la activación del sustrato²⁸² (Figura 23).

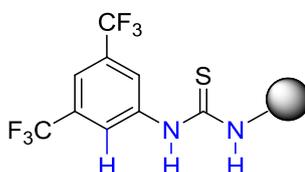


Figura 23. Átomos de hidrógeno de la tiourea electrodeficiente que podrían participar en la activación de los sustratos.

Animados por los resultados obtenidos al emplear la tiourea bifuncional de Takemoto (Tabla 18, entrada 10) y teniendo en cuenta las observaciones del grupo de Schreiner, decidimos evaluar el comportamiento de catalizadores bifuncionales de tipo ureidopeptídico que han sido desarrollados en nuestro grupo de trabajo y que se caracterizan por la presencia de tres grupos dadores de hidrógeno contiguos y próximos a un grupo estereodirector, junto con una base de Brønsted²⁸³ (Figura 24).

²⁸² K. M. Lippert, K. Hof, D. Gerbig, D. Ley, H. Hausmann, S. Guenther, P. R. Schreiner, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5919–5927.

²⁸³ S. Diosdado, J. Etxabe, J. Izquierdo, A. Landa, A. Mielgo, I. Olaizola, R. López, C. Palomo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 11846–11851.

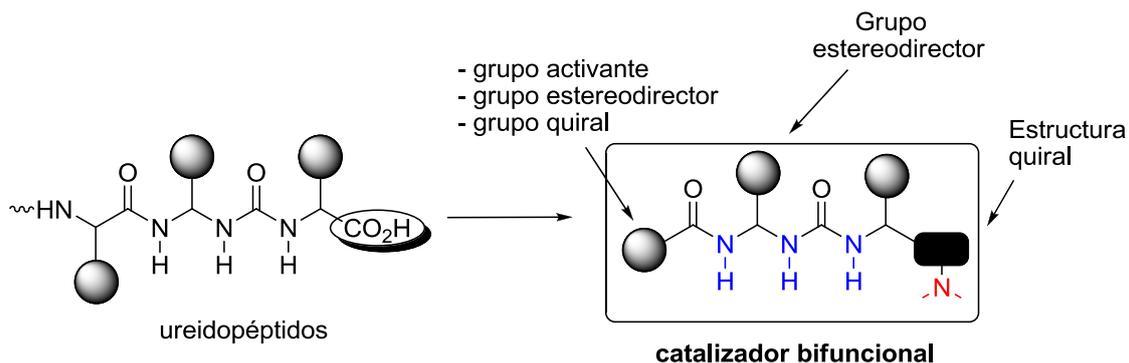
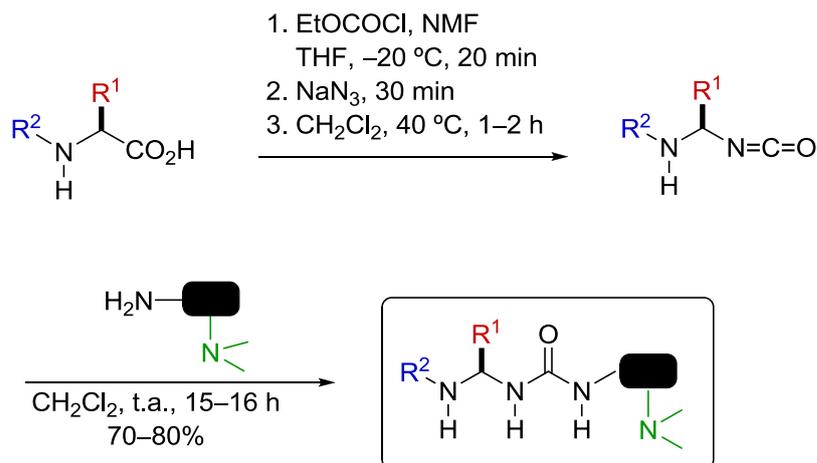


Figura 24. Organocatalizadores bifuncionales de tipo ureidopeptídico.

Una de las características más importantes de estos catalizadores, desde un punto de vista sintético, es su estructura modular que permite modificar hasta tres grupos R. El procedimiento empleado en su síntesis presenta como etapa clave la reacción entre aminas e isocianatos quirales, obtenidas por transformación de Curtius de los correspondientes α -aminoácidos (Esquema 113). El empleo de α -aminoácidos enantiopuros como sustratos, ofrece la posibilidad de variar la cadena lateral y el grupo protector del resto NH (R^1 y R^2 , respectivamente), mientras que el R^3 podría modularse al variar la amina implicada en el ataque al isocianato. En una primera aproximación se eligieron aminas primarias derivadas de alcaloides de *Cinchona* ya que este tipo de estructuras se habían empleado como bases de Brønsted en el estudio precedente.



Esquema 113. Síntesis de catalizadores de tipo ureidopeptídico.

Siguiendo la metodología expuesta, se sintetizaron los catalizadores **62** y **63** que mantienen en común el residuo L-valina protegido con el grupo 9-fluorenil metoxicarbonilo (Fmoc), por reacción entre su isocianato y las aminas primarias derivadas de los alcaloides quinidina y quinina, respectivamente (Figura 25). Las aminas primarias se prepararon a partir de los alcaloides mesilados en el hidroxilo de la posición 9, por reacción con azida sódica y posterior reducción²⁸⁴. Asimismo, se sintetizaron los catalizadores **64a**, **64b** y **64c**, que mantienen en común el residuo L-*terc*-leucina y la fracción de la 9-*epi*-9-aminodeoxiquinina como base de Brønsted y presentan como grupos protectores del nitrógeno del α -aminoácido de partida el grupo Fmoc, Cbz o Boc, respectivamente.

²⁸⁴ Ver el apartado 5.3.3.2.2 (pág. 256) de la sección experimental

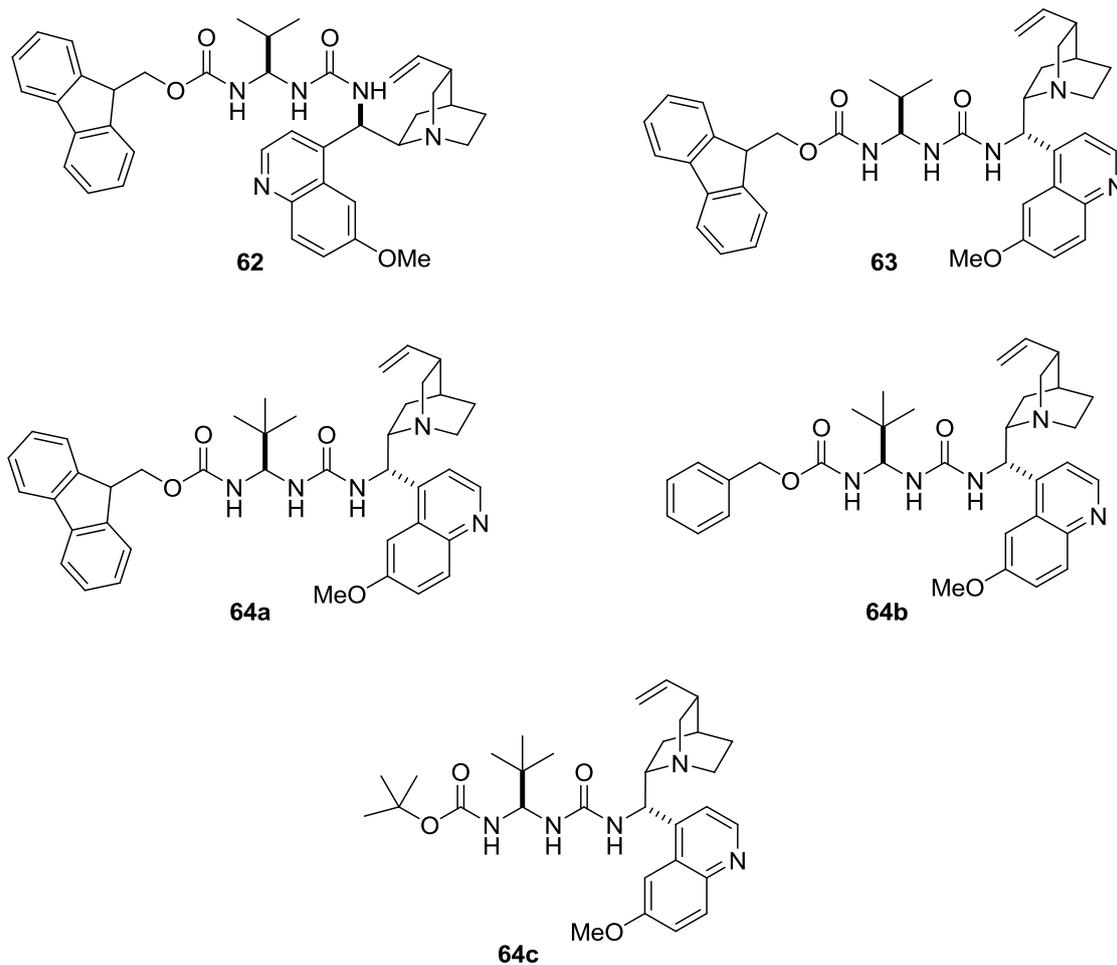
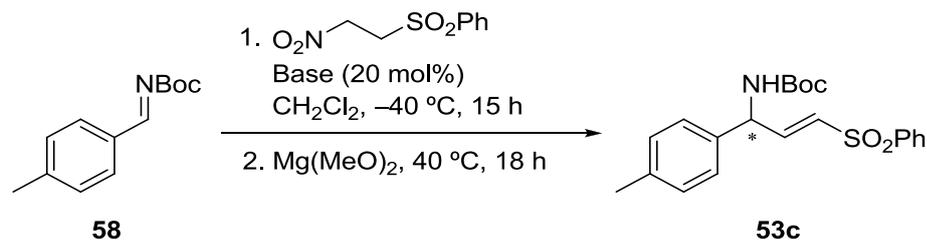


Figura 25. Catalizadores de tipo ureidopeptídico bifuncionales sintetizados.

Para evaluar el comportamiento de estos catalizadores en la adición organocatalítica de la 2-nitroetil sulfona **4a** a la *N*-Boc imina **58**, se emplearon idénticas condiciones de reacción a las descritas para la tiourea de Takemoto en la entrada 10 de la Tabla 18. Asimismo, los excesos enantioméricos se determinaron en la γ -amino vinil sulfona, tras tratamiento del aducto de adición con metóxido de magnesio²⁸⁵ (Tabla 19).

²⁸⁵ La etapa de eliminación de ácido nítrico no se encuentra optimizada.

Tabla 19. Evaluación de los catalizadores de tipo ureidopeptídico^a.



Entrada	Base	Conv. (%) ^b	ee (%) ^c
1	62	>95	13
2	63	>95	75
3	64a	>95	82
4	64b	>95	49
5	64c	>95	20

^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.2 mmoles empleando 1.5 equivalentes de la 2-nitroetil sulfona **4a** en diclorometano (0.6 mL) a -40 °C. ^b Determinada en la etapa de adición por ¹H-RMN. ^c El exceso enantiomérico del producto **53c** se determinó por HPLC.

Los resultados, muestran la capacidad de los ureidopéptidos sintetizados para promover la reacción de adición. La reacción fue completa para todos los catalizadores empleados tras 15 horas de reacción a -40 °C. La inducción asimétrica obtenida con estos nuevos catalizadores fue especialmente buena al emplear **63** y **64a** (entradas 2 y 3, respectivamente), siendo destacable el incremento del exceso enantiomérico hasta el 82% al aumentar el tamaño del sustituyente en posición geminal del aminal.

Los resultados mostrados son muy preliminares, pero a la vez muy prometedores. Un estudio exhaustivo de las características estructurales de este tipo de catalizadores junto con las condiciones de reacción, podría proporcionar una alternativa organocatalítica efectiva para la síntesis de γ -amino vinil sulfonas γ -aril sustituidas enantioselectivamente enriquecidas. Dicho estudio se está llevando a cabo en nuestro laboratorio.

Capítulo 4

Conclusiones

Capítulo 4. Conclusiones

Se ha desarrollado por primera vez la reacción de Michael enantioselectiva de 2-nitroetil sulfonas. La reacción con aldehídos α,β -insaturados promovida por α,α -difenílprolinosilil éteres y posterior eliminación del ácido nitroso integrada en un proceso “*one-pot*” permite la síntesis de vinil sulfonas γ -sustituidas con buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades. La metodología se ha podido extender a otros pronucleófilos como 3-nitropropionatos y 3-nitroamidas.

El proceso descrito constituye una nueva estrategia de “*umpolung*” ya que las 2-nitroetilsulfonas y 3-nitropropionatos actúan como equivalentes sintéticos de los aniones β -vinilsulfonilo y β -acrililo, respectivamente.

Los aductos obtenidos, sulfonas α,β -insaturadas- γ -sustituidas y ésteres α,β -insaturados- γ -sustituidos enantioméricamente enriquecidos, han mostrado su valor como intermedios sintéticos al ser transformados mediante operaciones sintéticas sencillas en vinil sulfonas funcionalizadas, β^2 -aminoácidos vinílogos, tetrahidrofuranos 2,3-disustituidos, β^3 -homoprolinas 3-sustituidas y 1-ciclopentencarbaldehídos 4,5-disustituidos.

Capítulo 5

Procedimiento experimental

Capítulo 5. Procedimiento experimental

5.1. Técnicas y materiales

Cromatografía

El seguimiento de algunas reacciones y de las eluciones mediante columnas cromatográficas se llevó a cabo por cromatografía en capa fina (TLC) utilizando gel de sílice soportado sobre placas de aluminio (Merk, Kiesegel 60 F-254). Para la visualización se empleó luz ultravioleta ($\lambda=254$ nm y $\lambda=220$ nm) y/o revelado tras contacto con una de las siguientes disoluciones reveladoras: i) disolución de ácido fosfomolibdico (2.5 g), nitrato de cerio y amonio (1.0 g) y una disolución acuosa al 6% de ácido sulfúrico (100 mL) en agua (470 mL), ii) disolución de permanganato potásico (3.0 g), carbonato potásico (20.0 g) y una disolución acuosa de hidróxido sódico al 5% (5 mL) en agua (300 mL).

La purificación de los productos se realizó mediante cromatografía *flash* en columna empleando gel de sílice como fase estacionaria (Rocc, 0.040–0.063 mm de partícula con 60 Å de poro, 230–240 mesh). En los casos en los que la inestabilidad de los productos lo requirió, se empleó gel de sílice básica como fase estacionaria. La gel de sílice básica se preparó mediante agitación mecánica de la gel de sílice ácida anterior con una disolución saturada de bicarbonato sódico (300 mL de disolución por 100 g de gel de sílice) y posterior filtrado y evaporación del agua residual en un horno a 80 °C durante 72 horas. Como fase móvil se emplearon mezclas de disolventes en las proporciones indicadas.

La determinación de los excesos enantioméricos, para la mayoría de los compuestos, se efectuó empleando cromatografía líquida analítica de alta resolución (HPLC) en los cromatógrafos Hewlett Packard 1050 y Waters 600 E, equipados con un detector UV de haz de diodos (DAD) y monocromador. Las columnas quirales empleadas fueron AS-H, AD-H, OD, OD-H, IC e IA de 25 cm de longitud.

Resonancia magnética nuclear

Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN fueron registrados en espectrómetros Varian Gemini 200 MHz, Bruker Avance DPX 300 MHz (75 MHz para ^{13}C -RMN) y Bruker Avance Ultrashield 500 MHz (125 MHz para ^{13}C -RMN). Los valores de los desplazamientos químicos se expresan en unidades δ (ppm) respecto al pico residual del disolvente: CDCl_3 δH (7.26 ppm) y δC (77.23 ppm) y $\text{DMSO-}d_6$ δH (2.50 ppm) y δC (39.51 ppm). El procesado y editado de los espectros registrados se realizó mediante el programa MestRecNova 5.1.0.

Polarimetría, espectroscopía infrarroja y puntos de fusión

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

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

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

Espectrometría de masas de alta resolución: HRMS y UPLC

Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se registraron en un espectrómetro de masas Agilent serie 1100 LC/MS (modelo SL) mediante ionización por electrospray (ESI) o ionización química (CI) con trampa de iones y con un analizador de tiempo de vuelo (TOF).

Los compuestos con pesos moleculares iguales o superiores a 380 g/mol, se registraron por cromatografía líquida ultrarrápida (UPLC) empleando un cromatógrafo modelo UPLC ACQUITY de Waters acoplado a un detector de fotodiodos modelo PDA y a un espectrómetro de masas tipo QTOF.

Los análisis se realizaron en la unidad general de análisis SGiker de la UPV-EHU.

Análisis elemental

Para el análisis elemental de las muestras se utilizó el microanalizador Leco CHNS.932. Este equipo, determina el contenido de carbono, hidrógeno, nitrógeno y azufre por combustión a alta temperatura (1000 °C).

Disolventes y reactivos

Los disolventes utilizados como eluyentes en cromatografía y en el tratamiento de las reacciones fueron de calidad industrial y se purificaron previamente por destilación.

Los disolventes anhidros empleados en las reacciones se prepararon empleando técnicas habituales²⁸⁶. El diclorometano (CH_2Cl_2) y el acetonitrilo (CH_3CN) se secaron por destilación sobre hidruro cálcico mientras que el tolueno se destiló sobre sodio hilado. El tetrahidrofurano (THF) y el dietil éter (Et_2O) se compraron a la casa comercial Scharlau (pureza para HPLC) y se pasaron por una columna de secado (Pure Solv It). El resto de disolventes (MeOH, EtOH, acetona,...) se adquirieron con calidad de grado sintético y se emplearon sin secado previo. Los disolventes de grado HPLC, fueron utilizados sin destilación previa.

Las destilaciones se llevaron a cabo en sistemas de destilación ordinarios a presión atmosférica o a presión reducida con trompa de agua (10–15 mmHg) o mediante el uso de bombas de vacío (0.5 mmHg). Para las microdestilaciones se empleó un destilador de bolas Kügelrohr Büchi GKR-50. De forma general, la eliminación de los disolventes de reacción, así como los disolventes provenientes de extracciones y columnas cromatográficas, se efectuó a presión reducida en rotavapores Büchi R-110, R-200 y R-210 y en los casos donde los productos obtenidos pudiesen ser volátiles, los disolventes se eliminaron a presión atmosférica.

Los reactivos químicos se adquirieron de diferentes casas comerciales (Sigma-Aldrich, Fluka, Acros, Merk, etc.), se almacenaron siguiendo las indicaciones de las casas comerciales y se utilizaron sin purificación previa, a no ser que se especifique lo contrario.

²⁸⁶ D. D. Perrin, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 2ª Edición 1989, Pergamon Press, Oxford.

5.2. Reacciones de Michael enantioselectivas de 2-nitroetil sulfonas y 3-nitropropionatos

5.2.1. Preparación de sustratos nucleófilos

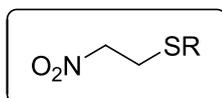
5.2.1.1. Procedimiento general para la síntesis de 2-nitroetil sulfonas (4a-d)

Las 2-nitroetil sulfonas **4a-d** se sintetizaron a partir del 2-nitroetanol siguiendo el procedimiento general descrito a continuación:

1ª Etapa: Síntesis del acetato de 2-nitroetilo. A una disolución de 2-nitroetanol (1.0 equiv., 50 mmol, 3.5 mL) en CH₂Cl₂ (80 mL), se adicionaron piridina (1.0 equiv., 50 mmol, 4.0 mL) y anhídrido acético (1.0 equiv., 50 mmol, 4.7 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en ausencia de luz durante 7 horas. Una vez transcurrido el tiempo indicado, la reacción se trató con HCl 1N (80 mL) y el disolvente se eliminó a presión reducida sin calentar y en la oscuridad. La fase acuosa resultante, se extrajo con Et₂O (3 x 50 mL), el combinado de fases orgánicas se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el acetato de 2-nitroetilo que fue empleado en la siguiente etapa sin purificación previa. Rendimiento: 6.0 g (91%). Aceite amarillo. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.60 (s, 4H), 2.08 (s, 3H).

2ª Etapa: Síntesis de 2-nitroetil sulfanos. Sobre una disolución de acetato de 2-nitroetilo (1.0 equiv., 15 mmol, 1.99 g) y el tiol correspondiente (1.0 equiv., 15 mmol) en CH₃CN (40 mL), se adicionó gota a gota (30 min) una disolución de Et₃N (1.1 equiv., 16.5 mmol, 2.20 mL) en CH₃CN (10 mL) a 0 °C (en el caso del tiofenol y de la 2-mercaptopiridina) y a -20 °C (en el caso del 1,1-dimetil-1-etanotiol y del propano-1-tiol). Una vez completada la adición, la mezcla resultante se agitó a la temperatura indicada durante 1 hora. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se trató con HCl 1N (20 mL) en el caso del tiofenol, del 1,1-dimetil-1-etanotiol y del propano-1-tiol y con H₂O (20 mL) para el caso de la 2-mercaptopiridina. El disolvente se evaporó a presión reducida y la fase acuosa fue extraída con hexano (3 x 30 mL). El combinado de fases orgánicas se lavó con H₂O (100 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó a presión

reducida para dar lugar a los correspondientes sulfanos que fueron empleados en la siguiente etapa sin purificación previa.



R= Ph (56). Rendimiento: 2.55 g (93%). Aceite amarillo. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.47–7.40 (m, 2H), 7.39–7.27 (m, 3H), 4.50 (t, $J= 7.2$ Hz, 2H), 3.44 (t, $J= 7.2$ Hz, 2H).

R=2-Py. Rendimiento: 1.88 g (68%). Aceite amarillo. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (ddd, $J= 4.9, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.49 (ddt, $J= 11.4, 5.8, 2.9$ Hz, 1H), 7.17 (dt, $J= 8.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.02 (ddd, $J= 7.3, 5.0, 1.0$ Hz, 1H), 4.73 (t, $J= 6.8$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J= 6.8$ Hz, 2H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 156.6, 149.8, 136.4, 122.7, 120.2, 74.6, 26.2.

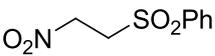
R= t-Bu. Rendimiento: 1.20 g (49%). Aceite amarillo. ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 4.51 (t, $J= 7.5$ Hz, 2H), 3.10 (t, $J= 7.5$ Hz, 2H), 1.34 (s, 9H).

R= Pr. Rendimiento: 1.99 g (89%). Aceite amarillo. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) 4.54 (t, $J= 7.2$ Hz, 2H), 3.09 (t, $J= 7.2$ Hz, 2H), 2.55 (t, $J= 7.3$ Hz, 2H). δ 1.74–1.54 (m, 2H), 1.00 (t, $J= 7.3$ Hz, 3H).

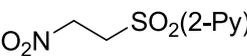
3ª Etapa: Síntesis de 2-nitroetil sulfonas²⁸⁷. A una disolución del sulfano correspondiente (1.0 equiv., 25 mmol) en CH_2Cl_2 (280 mL), se añadió ácido *meta*-cloroperbenzoico (2 equiv., 50 mmol, 15.9 g) en porciones y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se adicionó una disolución de Na_2SO_3 al 10% (200 mL) a 0 °C y la disolución resultante se agitó durante 15 min. Se separó la fase orgánica, se lavó consecutivamente con disoluciones saturadas de NaHCO_3 (200 mL) y de NaCl (200 mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir las 2-nitroetilsulfonas correspondientes.

²⁸⁷ A. Pic, A. Moyano, M. A. Pericás, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5075–5083.

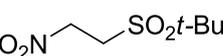
(2-Nitroetilsulfonil)benceno (4a)

 El compuesto **4a** se sintetizó siguiendo el procedimiento general empleando tiofenol. Rendimiento: 5.00 g (93%). Sólido blanco. P.f.= 99–101 °C. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95–7.91 (m, 2H), 7.78–7.67 (m, 1H), 7.66–7.57 (m, 2H), 4.74 (t, *J*= 7.0 Hz, 2H), 3.81 (t, *J*= 7.0 Hz, 2H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 138.2, 134.9, 129.9, 128.2, 68.2, 52.5. Anal. elem. calc. para C₈H₉NO₄S (215.23): C, 44.64; H, 4.21; N, 6.51; encontrado: C, 44.71; H, 4.21; N, 6.34.

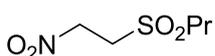
2-(2-Nitroetilsulfonil)piridina (4b)

 El compuesto **4b** se sintetizó siguiendo el procedimiento general empleando 2-mercaptopiridina. Rendimiento: 4.81 g (89%). Sólido amarillo. P.f.= 43–44 °C. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (ddd, *J*= 4.7, 1.5, 0.9 Hz, 1H), 8.10–7.97 (m, 2H), 7.61 (ddd, *J*= 7.4, 4.7, 1.4 Hz, 1H), 4.91 (t, *J*= 7.0 Hz, 2H), 4.10 (t, *J*= 7.0 Hz, 2H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 157.0, 150.5, 138.8, 128.3, 122.0, 68.5, 48.9. HRMS (TOF MS Cl, [M+H]⁺) masa exacta calc. para C₇H₉N₂O₄S: 217.0283; encontrada: 217.0284.

2-Metil-2-(2-nitroetilsulfonil)propano (4c)

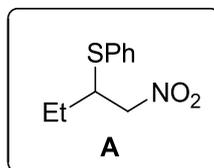
 El compuesto **4c** se sintetizó siguiendo el procedimiento general empleando 1,1-dimetil-1-etanotiol. Rendimiento: 3.51 g (72%). Sólido blanco. P.f.= 117–121 °C. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.90 (t, *J*= 7.2 Hz, 2H), 3.65 (t, *J*= 7.3 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 67.2, 60.4, 42.8, 23.4. HRMS (TOF MS Cl, [M+H]⁺) masa exacta calc. para C₆H₁₄NO₄S: 196.0644; encontrada: 196.0647.

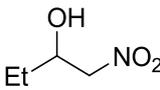
1-(2-Nitroetilsulfonil)propano (4d)

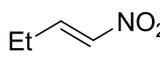
 El compuesto **4d** se sintetizó siguiendo el procedimiento general empleando 1-propanotiol. Rendimiento: 2.26 g (50%). Sólido blanco. P.f.= 60–64 °C. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.85 (t, *J*= 6.7, 2H), 3.67 (t, *J*= 6.7, 2H), 3.10–2.98 (m, 2H), 2.01–1.82 (m, 2H), 1.16–1.04 (m, 3H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 67.8, 56.3, 49.3, 16.0, 13.2. HRMS (TOF MS Cl, [M+H]⁺) masa exacta calc. para C₅H₁₂NO₄S: 182.0487; encontrada: 182.0492.

5.2.1.2. Síntesis de las 2-nitroetil sulfonas 1-sustituidas 23a y 23b

- Síntesis del fenil(1-nitrobutan-2-il)sulfano A



 **1ª Etapa**²⁸⁸: A una disolución de propanal (1.0 equiv., 20 mmol, 1.43 mL) previamente destilado, y nitrometano (2 equiv., 40 mmol, 2.15 mL) en *tert*-butanol:THF (1:1, 10 mL) enfriada a 0 °C, se le añadió *tert*-butóxido de potasio en polvo (0.05 equiv., 1 mmol, 0.112 g). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, tras lo cual se diluyó con Et₂O (50 mL) y H₂O (50 mL). La fase orgánica se separó y se lavó sucesivamente con disoluciones saturadas de NaHCO₃ (50 mL) y NaCl (50 mL). Las fases acuosas se extrajeron con Et₂O (2 x 50 mL) y el combinado de fases orgánicas, se secó sobre MgSO₄. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, se obtuvo el 1-nitro-2-butanol que fue empleado en la siguiente etapa sin purificación previa. Rendimiento: 2.26 g (95%). Aceite incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.46–4.38 (m, 2 H), 4.28–4.23 (m, 1 H), 2.54 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 1.63–1.57 (m, 2 H), 1.04 (t, *J* = 6.8, 8.4 Hz, 3 H).

 **2ª Etapa**²⁸⁹: A una disolución del 1-nitro-2-butanol (1.0 equiv., 19 mmol, 2.26 g) en CH₂Cl₂ anhidro (40 mL) bajo atmósfera de nitrógeno y a –70 °C, se adicionó gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1.2 equiv., 22.8 mmol, 1.8 mL) seguido de una disolución de *N,N*-diisopropiletilamina (2.5 equiv., 47.5 mmol, 8.2 mL) en CH₂Cl₂ anhidro (10 mL) manteniendo la temperatura por debajo de –60 °C. Tras agitar la mezcla durante 2 horas a –70 °C, se dejó que la mezcla alcanzase la temperatura ambiente. Se diluyó con H₂O (20 mL) y la fase orgánica se separó y se lavó sucesivamente con una disolución acuosa de HCl 1M (3 x 20 mL) y con una disolución acuosa saturada de

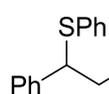
²⁸⁸ M. J. Gorczyński, J. Huang, S. B. King, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 2305–2308.

²⁸⁹ A. Zubia, L. Mendoza, S. Vivanco, E. Aldaba, T. Carrascal, B. Lecea, A. Arrieta, T. Zimmerman, F. Vidal-Vanaclocha, F. P. Cossio, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2903–2907.

NaCl (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó el disolvente a presión reducida para proporcionar el (*E*)-1-nitro-1-buteno que fue empleado como material de partida en la siguiente etapa sin purificación previa. Rendimiento: 2.31 g (90%). Aceite amarillo.

3ª Etapa: El (*E*)-1-nitro-1-buteno obtenido, se hizo reaccionar con tiofenol en las mismas condiciones descritas para la reacción entre el acetato de 2-nitroetilo y el tiofenol (ver la 2ª etapa del apartado 5.2.1.1, pág. 190). Aplicando dichas condiciones se obtuvo el compuesto **A** puro. Rendimiento: 2.66 g (95%). Aceite amarillo.

- **Síntesis del fenil(1-fenil-2-nitroetil)sulfano **B****²⁹⁰

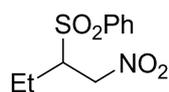


A una suspensión de nitroestireno (1.0 equiv., 20 mmol, 3.0 g) en H₂O (80 mL), se adicionó tiofenol (1.2 equiv., 24 mmol, 2.5 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 4 horas. Una vez transcurrido el tiempo indicado, el sólido blanco formado en la reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 mL) y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar lugar **B** puro. Rendimiento: 4.92 g (95%). Sólido blanco.

- **Síntesis de las sulfonas **23a** y **23b****

Los compuestos **A** y **B**, se sometieron a las condiciones de reacción descritas para la reacción de oxidación empleada en la síntesis de las 2-nitroetil sulfonas (ver la 3ª etapa del apartado 5.2.1.1, pág. 190).

(1-Nitrobutan-2-sulfonil)benzeno (23a**)**

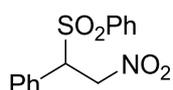


El compuesto **23a** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando **A**. Rendimiento: 2.26 g (62%). Aceite amarillo. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06–7.81 (m, 2H), 7.81–7.50 (m, 3H), 4.86 (dd, *J*= 14.5, 5.7 Hz, 1H), 4.50 (dd, *J*= 14.5, 6.8 Hz, 1H), 3.97–3.80 (m, 1H), 2.14–1.93 (m, 1H), 1.84–1.59 (m, 1H), 1.04 (t,

²⁹⁰ A. Ziyaei-Halimehjani, M. R. Saidi, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1244–1248.

$J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 136.8, 134.7, 129.7, 128.8, 72.4, 63.1, 20.4, 10.7. HRMS (TOF MS CI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) Masa exacta calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{S}$: 244.0644; encontrada: 244.0648.

(1-Fenilsulfonil-2-nitroetil)benceno (23b)

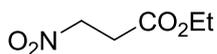


El compuesto **23b** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando **B**. Rendimiento: 2.40 g (55%). Sólido blanco. P.f.= 173–178 °C. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.67–7.21 (m, 8H), 7.18–7.04 (m, 2H), 5.36 (dd, $J = 13.6, 4.4$ Hz, 1H), 5.15–4.91 (m, 2H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 136.1, 134.8, 130.2, 129.7, 129.3, 129.2, 128.9, 72.9, 68.2. HRMS (TOF MS CI, $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_2\text{S}+\text{H}]^+$) Masa exacta calc. para $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$: 150.0555; encontrada: 150.0564.

5.2.1.3. Síntesis del 3-nitropropionato de etilo (27a) y del 3-nitropropionato de metilo (27b)²⁹¹

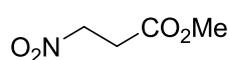
Una mezcla de ácido 3-nitropropiónico (1.0 equiv., 50 mmol, 5.95 g), ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (0.02 equiv., 0.9 mmol, 0.19 g) y el alcohol correspondiente (10 mL) en tolueno (50 mL) se calentó a reflujo durante 6 horas en un Dean-Stark. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El aceite obtenido se redisolvió en CH_2Cl_2 (50 mL) y se lavó con H_2O (2 x 30 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida para proporcionar el 3-nitropropionato correspondiente.

3-Nitropropionato de etilo (27a)



El compuesto **27a** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando EtOH. Rendimiento: 6.90 g (94%). Aceite incoloro. ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 4.66 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.11 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.28 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

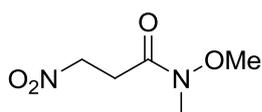
²⁹¹ P. C. Silva, J. S. Costa, V. L. P. Pereira, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 595–600.

3-Nitropropionato de metilo (27b)

El compuesto **27b** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando MeOH. Rendimiento: 6.12 g (92%). Aceite incoloro. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.62 (t, $J= 6.1$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.96 (t, $J= 6.1$ Hz, 2H).

5.2.1.4. Síntesis de la *N*-metil-*N*-metoxi-3-nitropropanamida (28)

Para la preparación de la *N*-metil-*N*-metoxi-nitropropanamida **28** se siguió un procedimiento descrito por el grupo de Brimble²⁹². Fue necesario modificar la base empleada al observarse la formación de la acrilamida procedente de la eliminación de ácido nitroso en el producto deseado **28**. Las condiciones de reacción optimizadas se describen a continuación:



Sobre una disolución del clorhidrato de la *N*-metil-*N*-metoxiamina (1.1 equiv., 11 mmol, 1.07 g) y ácido 3-nitropropiónico (1.0 equiv., 10 mmol, 1.19 g) en CH_2Cl_2 seco (20 mL), se adicionó gota a gota piridina (3.5 equiv., 35 mmol, 2.47 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se adicionó cloruro de bis (2-oxo-3-oxazolidinil) fosfínico (BOP-Cl) (1.1 equiv., 11 mmol, 2.80 g) y se mantuvo la agitación durante 2 horas a la misma temperatura. Transcurrido ese tiempo, se dejó que la mezcla alcanzase temperatura ambiente y tras agitar durante 18 horas, la mezcla de reacción se lavó sucesivamente con HCl 0.5M (3 x 15 mL) y una disolución saturada de NaHCO_3 (3 x 15 mL). El combinado de fases orgánicas se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida proporcionando el compuesto **28** puro. Rendimiento: 0.90 g (56%). Aceite amarillo. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.69 (t, $J= 6.3$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.11 (t, $J= 6.2$ Hz, 2H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 169.7, 69.8, 61.5, 32.3, 29.1. Anal. elem. calc. para $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ (162.14): C, 37.04; H, 6.22; N, 17.28; encontrado: C, 37.30; H, 6.48; N, 17.60.

²⁹² Adaptado de: P. W. R. Harris, M. A. Brimble, V. J. Muir, M. Y. H. Lai, N. S. Trotter, D. J. Callis, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10018–10035.

5.2.2. Preparación de sustratos electrófilos

5.2.2.1. Síntesis de aldehídos α,β -insaturados

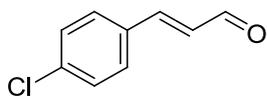
El crotonaldehído y el cinamaldehído, se destilaron previamente a su uso y se almacenaron a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo atmósfera de nitrógeno o argón.

5.2.2.1.1. Procedimiento general para la síntesis del (E)-3-(4-clorofenil)acrilaldehído (5i) y del (E)-3-(4-metilfenil)acrilaldehído (5j)²⁹³

Una mezcla del dietil acetal de la acroleína (3.0 equiv., 75 mmol, 11.45 mL), el correspondiente yoduro de arilo (1.0 equiv., 25 mmol), acetato de tetrabutilamonio (2.0 equiv., 50 mmol, 15 g), carbonato potásico (1.5 equiv., 37.5 mmol, 5.20 g), cloruro potásico (1.0 equiv., 25 mmol, 1.85 g) y acetato de paladio (0.03 equiv., 0.75 mmol, 0.15 g) en DMF anhidro (100 mL), se agitó a $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 4 horas. Transcurrido ese tiempo, la mezcla se filtró sobre gel de sílice y la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaCl (5 x 50 mL). La fase acuosa se extrajo con Et_2O (3 x 50 mL) y el combinado de fases orgánicas se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido disuelto en acetona (40 mL), se le adicionó HCl 6M (25 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Transcurrido ese tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL). El combinado de fases orgánicas se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida para proporcionar el aldehído correspondiente que se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt, 95:5).

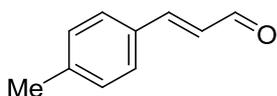
²⁹³ Procedimiento adaptado de: G. Battistuzzi, S. Cacchi, G. Fabrizi, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 777–780. Los datos espectroscópicos coincidieron con los descritos en la bibliografía para ambos productos.

(E)-3-(4-Clorofenil)acrilaldehído (5i)²⁹³



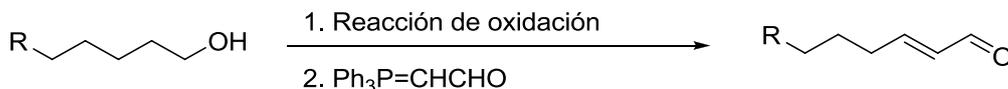
El aldehído α,β -insaturado **5i** se sintetizó siguiendo el procedimiento general anteriormente descrito empleando 1-cloro-4-yodobenceno. Rendimiento: 3.58 g (86%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54–7.39 (m, 5H), 6.69 (dd, J = 16.0, 7.6 Hz, 1H).

(E)-3-(4-Metilfenil)acrilaldehído (5j)²⁹³

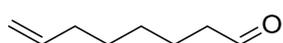


El aldehído α,β -insaturado **5j** se sintetizó siguiendo el procedimiento general anteriormente descrito empleando 4-metil-1-yodobenceno. Rendimiento: 2.82 g (78%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54–7.39 (m, 5H), 6.69 (dd, J = 16.0, 7.6 Hz, 1H).

5.2.2.1.2. Procedimiento general para la síntesis del (E)-2,8-nonadienal (5g) y del (E)-(7-terc-butoxicarbonilamino)-2-heptenal (5h)



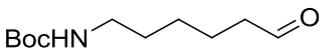
1ª Etapa: Reacción de oxidación del alcohol



A una suspensión de clorocromato de piridinio (1.5 equiv., 22.5 mmol, 4.85 g) en CH₂Cl₂ (30 mL) a 0 °C, se adicionó una disolución del 7-octen-1-ol (1.0 equiv., 15.0 mmol, 2.26 mL) en CH₂Cl₂ (6 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Una vez transcurrido el tiempo indicado, la mezcla de reacción se diluyó con Et₂O (50 mL) y se filtró a través de un lecho de gel de sílice, que se lavó con Et₂O (2 x 15 mL). La disolución resultante se concentró bajo presión reducida a temperatura ambiente y el residuo obtenido se utilizó sin posterior purificación²⁹⁴. Rendimiento: 1.68 g (89%). Aceite amarillo. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ

²⁹⁴ Procedimiento adaptado de: M. Rosillo, E. Arnáiz, D. Abdi, J. Blanco-Urgoiti, G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3917–3927. Los datos espectroscópicos del producto coincidieron con los descritos en la bibliografía.

9.76 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.88–5.72 (m, 1H), 5.05–4.90 (m, 2H), 2.42 (td, $J = 7.3, 1.8$ Hz, 2H), 2.06 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.72–1.57 (m, 2H), 1.48–1.26 (m, 4H).

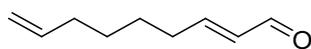
 Sobre una disolución de dimetilsulfóxido (4.0 equiv., 32 mmol, 2.27 mL) en CH_2Cl_2 (16 mL), en un matraz de tres bocas y bajo atmosfera de nitrógeno, se adicionó lentamente una disolución de cloruro de oxalilo (2.0 equiv., 16.0 mmol, 1.4 mL) en CH_2Cl_2 (60 mL) previamente enfriada a -70 °C. Transcurridos 5 minutos en agitación a -70 °C, se adicionó gota a gota una disolución del 6-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-hexanol (1.0 equiv., 8.0 mmol, 1.74 g) en CH_2Cl_2 (16 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante una hora adicional a -70 °C. Transcurrido el tiempo indicado, se adicionó lentamente trietilamina (6.0 equiv., 48 mmol, 6.68 mL) y tras dejar que la mezcla resultante alcanzara 0 °C se agitó a dicha temperatura durante una hora. Se vertió H_2O (40 mL) a la mezcla y se diluyó con Et_2O (400 mL). La fase orgánica, se lavó sucesivamente con H_2O (2 x 75 mL) y una disolución acuosa saturada de NaCl (2 x 75 mL), se secó con MgSO_4 , se filtró y el disolvente orgánico se evaporó a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (hexano:EtOAc)²⁹⁵. Rendimiento: 1.85 g (85%). Aceite incoloro. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9.76 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 3.11 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.43, (dt, $J = 7.3, 7.2, 1.7$ Hz, 2H), 1.70–1.23 (m, 6H), 1.44 (s, 9H).

2ª Etapa²⁹⁶: Sobre una disolución del aldehído correspondiente (1.0 equiv., 10 mmol) en CHCl_3 (50 mL) se adicionó formilmetilentrifenilfosforano (2.0 equiv., 20 mmol, 6.04 g) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se calentó a 50 °C y se agitó durante 24–48 horas. Tras confirmar la desaparición del aldehído de partida mediante ^1H -RMN se dejó que la mezcla alcanzase temperatura ambiente y directamente se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (hexano: EtOAc).

²⁹⁵ Procedimiento adaptado de X. Xiao, S. Antony, G. Kohlhagen, Y. Pommier, M. Cushman, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 5147–5160. Los datos espectroscópicos coincidieron con los descritos en la bibliografía.

²⁹⁶ Procedimiento adaptado de: C. Ko, J. B. Feltenberger, S. K. Ghosh, R. P. Hsung, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1971–1974.

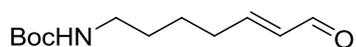
(E)-2,8-Nonadienal (5g)



El aldehído α,β -insaturado **5g** se preparó a partir de 7-octenal siguiendo el procedimiento anteriormente descrito.

Rendimiento: 0.83 g (60%). Aceite amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.48 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.82 (dt, $J=15.6, 6.8$ Hz, 1H), 6.09 (ddt, $J=15.6, 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 5.85–5.70 (m, 1H), 5.03–4.88 (m, 2H), 2.36–2.27 (m, 2H), 2.08–1.99 (m, 2H), 1.56–1.44 (m, 2H), 1.44–1.28 (m, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 194.2, 158.9, 138.8, 133.2, 114.6, 33.7, 32.8, 28.7, 27.8.

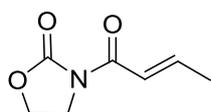
(E)-(7-*tert*-Butoxicarbonilamino)-2-heptenal (5h)²⁹⁷



El aldehído α,β -insaturado **5h** se preparó a partir de 6-(*tert*-butoxicarbonilamino)-hexanal siguiendo el procedimiento

anteriormente descrito. Rendimiento: 1.19 g (88%). Aceite incoloro. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.49 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.88–6.76 (m, 1H), 6.18–6.04 (m, 1H), 4.52 (bs, 1H), 3.16–3.04 (m, 2H), 2.33 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.57–1.46 (m, 4H), 1.42 (s, 9H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 194.2, 158.5, 156.5, 133.3, 79.0, 40.6, 32.9, 30.1, 28.6, 26.7.

5.2.2.2. Síntesis de la *trans*-N-crotonoil-2-oxazolidinona (12)²⁹⁸



A una suspensión de hidruro sódico (60% dispersión en aceite mineral, 1.5 equiv., 15 mmol, 0.6 g) en THF (20 mL) a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionó gota a gota una disolución de 2-oxazolidinona

(1.0 equiv., 10 mmol, 0.87 g) en THF (10 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 45 minutos y posteriormente se adicionó una disolución de cloruro de crotonoil (1.2 equiv., 12 mmol, 1.14 mL) en THF (4 mL) a la misma temperatura. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Transcurrido el tiempo indicado, se adicionó una disolución saturada de NH_4Cl (50 mL). La fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución saturada de NaHCO_3 (2 x 100 mL) y una disolución

²⁹⁷ Los datos espectroscópicos del producto coincidieron con los descritos en: S. Fustero, D. Jiménez, J. Moscardó, S. Catalán, C. del Pozo, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5283–5286.

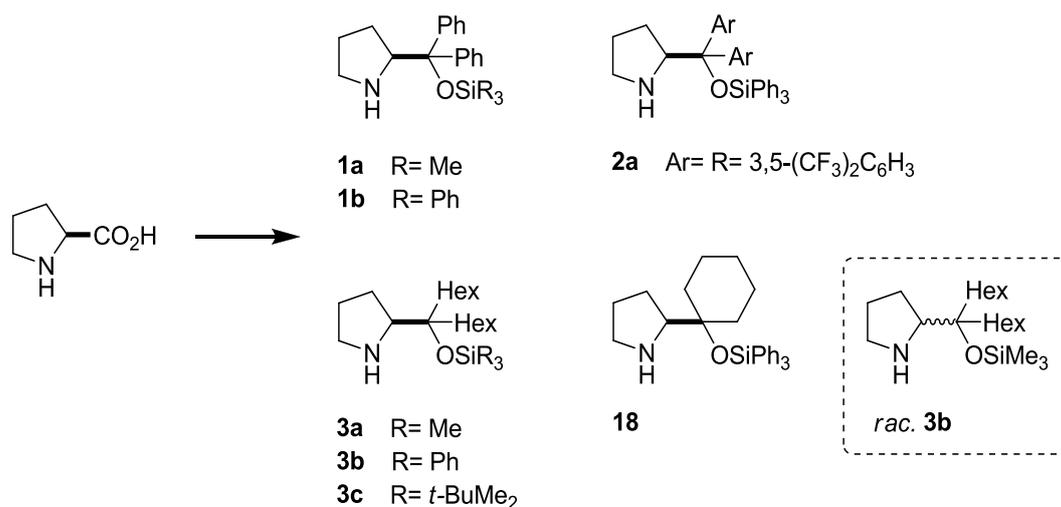
²⁹⁸ Procedimiento adaptado de: S. Kanemasa, T. Kanai, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10710–10711. Los datos espectroscópicos del producto coincidieron con los descritos en la bibliografía.

saturada de NaCl (2 x 50 mL), se secó con MgSO₄, se filtró y el disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (hexano: EtOAc, 70:30). Rendimiento: 1.18 g (76%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32–7.12 (m, 2H), 4.49–4.41 (m, 2H), 4.14–4.05 (m, 2H), 1.99 (d, *J*= 5.3 Hz, 3H).

5.2.3. Síntesis de catalizadores

5.2.3.1. Derivados de la L-prolina

Los catalizadores **1a** y **2a** se adquirieron de la casa comercial *Sigma-Aldrich*. Los catalizadores restantes se sintetizaron a partir de la L-prolina y D,L-prolina. En la figura de abajo se muestran los catalizadores sintetizados y a continuación, el procedimiento experimental seguido para la síntesis de cada uno de ellos.

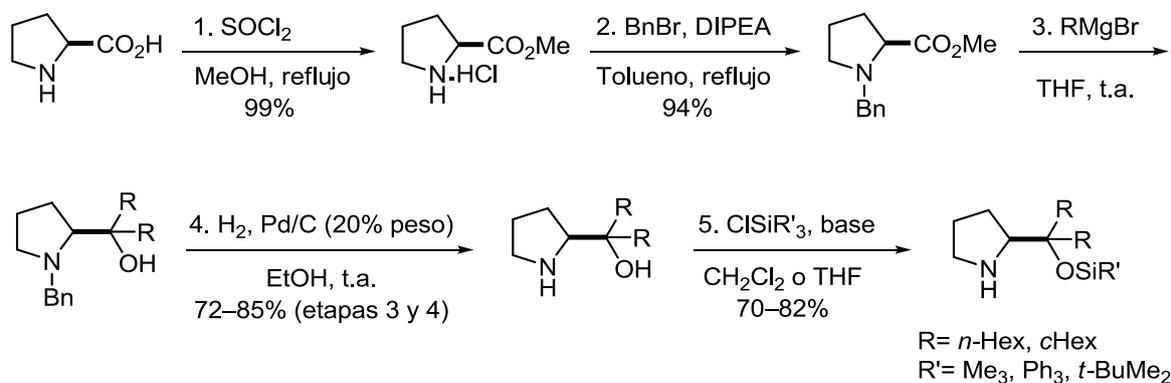


5.2.3.1.1. Síntesis de la (S)-2-[Difenil(trifenilsililoxi)metil]pirrolidina (**1b**)

A una disolución de (S)-α,α-difenilprolinol (1.0 equiv., 10 mmol, 2.53 g) y 4-dimetilaminopiridina (2.0 equiv., 20 mmol, 2.44 g) en THF anhidro (10 mL) a 0 °C, se adicionó una disolución de cloruro de trifenilsililo (1.75 equiv., 17.5 mmol, 5.18 g) en THF (10 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a reflujo durante 16 horas y transcurrido este tiempo, se eliminó el THF. El residuo resultante, se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó sucesivamente con H₂O (2 x 30 mL) y una

disolución saturada de NaHCO₃ (1 x 30 mL). Las fases acuosas se extrajeron con CH₂Cl₂ (2 x 20 mL) y el combinado de fases orgánicas se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción obtenido, se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (gradiente de CH₂Cl₂:MeOH, 100:0 a 95:5). El producto obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El sólido resultante, se cristalizó en EtOAc para proporcionar el catalizador **1b**. Rendimiento: 3.83 g (75%). Sólido blanco. P.f.= 147–150 °C. $[\alpha]_D^{25} = -24.4$ (c= 1.00, CH₂Cl₂). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.47–7.41 (m, 6H), 7.39–7.22 (m, 9H), 7.20–7.08 (m, 4H), 3.98 (t, *J*= 7.6 Hz, 1H), 2.74–2.66 (m, 1H), 2.63–2.49 (m, 1H), 1.88–1.68 (m, 1H), 1.60–1.38 (m, 3H), 1.30 (t, *J*= 10.6 Hz, 1H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 146.5, 145.3, 136.6, 135.7, 129.5, 129.3, 128.0, 127.7 127.3, 126.9, 85.2, 65.5, 47.2, 28.2, 25.3. Anal. elem. calc. para C₃₅H₃₃NOSi (511.73): C, 82.15; H, 6.50; N, 2.74; encontrado: C, 82.38; H, 6.14; N, 2.61.

5.2.3.1.2. Síntesis de α,α-dialquil prolinol silil éteres 3a-c y 18



1ª Etapa. Síntesis del éster metílico de la L-prolina²⁹⁹. Sobre una suspensión de L-prolina (1.0 equiv., 50 mmol, 5.76 g) en MeOH enfriada a 0 °C, se goteó cloruro de tionilo (1.1 equiv., 55 mmol, 4.0 mL) durante 5 minutos y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a reflujo. Transcurrido este tiempo, el exceso de cloruro de tionilo y el MeOH se

²⁹⁹ P. N. Confalone, E. H. Huie, S. S. Ko, G. H. Cole, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 482–487.

eliminó a presión reducida obteniéndose un aceite amarillo que se utilizó en la siguiente etapa sin previa purificación. Rendimiento: 8.28 g (99%).

2ª Etapa. N-Bencilación del éster metílico de la L-prolina³⁰⁰. Sobre una mezcla del clorhidrato del éster metílico de la L-prolina (1.0 equiv., 50 mmol, 8.28 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (2.5 equiv., 150 mmol, 26.1 mL) en tolueno (50 mL) previamente enfriada a 0 °C, se adicionó lentamente bromuro de bencilo (1.1 equiv., 55 mmol, 6.5 mL). Una vez terminada la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a 110 °C. Transcurrido el tiempo indicado, la mezcla se enfrió a 0 °C y se trató con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (40 mL). El producto se extrajo con EtOAc (2 x 40 mL) y el combinado de fases orgánicas se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida obteniéndose un aceite marrón que se utilizó en la siguiente etapa sin previa purificación. Rendimiento: 10.30 g (94%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (m, 5H), 5.15 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.86–3.40 (m, 5H), 2,30–1,80 (m, 4H).

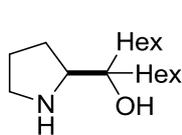
3ª Etapa. Adición del reactivo de Grignard³⁰¹. En un matraz de 250 mL previamente secado y bajo atmósfera de nitrógeno se introdujo una disolución del *N*-bencil éster metílico de la L-prolina (1.0 equiv., 20 mmol, 4,38 g) en THF (40 mL). Sobre esta disolución enfriada a 0 °C se adicionó vía cánula la correspondiente disolución del bromuro de alquilmagnesio (3.0 equiv., 60 mmol)³⁰². La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y transcurrido este tiempo, se adicionó una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (30 mL). El líquido sobrenadante se separó dejando un precipitado blanco que fue lavado con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). El combinado de fases orgánicas junto con el líquido sobrenadante, se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl (3 x 30 mL) y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el crudo obtenido se utilizó en la siguiente etapa sin previa purificación.

³⁰⁰ Procedimiento adaptado de: K. Funabashi, M. Jachman, M. Kanai, M. Shibasaki. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *42*, 5489–5492.

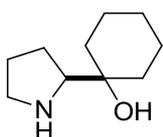
³⁰¹ Procedimiento adaptado de: K. Soai, H. Hachida, N. Yokota. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans I*, **1987**, 1909–1914.

³⁰² El bromuro de hexilmagnesio se adquirió de la casa comercial *Sigma-Aldrich* y el 1,5-dibromuro de pentildimagnesio, empleado en la síntesis del catalizador **18**, se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en: I. Reiners, J. Wilken, J. Martens. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 3063–3070.

4ª Etapa. Desprotección del grupo amino. Sobre una disolución del crudo resultante de la etapa anterior en EtOH (1 mL/mmol) se adicionó Pd/C (10% sobre carbono activado, 20% en peso). La mezcla de reacción resultante se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 16 horas. Transcurrido ese tiempo, la disolución se filtró sobre celita y el filtrado se concentró a presión reducida. El crudo de reacción obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH, 95:5).



Rendimiento tras la 3ª y 4ª etapa: 4.60 g (85%). Aceite amarillo. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃), δ 3.11–3.08 (m, 1H), 3.00–2.90 (m, 2H), 1.81–1.65 (m, 4H), 1.51–1.37 (m, 20H), 0.89 (t, *J* = 6.5 Hz, 6H).

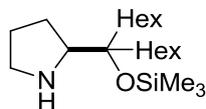


Rendimiento tras la 3ª y 4ª etapa: 2.44 g (72%). Aceite amarillo. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ 3.66 (bs, 1H), 3.30 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.01–2.90 (m, 1H), 2.82–2.74 (m, 1H), 1.98 (bs, 1H), 1.82–1.11 (m, 14H).

5ª Etapa: Sililación del grupo hidroxilo

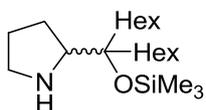
Método A: En un matraz previamente secado y bajo atmósfera de nitrógeno se introdujeron una disolución del correspondiente α,α-dialquil prolinol (1.0 equiv., 10 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (20 mL) y trietilamina (2.0 equiv., 20 mmol, 2.8 mL). Sobre la disolución enfriada a 0 °C se adicionó lentamente trimetilclorosilano (1.3 equiv., 13 mmol, 2.4 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y transcurrido ese tiempo se lavó con H₂O (2 x 15 mL), con HCl 0.1 M (15 mL) y una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 15 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH). El producto obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar las correspondientes α,α-dialquil prolinol silil éteres, que se almacenaron a –30 °C bajo atmósfera de nitrógeno o argón.

(S)-2-[(7-Trimetilsililoxi)tridecan-7-il]pirrolidina (3a)



El catalizador **3a** se sintetizó siguiendo el método A. Rendimiento: 2.77 g (81%). Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{25} = -15.6$ ($c = 1$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 3.01–2.98 (m, 1H), 2.88–2.85 (m, 1H), 2.72–2.70 (m, 1H), 1.72–1.42 (m, 8H), 1.36–1.16 (m, 16H), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.11 (s, 9H). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 79.8, 66.1, 47.2, 38.1, 37.9, 31.9, 31.8, 30.1, 30.0, 26.1, 24.1, 22.7, 22.6, 14.0, 3.0. HRMS (TOF MS CI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) Masa exacta calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{44}\text{NOSi}$: 342.3192; encontrada: 342.3181.

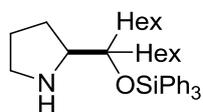
Rac-2-[(7-Trimetilsililoxi)tridecan-7-il]pirrolidina (rac-3a)



El catalizador racémico **rac-3a** se sintetizó siguiendo el método A empleando la L,D-prolina como reactivo de partida.

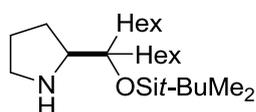
Método B: En un matraz previamente secado y bajo atmosfera de nitrógeno se introdujeron una disolución del correspondiente α,α -dialquil prolinol (1.0 equiv., 10 mmol) en THF anhidro (20 mL) y 4-dimetilaminopiridina (2.0 equiv., 20 mmol, 2.43 g). Sobre la disolución enfriada a 0 °C se adicionó lentamente una disolución de cloruro de trifenilsililo (1.75 equiv., 17.5 mmol, 5.18 g) o cloruro de *terc*-butildimetilsililo (1.75 equiv., 17.5 mmol, 2.63 g) en THF anhidro (10 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a reflujo durante 16 horas y transcurrido este tiempo, se eliminó el THF y el residuo resultante se redisolvió en CH_2Cl_2 (30 mL) y se lavó con H_2O (2 x 30 mL), con HCl 0.1 M (1 x 15 mL) y una disolución saturada de NaHCO_3 (1 x 30 mL). Las fases acuosas se extrajeron con CH_2Cl_2 (2 x 20 mL), y el combinado de fases orgánicas se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$). El producto obtenido se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar las correspondientes α,α -dialquil prolinol silil éteres, que se almacenaron a -30 °C bajo atmósfera de nitrógeno o argón.

(S)-2-[(7-Trifenilsililo)tridecan-7-il]pirrolidina (3b)



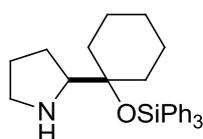
El catalizador **3b** se sintetizó siguiendo el método B empleando cloruro de trifenilsililo. Rendimiento: 4.33 g (82%). Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{25} = -2.5$ ($c = 1$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.73–7.67 (m, 6H), 7.45–7.31 (m, 9H), 3.10–3.03 (m, 1H), 2.89–2.80 (m, 1H), 2.72–2.62 (m, 1H), 1.69–1.52 (m, 4H), 1.44–0.96, m, 20H), 0.82 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 135.6, 129.5, 127.6, 82.5, 66.0, 47.0, 38.4, 37.5, 31.7, 29.8, 26.4, 25.9, 24.1, 23.8, 22.6, 14.1. HRMS (TOF MS CI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) Masa exacta calc. para $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{NOSi}$: 528.3622; encontrada: 528.3688.

(S)-2-[(*tert*-Butildimetilsililo)tridecan-7-il]pirrolidina (3c)



El catalizador **3c** se sintetizó siguiendo el método B empleando cloruro de *tert*-butildimetilsililo. Rendimiento: 2.69 g (70%). Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{25} = -15.52$ ($c = 1.06$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.08–2.98 (m, 1H), 2.89 (dd, $J = 8.8, 6.7$ Hz, 1H), 2.78–2.68 (m, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.75–1.50 (m, 8H), 1.27 (bs, 16H), 0.94–0.82 (m, 16H), 0.10 (d, $J = 2.3$ Hz, 6H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 79.6, 66.7, 47.4, 38.6, 38.3, 32.1, 32.0, 30.3, 30.3, 26.3, 26.2, 24.5, 24.2, 22.9, 22.9, 18.9, 14.3, –1.3, –1.3. UPLC (DAD-QTOF $[\text{M}+\text{H}]^+$) Masa exacta calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{50}\text{NOSi}$: 384.3672; encontrada: 384.3675.

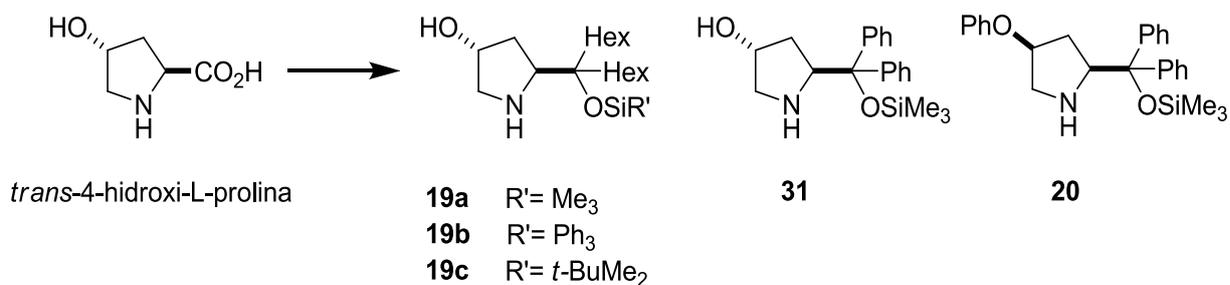
(S)-2-[1-(Trifenilsililo) ciclohexil]pirrolidina (18)



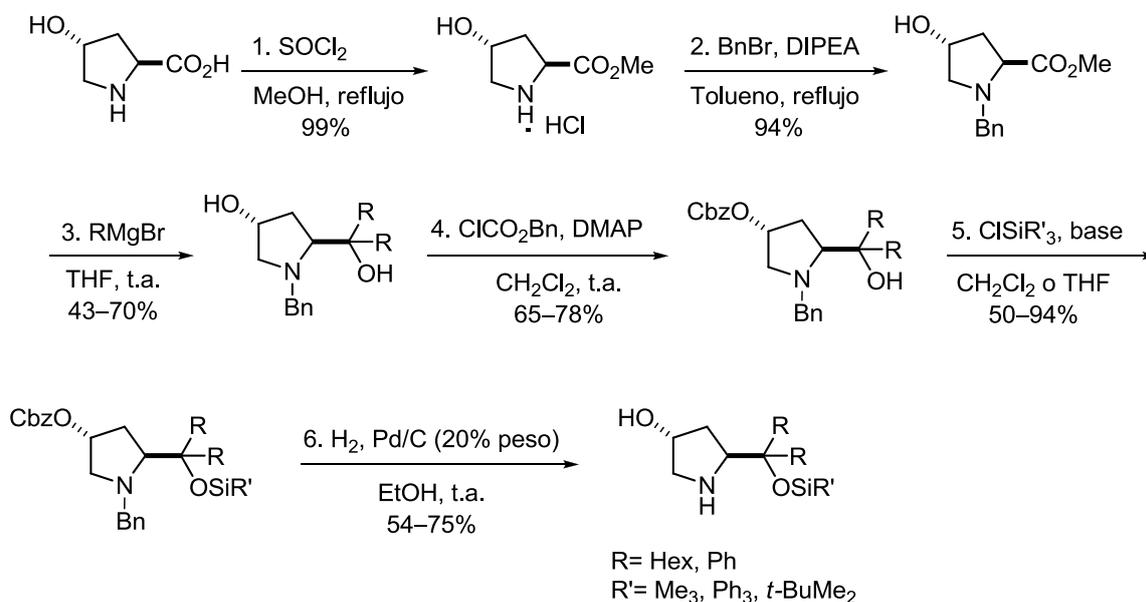
El catalizador **18** se sintetizó siguiendo el método B empleando cloruro de trifenilsililo. Rendimiento: 3.20 g (75%). Aceite Amarillo. $[\alpha]_D^{25} = -8.2$ ($c = 1$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.74–7.66 (m, 5H), 7.49–7.35 (m, 10H), 3.29 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.99–2.89 (m, 1H), 2.76 (dd, $J = 10.5, 7.2$ Hz, 1H), 1.78–1.09 (m, 15H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 137.1, 136.0, 130.0, 128.1, 79.8, 64.4, 47.6, 37.2, 36.9, 26.5, 26.4, 25.9, 23.6, 23.4. HRMS (TOF MS CI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) Masa exacta calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{NOSi}$: 428.2410; encontrada: 428.2430.

5.2.3.2. Derivados de la *trans*-4-hidroxi-L-prolina

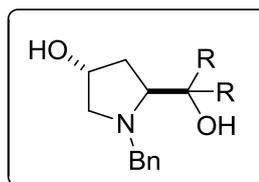
Los catalizadores **19a-b**, **20** y **31** se sintetizaron a partir de la *trans*-4-hidroxi-L-prolina. En la figura se muestran los catalizadores sintetizados, y a continuación el procedimiento experimental seguido para la síntesis de cada uno de ellos.



5.2.3.2.1. Síntesis de los catalizadores **19a-b** y **31**



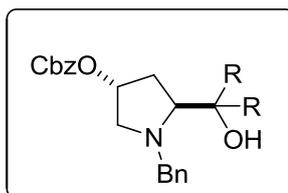
Etapas 1–3: La *trans*-4-hidroxi-L-prolina (1.0 equiv., 50 mmol, 6.55 g), se sometió a las condiciones de esterificación, *N*-bencilación y reacción con el reactivo de Grignard descritas en el apartado anterior para la L-prolina (5.2.3.1.2, pág.202).



R= Hex Aceite amarillo. Rendimiento: 12.23 g (70%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44–7.14 (m, 5H), 4.38 (bs, 1H), 4.13–3.89 (m, 2H), 3.29 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 12.2, 3.1 Hz, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.63 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.10–1.96 (m, 1H), 1.95–1.82 (m, 1H), 1.40–1.16 (m, 20H), 0.95–0.81 (m, 6H).

R= Ph Sólido blanco. Rendimiento: 7.19 g (43%). P.f.= 153–157 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.85–7.74 (m, 2H), 7.65–7.58 (m, 2H), 7.35–7.09 (m, 8H), 7.04 (dd, J = 12.1, 6.1 Hz, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.30–4.21 (m, 1H), 3.40–3.27 (m, 2H), 3.10 (dd, J = 11.1, 4.6 Hz, 1H), 2.54 (ddd, J = 11.1, 4.1, 1.1 Hz, 1H), 1.99 – 1.80 (m, 2H), 1.64 (s, 1H).

4ª Etapa: Protección del grupo hidroxilo de la posición 3 del anillo pirrolidínico:
Sobre una disolución del aducto proveniente de la reacción con el reactivo de Grignard (1.0 equiv., 10 mmol) y 4-dimetilamino piridina (2.0 equiv., 20 mmol, 2.44 g) en CH_2Cl_2 (15 mL), se adicionó cloroformiato de bencilo (2.0 equiv., 20 mmol, 2.85 mL) a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo indicado, la mezcla de reacción se trató con H_2O (15 mL), se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). El combinado de fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (40 mL), se secó sobre MgSO_4 y se eliminó bajo presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (hexano:EtOAc).

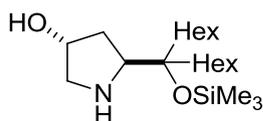


R= Hex. Aceite amarillo. Rendimiento: 11.62 g (65%). P.f.= 53–57 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.55–7.10 (m, 9H), 5.15 (ddd, J = 15.3, 13.5, 7.2 Hz, 3H), 3.98 (d, J = 13.9, 1H), 3.86–3.74 (m, 1H), 3.25 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.92 (dt, J = 28.8, 8.3 Hz, 2H), 2.64 (s, 1H), 2.09 (dt, J = 12.0, 6.1 Hz, 2H), 1.71–1.17 (m, 20H), 0.88 (dt, J = 13.0, 6.6 Hz, 6H).

R= Ph. Sólido blanco. Rendimiento: 7.70 g (78%). P.f.= 103–105 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.82–7.73 (m, 2H), 7.63–7.56 (m, 2H), 7.43–7.33 (m, 4H), 7.34–7.08 (m, 9H), 6.95 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 2H), 5.20–5.09 (m, 2H), 5.02–4.95 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.46–4.33 (m, 1H), 3.25 (ddd, J = 21.2, 17.0, 8.6 Hz, 3H), 2.74 (ddd, J = 12.5, 2.6, 1.5 Hz, 1H), 2.13–1.86 (m, 2H).

5^a y 6^a Etapa. La pirrolidinas resultantes, se sometieron a las condiciones de *O*-sililación y desprotección descritos en el apartado 5.2.3.1.2 (pág.202) para proporcionar los catalizadores **19a-c** y **31**. El rendimiento indicado corresponde a la última etapa.

(2S, 4R)-2-[(7-Trimetilsililoxi)tridecan-7-il]pirrolidin-4-ol (19a)³⁰³

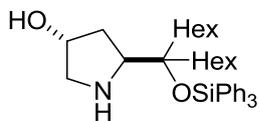


El catalizador **19a** se preparó siguiendo el procedimiento general anteriormente descrito, empleando bromuro de hexilmagnesio y cloruro de trimetilsililo. Rendimiento: 4.14 g (54%). Aceite amarillo.

$[\alpha]_D^{25} = -8.5$ ($c = 1.6$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4.42–4.32 (m, 1H), 3.29–3.13 (m, 2H), 2.82–2.72 (m, 1H), 2.21 (bs, 1H), 1.83–1.55 (m, 3H), 1.29 (bs, 20H), 0.93–0.82 (m, 6H), 0.09 (s, 9H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 79.8, 72.9, 63.6, 55.7, 37.8, 37.7, 36.6, 31.9, 31.8, 30.0, 24.2, 23.9, 22.6, 14.0, 3.0. HRMS (TOF MS CI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) Masa exacta calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{44}\text{NO}_2\text{Si}$: 358.3141; encontrada: 358.3125.

³⁰³ C. Palomo, A. Landa, A. Mielgo, A. Puente, M. Oyarbide, S. Vera, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8431–8435.

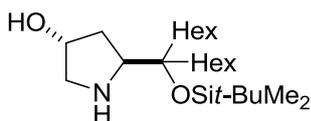
(2S, 4R)-2-[(7-Trifenilsililoxi)tridecan-7-il]pirrolidin-4-ol (19b)



El catalizador **19b** se preparó siguiendo el procedimiento general anteriormente descrito, empleando bromuro de hexilmagnesio y cloruro de trifenilsililo. Rendimiento: 4.65 g (75%). Aceite amarillo.

$[\alpha]_D^{25} = +4.3$ ($c = 1.06$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.72–7.61 (m, 6H), 7.44–7.30 (m, 9H), 4.25 (s, 1H), 3.45 (dd, $J = 9.9, 6.7$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J = 12.0, 4.7$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J = 12.0, 1.4$ Hz, 1H), 1.97–1.82 (m, 3H), 1.74–1.48 (m, 4H), 1.43–0.94 (m, 17H), 0.84 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 137.1, 135.7, 129.7, 127.8, 82.5, 73.3, 63.9, 55.8, 38.2, 37.5, 37.0, 31.9, 29.9, 24.2, 23.8, 22.8, 14.3. UPLC (DAD-QTOF $[\text{M}+\text{H}]^+$) Masa exacta calc. para $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{NO}_2\text{Si}$: 544.3611; encontrada: 544.3619.

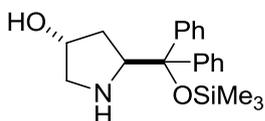
(2S, 4R)-2-[(*tert*-Butildimetilsililoxi)tridecan-7-il]pirrolidin-4-ol (19c)



El catalizador **19c** se preparó siguiendo el procedimiento general anteriormente descrito, empleando bromuro de hexilmagnesio y cloruro de *tert*-butildimetilsililo. Rendimiento:

4.66 g (70%). Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{25} = -7.3$ ($c = 1$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.38 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.33–3.17 (m, 2H), 2.78 (dd, $J = 12.2, 2.2$ Hz, 1H), 2.12 (bs, 1H), 1.86–1.74 (m, 1H), 1.70–1.58 (m, 3H), 1.27 (s, 19H), 0.92–0.85 (m, 6H), 0.84 (s, 9H), 0.11 (d, $J = 2.5$ Hz, 6H). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 79.5, 73.3, 64.2, 56.1, 38.3, 38.2, 37.0, 32.1, 32., 30.3, 26.3, 24.6, 24.1, 22.9, 18.9, 14.3, -1.3, -1.4. UPLC (DAD-QTOF $[\text{M}+\text{H}]^+$) Masa exacta calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{50}\text{NO}_2\text{Si}$: 400.3611; encontrada: 400.3625.

(2S, 4R)-2-[Difenil(trimetilsililoxi)metil]pirrolidin-4-ol (31)



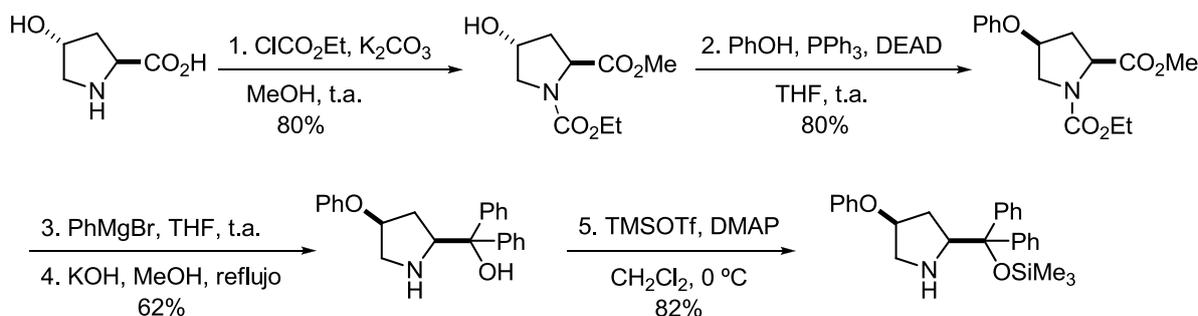
El catalizador **31** se preparó siguiendo el procedimiento general anteriormente descrito, empleando bromuro de fenilmagnesio y cloruro de trimetilsililo. Rendimiento: 2.85 g (67%). Aceite amarillo.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.53–7.40 (m, 2H), 7.40–7.13 (m, 8H), 4.40 (dd, $J = 9.0, 6.8$ Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 2.87–2.72 (m, 2H), 1.79 (ddd, $J = 14.3, 9.0, 5.5$ Hz, 1H), 1.56 (dd, $J = 13.8, 6.8$ Hz, 1H), -0.10 (s, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 146.3, 145.3, 128.5, 127.7, 127.7, 127.6, 127.1, 126.9, 83.2, 72.0, 63.4, 55.4, 37.6, 2.2. $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 135.6,

129.5, 127.6, 82.5, 66.0, 47.0, 38.4, 37.5, 31.7, 29.8, 26.4, 25.9, 24.1, 23.8, 22.6, 14.1.

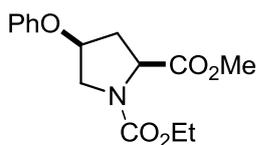
Masa exacta calc. para $C_{35}H_{50}NOSi$ (M+H)⁺: 528.3622, encontrada: 528.3688.

5.2.3.2.2. Síntesis del catalizador 20

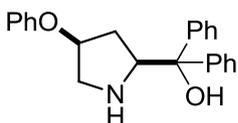


1ª Etapa: Síntesis del éster metílico de la *trans*-*N*-etoxicarbonil-4-hidroxi-L-prolina³⁰⁴. En un matraz de 250 mL previamente secado y bajo atmósfera de nitrógeno se introdujeron la *trans*-4-hidroxi-L-prolina (1.0 equiv., 50 mmol, 6.61 g), carbonato potásico previamente secado en estufa (1.6 equiv., 80 mmol, 11.00 g) y MeOH (80 mL). La mezcla se enfrió a 0 °C y se le adicionó lentamente cloroformiato de etilo (3.0 equiv., 150 mmol, 14,3 mL). La mezcla enfriada a 0 °C se dejó que alcanzase temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante 16 horas. Transcurrido este tiempo, se filtraron los sólidos, el filtrado se concentró a presión reducida, se diluyó con Et_2O (200 mL) y se lavó con una disolución saturada de NaCl (2 x 50 mL). Las fases acuosas se extrajeron con Et_2O (2 x 50 mL) y el combinado de fases orgánicas, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El crudo resultante fue empleado en la siguiente etapa sin purificación. Rendimiento: 8.69 g (80%).

³⁰⁴ Procedimiento adaptado de: A. Quintard, S. Belot, E. Marchal, A. Alexakis. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 927–936.



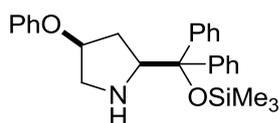
2ª Etapa: Reacción de Mitsunobu³⁰⁵. En un matraz de 500 mL previamente secado y bajo atmósfera de nitrógeno se introdujeron una disolución del *N*-etoxicarbonil-éster metílico de la *trans*-4-hidroxi-L-prolina (1.0 equiv., 30 mmol, 6.50 g) en THF anhidro (150 mL) y trifenilfosfina (1.5 equiv., 45 mmol, 12.0 g). Sobre la disolución resultante, se añadió fenol (1.5 equiv., 45 mmol, 4.2 g) a 0 °C, y tras mantener en agitación durante 30 min a la temperatura indicada, se goteó lentamente (durante 20 min) azodicarboxilato de dietilo (1.5 equiv., 45 mmol, 7.3 mL) a 0 °C. Después de 16 horas en agitación a temperatura ambiente, se evaporó el THF a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con Et₂O (100 mL) y se añadió hexano para facilitar la precipitación del óxido de trifenilfosfina, el cual se separó por filtración. Este proceso se repitió hasta eliminar el máximo de óxido de trifenilfosfina posible. Por último, el filtrado se concentró a presión reducida y el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (hexano:EtOAc, 90:10). Rendimiento: 7.05 g (80%). Aceite amarillento. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ 7.30 (t, *J*= 7.2 Hz, 2H), 6.99 (t, *J*= 7.3 Hz, 1H), 6.83 (d, *J*= 7.5 Hz, 2H), 5.13–4.90 (m, 1H), 4.58 (ddd, *J*= 24.5, 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.29–4.10 (m, 2H), 3.91–3.70 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.55–2.44 (m, 2H), 1.34–1.22 (m, 3H).



3ª y 4ª Etapa: Adición del reactivo de Grignard e hidrólisis. En un matraz de 250 mL previamente secado y bajo atmósfera de nitrógeno, se introdujo una disolución del producto obtenido en la etapa anterior (1.0 equiv., 20 mmol, 5.8 g) en THF (40 mL). A la disolución enfriada a 0 °C se le adicionó lentamente bromuro de fenilmagnesio (3.0 equiv., 60 mmol, disolución 1,0 M en THF, 60 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y una vez finalizada la reacción, se adicionó una disolución saturada de NH₄Cl (30 mL). El líquido sobrenadante se separó dejando un precipitado blanco que fue extraído con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). El combinado de fases orgánicas junto con el líquido sobrenadante

³⁰⁵ a) Ver ref. 304. Para revisiones sobre la reacción de Mitsunobu consultar: b) T. Y. S. But, P. H. Toy. *Chem. Asian. J.* **2007**, *2*, 1340–1355. c) K. C. K. Swamy, N. N. B. Kumar, E. Balaraman, K. V. P. P. Kumar, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551–2651.

se lavó con una disolución saturada de NaCl (3 x 30 mL) y se secó sobre MgSO₄. Tras eliminar el disolvente a presión reducida el crudo obtenido se disolvió en MeOH (50 mL). A la disolución resultante se le añadió hidróxido potásico (10.0 equiv., 200 mmol, 11.20 g) y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 3 horas. Transcurrido este tiempo, se eliminó el MeOH a presión reducida, el residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ (30 mL), se lavó sucesivamente con H₂O (2 x 20 mL) y una disolución saturada de NaCl (2 x 20 mL) y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH, 95:5). Rendimiento: 4.28 g (62%). Aceite amarillento. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃), δ 7.74–7.15 (m, 12H), 6.98–6.78 (m, 3H), 4.88–4.71 (m, 1H), 4.43–4.35 (m, 1H), 3.37–3.17 (m, 2H), 2.17–2.01 (m, 2H), 1.70 (bs, 1H), 1.28 (bs, 1H).

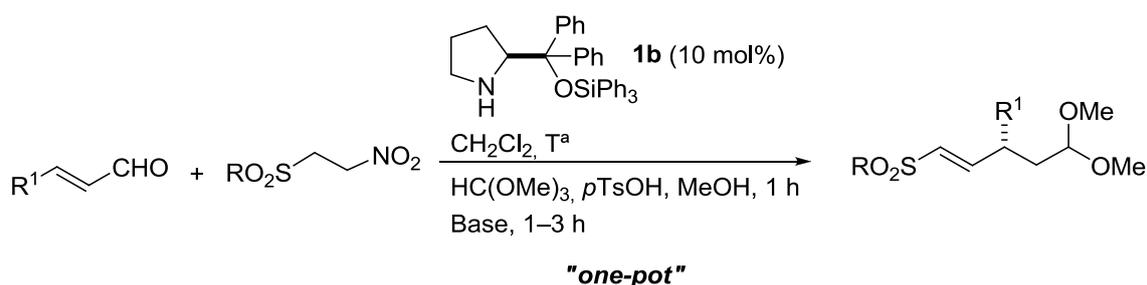


5ª Etapa: Sililación del grupo hidroxilo. En un matraz previamente secado y bajo atmósfera de nitrógeno, se introdujeron una disolución del producto obtenido en la etapa anterior (1.0 equiv., 12.4 mmol, 4.28 g) en CH₂Cl₂ (25 mL) y 4-dimetilamino piridina (3.0 equiv., 49.6 mmol, 6.03 g). A continuación, se adicionó lentamente el triflato de trimetilsililo (4.0 equiv., 37.2 mmol, 6.87 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Transcurrido ese tiempo, la mezcla se lavó sucesivamente con H₂O (2 x 15 mL) y una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 15 mL). Las fases acuosas se extrajeron con CH₂Cl₂ (2 x 15 mL) y el combinado de fases orgánicas se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH, 95:5). El producto obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL). Por último, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El catalizador **20** obtenido se almacenó a –30 °C bajo atmósfera de nitrógeno o argón. Rendimiento de las últimas cuatro etapas de reacción: 4.68 g (37%). Aceite amarillo. $[\alpha]_{25}^D = -4.8$ (c= 0.8, CH₂Cl₂). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ 7.53–6.70 (m, 15 H), 4.73–4.67 (m, 1H), 3.97 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.23 (dd, *J* = 12.4, 5.2 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J* = 12.3, 3.0 Hz, 1H), 1.92 (ddd, *J* = 14.7, 9.2, 6.8 Hz, 1H), 1.79 (ddd, *J* = 14.1, 8.7, 4.7 Hz, 1H), –0.06 (s, 9H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃), δ

157.7, 146.8, 145.3, 129.3, 128.7, 127.7, 127.2, 126.8, 120.4, 115.4, 82.4, 77.3, 66.4, 53.9, 35.7, 2.1. HRMS (TOF MS Cl^+ , $[\text{M}+\text{H}]^+$): Masa exacta calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{NO}_2\text{Si}$: 418.2202; encontrada: 418.2207.

5.2.4. Reacción de Michael enantioselectiva

5.2.4.1. Procedimiento general para la adición de 2-nitroetil sulfonas (4a-d) a aldehídos α,β -insaturados (5a-k)

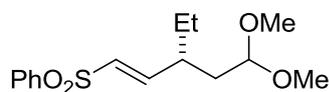


Método A (para aldehídos α,β -insaturados alifáticos **5a**, **5c-h**): A una disolución de **1b** (0.1 equiv., 0.05 mmol, 0.026 g) y el correspondiente aldehído α,β -insaturado (1 equiv., 0.5 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (1 mL), se adicionó la correspondiente 2-nitroetil sulfona (1.3 equiv., 0.65 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura indicada hasta observar el consumo total del aldehído α,β -insaturado de partida por ^1H -RMN (generalmente 1 hora). A continuación, se adicionaron sucesivamente MeOH (2.5 mL), *o*-formiato de metilo (2 equiv., 1 mmol, 0.11 mL) y ácido *p*-toluensulfónico (0.2 equiv., 0.1 mmol, 0.02 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y transcurrida una hora, se adicionó DBU (2 equiv., 1 mmol, 0.15 mL). Tras agitar la mezcla de reacción durante una hora, se trató con HCl 0.1 M (2 mL) y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). El combinado de fases orgánicas se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el correspondiente aducto que se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice básica (hexano:EtOAc, 90:10–80:20).

Método B (para aldehídos α,β -insaturados aromáticos **5b**, **5i-k**): A una disolución de **1b** (0.1 equiv., 0.05 mmol, 0.026 g) y el correspondiente aldehído α,β -insaturado (1

equiv., 0.5 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (1 mL), se adicionó la correspondiente 2-nitroetil sulfona (1.5 equiv., 0.75 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura indicada hasta observar el consumo total del aldehído α,β-insaturado de partida (generalmente 24–48 horas) por ¹H-RMN. A continuación, se adicionó sucesivamente MeOH (2.5 mL), *o*-formiato de metilo (2 equiv., 1 mmol, 0.11 mL) y ácido *p*-toluensulfónico (0.2 equiv., 0.1 mmol, 0.02 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y transcurrida una hora, se adicionó metóxido de magnesio (6 equiv., 3 mmol, 0.26 g). Tras agitar la mezcla de reacción a 40 °C durante 2 horas, se trató con HCl 0.1 M (2 mL) y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). El combinado de fases orgánicas se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el correspondiente aducto que se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice básica (hexano:EtOAc, 90:10–80:20).

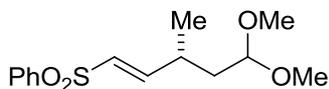
(*R, E*)-3-Etil-1-fenilsulfonil-5,5-dimetoxi-1-penteno (17a)



El aducto **17a** se preparó siguiendo el procedimiento general, empleando la sulfona **4a** y (*E*)-2-pental (5a). Rendimiento: 0.118 g (79%). Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{25} = -5.6$ ($c = 1.12$, CH₂Cl₂).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.92–7.82 (m, 2H), 7.65–7.47 (m, 3H), 6.83–6.75 (m, 1H), 6.31 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.24–4.20 (m, 1H), 3.22 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 2.35–2.23 (m, 1H), 1.83–1.75 (m, 1H), 1.66–1.31 (m, 3H), 0.83 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 150.2, 140.9, 133.3, 130.7, 129.3, 127.5, 102.7, 53.1, 52.9, 39.8, 36.7, 27.2, 11.5. HPLC quiral (columna Chiralpak AS-H; hexano:*i*-PrOH 80:20; 0.75 mL/min, 210 nm) t_R (mayor.)= 26.5 min, t_R (minor)= 21.1 min. 94% *ee*. HRMS (TOF MS CI, $[M+C_2H_5]^+$) masa exacta calc. para C₁₇H₂₇O₄S: 327.1630; encontrada: 327.1616.

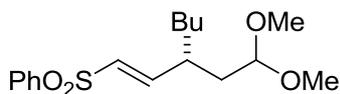
(R, E)-1-Fenilsulfonil-3-metil-5,5-dimetoxi-1-penteno (17c)



El aducto **17c** se preparó siguiendo el procedimiento general, empleando la sulfona **4a** y crotonaldehído (**5c**). Rendimiento: 0.101 g (71%). Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{25} = -26.9$ ($c = 0.60$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95–7.78 (m, 2H), 7.69–7.44 (m, 3H), 6.99–6.91 (m, 1H), 6.29 (dd, $J = 1.1$ Hz, 15.1 Hz, 1H), 4.30 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 3.2$ Hz, 6H), 2.63–2.52 (m, 1H), 1.73–1.69 (m, 2H), 1.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 151.4, 140.9, 133.5, 129.4, 127.8, 102.7, 53.1, 38.5, 32.6, 19.4. HPLC quiral (columna Chiralpak IC; hexano:*i*-PrOH 95:5; 1.0 mL/min, 210 nm) t_R (mayor.) = 111.1 min, t_R (minor.) = 107.9 min. 94% *ee*; HRMS (TOF MS CI, $[\text{M} + \text{C}_2\text{H}_5]^+$) masa exacta calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{S}$: 313.1474; encontrada: 313.1482.

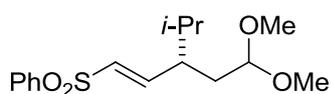
(R, E)-1-Fenilsulfonil-3-(2,2-dimetoxietil)-1-hepteno (17d)



El aducto **17d** se preparó siguiendo el procedimiento general, empleando la sulfona **4a** (5.20 mmol, 1.12 g) y (*E*)-2-heptenal (**5d**) (4.0 mmol, 0.580 mL). Rendimiento: 1.175 g (90%). Aceite amarillo.

$[\alpha]_D^{25} = -4.2$ ($c = 0.78$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.90–7.77 (m, 2H), 7.64–7.40 (m, 3H), 6.80–6.71 (m, 1H), 6.26 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.19–4.15 (m, 1H), 3.17 (dd, $J = 1.0$ Hz, 6.6 Hz, 6H), 2.35–2.25 (m, 1H), 1.81–1.48 (m, 2H), 1.47–1.03 (m, 6H), 0.79 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 150.6, 141.0, 133.3, 130.5, 129.3, 127.6, 102.8, 53.1, 52.9, 38.3, 37.2, 34.0, 29.2, 22.6, 13.9. HPLC quiral (columna Chiralpak AS-H; hexano:*i*-PrOH 80:20; 0.75 mL/min, 210 nm) t_R (mayor.) = 18.7 min, t_R (minor.) = 15.5 min. 95% *ee*. Anal. elem. calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{S}$ (326.45): C, 62.55; H, 8.03; S, 9.82; encontrado: C, 62.40; H, 8.21; S, 10.21.

(S, E)-1-Fenilsulfonil-3-isopropil-5,5-dimetoxi-1-penteno (17e)

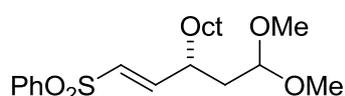


El aducto **17e** se preparó siguiendo el procedimiento general, empleando la sulfona **4a** y (*E*)-4-metil-2-pentenal (**5e**). Rendimiento 0.094 g (60%). Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{25} = -12.8$ ($c =$

0.42, CH_2Cl_2). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97–7.79 (m, 2H), 7.65–7.44 (m, 3H), 6.86–6.78

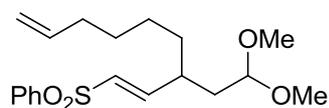
(m, 1H), 6.30 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.17–4.14 (m, 1H), 3.21 (d, $J = 11.7$ Hz, 6H), 2.25–2.10 (m, 1H), 1.88–1.80 (m, 1H), 1.78–1.50 (m, 2H), 0.90–0.84 (m, 6H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 149.0, 141.2, 133.4, 131.6, 129.5, 127.7, 103.2, 53.5, 52.9, 44.6, 34.6, 32.1, 20.5, 19.3. HPLC quiral (columna Chiralpak AS-H; hexano:*i*-PrOH 80:20; 0.75 mL/min, 210 nm) t_R (mayor.)= 21.7 min, t_R (minor.)= 17.2 min. 95% *ee*. HRMS (TOF MS CI, $[\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5]^+$) masa exacta calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{S}$: 341.1787; encontrada: 341.1770.

(*R, E*)-1-Fenilsulfonil-3-(2,2-dimetoxietil)-1-undeceno (17f)



El aducto **17f** se preparó siguiendo el procedimiento general, empleando la sulfona **4a** (1.3 mmol, 0.28 g) y (*E*)-2-undecenal (**5f**) (1.0 mmol, 0.220 mL). Rendimiento: 0.306 g (80%). Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{25} = -7.82$ ($c = 1.01$, CH_2Cl_2); ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.90–7.87 (m, 2H), 7.65–7.47 (m, 3H), 6.83–6.75 (m, 1H), 6.29 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.23–4.19 (m, 1H), 3.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 2.43–2.26 (m, 1H), 1.82–1.74 (m, 1H), 1.64–1.54 (m, 1H), 1.50–1.07 (m, 14H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 150.6, 141.0, 133.4, 130.5, 129.4, 127.6, 102.7, 53.2, 52.9, 38.4, 37.2, 34.4, 31.9, 29.5, 29.5, 29.3, 27.17, 22.8, 14.2. HPLC quiral (columna Chiralpak AS-H; hexano:*i*-PrOH 85:15; 0.75 mL/min, 210 nm) t_R (mayor.)= 17.9 min, t_R (minor.)= 15.2 min. 93% *ee*. HRMS (TOF MS CI, $[\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5]^+$) masa exacta calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{S}$: 411.2569; encontrada: 411.2573.

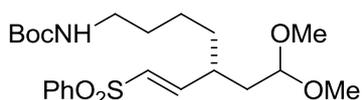
(*R, E*)-1-Fenilsulfonil-3-(2,2-dimetoxietil)-1,8-nonadieno (17g)



El aducto **17g** se preparó siguiendo el procedimiento general, empleando la sulfona **4a** (0.91 mmol, 0.19 g) y (*E*)-2,8-nonadienal (**5g**) (0.7 mmol, 0.097 g). Rendimiento: 0.154 g (60%). Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{25} = -4.44$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95–7.80 (m, 2H), 7.68–7.44 (m, 3H), 6.79 (dd, $J = 15.1, 9.5$ Hz, 1H), 6.31 (dd, $J = 15.1, 0.6$ Hz, 1H), 5.85–5.69 (m, 1H), 5.03–4.89 (m, 2H), 4.22 (dd, $J = 6.9, 4.8$ Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.44–2.29 (m, 1H), 2.07–1.94 (m, 2H), 1.84–1.73 (m, 1H), 1.66–1.54 (m, 1H), 1.48–1.15 (m, 6H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 150.5, 141.0, 138.9, 133.4, 130.6, 129.4, 127.6, 114.5, 102.8, 53.2, 53.0, 38.3, 37.2, 34.3, 33.7, 28.9, 26.9. HPLC quiral (columna Chiralpak

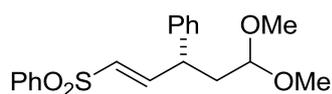
AS-H; hexano:*i*-PrOH 85:15; 0.75 mL/min, 210 nm) t_R (mayor.)= 19.9 min, t_R (minor.)= 14.9 min. 91% *ee*. HRMS (TOF MS Cl, $[M+H-C_6H_{11}-CH_3OH]^+$) masa exacta calc. para $C_{12}H_{14}O_3S$: 238.0664; encontrada: 238.0640.

(*R,E*)-7-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-1-fenilsulfonil-3-(2,2-dimetoxietil)-1-hepteno (17h).



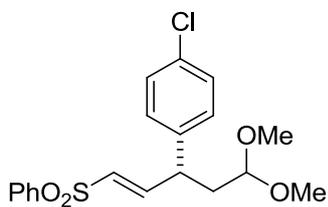
El aducto **17h** se preparó siguiendo el procedimiento general, empleando la sulfona **4a** y (*E*)-7-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-heptenal (**5h**). Rendimiento: 0.117 g (52%). Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{25} = -2.04$ ($c = 0.50$, CH_2Cl_2). 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95–7.84 (m, 2H), 7.69–7.49 (m, 3H), 6.87–6.72 (m, 1H), 6.31 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.54 (bs, 1H), 4.22 (dd, $J = 6.8, 4.8$ Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.06 (dd, $J = 13.1, 6.6$ Hz, 2H), 2.45–2.28 (m, 1H), 1.85–1.73 (m, 1H), 1.67–1.55 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.43–1.35 (m, 2H), 1.30–1.18 (m, 4H). ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 156.1, 150.3, 141.0, 133.4, 130.7, 129.4, 127.7, 102.8, 79.2, 53.2, 53.0, 40.6, 37.2, 34.3, 30.1, 28.6, 26.8, 26.7. HPLC quiral (columna Chiralpak AD-H; hexano:*i*-PrOH 90:10; 0.75 mL/min, 210 nm) t_R (mayor.)= 31.8 min, t_R (minor.)= 35.9 min. 98% *ee*. HRMS (TOF MS Cl, $[M-C_4H_9O]^+$) masa exacta calc. para $C_{18}H_{26}NO_5S$: 368.1532; encontrada: 368.1578.

(*R,E*)-3-Fenil-1-fenilsulfonil-5,5-dimetoxi-1-penteno (17b)



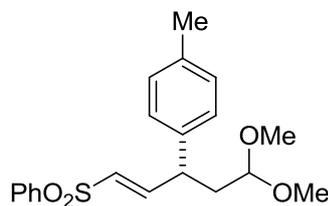
El aducto **17b** se preparó siguiendo el procedimiento general, empleando la sulfona **4a** y (*E*)-cinamaldehído (**5b**). Rendimiento: 0.116 g (67%). Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{25} = -22.39$ ($c = 0.14$, CH_2Cl_2). 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90–7.82 (m, 2H), 7.67–7.48 (m, 3H), 7.40–7.23 (m, 3H), 7.20–7.08 (m, 3H), 6.28 (dd, $J = 15.1, 1.4$ Hz, 1H), 4.16–4.13 (m, 1H), 3.70–3.62 (m, 1H), 3.26 (d, $J = 12.8$ Hz, 6H), 2.18–1.96 (m, 2H). ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 149.0, 140.8, 140.2, 133.5, 130.5, 129.4, 129.2, 128.0, 127.8, 127.6, 102.4, 53.5, 53.0, 43.9, 37.8. HPLC quiral (columna Chiralpak AS-H; hexano:*i*-PrOH 80:20; 0.75 mL/min, 235 nm) t_R (mayor.)= 34.1 min, t_R (minor.)= 28.6 min. 98% *ee*. HRMS (TOF MS Cl, $[M+C_2H_5]^+$) masa exacta calc. para $C_{21}H_{27}O_4S$: 375.1630; encontrada: 375.1638.

(R, E)-3-(4-Clorofenil)-1-fenilsulfonil-5,5-dimetoxi-1-penteno (17i)



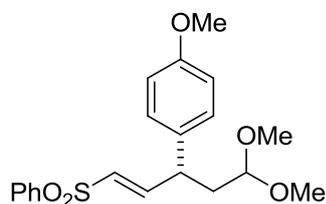
El aducto **17i** se preparó siguiendo el procedimiento general, empleando la sulfona **4a** y (*E*)-3-(4-clorofenil) acrilaldehído (**5i**). Rendimiento: 0.107 g (56%). Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{25} = -13.85$ ($c = 0.65$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.93–7.82 (m, 2H), 7.70–7.51 (m, 2H), 7.3–7.26 (m, 3H), 7.17–7.04 (m, 3H), 6.28 (dd, $J = 15.1, 1.4$ Hz, 1H), 4.16–4.13 (m, 1H), 3.70–3.63 (m, 1H), 3.27 (d, $J = 10.6$ Hz, 6H), 2.18–1.94 (m, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 148.3, 140.6, 138.7, 133.6, 130.9, 129.5, 129.4, 129.3, 127.8, 102.3, 53.5, 53.1, 43.2, 37.7. HPLC quiral (columna Chiralpak IC; hexano:*i*-PrOH 50:50; 0.5 mL/min, 235 nm) t_R (mayor.)= 27.7 min, t_R (minor.)= 26.9 min. 98% *ee*. HRMS (TOF MS Cl, $[\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5]^+$) masa exacta calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{S}$: 409.1240; encontrada: 409.1256.

(R, E)-1-Fenilsulfonil-3-(4-metilfenil)-5,5-dimetoxi-1-penteno (17j)



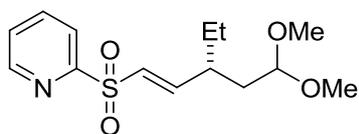
El aducto **17j** se preparó siguiendo el procedimiento general, empleando la sulfona **4a** y (*E*)-3-(4-metilfenil) acrilaldehído (**5j**). Rendimiento: 0.103 g (57%). Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{25} = -23.34$ ($c = 0.36$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.91–7.76 (m, 2H), 7.65–7.44 (m, 3H), 7.14–7.00 (m, 5H), 6.24 (dd, $J = 15.1, 1.4$ Hz, 1H), 4.14–4.11 (m, 1H), 3.64–3.57 (m, 1H), 3.24 (d, $J = 12.6$ Hz, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.13–1.91 (m, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 149.3, 140.9, 137.3, 137.1, 133.5, 130.3, 129.9, 129.4, 127.8, 127.8, 102.4, 53.5, 53.0, 43.5, 37.8, 21.2. HPLC quiral (columna Chiralpak AS-H; hexano:*i*-PrOH 80:20; 0.75 mL/min, 235 nm) t_R (mayor.)= 33.8 min, t_R (minor.)= 24.9 min. 97% *ee*. HRMS (TOF MS Cl, $[\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5]^+$) masa exacta calc. para: $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{S}$ 389.1787; encontrada: 389.1786.

