

**Síntesis enantio- y
diastereocontrolada de aminas y
alcoholes propargílicos mediante
reacciones de Mannich y aldólica
organocatalíticas.**



Tesis Doctoral

Irati Lapuerta Quintanilla

2015



AUTORIZACIÓN DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO

La Comisión Académica del Programa de Doctorado en **Química Sintética e Industrial** en reunión celebrada el día 29 de Octubre de 2015, ha acordado dar la conformidad a la presentación de la Tesis Doctoral titulada: "Síntesis enantio- y diastereocontrolada de aminas y alcoholes propargílicos mediante reacciones de Mannich y aldólica organocatalíticas." dirigida por Dr. Claudio Palomo Nicolau y el Dr. Juan Miguel Oyarbide Garmendia y presentada por Doña. Irati Lapuerta Quintanilla adscrita al Departamento de Química Orgánica I.

En leioa a 29 de Octubre de 2015

EL MIEMBRO DE LA COMISIÓN ACADÉMICA RESPONSABLE DEL
PROGRAMA DE DOCTORADO

Fdo.: Esther Lete

AUTORIZACIÓN DEL DEPARTAMENTO

El Consejo del Departamento de Química Orgánica I en reunión celebrada el día 5 de noviembre de 2015 ha acordado dar la conformidad a la admisión a trámite de presentación de la Tesis Doctoral titulada: "Síntesis enantio- y diastereocontrolada de aminas y alcoholes propargílicos mediante reacciones de Mannich y aldólica organocatalíticas" dirigida por el Dr Claudio Palomo Nicolau y el Dr. Juan Miguel Oyarbide Garmendia y presentada por Doña. Irati Lapuerta Quintanilla ante este Departamento.

En Donostia-San Sebastián a 5 de Noviembre de 2015.

VºBº DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO

C. PALOMO N.

Fdo.: Claudio Palomo Nicolau



SECRETARIA DEL DEPARTAMENTO

M^ª Antonia Mielgo

Fdo.: M^ª Antonia Mielgo Vicente

**AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS
PARA SU PRESENTACIÓN**

Dr. Claudio Palomo Nicolau con N.I.F. 37655199-J como Director de la Tesis Doctoral: “Síntesis enantio- y diastereocontrolada de aminas y alcoholes propargílicos mediante reacciones de Mannich y aldólica organocatalíticas” realizada en el Programa de Doctorado Química Sintética e Industrial por la Doctoranda Doña. Irati Lapuerta Quintanilla, autorizo la presentación de la citada Tesis Doctoral, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

En Donostia-San Sebastián a 5 de Noviembre de 2015.

EL/LA DIRECTOR/A DE LA TESIS



Fdo.: Claudio Palomo Nicolau

**AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS
PARA SU PRESENTACIÓN**

Dr. Juan Miguel Oyarbide Garmendia con N.I.F. 15968197-X como Director de la Tesis Doctoral: “Síntesis enantio- y diastereocontrolada de aminas y alcoholes propargílicos mediante reacciones de Mannich y aldólica organocatalíticas” realizada en el Programa de Doctorado Química Sintética e Industrial por la Doctoranda Doña. Irati Lapuerta Quintanilla, autorizo la presentación de la citada Tesis Doctoral, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

En Donostia-San Sebastián a 5 de Noviembre de 2015.

EL/LA DIRECTOR/A DE LA TESIS



Fdo.: Juan Miguel Oyarbide Garmendia



Euskal Herriko
Unibertsitatea

NAZIOARTEKO
BIKINTASUN
CAMPUSA
CAMPUS DE
EXCELENCIA
INTERNACIONAL

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

DOCTORANDA DON/DÑA. Irati Lapuerta Quintanilla

TITULO DE LA TESIS: "Síntesis enantio- y diastereocontrolada de aminas y alcoholes propargílicos mediante reacciones de Mannich y aldólica organocatalíticas"

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):

Castellano _____

Euskera _____

Otros Idiomas (especificar cuál/cuales y porcentaje) _____

En _____ a _____ de _____ de _____

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: _____

EL/LA DOCTORANDO/A,

Fdo.: _____

AGRADECIMIENTOS

El trabajo que se presenta en esta memoria ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica I de la Universidad del País Vasco (UPV-EHU), en la Facultad de Ciencias Químicas de Donostia-San Sebastian, bajo la dirección del Dr. Claudio Palomo Nicolau y el Dr. Juan Miguel Oyarbide Garmendia (Catedráticos de dicha Universidad), a quienes expreso mi más sincero agradecimiento por la dedicación y el esfuerzo realizados y por darme la oportunidad de conocer el mundo de la investigación desde dentro. Asimismo, agradezco a la Universidad del País Vasco- Euskal Herriko Unibertsitatea la concesión de una beca predoctoral durante el periodo 2011–2015 que me ha dado la oportunidad de realizar el trabajo aquí recogido.

Al resto de profesores y el personal del departamento muchas gracias por vuestra total predisposición a ayudarme en cualquier momento, en especial a Antonia, mi profesora de orgánica de 4º y la persona que me ayudó a dar mis primeros pasos en esto de la investigación.

Pos supuesto también quiero agradecer a mis compañeros de laboratorio, tanto a los que ya no están como a los que habéis tenido que aguantarme en la recta final por todos los buenos momentos pasados en el laboratorio y fuera de él. Eskerrik asko benetan!!!! En especial quiero agradecer a Silvia por haberme prestado su ayuda siempre que lo he necesitado y a Iñaki U. por esos descansos de café y cigarrito junto con Silvia tan necesarios para hacer más llevadero el día a día.

No puedo olvidarme de todos los compañeros del Korta. Gracias por vuestra ayuda y por todos los buenos momentos pasados, sobre todo en congresos, con los que he podido desconectar y disfrutar.

Nire kuadrila eta lagunei, eskerrik asko hemendik kanpora han beharrezkoak diren momentuez gozaten laguntzeagatik eta emandako animoengatik.

Eskerrik asko ere, nire familiari, momento zail eta onetan beti nere ondoan egoteagatik eta nola ez Ugaitzeri beti hor egoteagatik.

Abreviaturas

ác	Ácido
AcOEt	Ácido acético
AL	Ácido de Lewis
Alquil	Alifático
Aril/Ar	Aromático
BINOL	1,1'-Bi-2-naftol
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
Bz	Benzoilo
Cat.	Catalizador
Cbz	Benciloxicarbonilo
CDI	1,1-Carbonildiimidazol
DEAD	Disolución de dietil azodicarboxilato
DFT	Teoría del funcional de la densidad (siglas de Density Funcional Theory)
DIPEA	Di-isopropiletilamina
DMAP	4-(Dimetilamino)piridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
ee	Exceso enantiomérico
EtOH	Etanol
EWG	Grupo atractor de electrones
Eq	Equivalente
HOMO	Orbital molecular ocupado de mayor energía
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución

ⁱ Bu	Isobutilo
ⁱ Pr	Isopropilo
ⁱ PrOH	Isopropanol
IPy ₂ BF ₄	bis-Piridin-yodonio tetrafluoroborato
Ln	Ligando
P.f.	Punto de fusión
M	Metal
MS	Tamiz molecular
Naf.	Naftilo
ⁿ Bu	Butilo (lineal)
ⁿ Hex	Hexilo (lineal)
NMP	N-Metil-2-pirrolidina
ⁿ Pr	Propilo (lineal)
n.d.	No determinado
n.r.	No hay reacción
Nu	Nucleófilo
ORTEP	Diagrama de estructuras moleculares
GP	Grupo protector
PMP	p-Metoxifenilo
PMB	p-Metoxibencilo
PMBA	Ácido-p-nitribenzóico
Pir.	Piridina
rac.	Racémico
Rto.	Rendimiento
Ref.	Referencia
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
^t Bu	<i>terc</i> -Butilo

t.a.	Temperatura ambiente
TBDMS	<i>tert</i> -Butildimetilsililo
TEA	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano
Tf	Triflato
TIPS	Triisopropilsililo
TLC	Cromatografía de capa fina
TMS	Trimetilsililo
TMANO	N-Oxido de trimetilamina
Tos	Tosilo
TPS	Trifenilsililo
TS	Estado de transición
p-TsOH	Ácido p-toluensulfónico
UV	Ultravioleta

ÍNDICE GENERAL

1	INTRODUCCIÓN	1
1.1	Aminas y alcoholes propargílicos: estructura e interés	1
1.2	Síntesis asimétrica de propargilaminas.....	6
1.2.1	Sustitución propargílica por aminas	6
1.2.2	Adición de alquinos terminales a iminas	11
1.2.2.1	Síntesis enantioselectiva de propargilaminas secundarias	13
1.2.2.2	Síntesis enantioselectiva de propargilaminas terciarias.....	17
1.2.3	Adición 1,2 de organometálicos a iminas propargílicas.....	21
1.3	Síntesis asimétrica de alcoholes propargílicos.....	23
1.3.1	Reducción de inonas	23
1.3.2	Adición de alquinos terminales a compuestos carbonílicos.....	26
1.3.2.1	Adición asimétrica de alquinos terminales a aldehídos.....	26
1.3.2.2	Adición asimétrica de alquinos terminales a cetonas.....	31
1.3.3	Alquilación nucleofílica de α,β -iniales	33
1.4	Limitaciones y objetivos generales	36
2	REACCIÓN DE MANNICH ASIMÉTRICA CON IMINAS PROPARGÍLICAS.....	41
2.1	Reacción de Mannich asimétrica: Introducción	41
2.1.1	Reacciones promovidas por catálisis metálica	50
2.1.2	Reacciones promovidas por catalizadores orgánicos (organocatálisis).....	52
2.1.2.1	Reacción de Mannich <i>sin</i> -selectiva vía enamina	54
2.1.2.2	Reacción de Mannich <i>anti</i> -selectiva vía enamina	58
2.1.2.3	Reacciones de Mannich vía catálisis no-covalente.....	62
2.2	Limitaciones y objetivos	72
2.3	Reacción de Mannich <i>anti</i> -selectiva: Resultados y discusión.....	73
2.3.1	Experimentos iniciales y optimización	73
2.3.2	Alcance de la reacción.....	76
2.3.3	Elaboración de los aductos de Mannich.....	77
2.3.4	Determinación de la estereoquímica	80
2.3.5	Estudios computacionales	81

2.4	Reacción de Mannich <i>sin</i> -selectiva: Resultados y discusión	83
2.4.1	Experimentos iniciales y optimización	83
2.4.2	Alcance de la reacción	85
2.4.3	Elaboración de los aductos de Mannich	89
2.4.4	Determinación de la estereoquímica	92
2.5	Conclusiones	92
3	REACCIÓN ALDÓLICA ASIMÉTRICA CON ALDEHÍDOS PROPARGÍLICOS	97
3.1	Reacción aldólica asimétrica: Introducción	97
3.1.1	Reacción aldólica catalítica: Reacción de Mukaiyama	103
3.1.2	Reacción aldólica catalítica y directa.....	108
3.1.2.1	Catálisis metálica	109
3.1.2.2	Organocatálisis.....	116
3.2	Limitaciones y objetivo.....	129
3.3	Reacción aldólica <i>anti</i> -selectiva: Resultados y discusión	131
3.3.1	Experimentos iniciales y optimización	131
3.3.2	Alcance de la reacción	134
3.3.3	Justificación de la estereoquímica.....	141
3.3.4	Elaboración de los aductos (I): reducción total y parcial e hidrogenación intramolecular.....	143
3.3.5	Elaboración de los aductos (II): reacción de Pauson-Khand	145
3.4	Reacción aldólica <i>sin</i> -selectiva: Resultados y discusión	148
3.4.1	Experimentos iniciales y optimización	149
3.4.2	Alcance de la reacción	151
3.4.3	Determinación de la configuración relativa y absoluta.....	152
3.4.3.1	Configuración relativa	152
3.4.3.2	Configuración absoluta.....	153
3.4.4	Justificación de la estereoquímica.....	155
3.5	Conclusiones	156
4	DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	159
4.1	Materiales y métodos.....	159
4.1.1	Reactivos	159
4.1.2	Disolventes	159
4.1.3	Condiciones de reacción.....	160

4.1.4	Cromatografía.....	160
4.1.5	Resonancia magnética nuclear (RMN).....	161
4.1.6	Espectrometría de Masas de Alta Resolución (HRMS).....	161
4.1.7	Análisis de difracción de Rayos X.....	161
4.1.8	Polarimetría y puntos de fusión.....	161
4.1.9	Determinaciones estereoquímicas.....	162
4.1.10	Estudios mediante métodos computacionales.....	162
4.2	Síntesis de catalizadores.....	162
4.2.1	Síntesis de los catalizadores C3–C9 , C15 y C17	164
4.2.2	Síntesis de (S)-N-(Fenilsulfonil)pirrolidin-2-carboxamida (C12).....	170
4.2.3	Síntesis de <i>trans</i> -4-(<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi-L-prolina (C13).....	171
4.2.4	Espectros de ¹ H y ¹³ C-RMN.....	172
4.3	Preparación de aldehídos.....	183
4.3.1	Síntesis de 4,4-dimetoxibutiraldehído (1F).....	183
4.3.2	Síntesis de 5-(oxo)- <i>tert</i> -butil pentanoato (1G).....	183
4.3.3	Síntesis de (E)- 4-metil-6-(3,5-dimetilfenoxi)hex-4-enal (1H).....	185
4.3.4	Preparación de aldehídos propargílicos.....	187
4.4	Preparación de iminas propargílicas.....	190
4.5	Reacción de Mannich catalítica entre aldehídos e iminas propargílicas.....	194
4.5.1	Síntesis de aductos <i>anti</i> : procedimiento general.....	194
4.5.2	Elaboración química de los aductos <i>anti</i>	198
4.5.2.1	Hidrogenación del alquino.....	198
4.5.2.2	Yodoarilación intramolecular: síntesis de la dihidroquinolina 7	199
4.5.2.3	Hidroarilación intramolecular: síntesis de la tetrahydroquinolina 9	200
4.5.2.4	Heterociclación del aducto 4Ba : síntesis del aminoalcohol policíclico 12	202
4.5.3	Datos espectroscópicos/cromatográficos/computacionales.....	205
4.5.3.1	Espectros de ¹ H y ¹³ C-RMN.....	205
4.5.3.2	Cromatogramas de HPLC.....	219
4.5.3.3	Cálculos computacionales.....	225
4.5.4	Síntesis de aductos <i>sin</i> : procedimiento general.....	233
4.5.5	Elaboración química de los aductos <i>sin</i>	241
4.5.5.1	Reducción parcial y total del alquino.....	241
4.5.5.2	Heterociclación del aducto 3Ba : síntesis del espirociclo 16	243

4.5.5.3	Yodoarilación intramolecular: síntesis de la tetrahidroquinolina 18	244
4.5.6	Datos espectroscópicos/cromatográficos/ORTEP	246
4.5.6.1	Espectros de ^1H y ^{13}C -RMN.....	246
4.5.6.2	Cromatogramas de HPLC	266
4.5.6.3	Diagrama ORTEP del compuesto 16	280
4.6	Reacción aldólica catalítica de aldehídos con α,β -iniales	281
4.6.1	Síntesis de aldoles <i>anti</i> : procedimiento general	281
4.6.2	Extensión a aldehídos aromáticos.....	297
4.6.3	Elaboración química de los aldoles <i>anti</i>	299
4.6.3.1	Hidrogenación total y parcial del alquino	299
4.6.3.2	Hidroaminación intramolecular: síntesis de la oxazolidinona 32	301
4.6.3.3	Reacción de Pauson Khand	303
4.6.4	Datos espectroscópicos/cromatográficos	308
4.6.4.1	Espectros de ^1H y ^{13}C -RMN.....	308
4.6.4.2	Cromatogramas de HPLC	341
4.6.5	Síntesis de aldoles <i>sin</i> : procedimiento general.....	365
4.6.6	Datos espectroscópicos/cromatográficos	369
4.6.6.1	Espectros de ^1H y ^{13}C -RMN.....	369
4.6.6.2	Cromatogramas de HPLC	374
5	Anexo: publicaciones.....	379

1. Introducción

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Aminas y alcoholes propargílicos: estructura e interés

Los alquinos se caracterizan por el triple enlace carbono-carbono ($C\equiv C$) en el que los dos carbonos poseen hibridación sp y presentan un enlace σ y dos enlaces π . Una característica estructural distintiva de los alquinos respecto a alcanos y alquenos es su geometría lineal y una longitud de enlace $C-C$ considerablemente menor. Por ejemplo, estas longitudes son de 1.54 Å, 1.33 Å y 1.20 Å, para el etano, eteno y etino respectivamente (Figura 1).¹

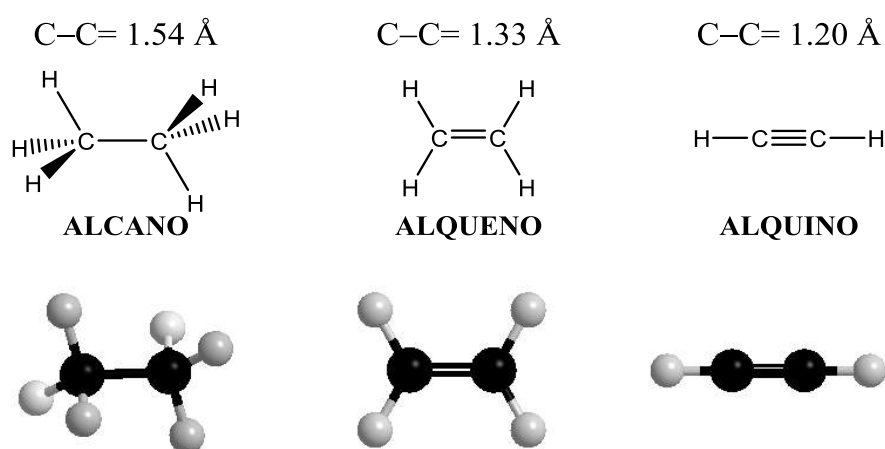


Figura 1

Como consecuencia de estas características estructurales y electrónicas particulares del grupo alquino, la reactividad de los grupos funcionales unidos a un radical alquinilo pueden verse afectados considerablemente, como se mostrará a lo largo de la presente memoria. En otras palabras, la extensión a un sistema alquinilo de metodologías bien establecidas para los correspondientes alquenilo o alquilo no siempre es trivial, lo cual justifica la conveniencia de un estudio específico de los sistemas alquino.

Otra razón que explica el interés en los compuestos alquinílicos es que dada la variedad de transformación que ofrece este grupo funcional (Figura 2), las moléculas portadoras de triples enlaces carbono-carbono han hallado aplicaciones importantes en síntesis orgánica, más concretamente en áreas como la química médica y la ciencia de materiales.²

¹ Patai, S. *Triple Bonded Functional Groups*, Ed. John Wiley & Song, England, **1994**.

² a) Stang, P. J.; Diederich, F. D. *Modern Acetylene Chemistry*, Ed. VCH: Weinheim, Alemania, **1995**. b) Patai, S. *The chemistry of triple-bonded functional groups*, Ed. John Wiley & Song, New York, **1996**. c) Diederich, F.; Tykwinski, R. R.; Stang, P. J. *Acetylene Chemistry*, Ed. Wiley-VCH, Weinteim, **2005**. d) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1783–1826.

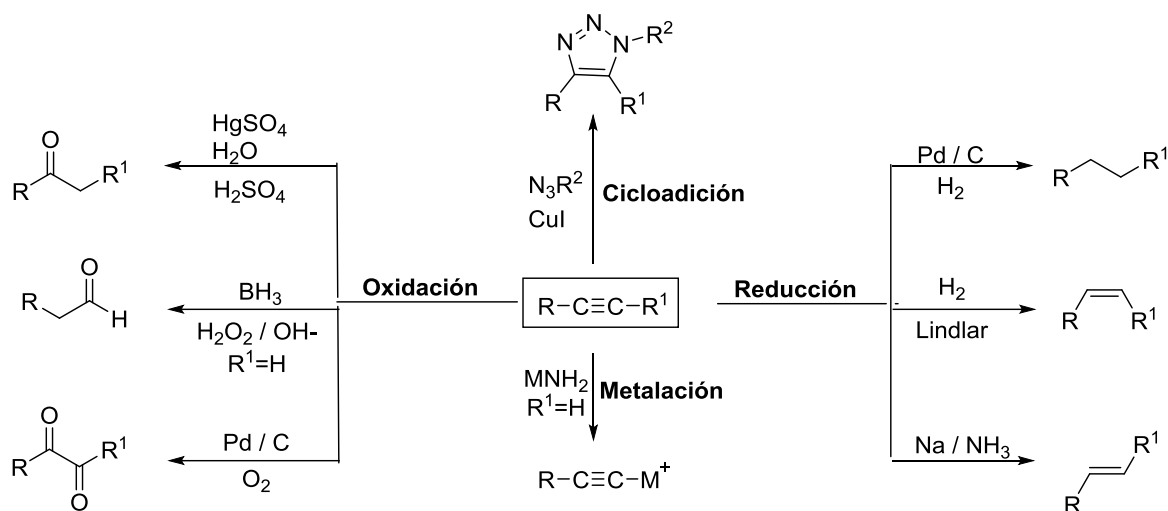
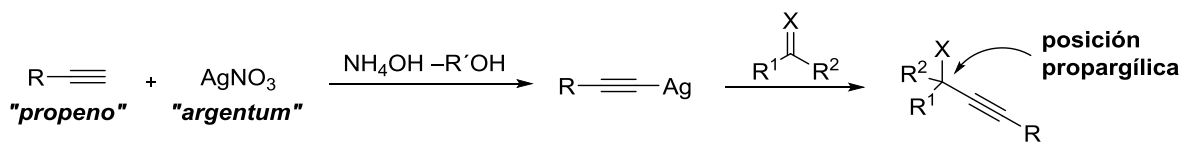


Figura 2 Algunas transformaciones típicas del grupo alquino.

La posición adyacente a un grupo alquino se denomina propargílica, término que históricamente proviene de la unión de *propeno* y *argentum*, en relación a la reacción que experimentan los alquinos terminales al ser expuestos a ciertas sales de plata (Esquema 1).



Esquema 1

Dentro de la amplia gama de compuestos propargílicos destacan las aminas y los alcoholes propargílicos, cuya síntesis asimétrica mediante métodos catalíticos es uno de los objetivos centrales de la presente tesis doctoral. Además, ambos motivos estructurales se hallan con relativa frecuencia en moléculas de interés. En particular, las unidades de propargilamina se hallan presentes en numerosos productos naturales,³ fármacos⁴ y pesticidas,⁵ algunos de los cuales se han representado en la Figura 3 a título ilustrativo.

³ Ejemplos seleccionados: a) Yoon, T.; Shair, M. D.; Danishefsky, S. J.; Shute, G. K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3752–3754. b) Jiang, B.; Xu, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2543–2546. c) Fleming, J.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3926–3927.

⁴ Ejemplos seleccionados: a) Miyachi, N.; Kanda, F.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3511–3513. b) Hoeping, A.; Johnson George, K. M.; Plippen-Anderson, J.; Kozikowski, A. P. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2064–2071. c) Linzasoro, G. *Neurologia* **2008**, *23*, 238–245.

⁵ Ejemplo representativo: Swithenbank, C.; McNulty, P. J. Vieste, K. L. *J. Agric. Food. Chem.* **1971**, *19*, 417–423.

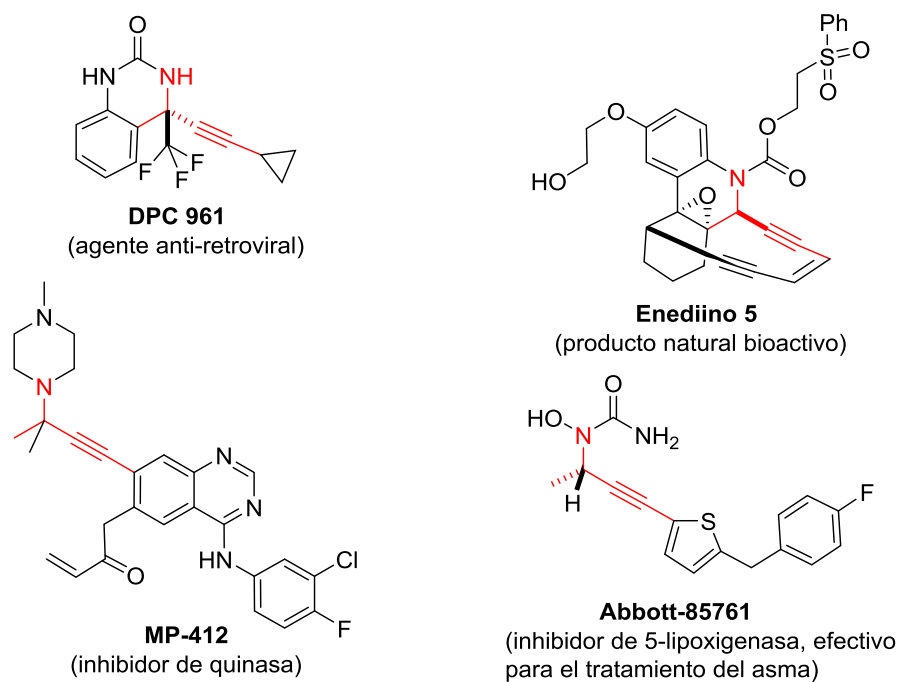


Figura 3

En lo que se refiere a las posibilidades de elaboración química de la unidad propargilamina, ésta puede transformarse en otros motivos estructurales a través de procesos ya establecidos, algunos de los cuales se representan en la Figura 4.

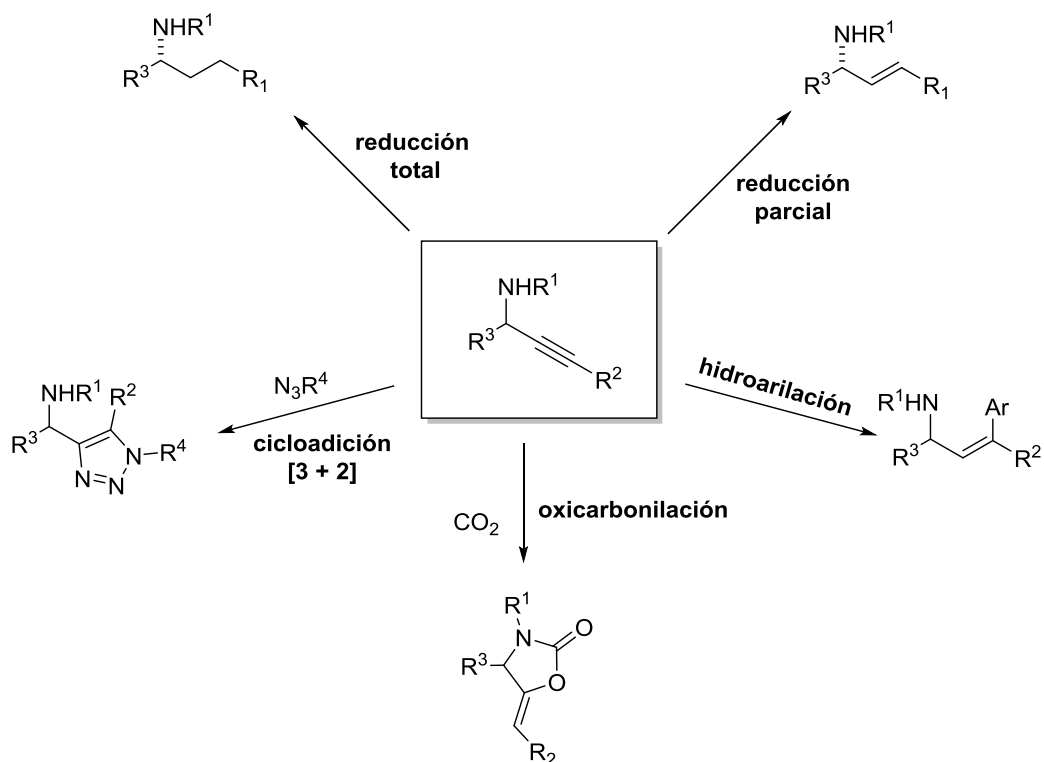
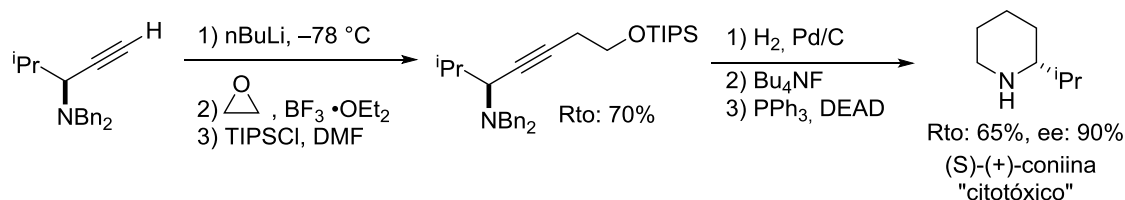


Figura 4

Esta versatilidad química ha hecho que las propargilaminas hayan sido utilizadas como intermediarios en la síntesis de diversos compuestos de interés biológico. A modo de ejemplo, en el Esquema 2 se muestra la síntesis de la (S)-(+)-coniina a partir de una propargilamina.⁶



Esquema 2

Por su parte, los alcoholes propargílicos constituyen un motivo estructural presente en numerosos productos naturales y farmacéuticos,⁷ de los que algunos ejemplos se muestran en la Figura 5.

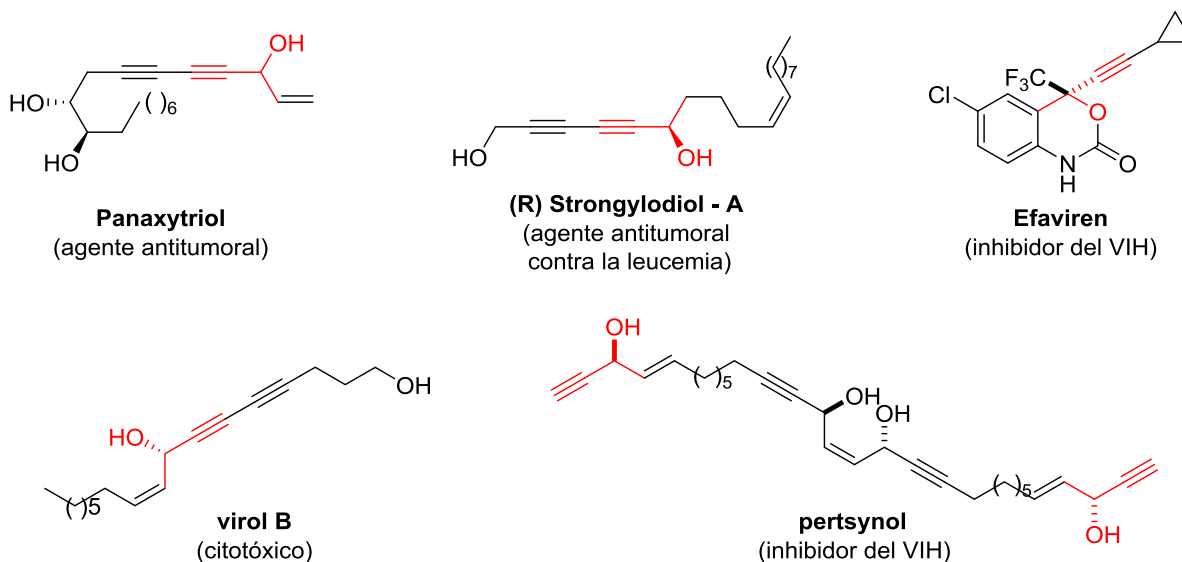


Figura 5

Además, tal y como ocurre con las propargilaminas, los alcoholes propargílicos pueden ser fácilmente transformados en otras estructuras relacionadas, como las representadas en la Figura 6.

⁶ Gommermann, N.; Knochel, P. *Chem. Commun.* **2004**, 2324–2325.

⁷ Yadav, J. S.; Chandrasekhar, S. *Drug Discovery and Development*, Ed. John Wiley & Sons, **2007**, Vol. 2, pp 141–160.

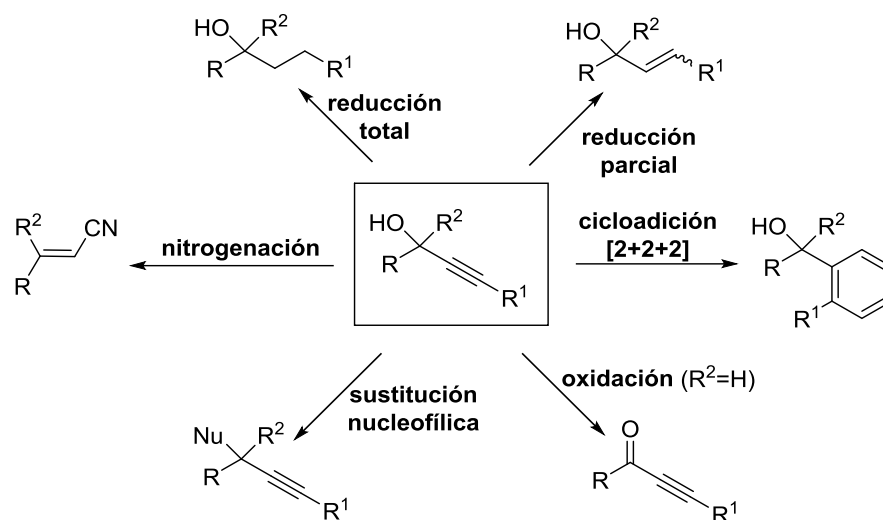
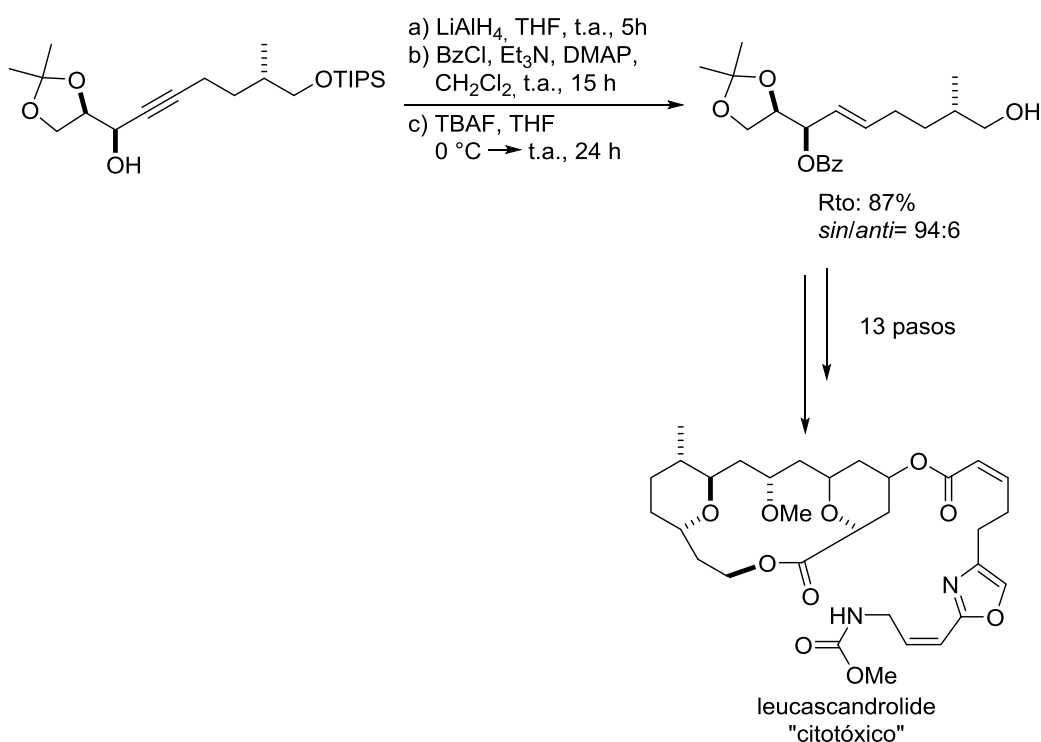


Figura 6

Gracias a su versatilidad química, los alcoholes propargílicos también se utilizan como intermedios en la síntesis de diversos compuestos de interés biológico como en el ejemplo representado en el Esquema 3.⁸



Esquema 3

En muchos de los casos mencionados, las unidades propargílicas son quirales, por lo que su síntesis en forma estereocontrolada cobra gran relevancia. A continuación se

⁸ Fettes, A.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4098–4101.

exponen los principales métodos de síntesis asimétrica de aminas y alcoholes propargílicos, haciendo especial hincapié en los procedimientos catalíticos. Con el compendio que sigue se pretende mostrar el estado del arte en el área así como algunas de las principales limitaciones de los métodos disponibles en el momento de iniciar la presente tesis doctoral.

1.2 Síntesis asimétrica de propargilaminas

Las principales aproximaciones a la síntesis de propargilaminas ópticamente activas siguen las tres desconexiones posibles representadas en la Figura 7:⁹ reacciones de sustitución de un grupo saliente X en posición propargílica (ruta a), la adición de alquinos terminales a iminas (ruta b) y las reacciones de adición 1,2 de reactivos organometálicos a iminas propargílicas (ruta c).

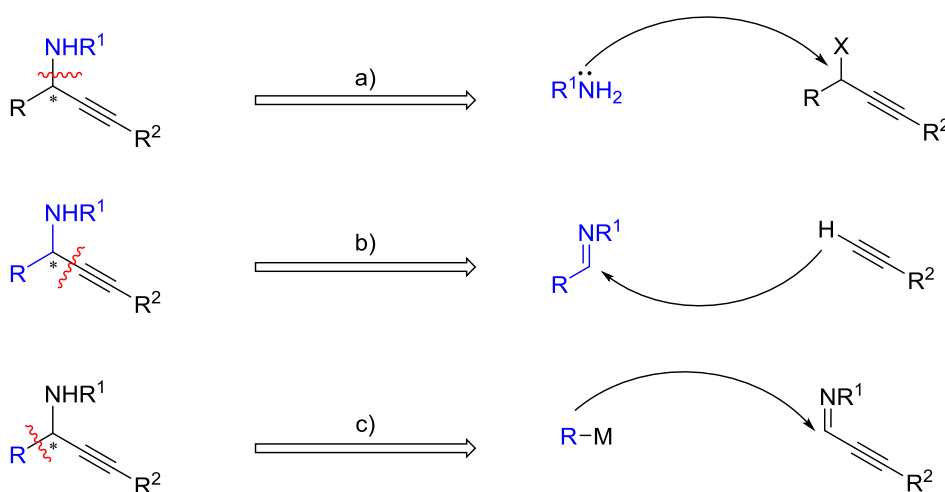


Figura 7

1.2.1 Sustitución propargílica por aminas (ruta a)

Las aminas primarias y secundarias pueden desplazar, por ataque nucleofílico, a grupos nucleófilos sobre carbonos propargílicos, proceso que puede ser catalizado por determinados metales de transición. Debido a los problemas de regioselectividad que presenta este proceso (posible formación del alquino como del aleno, Figura 8), las reacciones de sustitución propargílicas catalizadas por metales de transición están menos desarrolladas comparando con las reacciones de sustitución alílica.¹⁰

⁹ Revisiones: a) Coozzi, P. G.; Hilgraf, R.; Zimmermann, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4095–4105. b) Zani, L.; Bolm, C. *Chem. Commun.* **2006**, 4263–4275. c) Blay, G.; Monleón, A.; Pedro, J. R. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 1498–1539. d) Trost, B. M.; Weiss, A. H. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 963–983. e) Li, C-J. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 581–590. f) De Armas, P.; Tejedor, D.; García-Tellado, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *47*, 1013–1016. g) Yoo, W. J.; Zhao, L.; Li C-J. *Aldrichimica Acta* **2011**, *44*, 43–51.

¹⁰ Revisiones sobre reacciones de sustitución alílica: a) Trost, B. M.; Van Vrancken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395–422. b) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921–2943. c) Weaver, J. D.; Recio, A., III;

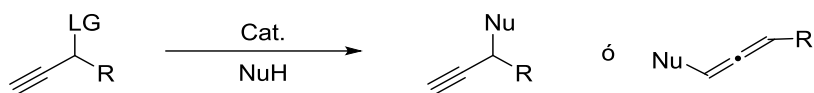
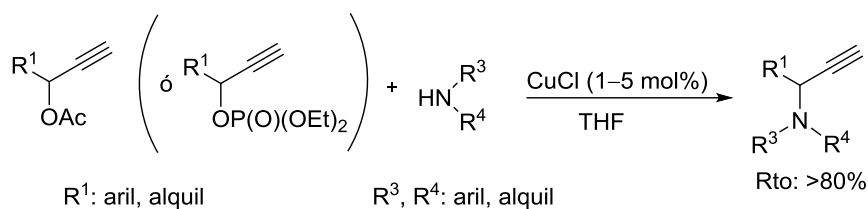


Figura 8

En 1960 Hennion y Hanzel¹¹ describieron una ruta racémica para la aminación propargílica de cloruros propargílicos terciarios con diversas aminas catalizada por CuCl. Posteriormente, Brinkmeyer y Macdonald describieron el uso de acetatos propargílicos junto con organocupratos aquirales, que al bloquear la posición terminal del acetileno con un grupo voluminoso proporcionan los aductos deseados con buen rendimiento, evitando así la formación del aleno correspondiente.¹² Basándose en estos estudios, en 1994 Murahashi y colaboradores¹³ desarrollaron un método eficaz de propargilación de aminas, consistente en la reacción entre aminas secundarias con fosfonatos y acetatos propargílicos catalizada por Cu(I) (Esquema 4), si bien se trata de un método no asimétrico.



Esquema 4

No fue hasta 14 años más tarde cuando Maarseveen¹⁴ y Nishibayashi,¹⁵ independientemente, desarrollaron los primeros ejemplos de aminaciones propargílicas enantioselectivas, en los que la reacción es controlada por catalizadores quirales (Esquema 5). La principal diferencia entre los dos métodos radica en la estructura del ligando quiral utilizado. Maarseveen empleó un ligando quiral de simetría C_2 tipo Pybox en combinación con CuI, obteniendo mejores resultados con aminas primarias. En contrapartida, Nishibayashi empleó un complejo de CuOTf con un ligando de simetría C_2 de tipo difosfina que resulta más adecuado para la adición de aminas secundarias. Más adelante, Maarseveen y colaboradores extendieron el método al uso de acetatos propargílicos no

Grenning, A. J.; Tunge, J. A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1846–1913. d) Oliver, S.; Evans, P. A. *Synthesis* **2013**, *45*, 3179–3190.

¹¹ Hennion, G. F.; Hanzel, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *85*, 4908–4912.

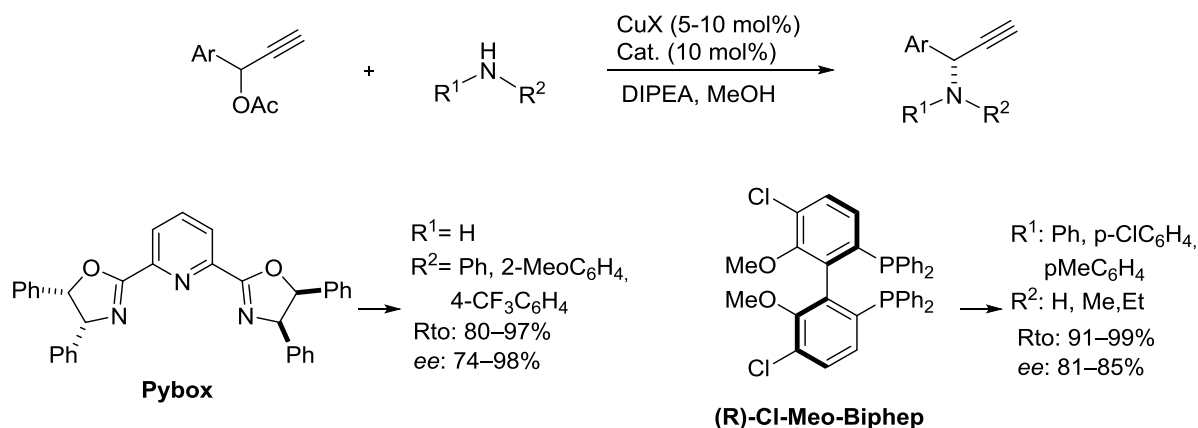
¹² a) Brinkmeyer, R. S.; Macdonald, T. L. *J. Chem. Soc.* **1978**, 876–877. b) Macdonald, T. L. Reagan, D. R.; Brinkmeyer, R. S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4740–4747.

¹³ Imada, Y.; Yuasa, M.; Nakamura, I.; Murahashi, S.-I. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2282–2284.

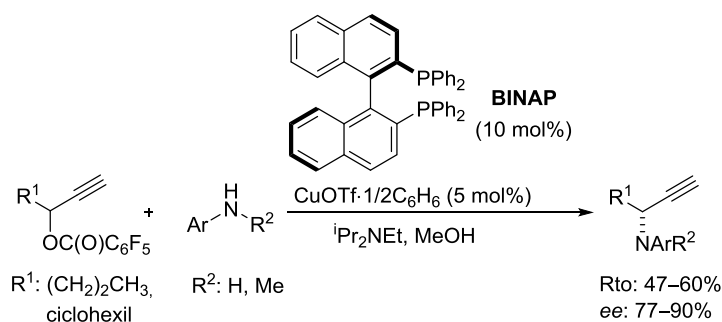
¹⁴ Detz, R. J.; Delville, M. M. E.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3777–3780.

¹⁵ Hattori, G.; Matsuzawa, H.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3781–3783.

aromáticos, si bien el uso de aminas secundarias proporciona los aductos correspondientes con moderadas enantioselectividades.¹⁶



El mismo grupo también ha descrito la aminación de pentafluorobenzoatos propargílicos alifáticos con aminas en presencia de cantidades catalíticas de un complejo quiral formado por cobre y BINAP (Esquema 6).¹⁷ Sin embargo, el alcance de la reacción se ve limitado, ya que el uso de aminas primarias proporciona rendimientos y enantioselectividades menores.

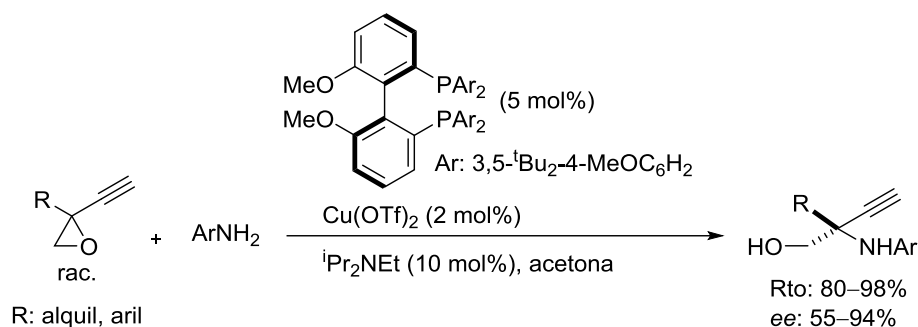


Por otro lado, la reacción entre acetinil epóxidos y aminas aromáticas promovida por complejos Cu(II)-bis(fosfina), da acceso a los correspondientes β-amino alcoholes propargílicos con enantioselectividades entre moderadas y buenas (Esquema 7).¹⁸

¹⁶ Detz, R. J.; Abiri, Z.; le Griel, R.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5921–5930.

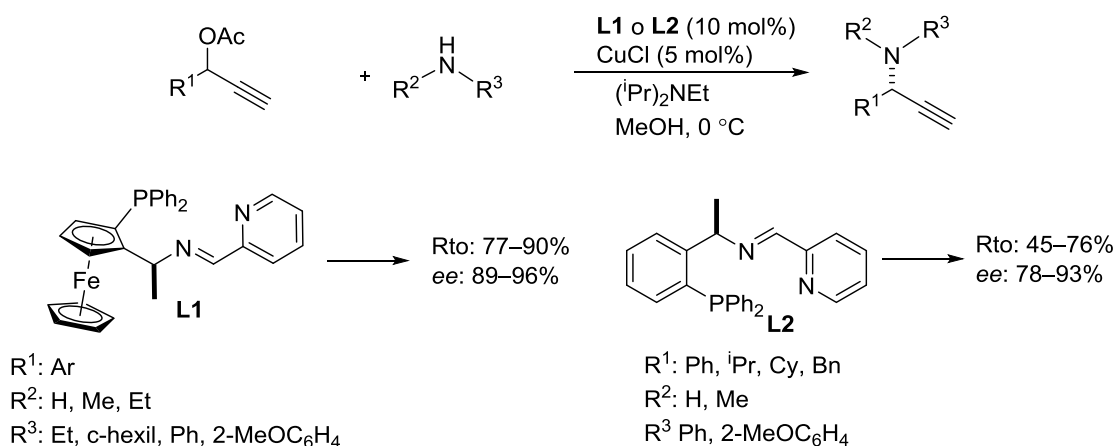
¹⁷ Yoshida, A.; Hattori, G.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2460–2463.

¹⁸ Hattori, G.; Yoshida, A.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7603–7607.



Esquema 7

En 2012, Hu y colaboradores describieron la aminación propargílica de acetatos propargílicos catalizada por complejos de cobre con ligandos quirales P,N,N-tridentados (Esquema 8).¹⁹ La metodología es aplicable tanto a aminas primarias como a secundarias obteniendo las propargilaminas correspondientes con excelentes rendimientos y enantioselectividades. Además, la catálisis promovida por el complejo formado por el ligando **L2** también es eficaz para acetatos propargílicos alifáticos. Cabe señalar que este sistema catalítico representa la primera metodología eficaz tanto para aminas primarias como secundarias así como para acetatos propargílicos aromáticos como alifáticos.

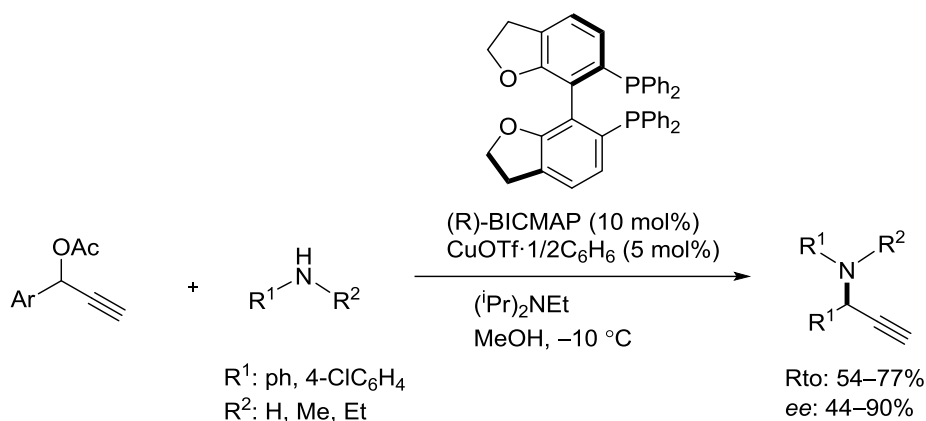


Esquema 8

Un año más tarde, Mino y colaboradores²⁰ describieron la aminación de ésteres propargílicos aromáticos catalizada por un complejo de cobre-BICMAP, dando acceso a las correspondientes propargilaminas con buenos rendimientos y enantioselectividades variables (ee: 44–90%) (Esquema 9).

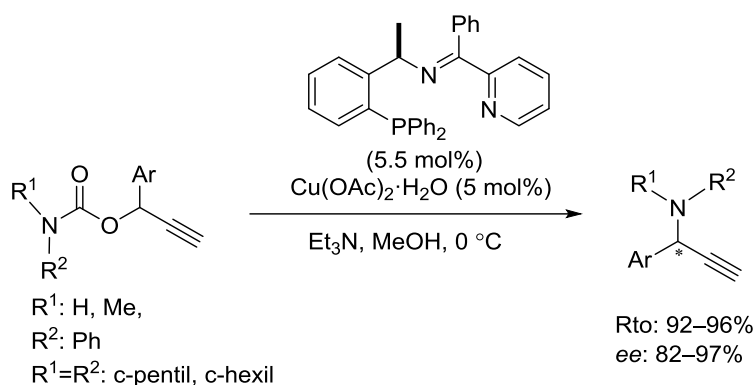
¹⁹ Zhang, C.; Wang, Y.-H.; Hu, X.-H.; Zheng, Z.; Xu, J.; Hu, X.-P. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2854–2858.

²⁰ Mino, T.; Taguchi, H.; Hashimoto, M.; Sakamoto, M. *Tetrahedron Asym.* **2013**, *24*, 1520–1523.



Esquema 9

Recientemente, Hu y colaboradores han descrito la aminación propargílica descarboxilativa de carbamatos propargílicos catalizada por una cetimina tridentada P,N,N (Esquema 10).²¹ La reacción se puede realizar bajo condiciones muy suaves con una amplia gama de sustratos, proporcionando las propargilaminas correspondientes con buenos rendimientos y altas enantioselectividades (hasta 97 % ee). En este método, tanto el nucleófilo como el electrófilo se forman *in situ* por la pérdida de CO₂. Esta reacción representa una nueva y complementaria estrategia para acceder a propargilaminas ópticamente activas.



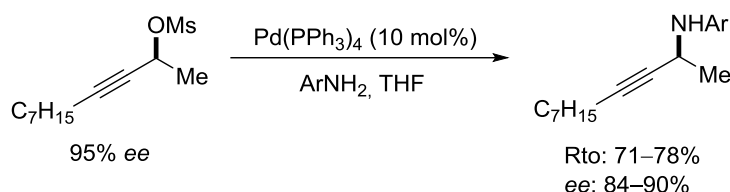
Esquema 10

Por otro lado, también se conocen reacciones de propargilación de iminas catalizadas por paladio, pero éstas generalmente suelen dar el correspondiente sistema alénico.²² El único ejemplo de aminación propargílica catalítica y asimétrica catalizada por paladio en el que se obtiene el aducto propargílico correspondiente lo describieron Marshall

²¹ Zou, Y.; Zhu, F.-L.; Duan, Z.-C.; Wang, Y.-H.; Zhang, D.-Y.; Cao, Z.; Zheng, Z.; Hu, X.-P. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2033–2036.

²² a) Keinan, E.; Bosch, E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4006–4016. b) Tsuji, J.; Mandai, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2589–2612.

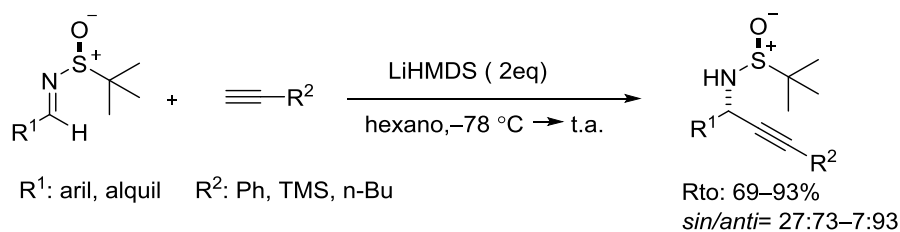
y Wof.²³ La reacción entre mesilatos propargílicos homoquirales y arilaminas primarias catalizada por Pd(PPh₃)₄ tiene lugar con retención de la configuración (Esquema 11). Aunque el método permite la obtención de N-arilaminas propargílicas con buenos rendimientos y enantioselectividades, requiere de mesilatos propargílicos ópticamente activos y por lo tanto no puede considerarse como un método genuinamente asimétrico.



Esquema 11

1.2.2 Adición de alquinos terminales a iminas (ruta b)

La aproximación quizá más extendida para la síntesis asimétrica de propargilaminas se basa en la adición de alquinos metalados a sistemas C=N. Generalmente, el alquilmetal se genera por tratamiento del correspondiente alquino terminal con una base fuerte, mostrándose en el Esquema 12 un ejemplo basado en el empleo de N-sulfinil iminas quirales como auxiliar quiral.²⁴ Como puede verse en este ejemplo, además de que es necesario el empleo de un equivalente de una base fuerte, el control de la diastereoselectividad es problemático, situación que es bastante común en métodos análogos.²⁵



Esquema 12

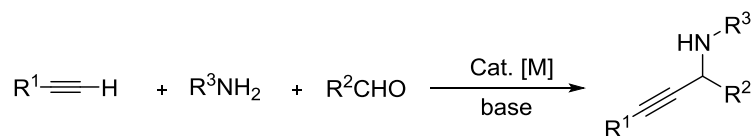
Se han desarrollado diversas versiones catalíticas de la alquiniación de iminas. La mayoría de estos métodos consisten en reacciones de tres componentes (*A*³ coupling) en los que la imina es generada *in situ* por reacción del correspondiente aldehído y amina. Un aspecto clave de estos procesos es que al obtener como producto un amiduro metálico, éste

²³ Marshall, J. A.; Wolf, M. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3238–3239.

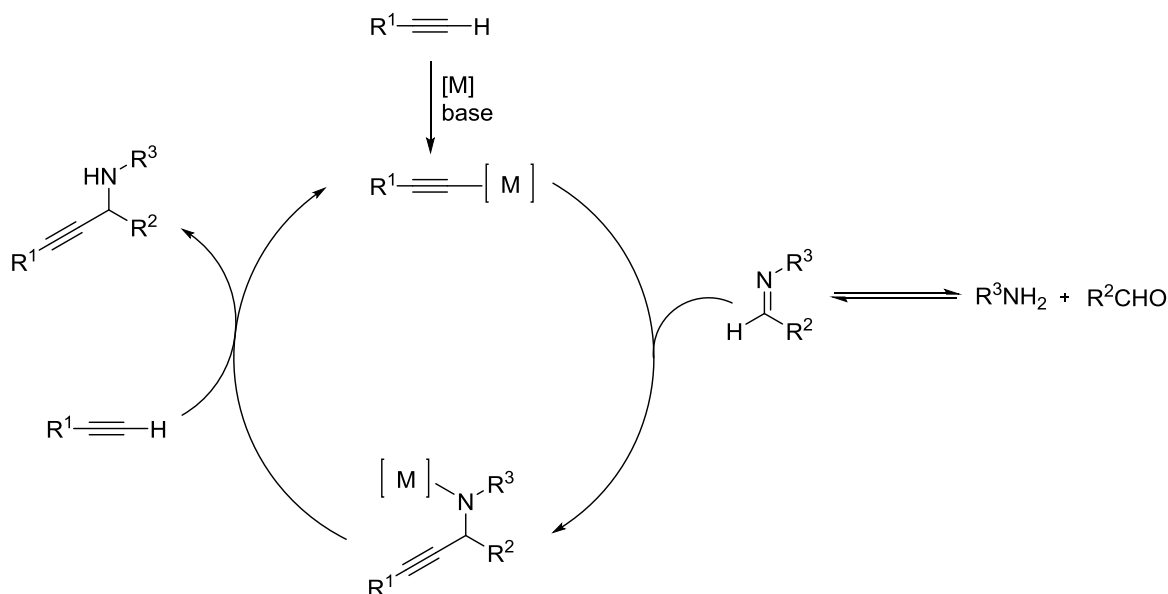
²⁴ Ding, C.-H.; Chen, D.-D.; Luo, Z.-B.; Dai, L.-X.; Hou, X.-L. *Synlett*, **2006**, 1272–1274.

²⁵ Ejemplos seleccionados: a) Patterson, A. W.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7110–7112. b) Turcaud, S.; Berhal, F.; Royer, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7893–7897.

es capaz de volver a metalar el alquino de partida, permitiendo así que la reacción sea catalítica en metal (Esquema 13).²⁶



Esquema simplificado del ciclo catalítico:



Esquema 13

Diversos metales, especialmente Cu,²⁷ Zn,²⁸ Ag²⁹ y Au,³⁰ han demostrado ser capaces de catalizar este proceso de *A³ coupling* en forma racémica, sin embargo son

²⁶ Revisiones: a) Zani, L.; Bolm, C. *Chem. Commun.* **2006**, 4263–4275. b) Yoo, W.; Zhao, L.; Li, C. *Aldrichimica Acta* **2011**, *44*, 43–51. c) Peshkov, V. A.; Pereshivko, O. P.; Van der Eycken, E. V. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3790–3807. d) Abbiati, G.; Rossi, E. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 481–513.

²⁷ Ejemplos seleccionados: a) Park, S. B.; Alper, H. *Chem. Commun.* **2005**, 1315–1317. b) Black, D. A.; Arndtsen, B. A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11317–11321. c) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Scrinivas, M.; Sathaiyah, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8905–8908. d) Li, P.; Wang, L. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5455–5459. e) Wang, M.; Li, P.; Wang, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2255–2261. f) Pereshivko, O. P.; Peshkov, V. A.; Van der Eycken, E. V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2638–2641.

²⁸ Ejemplos seleccionados: a) Jiang, B.; Si, Y-G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6767–6768. b) Fischer C.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1497–1499. c) Lee, K. Y.; Lee, C. G.; Na, J. E.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 69–74. d) Zani, L.; Alesi, S.; Cozzi, P. G.; Bolm, C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1558–1562.

²⁹ Ejemplos seleccionados: a) Li, P.; Wang, L.; Zhang, Y.; Wang, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6650–6654. b) Li, Y.; Chen, X.; Song, Y.; Fang, L.; Zou, G. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 2046–2052. c) Zhao, Y.; Zhou, X.; Okamura, T.; Chen, M.; Lu, Y.; Sun, W.; Yu, J. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 5889–5896. d) Chen, M.; Landers, B.; Navarro, O. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2206–2208. e) Cheng, C.; Chen, D.; Song, H.; Tang, L. *J. Organometallic Chem.* **2013**, *726*, 1–8.

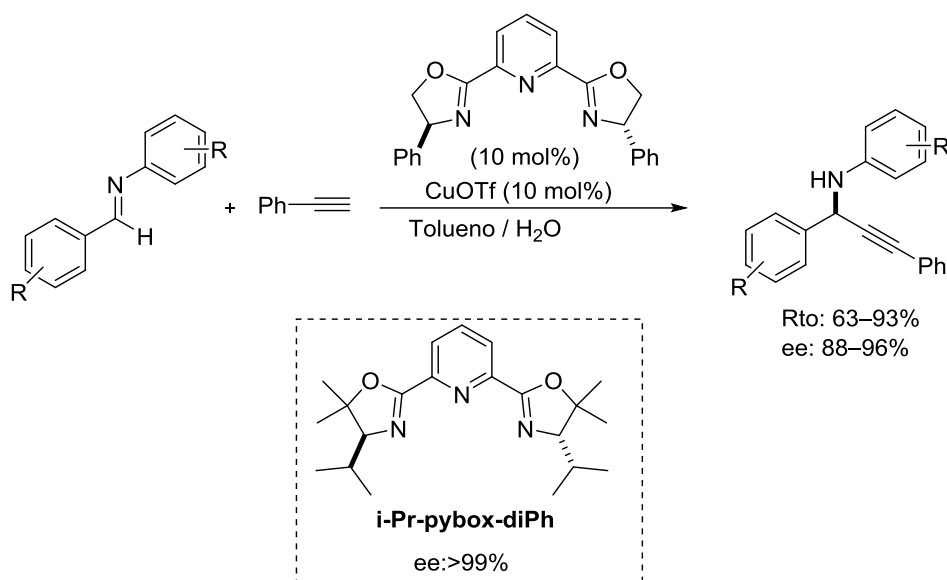
³⁰ Ejemplos seleccionados: a) Chang, L.; Yang, J.; Wei, Y.; Ying, J. Y. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2887–2896. b) Zhu, F.; Wang, W.; Li, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11632–11640. c) Karimi, B.; Gholinejad, M.;

pocos los ejemplos asimétricos descritos que conduzcan a enantioselectividades elevadas y sean generales. Los principales se enumeran a continuación.

1.2.2.1 Síntesis enantioselectiva de propargilaminas secundarias

La síntesis enantioselectiva de propargilaminas secundarias, por alquilación de iminas derivadas de aminas primarias, es un proceso bien desarrollado en el que la catálisis más utilizada ha sido el sistema formado por cobre y ligandos tipo Pybox.

La primera alquilación enantioselectiva de aminas fue descrita en 2002 por Wei y Li,³¹ y se basa en el empleo de complejos de cobre(I)-Pybox como catalizador. Mientras que el alcance de la reacción está limitado al uso de arilaminas, las propargilaminas resultantes son aisladas con buenos rendimientos y enantioselectividades excelentes en muchos de los casos (Esquema 14). Más recientemente, Bisai y Singh³² han mejorado los resultados de Li y colaboradores en términos de enantioselectividad utilizando un ligando de tipo pybox algo más sofisticado (iPr-pybox-diPh).



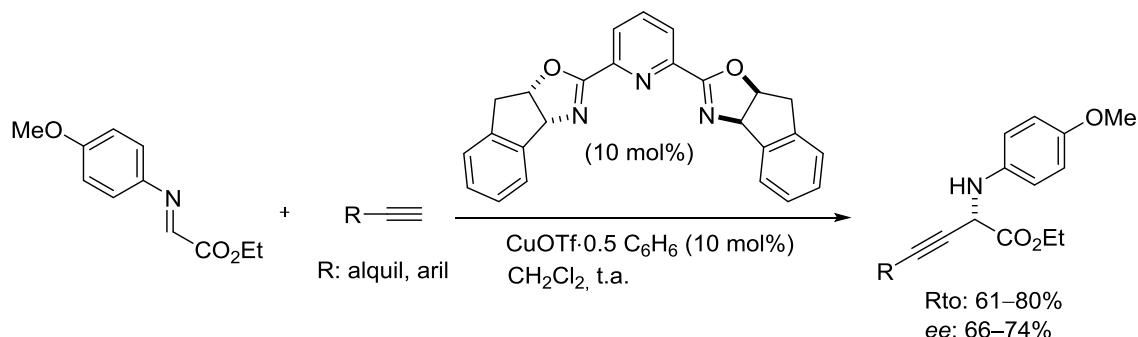
Esquema 14

Khorasani, M. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 8961–8963. d) González-Béjar, M.; Peters, K.; Hallett-Tapley, G. L.; Grenierb, M.; Scaiano, J. C. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 1732–1734. e) Wei, C.; Li, Z., Li, C. *Org. Lett.* **2013**, 5, 9584–9585.

³¹ a) Wei, C.; Li, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5638–5639. b) Wei, C.; Mague, J. T.; Li, C.-J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5749–5754.

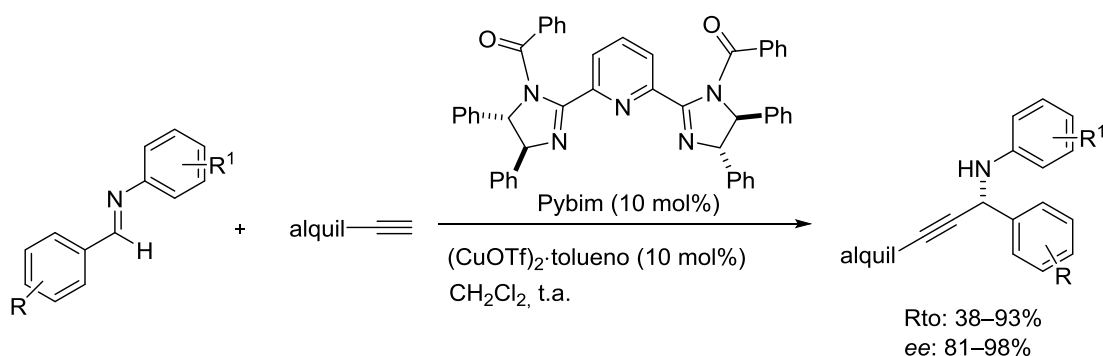
³² a) Bisai, A.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2405–2408. b) Bisai, A.; Singh, V. K. *Tetrahedron* **2012**, 68, 3480–3486.

Por otro lado, el grupo de Chan³³ ha descrito la adición de alquinos terminales a iminas derivadas del glicolato de etilo promovida por complejos de cobre con ligandos Pybox derivados del indanol, obteniendo los α -iminoesteres propargílicos correspondientes con una efectividad variable (Esquema 15).



Esquema 15

En este contexto, se han implementado procedimientos catalíticos que utilizan catalizadores análogos a los anteriores pero soportados en resinas de poliestireno³⁴ y en nanopartículas,³⁵ permitiendo la reciclabilidad de los catalizadores. Sin embargo, los excesos enantioméricos observados son generalmente peores que los obtenidos con catalizadores no soportados.



Esquema 16

Recientemente, el grupo de Nakamura³⁶ ha descrito un nuevo ligando (bis(imidazolin)piridinas (pybim)) y su empleo en la adición de alquinos alifáticos a iminas aromáticas (Esquema 16), lo que en algunos casos ha conducido a mejoras en la enantioselectividad en relación a los ligandos Pybox clásicos. Otros ejemplos de

³³ a) Ji, J.; Wu, J.; Chan, A. S. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 11196–11200. b) Shao, Z.; Wang, J.; Ding, K.; Chan, A. S. C. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2375–2379. c) Shao, Z.; Pu, X.; Li, X.; Fan, B.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, *20*, 225–229.

³⁴ Weissberg, A.; Halak, B.; Portnoy, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4556–4559.

³⁵ Zeng, T.; Yang, L.; Hudson, R.; Song, G.; Moores, A. R.; Li, C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 442–445.

³⁶ a) Nakamura, S.; Ohara, M.; Nakamura, Y.; Shibata, N.; Toru, T. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2360–2362. b) Ohara, M.; Hara, Y.; Ohnuki, T.; Nakamura, S. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8848–8851.

alquilaciones de iminas aromáticas por reacción de tres componentes catalizada por cobre o plata igualmente eficientes implican el uso de los ligandos quirales mostrados en la Figura 9.³⁷

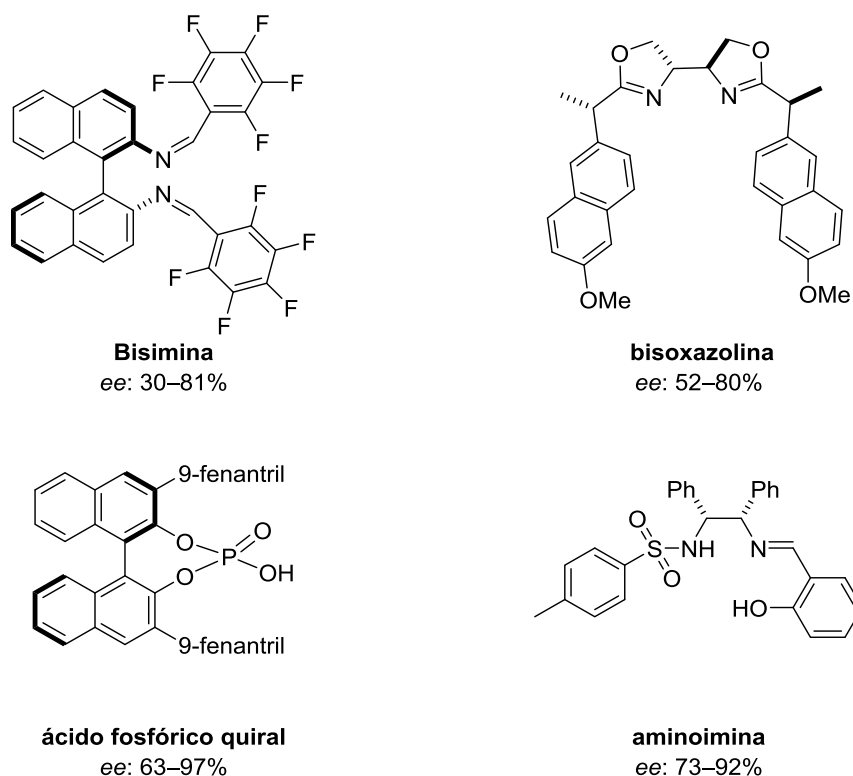
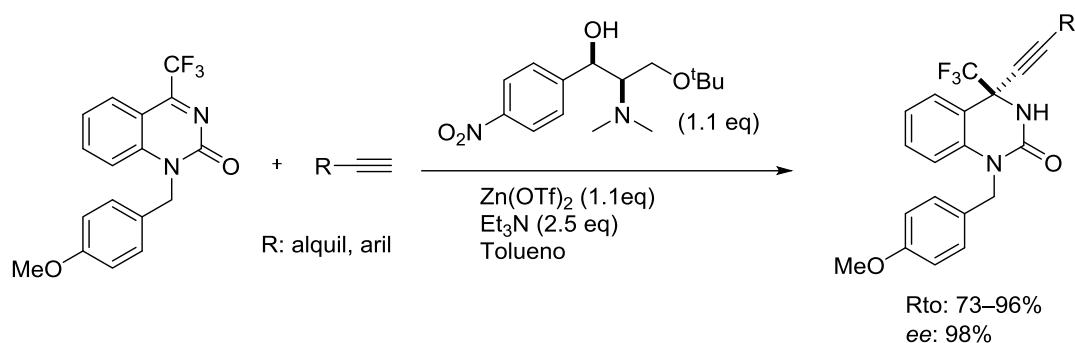


Figura 9

En 2004 Knochel y colaboradores³⁸ describieron la primera reacción de alquilación asimétrica de cetiminas dando lugar a la formación de carbonos tetrasustituídos. El método emplea un tipo de cetimina cíclica activada muy específico y usa un complejo de Zn en cantidad estequiométrica (Esquema 17).

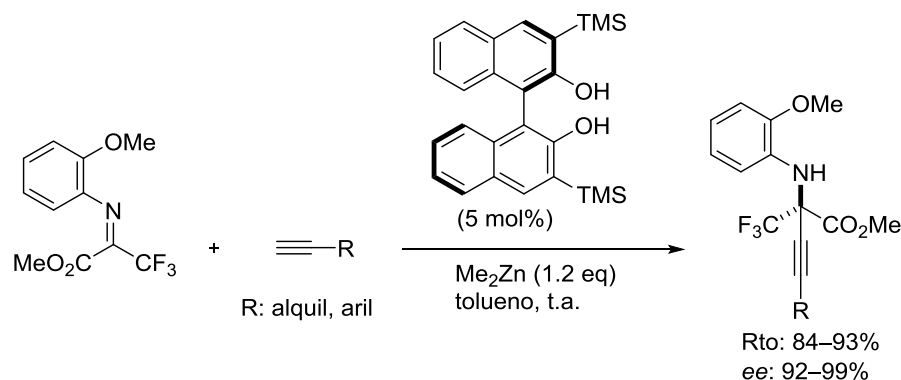
³⁷ Ejemplo con bisimina: Colombo, F.; Benaglia, M.; Orlandi, S.; Usuelli, F.; Celentano, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2064–2070. Ejemplos con bisoxazolina: a) Tilliet, M.; Lundgren, S.; Moberg, C.; Levacher, V. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2079–2084. b) Balaraman, K.; Vasanthan, R.; Kesavan, V. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3613–3616. Ejemplos con ácido fosfórico: a) Rueping, M.; Antonchick, A. P.; Brinkmann, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6903–6906. b) Ren, Y.-Y.; Wang, Y.-Q.; Liu, S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11759–11767. Ejemplos con aminoimina: Liu, B.; Huang, L.; Liu, J.; Zhong, Y.; Li, X.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, *18*, 2901–2904.

³⁸ Jiang, B.; Si, Y.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 216–218.



Esquema 17

La versión catalítica de la misma no se desarrolló hasta el 2011 cuando Zhang³⁹ describió la adición asimétrica de alquinos terminales a α -trifluorometil cetiminas catalizada por un complejo de Binol dando lugar a las correspondientes α -trifluorometil propargilcetoaminas con excelentes enantioselectividades (Esquema 18).



Esquema 18

Por otro lado, la alquilación asimétrica catalizada por zinc de iminas como las representadas en la Figura 10,⁴⁰ da lugar a las correspondientes propargilaminas con rendimientos y enantioselectividades variables.

³⁹ a) Huang, G.; Yang, J.; Zhang, X. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5587–5589. b) Huang, G.; Yang, J.; Zhang, X. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 11992–11998.

⁴⁰ Ejemplo con α -amidossulfonas: Blay, G.; Brines, A.; Monleón, A.; Pedro, J. R. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 2440–2444.

Ejemplo con N-sulfonil iminas: Blay, G.; Cardona, L.; Climent, E.; Pedro, J. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5593–5596.

Ejemplos con N-fosfonoiliminas: a) Zhu, S.; Yan, W.; Mao, B.; Jiang, X.; Wang, R. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6980–6985. b) Yan, W.; Lia, P.; Fenga, J.; Wang, D.; Zhua, S.; Jianga, X.; Wang, R. *Tetrahedron Asymmetry*, **2010**, 21, 2037–2042.

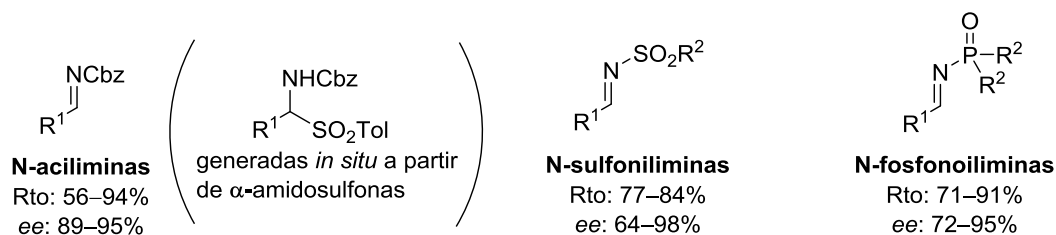
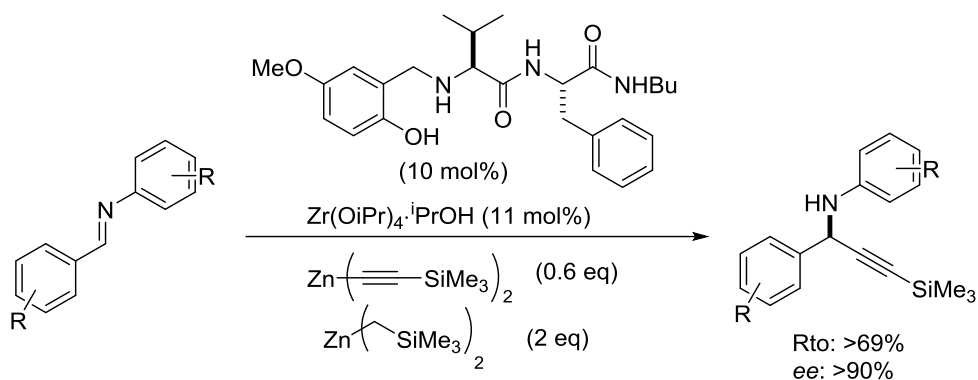


Figura 10

Aunque los metales más utilizados en la adición de alquinos terminales a iminas hayan sido el cobre y el zinc, también existen procedimientos basados en otros metales como el zirconio (Esquema 19).⁴¹



Esquema 19

En general, los ejemplos descritos hasta la fecha sugieren que los ligandos quirales N-tridentados de tipo Pybox son la mejor opción para el desempeño de alquiniaciones enantioselectivas de iminas provenientes de aminas aromáticas primarias, permitiendo una alta inducción asimétrica en la síntesis de N-arilpropargilaminas secundarias. Sin embargo, la reacción de alquiniación de iminas provenientes de aldehídos alifáticos permanece sin resolver, probablemente debido a un efecto estérico insuficiente y también por problemas de oligomerización.

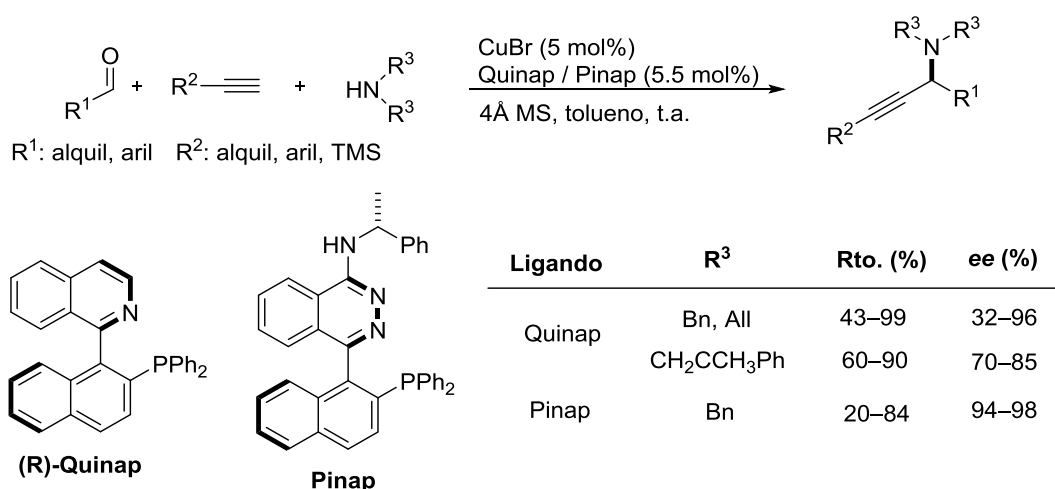
1.2.2.2 Síntesis enantioselectiva de propargilaminas terciarias

Cuando en el proceso *A³ coupling* interviene una amina secundaria, el producto resultante de la reacción es una amina propargílica terciaria. En este caso, la especie electrófila intermedia que se genera en el medio es un ion iminio y no una imina. Estas especies (ión iminio) carecen de un par de electrones no compartido disponible en el nitrógeno y por lo tanto no son fácilmente susceptibles a la activación y/o enantiocontrol a través de enlaces de hidrógeno, protonación o coordinación con metales. Es de suponer que

⁴¹ Traverse, J. F.; Hoveyda, A. H.; Snapper, M. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3273–3275.

debido a esta dificultad añadida, relativamente pocos estudios han abordado el reto de realizar reacciones A^3 *coupling* catalíticas y enantioselectivas con aminas secundarias.

En 2002 Knochel y colaboradores⁴² describieron un método para la síntesis enantioselectiva de propargilaminas terciarias catalizada por Cu, basado en el uso de ligandos bidentados del tipo Quinap que transcurre con rendimientos (43–99%) y enantioselectividades (32–96%) muy variables. Posteriormente, el mismo grupo, cambiando la naturaleza de la amina, consiguió mejorar los resultados estereoquímicos (Esquema 20), aunque la enantioselectividad del proceso con aldehídos aromáticos seguía siendo inferior ($ee \approx 70\%$).⁴³



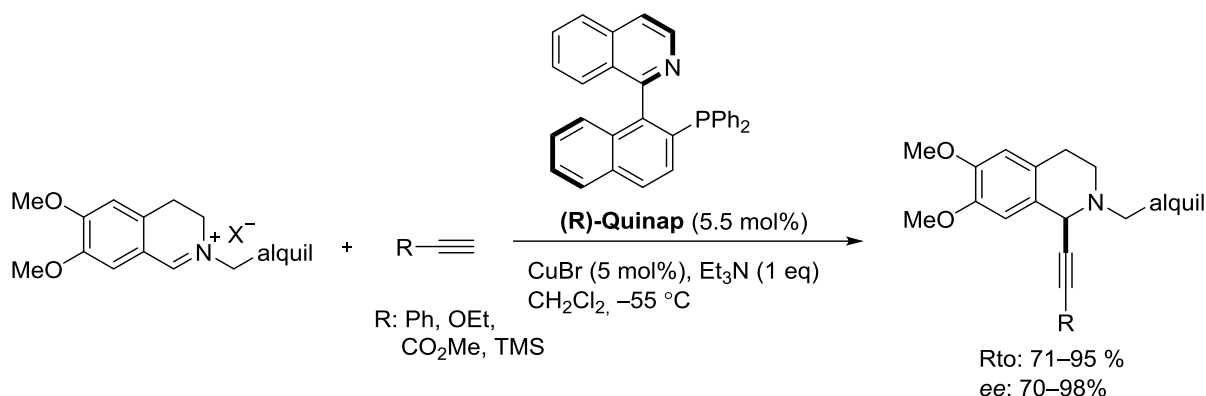
Esquema 20

Más adelante, Schreiber y Taylor⁴⁴ describieron la adición de alquinos terminales a sales de alquilisoquinolinas a través de la metodología descrita por Knochel obteniendo las propargilaminas correspondientes con buenos rendimientos y enantioselectividades entre buenas y excelentes (Esquema 21).

⁴² a) Koradin, C.; Polborn, K.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2535–2538. b) Gommermann, N.; Koradin, C.; Polborn, K.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5763–5766. c) Gommermann, N.; Knochel, P. *Chem. Commun.* **2004**, 2324–2325. d) Gommermann, N.; Knochel, P.; *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4380–4392.

⁴³ Gommermann, N.; Knochel, P. *Chem. Commun.* **2005**, 4175–4177.

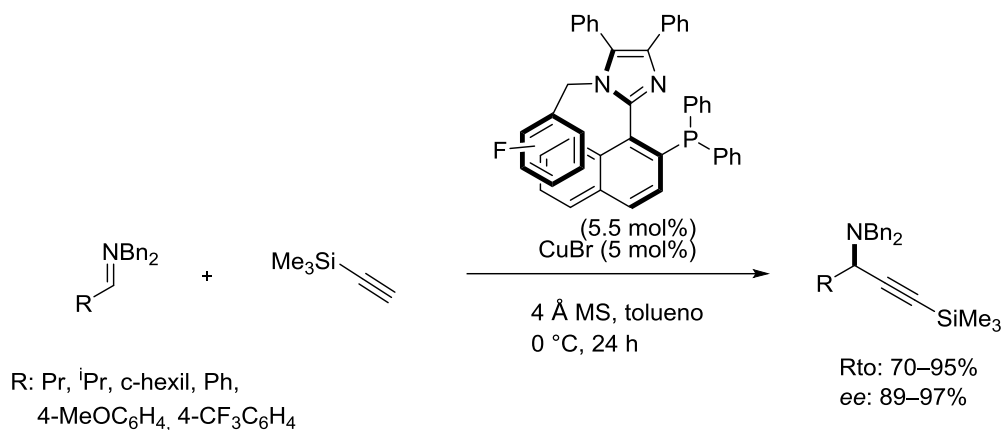
⁴⁴ Taylor, A. M.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 143–146.



Esquema 21

Un inconveniente del método de Knochel es el elevado coste del ligando, aspecto que fue resuelto en parte por Carreira,⁴⁵ quien presentó una nueva familia de ligandos P, N llamados Pinap como alternativa a los descritos hasta el momento logrando mejores excesos enantioméricos (Esquema 20). Sin embargo, el uso de aldehídos aromáticos como el benzaldehído conduce a rendimientos bajos (Rto≈ 20%).

Recientemente, el grupo de Aponick⁴⁶ ha desarrollado un nuevo ligando P,N basado en la estructura del imidazol para la síntesis enantioselectiva de propargilaminas terciarias (Esquema 22). La reacción resulta altamente enantioselectiva con diversos aldehídos tanto alifáticos como aromáticos.



Esquema 22

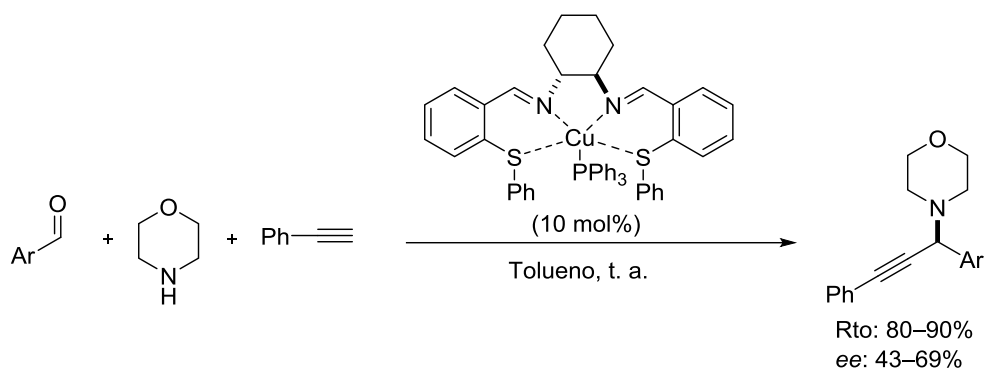
Además de su difícil acceso, un problema de estos ligandos N, P es la imposibilidad de ser reciclados, dada su inestabilidad química y fácil oxidación. Como alternativa, Naeimi⁴⁷

⁴⁵ a) Knöpfel, T. F.; Aschwanden, P.; Ichikawa, T.; Watanabe, T.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5971–5973. b) Aschwanden, P.; Stephenson, C. R. J.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2437–3440.

⁴⁶ Flavio, S. P.; Cardoso, K. A. A.; Aponick, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14548–14551.

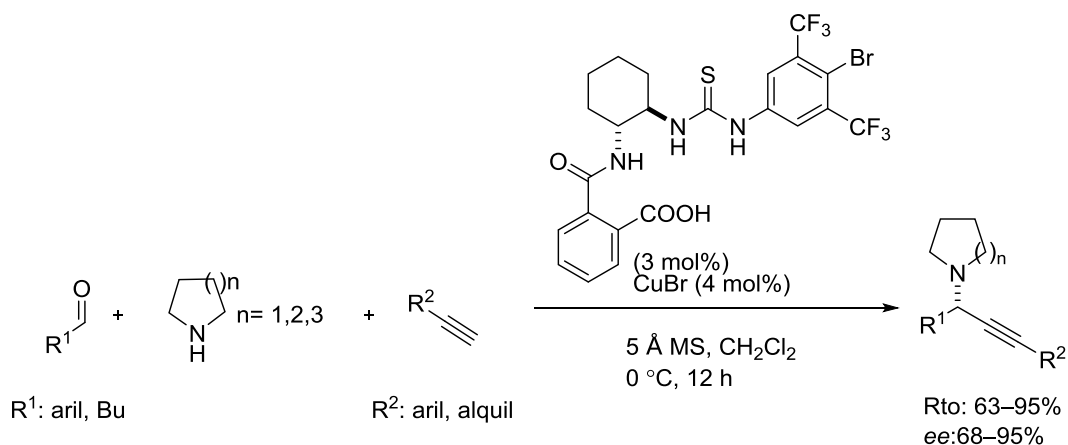
⁴⁷ Naeimi, H.; Moradian, M. *Tetrahedron Asym.* **2014**, *25*, 429–434.

ha descrito un ligando más robusto para la adición asimétrica del fenilacetileno a iminas (Esquema 23), pero en contrapartida conduce a enantioselectividades pobres (ee: 43–69%).



Esquema 23

Por otro lado, recientemente Zhao y Seidel han desarrollado un método eficiente para la síntesis de propargilaminas terciarias basado en la utilización de CuI en combinación con un ácido de Brønsted como cocatalizador (Esquema 24).⁴⁸ Según los autores, el ácido actúa probablemente como contraión del ión iminio generado.



Esquema 24

⁴⁸ Zhao, C.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4650–4653.

1.2.3 Adición 1,2 de organometálicos a iminas propargílicas (ruta c)

La tercera desconexión principal para la síntesis de propargilaminas es la que implica la adición de compuestos organometálicos a iminas propargílicas.⁴⁹ La mayoría de los métodos asimétricos para llevar a cabo la citada reacción se basan en el empleo de auxiliares quirales que se encuentran anclados tanto al nitrógeno como al carbono azometínico. Los auxiliares quirales más utilizados se muestran en la Figura 11.

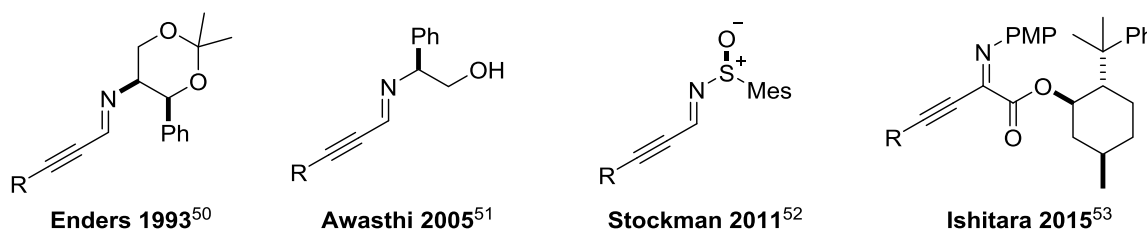
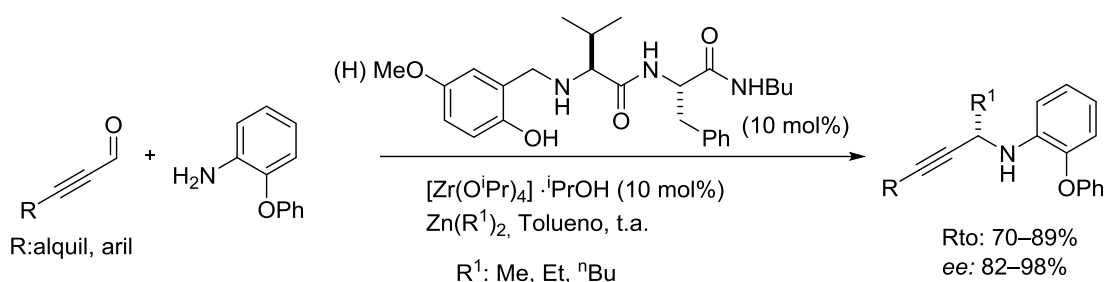


Figura 11

En contraposición a los métodos diastereoselectivos basados en auxiliares quirales, apenas se conocen versiones catalíticas y enantioselectivas. Que nosotros sepamos, el único caso descrito hasta la fecha consiste en la adición de reactivos de alquilzinc a iminas propargílicas catalizada por Zr (Esquema 25).⁵⁴ La utilización de orto-ariloxi anilinas es crucial para que la reacción transcurra con buen rendimiento y enantioselectividad.



Esquema 25

⁴⁹ Revisiones: a) Vileivan, T.; Bhanthumnavin, W.; Sritana-Anant, Y. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1315–1392. b) Ferraris, D. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9581–9597. c) Friestad, G. K.; Mathies, A. K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2541–2569. d) Yamada, K.; Tomioka, K. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2874–2886. e) Shimizu, M.; Hachiya, I.; Mizota, I. *Chem. Commun.* **2009**, 874–889. f) Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1940–1948. g) Mori, Y.; Fossey, J. S.; Salter, M. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2626–2704.

⁵⁰ a) Enders, D.; Schankat, J. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 402–406. b) Enders, D.; Schankat, J. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 970–992.

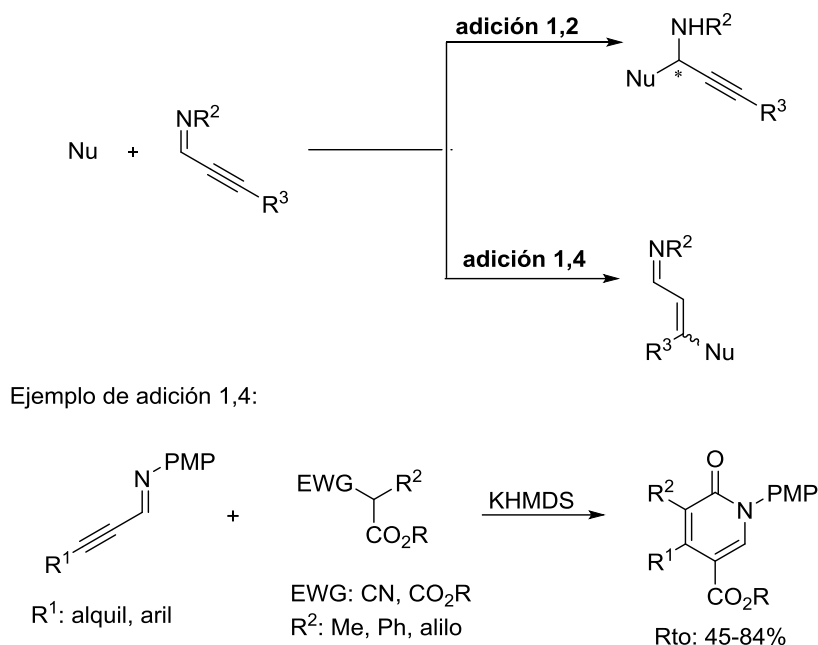
⁵¹ Awasthi, A. K.; Boys, M. L.; Cain-Janicki, K. J.; Colson, P.-J.; Doubleday, W. W.; Duran, J. E.; Farid, P. N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5387–5397.

⁵² Roe, C.; Solá, T. M.; Sasraku-Neequaye, L.; Hobbs, H.; Churcher, I.; MacPherson, D.; Stockman, R. A. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7491–7493.

⁵³ Hatano, M.; Yamashita, K.; Mizuno, M.; Ito, O.; Ishitara, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2707–2711.

⁵⁴ a) Akullian, L. C.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4244–4247. b) Akullian, L. C.; Porter, J. R.; Traverse, J. F.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 417–425.

Uno de los problemas en el empleo de alquíniliminas (iminas propargílicas) es que al ser enfrentadas a un reactivo nucleófilo pueden competir las adiciones de tipo 1,4 y 1,2 (Esquema 26). A modo de ejemplo, en el Esquema 26 se muestra la adición conjugada de ésteres malónicos o β-cetoésteres a alquíniliminas descrita por Shimizu.⁵⁵



Esquema 26

Probablemente, esta sea una de las razones por la que la ruta c no ha sido suficientemente desarrollada. En este contexto nuestros trabajos en el área de la reacción de Mannich organocatalítica con iminas propargílicas que se recoge en parte en la presente tesis y trabajos posteriores llevados a cabo en otros laboratorios han supuesto un avance importante en esta línea.

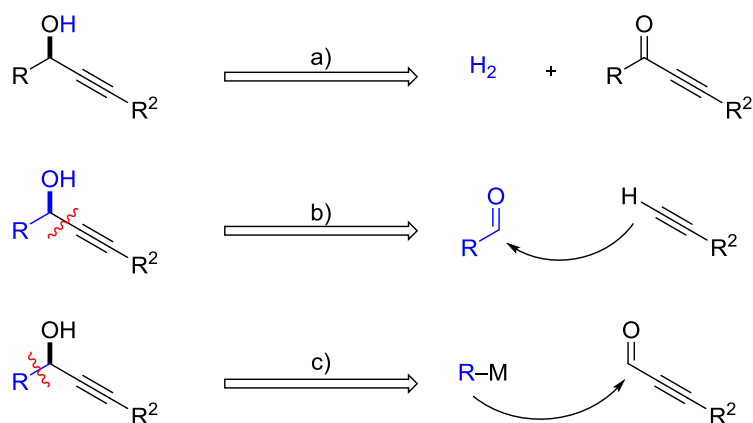
A modo de resumen se podría decir de manera general que existe un número notable de metodologías para la síntesis asimétrica de propargilaminas aunque la mayoría se centran en el empleo de auxiliares quirales estequiométricos. A pesar de que en estos últimos años se han desarrollado versiones catalíticas, éstas todavía presentan importantes limitaciones. Por un lado, no se conocen aminaciones propargílicas de alquinos no terminales (ruta a), en parte, como se ha mencionado anteriormente, debido a que la formación de alenos es un proceso competitivo no deseado. Por otro lado, aunque la adición de alquinos terminales a iminas (ruta b) se ha explorado ampliamente, ésta solo es aplicable a iminas provenientes de aldehídos no enolizables. En lo que se refiere a la adición 1,2 de reactivos organometálicos a iminas (ruta c) solo se ha descrito un ejemplo asimétrico el cual se limita al uso de reactivos de dialquínzinc no funcionalizados (Me₂Zn, Et₂Zn, ⁿBu₂Zn) como

⁵⁵ a) Hachiya, I.; Minami, Y.; Aramaki, T.; Shimizu, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1411–1417. b) Shimizu, M.; Hachiya, I.; Mizota, I. *Chem. Commun.* **2009**, 874–889.

nucleófilos. Por último, en todos los ejemplos mencionados sin excepción durante la reacción se genera un único centro estereogénico.

1.3 Síntesis asimétrica de alcoholes propargílicos

De forma similar al caso anterior, las tres rutas principales para la síntesis de alcoholes propargílicos ópticamente activos son la reducción enantioselectiva de inonas (ruta a), la adición asimétrica de alquinos terminales a compuestos carbonílicos (ruta b) y la alquilación nucleofílica asimétrica de α,β -inales (ruta c) (Esquema 27).



Esquema 27

1.3.1 Reducción de inonas (ruta a)

Uno de los métodos más estudiados para la síntesis asimétrica de alcoholes propargílicos es la reducción enantioselectiva de inonas.⁵⁶

El fácil acceso a una variedad de alquilboranos quirales estimuló el desarrollo temprano de esta área. Se encontró que el alpine-borano⁵⁷ y, más tarde, el β -clorodiisopinocanfenilborano (DIP-Cl)⁵⁸ eran eficaces para la reducción enantioselectiva de inonas (Esquema 28). El alpine-borano proporciona alta enantioselectividad con cetonas acetilénicas, pero resulta ineficaz para inonas con grupos voluminosos como el ^tBu. En contraste, el DIP-Cl es capaz de reducir de manera óptima inonas estéricamente exigentes mientras que con sustratos estéricamente menos impedidos la enantioselectividad disminuye. Aunque estos reductores producen los alcoholes propargílicos deseados con

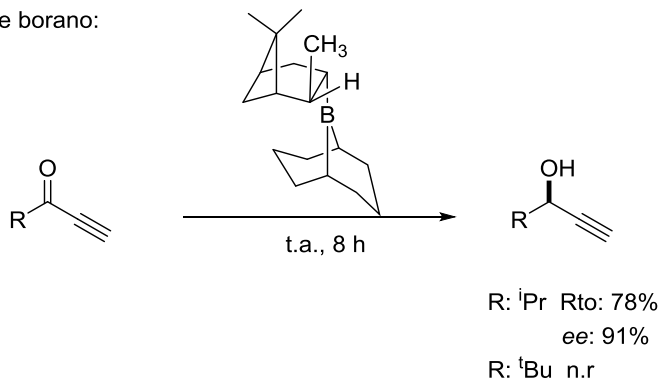
⁵⁶ Revisiones: a) Midland, M. M.; Tramontano, A.; Kazubski, A.; Graham, R. S.; Tsai, D. J. S.; Cardin, D. B. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1371–1380. b) Listunov, D.; Maraval, V.; Chauvin, R.; Génisson, Y. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 49–75.

⁵⁷ a) Midland, H. M.; McDowell, D. C.; Hatch, R. L.; Tramontano, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 867–869. b) Midland, H. M.; Tramontano, A.; Bazubski, A.; Graham, R. S.; Tsai, D. J. S.; Cardin, D. B. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1371–1380.

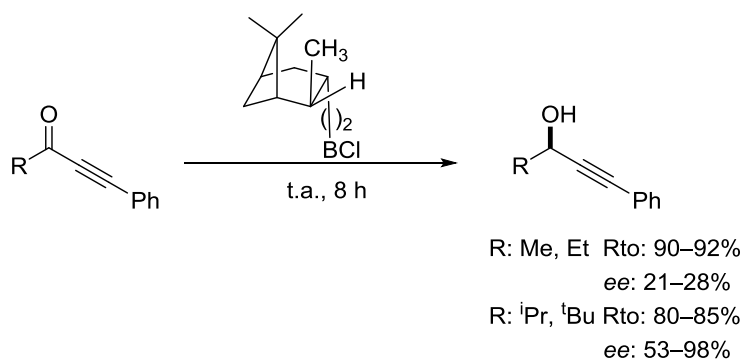
⁵⁸ a) Brown, H. C.; Pai, G. G. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1384–1394.

rendimientos y enantioselectividades elevados, se ha de notar que son utilizados en cantidades estequiométricas.

a) reducción con alpine borano:



b) reducción con DIP-Cl



Esquema 28

Como alternativa a la metodología anterior se han desarrollado oxazaborolidinas quirales, que junto con una fuente de hidruro de tipo borano, proporcionan los correspondientes alcoholes propargílicos con buenos rendimientos y enantioselectividades. Algunas de las oxazaborolidinas más utilizadas se muestran en la Figura 12.

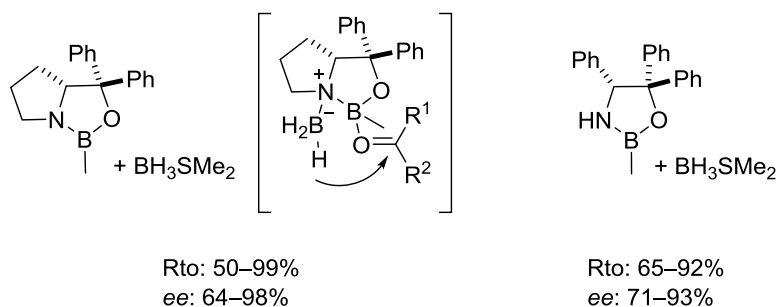
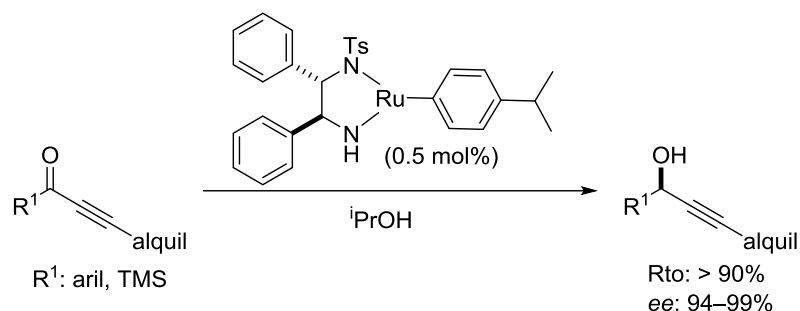


Figura 12 ^{59,60}

⁵⁹ a) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S.; Chen, C.-P.; Singh, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925–7926.
b) Corey, E. J.; Helal, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9153–9156. c) Parker, K. A.; Ledebor, M. W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3214–3217.

Por otro lado, Noyori⁶¹ describió la transferencia de hidrógeno del isopropanol a las inonas en presencia de un complejo de Ru para dar lugar a los alcoholes propargílicos correspondientes con rendimientos y enantioselectividades elevados (Esquema 29).



Esquema 29

Otros procedimientos para la reducción asimétrica de inonas implican el uso de enzimas como la LBADH (*NADP-dependent Lactobacillus brevis alcohol dehydrogenase*) y la CPCR (*NAD-dependent Candida parapsilosis carbonyl reductase*)⁶² ó catalizadores como los mostrados en la Figura 13.⁶³

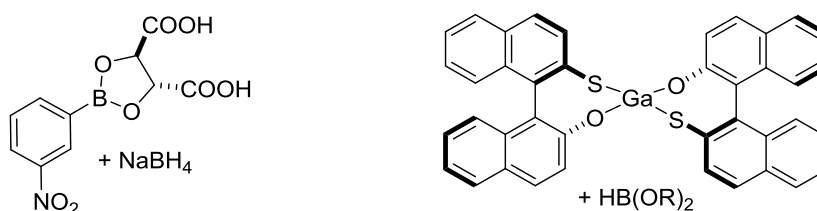


Figura 13

A pesar de los numerosos procedimientos eficaces descritos para la reducción de inonas, una limitación inherente a esta ruta es que no permite el acceso a alcoholes propargílicos terciarios.

⁶⁰ a) Nicholas, K. M. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 207–214. b) Bach, J.; Berengner, R.; Garcia, J.; Loscertales, T.; Vilarrasa, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9021–9025.

⁶¹ a) Matsumura, K.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738–8739. b) Fang, Z.; Wills, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8594–8605.

⁶² Schubert, T.; Hummel, W.; Kula, M.-R.; Müller, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4181–4187.

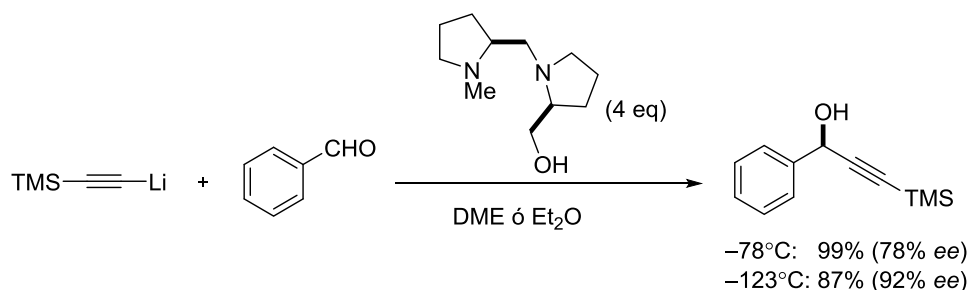
⁶³ Ejemplos seleccionados: a) Midland, M. M.; Tramontano, A.; Kazubski, A.; Graham, R. S.; Tsai, D. J. S.; Cardin, D. B. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1371–1380. b) Cho, B. T. *Bull. Korean. Chem. Soc.* **1987**, *8*, 257–260. c) Ford, A.; Woodward, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 335–336. d) Blake, A. J.; Cunningham, A.; Ford, A.; Teat, S. J.; Woodward, S. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3586–3594. e) Eagon, S.; DeLieto, C.; McDonald, W. J.; Haddenham, D.; Saavedra, J.; Kim, J.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7717–7725.

1.3.2 Adición de alquinos terminales a compuestos carbonílicos (ruta b)

La adición de alquinos terminales a compuestos carbonílicos resulta ser una solución a algunos de los problemas estratégicos anteriormente planteados.

1.3.2.1 Adición asimétrica de alquinos terminales a aldehídos

Una manera práctica de sintetizar alcoholes propargílicos enantioselectivamente es la adición de acetiluros metálicos a aldehídos bajo el control de un catalizador quiral. Uno de los primeros ejemplos fue descrito por Mukaiyama y colaboradores⁶⁴ en 1979, y consiste en la adición del trimetilsililacetiluro de litio a benzaldehído en presencia de 4 equivalentes de (2S,2'S)-2-hidroximetil-1-[1-metilpirrolidina-2-il]metil pirrolidina, dando lugar al correspondiente alcohol propargílico con rendimientos y enantioselectividades elevados, sobre todo a temperaturas muy bajas (Esquema 30).



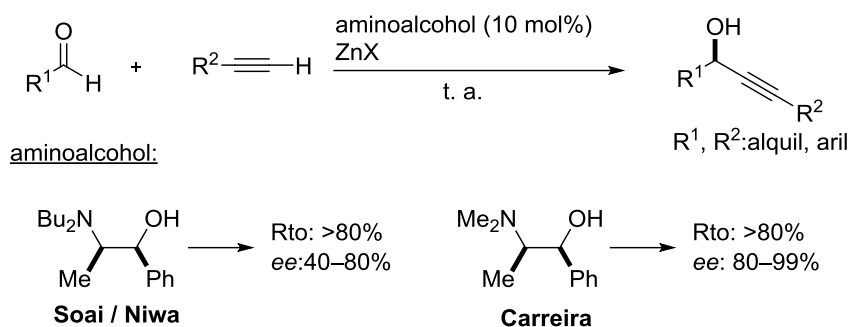
Esquema 30

Posteriormente han sido desarrollados métodos que requieren cantidades subestequiométricas del ligando quiral. Por ejemplo, Soai y Niwa⁶⁵ han descrito la adición de acetiluros terminales a aldehídos catalizada por un aminoalcohol, aunque con enantioselectividades mediocres (ee: 40–80%) (Esquema 31). Posteriormente Carreira⁶⁶ ha descrito el empleo de N-alkilefedrinas en estas reacciones de adición lo que conduce a los aductos deseados con excelentes rendimientos y las mejores enantioselectividades descritas hasta la fecha (ee: >80%) (Esquema 31). Además, este método resulta eficaz tanto para aldehídos aromáticos como alifáticos así como para diversos alquinos terminales.

⁶⁴ Mukaiyama, T.; Suzuki, K.; Soai, K.; Sato, T. *Chem. Lett.* **1979**, 5, 447–448.

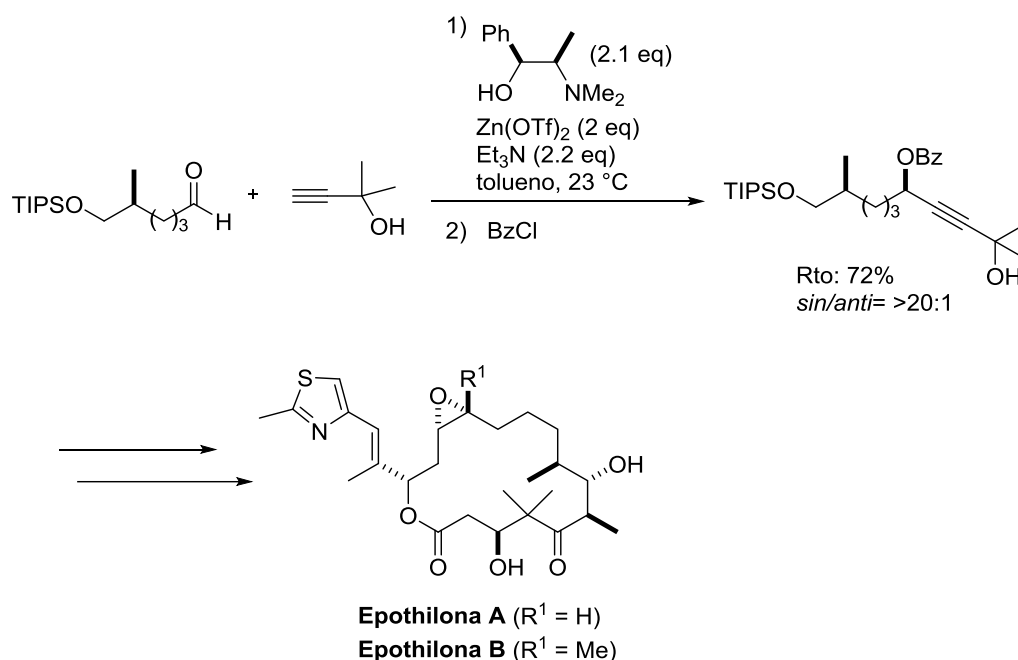
⁶⁵ Niwa, S.; Soai, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1990**, 937–943.

⁶⁶ a) Frantz, D. E.; Fässler, R.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1806–1807. b) Sasaki, H.; Boyall, D.; Carreira, E. M. *Helv. Chim. Acta* **2001**, 84, 964–971.



Esquema 31

El método ha sido aplicado por el mismo grupo en la síntesis total de la *epothilona A*⁶⁷ y la *epothilona B* (Esquema 32).⁶⁸ Además, recientemente, el grupo de Shair⁶⁹ ha empleado el método de Carreira para la síntesis de la (+)-*cephalostatina 1* (Esquema 33).

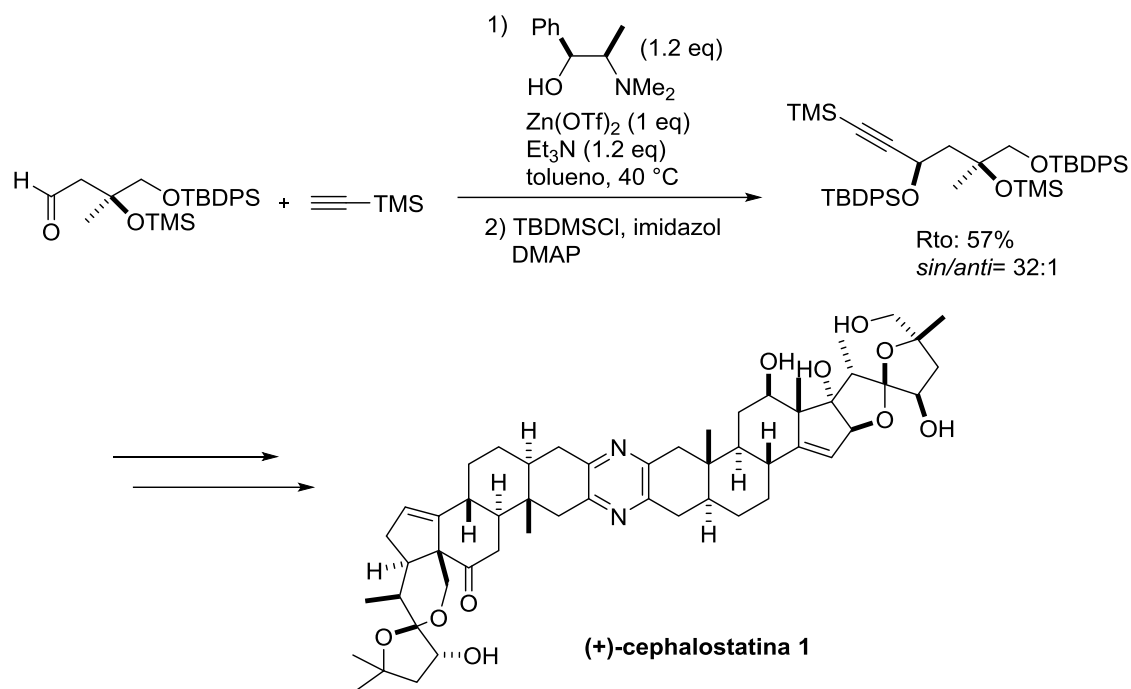


Esquema 32

⁶⁷ a) Fettes, A.; Carreira, E. M. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4272–4275. b) Fettes, A.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4098–4101.

⁶⁸ Bode, J. W.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3611–3612.

⁶⁹ Fortner, K. C.; Kato, D.; Tanaka, Y.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 275–280.



Esquema 33

Posteriormente, Chan y colaboradores⁷⁰ realizaron un estudio sobre el uso de diferentes aminoalcoholes derivados del binaftilo para la alquilación de aldehídos aromáticos. Los diferentes ligandos estudiados se muestran en la Figura 14 que conducen en la mayoría de los casos a enantioselectividades bajas o moderadas.

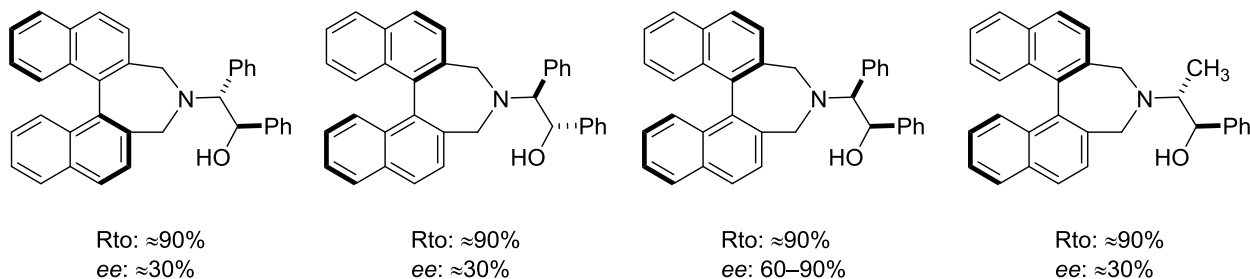
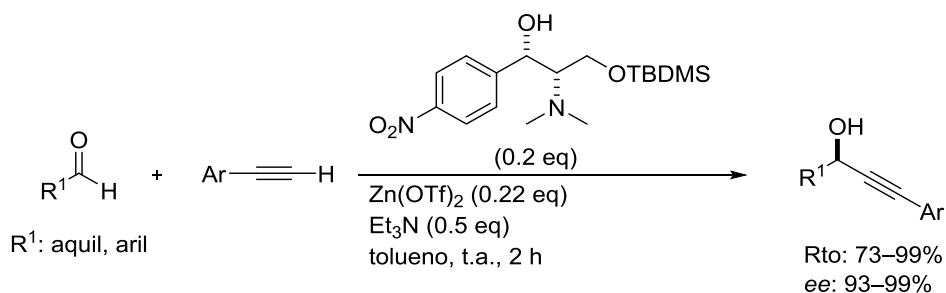


Figura 14

Por su parte, Jiang⁷¹ desarrolló la alquilación enantioselectiva de aldehídos mediante un nuevo tipo de aminoalcohol quiral, obteniendo los correspondientes alcoholes propargílicos con enantioselectividades superiores (Esquema 34), si bien el alcance de la reacción se ve limitado al empleo de alquinos terminales aromáticos.

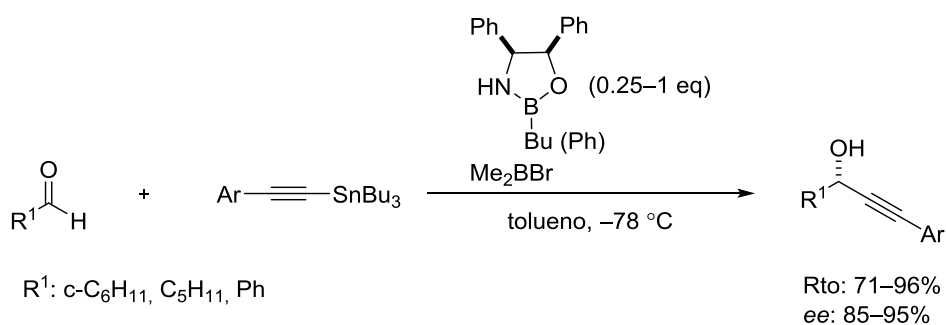
⁷⁰ a) Lu, G.; Li, X.; Zhou, Z.; Chan, W. L.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, 12, 2147–2152. b) Li, X.; Lu, G.; Kwok, W. H.; Chan, A. S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12636–12637.

⁷¹ Jiang, B.; Chen, Z.; Xiong, W. *Chem. Commun* **2002**, 1524–1525.



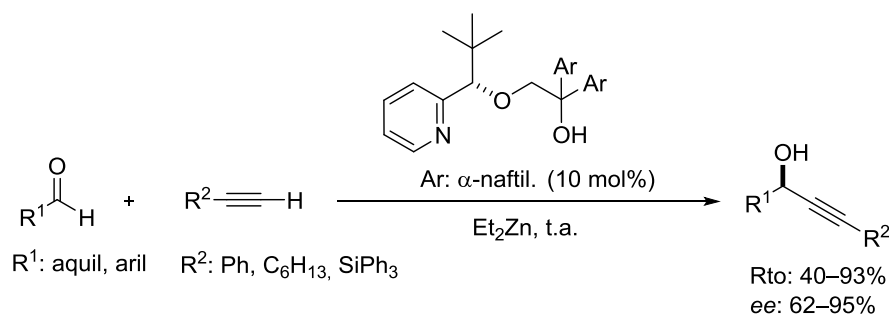
Esquema 34

Por otro lado, Corey y Cimprich en 1994 describieron la adición de alqunilboranos a aldehídos en presencia de cantidades catalíticas de una oxazaborolidina quiral, dando lugar a los correspondientes alcoholes propargílicos con rendimientos y enantioselectividades entre moderados y excelentes (Esquema 35).⁷² El alqunilborano utilizado en esta metodología se genera *in situ* por transmetalación del alqunilestaño con bromodimetilborano.



Esquema 35

El mismo año, Ishizaki y Hoshino⁷³ elaboraron una metodología eficaz para la síntesis de alcoholes propargílicos secundarios ópticamente activos mediante la adición de reactivos de alquilzinc a aldehídos catalizada por ligandos N,O tridentados (Esquema 36).

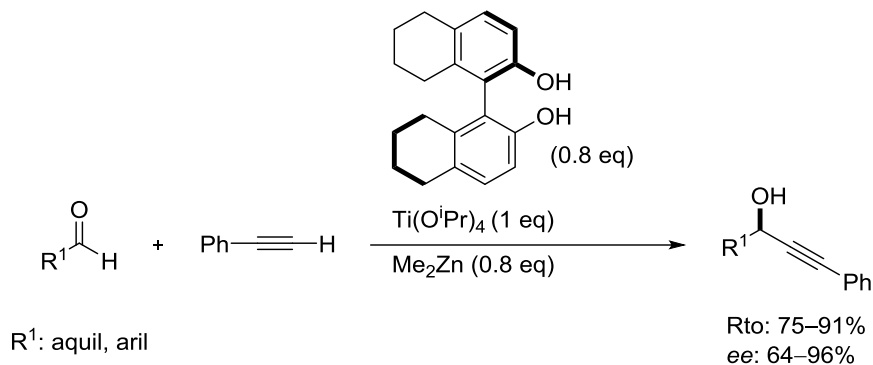


Esquema 36

⁷² Corey, E. J.; Cimprich, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3151–3152.

⁷³ Ishizaki, M.; Hoshino, O. *Tetrahedron Asymmetry* **1994**, *5*, 1901–1904.

Más adelante, el grupo de Chan⁷⁴ desarrolló un procedimiento para la adición de alquinos terminales aromáticos a aldehídos catalizada por un complejo alcóxido de titanio (Esquema 37). El complejo necesario para la alquiniación asimétrica se prepara *in situ* a partir de tetraisopropóxido y el ligando (R)-H₈-Binol.



Esquema 37

Otros esfuerzos en la alquiniación asimétrica de aldehídos aromáticos con derivados del Binol estéricamente impedidos fueron realizados por Pu⁷⁵ y Jiang⁷⁶ independientemente. Las estructuras de los ligandos se muestran en la Figura 15. Si bien las enantioselectividades obtenidas fueron entre moderadas y excelentes.

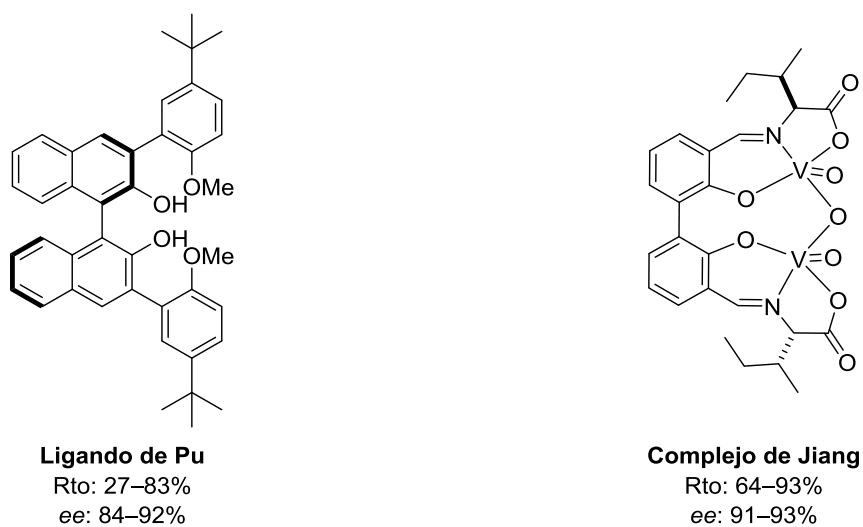


Figura 15

⁷⁴ Lu, G.; Li, X.; Chan, W. C.; Chan, A. S. C. *Chem. Commun* **2002**, 172–173.

⁷⁵ a) Moore, D.; Huang, W.-S.; Xu, M.-H.; Pu, L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8831–8834. b) Moore, D.; Pu, L. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1855–1857.

⁷⁶ Liu, Q.; Xie, N.; Luo, Z.; Cui, X.; Cun, L.; Gong, L.; Mi, A.; Jiang, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7921–7924.

Otros ligandos quirales desarrollados para la adición catalítica de alquinos terminales a aldehídos incluyen: derivados de oxazolidinas,⁷⁷ alcaloides⁷⁸ o de tipo ferrocenil⁷⁹ (Figura 16). Todos ellos conducen a alcoholes propargílicos con enantioselectividades entre moderadas y buenas.

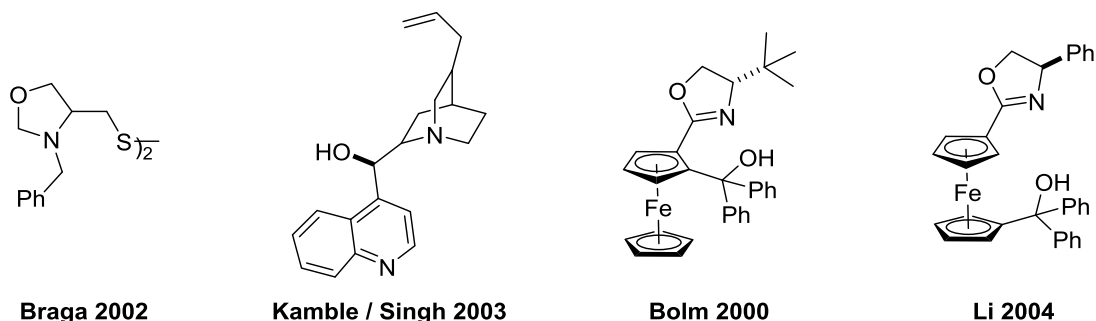


Figura 16

1.3.2.2 Adición asimétrica de alquinos terminales a cetonas

La alquinilación enantioselectiva de cetonas representa el método más convergente para la síntesis de alcoholes terciarios ópticamente activos. Sin embargo, debido a la baja reactividad de las cetonas en comparación con los aldehídos,⁸⁰ la mayoría de ejemplos descritos se basan en el empleo de cetonas activadas.⁸¹ Estas cetonas obedecen a las dos estructuras tipo representadas en la Figura 17.



Figura 17

⁷⁷ a) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Scheneider, P. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10413–10416. b) Kang, Y.; Wang, R.; Liu, L.; Da, C.; Yan, W.; Xu, Z. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 863–865. c) Kang, Y. F.; Liu, L.; Wang, R.; Zhou, Y-F.; Yan, W. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 243–247. d) Wolf, C.; Liu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10996–10997.

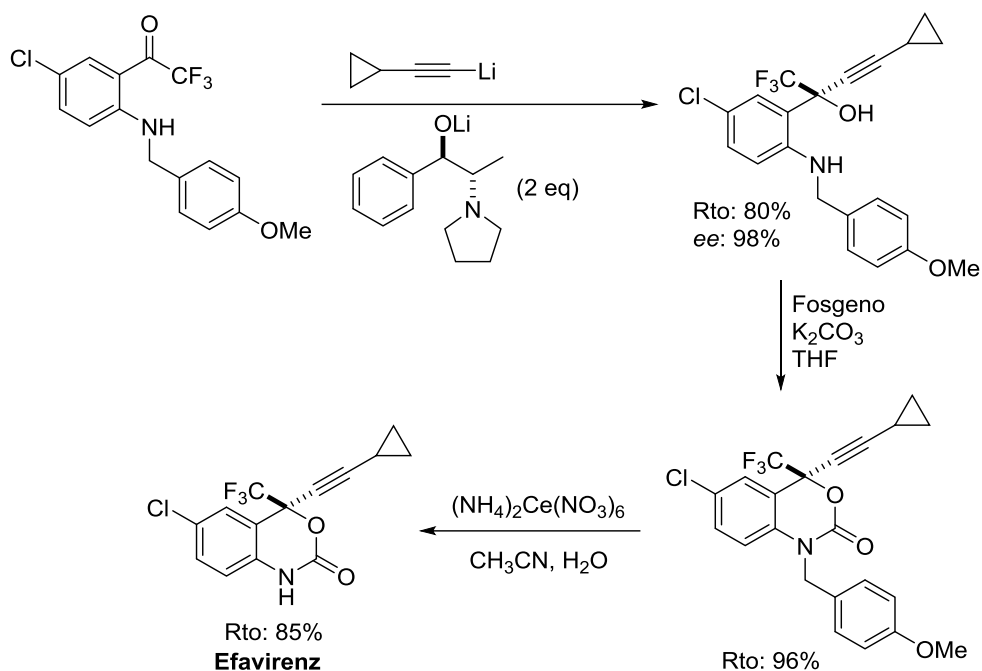
⁷⁸ Kamble, R. M.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5347–5349.

⁷⁹ a) Bolm, C.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P.; Muñoz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3465–3467. b) Li, M.; Zhu, X.; Yuan, K.; Cao, B.; Hou, X. *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15*, 219–222.

⁸⁰ a) Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833–856. b) Pu, L.; Hu, H. B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757–824.

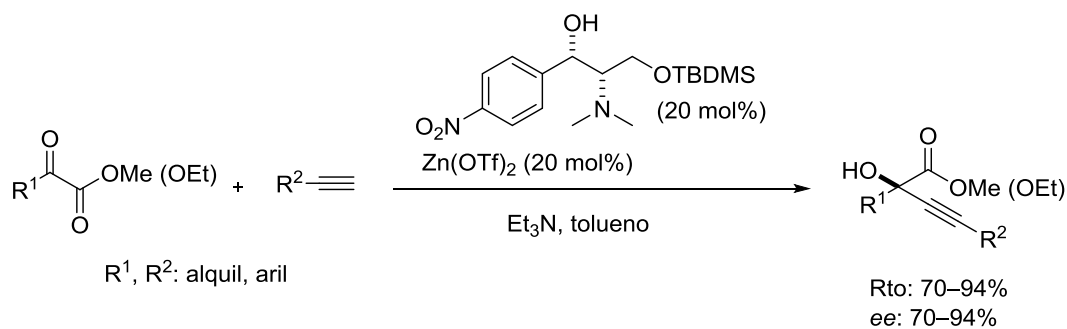
⁸¹ Ejemplos seleccionados: a) Thompson, A.; Corley, E. G.; Huntington, M. F.; Grabowski, E. J. J.; Remerar, J. F.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2028–2038. b) Tan, L.; Chen, C.; Tillyer, R. D.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 711–713. c) Jiang, B.; Chen, Z.; Tang, X. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3451–3453. d) Motoki, R.; Knai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2997–3000.

La primera alquinilación enantioselectiva eficaz de cetonas fue descrita por Thompson y Corley⁸² quienes utilizaron un derivado de trifluorometil cetona para la síntesis de *efavirenz*, un inhibidor del VIH (Esquema 38).



Esquema 38

En 2002 el grupo de Jiang⁸³ describió la alquinilación enantioselectiva de α -cetoésteres catalizada por Zn, obteniendo los α -hidroxil β -inil ésteres con rendimientos y enantioselectividades entre moderados y excelentes (Esquema 39).

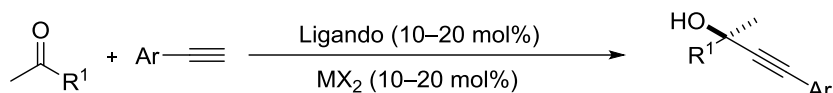


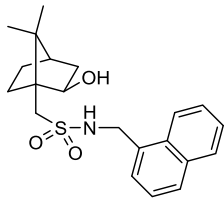
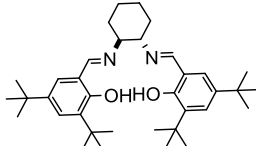
Esquema 39

Entre los escasos ejemplos de alquinilación enantioselectiva de cetonas sencillas⁸⁴ cabe mencionar los representados en el Esquema 40, basados en el empleo de catalizadores quirales de cobre^{84a} y zinc.^{84b}

⁸² Thompson, A. S.; Corley, E. G.; Huntington, M. F.; Grabowski, E. J. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8937–8940.

⁸³ Jiang, B.; Chen, Z.; Tang, X. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3451–3453.

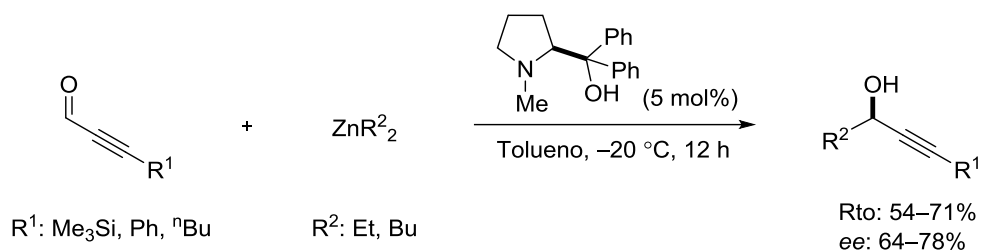


Ligando	MX ₂	R ¹	Rto. (%)	ee (%)
	Cu(OTf) ₂	aril	75–94	82–97
	ZnMe ₂	alquil, aril	40–90	53–80

Esquema 40

1.3.3 Alquilación nucleofílica de α,β-inales (ruta c)

El primer ejemplo de alquilación asimétrica de alquínil aldehídos lo describieron Soai y Niwa en 1989.⁸⁵ La adición enantioselectiva de reactivos de alquilzinc transcurre con rendimientos y enantioselectividades variables (Esquema 41). Sin embargo, el alcance de la reacción se ve limitado al uso como nucleófilos de dietil- y dibutilzinc.



Esquema 41

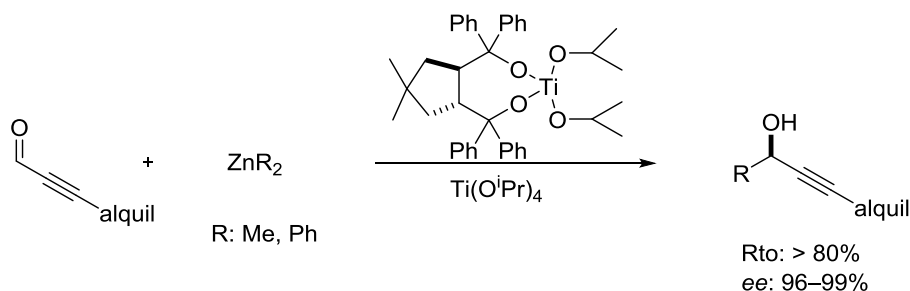
Posteriormente, Seebach y colaboradores⁸⁶ con objeto de extender la reacción al uso de reactivos de diarilzinc, desarrollaron la alquilación de α,β-inales catalizada por un Ti-

⁸⁴ a) Lu, G.; Li, X.; Jia, X.; Chan, W. L.; Chan, A. J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5057–5058. b) Cozzi, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2895–2898. c) Zhou, Y.; Wang, R.; Xu, Z.; Yan, W.; Liu, L.; Kang, Y.; Han, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4147–4149. d) Saito, B., Kaatsuki, T. *Synlett*, **2004**, 1557–1560. e) Liu, L.; Wang, R.; Kang, Y.; Cai, H.; Chen, C. *Synlett* **2006**, 1245–1249. f) Chen, C.; Hong, L.; Zhang, B.; Wang, R. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 191–196.

⁸⁵ a) Niwa, S.; Soai, K. *Chemistry Lett.* 1989, 481–484. b) Niwa, S.; Soai, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 937–943.

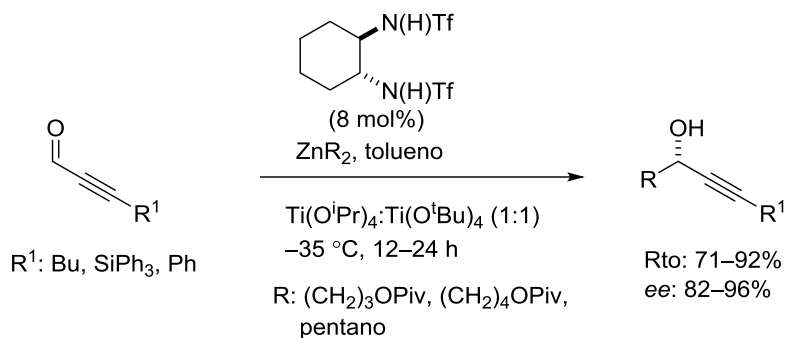
⁸⁶ a) Seebach, D.; Beck, A. K.; Schmidt, B.; Wang, Y. M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4363–4384. b) Weber, B.; Seebach, D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7473–7484.

TADDOL, obteniéndose los alcoholes propargílicos secundarios correspondientes con excelente enantioselectividad (Esquema 42).



Esquema 42

Un año más tarde, Knochel⁸⁷ describió por primera vez la adición enantioselectiva de reactivos de alquilzinc funcionalizados obteniendo los correspondientes alcoholes propargílicos con rendimientos y enantioselectividades variables (Esquema 43).

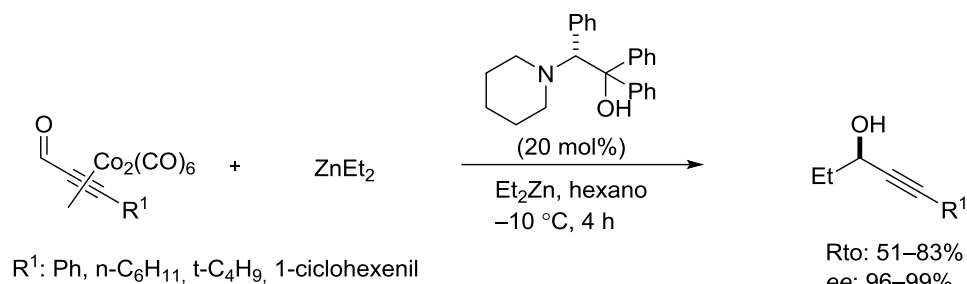


Esquema 43

En el 2002 Pericás⁸⁸ describió la adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos acetilénicos complejados con dicobalto hexacarbonilo. La reacción está catalizada por un aminoalcohol quiral, obteniendo los correspondientes alcoholes propargílicos con buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades (Esquema 44). Sin embargo, estos métodos se hallan muy limitados en cuanto al reactivo de zinc, que normalmente se circunscribe al dietil zinc y otros pocos organozínicos.

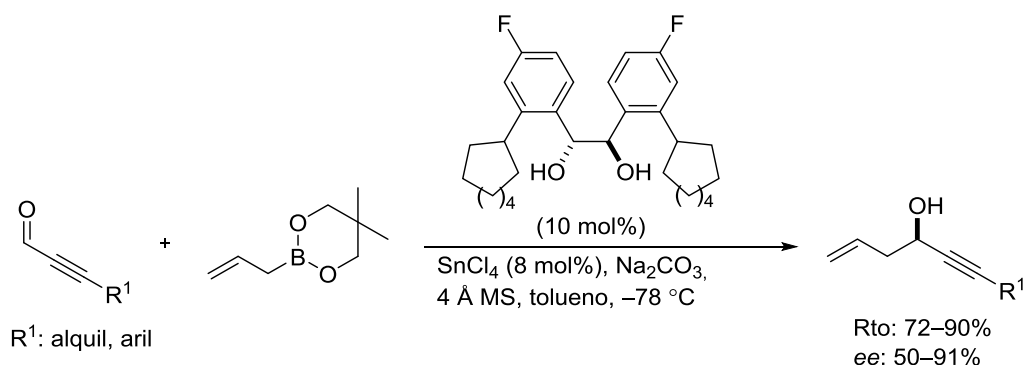
⁸⁷ Lütjens, H.; Nowotny, S.; Knochel, P. *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, 6, 2675–2678.

⁸⁸ Fontes, M.; Verdaguer, X.; Solá, L.; Vidal-Ferran, A.; Reddy, K. S.; Riera, A.; Pericás, M. A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2381–2383.



Esquema 44

Un caso particular lo constituye la adición de alimetales. Aunque se han descrito procedimientos con metales como el cromo⁸⁹ o el titanio,⁹⁰ el metal más utilizado para este tipo de adiciones ha sido el boro.⁹¹ En el Esquema 45 se muestra un ejemplo de alilboración catalítica enantioselectiva catalizada por Sn.^{91c}



Esquema 45

Por otro lado, se han desarrollado reacciones aldólicas asimétricas vía catálisis metálica para la síntesis de alcoholes propargílicos (ver capítulo 3 de la presente memoria).

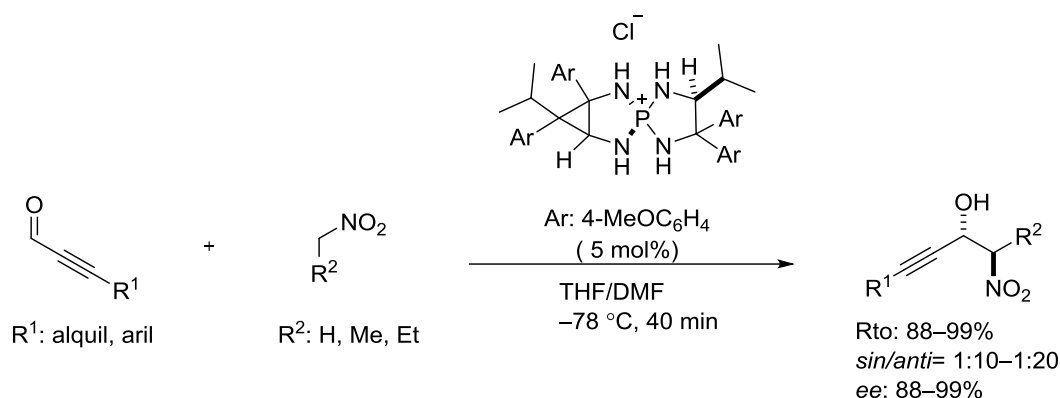
Finalmente, el grupo de Ooi describió el primer ejemplo descrito hasta la fecha para la síntesis de alcoholes propargílicos vía organocatálisis. La reacción de Henry con inales catalizada por una sal quiral conduce a los correspondientes alcoholes propargílicos de configuración *anti* con excelentes rendimientos y enantioselectividades (Esquema 46).⁹²

⁸⁹ Jubert, C.; Nowotny, S.; Kornemann, D.; Antes, I.; Tucker, C. E.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6384–6386.

⁹⁰ BouzBouz, S.; Pradaux, F.; Cossy, J.; Ferroud, C.; Falguières, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8877–8880.

⁹¹ Ejemplos seleccionados: a) Bertus, P.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8193–3196. b) Xing, C.-H.; Liao, Y.-X.; Zhang, Y.; Sabarova, D. Bassous, M.; Hu, Q.-S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1115–1118. c) Bhakta, U.; Sullivan, E.; Hall, D. G. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 678–683.

⁹² a) Uraguchi, D.; Nakamura, S.; Ooi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7562–7565. b) Mei, H.; Xiao, X.; Zhao, X.; Fang, B.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2272–2280.



Esquema 46

A modo de conclusión, comentar que a pesar del gran estudio realizado sobre la reducción de inonas, esta no permite el acceso a alcoholes propargílicos terciarios. Por otro lado, las diferentes metodologías descritas para la adición de alquinos terminales a compuestos carbonílicos implican poca variedad en el tipo de alquino, siendo la gran mayoría arilalquinos. Por su parte, la ruta c (alquilación nucleofílica de α,β -inalos) ha sido mucho menos desarrollada y se limita esencialmente al uso de reactivos organocínicos muy determinados.

1.4 Limitaciones y objetivos generales

Como se puede observar en los apartados anteriores, los procedimientos de preparación de propargilaminas así como de alcoholes propargílicos, muestran una poca variedad en el resto que se introduce (flanco) y generalmente en el proceso no se introduce una funcionalidad adicional. Por otro lado, todos ellos conducen esencialmente a la formación de productos con un solo centro estereogénico y además, existen muy pocos métodos organocatalíticos.

Nosotros nos planteamos como nueva posibilidad para la preparación de propargilaminas la reacción de Mannich entre aldehídos e iminas propargílicas (Figura 18). Dos características distintivas de esta aproximación (además del uso de vías de activación organocatalíticas) son la formación simultánea de dos centros estereogénicos contiguos y la introducción de funcionalidad adicional durante la etapa de formación del enlace carbono-carbono, confiriendo así a los correspondientes aductos gran versatilidad sintética.

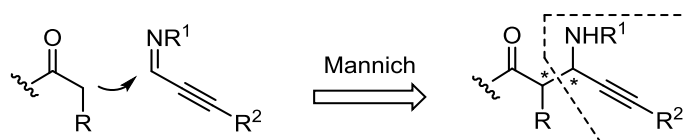


Figura 18

De forma análoga, se pensó en la reacción aldólica entre un enolato o equivalente y α,β -inales representada en la Figura 19 como nueva vía de acceso a alcoholes propargílicos con la particularidad, otra vez, de la formación simultánea de dos centros estereogénicos contiguos además de la incorporación en β de un grupo carbonilo adicional.

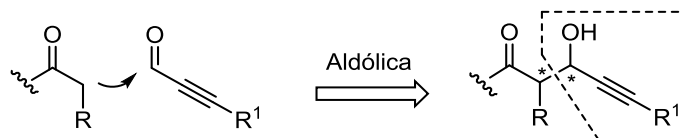


Figura 19

En los capítulos 2 y 3 que siguen se recogen los resultados y discusiones referentes a la reacción de Mannich y la reacción aldólica respectivamente, incluyendo una previa exposición de los precedentes y limitaciones de las metodologías existentes.

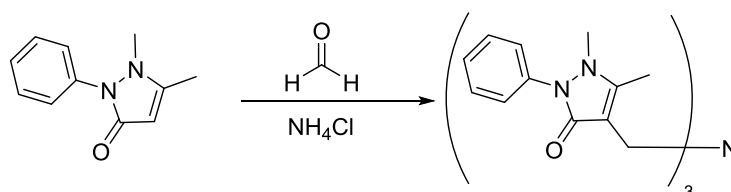
2. Reacción de Mannich asimétrica con iminas propargílicas

2 REACCIÓN DE MANNICH ASIMÉTRICA CON IMINAS PROPARGÍLICAS

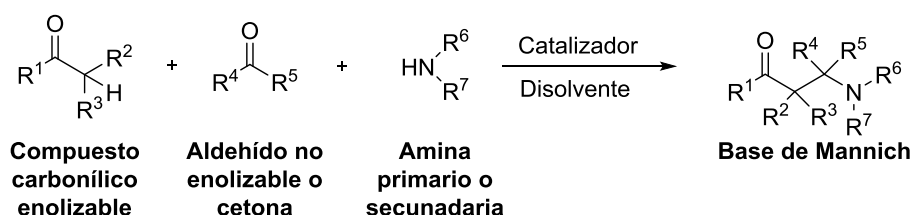
2.1 Reacción de Mannich asimétrica: Introducción

A principios del siglo XX Carl Mannich⁹³ estableció y reconoció el alcance sintético de una nueva metodología basada en la reacción de aminometilación de compuestos carbonílicos enolizables con formaldehído y amoníaco (Esquema 47a). A lo largo de un siglo la reacción ha experimentado una gran extensión, abarcando diversas variantes que en su conjunto reciben el nombre de reacción de Mannich, constituyendo uno de los métodos más importantes para la formación de enlaces carbono-carbono (Esquema 47b).

a) Reacción descrita por Carl Mannich:



b) Esquema general de la reacción de Mannich:

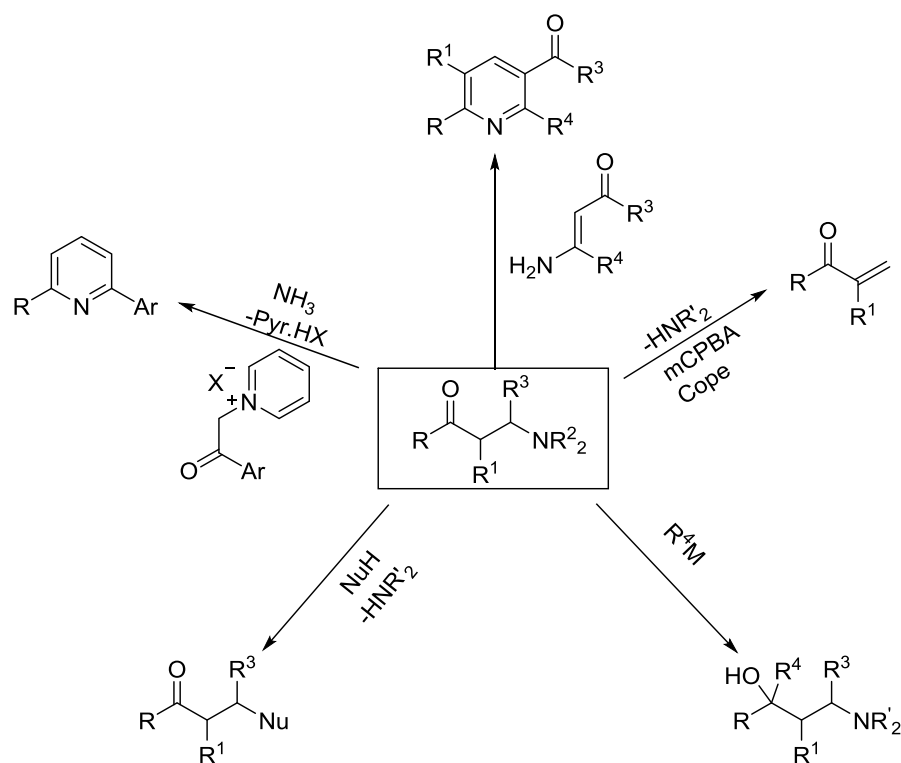


Esquema 47

Los aductos de la reacción, también llamados bases de Mannich, resultan ser intermedios de síntesis muy versátiles que se pueden convertir en diversos derivados,⁹⁴ como por ejemplo aceptores de Michael, 1,3 aminoalcoholes, compuestos carbonílicos funcionalizados y heterociclos de seis miembros como las piridinas (Esquema 48).

⁹³ Mannich, C.; Krosche, W. *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647–667.

⁹⁴ Síntesis de β-aminoácidos: a) Sen, B.; Johnston, J. N. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4397–4400. b) Sleebs, B. E.; VanNguyen, T. T.; Huges, A. B. *Organic Preparations and Procedures Int.* **2009**, 41, 429–478. Síntesis de dihidropiridinonas: c) Lou, S.; Dai, P.; Schaus, S. E. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9998–10008. Síntesis de piperidinas: d) Etayo, P.; Badorrey, R.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A. *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, 18, 2812–2819.



Esquema 48

Además, estos compuestos β -aminocarbonílicos y sus derivados son parte estructural de productos con actividad biológica,⁹⁵ como los ejemplos seleccionados que se muestran en la Figura 20.

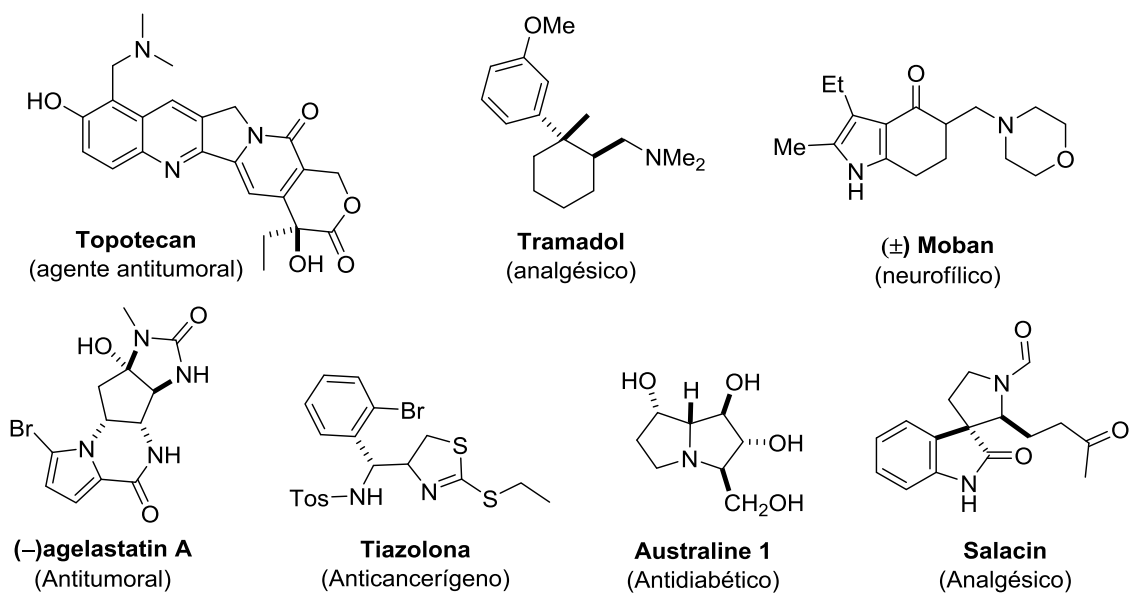
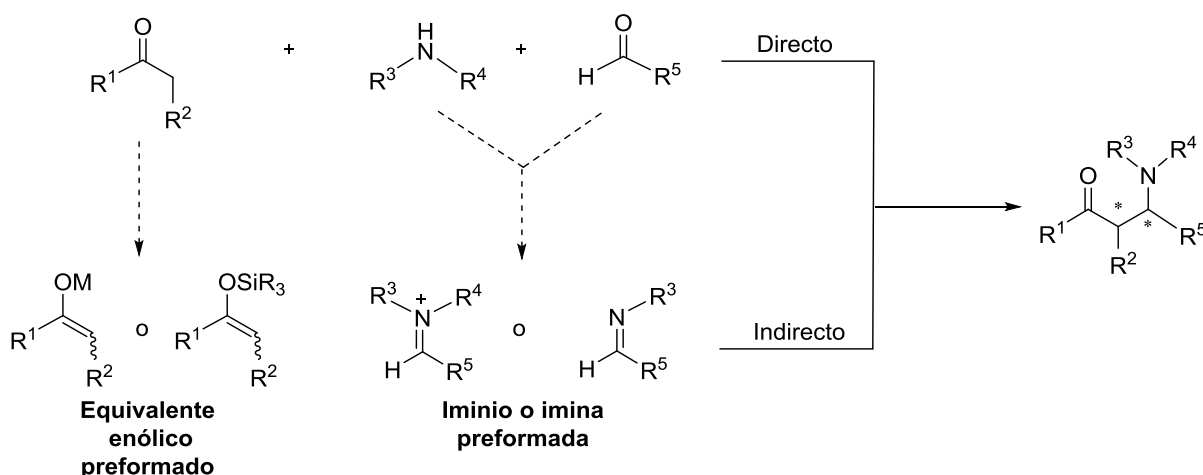


Figura 20

⁹⁵ Ejemplos seleccionados: a) Juaristi, E. *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, Ed. Wiley-VCH: New York, **1997**. b) Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1997**, 762–768. c) Hata, S.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **2007**, 63, 8514–8520. d) Subramaniapillai, S. G. *J. Chem. Sci.* **2013**, 125, 467–482.

Las diferentes variantes de la reacción de Mannich pueden desdoblarse en métodos directos e indirectos. En las variantes directas se hace uso de cetonas, aldehídos e iminas como materiales de partida no modificados, mientras que la variante indirecta implica la utilización de enolatos y/o iminas preformadas (Esquema 49). Al igual que en otras reacciones “directas”, frecuentemente en la reacción de Mannich directa, el nucleófilo y el electrófilo se encuentran en bajas concentraciones por lo que, en ausencia de un catalizador, la reacción requiere de temperaturas elevadas y tiempos de reacción prolongados. Por contra, la reacción de Mannich indirecta requiere generalmente de condiciones de reacción más suaves (temperaturas y tiempos menores) debido a la mayor reactividad de los enolatos preformados.

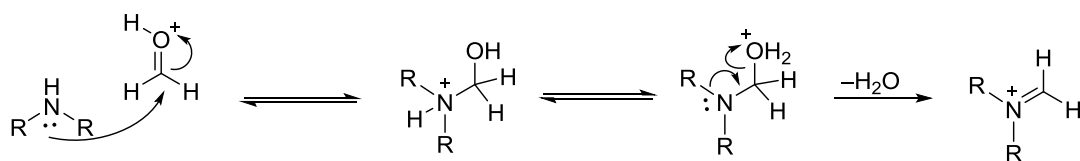


Esquema 49

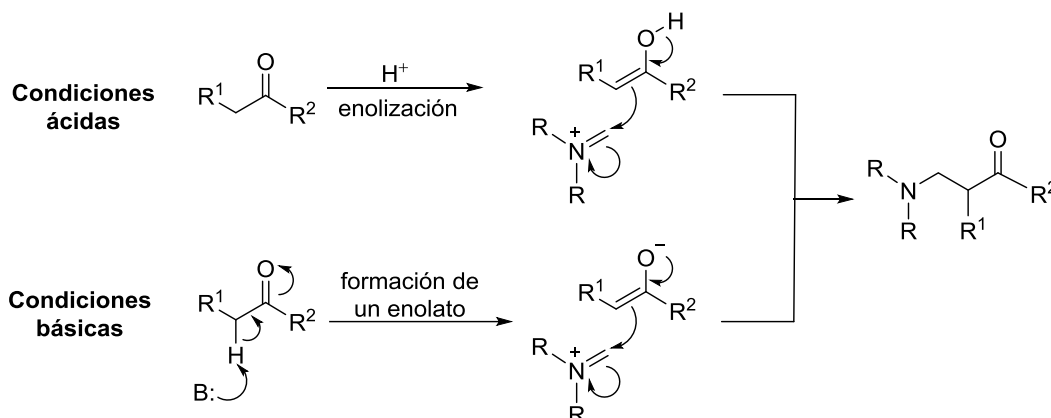
La reacción, en su variante directa implica el acoplamiento entre un compuesto carbonílico enolizable (el dador), una amina secundaria y un aldehído aceptor (reacción de tres componentes) y puede ser catalizada tanto por un ácido como por una base. Las especies activas que en realidad interactúan son por un lado el enol o equivalente (i.e. enamina) formado *in situ* (dador) y la sal de iminio formada por condensación (aceptor) (Esquema 50).⁹⁶

⁹⁶ Revisiones: a) Arend, M.; Westerman, B.; Risch, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044–1070. b) Syamala, M. *Org. Prep. Procc. Int.* **2009**, *41*, 1–68. c) Bhadury P. S.; Song, B-A. *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 1989–2006. d) Greco, S. J.; Lacerda, V.; Bezerra dos Santos, R. *Aldrichimica Acta* **2011**, *44*, 15–23. e) Xiao-Hua, C.; Hui, G.; Bing, X. *Eur. J. Chem.* **2012**, *2*, 258–266.

1. etapa: formación de la imina (catalizada por H⁺)

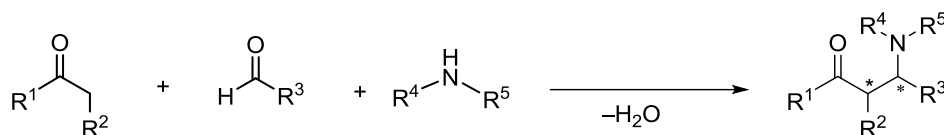
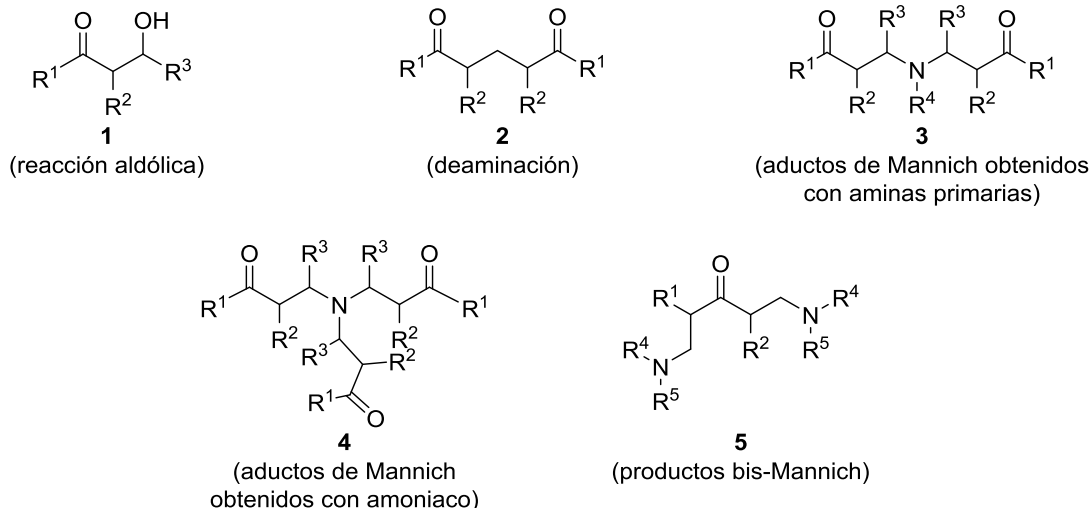


2. etapa: aminoalquilación



Esquema 50

Son varias las reacciones en competencia que pueden tener lugar en las condiciones típicas de una reacción de Mannich (Esquema 51).^{96a} Por ejemplo, se ha detectado la formación de productos de tipo **1** provenientes de la reacción aldólica cruzada entre los dos compuestos carbonílicos que contribuye a una merma importante en el rendimiento de la reacción de Mannich, lo que llevó inicialmente al uso exclusivo del formaldehído como aceptor. Así mismo, también se han observado aductos metilen biscetona de tipo **2** obtenidos tras la deaminación de la base de Mannich. Por otro lado, la utilización de aminas primarias o amoniaco promueve la formación de compuestos carbonílicos di- y tri-sustituidos (**3** y **4**). Además, el empleo de cetonas con dos posiciones reactivas en α dificulta el control regioselectivo del proceso, siendo además necesario su uso en exceso para evitar la formación de aductos bis-Mannich como el **5**. A su vez, reacciones de tres componentes de este tipo sólo pueden ser utilizados con aldehídos o cetonas pero no con otro tipo de compuestos carbonílicos como ácidos carboxílicos y sus derivados.

Reacción de Mannich deseada:

Subproductos detectados en esta reacción:

Esquema 51

A causa del interés sintético de los aductos de Mannich, se han desarrollado diversas versiones que tratan de evitar los inconvenientes del procedimiento clásico. Una de las estrategias modernas consiste en emplear tanto enolatos (o equivalentes) como iminas preformadas, lo cual por un lado ayuda manteniendo concentraciones relativamente elevadas del componente dador y aceptor de la reacción y, por otro, minimiza el riesgo de la reacción autoaldólica.

Los aceptores más representativos utilizados en la reacción de Mannich se muestran en la Figura 21 y comprenden aminaes como los aminaes de benzotriazol,⁹⁷ N,O-acetales como los dialquilamino alcóxidos de triclorotitanio,⁹⁸ precursores de iminas como las α -amidossulfonas, que por reacción con una base generan las correspondientes iminas *in situ*,⁹⁹ sales de iminio¹⁰⁰ (incluidos los iones N-aciliminio)¹⁰¹ e iminas (aldiminas o cetiminas).¹⁰²

⁹⁷ Revisiones: Katritzky, A. R.; Rachwal, S.; Hitchings, G. J. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2683–2732. Ejemplo seleccionado: Brice, H.; Gill, D. M.; Goldie, L.; Keegan, P. S.; Keer, W. J.; Svensson, P. H. *Chem. Comm.* **2012**, *48*, 4836–4838.

⁹⁸ Ejemplo seleccionado: Seebach D.; Betschart, C.; Schiess, M. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1593–1597.

⁹⁹ Revisiones: a) Petrini, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3049–3977. b) Yin, B.; Zhang, Y.; Xu, L.-W. *Synthesis* **2010**, 3583–3595.

¹⁰⁰ Revisiones: a) Kleinman, E. F. *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol 2, Pergamon, Oxford **1991**. b) Risch, N.; Arend, M. *Stereoselective synthesis*, Vol E21/3, Thieme, Sturthart, **1996**. c) Merla, B.; Risch, N. *J. Prakt.*

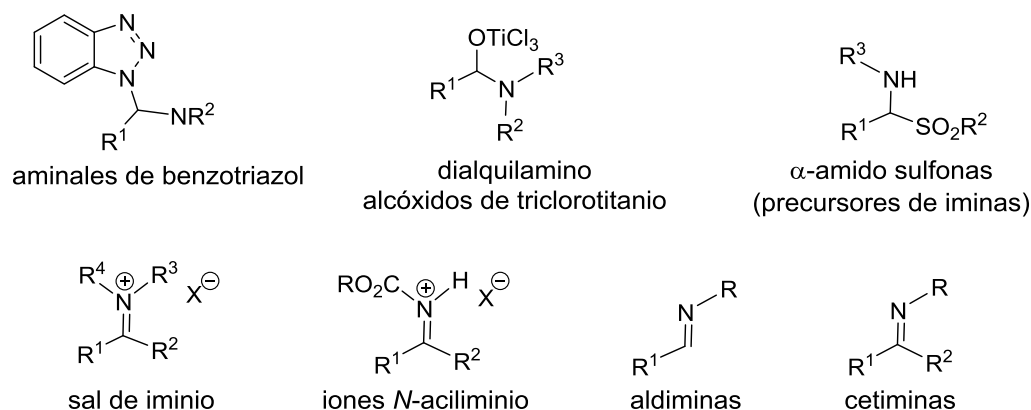


Figura 21

Las sales de iminio son los reactivos de Mannich generalmente más utilizados debido a su mayor carácter electrófilo en comparación con las iminas, aminales o N,O-acetales. Por otra parte, las iminas son menos electrófilas que los aldehídos, limitación que se ha podido superar a través del empleo de ácidos de Lewis o ácidos de Brønsted, así como mediante la introducción de grupos activantes tanto en el nitrógeno como en el carbono imínico. La Figura 22 muestra el tipo de iminas utilizadas en la reacción de Mannich e incluye iminas reactivas portadoras de un grupo atractor de electrones en el nitrógeno, en el carbono imínico o en ambos (A, B y C) e iminas carentes de estos grupos (D). Estas últimas son menos reactivas y en consecuencia han sido comparativamente menos estudiadas.

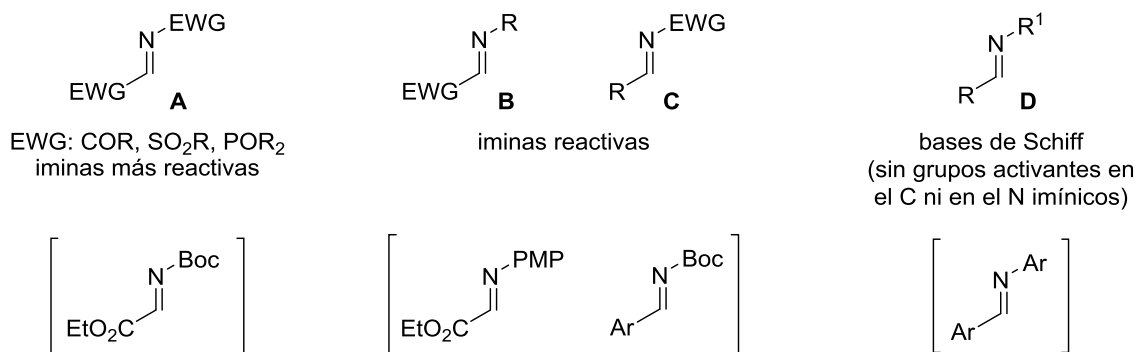


Figura 22 Tipos generales de iminas en función de su reactividad. Entre corchetes ejemplos concretos.

Chem. **1999**, 341, 472–476. Ejemplo seleccionado: a) Shimizu, M.; Kusunoki, T.; Yoshida, M.; Kondo, K.; Mizota, I. *Chem. Lett.* **2011**, 40, 351–353.

¹⁰¹ Revisiones: a) Maryanoff, B. E.; Zhang, H.-C.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J.; Maryanoff, C. A. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1431–1628. b) Yazici, A.; Pyne, S. G. *Synthesis* **2009**, 513–541. Ejemplo seleccionado: Lee, S.-H.; Kadan, S. T. *Bull. Korean. Chem. Soc.* **2011**, 32, 3738–3742.

¹⁰² Revisiones: a) Weinreb, M. *Top. Curr. Chem.* **1997**, 190, 131–184. b) Davis, F. A.; Zhou, P.; Chen, B.-C. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 13–18. c) Ewinreb, M. S.; Orr, R. K. *Synthesis* **2005**, 8, 1205–1227. d) Petrini, M.; Torregiani, E. *Synthesis* **2007**, 159–186. e) Luo, J.; Wang, H.; Zhong, F.; Kwiatkowski, J.; Xu, L.-W.; Lu, Y. *Chem. Comm.* **2012**, 48, 4707–4709.

Además de los problemas de reactividad comentados, una cuestión adicional crítica en la reacción de Mannich es el control de la estereoquímica del proceso ya que durante la reacción se pueden generar hasta dos nuevos centros estereogénicos, es decir, cuatro estereoisómeros diferentes (Figura 23).

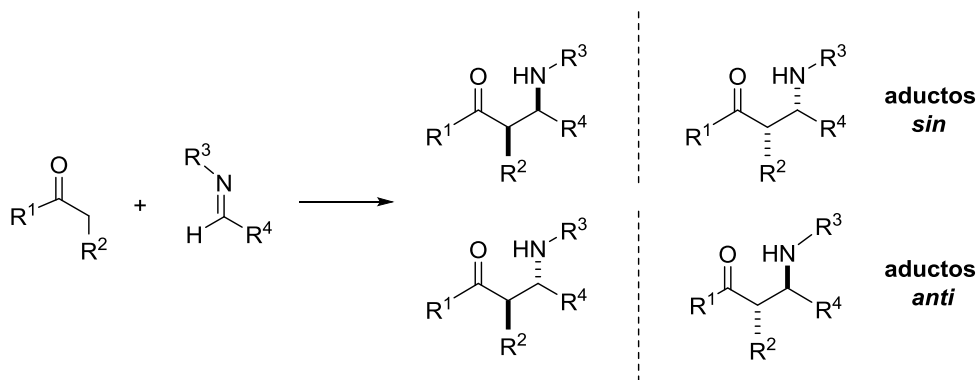
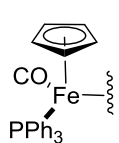
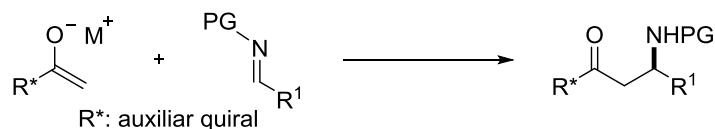


Figura 23

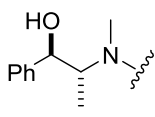
Las primeras versiones asimétricas de la reacción de Mannich se basaron en el empleo de auxiliares quirales.¹⁰³ Se han utilizado infinidad de auxiliares quirales que pueden instalarse tanto en el componente dador (enolato quiral) como aceptor (imina quiral), alguno de los cuales se muestra en la Figura 24. Particularmente cabe mencionar el auxiliar quiral derivado del alcanfor descrito en el 2000 por nuestro grupo de investigación ya que es el primero que permite llevar a cabo la reacción de Mannich con iminas derivadas de aldehídos enolizables.

¹⁰³ Revisiones: a) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407–1438. b) Alvaro, G.; Savoia, D. *Synlett* **2002**, *5*, 651–673. c) Ellman, J. E.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 984–995. d) Job, A.; Janec, C. F.; Bettray, W.; Peters, R.; Enders, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253–2329. e) Zhou, P.; Chen, B.; Davis, F. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8003–8030. f) Friestad, G. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3157–3172. g) Wang, Y.; Wang, Y.; Yu, J.; Miao, Z.; Chen, R., *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9290–9293.

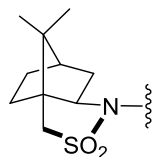
a) Auxiliares quirales anclados al componente dador:



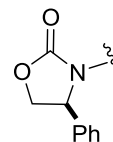
Broadley / Davies¹⁰⁴
1984



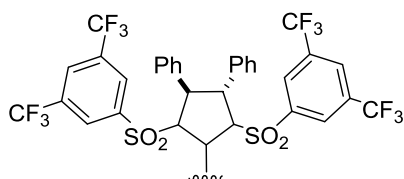
Gennari¹⁰⁵
1987



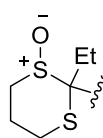
Oppolzer¹⁰⁶
1989



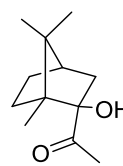
Evans¹⁰⁷
1990



Corey¹⁰⁸
1991

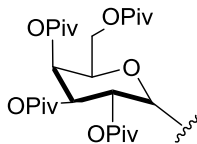
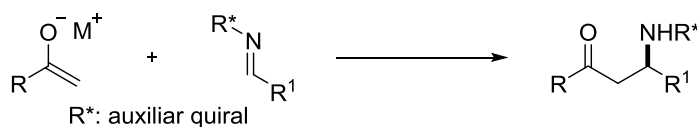


Page¹⁰⁹
1993

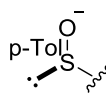


Palomo¹¹⁰
2000

b) Auxiliares quirales anclados al componente aceptor:



Kunz¹¹¹
1989



Fujisawa¹¹²
1996

Figura 24

¹⁰⁴ Broadley, K.; Davies, S. G. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1743–1744.

¹⁰⁵ Gennari, C.; Venturini, I.; Gislou, G.; Schimperna, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 227–230.

¹⁰⁶ Oppolzer, W.; Moretti, R.; Thomi, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5603–5606.

¹⁰⁷ Evans, D. A.; Urpi, F.; Somers, T. C.; Clark, J. S.; Bilodeau, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8215–8216.

¹⁰⁸ Corey, E. J.; Decicco, C. P.; Newbold, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5287–5290.

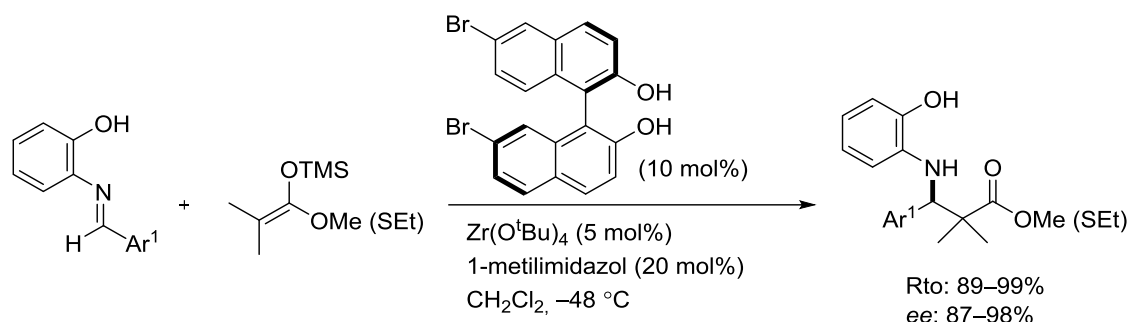
¹⁰⁹ Page, P. C. B.; Allin, S. M.; Collington, E. W.; Cam, R. A. E. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6902–6904.

¹¹⁰ a) Palomo, C.; Oiarbide, M.; González-Rego, M. C.; Sharma, A. K.; García, J. M.; González, A.; Landa, C.; Linden, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1063–1066. b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Landa, A.; González-Rego, M. C.; García, J. M.; González, A.; Odriozola, J. M.; Martín-Pastor, M.; Linden, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8637–8643.

¹¹¹ Kunz, H.; Pfengle, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, 28, 1067–1068.

¹¹² Fujisawa, T.; Kooriyama, Y.; Shimizu, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3881–3884.

La primera reacción de Mannich asimétrica controlada por un catalizador quiral fue descrita en 1997 por Kobayashi¹¹³ y consistió en la reacción entre enolatos de silicio (acetal cetenas de trimetilsililo) e iminas aromáticas (Esquema 52).



Esquema 52

Posteriormente se han desarrollado un gran número de métodos que siguen más o menos el mismo esquema de reacción y que varían fundamentalmente en el tipo de catalizador empleado (metal y ligando quiral u organocatalizador). Algunos ejemplos representativos se muestran en la Figura 25.

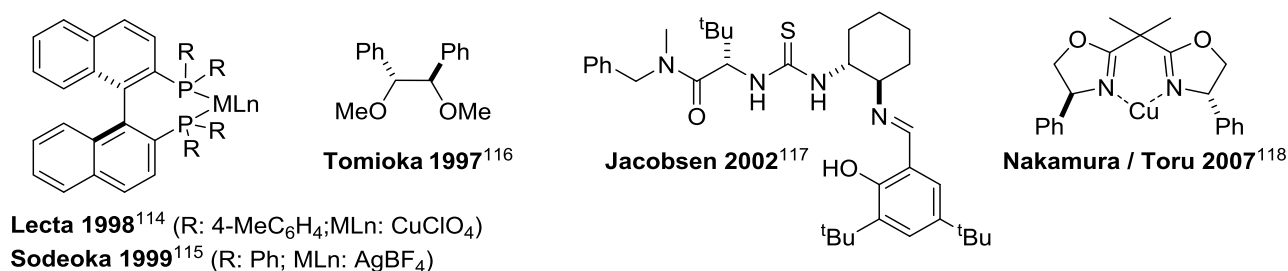


Figura 25

Es de destacar que a pesar del gran número de métodos catalíticos descritos, existe un único precedente en el que se emplean iminas propargílicas. Snapper y Hoveyda¹¹⁹ describieron la reacción entre enol éteres de sililo o acetales de sililcetenas y N-2-metoxifenil alquiniliden aminas catalizada por una sal de plata y un ligando tipo fosfina derivado de la isoleucina (Esquema 53). Los aductos de Mannich correspondientes se obtienen con rendimientos buenos y en algunos casos con enantioselectividades elevadas. Sin embargo,

¹¹³ Ishitani, H.; Ueno, M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7153–7154.

¹¹⁴ Ferraris D.; Young, B.; Dudding, T.; Lecta, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4548–4549.

¹¹⁵ Fuji, A.; Hagiwara, E.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5450–5458

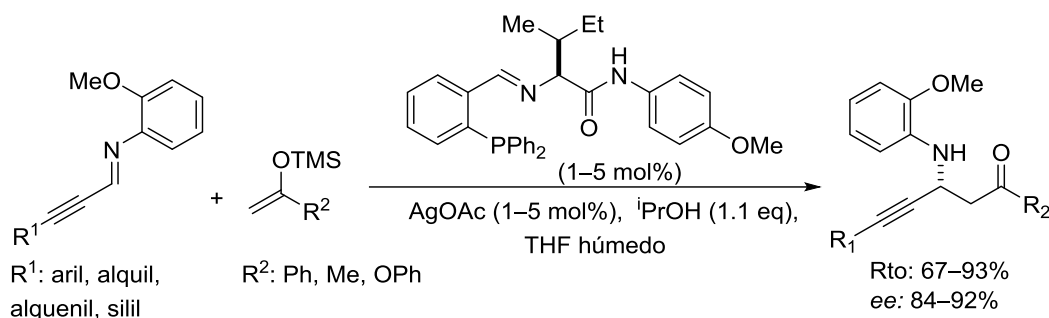
¹¹⁶ Fujieda, H.; Kanai, M.; Kambara, T.; Lida, A.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2060–2061.

¹¹⁷ Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964–12965.

¹¹⁸ Nakamura, S.; Sano, H.; Nakashima, H.; Kubo, K.; Shibata, N.; Toru, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5565–5568.

¹¹⁹ Josephshon, N. S.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3734–3735.

además de que el método descrito sólo contempla equivalentes del acetato (se forman aductos con un único estereocentro), requiere de iminas muy específicas, derivadas de la 2-metoxianilina.



Esquema 53

El desarrollo de reacciones de Mannich directas y asimétricas, tal y como se trata en los siguientes apartados ha sido más reciente. Una primera clasificación permite distinguir aquellos métodos que implican catálisis metálica¹²⁰ y los que se basan en el empleo de organocatalizadores.¹²¹

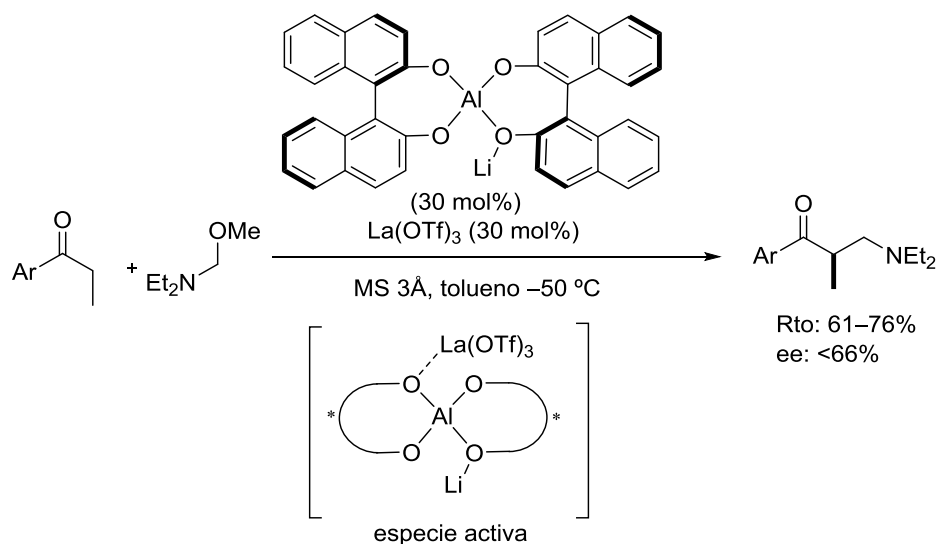
2.1.1 Reacciones promovidas por catálisis metálica

En 1999 Shibasaki y colaboradores, describieron la primera versión enantioselectiva directa que consistió en la reacción entre cetonas y aminometil éteres empleando un catalizador heterobimetálico bifuncional (Esquema 54).¹²² Se postula que el catalizador actúa activando simultáneamente tanto al electrófilo, mediante un centro ácido de Lewis, como al pronucleófilo, a través de un centro básico de Brønsted. Como se puede observar, la carga del catalizador metálico es muy elevada.

¹²⁰ Revisiones: a) Shibasaki, M.; Matsunaga, S. *J. Organometallic Chem.* **2006**, 691, 2089–2100. b) Karimi, B.; Enders, D.; Safari, E. *Synthesis* **2013**, 45, 2769–2812.

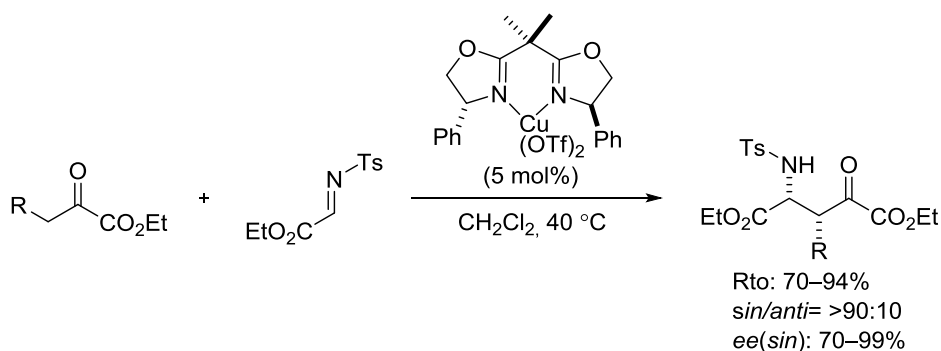
¹²¹ Revisiones: a) Notz, W.; Tanaka, F.; Watanabe, S.; Chowdari, N. S.; Turner, J. M.; Thayumanavan, R.; Barbas III, C. F. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9624–9634. b) Marques, M. M. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 348–352. c) Ting, A.; Schaus, S. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 35, 5797–5815. d) Verkade, J. M. M.; VanHermert, L. J. C.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Rutjes, F. P. J. T. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 29–41. e) Bhadury, P. S.; Song, B-A. *Curr. Org. Chem.* **2010**, 14, 1989–2006. f) Cai, X-H.; Xie, B. *Arkivoc* **2013**, 1, 264–293.

¹²² Yamasaki, S.; Lida, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 307–310.



Esquema 54

Años más tarde, Jørgensen¹²³ publicó la reacción de Mannich enantioselectiva directa entre α -cetoésteres e iminas derivadas del glioxilato de etilo catalizada por un complejo organometálico de Cu-bisoxazolina (Esquema 55).



Esquema 55

En la Figura 26 se ha recogido una selección de algunos catalizadores organometálicos empleados con posterioridad. Una característica común a todos estos métodos es que para que la reacción transcurra de forma eficaz es necesario el empleo tanto de azometinos como compuestos carbonílicos enolizables activos, como pueden ser las N-acil, N-sulfonil o N-Boc iminas y las cetonas con sustituyentes de tipo OH, CN u otros con objeto de facilitar la enolización. Por otro lado, no existe ningún ejemplo con aldehídos como sustratos dadores, posiblemente por la posibilidad de producirse la reacción aldólica en competencia.

¹²³ Marigo, M.; Kjaersgaard, A.; Juhl, K.; Gathergood, N.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 2359–2367.

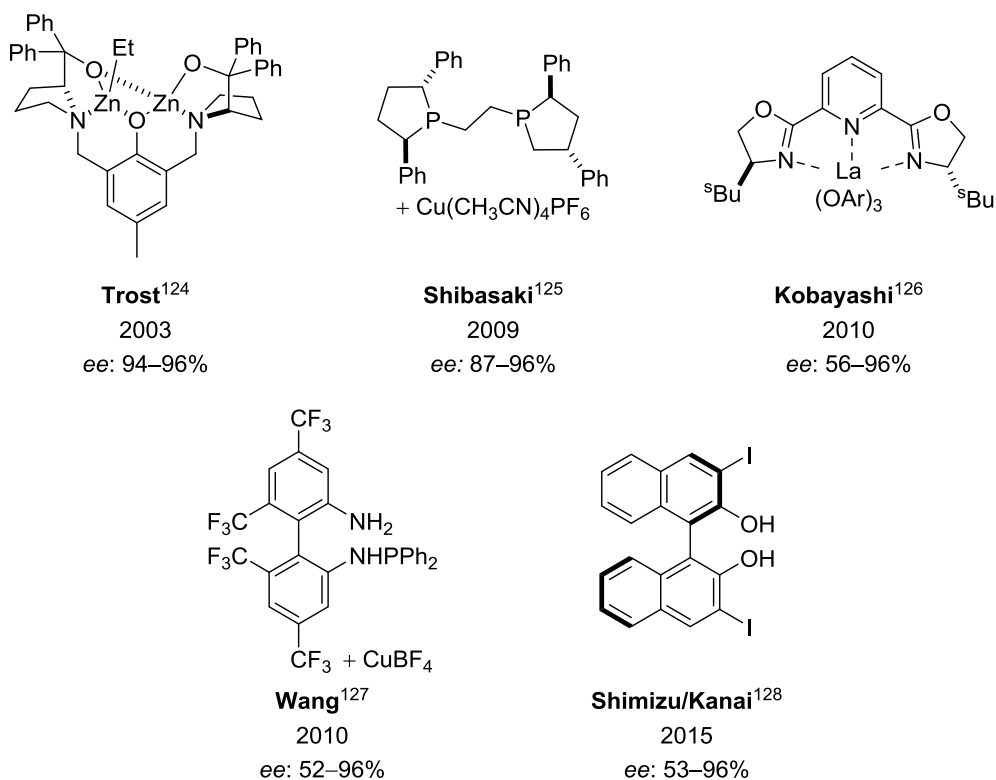


Figura 26

2.1.2 Reacciones promovidas por catalizadores orgánicos (organocatálisis)

Desde la irrupción de la organocatálisis en el 2000 como una estrategia complementaria y de mucho potencial dentro de la síntesis química, la reacción de Mannich ha sido una de las más estudiadas en el área.

Las primeras reacciones de Mannich asimétricas vía organocatálisis están basadas en la activación del compuesto carbonílico dador vía formación de una enamina intermedia por condensación con el aminocatalizador.¹²⁹ Este tipo de estrategia implica la activación del orbital HOMO del dador. El ciclo catalítico se inicia con la condensación del aminocatalizador quiral y el aldehído o la cetona para generar la enamina quiral correspondiente, la cual reacciona con la imina (aceptor). El ciclo catalítico se completa tras la hidrólisis del intermedio formado que da como resultado la liberación del producto final (que puede ser un β-aminoaldehído o una β-aminocetona) y la regeneración de la amina quiral (Esquema 56).

¹²⁴ Trost, B. M.; Terrell, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 338–339.

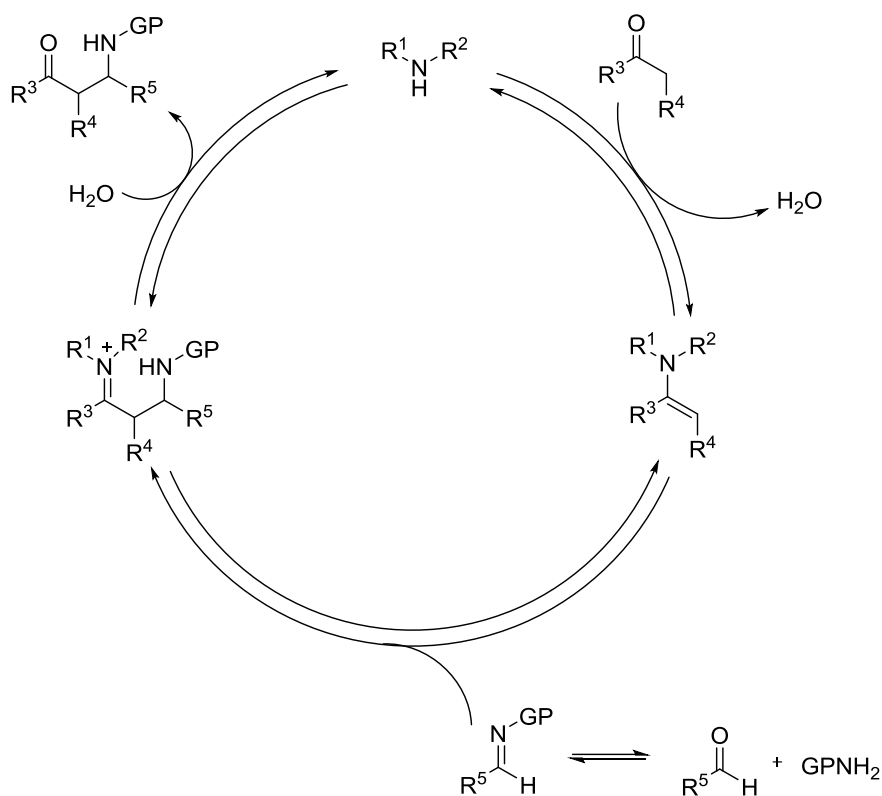
¹²⁵ Suzuki, Y.; Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5026–5029.

¹²⁶ Poisson, T.; Tsubogo, T.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 963–965.

¹²⁷ Liang, G.; Tong, M. C.; Tao, H.; Wang, C. J. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1851–1855.

¹²⁸ Morita, Y.; Yamamoto, T.; Nagai, H.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7075–7078.

¹²⁹ Mukherje, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471–5569.



Esquema 56

Como se ha comentado anteriormente, en la reacción de Mannich pueden llegar a formarse hasta dos centros estereogénicos y en el caso de las reacciones vía enamina su configuración depende de los siguientes factores. En primer lugar la enamina puede adoptar hasta cuatro disposiciones espaciales, dos provenientes de la configuración **E** o **Z** del doble enlace enamínico y otros dos dependiendo de la disposición *sin* o *anti* del sustituyente pirrolidínico con respecto al doble enlace C-C de la enamina (Figura 27). Por lo general, para enaminas provenientes de aldehídos la disposición **E_{anti}** es la más estable.

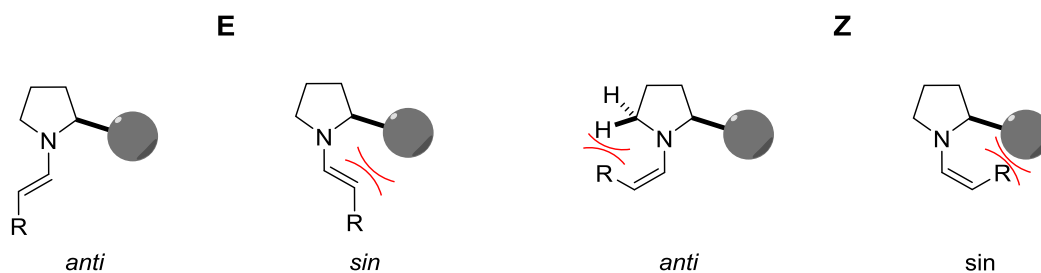


Figura 27

Por otro lado, los organocatalizadores utilizados en este tipo de reacciones se pueden dividir en dos grupos: los que para orientar la aproximación del electrófilo contienen grupos dadores de hidrógeno en α al nitrógeno pirrolidínico y los que utilizan un grupo voluminoso para orientar la enamina y así dirigir la aproximación del electrófilo por una de

las caras de la enamina (Figura 28). De forma general, la configuración de los productos finales por ambas aproximaciones suele ser la opuesta.

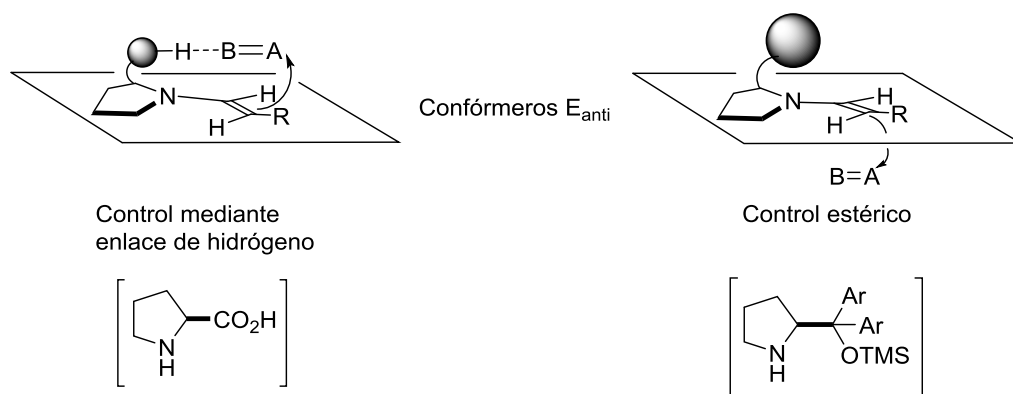
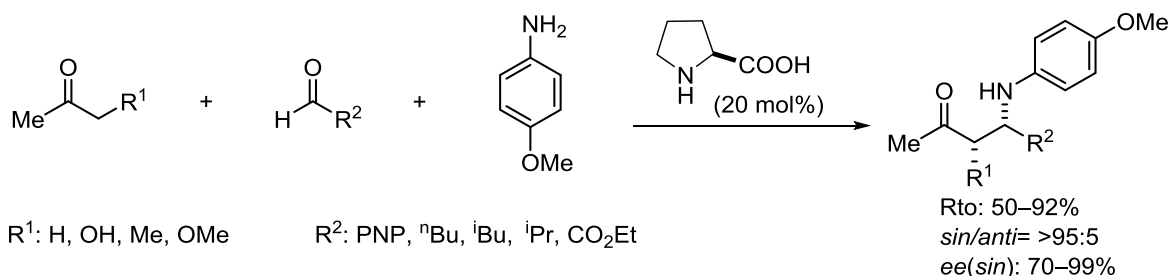


Figura 28 Modelos generales que predicen la aproximación preferencial del electrófilo a enaminas de tipo pirrolidina. Entre corchetes ejemplos concretos.

2.1.2.1 Reacción de Mannich *sin*-selectiva vía enamina

Las primeras reacciones de Mannich asimétricas vía aminocatálisis fueron descritas por List¹³⁰ y Barbas.¹³¹ El procedimiento consiste en la reacción entre una cetona enolizable, un aldehído y *p*-metoxianilina catalizada por la *L*-prolina, para dar lugar a los correspondientes compuestos β-amino carbonílicos con excelentes enantio- y diastereoselectividades (Esquema 57).



Esquema 57

La estereoquímica de la reacción catalizada por la prolina se puede explicar por el ataque de la cara Si de la enamina a la cara Si de la imina, ambos con configuración *trans*. Los mismos autores han propuesto distintos estados de transición para explicar la estereoquímica de los aductos obtenidos.¹³² Estos modelos postulan unos estados de

¹³⁰ Notz, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386–7387.

¹³¹ List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.

¹³² a) List, B. *Synlett* **2001**, *11*, 1675–1686. b) List, B.; Pojarliev, P.; Biller, W. T.; Martin, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827–833. c) Córdova, A.; Notz, W.; Zhong, G.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1842–1843. d) Córdova, A.; Watanebe, S.; Tanaka, F.; Notz, W.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1866–1867

transición de tipo silla y bote, en los cuales existe transferencia del protón carboxílico de la prolina a los átomos de nitrógeno imínicos. Posteriormente, también se ha propuesto un estado de transición que no incluye enlaces de H entre el protón del ácido carboxílico y el nitrógeno pirrolidínico (Figura 29).

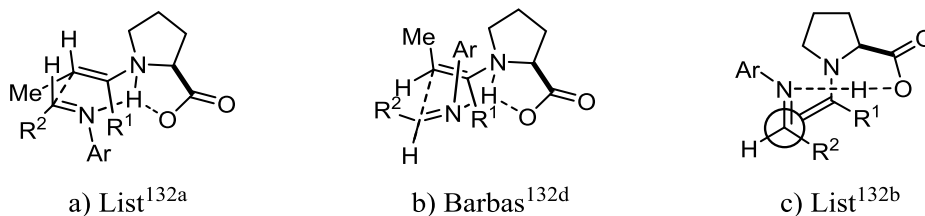


Figura 29

Bahmanyar y Houk¹³³ llevaron a cabo un estudio computacional sobre este tipo de reacciones demostrando que de entre todos los estados de transición posibles, el modelo a representado en la Figura 30 resulta ser el de menor energía. El mismo estudio aplicado al propionaldehído (apartado b) predice la formación preferente del aducto *sin* (la cara Re de la enamina ataca a la cara Si de la imina).

