



**INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS**



**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA
FACULTAD DE QUÍMICA - UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**APLICACIONES DE LA CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR Y LA
HIDROGENACIÓN POR TRANSFERENCIA EN LA SÍNTESIS ASIMÉTRICA
DE OXAZOLINAS, ALCOHOLES Y AMINAS**

Memoria presentada por el Licenciado
Abel Ros Laó para optar al grado de
Doctor en Química

Sevilla, 2006



**INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS**



**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA
FACULTAD DE QUÍMICA - UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

VºBº El Director de la Tesis

VºBº La Directora de la Tesis

Fdo. Dr. José M. Lassaletta Simon
Científico Titular del C.S.I.C. Instituto
de Investigaciones Químicas

Fdo. Dra. Rosario Fernández Fernández
Profesora Titular del Departamento de
Química Orgánica de la Universidad de
Sevilla

Agradecimientos

-Quiero expresar en primer lugar mi agradecimiento a mis directores de Tesis, el Dr. José María Lassaletta y la Dra. Rosario Fernández, que han hecho que no siendo “originario” del grupo me adaptara a él como otro más. Además, su continuo apoyo y dirección han permitido la realización de esta Tesis con éxito.

-Las gracias a la compañía *BayerCrosscience* por concederme una beca de investigación predoctoral y así permitirme formar parte de este ambicioso proyecto. También agradecer a todo el personal involucrado en este proyecto (Dr. Ford. Dr. Müller,...) y en especial al Dr. Hansjoerg Dietrich. También doy las gracias por la donación de reactivos químicos.

-De la misma forma quiero agradecer a todos los investigadores del IIQ y de la Universidad de Sevilla que de una forma u otra me han ayudado en la realización de este trabajo, entre ellos, Antonio Pizzano, Eleuterio Álvarez, Pilar Palma, Juan Cámpora, Luis Sánchez y Manuel Poveda.

-Un gran abrazo por todo a mis compañeros de laboratorio presentes y pasados: Cristina Serrano (estoy harta...), Enrique, Santo (esa vaquita), Inma (perita), M^a del Mar, Patricia Balbuena, Steve (necesitooo), Emma, Christophe (guapoooo), Silvia, Raquel, Marta, Manuel, Cari, Siham, y especialmente Belén (isuuuu), David (ese *tert*-butilo), Manuel (“*lo que he aprendido contigo de química*”) y Antonio (compañero de proyecto, y por supuesto, de buenos y malos ratos). No he de olvidar al resto de compañeros que están o han pasado por el IIQ, algunos de ellos compañeros desde 1º de carrera, como son Miguel, Nuria, Laura Ortiz, Marcos, Laura López, Sergio, Andrés, Cristina, Margarita, Patricia Lara, Carmen, Mikäel, Diego, Ana, Salva, Amor, David Alcántara, Rafa,...

- Gracias por lo que hayáis podido aportar en esta Tesis a mis compañeros del grupo del Departamento de Orgánica de la Facultad como son Eloísa, Juan, Maru, Elena, Javi, Pablo y Silvia.

-He de mencionar a mis amigos coronileños de toda la vida (Colorao, QQ, Ismaelo, Andrés, Gerardo, Ricardo, Kisco, Alberto, David, Carmen, Nélida, Eli, Manolito, ...) que siempre han estado ahí para pasar grandes momentos y hacer que desconectase de la química.
¡AUPA BURDEGUILLAS!

-Gracias padres (José y Ana) por haberme inculcado lo que es el trabajo duro y lo que cuestan las cosas en la vida. Gracias por todo.

-Gracias “Niña” por haber sido un ejemplo a seguir en mi vida y por todos los años de compañera y amiga. Gracias a ti también “Niño”, así como a mis princesitas (Nerea y Raquel) y cuñaaaa, por vuestro apoyo en todo momento.

-Por último he de mencionar a la persona que ha hecho que se complemente lo orgánico y lo inorgánico, la persona que me ha cambiado la vida. Gracias Inma por todo el tiempo que has estado a mi lado y que sea por mucho tiempo. Te quiero 7.

CAPÍTULO I.

Introducción

I. Introducción.

Las interacciones diferenciales de los dos enantiómeros de los compuestos quirales con sistemas biológicos o artificiales es un fenómeno con una gran repercusión en diferentes áreas científicas y tecnológicas que incluyen la química orgánica sintética ('química fina'), la química médica, la agroquímica, la química de productos naturales, la química de las fragancias o aromas, la ciencia de materiales y, sobre todo, el desarrollo de nuevos fármacos. Para ayudar a estimar la importancia socioeconómica de este fenómeno, se puede apuntar que para el año 2000 los ingresos generados por las ventas de productos bioactivos de los sectores farmacéutico y agroquímico en el año 2000 superaron claramente la enorme cifra de ¡20 billones de euros! A este dato podemos añadir que más de la mitad de estos productos contienen algún centro estereogénico (proporción con clara tendencia al alza) y que las normativas son cada vez más estrictas con el objetivo de prevenir potenciales efectos no deseados por los enantiómeros no activos. Este panorama en su conjunto explica que se estén dedicando numerosos esfuerzos tanto en el mundo académico como en el sector productivo que se enfocan hacia el desarrollo de rutas generales y fiables para la preparación estereoselectiva de moléculas quirales de muy alta pureza enantiomérica y que permitan obtener cantidades suficientes de los compuestos necesarios tanto para realizar estudios de actividad biológica y correlaciones estructura-reactividad como para aplicaciones industriales.