(R, E)-1-Fenilsulfonil-5,5-dimetoxi-3-(4-metoxifenil)-1-penteno (17k)



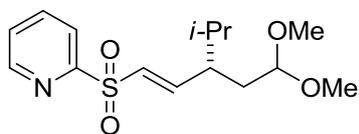
El aducto **17k** se preparó siguiendo el procedimiento general, empleando la sulfona **4a** y (*E*)-3-(4-metoxifenil) acrilaldehído (**5k**). Rendimiento: 0.113 g (60%). Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{25} = -8.0$ ($c = 0.82$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87–7.79 (m, 2H), 7.62–7.48 (m, 3H), 7.14–7.00 (m, 3H), 6.87–6.83 (m, 2H), 6.23 (dd, $J = 15.1, 1.4$ Hz, 1H), 4.13–4.10 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.62–3.55 (m, 1H), 3.23 (d, $J = 12.5$ Hz, 6H), 2.14–1.88 (m, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 159.0, 149.4, 140.8, 133.5, 132.0, 130.2, 129.4, 129.0, 127.8, 114.6, 102.4, 55.5, 53.5, 53.0, 43.0, 37.8. HPLC quiral (columna Chiralpak AS-H; hexano:*i*-PrOH 80:20; 0.75 mL/min, 235 nm) t_R (mayor.)= 61.9 min, t_R (menor.)= 46.5 min. 94% *ee*. HRMS (TOF MS Cl, $[\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5]^+$) masa exacta calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{S}$: 405.1736; encontrada: 405.1739.

(R, E)-3-Etil-5,5-dimetoxi-1-(2-piridilsulfonil)-1-penteno (20a)



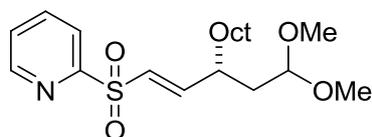
El aducto **20a** se preparó siguiendo el procedimiento general, empleando la sulfona **4b** y (*E*)-2-pentaldehído (**5a**). Rendimiento 0.136 g (62%). Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{25} = -4.5$ ($c = 0.95$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.95–7.90 (m, 1H), 7.52–7.47 (m, 1H), 6.94–6.86 (m, 1H), 6.52 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 4.30–4.26 (m, 1H), 3.23 (d, $J = 2.6$ Hz, 6H), 2.42–2.25 (m, 1H), 1.84–1.76 (m, 1H), 1.67–1.31 (m, 3H), 0.84 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 158.9, 153.4, 150.4, 138.3, 128.1, 127.2, 121.9, 102.8, 53.2, 53.1, 40.3, 36.8, 27.3, 11.6. HPLC quiral (columna Chiralpak AS-H; hexano:*i*-PrOH 70:30; 0.75 mL/min, 210 nm) t_R (mayor.)= 22.1 min, t_R (menor.)= 16.2 min. 95% *ee*. Anal. Elem. Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$ (299.12): C, 56.16; H, 7.07 ; N, 4.68; S, 10.71; encontrado: C, 56.65; H, 7.57; N, 5.15; S, 10.97.

(S, E)-3-Isopropil-5,5-dimetoxi-1-(2-piridilsulfonil)-1-penteno (20e)



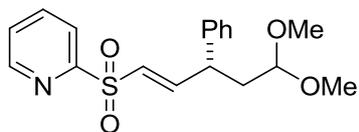
El aducto **20e** se preparó siguiendo el procedimiento general, empleando la sulfona **4b** (0.97 mmol, 0.211 g) y (*E*)-4-metil-2-pentenal (**5e**) (0.75 mmol, 0.075 mL). Rendimiento 0.080 g (51%). Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{25} = -6.2$ ($c = 1.04$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.96–7.89 (m, 1H), 7.53–7.46 (m, 1H), 6.94 (dd, $J = 15.2, 10.0$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 4.26–4.22 (m, 1H), 3.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 6H), 2.33–2.19 (m, 1H), 1.91–1.81 (m, 1H), 1.79–1.54 (m, 2H), 0.92–0.84 (m, 6H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 158.8, 152.0, 150.2, 138.1, 128.6, 127.0, 121.7, 102.9, 53.2, 52.7, 44.8, 34.3, 31.8, 20.3, 19.1. HPLC quiral (columna Chiralpak AS-H; hexano:*i*-PrOH 80:20; 0.75 mL/min, 210 nm) t_R (mayor.) = 27.6 min, t_R (menor.) = 20.4 min. 96% *ee*. HRMS (TOF MS CI, $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$) masa exacta calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{S}$: 282.1164; encontrada: 282.1164.

(R, E)-3-(2,2-Dimetoxietil)-1-(2-piridilsulfonil)-1-undeceno (20f)



El aducto **20f** se preparó siguiendo el procedimiento general, empleando la sulfona **4b** (2.60 mmol, 0.562 g) y (*E*)-2-undecenal (**5f**) (2.0 mmol, 0.396 mL). Rendimiento: 0.705 g (92%). Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{25} = -2.7$ ($c = 1.45$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.93–7.85 (m, 1H), 7.49–7.43 (m, 1H), 6.86 (dd, $J = 15.2, 9.5$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 4.26–4.20 (m, 1H), 3.19 (d, $J = 2.7$ Hz, 6H), 2.48–2.30 (m, 1H), 1.81–1.70 (m, 1H), 1.62–1.51 (m, 1H), 1.47–1.32 (m, 2H), 1.27–1.07 (m, 12H), 0.82 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 158.8, 153.6, 150.2, 138.2, 127.8, 127.1, 121.8, 102.7, 53.1, 52.9, 38.7, 37.1, 34.3, 31.9, 29.5, 29.5, 29.2, 27.0, 22.7, 14.2. HPLC quiral (columna Chiralpak AS-H; hexano:*i*-PrOH 80:20; 0.75 mL/min, 210 nm) t_R (mayor.) = 23.4 min, t_R (menor.) = 19.1 min. 94% *ee*. HRMS (TOF MS CI, $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$) masa exacta calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NO}_3\text{S}$: 352.1946; encontrada: 352.1955.

(R, E)-3-Fenil-5,5-dimetoxi-1-(2-piridilsulfonil)-1-penteno (20b).

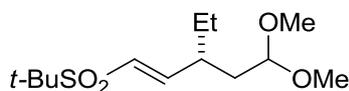


El aducto **20b** se preparó siguiendo el procedimiento general, empleando la sulfona **4b** y (*E*)-cinamaldehído (**5b**).

Rendimiento: 0.121 g (70%). Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{25} = +3.0$ ($c =$

0.18, CH₂Cl₂). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.95–7.88 (m, 1H), 7.52–7.47 (m, 1H), 7.36–7.14 (m, 6H), 6.52 (dd, $J = 15.2, 1.4$ Hz, 1H), 4.20–4.14 (m, 1H), 3.75–3.65 (m, 1H), 3.26 (d, $J = 7.44$ Hz, 6H), 2.18–1.98 (m, 2H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 158.7, 151.8, 150.4, 140.1, 138.3, 129.2, 128.1, 127.9, 127.6, 127.2, 122.0, 102.3, 53.4, 53.0, 44.2, 37.7. HPLC quiral (columna Chiralpak AS-H; hexano:*i*-PrOH 80:20; 0.75 mL/min, 210 nm) t_R (mayor.) = 50.6 min, t_R (menor.) = 40.6 min. 93% *ee*. HRMS (TOF MS CI, $[M+H-CH_3OH]^+$) masa exacta calc. para C₁₇H₁₈NO₃S: 316.1007; encontrada: 316.0995.

(R, E)-1-terc-Butilsulfonil-3-etil-5,5-dimetoxi-1-penteno (21a)

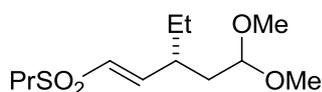


El aducto **21a** se preparó siguiendo el procedimiento general, empleando la sulfona **4c** y (*E*)-2-pentenal (**5a**). Rendimiento:

0.050 g (40%). Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{25} = -6.0$ ($c = 0.94$, CH₂Cl₂).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6.70 (dd, $J = 15.2, 9.3$ Hz, 1H), 6.24 (dd, $J = 15.2, 0.7$ Hz, 1H), 4.36–4.31 (m, 1H), 3.30 (d, $J = 1.3$ Hz, 6H), 2.44–2.30 (m, 1H), 1.86–1.76 (m, 1H), 1.70–1.39 (m, 3H), 1.36 (s, 9H), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 154.4, 124.2, 102.9, 58.5, 53.4, 53.0, 40.4, 36.9, 27.5, 23.6, 11.7. HPLC quiral (columna Chiralpak AD-H; hexano:*i*-PrOH 98:2; 0.75 mL/min, 210 nm) t_R (mayor.) = 27.3 min, t_R (menor.) = 34.4 min. 96% *ee*. HRMS (TOF MS CI, $[M+H-CH_3OH]^+$) masa exacta calc. para C₁₂H₂₃O₃S: 247.1368; encontrada: 247.1363.

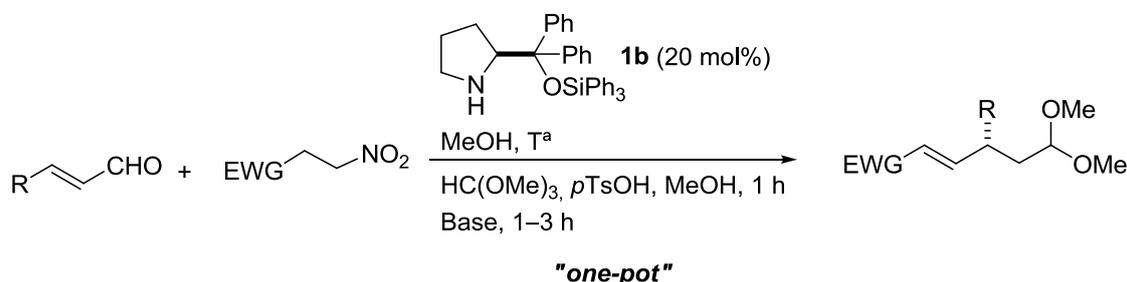
(R, E)-3-Etil-5,5-dimetoxi-1-(2-piridilsulfonil)-1-penteno (22a)



El aducto **22a** se preparó siguiendo el procedimiento general, empleando la sulfona **4d** y (*E*)-2-pentenal (**5a**). Rendimiento: 0.099 g (75%). Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{25} = -11.0$ ($c = 1.04$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.69 (dd, $J = 15.2, 9.3$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 4.33–4.27 (m, 1H), 3.27 (d, $J = 4.1$ Hz, 6H), 2.96–2.86 (m, 2H), 2.39–2.25 (m, 1H), 1.87–1.72 (m, 3H), 1.67–1.32 (m, 3H), 1.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 152.5, 128.3, 102.8, 56.7, 53.3, 52.9, 40.0, 36.2, 27.3, 16.5, 13.2, 11.6. HPLC quiral (columna Chiralpak AS-H; hexano:*i*-PrOH 80:20; 0.75 mL/min, 210 nm) t_R (mayor.) = 30.3 min, t_R (menor.) = 26.7 min. 93% *ee*. HRMS (TOF MS CI, $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$) masa exacta calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{S}$: 233.1211; encontrada: 233.1216.

5.2.4.2. Procedimiento general para la adición de 3-nitroproionato **27b y 3-nitropropanamida **28** a aldehídos α,β -insaturados (**5a**, **5b**, **5d** y **5f**)**

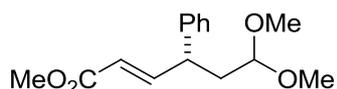


Método A (para aldehídos α,β -insaturados alifáticos **5a**, **5d** y **5f**): A una disolución del **1b** (0.2 equiv., 0.10 mmol, 0.051 g) y el correspondiente aldehído α,β -insaturado (1 equiv., 0.5 mmol) en MeOH (1 mL), se adicionó el correspondiente β -nitroetil derivado (**27b** o **28**) (1.3 equiv., 0.65 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C hasta observar el consumo total del aldehído α,β -insaturado de partida por $^1\text{H-RMN}$ (generalmente 24–48 horas). A continuación, se adicionaron sucesivamente MeOH (2.5 mL), *o*-formiato de metilo (2 equiv., 1 mmol, 0.11 mL) y ácido *p*-toluensulfónico (0.4 equiv., 0.2 mmol, 0.04 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y transcurrida una hora, se adicionó DBU (0.15 mL, 1 mmol, 2 equiv.). Tras agitar la mezcla de reacción durante una hora, se trató con HCl 0.1 M (2 mL) y la fase acuosa se extrajo con

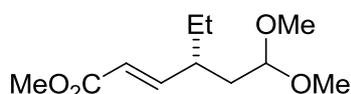
CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). El combinado de fases orgánicas se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el correspondiente aducto que se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice básica (hexano:EtOAc, 90:10–80:20).

Método B: Síntesis de (*R, E*)-4-Fenil-6,6-dimetoxi-2-hexenoato de metilo (30b**). A**

una disolución del **1b** (0.2 equiv., 0.10 mmol, 0.051 g) y (*E*)-cinamaldehído (**5b**) (1 equiv., 0.5 mmol, 0.063 mL) en MeOH (1 mL), se adicionó 3-nitropronionato de metilo (**27b**) (2.0 equiv., 1.0 mmol) a 10 °C. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura indicada hasta observar el consumo total del (*E*)-cinamaldehído de partida por ¹H-RMN (generalmente 24 horas). A continuación, se adicionaron sucesivamente MeOH (2.5 mL), *o*-formiato de metilo (2 equiv., 1 mmol, 0.11 mL) y ácido *p*-toluensulfónico (0.4 equiv., 0.2 mmol, 0.04 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y transcurrida una hora, se adicionó metóxido de magnesio (6 equiv., 3 mmol, 0.26 g). Tras agitar la mezcla de reacción a 40 °C durante 2 horas, se trató con HCl 0.1 M (2 mL) y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). El combinado de fases orgánicas se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el aducto **30b** que se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice básica (hexano:EtOAc, 90:10–80:20). Rendimiento: 0.086 g (67%). Aceite amarillo. [α]_D²⁵ = +2.2 (*c* = 0.60, CH₂Cl₂). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38–7.18 (m, 5H), 7.10 (dd, *J* = 15.7, 7.7 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J* = 15.7, 1.3 Hz, 1H), 4.25–4.18 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.67–3.57 (m, 1H), 3.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H), 2.17–1.99 (m, 2H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167.1, 151.4, 141.5, 129.1, 128.0, 127.2, 120.8, 102.5, 53.2, 52.9, 51.7, 44.4, 37.8. HPLC quirral (columnas Chiralcel OD y OD-H en serie; hexano:*i*-PrOH 99:01; 0.30 mL/min, 209.8 nm) *t*_R (mayor.) = 76.9 min, *t*_R (menor.) = 66.2 min. 93% *ee*. HRMS (TOF MS CI, [M+H-CH₃OH]⁺) masa exacta calc. para C₁₄H₁₇O₃: 233.1178; encontrada: 233.1177.



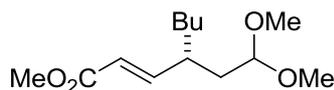
(R, E)-4-Etil-6,6-dimetoxi-2-hexenoato de metilo (30a)



El aducto **30a** se preparó siguiendo el procedimiento general, empleando 3-nitropropionato de metilo (**27b**) y (*E*)-2-pentenal (**5a**). Rendimiento: 0.085 g (79%). Aceite amarillo.

$[\alpha]_D^{25} = -19.7$ ($c = 1.34$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.74 (dd, $J = 15.7, 9.4$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.34–4.28 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.29 (d, $J = 4.2$ Hz, 6H), 2.31–2.16 (m, 1H), 1.83–1.72 (m, 1H), 1.66–1.28 (m, 3H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 167.2, 152.7, 121.4, 103.0, 53.0, 53.0, 51.6, 40.5, 37.1, 27.6, 11.6. HPLC quiral (columnas Chiralcel OD-H y OD en serie; hexano:*i*-PrOH 99:1; 0.30 mL/min, 209.8 nm) t_R (mayor.) = 38.3 min, t_R (menor.) = 49.8 min. 92% ee.

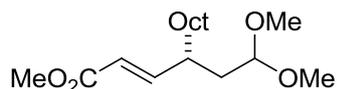
(R, E)-4-(2,2-Dimetoxietil)-2-octenoato de metilo (30d)



El aducto **30d** se preparó siguiendo el procedimiento general, empleando 3-nitropropionato de metilo (**27b**) y (*E*)-2-heptenal (**5d**). Rendimiento: 0.113 g (92%). Aceite amarillo.

$[\alpha]_D^{25} = -7.5$ ($c = 1.08$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.72 (dd, $J = 15.6, 9.5$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.32–4.25 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.26 (d, $J = 4.4$ Hz, 6H), 2.36–2.22 (m, 1H), 1.80–1.69 (m, 1H), 1.61–1.49 (m, 1H), 1.48–1.14 (m, 6H), 0.84 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 167.1, 153.0, 121.1, 102.7, 52.9, 52.8, 51.6, 38.8, 37.4, 34.4, 29.3, 22.8, 14.1. HPLC quiral (columnas Chiralcel OD y OD-H en serie; hexano:*i*-PrOH 99:1; 0.30 mL/min, 209.8 nm) t_R (mayor.) = 33.0 min, t_R (menor.) = 40.5 min. 91% ee. HRMS (TOF MS Cl, $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$) masa exacta calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3$ 213.1491; encontrada: 213.1485.

(R, E)-4-(2,2-Dimetoxietil)-2-dodecenoato de metilo (30f)

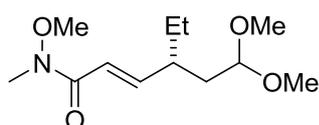


El aducto **30f** se preparó siguiendo el procedimiento general, empleando 3-nitropropionato de metilo (**27b**) y (*E*)-2-undecenal (**5f**). Rendimiento 0.138 g (88%). Aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{25} = +2.0$ ($c = 0.3$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.75 (dd, $J = 15.6, 9.5$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.35–4.26 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.29 (d, $J = 4.4$ Hz, 6H), 2.40–2.25 (m, 1H), 1.83–1.71 (m, 1H), 1.64–1.55 (m, 1H), 1.24 (s, 14H), 0.87 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$

(75 MHz, CDCl₃) δ 167.2, 153.1, 121.2, 103.0, 53.1, 53.0, 51.6, 38.9, 37.5, 34.8, 32.1, 29.8, 29.7, 29.5, 27.2, 22.9, 14.3. HPLC quiral (columnas Chiralcel OD y OD-H en serie; hexano:*i*-PrOH 99:01; 0.30 mL/min, 209.8 nm) t_R (mayor.)= 31.5 min, t_R (minor.)= 37.2 min. 96% ee. HRMS (TOF MS Cl, [M+C₂H₅]⁺) masa exacta calc. para C₁₉H₃₇O₄: 329.2692; encontrada: 329.2708.

(*R, E*)-4-Etil-*N*-metil-*N*,6,6-trimetoxi-2-hexenamida (**32**)

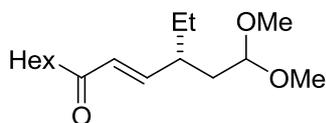


El aducto **32** se preparó siguiendo el procedimiento general, empleando *N*-metil-*N*-metoxi-3-nitropropanamida (**28**) (1.3 mmol, 0.211 g) y (*E*)-2-pentenal (**5a**) (1.0 mmol, 0.100 mL). Rendimiento: 0.214 g (87%). Aceite amarillo. [α]_D²⁵ = -17.2 (c= 1.10, CH₂Cl₂). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6.75 (dd, *J*= 15.4, 9.4 Hz, 1H), 6.40 (d, *J*= 15.4, Hz 1H), 4.34 (dd, *J*= 7.6, 4.3 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.31, (s, 3H), 3.24, (s, 3H), 2.35–2.21 (m, 1H), 1.84–1.73 (m, 1H), 1.66–1.56 (m, 1H), 1.56–1.30 (m, 2H), 0.87 (t, *J*= 7.4 Hz, 3H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167.0, 150.8, 119.3, 103.1, 61.9, 53.1, 53.0, 40.6, 37.2, 32.6, 27.7, 11.7. HPLC quiral (columna Chiralpak AS-H; hexano:*i*-PrOH 98:02; 0.70 mL/min, 209.8 nm) t_R (mayor.)= 26.0 min, t_R (minor.)= 22.8 min. 97% ee. HRMS (TOF MS Cl, [M+H-CH₃OH]⁺) masa exacta calc. para C₁₄H₂₈NO₄: 274.2018; encontrada: 274.2024.

5.2.4.2.1. Síntesis de las cetonas **33a** y **33b**

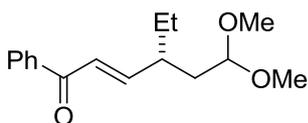
A una disolución de la amida **32** (1.0 equiv., 0.32 mmol, 0.080 g) en THF anhidro (3 mL/mmol) enfriada a 0 °C, se adicionó la correspondiente disolución del bromuro de alquil o arilmagnesio (2 equiv., 0.64 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Tras agitar la mezcla de reacción durante 2 horas a la temperatura indicada, se trató con una disolución saturada NH₄Cl (3 mL) y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se redisolvió en EtOAc y se lavó con H₂O (2 x 3 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción resultante, se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel sílice básica (hexano:EtOAc) para proporcionar las correspondientes cetonas.

(R, E)-3-Etil-1,1-dimetoxi-4-dodecen-6-ona (33a)



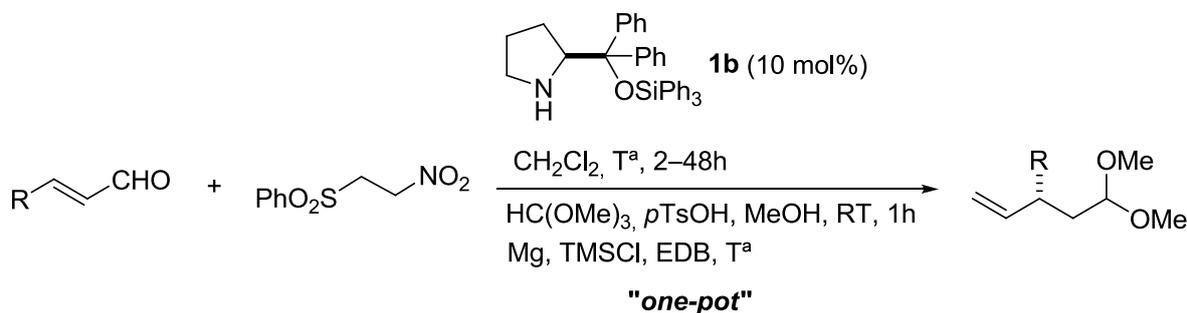
El aducto **33a** se preparó siguiendo el procedimiento general, empleando bromuro de hexilmagnesio. Rendimiento: 0.065 g (60%). Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{25} = -14.9$ ($c = 1.16$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.56 (dd, $J = 15.9, 9.3$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 7.3, 4.5$ Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.27–2.12 (m, 1H), 1.83–1.72 (m, 1H), 1.65–1.21 (m, 11H), 0.92–0.77 (m, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 200.9, 150.2, 130.5, 103.0, 53.0, 52.8, 40.7, 40.5, 37.2, 31.8, 29.1, 27.7, 24.5, 22.7, 14.2, 11.7. HRMS (TOF MS CI, $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$) masa exacta calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_2$: 239.2011; encontrada: 239.2028.

(R, E)-4-Etil-1-fenil-6,6-dimetoxi-2-hexen-1-ona (33b)



El aducto **33b** se preparó siguiendo el procedimiento general, empleando bromuro de fenilmagnesio. Rendimiento: 0.047 g (55%). Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{25} = -13.4$ ($c = 1.31$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.96–7.90 (m, 2H), 7.58–7.41 (m, 3H), 6.88–6.82 (m, 2H), 4.37 (dd, $J = 7.3, 4.5$ Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.44–2.30 (m, 1H), 1.90–1.78 (m, 1H), 1.75–1.37 (m, 3H), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 190.81, 152.94, 138.17, 132.83, 128.72, 126.29, 103.05, 53.15, 52.82, 41.06, 37.23, 27.49, 11.78 HRMS (TOF MS CI, $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$) masa exacta calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$: 231.1385; encontrada: 231.1411.

5.2.4.3. β -vinilación de aldehídos α,β -insaturados



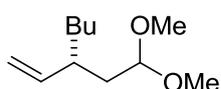
Para la etapa de adición y protección se siguió el procedimiento general descrito en el apartado 5.2.4.1 (pág.214). La eliminación de ácido nitroso seguido de la desulfonilación, se efectuó empleando métodos diferentes para aldehídos α,β -insaturados alifáticos y aromáticos.

Método A (para aldehídos α,β -insaturados alifáticos **5d**, **5f-h**): A la mezcla de reacción proveniente de las etapas de adición y protección, se adicionaron virutas de magnesio (15 equiv., 11.25 mmol, 0.27 g), cloruro de trimetilsililo (1.5 equiv., 1.12 mmol, 0.14 ml) y 1,2-dibromoetano (1.5 equiv., 1.12 mmol, 0.09 ml). Al tratarse de una reacción exotérmica, se puso un condensador al matraz de reacción y la mezcla se agitó a 65 °C durante 2 horas en el caso de los enales **5d** y **5f** y a temperatura ambiente durante 5 horas en el caso de los enales **5g** y **5h**. Transcurrido el tiempo indicado, la mezcla de reacción se diluyó con Et₂O (40 mL), se filtró y se eliminó el disolvente a presión atmosférica. El residuo obtenido, se trituró con Et₂O (15 mL), se filtró y se eliminó el disolvente a presión atmosférica para proporcionar el correspondiente aducto que se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (pentano:EtOAc).

Método B (para aldehídos α,β -insaturados aromáticos **5b**, **5i** y **5j**): A la mezcla de reacción proveniente de las etapas de adición y protección, se adicionaron virutas de magnesio (15 equiv., 11.25 mmol, 0.27 g), cloruro de trimetilsililo (0.5 equiv., 0.375 mmol, 0.060 ml) y 1,2-dibromoetano (0.5 equiv., 0.375 mmol, 0.032 ml). Al tratarse de una reacción exotérmica, se puso un condensador al matraz de reacción y la mezcla se agitó a

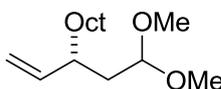
temperatura ambiente durante 3 horas. Transcurrido el tiempo indicado, la mezcla de reacción se diluyó con Et₂O (40 mL), se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida sin calentar. El residuo obtenido, se trituró con Et₂O (15 mL), se filtró y se eliminó el disolvente a presión atmosférica para proporcionar el correspondiente aducto que se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (pentano:EtOAc).

(R)-3-(2,2-Dimetoxietil)-1-hepteno (18d)



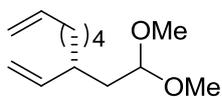
El aducto **18d** se preparó siguiendo el método general A, empleando la sulfona **4a** (0.98 mmol, 0.23 g) y (*E*)-2-heptenal (**5d**) (0.75 mmol, 0.109 mL). Rendimiento: 0.119 g (85 %). Aceite incoloro. $[\alpha]_D^{25} = -4.06$ ($c = 0.66$, CH₂Cl₂). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.63–5.46 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.99–4.93 (m, 1H), 4.39 (dd, $J = 7.7, 4.0$ Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.10 (bs, 1H), 1.76–1.65 (m, 1H), 1.52–1.43 (m, 1H), 1.26 (m, 6H), 0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 142.8, 114.9, 103.3, 53.0, 52.8, 40.3, 38.0, 35.1, 29.4, 22.9, 14.2. 97% *ee*. HRMS (TOF MS CI, [M+H-CH₃OH]⁺) masa exacta calc. para C₁₀H₁₉O: 155.1436; encontrada: 155.1451.

(R)-3-(2,2-Dimetoxietil)-1-undeceno (18f)



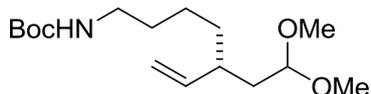
El aducto **18f** se preparó siguiendo el método general A, empleando la sulfona **4a** (0.98 mmol, 0.23 g) y (*E*)-2-undecenal (**5f**) (0.75 mmol, 0.165 mL). Rendimiento: 0.145 g (80 %). Aceite incoloro. $[\alpha]_D^{25} = +5.50$ ($c = 0.34$, CH₂Cl₂). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.63–5.45 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.98–4.95 (m, 1H), 4.39 (dd, $J = 7.7, 4.0$ Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.13 (bs, 1H), 1.75–1.66 (m, 1H), 1.52–1.43 (m, 1H), 1.28 (bs, 14H), 0.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 142.8, 114.8, 103.3, 52.9, 52.8, 40.3, 38.0, 35.4, 32.1, 29.9, 29.8, 29.5, 27.2, 22.9, 14.3. 97% *ee*; HRMS (TOF MS CI, [M+H-CH₃OH]⁺) masa exacta calc. para C₁₄H₂₇O: 211.2062; encontrada: 211.2067.

(R)-3-(2,2-Dimetoxietil)-1,8-nonadieno (18g)



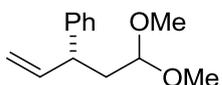
El aducto **18g** se preparó siguiendo el método general A, empleando la sulfona **4a** (0.98 mmol, 0.23 g) y (*E*)-2,8-nonadienal (**5g**) (0.75 mmol, 0.104 g). Rendimiento 0.080 g (50 %). Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{25} = +6.20$ ($c = 0.55$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.90–5.73 (m, 1H), 5.63–5.47 (m, 1H), 5.02–4.89 (m, 4H), 4.39 (dd, $J = 7.7, 4.0$ Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.12 (bs, 1H), 2.03 (dd, $J = 14.2, 6.7$ Hz, 2H), 1.76–1.65 (m, 1H), 1.53–1.42 (m, 1H), 1.41–1.18 (m, 6H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 142.9, 139.6, 115.1, 114.6, 103.5, 53.2, 53.0, 40.5, 38.2, 35.5, 34.2, 29.5, 27.2. 91 % *ee*.

(R)-7-(terc-Butoxicarbonilamino)-3-(2,2-dimetoxietil)-1-hepteno (18h)



El aducto **18h** se preparó siguiendo el método general A, empleando la sulfona **4a** (0.98 mmol, 0.23 g) y (*E*)-7-(terc-butoxicarbonilamino)-2-heptenal (**5h**) (0.75 mmol, 0.170 g). Rendimiento 0.124 g (55 %). Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{25} = +5.38$ ($c = 0.58$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.59–5.45 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.99–4.92 (m, 1H), 4.48 (bs, 1H), 4.38 (dd, $J = 7.7, 4.0$ Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.08 (dd, $J = 13.3, 6.4$ Hz, 2H), 2.18–2.03 (m, 1H), 1.74–1.62 (m, 1H), 1.53–1.45 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.36–1.20 (m, 6H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 156.2, 142.6, 115.1, 103.3, 53.0, 52.7, 40.8, 40.2, 38.0, 35.3, 30.2, 28.6, 27.0, 26.8. 98 % *ee*. HRMS (TOF MS CI, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9\text{O}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$) masa exacta calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_2$: 196.1338; encontrada:196.1353.

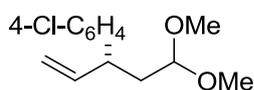
(R)-3-Fenil-5,5-dimetoxi-1-penteno (18b)



El aducto **18b** se preparó siguiendo el método general B, empleando la sulfona **4a** (1.12 mmol, 0.24 g) y (*E*)-cinamaldehído (**5b**) (0.75 mmol, 0.094 mL). Rendimiento: 0.093 g (60 %). Aceite incoloro. $[\alpha]_D^{25} = -10.91$ ($c = 0.57$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39–7.28 (m, 2H), 7.28–7.19 (m, 3H), 6.06–5.95 (m, 1H), 5.16–5.04 (m, 2H), 4.28 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.48 (q, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.13–1.96 (m, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 143.8, 141.8, 128.8, 127.8, 126.6, 114.5,

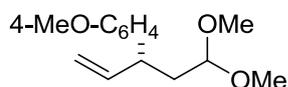
102.9, 52.9, 52.9, 45.7, 38.1. 99 % *ee*. HRMS (TOF MS Cl, [M+H-CH₃OH]⁺) masa exacta calc. para C₁₂H₁₅O: 175.1123; encontrada: 175.1047.

(R)-3-(4-Clorofenil)- 5,5-dimetoxi-1-penteno (18i)



El aducto **18i** se preparó siguiendo el método general B, empleando la sulfona **4a** (1.12 mmol, 0.24) y (*E*)-3-(4-clorofenil) acrilaldehído (**5i**) (0.75 mmol, 0.124 g). Rendimiento: 0.119 g (66 %). Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{25} = -11.60$ (*c* = 1.39, CH₂Cl₂). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31–7.25 (m, 2H), 7.18–7.11 (m, 2H), 5.99–5.85 (m, 1H), 5.09 (dd, *J* = 2.2, 1.1 Hz, 1H), 5.04 (dt, *J* = 5.7, 1.3 Hz, 1H), 4.22 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 15.2, 7.5 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.09–1.88 (m, 2H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 142.2, 141.3, 132.3, 129.2, 128.9, 114.9, 102.8, 53.0, 52.9, 45.0, 38.0. 94 % *ee*. HRMS (TOF MS Cl, [M+H-CH₃OH]⁺) masa exacta calc. para C₁₂H₁₄OCl: 209.0733; encontrada: 209.0718.

(R)-5,5-Dimetoxi-3-(4-metoxifenil)-1-penteno (18k)

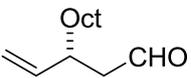


El aducto **18k** se preparó siguiendo el método general B, empleando la sulfona **4a** (1.12 mmol, 0.24) y (*E*)-3-(4-metoxifenil) acrilaldehído (**5k**) (0.75 mmol, 0.121 g). Rendimiento: 0.089 g (50 %). Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{25} = -5.19$ (*c* = 0.58, CH₂Cl₂). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.15–7.09 (m, 2H), 6.88–6.82 (m, 2H), 6.00–5.87 (m, 1H), 5.08–4.99 (m, 2H), 4.23 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.39 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.07–1.88 (m, 2H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 158.4, 142.5, 135.6, 128.7, 114.2, 114.1, 102.5, 55.8, 53.3, 45.2, 38.2. 98% *ee*. HRMS (TOF MS Cl, [M+H-CH₃OH]⁺) masa exacta calc. para C₁₃H₁₇O₂: 205.1229; encontrada: 205.1224.

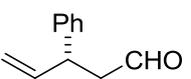
Para obtener los aldehídos desprotegidos de forma directa, se siguió el procedimiento general descrito en los métodos A y B para los productos **18f** y **18b**, respectivamente, hasta la filtración. Al filtrado, se adicionó HCl 6 M (25 mL) y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 8 horas. Transcurrido el tiempo indicado, se dejó que la mezcla alcanzase temperatura ambiente, se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión atmosférica. El residuo obtenido, se

purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (pentano:EtOAc, 98:2), para proporcionar el aldehído correspondiente.

(R)-3-Vinil undecanal (34f)

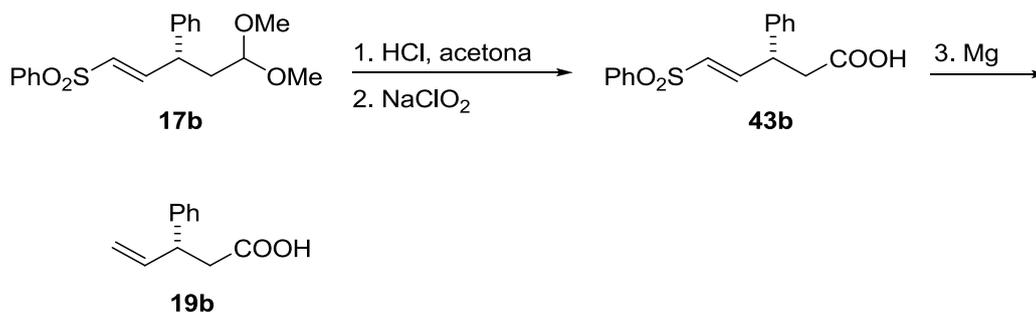

 El aducto **34f** se preparó siguiendo el procedimiento general, empleando la sulfona **4a** (0.98 mmol, 0.23 g) y (*E*)-2-undenal (**5f**) (0.75 mmol, 0.165 mL). Rendimiento: 0.088 g (89%). Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{25} = +0.85$ ($c = 0.47$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.75 (t, $J = 2.4$, 1H), 5.79–5.55 (m, 1H), 5.11–5.08 (m, 1H), 5.07–5.03 (m, 1H), 2.64 (dd, $J = 13.2$, 6.0 Hz, 1H), 2.46 (dd, $J = 2.3$, 0.8 Hz, 1H), 2.44 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 1.53–1.14 (m, 14H), 0.92 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 203.0, 141.5, 115.6, 49.0, 38.8, 35.2, 32.3, 30.0, 29.7, 27.3, 23.1, 14.5. HRMS (TOF MS Cl, $[\text{M}+\text{H}]^+$) masa exacta calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}$: 197.1905; encontrada: 197.1900.

(R)-3-Fenil-4-pentenal (34b)


 El aducto **34b** se preparó siguiendo el procedimiento general, empleando la sulfona **4a** (1.12 mmol, 0.24) y (*E*)-cinamaldehído (**5b**) (0.75 mmol, 0.094 mL). Rendimiento: 0.061g (51 %). Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{25} = -3.01$ ($c = 1.2$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.73 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.37–7.18 (m, 5H), 6.00 (ddd, $J = 17.1$, 10.3, 6.8 Hz, 1H), 5.16–5.04 (m, 2H), 3.96 (dd, $J = 14.3$, 7.2 Hz, 1H), 2.93–2.76 (m, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 201.4, 142.4, 140.3, 129.4, 128.0, 127.0, 115.3, 48.8, 43.8.

5.2.4.4. Determinación de la configuración absoluta de los aductos

La determinación de la configuración absoluta del compuesto **17b** se realizó por correlación química mediante su transformación en el ácido **19b**³⁰⁶. Se asumió un mecanismo de reacción uniforme y se asignó por extensión la configuración absoluta para el resto de los aductos **17**, **20**, **21**, **22**, **30**, **32** y **34** sintetizados.



$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +15.9 \text{ (c=0.31, CHCl}_3\text{)}$$

$$\text{Bibl. } [\alpha]_{\text{D}}^{25} = +18.6 \text{ (c=1.1, CHCl}_3\text{)}$$

1ª Etapa: A una disolución de **17b** (1 equiv., 1 mmol, 0.346 g) en acetona (6 mL), se adicionó HCl 6.0M (3 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Transcurrida 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (3 mL) y se eliminó el disolvente a presión reducida. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 5 mL) y la combinación de fases orgánicas se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el aldehído correspondiente que se utilizó en la siguiente etapa sin previa purificación. Rendimiento cuantitativo. Aceite amarillo. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.71 (s, 1H), 7.89–7.83 (m, 2H), 7.68–7.50 (m, 3H), 7.40–7.27 (m, 3H), 7.22–7.15 (m, 2H), 7.12 (d, *J*= 6.6 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J*= 15.1, 1.5 Hz, 1H), 4.26–4.12 (m, 1H), 2.99 (dd, *J*= 7.2, 0.8 Hz, 2H).

2ª Etapa: A una disolución del crudo resultante de la etapa anterior (1.0 equiv., 1 mmol, 0.309 g) en MeOH:MeCN:H₂O (1:1:1, 15 mL), se adicionaron dihidrogenofosfato de potasio (2.7 equiv. 2.7 mmol, 0.368 g), clorito sódico (2.5 equiv., 2.5 mmol, 0.266,) y agua oxigenada (35%, 2.75 mL) a 0 °C. Tras agitar la mezcla de reacción durante 18 horas a temperatura ambiente, se introdujo en un baño de hielo y se adicionaron sucesivamente

³⁰⁶M. Gao, D. -X. Wang, Q. -Y., Zheng, M. -X. Wang, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9532–9535.

HCl 6 M (hasta pH=3) y una disolución saturada de sulfito sódico (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL) y la combinación de fases orgánicas, se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el ácido correspondiente. Rendimiento: 0.243 g (76%). Aceite amarillo. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.85–7.79 (m, 2H), 7.63–7.46 (m, 3H), 7.36–7.25 (m, 3H), 7.18–7.13 (m, 2H), 7.11 (d, *J*= 6.8 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J*= 15.1, 1.4 Hz, 1H), 4.02 (dt, *J*= 7.5, 3.7 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J*= 7.5, 1.8 Hz, 2H).

3ª Etapa: A una disolución del ácido **43b** (1.0 equiv., 0.76 mmol, 0.243 g,) en MeOH (3 mL), se adicionaron virutas de Mg (15 equiv., 11.4 mmol, 0.277 g), cloruro de trimetilsililo (0.05 equiv., 0.57 mmol, 0.072 mL) y 1,2-dibromoetano (0.05 equiv., 0.57 mmol, 0.049 mL). Tras agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente, se adicionó HCl 6 M hasta pH=2–3 y se filtró. La fase orgánica se separó del filtrado, la fase acuosa se extrajo con EtOAc y el combinado de las fases orgánicas, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida sin calentar para proporcionar el ácido **19b**, que se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (hexano:EtOAc, 70:30). Espuma amarilla. $[\alpha]_D^{25} = +15.9$ (*c*=0.31, CHCl₃) [Bibl. enantiómero (*R*) $[\alpha]_D^{25} = +18.6$ (*c*=1.1, CDCl₃)]³⁰⁶. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36–7.28 (m, 2H), 7.23 (ddd, *J*= 6.2, 2.6, 1.3 Hz, 3H), 6.08–5.93 (m, 1H), 5.12 (dd, *J*= 1.1, 0.7 Hz, 1H), 5.08 (dt, *J*= 5.7, 1.2 Hz, 1H), 3.87 (q, *J*= 7.3 Hz, 1H), 2.87–2.70 (m, 2H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 178.1, 142.7, 140.2, 128.9, 127.7, 127.0, 115.2, 45.4, 40.3.

5.2.4.5. Determinación de los excesos enantioméricos

Para la preparación de los aductos racémicos **17**, **20**, **21** y **22**, se siguió el procedimiento general descrito para la adición de las 2-nitroetil sulfonas **4a-d** (apartado 5.2.4.1, pág.214), empleando el catalizador racémico **rac-3a** (20 mol%) y temperatura ambiente. En este caso, la reacción transcurrió generalmente en 1 hora, independientemente de la naturaleza del aldehído α,β-insaturado.

De la misma forma, la preparación de los aductos racémicos **30** y **32**, se realizó siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado 5.2.4.2 (pág. 223), empleando el catalizador racémico **rac-3a** (20 mol%).

En ambos casos, la determinación de los excesos enantioméricos, se efectuó empleando cromatografía líquida analítica de alta resolución (HPLC).

Los aductos racémicos **18** se sintetizaron siguiendo el procedimiento general descrito para la β -vinilación de aldehídos α,β -insaturados en el apartado 5.2.4.3 (pág. 228), empleando el catalizador racémico **rac-3a** (20 mol%).

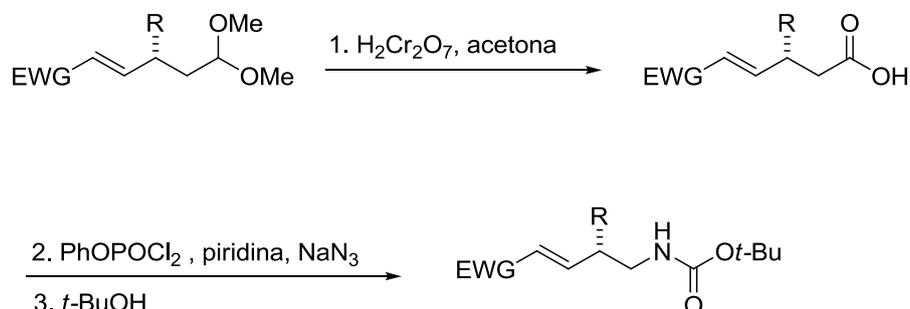
Los excesos enantioméricos de los aductos **18d** y **18f**, se determinaron mediante análisis de ^1H -RMN empleando desplazantes químicos quirales. Los experimentos se registraron en un espectrómetro de 500 MHz, y se comparó el desdoblamiento de los grupos metoxi del acetal al adicionar $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ (15 mol%) a una disolución del compuesto **18** correspondiente (normalmente 0.01–0.02 mmol) en CDCl_3 (0.4 mL).

Por otro lado, el exceso enantiomérico de los aductos **18b**, **18i** y **18k** se determinó empleando cromatografía líquida analítica de alta resolución (HPLC) en los correspondientes ácidos carboxílicos **19b**, **19i** y **19k** que se sintetizaron siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado 5.2.4.4 (pág. 233).

Al no encontrar condiciones satisfactorias para determinar los excesos enantioméricos de los aductos **18g** y **18h** empleando desplazantes quirales y HPLC quiral, decidimos determinar los excesos enantioméricos en los intermedios **17g** y **17h**, al observar que los excesos enantioméricos de las vinilsulfonas **17** y sus correspondientes aductos vinílicos coincidían en el resto de los aductos **18**.

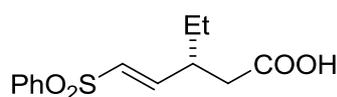
5.2.4.6. Aplicaciones del método. Elaboración química de los aductos

5.2.4.6.1. Síntesis de vinil sulfonas funcionalizadas y β^2 -aminoácidos vinílogos



1ª Etapa: A una disolución del correspondiente aducto (1.0 equiv.) en acetona (10 mL/ mmol), se adicionó gota a gota el reactivo de Jones³⁰⁷ (1.5 equiv.) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas y una vez transcurrido el tiempo indicado, se adicionó *i*-PrOH en exceso. Tras agitar durante 2 horas adicionales, la mezcla se filtró y se eliminó el disolvente del filtrado a presión reducida. El residuo obtenido, se redisolvió en EtOAc (15 mL) y se lavó con HCl 2 M (3 x 5 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL) y el combinado de las fases orgánicas se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el correspondiente aducto que se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (hexano:EtOAc).

(*R*, *E*)-Ácido-3-etil-5-(fenilsulfonil)-4-pentenoico (**43a**)



El ácido carboxílico **43a** se preparó siguiendo el procedimiento general, partiendo del aducto **17a** (0.551 g, 1.85 mmol).

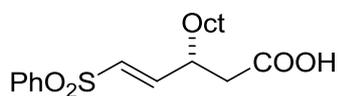
Rendimiento: 0.437 g (88%). Sólido amarillo. P.f.= 121–125 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -5.4$ ($c = 1.12$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.91–7.83 (m, 2H), 7.65–7.48 (m, 3H), 6.86 (dd, $J = 15.1, 8.5$ Hz, 1H), 6.36 (dd, $J = 15.1, 0.8$ Hz, 1H), 2.72–2.58 (m, 1H), 2.57–2.34 (m, 2H), 1.66–1.40 (m, 2H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ

³⁰⁷ Para preparar el reactivo de Jones ($\text{H}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$) se siguió el siguiente procedimiento: A una disolución de $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ (1.0 equiv., 5 mmol, 1.49 g) en H_2O (5 mL), se adicionó lentamente H_2SO_4 concentrado (4.0 equiv., 20 mmol, 1.06 mL) y la mezcla obtenida se diluyó con H_2O (10 mL). Para más información, consultar: Y. Chi, E. P. English, W. C. Pomerantz, W. S. Horne, L. A. Joyce, L. A. Alexander, W. S. Fleming, E. A. Hopkins, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6050–6055.

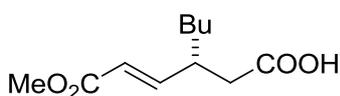
176.9, 148.3, 140.3, 133.5, 131.5, 129.4, 127.7, 39.2, 38.1, 26.3, 11.0. HRMS (TOF MS CI, $[M+H]^+$) masa exacta calc. para $C_{13}H_{17}O_4S$: 269.0848; encontrada: 269.0853.

(R, E)-Ácido-3-[2-(fenilsulfonil)vinil]undecanoico (43f)



El aducto **43f** se preparó siguiendo el procedimiento general, partiendo del aducto **17f** (0.499 g, 1.30 mmol). Rendimiento: 0.416 g (91%). Sólido amarillo. P.f.= 49–53 °C; $[\alpha]_D^{25} = -4.0$ ($c = 0.85$, CH_2Cl_2). 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90–7.83 (m, 2H), 7.65–7.48 (m, 3H), 6.85 (dd, $J = 15.1, 8.6$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 2.79–2.69 (m, 1H), 2.55–2.35 (m, 2H), 1.58–1.38 (m, 2H), 1.23 (s, 12H), 0.88 (t, $J = 6.8$, 3H). ^{13}C -RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 177.0, 148.6, 140.8, 135.7, 133.5, 131.3, 129.4, 127.7, 38.5, 38.1, 33.9, 32.0, 29.5, 29.3, 27.0, 22.8, 14.3; HRMS (TOF MS CI, $[M+H]^+$) masa exacta calc. para $C_{19}H_{29}O_4S$: 353.1787; encontrada: 353.1787.

(R, E)-Ácido-3-(3-metoxi-3-oxo-1-propenil)heptanoico (44d)



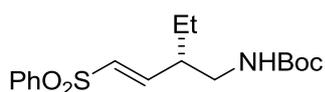
El aducto **44d** se preparó siguiendo el procedimiento general, partiendo del aducto **30d** (0.367 g, 1.50 mmol). Rendimiento: 0.225 g (70%). Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{25} = -5.4$ ($c = 1.07$, CH_2Cl_2). 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (bs, 1H), 6.77 (dd, $J = 15.7, 8.6$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J = 15.7$, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.73–2.58 (m, 1H), 2.48–2.27 (m, 2H), 1.54–1.33 (m, 2H), 1.31–1.15 (m, 4H), 0.83 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.4, 167.1, 151.1, 121.4, 51.6, 38.9, 38.5, 33.7, 29.1, 22.6, 13.9. HRMS (TOF MS CI, $[M+H]^+$) masa exacta calc. para $C_{11}H_{19}O_4$ 215.1283; encontrada: 215.1293.

2ª Etapa³⁰⁸: En un *schlenk* previamente secado y bajo atmósfera de argón, se introdujeron el correspondiente ácido carboxílico (1 equiv.), piridina (5 equiv.) y azida sódica (2 equiv.) en CH_2Cl_2 anhidro (6 mL/mmol). A la mezcla de reacción resultante se adicionó diclorofosfato de fenilo (2.0 equiv.) a 20 °C. Tras agitar la mezcla de reacción durante 15–24 horas, se eliminó el disolvente bajo atmósfera de argón. El crudo obtenido,

³⁰⁸ Es necesario señalar la importancia de trabajar en condiciones anhidras para minimizar la formación de la urea como subproducto.

se redisolvió en *t*-BuOH anhidro (6 mL/mmol) y la disolución resultante se agitó a reflujo. Transcurridas 2 horas, se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el correspondiente aducto que se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (hexano:EtOAc).

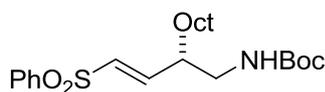
(*S, E*)-2-Etil-4-(fenilsulfonil)-3-buten-1-il-carbamato de *terc*-butilo (37a)



El aducto **37a** se preparó siguiendo el procedimiento anterior, partiendo del ácido carboxílico **43a** (0.064 g, 0.24 mmol).

Rendimiento: 0.049 g (60%). Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{25} = -17.7$ ($c = 1.04$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.66–7.50 (m, 3H), 6.85–6.73 (m, 1H), 6.37 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.52 (bs, 1H), 3.36–3.19 (m, 1H), 3.12–2.98 (m, 1H), 2.45–2.27 (m, 1H), 1.62–1.42 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 156.0, 148.0, 140.9, 133.5, 132.3, 129.5, 127.8, 79.8, 44.3, 43.8, 28.6, 24.7, 11.6. Anal. elem. calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$ (339.45): C, 60.15; H, 7.42; N, 4.13; S, 9.45; encontrado: C, 60.32; H, 6.90; N, 4.20; S, 6.48.

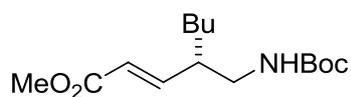
(*S, E*)-2-[2-(Fenilsulfonil)vinil]-1-decil-carbamato de *terc*-butilo (37f)



El aducto **37f** se preparó siguiendo el procedimiento anterior, partiendo del ácido carboxílico **43f** (0.084 g, 0.24 mmol).

Rendimiento: 0.059 g (58%). Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{25} = -7.4$ ($c = 0.56$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.65–7.48 (m, 3H), 6.78 (dd, $J = 15.1, 9.0$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.53 (bs, 1H), 3.35–3.20 (m, 1H), 3.08–2.95 (m, 1H), 2.51–2.38 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.21 (bs, 14H), 0.87 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 155.9, 148.4, 140.9, 133.5, 132.0, 129.5, 127.8, 80.0, 44.0, 42.8, 32.0, 31.7, 29.7, 29.5, 29.4, 28.5, 27.1, 22.8, 14.3. Anal. elem. calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{S}$ (423.61): C, 65.21; H, 8.80; N, 3.31; S, 7.57; encontrado: C, 65.79; H, 8.36; N, 3.61; S, 7.98.

(S, E)-4-[(*tert*-Butoxicarbonilamino)metil]-2-octenoato de metilo (44d)



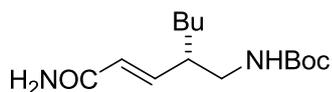
El aducto **44d** se preparó siguiendo el procedimiento anterior,

partiendo del ácido carboxílico **38d** (0.054 g, 0.25 mmol).

Rendimiento: 0.040 g (56%). Sólido amarillo. P.f.= 53–57 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -9.87$ ($c = 2.14$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.70 (dd, $J = 15.7, 9.2$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.55 (bs, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.24 (bs, 1H), 3.04–2.91 (m, 1H), 2.34 (bs, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.34–1.16 (m, 6H), 0.85 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 166.8, 155.7, 150.8, 122.6, 79.5, 51.6, 44.3, 43.5, 31.6, 29.3, 28.5, 22.8, 14.0. Anal. elem. calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ (285.38): C, 63.13; H, 9.54; N, 4.91; encontrado: C, 63.25; H, 10.06; N, 5.00.

• **Síntesis del (S, E)-2-(3-amino-3-oxo-1-propenil)-1-hexil-carbamato de *tert*-butilo (48)**



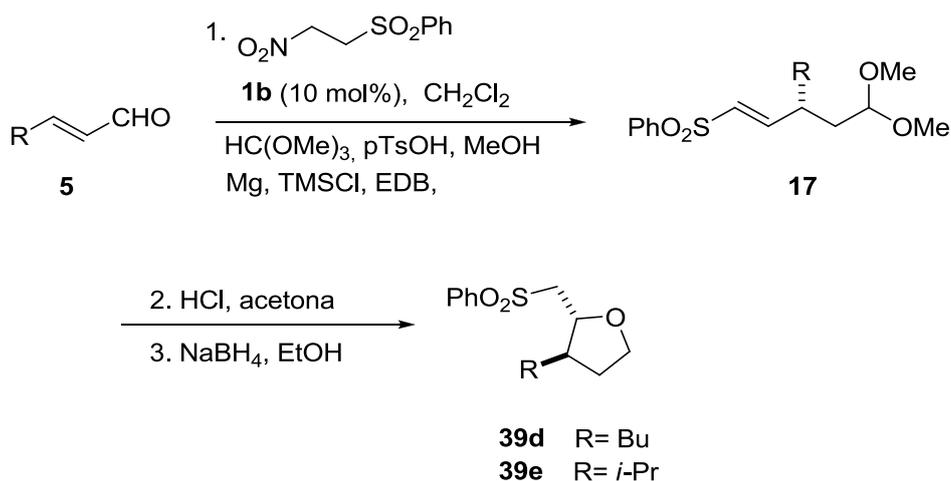
Sobre una disolución del aducto **38d** (1.0 equiv., 0.25 mmol, 0.071

g) en THF/ H_2O (3:1, 2 mL) se adicionó hidróxido de litio (5 equiv., 1.25 mmol, 0.030 g) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Transcurrido el tiempo indicado, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido, se redisolvió en EtOAc (10 mL) y se lavó con HCl 0.1 M (3 x 5 mL). La fase orgánica, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el ácido carboxílico que fue empleado en la siguiente etapa sin purificación. Rendimiento: 0.068 g (cuantitativo). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.91–6.76 (m, 1H), 5.88 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.65 (bs, 1H), 3.41–3.22 (m, 1H), 3.11–2.94 (m, 1H), 2.51–2.25 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.30 (bs, 6H), 0.91 (t, $J = 6.3$ Hz, 3H). Sobre una disolución del ácido carboxílico obtenido (1.0 equiv., 0.25 mmol, 0.068 g) en THF anhidro (2.5 mL) y a -15 °C, se adicionaron *N*-metilmorfolina (1.1 equiv., 0.27 mmol, 0.03 mL) y cloroformiato de isobutilo (1.1 equiv., 0.27 mmol, 0.036 mL). Tras agitar la mezcla durante 30 minutos, se adicionó NH_4OH (dis. acuosa al 28%, 1.5 equiv., 0.37 mmol, 0.052 mL). Transcurridos 30 minutos, se dejó que la mezcla alcanzase temperatura ambiente y se agitó una hora adicional. A continuación, se eliminó el disolvente y el residuo obtenido, se

redisolvió en EtOAc (10 mL) y se lavó sucesivamente con KHSO₄ 1.0 M (2 x 5 mL), una disolución de NaHCO₃ al 5% (2 x 5 mL) y una disolución saturada NaCl (1 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar la amida **48** que se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (hexano:EtOAc, 30:70), obteniendo una muestra analítica. Sólido blanco. P.f.= 124–128 °C. $[\alpha]_D^{25} = +6.44$ ($c = 0.18$, CH₂Cl₂). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6.60 (dd, $J = 15.4, 9.2$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 5.49 (bs, 2H), 4.58 (bs, 1H), 3.33–3.21 (m, 1H), 3.06–2.94 (m, 1H), 2.34 (bs, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.36–1.20 (m, 6H), 0.87 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167.7, 156.2, 147.6, 124.4, 79.6, 44.5, 43.6, 31.7, 29.4, 28.6, 22.9, 14.1.

5.2.4.6.2. Síntesis de tetrahidrofuranos 2,3-disustituidos

- Procedimiento general para la obtención de los aductos **39**



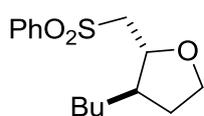
1ª Etapa: Los aldehídos α,β -insaturados **5d** y **5e**, se sometieron a las condiciones de reacción descritas en el apartado 5.2.4.1 (pág. 214), para proporcionar los correspondientes aductos **17d** y **17e**, que se emplearon en la siguiente etapa sin purificación.

2ª Etapa: A una disolución del crudo de reacción obtenido (1 equiv.) en acetona (6 mL/mmol), se adicionó HCl 6.0 M (3 mL/mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Transcurrida 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (3 mL/mmol) y se eliminó el disolvente a presión reducida. La fase acuosa se extrajo con

CH₂Cl₂ (2 x 5 mL) y el combinado de fases orgánicas se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el aldehído correspondiente con un rendimiento cuantitativo y que se utilizó en la siguiente etapa sin previa purificación.

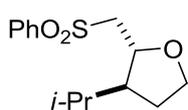
3ª Etapa: A una disolución del correspondiente aldehído en EtOH (5 ml/mmol), se adicionó borohidruro sódico (4 equiv.) en EtOH (3 mL/mmol) a -20 °C. Tras agitar la mezcla de reacción durante 24–48 horas, se trató con H₂O (5 mL/mmol) y la fase orgánica se eliminó a presión reducida. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL) y el combinado de fases orgánicas se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el aducto **39** correspondiente que se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (hexano:EtOAc).

(2R, 3R)-3-Butil-2-(fenilsulfonyl)metiltetrahydrofurano (*trans*-39d)



El aducto **39d** se preparó siguiendo el procedimiento general, partiendo del (E)-2-heptenal (**5d**) (2 mmol, 0.29 mL). Rendimiento global tras 5 etapas: 0.313 g (55 %). Mezcla de diastereómeros en proporción 94:6. Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{25} = -31.6$ ($c = 1.12$, CH₂Cl₂). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.94–7.92 (m, 2H), 7.69–7.43 (m, 3H), 4.36 (m, 1H) minor, 3.95–3.89 (m, 1H), 3.82–3.56 (m, 2H), 3.38–3.10 (m, 2H), 2.21 (m, 1H, minor.), 2.08–1.93 (m, 1H), 1.91–1.79 (m, 1H), 1.58–1.36 (m, 2H), 1.34–1.20 (m, 5H), 0.89–0.85 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 140.4, 133.7, 129.2, 128.4, 78.3, 75.3 (minor.), 67.7, 66.8 (minor.), 61.2, 57.7 (minor.), 45.2, 42.4 (minor.), 32.3, 31.9, 30.8 (minor.), 30.5, 28.8 (minor.), 22.9, 14.1.

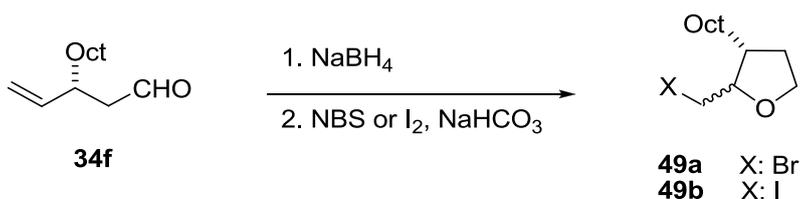
(2R, 3S)-2-(Fenilsulfonyl)metil-3-isopropiltetrahydrofurano (*trans*-39e)



El aducto **39e** se preparó siguiendo el procedimiento general, partiendo del (E)-4-metil-2-pentenal (**5e**) (0.17 mL, 1.5 mmol). Rendimiento global tras 5 etapas: 0.185 g (46 %). Mezcla de diastereómeros en proporción 98:2. Sólido amarillo. P.f.= 42–45 °C. $[\alpha]_D^{25} = -29.9$ ($c = 1.01$, CH₂Cl₂). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.97–7.90 (m, 2H), 7.66–7.48 (m, 3H), 4.15–4.09 (m, 1H), 3.76–3.54 (m, 2H), 3.37–3.20 (m, 2H), 1.98–1.81 (m, 1H), 1.75–1.52 (m, 3H), 0.89–0.85 (m, 6H). ¹³C-RMN (75 MHz,

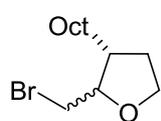
CDCl₃) δ 140.4, 135.6 (minor.), 133.7, 129.2, 128.4, 127.8 (minor.), 76.4, 74.7 (minor.), 67.7, 66.8 (minor.), 61.9, 56.7 (minor.), 52.0, 51.0 (minor.), 30.6, 29.6, 29.1 (minor.), 28.5 (minor.), 21.9 (minor.), 21.6, 20.1. HRMS (TOF MS Cl, [M+H]⁺) masa exacta calc. para C₁₄H₂₁O₃S: 269.1211; encontrada: 269.1221.

• **Procedimiento general para la obtención de los aductos 49**



A una disolución del aducto **34f** (1.0 equiv., 0.89 mmol, 0.175 g) en CH₂Cl₂ (2 mL), se adicionó una suspensión de borohidruro sódico (2 equiv., 1.80 mmol, 0.035 g) en EtOH (1 mL) a 0 °C. Tras agitar la mezcla de reacción 20 minutos a la temperatura indicada, se diluyó con H₂O (2 mL). Se separó la fase orgánica, se lavó con H₂O (2 x 1 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el alcohol correspondiente, que se empleó en la siguiente etapa sin purificar. Rendimiento: 0.160 g (91%). Aceite amarillo. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.61 (dd, *J*= 9.0, 27.2 Hz, 1H), 5.07 (dt, *J*= 4.8, 1.3 Hz, 1H), 5.03–5.00 (m, 1H), 3.82–3.63 (m, 3H), 2.21–2.08 (m, 1H), 1.56–1.45 (s, 2H), 1.36–1.22 (m, 14H), 0.92 (t, *J*= 6.7 Hz, 5H).

Síntesis del (3*R*)-2-(bromometil)-3-octiltetrahidrofurano 49a³⁰⁹

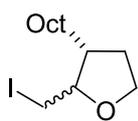


En un matraz opaco, se introdujo una disolución del alcohol obtenido en la etapa anterior (1.0 equiv., 0.25 mmol, 0.050 g) en CH₃CN (1.5 mL) y a continuación, se adicionó *N*-bromosuccinimida (1.2 equiv., 0.3 mmol, 0.053 g) a temperatura ambiente. Tras 12 horas en agitación, la mezcla de reacción se trató con una disolución saturada de Na₂S₂O₃/NaHCO₃ (1:1, 2 mL). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL) y el combinado de fases orgánicas se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el tetrahidrofurano **49a** que se

³⁰⁹ Procedimiento adaptado de: M. Tredwell, J. A. R. Luft, M. Schuler, K. Tenza, K. N. Houk, V. Gouverneur, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 357–360.

purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (hexano:EtOAc, 95:5). Rendimiento: 0.053 g (76%). Mezcla de diastereómeros en proporción 60:40. Aceite amarillo. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.24–4.10 (m, 1H, minor.), 4.09–3.96 (m, 1H), 3.96–3.89 (m, 2H), 3.88–3.81 (m, 1H, minor.), 3.80–3.73 (m, 1H, minor.), 3.56–3.50 (m, 1H, minor.), 3.44 (dd, J = 10.9, 5.5 Hz, 2H), 3.37–3.32 (m, 1H, minor.), 2.76–2.66 (m, 1H, minor.), 2.35–2.25 (m, 1H), 2.20–2.02 (m, 2H, mayor. y minor.), 1.80–1.57 (m, 2H, mayor. y minor.), 1.43–1.19 (m, 28 H, mayor. y minor.), 0.99–0.84 (m, 6H, mayor. y minor.). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 83.4, 81.3 (minor.), 67.7, 67.0 (minor.), 45.0, 42.0 (minor.), 33.2, 32.9 (minor.), 31.9, 30.9 (minor.), 29.7, 29.5, 29.3, 28.4 (minor.), 28.2 (minor.), 28.0 (minor.), 22.7, 14.1 (minor.), 10.5, 6.1 (minor.).

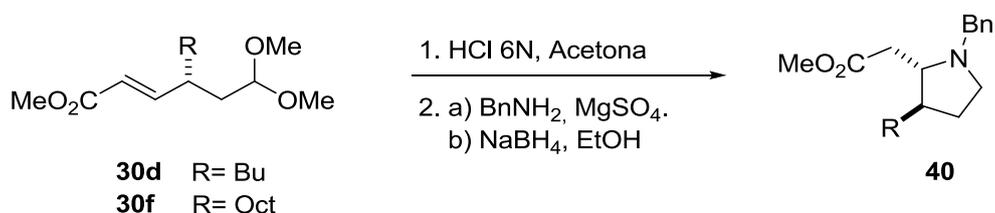
Síntesis de (3*R*)-2-(iodometil)-3-octiltetrahidrofurano (49b)³⁰⁹



En un matraz opaco, se introdujo una disolución del alcohol obtenido en la etapa anterior (1.0 equiv., 0.25 mmol, 0.050 g) en CH_2Cl_2 (1.5 mL) y a continuación, se adicionaron sucesivamente yodo (2.8 equiv., 0.7 mmol, 0.178 g) y una disolución saturada de NaHCO_3 (1.5 mL) a temperatura ambiente. Tras 12 horas en agitación, la mezcla de reacción se trató con una disolución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3/\text{NaHCO}_3$ (1:1, 2 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) y el combinado de fases orgánicas se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el tetrahidrofurano **49b** que se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (hexano:EtOAc, 95:5). Rendimiento: 0.049 g (61%). Mezcla de diastereómeros en proporción 60:40. Aceite amarillo. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.17–4.13 (m, 1H, minor.), 4.06–3.97 (m, 1H), 3.92 (dd, J = 7.6, 5.5 Hz, 2H), 3.88–3.80 (m, 1H, minor.), 3.52 (dd, J = 11.0, 5.8 Hz, 1H, minor.), 3.39 (dd, J = 10.3, 4.7 Hz, 1H, minor.), 3.25 (dd, J = 10.2, 5.6 Hz, 1H, minor.), 3.19 (dd, J = 6.8, 5.6 Hz, 2H), 2.32–2.22 (m, 1H, minor.), 2.22–2.02 (m, 2H, mayor. y minor.), 2.01–1.92 (m, 1H), 1.82–1.59 (m, 2H, mayor. y minor.), 1.44–1.23 (m, 28H, mayor. and minor.), 0.92 (t, J = 4.7 Hz, 6H, mayor. y minor.). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 83.8, 81.8 (minor.), 68.1, 67.4 (minor.), 45.5, 42.4 (minor.), 33.7, 33.4 (minor.), 32.3, 31.4 (minor.), 30.1, 29.9, 29.7, 28.8 (minor.), 28.6

(minor.), 28.5 (minor.), 23.1, 14.5 (minor.), 10.9, 6.5 (minor.). HRMS (TOF MS CI, $[M+H]^+$) masa exacta calc. para $C_{13}H_{26}OI$: 325.1028; encontrada: 325.1041.

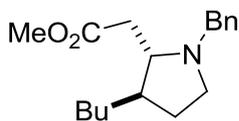
5.2.4.6.3. Síntesis de β^3 -homoprolinas 3-sustituidas



1ª Etapa: La desprotección del aldehído en los aductos **30d** y **30f** se realizó en las condiciones de reacción descritas en la 1ª etapa del apartado 5.2.4.6.2 (pág. 240).

2ª Etapa: Sobre una disolución del correspondiente aldehído (1equiv.) y bencilamina (1.1 equiv.) en CH_2Cl_2 anhidro (2.5 mL/mmol) se adicionó MgSO_4 anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta observar el consumo total del aldehído de partida por $^1\text{H-RMN}$ (generalmente 8–15 horas). A continuación se adicionaron sucesivamente EtOH (12 mL/mmol) y, tras enfriar la mezcla de reacción a 0°C , borohidruro de sodio (1.1 equiv.). Transcurridas 3 horas, la reacción se trató con H_2O (3 mL) y se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL), y el combinado de fases orgánicas se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente para proporcionar la correspondiente homoprolina que se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel sílice básica (hexano:EtOAc, 96:4).

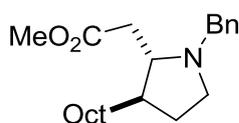
2-[(2S,3R)-1-Bencil-3-butilpírrolidin-2-il]acetato de metilo (*trans*-40d)



El aducto **40d** se preparó siguiendo el procedimiento general, partiendo del aldehído correspondiente (1.00 mmol, 0.198 g). Rendimiento: 0.098 g (65%). Mezcla de diastereómeros en proporción 97:3. Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{25} = +12.1$ ($c = 0.98$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45–7.12 (m, 5H), 3.98 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.26 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.89–2.77 (m, 1H), 2.64–2.39 (m, 3H), 2.31–2.16 (m, 1H), 1.99–1.81 (m, 2H), 1.52–1.16 (m, 6H),

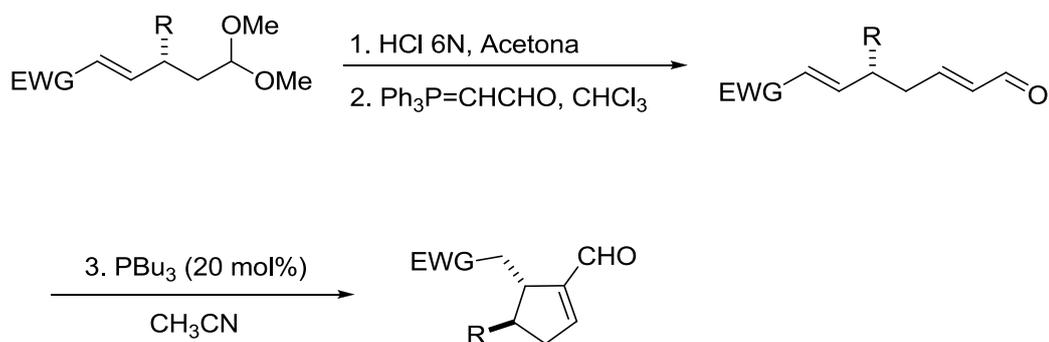
0.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 173.0, 139.8, 135.5 (minor.), 135.2 (minor.), 128.9, 128.7 (minor.), 128.3, 127.2 (minor.), 127.0, 67.4, 63.2 (minor.), 60.0 (minor.), 59.0, 52.9 (minor.), 52.4, 51.5, 46.6 (minor.), 44.2, 41.3 (minor.), 39.1, 36.1 (minor.), 34.4, 30.6 (minor.), 30.3, 29.0, 23.0, 14.2. Anal. elem. calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}$ (282.40): C, 63.80; H, 7.85; S, 11.35; encontrado: C, 63.41; H, 8.27; S, 10.94.

2-[(2*S*,3*R*)-1-Bencil-3-octilpirrolidin-2-il]acetato de metilo (*trans*-40f)



El aducto **40f** se preparó siguiendo el procedimiento general, partiendo del aldehído correspondiente (0.50 mmol, 0.127 g). Rendimiento global: 0.15 g (89%). Diastereómero mayoritario. Aceite amarillo. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +11.52$ ($c=0.80$, CH_2Cl_2). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33–7.19 (m, 5H), 3.98 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.27 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.89–2.78 (m, 1H), 2.62–2.42 (m, 3H), 2.25 (dd, $J = 17.3, 8.4$ Hz, 1H), 1.96–1.82 (m, 2H), 1.46–1.13 (m, 15H), 0.89 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 173.1, 139.8, 129.0, 128.4, 127.0, 67.5, 59.1, 52.5, 51.6, 44.3, 39.2, 34.8, 32.1, 30.0, 29.8, 29.5, 29.1, 28.2, 22.9, 14.3. HRMS (TOF MS CI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) masa exacta calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{NO}_2$: 346,2746; encontrada: 346.2756.

5.2.4.6.4. Síntesis de ciclopentenos carbaldehídos 4,5-disustituídos

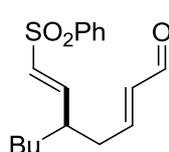


1ª Etapa: La desprotección del aldehído en los aductos **17d** y **30f** se realizó empleando las condiciones de reacción descritas en la 1ª etapa del apartado 5.2.4.6.2 (pág. 240).

2ª Etapa²⁹⁶: Sobre una disolución del aldehído correspondiente (1.0 equiv.) en CHCl_3 (5 mL/mmol) se adicionó formilmetilentrifenilfosforano (2.0 equiv.) a temperatura

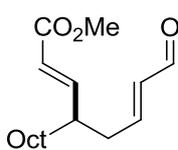
ambiente. La suspensión resultante se calentó a 50 °C y se agitó durante 24–48 horas. Tras confirmar la desaparición del aldehído de partida mediante ^1H -RMN se dejó que la mezcla alcanzase temperatura ambiente y directamente se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (hexano: EtOAc, 50:50) proporcionando el correspondiente aldehído α,β -insaturado.

(R, E)-5-[(E)-2-(Fenilsulfonil)vinil]-2-nonenal (50)



El aducto **50** se preparó siguiendo el procedimiento general, partiendo del aducto **17d** (0.70 mmol, 0.228 g). Rendimiento tras las dos etapas: 0.136 g (63%). Mezcla *E/Z* 86:14. Aceite amarillo. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H, minor), 9.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93–7.71 (m, 2H), 7.63–7.40 (m, 3H), 6.94–6.86 (m, 1H, minor), 6.79–6.71 (m, 1H), 6.64–6.49 (m, 1H), 6.35–6.14 (m, 1H, mayor. + minor.), 6.04–5.97 (m, 1H), 2.56–2.19 (m, 3H), 1.55–1.29 (m, 2H), 1.29–1.03 (m, 4H), 0.79 (t, J = 6.9 Hz, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 193.9 (minor.), 193.4, 154.4, 151.7 (minor.), 149.7 (minor.), 149.0, 142.7 (minor.), 140.4 (minor.), 134.8, 133.6, 133.5 (minor.), 131.4, 131.0 (minor.), 130.9 (minor.), 129.5, 129.4, 127.5, 41.6 (minor.), 41.1, 37.7 (minor.), 37.1, 33.5, 29.1, 22.5, 14.0. HRMS (TOF MS CI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) masa exacta calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{S}$: 307.1368; encontrada: 307.1372.

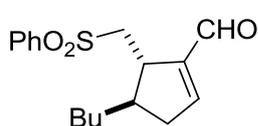
(R, E)-4-[(E)-4-Oxo-2-butenil]dodec-2-enoato de metilo (51)



El aducto **51** se preparó siguiendo el procedimiento general, partiendo del aducto **30f** (2.80 mmol, 0.841 g). Rendimiento tras las dos etapas: 0.550 g (70%). Mezcla *E/Z* 90:10. Aceite amarillo. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H, minor), 9.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10–6.99 (m, 2H, minor), 6.80–6.64 (m, 2H), 6.09 (dd, J = 15.6, 7.8 Hz, 1H), 5.84–5.76 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H, minor), 2.54–2.28 (m, 3H), 1.54–1.35 (m, 2H), 1.24 (s, 12H), 0.86 (t, J = 6.7 Hz, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 193.8, 166.7, 155.3, 151.5, 134.9, 122.1, 51.9, 42.0, 37.7, 34.5, 32.2, 29.9, 29.8, 29.6, 27.4, 23.00, 14.4. HRMS (TOF MS CI, $[\text{M}]^+$) masa exacta calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_3$: 281.2117; encontrada: 281.2130.

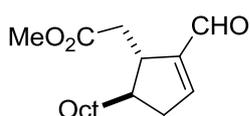
3ª Etapa: A una disolución del correspondiente aldehído α,β -insaturado (1.0 equiv., 0.16 mmol) en CH_3CN (1 mL) se adicionó tributilfosfina (0.2 equiv., 0.032 mmol, 0.008 mL) a temperatura ambiente. Tras agitar la mezcla de reacción a la temperatura indicada durante 15 horas, se trató con H_2O (3 mL). El disolvente se eliminó bajo presión reducida y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). El combinado de fases orgánicas se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente para proporcionar el correspondiente ciclopenteno, que se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (hexano: EtOAc).

(4R, 5S)-4-Butil-5-(fenilsulfonilmetil)-1-ciclopentenocarbaldehído (41)



El aducto **41** se preparó siguiendo el procedimiento general, partiendo del aducto **50** (0.16 mmol, 0.049 g). Rendimiento 0.037 g (70%) Mezcla de diastereómeros en proporción 78:22. Aceite amarillo. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9.64 (s, 1H), 9.63 (s, 1H, minor.), 7.93 (m, 2H), 7.59 (m, 3H), 6.91 (s, 1H, minor.), 6.86 (s, 1H), 3.74 (d, J = 11.4 Hz, 1H, minor.), 3.52 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.40 (m, 2H, minor.), 3.22 (d, J = 6.9 Hz, 1H, minor.), 3.17–3.01 (m, 2H), 2.95–2.85 (m, 1H), 2.78–2.67 (m, 1H), 2.63–2.42 (m, 2H, minor.), 2.31 (dt, J = 19.7, 2.8, Hz, 1H), 1.58–1.40 (m, 2H), 1.37–1.18 (m, 4H, mayor. + minor.), 0.91–0.84 (m, 3H, mayor. + minor.). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 189.5 (minor.), 189.3, 154.3 (minor.), 154.1, 146.6 (minor.), 146.1, 140.4 (minor.), 140.2, 133.8, 129.4, 128.3 (minor.), 128.2, 57.4, 53.6 (minor.), 44.1, 42.0 (minor.), 41.9, 40.4 (minor.), 38.8, 37.8 (minor.), 35.9, 30.4 (minor.), 29.5, 29.4 (minor.), 23.0 (minor.), 22.9, 14.3. HRMS (TOF MS CI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) masa exacta calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{S}$: 307.1368; encontrada: 307.1377.

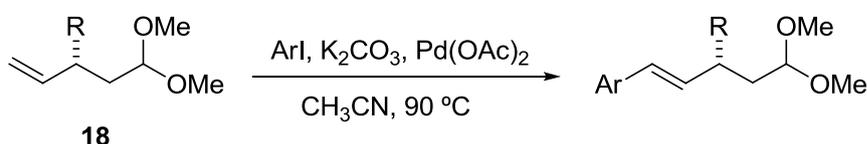
[(1S, 5R)-2-Formil-5-octil-2-ciclopentenil]acetato de metilo (42)



El aducto **42** se preparó siguiendo el procedimiento general, partiendo del aducto **51** (0.16 mmol, 0.045 g). Rendimiento: 0.019 g (42 %). Mezcla de diastereómeros en proporción 72:28. Aceite amarillo. ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 9.73 (s, 1H), 9.69 (s, 1H, minor.), 6.88 (s, 1H, minor.), 6.82 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.65 (s, 1H, minor.), 3.01 (bs, 1H), 2.76 (ddd, J = 19.5, 17.4, 6.3 Hz,

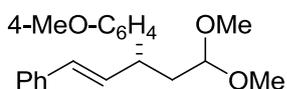
2H), 2.38 (dd, $J = 15.1, 8.6$ Hz, 1H), 2.21 (d, $J = 19.7$ Hz, 1H), 2.10 (bs, 1H), 1.26 (bs, 14H), 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, minor.), 0.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 189.9, 189.6 (minor.), 173.4 (minor.), 172.9, 153.3 (minor.), 153.1, 148.3, 51.8 (minor.), 51.6, 45.3, 44.0, 43.0 (minor.), 40.9 (minor.), 38.8, 37.8 (minor.), 37.5, 36.0, 33.4 (minor.), 32.1, 30.0, 29.8, 29.5, 28.6 (minor.), 27.6, 24.5 (minor.), 24.4 (minor.), 24.0 (minor.), 22.9, 14.3. HRMS (TOF MS CI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) masa exacta calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_3$: 281.2117; encontrada: 281.2116.

5.2.4.6.5. β -alqueniación formal de enales²⁹³



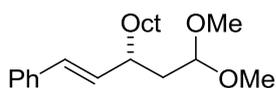
A una mezcla del correspondiente alqueno (1 equiv., 0.25 mmol) en CH_3CN (2 mL), se adicionaron sucesivamente el correspondiente yoduro de arilo (3 equiv., 0.75 mmol), carbonato potásico (1.5 equiv., 0.375 mmol, 0.052 g), acetato de tetrabutilamonio (2 equiv., 0.50 mmol, 0.151 g), cloruro de potásio (1 equiv., 0.25 mmol, 0.019 g) y acetato de paladio (0.03 equiv., 0.008 mmol, 0.002 g) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 2 horas. Transcurrido el tiempo indicado, se dejó que la mezcla alcanzase temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido, se redisolvió en Et_2O (5 mL) y se lavó con H_2O (3 x 2 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el correspondiente aducto que se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (hexano:EtOAc, 98:2).

(R, E)-1-[1-(4-metoxifenil)-5,5-dimetoxi-1-penten-3-il]benceno (35)



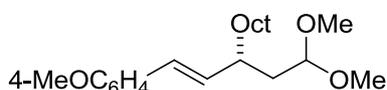
El alqueno **35** se preparó siguiendo el procedimiento general, partiendo del aducto **18k** (1 equiv., 0.25 mmol, 0.059 g). Rendimiento: 0.050 g (64 %). Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{25} = +6.42$ ($c = 1.06$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41–7.18 (m, 7H), 6.96–6.88 (m, 2H), 6.51–6.29 (m, 2H), 4.33 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.62 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.24–1.99 (m, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 158.4, 137.7, 135.9, 133.9, 129.5, 128.8, 128.7, 127.3, 126.4, 114.3, 103.0, 55.5, 53.0, 52.9, 44.1, 38.7. HRMS (TOF MS CI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) masa exacta calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_3$: 313.1804; encontrada: 313.1819.

(R, E)-[3-(2,2-Dimetoxietil)-1-undecenil]benceno (36a)



El alqueno **36a** se preparó siguiendo el procedimiento general, partiendo del aducto **18f** (1 equiv., 0.25 mmol, 0.061 g). Rendimiento: 0.064 g (81 %). Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{25} = -3.00$ ($c = 0.49$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.47–7.13 (m, 5H), 6.39 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 5.99 (dd, $J = 15.8, 9.2$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 7.4, 3.7$ Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.32 (dd, $J = 8.5, 4.4$ Hz, 1H), 1.82 (dd, $J = 14.6, 6.6$ Hz, 1H), 1.64–1.53 (m, 1H), 1.45–1.22 (m, 14H), 0.90 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 137.7, 134.6, 130.1, 128.5, 126.9, 126.0, 103.0, 52.7, 52.7, 39.5, 38.2, 35.6, 31.9, 29.7, 29.6, 29.3, 27.2, 22.7, 14.1. HRMS (TOF MS CI, $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$) masa exacta calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}$: 287.2375; encontrada: 287.2375.

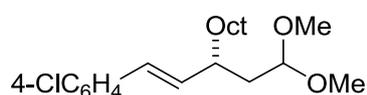
(R, E)-1-[3-(2,2-Dimetoxietil)-1-undecenil]-4-metoxibenceno (36b)



El alqueno **36b** se preparó siguiendo el procedimiento general, partiendo del aducto **18f** (1 equiv., 0.25 mmol, 0.061 g). Rendimiento: 0.065 g (75 %). Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{25} = -4.17$ ($c = 0.96$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.34 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 5.84 (dd, $J = 15.7, 9.2$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 7.6, 3.7$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.34–2.23 (m, 1H), 1.87–1.75 (m, 1H), 1.69–1.52 (m, 1H), 1.50–1.18 (m, 14H), 0.90 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 132.7, 130.8, 129.7, 127.4, 114.2, 103.4, 55.6, 53.0, 52.9, 39.7, 38.6, 36.0, 32.1, 30.0, 29.8,

29.6, 27.4, 22.9, 14.4. HRMS (TOF MS CI, $[M+H-CH_3OH]^+$) masa exacta calc. para $C_{21}H_{33}O_2$: 317.2481; encontrada: 317.2485.

(R, E)-1-[3-(2,2-Dimetoxietil)-1-undecenil]-4-clorobenceno (36c)



El alqueno **36c** se preparó siguiendo el procedimiento general, partiendo del aducto **18f** (1 equiv., 0.25 mmol, 0.061 g). Rendimiento: 0.070g (79%). Aceite amarillo.

$[\alpha]_D^{25} = -3.34$ ($c = 1.10$, CH_2Cl_2). 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34–7.10 (m, 4H), 6.34 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 5.97 (dd, $J = 15.8, 9.2$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 7.3, 3.9$ Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.40–2.30 (m, 1H), 1.61–1.57 (m, 1H), 1.89–1.78 (m, 1H), 1.47–1.23 (m, 14H), 0.90 (t, $J = 6.7$ Hz, 4H). ^{13}C -RMN (125 MHz, $CDCl_3$) δ 136.4, 135.2, 132.4, 128.8, 127.2, 102.9, 52.7, 52.5, 39.5, 38.1, 35.6, 31.8, 29.7, 29.5, 29.3, 27.2, 22.7, 14.1. HRMS (TOF MS CI, $[M-CH_3OH]^+$) masa exacta calc. para $C_{20}H_{29}OCl$: 320.1907; encontrada: 320.1922.

5.3. Reacción de aza-Henry enantioselectiva de (2-nitroetilsulfonil)benceno

5.3.1. Preparación de sustratos nucleófilos

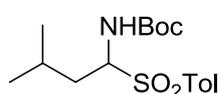
La síntesis de (2-nitroetil)fenil sulfano (**56**) y de (2-nitroetilsulfonil)benceno (**4a**) se efectuó siguiendo el procedimiento experimental descrito en el apartado 5.2.1.1 (pág. 190).

5.3.2. Preparación de sustratos electrófilos

5.3.2.1. Procedimiento general para la preparación de *N*-Boc-amino sulfonas³¹⁰

En un matraz de 500 mL se añadieron sucesivamente carbamato de *terc*-butilo (1.0 equiv., 85 mmol, 10.0 g) y *p*-toluensulfonato sódico (2.0 equiv., 170 mmol, 30.3 g). Los sólidos fueron suspendidos en una mezcla de H₂O y MeOH (1:2, 250 mL) y se adicionaron el aldehído correspondiente (1.5 equiv., 128 mmol) y ácido fórmico (0.2 equiv., 17 mmol, 6.4 mL al 98%). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas en el caso de los aldehídos aromáticos y durante 12 horas a 60 °C para los aldehídos alifáticos. Transcurrido ese tiempo, el sólido obtenido se filtró a vacío y se lavó sucesivamente con H₂O y hexano. Tras disolverlo en CH₂Cl₂, la disolución se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar las α -amido sulfonas como sólidos blancos.

(1-*terc*-Butoxicarbonilamino-3-metil)butil-(4-tolil)sulfona (**54a**)

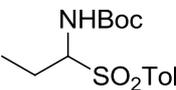


El compuesto **54a** fue sintetizado empleando propionaldehído. Rendimiento: 22.2 g (85%). Sólido blanco. P.f.= 123–126 °C. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, *J*= 7.8 Hz, 2H), 7.32 (d, *J*= 7.8 Hz, 2H), 5.10–4.70 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.15–1.90 (m, 1H), 1.85–1.65 (m, 2H), 1.22 (s, 9H), 1.00 (d, *J*= 6.4 Hz, 2H), 0.93 (d, *J*= 6.4 Hz, 3H). ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ 153.7, 144.7, 133.9, 129.6, 129.4, 80.6, 71.2,

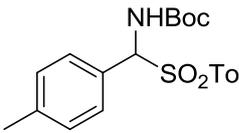
³¹⁰ Procedimiento adaptado de: a) T. Mecozzi, M. Petrini, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8970–8972. b) A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964–12965.

69.6, 34.7, 27.9, 24.7, 23.2, 21.5. Anal. elem. calc. para C₁₇H₂₇NO₄S (341.47): C, 59.80; H, 7.97; N, 4.10; encontrado: C, 59.84; H, 8.43; N, 4.39.

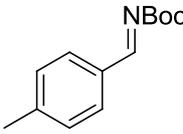
(1-*terc*-Butoxicarbonilamino)propil-(4-tolil)sulfona (**54b**)


 El compuesto **54b** fue sintetizado empleando 4-tolualdehído. Rendimiento: 18.6 g (70%). Sólido blanco. P.f.= 114–115 °C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, *J*= 8.2 Hz, 2H), 7.48–7.31 (m, 2H), 4.98 (bs, 1H), 4.77 (td, *J*= 10.6, 3.6 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.37–2.25 (m, 1H), 1.85–1.70 (m, 1H), 1.28 (s, 9H), 1.21–0.98 (m, 3H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 154.0, 144.5, 134.8, 129.5, 128.8, 80.5, 74.0, 27.9, 26.7, 21.6, 20.7, 16.9. Anal. elem. calc. para C₁₅H₂₃NO₄S (313.41): C, 57.49; H, 7.41; N, 4.470; encontrado: C, 57.75; H, 7.42; N, 4.45.

[1-*terc*-Butoxicarbonilamino-1-(4-metilfenil)]metil-(4-tolil)sulfona (**54c**)


 El compuesto **54c** fue sintetizado empleando 4-metil-benzaldehído. Rendimiento: 28.7 g (90%). Sólido blanco. P.f.= 170–173 °C. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, *J*= 7.7 Hz, 2H), 7.30–7.24 (m, 6H), 5.85 (d, *J*= 10.5 Hz, 1H), 5.68 (d, *J*= 13.2 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.26 (s, 9H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 153.5, 144.9, 135.5, 130.1, 129.8, 129.6, 129.4, 128.7, 126.4, 124.8, 81.2, 73.7, 28.2, 27.9.

5.3.2.2. Síntesis de *N*-(4-metilbenciliden)carbamato de *terc*-butilo (**58**)^{310b}

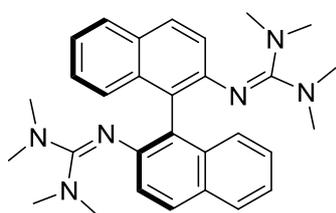

 En un matraz, previamente flameado³¹¹, se pesó carbonato potásico anhidro (6 equiv., 30 mmol, 4.0 g) y tras flamear nuevamente, se adicionaron la α-amido sulfona **54c** (1.0 equiv., 5 mmol, 1.88 g) y THF anhidro (50 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a reflujo suave durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla se filtró y se eliminó el

³¹¹ Es necesario señalar la importancia de trabajar en condiciones anhidras para garantizar un buen rendimiento. Todo el material empleado, incluyendo matraces, condensador, placa filtrante, y erlenmeyers se mantuvo en una estufa para evitar la mínima traza de humedad en el sistema. Asimismo, el carbonato potásico comercial se secó en el horno a 90 °C durante un mínimo de 7 días previamente a su empleo en esta reacción.

disolvente a presión reducida, manteniendo la atmósfera de nitrógeno. La imina resultante se almacenó a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ y bajo atmósfera de nitrógeno hasta su uso. Rendimiento: 1.50 g (98%). $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 8.90 (s, 1H), 7.41–7.30 (m, 2H), 7.28–7.16 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.51 (s, 9H). $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 162.8, 142.2, 132.9, 132.3, 129.3, 82.0, 28.8, 20.3.

5.3.3. Síntesis de catalizadores

5.3.3.1. Derivado de binaftilo **57**



En un matraz previamente secado y bajo atmósfera de nitrógeno, se introdujo una disolución de *N, N, N', N'*-tetrametil urea (5.0 equiv., 2.5 mmol, 0.28 mL) en 1,2-dibromoetano anhidro (1.75 mL). Sobre esta disolución, se adicionó gota a gota cloruro de oxalilo (1.7 equiv., 4.25 mmol, 0.35 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 min, tras lo cual se calentó a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 5 horas. Una vez transcurrido el tiempo indicado, se dejó que la mezcla alcanzase temperatura ambiente y a continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida. El sólido amarillo obtenido, se redisolvió en CH_2Cl_2 anhidro (2 mL) y se adicionó a una disolución de (*R*)-(+)-2,2'-diamino-1,1'-binaftilo (1.0 equiv., 0.5 mmol, 0.14 g) en CH_2Cl_2 anhidro (3 mL). A la mezcla resultante se adicionó lentamente trietilamina (10.0 equiv., 5 mmol, 0.75 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Una vez transcurrido el tiempo indicado, la reacción se trató con una disolución acuosa de HCl 1.0 M (5.0 mL). La fase acuosa se basificó con una disolución acuosa de NaOH 6.0 M (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). El combinado de fases orgánicas se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar **57**, que pudo emplearse sin purificación previa³¹². Rendimiento: 0.192 g (80%). Sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.80–7.68 (m, 4H), 7.27 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 4H), 7.23–7.10 (m, 4H), 2.22

³¹² Los datos espectroscópicos coincidieron con los descritos en la bibliografía: A. Maronna, E. Bindewald, E. Kaifer, H. Wadepohl, H. -J. Himmel, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 1302–1314.

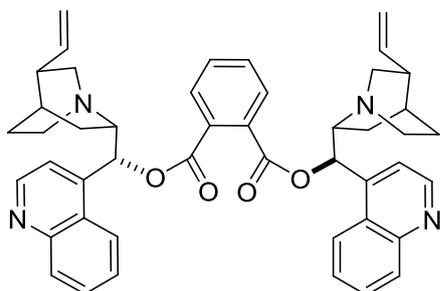
(bs, 24H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 157.8, 148.3, 135.0, 129.2, 128.2, 127.5, 127.3, 126.2, 124.9, 122.6, 122.2, 38.8.

5.3.3.2. Derivados de alcaloides de *Cinchona*

5.3.3.2.1. Dímeros de alcaloides de *Cinchona*: Síntesis de los catalizadores 60 y 61

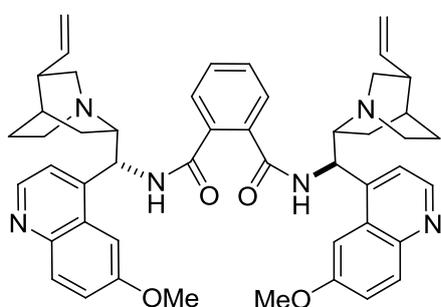
1ª Etapa: A una disolución de cinconidina o quinina (1 equiv., 10 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL) se le añadió anhídrido ftálico (1 equiv., 10 mmol, 1.5 g) y se calentó a 40 °C durante 3 horas. Transcurrido este tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida proporcionando el ácido correspondiente que fue empleado en la siguiente etapa sin purificación.

2ª Etapa: A una disolución de cloruro de oxalilo (1.2 equiv., 2.4 mmol, 0.2 mL) y dimetilformamida (1.5 equiv., 3 mmol, 0.25 mL) en CH_2Cl_2 seco (15 mL) a -10 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionó el correspondiente ácido obtenido en la etapa previa (1 equiv., 2 mmol). Tras agitar la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente, se adicionaron trietilamina (3 equiv., 6 mmol, 0.83 mL) y el alcaloide correspondiente (1 equiv., 2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas adicionales. El precipitado blanco formado se filtró y se lavó sucesivamente con H_2O (2 x 10 mL) y una disolución de NaOH 1.0 M (2 x 10 mL). El sólido obtenido, se redisolvió en CH_2Cl_2 , se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2) para proporcionar el catalizador correspondiente.

Catalizador 60

El catalizador **60** se preparó a partir de la cinchonidina siguiendo el procedimiento general. Rendimiento: 0.63 g (45%). Sólido blanco. P.f.= 98–101 °C. $[\alpha]_D^{25} = +88.2$ (c= 1.0, CH₂Cl₂). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.79–7.68 (m, 4H), 7.61 (dd, *J* = 12.7, 6.9

Hz, 4H), 7.42 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 6.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.85–5.72 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.98 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.38 (dd, *J* = 16.8, 8.1 Hz, 2H), 3.17–3.03 (m, 2H), 2.97 (dd, *J* = 13.9, 10.1 Hz, 2H), 2.53 (s, 4H), 2.22 (s, 2H), 1.86–1.74 (m, 2H), 1.66 (s, 2H), 1.58 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.46 (d, *J* = 20.3, 4H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.1, 149.9, 148.6, 145.5, 141.7, 131.7, 131.5, 130.5, 129.2, 128.6, 126.8, 126.1, 123.5, 118.9, 114.4, 75.5, 60.1, 56.5, 42.1, 39.6, 27.7, 27.3, 24.9. UPLC (DAD-QTOF [M+H]⁺) Masa exacta calc. para C₄₆H₄₇N₄O₄: 719.3597; encontrada: 719.3592.

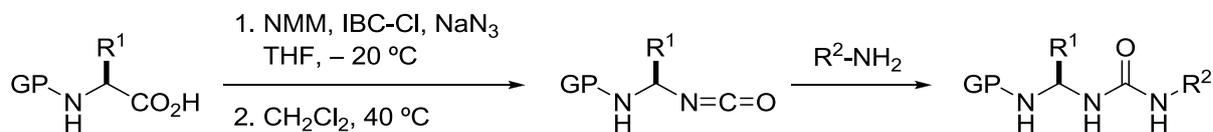
Catalizador 61

El catalizador **61** se preparó a partir del ácido derivado de la quinina y la 9-epi-9-amino-9-deoxiquinina³¹³. Rendimiento: 0.47 g (30%). Aceite marrón. $[\alpha]_D^{25} = +25.44$ (c= 1.04, CH₂Cl₂). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.99 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.73–7.62 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.40–7.30

(m, 2H), 6.55 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.83–5.65 (m, 1H), 4.97 (ddd, *J* = 13.2, 6.1, 4.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.42–3.24 (m, 1H), 3.14–2.86 (m, 3H), 2.51 (dt, *J* = 7.5, 6.8 Hz, 2H), 2.19 (bs, 1H), 1.82–1.30 (m, 4H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 165.9, 157.8, 147.2, 144.6, 143.7, 141.5, 131.6, 131.4, 128.5, 127.0, 121.7, 118.6, 114.3, 101.5, 59.5, 56.2, 55.5, 53.4, 42.1, 39.3, 27.5, 27.2, 24.4.

³¹³ El procedimiento sintético para la obtención de la 9-epi-9-amino-9-deoxiquinina se describe en el la primera etapa del apartado 5.3.3.2.2 de la página 256.

5.3.3.2.2. Síntesis de catalizadores de tipo ureidopeptídico 62, 63 y 64



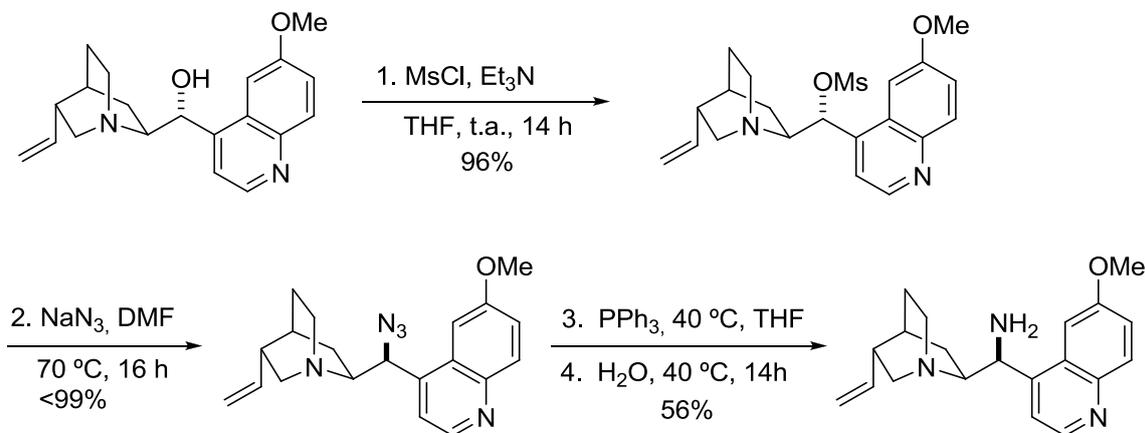
- **Protección de los α -aminoácidos como carbamatos**

Los aminoácidos *N*-(9-fluorenilmetiloxycarbonil)-*L*-valina (*N*-Fmoc-*L*-valina) y *N*-*tert*-butoxicarbonil-*L*-*tert*-leucina (*N*-Boc-*L*-*t*-Leu) se adquirieron de la casa comercial Fluka. Para la *N* protección de la *L*-*tert*-leucina con diferentes carbamatos se siguió un procedimiento adaptado del descrito por el grupo de Bain³¹⁴:

A una disolución de *L*-*tert*-leucina (1 equiv., 10 mmol, 1.31 g) en una disolución acuosa saturada al 10% de Na₂CO₃ (25 mL) y dioxano (10 mL) se añadió lentamente el correspondiente cloroformiato (1 equiv., 10 mmol) disuelto en dioxano (30 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluyó con H₂O (100 mL) y se extrajo con Et₂O (2 x 50 mL). La fase acuosa se enfrió a 0 °C y se acidificó con HCl concentrado y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). El combinado de fases orgánicas se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida, proporcionando la *L*-*tert*-leucina *N*-protegida.