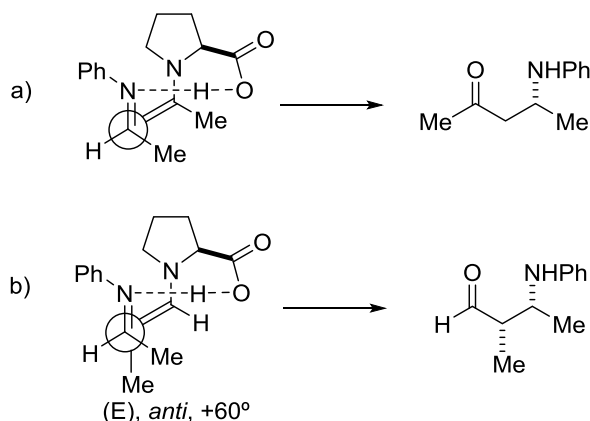


Figura 30

Posteriormente se han desarrollado un gran número de métodos, basados en el uso de la L-prolina, para la reacción de Mannich entre aldehídos o cetonas e iminas de diferente naturaleza como las derivadas del glioxilato de etilo,¹³⁴ iminas generadas *in situ* a través de α -amidossulfonas,¹³⁵ N-Boc iminas,¹³⁶ N-p-metoxifenil iminas¹³⁷ e índoles.¹³⁸ Sin embargo, la

¹³³ Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1249–1251.

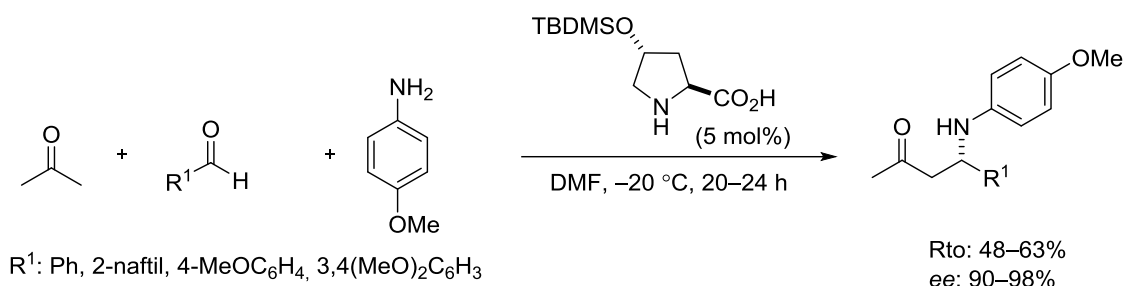
¹³⁴ a) Notz, W.; Watanabe, S.; Chowdari, N. S.; Zhong, G.; Betancort, J. M.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1131–1140. b) Westermann, B.; Neuhaus, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4077–4079.

¹³⁵ Deiana, L.; Zhao, G.-L.; Dziedzic, P.; Rios, R.; Vesely, J.; Ekström, J.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 234–237.

¹³⁶ a) Enders, D.; Grondal, C.; Vrettou, M. *Synthesis* **2006**, *21*, 3597–3604. b) Yang, J. W.; Stadler, M.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 609–611. c) Vesely, J.; Rios, R.; Ibrahim, I.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.*

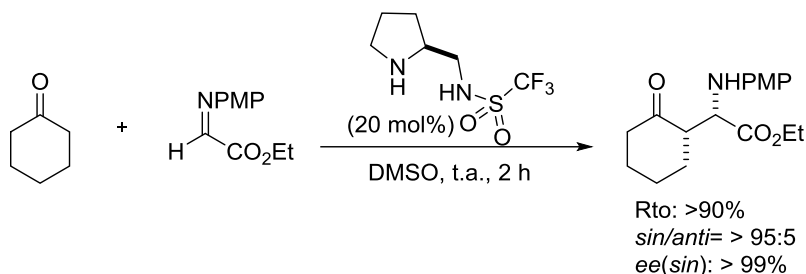
L-prolina presenta diferentes limitaciones; por un lado, la alta carga de catalizador requerida (10-30 mol%) y por otro, el uso de disolventes muy polares tales como DMF, dioxano, DMSO y NMP, debido a la baja solubilidad que presenta el aminoácido en la mayoría de los disolventes apolares. Con el fin de mejorar estas limitaciones se han desarrollado distintos catalizadores derivados de la prolina, tal y como se muestra a continuación.

En el 2002 Hayashi describió la reacción entre cetonas e iminas provenientes de aldehídos ricos en electrones catalizada por la *trans*-4-(*tert*-butildimetilsililoxi) prolina.¹³⁹ Este catalizador resultó ser más reactivo que la L-prolina por lo que se consiguió bajar la carga del mismo hasta un 5 mol% (Esquema 58).



Esquema 58

Independientemente, en el mismo año Wang y Li¹⁴⁰ describieron la reacción de Mannich entre la ciclohexanona y la imina derivada de la p-anisidina y el glioxilato de etilo catalizada por la pirrolidina-sulfonamida representada en el Esquema 59.



Esquema 59

2007, 48, 421–425. d) Chandler, C.; Galzerano, P.; Michrowska, A.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1978–1980.

¹³⁷ a) Hayashi, Y.; Tsuboi, W.; Ashimine, I.; Urushima, T.; Shoji, M.; Sakai, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3677–3680. b) Córdova, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 1987–1997. c) Fustero, S.; Jiménez, D.; Sanz-Cervecera, J. F.; Sánchez-Roselió, M.; Esteban, E.; Simón-Fuentes, A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3433–3436. d) Enders, D.; Grondal, C.; Vrettou, M.; Raabe, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4079–4083. e) Hayashi, Y.; Urushima, T.; Shin, M.; Shoji, M. *Tetrahedron* **2005**, 61, 11393–11404. f) Ibrahim, I.; Zhou, W.; Xu, Y.; Córdova, A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 211–222. g) Li, L. Q.; Han, M. Y.; Xiao, M. X.; Xie, Z. X. *Synlett* **2011**, 477–480.

¹³⁸ Li, L.; Han, M.; Xiao, M.; Xie, Z. *Synlett* **2011**, 1727–1730.

¹³⁹ Hayashi, Y.; Yamaguchi, J.; Hibino, K.; Sumiya, T.; Urushima, T.; Shoji, M.; Hashizume, D.; Koshino, H. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1435–1439.

¹⁴⁰ Wang, W.; Wang, J.; Li, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7243–7246.

Posteriormente, Ley,¹⁴¹ Barbas III,¹⁴² Hayashi¹⁴³ y más recientemente Carter¹⁴⁴ han identificado otros organocatalizadores de bajo peso molecular derivados de la L-Prolina que son efectivos en disolventes más apolares como el diclorometano (Figura 31). Además, requieren menores cargas catalíticas para obtener resultados similares a los de la L-prolina.

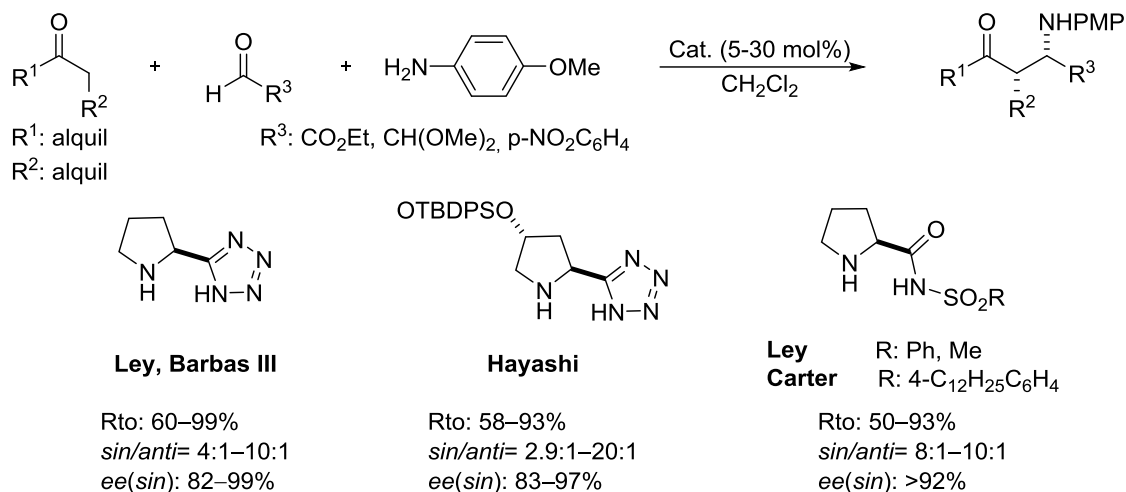


Figura 31

Aunque los organocatalizadores más estudiados para la reacción de Mannich *sin* selectiva han sido la L-prolina y sus derivados, también se han descrito metodologías basadas en el uso de aminoácidos acíclicos (aminas primarias).¹⁴⁵ Por ejemplo, Córdova y colaboradores^{145a} describieron la reacción entre la ciclohexanona, el 4-nitrobenzaldehído y la p-anisidina catalizada por aminas primarias, siendo la (S)-serina la más eficaz. Los correspondientes aductos de Mannich se obtienen con buenos rendimientos y diastereoselectividades y excelentes enantioselectividades (Esquema 60).

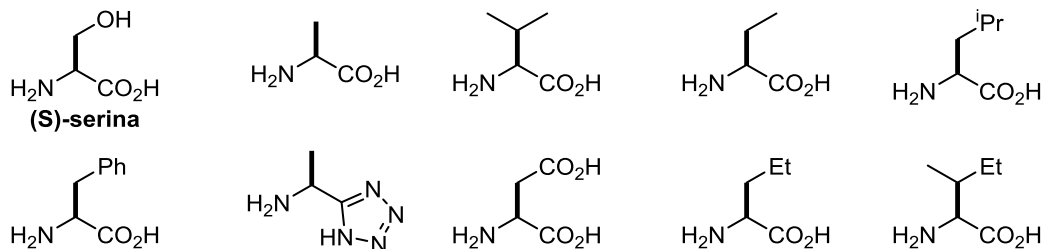
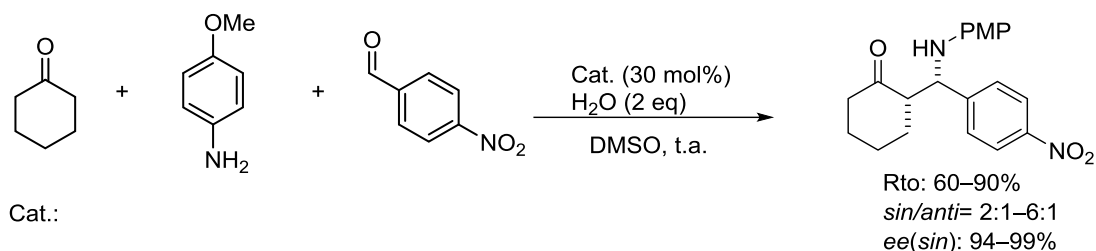
¹⁴¹ Cobb, A. J. A.; Shaw, D. M.; Longbottom, D. A.; Gold, J. B.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 84–96.

¹⁴² Chowdari, N. S.; Ahmad, M.; Albertshofer, K.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2839–2842.

¹⁴³ Hayashi, Y.; Urushima, T.; Aratake, S.; Okano, T.; Obi, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 21–24.

¹⁴⁴ Yang, H.; Carter, R. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2246–2249.

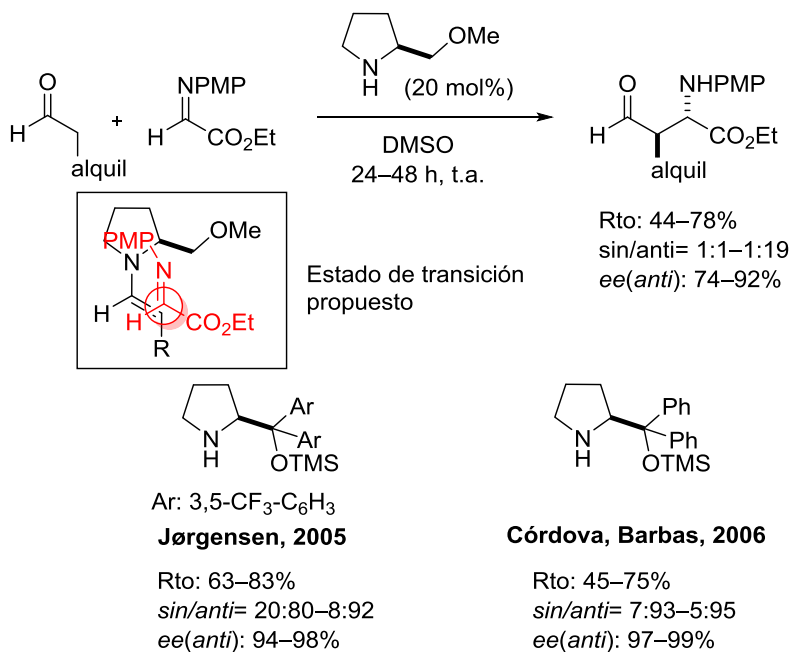
¹⁴⁵ a) Ibrahem, I.; Zou, W.; Engqvist, M.; Xu, Y.; Córdova, A. *Chem Eur. J.* **2005**, *11*, 7024–7029. b) Valero, G.; Balaguer, A.-N.; Moyano, A.; Rios, R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *48*, 6559–6562.



Esquema 60

2.1.2.2 Reacción de Mannich *anti*-selectiva vía enamina

En 2002, Córdova y Barbas¹⁴⁶ publicaron la primera reacción de Mannich *anti*-selectiva entre aldehídos y N-p-metoxifenil-iminas derivadas del glioxilato de etilo catalizada por la (S)-2-(metoximetil) pirrolidina (Esquema 61). Los autores proponen un estado de transición en el cual la enamina ataca por la cara Re sobre la cara Si de la imina, conduciendo así a los correspondientes aductos *anti*. El alcance de la reacción se ve limitado, ya que el uso del propionaldehído como dador de Mannich proporciona diastereo- y enantioselectividades menores (*sin/anti*: 1:1 y 74% ee).



Esquema 61

¹⁴⁶ Córdova, A.; Barbas III, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7749-7752.

Más adelante, Jørgensen y colaboradores¹⁴⁷ por un lado, y Córdova y Barbas¹⁴⁸ por otro mediante el uso de un nuevo prolinol éter, consiguieron mejorar los resultados estereoquímicos de la reacción anteriormente mencionada (Esquema 61). En una variante posterior, en lugar de iminas se utilizaron α -amidosulfonas, que por reacción con una base generan las correspondientes N-Boc, N-Cbz y N-Ts iminas para el mismo fin.¹⁴⁹

El modelo generalmente propuesto para justificar la estereoselectividad es el modelo II o alternativamente III, en el que la aproximación indicada se ve reforzada con un grupo dador de hidrógeno estratégicamente colocado en la pirrolidina (Figura 32).

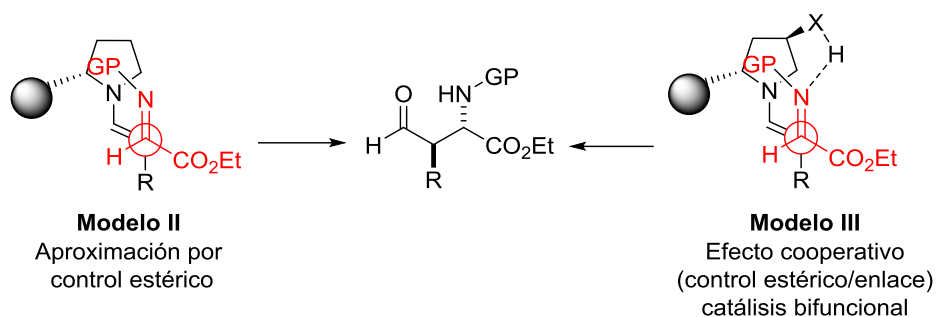


Figura 32

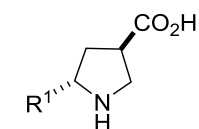
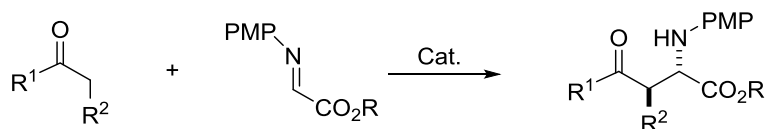
Un ejemplo de catalizador que funciona según el modelo III es el descrito por Barbas en el año 2006 (Esquema 62).¹⁵⁰ Con posterioridad a este, otros autores han demostrado que la presencia de un dador de hidrógeno en posición β al nitrógeno pirrolidínico es suficiente para proporcionar mayoritariamente los aductos *anti*-Mannich con elevada eficiencia química y estereoquímica (Esquema 62).

¹⁴⁷ Franzén, J.; Marigo, M.; Fielenbach, D.; Wabnitz, T. C.; Kjaersgaard, A.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296–18304.

¹⁴⁸ Ibrahem, I.; Córdova, A. *Chem. Commun.* **2006**, 1760–1762.

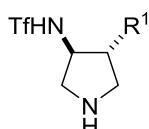
¹⁴⁹ a) Gianelli, C.; Sambri, L.; Carlone, A.; Bartoli, G.; Melchiorre P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8700–8702. b) Fustero, S. Mojarad, F.; Carrión, D. P.; Sanz-Cervera, J. F.; Aceña, J. L. *Eur. J. Org.* **2009**, 5208–5214. c) Galzerano, P.; Dario Agostino, D.; Bencivenni, G.; Sambri, L.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Chem Eur. J.* **2010**, *16*, 6069–6076. d) Urushima, T.; Ishikawa, H.; Hayashi, Y. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8273–8276.

¹⁵⁰ Mitsumori, S.; Zhang, H.; Cheong, P. H.-Y.; Houk, K. N.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1040–1041.



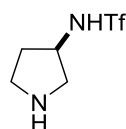
Barbas 2006¹⁵⁰ R¹: Me
2008¹⁵¹ R¹: H

Rto: 54–96%
sin/anti= 10:90–2:98
ee(anti): 82–99%



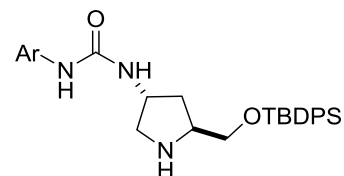
Maruoka 2006¹⁵² R¹: H
2008¹⁵³ R¹: NHTf

Rto: 56–99%
sin/anti= 17:83–5:95
ee(anti): 90–99%



Blanchet 2008¹⁵⁴

Rto: 56–95%
sin/anti= 20:80–5:95
ee(anti): 60–99%



Peng 2012¹⁵⁵

Rto: 70–95%
sin/anti= 11:89–4:96
ee(anti): >98%

Esquema 62

Sin embargo, todos estos procedimientos están limitados al empleo de α imino ésteres como aceptores, ya que parece que estas iminas presentan los parámetros estructurales óptimos para encajar adecuadamente en el estado de transición. Con el objeto de obtener un estado de transición más dinámico y así poder aumentar el alcance de la reacción a diferentes iminas, en el año 2010, nuestro grupo de investigación desarrolló una metodología basada en el uso de un ácido de Bronsted externo, el cual además de activar a la imina por enlace de hidrógeno, dota de una mayor flexibilidad al estado de transición (modelo **IV**).¹⁵⁶ De esta manera se llegaron a obtener los aductos de Mannich provenientes de N-Tosil iminas y N-Nosil iminas con buen estereocontrol (Esquema 63).

¹⁵¹ Zhang, H.; Mitsumori, S.; Utsumi, N.; Imai, M.; Garcia-Delgado, N.; Mifsud, M.; Albertshofer, K.; Cheong, P. H.-Y.; Houk, K. N.; Tanaka, F.; Barbas, III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 875–886.

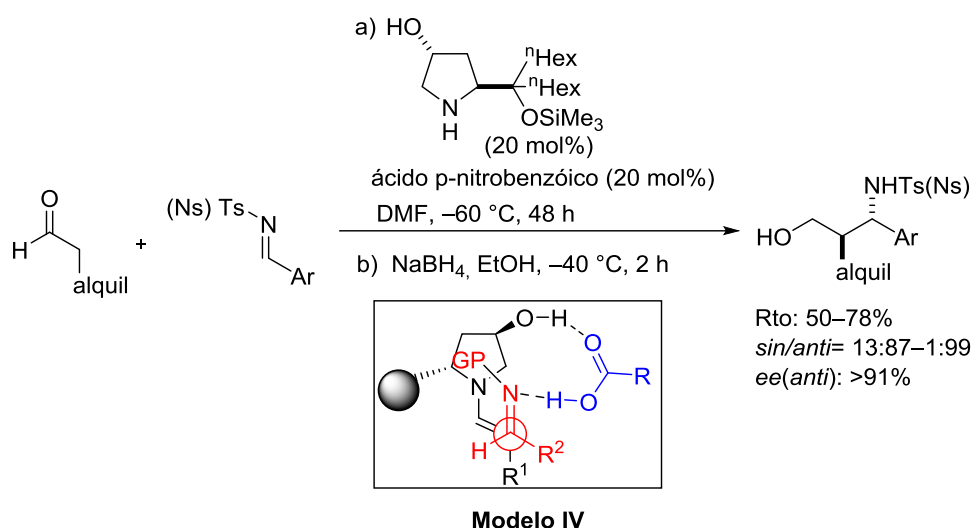
¹⁵² Kano, T.; Hato, Y.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8467–8469.

¹⁵³ Kano, T.; Hato, Y.; Yamamoto, A.; Maruoka, K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1197–1203.

¹⁵⁴ Pouliquen, M.; Blanchet, J.; Lasne, M.-C.; Rouden, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1029–1032.

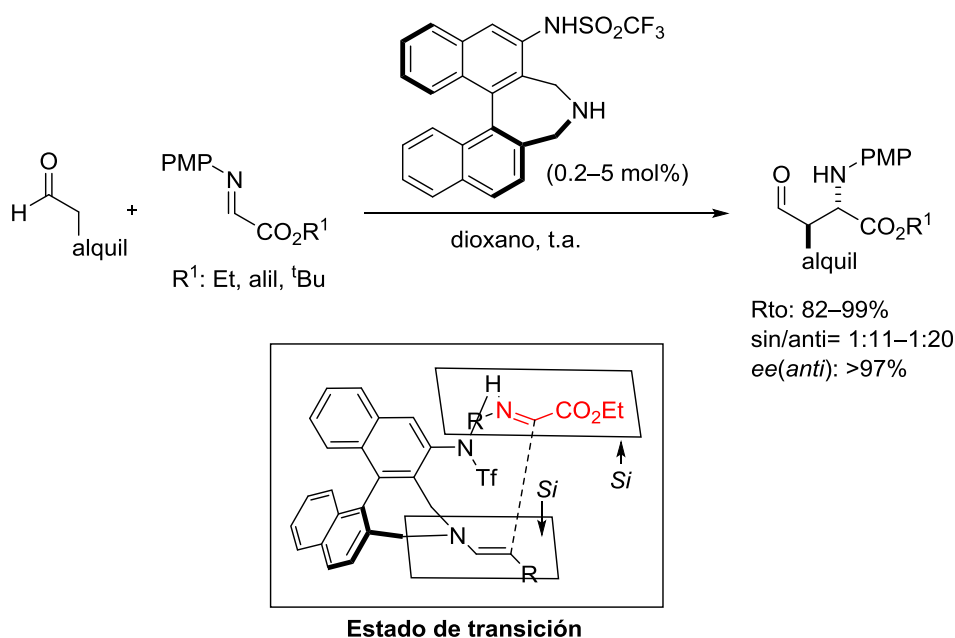
¹⁵⁵ Gao, J.; Chuan, Y.; Li, J.; Xie, F.; Peng, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3730–3738.

¹⁵⁶ Gómez-Bengoá, E.; Maestro, M.; Mielgo, A.; Otazo, I.; Palomo, C.; Velilla, I. *Chem Eur. J.* **2010**, *16*, 5333–5342.



Esquema 63

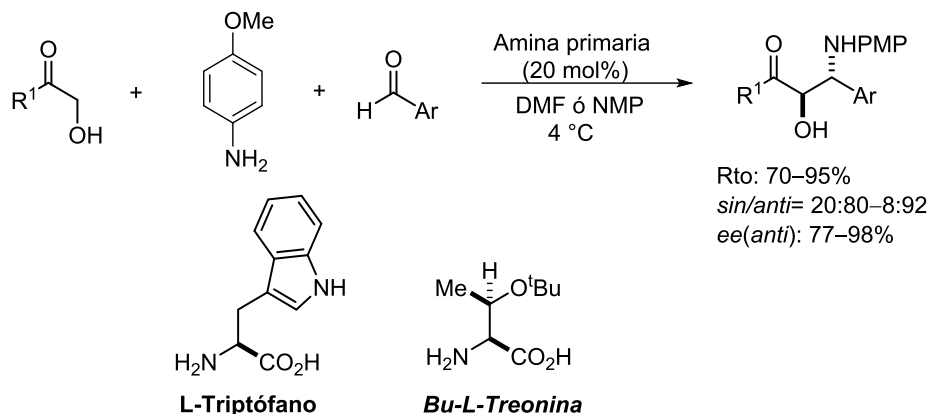
También se han descrito aminas secundarias no pirrolidínicas para este tipo de transformaciones. En el año 2005 el grupo de Maruoka¹⁵⁷ describió la reacción entre aldehídos y α -imino ésteres catalizada por una amina secundaria quiral derivada del binaftol y portadora de un grupo triflamida. Con una carga de tan solo 1 mol%, este catalizador proporciona valores de diastereoselectividad superiores a 90:10 y enantioselectividades superiores al 97% (Esquema 64). Sin embargo, debido a la baja nucleofilia del catalizador esta metodología no es eficaz para aldehídos estéricamente impedidos.



Esquema 64

¹⁵⁷ Kano, T.; Yamaguchi, Y.; Tokuda, O.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16408–16409.

Finalmente, tal y como ocurría con la reacción de Mannich *sin*-selectiva, se han desarrollado reacciones catalizadas por aminas primarias¹⁵⁸ como la mostrada en el Esquema 65 en el que se obtienen las correspondientes α -hidroxi β -amino cetonas con buenos rendimientos, diastereo- y enantioselectividades.



Esquema 65

2.1.2.3 Reacciones de Mannich vía catálisis no-covalente

Además de los catalizadores tipo amina (primaria o secundaria) anteriormente comentados, que actúan por activación del correspondiente sustrato cetónico o aldehídico vía enamina, también se han descrito otros organocatalizadores para la reacción de Mannich, los cuales actúan como bases o ácidos de Brønsted.

*Catálisis promovida por bases de Brønsted*¹⁵⁹

En la reacción de Mannich promovida por bases de Brønsted se produce la desprotonación de la especie pronucleófila por parte del catalizador, formándose un par iónico quiral donde el reactivo aniónico reacciona con la correspondiente imina, generalmente poseedora de un grupo electrónatractivo en el nitrógeno imínico, de manera enantioselectiva. En la Figura 33 se muestra el ciclo catalítico general de este tipo de reacciones.

¹⁵⁸ a) Ramasastry, S. S. V.; Zhang, H.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 288–289. b) Cheng, L.; Wu, X.; Lu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 1018–1020.

¹⁵⁹ Revisiones sobre catálisis asimétrica mediante bases de Brønsted: a) France, S.; Guerin, D. J.; Miller, S. J.; Lectka, T. *Chem. Rev.* **2003**, 1985–3012. b) Wurz, R. P. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5570–5595. c) Denmark, S. E.; Beutner, G. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1560–1638. d) Palomo, C.; Oiarbide, M.; López, R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 632–653. e) Tiang, A.; Goss, J. M.; McDougal, N. T.; Schaus, S. E. *Top. Curr. Chem.* **210**, 291, 145–200. f) Dalco, P. *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis* **2013**, *2*, 343–363.

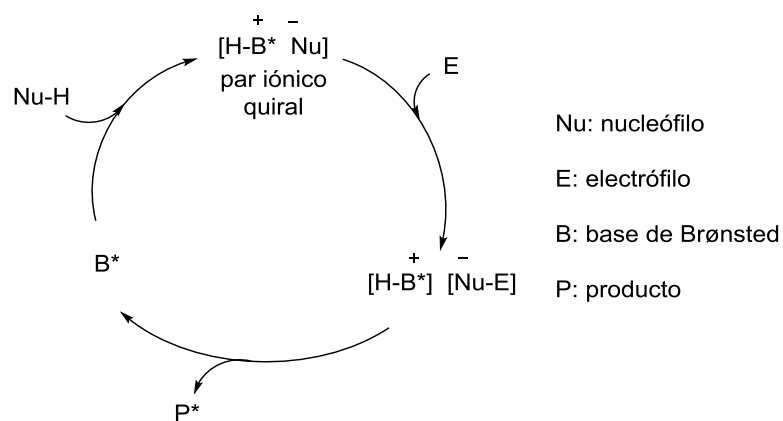
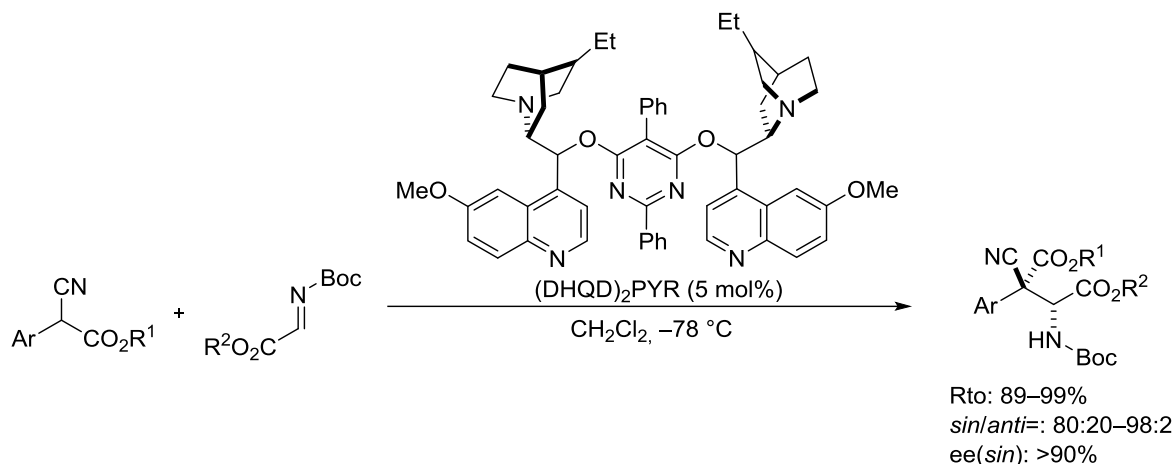


Figura 33

El primer ejemplo de reacción de Mannich directa asimétrica promovida por bases de Brønsted fue descrito por el grupo de Jørgensen en el 2005.¹⁶⁰ La reacción entre cianoacetatos α -aril sustituidos y N-Boc iminas derivadas del glioxilato de etilo catalizada por (DHQD)₂Pyr genera los aductos deseados con buenos rendimientos, diastereo- y enantioselectividades (Esquema 66).



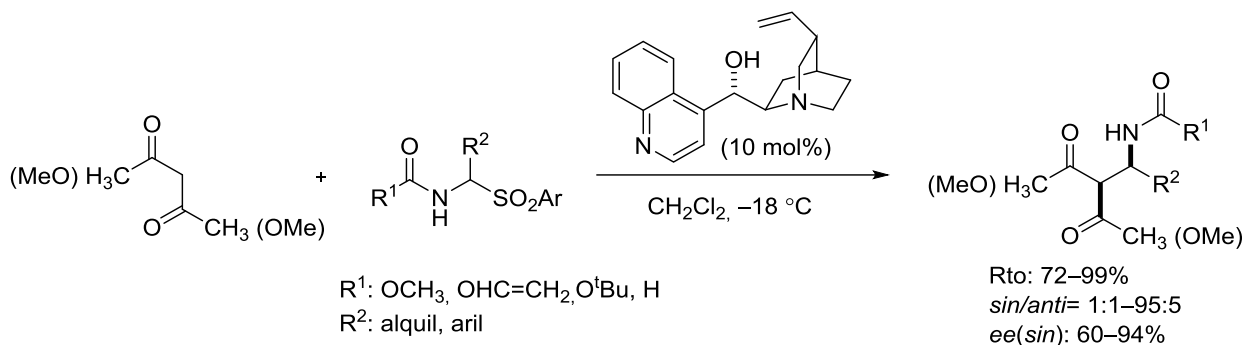
Esquema 66

Por otro lado, en el mismo año, Schaus y colaboradores desarrollaron la reacción de Mannich entre β -cetoésteres y α -amido sulfonas catalizada por la cinchona.¹⁶¹ La reacción requiere de una carga del catalizador del 10 mol% para generar las acil-iminas *in situ*, y una disolución de Na₂CO₃ para mantener cierta concentración del catalizador libre. Los aductos de Mannich correspondientes se obtienen con rendimientos, diastereoselectividades y

¹⁶⁰ Poulsen, T.; Alemparte, C.; Saaby, S.; Bella, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2896–2899.

¹⁶¹ Brandon S. L.; Taoka, M.; Ting, A.; Schaus, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11256–11257.

enantioselectividades variables (Esquema 67). Más adelante, los mismos autores ampliaron el alcance de la reacción a β -cetoésteres cíclicos.¹⁶²

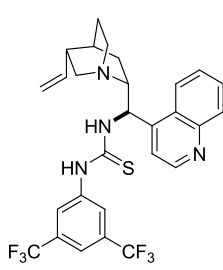
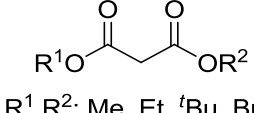
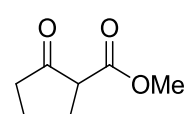
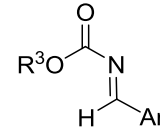
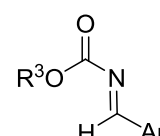
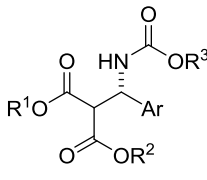
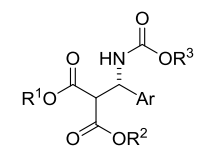
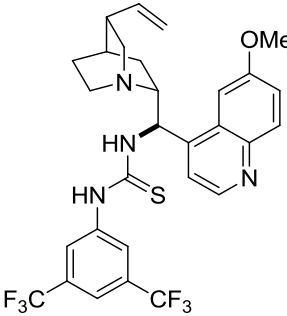
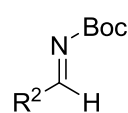
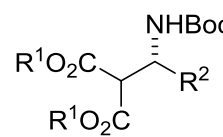
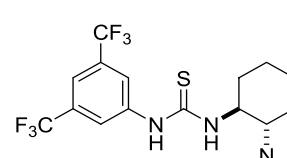
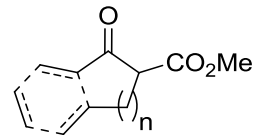
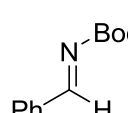
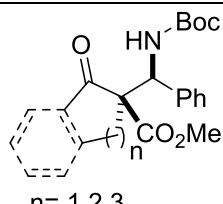


Esquema 67

Posteriormente se han desarrollado diferentes catalizadores para esta misma reacción o similar que se recogen en la Tabla 1. La mayoría de ellos tienen un carácter bifuncional que permiten activar tanto al electrófilo como al pronucleófilo debido a que además de poseer un centro básico son portadores de grupos dadores de hidrógeno (hidroxilo, tiourea). Sin embargo, también se han descrito procedimientos con catalizadores monofuncionales como la guanidina o el derivado de la cinchona hidroxilada protegida.

¹⁶² Ting, A.; Lou, S.; Schaus, S. E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2003–2006.

Tabla 1. Selección de ejemplos de bases de Brønsted utilizadas para catalizar la reacción de Mannich.

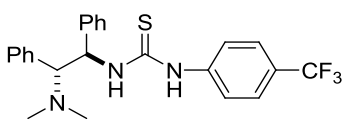
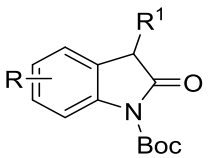
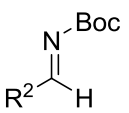
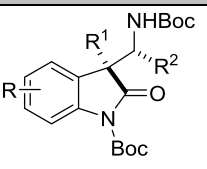
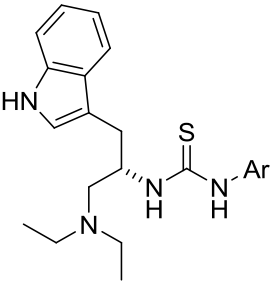
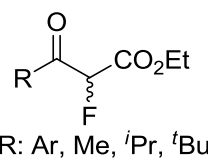
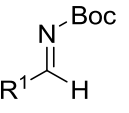
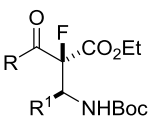
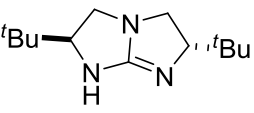
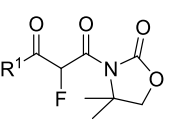
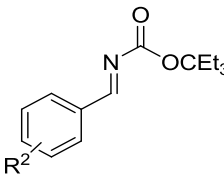
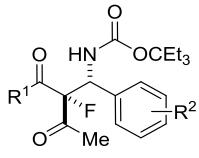
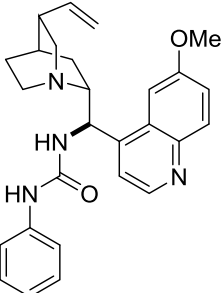
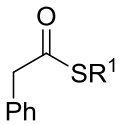
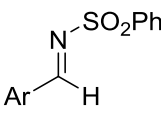
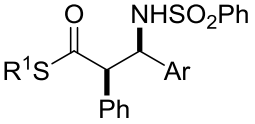
Catalizador	Dador	Imina	Aducto
 <p>Dixon¹⁶³ 2006</p>	 <p>$R^1, R^2: \text{Me, Et, } ^t\text{Bu, Bn}$</p> 	 <p>$R^3 = ^t\text{Bu, Bn}$</p>  <p>$R^3 = ^t\text{Bu, Bn}$</p>	 <p>Rto: 76–99% ee: 7–92%</p>  <p>Rto: 76–99% ee: 7–92%</p>
 <p>Deng¹⁶⁴ 2006</p>	<p>$R^1\text{O}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{R}^1$</p> <p>$R^1: \text{Me, Bn, Alilo}$</p>	 <p>$R^2: \text{Ar, Et, } ^n\text{Bu, } ^o\text{C}_6\text{H}_4$</p>	 <p>Rto: 81–99% ee: 96–99 %</p> <p>$R^1: \text{Et, } ^n\text{Bu, } ^o\text{C}_6\text{H}_4$ Rto: 55–64% ee: 88–92 %</p>
 <p>Takemoto¹⁶⁵ 2007</p>	 <p>CO_2Me</p>	 <p>Ph</p>	 <p>$n = 1, 2, 3$ Rto: 67–98% sin/anti: 54:46–99:1 ee(sin): 56–92 %</p>

¹⁶³ Tillman, A. L.; Ye, J.; Dixon, D. J. *Chem. Commun.* **2006**, 1191–1193.

¹⁶⁴ Song, J.; Wang, Y.; Deng, L. J. *Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6048–6049.

¹⁶⁵ Yamaoka, Y.; Miyabe, H.; Yasui, Y.; Takemoto, Y. *Synthesis* **2007**, 16, 2571–2575.

Continuación de la Tabla 1: Selección de ejemplos de bases de Brønsted utilizadas para catalizar la reacción de Mannich.

Catalizador	Dador	Imina	Aducto
 <p>Chen¹⁶⁶ 2008</p>	 <p>R¹: Bn, <i>p</i>-FPhCH₂, <i>o</i>-ClPhCH₂, <i>p</i>-OMePhCH₂, tienilmetilo, ⁿPr, ⁱPr, Ph</p>	 <p>R²: Ar, ⁱPr</p>	 <p>Rto: 40–95% <i>sin/anti</i>: 8:1–19:1 <i>ee(sin)</i>: 82–95 %</p> <p>R²: ⁱPr: Rto: 75% <i>sin/anti</i>: 15:1 <i>ee(sin)</i> <5 % <i>ee</i></p>
 <p>Lu¹⁶⁷ 2009</p>	 <p>R: Ar, Me, ⁱPr, ^tBu</p>	 <p>R¹: Ar, Me, ⁱPr, ^tBu, ⁿBu, ^cC₆H₄</p>	 <p>R: Ar; Rdto: 92–96% <i>sin/anti</i>: 4:1–12:1 <i>ee(sin)</i>: 92–99%</p> <p>R: Alquil; Rdto: 70–90% <i>sin/anti</i>: 1:1–19:1 <i>ee(sin)</i>: 81–96%</p>
 <p>Jiang¹⁶⁸ 2010</p>	 <p>R¹: Me, ⁿPr, Bn PhCH₂CH₂, (CH₃)₂C=CH</p>	 <p>R¹: X, 2Naft, 4-MeO</p>	 <p>Rto: 90–99% <i>sin/anti</i>: 92:8–98:2 <i>ee(sin)</i>: 95–>99%</p>
 <p>Coltart¹⁶⁹ 2010</p>	 <p>R¹: Et, CH₂CF₃</p>		 <p>Rto: 41–94% <i>sin/anti</i>: 83:17–98:2 <i>ee(sin)</i>: 66–88%</p>

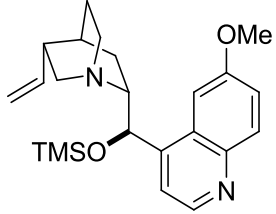
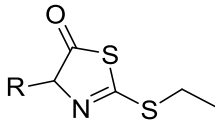
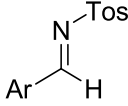
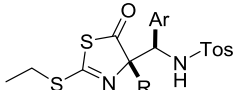
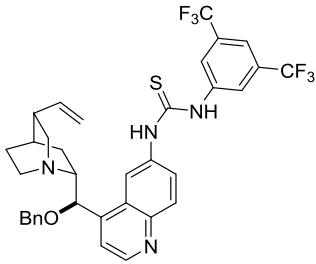
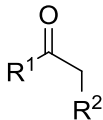
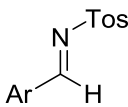
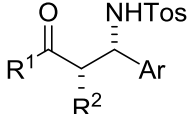
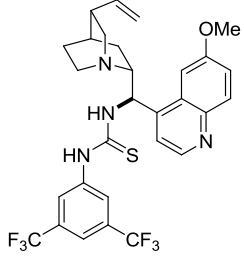
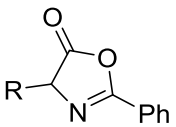
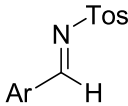
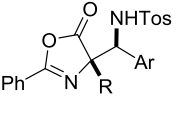
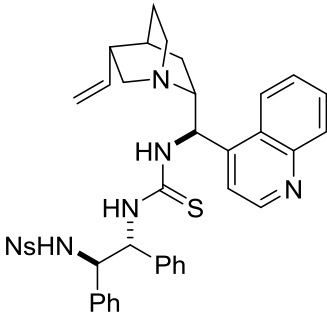
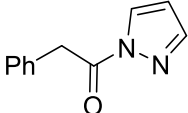
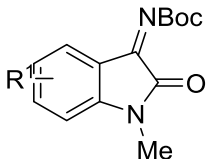
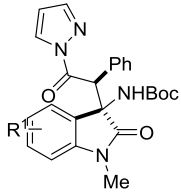
¹⁶⁶ Tian, X.; Jiang, K.; Peng, J.; Du, W.; Chen, Y.-C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3583–3586.

¹⁶⁷ Han, X.; Kwiatkowski, J.; Xue, F.; Huang, K.-W.; Lu, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7604–7607.

¹⁶⁸ Pan, Y.; Zhao, Y.; Ma, T.; Yang, Y.; Liu, H.; Jiang, Z.; Tan, C.-H. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 779–782.

¹⁶⁹ Kohler, M. C.; Yost, J. M.; Garnsey, M. R.; Coltart, D. M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3376–3379.

Continuación de la Tabla 1: Selección de ejemplos de bases de Brønsted utilizadas para catalizar la reacción de Mannich.

Catalizador	Dador	Imina	Aducto
 <p>Wang¹⁷⁰ 2011</p>	 <p>R: <i>i</i>Pr, <i>i</i>Bu</p>		 <p>Rto_ 67–94% <i>sin/anti</i>: 75:25→98:2 <i>ee(sin)</i>: 80→99%</p>
 <p>Zhao¹⁷¹ 2013</p>	 <p>R¹: Ar, Me R²: Ph, OBoc</p>		 <p>Rto: 88–96% <i>sin/anti</i>: >99:1 <i>ee(sin)</i>: 93–99%</p>
 <p>Sebesta¹⁷² 2015</p>	 <p>R: Me, <i>i</i>Pr, <i>i</i>Bu</p>		 <p>Rto: 34–82% <i>sin/anti</i>: 3:1–12:1 <i>ee(sin)</i>: 80–99%</p>
 <p>Wu/Sha¹⁷³ 2014</p>		 <p>R¹: Cl, Br, H</p>	 <p>Rto: 84–96% <i>sin/anti</i>: 94:6–98:2 <i>ee</i>: 97–99%</p>

Como se puede ver en los ejemplos de la Tabla 1, todos los dadores utilizados, gracias a la presencia de grupos atractores de electrones en posición 1,3, resultan ser compuestos carbonílicos fácilmente enolizables ($pK_a \approx 10-15$), por lo que las bases de

¹⁷⁰ Liu, X.; Deng, L.; Song, H.; Jia, H.; Wang, R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1494–1497.

¹⁷¹ Guo, Q.; Zhao, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 508–511.

¹⁷² Zabka, M.; Malastová, A.; Sebesta, R. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 12890–12893.

¹⁷³ Li, T.-Z.; Wang, X.-B.; Sha, F.; Wu, X.-Y. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4332–43393.

Brønsted de tipo cinchona y urea que presentan un pK_a entre 8–20¹⁷⁴ resultan ser adecuados.

Respecto a la naturaleza del componente imínico, todos ellos son iminas electrofílicas (N-acil y N-tosil iminas) y además la mayoría provienen de aldehídos aromáticos. Por otro lado, aunque se han descrito algunos ejemplos de iminas derivadas de aldehídos enolizables, éstas conducen a los productos de adición con rendimientos y enantioselectividades bajas.^{163, 164, 167}

*Catálisis promovida por ácidos de Brønsted*¹⁷⁵

Otra manera de llevar a cabo la reacción de Mannich vía catálisis no covalente es mediante el uso de ácidos de Brønsted. En este caso, el ácido de Brønsted protona la imina, formando un ión iminio que contiene el contraión enantiopuro. Este contraión es el que dirige la adición nucleofílica dando lugar a los aductos de Mannich ópticamente activos (Figura 34).

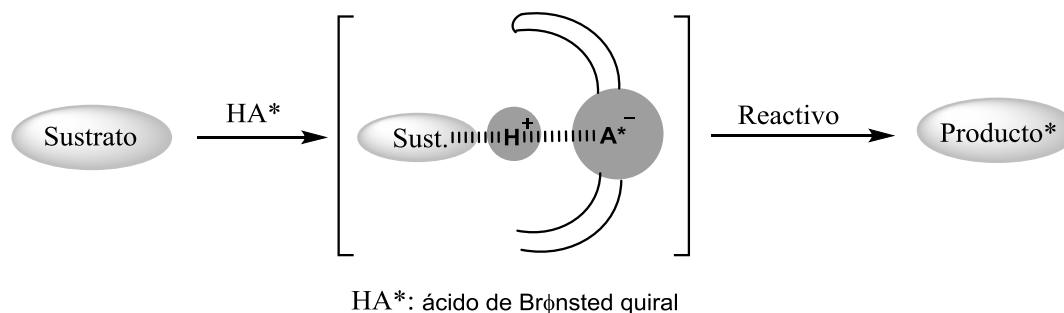


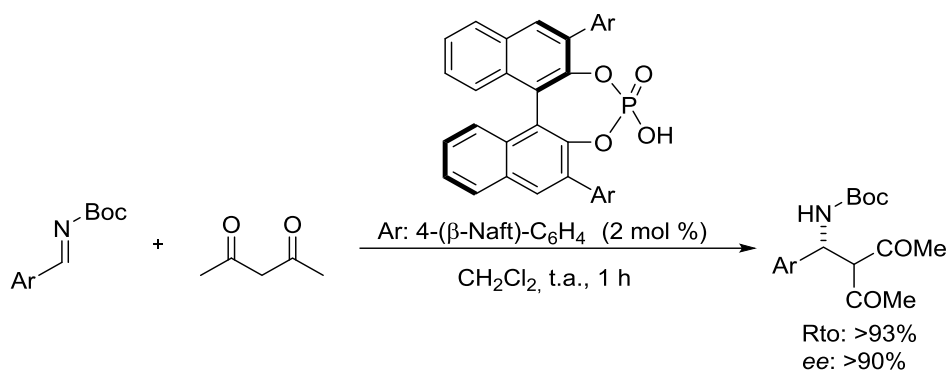
Figura 34

El primer ejemplo de este tipo de catálisis en la reacción de Mannich directa lo describieron Terada y colaboradores en el 2004.¹⁷⁶ La reacción entre N-Boc iminas derivadas de aldehídos aromáticos y acetil acetona catalizada por un ácido organofosfórico quiral conduce a los correspondientes aductos de Mannich con excelentes enantioselectividades (Esquema 68).

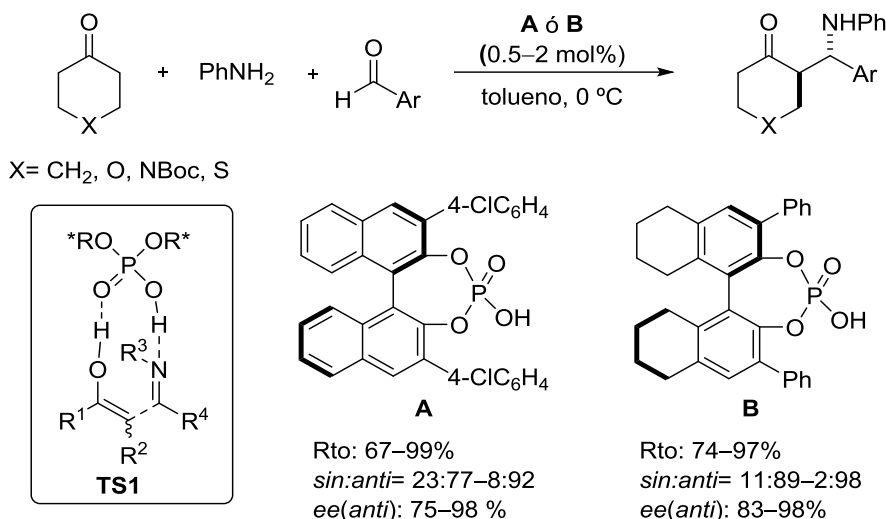
¹⁷⁴ Jacob, G.; Tancon, C.; Zhang, Z.; Lippert, K. M.; Schreiner, P. R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1724–1727.

¹⁷⁵ Revisiones sobre reacciones de Mannich catalizadas por ácidos de Brønsted: a) Kampen, D.; Reisinger, C. M.; List, B. *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 395–456. b) Dalko, P. *Comprehensive Enantioselective Organocatalyst* **2013**, *2*, 241–288. c) Xu, P.-F.; Wang, W. *Catalytic Cascade Reactions* **2014**, 53–122.

¹⁷⁶ Uraguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356–5357.


Esquema 68

Más adelante, Gong¹⁷⁷ demostró la eficacia de los ácidos organofosfóricos en la reacción de Mannich directa *anti*-selectiva entre cetonas cíclicas, aldehídos aromáticos y la anilina generando los aductos de Mannich correspondientes con buenos resultados tanto químicos como estereoquímicos (Esquema 69). En este caso se presume que el enol formado tras la enolización del compuesto carbonílico que contiene hidrógenos en alfa reacciona con la aldimina protonada generada *in situ* en presencia del ácido.


Esquema 69

En 2011 Simón y Goldman propusieron un mecanismo basado en estudios computacionales (Figura 35).¹⁷⁸ En este modelo los dos átomos de oxígeno del BINOL y el átomo de fósforo se sitúan en el mismo plano. Con respecto al nucleófilo existen dos posibilidades, en la situación más común, el sustituyente del nitrógeno de la imina se orienta hacia el lado vacante del oxígeno el cual está unido por enlace de hidrógeno. En la segunda aproximación, el sustituyente de la imina está dirigido hacia el grupo voluminoso del

¹⁷⁷ Guo, Q.-X.; Liu, H.; Guo, C.; Luo, S.-W.; Gu, Y.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3790–3791.

¹⁷⁸ Simon, L.; Goodman, J. M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1775–1788.

catalizador por lo que este estado de transición resulta ser de mayor energía. De esta manera se consigue explicar las enantioselectividades observadas experimentalmente.

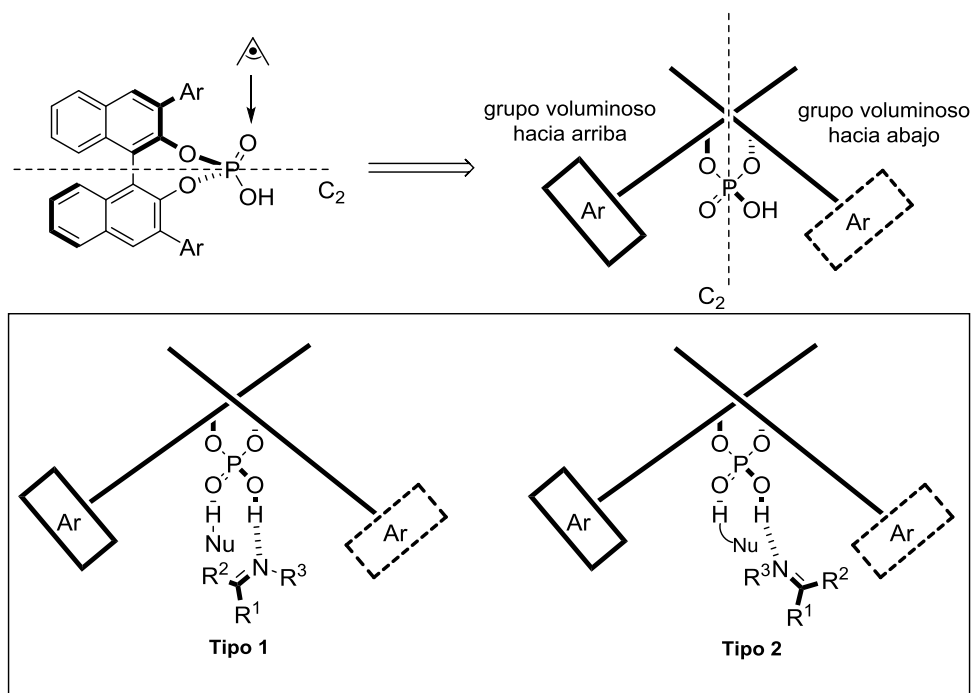
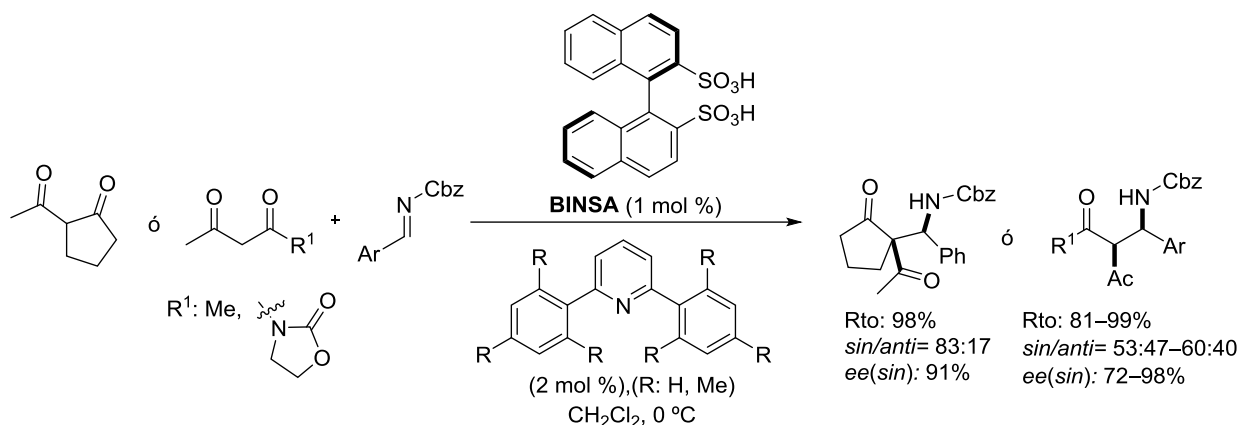


Figura 35

En el 2008, Ishitara describió la reacción entre 1,3-dicetonas y N-Cbz iminas derivadas de aldehídos aromáticos promovida por una sal resultante de la combinación del ácido 1,1'-binaftil-2-2'-disulfónico (BINSÁ) y 2,6-diarilpiridina (Esquema 70).¹⁷⁹ Una de las ventajas de estas sales con respecto a los catalizadores constituidos por una única molécula es la flexibilidad en el diseño ya que tanto la acidez del ácido de Brønsted como su impedimento estérico pueden ser controlados mediante la complejación con aminas.¹⁸⁰

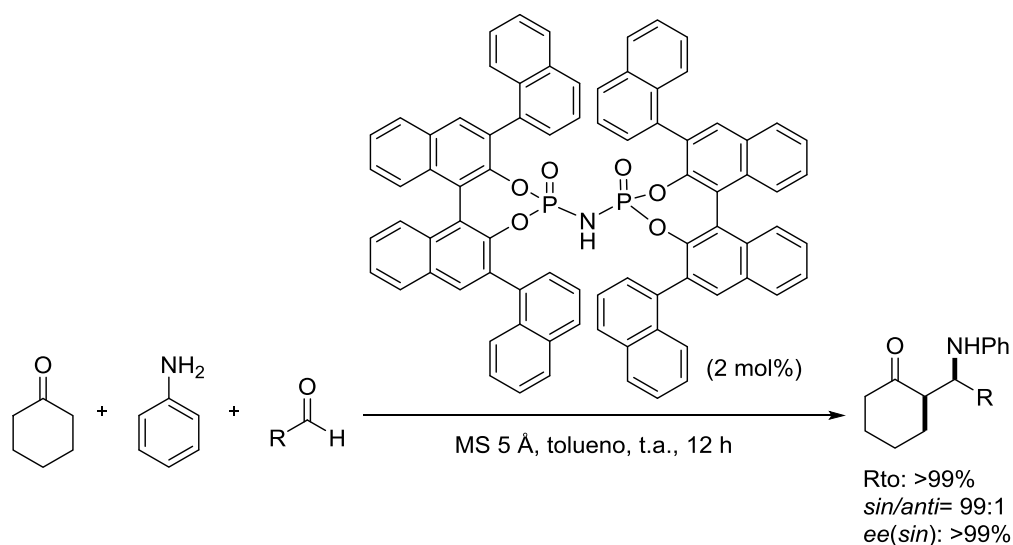
¹⁷⁹ Hatano, M.; Maki, T.; Moriyama, K.; Arinobe, M.; Ishitara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16858–16860.

¹⁸⁰ Revisiones: a) Zotz, W.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580–591. b) Tian, S.-K.; Cen, Y.; Hang, J.; Tang, L.; Mcdaid, P.; Deng, L. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 621–631. c) Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79–87. d) Ishitara, K.; Sakakura, A.; Hatano, M. *Synlett* **2007**, 686–703.



Esquema 70

Recientemente, Chen y colaboradores han descrito un procedimiento eficaz para la reacción de Mannich de tres componentes, utilizando como ácido de Brønsted una bisfosforilamida.¹⁸¹ Las *sin*- β amino cetonas correspondientes se obtienen con excelentes rendimientos, diastereo- y enantioselectividades (Esquema 71).



Esquema 71

Aunque existen muchos más ejemplos de reacciones de Mannich asimétricas catalizadas por ácidos de Bronsted, la mayoría son indirectas, especialmente utilizando silileno éteres o implican la formación de un solo estereocentro por lo que no serán comentadas.¹⁷⁵

Como puede observarse, las reacciones de Mannich desarrolladas en base a la catálisis no covalente presentan ciertas similitudes. Por un lado, los dadores utilizados son

¹⁸¹ Chen, Y.-Y.; Jiang, Y.-J.; Fan, Y.-S.; Sha, D.; Wang Q.; Zhang, G.; Zheng, L.; Zhang, S. *Tetrahedron Asymmetry* **2012**, 23, 904–909.

generalmente metilenos activos y por otro lado, y probablemente por razones de reactividad, las iminas utilizadas son portadoras de grupos atrectores de electrones en el nitrógeno o en el carbono imínico siendo la única excepción la utilización de N-aril iminas aromáticas por parte de Gong (Esquema 69)¹⁷⁷ y Chen (Esquema 71).¹⁸¹ Además, los pocos ejemplos existentes con iminas alifáticas conducen a rendimientos y enantioselectividades moderadas.

2.2 Limitaciones y objetivos

A pesar de los numerosos estudios realizados sobre la reacción de Mannich catalítica y enantioselectiva, el único ejemplo con iminas propargílicas, descrito por Snapper y Hoveyda en el 2004¹¹⁹ como se ha mencionado anteriormente (Esquema 53), implica el empleo de enol éteres de sililo y la formación de un único centro estereogénico nuevo.

Posiblemente, una de las razones que justifiquen la ausencia de versiones organocatalíticas y directas de reacciones de Mannich con iminas propargílicas sea la poca reactividad de las bases de Schiff en general (Figura 36) y la tendencia de las alquinil iminas a experimentar adiciones 1,4 con C-nucleófilos suaves.¹⁸²

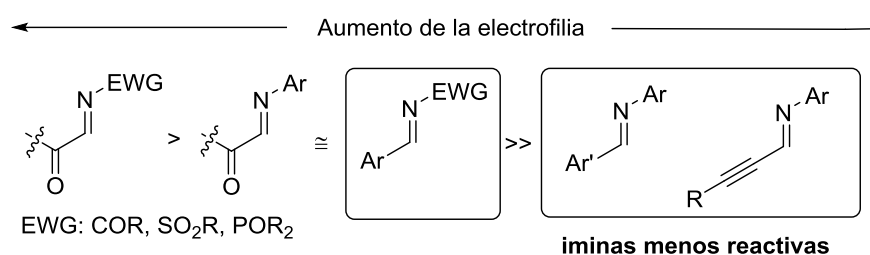
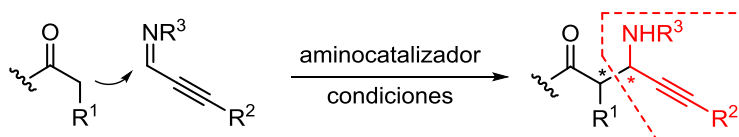


Figura 36

En base a estas consideraciones, nos propusimos indagar sobre la reacción de Mannich entre aldehídos e iminas propargílicas mediante la activación vía enamina (Esquema 72). De esta manera, además de crear dos centros estereogénicos nuevos en una sola etapa, las propargilaminas obtenidas tendrían una funcionalidad adicional que permitiría posteriores elaboraciones.



Esquema 72

¹⁸² Ejemplos seleccionados de adición 1,4: a) Hachiya, I.; Minami, Y.; Aramaki, T.; Shimizu, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1411–1417. b) Shimizu, M.; Hachiya, I.; Mizota, I. *Chem. Commun.* **2009**, 874–889.

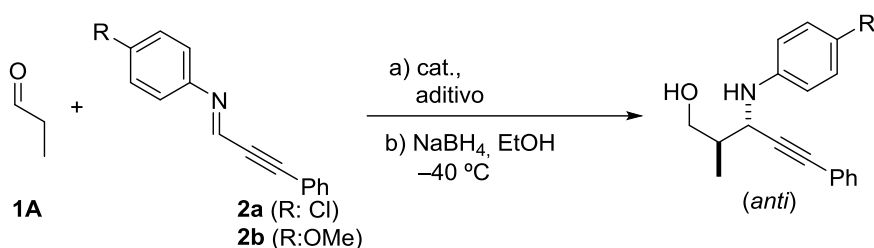
2.3 Reacción de Mannich *anti*-selectiva: Resultados y discusión

En base a los objetivos anteriormente mencionados se procedió en primer lugar al desarrollo de una metodología que permitiera abordar la síntesis estereocontrolada de propargilaminas a través de la reacción de Mannich entre aldehídos e iminas derivadas de aldehídos propargílicos.

Esta parte del trabajo se engloba dentro de un proyecto más general del grupo de investigación iniciado por las Dras. I. Otazo e I. Velilla durante el desarrollo de sus Tesis Doctorales.

2.3.1 Experimentos iniciales y optimización

En primer lugar se llevó a cabo la búsqueda de las condiciones óptimas para la reacción de Mannich representada en el Esquema 73.



Esquema 73

Para ello se utilizaron las iminas **2a** y **2b** en la reacción con el propanal (**1A**) utilizando catalizadores pirrolidínicos de diferente naturaleza. Los resultados correspondientes se recogen en la Tabla 2. Los catalizadores **C3–C9** se sintetizaron a partir de la L-prolina en 5 pasos con rendimientos globales entre 58 y 75% (ver capítulo experimental).

En un principio, las reacciones entre **1A** y **2b** catalizadas por los α,α -diarilprolinol éteres **C1** y **C2** se efectuaron en ausencia de ácido de Brønsted y a temperatura ambiente (entradas 2 y 4). Además de obtener rendimientos muy bajos, se obtuvo una mezcla equimolecular de los isómeros *sin* y *anti*. Por otro lado, a temperaturas inferiores la reacción no tuvo lugar.

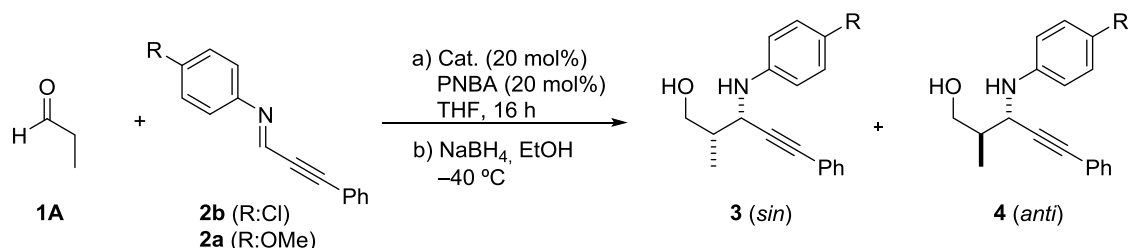
Con intención de aumentar la electrofilia de la imina por protonación del nitrógeno básico, se añadió un ácido de Brønsted como cocatalizador.¹⁸³ La adición de ácido p-nitrobenzoico (PNBA) permitió bajar la temperatura de la reacción hasta $-60\text{ }^\circ\text{C}$ mejorando los rendimientos (entrada 1 y 3). De todas formas, el diastereocontrol siguió siendo

¹⁸³ a) Rueping, M.; Sugiono, E.; Schoepke, F. R. *Synlett* **2007**, 1441–1445. b) Guo, Q.-X.; Liu, H.; Guo, C.; Luo, S.-W.; Gu, Y.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3790–3791. c) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, 5744–5758.

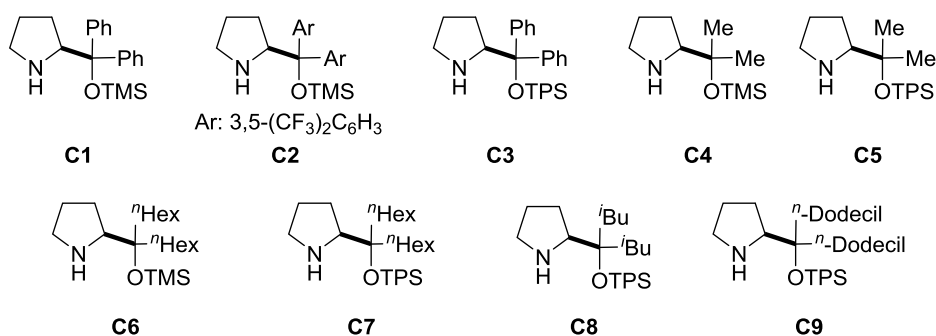
insuficiente por lo que se ensayaron diferentes catalizadores previamente desarrollados en nuestro laboratorio. Así, los catalizadores **C4** y **C5** en combinación con PNBA condujeron a los aductos de Mannich con valores de diastereoselectividad también moderados (entrada 6 y 7). En cambio, los catalizadores **C6** y **C7**, portadores de cadenas alifáticas más voluminosas, proporcionaron el aducto **4Ab** con rendimientos de 74% y 71%, relaciones *sin:anti* 9:91 y 5:95, respectivamente, y excelentes enantioselectividades en ambos casos (entrada 8 y 9). Además, en estos casos no se pudo detectar por análisis de RMN productos de homodimerización aldólica o de *self*-Mannich.

Posteriormente, se ensayaron estos catalizadores pirrolidínicos en la reacción del propanal **1A** con la imina **2a**, portadora de un anillo aromático rico en electrones, y los resultados mostraron una tendencia similar en el comportamiento del catalizador, pero con una variación significativa en la diastereoselectividad (entradas 10–17). Los catalizadores **C7**, **C8** y **C9** conducen a las mayores diastereoselectividades con relaciones *sin:anti* de 6:94, >5:95 y 10:90, respectivamente, (entradas 15, 16 y 17). Por otro lado, al acortar la longitud de la cadena alquílica, como ocurre en los catalizadores **C4** y **C5**, se produce una pérdida de diastereoselectividad (entradas 13 y 14).

En base a estos resultados, el catalizador **C8** parece ser el más eficiente en términos de rendimiento y selectividad, con el valor añadido de ser un compuesto cristalino y fácil de manejar por lo que fue seleccionado para los estudios posteriores.

Tabla 2. Evaluación de catalizadores para la reacción de Mannich entre el propanal **1A** y las propargiliminas **2a** y **2b**.^a


Catalizadores utilizados:



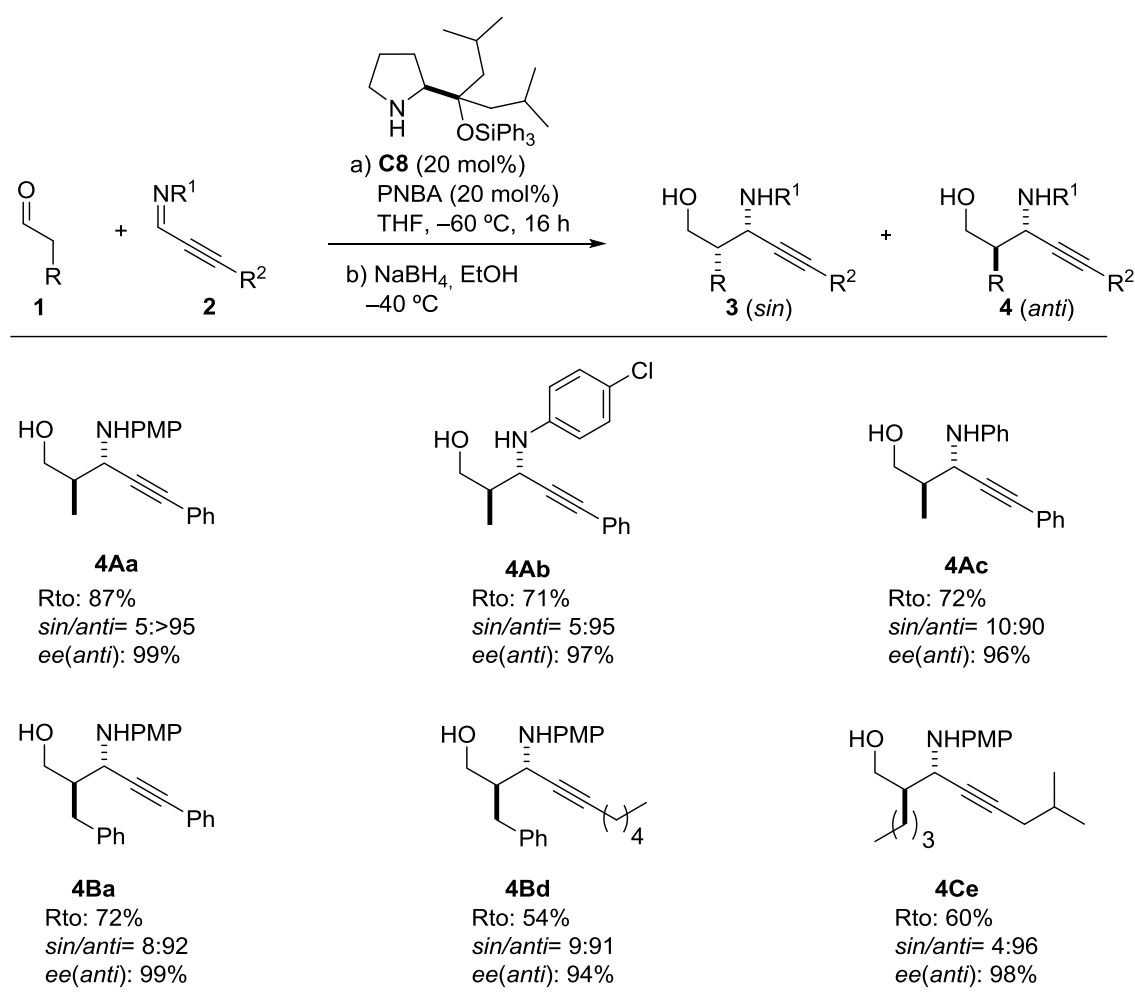
imina	Entrada	Cat.	Rto. (%) ^b	<i>sin:anti</i> ^c (3:4)	ee (<i>anti</i>)(%) ^d
 2b	1	C1	84	16:84	>98
	2	C1	10 ^g	40:60	n.d ^e
	3	C2	63	23:77	99 ^e
	4	C2	n.d ^{e,f,g}	50:50	n.d ^e
	5	C3	80	23:77	99
	6	C4	57	20:80	n.d ^e
	7	C5	60	25:75	91
	8	C6	74	9:91	98
	9	C7	71	5:95	97
 2a	10	C1	76	17:83	98
	11	C2	72	50:50	n.d ^e
	12	C3	67	26:74	99
	13	C4	50	25:75	n.d ^e
	14	C5	65	25:75	94
	15	C7	85	6:94	98
	16	C8	87	5:≥95	99
	17	C9	85	10:90	n.d ^e

^a Condiciones de reacción: una mezcla de la imina **2** (0.5 mmol), el aldehído **1** (1.5 mmol), ácido *p*-nitrobenzoico (PNBA, 0.1 mmol), y el respectivo catalizador (0.1 mmol) se agitó en THF (2 mL) durante 16 h a -60 °C. ^b Rendimiento de la mezcla *sin:anti*. ^c Determinado mediante análisis de ¹H-RMN de 300 MHz y HPLC. ^d Determinado mediante análisis de HPLC. ^e n.d.: no determinado. ^f Conversión del 60%. ^g Reacción llevada a cabo a temperatura ambiente y en ausencia de ácido de Brønsted externo.

2.3.2 Alcance de la reacción

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, se estudió el alcance de la misma con diferentes aldehídos e iminas propargílicas.¹⁸⁴ Las reacciones se llevaron a cabo utilizando 3 equivalentes de aldehído (0.25 M en THF) con respecto a la imina propargílica y una carga de 20 mol% tanto del catalizador **C8** como del ácido p-nitrobenzóico. Finalmente, con el fin de minimizar posibles epimerizaciones, los aductos se aislaron en forma de aminoalcoholes tras la reducción *in situ* con borohidruro sódico.

Tabla 3. Alcance de la reacción de Mannich *anti*-selectiva de aldehídos con iminas propargílicas



^aCondiciones de reacción: una mezcla de aldehído **1** (1.5 mmol), imina propargílica **2** (0.5 mmol), PNBA (0.1 mmol) y el catalizador **C8** (0.1 mmol%) se agitó en THF (2 mL) a -60 °C durante 16 h.

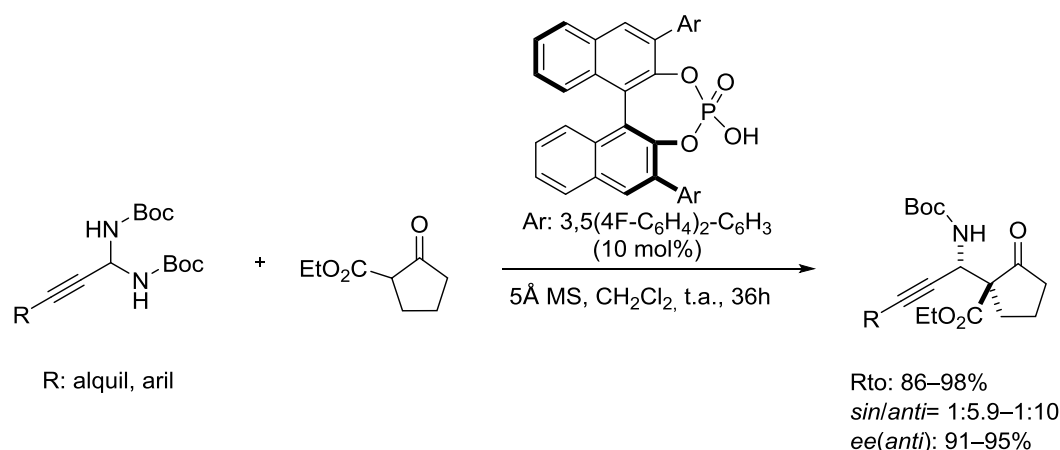
Como se puede ver en la Tabla 3, este método tolera bases de Schiff derivadas de anilinas con sustituyentes electroatrayentes como el cloro (**4Ab**) o electrodonadores como el grupo metoxi (**4Aa**), así como aldehídos propargílicos alifáticos (**4Bd** y **4Ce**) como aromáticos (**4Aa**, **4Ab**, **4Ac** y **4Ba**).

¹⁸⁴ Gómez-Bengoia, E.; Jiménez, J.; Lapuerta, I.; Mielgo, A.; Oiarbide, M.; Otazo, I.; Velilla, I.; Vera, S.; Palomo, C. *Chem. Sci.* **2012**, 3, 2949–2957.

Respecto a la naturaleza del aldehído dador, tanto aldehídos de cadena corta como el propanal (**4Aa** y **4Ac**), como aldehídos de cadena larga como el hexanal (**4Ce**) reaccionan satisfactoriamente, proporcionando los correspondientes aminoalcoholes con buenos rendimientos, y excelentes diastereo- y enantioselectividades.

Además, los aductos **4Aa** y **4Ac** se pudieron sintetizar a escala de 5 mmoles, sin pérdida alguna de estereocontrol, aunque el tiempo de reacción se vio aumentado a 48h.

Cabe mencionar que posteriormente a la publicación de nuestro trabajo, Maruoka ha publicado la reacción de Mannich entre β -cetoésteres y alquiniliminas generadas *in situ* catalizada por un ácido organofosfórico quiral (Esquema 74).¹⁸⁵



Esquema 74

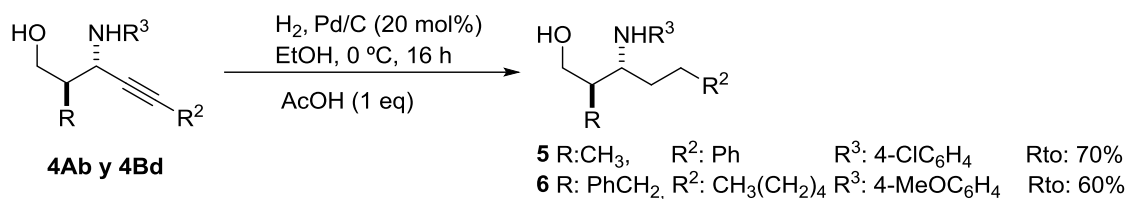
2.3.3 Elaboración de los aductos de Mannich

Una vez desarrollado un método eficaz y altamente estereoselectivo para la reacción de Mannich *anti*-selectiva entre aldehídos enolizables e iminas propargílicas, se exploraron algunas posibilidades que ofrecen los aductos (1,3-aminoalcoholes) para su derivatización química en otros compuestos relacionados.

En primer lugar se llevó a cabo la reducción total del grupo alquínico, proporcionando productos formalmente derivados de una reacción de Mannich con iminas alifáticas enolizables, una transformación problemática debido a la tendencia de estas iminas a experimentar isomerización antes que adición.¹⁸⁶ Así, tras la hidrogenación de los aductos **4Ab** y **4Bd** a 0 °C y en presencia de ácido acético se obtuvieron los productos **5** y **6** con rendimientos del 70% y 60% respectivamente (Esquema 75).

¹⁸⁵ Kano, T.; Yurino, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11509–11512.

¹⁸⁶ a) Helmchen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E. *Stereoselective Synthesis*, Ed. Thieme, New York, 1996, Vol. 3, pp 1833. b) Palomo, C.; Oairbide, M.; González-rego, M. C.; Sharma, A. K.; García, J. M.; González, A.; Landa, A.; Linden, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1063–1065.



Por otro lado, considerando la prevalencia de heterociclos nitrogenados en la industria farmacéutica y agroquímica, así como su presencia en productos naturales, desarrollamos protocolos para la síntesis de dihidro- y tetrahydroquinolinas así como estructuras espirocíclicas a través de dos posibles estrategias de ciclación intramolecular, las cuales se muestran en la Figura 37.

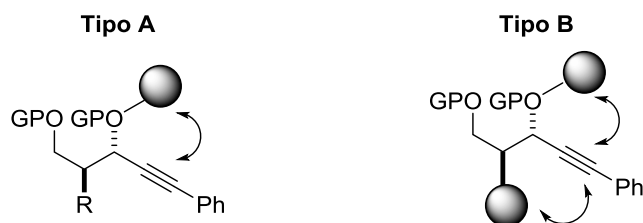
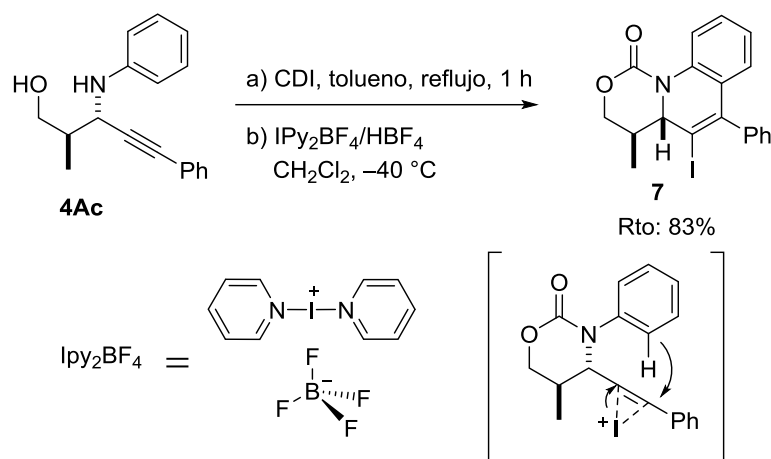


Figura 37

Los aductos de Mannich, siguiendo el patrón de ciclación **A** fueron sometidos a carbociclaciones electrofílicas.¹⁸⁷ Así, tras una N,O-diprotección del aducto **4Ac** seguida de yodoarilación con el reactivo de Barluenga (Ipy_2BF_4) se obtiene la dihidroquinolina **7** con un rendimiento del 83% (Esquema 76).¹⁸⁸

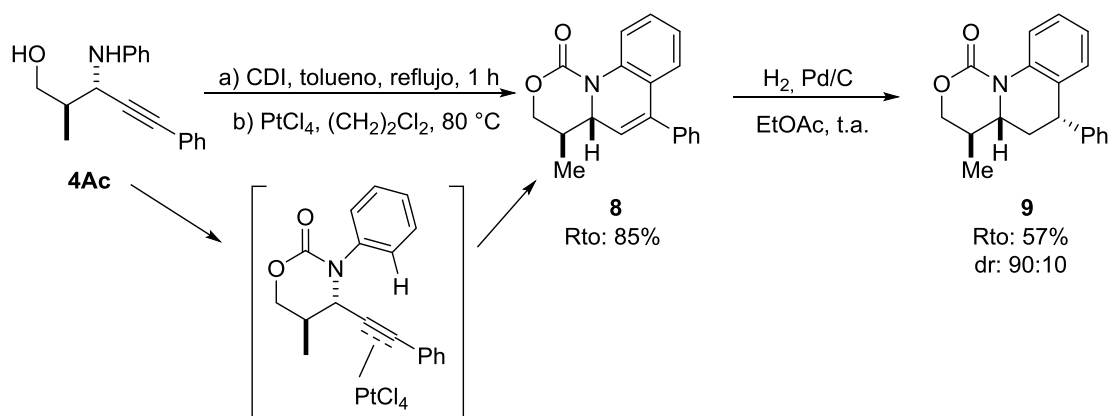
¹⁸⁷ a) Patil, N. T.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3395–3442. b) Snyder, S. A.; Treitler, D. S.; Brucks, A. P. *Aldrichimica Acta* **2011**, *44*, 27–40. c) Gudoi, B.; Schumacher, R. F.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937–2980.

¹⁸⁸ a) Barluenga, J.; Trincado, M.; Marco-Arias, M.; Ballesteros, A.; Rubio, E.; González, J. M. *Chem. Commun.* **2005**, 2008–2010. b) Barluenga, J.; Trincado, M.; E. Rubio, E.; González, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 3416–3417.



Esquema 76

En otra demostración de la utilidad de estos aductos se llevó a cabo una carbociclación electrofílica que condujo a la síntesis de la tetrahidroquinolina **9** que se obtiene mediante la hidroarilación intramolecular electrofílica del aminoalcohol N,O-diprotectado derivado del amino alcohol **4Ac** catalizada por platino y su posterior hidrogenación (Esquema 77).¹⁸⁹



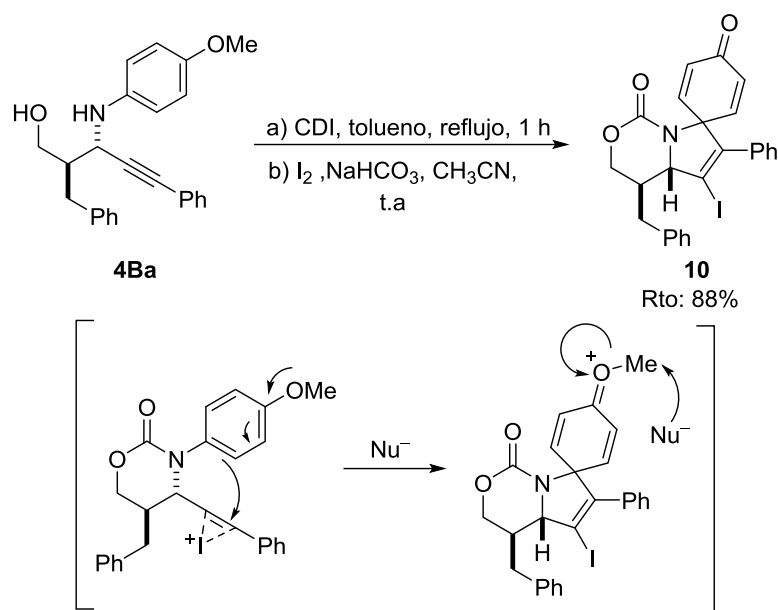
Esquema 77

Además y, al contrario de lo que ocurre con la mayoría de las rutas catalíticas existentes para la síntesis de propargilaminas, la presente metodología proporciona aductos adecuados para efectuar dobles carbociclaciones de tipo **B** (Figura 37). Un ejemplo de este tipo de ciclaciones lo constituye la formación del espirociclo **10** (Esquema 78),¹⁹⁰ que se obtiene por tratamiento del aducto de Mannich diprotectado **4Ba** con I₂ y NaHCO₃.¹⁹¹

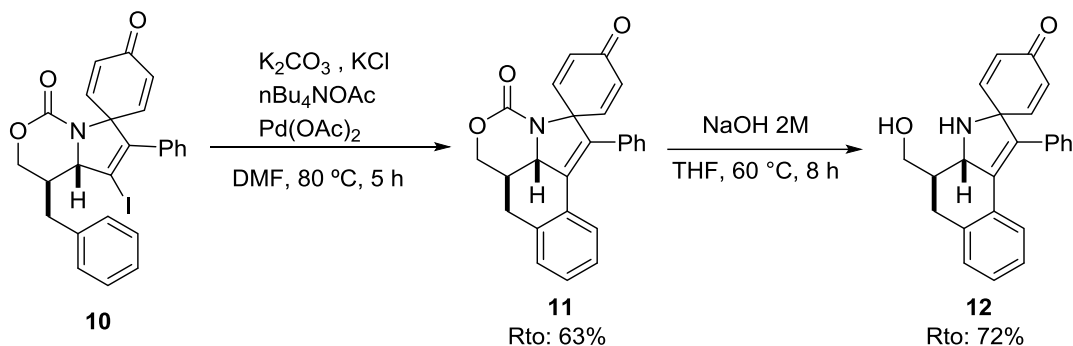
¹⁸⁹ Pastine, S. J.; Youn, S. W.; Sames, D. *Org. Lett.*, **2003**, 5, 1055-1058.

¹⁹⁰ Realizado por la Doctora Itziar Otazo en el contexto de su Tesis Doctoral.

¹⁹¹ Zhang, X.; Larock, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12230-12231.



Por otra parte, el espirociclo **10** puede experimentar transformaciones posteriores, como la reacción de Heck intramolecular, generando policiclos más complejos como el aducto **11** (Esquema 79, etapa 1). A su vez, la hidrólisis de éste permite la obtención del aminoalcohol policíclico **12** con buen rendimiento (Esquema 79, etapa 2).



2.3.4 Determinación de la estereoquímica

La configuración absoluta del aducto **4Ba** fue confirmada indirectamente por análisis de difracción de Rayos X del derivado **11** (ver la representación ORTEP de la Figura 38).¹⁹² La configuración absoluta de este compuesto fue inequívocamente establecida y resultó ser (18R,20S). La configuración de los aductos de Mannich restantes se asignó en consecuencia suponiendo un mecanismo de reacción uniforme.

¹⁹² Realizado por la Doctora Itziar Otazo en el contexto de su Tesis Doctoral

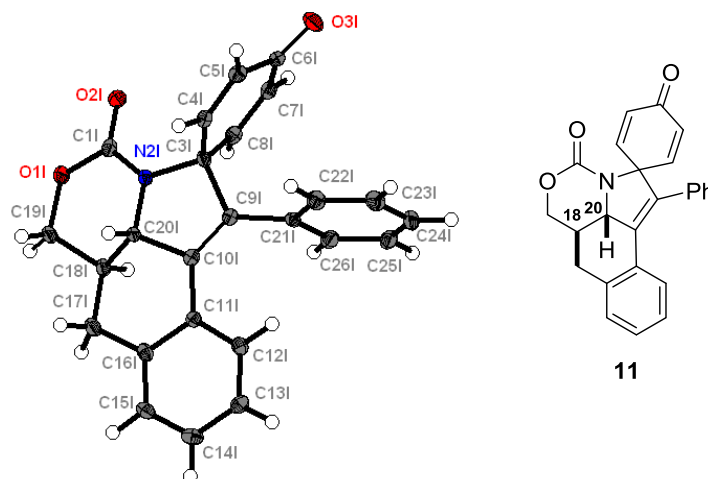


Figura 38

2.3.5 Estudios computacionales

Para apoyar los resultados obtenidos experimentalmente y entender mejor el mecanismo y el modo de acción del catalizador en la transformación, el Dr. Gómez-Bengoza, de nuestro Departamento efectuó un estudio computacional de tipo DFT, cuyos resultados más relevantes se muestran a continuación.¹⁹³

El modelo utilizado para ello fue la reacción entre el propanal y la imina propargílica **I**, catalizada por los tres diferentes éteres de silil prolinol **C1**, **C4** y **C6** (Figura 39).

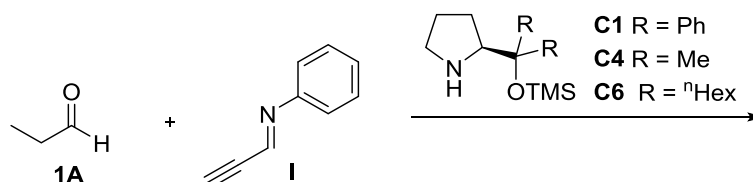


Figura 39

Dada la correlación que puede existir entre la conformación de la enamina en el estado de transición y la configuración absoluta y relativa en el producto de Mannich, en primer lugar se calcularon las energías de las posibles enaminas formadas por reacción del aldehído **1A** con cada uno de los catalizadores. Los resultados muestran el siguiente orden de estabilidad: (E)-*anti* > (E)-*sin* ≈ (Z)-*anti* > (Z)-*sin*, independientemente del catalizador involucrado en la formación de la enamina (Figura 40).

¹⁹³ Estudio completo: Tesis Doctoral de Itziar Otazo, *Reacción de Mannich anti-selectiva de aldehídos con iminas promovida por pirrolidinas quirales. Una aproximación al problema de la reactividad y estereoselectividad*. UPV/EHU, 2013.

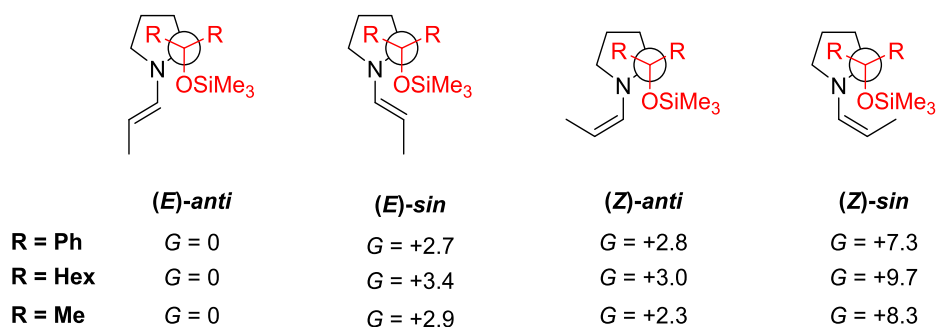


Figura 40

Una vez estudiada la enamina se procedió al estudio del sistema utilizando la enamina y la imina propargílica I en presencia de ácido benzoico.

El análisis de todos los estados de transición posibles en la reacción evidencia que el aducto *anti*-Mannich en realidad debe surgir del ataque de la enamina (*E*)-*anti* por la cara *Si* de la imina. De manera similar, los datos mostraron que el aducto de configuración *sin* se forma principalmente a través del ataque de la misma enamina (*E*)-*anti* a la cara *Re* de la imina. En la Figura 41 se muestran algunos datos claves correspondientes a los estados de transición que llevan a las mismas, denominados TS-*anti* y TS-*sin*, con valores que representan la energía de activación libre de cada estado de transición con respecto a la suma de precursor enamínico y el complejo del enlace de hidrógeno imina-ácido benzoico ($G_{\text{enamina}} + G_{\text{imina: ácido benzoico}} = 0$). Como tendencia general, el TS-*anti* es siempre de menor energía, sin embargo, los cálculos relacionados con el catalizador **C6** mostraron no sólo una mayor diferencia energética entre los estados de transición, sino también un cambio en las preferencias conformacionales. Este cambio conformacional es debido a la desestabilización relativa del TS-*sec-exo sin* con respecto a TS-*sec-endo sin* por las repulsiones estéricas entre el anillo de fenilo del ácido benzoico y el grupo hexilo *apical*, y el grupo OSiMe₃ y el fragmento alquínico de la imina. El balance final es que la diferencia de energía entre los estados de transición *anti* y *sin* para el catalizador **C6** (3.2 kcal / mol) duplica la del difenil análogo **C1** (1,6 kcal / mol) y triplica la del dimetil análogo **C4** (1.1 kcal / mol). Estos datos teóricos apoyan considerablemente una superior selectividad *anti/sin* para la reacción de Mannich catalizada por **C6** en comparación con los catalizadores **C1** y **C4**, datos que concuerdan con los resultados experimentales obtenidos.

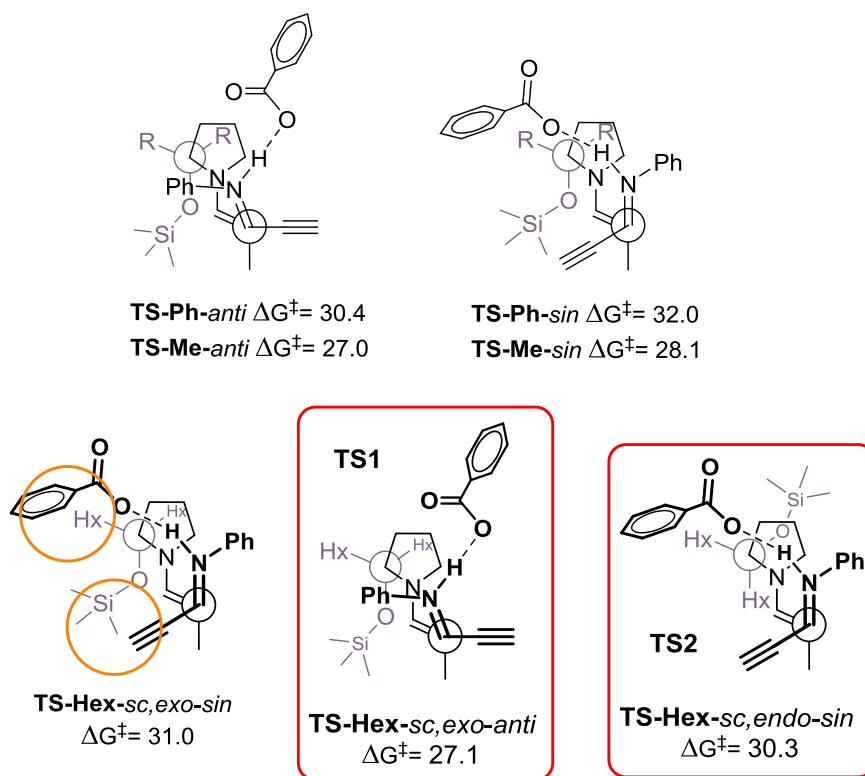


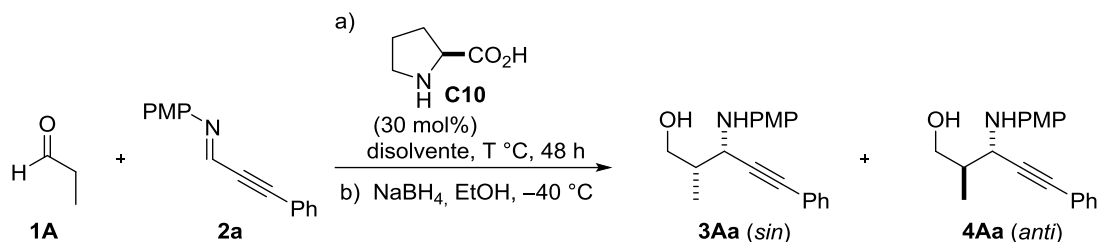
Figura 41 Estados de transición calculados conducentes a los isómeros *anti* y *sin* en la reacción de **1A** con I catalizada por **C1**, **C4** y **C6**.

2.4 Reacción de Mannich *sin*-selectiva: Resultados y discusión

Una vez desarrollada una metodología para la síntesis de propargilaminas de configuración *anti*, el siguiente reto que abordamos fue el desarrollo de un método análogo para poder acceder a las propargilaminas de configuración *sin*.

2.4.1 Experimentos iniciales y optimización

Con objeto de establecer las condiciones óptimas para la reacción de Mannich *sin*-selectiva entre el propanal **1A** y la imina propargílica **2a**, se seleccionó la L-prolina como catalizador, el cual como se ha mencionado en la introducción de este capítulo, ha resultado eficaz en otras reacciones de Mannich *sin* selectivas, y se realizó un estudio del efecto de los diferentes disolventes. Como se ha mencionado anteriormente, debido a la baja solubilidad que presenta la L-prolina en la mayoría de los disolventes apolares, se seleccionaron disolventes muy polares como el DMF, DMSO, dioxano o THF.

Tabla 4. Estudio de disolventes para la reacción de Mannich entre el propanal **1A** y la propargilimina **2a** catalizada por **C10**.^a


Entrada	Disolv.	T °C	Rto. (%) ^b	<i>sin:anti</i> (%) ^c (3:4)	<i>ee</i> (<i>sin</i>)(%) ^d
1	DMF	0	n.d ^e	87:13	86
2		-20	63	92:8	98
3		-40	60	95:5	98
4	DMSO	20	n.d ^e	65:35	n.d ^d
5	Dioxano	t.a	n.r ^f	--	--
6	THF	-20	n.r ^f	--	--
7		-5	n.d ^e	85:15	n.d ^e
8		0	80	80:20	99

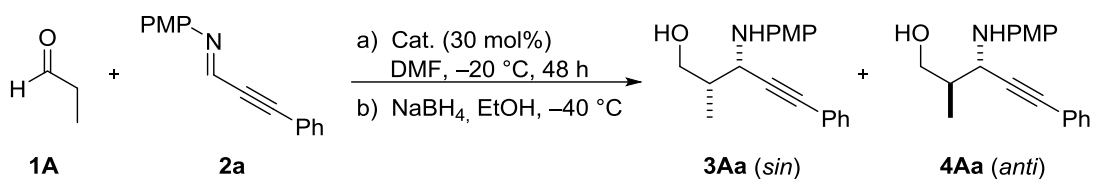
^a Condiciones de reacción: una mezcla de la imina **2** (0.5 mmol), el aldehído **1** (1.5 mmol) y el catalizador **C10** (0.1 mmol) se agitó en el respectivo disolvente (2 mL) durante 48 h.

^bRendimiento de la mezcla *sin:anti*. ^cDeterminado mediante análisis de ¹H-RMN de 300 MHz y HPLC del crudo de reacción. ^dDeterminado mediante análisis de HPLC del crudo de reacción.

^e n.d.: no determinado. ^f n.r.: no hay reacción.

Como se puede apreciar en la Tabla 4, los mejores resultados en cuanto a rendimiento químico, diastereo- y enantioselectividad, se obtuvieron en DMF a -20 °C (entrada 2). En THF o DMSO la diastereoselectividad de la reacción disminuyó notablemente, si bien la enantioselectividad no sufrió variación (entradas 4 y 8). Por otro lado, el uso de dioxano como disolvente resultó no ser viable.

No obstante, para asegurarnos de la idoneidad de la L-prolina como catalizador, decidimos realizar un ensayo con diversos catalizadores derivados de la misma. Los resultados de la Tabla 5 muestran que el catalizador **C13** (entrada 4) es igual de efectivo que la L-prolina, generando el producto final con buen rendimiento y excelentes diastereo- y enantioselectividades, si bien, la síntesis del mismo es más tediosa. Los catalizadores **C11** (entrada 2) y **C12** (entrada 3) resultaron ser menos eficientes ya que proporcionaron diastereoselectividades inferiores. Por otro lado, los catalizadores **C14** (entrada 5) y **C15** (entrada 6), este último análogo al catalizador que resultó ser el más eficaz para la reacción de Mannich *anti*-selectiva, fueron totalmente ineficaces.

Tabla 5. Estudio de catalizadores pirrolidínicos para la reacción entre el propanal **1A** y la imina propargílica **2a**.^a

Entrada	Cat.	Rto. (%) ^b	<i>sin:anti</i> (%) ^c (3:4)	ee (<i>sin</i>)(%) ^d	
1		C10	63	92:8	98
2		C11	48	85:15	n.d ^e
3		C12	52	80:20	n.d ^e
4		C13	58	95:5	99
5		C14	n.r. ^{f,g}	--	--
6		C15	n.r. ^{f,g}	--	--

^a Condiciones de reacción: una mezcla de la imina **2** (0.5 mmol), el aldehído **1** (1.5 mmol) y el respectivo catalizador (0.1 mmol) se agitó en DMF (2 mL) durante 48 h a $-20\text{ }^\circ\text{C}$. ^b Rendimiento de la mezcla *sin:anti*. ^c Determinado mediante análisis de ^1H -RMN de 300 MHz y HPLC del crudo de reacción. ^d Determinado mediante análisis de HPLC. ^e n.d.: no determinado. ^f n.r.: no hay reacción. ^g La adición de un 30 mol% de PNBA no produjo ningún cambio.

2.4.2 Alcance de la reacción

A continuación se procedió a estudiar la generalidad del método aplicándolo a una selección de diversos aldehídos e iminas propargílicas bajo las condiciones ya optimizadas, es decir, utilizando una carga del 30 mol% de L-prolina, DMF como disolvente y a $-20\text{ }^\circ\text{C}$.

Como muestran los resultados obtenidos en la Tabla 6, tanto aldehídos de cadena corta (**3Ab**) como larga (**3Ce**), o portadores de grupos funcionales como acetal (**3Fa**) e insaturaciones (**3Ej**) son compatibles con la reacción. Incluso, el isovaleraldehído, un

aldehído ramificado que es menos reactivo, reacciona para dar el aducto **3Di**, aunque con una enantioselectividad ligeramente inferior.

Con respecto al componente imínico, el método es efectivo con bases de Schiff derivadas de anilinas con sustituyentes en para o meta tanto electroatrayentes (cloro, **3Ag** y **3Ek**) como electrodadores (metoxi, **3Ad** y **3Af**), así como de aldehídos propargílicos de diferente naturaleza.

En cuanto a la estereoselectividad, la relación de isómeros *sin/anti* fue en la mayoría de los casos mayor de 93:7 mientras que la enantioselectividad del isómero mayoritario (*sin*) fue mayor de 93% salvo en el caso del isovaleraldehído (**3Di**, 78% ee). Cabe mencionar que en los aductos **3Ad**, **3Ce** y **3Ek**, en los que la diastereoselectividad es menor (*sin/anti* ≈ 85:15), esta viene determinada en buena medida por la mezcla de isómeros E/Z obtenida en la imina de partida, las cuales al ser aceites no se consiguieron separar. A modo de ejemplo, en la Figura 42 se puede observar la mezcla de isómeros E/Z obtenida en la imina **2d**.

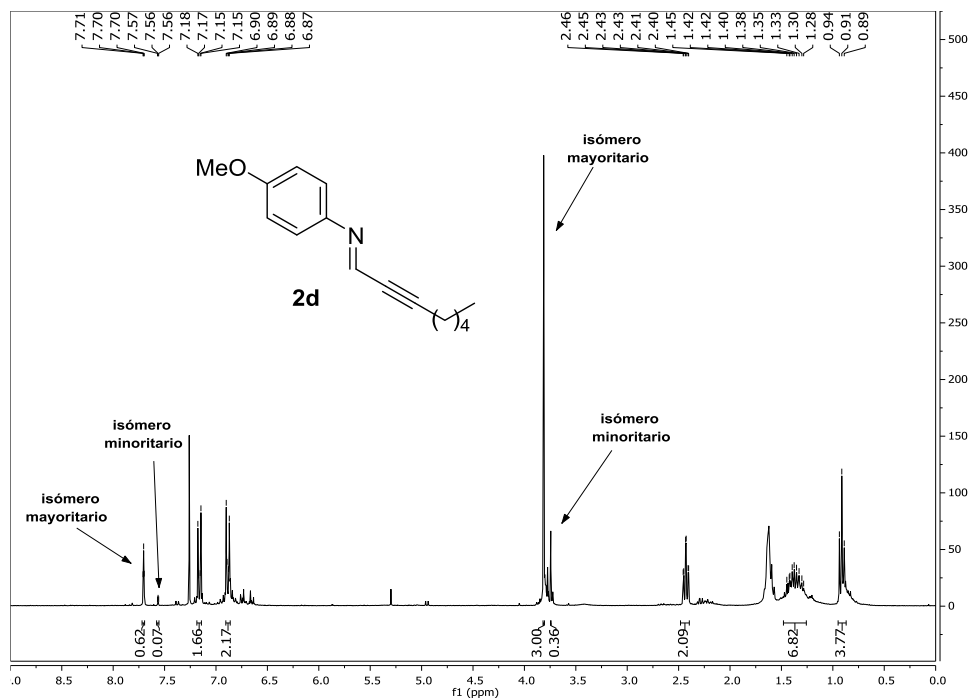
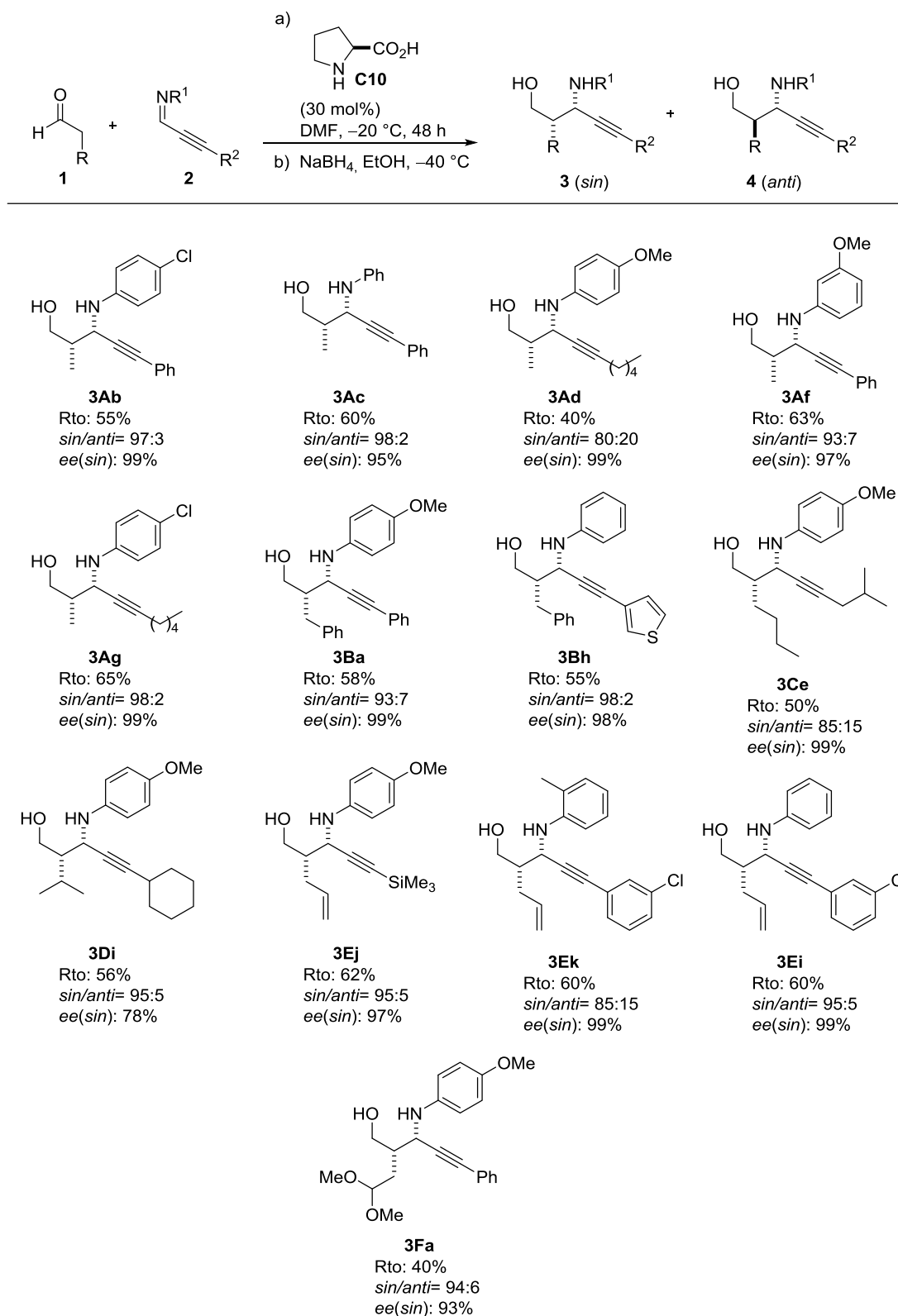


Figura 42

Tabla 6. Generalidad de la reacción de Mannich *sin*-selectiva de aldehídos con iminas propargílicas.^a


^aCondiciones de reacción: una mezcla de aldehído **1** (1.5 mmol), imina propargílica **2** (0.5 mmol) y el catalizador **C10** (0.1 mmol%) se agitó en DMF (2 mL) a -20 °C durante 48 h.

Teniendo en cuenta los estudios computacionales realizados por Bahmanyar y Houk¹³³ sobre la reacción de Mannich catalizada por la L-prolina, la capacidad del sistema catalítico para generar el aducto *sin* puede ser explicado mediante un estado de transición de tipo silla donde la aproximación de la enamina se produce sobre la cara Si de la imina, gracias a la repulsiones estéricas surgidas entre el grupo protector de la amina y el ciclo pirrolidínico en el estado de transición que conduciría al aducto *anti*.

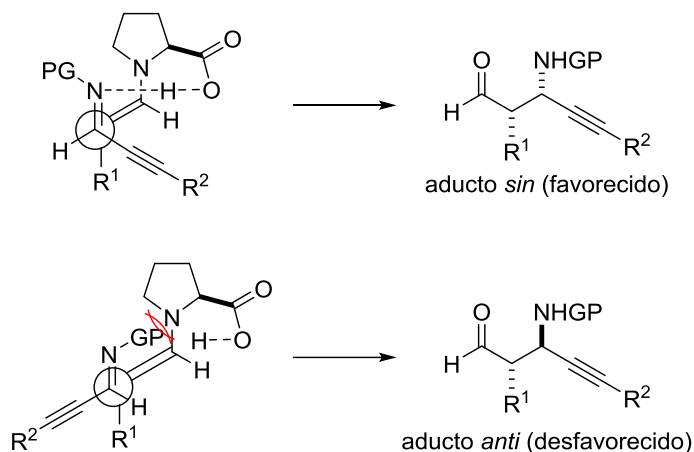


Figura 43

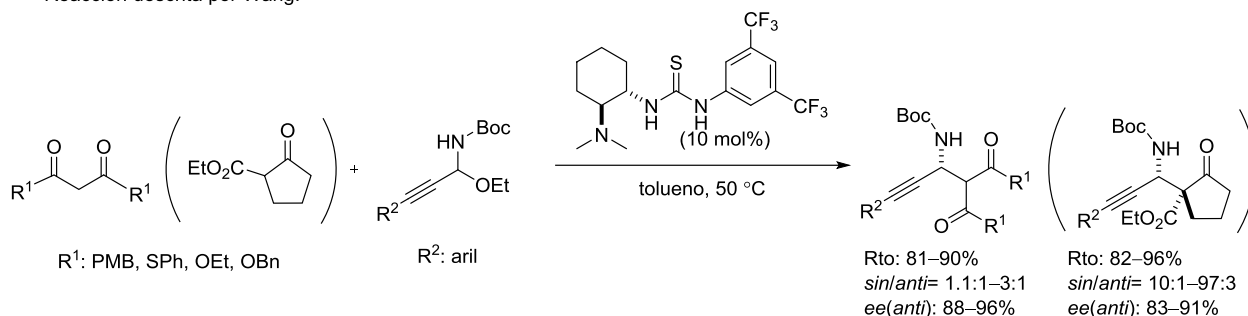
Estos resultados se enmarcan dentro de un proyecto que sigue siendo estudiado en el grupo de investigación con la intención de mejorar aspectos como la alta carga del catalizador requerida (30 mol%) o el uso de DMF como disolvente. Estos estudios revelan que la combinación de la L-prolina con un cocatalizador derivado de cinchona en cantidades catalíticas (10 mol%) permite llevar a cabo la reacción con una carga de catalizador del 10 mol% y en disolventes orgánicos más polares como el THF o CH₂Cl₂.

Con posterioridad al desarrollo del presente proyecto, recientemente el grupo de Wang¹⁹⁴ y el grupo de Maruoka¹⁹⁵ independientemente han publicado la reacción de Mannich con N-Boc iminas generadas *in situ* dando lugar a las correspondientes propargilaminas de configuración *sin* con diastereo- y enantioselectividades variables (Esquema 80).

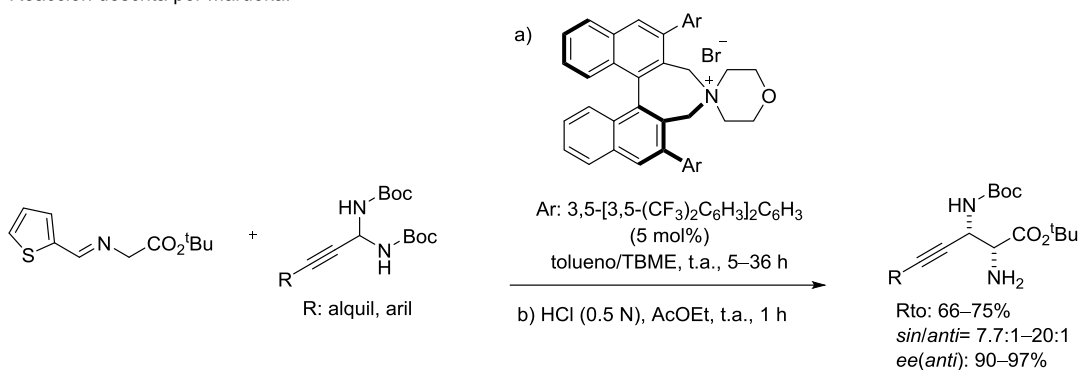
¹⁹⁴ Wang, Y.; Mo, M.; Zhu, K.; Zheng, C.; Zhang, H.; Wang, W.; Shao, Z. *Nature Commun.* **2015**; DOI: 10.1038/ncomms9544.

¹⁹⁵ Kano, T.; Kobayashi, R.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8471–8474.

Reacción descrita por Wang:



Reacción descrita por Maruoka:



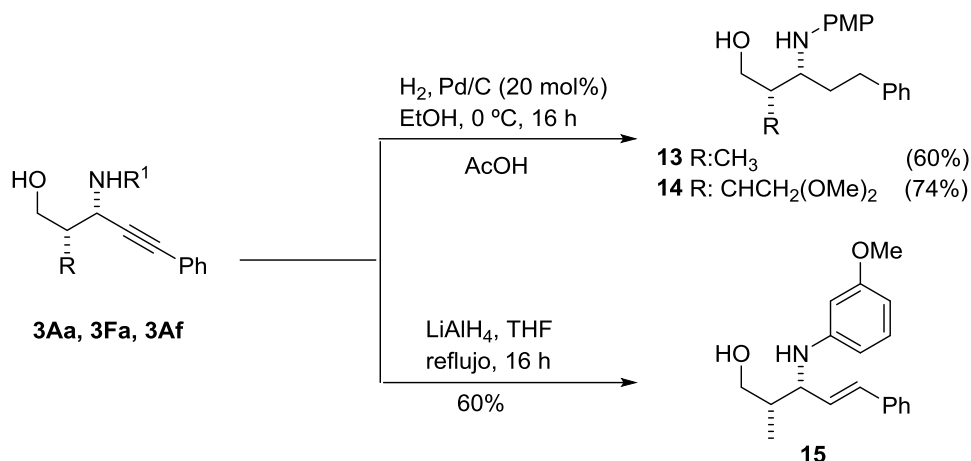
Esquema 80

2.4.3 Elaboración de los aductos de Mannich

Asumiendo que el comportamiento de las propargilaminas de configuración *sin* sería similar a las *anti*, previamente descritos en el apartado 2.3.3, se decidió estudiar las mismas transformaciones y así demostrar una vez más la versatilidad que presentan estos aductos de Mannich.

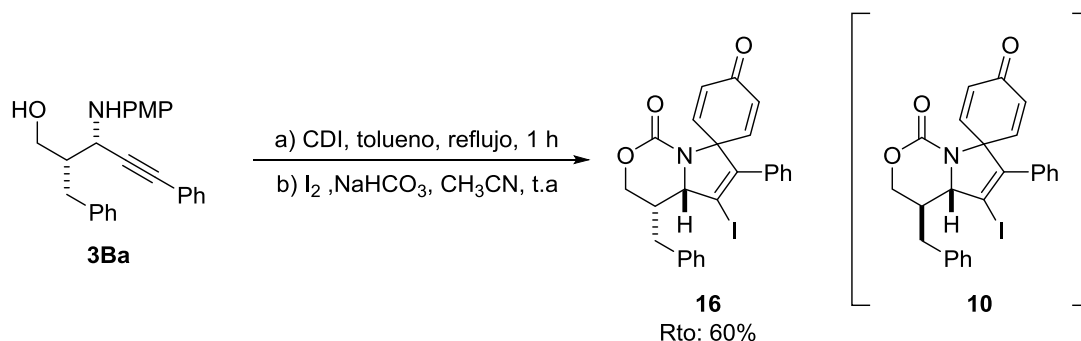
Se comenzó con las reducciones controladas del grupo alquínico que se muestran en el Esquema 81, que conducen a β-aminoalcoholes formalmente derivados de reacciones de Mannich con iminas alifáticas enolizables e iminas α,β-insaturadas, dos tipos de sustratos que, como se ha comentado anteriormente, son problemáticos debido a la competencia con la α-desprotonación y los procesos de adición conjugada, respectivamente.

El primer ejemplo mostrado consiste en la hidrogenación total de los aductos **3Aa** y **3Fa** en presencia de ácido acético y a 0 °C dando lugar a los derivados **13** y **14** con buenos rendimientos. Por otro lado, la reducción parcial del aducto **3Af** con LiAlH₄ en THF y a reflujo condujo al aducto **15** con un rendimiento del 60%.



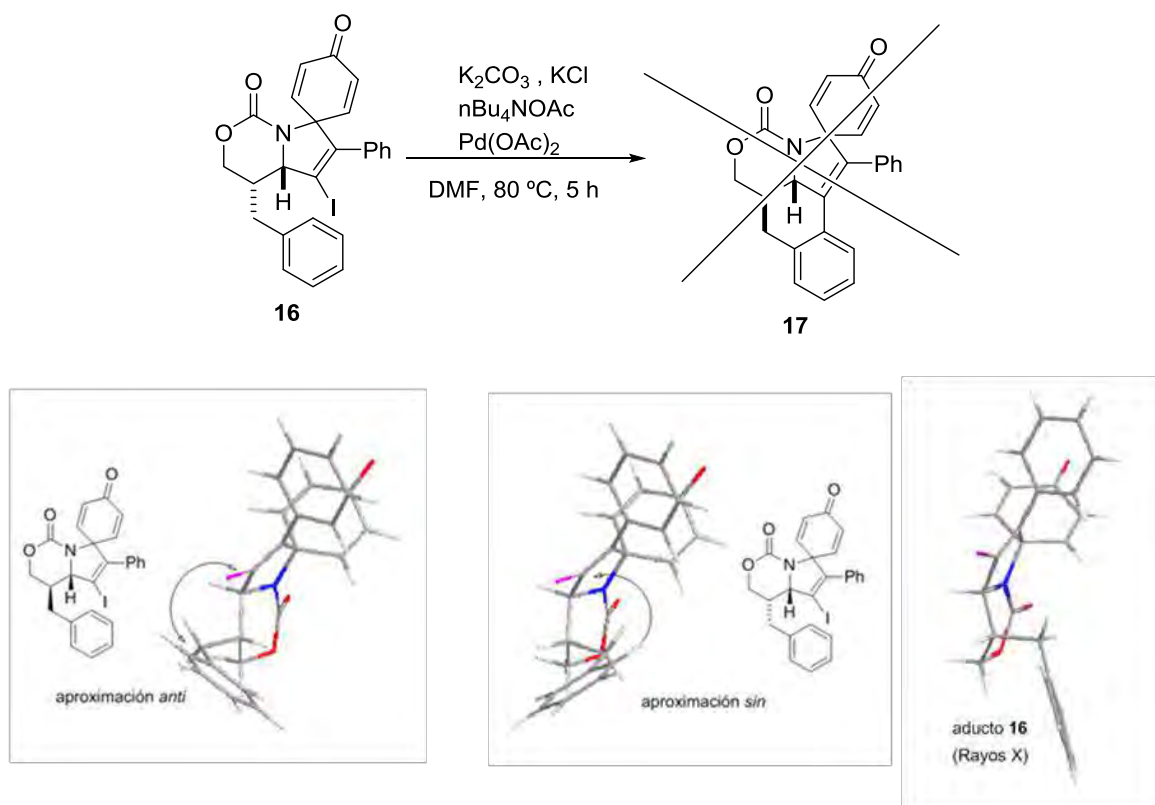
Esquema 81

Como se ha visto en el apartado de la reacción de Mannich *anti*-selectiva, la estructura de los aductos de Mannich obtenidos es propicia para efectuar ciclaciones intramoleculares aprovechando el potencial sintético del triple enlace. Por ello, en primer lugar se procedió a la protección del amino alcohol **3Ba** con carbonildiimidazol, seguido de una carbociclación intramolecular para dar, al igual que con el diastereómero *anti* (producto **10**, Esquema 78), el correspondiente producto **16** (Esquema 82).¹⁹¹ De esta manera se dispone de una metodología que permite acceder de forma controlada a los biciclos fusionados con ambas configuraciones relativas.



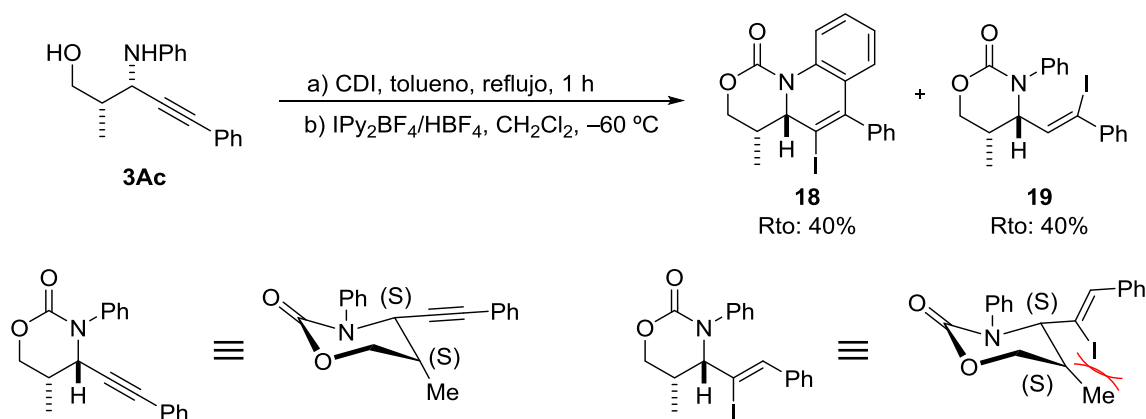
Esquema 82

Sin embargo, la aproximación de los grupos arilo y yodovinilo que podrían intervenir en una reacción de Heck intramolecular cambia sustancialmente al pasar del aducto **10** al **16**. Mientras que la aproximación de ambos grupos en **10** es viable estéricamente (como lo demuestra su efectiva transformación en el policiclo **11**, Esquema 79) dicha aproximación en el aducto **16** está más impedida, como se puede apreciar en los modelos del Esquema 83. De hecho, al tratar el aducto **16** en las mismas condiciones anteriormente utilizadas para la de reacción de Heck, no se obtuvo el policiclo **17**, recuperándose el producto de partida intacto.



Esquema 83

También se realizó la carbociclación electrofílica del derivado diprotectado del aducto **3Ac** con el reactivo de Barluenga, IPyBF_4 . No obstante, al contrario que con el diastereómero *anti* (Esquema 76), en este caso se obtiene una mezcla equimolecular de los aductos **18** y **19**, debido al impedimento estérico que ejerce el metilo en la etapa de adición del yoduro.



Esquema 84

2.4.4 Determinación de la estereoquímica

La configuración absoluta del aducto **3Ba** fue confirmada indirectamente por análisis de difracción de rayos X del derivado **16** (ver la representación ORTEP de la Figura 44), el cual resultó ser (10*S*,11*S*). Por otro lado, la configuración de los aductos restantes se asignó en consecuencia suponiendo un mecanismo de reacción uniforme.

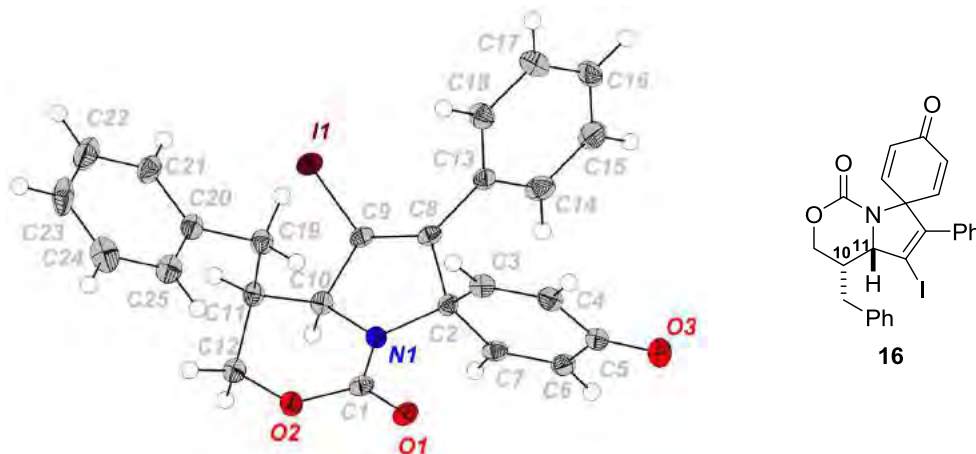


Figura 44

2.5 Conclusiones

- 1) Se ha descrito el primer método aminocatalítico general capaz de promover la reacción de Mannich entre aldehídos enolizables e iminas propargílicas que transcurre con buenos rendimientos y elevada enantioselectividad.
- 2) En función del tipo de catalizador empleado se puede acceder por esta vía a propargilaminas de configuración *sin* o *anti*. Por un lado, los aductos de configuración *anti* pueden llegar a obtenerse con valores *anti/sin* $\geq 90:10$ utilizando como catalizador una nueva pirrolidina quiral (Figura 45) en combinación con un ácido de Brønsted. Por otro lado, el uso de la L-prolina como catalizador conduce a los aductos de configuración *sin* con valores de relación *sin/anti* $\geq 85:15$.

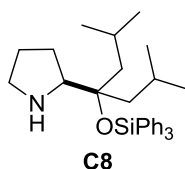


Figura 45

- 3) Se han propuesto sendos modelos estereoquímicos capaces de explicar de una forma lógica los resultados obtenidos.

- 4) La hidrogenación total o parcial de las propargilaminas sintetizadas permite obtener aductos formalmente derivados de reacciones de Mannich con iminas alifáticas, sustratos que todavía resultan ser problemáticos en este tipo de reacciones.
- 5) Las derivatizaciones químicas realizadas a través de ciclaciones intramoleculares de tipo **A** o **B** (Figura 46) abren nuevas oportunidades en la síntesis de compuestos nitrogenados ópticamente activos que contienen poli heterociclos, como por ejemplo dihidroquinolinas, tetrahydroquinolinas y nuevos espiro-compuestos tetracíclicos.

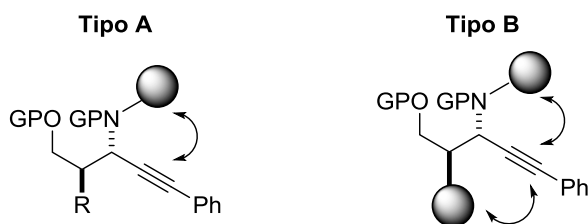


Figura 46

3. Reacción aldólica asimétrica con aldehídos propargílicos

3 REACCIÓN ALDÓLICA ASIMÉTRICA CON ALDEHÍDOS PROPARGÍLICOS

3.1 Reacción aldólica asimétrica: Introducción

La reacción aldólica, conceptualmente análoga a la reacción de Mannich, consiste en la reacción de un compuesto carbonílico enolizable, que actúa como nucleófilo, con el mismo compuesto carbonílico (homoaldólica) o con otro (aldólica cruzada), que actúa como electrófilo y que generalmente es un aldehído, para dar el correspondiente compuesto β -hidroxicarbonílico, conocido como aldol (Figura 47). Cuando este aldol sufre un paso de deshidratación subsiguiente para formar un compuesto carbonílico α,β -insaturado, la reacción se conoce como condensación aldólica. Los aldoles son estructuras presentes en numerosos productos naturales, incluyendo polioles y la reacción aldólica es una de las vías de formación de enlace C-C más empleadas tanto en el laboratorio como en rutas biosintéticas.¹⁹⁶

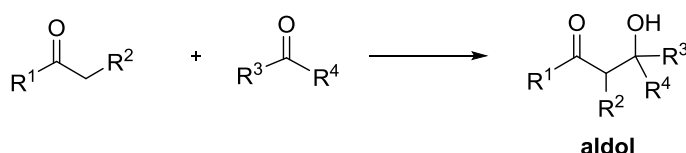
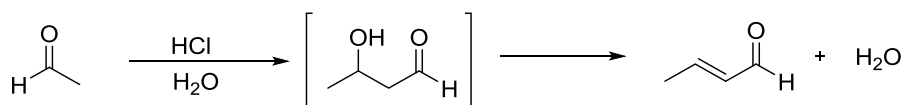


Figura 47

La reacción aldólica fue descubierta por Wurtz,¹⁹⁷ quien en 1872 denominó de esta manera la formación del (E)-2-butenal mediante la autocondensación del acetaldehído catalizada por ácido (Esquema 85), aunque previamente Kane¹⁹⁸ había descrito lo que hoy se conoce como condensación aldólica.



Esquema 85

¹⁹⁶ Revisiones: a) Mahrwald R. *Modern Aldol Reactions* ed. Wiley-VCH: Weinheim **2004**, Vols. 1–2. b) Schetter, B.; Mahrwald, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7506–7525. c) Ghosh, A. K.; Dawson, Z. L. *Synthesis*, **2009**, *17*, 2992–3002. d) Li, J.; Menche, D. *Synthesis*, **2009**, *14*, 2293–2315. e) Mahrwald R. *Aldol Reactions* ed. Springer: London **2009**. f) Brodmann, T.; Lorenz, M.; Schäckel, R.; Simsek, S.; Kalesse, M. *Synlett*, **2009**, *2*, 174–192. g) Bhanushali, M.; Zhao, C.-G. *Synthesis* **2011**, *12*, 1815–1830.

¹⁹⁷ Wurtz, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1872**, *17*, 436–442.

¹⁹⁸ Kane, R. *Ann. Phys. Chem. Ser. 2* **1838**, *44*, 475.

Dependiendo de las condiciones de reacción, para que se dé la reacción aldólica tiene que darse la activación del componente nucleofílico, del electrofílico o de ambos. Los intermedios así generados que participan en la etapa de adición se representan en la Figura 48.

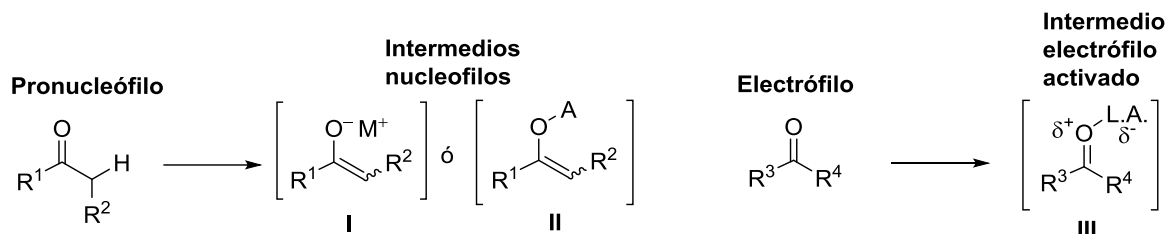
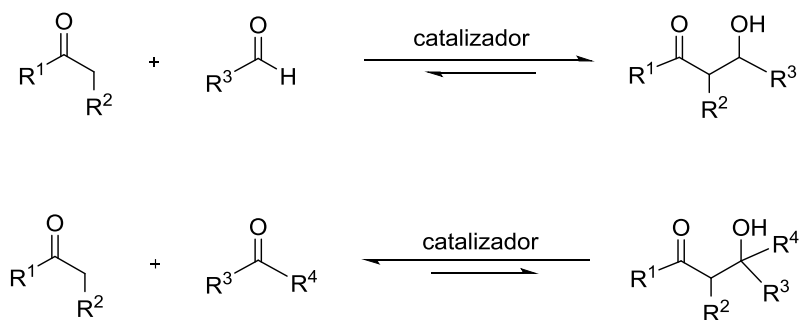


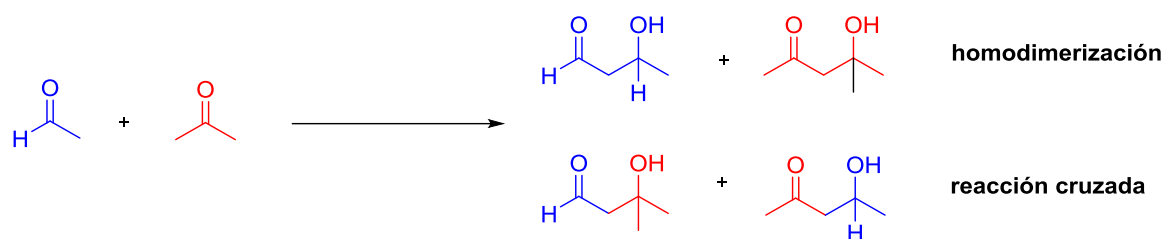
Figura 48

La reacción aldólica directa, es decir aquella en la que no es necesaria una etapa previa de preparación del correspondiente enolato intermedio sino que éste se genera *in situ* en presencia del compuesto carbonílico aceptor, es la versión más eficaz desde el punto de vista de la economía de átomo. Sin embargo, la reacción así planteada implica resolver diversos desafíos. Por un lado, está el problema de la reversibilidad. Por ejemplo, mientras que el equilibrio se ve desplazado hacia el aldol cuando se emplean aldehídos como aceptores, con cetonas el equilibrio se ve desplazado hacia los reactivos de partida (Esquema 86). Por este motivo, generalmente las reacciones aldólicas directas se llevan a cabo en presencia de altas concentraciones de los reactivos de partida y a menudo en presencia de un exceso de uno de ellos.



Esquema 86

Por otro lado, las reacciones aldólicas entre dos compuestos carbonílicos diferentes que pueden actuar tanto como componente dador como aceptor presentan un problema serio de quimioselectividad ya que se pueden generar hasta cuatro productos diferentes, dos provenientes de la reacción de homodimerización y otros dos provenientes de la reacción aldólica cruzada tal y como se muestra en el ejemplo representativo del Esquema 87.



Esquema 87

Por ello, cuando se requiere utilizar un aldehído como dador las posibilidades están algo restringidas, y los ejemplos satisfactorios generalmente se limitan al empleo de aldehídos estéricamente impedidos, los cuales difícilmente se enolizan. Por otra parte, una mayoría de métodos emplean como aceptores aldehídos aromáticos, ya que así se suprimen dos de las cuatro posibles combinaciones (la homodimerización y la reacción cruzada no deseada). Otra medida para prevenir la homodimerización del aldehído enolizable consiste en la adición lenta de éste, lo que minimiza la formación de los productos de homodimerización y maximiza la reacción que conduce al aducto de reacción cruzada deseado.

Debido a las dificultades que entraña el control de estos aspectos de reversibilidad y quimioselectividad mediante metodologías directas, no es de extrañar que las primeras soluciones viniesen del desarrollo de versiones indirectas, donde el compuesto carbonílico enolizable de partida (componente dador) es previamente transformado en un enolato y muy especialmente la reacción de Mukaiyama que implica enolatos de silicio intermedios que han de ser preparados en una etapa previa (ver más adelante).

Otra dificultad inherente a las reacciones aldólicas en sus diversas variantes es el control de la estereoquímica de la reacción. Al igual que en la reacción de Mannich, dependiendo de la naturaleza del dador y el aceptor se pueden generar hasta dos centros estereogénicos contiguos por lo que el control de la configuración absoluta y relativa de estos centros es de vital importancia (Figura 49).

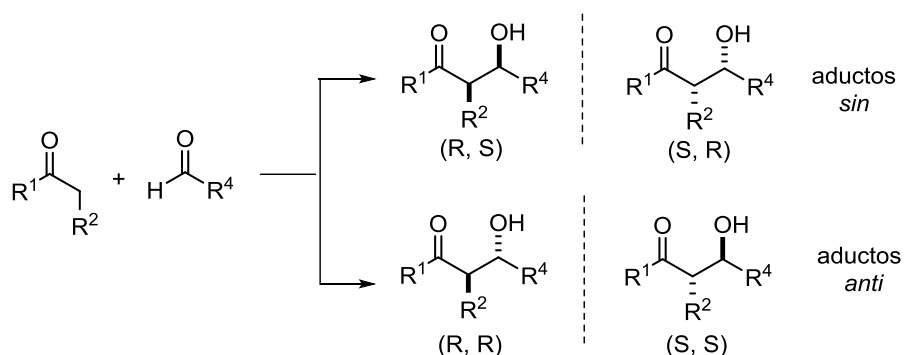
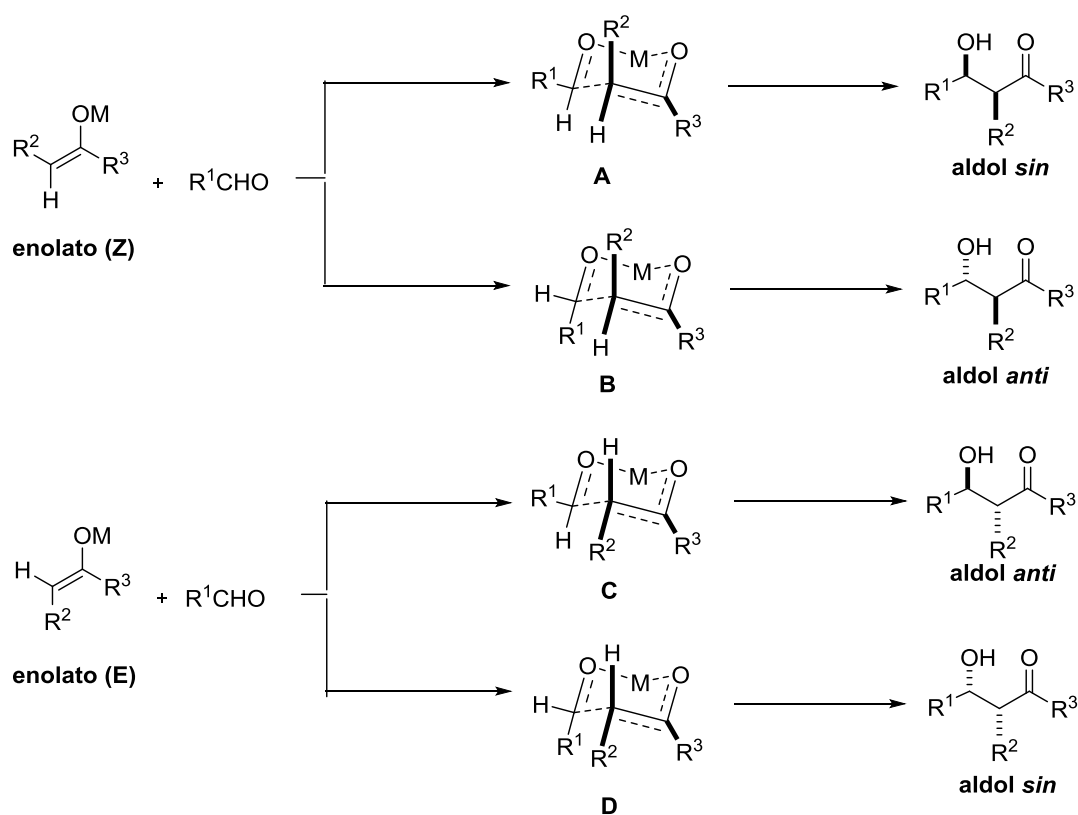


Figura 49

En la mayoría de las reacciones aldólicas la estereoselectividad simple (o *sin/anti*) viene determinada por la geometría del enolato intermedio (o equivalente) que se genera, de tal forma que el enolato de configuración **Z** usualmente conduce al aducto *sin* (TS cíclico o cerrado), mientras que el enolato de configuración **E** conduce al aducto *anti*.¹⁹⁹ El modelo más extendido para enolatos metálicos que proporciona una explicación a esta correlación es el descrito por Zimmerman-Traxler,²⁰⁰ el cual involucra un estado de transición de tipo silla (Esquema 88). En la serie del enolato **Z**, se puede observar que el estado de transición **A** resulta ser el de menor energía debido a que el sustituyente R¹ se sitúa en posición pseudo-ecuatorial. Sin embargo, partiendo del enolato **E**, el mismo argumento justificará la prevalencia del estado de transición **C** (R¹ ecuatorial), y la formación mayoritaria del aducto *anti*.



Esquema 88

El desarrollo de auxiliares quirales estequiométricos fue clave para los primeros logros en el control de la estereoquímica en reacciones aldólicas. Se han utilizado numerosos auxiliares quirales que actúan sobre el componente dador, alguno de los cuales se muestra en la Figura 50.²⁰¹

¹⁹⁹ Dubois, J. E.; Fellmann, P. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 1225–1228.

²⁰⁰ Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1920–1923.

²⁰¹ Revisiones: a) Palomo, C.; Oiarbide, M.; García, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 65–75. b) Vicario, J. L.; Badia, D.; Carrillo, L.; Reyes, E.; Etxebarria, J. *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 219–235. c) Geary, L. M.; Hultin, P. G.

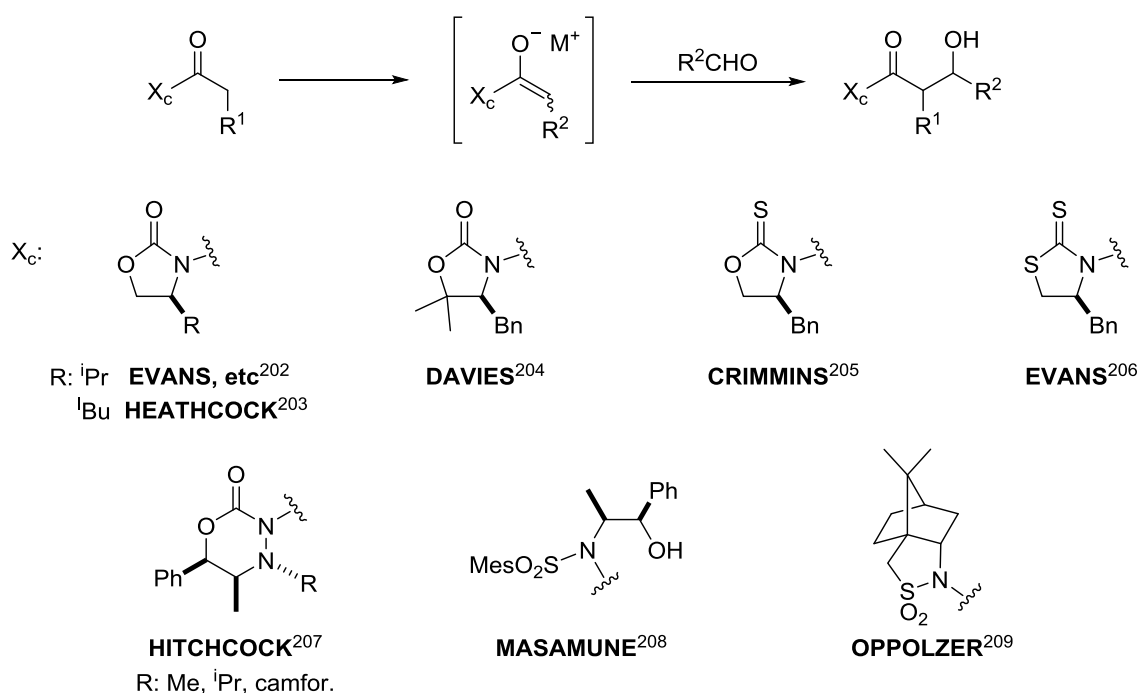


Figura 50

Tetrahedron Asymmetry **2009**, *20*, 131–173. d) Heravi, M. M.; Zadsirjan, V. *Tetrahedron Asymmetry* **2013**, *24*, 1149–1188. e) Heravi, M. M.; Zadsirjan, V. *Tetrahedron Asymmetry* **2014**, *25*, 1061–1090.

²⁰² Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127–2129.

²⁰³ Walker, M. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5747–5750.

²⁰⁴ Davies, S. G.; Hunter, I. A.; Nicholson, R. L.; Roberts, P. M.; Savory, E. D.; Smith, A. D. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7553–7557.

²⁰⁵ a) Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7883–7884. b) Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A.; Chaudhary, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894–902.

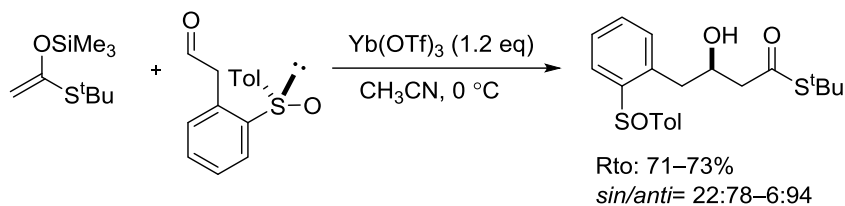
²⁰⁶ a) Evans, D. A.; Tedrow, J. S.; Shaw, J. T.; Downey, C. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 392–393. b) Evans, D. A.; Downey, C. W.; Shaw, J. T.; Tedrow, J. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1127–1130.

²⁰⁷ a) Casper, D. M.; Burgenson, J. R.; Esken, J. M.; Ferrence, G. M.; Hitchcock, S. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3739–3742. b) Hoover, T.; Hitchcock, S. R.; *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 3233–3241. c) Hitchcock, S. R.; Casper, D. M.; Vaughn, J. F.; Finfield, J. M.; Ferrence, G. M.; Esken, J. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 714–718. d) Vaughn, J. F.; Hitchcock, S. R. *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15*, 3449–3455. e) Squire, M. D.; Davis, R. A.; Chianakas, K. A.; Ferrence, G. M.; Standard, S. M.; Hitchcock, S. R. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 1047–1053. f) Hoover, T. R.; Groeper, J. A.; Parrott, R. W.; Chandrashekar, S. P.; Finfield, J. M.; Dominguez, A.; Hitchcock, S. R. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 1831–1841.

²⁰⁸ a) Abiko, A.; Liu, J.-F.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2586–2587. b) Inoue, T.; Liu, J.-F.; Buske, D. C.; Abiko, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *66*, 5250–5256.

²⁰⁹ a) Oppolzer, W.; Blagg, J.; Rodriguez, I.; Walther, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2767–2772. b) Oppolzer, W.; Starkemann, C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2439–2442. c) Oppolzer, W.; Liernard, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4321–4324.

El empleo de auxiliares covalentemente enlazados al compuesto carbonílico aceptor ha sido menos desarrollado, mostrándose un ejemplo en el Esquema 89.²¹⁰



Esquema 89

También se han desarrollado ácidos de Lewis quirales, particularmente de boro, que se utilizan en cantidades estequiométricas (Figura 51).

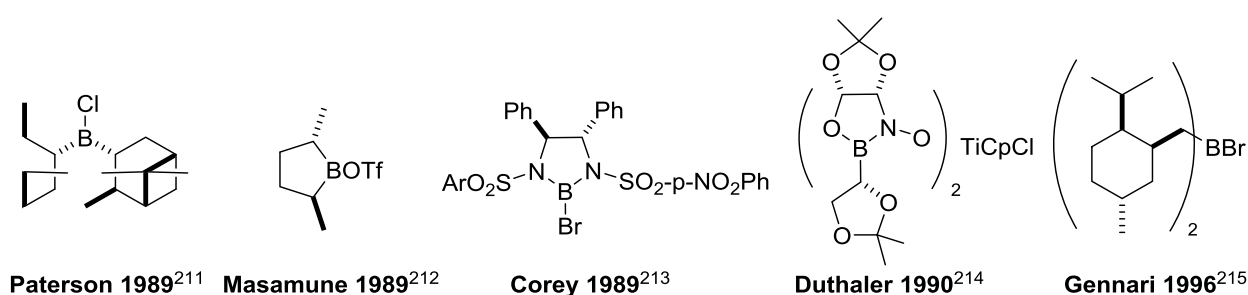


Figura 51

Los métodos estereoselectivos basados en el empleo de cantidades subestequiométricas del inductor quiral (catálisis asimétrica) son más atractivos desde un punto de vista de economía de átomo.²¹⁶ Actualmente, el interés de las reacciones aldólicas se centra en el desarrollo de sistemas catalíticos que permiten llevar a cabo la reacción con elevada quimio- y enantioselectividad. A continuación se exponen los principales métodos catalíticos descritos para la reacción aldólica, haciendo especial hincapié en aquellos procesos que utilizan compuestos carbonílicos propargílicos como aceptores.

²¹⁰ Garcia Ruano, J. L.; Fernandez Ibañez, M. A.; Maestro, M. C. *Tetrahedron* **2006**, 62, 12297–12305.

²¹¹ a) Paterson, I.; Goodman, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 997–1000. b) Paterson, I.; Goodman, J. M.; Lister, M. A.; Scgumann, R. C.; McClure, C. K.; Norcross, R. D. *Tetrahedron* **1990**, 46, 4663–4684. c) Paterson, I.; Oballa, R. M.; Norcross, R. D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8581–8584.

²¹² a) Blanchette, M. A.; Malamas, M. S.; Nantz, M. H.; Roberts, J. C.; Somfai, P.; Whriteneor, D. C.; Masamune, S.; Kageyama, M.; Tamura, T. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2817–2825. b) Kagerama, M.; Tamura, T.; Nantz, M. H.; Roberts, J. C.; Somfai, P.; Whriteneor, D. C.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7407–7408.

²¹³ Corey, E. J.; Huang, H.-C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5235–5238.

²¹⁴ a) Oertle, K.; Beyeler, H.; Duthaler, R. O.; Lottenbach, W.; Riediker, M.; Steiner, E. *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 353–358. b) Duthaler, R. O.; Herold, P.; Wyler-Helfer, S.; Riediker, M. *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 659–673.

²¹⁵ Gennari, C.; Vulpetti, A.; Donghi, M.; Mongelli, N.; Vanotti, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 1723–1725.

²¹⁶ Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 259–281.

3.1.1 Reacción aldólica catalítica: Reacción de Mukaiyama

La reacción de Mukaiyama es una variante de la reacción aldólica consistente en la adición nucleófila de un sililenoéter a un compuesto carbonílico (generalmente aldehído) catalizada por un ácido de Lewis.²¹⁷ Los enol éteres de sililo empleados en este tipo de reacciones son fácilmente sintetizados de manera regioselectiva a partir de aldehídos, cetonas, ésteres e incluso tioésteres y obedecen a las estructuras tipo representadas en la Figura 52.

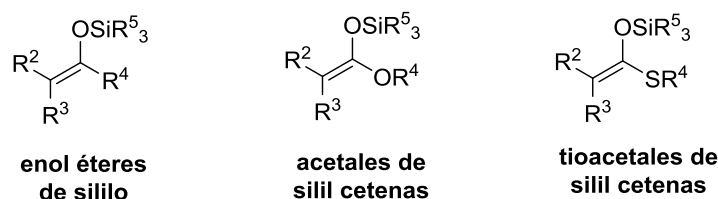
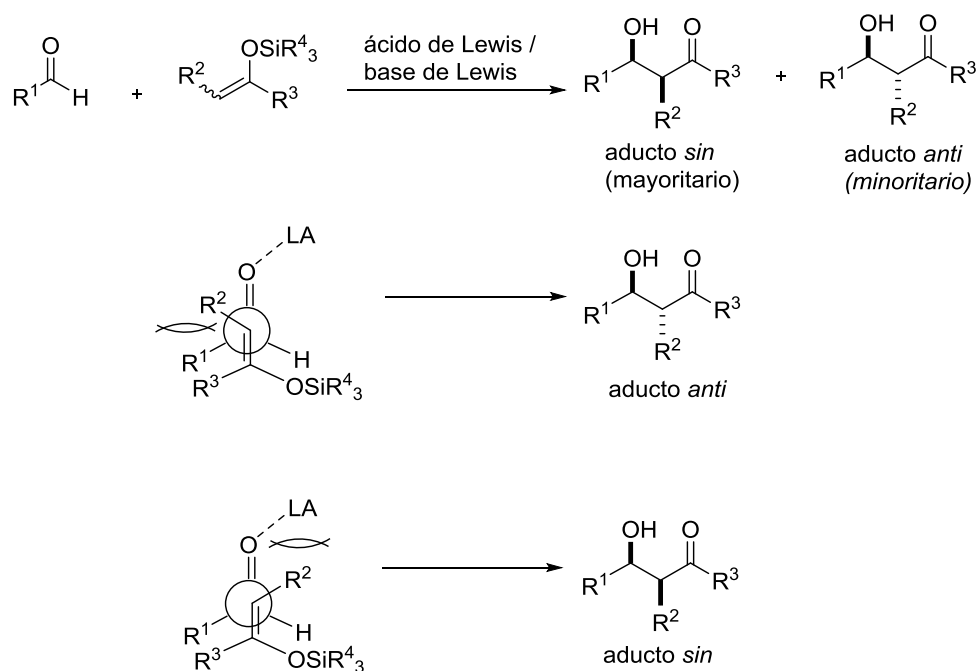


Figura 52 Enol éteres de sililo utilizados en la reacción de Mukaiyama catalítica y enantioselectiva.

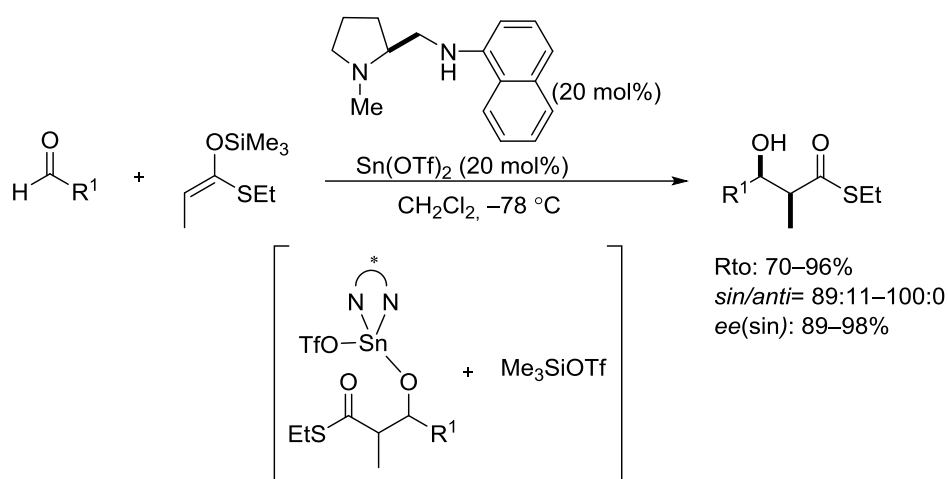
Independientemente de la configuración **E** o **Z** del enol éter de sililo involucrado, la reacción de Mukaiyama generalmente proporciona aductos de configuración relativa *sin*. La formación predominante de los aductos *sin* ha sido atribuida a las repulsiones estéricas entre el grupo alquilo del aldehído (R^1) y el grupo alquilo del enol éter de sililo (R^2 o R^3) en el TS que conduce al isómero *anti* (Esquema 90). Basándose en un estado de transición abierto, se puede predecir que el uso de ácidos de Lewis voluminosos favorecería la formación del aducto *anti*, gracias a las interacciones surgidas entre el grupo R^2 y el ácido de Lewis.^{201a}

²¹⁷ a) Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *Chem. Lett.* **1973**, 2, 1011–1014. b) Mukaiyama, T.; Banno, K. Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7503–7509. Revisiones: a) Boxer, M. B.; Albert, B. J.; Yamamoto, H. *Aldrichimica Acta* **2009**, 42, 3–15. b) Kitano, T.; Kobayashi, S. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 3095–3118. c) Matsuo, J.-I.; Murakami, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 9109–9118.



Esquema 90

En 1990 Mukaiyama²¹⁸ describió la primera versión enantioselectiva, que implica la reacción entre enol éteres de sililo y aldehídos catalizada por un complejo Sn(IV)-diamina quirale (Esquema 91). Los correspondientes aldoles se obtienen con excelente diastereo- y enantioselectividad.



Esquema 91

Posteriormente, se han desarrollado diversos ácidos de Lewis quirales²¹⁹ que contienen metales de transición como el titanio,²²⁰ boro,²²¹ cobre²²² o zirconio²²³ para la

²¹⁸ a) Mukaiyama, T.; Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Shina, I. *Chem Lett.* **1990**, 129–132. b) Kobayashi, S.; Fujishita, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1990**, 1455–1458.

²¹⁹ Revisiones: a) ver referencia 201a. b) Molander, G. A. *Science of Synthesis, Stereoselective Synthesis 2 Ed.* Thieme, Nueva York, **2011**, pg 585–620. b) Matsuo, J.; Muraki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9109–9118.

reacción catalítica y enantioselectiva de Mukaiyama, cuyos ejemplos más representativos se muestran en la Figura 53.

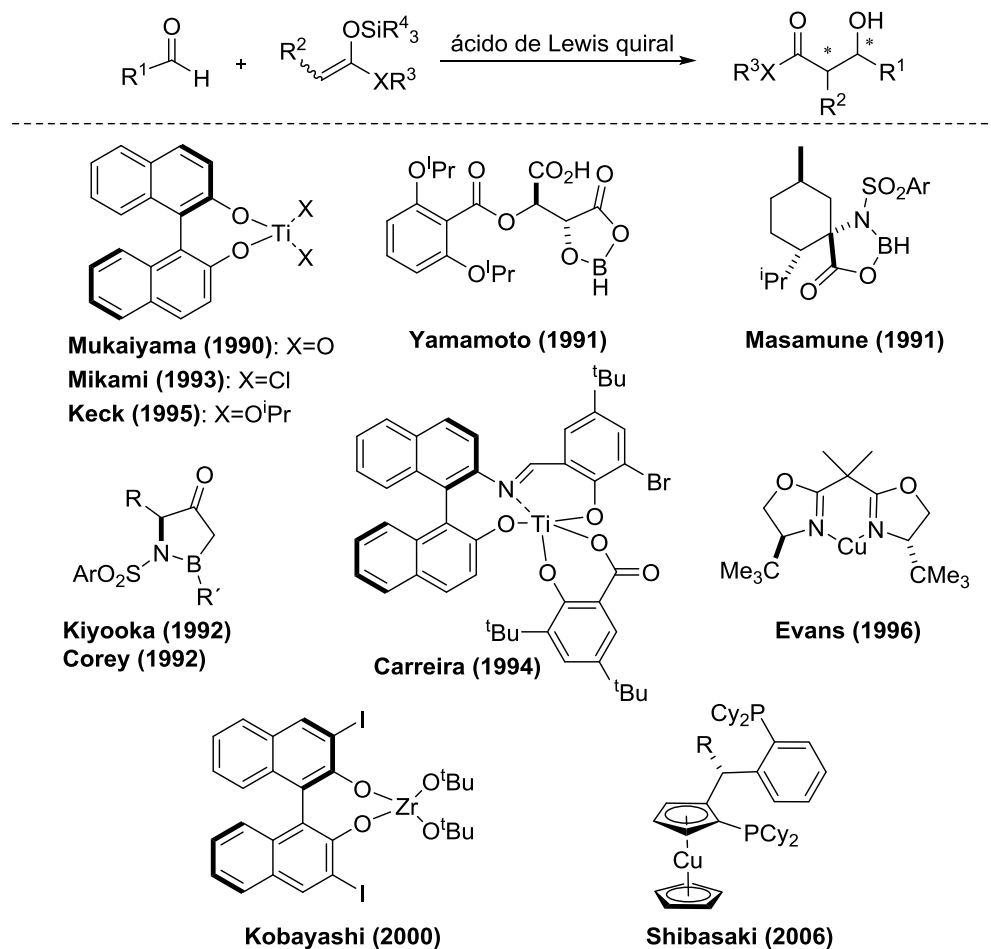


Figura 53 Complejos metálicos quirales representativos utilizados como catalizadores en la reacción de Mukaiyama.

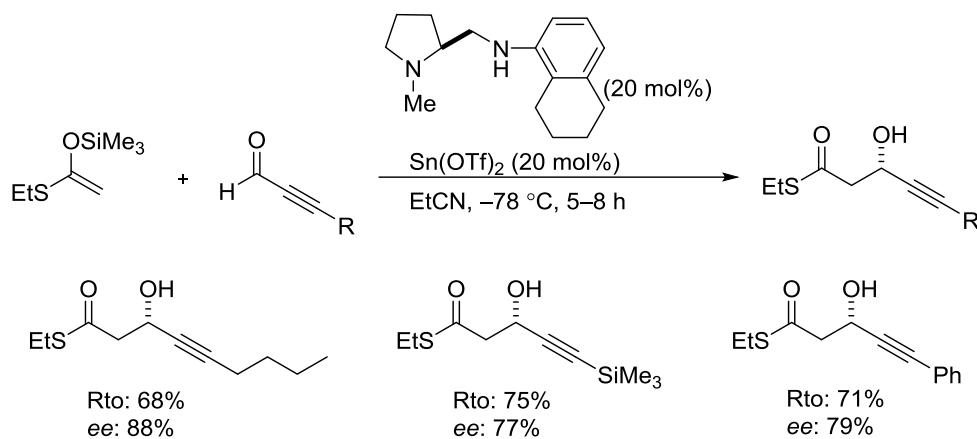
²²⁰ Ejemplos seleccionados: a) Mukaiyama, T.; Inubushi, A.; Suda, S.; Hara, R.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1990**, 1015–1018. b) Carreira, E. M.; Singer, R. A. Lee, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8837–8838. c) Mikami, K.; Matsukawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4077–4078. d) Keck, G. E.; Krishnamurthy, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2363–2364. e) Zimmer, R.; Peritz, A.; Czerwonka, R.; Schefzig, L.; Reißig, H.-U. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3419–3428.

²²¹ Ejemplos seleccionados: a) Furuta, K.; Maruyama, T.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1041–1042. b) Kyoji, F.; Maruyama, T.; Yamamoto, H. *Synlett*, **1991**, 439–440. c) Parmee, E. R.; Tempkin, O.; Masamune, S.; Abiko, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9365–9366. d) Kiyooka, S.; Kaneko, Y.; Kume, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4927–4930. e) Corey, E. J.; Cywin, C. L.; Roper, T. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6907–6910.

²²² Ejemplos seleccionados: a) Evans, D. A. Murry, J. A.; Kozlowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5814–5815. b) Yang, B.-Y.; Chen, X.-M.; Deng, G.-J.; Zhang, Y.-L.; Fan, Q. H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3535–3538. c) Oisaki, K.; Zhao, D.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7164–7165.

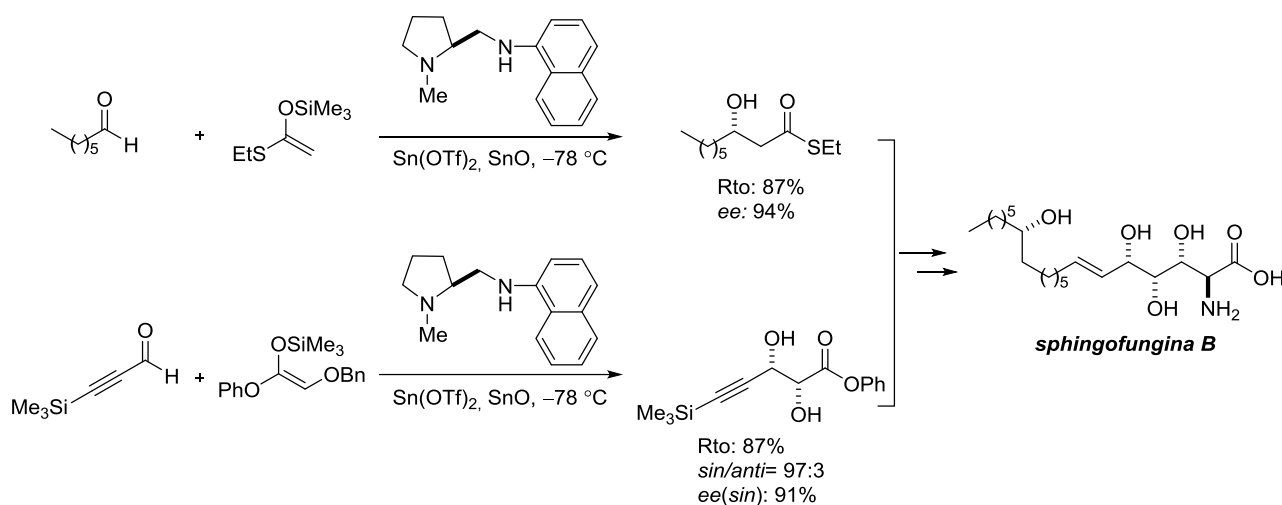
²²³ Ejemplos seleccionados: a) Yamashita, Y.; Ishitani, H.; Shimizu, H.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3292–3302. b) Kobayashi, J.; Nakamura, M.; Mori, Y.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9192–9193. c) Seki, K.; Ueno, M.; Kobayashi, S. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1347–1350.

Con respecto a la utilización de aldehídos propargílicos como aceptores, el primer ejemplo lo describió Mukaiyama en 1991.²²⁴ Consiste en la adición del enol éter de sililo derivado del S-etiletanotioato a inales catalizada por un complejo de Sn(IV)-diamina quiral, dando acceso a los correspondientes aldoles propargílicos con buenas enantioselectividades (Esquema 92).



Esquema 92

El método ha sido aplicado por el grupo de Kobayashi en la síntesis total de la *sphingofungina B* (Esquema 93).²²⁵



Esquema 93

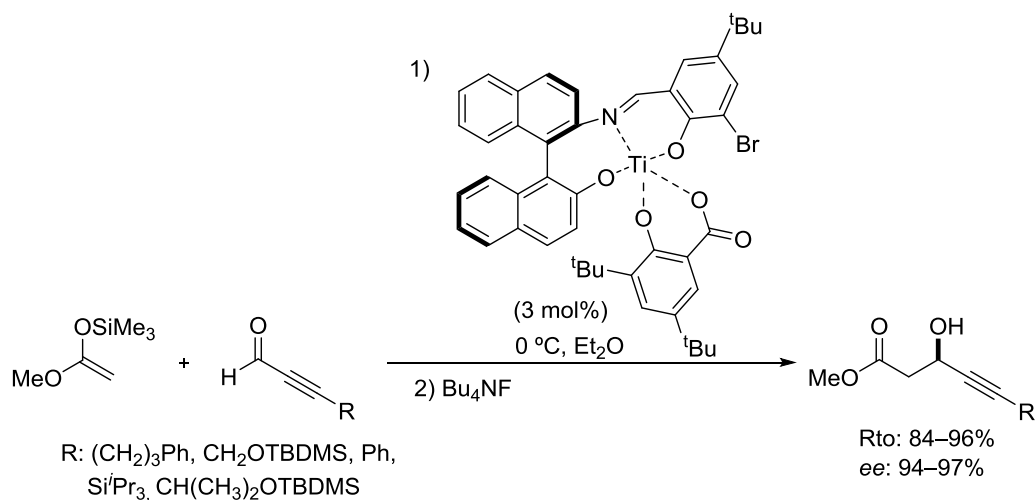
Por otro lado, Carreira en el año 1998 describió la reacción entre enol éteres de trimetilsililo con diferentes aldehídos propargílicos catalizada por un complejo de titanio (Esquema 94).²²⁶ Los aldoles propargílicos correspondientes se obtienen con excelente

²²⁴ Kobayashi, S.; Furuya, M.; Ohtsubo, A.; Mukaiyama, T. *Tetrahedron Asymmetry* **1991**, *2*, 635–638.

²²⁵ Kobayashi, S.; Furuta, T.; Hayashi, T.; Nishijima, M.; Hanada, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 908–919.

²²⁶ Singer, R. A.; Shepard, M. S.; Carreira, E. M. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 7025–7032.

selectividad y rendimiento. Sin embargo, sólo se describen ejemplos que involucran equivalentes de acetato como dadores, lo que induce a suponer que las reacciones con equivalentes de acetato sustituidos en el carbono α son menos satisfactorias.



Esquema 94

Como complemento a la catálisis asimétrica metálica, se han desarrollado bases de Lewis capaces de promover la reacción aldólica de tipo Mukaiyama por activación del nucleófilo, un enol éter de sililo (Figura 54).²²⁷

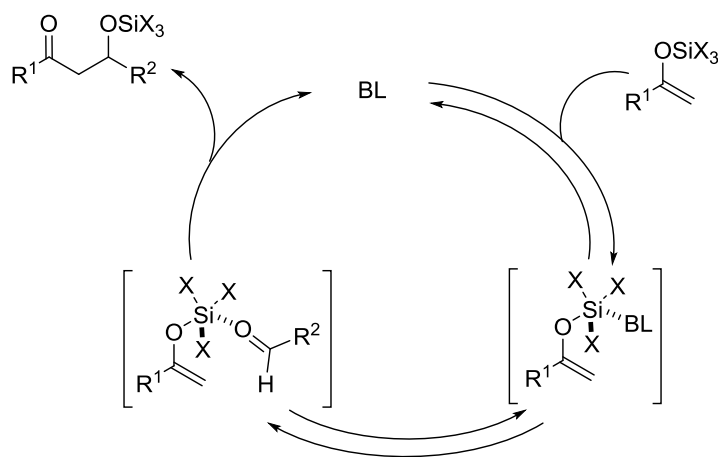


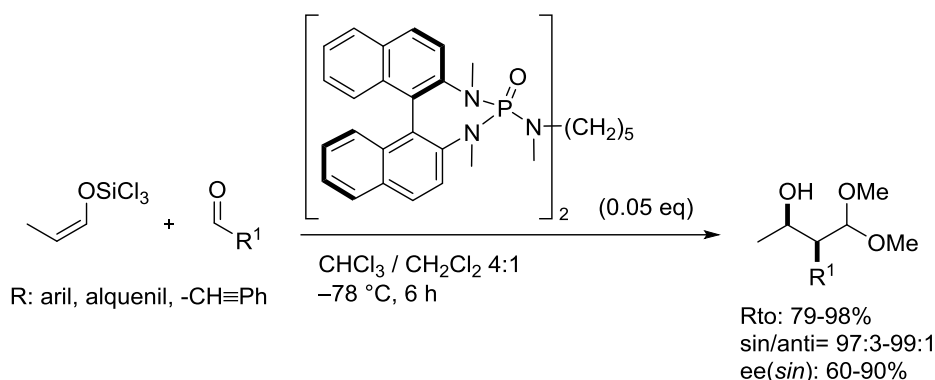
Figura 54

Entre los diversos procedimientos desarrollados dentro de esta estrategia²²⁷ cabe mencionar el método descrito por Denmark en el 2001,²²⁸ que consiste en la adición de enolatos de silicio a diversos aldehídos catalizada por una fosoramida dimérica quiral que actúa como base de Lewis (Esquema 95). Entre los aldehídos utilizados se encuentra el

²²⁷ Revisiones: a) Gawronski, J.; Wascinska, N.; Gajewy, J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5227–5252. b) Beurtner, G. L.; Denmark, S. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9086–9096.

²²⁸ Denmark, S. E.; Ghos, S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4759–4762.

fenilpropargilaldehído, el cual proporciona el correspondiente aldol propargílico con excelente diastereoselectividad (*sin/anti*: 98:2) pero moderada enantioselectividad (*ee(sin)*: 76%).



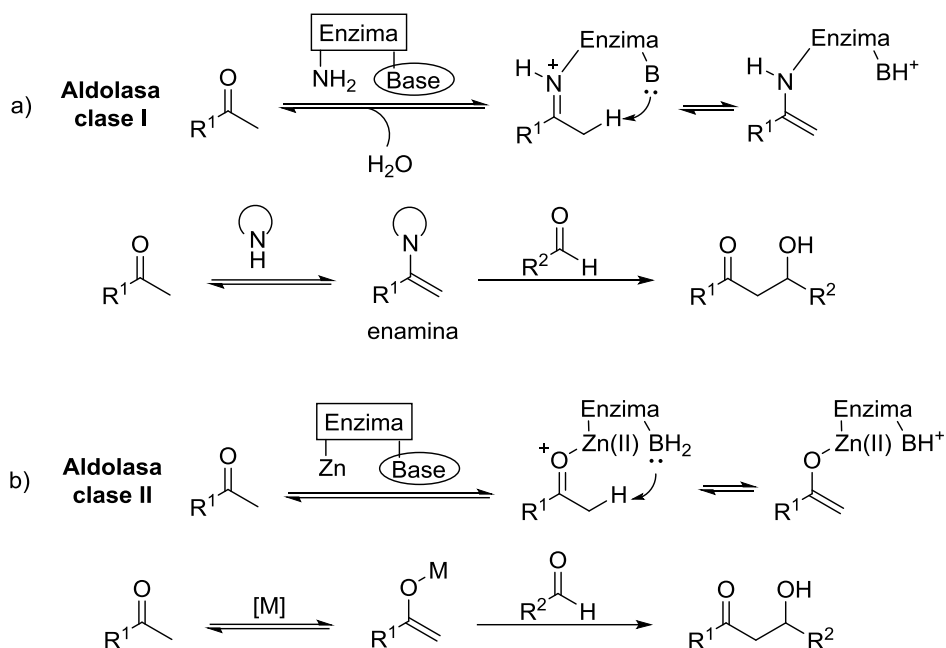
Esquema 95

3.1.2 Reacción aldólica catalítica y directa

El prototipo de una reacción aldólica directa y catalítica eficiente se encuentra en la naturaleza. Las enzimas denominadas aldolasas catalizan in vivo la reacción aldólica formando enlaces C-C bajo condiciones de reacción suaves. Las aldolasas se clasifican por su modo de acción en dos grupos principales: aldolasas de tipo I y aldolasas de tipo II.

Las aldolasas de tipo I se encuentran principalmente en plantas y mamíferos y su mecanismo de acción está basado en la catálisis vía enamina. Las aldolasas de tipo II en cambio, se encuentran en bacterias y hongos y se basan en el uso de iones de zinc como ácidos de Lewis. Estos dos modos de activación han servido como inspiración en el desarrollo de procedimientos químicos para la reacción aldólica directa. Por ejemplo, las aldolasas de tipo I han servido como modelo en procesos aldólicos organocatalíticos (Esquema 96a) mientras que las aldolasas de tipo II han servido como inspiración en el desarrollo de la catálisis metálica (Esquema 96b).²²⁹

²²⁹ Machajewsky, T. D.; Wong, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1352–1374.



Esquema 96

A continuación se describen brevemente algunos hitos principales en el desarrollo de reacciones aldólicas asimétricas directas inspiradas en estos dos modelos de activación.²³⁰

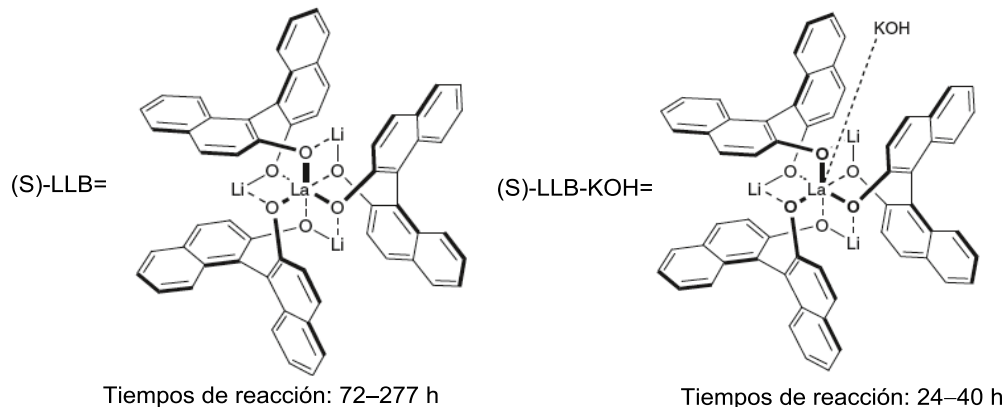
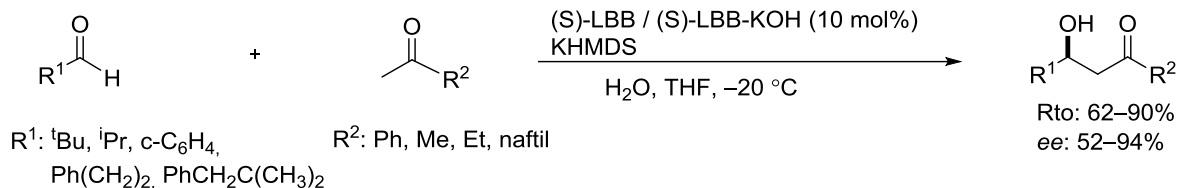
3.1.2.1 Catálisis metálica²³¹

En 1997, Shibasaki y colaboradores²³² describieron la primera reacción aldólica directa asimétrica eficaz que involucra cetonas como nucleófilos y un complejo heterobimetálico (LLB) como catalizador. Se postula un mecanismo de acción del catalizador ambifuncional, en el que el lantano actúa como ácido de Lewis y el grupo ariloxido de litio como base de Brønsted (Esquema 97).

²³⁰ Revisiones generales sobre reacciones aldólicas directas: a) Alcaide, B.; Almendros, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1595–1601. b) Trost, B. M.; Brindle, C, S. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1600–1632.

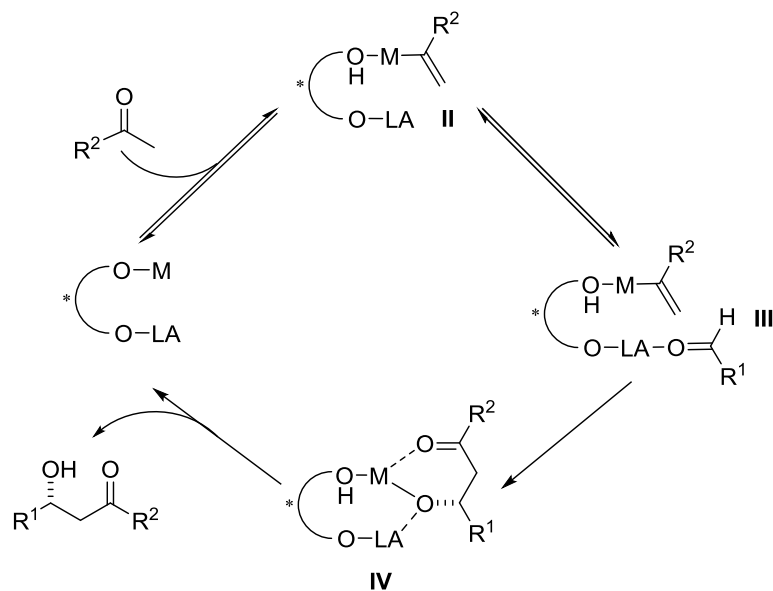
²³¹ Revisiones sobre reacciones aldólicas vía catálisis metálica: a) Mahrwald, R. *Aldol Reactions* Ed. Springer, **2009**, pp. 141–153. b) Díaz, L. C.; de Lucca, E. C.; Ferreira, M. A. B.; Polo, E. C. *Braz. J. Chem. Soc.* **2012**, 23, 2137–2158.

²³² Yamada, Y. M. A.; Yoshikawa, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1871–1873.



Esquema 97

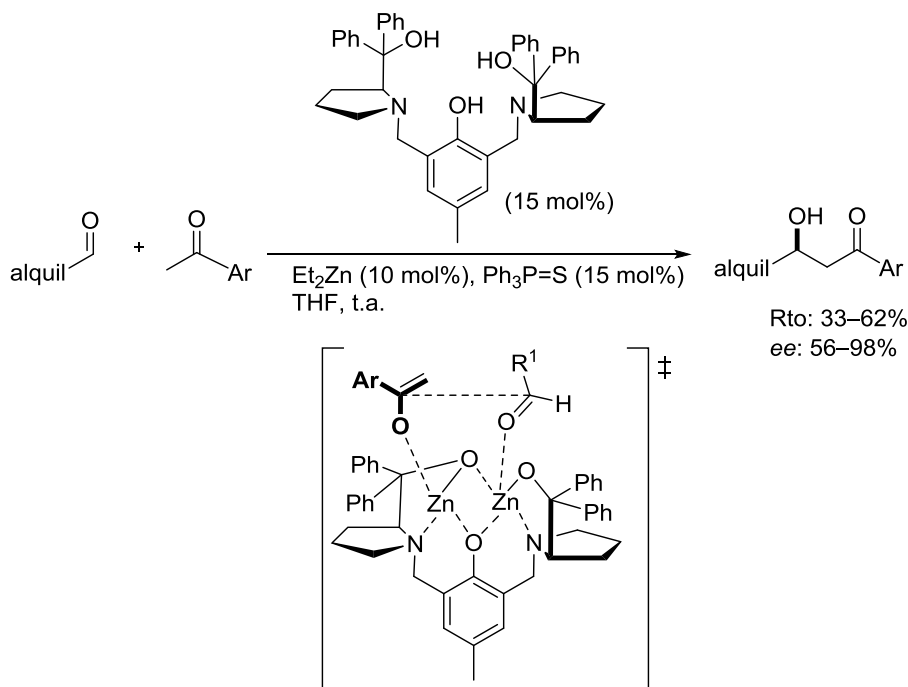
En el ciclo catalítico propuesto por los autores (Esquema 98), la base de Brønsted (OM) desprotona la posición α de la cetona formando el enolato metálico mientras que el ácido de Lewis (LA) activa al aldehído, como se muestra en la figura III. El alcóxido metálico IV, tras un proceso de hidrólisis libera el aldol, regenerándose el catalizador. El uso de un ligando de tipo BINOL más sofisticado (LLB-KOH) permite reducir los tiempos de reacción.²³³



Esquema 98

²³³ Yoshikawa, N.; Yamada, Y. M. A.; Das, J.; Jasa, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4168–4178.

Por su parte Trost ha descrito un catalizador binuclear de Zinc capaz de llevar a cabo la reacción aldólica directa entre cetonas y aldehídos. De forma análoga al caso anterior se postula un modo de acción bifuncional del catalizador dando lugar a enantioselectividades muy buenas en algunos casos (Esquema 99).²³⁴



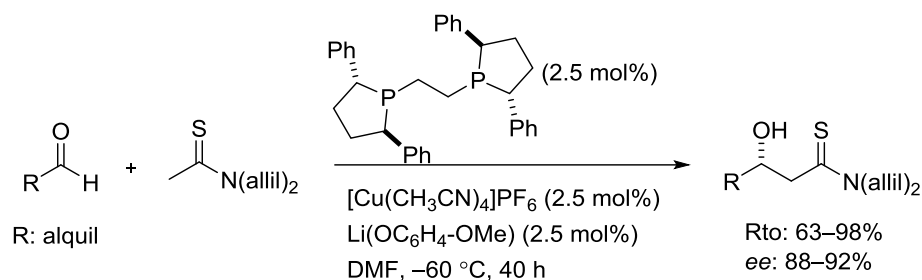
Esquema 99

Ambos grupos,²³⁵ independientemente, han ampliado el alcance de la reacción al uso de α -hidroxicetonas como dadores, lo que conduce a los 1,2-dioles correspondientes con diastereoselectividades variables y excelentes enantioselectividades (Esquema 100).

²³⁴ a) Trost, B. M.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12003–12004. b) Trost, B. M. Silcoff, E. R.; Ito, H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2497–2500.

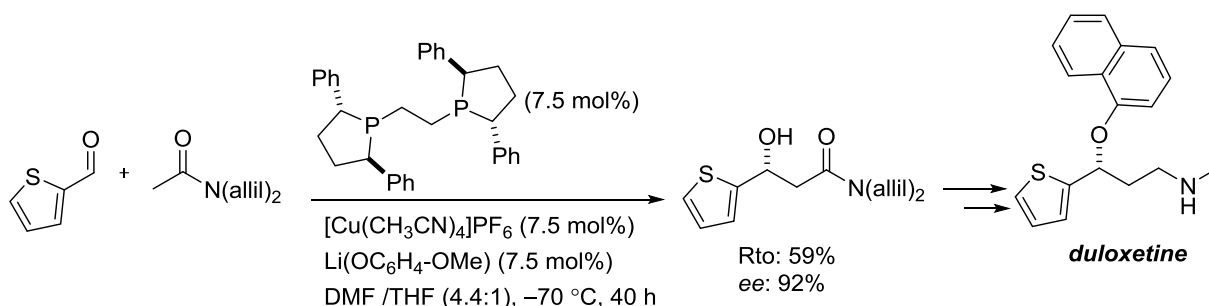
²³⁵ a) Trost, B. M.; Ito, H.; Silcoff, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3367–3368. b) Yoshikawa, N.; Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Moll, G.; Ohshima, T.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2466–2467.

naturaleza estérica del aldehído, los correspondientes aductos aldólicos se obtienen con rendimientos variables y excelentes enantioselectividades.



Esquema 102

El método ha sido aplicado por el mismo grupo en la síntesis total del *duloxetine* (Esquema 103).²³⁸

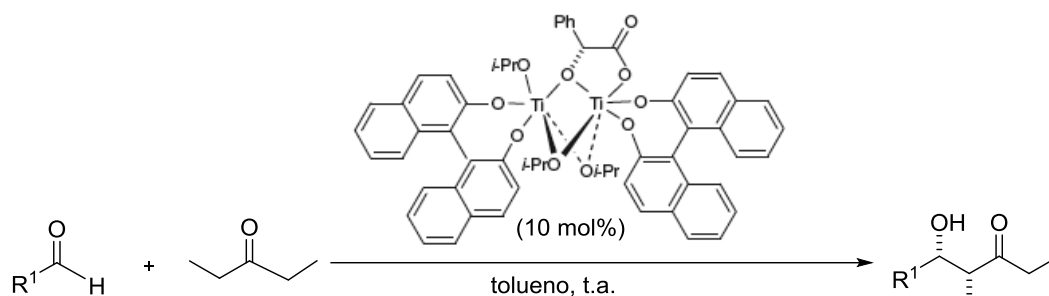


Esquema 103

Han sido contados los ejemplos de reacciones asimétricas y directas con compuestos carbonílicos propargílicos. Mahrwald²³⁹ en el 2000 describió la reacción entre cetonas simétricas y aldehídos propargílicos catalizada por un complejo de titanio (IV) derivado del BINOL y el ácido mandélico, aunque los aldoles correspondientes se obtienen con diastereo- y enantioselectividades variables (Esquema 104).

²³⁸ Suzuki, Y.; Iwata, M.; Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4496–4500.

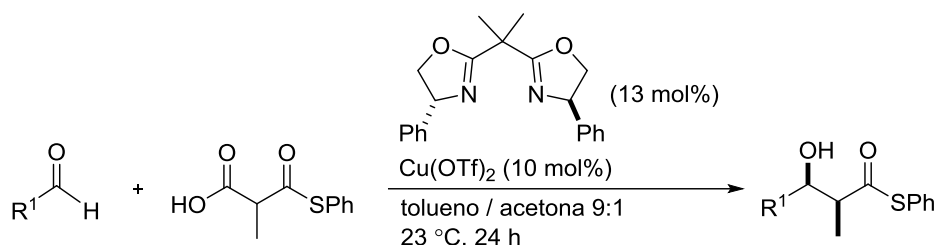
²³⁹ a) Mahrwald, R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4011–4012. b) Mahrwald, R.; Ziemer, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4459–4461. c) Mahrwald, R.; Schetter, B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 281–284. d) Schetter, B.; Ziemer, B.; Schnakenburg, G.; Mahrwald, R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 813–819.



R ¹	Rto. (%)	<i>sin / anti</i>	ee (%)
Ph	85	91:9	91
^t Bu	71	88:12	93
Ph≡C	68	73:27	78
ⁱ Pr	43	79:21	71
Et	78	72:28	74

Esquema 104

Más adelante, Shair²⁴⁰ describió la reacción entre aldehídos (incluyendo el octinal) y el ácido tiomalónico catalizada por un complejo de cobre-bisoxazolona, seguido de descarboxilación (Esquema 105). Los aldoles correspondientes se obtienen con excelente enantioselectividad aunque con diastereoselectividad (2.2:1 para el caso propargílico) y rendimientos moderados.



R ¹	Rto. (%)	<i>sin / anti</i>	ee (%)
alquil	48–83	6.5:1–36:1	89–94
Ph	83	9:1	93
CH ₃ (CH ₂) ₄ C≡C	59	2.2:1	96

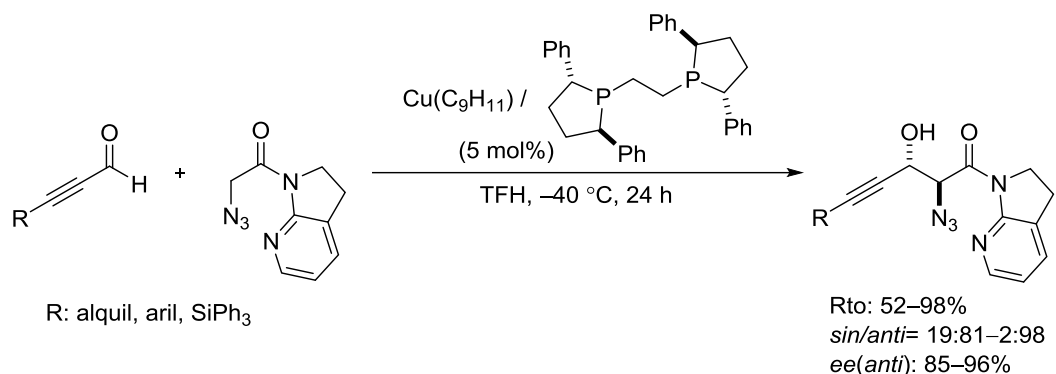
Esquema 105

Con posterioridad a la publicación de los resultados de la presente tesis doctoral, Shibasaki y Kumagai²⁴¹ han descrito la adición aldólica entre inales y la α -azido 7-azaindolinilamida catalizada por un sistema de cobre y una base de Brønsted (Esquema

²⁴⁰ Magdziak, D.; Lalic, G.; Lee, H. M.; Fortner, K. C.; Aloise, A. D.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7284–7285.

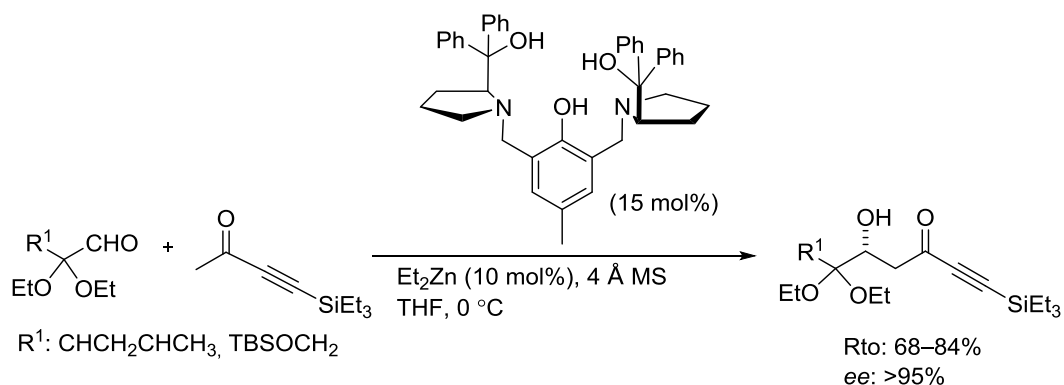
²⁴¹ Weidner, K.; Sun, Z.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6236–6240.

106). Los correspondientes aldoles se obtienen con diastereo- y enantioselectividades variables.



Esquema 106

Por otro lado, el grupo de Trost describió la reacción aldólica entre acetales de piruvaldehído e inonas obteniendo los aldoles correspondientes con excelentes enantioselectividades (Esquema 104).²⁴²



Esquema 107

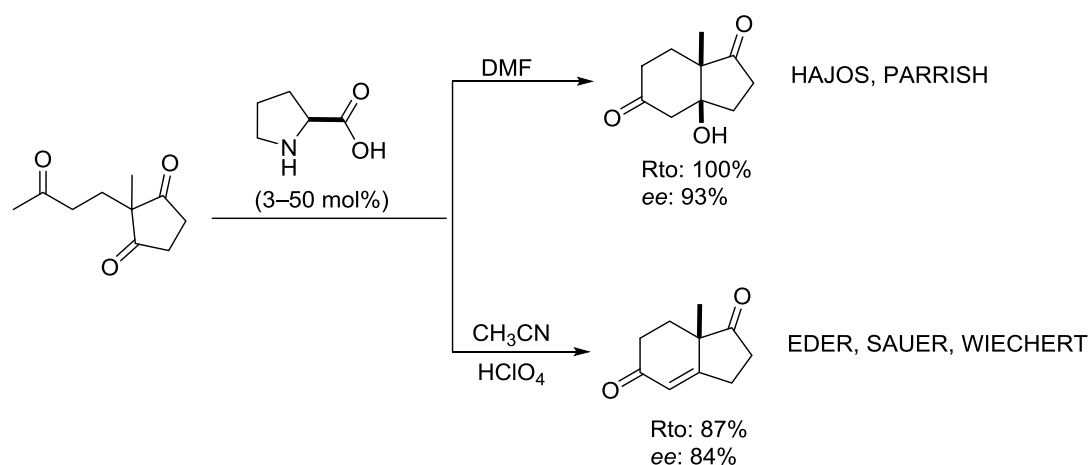
A modo de conclusión se puede afirmar que las reacciones descritas hasta la fecha para la síntesis de alcoholes propargílicos vía catálisis metálica involucran por un lado, la generación de un solo estereocentro (reacción indirecta) y por otro, la generación de dos centros estereogénicos que generalmente proporcionan los aldoles propargílicos de configuración *sin* con moderadas diastereoselectividades.

²⁴² Trost, B. M.; Fettes, A.; Shireman, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2660–2661.

3.1.2.2 Organocatálisis

El desarrollo de la organocatálisis ha aportado un fuerte impulso al avance de la reacción aldólica asimétrica directa.²⁴³ Por un lado el empleo de bases de Brønsted quirales y por otro lado el de aminas primarias y secundarias quirales capaces de formar intermedios de tipo enamina (mimetizando las aldolasas de tipo I) han contribuido a este gran desarrollo, aunque, como se verá, aún quedan temas importantes por resolver.

Los estudios de Hajos y Parrish²⁴⁴ y por otro lado Eder, Sauer y Wiechert²⁴⁵ en 1971 sobre la reacción aldólica intramolecular catalizada por la prolina (Esquema 108) constituye un hito en el área aunque su valor y relevancia no haya sido puesto de manifiesto hasta iniciado en siglo XXI.



Esquema 108

En el 2000 List, Lerner y Barbas desarrollaron las primeras reacciones aldólicas intermoleculares vía enamina.²⁴⁶ La publicación de estos trabajos supuso el inicio de una nueva metodología organocatalítica conocida como catálisis vía enamina. A partir de entonces se han descrito reacciones aldólicas que siguen este mecanismo y que son promovidas tanto por catalizadores pirrolidínicos, como otras aminas secundarias no pirrolidínicas y aminas primarias. Estos sistemas catalíticos se han investigado en reacciones aldólicas que implican distintas combinaciones dador/aceptor tales como cetona/aldehído, cetona/cetona o aldehído/aldehído, tal y como se describe a continuación.

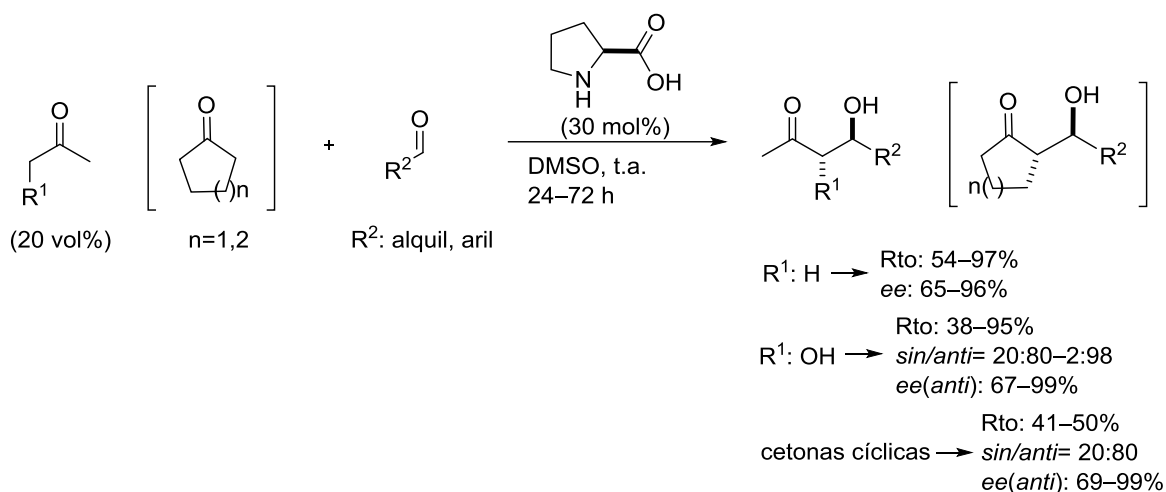
²⁴³ Revisiones sobre reacciones aldólicas organocatalíticas: a) Guillena, G.; Nájera, C.; Ramón, D. J. *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, *18*, 2249–2293. b) Bhanushali, M.; Zhao, C.-G. *Synthesis* **2011**, 1815–1830. c) Scheffler, U.; Mahrwald, R. *Synlett* **2011**, 1660–1667. d) Heravi, M. M.; Asadi, S. *Tetrahedron Asymmetry* **2012**, *23*, 1431–1465. e) Bisai, V.; Bisai, A.; Singh, V. K. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4541–4580. f) Mahrwald, R. *Methods in Stereoselective Aldol Reactions* **2013**, 155–268.

²⁴⁴ Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *German Patent* DE 2012623, **1971**; *Chem. Abstr.* **1972**, *76*, 59072.

²⁴⁵ Eder, U.; Wiechert, R.; Sauer, G. *German Patent* DE 2014757, **1971**; *Chem. Abstr.* **1972**, *76*, 14180.

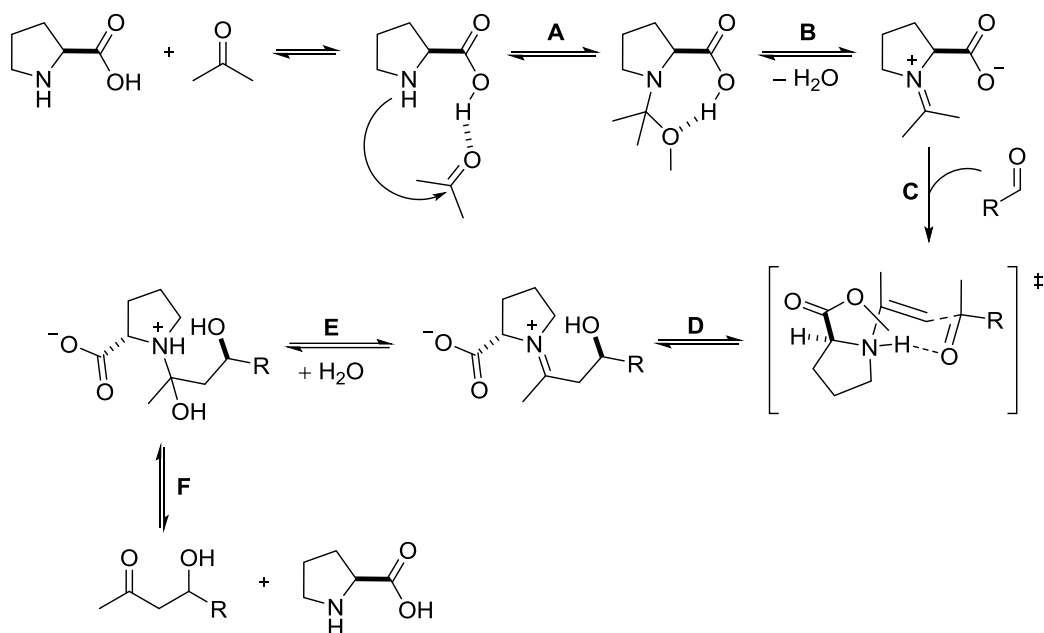
²⁴⁶ a) List, B.; Lerner, A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396. b) List, B.; Pojarliev, P.; Castello, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 573–575. c) Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260–5267.

Los primeros ejemplos de List, Lerner y Barbas²⁴⁶ tratan sobre la reacción aldólica entre cetonas alquílicas y aldehídos aromáticos ó alifáticos catalizada por la L-prolina y conducen a los correspondientes aldoles con excesos enantioméricos que van del 65 al 96% (Esquema 109). El uso de cetonas cíclicas tales como ciclohexanona o ciclopentanona como dadores proporcionan una mezcla de diastereómeros *sin/anti* 20:80 con una elevada enantioselectividad para el isómero mayoritario *anti*. En estas reacciones, es necesario el empleo de un gran exceso de cetona con el fin de evitar reacciones laterales como la homodimerización, así como controlar los equilibrios de las diferentes etapas del proceso.



Esquema 109

El mecanismo propuesto por los autores comienza con el ataque nucleófilo del grupo amino al donador (etapa A), seguido de la deshidratación del intermedio amino carbinol (etapa B), desprotonación de la especie imínica formada (etapa C), formación del enlace C-C por ataque nucleófilo de la enamina (etapa D) y por último la hidrólisis del aldol-iminio formado (etapas E y F) dando lugar al aducto final (Esquema 110).



Esquema 110

Como se puede apreciar en el estado de transición representado en la Figura 55, el ataque de la enamina se produce por la cara *Re* del aldehído debido a las interacciones estéricas producidas entre el sustituyente del aldehído (R) y los sustituyentes de la amina (R^1 y R^2).

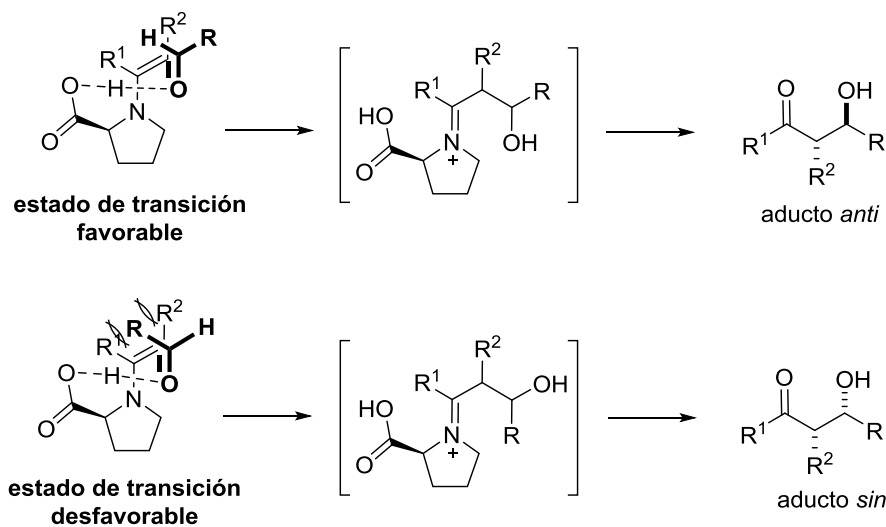

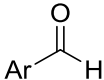
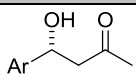

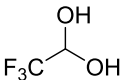
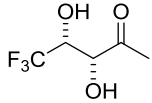
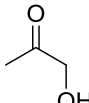

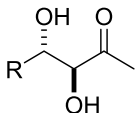
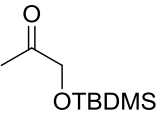

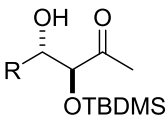
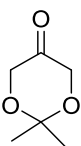

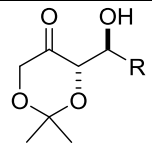


Figura 55

A partir de estos precedentes se han desarrollado numerosos ejemplos de reacción aldólica entre cetonas y aldehídos catalizados por la L-prolina.²⁴³ Cabe destacar que la mayoría implican el uso como electrófilos de aldehídos no enolizables o de aceptores que presentan menor facilidad de enolización que el sustrato dador. En este sentido cabe destacar además de la propia cetona las α -hidroxicetonas (Tabla 7), que en combinación

con una variedad de aldehídos permiten acceder a fragmentos dihidroxilados como intermedios en síntesis de productos naturales, incluyendo los azúcares.

Tabla 7. Reacciones aldólicas entre cetonas y aldehídos promovidas por la L-prolina

DADOR	ACEPTOR	ADUCTO
		 Rto: 65–81% ee: 95–99% Ref. 247
		 Rto: 30–96% <i>sin/anti</i> : 50–50:75–25 ee: 37–97% Ref. 248
	 R: alquil, aril	 Rto: 38–95% <i>sin/anti</i> : 1:5→20:1 <i>ee(anti)</i> : 67–99% Ref. 249
	 R: alquil, aril	 Rto: 40–90% <i>sin/anti</i> : 27:73–7:93 <i>ee(anti)</i> : 28–95% Ref. 250
	 R: alquil, aril	 Rto: 40–89% <i>sin/anti</i> : 1:6→1:15 <i>ee(anti)</i> : 93–98% Ref. 251

²⁴⁷ Funabiki, K.; Yamamoto, H.; Nagaya, H.; Matsui, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5507–5510.

²⁴⁸ Bernard, A. M.; Frongia, A.; Guillot, R.; Piras, P. P.; Secci, F.; Spiga, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 541–544.

²⁴⁹ a) Notz, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386–7387. b) Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas III, C. *F. J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260–5267.

²⁵⁰ Liu, H.; Peng, L.; Zhang, T.; Li, Y. *New J. Chem.* **2003**, *27*, 1159–1160.

²⁵¹ a) Enders, D.; Grondal, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1210–1212. b) Suri, J. T.; Ramachary, D. B.; Barbas III, C. *F. Org. Lett.* **2005**, *7*, 1383–1385.

Por otro lado, la L-prolina también se ha mostrado efectiva para catalizar la reacción aldólica entre cetonas. Sin embargo, dado que las cetonas son menos reactivas que los aldehídos, los ejemplos existentes se limitan al empleo como aceptores de cetonas activadas tales como 1-aryl-2,2,2-trifluoroacetonas,²⁵² 1,2-dicetonas,²⁵³ α -cetoésteres²⁵⁴ y α -hidroxifosfonatos²⁵⁵ (Figura 56), obteniéndose los aldoles correspondientes con excesos enantioméricos en general moderados, salvo en el caso de los α -hidroxifosfonatos (ee de hasta 99%).

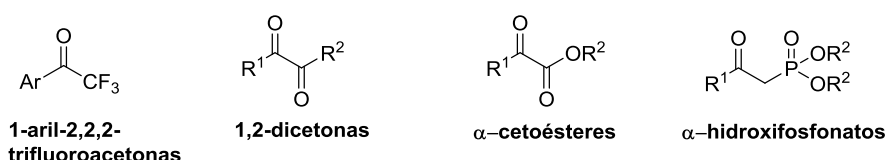
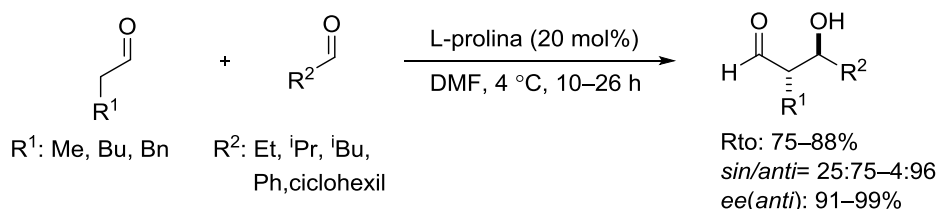


Figura 56 Distintas cetonas activadas empleadas en reacciones aldólicas con cetonas como dadores y catalizadas por la L-prolina.

En el 2002 MacMillan²⁵⁶ describió por vez primera la reacción aldólica enantioselectiva con aldehídos como dadores (reacción aldólica cruzada de aldehídos). La adición lenta del aldehído dador a una mezcla de L-prolina con el aldehído aceptor conduce a los aldoles correspondientes con buenas diastereoselectividades y excelentes enantioselectividades y evita la formación de aductos provenientes de la autocondensación (Esquema 111). Sin embargo, además de que el procedimiento es tedioso, la reacción se ve limitada al uso como aceptores de compuestos carbonílicos difíciles de enolizar como son los aldehídos ramificados o los aromáticos.



Esquema 111

Posteriormente, el alcance de la reacción aldólica cruzada con aldehídos alifáticos catalizada por la L-prolina se ha extendido al uso de aldehídos aceptores de diferente naturaleza como los α -oxoaldehídos,²⁵⁷ aldehídos α -tioacetales²⁵⁸ así como a α -amidoaldehídos²⁵⁹ (Figura 57).

²⁵² Qiu, L.-H.; Shen, Z.-X.; Shi, C.-Q.; Liu, Y.-H.; Zhang, Y.-W. *Chin. J. Chem.* **2005**, *23*, 584–588

²⁵³ Samanta, S.; Zhao, C.-G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3383–3386.

²⁵⁴ Wang, Y.-J.; Shen, Z.-X.; Li, B.; Zhang, Y.-W. *Chin. J. Chem.* **2006**, *24*, 1196–1199.

²⁵⁵ Samanta, J.; Zhao, C.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7442–7443.

²⁵⁶ Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798–6799.

²⁵⁷ Northrup, A. B.; Mangion, I. K.; Hettche, F.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2152–2154.

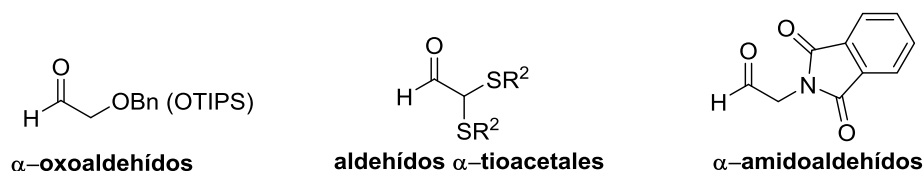


Figura 57

Algunos de los inconvenientes de la reacción aldólica directa catalizada por L- prolina son: a) la gran carga de catalizador usada en el proceso (20–30 mol%), b) el gran exceso de cetona utilizada (3–4 eq) y c) los largos tiempos de reacción necesarios para que la reacción sea completa (24–72 h). Con el fin de mejorar alguno de estos aspectos, se ha descrito la utilización de distintos aditivos tales como agua,²⁶⁰ ácidos de Brønsted y de Lewis,²⁶¹ aminas²⁵³ y alcoholes quirales.²⁶² Dada la influencia que ejerce la presencia del agua en la velocidad de reacción,^{260b} la adición de este aditivo conduce a una mejora notable en los rendimientos (entorno a 10–20% más), mientras que el empleo de alcoholes derivados del BINOL conduce a una mejora en la enantioselectividad del proceso (de un 70–80% a un 90–95% de ee).

Debido a los inconvenientes anteriormente comentados que presenta el uso de la L- prolina, se han desarrollado diversos catalizadores derivados de la misma para la reacción aldólica entre cetonas y aldehídos (Figura 58). Desafortunadamente, la mayoría de los procedimientos descritos hasta la fecha, con estos catalizadores derivados de la prolina se limitan al uso de la acetona o ciclohexanona como componente dador y/o a aldehídos aromáticos como sustratos aceptores.

²⁵⁸ Stoker, R. I.; MacMillan, D. W. C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7705–7714.

²⁵⁹ Thayumanaran, R.; Tanaka, F. Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3541–3544.

²⁶⁰ a) Córdova, A.; Notz, W.; Barbas III, C. F.; *Chem. Commun.* **2002**, 3024–3025. b) Nyberg, A. I.; Usano, A.; Pihko, P. M. *Synlett* **2004**, 1891–1896.

²⁶¹ a) Wu, Y.-S.; Chen, Y.; Deng, D.-S.; Cai, J. *Synlett* **2005**, 1627–1629. b) Majewski, M.; Niewczas, I.; Palyam, N. *Synlett* **2006**, 2387–2390. c) Pihko, P. M.; Laurikainen, K. M.; Usano, A.; Nyberg, A. I.; Kaavi, J. A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 317–328.

²⁶² a) Zhou, Y.; Shan, Z. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9510–9512. b) Zhou, Y.; Shan, Z. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 1671–1677.

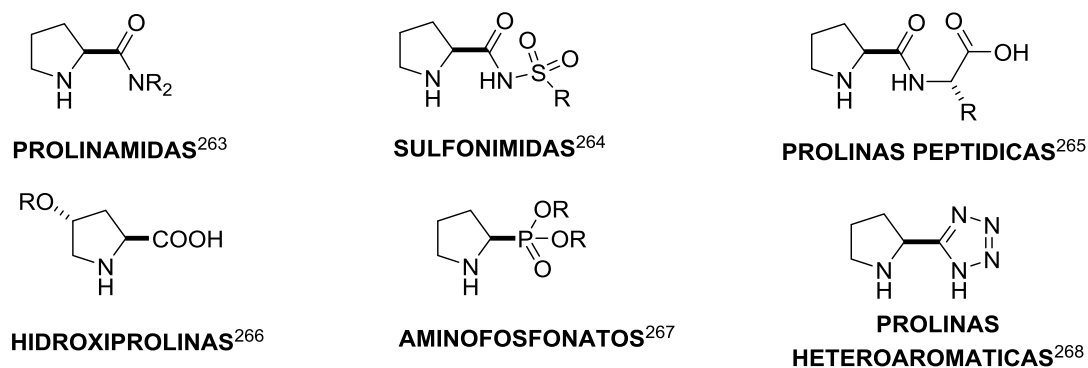


Figura 58

Al igual que la L-prolina, también se han desarrollado diversos catalizadores pirrolidínicos para la reacción aldólica cruzada entre aldehídos. En 2004, MacMillan introdujo una imidazolidinona derivada de la fenilalanina como catalizador monofuncional para la reacción de aldehídos tanto aromáticos como alifáticos no enolizables (Esquema 112).²⁶⁹ Los aldoles correspondientes se obtienen con buenas diastereoselectividades y excelentes enantioselectividades.

²⁶³ Ejemplos seleccionados: a) Tang, Z.; Jiang, F.; Yu, L.T.; Cui, X.; Gong, L. Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Wu, Y.-D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5262–5263. b) Chen, J.-R.; Lu, H.-H.; Li, X.-Y.; Cheng, L.; Wang, J.; Xiao, W.-J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4543–4545. c) Chimi, S. S.; Mahajan, D. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 2108–2119. d) Fu, Y.-Q.; Li, Z.-C.; Ding, L.-N.; Tao, J.-C.; Zhang, S.-H.; Tang, M.-S. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 3351–3357. e) Guizzetti, S.; Benaglia, M.; Pignataro, L.; Puglisi, A. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 2754–2760. f) Maya, V.; Raj, M.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2593–2595. g) Xu, X.-Y.; Tang, Z.; Wang, Y.-Z.; Luo, S.-W.; Cun, L.-F.; Gong, L.-Z. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9905–9913.

²⁶⁴ Ejemplos seleccionados: a) Berkessel, A.; Koch, B.; Lex, J. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1141–1146. b) Meciárová, M.; Tomas, S.; Berkessel, A.; Koch, B. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 437–441. c) Wang, X.-J.; Zhao, Y.; Liu, J.-T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1343–1345. d) Yang, H.; Carter, R. G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4649–4652. e) Hara, N.; Tamura, R.; Funahashi, Y.; Nakamura, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1662–1665.

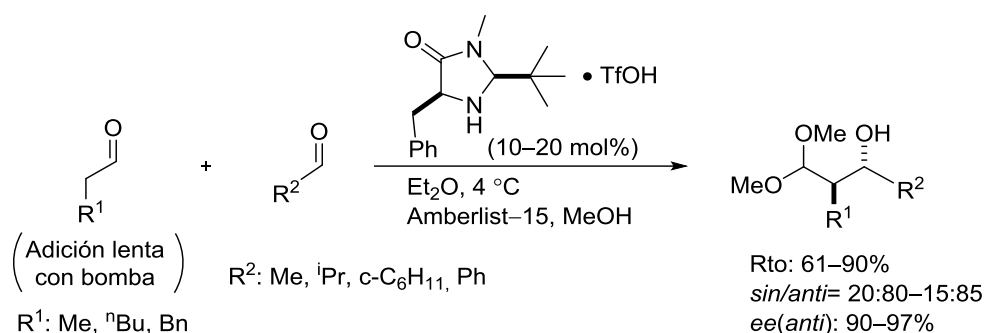
²⁶⁵ Ejemplos seleccionados: a) Kofoed, J.; Nielsen, J.; Reymond, J.-L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2445–2447. b) Martin, H. J.; List, B. *Synlett* **2003**, 1901–1902. c) Lei, M.; Shi, L.; Li, G.; Chen, J.; Fang, W.; Ge, Z.; Cheng, T.; Li, R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7892–7898. d) Chandrasekhar, S.; Jony, K.; Reddy, C. R. *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, *20*, 1742–1745. e) Hernández, J. G.; Juaristi, E. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1464–1467.

²⁶⁶ Ejemplos seleccionados: a) Fache, F.; Piva, O. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 139–143. b) Bellis, E.; Kokotos, G. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8669–8676. c) Hayashi, Y.; Jumiya, T.; Takahashi, J.; Gotoh, H.; Urushima, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 958–961. d) Aratake, S.; Itoh, T.; Okano, T.; Nagae, N.; Sumiya, T.; Shoji, M.; Hayashi, Y. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 10246–10256. e) Li, X.-J.; Zhang, G.-W.; Wang, L.; Hua, M.-Q.; Ma, J.-A. *Synlett* **2008**, 1255–1259. f) Zhang, S.-P.; Fu, X.-K.; Fu, S.-D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1173–1176. g) Giacalone, F.; Gruttadauria, M.; Agrigento, P.; Lo Meo, P.; Noto, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5696–5704.

²⁶⁷ Ejemplos seleccionados: a) Dinei, P.; Amedjkouh, M. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2091–2096. b) Yu, G.; Ge, Z.-M.; Cheng, T.-M.; Li, R.-M.; Li, R. T. *Chin. J. Chem.* **2008**, *26*, 911–915.

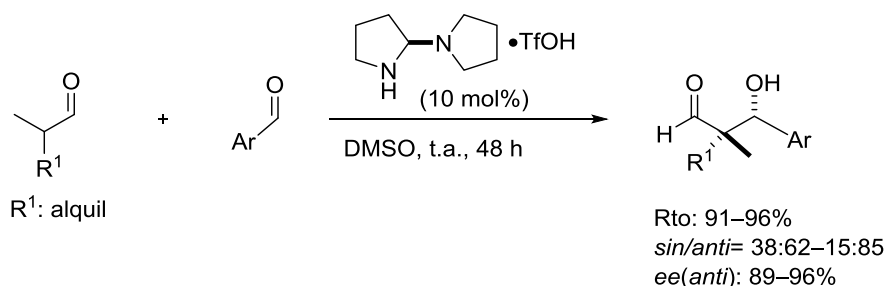
²⁶⁸ Ejemplos seleccionados: a) Saito, S.; Nakadai, M.; Yamamoto, H. *Synlett* **2001**, 1245–1248. b) Cobb, A. J. A.; Shaw, D. M.; Ley, S. V. *Synlett* **2004**, 558–560. c) Torii, H.; Nakada, M.; Ishitara, K.; Saito, S.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1983–1986. d) Samanta, S.; Zhao, C.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7442–7443.

²⁶⁹ Mangion, I. K.; Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6722–6724.



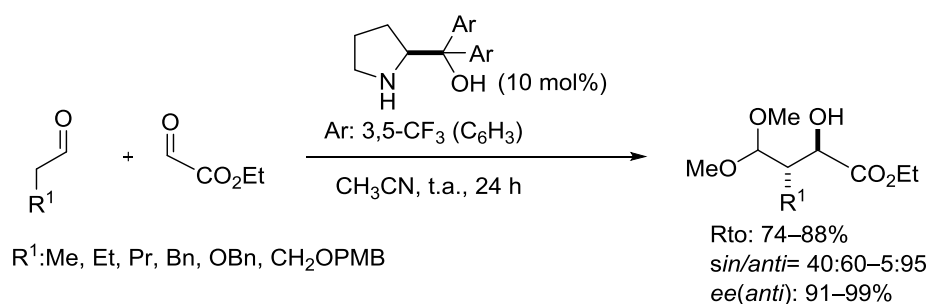
Esquema 112

Paralelamente, Barbas y Tanaka describieron la reacción aldólica con aldehídos ramificados en α para dar lugar a aldoles con un centro cuaternario con diastereoselectividad moderada mediante el uso de una diamina terciaria-secundaria como catalizador y TfOH como cocatalizador (Esquema 113).²⁷⁰



Esquema 113

El grupo de Hayashi²⁷¹ en 2010 describió la reacción entre aldehídos tanto aromáticos como alifáticos y el glicolato de etilo catalizada por un α,α -diarilprolinol obteniendo los correspondientes aldoles con excelentes enantioselectividades (Esquema 114).



Esquema 114

²⁷⁰ Mase, N.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2420–2423.

²⁷¹ a) Urushima, T.; Yasui, Y.; Ishikawa, H.; Hayashi, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2966–2969. b) Hayashi, Y.; Yasui, Y.; Kawamura, T.; Kojima, M.; Ishikawa, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2804–2807.

Además de los catalizadores pirrolidínicos, tal y como se ha mencionado anteriormente, se han investigado catalizadores estructuralmente no relacionados con la prolina en reacciones aldólicas. Por ejemplo, Maruoka desarrolló dos catalizadores derivados del binaltilo²⁷² y del bifenilo²⁷³ para la reacción aldólica entre la acetona y diversos aldehídos obteniendo los aldoles correspondientes con buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades (Figura 59).

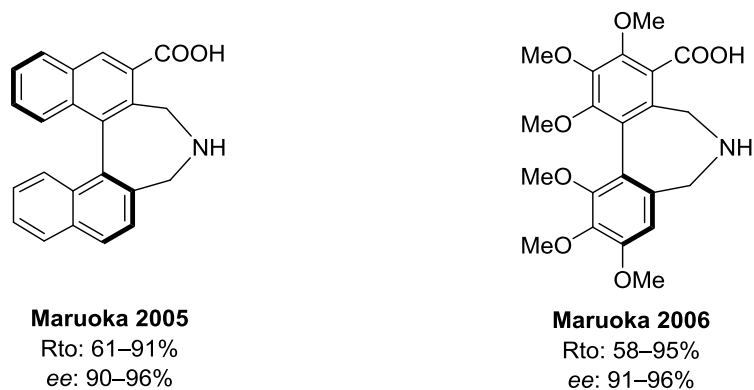
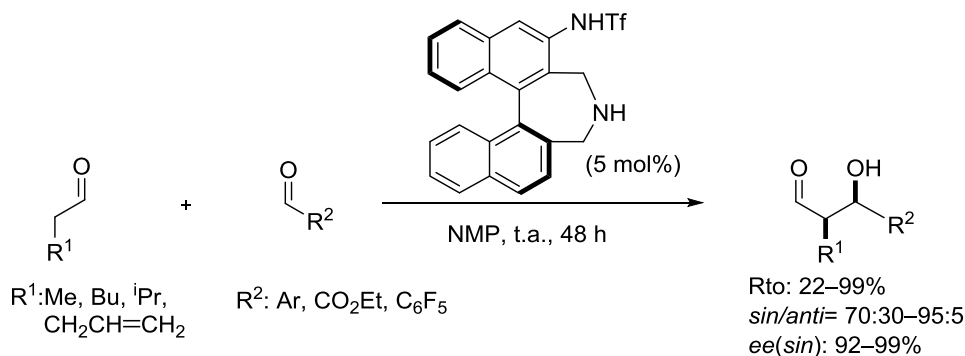


Figura 59

Posteriormente, el desarrollo de estos catalizadores no pirrolidínicos condujo a los primeros avances en la resolución de una laguna importante, la obtención mayoritaria del aldol de configuración *sin*. La amidosulfonamida descrita por Maruoka²⁷⁴ cataliza la reacción entre diversos aldehídos dando acceso a los correspondientes aldoles de configuración *sin* con excelentes enantioselectividades (Esquema 115).



Esquema 115

Finalmente, también se han desarrollado reacciones aldólicas vía enamina catalizadas por aminas primarias. Por un lado, se han descrito reacciones aldólicas entre cetonas y aldehídos catalizadas por L-alanina, derivados de la treonina o el L-triptófano

²⁷² Kano, T.; Takai, J.; Tokuda, O.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3055–3057.

²⁷³ Kano, T.; Tokuda, O.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7423–7426.

²⁷⁴ a) Kano, T.; Yamaguchi, Y.; Tanaka, Y.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1738–1740. b) Kano, T.; Salamoto, R.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 944–947.

(Figura 60). Si bien, estos procedimientos se limitan al uso de aldehídos aromáticos como sustratos aceptores.

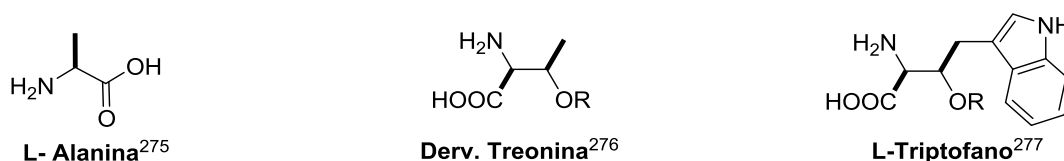
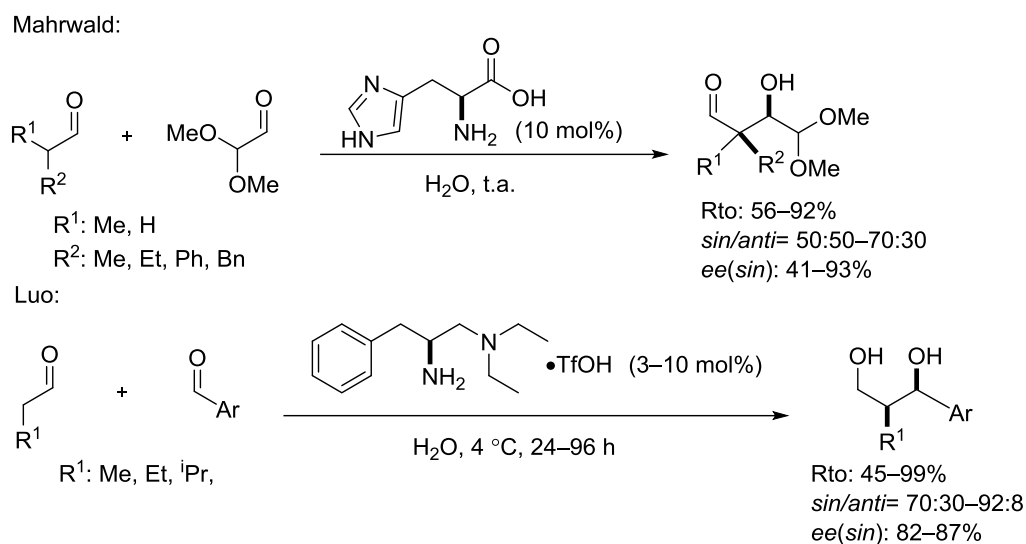


Figura 60

Por otro lado, Mahrwald²⁷⁸ y Luo,²⁷⁹ independientemente, describieron el uso de aminas primarias como catalizadores para la reacción aldólica entre diversos aldehídos. Los correspondientes aldoles de configuración *sin* se obtienen con diastereo- y enantioselectividades variables (Esquema 116).



Esquema 116

²⁷⁵ Cordova, A.; Weibaiao, Z.; Ibrahim, I.; Reyes, E.; Engquist, M.; Liao, W.-W. *Chem. Commun.* **2005**, 3586–3588.

²⁷⁶ Ejemplos seleccionados: a) Ramasastry, S. S. V.; Albertshofer, K.; Utsunami, N.; Tanaka, F. Barbas III, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *44*, 5572–5575. b) Wu, X.; Jiang, Z.; Shen, H.-M.; Lu, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 812–816. c) Wu, C.; Fu, X.; Ma, X.; Li, S. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 2465–2470.

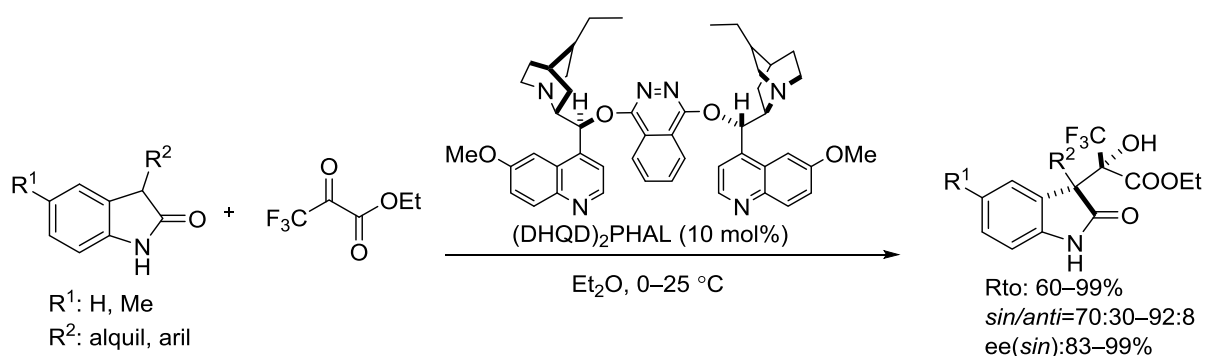
²⁷⁷ a) Jiang, Z.; Liang, Z.; Wu, X.; Lu, Y. *Chem. Commun.* **2006**, 2801–2803. b) Amedjkouh, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, *18*, 390–395.

²⁷⁸ a) Markert, M.; Scheffler, U.; Mahrwald, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16642–16643. b) Scheffler, U.; Mahrwald, R. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2310–2330. c) Lam, Y.-H.; Houk, K. N.; Scheffler, U.; Mahrwald, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6286–6295.

²⁷⁹ a) Li, J.; Fu, N.; Li, X.; Luo, S.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4501–4507. b) Hu, S.; Zhang, L.; Li, J.; Luo, S.; Cheng, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3347–3352.

Como se puede ver de los ejemplos representativos y de otros desarrollos parejos aquí no detallados, el empleo de aldehídos propargílicos en reacciones aldólicas vía enamina era inexistente. Esto puede ser debido a que los inales,²⁸⁰ al igual que los enales,²⁸¹ resultan problemáticos dada su preferencia a dar adiciones 1,4 antes que las 1,2.

A parte de los catalizadores de tipo amina primaria o secundaria antes comentados, que actúan por activación del correspondiente sustrato cetónico o aldehído vía enamina, también se han descrito otros organocatalizadores para la reacción aldólica, en particular catalizadores que actúan como bases de Brønsted. El primer ejemplo de reacción aldólica directa y asimétrica promovida por bases de Brønsted fue descrito por el grupo de Toru y Shibata²⁸² para la reacción de oxindoles con trifluoropiruvato de etilo en presencia del catalizador comercial (DHQD)₂PHAL (Esquema 117).



Esquema 117

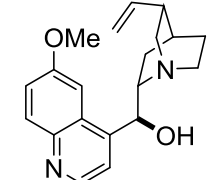
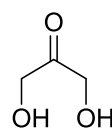
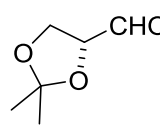
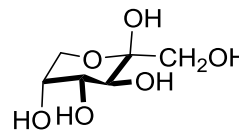
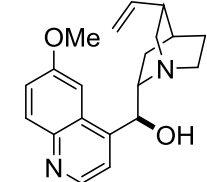
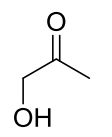
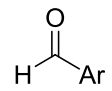
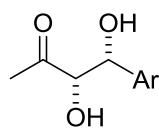
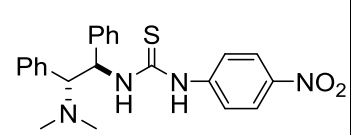
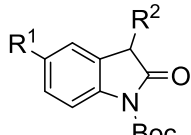
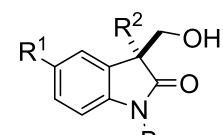
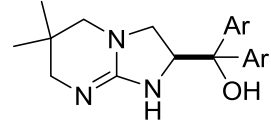
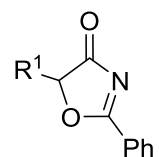
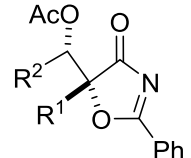
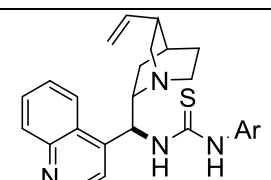
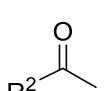
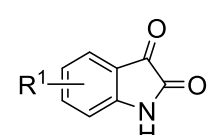
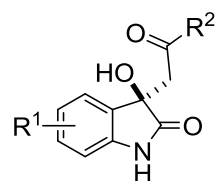
Otros ejemplos representativos de bases de Brønsted bifuncionales empleadas como catalizadores de la reacción aldólica directa se recogen en la Tabla 8. Los sustratos empleados en estas metodologías involucran en general, pronucleófilos relativamente fáciles de desprotonar (α -hidroxicetonas y los oxindoles) y/o bien aceptores fuertemente electrofílicos como la isatina y otros derivados 1,2-dicarbonílicos.

²⁸⁰ Kaeobamrung, J.; Mahatthananchai, J.; Zheng, P.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8810–8812.

²⁸¹ Palomo, C.; Landa, A.; Mielgo, A.; Oiarbide, M.; Puente, A.; Vera, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8431–8435.

²⁸² Ogawa, S.; Shibata, N.; Inagaki, J.; Nakamura, S.; Toru, T.; Shiro, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8666–8669.

Tabla 8. Selección de ejemplos de bases de Brønsted utilizadas en reacciones aldólicas asimétricas.

Catalizador	Dador	Aceptor	Aducto
 <p>Mahrwald²⁸³ 2007</p>			 <p>Rto: 71%</p>
 <p>Mlynaski²⁸⁴ 2009</p>			 <p>Rto: 62–96% sin/anti= 50:50–90:10 ee(sin) 23–44%</p>
 <p>Yuan²⁸⁵ 2010</p>	 <p>R¹: H, Br, Me R²: Me, aril</p>	<p>(HCHO)_n</p>	 <p>Rto: 80–96% ee: 79–90%</p>
 <p>Ar: 3,5-(CF₃)₂-C₆H₃ Sugimura²⁸⁶ 2010</p>	 <p>R¹: alquil</p>	<p>H alquil</p>	 <p>Rto: 43–92% sin/anti: 67:33–98:2 ee(sin): 92–97%</p>
 <p>Ar=3,5-(CF₃)₂C₆H₃ Zhao²⁸⁷ 2010</p>	 <p>R²: H, Me, Ph, Naf.</p>	 <p>R¹: H, Cl, Br, F</p>	 <p>Rto: 70–98% ee: 73–97%</p>

²⁸³ Markert, M.; Mulzer, M.; Schetter, B.; Mahrwald, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7258–7259.

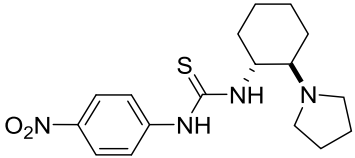
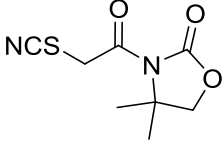
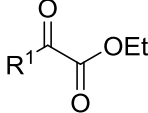
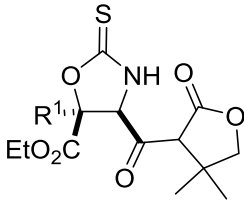
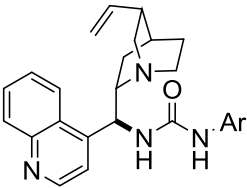

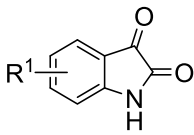
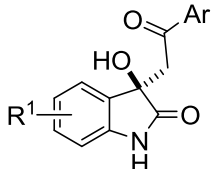
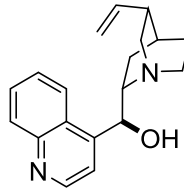
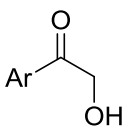
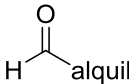
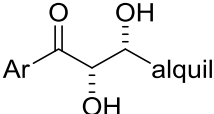
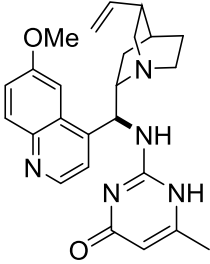

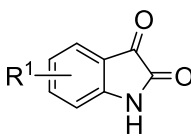
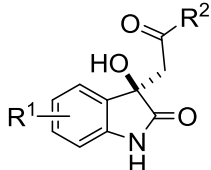
²⁸⁴ Joanna Paradowska, J.; Rogozinska, M.; Mlynarski, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1639–1641.

²⁸⁵ Liu, X.-L.; Liao, Y.-H.; Wu, Z.-J.; Cun, L.-F.; Zhang, X.-M.; Yuan, W.-C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4872–4875.

²⁸⁶ Misaki, T.; Takimoto, G.; Sugimura, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6286–6287.

²⁸⁷ Guo, Q.; Bhanushali, M.; Zhao, C.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9460–9464.

Continuación de la Tabla 8: Selección de ejemplos de bases de Brønsted utilizadas en reacciones aldólicas asimétricas.

Catalizador	Dador	Aceptor	Aducto
 <p>Seidel²⁸⁸ 2010</p>		 <p>R¹: Me, aril</p>	 <p>Rto: 70–99% <i>sin/anti</i>: 70:30–83:17 <i>ee(sin)</i>: 79–98%</p>
 <p>Ar=3,5-(CF₃)₂C₆H₃ Singh²⁸⁹ 2011</p>		 <p>R¹: H, Cl, F</p>	 <p>Rto: 80–98% <i>ee</i>: 78–91%</p>
 <p>Mlynarski²⁹⁰ 2013</p>			 <p>Rto: 14–91% <i>sin/anti</i>: 78:12–99:1 <i>ee(sin)</i>: 31–78%</p>
 <p>Ren²⁹¹ 2015</p>	 <p>R²: Me, aril</p>	 <p>R¹: H, Cl, Br, F</p>	 <p>Rto: 45–92% <i>ee</i>: 66–94%</p>

²⁸⁸ Vecchione, M. K.; Li, L.; Seidel, D. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4604–4606.

²⁸⁹ Allu, S.; Molleti, N.; Panem, R.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4080–4083.

²⁹⁰ Bas, S.; Wozniak, L.; Cygan, J.; Mlynarski, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6917–6923.

²⁹¹ Lu, H.; Bai, J.; Xu, J.; Yang, T.; Lin, X.; Li, J.; Ren, F. *Tetrahedron* **2015**, 71, 2610–2615.

3.2 Limitaciones y objetivo

A pesar de los numerosos estudios realizados sobre la reacción aldólica en el momento de iniciar este proyecto, los únicos ejemplos existentes de reacción aldólica catalítica y directa con aldehídos propargílicos estaban basados en el empleo de complejos metálicos de titanio²³⁹ y de cobre²⁴⁰ que generan los aductos de configuración *sin* con diastereoselectividades moderadas y enantioselectividades variables (Figura 61). No existía sin embargo ningún protocolo organocatalítico para la reacción aldólica de aldehídos propargílicos como aceptores.

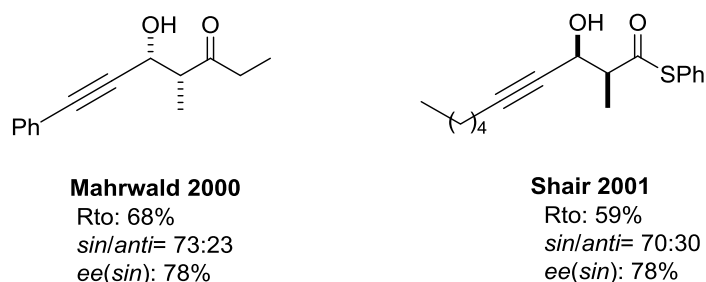


Figura 61

Por otro lado, hasta la fecha son escasos los procedimientos aminocatalíticos capaces de promover la reacción aldólica de aldehídos *sin* selectiva y se basan fundamentalmente en el empleo de catalizadores no pirrolidínicos, como la amidosulfona descrita por Maruoka²⁷⁴ y algunas aminas primarias.^{278,279}

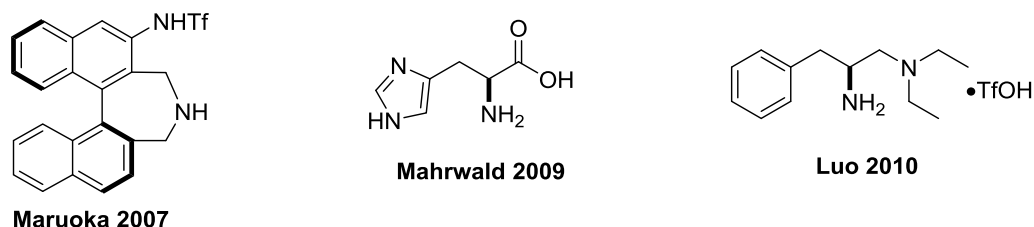
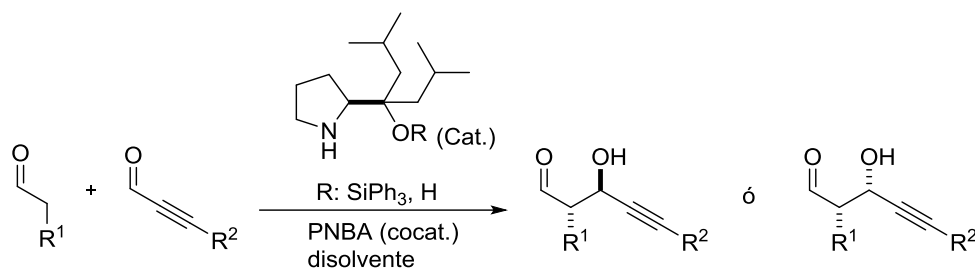


Figura 62

En base a estas consideraciones y basándonos en el estudio realizado en la sección anterior sobre la reacción de Mannich con iminas propargílicas a través de un sistema catalítico sinérgico (pirrolidina / ácido de Brønsted),²⁹² nos pareció interesante ampliar el estudio anterior a las reacciones aldólicas con aldehídos propargílicos y explorar la viabilidad y eficiencia del sistema catalítico sinérgico en esta transformación que apenas había sido investigada por vías catalíticas (Esquema 118).

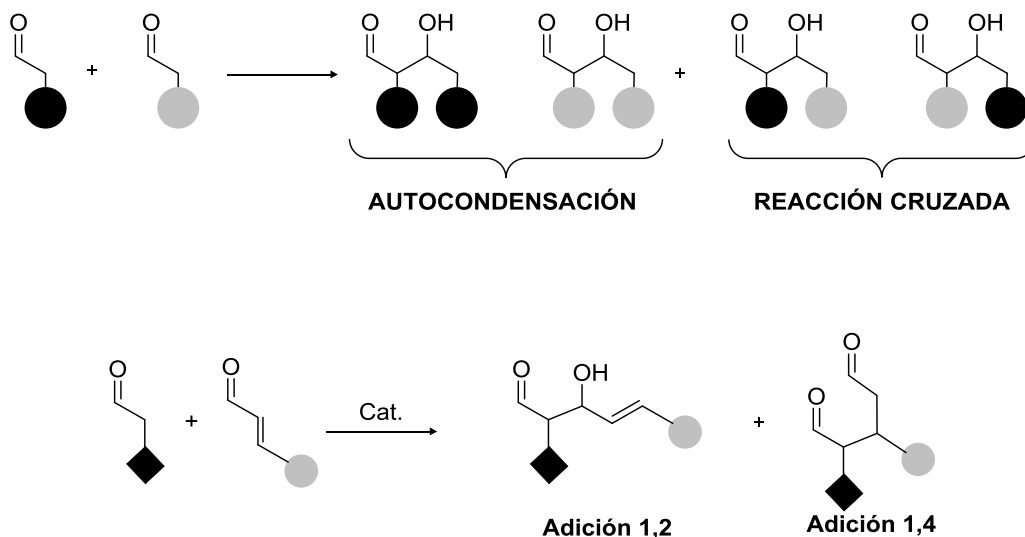
²⁹² Gómez-Bengoa, E.; Jiménez, J.; Lapuerta, I.; Mielgo, A.; Oiarbide, M.; Otazo, I.; Velilla, I.; Vera, S.; Palomo, C. *Chem. Sci.* **2012**, 3, 2949–2957.



Esquema 118

Una de las complicaciones de esta reacción es la posible autocondensación del aldehído enolizable. Evitar o minimizar esta reacción competitiva no deseada exigirá un control estrecho de las condiciones de reacción y, sobre todo, del tipo de catalizador. En el caso de lograr ese cometido con éxito y de forma estereocontrolada, se abriría una nueva ruta directa y asimétrica a aductos densamente funcionalizados con la generación simultánea de dos nuevos estereocentros contiguos.

Entre otras aplicaciones interesantes, los aductos propargílicos resultantes a través de una reducción del triple enlace total o parcial darían lugar a los correspondientes aldoles formalmente derivados de una reacción aldólica cruzada de aldehídos en la que el aldehído aceptor es un aldehído enolizable o un aldehído α,β -insaturado (enal), respectivamente. La síntesis de dichos aldoles constituye un objetivo difícil de alcanzar por los problemas de quimioselectividad que plantea (Esquema 119).²⁸¹



Esquema 119

3.3 Reacción aldólica *anti*-selectiva: Resultados y discusión

3.3.1 Experimentos iniciales y optimización

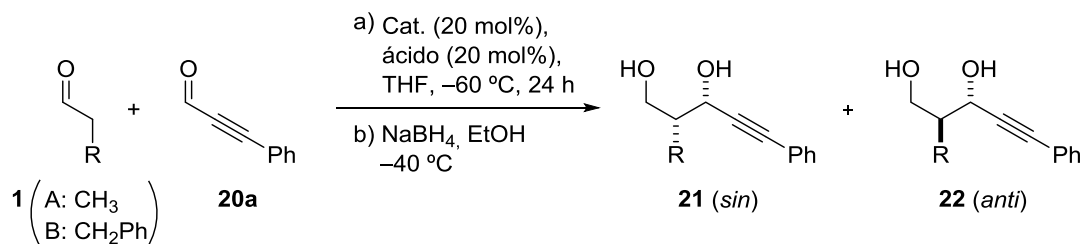
Inicialmente se exploró como modelo la reacción entre el hidrocinaldehído (**1B**) y el aldehído propargílico **20a** estudiándose como catalizadores diferentes pirrolidinas quirales comerciales o fácilmente asequibles, incluyendo el catalizador **C8**, exitoso en la reacción de Mannich con iminas propargílicas. Con el fin de facilitar el aislamiento de los productos y evitar posibles procesos de epimerización o degradación de los aldoles, los aductos se aislaron en forma de alcoholes tras previa reducción *in situ* con borohidruro sódico.

En primer lugar se llevó a cabo la reacción entre **1B** y **20a** catalizada por los éteres de α,α -diarilprolinol **C1** y **C2** a $-60\text{ }^\circ\text{C}$ y en ausencia de aditivo alguno (Tabla 9, entradas 1 y 2). En estas condiciones no se observó reacción alguna corroborándose observaciones previamente discutidas por Hayashi en otro tipo de reacciones aldólicas cruzadas.²⁹³ Sin embargo, cuando la reacción se llevó a cabo en presencia de **C2** y ácido p-nitrobenzóico (PNBA) como aditivo se formó el aldol deseado con moderado rendimiento, detectándose la presencia de productos de homodimerización (Tabla 9, entrada 3).

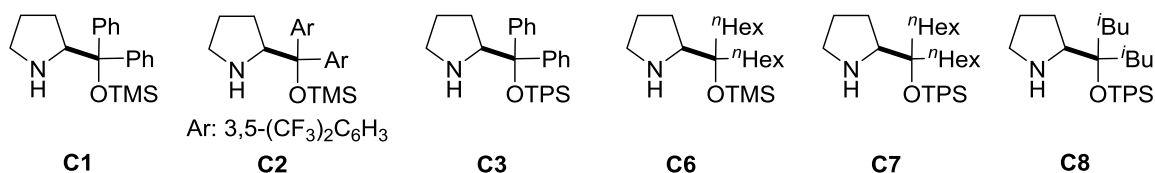
En cambio, la utilización, en ausencia de ácido de Brønsted, de éteres de α,α -diarilprolinol que contienen grupos sililo más voluminosos como los catalizadores **C3** y **C8**, condujo a los aldoles esperados (Tabla 9, entradas 4 y 6). En el caso del catalizador **C3** (Tabla 9, entrada 4) el aducto se obtuvo como una mezcla equimolecular de los diastereómeros *sin* y *anti*. En este caso además, la adición de PNBA apenas tuvo impacto en la diastereoselectividad o en el rendimiento (Tabla 9, entrada 5). En el caso del catalizador **C8** (Tabla 9, entrada 6) el aldol se formó en ausencia de aditivo externo con moderada diastereoselectividad (*sin/anti*: 12:88) y excelente enantioselectividad (*ee*: 93%) aunque con un rendimiento inferior (38%). Finalmente, la reacción en presencia del catalizador **C8** y PNBA (Tabla 9, entrada 7) condujo a una mejora tanto de la reactividad (65% de rendimiento del diol aislado) como de la diastereoselectividad (*sin/anti*: 10:90), manteniéndose el buen nivel de enantioselectividad.

Por otro lado, comparando los resultados del catalizador **C8** (entrada 7) con los catalizadores **C2** y **C3** (entradas 3 y 5) observamos que el cambio del grupo alquilo por un grupo arilo conlleva un cambio en la reactividad del proceso, de tal manera que en este último caso se ve favorecida la formación de productos de homodimerización, mientras que con el catalizador **C8** estos subproductos solo se detectan al llevar a cabo la reacción a $-40\text{ }^\circ\text{C}$.

²⁹³ Hayashi, Y.; Yasui, Y.; Kawamura, T.; Kojima, M.; Ishikawa, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2804–2807.

Tabla 9. Evaluación de catalizadores en la reacción aldólica entre **1A** ó **1B** y **20a**.


Catalizadores utilizados:



Entrada	Prod.	Cat.	Aditivo	Rto. (%) ^b	<i>sin:anti</i> ^c (21:22)	<i>ee</i> (<i>anti</i>)(%) ^d
1		C1	--	n.r	--	--
2		C2	--	n.r	--	--
3		C2	PNBA	49 ^e	30:70	94
4		C3	--	40	50:50	99
5	22Ba	C3	PNBA	50 ^e	40:60	99
6		C8	--	38	13:83	90
7		C8	PNBA	65	12:88	93
8		C1	--	n.r	--	--
9		C2	--	n.r	--	--
10		C6	--	52 ^e	35:65	91
11		C7	--	73	25:75	92
12	22Aa	C7	PNBA	63	15:85	91
13		C8	PNBA	62	20:80	91

^[a] Reacción llevada a cabo a escala de 0.5 mmoles con una relación aldehído saturado : aldehído propargílico (3:1) en THF durante 16 h. ^[b] Rendimiento de la mezcla de isómeros *sin:anti* aislados por cromatografía en columna. ^[c] Determinado mediante análisis de ¹H-RMN de 300 MHz y análisis de HPLC. ^[d] Determinado mediante análisis HPLC. ^[e] Se observan subproductos (homodimerización del propanal ó el hidrocinaldehído).

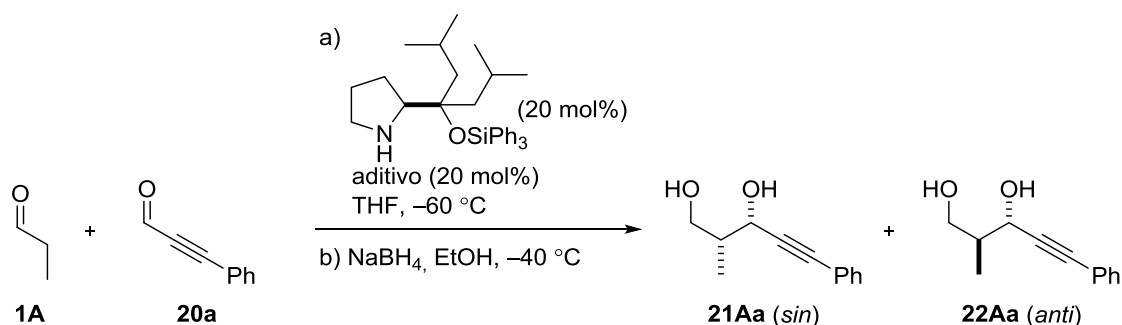
Paralelamente a estos experimentos, y en el contexto de su Tesis Doctoral, Itziar Otazo²⁹⁴ realizó un estudio similar para la reacción con el propanal (**1A**) y los resultados mostraron una tendencia similar en el comportamiento de los catalizadores (Tabla 9, entradas 8–13). La reproducibilidad de estos resultados con los dos aldehídos dadores diferentes (**1A** y **1B**) demuestra que el sistema catalítico formado por la pirrolidina **C8** y el PNBA presenta un comportamiento notable al igual que lo observado con anterioridad en la reacción de Mannich con iminas propargílicas.

²⁹⁴ El estudio entre el propanal **1A** y el aldehído propargílico **20a** para dar **22Aa** fue realizado por la Doctora Itziar Otazo en el contexto de su Tesis Doctoral.

En base a estos resultados, el catalizador **C8** parece ser el más eficiente en términos de rendimiento y selectividad, con el valor añadido de ser, como se mencionó en el capítulo anterior, un compuesto cristalino, por lo que fue seleccionado para los estudios posteriores de optimización y generalización.

En un siguiente estudio se investigó el posible impacto en la reacción del uso de otros ácidos de Brønsted (Tabla 10). Para ello se utilizaron los ácidos benzoico ($pK_a= 4.2$ frente a $pK_a= 3.4$ del ácido p-nitrobenzoico), p-clorobenzoico ($pK_a= 3.9$), 2,4-diclorobenzoico ($pK_a= 2.7$) y salicílico ($pK_a= 2.97$). De forma general se observó que el aumento de la acidez del ácido produce una disminución en el rendimiento de la reacción. Así mismo también se observaron variaciones leves en los resultados estereoquímicos, siendo los ácidos p-nitrobenzoico (Tabla 10, entrada 3) y el ácido benzoico (Tabla 10, entrada 1) los que mejores resultados proporcionaron.

Tabla 10. Evaluación de ácidos de Brønsted como cocatalizadores para la reacción aldólica de **1A** con **20a**.^a



Entrada	Aditivo	pK_a	Tiempo (h)	Rto. (%) ^b	<i>sin:anti</i> ^c (21:22)	ee (<i>anti</i>)(%) ^d
1		4.2	20	60	15:85	91
2		3.9	20	53	18:82	75
3		3.4	20	62	20:80	91
4		2.9	48	32	20:80	90
5		2.7	48	40	15:85	n.d ^e

^[a] Reacción llevada a cabo a escala de 0.5 mmoles en THF y utilizando el catalizador **C8** (20 mol%), ácido (20 mol%) y 3 equiv. de **1A**. ^[b] Rendimiento de la mezcla de isómeros *sin:anti* aislados por cromatografía en columna. ^[c] Determinado mediante análisis de $^1\text{H-RMN}$ de 300 MHz y análisis de HPLC. ^[d] Determinado mediante análisis HPLC. ^[e] no determinado.

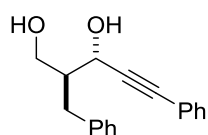
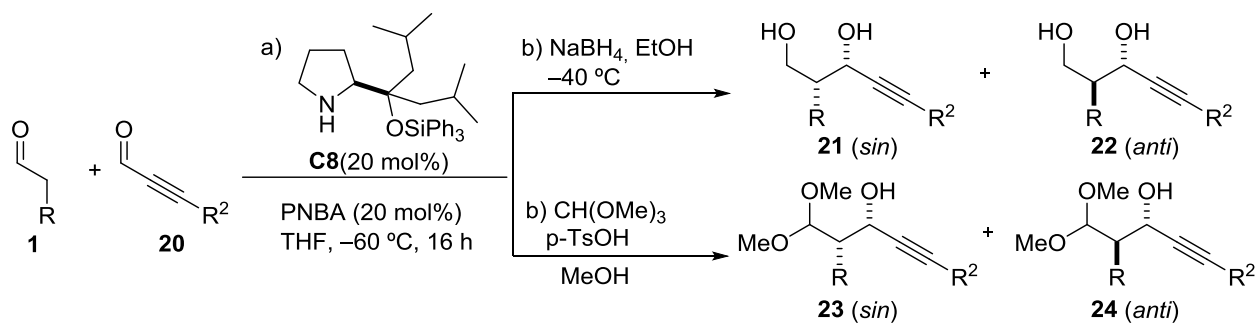
3.3.2 Alcance de la reacción

Una vez llevada a cabo la optimización de la reacción, se procedió a estudiar la generalidad del método aplicándolo a una selección de aldehídos saturados y aldehídos propargílicos.²⁹⁵ Como condiciones establecidas se utilizaron 3 equivalentes de aldehído dador (0.25M en THF) con respecto al aldehído propargílico, 20 mol% del catalizador **C8** y 20 mol% de ácido p-nitrobenzónico. Tras 24 horas de reacción a -60 °C la mezcla de reacción se trató con NaBH₄ a -40 °C durante 2 horas o con ortoformiato de metilo en presencia de pTsOH a temperatura ambiente durante 4 horas. De esta forma se aislaron, respectivamente, los correspondientes 1,3-dioles **21/22** o los acetales **23/24** los cuales se purificaron mediante cromatografía de columna *flash* eluyendo con mezclas de hexano/AcOEt.

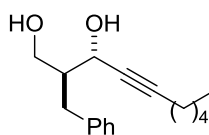
Los resultados de la Tabla 11 muestran que la reacción transcurre con buenos rendimientos con diversos aldehídos propargílicos portadores de grupos arilo (**22Ba**) y alquilo (**22Bb**). Se observó una eficiencia similar al emplear como aldehído dador aldehídos ramificados en β (**22Da**) o funcionalizados con grupos éster (**22Gc**), éter (**22He**) o insaturaciones (**24Ea**).

En cuanto a la estereoselectividad, la relación de isómeros *sin/anti* estuvo en el rango de 15:85–10:90, mientras que la enantioselectividad del isómero mayoritario (*anti*) fue del 94% ee en el peor de los casos y alcanzó el 99% ee en varios casos.

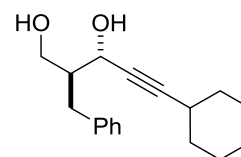
²⁹⁵ Gómez-Bengoa, E.; García, J. M.; Jiménez, S.; Lapuerta, I.; Mielgo, A.; Odriozola, J. M.; Otazo, I.; Razkin, J.; Urruzuno, I.; Vera, S.; Oairbide, M.; Palomo, C. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3198–3204.

Tabla 11. Alcance de la reacción aldólica anti-selectiva entre aldehídos saturados y propargílicos.^a


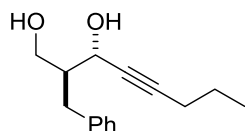
22Ba
 Rto: 84%
sin/anti=10:90
ee(anti): 94%



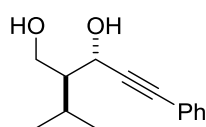
22Bb
 Rto: 74%
sin/anti=10:90
ee(anti): 94%



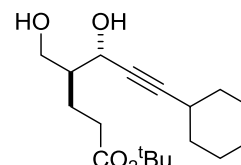
22Bc
 Rto: 84%
sin/anti=15:85
ee(anti): 94%



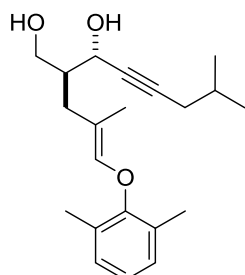
22Bd
 Rto: 65%
sin/anti=10:90
ee(anti): 99%



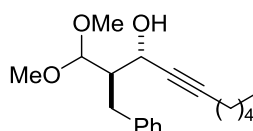
22Da
 Rto: 77%
sin/anti=12:88
ee(anti): 94%



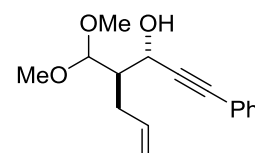
22Gc
 Rto: 69%
sin/anti=15:85
ee(anti): 99%



22He
 Rto: 61%
sin/anti=15:85
ee(anti): 95%



24Bb
 Rto: 67%
sin/anti=10:90
ee(anti): 99%

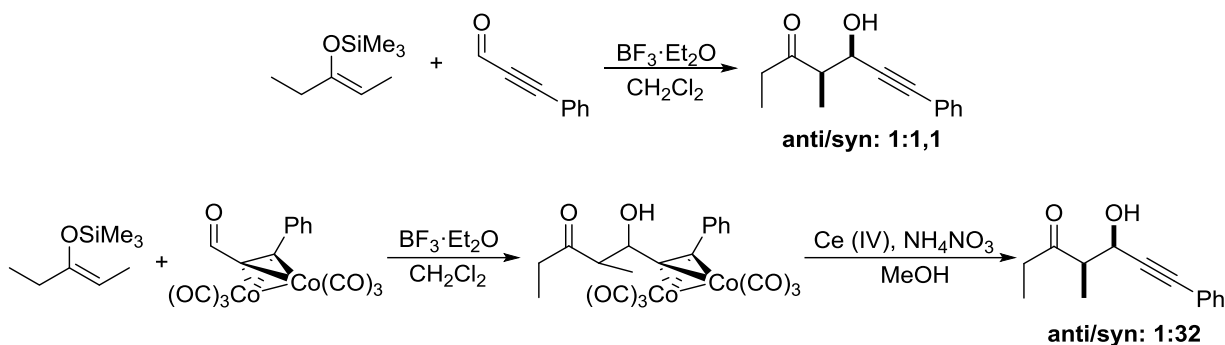


24Ea
 Rto: 84%
sin/anti=12:88
ee(anti): 94%

^a Reacción llevado a cabo a escala de 0.5 mmoles en THF a -60 °C y utilizando el catalizador **C8** (20 mol%), PNBA (20 mol%) y 3 equiv. de **1**.

En este punto nos planteamos la posibilidad de mejora del diastereocontrol de la reacción, que sin llegar a ser malo ($\approx 20:80$) sería deseable incrementar. La idea fue emplear como cocatalizador un metal capaz de coordinarse con el triple enlace propargílico con la esperanza de que dicha coordinación podría tener una influencia tanto en la reactividad

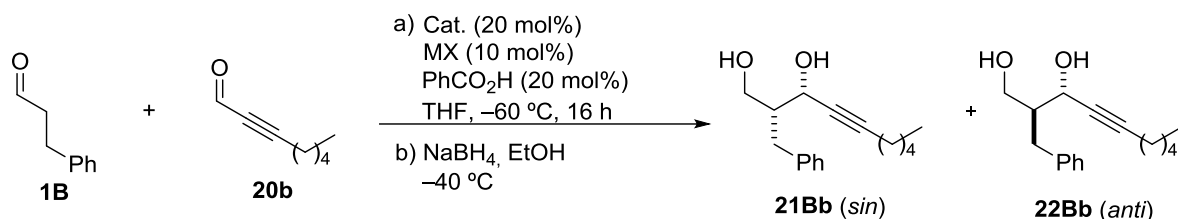
como en la estereoquímica. En este sentido existe un ejemplo en la bibliografía de reacción aldólica (no asimétrica) tipo Mukaiyama con aldehídos propargílicos en el que la diastereoselectividad se ve incrementada notablemente cuando dicho aldehído se compleja previamente a un reactivo estequiométrico de cobalto (Esquema 120).²⁹⁶ Una posible explicación de este efecto es que la linealidad de los inales (hibridación sp) no ayuda al stereocontrol, que se ve mejorado al pasar a los complejos de Co más voluminosos. Por lo tanto, se decidió llevar a cabo las reacciones con los aldehídos propargílicos anteriores en presencia de algunos complejos de metales carbófilicos con tendencia a coordinarse con el triple enlace.



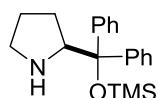
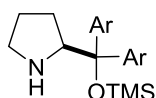
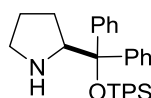
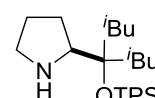
Esquema 120

Para estudiar el efecto producido por la presencia de una sal metálica se seleccionaron por un lado, los aldehídos hidrocinamaldehído (**1B**) y octinal (**20b**) y por el otro lado, los catalizadores pirrolidínicos **C1**, **C2**, **C3** y **C8**. En la Tabla 12 se recogen los resultados obtenidos en los diferentes ensayos realizados.

²⁹⁶ a) Ju, J.; Reddy, B. R.; Khan, M.; Nicholas, K. M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5426–5428. b) Mukai, C.; Suzuki, K.; Nagami, K.; Hanaoka, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 141–145. c) Mukai, C.; Kataoka, O.; Hanaoka, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 563–571.

Tabla 12. Evaluación de catalizadores y metales carbofílicos en la reacción aldólica entre el hidrocinamaldehído **1B** y el octinal **20b**.^a

Catalizadores utilizados:

**C1**Ar: 3,5-(CF₃)₂C₆H₃**C2****C3****C8**

Entrada	Cat.	Metal	PhCO ₂ H	Conv. (%)	Rto. (%) ^b	<i>sin:anti</i> ^c (21:22)	<i>ee</i> (<i>anti</i>)(%) ^d
1	C8	--	--	n.r	--	--	--
2	C8	--	Si	85	74	10:90	94
3 ^e	C8	CuI	--	40	n.d.	15:85	98
4 ^e	C8	CuI	Si	>95	71	5:95	99
5 ^f	C8	Co(OAc) ₂ ·4H ₂ O	--	50	n.d.	n.d.	n.d.
6 ^f	C8	Co(OAc) ₂ ·4H ₂ O	Si	95	50 ^g	5:95	99
7	C8	Rh ₂ (OAc) ₄	--	n.r	--	--	--
8	C8	Rh ₂ (OAc) ₄	Si	>95	70	5:95	97
9	C8	FeCl ₃	Si	n.r	--	--	--
10	C8	AuCl ₃	Si	n.r	--	--	--
11	C8	YbCl ₃	Si	30	n.d.	n.d.	n.d.
12 ^f	C8	Mg(OAc) ₂	Si	96	70	5:95	99
13 ^f	C8	Zn(OAc) ₂ ·H ₂ O	Si	64	n.d.	5:95	98
14	C1	Cu(OAc) ₂	Si	74	55	35:65	97
15	C2	CuI	Si	33	n.d.	30:70	98
16	C3	--	Si	60	n.d.	40:60	97
17	C3	CuI	Si	73	48	40:60	99

^[a] Reacción llevada a cabo a escala de 0.5 mmoles con una relación aldehído saturado : aldehído propargílico (3:1) en THF durante 16 h. ^[b] Rendimiento de la mezcla de isómeros *sin:anti* aislados por cromatografía en columna. ^[c] Determinado mediante análisis de ¹H-RMN de 300 MHz y análisis de HPLC. ^[d] Determinado mediante análisis HPLC. ^[e] Ensayos realizados por la Dra. S. Vera. ^[f] Ensayos realizados por I. Urruzuno en el contexto de su Tesis Doctoral. ^[g] Se observó una reducción parcial del alquino tras el segundo paso.

De los resultados mostrados en la Tabla 12 merece la pena comentar los siguientes aspectos:

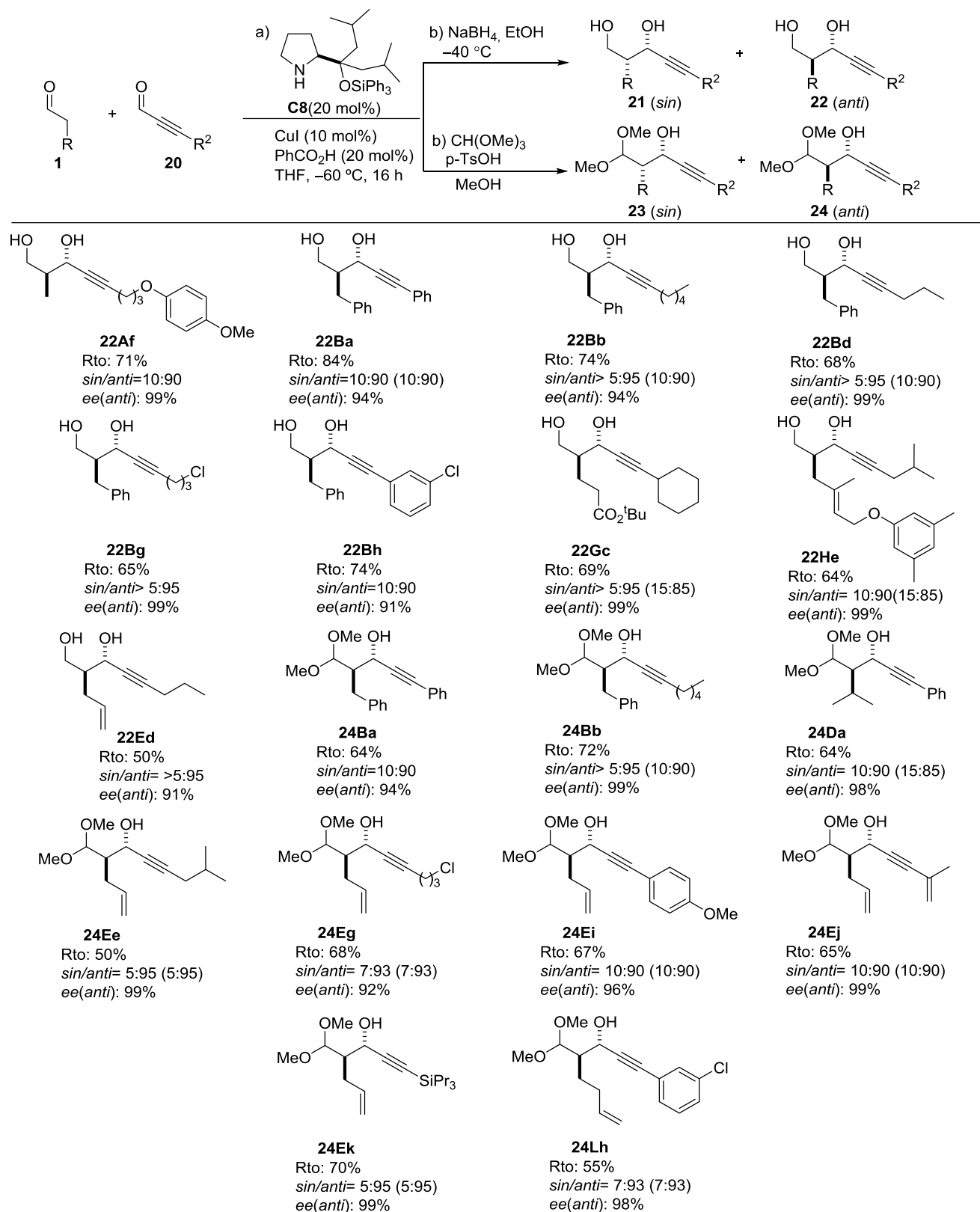
- 1) La utilización conjunta de un complejo metálico (CuI, Co(OAc)₂·4H₂O) y el catalizador **C8** es más efectiva que la simple utilización de **C8** en solitario (comparar entradas 1, 3 y 5)

- 2) Además del catalizador **C8** y una sal metálica, es necesario la presencia de un ácido de Brønsted para mejorar la conversión de la reacción (comparar entradas 3/4, 5/6 y 7/8).
- 3) La diastereoselectividad de la reacción se ve incrementada notablemente en presencia de ciertos metales como Cu(I), Co(II) y Rh(II) (entradas 4, 6 y 8) e incluso con Mg(II) y Zn(II) (entradas 12 y 13), estos dos últimos casos estudiados por I. Urruzuno en el contexto de su Tesis Doctoral.
- 4) Las sales metálicas como FeCl₃, AuCl₃ y YbCl₃ (entradas 9, 10 y 11) resultaron ser totalmente inefectivas como cocatalizadores, lo que nos lleva a pensar que el contraión de la sal metálica influye en la reacción, seguramente afectando a la capacidad de coordinación del ión metálico.
- 5) Aunque el Co parece ser igual de efectivo como cocatalizador, su presencia originó problemas en la subsiguiente reducción con NaBH₄ (se reduce en parte el triple enlace) por lo que fue descartado.
- 6) El efecto beneficioso del cocatalizador metálico cuando se utiliza el catalizador **C8** apenas es observable al emplear el **C3**. (comparar entradas 2/4 con 16/17).

Tras el estudio de optimización, a continuación se procedió a explorar la generalidad del método para lo que las condiciones seleccionadas consistieron en el uso de 3 equivalentes de aldehído dador (0.25M en THF) con respecto al aldehído propargílico, 20 mol% del catalizador **C8**, 20 mol% de ácido benzoico y 10 mol% CuI. El producto de reacción, al igual que anteriormente, se aisló en forma de alcohol o acetal tras el correspondiente tratamiento con NaBH₄ o CH(OMe)₃.²⁹⁷

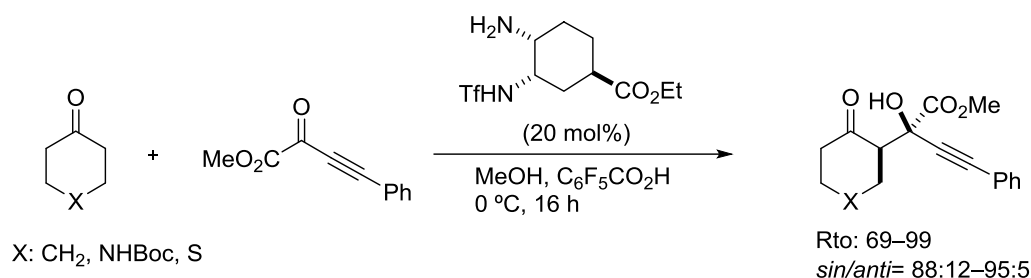
Tal y como puede apreciarse en la Tabla 13, la reacción tolera el uso de aldehídos propargílicos portadores de grupos arilo (**22Ba**) y alquilo de cadena corta (**22Bd**), cadena larga (**22Bd**), así como cadenas portadoras de grupos funcionales éter (**22Af**), silil (**24Ek**) o halogenado (**22Bg**). Se observó una tendencia similar al emplear aldehídos dadores portadores de cadenas alquílicas funcionalizadas con grupos tales como éster (**22He**) o insaturaciones (**22Ed**). Por otro lado, si bien la mayoría de los aldoles se obtienen con una diastereoselectividad mayor al llevar las reacciones en presencia del cocatalizador metálico, no fue así en el caso de los aldoles **22Ba**, **24Da** y los provenientes tanto del pentenal (**1E**) como del hexenal (**1L**).

²⁹⁷ Gómez-Bengoña, E.; García, J. M.; Jiménez, S.; Lapuerta, I.; Mielgo, A.; Odriozola, J. M.; Otazo, I.; Razkin, J.; Urruzuno, I.; Vera, S.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3198–3204.

Tabla 13. Alcance de la reacción aldólica *anti*-selectiva utilizando un 10 mol% de CuI.^a


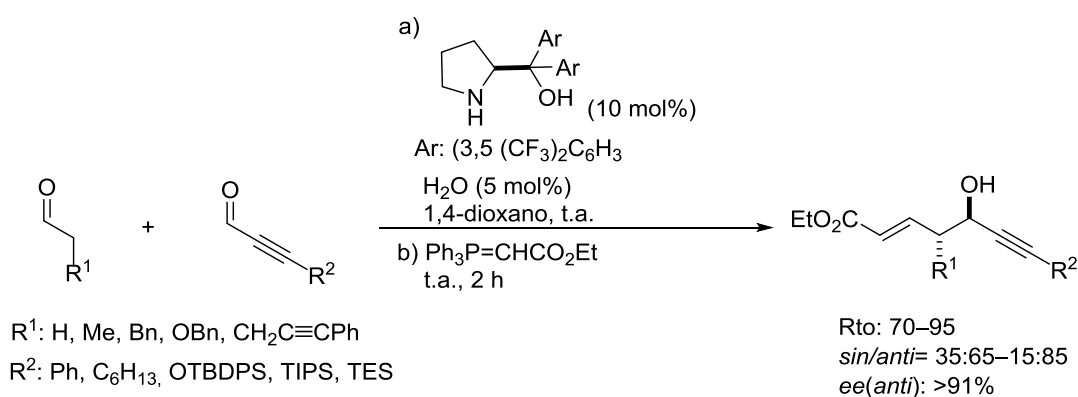
^[a] Reacción llevada a cabo a escala de 0.5 mmoles con una relación aldehído dador : aldehído propargílico (3:1) en THF durante 16 h. Los datos entre paréntesis son los obtenidos al llevar a cabo la reacción en ausencia de yoduro de cobre.

Cabe mencionar que durante el transcurso de nuestros estudios Maruoka²⁹⁸ describió la reacción de cetonas cíclicas con α -cetoésteres propargílicos no enolizables catalizada por una diamina quiral (Esquema 121).



Esquema 121

Por otro lado, posteriormente a la publicación de nuestros resultados, el grupo de Hayashi²⁹⁹ describió la reacción aldólica cruzada entre aldehídos enolizables e inales catalizada por un α,α -diarilprolinol (Esquema 122). Los aductos de reacción correspondientes, aislados en forma de ésteres α,β -insaturados, se obtienen con moderadas diastereoselectividades y excelentes enantioselectividades.



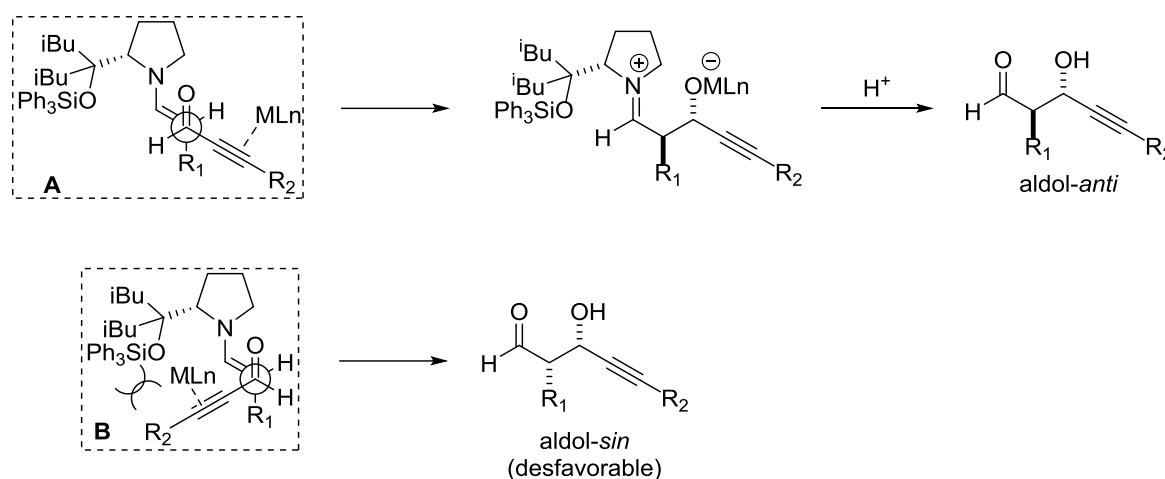
Esquema 122

²⁹⁸ Moteki, S. A.; Han, J.; Arimitsu, S.; Akakura, M.; Nakayama, K.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1187–1190.

²⁹⁹ Hayashi, Y.; Kojima, M.; Yasui, Y.; Kanda, Y.; Mukaiyama, T.; Shomura, H.; Nakamura, D.; Ritmaneli, Sato, I. *Chem. Cat. Chem.* **2013**, *5*, 2887–2892.

3.3.3 Justificación de la estereoquímica

La capacidad del sistema catalítico para producir preferentemente el aducto *anti* ha sido racionalizado en base a un modelo abierto de aproximación entre la enamina y el inal (Esquema 123) en donde el inal se asume coordinado al metal de transición. Según ese modelo pueden darse dos orientaciones de aproximación **A** y **B**, siempre asumiendo que la enamina adopta su configuración más estable *E-anti*. Bajo estas premisas, cabe pensar que la aproximación **B** estará desfavorecida por las interacciones desestabilizantes entre los grupos *tert*-alquilo del catalizador y la cadena carbo-metalada del inal. En esta situación, el ácido de Brønsted podría actuar de dos maneras, por un lado, facilitando la hidrólisis de la especie imínica intermedia y, por otro, aumentando la electrofilia del aldehído propargílico mediante enlace de hidrógeno. Si este modelo fuera correcto, el aumento observado en la diastereoselectividad en presencia de un metal de transición podría ser explicado en términos de impedimento estérico como consecuencia de una asociación metal-alquino.

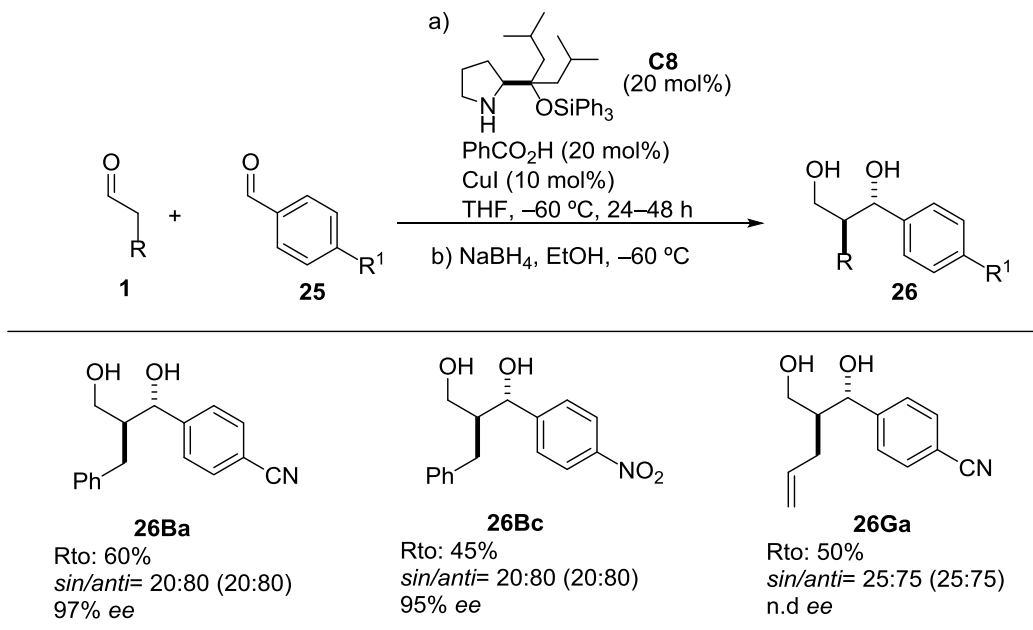


Esquema 123

Una evidencia indirecta de la existencia de algún tipo de interacción específica inal-metal en el sistema catalítico bajo estudio pudo obtenerse de la ausencia de influencia alguna del metal en las reacciones aldólicas que no involucran inales. Por ejemplo, las reacciones aldólicas catalizadas por **C8** de aldehídos aromáticos (Tabla 14), transcurrieron con diastereoselectividades del orden de 20:80 con independencia total de la presencia o no del metal carbofílico, hecho comparativo que apoya nuestra hipótesis sobre la asociación metal-alquino presente con los inales.

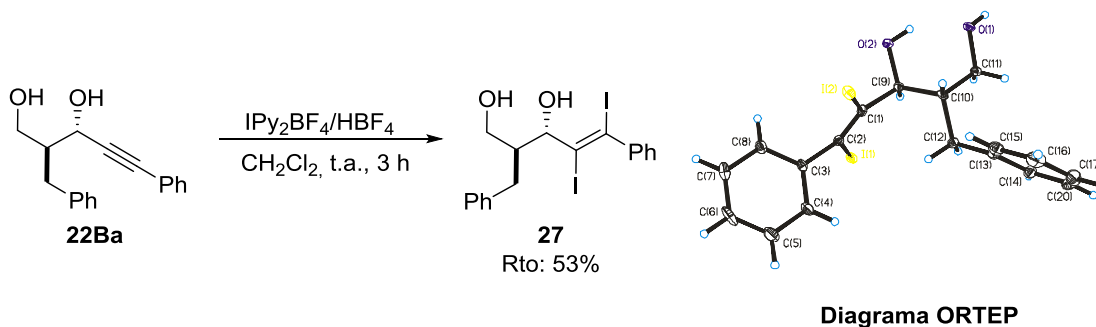
De forma complementaria, los experimentos de la Tabla 14 muestran que la reacción aldólica cruzada directa de aldehídos bajo las condiciones aquí descritas es perfectamente extensible al uso de aldehídos aromáticos como aceptores, lo que aporta una mayor generalidad al método.

Tabla 14. Reacción aldólica entre aldehídos alifáticos y aromáticos catalizada por **C8**.^a



^a Reacción llevado a cabo a escala de 0.5 mmoles con una relación aldehído saturado : aldehído propargílico (3:1) en THF durante 16 h. Los datos entre paréntesis son los obtenidos al llevar a cabo la reacción en ausencia de ioduro de cobre.

La determinación de la configuración absoluta del aducto **22Ba** se llevó a cabo por transformación al derivado cristalino **27** en las condiciones de Barluenga³⁰⁰ y análisis de difracción de Rayos X.³⁰¹ Así resulto una configuración (2*S*,3*S*) del compuesto **27** y por ende de **22Ba**.



Esquema 124

La configuración del resto de los aductos fue asumida por analogía y también por correlación de los datos de RMN, especialmente de las constantes de acoplamiento *J* (H₂, H₃). En general, en el caso de los aldoles, las constantes de acoplamiento de los aductos de configuración *anti* resultan ser mayores que las de los aductos de configuración *sin*.³⁰² La Figura 63 muestra una zona ampliada del espectro de ¹H-RMN de la mezcla *sin/anti* de los

³⁰⁰ Adaptado de: Barluenga, J.; Rodriguez, M. A.; Campos, P. *J. J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3104–3106.

³⁰¹ Experimento realizado por I. Otazo durante su Tesis Doctoral.

³⁰² Heathcock, C. H. “*The Aldol Addition Reaction*” in “*Asymmetric Synthesis*”; J. D. Morrison, Ed.; Academic Press: New York, **1983**; Vol 3, Chapter 2, pp. 111-212.

aldoles **22Aa**. En ella se aprecian dos dobletes correspondientes al protón H₃, con distintas constantes de acoplamiento. El isómero mayoritario es el que exhibe la constante de acoplamiento $^3J(\text{H}_2, \text{H}_3)$ de mayor valor y por tanto a éste se le asignó la configuración relativa *anti*.

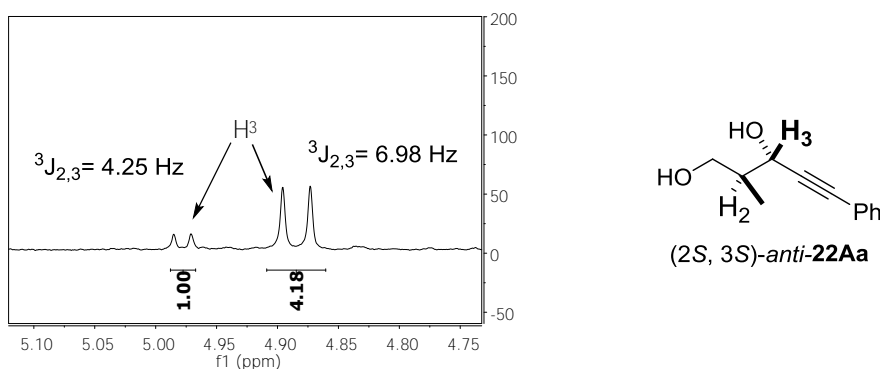
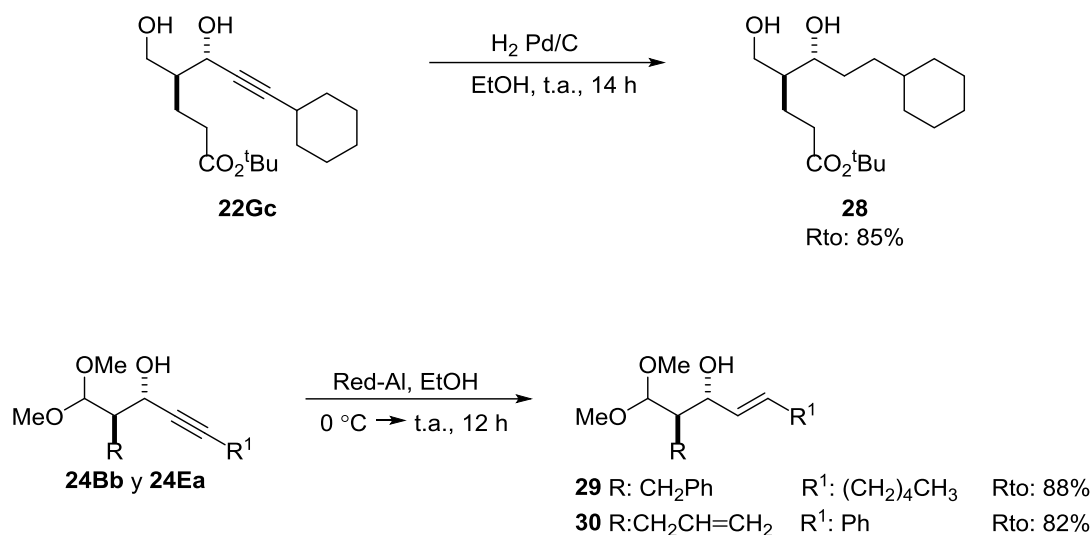


Figura 63 Zona ampliada del espectro de ^1H -RMN correspondiente a una mezcla de los aductos *sin/anti* de **22Aa**.

3.3.4 Elaboración de los aductos (I): reducción total y parcial e hidrogenación intramolecular.

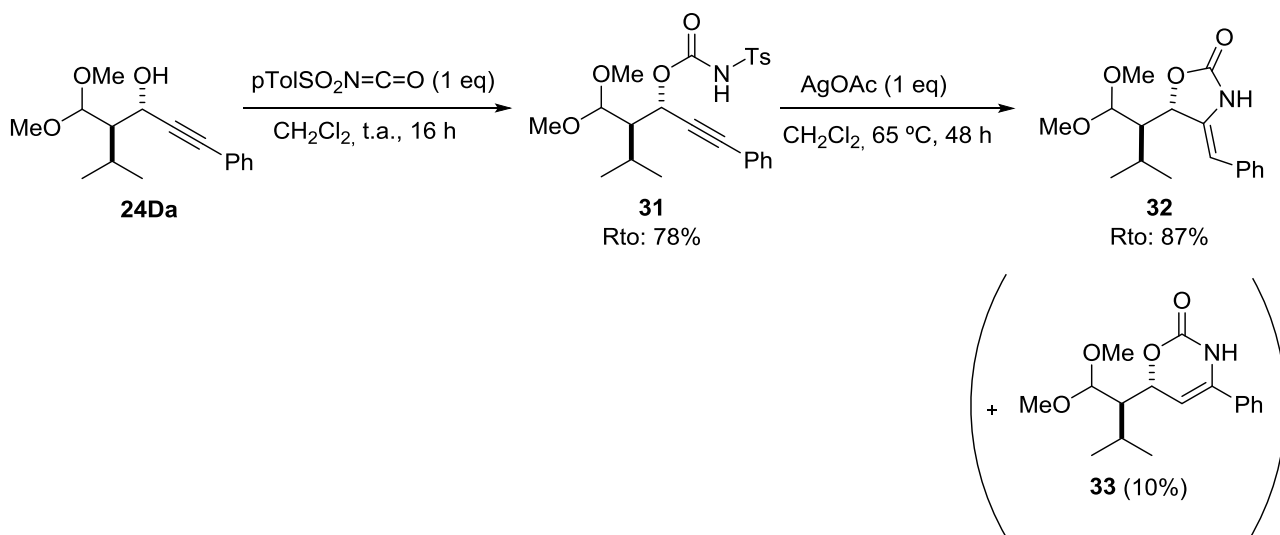
Una vez que se dispuso de un método eficaz y altamente estereoselectivo para la reacción cruzada de aldehídos propargílicos con aldehídos enolizables, se exploraron brevemente algunas posibilidades que ofrecen los aductos así obtenidos (aldoles y sus correspondientes 1,3 dioles y acetales propargílicos) para su derivatización química en otros compuestos relacionados. Por un lado se estudió la posibilidad que ofrece el grupo alquino para ser reducido total o parcialmente a los correspondientes alcanos y alquenos, y en un segundo lugar la posibilidad de llevar a cabo ciclaciones intramoleculares que involucran el grupo alquino y el alcohol propargílico como punto de ramificación.

El primero de los ejemplos mostrados en el Esquema 125 consiste en una hidrogenación total del aducto **22Gc** con H₂ en presencia de Pd/C que genera el derivado **28** con un rendimiento del 85%. Por otra parte, la reducción parcial de los aductos **24Bb** y **24Ea** en presencia de Red-Al condujo a los aductos **29** y **30** respectivamente (Esquema 125 abajo). Es importante remarcar que el producto **28** es un aducto formalmente derivado de una reacción aldólica con aldehídos enolizables, mientras que los productos **29** y **30** son aductos formalmente derivados de una reacción aldólica con enales, reacciones que como se ha mencionado anteriormente, no son viables de forma directa.



Esquema 125

Otro interés sintético adicional que presentan los aldoles propargílicos, al igual que los aductos de Mannich, es que son propicios para efectuar ciclaciones intramoleculares aprovechando el potencial sintético del triple enlace. Un ejemplo ilustrativo es la formación de la oxazolidinona **32** (Esquema 126). La hidroaminación³⁰³ del N-tosil carbamato **31**, derivado del aducto **24Da**, catalizada por plata genera la oxazolidinona correspondiente **32** que fue aislada tras cromatografía de columna *flash* con un rendimiento del 87%. En una segunda fracción pudo separarse el regioisómero **33** que fue obtenido con un 10% de rendimiento.



Esquema 126

³⁰³ Adaptado de: a) Tamaru, Y.; Kimura, M.; Tanaka, S.; Kura, S.; Yoshida, Z. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 2838–2849 b) Ohe, K.; Ishihara, T.; Chatani, Y. K.; Murai, S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2267–2268. c) Vasudev, R.; Looper, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20172–20174.

3.3.5 Elaboración de los aductos (II): reacción de Pauson-Khand

La reacción de Pauson-Khand, introducida en 1971,³⁰⁴ es un proceso de cicloadición formal $[2\pi + 2\pi + 2\pi]$, entre un alquino, un alqueno y monóxido de carbono para dar una β -ciclopentanona que transcurre eficazmente en presencia de cobalto (generalmente en forma de dicobalto octacarbonilo).

La reacción para ser de utilidad tiene que proceder con elevada estero- y regioselectividad. Esto último en el caso de un proceso intramolecular se traduce en la formación de los dos posibles aductos bicíclicos representados de forma genérica en la Figura 64a y que en lo que a nuestro caso se refiere podría resultar en los dos isómeros representados en la Figura 64b.

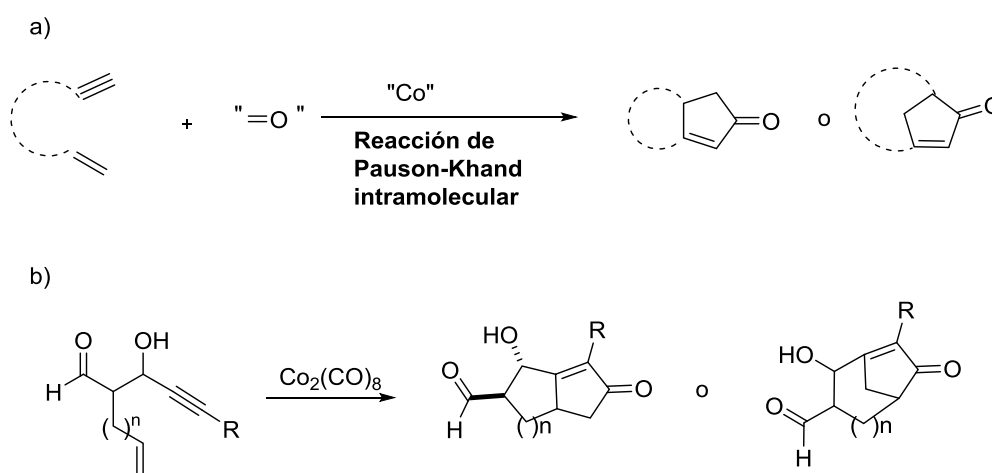


Figura 64

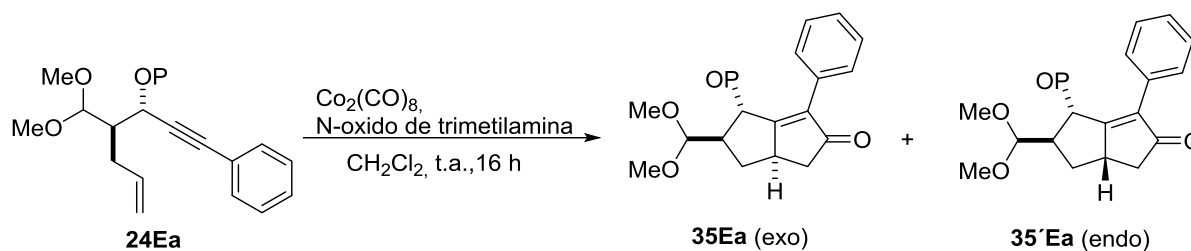
Para llevar a cabo nuestro propósito, y seleccionar los sustratos adecuados con los que ensayar la reacción intramolecular de Pauson-Khand, se tuvieron en cuenta dos consideraciones. Por un lado, la conveniencia de mantener protegido el grupo carbonilo del aldehído en forma por ejemplo de acetal. En segundo lugar la conveniencia de proteger también el alcohol propargílico, ya que precedentes en la bibliografía indican que los alcoholes propargílicos no son sustratos adecuados para la reacción de Pauson-Khand.³⁰⁵ En estos mismos precedentes se indica que la protección del alcohol como éter de sililo es una posible solución.

³⁰⁴ a) Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E. *J. Chem. Soc. D.* **1971**, 36–36b. b) Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 975–977. c) Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E.; Foreman, M. I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 977–981.

³⁰⁵ a) Mukai, C.; Kim, J. S.; Sonobe, H.; Haneoka, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6822–6832. b) Turlington, M.; Yue, Y.; Yu, X.-Q.; Ou, L. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6941–6952. c) Itoh, N.; Iwata, T.; Sugihara, H.; Iragaki, F.; Mukai, C. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8665–8672.

Sobre la base de estas consideraciones se llevó a cabo un estudio preliminar para establecer los grupos protectores y condiciones idóneas para el proceso de cicloadición.³⁰⁶ Los experimentos más representativos se resumen en la Tabla 15. Como puede apreciarse, los grupos sililo voluminosos como los formados por el tris(trimetil)sililo y el triisopropilsililo, resultaron ser los más eficaces dando lugar al aducto deseado como un único diastereómero, mientras que los grupos sililo menos voluminosos condujeron a mezclas diastereoméricas de ~80:20.

Tabla 15. Efecto del grupo sililo en la estereoselectividad de la reacción de Pauson-Khand.^a

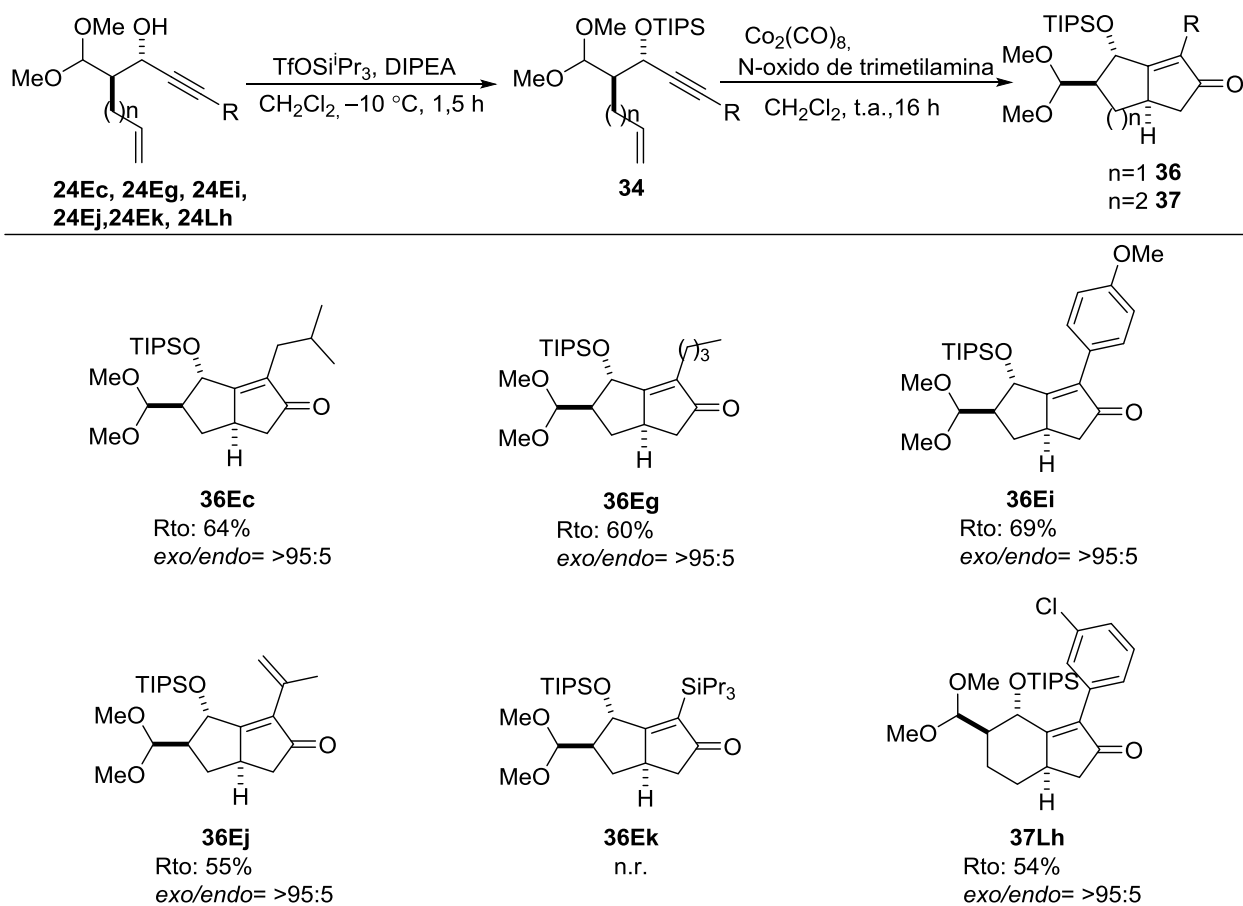


Entrada	Grupo protector (P)	Rto. (%) ^b	<i>exo:endo</i> ^c
1	SiMe ₃	65	83:17
2	SiPh ₃	66	80:20
3	SiMe ₂ ^t Bu	67	75:25
4	Si(SiMe ₃) ₃	60	>95:5
5	Si ⁱ Pr ₃	65	>95:5

^a Reacción llevada a cabo a escala de 0.5 mmol en 0.5 mL de CH₂Cl₂. ^b Rendimiento de la mezcla de isómeros *sin:anti* aislados por cromatografía en columna. ^c Determinado mediante análisis de ¹H-RMN.

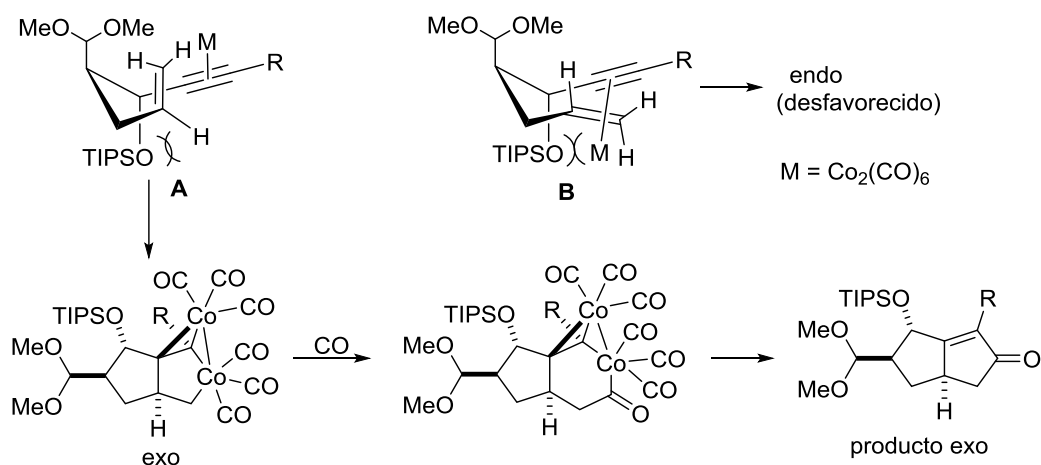
Las mejores condiciones para la reacción de Pauson-Khand se aplicaron posteriormente a diversos sustratos tal como se recoge en la Tabla 16. Los resultados muestran que la cicloadición transcurre satisfactoriamente con diversos aductos provenientes de la reacción aldólica entre el pentenal (**1E**) o el heptenal (**1I**) y aldehídos propargílicos tanto aromáticos (**36Ei**) como alifáticos portadores de cadenas ramificadas en β (**36Ec**) y portadoras de insaturaciones (**36Ej**). Los aductos bicíclicos deseados se obtuvieron esencialmente como un único diastereómero (producto *exo*) y con rendimientos entorno al 55–70%. Sin embargo, se observó una excepción con el derivado O-protegido del **24Ek** el cual, bajo las condiciones de reacción no dio lugar al cicloaducto deseado, probablemente por el elevado requerimiento estérico del grupo SiⁱPr₃ unido al alquino.

³⁰⁶ Oiarbide, M.; García, J. M.; Odriozola, J. M.; Razkin, J.; Lapuerta, I.; Odriozola, A.; Urruzuno, I.; Vera, S.; Palomo, C. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15543–15554.

Tabla 16. Reacción de Pauson-Khand de los eninos basados en alcoholes propargílicos.^a


^a Reacción llevada a cabo a escala de 0.5 mmol en 0.5 mL de CH₂Cl₂. dr determinado mediante análisis de ¹H-RMN.

La inducción estereoquímica observada en estas reacciones puede ser explicada a través de los modelos representados en la Figura 65, en donde la aproximación de tipo **B** estaría desfavorecida debido al solapamiento espacial entre los grupos OTIPS y el metal coordinado, el cual podría condicionar el posicionamiento del complejo metálico y por ende la configuración final del aducto.


Figura 65

La configuración de los diastereoisómeros mayoritario y minoritario se dedujo por correlación de los desplazamientos químicos de ^1H -RMN (Figura 66). Se halla descrito que para estos tipos de biciclos, la señal H^a en el isómero con H^a y H^c en *trans*, aparece a campos más altos que en el correspondiente isómero *cis*.³⁰⁷ En consecuencia, para los aductos **35Ea** y **35'Ea**, obtenidos a partir del enino con el grupo protector trimetilsililo (dr 5:1), se asignó la estructura **35Ea** al isómero principal, que muestra la señal de H^a en 4,8 ppm y **35'Ga** para el isómero minoritario (señal de H^a en 5,2 ppm). Finalmente, se observó que los desplazamientos químicos de los protones H^b también siguen la misma tendencia, apareciendo a campos más altos en el isómero principal (5,1 ppm) en comparación con el isómero minoritario (5,6 ppm).

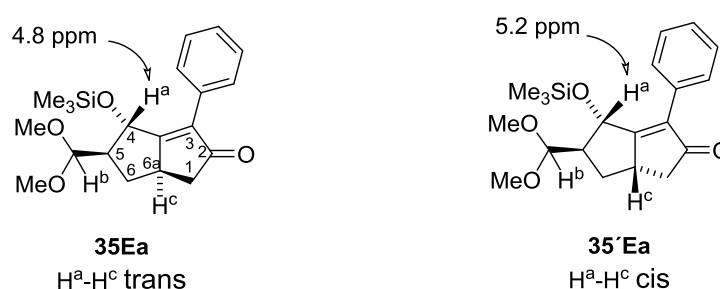


Figura 66

3.4 Reacción aldólica *sin*-selectiva: Resultados y discusión

Tal y como se ha comentado anteriormente, hasta la fecha son escasos los sistemas aminocatalíticos descritos capaces de promover la reacción aldólica de aldehídos *sin* selectiva, y se basan fundamentalmente en el uso de catalizadores no pirrolidínicos, en particular la amidosulfonamida descrita por Maruoka²⁷⁴ y algunas aminas primarias.^{278,279}

Por ello, una vez desarrollada una metodología eficiente para la reacción aldólica directa aldehído-aldehído con aldehídos propargílicos como aceptores para acceder a los isómeros *anti*, el siguiente problema que abordamos fue el desarrollo de un método análogo que diera acceso a los correspondientes aldoles de configuración *sin*.

³⁰⁷ Ejemplos de compuestos bicíclicos similares bien caracterizados espectroscópicamente: a) Magnus, P.; Principe, L. M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4851–4854. b) Mukai, C.; Uchiyama, M.; Sakamoto, S.; Hanaoka, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5761–5764. c) Castro, J.; Moyano, A.; Pericas, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron* **1995**, 51, 6541–6556. d) Mukai, C.; Kim, J. S.; Uchiyama, M.; Sakamoto, S.; Hanaoka, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2903–2915. e) Mukai, C.; Kim, J. S.; Uchiyama, M.; Hanaoka, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7909–7912. f) Breczinski, P. M.; Stumpf, A.; Hope, H.; Krafft, M. E.; Casalnuovo, J. A.; Schore, N. E. *Tetrahedron* **1999**, 55, 6797–6812.

3.4.1 Experimentos iniciales y optimización

Inicialmente se seleccionaron como modelos las reacciones del propanal (**1A**) por un lado, y del isovaleraldehído (**1D**) por otro con el aldehído propargílico **20a**, ensayándose como catalizadores los aminoalcoholes **C14–C18**. Al igual que en los casos anteriores, los aductos se trataron *in situ* con NaBH₄ obteniéndose los correspondientes 1,3-dioles. En la Tabla 17 se recogen los resultados más significativos.

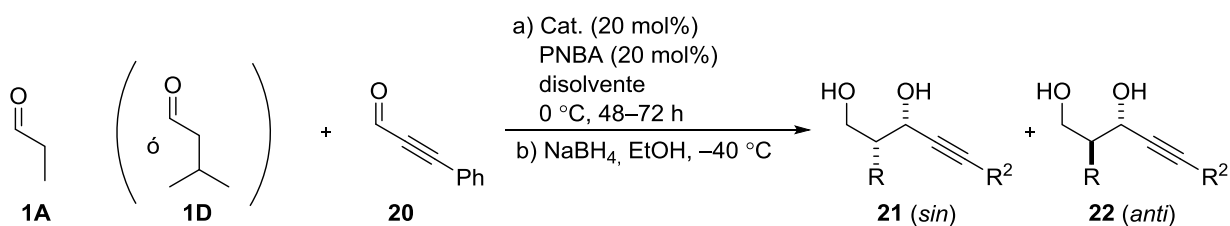
En un principio se efectuó la reacción entre el propanal (**1A**) y el aldehído propargílico **20a** catalizada por **C15**, en presencia de un 20 mol% de ácido p-nitrobenzóico y en THF como disolvente (entrada 2). Desgraciadamente, además de que el rendimiento no sobrepasó el 50%, la diastereoselectividad resultó ser mediocre (*sin/anti*: 60:40). A continuación, decidimos llevar a cabo las reacciones en presencia de cantidades variables de H₂O, a la vista del efecto beneficioso observado por Hayashi en reacciones aldólicas.³⁰⁸ En nuestro caso, la utilización de agua como único aditivo en el medio de reacción no produjo ningún cambio apreciable en la diastereoselectividad, pese a haber modificado la carga de la misma (entradas 3 y 4). Sin embargo, cuando el mismo experimento se efectuó en presencia de un 20% tanto de H₂O como de PNBA, no solo se observó un incremento en el rendimiento de la reacción sino también en la diastereoselectividad de la misma (entrada 5).

Más adelante se observó que la sustitución del disolvente THF por Et₂O (entrada 6) afectó negativamente tanto al rendimiento como a la diastereoselectividad, obteniéndose el correspondiente aldol como una mezcla equimolecular de los isómeros *sin* y *anti*.

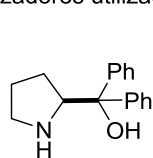
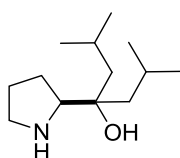
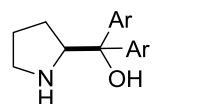
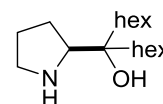
Posteriormente se ensayaron bajo condiciones análogas los catalizadores **C14**, **C16** y **C17**. El catalizador **C17**, el cual difiere con el anterior en la longitud de la cadena alquílica, proporcionó el correspondiente aldol con diastereo- y enantioselectividad similar al anterior pero con un rendimiento ligeramente menor. Por otro lado, el uso de los aminoalcoholes comerciales **C14** y **C16** (entradas 1 y 7) condujo a una distribución inversa de isómeros, siendo el mayoritario el isómero *anti* (25:75 y 40:60 respectivamente), así como a rendimientos inferiores, datos que concuerdan con los descritos posteriormente por Hayashi para la misma reacción.²⁹⁹

Paralelamente, se realizaron los ensayos utilizando el isovaleraldehído (**1D**) como aldehído dador y los resultados mostraron una tendencia similar en cuanto al comportamiento de los catalizadores.

³⁰⁸ Hayashi, Y.; Yasui, Y.; Kojima, M.; Kawamura, T.; Ishikawa, H. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 4570–4572.

Tabla 17. Búsqueda de condiciones en la reacción aldólica *sin* selectiva entre aldehídos saturados y propargílicos


Catalizadores utilizados:


C14

C15

 Ar: 3,5-(CF₃)₂C₆H₃
C16

C17

Ent.	Producto	Cat.	PNBA	Disolv.	Rto. (%) ^b	<i>sin:anti</i> ^c (21:22)	<i>ee (sin)</i> (%) ^d
1		C14	Si	THF:H ₂ O (4:1)	74	25:75	88
2		C15	Si	THF	50	60:40	n.d.
3		C15	--	THF:H ₂ O (9:1)	n.d. ^e	65:35	n.d.
4		C15	--	THF:H ₂ O (4:1)	n.d. ^e	65:35	n.d.
5	21Aa	C15	Si	THF:H ₂ O (4:1)	81	70:30	91
6		C15	Si	Et ₂ O:H ₂ O (4:1)	30	50:50	n.d.
7		C16	Si	THF:H ₂ O (4:1)	65	40:60	91
8		C17	Si	THF:H ₂ O (4:1)	63	70:30	94
9		C14	Si	THF:H ₂ O (4:1)	63	25:75	93
10	21Da	C15	Si	THF:H ₂ O (4:1)	60	75:25	93
11		C16	Si	THF:H ₂ O (4:1)	63	25:75	92
12		C17	Si	THF:H ₂ O (4:1)	50	75:25	90

^a Reacción llevada a cabo a escala de 0.5 mmol, con una relación aldehído dador: aldehído propargílico de 3:1 y en una disolución 1M. ^b Rendimiento de la mezcla de isómeros *sin:anti* aislados por cromatografía en columna. ^c Determinado mediante análisis de ¹H-RMN. ^d *ee* del isómero mayoritario (*sin*) determinado por HPLC.

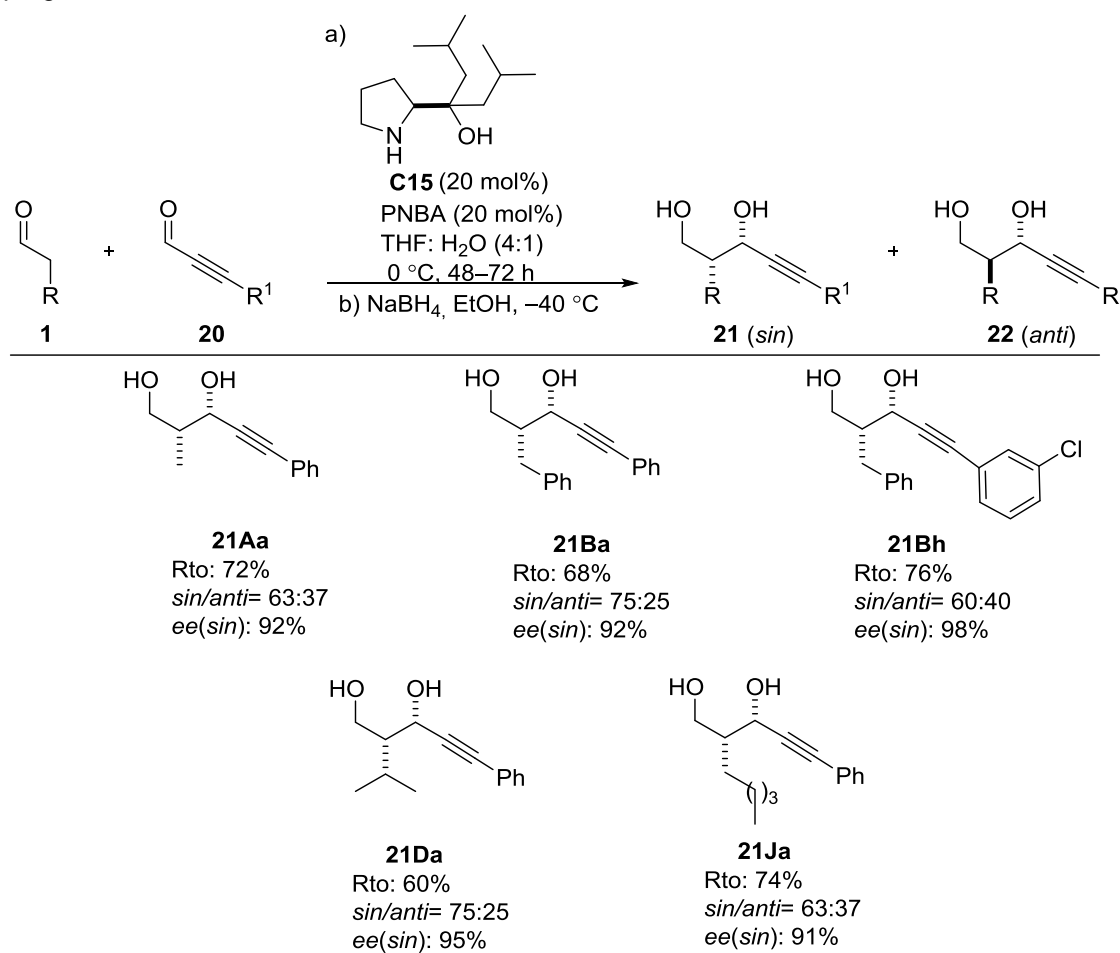
De acuerdo con las observaciones anteriores, las condiciones óptimas que fueron utilizadas para el estudio de generalidad consistieron en el uso de 20 mol% del catalizador **C15**, 20 mol% de ácido p-nitrobenzoico y una concentración de sustrato 1 M en una mezcla 4:1 de THF:H₂O.

3.4.2 Alcance de la reacción

A continuación se procedió a explorar la generalidad del método estudiando una combinación de aldehídos dadores diferentes y dos aldehídos propargílicos. Los aldoles formados fueron aislados en forma de alcoholes tras la reducción *in situ* con NaBH₄.

Tal y como se muestra en la Tabla 18, no se observaron diferencias significativas al cambiar del propanal (**21Aa**) al heptanal (**21Ia**), obteniéndose en ambos casos rendimientos del 73%, relaciones *sin/anti* idénticas (63:37) y enantioselectividades análogas (92 y 91% *ee*). El stereocontrol, en especial la diastereoselectividad, aumentó considerablemente al pasar a un aldehído ramificado (**21Da**, *sin/anti* 75:25) o con cadena aromática (**21Ba**, *sin/anti* 75:25). Por su parte el empleo del 3-clorofenilpropinal condujo a un ligero descenso de la diastereoselectividad (**21Bh**, *sin/anti* 60:40) con lo que puede decirse que la metodología desarrollada es compatible con aldehídos alifáticos lineales como ramificados y aldehídos propargílicos aromáticos proporcionando los correspondientes aldoles de configuración *sin* con buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades pero con moderadas diastereoselectividades.

Tabla 18. Alcance de la reacción aldólica *sin*-selectiva de aldehídos saturados con aldehídos propargílicos.^a



^a Reacción llevada a cabo con una relación aldehído dador:aldehído propargílico de 3:1, con un 20 mol% del catalizador **C15** y un 20 mol% de PNBA en una disolución de THF (0.4mL) y H₂O (0.1mL).

3.4.3 Determinación de la configuración relativa y absoluta

3.4.3.1 Configuración relativa

La configuración relativa *sin/anti* de los aldoles fue primeramente establecida comparando los datos espectroscópicos de ^1H -RMN (desplazamiento químico y constantes de acoplamiento $J(\text{H}_2, \text{H}_3)$) con los obtenidos anteriormente con los aldoles de configuración *anti*, cuya configuración se confirmó mediante análisis de difracción de Rayos X. La Figura 67 muestra una zona del espectro de ^1H -RMN ampliada de cada mezcla *sin:anti* de los aldoles **21Aa** y **22Aa** respectivamente. En el caso de los aldoles, tal y como se ha demostrado anteriormente, las constantes de acoplamiento de los aductos de configuración *anti* resultan ser mayores que las de los aductos de configuración *sin*.³⁰² Como se puede observar en el espectro correspondiente al aducto (2S,3S)-*anti*-**22Aa**, el isómero mayoritario es el que exhibe la constante de acoplamiento $^3J(\text{H}_2, \text{H}_3)$ de mayor valor. Sin embargo, en la zona ampliada del espectro del aducto **21Aa**, se puede apreciar como en este caso, el isómero mayoritario resulta ser el opuesto, es decir, el que exhibe la constante de acoplamiento $^3J(\text{H}_2, \text{H}_3)$ de menor valor y por tanto a éste se le asignó la configuración relativa *sin*.

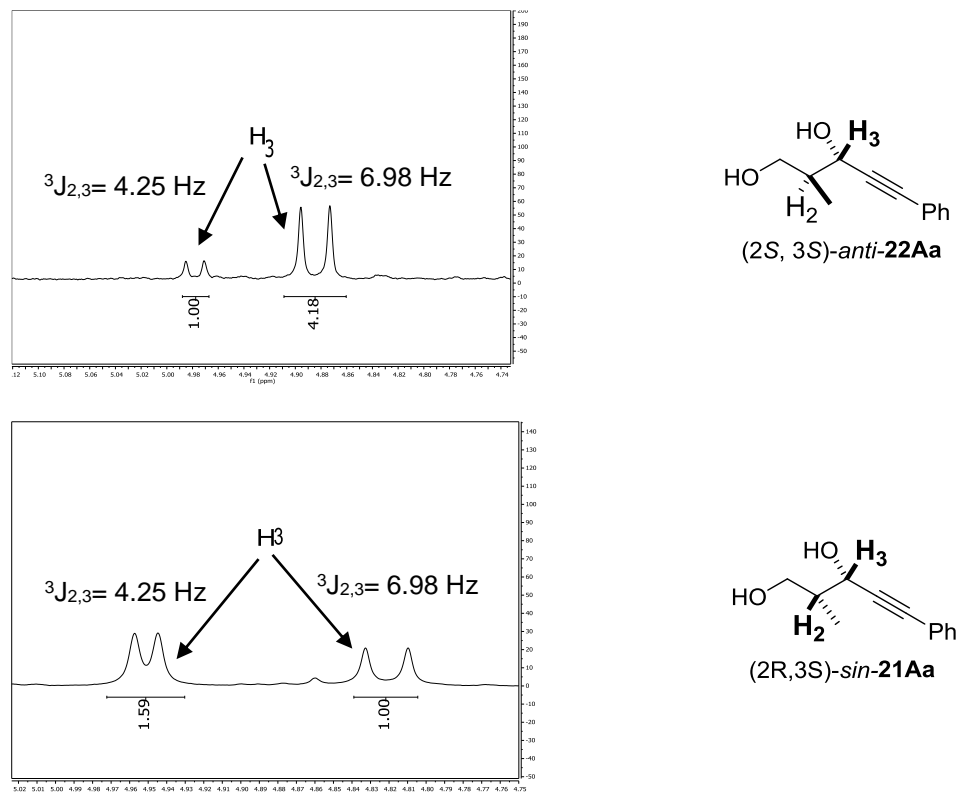


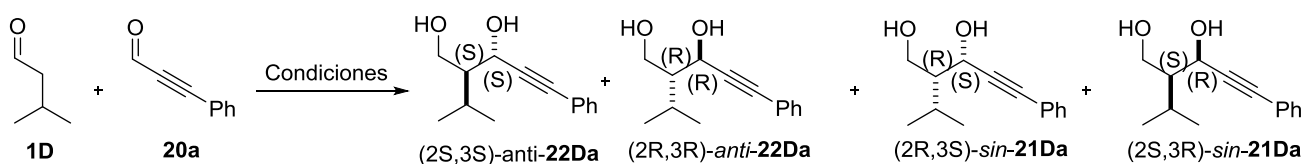
Figura 67 Comparación de una zona ampliada del espectro de ^1H -RMN correspondiente a una mezcla de los aductos *sin/anti* de **21Aa** (*sin/anti*: 63:37) y de **22Aa** (*sin/anti*: 20:80).

Por otro lado, estos resultados han sido posteriormente confirmados por HPLC y se mostrarán a continuación.

3.4.3.2 Configuración absoluta

La configuración absoluta del aducto **21Da** se estableció siguiendo el procedimiento que se indica a continuación mediante correlación de cromatogramas de HPLC con muestras obtenidas previamente por catálisis con los catalizadores **C8** y **C16**, cuya reacción había sido descrita con anterioridad. La configuración de los aductos restantes se asignó por analogía y suponiendo un mecanismo de reacción uniforme.

Con el fin de determinar la configuración absoluta del aducto **21Da**, se prepararon los 1,3-dioles *(2S,3S)*-*anti*-**22Da** (Esquema 127A), *(2R,3R)*-*anti*-**22Da** (Esquema 127B) y *(2R,3S)*-*sin*-**21Da** (Esquema 127B) respectivamente.



(A)	a) C8 (20 mol%) PNBA (20 mol%) THF, -60 °C b) NaBH ₄ , EtOH, -40 °C	88	:	0	:	12	:	0
(B)	a) C16 (20 mol%) PNBA (20 mol%) THF:H ₂ O (4:1), 0 °C b) NaBH ₄ , EtOH, -40 °C	0	:	70	:	30	:	0
(C)	a) C16 (10 mol%) H ₂ O (5 mol%) 1,4-dioxano, t.a. Hayashi ²⁹⁹ b) Ph ₃ P=CHCO ₂ Et, t.a.							
(D)	a) C15 (20 mol%) PNBA (20 mol%) THF:H ₂ O (4:1), 0 °C b) NaBH ₄ , EtOH, -40 °C	0	:	25	:	75	:	0

C8 **C15** **C16**
 Ar: 3,5-(CF₃)₂C₆H₃

Esquema 127

En primer lugar se identificó el isómero (2S,3S)-*anti*-**22Da**, el cual había sido previamente sintetizado y caracterizado en el apartado 3.3 del presente capítulo (Esquema 127A). Así, se pudo identificar fácilmente en el cromatograma de HPLC quiral la señal correspondiente al aducto (2S,3S)-*anti*-**22Da** el cual aparece a 8.1 min (Figura 68A).

La siguiente transformación consistió en la reacción aldólica entre el isovaleraldehído (**1D**) y el fenilpropargilaldehído (**20a**) mediada por el catalizador **C16** y los aductos resultantes se aislaron en forma de 1,3-dioles como una mezcla diastereomérica *sin/anti* 30:70 (Esquema 127B). La configuración de estos aductos en forma de ésteres α,β -insaturados, los cuales se obtienen con idéntica relación diastereomérica, está bien documentada en la bibliografía por el grupo de Hayashi (Esquema 127C).²⁹⁹ En base a estos datos se le asignó al estereoisómero mayoritario de esta transformación la configuración (2R,2R)-*anti* **22Da**, mientras que al minoritario se le asignó la configuración (2R,2S)-*sin*-**21Da** (Figura 68B).

Finalmente, se efectuó la misma reacción en presencia del catalizador **C15** (Esquema 127D). El cromatograma correspondiente se muestra en la Figura 68D. La comparación de este cromatograma con los anteriores permite deducir que el aducto mayoritario obtenido con el catalizador **C15** es el (2R,3S)-*sin*-**21Da**.

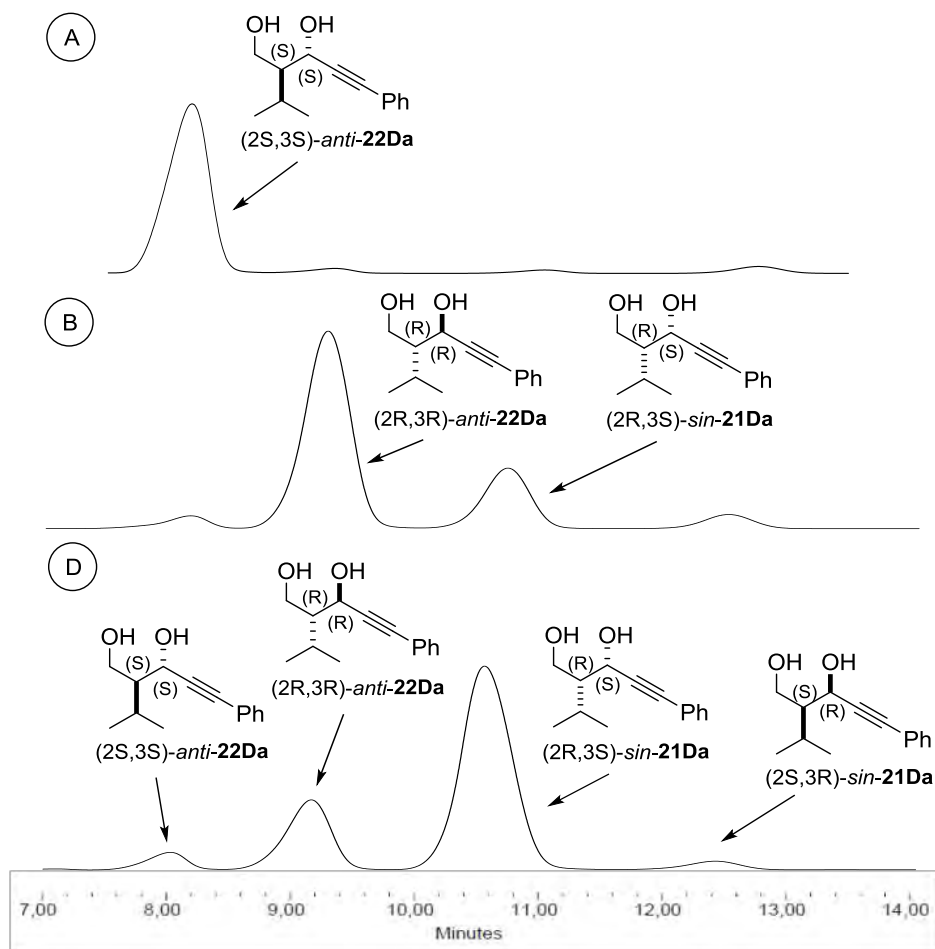


Figura 68

3.4.4 Justificación de la estereoquímica

Como se ha mencionado anteriormente, en el 2013 Hayashi²⁹⁹ describió la reacción aldólica *anti*-selectiva entre aldehídos enolizables y aldehídos propargílicos catalizada por el aminoalcohol **C16**. En este caso, el autor propone un estado de transición abierto donde el ataque de la enamina se da por la cara *Re* de electrófilo gracias a la interacción de tipo enlace de hidrógeno que tiene lugar entre el carbonilo del electrófilo y el grupo hidroxilo de aminoalcohol (Figura 69).

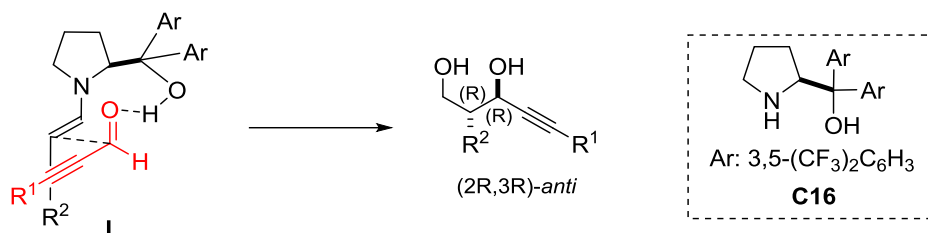


Figura 69

En nuestro caso, y por paralelismo con el estado de transición propuesto por Hayashi, la capacidad del sistema catalítico para generar el aducto *sin* puede ser explicado mediante el estado de transición **II** (Figura 70). Sin embargo, no se puede descartar que la reacción transcurra a través del estado de transición **III** (Figura 70), donde el grupo alquínico presenta menores interacciones *gauche*, tal y como se puede apreciar en las proyecciones de Newman.

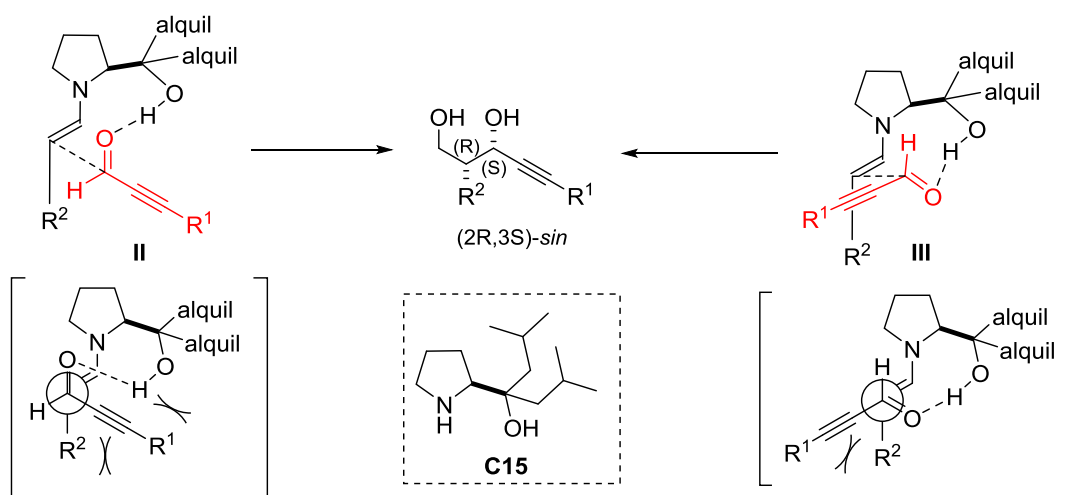


Figura 70

Teniendo en cuenta las moderadas diastereoselectividades obtenidas tanto por Hayashi con el catalizador **C16** (*sin/anti*= 35:65–15:85) como en nuestro caso con el catalizador **C15** (*sin/anti*= 60:40–75:25), se deduce que la diferencia energética entre los dos estados de transición (**I** y **II**) no debe ser muy grande. Sin embargo, la razón por la cual el

catalizador con grupos arilo conduce mayoritariamente al estado de transición **I** y los catalizadores con grupos alquilo conducen mayoritariamente al estado de transición **II** sigue sin esclarecerse. Dos posibles razones que explicarían este cambio en la preferencia podrían ser la menor acidez que presenta el grupo OH en presencia de grupos alquilo, lo que conduce a un enlace de hidrógeno más débil y por otro lado, el cambio conformacional producido en el ciclo pirrolidínico de la enamina por el cambio de los grupos arilo por alquilo. Sin embargo, para llegar a entender mejor el mecanismo harían falta más pruebas.

3.5 Conclusiones

- 1) Se ha descrito el primer método catalítico general capaz de promover la reacción aldólica directa aldehído-aldehído con aldehídos propargílicos que transcurre con buenos rendimientos de producto aislado y elevada enantioselectividad.
- 2) En función del tipo de catalizador utilizado se puede acceder por esta vía a los aldoles, y sus derivados, de configuración relativa *sin* o *anti*. Los aductos *anti* pueden llegar a obtenerse con valores de relación *anti/sin* $\geq 90:10$ utilizando como catalizador una nueva pirrolidina quiral de estructura general **A** (Figura 71) en combinación con ácido PNBA y un ácido de Lewis; por su parte, los aductos *sin* pueden llegar a obtenerse con valores de relación *sin/anti* $\geq 60:40$ utilizando como catalizador un nuevo prolinol quiral de estructura general **B** (Figura 71) en combinación con ácido PNBA y H₂O.



Figura 71

- 3) El sistema catalítico formado por la pirrolidina quiral **A** y un ácido PNBA es general para otras reacciones aldólicas directas aldehído-aldehído sin que participen aldehídos propargílicos.
- 4) Se han propuesto modelos estereoquímicos capaces de explicar de una forma lógica los resultados observados.
- 5) La hidrogenación total o parcial de los aductos de configuración *anti* permite obtener productos formalmente derivados de reacciones aldólicas cruzadas con aldehídos alifáticos y aldehídos α,β - insaturados, reacciones que todavía no pueden llevarse a cabo de forma directa.
- 6) Se ha realizado la optimización de la reacción de Pauson-Khand dando acceso a enonas bicíclicas [3,3,0] y [4,3,0] trisustituidas obteniéndose exclusivamente los aductos *exo*.

4. Desarrollo experimental

4 DESARROLLO EXPERIMENTAL

4.1 Materiales y métodos

4.1.1 Reactivos

Los reactivos químicos de partida ordinarios se adquirieron de las casas comerciales habituales (Aldrich, Acros, Merck, Sigma, Fluka, Alfa Aesar, TCI, etc.) y se utilizaron sin previa purificación salvo cuando se especifique lo contrario. Los reactivos comerciales se almacenaron según las especificaciones de cada etiqueta.

Todos los catalizadores una vez preparados se conservaron a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo atmósfera de N_2 o Ar y en los casos en los que se conservaron más de un mes antes de ser utilizados se lavaron con base: el catalizador disuelto en CH_2Cl_2 se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida.

Los aldehídos propanal, (E)-pentenal, (E)-hexenal, hexanal, heptanal, isovaleraldehído e hidrocinaldehído se destilaron previamente a su uso y se almacenaron a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo atmósfera de N_2 o Ar por periodos de hasta un mes.

4.1.2 Disolventes

Los disolventes anhidros empleados en las reacciones se trataron y manipularon mediante las técnicas habituales.³⁰⁹ Las destilaciones de los disolventes se llevaron a cabo mediante montajes de destilación ordinarios o en un sistema Kügelrohr Büchi GKR-50 a presión atmosférica o reducida, bien con trompa de agua (10–15 mmHg) o bien con bombas de vacío (≈ 0.5 mmHg), dependiendo del disolvente.

El diclorometano (CH_2Cl_2) y el acetonitrilo (CH_3CN) se destilaron sobre CaH_2 para su secado. El tetrahidrofurano (THF) y el éter etílico (Et_2O) se compraron a la casa comercial *Scharlau* (pureza para HPLC) y se pasaron, previo uso, por una columna de secado (*Pure Solv. It.*). La N,N-dimetilformamida (DMF) y el dimetilsulfóxido (DMSO) se almacenaron sobre tamiz molecular de 4 Å. El tolueno se destiló sobre sodio y se almacenó sobre sodio hilado. Los demás disolventes (EtOH, MeOH, hexano, AcOEt,...) se adquirieron con calidad industrial y se emplearon sin previo secado.

La eliminación de disolventes de los crudos de reacción y de las fracciones de cromatografía se llevó a cabo en rotavapores Büchi R-110, R-200 y R-210 a presión reducida de trompa de agua (esta última con bomba de control de vacío V-700). Para la completa eliminación de los disolventes, los crudos de los productos fueron sometidos a

³⁰⁹ Perrin, D. D., Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Oxford. 1989.

vacio (≈ 0.5 mmHg) durante periodos de 10 minutos. El secado de las fases orgánicas tras los lavados acuosos se llevo a cabo por tratamiento con MgSO_4 anhidro y filtración.

4.1.3 Condiciones de reacción

Por regla general las reacciones catalíticas se llevaron a cabo a escala de 0.5 mmoles y en viales de fondo redondo con un agitador magnético y cerrados por un tapón sin necesidad de atmósfera inerte.

Las reacciones que requieren condiciones anhidras se llevaron a cabo bajo atmósfera de N_2 o Ar en matraces previamente secados con ayuda de un decaador.

Las reacciones que requieren calor se llevaron a cabo en un sistema provisto de un condensador de reflujo sobre una placa calefactora con baño de aceite o arena y control de temperatura con termopar. Las reacciones que se realizaron a baja temperatura se efectuaron empleando baños termostatzados de $^i\text{PrOH}$ o acetona en aparatos refrigeradores *Hüber* T100 E.

4.1.4 Cromatografía

El seguimiento de la reacciones se efectuó tanto mediante análisis de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) de alícuotas de reacción así como por cromatografía en capa fina utilizando gel de sílice soportada sobre placas de aluminio (TLC) (Merck, *Kieselgel* 60 F-254). El revelado se realizó con luz ultravioleta ($\lambda=254$ nm y 210nm) y/o por calefacción en contacto con las siguientes disoluciones: Solución 1 (general): preparada a partir de agua (470 mL), ácido fosfomolibdico ($\text{H}_3[\text{P}(\text{Mo}_3\text{O}_{10})_4]$, 2.5 g), nitrato de cerio y amonio ($(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$, 1.0 g) y una disolución acuosa al 6% de H_2SO_4 (100 mL). Solución 2 (para compuestos nitrogenados): preparada mezclando H_2O (300 mL), KMnO_4 (3.0 g), K_2CO_3 (20.0 g) y una disolución acuosa de NaOH al 5% (5 mL).

La purificación de los productos mediante cromatografía de columna se realizó bajo presión, utilizando gel de sílice como fase estacionaria, Merck (*Rocc*, 0.040–0.063 mm de partícula con 60 Å de poro, 230–400 *mesh*) y mezclas de disolventes (hexano, AcOEt, CH_2Cl_2 , MeOH, etc.) en proporciones adecuados como eluyentes.

Para la medida del exceso enantiomérico y la relación diastereomérica se empleó la Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) de forma analítica, aunque la relación diastereomérica también se determinó mediante análisis de $^1\text{H-RMN}$ en las alícuotas y los crudos de reacción. Se emplearon los cromatógrafos Hewlett Packard 1050 y Waters 600E equipados con detector UV de haz de diodos (DAD) y monocromador. Las columnas de fase estacionaria quiral empleadas fueron de la marca Daicel Chiralpak y Chiracel de tipo IA, IB, IC, AD-H, AS-H, AY-H y OD-H de 25 cm de longitud. Para la fase móvil se usaron disolventes (hexano, $^i\text{PrOH}$, EtOH) de pureza válida para HPLC. Las muestras se

prepararon disolviendo 1–2 mg de compuesto en 1 mL de ⁱPrOH y se filtraron previamente a la inyección con filtros de membrana ETFE de 0.20 μm de poro.

4.1.5 Resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN fueron registrados en espectrómetros Brüker Advance DPX 300 MHz (75 MHz para ¹³C) y Bruker Advance Ultrashield 500 MHz (125 MHz para ¹³C). El disolvente utilizado, salvo que se especifique lo contrario, fue cloroformo deuterado (CDCl₃). Los valores de los desplazamientos químicos se expresan en unidades δ (ppm) respecto a la señal interna del CHCl₃ residual (δ= 7.26 ppm para ¹H y δ= 77.0 ppm para ¹³C). Las constantes de acoplamiento *J* vienen dadas en Hz.

Para la descripción de las señales de los espectros se han utilizado las siguientes abreviaturas: m (multiplete), s (singlete), bs (señal ancha), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), dd (doble doblete), dt (doble triplete), dq (doble cuadruplete), td (triple doblete), tt (triple triplete) y ddd (doble doble doblete).

El procesado y editado de los espectros registrados se realizó mediante el programa MestReNova 9.0.1.

4.1.6 Espectrometría de Masas de Alta Resolución (HRMS)

Los espectros de masas de alta resolución se registraron en un espectrómetro de masas Agilent serie 1100 LC/MS (modelo SL) mediante ionización química (CI) con trampa de iones y detector de tiempo de vuelo (TOF). Los análisis se llevaron a cabo por la unidad general de análisis SGIker de la UPV-EHU.

4.1.7 Análisis de difracción de Rayos X

Los análisis de difracción de Rayos X se llevaron a cabo por la unidad general de análisis SGIker de la UPV-EHU a partir de monocristales de las muestras.

4.1.8 Polarimetría y puntos de fusión

Los valores de rotación óptica se midieron con un polarímetro *Jasco* P-200 y se expresan como valores específicos [α] (longitud de onda empleada: línea D del Na), con indicación del disolvente, la temperatura y la concentración utilizados.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato *Büchi* SMP-20 y no están corregidos.

4.1.9 Determinaciones estereoquímicas

La determinación del exceso enantiomérico (*ee*) se realizó por análisis en Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC)³¹⁰ utilizando como patrón la correspondiente muestra racémica. Todos los racémicos de esta Memoria se prepararon a través de la correspondiente reacción y utilizando como catalizador rac-**C6** ó D/L prolina.

La determinación de la relación diastereomérica (*dr*) de los crudos de reacción se realizó tanto por integración de las señales de los diastereómeros presentes en los espectros de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) así como mediante análisis por HPLC. La configuración relativa y absoluta del compuesto **16** se determinó mediante difracción de rayos X.

4.1.10 Estudios mediante métodos computacionales

Todos los cálculos presentados en esta memoria los ha realizado el Dr. Gómez Bengoa empleando el programa Gaussian 09³¹¹ y utilizando el bifuncional B3LYP.³¹²

4.2 Síntesis de catalizadores

En la Figura 29 se muestran los catalizadores empleados en esta Tesis Doctoral y a continuación el procedimiento seguido para la síntesis de aquellos no accesibles comercialmente.

³¹⁰ Para más detalles sobre el equipo consultar el apartado 4.1.4 Cromatografía.

³¹¹ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, J.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J.; *Gaussian 09*, Revisión A.02, Gaussian, Inc. Wallingford CT, **2009**.

³¹² a) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789. b) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652. c) Kohn, W.; Becke, A. D.; Parr, R. G. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12974–12976.

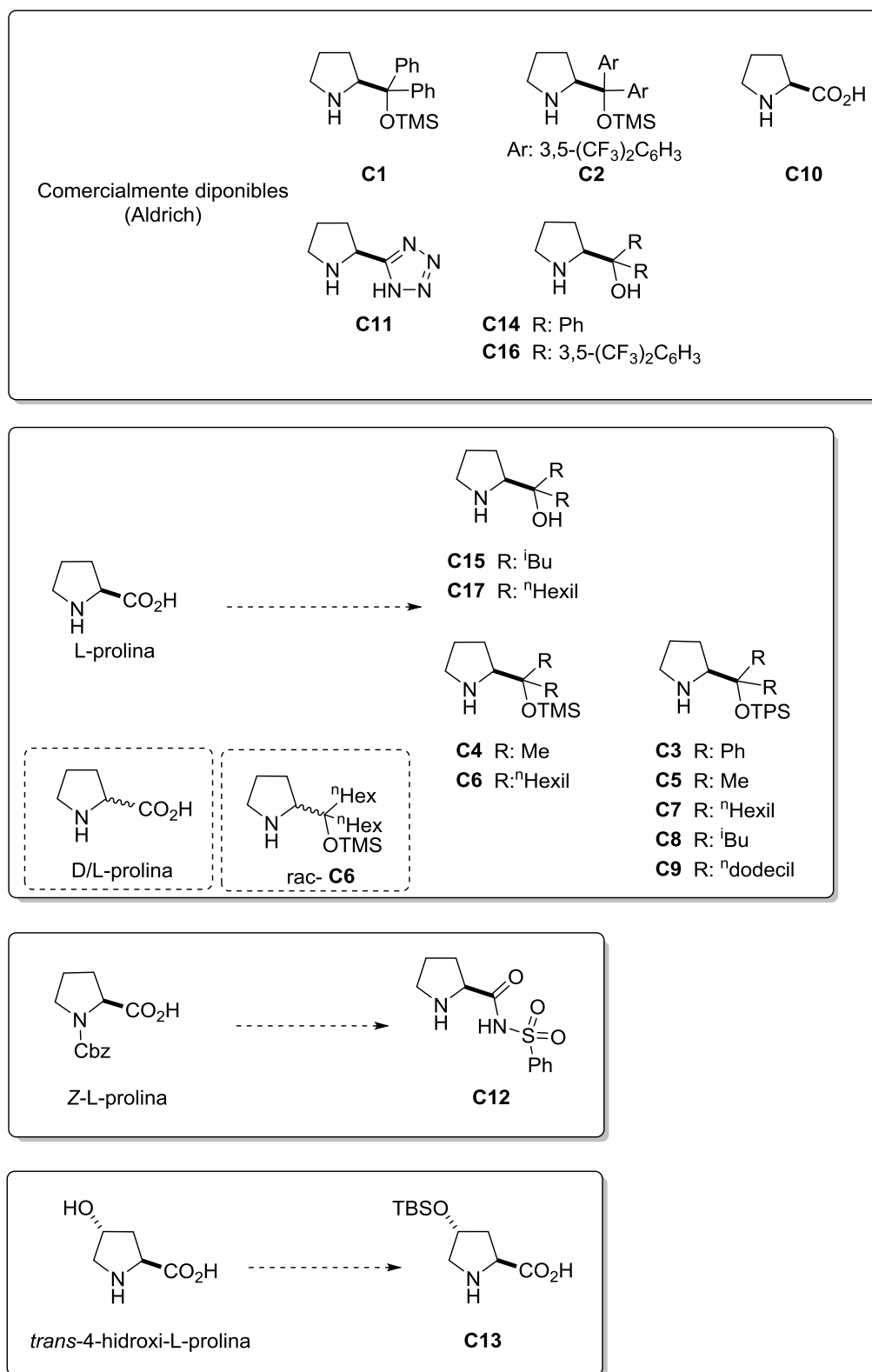


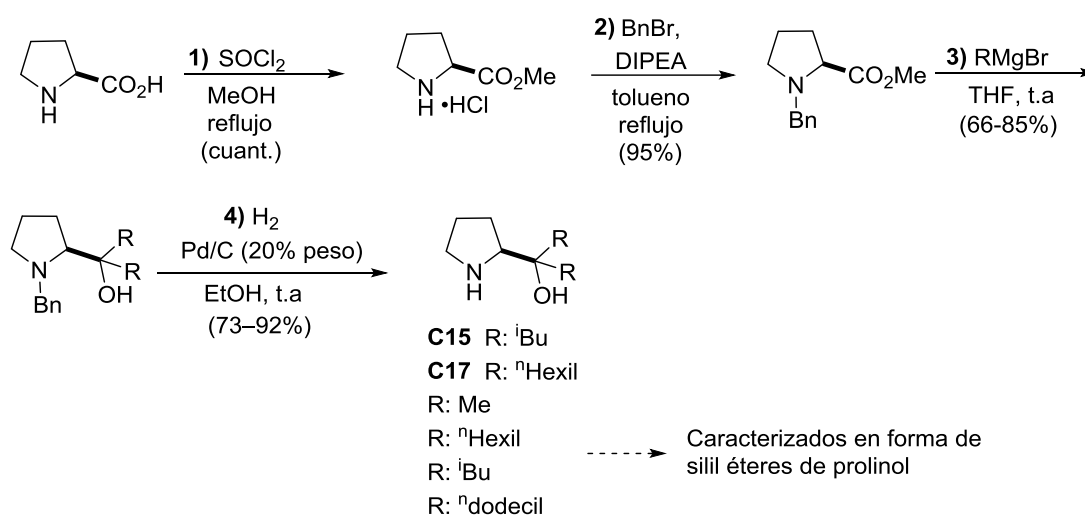
Figura 2

Los catalizadores **C1**, **C2**, **C10**, **C11**, **C14** y **C16** se adquirieron de la casa comercial Aldrich. Los demás catalizadores se sintetizaron a partir de la L-prolina, Z-L-prolina y la *trans*-4-hidroxi-L-prolina siguiendo los procedimientos descritos a continuación. Una vez

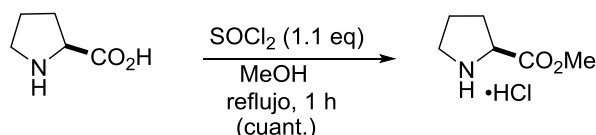
sintetizados los catalizadores se conservaron en un vial a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ y bajo atmósfera de nitrógeno. En los casos en los que se conservaron más de un mes, antes de utilizarlo el catalizador se disolvió en CH_2Cl_2 y se trató con una disolución saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (x2). El combinado de las fases orgánicas se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida.

4.2.1 Síntesis de los catalizadores C3–C9, C15 y C17

Esquema general de síntesis de los prolinoles:

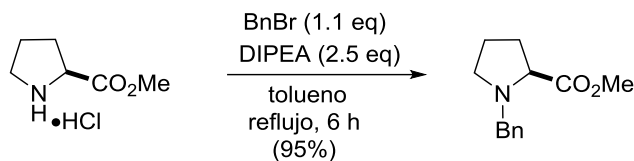


1) Preparación de hidrocloruro de (S)-metilpirrolidina-2-carboxilato:³¹³



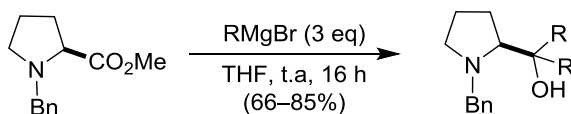
Sobre una suspensión de L-prolina (2.3 g, 20 mmol) en MeOH enfriada a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se goteó cloruro de tionilo (1.6 mL, 22 mmol) y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 1 hora. Transcurrido este tiempo, el exceso de cloruro de tionilo y el MeOH se evaporaron a presión reducida obteniéndose un aceite amarillento que se utilizó en la siguiente etapa sin previa purificación. Rto: 99% (3.3 g)

³¹³ Confalone, P. N.; Huie, E. H.; Ko, S. S.; Cole, G. H. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 482–487.

2) N-Bencilación:³¹⁴

Sobre una mezcla previamente enfriada a 0 °C del crudo de reacción obtenido en la etapa anterior (3.3 g, ≈20 mmol) y diisopropiletilamina (10.4 mL, 60 mmol) en tolueno seco (20 mL) se adicionó lentamente bromuro de bencilo (2.6 mL, 22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 6 horas. Posteriormente la mezcla se enfrió a 0 °C, y sobre ella se vertió una disolución saturada de NaHCO₃ (40 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL). La combinación de las fases orgánicas se secó sobre MgSO₄ y tras una filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida obteniéndose un aceite marrón. El (S)-metil-1-bencilpirrolidina-2-carboxilato obtenido se utilizó en la siguiente etapa sin previa purificación. Rto: 95% (4.12 g).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), 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).

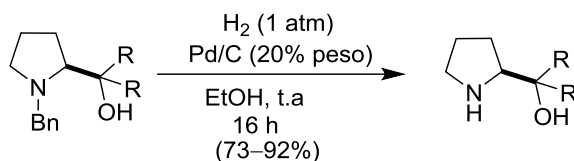
3) Reacción de Gringard:³¹⁵

Sobre una disolución del producto de la reacción anterior sin previa purificación (4.38 g, ≈20mmol) en THF (40 mL) enfriada a 0 °C, se goteó una disolución del correspondiente bromuro de alquil o aril magnesio (3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, tras lo cual se enfrió a 0 °C y se adicionó lentamente una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (30 mL). Tras unos minutos de agitación, la mezcla se filtró dejando un precipitado blanco que se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). La combinación de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre MgSO₄. Tras la evaporación del disolvente a presión reducida se obtuvo el correspondiente producto que fue purificado mediante cromatografía de columna *flash* (Hexano: AcOEt 80:20).

³¹⁴ Adaptado de: Funabashi, K.; Jachmann, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5489–5492.

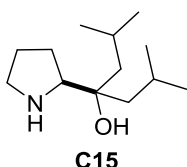
³¹⁵ Adaptado de: Soai, K.; Hachida, H.; Yokota, N. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans I* **1987**, 1909–1914.

4) Desprotección del grupo amino:



El correspondiente alcohol purificado resultante de la reacción anterior se disolvió en EtOH (1 mL/mmol) y se le adicionó Pd/C (10 % en peso sobre carbono activado) 20% en peso. La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se filtró sobre un lecho de celita de 2 cm, el disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna *flash* (CH₂Cl₂: MeOH 90:10).

C15: (S)- α,α -Diisobutilprolinol



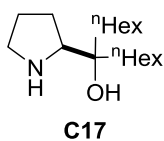
El catalizador **C15** se preparó a partir de la L-prolina siguiendo el procedimiento general y utilizando ^tBuMgBr (solución 2.0 M en Et₂O, 30 mL, 60 mmol) en la reacción de Grignard. El rendimiento total tras las cuatro etapas fue de 75% (3.2 g, 15 mmol). Sólido blanco.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ 3.12 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.99 – 2.86 (m, 2H), 1.81 – 1.62 (m, 6H), 1.50 – 1.28 (m, 4H), 0.98 (dd, J = 6.6, 1.8 Hz, 6H), 0.92 (dd, J = 6.6, 1.5 Hz, 6H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ 74.79 , 65.55 , 46.63 , 44.23 , 25.89 (d, J = 30.4 Hz), 25.15 (d, J = 5.2 Hz), 24.37 (dd, J = 14.6, 9.9 Hz).

Masa exacta calculada para C₁₃H₂₈NO: 214.2171; encontrada: 214.2180.

C17: (S)- α,α -Dihexilprolinol



El catalizador **C17** se preparó a partir de la L-prolina siguiendo el procedimiento general y utilizando bromuro de hexilmagnesio (solución 2.0 M en Et₂O, 30 mL, 60 mmol) en la reacción de Grignard. El rendimiento total tras las cuatro etapas fue de 70% (3.8 g, 14 mmol). Aceite amarillo.

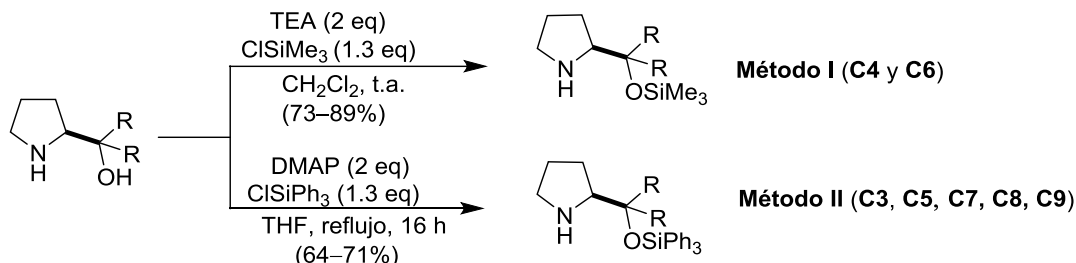
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ 3.90 (bs, 2H), 3.69 (h, J = 7.7, 7.3 Hz, 1H), 3.21 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 13.5, 5.7 Hz, 2H), 1.81 – 1.70 (m, 3H), 1.48 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 1.26 (d, J = 7.8 Hz, 20H), 0.94 – 0.80 (m, 6H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz), δ 73.62 , 64.86 , 46.42 , 37.66 , 35.24 , 31.85 (d, J = 7.4 Hz), 30.05 , 25.51 (d, J = 23.0 Hz), 23.55 (d, J = 16.4 Hz), 22.70 (d, J = 2.5 Hz), 14.10 .

Masa exacta calculada para C₁₇H₃₆NO: 270.2797; encontrada: 270.2806.

Los demás catalizadores se utilizaron y caracterizaron en forma de silil éteres de prolinol, los cuales se sintetizaron siguiendo los procedimientos de sililación que se describen a continuación.

Esquema general de síntesis de los silil éteres de prolinol (C3-C9):



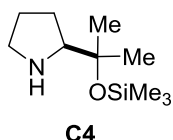
Método I:

Sobre una disolución del correspondiente prolinol (1 eq) y trietilamina (2 eq) en diclorometano anhidro (2 mL/mmol) a 0 °C se adicionó trimetilclorosilano (1.3 eq) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora (reacción finalizada por TLC) tras lo cual se vertió agua (3 mL/mmol) sobre la mezcla y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). El combinado de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 mL), la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía de columna *flash* eluyendo con mezclas de CH₂Cl₂: MeOH.

Método II:

Sobre una disolución del correspondiente prolinol (1 eq) y DMAP (2 eq) en THF anhidro (1 mL/mmol) a 0 °C se adicionó una disolución de cloruro de trifenisililo (1.8 eq) en THF anhidro (1 mL/mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 16 horas. Transcurrido este tiempo se vertió agua (25 mL) a la mezcla, se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 mL) y la combinación de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (40 mL). La fase orgánica resultante se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía de columna *flash* eluyendo con mezclas de CH₂Cl₂: MeOH.

C4: (S)-2-(2-(Trimetilsililo)propan-2-il)pirrolidina



El catalizador **C4** se preparó a partir de la L-prolina siguiendo el procedimiento general utilizando bromuro de metilmagnesio (solución 2.0 M en Et₂O, 30 mL, 60 mmol) en la reacción de Grignard. La etapa de sililación se efectuó siguiendo el método I. El rendimiento total tras las cinco etapas fue de 60% (2.4 g, 12 mmol). Aceite amarillento.

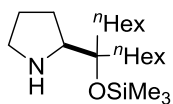
$[\alpha]_D^{25} = +10.4$ ($c = 1$, CH₂Cl₂).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ 3.06–2.93 (m, 1H), 2.85–2.68 (m, 2H), 1.77–1.38 (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.10 (s, 9H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz), δ 74.8, 69.3, 47.2, 28.3, 27.5, 26.6, 26.1, 2.4.

Masa exacta calculada para C₁₀H₂₃NOSi, 202.1500; encontrada 202.1504.

C6: (S)-2-((7-Trimetilsililoxi) tridecan-7-il)pirrolidina



C6

El catalizador **C6** se preparó a partir del catalizador **C17**. La etapa de sililación se efectuó siguiendo el método **I**. Rto: 83% (3.2 g, 11.8 mmol). Aceite amarillo.

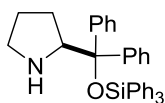
[α]_D²⁵ = -15.6 (c= 1, CH₂Cl₂).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), 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).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz), 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.

Masa exacta calculada para C₂₀H₄₄NOSi : 342.3192; encontrada: 342.3181.

C3: (S)-2-Difenil(trifenilsililoximetil)pirrolidina



C3

El catalizador **C3** se preparó a partir del catalizador **C14** (20 mmol). La etapa de sililación se efectuó siguiendo el método **II**. Rto: 75% (7.7 g, 15 mmol). Sólido blanco. P.f.= 147–150 °C.

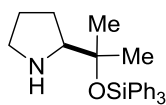
[α]_D²⁵ = -24.4 (c= 1, CH₂Cl₂).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ 7.47-7.41 (m, 8H), 7.39–7.22 (m, 11H), 7.20–7.08 (m, 6H), 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 (CDCl₃, 125 MHz), δ 146.3, 145.1, 136.3, 135.1, 129.3, 129.1, 127.8, 127.4, 127.0, 126.7, 85.0, 65.3, 46.9, 28.0, 25.0.

Anal. calcd. para C₃₅H₃₃NOSi (511.73): C, 82.15; H, 6.50; N, 2.74; encontrado: C, 82.38; H, 6.14; N, 2.61.

C5: (S)-2-Dimetil(trifenilsililoximetil)pirrolidina



C5

El catalizador **C5** se preparó a partir de la L-prolina siguiendo el procedimiento general utilizando bromuro de metilmagnesio (solución 2.0 M en Et₂O, 30 mL, 60 mmol) en la reacción de Grignard. La etapa de sililación se efectuó siguiendo el método **II**. El rendimiento total tras las cinco etapas fue de 58% (4.5 g, 11.6 mmol). Aceite amarillo.

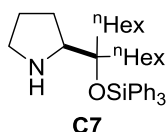
$[\alpha]_D^{25} = +14.4$ ($c = 0.95$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 7.67 (ddd, $J = 10.1, 5.5, 1.7$ Hz, 5H), 7.46 – 7.31 (m, 8H), 3.09 – 2.97 (m, 2H), 2.85 (dt, $J = 10.4, 6.9$ Hz, 2H), 1.81 – 1.69 (m, 4H), 1.23 (d, $J = 18.8$ Hz, 6H)

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 135.8, 135.0, 129.2, 127.2, 68.9, 46.7, 27.5, 27.0, 26.3, 25.5.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{NOSi}$ 388.2097; encontrada, 388.2085.

C7: (S)-2-((Trifenilsililoxi) tridecan-7-il)pirrolidina



El catalizador **C7** se preparó a partir del catalizador **C17**. La etapa de sililación se efectuó siguiendo el método **II**. Rto: 89% (6.5 g, 12.4 mmol). Aceite amarillo.

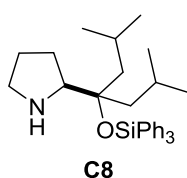
$[\alpha]_D^{25} = -2.5$ ($c = 1$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), 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).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz), 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 calculada para $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{NOSi}$: 528.3622; encontrada: 528.3688.

C8: (S)-2(2,6-Dimetil-4-(trimetilsililoxi)hept-4-il)pirrolidina



El catalizador **C8** se preparó a partir del catalizador **C15**. La etapa de sililación se efectuó siguiendo el método **II**. Rto: 82% (5.76 g, 12.2 mmol). Sólido blanco. P.f. = 112–115 °C.

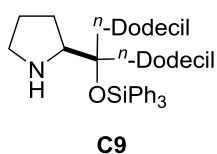
$[\alpha]_D^{25} = +20.3$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 7,74-7,67 (m, 6H), 7,45-7,33 (m, 9H), 3,24 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,74 (dt, $J_1 = 6,4$ Hz, $J_2 = 12,7$ Hz, 1H), 2,69-2,60 (m, 1H), 1,97-1,79 (m, 2H), 1,74 (dd, $J_1 = 5,6$ Hz, $J_2 = 14,4$ Hz, 2H), 1,59 (dd, $J_1 = 3,4$ Hz, $J_2 = 10,9$ Hz, 2H), 1,55-1,48 (m, 2H), 1,50 (bs, 1H), 1,33 (dd, $J_1 = 5,7$ Hz, $J_2 = 14,2$, 2H), 0,97 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,90 (d, $J = 2,5$ Hz, 3H), 0,88 (d, $J = 2,5$ Hz, 3H), 0,70 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz), δ : 137,4, 135,8, 129,3, 127,5, 84,2, 65,7, 47,0, 44,8, 27,2, 26,3, 25,3, 25,1, 24,9, 23,8, 23,4.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{NOSi}$: 472,3035; encontrada: 472,3039.

C9: (S)-2-(13-(Trifenilsililoxi)pentacosan-13-il)pirrolidina



El catalizador **C9** se preparó a partir de la L-prolina siguiendo el método general utilizando bromuro de dodecilmagnesio (solución 1.0 M en Et₂O, 30 mL, 60 mmol) en la reacción de Grignard. La etapa de sililación se efectuó siguiendo el método II. El rendimiento total tras las cinco etapas fue de 52% (6.6 g, 10.4 mmol). Aceite amarillo.

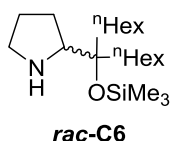
$[\alpha]_{25}^D = -9.0$ ($c = 1$, CH₂Cl₂).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ 7.65 (dt, $J = 10.0, 4.9$ Hz, 6H), 7.43 – 7.29 (m, 9H), 3.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.85 (dt, $J = 11.6, 6.0$ Hz, 1H), 2.69 (dt, $J = 10.7, 7.1$ Hz, 1H), 1.68 – 1.06 (m, 49H), 0.90 (t, $J = 6.7$ Hz, 6H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ 137.0, 135.5, 129.4, 127.6, 82.5, 66.0, 46.9, 38.3, 37.5, 31.9, 30.1, 29.6, 29.5, 29.4, 26.3, 25.8, 24.1, 23.8, 22.7, 14.1.

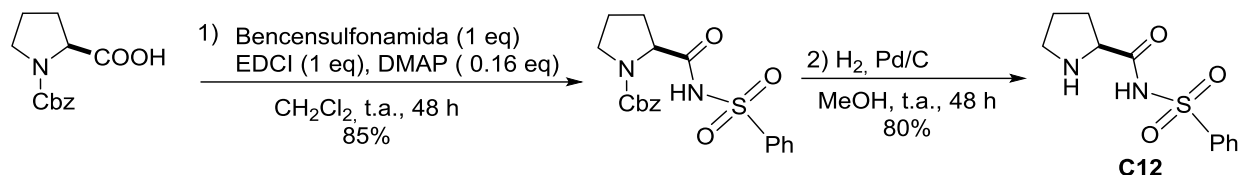
Masa exacta calculada para C₄₇H₇₄NOSi 696.1472; encontrada, 696.1475.

Rac-C6: Rac-2-((7-Trimetilsililoxi)tridecan-7-il)pirrolidina

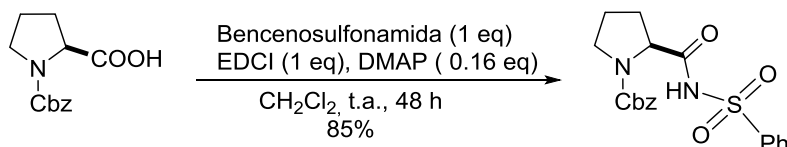


El catalizador racémico **rac-C6** se preparó siguiendo el mismo procedimiento experimental general que para el catalizador **C6** pero utilizando la L,D-prolina como sustrato de partida.

4.2.2 Síntesis de (S)-N-(Fenilsulfonil)pirrolidin-2-carboxamida (C12)



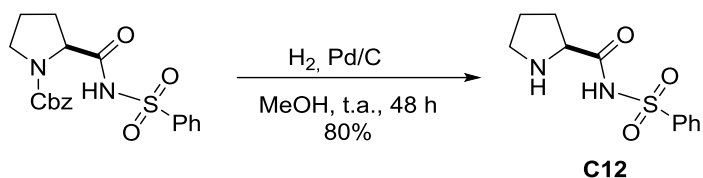
1) Preparación del bencil (S)-2-((fenilsulfonil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato



Sobre una disolución de Z-L-prolina (2.5 g, 10 mmol) en diclorometano (75 mL) se adicionó benzenosulfonamida (1.6 g, 10 mmol), DMAP (200 mg, 1.6 mmol) y EDCI (1.9 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 48h a temperatura ambiente, tras lo cual se vertió una disolución acuosa de HCl 1 M (20 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). El combinado de las fases acuosas se lavó con una disolución acuosa 0.5 M de NaCl (20 mL), la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. El

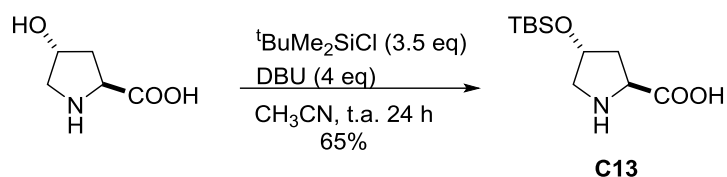
crudo resultante se purificó mediante cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de CH₂Cl₂:EtOAc 80:20 obteniéndose así el producto deseado como un sólido blanco. Rto: 85% (3.2 g, 8.5 mmol). P.f. = 194–197 °C. Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía.³¹⁶

2) Desprotección del grupo amino



El producto resultante de la reacción anterior se disolvió en MeOH (2 mL/mmol) y se le adicionó Pd/C (10% w/w), 20% en peso. La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se filtró sobre un lecho de celita de 2 cm, el disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo obtenido se trituró con éter. Sólido blanco. Rto: 80% (1.7 g, 6.8 mmol). P.f.= 230–239 °C. Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía.³¹⁶

4.2.3 Síntesis de *trans*-4-(*tert*-butildimetilsilil)oxi-L-prolina (C13)



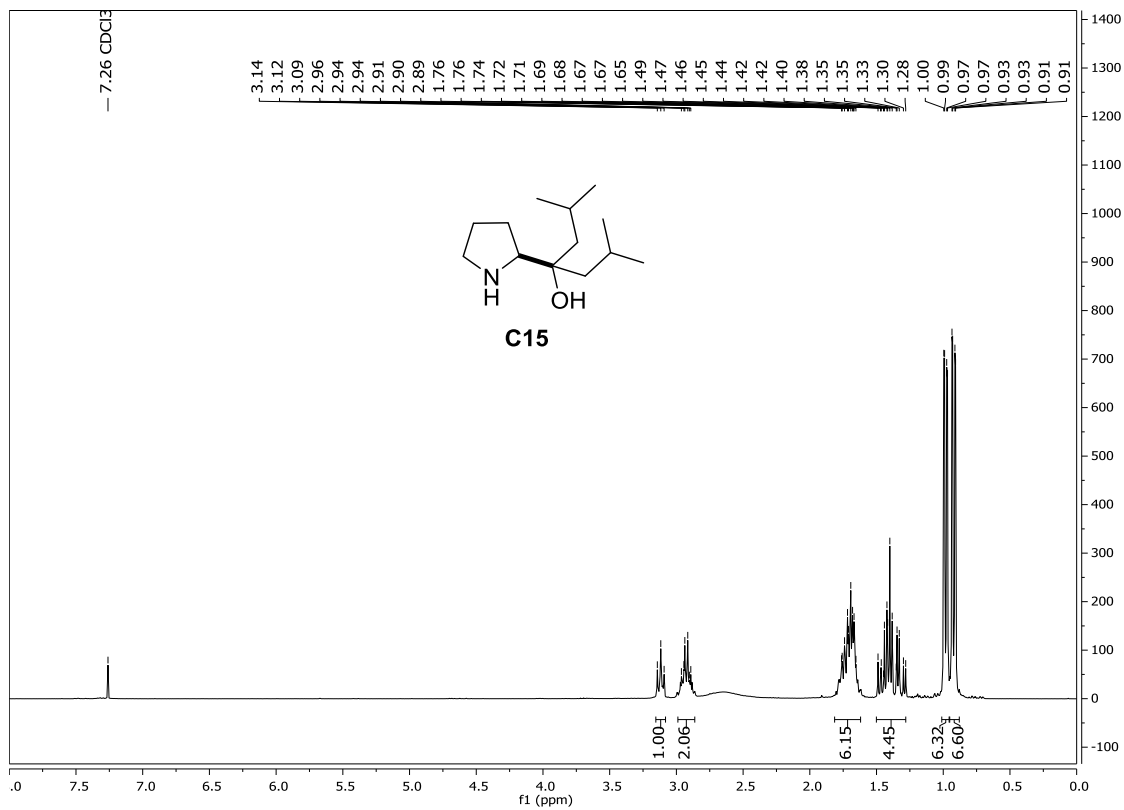
Sobre una disolución de 4-hidroxi-L-prolina (787 mg, 6 mmol) y *tert*-butilclorodimetilsilano (3.1 g, 21 mmol) en CH₃CN (10 mL) a 0 °C se adicionó DBU (3.6 mL, 24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24h tras lo cual se vertió pentano (10 mL), se separaron ambas fases y la fase de acetonitrilo se lavó con pentano (2 x 10 mL). El combinado de las fases de pentano se concentró a presión reducida. Al crudo resultante se le adicionó metanol (32 mL), THF (16 mL), agua (16 mL) y una disolución acuosa de NaOH 2M (24 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Posteriormente se enfrió la mezcla a 0 °C y se adicionó una disolución acuosa 1M de HCl hasta alcanzar pH≈6. El disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo obtenido se cristalizó de agua. Sólido blanco. Rto: 65% (957 mg, 3.9 mmol). Los datos espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía.³¹⁷

³¹⁶ Cobb, A. J. A.; Shaw, D. M.; Longbottom, D. A.; Gold, J. B.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 84–96.

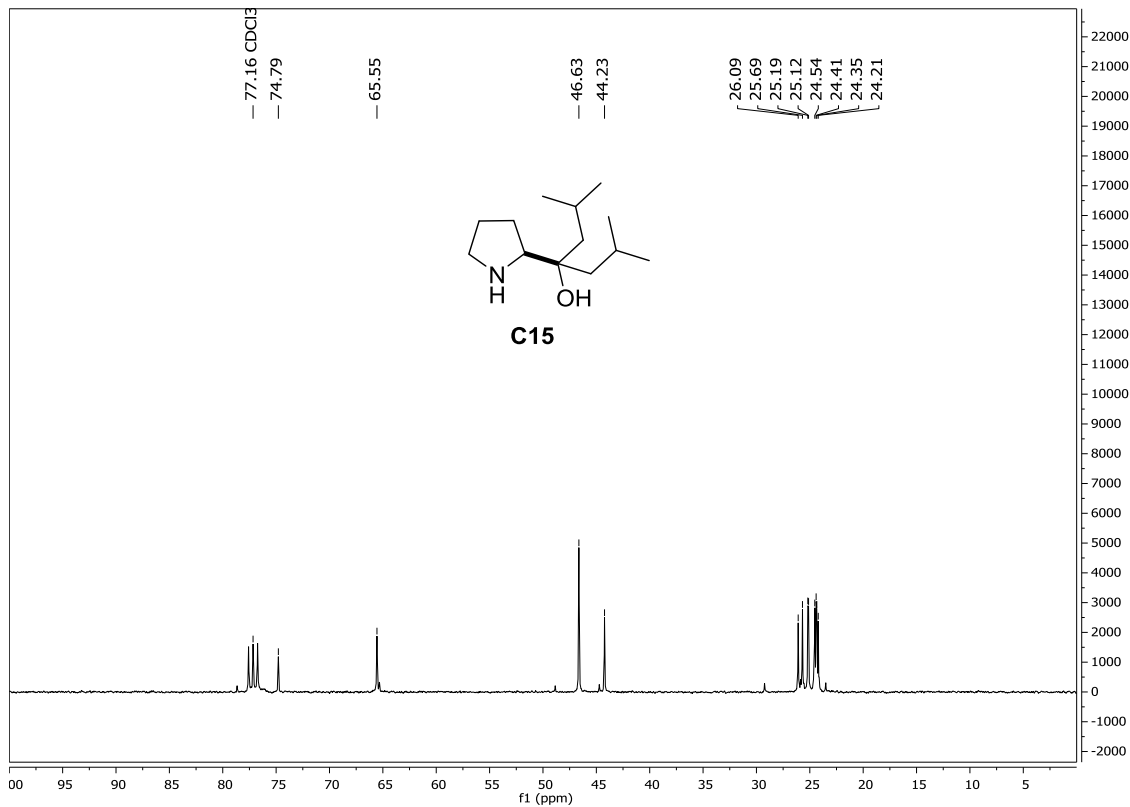
³¹⁷ Opalka, S. M.; Steinbacher, J. L.; Lambiris, B. A.; McQuade, D. T. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6503–6517.