³¹⁴ Procedimiento adaptado de: J. D. Bain, D. A. Wacker, E. E. Kuo, A. R. Chamberlin, *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 2389–2400.

• Síntesis de 9-epi-9-amino-9-deoxiquinina y deoxiquinidina



(En el esquema se describe la síntesis a partir de la quinina.)

1ª Etapa³¹⁵: Sobre una mezcla de la correspondiente *Cinchona* (1 equiv., 100 mmol) y trietilamina destilada (3.6 equiv., 360 mmol, 50 mL) en THF y 0 °C, se adicionó lentamente cloruro de metanosulfonilo (1.8 equiv., 180 mmol, 13.9 mL). La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente 15 horas. Transcurrido ese tiempo, se vertió H₂O (40 mL) y se eliminó el disolvente a presión reducida. El sólido obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ (60 mL) y se lavó sucesivamente con H₂O (40 mL) y una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 40 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose la correspondiente *Cinchona* mesilada con rendimiento cuantitativo (>96%) que se empleó directamente en la siguiente etapa.

2ª Etapa³¹⁶: Sobre una mezcla de la correspondiente *Cinchona* mesilada (1 equiv., 50 mmol) en DMF (150 mL) y a 0 °C, se añadió poco a poco acida sódica (2 equiv., 100 mmol, 6.5 g) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 horas. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió sucesivamente H₂O (100 mL) y EtOAc (200 mL). La fase orgánica se separó y se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada NaCl (5 x 60 mL), se secó sobre MgSO₄

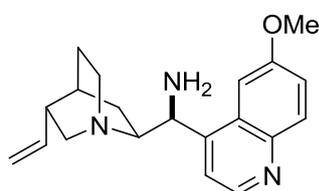
³¹⁵ Procedimiento adaptado de: M. Zielińska-Blajet, M. Kucharska, J. Skarzewski, *Synthesis*, **2006**, 7, 1176–1182.

³¹⁶ Procedimiento adaptado de: U. Sundermeier, C. Döbler, G. M. Mehlretter, W. Baumann, M. Beller, *Chirality*, **2003**, 15, 127–134.

y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar la correspondiente azida con un rendimiento cuantitativo (>99%) que se empleó directamente en la siguiente etapa.

3ª y 4ª Etapa³¹⁶: Sobre una disolución de la correspondiente azida (1 equiv., 50 mmol) en THF anhidro (50 mL), se añadió trifenilfosfina (1 equiv., 50 mmol, 13.1 g) y la mezcla se mantuvo en agitación a 40 °C hasta que cesó la emisión de gases (aproximadamente 5 horas). A continuación, se añadió H₂O (8 mL) y se dejó agitando a la misma temperatura durante 16 horas. Transcurrido ese tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ (250 mL) y HCl 2.0 M (250 mL). La fase acuosa se lavó varias veces con CH₂Cl₂ (3 x 100 mL), se enfrió a 0 °C, se basificó con NaOH al 40% hasta obtener pH>10 y se extrajo con Et₂O (3 x 300 mL). El combinado de las fases orgánicas se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 300 mL), se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar la correspondiente 9-epi-9-amino-9-desoxicinchona.

9-epi-9-amino-9-deoxiquinina³¹⁷

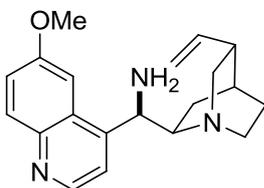


La **9-epi-9-amino-9-deoxiquinina** fue preparada siguiendo el procedimiento general empleando la quinina. Rendimiento:

9.06 g (56%). Aceite viscoso marrón. $[\alpha]_D^{25} = +80$ (c=1.1, CHCl₃).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.36–8.05 (m, 4H), 5.79 (m, 1H), 4.97 (m, 2H), 4.57 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.02–3.34 (m, 3H), 2.77 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.08 (s, 2H), 1.26–1.63 (m, 4H), 0.80 (m, 1H).

³¹⁷ Los datos espectroscópicos coincidieron con los descritos en la bibliografía: a) H. Brunner, J. Büegler, B. Nuber, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 1699–1702; b) W. He, P. Liu, B. L. Zhang, X. L. Sun, S. Y. Zhang, *Appl. Organometal. Chem.* **2006**, *20*, 328–334.

9-epi-9-amino-9-deoxiquinidina^{317b,318}

La amina **9-epi-9-amino-9-deoxiquinidina** fue preparada siguiendo el procedimiento general empleando la quinidina. Rendimiento: 8.25 g (51%). Aceite viscoso marrón. $[\alpha]_D^{22} = +69$ ($c = 2.5$, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.75 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.64–8.14 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 5.79–5.87 (m, 1H), 5.09 (m, 2H), 4.67 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.79–3.01 (m, 5H), 2.28 (m, 1H), 2.16 (s, 2H), 1.46–1.56 (m, 3H), 1.14–1.32 (m, 1H), 0.78–0.96 (m, 1H).

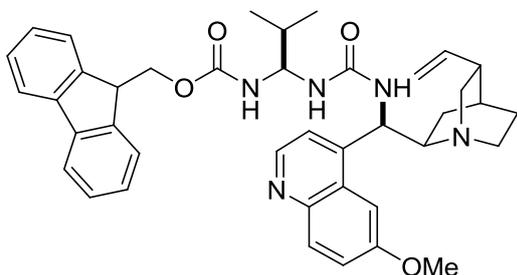
- **Obtención de los isocianatos y acoplamiento con la amina quiral**³¹⁹

Sobre una disolución del correspondiente α -aminoácido *N*-protegido (1 equiv., 5 mmol) en THF (20 mL) a -20 °C, se adicionaron lentamente cloroformiato de isobutilo (1 equiv., 5 mmol, 0.65 mL) y *N*-metilmorfolina (1 equiv., 5 mmol, 0.6 mL). La reacción se agitó durante 20 min, y transcurrido ese tiempo se añadió azida sódica (1.5 equiv., 7.5 mmol, 0.48 g en 5 mL de H_2O). Después de 30 min a la misma temperatura, la fase orgánica se separó, se eliminó el disolvente a presión reducida, el residuo se diluyó en CH_2Cl_2 (30 mL) y se lavó con H_2O (10 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar un aceite amarillo, que se volvió a disolver en CH_2Cl_2 seco (10 mL) y se calentó a 40 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La transposición de Curtius se monitorizó mediante espectroscopía de IR, y una vez finalizada la formación del isocianato (1–2 horas) se añadió la amina quiral correspondiente (0.7 equiv., 3.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Transcurrido el tiempo indicado, se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice básica (hexano: EtOAc, 50:50).

³¹⁸ Los datos espectroscópicos coincidieron con los descritos en la bibliografía: H. Brunner, P. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2119–2133.

³¹⁹ a) V. V. Sureshbabu, K. Ananda, G. -R. Vasanthakumar, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 4328–4331. Transposición de Curtius adaptado de: b) V. V. Sureshbabu, B. S. Patil, R. Venkataramanarao, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7703.

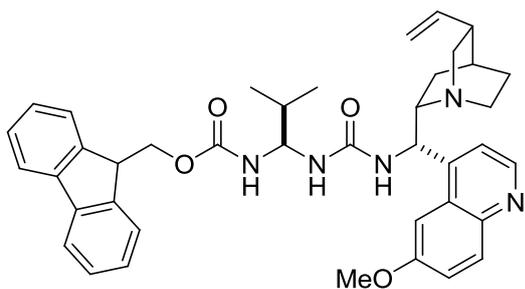
Catalizador 62



El catalizador **62** fue preparado siguiendo el procedimiento general a partir de *N*-Fmoc-L-valina y 9-epi-9-amino-9-deoxiquinidina. Rendimiento: 2.41 g (73%). Sólido blanco. $[\alpha]_D^{25} = +104.8$ ($c = 0.86$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J =$

9.2 Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.46–7.38 (m, 4H), 7.35–7.30 (m, 3H), 6.47–6.26 (bs, 1H), 6.00–5.81 (m, 1H), 5.68–5.49 (m, 2H), 5.10 (d, $J = 11.8$ Hz, 3H), 4.67–4.54 (m, 1H), 4.53–4.42 (m, 1H), 4.38–4.27 (m, 1H), 4.22 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.94–2.83 (m, 6H), 2.31–2.18 (m, 1H), 1.64 (s, 1H), 1.64–1.42 (m, 2H), 1.36–1.22 (m, 1H), 0.98–0.89 (m, 2H), 1.87–0.77 (m, 5H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 157.7, 155.9, 147.6, 144.8, 143.9, 143.8, 141.3, 141.3, 140.4, 131.7, 127.7, 127.1, 125.1, 125.0, 121.9, 120.0, 114.7, 101.5, 66.8, 65.4, 55.5, 49.2, 47.2, 47.0, 39.2, 32.0, 27.4, 26.6, 25.3, 18.7, 18.6. UPLC (DAD-QTOF $[\text{M}+\text{H}]^+$) Masa exacta calc. para $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{N}_5\text{O}_4$: 660.3550; encontrada: 660.3559.

Catalizador 63

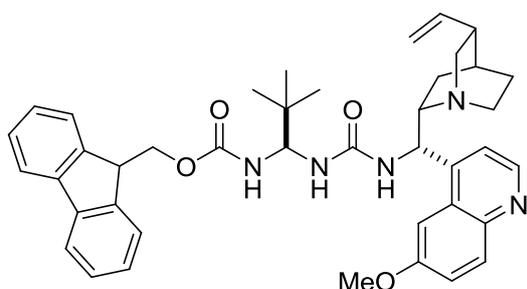


El catalizador **63** fue preparado siguiendo el procedimiento general a partir de *N*-Fmoc-L-valina y 9-epi-9-amino-9-deoxiquinina. Rendimiento: 2.51 g (76%). Sólido blanco. $[\alpha]_D^{25} = -35.8$ ($c = 1.1$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J =$

9.2 Hz, 1H), 7.86–7.69 (m, 3H), 7.79–7.73 (m, 2H), 7.49–7.20 (m, 7H), 6.47–6.28 (bs, 1H), 5.79–5.68 (m, 2H), 5.65–5.46 (bs, 1H), 5.40–5.19 (m, 1H), 5.03–4.95 (m, 2H), 4.80–4.57 (m, 1H), 4.48–4.26 (m, 2H), 4.19–4.15 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.28–3.20 (m, 2H), 3.17–3.02 (m, 1H), 2.75–2.70 (m, 2H), 2.60–2.54 (m, 1H), 2.38–2.22 (m, 1H), 1.66–1.58 (m, 3H), 1.53–1.35 (m, 1H), 0.87 (s, 7H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 157.8, 157.4, 156.1, 147.5, 145.7,

144.7, 143.9, 143.7, 141.2, 131.6, 128.4, 127.7, 127.0, 125.0, 121.5, 119.9, 114.6, 102.0, 66.7, 65.1, 60.1, 55.8, 55.6, 47.1, 40.9, 39.4, 31.9, 27.7, 27.4, 26.1, 18.7, 18.5. UPLC (DAD-QTOF [M+H]⁺) Masa exacta calc. para C₄₀H₄₆N₅O₄: 660.3550; encontrada: 660.3557.

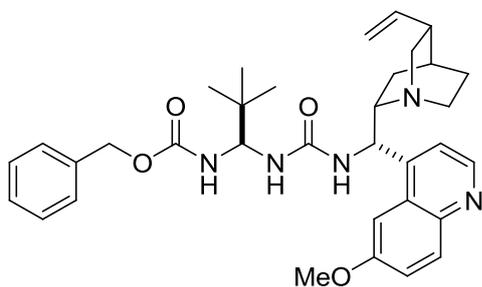
Catalizador 64a



El catalizador **64a** fue preparado siguiendo el procedimiento general a partir de *N*-Fmoc-*L*-*terc*-leucina y 9-epi-9-amino-9-deoxiquinina. Rendimiento: 2.39 g (71%). Sólido blanco. $[\alpha]_D^{25} = -16.2$ (c= 1, CH₂Cl₂). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (d, *J*= 4.4 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*= 9.2

Hz, 1H), 7.83–7.72 (m, 3H), 7.62–7.55 (m, 2H), 7.47–7.31 (m, 7H), 6.41–6.26 (bs, 1H), 5.84–5.69 (m, 1H), 5.40–5.25 (m, 1H), 5.09–5.05 (bs, 1H), 5.07–4.95 (m, 3H), 4.47–4.41 (m, 1H), 4.35–4.30 (m, 1H), 4.26–4.11 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.32–3.24 (m, 2H), 3.17–3.02 (m, 1H), 2.81–2.69 (m, 2H), 2.36–2.25 (m, 1H), 1.66–1.57 (m, 3H), 1.48–1.38 (m, 1H), 0.92 (s, 10H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 158.2, 157.8, 156.8, 147.9, 146.3, 145.1, 144.3, 144.1, 141.8, 141.7, 132.00, 128.9, 128.1, 127.5, 125.5, 122.0, 120.4, 114.9, 102.5, 67.4, 67.1, 60.8, 56.8, 56.3, 56.0, 47.6, 41.4, 39.9, 35.8, 28.3, 27.9, 26.5, 25.8. UPLC (DAD-QTOF [M+H]⁺) Masa exacta calc. para C₄₁H₄₇N₅O₄: 674.3726; encontrada: 674.3726.

Catalizador 64b

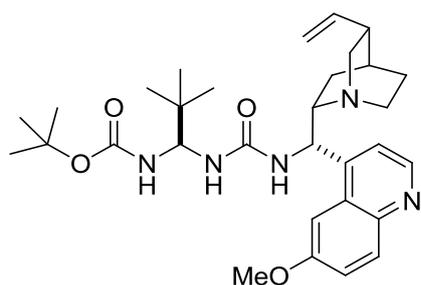


El catalizador **64b** fue preparado siguiendo el procedimiento general a partir de *N*-Cbz-*L*-*terc*-leucina y 9-epi-9-amino-9-deoxiquinina. Rendimiento: 2.11 g (72%). Sólido blanco. $[\alpha]_D^{25} = -29.8$ (c= 1, CH₂Cl₂). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (d, *J*= 4.3 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*= 9.2 Hz, 1H), 7.74

(d, *J*= 2.6 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*= 2.7 Hz, 1H), 7.36 (d, *J*= 7.0 Hz, 5H), 7.22 (d, *J*= 4.4 Hz, 1H), 6.48–6.35 (bs, 1H), 5.84–5.73 (m, 1H), 5.32–5.29 (m, 1H), 5.20 (d, *J*= 9.4 Hz, 1H), 5.08–5.05 (m, 2H), 5.04–4.95 (m, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.30–3.23 (m, 2H), 3.12–2.99 (m, 1H), 2.80–2.70

(m, 2H), 2.34–2.27 (s, 1H), 1.68–1.64 (m, 2H), 1.62–1.56 (m, 1H), 1.45–1.38 (m, 1H), 0.82 (s, 10H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 158.2, 157.8, 156.8, 148.0, 146.5, 145.1, 141.9, 136.6, 132.6, 132.0, 129.0, 128.7, 128.6, 122.0, 119.6, 114.8, 102.5, 67.4, 67.5, 60.8, 57.0 56.4, 56.1, 41.4, 40.0, 35.8, 28.4, 27.9, 26.5, 25.7. UPLC (DAD-QTOF $[\text{M}+\text{H}]^+$) Masa exacta calc. para $\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{N}_5\text{O}_4$: 586.3399; encontrada: 586.3393.

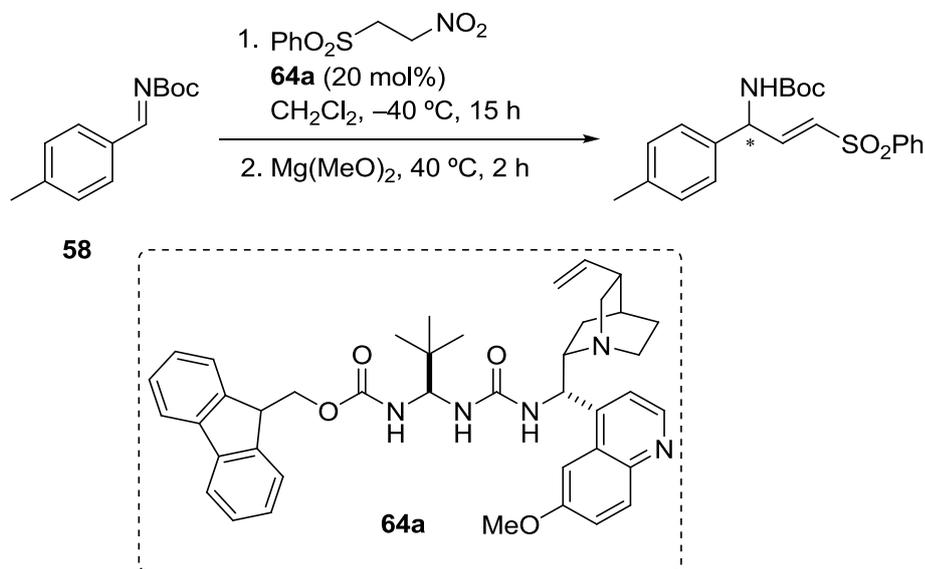
Catalizador **64c**



El catalizador **64c** fue preparado siguiendo el procedimiento general a partir de *N*-Boc-*L*-*terc*-leucina y 9-*epi*-9-amino-9-deoxiquinina. Rendimiento: 2.15 g (78%). Sólido blanco. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -26.7$ ($c = 1$, CH_2Cl_2). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 3.5$, 8.4 Hz, 2H), 6.62–6.43 (bs, 1H), 5.86–5.74 (m, 1H), 5.46–5.33 (m, 1H), 5.07–5.07 (m, 1H), 5.04–4.95 (m, 2H), 4.93–4.90 (m, 2H), 4.87–4.79 (bs, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.38–3.21 (m, 2H), 3.18–3.08 (m, 1H), 2.89–2.69 (m, 2H), 2.37–2.28 (m, 1H), 1.69–1.66 (m, 1H), 1.66–1.57 (m, 2H), 1.42 (s, 10H), 0.91 (s, 10H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 157.8, 157.5, 156.0, 147.5, 146.2, 144.8, 141.6, 131.5, 128.7, 121.7, 119.1, 114.4, 102.1, 80.1, 66.2, 60.5, 56.0, 55.7, 41.1, 39.7, 35.3, 28.3, 28.0, 27.6, 26.2, 25.4. UPLC (DAD-QTOF $[\text{M}+\text{H}]^+$) Masa exacta calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{N}_5\text{O}_4$: 552.3550; encontrada: 552.3559.

5.3.4. Reacción de aza-Henry enantioselectiva

5.3.4.1. Adición organocatalítica de la 2-nitroetil sulfona **4a** a la imina **58** catalizada por **64a**

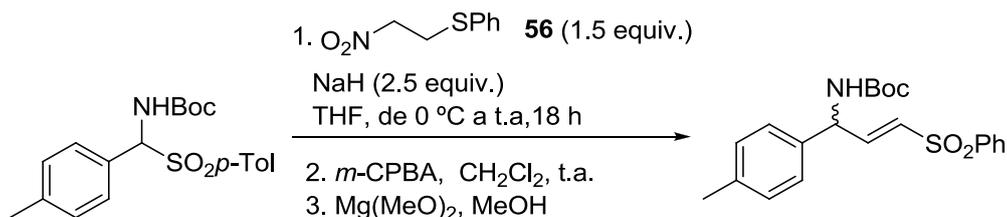


Sobre una disolución de la imina **58** (1 equiv., 0.5 mmol, 0.109 g) y el catalizador **64a** (0.2 equiv., 0.1 mmol, 0.067 g) en CH_2Cl_2 anhidro (1.5 mL), se adicionó la 2-nitroetil sulfona **4a** (1.5 equiv., 0.75 mmol, 0.16 g) a $-40\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 18 horas, se trató con HCl 0.1 M (2 mL) y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). El combinado de fases orgánicas se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido, se disolvió en MeOH (20 mL) y se adicionó metóxido de magnesio (2.0 equiv., 0.5 mmol, 0.043 g). Tras agitar la mezcla de reacción a $40\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 horas, se trató con HCl 0.1 M (2 mL) y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). La combinación de fases orgánicas se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el aducto **53c** que se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (hexano:EtOAc, 90:10–80:20). Rendimiento: 0.081 g (42%). Sólido amarillo. P.f.= $120\text{--}123\text{ }^\circ\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -64.2$ ($c = 0.05$, CH_2Cl_2). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.65–7.49 (m, 2H), 7.20–7.05 (m, 5H), 6.49 (dd, $J = 15.0, 1.7$ Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.86 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.38 (s, 9H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 154.8, 145.8, 140.5,

138.7, 135.2, 133.6, 131.2, 130.1, 129.5, 127.9, 127.3, 80.6, 55.1, 28.4, 21.3. HPLC quiral (columna Chiralpak AD-H; hexano:*i*PrOH 90:10; 0.50 mL/min, 210 nm) t_R (mayor.)= 49.9 min, t_R (minor)= 65.7 min. 82% ee.

5.3.4.2. Determinación del exceso enantiomérico

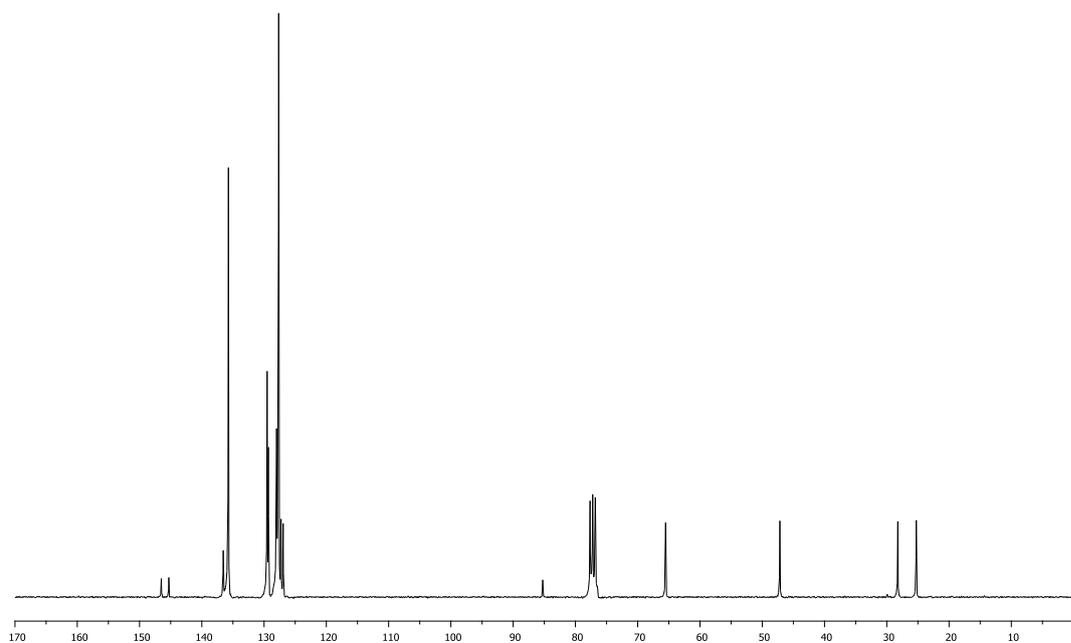
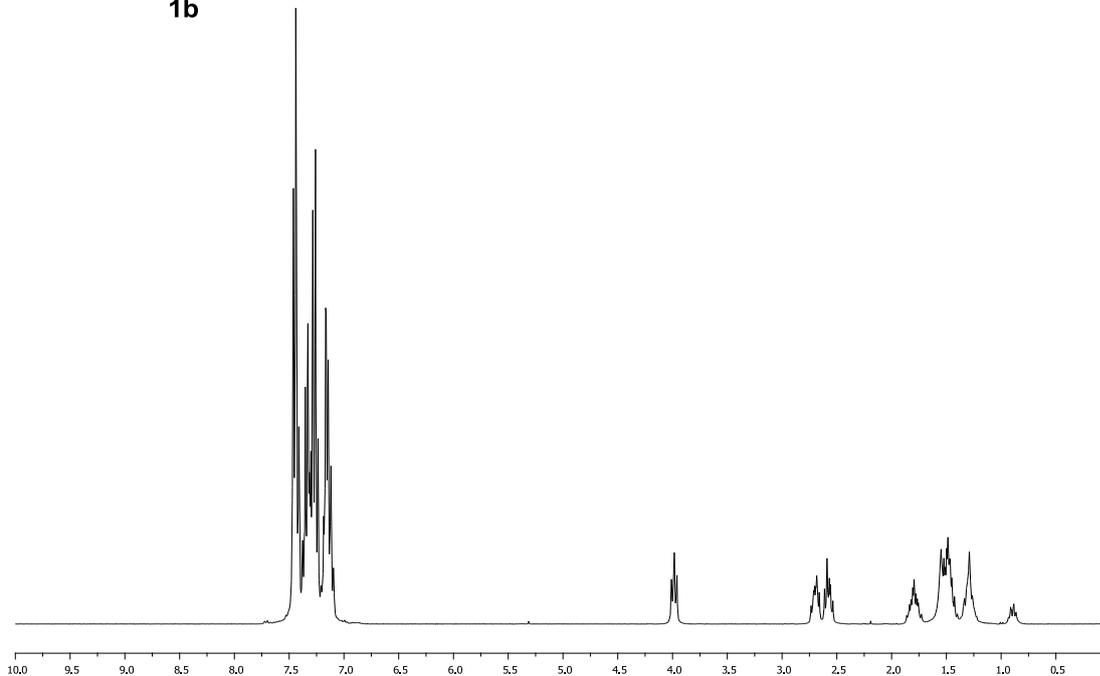
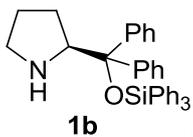
Para la preparación de los aductos racémicos, se siguió el siguiente procedimiento:

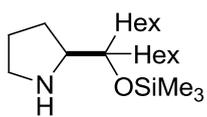


1ª y 2ª Etapa: A una suspensión de hidruro sódico (60% dispersión en aceite mineral, 2.5 equiv., 2.5 mmol, 0.1 g) en THF (4 mL) a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionó el 2-nitroetil sulfano **56** (1.5 equiv., 1.5 mmol, 0.27 g). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 minutos y posteriormente se adicionó una disolución de la *N*-Boc-amino sulfona **54c** (1.0 equiv., 1.0 mmol, 0.37 g) en THF (4 mL) a la misma temperatura. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Transcurrido el tiempo indicado, se trató con una disolución saturada de NH₄Cl (10 mL) y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ (10 mL), se lavó con una disolución saturada NaCl (2 x 5 mL), se secó con MgSO₄, se filtró y el disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. El crudo obtenido, se disolvió en CH₂Cl₂ (12 mL/mmol), se adicionó ácido *meta*-cloroperbenzoico (2.0 equiv.) en porciones y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas. Transcurrido este tiempo, se adicionó una disolución de Na₂SO₃ al 10% (10 mL) a 0 °C y la disolución resultante se agitó durante 15 min. Se separó la fase orgánica, se lavó consecutivamente con disoluciones saturadas de NaHCO₃ (10 mL) y de NaCl (10 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir las sulfona correspondiente que fue empleada en la siguiente etapa sin purificación previa.

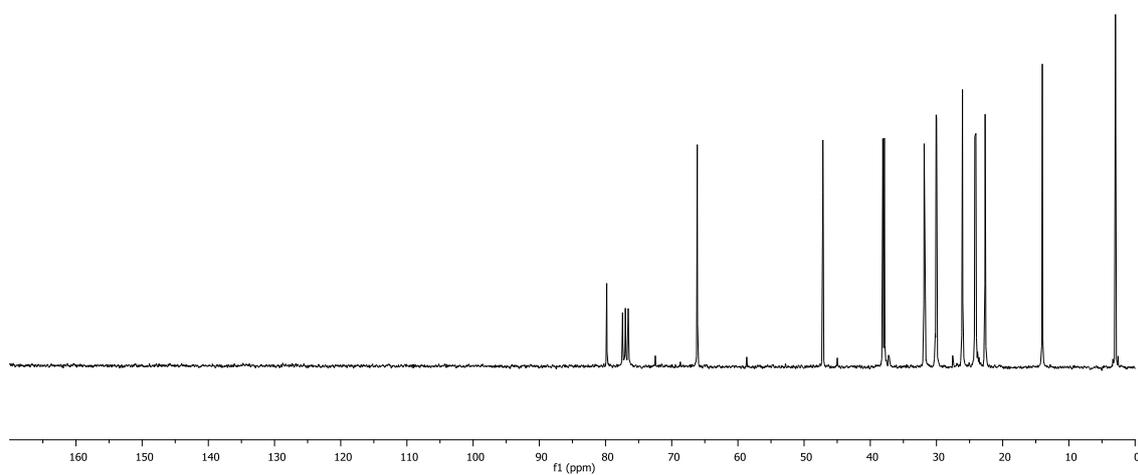
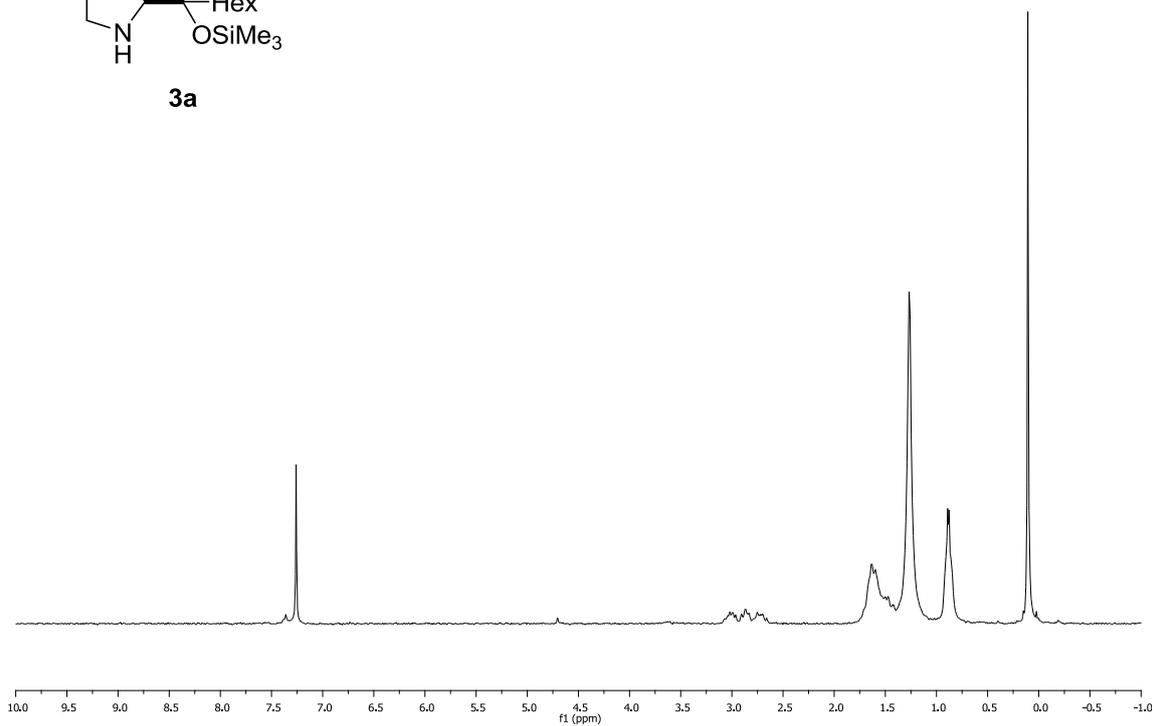
3ª Etapa: La eliminación del ácido nitroso en la sulfona obtenida, se efectuó en las condiciones de reacción descritas en la versión asimétrica en el apartado anterior (5.3.4.1, pág.263).

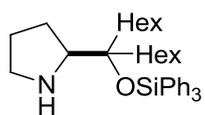
5.4. Espectros de ^1H y ^{13}C



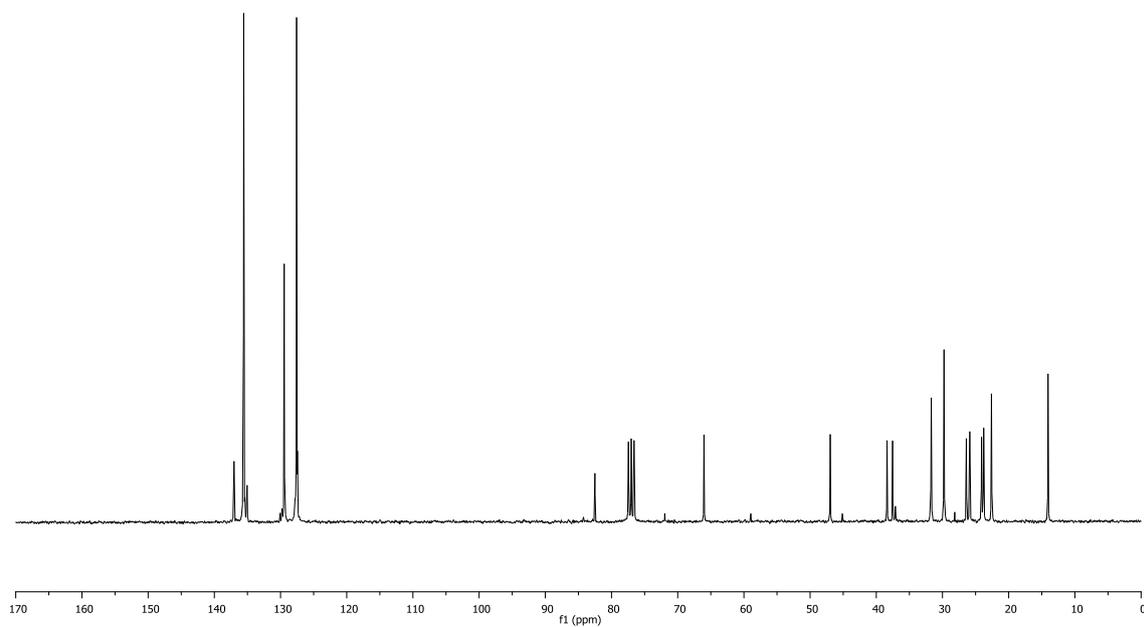
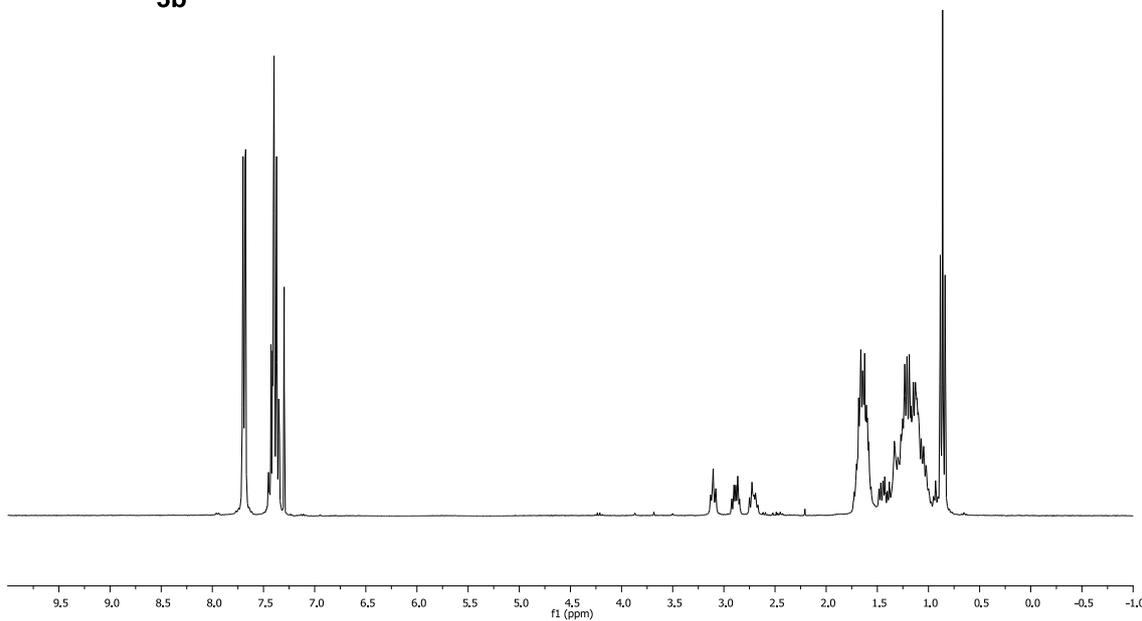


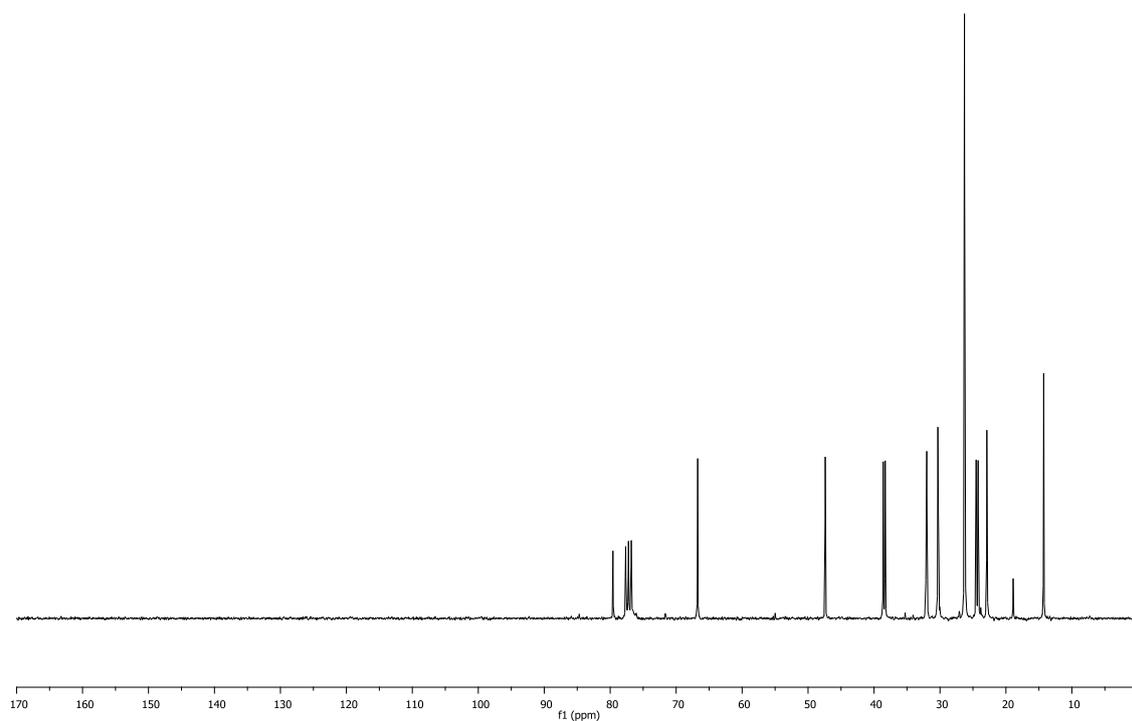
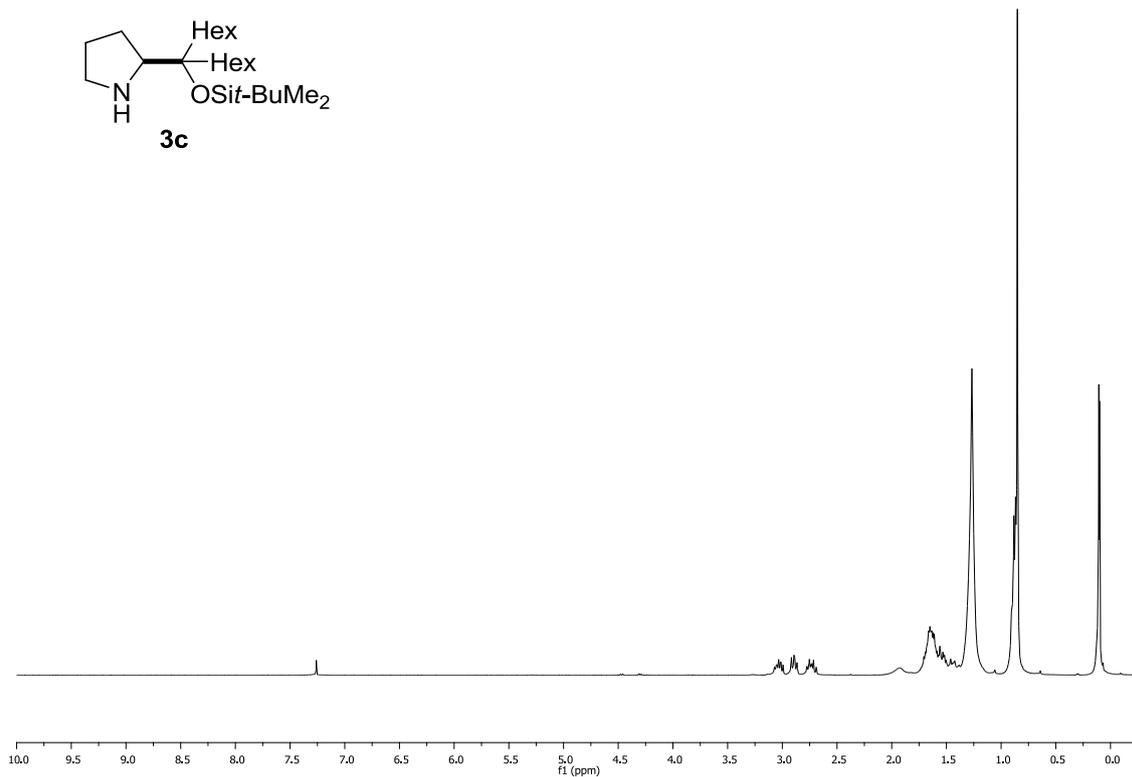
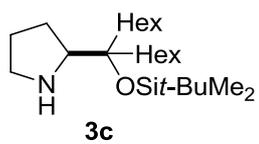
3a

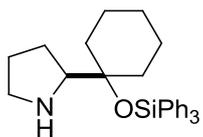




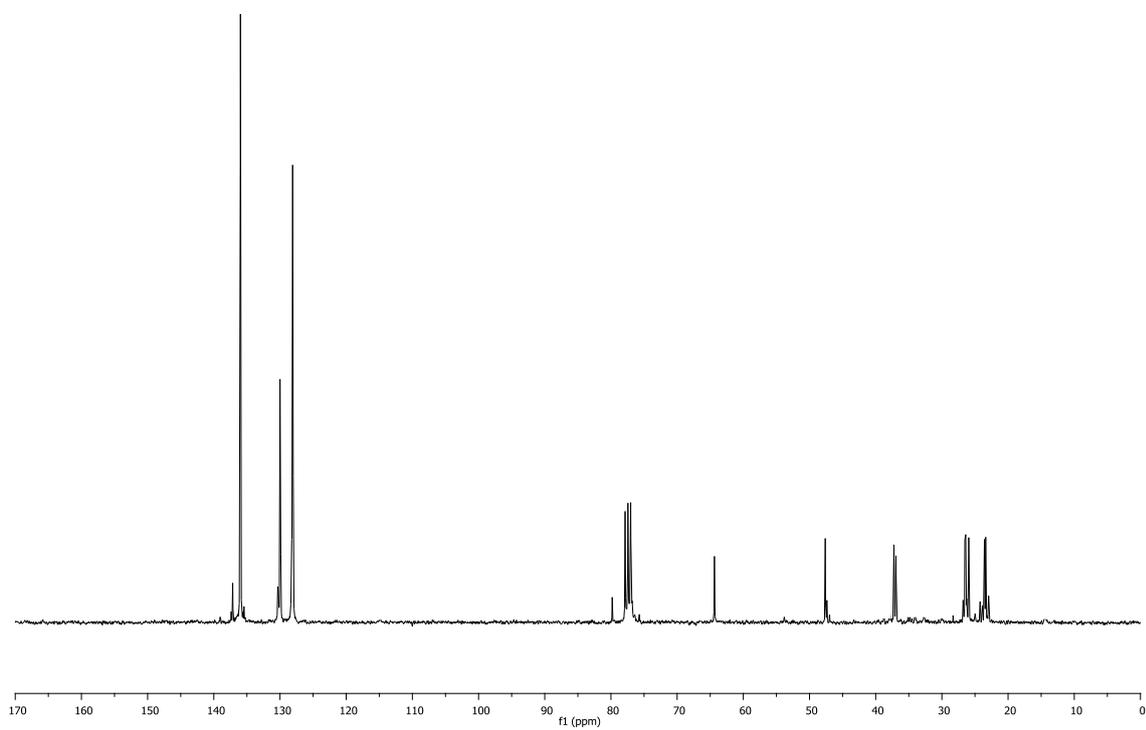
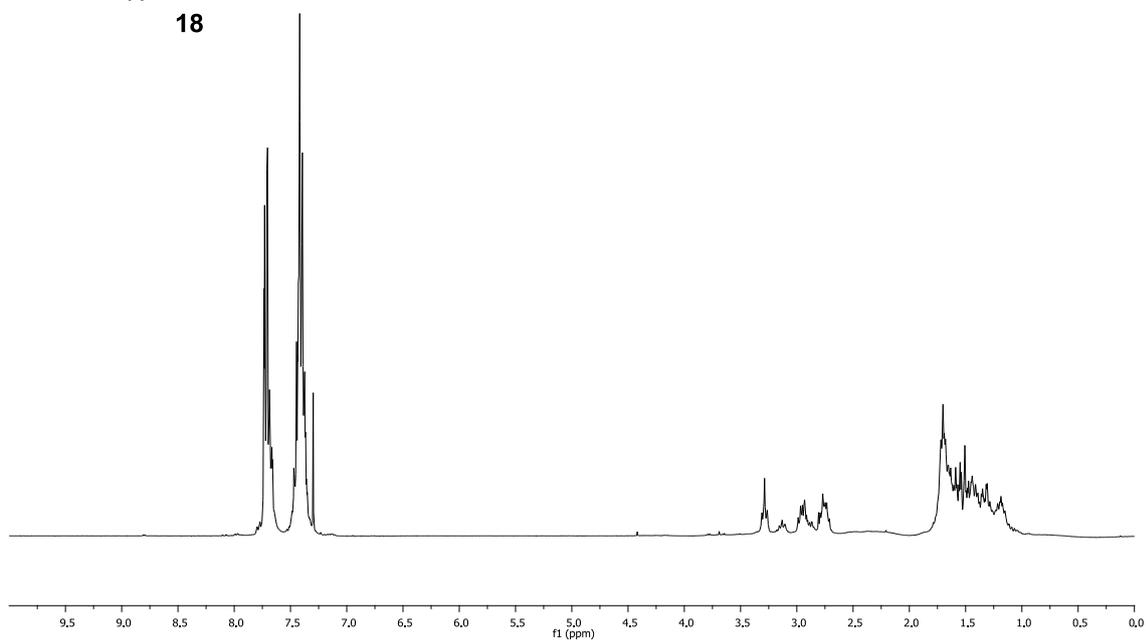
3b

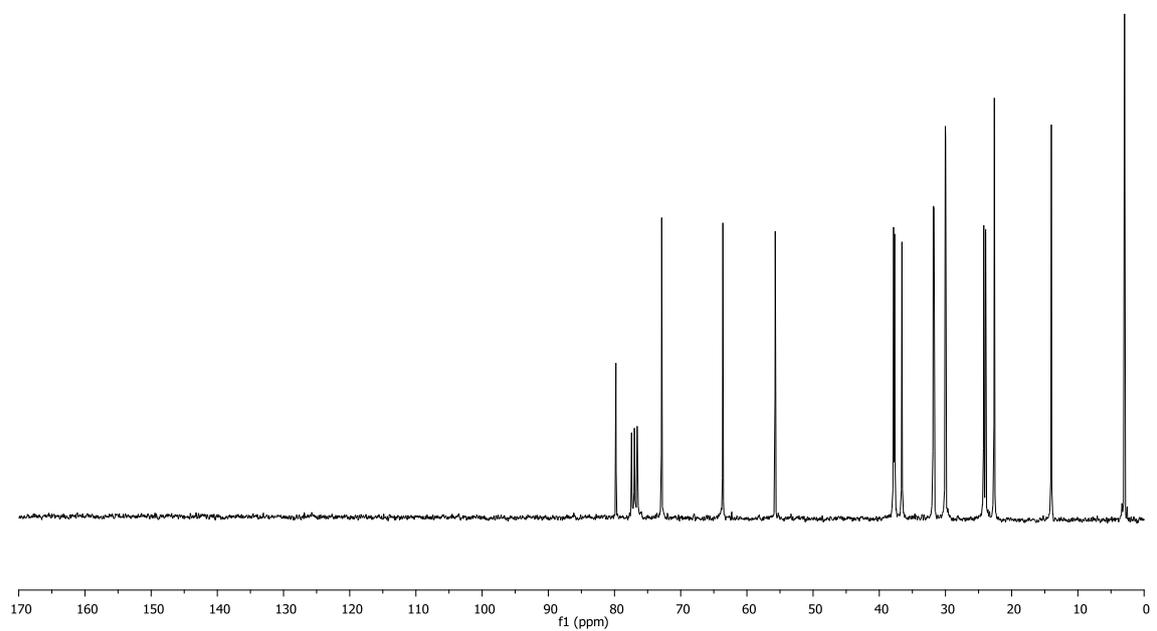
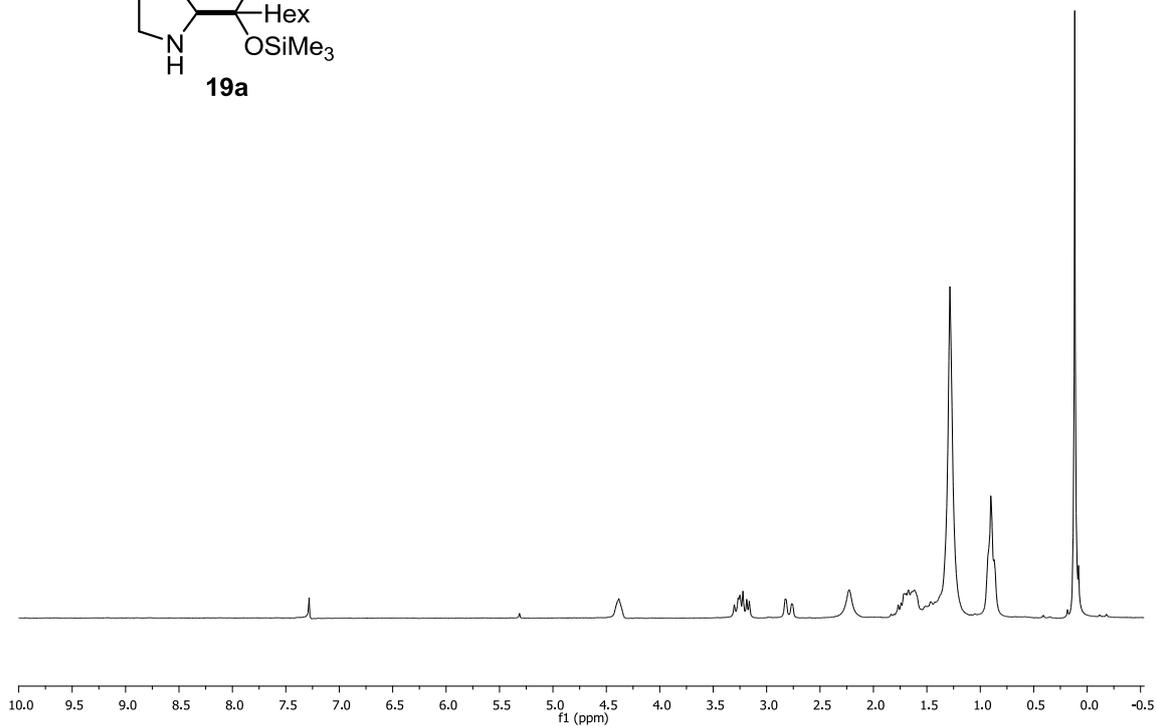
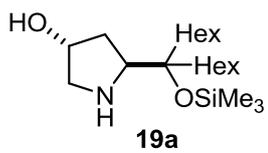


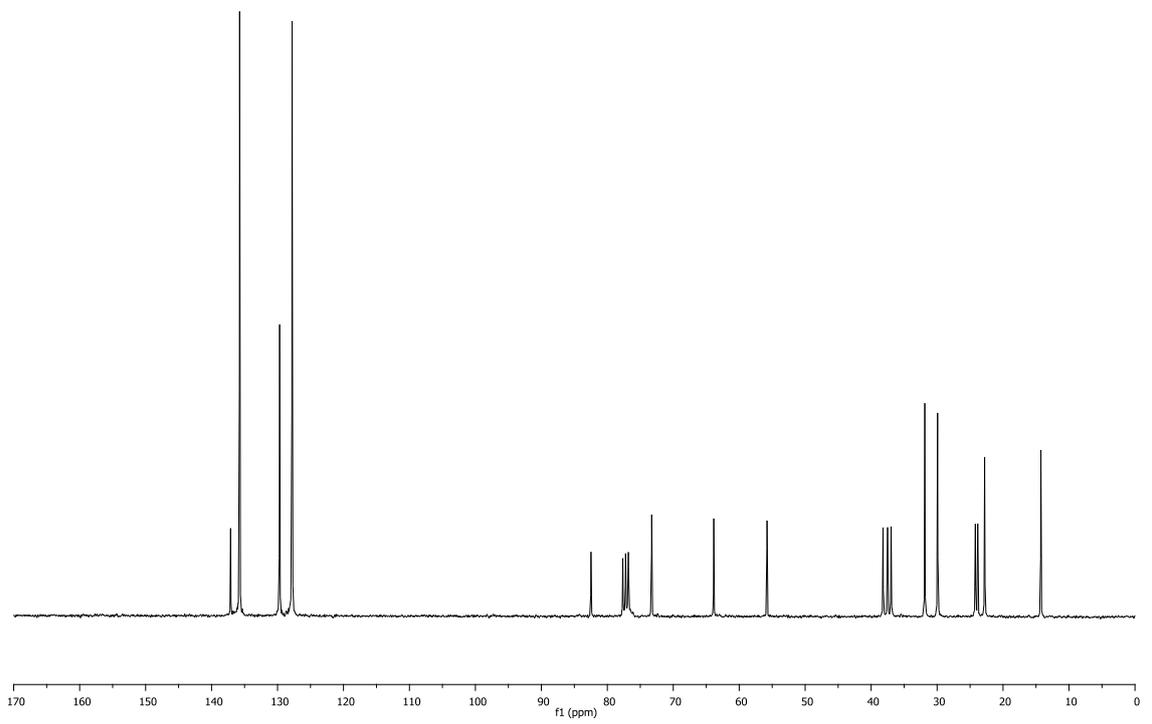
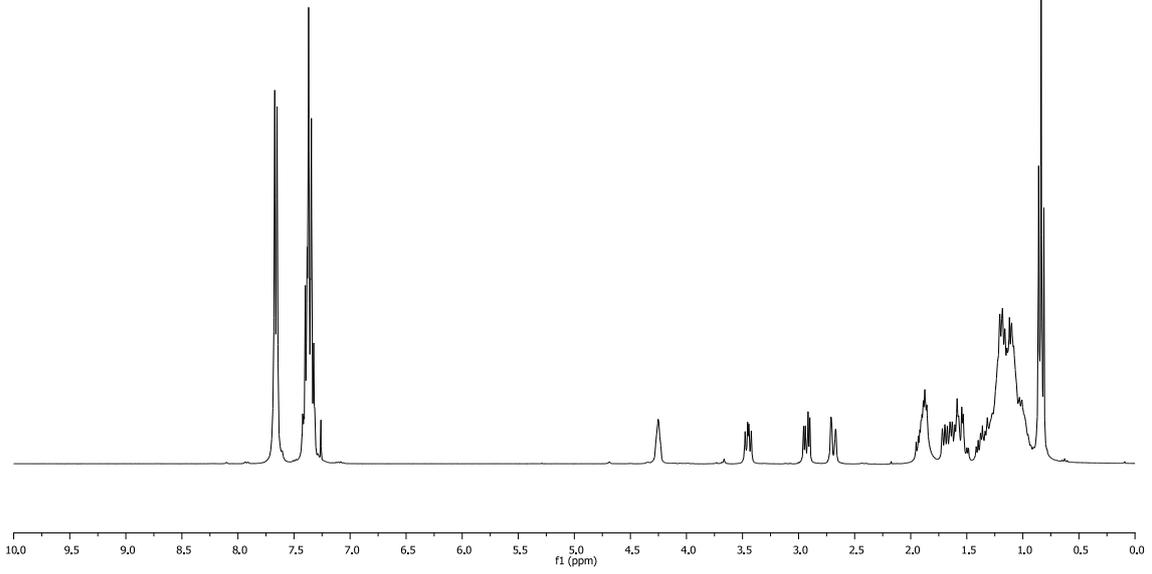
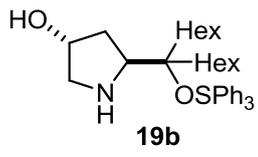


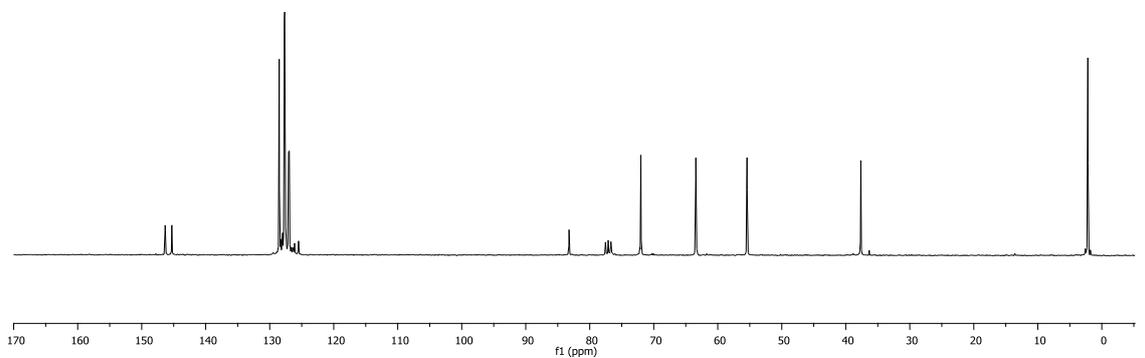
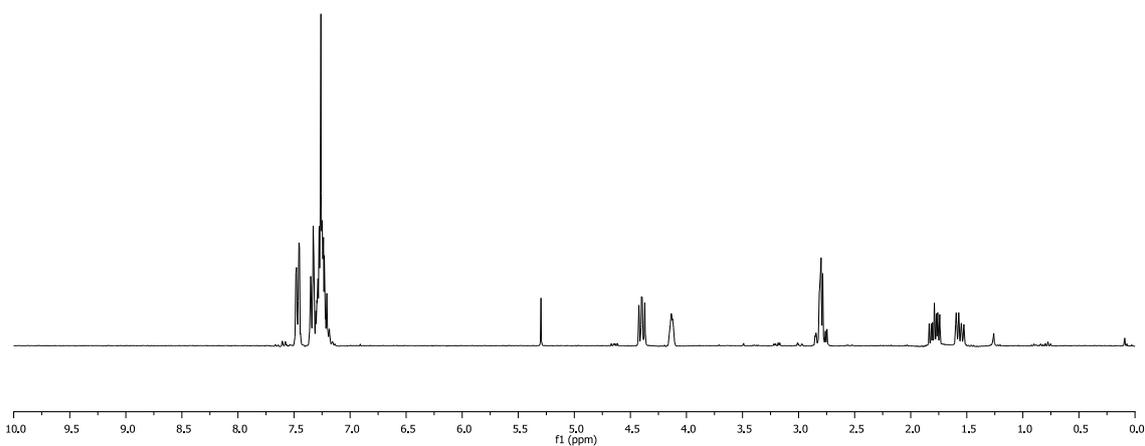
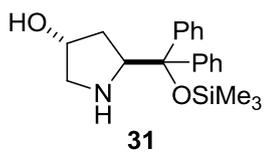


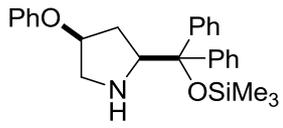
18



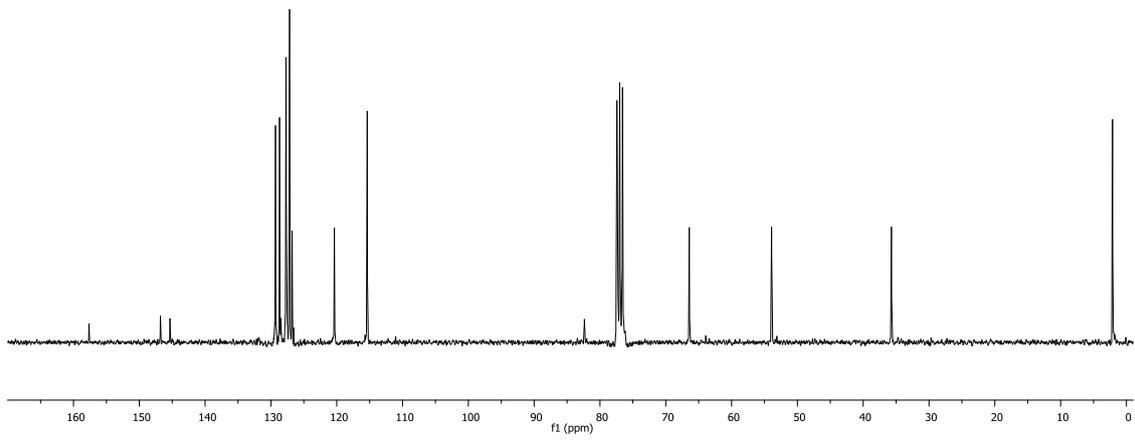
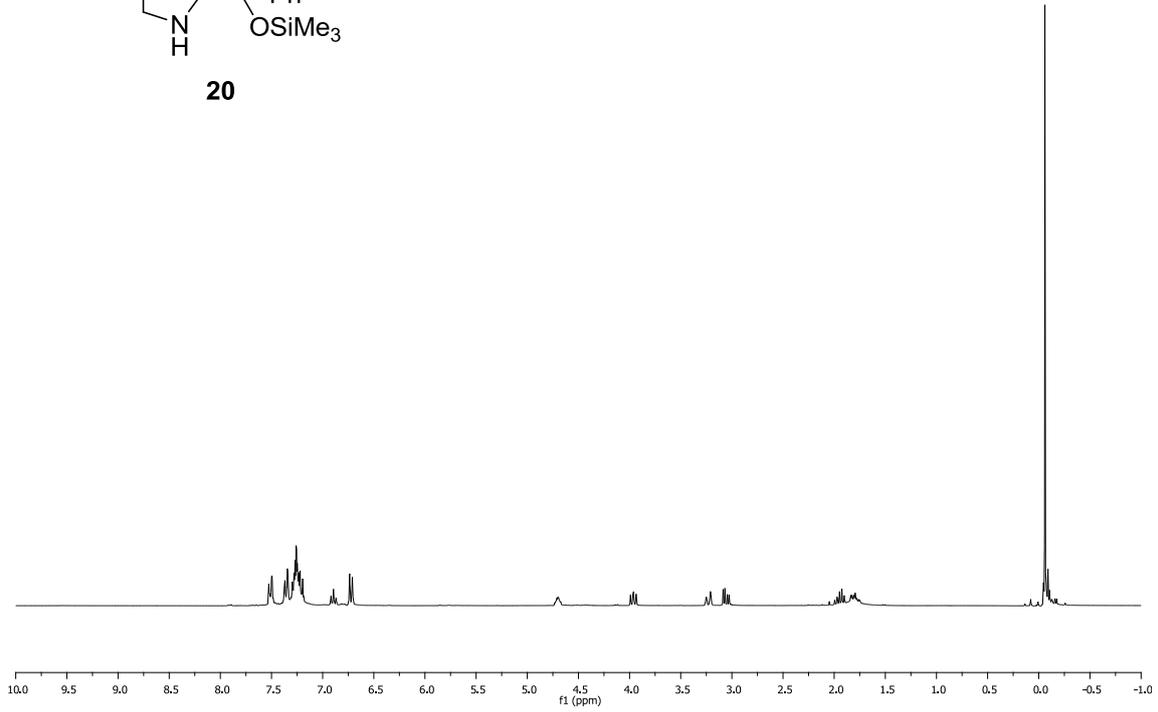


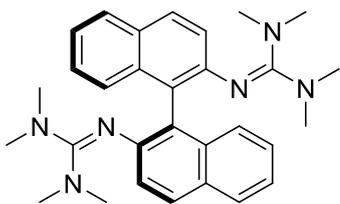




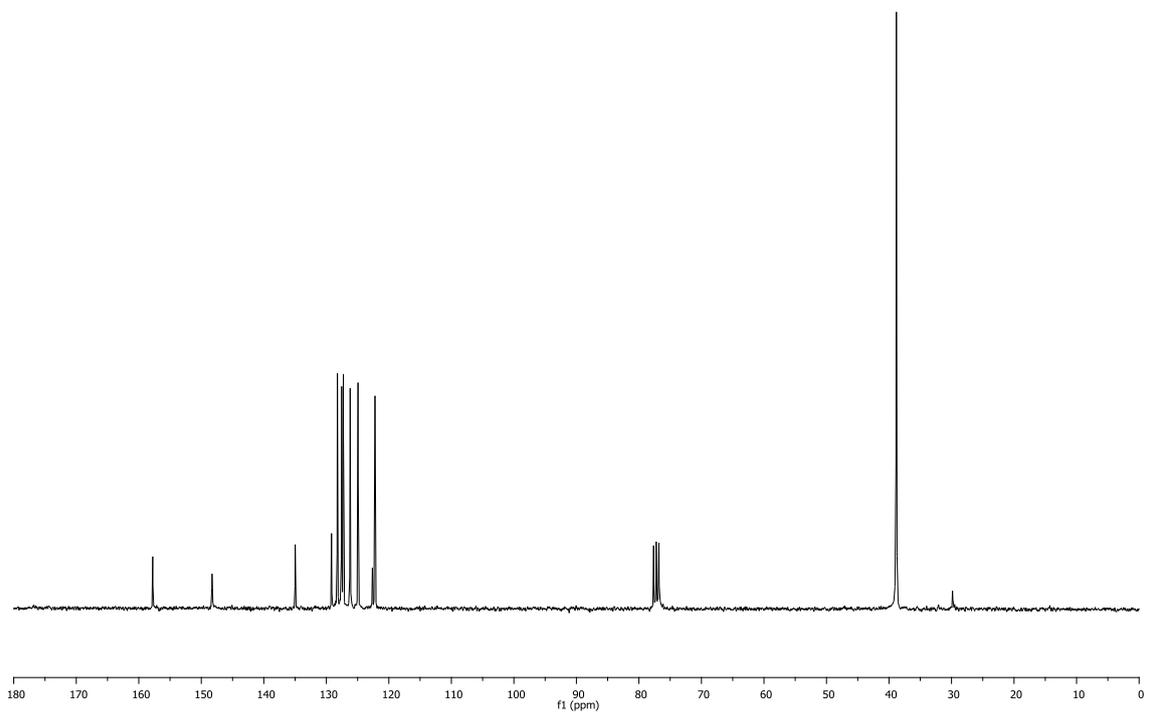
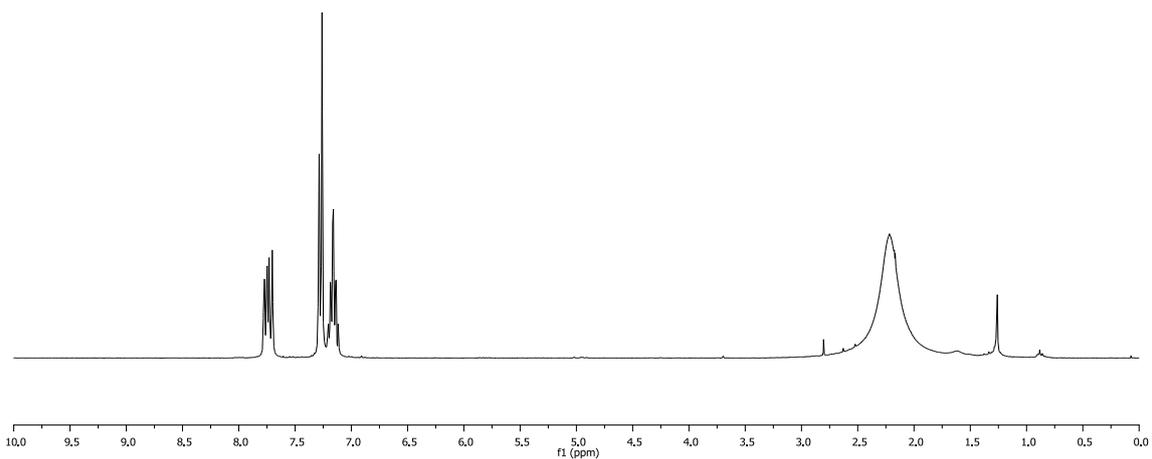


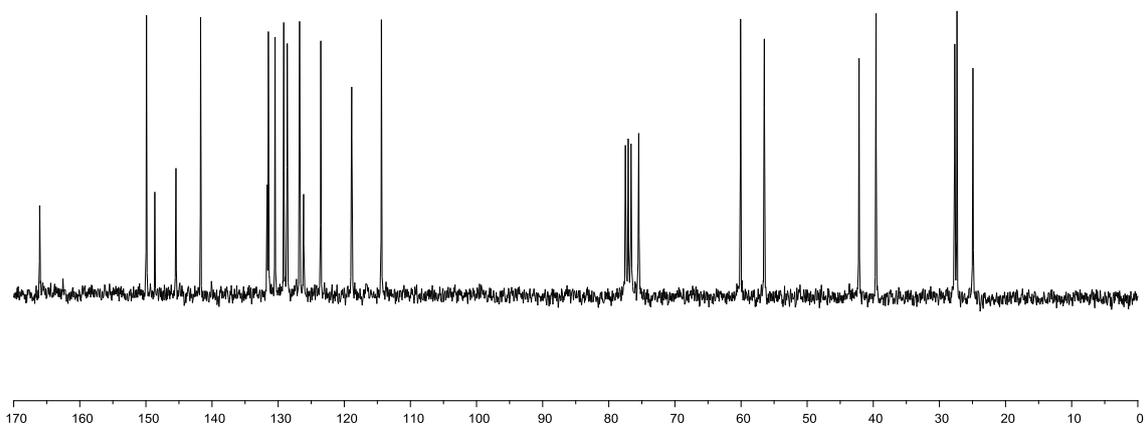
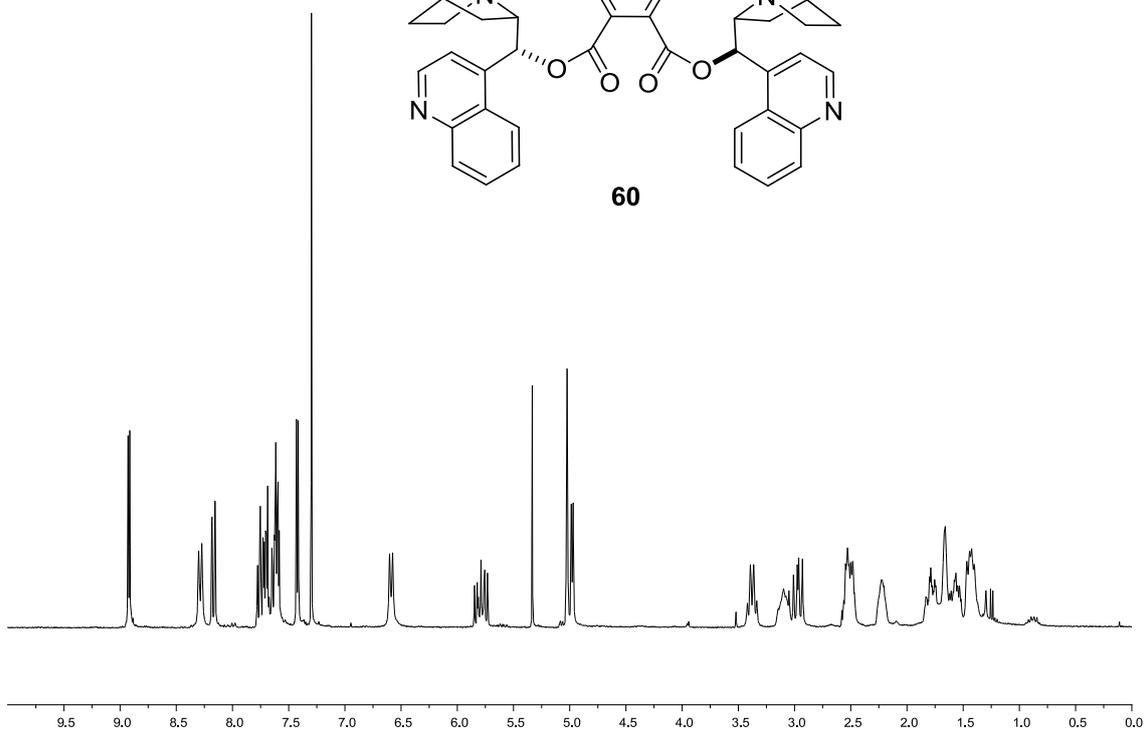
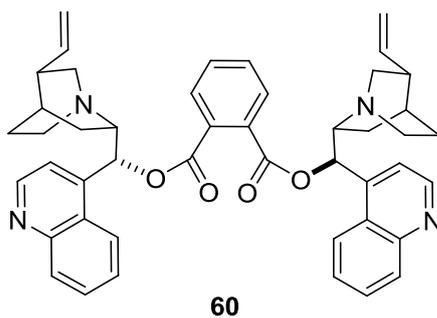
20

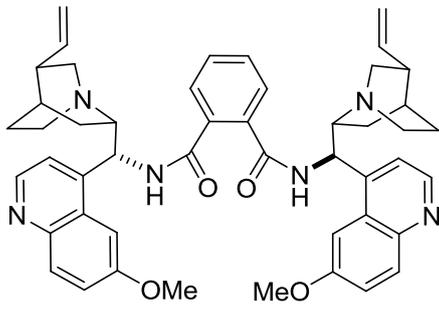




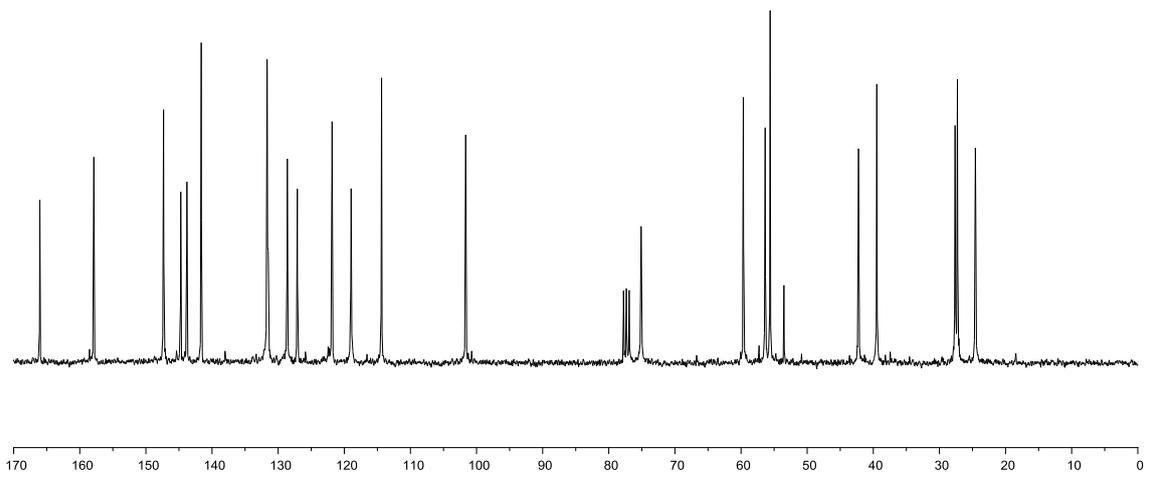
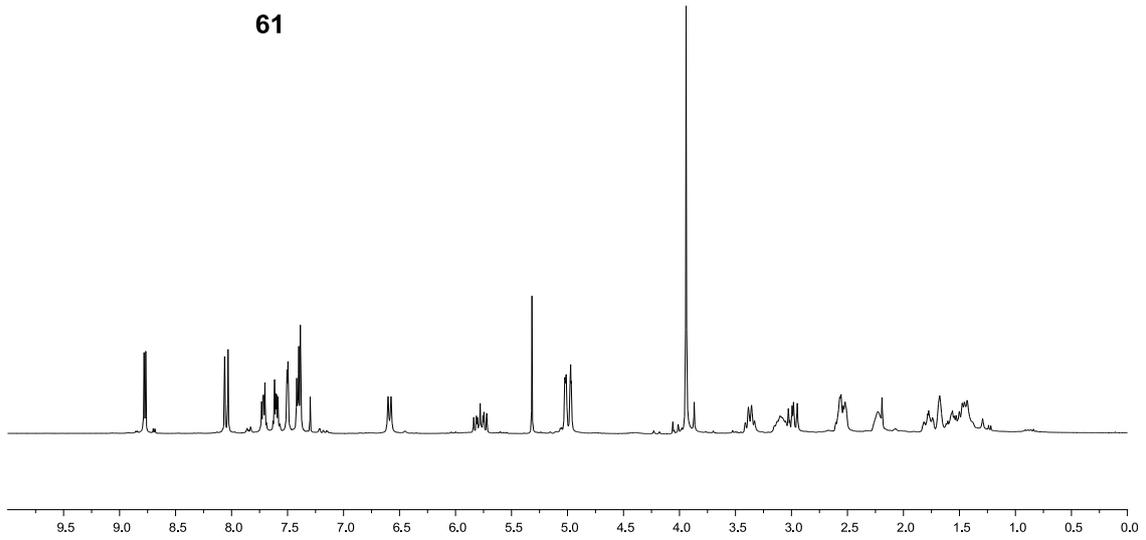
57

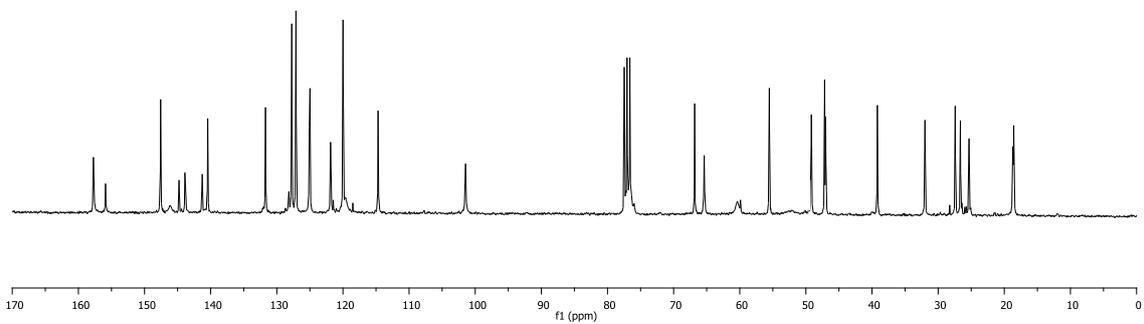
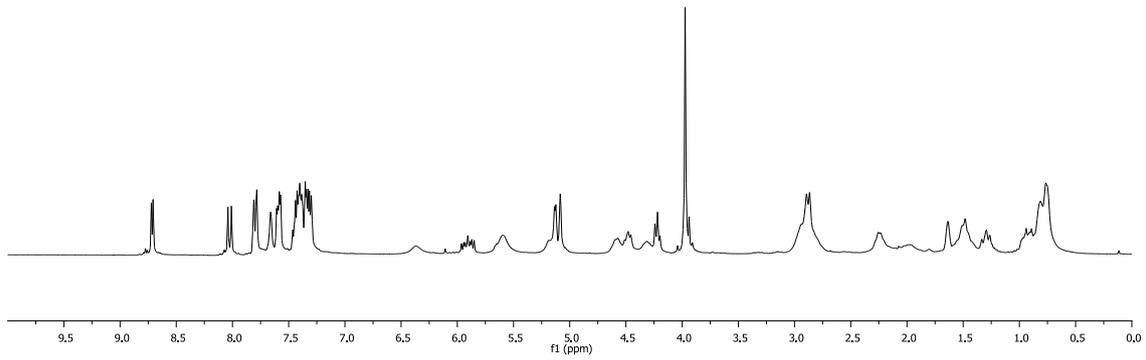
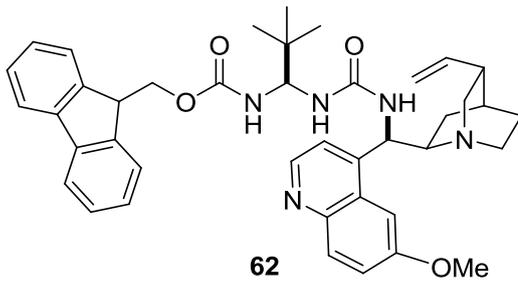


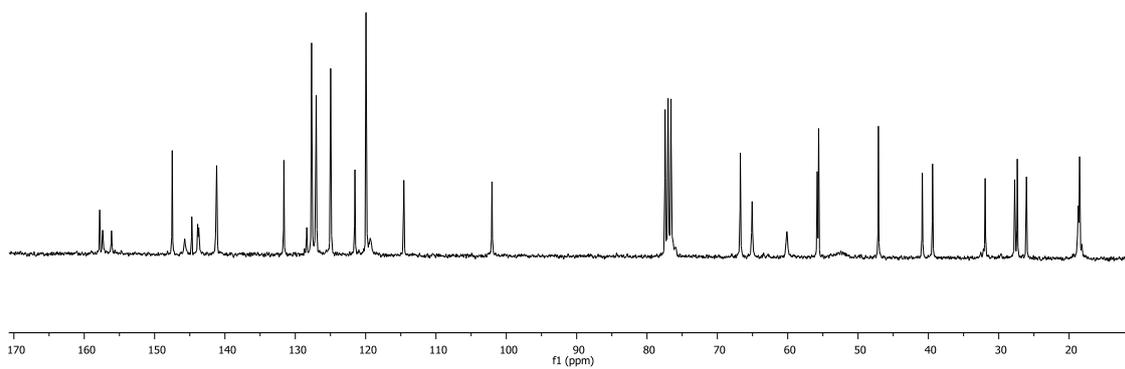
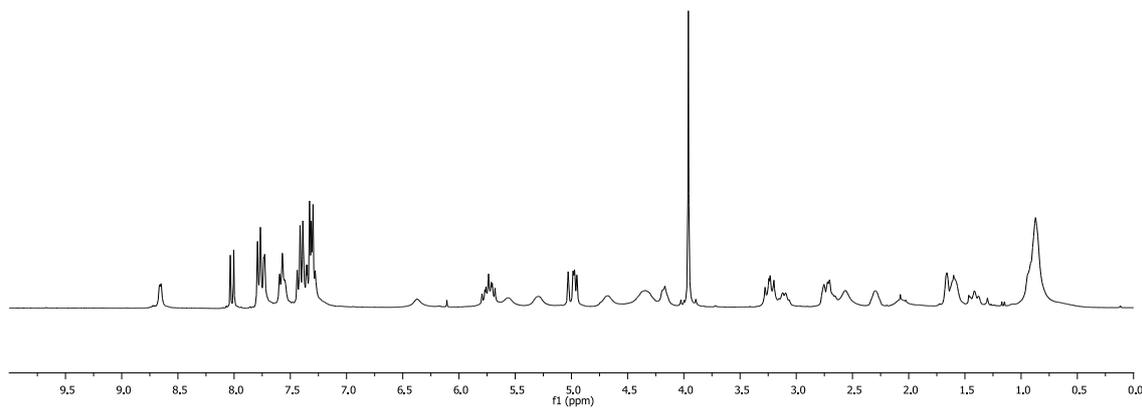
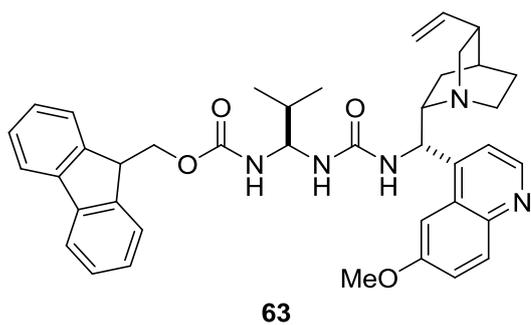


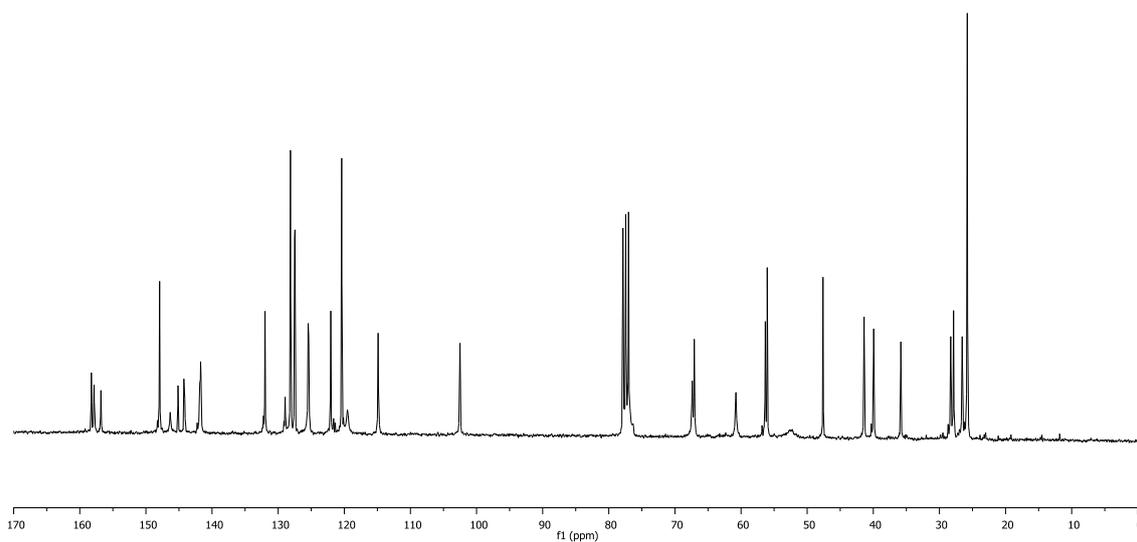
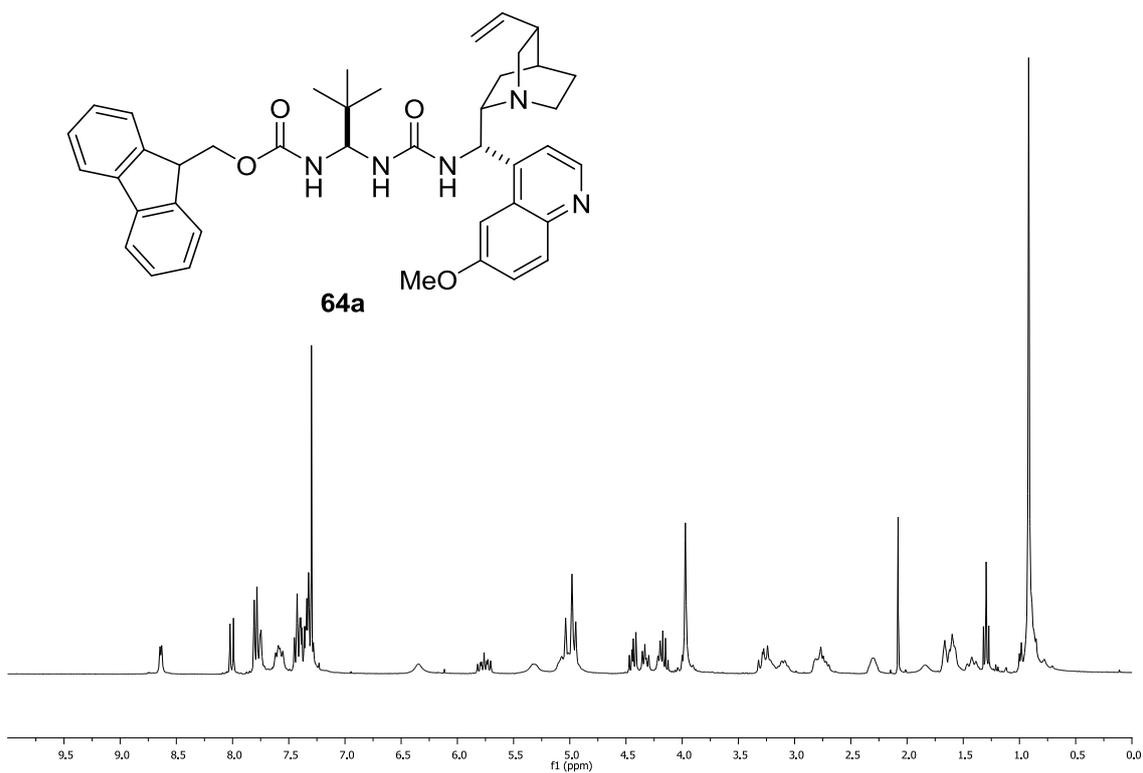


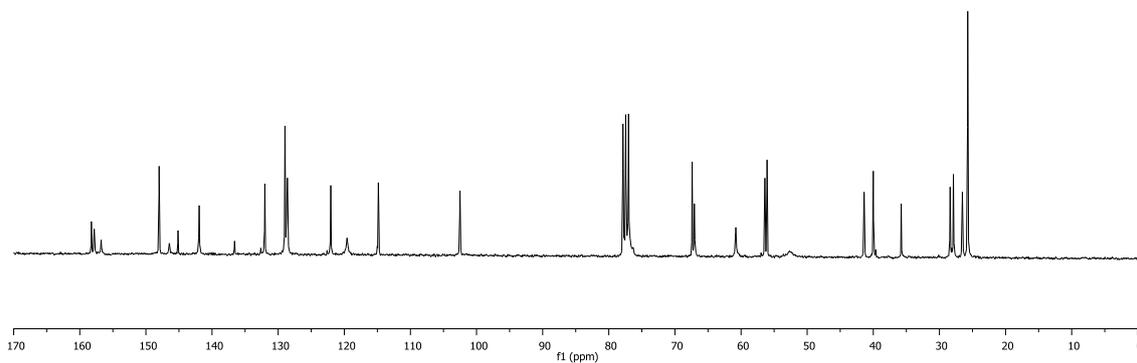
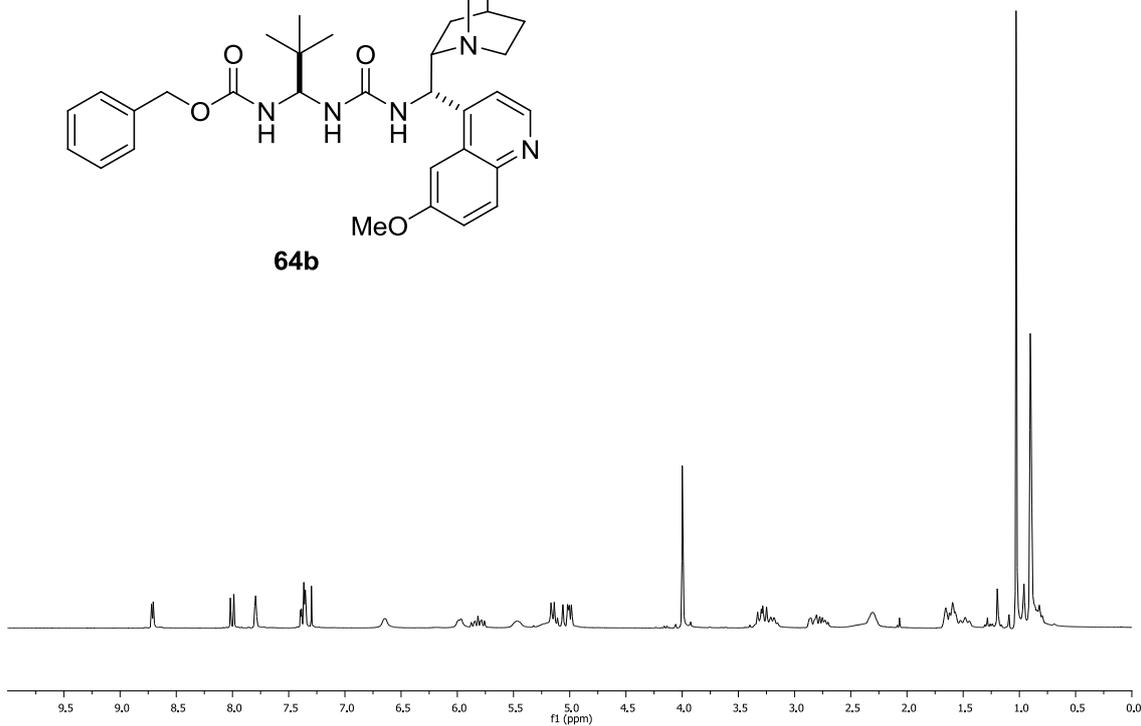
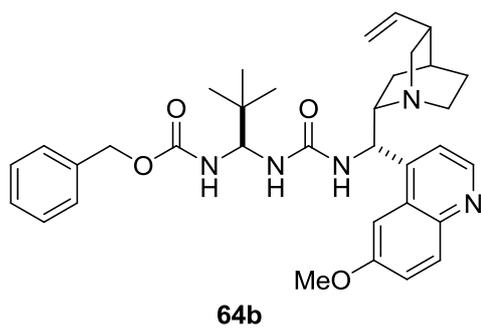
61

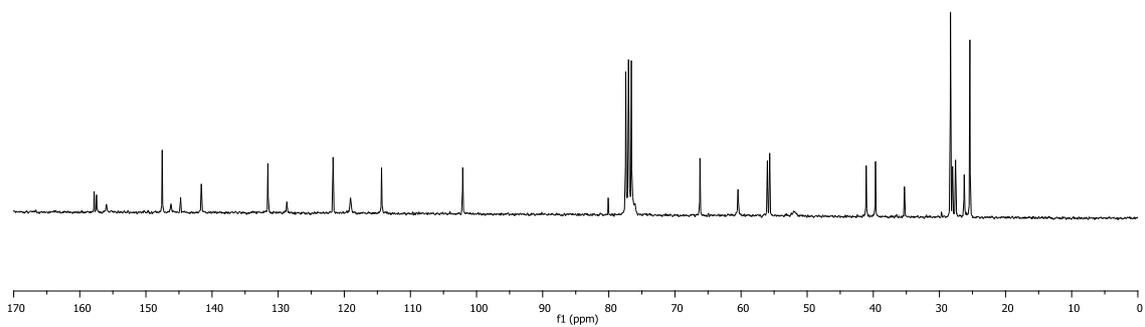
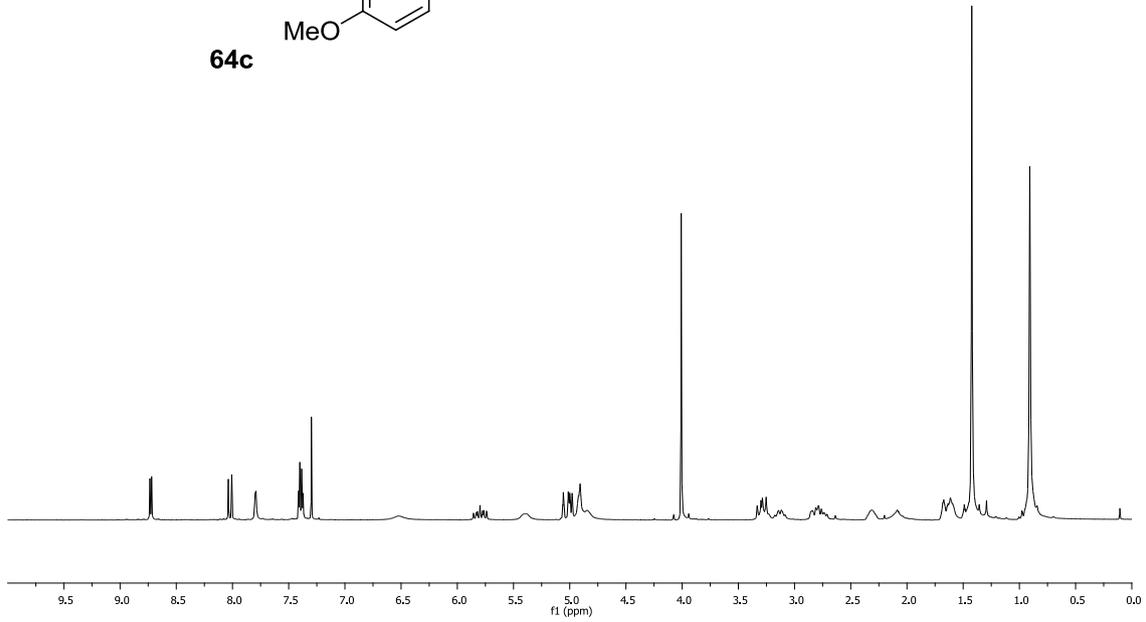
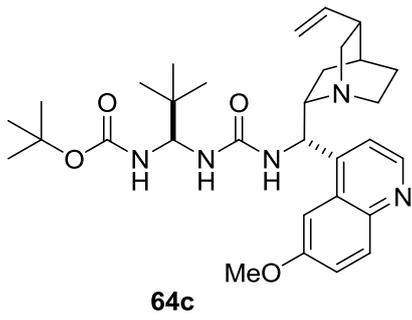


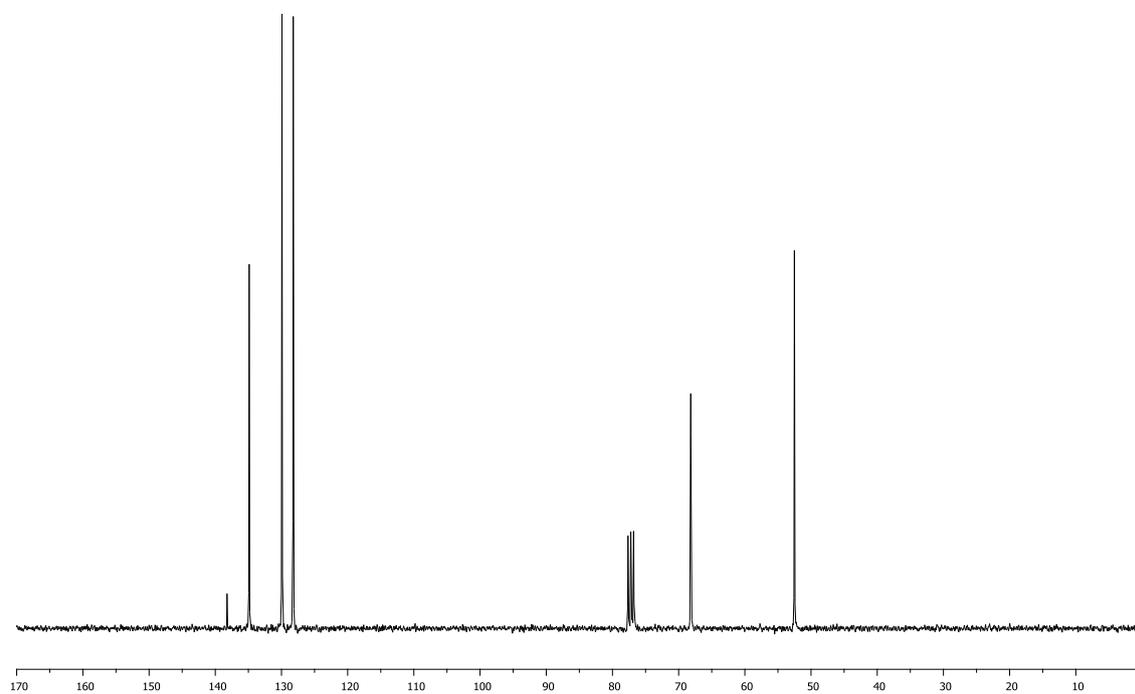
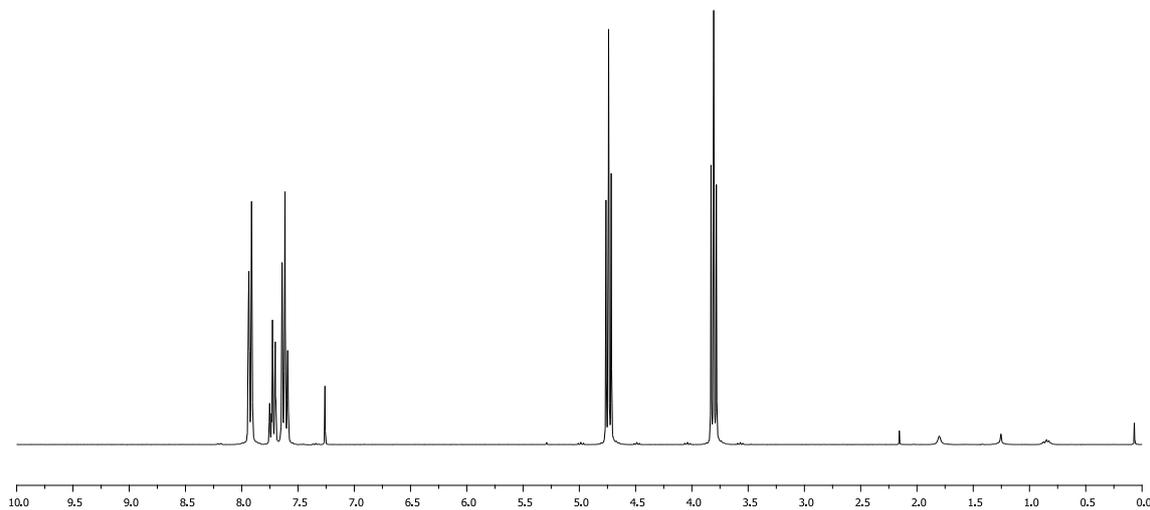
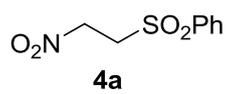