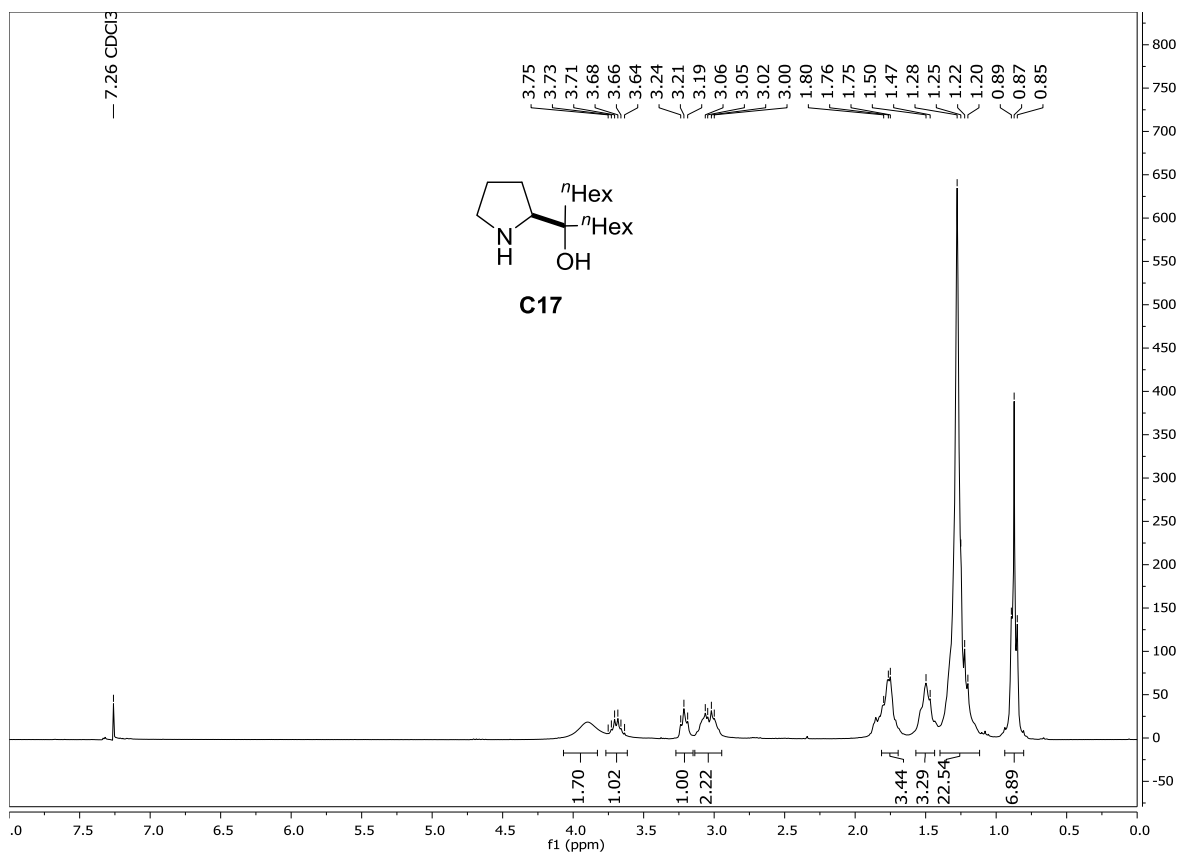
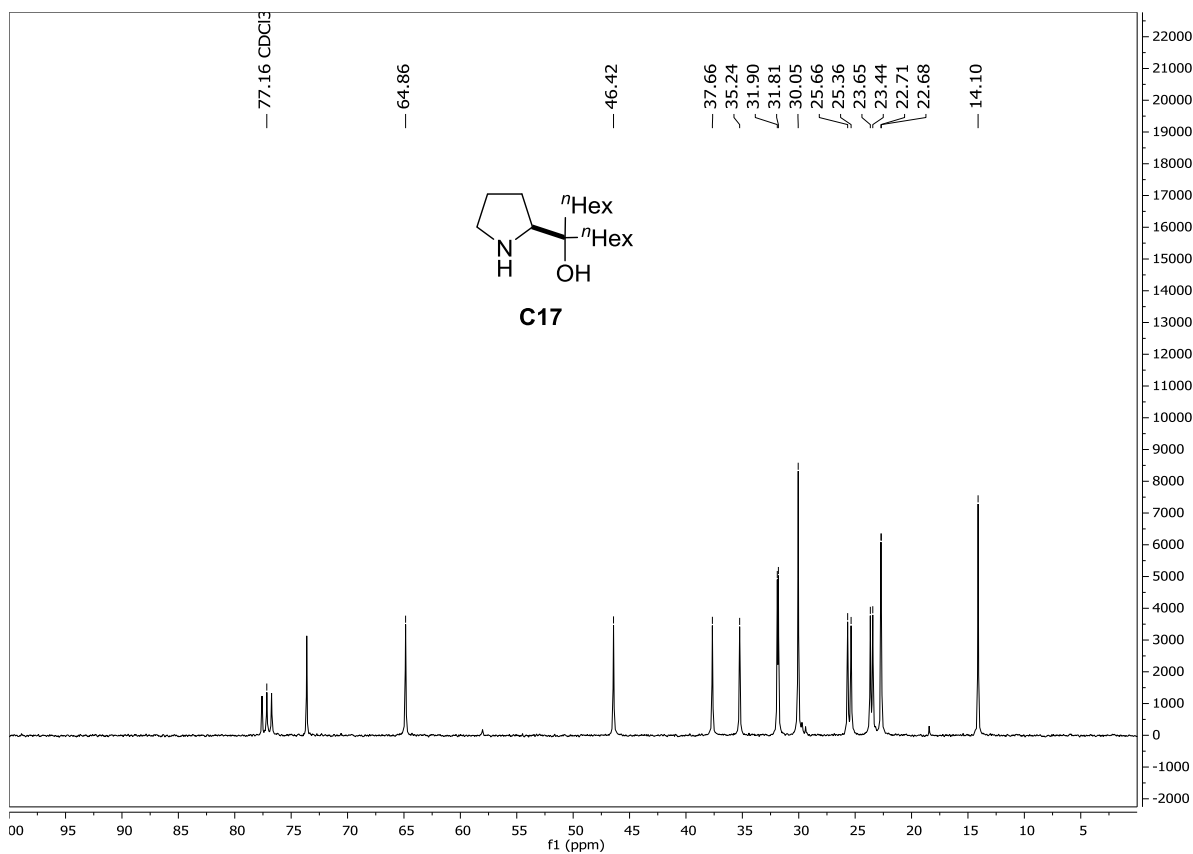
4.2.4 Espectros de ^1H y ^{13}C -RMN

^1H -RMN (300Hz)

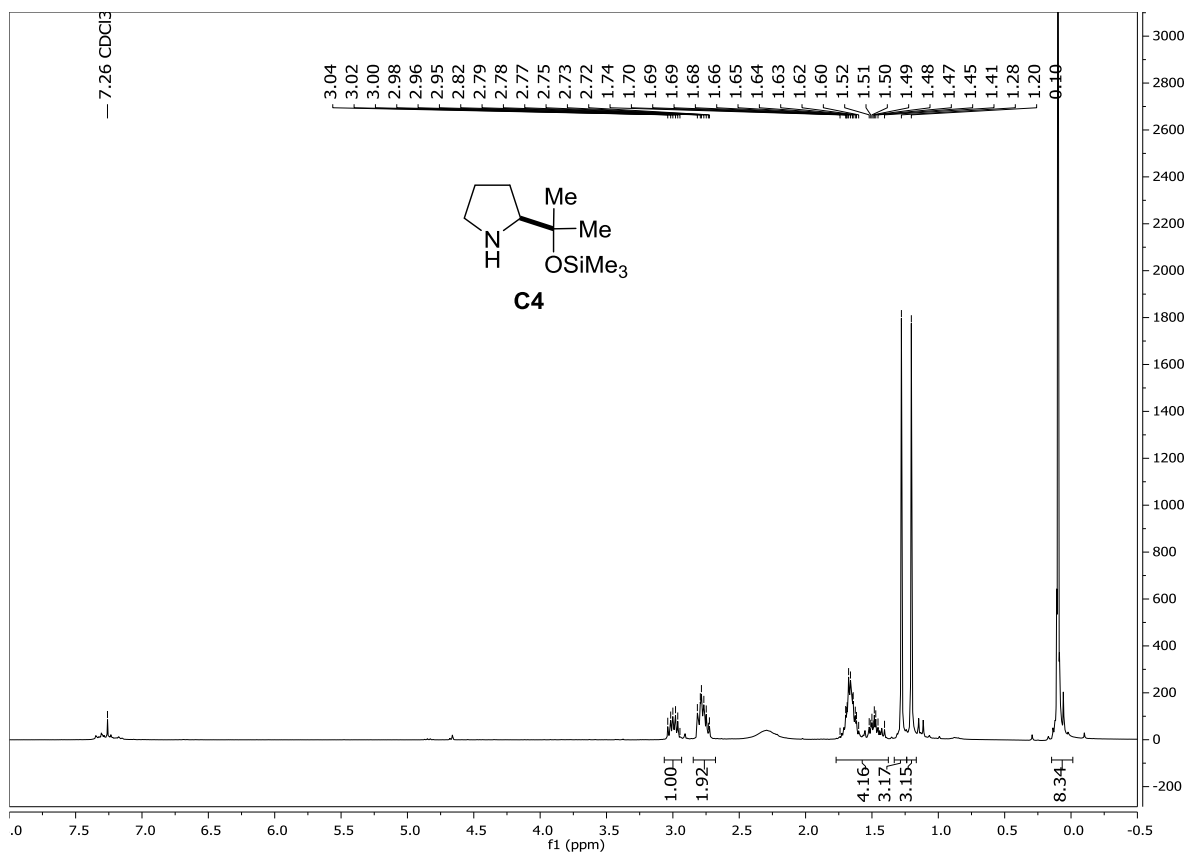


^{13}C -RMN (75 MHz)

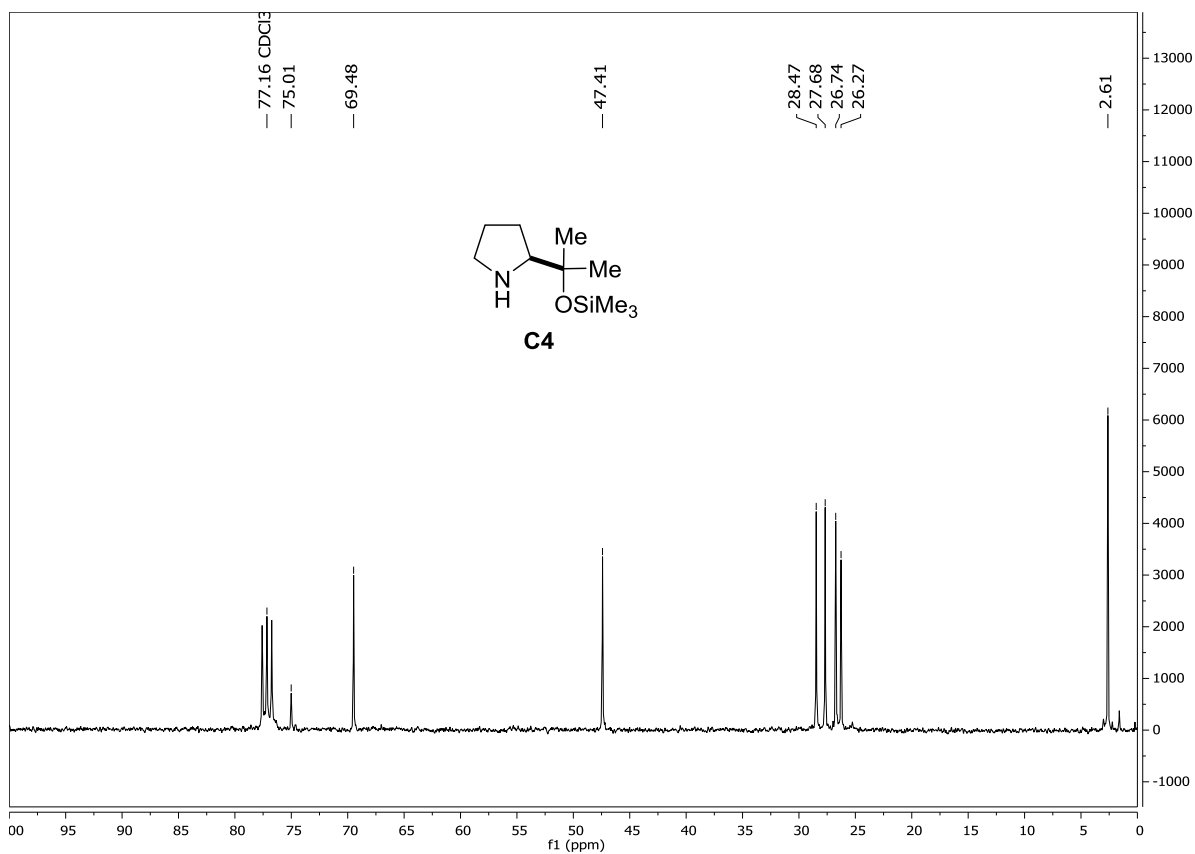


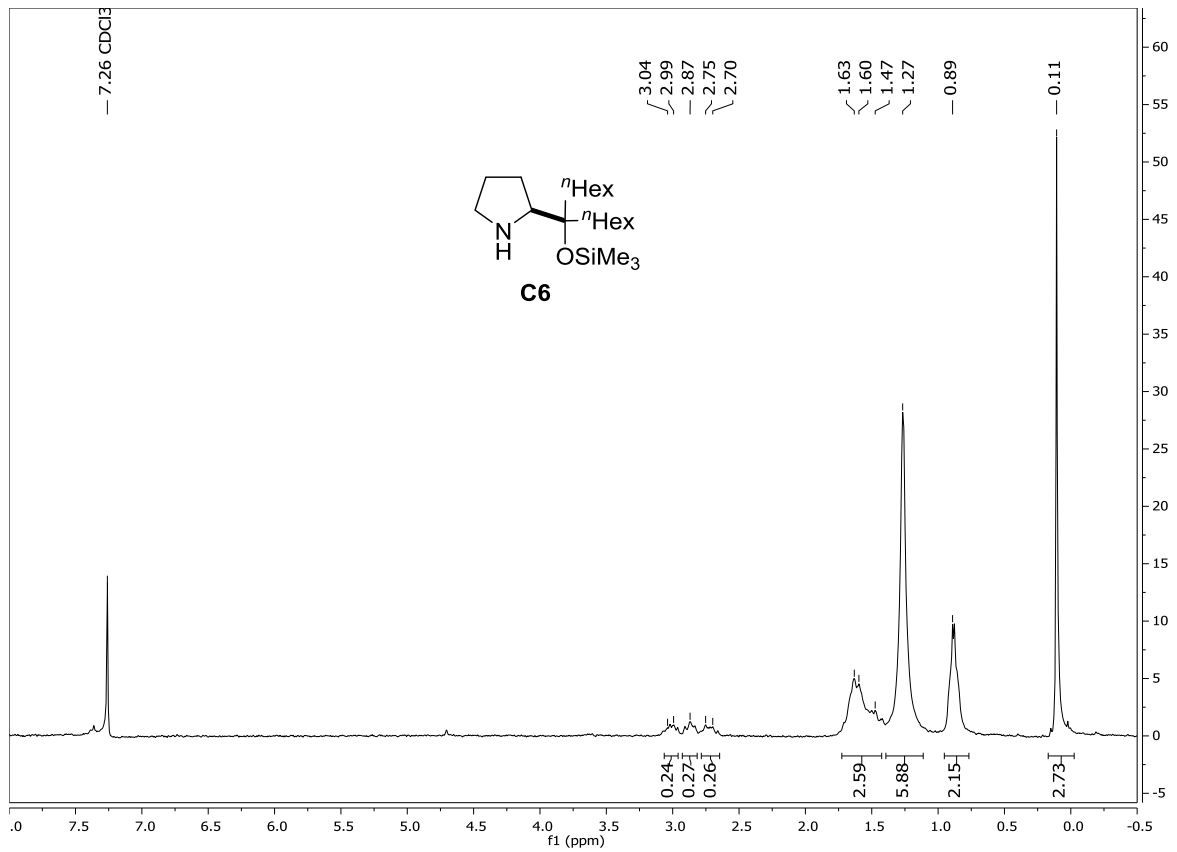
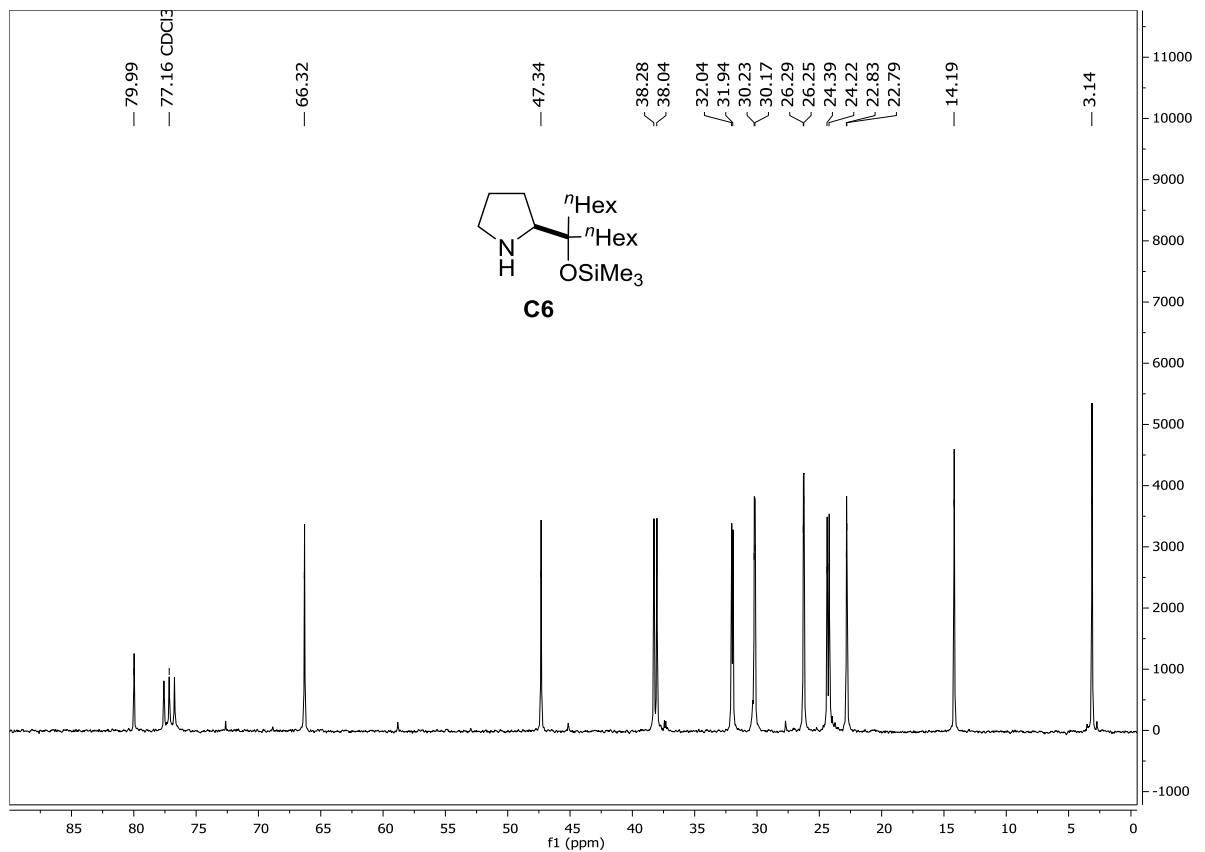
¹H-RMN (300 MHz)**¹³C-RMN (75 MHz)**

¹H-RMN (300 MHz)

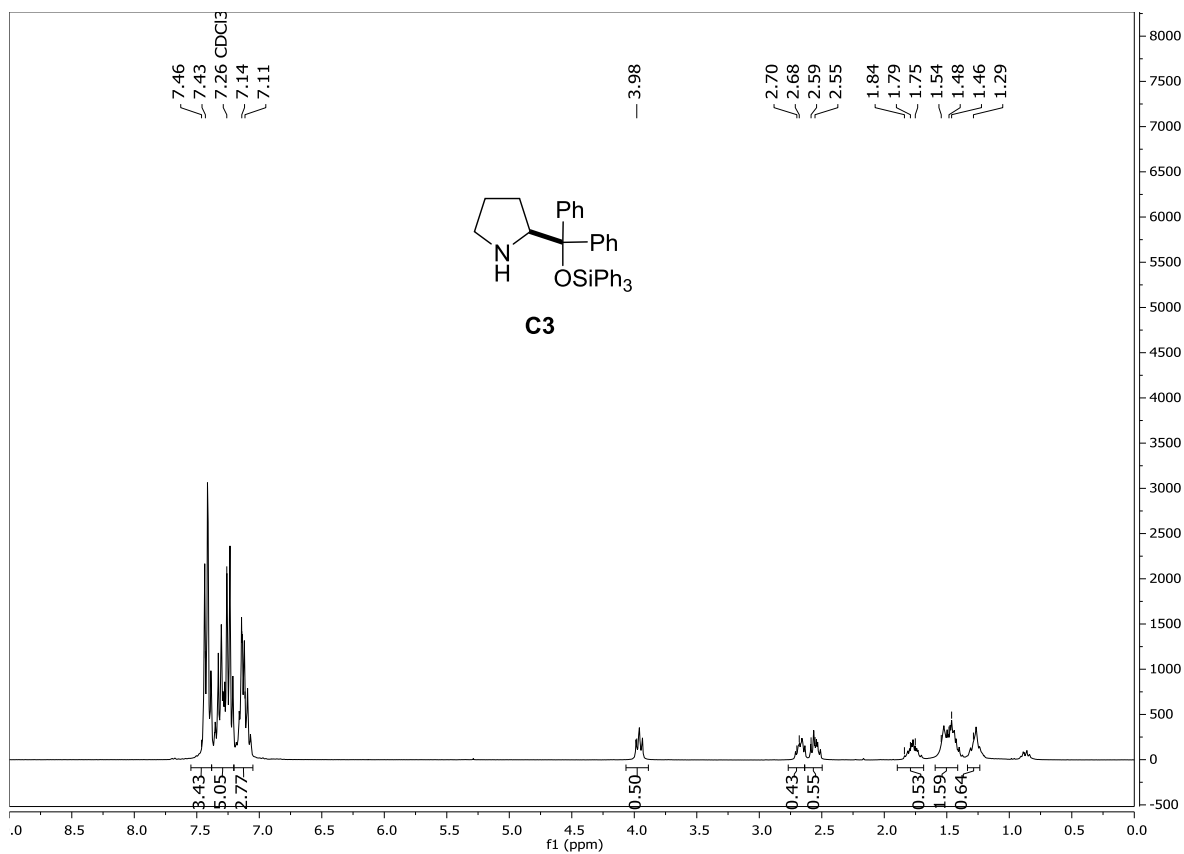


¹³C-RMN (75 MHz)

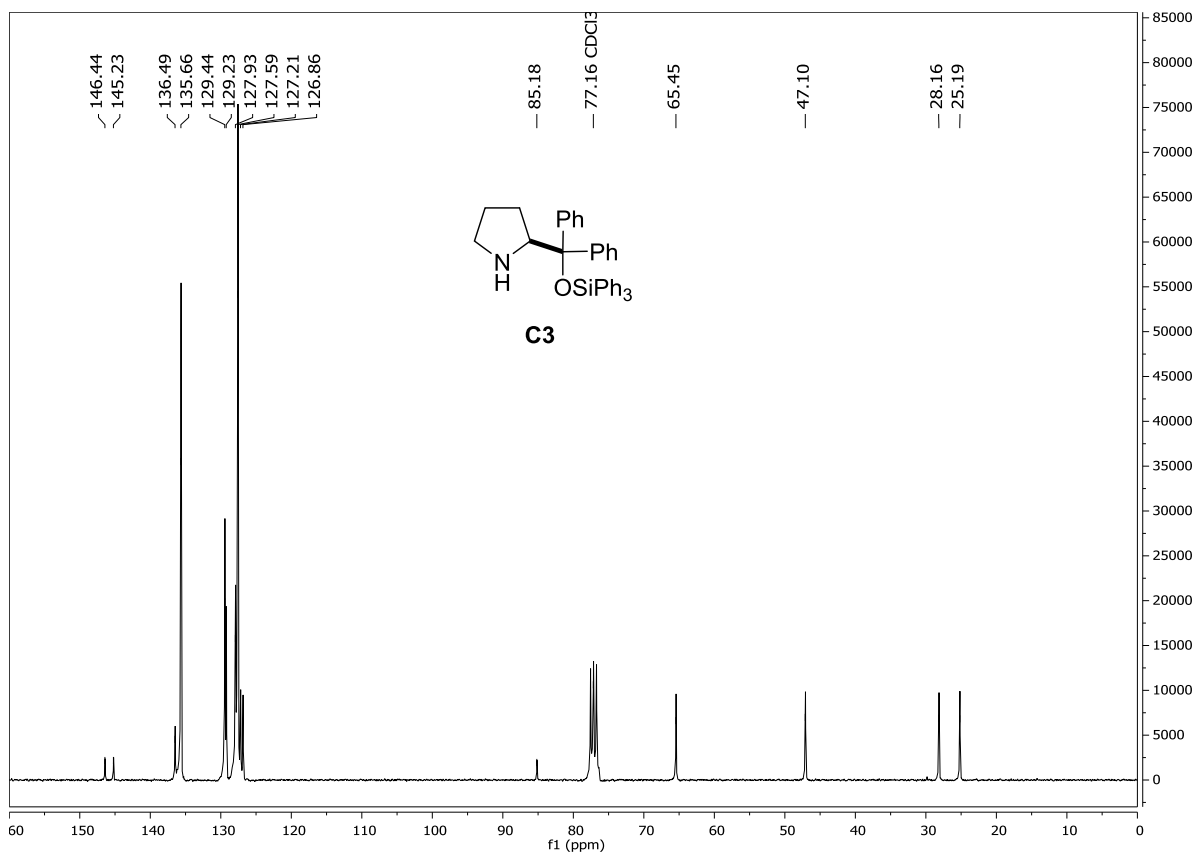


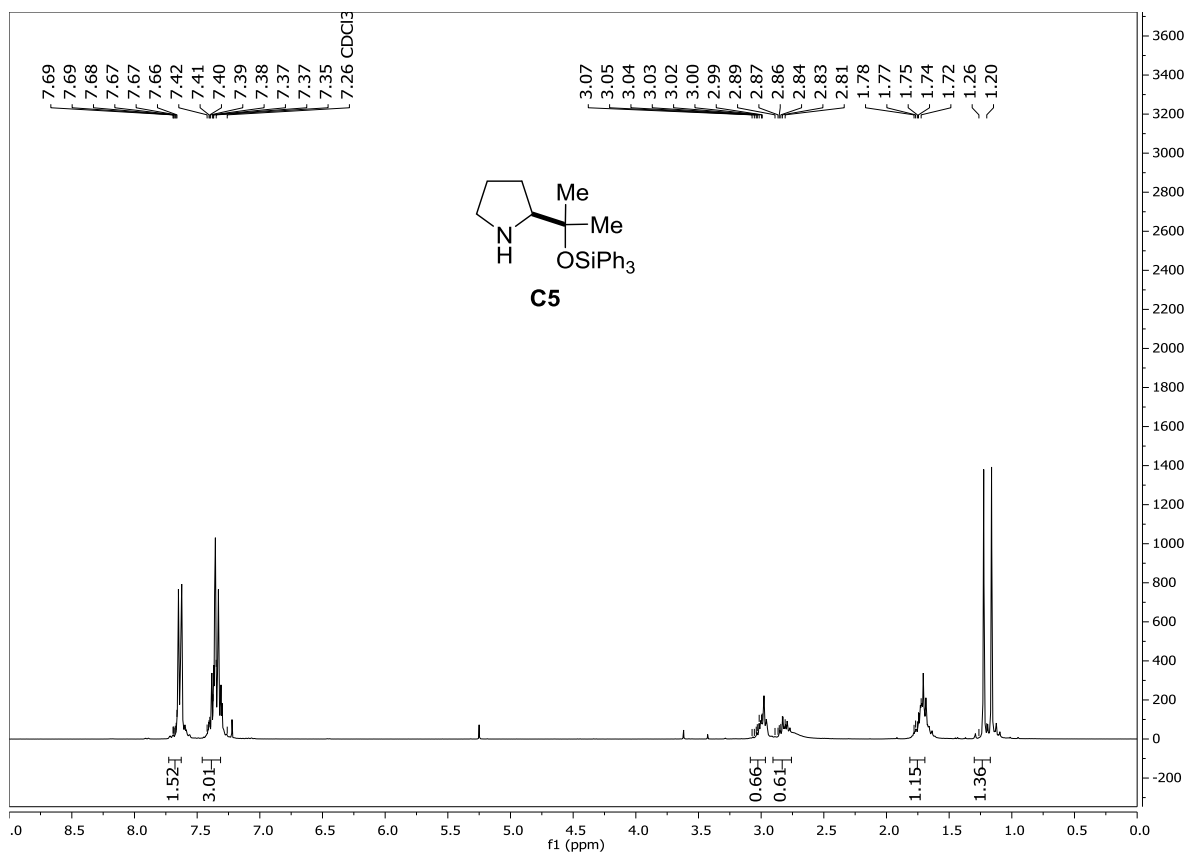
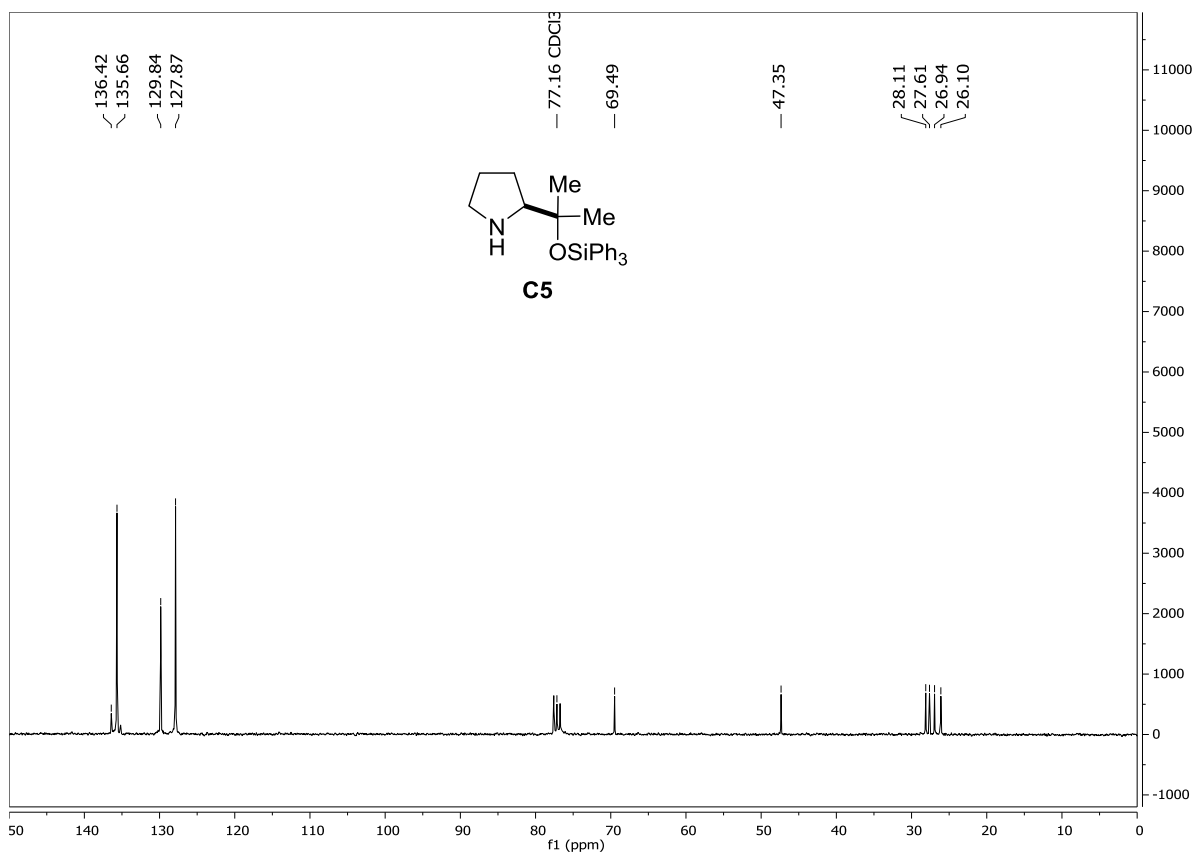
¹H-RMN (300 MHz)**¹³C-RMN (75 MHz)**

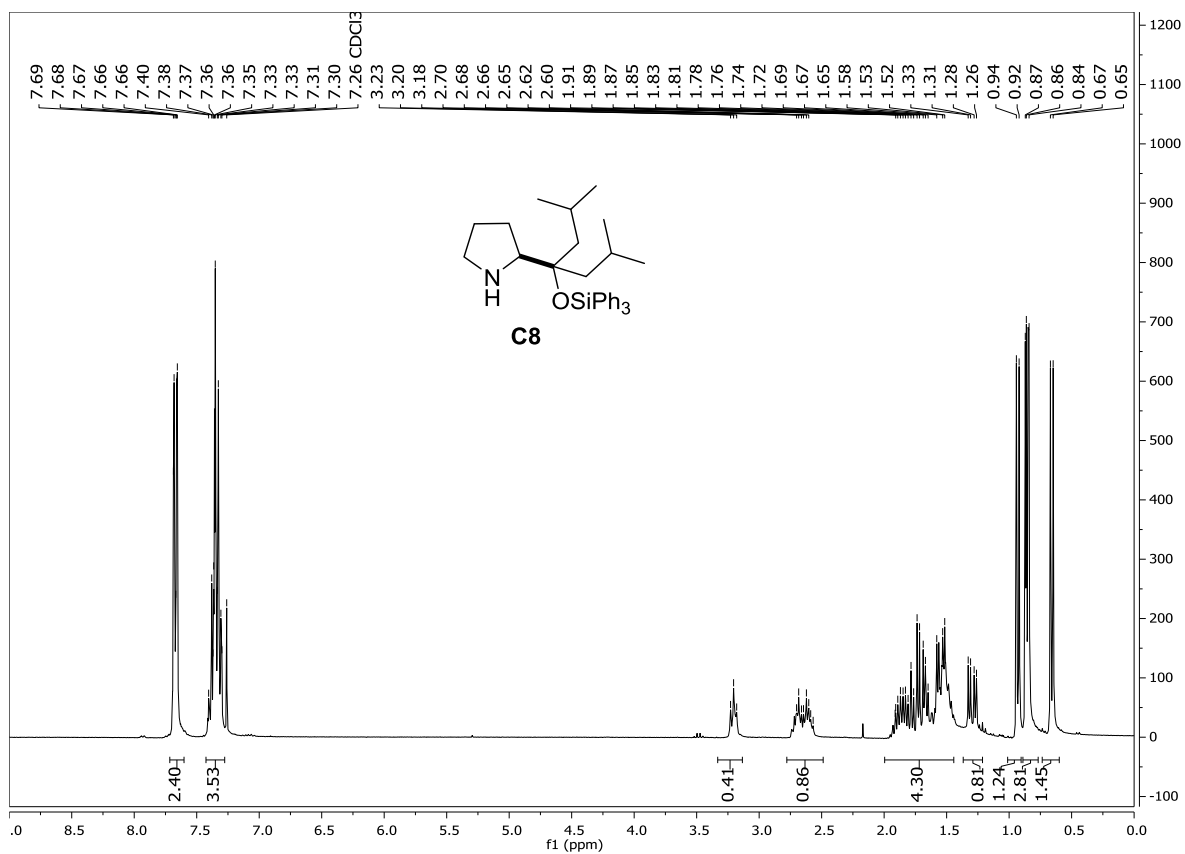
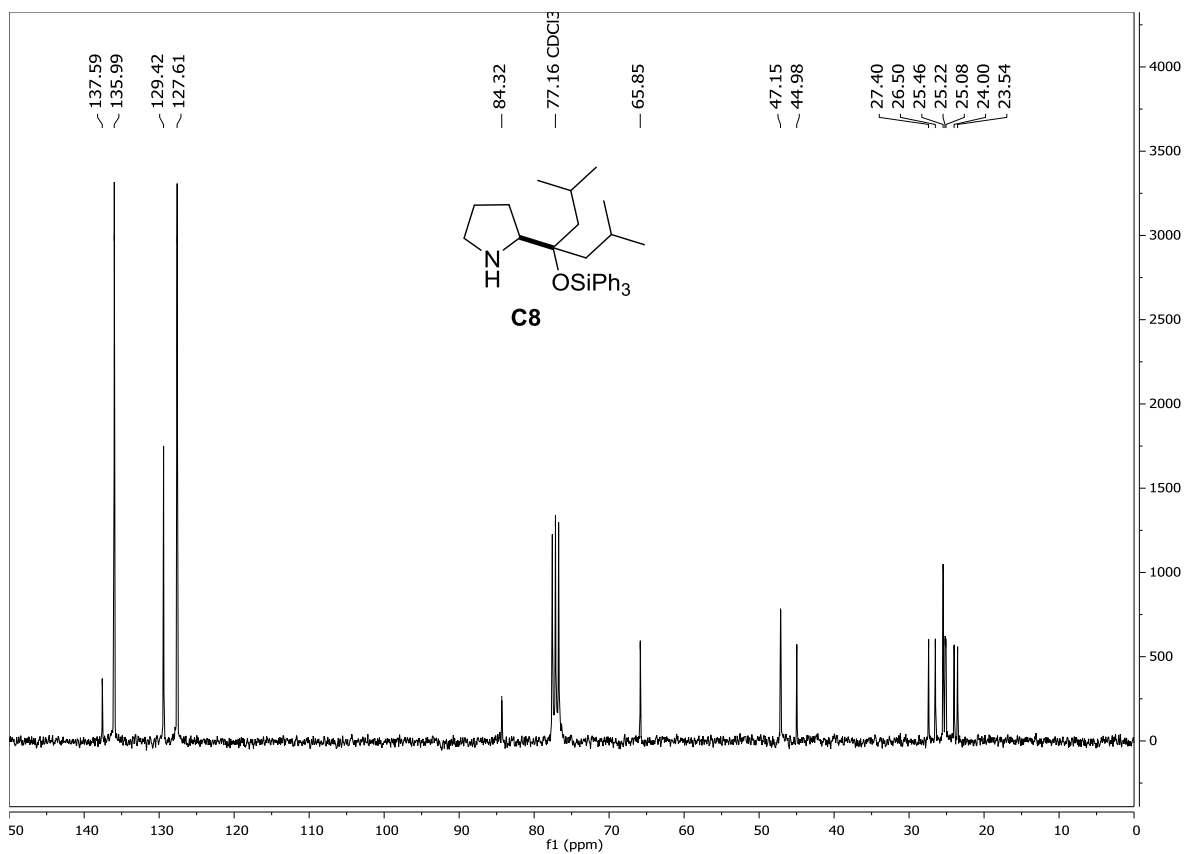
¹H-RMN (300 MHz)



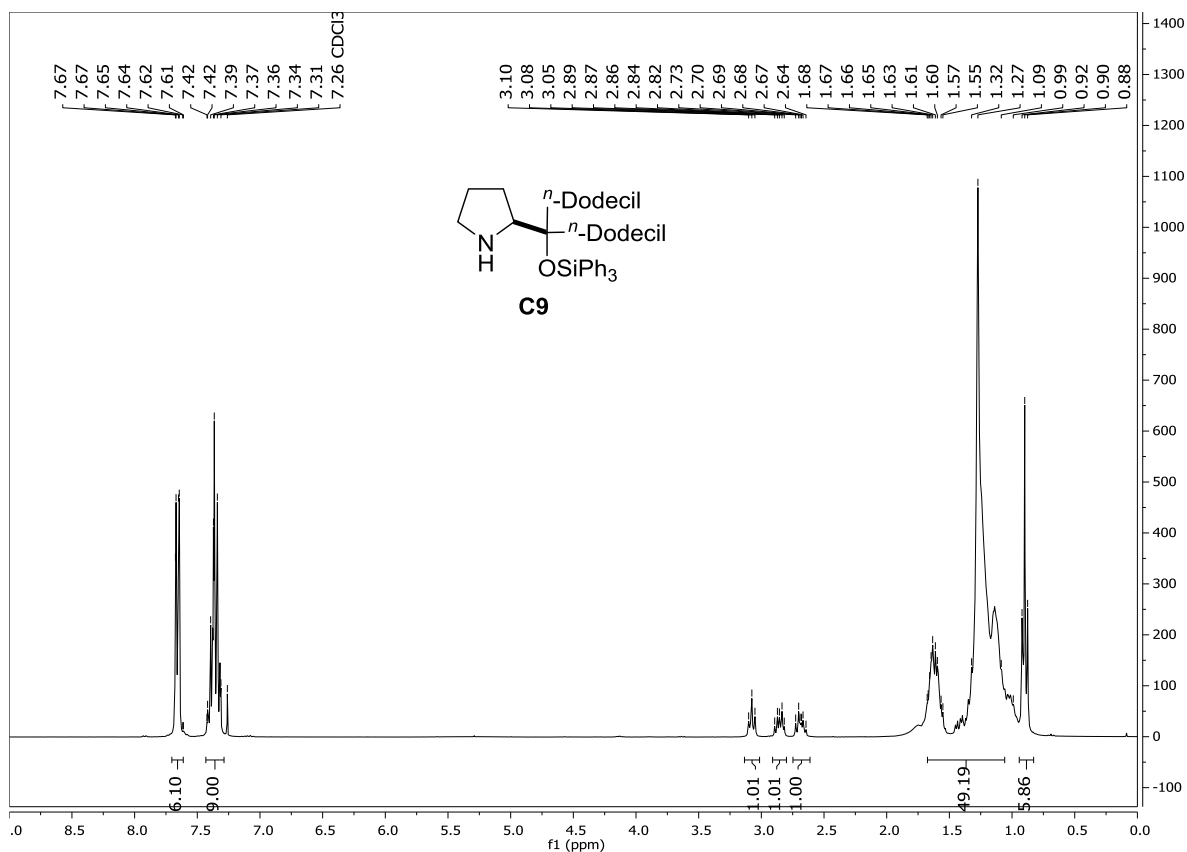
¹³C-RMN (75 MHz)



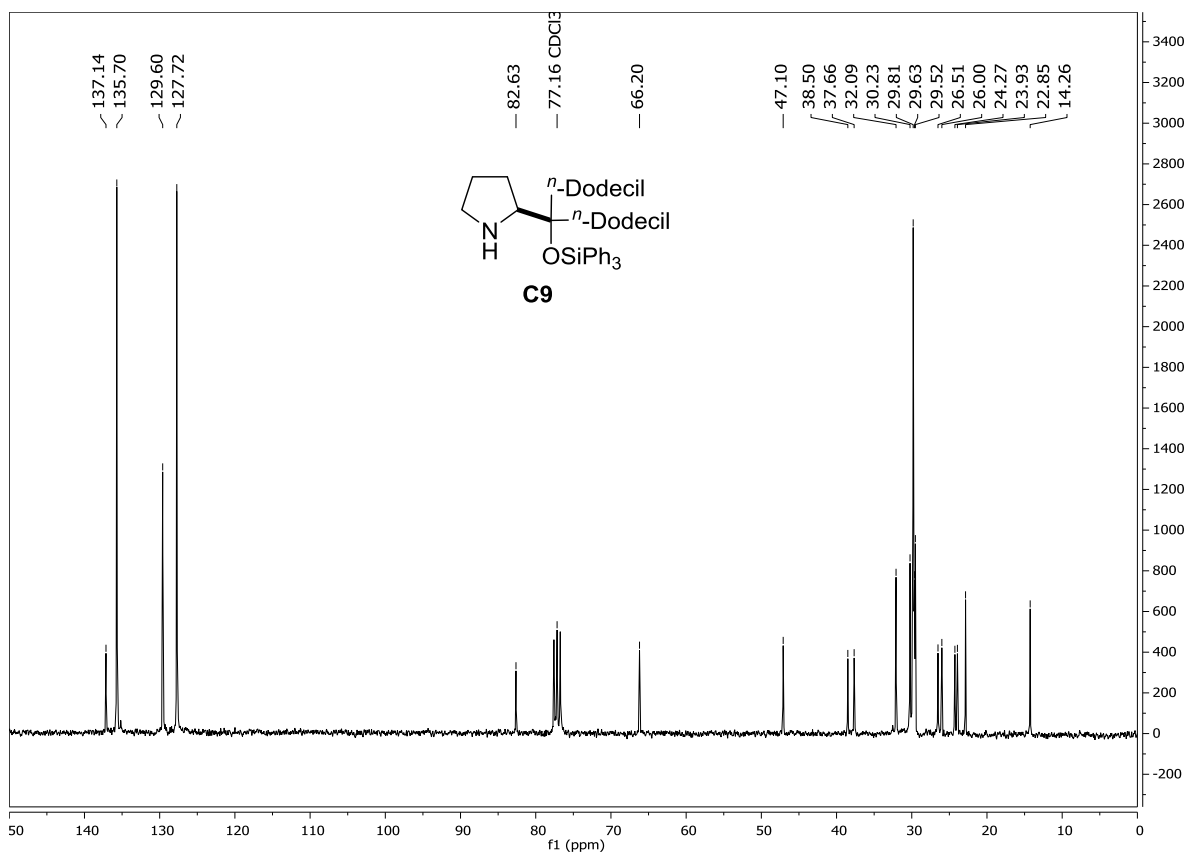
^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (75 MHz)**

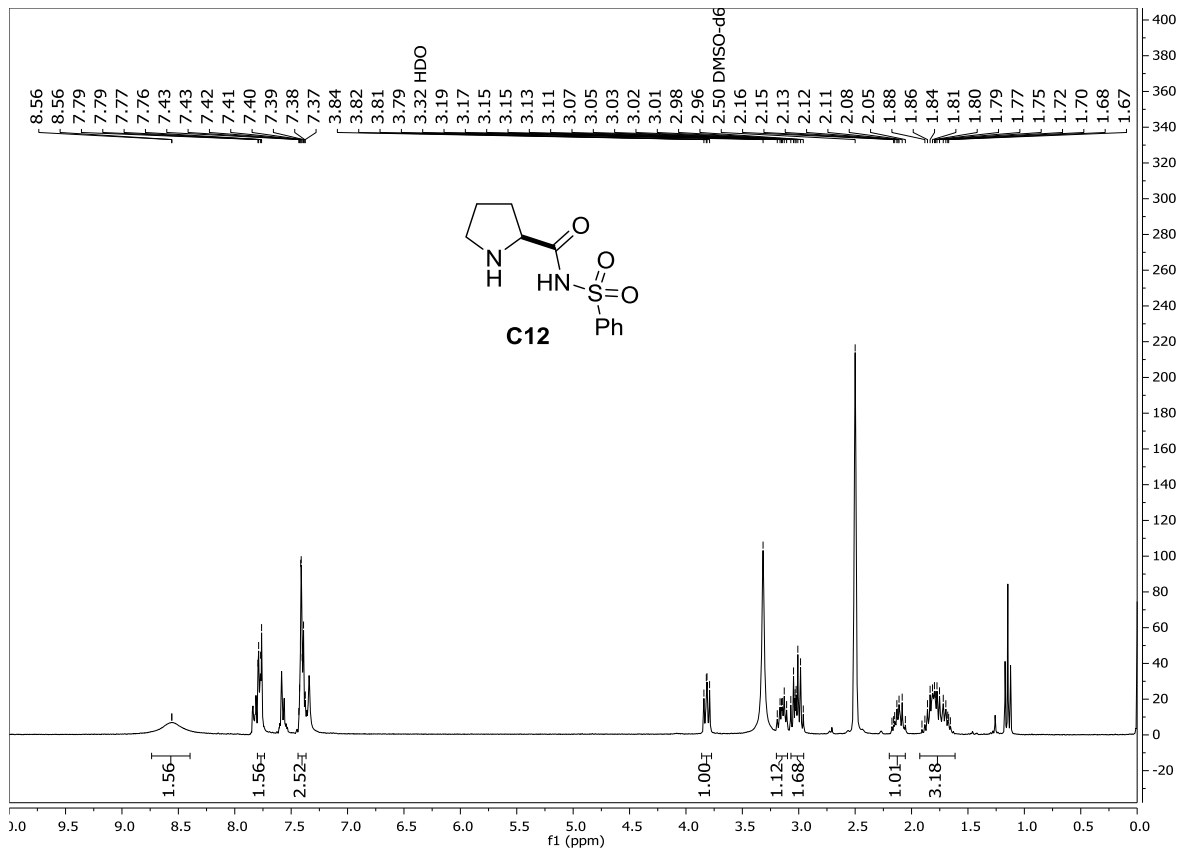
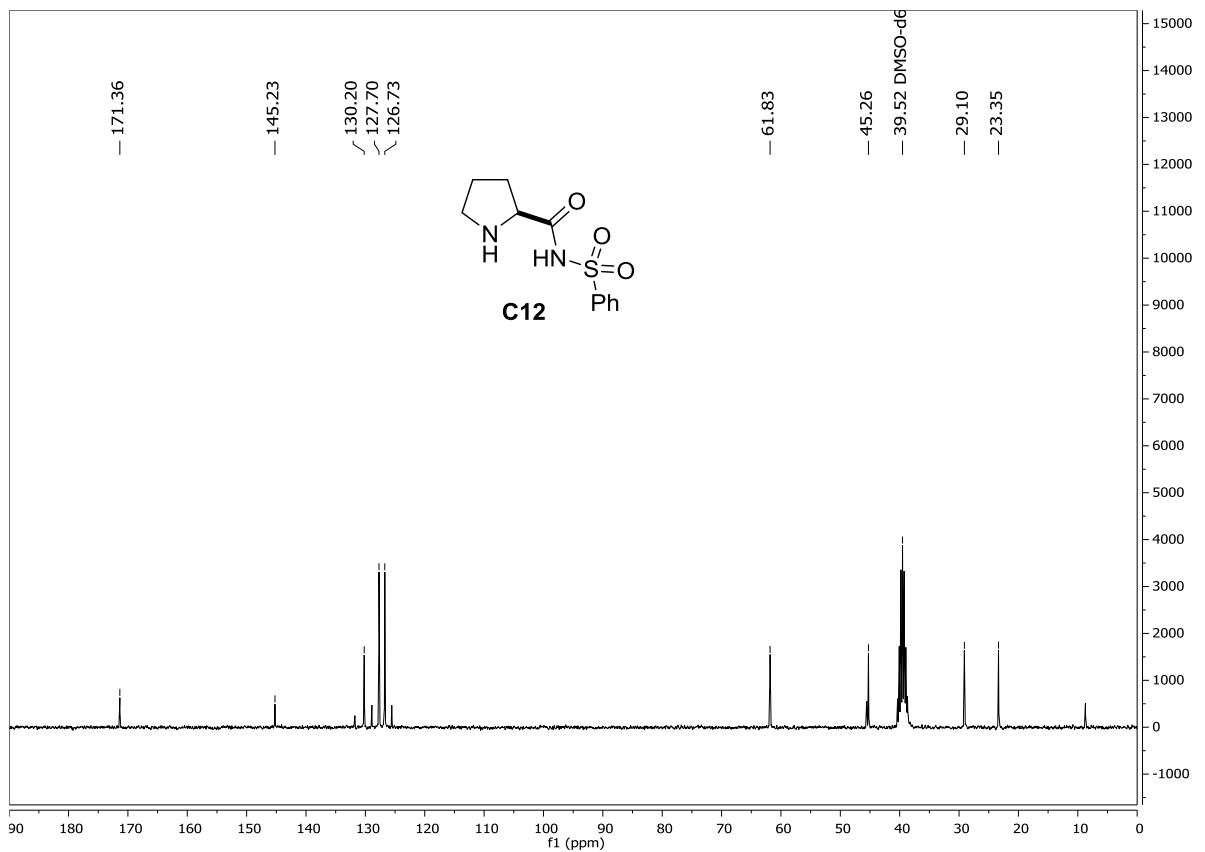
¹H-RMN (300 MHz)**¹³C-RMN (75 MHz)**

¹H-RMN (300 MHz)

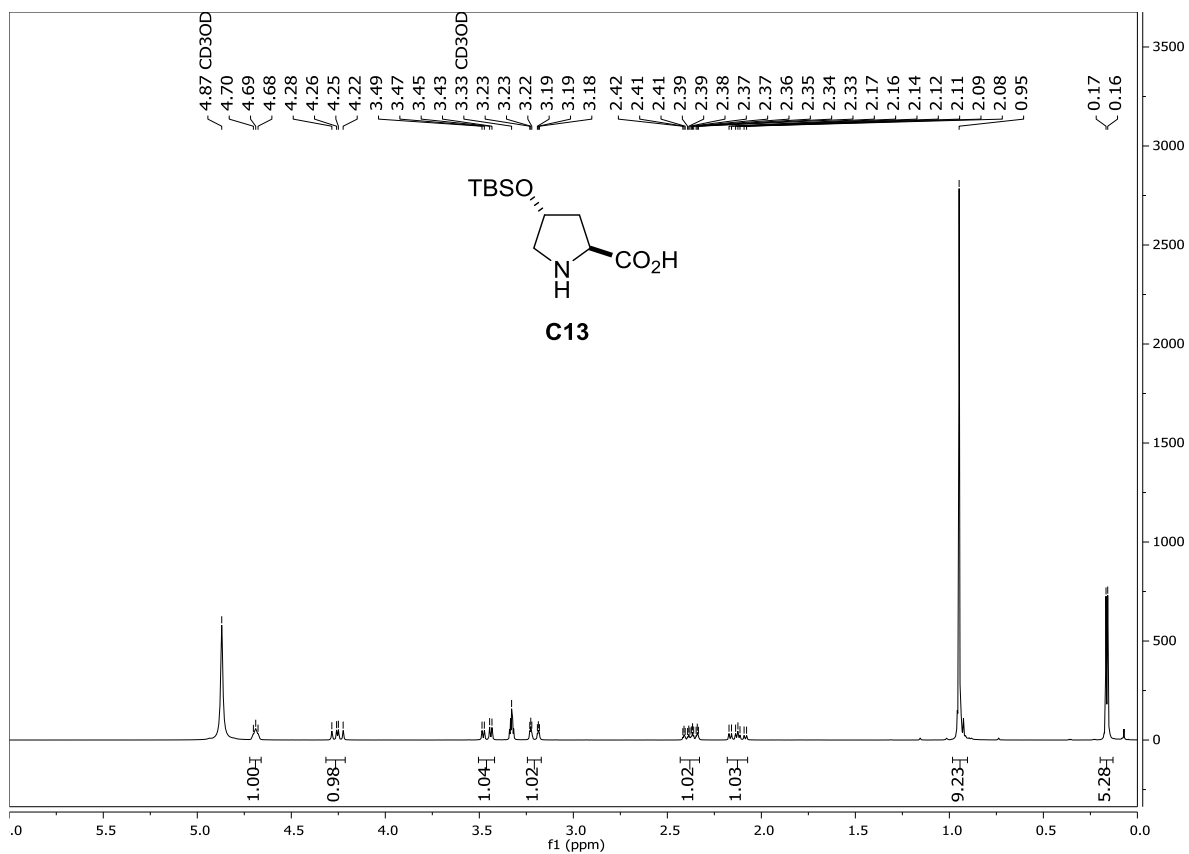


¹³C-RMN (75 MHz)

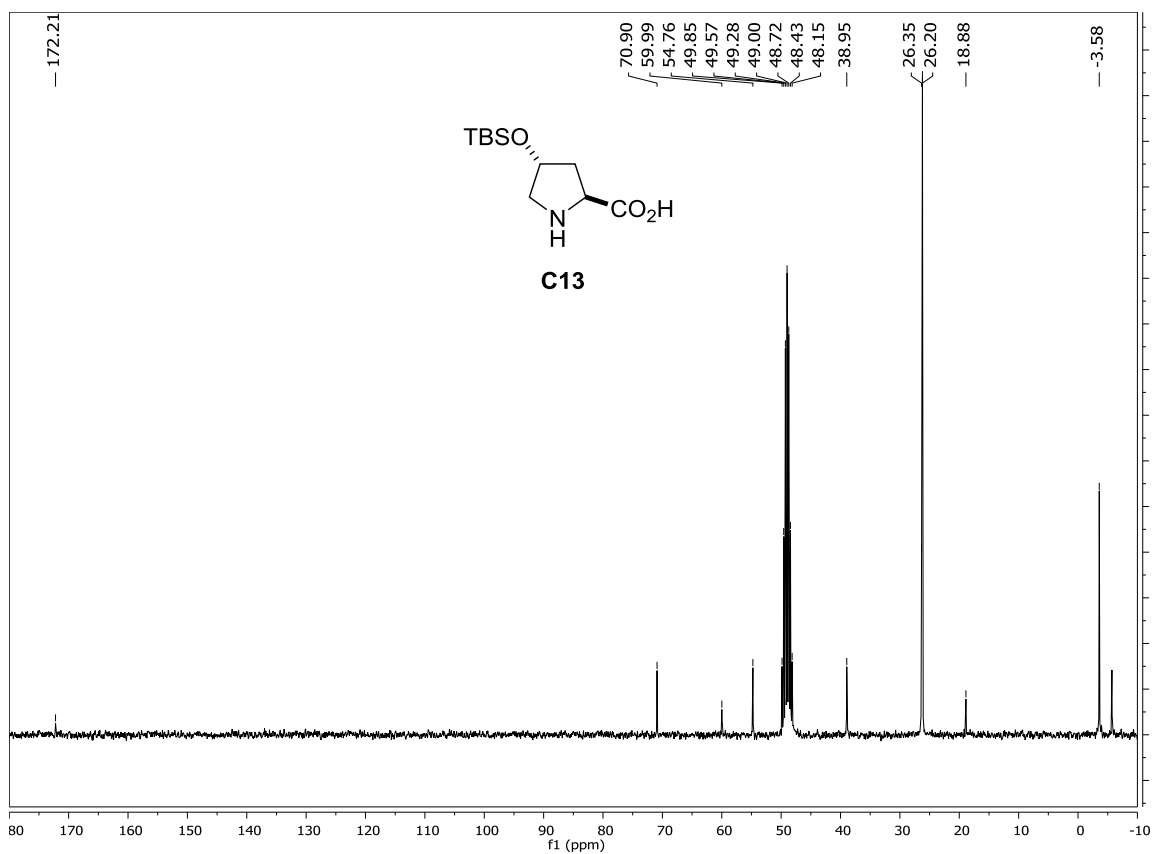


¹H-RMN (300 MHz)**¹³C-RMN (75 MHz)**

¹H-RMN (300 MHz)

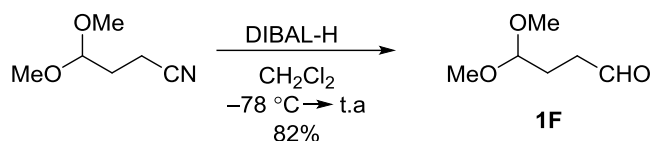


¹³C-RMN (75 MHz)



4.3 Preparación de aldehídos

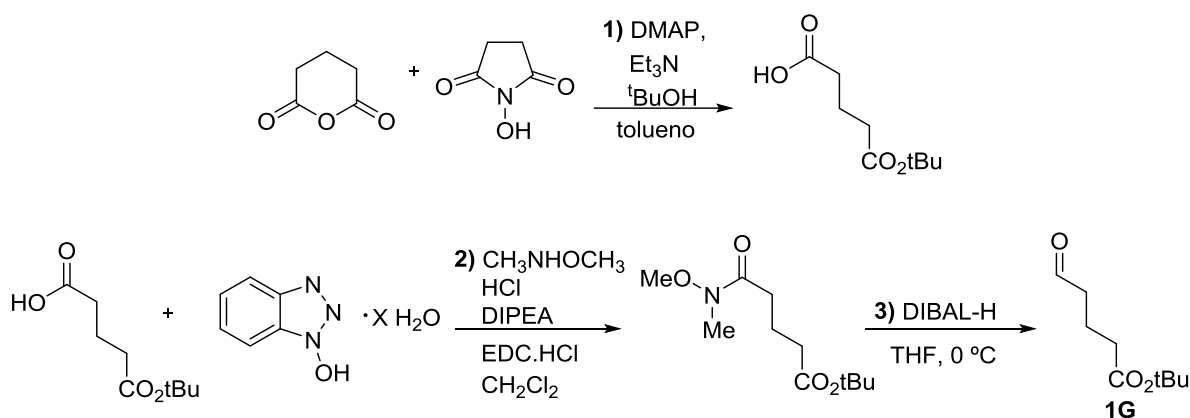
4.3.1 Síntesis de 4,4-dimetoxibutiraldehído (1F)



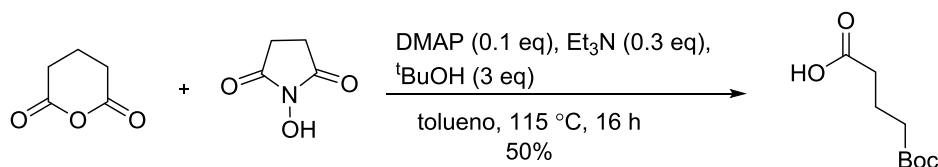
Sobre una disolución de 4,4-dimetoxibutanonitrilo (2.4 mL, 20 mmol) en CH₂Cl₂ (120 mL) a -78 °C se adicionó lentamente DIBAL-H (1 M en hexano, 26 mL, 26 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Seguidamente se permitió que esta mezcla alcanzara la temperatura ambiente, se trató con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (100 mL), se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). El combinado de las fases orgánicas se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida obteniéndose así el producto del título con un 82% de rendimiento (2.2 g, 16 mmol). Aceite amarillo. Los datos espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía.³¹⁸

4.3.2 Síntesis de 5-(oxo)-tert-butil pentanoato (1G)

Esquema de síntesis general:



1) Síntesis del ácido carboxílico:

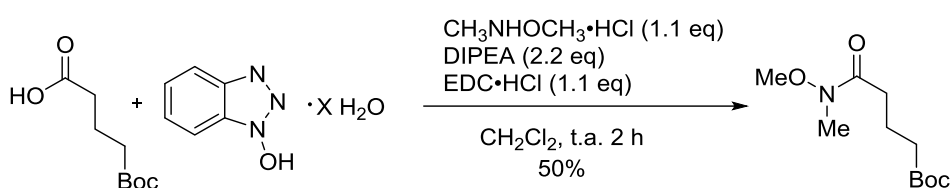


El anhídrido glutárico (10 g, 87.6 mmol) se pesó en un matraz seco y se purgó con N₂. A continuación se adicionó tolueno anhidro (50 mL) seguido de N-hidroxisuccinimida (3 g, 26.1 mmol), DMAP (1.07 g, 8.8 mmol), *tert*-butanol (24.3 g, 262.3 mmol) y trietilamina (3.6

³¹⁸ Takeishi, K.; Sugishima, K.; Sasaki, K.; Tanaka, K. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5681–5688.

mL, 25.8 mmol). El matraz se equipó con un condensador de reflujo, y la mezcla fue calentada a 115 °C y se agitó a esta temperatura durante 16 horas. Transcurrido este tiempo la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con AcOEt (300 mL) y se lavó con una disolución acuosa del 5% de NaHSO₄ (3 x 150 mL) seguido de una disolución acuosa saturada de NaCl (2 x 100 mL). El combinado de las fases orgánicas se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía *flash* eluyendo con una mezcla 1:1 de hexano/AcOEt y se obtuvieron así 8.32 g (50% de rendimiento) del ácido carboxílico 5-(*tert*-butoxi)-5-oxopentanóico en forma de aceite incoloro. Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía.³¹⁹

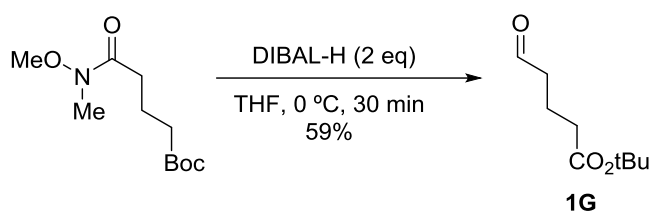
2) Síntesis de la amida de Weinreb



El ácido carboxílico 5-(*tert*-butoxi)-5-oxopentanóico (8.2 g, 44 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (200 mL). Se añadieron secuencialmente a la mezcla de reacción clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (4.72 g, 48.4 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (6.53 g, 48.4 mmol), diisopropiletilamina (17 mL, 97 mmol) y EDC·HCl (9.28 g, 48.4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró a presión reducida para eliminar la mayor parte del CH₂Cl₂. El concentrado se diluyó con AcOEt (300 mL) y se lavó sucesivamente con una disolución acuosa del 5% de NaHSO₄ (3 x 150 mL), otra del 5% de NaHCO₃ (3 x 100 mL) y finalmente con una disolución acuosa saturada de NaCl (2 x 100 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida y se obtuvieron así 4.8 g (50% de rendimiento) de la amida de Weinreb en forma de aceite amarillento, que se utilizó sin purificación adicional.

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz), δ 3.68 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.48 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

3) Síntesis de 5-(oxo)-*tert*-butil pentanoato

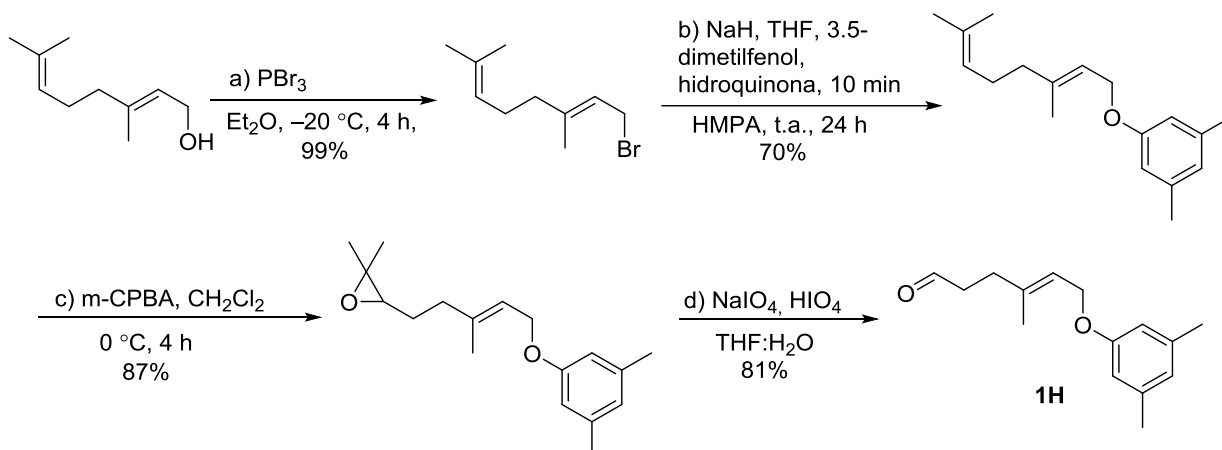


³¹⁹ Chi, Y.; English, E. P.; Pomerantz, W. C.; Horne, W. S.; Joyce, L. A.; Alexander, L. R.; Fleming, W. S.; Hopkins, E. A.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6050–6055.

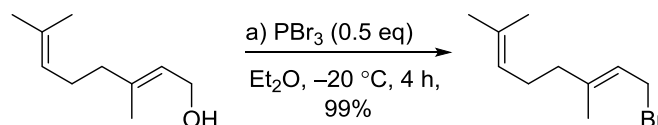
La amida de Weinreb (5 g, 21.6 mmol) se disolvió en THF seco (100 mL) y la disolución resultante se enfrió a 0 °C bajo atmósfera de N₂. A continuación se adicionó gota a gota DIBAL-H (43 mL de una disolución 1M en CH₂Cl₂, 43 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 0 °C durante 30 minutos y después se inactivó por adición lenta de AcOEt (50 mL). La mezcla se vertió en agua (200 mL) y se extrajo con AcOEt (2 x 400 mL). El combinado de las fases orgánicas se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 mL) y otra de NaCl (100 mL). Seguidamente esta fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* utilizando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt 3:1 y se obtuvieron así 2.2g (59% de rendimiento) del producto como un aceite incoloro. Los datos espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía.³¹⁹

4.3.3 Síntesis de (E)- 4-metil-6-(3,5-dimetilfenoxi)hex-4-enal (1H)

Esquema general de síntesis:



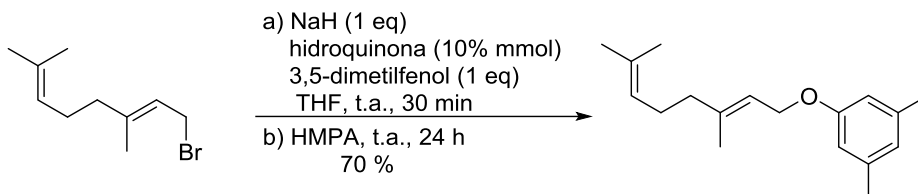
1) Preparación del bromuro:



Sobre una disolución de *trans*-geraniol (17.5 mL, 100 mmol) en éter (75 mL) a -20 °C se adicionó una disolución de tribromuro de fósforo (4.7 mL, 50 mmol) en éter (45 mL) durante diez minutos y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas tras lo cual se adicionó agua y se extrajo con hexano. El combinado de las fases orgánicas se lavó con agua (2 x 30 mL), una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 30 mL) y una disolución acuosa saturada de NaCl (30 mL) sucesivamente. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida, logrando el bromuro de (E)-geraniol con un rendimiento del 99% (21.7g, 99 mmol) y en forma de líquido incoloro que se usó sin más

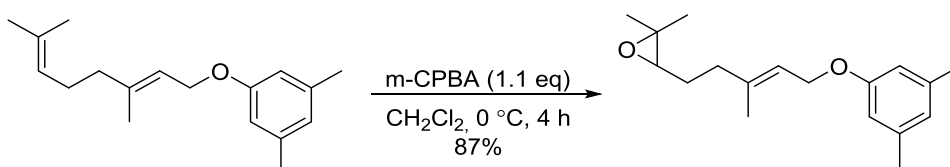
purificación en la siguiente etapa. Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía.³²⁰

2) Preparación del aril éter:



Sobre una suspensión de hidruro sódico (60% en aceite, 1.05 g, 25.25 mmol) en THF (75 mL) se adicionó 3,5-dimetilfenol (4.3 g, 25 mmol) y una porción catalítica de hidroquinona (10% mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos antes de adicionar HMPA (17.5 mL) y el bromuro de geraniol (25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Tras descomponer el exceso de hidruro sódico con metanol (2 mL) la mezcla se vertió sobre agua y hielo y se extrajo con éter (3 x 30 mL). El combinado de las fases orgánicas se secó sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó mediante cromatografía *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt 95:5 logrando el producto como un aceite amarillo. Rto: 70% (4.33 g). Los datos espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía.³²¹

3) Preparación del epóxido:



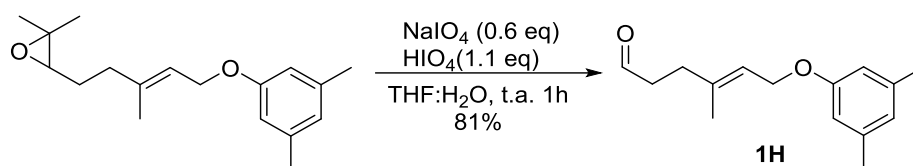
Sobre una disolución del geraniol éter (17.6 mmol) en CH₂Cl₂ seco (45 mL) enfriado a 0 °C bajo atmósfera de argón se adicionó mCPBA (4.98 g, 19.4 mmol) y se agitó durante 4 horas. Sobre la mezcla de reacción se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 mL), tras los cual se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). EL combinado de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl (30 mL), se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó mediante cromatografía *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt 95:5 logrando el epóxido deseado (4.11 g, rendimiento del 87%) como un aceite amarillo. Los datos espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía.³²²

³²⁰ Paz, J. L.; Rodríguez, J. A. R. *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 975–981.

³²¹ Ishitara, K.; Nakamura, S.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4906–4907.

³²² Surendra, K.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8865–8869.

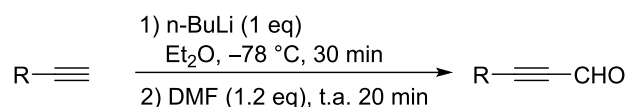
4) Preparación del aldehído:



Sobre una disolución del epóxido preparado en la etapa anterior (5 mmol) en THF:H₂O (10:1, 30 mL) enfriada a 0 °C se adicionó NaIO₄ (0.642 g, 3 mmol) y HIO₄ (1.254 g, 5.5 mmol) sucesivamente. La mezcla se agitó 10 minutos a 0 °C y a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora adicional. A la reacción se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (25 mL) y la mezcla se vertió sobre agua (25 mL). La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 50 mL). El combinado de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl (50 mL), se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó mediante cromatografía *flash* eluyendo con una mezcla hexano/AcOEt de 95:5 logrando el aldehído deseado con un rendimiento del 81 % (0.841 g) y como un aceite amarillo. Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía.³²³

4.3.4 Preparación de aldehídos propargílicos³²⁴

Todos los aldehídos propargílicos han sido sintetizados tal y como se describe a continuación, excepto el fenilpropargilaldehído (**20a**), el octinal (**20b**) y el 3-trimetilsilil-2-propinal (**20m**) que son comerciales y se adquirieron de la casa comercial Aldrich.

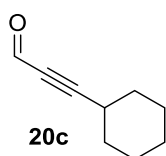


A un matraz seco, previamente enfriado a -78 °C y cargado con éter (1 mL/mmol), se añadieron n-BuLi (1 eq) y el alquino correspondiente (1 eq). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 minutos, después de lo cual se añadió lentamente DMF (1.2 eq). Se permitió que la reacción alcanzada lentamente la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 20 minutos adicionales. Finalmente la mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se añadió gota a gota una disolución saturada de NaHCO₃ hasta pH 6–7. La fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo con éter. El combinado de las fases orgánicas se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida.

³²³ Surendra, K.; Qiu, W.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9724–9726.

³²⁴ Adaptado de: Brandsma, L. *Preparative Acetylenic Chemistry* (Studies in Organic Chemistry 34) Ed. Elsevier, Amsterdam, **1988**, 97–112.

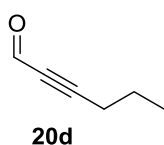
Ciclohexilpropargilaldehído (20c)



El aldehído **20c** se preparó a partir del etinilciclohexano (1.3 mL, 10 mmol) siguiendo el procedimiento general. Líquido amarillento. Rto: 90% (1.22 g). Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía.³²⁵

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.23 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 2.70 – 2.55 (m, 1H), 1.96 – 1.83 (m, 2H), 1.83 – 1.67 (m, 2H), 1.56 (m, 3H), 1.48 – 1.23 (m, 3H).

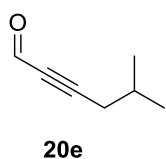
Propilpropargilaldehído (20d)



El aldehído **20d** se preparó a partir del 1-pentino (1.9 mL, 20 mmol) siguiendo el procedimiento general. Líquido amarillento. Rto: 33% (0.6 g).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.18 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H), 2.39 (td, *J* = 7.0, 0.8 Hz, 2H), 1.64 (dt, *J* = 14.5, 7.3 Hz, 2H), 1.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

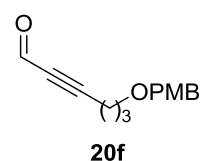
Isobutilpropargilaldehído (20e)



El aldehído **20e** se preparó a partir del 4-metilpentino (1.4 mL, 10 mmol) siguiendo el procedimiento general. Líquido amarillento. Rto: 63% (0.7 g).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.19 (t, *J* = 0.8 Hz, 1H), 2.31 (dd, *J* = 6.5, 0.8 Hz, 2H), 1.93 (dt, *J* = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.7 Hz, 7H).

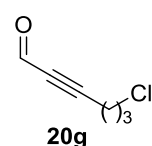
1-(Butoximetil)-4-metoxibencenopropargilaldehído (20f)



El aldehído **20f** se preparó a partir del 1-metoxi-4-((4-pentin-1-iloxi)metil)benceno³²⁶ (2 g, 10 mmol) siguiendo el procedimiento general. Líquido marrón. Rto: 56% (1.2 g).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.19 (s, 0H), 7.29 (d, *J* = 8.7, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.7, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.57 (t, *J* = 5.9, 2H), 2.58 (t, *J* = 7.1, 2H), 1.96 – 1.86 (m, 2H).

1-Clorobutilpropargilaldehído (20g)



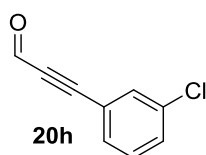
El aldehído **20g** se preparó a partir del 5-cloro-1-pentino (0.5 mL, 5 mmol) siguiendo el procedimiento general. Líquido marrón. Rto: 56% (0.3 g).

³²⁵ Shen, Y.-L.; Wu, W.-T.; Liu, Q.; Wu, G.-L.; Wu, L.-M. *J. Chem. Res.* 2006, 545–546.

³²⁶ Frimpong, K.; Wzorek, J.; Lawlor, C.; Spencer, K.; Mitzel, T. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 5861–5870.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.18 (s, 1H), 3.66 (t, *J* = 6.2, 2H), 2.64 (t, *J* = 6.9, 2H), 2.18 – 1.96 (m, 2H).

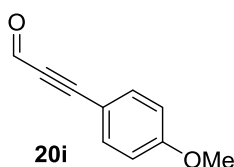
m-Clorofenilpropargilaldehído (20h)



El aldehído **20h** se preparó a partir del 1-cloro-3-etinilbenceno (1.23 g, 10 mmol) siguiendo el procedimiento general. Se purificó mediante cromatografía flash eluyendo con hexano/AcOEt 98:2. Líquido amarillento. Rto: 56% (0.92 g). Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía.³²⁷

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.48 (s, 1H), 7.65 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.30 (dd, *J* = 11.7, 4.0 Hz, 1H).

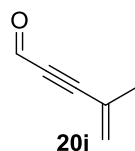
p-Metoxifenilpropargilaldehído (20i)



El aldehído **20i** se preparó a partir del 1-etinil-4-metoxibenceno (1.3 g, 10 mmol) siguiendo el procedimiento general. El crudo se purificó mediante lavados con hexano caliente. Cristales incoloros. Rto: 52% (0.83 g). Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía.³²⁸

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.39 (s, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 6.95 – 6.88 (m, 2H), 3.85 (s, 3H).

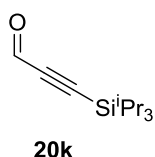
1-Propenilpropargilaldehído (20j)



El aldehído **20j** se preparó a partir del 2-metilbut-1-en-3-ino (1.9 mL, 20 mmol) siguiendo el procedimiento general. Líquido incoloro. Rto: 58% (1.1 g).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.32 (s, 1H), 5.69 – 5.64 (m, 1H), 5.64 – 5.56 (m, 1H), 1.97 (dd, *J* = 1.6, 1.1 Hz, 3H).

3-(Triisopropilsilil) propargilaldehído (20k)



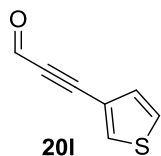
El aldehído **20k** se preparó a partir del triisopropil(propinil)silano (2.2 mL, 10 mmol) siguiendo el procedimiento general. Líquido amarillento. Rto: 73% (1.5 g).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.23 (s, 0H), 1.13 (d, *J* = 5.5, 18H).

³²⁷ Solorio-Alvarado, C. R.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11881–11883.

³²⁸ Ma, S.; Liu, J.; Li, S.; Chen, B.; Cheng, J.; Kuang, J.; Liu, Y.; Wan, B.; Wang, Y.; Ye, J.; Yu, Q.; Yuan, W.; Yu, S. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1005–1017.

3-(tiofen-3-il) propargilaldehído (20I)

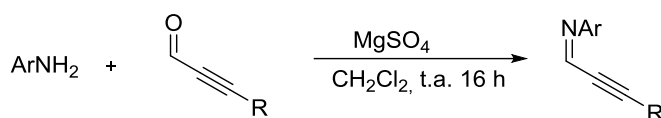


El aldehído **20I** se preparó a partir del 3-etiniltiofeno (2.2 mL, 10 mmol) siguiendo el procedimiento general. Líquido amarillento. Rto: 62% (0.84 g). Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía.³²⁹

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.40 (s, 1H), 7.82 (dd, *J* = 2.9, 1.1, 1H), 7.36 (dd, *J* = 5.0, 3.0, 1H), 7.24 (d, *J* = 1.1, 1H).

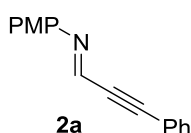
4.4 Preparación de iminas propargílicas

Las N-aril iminas derivadas de aldehídos propargílicos se sintetizaron siguiendo el procedimiento descrito a continuación.



Un matraz con MgSO₄ (1 g, 100 mg/mmol) se calentó, con la ayuda de un soplete, bajo atmósfera de nitrógeno. Una vez a temperatura ambiente se adicionaron una disolución de la correspondiente arilamina (10 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL) y el aldehído propargílico (10 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se filtró sobre un lecho de celita de 2 cm y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener la imina propargílica correspondiente que fue utilizada en las reacciones de Mannich catalíticas sin previa purificación salvo en los casos especificados.

(E)-N-(4-Metoxifenil)-3-fenilprop-2-in-1-imina (2a)

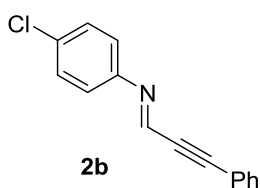


La imina **2a** se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del fenilpropargilaldehído **20a** (1.34 mL) y p-anisidina (1.23 g). El producto se cristalizó de EtOH. Sólido amarillo. Rto: 90% (2.11 g). Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía.³³⁰

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ 7.95 (s, 1H), 7.59 (dd, *J* = 2.0, 7.6 Hz, 2H), 7.41-7.36 (m, 3H), 7.24 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H).

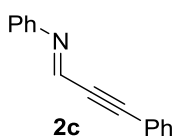
³²⁹ Belot, S.; Quintard, A.; Krause, N.; Alexakis, A. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 667–695.

³³⁰ Makoto, S.; Mitsue, T.; Tomohiro, I.; Iwao, H. *Synlett* **2006**, *11*, 1687–1690.

(E)-N-(4-Clorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-imina (2b)

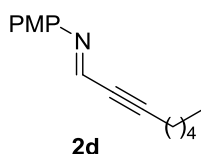
La imina **2b** se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del fenilpropargilaldehído **20a** (1.34 mL) y p-cloroanilina (1.27 g). Sirope naranja. Rto: cuantitativo. Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía.³³⁰

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ 7.92 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 1.7, 8.9 Hz, 2H), 7.43-7.32 (m, 5H), 7.17-7.11 (m, 2H).

(E)-N,3-Difenilprop-2-in-1-imina (2c)

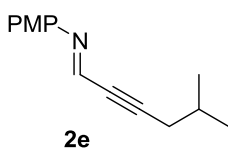
La imina **2c** se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del fenilpropargilaldehído **20a** (1.34 mL) y anilina (0.9 mL). Líquido amarillo. Rto: cuantitativo. Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía.³³¹

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.95 (s, 1H), 7.61 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 6H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.24 – 7.20 (m, 2H).

(E)-N-(4-Metoxifenil)oct-2-in-1-imina (2d)

La imina **2d** se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del 2-octinal **20b** (1.43 mL) y p-anisidina (1.23 g). Sirope naranja. Rto: cuantitativo.

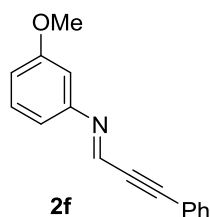
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ 7.70 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.67-1.57 (m, 2H), 1.47-1.28 (m, 4H), 0.92 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

(E)-N-(4-Metoxifenil)-5-metilhex-2-in-1-imina (2e)

La imina **2e** se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del isobutilpropargilaldehído **20e** (1.21 g) y p-anisidina (1.23 g). Líquido amarillo. Rto: 75% (1.61 g).

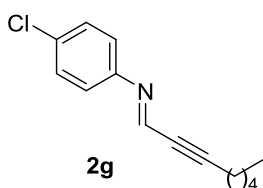
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ 7.69 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.77 (s, 4H), 2.31 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.00 – 1.84 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

³³¹ Tian, H.; Yu, X.; Li, Q.; Wang, J.; Xua, Q. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2671–2677.

(E)-N-(3-Metoxifenil)-3-fenilprop-2-in-1-imina (2f)

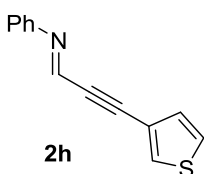
La imina **2f** se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del fenilpropargilaldehído **20a** (1.34 mL) y m-anisidina (1.22 mL). Sirope marrón. Rto: cuantitativo.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.95 (s, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 2H), 7.44 – 7.28 (m, 4H), 6.87 – 6.76 (m, 2H), 6.37 – 6.23 (m, 1H), 3.83 (s, 3H).

(E)-N-(4-Clorofenil)oct-2-in-1-imina (2g)

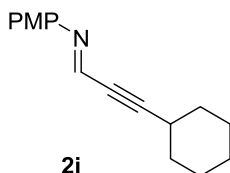
La imina **2g** se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del 2-octinal **20b** (1.43 mL) y p-cloroanilina (1.27 g). Sirope marrón. Rto: 94% (2.2 g).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz,) δ 7.66 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 2H), 7.09 – 7.05 (m, 2H), 2.49 – 2.39 (m, 2H), 1.63 (dt, *J* = 14.4, 6.7 Hz, 2H), 1.48 – 1.30 (m, 4H), 0.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

(E)-N-Fenil-3-(tiofen-3-il)prop-2-in-1-imina (2h)

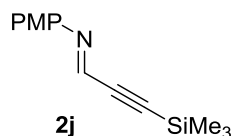
La imina **2h** se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del 3-(tiofen-3-il) propargilaldehído **20l** (1.36 g) y anilina (0.9 mL). El producto crudo se trituró con hexano. Sólido blanco. Rto: 80% (1.7 g).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.92 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 3.0, 1.2 Hz, 1H), 7.43 – 7.29 (m, 5H), 6.72 – 6.66 (m, 2H).

(E)-3-Ciclohexil-N-(4-metoxifenil)prop-2-in-1-imina (2i)

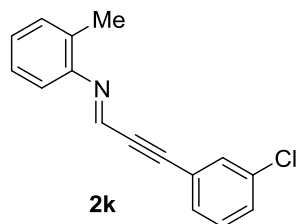
La imina **2i** se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del ciclohexilpropargilaldehído **20c** (1.5 g) y p-anisidina (1.23 g). El producto se cristalizó de EtOH. Sólido amarillo. Rto: 82% (1.98 g).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ 7.74 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.69 – 2.55 (m, 1H), 1.96 – 1.85 (m, 2H), 1.81 – 1.71 (m, 3H), 1.63 – 1.49 (m, 4H), 1.41 – 1.27 (m, 4H).

(E)-N-(4-Metoxifenil)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-imina (2j)

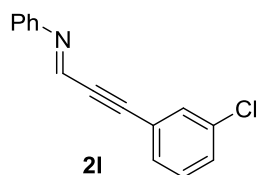
La imina **2j** se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del 3-trimetilsilil-2-propinal **20m** (1.62 mL) y p-anisidina (1.23 g). Sólido amarillo. Rto: 92% (2.13 g).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ 7.74 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 3H), 3.84 (s, 3H), 0.29 (s, 9H).

(E)-3-(3-Clorofenil)-N-(o-tolil)prop-2-in-1-imina (2k)

La imina **2k** se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del m-Clorofenilpropargilaldehído **20h** (1.62 mL) y o-toluidina (1.0 mL). Líquido amarillo. Rto: cuantitativo.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.82 (s, 1H), 7.59 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (dt, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.25 – 7.11 (m, 4H), 2.37 (s, 3H).

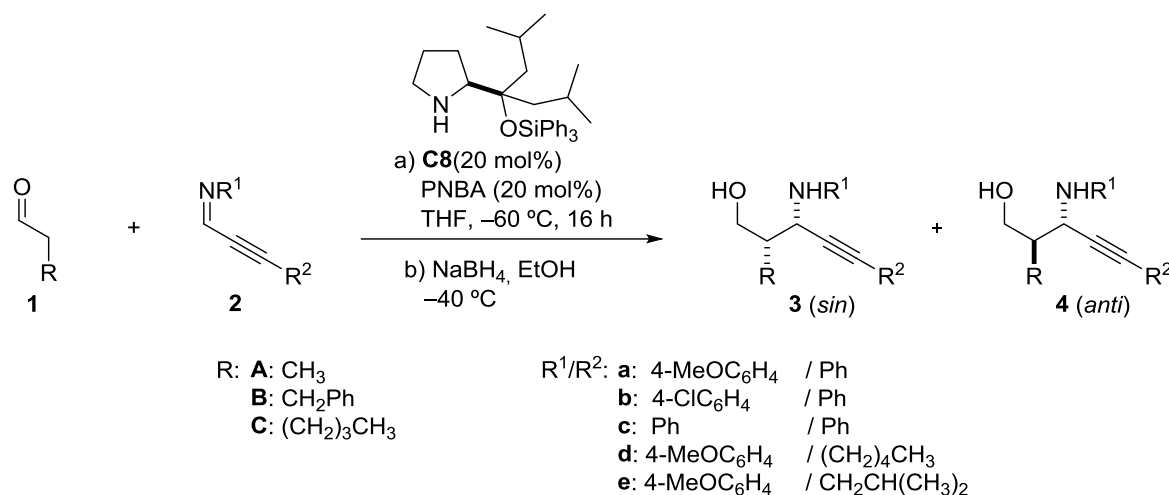
(E)-3-(3-Clorofenil)-N-fenilprop-2-in-1-imina (2l)

La imina **2l** se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del m-Clorofenilpropargilaldehído **20h** (1.62 mL) y anilina (0.9 mL). Sirope marrón. Rto: cuantitativo.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.93 (s, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 7.24 – 7.20 (m, 3H), 6.72 – 6.65 (m, 1H).

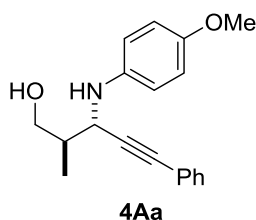
4.5 Reacción de Mannich catalítica entre aldehídos e iminas propargílicas

4.5.1 Síntesis de aductos *anti*: procedimiento general



Sobre una disolución de la imina propargílica **2** (0.5 mmol, 1 eq), ácido p-nitrobenzónico (17 mg, 0.1 mmol) y el catalizador **C8** (0.1 mmol, 20 mol%) en THF a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió el correspondiente aldehído **1** (1.5 mmol, 3 eq). La disolución resultante se agitó a la misma temperatura durante 16–20 horas, tras lo cual se adicionaron EtOH (1 mL) y NaBH_4 (4.5 mmol, 8 eq) a la misma temperatura y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Posteriormente, se añadió una disolución acuosa saturada de NaCl (2 mL), y se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. Tras extraer con CH_2Cl_2 (3 x 2 mL), la combinación de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl (8 mL) y se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía de columna *flash*. La relación de isómeros *sin/anti* obtenidos se determinó por análisis de ^1H -RMN en el crudo de reacción.

(2*R*,3*S*)-3-(4-Metoxifenilamino)-2-metil-5-fenilpent-4-in-1-ol (**4Aa**)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del propanal **1A** (0.11 mL, 1.5 mmol) y la imina **2a** (118 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti*: >5:95. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 80:20 y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rto: 85% (133 mg).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -135.5$ ($c = 1$, 98% ee, CH_2Cl_2).

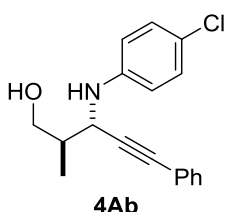
¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) δ 7.36-7.32 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 3H), 6.83-6.79 (m, 4H), 4.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.85-3.72 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.22-2.12 (m, 1H), 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 153.7, 140.4, 131.7, 128.2, 128.1, 117.4, 116.8, 88.6, 84.6, 67.2, 55.7, 53.1, 40.2, 13.6.

Masa exacta calculada para C₁₉H₂₂NO₂ 296.1651; encontrada, 296.1665.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (98% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, hexano/isopropanol 97:3, flujo: 0.6 mL/min, tiempos de retención: 62.4 min (minoritario) y 75.3 min (mayoritario)).

(2*R*,3*S*)-3-(4-Clorofenilamino)-2-metil-5-fenilpent-4-in-1-ol (4Ab)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del propanal **1A** (0.11 mL, 1.5 mmol) y la imina **2b** (120 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti*: 5:95. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 80:20 y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rto: 71%

(106 mg).

[α]_D²² = -113.1 (*c* = 0.35, 97% ee, CH₂Cl₂).

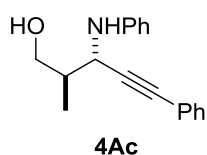
¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) δ 7.42-7.37 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 3H), 7.20 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.48 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 4.3, 10.9 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 7.4, 10.9 Hz, 1H), 2.26-2.17 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 145.3, 131.7, 129.1, 128.3, 123.5, 122.7, 115.8, 87.7, 84.7, 66.1, 50.2, 39.9, 13.1.

Masa exacta calculada para C₁₈H₁₉NOCl 300.1155; encontrada, 300.1168.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (97% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, hexano/isopropanol 97:3, flujo: 0.6 mL/min, tiempos de retención: 43.3 min (minoritario) y 54.6 min (mayoritario)).

(2*R*,3*S*)-2-Metil-5-fenil-3-(fenilamino)pent-4-in-1-ol (4Ac)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del propanal **1A** (0.11 mL, 1.5 mmol) y la imina **2c** (118 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti*: 10:90. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 80:20 y se obtuvo así el

producto del título en forma de aceite amarillo. Rto: 72% (133 mg).

$[\alpha]_D^{22} = -125.8$ ($c = 1$, 96% ee, CH_2Cl_2).

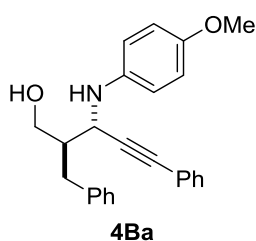
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.46 – 7.36 (m, 1H), 7.36 – 7.22 (m, 2H), 6.92 – 6.80 (m, 2H), 4.52 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.93 – 3.73 (m, 3H), 2.23 (ddd, $J = 6.9, 5.7, 2.8$ Hz, 2H), 1.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 146.7, 136.0, 131.6, 129.4, 128.1, 127.4, 118.9, 114.8, 88.1, 84.4, 66.6, 50.4, 39.9, 13.1.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}$ 266.1552; encontrada, 266.1545.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (96% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IA, hexano/isopropanol 90:10, flujo: 1 mL/min, tiempos de retención: 8.4 min (minoritario) y 10.4 min (mayoritario)).

(2R,3S)-2-Bencil-3-((4-metoxifenil)amino)-5-fenilpent-4-in-1-ol (4Ba)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del hidrocinaldehído **1B** (0.20 mL, 1.5 mmol) y la imina **2a** (118 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti*: 8:92. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 90:10 y se obtuvo así el producto del título en forma de sólido blanco. Rto: 72% (134 mg).

$[\alpha]_D^{22} = -174$ ($c = 0.93$, 99% ee, CH_2Cl_2).

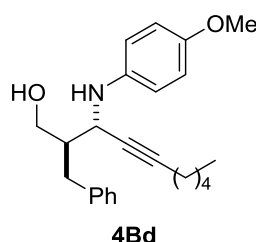
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.46 – 7.17 (m, 10H), 6.90 – 6.80 (m, 2H), 6.80 – 6.68 (m, 2H), 4.46 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 11.1, 3.5$ Hz, 1H), 3.85 – 3.67 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.18 (dd, $J = 13.7, 6.0$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J = 13.9, 8.6$ Hz, 1H), 2.42 – 2.27 (m, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 153.8, 141.0, 140.3, 132.1, 132.1, 129.6, 128.9, 128.8, 128.6, 128.6, 126.7, 126.3, 123.3, 117.3, 115.4, 115.1, 89.3, 85.4, 64.3, 56.1, 51.5, 47.4, 35.1.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ 372.1964; encontrada, 372.1971.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (99% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IA, hexano/isopropanol/etanol 95:2:3, flujo: 1 mL/min, tiempos de retención: 24.0 min (minoritario) y 30.6 min (mayoritario)).

(2R,3S)-2-Bencil-3-((4-metoxifenil)amino)dec-4-in-1-ol (4Bd)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del hidrocinaldehído **1B** (0.20 mL, 1.5 mmol) y la imina **2d** (115 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti*: 9:91. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de

hexano/AcOEt de 90:10 y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rto: 54% (98 mg).

$[\alpha]_D^{22} = -67.6$ ($c = 1$, 94% ee, CH_2Cl_2).

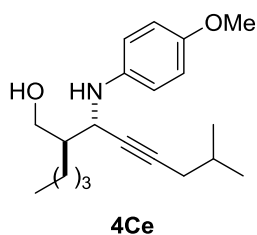
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.36-7.22 (m, 5H), 6.85-6.80 (m, 2H), 6.72-6.67 (m, 2H), 4.20 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.71 (dd, $J = 7.0, 11.1$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 5.7, 13.7$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J = 8.7, 13.7$ Hz, 1H), 2.27-2.15 (m, 3H), 1.56-1.46 (m, 2H), 1.40-1.26 (m, 4H), 0.91 (t, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 153.2, 140.7, 129.2, 128.4, 126.2, 116.8, 114.6, 85.4, 79.5, 64.0, 55.7, 50.9, 46.9, 34.6, 31.0, 28.5, 22.1, 18.6, 13.9.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NO}_2$ 366.2433; encontrada, 366.2447.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (94% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak AS-H, hexano/isopropanol 95:5, flujo: 0.5 mL/min, tiempos de retención: 29.5 min (minoritario) y 34.2 min (mayoritario)).

(2*R*,3*S*)-2-Butil-3-(4-metoxifenilamino)-7-metiloct-4-in-1-ol (4Ce)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del hexenal **1C** (0.18 mL, 1.5 mmol) y la imina **2e** (108 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti*: 4:96. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 90:10 y se obtuvo así el producto del título en forma

de sólido blanco. Rto: 60% (137 mg). P.f. = 75–78 °C.

$[\alpha]_D^{22} = -89.8$ ($c = 0.99$, 98% ee, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 6.87-6.77 (m, 4H), 4.08 (dd, $J = 1.8, 7.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78- 3.69 (m, 2H), 2.44-2.33 (m, 1H), 2.14-2.01 (m, 1H), 1.80-1.62 (m, 4H), 1.47-1.25 (m, 6H), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

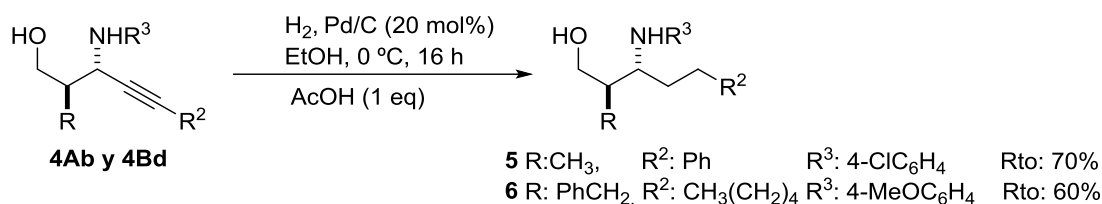
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 153.9, 141.2, 117.7, 115.1, 84.1, 81.0, 65.6, 56.1, 52.7, 45.6, 29.8, 28.5, 28.3, 23.4, 22.3, 14.4.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{NO}_2$ 318.2433; encontrada, 318.2419.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (98% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, hexano/isopropanol 98:2, flujo: 0.5 mL/min, tiempos de retención: 49.3 min (mayoritario) y 63.5 min (minoritario)).

4.5.2 Elaboración química de los aductos *anti*

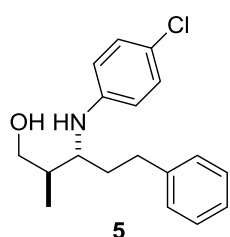
4.5.2.1 Hidrogenación del alquino



Procedimiento general para la síntesis de los aductos 5 y 6

A una disolución del aducto de Mannich **4Ab** o **4Bd** (0.5–0.7 mmol) en etanol (3 mL/mmol) se añadió a temperatura ambiente ácido acético (1 eq) y 20 % en peso de Pd/C (10% w/w). La mezcla se agitó durante 16 horas a 0 °C y bajo atmósfera de H₂ (1 atm). Seguidamente la mezcla se filtró sobre un lecho de celita de 2 cm y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt (90:10 y 80:20 respectivamente) y se obtuvieron así los aductos **5** y **6**.

(2*R*,3*R*)-3-(4-Clorofenilamino)-2-metil-5-fenilpentan-1-ol (5)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de **4Ab** (163 mg, 0.56 mmol). Rto: 70% (119 mg). Aceite amarillo.

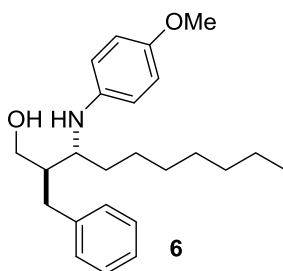
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +340.8$ ($c = 0.2$, CH₂Cl₂).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.26 – 7.11 (m, 5H), 7.09 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.50 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.67 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 3.64 – 3.58 (m, 1H), 2.83 – 2.56 (m, 1H), 1.93 (dd, $J = 10.2, 6.3$ Hz, 2H), 1.74 – 1.63 (m, 2H), 0.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 142.0, 141.7, 128.4, 128.3, 125.8, 115.7, 115.5, 115.0, 114.8, 67.3, 58.2, 55.8, 38.5, 33.7, 31.7, 13.7.

Masa exacta calculada para C₁₈H₂₂ClNO 303.1490; encontrada, 300.1481.

((2*R*,3*R*)-2-Bencil-3-(4-metoxifenilamino)decan-1-ol (6)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de **4Bd** (267.5 mg, 0.7 mmol)). Rto: 60% (155.2 mg). Aceite amarillo.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +382.8$ ($c = 0.175$, CH₂Cl₂).

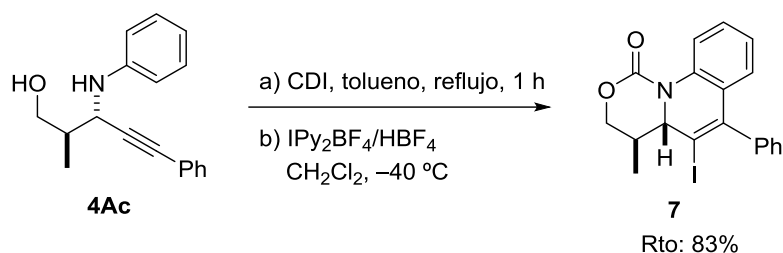
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.34 – 7.12 (m, 6H), 6.80 – 6.73 (m, 1H), 6.62 – 6.55 (m, 2H), 3.80 (dd, $J = 11.0, 3.6$ Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.62 (dd, $J = 11.0, 6.0$

Hz, 1H), 3.42 (dt, $J = 7.3, 5.1$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 13.7, 5.8$ Hz, 1H), 2.62 (dd, $J = 13.6, 9.0$ Hz, 1H), 2.09 – 1.98 (m, 1H), 1.70 – 1.44 (m, 7H), 1.37 – 1.17 (m, 9H), 0.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 152.8, 140.9, 129.4, 128.8, 126.4, 115.8, 115.4, 63.71, 57.7, 56.2, 45.4, 35.4, 32.9, 32.2, 30.0, 29.6, 26.4, 23.0, 14.4.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_2$ 370.2746; encontrada, 370.2746.

4.5.2.2 Yodoarilación intramolecular: síntesis de la dihidroquinolina **7**



A una disolución del aminoalcohol **4Ac** (1 mmol) en tolueno (1 mL) se adicionó 1,1-carbonildiimidazol (486 mg, 3 mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 1 hora. A continuación se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y la reacción se detuvo mediante la adición de HCl 1M. El producto se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL) y el combinado de las fases orgánicas se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El crudo de la reacción se utilizó sin purificación previa en la siguiente etapa.

Se adicionó IPy_2BF_4 (186 mg, 0.5 mmol) sobre CH_2Cl_2 (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno hasta conseguir una solución homogénea (≈ 5 minutos). Esta solución se enfrió a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió HBF_4 (54% en éter, 0.12 mL, 1 eq). Tras agitar la mezcla resultante durante 10 minutos a $-40\text{ }^\circ\text{C}$, ésta se enfrió a $-60\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió el sustrato N,O-diprotectado de la etapa anterior. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 16 horas, transcurridas las cuales se vertió a un recipiente con hielo. Se añadió tiosulfato de sodio (5% solución acuosa, 10 mL) y el producto se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). El combinado de las fases orgánicas se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt 90:10 y se obtuvo así el aducto **7** en forma de aceite incoloro. Rto: 83% (173 mg)

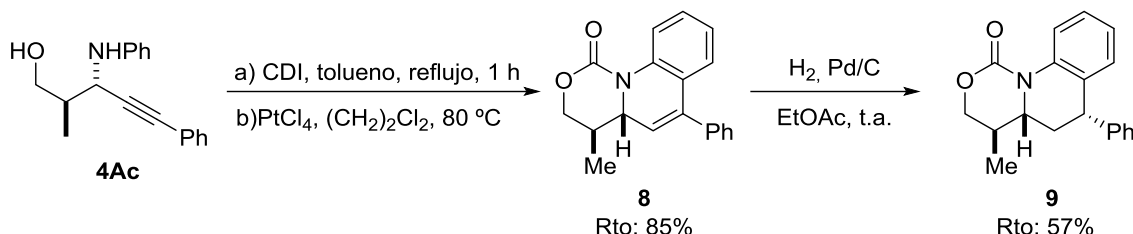
$[\alpha]_{22}^D = -45.5$ ($c = 0.72$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.79 (t, $J = 13.9$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 45.2$ Hz, 3H), 7.35 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.05 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.52 – 4.42 (m, 1H), 4.27 – 4.15 (m, 1H), 4.04 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.01 – 2.84 (m, 1H), 1.49 – 1.28 (m, 4H).

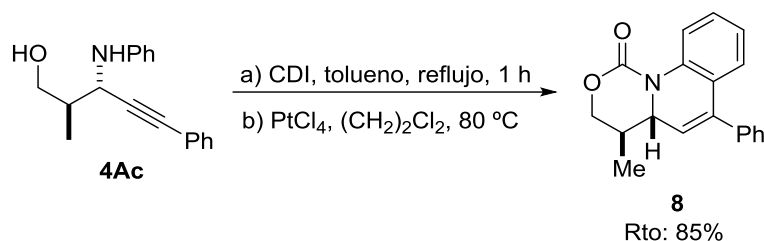
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 151.4, 147.5, 142.0, 137.3, 130.4, 130.0, 128.7, 128.4, 128.1, 127.0, 125.2, 124.1, 99.9, 68.7, 61.3, 34.4, 16.2.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{I}$ 418.0284; encontrada, 418.0304.

4.5.2.3 Hidroarilación intramolecular: síntesis de la tetrahydroquinolina **9**



1ª Etapa: Síntesis del aducto **8**



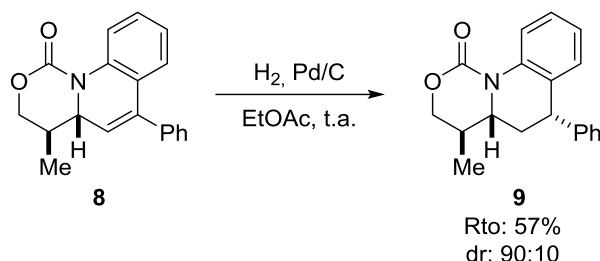
A una disolución del aminoalcohol **4Ac** (1 mmol) en tolueno (1 mL) se adicionó 1,1-carbonildiimidazol (486 mg, 3 mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 1 hora. A continuación se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y la reacción se detuvo mediante la adición de HCl 1M. El producto se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL) y el combinado de las fases orgánicas se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El crudo así obtenido (290 mg, 1mmol) se disolvió en dicloroetano (5 mL) y se añadió PtCl_4 (7 mg, 20 mol %) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C bajo atmósfera de argón durante 20 horas. Seguidamente el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt 1:1 y se obtuvo así el aducto **8** en forma de aceite amarillento. Rto: 85% (247 mg)

$[\alpha]_{22}^D = -69.5$ ($c = 0.55$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.52 – 7.29 (m, 6H), 7.12 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 5.87 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 10.8, 3.8$ Hz, 1H), 4.14 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 9.7, 2.2$ Hz, 1H), 2.47 – 2.30 (m, 1H), 1.23 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 152.0, 140.6, 138.5, 137.7, 129.1, 128.9, 128.7, 128.6, 126.6, 125.2, 124.9, 70.1, 59.3, 32.3, 13.7.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ 292.1346; encontrada, 292.1338.

2ª Etapa: Síntesis del aducto 9

El producto resultante de la reacción anterior (89.7 mg, 0.3 mmol) se disolvió en AcOEt (0.6 mL) y se le adicionó Pd/C (10% w/w) 20% en peso. La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se filtró sobre un lecho de celita de 2 cm, el disolvente se evaporó a presión reducida. El $^1\text{H-RMN}$ del crudo de reacción reveló la obtención de una mezcla diastereomérica de 90:10. El diastereómero mayoritario se purificó por cristalización de EtOH. Rto: 57% (50 mg).

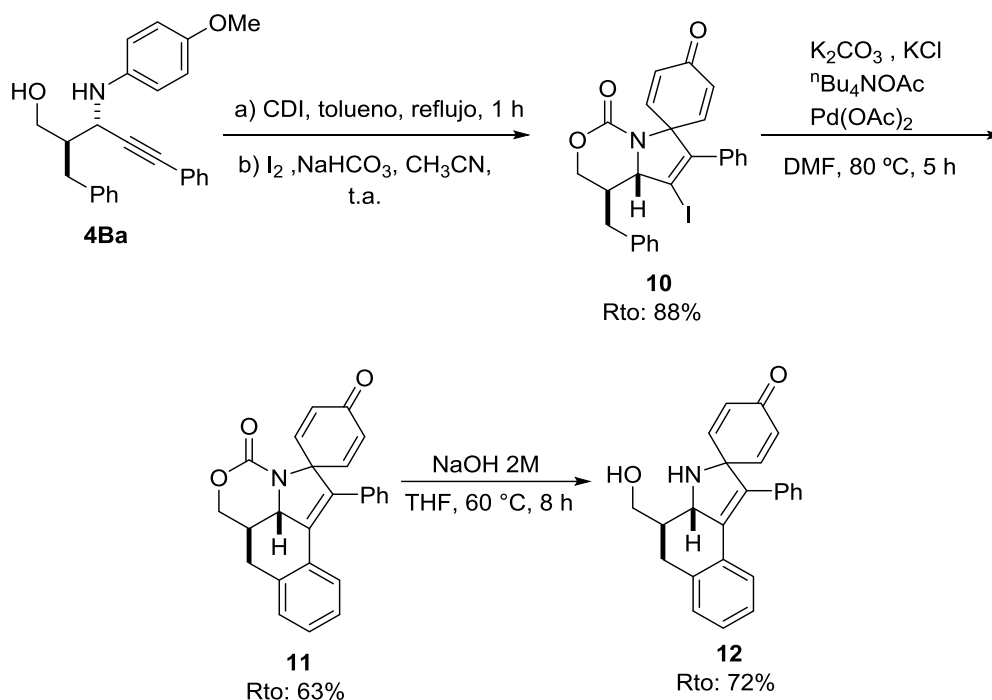
$[\alpha]_{20}^D = -139.7$ ($c = 0.36$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.75 (dd, $J = 8.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.36 – 7.16 (m, 7H), 6.99 – 6.92 (m, 1H), 6.86 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.23 – 4.14 (m, 2H), 4.03 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.42 (ddd, $J = 11.1, 9.4, 1.7$ Hz, 1H), 2.52 (ddd, $J = 13.5, 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 2.09 – 1.96 (m, 1H), 1.88 (dt, $J = 13.5, 11.6$ Hz, 1H), 1.12 (d, $J = 6.7$, 3H).

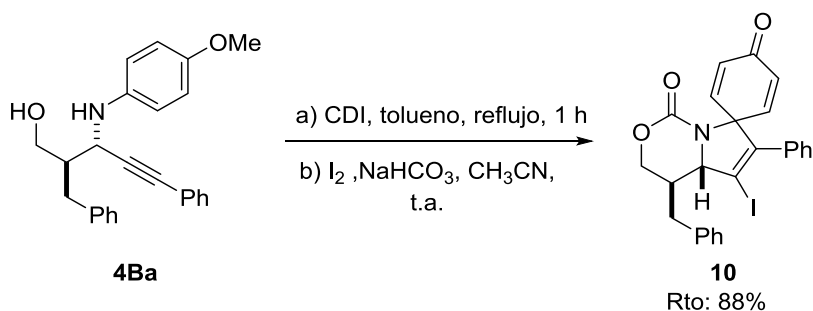
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 153.2, 145.6, 138.6, 131.5, 130.5, 129.2, 128.8, 127.2, 127.0, 124.9, 124.6, 69.8, 61.5, 44.8, 40.4, 35.1, 31.3, 30.1, 14.5.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ 294.1494; encontrada, 294.1507.

4.5.2.4 Heterociclación del aducto **4Ba**: síntesis del aminoalcohol policíclico **12**



1ª Etapa: ipso yodoarilación intramolecular



A una disolución del aminoalcohol **4Ba** (1 mmol) en tolueno (1 mL) se adicionó 1,1-carbonildiimidazol (486 mg, 3 mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 1 hora, a continuación se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y la reacción se detuvo mediante la adición de HCl 1M. El producto se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL), y el combinado de las fases orgánicas se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El crudo de la reacción así obtenido (0.3 mmol) se disolvió en CH₃CN (3 mL) y se añadieron I₂ (228 mg, 0.9 mmol) y NaCO₃ (50 mg, 0.6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A continuación se diluyó con Et₂O (25 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ (20 mL). La fase acuosa se volvió a extraer con Et₂O (25 mL). El combinado de las fases orgánicas se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt 80:20 y se obtuvo así el aducto **10** en forma de sólido amarillo. Rto: 88% (448 mg). P.f.: 155–160 °C.

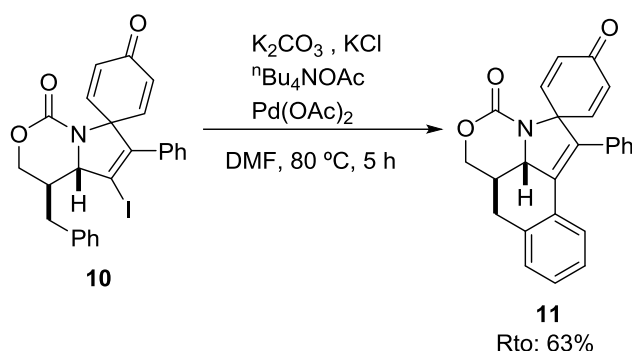
$[\alpha]_{25}^D = -105.1$ ($c = 0.94$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.50 – 7.19 (m, 8H), 7.14 – 7.00 (m, 2H), 6.88 (dd, $J = 10.0$, 3.1 Hz, 1H), 6.67 (dd, $J = 10.0$, 3.1 Hz, 1H), 6.29 (dd, $J = 10.0$, 1.9 Hz, 1H), 6.19 (dd, $J = 10.0$, 1.9 Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.21 – 3.94 (m, 3H), 2.72 – 2.50 (m, 2H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 184.6, 150.7, 147.9, 147.3, 144.7, 137.5, 133.1, 131.0, 130.7, 129.6, 129.3, 129.2, 128.7, 128.5, 127.5, 94.4, 72.5, 71.1, 69.6, 41.9, 36.6.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{I}$ 510.0566; encontrada, 510.0543.

2ª Etapa: Reacción de Heck intramolecular:



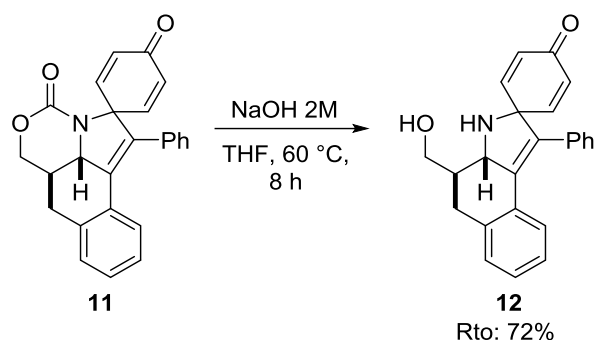
A una disolución de **10** (0.25 g, 0.5 mmol) en DMF (2 mL) se añadieron sucesivamente $^n\text{Bu}_4\text{NOAc}$ (302 mg, 1 mmol), K_2CO_3 (104 mg, 0.75 mmol), KCl (37 mg, 0.5 mmol) y Pd(OAc)_2 (3 mg, 0.015 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 5 horas. Tras permitir que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente se añadió cuidadosamente HCl 2N (2 mL) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. A continuación se diluyó con Et_2O (5 mL) y se lavó con agua (10 mL). El combinado de las fases orgánicas se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt 90:10. El aducto finalmente se cristalizó de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$. Rto: 63% (120 mg). Temperatura de descomposición: 160 °C.

$[\alpha]_{22}^D = -133.5$ ($c = 0.96$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.49 – 6.91 (m, 9H), 6.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 10.1$, 3.0 Hz, 1H), 6.33 (dd, $J = 10.0$, 1.9 Hz, 1H), 6.13 (dd, $J = 10.1$, 1.9 Hz, 1H), 4.72 (dd, $J = 10.6$, 5.0 Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.31 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J = 16.6$, 5.0 Hz, 1H), 2.84 (dd, $J = 16.6$, 12.0 Hz, 1H), 2.58 – 2.39 (m, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 185.0, 149.6, 148.3, 145.2, 135.9, 134.7, 132.9, 132.2, 130.4, 130.2, 130.0, 129.7, 129.2, 129.2, 128.9, 127.7, 127.1, 74.7, 73.3, 65.4, 36.6, 30.8.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ 382.1443; encontrada, 382.1459.

3ª Etapa: Síntesis del aducto 12

Sobre una disolución de **11** (114 mg, 0.3 mmol) en THF (1 mL) se añadió 0.9 mL de una disolución acuosa NaOH 2M y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 8 horas. Una vez enfriada se añadió agua (1 mL) y el producto se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). El combinado de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (10 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evapó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt 80:20 y se obtuvo así el producto **12** en forma de aceite incoloro. Rto: 72% (77 mg)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.33 – 7.21 (m, 6H), 7.21 – 7.06 (m, 6H), 6.87 – 6.82 (m, 2H), 6.75 (dd, *J* = 10.1, 2.9 Hz, 1H), 6.20 (dd, *J* = 9.9, 2.0 Hz, 1H), 5.95 (dd, *J* = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.97 (dd, *J* = 17.1, 5.0 Hz, 1H), 2.78 (dd, *J* = 17.0, 12.2 Hz, 1H), 2.31 – 2.16 (m, 1H).

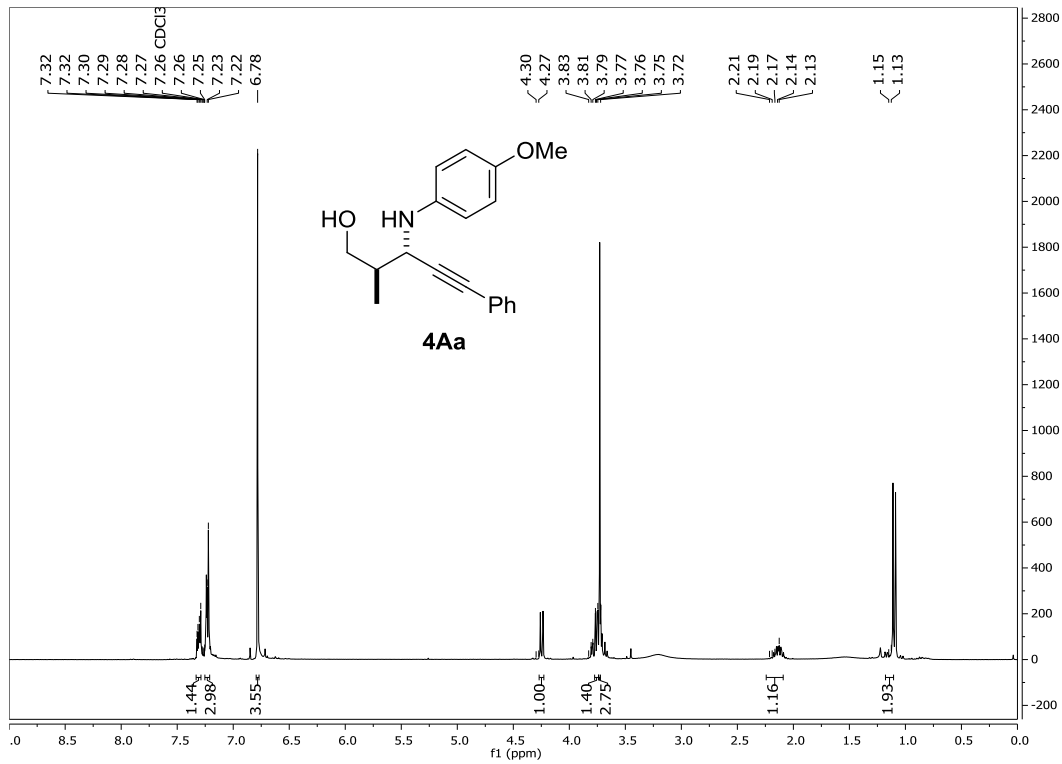
¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ 185.4, 152.6, 148.8, 138.3, 137.1, 134.1, 129.9, 129.0, 128.7, 128.3, 128.1, 128.1, 127.2, 125.7, 71.8, 67.0, 66.2, 45.6, 32.1.

Masa exacta calculada para C₂₄H₂₂NO₂ 356.1650; encontrada, 356.1664.

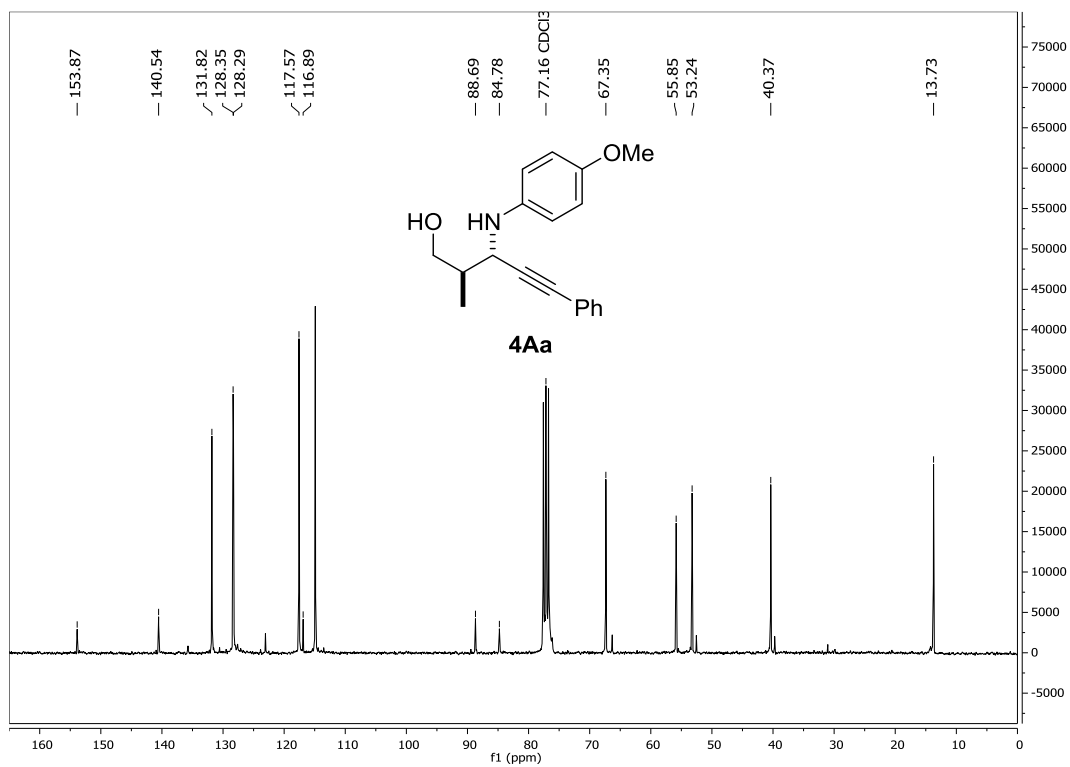
4.5.3 Datos espectroscópicos/cromatográficos/computacionales

4.5.3.1 Espectros de ^1H y ^{13}C -RMN

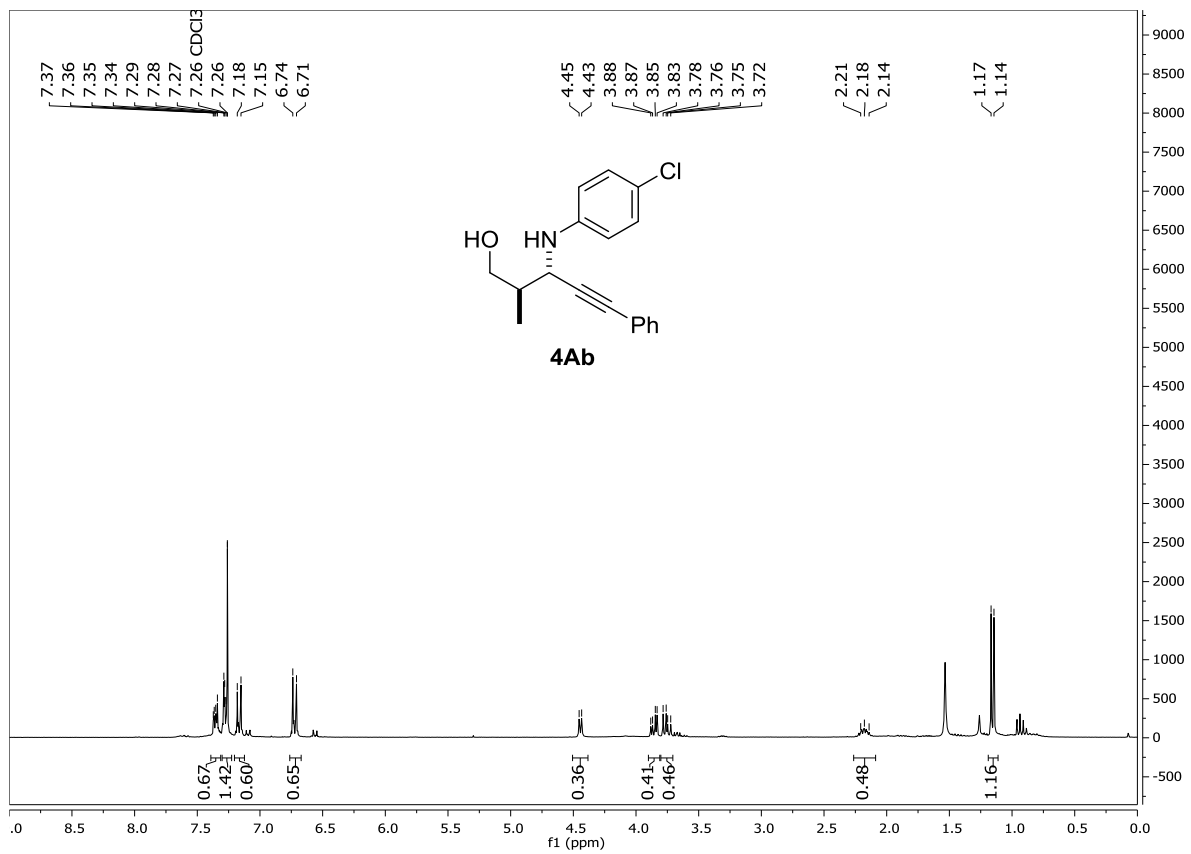
^1H -RMN (300 MHz)



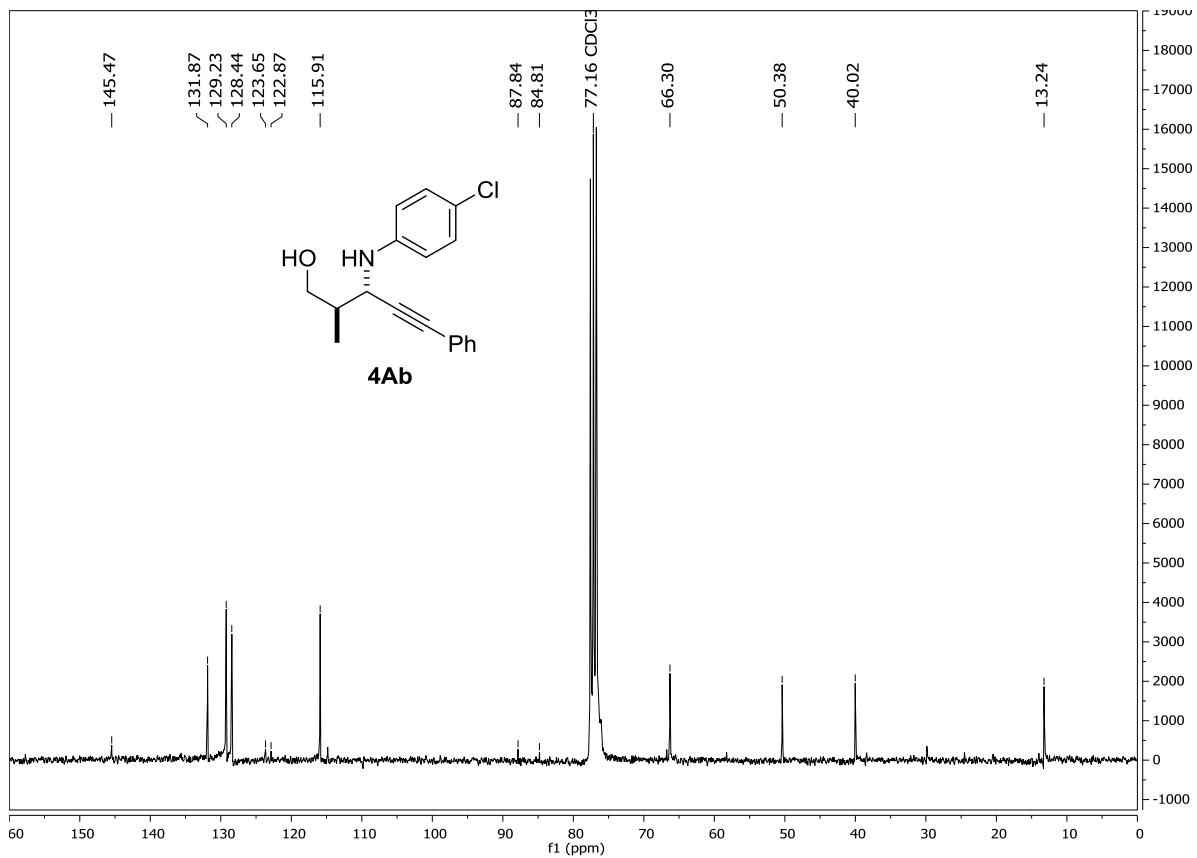
^{13}C -RMN (75 MHz)

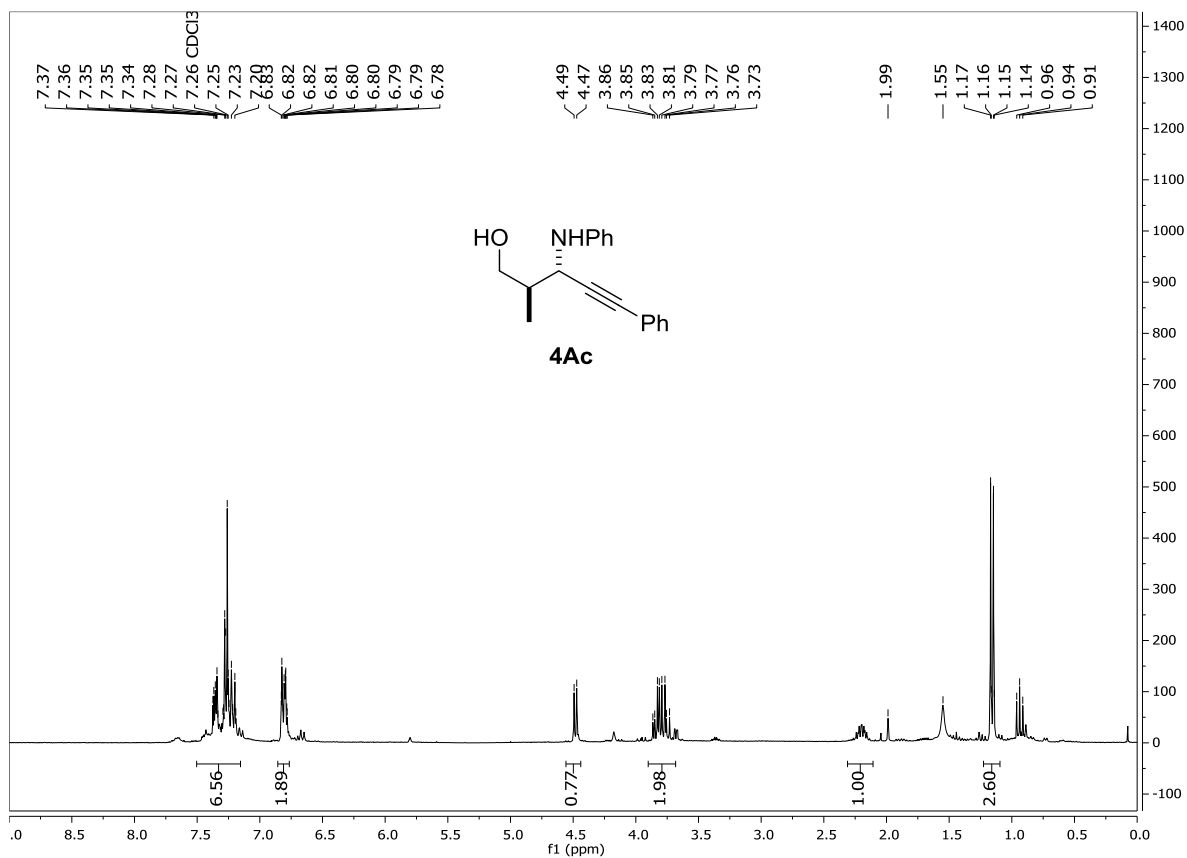
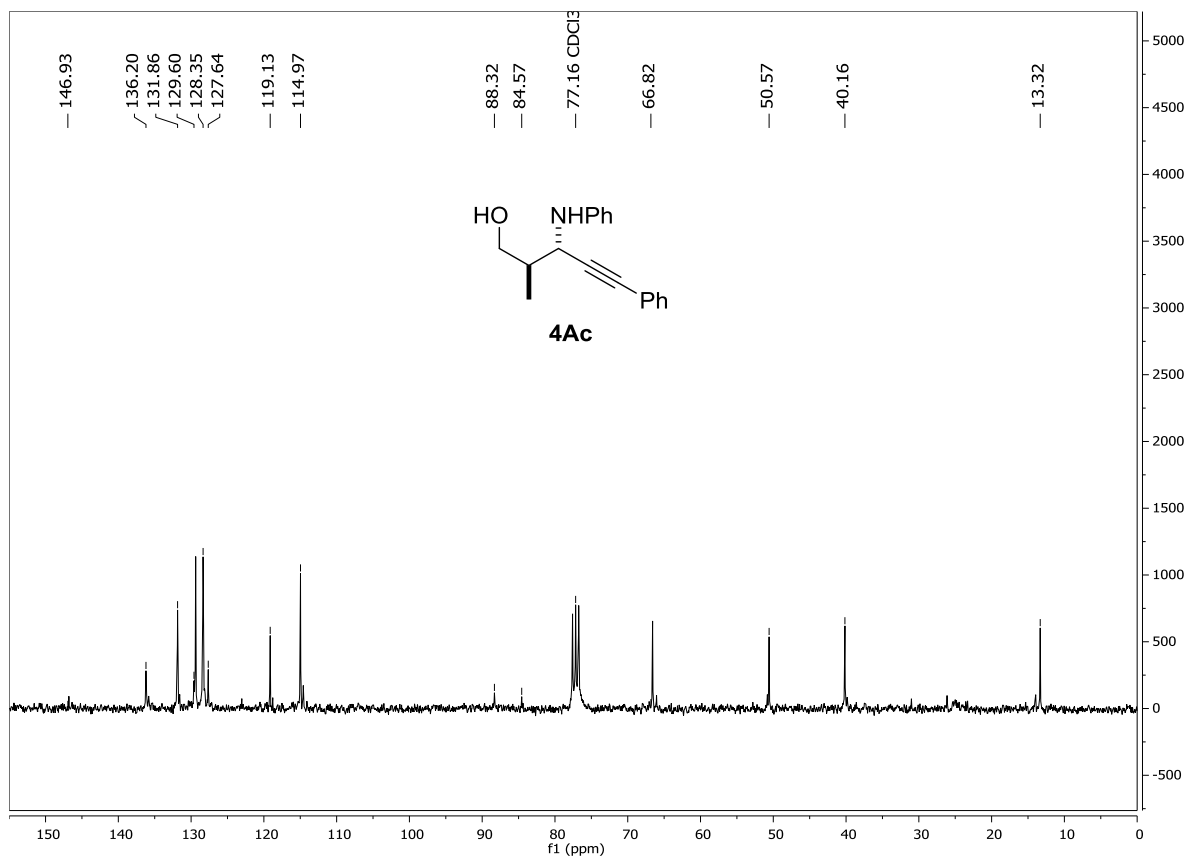


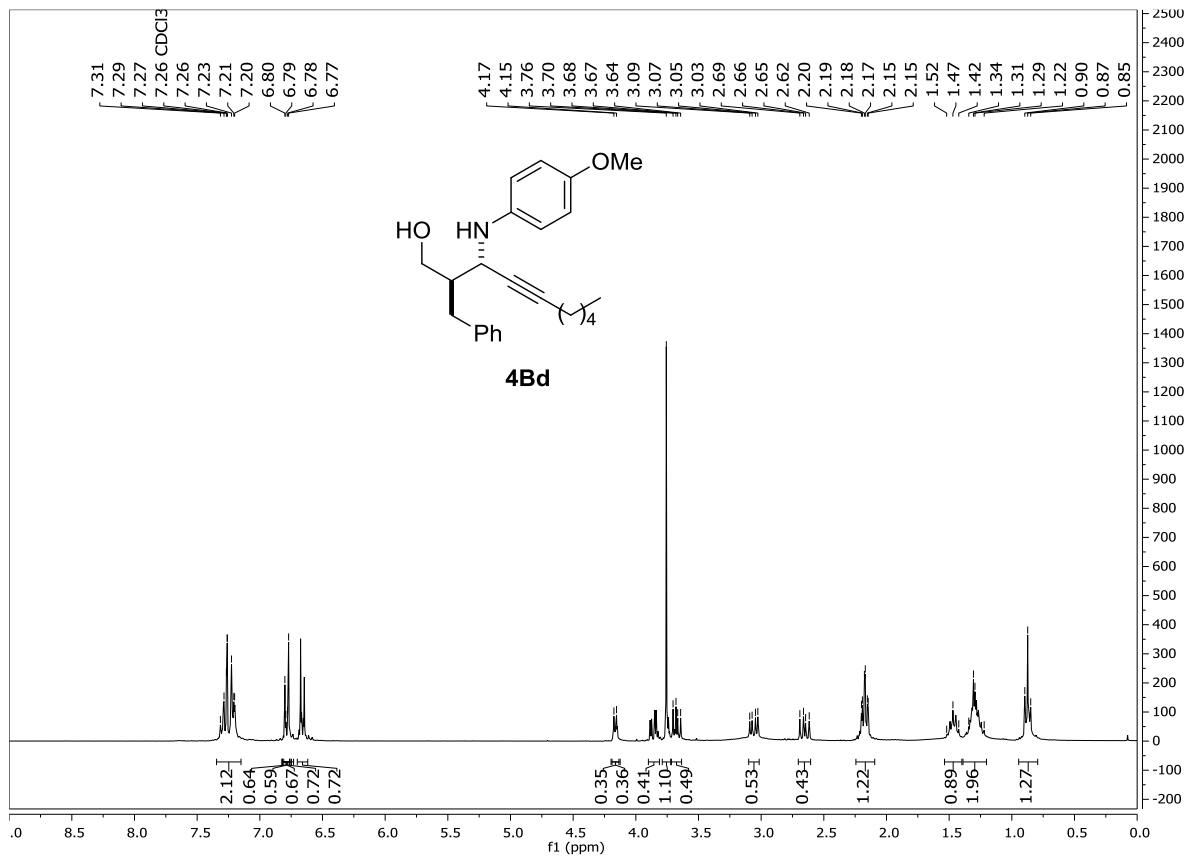
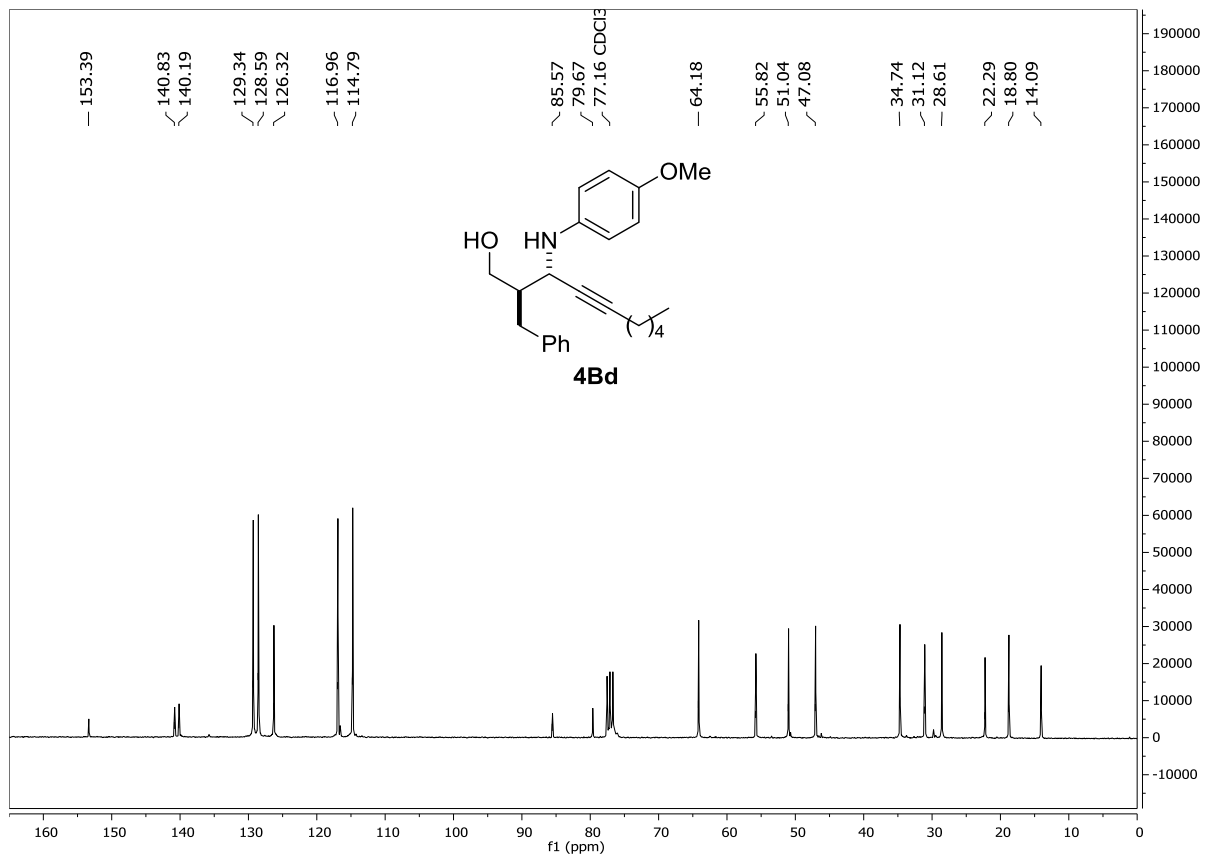
¹H-RMN (300 MHz)



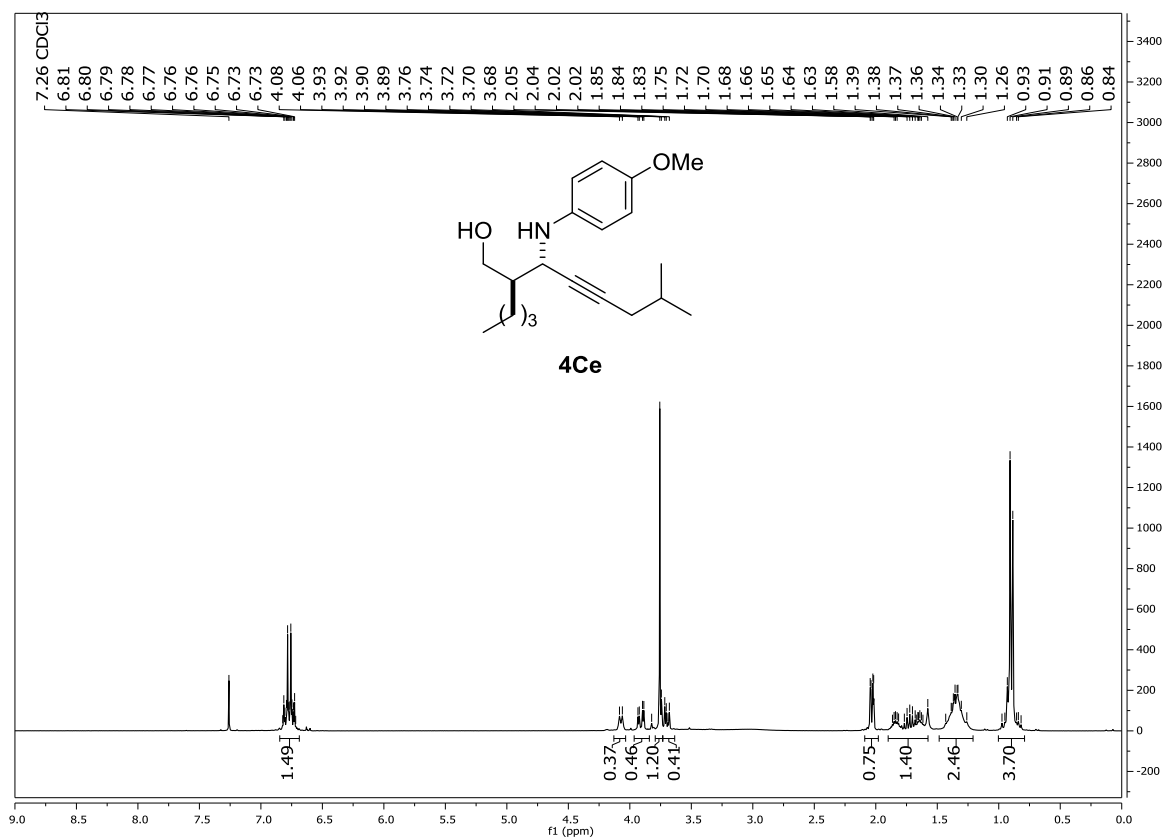
¹³C-RMN (75 MHz)



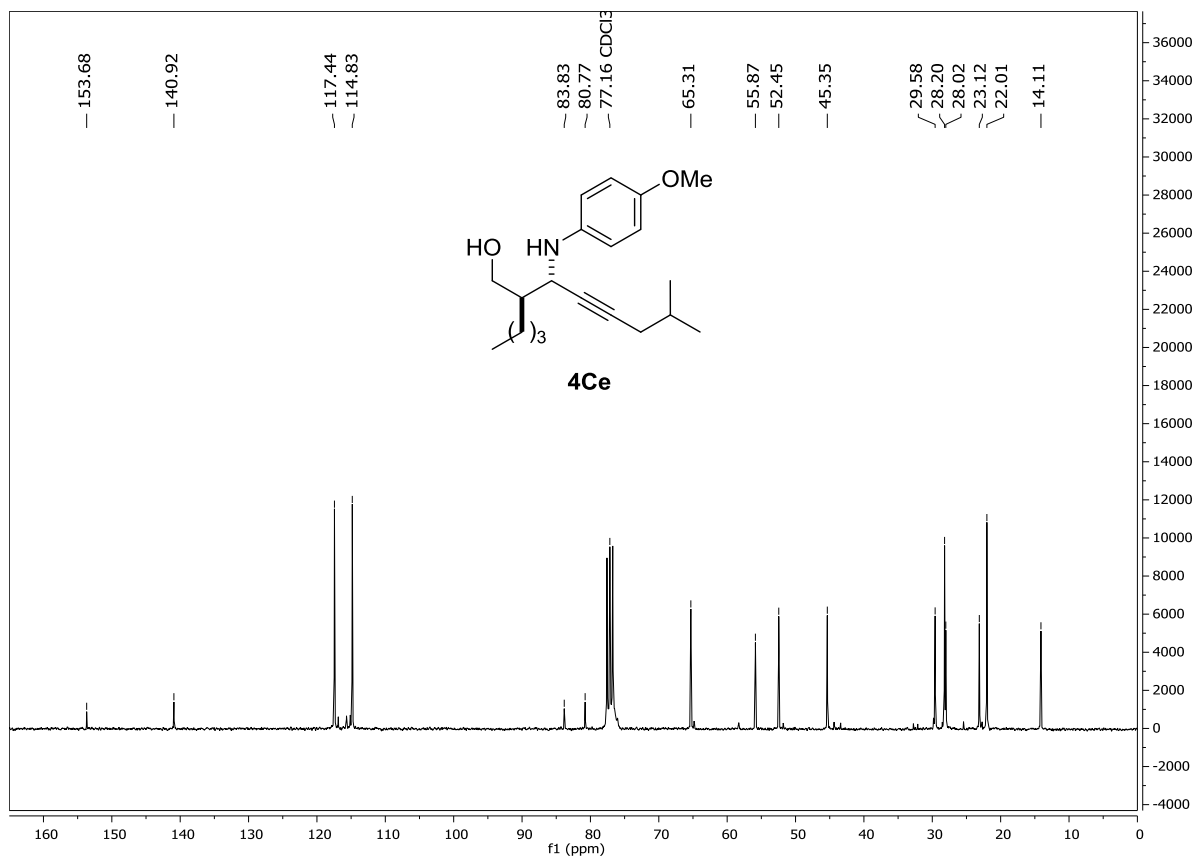
¹H-RMN (300 MHz)**¹³C-RMN (75 MHz)**

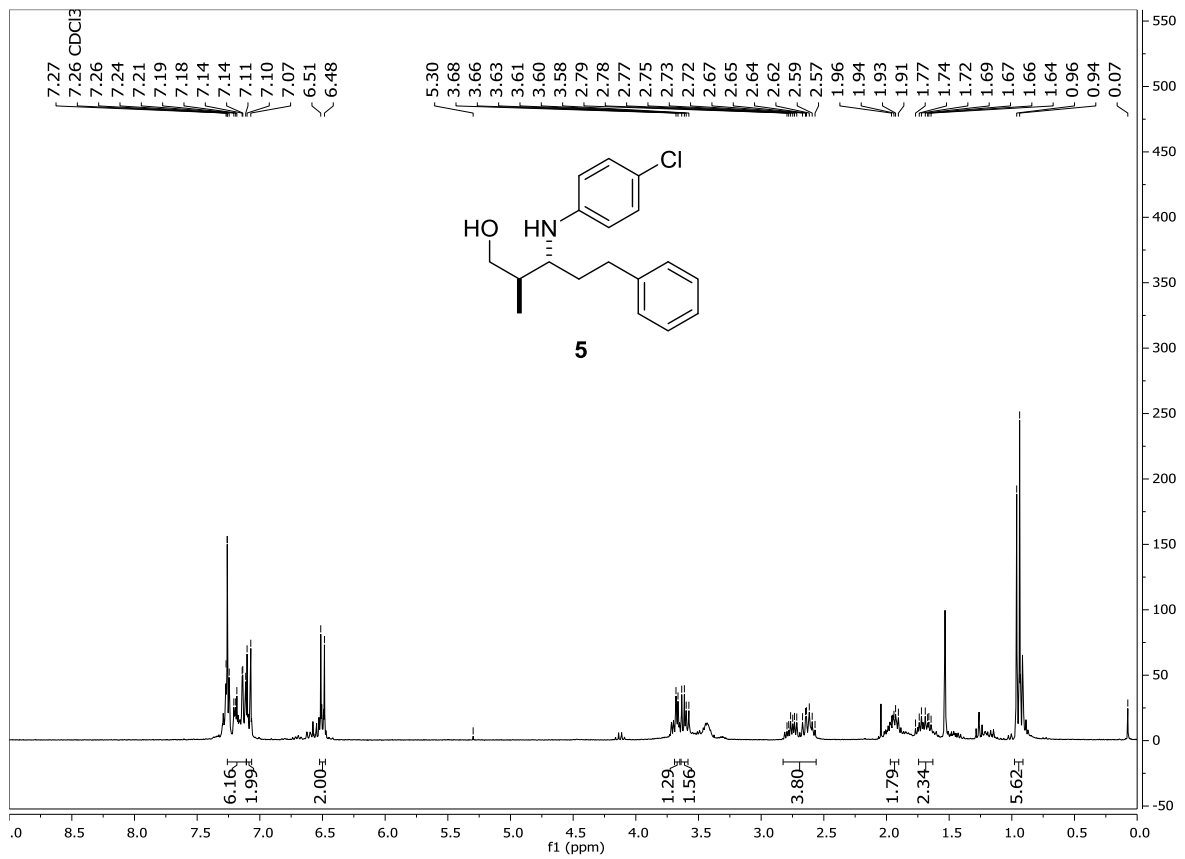
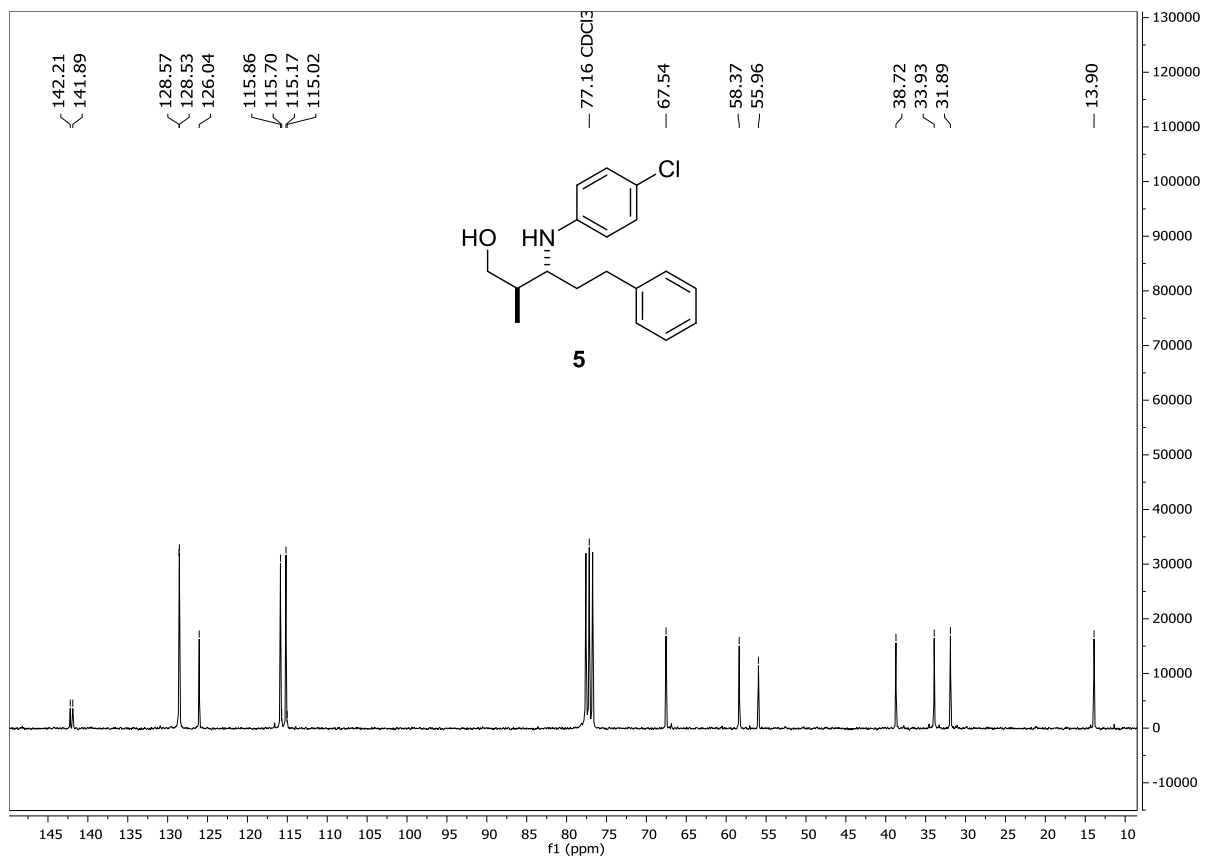
¹H-RMN (300 MHz)**¹³C-RMN (75 MHz)**

¹H-RMN (300 MHz)

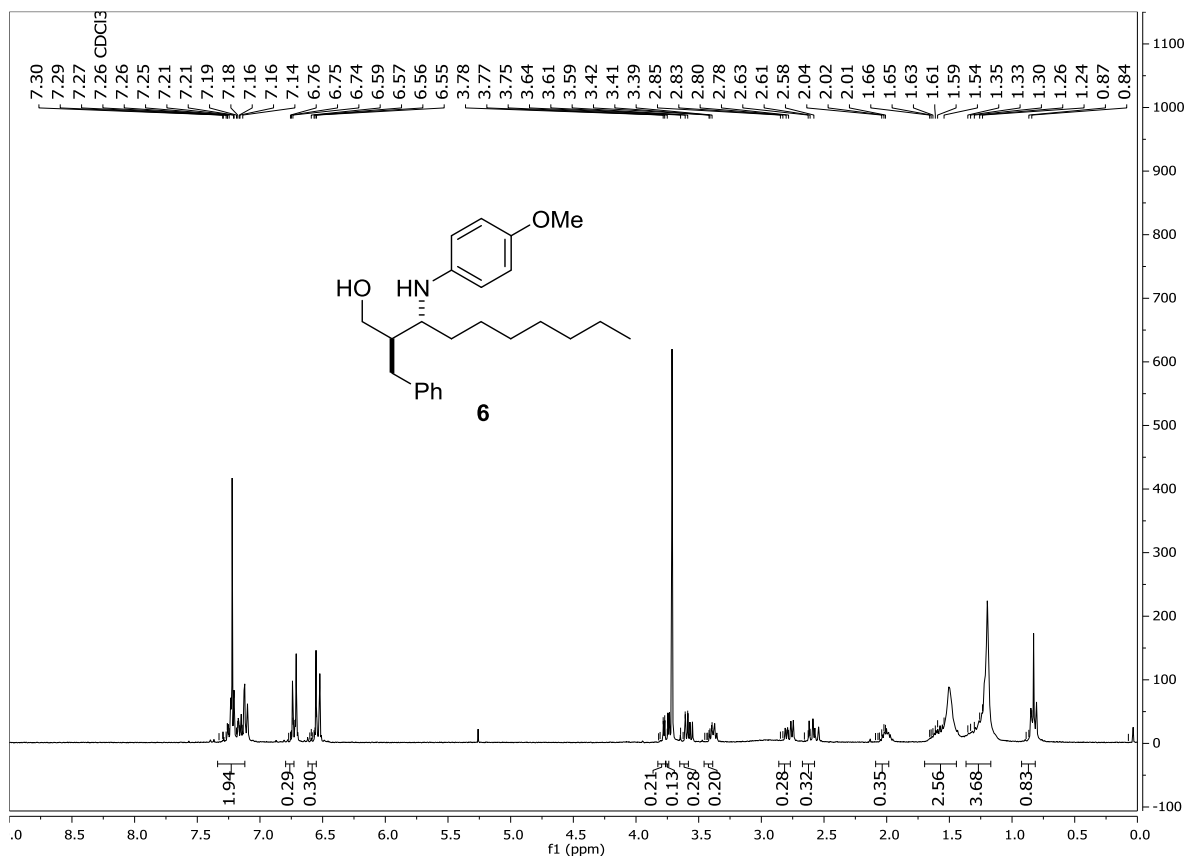


¹³C-RMN (75 MHz)

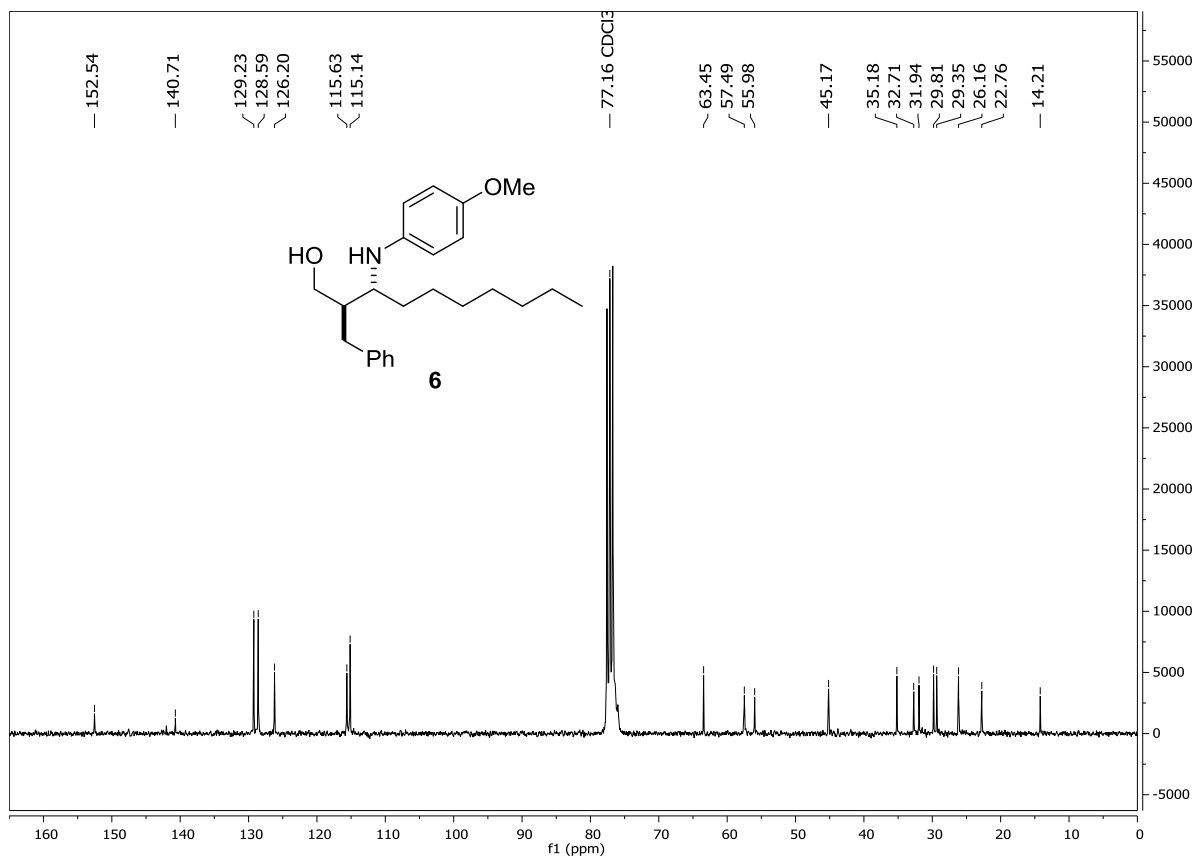


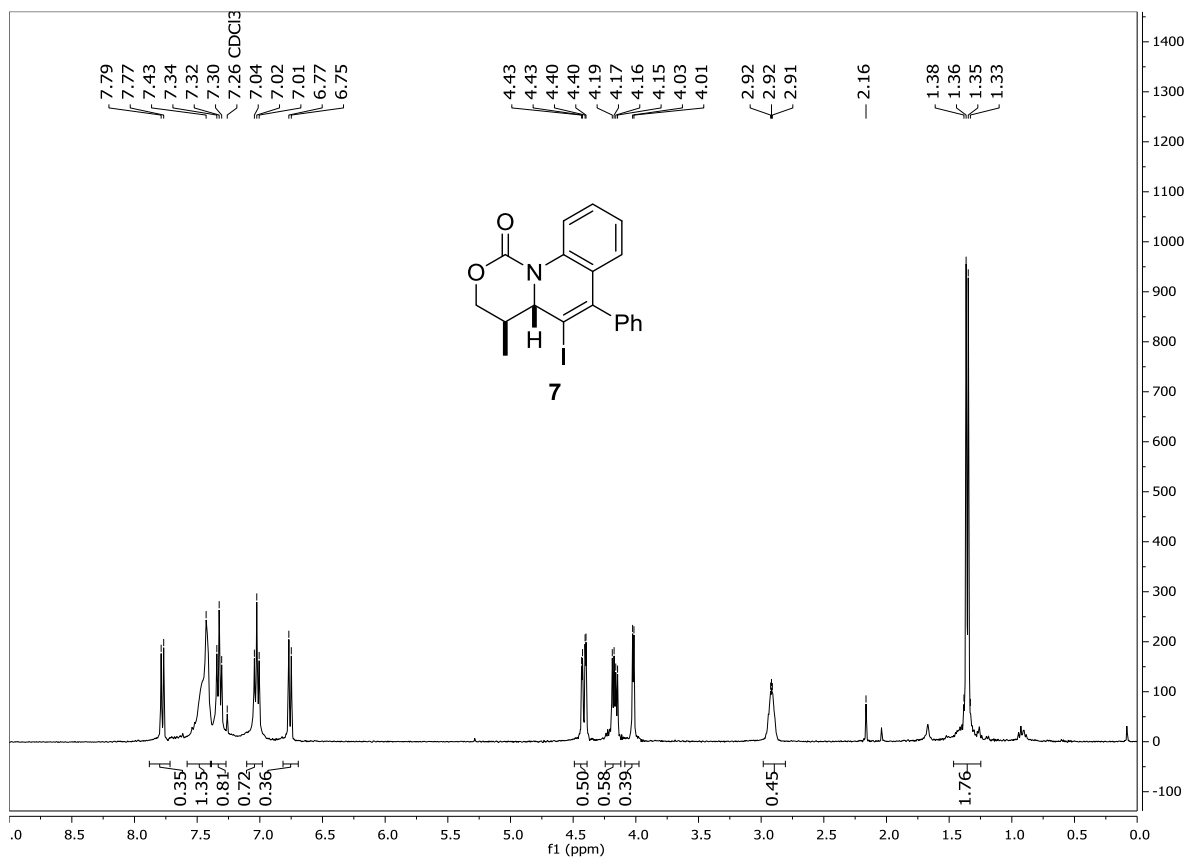
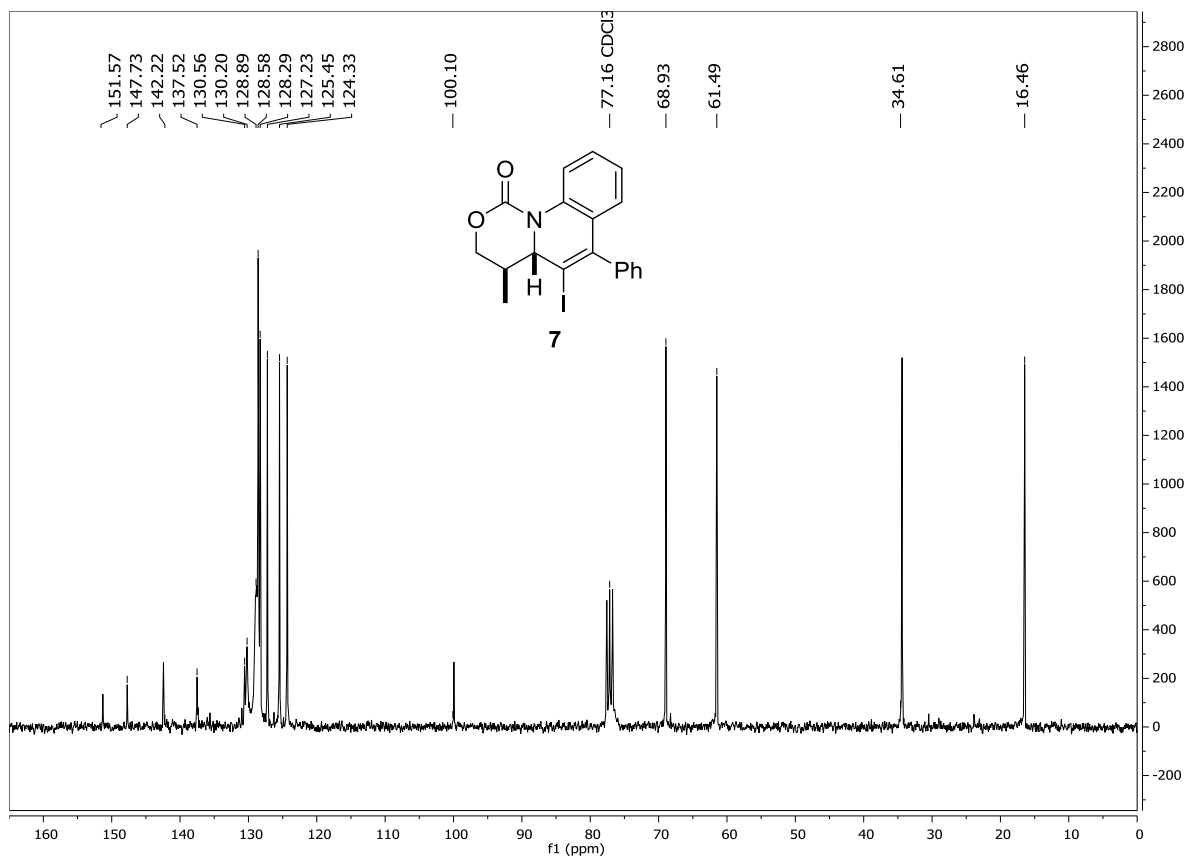
¹H-RMN (300 MHz)**¹³C-RMN (75 MHz)**

¹H-RMN (300 MHz)

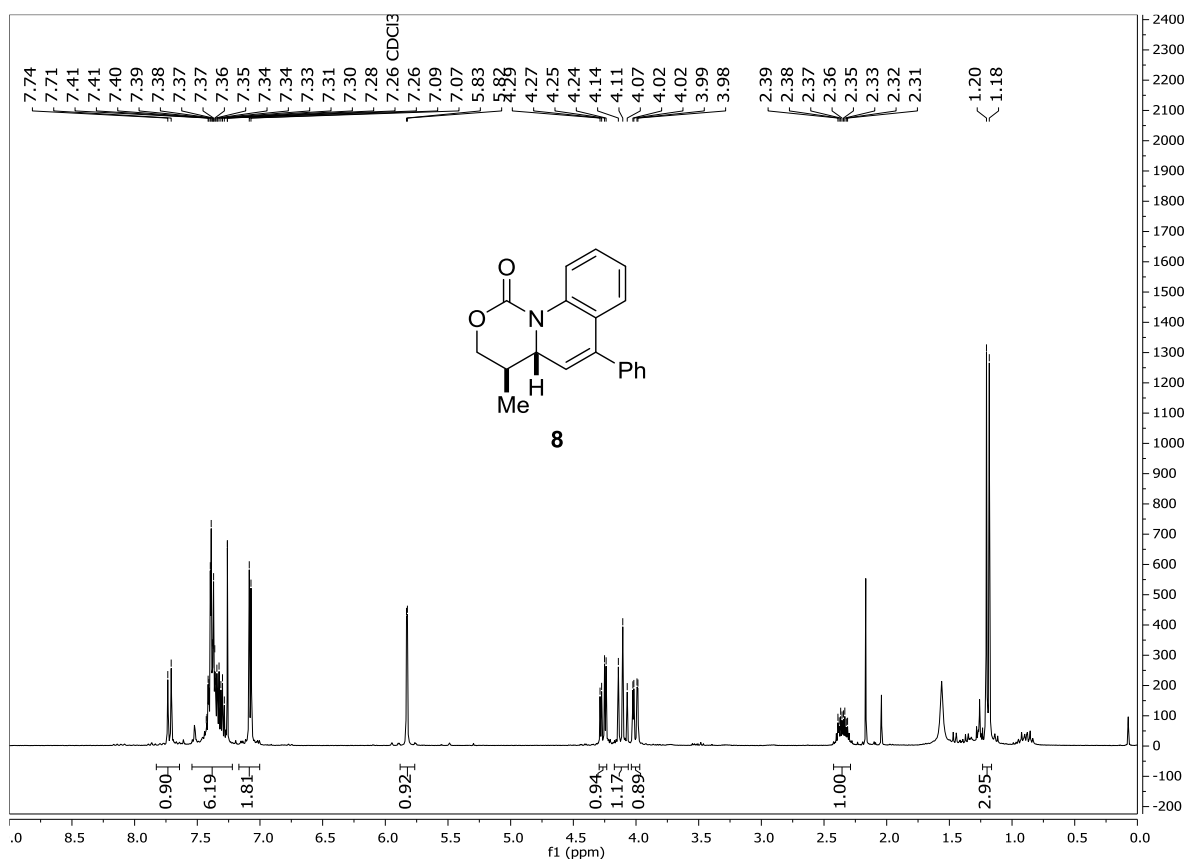


¹³C-RMN (75 MHz)

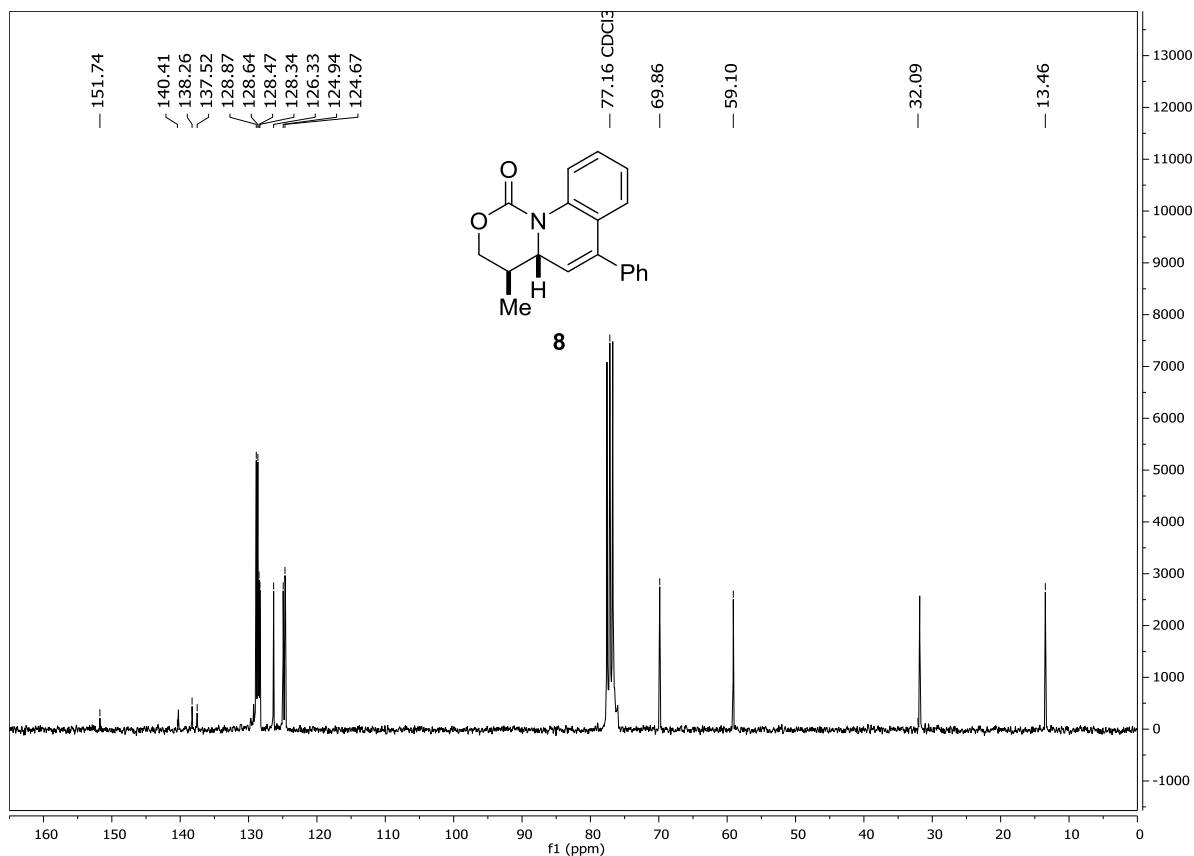


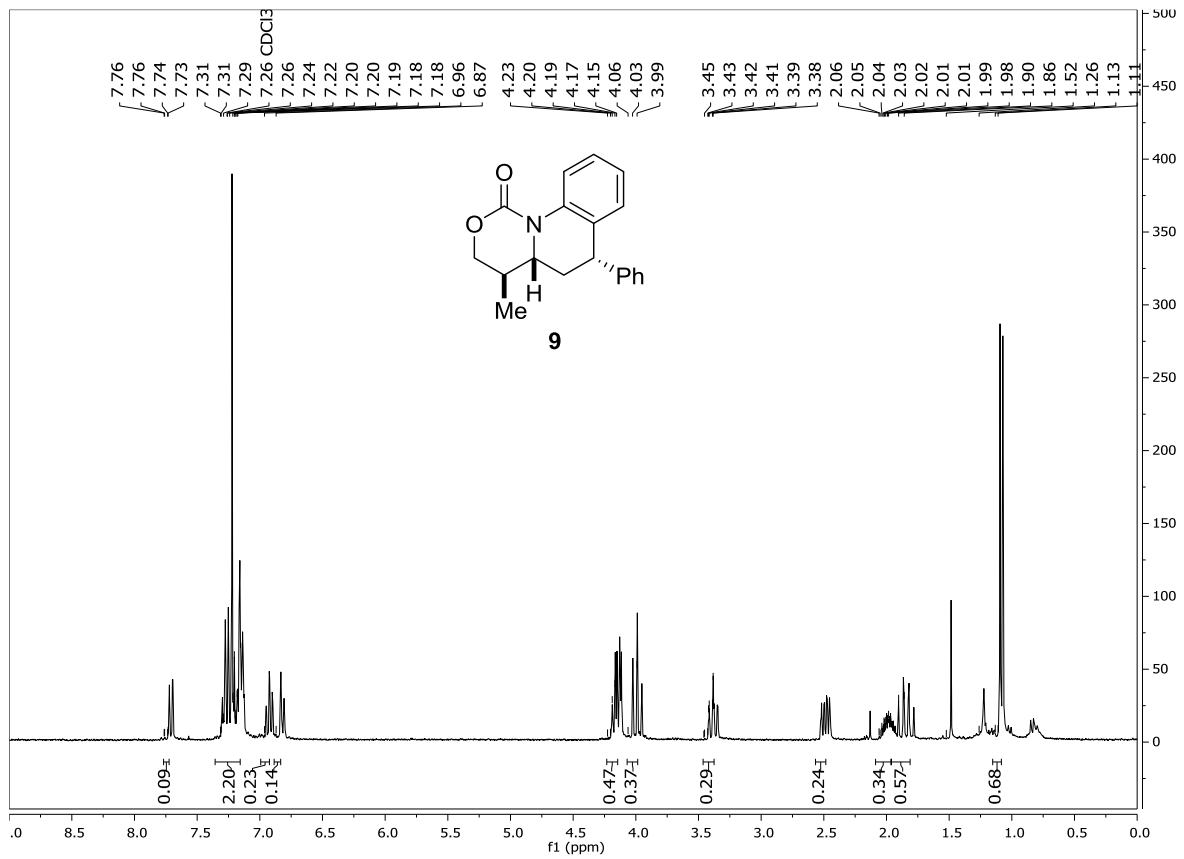
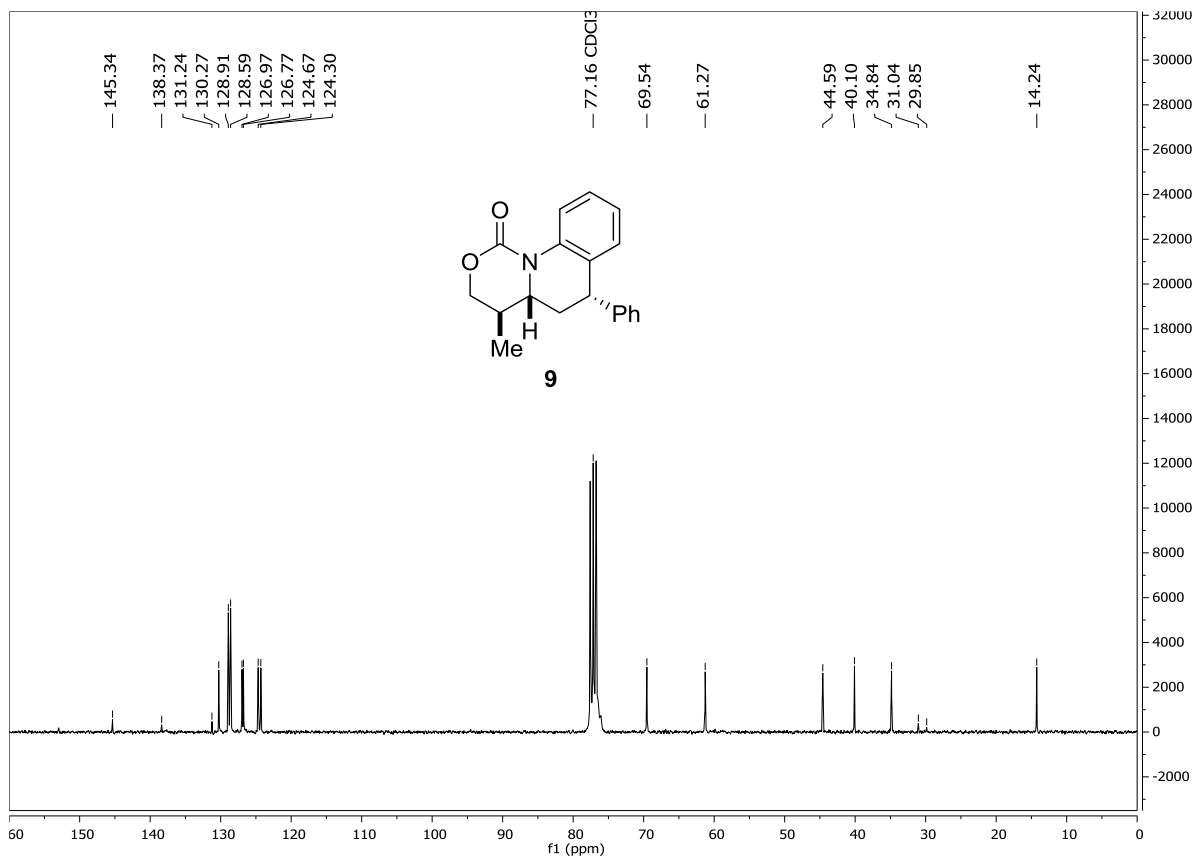
¹H-RMN (300 MHz)**¹³C-RMN (75 MHz)**

¹H-RMN (300 MHz)

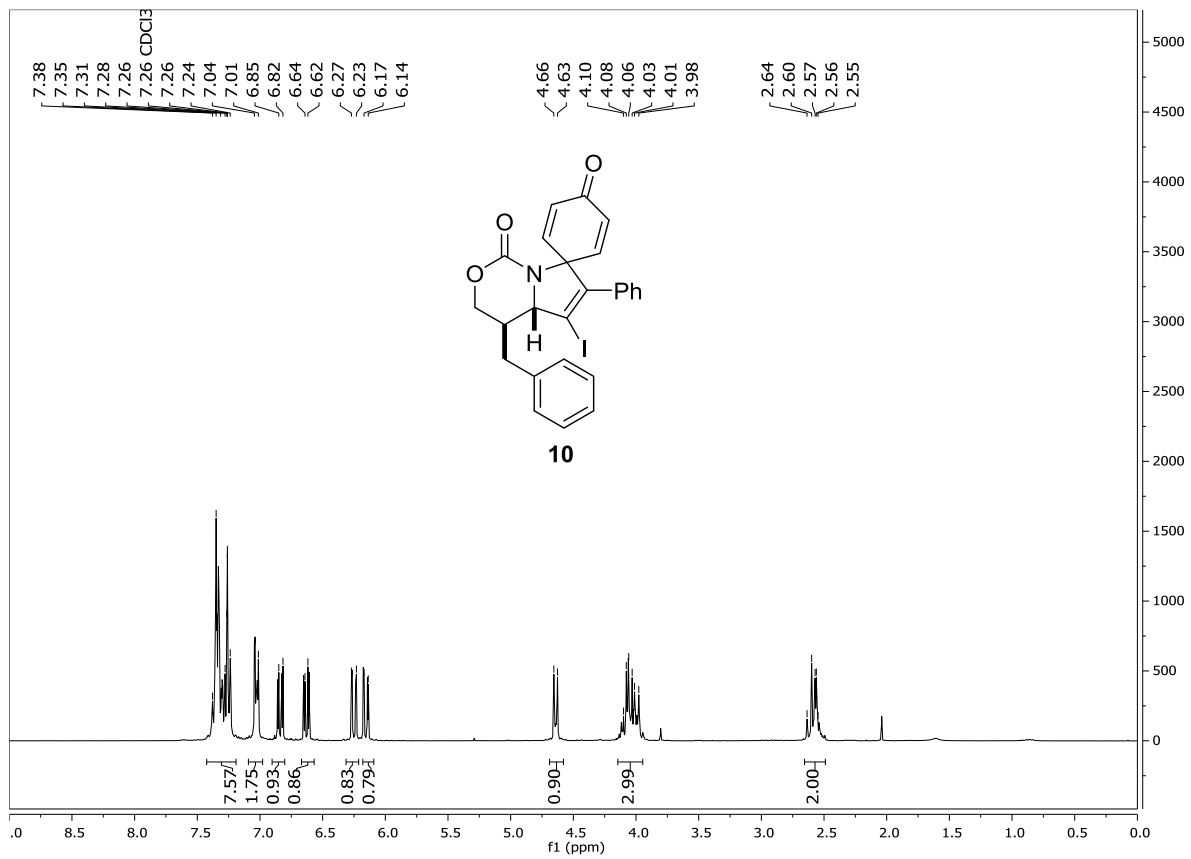


¹³C-RMN (75 MHz)

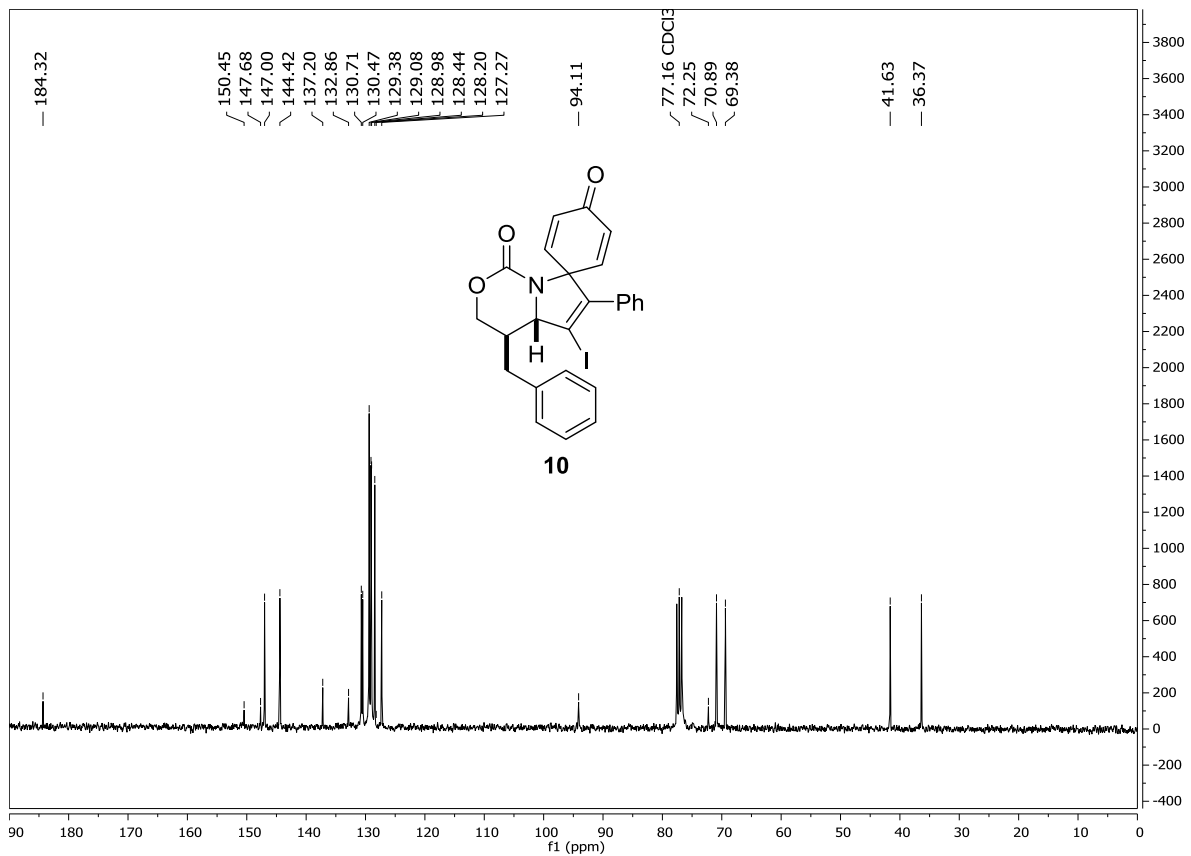


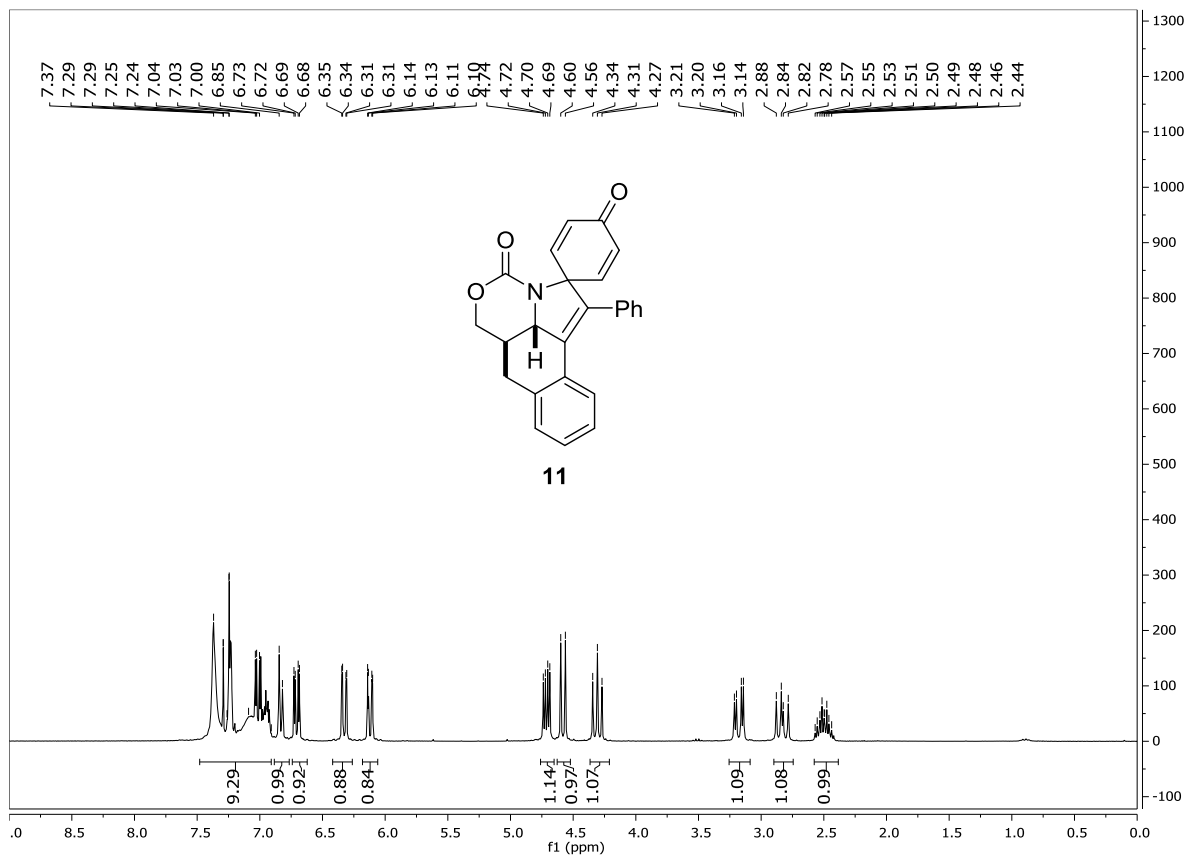
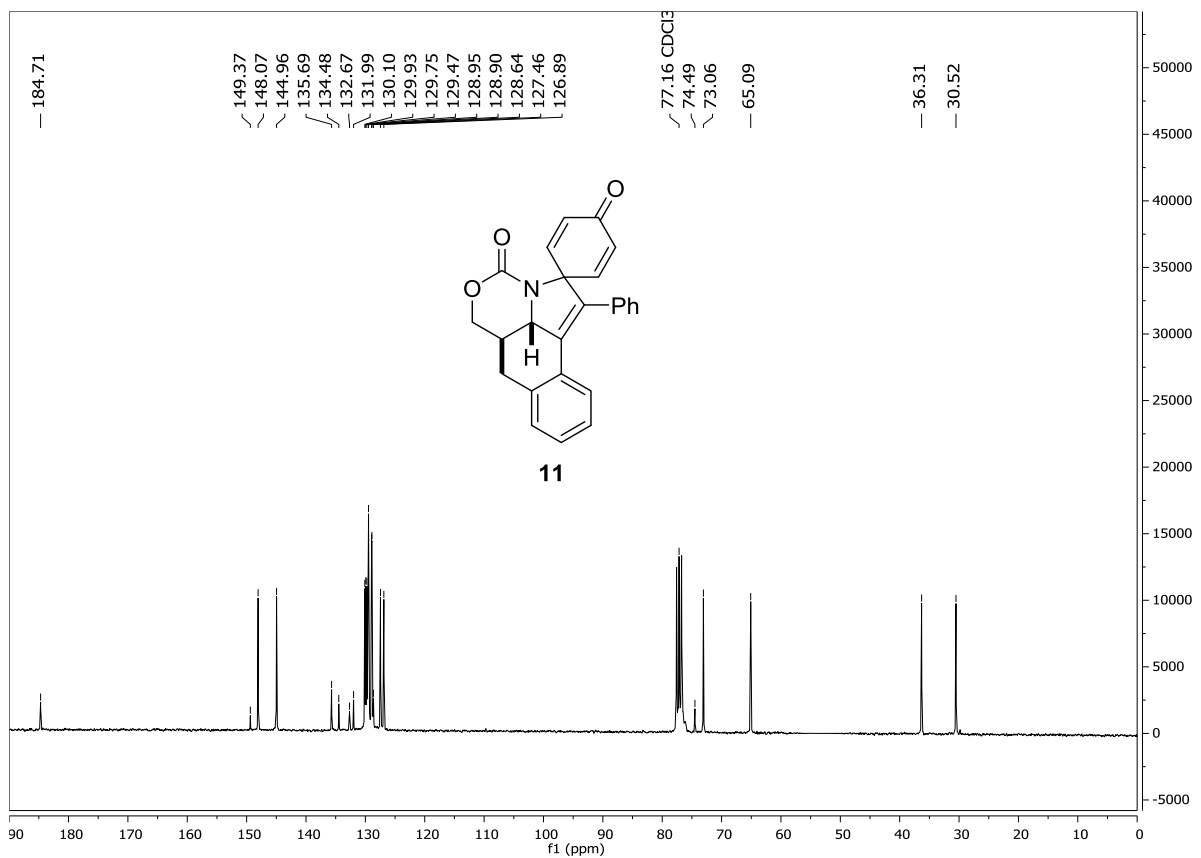
¹H-RMN (300 MHz)**¹³C-RMN (75 MHz)**

¹H-RMN (300 MHz)

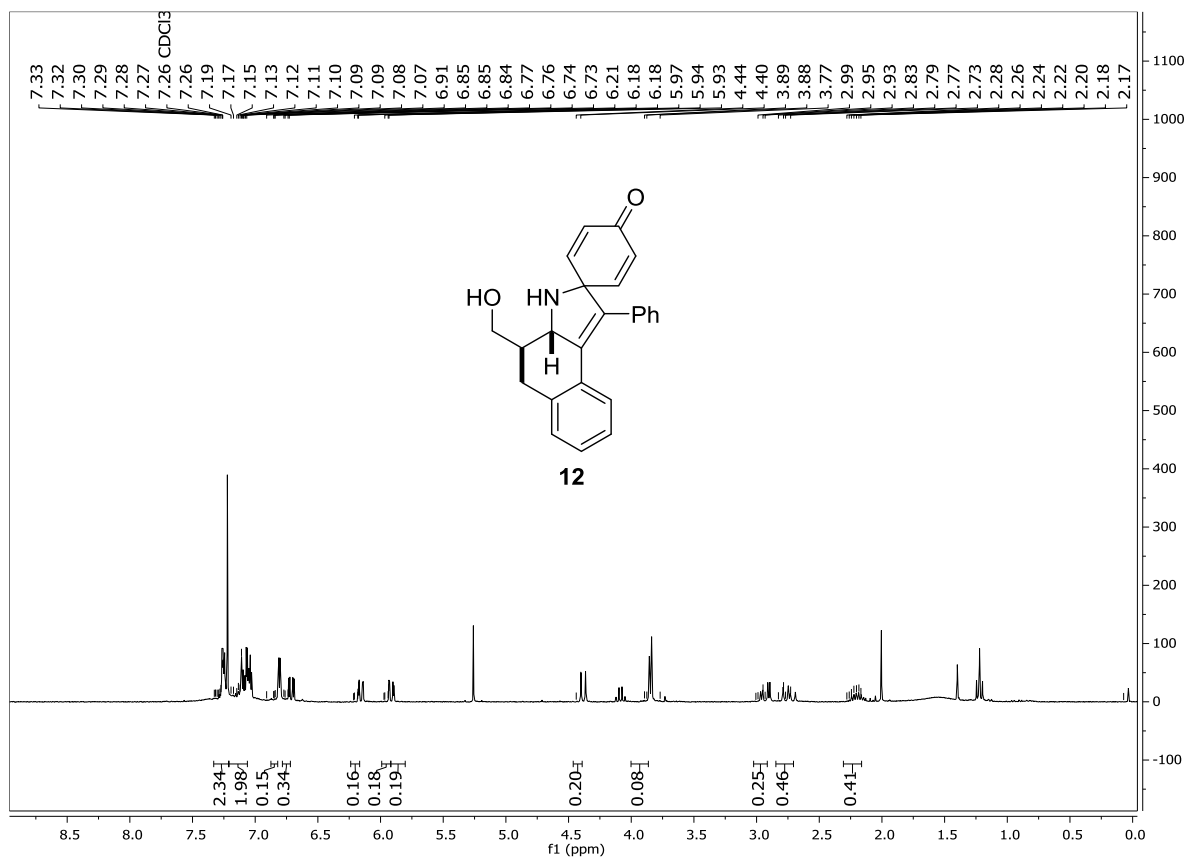


¹³C-RMN (75 MHz)

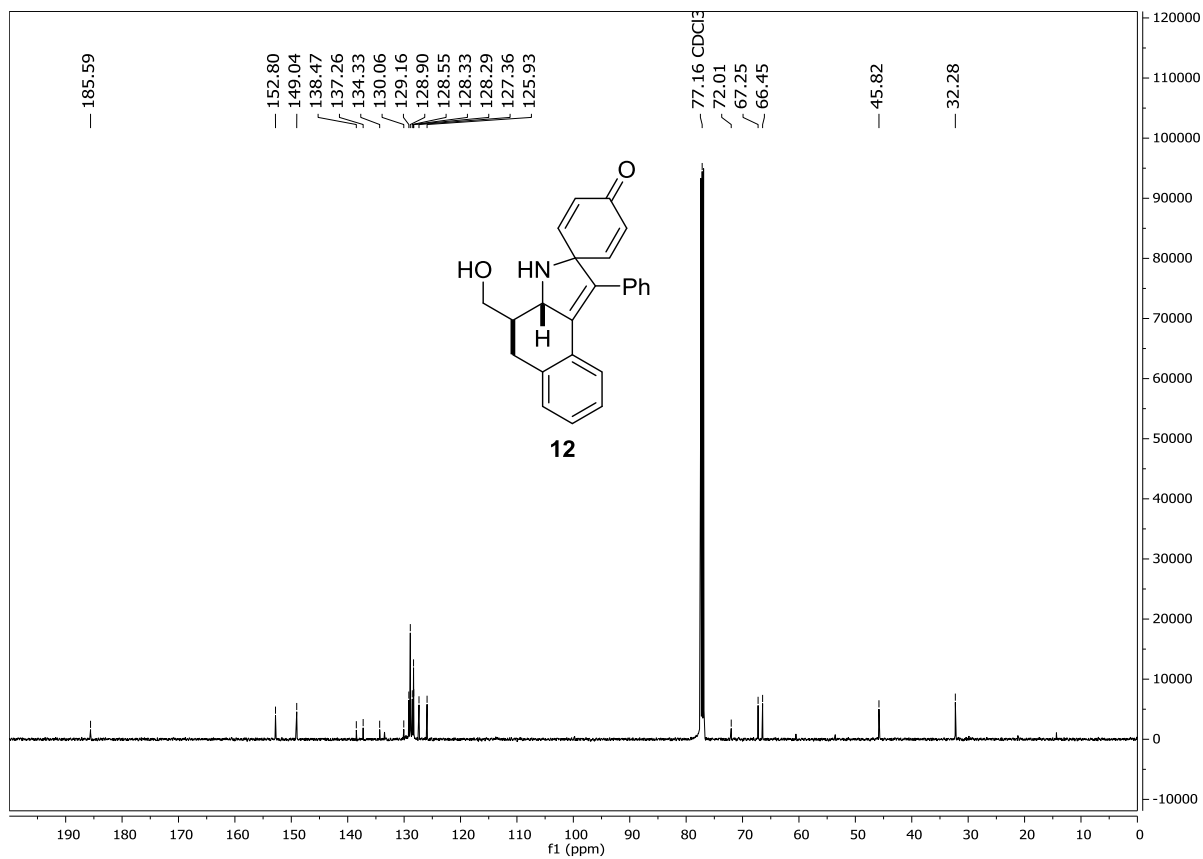


¹H-RMN (300 MHz)**¹³C-RMN (75 MHz)**

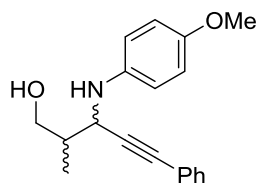
¹H-RMN (300 MHz)



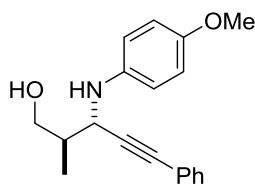
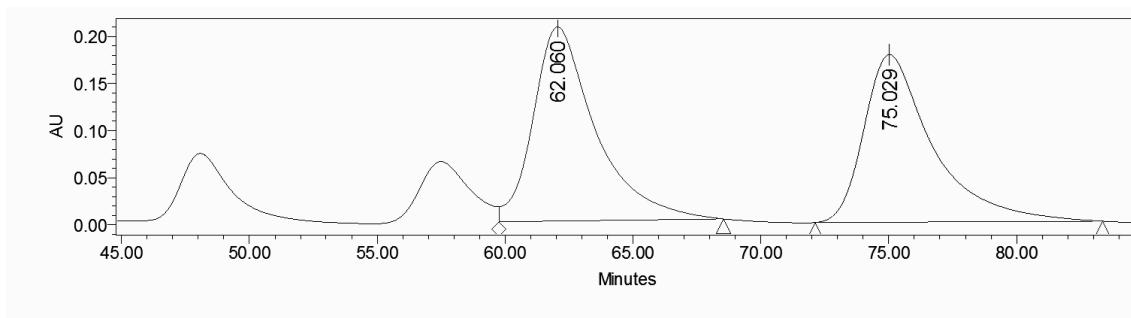
¹³C-RMN (75 MHz)



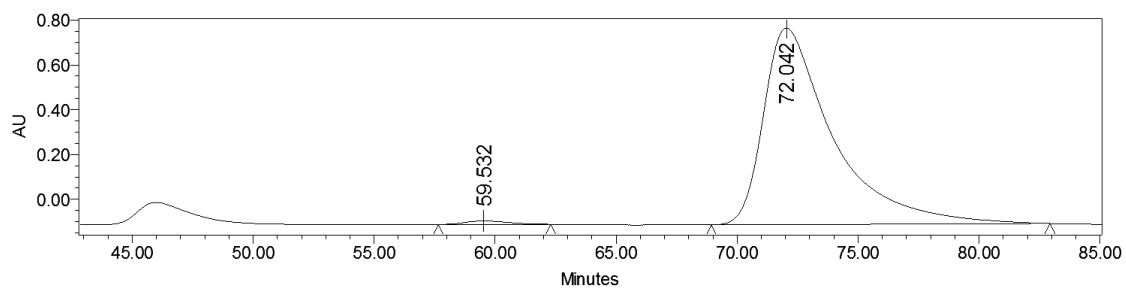
4.5.3.2 Cromatogramas de HPLC

Chiralpak AD-H, 97:3 Hex:PrOH, f: 0.6 mL/min, $\lambda = 210$ nm**(±)anti-4Aa****Processed Channel Descr.: PDA 210.0 nm**

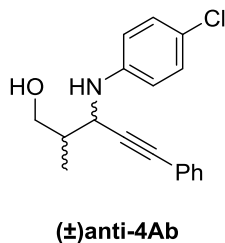
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210.0 nm	62.040	17574038	48.93	108648
2	PDA 210.0 nm	75.026	18346325	51.07	98904

**4Aa****Processed Channel Descr.: PDA 210.0 nm**

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210.0 nm	62.390	1578762	1.27	12034
2	PDA 210.0 nm	75.353	122552353	98.73	589314

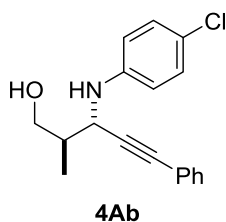
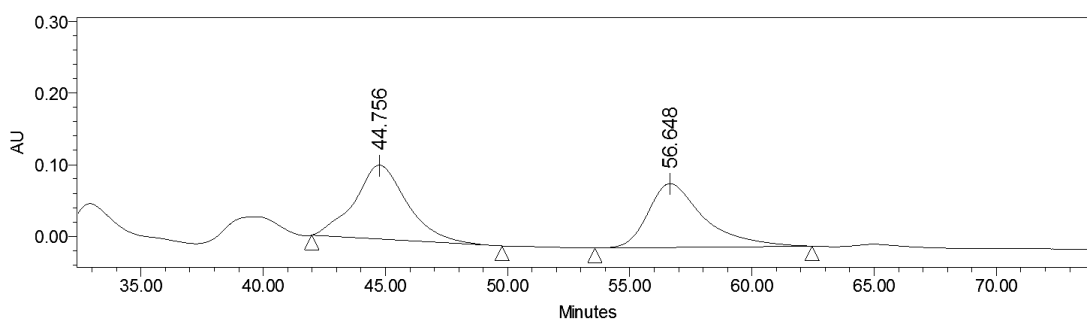


Chiralpak AD-H, 97:3 Hex:ⁱPrOH, f: 0.6 mL/min, λ= 210 nm



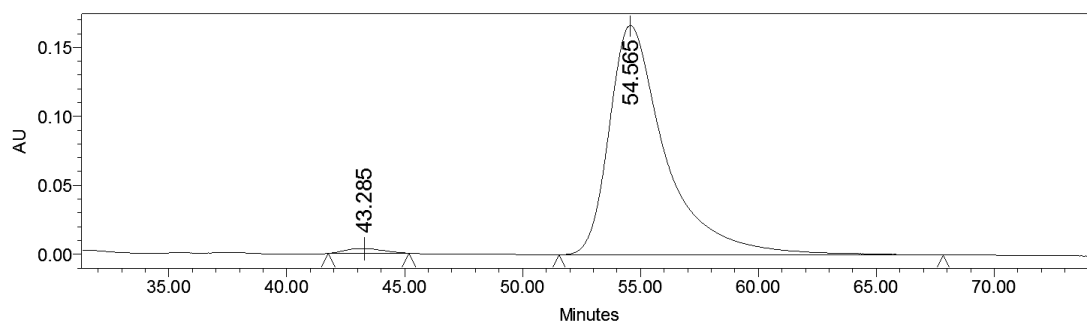
Processed Channel Descr.: PDA 210.0 nm

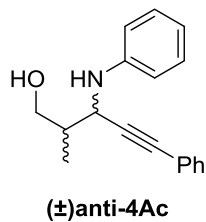
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210.0 nm	44.756	15479482	52.23	103074
2	PDA 210.0 nm	56.648	14156603	47.77	89078



Processed Channel Descr.: PDA 210.0 nm

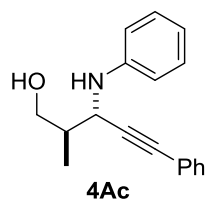
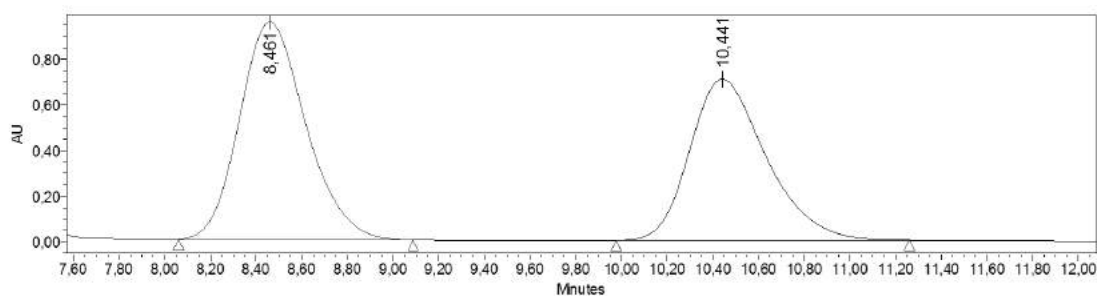
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210.0 nm	43.285	382837	1.36	3425
2	PDA 210.0 nm	54.565	27671475	98.64	166461



Chiralpak IA, 90:10 Hex:ⁱPrOH, f: 1 mL/min, $\lambda = 254$ nm

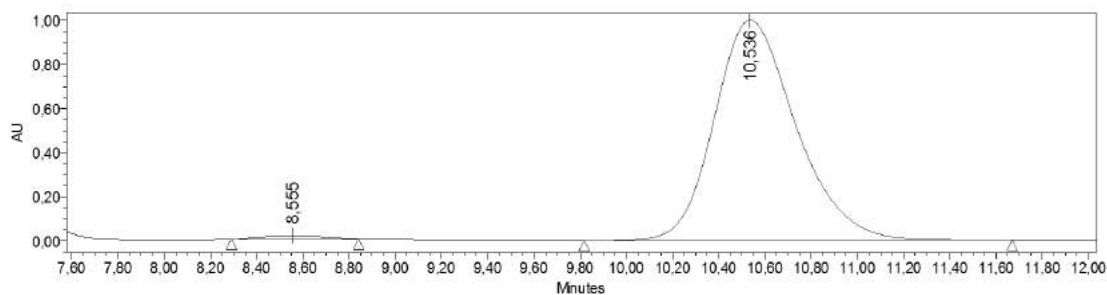
254nm@2.4nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	2998 Ch1 254nm@2.4nm	8,461	19265277	53,98	953639
2	2998 Ch1 254nm@2.4nm	10,441	16422290	46,02	707345

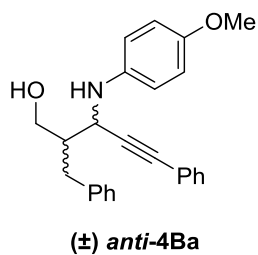


254nm@2.4nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	2998 Ch1 254nm@2.4nm	8,555	305825	1,23	17357
2	2998 Ch1 254nm@2.4nm	10,536	24542931	98,77	999174

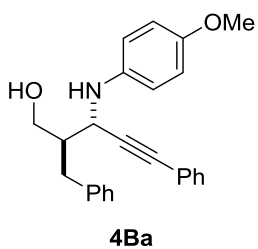
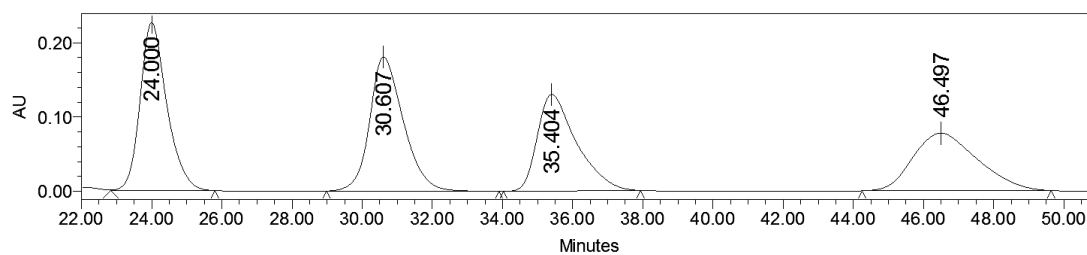


Chiralpak IA, 95:2:2 Hex:ⁱPrOH:EtOH, f: 1 mL/min, λ= 210 nm



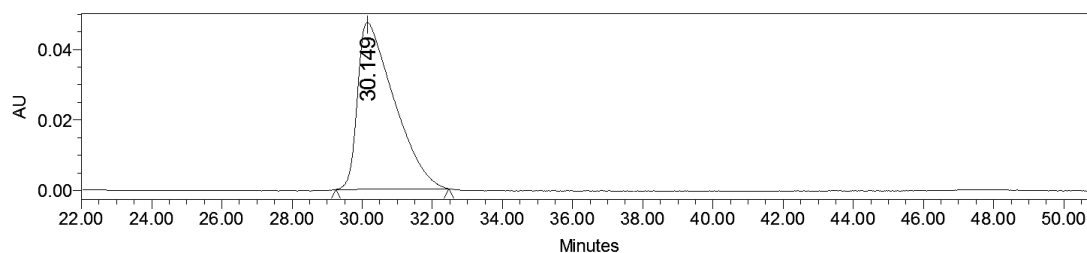
Processed Channel Descr.: PDA 240.0 nm

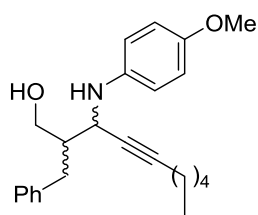
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240.0 nm	24.000	12016446	49.93	226628
2	PDA 240.0 nm	30.607	12050977	50.07	180711



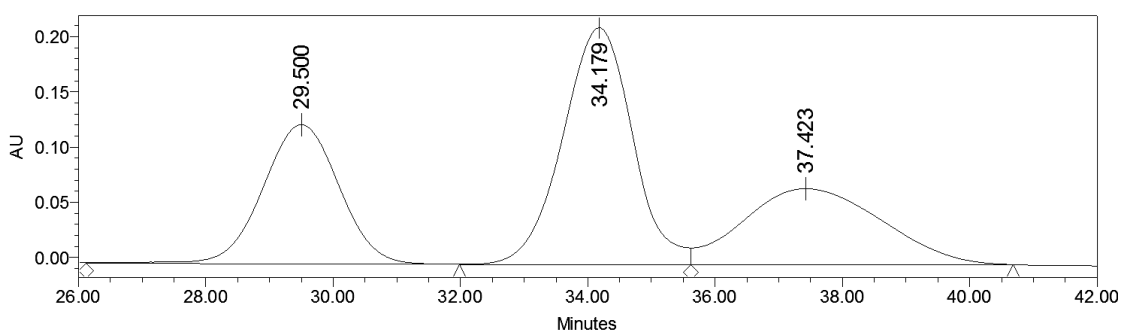
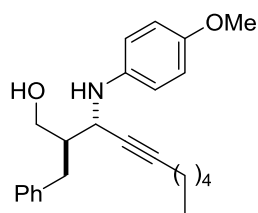
Processed Channel Descr.: PDA 240.0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240.0 nm	30.147	47368450	100.00	644134

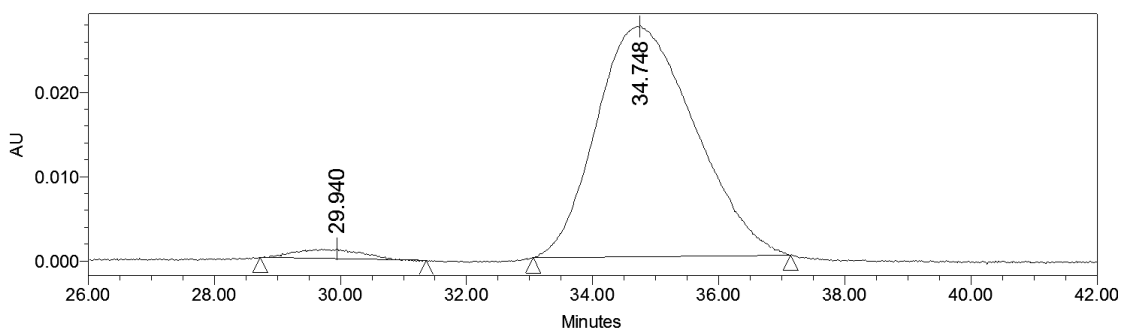


Chiralpak AS-H, 95:5 Hex:PrOH, f: 0.5 mL/min, $\lambda = 210$ nm**(±) anti-4Bd****Processed Channel Descr.: PDA 210.0 nm**

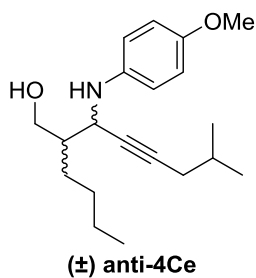
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210.0 nm	29.501	13566569	39.99	166606
2	PDA 210.0 nm	34.189	20358027	60.01	281229

**Processed Channel Descr.: PDA 210.0 nm****4Bd**

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210.0 nm	29.835	3415805	3.03	44630
2	PDA 210.0 nm	34.718	109475013	96.97	989146

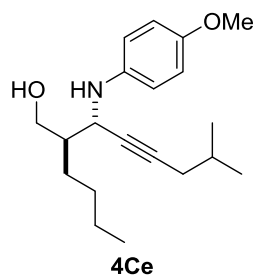
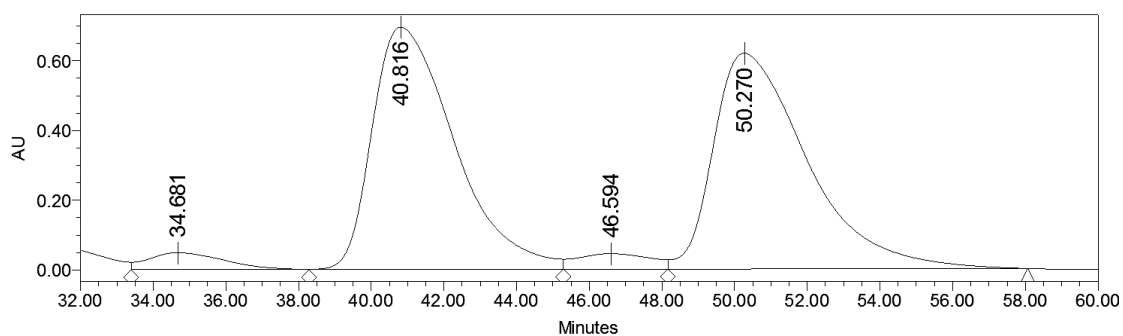


Chiralpak AD-H, 98:2 Hex:PrOH, f: 0.5 mL/min, $\lambda = 209.8 \text{ nm}$



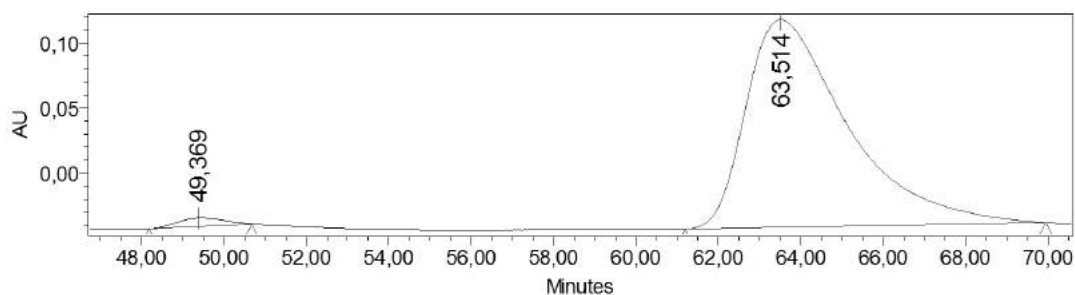
Processed Channel Descr.: PDA 209,8 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 209,8 nm	50,910	68352341	50,44	391994
2	PDA 209,8 nm	63,135	67162855	49,56	345106



Processed Channel Descr.: PDA 209,8 nm

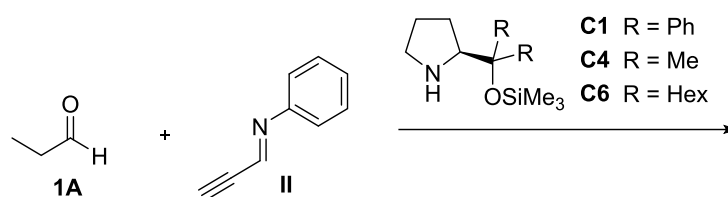
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 209,8 nm	49,369	508154	1,82	6574
2	PDA 209,8 nm	63,514	27378542	98,18	159751



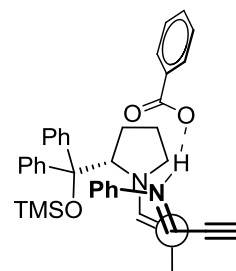
4.5.3.3 Cálculos computacionales

Para los cálculos computacionales se empleó la función de base estándar 6-31 G* para describir los átomos de carbono, hidrógeno, oxígeno y silicio. Todos los puntos estacionarios se caracterizaron analizando sus frecuencias armónicas al mismo nivel de teoría, encontrándose que todos los reactivos, intermedios y productos poseen Hessianos positivos mientras que todos los estados de transición localizados muestran un único autovalor negativo. Mediante los cálculos IRC (*Intrinsic Reaction Coordinate*)³³² se verificaron los perfiles de energía que conecta correctamente a cada estado de transición con los mínimos locales asociados. Todas las estructuras de mínima energía y de transición se han caracterizado por análisis de sus frecuencias armónicas. Las energías de vibración en el punto cero (ZPVE) también se han calculado al mismo nivel de teoría. Las cargas atómicas y los valores de transferencia de carga se han calculado mediante análisis de NBO (*Natural Bond Orbital*).³³³

Coordenadas cartesianas de los puntos estacionarios de la reacción de Mannich entre el propionaldehído **1A** y la imina propargílica **II** catalizada por las pirrolidinas **C1** ó **C4** ó **C6** y ácido benzóico.

**TS-Ph-anti**

Center Number	Atomic Type	Coordinates (Å)		
		X	Y	Z
1	C	-6.3810	-0.7565	-1.6445
2	C	-5.0470	-2.0795	0.4185
3	C	-3.2190	-0.3345	0.4635
4	C	-5.1930	-0.2345	-1.1335
5	C	-4.5150	-0.8915	-0.0995
6	C	-6.2350	-2.6035	-0.0895
7	C	-6.9050	-1.9425	-1.1235
8	H	-4.5080	-2.5715	1.2215
9	H	-4.7680	0.6865	-1.5195
10	H	-6.9020	-0.2395	-2.4475
11	H	-6.6420	-3.5255	0.3185
12	H	-7.8320	-2.3505	-1.5205
13	O	-2.6590	-0.9685	1.3865
14	O	-2.7960	0.7485	-0.0765
15	C	3.4610	-0.6025	-2.7965
16	C	5.4140	-1.5215	-1.7495



³³² Gonzalez, C.; Schlegel, H. B. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5523–5527.

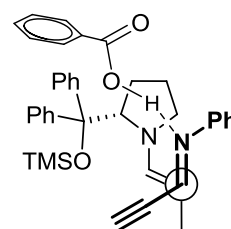
³³³ a) Reed, A. E.; Weinstock, R.B.; Weinhold, F. *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 735–737. b) Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899–926.

17	C	5.9780	-1.7635	-3.0025
18	C	4.0190	-0.8485	-4.0525
19	C	4.1410	-0.9415	-1.6165
20	C	4.0400	-1.5855	0.8795
21	C	4.6800	-3.3675	2.9715
22	C	4.2020	-1.1255	2.1945
23	C	5.1440	3.1165	1.0715
24	C	4.5240	-2.0055	3.2285
25	C	4.4990	-3.8425	1.6725
26	C	1.3470	4.1195	-1.7185
27	C	1.5130	1.7665	-0.8475
28	C	0.7250	2.7675	-1.4365
29	C	0.0600	-0.1325	-1.5085
30	C	-0.0990	-1.4885	-0.8185
31	C	3.5980	-0.5835	-0.2165
32	C	7.0030	0.6955	0.6705
33	C	5.8030	2.1625	-1.7795
34	C	4.1770	-2.9605	0.6385
35	C	2.0240	-0.5515	-0.0685
36	C	1.3310	-1.8805	-0.4285
37	C	5.2810	-1.4305	-4.1635
38	H	2.4890	-0.1315	-2.7475
39	H	6.0270	1.3235	-2.4465
40	H	4.9370	2.6945	-2.1895
41	H	-0.7370	-1.3815	0.0635
42	H	7.8320	1.4065	0.7815
43	H	6.8060	0.2545	1.6535
44	H	-0.5690	-2.2235	-1.4795
45	H	-0.0140	2.4455	-2.1645
46	H	4.9330	-4.0535	3.7755
47	H	4.6050	-4.9015	1.4575
48	H	4.6470	-1.6225	4.2385
49	H	4.0590	-0.0725	2.4075
50	H	4.0360	-3.3535	-0.3625
51	H	1.8450	-2.3545	-1.2725
52	H	2.0770	4.3975	-0.9475
53	H	2.3920	2.0405	-0.2765
54	H	6.6570	2.8515	-1.8085
55	H	4.9090	2.8285	2.1025
56	H	4.2960	3.6975	0.6885
57	H	6.0140	3.7855	1.0995
58	H	3.4610	-0.5795	-4.9445
59	H	5.7150	-1.6215	-5.1405
60	H	1.3570	-2.5775	0.4105
61	H	-0.8230	0.4915	-1.3615
62	H	0.2590	-0.2285	-2.5855
63	H	0.5800	4.9015	-1.7585
64	H	5.9720	-1.7975	-0.8625
65	H	6.9640	-2.2165	-3.0665
66	H	1.8480	-0.3135	0.9875
67	H	1.8700	4.1335	-2.6835
68	H	7.3470	-0.1035	0.0055
69	N	1.2500	0.4645	-0.8505
70	O	4.0510	0.7305	0.1375
71	Si	5.4930	1.6065	-0.0035
72	C	-0.0620	1.8895	2.0545
73	C	-0.3740	0.7215	2.7815
74	C	1.8120	2.2895	3.5475
75	C	0.4030	0.3635	3.8785
76	C	1.4960	1.1435	4.2755

77	C	-0.6510	3.2365	0.1215
78	C	1.0480	2.6645	2.4405
79	H	2.6550	2.9105	3.8415
80	H	2.0890	0.8615	5.1405
81	H	1.3140	3.5725	1.9095
82	H	0.1480	-0.5365	4.4325
83	H	-1.2180	0.1075	2.4615
84	H	-1.6870	1.5465	0.6905
85	N	-0.8980	2.2265	0.9815
86	H	-0.0040	4.0305	0.4855
87	C	-1.7280	3.6945	-0.7075
88	C	-2.6000	4.1385	-1.4165
89	H	-3.4050	4.4985	-2.0165

TS-Ph-syn

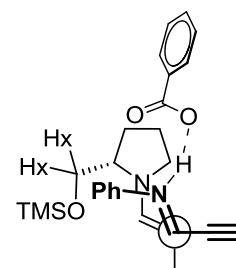
Center Number	Atomic Type	Coordinates (Å)		
		X	Y	Z
1	C	-0.2530	3.9620	1.1700
2	C	0.9300	3.5060	-1.3160
3	C	1.5290	1.1300	-0.6820
4	C	0.3100	2.7180	0.8810
5	C	0.9040	2.4800	-0.3640
6	C	0.3630	4.7480	-1.0330
7	C	-0.2300	4.9790	0.2110
8	H	1.4040	3.3030	-2.2710
9	H	0.3070	1.9130	1.6100
10	H	-0.7040	4.1430	2.1430
11	H	0.3860	5.5390	-1.7790
12	H	-0.6660	5.9500	0.4350
13	O	2.1260	0.9980	-1.7740
14	O	1.3750	0.2260	0.2140
15	C	-2.7800	-3.9590	-2.1880
16	C	-4.7410	-2.6010	-1.9480
17	C	-5.5250	-3.6310	-2.4690
18	C	-3.5590	-4.9920	-2.7150
19	C	-3.3500	-2.7390	-1.7980
20	C	-3.0460	-0.1980	-1.4810
21	C	-3.7420	2.4540	-2.1390
22	C	-2.8170	0.8510	-0.5810
23	C	-2.9210	-1.6810	3.0760
24	C	-3.1610	2.1640	-0.9040
25	C	-3.9600	1.4230	-3.0510
26	C	0.5900	-5.0250	1.7820
27	C	-0.0550	-3.2700	0.0970
28	C	0.8830	-4.1980	0.5530
29	C	0.7530	-3.0850	-2.2440
30	C	0.7360	-1.8340	-3.1250
31	C	-2.5400	-1.6150	-1.1160
32	C	-5.3550	-1.0790	1.3030
33	C	-4.2360	-3.9620	1.4690
34	C	-3.6070	0.1110	-2.7300
35	C	-1.0000	-1.5440	-1.4470
36	C	-0.6800	-1.2810	-2.9320
37	C	-4.9380	-4.8350	-2.8590
38	H	-1.7180	-4.1250	-2.0700
39	H	-4.7460	-4.2680	0.5510
40	H	-3.3410	-4.5860	1.5790



41	H	1.4620	-1.1000	-2.7600
42	H	-5.9380	-1.1640	2.2300
43	H	-5.1200	-0.0200	1.1540
44	H	0.9650	-2.0670	-4.1690
45	H	1.5470	-4.6590	-0.1760
46	H	-4.0080	3.4760	-2.3930
47	H	-4.3990	1.6340	-4.0230
48	H	-2.9470	2.9610	-0.1980
49	H	-2.3420	0.6430	0.3710
50	H	-3.7720	-0.6730	-3.4620
51	H	-1.3950	-1.8070	-3.5760
52	H	-0.0210	-4.4710	2.5020
53	H	-0.7740	-2.8670	0.8000
54	H	-4.8990	-4.1880	2.3140
55	H	-2.6880	-0.6110	3.1150
56	H	-1.9780	-2.2280	3.1870
57	H	-3.5520	-1.9190	3.9420
58	H	-3.0820	-5.9210	-3.0110
59	H	-5.5430	-5.6380	-3.2690
60	H	-0.7370	-0.2160	-3.1610
61	H	1.7510	-3.3370	-1.8870
62	H	0.3440	-3.9620	-2.7670
63	H	1.5120	-5.3270	2.2960
64	H	-5.2200	-1.6710	-1.6650
65	H	-6.5980	-3.4860	-2.5730
66	H	-0.6130	-0.7250	-0.8330
67	H	0.0540	-5.9500	1.5280
68	H	-6.0040	-1.4000	0.4820
69	N	-0.1340	-2.7280	-1.1160
70	O	-2.6070	-1.7940	0.3080
71	Si	-3.7920	-2.1270	1.4640
72	C	3.8410	-2.3330	-0.5580
73	C	4.1940	-1.4150	-1.5650
74	C	5.4660	-3.9010	-1.4410
75	C	5.1820	-1.7500	-2.4880
76	C	5.8260	-2.9890	-2.4330
77	C	2.3680	-2.7120	1.3370
78	C	4.4810	-3.5850	-0.5080
79	C	1.6330	-2.1070	2.4040
80	C	1.0450	-1.6420	3.3520
81	H	5.9570	-4.8700	-1.3860
82	H	6.5980	-3.2410	-3.1560
83	H	4.2300	-4.3160	0.2550
84	H	5.4440	-1.0310	-3.2590
85	H	3.6710	-0.4600	-1.6270
86	H	2.3290	-0.9980	0.1980
87	H	2.9520	-3.5810	1.6220
88	H	0.5310	-1.1880	4.1690
89	N	2.8530	-1.9350	0.3610

TS-Hex-anti

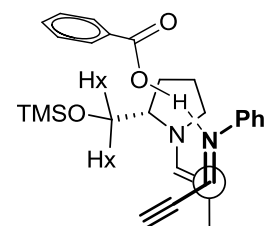
Center Number	Atomic Type	Coordinates (Å)		
		X	Y	Z
1	C	0.4945	3.7455	2.2465
2	C	0.6485	4.3415	0.9945
3	C	1.5195	3.7625	0.0665
4	C	2.2365	2.6105	0.3755
5	C	1.2035	2.5895	2.5765
6	C	2.0915	2.0165	1.6465
7	C	2.7215	0.1255	3.0335
8	H	1.0725	2.1635	3.5655
9	H	-0.1775	4.1815	2.9805
10	H	2.8925	2.1405	-0.3585
11	H	1.6465	4.2125	-0.9155
12	H	0.0975	5.2445	0.7455
13	H	3.4705	0.4635	1.1355
14	N	2.8605	0.8765	1.9215
15	C	0.5645	-1.1945	4.4305
16	C	0.2965	-0.7165	1.9695
17	C	1.0695	-1.2605	3.0065
18	C	1.4355	-1.9635	0.1655
19	C	1.2345	-1.9575	-1.3525
20	C	-3.1415	1.7755	2.7905
21	C	-1.9155	1.9695	-1.6505
22	C	-2.7005	2.7835	-2.6895
23	C	-2.3005	4.2635	-2.7345
24	C	-3.0925	5.0795	-3.7645
25	C	-3.7875	-3.7555	-1.1035
26	C	-2.6825	6.5555	-3.8105
27	C	-2.0915	-1.8875	-0.7375
28	C	-3.5555	-2.2385	-1.0405
29	C	-5.2335	-4.1365	-1.4455
30	C	-5.4705	-5.6515	-1.5065
31	C	-6.9165	-6.0225	-1.8525
32	C	-0.1915	-0.1835	-0.4065
33	C	-5.0705	1.0505	0.5045
34	C	0.6505	-0.5635	-1.6465
35	C	-1.7435	-0.3965	-0.5155
36	C	-2.3065	0.4835	-1.6595
37	C	-4.2335	-1.0825	2.5795
38	H	-0.0515	0.8705	-0.1545
39	H	-3.3985	0.4095	-1.6185
40	H	-2.0165	0.0405	-2.6215
41	H	1.3985	-1.2185	5.1435
42	H	-2.0855	2.3925	-0.6515
43	H	-0.8425	2.0855	-1.8505
44	H	-0.0845	-2.0465	4.6735
45	H	-3.7775	2.7025	-2.4785
46	H	-2.5545	2.3385	-3.6855
47	H	-0.0135	-0.2805	4.6145
48	H	-2.4365	4.7075	-1.7375
49	H	-1.2265	4.3425	-2.9585
50	H	-0.4355	0.0525	2.1875
51	H	1.6555	-2.1435	2.7685
52	H	-2.9605	4.6315	-4.7595
53	H	2.4505	-1.6435	0.4225
54	H	-2.8355	7.0405	-2.8385



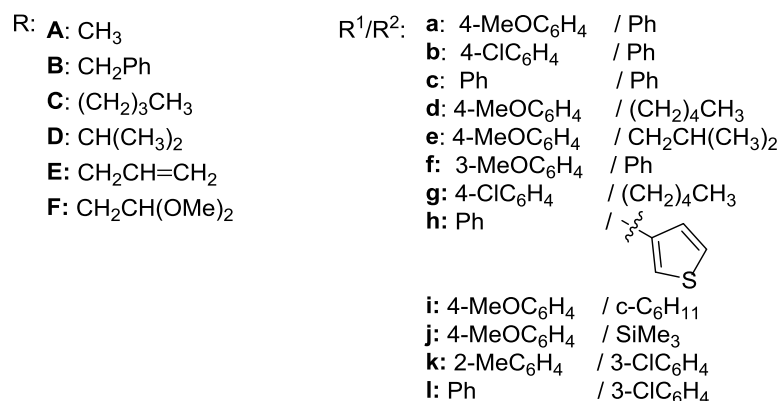
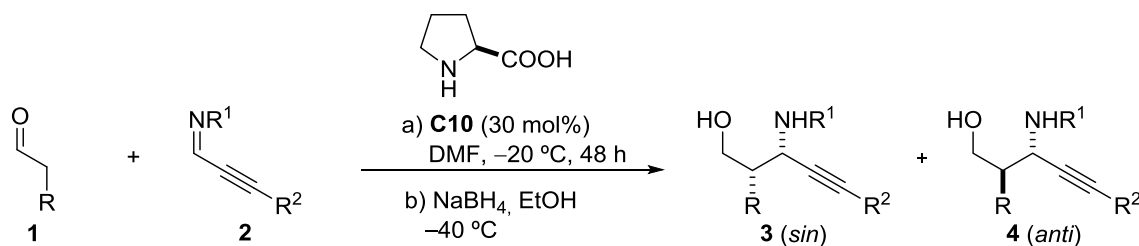
55	H	-3.2655	7.1095	-4.5545
56	H	-1.6225	6.6635	-4.0705
57	H	1.2385	-2.9385	0.6265
58	H	-1.7635	-2.4385	0.1535
59	H	-1.4865	-2.2575	-1.5725
60	H	2.1835	-2.1105	-1.8735
61	H	-4.2215	-1.8125	-0.2805
62	H	-3.8565	-1.7945	-1.9975
63	H	-4.1665	5.0045	-3.5385
64	H	-3.5095	-4.2065	-0.1395
65	H	-3.1105	-4.1965	-1.8505
66	H	0.5535	-2.7575	-1.6575
67	H	-5.9135	-3.6945	-0.7005
68	H	-5.5095	-3.6875	-2.4105
69	H	1.4785	0.1455	-1.7505
70	H	-5.1975	-6.0995	-0.5405
71	H	-4.7915	-6.0935	-2.2495
72	H	0.0675	-0.5435	-2.5705
73	H	-7.6175	-5.6245	-1.1085
74	H	-7.0525	-7.1095	-1.8885
75	H	-5.0655	-0.8035	3.2385
76	H	-4.7865	1.9465	-0.0585
77	H	-5.9165	1.3235	1.1485
78	H	-5.4335	0.3025	-0.2085
79	H	-3.4255	-1.4665	3.2145
80	H	-4.5775	-1.9085	1.9475
81	H	-7.2065	-5.6175	-2.8295
82	H	-2.7135	2.6355	2.2645
83	H	-2.3865	1.4155	3.5005
84	H	-3.9985	2.1295	3.3765
85	N	0.4605	-0.9705	0.6775
86	O	-2.2535	0.0535	0.7465
87	Si	-3.6535	0.4175	1.5855
88	C	5.2935	-1.0625	-1.9105
89	C	6.9675	-2.6855	-3.4695
90	C	5.3885	-0.8625	-3.2935
91	C	6.8805	-2.8895	-2.0905
92	C	6.2205	-1.6695	-4.0705
93	C	4.3805	-0.1775	-1.0775
94	C	6.0475	-2.0825	-1.3155
95	H	4.8015	-0.0635	-3.7345
96	H	5.9655	-2.2195	-0.2425
97	H	7.4635	-3.6785	-1.6195
98	H	6.2885	-1.5055	-5.1435
99	H	7.6175	-3.3145	-4.0735
100	O	4.3345	-0.4495	0.1735
101	O	3.7385	0.7225	-1.6665
102	H	2.2865	0.6205	3.8965
103	C	3.7575	-0.8115	3.3515
104	C	4.6085	-1.6035	3.6815
105	H	5.3895	-2.2845	3.9365

TS-Hex-sin

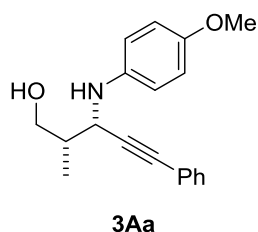
Center Number	Atomic Type	Coordinates (Å)		
		X	Y	Z
1	C	6.6385	-4.5930	-0.1260
2	C	6.9665	-3.8980	-1.2900
3	C	6.4135	-2.6320	-1.5090
4	C	5.5485	-2.0580	-0.5810
5	C	5.7725	-4.0360	0.8150
6	C	5.2265	-2.7580	0.5960
7	C	3.9565	-2.6460	2.6740
8	H	5.5405	-4.6020	1.7120
9	H	7.0575	-5.5790	0.0580
10	H	5.1075	-1.0740	-0.7530
11	H	6.6595	-2.0790	-2.4110
12	H	7.6435	-4.3370	-2.0180
13	H	3.8665	-1.2140	1.2100
14	N	4.3645	-2.1230	1.5070
15	C	1.9185	-4.4480	3.8350
16	C	1.4825	-3.2240	1.6670
17	C	2.2855	-4.0910	2.4140
18	C	2.1345	-4.0300	-0.5760
19	C	2.1125	-3.3250	-1.9450
20	C	-1.2465	-5.5410	-3.1270
21	C	-1.0575	-2.7170	-4.3560
22	C	-1.4555	-2.5430	0.7660
23	C	-2.9845	-2.6630	0.7470
24	C	-3.5475	-3.1340	2.0960
25	C	-5.0765	-3.2620	2.1090
26	C	-5.6385	-3.7460	3.4520
27	C	-2.0035	1.5530	-1.0820
28	C	-7.1655	-3.8710	3.4570
29	C	-1.3695	-0.9130	-1.2070
30	C	-1.3665	0.3630	-0.3490
31	C	-2.0545	2.8280	-0.2310
32	C	-2.6615	4.0300	-0.9640
33	C	-2.6955	5.2990	-0.1060
34	C	0.7735	-1.9860	-0.3650
35	C	-3.5775	-3.5700	-2.8330
36	C	1.6105	-1.8940	-1.6580
37	C	-0.7675	-2.1950	-0.5770
38	H	-1.4815	-3.1160	-5.2860
39	H	-1.5885	-6.1450	-2.2790
40	H	-0.1645	-5.6850	-3.2230
41	H	-1.7165	-5.9440	-4.0340
42	H	0.9275	-1.0940	0.2460
43	H	-1.1715	-1.7930	1.5160
44	H	-1.0455	-3.5020	1.1040
45	H	2.8085	-4.6870	4.4320
46	H	-3.4435	-1.6990	0.4890
47	H	-3.2855	-3.3700	-0.0340
48	H	1.2665	-5.3320	3.8660
49	H	-3.2355	-2.4360	2.8870
50	H	-3.1005	-4.1050	2.3550
51	H	1.3965	-3.6280	4.3350
52	H	-5.5255	-2.2890	1.8580
53	H	-5.3905	-3.9550	1.3140
54	H	0.9025	-2.4800	2.2060



55	H	2.8315	-4.8580	1.8690
56	H	-5.1905	-4.7180	3.7020
57	H	3.1565	-4.2030	-0.2290
58	H	-7.6435	-2.9070	3.2410
59	H	-7.5365	-4.2150	4.4300
60	H	-7.5075	-4.5860	2.6990
61	H	1.6065	-4.9900	-0.5850
62	H	-2.4065	-1.1430	-1.4820
63	H	-0.8475	-0.7030	-2.1470
64	H	3.1095	-3.3140	-2.3930
65	H	-1.9155	0.1890	0.5860
66	H	-0.3435	0.6350	-0.0600
67	H	-5.3255	-3.0530	4.2460
68	H	-3.0225	1.2840	-1.4010
69	H	-1.4385	1.7550	-2.0040
70	H	1.4415	-3.8510	-2.6260
71	H	-2.6365	2.6300	0.6820
72	H	-1.0395	3.0820	0.1030
73	H	2.4505	-1.2170	-1.4810
74	H	-3.6805	3.7820	-1.2950
75	H	-2.0825	4.2250	-1.8780
76	H	1.0385	-1.4930	-2.4970
77	H	-3.2965	5.1490	0.7990
78	H	-3.1255	6.1450	-0.6550
79	H	-1.6845	5.5840	0.2110
80	H	-4.0195	-4.2260	-2.0740
81	H	-3.9925	-3.8680	-3.8050
82	H	-3.9195	-2.5490	-2.6330
83	H	0.0335	-2.7630	-4.4480
84	H	-1.3445	-1.6610	-4.2950
85	N	1.4475	-3.1060	0.3460
86	O	-0.9395	-3.3270	-1.4430
87	Si	-1.6925	-3.7250	-2.8870
88	C	3.2005	0.8760	0.1640
89	C	2.6585	2.2850	0.3490
90	C	1.7005	4.9010	0.6820
91	C	2.8765	3.2510	-0.6400
92	C	1.9575	2.6410	1.5080
93	C	1.4815	3.9420	1.6760
94	C	2.3985	4.5510	-0.4780
95	H	3.4315	2.9580	-1.5260
96	H	1.8045	1.8810	2.2680
97	H	0.9445	4.2130	2.5820
98	H	2.5725	5.2950	-1.2520
99	H	1.3355	5.9170	0.8140
100	O	2.8905	0.0320	1.0790
101	O	3.8885	0.6420	-0.8530
102	H	4.5305	-3.4790	3.0710
103	C	3.4055	-1.7680	3.6590
104	C	2.9665	-1.0620	4.5360
105	H	2.5955	-0.3990	5.2860

4.5.4 Síntesis de aductos *sin*: procedimiento general

Sobre una disolución de la imina propargílica **2** (0.5 mmol, 1 eq) y el catalizador **C10** (0.15 mmol, 30 mol%) en DMF a -20 °C se añadió el correspondiente aldehído **1** (1.5 mmol, 3 eq). La disolución resultante se agitó a la misma temperatura durante 48 horas, tras lo cual se adicionaron EtOH (1 mL) y NaBH₄ (4.5 mmol, 8 eq) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a -40 °C. Posteriormente, se añadió agua (2 mL) y se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. Tras extraer con éter (3 x 2 mL), la combinación de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl (5 x 3 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía de columna *flash*. La relación de isómeros *sin/anti* obtenidos se determinó por análisis de ¹H-RMN en el crudo de reacción y posteriormente se confirmó por HPLC.

(2S,3S)-3-((4-Metoxifenil)amino)-2-metil-5-fenilpent-4-in-1-ol (3Aa)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del propanal **1A** (0.11 mL, 1.5 mmol) y la imina **2a** (118 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti*: 92:8. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 80:20 y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rto: 63% (93.5 mg).

[α]_D²² = -132.3 (c = 1, 98% ee, CH₂Cl₂).

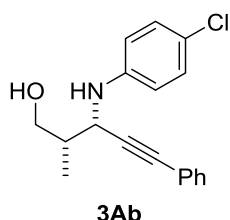
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.36 (dd, *J* = 6.8, 3.0 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 2.3 Hz, 4H), 6.80 (d, *J* = 3.1 Hz, 4H), 4.37 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 10.9, 7.7 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 10.9, 4.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.33 – 2.17 (m, 1H), 1.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 140.8, 131.8, 128.3, 116.8, 114.8, 88.4, 84.7, 66.2, 55.8, 52.5, 39.6, 13.7.

Masa exacta calculada para C₁₉H₂₂NO₂ 296.1651; encontrada, 296.1665.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (98% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, hexano/isopropanol 97:3, flujo: 0.6 mL/min, tiempos de retención: 84.6 min (mayoritario) y 94.8 min (minoritario)).

(2S,3S)-3-((4-Clorofenil)amino)-2-metil-5-fenilpent-4-in-1-ol (3Ab)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del propanal **1A** (0.11 mL, 1.5 mmol) y la imina **2b** (119.8 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti*: 97:3. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 80:20 y se obtuvo así el producto del título en forma

de aceite amarillo. Rto: 55% (80.6 mg).

[α]_D²² = -239.6 (*c* = 1, 99% ee, CH₂Cl₂).

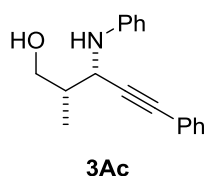
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.45 – 7.04 (m, 7H), 6.70 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.41 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.00 – 3.92 (m, 1H), 3.80 (dd, *J* = 10.8, 4.2 Hz, 1H), 2.28 (ddd, *J* = 11.3, 8.3, 4.2 Hz, 1H), 1.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 145.6, 131.8, 129.0, 128.3, 123.1, 122.8, 115.5, 87.7, 84.6, 65.8, 50.8, 39.5, 14.0.

Masa exacta calculada para C₁₈H₁₉NOCl 300.1155; encontrada, 300.1168.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (99% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, hexano/isopropanol 97:3, flujo: 0.6 mL/min, tiempos de retención: 53.8 min (minoritario) y 58.1 min (mayoritario)).

(2S,3S)-2-Metil-5-fenil-3-(fenilamino)pent-4-in-1-ol (3Ac)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del propanal **1A** (0.11 mL, 1.5 mmol) y la imina **2c** (118 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti*: 98:2. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 80:20 y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rto: 60% (78.9 mg).

$[\alpha]_D^{22} = -146.9$ ($c = 1$, 95% ee, CH_2Cl_2).

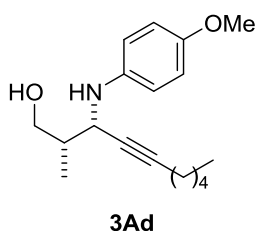
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.37 (dd, $J = 6.6, 3.2$ Hz, 2H), 7.31 – 7.18 (m, 5H), 6.82 – 6.75 (m, 3H), 4.47 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 10.9, 7.9$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J = 10.8, 4.3$ Hz, 1H), 2.34 – 2.22 (m, 1H), 1.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 146.9, 131.8, 129.3, 128.3, 118.7, 114.5, 88.2, 84.5, 66.0, 50.7, 39.7, 13.9.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}$ 266.1552; encontrada, 266.1545.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (95% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IB, hexano/isopropanol 95:5, flujo: 1 mL/min, tiempos de retención: 13.0 min (minoritario) y 14.5 min (mayoritario)).

(2S,3S)-3-((4-Metoxifenil)amino)-2-metildec-4-in-1-ol (3Ad)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del propanal **1A** (0.11 mL, 1.5 mmol) y la imina **2d** (114.6 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti*: 80:20. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 80:20 y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rto: 40% (52.5 mg).

$[\alpha]_D^{22} = -62.8$ ($c = 1$, 99% ee, CH_2Cl_2).

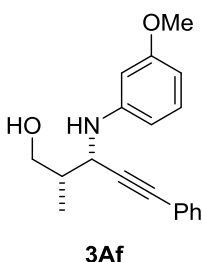
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.87 – 6.62 (m, 4H), 4.16 – 4.07 (m, 1H), 3.90 – 3.83 (m, 1H), 3.75 (d, $J = 2.8$ Hz, 3H), 3.71 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.18 – 2.07 (m, 2H), 1.45 (s, 2H), 1.34 – 1.22 (m, 4H), 1.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 0.98 – 0.83 (m, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 153.2, 141.0, 116.7, 114.7, 85.2, 78.9, 66.2, 55.7, 52.2, 39.4, 31.0, 28.5, 22.2, 18.7, 14.0, 13.7.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NO}_2$ 290.2120; encontrada, 290.2115.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (99% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/isopropanol 90:10, flujo: 0.5 mL/min, tiempos de retención: 20.1 min (minoritario) y 24.3 min (mayoritario)).

(2S,3S)-3-((3-Metoxifenil)amino)-2-metil-5-fenilpent-4-in-1-ol (3Af)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del propanal **1A** (0.11 mL, 1.5 mmol) y la imina **2f** (117.9 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti*: 93:7. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 80:20 y

se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rto: 63% (93.1 mg).

$[\alpha]_D^{22} = -246.9$ ($c = 1$, 97% ee, CH_2Cl_2).

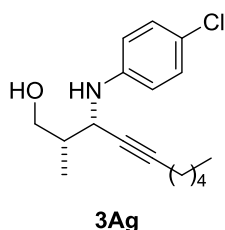
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.38 (dd, $J = 6.7, 3.0$ Hz, 2H), 7.33 – 7.25 (m, 3H), 7.16 – 7.07 (m, 2H), 6.43 – 6.32 (m, 3H), 4.45 (s, 1H), 3.99 – 3.90 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 1H), 2.33 – 2.22 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 160.8, 148.3, 131.8, 130.0, 128.3, 107.3, 103.9, 100.3, 88.1, 84.4, 65.8, 55.2, 50.6, 39.7, 13.9.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ 296.1655; encontrada, 296.1651.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (97% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/isopropanol 90:10, flujo: 1 mL/min, tiempos de retención: 10.7 min (minoritario) y 14.2 min (mayoritario)).

(2S,3S)-3-((4-Clorofenil)amino)-2-metildec-4-in-1-ol (3Ag)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del propanal **1A** (0.11 mL, 1.5 mmol) y la imina **2g** (116.8 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti*: 98:2. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 80:20 y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rto: 65%

(52.5 mg).

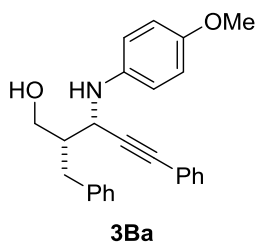
$[\alpha]_D^{22} = -101.5$ ($c = 1$, 99% ee, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.18 – 7.08 (m, 2H), 6.71 – 6.59 (m, 2H), 4.12 (dd, $J = 4.6, 2.5$ Hz, 2H), 3.87 (dd, $J = 10.8, 8.1$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 10.8, 4.1$ Hz, 1H), 2.15 (td, $J = 7.0, 2.1$ Hz, 3H), 1.35 – 1.20 (m, 5H), 1.05 (dd, $J = 6.9, 2.8$ Hz, 3H), 0.92 – 0.81 (m, 2H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 145.7, 128.9, 122.8, 115.4, 85.1, 78.2, 65.8, 50.5, 39.4, 31.0, 28.5, 22.1, 18.6, 14.0.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NOCl}$ 294.8316; encontrada, 294.1633.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (99% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IB, hexano/isopropanol 98:2, flujo: 1 mL/min, tiempos de retención: 10.3 min (minoritario) y 14.9 min (mayoritario)).

(2S,3S)-2-Bencil-3-((4-metoxifenil)amino)-5-fenilpent-4-in-1-ol (3Ba)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del hidrocinaldehído **1B** (0.20 mL, 1.5 mmol) y la imina **2a** (118 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti*: 93:7. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 90:10 y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rto: 58% (200.1 mg).

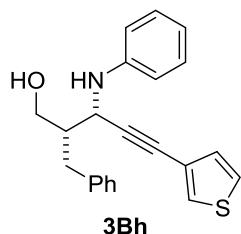
$[\alpha]_D^{22} = -29.4$ ($c = 1$, 99% ee, CH₂Cl₂).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.45 – 7.17 (m, 10H), 6.78 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.66 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 4.38 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 11.0, 7.6$ Hz, 1H), 3.93 – 3.84 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.96 – 2.67 (m, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 153.1, 140.6, 139.6, 131.7, 129.1, 128.5, 128.2, 126.3, 116.4, 114.7, 87.9, 85.2, 63.9, 55.6, 50.7, 46.1, 34.7.

Masa exacta calculada para C₂₅H₂₆NO₂ 372.1964; encontrada, 372.1971.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (99% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IA, hexano/isopropanol/etanol 95:2:3, flujo: 1 mL/min, tiempos de retención: 26.0 min (mayoritario) y 38.3 min (minoritario)).

(2S,3S)-2-Bencil-3-(fenilamino)-5-(tiofen-3-il)pent-4-in-1-ol (3Bh)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del hidrocinaldehído **1B** (0.20 mL, 1.5 mmol) y la imina **2h** (105.6 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti*: 98:2. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 80:20 y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rto: 55% (95.6 mg).

$[\alpha]_D^{22} = -2.9$ ($c = 1$, 98% ee, CH₂Cl₂).

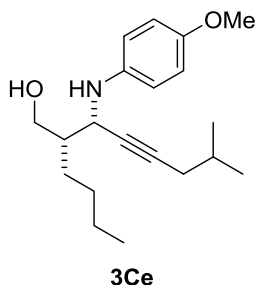
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.33 – 7.01 (m, 11H), 6.67 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 3.72 – 3.64 (m, 2H), 3.55 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.91 – 2.76 (m, 1H), 2.75 – 2.53 (m, 3H), 2.16 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.07 – 1.79 (m, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 147.8, 141.9, 140.2, 129.6, 129.2, 128.7, 128.6, 126.7, 126.1, 126.0, 117.6, 113.6, 63.7, 62.5, 53.5, 45.2, 34.3, 33.8, 33.8, 33.1, 32.2, 31.0, 29.8

Masa exacta calculada para C₂₂H₂₁NOS 347.4760; encontrada, 347.0307.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (98% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, hexano/isopropanol 95:5, flujo: 1 mL/min, tiempos de retención: 17.5 min (minoritario) y 19.8 min (mayoritario)).

(2S,3S)-2-Butil-3-((4-metoxifenil)amino)-7-metiloct-4-in-1-ol (3Ce)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del hexanal **1C** (0.18 mL, 1.5 mmol) y la imina **2e** (108 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti*: 85:15. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 90:10 y se obtuvo así el producto del título en forma de sólido blanco. Rto: 50% (56.8 mg). P.f.: 75–78 °C.

$[\alpha]_D^{22} = -170.8$ ($c = 1$, 99% ee, CH₂Cl₂).

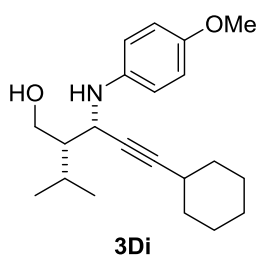
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.87 – 6.61 (m, 4H), 4.19 (s, 1H), 3.92 (dd, $J = 11.0, 7.6$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.06 (dd, $J = 6.4, 2.0$ Hz, 2H), 1.75 (dt, $J = 13.2, 6.6$ Hz, 1H), 1.45 – 1.23 (m, 8H), 0.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 9H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 153.3, 141.0, 116.7, 114.7, 84.1, 79.67, 64.7, 55.8, 51.6, 44.2, 29.7, 28.1, 27.9, 23.0, 21.99, 14.0.

Masa exacta calculada para C₂₀H₃₂NO₂ 318.2433; encontrada, 318.2419.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (99% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, hexano/isopropanol 98:2, flujo: 0.5 mL/min, tiempos de retención: 48.7 min (minoritario) y 68.4 min (mayoritario)).

(2S,3S)-5-Ciclohexil-2-isopropil-3-((4-metoxifenil)amino)pent-4-in-1-ol (3Di)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del isovaleraldehído **1D** (0.16 mL, 1.5 mmol) y la imina **2i** (121 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti*: 95:5. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 80:20 y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rto: 56% (92.5 mg).

$[\alpha]_D^{22} = -60.8$ ($c = 1$, 78% ee, CH₂Cl₂).

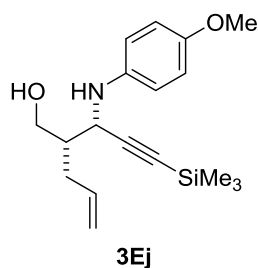
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.82 – 6.77 (m, 2H), 6.74 – 6.69 (m, 2H), 4.28 – 4.24 (m, 1H), 3.99 (dd, $J = 11.3, 8.0$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 11.3, 3.3$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 1.78 – 1.68 (m, 3H), 1.52 – 1.23 (m, 10H), 1.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 4H), 1.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 153.1, 140.9, 116.5, 114.7, 90.1, 79.1, 63.0, 55.8, 50.2, 49.7, 32.7, 29.0, 27.6, 25.9, 24.7, 21.2, 20.4.

Masa exacta calculada para $C_{21}H_{32}NO_2$ 330.2433; encontrada, 330.2444.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (78% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak AS-H, hexano/isopropanol 95:5, flujo: 1 mL/min, tiempos de retención: 10.7 min (mayoritario) y 16.4 min (minoritario)).

(S)-2-((S)-1-((4-Metoxifenil)amino)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-il)pent-4-en-1-ol (3Ej)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del 4-pentenal **1E** (0.15 mL, 1.5 mmol) y la imina **2j** (116 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti*: 95:5. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 80:20 y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rto: 62% (99.2 mg).

$[\alpha]_D^{22} = -81.8$ ($c = 1$, 97% ee, CH_2Cl_2).

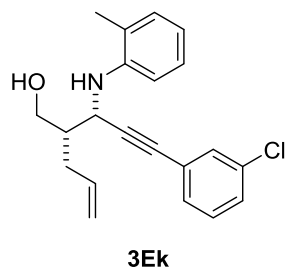
1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 6.86 – 6.60 (m, 4H), 5.92 – 5.75 (m, 1H), 5.18 – 4.95 (m, 2H), 4.15 (dd, $J = 19.5, 5.6$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 11.1, 7.4$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.34 – 2.12 (m, 3H), 1.68 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 0.13 (d, $J = 5.8$ Hz, 9H).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 153.4, 140.7, 136.0, 117.3, 116.8, 115.0, 114.7, 104.8, 90.0, 64.1, 55.8, 51.4, 43.8, 33.0.

Masa exacta calculada para $C_{18}H_{28}NO_2Si$ 318.1884; encontrada, 318.1889.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (97% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IB, hexano/isopropanol 95:5, flujo: 0.5 mL/min, tiempos de retención: 13.5 min (minoritario) y 18.0 min (mayoritario)).

(S)-2-((S)-3-(3-Clorofenil)-1-(o-tolilamino)prop-2-in-1-il)pent-4-en-1-ol (3Ek)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del 4-pentenal **1E** (0.15 mL, 1.5 mmol) y la imina **2k** (126.8 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti*: 85:15. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 80:20 y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rto: 60% (101 mg).

$[\alpha]_D^{22} = -125.8$ ($c = 1$, 99% ee, CH_2Cl_2).

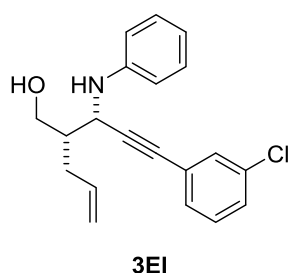
1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.42 – 7.03 (m, 4H), 6.89 – 6.63 (m, 2H), 5.97 – 5.75 (m, 1H), 5.34 – 4.96 (m, 2H), 4.57 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.91 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.37 – 2.22 (m, 2H), 2.15 (d, $J = 10.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 144.8, 138.2, 136.9, 135.8, 131.6, 130.4, 130.2, 129.9, 129.5, 128.5, 127.2, 127.0, 123.3, 118.1, 117.5, 116.9, 116.7, 115.2, 111.4, 110.4, 89.3, 83.3, 64.3, 63.8, 54.0, 49.2, 44.0, 42.7, 33.4, 32.9, 32.1, 31.1, 30.9, 17.7.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClNO}$ 340.1468; encontrada, 340.1478.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (99% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak OD-H, hexano/isopropanol 98:2, flujo: 0.5 mL/min, tiempos de retención: 54.1 min (minoritario) y 69.1 min (mayoritario)).

(S)-2-((S)-3-(3-Clorofenil)-1-(fenilamino)prop-2-in-1-il)pent-4-en-1-ol (3EI)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del 4-pentenal **1E** (0.15 mL, 1.5 mmol) y la imina **2I** (119.8 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti*: 95:5. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 80:20 y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rto: 60% (97.3 mg).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -158.4$ ($c = 1$, 99% ee, CH_2Cl_2).

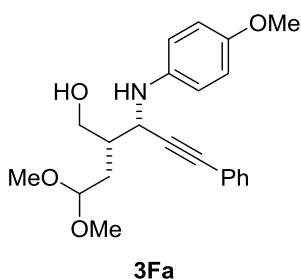
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.38 – 7.10 (m, 4H), 6.84 – 6.61 (m, 2H), 5.82 (dd, $J = 17.2$, 7.0 Hz, 1H), 5.23 – 4.93 (m, 2H), 4.55 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.05 – 3.84 (m, 1H), 3.71 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.63 (s, 1H), 2.38 – 2.07 (m, 4H), 1.74 – 1.58 (m, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 138.2, 136.9, 135.8, 131.6, 129.9, 129.5, 129.4, 129.3, 128.5, 118.7, 117.5, 116.7, 115.2, 114.3, 113.6, 89.1, 83.4, 64.1, 63.8, 54.5, 49.3, 44.0, 42.9, 33.2, 31.9, 31.2, 30.9.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClNO}$ 3326.1312 encontrada, 326.1321.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (99% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak OD-H, hexano/isopropanol 98:2, flujo: 1 mL/min, tiempos de retención: 31.0 min (minoritario) y 36.6 min (mayoritario)).

(2S,3S)-2-(2,2-Dimetoxietil)-3-((4-metoxifenil)amino)-5-fenilpent-4-in-1-ol (3Fa)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del 4,4-dimetoxibutiraldehído **1F** (198 mg, 1.5 mmol) y la imina **2a** (118 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti*: 94:6. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 80:20 y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rto: 40% (55.8 mg).

$[\alpha]_D^{22} = -102.2$ ($c = 0.82$, 93% ee, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.38 – 7.26 (m, 5H), 6.82 – 6.75 (m, 3H), 4.60 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J = 11.2, 6.5$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 11.2, 4.2$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.38 (d, $J = 3.0$ Hz, 6H), 3.36 – 3.32 (m, 2H), 2.06 – 2.03 (m, 1H), 2.02 – 1.97 (m, 1H), 1.89 – 1.78 (m, 1H).

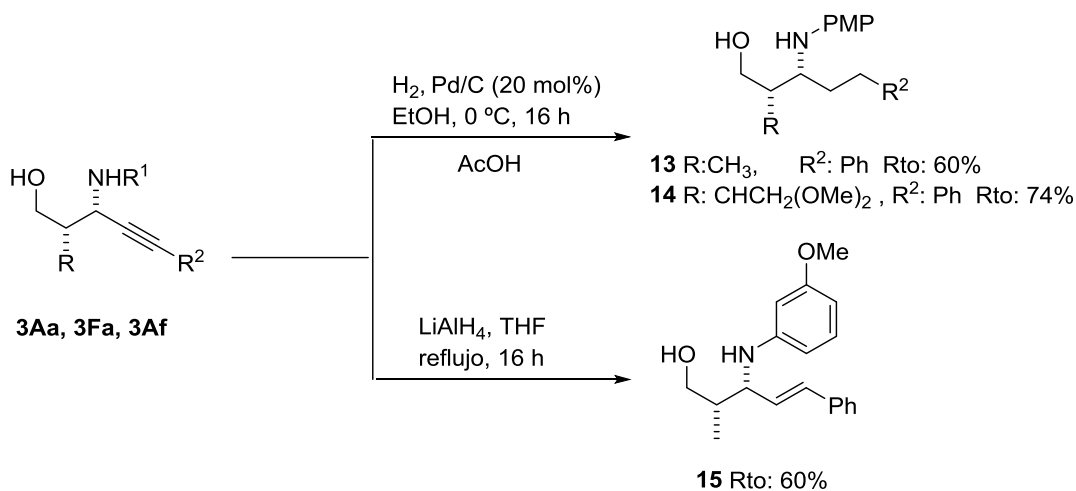
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 153.4, 140.8, 131.8, 128.3, 116.7, 114.8, 103.4, 88.3, 84.9, 64.6, 55.8, 53.5, 52.8, 51.7, 40.9, 31.3.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ 270.2018; encontrada, 270.2030.

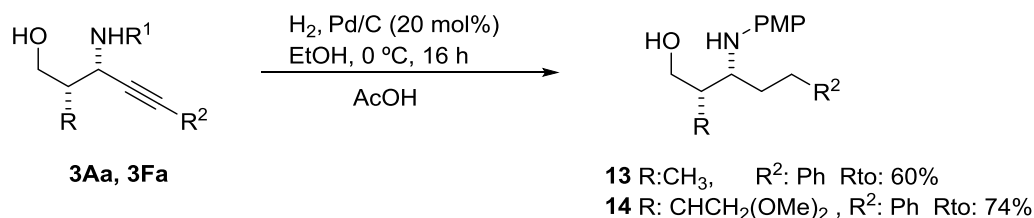
La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (93% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/isopropanol 80:20, flujo: 0.5 mL/min, tiempos de retención: 19.5 min (minoritario) y 24.3 min (mayoritario)).

4.5.5 Elaboración química de los aductos *sin*

4.5.5.1 Reducción parcial y total del alquino



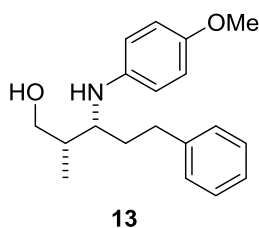
Procedimiento general para la síntesis de los aductos **13** y **14**



A una disolución del aducto de Mannich **3Aa** o **3Fa** (0.1–0.3 mmol) en etanol (3 mL/mmol) se añadió a temperatura ambiente ácido acético (1 Eq) y 20 % en peso de Pd/C (10% w/w). La mezcla se agitó durante 16 horas a 0 °C y bajo atmósfera de H_2 (1 atm). Seguidamente se filtró sobre un lecho de celita de 2 cm y el disolvente se evaporó a presión

reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt 80:20 y se obtuvieron así los aductos **13** y **14**.

(2S,3R)-3-((4-Metoxifenil)amino)-2-metil-5-fenilpentan-1-ol (13)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de **3Aa** (111.8 mg, 0.38 mmol). El producto del título se obtuvo así en forma de aceite incoloro. Rto: 60% (63.1 mg).

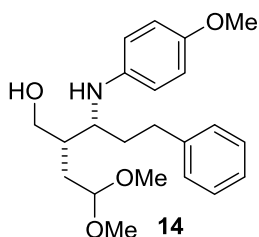
$[\alpha]_D^{25} = -20.2$ ($c = 1$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.32 – 7.09 (m, 5H), 6.76 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.59 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.66 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H), 2.08 – 1.95 (m, 1H), 1.82 (q, $J = 7.9, 7.3$ Hz, 2H), 0.95 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 152.5, 142.1, 141.9, 128.4, 126.0, 115.6, 115.0, 66.7, 57.0, 55.9, 37.6, 34.5, 33.2, 11.3.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ 300.1964; encontrada, 300.1981.

(2S,3R)-2-(2,2-Dimetoxietil)-3-((4-metoxifenil)amino)-5-fenilpentan-1-ol (14)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de **3Fa** (55.8 mg, 0.15 mmol). El producto del título se obtuvo así en forma de aceite marrón. Rto: 74% (41 mg).

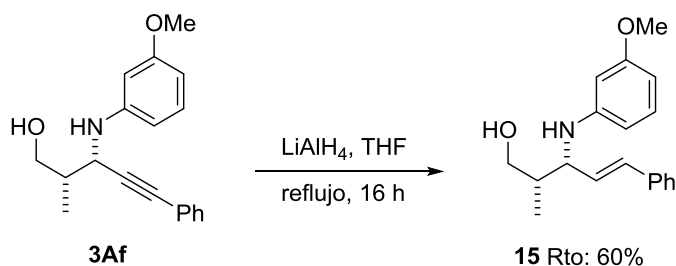
$[\alpha]_D^{25} = -5.9$ ($c = 1$, CH_2Cl_2).

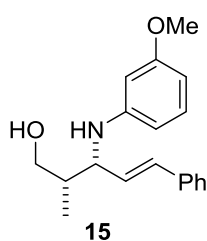
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.36 – 7.14 (m, 6H), 6.80 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.62 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.45 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 2.2$ Hz, 3H), 3.39 – 3.34 (m, 6H), 2.70 (s, 4H), 1.70 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 152.5, 141.8, 128.5, 126.0, 115.5, 115.0, 103.8, 64.6, 57.1, 55.9, 53.0, 38.6, 33.7, 33.0, 30.5.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NO}_4$ 374.2331; encontrada, 374.2336.

Procedimiento general para la síntesis del aducto **15**



(2S,3R,E)-3-((3-Metoxifenil)amino)-2-metil-5-fenilpent-4-en-1-ol (15)

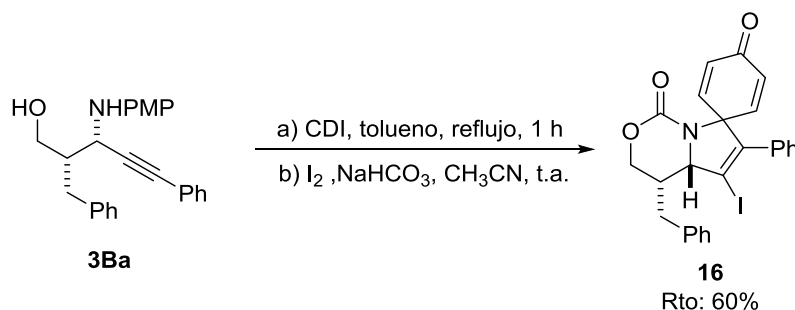
Se añadió LiAlH_4 (45.6 mg, 1.2 mmol) a una disolución del aducto de Mannich **3Af** (93.1 mg, 0.3 mmol) en THF (3 mL) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 16 horas. Una vez transcurrido este tiempo se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, se diluyó con AcOEt (5 mL), y se filtró sobre un lecho de celita de 2 cm. La disolución se lavó con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (5 mL) y se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se evaporó a presión reducida y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rto: 60% (54 mg).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -104.9$ ($c = 1$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.49 – 7.04 (m, 5H), 6.45 – 6.13 (m, 3H), 4.22 (s, 0H), 4.20 – 4.11 (m, 1H), 3.83 – 3.72 (m, 3H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.18 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.01 (dd, $J = 24.4, 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 160.89, 149.11, 136.98, 131.46, 130.05, 129.54, 128.62, 127.54, 126.49, 106.85, 102.80, 99.74, 65.89, 58.34, 55.18, 40.19, 12.86.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ 298.1807; encontrada, 298.1809.

4.5.5.2 Heterociclación del aducto **3Ba**: síntesis del espirociclo **16**

A una disolución del aminoalcohol **3Ba** (3 mmol) en tolueno (3 mL) se adicionó 1,1-carbonildiimidazol (1.4 g, 9 mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 1 hora, a continuación se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y la reacción se detuvo mediante la adición de HCl 1M. El producto se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL), el combinado de las fases orgánicas se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El material así obtenido (3 mmol) se disolvió en CH_3CN (30 mL) y se añadieron I_2 (2.3 g, 9 mmol) y NaCO_3 (529.3 mg, 60.3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A continuación se diluyó con Et_2O (25 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 mL). Las fases orgánicas se separaron y la fase acuosa se volvió a extraer con Et_2O (25 mL). El combinado de las fases orgánicas se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de

hexano/AcOEt 80:20 y se obtuvo así el aducto **16** en forma de sólido amarillo. El aducto finalmente se cristalizó de CH₂Cl₂ / Et₂O. Rto: 60% (914.7 mg). P.f.: 199–201 °C.

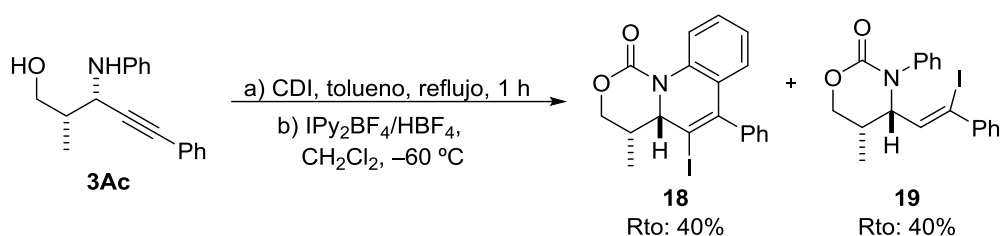
$[\alpha]_{25}^D = -59.9$ ($c = 0.94$, CH₂Cl₂).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.41 – 7.28 (m, 9H), 7.06 (ddd, $J = 6.5, 3.4, 2.2$ Hz, 2H), 6.87 (dd, $J = 10.0, 3.1$ Hz, 2H), 6.73 (dd, $J = 10.1, 3.1$ Hz, 1H), 6.25 (ddd, $J = 23.6, 10.0, 1.9$ Hz, 2H), 5.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 3.81 (s, 1H), 2.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 184.3, 149.2, 146.7, 146.4, 144.4, 137.7, 132.2, 130.6, 130.3, 129.4, 129.4, 129.2, 129.0, 128.4, 127.1, 114.6, 95.8, 70.4, 68.9, 55.5, 36.7, 29.5.

Masa exacta calculada para C₂₅H₂₁NO₃I 510.0566; encontrada, 510.0543.

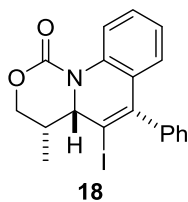
4.5.5.3 Yodoarilación intramolecular: síntesis de la tetrahydroquinolina **18**



A una disolución del aminoalcohol **3Ac** (2.5 mmol) en tolueno (2.5 mL) se adicionó 1,1-carbonildiimidazol (1.2 g, 7.8 mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 1 hora, a continuación se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y la reacción se detuvo mediante la adición de HCl 1M. El producto se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL), el combinado de las fases orgánicas se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El crudo de la reacción se utilizó sin purificación posterior en la siguiente etapa.

Se adicionó IPy₂BF₄ (929.8 mg, 2.5 mmol) sobre CH₂Cl₂ (12.5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno hasta conseguir una solución homogénea (≈ 5 minutos). Esta solución se enfrió a -40 °C y se añadió HBF₄ (54% en éter, 0.6 mL, 1 eq). Tras agitar la mezcla resultante durante 10 minutos a -40 °C, ésta se enfrió a -60 °C y se añadió el sustrato N,O-diprotectado de la etapa anterior. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 16 horas, transcurridas las cuales se vertió a un recipiente con hielo. Se añadió tiosulfato de sodio (5% solución acuosa, 10 mL) y el producto se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). El combinado de las fases orgánicas se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El crudo contenía una mezcla de **18** y **19** que pudieron ser separados por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt 90:10.

(4*S*,4*aS*)-5-Yodo-4-metil-6-fenil-4,4a-dihidro-1*H*,3*H*-[1,3]oxazino[3,4-*a*]quinolin-1-ona (18)



Aceite amarillo. Rto: 40% (417.3 mg)

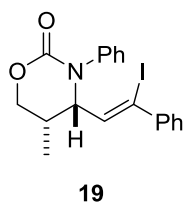
$[\alpha]_{25}^D = -89.5$ ($c = 0.94$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.59 – 7.23 (m, 14H), 4.59 (dd, $J = 4.7$, 1.8 Hz, 1H), 4.28 (ddd, $J = 10.9$, 4.3, 1.9 Hz, 1H), 4.17 – 4.01 (m, 1H), 2.78 – 2.62 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 131.7, 130.7, 130.2, 129.3, 129.0, 128.9, 128.6, 128.5, 128.2, 127.8, 127.5, 127.1, 69.8, 56.9, 31.6, 12.7.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{I}$ 418.2465; encontrada, (M- I) 292.1347.

(4*S*,5*S*)-4-((*Z*)-2-Yodo-2-fenilvinil)-5-metil-3-fenil-1,3-oxazinan-2-ona (19)



Aceite amarillo. Rto: 40% (419.3 mg)

$[\alpha]_{25}^D = -40.50$ ($c = 0.8$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.14 (s, 1H), 7.51 – 7.27 (m, 8H), 7.07 (s, 1H), 6.52 (dd, $J = 9.3$, 2.5 Hz, 2H), 4.61 (dd, $J = 6.0$, 2.7 Hz, 2H), 4.41 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.51 (dt, $J = 11.6$, 6.1 Hz, 1H), 1.29 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

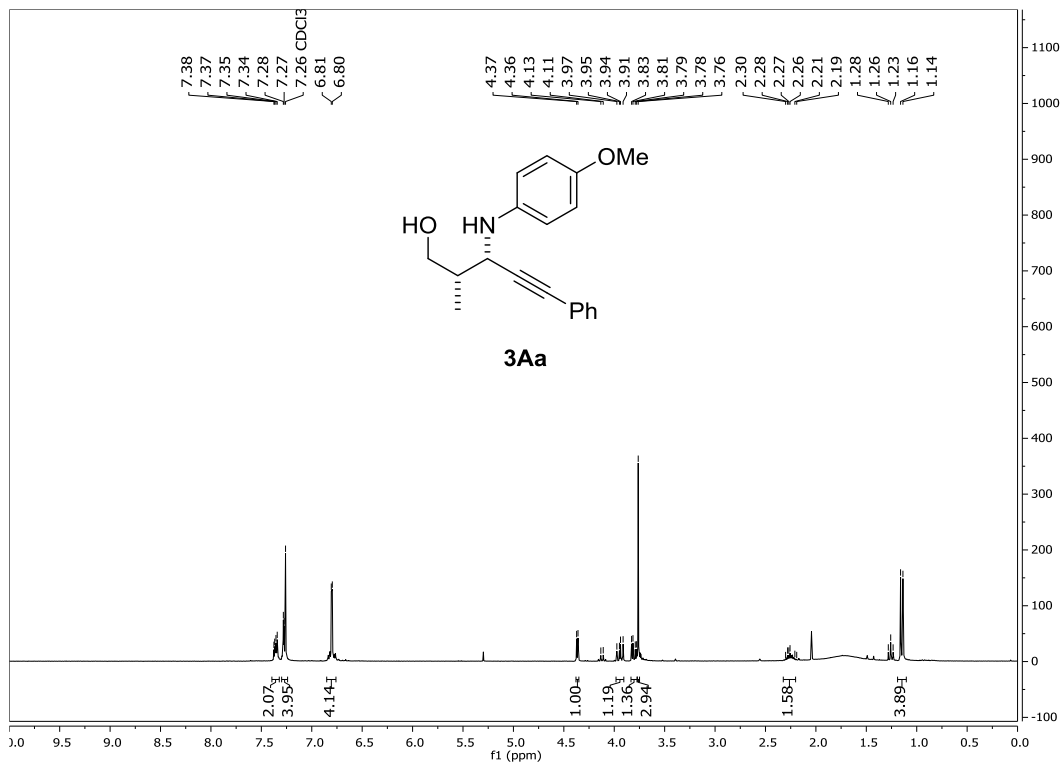
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 146.0, 137.9, 136.9, 135.6, 131.6, 130.7, 128.5, 128.3, 117.0, 116.2, 79.8, 69.5, 48.8, 37.1, 13.9.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{I}$ 420.2625; encontrada, (M- I) 295.3660.

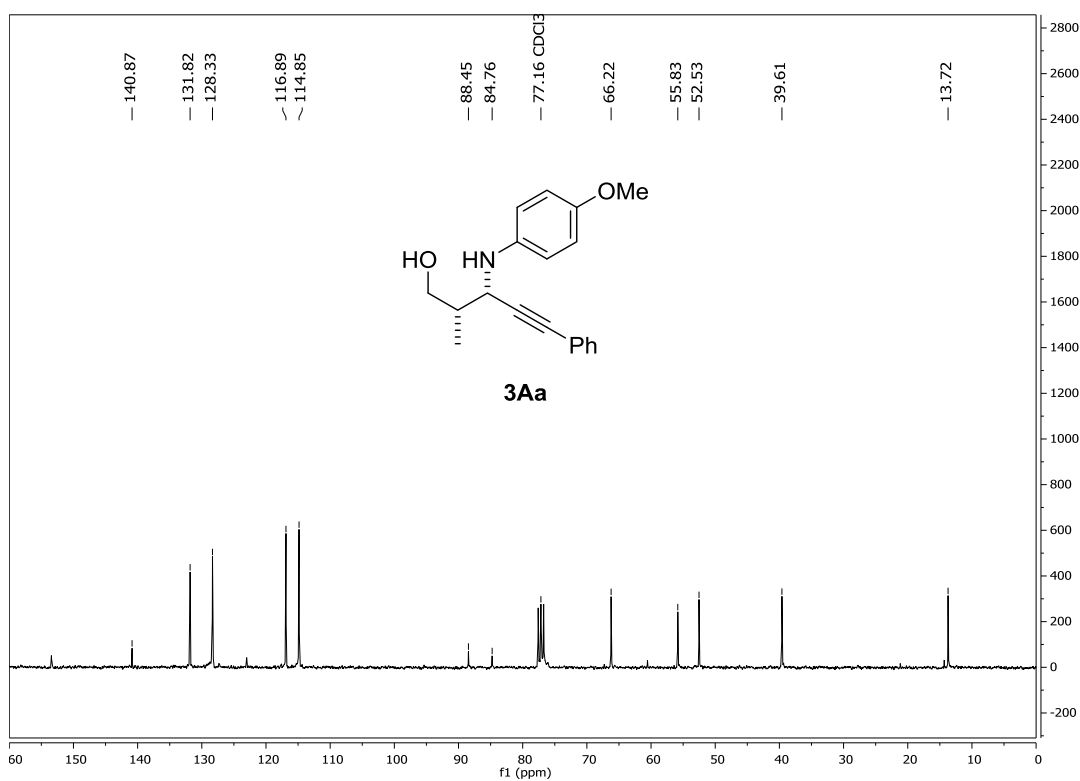
4.5.6 Datos espectroscópicos/cromatográficos/ORTEP

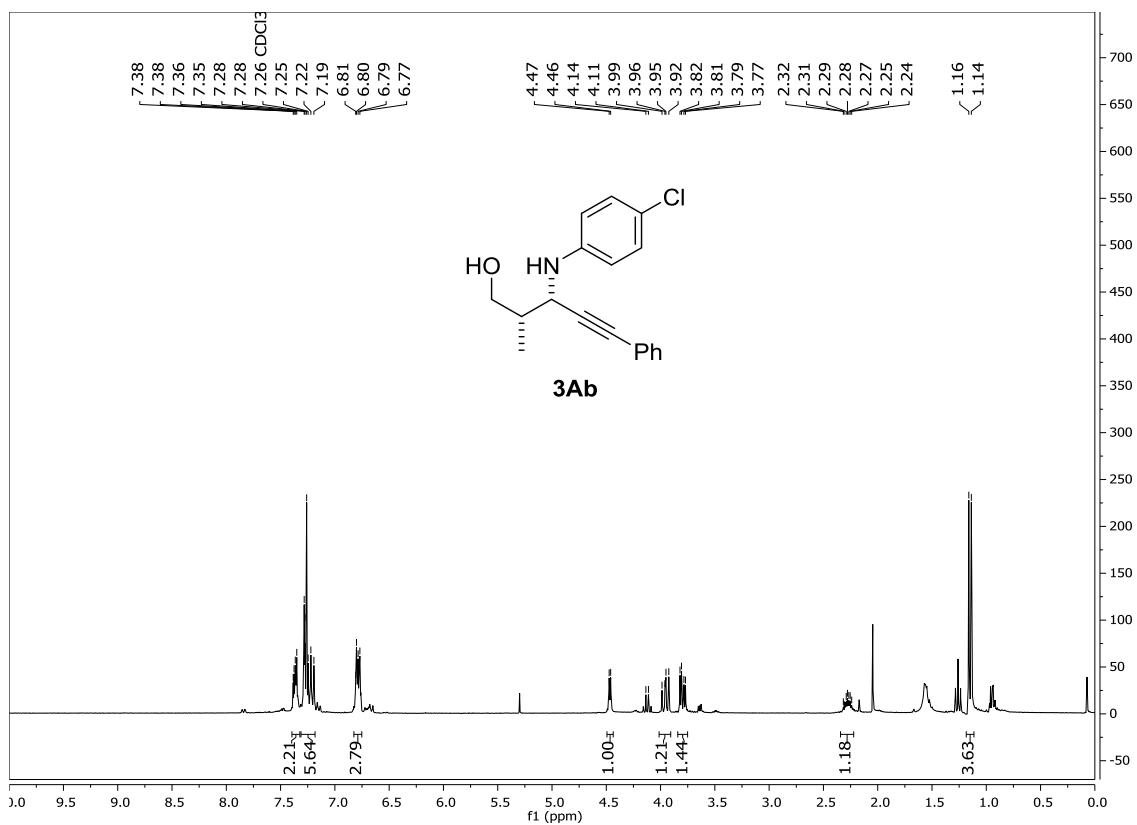
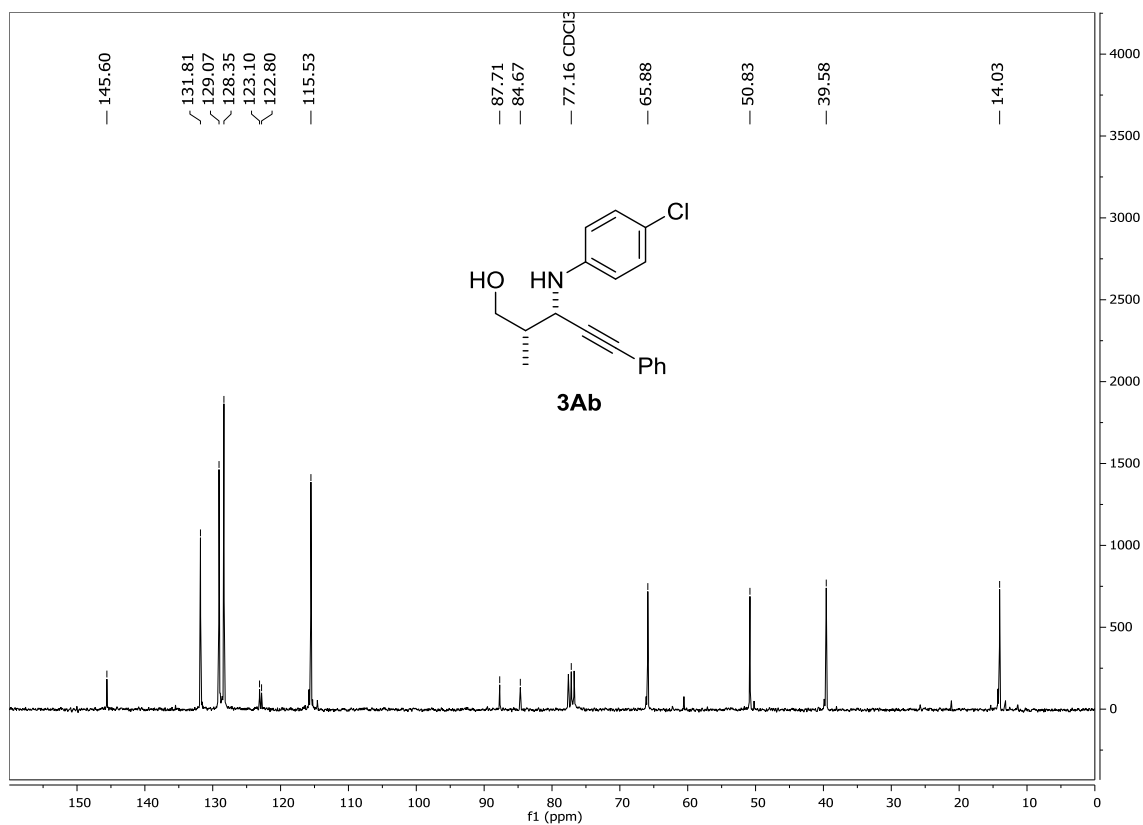
4.5.6.1 Espectros de ^1H y ^{13}C -RMN

^1H -RMN (300 MHz)

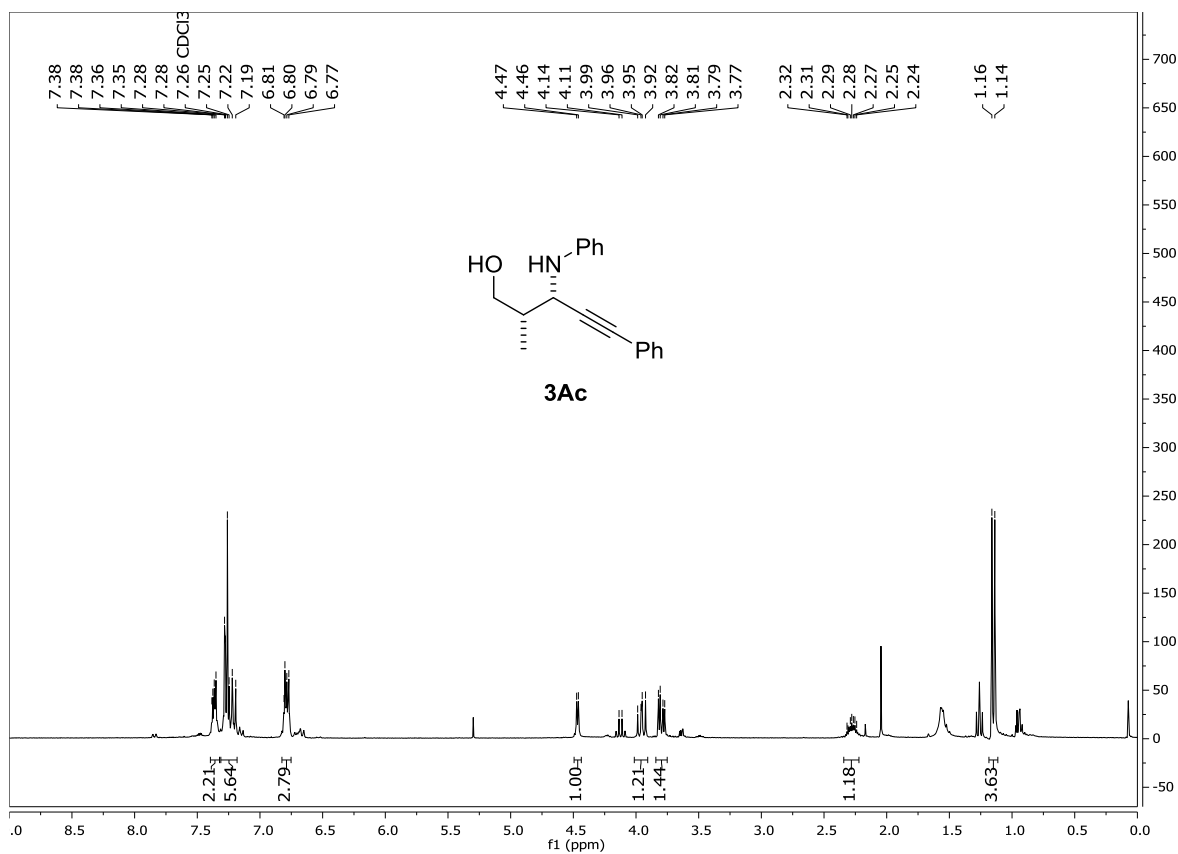


^{13}C -RMN (75 MHz)

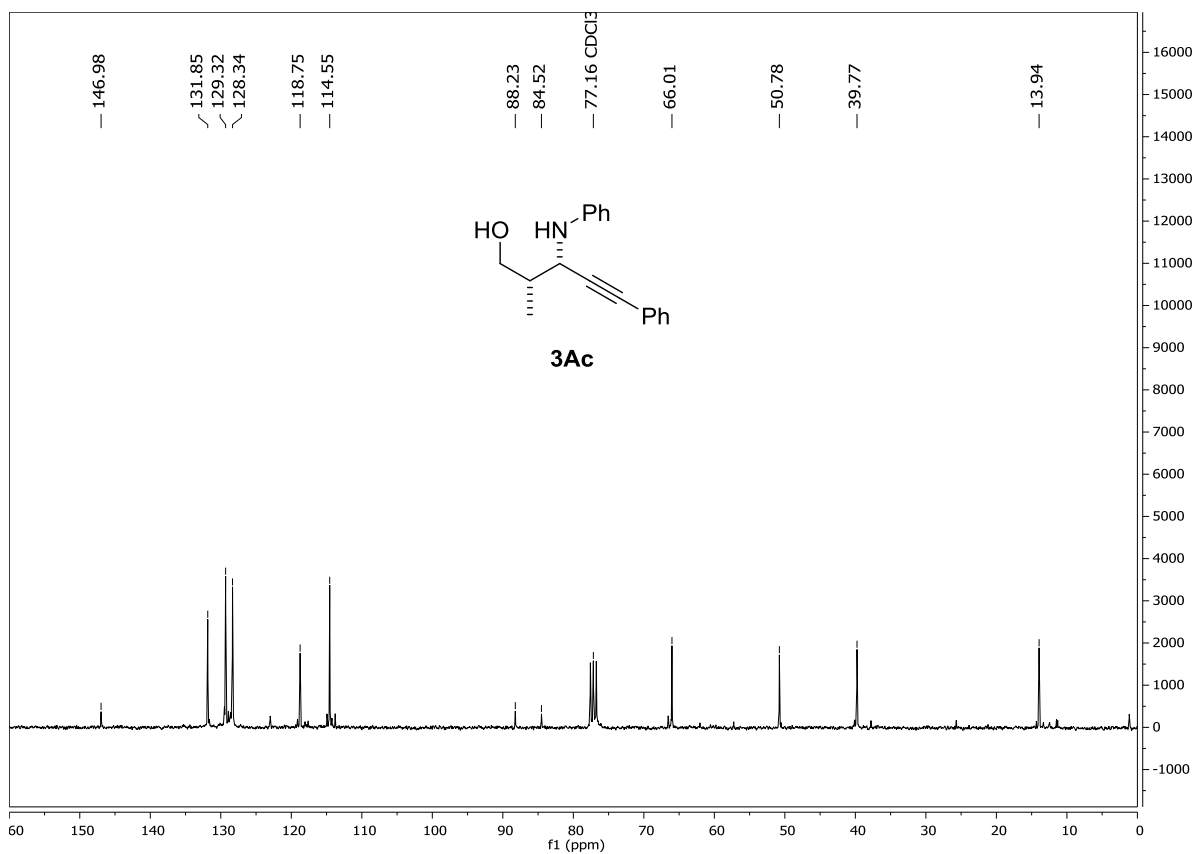


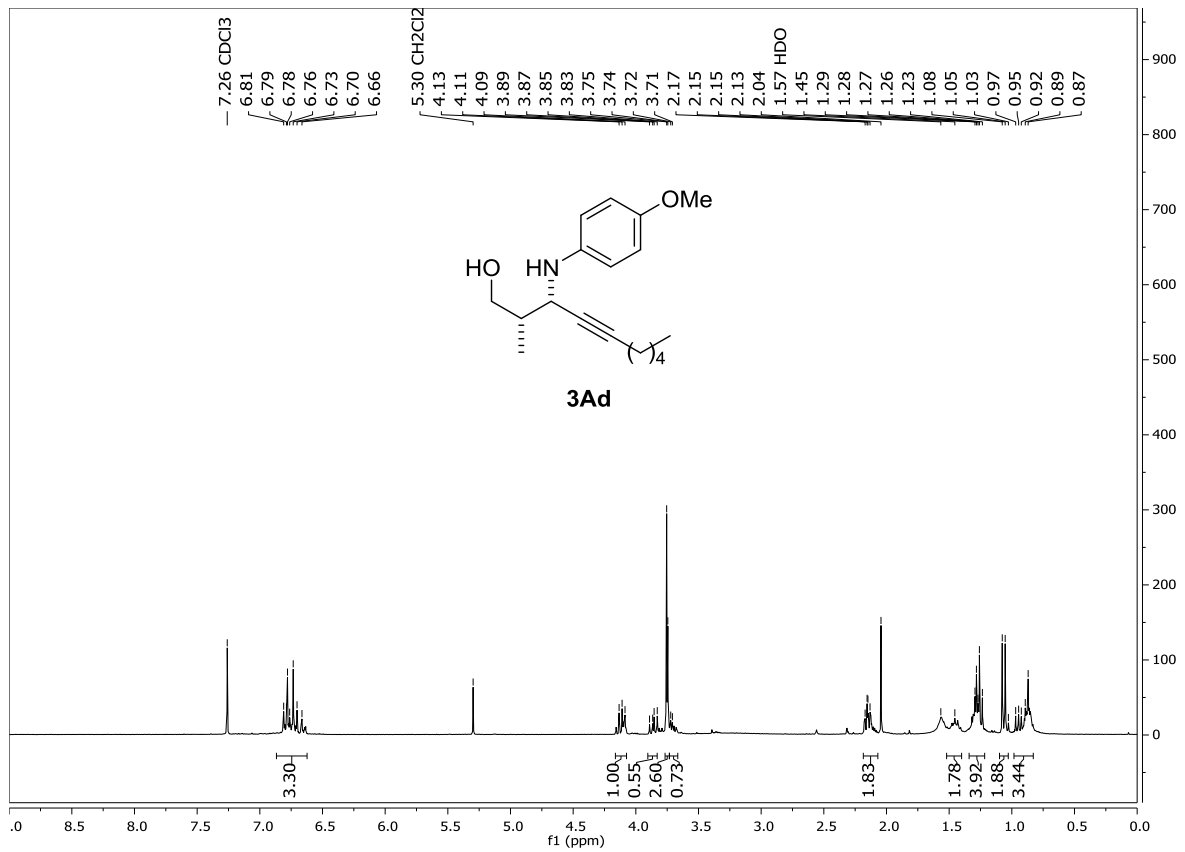
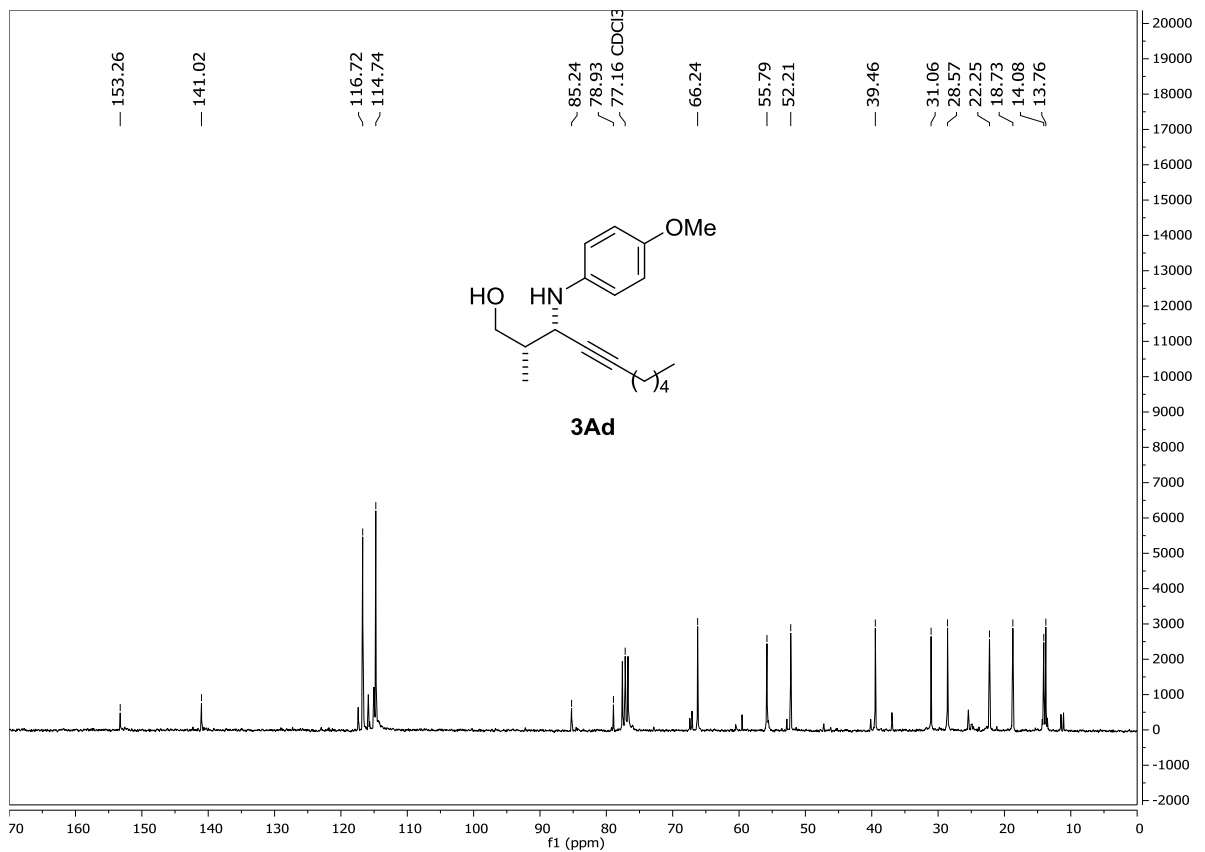
¹H-RMN (300 MHz)**¹³C-RMN (75 MHz)**

¹H-RMN (300 MHz)

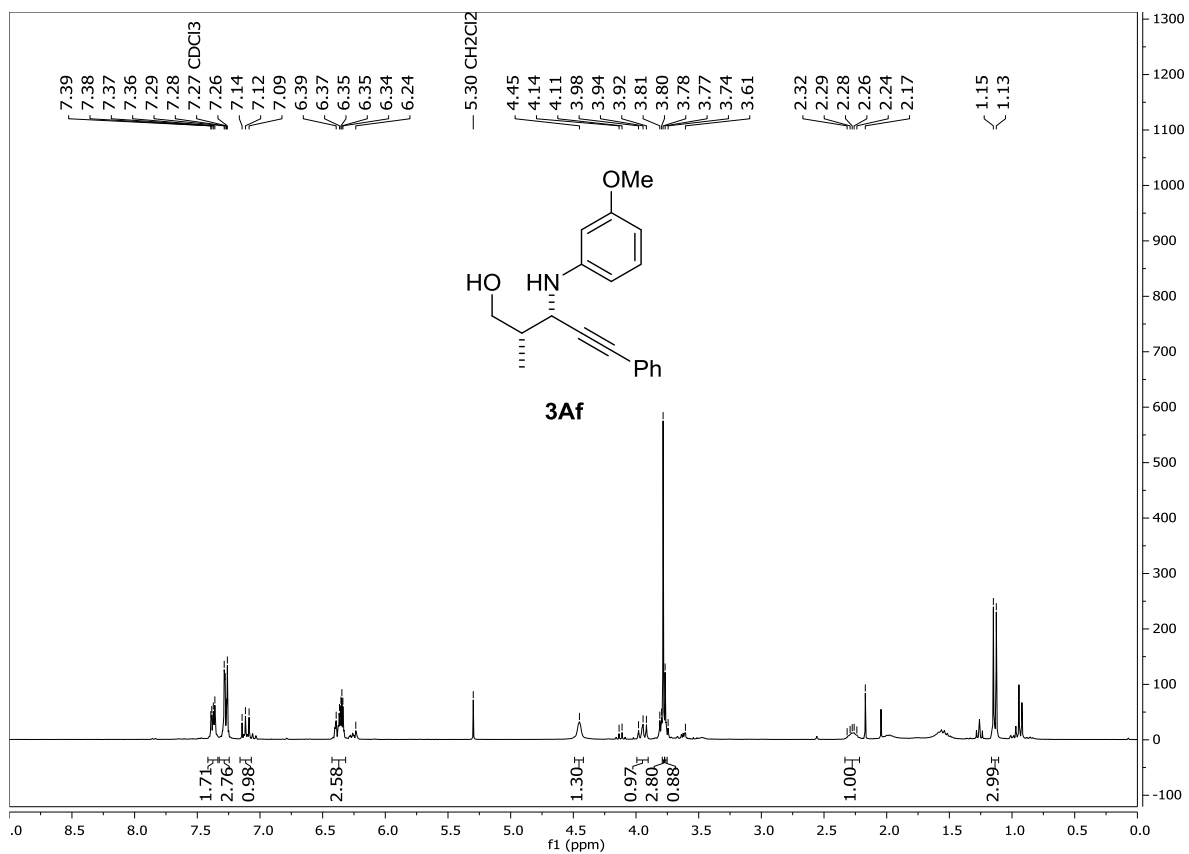


¹³C-RMN (75 MHz)

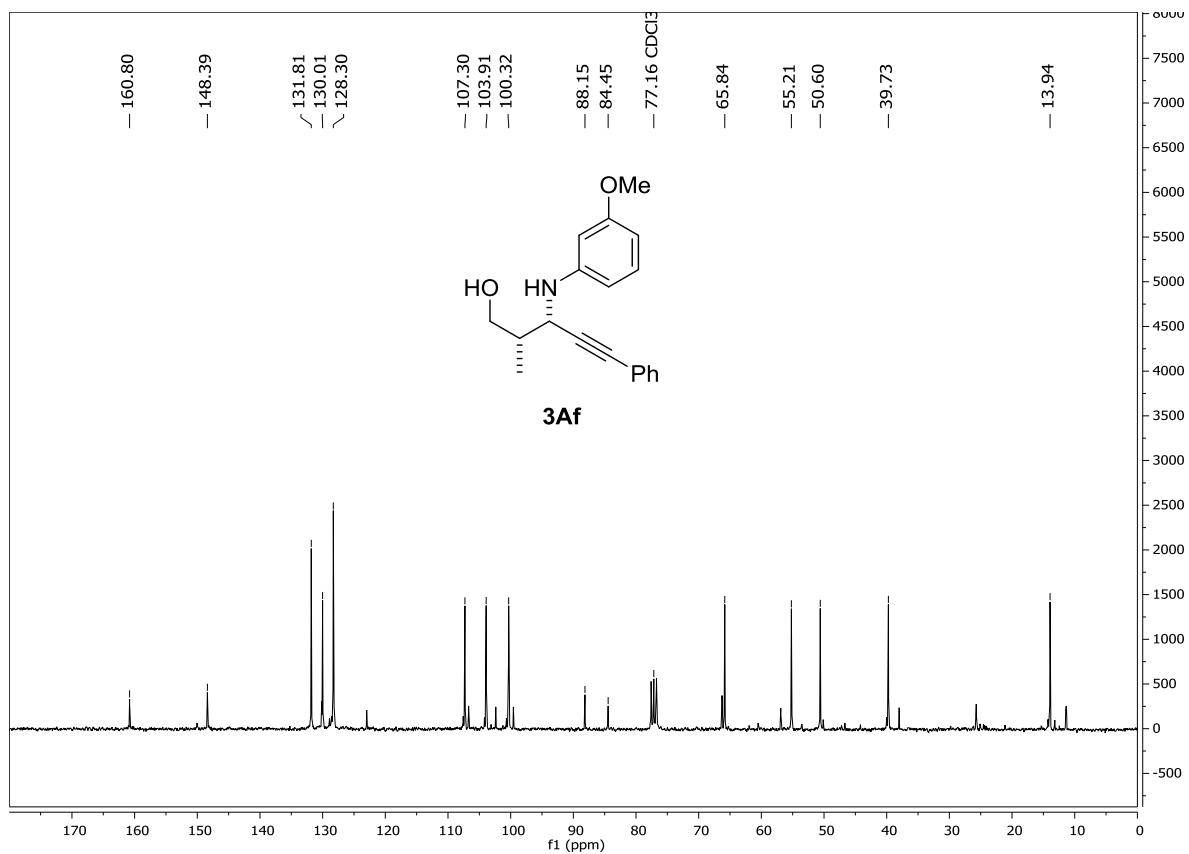


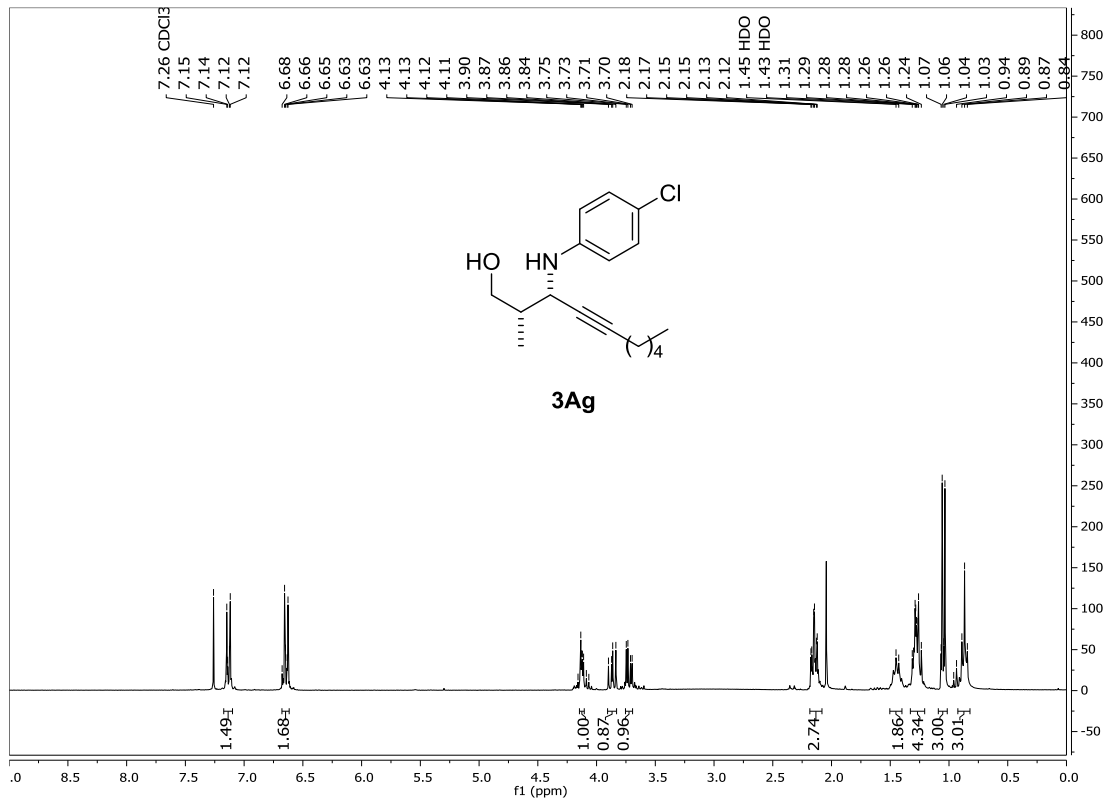
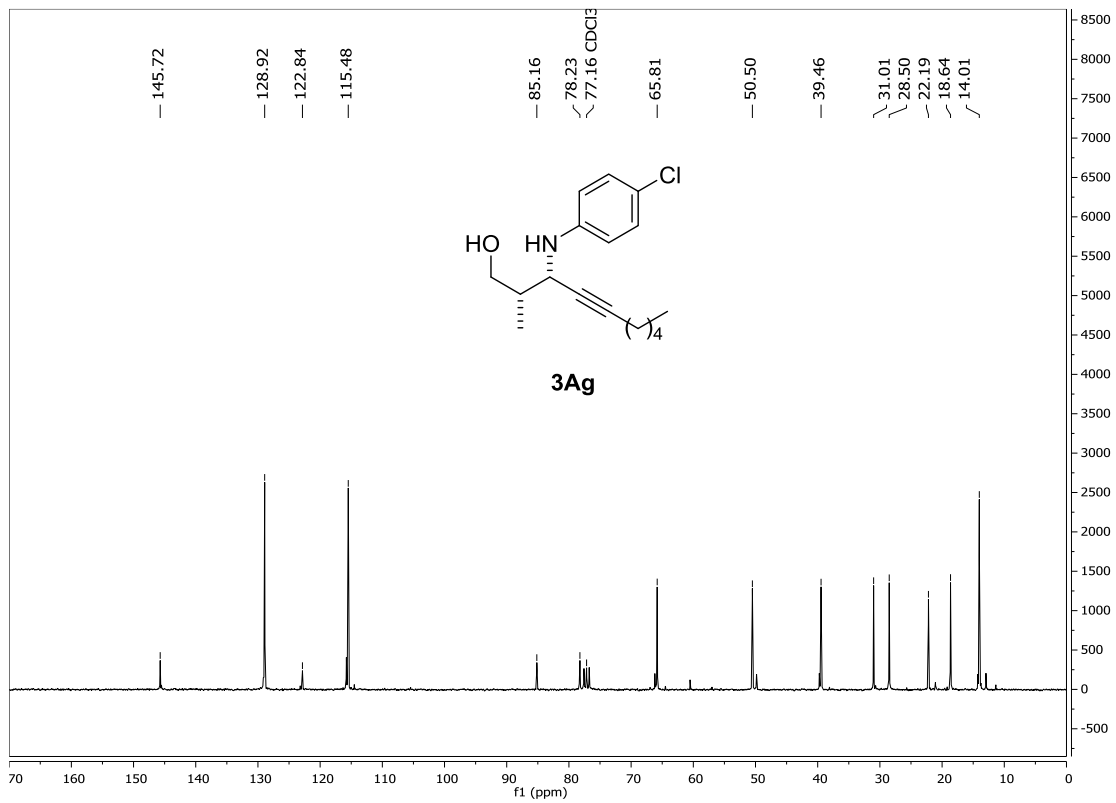
¹H-RMN (300 MHz)**¹³C-RMN (75 MHz)**

¹H-RMN (300 MHz)

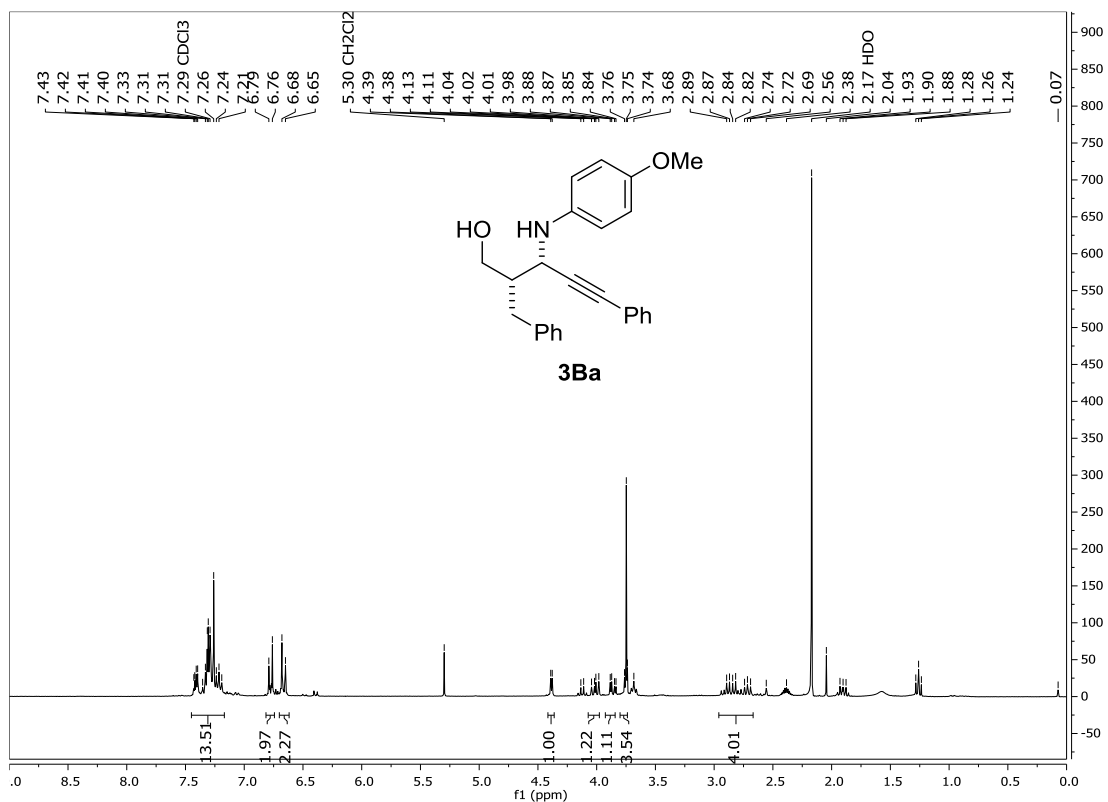


¹³C-RMN (75 MHz)

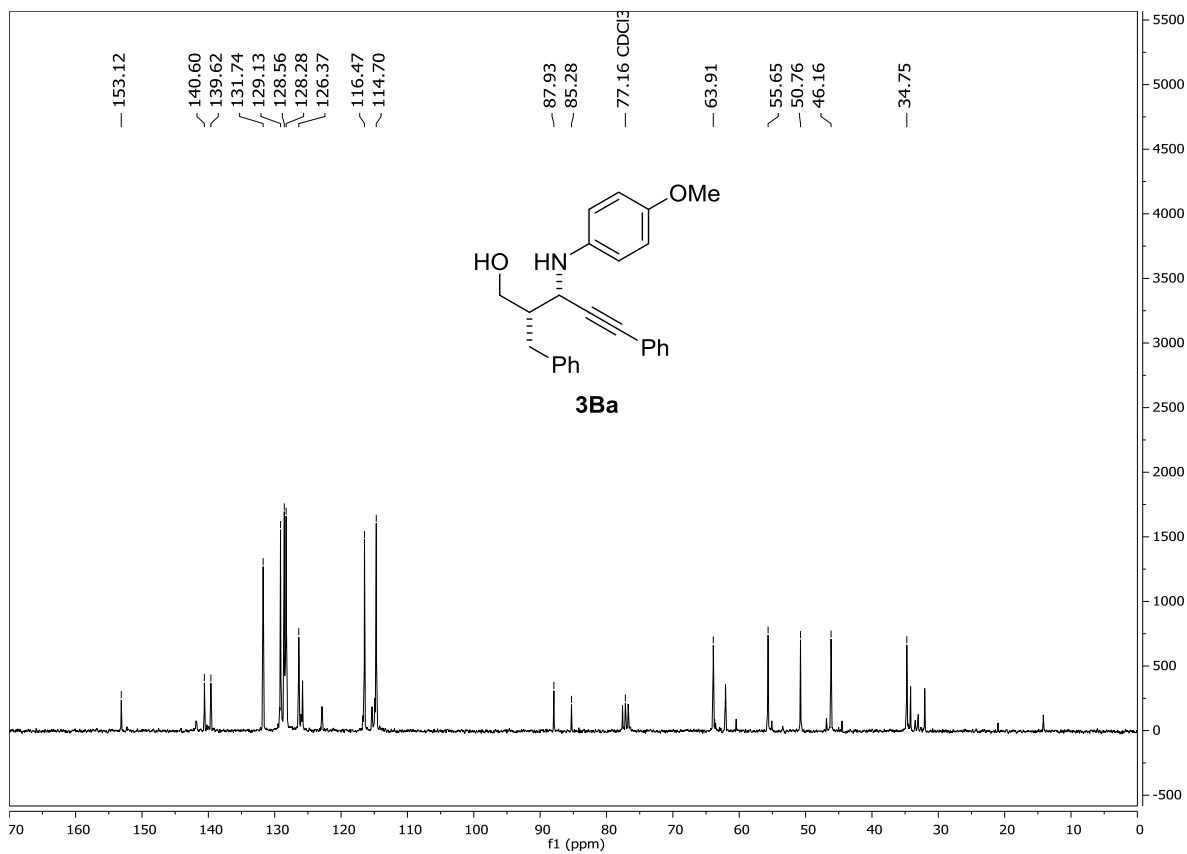


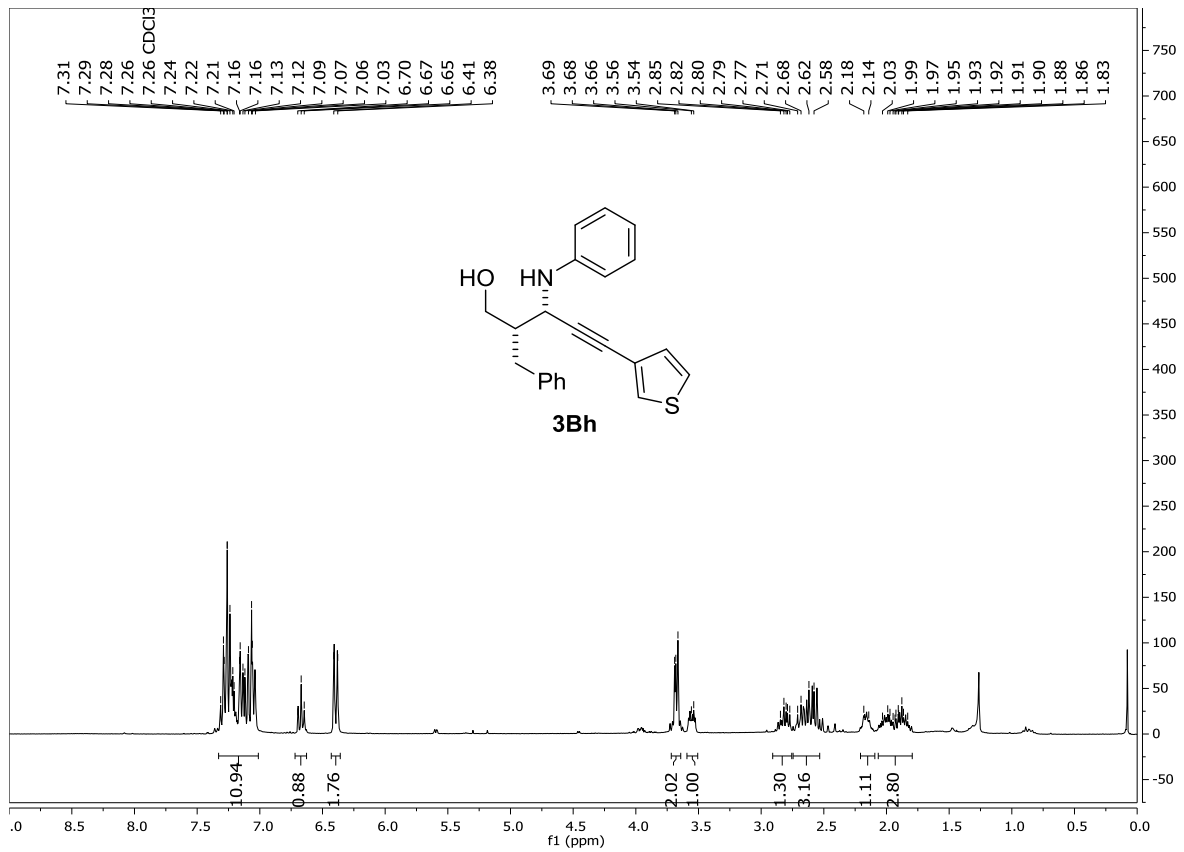
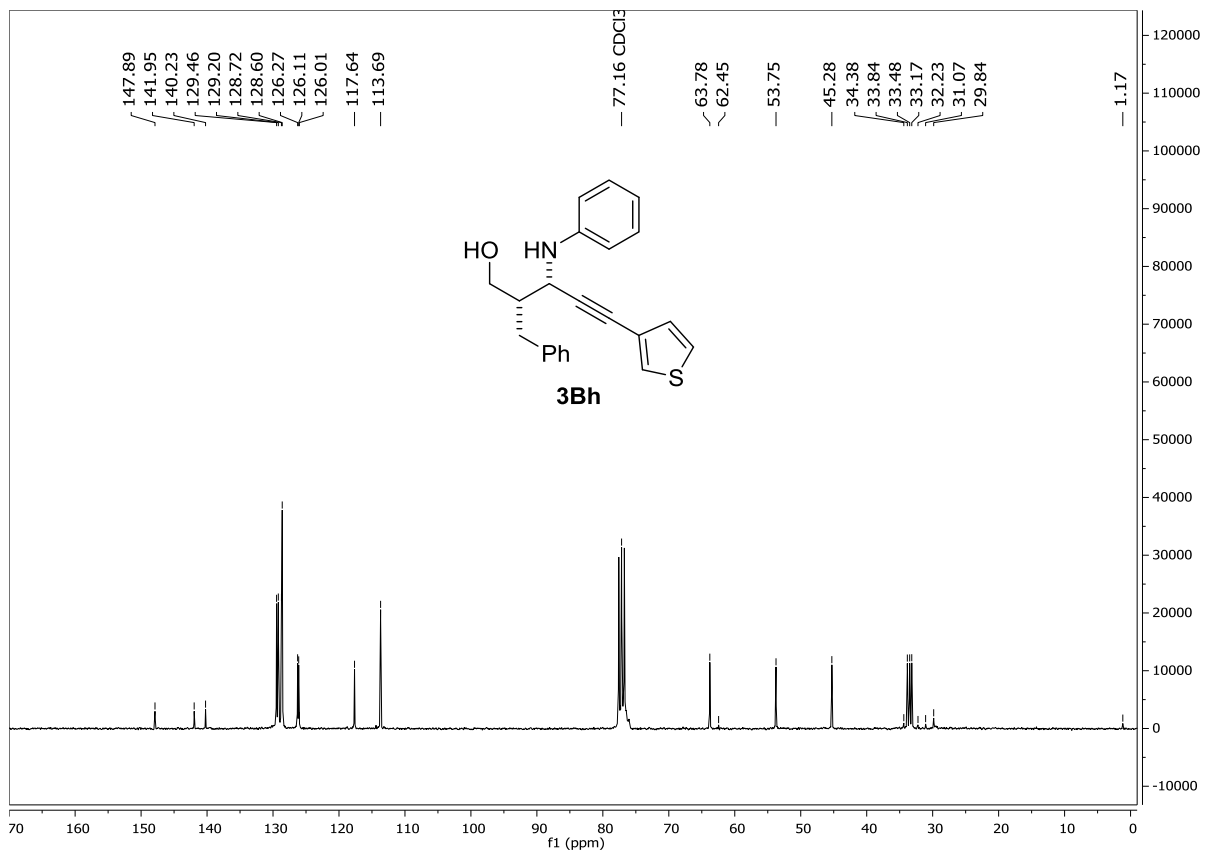
¹H-RMN (300 MHz)**¹³C-RMN (75 MHz)**

¹H-RMN (300 MHz)

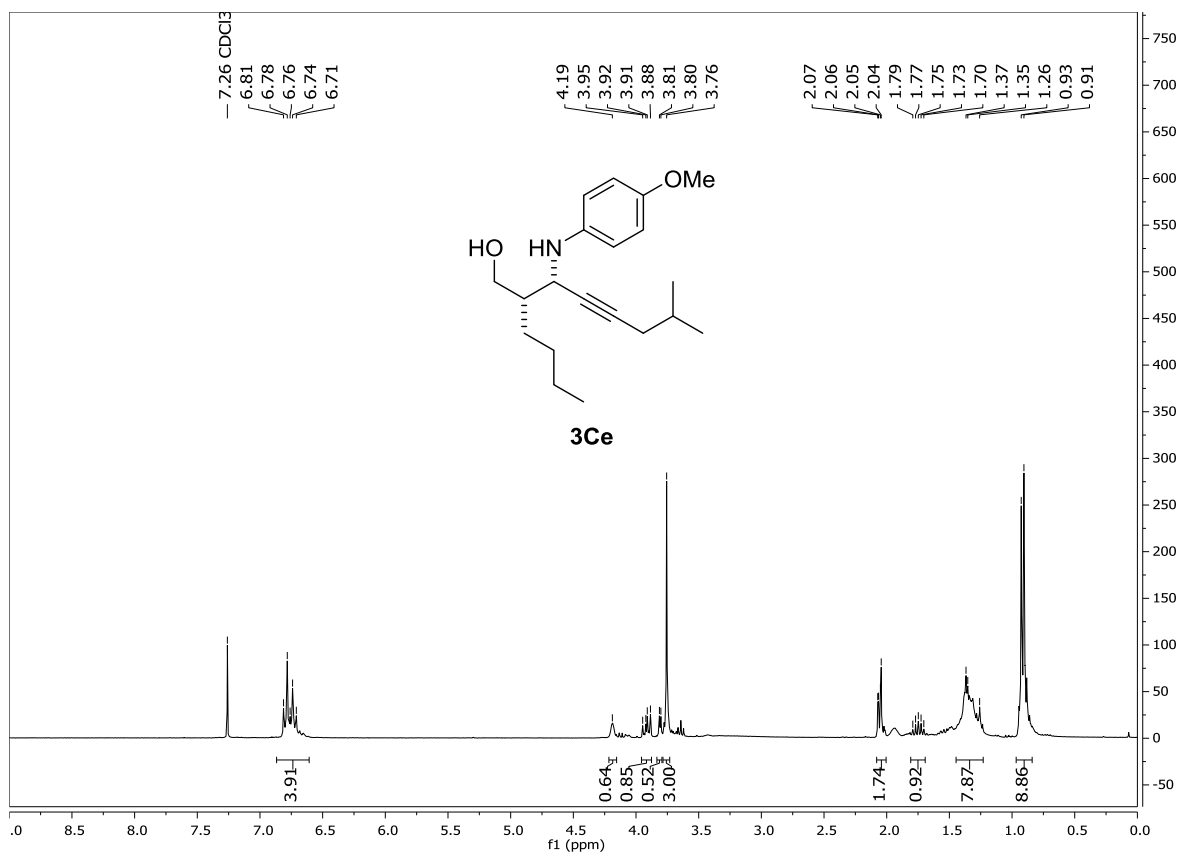


¹³C-RMN (75 MHz)

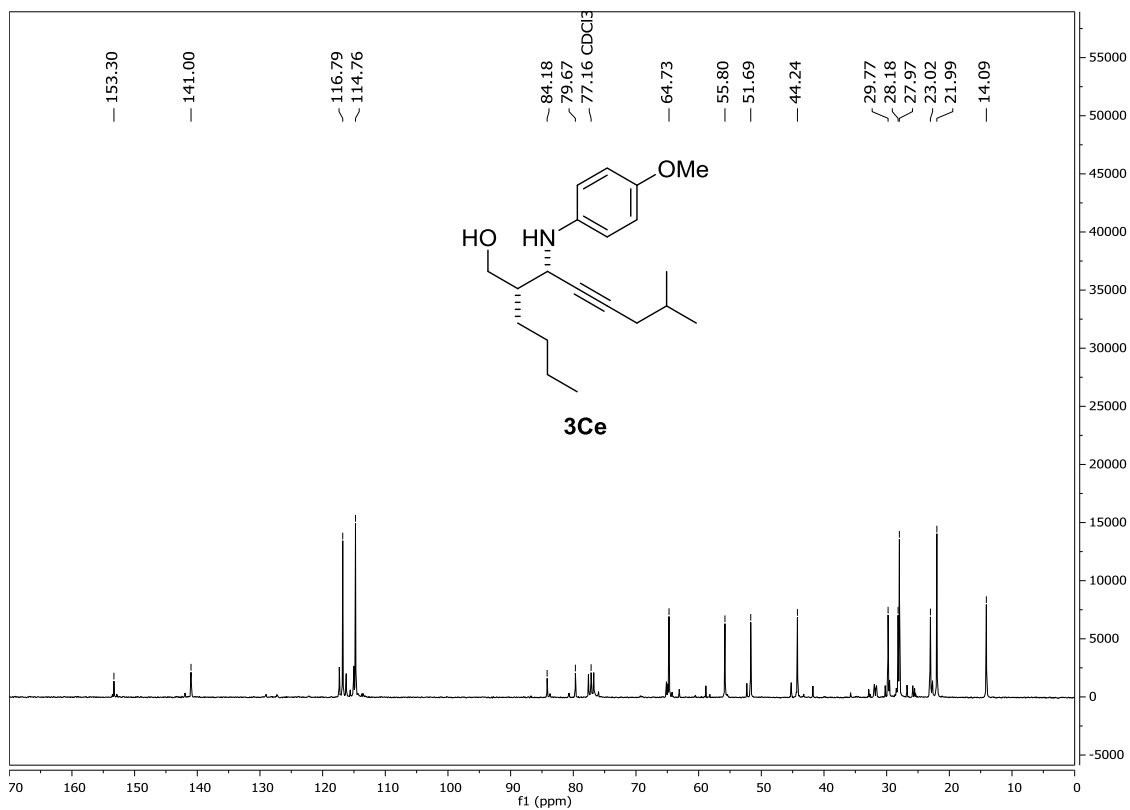


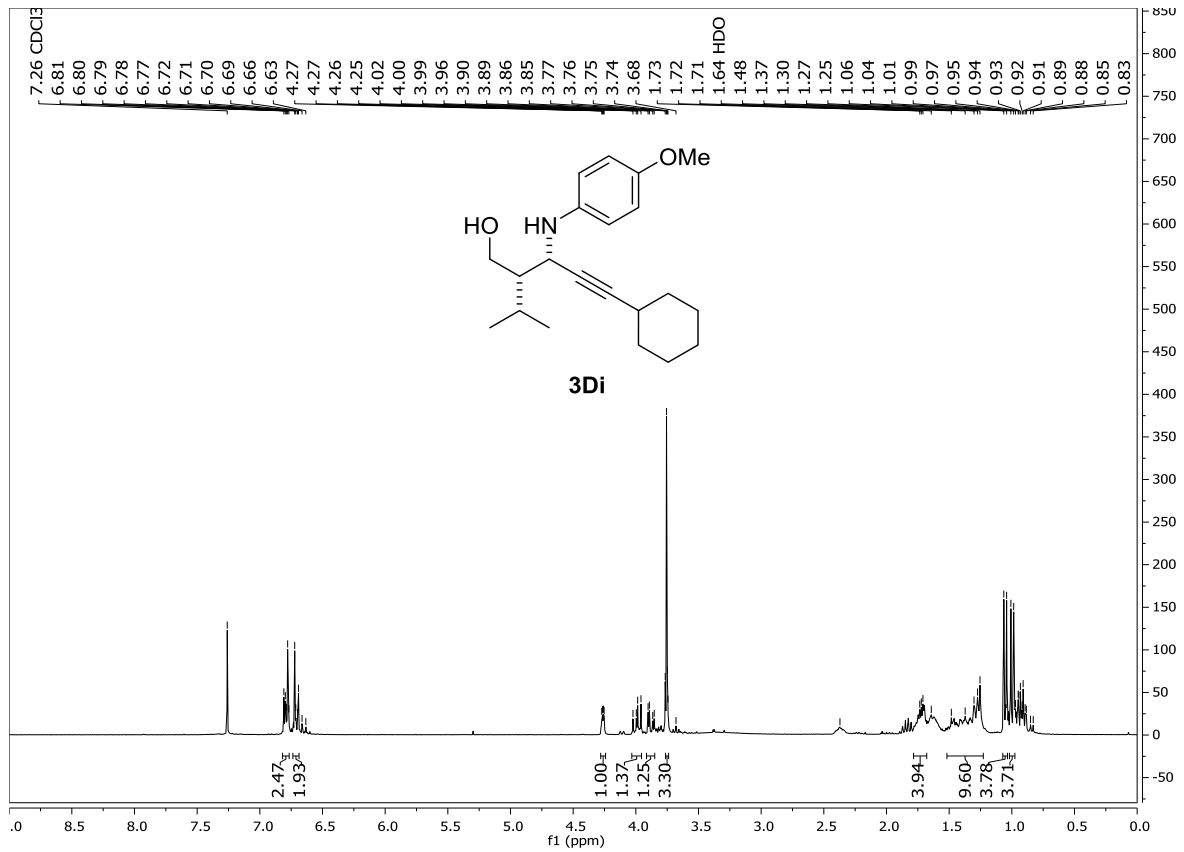
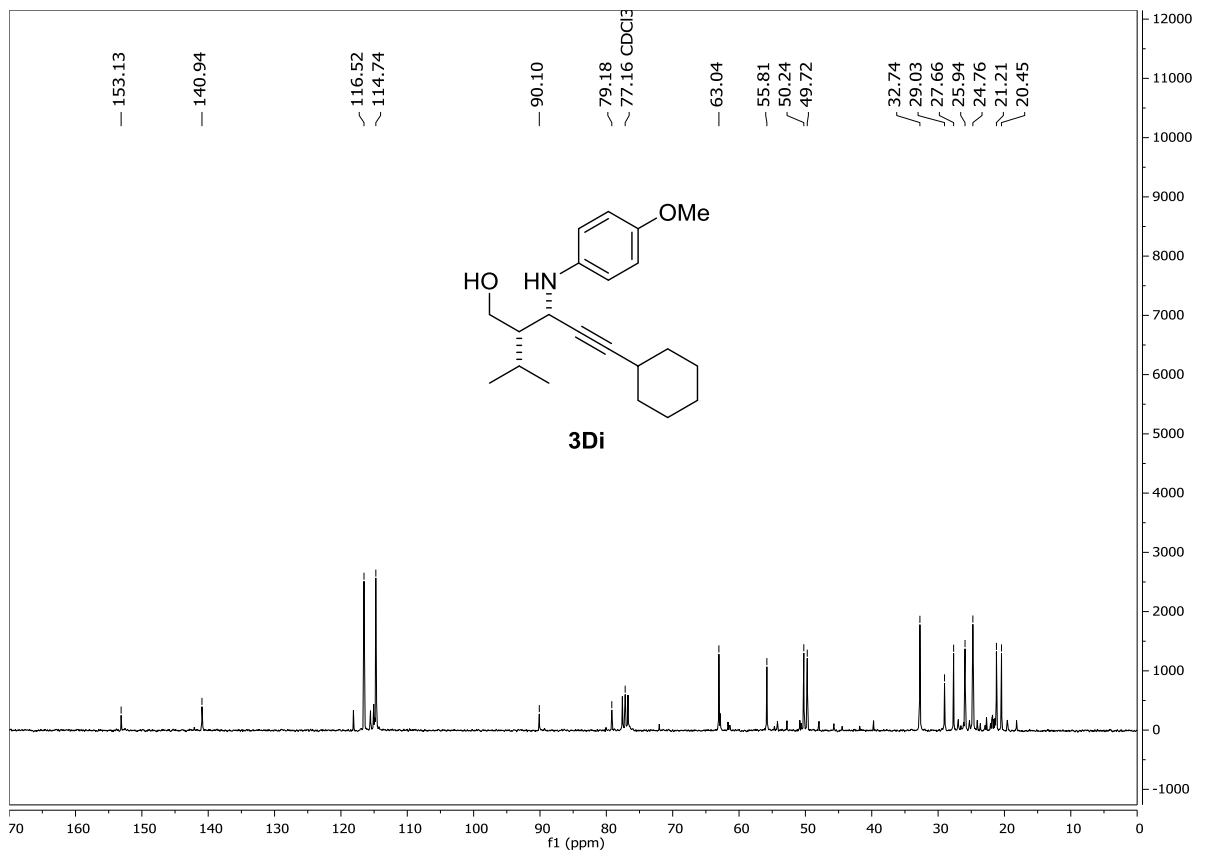
¹H-RMN (300 MHz)**¹³C-RMN (75 MHz)**

¹H-RMN (300 MHz)

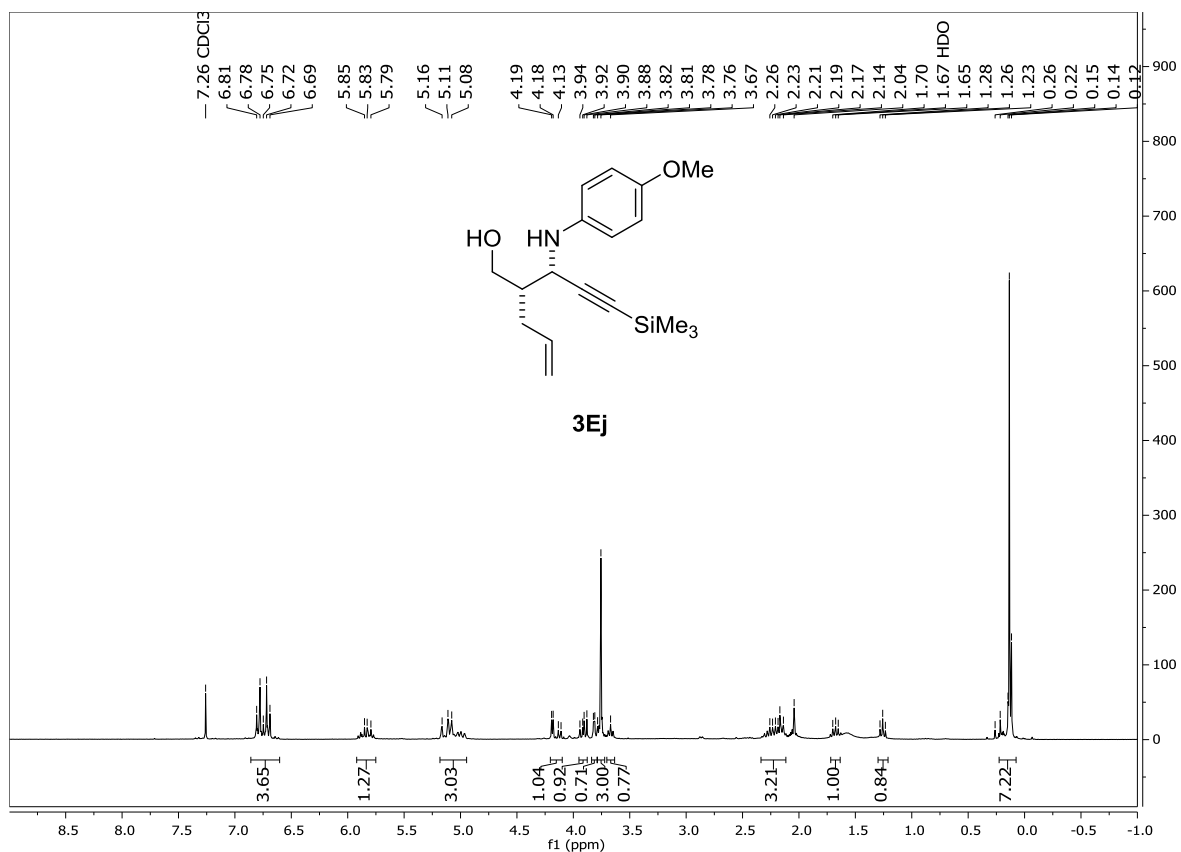


¹³C-RMN (75 MHz)

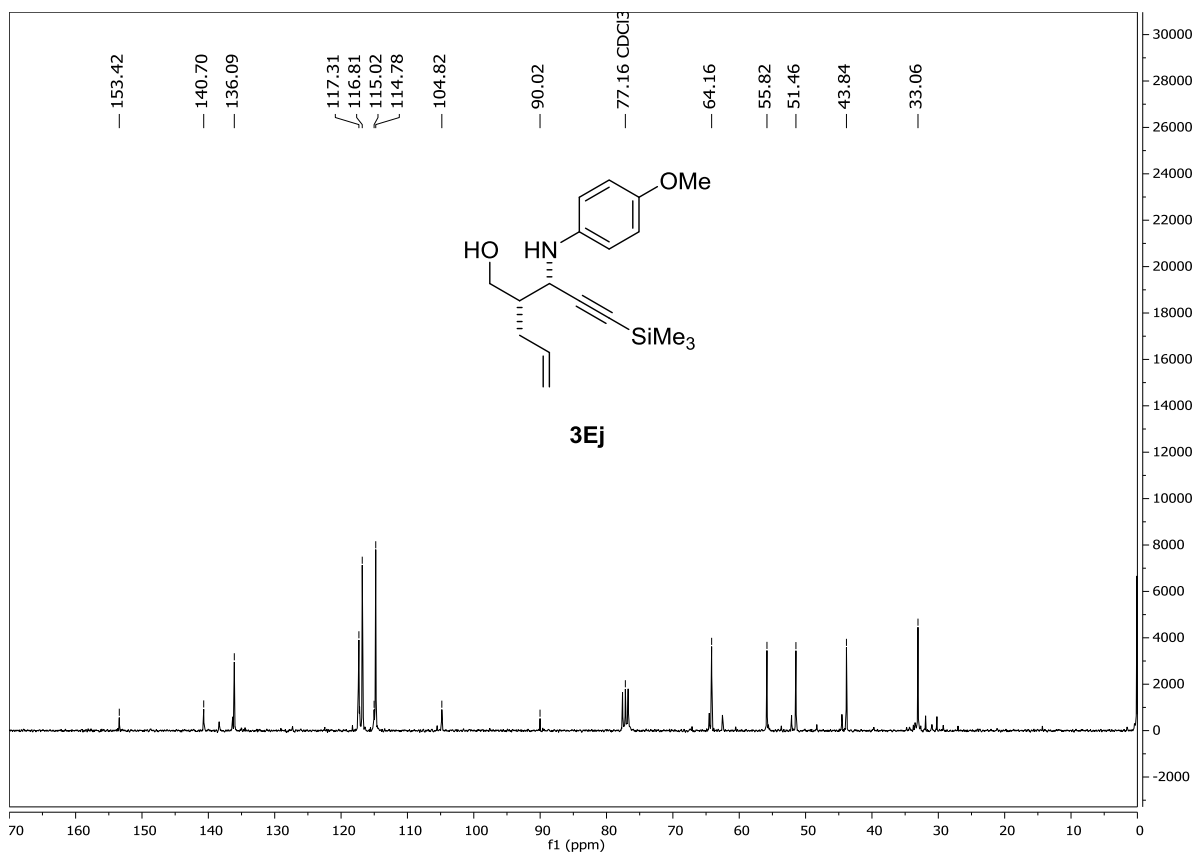


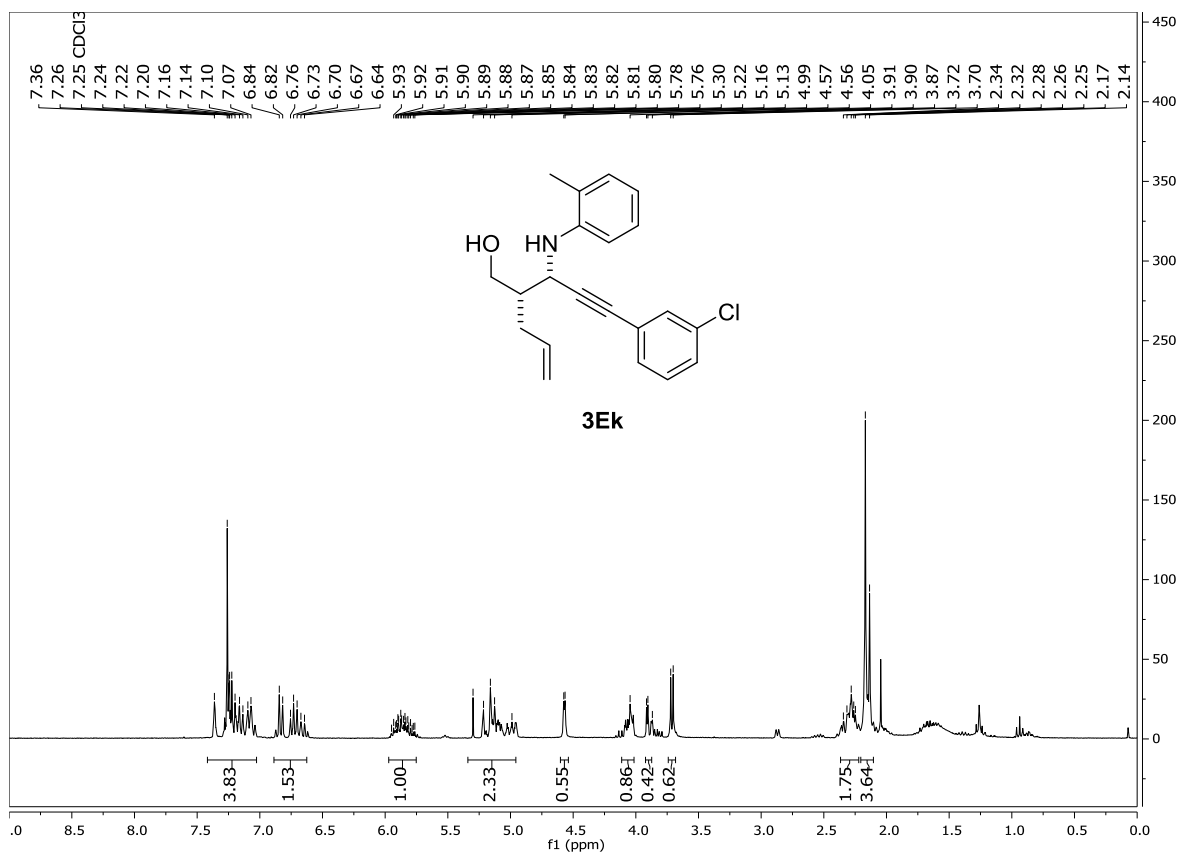
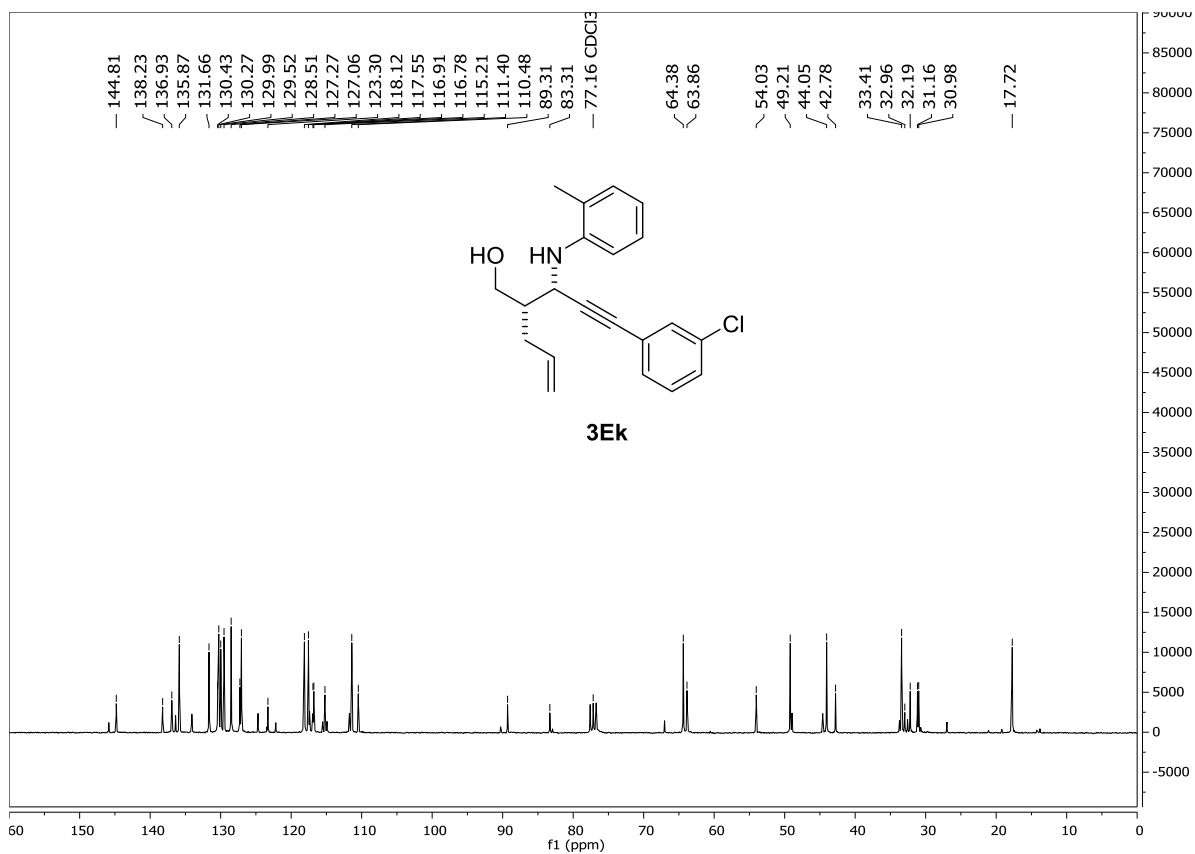
¹H-RMN (300 MHz)**¹³C-RMN (75 MHz)**

¹H-RMN (300 MHz)

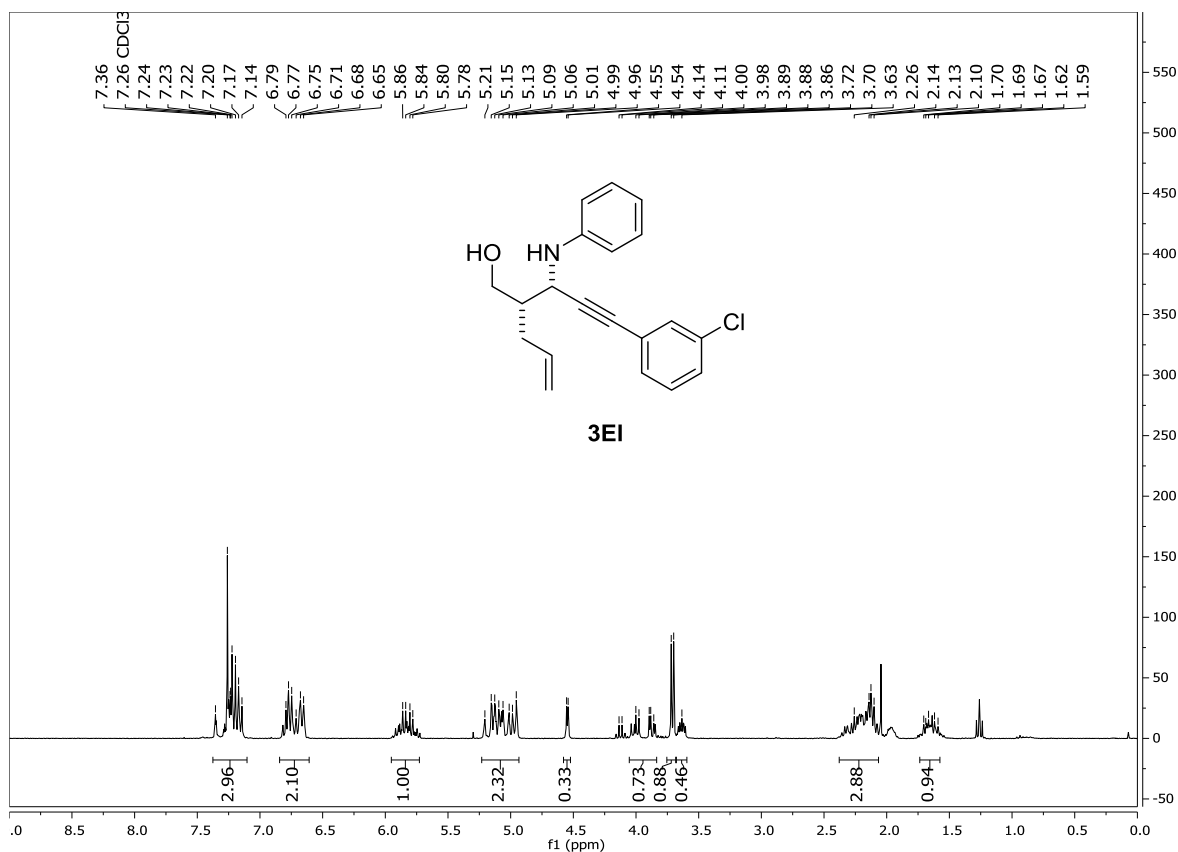


¹³C-RMN (75 MHz)

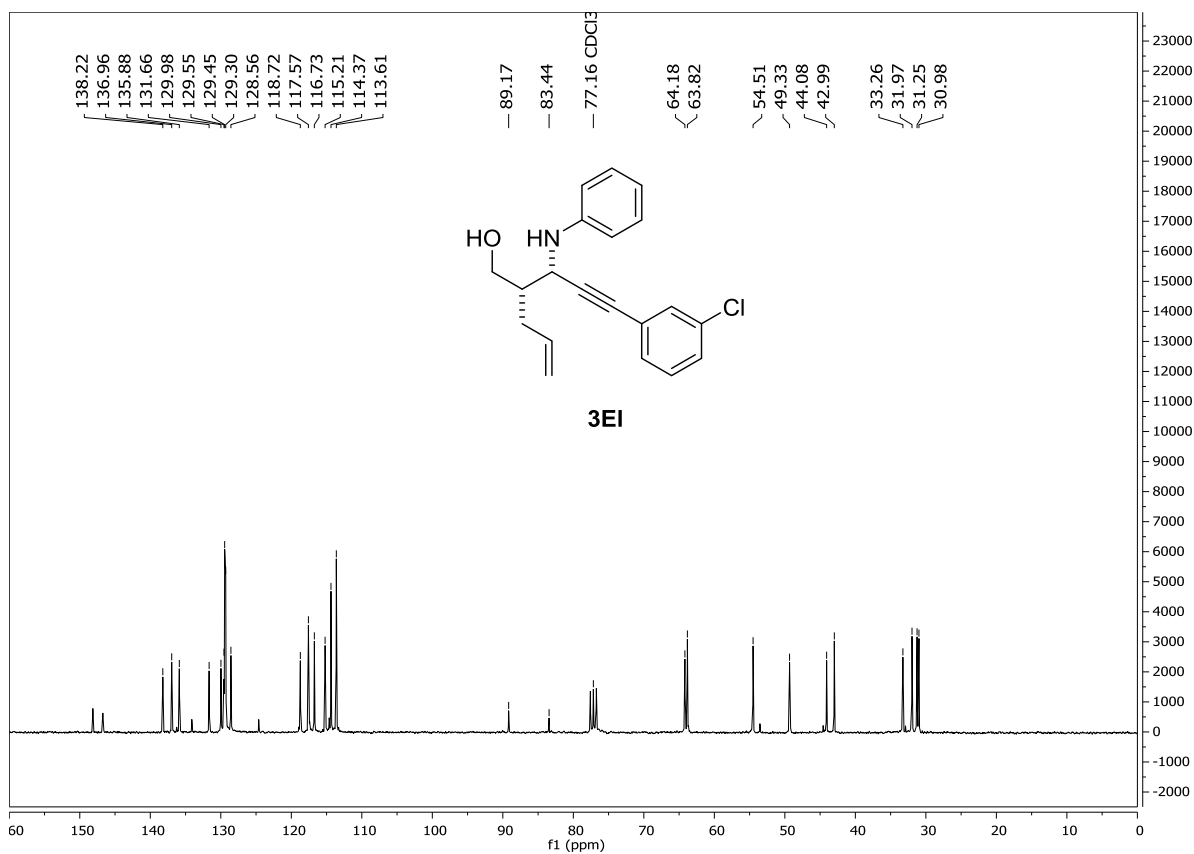


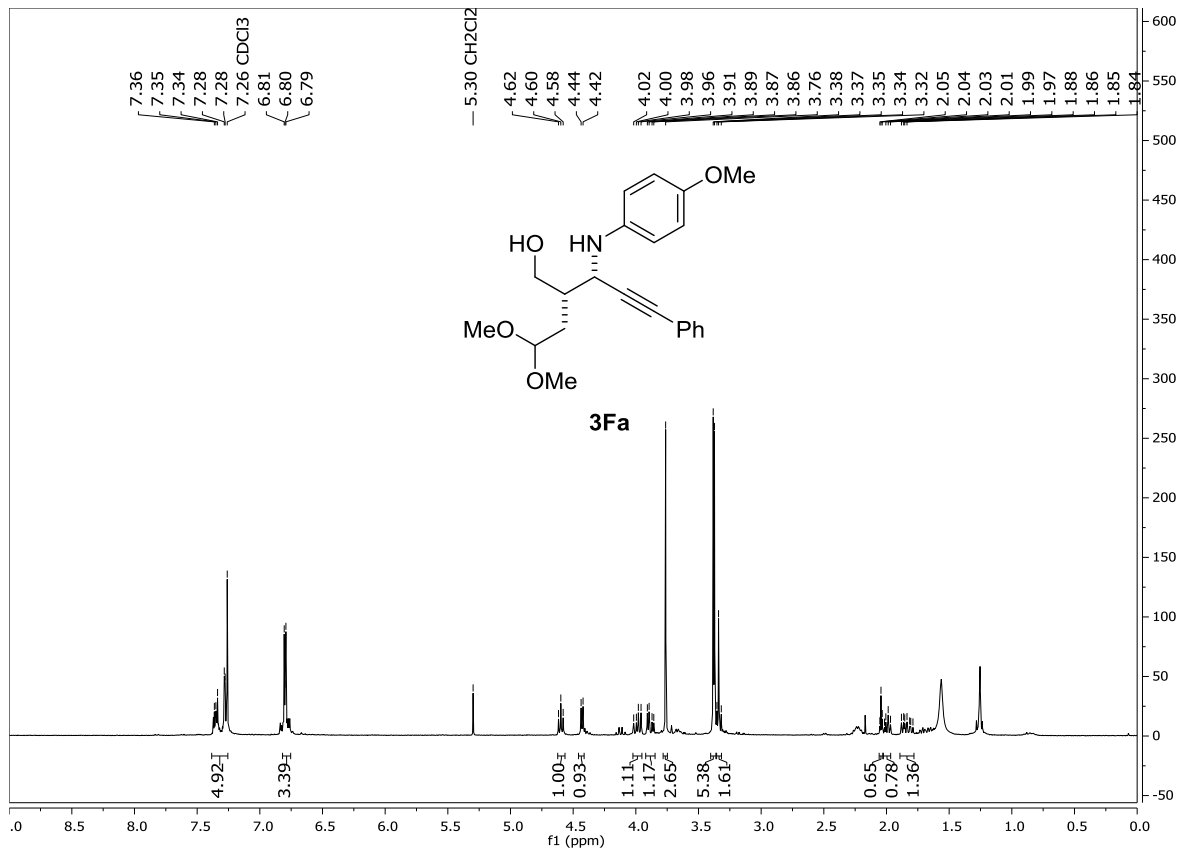
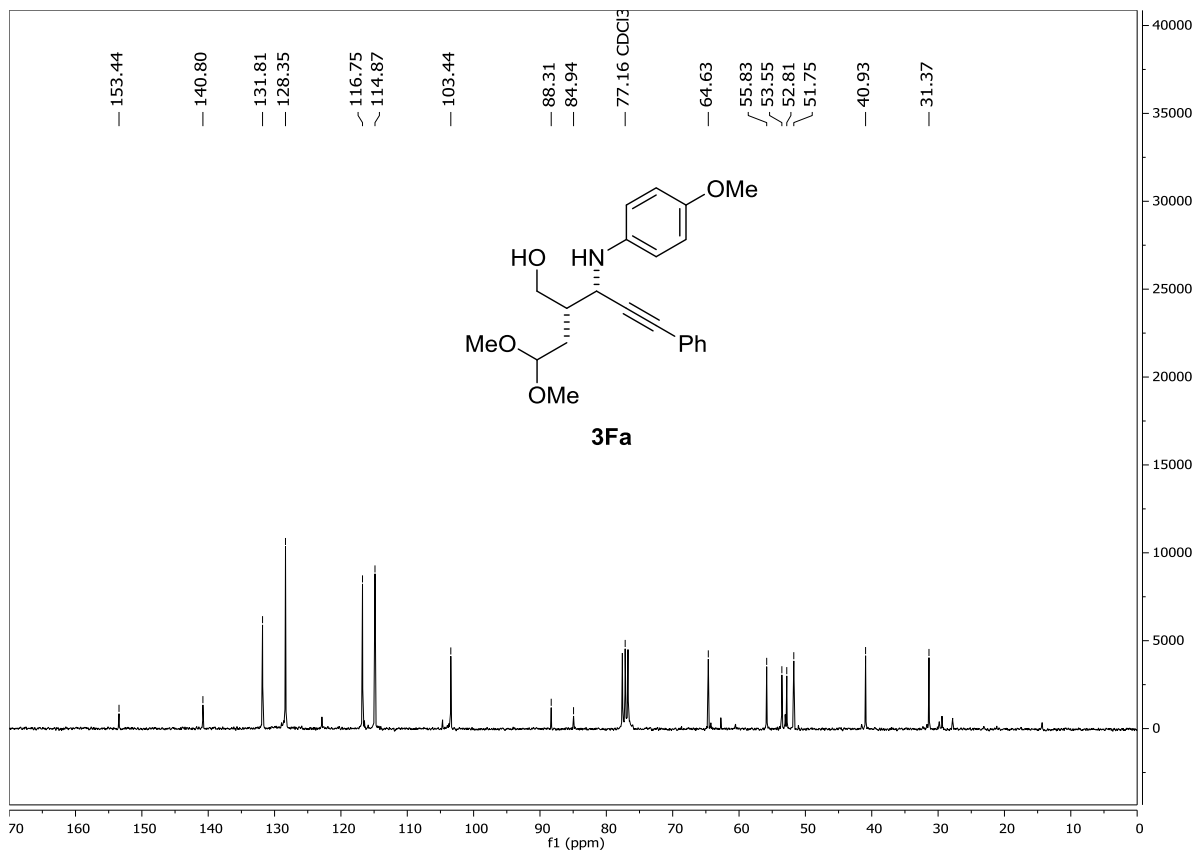
¹H-RMN (300 MHz)**¹³C-RMN (75 MHz)**

¹H-RMN (300 MHz)

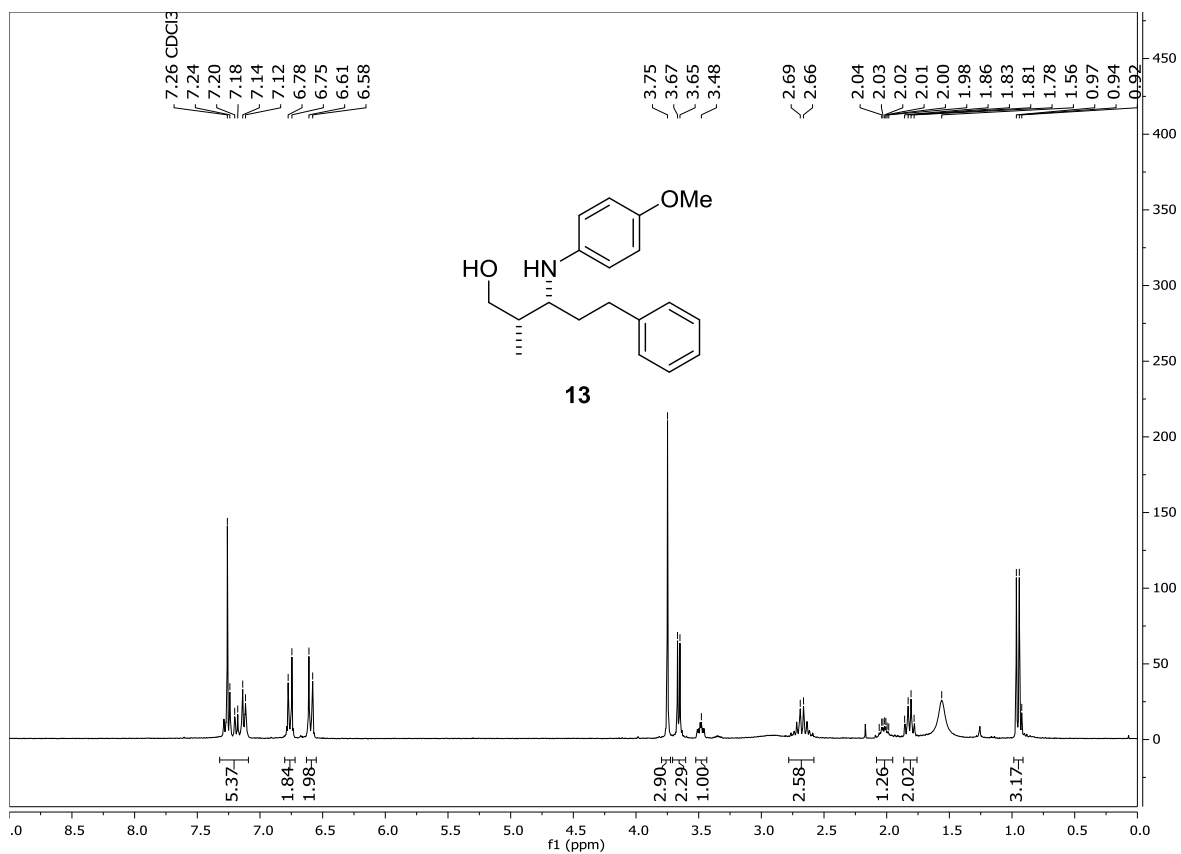


¹³C-RMN (75 MHz)

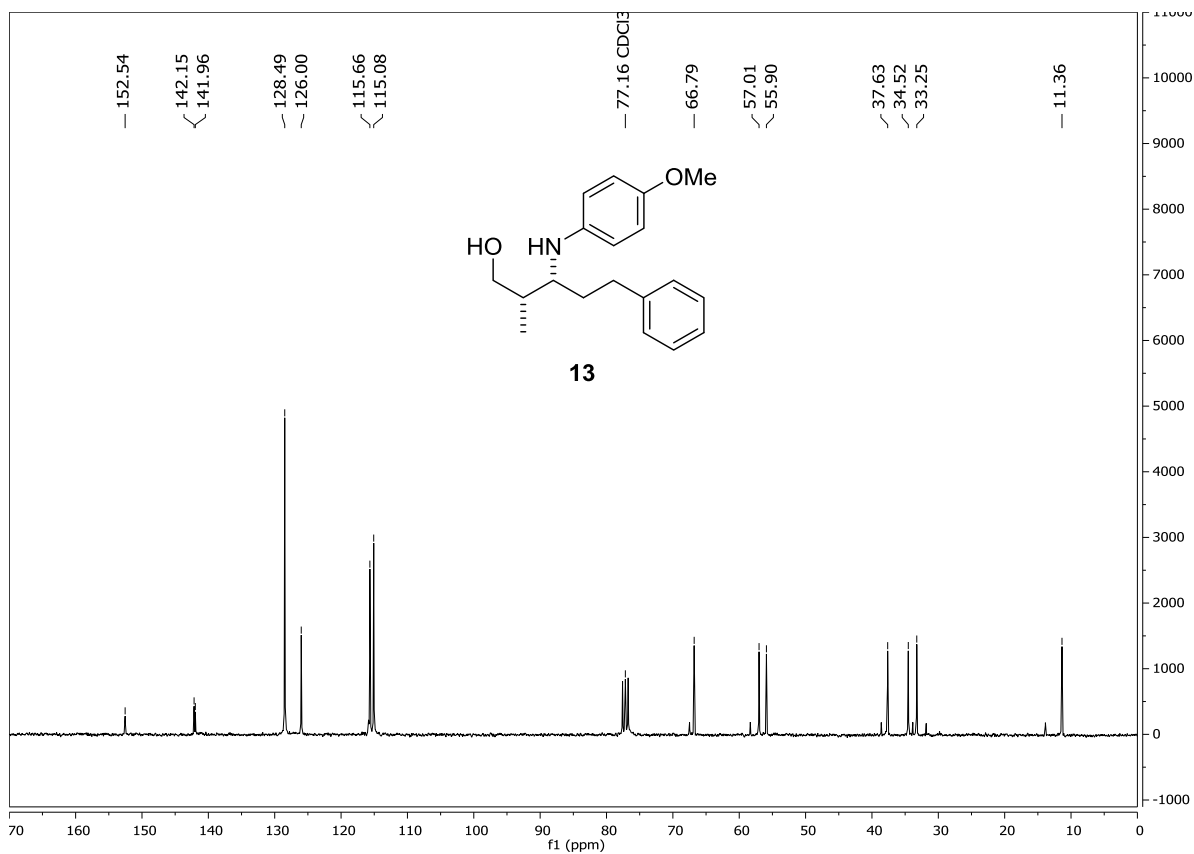


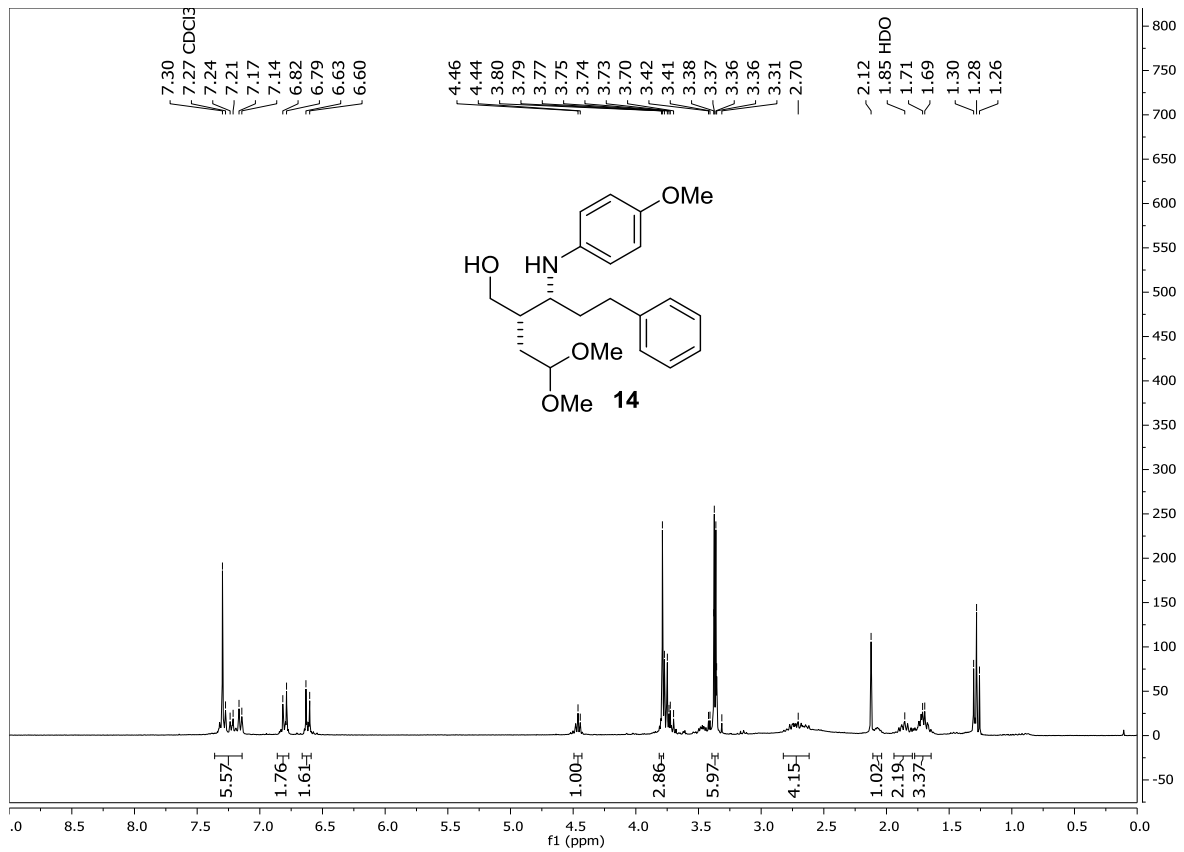
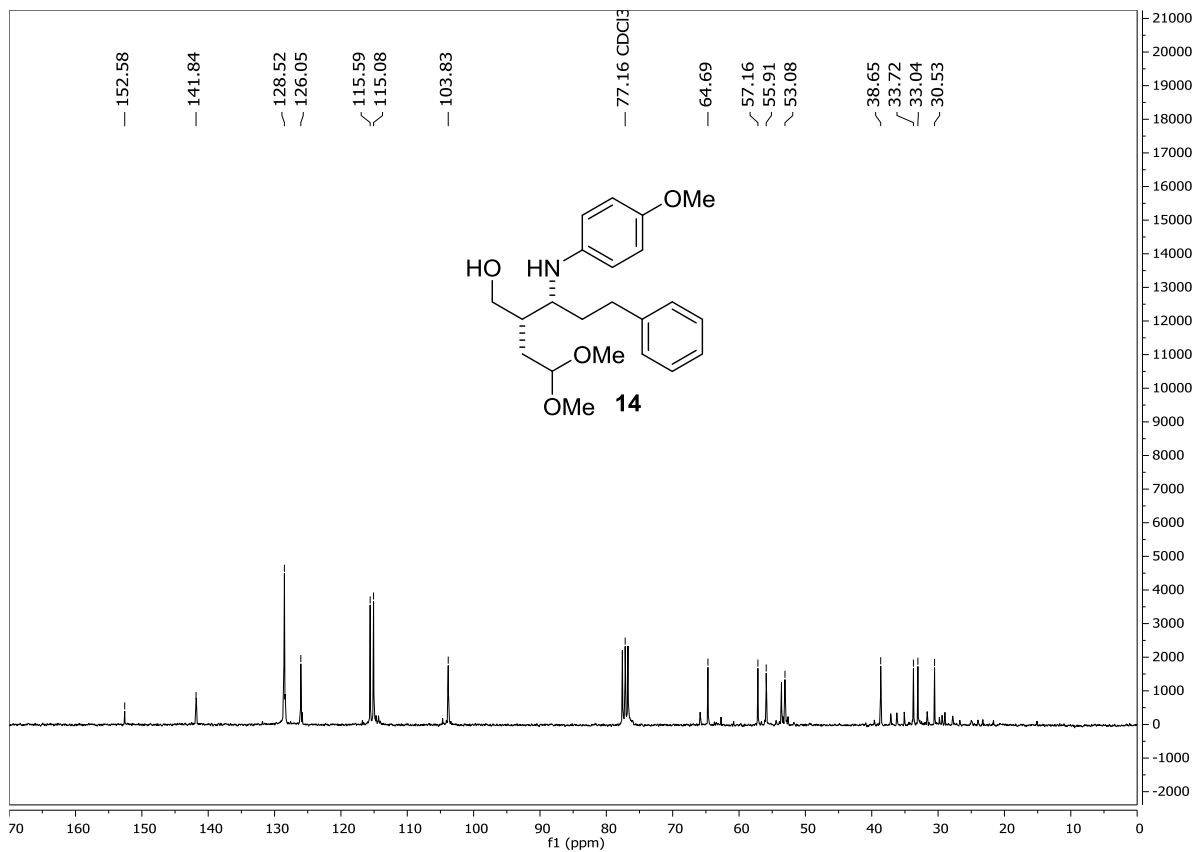
¹H-RMN (300 MHz)**¹³C-RMN (75 MHz)**

¹H-RMN (300 MHz)

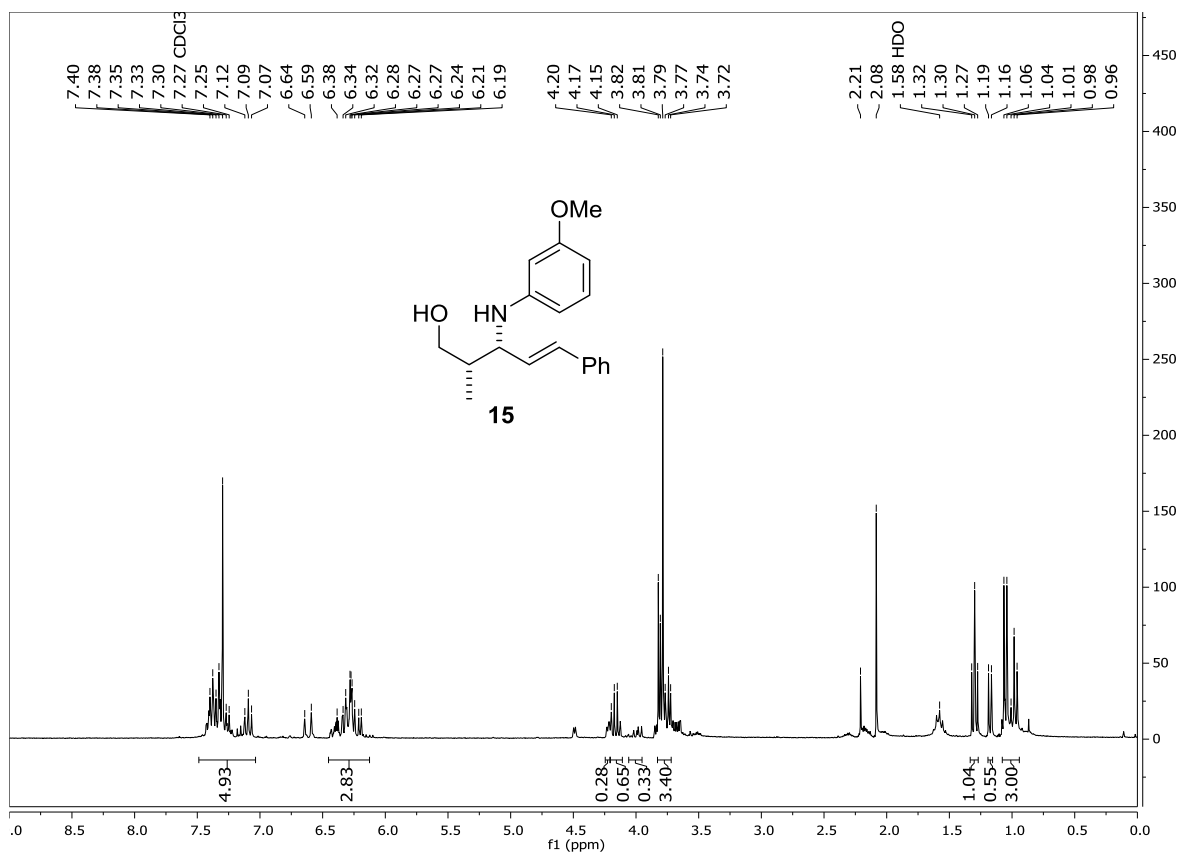


¹³C-RMN (75 MHz)

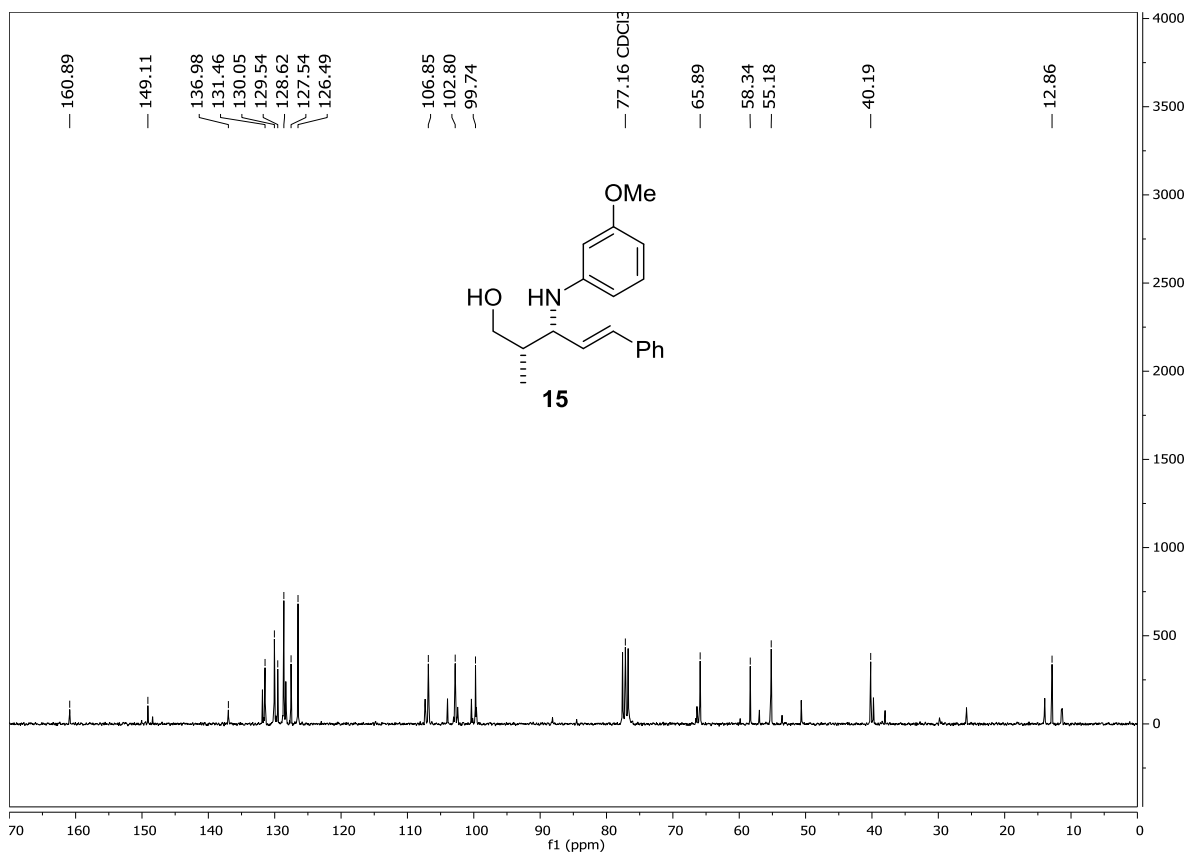


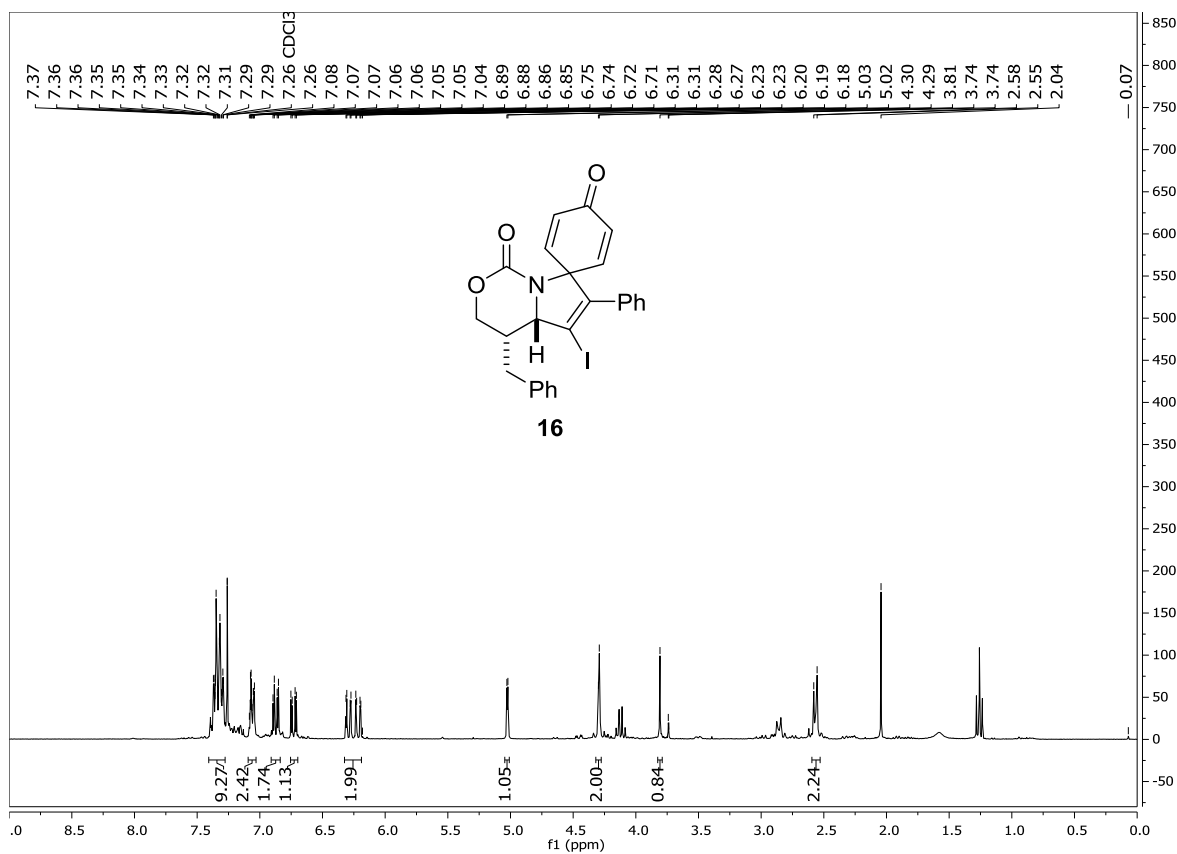
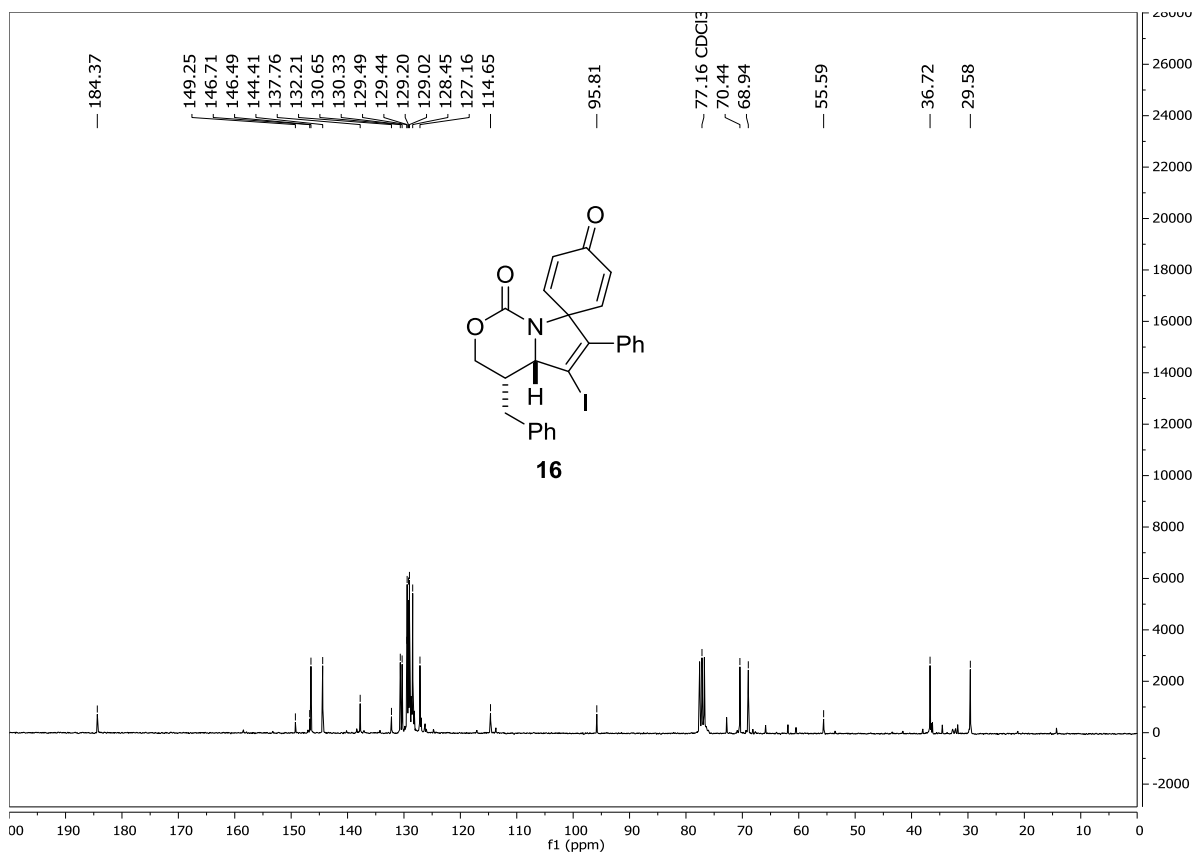
¹H-RMN (300 MHz)**¹³C-RMN (75 MHz)**

¹H-RMN (300 MHz)

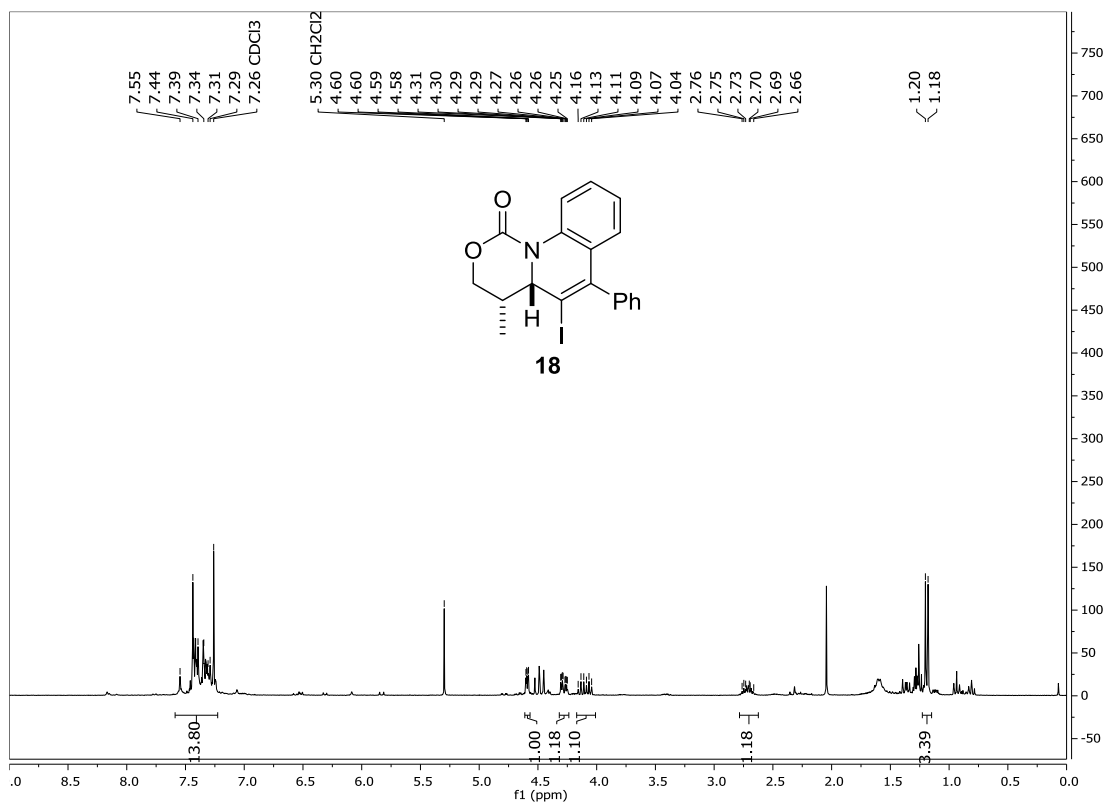


¹³C-RMN (75 MHz)

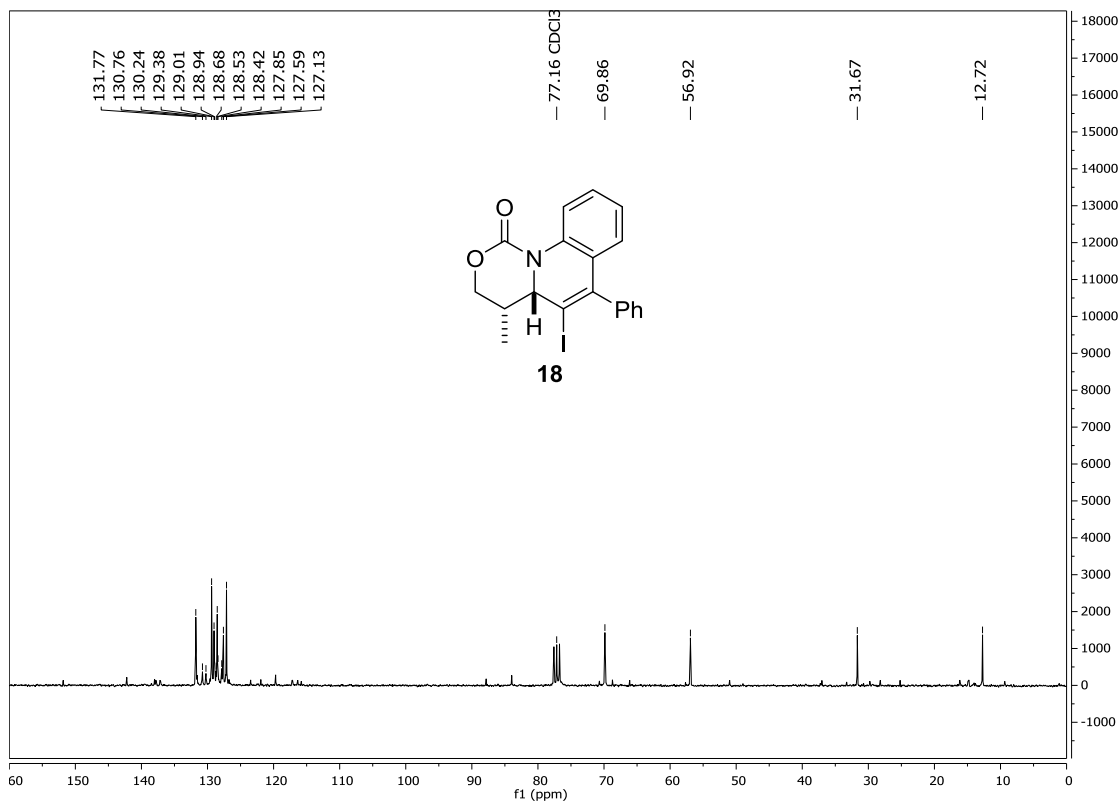


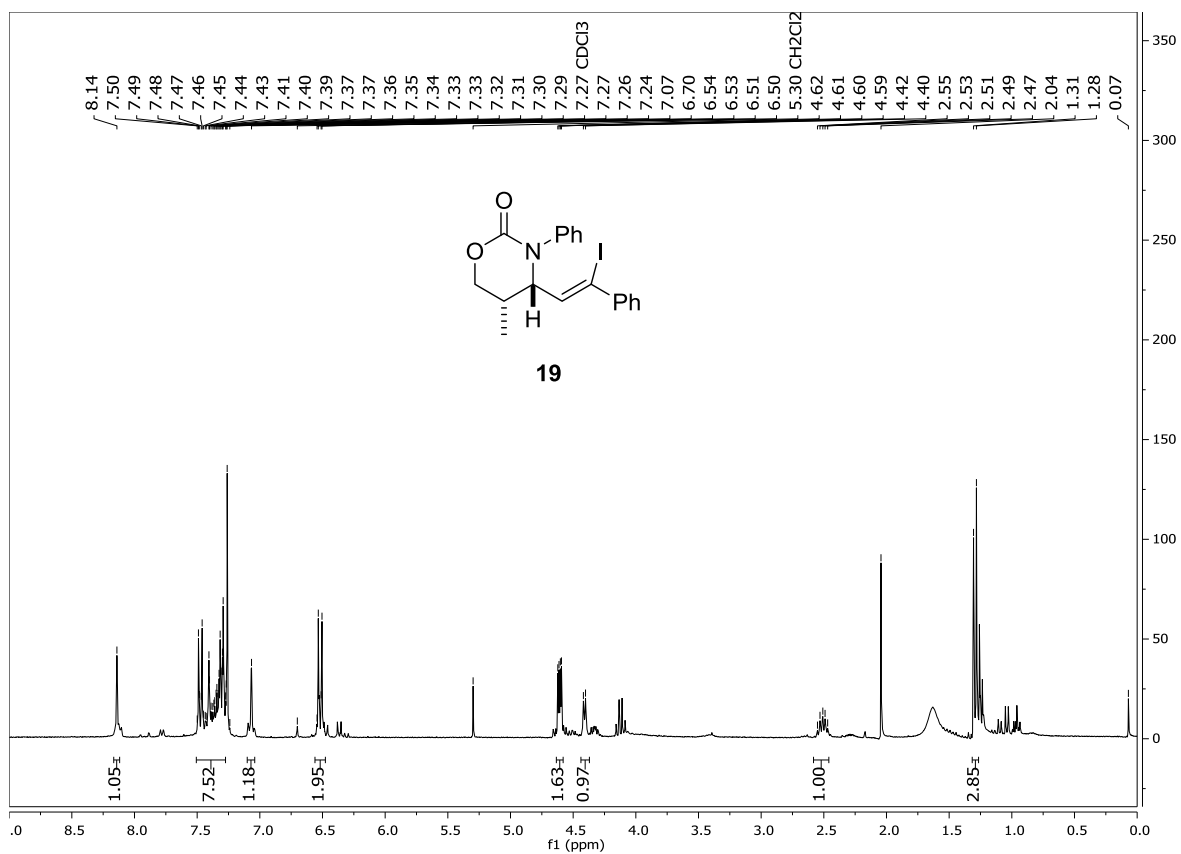
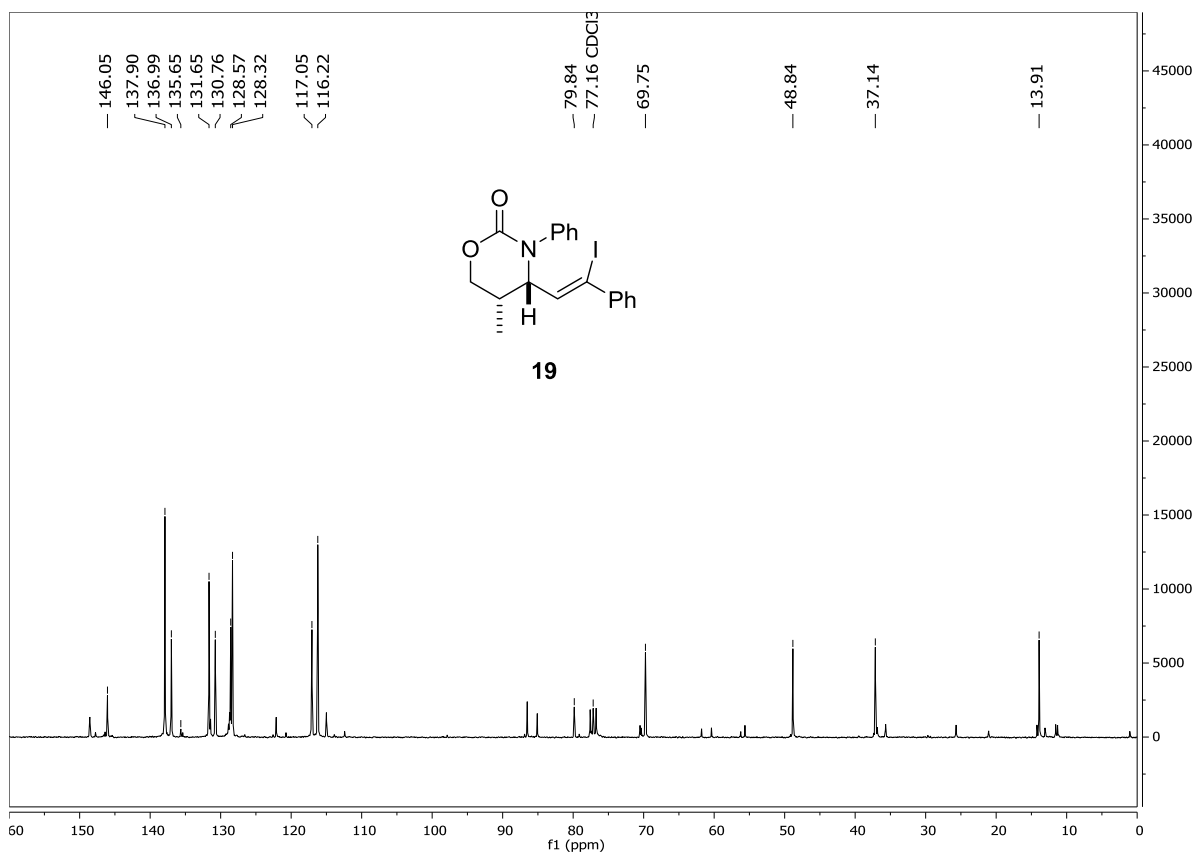
¹H-RMN (300 MHz)**¹³C-RMN (75 MHz)**

¹H-RMN (300 MHz)



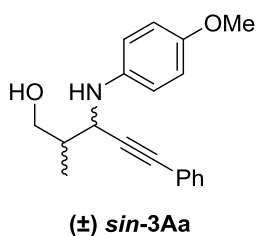
¹³C-RMN (75 MHz)



¹H-RMN (300 MHz)**¹³C-RMN (75 MHz)**

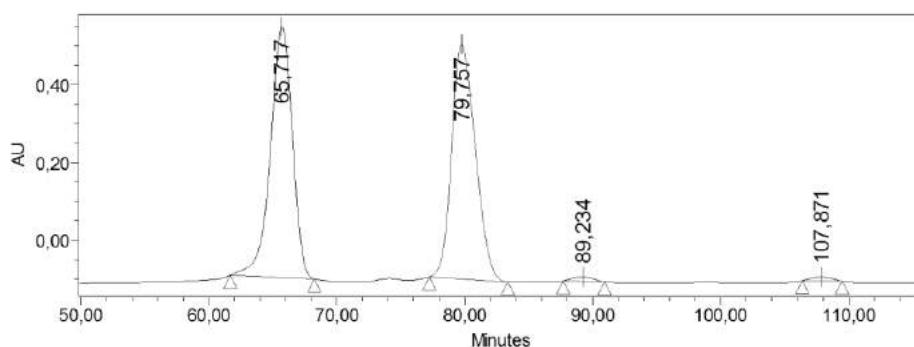
4.5.6.2 Cromatogramas de HPLC

Chiralpak AD-H, 97:3 Hex:PrOH, f: 0.6 mL/min, $\lambda = 210$ nm

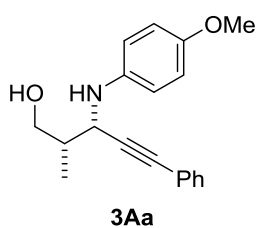


Processed Channel Descr.: PDA 210,0 nm

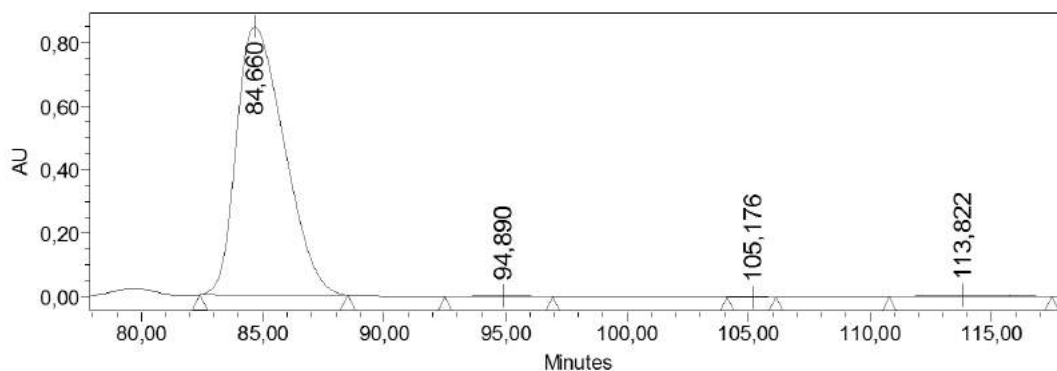
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210,0 nm	65,717	77345029	49,08	644954
2	PDA 210,0 nm	79,757	77845123	49,39	603243
3	PDA 210,0 nm	89,234	1268865	0,81	11631
4	PDA 210,0 nm	107,871	1145408	0,73	10411



Processed Channel Descr.: PDA 210,0 nm

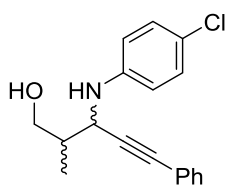


	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210,0 nm	84,660	115729921	98,32	844255
2	PDA 210,0 nm	94,890	609992	0,52	4767
3	PDA 210,0 nm	105,176	65018	0,06	877
4	PDA 210,0 nm	113,822	1296699	1,10	5449

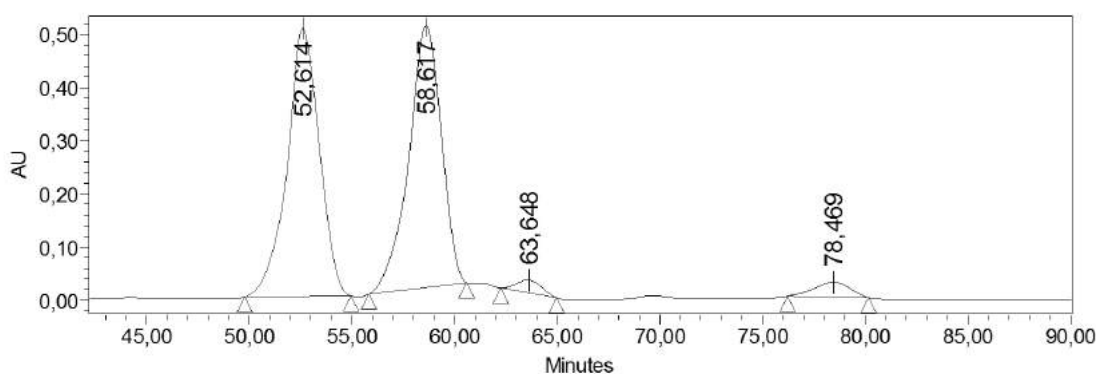


Chiralpak AD-H, 97:3 Hex:PrOH, f: 0.6 mL/min, $\lambda = 210$ nm

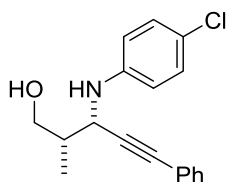
Processed Channel Descr.: PDA 210,0 nm

 (\pm) *sin*-3Ab

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210,0 nm	52,614	55136142	48,00	504845
2	PDA 210,0 nm	58,617	54361088	47,33	492144
3	PDA 210,0 nm	63,648	2024009	1,76	23940
4	PDA 210,0 nm	78,469	3338872	2,91	27906

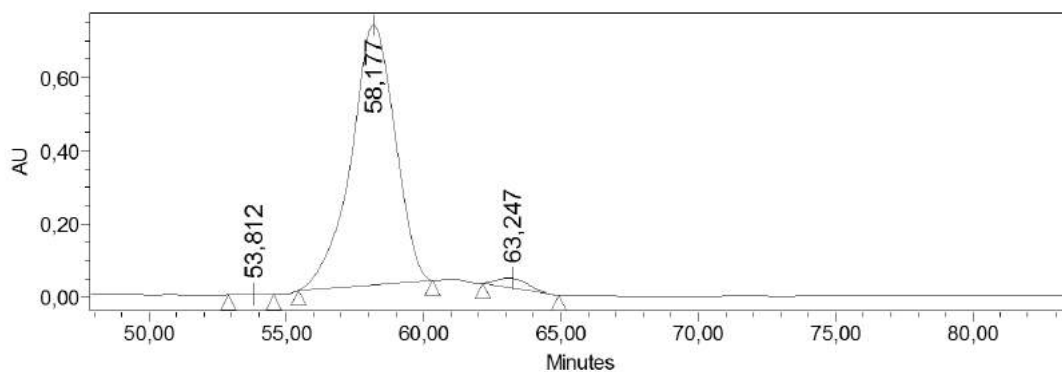


Processed Channel Descr.: PDA 210,0 nm

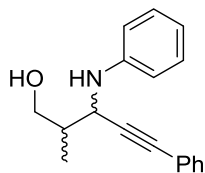


3Ab

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210,0 nm	53,812	90558	0,11	1457
2	PDA 210,0 nm	58,177	79251097	97,29	711034
3	PDA 210,0 nm	63,247	2113472	2,59	27058



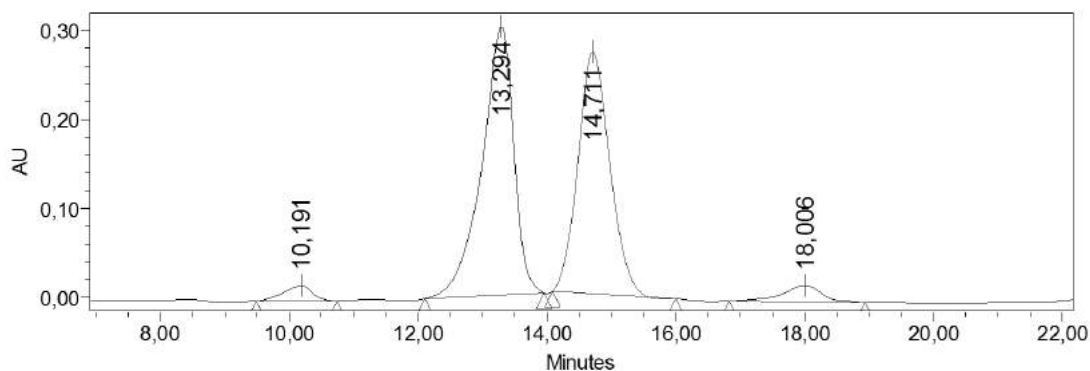
Chiralpak IB, 95:5 Hex:PrOH, f: 1 mL/min, $\lambda = 240 \text{ nm}$



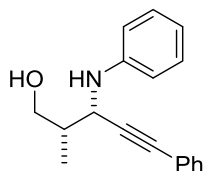
(±) *sin*-3Ac

Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	10,191	533598	2,57	17626
2	PDA 240,0 nm	13,294	10094114	48,62	297864
3	PDA 240,0 nm	14,711	9359277	45,08	271670
4	PDA 240,0 nm	18,006	775890	3,74	18500

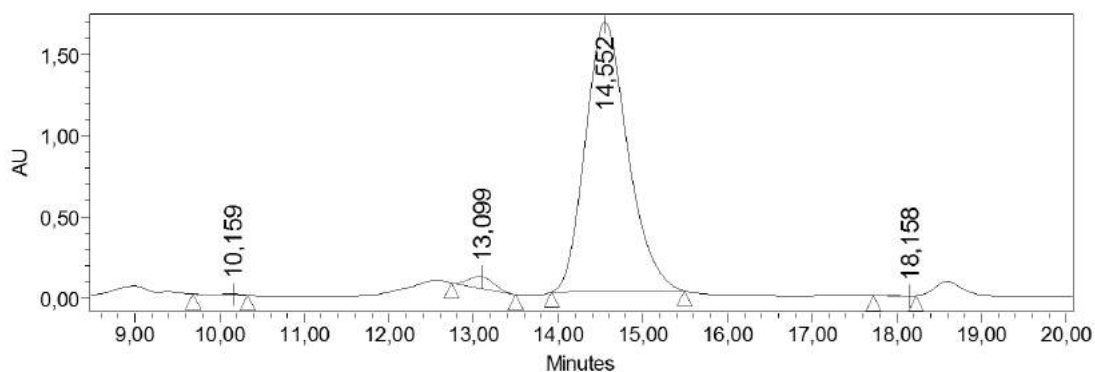


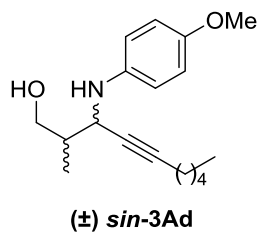
Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm



3Ac

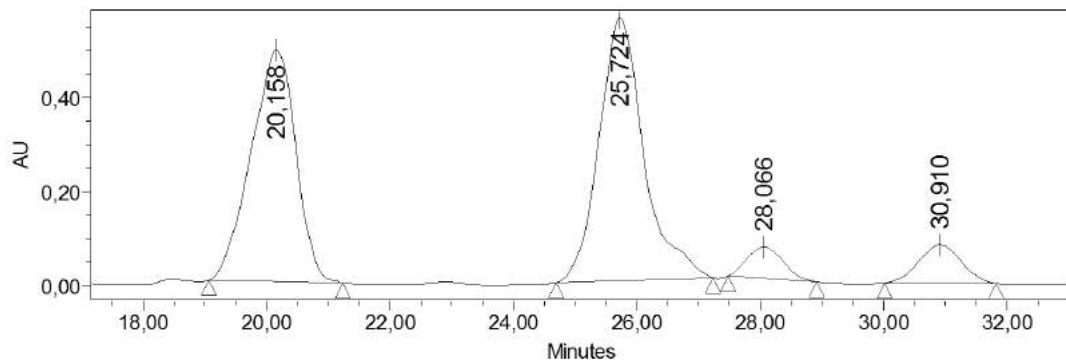
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	10,159	88506	0,15	5531
2	PDA 240,0 nm	13,098	1333087	2,24	67088
3	PDA 240,0 nm	14,552	57998572	97,58	1662020
4	PDA 240,0 nm	18,158	18212	0,03	-1144