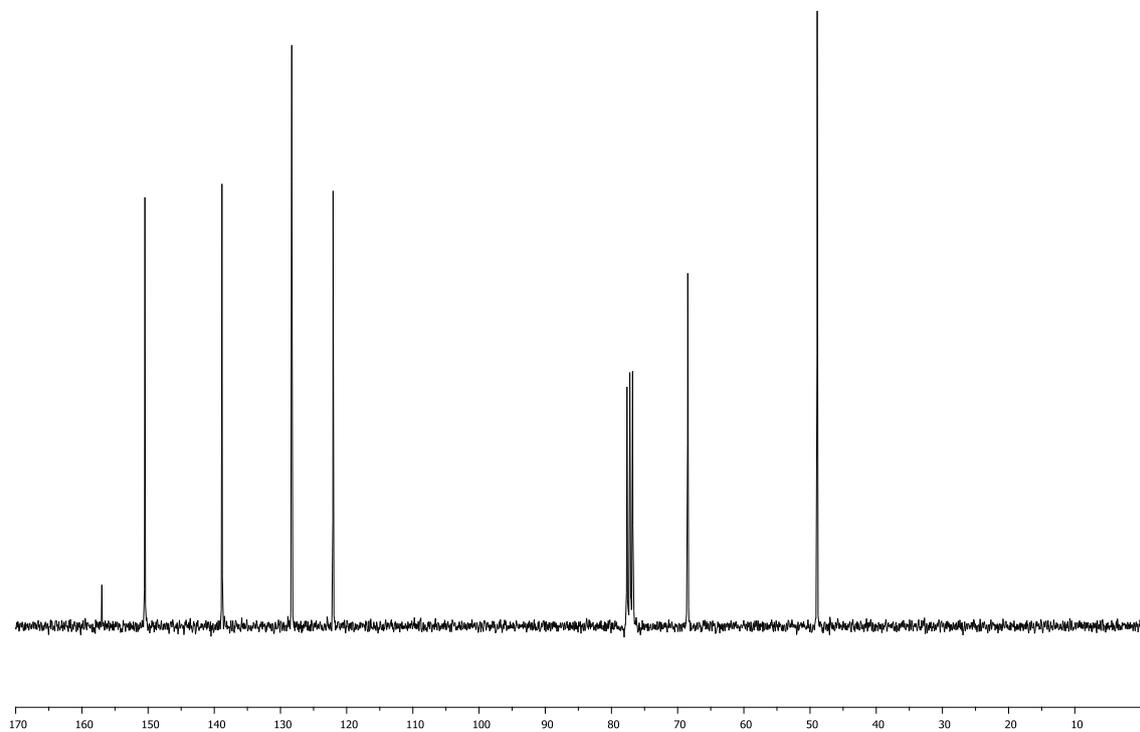
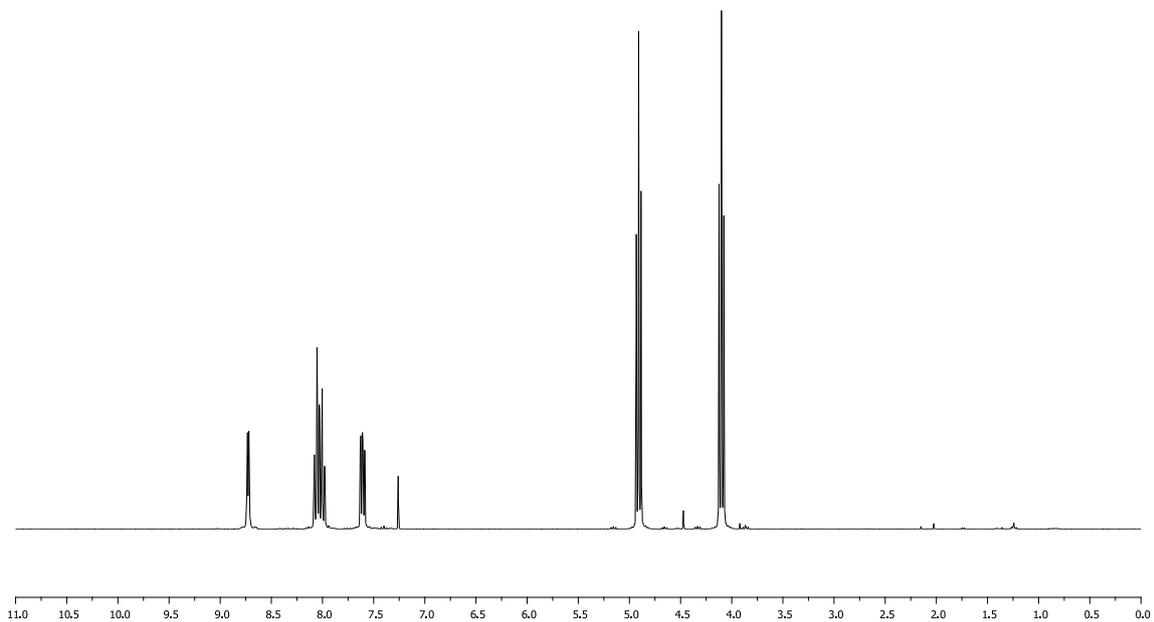
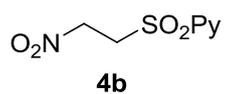


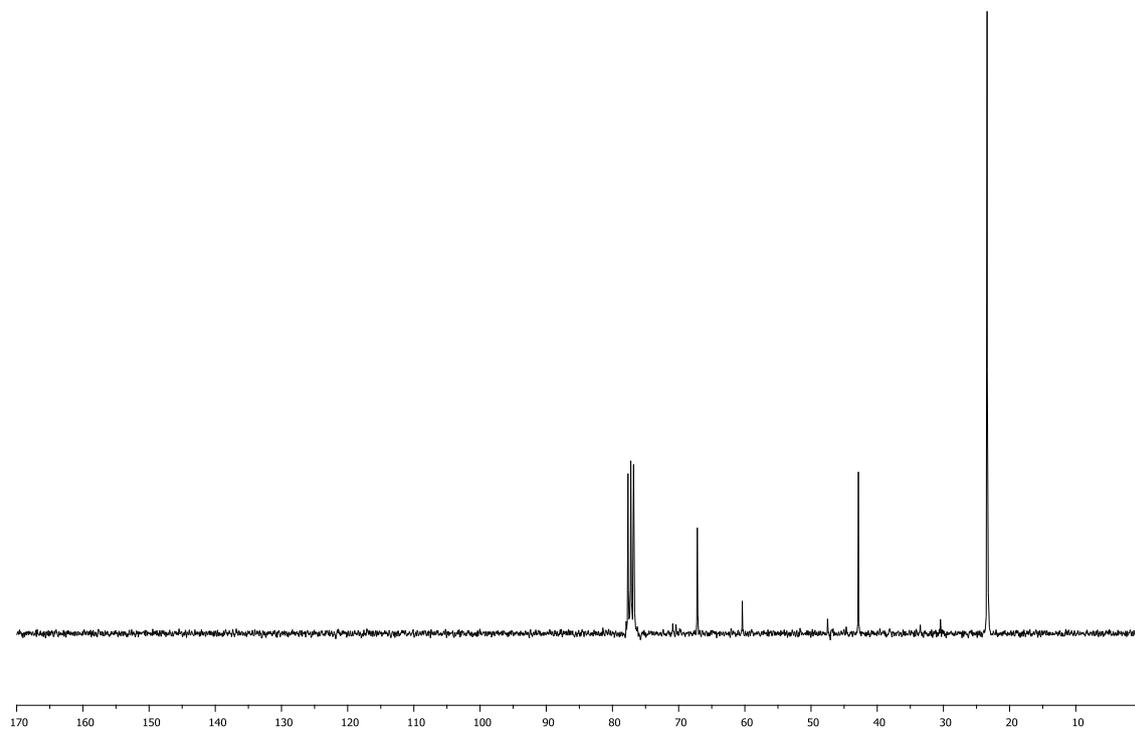
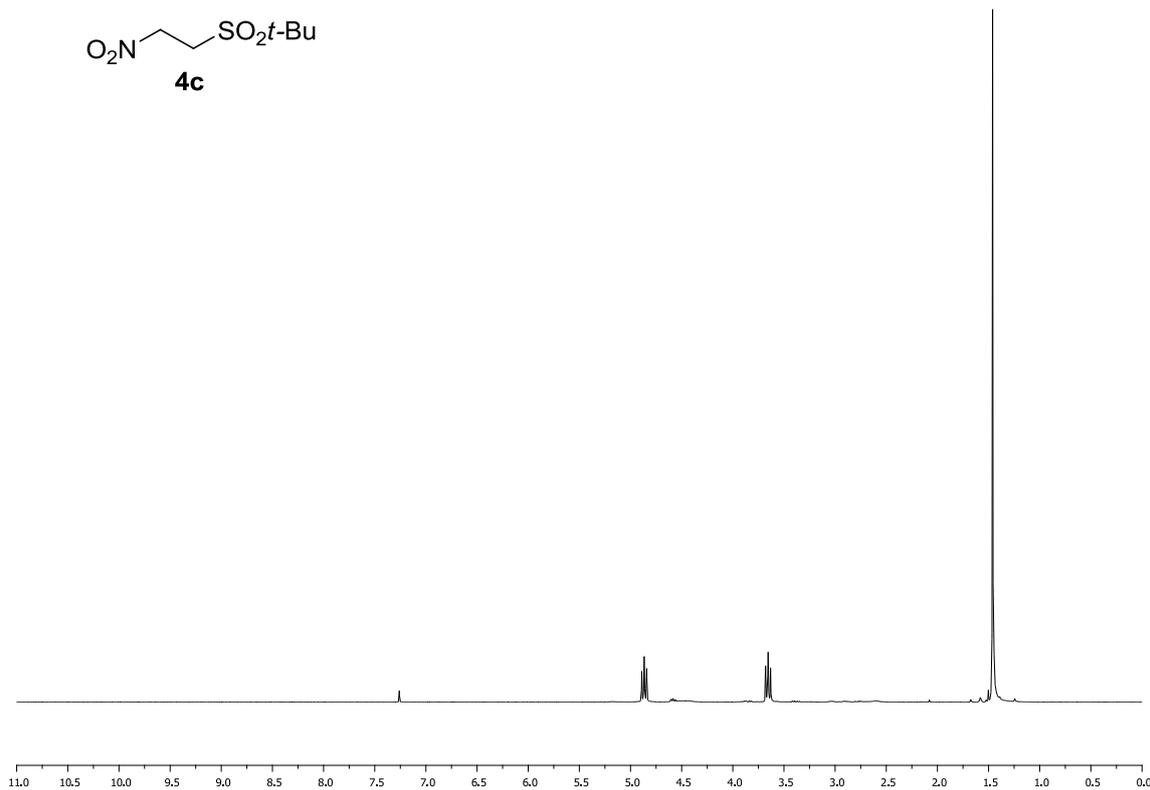
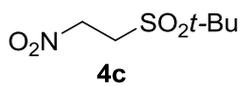


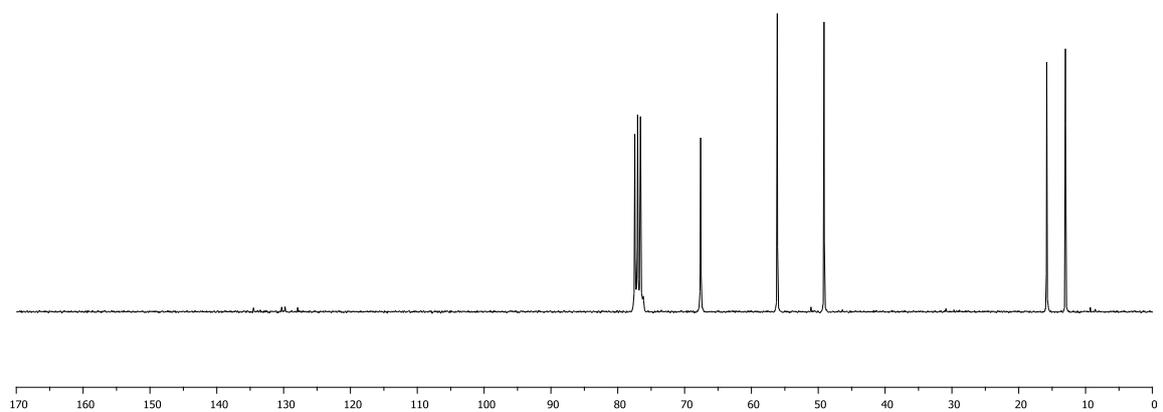
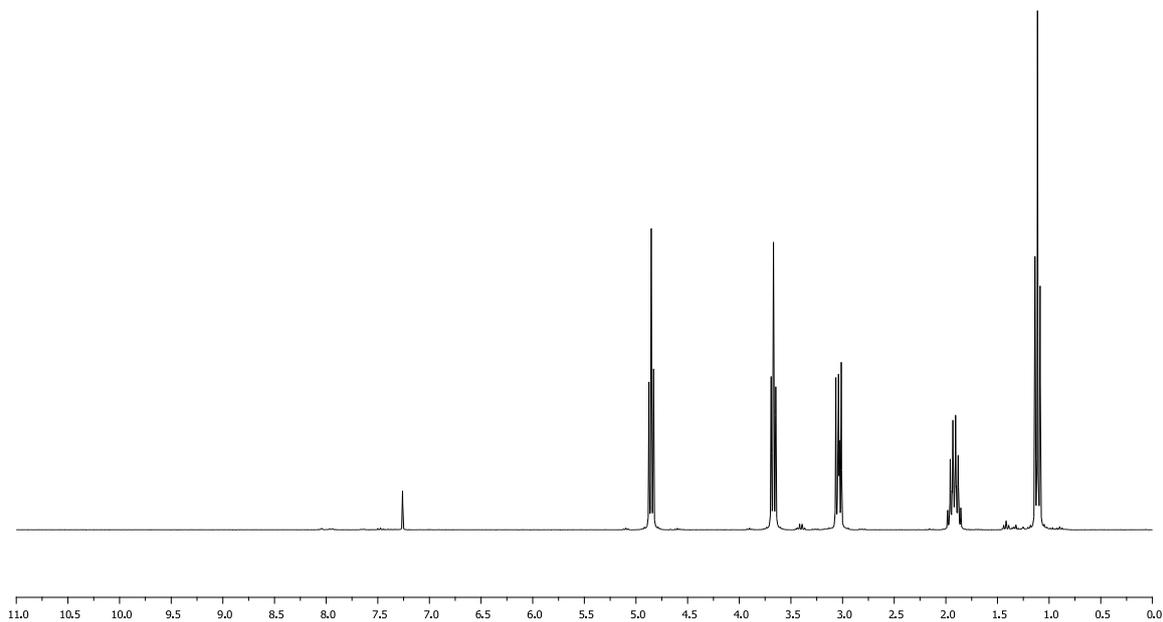
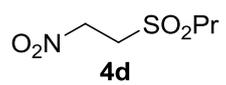


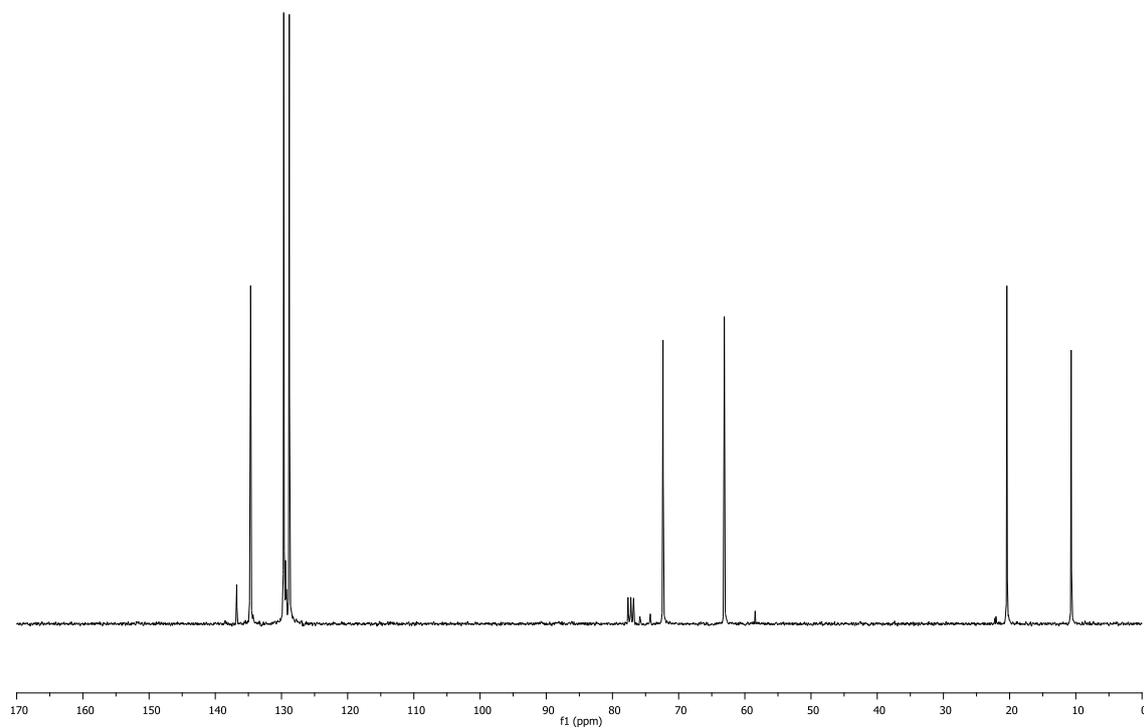
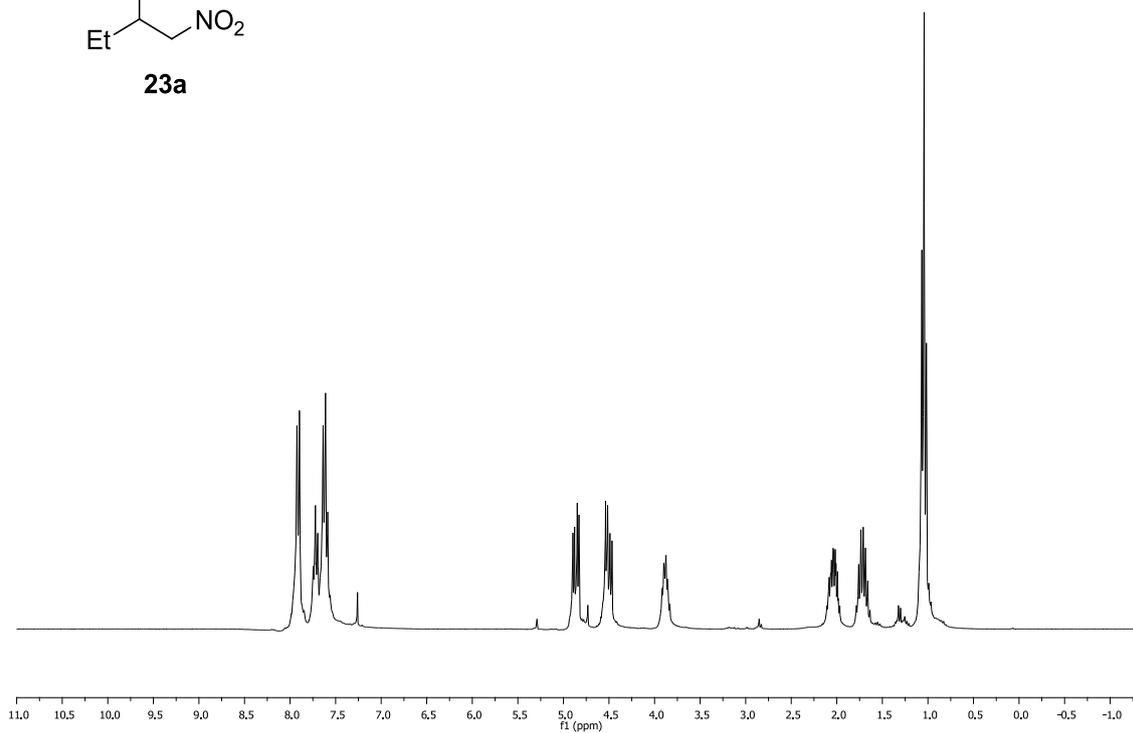
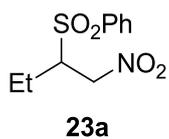


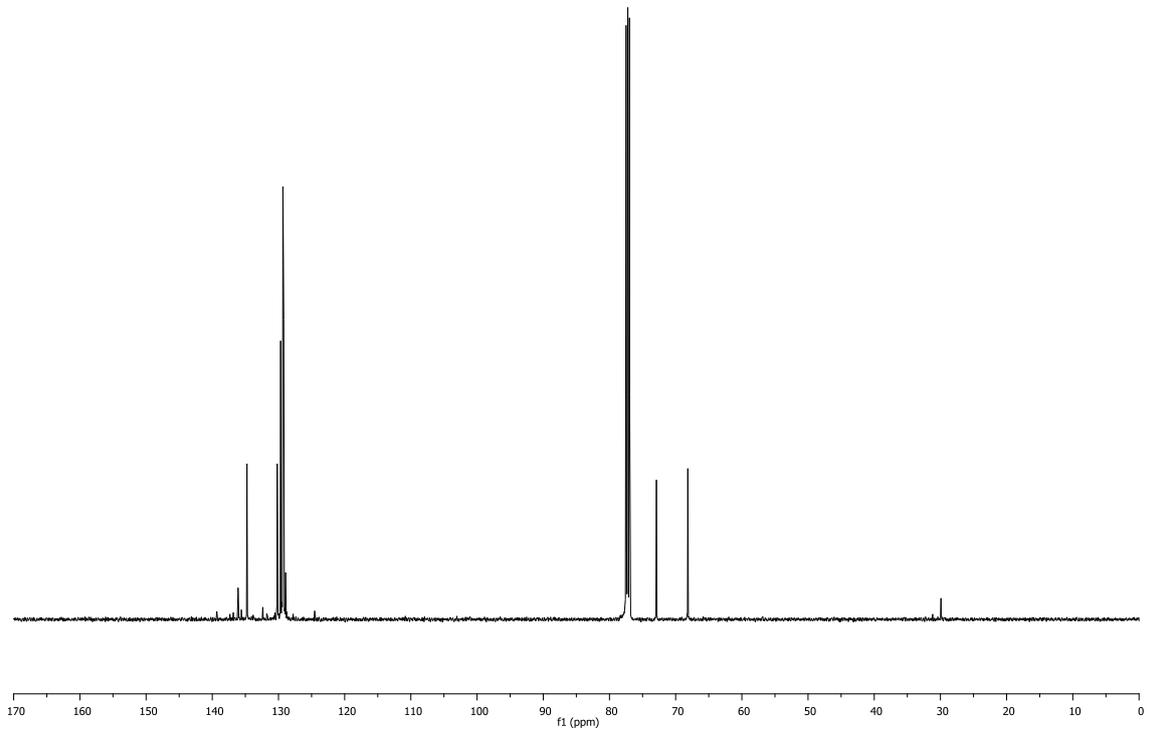
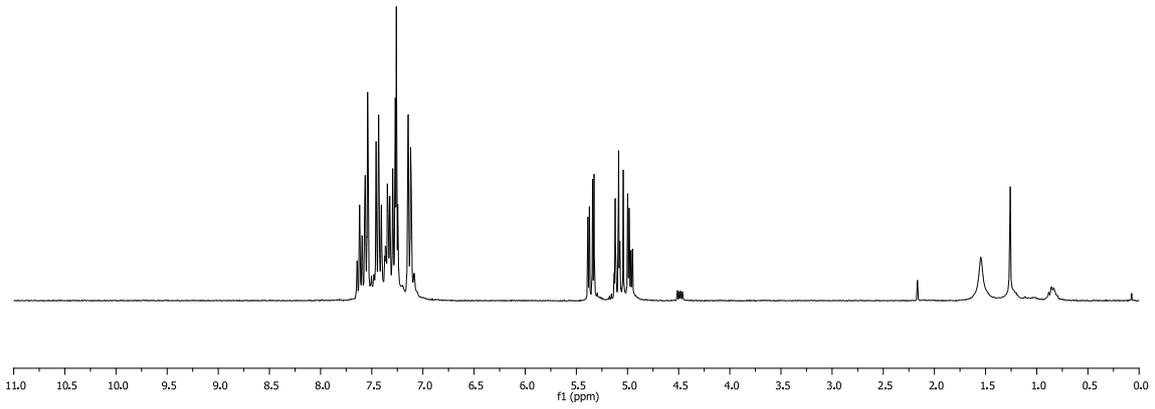
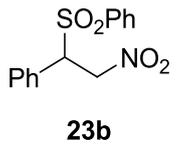


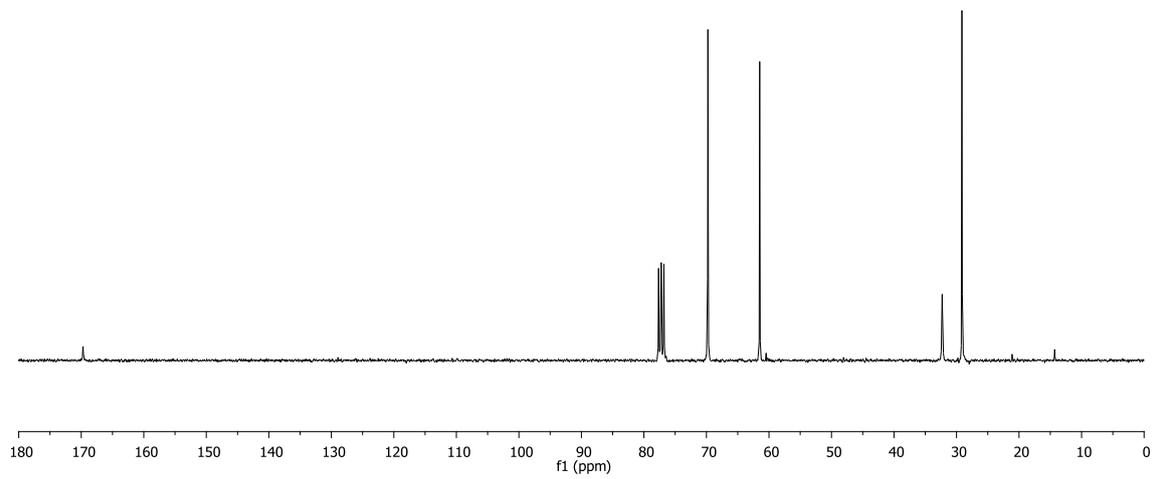
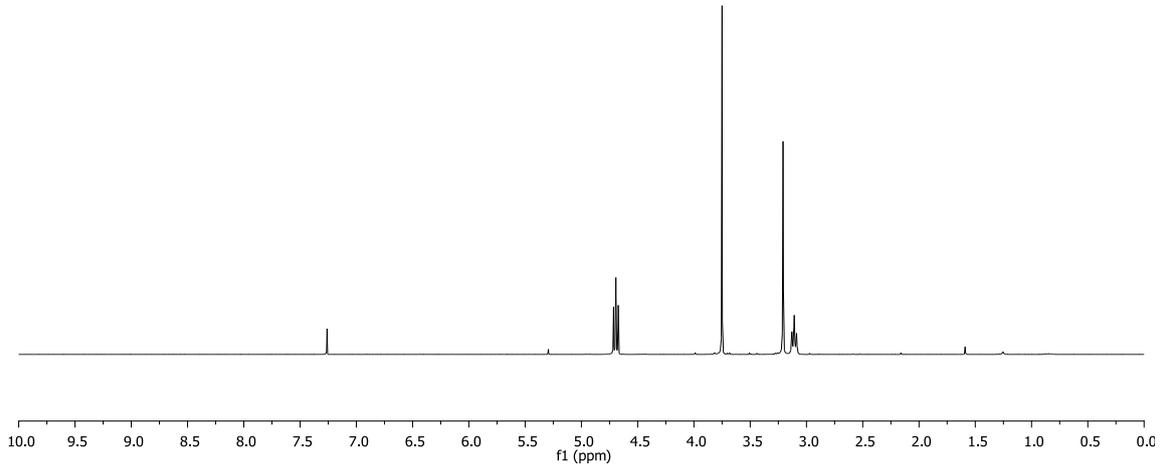
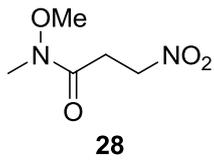


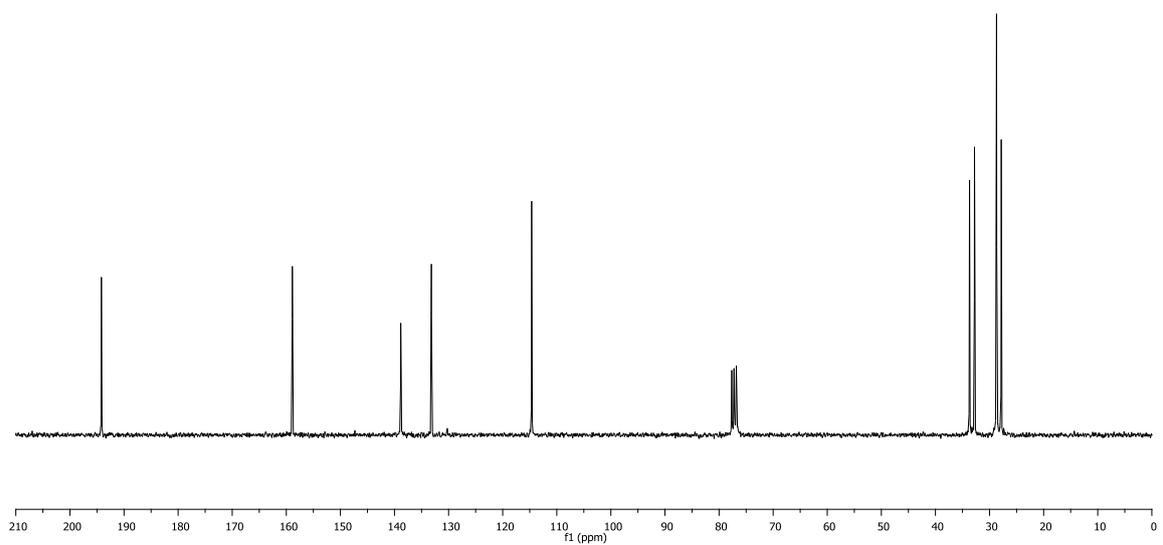
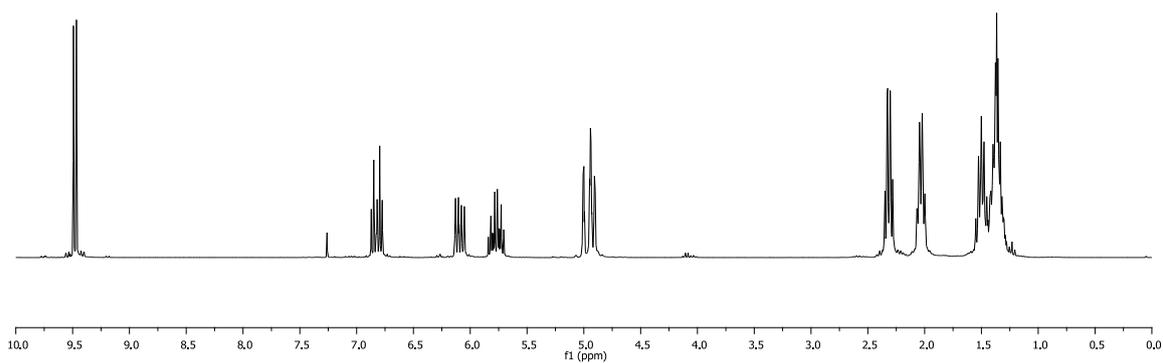
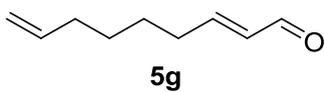


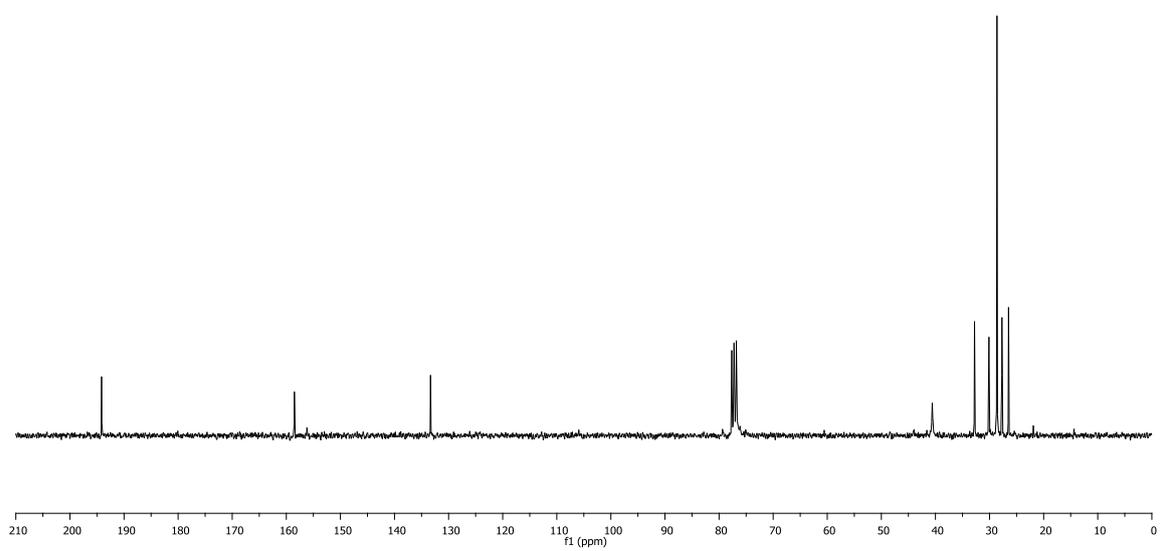
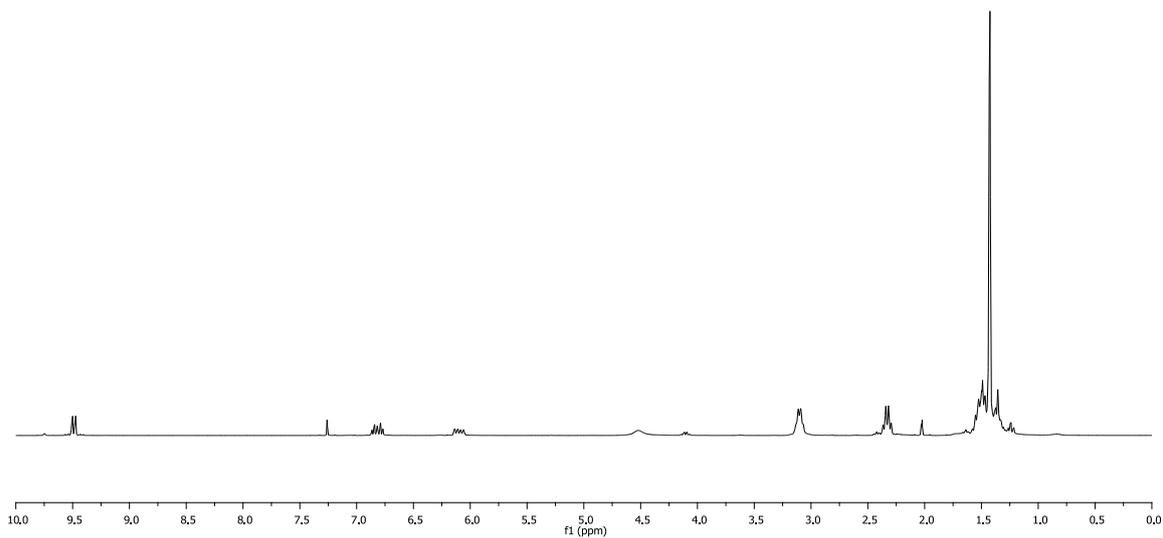
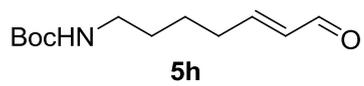


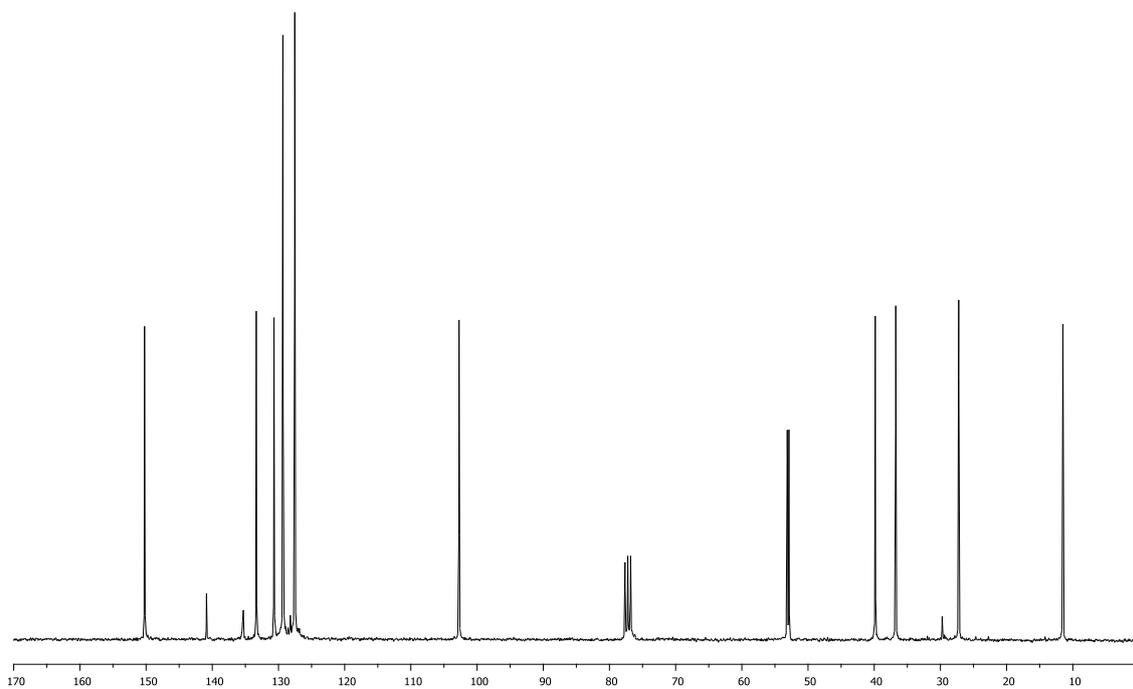
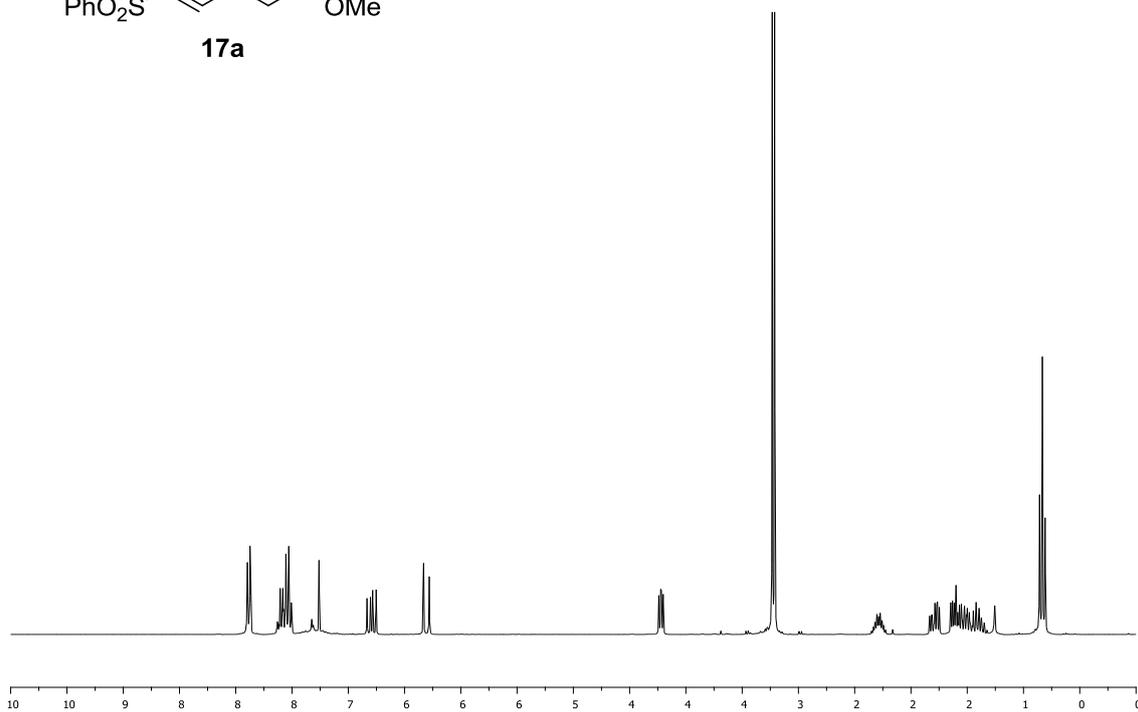
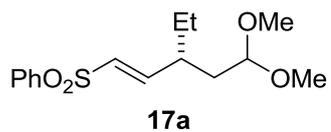


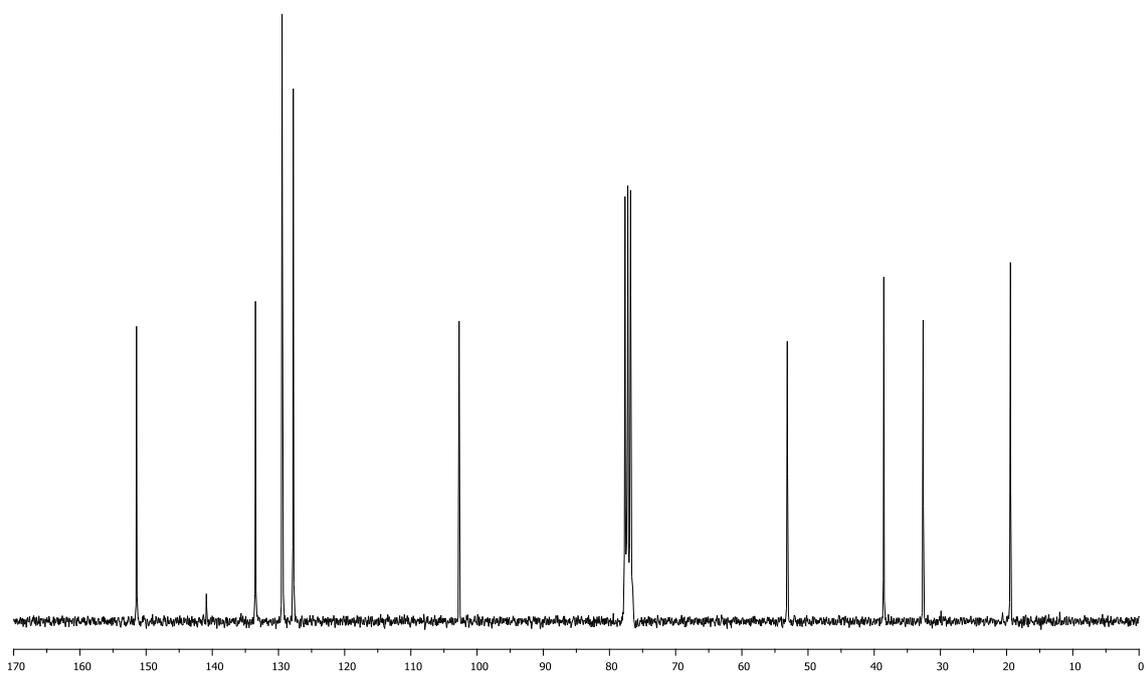
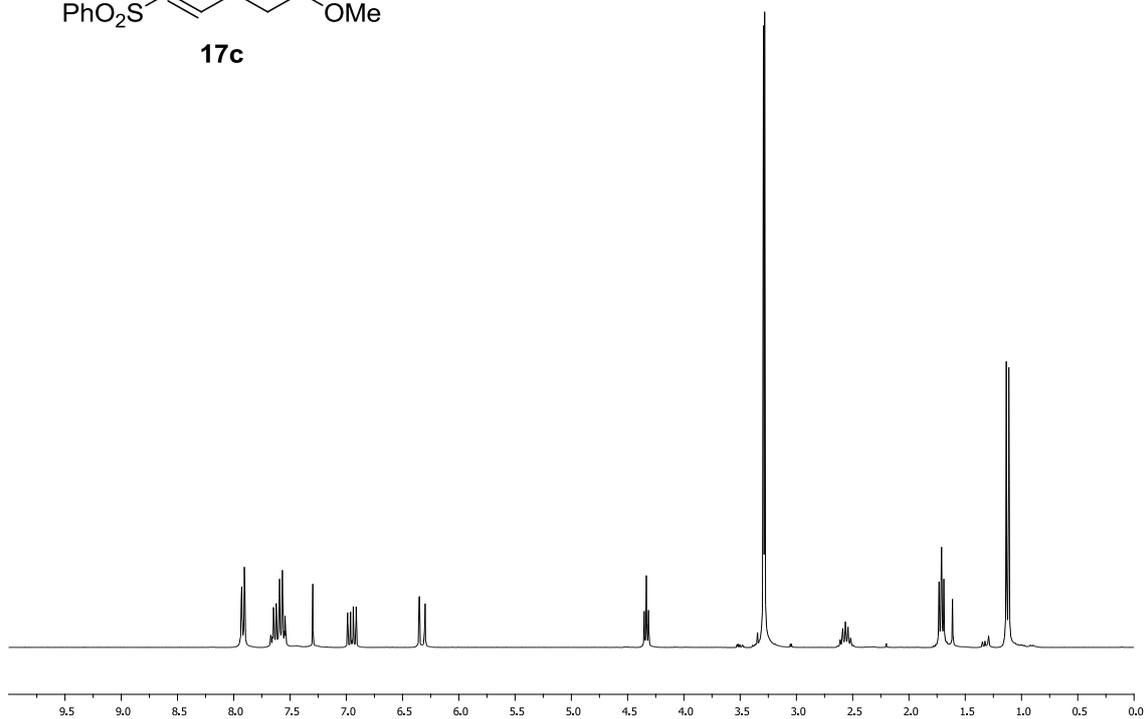
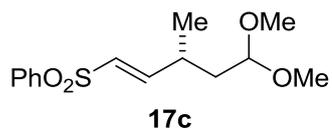


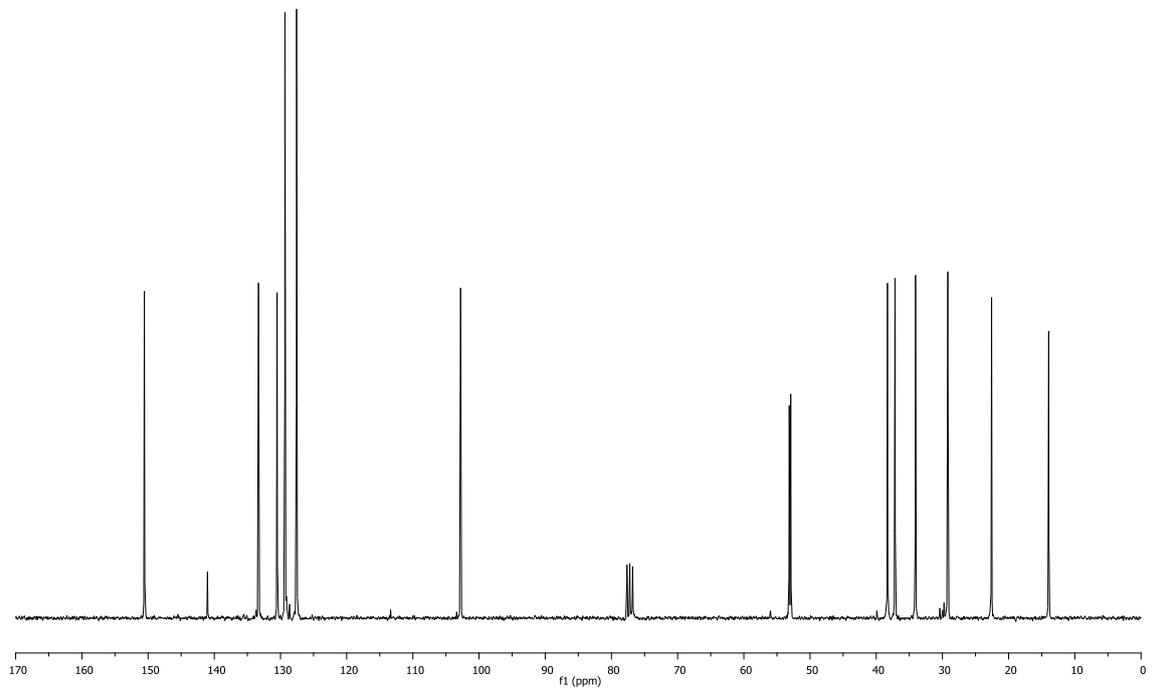
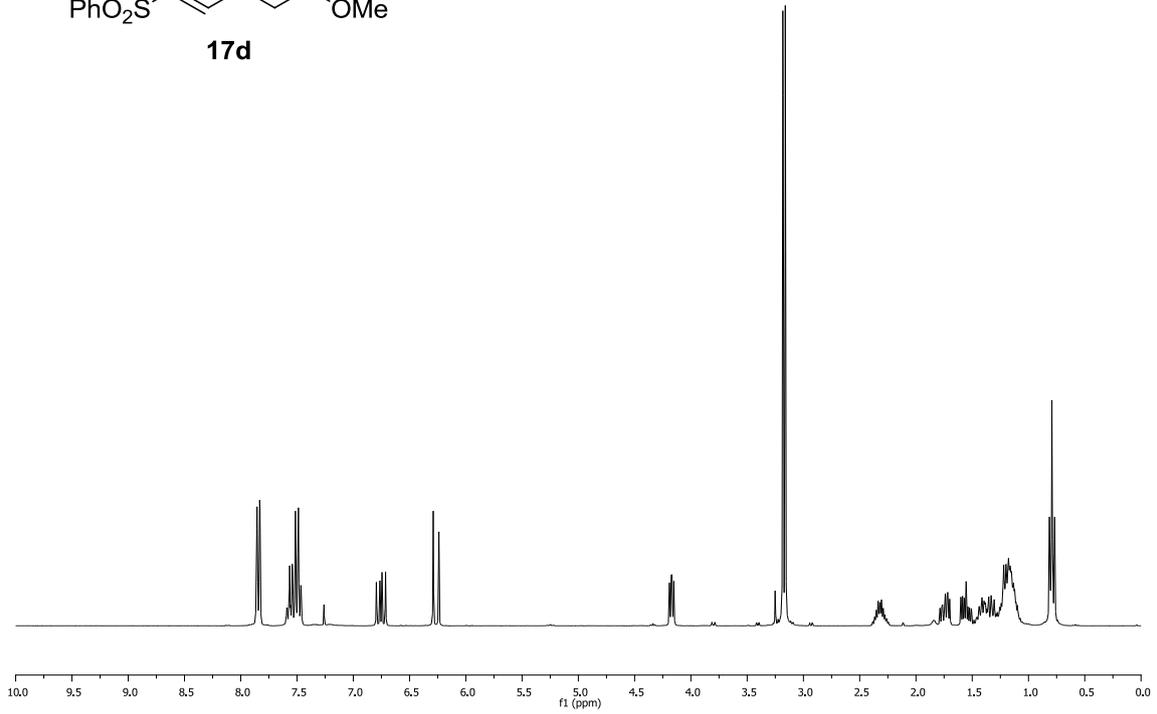
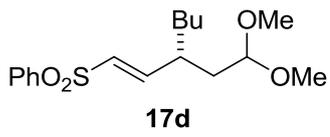


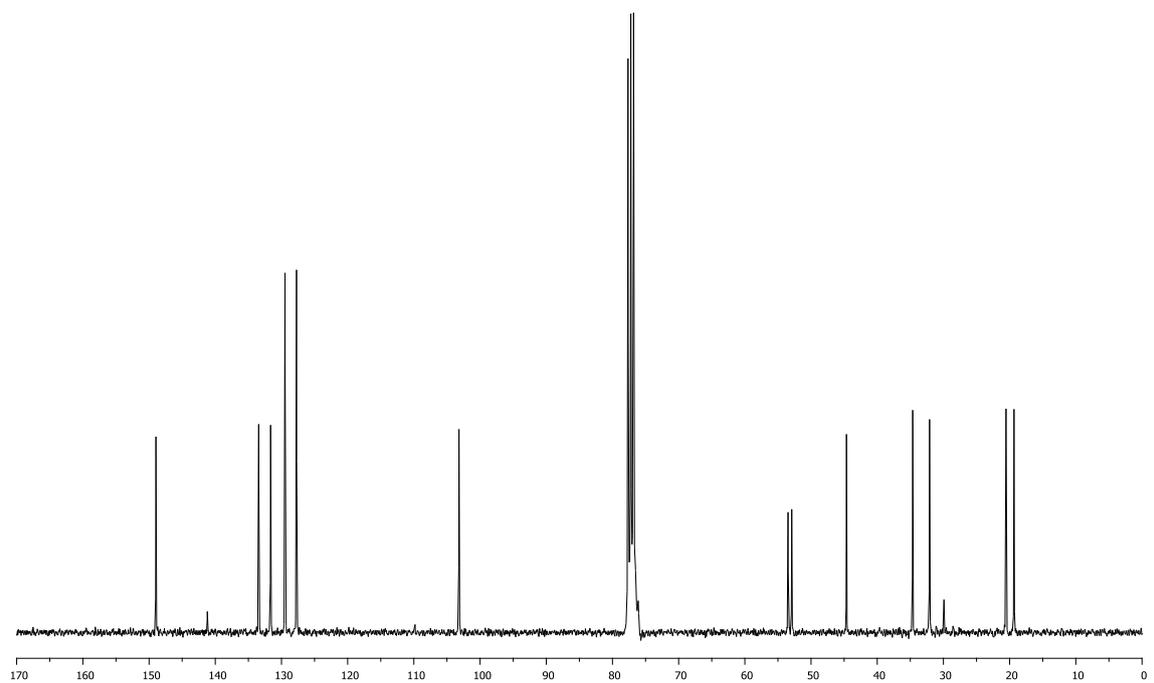
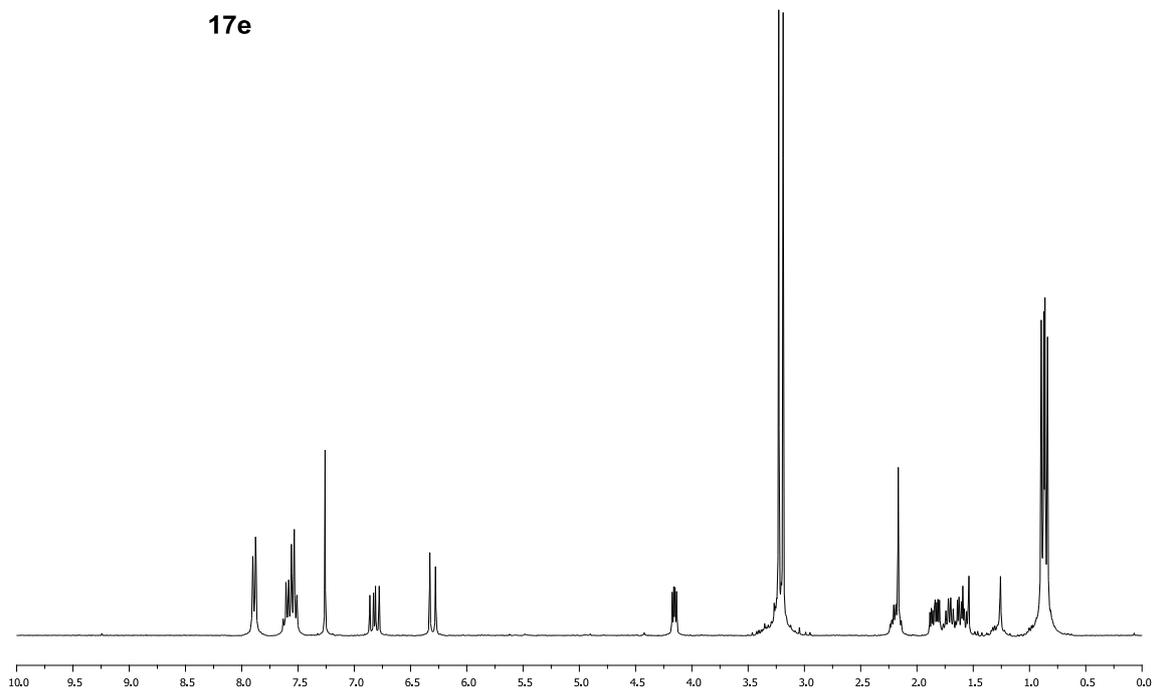
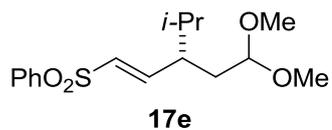


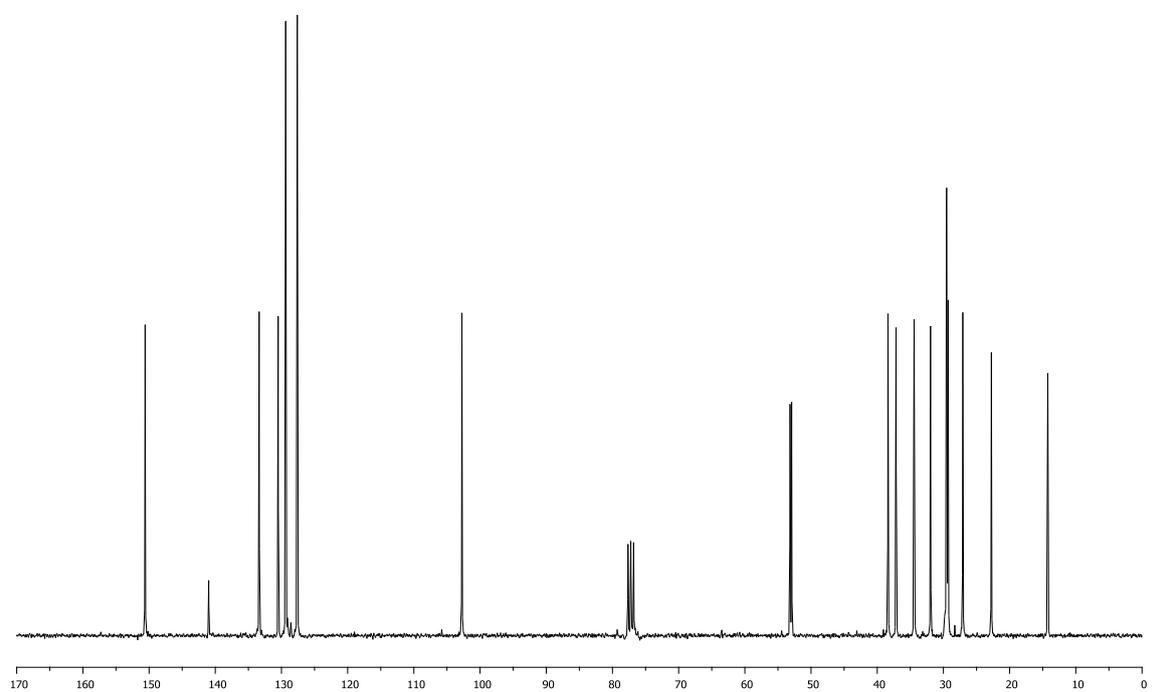
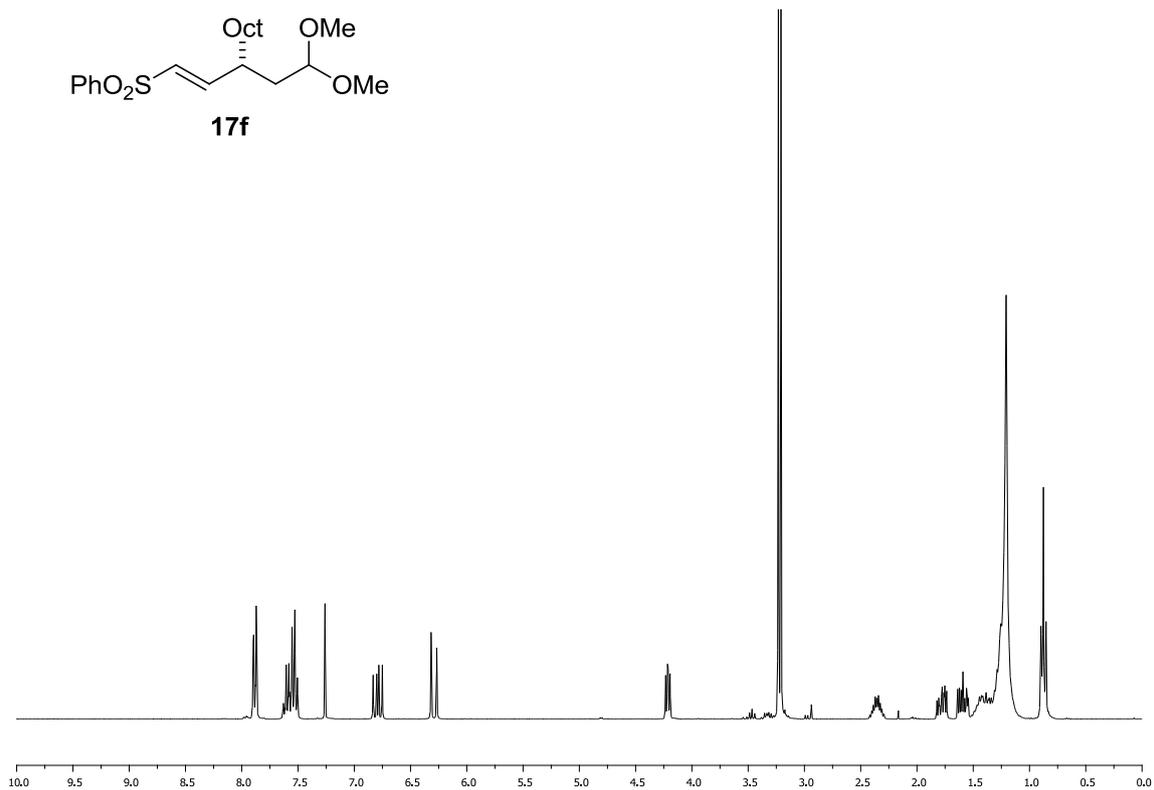
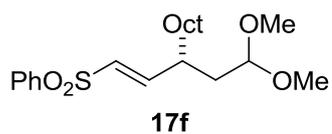


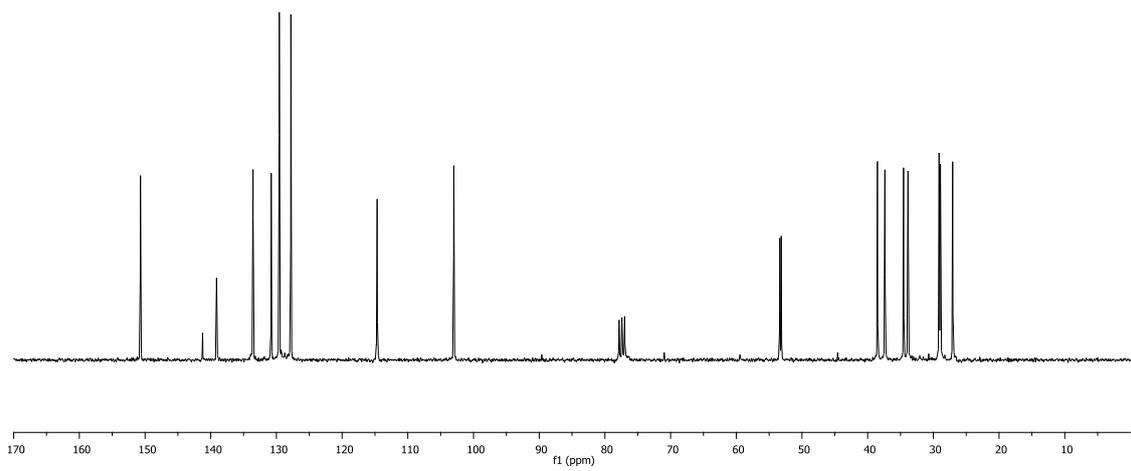
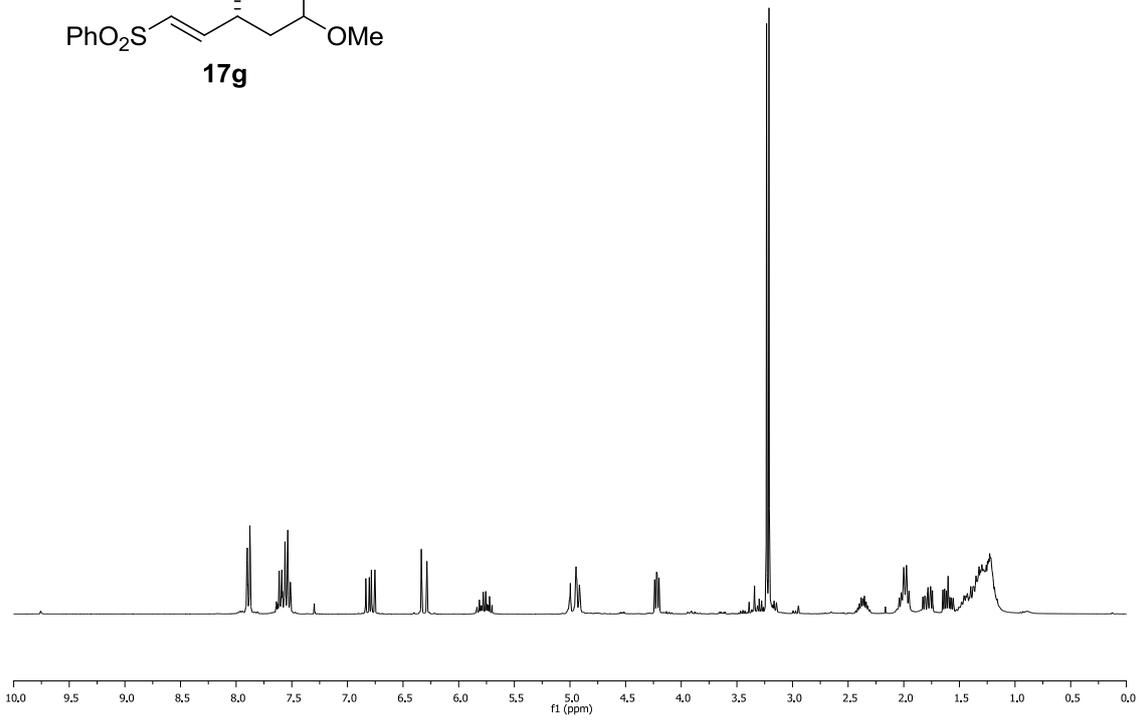
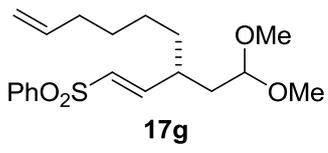


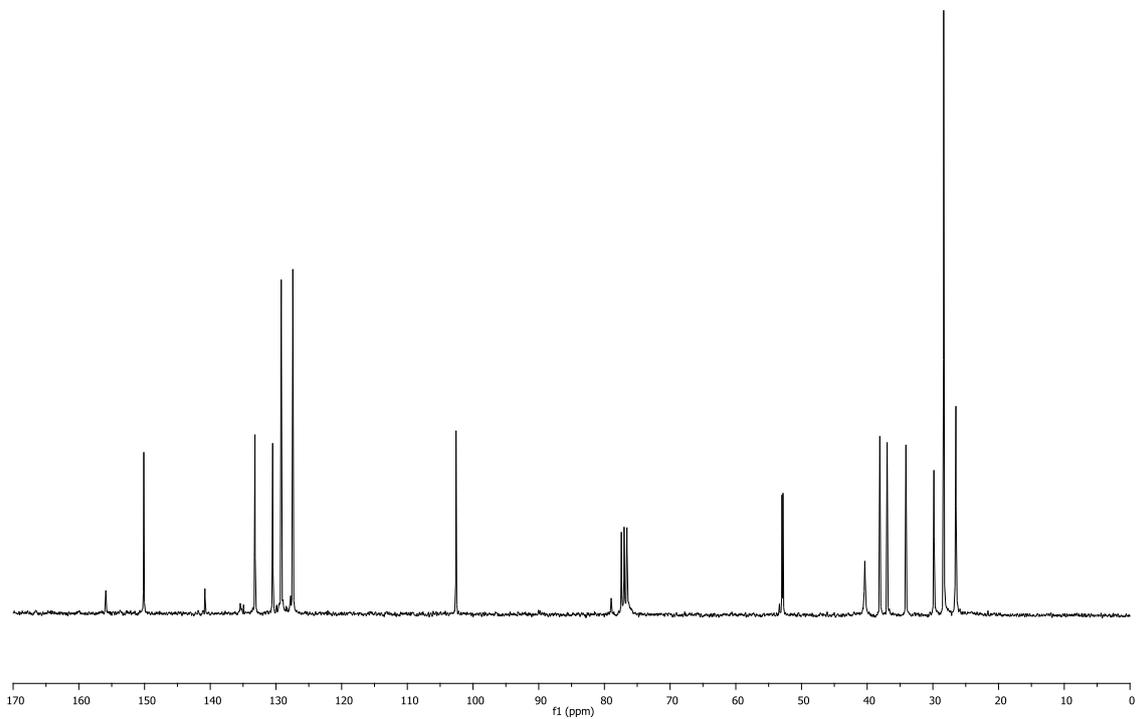
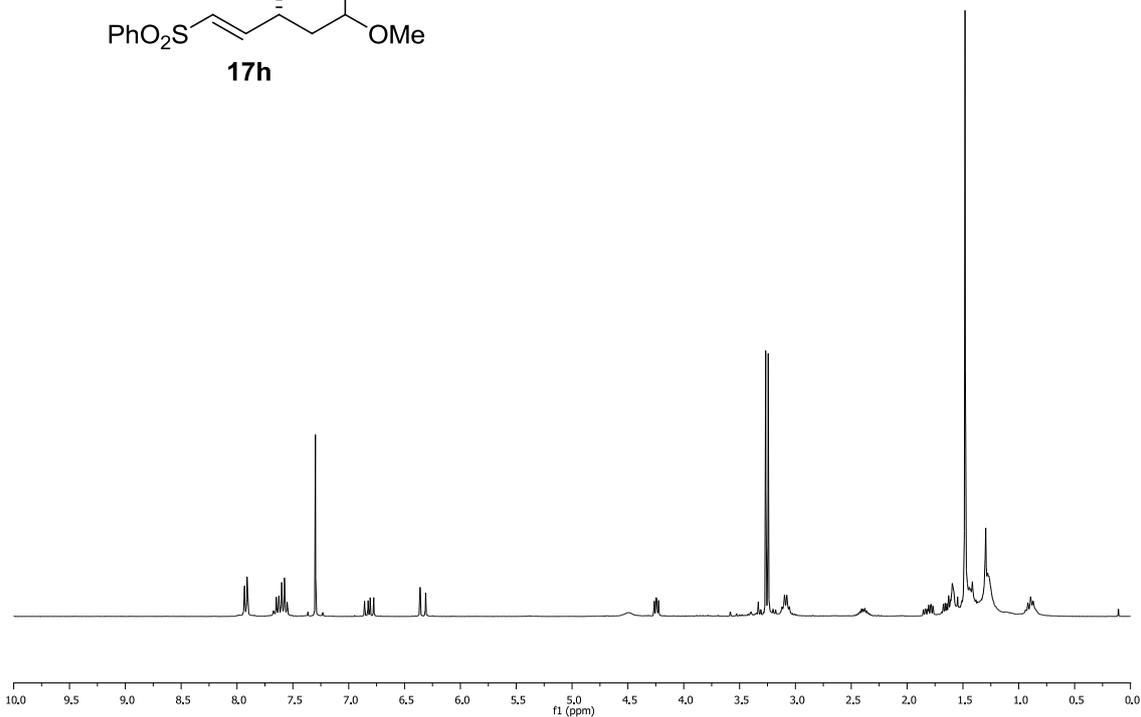
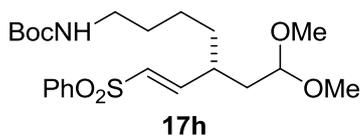


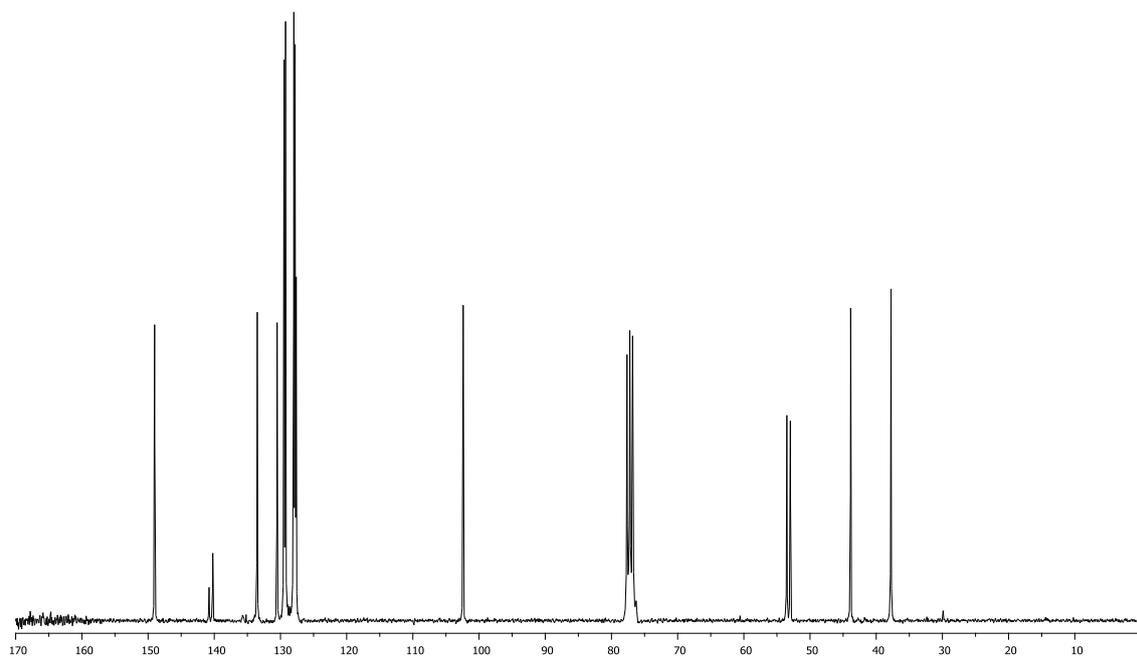
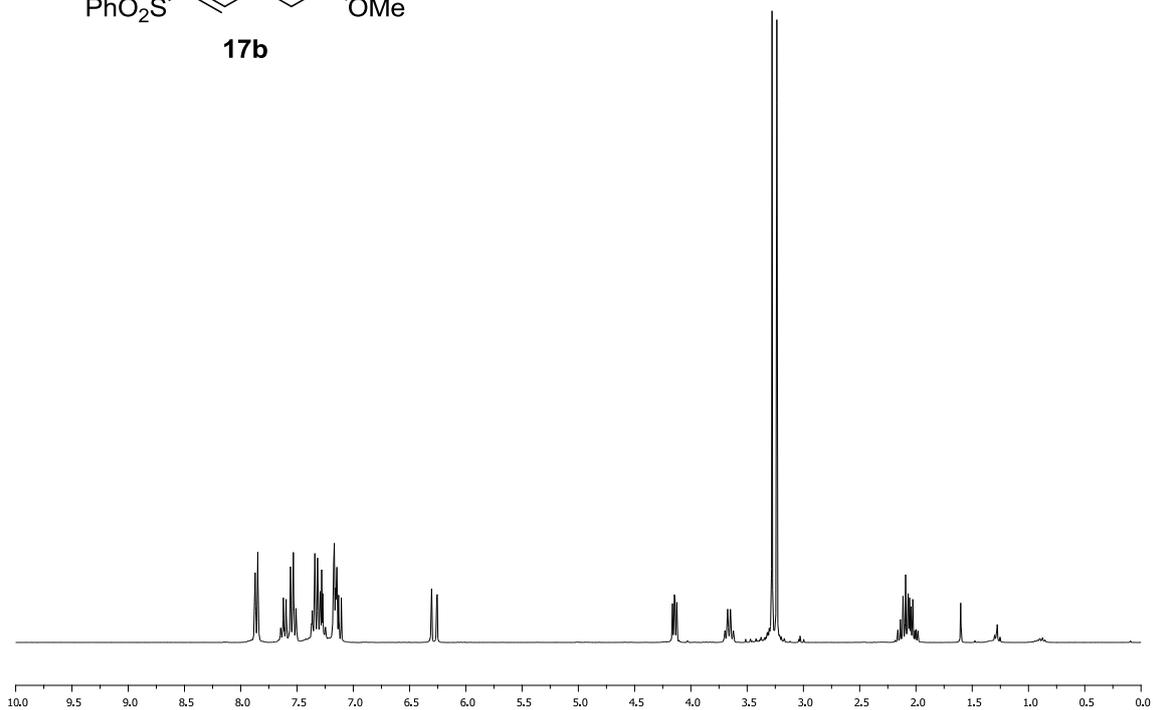
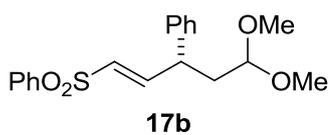


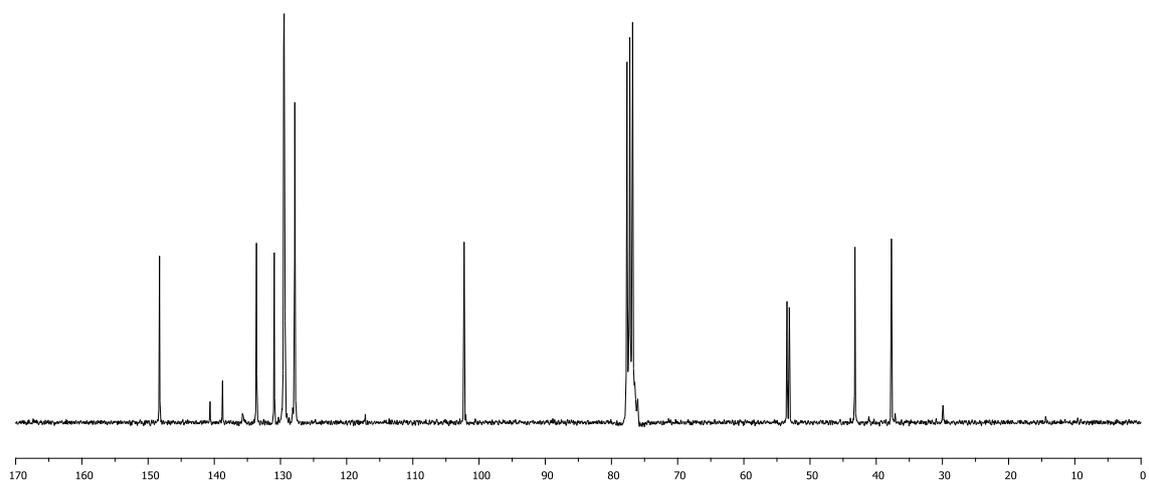
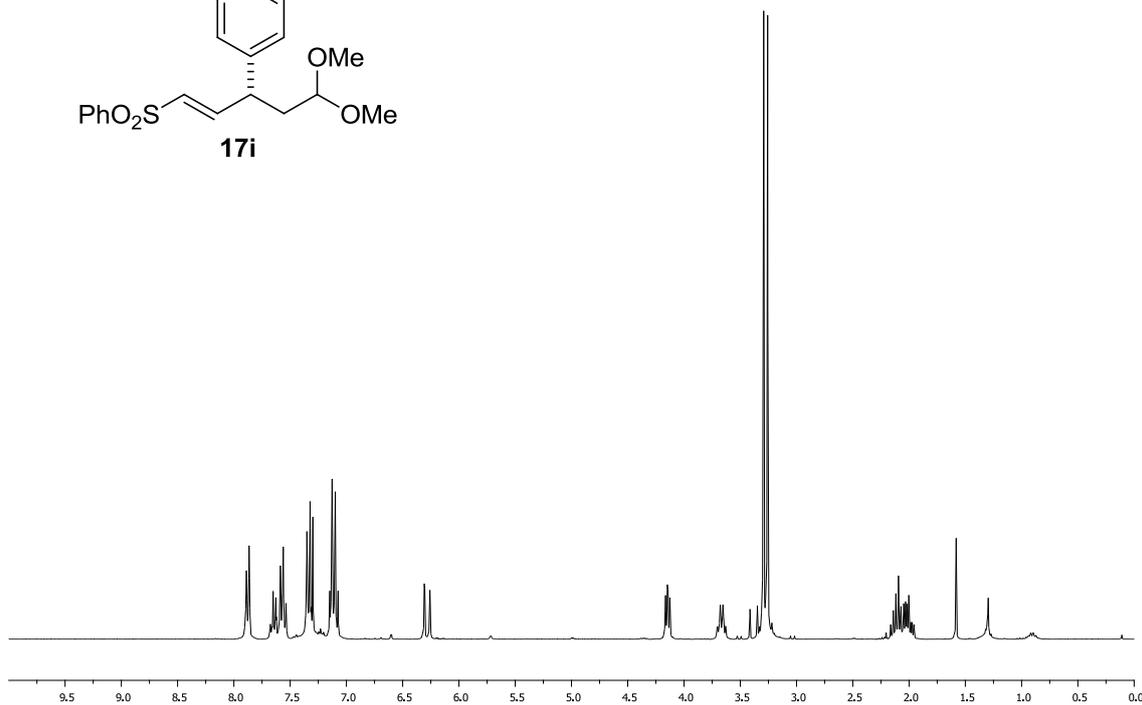
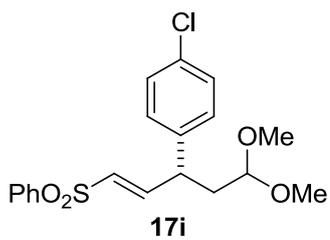


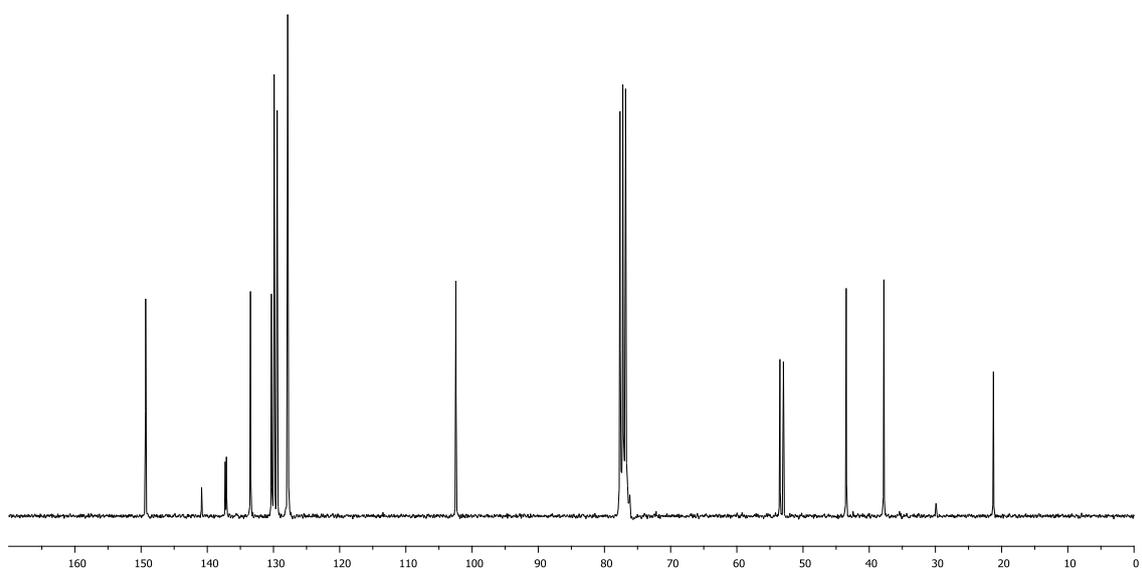
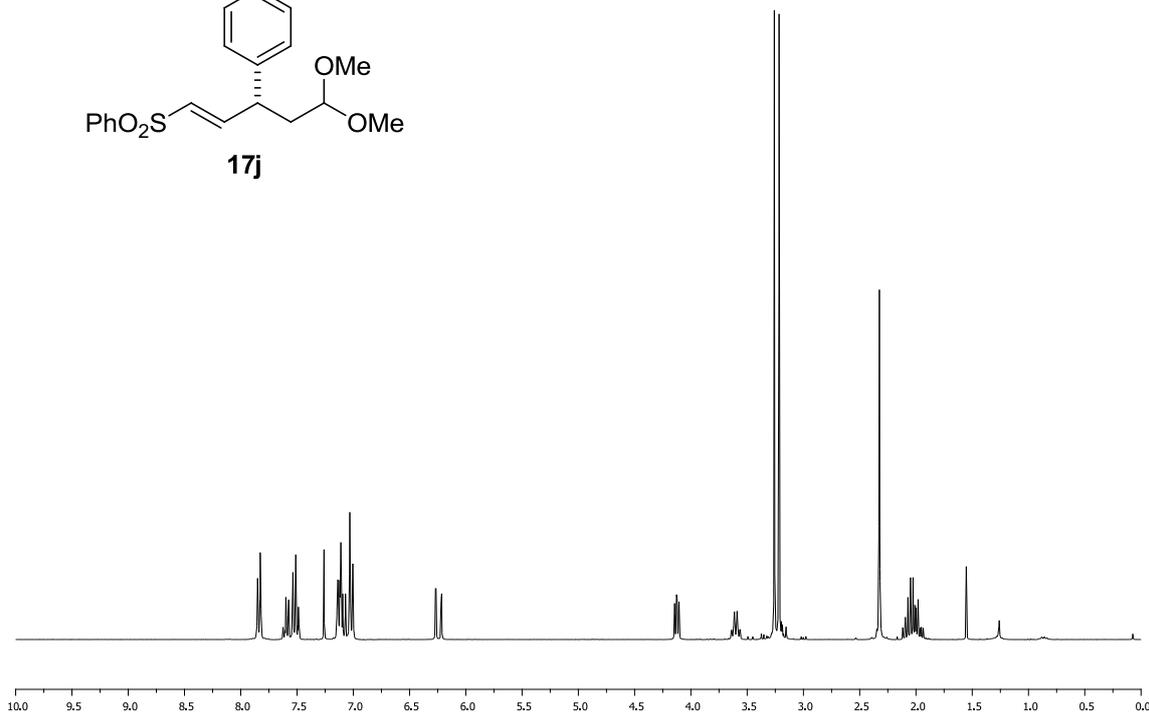
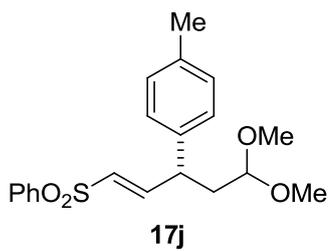


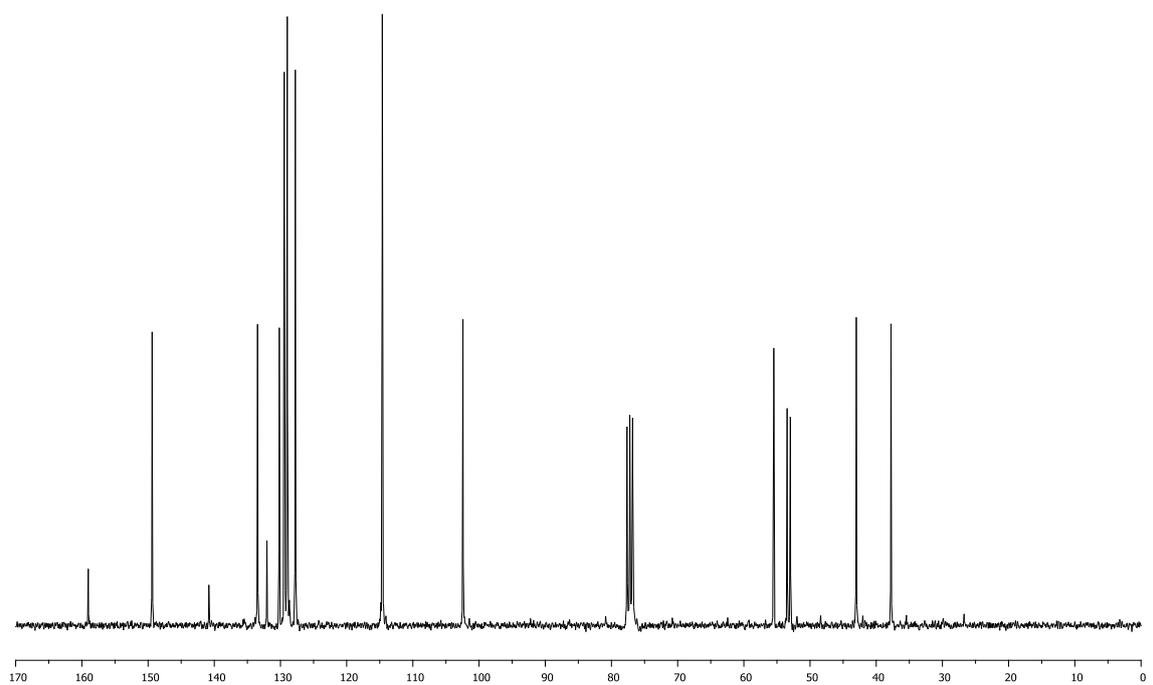
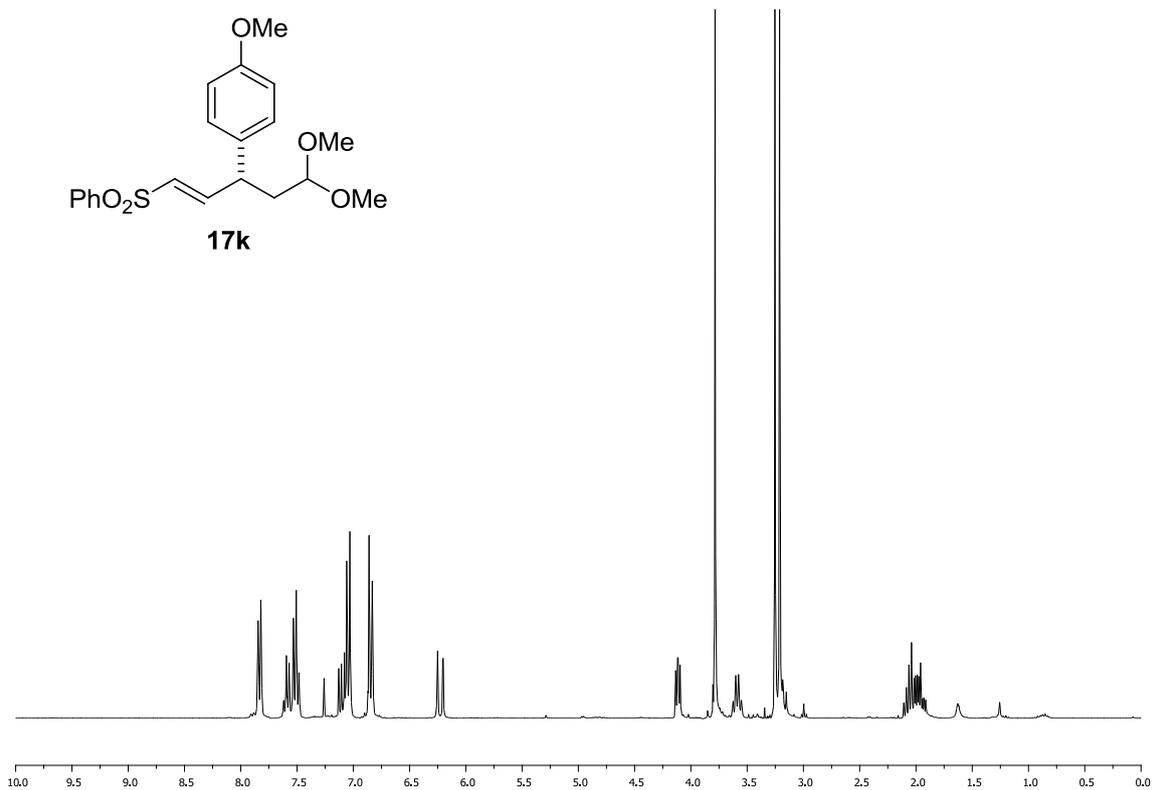
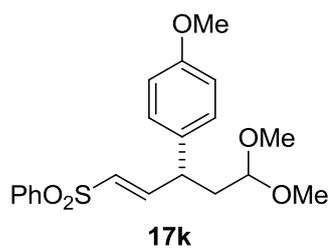


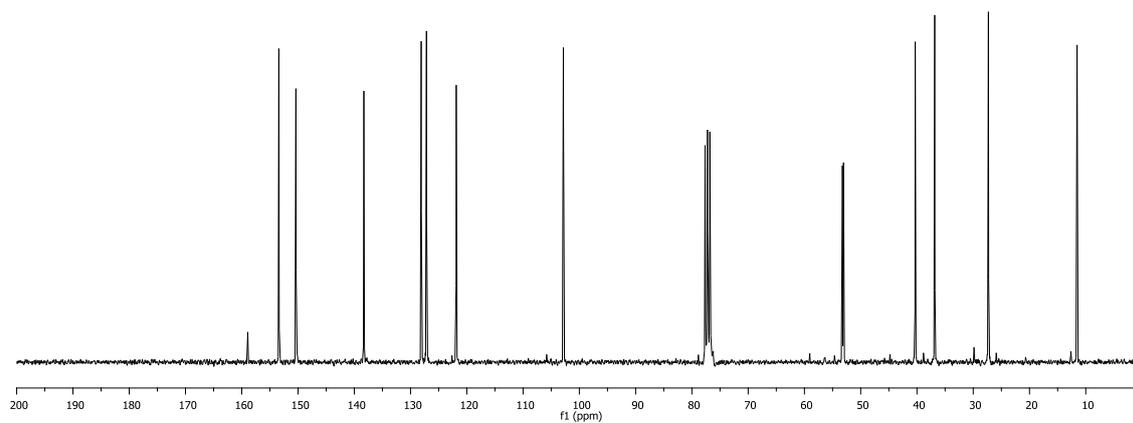
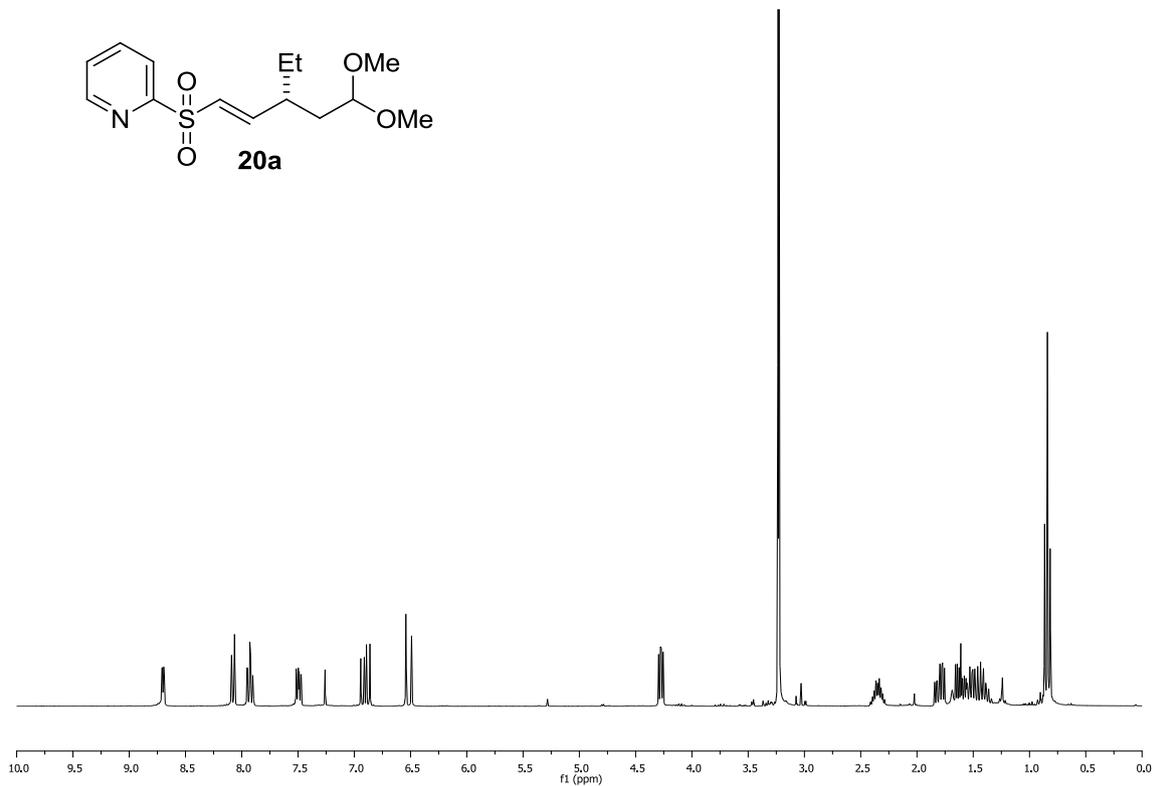
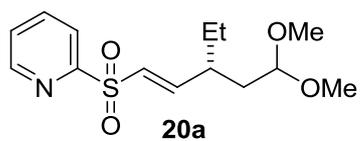