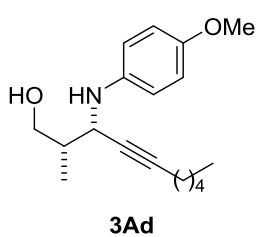
Chiralpak IC, 90:10 Hex:ⁱPrOH, f: 0.5 mL/min, $\lambda = 240$ nm

Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

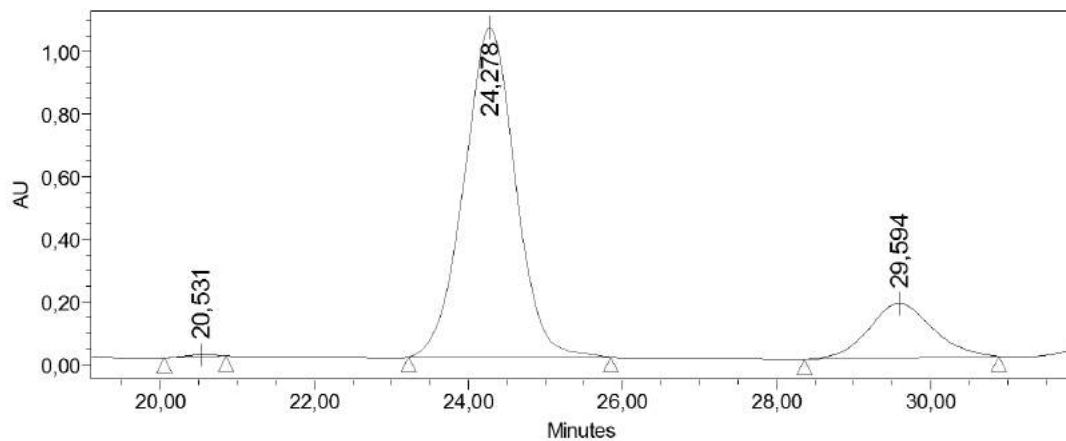
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	20,158	24898454	41,65	492140
2	PDA 240,0 nm	25,724	28267741	47,28	559847
3	PDA 240,0 nm	28,066	2709326	4,53	67419
4	PDA 240,0 nm	30,910	3909615	6,54	81677



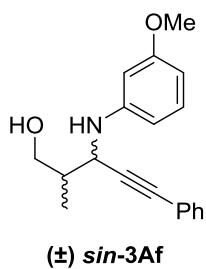
Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm



	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	20,531	150763	0,26	5845
2	PDA 240,0 nm	24,278	48798883	82,70	1051908
3	PDA 240,0 nm	29,594	10054145	17,04	174153

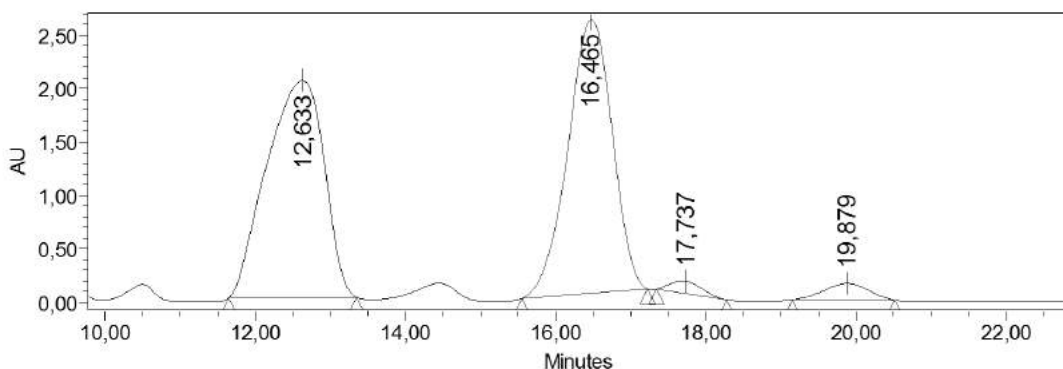


Chiralpak IC, 90:10 Hex:PrOH, f: 1 mL/min, $\lambda = 240 \text{ nm}$

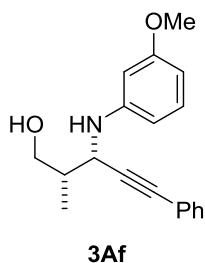


Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

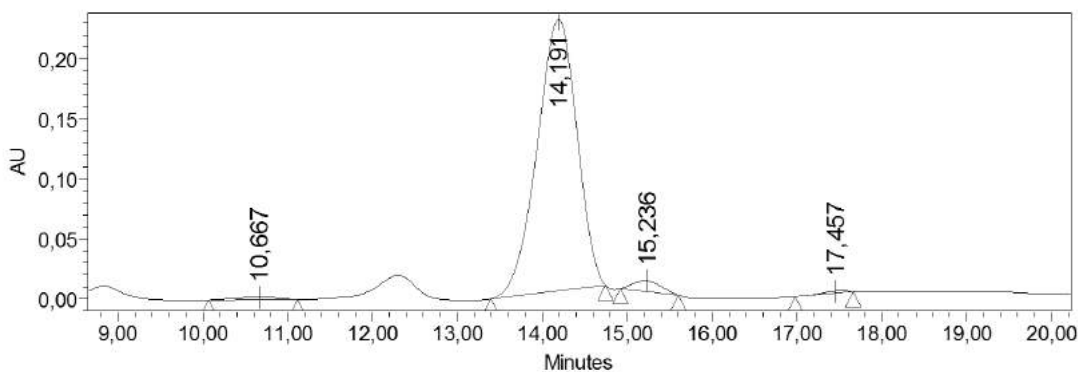
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	12,633	107845187	48,43	2032441
2	PDA 240,0 nm	16,465	105202829	47,24	2563720
3	PDA 240,0 nm	17,737	3366569	1,51	116296
4	PDA 240,0 nm	19,879	6289747	2,82	153955

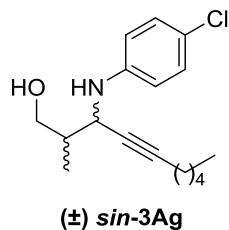


Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm



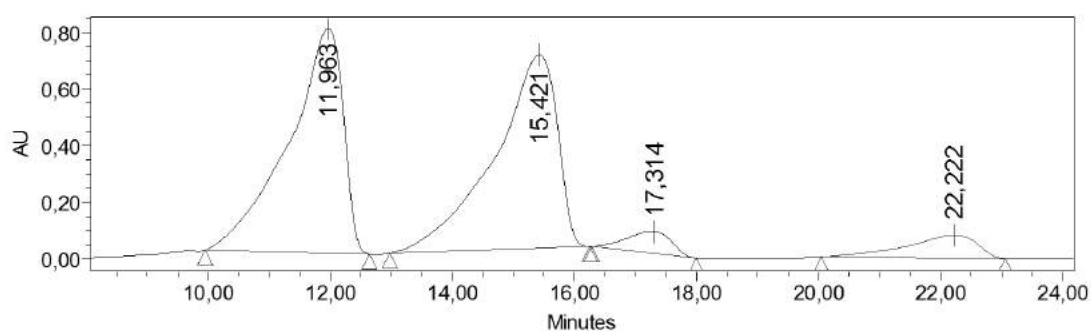
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	10,667	79436	1,03	2346
2	PDA 240,0 nm	14,191	7360962	95,83	226408
3	PDA 240,0 nm	15,236	210248	2,74	8938
4	PDA 240,0 nm	17,457	30760	0,40	1724



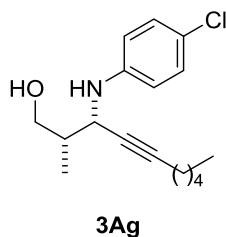
Chiralpak IB, 98:2 Hex:ⁱPrOH, f: 1 mL/min, $\lambda = 240$ nm

Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

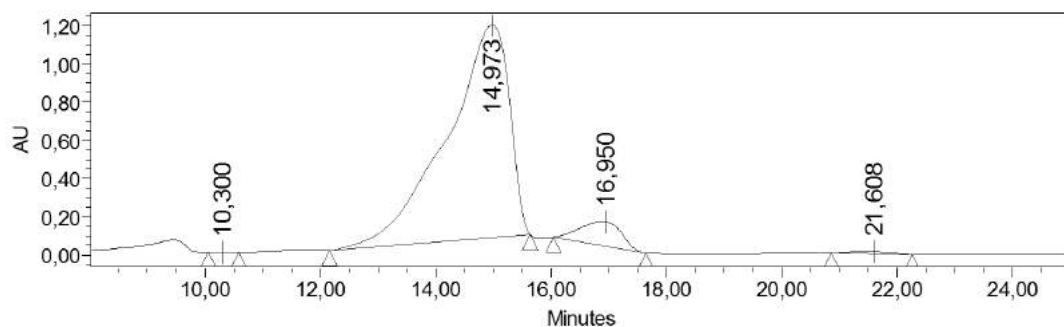
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	11,963	49409511	45,52	792212
2	PDA 240,0 nm	15,421	48834657	44,99	681339
3	PDA 240,0 nm	17,314	3842729	3,54	76570
4	PDA 240,0 nm	22,222	6449105	5,94	80719



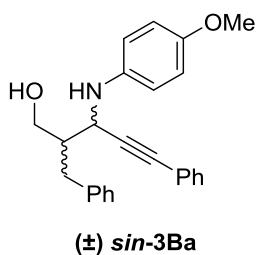
Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm



	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	10,300	6786	0,01	428
2	PDA 240,0 nm	14,973	83636881	92,59	1115413
3	PDA 240,0 nm	16,950	6247199	6,92	128701
4	PDA 240,0 nm	21,608	437278	0,48	9217

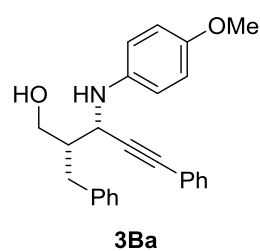
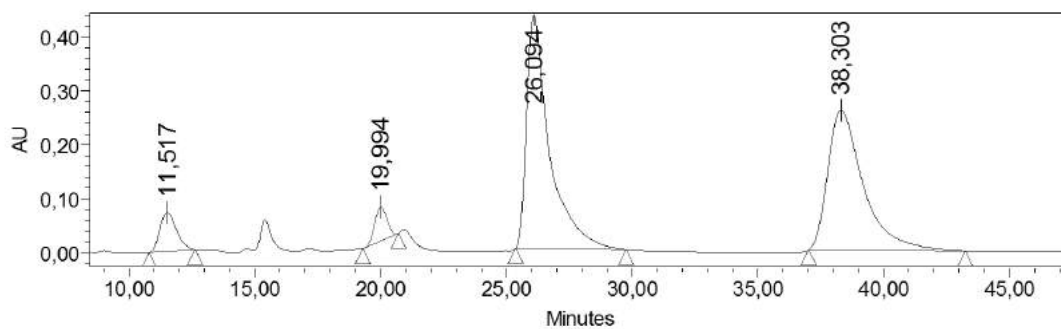


Chiralpak IA, 95:2:3 Hex:ⁱPrOH:EtOH, f: 1 mL/min, λ= 240 nm



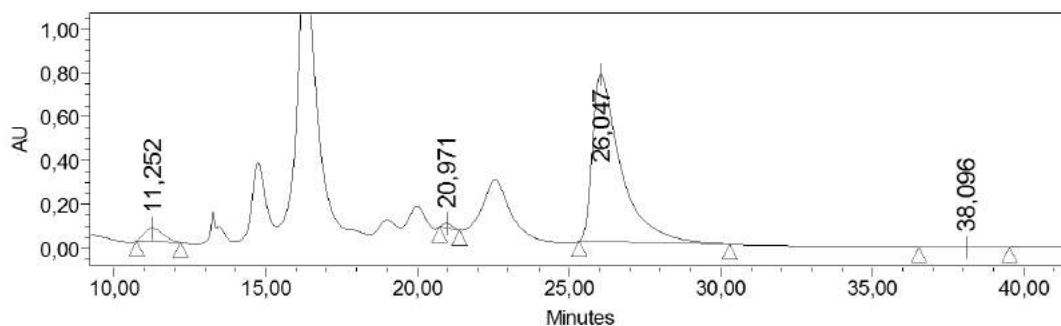
Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

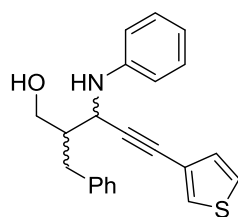
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	11,517	3324838	5,46	71861
2	PDA 240,0 nm	20,010	4685034	7,69	77994
3	PDA 240,0 nm	26,094	27414157	44,99	432437
4	PDA 240,0 nm	38,303	25506453	41,86	259245



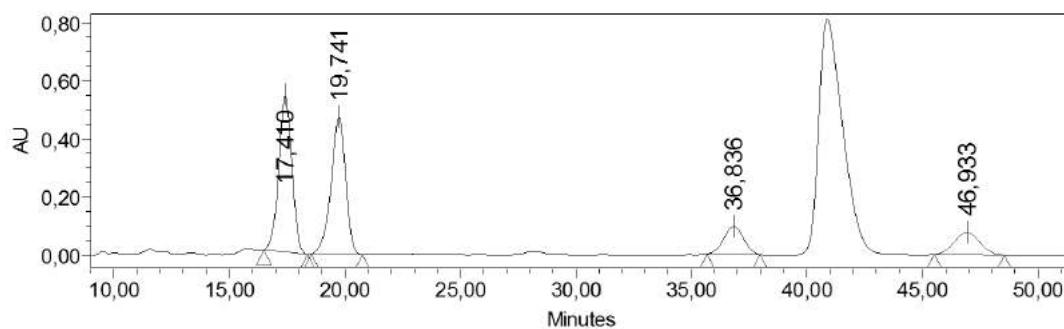
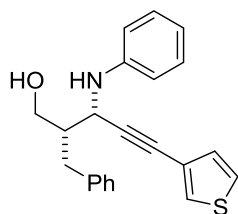
Processed Channel Descr.: PDA 210,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210,0 nm	11,252	2640689	4,98	60542
2	PDA 210,0 nm	20,971	448416	0,85	20839
3	PDA 210,0 nm	26,047	49867069	93,99	763724
4	PDA 210,0 nm	38,096	101959	0,19	-817

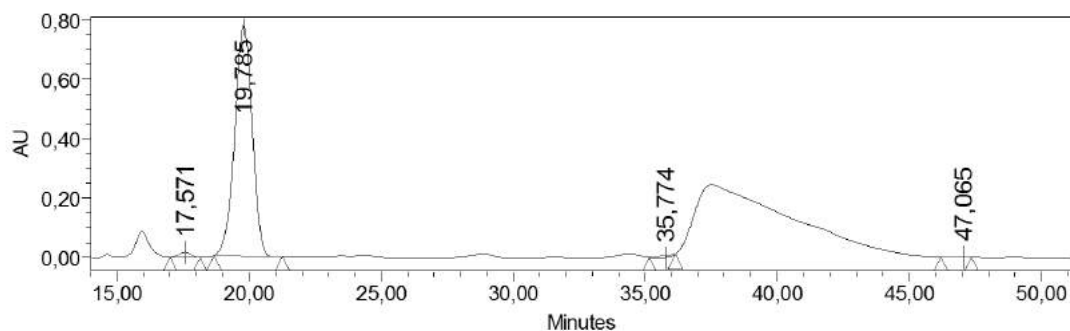


Chiralpak AD-H, 95:5 Hex:ⁱPrOH, f: 1 mL/min, $\lambda = 240$ nm**(±) sin-3Bh****Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm**

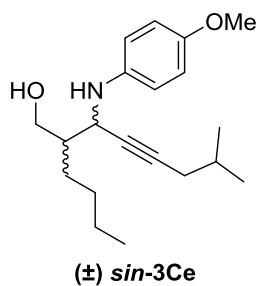
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	17,410	21289902	39,66	540512
2	PDA 240,0 nm	19,741	20828800	38,81	473284
3	PDA 240,0 nm	36,836	5714735	10,65	95913
4	PDA 240,0 nm	46,933	5841612	10,88	77081

**Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm****3Bh**

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	17,571	551083	1,51	16897
2	PDA 240,0 nm	19,785	35734083	97,62	778304
3	PDA 240,0 nm	35,774	301432	0,82	-7649
4	PDA 240,0 nm	47,065	18625	0,05	576

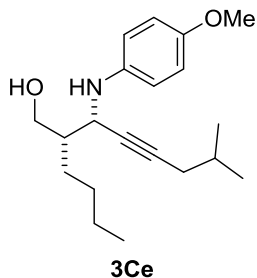
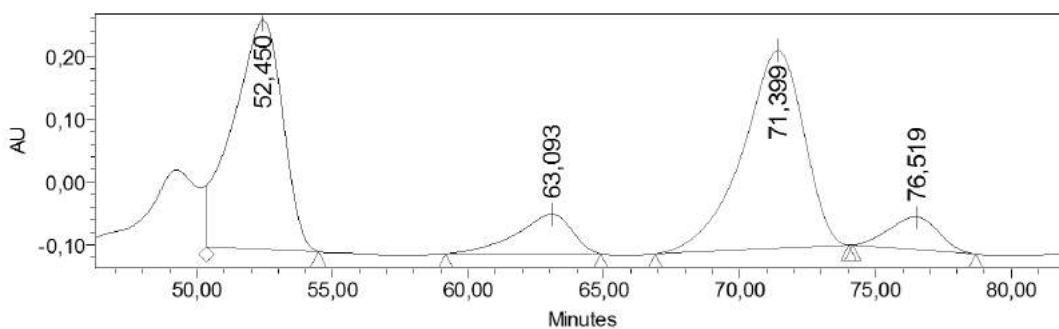


Chiralpak AD-H, 98:2 Hex: iPrOH, f: 0.5 mL/min, $\lambda = 210$ nm



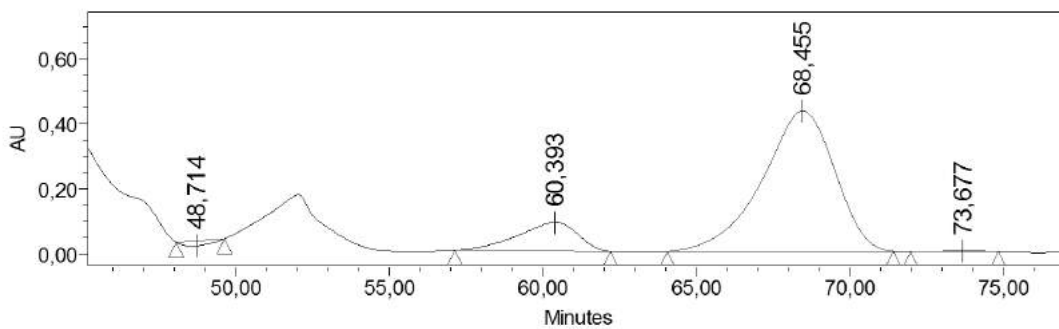
Processed Channel Descr.: PDA 210,0 nm

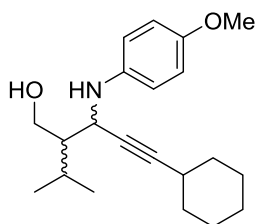
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210,0 nm	52,450	46467075	41,68	365739
2	PDA 210,0 nm	63,093	8977380	8,05	62942
3	PDA 210,0 nm	71,399	49430885	44,34	315407
4	PDA 210,0 nm	76,519	6608440	5,93	52304



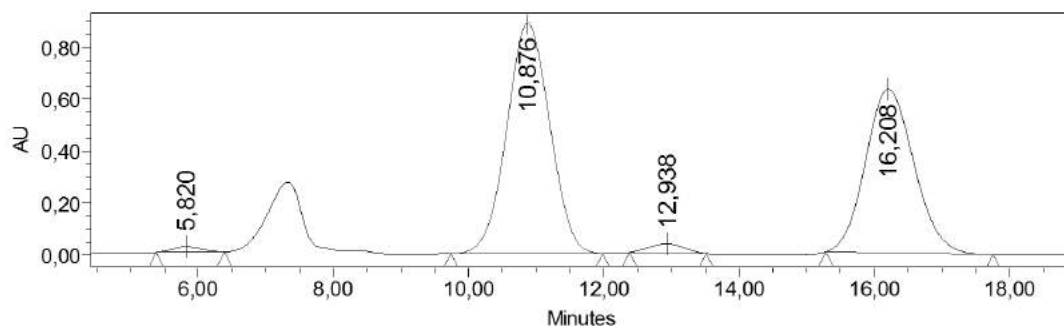
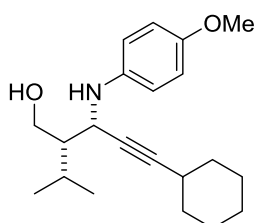
Processed Channel Descr.: PDA 210,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210,0 nm	48,714	972111	1,15	-15166
2	PDA 210,0 nm	60,393	11998512	14,22	88982
3	PDA 210,0 nm	68,455	71125568	84,27	433017
4	PDA 210,0 nm	73,677	310278	0,37	3329

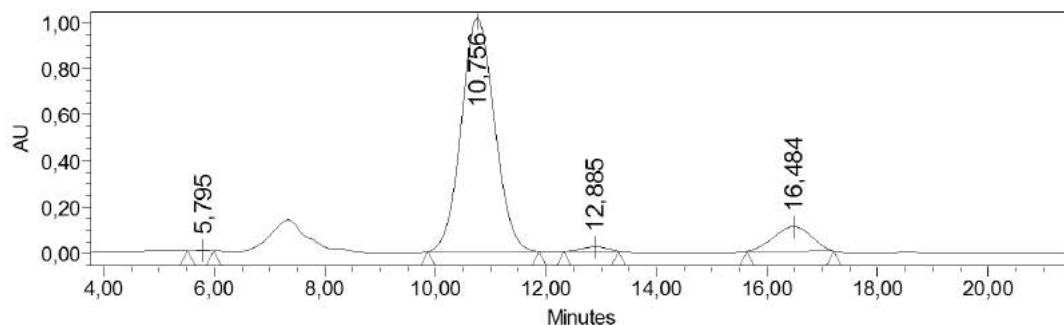


Chiralpak AS-H, 95:5 Hex:PrOH, f: 1 mL/min, $\lambda = 210$ nm**(±) sin-3Di****Processed Channel Descr.: PDA 210,0 nm**

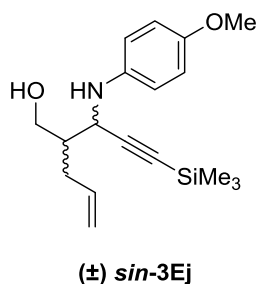
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210,0 nm	5,820	604233	0,84	21507
2	PDA 210,0 nm	10,876	39162059	54,15	887651
3	PDA 210,0 nm	12,938	1247439	1,72	35406
4	PDA 210,0 nm	16,208	31313379	43,29	629695

**Processed Channel Descr.: PDA 210,0 nm****3Di**

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210,0 nm	5,795	31880	0,07	1990
2	PDA 210,0 nm	10,756	42378428	88,19	1013790
3	PDA 210,0 nm	12,885	624899	1,30	19110
4	PDA 210,0 nm	16,484	5017057	10,44	105867

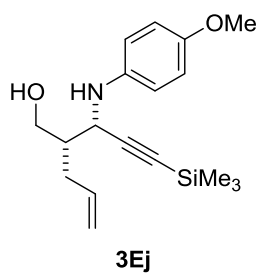
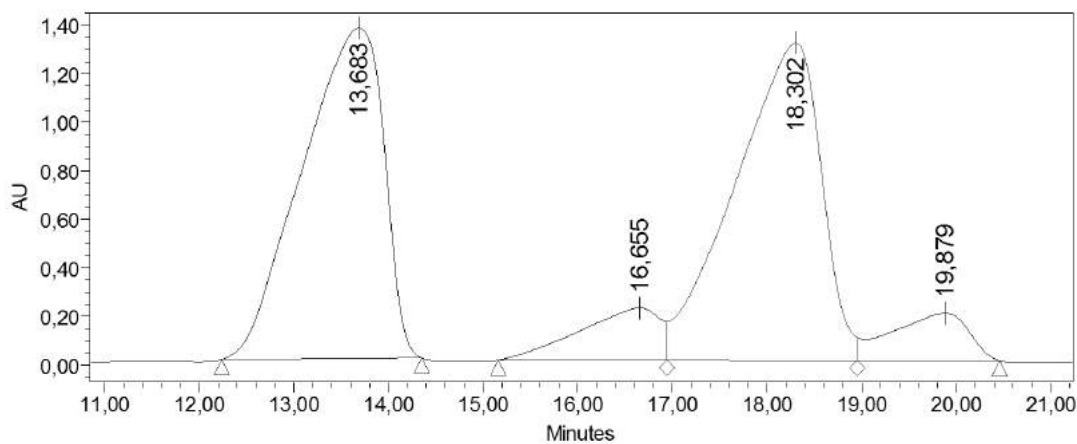


Chiralpak IB, 95:5 Hex:PrOH, f: 0.5 mL/min, $\lambda = 240$ nm



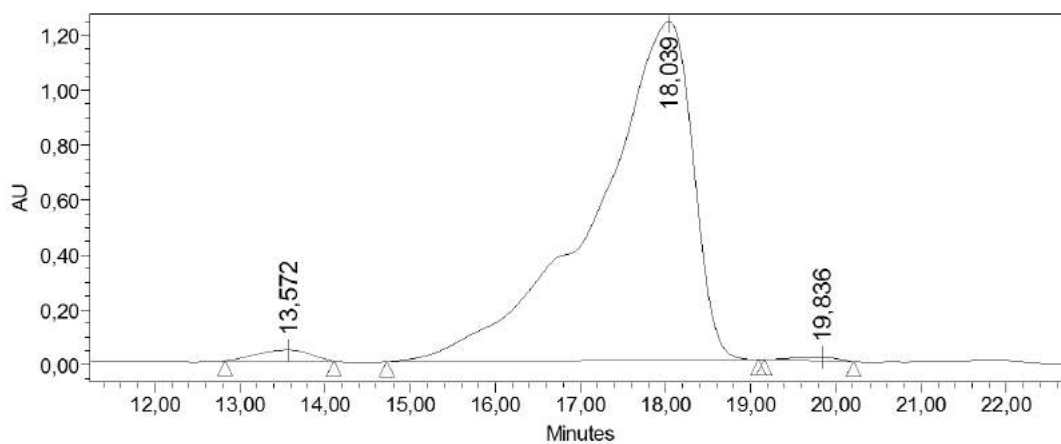
Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

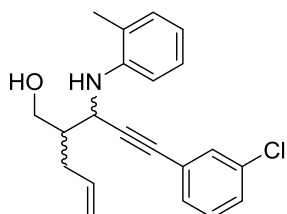
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	13,683	81490504	43,26	1362050
2	PDA 240,0 nm	16,655	12609773	6,69	216638
3	PDA 240,0 nm	18,302	83219954	44,18	1308939
4	PDA 240,0 nm	19,879	11041205	5,86	194840



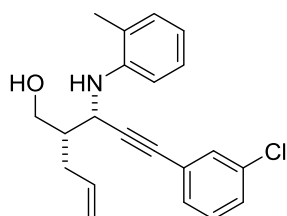
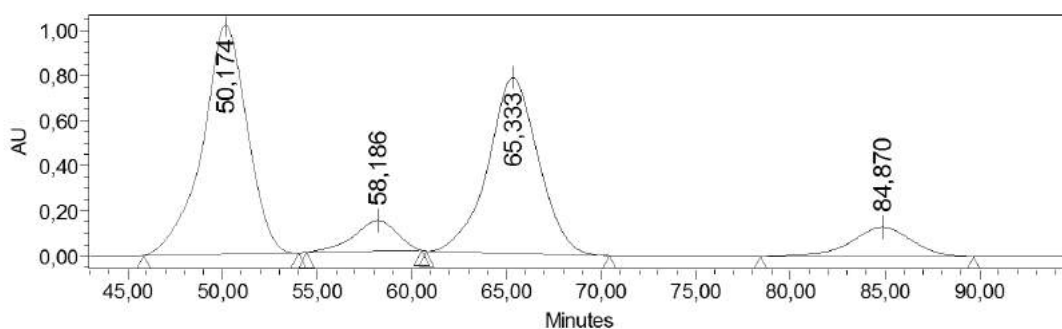
Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	13,572	1671892	1,68	38541
2	PDA 240,0 nm	18,039	97303933	97,86	1233551
3	PDA 240,0 nm	19,836	453932	0,46	12859

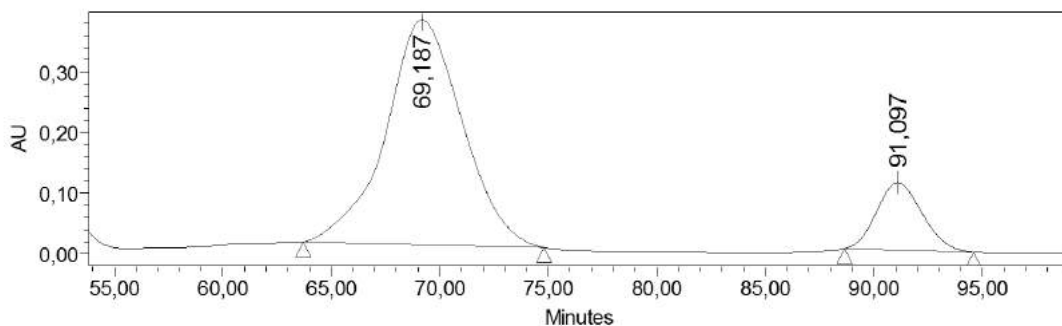


Chiralpak OD-H, 98:2 Hex:ⁱPrOH, f: 0.5 mL/min, $\lambda = 240$ nm**(±) sin-3Ek****Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm**

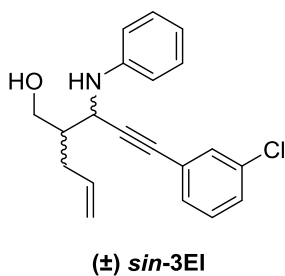
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	50,174	166737169	46,17	1015998
2	PDA 240,0 nm	58,186	21295440	5,90	134594
3	PDA 240,0 nm	65,333	143983615	39,87	778399
4	PDA 240,0 nm	84,870	29150450	8,07	129724

**3Ek****Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm**

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	69,187	91134358	84,98	370296
2	PDA 240,0 nm	91,097	16112151	15,02	110719

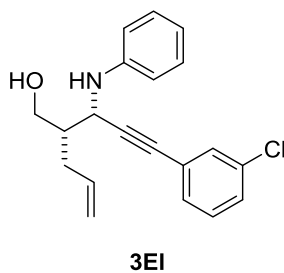
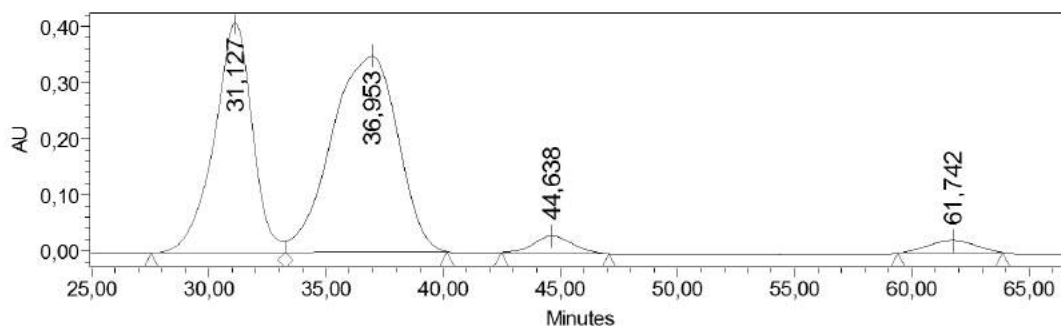


Chiralpak OD-H, 98:2 Hex:PrOH, f: 1 mL/min, $\lambda = 240$ nm



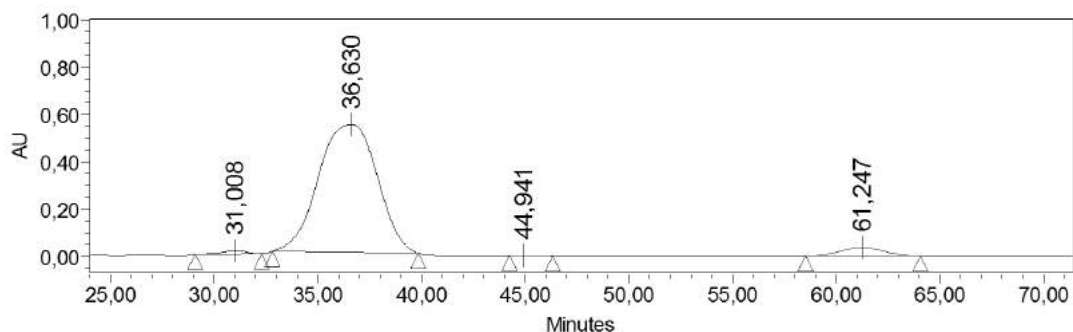
Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

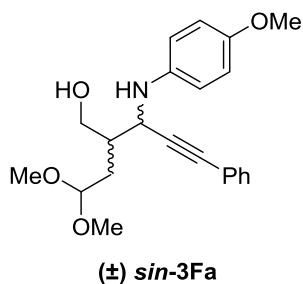
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	31,127	46506143	38,17	410283
2	PDA 240,0 nm	36,953	68724093	56,41	349722
3	PDA 240,0 nm	44,638	3475955	2,85	30407
4	PDA 240,0 nm	61,742	3130275	2,57	22149



Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

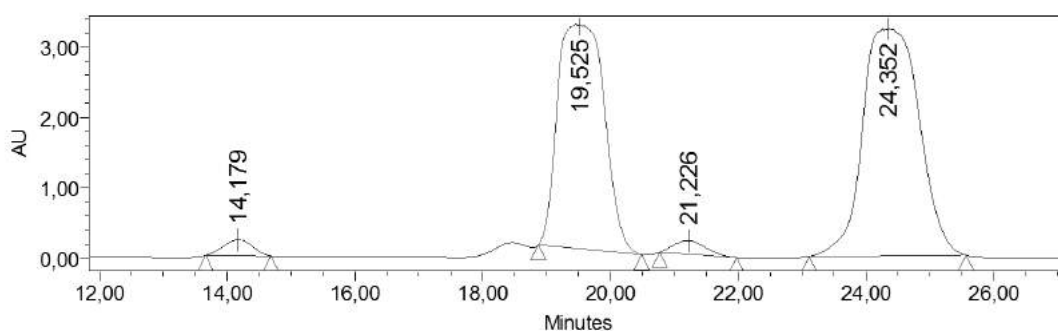
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	31,008	1174014	1,04	15280
2	PDA 240,0 nm	36,630	106017593	94,13	540254
3	PDA 240,0 nm	44,941	84969	0,08	1253
4	PDA 240,0 nm	61,247	5348536	4,75	36277



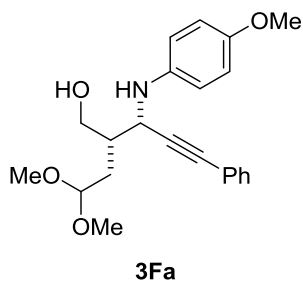
Chiralpak IC, 80:20 Hex:ⁱPrOH, f: 0.5 mL/min, $\lambda = 240$ nm

Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

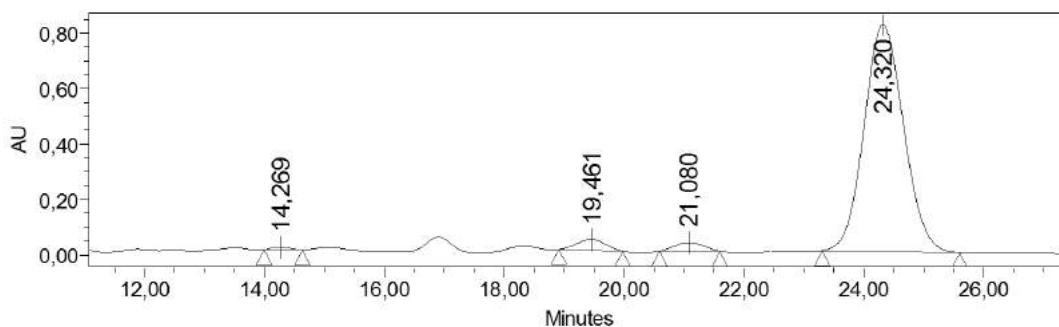
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	14,179	7148561	1,92	228542
2	PDA 240,0 nm	19,525	161189189	43,21	3185659
3	PDA 240,0 nm	21,226	6706856	1,80	193525
4	PDA 240,0 nm	24,352	197950310	53,07	3227972



Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

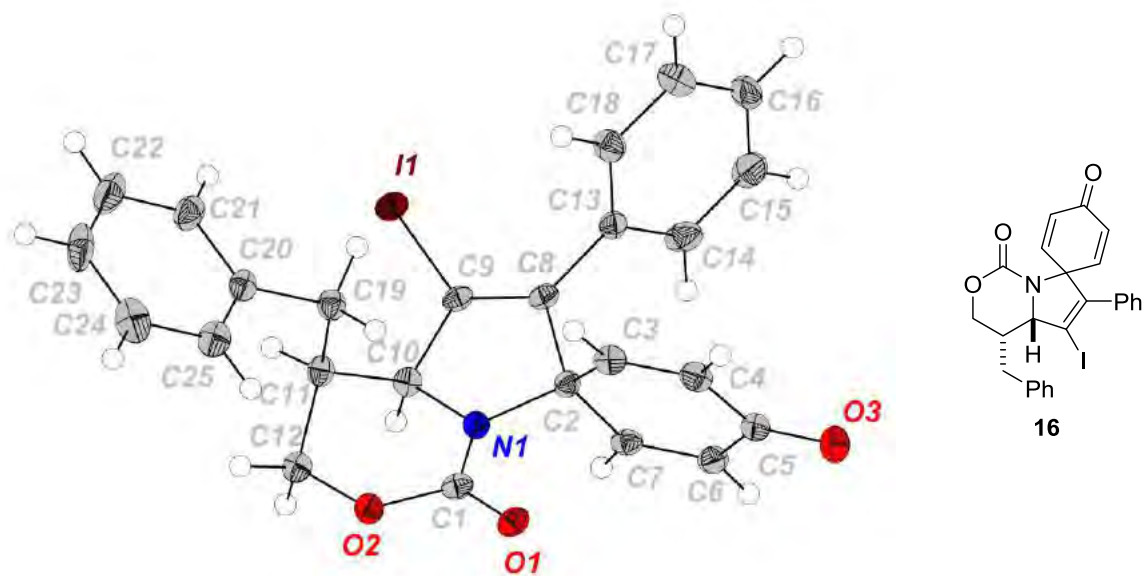


	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	14,269	190763	0,48	9312
2	PDA 240,0 nm	19,461	1284907	3,21	38798
3	PDA 240,0 nm	21,080	1006415	2,51	30062
4	PDA 240,0 nm	24,320	37579174	93,80	818800



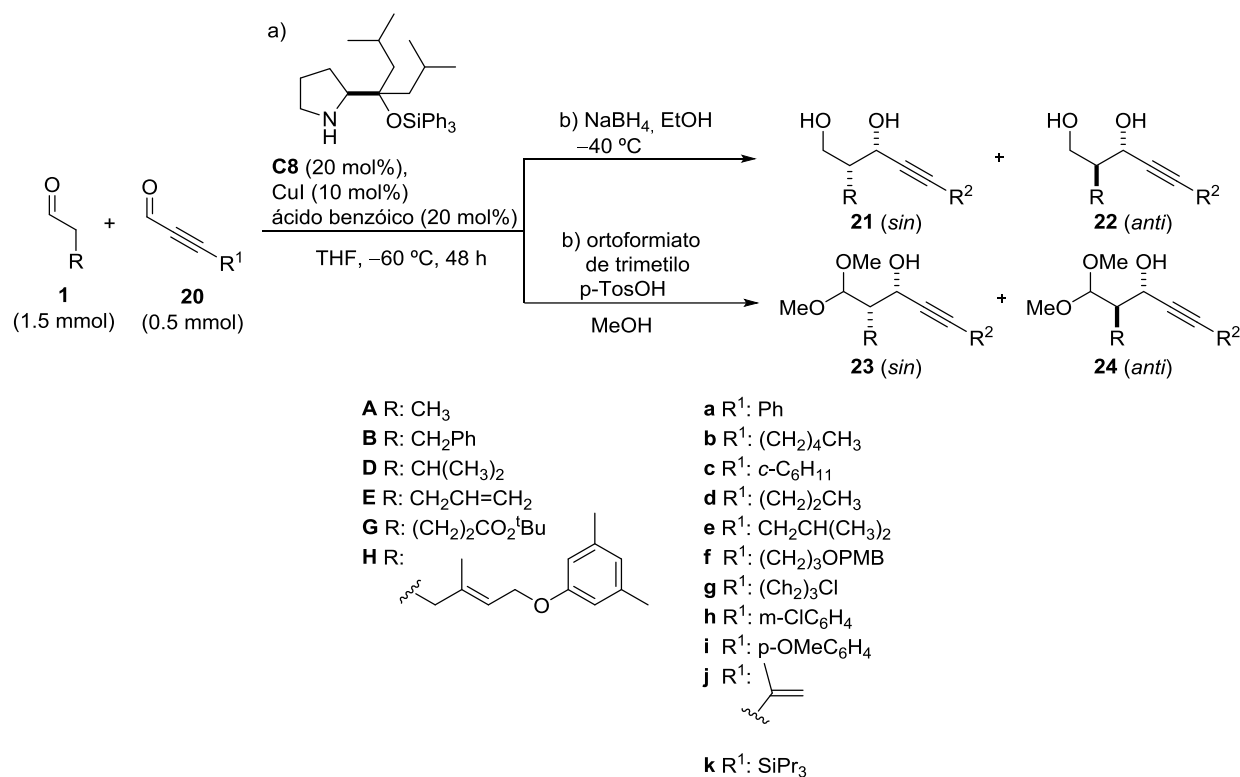
4.5.6.3 Diagrama ORTEP del compuesto **16**

La configuración absoluta de **16** (10*S*,11*S*) se estableció inequívocamente mediante análisis de rayos X de un monocristal (parámetros de la estructura absoluta: 0.020(5); Flack, H. D. Acta Cryst. **1983** A39, 876).



4.6 Reacción aldólica catalítica de aldehídos con α,β -inales

4.6.1 Síntesis de aldoles *anti*: procedimiento general



A una disolución del catalizador **C8** (0.1 mmol, 20 mol%) en THF (0.5 mL) a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadieron consecutivamente el aldehído **1** (0.6 mmol, 1.2 eq), ácido benzoico (0.1 mmol, 20 mol%), CuI (0.05 mmol, 10 mol%) y finalmente el aldehído propargílico **20** (0.5 mmol, 1eq). La mezcla resultante se agitó a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 48 horas. A continuación se prosiguieron dos rutas alternativas:

A) Para aislar el producto en forma de alcohol:

Sobre la mezcla de reacción se adicionó una suspensión de NaBH_4 (4.5 mmol, 8 eq) en EtOH (1 mL) gota a gota a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ y seguidamente se permitió que la mezcla de reacción alcanzara $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. La reacción se monitorizó por $^1\text{H-RMN}$ hasta completar la reacción (≈ 60 min.). Seguidamente se adicionó una disolución acuosa saturada de NaCl (4 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 6 mL). El combinado de las fases orgánicas se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con hexano/AcOEt y se obtuvo así el aducto deseado.

La relación de isómeros *sin/anti* obtenidos se determinó por análisis $^1\text{H-RMN}$ antes de la reducción del aldehído intermedio. Esta relación se mantiene inalterada después de la

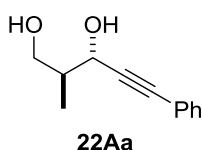
reducción del aducto a dicha temperatura.³³⁴ Finalmente la diastereoselectividad del proceso se comprobó por análisis de HPLC de los dioles.

B) Para aislar el aducto en forma de acetal:³³⁵

A la mezcla de reacción a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le añadieron 4.5 mL de MeOH, ortoformiato de trimetilo (0.16 mL, 1.5 mmol) y ácido p-toluensulfónico (20.0 mg, 0.1 mmol) y posteriormente se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. Transcurridas 2 horas la reacción se detuvo por adición de agua (3 mL) y la mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). El combinado de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl (1 x 4 mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evapó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con hexano/AcOEt y se obtuvo así el aducto deseado.

La relación de isómeros *sin/anti* obtenidos se determinó por análisis ^1H -RMN antes de la formación del acetal. Esta relación se mantiene inalterada tras la formación del acetal a dicha temperatura. Finalmente la diastereoselectividad del proceso se comprobó por análisis de HPLC de los dioles.

(2S,3S)-2-Metil-5-fenilpent-4-ino-1,3-diol (22Aa)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general A a partir del propanal **1A** (0.11 mL, 1.5 mmol) y el inal **20a** (61 μL , 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 20:80. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 80:20 y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rto: 62% (69 mg).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +4.09$ ($c = 0.25$, 91% ee, CH_2Cl_2).

^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.54 – 7.28 (m, 5H), 4.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 10.9$, 4.0 Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 10.9$, 7.0 Hz, 1H), 2.20 – 2.07 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

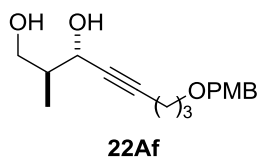
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 131.7, 128.4, 122.5, 88.0, 86.2, 66.9, 65.8, 40.4, 12.3.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$ 191.0994; encontrada, 191.0986.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (91% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/isopropanol 90:10, flujo: 1 mL/min, tiempos de retención: 13.7 min (minoritario) y 15.6 min (mayoritario)).

³³⁴ Se observó una epimerización parcial, si la reducción se llevaba a cabo a temperaturas superiores.

³³⁵ Adaptado de: Kano, T.; Yamaguchi, Y.; Tanaka, Y.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1738–1740.

(2S,3S)-8-(4-Metoxifenoxi)-2-metiloct-4-ino-1,3-diol (22Af)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general A a partir del propanal **1A** (0.11 mL, 1.5 mmol) y el inal **20f** (116 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 10:90. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 70:30 y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rto: 71% (101.1 mg).

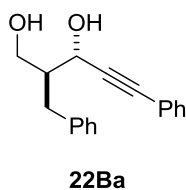
$[\alpha]_D^{22} = +3.5$ ($c = 1$, 99% ee, CH₂Cl₂).

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) δ 7.26 (d, $J = 8.7$, 2H), 6.88 (d, $J = 8.7$, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.34 (d, $J = 6.8$, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (d, $J = 3.8$, 1H), 3.67 – 3.58 (m, 1H), 3.52 (t, $J = 6.2$, 2H), 2.34 (dd, $J = 7.1, 5.1$, 2H), 1.97 – 1.88 (m, 1H), 1.80 (t, $J = 6.6$, 2H), 0.98 (d, $J = 7.0$, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) 159.3, 130.6, 129.4, 113.9, 85.9, 80.5, 72.7, 68.5, 67.2, 66.6, 55.4, 41.6, 28.9, 15.7, 13.2.

Masa exacta calculada para C₁₇H₂₄O₄ 292.37; encontrada, 292.34.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (99% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak OD-H, hexano/isopropanol 95:5, flujo: 0.75 mL/min, tiempos de retención: 46.3 min (minoritario) y 51.3 min (mayoritario)).

(2S,3S)-2-Bencil-5-fenilpent-4-ino-1,3-diol (22Ba)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general A a partir del hidrocinaldehído **1B** (0.2 mL, 1.5 mmol) y el inal **20a** (61 μ L, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 10:90. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 80:20 y se obtuvo así el producto del título en forma de sólido blanco. Rto: 84% (112 mg). P. F.: 82–85 °C.

$[\alpha]_D^{22} = -4.3$ ($c = 1$, 94% ee, CH₂Cl₂).

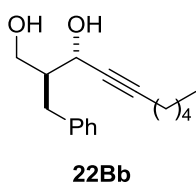
¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) δ 7.60 – 7.11 (m, 10H), 4.76 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 11.0, 3.1$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 11.0, 5.3$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 13.8, 6.4$ Hz, 1H), 2.84 (dd, $J = 13.8, 8.7$ Hz, 1H), 2.25 – 2.13 (m, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 140.1, 132.1, 129.6, 128.9, 128.7, 126.7, 122.9, 89.5, 86.7, 65.9, 63.7, 48.3, 34.5.

Masa exacta calculada para C₁₈H₁₈O₂ 267.1340; encontrada, 267.1319.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (94% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak AS-H, hexano/isopropanol 90:10, flujo: 1 mL/min, tiempos de retención: 14.1 min (mayoritario) y 17.2 min (minoritario)).

(2S,3S)-2-Bencildec-4-ino-1,3-diol (22Bb)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general A a partir del hidrocinaldehído **1B** (0.2 mL, 1.5 mmol) y el inal **20b** (71 μ L, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de <5:95. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 80:20 y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite incoloro. Rto: 74% (107 mg).

$[\alpha]_D^{22} = -4.18$ ($c = 0.1$, 94% ee, CH_2Cl_2).

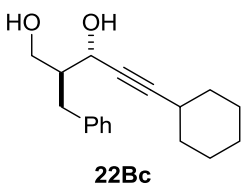
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.37 (s, 5H), 4.52 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J=11.1$, 5.6 Hz, 1H), 3.01 (dd, $J=13.7$, 6.2 Hz, 1H), 2.83 – 2.65 (m, 1H), 2.29 (dtd, $J=9.1$, 7.0, 2.0 Hz, 4H), 2.06 (dtd, $J=14.6$, 5.7, 3.2 Hz, 1H), 1.68 – 1.50 (m, 1H), 1.45 – 1.28 (m, 2H), 0.99 – 0.89 (m, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 140.3, 129.6, 128.8, 126.6, 77.8, 77.4, 77.0, 65.8, 63.7, 48.5, 34.5, 31.5, 30.7, 28.7, 22.6, 19.1, 14.3.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_2$ 261.1810; encontrada, 265.1798.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (94% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/isopropanol 95:5, flujo: 1 mL/min, tiempos de retención: 35.5 min (minoritario) y 47.1 min (mayoritario)).

(2S,3S)-2-Bencil-5-ciclohexilpent-4-ino-1,3-diol (22Bc)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general A a partir del hidrocinaldehído **1B** (0.2 mL, 1.5 mmol) y el inal **20c** (68 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 15:85. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 90:10 y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite incoloro. Rto: 73% (100 mg).

$[\alpha]_D^{22} = -4.6$ ($c = 0.85$, 94% ee, CH_2Cl_2).

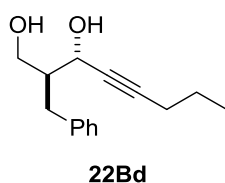
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.49 – 7.12 (m, 5H), 4.53 (td, $J=5.0$, 1.5 Hz, 1H), 4.10 – 3.97 (m, 1H), 3.70 (dt, $J=10.8$, 5.3 Hz, 1H), 3.01 (dd, $J=13.7$, 6.2 Hz, 1H), 2.74 (dd, $J=13.7$, 8.8 Hz, 1H), 2.60 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 2.47 (ddd, $J=7.3$, 5.3, 2.7 Hz, 1H), 2.30 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 2.06 (ddd, $J=11.7$, 5.8, 2.8 Hz, 1H), 1.89 – 1.25 (m, 10H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 139.9, 129.2, 128.5, 126.2, 91.3, 80.1, 65.3, 63.2, 48.2, 34.1, 32.6, 29.0, 25.8, 24.8.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2$ 273.1810; encontrada, 273.1814.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (94% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/isopropanol 90:10, flujo: 1 mL/min, tiempos de retención: 18.9 min (minoritario) y 24.3 min (mayoritario)).

(2S,3S)-2-Benciloct-4-ino-1,3-diol (22Bd)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general A a partir del hidrocinaldehído **1B** (0.2 mL, 1.5 mmol) y el inal **20d** (48 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 5:95. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 90:10 y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite incoloro. Rto: 68% (78 mg).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +15.7$ ($c = 1$, 99% ee, CH_2Cl_2).

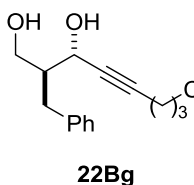
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.37 – 7.20 (m, 5H), 4.53 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.10 – 3.98 (m, 1H), 3.71 (dt, $J = 10.7, 5.3$ Hz, 1H), 3.01 (dd, $J = 13.7, 6.3$ Hz, 1H), 2.80 – 2.69 (m, 1H), 2.26 (td, $J = 7.0, 2.0$ Hz, 2H), 2.16 – 2.02 (m, 2H), 1.64 – 1.55 (m, 4H), 1.08 – 0.98 (m, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 140.33, 129.59, 128.87, 126.59, 77.84, 77.42, 77.00, 65.77, 63.67, 48.49, 34.49, 31.48, 30.74, 28.74, 22.57, 19.10, 14.35.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_2$ 233.1542; encontrada, 233.1541.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (99% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/isopropanol 95:5, flujo: 1 mL/min, tiempos de retención: 23.0 min (mayoritario) y 33.8 min (minoritario)).

(2S,3S)-2-Bencil-8-clorooct-4-ino-1,3-diol (22Bg)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general A a partir del hidrocinaldehído **1B** (0.2 mL, 1.5 mmol) y el inal **20g** (65.3 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de >5:95. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 80:20 y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite incoloro. Rto: 65% (85 mg).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +0.25$ ($c = 1$, 99% ee, CH_2Cl_2).

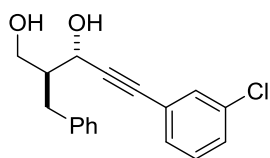
¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) δ 7.46 – 7.19 (m, 6H), 4.51 (s, 1H), 4.04 (d, *J* = 10.8, 1H), 3.67 (t, *J* = 6.3, 3H), 2.99 (dd, *J* = 13.7, 6.2, 2H), 2.73 (dd, *J* = 13.7, 8.7, 1H), 2.46 (td, *J* = 6.8, 1.9, 2H), 2.11 – 1.94 (m, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 139.9, 129.3, 128.6, 126.4, 85.0, 81.5, 65.4, 63.4, 48.0, 43.8, 34.2, 31.4, 16.3.

Masa exacta calculada para C₁₅H₁₉ClO₂ 266.76; encontrada, 266.75.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (99% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, hexano/isopropanol 98:2, flujo: 1 mL/min, tiempos de retención: 100 min (mayoritario) y 115 min (minoritario)).

(2S,3S)-2-Bencil-5-(3-clorofenil)pent-4-ino-1,3-diol (22Bh)



22Bh

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general A a partir del hidrocinaldehído **1B** (0.2 mL, 1.5 mmol) y el inal **20h** (72 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 10:90. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 90:10 y se obtuvo así el producto del

título en forma de aceite incoloro. Rto: 74% (111 mg).

[α]_D²² = -5.7 (*c* = 0.82, 91% ee, CH₂Cl₂).

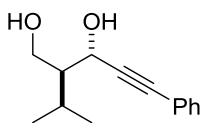
¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) δ 7.36 – 7.20 (m, 9H), 4.75 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.22 – 4.12 (m, 1H), 3.78 (dd, *J* = 11.0, 5.3 Hz, 1H), 3.08 (dd, *J* = 13.8, 6.5 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 14.0, 8.5 Hz, 1H), 2.23 – 2.13 (m, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 139.6, 134.1, 131.5, 129.8, 129.5, 129.1, 128.7, 128.5, 126.3, 124.2, 90.4, 84.7, 65.3, 63.2, 47.7, 34.1.

Masa exacta calculada para C₁₈H₁₇ClO₂ 302.0888; encontrada, 302.0898.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (91% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak AS-H, hexano/isopropanol 90:10, flujo: 1 mL/min, tiempos de retención: 11.7 min (mayoritario) y 14.0 min (minoritario)).

(2S,3S)-2-Isopropil-5-fenilpent-4-ino-1,3-diol (22Da)



22Da

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general A a partir del isovaleraldehído **1D** (0.16 mL, 1.5 mmol) y el inal **20a** (61 μL, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 12:88. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 90:10 y se obtuvo así el producto del título en forma de sólido blanco. Rto:

77% (84 mg). P.f.: 105–107 °C.

$[\alpha]_D^{22} = -3.0$ ($c = 0.80$, 94% ee, CH_2Cl_2).

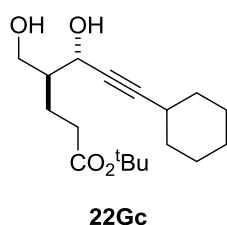
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.52 – 7.25 (m, 5H), 4.92 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 11.1$, 2.1 Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 11.1$, 5.7 Hz, 1H), 3.63 (bs, 1H), 2.90 (bs, 1H), 2.33 – 2.14 (m, 1H), 1.65 – 1.55 (m, 1H), 1.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 132.1, 128.8, 128.7, 123.0, 90.2, 86.2, 66.1, 62.7, 52.0, 26.2, 21.6, 19.7.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$ 219.1340; encontrada, 219.1232.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (94% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak AY-H, hexano/isopropanol 90:10, flujo: 1 mL/min, tiempos de retención: 8.48 min (mayoritario) y 9.73 min (minoritario)).

***tert*-Butil (4*S*,5*S*)-7-ciclohexil-5-hidroxi-4-(hidroximetil)hept-6-inoato (22Gc)**



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general A a partir del 5-(oxo)-*tert*-butil pentanoato **1G** (258.3 mg, 1.5 mmol) y el inal **20c** (136 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de <5:95. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 80:20 y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rto: 69% (160 mg).

$[\alpha]_D^{22} = -7.83$ ($c = 1$, 99% ee, CH_2Cl_2).

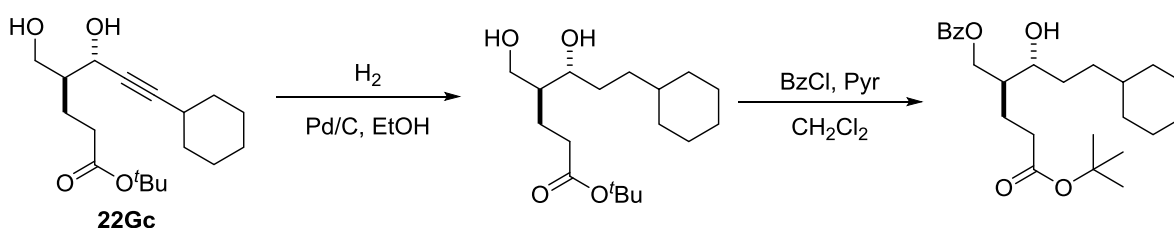
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 4.45 (d, $J = 3.3$, 1H), 4.00 – 3.94 (m, 1H), 3.72 – 3.60 (m, 2H), 3.53 – 3.43 (m, 1H), 2.33 (t, $J = 7.2$, 3H), 1.86 – 1.63 (m, 9H), 1.42 (s, 12H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 173.6, 90.9, 80.7, 80.1, 65.5, 63.1, 45.9, 33.4, 32.7, 29.1, 28.2, 25.9, 24.9, 22.8.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_4$ 310.4284; encontrada, 310.4280.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (99% ee) se determinó tras derivatización (ver a continuación) y análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/isopropanol 99:1, flujo: 1 mL/min, tiempos de retención: 34.7 min (minoritario) y 40.6 min (mayoritario)).

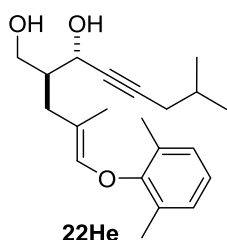
Derivatización para la determinación de la pureza enantiomérica:



El aducto **22Gc** se disolvió en EtOH (1 mL/mmol) y se le adicionó Pd (10 % en peso sobre carbono activado) 20% en peso. La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se filtró sobre un lecho de celita de 2 cm, el disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna flash eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 80:20 obteniendo así el aducto como un aceite amarillo. Rto: 85% (63.9 mg). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 3.95 (dd, $J = 11.4, 3.0$, 1H), 3.66 – 3.58 (m, 2H), 2.33 (td, $J = 7.1, 2.1$, 2H), 1.81 (q, $J = 7.2$, 2H), 1.69 (s, 7H), 1.58 (d, $J = 6.8$, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.24 (t, $J = 7.0$, 4H).

A una disolución del aducto obtenido en la etapa anterior en CH_2Cl_2 (1.5 mL) previamente enfriada a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ se le añadieron piridina (59 μL , 0.7 mmol) y cloruro de benzoilo (30 μL , 0.3 mmol) sucesivamente. Una vez agitada la mezcla por 2 horas a $-40\text{ }^\circ\text{C}$, se diluyó con AcOEt (10 mL), se lavó con una disolución acuosa 0.5 M de HCl (2 x 10 mL), se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó mediante cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 90:10. Rto: 50% (0.15 mmol). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 8.03 (d, $J = 7.1$, 2H), 7.49 (dt, $J = 15.1, 7.4$, 3H), 4.45 (dd, $J = 9.7, 4.7$, 2H), 3.61 (dt, $J = 8.5, 4.3$, 1H), 2.47 – 2.29 (m, 2H), 1.95 – 1.76 (m, 3H), 1.76 – 1.48 (m, 12H), 1.45 (s, 9H), 1.29 – 1.12 (m, 6H), 0.97 – 0.77 (m, 3H).

(2S,3S)-2-((E)-3-(2,6-Dimetilfenoxi)-2-metilalil)-7-metiloct-4-ino-1,3-diol (**22He**)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general A a partir del (E)- 4-metil-6-(3,5-dimetilfenoxi) hex-4-enal **1H** (139.4 mg, 1.5 mmol) y el inal **20e** (55 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 10:90. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 80:20 y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rto: 64% (103.3 mg).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +6.5$ ($c = 1$, 99% ee, CH_2Cl_2).

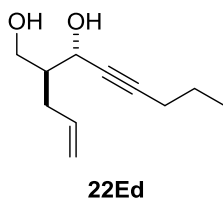
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 6.60 (s, 1H), 6.53 (s, 2H), 5.58 (s, 1H), 4.51 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 3.93 (s, 1H), 3.67 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.42 (s, 2H), 2.28 (s, 5H), 2.13 (dd, $J = 6.5, 2.0$ Hz, 3H), 1.97 (s, 1H), 1.88 – 1.79 (m, 1H), 1.76 (s, 2H), 0.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 5H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 158.9, 139.3, 138.8, 136.2, 122.7, 112.6, 86.0, 81.1, 65.7, 64.6, 63.7, 44.2, 38.1, 28.1, 28.0, 22.1, 21., 16.6.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3$ 344.4877; encontrada (M- H_2O), 327.2324.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (99% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, hexano/isopropanol 97:3, flujo: 1 mL/min, tiempos de retención: 31.1 min (minoritario) y 36.6 min (mayoritario)).

(2S,3S)-2-Alliloct-4-ino-1,3-diol (**22Ed**)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general A a partir del 4-pentenal **1E** (0.6 mL, 0.6 mmol) y el inal **20d** (96.1 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de <5:95. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 80:20 y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rto: 50% (44.8 mg).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +6.9$ ($c = 1$, 91% ee, CH_2Cl_2).

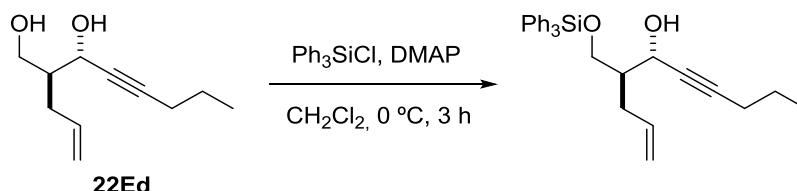
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 5.83 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.09 (t, $J = 13.4$ Hz, 2H), 4.49 (s, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 2.45 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 2.37 (s, 1H), 2.27 – 2.12 (m, 7H), 1.85 (s, 1H), 1.54 (dd, $J = 14.4, 7.1$ Hz, 4H), 1.30 (s, 2H), 1.05 – 0.95 (m, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 136.4, 136.2, 124.6, 117.0, 65.7, 63.9, 46.1, 32.6, 22.2, 20.8, 13.6.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$ 183.1400; encontrada, 183.1385.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (91% ee) se determinó tras derivatización (ver a continuación) y análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IB, hexano/isopropanol 99:1, flujo: 1 mL/min, tiempos de retención: 7.0 min (minoritario) y 16.9 min (mayoritario)).

Derivatización para la determinación de la pureza enantiomérica:



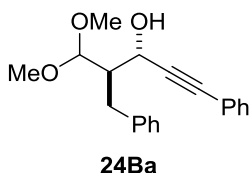
A un disolución del aducto **22Ed** (47.9 mg, 0.26 mmol) en CH_2Cl_2 enfriada a 0 °C se le adicionaron sucesivamente DMAP (38.1 mg, 0.31 mmol) y Ph_3SiCl (76.7 mg, 0.26 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Transcurrido este tiempo la reacción se paró con la adición de agua (5 mL). Posteriormente la fase orgánica se lavó

sucesivamente con una disolución acuosa 0.1 M de HCl (10 mL) y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó mediante cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 90:10. Rto: 80% (0.2 mmol).

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) δ 7.66 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 6H), 7.46 (dq, *J* = 17.7, 7.0 Hz, 9H), 5.73 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.00 (t, *J* = 12.5 Hz, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.23 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 10.1, 5.3 Hz, 1H), 2.24 – 2.16 (m, 4H), 1.52 (dd, *J* = 14.5, 7.2 Hz, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 136.7, 135.6, 133.8, 130.4, 128.1, 116.9, 86.9, 80.2, 65.1, 64.4, 46.1, 32.2, 29.9, 22.3, 20.9. [α]_D²⁴ = + 34.5 (c=0.1, 91 % ee, CH₂Cl₂).

(3*S*,4*R*)-4-Bencil-5,5-dimetoxi-1-fenilpent-1-in-3-ol (24Ba)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general B a partir del hidrocinaldehído **1B** (0.2 mL, 1.5 mmol) y el inal **20a** (61 μL, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 10:90. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 90:10 y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rto: 64% (591 mg).

[α]_D²² = +1.11 (c= 1, 94% ee, CH₂Cl₂).

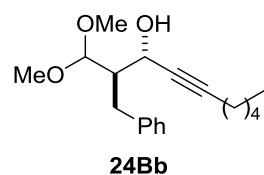
¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) δ 7.43 (dd, *J* = 6.7, 3.1 Hz, 1H), 7.35 – 7.20 (m, 8H), 4.69 – 4.64 (m, 1H), 4.64 – 4.62 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.95 (qd, *J* = 13.9, 7.2 Hz, 2H), 2.39 – 2.29 (m, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 140.1, 131.8, 129.5, 129.2, 128.7, 128.5, 128.4, 126.4, 107.1, 89.4, 85.9, 62.5, 56.5, 55.7, 48.6, 31.2..

Masa exacta calculada para C₂₀H₂₂O₃ 310.3869; encontrada, 310.1568.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (94% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/isopropanol 98:2, flujo: 0.5 mL/min, tiempos de retención: 30.9 min (minoritario) y 36.9 min (mayoritario)).

(2*R*,3*S*)-2-Bencil-1,1-dimetoxidec-4-in-3-ol (24Bb)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general B a partir del hidrocinaldehído **1B** (0.2 mL, 1.5 mmol) y el inal **20b** (71 μL, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de <5:95. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla

de hexano/AcOEt de 90:10 y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite incoloro. Rto: 72% (109 mg).

$[\alpha]_D^{22} = +30.7$ ($c = 1$, 99% ee, CH_2Cl_2).

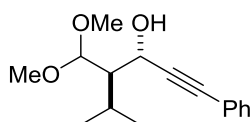
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.37 – 7.16 (m, 6H), 4.55 (d, $J = 3.9$, 1H), 4.41 (dd, $J = 7.7$, 4.5, 1H), 3.47 – 3.44 (m, 3H), 3.41 (s, 4H), 2.93 – 2.79 (m, 2H), 2.21 (ddd, $J = 9.4$, 7.1, 2.9, 3H), 1.51 (dt, $J = 14.0$, 7.0, 2H), 1.44 – 1.28 (m, 5H), 0.89 (t, $J = 7.1$, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 140.4, 129.5, 128.6, 126.2, 107.1, 86.8, 80.3, 62.3, 56.4, 55.5, 48.6, 31.2, 28.5, 22.4, 18.9, 14.2.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3$ 304.4238; encontrada (M- CH_3O), 273.185.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (99% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/isopropanol 95:5, flujo: 1 mL/min, tiempos de retención: 14.0 min (mayoritario) y 31.6 min (minoritario)).

(3S,4R)-4-(Dimetoximetil)-5-metil-1-fenilhex-1-in-3-ol (24Da)



24Da

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general B a partir del isovaleraldehído **1D** (0.16 mL, 1.5 mmol) y el inal **20a** (61 μL , 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 10:90. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 90:10 y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rto: 64% (133 mg).

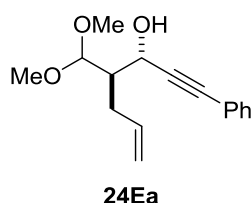
$[\alpha]_D^{22} = -100.3$ ($c = 1$, 98% ee, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.44 (dd, $J = 6.5$, 3.1 Hz, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 3H), 4.91 – 4.85 (m, 1H), 4.60 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J = 10.4$ Hz, 6H), 2.55 – 2.53 (m, 0H), 2.30 – 2.18 (m, 1H), 1.96 (dt, $J = 6.7$, 4.2 Hz, 1H), 1.06 (dd, $J = 11.3$, 7.0 Hz, 7H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 131.8, 128.4, 106.9, 62.7, 55.9, 55.0, 51.3, 26.8, 21.4, 20.0.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3$ 262.3441; encontrada, 262.1578.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (98% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IB, hexano/isopropanol 95:5, flujo: 1 mL/min, tiempos de retención: 6.0 min (minoritario) y 7.2 min (mayoritario)).

(3S,4R)-4-(Dimetoximetil)-1-fenilhept-6-en-1-in-3-ol (24Ea)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general B a partir del 4-pentenal **1E** (0.15 mL, 1.5 mmol) y el inal **20a** (61 μ L, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 12:88. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 90:10 y se obtuvo así el producto del título en

forma de aceite amarillo. Rto: 84% (109 mg).

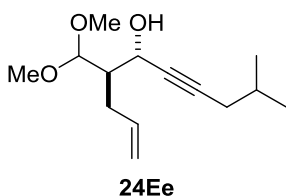
$[\alpha]_D^{22} = -8.2$ ($c = 1.05$, 94% ee, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.51 – 7.31 (m, 5H), 5.94 (ddt, $J = 17.2, 10.1, 7.2$ Hz, 1H), 5.27 – 5.07 (m, 2H), 4.80 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.55 – 2.37 (m, 2H), 2.20 (ddd, $J = 10.7, 7.4, 5.7$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 136.5, 131.6, 128.3, 128.2, 122.4, 117.0, 106.7, 88.9, 85.7, 63.0, 55.9, 54.8, 46.3, 30.3.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3$ 261.1446; encontrada, 261.1440.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (94% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, hexano/isopropanol 95:5, flujo: 1 mL/min, tiempos de retención: 19.8 min (minoritario) y 22.0 min (mayoritario)).

(4R,5S)-4-(Dimetoximetil)-9-metildec-1-en-6-in-5-ol (24Ee)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general B a partir del 4-pentenal **1E** (0.15 mL, 1.5 mmol) y el inal **20e** (55 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 5:95. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo

con una mezcla de hexano/AcOEt de 90:10 y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rto: 50% (60.1 mg).

$[\alpha]_D^{22} = +14.3$ ($c = 1$, 99% ee, CH_2Cl_2).

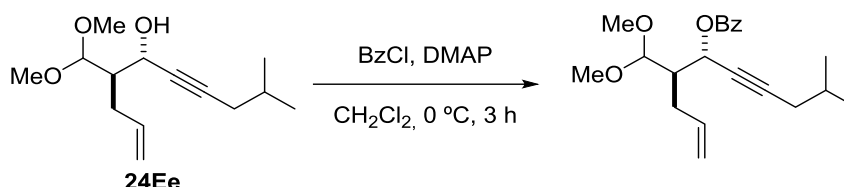
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 5.85 (d, $J(\text{H,H})=7.3$ Hz, 1H), 5.09 (dd, $J(\text{H,H})=32.7, 13.0$ Hz, 2H), 4.51 (d, $J(\text{H,H})=4.7$ Hz, 2H), 3.66 (t, $J(\text{H,H})=6.3$ Hz, 2H), 3.43 (d, $J(\text{H,H})=8.9$ Hz, 6H), 2.44 (d, $J(\text{H,H})=5.0$ Hz, 2H), 2.34 (d, $J(\text{H,H})=11.0$ Hz, 2H), 1.99 (dd, $J(\text{H,H})=17.4, 10.9$ Hz, 3H);

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 135.71, 115.80, 105.65, 84.37, 79.64, 61.82, 54.79, 53.64, 45.31, 29.18, 27.01, 26.95, 21.00;

Masa exacta calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_3$ 240.1225; encontrada (M- CH_3O), 209.1523.

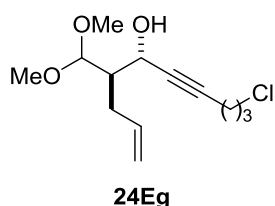
La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (99% ee) se determinó tras derivatización (ver a continuación) y análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/isopropanol 98:2, flujo: 0.75 mL/min, tiempos de retención: 6.5 min (mayoritario) y 9.1 min (minoritario)).

Derivatización para la determinación de la pureza enantiomérica:



A una disolución del aducto **24Ee** (36 mg, 0.15 mmol) en CH_2Cl_2 (0.5 mL) enfriada a 0 °C se le adicionaron sucesivamente DMAP (55 mg, 0.45 mmol) y cloruro de benzoilo (32 mg, 0.23 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Transcurrido este tiempo la reacción se paró con la adición de agua (5 mL). Posteriormente el combinado de las fases orgánicas se lavó sucesivamente con una disolución acuosa 0.1 M de HCl (10 mL) y una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó mediante cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 90:10. Rto: 95% (51 mg). **¹H-RMN** (CDCl_3 , 300MHz) δ 8.16 – 7.94 (m, 2H), 7.61 – 7.52 (m, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 6.10 – 5.90 (m, 1H), 5.86 (dt, $J = 4.2, 2.0$ Hz, 1H), 5.15 – 4.90 (m, 2H), 4.44 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.59 – 2.39 (m, 2H), 2.37 – 2.27 (m, 1H), 2.14 (dd, $J = 6.5, 2.0$ Hz, 2H), 1.91 – 1.72 (m, 1H), 0.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

(4*R*,5*S*)-10-Cloro-4-(dimetoximetil)dec-1-en-6-in-5-ol (**24Eg**)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general B a partir del 4-pentalen **1E** (0.15 mL, 1.5 mmol) y el inal **20g** (65.3 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 7:93. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 90:10 y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rto: 68% (79.1 mg).

$[\alpha]_D^{22} = -3.85$ ($c = 1.05$, 92% ee, CH_2Cl_2).

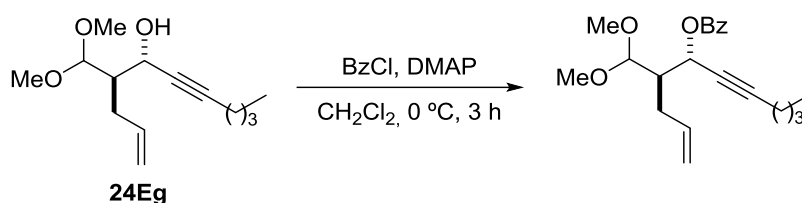
¹H-RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 5.85 (d, $J(\text{H,H}) = 7.3$ Hz, 1H), 5.09 (dd, $J(\text{H,H}) = 32.7, 13.0$ Hz, 2H), 4.51 (d, $J(\text{H,H}) = 4.7$ Hz, 2H), 3.66 (t, $J(\text{H,H}) = 6.3$ Hz, 2H), 3.43 (d, $J(\text{H,H}) = 8.9$ Hz, 6H), 2.44 (d, $J(\text{H,H}) = 5.0$ Hz, 2H), 2.34 (d, $J(\text{H,H}) = 11.0$ Hz, 2H), 1.99 (dd, $J(\text{H,H}) = 17.4, 10.9$ Hz, 3H);

¹³C-RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 136.6, 117.2, 106.8, 84.4, 81.1, 62.9, 56.1, 54.9, 46.4, 43.8, 31.4, 30.57, 16.4;

Masa exacta calculada para $C_{11}H_{17}ClO_3$ 232.0866 encontrada ($M-(CH_3O)_2$), 197.0755.

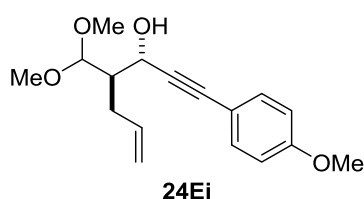
La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (92% ee) se determinó tras derivatización (ver a continuación) y análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/isopropanol 98:2, flujo: 1 mL/min, tiempos de retención: 5.4 min (minoritario) y 6.8 min (mayoritario)).

Derivatización para la determinación de la pureza enantiomérica:



A un disolución del aducto **24Eg** (28.1 mg, 0.1 mmol) en CH_2Cl_2 (0.5 mL) enfriada a 0 °C se la adicionaron sucesivamente DMAP (55 mg, 0.45 mmol) y cloruro de benzoilo (32 mg, 0.23 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Transcurrido este tiempo la reacción se paró con la adición de agua (5 mL). Posteriormente el combinado de las fases orgánicas se lavó sucesivamente con una disolución acuosa 0.1 M de HCl (10 mL) y una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó mediante cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 90:10. Rto: 93% (34.2 mg). **¹H-RMN** ($CDCl_3$, 300MHz) δ 8.06 (d, $J = 7.1$, 2H), 7.58 (dd, $J = 12.7$, 6.3, 1H), 7.45 (t, $J = 7.6$, 2H), 5.97 (dd, $J = 17.1$, 9.8, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.09 (d, $J = 16.9$, 1H), 5.01 (d, $J = 9.6$, 1H), 4.42 (d, $J = 7.0$, 1H), 3.65 (t, $J = 6.3$, 2H), 3.39 (d, $J = 19.0$, 6H), 2.45 (dd, $J = 6.6$, 4.8, 4H), 2.35 – 2.28 (m, 1H), 1.97 (dt, $J = 12.9$, 6.4, 2H).

(3*S*,4*R*)-4-(Dimetoximetil)-1-(4-metoxifenil)hept-6-en-1-in-3-ol (24Ei)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general B a partir del 4-pental **1E** (0.15 mL, 1.5 mmol) y el inal **20i** (80 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 10:90. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 90:10 y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rto: 67% (97.3 mg).

$[\alpha]_D^{22} = +23.9$ ($c = 1$, 96% ee, CH_2Cl_2).

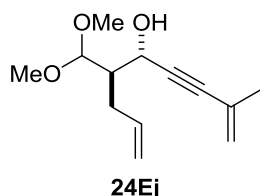
¹H-RMN ($CDCl_3$, 300MHz) δ 7.37–7.33 (m, 2H), 6.83–6.79 (m, 2H), 5.88 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.73 (d, $J(H,H) = 6$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J(H,H) = 5.2$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.46–2.33 (m, 2H), 2.16–2.10 (m, 1H);

¹³C-RMN ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 136.5, 131.6, 128.3, 128.2, 122.4, 117.0, 106.7, 88.9, 85.7, 63.0, 55.9, 54.8, 46.3, 30.3.

Anal. calcd. para C₁₇H₂₂NO₄ (511.73): C, 70.32; H, 7.65; encontrado: C, 70.01; H, 7.58.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (96% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/isopropanol 92:8, flujo: 1 mL/min, tiempos de retención: 20.02 min (mayoritario) y 21.70 min (minoritario)).

(5*S*,6*R*)-6-(Dimetoximetil)-2-metilnona-1,8-dien-3-in-5-ol (24Ej)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general B a partir del 4-pentenal **1E** (0.15 mL, 1.5 mmol) y el inal **20j** (47 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 10:90. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 90:10 y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rto: 65% (72.9 mg).

$[\alpha]_D^{22} = +34.8$ ($c = 1$, 99% ee, CH₂Cl₂).

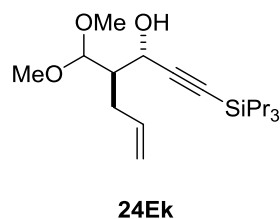
¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) δ 5.86 (ddd, $J(H,H)=17.1, 7.2, 2.9$ Hz, 1H), 5.23 (p, $J(H,H)=1.6$ Hz, 1H), 5.16 (q, $J(H,H)=1.5$ Hz, 1H), 5.13–5.04 (m, 2H), 4.64 (t, $J(H,H)=6.0$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J(H,H)=4.9$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J(H,H)=4.1$ Hz, 6H), 3.41–3.34 (m, 2H), 2.44–2.31 (m, 2H), 2.07 (ddd, $J(H,H)=8.8, 6.4, 4.8$ Hz, 1H), 1.93–1.89 (m, 3H);

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 136.5, 122.1, 117.1, 106.7, 88.0, 87.1, 63.0, 56.0, 54.9, 46.3, 30.3, 23.5

Masa exacta calculada para C₁₃H₂₀O₃ 224.1412; encontrada (M- CH₃O), 193.1223.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (99% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak OD-H, hexano/isopropanol 92:8, flujo: 0.5 mL/min, tiempos de retención: 14.2 min (minoritario) y 31.2 min (mayoritario)).

(3*S*,4*R*)-4-(Dimetoximetil)-1-(tripropilsilil)hept-6-en-1-in-3-ol (24Ek)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general B a partir del 4-pentenal **1E** (0.15 mL, 1.5 mmol) y el inal **20k** (105.6 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 5:95. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 90:10 y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rto: 70% (67.9 mg).

$[\alpha]_D^{22} = +11.9$ ($c = 1$, 99% ee, CH₂Cl₂).

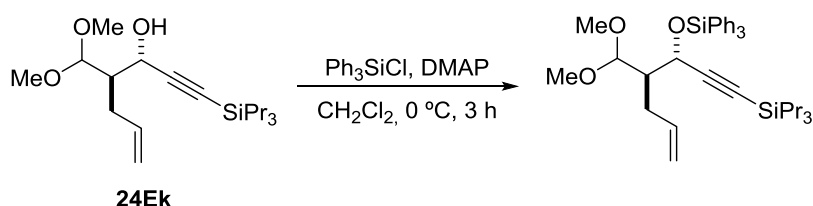
¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 5.90 (d, $J = 7.6$, 1H), 5.17 (d, $J = 17.0$, 1H), 5.08 (d, $J = 10.0$, 1H), 4.64 (d, $J = 4.8$, 1H), 4.62 – 4.55 (m, 1H), 3.45 (d, $J = 1.4$, 6H), 2.41 (d, $J = 7.4$, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.11 (s, 18H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ 136.9, 117.2, 107.6, 106.8, 63.1, 56.2, 54.9, 46.3, 29.7, 18.8, 11.4.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3$ 340.57; encontrada ($\text{M} - (\text{CH}_3\text{O})_2$), 177.1306.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (99% ee) se determinó tras derivatización (ver a continuación) y análisis de HPLC (Daicel Chiralpak OD-H, hexano/isopropanol 92:8, flujo: 1 mL/min, tiempos de retención: 4.0 min (mayoritario) y 4.8 min (minoritario)).

Derivatización para la determinación de la pureza enantiomérica:

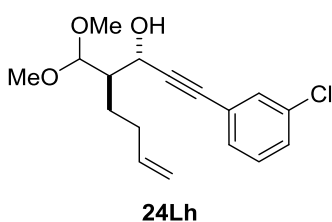


A una disolución del aducto **24Ek** (121 mg, 0.3 mmol) en CH_2Cl_2 (1.5 mL) enfriada a 0 °C se le añadieron sucesivamente DMAP (55 mg, 0.45 mmol) y Ph_3SiCl (132.7 mg, 0.45 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Transcurrido este tiempo la reacción se paró con la adición de agua (5 mL). Posteriormente el combinado de las fases orgánicas se lavó sucesivamente con una disolución acuosa 0.1 M de HCl (10 mL) y una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó mediante cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 90:10. Rto: 75% (134 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.74 – 7.59 (m, 5H), 7.38 (dt, $J = 13.9, 6.8, 10\text{H}$), 6.16 – 5.95 (m, 1H), 5.11 – 4.88 (m, 2H), 4.75 (d, $J = 4.5, 1\text{H}$), 4.35 (d, $J = 7.5, 1\text{H}$), 3.21 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.64 (dd, $J = 14.0, 7.4, 1\text{H}$), 2.35 (dd, $J = 13.6, 7.0, 1\text{H}$), 2.10 – 1.98 (m, 1H), 1.15 – 1.08 (m, 3H), 1.09 – 0.99 (m, 18H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 138.7, 135.8, 134.3, 130.1, 127.9, 115.0, 106.7, 105.9, 64.8, 53.8, 47.7, 30.7, 18.8, 11.4.

(3*S*,4*R*)-1-(3-Clorofenil)-4-(dimetoximetil)oct-7-en-1-in-3-ol (**24Lh**)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general B a partir del 4-hexenal **1L** (0.15 mL, 1.5 mmol) y el inal **20h** (72 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 7:93. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 90:10 y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rto: 55% (84.9 mg).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -69.9$ ($c = 1$, 98% ee, CH_2Cl_2).

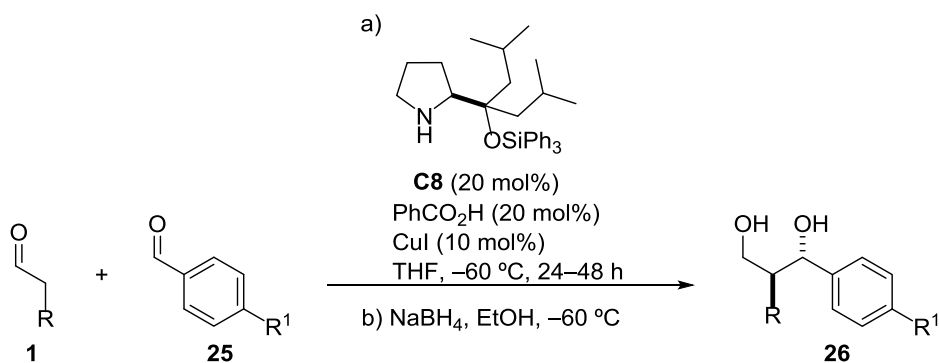
¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) δ 7.42 (t, J(H,H)=1.5 Hz, 1H), 7.31 (tt, J(H,H)=6.1, 1.6 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.09 (q, J(H,H)=1.6 Hz, 1H), 5.06–4.96 (m, 1H), 4.74 (t, J(H,H)=5.9 Hz, 1H), 4.61 (d, J(H,H)=4.3 Hz, 1H), 3.52–3.48 (m, 1H), 3.47 (d, J(H,H)=1.1 Hz, 5H), 2.29–2.14 (m, 2H), 2.11–2.01 (m, 1H), 1.75–1.66 (m, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 138.5, 134.1, 131.5, 129.8, 129.6, 128.6, 124.5, 115.0, 107.3, 90.5, 84.1, 63.1, 56.1, 55.3, 45.5, 31.7, 24.5;

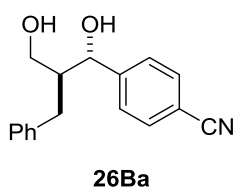
Masa exacta calculada para C₁₇H₂₁ClO₃ 308.1179; encontrada (M- CH₃O), 277.0993.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (98% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak OD-H, hexano/isopropanol 98:2, flujo: 0.5 mL/min, tiempos de retención: 16.5 min (minoritario) y 28.0 min (mayoritario)).

4.6.2 Extensión a aldehídos aromáticos



4-((1*S*,2*S*)-2-Bencil-1,3-dihidroxiopropil)benzonitrilo (**26Ba**)



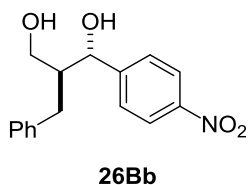
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general A a partir del hidrocinnamaldehído **1B** (79 μL, 0.6 mmol) y 4-formilbenzonitrilo **25a** (65.6 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 20:80. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 50:50 y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rto: 60% (80 mg).

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) δ 7.66 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.51 (dd, *J* = 19.8, 8.4 Hz, 3H), 7.24 (ddd, *J* = 28.6, 14.4 Hz, 7.2, 7H), 7.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 3.71 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 3.61 (s, 1H), 3.50 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 2.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.85 – 2.78 (m, 1H), 2.78 – 2.71 (m, 1H), 2.70 – 2.63 (m, 1H), 2.54 (dd, *J* = 13.8, 4.3 Hz, 1H).

Masa exacta calculada para C₁₇H₁₇NO₂ 262.1259; encontrada, 262.1261.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (97% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/isopropanol 90:10, flujo: 1 mL/min, tiempos de retención: 17.8 min (mayoritario) y 20.5 min (minoritario)).

(1S,2S)-2-Bencil-1-(4-nitrofenil)propane-1,3-diol (26Bb)



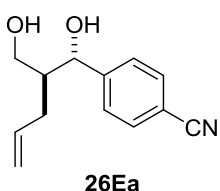
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general A a partir del hidrocinnamaldehído **1B** (79 μ L, 0.6 mmol) y 4-nitrobenzaldehído **25b** (75.6 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 20:80. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 50:50 y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rto: 45% (64.6 mg).

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) δ 8.29 – 8.21 (m, 5H), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 5H), 7.33 – 7.14 (m, 7H), 7.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.27 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.77 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.62 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.82 – 2.75 (m, 2H), 2.67 (s, 2H), 2.55 (s, 1H).

Masa exacta calculada para C₁₆H₁₇NO₄ 287.1158; encontrada, 287.1152.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (95% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/isopropanol 95:5, flujo: 1 mL/min, tiempos de retención: 31.1 min (mayoritario) y 35.9 min (minoritario)).

4-((1S,2S)-1-Hidroxi-2-(hidroximetil)pent-4-en-1-il)benzonitrilo (26Ea)



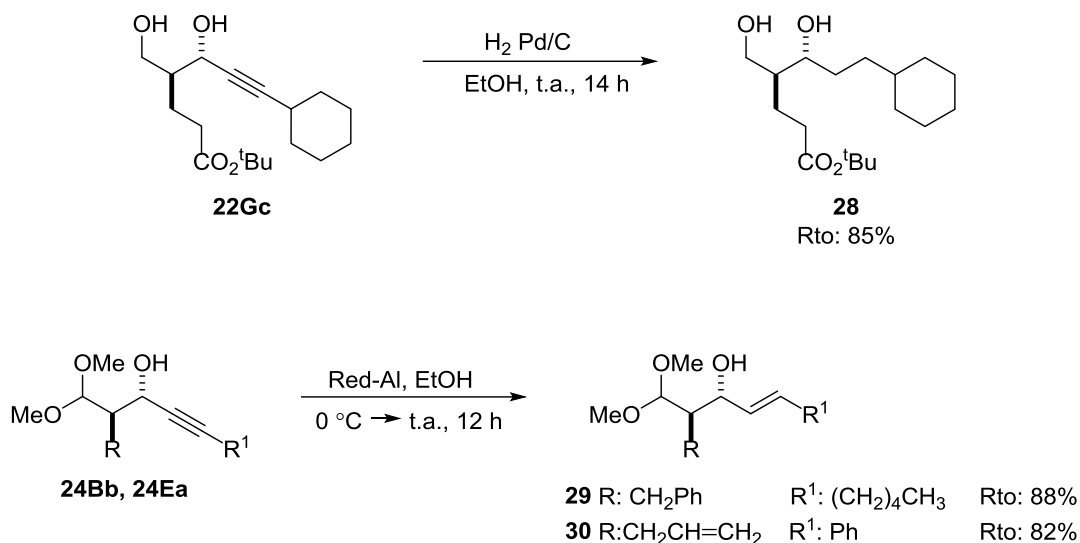
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del 4-pentaldehído **1E** (60 μ L, 0.6 mmol) y 4-formilbenzonitrilo **25a** (65.6 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 25:75. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 70:30 y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rto: 50% (55 mg).

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) δ 7.67 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.74 (t, *J* = 15.1 Hz, 1H), 5.17 – 5.00 (m, 2H), 4.86 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.87 – 3.68 (m, 2H), 3.46 (d, *J* = 4.8 Hz, 0H), 3.30 (s, 1H), 2.17 (dd, *J* = 14.3, 8.0 Hz, 3H), 1.96 (d, *J* = 24.6 Hz, 2H).

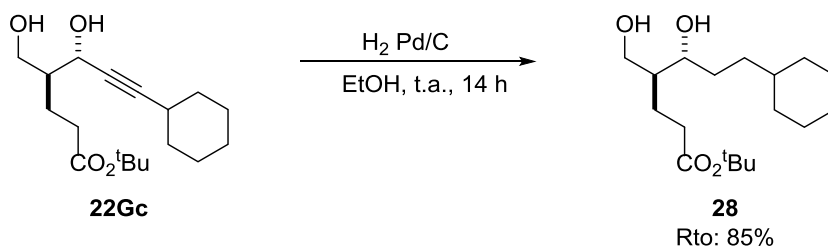
Masa exacta calculada para C₁₃H₁₅NO₂ 217.1103; encontrada, 217.1109.

4.6.3 Elaboración química de los aldoses *anti*

4.6.3.1 Hidrogenación total y parcial del alquino



Procedimiento general para la síntesis del aducto **28**



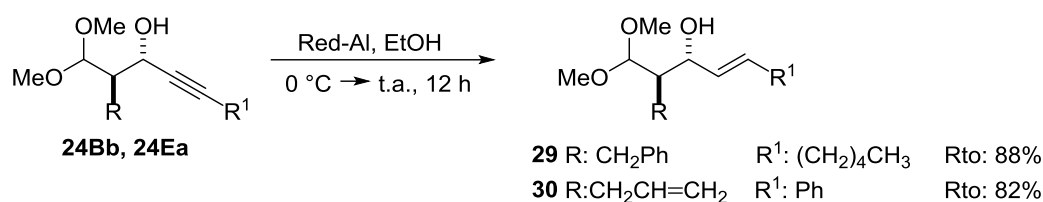
A una disolución del aducto **22Gc** (1 mmol) en etanol (2 mL) se añadió a temperatura ambiente 20% en peso de Pd/C (10% w/w). La mezcla se agitó durante 16 horas a la misma temperatura y bajo atmósfera de H₂ (1 atm). Seguidamente se filtró sobre un lecho de celita de 2 cm y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt 80:20 obteniéndose así el aducto deseado en forma de aceite amarillo. Rto: 85% (63.9 mg)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.95 (dd, *J* = 11.4, 3.0, 1H), 3.66 – 3.58 (m, 2H), 2.33 (td, *J* = 7.1, 2.1, 2H), 1.81 (q, *J* = 7.2, 2H), 1.69 (s, 7H), 1.58 (d, *J* = 6.8, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.24 (t, *J* = 7.0, 4H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 173.89, 80.76, 75.34, 62.89, 43.84, 37.90, 33.85, 33.64, 33.49, 33.39, 28.24, 26.53, 23.84.

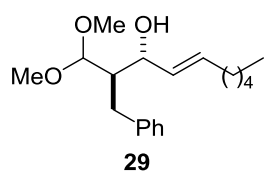
Masa exacta calculada para C₁₈H₃₄NO₄ 314.2457; encontrada, 314.2450.

Procedimiento general para la síntesis de los aductos 29 y 30



A una disolución del aducto **24Bb** o **24Ea** (0.8–1 mmol) en Et₂O (2 mL) previamente enfriada a 0 °C se le adicionó gota a gota una disolución de la sal sódica de bis (2-metoxietoxi) aluminio (Red-Al) (3.6 mL, 1.2 mmol). Posteriormente se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. Una vez transcurrido este tiempo, la mezcla se enfrió a 0 °C, se adicionó una disolución acuosa saturada de tartrato doble de sodio y potasio (1×4 mL) y se extrajo con Et₂O (2×2 mL). El combinado de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl (1×5 mL), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a presión reducida.

(2R,3R,E)-2-Bencil-1,1-dimetoxidec-4-en-3-ol (29)

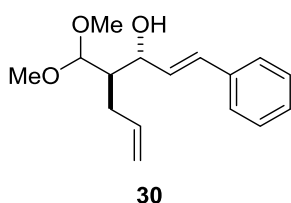


El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de **24Bb** (1 mmol). El producto del título se obtuvo así en forma de aceite amarillo. Rto: 88% (270.7 mg)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.32 – 7.15 (m, 6H), 5.74 – 5.63 (m, 1H), 5.44 (dd, *J* = 15.3, 6.8 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 11.6, 6.1 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.71 (qd, *J* = 13.9, 7.2 Hz, 2H), 2.12 – 1.98 (m, 3H), 1.41 – 1.24 (m, 7H), 0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 140.8, 133.0, 131.6, 129.4, 128.5, 126.1, 107.6, 72.3, 56.6, 55.6, 48.1, 32.4, 32.3, 31.6, 29.0, 22.7, 14.2.

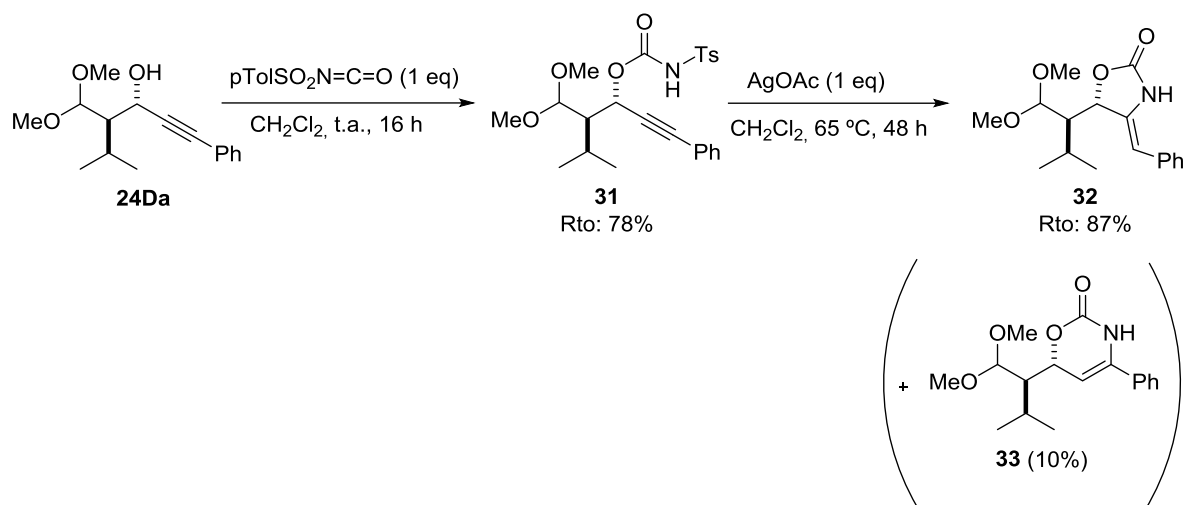
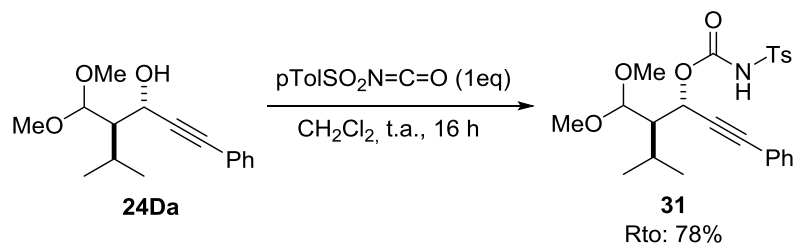
(3R,4R,E)-4-(Dimetoximetil)-1-fenilhepta-1,6-dien-3-ol (30)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de **24Ea** (0.8 mmol). El producto del título se obtuvo así en forma de aceite amarillo. Rto: 82% (172 mg)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.51 – 7.19 (m, 6H), 6.64 (s, 1H), 6.30 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.95 – 5.78 (m, 1H), 5.20 – 5.05 (m, 3H), 4.49 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.33 – 2.22 (m, 2H), 2.07 – 1.97 (m, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 136.5, 131.1, 130.9, 128.5, 127.5, 126.5, 116.8, 107.3, 72.6, 56.2, 54.8, 54.8, 46.2, 30.9.

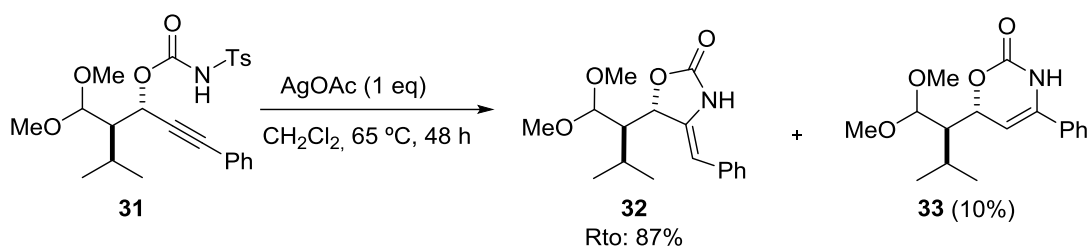
4.6.3.2 Hidroaminación intramolecular: síntesis de la oxazolidinona **32**1^a Etapa: Síntesis del aducto **31**³³⁶

A una disolución del aducto **24Da** (1.7 mmol) en CH_2Cl_2 (1.9 mL) se añadió a temperatura ambiente el isocianato de p-tosilo (205.8 mg, 1.7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y seguidamente el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó mediante cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 70:30, obteniéndose así el carbamato deseado en forma de sólido blanco. Rto: 78%

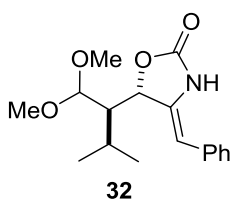
¹H-RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.41 – 7.18 (m, 8H), 5.78 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.34 (d, $J = 2.7$ Hz, 7H), 2.39 (s, 3H), 2.22 – 2.09 (m, 1H), 2.10 – 2.02 (m, 1H), 1.05 (dd, $J = 10.1, 7.0$ Hz, 8H).

¹³C-RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 149.3, 145.0, 131.7, 129.5, 128.7, 128.4, 128.2, 104.1, 84.6, 67.2, 54.1, 54.0, 49.0, 26.0, 21.7, 21.5, 19.8.

³³⁶ Adaptado de: a) Tamaru, Y; Kimura, M; Tanaka, S; Kura, S; Yoshida, Z. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, 67, 2838–2849 b) Ohe, K.; Ishihara, T.; Chatani, Y. K.; Murai, S. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2267–2268.

2ª Etapa: Síntesis de los aductos **32** y **33**³³⁷

A una mezcla del producto obtenido en la etapa anterior (212 mg, 0.46 mmol) en CH_2Cl_2 (0.5 mL) se le añadió AgOAc (76.8 mg, 0.46 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 48 horas a $65\text{ }^\circ\text{C}$. Una vez transcurrido este tiempo, la mezcla se filtró sobre un lecho de celita de 2 cm y se lavó con CH_2Cl_2 (10 mL). Tras evaporar el disolvente a presión reducida se obtuvo una mezcla de los compuestos **32** y **33** que fueron separados por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/ AcOEt de 95:5.

(S)-4-((Z)-Bencilidene)-5-((R)-1,1-dimetoxi-3-metilbutan-2-il)oxazolidin-2-ona (32)

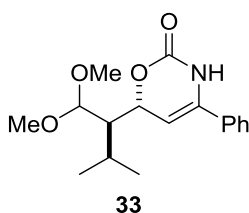
Aceite incoloro. Rto: 87% (122.2 mg)

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +38.8$ ($c = 1.98$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.93 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 2H), 7.51 (dq, $J = 8.5, 7.1$ Hz, 3H), 6.96 – 6.80 (m, 2H), 4.48 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 6H), 2.48 (dd, $J = 12.6, 8.1$ Hz, 1H), 2.13 – 2.00 (m, 1H), 0.93 (dd, $J = 17.6, 6.9$ Hz, 8H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 190.5, 146.1, 138.0, 132.5, 128.7, 128.6, 128.4, 104.8, 77.4, 77.0, 76.5, 54.0, 53.5, 52.0, 28.1, 21.5, 18.1.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ 305.3688; encontrada (M-Ph), 231.1385.

(R)-6-((R)-1,1-Dimetoxi-3-metilbutan-2-il)-4-fenil-3,6-dihidro-2H-1,3-oxazin-2-ona (33)

Aceite incoloro. Rto: 10% (14 mg)

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +21.7$ ($c = 0.98$, CH_2Cl_2).

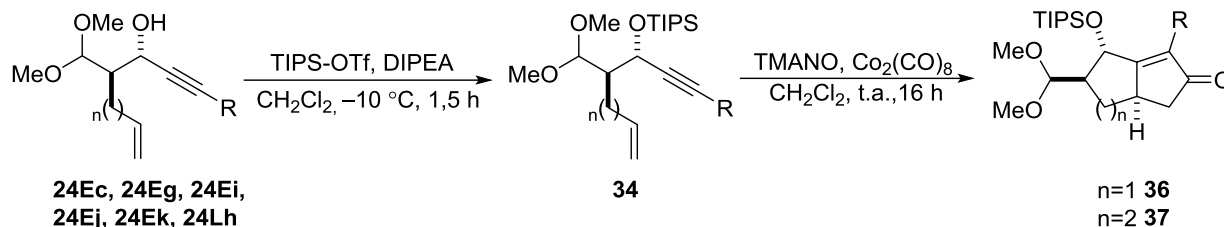
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.95 (dd, $J = 8.4, 1.4$, 2H), 7.58 – 7.42 (m, 3H), 6.97 (d, $J = 11.9$, 1H), 6.29 – 6.19 (m, 1H), 4.41 (d, $J = 5.6$, 1H), 3.77 – 3.65 (m, 1H), 3.34 (d, $J = 9.0$, 6H), 1.97 (dd, $J = 13.2, 6.7$, 1H), 0.94 (dd, $J = 9.7, 6.9, 7\text{H}$).

³³⁷ Adaptado de: Vasudev, R.; Looper, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20172–20174.

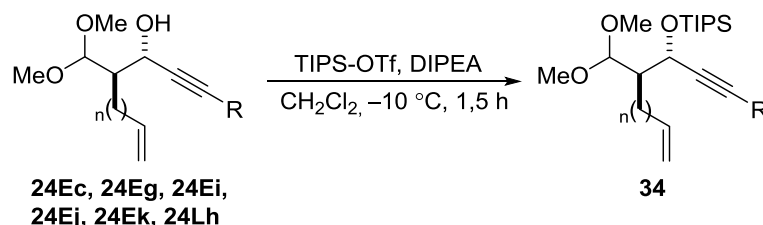
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 192.0, 145.8 138.7, 132.6, 128.4, 128.3, 126.7, 105.9, 54.1, 53.9, 46.0, 28.9, 21.0, 19.0.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ 305.3688; encontrada (M-Ph), 231.1385.

4.6.3.3 Reacción de Pauson Khand

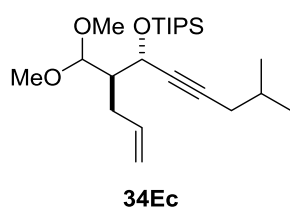


1ª Etapa: Sililación de alcoholes propargílicos³³⁸



Sobre una disolución del acetal **24** correspondiente (1 eq) y diisopropiletilamina (3 eq) en CH_2Cl_2 (3 mL/mmol) previamente enfriada a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo (1.2 eq). La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1.5 horas. Una vez transcurrido este tiempo se añadió CH_2Cl_2 (8 mL) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (2 x 5 mL) y una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó mediante cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/ AcOEt de 98:2, obteniendo el silileter correspondiente.

((4*R*,5*S*)-4-(Dimetoximetil)-9-metildec-1-en-6-in-5-iloxi)triisopropilsilano (34Ec)

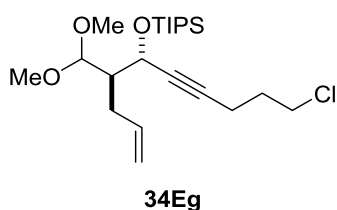


El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de **24Ec** (0.47 mmol). Se obtuvo así el producto deseado en forma de aceite amarillo. Rto: 68% (127 mg)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.14 – 6.00 (m, 1H), 5.05 (dd, $J = 17.1$, 2.3 Hz, 1H), 4.99 – 4.87 (m, 1H), 4.38 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.68 – 2.43 (m, 1H), 2.36 – 2.21 (m, 1H), 2.14 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.12 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.10 – 2.04 (m, 1H), 3.15 – 3.10 (m, 21H), 1.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

³³⁸ Adaptado de: Mukai, C.; Sonobe, H.; Kim, J. S. Hanaoka, M. J. Org. Chem. 2000, 65, 6654–6659.

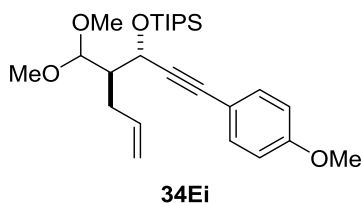
((*(4R,5S)*-10-Cloro-4-(dimetoximetil)dec-1-en-6-in-5-il)oxi)triisopropilsilano (**34Eg**)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de **24Eg** (0.34 mmol). Se obtuvo así el producto deseado en forma de aceite amarillo. Rto: 53% (75 mg)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.01 (d, *J* = 24.3 Hz, 1H), 5.08 – 4.91 (m, 2H), 4.67 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.65 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.34 (d, *J* = 4.3 Hz, 6H), 2.50 – 2.36 (m, 3H), 2.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.11 – 1.90 (m, 3H), 1.08 (t, *J* = 5.0 Hz, 25H).

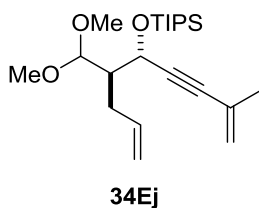
((*(3S,4R)*-4-(Dimetoximetil)-1-(4-metoxifenil)hept-6-en-1-in-3-il)oxi)triisopropilsilano (**34Ei**)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de **24Ei** (0.5 mmol). Se obtuvo así el producto deseado en forma de aceite amarillo. Rto: 79% (126 mg)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.37 – 7.33 (m, 2H), 6.83 – 6.79 (m, 2H), 6.05 (m, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.87 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.55 – 2.47 (m, 1H), 2.37 – 2.29 (m, 1H), 2.15 – 2.09 (m, 1H), 1.19 – 1.04 (m, 21H).

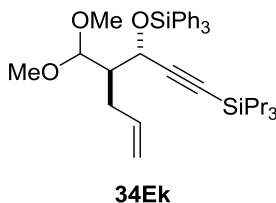
((*(5S,6R)*-6-(Dimetoximetil)-2-metilnona-1,8-dien-3-in-5-il)oxi)triisopropilsilano (**34Ej**)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de **24Ej** (0.4 mmol). Se obtuvo así el producto deseado en forma de aceite amarillo. Rto: 50% (78.3 mg)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.20 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 4.79 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.35 (dd, *J* = 7.2, 3.5 Hz, 8H), 1.89 – 1.84 (m, 3H), 1.14 – 1.03 (m, 31H).

((*(3S,4R)*-4-(Dimetoximetil)-1-(tripropilsilil)hept-6-en-1-in-3-il)oxi)triisopropilsilano (**34Ek**)

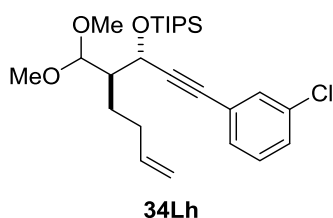


El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de **24Ek** (0.3 mmol). Se obtuvo así el producto deseado en forma de aceite amarillo. Rto: 50% (74.5 mg)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.72 – 7.64 (m, 6H), 7.33 (s, 12H), 6.04 (dd, *J* = 17.1, 9.9 Hz, 1H), 4.97 (dd, *J* = 28.6, 12.6 Hz, 3H), 4.75 (d, *J*

= 4.5 Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.64 (dd, $J = 14.3, 6.0$ Hz, 1H), 2.34 (dt, $J = 14.4, 7.0$ Hz, 1H), 2.02 (dd, $J = 11.9, 5.9$ Hz, 1H), 1.02 (s, 20H).

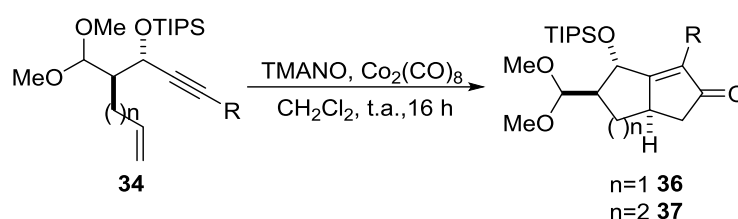
((3*S*,4*R*)-1-(3-Clorofenil)-4-(dimetoximetil)oct-7-en-1-in-3-il)oxi)trisiopropilsilano (34Lh)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de **24Lh** (0.28 mmol). Se obtuvo así el producto deseado en forma de aceite amarillo. Rto: 79% (102 mg)

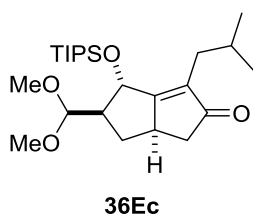
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.27 (d, $J = 4.3$ Hz, 4H), 4.94 – 4.88 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.38 (d, $J = 3.2$ Hz, 6H), 2.29 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.81 (s, 1H), 1.23 – 1.03 (m, 34H).

1^a Etapa: Reacción de Pauson Khand intramolecular³³⁸



Sobre una disolución del enino **34** correspondiente en CH₂Cl₂ (1 mL/mmol) se adicionó octacarbonilo de dicobalto (1.5 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, tras lo cual se enfrió a -20 °C y se le añadió gota a gota N-óxido de trimetilamina (TMANO) (3 eq). Seguidamente se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas, tras lo cual se filtró sobre un lecho de sílica gel de 2 cm y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó mediante cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 95:5 obteniéndose exclusivamente el producto *exo*. La diastereoselectividad del proceso se determinó por ¹H-RMN.

(4*S*,5*R*,6*aR*)-5-(Dimetoximetil)-3-isobutil-4-((trisiopropilsilil)oxi)-4,5,6,6a-tetrahidropentalen-2(1H)-ona (36Ec)



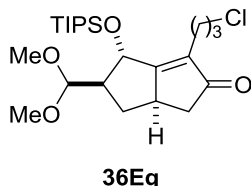
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del aducto **34Ec** (0.32 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *exo/endo* >20:1. Rto: 64% (87 mg). Aceite amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) δ 4.82 (s, 1H), 4.01 (d, $J(\text{H,H})=7.4$ Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.67 (dd, $J(\text{H,H})=18.3, 6.4$ Hz, 2H), 2.36–2.27 (m, 1H), 2.26–2.18 (m, 1H), 2.11–2.01 (m, 1H), 1.97 (d, $J(\text{H,H})=13.1$ Hz, 1H), 1.91–1.81 (m, 1H), 1.09–1.02 (m, 21H), 1.00–0.92 (m, 2H), 0.88 (d, $J(\text{H,H})=6.5$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J(\text{H,H})=6.5$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 211.52, 179.21, 134.74, 105.89, 69.79, 54.49, 53.72, 52.93, 42.41, 39.36, 33.05, 30.83, 27.08, 22.88, 22.39, 18.04, 17.98, 12.46.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{Si}$ 425.3087; encontrada, 425.3053.

(4S,5R,6aR)-3-(3-Cloropropil)-5-(dimetoximetil)-4-((triisopropilsilil)oxi)-4,5,6,6a-tetrahidropentalen-2(1H)-ona (36Eg)



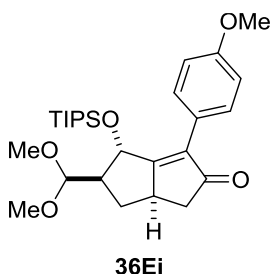
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del aducto **34Eg** (0.22 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *exo/endo* >20:1. Rto: 60% (53.6 mg). Aceite amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 4.86 (s, 1H), 4.05 (d, $J(\text{H,H})=6.6$, 1H), 3.53 (d, $J(\text{H,H})=5.9$, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.68 (dd, $J(\text{H,H})=18.4$, 6.5 Hz, 3H), 2.34 (dd, $J(\text{H,H})=24.2$, 10.3 Hz, 5H), 2.00–1.88 (m, 3H), 1.09 (s, 11H), 1.04 (d, $J(\text{H,H})=5.2$ Hz, 12H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 211.63, 180.43, 133.83, 106.28, 69.69, 55.16, 54.00, 53.69, 44.80, 42.55, 39.61, 30.53, 30.43, 21.70, 18.22, 12.62.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{ClO}_4\text{Si}$ 444.2545; encontrada, 444.2541.

(4S,5R,6aR)-5-(Dimetoximetil)-3-(4-metoxifenil)-4-((triisopropilsilil)oxi)-4,5,6,6a-tetrahidropentalen-2(1H)-ona (36Ei)



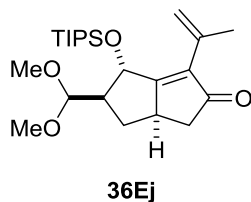
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del aducto **34Ei** (0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *exo/endo* >20:1. Rto: 69% (164 mg). Aceite amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.39–7.31 (m, 2H), 6.90–6.83 (m, 2H), 5.02 (brs, 1H), 4.03 (d, $J(\text{H,H})=6.8$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.33–3.24 (m, 1H, hidden), 2.80 (dd, $J(\text{H,H})=18.3$, 6.6 Hz, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.19 (dd, $J(\text{H,H})=18.3$, 2.6 Hz, 1H), 1.14 (m, 1H), 0.95–0.90 (m, 21H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 209.5, 179.0, 159.4, 133.7, 129.6, 123.8, 113.7, 106.2, 69.9, 55.2, 54.8, 53.7, 53.3, 42.8, 38.9, 30.2, 17.9, 17.8, 12.3.

Anal. calcd. para $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{Si}$ (511.73): C, 68.31; H, 8.92; encontrado: C, 68.36; H, 8.89.

(4*S*,5*R*,6*aR*)-5-(Dimetoximetil)-3-(prop-1-en-2-il)-4-((triisopropilsilil)oxi)-4,5,6,6a-tetrahidropentalen-2(1H)-ona (36Ej)



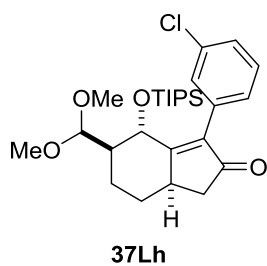
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del aducto **34Ej** (0.2 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *exo/endo* >20:1. Rto: 55% (44 mg). Aceite amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) δ 5.13 (s, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.25–4.19 (m, 1H), 3.97 (d, *J*(H,H)=7.0 Hz, 1H), 3.32 (d, *J*(H,H)=10.1 Hz, 7H), 2.78–2.58 (m, 3H), 2.40–2.28 (m, 2H), 2.11 (d, *J*(H,H)=18.4 Hz, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.05 (d, *J*(H,H)=7.4 Hz, 26H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 179.03, 131.03, 128.95, 117.03, 106.14, 70.17, 53.17, 43.04, 38.80, 30.02, 23.91, 22.06, 18.17.

Masa exacta calculada para C₂₃H₄₁O₄Si 409.2774; encontrada, 409.2769.

(4*S*,5*R*,7*aR*)-3-(3-Clorofenil)-5-(dimetoximetil)-4-((triisopropilsilil)oxi)-1,4,5,6,7,7a-hexahidro-2H-inden-2-ona (37Lh)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del aducto **34Lh** (0.37 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *exo/endo* >20:1. Rto: 54% (98.2 mg). Aceite amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) δ 7.42 (d, *J*(H,H)=1.9 Hz, 1H), 7.36–7.24 (m, 3H), 5.13 (d, *J*(H,H)=2.7 Hz, 1H), 4.29 (d, *J*(H,H)=9.2 Hz, 1H), 3.32 (d, *J*(H,H)=5.6 Hz, 6H), 3.29–3.19 (m, 1H), 2.74 (dd, *J*(H,H)=19.1, 6.7 Hz, 1H), 2.43–2.34 (m, 1H), 2.25–2.03 (m, 3H), 1.78 (d, *J*(H,H)=14.3 Hz, 1H), 1.39–1.24 (m, 2H), 0.89 (d, *J*(H,H)=5.1 Hz, 18H).

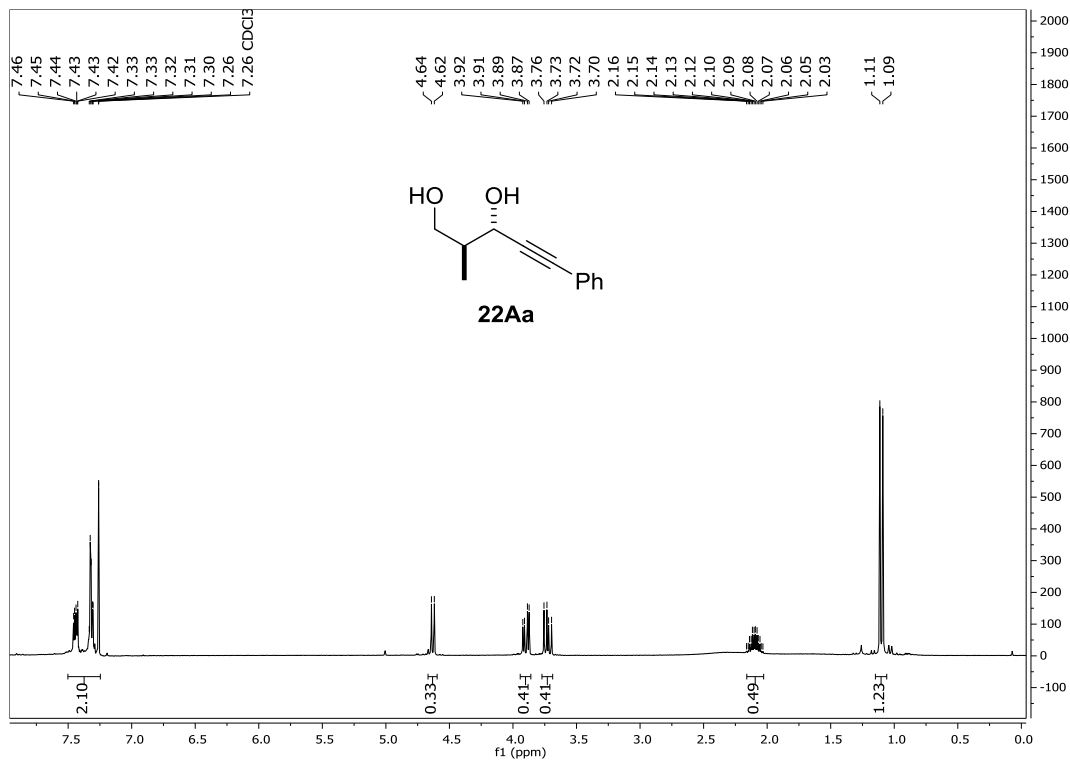
¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 134.2, 132.8, 129.4, 129.1, 128.0, 127.3, 101.9, 65.0, 53.5, 52.2, 45.8, 41.8, 35.9, 31.0, 17.9, 12.2.

Masa exacta calculada para C₂₇H₄₂ClO₄Si 493.2541; encontrada, 493.2530.

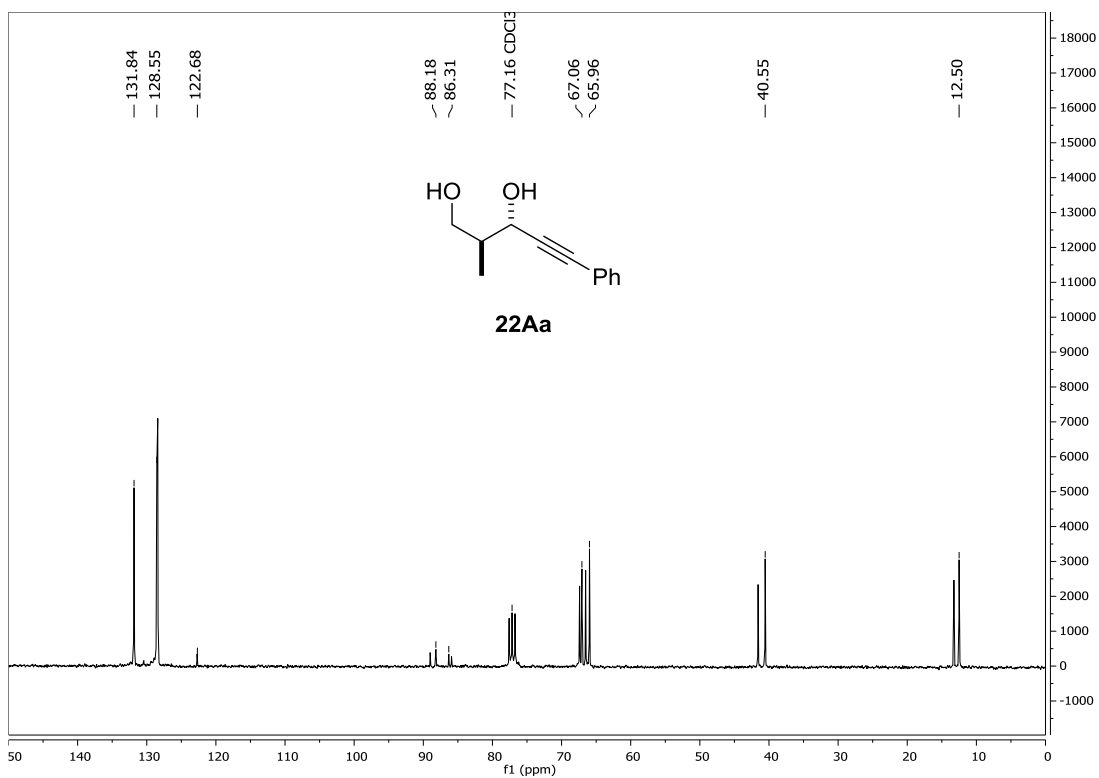
4.6.4 Datos espectroscópicos/cromatográficos

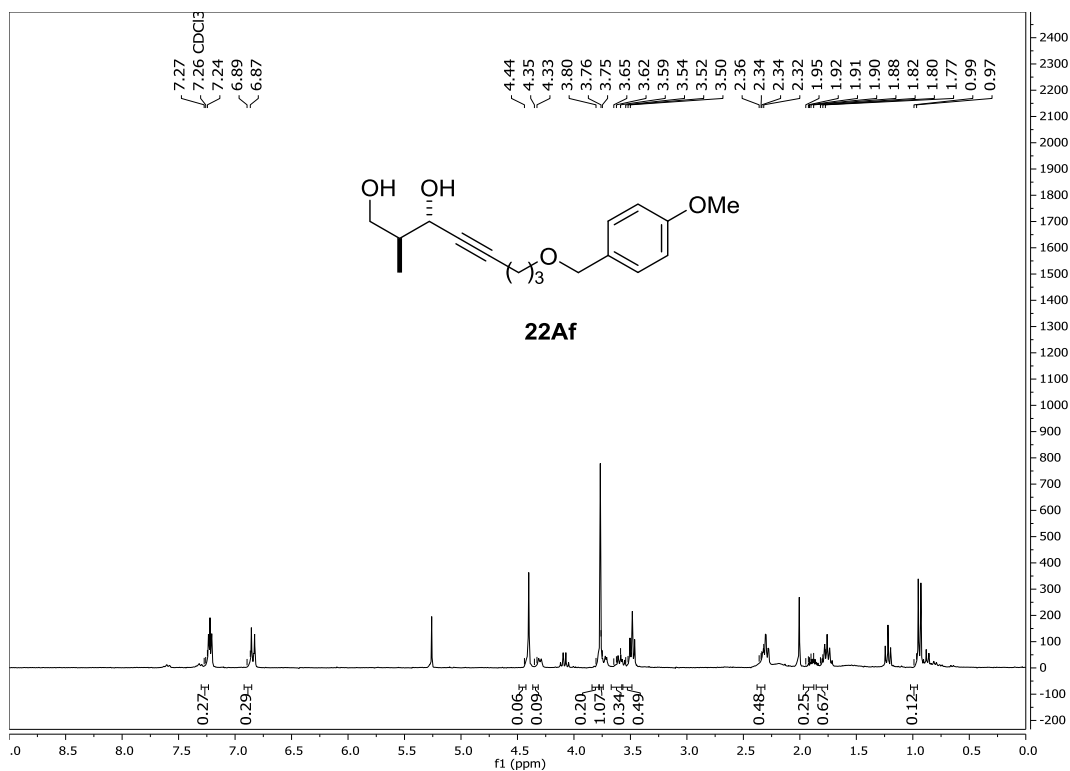
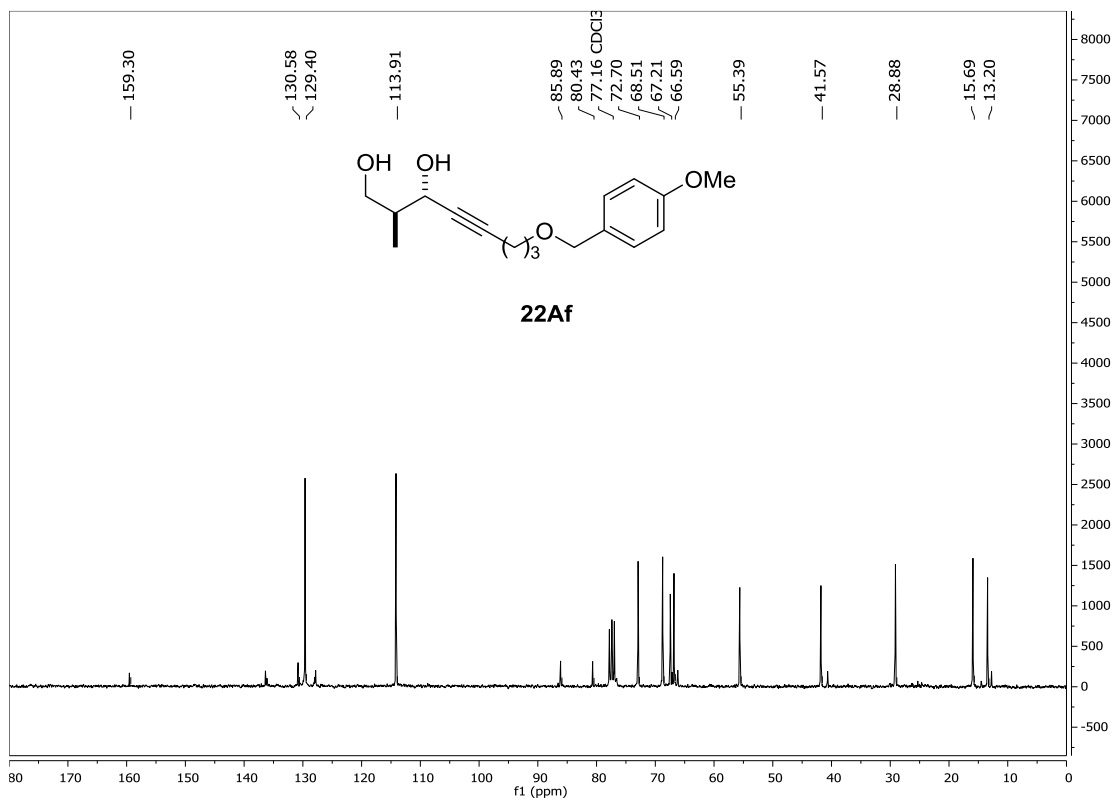
4.6.4.1 Espectros de ^1H y ^{13}C -RMN

^1H -RMN (300 MHz)

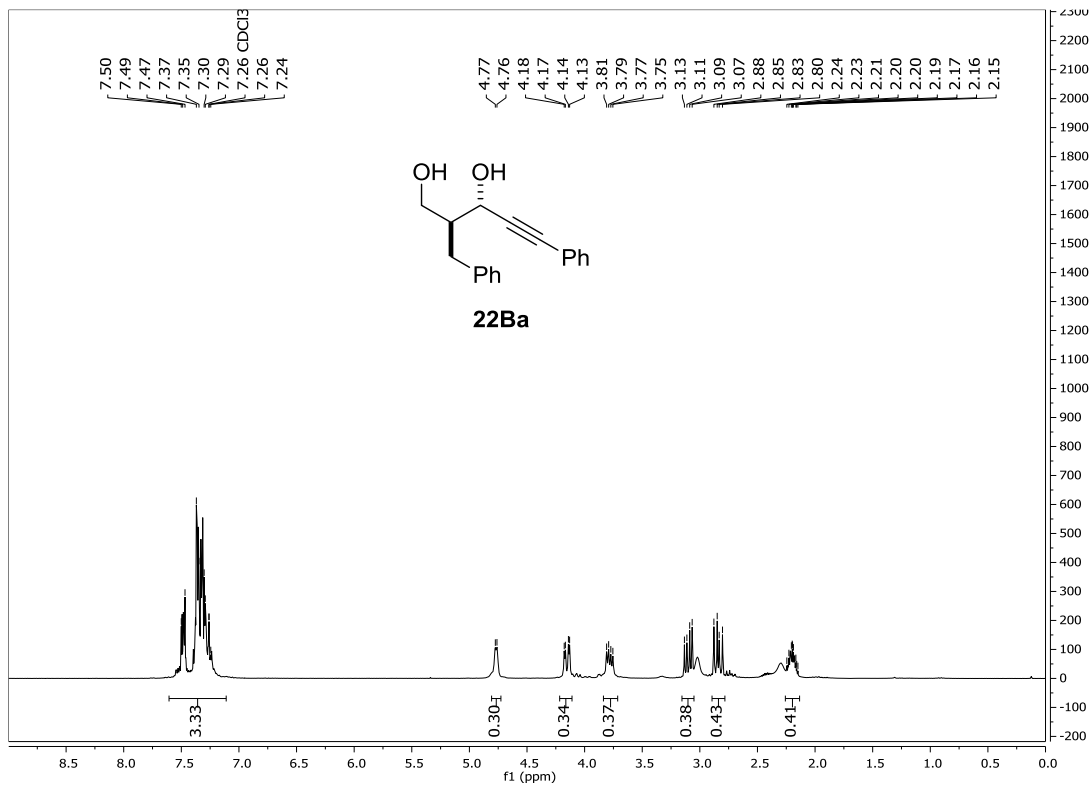


^{13}C -RMN (75 MHz)

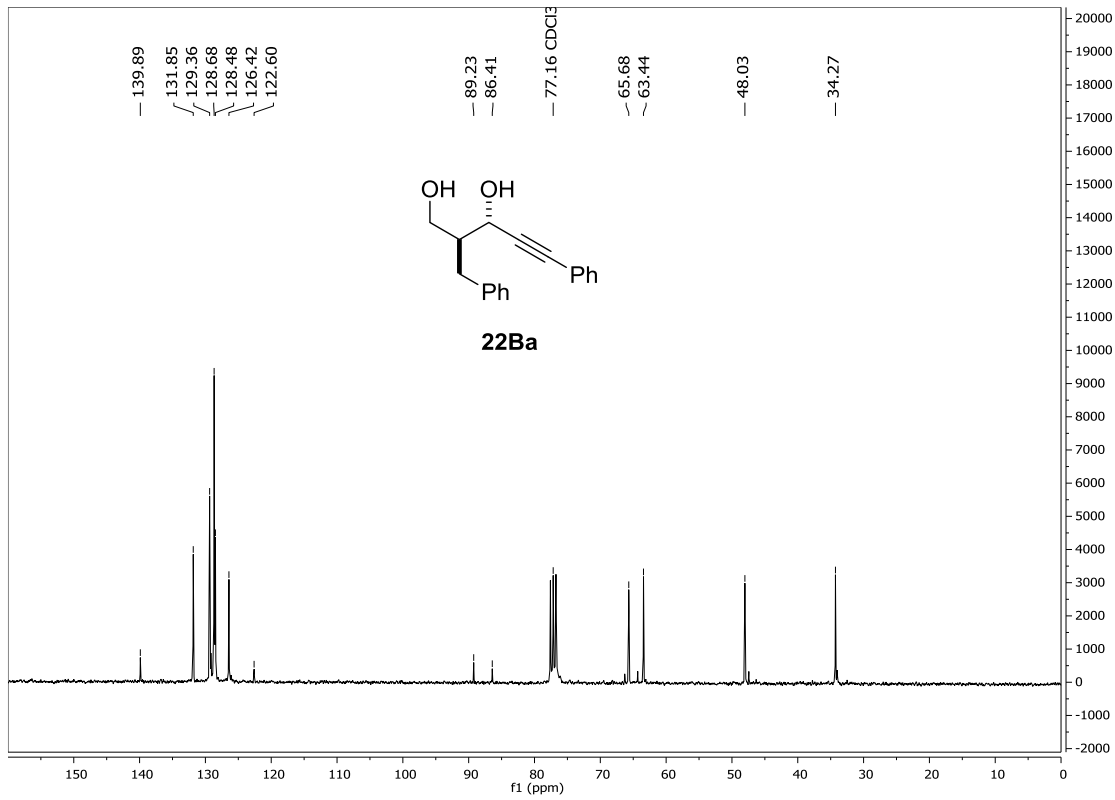


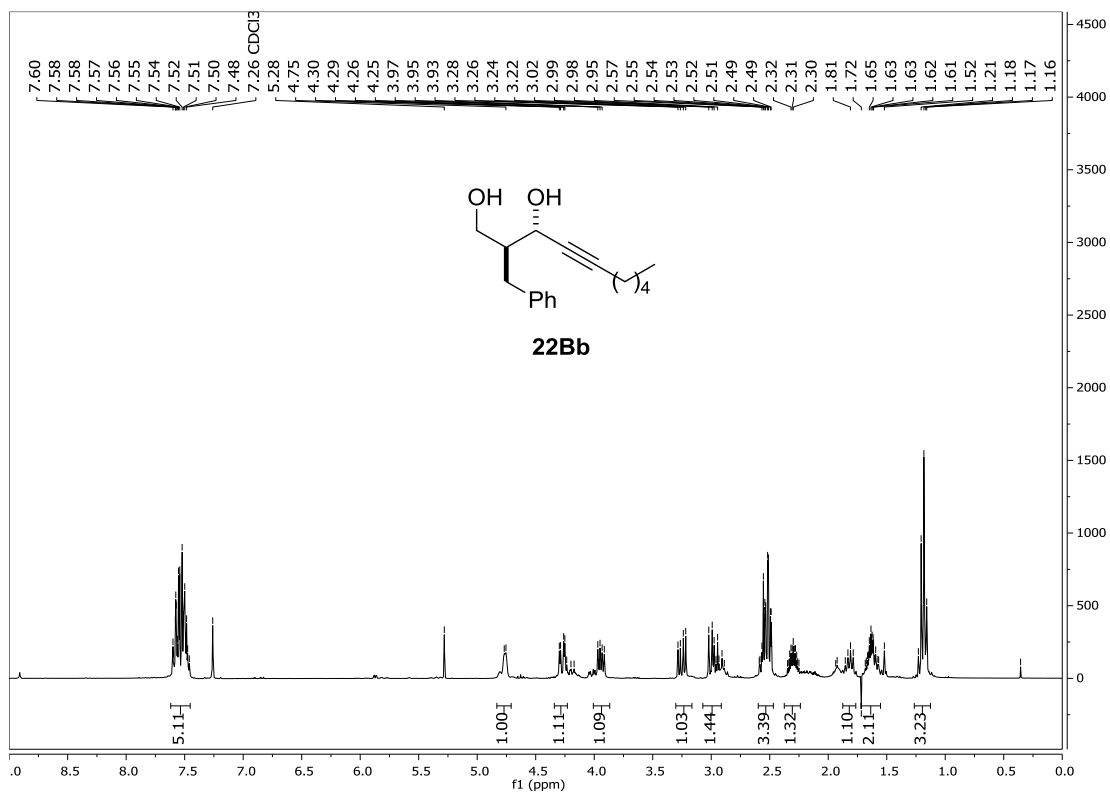
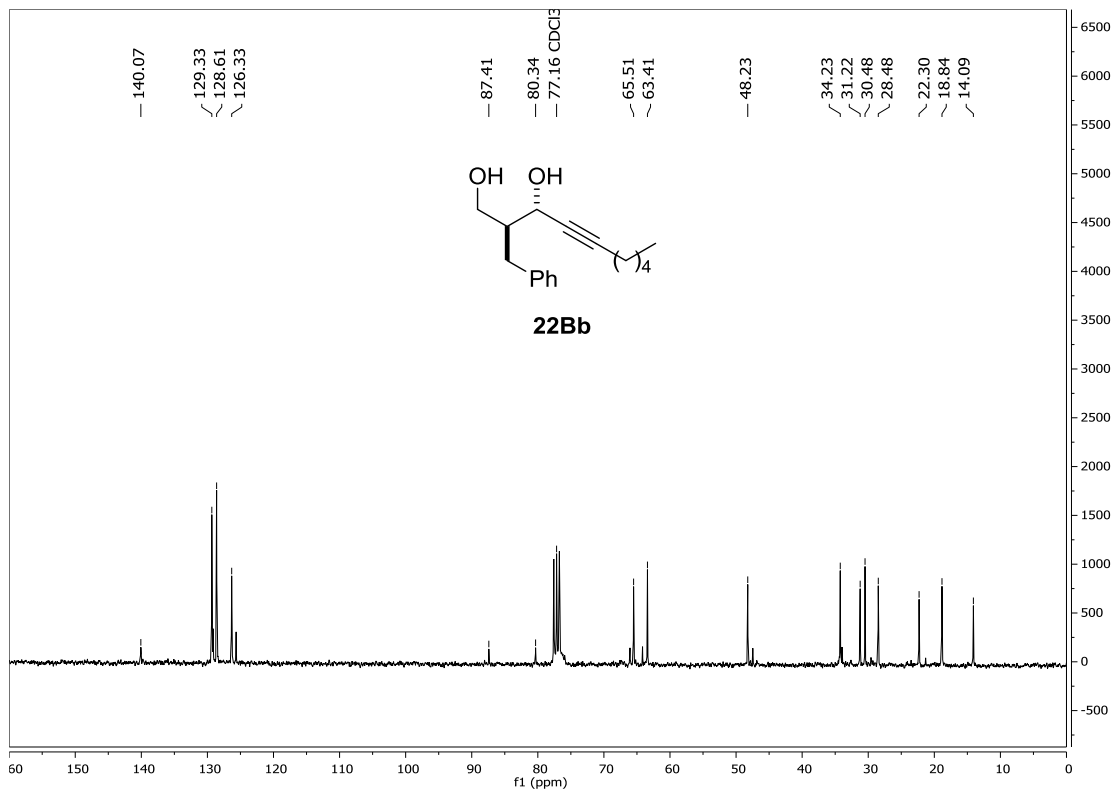
¹H-RMN (300 MHz)**¹³C-RMN (75 MHz)**

¹H-RMN (300 MHz)

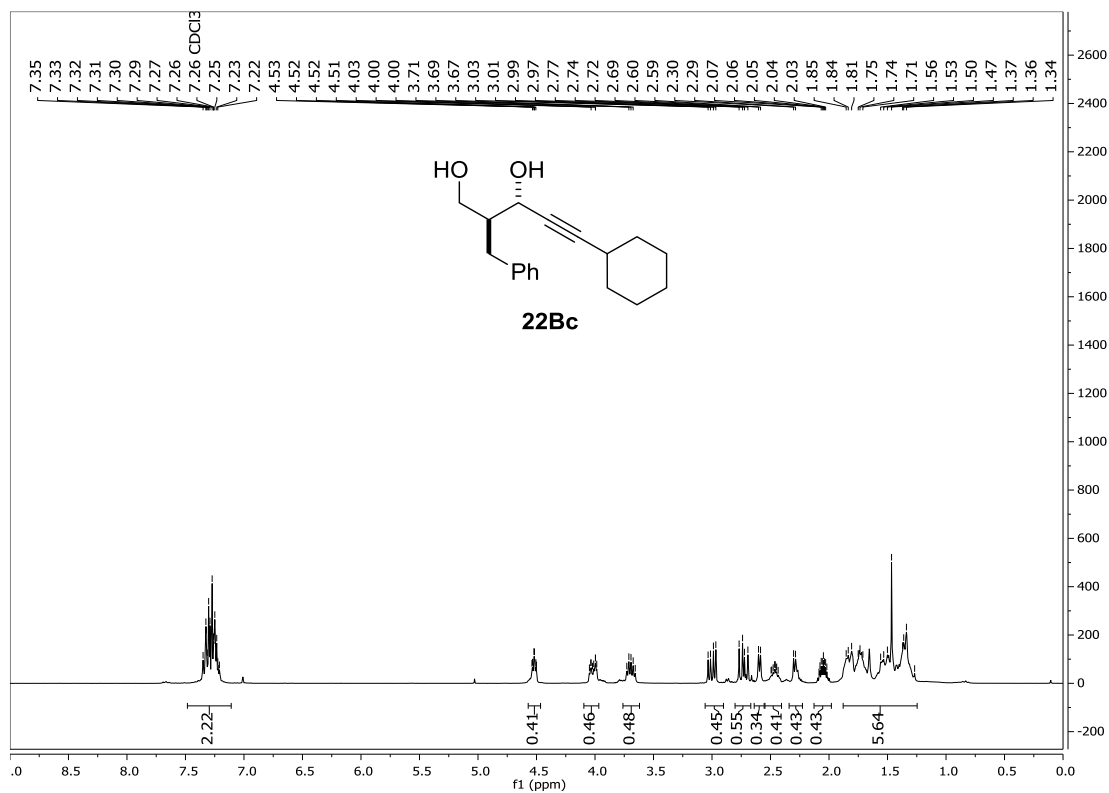


¹³C-RMN (75 MHz)

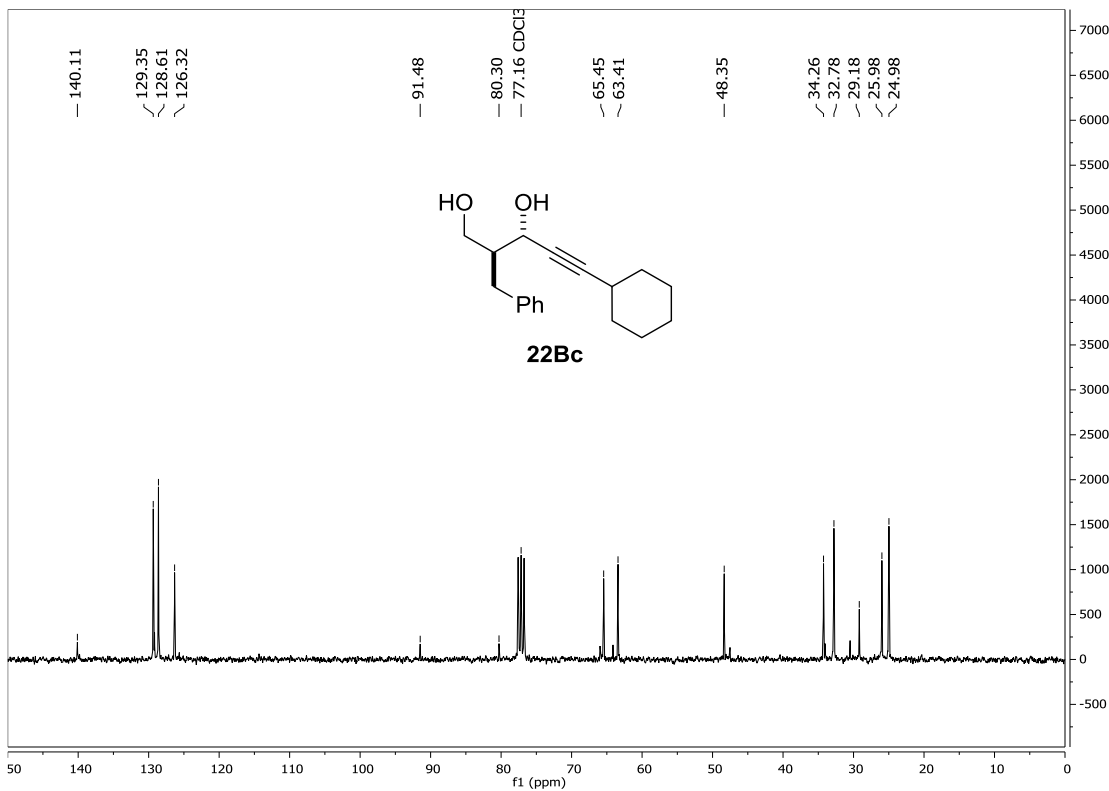


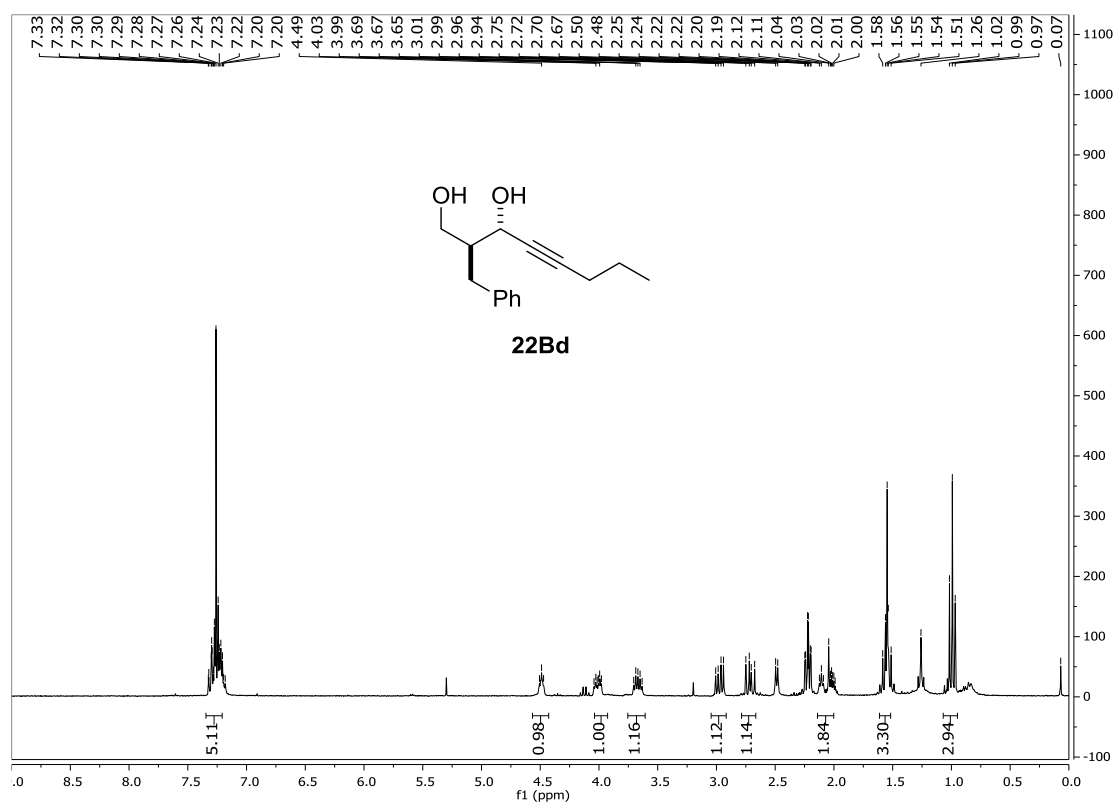
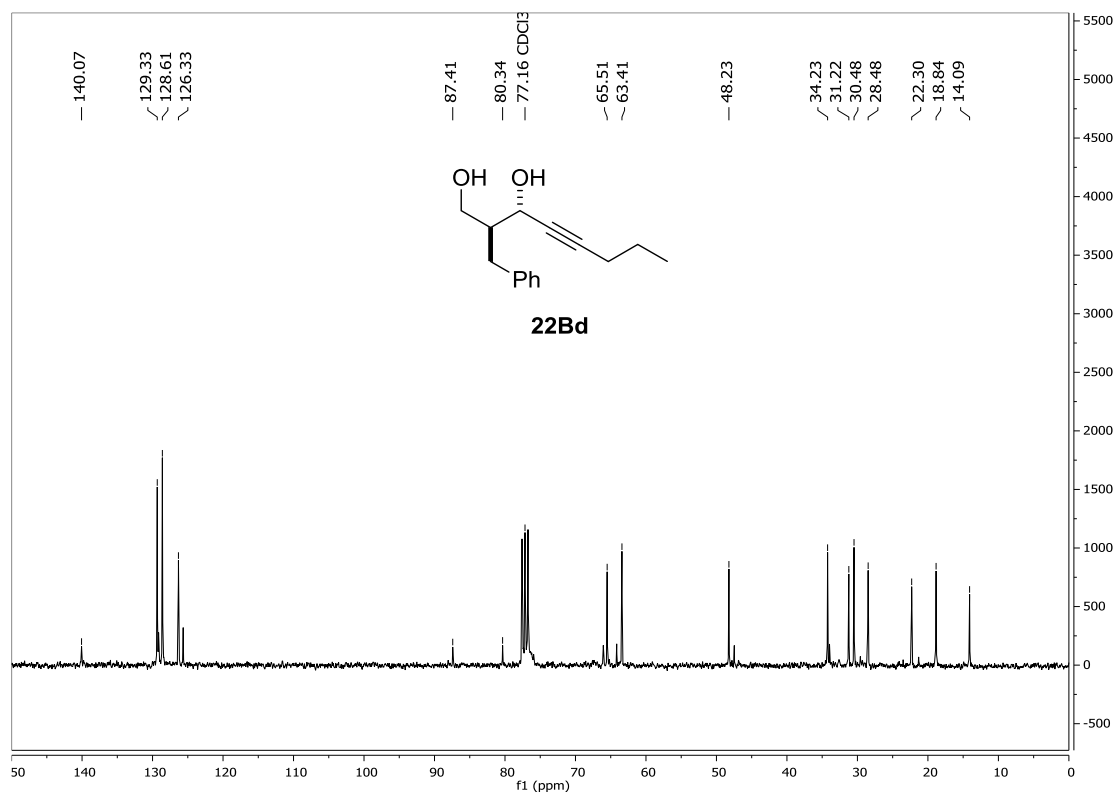
¹H-RMN (300 MHz)**¹³C-RMN (75 MHz)**

¹H-RMN (300 MHz)

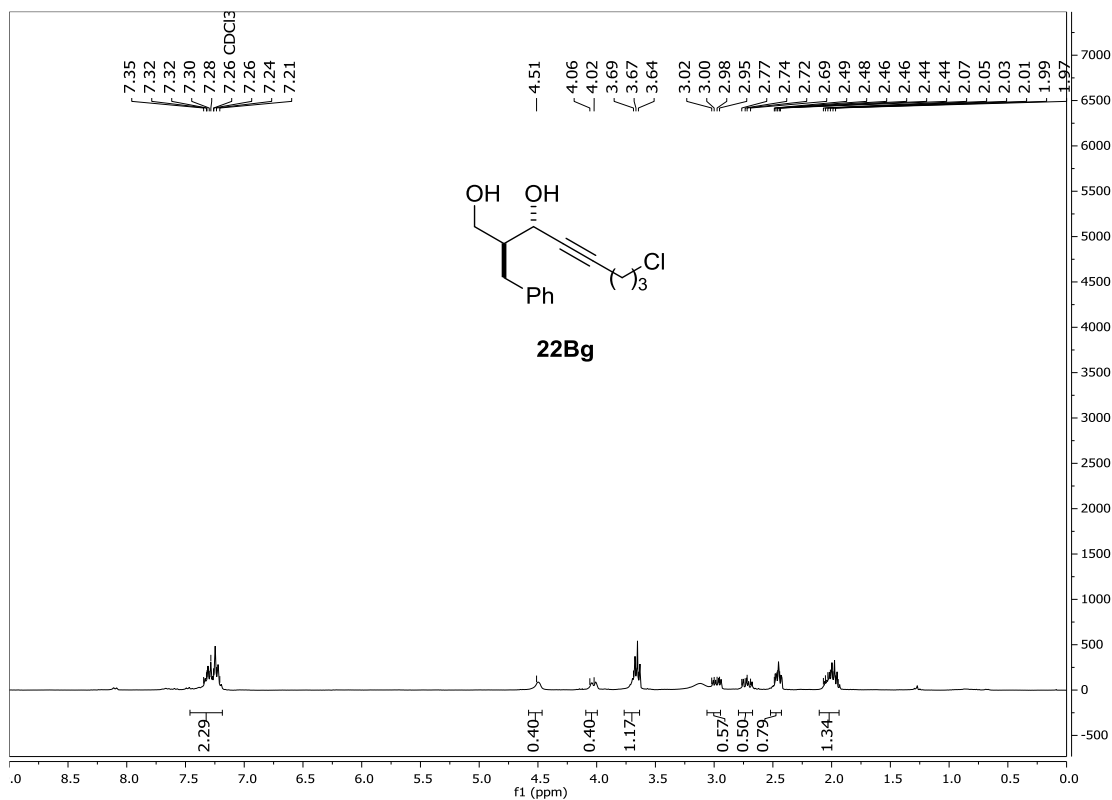


¹³C-RMN (75 MHz)

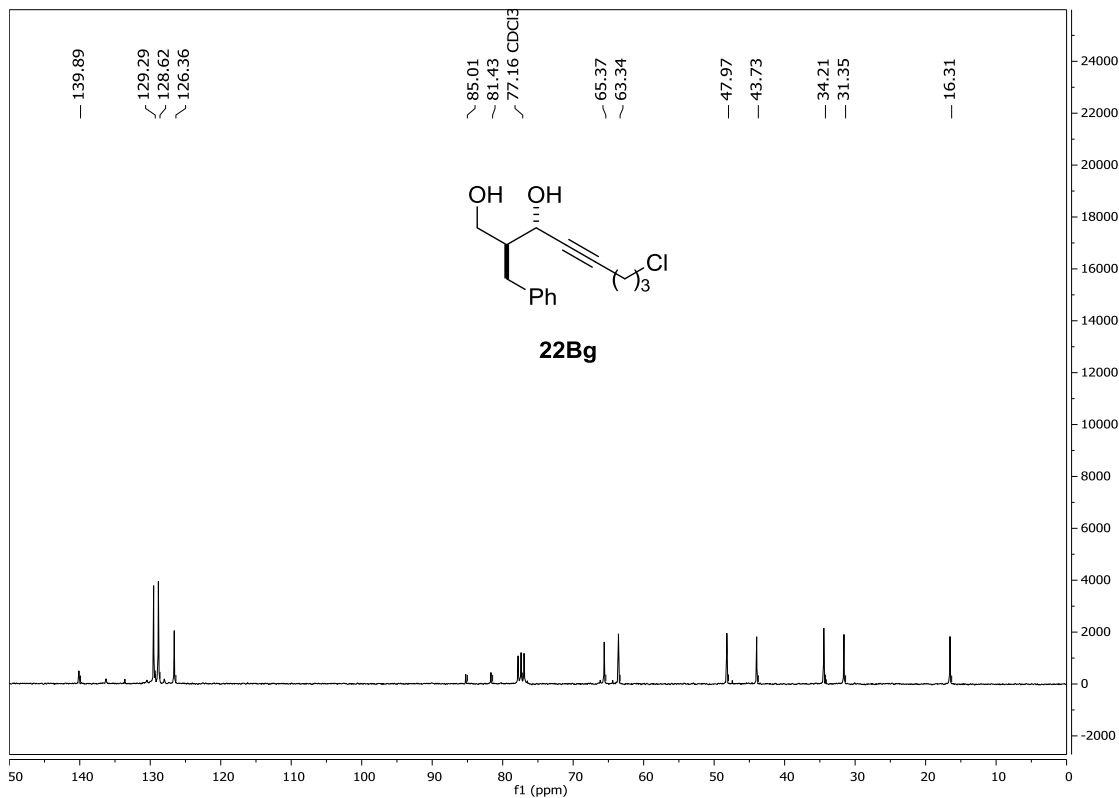


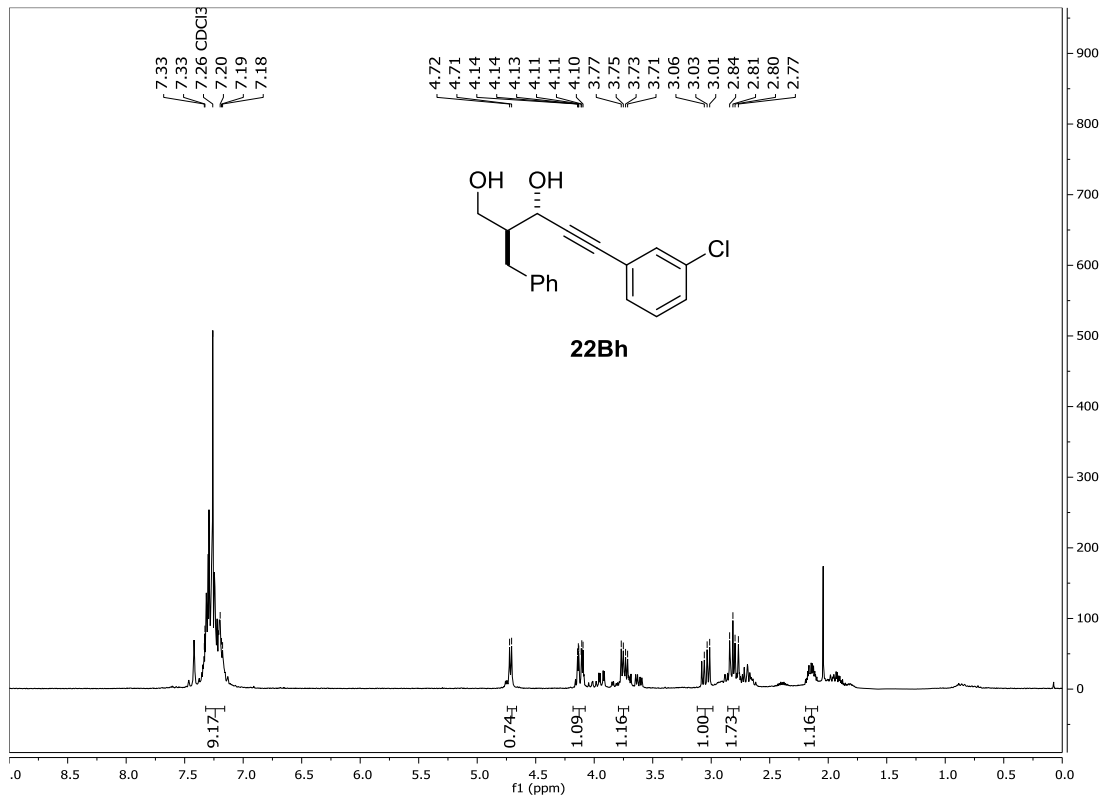
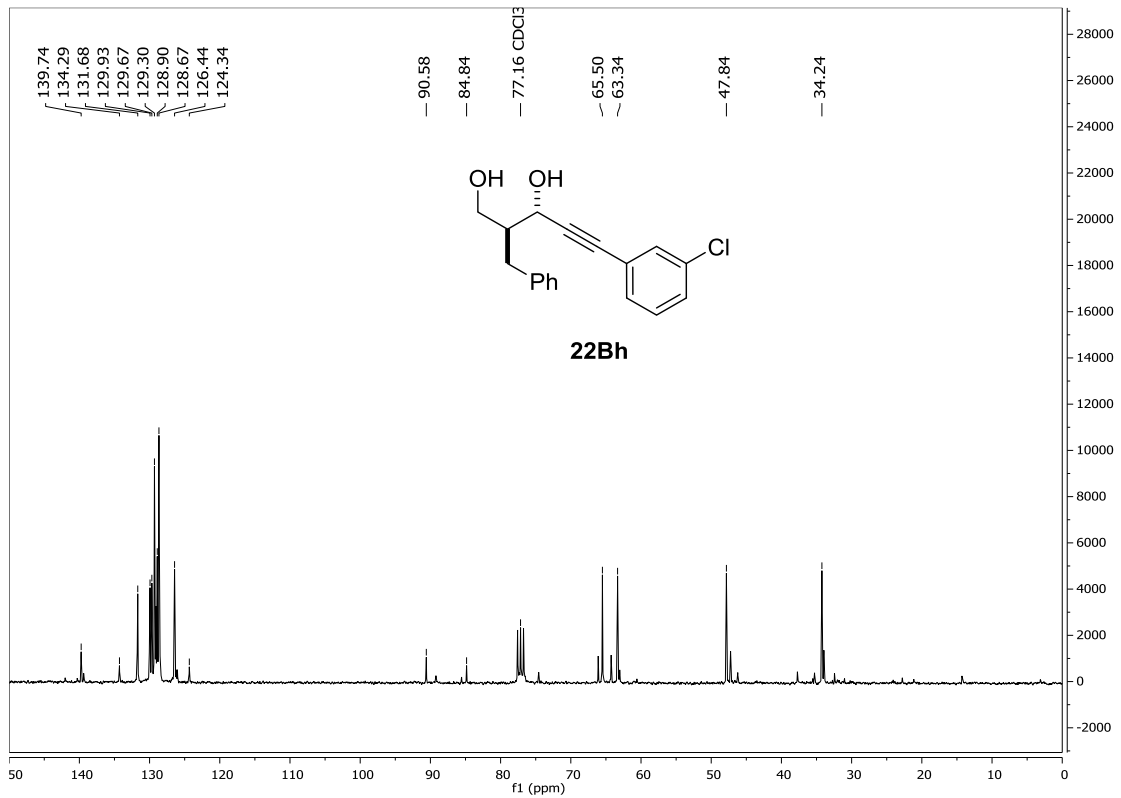
¹H-RMN (300 MHz)**¹³C-RMN (75 MHz)**

¹H-RMN (300 MHz)

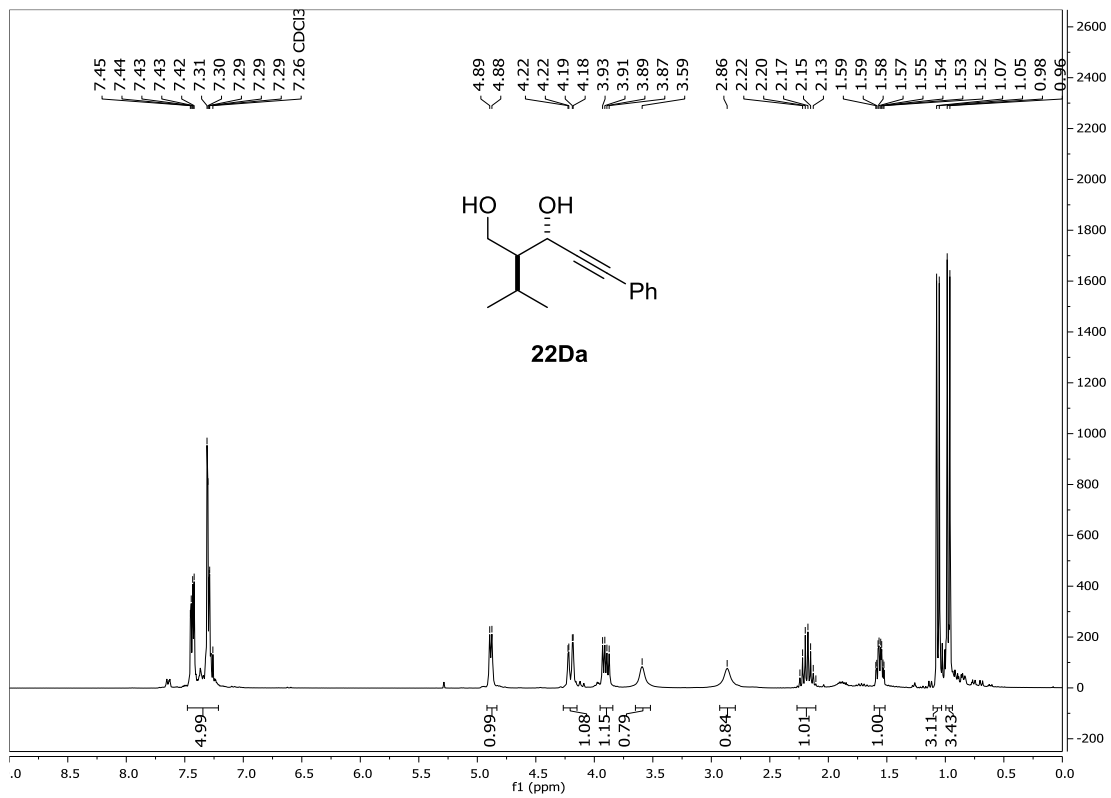


¹³C-RMN (75 MHz)

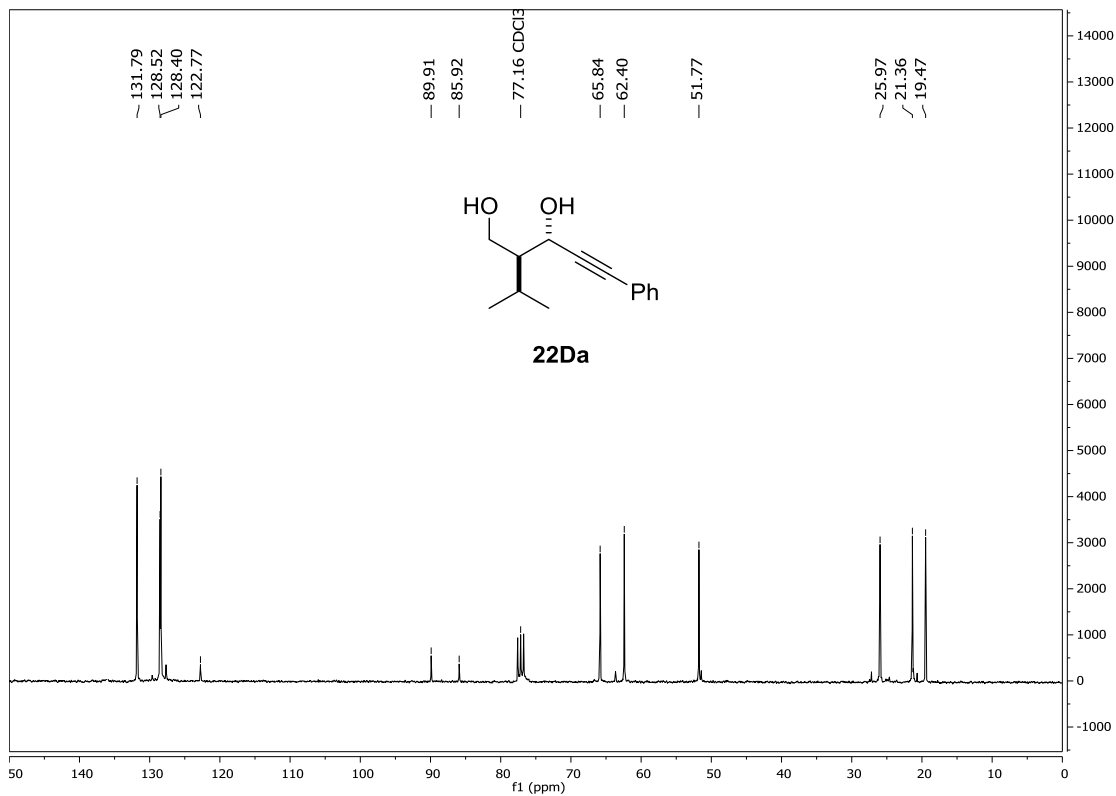


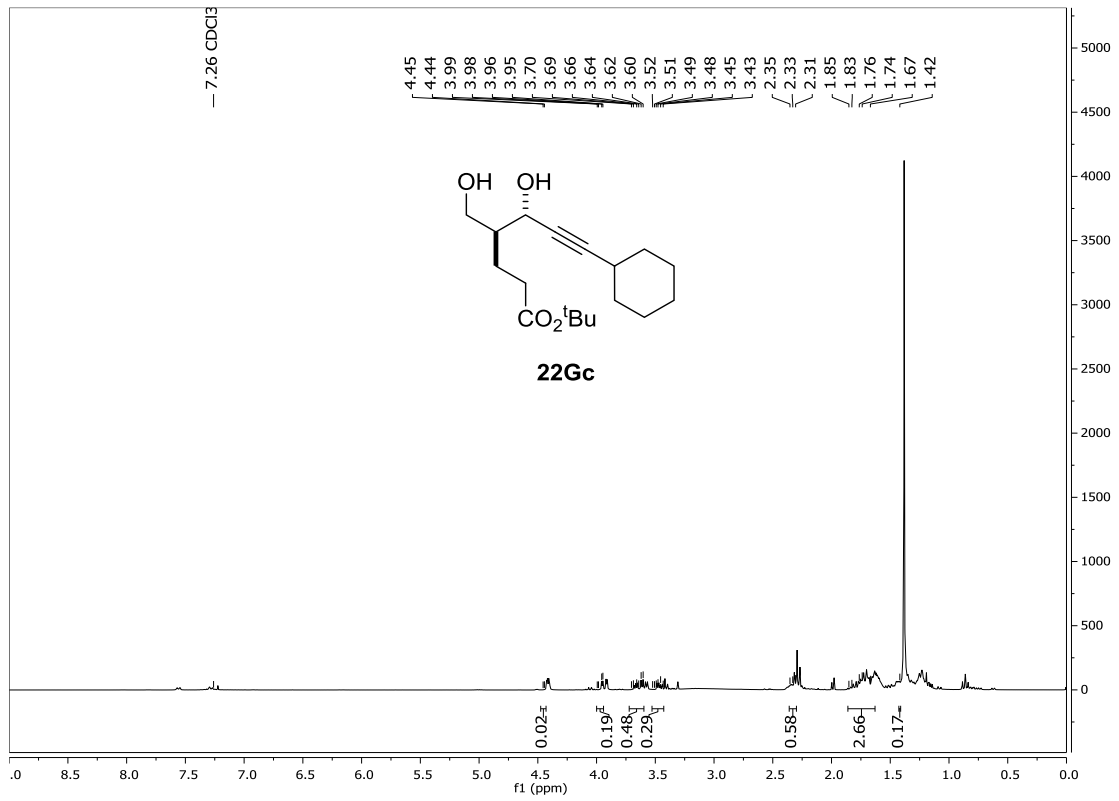
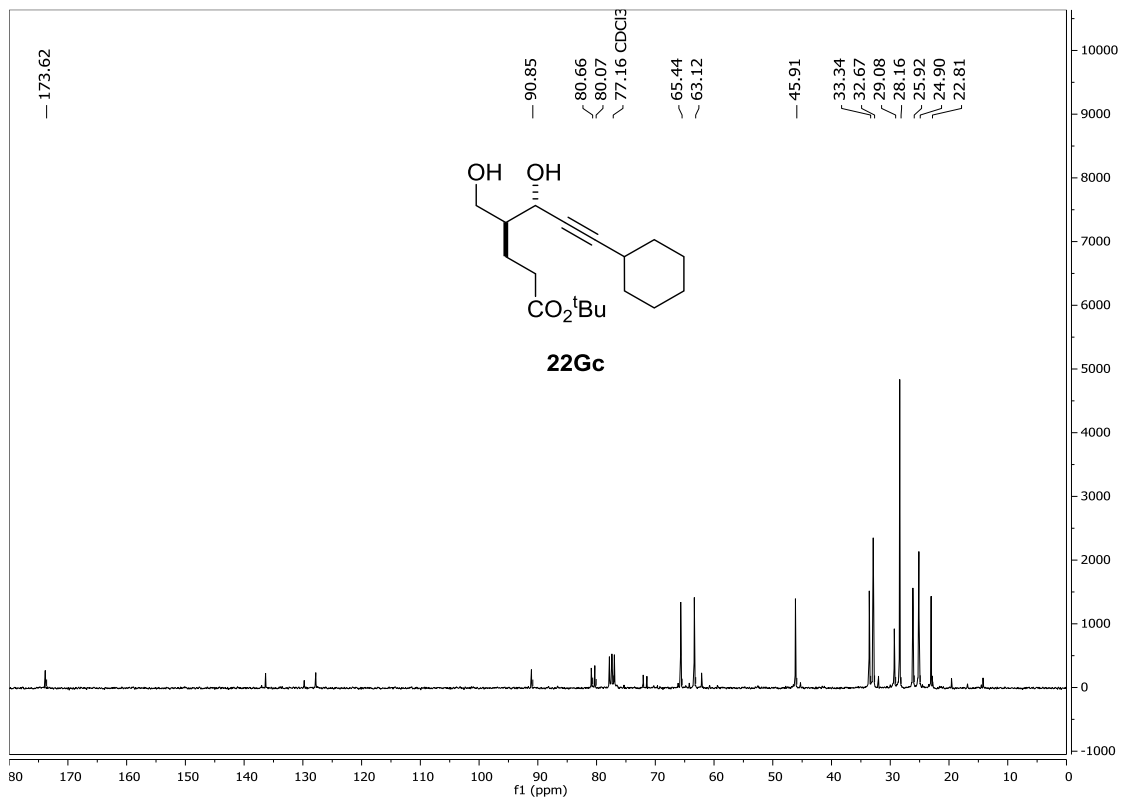
^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (75 MHz)**

¹H-RMN (300 MHz)

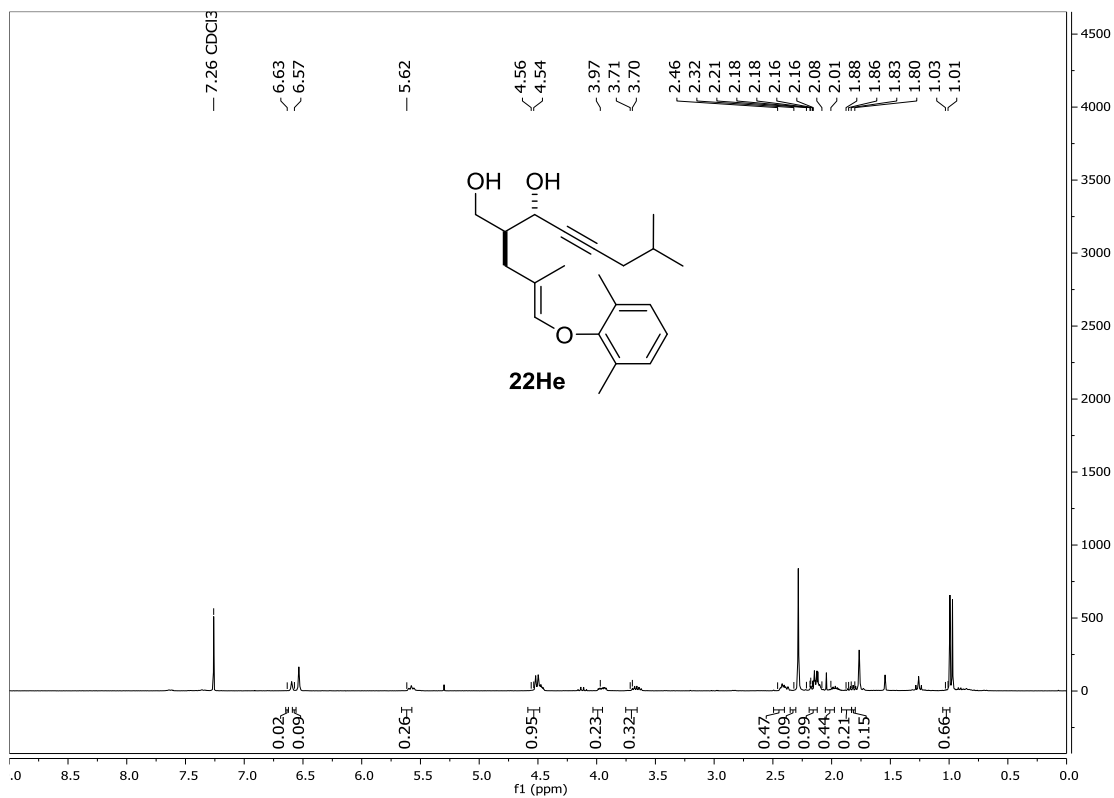


¹³C-RMN (75 MHz)

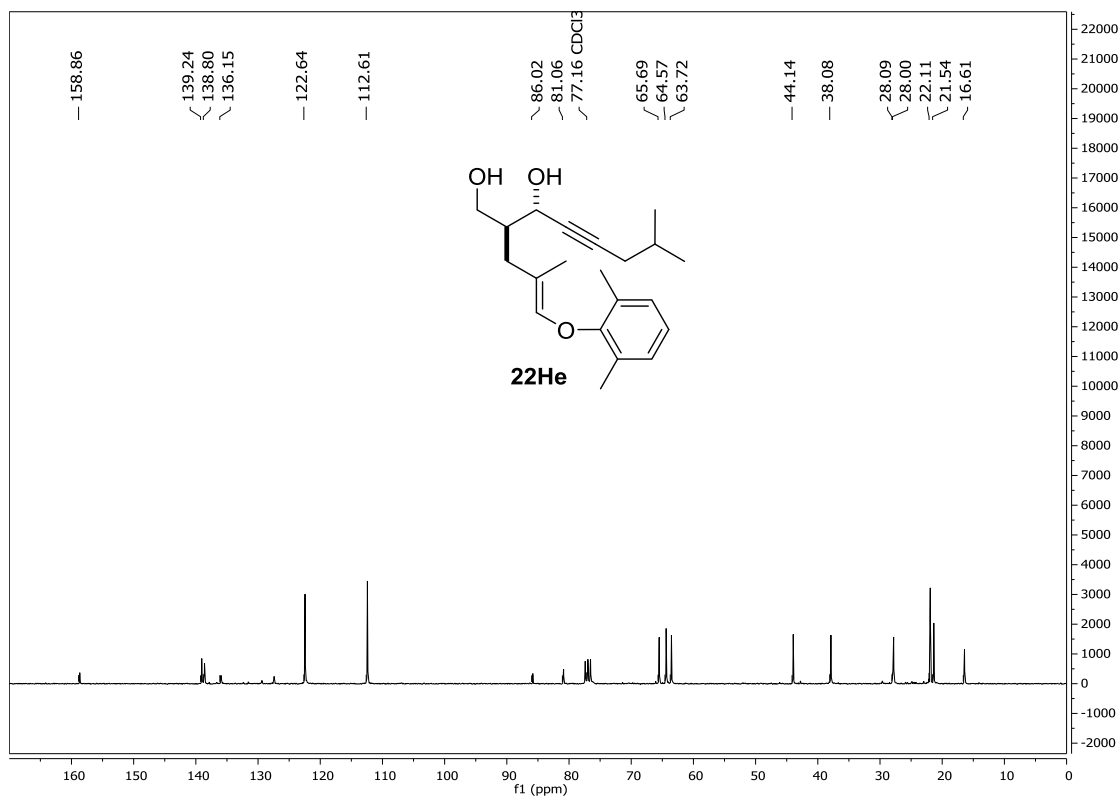


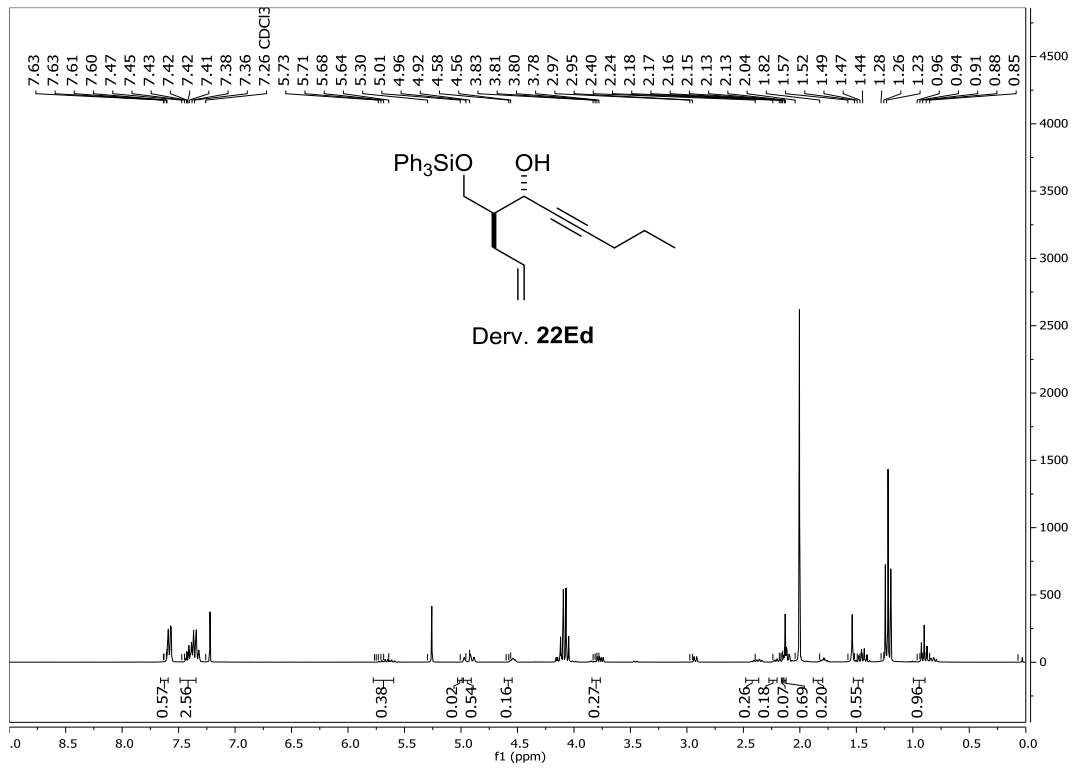
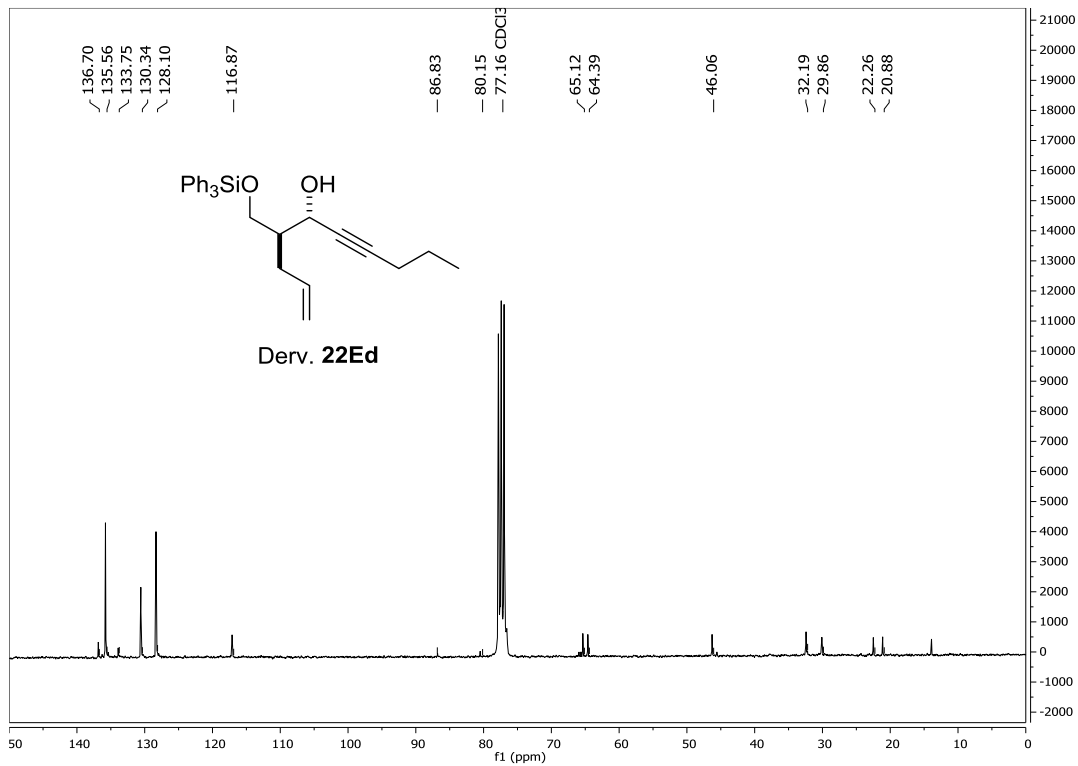
¹H-RMN (300 MHz)**¹³C-RMN (75 MHz)**

¹H-RMN (300 MHz)

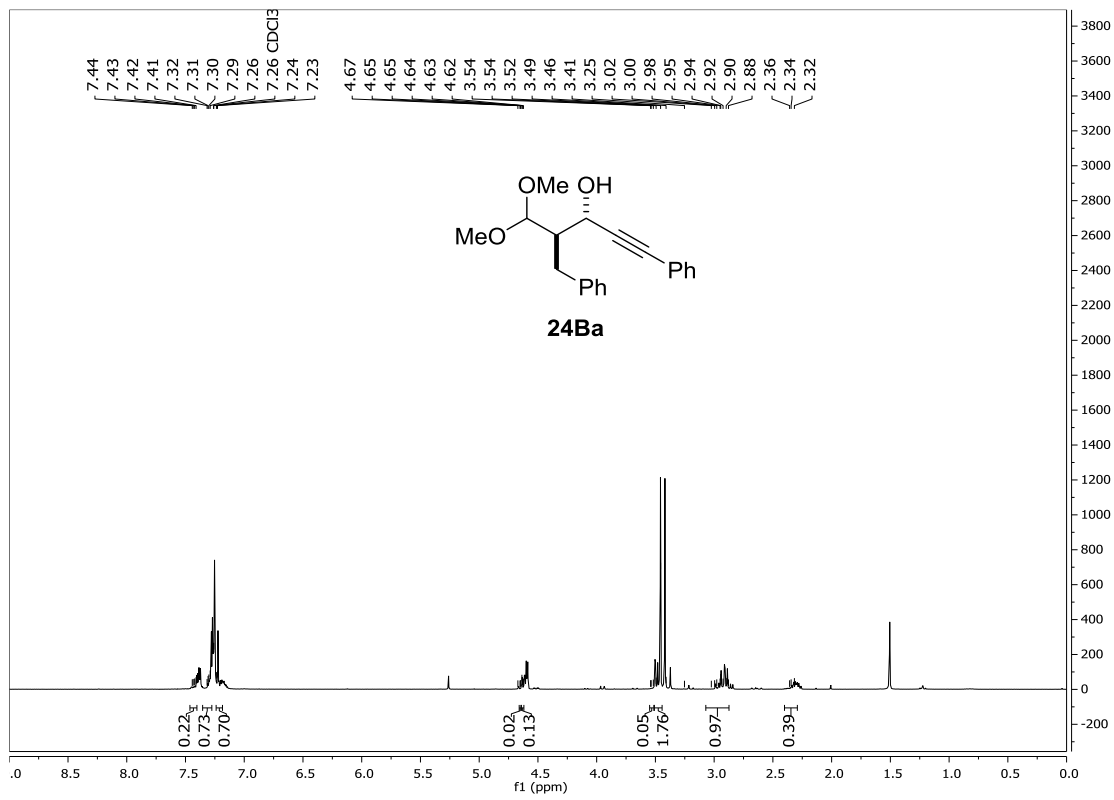


¹³C-RMN (75 MHz)

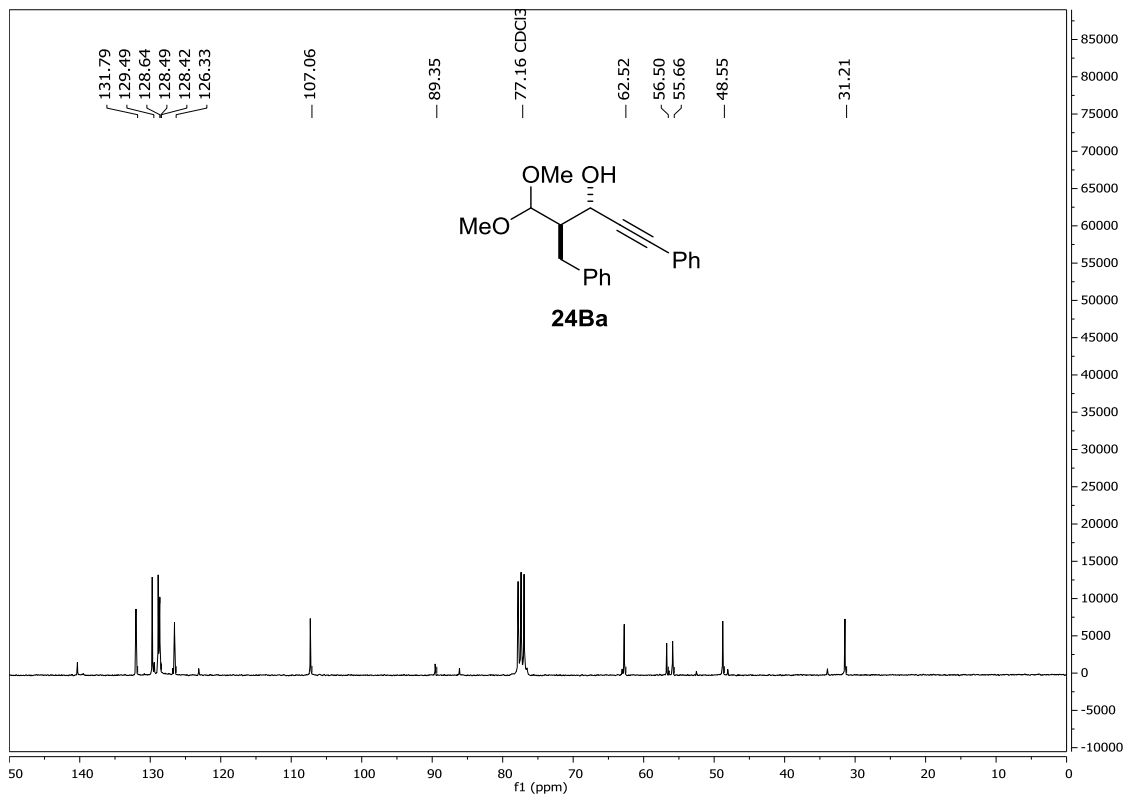


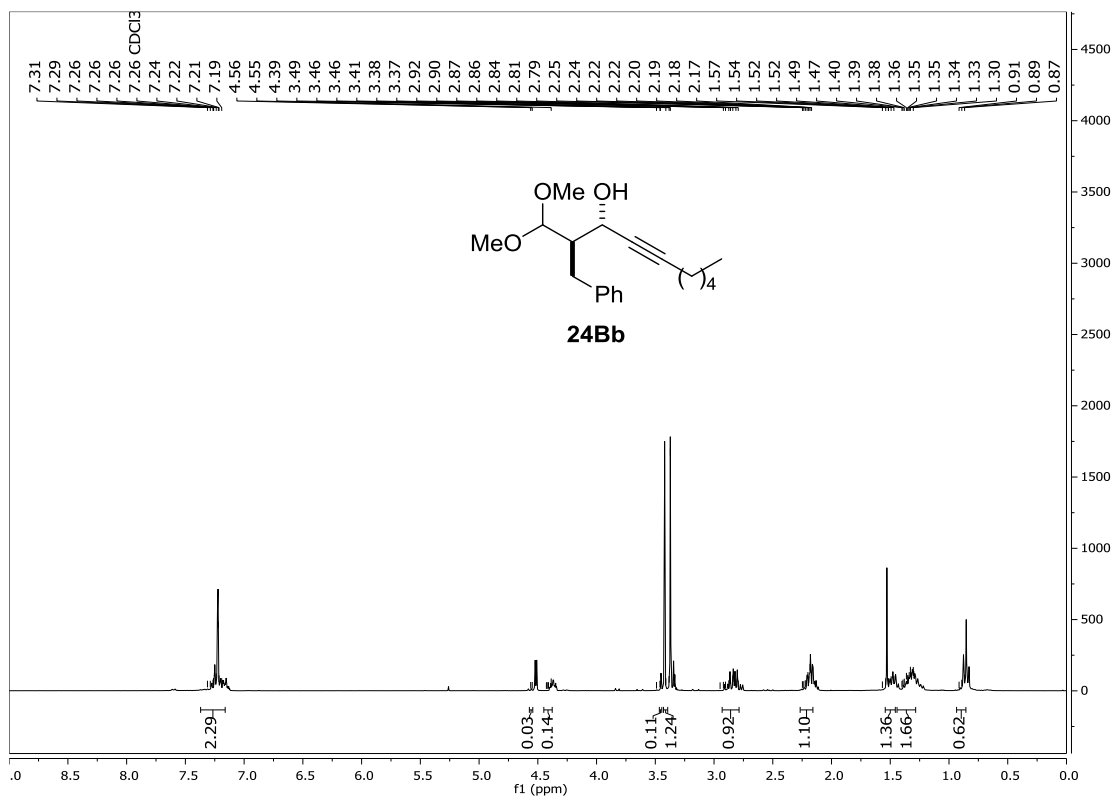
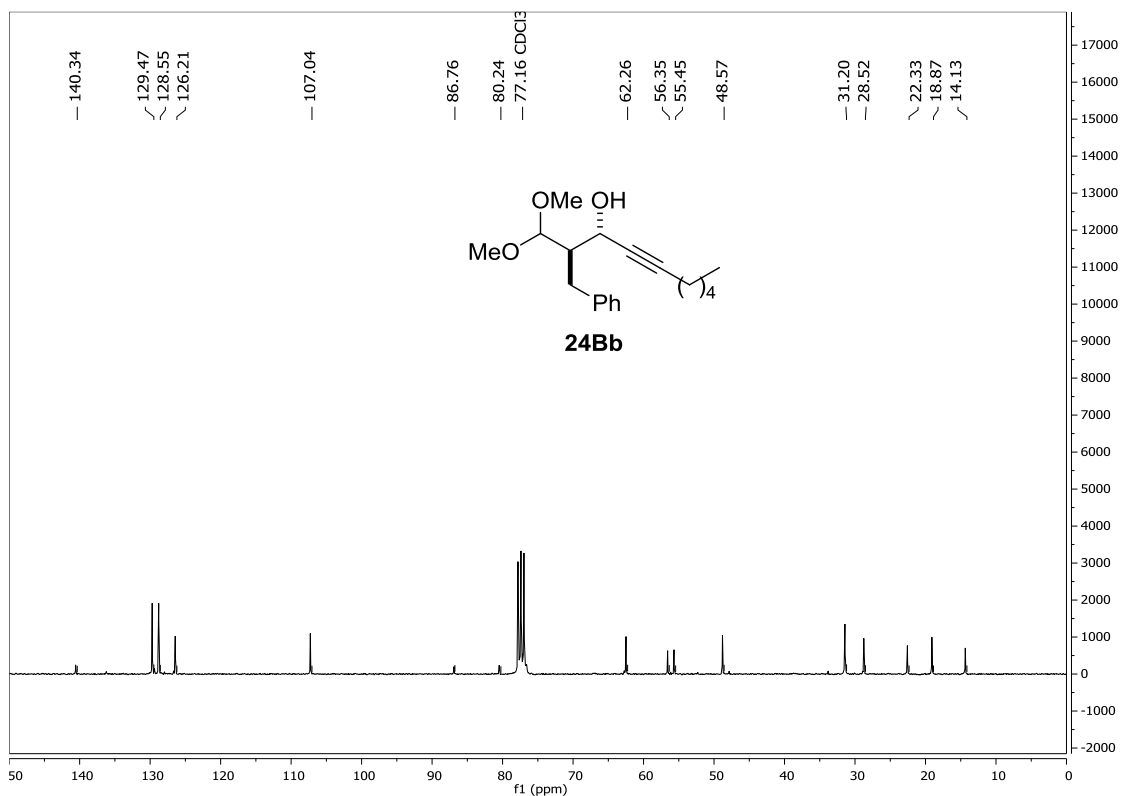
^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (75 MHz)**

¹H-RMN (300 MHz)