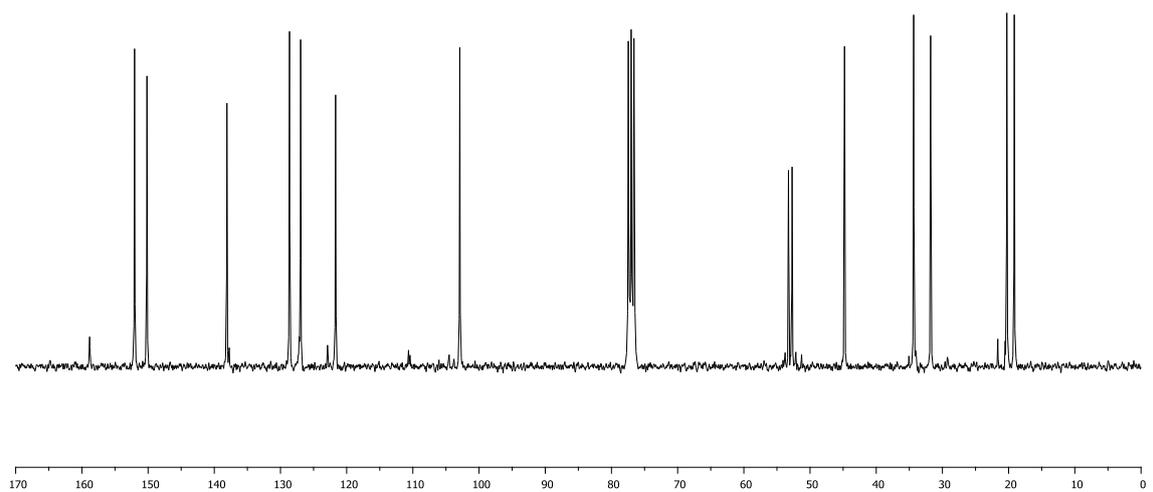
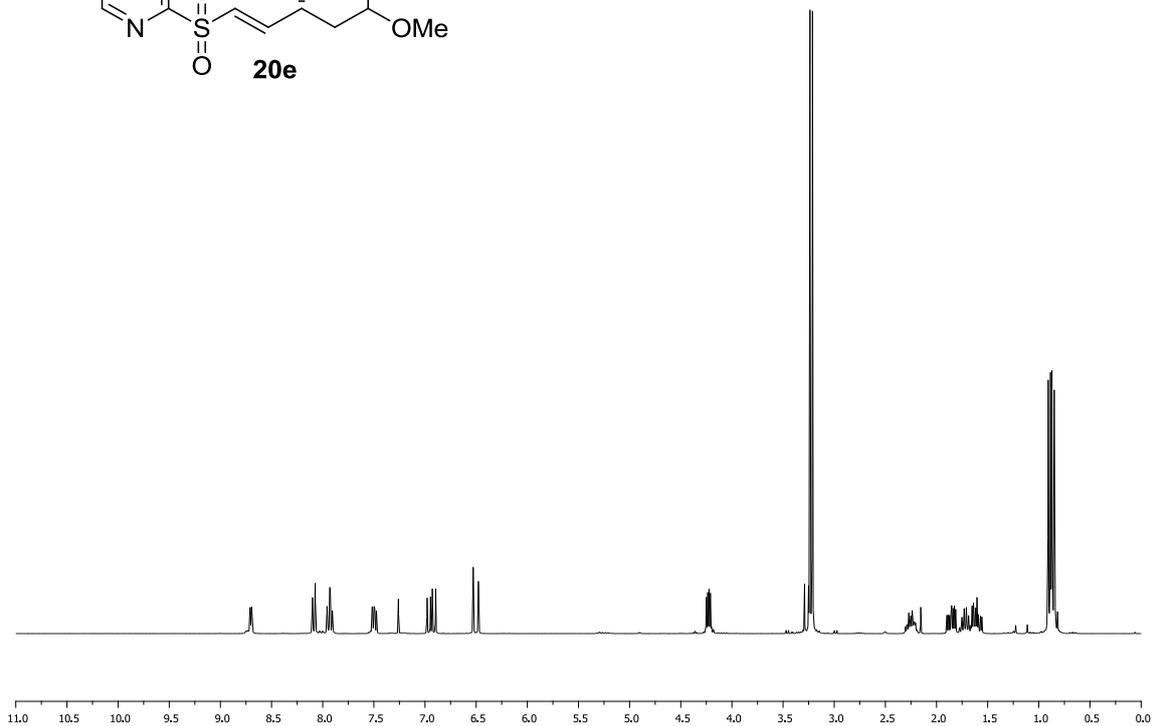
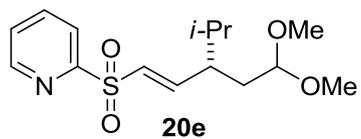


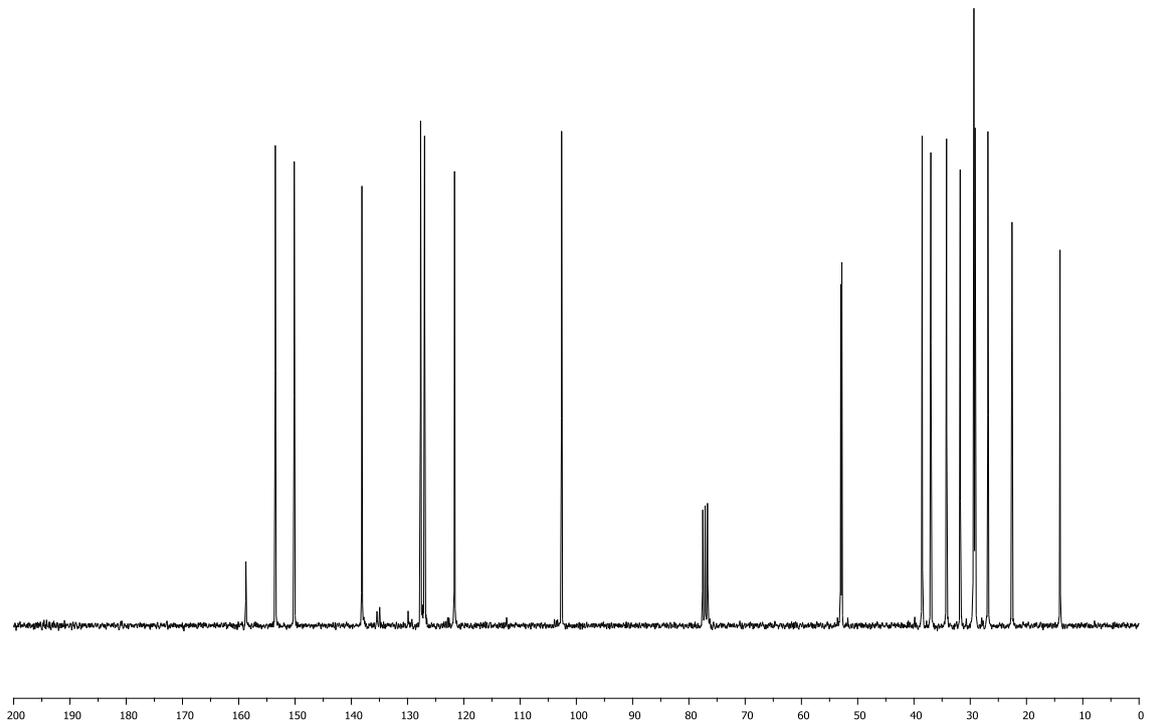
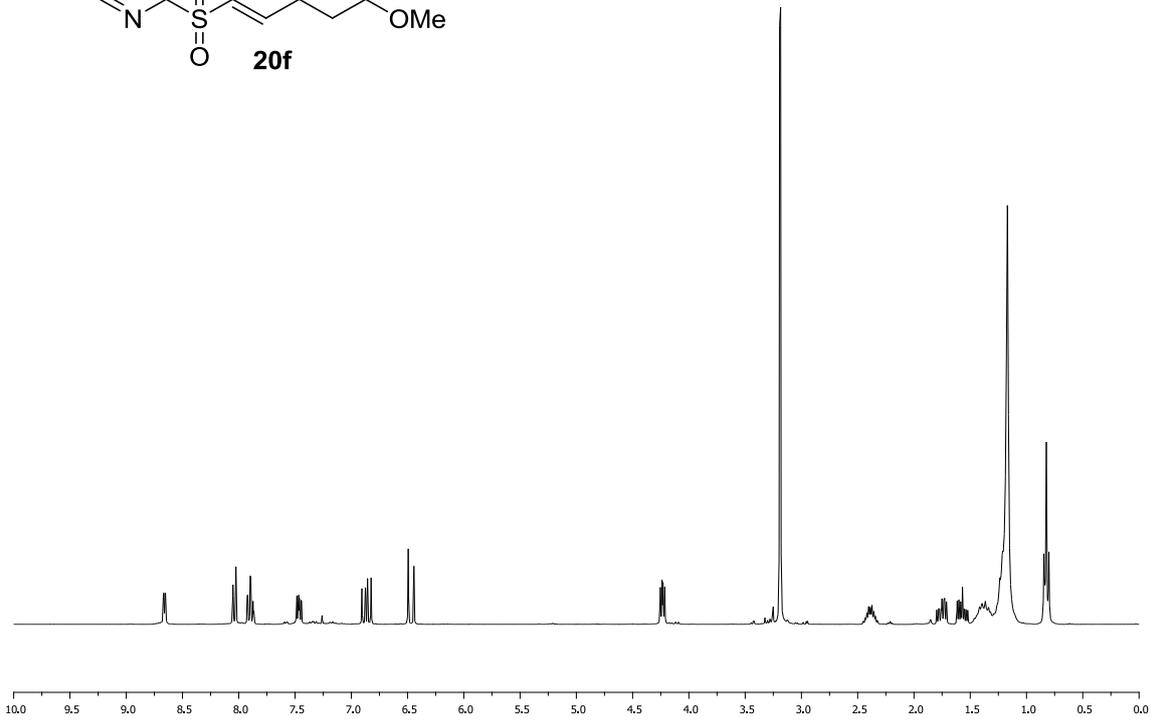
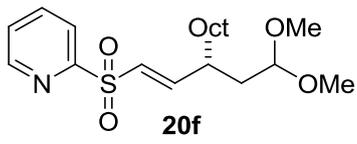


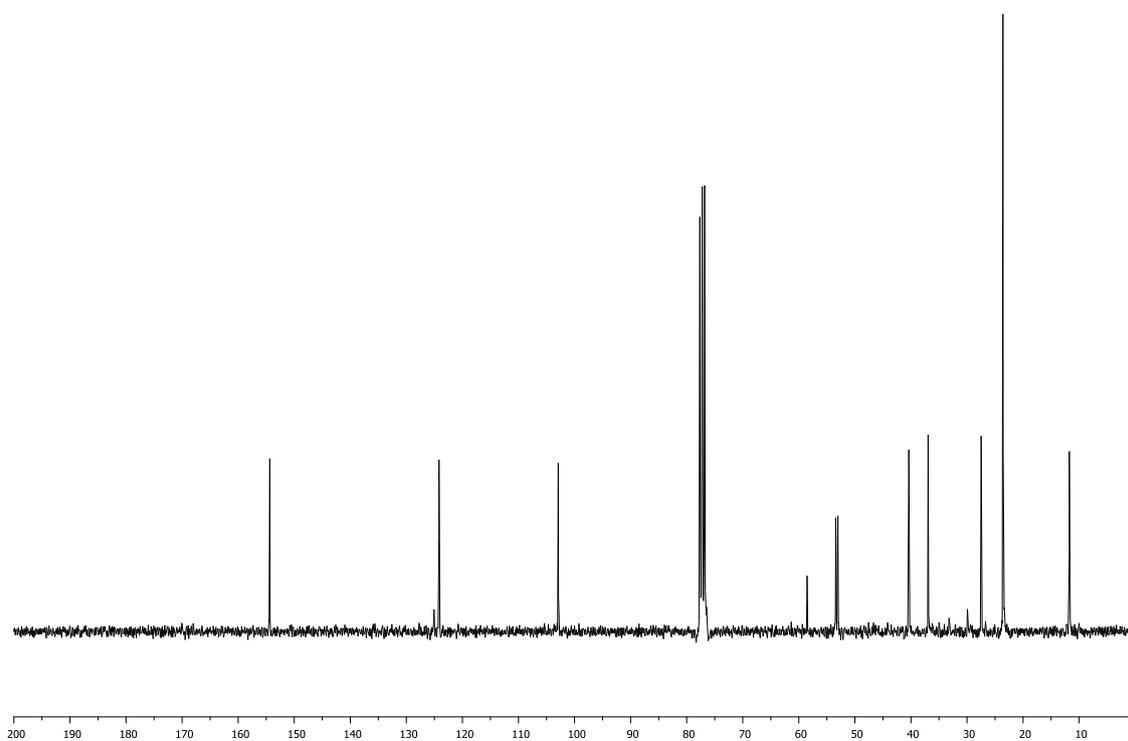
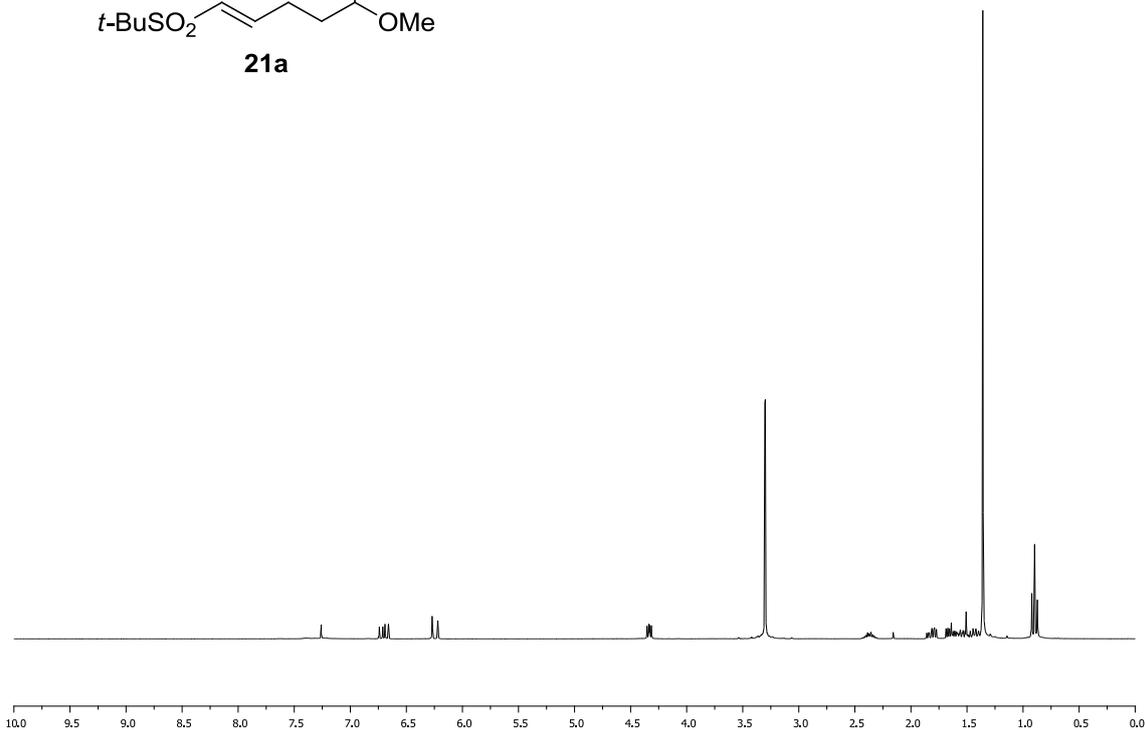
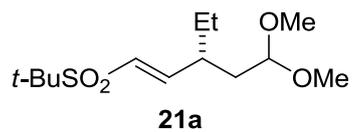


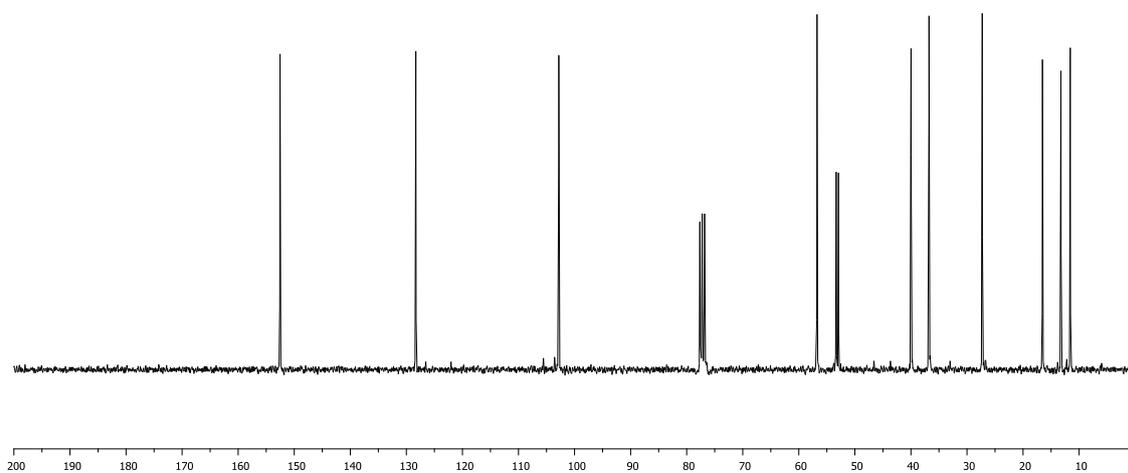
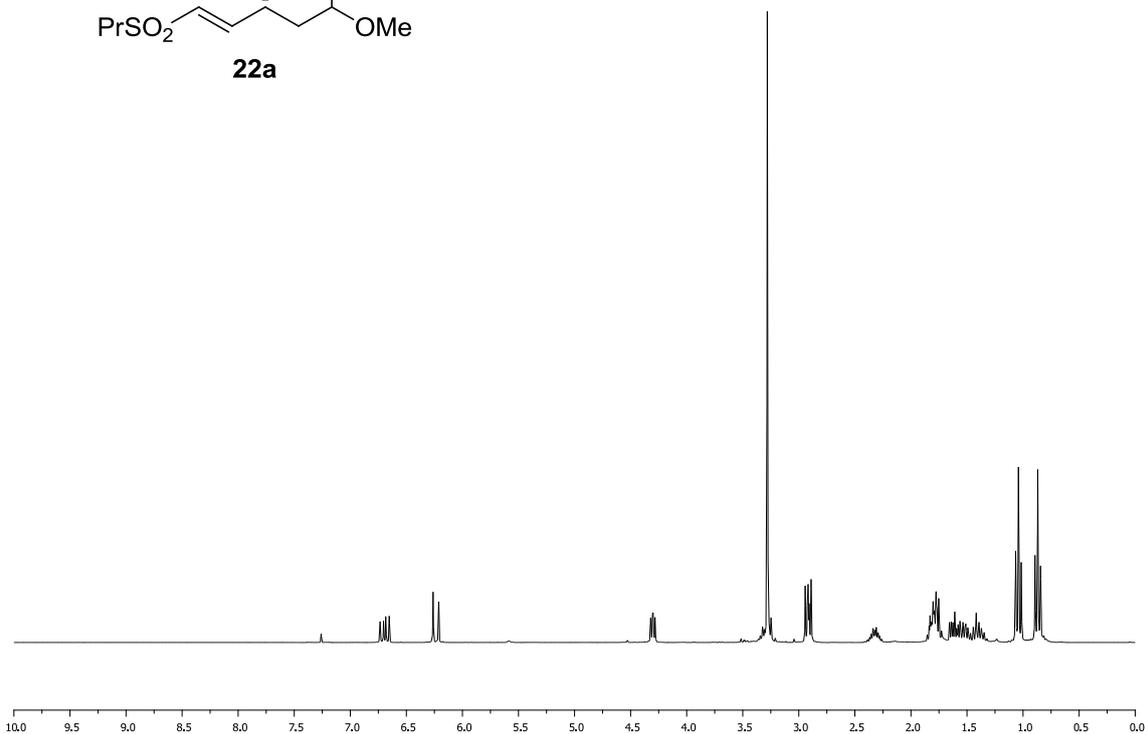
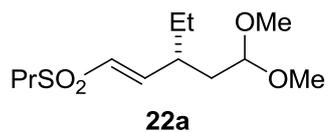


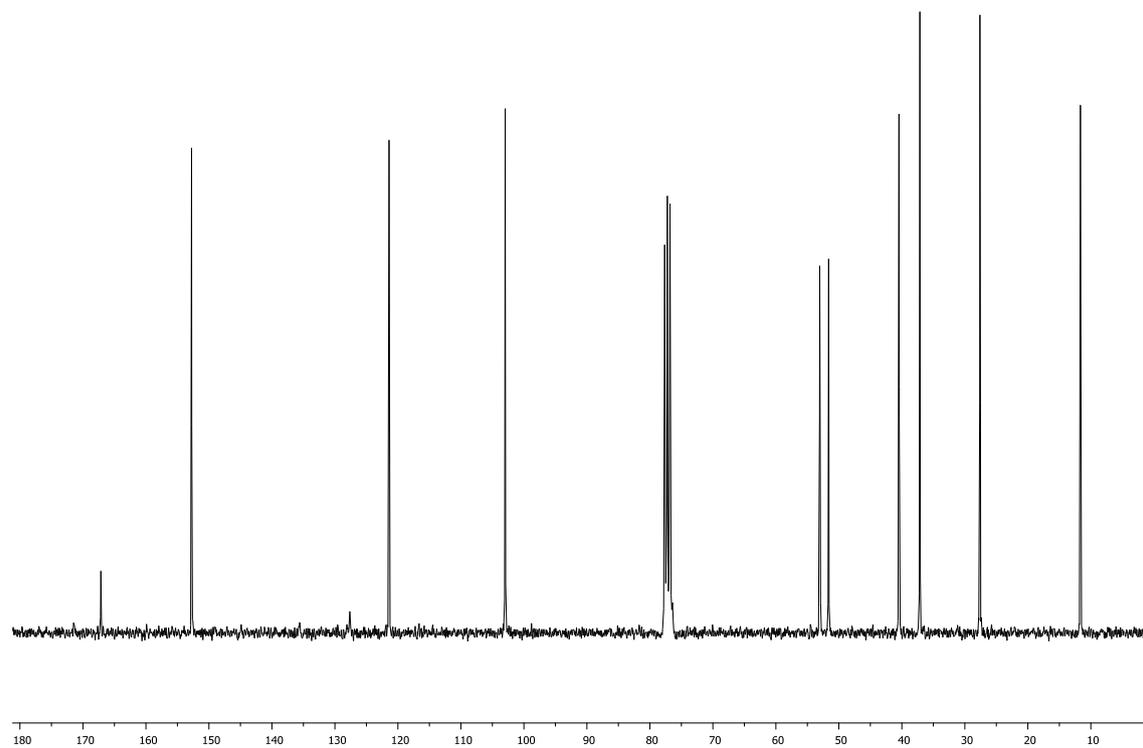
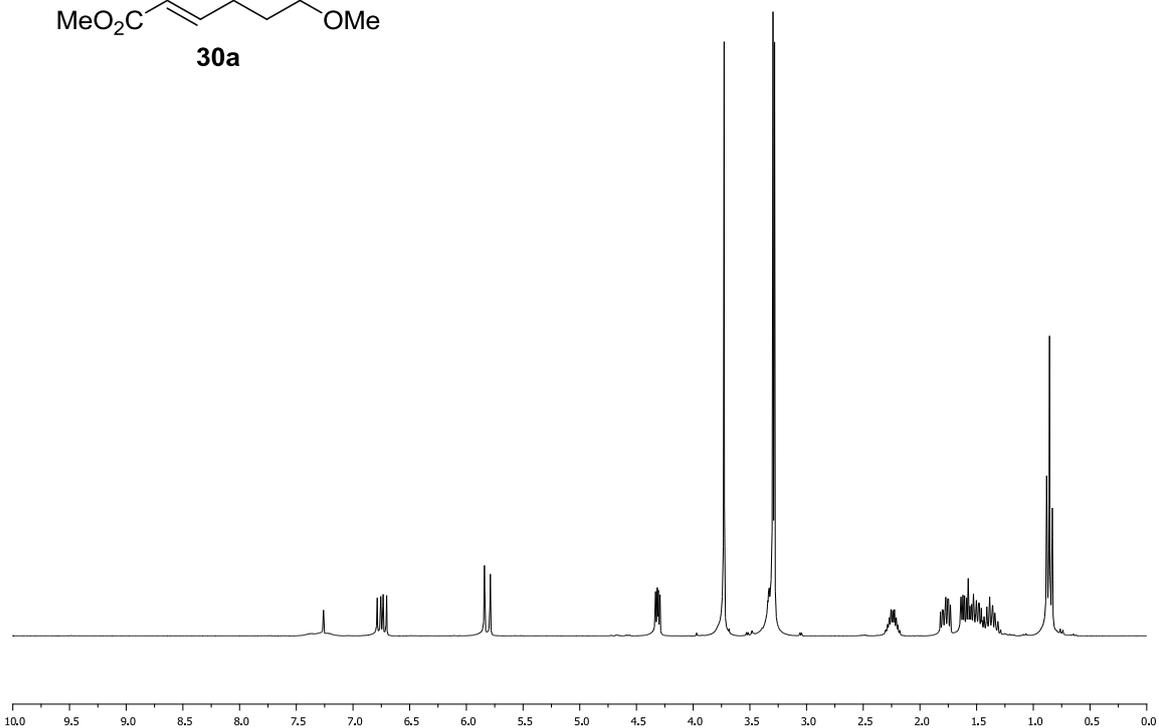
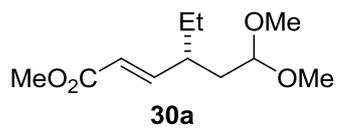


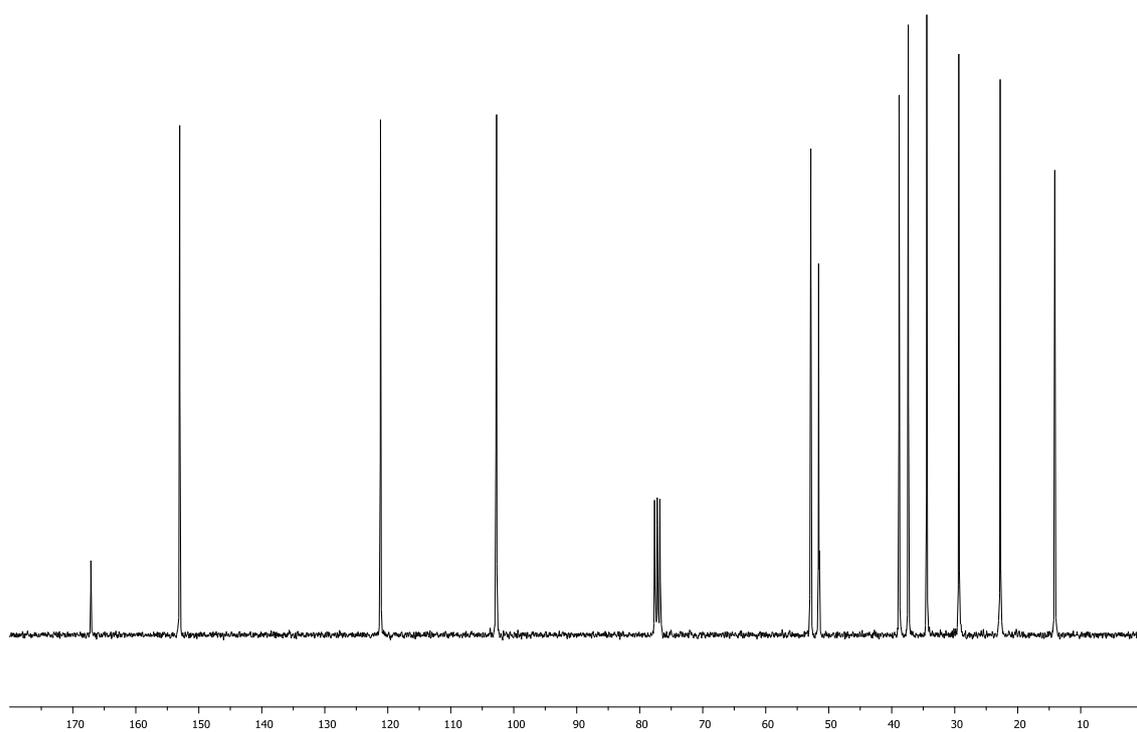
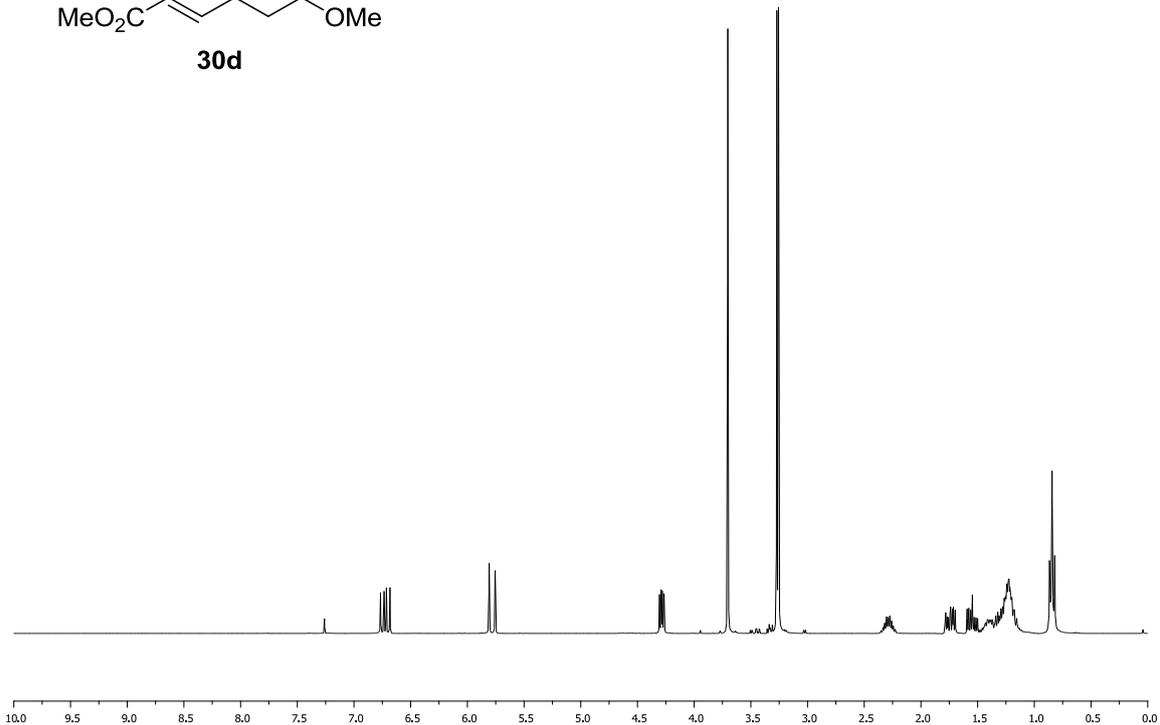
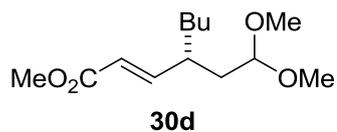


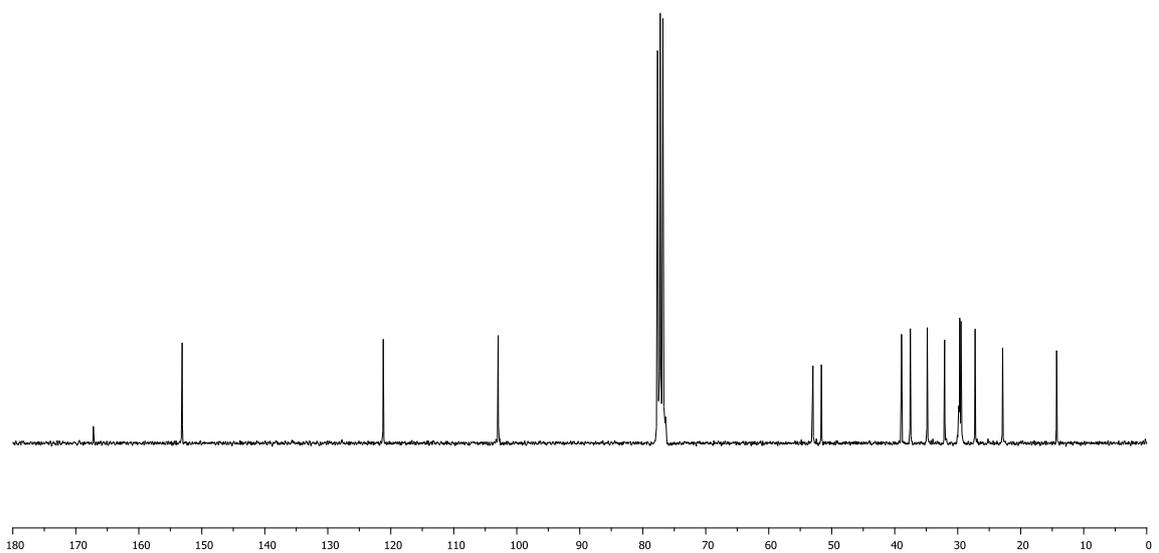
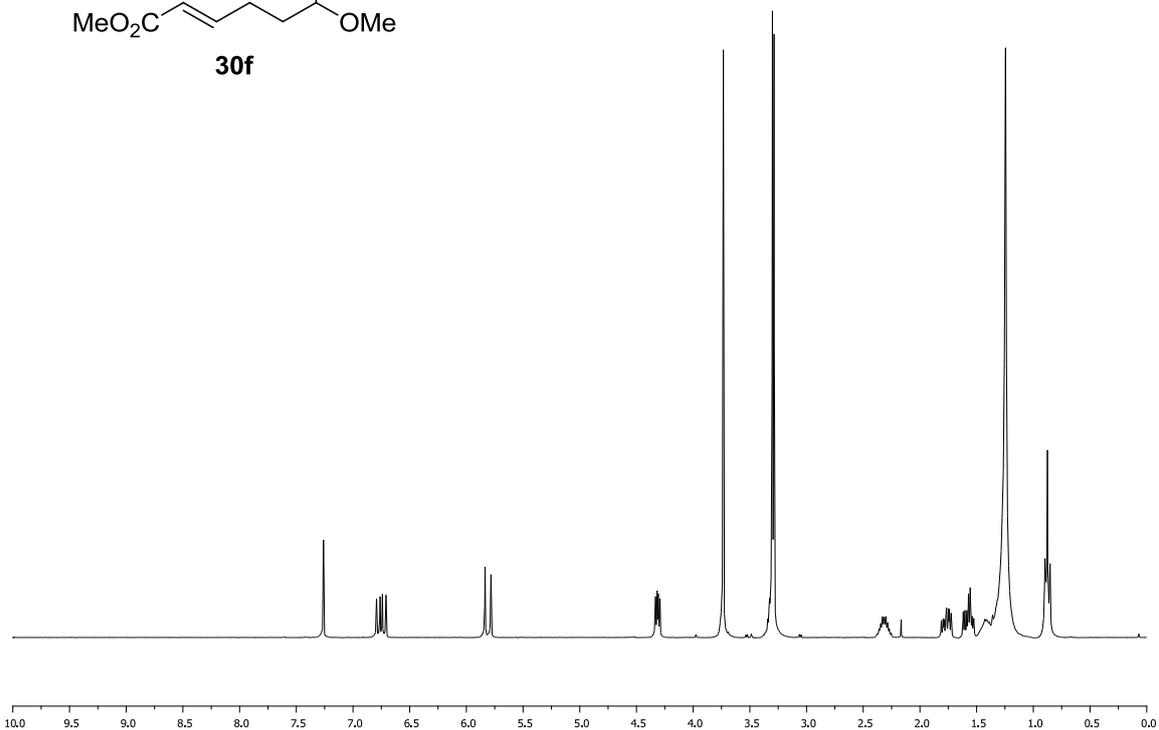
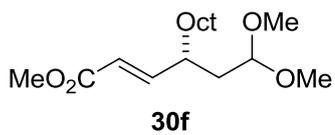


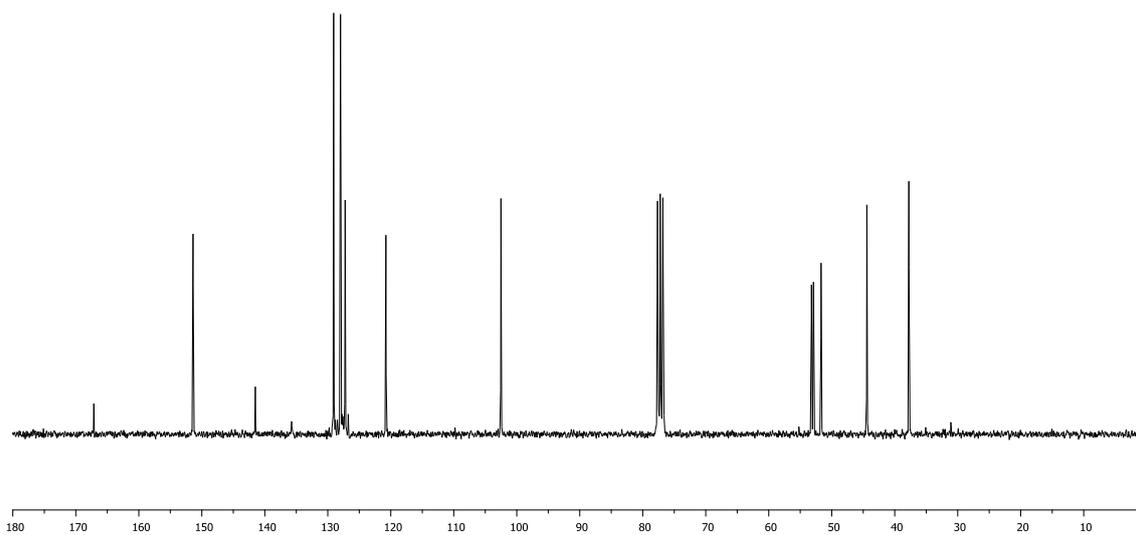
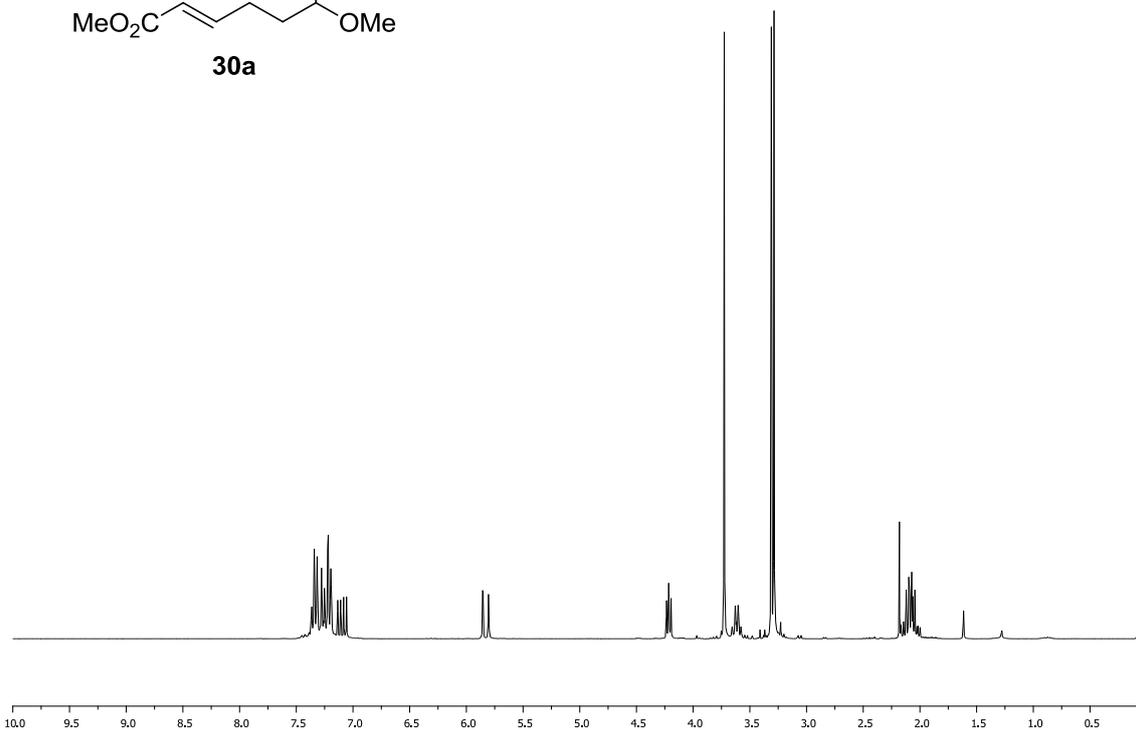
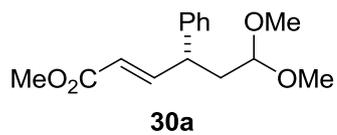


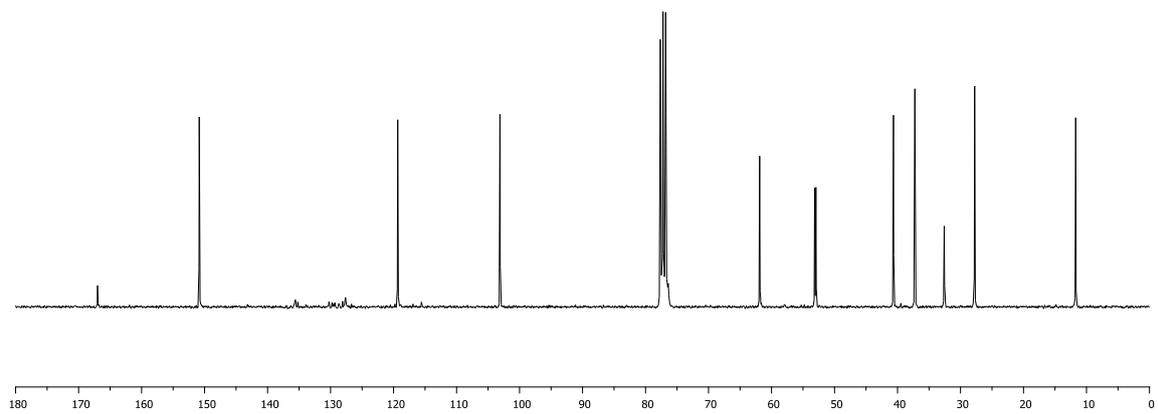
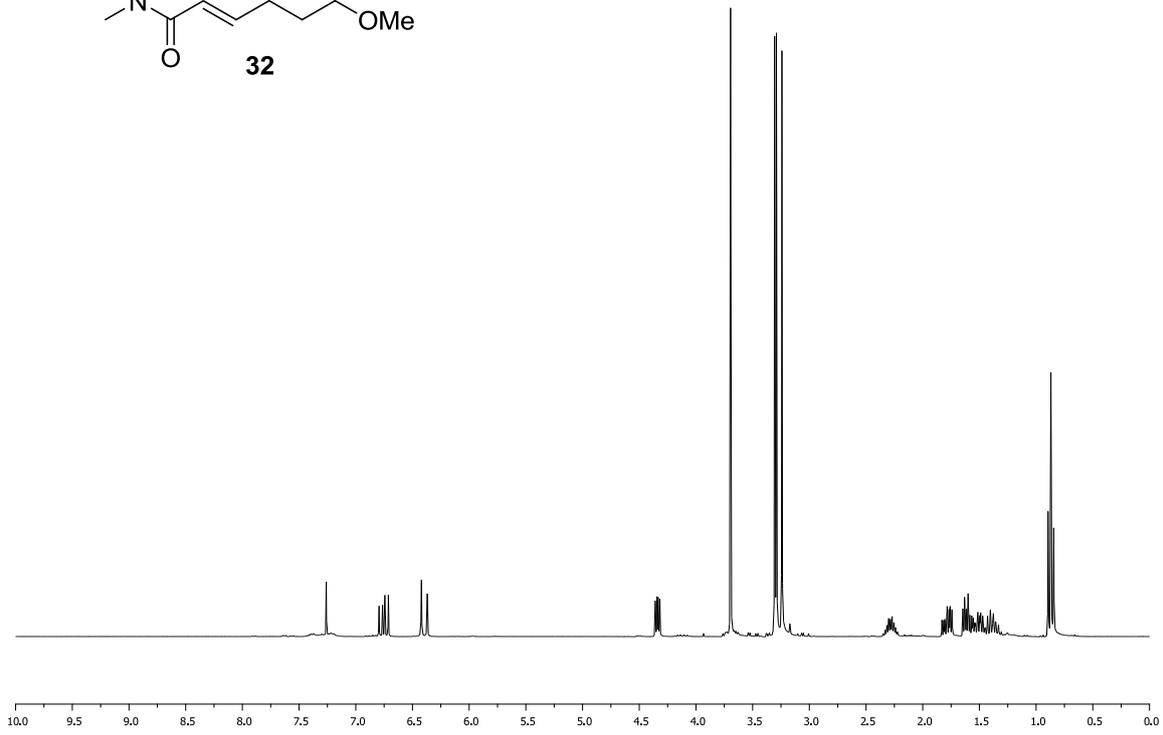
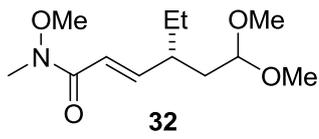


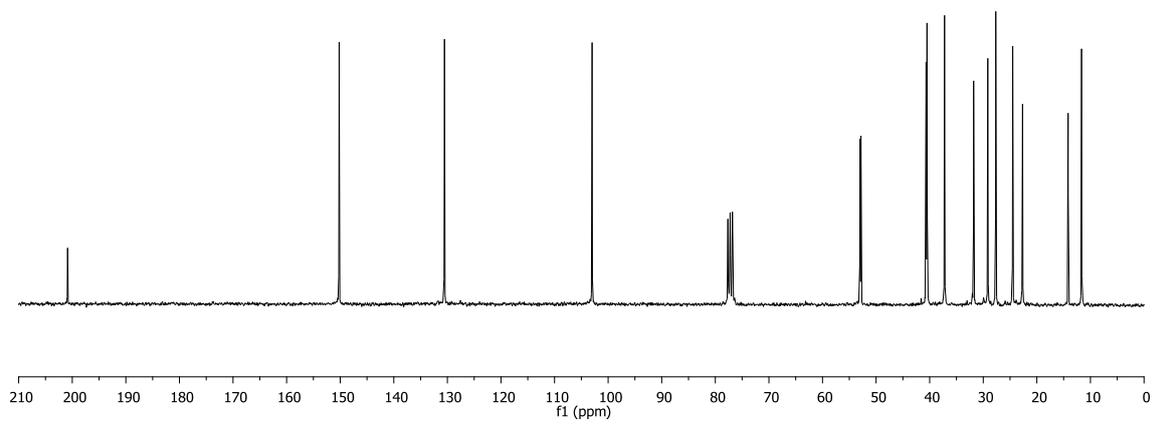
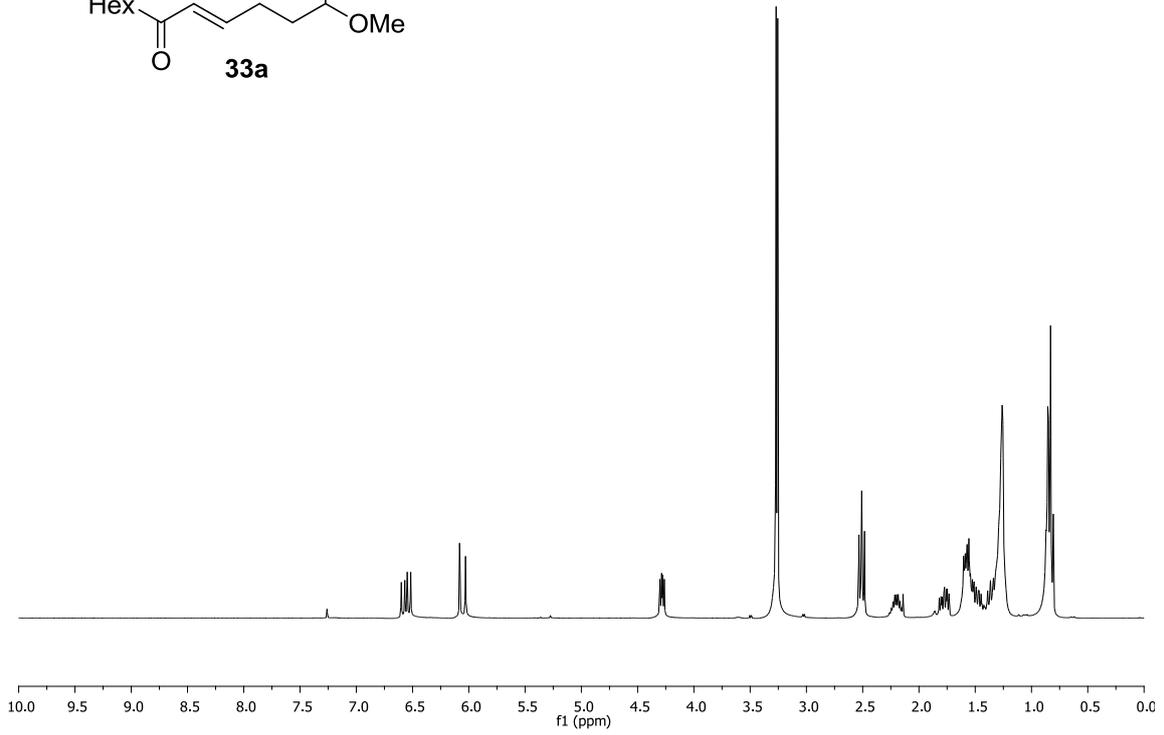
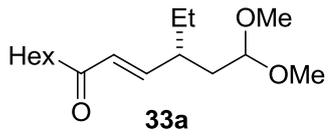


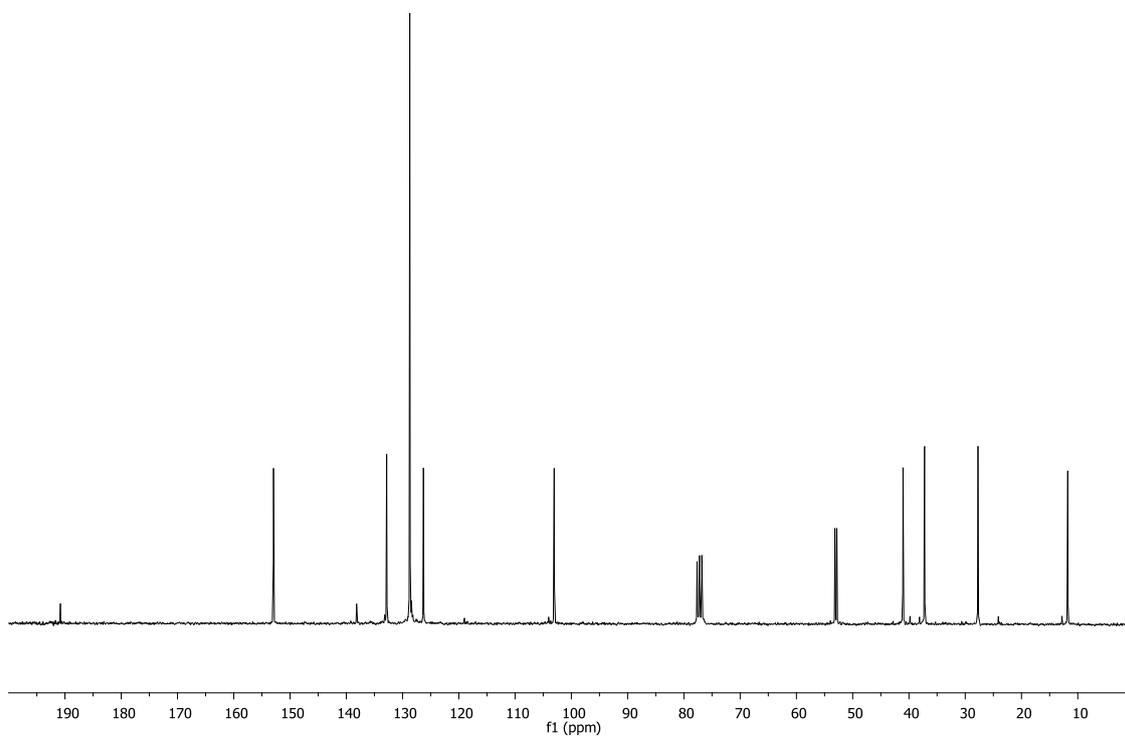
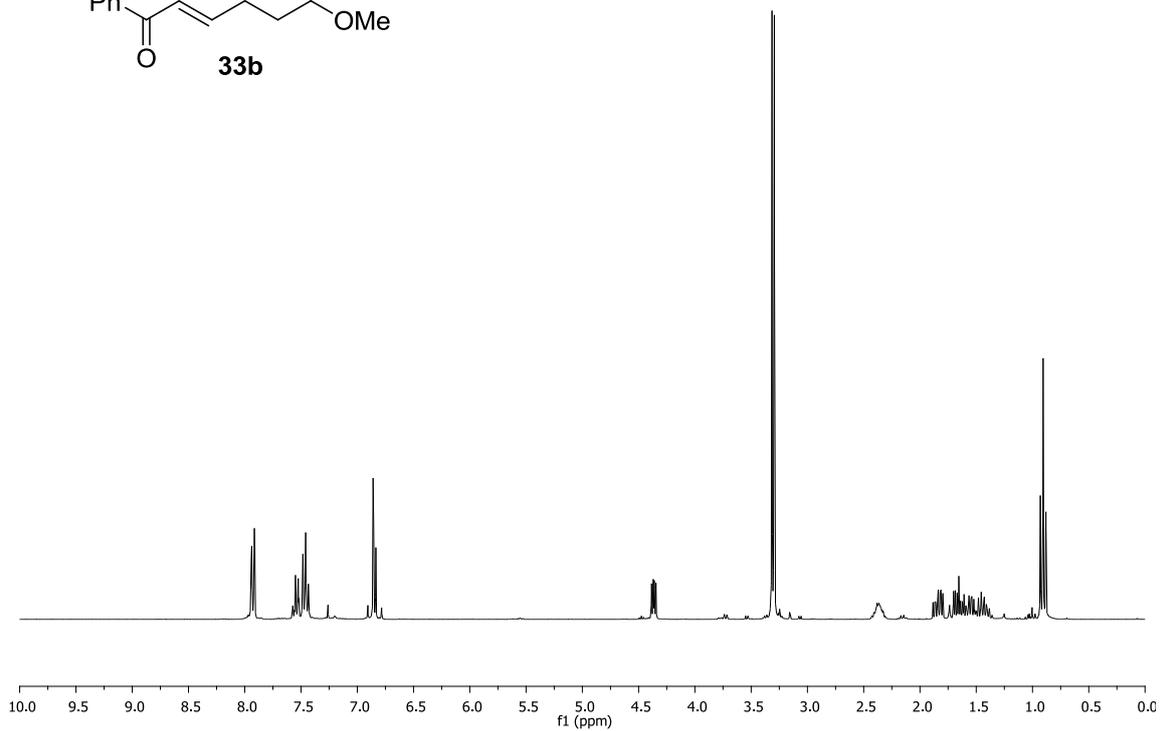
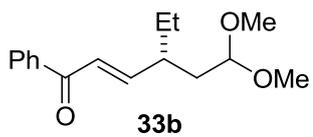


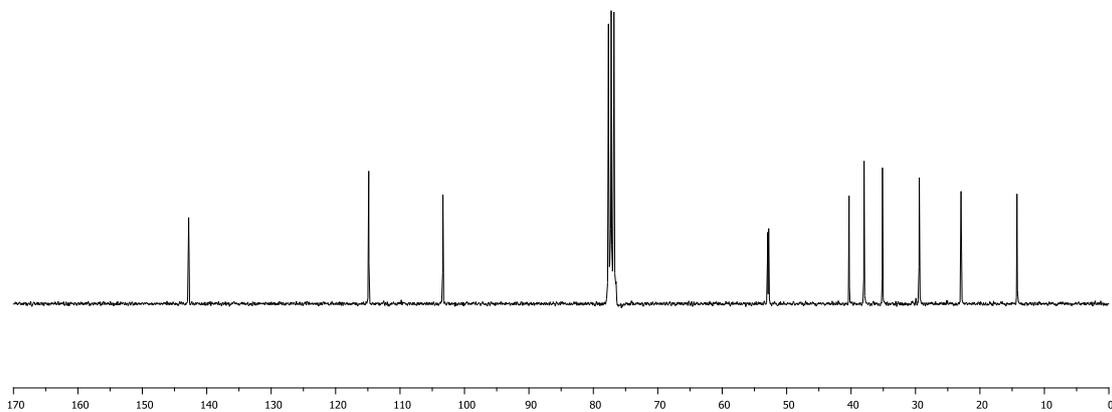
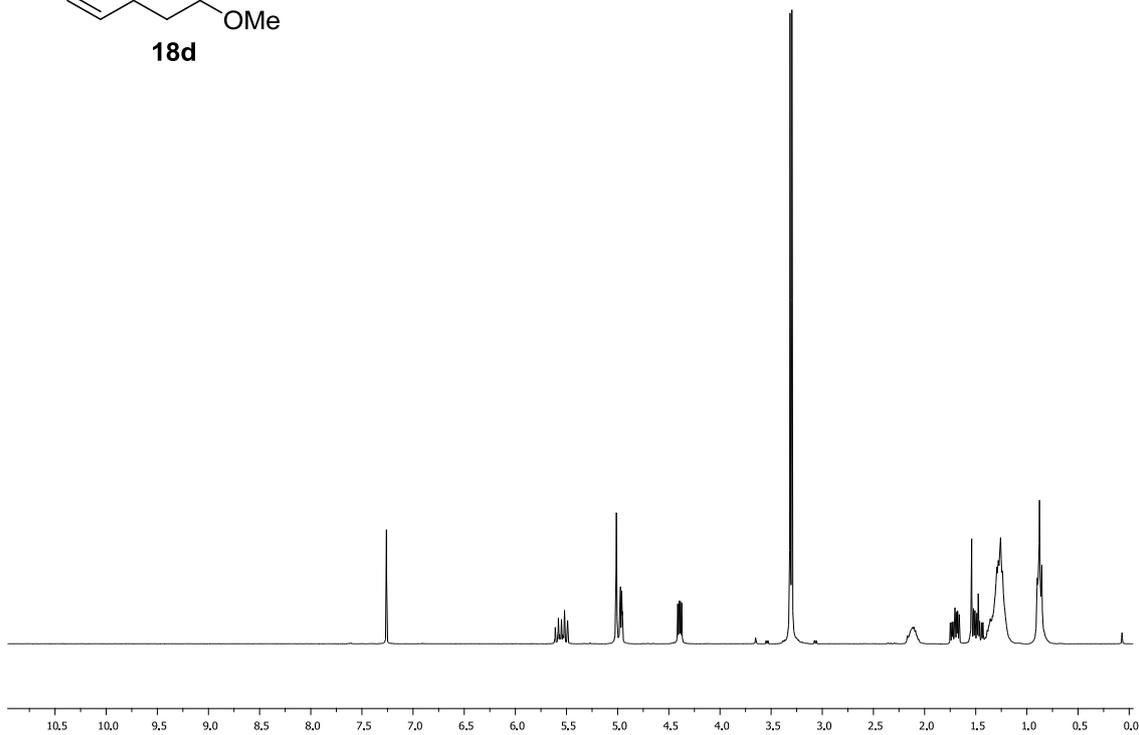
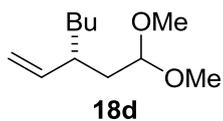


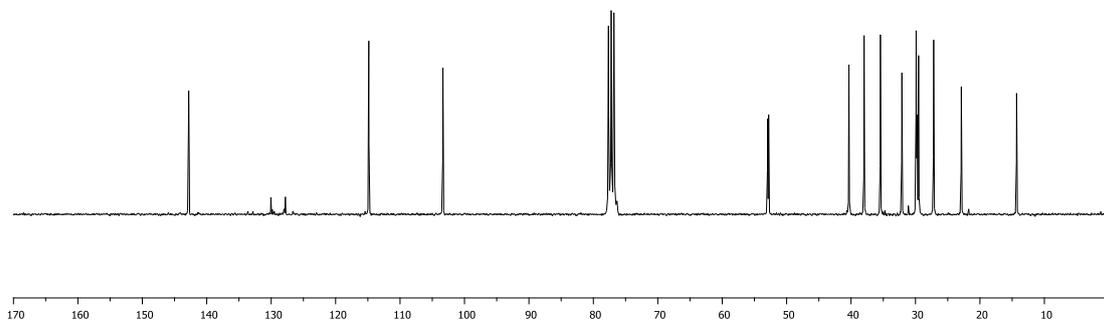
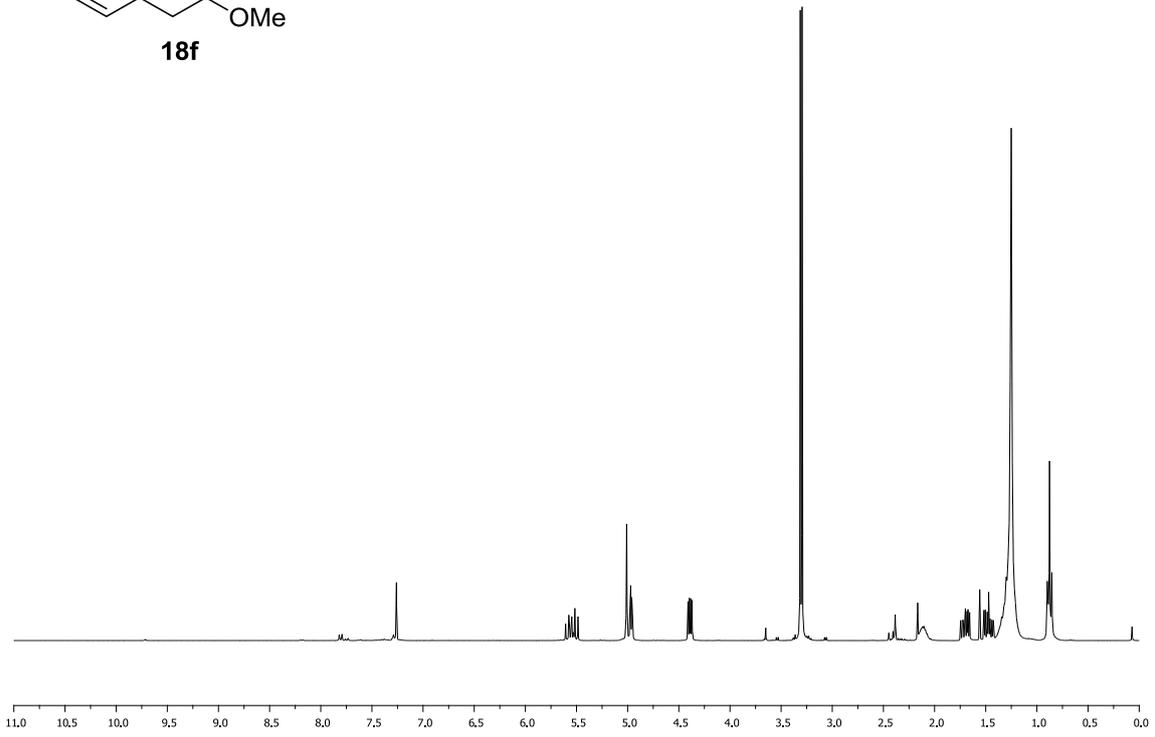
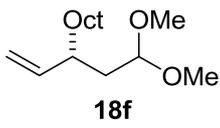


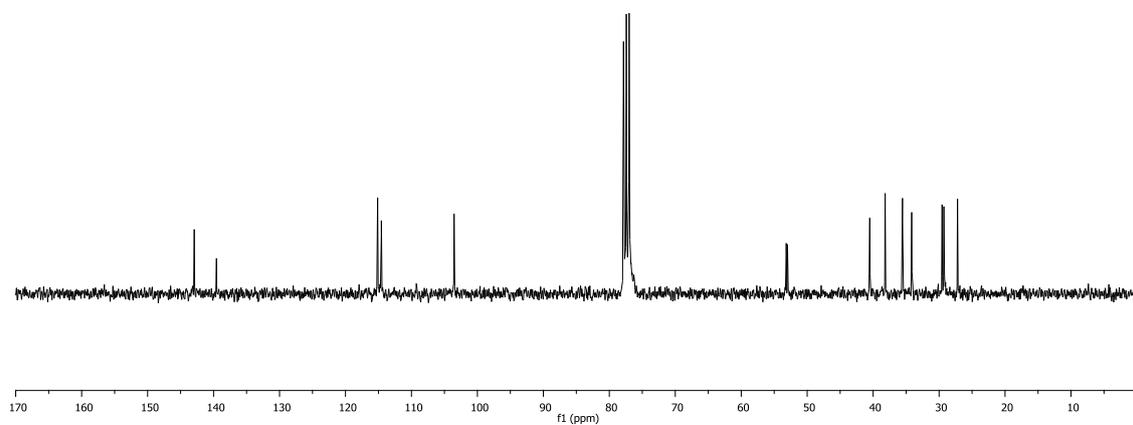
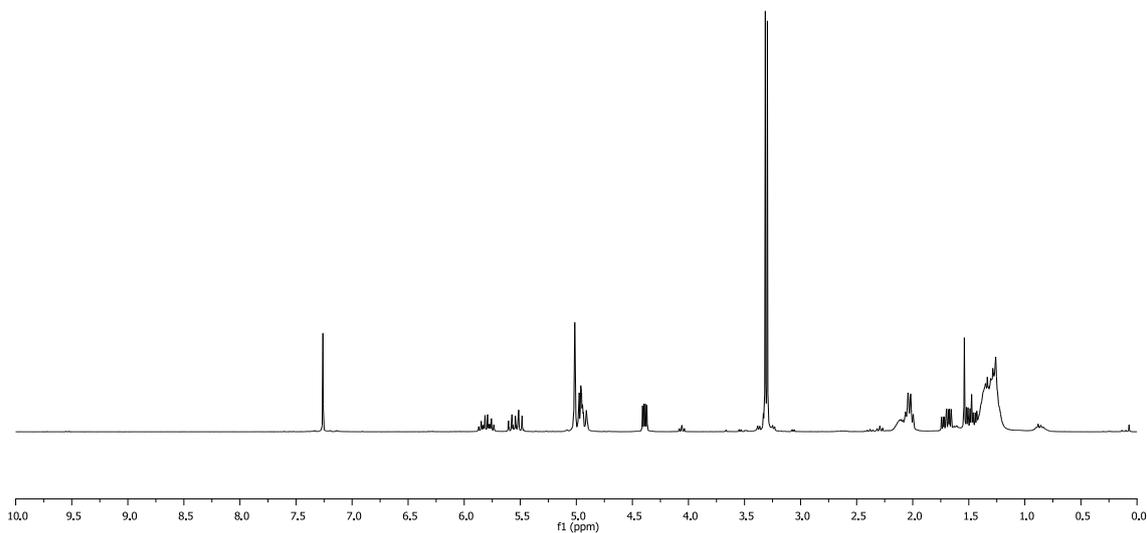
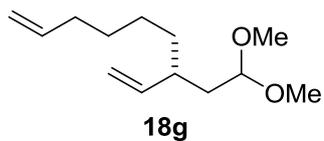


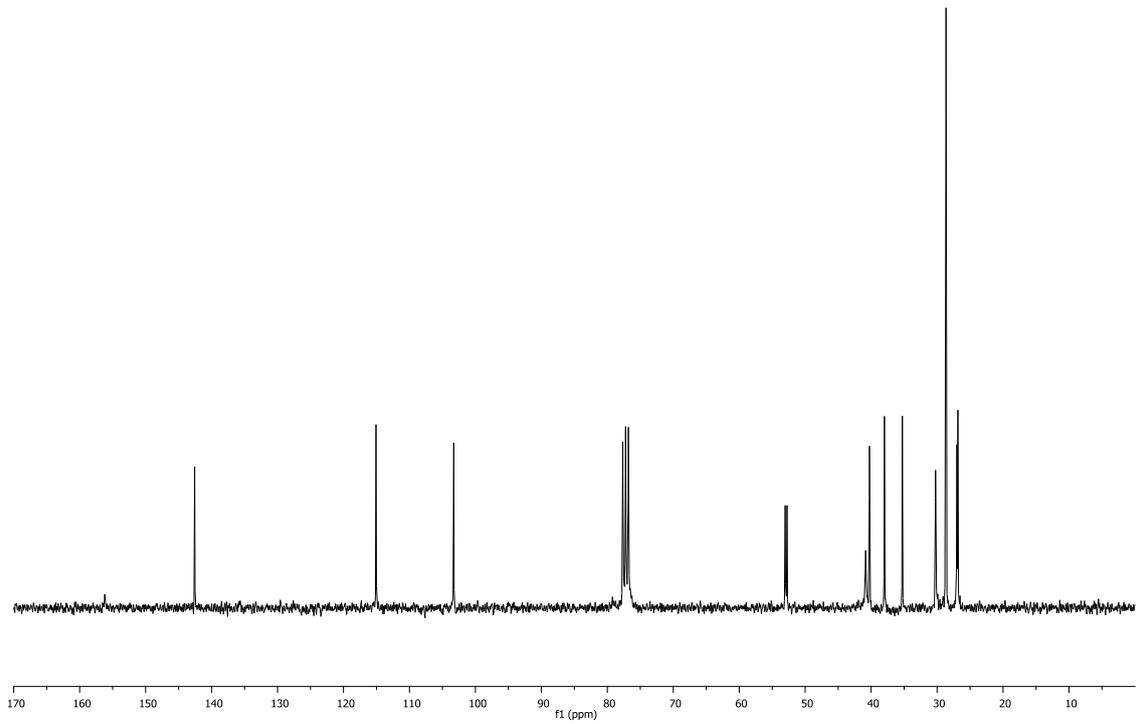
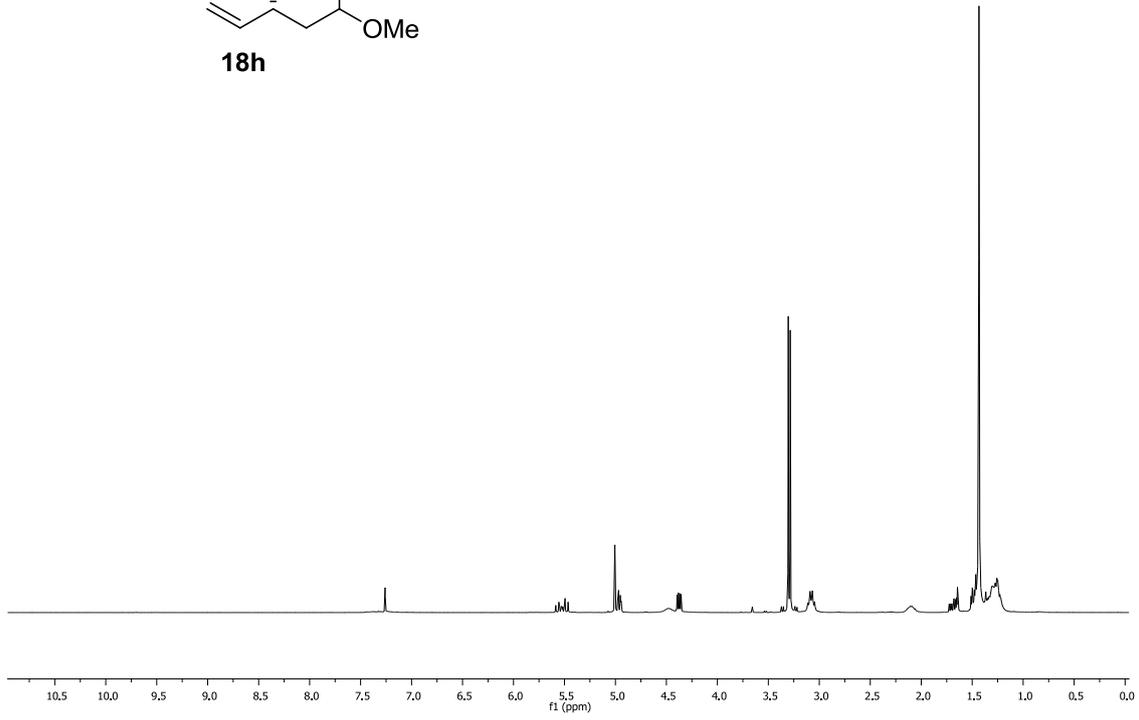
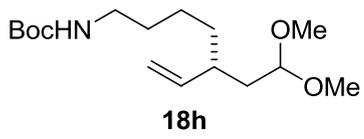


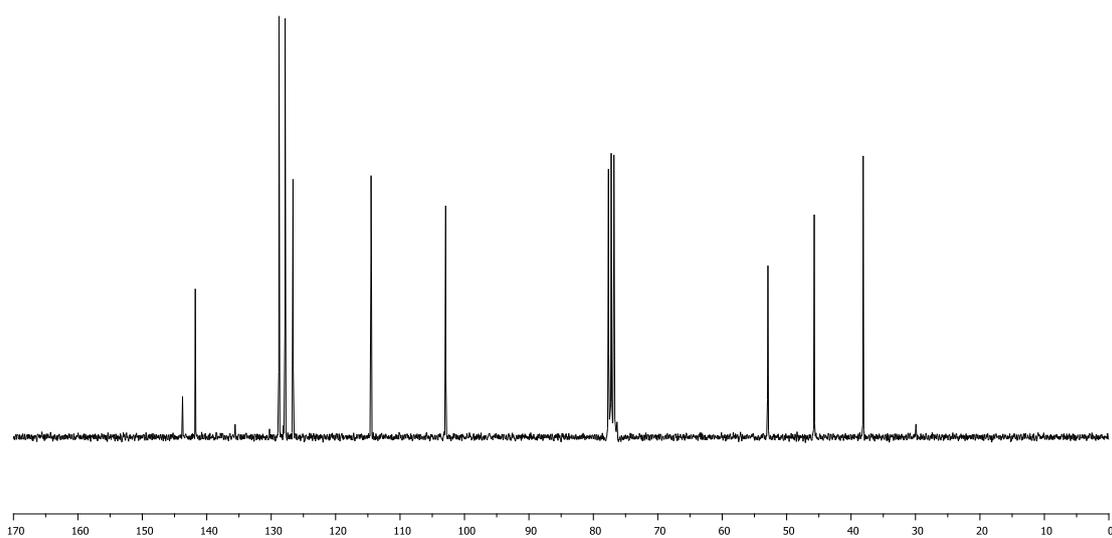
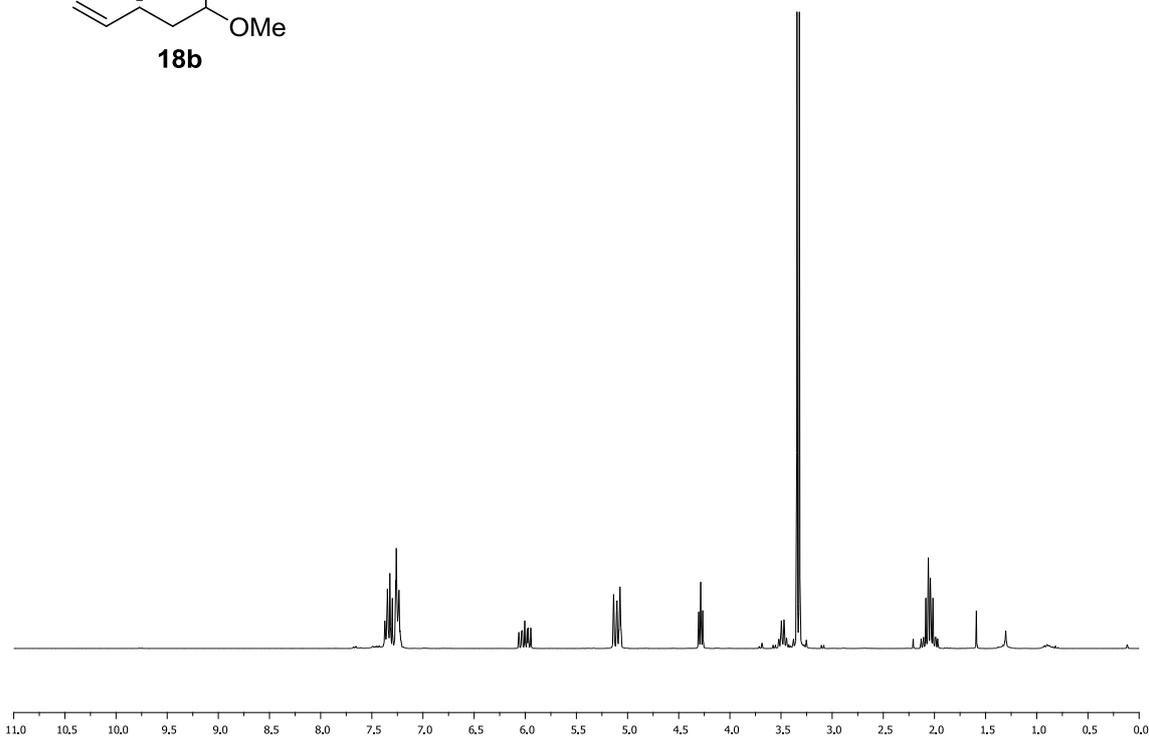
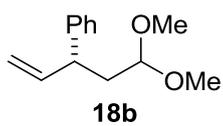


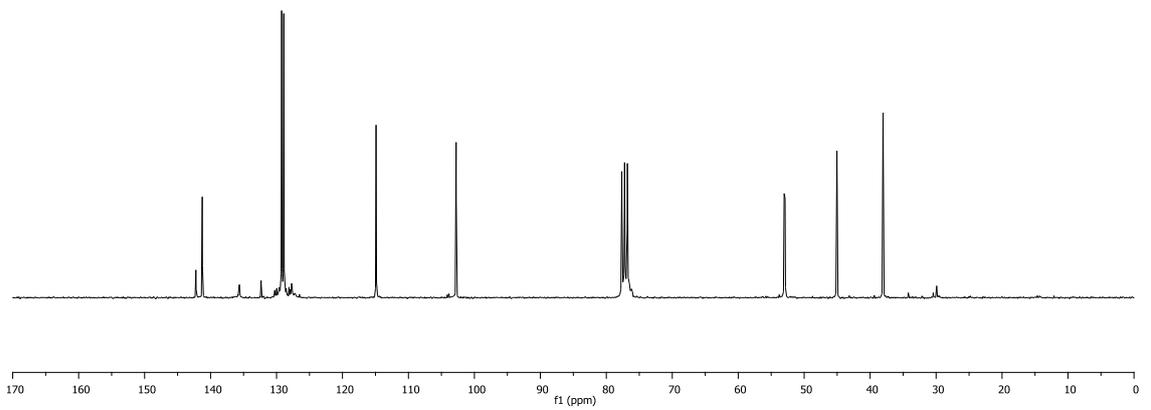
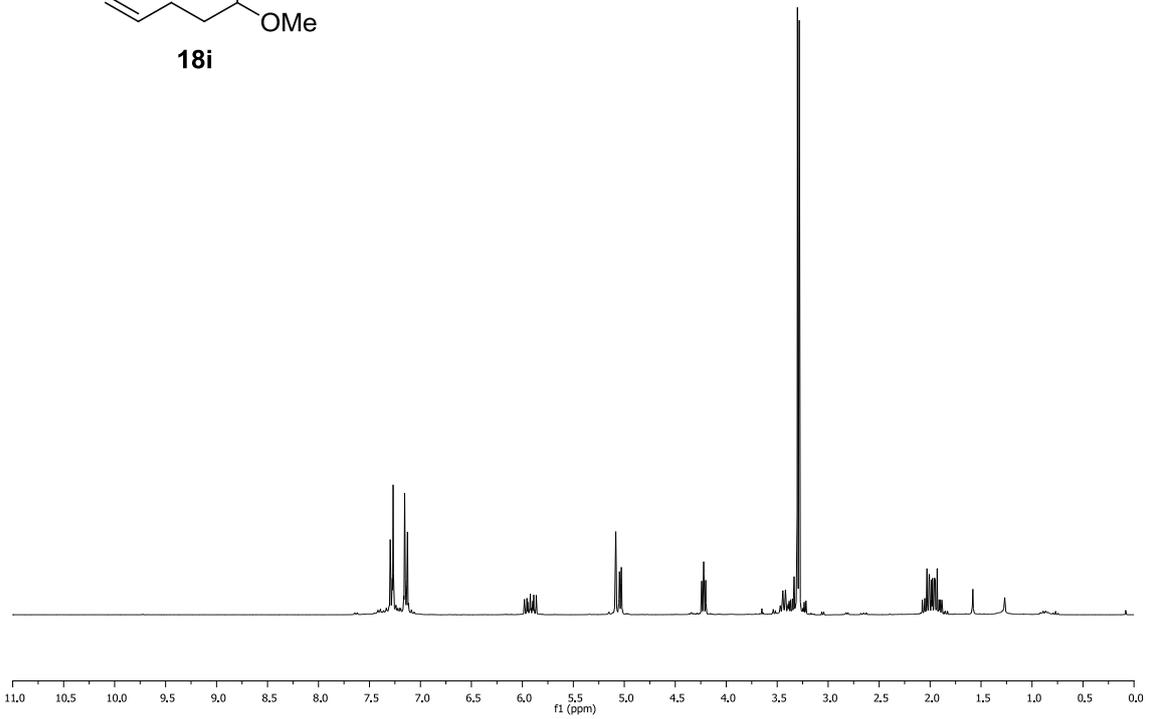
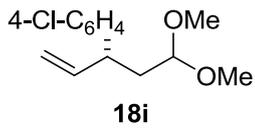


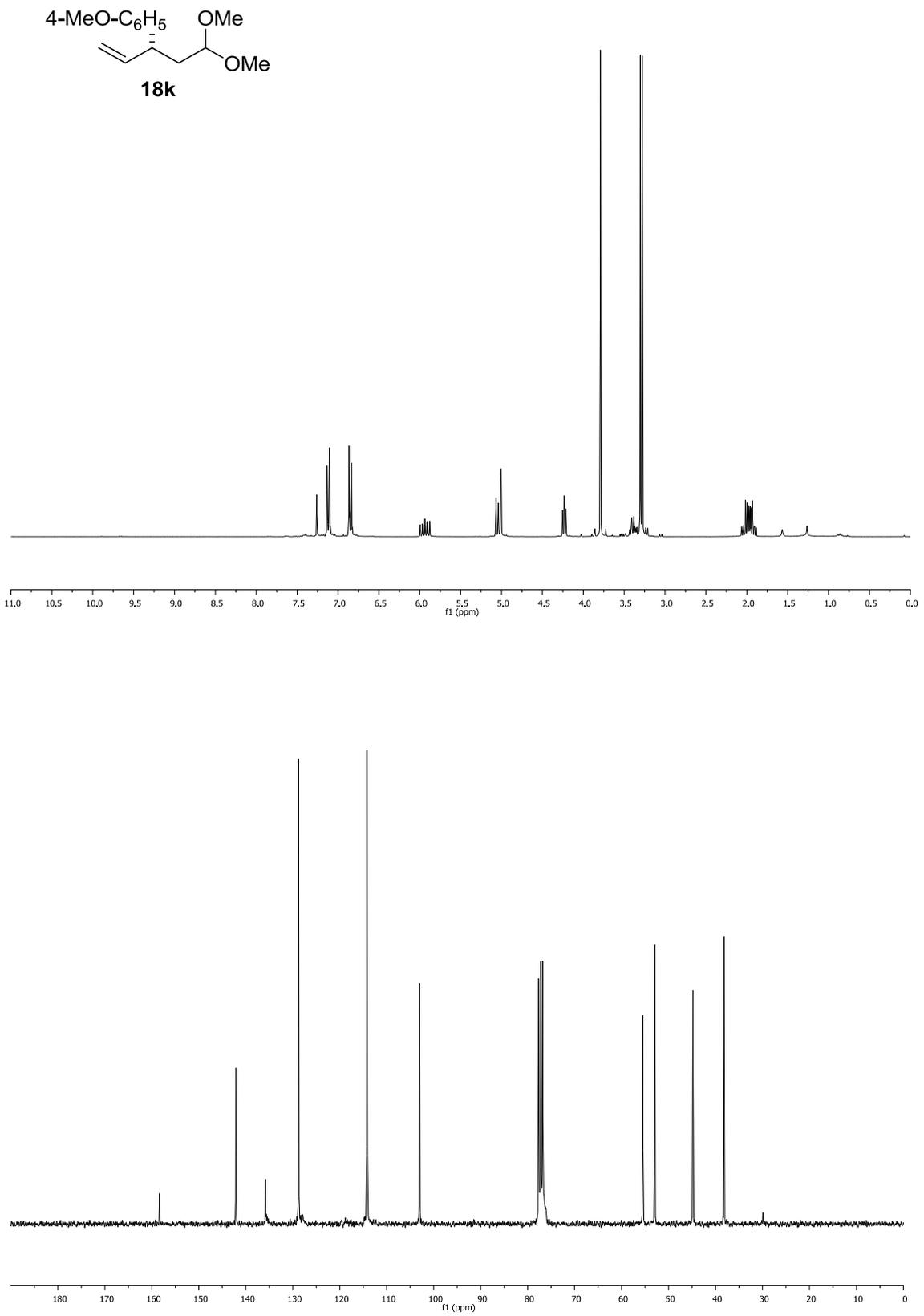


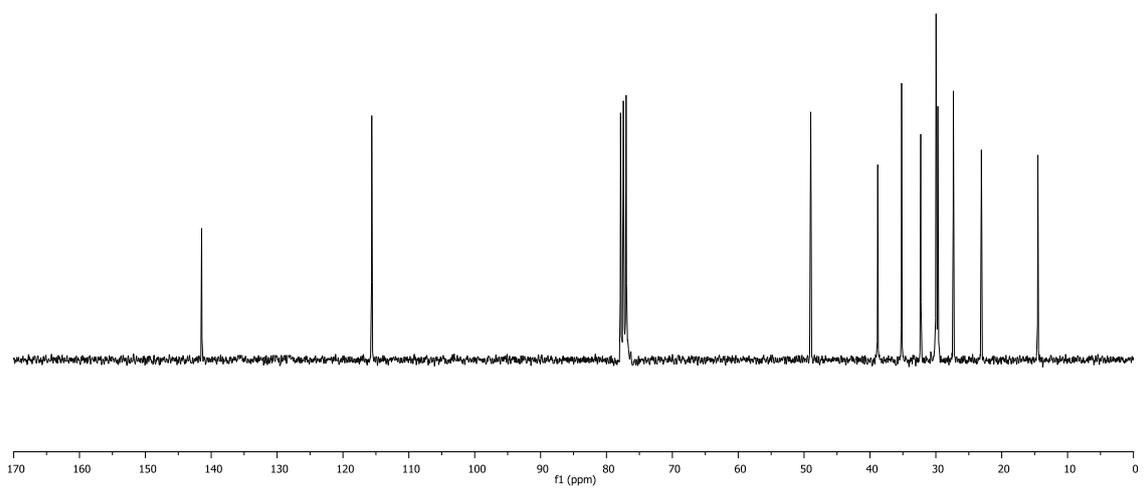
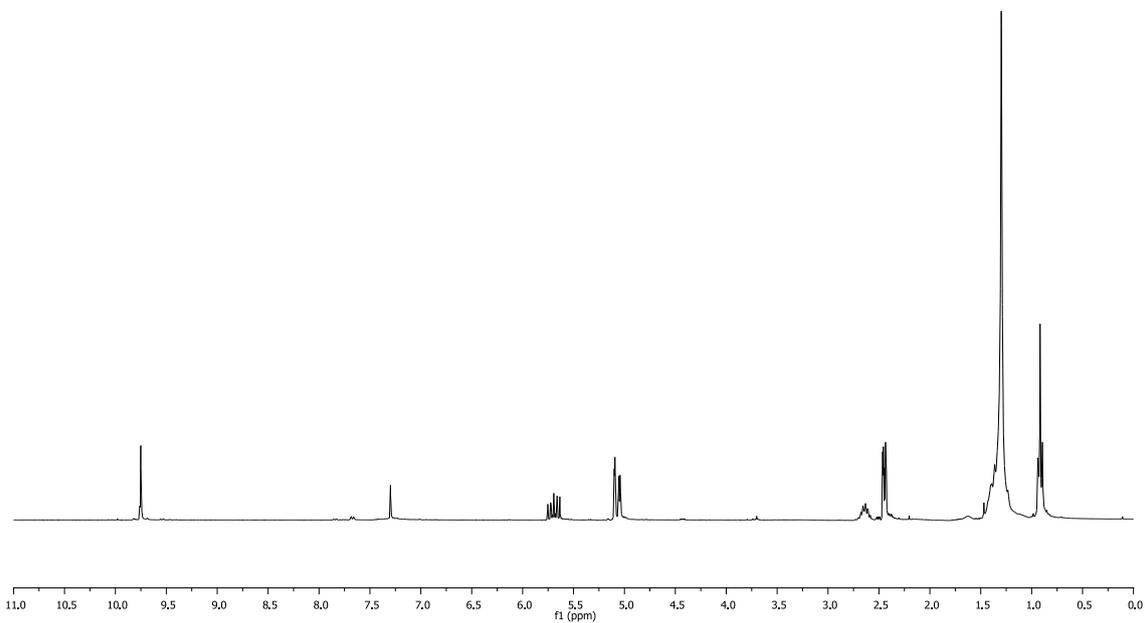
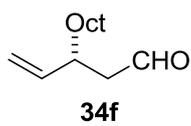


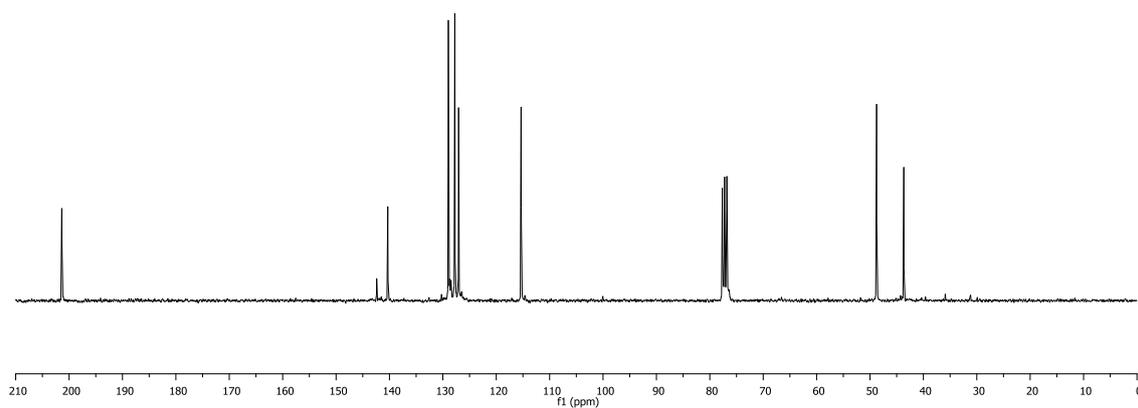
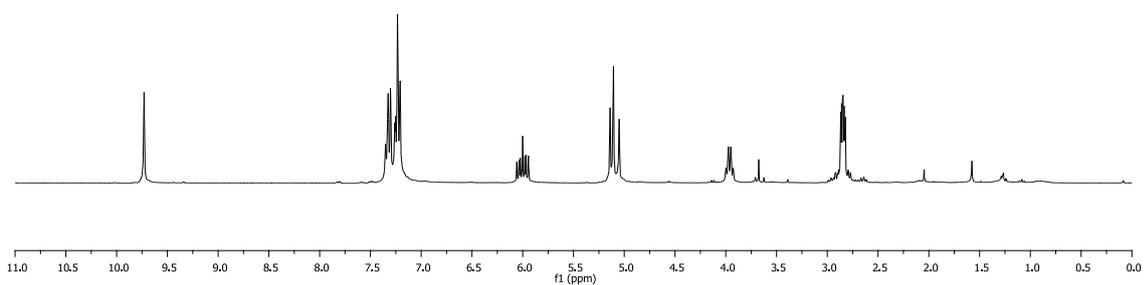
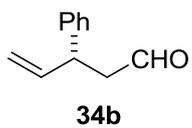


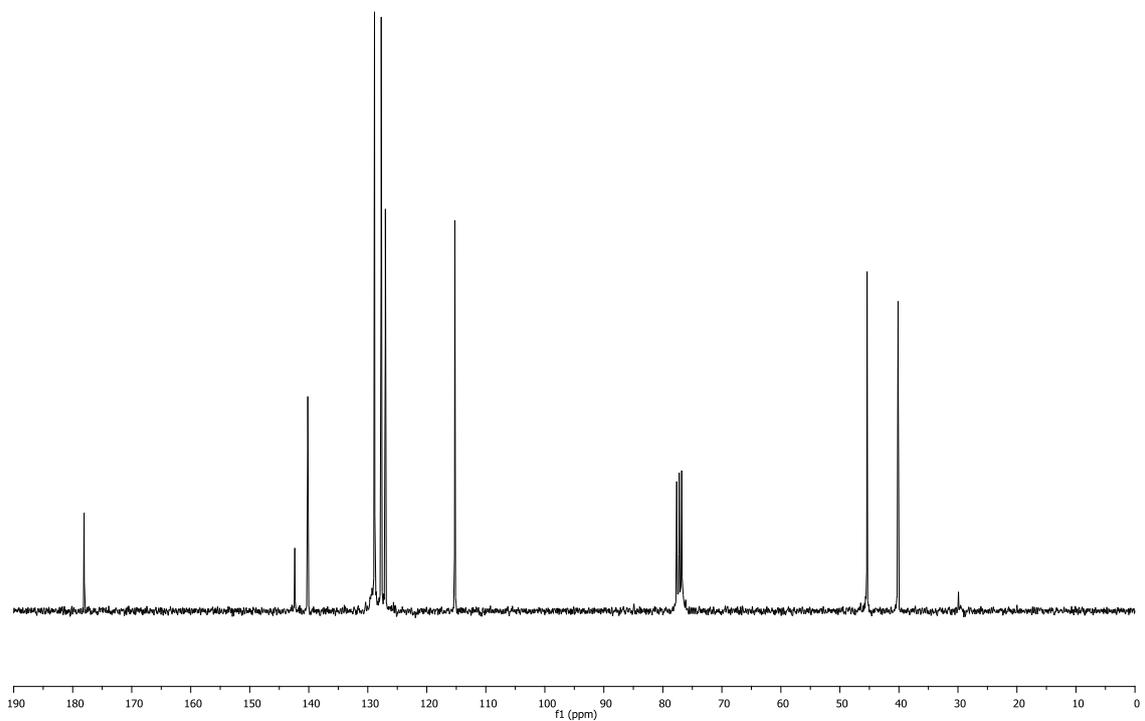
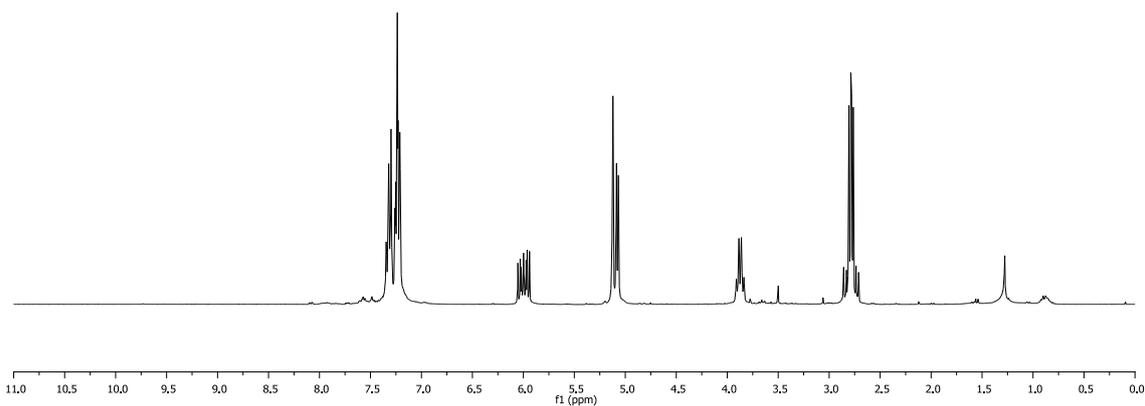
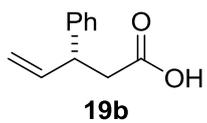


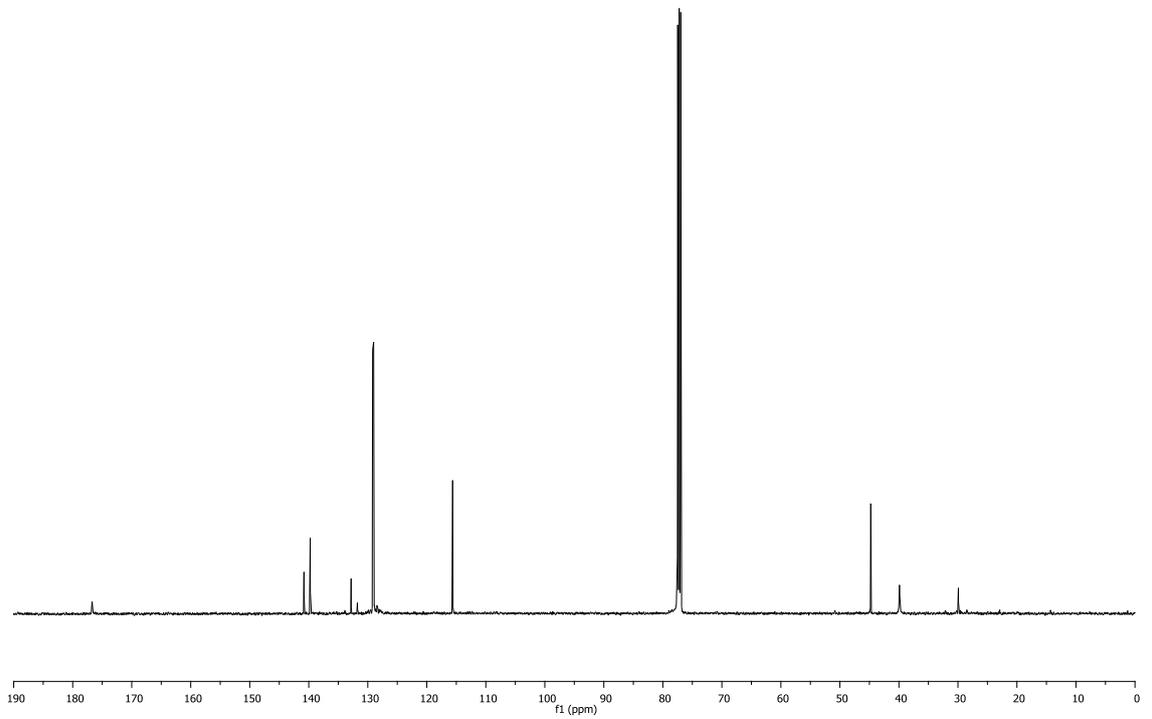
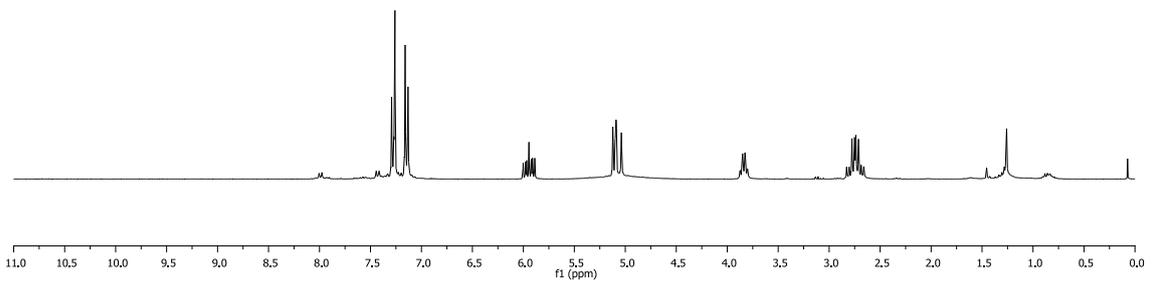
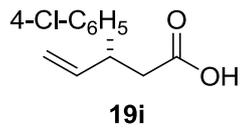


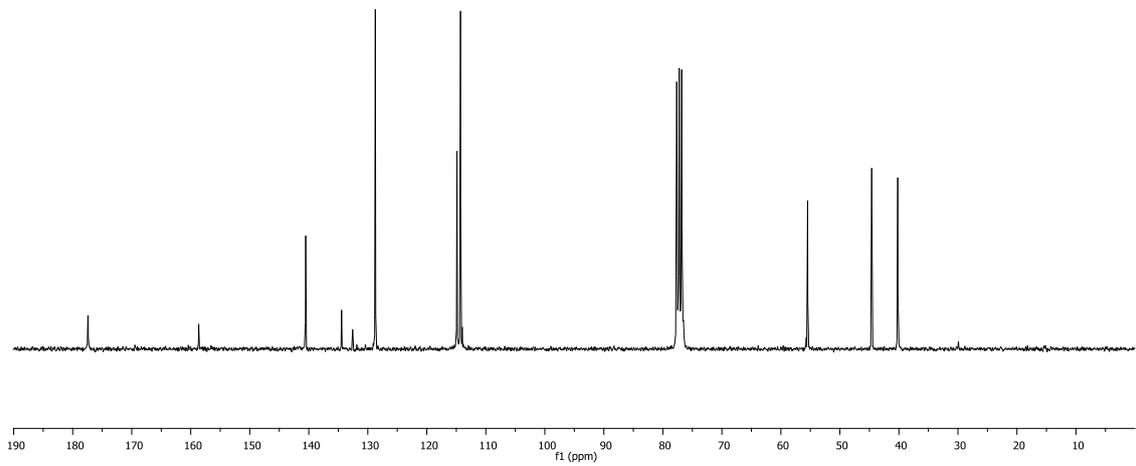
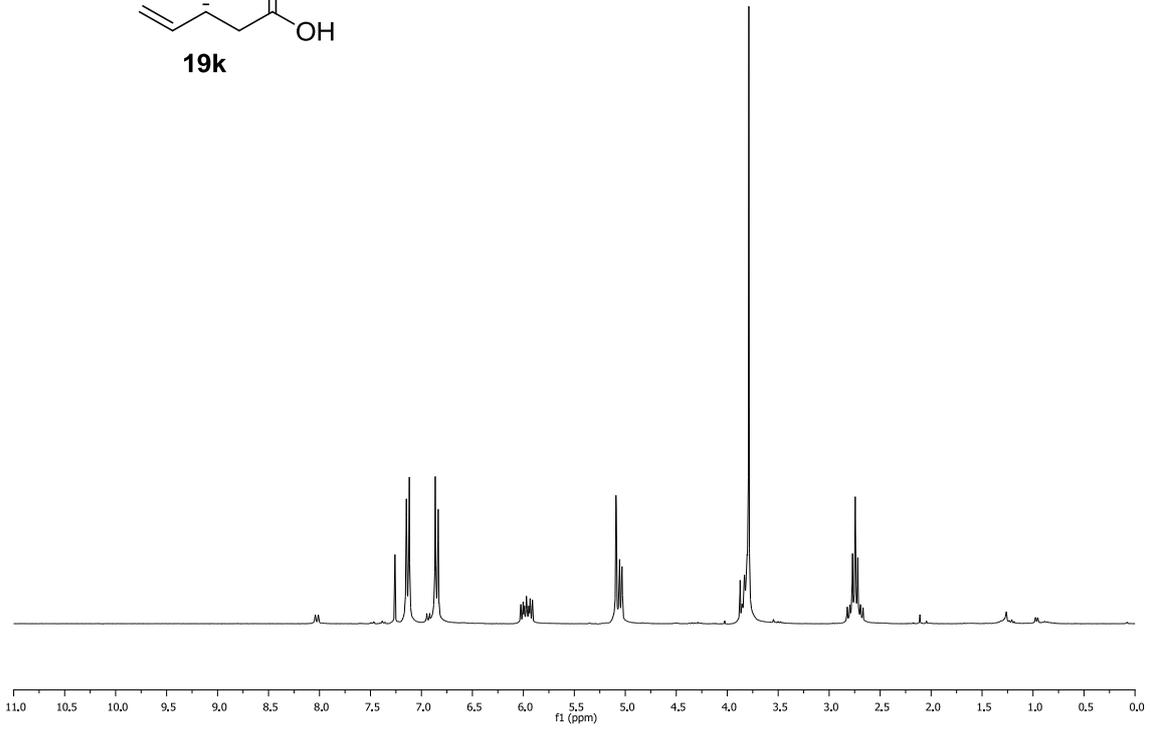
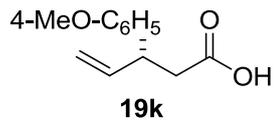


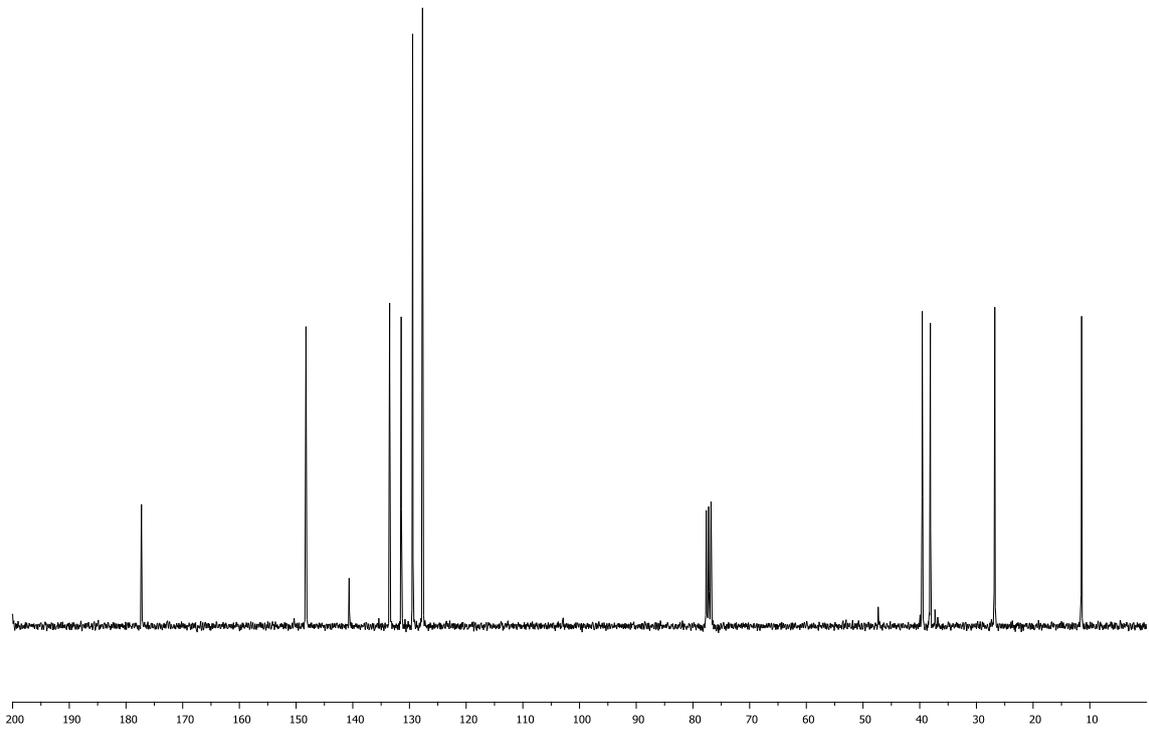
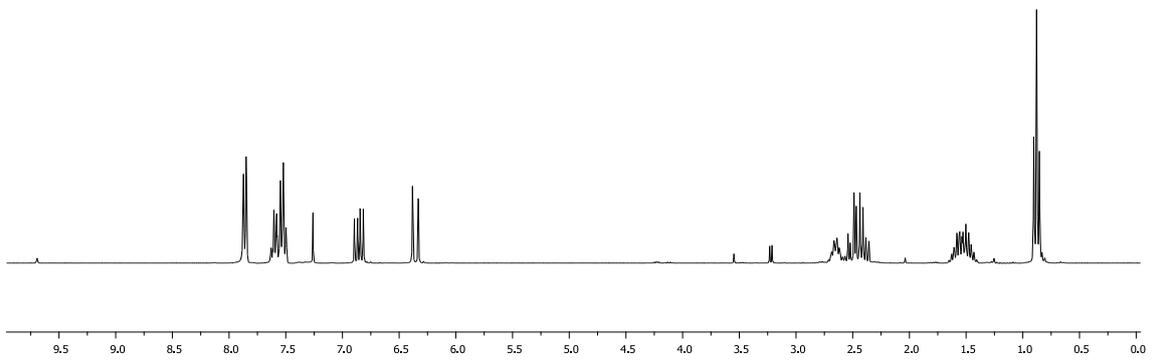
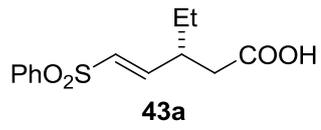


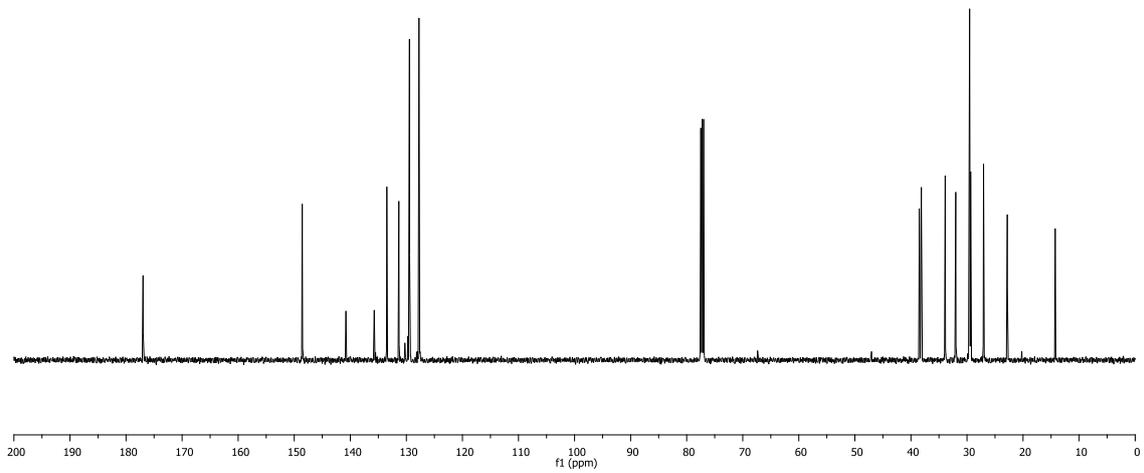
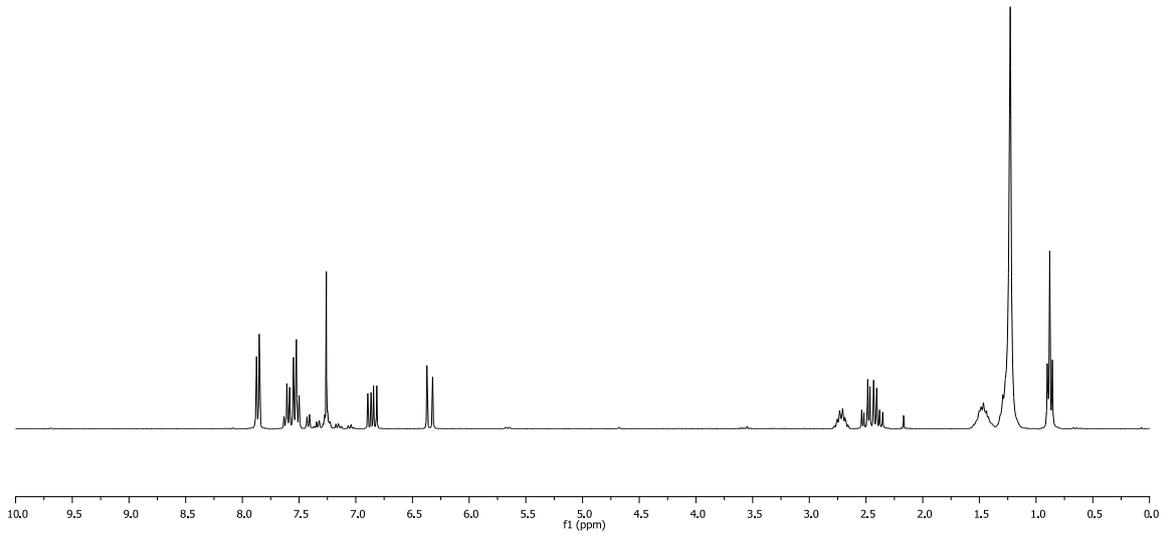
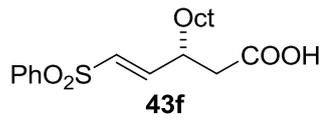


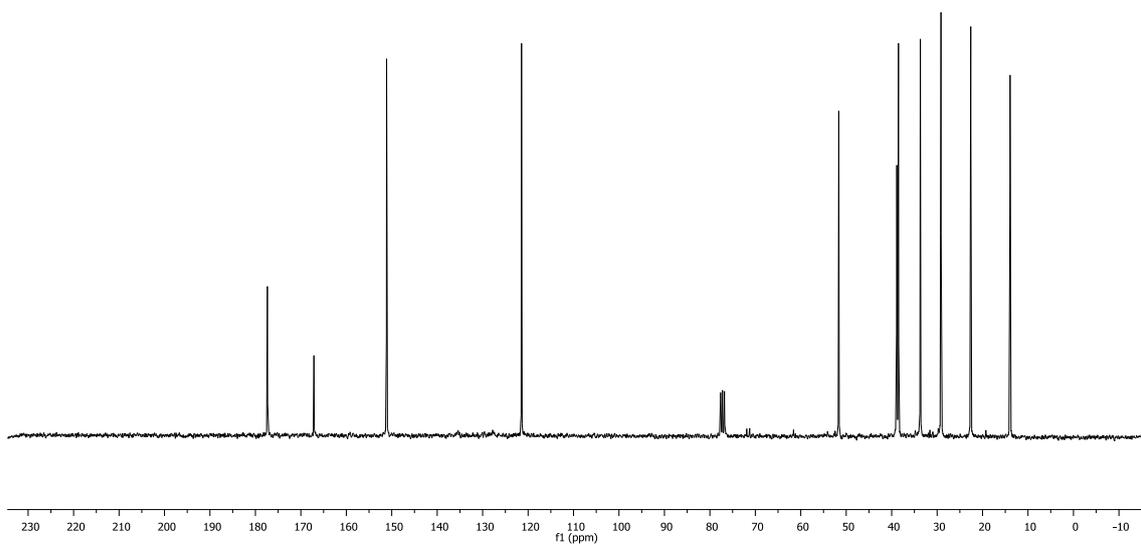
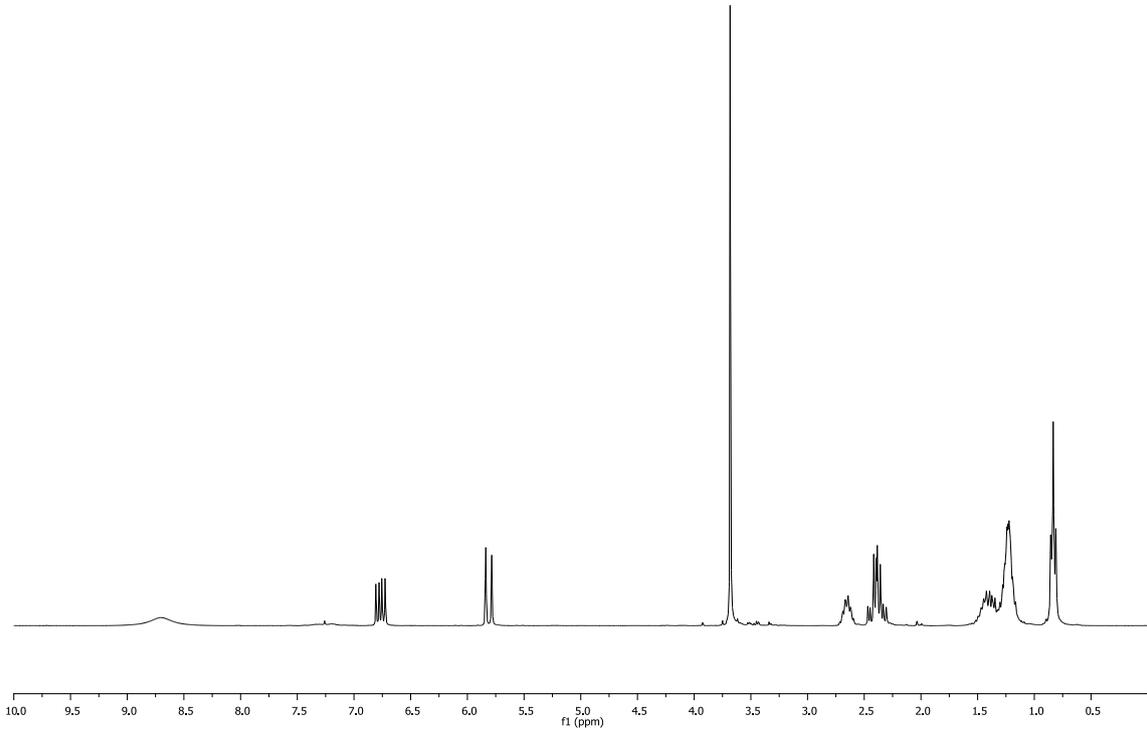
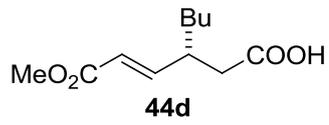


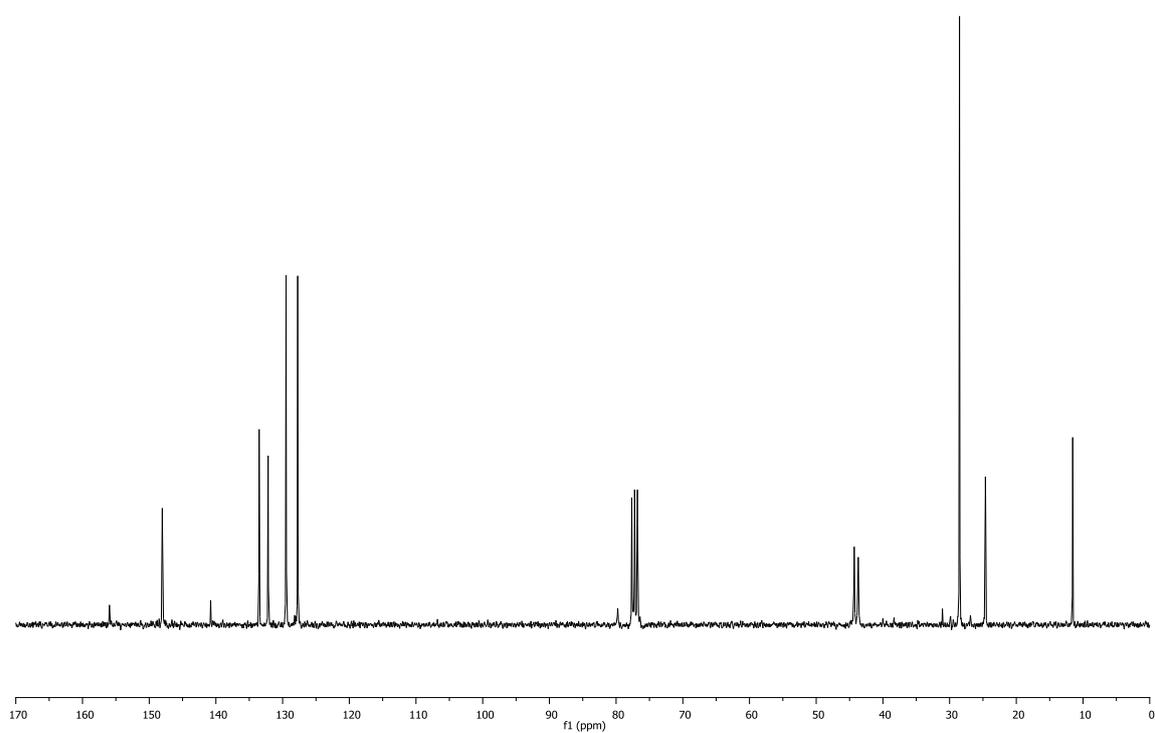
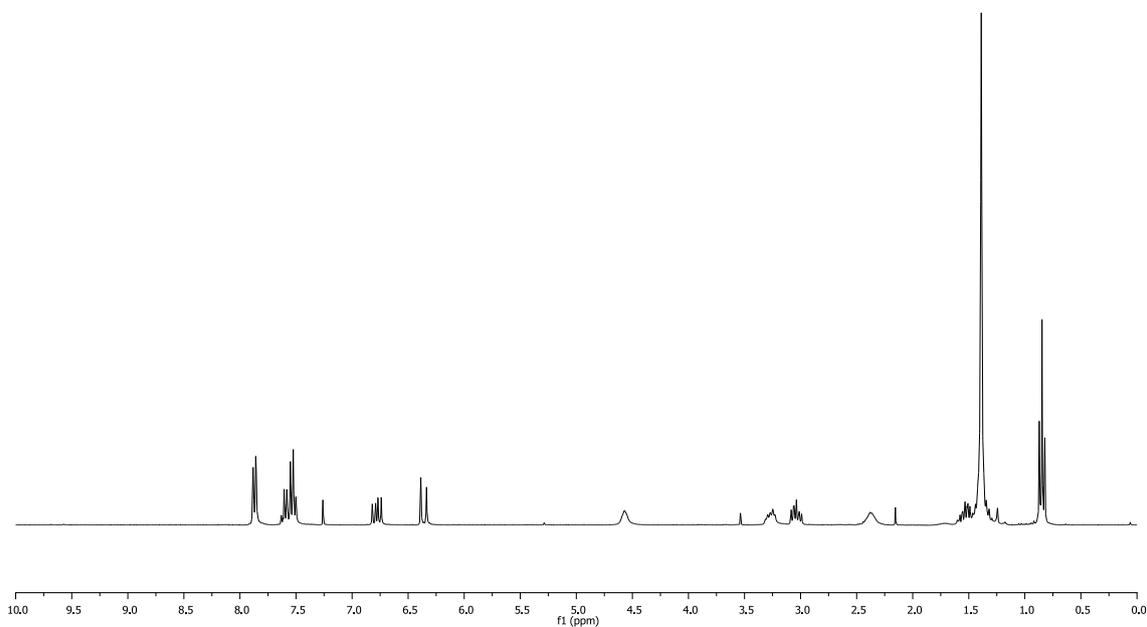
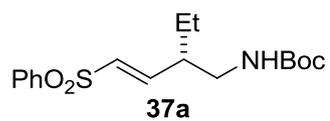


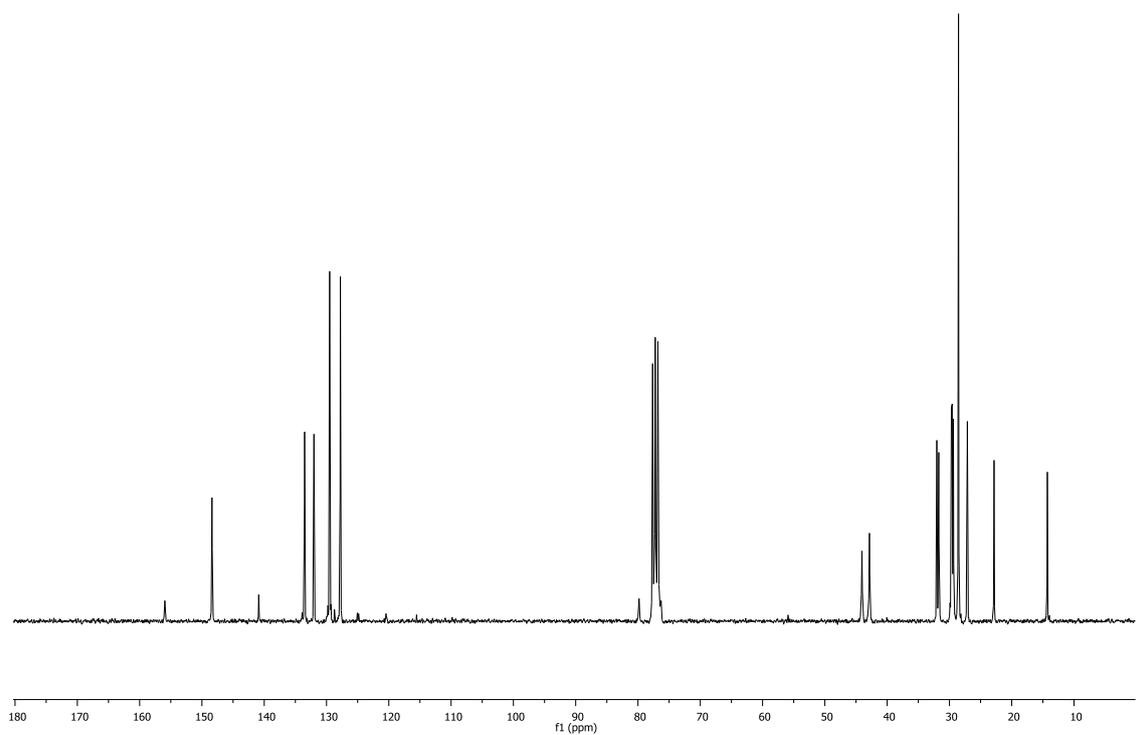
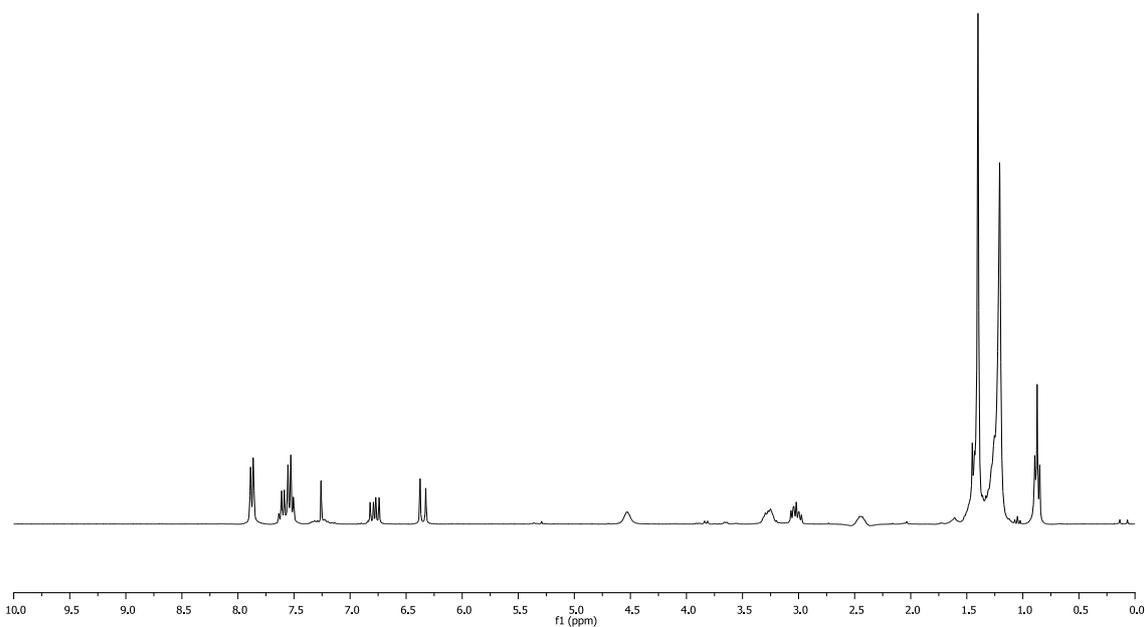
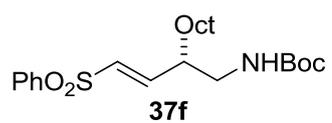


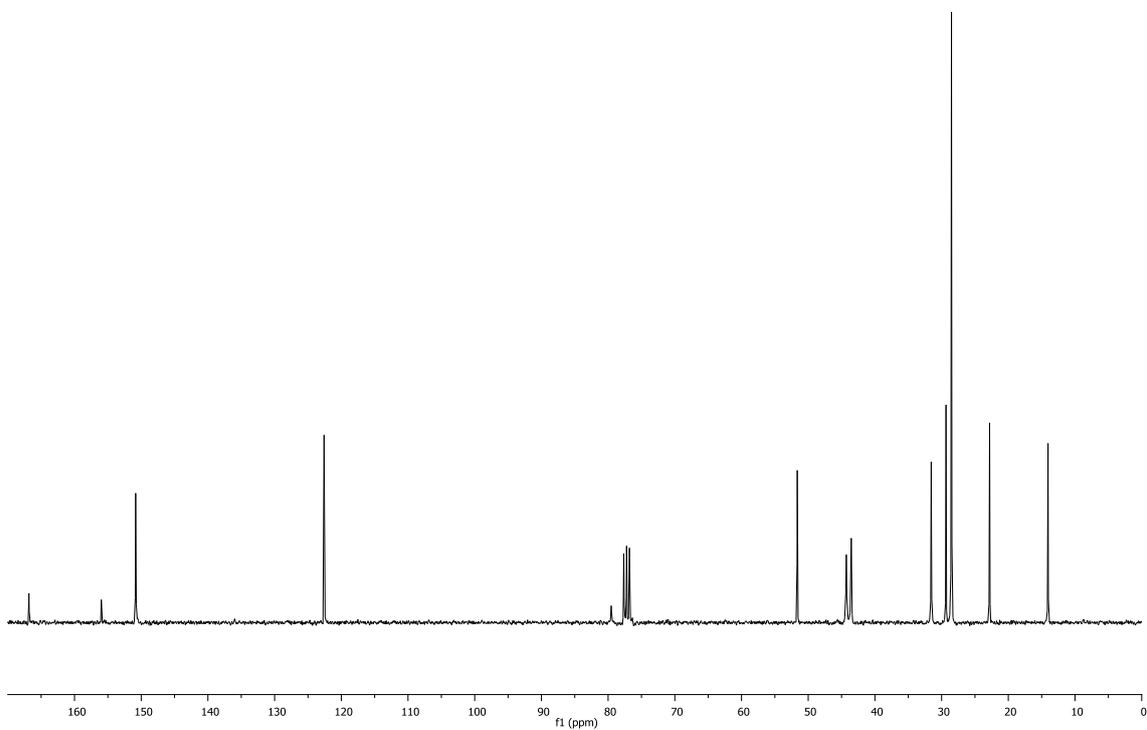
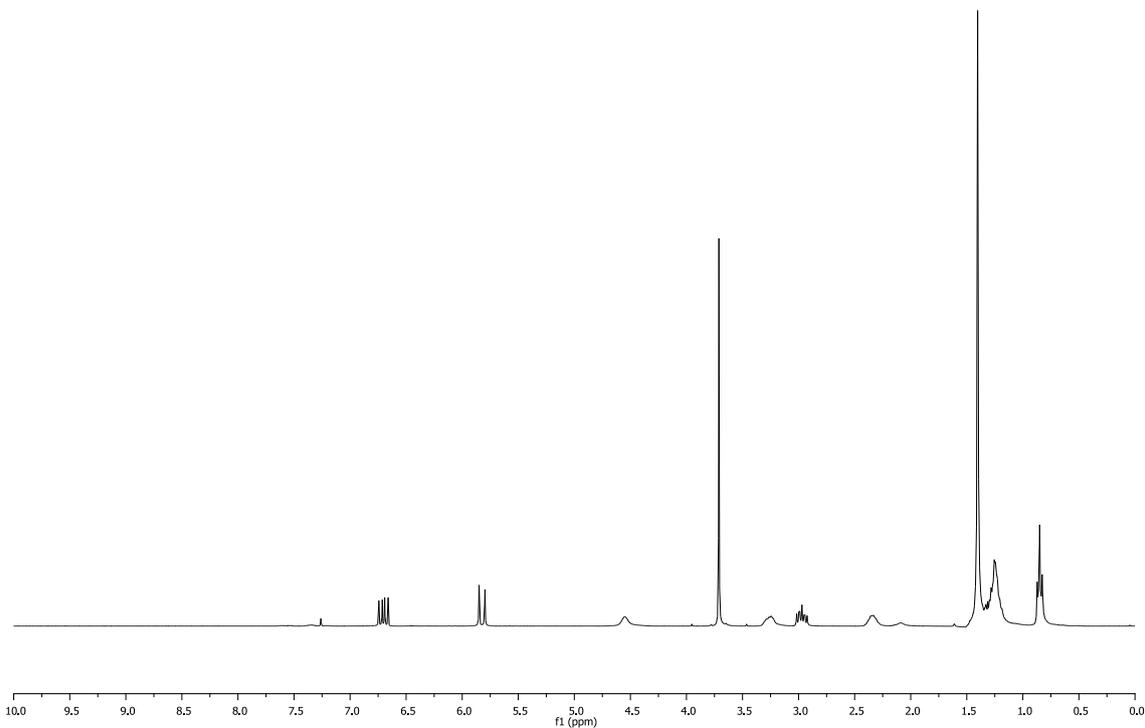
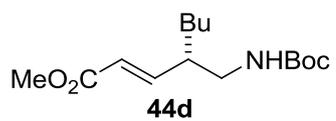


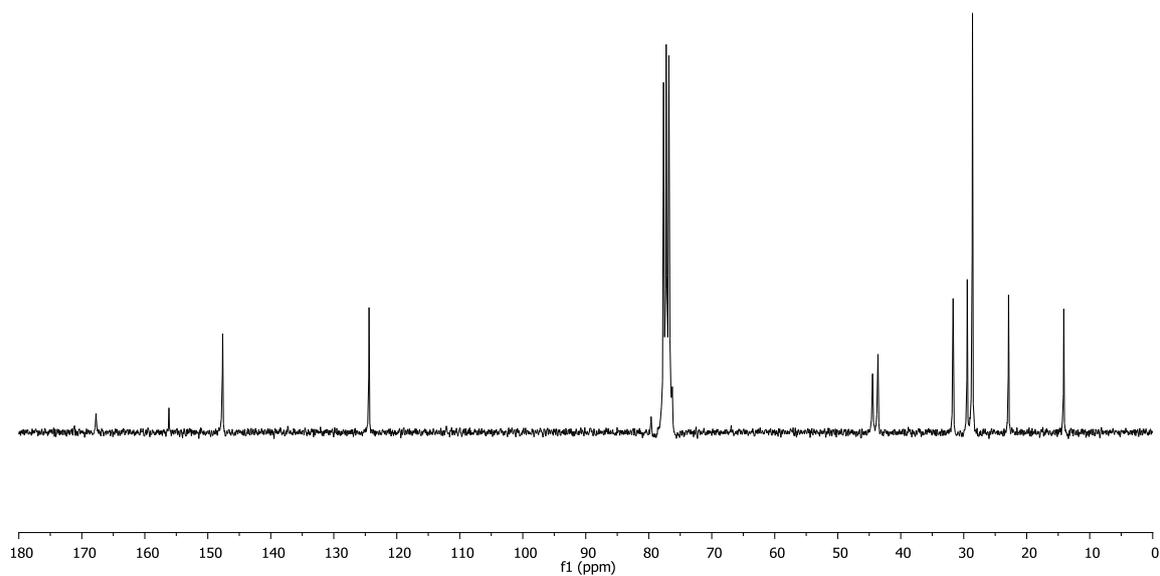
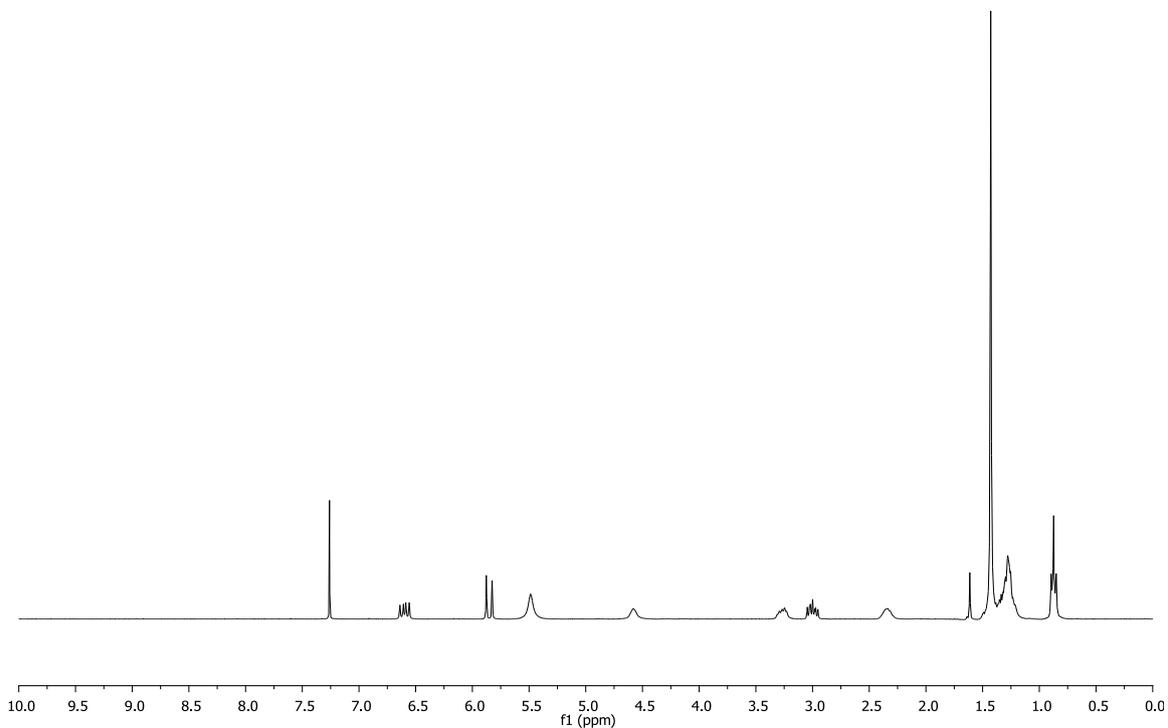
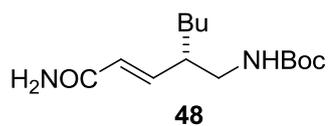


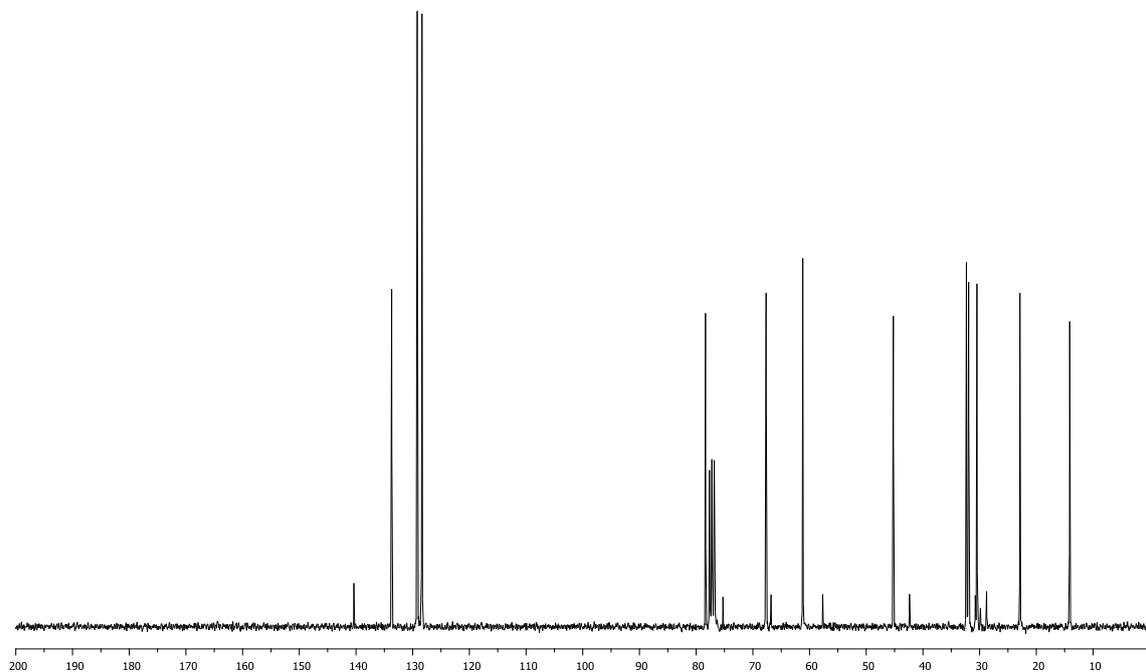
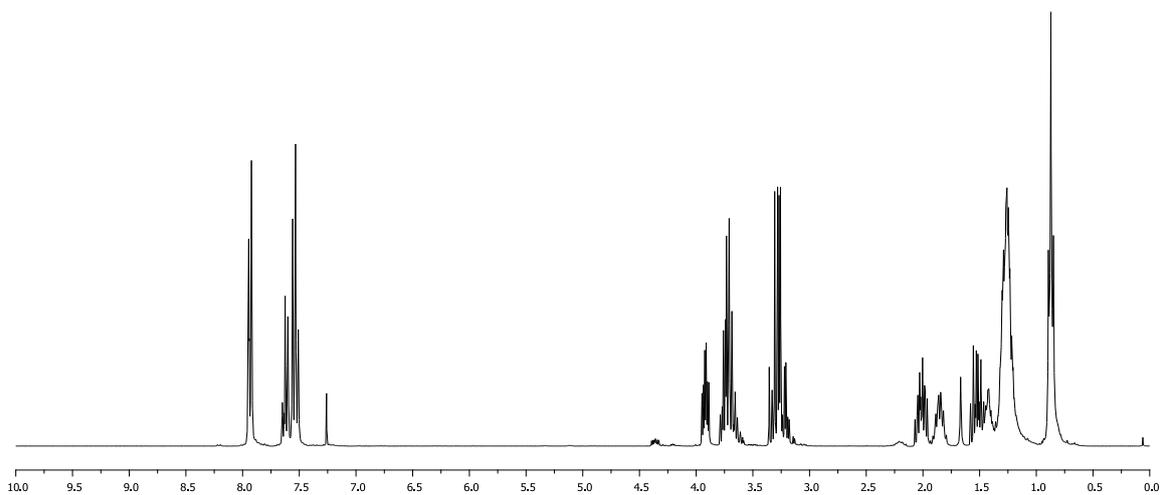
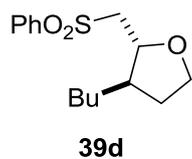


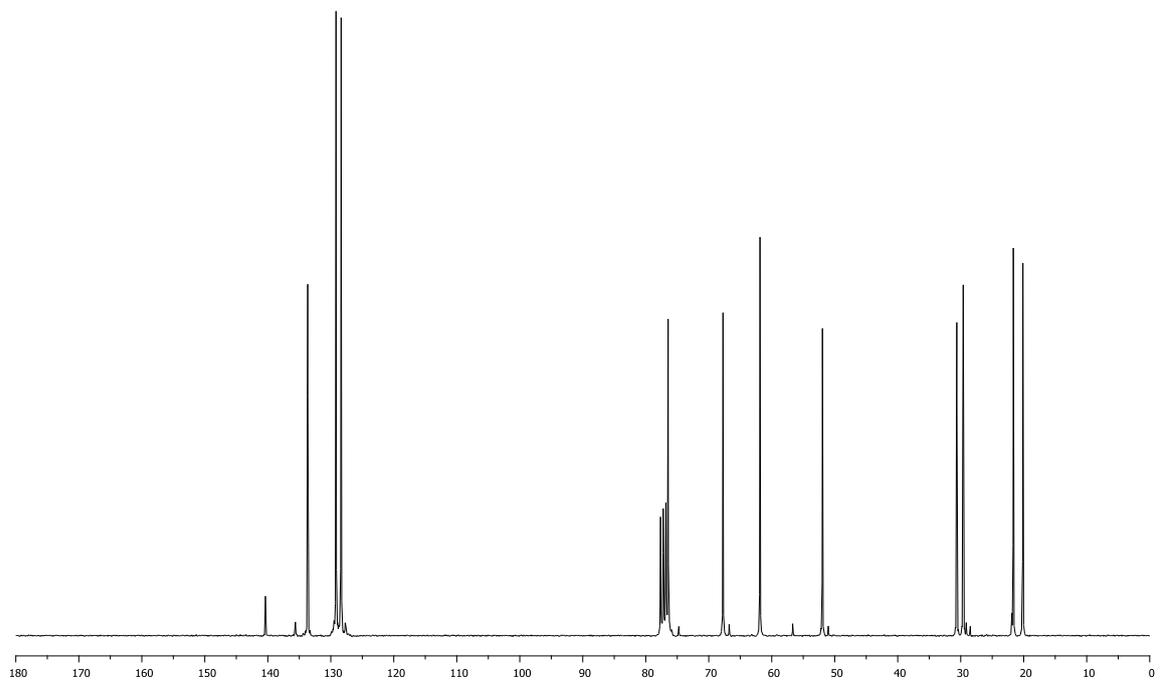
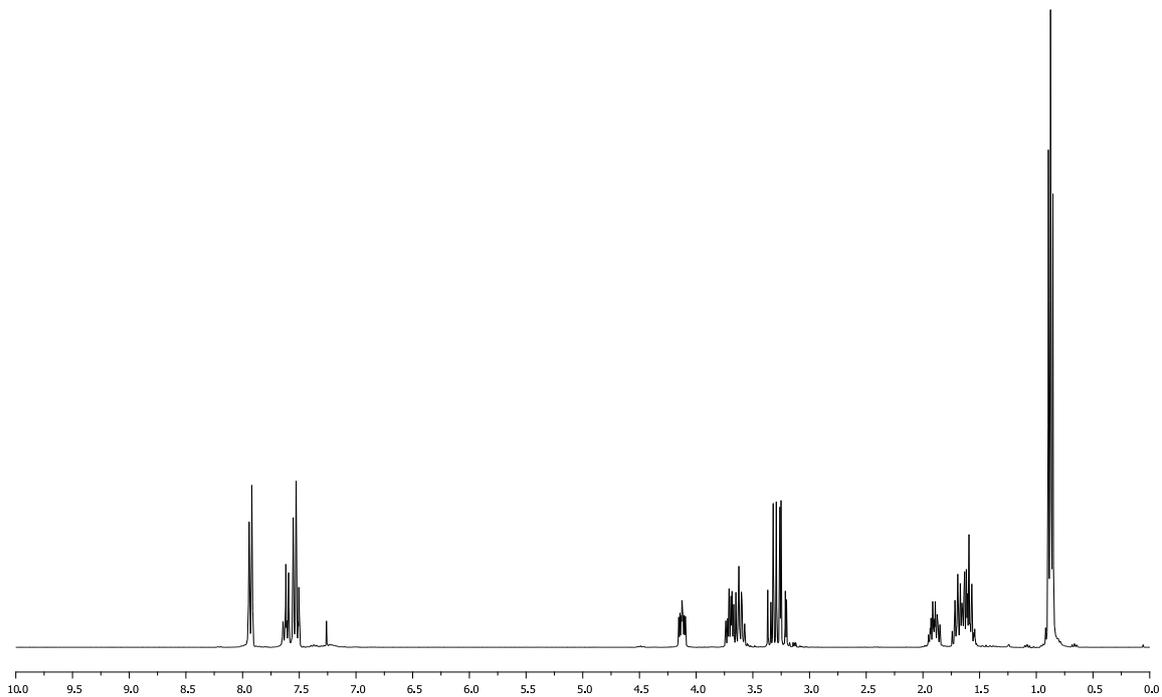
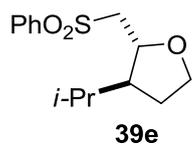


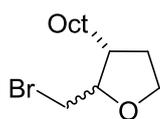




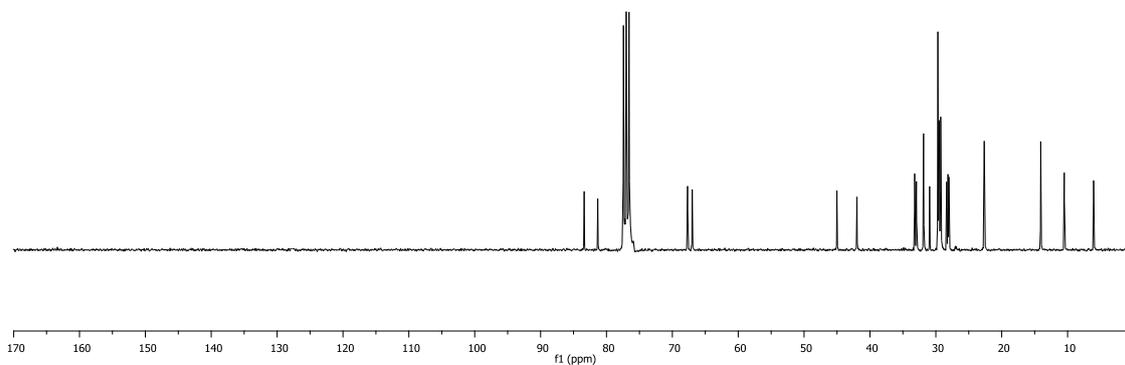
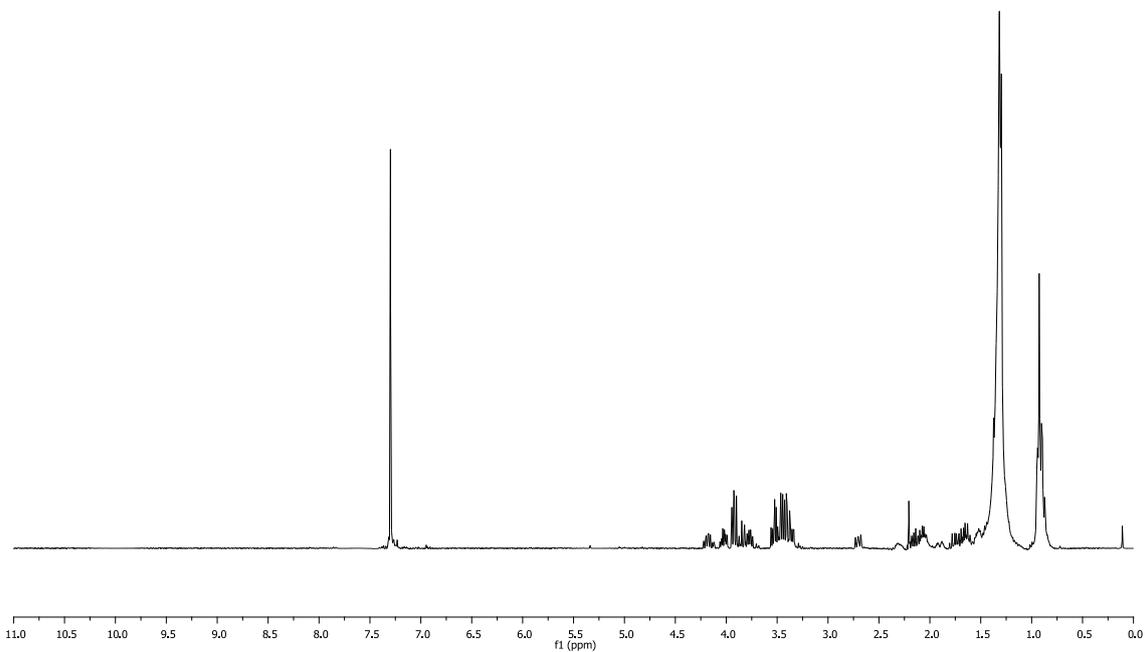


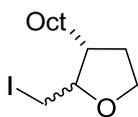




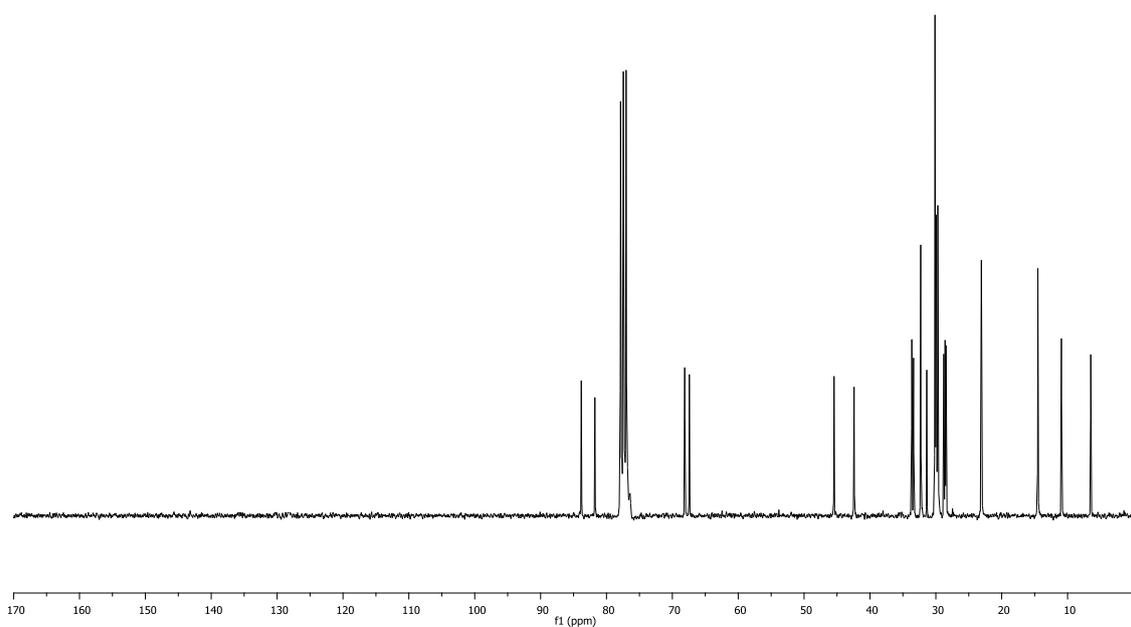
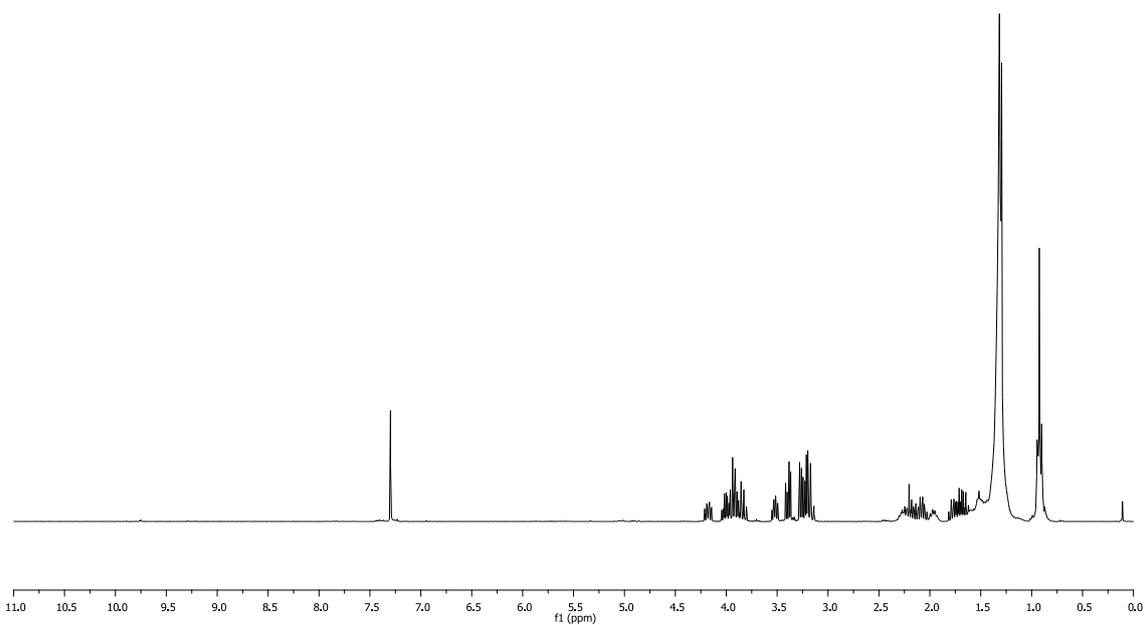


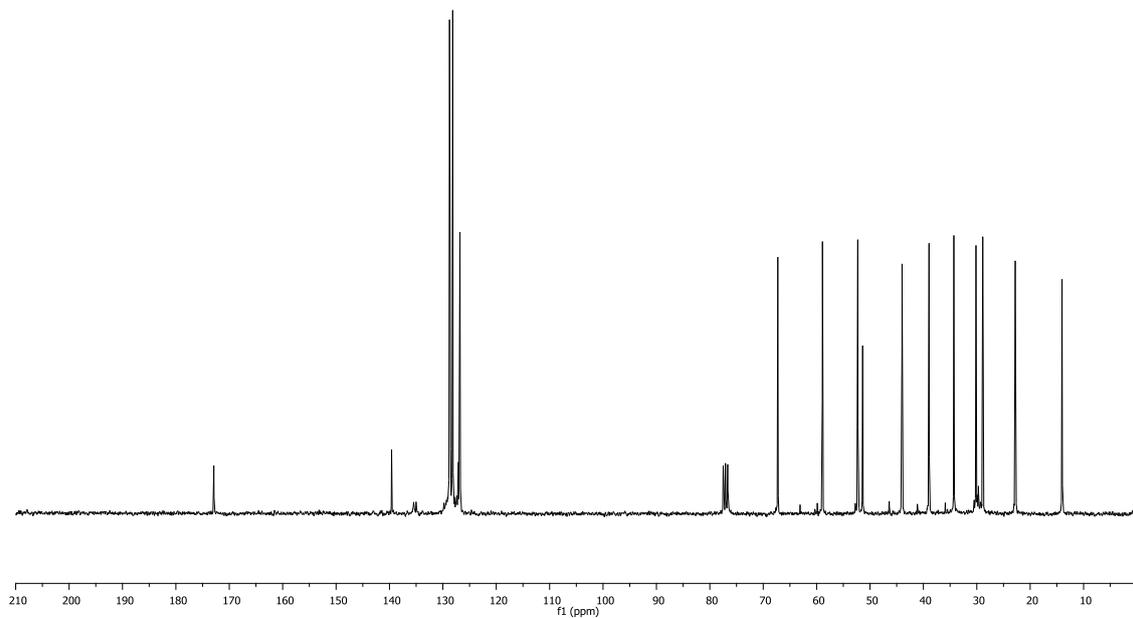
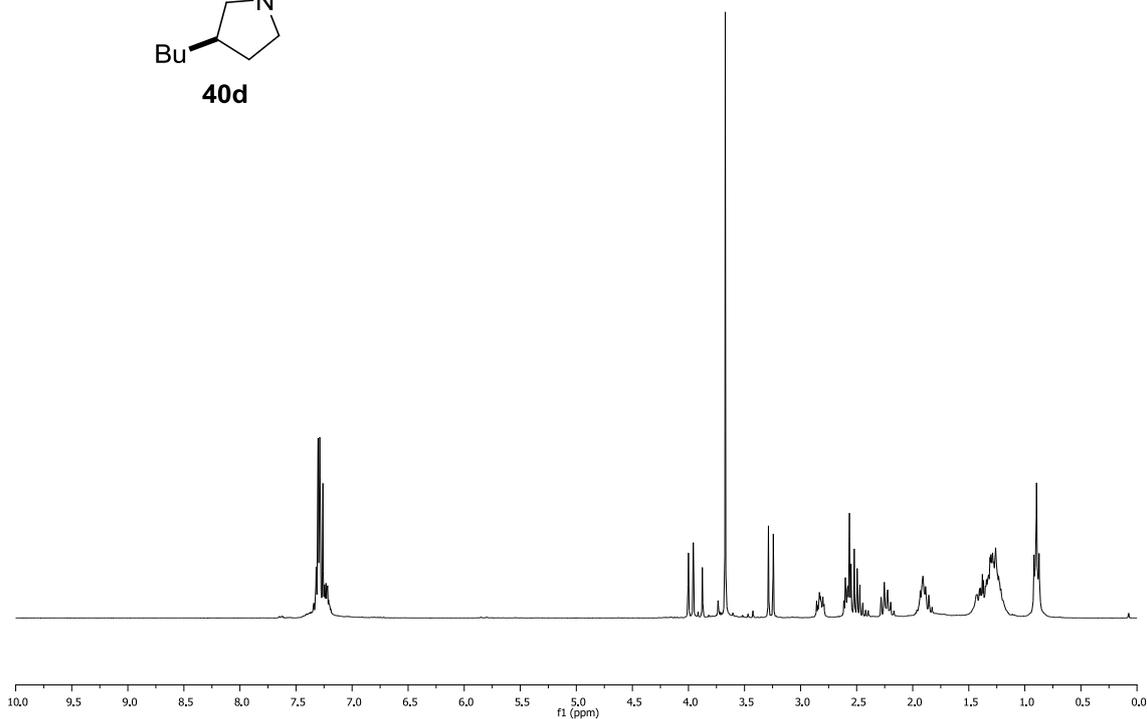
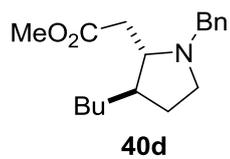
49a

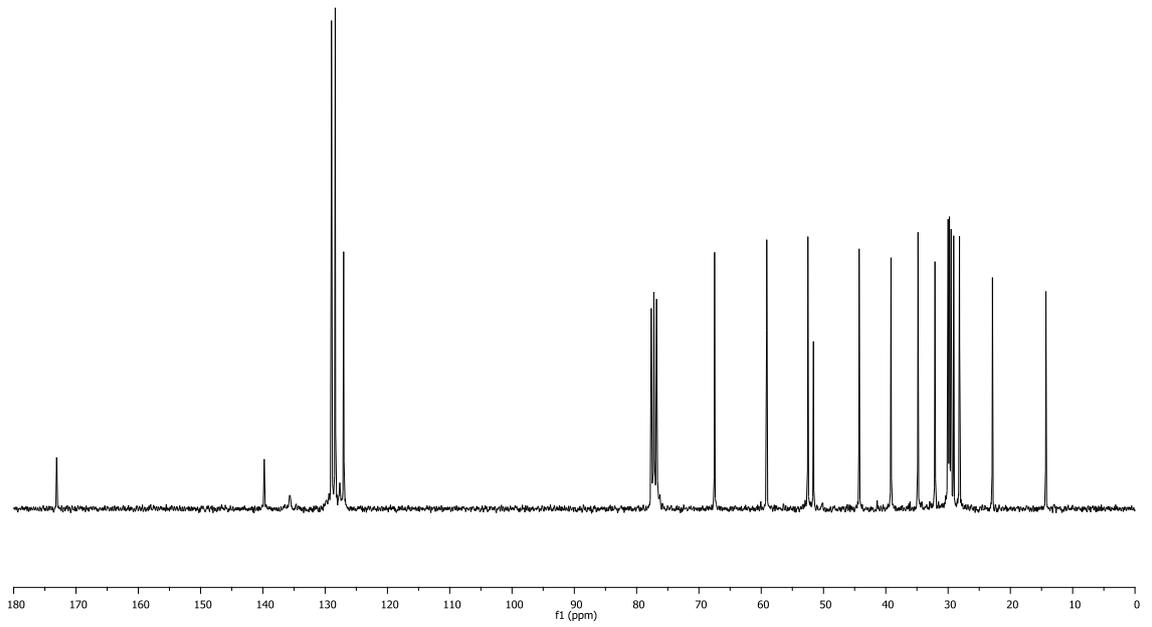
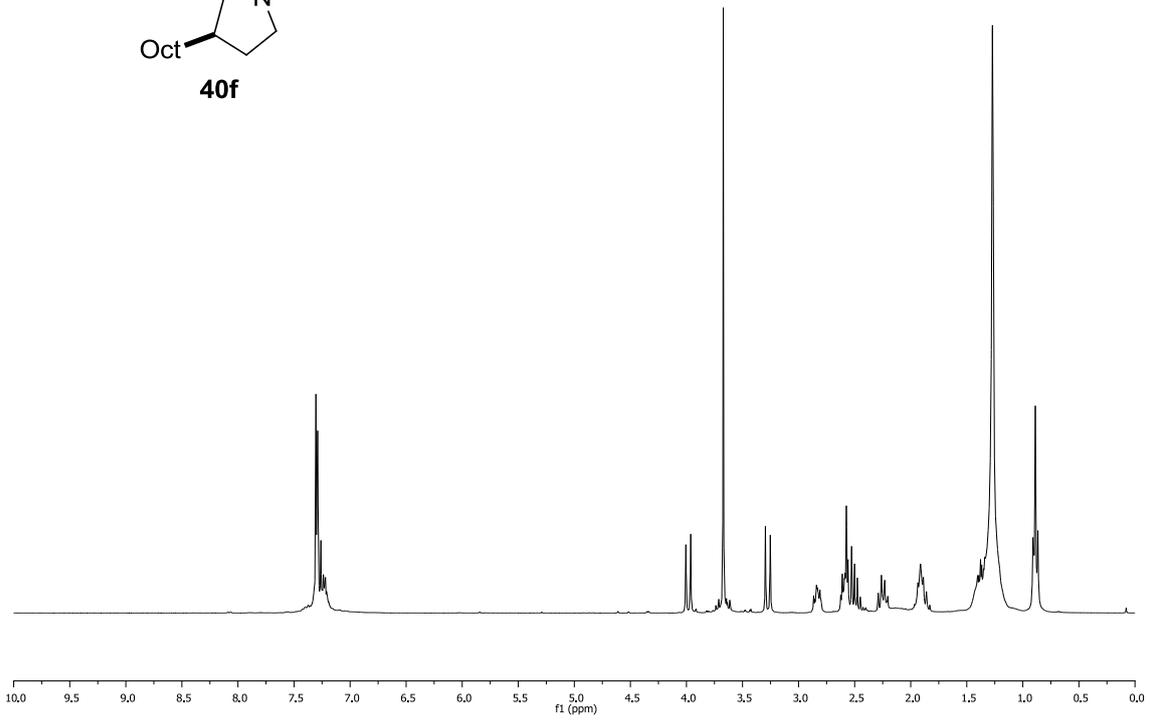
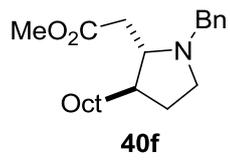


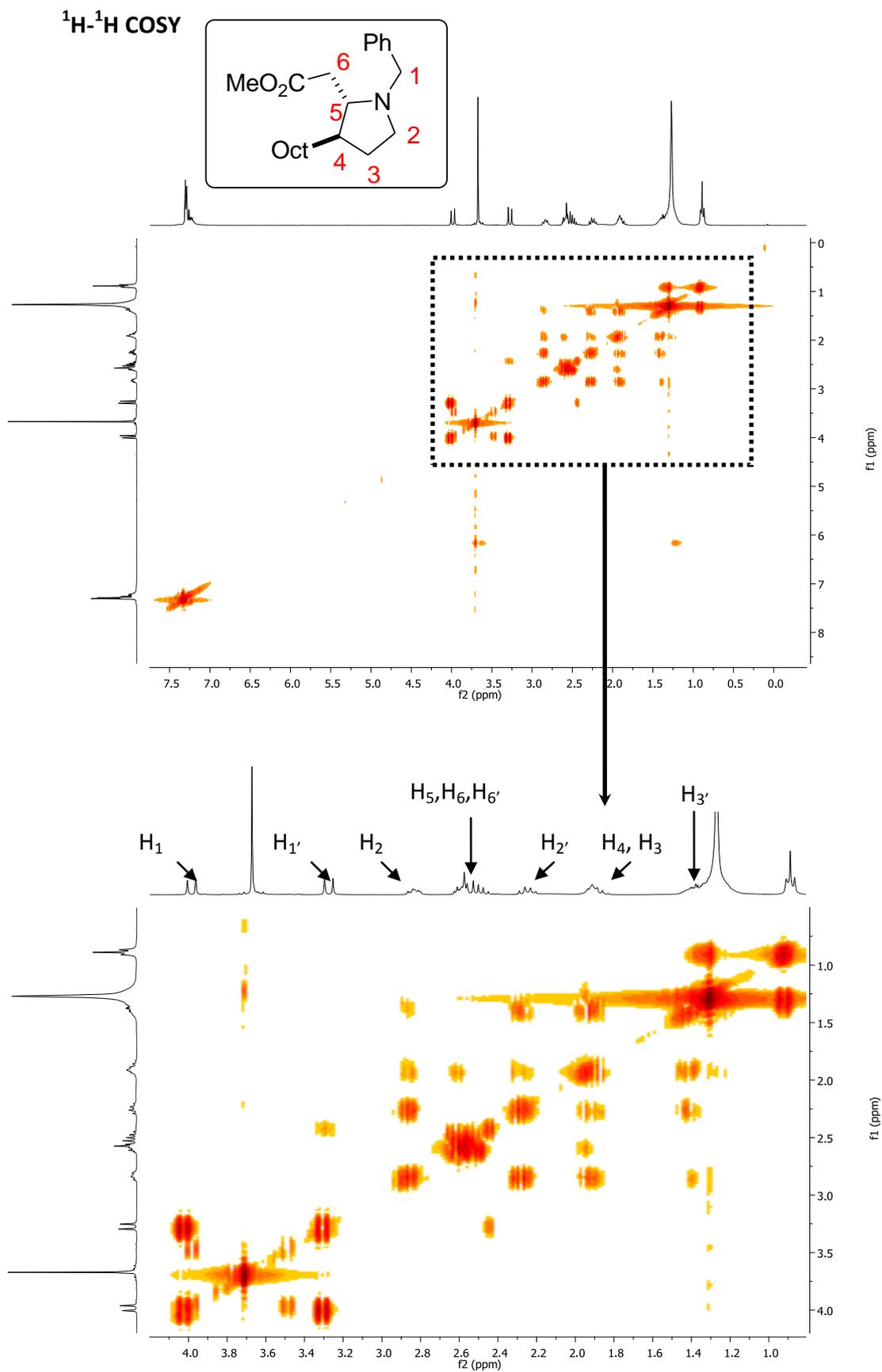


49b

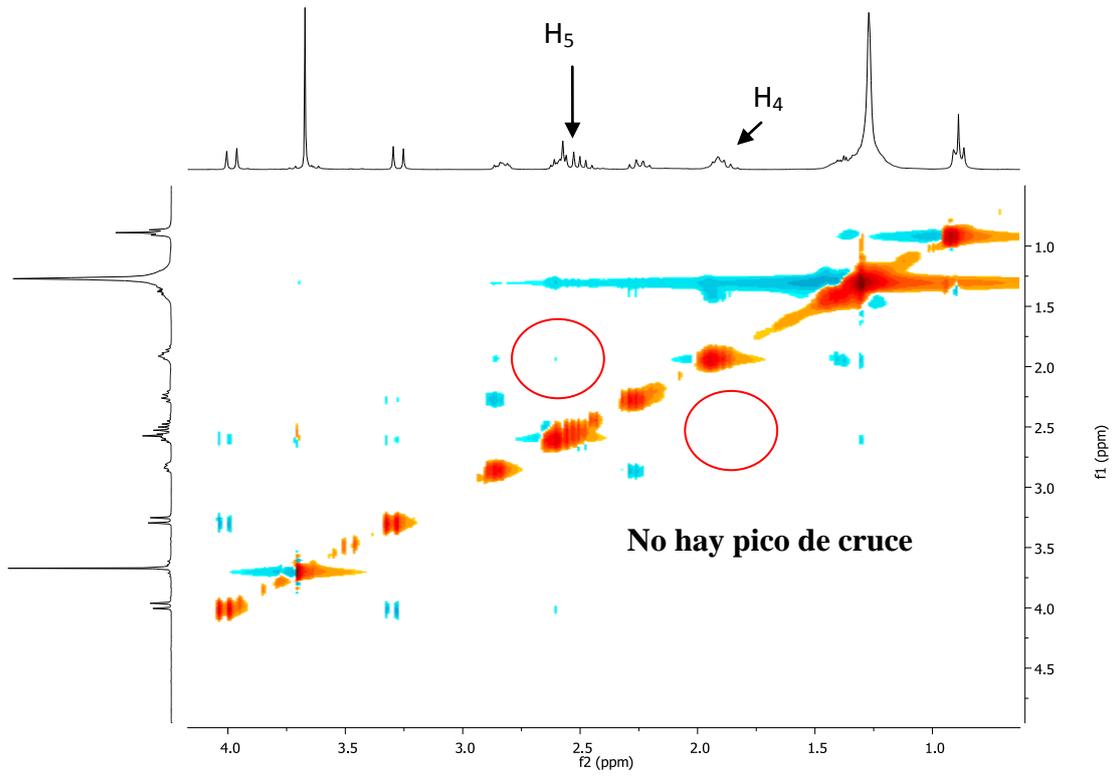




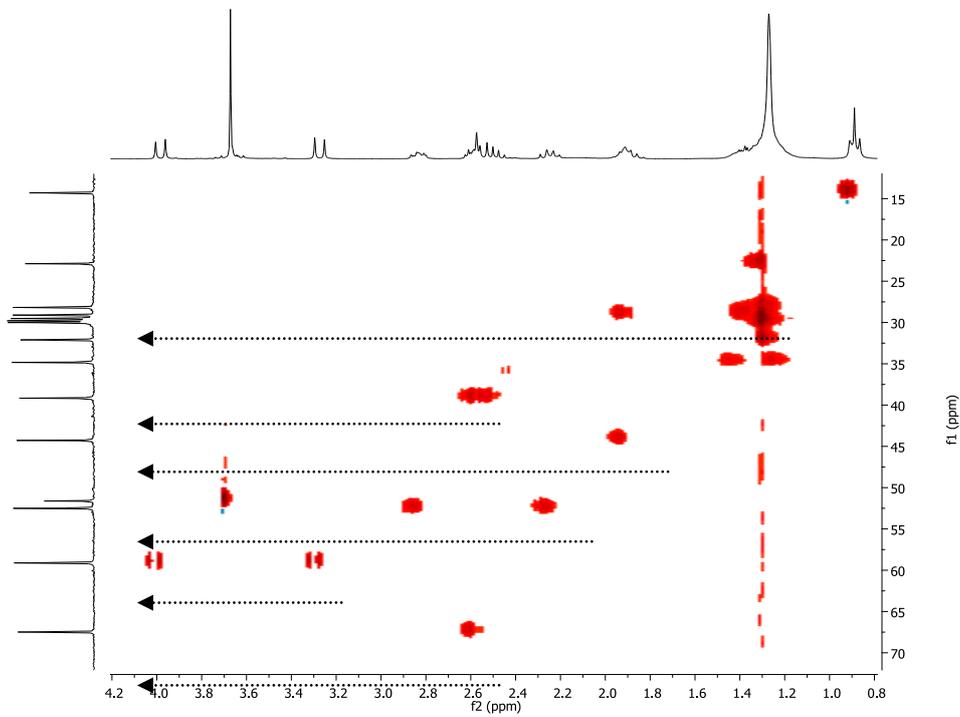


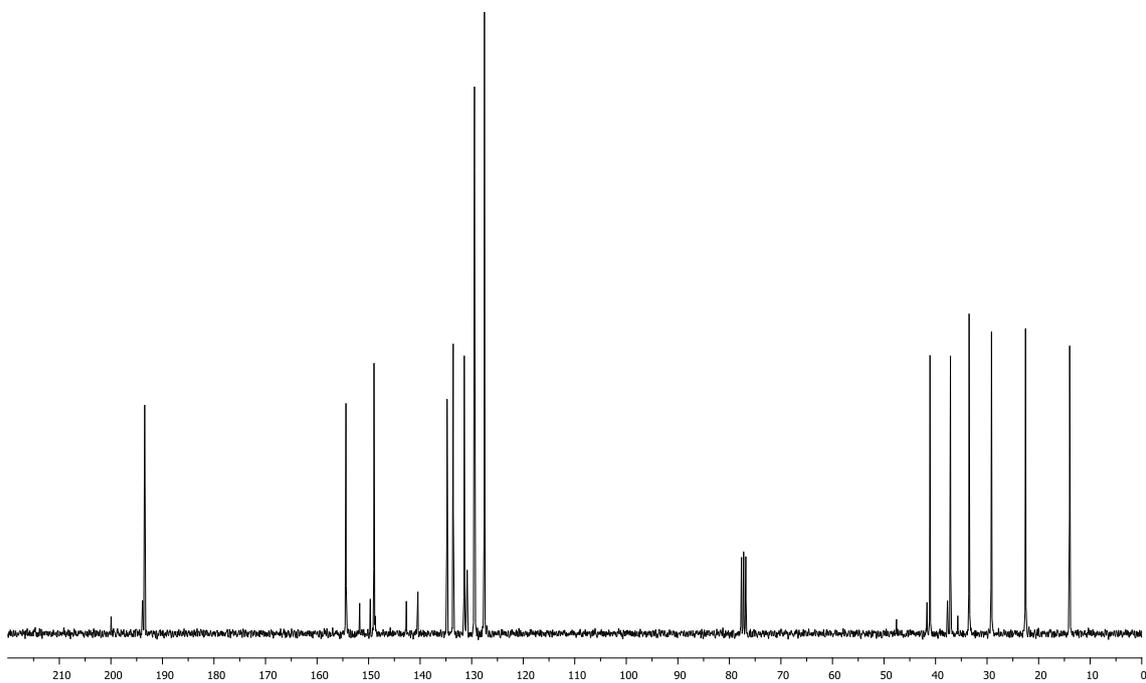
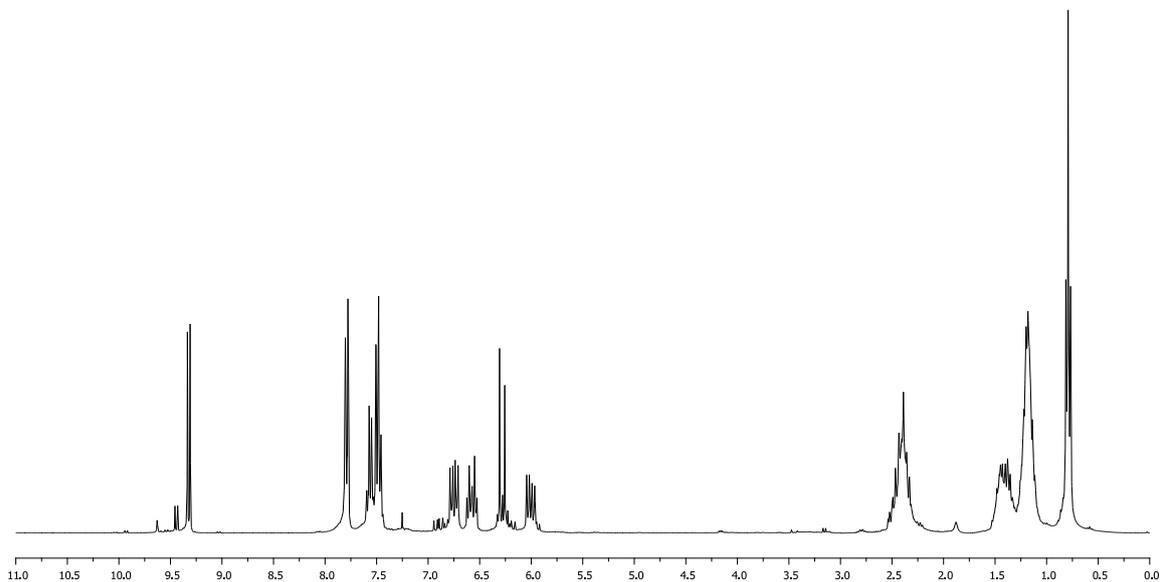
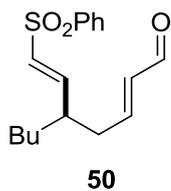


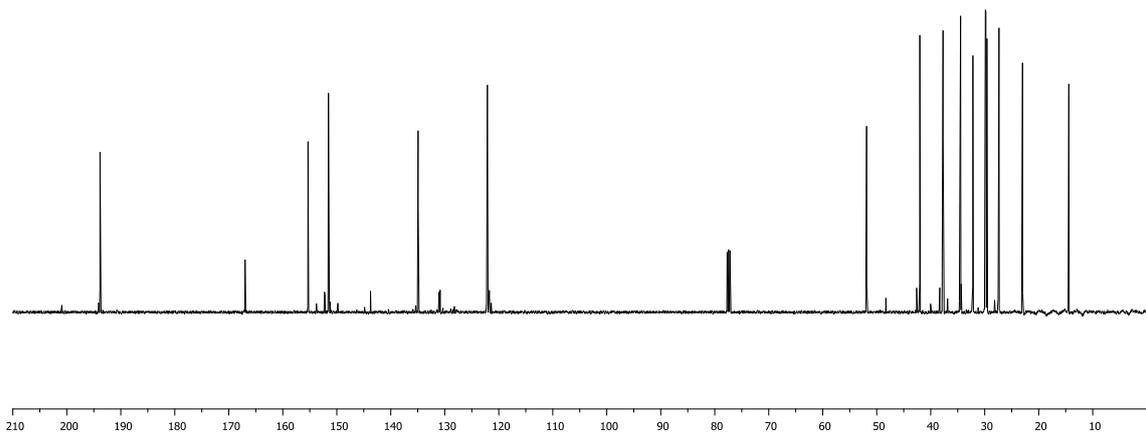
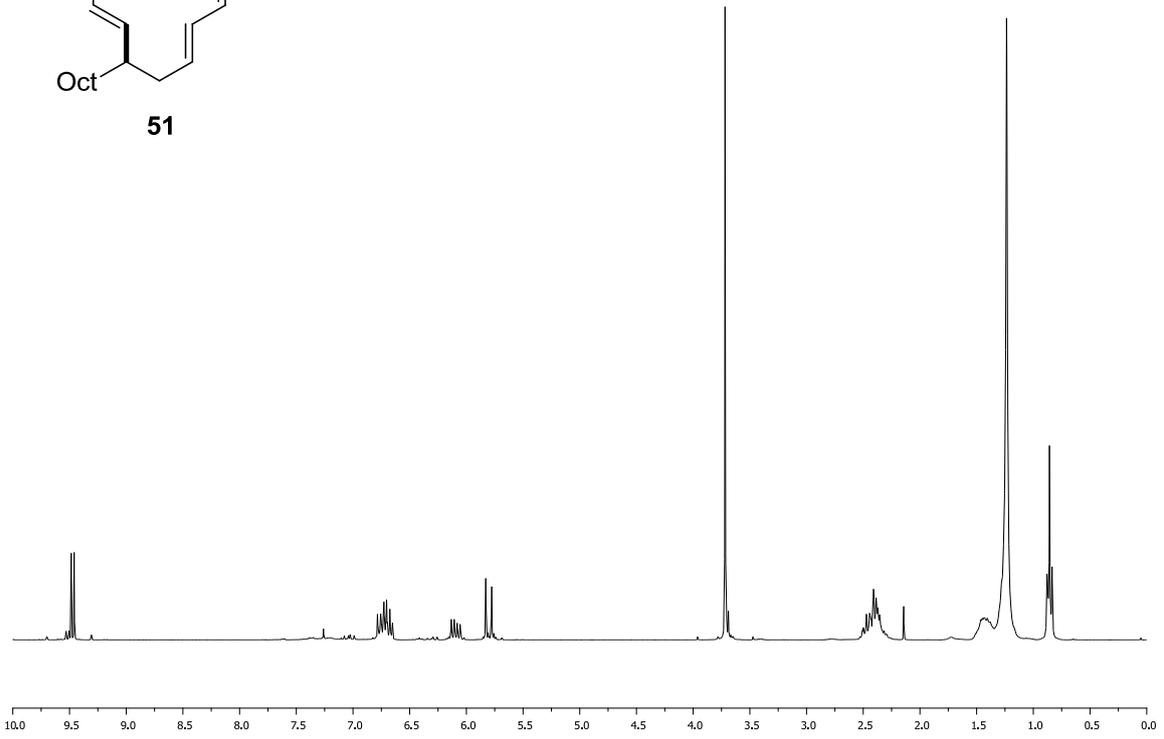
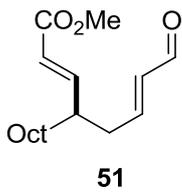
NOESY

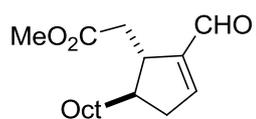


HSQC

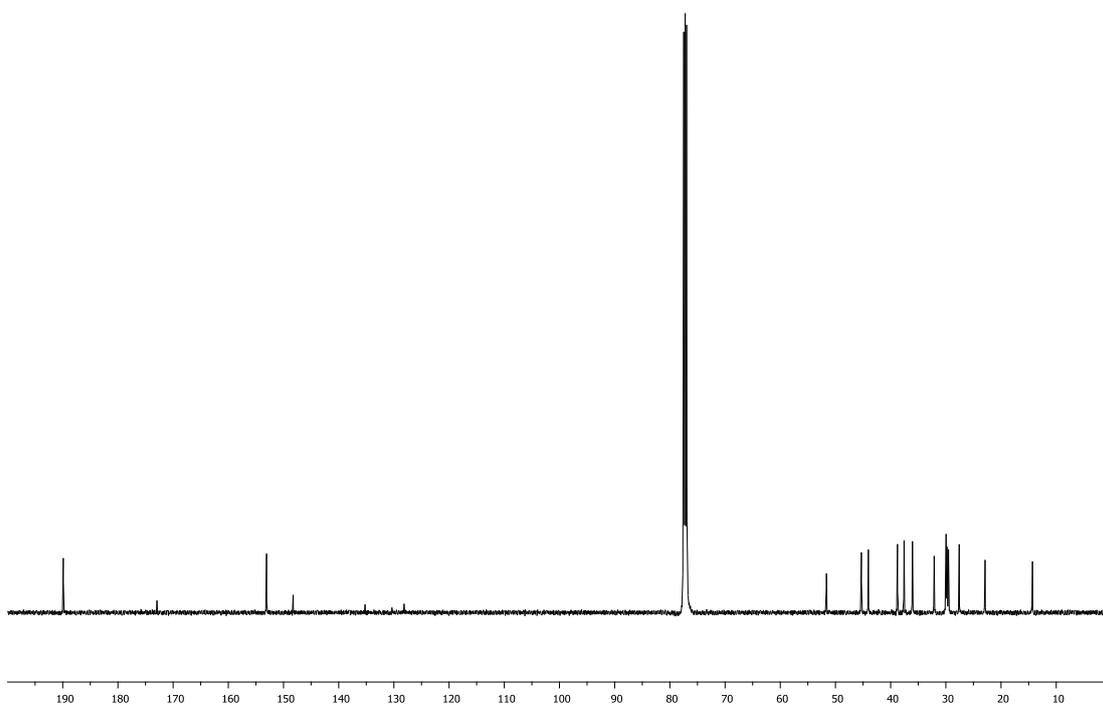
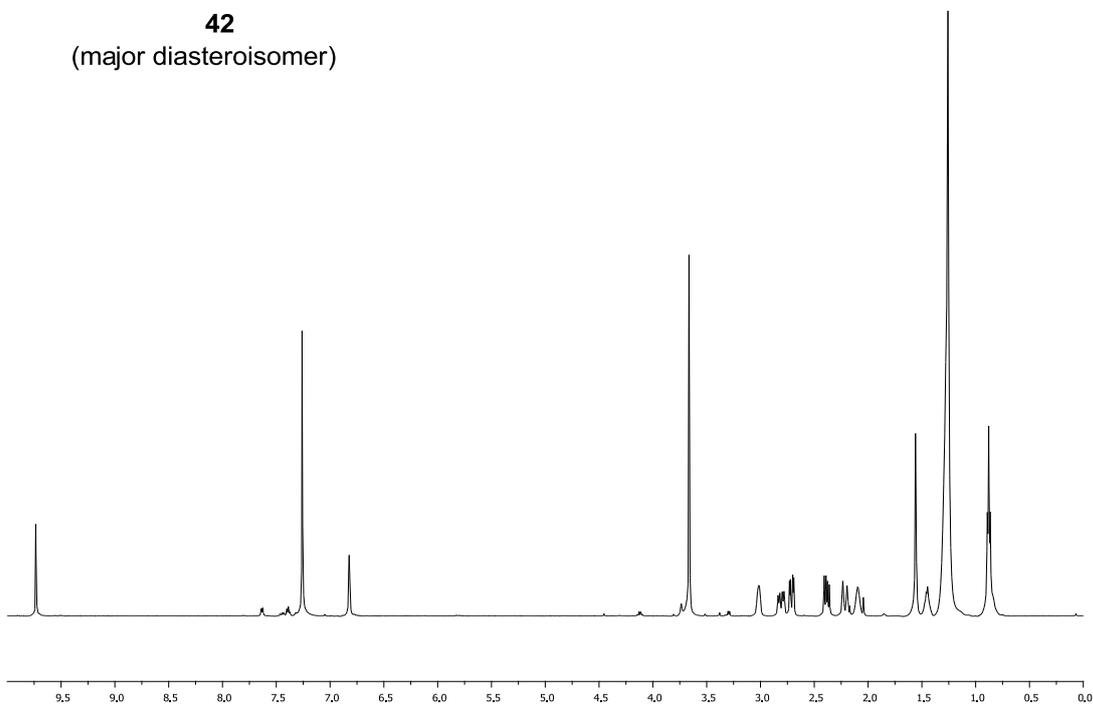




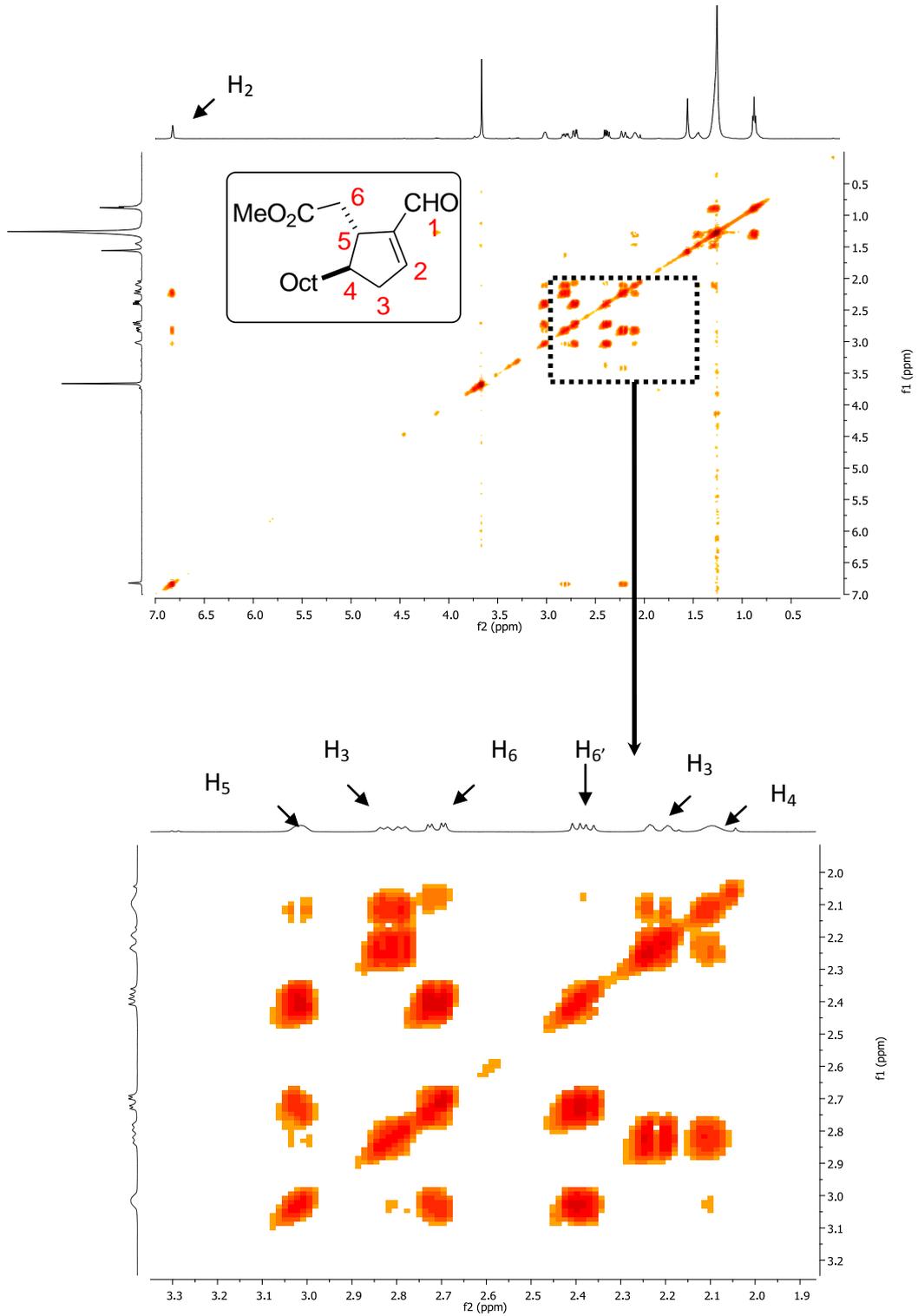




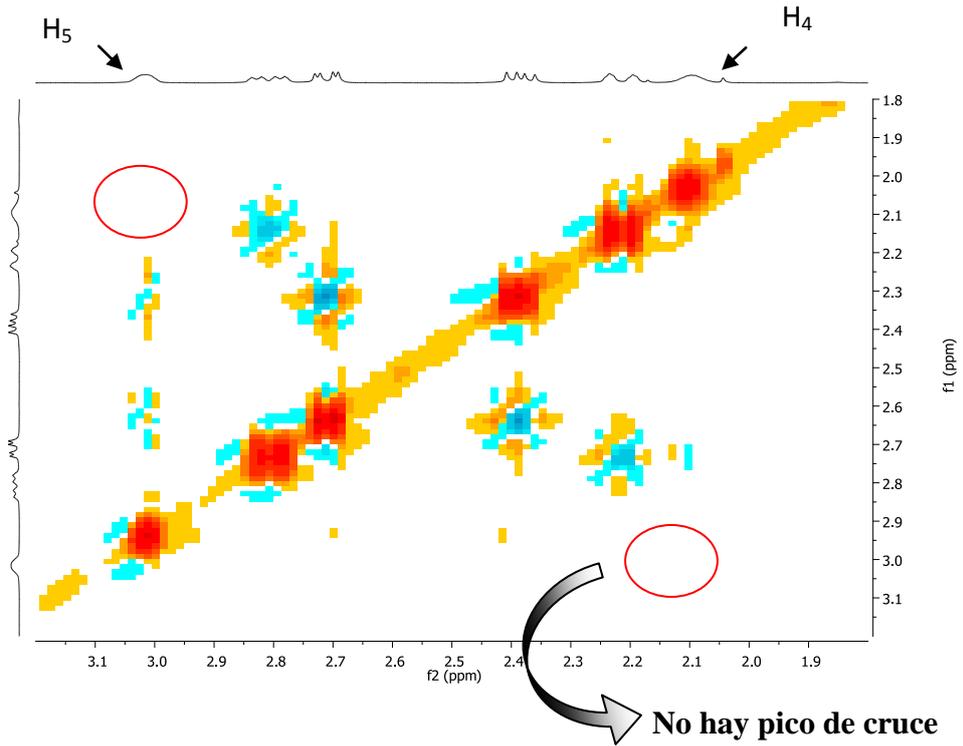
42
(major diastereomer)

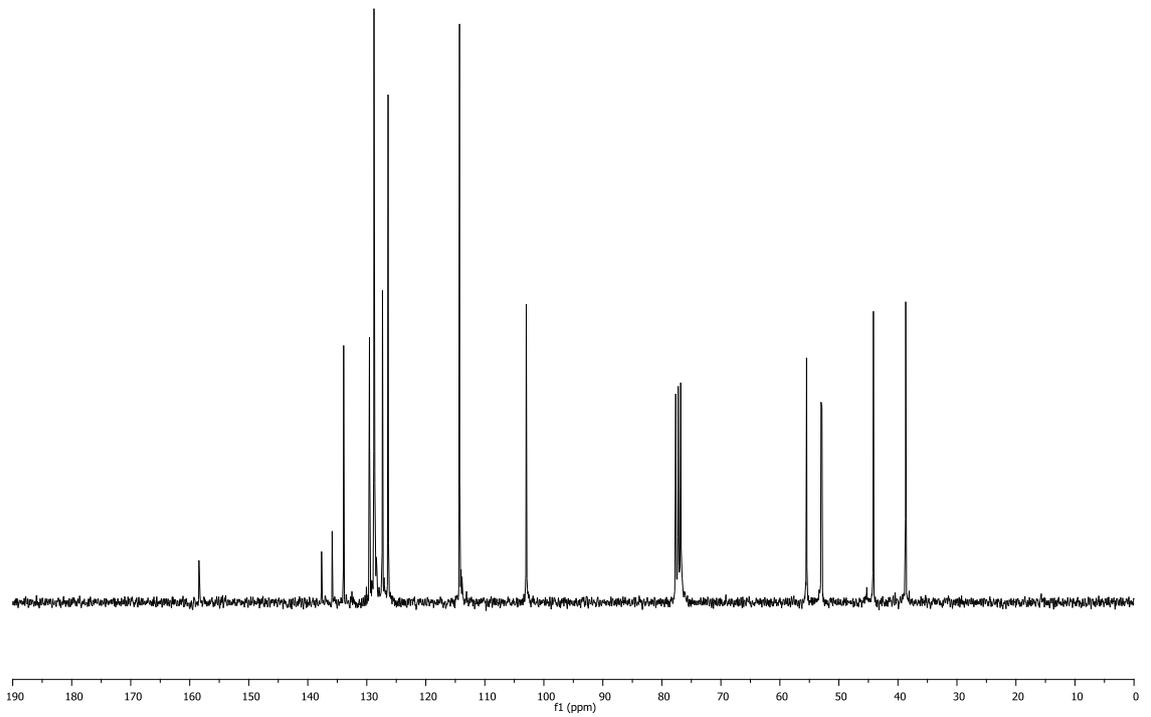
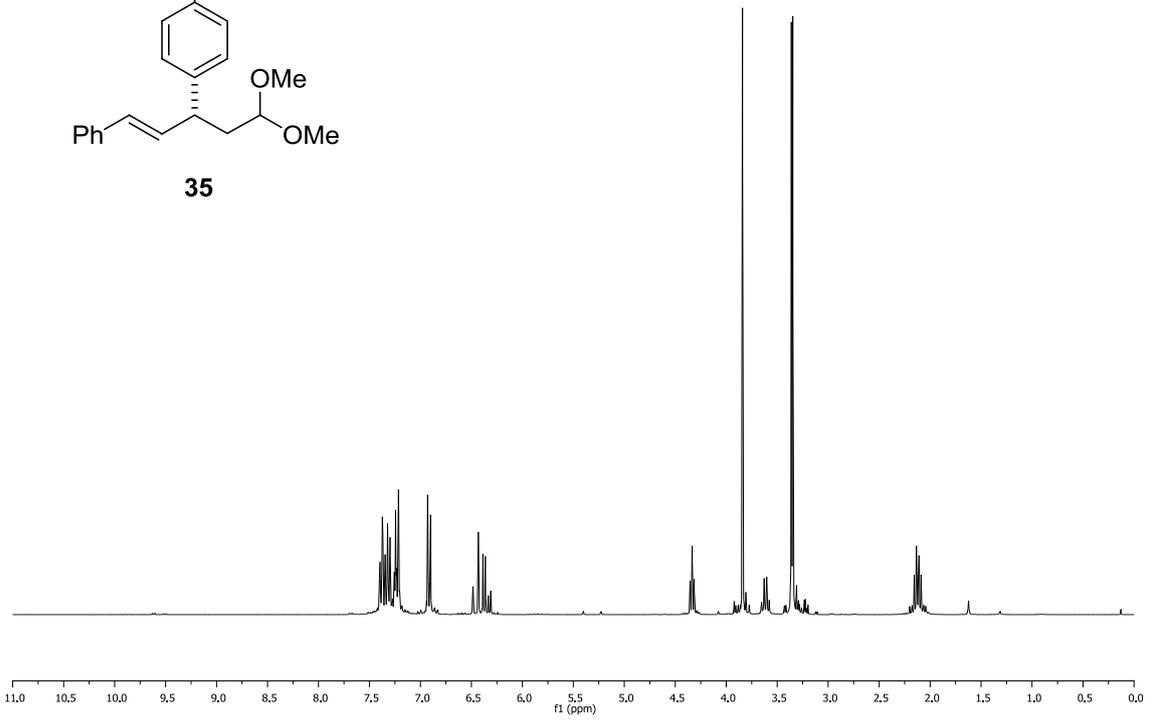
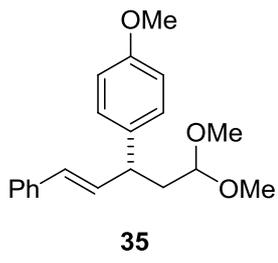


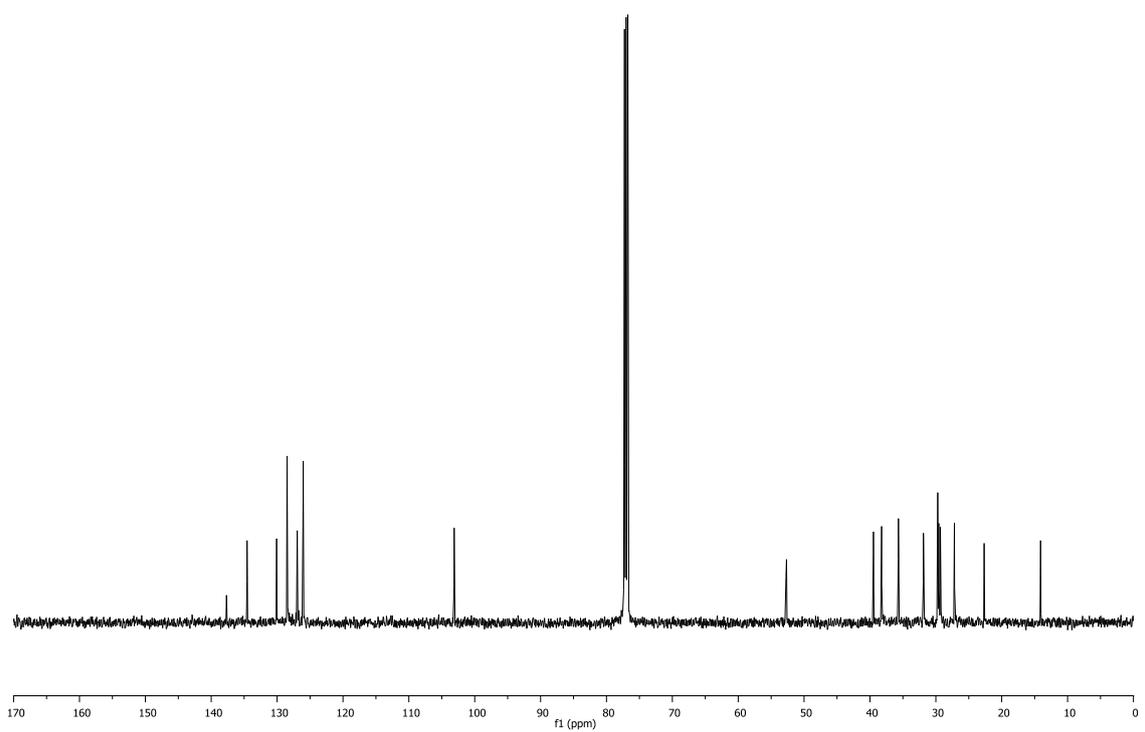
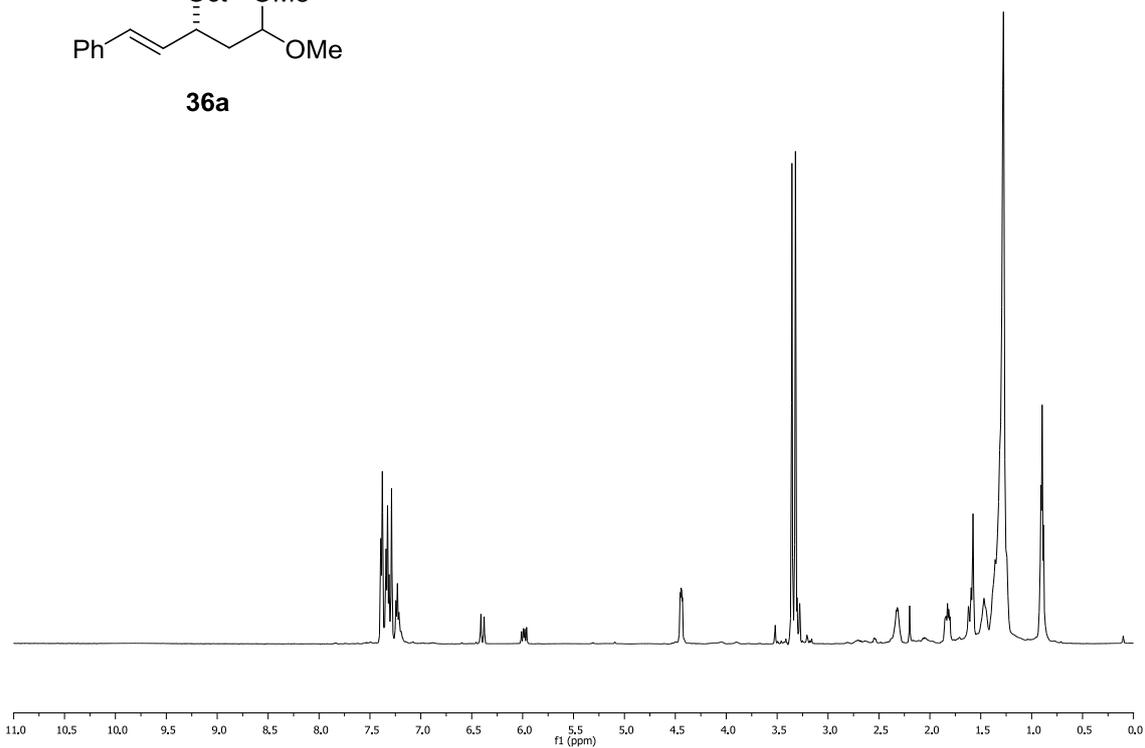
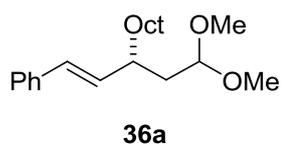
^1H - ^1H COSY