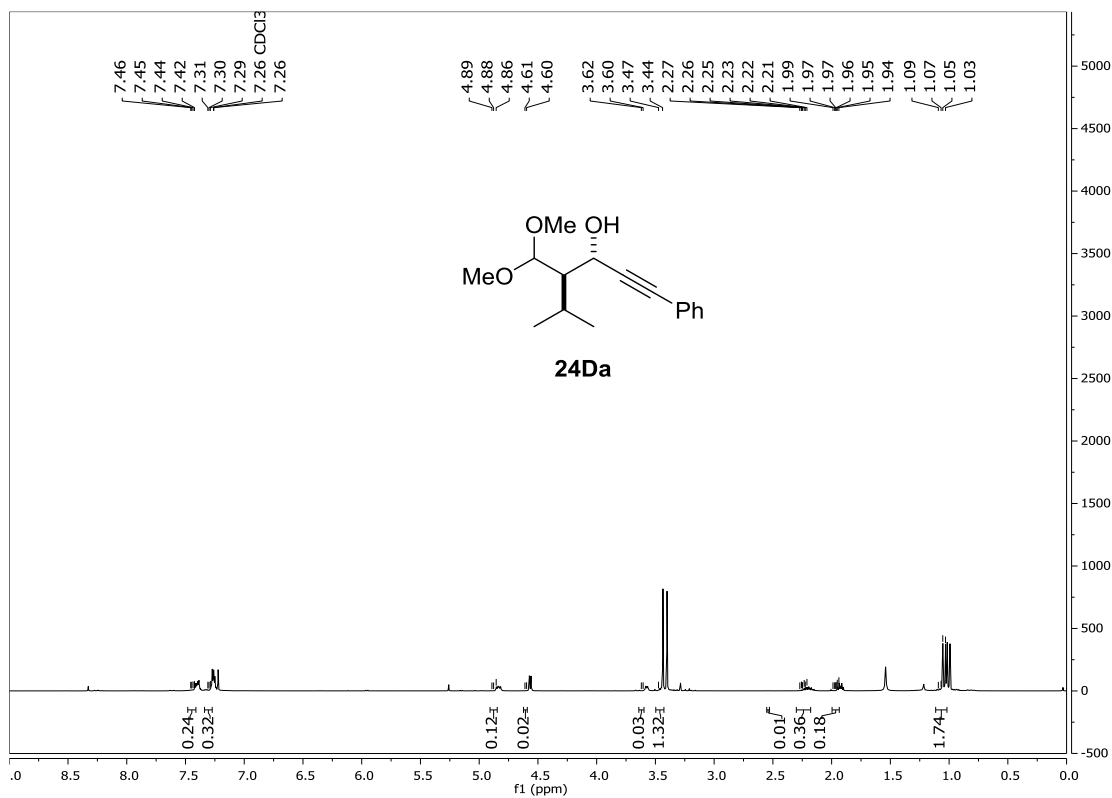


¹³C-RMN (75 MHz)

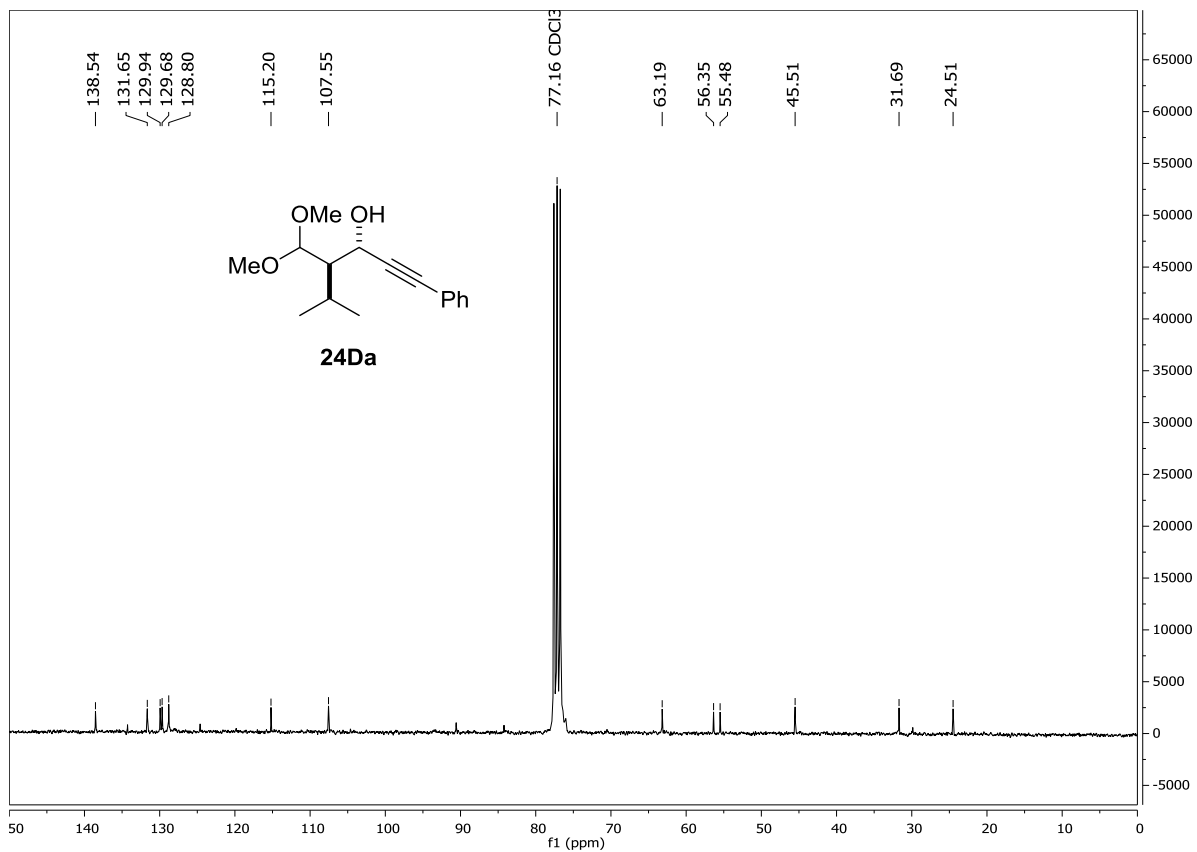


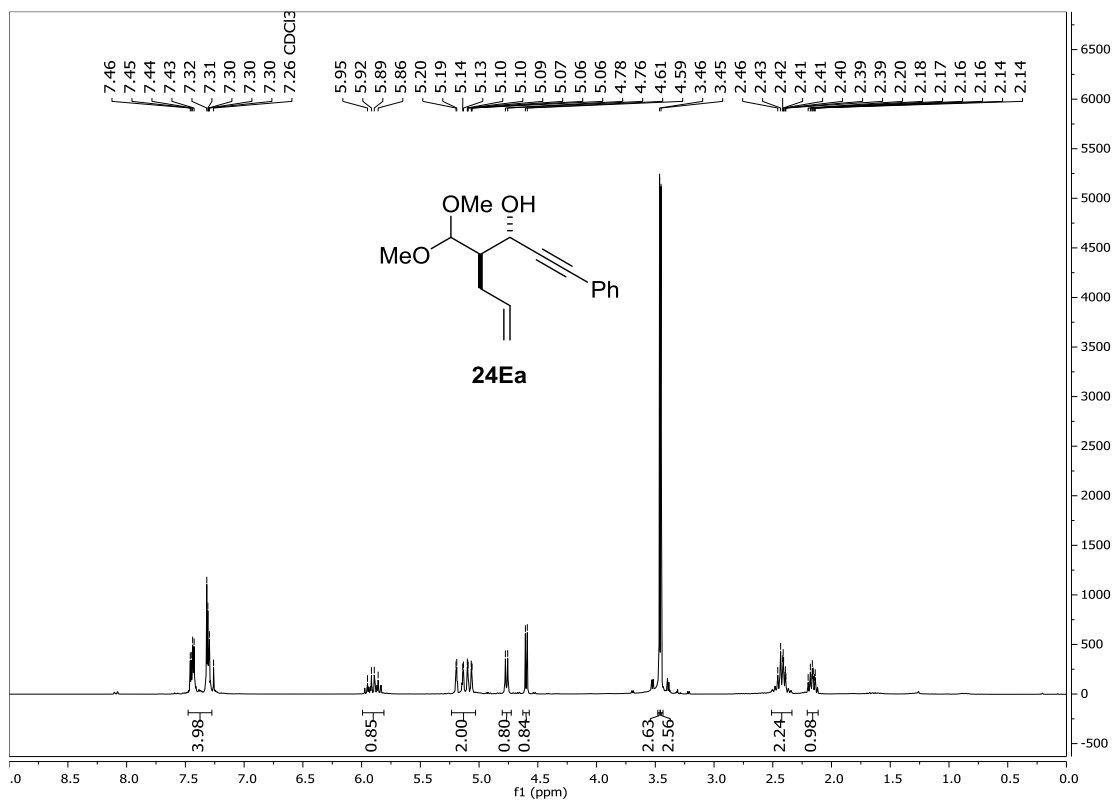
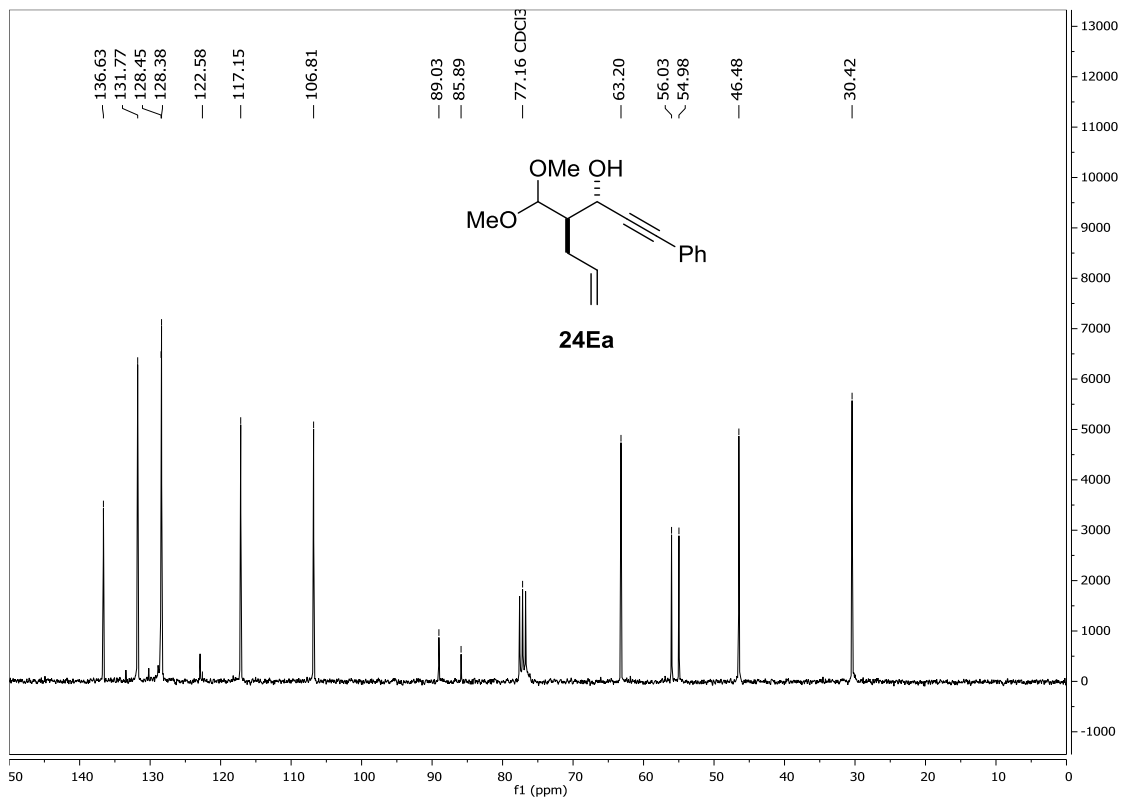
¹H-RMN (300 MHz)**¹³C-RMN (75 MHz)**

¹H-RMN (300 MHz)

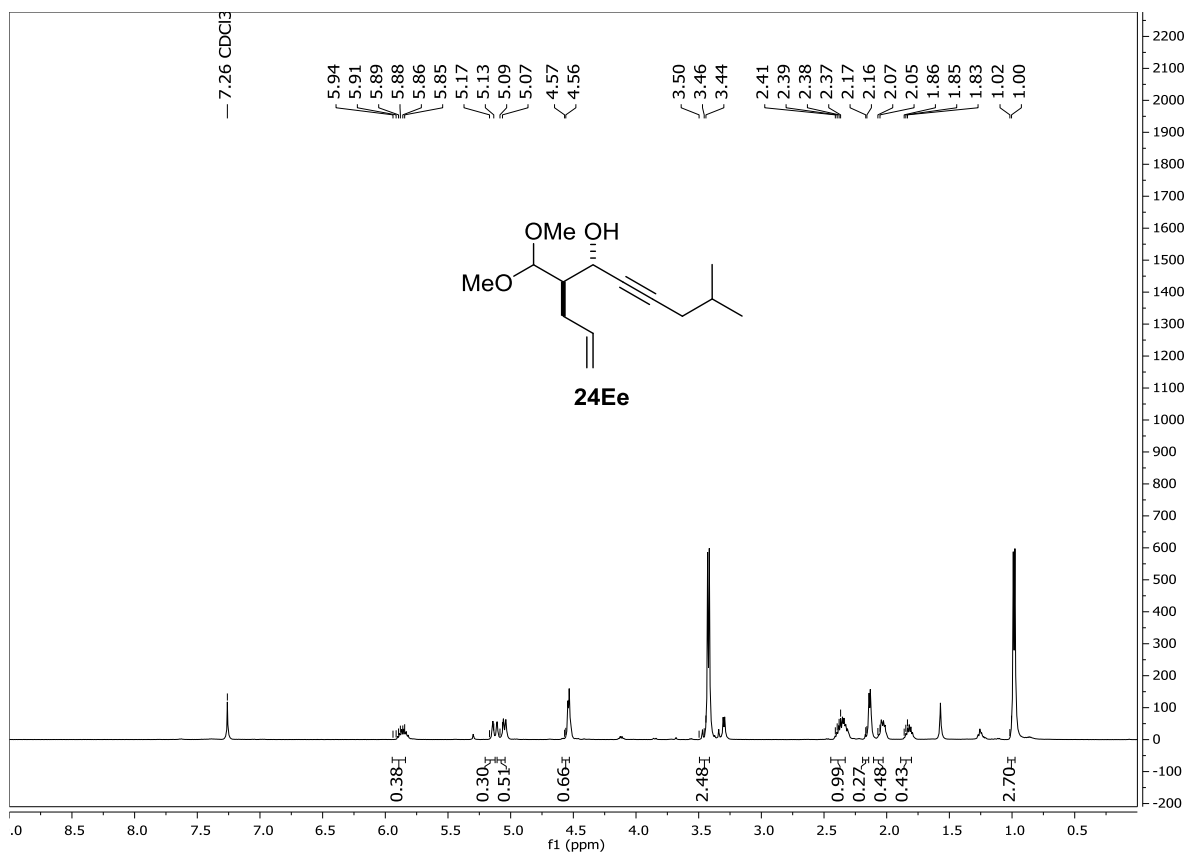


¹³C-RMN (75 MHz)



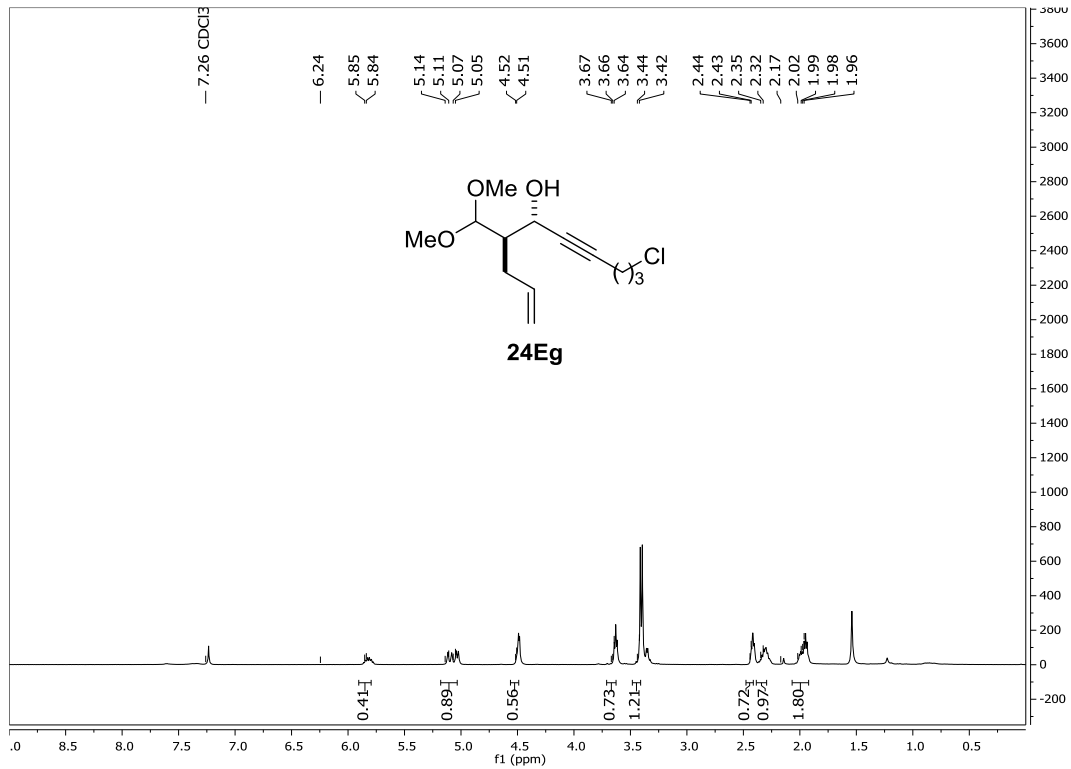
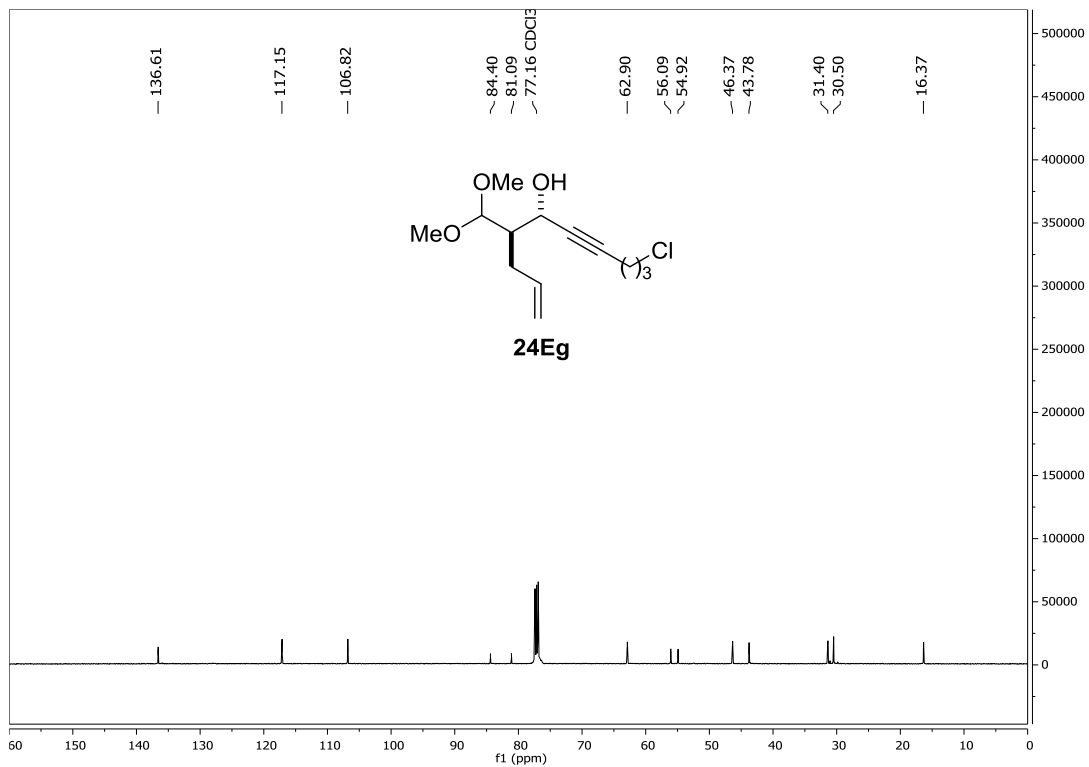
¹H-RMN (300 MHz)**¹³C-RMN (75 MHz)**

¹H-RMN (300 MHz)

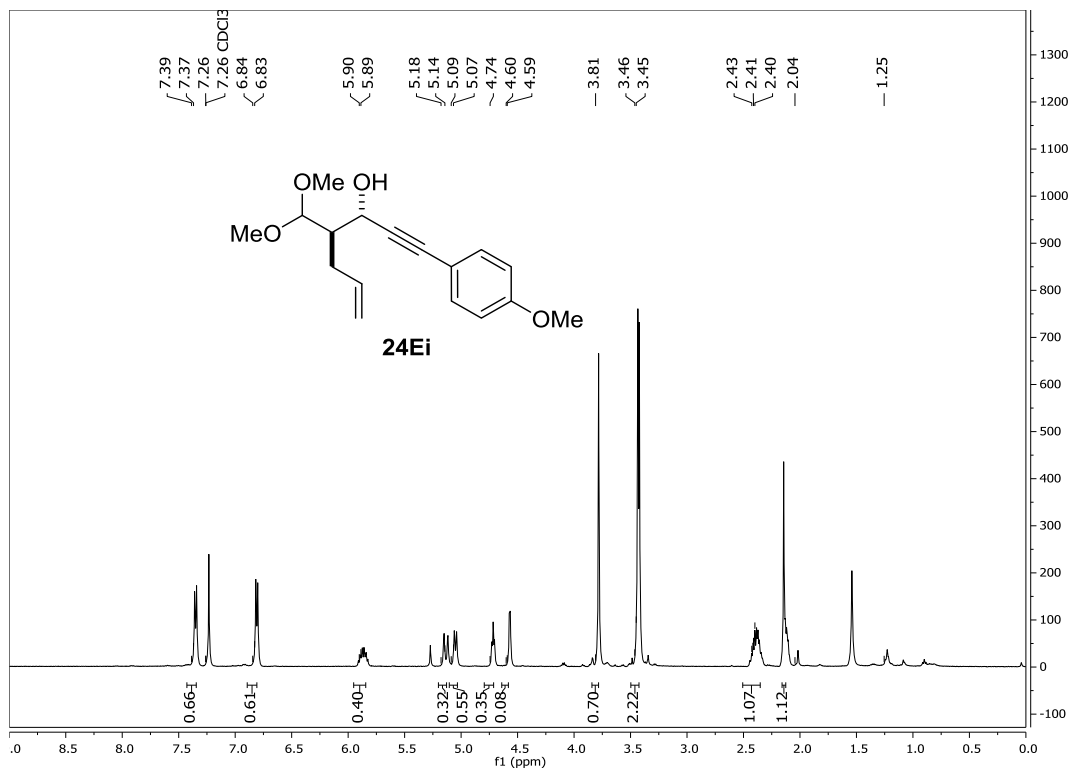


¹³C-RMN (75 MHz)

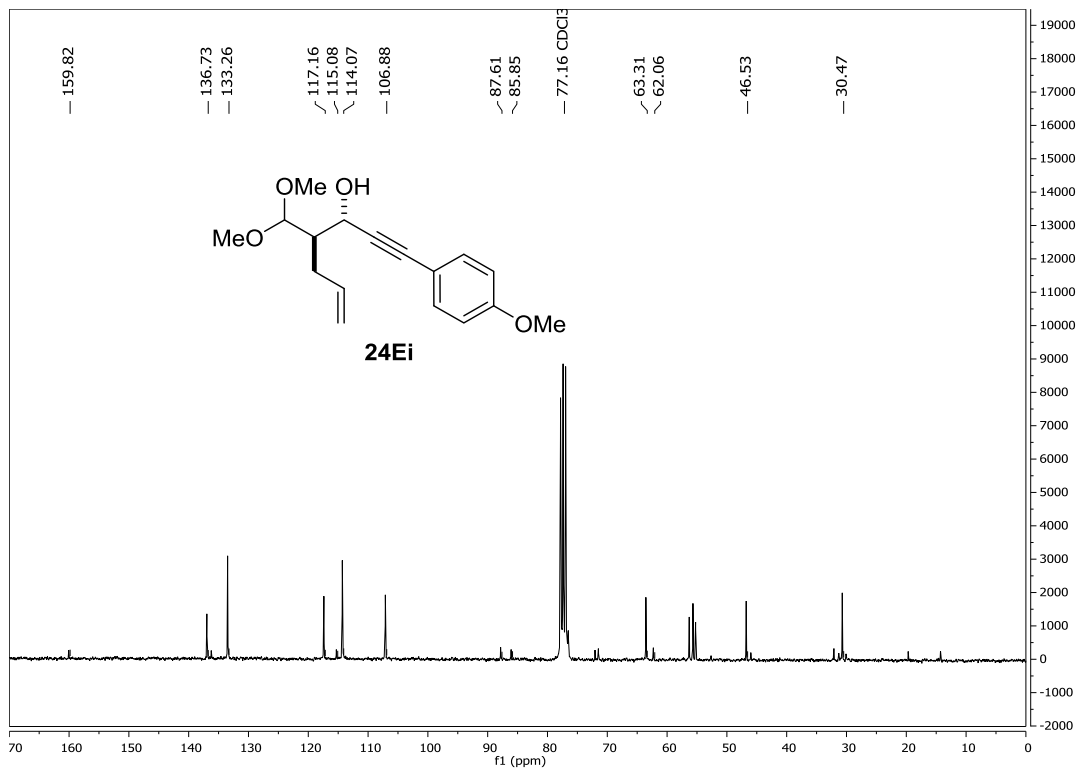


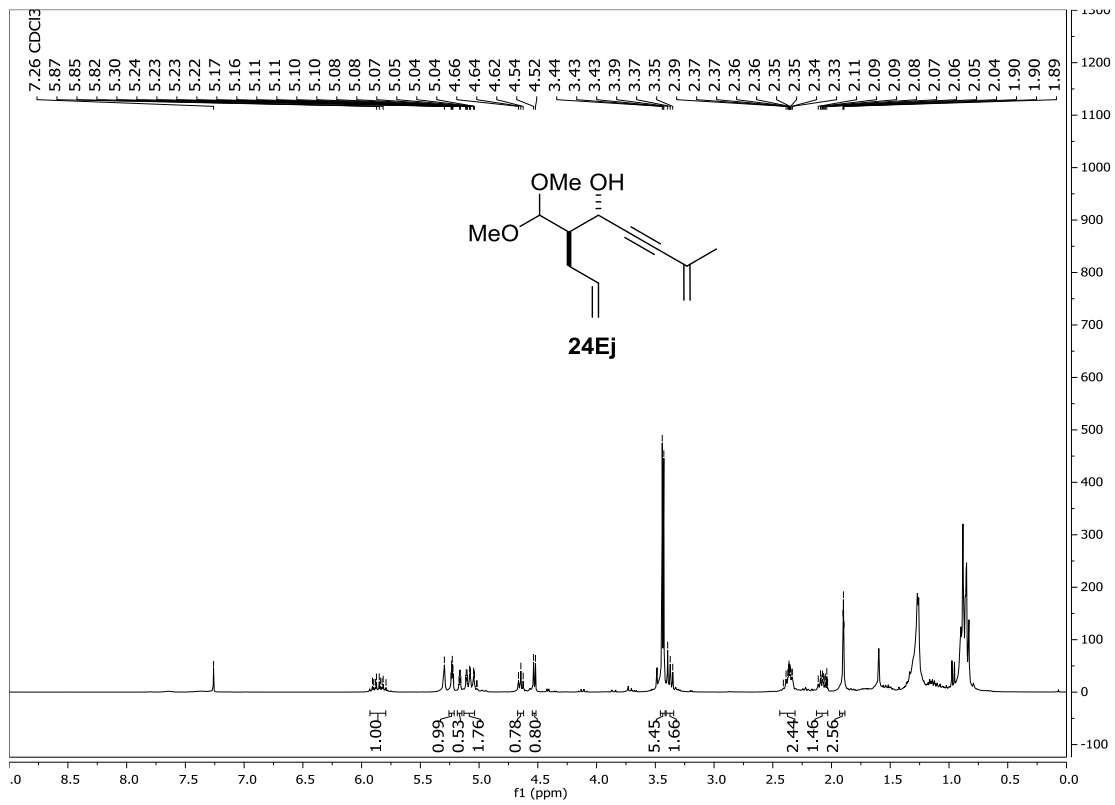
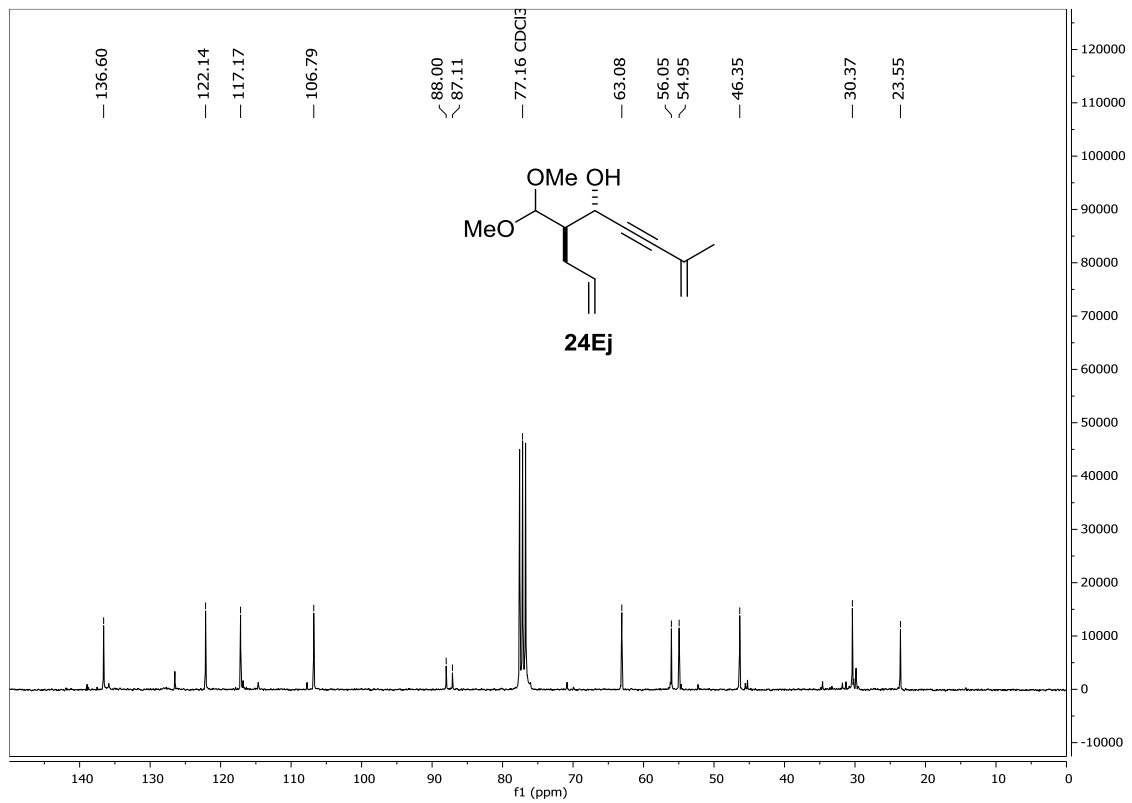
¹H-RMN (300 MHz)**¹³C-RMN (75 MHz)**

¹H-RMN (300 MHz)

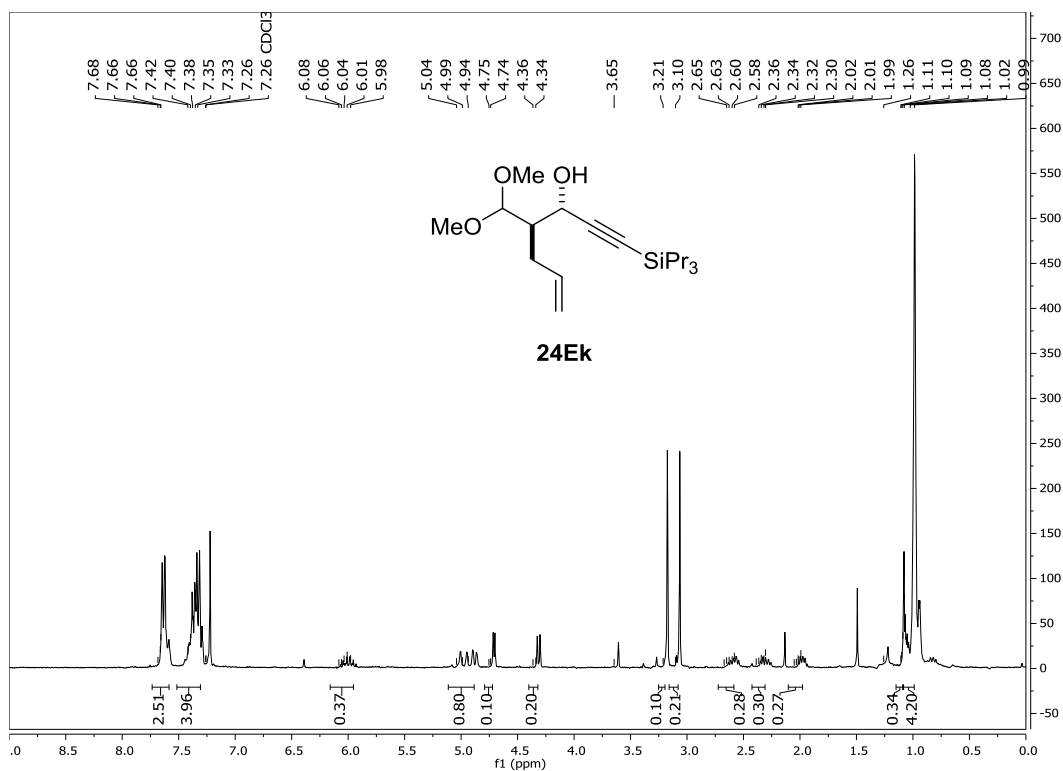


¹³C-RMN (75 MHz)

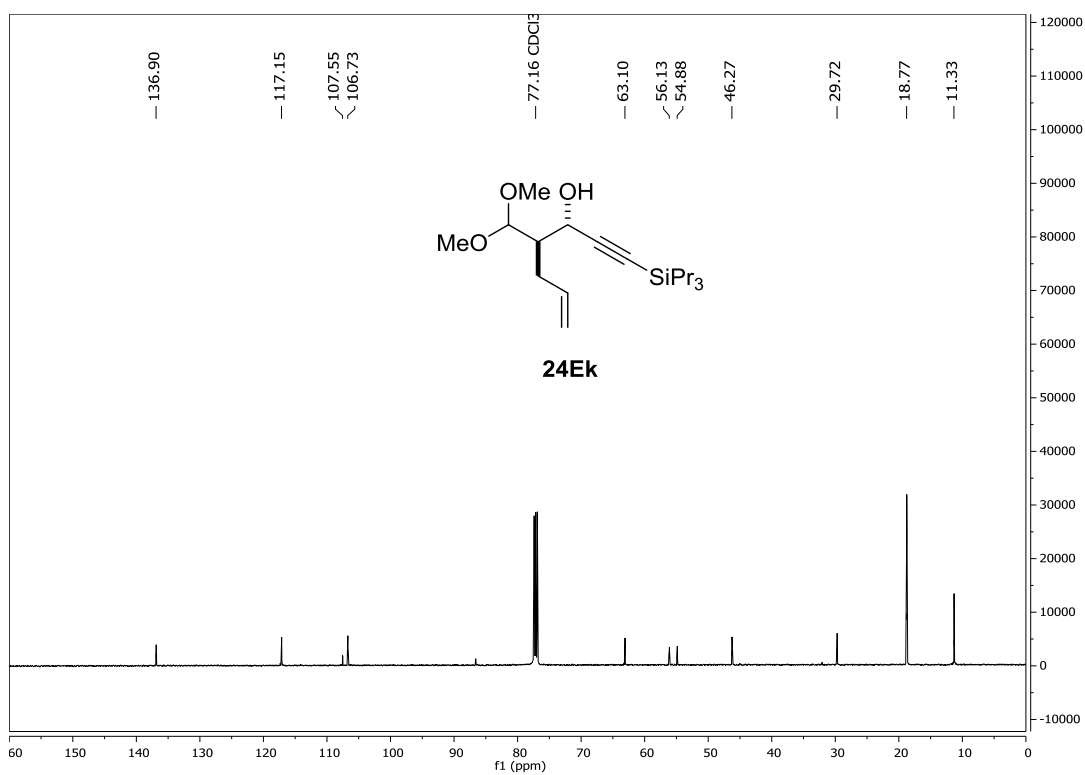


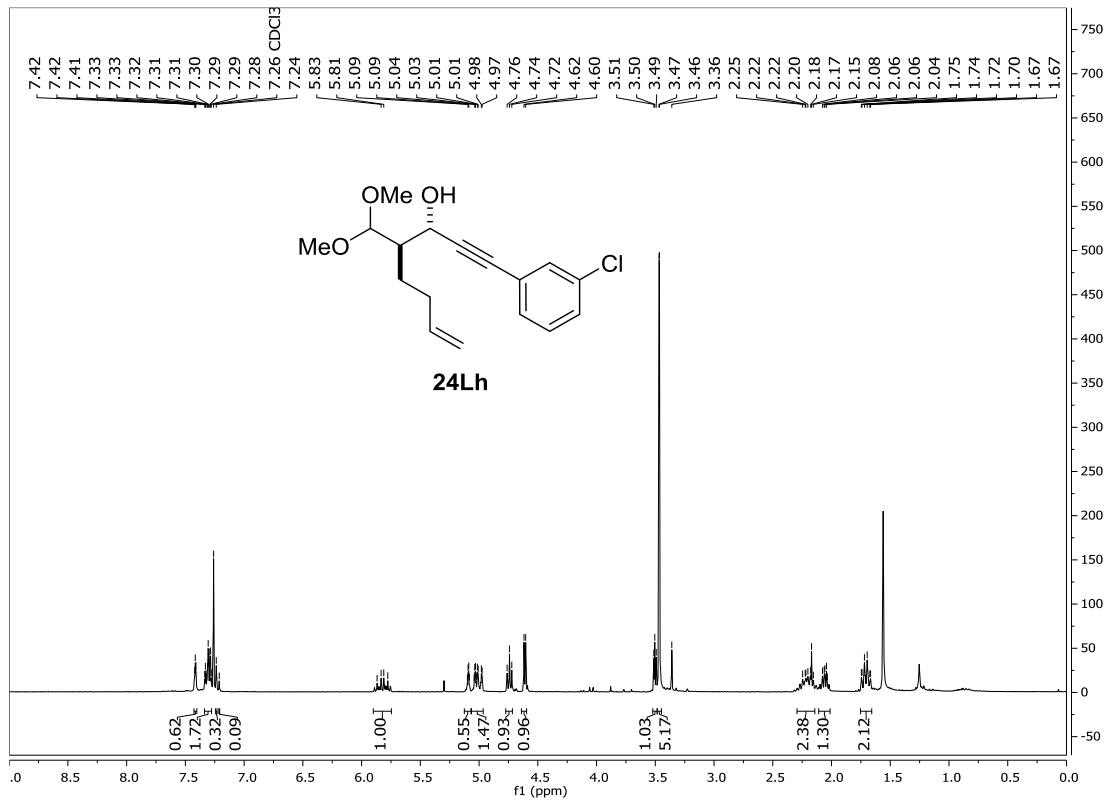
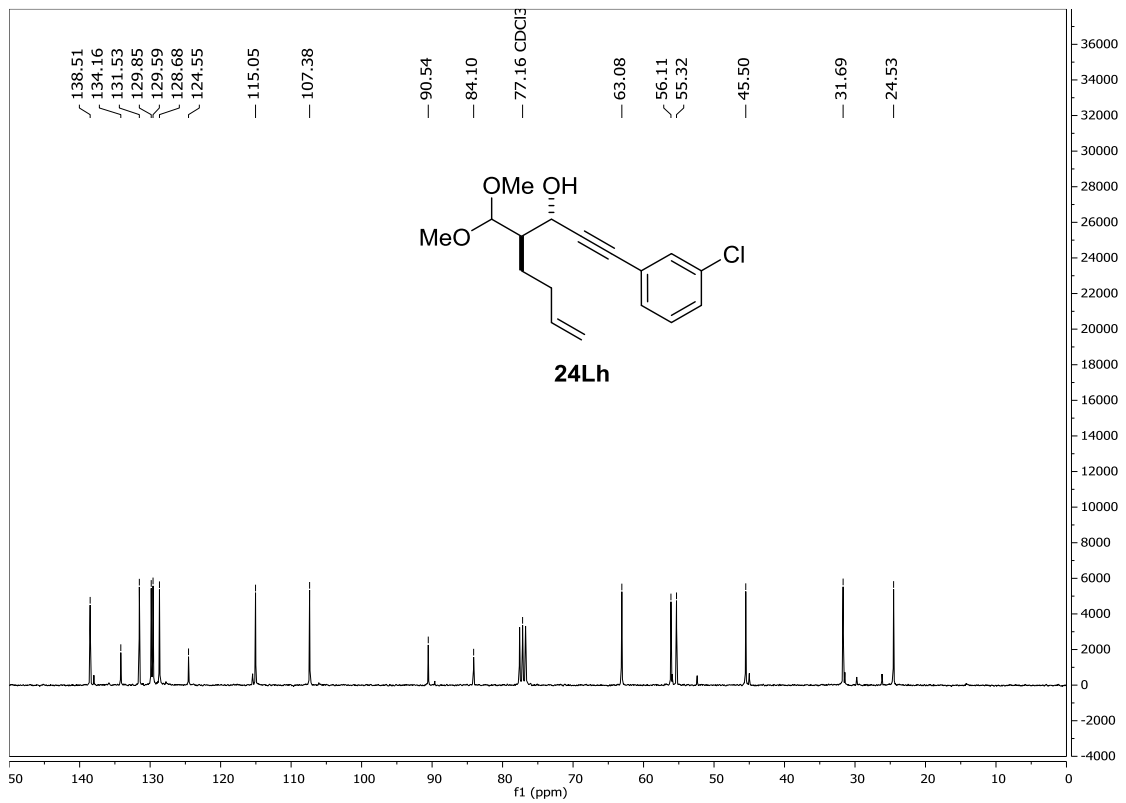
¹H-RMN (300 MHz)**¹³C-RMN (75 MHz)**

¹H-RMN (300 MHz)

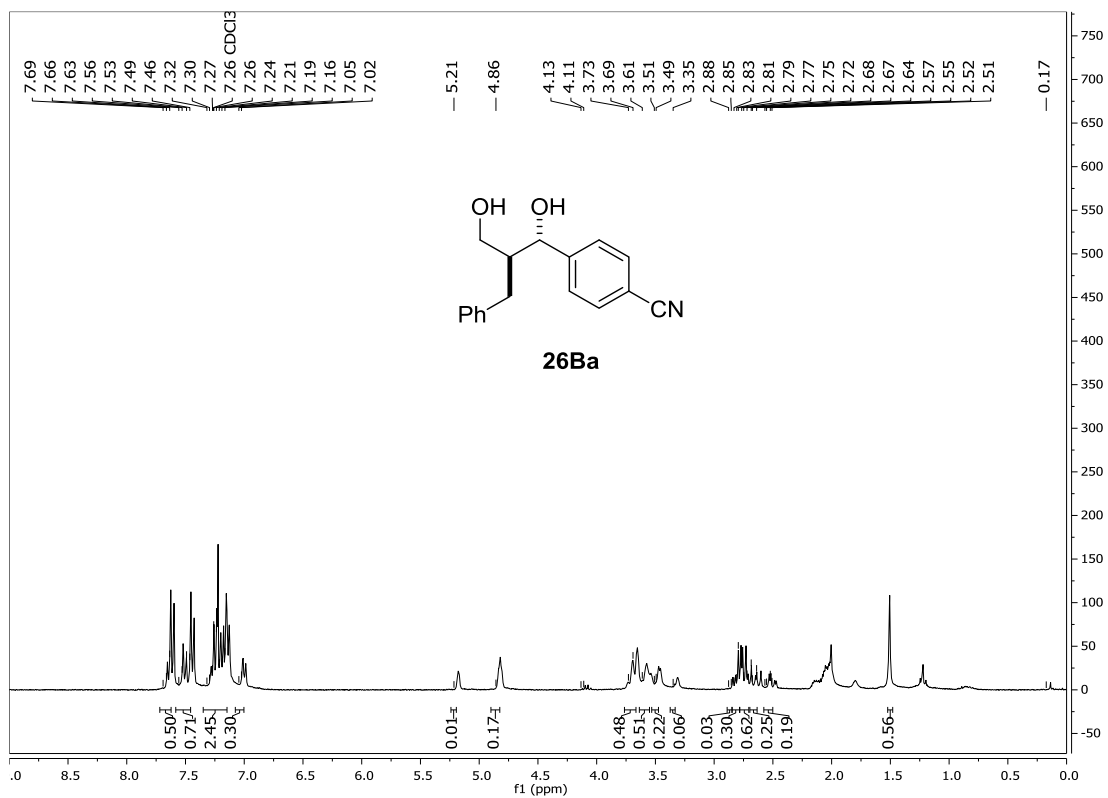


¹³C-RMN (75 MHz)

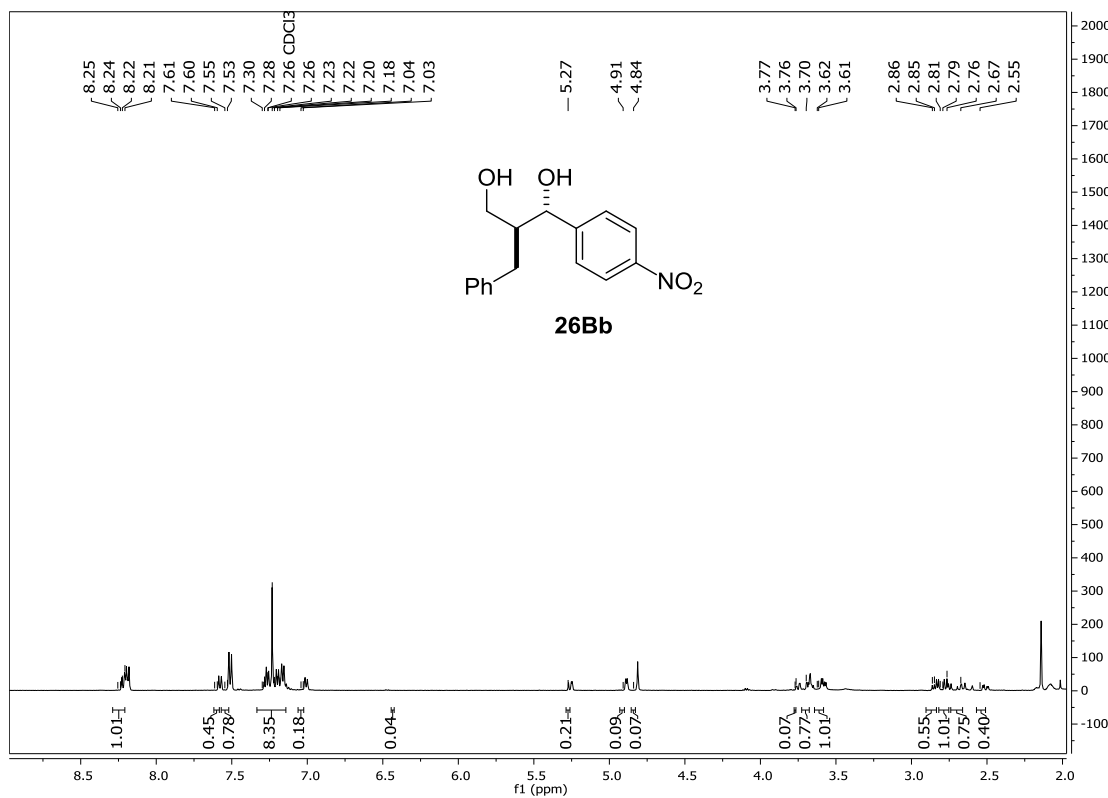


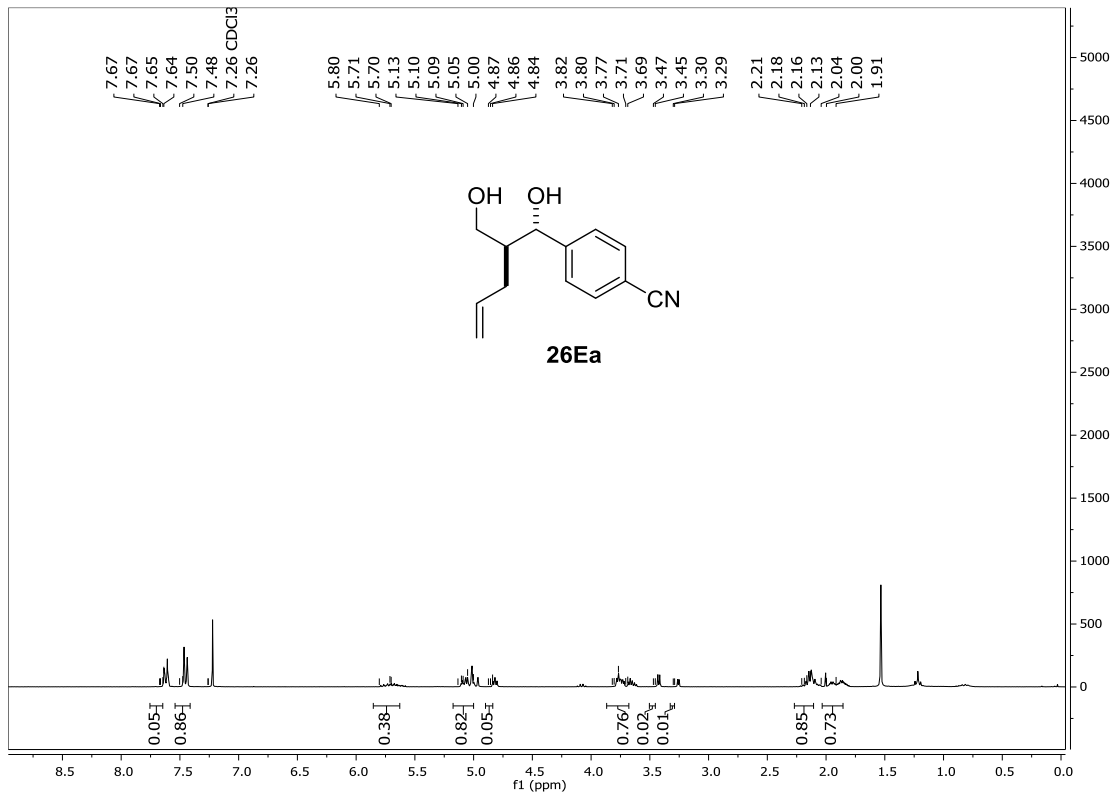
¹H-RMN (300 MHz)**¹³C-RMN (75 MHz)**

¹H-RMN (300 MHz)

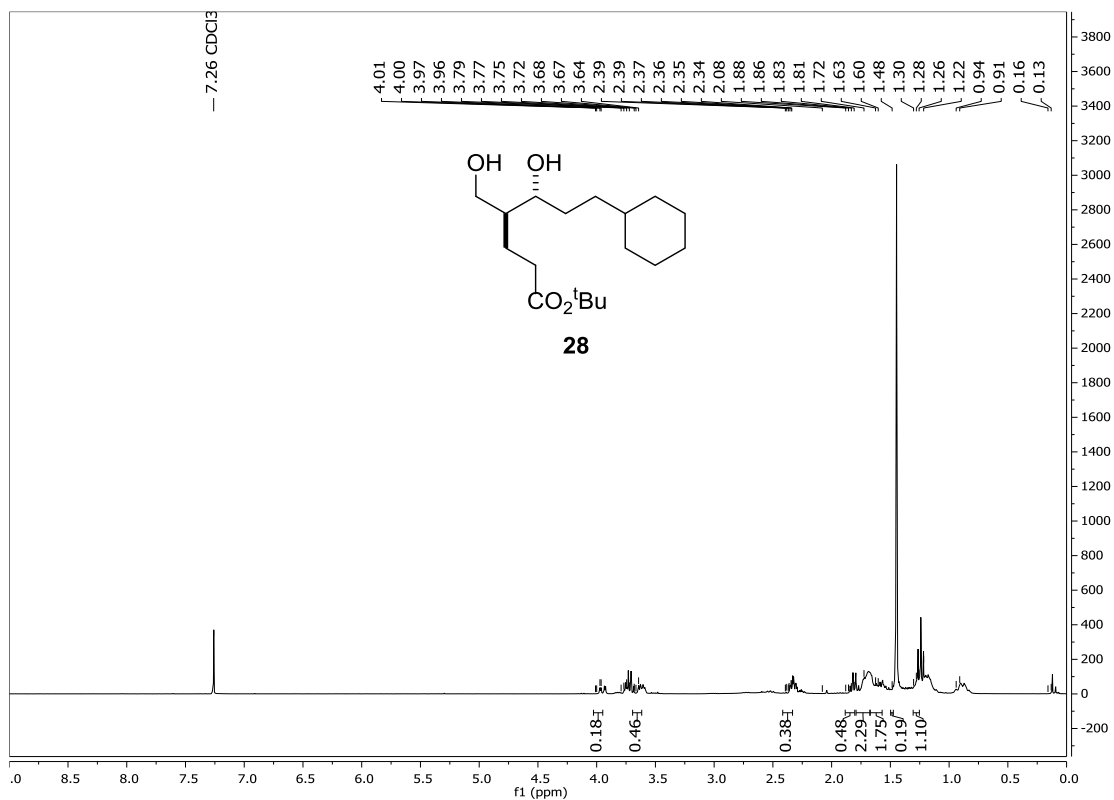


¹H-RMN (300 MHz)

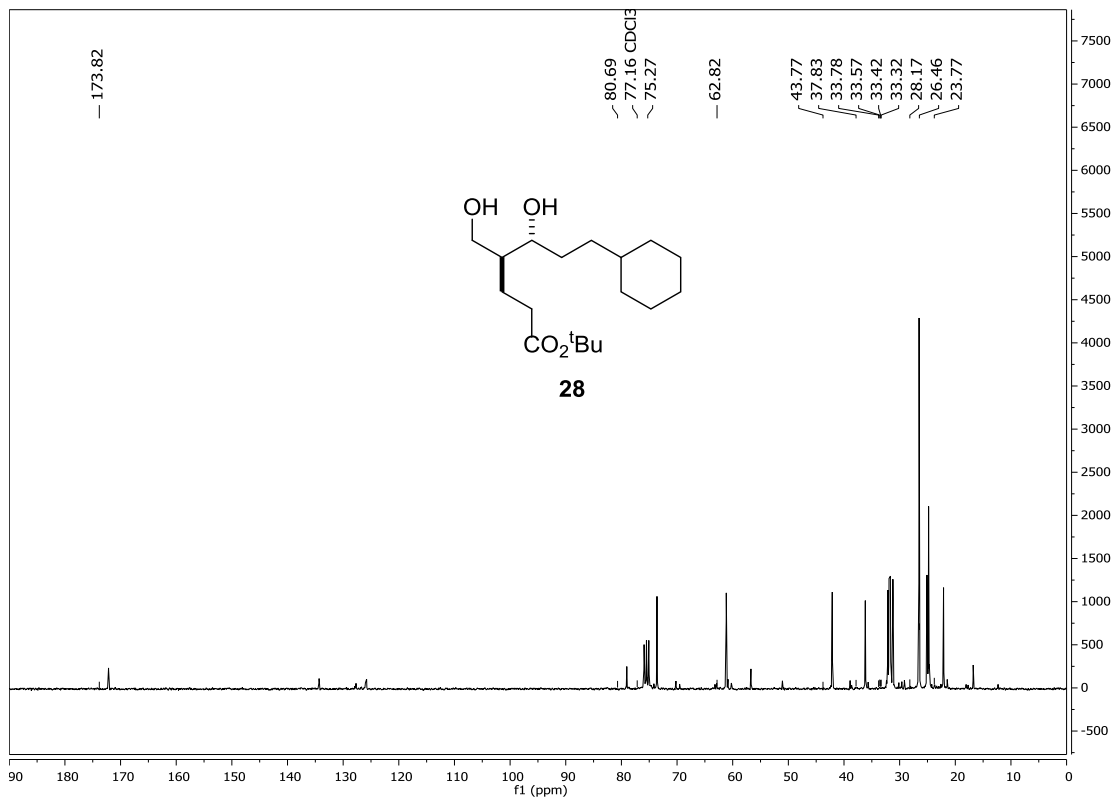


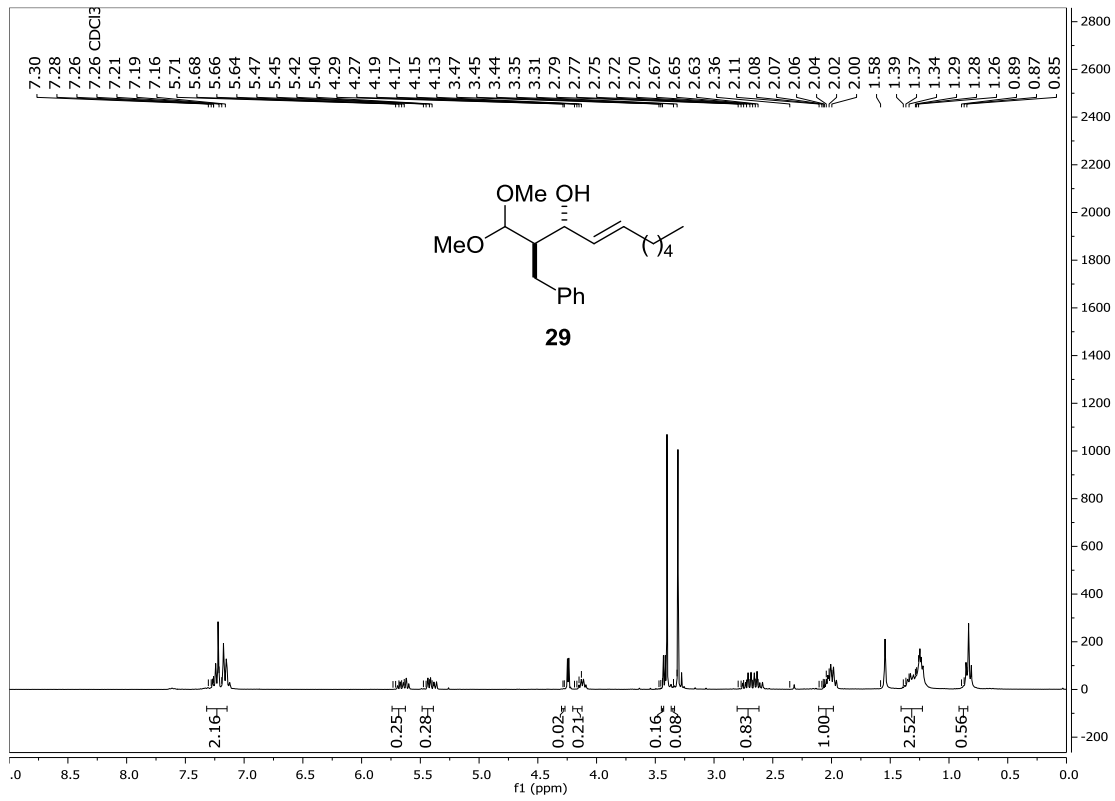
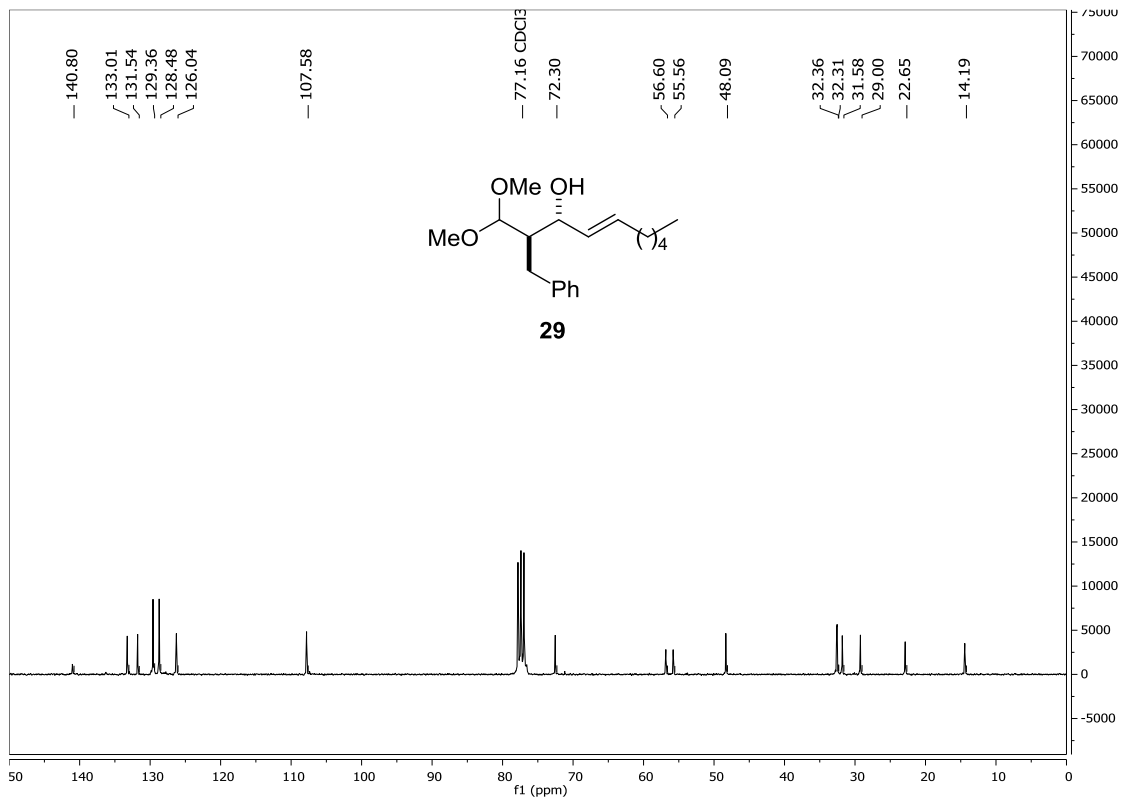
^1H -RMN (300 MHz)

¹H-RMN (300 MHz)

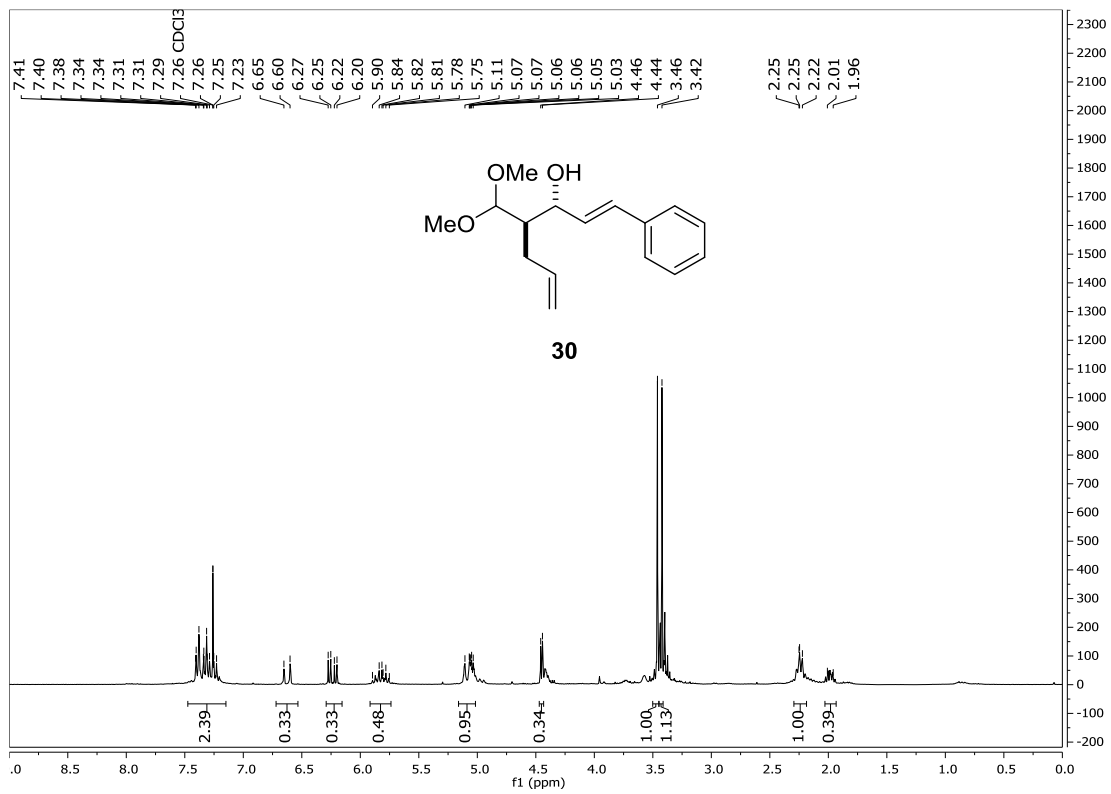


¹³C-RMN (75 MHz)

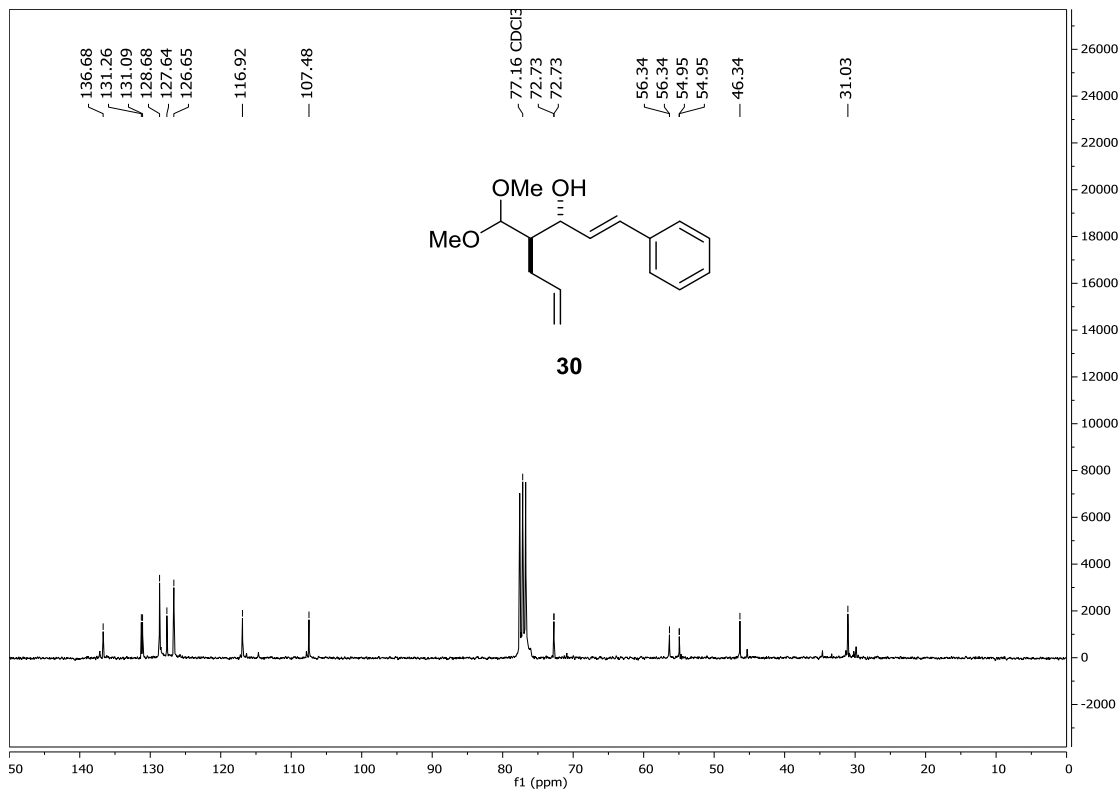


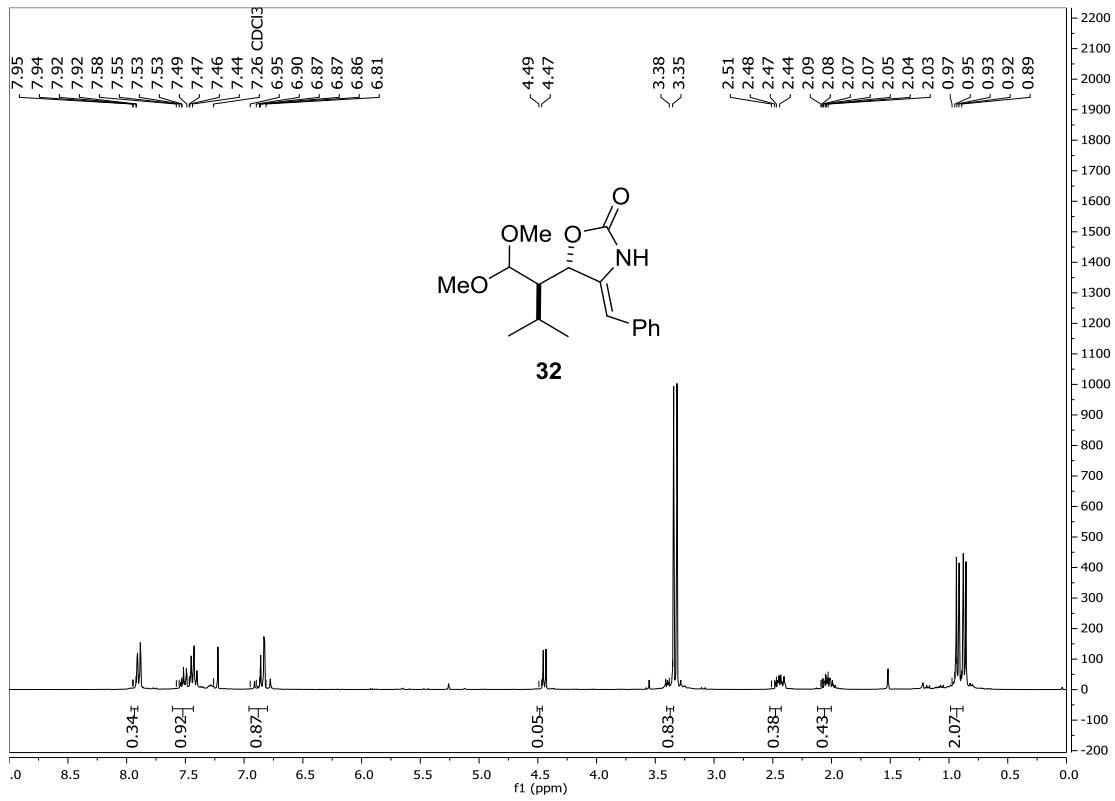
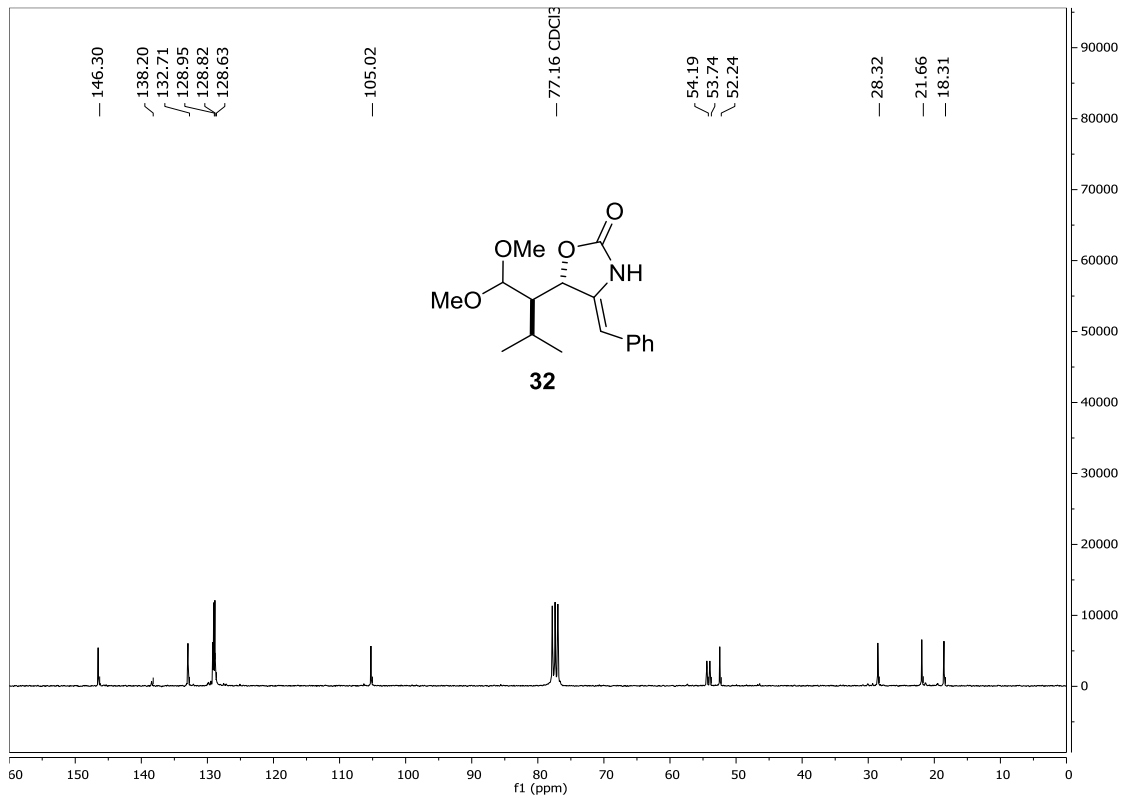
¹H-RMN (300 MHz)**¹³C-RMN (75 MHz)**

¹H-RMN (300 MHz)

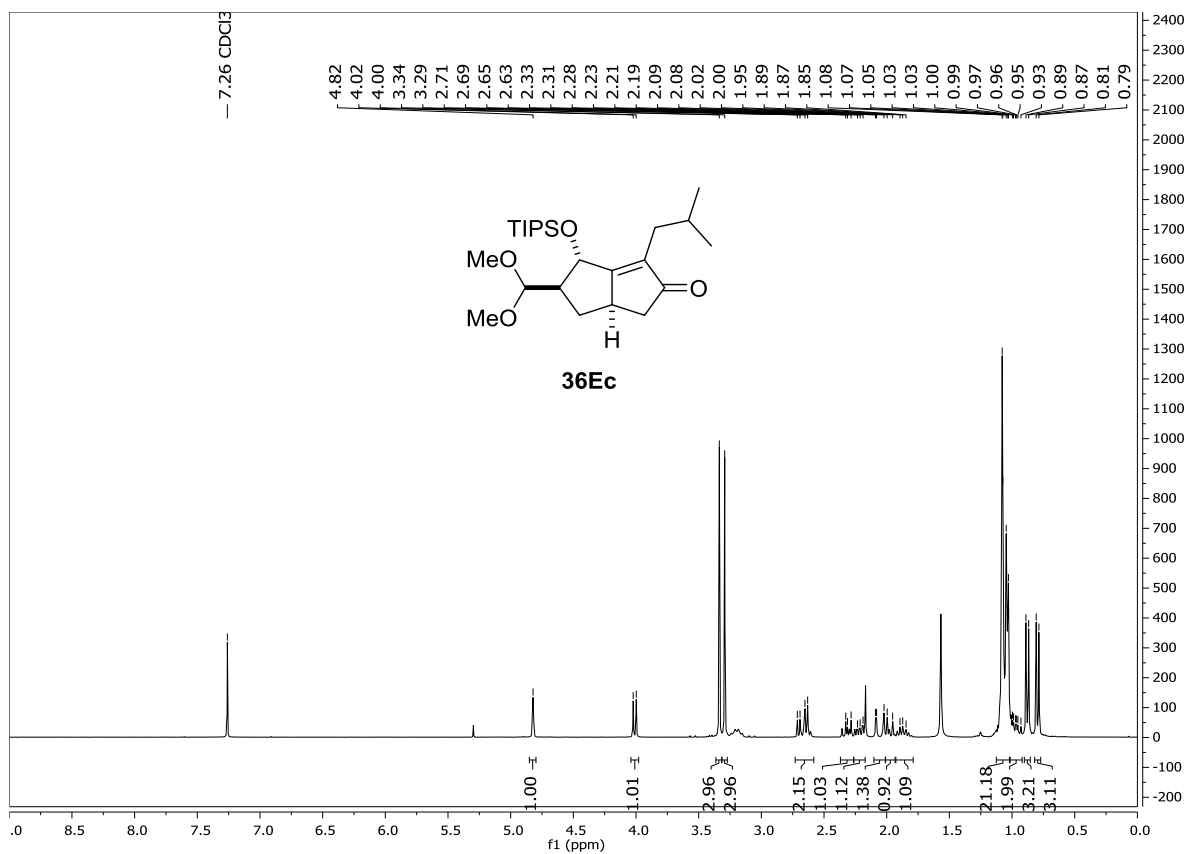


¹³C-RMN (75 MHz)

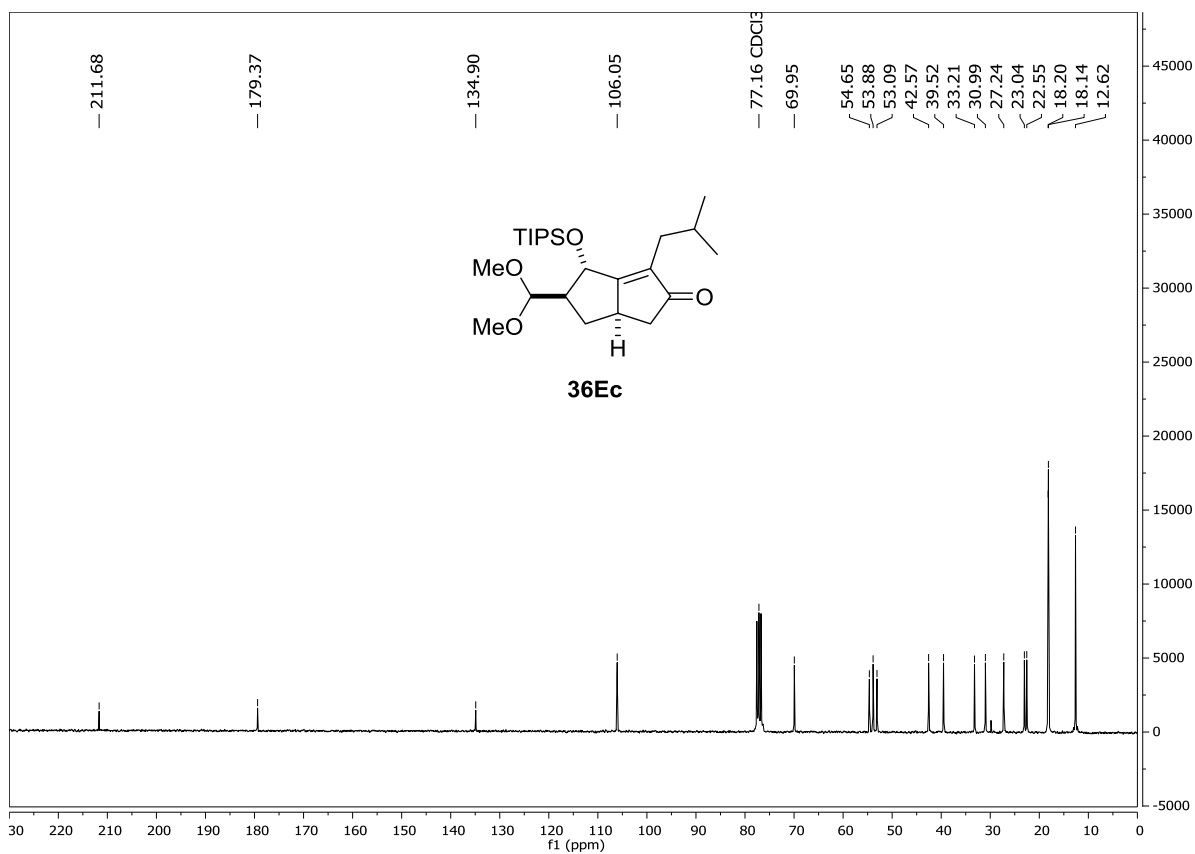


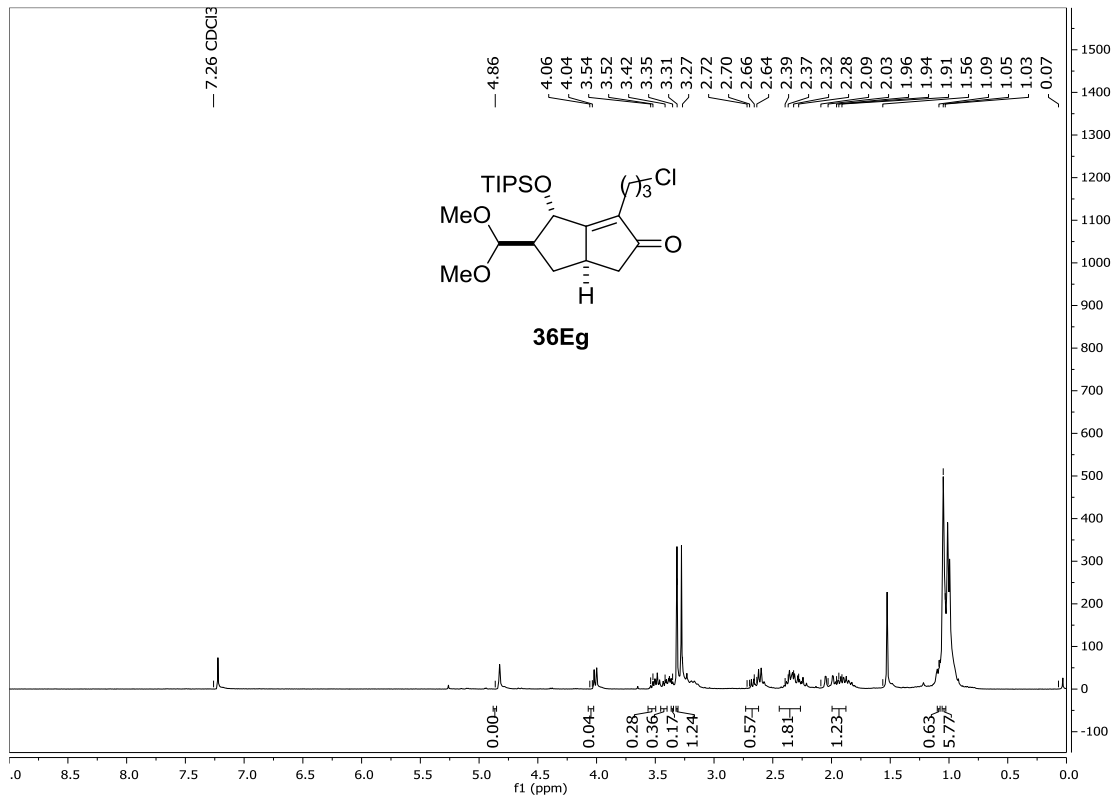
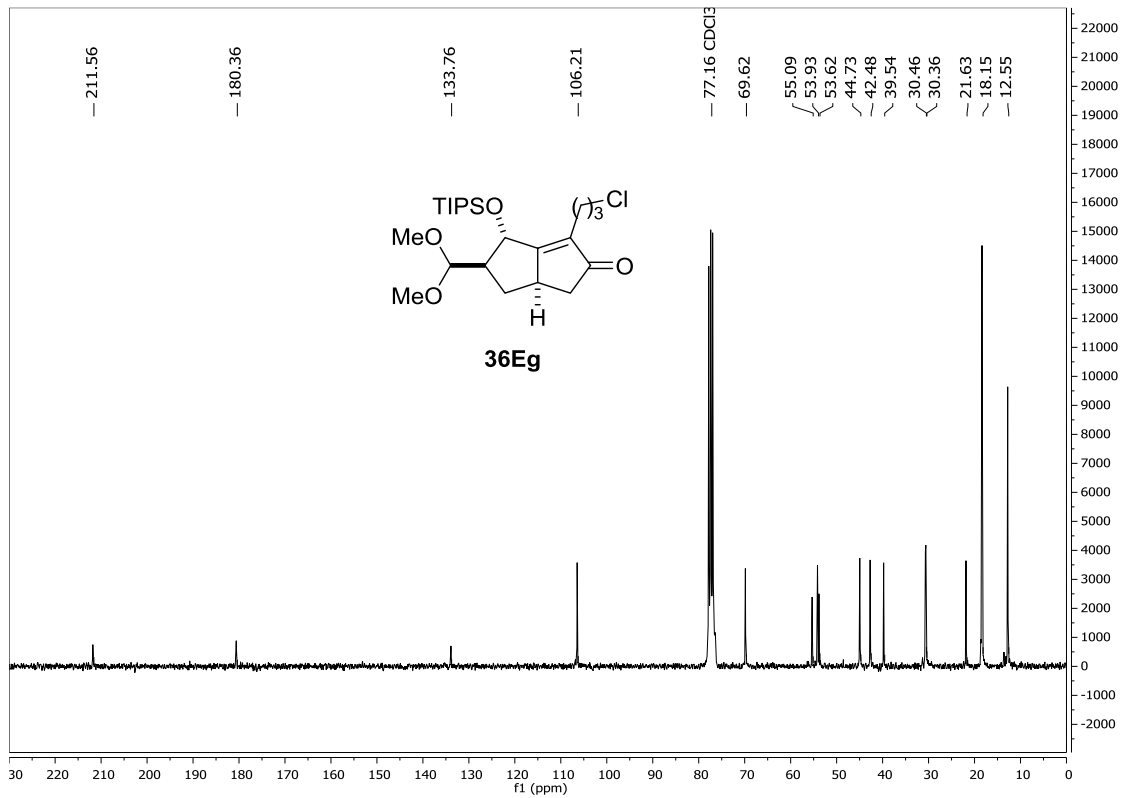
¹H-RMN (300 MHz)**¹³C-RMN (75 MHz)**

¹H-RMN (300 MHz)

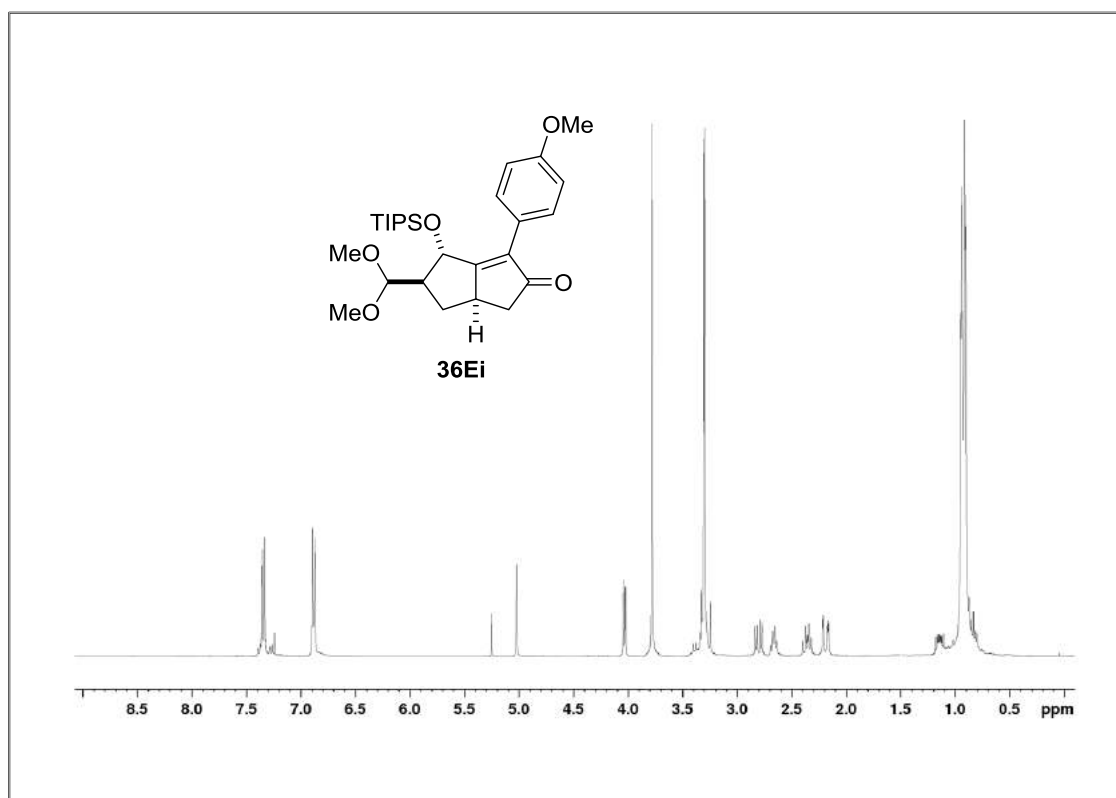


¹³C-RMN (75 MHz)

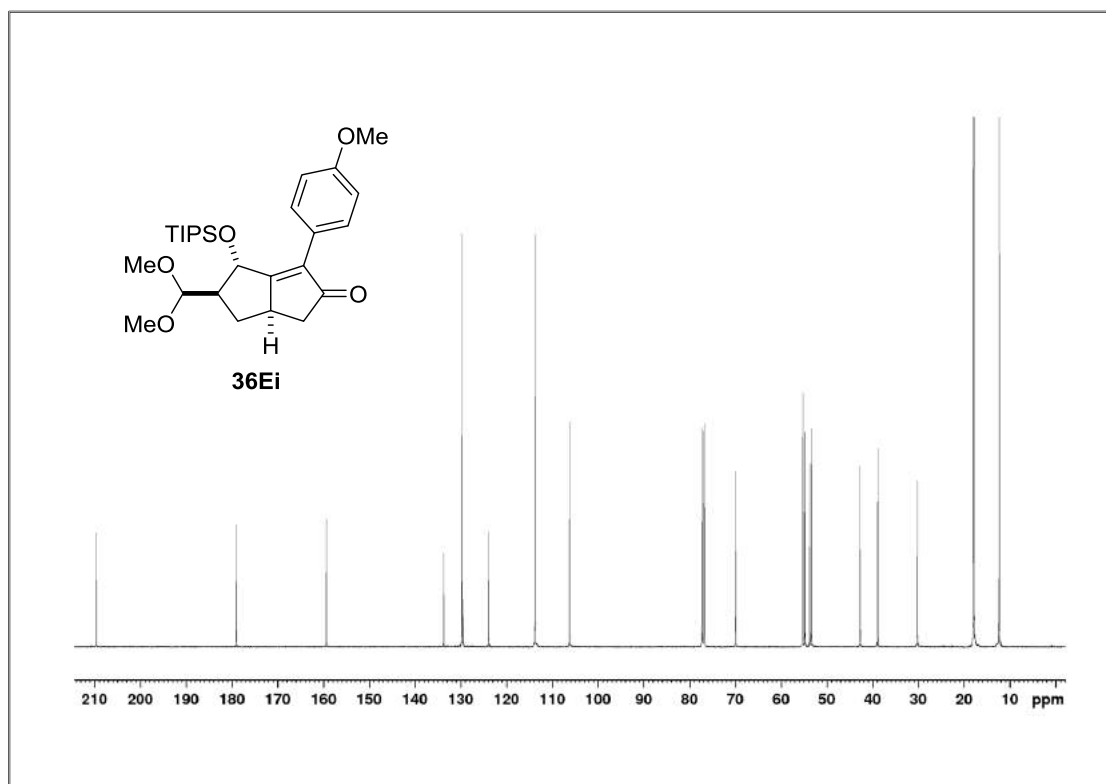


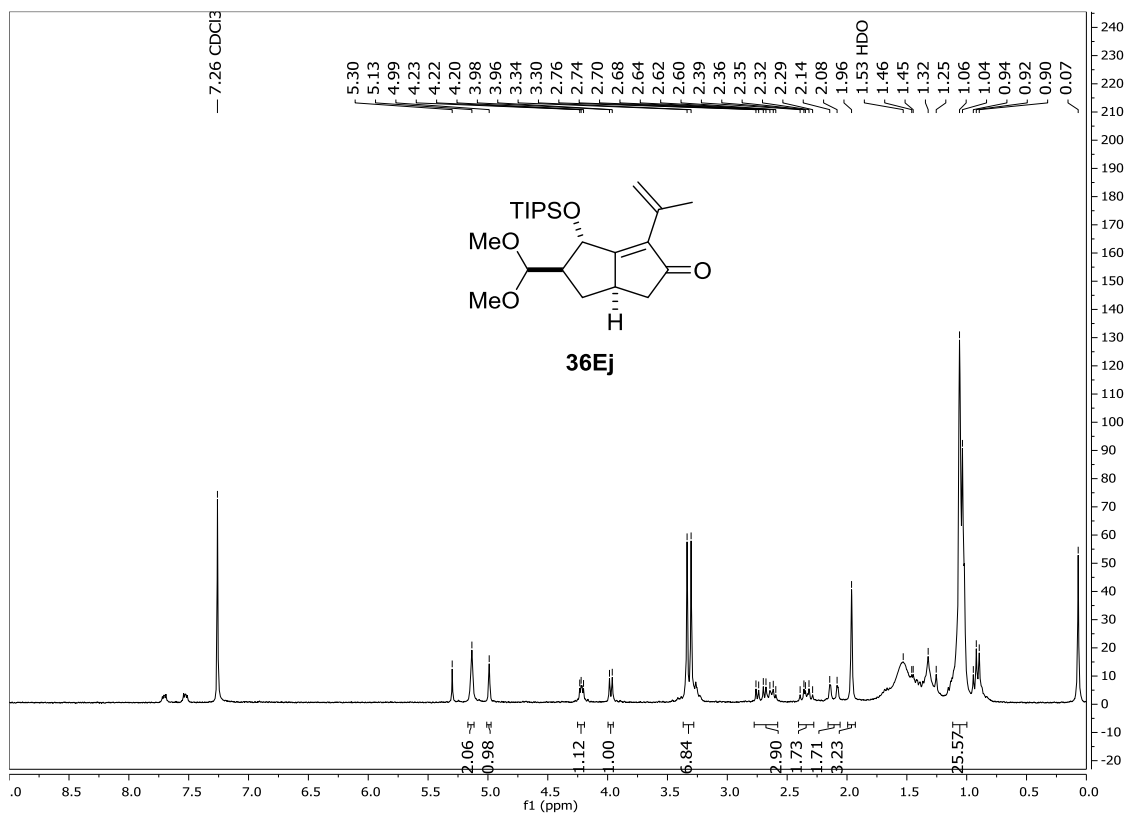
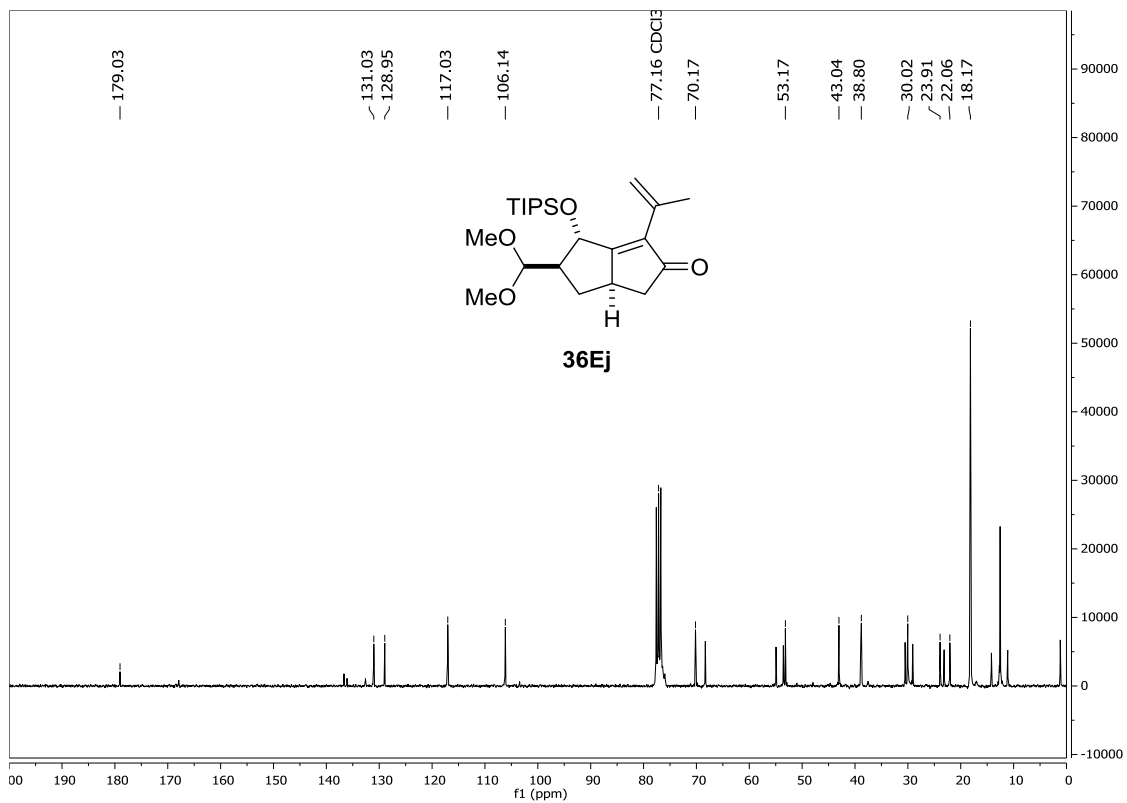
¹H-RMN (300 MHz)**¹³C-RMN (75 MHz)**

¹H-RMN (300 MHz)

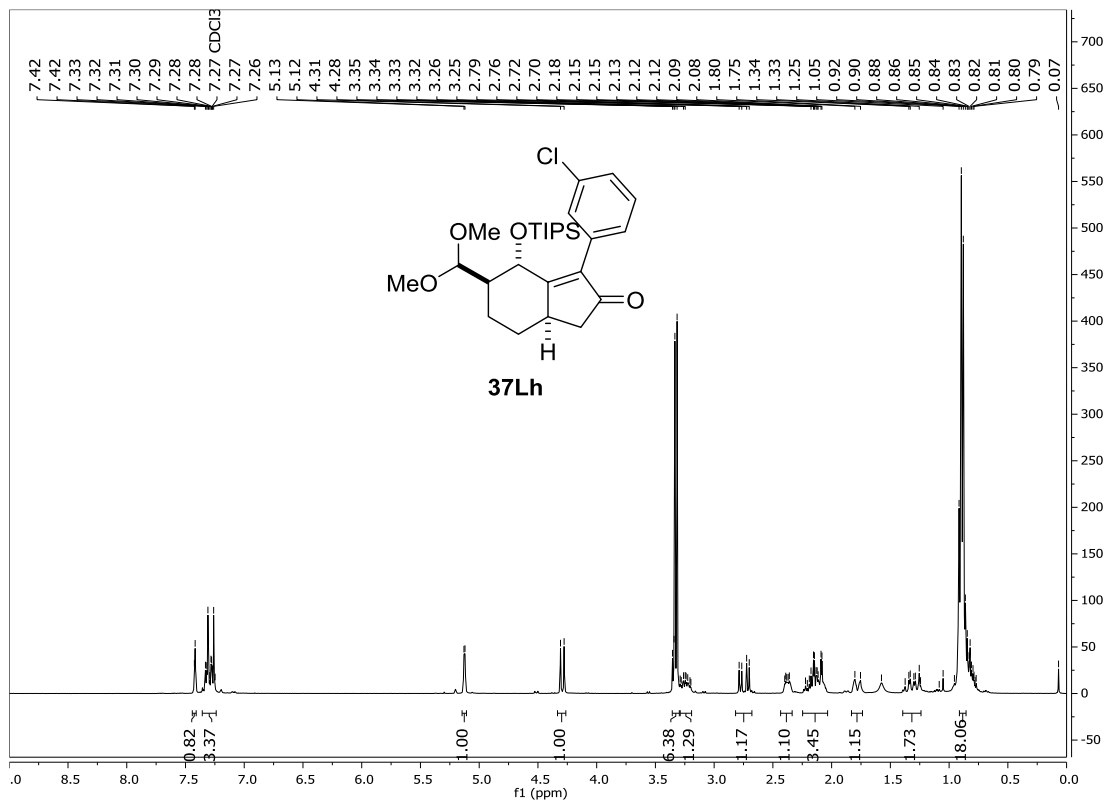


¹³C-RMN (75 MHz)

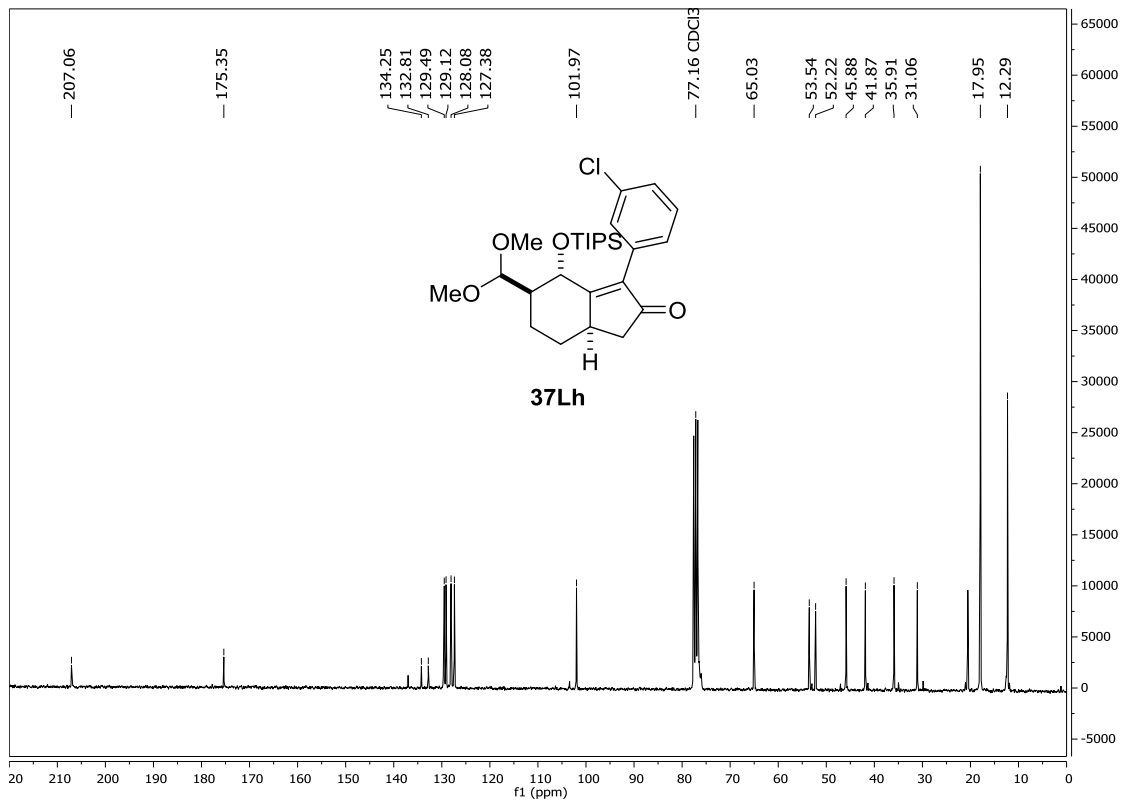


¹H-RMN (300 MHz)**¹³C-RMN (75 MHz)**

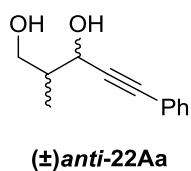
¹H-RMN (300 MHz)



¹³C-RMN (75 MHz)

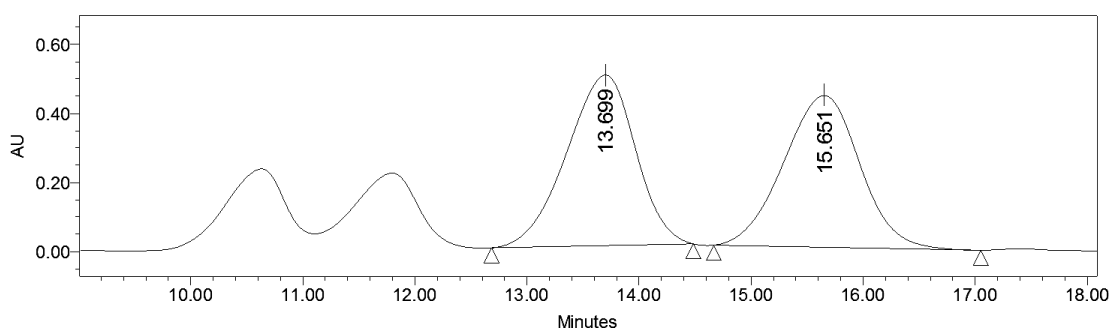


4.6.4.2 Cromatogramas de HPLC

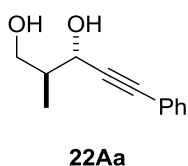
Chiralpak IC, 90:10 Hex:PrOH, f: 1 mL/min, $\lambda = 254.1$ nm

Processed Channel Descr.: PDA 254.1 nm

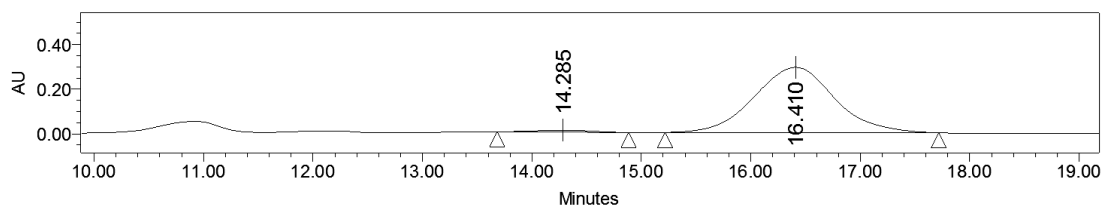
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 254.1 nm	13.699	21138223	50.38	494449
2	PDA 254.1 nm	15.651	20821017	49.62	439792



Processed Channel Descr.: PDA 254.3 nm

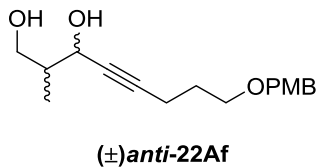


	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 254.3 nm	14.285	322132	2.10	9375
2	PDA 254.3 nm	16.410	15005305	97.90	292813

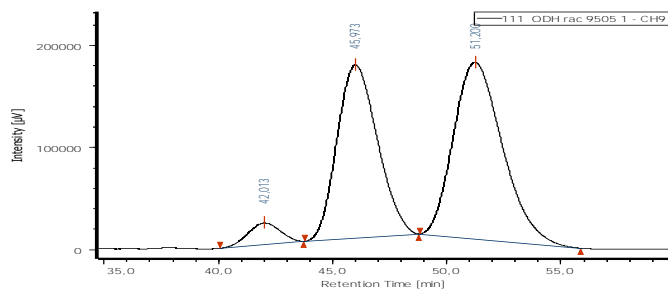


Chiralpak OD-H, 95:5 Hex:PrOH, f: 0.75 mL/min, $\lambda = 225.0$ nm

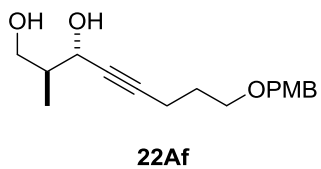
Processed Channel Descr.: PDA 225.0 nm



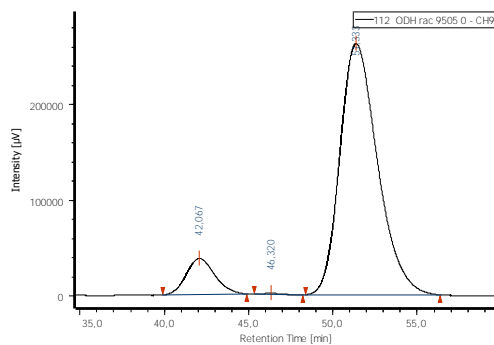
Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
PDA 225.0 nm	42,013	2067904	4,258	21047
PDA 225.0 nm	45,973	20761994	42,752	168818
PDA 225.0 nm	51,200	25733573	52,990	172220

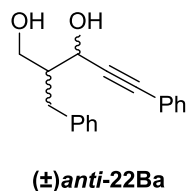


Processed Channel Descr.: PDA 225.0 nm



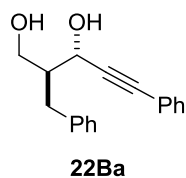
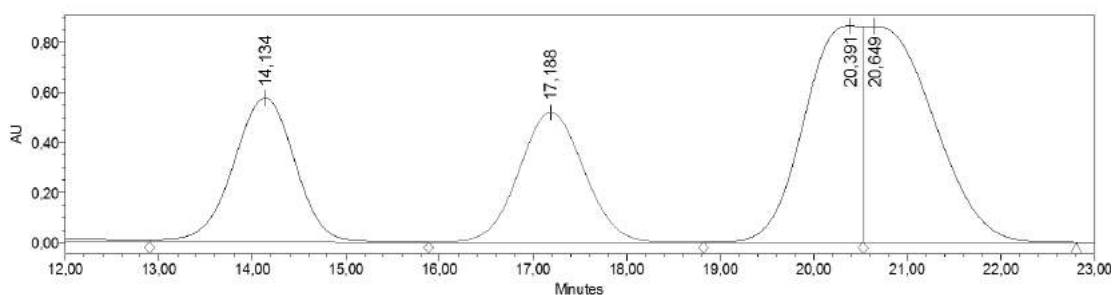
Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
PDA 225.0 nm	46,320	100850	0,248	1241
PDA 225.0 nm	51,333	40588685	99,752	261661



Chiralpak AS-H, 90:10 Hex:PrOH, f: 1 mL/min, $\lambda = 240$ nm

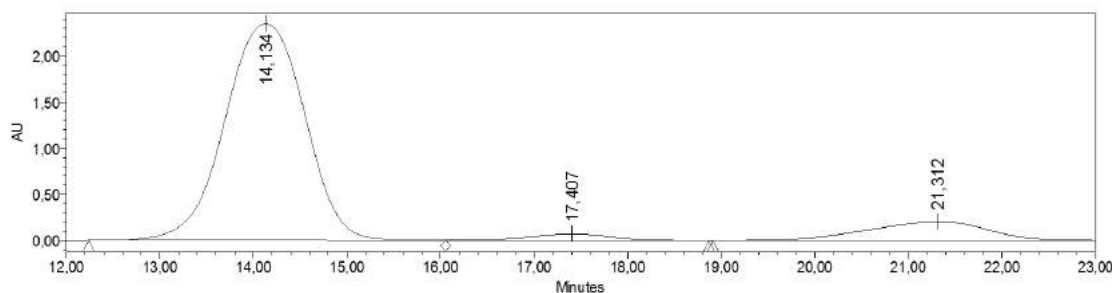
Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	14,134	26256755	51,43	567546
2	PDA 240,0 nm	17,188	24795620	48,57	511488



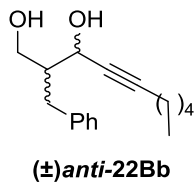
Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	14,131	137379555	97,11	2319140
2	PDA 240,0 nm	17,407	4083750	2,89	69693

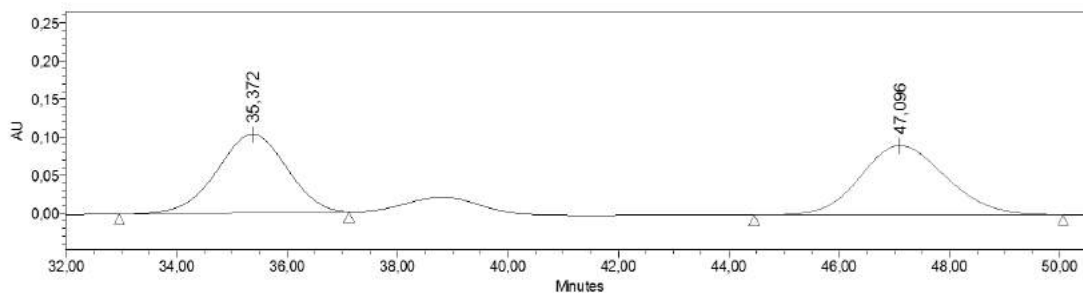


Chiralpak IC, 95:5 Hex:PrOH, f: 1 mL/min, $\lambda = 210$ nm

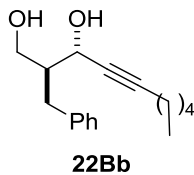
**Processed Channel Descr.: 2998 Ch2
210nm@2.4nm**



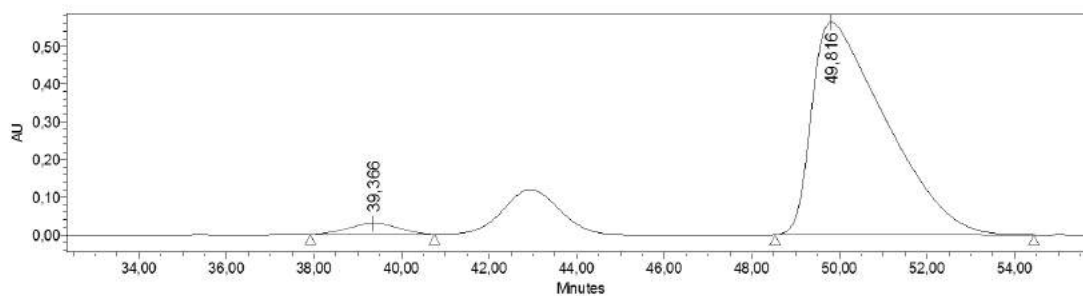
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	2998 Ch2 210nm@2.4nm	35,372	9057902	48,06	103362
2	2998 Ch2 210nm@2.4nm	47,096	9790717	51,94	90944

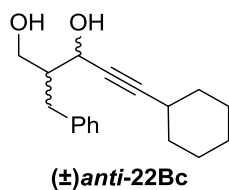


**Processed Channel Descr.: 2998 Ch2
210nm@2.4nm**



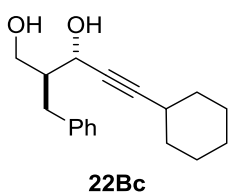
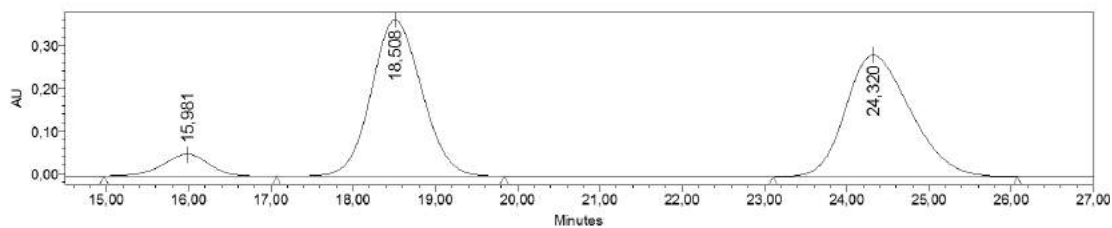
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	2998 Ch2 210nm@2.4nm	39,366	2263704	3,31	28641
2	2998 Ch2 210nm@2.4nm	49,816	66023952	96,69	562380



Chiralpak IC, 90:10 Hex:ⁱPrOH, f: 1 mL/min, $\lambda = 210$ nm

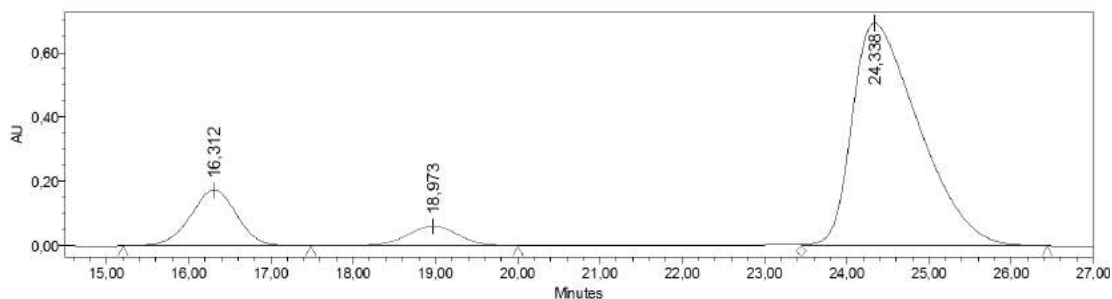
Processed Channel Descr.: PDA 210,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210,0 nm	18,508	15563763	50,04	365883
2	PDA 210,0 nm	24,320	15538789	49,96	284030

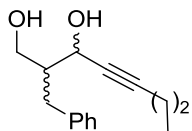


Processed Channel Descr.: PDA 210,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210,0 nm	18,973	1924681	4,69	52776
2	PDA 210,0 nm	24,338	39085502	95,31	691688



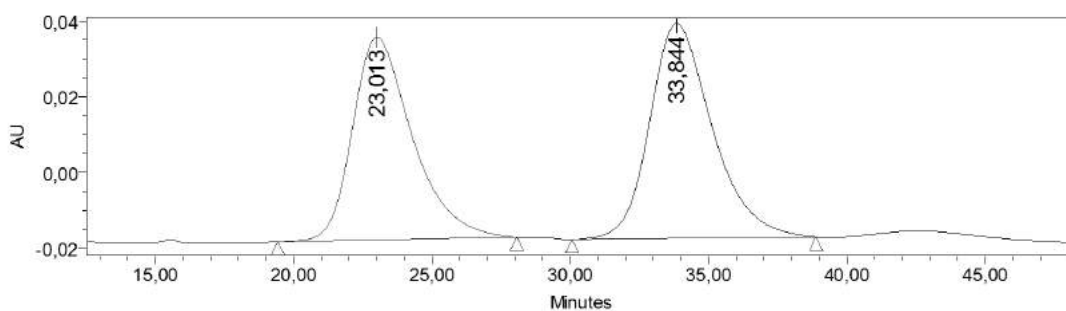
Chiralpak IC, 95:5 Hex:PrOH, f: 1 mL/min, $\lambda = 209 \text{ nm}$



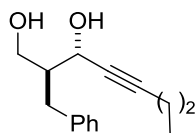
(±)-*anti*-22Bd

Processed Channel Descr.: 2998 Ch1
254nm@2.4nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	2998 Ch1 254nm@2.4nm	23,005	7638919	47,27	50844
2	2998 Ch1 254nm@2.4nm	33,833	8521675	52,73	53980

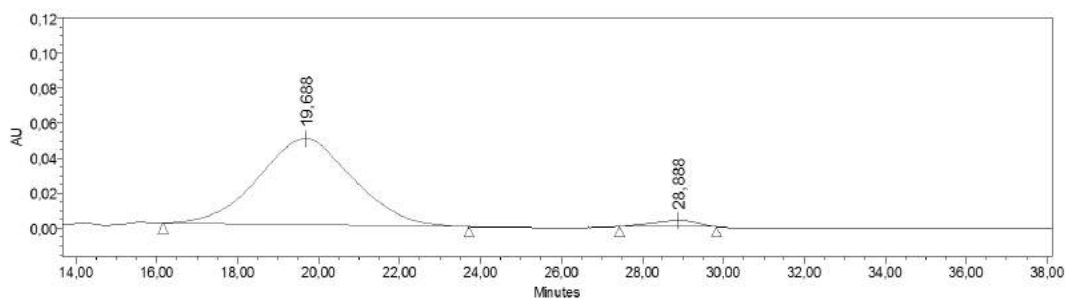


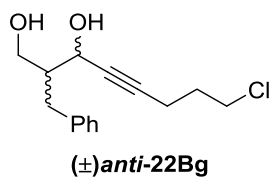
Processed Channel Descr.: PDA 209,8
nm



22Bd

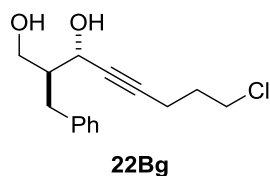
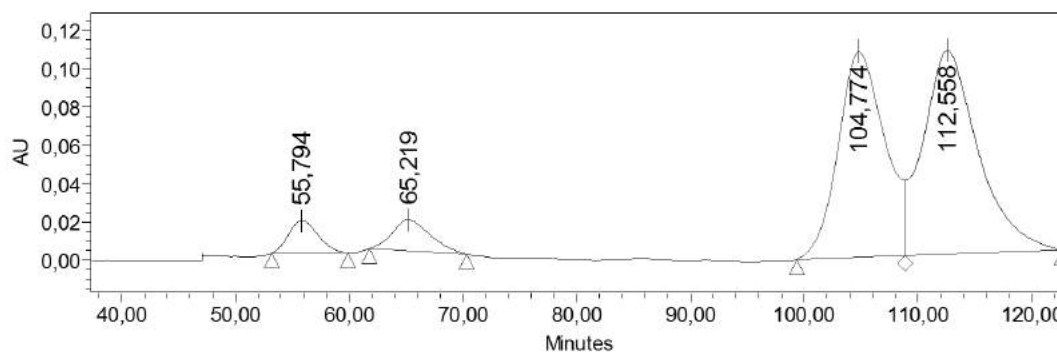
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 209,8 nm	19,688	8030630	96,78	49408
2	PDA 209,8 nm	28,888	267337	3,22	3563



Chiralpak AD-H, 98:2 Hex:PrOH, f: 1 mL/min, $\lambda = 240$ nm

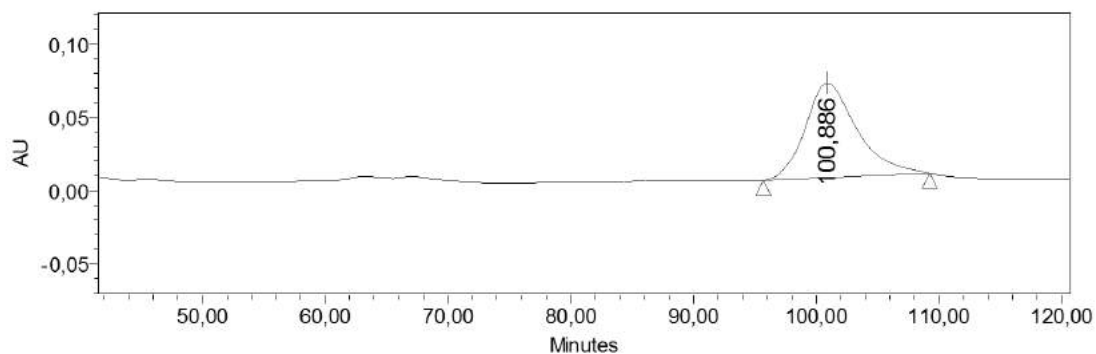
Processed Channel Descr.: PDA 210,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210,0 nm	55,794	3016962	6,65	16803
2	PDA 210,0 nm	65,219	3774808	8,32	16200
3	PDA 210,0 nm	104,689	19451537	42,89	85214
4	PDA 210,0 nm	112,681	19108239	42,13	74861

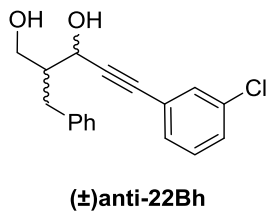


Processed Channel Descr.: PDA 210,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210,0 nm	100,886	18983398	100,00	64457

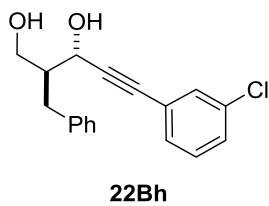
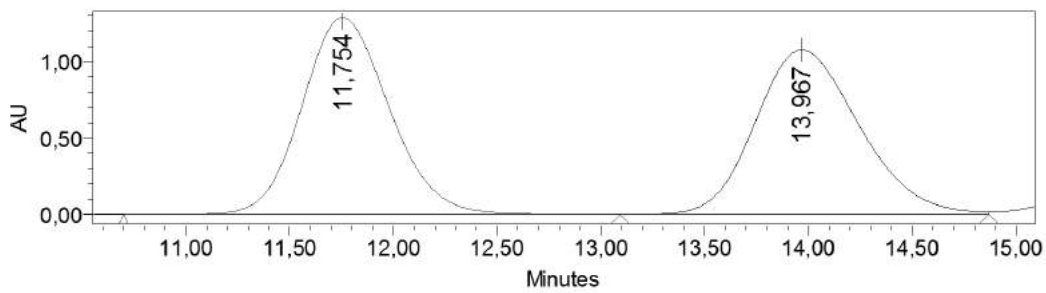


Chiralpak AS-H, 90:10 Hex:ⁱPrOH, f: 1 mL/min, λ= 240 nm



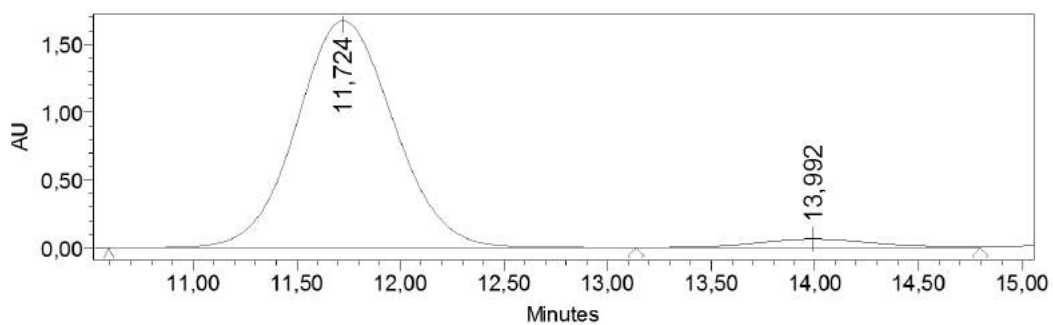
Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

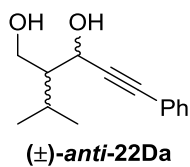
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	11,754	37766089	50,20	1288695
2	PDA 240,0 nm	13,967	37468214	49,80	1075921



Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

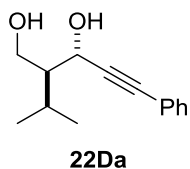
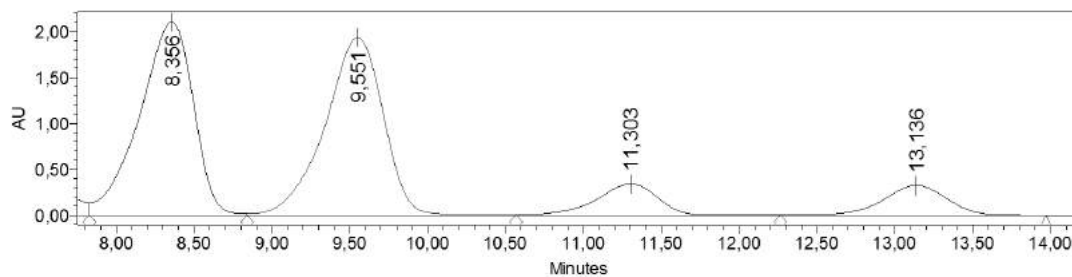
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	11,724	54770546	95,42	1674406
2	PDA 240,0 nm	13,992	2628661	4,58	66162



Chiralpak AY-H, 90:10 Hex:PrOH, f: 1 mL/min, $\lambda = 240$ nm

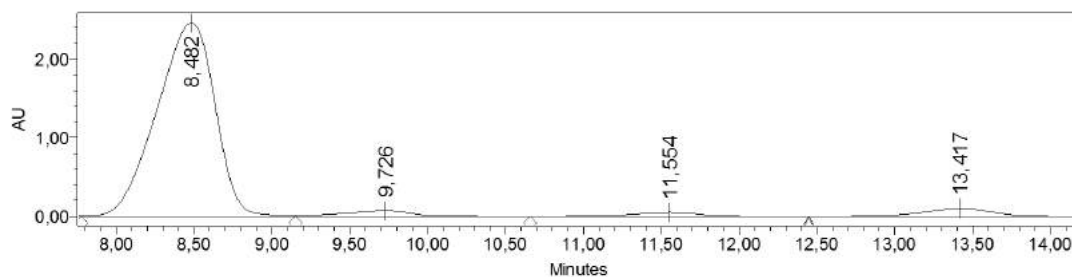
Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	8,356	50518329	50,10	2103434
2	PDA 240,0 nm	9,551	50315308	49,90	1930338

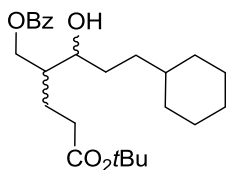


Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	8,482	63648367	96,92	2458930
2	PDA 240,0 nm	9,726	2021843	3,08	70139



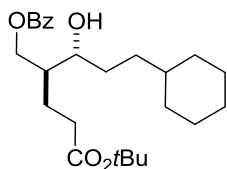
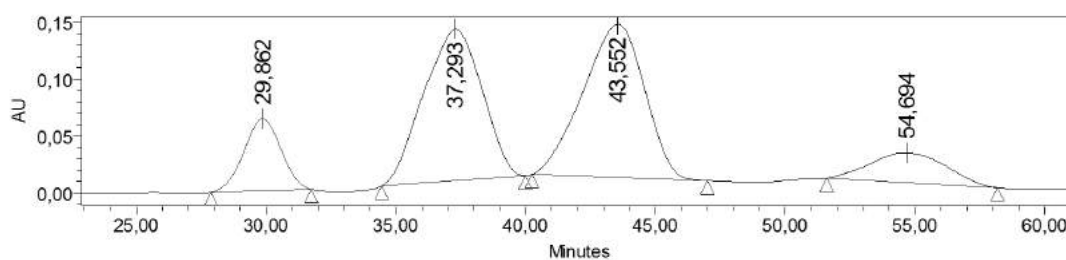
Chiralpak IC, 99:1 Hex:PrOH, f: 1 mL/min, $\lambda = 218 \text{ nm}$



deriv. (\pm)*anti*-22Gc

Processed Channel Descr.: PDA 218,0 nm

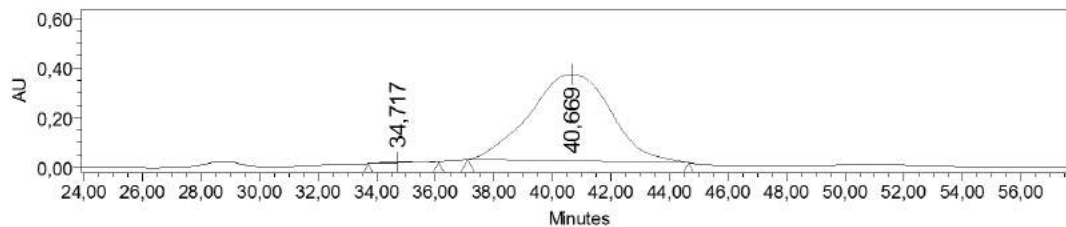
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 218,0 nm	29,879	5989969	11,26	62019
2	PDA 218,0 nm	37,293	21189331	39,84	134316
3	PDA 218,0 nm	43,556	21594696	40,60	133255
4	PDA 218,0 nm	54,750	4413243	8,30	23553



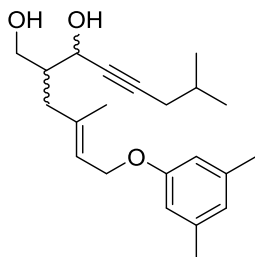
deriv. 22Gc

Processed Channel Descr.: PDA 218,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 218,0 nm	34,971	77334	0,13	1823
2	PDA 218,0 nm	40,645	60933758	99,87	333168



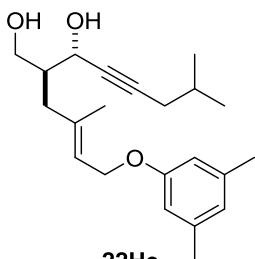
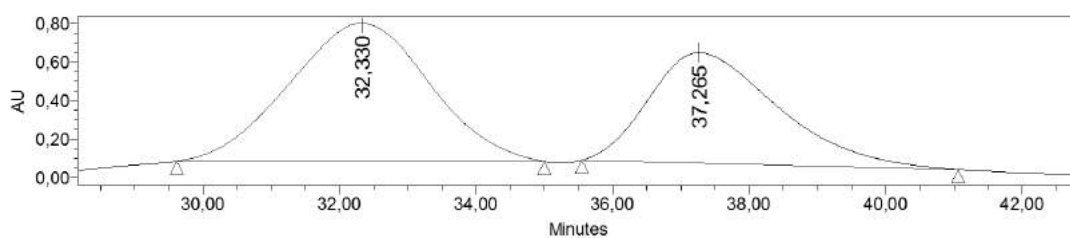
Chiralpak AD-H, 97:3 Hex:ⁱPrOH, f: 1 mL/min, $\lambda = 210$ nm



(±)*anti*-22He

Processed Channel Descr.: PDA 210,0 nm

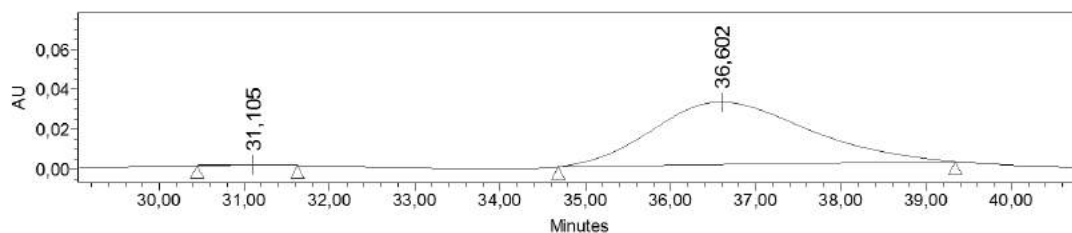
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210,0 nm	32,330	102202564	57,69	717221
2	PDA 210,0 nm	37,265	74965294	42,31	572864



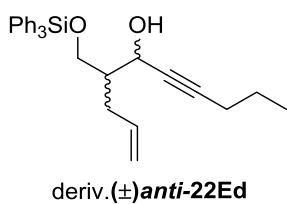
22He

Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	31,105	14786	0,37	330
2	PDA 240,0 nm	36,602	3966787	99,63	31375

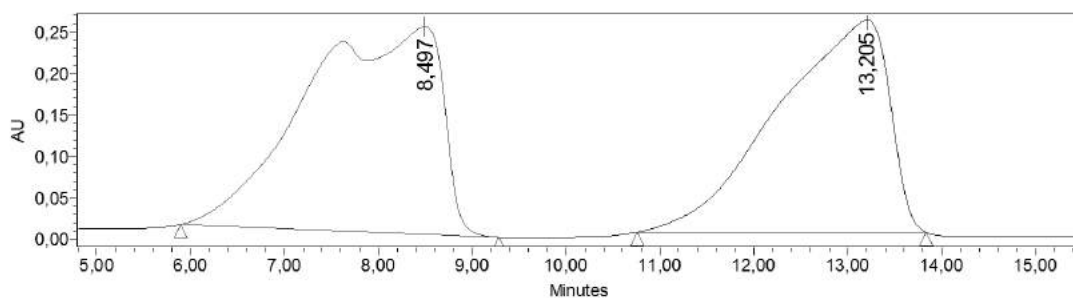


Chiralpak IB, 99:1 Hex:PrOH, f: 1 mL/min, $\lambda = 210$ nm

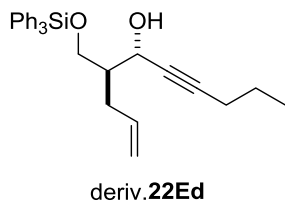


Processed Channel Descr.: PDA 210,0 nm

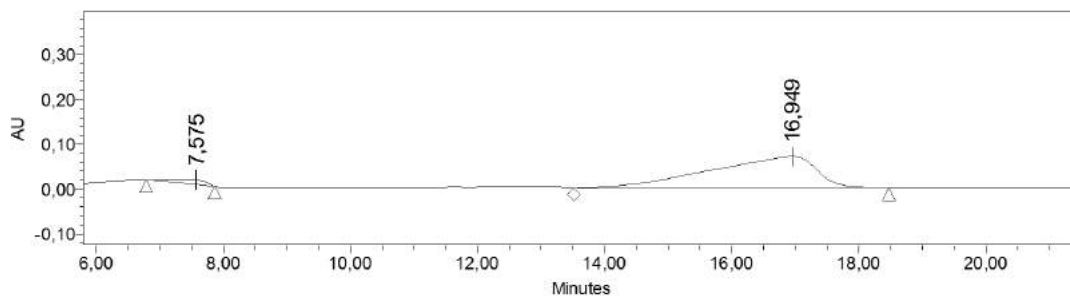
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210,0 nm	8,497	25139861	54,26	250911
2	PDA 210,0 nm	13,205	21192560	45,74	256596

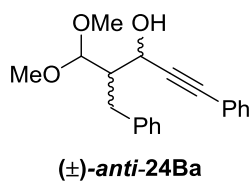


Processed Channel Descr.: PDA 209,8 nm



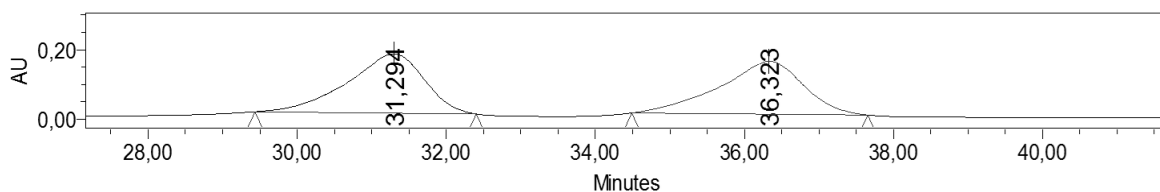
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 209,8 nm	7,575	365534	4,33	10439
2	PDA 209,8 nm	16,949	8080611	95,67	70102



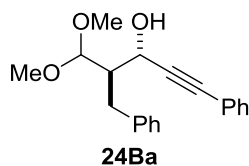
Chiralpak IC, 98:2 Hex:ⁱPrOH, f: 0.5 mL/min, $\lambda = 210$ nm

Processed Channel Descr.: PDA 210,0 nm

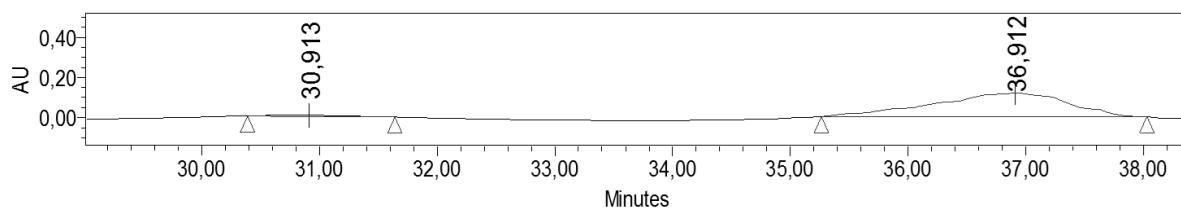
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210,0 nm	31,294	12131233	50,58	170537
2	PDA 210,0 nm	36,323	11851663	49,42	151805



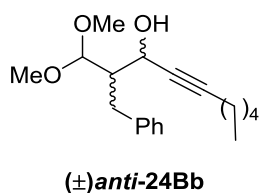
Processed Channel Descr.: PDA 210,0 nm



	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210,0 nm	30,913	253398	2,67	5972
2	PDA 210,0 nm	36,912	9243051	97,33	117740

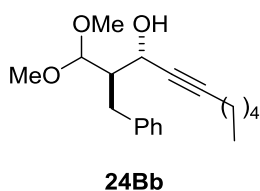
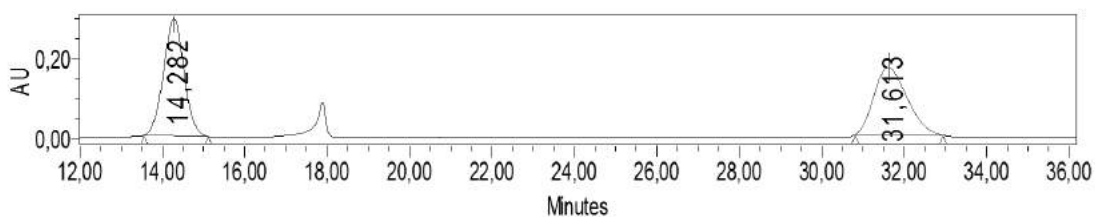


Chiralpak IC, 95:5 Hex:PrOH, f: 1 mL/min, $\lambda = 210$ nm



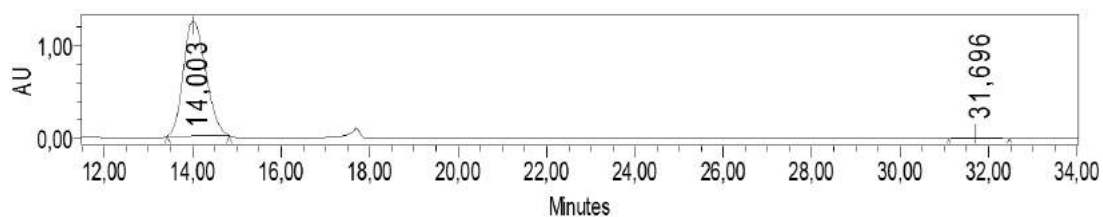
Processed Channel Descr.: PDA 210,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210,0 nm	14,282	10185489	51,83	294058
2	PDA 210,0 nm	31,613	9465881	48,17	169419

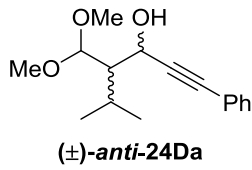


Processed Channel Descr.: PDA 210,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210,0 nm	14,003	43512523	99,20	1244172
2	PDA 210,0 nm	31,696	352587	0,80	7784

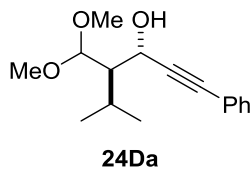
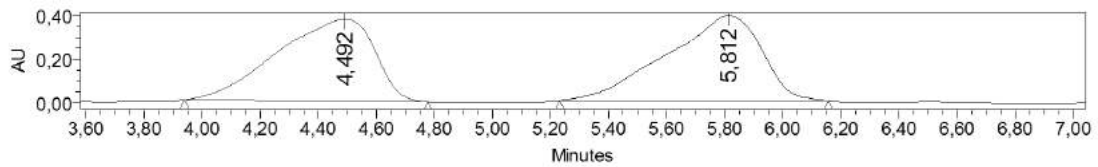


Chiralpak IB, 95:5 Hex:ⁱPrOH, f: 1 mL/min, $\lambda = 210$ nm



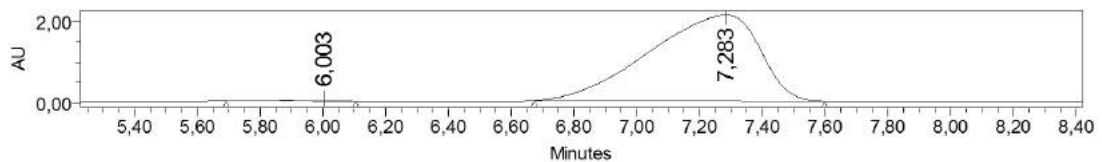
Processed Channel Descr.: PDA 210,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210,0 nm	4,492	8669379	49,61	374339
2	PDA 210,0 nm	5,812	8805884	50,39	389922

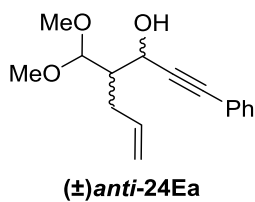


Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	6,003	324987	0,63	18395
2	PDA 240,0 nm	7,283	51651122	99,37	2115425

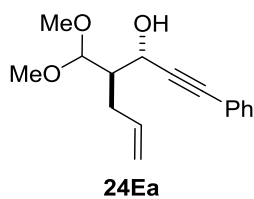
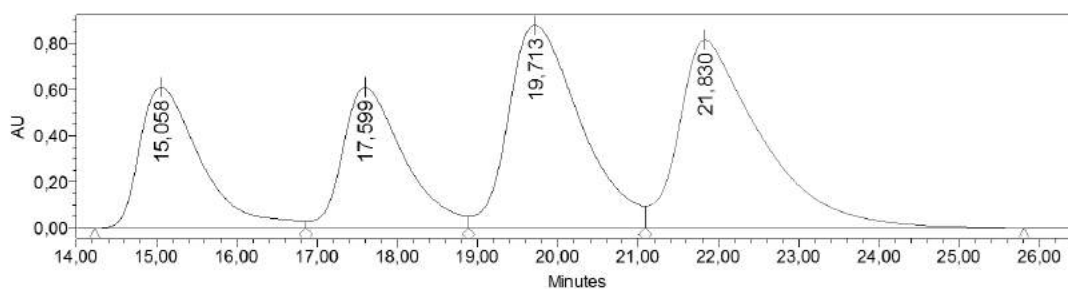


Chiralpak AD-H, 95:5 Hex:ⁱPrOH, f: 1 mL/min, λ= 240 nm



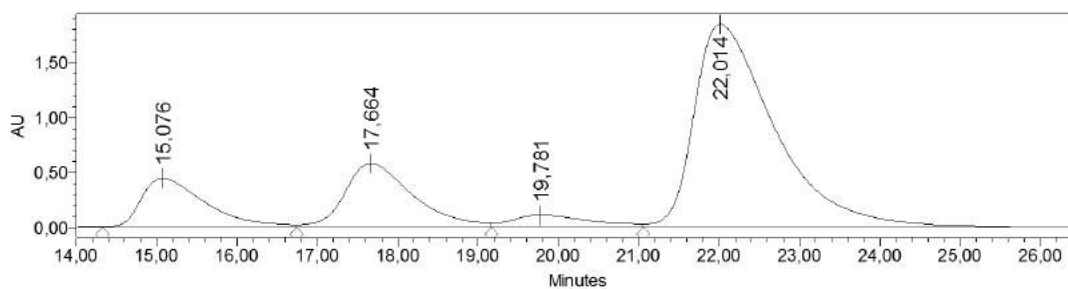
Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	19,713	54485396	48,46	876391
2	PDA 240,0 nm	21,830	57958813	51,54	812794



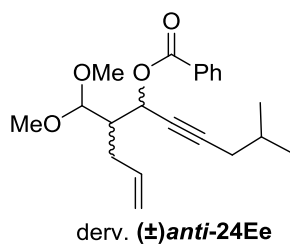
Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	19,781	2824138	2,24	64368
2	PDA 240,0 nm	22,014	123181399	97,76	1807772

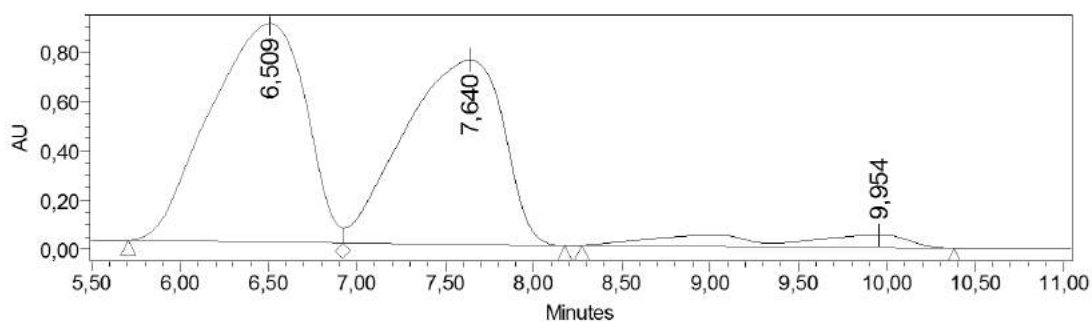


Chiralpak IC, 98:2 Hex:ⁱPrOH, f: 0.75 mL/min, $\lambda = 230$ nm

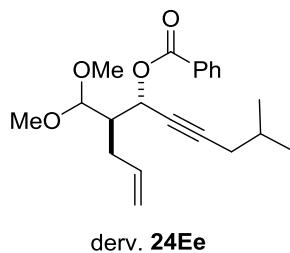
Processed Channel Descr.: PDA 230,0
nm



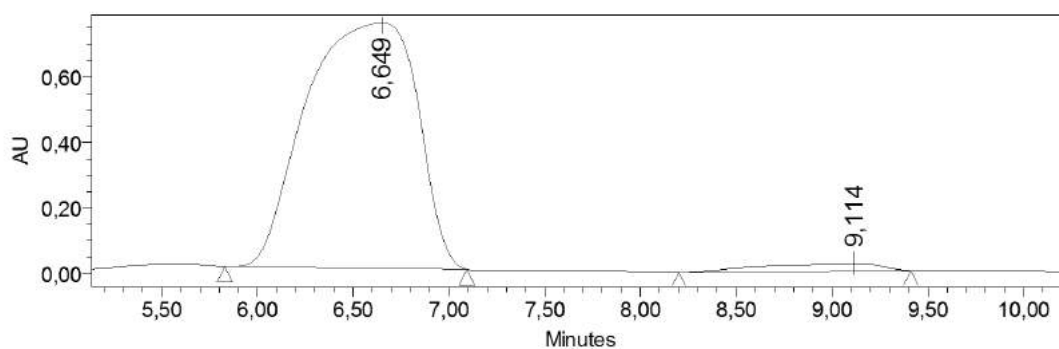
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 230,0 nm	6,509	33160798	50,22	886928
2	PDA 230,0 nm	7,640	29233937	44,27	749378
3	PDA 230,0 nm	9,954	3633509	5,50	53056



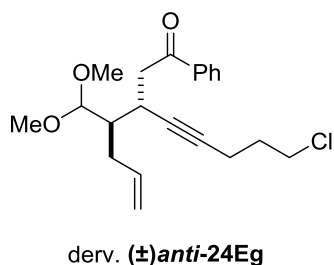
Processed Channel Descr.: PDA 230,0
nm



	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 230,0 nm	6,649	30155346	96,73	750486
2	PDA 230,0 nm	9,114	1019514	3,27	23823

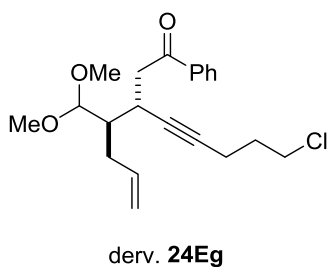
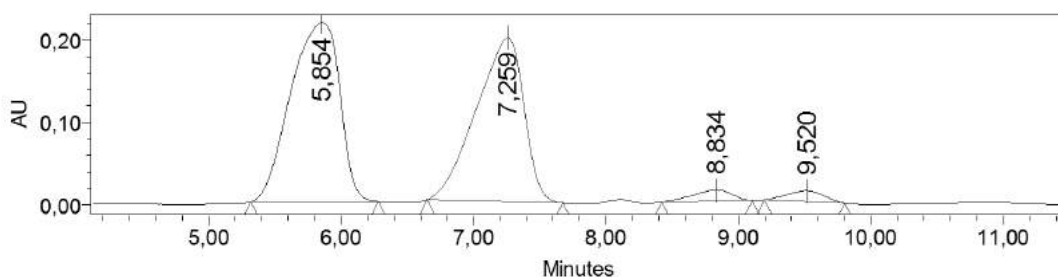


Chiralpak IC, 98:2 Hex:PrOH, f: 1 mL/min, $\lambda = 210$ nm



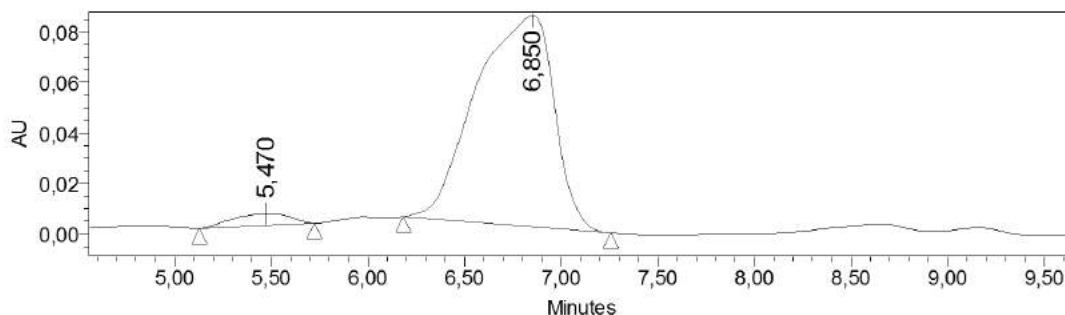
Processed Channel Descr.: PDA 210,0 nm

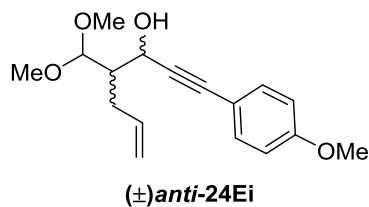
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210,0 nm	5,854	5588684	50,49	217017
2	PDA 210,0 nm	7,259	4968233	44,89	198693
3	PDA 210,0 nm	8,834	268155	2,42	13209
4	PDA 210,0 nm	9,520	242804	2,19	12668



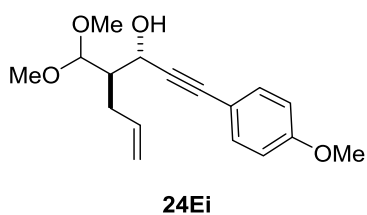
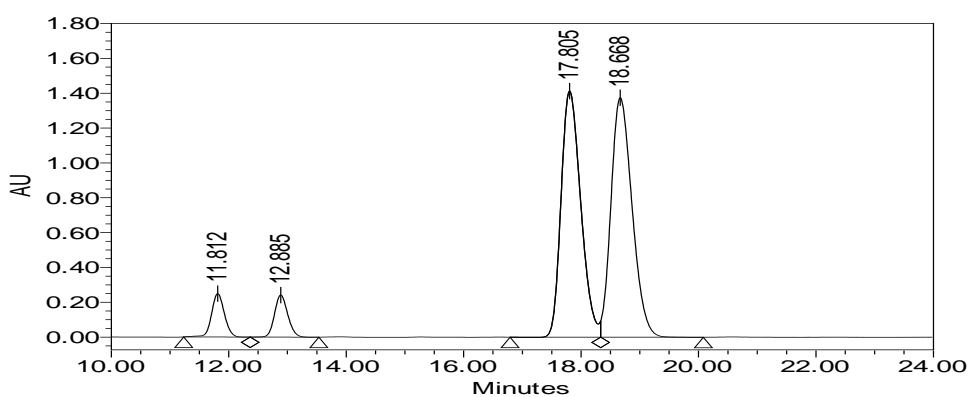
Processed Channel Descr.: PDA 210,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210,0 nm	5,470	96837	3,98	4610
2	PDA 210,0 nm	6,850	2335709	96,02	83596

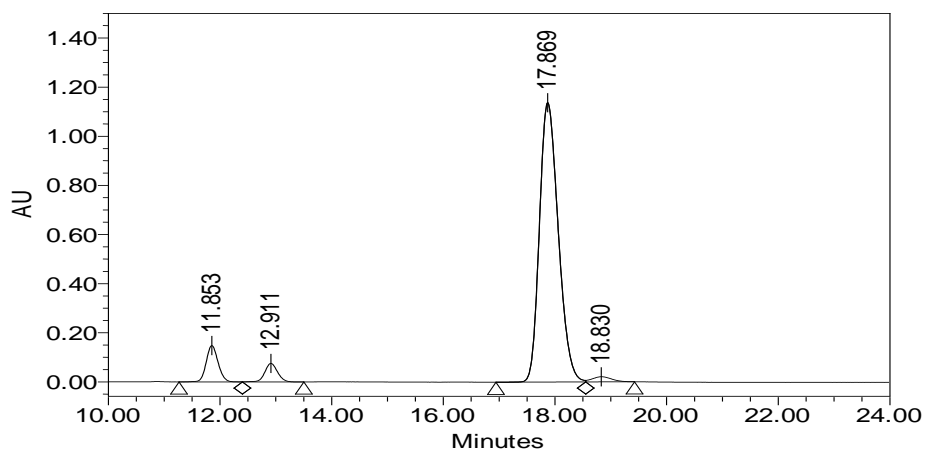


Chiralpak IC, 92:8 Hex:ⁱPrOH, f: 1 mL/min, $\lambda = 253$ nm

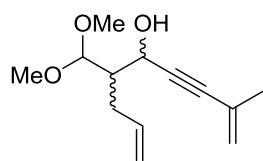
Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
PDA 253.0 nm	11.812	3788919	5.07	249443
PDA 253.0 nm	12.885	3766366	5.04	241719
PDA 253.0 nm	17.805	32904502	44.01	1413210
PDA 253.0 nm	18.668	34299105	45.88	1375309



Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
PDA 253.0 nm	11.853	2182280	7.15	147928
PDA 253.0 nm	12.911	1190611	3.90	75565
PDA 253.0 nm	17.869	26629463	87.30	1137740
PDA 253.0 nm	18.830	502773	1.65	20773



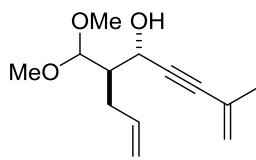
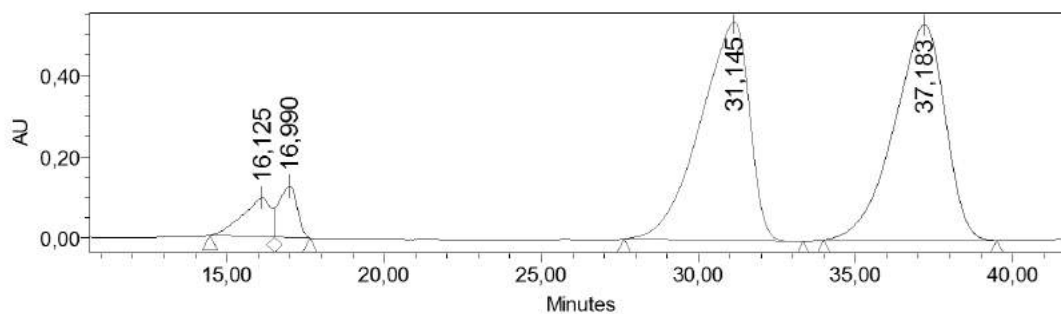
Chiralpak OD-H, 92:8 Hex:ⁱPrOH, f: 0.5 mL/min, λ= 240 nm



(±)*anti*-24Ej

Processed Channel Descr.: PDA 210,0 nm

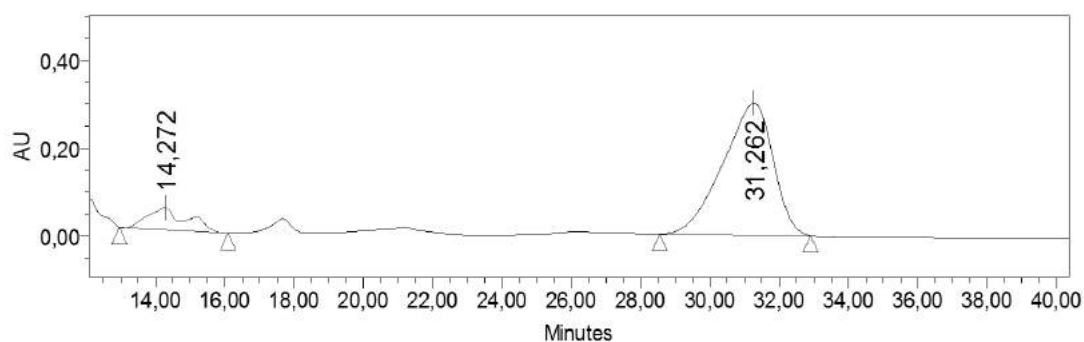
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210,0 nm	16,125	6041211	4,66	96246
2	PDA 210,0 nm	16,990	5070723	3,91	126342
3	PDA 210,0 nm	31,145	58484230	45,10	536605
4	PDA 210,0 nm	37,183	60075712	46,33	530089

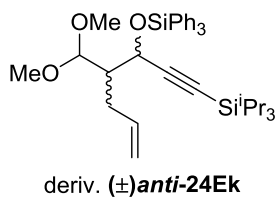


24Ej

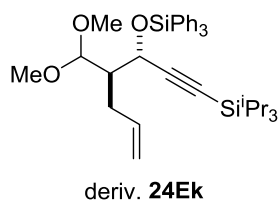
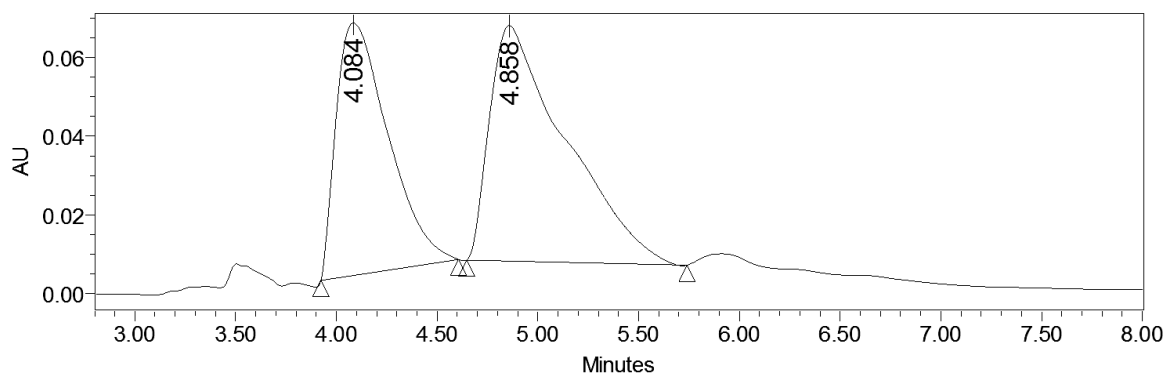
Processed Channel Descr.: PDA 210,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210,0 nm	14,272	3909074	11,43	49850
2	PDA 210,0 nm	31,262	30290939	88,57	300659

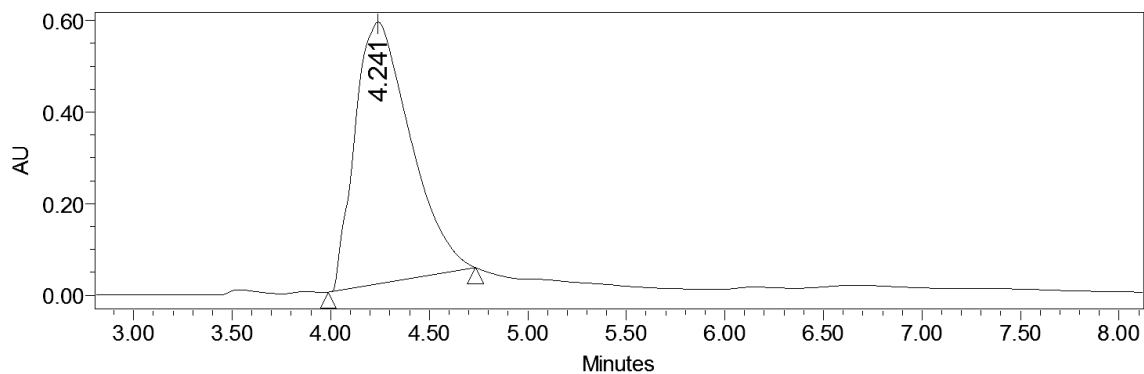


Chiralpak OD-H, 92:8 Hex:*i*PrOH, f: 1 mL/min, $\lambda = 240$ nmProcessed Channel Descr.: PDA 240.0
nm

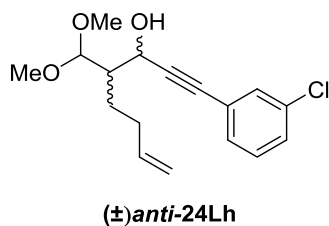
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240.0 nm	4.084	1151453	42.36	64124
2	PDA 240.0 nm	4.858	1566586	57.64	59833

Processed Channel Descr.: PDA 234.1
nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 234.1 nm	4.241	11176393	100.00	571846

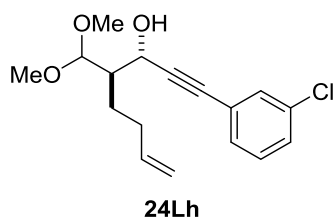
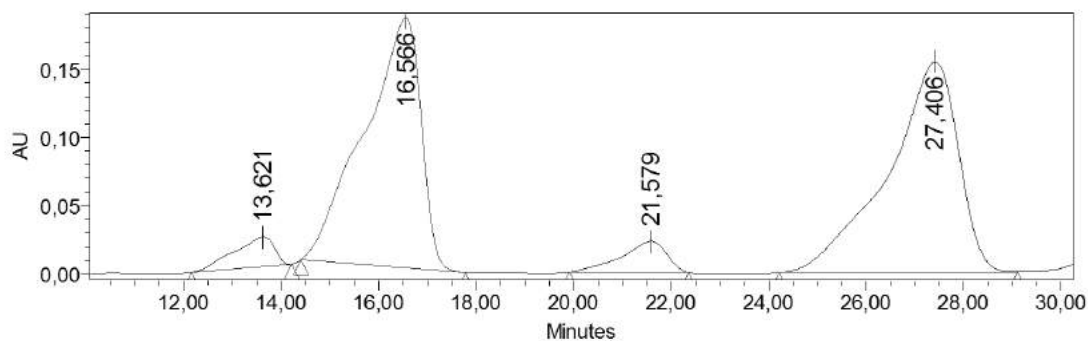


Chiralpak OD-H, 92:8 Hex:PrOH, f: 0.5 mL/min, $\lambda = 240$ nm



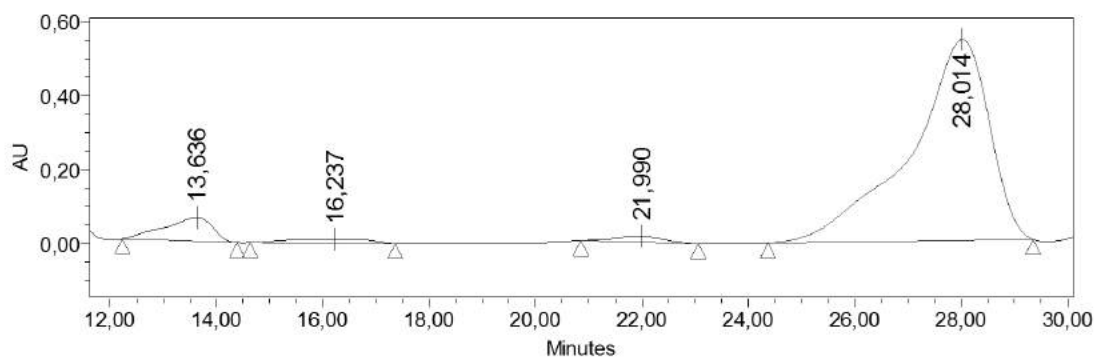
Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

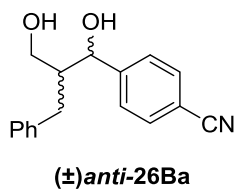
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	13,621	1259876	3,83	21711
2	PDA 240,0 nm	16,566	14771017	44,93	182783
3	PDA 240,0 nm	21,579	1463798	4,45	22740
4	PDA 240,0 nm	27,406	15380861	46,79	153969



Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

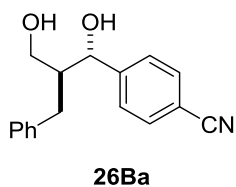
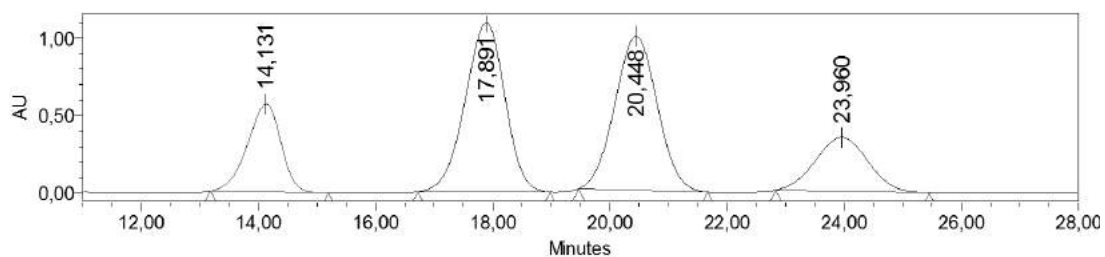
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	13,636	3949844	6,44	63837
2	PDA 240,0 nm	16,237	1056382	1,72	10313
3	PDA 240,0 nm	21,990	947147	1,54	15901
4	PDA 240,0 nm	28,014	55408951	90,30	542825



Chiralpak IC, 90:10 Hex:ⁱPrOH, f: 1 mL/min, $\lambda = 240$ nm

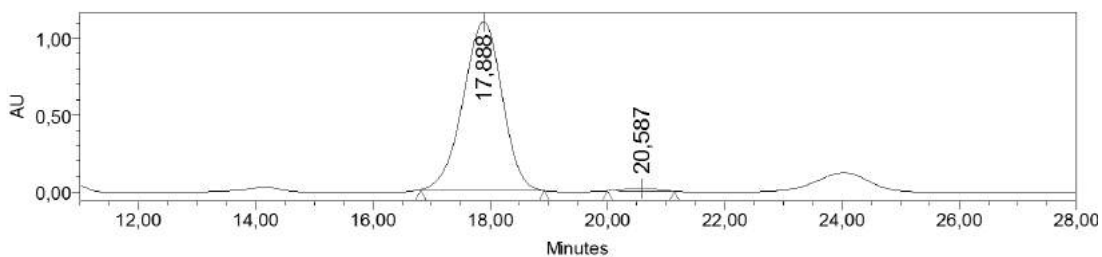
Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	14,131	22594028	15,47	568522
2	PDA 240,0 nm	17,891	51658981	35,36	1096623
3	PDA 240,0 nm	20,448	50159700	34,34	997203
4	PDA 240,0 nm	23,960	21674488	14,84	348672



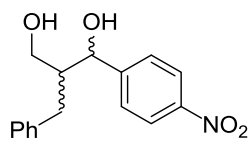
Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	17,888	50715121	98,67	1098307
2	PDA 240,0 nm	20,587	681188	1,33	17662



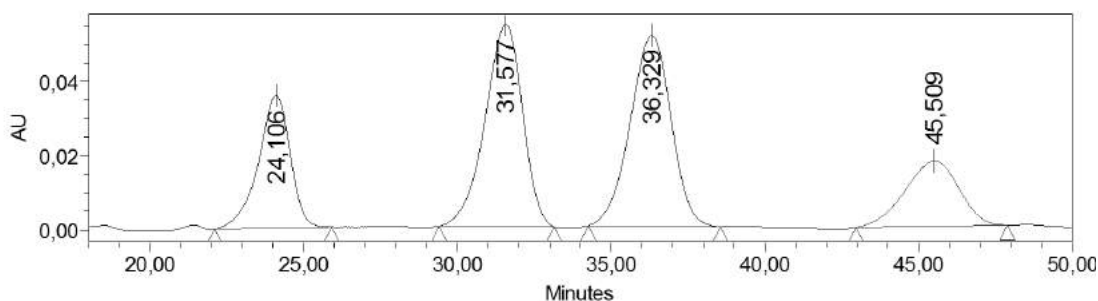
Chiralpak IC, 95:5 Hex:PrOH, f: 1 mL/min, $\lambda = 240 \text{ nm}$

Processed Channel Descr.: PDA 240,0
nm

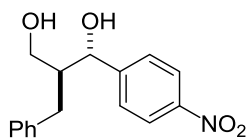


(\pm) -anti-26Bc

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	24,106	2327054	17,35	34471
2	PDA 240,0 nm	31,577	4536917	33,82	54184
3	PDA 240,0 nm	36,329	4616734	34,42	50821
4	PDA 240,0 nm	45,510	1932755	14,41	16853

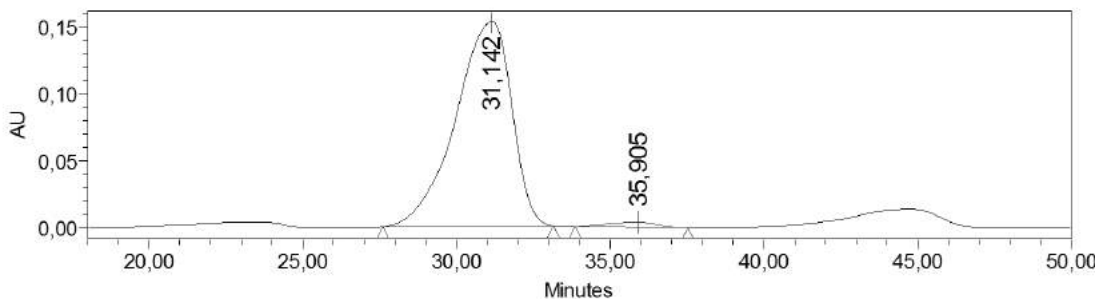


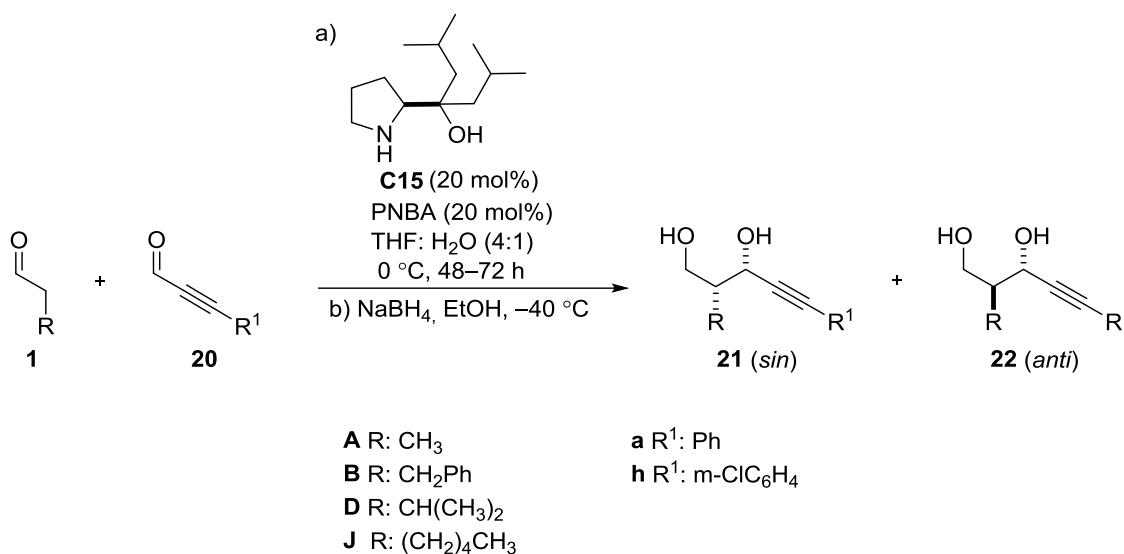
Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm



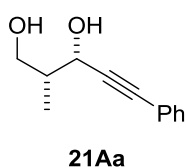
26Bc

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	31,142	19416054	97,95	152944
2	PDA 240,0 nm	35,905	406666	2,05	3763



4.6.5 Síntesis de aldoles *sin*: procedimiento general

A una disolución del catalizador **C15** (21.3 mg, 0.1 mmol) en THF: H₂O (0.4 : 0.1 mL) a 0 °C se añadieron consecutivamente el aldehído **1** (1.5 mmol, 3 eq), PNBA (16.7 mg, 0.1 mmol) y finalmente el aldehído propargílico **20** (0.5 mmol, 1eq). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 48–72 horas, tras lo cual la mezcla se enfrió a –40 °C y se adicionaron EtOH (1 mL) y NaBH₄ (4.5 mmol, 8 eq) y se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Posteriormente, se añadió sobre la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada de NaCl (2 mL), y se permitió que ésta alcanzara la temperatura ambiente. Tras extraer con CH₂Cl₂ (3 x 2 mL), la combinación de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl (8 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía de columna *flash*. La relación de isómeros *sin/anti* del proceso se determinó por análisis de ¹H-RMN en el crudo de reacción.

(2R,3S)-2-Metil-5-fenilpent-4-ine-1,3-diol (21Aa)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del propanal **1A** (0.11 mL, 1.5 mmol) y el inal **20a** (61 μL, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 63:37. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 80:20 y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rto de la mezcla: 72% (69 mg).

[α]_D²² = +15.5 (c = 0.5, 92% ee, CH₂Cl₂).

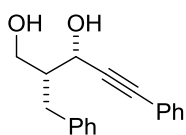
¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) δ 7.50 – 7.25 (m, 2H), 4.63 (d, J = 6.8 Hz, OH), 3.90 (dd, J = 10.9, 4.0 Hz, OH), 3.73 (dd, J = 10.9, 7.0 Hz, OH), 2.09 (dtt, J = 13.8, 6.9, 3.4 Hz, OH), 1.10 (d, J = 7.0 Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 131.84, 128.55, 122.68, 88.18, 86.31, 77.16, 67.06, 65.96, 40.55, 12.50.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$ 191.0994; encontrada, 191.0986.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (92% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/isopropanol 90:10, flujo: 1 mL/min, tiempos de retención: 11.7 min (mayoritario) y 13.9 min (minoritario)).

(2*R*,3*S*)-2-Bencil-5-fenilpent-4-ine-1,3-diol (21Ba)



21Ba

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del hidrocinaldehído **1B** (0.2 mL, 1.5 mmol) y el inal **20a** (61 μL , 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 75:25. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 80:20 y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rto de la mezcla: 68% (90.7 mg).

[α]_D²² = -20.4

($c = 1$, 92% ee, CH_2Cl_2).

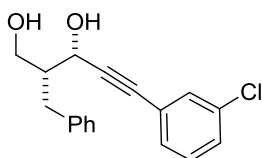
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.57 – 7.08 (m, 3H), 4.74 (d, $J = 4.2$ Hz, 0H), 4.12 (dd, $J = 11.0$, 3.1 Hz, 0H), 3.75 (dd, $J = 11.0$, 5.3 Hz, 0H), 3.07 (dd, $J = 13.8$, 6.4 Hz, 0H), 2.81 (dd, $J = 13.8$, 8.7 Hz, 0H), 2.23 – 2.10 (m, 0H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 139.89, 131.85, 129.36, 128.68, 128.48, 126.42, 122.60, 89.23, 86.41, 77.16, 65.68, 63.44, 48.03, 34.27.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2$ 267.1340; encontrada, 267.1319.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (92% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak AS-H, hexano/isopropanol 90:10, flujo: 1 mL/min, tiempos de retención: 14.4 min (minoritario) y 17.9 min (mayoritario)).

(2*R*,3*S*)-2-Bencil-5-(3-clorofenil)pent-4-ine-1,3-diol (21Bh)



21Bh

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del hidrocinaldehído **1B** (0.2 mL, 1.5 mmol) y el inal **20h** (72 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 60:40. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 90:10 y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite incoloro. Rto de la mezcla: 76% (113 mg).

[α]_D²² = -12.6 ($c = 0.9$, 98% ee, CH_2Cl_2).

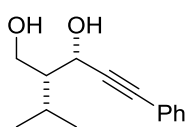
¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) δ 7.36 – 7.18 (m, 9H), 4.76 (d, *J* = 3.6, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.81 (dd, *J* = 10.7, 3.7, 1H), 3.02 (d, *J* = 6.5, 1H), 2.75 – 2.67 (m, 2H), 2.45 – 2.33 (m, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 139.4, 131.8, 130.1, 129.8, 129.7, 129.4, 129.2, 129.0, 128.7, 126.6, 89.3, 85.8, 66.2, 64.4, 47.3, 34.0.

Masa exacta calculada para C₁₈H₁₇ClO₂ 302.0888; encontrada, 302.0898.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (98% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak AS-H, hexano/isopropanol 95:5, flujo: 1 mL/min, tiempos de retención: 34.4 min (mayoritario) y 38.3 min (minoritario)).

(2*R*,3*S*)-2-Isopropil-5-fenilpent-4-ine-1,3-diol (21Da)



21Da

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del isovaleraldehído **1D** (0.16 mL, 1.5 mmol) y el inal **20a** (61 μL, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 75:25. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 90:10 y se

obtuvo así el producto del título en forma de aceite incoloro. Rto de la mezcla: 60% (65.7 mg).

[α]_D²² = +102 (*c* = 0.21, 95% ee, CH₂Cl₂).

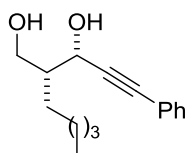
¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) δ 7.44 (m, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 3H), 4.89 (d, *J* = 3.1, 1H), 4.17 – 4.09 (m, 1H), 3.97 (dd, *J* = 10.7, 3.3, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.8, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.8, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 131.43, 128.12, 128.02, 122.45, 88.10, 86.43, 65.50, 63.20, 51.03, 26.81, 20.85, 20.32.

Masa exacta calculada para C₁₄H₁₈O₂ 219.1340; encontrada, 219.1232.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (95% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak AY-H, hexano/isopropanol 90:10, flujo: 1 mL/min, tiempos de retención: 9.8min (minoritario) y 11.7 min (mayoritario)).

(2*R*,3*S*)-2-Pentil-5-fenilpent-4-ine-1,3-diol (21Ja)



21Ja

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del heptanal **1J** (0.2 mL, 1.5 mmol) y el inal **20a** (61 μL, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 63:37. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt de 90:10 y se

obtuvo así el producto del título en forma de aceite incoloro. Rto de la mezcla: 74% (65.7 mg).

$[\alpha]_D^{22} = +80.2$ ($c = 0.8$, 91% ee, CH_2Cl_2).

^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.30 (dd, $J = 5.0, 1.8$, 3 H), 4.81 (d, $J = 3.2$, 1H), 4.01 (dd, $J = 10.5, 9.1$, 1H), 3.81 (dd, $J = 10.7, 3.5$, 1H), 3.58 (s, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.19 - 1.40 (m, 8H), 0.89 (t, $J = 6.8$, 3H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 131.9, 128.6, 128.4, 122.8, 88.1, 86.6, 67.0, 65.0, 45.4, 32.1, 27.6, 27.1, 22.6, 14.2.

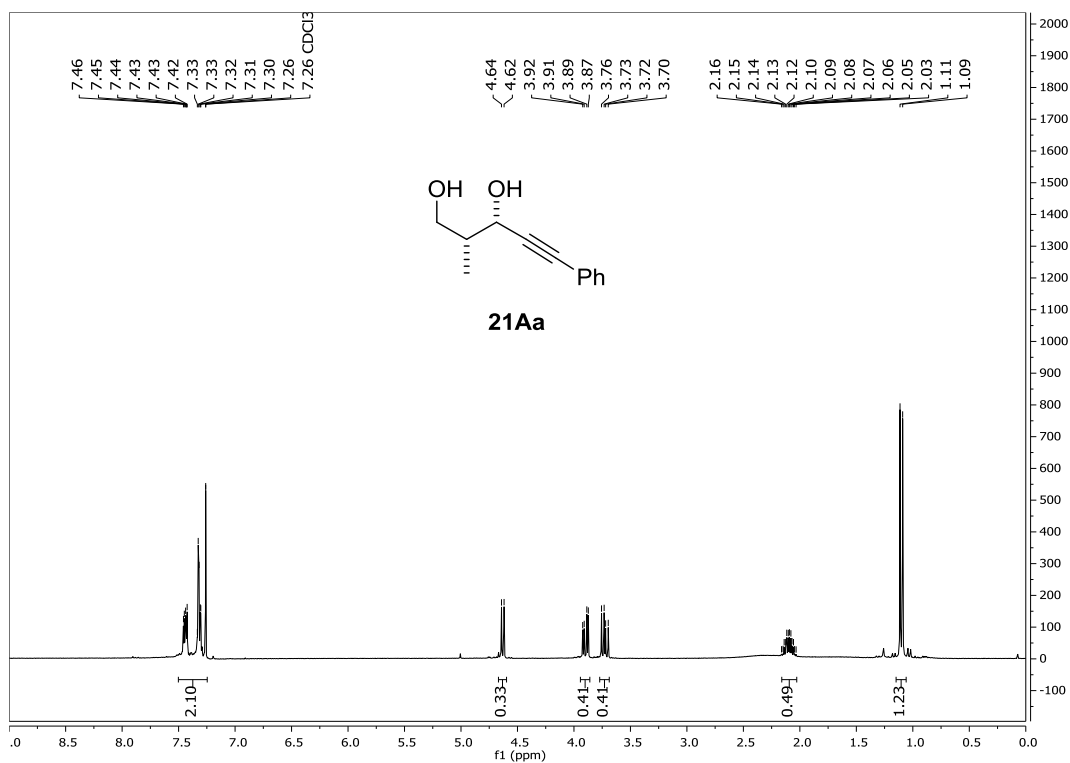
Masa exacta calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2$ 247.1620; encontrada, 247.1625.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario (91% ee) se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak OD-H, hexano/isopropanol 95:5, flujo: 1 mL/min, tiempos de retención: 11.2 min (minoritario) y 38.5 min (mayoritario)).