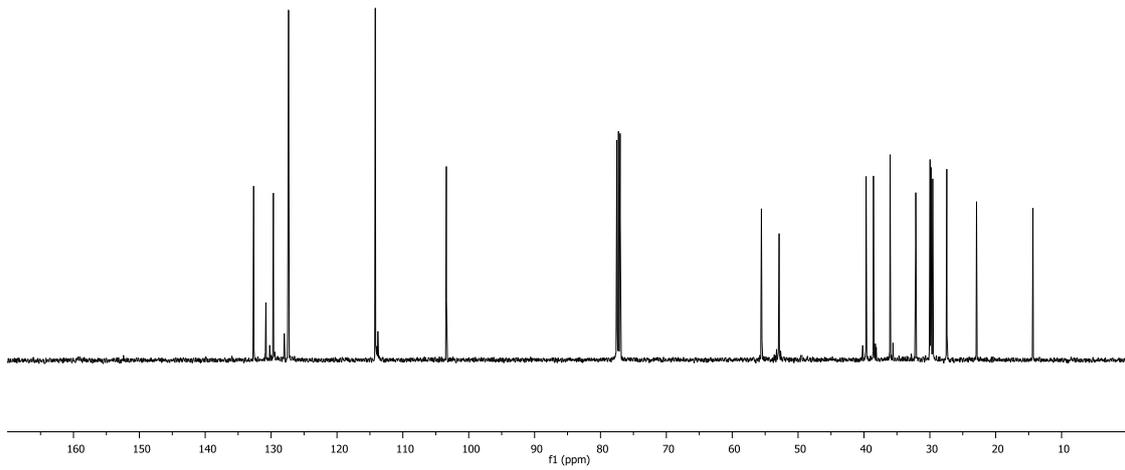
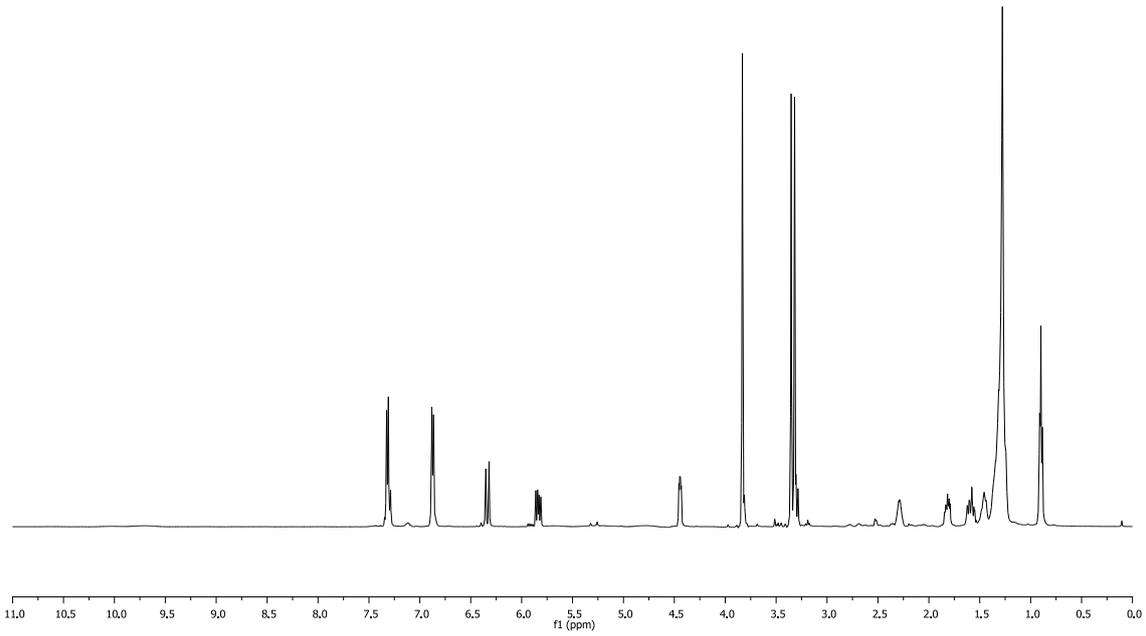
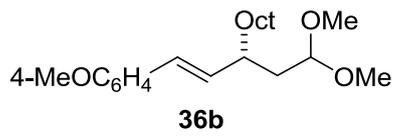


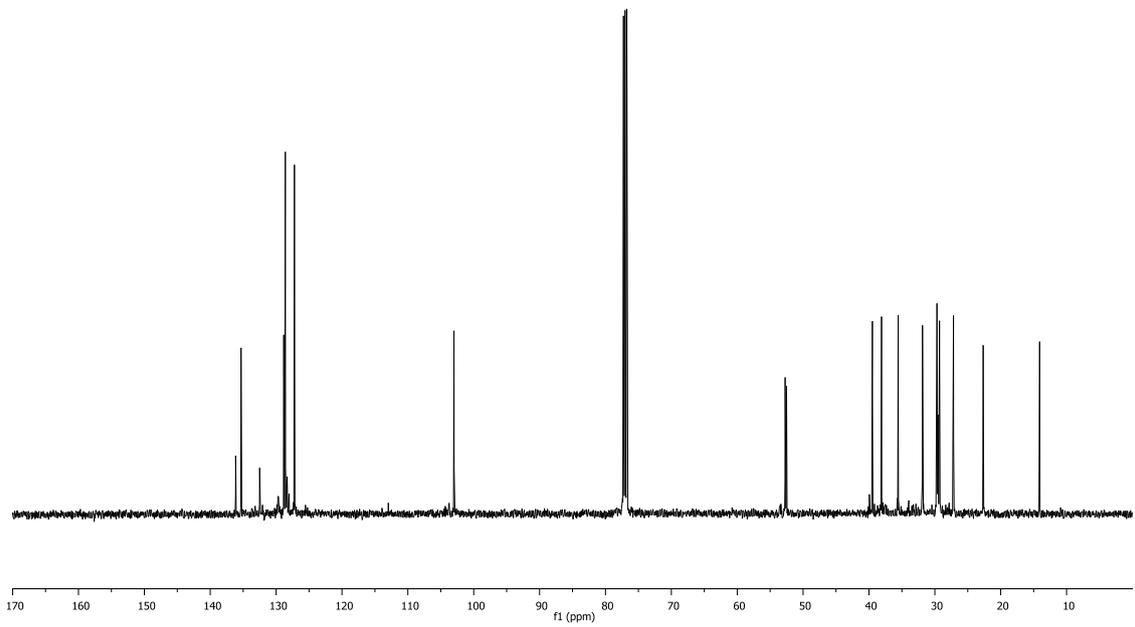
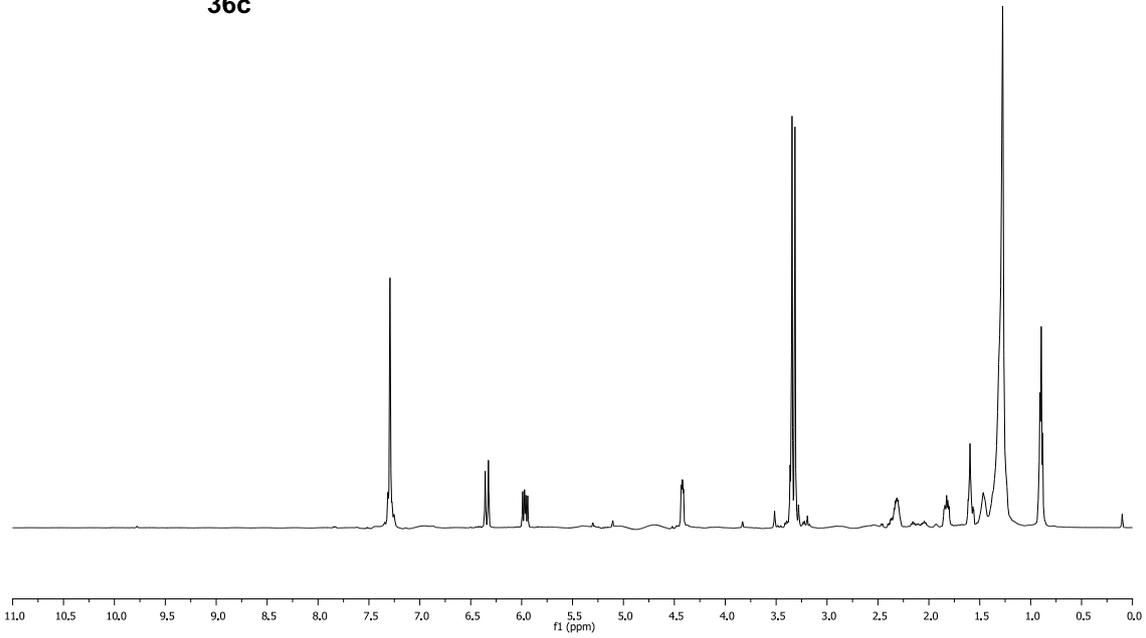
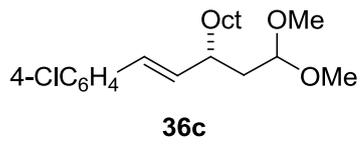
NOESY

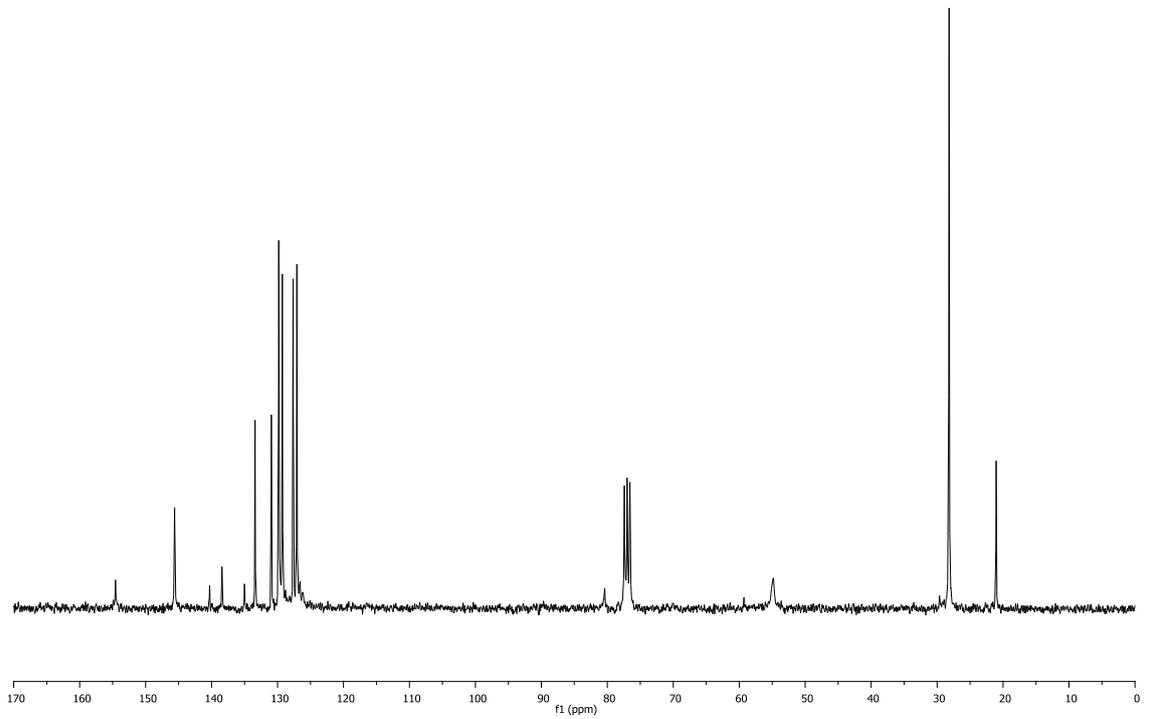
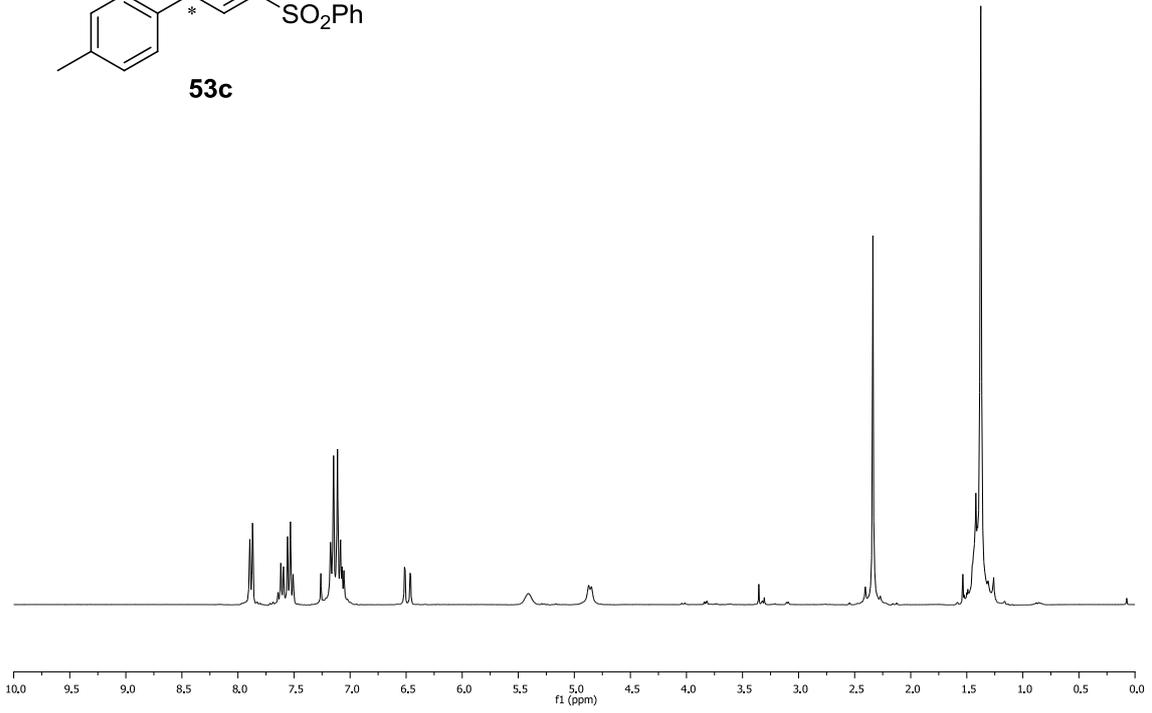
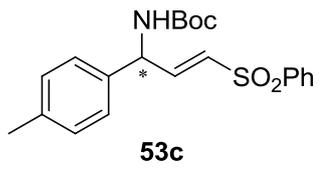








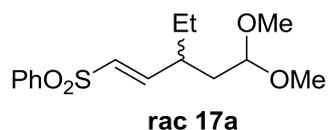




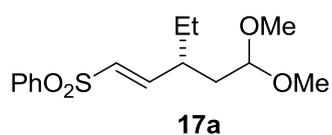
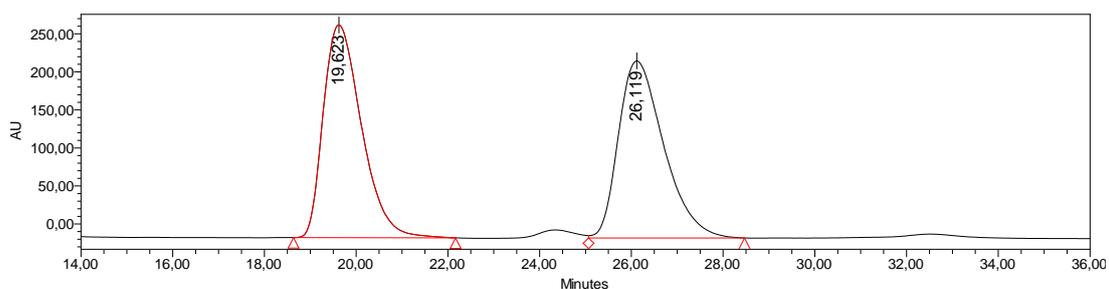
5.5. Determinación de los excesos enantioméricos

5.5.1. Cromatogramas de HPLC de los compuestos 17, 20, 21, 22, 30, 32, 19 y 53c

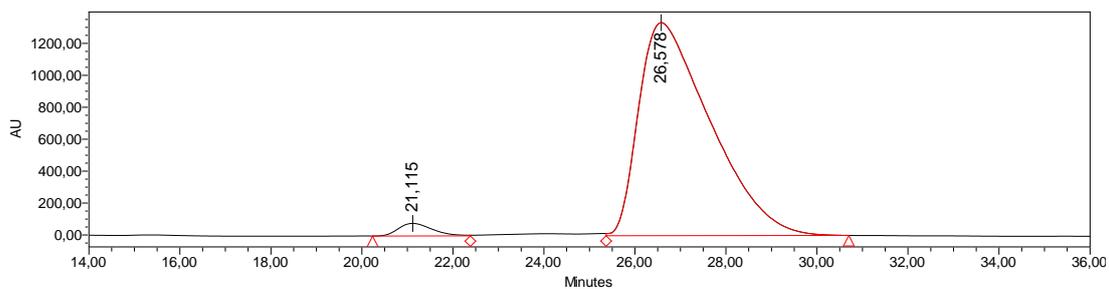
Columna Chiralpak AS-H, 80:20 Hexano:*i*-PrOH, 0.75 mL/min, $\lambda=210$ nm.



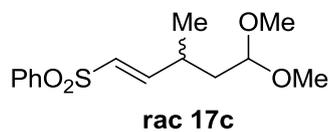
RT	Area	% Area	Height
21,143	23359151	49,35	385328
27,534	23971255	50,65	316145



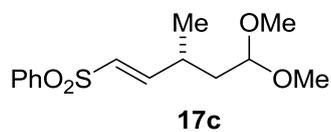
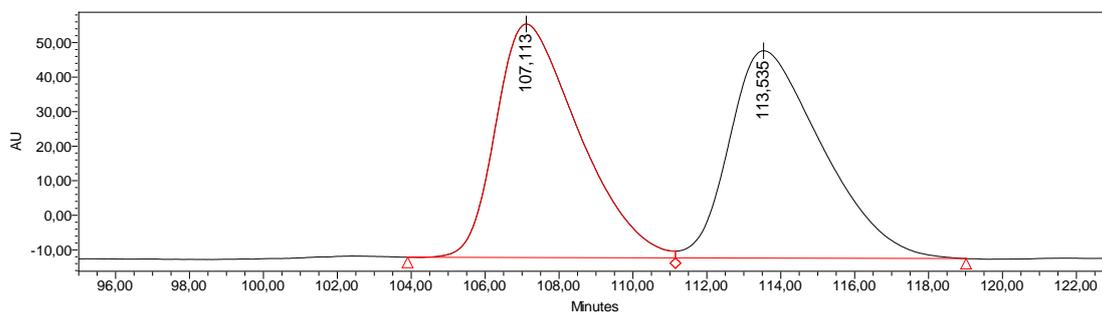
RT	Area	% Area	Height
21,115	4088728	2,73	78707
26,578	145577830	97,27	1333511



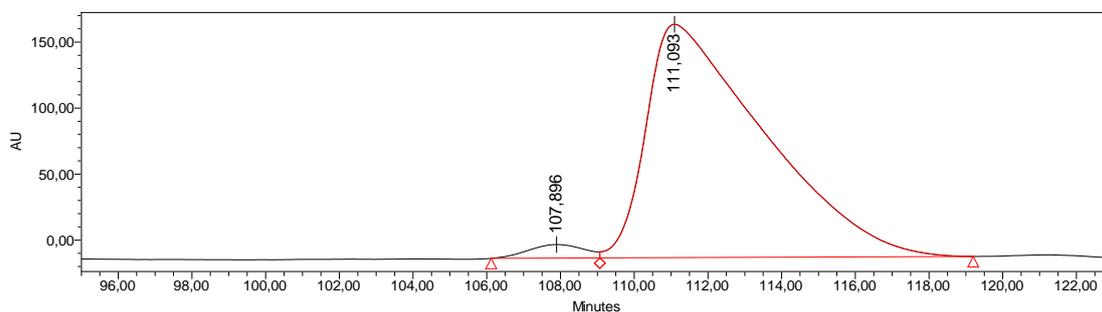
Columna Chiralpak IC, 95: 5 Hexano:*i*-PrOH, 1.0 mL/min, $\lambda=210$ nm



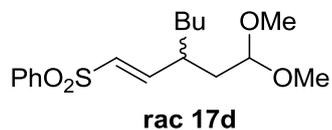
RT	Area	% Area	Height
107,113	10575436	50,16	67584
113,535	10507561	49,84	60023



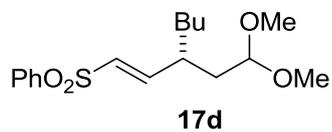
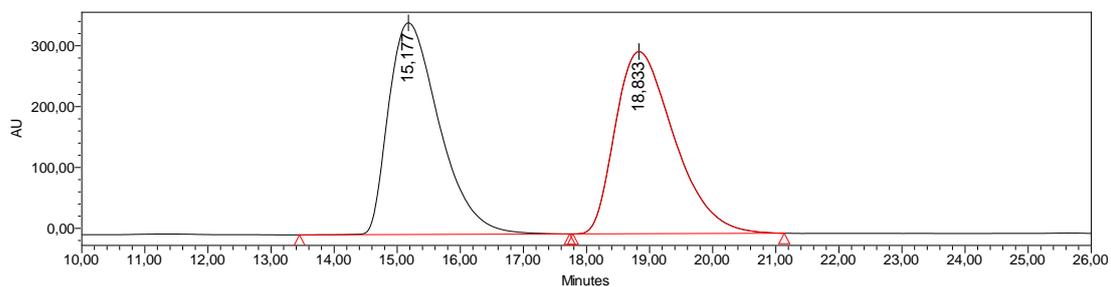
RT	Area	% Area	Height
107,896	1075145	2,66	10248
111,093	39313043	97,34	176701



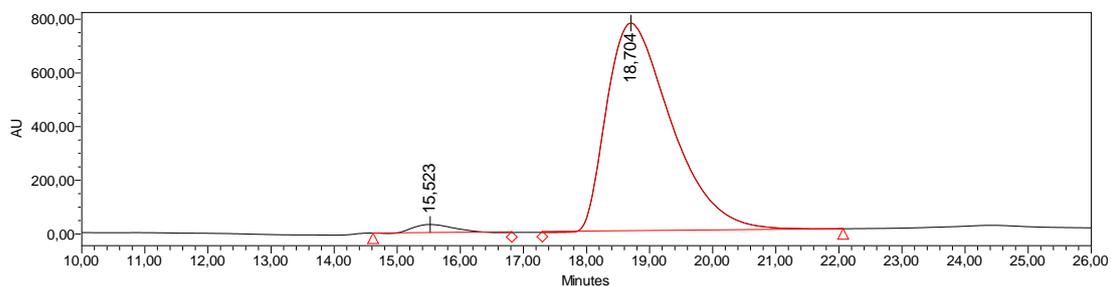
Columna Chiralpak AS-H, 80:20 Hexano:*i*-PrOH, 0.75 mL/min, $\lambda=210$ nm.



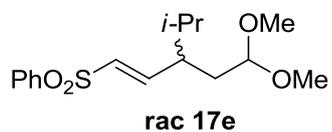
RT	Area	% Area	Height
15,177	19409273	50,00	347706
18,833	19407974	50,00	299347



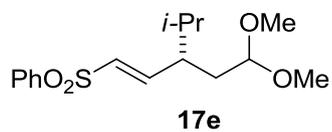
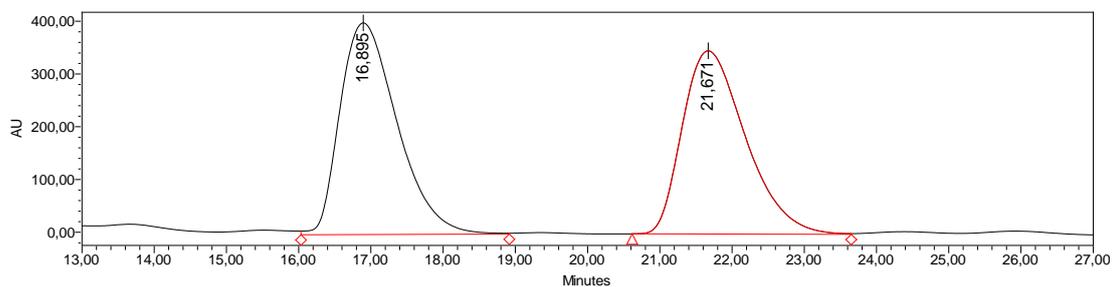
RT	Area	% Area	Height
15,523	1383953	2,45	29885
18,704	55011346	97,55	773201



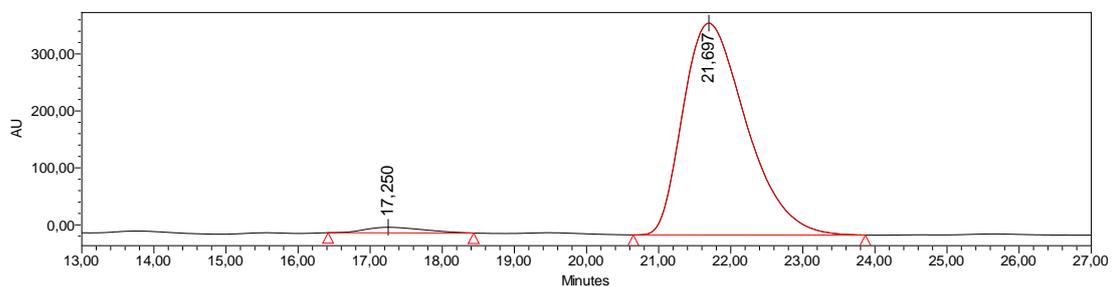
Columna Chiralpak AS-H, 80:20 Hexano:*i*-PrOH, 0.75 mL/min, $\lambda=210$ nm.



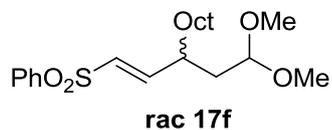
RT	Area	% Area	Height
16,895	22069945	51,12	401219
21,671	21105328	48,88	347378



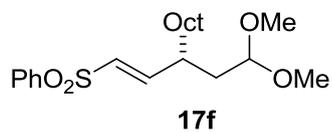
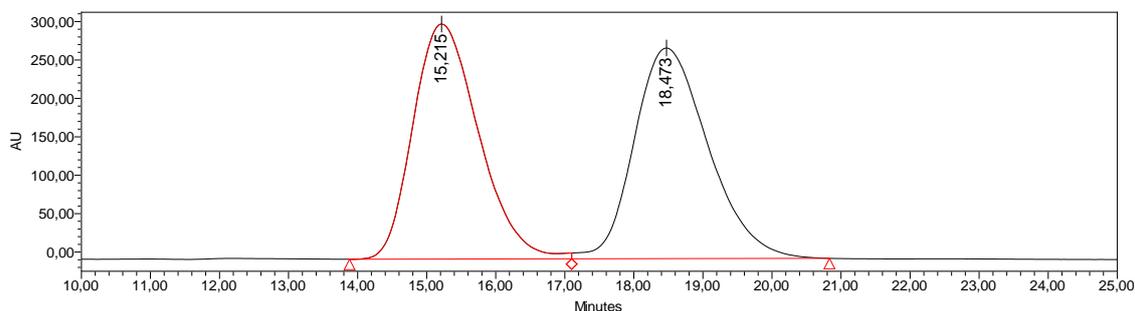
RT	Area	% Area	Height
17,250	544641	2,35	9693
21,697	22645707	97,65	371873



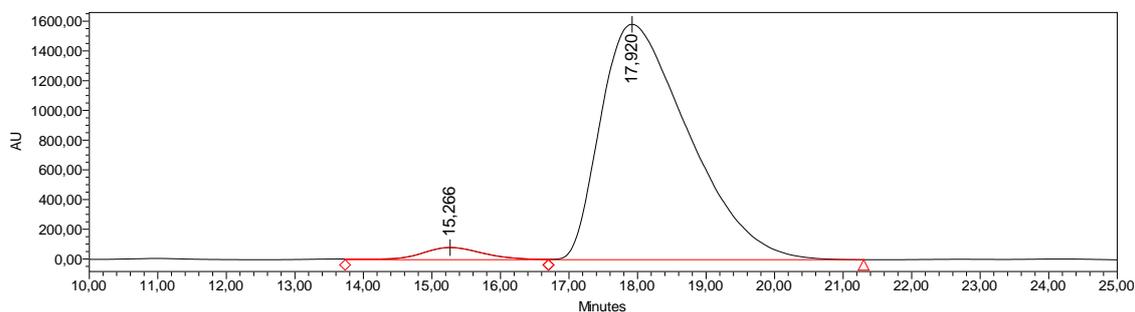
Columna Chiralpak AS-H, 85:15 Hexano:*i*-PrOH, 0.75 mL/min, $\lambda=210$ nm.



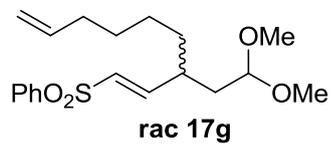
RT	Area	% Area	Height
15,215	20203812	49,73	305839
18,473	20419147	50,27	274106



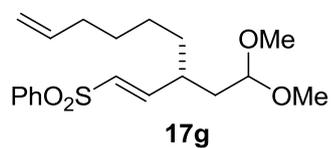
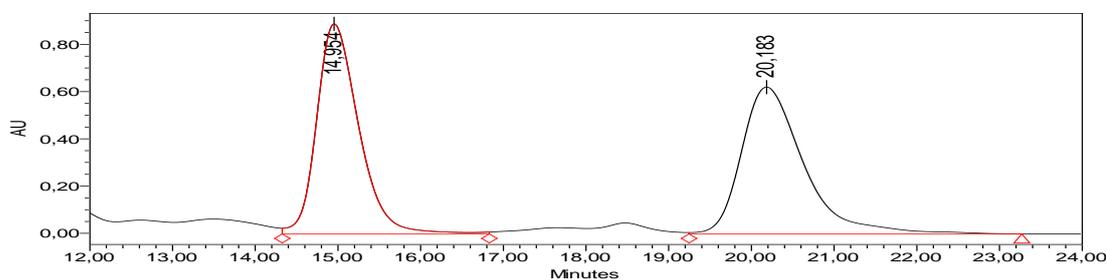
RT	Area	% Area	Height
15,266	5188478	3,54	81735
17,920	141315621	96,46	1583844



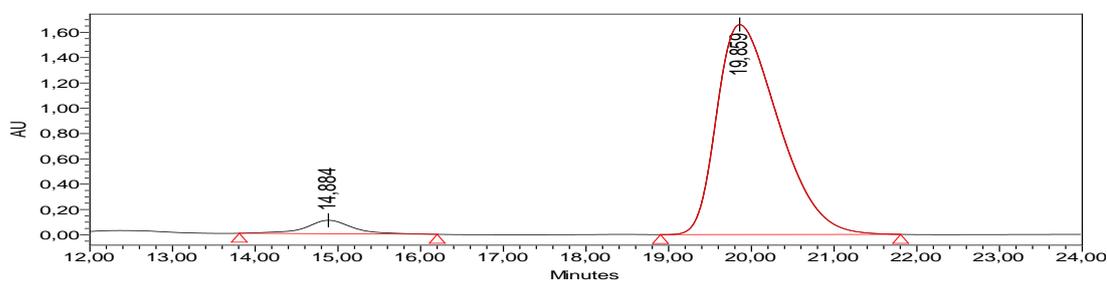
Columna Chiralpak AS-H, 85:15 Hexano:*i*-PrOH, 0.75 mL/min, $\lambda=210$ nm.



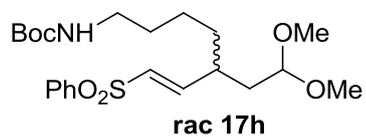
RT	Area	% Area	Height
14,957	31563386	49,10	894759
20,187	32716990	50,90	625815



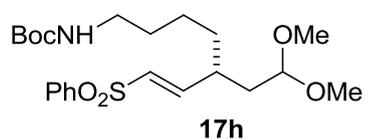
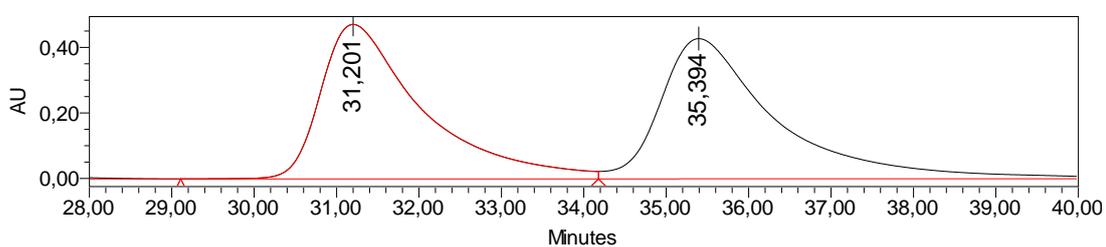
RT	Area	% Area	Height
14,884	4226758	4,69	106391
19,859	85819802	95,31	1658582



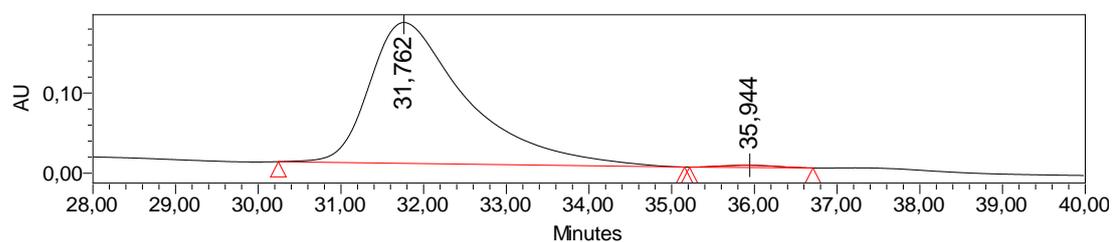
Columna Chiralpak AD-H, 90:10 Hexano:*i*-PrOH, 0.75 mL/min, $\lambda=210$ nm.



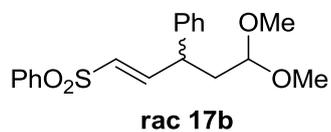
RT	Area	% Area	Height
31,201	40363826	53,15	471571
35,394	35583148	46,85	407413



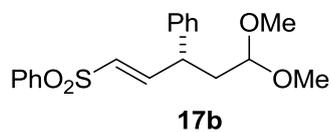
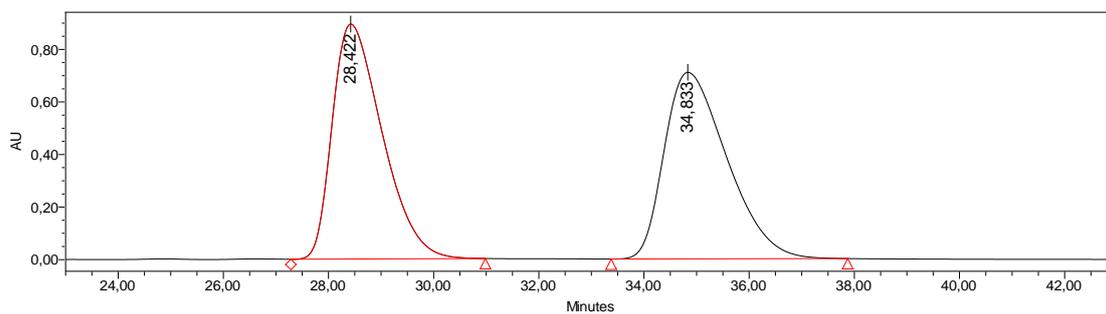
RT	Area	% Area	Height
31,762	14385352	99,11	175781
35,944	129498	0,89	2865



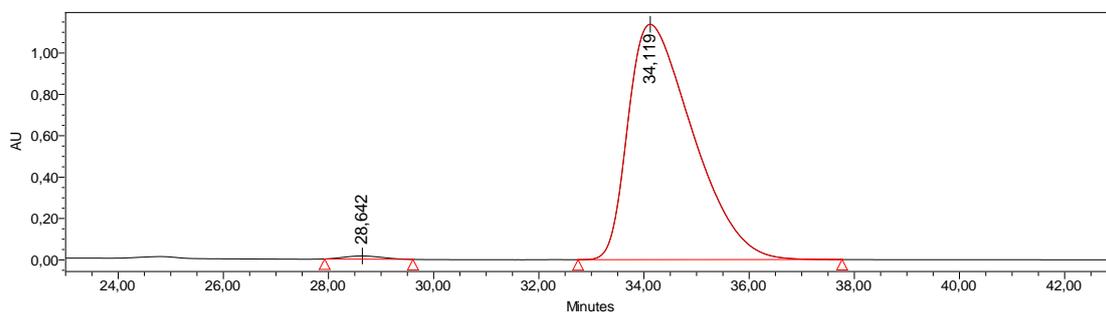
Columna Chiralpak AS-H, 80:20 Hexano:*i*-PrOH, 0.75 mL/min, $\lambda=235$ nm.



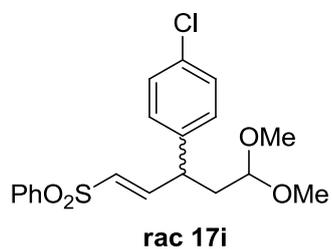
RT	Area	% Area	Height
28,422	58954076	50,09	893881
34,833	58736846	49,91	709849



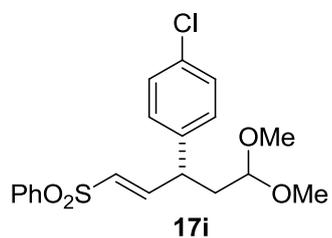
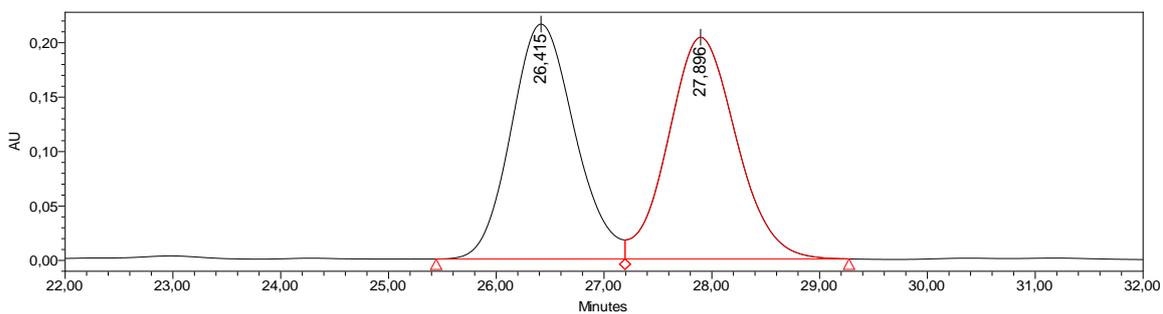
RT	Area	% Area	Height
28,642	755306	0,77	15188
34,119	97094162	99,23	1137435



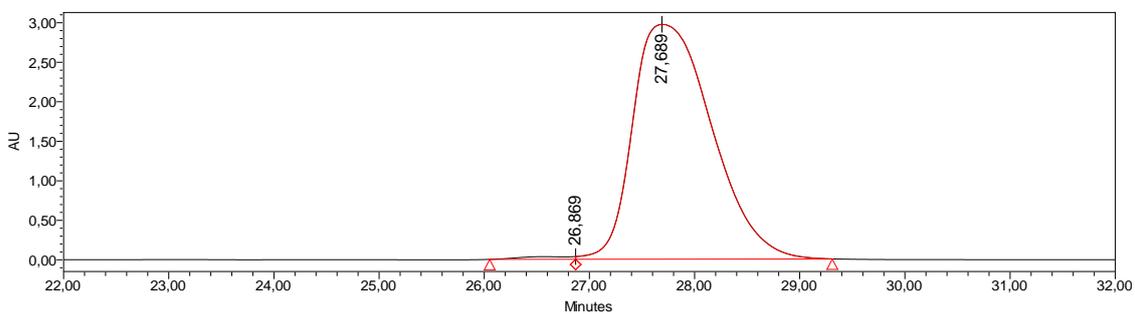
Columna Chiralpak IC, 50:50 Hexane:*i*-PrOH, 0.5 mL/min, $\lambda=235$ nm.



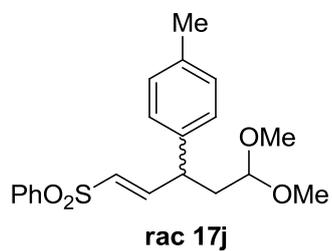
RT	Area	% Area	Height
26,415	8847768	49,75	215784
27,896	8936981	50,25	203614



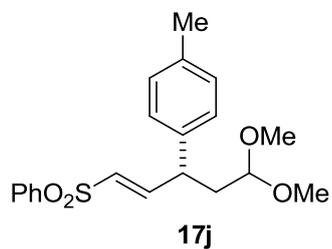
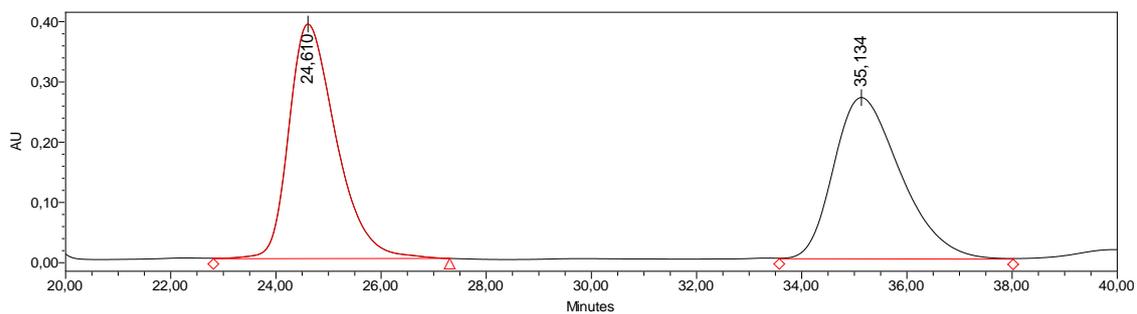
RT	Area	% Area	Height
26,869	1160121	0,74	34358
27,689	155173587	99,26	2971319



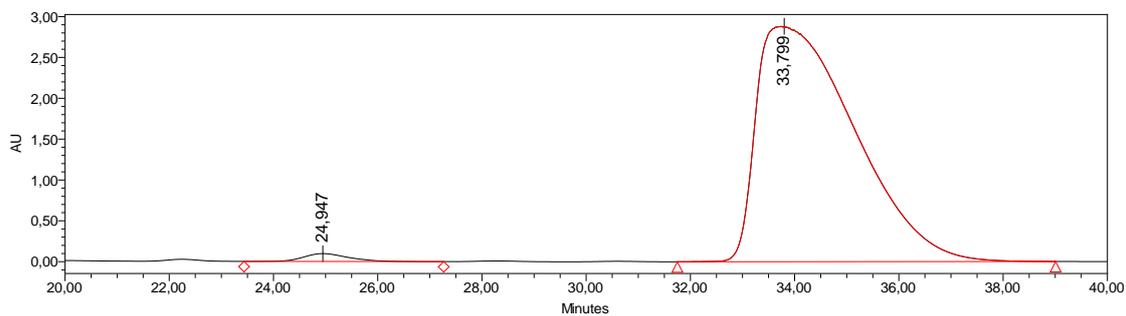
Columna Chiralpak AS-H, 80:20 Hexano:*i*-PrOH, 0.75 mL/min, $\lambda=235$ nm.



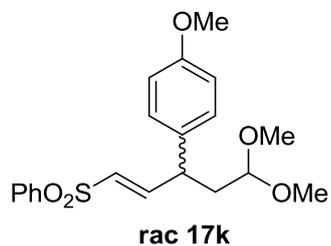
RT	Area	% Area	Height
24,610	24276261	50,55	389207
35,134	23745552	49,45	267744



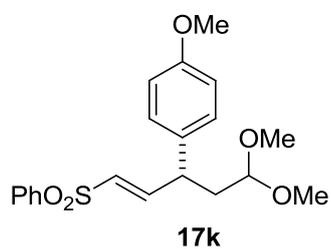
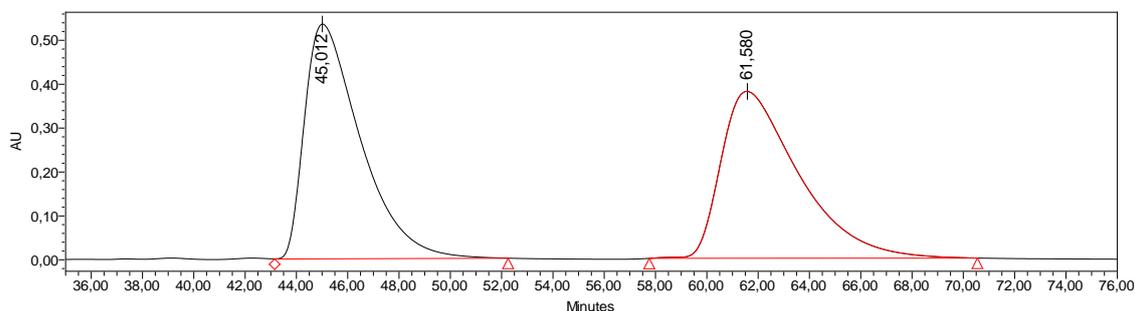
RT	Area	% Area	Height
24,942	1444587	1,28	25685
33,731	111695811	98,72	965648



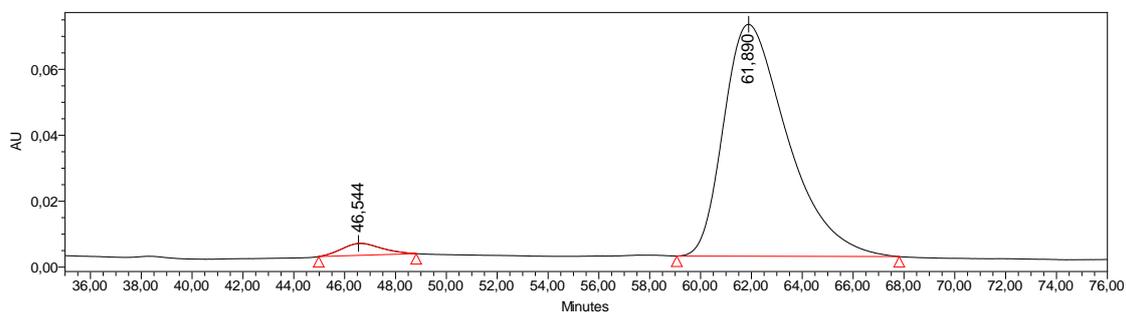
Columna Chiralpak AS-H, 80:20 Hexano:*i*-PrOH, 0.75 mL/min, $\lambda=235$ nm.



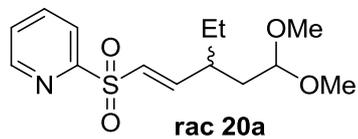
RT	Area	% Area	Height
45,012	81200249	50,38	534905
61,580	79986716	49,62	380320



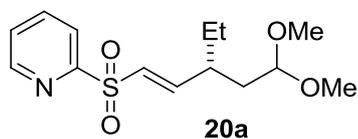
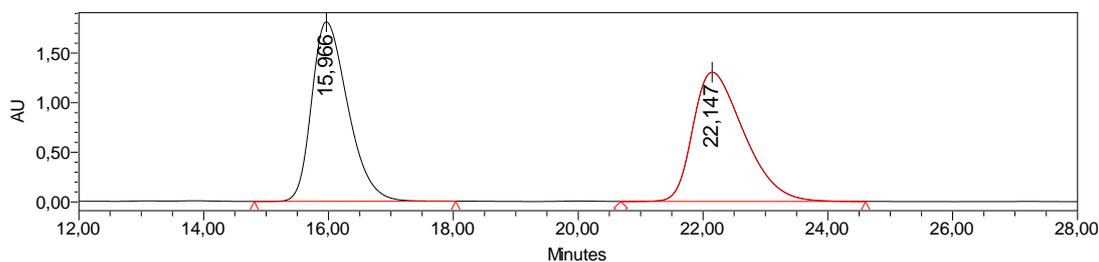
RT	Area	% Area	Height
46,544	395667	3,12	3637
61,890	12273061	96,88	70350



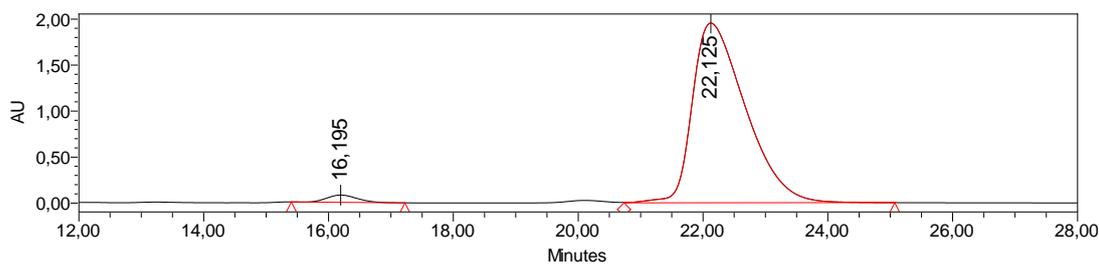
Columna Chiralpak AS-H, 70:30 Hexano:*i*-PrOH, 0.75 mL/min, $\lambda=210$ nm.



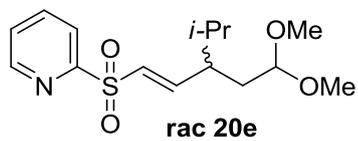
RT	Area	% Area	Height
15,966	72890641	49,77	1809348
22,147	73573858	50,23	1300844



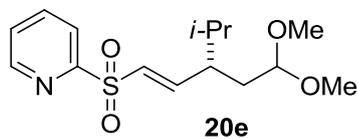
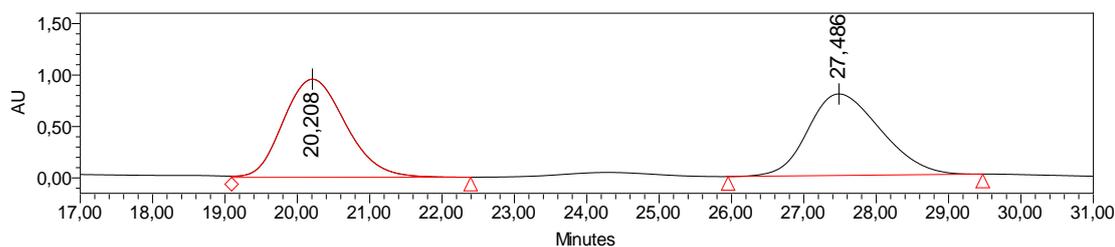
RT	Area	% Area	Height
16,195	2646893	2,24	78688
22,125	115319587	97,76	1953509



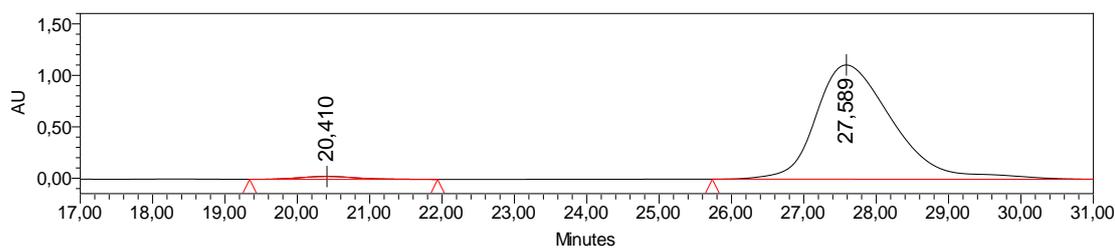
Columna Chiralpak AS-H, 80:20 Hexano:*i*-PrOH, 0.75 mL/min, $\lambda=210$ nm.



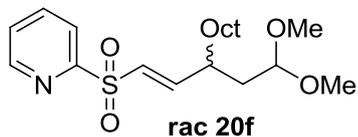
RT	Area	% Area	Height
20,208	57039386	50,71	952734
27,486	55444719	49,29	792497



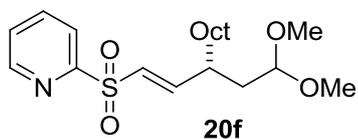
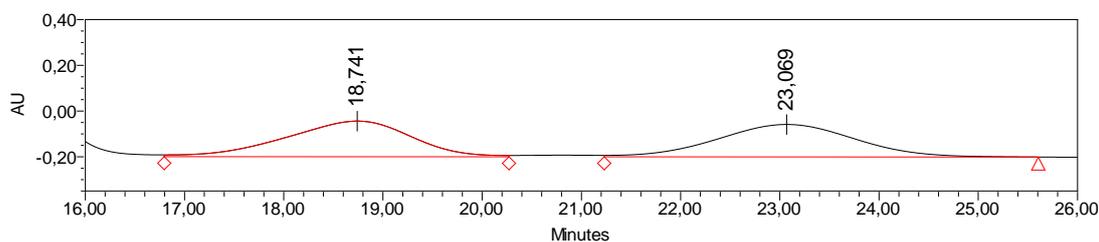
RT	Area	% Area	Height
20,410	1543617	1,85	27854
27,589	81847261	98,15	1110187



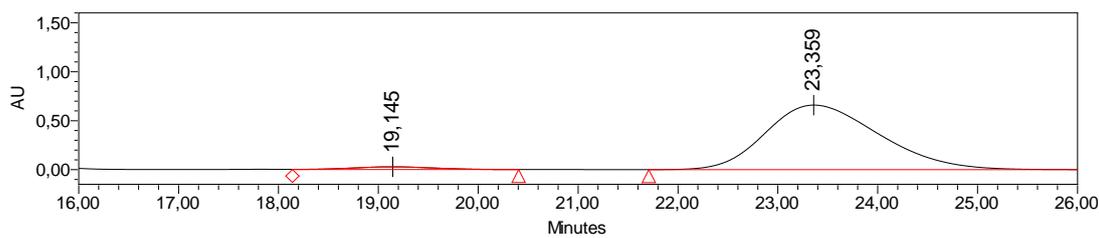
Columna Chiralpak AS-H, 80:20 Hexano:*i*-PrOH, 0.75 mL/min, $\lambda=210$ nm.



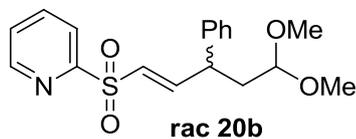
RT	Area	% Area	Height
18,741	13745433	50,08	155932
23,069	13703251	49,92	141912



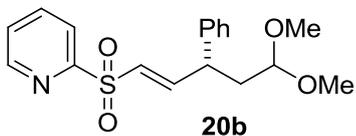
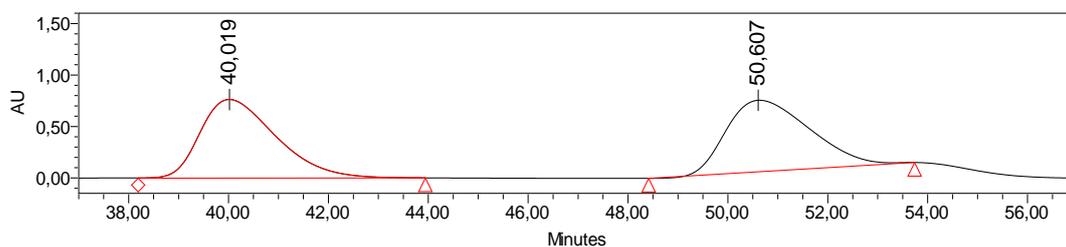
RT	Area	% Area	Height
19,145	1595574	2,97	27697
23,359	52200943	97,03	659009



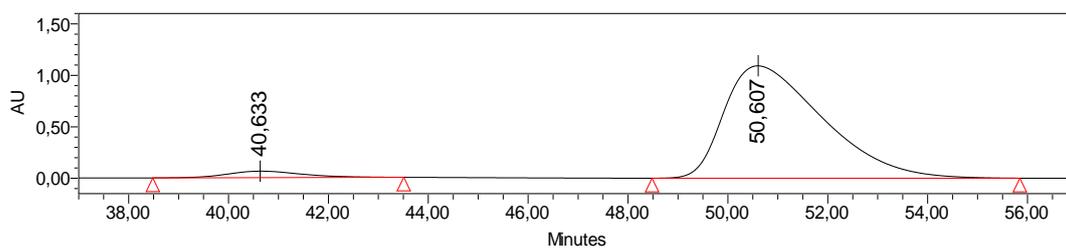
Columna Chiralpak AS-H, 80:20 Hexano:*i*-PrOH, 0.75 mL/min, $\lambda=210$ nm.



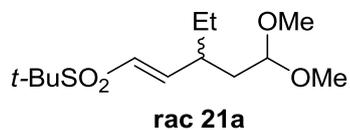
RT	Area	% Area	Height
40,019	80200784	49,88	763391
50,607	80588604	50,12	694707



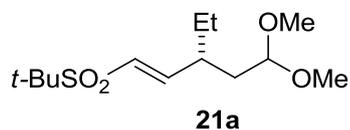
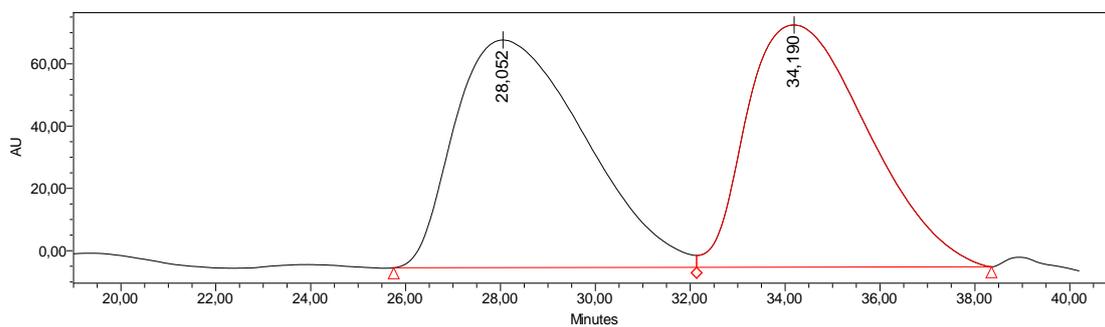
RT	Area	% Area	Height
40,890	5388256	2,98	60595
50,844	175222959	97,02	1219483



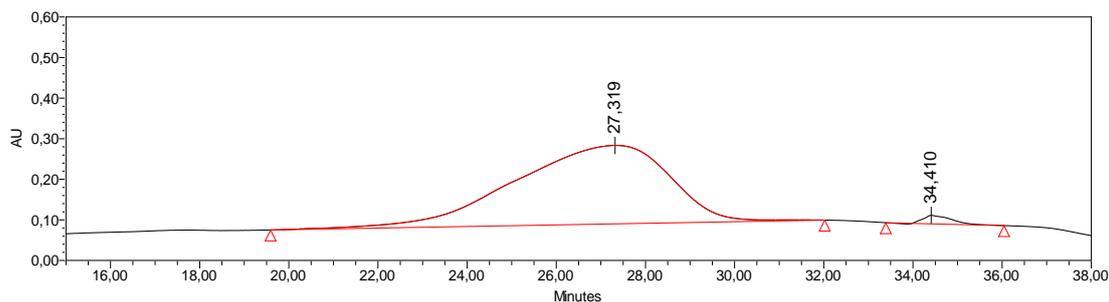
Columna Chiralpak AD-H, 98:2 Hexano:*i*-PrOH, 0.75 mL/min, $\lambda=210$ nm.



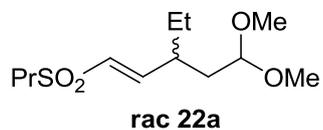
RT	Area	% Area	Height
28,052	13959079	50,30	73085
34,190	13794915	49,70	77744



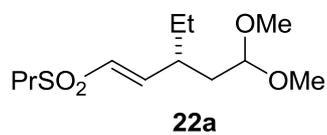
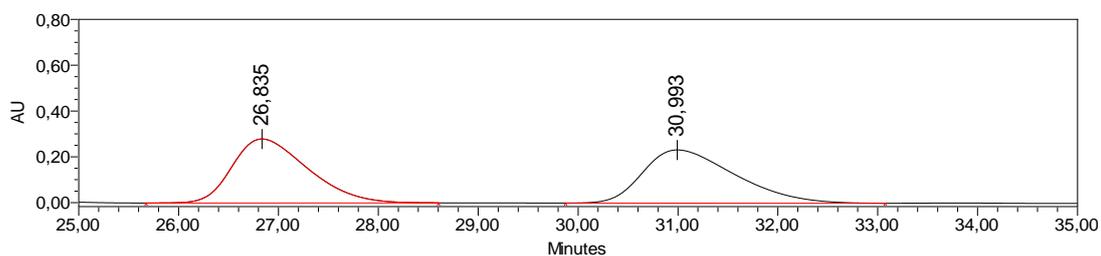
RT	Area	% Area	Height
27,319	46764330	97,96	193249
34,410	972605	2,04	20970



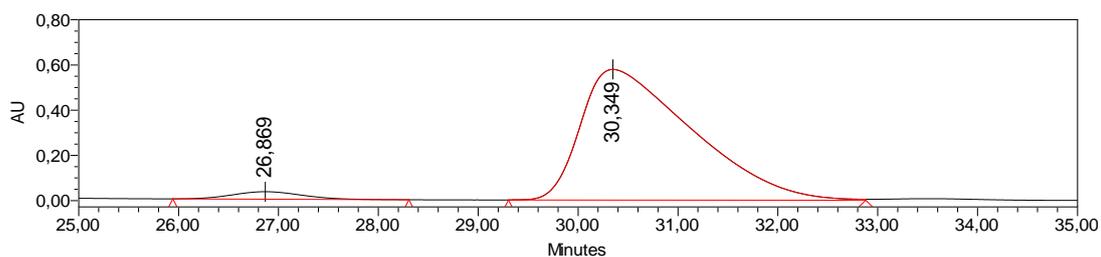
Columna Chiralpak AS-H, 80:20 Hexano:*i*-PrOH, 0.75 mL/min, $\lambda=235$ nm.



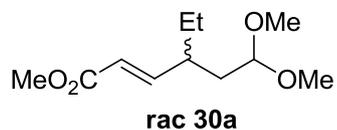
RT	Area	% Area	Height
26,835	14672626	49,68	279330
30,993	14864244	50,32	232518



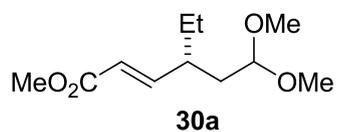
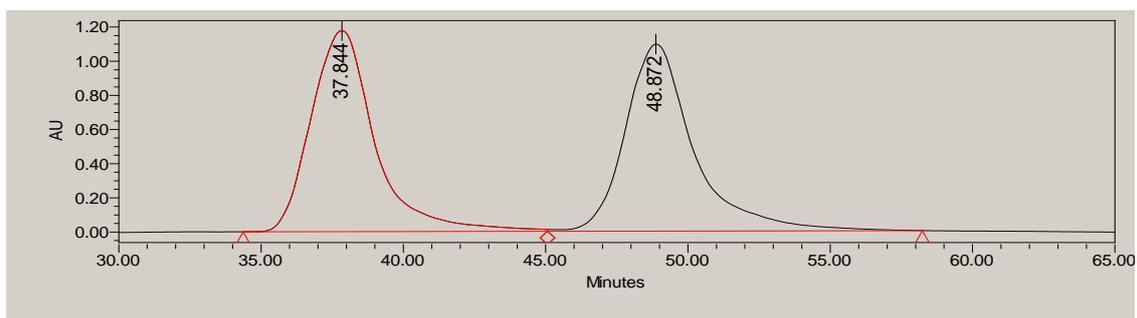
RT	Area	% Area	Height
26,869	1618855	3,50	33207
30,349	44654938	96,50	577726



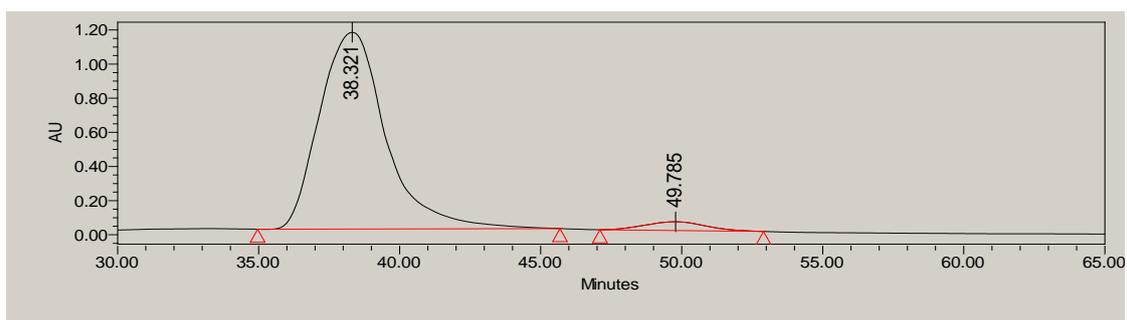
Columnas Chiralcel OD-H_OD, 99:01 Hexano:*i*-PrOH, 0.3 mL/min, $\lambda=209.8$ nm.



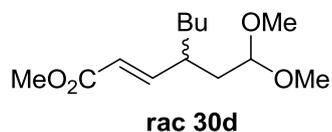
RT	Area	% Area	Height
37.844	183121673	50.05	1175902
48.872	182767202	49.95	1094147



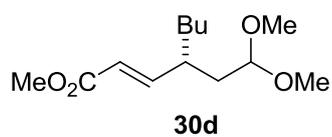
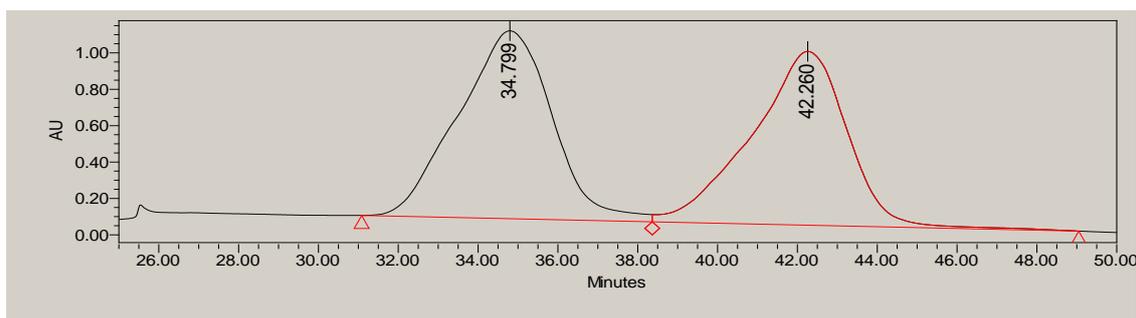
RT	Area	% Area	Height
38.321	188732846	96.08	1151903
49.785	7707155	3.92	51124



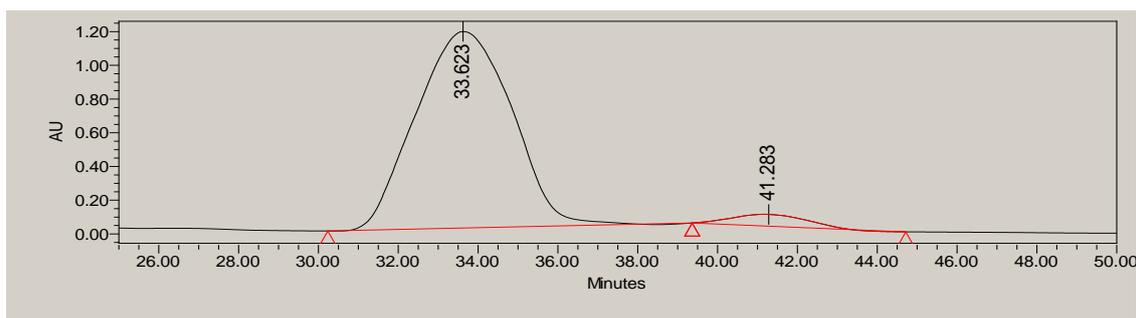
Columnas Chiralcel OD_OD-H, 99:01 Hexano:*i*-PrOH, 0.3 mL/min, $\lambda=209.8$ nm.



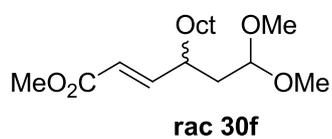
RT	Area	% Area	Height
34.799	168687070	51.48	1032278
42.260	159002139	48.52	955023



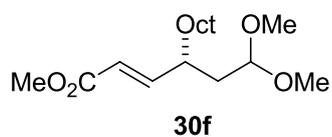
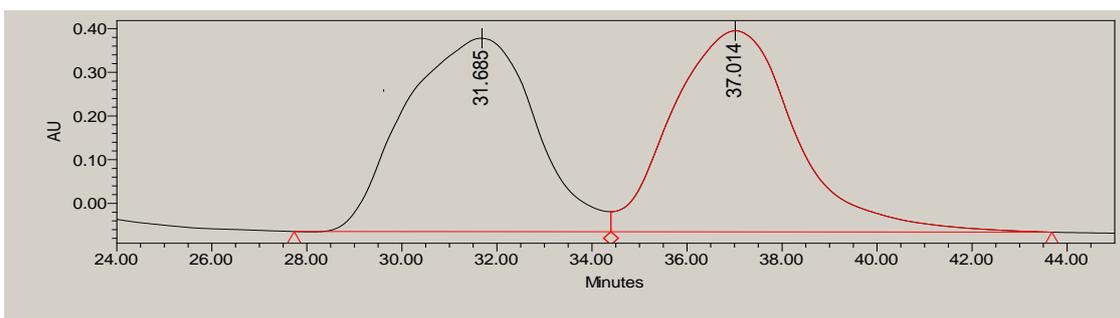
RT	Area	% Area	Height
33.623	194727926	95.44	1165389
41.283	9304568	4.56	69699



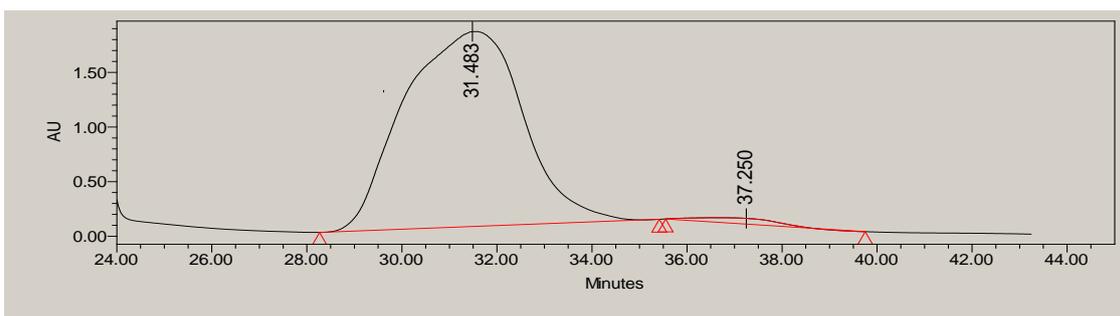
Columnas Chiralcel OD-H_OD, 99:01 Hexano:*i*-PrOH, 0.3 mL/min, $\lambda=209.8$ nm



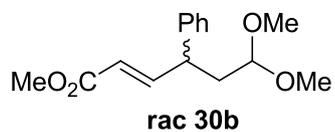
RT	Area	% Area	Height
31.685	84433724	49.99	443231
37.014	84478404	50.01	461996



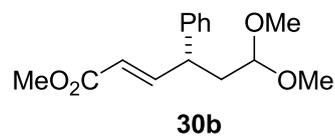
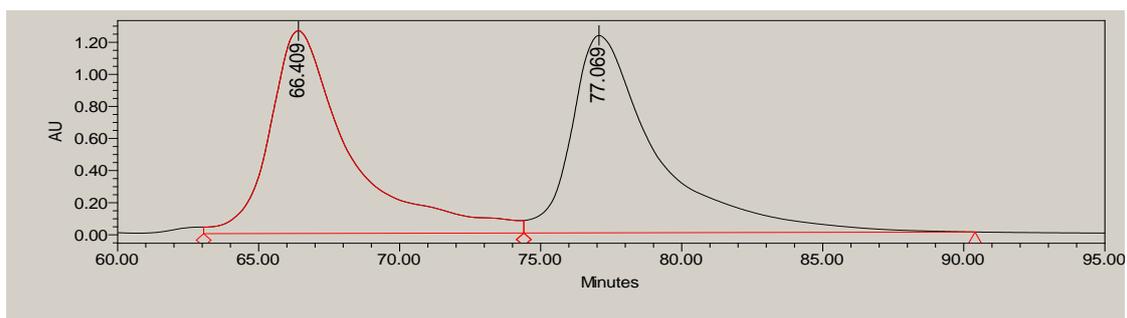
RT	Area	% Area	Height
31.483	311423595	98.11	1784539
37.250	5988574	1.89	52523



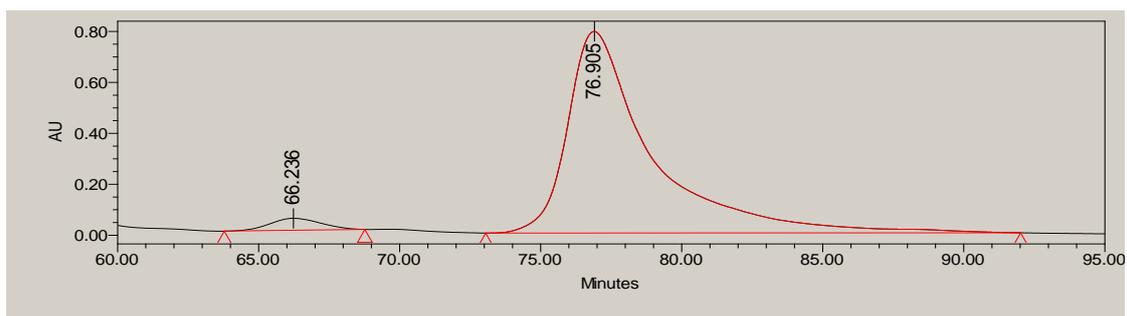
Chiralpak OD_OD-H, 99:01 hexane:*i*-PrOH, 0.3 mL/min, $\lambda=209.8$ nm.



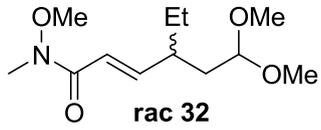
RT	Area	% Area	Height
66.407	307473822	49.53	1505795
77.067	313299281	50.47	1467334



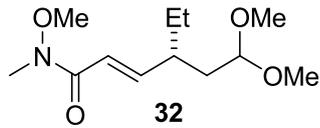
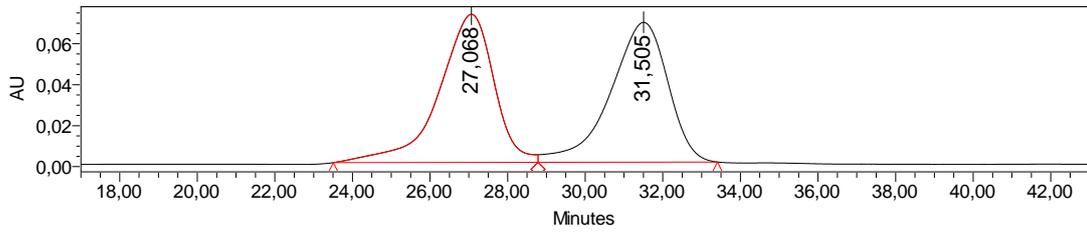
RT	Area	% Area	Height
66.236	5916260	3.45	47013
76.905	165581092	96.55	791698



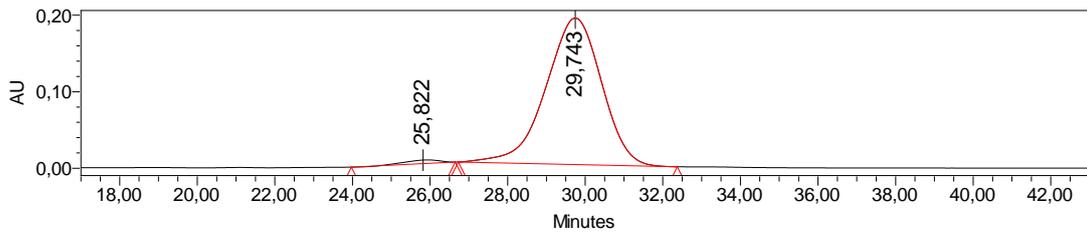
Columna Chiralpak AS-H, 99:01 Hexano:*i*-PrOH, 0.8 mL/min, $\lambda=244.5$ nm.



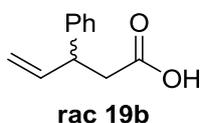
RT	Area	% Area	Height
27,068	7117858	50,33	72268
31,505	7023164	49,67	68212



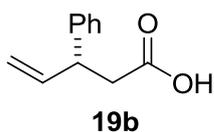
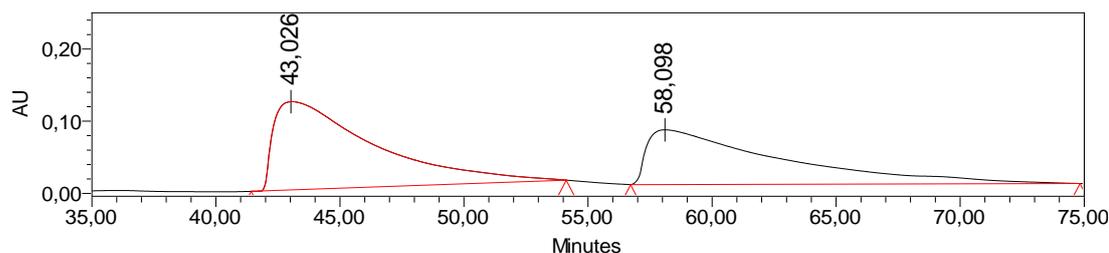
RT	Area	% Area	Height
25,928	962897	3,60	11509
29,743	25808429	96,40	248678



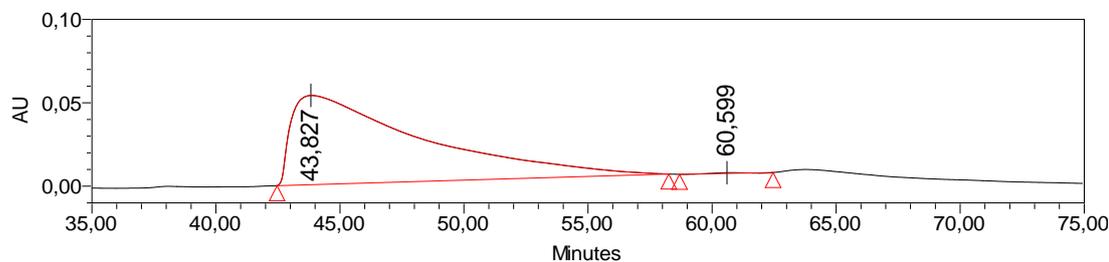
Columna Chiralpak AD-H, 99:1 Hexano:*i*-PrOH, 1.0 mL/min, $\lambda=210$ nm.



RT	Area	% Area	Height
43,026	34347487	54,90	122270
58,098	28219885	45,10	75836

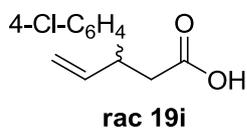


RT	Area	% Area	Height
43,827	19544355	99,79	53492
60,599	41717	0,21	426

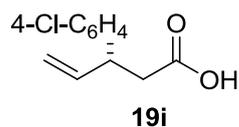
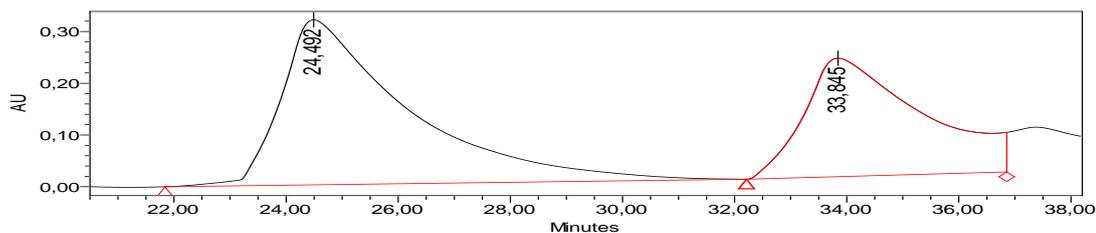


Espuma amarilla. $[\alpha]_D^{25} = +15.9$ ($c = 0.31$, CHCl_3), $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36–7.28 (m, 2H), 7.23 (ddd, $J = 6.2, 2.6, 1.3$ Hz, 3H), 6.08–5.93 (m, 1H), 5.12 (dd, $J = 1.1, 0.7$ Hz, 1H), 5.08 (dt, $J = 5.7, 1.2$ Hz, 1H), 3.87 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.87–2.70 (m, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 178.1, 142.7, 140.2, 128.9, 127.7, 127.0, 115.2, 45.4, 40.3. HPLC quiral (columna Chiralpak AD-H; hexano:*i*-PrOH 99:1; 1.0 mL/min, 210 nm) t_R (mayor.)= 43.8 min, t_R (minor.)= 60.6 min. 99 % *ee*.

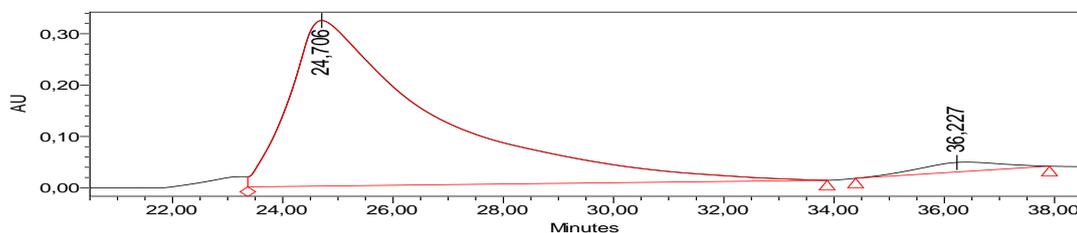
Columna Chiralpak AD-H, 99:1 Hexano:*i*-PrOH, 1.0 mL/min, $\lambda=210$ nm.



RT	Area	% Area	Height
24,492	50051767	59,92	319056
33,845	33477268	40,08	228833

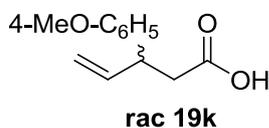


RT	Area	% Area	Height
24,706	58272833	96,77	322510
36,227	1944513	3,23	18608

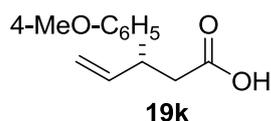
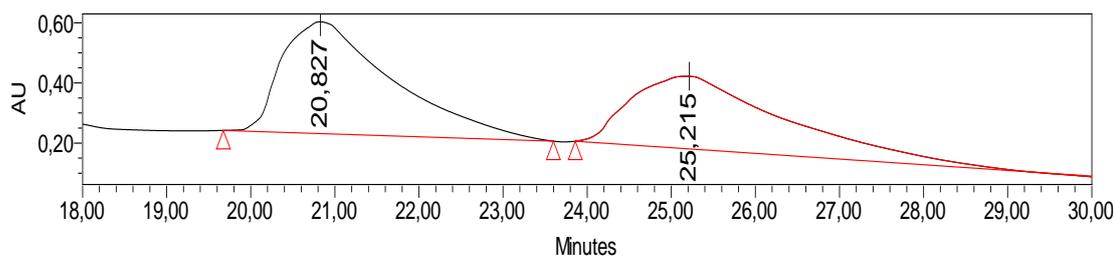


ClC1=CC=C(C=C1)C=C[C@@H](C)C(=O)O Espuma amarilla. $[\alpha]_D^{25} = +10.0$ ($c= 0.05$, CH_2Cl_2), $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31–7.24 (m, 2H), 7.18–7.11 (m, 2H), 5.95 (ddd, $J= 17.1, 10.4, 6.7$ Hz, 1H), 5.14–5.03 (m, 1H), 3.84 (q, $J= 7.4$ Hz, 1H), 2.85–2.66 (m, 2H); $^{13}\text{C-RMN}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 176.7, 140.8, 139.7, 132.9, 129.2, 129.0, 116.0, 44.8, 40.0. HPLC quiral (columna Chiralpak AD-H; hexano:*i*-PrOH 99:1; 1.0 mL/min, 210 nm) t_R (mayor.)= 24.7 min, t_R (minor.)= 36.2 min. 94 % ee. HRMS (TOF MS CI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) masa exacta calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{Cl}$: 211.0526; encontrada: 211.0521.

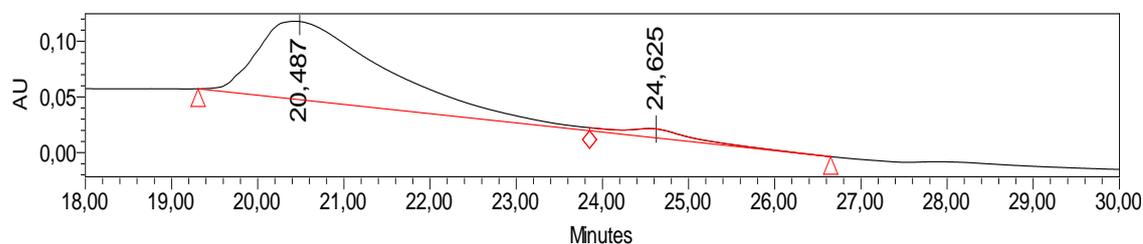
Columna Chiralpak IC, 99:1 Hexano:*i*-PrOH, 1.0 mL/min, $\lambda=210$ nm.



RT	Area	% Area	Height
20,827	34103796	52,08	371313
25,215	31375858	47,92	241342

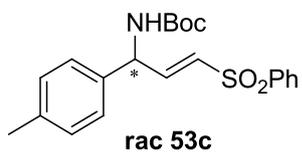


RT	Area	% Area	Height
20,462	89355300	99,31	1047872
24,632	624322	0,69	13852

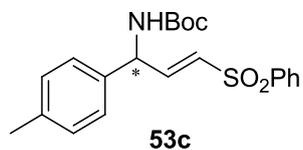
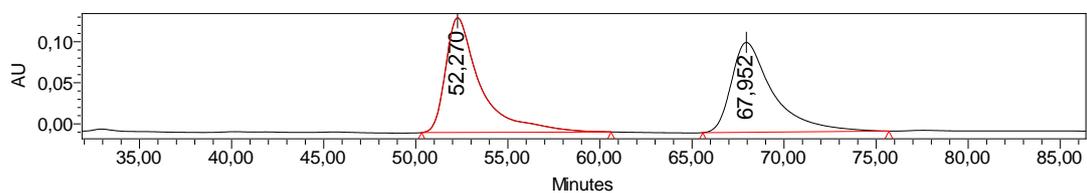


Espuma amarilla. $[\alpha]_D^{25} = +22.4$ ($c = 0.21$, CH_2Cl_2), $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.17–7.10 (m, 2H), 6.89–6.82 (m, 2H), 6.05–5.88 (m, 1H), 5.13–5.00 (m, 2H), 3.86–3.80 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.85–2.64 (m, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 177.4, 158.6, 140.5, 134.6, 128.7, 115.1, 114.3, 55.5, 44.6, 40.2. HPLC quiral (columna Chiralpak IC; hexano:*i*-PrOH 99:1; 1.0 mL/min, 210 nm) t_R (mayor.)= 20.5 min, t_R (minor.)= 24.6 min. 98 % *ee*. HRMS (TOF MS Cl, $[\text{M}+\text{H}]^+$) masa exacta calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_3$: 207.1021; encontrada: 207.1026.

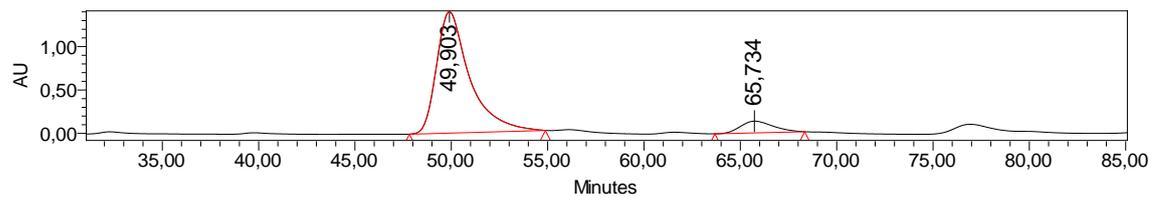
Columna Chiralpak AD-H, 90:10 Hexano:*i*-PrOH, 0.5 mL/min, $\lambda=209.5$ nm.



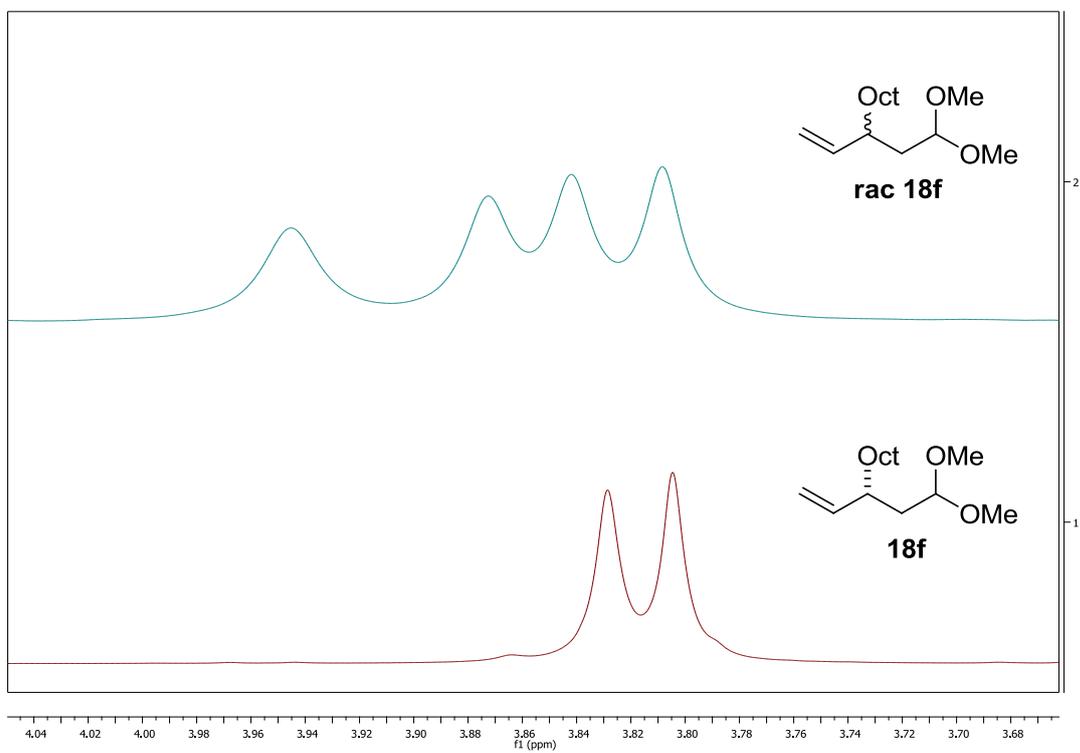
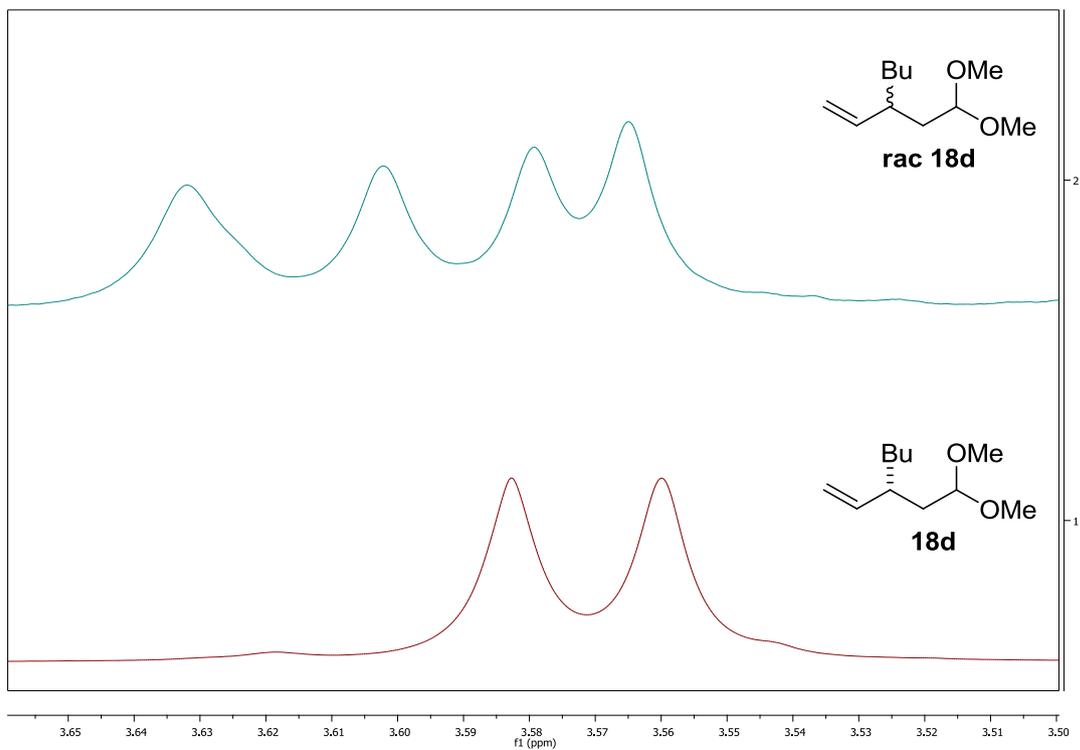
RT	Area	% Area	Height
52,270	18454770	51,83	139640
67,952	17152552	48,17	109441



RT	Area	% Area	Height
49,903	166698990	91,26	1398216
65,734	15959885	8,74	135560



5.5.2. Espectros ^1H de los compuestos 18d y 18f



Anexo: Publicaciones

Catalytic Asymmetric Synthesis of γ -Substituted Vinyl Sulfones

Rosa López, Maitane Zalacain, and Claudio Palomo*^[a]

Dedicated to Professor Antonio García Martínez on the occasion of his 70th birthday

Abstract: A fast new entry for the stereoselective construction of γ -substituted vinyl sulfones is presented. The key for success is the use of a readily available chiral secondary amine catalyst that allows the use of base-sensitive β -nitroethyl sulfones as masked β -sulfonyl vinyl anions in conjugate additions.

The method performed in a three-step one-pot operation gives access to a great variety of vinyl sulfones in good

yields and with excellent enantioselectivities. The method has also been extended to other relatively base-sensitive β -electron-withdrawing-substituted nitroalkanes to afford products with manifold functionality, providing a quick entry to very attractive synthetic intermediates for organic synthesis.

Keywords: amino acids • asymmetric synthesis • iminium activation • nitroalkanes • sulfones

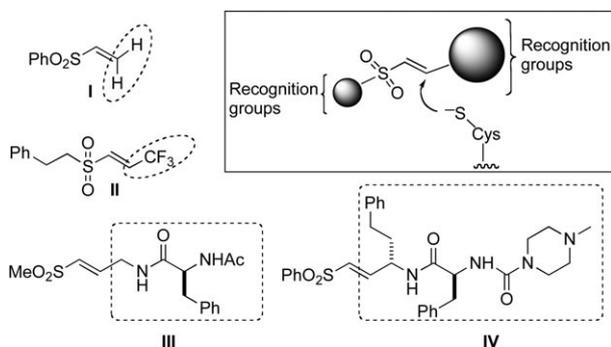
Introduction

Antibiotics have a long standing history of success in the treatment of bacterial infections. Nevertheless, due to the antibiotic resistance increase, a great effort toward the identification and validation of new drugs that target essential and, specially, virulence factors is of crucial interest.^[1] Structurally diverse vinyl sulfones have recently been shown to potently inhibit a variety of enzymatic processes providing unique properties for drug design and medicinal chemistry (Scheme 1).^[2] For instance, vinyl sulfones **I** and **II** behave as

effective inhibitors of sortases^[3a] and tyrosine phosphatases^[3b] and **III**^[4] and **IV**^[5] of cysteine proteases, respectively.

Strikingly, whereas the inhibition mechanism is generally accepted as a 1,4-conjugate addition of the thiol group of the cysteine active site to the vinyl sulfones, much less known is about the structural requirements for an effective enzyme recognition.

Recent findings, by McCafferty^[3a] and Zhang,^[3b] support the notion that even the simple phenyl vinyl sulfone **I** holds promise for in vivo applications and shows that further elaboration of vinyl sulfone scaffolds are expected to lead to the identification of more specific inhibitors. In addition, several vinyl sulfones have recently been identified, by using high-throughput screens, that have provided insight into the mechanism of microbial pathogenesis.^[6] Despite their biological interest and their chemical versatility in asymmetric synthesis,^[7] the preparation of vinyl sulfones almost remains restricted to the addition of sulfonyl-stabilized carbanions to the corresponding carbonyl compound.^[2a,7] Herein, we report a practical synthetic methodology for the preparation of vinyl sulfones bearing a γ -stereogenic center that could help to fulfill this gap.



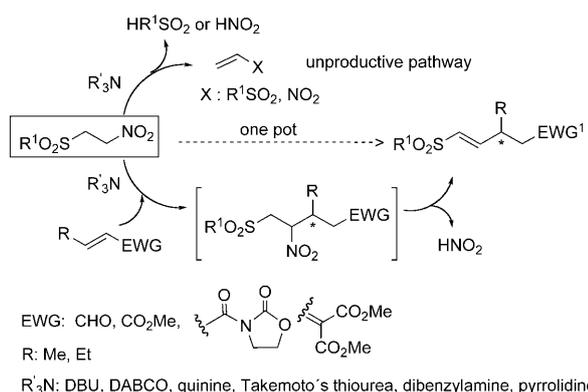
Scheme 1. Representative examples of structurally diverse small vinyl sulfone enzyme inhibitors.

Results and Discussion

Challenges and working plan: We envisioned that base-promoted addition of β -nitroethyl sulfones^[8] to the proper carbon-centered electrophile, inter alia α,β -unsaturated carbonyl compounds,^[9] followed by nitrous acid elimination^[10] would represent a practical short stereoselective route to functionalized γ -substituted vinyl sulfones (Scheme 2). First, both the carbon-carbon bond and the new stereogenic center would be generated concurrently in a single synthetic operation, a notable advantage over traditional methods. Second, new vinyl sulfone scaffolds with different substitution patterns would be made feasible from simple and readi-

[a] Dr. R. López, M. Zalacain, Prof. Dr. C. Palomo
Department of Organic Chemistry I
Universidad del País Vasco, Apdo. 1072
Manuel de Lardizabal 3, 20018 San Sebastián (Spain)
Fax: (+34) 943-015-270
E-mail: claudio.palomo@ehu.es

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201003177>.



Scheme 2. Conjugate addition of formal β -sulfonyl vinyl anions to π -deficient olefins. EWG: CHO, CO₂Me; R: Me, Et; R₃N: DBU, DABCO, quinine, Takemoto's thiourea, dibenzylamine, pyrrolidine.

ly available achiral starting materials. Third, the process might be realized in a one-pot operation that would be attractive from the economy viewpoint, and finally, the resulting products would broaden the pool of available vinyl sulfones as synthetic intermediates and as potential protease inhibitors.

Two critical issues to consider in the realization of this goal are 1) the ability of the catalyst to promote the formation of the carbon–carbon bond before any elimination of nitrous and/or sulfinic acid in the starting β -nitroethylsulfone may occur^[11] and 2) the tendency of α,β -unsaturated sulfones to undergo base-promoted isomerization to β,γ -unsaturated products.^[12] Thus, initial experiments to assess this crucial point by using β -nitroethylsulfone **1** (R¹ = Ph) and several π -deficient olefin/amine base combinations revealed that products from the conjugate addition of phenyl sulfinic acid were in fact produced for most of the combinations screened (Scheme 2). For instance, in reactions of 2-pentenal, methyl 2-butenate, and crotonoyl oxazolidinone, employing catalytic amounts of 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), the addition of phenyl sulfinic acid was exclusively produced, whereas 1,4-diazobicyclo[2.2.2]octane (DABCO), quinine, and the Takemoto's thiourea^[13] afforded mixtures of variable complexity.^[14] Gratifyingly, further screening led to the identification of secondary amines, such as pyrrolidine and dibenzylamine, as successful promoters of the reaction of **1** with 2-pentenal to afford the addition product cleanly. This result suggested that the reaction should proceed through the activation of the enal acceptor by in situ generation of the corresponding iminium species rather than Brønsted base-promoted addition. Early observations that carbon–carbon bond-forming reactions, including conjugate additions, may be efficiently promoted by using iminium catalysis^[15] provided further support for this proposal.

Catalyst screening and conditions: Upon the above assumption, we examined the ability of chiral secondary amines to promote the reaction enantioselectively and, to our delight, standard chiral pyrrolidines were found to be effective.^[16]

The optimum results were achieved by using catalyst **6**, which proved to be the most efficient for both β -alkyl and β -aryl-substituted α,β -enals.^[17] Thus, treatment of 2-pentenal with a slight excess of β -nitroethyl sulfone **1** in the presence of 10 mol % of **6**, in methylene chloride at room temperature, and subsequent one-pot protection of the resulting aldehyde adduct and base-promoted nitrous acid elimination furnished **7a** in 79% yield and 94% *ee*. As illustrated in Table 1, the method is tolerant with a range of aldehydes

Table 1. γ -Substituted vinyl sulfones from nitroethyl sulfones **1–4** and enals **5** promoted by **6**.^[a]

1: R = Ph
 2: R = 2-Py
 3: R = *t*Bu
 4: R = Pr

7: R = Ph
 8: R = 2-Py
 9: R = *t*Bu
 10: R = Pr

Entry	Sulfone	Enal, R ¹	T [°C], t [h] ^[b]	Yield [%] ^[c]	<i>ee</i> [%] ^[d]
1	1	5a , Et	RT, 2	7a 79	94
2		5b , Me	RT, 1	7b 71	94
3		5c , <i>n</i> Bu	RT, 2	7c 90	95
4		5d , <i>i</i> Pr ^[e]	RT, 15	7d 60	95
5		5e , <i>n</i> Oct ^[f]	RT, 15	7e 80	93
6		5f , Ph	0, 24	7f 67	98
7		5g , 4-Cl-C ₆ H ₄	0, 24	7g 56	98
8		5h , 4-Me-C ₆ H ₄	0, 24	7h 57	97
9		5i , 4-MeO-C ₆ H ₄	0, 48	7i 60	94
10	2	5a , Et	RT, 1	8a 62	95
11		5d , <i>i</i> Pr	RT, 24	8d 51	96
12		5e , <i>n</i> Oct ^[g]	RT, 6	8e 92	94
13		5f , Ph	0, 24	8f 70	93
14	3	5a , Et	RT, 15	9a 40 ^[h]	96
15	4	5a , Et	RT, 15	10a 75	93

[a] Reactions carried out at 0.5 mmol enal scale by using 1.3–1.5 equiv of β -nitroethylsulfone, 10 mol % catalyst **6** in CH₂Cl₂ (1 mL). Nitrous acid elimination was carried out by employing DBU for adducts with alkyl substituents and Mg(OMe)₂ for aromatic substituents. [b] Reaction time for the β -nitroethyl sulfone addition. [c] Yield of isolated product. [d] *ee* was determined by chiral HPLC analysis. [e] Reaction carried out at the 4 mmol scale. [f] 5 mol % catalyst. [g] Reaction carried out at 2 mmol scale. [h] Adduct **9a** partially decomposes during purification.

with varying steric demand to give vinyl sulfones with no loss of efficiency or enantiocontrol. Aliphatic enals, independent of the chain length, reacted within a few hours at room temperature, whereas aromatic ones required somewhat longer reaction times and lower temperatures, typically 0°C. Whilst DBU-promoted nitrous acid elimination was tolerant for β -alkyl-substituted adducts, a milder base, such as magnesium methoxide, was required for β -aromatic-substituted adducts.^[18]

This approach also appears to be general with respect to the sulfone moiety. β -Nitroethyl(2-pyridyl)sulfone (**2**) reacts with both aliphatic and aromatic enals in the presence of 10% mol of catalyst **6** to afford, after aldehyde protection and nitrous acid elimination, vinyl sulfones **8** with good overall yields and excellent enantiomeric excesses. Likewise,

β -nitroethylalkylsulfones behaved as β -sulfonyl vinyl anion equivalents in such a reaction to provide the corresponding γ -substituted vinyl sulfones **9** and **10** with equal chemical and stereochemical efficiency than their aromatic counterparts.^[19] The catalyst loading, on the other hand, could be reduced to 5 mol% (Table 1, entry 5), whereas the use of 1 mol% of **6** resulted in a considerable decrease in both yield and enantioselectivity. Of practical interest, reactions can be run at the 10 mmol scale without compromising selectivity or yield ($R = \text{Ph}$, $R^1 = \text{Oct}$, 90% yield, 93% *ee*).

The mild reaction conditions employed allow base-sensitive β -nitroethylsulfones to act, for the first time, as formal practical vinyl anions in a process that provides sulfones with different substitution patterns at the sulfone moiety, with good overall yields over the three steps and enantiomeric excesses in the 93–98% range. The fact that small vinyl sulfone inhibitors of serine, cysteine, and threonine proteases,^[2,20] as well as those that specifically block the sortase-catalyzed transpeptidation reaction are highly appealing, strongly supports the utility of this method to increase the pool of available sulfones, especially with regard to substitution patterns distinct to those derived from (native) α -amino acids.

Scope and versatility: Further exploration revealed that this approach is also applicable to other related vinyl anion equivalents. For example, methyl β -nitro propanoate **11** reacts with α,β -enals in the presence of catalyst **6** to afford, after aldehyde protection and nitrous acid elimination, adducts **12** with very high chemical efficiency over the three steps (Table 2).

Table 2. Representative γ -substituted crotonates prepared.^[a]

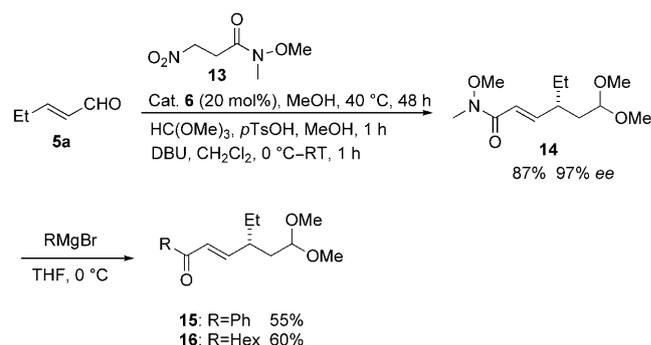
Entry	Enal, R^1	T [$^{\circ}\text{C}$], t [h] ^[b]	Yield [%] ^[c]	<i>ee</i> [%] ^[d]
1	5a , Et	40, 24	12a 79	92
2	5c , <i>n</i> Bu	40, 48	12c 92	91
3	5e , <i>n</i> Oct ^[e]	40, 48	12e 88	96
4	5f , Ph	10, 24	12f 67	93

[a] Reactions carried out at 0.5 mmol enal scale by using 1.3 equiv of **11** (2.0 equiv for enal **5f**), 20 mol% catalyst **6** in MeOH (1 mL). Nitrous acid elimination was carried out by employing DBU for adducts with alkyl substituents and $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ for aromatic substituents. [b] Reaction time for the addition of **11**. [c] Yield of isolated product. [d] *ee* determined by chiral HPLC analysis. [e] Reaction carried out at 4 mmol scale.

It is worth noting the different reactivity displayed by β -nitroethyl sulfones **1–4** and methyl β -nitro propanoate **11** in the present reaction. Whilst β -nitroethyl sulfones appear to be quite sensitive to the reaction conditions, probably as a result of its high tendency to eliminate the corresponding sulfinic acid, **11** allows the conjugate addition to be carried out at 40°C to afford the products in a reasonably short re-

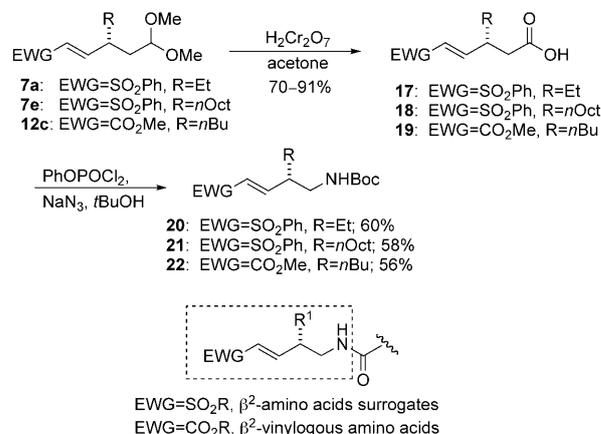
action time.^[21] Most significantly, under these conditions, the reaction proceeds with good yields and without loss of enantioselectivity.

To expand the scope of this concept, we prepared the β -nitropropanamide **13**^[22] with the hope that β -acyl vinyl derivatives might be prepared by simply adding Grignard reagents to a common single intermediate.^[23] Once again, the conjugate addition of **13** to the enal **5a** carried out by employing standard conditions, as described for the addition of methyl β -nitropropanoate **11**, afforded adduct **14** in very high chemical and stereochemical efficiency over the three steps (Scheme 3). The α,β -unsaturated ketones **15** and **16** were obtained by treatment of intermediate **14** with the corresponding aryl/alkyl Grignard reagents.



Scheme 3. Conjugate addition of β -nitroethyl Weinreb amides to α,β -enals.

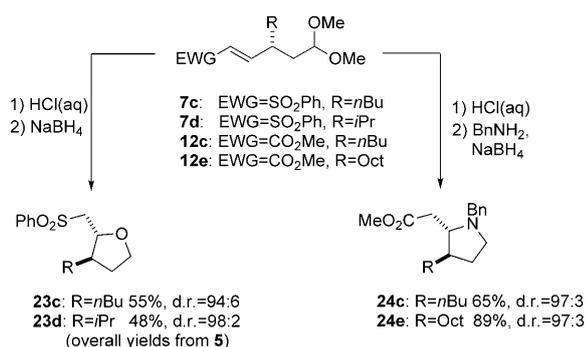
The distinct functionality of the resulting adducts gives additional versatility to this procedure. For instance, simple elaboration of the acetal group in adducts **7** and **12**, as shown in Scheme 4, provided vinyl sulfones **20** and **21** and α,β -unsaturated ester **22**. Compounds that, to the best of our knowledge, constitute new vinylogous amino sulfone and amino acid scaffolds. Additionally, as already shown for peptides containing vinylogous amino acids,^[24] these new types of β^2 -vinylogous amino acids could exhibit intramolec-



Scheme 4. Preparation of surrogates of β^2 -amino acids.

ular specific interactions and provide defined secondary structures when incorporated into peptides.^[25,26]

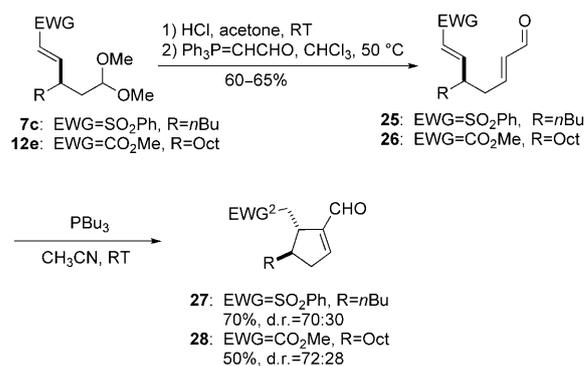
Synthetic applications: In addition to the interest in vinyl sulfone scaffolds for potential drug development, their chemical utility was also explored. We anticipated that acetal hydrolysis and aldehyde reduction in the adducts would provide configurationally defined tetrahydrofuran products as a result of a concurrent intramolecular oxa-Michael reaction,^[27] the stereochemistry of which should be dictated by the resident stereocenter in the starting adduct (Scheme 5). For instance, aldehyde deprotection in adducts



Scheme 5. Application of adducts **7** and **12** in the synthesis of enantioenriched 2,3-disubstituted tetrahydrofurans and 3-substituted homoprolines. d.r.: diastereomeric ratio.

7c and **7d** provided the corresponding aldehydes that were subjected to reduction with NaBH₄ to afford **23c** and **23d** and, as expected, with excellent diastereomeric ratios. Therefore, this procedure opens a simple way of access to 2,3-disubstituted tetrahydrofurans that nicely complements previously reported asymmetric methodology.^[28] Likewise, aldehyde deprotection in **12c** and **12e**, subsequent imine formation, and reduction gave **24c** and **24e** in good overall yields and, essentially, as single diastereomers. Thus, the approach also provides a concise stereocontrolled access to 3-substituted β^3 -homoprolines, a class of β -amino acids that may be of interest in the field of β -peptide foldamers.^[25,29] In each case, the configuration of the newly created stereogenic center was determined by NOE experiments that showed a 1,2-*trans* relationship between the two substituents of the respective heterocyclic ring.^[14]

The present study is also interesting in that acetal deprotection and Wittig olefination provides Rauhut–Carrier building blocks that allow the establishment of the effect of a stereogenic center upon reaction stereochemistry. Thus, by following Roush^[30] and Krishe^[31] cycloisomerization of substrates **25** and **26**, 4,5-disubstituted cyclopentene carbaldehydes may be accessed in diastereomeric ratios of up to 75:25 (Scheme 6).^[32] Therefore, this method provides an attractive and quick entry for the stereoselective synthesis of suitable substrates to expand the Rauhut–Carrier reaction.^[33]



Scheme 6. Intramolecular cycloisomerization towards 4,5-disubstituted cyclopentane carbaldehydes.

Conclusion

In summary, we have presented an operationally simple method for the conjugate addition of β -nitroethylsulfones as bench-storable readily available new formal β -sulfonyl vinyl anions.^[34] The method bears several advantages: 1) it is performed in a one-pot three-step operation without the need for intermediate isolation, 2) no chiral materials are required, except the pyrrolidine catalyst that is employed in substoichiometric quantities, 3) very high chemical efficiency is attained, and 4) it provides a broad range of vinyl sulfone scaffolds, important targets for potential drug development. The key of this method is the ability of the catalyst to promote the C–C bond construction before any nitrous acid and/or sulfinic acid elimination in the starting reagents may occur, an aspect that further expands the field of iminium catalysis. Interestingly, the method may also be extended to other relatively base-sensitive β -electron-withdrawing-substituted nitroalkanes to afford products with manifold functionality, and provides a quick entry to building blocks that are very attractive for organic synthesis.

Experimental Section

General considerations: All catalytic reactions were carried out in round-bottomed vials stopped with a septum and provided with efficient magnetic stirring. All solvents were of p. a. quality and were dried by standard procedures prior to use if necessary. Unless otherwise specified, materials were obtained from commercial sources and used without purification. Purification of reaction products was carried out by flash column chromatography by using silica gel 60 (0.040–0.063 mm, 230–400 mesh). Visualization was accomplished with UV light and a solution obtained by admixing in 470 mL of water ammonium molybdate (21.0 g), cerium sulphate (1.0 g), and concentrated sulphuric acid (31 mL), followed by heating. Melting points were determined with a Buchi SMP-20 capillary apparatus and are uncorrected. ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded at 300 and 75 MHz, respectively, on a Bruker Advance-DPX-300. The chemical shifts are reported in ppm relative to CDCl₃ (δ = 7.26 ppm) for ¹H NMR spectra and relative to the central resonances of CDCl₃ (δ = 77.23 ppm) for ¹³C NMR spectra. Optical rotations were recorded on a Jasco P-2000 polarimeter. Analytical HPLC was performed on Waters 600E device and Hewlett Packard series 1050 chromatographs, equipped with diode array UV detector by using capillary columns (25 cm). MS spectra were

recorded on an ESI-ion trap mass spectrometer (Agilent 1100 series LC/MSD, SL model). α,β -Unsaturated aldehydes **5g** and **5h**^[35] and methyl 3-nitropropionate **11**^[36] were prepared according to reported procedures. The synthesis of β -nitroethylsulfones (**1–4**), catalyst **6**, β -nitropropanamide **13**, ketones **15** and **16**, as well as the characterization data for compounds **17–19**, **20–22**, **23**, **24**, **25**, **26**, **27**, **28**, and **29** are described in the Supporting information.

General procedure for the synthesis of adducts 7–10: The corresponding β -nitroethylsulfone (**1–4**) (0.65 mmol, 1.3 equiv for aliphatic enals; 0.75 mmol, 1.5 equiv for aromatic enals) was added to a solution of catalyst **6** (0.05 mmol, 0.1 equiv) and the corresponding enal **5** (0.5 mmol, 1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (1 mL). The reaction mixture was stirred at the indicated temperature and when enal consumption was detected by ^1H NMR spectroscopy, MeOH (2.5 mL), $\text{HC}(\text{OMe})_3$ (0.11 mL, 1 mmol, 2 equiv), and *p*-toluenesulfonic acid (0.02 g, 0.1 mmol, 0.2 equiv) were successively added. The reaction mixture was stirred at room temperature, typically for 1 h, and then subjected to the following protocol: Method A (for aliphatic enals): DBU (0.15 mL, 1 mmol, 2 equiv) was added at 0°C and the reaction mixture was stirred for 1 h while reaching room temperature. Method B (for aromatic enals): $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ (0.26 g, 6 equiv, 3 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 40°C for 2 h (for adduct **8f**, 4 equiv $\text{Mg}(\text{OMe})_2$, room temperature). Then, HCl (0.1 N, 2 mL) was added and the aqueous phase extracted with CH_2Cl_2 (3 \times 5 mL). The combined organic phases were dried (MgSO_4) and the solvent eliminated to afford the crude product, which was purified by flash column chromatography (eluent mixtures EtOAc/hexanes).

(R,E)-5,5-Dimethoxy-3-ethyl-1-phenylsulfonylpent-1-ene (7a): The title compound was prepared according to the general procedure by starting from enal **5a** (0.050 mL, 0.5 mmol). Yield: 0.118 g (79%); yellow oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -5.6$ ($c = 1.12$ in CH_2Cl_2); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.92$ – 7.82 (m, 2H), 7.65–7.47 (m, 3H), 6.79 (dd, $J = 9.4$, 15.1 Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 4.8$, 6.9 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.35–2.23 (m, 1H), 1.83–1.75 (m, 1H), 1.66–1.31 (m, 3H), 0.83 ppm (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 150.2$, 140.9, 133.3, 130.7, 129.3, 127.5, 102.7, 53.1, 52.9, 39.8, 36.7, 27.2, 11.5 ppm; Chiral HPLC (Chiralpak AS-H column; hexane/*i*PrOH 80:20; 0.75 mL min⁻¹, 210 nm): t_{R} (major) = 26.5, t_{R} (minor) = 21.1 min; 94% ee; HRMS (TOF MS CI): m/z : calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{S}$: 327.1630 [$M + \text{C}_2\text{H}_5$]⁺; found: 327.1616.

(R,E)-5,5-Dimethoxy-3-methyl-1-phenylsulfonylpent-1-ene (7b): The title compound was prepared according to the general procedure by starting from enal **5b** (0.041 mL, 0.5 mmol). Yield: 0.101 g (71%); yellow oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -26.9$ ($c = 0.60$ in CH_2Cl_2); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.95$ – 7.78 (m, 2H), 7.69–7.44 (m, 3H), 6.95 (dd, $J = 7.1$, 15.1 Hz, 1H), 6.29 (dd, $J = 1.1$, 15.1 Hz, 1H), 4.30 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.63–2.52 (m, 1H), 1.73–1.69 (m, 2H), 1.09 ppm (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 151.4$, 140.9, 133.5, 129.4, 127.8, 102.7, 53.1, 38.5, 32.6, 19.4 ppm; Chiral HPLC (Chiralpak IC column; hexane/*i*PrOH 95:5; 1.0 mL min⁻¹, 210 nm): t_{R} (major) = 111.1, t_{R} (minor) = 107.9 min; 94% ee; HRMS (TOF MS CI): m/z : calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{S}$: 313.1474 [$M + \text{C}_2\text{H}_5$]⁺; found: 313.1482.

(R,E)-3-Butyl-5,5-dimethoxy-1-phenylsulfonylpent-1-ene (7c): The title compound was prepared according to the general procedure by starting from enal **5c** (0.580 mL, 4.0 mmol). Yield: 1.175 g (90%); yellow oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -4.2$ ($c = 0.78$ in CH_2Cl_2); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.90$ – 7.77 (m, 2H), 7.64–7.40 (m, 3H), 6.75 (dd, $J = 9.5$, 15.1 Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 5.1$, 6.5 Hz, 1H), 3.18 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 3.16 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 2.35–2.25 (m, 1H), 1.81–1.48 (m, 2H), 1.47–1.03 (m, 6H), 0.79 ppm (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 150.6$, 141.0, 133.3, 130.5, 129.3, 127.6, 102.8, 53.1, 52.9, 38.3, 37.2, 34.0, 29.2, 22.6, 13.9 ppm; Chiral HPLC (Chiralpak AS-H column; hexane/*i*PrOH 80:20; 0.75 mL min⁻¹, 210 nm): t_{R} (major) = 18.7, t_{R} (minor) = 15.5 min; 95% ee; elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{S}$ (326.45): C 62.55, H 8.03, S 9.82; found: C 62.40, H 8.21, S 10.21.

(S,E)-5,5-Dimethoxy-3-isopropyl-1-phenylsulfonylpent-1-ene (7d): The title compound was prepared according to the general procedure by starting from enal **5d** (0.060 mL, 0.5 mmol). Yield: 0.094 g (60%); yellow oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -12.8$ ($c = 0.42$ in CH_2Cl_2); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.97$ –

7.79 (m, 2H), 7.65–7.44 (m, 3H), 6.82 (dd, $J = 10.0$, 15.0 Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 4.3$, 7.5 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.25–2.10 (m, 1H), 1.88–1.80 (m, 1H), 1.78–1.50 (m, 2H), 0.87 ppm (dd, $J = 6.8$, 10.0 Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 149.0$, 141.2, 133.4, 131.6, 129.5, 127.7, 103.2, 53.5, 52.9, 44.6, 34.6, 32.1, 20.5, 19.3 ppm; Chiral HPLC (Chiralpak AS-H column; hexane/*i*PrOH 80:20; 0.75 mL min⁻¹, 210 nm): t_{R} (major) = 21.7, t_{R} (minor) = 17.2 min; 95% ee; HRMS (TOF MS CI): m/z : calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{S}$: 341.1787 [$M + \text{C}_2\text{H}_5$]⁺; found: 341.1770.

(R,E)-5,5-Dimethoxy-3-octyl-1-phenylsulfonylpent-1-ene (7e): The title compound was prepared according to the general procedure by starting from enal **5e** (0.220 mL, 1.0 mmol). Yield: 0.306 g (80%); yellow oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -7.82$ ($c = 1.01$ in CH_2Cl_2); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.90$ – 7.87 (m, 2H), 7.65–7.47 (m, 3H), 6.79 (dd, $J = 9.5$, 15.1 Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 4.8$, 6.9 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.43–2.26 (m, 1H), 1.82–1.74 (m, 1H), 1.64–1.54 (m, 1H), 1.50–1.07 (m, 14H), 0.88 ppm (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 150.6$, 141.0, 133.4, 130.5, 129.4, 127.6, 102.7, 53.2, 52.9, 38.4, 37.2, 34.4, 31.9, 29.5, 29.5, 29.3, 27.17, 22.8, 14.2 ppm; Chiral HPLC (Chiralpak AS-H column; hexane/*i*PrOH 85:15; 0.75 mL min⁻¹, 210 nm): t_{R} (major) = 17.9, t_{R} (minor) = 15.2 min; 93% ee; HRMS (TOF MS CI): m/z : calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{S}$: 411.2569 [$M + \text{C}_2\text{H}_5$]⁺; found: 411.2573.

(R,E)-5,5-Dimethoxy-3-phenyl-1-phenylsulfonylpent-1-ene (7f): The title compound was prepared according to the general procedure by starting from enal **5f** (0.063 mL, 0.5 mmol). Yield: 0.116 g (67%); yellow oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -22.39$ ($c = 0.14$ in CH_2Cl_2); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.90$ – 7.82 (m, 2H), 7.67–7.48 (m, 3H), 7.40–7.23 (m, 3H), 7.20–7.08 (m, 3H), 6.28 (dd, $J = 1.4$, 15.1 Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 5.0$, 6.7 Hz, 1H), 3.70–3.62 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.18–1.96 ppm (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 149.0$, 140.8, 140.2, 133.5, 130.5, 129.4, 129.2, 128.0, 127.8, 127.6, 102.4, 53.5, 53.0, 43.9, 37.8 ppm; Chiral HPLC (Chiralpak AS-H column; hexane/*i*PrOH 80:20; 0.75 mL min⁻¹, 235 nm): t_{R} (major) = 34.1, t_{R} (minor) = 28.6 min; 98% ee; HRMS (TOF MS CI): m/z : calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{S}$: 375.1630 [$M + \text{C}_2\text{H}_5$]⁺; found: 375.1638.

(R,E)-5,5-Dimethoxy-3-(4-chloro)phenyl-1-phenylsulfonylpent-1-ene (7g): The title compound was prepared according to the general procedure by starting from enal **5g** (0.083 g, 0.5 mmol). Yield: 0.107 g (56%); yellow oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -13.85$ ($c = 0.65$ in CH_2Cl_2); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.93$ – 7.82 (m, 2H), 7.70–7.51 (m, 2H), 7.3–7.26 (m, 3H), 7.17–7.04 (m, 3H), 6.28 (dd, $J = 1.4$, 15.1 Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 4.9$, 6.7 Hz, 1H), 3.70–3.63 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.18–1.94 ppm (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 148.3$, 140.6, 138.7, 133.6, 130.9, 129.5, 129.4, 129.3, 127.8, 102.3, 53.5, 53.1, 43.2, 37.7 ppm; Chiral HPLC (Chiralpak IC column; hexane/*i*PrOH 50:50; 0.5 mL min⁻¹, 235 nm): t_{R} (major) = 27.7, t_{R} (minor) = 26.9 min; 98% ee; HRMS (TOF MS CI): m/z : calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{S}\text{Cl}$: 409.1240 [$M + \text{C}_2\text{H}_5$]⁺; found: 409.1256.

(R,E)-5,5-Dimethoxy-3-(4-methyl)phenyl-1-phenylsulfonylpent-1-ene (7h): The title compound was prepared according to the general procedure by starting from enal **5h** (0.073 g, 0.5 mmol). Yield: 0.103 g (57%); yellow oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -23.34$ ($c = 0.36$ in CH_2Cl_2); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.91$ – 7.76 (m, 2H), 7.65–7.44 (m, 3H), 7.14–7.00 (m, 5H), 6.24 (dd, $J = 1.4$, 15.1 Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 4.9$, 6.7 Hz, 1H), 3.64–3.57 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.13–1.91 ppm (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 149.3$, 140.9, 137.3, 137.1, 133.5, 130.3, 129.9, 129.4, 127.8, 127.8, 102.4, 53.5, 53.0, 43.5, 37.8, 21.2 ppm; Chiral HPLC (Chiralpak AS-H column; hexane/*i*PrOH 80:20; 0.75 mL min⁻¹, 235 nm): t_{R} (major) = 33.8, t_{R} (minor) = 24.9 min; 97% ee; HRMS (TOF MS CI): m/z : calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{S}$: 389.1787 [$M + \text{C}_2\text{H}_5$]⁺; found: 389.1786.

(R,E)-5,5-Dimethoxy-3-(4-methoxy)phenyl-1-phenylsulfonylpent-1-ene (7i): The title compound was prepared according to the general procedure by starting from enal **5i** (0.081 g, 0.5 mmol). Yield: 0.113 g (60%); yellow oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -8.0$ ($c = 0.82$ in CH_2Cl_2); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.87$ – 7.79 (m, 2H), 7.62–7.48 (m, 3H), 7.14–7.00 (m, 3H), 6.87–6.83 (m, 2H), 6.23 (dd, $J = 1.4$, 15.1 Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 4.9$, 6.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.62–3.55 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.14–1.88 ppm (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.0$, 149.4, 140.8, 133.5, 132.0, 130.2, 129.4, 129.0, 127.8, 114.6, 102.4, 55.5, 53.5, 53.0, 43.0, 37.8 ppm; Chiral HPLC (Chiralpak AS-H column; hexane/*i*PrOH 80:20;

0.75 mL min⁻¹, 235 nm): t_R (major)=61.9, t_R (minor)=46.5 min; 94% *ee*; HRMS (TOF MS CI): m/z : calcd for C₂₂H₂₉O₅S: 405.1736 [M+C₂H₅]⁺; found: 405.1739.

(R,E)-5,5-Dimethoxy-3-ethyl-1-(2-pyridyl)sulfonylpent-1-ene (8a): The title compound was prepared according to the general procedure by starting from enal **5a** (0.058 mL, 0.50 mmol). Yield: 0.136 g (62%); yellow oil; [α_D^{25}]=-4.5 (*c*=0.95 in CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =8.70 (d, *J*=4.7 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.93 (td, *J*=1.7, 7.8 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J*=1.1, 4.7, 7.6 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J*=9.4, 15.2 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J*=0.5, 15.2 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J*=4.7, 7.1 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.42–2.25 (m, 1H), 1.84–1.76 (m, 1H), 1.67–1.31 (m, 3H), 0.84 ppm (t, *J*=7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ =158.9, 153.4, 150.4, 138.3, 128.1, 127.2, 121.9, 102.8, 53.2, 53.1, 40.3, 36.8, 27.3, 11.6 ppm; Chiral HPLC (Chiralpak AS-H column; hexane/*i*PrOH 70:30; 0.75 mL min⁻¹, 210 nm): t_R (major)=22.1, t_R (minor)=16.2 min; 95% *ee*; elemental analysis calcd (%) for C₁₄H₂₁NO₄S (299.12): C 56.16, H 7.07, N 4.68, S 10.71; found: C 56.65, H 7.57, N 5.15, S 10.97.

(S,E)-5,5-Dimethoxy-3-isopropyl-1-(2-pyridyl)sulfonylpent-1-ene (8d): The title compound was prepared according to the general procedure by starting from enal **5d** (0.075 mL, 0.75 mmol). Yield: 0.080 g (51%); pale-yellow oil; [α_D^{25}]=-6.2 (*c*=1.04 in CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =8.70 (d, *J*=4.7 Hz, 1H), 8.09 (dt, *J*=1.0, 7.9 Hz, 1H), 7.93 (td, *J*=1.7, 7.8 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J*=1.1, 4.7, 7.6 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J*=10.0, 15.2 Hz, 1H), 6.50 (d, *J*=15.2 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J*=4.1, 7.8 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.33–2.19 (m, 1H), 1.91–1.81 (m, 1H), 1.79–1.54 (m, 2H), 0.88 ppm (dd, *J*=6.8, 10.9 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ =158.8, 152.0, 150.2, 138.1, 128.6, 127.0, 121.7, 102.9, 53.2, 52.7, 44.8, 34.3, 31.8, 20.3, 19.1 ppm; Chiral HPLC (Chiralpak AS-H column; hexane/*i*PrOH 80:20; 0.75 mL min⁻¹, 210 nm): t_R (major)=27.6, t_R (minor)=20.4 min; 96% *ee*; HRMS (TOF MS CI): m/z : calcd for C₁₄H₂₀NO₄S: 282.1164 [M+H-CH₃OH]⁺; found: 282.1164.

(R,E)-5,5-Dimethoxy-3-octyl-1-(2-pyridyl)sulfonylpent-1-ene (8e): The title compound was prepared according to the general procedure by starting from enal **5e** (0.396 mL, 2.0 mmol). Yield: 0.705 g (92%); yellow oil; [α_D^{25}]=-2.7 (*c*=1.45, CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =8.66 (d, *J*=4.7 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.90 (td, *J*=1.7, 7.8 Hz, 1H), 7.46 (ddd, *J*=1.1, 4.7, 7.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J*=9.5, 15.2 Hz, 1H), 6.47 (d, *J*=15.2 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J*=4.7, 7.1 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.48–2.30 (m, 1H), 1.81–1.70 (m, 1H), 1.62–1.51 (m, 1H), 1.47–1.32 (m, 2H), 1.27–1.07 (m, 12H), 0.82 ppm (t, *J*=6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ =158.8, 153.6, 150.2, 138.2, 127.8, 127.1, 121.8, 102.7, 53.1, 52.9, 38.7, 37.1, 34.3, 31.9, 29.5, 29.5, 29.2, 27.0, 22.7, 14.2 ppm; Chiral HPLC (Chiralpak AS-H column; hexane/*i*PrOH 80:20; 0.75 mL min⁻¹, 210 nm): t_R (major)=23.4, t_R (minor)=19.1 min; 94% *ee*; HRMS (TOF MS CI): m/z : calcd for C₁₉H₃₀NO₄S: 352.1946 [M+H-CH₃OH]⁺; found: 352.1955.

(R,E)-5,5-Dimethoxy-3-phenyl-1-(2-pyridyl)sulfonylpent-1-ene (8f): The title compound was prepared according to the general procedure by starting from enal **5f** (0.063 mL, 0.50 mmol). Yield: 0.121 g (70%); yellow oil; [α_D^{25}]=+3.0 (*c*=0.18 in CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =8.71 (d, *J*=4.7 Hz, 1H), 8.05 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.92 (td, *J*=1.7, 7.8 Hz, 1H), 7.50 (ddd, *J*=1.1, 4.7, 7.6 Hz, 1H), 7.36–7.14 (m, 6H), 6.52 (dd, *J*=1.4, 15.2 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J*=5.2, 6.6 Hz, 1H), 3.75–3.65 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.18–1.98 ppm (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ =158.7, 151.8, 150.4, 140.1, 138.3, 129.2, 128.1, 127.9, 127.6, 127.2, 122.0, 102.3, 53.4, 53.0, 44.2, 37.7 ppm; Chiral HPLC (Chiralpak AS-H column; hexane/*i*PrOH 80:20; 0.75 mL min⁻¹, 210 nm): t_R (major)=50.6, t_R (minor)=40.6 min; 93% *ee*; HRMS (TOF MS CI): m/z : calcd for C₁₇H₁₈NO₄S: 316.1007 [M+H-CH₃OH]⁺; found: 316.0995.

(R,E)-5,5-Dimethoxy-3-ethyl-1-*tert*-butylsulfonylpent-1-ene (9a): The title compound was prepared according to the general procedure by starting from enal **1a** (0.050 mL, 0.5 mmol). Yield: 0.050 g (40%); yellow oil; [α_D^{25}]=-6.0 (*c*=0.94 in CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =6.70 (dd, *J*=9.3, 15.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J*=0.7, 15.2 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J*=4.8, 6.9 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.44–2.30 (m, 1H), 1.86–1.76 (m, 1H), 1.70–1.39 (m, 3H), 1.36 (s, 9H), 0.90 ppm (t, *J*=7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ =154.4, 124.2, 102.9, 58.5, 53.4, 53.0, 40.4, 36.9, 27.5, 23.6, 11.7 ppm; Chiral HPLC (Chiralpak AD-H column;

hexane/*i*PrOH 98:2; 0.75 mL min⁻¹, 210 nm): t_R (major)=27.3, t_R (minor)=34.4 min; 96% *ee*; HRMS (TOF MS CI): m/z : calcd for C₁₂H₂₃O₅S: 247.1368 [M+H-CH₃OH]⁺; found: 247.1363.

(R,E)-5,5-Dimethoxy-3-ethyl-1-propylsulfonylpent-1-ene (10a): The title compound was prepared according to the general procedure by starting from enal **5a** (0.050 mL, 0.50 mmol). Yield: 0.099 g (75%); yellow oil; [α_D^{25}]=-11.0 (*c*=1.04 in CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =6.69 (dd, *J*=9.3, 15.2 Hz, 1H), 6.24 (d, *J*=15.2 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J*=4.9, 6.7 Hz, 1H), 3.27 (s, 6H), 2.96–2.86 (m, 2H), 2.39–2.25 (m, 1H), 1.87–1.72 (m, 3H), 1.67–1.32 (m, 3H), 1.04 (t, *J*=7.4 Hz, 3H), 0.87 ppm (t, *J*=7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ =152.5, 128.3, 102.8, 56.7, 53.3, 52.9, 40.0, 36.2, 27.3, 16.5, 13.2, 11.6 ppm; Chiral HPLC (Chiralpak AS-H column; hexane/*i*PrOH 80:20; 0.75 mL min⁻¹, 210 nm): t_R (major)=30.3, t_R (minor)=26.7 min; 93% *ee*; HRMS (TOF MS CI): m/z : calcd for C₁₁H₂₁O₅S: 233.1211 [M+H-CH₃OH]⁺; found: 233.1216.

General procedure for the synthesis of adducts 12 and 14: The same procedure described for the preparation of adducts 7–10 was followed by employing 20 mol % catalyst **6**.

(R,E)-Methyl 4-ethyl-6,6-dimethoxyhex-2-enoate (12a): The title compound was prepared according to the general procedure by starting from enal **5a** (0.050 mL, 0.5 mmol). Yield: 0.085 g (79%); yellow oil; [α_D^{25}]=-19.7 (*c*=1.34 in CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =6.74 (dd, *J*=9.4, 15.7 Hz, 1H), 5.81 (d, *J*=15.7 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J*=4.4, 7.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.31–2.16 (m, 1H), 1.83–1.72 (m, 1H), 1.66–1.28 (m, 3H), 0.86 ppm (t, *J*=7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ =167.2, 152.7, 121.4, 103.0, 53.0, 53.0, 51.6, 40.5, 37.1, 27.6, 11.6 ppm; Chiral HPLC (Chiralpak OD-H column; hexane/*i*PrOH 99:1; 0.30 mL min⁻¹, 209.8 nm): t_R (major)=38.3, t_R (minor)=49.8 min; 92% *ee*.

(R,E)-Methyl 4-(2,2-dimethoxyethyl)oct-2-enoate (12c): The title compound was prepared according to the general procedure by starting from enal **5c** (0.072 mL, 0.5 mmol). Yield: 0.113 g (92%); pale-yellow oil; [α_D^{25}]=-7.5 (*c*=1.08 in CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =6.72 (dd, *J*=9.5, 15.6 Hz, 1H), 5.78 (d, *J*=15.7 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J*=4.4, 7.4 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.36–2.22 (m, 1H), 1.80–1.69 (m, 1H), 1.61–1.49 (m, 1H), 1.48–1.14 (m, 6H), 0.84 ppm (t, *J*=6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ =167.1, 153.0, 121.1, 102.7, 52.9, 52.8, 51.6, 38.8, 37.4, 34.4, 29.3, 22.8, 14.1 ppm; Chiral HPLC (Chiralpak OD OD-H column; hexane/*i*PrOH 99:1; 0.30 mL min⁻¹, 209.8 nm): t_R (major)=33.0, t_R (minor)=40.5 min; 91% *ee*; HRMS (TOF MS CI): m/z : calcd for C₁₂H₂₂O₅: 213.1491 [M+H-CH₃OH]⁺; found: 213.1485.

(R,E)-Methyl 4-(2,2-dimethoxyethyl)dodec-2-enoate (12e): The title compound was prepared according to the general procedure by starting from enal **5e** (0.110 mL, 0.5 mmol). Yield: 0.138 g (88%); colorless oil; [α_D^{25}]=+2.0 (*c*=0.3 in CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =6.75 (dd, *J*=9.5, 15.6 Hz, 1H), 5.81 (d, *J*=15.6 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J*=4.4, 7.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.40–2.25 (m, 1H), 1.83–1.71 (m, 1H), 1.64–1.55 (m, 1H), 1.24 (s, 14H), 0.87 ppm (t, *J*=6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ =167.2, 153.1, 121.2, 103.0, 53.1, 53.0, 51.6, 38.9, 37.5, 34.8, 32.1, 29.8, 29.7, 29.5, 27.2, 22.9, 14.3 ppm; Chiral HPLC (Chiralpak OD OD-H column; hexane/*i*PrOH 99:01; 0.30 mL min⁻¹, 209.8 nm): t_R (major)=31.5, t_R (minor)=37.2 min; 96% *ee*; HRMS (TOF MS CI): m/z : calcd for C₁₉H₃₇O₄: 329.2692 [M+C₂H₅]⁺; found: 329.2708.

(R,E)-Methyl 6,6-dimethoxy-4-phenylhex-2-enoate (12f): The title compound was prepared according to the general procedure by starting from enal **5f** (0.063 mL, 0.5 mmol). Yield: 0.086 g (67%); yellow oil; [α_D^{25}]=+1.9 (*c*=0.60 in CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =7.38–7.18 (m, 5H), 7.10 (dd, *J*=7.7, 15.7 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J*=1.3, 15.7 Hz, 1H), 4.22 (t, *J*=5.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.67–3.57 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.17–1.99 ppm (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ =167.1, 151.4, 141.5, 129.1, 128.0, 127.2, 120.8, 102.5, 53.2, 52.9, 51.7, 44.4, 37.8 ppm; Chiral HPLC (Chiralpak OD OD-H column; hexane/*i*PrOH 99:01; 0.30 mL min⁻¹, 209.8 nm): t_R (major)=76.9, t_R (minor)=66.2 min; 93% *ee*; HRMS (TOF MS CI): m/z : calcd for C₁₄H₁₇O₄: 233.1178 [M+H-CH₃OH]⁺; found: 233.1177.

(R,E)-4-Ethyl-N-6,6-trimethoxy-N-methylhex-2-enamide (14): The title compound **14** was prepared according to the general procedure by starting from enal **5a** (0.100 mL, 1.00 mmol). Yield: 0.214 g (87%); pale-yellow oil; $[\alpha]_D^{25} = -17.2$ ($c = 1.10$ in CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.75$ (dd, $J = 9.4, 15.4$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 4.3, 7.6$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.35–2.21 (m, 1H), 1.84–1.73 (m, 1H), 1.66–1.56 (m, 1H), 1.56–1.30 (m, 2H), 0.87 ppm (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.0, 150.8, 119.3, 103.1, 61.9, 53.1, 53.0, 40.6, 37.2, 32.6, 27.7, 11.7$ ppm; Chiral HPLC (Chiralpak AS-H column; hexane/*i*PrOH 98:02; 0.70 mL min $^{-1}$, 209.8 nm): t_{R} (major) = 26.0, t_{R} (minor) = 22.8 min; 97% *ee*; HRMS (TOF MS CI): m/z : calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{NO}_4$: 274.2018 [$M + \text{C}_2\text{H}_5$] $^+$; found: 274.2024.

General procedure for the preparation of surrogates of β -aminoacids 20–22: Jones reagent^[57] (1.5 equiv) was added dropwise to a solution of the corresponding adduct in acetone (10 mL mmol $^{-1}$) at 0°C. The reaction mixture was then stirred at room temperature for 15 h. Excess isopropanol was added and the mixture stirred for an additional 2 h. Then, the mixture was filtered and the solvent was removed in the filtrate. The residue was dissolved in EtOAc and washed with HCl (2N). The aqueous phase was extracted twice with EtOAc and then the organic layers were combined and dried (MgSO_4). The organic solvent was eliminated to afford the corresponding carboxylic acids **17–19** that were purified by column chromatography (eluent mixtures EtOAc/hexanes). Phenyl dichlorophosphate (2.0 equiv) was added to a stirred suspension of the corresponding carboxylic acid (1 equiv), pyridine (5 equiv), and sodium azide (2 equiv) in dry CH_2Cl_2 (6 mL mmol $^{-1}$) at 20°C. The reaction mixture was stirred for 15–24 h at 20°C and then the solvent was removed under an argon atmosphere. The crude product was dissolved in dry *t*BuOH (6 mL mmol $^{-1}$) and the solution heated to reflux for 2 h. Then, the solvent was eliminated and the crude compound was purified by column chromatography by using EtOAc/hexanes mixtures.

General procedure for the synthesis 2,3-disubstituted tetrahydrofurans 23: HCl (6N, 3 mL mmol $^{-1}$) was added to a solution of the corresponding crude adduct **7** in acetone (6 mL mmol $^{-1}$) at room temperature and the reaction mixture was stirred for 1 h. Then, H_2O (3 mL mmol $^{-1}$) was added and the organic solvent eliminated under reduced pressure and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried (MgSO_4), filtered, and the solvent eliminated to afford the crude aldehyde in quantitative yield. NaBH_4 (4 equiv) in EtOH (3 mL mmol $^{-1}$) was added to a solution of the corresponding aldehyde in EtOH (5 mL mmol $^{-1}$) at -20°C . The reaction mixture was stirred for 24–48 h, quenched with H_2O , and the organic solvent eliminated under reduced pressure. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 , the combined organic layers dried (MgSO_4), and the solvent eliminated to afford the crude product that was purified by flash column chromatography (eluent mixtures EtOAc/hexanes) to afford the pure 2,3-disubstituted tetrahydrofuran.

General procedure for the synthesis of 3-substituted homoprolines 24: HCl (6N, 3 mL mmol $^{-1}$) was added to a solution of the corresponding adduct **12** in acetone (6 mL mmol $^{-1}$) at room temperature and the reaction mixture was stirred for 1 h. Then, H_2O (3 mL mmol $^{-1}$) was added, the organic solvent eliminated under reduced pressure, and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried (MgSO_4), filtered, and the solvent eliminated to afford the crude aldehyde in quantitative yield. Anhydrous MgSO_4 was added to a solution of the corresponding aldehyde (1 equiv) and benzyl amine (1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (2 mL mmol $^{-1}$). The reaction mixture was stirred at room temperature and when aldehyde consumption was detected by $^1\text{H NMR}$ spectra, EtOH (12.0 mL mmol $^{-1}$) was added. Then, NaBH_4 (1.1 equiv) was added at 0°C and the reaction mixture was stirred for 3 h, quenched with H_2O , and the organic solvent eliminated under reduced pressure. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 , the combined organic layers dried (MgSO_4), and the solvent eliminated to afford the crude product that was purified by flash column chromatography (eluent mixtures EtOAc/hexanes) to afford the corresponding pure 3-substituted homoproline.

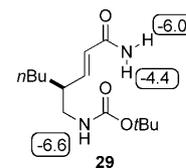
General procedure for the synthesis of 4,5-disubstituted cyclopentane carbaldehydes (27, 28): HCl (6N, 3 mL mmol $^{-1}$) was added to a solution of the corresponding crude adduct (**7c**, **8e**) in acetone (6 mL mmol $^{-1}$) at room temperature and the reaction mixture was stirred for 1 h. Then, H_2O (3 mL mmol $^{-1}$) was added, the organic solvent eliminated under reduced pressure, and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (2 \times 5 mL). The combined organic layers were dried (MgSO_4), filtered, and the solvent eliminated to afford the crude aldehyde in quantitative yield. The aldehyde was added dropwise in CHCl_3 (1.7 mL) at 0°C to a solution of formylmethylenetriphenylphosphorane (0.417 g, 1.38 mmol, 2 equiv) in CHCl_3 (5 mL). The resulting mixture was stirred at the same temperature for 2 h, warmed up to 50°C, and stirred for 24 h. Upon reaction completion, the solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash column chromatography (eluent mixtures EtOAc/hexanes 50:50) to afford the corresponding pure aldehyde (**25/26**) as an *E/Z* mixture. Tributylphosphine (0.008 mL, 0.032 mmol, 0.2 equiv) was added to a solution of the corresponding aldehyde (0.16 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 15 h. Then, H_2O (3 mL) was added, the organic solvent eliminated under reduced pressure, and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (2 \times 5 mL). The combined organic layers were dried (MgSO_4), filtered, and the solvent eliminated to afford the corresponding pure cyclopentane carbaldehyde.

Acknowledgements

This work was financially supported by the University of the Basque Country (UPV/EHU) and Ministerio de Ciencia e Innovación (grant no. CTQ 2007-68095-C02, Spain). A predoctoral grant to M.Z. (MEC) is acknowledged. We are grateful to SGiker (UPV) for NMR and HRMS facilities.

- [1] a) A. W. Maresco, O. Schneewind, *Pharmacol. Rev.* **2008**, *60*, 128–141; b) L. A. Marraffini, A. C. DeDent, O. Schneewind, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2006**, *70*, 192–221.
- [2] a) D. C. Meadows, J. Gervay-Hague, *Med. Res. Rev.* **2006**, *26*, 793–814; b) N. Suree, M. E. Jung, R. T. Clubb, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 991–1000; c) M. M. M. Santos, R. Moreira, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 1040–1050.
- [3] a) B. A. Frankel, M. Bentley, R. G. Kruger, D. G. McCafferty, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3404–3405; b) S. Liu, B. Zhou, H. Yang, Y. He, Z.-X. Jiang, S. Kumar, L. Wu, Z.-Y. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8251–8260.
- [4] S. Liu, R. P. Hanzlik, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1067–1075.
- [5] J. T. Palmer, D. Rasnick, J. L. Klaus, D. Bromme, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3103–3196.
- [6] a) S. G. Melendez-Lopez, S. Herdman, K. Hirata, M. H. Choi, Y. Choe, C. Craik, C. R. Caffrey, E. Hansell, B. Chavez-Munguia, Y. T. Chen, W. R. Roush, J. McKerrow, L. Eckmann, J. Guo, S. L. Stanley, Jr., S. L. Reed, *Eukaryotic Cell* **2007**, *6*, 1130–1136; b) S. Arastu-Kapur, E. L. Ponder, U. P. Fonovic, S. Yeoh, F. Yuan, M. Fonovic, M. Grainger, C. I. Philips, J. C. Powers, M. Bogyo, *Nat. Chem. Biol.* **2008**, *4*, 203–213; c) for a review on this subject, see: A. W. Puri, M. Bogyo, *ACS Chem. Biol.* **2009**, *4*, 603–616.
- [7] For reviews on the topic, see: a) N. S. Simpkins, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6951–6984; b) I. Forristal, *J. Sulfur Chem.* **2005**, *26*, 163–195; c) J. C. Carretero, R. Gómez-Arrayás, J. Adrio, *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis* (Eds.: T. Toru, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, pp. 291–320; for the application of sulfones in asymmetric organocatalysis, see: d) M. Nielsen, C. B. Jacobsen, N. Holub, M. W. Paixao, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2726–2738; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2668–2679.
- [8] These compounds are readily prepared from β -nitroethanol, see: E. S. Mukhina, Z. F. Pavlova, G. V. Nekrasova, E. S. Lipina, V. V. Perekalin, *Zh. Org. Khim.* **1990**, *26*, 2285–2290, and the Supporting Information for details.

- [9] For a review on conjugate additions of nitro compounds, see: a) R. Ballini, G. Bosica, D. Fiorini, A. Palmieri, M. Petrini, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 933–971; for reviews on asymmetric conjugate additions covering metal catalysis, see: b) M. P. Sibi, S. Manyem, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033–8061. Covering organocatalysis, see: c) D. Almasi, D. A. Alonso, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299–365; d) S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701–1716; e) J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, *Synthesis* **2007**, 2065–2092.
- [10] For pioneering use of nitro compounds as d^3 -synthons, see: a) D. Seebach, M. S. Hoekstra, G. Protschuck, *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 334–335; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 321–322; b) P. Bakuzis, M. L. F. Bakuzis, T. F. Weingartner, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2371–2374.
- [11] For the tendency to eliminate phenylsulfonic acid, see: a) H. Uno, S. Ito, M. Wada, H. Watanabe, M. Nagai, A. Hayashi, T. Murashima, N. Ono, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 4347–4355; b) C.-C. Chen, J.-C. Ho, N.-C. Chang, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10350–10354; for the problem of nitrous acid elimination during reactions involving alkyl β -nitropropionates, see reference [10b].
- [12] a) K. Inomata, T. Hirata, H. Suhara, H. Kinoshita, H. Kokate, H. Senda, *Chem. Lett.* **1988**, 2009–2012; b) I. Sataty, C. Y. Meyers, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 4161–4164.
- [13] T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672–12673.
- [14] For details, see the Supporting Information.
- [15] a) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244. For reviews on iminium activation, see: b) G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79–87; c) A. Erkkilä, I. Majander, P. M. Pihko, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416–5470.
- [16] For representative examples of chiral pyrrolidines in conjugated additions of simple nitroalkanes, see: a) D. Enders, M. R. M. Hüttl, C. Grondal, G. Raabe, *Nature* **2006**, *441*, 861–863; b) D. Enders, M. R. M. Hüttl, J. Runsink, G. Raabe, B. Bendt, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 471–473; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 467–469; c) C. Palomo, A. Landa, A. Mielgo, M. Oiarbide, A. Puente, S. Vera, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8583–8587; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8431–8435; d) H. Gotoh, H. Ishikawa, Y. Hayashi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5307–5309; e) L. Zu, H. Xie, H. Li, J. Wang, W. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2660–2664; f) Y. Wang, P. Li, X. Liang, T. Y. Zhang, J. Ye, *Chem. Commun.* **2008**, 1232–1234.
- [17] The parent trimethyl silyl derivative provided lower enantioselectivities, typically 80–85% *ee*. For details, see the Supporting Information. Also, see: V. Grosej, D. Seebach, D. M. Badine, W. B. Scheizer, A. K. Beck, I. Krossing, P. Klose, Y. Hayashi, T. Uchimaru, *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 1225–1259.
- [18] DBU and potassium *tert*-butoxide-promoted elimination of nitrous acid in the aromatic adducts afforded variable amounts of alkene isomerization.
- [19] Stereochemical assignment of adducts was made by chemical correlation. See the Supporting Information for details.
- [20] J. C. Powers, J. L. Asgian, O. D. Ekici, K. E. James, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4639–4750.
- [21] Lower temperatures slowed down reaction rates causing the sub-products appearance.
- [22] Compound **13** was prepared from the corresponding carboxylic acid, *N*-methoxy *N*-methylamine, and bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphonic chloride (BOP-Cl) by using pyridine as a base. By using stronger bases, such as triethylamine, partial elimination of nitrous acid was observed as judged by the isolation of the corresponding acrylamide. See the Supporting Information for details.
- [23] For a review on synthetic utility of Weinreb amides, see: S. Balasubramanian, I. S. Aidhen, *Synthesis* **2008**, 3707–3738.
- [24] For more detailed information, see: a) M. Hagihara, N. J. Anthony, T. J. Stout, J. Clardy, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6568–6570; b) T. K. Chakraborty, A. Ghosh, S. K. Kumar, A. C. Kunwar, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6459–6462; c) C. Baldauf, R. Günther, H.-J. Hoffman, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5351–5361; d) C. Grison, P. Croutot, S. Genève, C. Didierjean, M. Marraud, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10753–10754.
- [25] For reviews on β peptides, see: a) R. P. Cheng, S. H. Gellman, W. F. Degrado, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3219–3232; b) D. Seebach, A. K. Beck, D. J. Bierbaum, *Chem. Biodiversity* **2004**, *1*, 1111–1239.
- [26] In spite of the flexibility of these molecules, the comparison of the temperature coefficients (ppbK⁻¹) for the amide NH protons in **29**, a simple member of this series, may suggest that this type of compound could be a useful candidate to mimic β -turns. See the Supporting Information for details.
- [27] C. F. Nising, S. Bräse, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1218–1228.
- [28] For an organocatalytic approach leading to 2,4-tetrahydrofurans, see: a) T. H. Graham, C. M. Jones, N. T. Jui, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16494–16495; for a review on tetrahydrofuran products, see: b) J. P. Wolfe, M. B. Hay, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 261–290.
- [29] For an organocatalytic approach leading to β^3 -homoprolines, see: N. Ruiz, E. Reyes, J. L. Vicario, D. Badia, L. Carrillo, U. Uria, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9357–9367.
- [30] L. C. Wang, A. L. Luis, K. Agapiou, H.-Y. Jang, M.-J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2402–2403.
- [31] S. A. Frank, D. J. Mergott, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2404–2405.
- [32] Variation of reaction conditions resulted in no improvement of diastereoselectivity probably because of the inherent formation of two diastereomeric zwitterions.
- [33] For recent reviews, see: a) C. E. Aroyan, A. Dermenci, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4069–4084; b) R. R. Huddleston, M. J. Krichshe, *Synlett* **2003**, 12–21; c) C. E. Aroyan, A. Dermenci, S. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5784–5796.
- [34] β -Nitroethyl sulfones are generally crystalline solids which, under base-free conditions, are stable and may be stored at room temperature without any further precautions.
- [35] G. Battistuzzi, G. G. Cacchi, G. Fabrizi, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 777–780.
- [36] P. C. Silva, J. S. Costa, V. L. P. Pereira, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 595–600.
- [37] Y. Chi, E. P. English, W. C. Pomerantz, W. S. Horne, L. A. Joyce, L. A. Alexander, W. S. Fleming, E. A. Hopkins, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6050–6055.



Received: November 4, 2010
Published online: January 19, 2011

Enantioselective β -Vinylolation of α,β -Unsaturated Aldehydes Using a β -Nitroethyl Sulfone as Vinyl Anion Equivalent

Chiara Gianelli,^[a] Rosa Lopez,^[a] Ángel Puente,^[a] Maitane Zalacain,^[a] and Claudio Palomo*^[a]

Keywords: Asymmetric synthesis / One-pot reactions / Organocatalysis / Synthetic methods

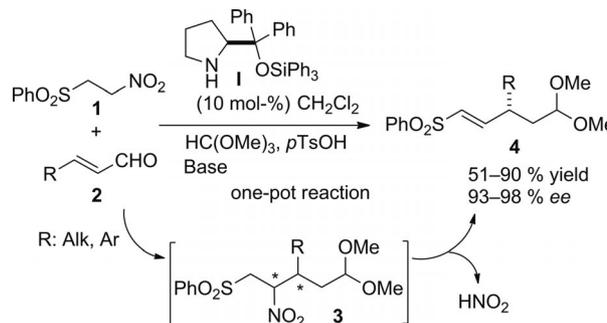
A concise method for the asymmetric β -vinylolation of enals is presented. The success of the reaction lies in the stereoselective organocatalyzed addition of β -nitroethyl sulfone **1** to enals and in the ability of Mg to promote the concomitant elimi-

nation of the sulfone moiety and the nitrous acid. The method performed in a three-step one-pot operation allows the synthesis of enantioenriched β -vinyl aldehydes and derivatives thereof.

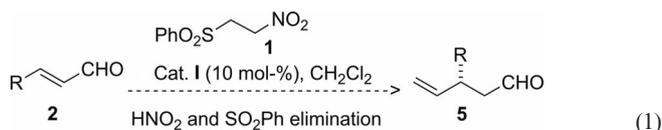
Introduction

The development of methods to allow the rapid assembly of simple starting materials into valuable building blocks with very high chemical and stereochemical efficiency is currently of considerable interest in synthetic organic chemistry.^[1,2] Over the last two decades, asymmetric catalysis has provided remarkable results in this area, and several catalytic enantioselective methods based on chiral catalysts are now available for a diversity of carbon–carbon bond-forming reactions.^[3–5] Considerable attention has been given to the conjugate addition of nitro compounds, because the nitronate nucleophile may be easily generated by treatment with relatively weak bases,^[6–8] and because – after proper functional group manipulation – the diversity of acceptors that may be involved in the reaction allows access to a number of functionalized building blocks.^[9] Although the design of chiral catalysts has been the subject of most of these studies, little attention has been paid to exploring nitroalkanes other than nitromethane or nonfunctionalized nitroalkanes as substrates.^[10] Recently, we reported an operationally simple method for the stereoselective construction of γ -substituted vinyl sulfones, which involved the conjugate addition of base-sensitive β -nitroethyl sulfones to enals promoted by catalyst **I** (Scheme 1).^[11] From this approach, both the carbon–carbon bond and the new stereogenic center are generated concurrently in a single synthetic operation, a notable advantage over traditional methods.^[12] In an effort to expand the synthetic utility of β -nitroethyl sulfones,^[13] we decided to study the feasibility

of carrying out a concomitant elimination of both the sulfone and nitro groups in intermediate **3**, without affecting the stereochemical integrity of the new stereogenic center, to directly produce enantiomerically enriched vinyl-substituted adducts **5** [Equation (1)]. In this way, β -nitroethyl sulfone **1** would act as a masked vinyl anion in the conjugate additions, and the methodology could help to fill the gap of methods for the direct β -vinylolation of enals.^[14]



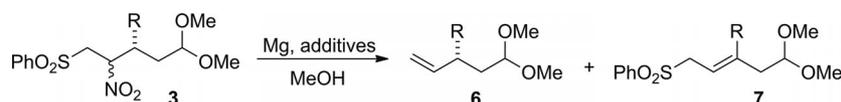
Scheme 1. One-pot conjugate addition and nitrous acid elimination to functionalized building blocks.



Results and Discussion

In a preliminary experiment, the optimized conditions previously described were employed to effect the enantioselective conjugate addition of **1** to enal **2a** (R = Bu). Once the organocatalyzed addition was complete, the aldehyde moiety in the resulting intermediate adduct was acetylated,

[a] Department of Organic Chemistry I, Universidad del País Vasco, UPV/EHU, Apdo. 1072 Manuel de Lardizabal 3, 20018 San Sebastián, Spain
 Fax: +34-943-015270
 E-mail: claudio.palomo@ehu.es
 Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201200150>.

Table 1. Screening of reaction conditions.^[a]

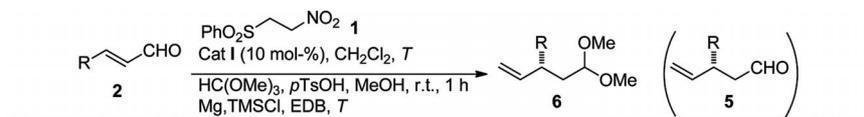
Entry	3, R	Mg [equiv.]	Additives [equiv.]	T [°C], t [h]	Conversion [%] ^[b]	6/7 ^[b]
1	3a, Bu	7.5	<i>p</i> -TsOH (0.15)	65, 15	mixture ^[c]	–
2	3a, Bu	7.5	TMSCl, EDB (0.5)	r.t., 4	n.r. ^[d]	–
3	3a, Bu	7.5	TMSCl, EDB (0.5)	65, 15	90	1:0
4	3a, Bu	15	TMSCl, EDB (0.5)	65, 2	>95	1:0
5	3b, Ph	7.5	TMSCl, EDB (0.5)	65, 15	90	2:1
6	3b, Ph	15	TMSCl, EDB (0.5)	65, 3	>95	1:0

[a] Reactions conducted on a 0.5 mmol scale in MeOH (1 mL). [b] Reaction conversion and 6/7 ratio determined by ¹H NMR spectroscopy. [c] A complex mixture was obtained. [d] No reaction was detected.

as presented in Scheme 1, to prevent side reactions.^[15] The initial study focused on the reaction of isolated adduct **3a** (*dr* = 1:1) in the presence of different amounts of Mg and activators in methanol (see Table 1).^[16] The best reactivity occurred at refluxing temperature using 15 equiv. of Mg with TMSCl (trimethylsilyl chloride) and EDB (ethylene dibromide) as additives (Table 1, Entry 4). Under these conditions aryl-substituted adduct **3b** behaved similarly (Table 1, Entry 6). The analysis of the reaction mixtures before completion revealed that the nitrous acid elimination, very likely promoted by the presence of Mg(OMe)₂,^[17] was faster than the reductive sulfone elimination. The large excess amount of metal seemed to accelerate both transformations and helped to avoid the presence of isomerized compounds such

as **7** (Table 1, compare Entries 5 and 6). On the other hand, the use of either sodium or aluminum amalgam under a variety of conditions produced complex mixtures in which vinyl adducts **6** could not be detected.

The feasibility of a one-pot reaction for the vinylation of enals was checked by adding the proper amounts of Mg (15 equiv.) and additives (0.5 equiv. of TMSCl and EDB) upon the completion of the addition and protection reactions. To our delight, when these reaction conditions were applied to enal **2b**, vinyl adduct **6b** was produced after 3 h in 60% overall yield (isomerized **7** was not detected) and 99% *ee*.^[18] With these reaction conditions in hand, the enal scope of the one-pot vinylation reaction was examined (see Table 2). Under optimized conditions, enals **2a–g** were suc-

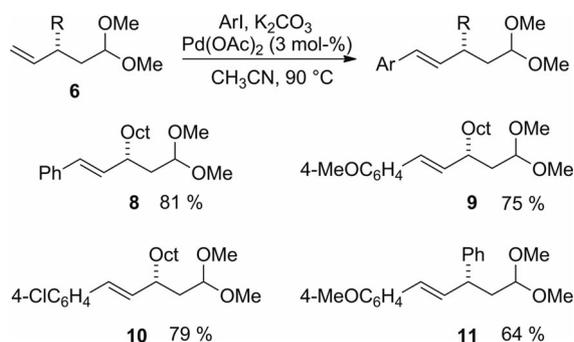
Table 2. One-pot synthesis of β -vinyl-substituted aldehydes.^[a]


Entry	Enal 2	Addition T [°C], t [h]	Elimination T [°C], t [h]	Product 6 (5)	<i>ee</i> [%] ^[b]	Yield [%] ^[c]	
1	Bu-CH=CH-CHO	2a	r.t., 2	65, 2	6a	97	85
2	Ph-CH=CH-CHO	2b	0, 24	65→r.t., 3	6b	99	60
3					5b	99	51 ^[d]
4	4-Cl-C ₆ H ₄ -CH=CH-CHO	2c	0, 24	65→r.t., 3	6c	94	66
5	4-MeO-C ₆ H ₄ -CH=CH-CHO	2d	0, 48	65→r.t., 3	6d	98	50
6	Oct-CH=CH-CHO	2e	r.t., 2	65, 2	6e	97	80
7					5e	97	60 ^[d]
8	(CH ₂) ₄ -CH=CH-CHO	2f	r.t., 4	65→r.t., 5	6f	91	50
9	BocHN(CH ₂) ₃ -CH=CH-CHO	2g	r.t., 4	65→r.t., 5	6g	98	55

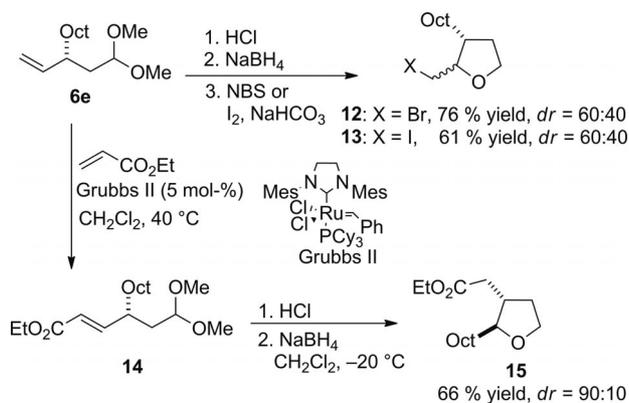
[a] Addition reaction conducted on a 0.75 mmol scale using 1.3–1.5 equiv. of **1** in CH₂Cl₂ (1.5 mL). For the protection step, MeOH (3.75 mL) was added. [b] Determined by chiral HPLC analysis or by NMR analysis using chiral shift reagents (see Supporting Information). [c] Overall yield of isolated product starting from **2**. [d] Aldehydes **5** were obtained by adding 6 N HCl to the reaction mixture and heating at 50 °C (see Experimental Section for details).

cessfully transformed into the corresponding vinyl-substituted adducts. As the results in Table 2 show, products **6a–g** were obtained in good yields and with excellent levels of enantioselectivity regardless of the nature of the enal substitution. Thus, α,β -unsaturated aldehydes bearing electron-poor or electron-rich arenes or β -alkyl substituents were tolerated with equal efficiency. The procedure may also be applied to functionalized enals such as **2f** and **2g** to produce, from readily available starting materials, highly functionalized vinyl adducts with high chemical and stereochemical efficiency. If vinyl aldehydes **5** are required for further manipulation, a deprotection step can also be integrated into the process by treatment with acid (see Table 2, Entries 3 and 7).

In addition to the interest in vinyl scaffolds, the distinct functionality of the resulting adducts provides additional versatility to this procedure. For instance (see Scheme 2), a palladium-catalyzed coupling reaction of alkyl and aryl adducts **6** with different aryl halides afforded β -alkenyl-substituted aldehydes in good yields. On the other hand, 2,3-disubstituted tetrahydrofurans would be obtained through a halogen-promoted cyclization^[19] after acetal hydrolysis and aldehyde reduction of adducts **6** (see Scheme 3). Transformation of **6e** into the corresponding alcohol, using standard reaction conditions, followed by halocyclization afforded **12** and **13** in good yield, albeit with low diastereoselectivity. Alternatively, **6e** – upon treatment with ethyl acrylate and Grubbs catalyst – provided adduct **14**, which – upon acetal



Scheme 2. Synthesis of enantioenriched β -alkenyl-substituted enals.



Scheme 3. Synthesis of enantioenriched 2,3-disubstituted tetrahydrofurans.

deprotection and subsequent one-pot reduction – afforded **15** in a good diastereomeric ratio, as a result of a concurrent intramolecular oxa-Michael reaction.^[20]

Conclusions

We have reported an operationally simple protocol for the β -vinylation of α,β -unsaturated aldehydes that consists of an enantioselective conjugate addition to α,β -enals of a β -nitroethyl sulfone, used as a new bench-stable, readily available formal vinyl anion. The method is performed in a one-pot, three-step operation without the need for intermediate isolation^[21] and provides a quick entry to attractive building blocks for organic synthesis.

Experimental Section

General Methods: The purification of the reaction products was carried out by flash column chromatography using silica gel (0.040–0.063 mm, 230–400 mesh). Thin layer chromatography was performed on aluminium-backed silica plates. The developed chromatograms were visualized by fluorescence quenching using phosphomolybdic acid. ¹H and ¹³C NMR spectroscopic data were recorded at 300 MHz and 75 MHz, respectively. The chemical shifts are reported in ppm relative to CDCl₃ (δ = 7.26 ppm) for the ¹H NMR spectroscopic data and relative to the central resonances of CDCl₃ (δ = 77.23 ppm) for the ¹³C NMR spectroscopic data. HR mass spectra were recorded with an ESI-ion trap mass spectrometer and a TOF (time-of-flight) detector. All solvents were of p.a. (pro analysi) quality and, if necessary, were dried by standard procedures prior to use. Unless otherwise specified, materials were obtained from commercial sources and used without purification. Catalyst **I**, β -nitroethyl sulfone **1**,^[11] and α,β -unsaturated aldehydes **2c**,^[22] **2e**, and **2f**^[23] were prepared according to reported procedures. The absolute configuration was determined by chemical correlation and comparison to literature data^[24] (i.e., adduct **6b** was transformed into its corresponding carboxylic acid). The absolute configurations of the remaining compounds were assumed on the basis of a uniform reaction mechanism. Racemic samples of adducts **6a–g** were prepared by employing a general procedure using pyrrolidine (20 mol-%) as the catalyst. The enantiomeric excesses for adducts **6a** and **6e** were determined by ¹H NMR analysis employing chiral shift reagents. For adducts **6b**, **6c**, and **6d**, the enantiomeric excesses were determined by chiral HPLC analysis of their corresponding carboxylic acids.^[25] For adducts **6f** and **6g**, the enantiomeric excesses were determined by chiral HPLC analysis of their corresponding intermediates **4f** and **4g**,^[25] as it was previously noted that the *ee* values remain unchanged for vinyl sulfones **4** and their corresponding vinyl adducts.

General Procedure for the β -Vinylation of Enals: To a solution of catalyst **I** (0.075 mmol, 0.1 equiv.) and enal **2** (0.75 mmol, 1 equiv.) in dry CH₂Cl₂ (1.5 mL) was added β -nitroethyl sulfone **1** (for reaction with aliphatic enals, 0.23 g, 0.98 mmol, 1.3 equiv.; for reaction with aromatic enals, 0.26 g, 1.12 mmol, 1.5 equiv.). The reaction mixture was stirred at the indicated temperature (see Table 2). When the enal was consumed, as detected by ¹H NMR spectroscopy, MeOH (3.75 mL), HC(OMe)₃ (0.17 mL, 1.5 mmol, 2 equiv.), and *p*-toluenesulfonic acid (0.045 g, 0.225 mmol, 0.3 equiv.) were successively added. The reaction mixture was stirred at room temperature, typically for 1 h, and then Mg turnings

(0.27 g, 11.25 mmol, 15 equiv.), TMSCl (for reaction with aliphatic enals, 1.5 equiv.; for reaction with aromatic enals, 0.5 equiv.), and EDB (for reaction with aliphatic enals, 1.5 equiv.; for reaction with aromatic enals, 0.5 equiv.) were added. The flask was equipped with a condenser, and the temperature was maintained at 65 °C or room temperature as indicated in Table 2. When the starting material was consumed, as detected by TLC, Et₂O (10 mL) was added. The resulting mixture was filtered, and the organic solvent was eliminated from the filtrate. The resulting residue was triturated with Et₂O. The ethereal phases were combined, and the solvent was removed at reduced pressure and low temperature (because of the volatility of some of the products) to afford vinyl adducts **6**.

(R)-3-(2,2-Dimethoxyethyl)hept-1-ene (6a): Colorless oil (0.119 g, 85%, 97% ee). $[\alpha]_D^{25} = +4.06$ ($c = 0.66$, CH₂Cl₂). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.63$ – 5.46 (m, 1 H), 5.01 (s, 1 H), 4.99–4.93 (m, 1 H), 4.39 (dd, $J = 4.0$, 7.7 Hz, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 3.30 (s, 3 H), 2.10 (br. s, 1 H), 1.76–1.65 (m, 1 H), 1.52–1.43 (m, 1 H), 1.26 (m, 6 H), 0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 142.8$, 114.9, 103.3, 53.0, 52.8, 40.3, 38.0, 35.1, 29.4, 22.9, 14.2 ppm. HRMS (TOF, CI): calcd. for C₁₀H₁₉O [M + H – CH₃OH]⁺ 155.1436; found 155.1451.

(R)-(5,5-Dimethoxy-1-en-3-yl)benzene (6b): Colorless oil (0.093 g, 60%, 99% ee). $[\alpha]_D^{25} = -10.91$ ($c = 0.57$, CH₂Cl₂). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.39$ – 7.28 (m, 2 H), 7.28–7.19 (m, 3 H), 6.06–5.95 (m, 1 H), 5.16–5.04 (m, 2 H), 4.28 (t, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 3.48 (q, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 3.32 (s, 3 H), 2.13–1.96 (m, 2 H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 143.8$, 141.8, 128.8, 127.8, 126.6, 114.5, 102.9, 52.9, 52.9, 45.7, 38.1 ppm. HRMS (TOF, CI): calcd. for C₁₂H₁₄O [M – CH₃OH]⁺ 174.1045; found 175.1030.

(R)-1-Chloro-4-(5,5-dimethoxy-1-en-3-yl)benzene (6c): Yellow oil (0.119 g, 66%, 94% ee). $[\alpha]_D^{25} = -11.60$ ($c = 1.39$, CH₂Cl₂). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.31$ – 7.25 (m, 2 H), 7.18–7.11 (m, 2 H), 5.99–5.85 (m, 1 H), 5.09 (dd, $J = 2.2$, 1.1 Hz, 1 H), 5.04 (dt, $J = 5.7$, 1.3 Hz, 1 H), 4.22 (t, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 3.43 (dd, $J = 15.2$, 7.5 Hz, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 3.28 (s, 3 H), 2.09–1.88 (m, 2 H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 142.2$, 141.3, 132.3, 129.2, 128.9, 114.9, 102.8, 53.0, 52.9, 45.0, 38.0 ppm. HRMS (TOF, CI): calcd. for C₁₂H₁₄OCl [M + H – CH₃OH]⁺ 209.0733; found 209.0718.

(R)-1-(5,5-Dimethoxy-1-en-3-yl)-4-methoxybenzene (6d): Yellow oil (0.089 g, 50%, 98% ee). $[\alpha]_D^{25} = -5.19$ ($c = 0.58$, CH₂Cl₂). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.15$ – 7.09 (m, 2 H), 6.88–6.82 (m, 2 H), 6.00–5.87 (m, 1 H), 5.08–4.99 (m, 2 H), 4.23 (t, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.39 (q, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 3.28 (s, 3 H), 2.07–1.88 (m, 2 H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 158.4$, 142.5, 135.6, 128.7, 114.2, 114.1, 102.5, 55.8, 53.3, 45.2, 38.2 ppm. HRMS (TOF, CI): calcd. for C₁₃H₁₇O₂ [M + H – CH₃OH]⁺ 205.1229; found 205.1224.

(R)-3-(2,2-Dimethoxyethyl)undec-1-ene (6e): Colorless oil (0.145 g, 80%, 97% ee). $[\alpha]_D^{25} = +5.50$ ($c = 0.34$, CH₂Cl₂). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.63$ – 5.45 (m, 1 H), 5.01 (s, 1 H), 4.98–4.95 (m, 1 H), 4.39 (dd, $J = 7.7$, 4.0 Hz, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 3.29 (s, 3 H), 2.13 (br. s, 1 H), 1.75–1.66 (m, 1 H), 1.52–1.43 (m, 1 H), 1.28 (br. s, 14 H), 0.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 3 H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 142.8$, 114.8, 103.3, 52.9, 52.8, 40.3, 38.0, 35.4, 32.1, 29.9, 29.8, 29.5, 27.2, 22.9, 14.3 ppm. HRMS (TOF, CI): calcd. for C₁₄H₂₇O [M + H – CH₃OH]⁺ 211.2062; found 211.2067.

(R)-3-(2,2-Dimethoxyethyl)nona-1,8-diene (6f): Yellow, pale oil (0.080 g, 50%, 91% ee). $[\alpha]_D^{25} = +6.20$ ($c = 0.55$, CH₂Cl₂). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.90$ – 5.73 (m, 1 H), 5.63–5.47 (m, 1 H), 5.02–4.89 (m, 4 H), 4.39 (dd, $J = 7.7$, 4.0 Hz, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 3.30 (s, 3 H), 2.12 (br. s, 1 H), 2.03 (dd, $J = 14.2$, 6.7 Hz, 2 H),

1.76–1.65 (m, 1 H), 1.53–1.42 (m, 1 H), 1.41–1.18 (m, 6 H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 142.9$, 139.6, 115.1, 114.6, 103.5, 53.2, 53.0, 40.5, 38.2, 35.5, 34.2, 29.5, 27.2 ppm.

(R)-tert-Butyl 5-(2,2-Dimethoxyethyl)hept-6-enylcarbamate (6g): Yellow, pale oil (0.124 g, 55%, 98% ee). $[\alpha]_D^{25} = +5.38$ ($c = 0.58$, CH₂Cl₂). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.59$ – 5.45 (m, 1 H), 5.01 (s, 1 H), 4.99–4.92 (m, 1 H), 4.48 (br. s, 1 H), 4.38 (dd, $J = 7.7$, 4.0 Hz, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 3.28 (s, 3 H), 3.08 (dd, $J = 13.3$, 6.4 Hz, 2 H), 2.18–2.03 (m, 1 H), 1.74–1.62 (m, 1 H), 1.53–1.45 (m, 1 H), 1.43 (s, 9 H), 1.36–1.20 (m, 6 H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 156.2$, 142.6, 115.1, 103.3, 53.0, 52.7, 40.8, 40.2, 38.0, 35.3, 30.2, 28.6, 27.0, 26.8 ppm. HRMS (TOF, CI): calcd. for C₁₁H₁₈N₂ [M – C₄H₉O – CH₃OH]⁺ 196.1338; found 196.1353.

Synthesis of Aldehydes 5b and 5e: To directly obtain aldehydes **5**, the previous procedure was applied through to the filtration. Then, HCl (6 M solution, 25 mL) was added to the filtrate, and this mixture was heated to reflux for 8 h. After cooling to room temperature, the ethereal phase was separated and dried with MgSO₄, and the solvent was eliminated at reduced pressure and low temperature (because of the volatility of some of the products) to afford crude product **5**, which was purified on silica gel by flash column chromatography (hexane/EtOAc, 98:2).

(R)-3-Phenylpent-4-enal (5b): Yellow oil (0.061 g, 51%). $[\alpha]_D^{25} = -3.01$ ($c = 1.2$, CH₂Cl₂). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.73$ (t, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.37–7.18 (m, 5 H), 6.00 (ddd, $J = 17.1$, 10.3, 6.8 Hz, 1 H), 5.16–5.04 (m, 2 H), 3.96 (dd, $J = 14.3$, 7.2 Hz, 1 H), 2.93–2.76 (m, 3 H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 201.4$, 142.4, 140.3, 129.4, 128.0, 127.0, 115.3, 48.8, 43.8 ppm. HRMS (TOF, CI): calcd. for C₁₁H₁₃O [M + H]⁺ 161.0966; found 161.0978.

(R)-3-Vinylundecanal (5e): Yellow oil (0.088 g, 60%). $[\alpha]_D^{25} = +0.85$ ($c = 0.47$, CH₂Cl₂). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.75$ (t, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 5.79–5.55 (m, 1 H), 5.11–5.08 (m, 1 H), 5.07–5.03 (m, 1 H), 2.64 (dd, $J = 6.0$, 13.2 Hz, 1 H), 2.46 (dd, $J = 0.8$, 2.3 Hz, 1 H), 2.44 (t, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 1.53–1.14 (m, 14 H), 0.92 (t, $J = 6.7$ Hz, 3 H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 203.0$, 141.5, 115.6, 49.0, 38.8, 35.2, 32.3, 30.0, 29.7, 27.3, 23.1, 14.5 ppm. HRMS (TOF, CI): calcd. for C₁₃H₂₅O [M + H]⁺ 197.1905; found 197.1900.

General Procedure for the Synthesis of Compounds 8–11: To a mixture of olefin **6** (0.25 mmol) and the aryl iodide (0.75 mmol, 3 equiv.) in CH₃CN (2 mL) were added K₂CO₃ (0.052 g, 0.375 mmol, 1.5 equiv.), *n*Bu₄NOAc (0.151 g, 0.50 mmol, 2 equiv.), and KCl (0.019 g, 0.25 mmol, 1 equiv.) under nitrogen. Then, Pd(OAc)₂ (3 mol-%, 0.002 g, 7.5 mmol) was added, and the resulting mixture was heated to reflux at 85 °C for 2 h. After cooling to room temperature, the solvent was evaporated, and the residue was suspended again in Et₂O (5 mL). The mixture was washed with H₂O (3 × 2 mL). Then, the ethereal layer was dried with MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to give the crude product, which was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc, 98:2).

(R,E)-[3-(2,2-Dimethoxyethyl)undec-1-enyl]benzene (8): Yellow oil (0.064 g, 81%). $[\alpha]_D^{25} = -3.00$ ($c = 0.49$, CH₂Cl₂). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.47$ – 7.13 (m, 5 H), 6.39 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 5.99 (dd, $J = 9.2$, 15.8 Hz, 1 H), 4.44 (dd, $J = 3.7$, 7.4 Hz, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.32 (s, 3 H), 2.32 (dd, $J = 4.4$, 8.5 Hz, 1 H), 1.82 (dd, $J = 6.6$, 14.6 Hz, 1 H), 1.64–1.53 (m, 1 H), 1.45–1.22 (m, 14 H), 0.90 (t, $J = 6.6$ Hz, 3 H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 137.7$, 134.6, 130.1, 128.5, 126.9, 126.0, 103.0, 52.7, 52.7, 39.5, 38.2, 35.6, 31.9, 29.7, 29.6, 29.3, 27.2, 22.7, 14.1 ppm. HRMS (TOF, CI): calcd. for C₂₀H₃₁O [M + H – CH₃OH]⁺ 287.2375; found 287.2375.

(*R,E*)-1-[3-(2,2-Dimethoxyethyl)undec-1-enyl]-4-methoxybenzene (9): Yellow oil (0.065 g, 75%). $[\alpha]_D^{25} = -4.17$ ($c = 0.96$, CH_2Cl_2). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.32$ (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 6.34 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 5.84 (dd, $J = 9.2$, 15.7 Hz, 1 H), 4.44 (dd, $J = 3.7$, 7.6 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 3.32 (s, 3 H), 2.34–2.23 (m, 1 H), 1.87–1.75 (m, 1 H), 1.69–1.52 (m, 1 H), 1.50–1.18 (m, 14 H), 0.90 (t, $J = 6.7$ Hz, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 132.7$, 130.8, 129.7, 127.4, 114.2, 103.4, 55.6, 53.0, 52.9, 39.7, 38.6, 36.0, 32.1, 30.0, 29.8, 29.6, 27.4, 22.9, 14.4 ppm. HRMS (TOF, CI): calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H} - \text{CH}_3\text{OH}$] $^+$ 317.2481; found 317.2485.

(*R,E*)-1-Chloro-4-[3-(2,2-dimethoxyethyl)undec-1-enyl]benzene (10): Yellow oil (0.070 g, 79%). $[\alpha]_D^{25} = -3.34$ ($c = 1.10$, CH_2Cl_2). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.34$ –7.10 (m, 4 H), 6.34 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 5.97 (dd, $J = 9.2$, 15.8 Hz, 1 H), 4.42 (dd, $J = 3.9$, 7.3 Hz, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 3.32 (s, 3 H), 2.40–2.30 (m, 1 H), 1.61–1.57 (m, 1 H), 1.89–1.78 (m, 1 H), 1.47–1.23 (m, 14 H), 0.90 (t, $J = 6.7$ Hz, 4 H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 136.4$, 135.2, 132.4, 128.8, 127.2, 102.9, 52.7, 52.5, 39.5, 38.1, 35.6, 31.8, 29.7, 29.5, 29.3, 27.2, 22.7, 14.1 ppm. HRMS (TOF, CI): calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{OCl}$ [$\text{M} - \text{CH}_3\text{OH}$] $^+$ 320.1907; found 320.1922.

(*R,E*)-1-(5,5-Dimethoxy-3-phenylpent-1-enyl)-4-methoxybenzene (11): Yellow oil (0.050 g, 64%). $[\alpha]_D^{25} = +6.42$ ($c = 1.06$, CH_2Cl_2). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.41$ –7.18 (m, 7 H), 6.96–6.88 (m, 2 H), 6.51–6.29 (m, 2 H), 4.33 (t, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.62 (q, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 3.36 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 2.24–1.99 (m, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.4$, 137.7, 135.9, 133.9, 129.5, 128.8, 128.7, 127.3, 126.4, 114.3, 103.0, 55.5, 53.0, 52.9, 44.1, 38.7 ppm. HRMS (TOF, CI): calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 313.1804; found 313.1819.

Initial Step for the Synthesis of 2,3-Disubstituted Tetrahydrofurans 12 and 13: To a solution of **5e** (0.175 g, 0.89 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added a dispersion of NaBH_4 (0.035 g, 1.80 mmol, 2 equiv.) in EtOH (1 mL) at 0 °C. The resulting suspension was stirred at this temperature for 20 min, and then H_2O (1 mL) was added. The organic layer was separated, washed with H_2O (1 mL), dried with MgSO_4 , and concentrated to afford the alcohol as a yellow oil (0.160 g, 91%), which was used in the next step without further purification. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.61$ (dd, $J = 9.0$, 27.2 Hz, 1 H), 5.07 (dt, $J = 1.3$, 4.8 Hz, 1 H), 5.03–5.00 (m, 1 H), 3.82–3.63 (m, 3 H), 2.21–2.08 (m, 1 H), 1.56–1.45 (s, 2 H), 1.36–1.22 (m, 14 H), 0.92 (t, $J = 6.7$ Hz, 5 H) ppm.

(3*R*)-2-(Bromomethyl)-3-octyltetrahydrofuran (12): In a darkened vessel was placed a solution of the alcohol (0.050 g, 0.25 mmol) in CH_3CN (1.5 mL). To this solution was added *N*-bromosuccinimide (0.053 g, 0.3 mmol, 1.2 equiv.), and the reaction mixture was stirred for 12 h and then quenched by the addition of a saturated solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3/\text{NaHCO}_3$ (1:1). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 , and the combined organic extracts were dried with MgSO_4 and filtered. The solvent was removed under reduced pressure to give the crude product **12**, which was purified by silica gel chromatography (hexane/EtOAc, 95:5) to afford a yellow oil (0.053 g, 76%) as a 60:40 mixture of diastereomers. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.24$ –4.10 (m, 1 H, minor), 4.09–3.96 (m, 1 H, major), 3.96–3.89 (m, 2 H, major), 3.88–3.81 (m, 1 H, minor), 3.80–3.73 (m, 1 H, minor), 3.56–3.50 (m, 1 H, minor), 3.44 (dd, $J = 5.5$, 10.9 Hz, 2 H, major), 3.37–3.32 (m, 1 H, minor), 2.76–2.66 (m, 1 H, minor), 2.35–2.25 (m, 1 H, major), 2.20–2.02 (m, 2 H, major and minor), 1.80–1.57 (m, 2 H, major and minor), 1.43–1.19 (m, 28 H, major and minor), 0.99–0.84 (m, 6 H, major and minor) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 83.4$ (major), 81.3 (minor), 67.7 (major), 67.0 (minor), 45.0 (major), 42.0 (minor), 33.2 (major),

32.9 (minor), 31.9 (major), 30.9 (minor), 29.7 (major), 29.5 (major), 29.3 (major), 28.4 (minor), 28.2 (minor), 28.0 (minor), 22.7 (major), 14.1 (minor), 10.5 (major), 6.1 (minor) ppm.

(3*R*)-2-(Iodomethyl)-3-octyltetrahydrofuran (13): In a darkened vessel was placed a solution of the alcohol (0.050 g, 0.25 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL). To this solution was added iodine (0.178 g, 0.7 mmol, 2.8 equiv.) and a saturated solution of NaHCO_3 (1.5 mL). The reaction mixture was stirred for 12 h and then quenched by the addition of a saturated solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3/\text{NaHCO}_3$ (1:1). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 , and the combined organic extracts were dried with MgSO_4 and filtered. The solvent was removed under reduced pressure to give crude **13**, which was purified by flash column silica gel chromatography (hexane/EtOAc, 95:5) to afford a yellow oil (0.049 g, 61%) as a 60:40 mixture of diastereomers. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.17$ –4.13 (m, 1 H, minor), 4.06–3.97 (m, 1 H, major), 3.92 (dd, $J = 5.5$, 7.6 Hz, 2 H, major), 3.88–3.80 (m, 1 H, minor), 3.52 (dd, $J = 5.8$, 11.0 Hz, 1 H, minor), 3.39 (dd, $J = 4.7$, 10.3 Hz, 1 H, minor), 3.25 (dd, $J = 5.6$, 10.2 Hz, 1 H, minor), 3.19 (dd, $J = 5.6$, 6.8 Hz, 2 H, major), 2.32–2.22 (m, 1 H, minor), 2.22–2.02 (m, 2 H, major and minor), 2.01–1.92 (m, 1 H, major), 1.82–1.59 (m, 2 H, major and minor), 1.44–1.23 (m, 28 H, major and minor), 0.92 (t, $J = 4.7$ Hz, 6 H, major and minor) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 83.8$ (major), 81.8 (minor), 68.1 (major), 67.4 (minor), 45.5 (major), 42.4 (minor), 33.7 (major), 33.4 (minor), 32.3 (major), 31.4 (minor), 30.1 (major), 29.9 (major), 29.7 (major), 28.8 (minor), 28.6 (minor), 28.5 (minor), 23.1 (major), 14.5 (minor), 10.9 (major), 6.5 (minor) ppm. HRMS (TOF, CI): calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{IO}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 325.1028; found 325.1041.

Synthesis of 2,3-Disubstituted Tetrahydrofuran 15: For step 1, to a solution of olefin **6e** (0.242 g, 1 mmol, 1 equiv.) in dry CH_2Cl_2 (5 mL) were added ethyl acrylate (0.32 mL, 3 mmol, 3 equiv.) and a solution of Grubbs II catalyst (10 mol-%, 0.085 g) in CH_2Cl_2 (1 mL) under argon. The reaction mixture was heated at 40 °C and stirred for 20 h. Then, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give the crude product, which was purified before the next step by flash column chromatography (hexane/EtOAc, 95:5) to afford olefin **14** as a yellow oil (0.211 g, 67%). Data for (*R,E*)-ethyl 4-(2,2-dimethoxyethyl)dodec-2-enoate (**14**): $[\alpha]_D^{25} = -2.54$ ($c = 0.94$, CH_2Cl_2). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.78$ (dd, $J = 9.4$, 15.6 Hz, 1 H), 5.84 (dd, $J = 0.7$, 15.6 Hz, 1 H), 4.36 (dd, $J = 4.4$, 7.4 Hz, 1 H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 3.33 (s, 3 H), 2.43–2.25 (m, 1 H), 1.87–1.75 (m, 1 H), 1.67–1.54 (m, 1 H), 1.34–1.25 (m, 14 H), 0.91 (t, $J = 6.7$ Hz, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.1$, 153.0, 121.8, 103.1, 60.7, 53.2, 53.2, 39.1, 37.7, 35.0, 32.3, 30.0, 29.9, 29.7, 27.4, 23.1, 14.7, 14.5 ppm. HRMS (TOF, CI): calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H} - \text{CH}_3\text{OH}$] $^+$ 283.2273; found 283.2281. For step 2, to a solution of olefin **14** (0.175 g, 0.5 mmol, 1 equiv.), obtained from the previous step, in Me_2CO (2.5 mL) was added HCl (2 M solution, 2 mL). This mixture was stirred at room temperature for 1 h, and then Me_2CO was removed under reduced pressure. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 2 mL). The organic layer was dried with MgSO_4 , and the solvent was evaporated under reduced pressure to afford the pure unprotected olefin as a yellow oil (0.123 g, 92%). $[\alpha]_D^{25} = -2.26$ ($c = 1.04$, CH_2Cl_2). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.76$ (t, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 6.83 (dd, $J = 8.6$, 15.7 Hz, 1 H), 5.87 (dd, $J = 15.7$ Hz, 1 H), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.93–2.74 (m, 1 H), 2.55 (dd, $J = 1.2$, 6.2 Hz, 2 H), 1.70–1.14 (m, 14 H), 0.92 (t, $J = 6.6$ Hz, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 200.7$, 166.3, 150.5, 121.9, 60.4, 48.0, 36.5, 34.5, 31.8, 29.5, 29.4, 29.2, 27.0, 22.6, 14.2, 14.1 ppm. HRMS (TOF, CI): calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 269.2117; found 269.2127. For step 3, to a solution of the aldehyde

(0.054 g, 0.2 mmol, 1 equiv.), obtained in the previous step, in CH_2Cl_2 (1 mL) was added a dispersion of NaBH_4 (6.0 mg, 0.15 mmol, 0.75 equiv.) in EtOH (1 mL) at -10°C . The resultant suspension was stirred for 48 h at this temperature, and then H_2O (1 mL) was added. The organic layer was separated, washed with H_2O (1 mL), dried with MgSO_4 , and concentrated. The resulting residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc, 95:5) to afford **15** (yellow oil, 0.036 g, 66%) as a 90:10 mixture of diastereomers. For characterization, an analytical sample of the major diastereomer was isolated by preparative chromatography. Data for ethyl 2-[(2S,3S)-2-octyltetrahydrofuran-3-yl]acetate (*trans*-**15**): $[\alpha]_D^{25} = +4.12$ ($c = 0.72$, CH_2Cl_2). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.17$ (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.88 (dd, $J = 4.5, 7.7$ Hz, 1 H), 3.84 (dd, $J = 6.1, 7.7$ Hz, 2 H), 2.54 (dd, $J = 4.5, 15.0$ Hz, 1 H), 2.47 (dd, $J = 8.1, 15.0$ Hz, 1 H), 2.43–2.38 (m, 1 H), 2.09 (dt, $J = 6.1, 13.8$ Hz, 1 H), 1.86–1.78 (m, 1 H), 1.61–1.53 (m, 2 H), 1.32–1.24 (m, 15 H), 0.89 (t, $J = 6.7$ Hz, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.5, 80.7, 67.2, 60.5, 44.6, 40.2, 32.8, 32.5, 31.9, 29.8, 29.5, 29.3, 28.3, 22.6, 14.2, 14.1$ ppm. HRMS (TOF, CI): calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 271.2273; found 271.2271.

Supporting Information (see footnote on the first page of this article): HPLC spectra, assignment of the relative configuration of **15**, and copies of ^1H and ^{13}C NMR spectra.

Acknowledgments

This work was financially supported by the University of the Basque Country (UPV/EHU) (UFI 11/22), the Basque Government (GV) (grant no. IT-291-07), and the Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN), Spain (grant no. CTQ 2010-21263-CO2-01). M. Z. thanks the Ministerio de Educación y Ciencia for the fellowship. We are grateful to S. Giker (UPV/EHU) for the NMR and HRMS facilities.

- [1] J.-H. Fuhrhop, L. Guangtao in *Organic Synthesis Concepts and Methods*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [2] T Hudlický, J. W. Reed in *The Way of Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [3] E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (Eds.), *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, Berlin, **1999**, vols. I–III.
- [4] “Catalytic Asymmetric Synthesis Special Issue”, C. S. Foote (Ed.), *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 323–440.
- [5] J.-A. Ma, D. Cahard, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4666; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566–4583.
- [6] For a review of conjugate additions of nitro compounds, see: R. Ballini, G. Bosica, D. Fiorini, A. Palmieri, M. Petrini, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 933–971.
- [7] For a review of metal-catalyzed conjugate additions of nitro compounds, see: M. P. Sibi, S. Manyem, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033–8061.
- [8] For reviews of organocatalyzed asymmetric conjugate additions, see: a) D. Almasi, D. A. Alonso, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299–365; b) S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701–1716; c) J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, *Synthesis* **2007**, *14*, 2065–2092; d) J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, E. Reyes, *RSC Catalysis Series No. 5: Organocata-*

lytic Enantioselective Conjugate Addition Reactions: A Powerful Tool for the Stereocontrolled Synthesis of Complex Molecules, RSC Publishing, Cambridge, **2010**.

- [9] R. Ballini, A. Palmieri, P. Righi, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12099–12121.
- [10] For methyl 5-nitropentenoate, see: a) G.-L. Zhao, I. Ibrahim, P. Dziedzic, J. Sun, C. Bonneau, A. Córdova, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10007–10011; for 2-nitroethanol, see: b) H. Gotoh, D. Okamura, H. Ishikawa, Y. Hayashi, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4056–4059; for (*E*)-ethyl 8-nitrooct-2-enoate, see: c) W. J. Nodes, D. R. Nutt, A. M. Chippindale, A. J. A. Cobb, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16016–16017.
- [11] R. López, M. Zalacain, C. Palomo, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2450–2457.
- [12] Traditional methods almost remain restricted to the addition of sulfonyl-stabilized carbanions to chiral α -branched aldehydes, which must be performed in a separate operation. For reviews on this topic, see: a) N. S. Simpkins, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6951–6984; b) I. Forristal, *J. Sulfur Chem.* **2005**, *26*, 163–195; c) J. C. Carretero, R. Gómez-Arrayás, J. Adrio in *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis* (Eds.: T. Toru, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, pp. 291–320.
- [13] For the use of sulfones in organocatalysis, see: a) M. Nielsen, C. B. Jacobsen, N. Holub, M. W. Paixao, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2726; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2668–2679; b) A. N. R. Alba, X. Companyo, R. Ríos, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2018–2033.
- [14] a) L. Sandra, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15438–15439; b) M. Nielsen, C. B. Jacobsen, M. W. Paixao, N. Holub, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10581–10586.
- [15] Aldehyde protection was necessary; otherwise, complex mixtures were obtained during the subsequent step of nitrous acid and sulfone elimination.
- [16] C. Nájera, M. Yus, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10547–10658.
- [17] HNO_2 elimination is produced by treatment of **3** with $\text{Mg}(\text{OMe})_2$. Nevertheless, a radical mechanism cannot be excluded.
- [18] For the stereochemical assignment of adduct **6b**, accomplished by chemical correlation, and the determination of the enantiomeric excesses, see the Supporting Information
- [19] For reviews on the topic, see: a) F. M. da Silva, J. J. Junior, M. C. S. de Mattos, *Curr. Org. Synth.* **2005**, *2*, 393–44; b) A. M. Montana, C. Batalla, J. A. Barcia, *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 919–938.
- [20] a) C. F. Nissing, S. Bräse, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1218–1228; for an organocatalytic approach leading to 2,4-tetrahydrofurans, see: b) T. H. Graham, C. M. Jones, N. T. Jui, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16494–16495.
- [21] For a recent article highlighting one-pot reactions, see: C. Vaxelaire, P. Winter, M. Christmann, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3685–3687; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3605–3607.
- [22] G. Battistuzzi, G. Cacchi, G. Fabrizi, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 777–780.
- [23] S. Fustero, D. Jiménez, J. Moscardó, S. Catalán, C. del Pozo, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5283–5286.
- [24] M. Gao, D. X. Wang, Q. Y. Zheng, M. X. Wang, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9532–9535.
- [25] Compounds prepared as described in ref.^[11]

Received: February 8, 2012

Published Online: March 27, 2012