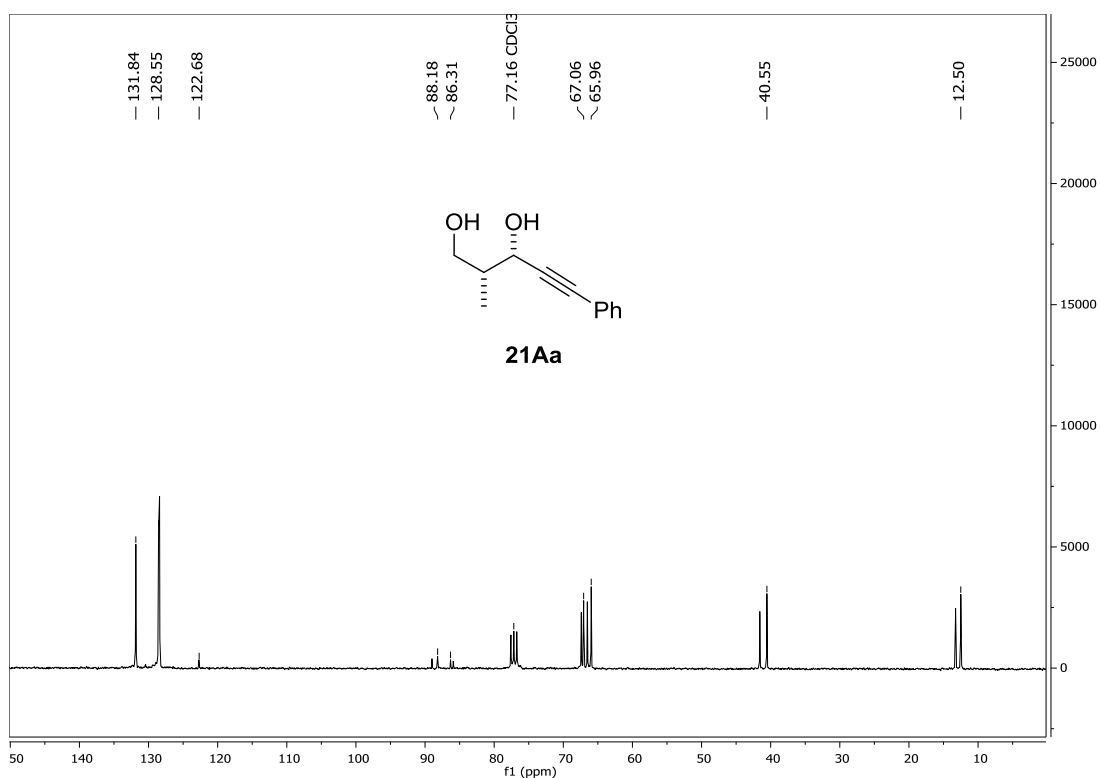
4.6.6 Datos espectroscópicos/cromatográficos

4.6.6.1 Espectros de ^1H y ^{13}C -RMN

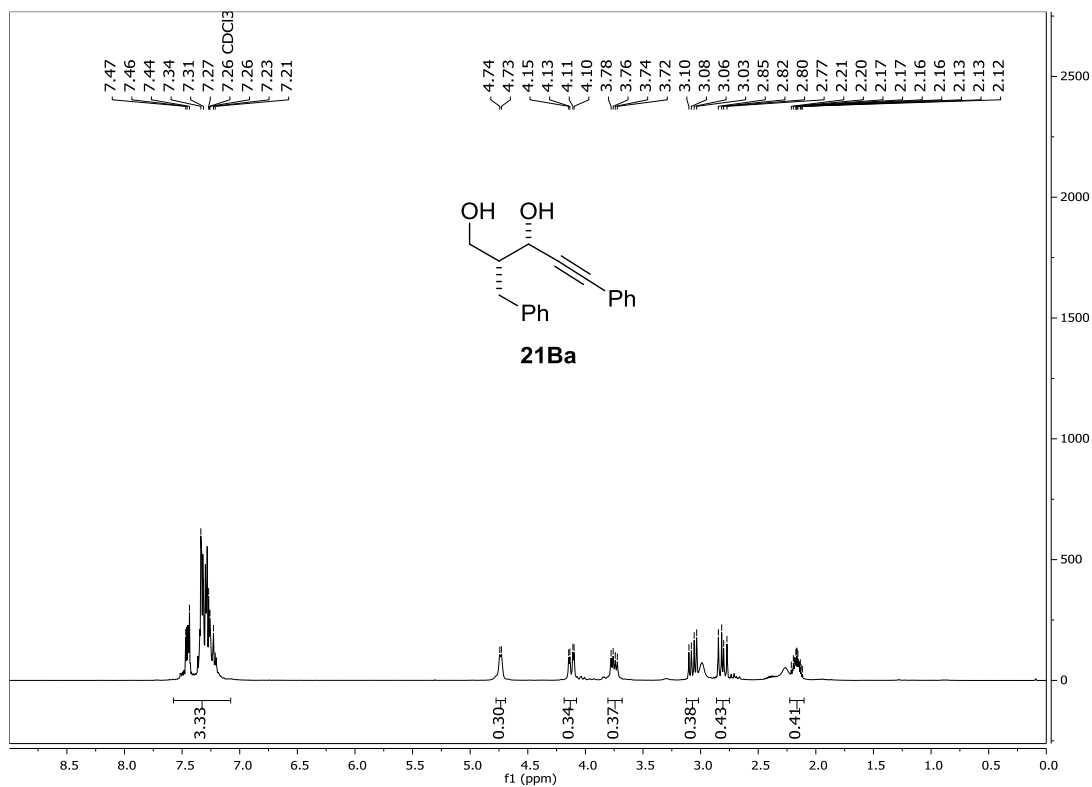
^1H -RMN (300 MHz)



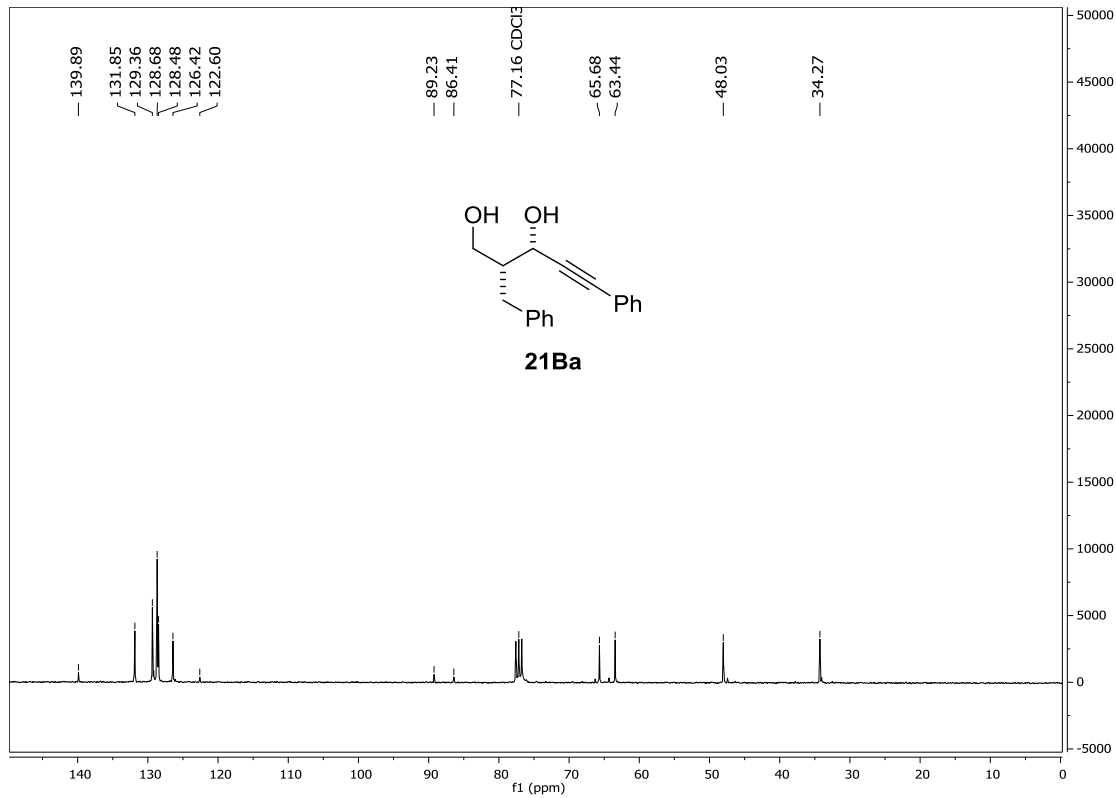
^{13}C -RMN (75 MHz)

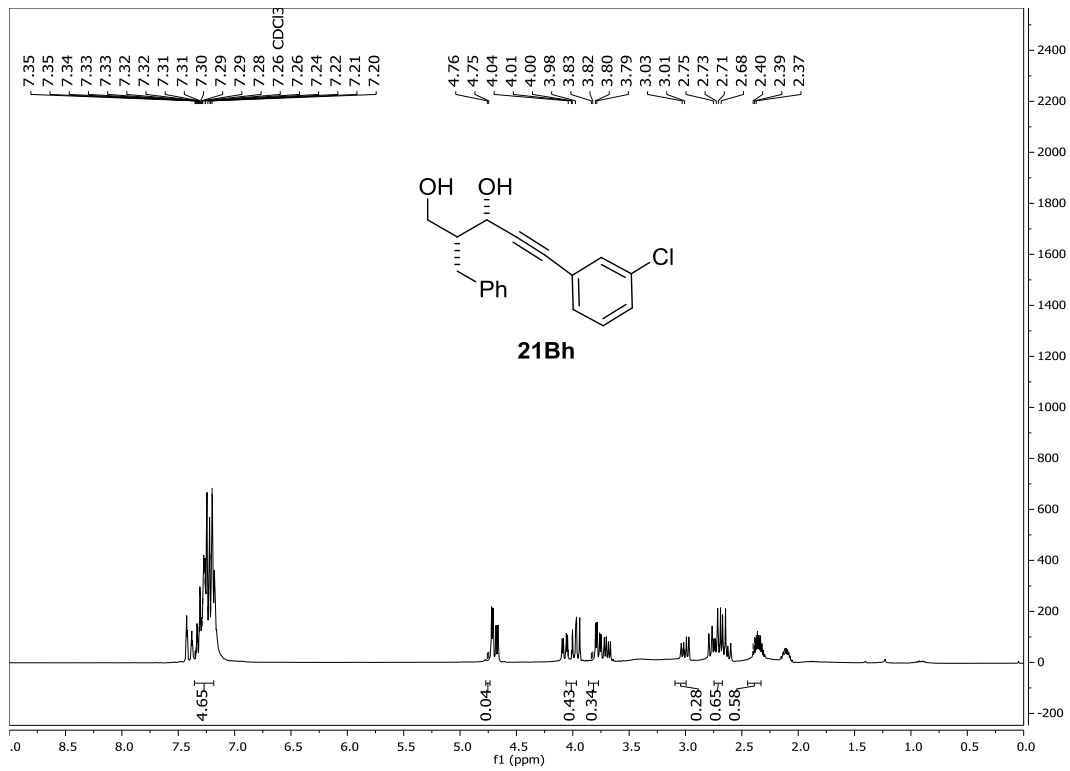
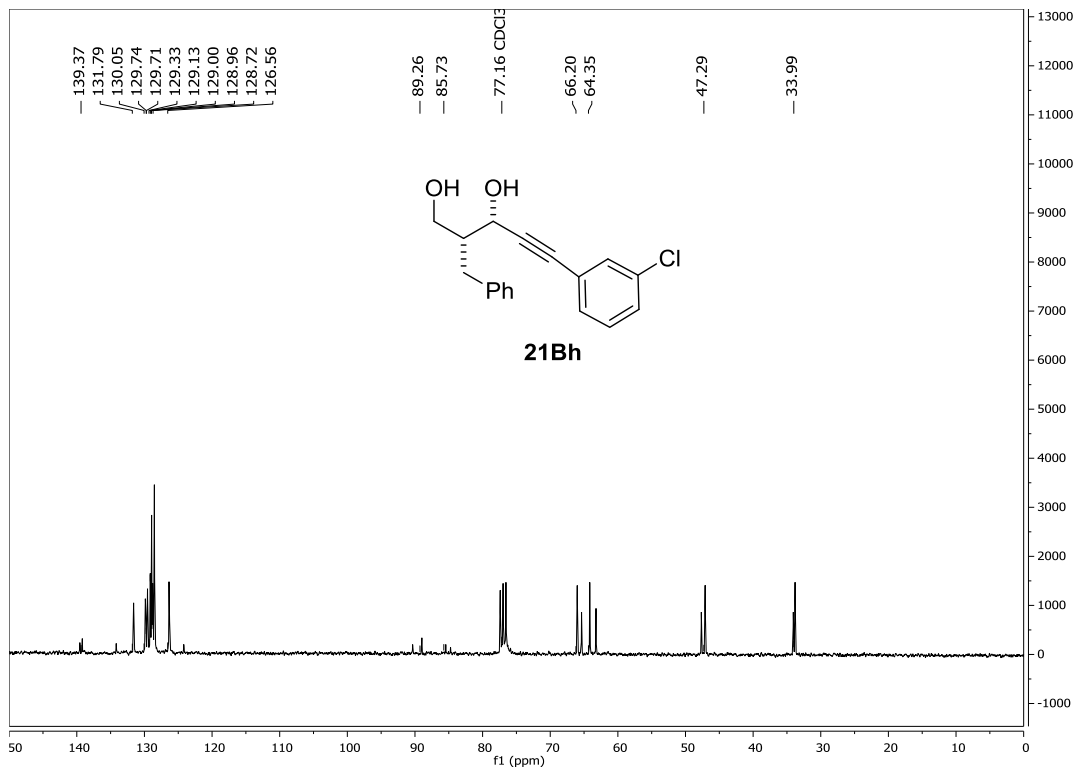


¹H-RMN (300 MHz)

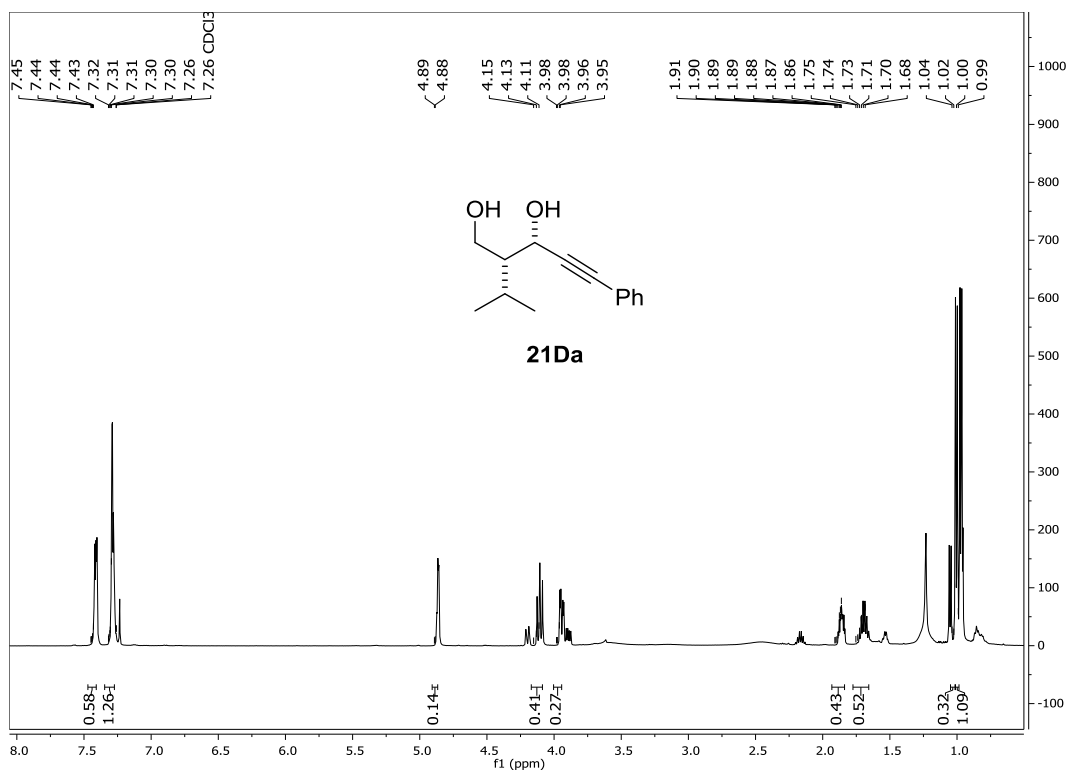


¹³C-RMN (75 MHz)

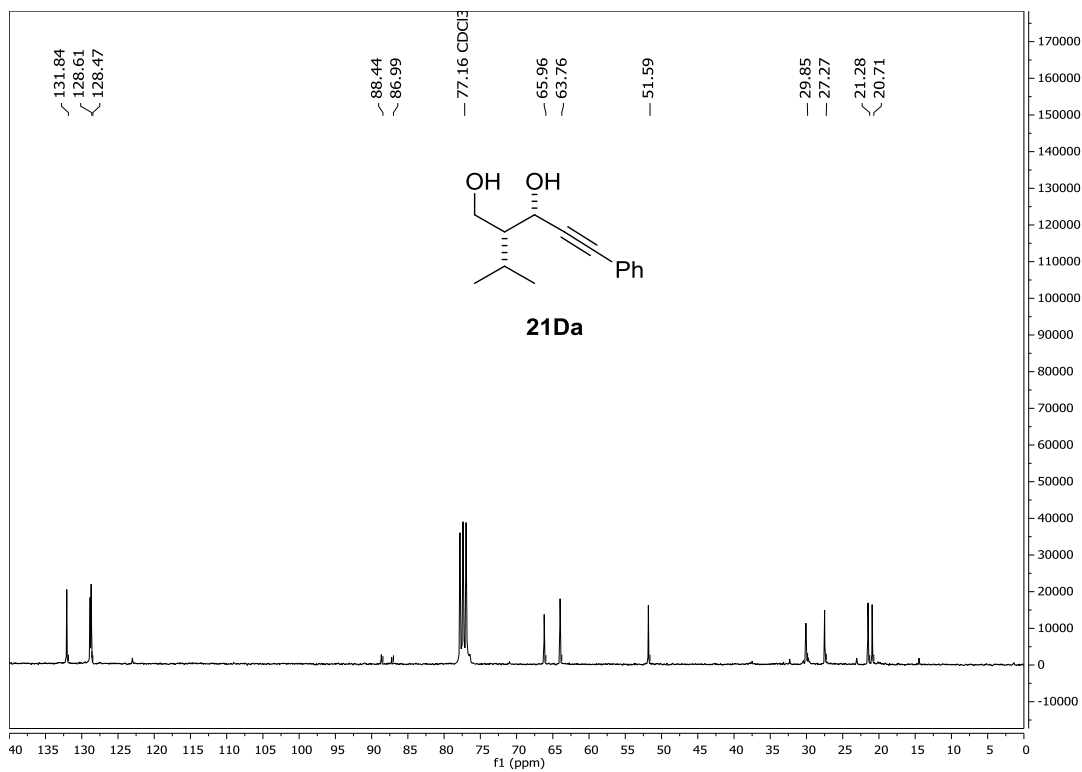


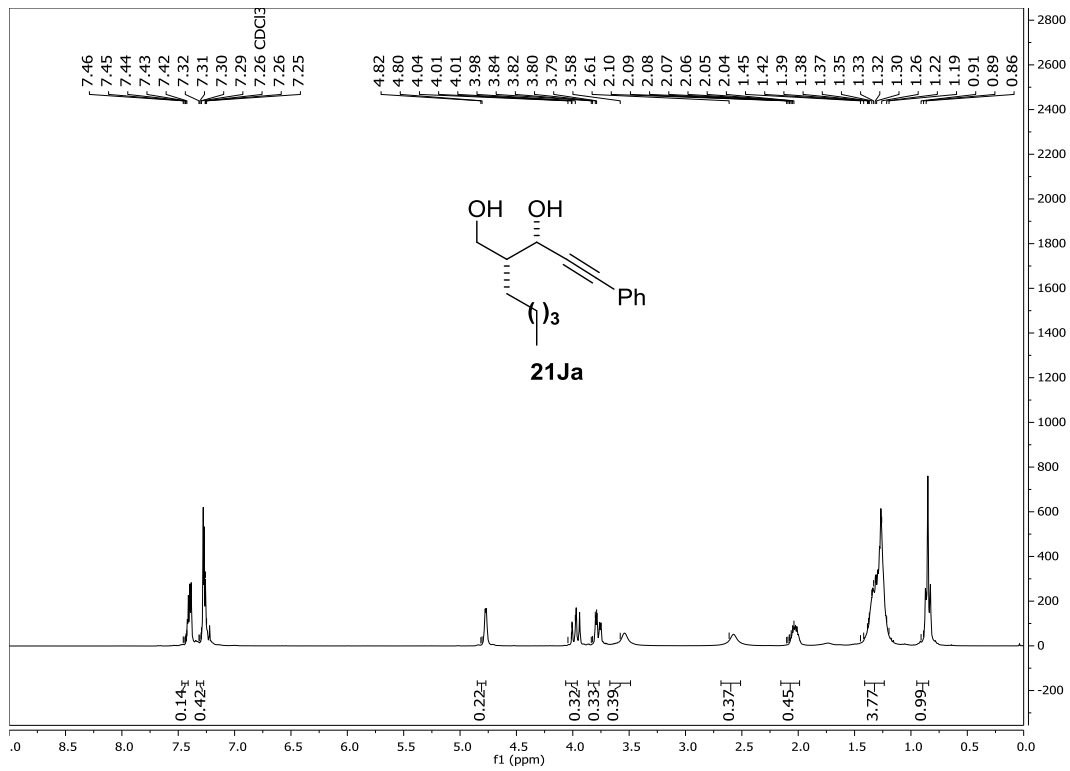
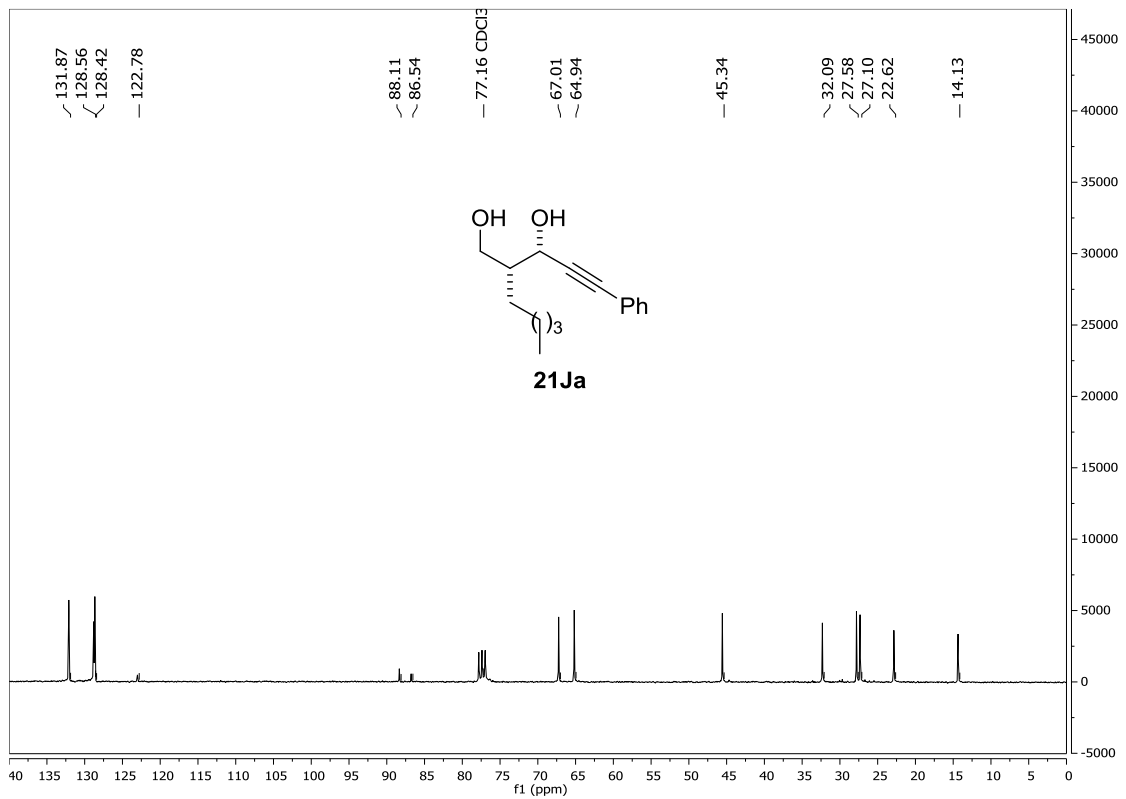
¹H-RMN (300 MHz)**¹³C-RMN (75 MHz)**

¹H-RMN (300 MHz)



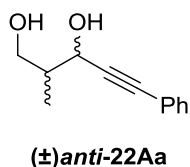
¹³C-RMN (75 MHz)



¹H-RMN (300 MHz)**¹³C-RMN (75 MHz)**

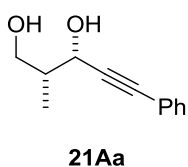
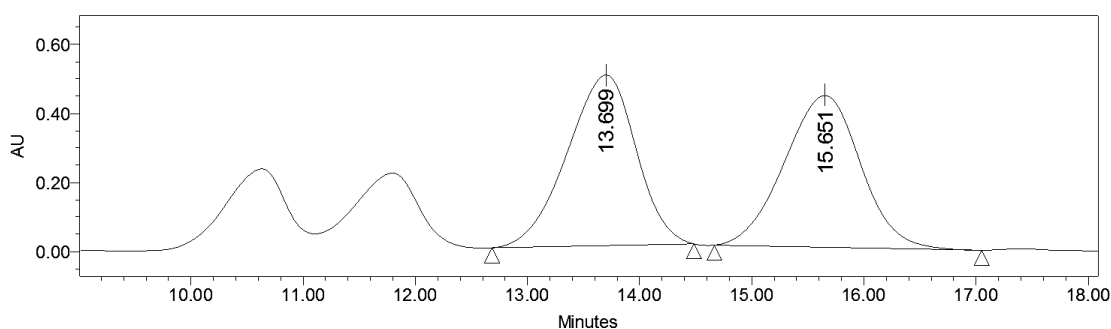
4.6.6.2 Cromatogramas de HPLC

Chiralpak IC, 90:10 Hex:ⁱPrOH, f: 1 mL/min, λ= 254.1 nm



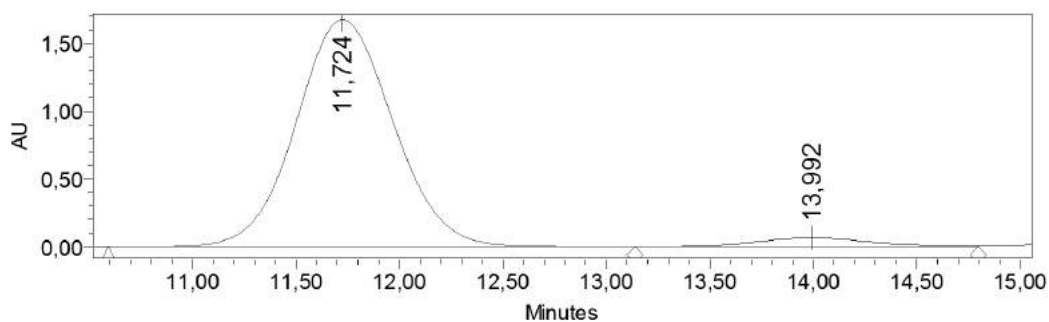
Processed Channel Descr.: PDA 254.1 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 254.1 nm	13.699	21138223	50.38	494449
2	PDA 254.1 nm	15.651	20821017	49.62	439792

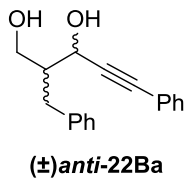


Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	11,724	54770546	95,42	1674406
2	PDA 240,0 nm	13,992	2628661	4,58	66162

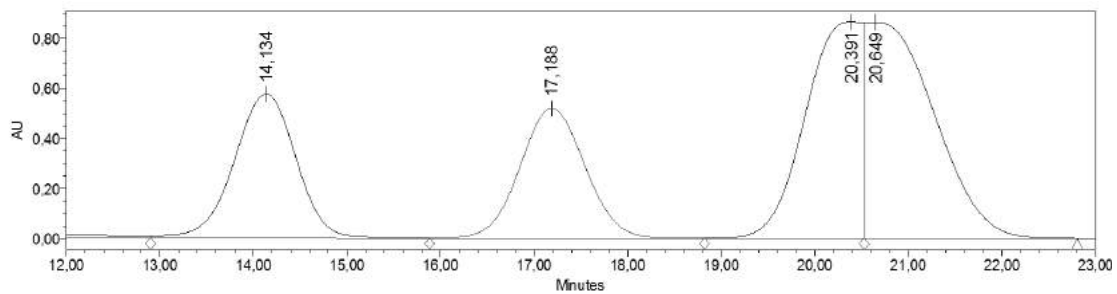


Chiralpak AS-H, 90:10 Hex:PrOH, f: 1 mL/min, $\lambda = 240 \text{ nm}$

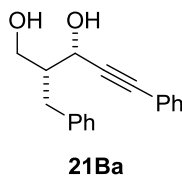


Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

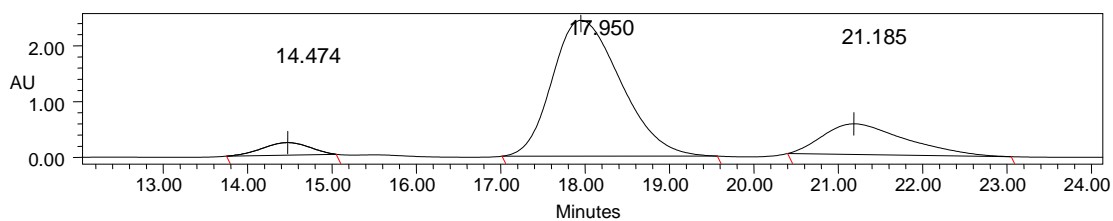
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	14,134	26256755	51,43	567546
2	PDA 240,0 nm	17,188	24795620	48,57	511488



Processed Channel Descr.: PDA 240.0 nm

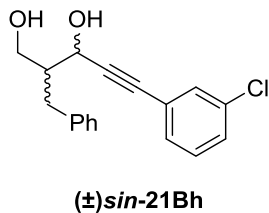


	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240.0 nm	14.474	8731463	4.76	224092
2	PDA 240.0 nm	17.950	137179547	74.79	2433968
3	PDA 240.0 nm	21.185	37504297	20.45	548129

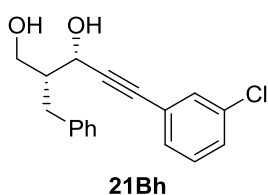
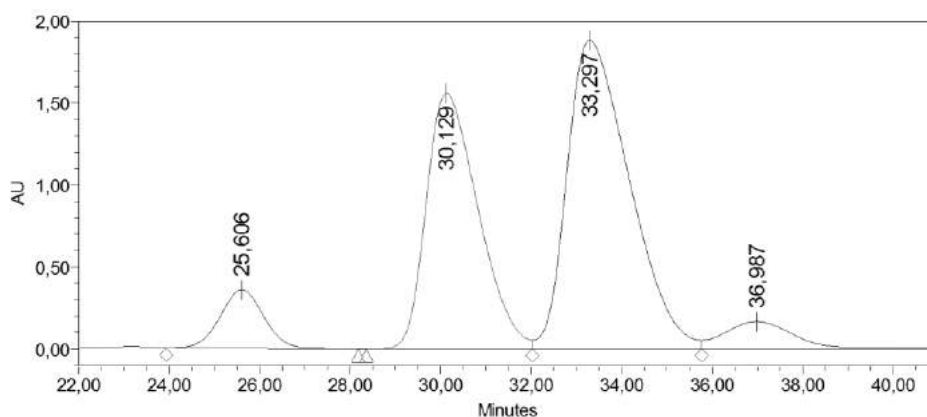


Chiralpak AS-H, 95:5 Hex:*i*PrOH, f: 1 mL/min, $\lambda = 210$ nm

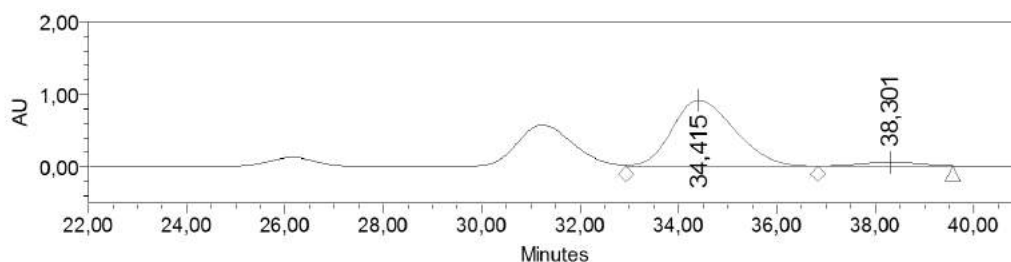
Processed Channel Descr.: 2998 Ch2
210nm@2.4nm



	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	2998 Ch2 210nm@2.4nm	25,267	126439022	39,97	1521400
2	2998 Ch2 210nm@2.4nm	30,107	125406379	39,65	1371402
3	2998 Ch2 210nm@2.4nm	33,520	32523360	10,28	359297
4	2998 Ch2 210nm@2.4nm	36,503	31938924	10,10	348866

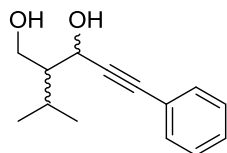


	RT	Area	% Area	Height
1	34,415	80825391	94,78	912478
2	38,301	4451251	5,22	53916

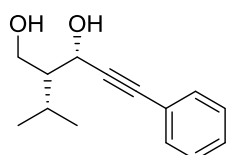
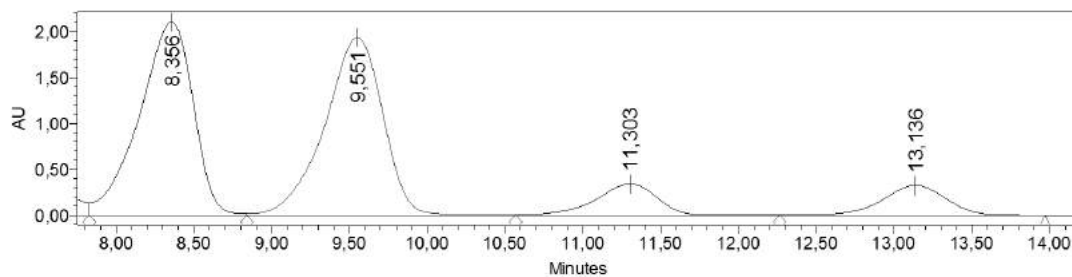


Chiralpak AY-H, 90:10 Hex:PrOH, f: 1 mL/min, $\lambda = 210$ nm

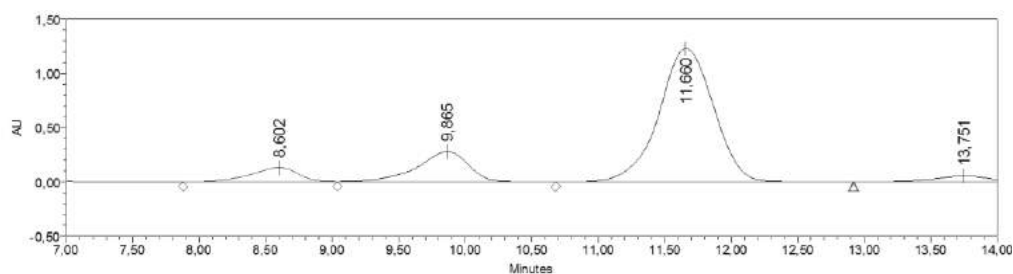
Processed Channel Descr.: 2998 Ch1
210nm@2.4nm

**(±)anti-22Da**

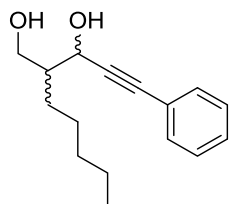
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	2998 Ch1 210nm@2.4nm	8,218	22245975	42,69	976418
2	2998 Ch1 210nm@2.4nm	9,386	21117441	40,52	835511
3	2998 Ch1 210nm@2.4nm	10,922	4394385	8,43	172063
4	2998 Ch1 210nm@2.4nm	12,664	4357581	8,36	161381

**21Da**

	RT	Area	% Area	Height
1	8,602	3271228	6,92	131383
2	9,865	7429958	15,73	277869
3	11,660	35022191	74,13	1228182
4	13,751	1523372	3,22	51461



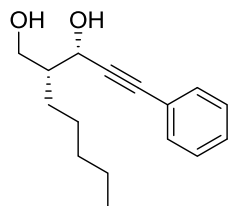
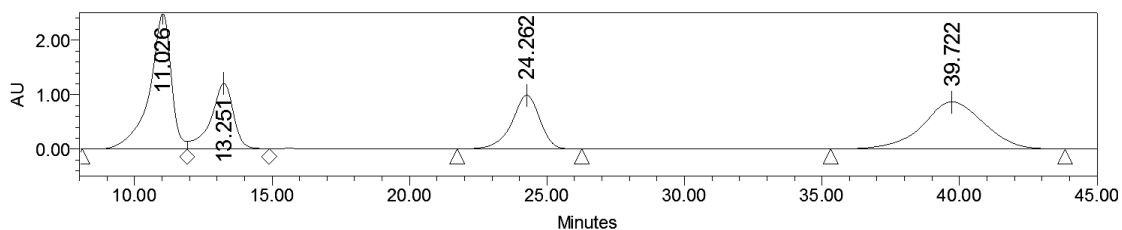
Chiralpak OD-H, 95:5 Hex:ⁱPrOH, f: 1 mL/min, λ= 240 nm



(±)*anti*-22Ja

Processed Channel Descr.: PDA 240.0 nm

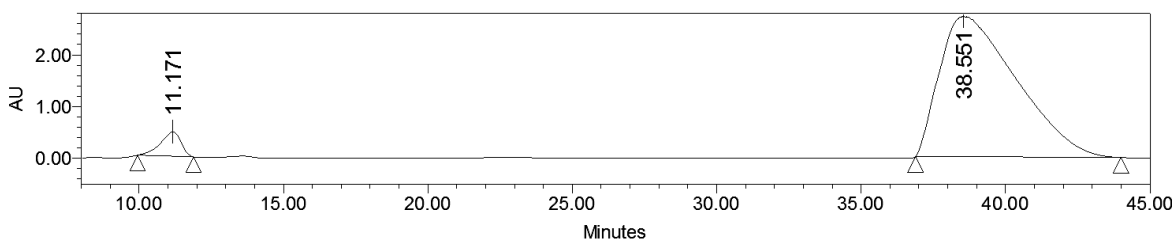
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240.0 nm	11.026	135818443	33.21	2489798
2	PDA 240.0 nm	13.251	69221559	16.93	1205406
3	PDA 240.0 nm	24.262	69957600	17.11	987368
4	PDA 240.0 nm	39.722	133924747	32.75	867400



21Ja

Processed Channel Descr.: PDA 240.0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240.0 nm	11.171	24837216	4.21	527207
2	PDA 240.0 nm	38.507	565463042	95.79	2957545



5. Anexo: publicaciones

Cite this: *Chem. Sci.*, 2012, **3**, 2949

www.rsc.org/chemicalscience

EDGE ARTICLE

Combined α,α -dialkylprolinol ether/Brønsted acid promotes Mannich reactions of aldehydes with unactivated imines. An entry to *anti*-configured propargylic amino alcohols[†]

Enrique Gómez-Bengoia, Jacqueline Jiménez,[‡] Irati Lapuerta, Antonia Mielgo, Mikel Oiarbide, Itziar Otazo, Irene Velilla, Silvia Vera and Claudio Palomo*

Received 10th May 2012, Accepted 25th June 2012

DOI: 10.1039/c2sc20590d

The first enamine mediated *anti*-selective and highly enantioselective Mannich reaction of aldehydes and unactivated imines is reported. The key for success is the combined use of a Brønsted acid with an α,α -dialkylprolinol ether catalyst that leads to adducts with good yields (typically 70–75%), *anti* : *syn* ratios greater than 90 : 10, and ee values usually above 95%. The method works particularly well with propargylic imines and, unlike previous catalytic routes to optically active propargylamines, provides adducts featuring two contiguous stereocenters and a functionalized side chain amenable for ulterior synthetic applications.

Introduction

The Mannich reaction, that is the reaction between a nucleophilic enolate or equivalent and an electrophilic azomethine group, stands as one of the most powerful methods for the production of β -amino carbonyl compounds. This reaction has experienced impressive advances in recent years¹ because the resulting β -amino carbonyl compounds may be transformed into β -amino acids, 1,3-amino alcohols, and 1,3-diamines, structural units often present in natural products and medicinal agents. However, catalytic asymmetric Mannich methodologies that encompass both wide substrate scope for carbonyls and imines, and effective stereocontrol, are uncommon. Two major problems are the inherently low electrophilicity of the azomethine function, which is best exemplified in the simplest imines, or Schiff bases, and the preference of enolizable azomethines to undergo α -deprotonation rather than addition. These problems remain poorly resolved even beyond the realm of catalytic methodologies. A few years ago we reported an efficient asymmetric acetate Mannich methodology which was also suitable for enolizable imines,² thus contributing to the solution of the above problems. The method relied on the use of *N*-Boc imines, generated *in situ* from α -amidosulfones, in conjunction with a chiral lithium acetate enolate equivalent. To date, the use of *N*-Boc, or related

N-acyl, *N*-sulfonyl, *N*-sulfinyl, and *N*-phosphonyl imines has indeed become customary for the majority of asymmetric Mannich methodologies.

With the seminal, independent, reports from the groups of Barbas III³ and List,⁴ on the proline-catalyzed Mannich reaction of aldehydes and ketones as unmodified donor carbonyls, an important step was made.⁵ Besides proline, other proline congeners have subsequently emerged,⁶ constituting a powerful arsenal for performing *syn*-selective Mannich reactions with a variety of imines enantioselectively. Unfortunately, proline and the related catalysts are unable to preferentially produce adducts of *anti* relative configuration.⁷ Alternative amine catalysts, among them the α,α -diarylprolinol ethers,⁸ have been found capable of promoting the Mannich reaction of unmodified aldehydes and ketones with *anti*-selectivity, thus helping to fill this gap. However, once again, these catalysts are generally suitable for reactions involving reactive imines only,⁹ that is, imines equipped with electron withdrawing groups (EWG) at either C or N atom, or both, of the azomethine function (Fig. 1). For instance, Barbas III and Córdova,¹⁰ using (*S*)-2-methoxymethylpyrrolidine as the catalyst, and Jørgensen *et al.*,¹¹ using

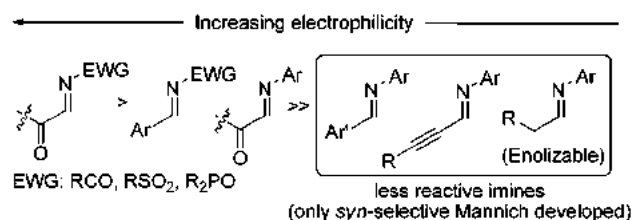


Fig. 1 A classification of imines based on their reactivity (arbitrary scale)²⁰ in Mannich-type reactions.

Departamento de Química Orgánica I, Facultad de Química, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Apdo. 1072, 20080 San Sebastián, Spain. E-mail: claudio.palomo@ehu.es

[†] Electronic supplementary information (ESI) available: Experimental procedures, structural proofs, and spectral data for all new compounds (119 pages) (PDF). CCDC 871606. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format DOI: 10.1039/c2sc20590d

[‡] Present address: Centro de Investigación, Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México.

diarylprolinol ether catalysts, described direct asymmetric *anti*-Mannich reactions of aldehydes with glyoxylate-derived imines as electrophiles,¹² while Gellman *et al.*¹³ employed iminium ions as the active azomethine for the aminomethylation of aldehydes. Further progress has been made by the group of Melchiorre¹⁴ by using *N*-acyl imines, *i.e.* *N*-Boc imines, and subsequent works expanded the α,α -diarylprolinol ether-catalyzed *anti*-selective Mannich reaction to other reactive imines such as *N*-sulfonyl imines¹⁵ or fluorinated imines.¹⁶ The observation that *N*-acyl and *N*-sulfonyl imines may be made more reactive by protonation with a Brønsted acid in the context of an enamine mediated “acetate” Mannich reaction,¹⁷ represents another significant advance. Yet, and in sharp contrast, unactivated imines remain problematic substrates for Mannich reactions not only in enamine mediated approaches, but also within other organocatalytic approaches, *i.e.* phase transfer catalysis, and Brønsted acid/base catalysis.^{18,19} Consequently, the development of efficient Mannich reactions of unactivated imines is still challenging and in great demand, especially for reactions targeting adducts with an *anti* relative configuration.

On the other hand, propargylamine units are versatile building-blocks in synthesis,²¹ also present in a number of bioactive compounds.²² Despite being structural motifs of interest, there are few practical catalytic asymmetric approaches to propargylic amines (Fig. 2).²³ Among them, routes (a) and (b), namely the addition of terminal alkynes to imines,²⁴ and the 1,2-addition of organometallic reagents to propargylic imines,²⁵ are specially attractive because formation of the new C–C bond and the stereocenter occurs concomitantly. However, these catalytic methods bear some constraints: route (a) is generally applicable to non-enolizable imines only ($R = \text{aryl, } \textit{sec}$ - or *tert*-alkyl, $\text{CO}_2\text{R}'$), while well-suited organometallic reagents for route (b) are typically limited to nonfunctionalized dialkyl(ethyl)zincs.²⁶ In addition, the catalytic C–C bond-forming event in these approaches generally generates a sole new stereocenter.

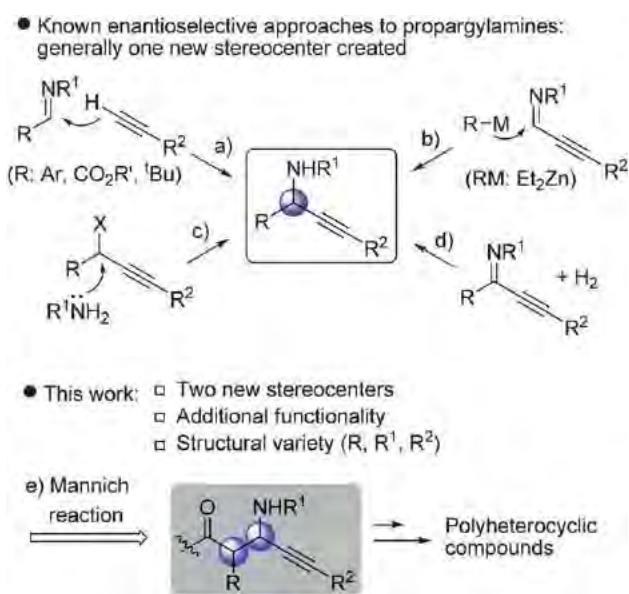


Fig. 2 Main current catalytic asymmetric routes to propargylamines and the Mannich reaction approach.

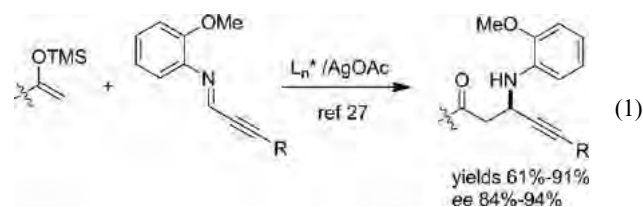
We report herein on an amine/Brønsted acid promoted Mannich reaction of aldehydes with unactivated imines, particularly *N*-aryl alkynyl imines, a method that for the first time provides *anti*-configured Mannich products from these problematic imines. The success of this method is tightly bound to the use of α,α -dialkylprolinol silyl ethers, a novel catalyst subgroup that, while structurally related to the parent α,α -diaryl analogs, provides superior performance in most cases. Further elaboration of the propargylic adducts into optically active nitrogen-containing complex heterocycles is also realized as a demonstration of the synthetic potential of this simple dual activation strategy.

Results and discussion

Background and working plan

With the above scenario in mind, we sought to develop a general method for the *anti*-selective Mannich reaction that would help to fill the gap with unactivated imines. In particular, we were curious about the likelihood of a direct Mannich reaction involving alkynyl imines which would provide a novel entry to propargylic amines.

A literature search on catalytic asymmetric Mannich reactions involving alkynyl imines reveals the work of Snapper and Hoveyda *et al.*²⁷ as the only precedent. The method, (eqn (1)), uses silyl enol ethers or silyl ketene acetals as acetate enolate equivalents, *N*-2-methoxyphenyl alkynylidenamines as the imine counterpart, and a chiral silver catalyst as the stereocontrol/activation element. No examples with α -substituted acetate enolate equivalents are reported. Clearly, an enamine mediated organocatalytic approach to propargylic amines would be advantageous in that the necessity of carbonyl substrate pre-activation in the form of an enolsilane or equivalent in a separate operation would be obviated. In addition, it could be expected that a range of carbonyl substrates and imines (non-specific *N*-substitution pattern needed) would be accommodated, allowing the creation of two contiguous stereogenic centers (using aldehydes other than acetaldehyde²⁸) along with the C–C bond all in a single synthetic step, aspects otherwise difficult to fulfil within the hitherto known approaches to propargylic amines. Furthermore, the resulting adducts would exhibit three sites ($R/R^1/R^2$ in Fig. 2e) along with the carbonyl functional group amenable for structural/functional variation in connection to diversity-oriented synthesis.²⁹ Given these considerations, we envisioned that, if successful, a prolinol ether-catalyzed *anti*-selective Mannich reaction of aldehydes with simple aryl alkynyl imines would not only provide unprecedented and synthetically useful *N*-aryl propargylic amines, but would also help to enhance the synthetic utility of this elemental C–C bond forming reaction.



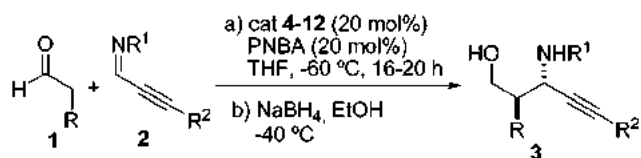
Catalyst screening and reaction optimization

Based on their accessibility, the α,α -diarylprolinol ethers **4**³⁰ and **5**³¹ were selected as prototypical amine catalysts for initial studies in which the reaction between propanal and aryl alkynyl imines **2a** and **2b** was evaluated (Scheme 1). It soon became evident that besides the low reactivity of these imines, the effective control of the reaction stereochemistry, and particularly the *syn/anti* configuration of the products, is a problem. For instance, the reaction of propanal with **2a** promoted by either catalyst **4** or **5** at room temperature or at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ provided, after reduction with NaBH_4 ,³² product **3Aa** with poor (25–30%) yields as an essentially equimolar mixture of *syn/anti* isomers. At $-40\text{ }^\circ\text{C}$, or temperatures below, no reaction was observed at all.

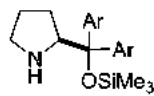
In subsequent experiments the effect of added Brønsted acid on both imine reactivity and reaction stereoselectivity was explored, with the general notion that protonation of the basic nitrogen atom of the imine should increase its electrophilicity.³³ The observed trend was that the addition of *p*-nitrobenzoic acid (PNBA)³⁴ under otherwise similar conditions enhanced reactivity, allowing lower temperatures to be used. For example, the reaction with catalyst **4** at $-60\text{ }^\circ\text{C}$ in the presence of *p*-nitrobenzoic acid (PNBA, 20 mol%) led to adduct **3Aa** in 63% yield, albeit the *anti* : *syn* ratio (67 : 33) still remained insufficient (Table 1, entry 1). With catalyst **5** under these same conditions, a somewhat higher yield and diastereoselectivity were attained (84%, 84 : 16 *anti* : *syn* ratio, entry 2). The sterically more

demanding catalyst **6** was also productive, although it provided essentially no improvement with respect to the commercial **5** (entry 3).

Focus was then turned on prolinol silyl ethers **7–12** bearing two alkyl chains at the α -position, a subclass of amine catalysts previously designed by us.³⁵ While possessing a closely related structure to the parent α,α -diarylprolinol ethers, the aryl to alkyl shift in the catalyst side chain is presumed to provoke some stereoelectronic changes which proved effective in water compatible iminium activation.³⁵ However, to date these bulky catalysts³⁶ have not found application in the realm of enamine catalysis.^{37,38} We observed that both catalysts **9** and **10** promoted the above Mannich reaction in the presence of PNBA to afford adduct **3Aa** in 74% and 71% isolated yield, 91 : 9 and 95 : 5 *anti* : *syn* ratios, respectively, and excellent enantioselectivity for the major *anti* isomer in both cases (entries 6, 7). Interestingly, no product derived from the competitive aldehyde self-aldol/Mannich reactions was formed under these conditions (*vide infra*) within the reach of NMR detection. Next, this set of pyrrolidine catalysts was screened for the reaction of propanal with imine **2b**, which bears an electron rich aromatic ring, and the results showed a similar trend in catalyst behaviour. Thus, in the presence of 20 mol% PNBA, each pyrrolidine catalyst examined was able to produce adduct **3Ab** in good isolated yield and excellent ee for the major *anti* isomer; however, significant variations were observed again in the *anti/syn* selectivity, with the α,α -dialkyl catalysts **10**, **11**, and **12** consistently leading to the highest *anti* : *syn* ratios (94 : 6, 90 : 10, and ≥ 95 : 5, respectively, entries 13, 14, and 15 vs. 8–10). On the other hand, shortening the length of the alkyl chain as in catalysts **7** and **8** led to a loss of diastereoselectivity (entries 11, 12). According to these results, catalyst **12** appeared to be the most efficient in terms of yield and selectivity, with the added value of being an easy to handle crystalline compound, and was selected for further exploration of the Mannich reaction.

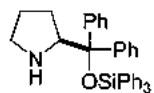


R, A: CH_3	R ¹ /R ² , a: 4-ClC ₆ H ₄ /Ph
B: CH_2Ph	b: 4-MeOC ₆ H ₄ /Ph
C: $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	c: Ph /Ph
D: $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	d: 3-ClC ₆ H ₄ /Ph
E: $(\text{CH}_2)_4\text{NHBoc}$	e: 3-MeOC ₆ H ₄ /Ph
F: $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$	f: 3-Cl,4-FC ₆ H ₃ /Ph
G: $(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2^t\text{Bu}$	g: 4-MeOC ₆ H ₄ / <i>c</i> -C ₆ H ₁₁
H: CH_3CH_2	h: 4-MeOC ₆ H ₄ / $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$
I: $(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$	i: 4-MeOC ₆ H ₄ / $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
J: $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	j: 4-MeOC ₆ H ₄ /SiMe ₃

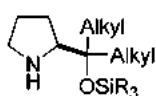


4 Ar: 3,5-(CF₃)₂C₆H₃

5 Ar: Ph



6



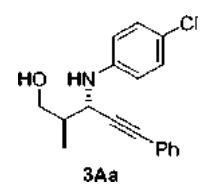
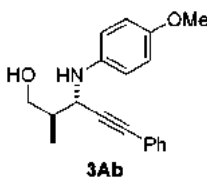
cat	Alkyl	R
7	Me	Me
8	Me	Ph
9	<i>n</i> -Hexyl	Me
10	<i>n</i> -Hexyl	Ph
11	<i>n</i> -Dodecyl	Ph
12	Isobutyl	Ph

Scheme 1 *anti*-Selective Mannich reaction of *N*-aryl alkynyl imines and aldehydes using several pyrrolidine catalysts.

Reaction scope. Variation of aldehyde and imine

A representative selection of aldehydes and alkynyl imine substrates were evaluated in order to establish the generality of this direct and asymmetric route to propargylamines. As the survey collected in Table 2 shows, Schiff bases derived from anilines with electron withdrawing (Cl, F) or electron releasing (OMe) substituents, and a variety of ynals with phenyl, cyclic and acyclic alkyl, or trimethylsilyl pendant groups, were equally tolerated. With respect to the nature of the aldehyde component, short alkyl chain aldehydes such as propanal and butanal, longer chain aldehydes such as heptanal or hydrocinnamaldehyde, or even aldehydes bearing side chains with functional groups such as alkene, carbamate, ester, and acetal, all participated satisfactorily, providing the corresponding amino alcohols in good yields, with *anti* : *syn* ratios greater than 90 : 10, and generally with excellent ee. In these experiments, a threefold excess of the aldehyde substrate with respect to the imine was systematically employed. However, aldehyde in quasiequimolar (1.2 equiv.) amount proved to work efficiently too in terms of both yield and stereoselectivity, an aspect of practical importance when expensive aldehydes or aldehydes requiring multi-step synthesis are involved. Additionally, the method could be applied on the

Table 1 Screening of catalysts for the Mannich reaction of propanal with propargylic imines **2a** and **2b**^a

Entry	Catalyst	Product	Yield (%) ^b	<i>anti</i> : <i>syn</i> ^c	ee (%) ^d
1	4	 3Aa	63	67 : 33	n.d. ^e
2	5		84	84 : 16	>98
3	6		80	77 : 23	99
4	7		57	80 : 20	n.d. ^e
5	8		60	75 : 25	91
6	9		74 ^f	91 : 9	98
7	10		71 ^f	95 : 5	n.d. ^e
8	4	 3Ab	72	50 : 50	n.d. ^e
9	5		76	83 : 17	98
10	6		67	74 : 26	99
11	7		50	75 : 25	n.d. ^e
12	8		65	75 : 25	94
13	10		85 ^f	94 : 6	98
14	11		85 ^f	90 : 10	n.d. ^e
15	12		87	≥95 : 5	99

^a Conditions: imine (0.5 mmol, 0.25 M) in THF (unless otherwise stated), aldehyde (1.5 mmol), *p*-nitrobenzoic acid (PNBA, 0.1 mmol), and catalyst **4–12** (0.1 mmol) were stirred for 16 h at $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^b Combined yield of the *anti* : *syn* mixture unless specified otherwise. ^c Determined by 300 MHz NMR and by HPLC. See the ESI for details. ^d Determined by HPLC. ^e n.d.: not determined. ^f Yield of isolated *anti* adduct.

10 mmol scale and with only 5 mol% catalyst loading (product **3Db**, entry 10) without compromising either selectivity or chemical yield. It was also observed that whereas the reaction stereoselectivity was essentially insensitive to variations of the temperature in the range $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ to $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, the higher the temperature the larger the amount of self-Mannich side product detected.³⁹

Encouraged by the efficiency of this catalyst system for the Mannich reaction of aldehydes with propargylic imines, we decided to assess its generality for the direct Mannich reaction of bis(aryl) and aryl-alkyl imines, another subtype of unactivated imines for which, as far as we know, no examples of *anti*-selective

Mannich reactions have been documented.⁹ We were pleased to observe that using the above conditions this deficiency could also be remedied. Thus the reaction of propanal with both bis(aryl) and aryl-alkyl imines **13a–e** proceed smoothly to afford, after reduction, the corresponding adducts **14–18** with remarkable levels of stereoselectivity (Table 3). For instance, the reaction of bis-aryl imines **13a–c** in the presence of catalyst **12** and PNBA as cocatalyst at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}/-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, led to the corresponding adducts **14**, **15**, and **16**, in high yields, *anti* : *syn* ratios equal to or higher than 95 : 5, and virtually complete enantioselectivity for the major (*anti*) isomer (entries 1–3). As a comparison, parallel Mannich reactions catalyzed by either **5** or **6** produced the

Table 2 Scope of the catalytic Mannich reaction of aldehydes with propargylic imines **2**

Entry	R	R ¹	R ²	Product	Yield (%) ^c	<i>anti</i> : <i>syn</i> ^d	ee (%) ^e
1	CH ₃	Ph	Ph	3Ac	72	90 : 10	96
2 ^a		3-Cl-C ₆ H ₄	Ph	3Ad	80	93 : 7	97
3		3-MeO-C ₆ H ₄	Ph	3Ae	90	90 : 10	96
4 ^a		3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	Ph	3Af	74	91 : 9	92
5		4-MeO-C ₆ H ₄	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	3Ag	60	90 : 10	97
6		4-MeO-C ₆ H ₄	(CH ₂) ₄ CH ₃	3Ah	72	98 : 2	98
7	CH ₂ Ph	4-MeO-C ₆ H ₄	Ph	3Bb	72	92 : 8	99
8	CH ₂ Ph	4-MeO-C ₆ H ₄	(CH ₂) ₄ CH ₃	3Bh	54	91 : 9	94
9	(CH ₂) ₃ CH ₃	4-MeO-C ₆ H ₄	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	3Ci	60	96 : 4	98
10 ^{a,b}	CH ₂ CH=CH ₂	4-MeO-C ₆ H ₄	Ph	3Db	75	91 : 9	97
11	CH ₂ CH=CH ₂	4-MeO-C ₆ H ₄	SiMe ₃	3Dj	77	90 : 10	97
12	(CH ₂) ₄ NHBoc	4-MeO-C ₆ H ₄	Ph	3Eb	70	93 : 7	95
13	CH ₂ CH(OMe) ₂	4-MeO-C ₆ H ₄	Ph	3Fb	74	91 : 9	96
14	(CH ₂) ₂ CO ₂ ^t Bu	4-MeO-C ₆ H ₄	Ph	3Gb	82	96 : 4	98
15	CH ₂ CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	Ph	3Ha	65	90 : 10	99

^a From catalyst **10**. ^b Reaction run on 10 mmol scale using 5 mol% **10** and 10 mol% of PNBA in THF at $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 48 h. ^c Yield of isolated *anti* adduct. ^d Determined by 300 MHz NMR and by HPLC. ^e Determined by HPLC.

Table 3 Catalytic Mannich reactions of aldehydes with bis(aryl) and aryl-alkyl imines **13**^a

Entry	Aldehyde	R	Imine 13	Ar	R ¹	Product	Yield (%) ^b	<i>anti</i> : <i>syn</i> ^c	ee (%) ^d
1	A	CH ₃	a	Ph	4-Me-C ₆ H ₄	14	80	96 : 4 ^e	96
2			b	4-CN-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	15	85	97 : 3 ^f	99
3			c	4-MeO-C ₆ H ₄	Ph	16	80	95 : 5 ^g	99
4			d	4-F-C ₆ H ₄	c-C ₆ H ₁₁	17	43	99 : 1	99
5			e	Ph	i-Pr	18	48	95 : 5	98
6	B	CH ₂ Ph	f	4-Br-C ₆ H ₄	3-Me-C ₆ H ₄	19	66	92 : 8	99
7	C	(CH ₂) ₃ CH ₃	g	4-Br-C ₆ H ₄	4-CN-C ₆ H ₄	20	61	99 : 1	99
8	E	(CH ₂) ₄ NHBoc	h	4-F-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	21	60	93 : 7	99
9	I	(CH ₂) ₃ Ph	i	4-F-C ₆ H ₄	4-MeO-C ₆ H ₄	22	63	94 : 6	99
10	J	(CH ₂) ₄ CH ₃	j	4-F-C ₆ H ₄	4-MeO-C ₆ H ₄	23	68	92 : 8	98

^a Reactions conducted at 0.5 mmol scale. ^b Yield of isolated *anti* adduct. ^c Determined by 300 MHz NMR and by HPLC. ^d Determined by HPLC. ^e With catalyst **5** (−60 °C) 67 : 33 dr; with catalyst **6** (−40 °C) 77 : 23 dr. ^f With catalyst **5** (−60 °C) 76 : 24 dr; with catalyst **6** (−60 °C) 80 : 20 dr. ^g With catalyst **5** (−60 °C) 74 : 26 dr; with catalyst **6** (−60 °C) 80 : 20 dr.

respective adducts **14–16** with *anti* : *syn* ratios of 80 : 20 or lower (see footnotes e–g in Table 3). It is also important to note that even the imines **13d** and **13e**, derived from the enolizable aldehydes cyclohexane carbaldehyde and isobutyraldehyde, afforded the corresponding adducts **17** and **18** with *anti* : *syn* ratios of 99 : 1 and 95 : 5, respectively (entries 4, 5). As Table 3 shows, the present Mannich reaction with simple Schiff bases is not limited to propanal, longer chain aldehydes also provided the respective adducts **19–23** with equal chemical and stereochemical efficiency (entries 6–10). Once again, the reactions involving these unactivated imines did not work at all in the absence of the Brønsted acid cocatalyst.

Another attractive aspect of this investigation is that catalyst **12** and related α,α -dialkylprolinol ethers may be easily prepared in multigram quantities from the inexpensive amino acid proline through usual Grignard technology.

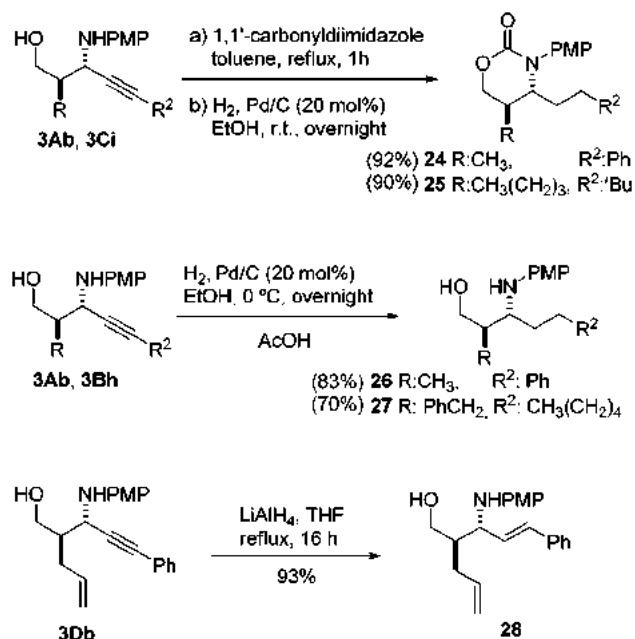
In addition to the observations noted above, controlled reductive manipulation of the alkyne moiety in adducts **3**, Scheme 2, leads to β -amino alcohols that are formally derived from the Mannich reactions of α -unsubstituted aliphatic and α,β -unsaturated imines, two subtypes of problematic imine substrates due to the competitive α -deprotonation² and conjugate addition processes.⁴⁰

A rationale for the observed stereochemistry of the above catalytic reactions may be traced based on previously proposed models for enamine mediated⁴¹ asymmetric Mannich reactions,⁴² and computational studies carried out by our own group^{15a} dealing with the Mannich reaction between *N*-sulfonyl aryl imines and enamines derived from propanal and catalyst **7**. According to these precedents we propose **TS-anti** and **TS-syn** (Fig. 3) as plausible transition state models to account for the formation of the corresponding Mannich adducts *anti*-**3** and *syn*-**3**, respectively. The preference for *anti*-configured product over *syn*-product might then be explained assuming unfavourable interactions in **TS-syn** between the bulky *tert*-alkyl substituent

on the pyrrolidine ring and both the aromatic ring of benzoic acid and the alkynyl moiety of the imine.

Product elaboration

One beneficial aspect of the present Mannich reaction is that the stereochemical and structural attributes of the resulting propargylamine adducts may also be translated into their derived products, taking advantage of the suitability of the alkynyl moiety to participate in several intramolecular cyclization processes,⁴³ Fig. 4.



Scheme 2 Transformations of Mannich adducts **3** involving reduction of the alkynyl moiety. PMP: 4-MeO-C₆H₄.

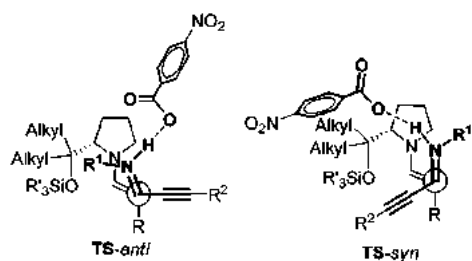


Fig. 3 Proposed transition state stereomodels.

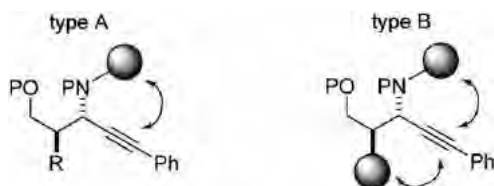
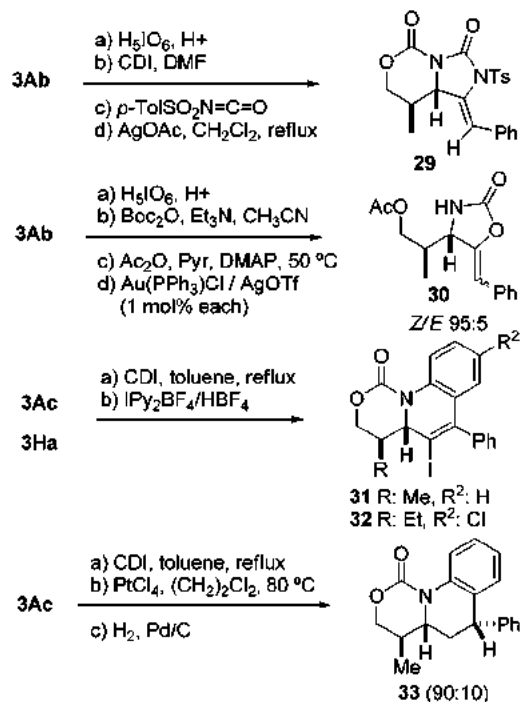


Fig. 4 Two possible cyclization strategies from the Mannich adducts.

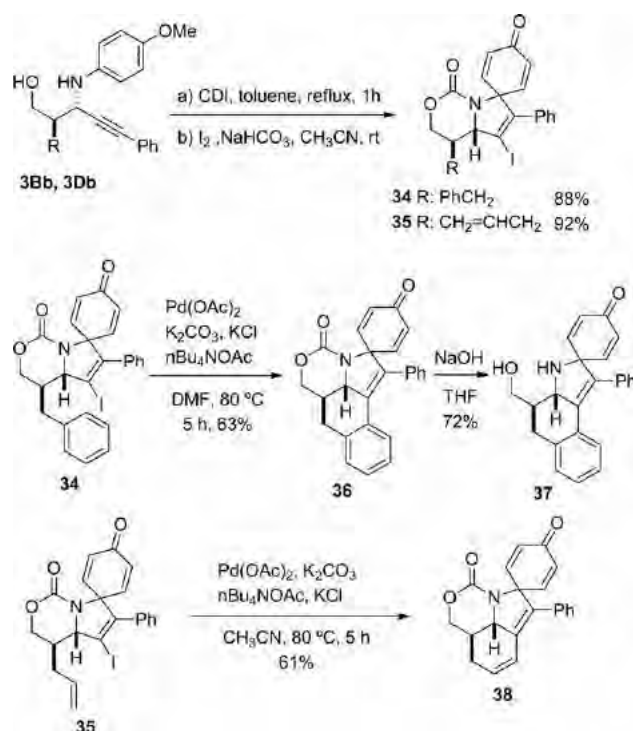
Given the prevalence of nitrogen-containing heterocycles within the pharmaceutical and agrochemical industries, as well as their occurrence within natural products, a series of protocols were developed for the transformation of adducts into imidazolidinones, oxazolidinones, dihydro- and tetrahydroquinoline derivatives, and related (poly)heterocycles.⁴⁴ Scheme 3 illustrates some examples of cyclization strategy type A. For instance, exposure of **3Ab** to oxidative *N*-dearylation⁴⁵ followed by *N,O*-diprotection and subsequent treatment of the resulting oxazone with *p*-toluenesulfonyl isocyanate and then silver acetate



Scheme 3 Cyclization of Mannich adducts along a type A strategy. CDI: 1,1'-carbonyldiimidazole.

promoted cyclization, allowed the installation of an additional amino functionality⁴⁶ in the form of imidazolidinone **29**. Similarly, a deprotection–reprotection sequence applied to propargylamine **3Ab**, and subsequent heterocyclization of the resulting aminoalcohol by means of combined gold–silver catalysis,⁴⁷ afforded oxazolidinone **30**. Likewise, adducts **3** were well suited for electrophilic carbocyclizations leading to dihydro- and tetrahydroquinoline derivatives such as **31–33**. Thus, *N,O*-diprotection of the amino alcohols derived from **3Ac** and **3Ha** and subsequent treatment with Barluenga's IPy₂BF₄ reagent⁴⁸ afforded dihydroquinolines **31** and **32**, whilst platinum-catalyzed⁴⁹ intramolecular electrophilic hydroarylation of the *N,O*-diprotected amino alcohol derived from **3Ac**, followed by hydrogenation of the resulting dihydroquinoline, provided tetrahydroquinoline **33** in high yield as a 90 : 10 mixture of diastereomers. As could be observed, each heterocyclic compound **29–33** is characterized by the presence of two contiguous stereogenic centers and suitable functionality for further elaboration.

Unlike the majority of known catalytic routes to optically active propargylamines, the present approach provides propargylamine adducts well suited for the type B double carbocyclization strategy. For example (Scheme 4), protected adducts **3Bb** and **3Db** could be first subjected to Larock's *ipso*-halocyclization⁵⁰ to produce spirocycles **34** and **35** in excellent yield. Subsequent intramolecular Heck reaction of **34** followed by saponification provided polycyclic **37**. Similarly, from spirocycle **35**, compound **38** was obtained. Single crystal X-ray analysis of polycyclic compound **36** confirmed the assigned structure and served to validate the stereochemical course of the catalytic Mannich reaction (see ESI†).



Scheme 4 Carbocyclizations of Mannich adducts, type B strategy.

Conclusions

In summary, we have reported an organocatalytic asymmetric Mannich reaction of unactivated imines or Schiff bases with aldehydes that provides *anti*-configured adducts, a realization that remained unsolved so far. The efficiency of the method with a variety of *N*-aryl alkynyl imines acting as the Schiff base has been demonstrated, with *anti* : *syn* ratios higher than 90 : 10, and ee values usually superior to 95% for the major diastereomer. The resulting propargylic amines feature two contiguous stereogenic centers and several sites for further synthetic manipulation, aspects that can hardly be addressed by the hitherto known methods of propargylamine synthesis. In particular, easy reduction of the alkynyl group on adducts to the corresponding alkyl or alkenyl moieties establishes a convenient access to otherwise difficult to prepare Mannich adducts formally derived from highly enolizable imines. The method thus broadens the range of optically active β -aminocarbonyl compounds directly accessible *via* a common catalytic approach. For this Mannich reaction involving poorly electrophilic Schiff bases, combined use of an α,α -dialkylprolinol ether and a Brønsted acid cocatalyst is crucial for achieving practical reaction conversions and high stereoselectivity. These results constitute the first demonstration of the competence of α,α -dialkylprolinol ethers in enamine mediated catalysis. Since catalyst architecture can be easily modified by varying the length or the ramification degree/position of the alkyl chains, we believe that these catalysts might be a valuable addition to the arsenal of available pyrrolidine catalysts.⁵¹

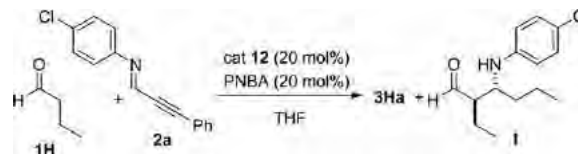
Acknowledgements

Financial support was provided by the University of the Basque Country UPV/EHU (UFI QOSYC 11/22), Basque Government (GV, grant no IT-291-07), and Ministerio de Educación y Ciencia (MEC, Grant CTQ2007-68095-C02-01), Spain. J. J. thanks CONACYT (México), I. L., I. V., and S. V. thank UPV/EHU, and I. O. thanks GV for a fellowship. We are grateful to SGIKER (UPV/EHU) for NMR, HRMS, and X-ray analyses.

Notes and references

- General reviews: (a) S. J. Greco, V. Lacerda and R. Bezerra dos Santos, *Aldrichimica Acta*, 2011, **44**, 15–24; (b) M. M. B. Marques, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2006, **45**, 348–352; (c) A. Córdova, *Acc. Chem. Res.*, 2004, **37**, 102–112. Organocatalytic: (d) J. M. M. Verkade, L. J. C. van Hemert, P. J. L. M. Quaedflieg and F. P. J. T. Rutges, *Chem. Soc. Rev.*, 2008, **37**, 29–41; (e) A. Ting and S. E. Schaus, *Eur. J. Org. Chem.*, 2007, 5797–5815.
- (a) C. Palomo, M. Oiarbide, M. C. González-Rego, A. K. Sharma, J. M. García, A. González, C. Landa and A. Linden, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2000, **39**, 1063–1065; (b) C. Palomo, M. Oiarbide, A. Landa, M. C. González-Rego, J. M. García, A. González, J. M. Odriozola, M. Martín-Pastor and A. Linden, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 8637–8643.
- (a) Footnote 13 of: T. Bui and C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 6951–6954; (b) W. Notz, K. Sakthivel, T. Bui, G. Zhong and C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 199–201; (c) A. Córdova, N. Notz, G. Zhong, J. M. Betancort and C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 1842–1843; (d) A. Córdova, S. Watanabe, F. Tanaka, W. Notz and C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 1866–1867; (e) W. Notz, F. Tanaka, S. Watanabe, N. S. Chowdari, J. M. Turner, R. Thayumanawan and C. F. Barbas III, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 9624–9634.
- (a) B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 9336–9337; (b) B. List, P. Pojarliev, P. W. T. Biller and H. J. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 827–833.
- Selected examples of proline-catalyzed Mannich reactions: (a) ref. 3 and 4; (b) Y. Hayashi, W. Tsuboi, I. Ashime, T. Urushima, M. Shoji and K. Sakai, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2003, **42**, 3677–3680; (c) D. Enders, C. Grondal, M. Vrettou and G. Raabe, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, **44**, 4079–4083; (d) D. Enders and M. Vrettou, *Synthesis*, 2006, 2155–2158; (e) J. W. Yang, M. Stadler and B. List, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, **46**, 609–611; (f) L. Deiana, G. L. Zhao, P. Dzedzic, R. Rius, J. Veseley, J. Ekstrom and A. Córdova, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 234–237. For transition structures in proline-catalyzed Mannich reactions, see: (g) S. Bahamanyar and K. N. Houk, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 1249–1251.
- Proline-tetrazole: (a) A. J. A. Cobb, D. M. Shaw, D. A. Longbottom, J. B. Gold and S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.*, 2005, **3**, 84–96. Pyrrolidine-sulfonamide: (b) W. Wang, J. Wang and H. Li, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 7243–7246. Trans 4-silyloxy-proline: (c) H. Hayashi, J. Yamaguchi, K. Hibino, T. Sumiya, T. Urushima, M. Shoji, D. Hashizume and H. Koshino, *Adv. Synth. Catal.*, 2004, **346**, 1435–1439.
- For an exception using cyclic imines, see: B. T. Hahn, R. Fröhlich, K. Harms and F. Glorius, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 9985–9988.
- Reviews on the use of α,α -diarylprolinol ether organocatalysts: (a) A. Mielgo and C. Palomo, *Chem.-Asian J.*, 2008, **3**, 922–948; (b) C. Palomo and A. Mielgo, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2006, **45**, 7876–7880; (c) K. L. Jensen, G. Dickmeiss, H. Jiang, L. Albrecht and K. A. Jørgensen, *Acc. Chem. Res.*, 2012, **45**, 248–284.
- As exceptions, two examples of the *anti*-selective Mannich reaction of cyclic ketones with unactivated *N*-PMP arylimines have been reported using 3-pyrrolidinecarboxylic acid as the catalyst, although with modest ee values of 32% and 48%: H. Zhang, S. Mitsuori, N. Utsumi, M. Imai, N. García-Delgado, M. Mifsud, K. Albertshofer, P.-H.-Y. Cheong, K. N. Houk, F. Tanaka and C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 875–886.
- A. Córdova and C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 7749–7752.
- (a) J. Franzén, M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, A. Kjærsgaard and K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 18296–18304. See also: (b) I. Ibrahim and A. Córdova, *Chem. Commun.*, 2006, 1760–1762.
- Other chiral amine catalysts have been developed for enamine mediated *anti*-selective Mannich reactions, all using glyoxylate or related reactive imines: (a) ref. 9; (b) T. Kano, Y. Hato, A. Yamamoto and K. Maruoka, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 1197–1203; (c) M. Pouliquen, J. Blanchet, M.-C. Lasne and J. Rouden, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 1029–1032; (d) J. Pietruszka and R. C. Simon, *ChemCatChem*, 2010, **2**, 505–508; (e) T. Kano, Y. Yamaguchi and K. Maruoka, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2009, **48**, 1838–1840; (f) H. Zhang, Y. Chuan, Z. Li and Y. Peng, *Adv. Synth. Catal.*, 2009, **351**, 2288–2294; (g) R. Martín-Rapún, X. Fan, S. Sayalero, M. Bahramnejad, F. Cuevas and M. A. Pericàs, *Chem.-Eur. J.*, 2011, **17**, 8780–8783.
- (a) Y. Chi and S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 6804–6805; (b) Y. Chi, E. P. English, W. C. Pomerantz, W. S. Horne, L. A. Joyce, L. R. Alexander, W. S. Fleming, E. A. Hopkins and S. G. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 6050–6055.
- (a) G. Cainelli, L. Sambri, A. Carlone, G. Bartoli and P. Melchiorre, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 8700–8702; (b) P. Galzerano, D. Agostino, G. Bencivvenni, L. Sambri, G. Bartoli and P. Melchiorre, *Chem.-Eur. J.*, 2010, **16**, 6069–6076.
- (a) E. Gómez-Bengoa, M. Maestro, A. Mielgo, I. Otazo, C. Palomo and I. Velilla, *Chem.-Eur. J.*, 2010, **16**, 5333–5342; (b) T. Urushima, H. Ishikawa and Y. Hayashi, *Chem.-Eur. J.*, 2011, **17**, 8273–8276.
- S. Fustero, F. Mojarra, M. D. Pérez Carrión, J. F. Sanz-Cervera and J. L. Aceña, *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, 5208–5214.
- Y. Hayashi, T. Okano, T. Itoh, T. Urushima, H. Ishikawa and T. Uchimar, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 9053–9058.
- For more details, see: (a) ref. 1. For exceptions, see: (b) M. Rueping, E. Sugiono and F. R. Schoepke, *Synlett*, 2007, 1441–1445; (c) Q.-X. Guo, H. Liu, C. Guo, S.-W. Luo, Y. Gu and L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 3790–3791.
- Selected reviews on organocatalysis: (a) P. I. Dalko and M. Moisan, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, **43**, 5138–5175; (b) A. Dondoni and

- A. Massi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 4638–4660; (c) A. Berkessel and H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2005; (d) H. Pellissier, *Recent Developments in Asymmetric Organocatalysis*, RSC Publishing, Cambridge, 2010.
- 20 For a quantification of the electrophilic reactivity of imines, see: R. Appel and H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 8240–8251.
- 21 For selected examples, see: (a) J. J. Fleming and J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 3926–3927; (b) B. Jiang and M. Xu, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, **43**, 2543–2546; (c) T. Yoon, M. D. Shair, S. J. Danishefsky and G. K. Shulte, *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 3752–3754; (d) A. Hoepfing, K. M. Johnson, C. George, J. Flippen-Anderson and A. P. Kozikowski, *J. Med. Chem.*, 2000, **43**, 2064–2071; (e) N. Miyachi, F. Kanda and M. Shibasaki, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 3511–3513; (f) M. Shibasaki, Y. Ishida, G. Iwasaki and T. Iimori, *J. Org. Chem.*, 1987, **52**, 3488–3489.
- 22 (a) J. L. Wright, T. F. Gregory, S. P. Kesten, P. A. Boxer, K. A. Serpa, L. T. Meltzer, L. D. Wise, S. A. Espitia, C. S. Konkoy, E. R. Whittemore and R. M. Woodward, *J. Med. Chem.*, 2000, **43**, 3408–3419; (b) P. H. Yu, B. Davis and A. A. Boulton, *J. Med. Chem.*, 1992, **35**, 3705–3713.
- 23 Reviews: (a) W. J. Yoo, L. Zhao and C.-J. Li, *Aldrichimica Acta*, 2011, **44**, 43–51; (b) P. de Armas, D. Tejedor and F. Garcia-Tellado, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2010, **49**, 1013–1016; (c) C.-J. Li, *Acc. Chem. Res.*, 2010, **43**, 581–590; (d) B. M. Trost and A. H. Weiss, *Adv. Synth. Catal.*, 2009, **351**, 963–983; (e) G. Blay, A. Monleón and J. R. Pedro, *Curr. Org. Chem.*, 2009, **13**, 1498–1539; (f) L. Zani and C. Bolm, *Chem. Commun.*, 2006, 4263–4275; (g) P. G. Cozzi, R. Hilgraf and N. Zimmermann, *Eur. J. Org. Chem.*, 2004, 4095–4105.
- 24 Review: (a) V. A. Peshkov, O. P. Pereshivko and E. V. Van der Eycken, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 3790–3807. Selected recent examples: (b) M. Rueping, A. P. Antonchick and C. Brinkmann, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, **46**, 6903–6906; (c) G. Blay, L. Cardona, E. Climent and J. R. Pedro, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 5593–5596; (d) J. A. Bishop, S. Lou and S. E. Schaus, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2009, **48**, 4337–4340; (e) Y. Lu, C. Johnstone and B. A. Arndtsen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 11284–11285; (f) S. Nakamura, M. Ohara, Y. Nakamura, N. Shibata and T. Toru, *Chem.–Eur. J.*, 2010, **16**, 2360–2362; (g) M. J. Campbell and F. D. Toste, *Chem. Sci.*, 2011, **2**, 1369–1378.
- 25 For reviews on catalytic asymmetric 1,2-additions to imines, see: (a) S. Kobayashi, Y. Mori, J. S. Fossey and M. M. Salter, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 2626–2704; (b) R. G. Arrayás and J. C. Carretero, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 1940–1948; (c) M. Shimizu, I. Hachiya and I. Mizota, *Chem. Commun.*, 2009, 874–889; (d) K. Yamada and K. Tomioka, *Chem. Rev.*, 2008, **108**, 2874–2886; (e) G. K. Friestad and A. K. Mathies, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 2541–2569; (f) D. Ferraris, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 9581–9597; (g) T. Vileivan, W. Bhanthumnavin and Y. Sritana-Anant, *Curr. Org. Chem.*, 2005, **9**, 1315–1392.
- 26 (a) L. C. Akullian, M. L. Snapper and A. H. Hoveyda, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2003, **42**, 4244–4247; (b) L. C. Akullian, J. R. Porter, J. F. Traverse, M. L. Snapper and A. H. Hoveyda, *Adv. Synth. Catal.*, 2005, **347**, 417–425.
- 27 (a) N. S. Josephsohn, M. L. Snapper and A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 3734–3735; (b) N. S. Josephsohn, E. L. Carswell, M. L. Snapper and A. H. Hoveyda, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 2711–2713.
- 28 Enamine mediated asymmetric Mannich reactions of acetaldehyde: (a) J. W. Yang, C. Chandless, M. Stadler, D. Kampen and B. List, *Nature*, 2008, **452**, 453–455; (b) ref. 17; (c) C. Chandler, P. Galzerano, A. Michrowska and B. List, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2009, **48**, 1978–1980. For a review, see: (d) B. Alcaide and P. Almendros, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 4632–4634.
- 29 For a review on diversity oriented synthesis, see: M. D. Burke and S. L. Schreiber, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, **43**, 46–58.
- 30 M. Marigo, T. C. Wabnitz, D. Filenbach and K. A. Jørgensen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, **44**, 794–797.
- 31 Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi and M. Shoji, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, **44**, 4212–4215.
- 32 In general, adducts obtained from these Mannich reactions tend to be chemically and/or configurationally unstable. For example, partial or even total decomposition of the product was observed on storage at room temperature or during column chromatography on silica gel. To avoid these interferences, the resulting aldehyde adducts were systematically reduced at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ prior to isolation and stereochemical determination.
- 33 For chiral Brønsted acid promoted activation of unactivated imines, see: (a) ref. 18b and c. For a review, see: (b) T. Akiyama, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 5744–5758.
- 34 In addition to PNBA (pK_a 3.44), 2-fluorobenzoic acid (pK_a 3.27) and *o*-nitrobenzoic acid (pK_a 2.17) were also effective. The use of benzoic acid (pK_a 4.19) and/or *p*-methoxybenzoic acid (pK_a 4.47) generally led to lower conversions. pK_a values taken from: B. G. Tehan, E. J. Lpoyd, M. G. Wong, W. R. Pitt, J. G. Montana, D. T. Manallack and E. Gancia, *Quant. Struct.–Act. Relat.*, 2002, **21**, 457–472.
- 35 (a) C. Palomo, A. Landa, A. Mielgo, M. Oiarbide, A. Puente and S. Vera, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, **46**, 8431–8435. Also, see: (b) F. Hu, C.-S. Guo, J. Xie, H.-L. Zhu and Z.-Z. Huang, *Chem. Lett.*, 2010, **39**, 412–414.
- 36 For a review on bulky, silylated organocatalysts, see: L.-W. Xu, L. Li and Z.-H. Shi, *Adv. Synth. Catal.*, 2010, **352**, 243–279.
- 37 For an additional example, see: J. Jiménez, A. Landa, A. Lizarraga, M. Maestro, A. Mielgo, M. Oiarbide, I. Velilla and C. Palomo, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 747–753.
- 38 Selected reviews on enamine-mediated organocatalytic reactions: (a) S. Bertelsen and K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 2178–2189; (b) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone and G. Bartoli, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 6138–6171; (c) G. Guillena and D. J. Ramón, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, **17**, 1465–1492; (d) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann and B. List, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 5471–5569.
- 39 The highest tendency of self-Mannich side product formation corresponded to *p*-chloroaniline-derived imines. For instance, during the reaction of butanal and imine **2a**, formation of self-Mannich product **I** accounted for <5% at $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15% at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, and 30% at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.



- 40 M. Shimizu, I. Hachiya and I. Mizota, *Chem. Commun.*, 2009, 874–889.
- 41 For selected studies on enamine structures derived from α,α -diarylprolinol ethers, see: (a) P. Dinér, A. Kajæsgaard, M. A. Lie and K. A. Jørgensen, *Chem.–Eur. J.*, 2008, **14**, 122–127; (b) U. Grošelj, D. Seebach, D. M. Badine, W. B. Schweizer, A. K. Beck, I. Krossing, P. Klose, Y. Hayashi and T. Uchimaru, *Helv. Chim. Acta*, 2009, **92**, 1225–1259; (c) M. B. Schmid, K. Zeitler and R. M. Gschwind, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 7065–7074; (d) S. Lakhdar, B. Maji and H. Mayr, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2012, **51**, 5739–5743.
- 42 Selected computational studies on enamine mediated Mannich reactions: (a) (proline) ref. 5g; (b) (pipercolic acid) P. H.-Y. Cheong, H. Zhang, R. Thayumanavan, F. Tanaka, K. N. Houk and C. F. Barbas, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 811–814; (c) (4-methyl-3-pyrrolidinedicarboxylic acid) S. Mitsumori, H. Zhang, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, F. Tanaka and C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 1040–1041; (d) (α,α -diarylprolinol ether) ref. 17.
- 43 For leading references, see: (a) A. Fürstner and P. W. Davies, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, **46**, 3410–3449; (b) N. T. Patil and Y. Yamamoto, *Chem. Rev.*, 2008, **108**, 3395–3442; (c) A. Corma, A. Leyra-Pérez and M. J. Sabater, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 1657–1712.
- 44 V. Sridharan, P. A. Suryavanshi and J. C. Menéndez, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 7157–7259.
- 45 J. M. M. Verkade, L. J. C. van Hemert, P. J. L. M. Quaedflieg, P. L. Alsters, F. L. van Delft and F. P. J. T. Rutjed, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 8109–8113.
- 46 For transition metal catalyzed C–N bond forming reactions, see: Y. Tamaru and M. Kimura, *Synlett*, 1997, 749–757.

-
- 47 E.-S. Lee, H.-S. Yeom, J.-H. Hwang and S. Shin, *Eur. J. Org. Chem.*, 2007, 3503–3507.
- 48 J. Barluenga, M. Trincado, M. Marco-Arias, A. Ballesteros, E. Rubio and J. M. González, *Chem. Commun.*, 2005, 2008–2010.
- 49 S. J. Pastine, S. W. Youn and D. Sames, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 1055–1058.
- 50 X. Zhang and R. C. Larock, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 12230–12231.
- 51 During the preparation of the present manuscript, an application of chiral α,α -dialkylprolinol ethers as Brønsted base organocatalysts appeared: C. Wang, X. Yang and D. Enders, *Chem.–Eur. J.*, 2012, **18**, 4832–4835.

Asymmetric synthesis of propargylic alcohols *via* aldol reaction of aldehydes with ynals promoted by prolinol ether–transition metal–Brønsted acid cooperative catalysis†

Cite this: *Chem. Sci.*, 2013, **4**, 3198

Enrique Gómez-Bengoa,^a Jesús M. García,^b Sandra Jiménez,^a Irati Lapuerta,^{‡a} Antonia Mielgo,^a José M. Odriozola,^b Itziar Otazo,^{‡a} Jesús Razkin,^b Iñaki Urruzuno,^a Silvia Vera,^{‡a} Mikel Oiarbide^a and Claudio Palomo^{*a}

A catalytic and highly stereoselective entry to propargylic alcohols and products derived thereof is reported based on an unprecedented cross-aldol coupling between unmodified aldehydes and ynals. The method requires an amine–metal salt–Brønsted acid ternary catalyst system and implies synergistic activation of the donor aldehyde *via* enamine and of the acceptor carbonyl *via* unique and reversible metal–alkyne complexation. Specifically, by using a combined α,α -dialkylprolinol silyl ether–CuI–PhCO₂H catalyst system, remarkably high levels of diastereo- and enantioselectivity (*anti/syn* up to >20 : 1, *ee* up to >99%) are achieved.

Received 17th April 2013

Accepted 20th May 2013

DOI: 10.1039/c3sc51027a

www.rsc.org/chemicalscience

Introduction

Propargylic alcohols constitute small but densely functionalized units that, owing to the rich chemistry of the carbon–carbon triple bond, may serve as building blocks in the construction of molecular complexity.¹ Despite their synthetic value, there are few catalytic entries to propargylic alcohols of stereodefined structure, namely: (a) the reduction of ynones, (b) the addition of terminal alkynes to aldehydes, and (c) the 1,2-addition of nucleophiles to α,β -ynals (Fig. 1).² Although the first two methods have been studied extensively, efforts for exploring the latter approach have been essentially limited to the use of organometallic reagents, which usually allow for the generation of a sole stereocenter and do not readily permit concomitant introduction of additional functionality.

The aldol addition³ of an enolate or equivalent to an α,β -ynal can be viewed as an attractive means for accessing propargylic alcohols because two contiguous stereocenters may be generated at once, with concomitant formation of a new carbon–carbon bond between them, and a β -carbonyl group is also installed, all under rather mild reaction conditions. However,

realizing such a transformation in a catalytic and asymmetric manner from readily available substrates remains poorly addressed, if at all. Here we report a cross aldol reaction between aldehydes and ynals promoted by prolinol ether–transition metal–Brønsted acid cooperative catalysis that enables a straightforward and highly stereocontrolled synthesis of functionalized propargylic alcohols.

Results and discussion

Background and reaction design

Despite the fact that the aldol reaction stands among the most amply investigated chemical transformations, examples of

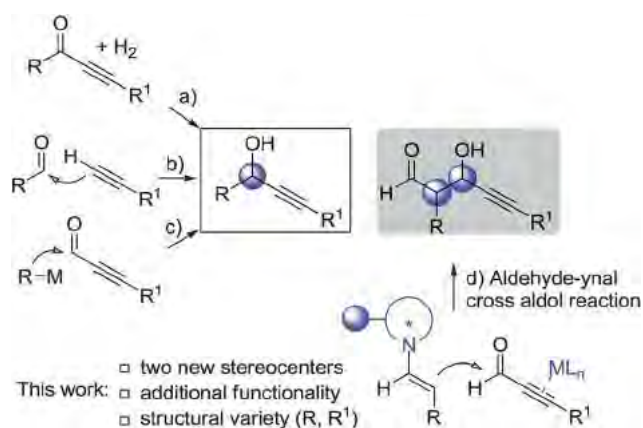


Fig. 1 Fundamental routes to propargylic alcohols and our strategy.

^aDepartamento de Química Orgánica I, Facultad de Química, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Apdo. 1072, 20080 San Sebastián, Spain. E-mail: claudio.palomo@ehu.es

^bDepartamento de Química Aplicada, Universidad Pública de Navarra, Campus de Arrosadía, 31006 Pamplona, Spain

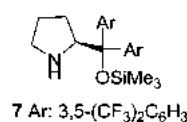
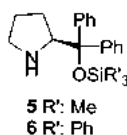
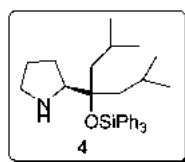
† Electronic supplementary information (ESI) available: Experimental procedures, structural proofs, and spectral data for all new compounds are provided. See DOI: 10.1039/c3sc51027a

‡ These authors contributed equally to this work.

Table 1 Catalysts screening for the direct cross aldol reaction between **1A** and **2a**^a

a) amine **4-7** (20 mol%)
ML_n/acid (10/20 mol%)
THF, -60 °C, 20 h
b) NaBH₄, EtOH, -60 °C

Entry	Amine	ML _n	Acid	Conv. (%)	Yield ^b (%)	<i>anti</i> : <i>syn</i> ^c	ee ^d (%)
1	4	—	—	NR	—	—	—
2	4	CuI	—	40	—	6 : 1	98
3	4	—	PhCO ₂ H	65	—	7 : 1	94
4	4	CuI	PhCO ₂ H	>95	71	>20 : 1	99
5	4	Cu(OAc) ₂	PhCO ₂ H	>95	72	>20 : 1	99
6	4	Ph ₃ PAuCl	PhCO ₂ H	>95	73	19 : 1	97
7	4	Rh ₂ (OAc) ₄	—	45	—	—	—
8	4	Rh ₂ (OAc) ₄	PhCO ₂ H	>95	70	>20 : 1	97
9	4	AgOAc	PhCO ₂ H	>95	68	>20 : 1	99
10	5	Cu(OAc) ₂	PhCO ₂ H	74	55	2 : 1	97
11	6	—	PhCO ₂ H	60	—	1.5 : 1	97
12	6	CuI	PhCO ₂ H	73	48	1.5 : 1	99
13	7	CuI	PhCO ₂ H	33	—	2.5 : 1	98



^a Reactions conducted on a 0.5 mmol scale in 0.5 mL of THF (mol ratio of 1/2/3/ML_n/acid, 3 : 1 : 0.2 : 0.1 : 0.2). ^b Isolated yield of cross aldol product after reduction to diol. ^c Determined by ¹H NMR, >20 : 1 means the minor diastereomer was not observed in the 300 MHz ¹H NMR. ^d ee of major diastereomer determined by chiral HPLC. NR: no reaction observed.

enantioselective aldol reactions involving α,β -ynals have been seldom reported in literature,⁴ and the problem of reaction stereoselectivity for these types of substrates, particularly *syn/anti* diastereoselectivity,⁵ has remained unsolved.⁶ The only systematic study is that of Carreira *et al.*, who described the Ti-catalyzed acetate-aldol addition reaction of silyl ketene acetals with ynals.⁷ The propargylic aldol adducts were obtained in high enantioselectivity, but no examples involving α -substituted enolate equivalents were reported. Whilst the specific reasons that make ynals particularly difficult aldehyde substrates for reaction stereocontrol remain intriguing, we speculated that their linear shape might constitute a detrimental structural feature. Indeed, the use of preformed ynal-hexacarbonylcobalt complexes, instead of naked ynals, has been shown to significantly increase the diastereoselectivity of aldol reactions with silyl enol ethers, apparently because of the increased bulk of the ynal-metal complex.⁸

Accordingly, we sought to establish a general and highly stereoselective direct aldol reaction of ynals based on a novel cooperative catalysis featuring the following reaction design elements: activation of donor carbonyl (aldehyde) *via* chiral enamine catalysis⁹ and concomitant activation of acceptor carbonyl (ynal) *via in situ* and reversible ynal-metal complexation. While the realization of this idea faces considerable challenges, specifically the complications inherent in the aldehyde-aldehyde cross aldol reaction¹⁰⁻¹² and the problem of

eventual catalysts inactivation *via* acid-base self-quenching,¹³ if successful, a new entry for the stereoselective construction of functionalized propargylic alcohols would emerge.

Catalysts screening and reaction optimization

To validate the above hypothesis, we set out to study the reaction of hydrocinnamaldehyde **1A** and propargyl aldehyde **2a** in the presence of prolinol ether **4**, an effective chiral catalyst previously developed by us for the enantioselective Mannich reactions of aldehydes with alkynyl imines.¹⁴ Initial experiments carried out in parallel with **4** as the only catalyst (Table 1, entry 1) or with a combination of **4** and a carbophilic metal salt, such as CuI (entry 2), showed a promising cooperative effect. Thus while no reaction was observed at all with only **4**, in the presence of CuI cocatalyst around 40% reaction conversion was measured after 20 h at -60 °C. A similar cooperative effect was also observed when **4** was employed in combination with a Brønsted acid cocatalyst (entry 3).¹⁵ In both cases diol **3Aa** was produced with a suboptimal *anti* : *syn* ratio, typically 7 : 1, albeit this selectivity is superior to that previously reported for direct aldol reactions involving ynals, *vide supra*. At this point our feeling was that while both the metal salt and the Brønsted acid seem to provoke similar catalytic effects, their modes of action might be distinct and therefore both cocatalysts may complement each other rather than cancel one another.

Table 2 Scope of the catalytic cross aldol reaction of ynals^a

yield, ^b anti:syn ratio, ^c ee of anti isomer ^d		
68%, 16:1 dr, 99% ee	75%, >20:1 dr, 94% ee	73%, >20:1 dr (5.9:1), 93% ee
84%, 9:1 dr, 94% ee	55%, 10:2:1 dr, 92% ee	74%, 7.2:1 dr, 91% ee
60%, 14:1 dr, 94% ee	65%, >20:1 dr, 99% ee	75%, 19:1 dr, 99% ee
73%, 5:1 dr, 94% ee	50%, 9:1 dr, 99% ee	71%, 9:1 dr, 99% ee
71%, >20:1 dr, 99% ee	89%, >20:1 dr (5.4:1), 99% ee	71%, 13:1 dr, 95% ee
50%, >20:1 dr, 91% ee	61%, >20:1 dr (6:1), 99% ee	72%, >20:1 dr (7.8:1), 99% ee
64%, 8.5:1 dr, 94% ee	64%, 9:1 dr, 98% ee	84%, 8:1 dr, 96% ee
70%, >20:1 dr, 99% ee	51%, >20:1 dr, 99% ee	

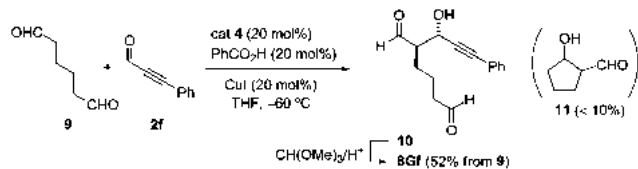
^a Reactions conducted on a 0.5 mmol scale in 0.5 mL of THF (mol ratio 1 : 2 : 3 : BA : CuI, 1.5–1.2 : 1 : 0.2 : 0.2 : 0.1). ^b Combined yield of the *anti* : *syn* cross aldol mixture after chromatography. ^c Determined by ¹H NMR and corroborated by HPLC; data in parentheses refer to reactions carried out with benzoic acid as the sole cocatalyst. ^d Determined by chiral HPLC. ^e No reaction observed using CuI as the sole cocatalyst.

Indeed, to our delight, the reaction carried out in the presence of **4**, CuI or Cu(OAc)₂ (10 mol%), and benzoic acid (20 mol%) (entries 4 and 5) not only was complete after 16–20 hours at –60 °C, providing **3Aa** in about 70% isolated yield, but most

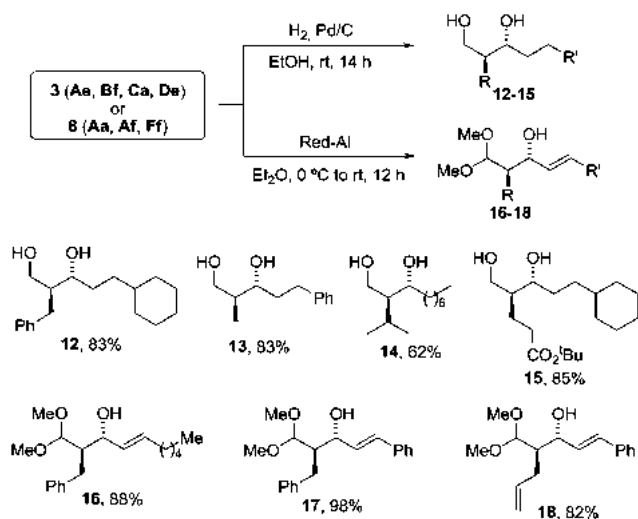
remarkably, *anti*-isomer was formed almost exclusively and in 99% ee. Consequently, these results indicated that each catalyst component, namely amine, metal salt, and Brønsted acid is crucial for the optimum reaction outcome. We also observed that reaction temperature is critical to suppress aldehyde self-aldolization; at –40 °C or temperatures above, homodimerization occurred to varying extents regardless of the presence or absence of the metal cocatalyst. On the other hand, experiments carried out with metal cocatalysts other than copper, such as Au(i), Rh(ii) or Ag(i) derivatives (entries 6, 8, 9), clearly revealed that this cooperative effect is a general attribute of other carbophilic metal salts. In each case the *anti* aldol was formed as essentially the sole isomer with very high enantioselectivity. As evidenced by these results, a distinguishing feature of the present synergistic transition metal–organocatalysis strategy with alkynyl substrates is that, contrary to most previous developments, no reaction at the carbon–carbon triple bond occurred.¹⁶ To investigate the role played by the metal counterion in the ternary catalyst system, subsequent experiments were carried out using CuOTf and Cu(OTf)₂, respectively, in place of CuI and Cu(OAc)₂. Under these conditions, no reaction occurred, indicating that the Lewis acid character of the metal salt is important for reactivity. Further experiments eventually showed that while the 4–InCl₃–PhCO₂H catalyst system achieved some activity (30% conversion, *anti* : *syn* 2 : 1), other systems containing Zn(OTf)₂, FeCl₃, AuCl₃, or YbCl₃ as the metal cocatalyst were totally ineffective for this reaction. Finally, the importance of amine catalyst **4** was assessed by performing reactions under otherwise similar conditions but in the presence of the standard pyrrolidine catalysts 5–7.¹⁷ As the results in the table show, in these latter cases both reactivity and diastereoselectivity were eroded (entries 10–13), thus demonstrating that while possessing a closely related structure, the aryl to alkyl shift in the amine catalyst side chain may in certain situations be highly effective.¹⁸

Reaction scope and adducts application

With the optimized conditions in hand we explored the reaction scope using a representative selection of enolizable aldehydes and ynals. Adducts were isolated as the corresponding diols or acetals, respectively (Table 2). Not only ynals with hydrocarbon (phenyl, cyclic alkyl, and acyclic alkyl) pendant chain, but also those bearing a silyl, ether, acetal, chloro, or thiophene groups were all tolerated almost equally. Significantly, no *N*-alkylation of the amine catalyst using chloro-ynal **2j**, nor metal catalyst inactivation using thiophene ynal **2k**, was observed. With respect to the nature of the donor aldehyde component, short alkyl chain aldehydes such as propanal, longer chain aldehydes such as heptanal or hydrocinnamaldehyde, or even aldehydes bearing side chains with functional groups such as alkene, carbamate, ester, ether, and acetal, participated satisfactorily, giving high diastereoselectivities and generally excellent ee's. As the results in Table 2 show, ynals with alkyl substituents provided, with one exception (**3Bl**), the addition products in dr's greater than 13 : 1



Scheme 1 Chemoselective cross aldol reaction of dialdehyde 9.



Scheme 2 Primary utility of propargylic adducts 3 or 8.

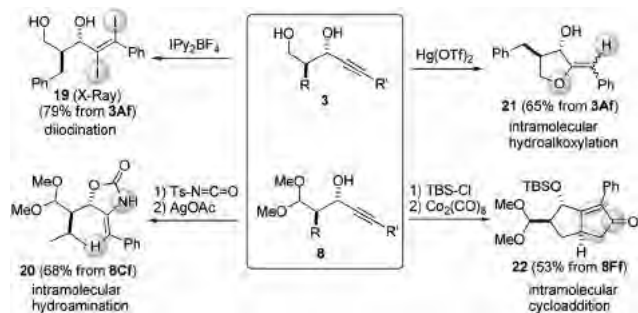
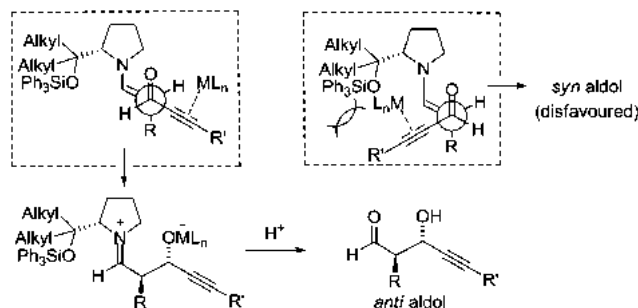


Fig. 2 Selected products synthesized from aldol adducts 3 or 8.

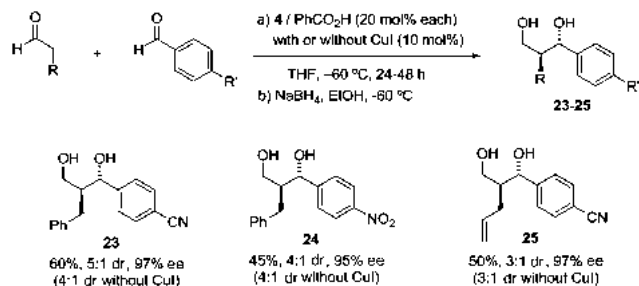
Fig. 3 Approaching geometries that might account for the observed preference of *anti* over *syn* aldol product formation.

and ee's in the range of 94–99%, whereas ynals with aryl substituents generally gave products with dr's from 7 : 1 to 10 : 1 and slightly lower ee's, typically 92–94%. On the other hand, experiments showed once again that the three components of the catalyst system, *i.e.* amine, metal salt and Brønsted acid, were necessary to achieve good levels of reactivity and stereoselectivity. Thus, for compounds **8Aa**, **3Ae**, **3De** and **3Hc**, in the absence of either benzoic acid or CuI cocatalyst, inferior (typically 6 : 1) *anti* : *syn* selectivity or lack of reactivity was observed. Of practical interest is also the fact that under optimized conditions (THF, $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$) neither a syringe pump technique to preclude aldehyde homodimerization,¹⁰ nor a large excess of the donor aldehyde with respect to the acceptor (typical mol ratio 1.5–1.2 to 1, see Table 2) were necessary,¹¹ a relevant consideration when expensive aldehydes or aldehydes requiring multi-step synthesis are involved. It is worth noting that under the studied conditions, products from an eventual 1,4-addition were not formed to any significant extent. Thus, the present catalyst system allows straightforward exploitation of the ynal 1,2-reactivity pattern at the expense of the 1,4-addition pathway, which is generally exhibited by these aldehydes upon iminium activation catalysis.¹⁹

Interestingly, our reaction design is applicable to more complex scenarios where manifold inter- and intramolecular aldol pathways may compete. For instance (Scheme 1), treatment of **9** and phenylpropargyl aldehyde **2f** with catalyst **4**, benzoic acid and CuI in THF at $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, furnished cross-aldol **10** as essentially a single isomer, which was isolated as acetal **8Gf** in 52% yield and 99% ee. Given the tendency of dialdehydes such as **9** to react intramolecularly leading to 5- and 6-membered carbocycles,²⁰ it is remarkable that under the above conditions the intramolecular aldol reaction product **11** was formed in only minute amounts (<10%).

The obtained aldol adducts are interesting building-blocks in their own right, but could also be easily transformed, as shown in Scheme 2, into their saturated analogs. For instance, catalytic hydrogenation of the triple bond in adducts **3Ae**, **3Bf**, **3Ca** and **3De** yielded the corresponding products **12–15**, which are products from a formal cross-aldol reaction between two dissimilar aliphatic aldehydes. Importantly, since the discovery of the amine-catalyzed direct intermolecular aldol reaction,²¹ no direct aldol cross-coupling method is currently available for such a type of linear chain enolizable aldehydes.^{22,23} Alternatively, controlled reduction of the triple bond in adducts **8** by treatment with Red-Al furnished **16–18** in high yields. The latter products are elusive and difficult to obtain through direct aldol reaction between aldehydes and the corresponding α,β -unsaturated aldehyde because of the prevalence of the enamine/iminium mediated 1,4-addition.²⁴

Additional synthetic utility of the present catalytic cross-aldol methodology is illustrated in the transformation of the resulting propargylic adducts into a variety of structural motifs bearing two or more stereocenters, such as those depicted in Fig. 2.²⁵ This realization is of particular interest in that known methods for the enantioselective synthesis of propargylic alcohols, *vide supra*, may only generate a single stereocenter.^{16,2}



Scheme 3 Catalytic cross-aldol reaction with aromatic aldehydes.

Models for stereochemistry and catalysts action

Intrigued by the fact that α,β -ynals had not been employed before in enamine mediated aldol reactions, we carried out control experiments for the reaction between aldehyde **1A** and octynal (**2a**) in the presence of proline,^{11a} α,α -diphenylprolinol,^{11g,k} and α,α -bis(3,5-trifluoromethyl)phenylprolinol,^{11g,k} three representative catalysts for aldol reactions. In all cases the corresponding aldol **3Aa** was obtained as a nearly equimolar mixture of *anti* and *syn* isomers,²⁵ a result that underlines once again the problem of controlling stereochemistry with α,β -ynals. The distinguishing capacity of our catalyst system to produce *anti*-configured aldol products would be consistent with an open transition state wherein the bulky substituent of the pyrrolidine ring of the enamine points away from the alkynyl group of the approaching aldehyde for minimal destabilization (Fig. 3). In this scenario, the Brønsted acid cocatalyst may play two roles: on the one hand, it may facilitate hydrolysis of the evolving metal aldolate and iminium groups, thus easing the recycling of the metal and amine catalysts; on the other hand, it may enhance the electrophilicity of the aldehyde group through hydrogen bonding. It may also perform both roles. If the above model is correct,²⁶ then the observed increase in *anti*-selectivity in the presence of a metal cocatalyst might be explained in terms of steric inflation of the alkyne moiety as a consequence of metal-alkyne association.²⁷

Additional evidence in support of some kind of ynal-specific complexation to metals²⁸ was obtained from the aldol reactions involving aromatic instead of alkynyl aldehydes. In these instances (Scheme 3) the reaction outcome is essentially independent of the presence or absence of the metal cocatalyst.

Conclusions

In summary, we have reported the first direct organocatalytic aldol reaction of alkynyl aldehydes which enables a quick entry into stereoselective construction of functionalized propargylic alcohols. Through this method, adducts bearing two contiguous stereogenic centers in very high diastereo- and enantioselectivity (*anti/syn* up to >20:1 and ee up to >99%) are afforded, thus broadening the pool of currently available propargylic alcohols. Manipulation of adducts by trivial hydrogenation allows an easy, and perhaps the fastest known, route to some recalcitrant aldol assemblies such as those derived from two dissimilar enolizable aldehydes.²³ Key for that

realization is the development of a ternary catalyst system comprised of a chiral pyrrolidine, a carbophilic transition metal salt, and a Brønsted acid, wherein each component is crucial for both chemical and stereochemical efficiency. The study uncovers a new case of chiral enamine catalysis in which α,α -dialkylprolinol ethers perform better than their parent α,α -diaryl analogs.¹⁸ Given their ready and easy accessibility, this subclass of amine catalysts may therefore be a good help for new developments. The present work also demonstrates that the previously known metal-ynal complexation strategy for aldol reaction stereocontrol may be made catalytic in metal. We believe that this latter finding might have further applications in other (organo)catalytic transformations involving alkynyl substrates and work in that direction is currently ongoing in our laboratory.

Acknowledgements

Financial support was provided 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, Grant CTQ2010-21263-C02), Spain. I.O. thanks MCINN for a fellowship and I.L. and S.V. thanks UPV/EHU for grants. We also thank SGIker (UPV/EHU) for providing NMR, HRMS and X-Ray resources.

Notes and references

- (a) *Modern Acetylene Chemistry*, ed. P. J. Stang and F. Diederich, VCH, Weinheim, 1995; (b) E. B. Bauer, *Synthesis*, 2012, **44**, 1131–1151. For examples of propargylic alcohols as intermediates for natural products synthesis, see: (c) J. S. Yadav and S. Chandrasekhar, in *Drug Discovery and Development*, ed. M. S. Chorghade, John Wiley & Sons, 2007, vol. 2, pp. 141–160.
- Reviews: (a) B. M. Trost and A. H. Weiss, *Adv. Synth. Catal.*, 2009, **351**, 963–983; (b) M. Turlington and L. Pu, *Synlett*, 2012, **23**, 649–684; (c) P. G. Cozzi, R. Hilgraf and N. Zimmermann, *Eur. J. Org. Chem.*, 2004, 4095–4105; (d) G. Lu, Y.-M. Li, X.-S. Li and A. S. C. Chan, *Coord. Chem. Rev.*, 2005, **249**, 1736–1744; (e) E. Tyrrell, *Curr. Org. Chem.*, 2009, **13**, 1540; (f) E. N. Carreira and D. M. Frantzen, in *Science of Synthesis, Stereoselective Synthesis 2*, ed. G. A. Molander, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2011, pp. 497–515.
- Reviews: (a) *Modern Aldol Reactions*, ed. R. Marwald, Wiley-VCH, Weinheim, 2004, vol. 1–2; (b) B. M. Trost and C. S. Brindle, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, **39**, 1600–1632; (c) G. Guillena, C. Nájera and D. J. Ramón, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2007, **18**, 2249–2293.
- Selected examples of enantioselective aldol reactions involving ynals: (a) S. Kobayashi, M. Furuya, A. Ohtsubo and T. Mukaiyama, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1991, **2**, 635–638; (b) R. Marwald and B. Ziemer, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 4459–4461; (c) R. Marwald and B. Schetter, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 281–284; (d) B. Schetter, B. Ziemer, G. Schnakenburg and R. Marwald, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**,

- 813–819; (e) S. E. Denmark and T. Bui, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2004, **101**, 5439–5444; (f) D. Magdziak, G. Lalic, H. M. Lee, K. C. Fortner, A. D. Aloise and M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 7284–7285; (g) Z. Han, H. Yorimitsu, H. Shinokubo and K. Oshima, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 4415–4418. See also ; (h) K. Yachi, H. Shinokubo and K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 9465–9466.
- 5 Representative literature data: ref. 4a (3 examples) 77%–88% ee, no *syn/anti* products; ref. 4b (1 example) *syn/anti* 75 : 25, ee's 78% (*syn*), 81% (*anti*); ref. 4c (3 examples) *syn/anti* from 52 : 48 to 67 : 33, racemic; ref. 4d (2 examples) *syn/anti* 52 : 48 and 51 : 49, racemic; ref. 4e (1 example), 61% ee, no *syn/anti* products; ref. 4f (1 example), *syn/anti* 2.2 : 1, 92% ee (*syn*); ref. 4g (6 examples), *syn/anti* essentially 1 : 1, racemic; ref. 4h (4 examples, ynones), *syn/anti* essentially 1 : 1, racemic.
- 6 As a remarkable exception, Denmark has reported the phosphoramidite-catalyzed aldol reaction of a preformed enol trichlorosilane with phenylpropargyl aldehyde as the only ynol to proceed in extremely high (98 : 2) *syn/anti* selectivity, although moderate (76% ee at best) enantioselectivity: S. E. Denmark and S. K. Ghosh, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2001, **40**, 4759–4762.
- 7 (a) E. M. Carreira, N. Lee and R. Singer, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 3649–3650; (b) R. A. Singer, M. S. Shepard and E. M. Carreira, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 7025–7032.
- 8 (a) J. Ju, B. R. Reddy, M. Khan and K. M. Nicholas, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 5426–5428; (b) C. Mukai, K. Suzuki, K. Nagami and M. Hanaoka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1992, 141–145; (c) C. Mukai, O. Kataoka and M. Hanaoka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1993, 563–571; (d) C. Mukai, O. Kataoka and M. Hanaoka, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 5910–5918.
- 9 Selected reviews: (a) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann and B. List, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 5471–5569; (b) M. Nielsen, D. Worgull, T. Zweifel, B. Gschwend, S. Bertelsen and A. K. Jørgensen, *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 632–649; (c) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone and G. Bartoli, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 6138–6171; (d) S. M. Yliniemel-Sipari, A. Piisola and P. M. Pihko, in *Science of Synthesis, Asymmetric Organocatalysis 1*, ed. B. List, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2012, pp. 35–72.
- 10 For chemoselectivity issues, see: M. Marigo and P. Melchiorre, *ChemCatChem*, 2010, **2**, 621–623.
- 11 Selected examples of asymmetric organocatalytic cross aldol reactions of aldehydes: (a) A. B. Northrup and D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 6798–6799; (b) I. K. Mangion, A. B. Northrup and D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, **43**, 6722–6724; (c) N. Mase, F. Tanaka and C. F. Barbas III, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, **43**, 2420–2423; (d) A. Córdova, I. Ibrahim, J. Casas, H. Sundén, M. Engqvist and E. Reyes, *Chem.–Eur. J.*, 2005, **11**, 4772–4784; (e) J. Casas, M. Engqvist, I. Ibrahim, B. Kaynak and A. Córdova, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, **44**, 1343–1345; (f) T. Kano, Y. Yamaguchi, Y. Tanaka and K. Maruoka, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, **46**, 1738–1740; (g) Y. Hayashi, T. Itoh, S. Aratake and H. Ishikawa, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 2082–2084; (h) R. Guillena, M. C. Hita, C. Nájera and S. F. Vázquez, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 5933–5943; (i) L. Zu, H. Xie, H. Li, J. Wang and W. Wang, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 1211–1214; (j) M. Markert, U. Scheffler and R. Mahrwald, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 16642–16643; (k) Y. Hayashi, Y. Yasui, T. Kawamura, M. Kojima and H. Ishikawa, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2011, **50**, 2804–2807; (l) T. Kano, H. Sugimoto and K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 18130–18133; (m) U. Scheffler and R. Mahrwald, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 2310–2330.
- 12 Selected examples of asymmetric self-aldol reactions of aldehydes en route to carbohydrates: (a) N. S. Chowdari, D. B. Ramachary, A. Córdova and C. F. Barbas, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 9591–9595; (b) A. B. Northrup and D. W. C. MacMillan, *Science*, 2004, **305**, 1752–1755; (c) A. B. Northrup, I. K. Mangion, F. Hettche and D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, **43**, 2152–2154. Also, see ; (d) D. Enders and C. Grondal, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, **44**, 1210–1212; (e) M. Markert, M. Mulzer, B. Schetter and R. Mahrwald, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 7258–7259. Reviews: ; (f) M. Markert and R. Mahrwald, *Chem.–Eur. J.*, 2008, **14**, 40–48; (g) J. Mlynarski and B. Guta, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 587–596.
- 13 For an elegant solution to this problem based on a tridentate ligand tethered chiral secondary amine–metal bifunctional catalyst, see: Z. Xu, P. Daka, I. Budik, H. Wang, F. Q. Bai and H.-X. Zhang, *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, 4581–4585.
- 14 E. Gómez-Bengoa, J. Jiménez, I. Lapuerta, A. Mielgo, M. Oiarbide, I. Otazo, I. Velilla, S. Vera and C. Palomo, *Chem. Sci.*, 2012, **3**, 2949–2957.
- 15 Amine–Brønsted acid cooperative catalysis has been shown to be very effective in Mannich reactions with imines, but useless in aldol addition reactions with aldehydes. For a discussion, see: (a) Y. Hayashi, T. Urushima, M. Shoji, T. Uchimarui and I. Shiinac, *Adv. Synth. Catal.*, 2005, **347**, 1595–1604; (b) Y. Hayashi, T. Okano, T. Itoh, T. Urushima, H. Ishikawa and T. Uchimarui, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 9053–9058.
- 16 For reviews on this subject, see: (a) A. E. Allen and D. W. C. MacMillan, *Chem. Sci.*, 2012, **3**, 633–658. Also, see ; (b) Z. Shao and H. Zhang, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 2745–2755; (c) N. T. Patil, V. S. Shinde and B. Gajula, *Org. Biomol. Chem.*, 2012, **10**, 211–214; (d) Z. Du and Z. Shao, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**, 1337–1378.
- 17 Reviews on the use of α,α -diarylprolinol ether organocatalysts: (a) A. Mielgo and C. Palomo, *Chem.–Asian J.*, 2008, **3**, 922–948; (b) C. Palomo and A. Mielgo, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2006, **45**, 7876–7880; (c) K. L. Jensen, G. Dickmeiss, H. Jiang, L. Albrecht and K. A. Jørgensen, *Acc. Chem. Res.*, 2012, **45**, 248–284; (d) L.-W. Xu, L. Li and Z.-H. Shi, *Adv. Synth. Catal.*, 2010, **352**, 243–279.
- 18 Improved performance of α,α -dialkylprolinol ethers as compared to the parent α,α -diaryl counterparts: (a) C. Palomo, A. Landa, A. Mielgo, M. Oiarbide, A. Puente

- and S. Vera, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, **46**, 8431–8435; (b) Ref. 14.
- 19 1,4-Additions to ynals triggered by prolinol ethers: (a) X. Zhang, S. Zhang and W. Wang, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2010, **49**, 1481–1484; (b) J. Alemán, C. Alvarado, V. Marcos, A. Núñez and J. L. García Ruano, *Synthesis*, 2011, 1840–1846; (c) X. Zhang, X. Song, H. Li, S. Zhang, X. Chen, X. Xu and W. Wang, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2012, **51**, 7282–7286. Iminium ion mediated self-condensation of ynals; (d) L.-J. Dong, T.-T. Fan, C. Wang and J. Sun, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 204–207.
- 20 C. Pidathala, L. Hoang, N. Vignola and B. List, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2003, **42**, 2785–2788.
- 21 (a) B. List, B. R. A. Lerner and C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 2395–2396; (b) K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui and C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 5260–5267.
- 22 For reviews on enamine mediated aldol reactions, see: (a) Ref. 3b,c and 12d; (b) S. G. Zlotin, A. S. Kucherenko and I. P. Beletskaya, *Russ. Chem. Rev.*, 2009, **78**, 737–784; (c) U. Scheffler and R. Mahrwald, *Synlett*, 2011, 1660–1667; (d) V. Bisai, A. Bisai and V. K. Singh, *Tetrahedron*, 2012, **68**, 4541–4580; (e) M. M. Heravi and S. Asadi, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2012, **23**, 1431–1465.
- 23 Another indirect solution based on α -chloroaldehydes as the acceptor aldehydes, which involves hydrodehalogenation of the resulting adducts, has recently been reported. See: T. Kano, H. Sugimoto and K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 18130–18133.
- 24 Enamine mediated conjugate additions of aldehydes to enals, see: (a) Ref. 18a; (b) B.-C. Hong, R. Y. Nimje and J.-H. Liao, *Org. Biomol. Chem.*, 2009, **7**, 3095–3101; (c) B.-C. Hong, A. A. Sadani, R. Y. Nimje, N. S. Dange and G.-H. Lee, *Synthesis*, 2011, 1887–1895.
- 25 See the ESI† for details.
- 26 This model is unable to account for the inferior results attained for this reaction with the parent α,α -diarylprolinol ethers (Jørgensen–Hayashi catalysts; see text and also ref. 11g and k). Studies towards deciphering this divergence are currently in progress.
- 27 For a review on η^2 -alkyne–copper(I) and silver(I) complexes: H. Lang, K. Köhler and S. Blau, *Coord. Chem. Rev.*, 1995, **143**, 113–168.
- 28 Recently, ynone–metal preassociation has been proposed to occur during the soft enolization of ynones. See: S.-L. Shi, M. Kanai and M. Shibasaki, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2012, **51**, 3932–3935.

Organocatalysis

Catalytic Enantioselective Quick Route to Aldol-Tethered 1,6- and 1,7-Enynes from ω -Unsaturated AldehydesJesús M. García,^[b] José M. Odriozola,^[b] Jesús Razkin,^[b] Irati Lapuerta,^[a] Amaïur Odriozola,^[a] Iñaki Urruzuno,^[a] Silvia Vera,^[a] Mikel Oiarbide,^{*,[a]} and Claudio Palomo^{*,[a]}

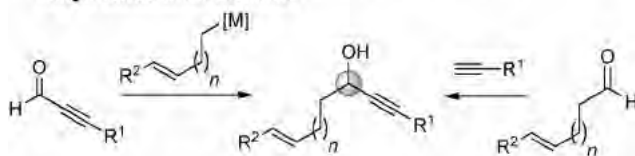
Abstract: An effective asymmetric route to functionalized 1,6- and 1,7-enynes has been developed based on a direct cross-aldol reaction between ω -unsaturated aldehydes and propargylic aldehydes (α,β -ynals) promoted by combined α,α -dialkylprolinol ether/Brønsted acid catalysis. This synergistic activation strategy is key to accessing the corresponding aldol adducts with high stereoselectivity, both enantio-

and diastereoselectivity. The aldol reaction also proceeds well with propargylic ketones (α,β -ynones) thus enabling a stereocontrolled access to the corresponding tertiary alcohols. The utility of these adducts, which are difficult to prepare through standard methodology, is demonstrated by their transformation into trisubstituted bicyclic enones using standard Pauson–Khand conditions.

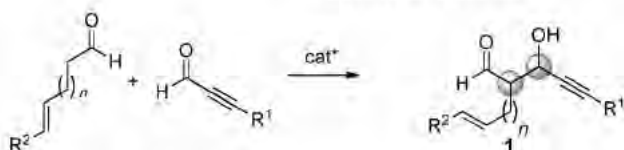
Introduction

A pivotal role in the construction of molecular complexity is usually played by relatively simple molecular building-blocks of stereodefined structure that present several sites amenable for chemical manipulations.^[1] For example, oxygenated structure **1** ($n=1$ or 2 , Scheme 1) exhibits a 1,6- or 1,7-enyne carbon

a) Common approaches to ω -unsaturated propargylic alcohols:
- single stereocenter is created



b) This work (direct aldol assembly):
• two new stereocenters
• additional functionality



Scheme 1. Catalytic enantioselective approaches to oxygenated 1, ω -enynes.

[a] I. Lapuerta, A. Odriozola, I. Urruzuno, Dr. S. Vera, Prof. Dr. M. Oiarbide, Prof. Dr. C. Palomo
Departamento de Química Orgánica I, Universidad del País Vasco UPV/EHU
Manuel Lardizabal 3, 20018 San Sebastián (Spain)
Fax: (+34) 943015270
E-mail: claudio.palomo@ehu.es

[b] Prof. Dr. J. M. García, Dr. J. M. Odriozola, Dr. J. Razkin
Departamento de Química Aplicada, Universidad Pública de Navarra
Campus de Arrosadía, 31006 Pamplona (Spain)

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201404452>.

backbone tethered by a central aldol unit and may serve as useful intermediate in synthesis.^[2] Oxygenated 1, ω -enynes are immediate precursors of bicyclic [m.3.0] ring systems which are found in many natural sesquiterpene products.^[3] In this context, [3.3.0]-octane and [4.3.0]-nonane skeletons, common to the family of picrotoxanes,^[4] have conveniently been prepared from the corresponding 5-oxy-1,6-enynes^[5] and 6-oxy-1,7-enynes.^[6] Related bicyclic [5.3.0] and [6.3.0] ring systems can also be found in guaianolides and ophiobulins, respectively, as well as other related compounds.^[3]

These key oxygenated 1, ω -enyne intermediates share a propargylic alcohol structural unit. Main catalytic routes to synthesize propargylic alcohols stereoselectively are the reduction of the corresponding ynones, the nucleophilic alkylation of alkynyl aldehydes (α,β -ynals), and the addition of terminal alkynes to aldehydes.^[7] Although these two latter approaches, wherein the new stereocenter and the C–C bond are created simultaneously, have been applied to the synthesis of oxygenated 1, ω -enyne structures successfully (Scheme 1a),^[5,6d] they usually allow for the generation of a sole stereocenter; in addition, these methods are not easy to implement for concomitant introduction of additional functionality (i.e. that shown in **1**) due in part to difficulties in preparing the required reagents or limited functional group compatibility. Hence, there is a need to develop new methods, preferably direct and catalytic, for synthesizing propargylic alcohols stereoselectively, thus expanding the range of currently available propargylic systems and derivatives thereof.

Quite recently, we have communicated the first direct aldol addition of aldehydes to α,β -ynals promoted by a dialkylprolinol ether/transition metal/Brønsted acid cooperative catalysis system.^[8] The preliminary experiments demonstrated some benefits of this novel approach to propargylic alcohols,^[9] such as wide substrate tolerance and high stereoselectivity (both enantio- and *anti/syn* selectivity). Herein we describe the viabil-

ity of this approach (Scheme 1) in the synthesis of enantioenriched 5- and 6-oxy-1,6-enynes bearing an additional carbonyl group, and the synthetic utility of these building-blocks in the preparation of oxygenated carbocycles.

Results and Discussion

Background and catalyst screening

In contrast to the existing methods for the catalyst-promoted production of propargylic alcohols, one inherent advantage of the aldol reaction strategy involving α,β -ynals (Scheme 1b) is that the new carbon–carbon bond-forming event is concomitant with the generation of two contiguous stereogenic centers. Furthermore, a carbonyl group is also installed in the same synthetic operation which would allow for additional chemical manipulation if required, all under rather smooth reaction conditions. However, before our studies were carried out only few examples dealing with the aldol addition reaction of α,β -ynals had been reported and most of them evidenced difficulties in controlling either diastereoselectivity or enantioselectivity, or both.^[10,11] In our preliminary study we identified the α,α -dialkylprolinol silyl ether/CuI/PhCO₂H combination as effective catalyst system in promoting the reaction between simple aliphatic aldehydes and α,β -ynals. With a 20/10/20 mol% loading of each catalyst component, respectively, in THF at low (−60 °C) temperature, the corresponding aldol adducts were obtained in good yields (isolated as the corresponding alcohol or dimethyl acetal), *anti/syn* ratios usually above 10:1, and excellent enantioselectivity.^[8] In those experiments, not only did each catalyst component appear to be crucial for successful reactivity and stereoselectivity, but also the substituent groups at the α position of the prolinol ether catalyst seemed to play a fundamental role in controlling reaction *anti/syn* selectivity. Thus, when the reactions were carried out using the parent α,α -diarylprolinol silyl ethers as the amine catalyst instead, under otherwise identical conditions, eroded *anti/syn* selectivity was attained.

According to these precedents, our study commenced by evaluating the influence of all these reaction parameters on the outcome of the target aldehyde–aldehyde cross-aldol reaction, exemplified by **2**+**3a** (Table 1). The reaction carried out under previously established conditions (catalyst combination: **5**/CuI/PhCO₂H; Table 1, entry 2) led, upon subsequent acetalization, to the desired adduct **4a** in good yield and very high diastereo- and enantioselectivity (*anti/syn* 11:1; 96% *ee*). The reaction in the absence of benzoic acid resulted sluggish or unpractical (less than 30% conversion after 48 h of reaction), thus corroborating the crucial role played by the Brønsted acid cocatalyst. However, the influence of CuI on both the reaction yield and stereoselectivity was less significant for this reaction (Table 1, entries 1/3 vs. 2/4). We next evaluated the influence of the amine catalyst structure by carrying out parallel reactions with catalysts **6**–**10**. Variation of the silyl group from SiPh₃ to SiMePh₂, SiMe₂Ph, and SiMe₃ indicated a correlation between the size of the alcohol protecting group of the catalyst and the reaction stereoselectivity. Thus, while similar yields

Table 1. Catalyst screening for the direct cross-aldol reaction between **2** and phenylpropynal **3a**.^[a]

Entry	Amine	Metal	Conv. [%] ^[b]	Yield [%] ^[c]	<i>anti/syn</i> ^[d]	<i>ee</i> [%] ^[e]
1	5	–	96	61	8:1	98
2	5	CuI	96	67	11:1	96
3	6	–	95	n.d.	4:1	96
4	6	CuI	79	n.d.	4:1	94
5	7	–	92	66	4:1	97
6	8	–	90	67	4:1	94
7	9	–	93	68	1:1	99
8	9	CuI	72	51	1.5:1	99
9	10	–	93	66	4:1	98
10	10	CuI	33	n.d.	6:1	91

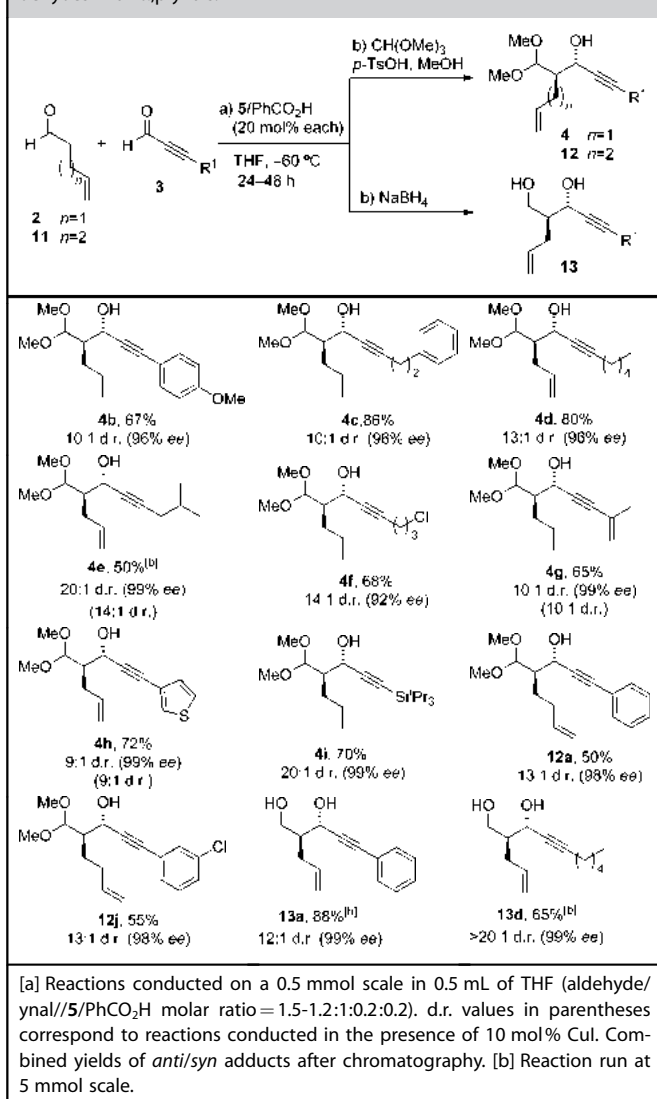
[a] Reactions conducted on a 0.5 mmol scale in 0.5 mL of THF (**2**/**3a**/amine/PhCO₂H/CuI molar ratio = 1.5:1:0.2:0.2:0.1). [b] Determined by ¹H NMR spectroscopy on reaction aliquots before workup. [c] Combined yield of *anti/syn* adducts after chromatography; n.d. = not determined. [d] Determined by ¹H NMR spectroscopy and corroborated by HPLC. [e] Determined by chiral HPLC.

and enantioselectivity levels were attained with either catalyst **5**, **6**, or **7**, both catalysts **6** and **7**, bearing SiMePh₂ and SiMe₂Ph groups (Table 1, entries 3 and 5, respectively), led to lower *anti/syn* ratio of the aldol adducts compared with **5**. The same trend was observed with sterically less demanding catalyst **8**, which also led to somewhat lower enantioselectivity (Table 1, entry 6). On the other hand, a switch of the substituent groups at α -position of the prolinol ether from dialkyl to diaryl (catalysts **9** and **10**)¹² also eroded the *anti/syn* ratio (Table 1, entries 7 and 9 vs. 1). From these observations it was apparent that combined use of both amine and Brønsted acid catalyst components was crucial for the target reaction, while **5** was the optimum amine catalyst with variation on its structure at either the silyl group or the α -substituent affecting negatively the reaction *anti/syn* selectivity.

Reaction scope: α,β -ynals and α,β -ynones

Results from different aldehyde substrate combinations are shown in Table 2. In general, the reaction of 4-pentenal with a survey of α,β -ynals in the absence of any metal cocatalyst afforded the corresponding dimethyl acetals **4** in useful yields, with *anti/syn* ratios generally within the range 8:1 to 20:1, and excellent enantioselectivities for the major *anti* isomer. The reactions with β -aryl ynals usually proceed within 36–48 h, whereas β -alkyl ynals provided the product within 24 h of reaction. These reactions include propargylic aldehydes bearing aryl, heteroaryl, branched and unbranched alkyl, alkenyl, and chloroalkyl R¹ groups. Similarly, the reaction with 5-hexenal

Table 2. Oxygenated enynes from direct aldol reaction of unsaturated aldehydes with α,β -ynals.^[a]



(**11**) served well to afford the corresponding 6-oxy-1,7-enyne adducts **12** with satisfactory levels of chemical and stereochemical efficiency. Importantly, in all of these instances, separation of the major *anti* isomer from the diastereomeric mixture was easily accomplished by flash chromatography on silica gel. In a variation of the above method, aldol adducts could also be isolated as the corresponding diols such as **13a** and **13d** by in situ treatment with NaBH₄. Assignment of the configuration for thus-obtained adducts was made by correlation with previous data.^[8] In general, the reactions were carried out at 0.5 mmol scale, but increasing the scale up to 5 mmol led to essentially same chemical and stereochemical results as determined for compounds **4e**, **13a**, and **13d**. On the other hand, it is important to note that for reactions leading to adducts **4e**, **4g**, **4h**, parallel experiments carried out in the presence of CuI (10 mol%) served to corroborate that, in contrast to our previous observations,^[8] for these types of donor aldehydes the metal salt additive provokes essentially no change on the reactions' *anti/syn* selectivity and enantioselectivity. It

thus seems that the α,α -dialkylprolinol ether catalyst is the main stereocontrol element of these reactions. In this respect, we confirmed that the active catalysts in the above reactions are the silylated prolinol derivatives and not the corresponding free prolinols that might eventually arise from hydrolysis. These latter species led, depending on the reaction conditions, to no reaction at all or to a different reaction outcome.^[13] The crucial role of the amine catalyst structure was also evident in aldol reactions of α,β -ynals other than **3a**, where α,α -diarylprolinol ether catalysts **9** and **10** showed, once again, to be less efficient in terms of both reactivity and diastereoselectivity relative to catalyst **5**.^[14] Although at present we do not have a rational explanation that correlates these changes in catalyst structure with the observed variations in reactivity and diastereoselectivity, our results indicate that the aryl to alkyl shift in the amine catalyst side chain is important and may, in certain situations, be highly effective.^[15]

The present methodology could also be extended to the construction of chiral tertiary propargylic alcohols bearing an adjacent stereogenic center by aldol reaction with propargylic ketoesters.^[16] In this context, although the aminocatalytic aldol reaction of ketones with α,β -ynones is known,^[16a] examples of direct aldehyde–ynone aldol reactions remain elusive, likely because the occurrence of the competitive aldehyde self-aldol side reaction can not be avoided with common primary and secondary amine catalysts. Accordingly, it was gratifying that when using propargylic ketoesters **17–19** as the acceptor carbonyl under the above conditions (20 mol% of each cocatalyst amine and benzoic acid, -60 °C) high stereoselectivities were obtained, although the reactions progressed slowly (typically, 35% conversion after 20 h). The relatively lower solubility of these ynones as compared with the parent ynals may account for this result. However, practical reaction conversions could be obtained by carrying out the aldol reaction at -40 °C instead, under otherwise identical conditions, followed by subsequent acetalization. In this way, good yields and high diastereo- and enantioselectivities of the corresponding acetal products were obtained (Table 3). Thus, although this increase in reaction temperature caused homoaldolization of aldehyde **2** to occur to a limited extent (about 10% with respect to the cross-aldol process), adducts **20**, **21**, and **22** were isolated in yields of 74%, 77% and 65%, respectively, and *syn/anti* ratios typically from 5:1 to 8:1. In each case the major *syn* isomer was separated from the mixture by simple column chromatography and determined to possess an enantiomeric excess of 93–94% *ee*. Other aldehydes such as **14**, **15**, and **16** participated equally well in the reaction with ynone **17** giving the expected adducts **23**, **24**, and **25** in diastereomeric ratios (d.r.) up to 8:1. In each case the *syn*-aldol product was obtained in good enantioselectivity. Selection of the solvent proved to have some effect on the outcome of the above reactions. Thus, changing the solvent from THF to CH₂Cl₂ generally resulted in reactions becoming faster, with practical results attained even at -60 °C. For instance, the reaction of **2** with ynone **17** in CH₂Cl₂ led, after acetalization, to product **20** in 72% yield, *syn/anti* selectivity of 7:1 and 95% *ee* for the major *syn* isomer. Again, the successful realization of this catalytic

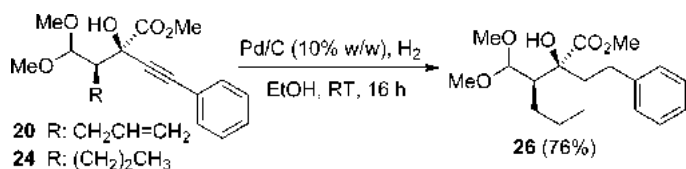
Table 3. Direct aldol reactions leading to tertiary propargylic alcohols.^[a]

Aldehyde	Ynone (R')	Product	Yield [%] ^[b]	syn/anti ^[c]	ee [%] ^[c]
2	17	20	74	6:1	94
		20 ^[d]	72	7:1	95
14	17	23	83	5:1	93
		24	65	8:1	93
15	17	24	65	8:1	93
		25	70	5:1	95

[a] Reactions conducted on a 0.5 mmol scale in 0.5 mL of THF with 1.5 equivalents of donor aldehyde. [b] Yield of combined *syn/anti* mixture of acetal product. [c] Determined by chiral HPLC analysis of the crude acetal. [d] Reaction carried out in CH₂Cl₂ at -60 °C for 48 h.

aldol assembly leading to tertiary alcohols is tightly bound to the use of our catalyst **5**. For example, the reaction of aldehyde **14** with **17** promoted by either α,α -diarylpicolinol ether catalyst **9** or **10** provided the aldol adduct **23**, essentially as an equimolar mixture of diastereomers.

Configuration of the adducts was established by a single crystal X-ray analysis of compound **23** and by assuming a uniform reaction mechanism.^[17] Further proof of stereochemical uniformity was obtained by correlation of both adducts **20** and **24** to the same reduction product **26** through simple hydrogenation over Pd on charcoal (Scheme 2). It is worth noting



Scheme 2. Elaboration of adducts.

that **26** is the acetal form of the adduct formally derived from the cross-aldol reaction between two enolizable carbonyl compounds, pentanal acting as the ene component and methyl 2-oxo-4-phenylbutyrate, acting as the carbonyl component.

Pauson–Khand reaction

The suitability of thus-obtained enyne adducts for participating in an intramolecular Pauson–Khand cycloaddition reaction was investigated next.^[18] In this respect, it has been previously noted that propargylic alcohol based enynes are not well suited substrates for Pauson–Khand reactions,^[5c] presumably because inactivation of Co₂(CO)₈ occurs through interaction with the free hydroxyl group of the substrate. To remediate this deficiency, protection of the hydroxyl group as *tert*-butyldimethylsilyl (TBDMS) ether has been shown sufficient, providing the Pauson–Khand cycloadducts with variable diastereoselectivity that depends upon the nature of the substituent at the C-terminus of the alkyne moiety.^[6a,d] By applying this same protecting protocol, we had observed that the Pauson–Khand reaction of *O*-TBDMS enyne **29** led to cycloadducts **34/34'** as a 3:1 mixture of diastereomers isolated in 67% yield. With the aim to control more effectively the diastereoselectivity of this reaction, several silyl protecting groups were screened, Table 4.

Table 4. Effect of silyl protecting group on Pauson–Khand reaction stereoselectivity.^[a]

Enyne	PG	Product	Yield, [%] ^[b]	Isomeric Ratio ^[c]
27	SiMe ₃	32/32'	65	5:1
28	SiPh ₃	33/33'	66	4:1
29	SiMe ₂ tBu	34/34'	67	3:1
30	Si(SiMe ₃) ₃	35/35'	60	> 20:1
31	Si <i>i</i> Pr ₃	36/36'	65	> 20:1

[a] Reactions conducted on a 0.5 mmol scale in 0.5 mL of CH₂Cl₂ at RT overnight. [b] Combined yield of diastereomers after chromatography. [c] Determined by ¹H NMR. PG = protecting group.

It turned out that the bulky tris(trimethylsilyl)silyl and triisopropylsilyl (TIPS) groups (compounds **30** and **31**) were far more efficient than TBDMS, and cycloadducts **35** and **36** were produced, from **30** and **31** respectively, essentially as single diastereomer.

The diastereomeric ratio of bicyclic products on the crude reaction mixtures was established by integrating the H^a and H^b signals on ¹H NMR spectra and the identity of each isomer was deduced by chemical shift correlation (Figure 1). Thus, it has been well established that, for these types of ring junctions with H^a and H^c in a *trans* relationship, H^a resonates more upfield than in the corresponding *cis* isomer.^[19] Accordingly, for adducts **32/32'**, obtained from enyne **27** (R = SiMe₃), we assigned structure **32** to the major isomer, which shows H^a signal at 4.8 ppm, and **32'** to the minor isomer (H^a signal at 5.2 ppm). Eventually, we observed that the chemical shifts of proton H^b also follow same trend, appearing more upfield in the major isomer (5.1 ppm) as compared to the minor isomer

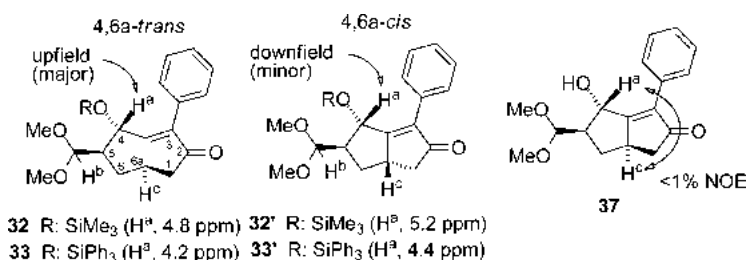


Figure 1. Configurative assignment for Pauson–Khand adducts.

(5.6 ppm). The same pattern was reproduced in the rest of cycloadducts **34–36**, as illustrated in the case of products **33/33'** (H^a and H^b signals at 4.2 ppm and 3.8 ppm for major isomer; 4.4 ppm and 4.1 ppm for minor). The absence of any significant NOE effect between protons H^a and H^c in desilylated derivative **37** further supports these assignments.^[20] Thus, the sense of stereoinduction in the above reactions is in accord with literature precedents for this type of Pauson–Khand transformation.^[5,18,19]

With results of the above screening in hand, we decided to carry out the Pauson–Khand reaction of selected oxygenated enyne adducts **4** in their *O*-TIPS-protected forms.^[21] The reactions could be easily monitored by TLC until disappearance of the initially formed Co complex, usually between 20 h and 24 h, and the adducts were isolated by column chromatography in yields within the range 55–85%. With one exception (see below), in all cases studied the reaction proceeded satisfactorily, leading to bicyclic products **38–45** as essentially single stereoisomer (Table 5). It thus seems that the high fidelity with which chirality is transferred during these intramolecular Pauson–Khand reactions is independent of the nature of the R substituent on the alkyne moiety. Similarly, 1,7-enyne **12j** provided the [4.3.0]-cycloadduct **45** in 54% yield, again as sole diastereomer. An exception to this general pattern was observed with the *O*-TIPS derivative of adduct **4i**, bearing a bulky *i*Pr₃Si substituent on the alkyne, which, upon exposure to the same Pauson–Khand reaction conditions, did not lead to the expected cycloadduct.

In contrast, the Pauson–Khand reaction of the TIPS ether derivative **13a**, under otherwise identical conditions, proceeded less selectively than for the parent acetal **31**, leading to a 5:1 diastereomeric mixture of adducts **46/46'** isolated in 48% yield (Scheme 3). As expected, the Pauson–Khand reaction with tertiary propargylic alcohols was also found to be less selective. For example, submission of **20-O-TMS** (trimethylsilyl) ether^[22] to the above reaction conditions provided the mixture of diastereomers **47/47'** isolated in yields of 32% and 21%, respectively.

Finally, exposure of cycloadducts **36**, **42**, and **43** to Mori's conditions (FeCl₃/SiO₂)^[23] in methylene chloride as solvent was found to provide the unprotected aldehydes **48**, **49**, and **50** (Scheme 4). Although hydrolysis was not complete under these conditions, the respective unreacted dimethyl acetal (20–35%) could be separated by column chromatography very easily and recycled, leading to the above aldehyde products,

isolated in yields of 80%, 83%, and 87%, respectively, based on recovered acetal. Synthesis of aldehyde **48** by an alternative hydrolysis–oxidation sequence, starting from adduct **46**, served to corroborate the chemical identity and purity of thus-obtained aldehyde products.

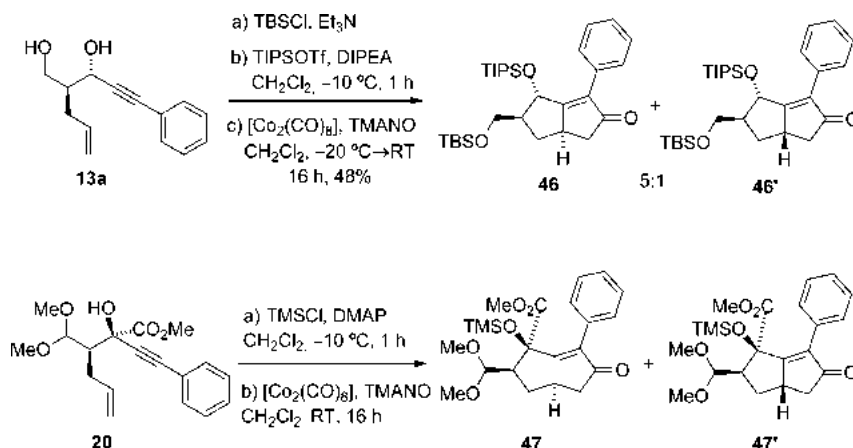
Conclusion

In summary, a direct and highly stereocontrolled route to 1,6- and 1,7-enynes with a central aldol core is demonstrated for the first time to be feasible by means of a catalytic cross-aldol reaction between ω -unsaturated aldehydes and propargylic aldehydes. Crucial for efficient control of the cross-aldol reaction diastereoselectivity is the use of an α,α -dialkylprolinol ether as the amine catalyst in cooperation with a Brønsted acid cocatalyst. The method is quite general with respect to the propargylic aldehyde substrate and can even be extended to propargylic ketoesters, giving rise to the corresponding tertiary alcohols in good yields and enantio- and diastereoselectivities. Transformation of the resulting 1,6- and 1,7-enyne structures to the corresponding trisubstituted [3.3.0] and [4.3.0] bicyclic enones with essentially perfect diastereoselectivity (d.r. > 20:1) has also been achieved, enabled by *O*-TIPS protection as key prior step for effective stereocontrol in the intramolecular Pauson–Khand reaction.

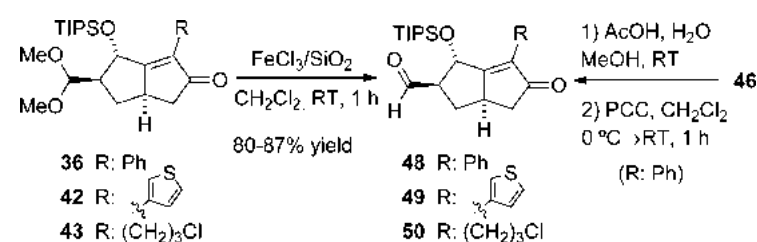
Table 5. Pauson–Khand cycloadducts from propargylic alcohol-based enynes.^[a]

<p>38 69%, >20:1 d.r.</p>	<p>39 85%, >20:1 d.r.</p>	<p>40 50%, >20:1 d.r.</p>
<p>41 64%, >20:1 d.r.</p>	<p>42 65%, >20:1 d.r.</p>	<p>43 60%, >20:1 d.r.</p>
<p>44 55%, >20:1 d.r.</p>	<p>45 54%, >20:1 d.r.</p>	

[a] Reactions conducted on a 0.5 mmol scale in 0.5 mL of CH₂Cl₂ at RT overnight. d.r. determined by ¹H NMR spectroscopy.



Scheme 3. Pauson–Khand reaction of enyne **13a** and tertiary alcohol **20**.



Scheme 4. Hydrolysis of the acetal moiety.

Experimental Section

General remarks: The ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on Bruker Advance-300 and 400, and are reported in ppm from an internal tetramethylsilane (TMS) standard. Analytical high-performance liquid chromatography (HPLC) was performed on a Waters 600E apparatus, equipped with 2996 and 2998 photodiode array UV detector, using Daicel Chiralpak AD-H, OD-H, AY-H, IC and IA columns. Optical rotations were recorded on a Jasco P-2000 polarimeter. MS spectra were recorded on an ESI-ion trap Mass spectrometer (Agilent 1100 series LC/MSD, SL model). Combustion analyses were performed on a Carlo Erba CHNS-O EA1108 elemental analyzer. 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. 4-Pentenal and 5-hexenal were distilled prior to use. Propargylic aldehydes were synthesized using previously described procedures,^[8] except 2-octynal and phenyl propynal, which are commercially available. Preparation of 5-hexenal and propargylic ketoesters is reported in the Supporting Information.

General procedure for the catalytic direct cross-aldol reactions of α,β -ynals: To a solution of the amine catalyst **5** (47 mg, 0.1 mmol, 20 mol%) in THF (0.5 mL) at -60°C were successively added the corresponding donor aldehyde (**2**, **11**, or **14–16**; 1.5 equiv), benzoic acid (12 mg, 0.1 mmol, 20 mol%) and the corresponding ynal **3** (0.5 mmol, 1 equiv). The resulting solution was stirred at -60°C for 24–48 h and then treated according to two alternative protocols:

Method A (isolation of aldol as the 1,3-diol derivative **13**): To the above mixture, a suspension of NaBH_4 (4.5 mmol, 8 equiv) in EtOH (1 mL) was added dropwise at -60°C , and after reaction completion monitored by ^1H NMR (typically 30–60 min), the mixture was

quenched with brine (4 mL), and allowed to reach room temperature. After extraction with CH_2Cl_2 (3 \times 6 mL), the combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated under reduced pressure. The resulting crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel.

Method B (isolation of aldol as the dimethyl acetal **4/12**): To the above mixture, MeOH (4.5 mL), trimethyl orthoformate (0.16 mL, 1.5 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid (20.0 mg, 0.1 mmol, 20 mol%) were successively added at -60°C . The mixture was allowed to reach 0°C and, after 2 h of stirring, the

reaction was quenched with saturated NaHCO_3 (5 mL) and extracted with ethyl acetate (2 \times 4 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel, thus allowing in each case separation of *anti* (major) and *syn* (minor) aldol diastereomers. Data for major *anti* isomer:

(3*S*,4*R*)-4-(Dimethoxymethyl)-1-phenylhept-6-en-1-yn-3-ol (4a): $[\alpha]_D^{24} = -8.2$ ($c = 1.05$, 98% ee, in CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.51\text{--}7.31$ (m, 5H), 5.94 (ddt, $J(\text{H,H}) = 17.2, 10.1, 7.2$ Hz, 1H), 5.27–5.07 (m, 2H), 4.80 (d, $J(\text{H,H}) = 5.9$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J(\text{H,H}) = 4.9$ Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.55–2.37 (m, 2H), 2.20 (ddd, $J(\text{H,H}) = 10.7, 7.4, 5.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 136.5, 131.6, 128.3, 128.2, 122.4, 117.0, 106.7, 88.9, 85.7, 63.0, 55.9, 54.8, 46.3, 30.3$; MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_3$: 261.1446 [$\text{M} + \text{H}^+$]; found: 261.1440. The enantiomeric purity of the major diastereomer was determined by HPLC analysis of the crude material (Daicel Chiralpak AD-H, hexane/isopropanol 95/5, flow rate: 1 mL min^{-1} ; retention times: 19.8 min (minor) and 22.0 min (major)).

(3*S*,4*R*)-4-(Dimethoxymethyl)-1-(4-methoxyphenyl)hept-6-en-1-yn-3-ol (4b): $[\alpha]_D^{22} = +23.9$ ($c = 1.00$, 96% ee, CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.37\text{--}7.33$ (m, 2H), 6.83–6.79 (m, 2H), 5.88 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.73 (d, $J(\text{H,H}) = 6$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J(\text{H,H}) = 5.2$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.46–2.33 (m, 2H), 2.16–2.10 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.6, 136.6, 133.0, 116.9, 114.8, 113.8, 106.6, 87.4, 85.6, 63.0, 55.8, 55.2, 54.7, 46.3, 30.2$; elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (290.36): C 70.32, H 7.65; found: C 70.01, H 7.58. The enantiomeric purity of the major diastereomer was determined by HPLC analysis of the crude material (Daicel Chiralpak IC-3, hexane/isopropanol 92/8, flow rate: 1 mL min^{-1} , retention times: 20.02 min (major) and 21.70 min (minor)).

(4*R*,5*S*)-4-(Dimethoxymethyl)-9-phenylnon-1-en-6-yn-5-ol (4c): $[\alpha]_D^{22} = +10.4$ ($c = 1.00$, 96% ee, CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.23\text{--}7.13$ (m, 5H), 5.74 (m, 1H), 5.00 (d, $J(\text{H,H}) = 17.2$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J(\text{H,H}) = 10$ Hz, 1H), 4.42 (brs, 1H), 4.33 (d, $J(\text{H,H}) = 4.8$ Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 2.76 (t, $J(\text{H,H}) = 7.4$ Hz, 2H), 2.48 (dt, $J(\text{H,H}) = 7.4, 1.6$ Hz, 2H), 2.24–2.15 (m, 2H), 1.92–1.86 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 140.5, 136.6, 128.3, 128.2, 126.2, 116.7, 106.4, 85.4, 80.4, 62.6, 55.6, 54.6, 46.1, 34.9, 30.1, 20.6$; elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (288.39): C 74.96, H 8.40; found: C 74.91, H 7.44. The enantiomeric purity of the major diastereomer was determined by HPLC analysis of the crude material

(Daicel Chiralpak IA, hexane/isopropanol 98/2, flow rate: 0.7 mL min⁻¹, retention times: 20.21 min (major) and 22.35 min (minor)).

(4R,5S)-4-(Dimethoxymethyl)dodec-1-en-6-yn-5-ol (4d): [α]_D²⁵ = +11.42 (*c* = 1.00, 96% *ee*, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.81 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.47 (d, *J*(H,H) = 4.8 Hz, 1H), 4.46–4.44 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.38–3.25 (m, 1H), 2.36–2.23 (m, 2H), 2.18 (dt, *J*(H,H) = 7.2, 2 Hz, 2H), 2.00–1.94 (m, 1H), 1.47 (q, *J*(H,H) = 7.2 Hz, 2H), 1.37–1.22 (m, 4H), 0.85 (t, *J*(H,H) = 7 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 136.7, 116.6, 106.6, 86.4, 79.7, 62.7, 55.6, 54.6, 46.2, 31.0, 30.1, 28.3, 22.1, 18.6, 13.9; elemental analysis calcd (%) for C₁₅H₂₆O₃ (254.37): C 70.82, H 10.32; found: C 70.78, H 10.27. The enantiomeric purity of the major diastereomer was determined by HPLC analysis of the corresponding *O*-benzoylated derivative (Daicel Chiralpak IC-3, hexane/isopropanol 99/1, flow rate: 1 mL min⁻¹, retention times: 6.04 min (major) and 7.16 min (minor)).

((4R,5S)-4-(dimetoxymethyl)-9-methyldec-1-en-6-yn-5-ol (4e): [α]_D²⁵ = +14.3 (*c* = 1, 99% *ee*, CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 6.14–5.70 (m, 1H), 5.18–4.95 (m, 2H), 4.62–4.44 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.47–2.25 (m, 2H), 2.13 (dd, *J*(H,H) = 6.5, 2.0 Hz, 2H), 2.08–1.97 (m, 1H), 1.82 (dt, *J*(H,H) = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 0.98 (d, *J*(H,H) = 6.6 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 135.71, 115.80, 105.65, 84.37, 79.64, 61.82, 54.79, 53.64, 45.31, 29.18, 27.01, 26.95, 21.00; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₃H₂₁O₂: 209.1536 [*M*–CH₃O]; found: 209.1523. The enantiomeric purity of the major diastereomer was determined by HPLC analysis of the corresponding *O*-benzoylated derivative (Daicel Chiralpak IC, hexane/isopropanol 98/2, flow rate = 0.75 mL min⁻¹, retention times: 6.5 min (major) and 7.5 min (minor)).

(4R,5S)-10-Chloro-4-(dimethoxymethyl)dec-1-en-6-yn-5-ol (4f): [α]_D²² = –3.85 (*c* = 1, 92% *ee*, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.85 (d, *J*(H,H) = 7.3 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J*(H,H) = 32.7, 13.0 Hz, 2H), 4.51 (d, *J*(H,H) = 4.7 Hz, 2H), 3.66 (t, *J*(H,H) = 6.3 Hz, 2H), 3.43 (d, *J*(H,H) = 8.9 Hz, 6H), 2.44 (d, *J*(H,H) = 5.0 Hz, 2H), 2.34 (d, *J*(H,H) = 11.0 Hz, 2H), 1.99 (dd, *J*(H,H) = 17.4, 10.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 136.6, 117.2, 106.8, 84.4, 81.1, 62.9, 56.1, 54.9, 46.4, 43.8, 31.4, 30.57, 16.4; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₁H₁₄ClO: 197.0733 [*M*–(CH₃O)₂]; found: 197.0755. The enantiomeric purity of the major diastereomer was determined by chiral HPLC analysis of the corresponding *O*-benzoylated derivative (Daicel Chiralpak IC hexane/isopropanol 98/2, flow rate = 1 mL min⁻¹, retention times: 5.4 min (minor) and 6.8 min (major)).

(5S,6R)-6-(Dimethoxymethyl)-2-methyl-1,8-dien-3-yn-5-ol (4g): [α]_D²² = +34.8 (*c* = 1, 99% *ee*, CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.86 (ddd, *J*(H,H) = 17.1, 7.2, 2.9 Hz, 1H), 5.23 (p, *J*(H,H) = 1.6 Hz, 1H), 5.16 (q, *J*(H,H) = 1.5 Hz, 1H), 5.13–5.04 (m, 2H), 4.64 (t, *J*(H,H) = 6.0 Hz, 1H), 4.53 (d, *J*(H,H) = 4.9 Hz, 1H), 3.43 (d, *J*(H,H) = 4.1 Hz, 6H), 3.41–3.34 (m, 2H), 2.44–2.31 (m, 2H), 2.07 (ddd, *J*(H,H) = 8.8, 6.4, 4.8 Hz, 1H), 1.93–1.89 (m, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 136.5, 122.1, 117.1, 106.7, 88.0, 87.1, 63.0, 56.0, 54.9, 46.3, 30.3, 23.5; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₂H₁₇O₂: 193.1223 [*M*–CH₃O]; found: 193.1229. The enantiomeric purity of the major diastereomer was determined by HPLC analysis (Daicel Chiralpak IC hexane/isopropanol 98/2, flow rate = 0.5 mL min⁻¹, retention times: 31.2 min (major) and 37.2 min (minor)).

(3S,4R)-4-(Dimethoxymethyl)-1-(thiophen-3-yl)hept-6-en-1-yn-3-ol (4h): [α]_D²⁵ = +21.6 (*c* = 1, 99% *ee*, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.44 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.11 (d, *J*(H,H) = 3.9 Hz, 1H), 6.03–5.74 (m, 1H), 5.16 (d, *J*(H,H) = 16.0 Hz, 1H), 5.08 (d, *J*(H,H) = 9.6 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.58 (d, *J*(H,H) = 4.7 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.48–2.33 (m, 2H), 2.15–1.12 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 136.5, 131.6, 128.3, 128.2, 122.4, 117.0, 106.7, 88.9,

85.7, 63.0, 55.9, 54.8, 46.3, 30.3; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₃H₁₅O₂S: 235.0787 [*M*–CH₃O]; found: 235.0784. The enantiomeric purity of the major diastereomer was determined by HPLC analysis (Daicel Chiralpak AD-H hexane/isopropanol 95/5, flow rate = 0.5 mL min⁻¹, retention times: 25.8 min (minor) and 28.7 min (major)).

(3S,4R)-4-(Dimethoxymethyl)-1-(triisopropylsilyl)hept-6-en-1-yn-3-ol (4i): [α]_D²⁵ = +11.9 (*c* = 1, 99% *ee*, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.90 (d, *J*(H,H) = 7.6 Hz, 1H), 5.17 (d, *J*(H,H) = 17.0 Hz, 1H), 5.08 (d, *J*(H,H) = 10.0 Hz, 1H), 4.64 (d, *J*(H,H) = 4.8 Hz, 1H), 4.62–4.55 (m, 1H), 3.45 (d, *J*(H,H) = 1.4 Hz, 6H), 2.41 (d, *J*(H,H) = 7.4 Hz, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.11 (s, 18H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 136.9, 117.2, 107.6, 106.8, 63.1, 56.2, 54.9, 46.3, 29.7, 18.8, 11.4; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₇H₂₉OSi: 277.1988 [*M*–(CH₃O)₂]; found: 277.1999. The enantiomeric purity of the major diastereomer was determined by chiral HPLC analysis of its *O*-triphenylsilyl ether derivative (Daicel Chiralpak AY-H, hexane/isopropanol 98/2, flow rate = 0.5 mL min⁻¹, retention times: 4.9 min (major) and 15 min (minor)).

(3S,4R)-4-(Dimethoxymethyl)-1-phenyloct-7-en-1-yn-3-ol (12a): [α]_D²² = –9.8 (*c* = 1, 98% *ee*, CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.47–7.41 (m, 2H), 7.34–7.28 (m, 3H), 5.83 (ddt, *J*(H,H) = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.12–4.96 (m, 2H), 4.75 (t, *J*(H,H) = 6.0 Hz, 1H), 4.65 (d, *J*(H,H) = 4.3 Hz, 1H), 3.47 (d, *J*(H,H) = 2.6 Hz, 6H), 2.34–2.02 (m, 4H), 1.78–1.67 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 138.66, 131.80, 128.49, 128.43, 115.10, 107.60, 89.25, 85.62, 56.29, 55.47, 45.58, 31.73, 24.40; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₇H₂₂O₃ + Na⁺: 297.1467 [*M* + Na⁺]; found: 297.1473. The enantiomeric purity of the major diastereomer was determined by HPLC analysis (Daicel Chiralpak OD-H hexane/isopropanol 98/2, flow rate = 0.5 mL min⁻¹, retention times: 22.2 min (minor) and 51.7 min (major)).

(3S,4R)-1-(3-Chlorophenyl)-4-(dimethoxymethyl)oct-7-en-1-yn-3-ol (12j): [α]_D²² = –69.9 (*c* = 1, 98% *ee*, CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.42 (t, *J*(H,H) = 1.5 Hz, 1H), 7.31 (tt, *J*(H,H) = 6.1, 1.6 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.09 (q, *J*(H,H) = 1.6 Hz, 1H), 5.06–4.96 (m, 1H), 4.74 (t, *J*(H,H) = 5.9 Hz, 1H), 4.61 (d, *J*(H,H) = 4.3 Hz, 1H), 3.52–3.48 (m, 1H), 3.47 (d, *J*(H,H) = 1.1 Hz, 5H), 2.29–2.14 (m, 2H), 2.11–2.01 (m, 1H), 1.75–1.66 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 138.5, 134.1, 131.5, 129.8, 129.6, 128.6, 124.5, 115.0, 107.3, 90.5, 84.1, 63.1, 56.1, 55.3, 45.5, 31.7, 24.5; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₆H₁₈ClO₂: 277.0990 [*M*CH₃O]; found: 277.0993. The enantiomeric purity of the major diastereomer was determined by HPLC analysis (Daicel Chiralpak OD-H hexane/isopropanol 98/2, flow rate = 0.5 mL min⁻¹, retention times: 16.5 min (minor) and 28.0 min (major)).

(2S,3S)-2-allyl-5-phenylpent-4-yne-1,3-diol (13a): [α]_D²⁵ = –6.88 (*c* = 1, 99% *ee*, CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.52–7.39 (m, 2H), 7.38–7.28 (m, 3H), 5.98–5.75 (m, 1H), 5.23–5.02 (m, 2H), 4.74 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.12–4.03 (m, 1H), 3.86–3.70 (m, 1H), 2.55–2.39 (m, 1H), 2.35–2.22 (m, 1H), 2.03–1.91 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 136.1, 131.6, 128.4, 128.2, 117.1, 88.9, 85.9, 65.7, 63.6, 45.7, 32.4. HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₄H₁₇O₂: 217.1237 [*M* + H⁺]; found: 217.1229. The enantiomeric purity of the major diastereoisomer was determined by HPLC analysis (Daicel Chiralpak IB, hexane/isopropanol 98/2, flow rate: 1 mL min⁻¹, retention time 48.17 min (minor) and 84.87 min (major)).

(2S,3S)-2-allyldec-4-yne-1,3-diol (13d): [α]_D²⁵ = –11.57 (*c* = 1, 99% *ee*, CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 5.95–5.69 (m, 1H), 5.18–4.96 (m, 2H), 4.49 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 11.1, 3.3 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 11.1, 6.1 Hz, 1H), 2.47–2.30 (m, 1H), 2.20 (m, 3H), 1.91–1.76 (m, 1H), 1.62–1.44 (m, 2H), 1.44–1.22 (m, 4H), 0.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 136.3, 116.4, 86.2, 80.1, 65.2, 63.4, 45.9, 32.2, 30.9, 28.2, 21.9, 18.5, 13.7; HRMS (ESI): *m/z*

calcd for $C_{13}H_{23}O_2$: 211.177 [M+H⁺]; found: 211.1608. The enantiomeric purity of the major diastereoisomer was determined by HPLC analysis of the corresponding *O*-silylated derivative (Daicel Chiralpak IA, hexane/isopropanol 95/5, flow rate: 0.5 mL min⁻¹, retention times: 10.10 min (major) and 15.34 min (minor)).

General Procedure for the catalytic Cross-Aldol reactions with α,β -ynones: To a solution of the amine catalyst **5** (47 mg, 0.1 mmol, 20 mol%), benzoic acid (12 mg, 0.1 mmol, 20 mol%) and the corresponding α,β -ynone **17–19** (0.5 mmol, 1 equiv) in THF (0.5 mL) at -40°C was added the corresponding donor aldehyde (**2**, **14–16**) (0.6 mmol, 1.2 equiv). The resulting solution was stirred at -40°C for 48 h and then 4.5 mL of MeOH, trimethyl orthoformate (0.16 mL, 1.5 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid (20.0 mg, 0.1 mmol, 20 mol%) were successively added at -40°C . The mixture was allowed to reach 0°C and, after 2 h of stirring, the reaction was quenched with NaHCO₃ sat. (5 mL) and extracted with ethyl acetate (2 \times 4 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/THF 92.5:7.5) thus allowing in each case separation of *syn* (major) and *anti* (minor) diastereomers. Data of *syn* isomer:

(2*R*,3*R*)-Methyl 3-(dimethoxymethyl)-2-hydroxy-2-(phenylethynyl)hex-5-enoate (20): $[\alpha]_D^{21} = -83.0$ ($c=1$, 94% *ee*, CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.50\text{--}7.40$ (m, 2H), 7.37–7.22 (m, 3H), 6.05 (td, $J(\text{H,H}) = 10.1$, 5.0 Hz, 1H), 5.17–4.96 (m, 2H), 4.42 (d, $J(\text{H,H}) = 7.0$ Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.77–2.66 (m, 1H), 2.62–2.50 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 173.14$, 137.53, 132.25, 129.14, 128.65, 122.46, 116.36, 106.32, 87.83, 86.14, 73.68, 57.35, 54.19, 53.77, 48.57, 32.24; HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₆H₁₅O₃: 255.1021 [M-(CH₃O)₂, -H⁺]; found: 255.1039. The enantiomeric purity of the major diastereomer was determined by HPLC analysis (Daicel Chiralpak IC hexane/isopropanol 98/2, flow rate = 1 mL min⁻¹, retention times: 11.6 min (major) and 13.1 min (minor)).

(2*R*,3*R*)-Methyl 3-(dimethoxymethyl)-2-((4-fluorophenyl)ethynyl)-2-hydroxyhex-5-enoate (21): $[\alpha]_D^{21} = -80.9$ ($c=1$, 93% *ee*, CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.41$ (dd, $J(\text{H,H}) = 8.9$, 5.4 Hz, 2H), 6.99 (t, $J(\text{H,H}) = 8.7$ Hz, 2H), 6.15–5.90 (m, 1H), 5.15–4.99 (m, 2H), 4.39 (d, $J(\text{H,H}) = 6.9$ Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.76–2.64 (m, 1H), 2.62–2.44 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 172.61$, 164.36, 161.05, 137.04, 133.79, 133.68, 115.91, 115.67, 115.37, 105.83, 87.14, 84.60, 73.18, 56.89, 53.75, 53.31, 48.08, 31.73; HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₆H₁₄FO₃: 273.0927 [M-(CH₃O)₂, -H⁺]; found: 273.0916. The enantiomeric purity of the major diastereomer was determined by HPLC analysis (Daicel Chiralpak IC hexane/isopropanol 95/5, flow rate = 1 mL min⁻¹, retention times: 7.3 min (major) and 8.0 min (minor)).

(2*R*,3*R*)-Methyl 2-((3-chlorophenyl)ethynyl)-3-(dimethoxymethyl)-2-hydroxyhex-5-enoate (22): $[\alpha]_D^{21} = -18.31$ ($c=1$, 94% *ee*, CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.42$ (t, $J(\text{H,H}) = 1.8$ Hz, 1H), 7.34–7.28 (m, 2H), 7.25–7.20 (m, 1H), 6.02 (td, $J(\text{H,H}) = 10.1$, 5.0 Hz, 1H), 5.16–4.97 (m, 2H), 4.40 (d, $J(\text{H,H}) = 6.9$ Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.74–2.65 (m, 1H), 2.62–2.48 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 172.48$, 136.94, 134.11, 131.66, 129.95, 129.50, 129.04, 125.49, 116.06, 105.84, 88.64, 84.23, 73.22, 56.96, 53.83, 53.41, 48.07, 31.77; HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₄H₁₀ClO₃: 261.0318 [M-(CH₃O)₂, -C₂H₅]; found: 261.0763. The enantiomeric purity of the major diastereomer was determined by HPLC analysis (Daicel Chiralpak IA hexane/isopropanol 98/2, flow rate = 1 mL min⁻¹, retention times: 9.5 min (major) and 11.5 min (minor)).

(*R*)-Methyl 2-((*R*)-1,1-dimethoxy-3-phenylpropan-2-yl)-2-hydroxy-4-phenylbut-3-ynoate (23): m.p. 123–127 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{25} = -69.5$ ($c=1$,

95% *ee*, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.41\text{--}7.38$ (m, 2H), 7.36–7.27 (m, 6H), 7.22–7.13 (m, 2H), 4.33 (d, $J(\text{H,H}) = 6.2$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.52 (s, 1H), 3.41 (dd, $J(\text{H,H}) = 7.4$, 6.1 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.93 (dd, $J(\text{H,H}) = 14.4$, 7.9 Hz, 1H), 2.89–2.81 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 172.56$, 140.84, 132.01, 131.92, 129.24, 129.15, 129.08, 128.71, 128.63, 128.49, 128.22, 128.18, 125.89, 106.21, 87.70, 85.88, 73.63, 56.73, 53.46, 53.21, 50.11, 33.31; HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₀H₁₇O₃: 305.1178 [M-(CH₃O)₂, -H]; found: 305.1189. The enantiomeric purity of the major diastereomer was determined by HPLC analysis (Daicel Chiralpak IA hexane/isopropanol 95/5, flow rate = 0.5 mL min⁻¹, retention times: 20.2 min (major) and 27.5 min (minor)).

(2*R*,3*R*)-Methyl 3-(dimethoxymethyl)-2-hydroxy-2-(phenylethynyl)hexanoate (24): $[\alpha]_D^{23} = +21.0$ ($c=1$, 93% *ee*, CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.45\text{--}7.40$ (m, 2H), 7.34–7.27 (m, 3H), 4.39 (d, $J(\text{H,H}) = 7.4$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J(\text{H,H}) = 0.4$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.45 (dt, $J(\text{H,H}) = 7.3$, 4.8 Hz, 1H), 1.89 (ddd, $J(\text{H,H}) = 11.9$, 8.4, 3.5 Hz, 1H), 1.73–1.50 (m, 3H), 0.96 (t, $J(\text{H,H}) = 7.2$ Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 173.40$, 132.19, 129.04, 128.62, 125.88, 122.56, 107.00, 88.10, 85.53, 73.92, 58.71–57.40, 54.31, 53.69, 48.50, 30.70, 30.00, 22.13, 14.95; HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₇H₂₁O₄: 289.1434 [M-CH₃O]; found: 289.1427. The enantiomeric purity of the major diastereomer was determined by HPLC analysis (Daicel Chiralpak IA and Daicel Chiralpak IC hexane/isopropanol 95/5, flow rate = 0.5 mL min⁻¹, retention times: 29.7 min (major) and 34.6 min (minor)).

(2*R*,3*R*)-Methyl-3-(dimethoxymethyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(phenylethynyl) pentanoate (25): $[\alpha]_D^{21} = -33.4$ ($c=1$, 95% *ee*, CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.46\text{--}7.40$ (m, 2H), 7.33–7.26 (m, 3H), 4.52 (d, $J(\text{H,H}) = 8.1$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J(\text{H,H}) = 0.7$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.68–2.56 (m, 1H), 2.47–2.40 (m, 1H), 1.16 (dd, $J(\text{H,H}) = 7.1$, 3.2 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 173.32$, 131.73, 129.01, 128.59, 128.24, 128.17, 105.16, 88.05, 85.74, 74.19, 57.13, 53.31, 53.23, 51.61, 27.70, 23.23, 19.06; HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₆H₁₇O₃: 257.1178 [M-(CH₃O)₂]; found: 257.1216. The enantiomeric purity of the major diastereomer was determined by HPLC analysis (Daicel Chiralpak IA hexane/isopropanol 95/5, flow rate = 1 mL min⁻¹, retention times: 9.2 min (major) and 11.2 min (minor)).

Synthesis of (2*S*,3*R*)-Methyl 3-(dimethoxymethyl)-2-hydroxy-2-phenethylhexanoate (26) from 20/24: To a solution of **20** or **24** (0.2 mmol) in EtOH (0.8 mL) Pd 10% w/w on activated carbon (20 wt%) was added. The mixture was allowed to stir under H₂ atmosphere (1 atm) for 16 h. The mixture was then filtered over celite (2 cm) and the solvent was eliminated under vacuum yielding the desired product as colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.31\text{--}7.24$ (m, 2H), 7.23–7.14 (m, 3H), 4.28 (d, $J(\text{H,H}) = 5.8$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (d, $J(\text{H,H}) = 0.8$ Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.76 (td, $J(\text{H,H}) = 12.8$, 4.6 Hz, 1H), 2.35–2.20 (m, 1H), 2.15–2.01 (m, 2H), 1.99–1.85 (m, 1H), 1.60–1.43 (m, 3H), 1.41–1.25 (m, 1H), 0.89 (t, $J(\text{H,H}) = 6.9$ Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 176.92$, 141.82, 128.43, 128.35, 125.85, 78.29, 56.69, 54.62, 52.23, 47.62, 39.39, 29.74, 27.37, 22.18, 14.57; HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₇H₂₅O₄: 293.1749 [M-CH₃O]; found: 293.1768.

Typical procedure for the silylation of adducts 4: To a solution of alcohol **4** (0.5 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) at -10°C were successively added diisopropylethylamine (DIPEA; 194 mg, 1.5 mmol, 3 equiv) and triisopropylsilyl trifluoromethanesulfonate (184 mg, 0.6 mmol, 1.2 equiv). The resulting mixture was stirred at -10°C for 1 h, diluted with CH₂Cl₂ (15 mL), and the organic solution was washed with saturated NH₄Cl (2 \times 10 mL) and saturated NaHCO₃ (2 \times 10 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (eluting

with hexane/ethyl acetate 20:1) to isolate the pure silyl ether compound as a yellow oil.

General Procedure for the intramolecular Pauson–Khand reaction: $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$ (341 mg, 1 mmol, 2 equiv) was added to a solution of the corresponding silylated propargylic alcohol (0.5 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) at room temperature and was stirred for 30 min. Then trimethylamine *N*-oxide (TMANO) (226 mg, 3 mmol, 6 equiv) was added at -10°C and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred at room temperature until the initially formed Co complex disappeared (20–24 h), at which time usually a purple precipitate had formed. The mixture was passed through a small plug of silica gel and the filtrate was concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (eluting with hexane/ethyl acetate 20:1) to isolate the pure compound as a yellow oil.

(4S,5R,6aR)-5-(Dimethoxymethyl)-3-phenethyl-4-(triisopropylsilyloxy)-4,5,6,6a-tetrahydropentalen-2(1H)-one (36): Prepared according to the General Procedure starting from silylated compound **31** (208 mg, 0.5 mmol). Yield: 144 mg (65%); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.43\text{--}7.31$ (m, 5H), 5.08 (s, 1H), 4.12 (d, $J(\text{H,H}) = 6.4$ Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.36 (m, 1H, hidden), 3.35 (s, 3H), 2.88 (dd, $J(\text{H,H}) = 18.3$, 6.6 Hz, 1H), 2.75–2.69 (m, 1H), 2.47–2.39 (m, 1H), 2.27 (dd, $J(\text{H,H}) = 18.3$, 2.7 Hz, 1H), 1.30–1.16 (m, 1H), 0.98–0.93 (m, 21H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 209.3$, 180.3, 134.3, 131.5, 128.5, 128.3, 127.9, 106.3, 69.7, 54.9, 53.9, 53.3, 42.8, 39.1, 30.2, 17.9, 17.8, 12.3; elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}$ (444.68): C 70.23, H 9.07; found: C 70.28, H 9.12.

(4S,5R,6aR)-5-(dimethoxymethyl)-3-(4-methoxyphenyl)-4-(triisopropylsilyloxy)-4,5,6,6a-tetrahydropentalen-2(1H)-one (38): Prepared according to the General Procedure starting from the *O*-triisopropylsilyl derivative of **4b** (223 mg, 0.5 mmol). Yield: 164 mg (69%); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.39\text{--}7.31$ (m, 2H), 6.90–6.83 (m, 2H), 5.02 (brs, 1H), 4.03 (d, $J(\text{H,H}) = 6.8$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.33–3.24 (m, 1H, hidden), 2.80 (dd, $J(\text{H,H}) = 18.3$, 6.6 Hz, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.19 (dd, $J(\text{H,H}) = 18.3$, 2.6 Hz, 1H), 1.14 (m, 1H), 0.95–0.90 (m, 21H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 209.5$, 179.0, 159.4, 133.7, 129.6, 123.8, 113.7, 106.2, 69.9, 55.2, 54.8, 53.7, 53.3, 42.8, 38.9, 30.2, 17.9, 17.8, 12.3; elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{Si}$ (474.70): C 68.31, H 8.92; found: C 68.36, H 8.89. The enantiomeric purity of the major diastereomer was determined by HPLC analysis of the crude material (Phenomenex Lux 3μ Cellulose-4, hexane/isopropanol 93/7, flow rate: 1 mL min^{-1} , retention times: 10.07 min (minor) and 13.04 min (major)).

(4S,5R,6aR)-5-(Dimethoxymethyl)-3-phenethyl-4-(triisopropylsilyloxy)-4,5,6,6a-tetrahydropentalen-2(1H)-one (39): Prepared according to the General Procedure starting from the *O*-triisopropylsilyl derivative of **4c** (222 mg, 0.5 mmol). Yield: 201 mg (85%); $[\alpha]_D^{25} = +68.4$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.30\text{--}7.08$ (m, 5H), 4.56 (brs, 1H), 3.61 (d, $J(\text{H,H}) = 8$ Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 2.86–2.53 (m, 5H), 2.47 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.06 (dd, $J(\text{H,H}) = 18.4$, 1.8 Hz, 1H), 1.12–1.04 (m, 21H), 0.79 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 211.3$, 179.4, 141.7, 134.4, 128.5, 128.4, 126.0, 105.5, 69.6, 54.1, 53.4, 52.5, 42.3, 39.3, 33.5, 31.0, 26.6, 18.0, 17.9, 12.4; elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{Si}$ (472.73): C 71.14, H 9.38; found: C 71.18, H 9.34. The enantiomeric purity of the major diastereomer was determined by HPLC analysis of the crude material (Phenomenex Lux 3μ Cellulose-2, hexane/isopropanol 99/1, flow rate: 1 mL min^{-1} , retention times: 13.42 min (minor) and 15.53 min (major)).

(4S,5R,6aR)-5-(Dimethoxymethyl)-3-pentyl-4-(triisopropylsilyloxy)-4,5,6,6a-tetrahydropentalen-2(1H)-one (40): Prepared according to the General Procedure starting from the *O*-triisopropyl-

silyl ether derivative of **4d** (205 mg, 0.5 mmol). Yield: 110 mg (50%); $[\alpha]_D^{24} = +87.8$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.79$ (brs, 1H), 3.93 (d, $J(\text{H,H}) = 7.6$ Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 2.67–2.58 (m, 2H), 2.32–2.00 (m, 5H), 1.44–1.35 (m, 2H), 1.31–1.16 (m, 4H), 1.08–0.99 (m, 21H), 0.86 (d, $J(\text{H,H}) = 6.8$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 211.6$, 178.5, 135.6, 105.9, 69.8, 54.5, 53.4, 53.0, 42.5, 39.0, 32.0, 30.5, 27.8, 24.2, 22.4, 18.0, 17.9, 14.0, 12.4; elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{Si}$ (438.72): C 68.44, H 10.57; found: C 68.38, H 10.60. The enantiomeric purity of the major diastereomer was determined by HPLC analysis of the crude material (Phenomenex Lux 3μ Cellulose-1, hexane/isopropanol 99.9/0.1, flow rate: 1 mL min^{-1} , retention times: 16.56 min (minor) and 20.35 min (major)).

(4S,5R,6aR)-5-(Dimethoxymethyl)-3-isobutyl-4-(triisopropylsilyloxy)-4,5,6,6a-tetrahydropentalen-2(1H)-one (41): Prepared according to the General Procedure starting from the *O*-triisopropylsilyl ether derivative of **4e** (127 mg, 0.32 mmol). Yield: 87 mg (64%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.82$ (s, 1H), 4.01 (d, $J(\text{H,H}) = 7.4$ Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.67 (dd, $J(\text{H,H}) = 18.3$, 6.4 Hz, 2H), 2.36–2.27 (m, 1H), 2.26–2.18 (m, 1H), 2.11–2.01 (m, 1H), 1.97 (d, $J(\text{H,H}) = 13.1$ Hz, 1H), 1.91–1.81 (m, 1H), 1.09–1.02 (m, 21H), 1.00–0.92 (m, 2H), 0.88 (d, $J(\text{H,H}) = 6.5$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J(\text{H,H}) = 6.5$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 211.52$, 179.21, 134.74, 105.89, 69.79, 54.49, 53.72, 52.93, 42.41, 39.36, 33.05, 30.83, 27.08, 22.88, 22.39, 18.04, 17.98, 12.46; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{Si} + \text{H}^+$: 425.3087 [$M + \text{H}^+$]; found: 425.3053.

(4S,5R,6aR)-5-(Dimethoxymethyl)-3-(thiophen-3-yl)-4-(triisopropylsilyloxy)-4,5,6,6a-tetrahydropentalen-2(1H)-one (42): Prepared according to the General Procedure starting from the *O*-triisopropylsilyl ether derivative of **4h** (76 mg, 0.18 mmol). Yield: 52 mg (65%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.70\text{--}7.65$ (m, 1H), 7.35–7.28 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.04 (d, $J(\text{H,H}) = 6.5$ Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.83 (dd, $J(\text{H,H}) = 18.3$, 6.6 Hz, 1H), 2.70 (dd, $J(\text{H,H}) = 14.8$, 6.6 Hz, 1H), 2.46–2.33 (m, 1H), 2.21 (dd, $J(\text{H,H}) = 18.3$, 2.7 Hz, 1H), 1.23–1.10 (m, 2H), 1.03–0.90 (m, 21H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 209.23$, 178.48, 126.99, 125.15, 124.31, 106.18, 70.14, 54.89, 53.80, 53.20, 42.84, 38.95, 30.14, 17.92, 17.84, 12.33; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{SSi} + \text{H}^+$: 451.2338 [$M + \text{H}^+$]; found: 451.2318.

(4S,5R)-3-(3-Chloropropyl)-5-(dimethoxymethyl)-4-((triisopropylsilyloxy)-4,5,6,6a-tetrahydropentalen-2(1H)-one (43): Prepared according to the General Procedure starting from the *O*-triisopropylsilyl ether derivative of **4f** (0.22 mmol). Yield: 53.6 mg (60%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.86$ (s, 1H), 4.05 (d, $J(\text{H,H}) = 6.6$, 1H), 3.53 (d, $J(\text{H,H}) = 5.9$, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.68 (dd, $J(\text{H,H}) = 18.4$, 6.5 Hz, 2H), 2.34 (dd, $J(\text{H,H}) = 24.2$, 10.3 Hz, 3H), 2.00–1.88 (m, 3H), 1.09 (s, 11H), 1.04 (d, $J(\text{H,H}) = 5.2$ Hz, 12H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 211.63$, 180.43, 133.83, 106.28, 69.69, 55.16, 54.00, 53.69, 44.80, 42.55, 39.61, 30.53, 30.43, 21.70, 18.22, 12.62; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{ClO}_4\text{Si} + \text{H}^+$: 444.2545 [$M + \text{H}^+$]; found: 445.2541.

(4S,5R)-5-(Dimethoxymethyl)-3-(prop-1-en-2-yl)-4-((triisopropylsilyloxy)-4,5,6,6a-tetrahydropentalen-2(1H)-one (44): Prepared according to the General Procedure starting from *O*-triisopropylsilyl derivated of **4g** (0.2 mmol). Yield: 44 mg (55%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.13$ (s, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.25–4.19 (m, 1H), 3.97 (d, $J(\text{H,H}) = 7.0$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J(\text{H,H}) = 10.1$ Hz, 7H), 2.78–2.58 (m, 3H), 2.40–2.28 (m, 2H), 2.11 (d, $J(\text{H,H}) = 18.4$ Hz, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.05 (d, $J(\text{H,H}) = 7.4$ Hz, 26H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 179.03$, 131.03, 128.95, 117.03, 106.14, 70.17, 53.17, 43.04, 38.80, 30.02, 23.91, 22.06, 18.17; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{O}_4\text{Si} + \text{H}^+$: 409.2774 [$M + \text{H}^+$]; found: 409.2769.

(4S,5R)-3-(3-Chlorophenyl)-5-(dimethoxymethyl)-4-((triisopropylsilyloxy)-5,6,7,7a-tetrahydro-1H-inden-2(4H)-one (45): Prepared according to the General Procedure starting from O-triisopropylsilyl derivated of **12j** (0.37 mmol). Yield: 98.2 mg (54%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.42 (d, *J*(H,H) = 1.9 Hz, 1H), 7.36–7.24 (m, 3H), 5.13 (d, *J*(H,H) = 2.7 Hz, 1H), 4.29 (d, *J*(H,H) = 9.2 Hz, 1H), 3.32 (d, *J*(H,H) = 5.6 Hz, 6H), 3.29–3.19 (m, 1H), 2.74 (dd, *J*(H,H) = 19.1, 6.7 Hz, 1H), 2.43–2.34 (m, 1H), 2.25–2.03 (m, 3H), 1.78 (d, *J*(H,H) = 14.3 Hz, 1H), 1.39–1.24 (m, 2H), 0.89 (d, *J*(H,H) = 5.1 Hz, 18H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 134.2, 132.8, 129.4, 129.1, 128.0, 127.3, 101.9, 65.0, 53.5, 52.2, 45.8, 41.8, 35.9, 31.0, 17.9, 12.2; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₇H₄₂O₄ClSi + H⁺: 493.2541 [M + H⁺]; found: 493.2530.

Pauson–Khand reaction from diol 13a: synthesis of (4S,5S,6aR)-5-(((tert-butylidimethylsilyloxy)methyl)-3-phenyl-4-((triisopropylsilyloxy)-4,5,6,6a-tetrahydropentalen-2(1H)-one (46): To a solution of diol **13a** (0.5 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (2.5 mL) at 0 °C were successively added Et₃N (83.5 μL, 0.6 mmol, 1.2 equiv) and tert-butylidimethylsilyl chloride (90.4 mg, 0.6 mmol, 1.2 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature and controlled by TLC. Then, DIPEA (0.26 mL, 1.5 mmol, 3 equiv) and triisopropylsilyl trifluoromethanesulfonate (18 mg, 0.6 mmol, 1.2 equiv) were added at –10 °C and the mixture was stirred at that temperature for 1 h. It was diluted with CH₂Cl₂ (15 mL) and the organic solution was washed with saturated NH₄Cl (2 × 10 mL) and saturated NaHCO₃ (2 × 10 mL), dried over MgSO₄ and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (eluting with hexane/ethyl acetate 98:2) to isolate the pure disilylated compound as colorless oil. Yield: 97.3 mg (40%) ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.44–7.35 (m, 2H), 7.35–7.27 (m, 3H), 5.95–5.78 (m, 1H), 5.13–4.96 (m, 3H), 3.72 (dd, *J* = 10.1, 4.8 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 10.1, 7.9 Hz, 1H), 2.63–2.51 (m, 1H), 2.11–1.94 (m, 2H), 1.10 (dd, *J* = 15.7, 4.1 Hz, 21H), 0.91 (d, *J* = 9.1 Hz, 9H), 0.06 (d, *J* = 3.2 Hz, 6H).

The resulting disilylated compound was submitted to the general Pauson–Khan conditions above (room temperature, 16 h) to afford **46**, after purification by flash column chromatography on silica gel (eluting with hexane/ethyl acetate 20:1), as a 5:1 mixture of diastereomers. Combined yield: 49.4 mg (48%). Data for major isomer: ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.47–7.28 (m, 5H), 5.10 (s, 1H), 3.55 (dd, *J* = 10.3, 5.1 Hz, 1H), 3.48–3.32 (m, 1H), 3.22 (dd, *J* = 10.2, 8.5 Hz, 1H), 2.88 (dd, *J* = 18.2, 6.7 Hz, 1H), 2.65–2.49 (m, 1H), 2.50–2.35 (m, 1H), 2.20 (dd, *J* = 18.3, 2.8 Hz, 1H), 1.03–0.80 (m, 31H), –0.03 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 209.7, 181.1, 135.4, 131.8, 128.9, 128.6, 128.4, 70.9, 65.0, 52.8, 43.9, 39.1, 31.4, 26.2, 18.4, 18.3, 12.7, –5.2. HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₃₀H₅₁O₃Si₂: 515.3381 [M + H⁺]; found: 515.3377.

Pauson–Khand reaction from tertiary alcohol 20: synthesis of (1R,2R,3aR)-Methyl-2-(dimethoxymethyl)-5-oxo-6-phenyl-1-(trimethylsilyloxy)-1,2,3,3a,4,5-hexahydropentalene-1-carboxylate (47): To a solution of tertiary alcohol **20** (0.5 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) at –10 °C were successively added TEA (0.2 mL, 1.5 mmol, 3 equiv), DMAP (6.11 mg, 0.05 mmol, 0.1 equiv) and trimethylchlorosilane (134 μL, 1 mmol, 2 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature for 4 h, diluted with CH₂Cl₂ (15 mL) and the organic solution was washed with saturated NH₄Cl (2 × 10 mL) and saturated NaHCO₃ (2 × 10 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (eluting with hexane/ethyl acetate 20:1). The resulting silylated compound (colorless oil) was submitted to the general Pauson–Khand conditions above (room temperature, 16 h) to afford, after purification by flash column chromatography on silica gel (eluting with hexane/ethyl acetate 19:1), a color-

less oil consisting of a 1.5:1 mixture of diastereomers. Combined yield: 97 mg (53%). Data for major isomer: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.37 (ddd, *J*(H,H) = 8.7, 7.8, 6.1 Hz, 3H), 7.26–7.16 (m, 2H), 4.54 (d, *J*(H,H) = 8.5 Hz, 1H), 3.54–3.43 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.07–2.89 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.36 (dd, *J*(H,H) = 18.0, 3.7 Hz, 1H), 2.16 (ddd, *J*(H,H) = 13.4, 11.4, 9.3 Hz, 1H), 1.72 (ddd, *J*(H,H) = 13.7, 10.2, 5.3 Hz, 1H), 0.32 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 208.46, 177.45, 171.07, 135.10, 130.31, 129.18, 128.24, 128.00, 104.78, 80.90, 55.52, 53.41, 52.04, 51.15, 44.69, 39.79, 29.02, 2.45; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₄H₄₄O₄Si + H⁺: 419.1890 [M + H⁺]; found: 419.1869.

Hydrolysis of the acetals 36, 42, 43: To a solution of acetal **36**, **42** or **43** (0.80 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) 7.4 wt% FeCl₃ on SiO₂ (80 mg) was added, and the resulting suspension was stirred vigorously for 1 h. Then aqueous NaHCO₃ (1 mL) was added, and the organic phase was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated. Flash column chromatography on silica gel of the residue afforded pure aldehyde **48–50**, with recovery of the unreacted starting material (20–35%).

(1S,2R,3aR)-5-oxo-6-phenyl-1-(triisopropylsilyloxy)-1,2,3,3a,4,5-hexahydropentalene-2-carbaldehyde (48): Flash column chromatography on silica gel (hexane:ethyl acetate, 95:5) of the residue afforded pure aldehyde **48** (yellow oil, 206 mg, 65%) along with recovery of unreacted starting material **36** (54 mg, 15%). Effective yield of isolated **48** based on recovered starting material: 80%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 9.74 (d, *J*(H,H) = 1.1 Hz, 1H), 7.44–7.30 (m, 5H), 5.42 (s, 1H), 3.45 (ddd, *J*(H,H) = 16.2, 9.4, 2.8 Hz, 1H), 3.39–3.30 (m, 1H), 2.90 (dd, *J*(H,H) = 18.4, 6.6 Hz, 1H), 2.60 (dt, *J*(H,H) = 12.8, 9.1 Hz, 1H), 2.30 (dd, *J*(H,H) = 18.4, 2.8 Hz, 1H), 1.51 (ddd, *J*(H,H) = 12.9, 9.8, 7.5 Hz, 1H), 1.07–0.84 (m, 21H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 208.27, 199.58, 177.17, 135.67, 130.73, 128.58, 128.40, 128.26, 67.96, 62.93, 42.60, 39.27, 29.32, 17.95, 17.85, 12.29. HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₄H₃₅O₃Si: 399.2355 [M + H⁺]; found: 399.2328.

((1S,2R,3aR)-5-oxo-6-(thiophen-3-yl)-1-(triisopropylsilyloxy)-1,2,3,3a,4,5-hexahydropentalene-2-carbaldehyde (49): Flash column chromatography on silica gel (hexane/tetrahydrofuran, 95:5) of the residue afforded aldehyde **49** (colorless oil, 113.3 mg, 35%) along with recovery of unreacted starting material **42** (48%). Treatment of thus-recovered material under identical conditions afforded an additional 40.2 mg of **49**. Total yield of **49**: 153.5 mg (83% based on recovered starting material). ¹H NMR (300 MHz, chloroform-*d*) δ = 9.72 (s, 1H), 7.87–7.67 (m, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 5.53 (s, 1H), 3.57–3.22 (m, 2H), 2.88 (dd, *J* = 18.3, 6.6 Hz, 1H), 2.60 (dt, *J* = 12.8, 9.1 Hz, 1H), 2.27 (dd, *J* = 18.4, 2.9 Hz, 1H), 1.51–1.39 (m, 1H), 1.15–0.87 (m, 21H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 208.6, 200.0, 175.7, 131.2, 130.7, 127.5, 125.8, 125.5, 68.7, 63.2, 42.9, 39.7, 29.78, 18.4, 12.8. HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₂H₃₃O₃SSi [M + H]⁺: 405.1920 [M + H⁺]; found: 405.1902.

(1S,2R,3aR)-6-(3-chloropropyl)-5-oxo-1-(triisopropylsilyloxy)-1,2,3,3a,4,5-hexahydropentalene-2-carbaldehyde (50): Flash column chromatography on silica gel (hexane:tetrahydrofuran, 95:5) of the residue afforded the aldehyde **50** (colorless oil, 134.1 mg, 42%) along with recovery of unreacted starting **43** (45%). Treatment of thus recovered material under identical conditions afforded an additional 67.5 mg of **50**. Total yield of **50** 201.6 mg (87% based on recovered starting material). ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 9.75 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.53 (dt, *J* = 11.1, 5.6 Hz, 1H), 3.39–3.25 (m, 3H), 2.73 (dd, *J* = 18.4, 6.5 Hz, 1H), 2.53–2.33 (m, 3H), 2.13 (dd, *J* = 18.5, 2.6 Hz, 1H), 2.01–1.81 (m, 2H), 1.45 (ddd, *J* = 13.0, 9.6, 7.2 Hz, 1H), 1.07 (dd, *J* = 8.9, 5.8 Hz, 21H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 210.8, 199.5, 178.3, 134.8, 70.7, 55.4, 44.6, 42.3, 39.6, 32.4, 30.0, 21.5, 18.0, 12.3. HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₁H₃₆O₃SiCl [M + H]⁺: 399.2122 [M + H⁺]; found: 399.2140.

Sequential chemoselective deprotection of 46/oxidation to 48: Adduct **46** (1 mmol) was added to a solution of AcOH/MeOH/H₂O (v/v: 3.5:6:1.5; 11 ml) and the mixture was stirred at room temperature until disappearance of the starting material. MeOH was removed and CH₂Cl₂ was added. Then, the combined organic layers were washed by 1 M NaOH (2 × 10 ml), dried over MgSO₄ and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (eluting with hexane/ethyl acetate 19:1). ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ = 7.49–7.30 (m, 5H), 5.03 (s, 1H), 3.60 (dd, *J* = 10.6, 5.7 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 10.6, 7.7 Hz, 2H), 2.87 (dd, *J* = 18.3, 6.6 Hz, 1H), 2.58 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.49 (dd, *J* = 12.4, 9.0 Hz, 1H), 2.22 (dd, *J* = 18.6, 3.1 Hz, 1H), 0.96 (d, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 209.26, 180.23, 135.11, 131.28, 128.07, 70.55, 64.45, 52.58, 43.09, 39.07, 31.55, 17.98, 12.36. HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₄H₃₇O₃Si [M+H]⁺: 401.2512 [M+H]⁺; found: 401.2495. To a solution of the resulting material (200 mg, 0.5 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added Molecular Sieves (0.4 mg) and the mixture was stirred at 0 °C for 5 min. Pyridinium chlorochromate (PCC, 185 mg, 0.85 mmol) was added in portions and after stirring the reaction mixture at room temperature for 4 h, diethyl ether (5 mL) was added and the mixture was stirred for an additional 30 min. The solid precipitate was filtered through a pad of silica gel and celite, washed several times with diethyl ether, dried over MgSO₄ and concentrated. The crude material was purified by silica gel chromatography to give aldehyde **48** with identical physical and spectroscopic data as the product obtained above from hydrolysis of **36**.

Acknowledgements

Financial support was provided by the University of the Basque Country (UPV/EHU; UFI 11/22), Basque Government (GV; grant no. IT-628-13 and SAIOTEK 2013), and Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO; grant no. CTQ2013-47925-C2), Spain. I.L. and S.V. thank UPV/EHU for grants and I.U. thanks GV for a fellowship. We also thank SGIker (UPV/EHU) for providing NMR, HRMS and X-Ray resources.

Keywords: aldol reaction · enynes · organocatalysis · Pauson-Khand · propargylic alcohols

- [1] a) E. B. Bauer, *Synthesis* **2012**, *44*, 1131–1151. For examples of propargylic alcohols as intermediates for natural product synthesis, see: b) J. S. Yadav, S. Chandrasekhar in *Drug Discovery and Development* (Vol. 2) (Ed.: M. S. Chorghade), Wiley, Hoboken, New Jersey, **2007**, pp. 141–160.
- [2] For diverse transformations of propargylic alcohols, see: a) Q. Wang, L. Pu, *Synlett* **2013**, *24*, 1340–1363; b) C. Fehr, *Synlett* **2012**, *23*, 990–1006; c) Y. Zhu, L. Sun, P. Lu, Y. Wang, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 1911–1925.
- [3] a) B. M. Fraga, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 21–38; b) B. M. Fraga, *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 392–413.
- [4] L. A. Porter, *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 441–464.
- [5] a) W. Chen, J.-H. Tay, J. Ying, M. Sabat, X.-a. Yu, L. Pu, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 170–172; b) W. Chen, J.-H. Tay, J. Ying, X.-a. Yu, L. Pu, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2256–2265; c) M. Turlington, Y. Yue, X.-Q. Yu, L. Pu, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6941–6952; d) M. Turlington, Y. Du, S. G. Ostrum, V. Santosh, K. Wren, T. Lin, M. Sabat, L. Pu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11780–11754.
- [6] a) C. Mukai, J. S. Kim, H. Sonobe, M. Haneoka, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6822–6832; b) T. Kozaka, N. Miyakoshi, C. Mukai, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10147–10154; c) Y. Otsuka, F. Inagaki, C. Mukai, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3420–3426; d) N. Itoh, T. Iwata, H. Sugihara, F. Inagaki, C. Mukai, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8665–8672.
- [7] Reviews: a) B. M. Trost, A. H. Weiss, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 963–983; b) M. Turlington, L. Pu, *Synlett* **2012**, *23*, 649–684; c) P. G. Cozzi, R. Hilgraf, N. Zimmermann, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4095–4105; d) G. Lu, Y.-M. Li, X.-S. Li, A. S. C. Chan, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 1736–1744; e) E. Tyrrell, *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 1540; f) E. N. Carreira, D. M. Frantzen in *Science of Synthesis, Stereoselective Synthesis 2* (Ed.: G. A. Molander), Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, **2011**, pp. 497–515.
- [8] E. Gómez-Bengoa, J. M. García, S. Jiménez, I. Lapuerta, A. Mielgo, J. M. Odriozola, I. Otazo, J. Razkin, I. Urruzuno, S. Vera, M. Oiarbide, C. Palomo, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3198–3204.
- [9] Recent independent work by the Hayashi group has also reported the aldol reaction of α,β -ynals catalyzed by α,α -diarylprolinols in 1,4-dioxane-water media: Y. Hayashi, M. Kojima, Y. Yasui, Y. Kanda, T. Mukaiyama, H. Shomura, D. Nakamura, Ritmaleni, I. Sato, *ChemCatChem* **2013**, *5*, 2887–2892.
- [10] For reviews on aldol reaction, see: a) *Modern Aldol Reactions Vols. 1 & 2* (Ed.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; b) B. M. Trost, C. S. Brindle, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1600–1632; c) G. Guillena, C. Nájera, D. J. Ramón, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2249–2293.
- [11] Enantioselective aldol reactions involving α,β -ynals: a) S. Kobayashi, M. Furuya, A. Ohtsubo, T. Mukaiyama, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 635–638; b) R. Mahrwald, B. Ziemer, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4459–4461; c) R. Mahrwald, B. Schetter, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 281–284; d) B. Schetter, B. Ziemer, G. Schnakenburg, R. Mahrwald, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 813–819; e) S. E. Denmark, T. Bui, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5439–5444; f) D. Magdziak, G. Lalic, H. M. Lee, K. C. Fortner, A. D. Aloise, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7284–7285; g) Z. Han, H. Yorimitsu, H. Shinokubo, K. Oshima, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4415–4418. See also: h) K. Yachi, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9465–9466.
- [12] For reviews on the use of α,α -diarylprolinol ethers, see: a) A. Mielgo, C. Palomo, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 922–948; b) C. Palomo, A. Mielgo, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8042–8046; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7876–7880; c) K. L. Jensen, G. Dickmeiss, H. Jiang, L. Albrecht, K. A. Jørgensen, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 248–284; d) L.-W. Xu, L. Li, Z.-H. Shi, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 243–279.
- [13] For instance, in the presence of α,α -diisobutylprolinol and benzoic acid cocatalyst the reaction between **2** and **3a** did not proceed at all in THF at –60 °C, or even –20 °C, whilst at 0 °C the corresponding aldol product was produced and the major *anti* adduct resulted to be the enantiomer of **4a**, thus indicating a change of the sense of stereoinduction. For related results using α,α -diarylprolinols, see the supporting information of ref. [8] and also ref. [9].
- [14] Data of the aldol reactions of **2** with the corresponding ynal using, respectively, catalysts **9/10**: (Aldol **4b**) yield 52%/48%, *anti/syn* ratio 1:1/4:1, *ee(anti)* 99%/98%; (aldol **4e**) yield 30%(conversion)/42%, *anti/syn* n.d./5:1, *ee(anti)* n.d./98%; n.d. = not determined.
- [15] For improved performance of α,α -dialkylprolinol ethers as compared to the parent α,α -diaryl counterparts: a) 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; b) E. Gómez-Bengoa, J. Jiménez, I. Lapuerta, A. Mielgo, M. Oiarbide, I. Otazo, I. Velilla, S. Vera, C. Palomo, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2949–2957. For their use as Brønsted base catalysts, see: c) C. Wang, X. Yang, D. Enders, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4832–4835.
- [16] Organocatalytic aldol reaction of ketones with propargylic α -ketoesters: a) S. A. Moteki, J. Han, S. Arimitsu, M. Akakura, K. Nakayama, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1213–1216; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1187–1190. For examples involving other α -keto acid derivatives, see: b) T. Kano, S. Song, K. Maruoka, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7037–7039; c) K. Juhl, N. Gathergood, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2000**, 2211–2212; d) N. Gathergood, K. Juhl, T. B. Poulsen, K. Thordrup, K. A. Jørgensen, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1077–1085; e) A. Córdova, W. B. Zhou, P. Dziedzic, I. Ibrahim, E. Reyes, Y. Xu, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5383–5397; f) C. Zheng, Y. Wu, X. Wang, G. Zhao, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2690–2694; g) S. F. Vióquez, A. Bañón-Caballero, G. Guillena, C. Nájera, E. Gómez-Bengoa, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4029–4035; h) Y.-H. Deng, J.-Q. Chen, L. He, T.-R. Kang, Q.-Z. Liu, S.-W. Luo, W.-C. Yuan, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7143–7150; i) Z. Mao, X. Zhu, A. Lin, W. Li, Y. Shi, H. Mao, C. Zhu, Y. Cheng, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2029–2036. (Isatins) j) N. Hara, S. Nakamura, N. Shibata, T. Toru, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6790–6793; k) T. Itoh, H. Ishikawa, Y. Hayashi, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3854–3857; l) Q. Guo, M. Bhanushali, C.-G. Zhao, *Angew. Chem.* **2010**, *122*,

- 9650–9654; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9460–9464; m) W.-B. Chen, X.-L. Du, L.-F. Cun, X.-M. Zhang, W.-C. Yuan, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1441–1446; n) S. Allu, N. Molleti, R. Panem, V. K. Singh, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4080–4083.
- [17] CCDC-984426 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif. See the Supporting Information for details.
- [18] Reviews on Pauson–Khand reactions: a) *The Pauson–Khand Reaction: Scope, Variations and Applications* (Ed.: R. Ríos), Wiley, Chichester, **2012**; b) H.-W. Lee, F.-Y. Kwong, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 789–711; c) J. Blanco-Urgoiti, L. Añorbe, L. Pérez-Serrano, G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 32–42; d) L. V. R. Boñaga, M. E. Krafft, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9795–9833; e) T. Shibata, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2328–2336.
- [19] a) C. Mukai, M. Uchiyama, S. Sakamoto, M. Hanaoka, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5761–5764; b) C. Mukai, J. S. Kim, M. Uchiyama, S. Sakamoto, M. J. Hanaoka, *Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2903–2915; c) C. Mukai, J. S. Kim, M. Uchiyama, M. Hanaoka, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7909–7912; d) J. Castro, A. Moyano, M. A. Pericas, A. Riera, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6541–6556; e) P. M. Breczinski, A. Stumpf, H. Hope, M. E. Krafft, J. A. Casalnuovo, N. E. Schore, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6797–6812; f) P. Magnus, L. M. Principe, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4851–4854.
- [20] See SI for full details. For determination of the stereochemistry of similar compounds based on NOE experiments, see reference 5c.
- [21] For the use of this O-protection in a related Pauson–Khand reaction, see: J. Adrio, M. R. Rivero, J. C. Carretero, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3028–3031; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2906–2909.
- [22] Attempts to generate the corresponding iPr_3Si ether of **20** were unfruitful.
- [23] a) T. Nishimata, Y. Sato, M. Mori, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1837–1843. Other attempted conditions (6N HCl/acetone; Amberlyst 15) for the hydrolysis of acetal **36** led to inferior results. For deprotection methods, see: b) *Green's Protective Groups in Organic Synthesis* (Eds.: P. G. M. Wuts, T. W. Greene), Wiley, Hoboken, New Jersey, **2007**.

Received: July 17, 2014

Published online on October 3, 2014