Existen varias aproximaciones que permiten el acceso práctico a componentes enantioméricamente puros o enriquecidos de compuestos quirales de interés:

La primera familia de ellas consiste en la separación de enantiómeros o **resolución** de un racemato o de un intermedio racémico de una ruta sintética. A pesar de ser el método menos elegante desde el punto de vista químico, este procedimiento ha proporcionado métodos de bajo costo para obtener compuestos enantioméricamente puros de distinta naturaleza en gran escala. Dependiendo de la naturaleza del sustrato existen tres métodos generales para la resolución de racémicos. El primero de ellos es la *resolución clásica de racémicos* que consiste básicamente en la cristalización de derivados diastereoisoméricos. Este procedimiento se emplea muy frecuentemente, especialmente a escala industrial debido en parte a la fácil disponibilidad de diversos tipos de agentes de resolución. En este contexto cabe mencionar que más del 50% de los fármacos enantiopuros se obtienen en la actualidad mediante la cristalización de diastereoisómeros. La resolución de una mezcla racémica puede llevarse también a cabo mediante *cromatografía sobre fases estacionarias quirales* que en general requieren metodologías de alta resolución (HPLC), especialmente adecuada en los casos en los que los compuestos quirales no posean grupos funcionales que permitan una fácil derivatización. Sin embargo, mientras que la cristalización de mezclas de diastereoisómeros puede aplicarse en

cualquier escala, la separación mediante HPLC es probablemente más importante en las primeras fases del desarrollo de un producto y su uso se encuentra restringido a pequeña escala (100 kg a Ton), siendo además su coste asumible sólo para la obtención de productos de alto valor añadido. Como inconveniente común a ambos casos se encuentra la necesidad de usar grandes cantidades de disolventes y, naturalmente, el hecho de que al menos el 50% del material con la configuración absoluta no deseada tiene que ser o reciclado o desechado. Como alternativa a la resolución clásica se encuentra la *resolución cinética*. Una resolución cinética se define como el proceso en el que dos enantiómeros de un racemato se transforman en los productos a velocidades diferentes. Si la resolución cinética es eficiente, uno de los enantiómeros de la mezcla racémica se transforma en el producto deseado mientras que el otro se recoge inalterado. Este procedimiento presenta de nuevo la limitación de que posee un máximo rendimiento teórico del 50%, y el inconveniente asociado de una cantidad elevada de material de desecho o reciclado.

Aunque los métodos mencionados continúan siendo los más utilizados en la actualidad, la necesidad de reducir drásticamente desechos hace pensar que en el futuro estos procedimientos dejarán paso progresivamente a procedimientos más ventajosos desde el punto de vista económico y, sobre todo, medioambiental. Por ejemplo, los esfuerzos realizados para superar esta limitación y obtener productos con la misma pureza enantiomérica pero con un rendimiento mejorado, han llevado a la evolución de la resolución cinética clásica a la **resolución cinética dinámica** (DKR), que combina el procedimiento de la resolución cinética con una equilibración o racemización *in situ* de un sustrato quiral, que debe suceder a velocidades relativamente elevadas. Dependiendo de la estabilidad configuracional del sustrato y del medio de reacción en que se trabaje, esta racemización puede suceder de forma espontánea o requerir la acción de un aditivo, que suele ser un catalizador químico o enzimático. De esta manera todo el sustrato puede llegar a convertirse en un solo isómero con un 100% de rendimiento.

La segunda aproximación más usada desde antiguo es el uso de una materia de partida enantioméricamente pura de origen natural, es decir procedente del "**chiral pool**". La Naturaleza ofrece una ingente cantidad de materias de partida quirales de alta pureza enantiomérica y frecuentemente a muy bajo coste. Muchos compuestos naturales complejos y biológicamente activos que se requieren para uso en gran escala son con mucha frecuencia obtenidos a partir de una fuente natural si ello es posible. Por ejemplo todos los L-aminoácidos proteínogénicos se obtienen comercialmente en cantidades que oscilan entre las 10 y las 10⁵ Ton por año. Otros productos quirales baratos son el ácido ascórbico, la dextrosa, la efedrina, el limoneno, la quinidina, la quinina, etc. Evidentemente, la incorporación de un producto quiral natural a una secuencia sintética eficaz requiere que el compuesto de partida sea

fácilmente asequible y posea la configuración absoluta adecuada, y supone la existencia de una serie de transformaciones estereoselectivas en las distintas etapas del proceso que permita obtener los productos finales enantioméricamente puros. Esta aproximación es usada también muy a menudo en las primeras fases del desarrollo de nuevos productos.

Una tercera aproximación la constituye el empleo de transformaciones enzimáticas o microbiológicas. Numerosas enzimas purificadas pueden catalizar la síntesis asimétrica deseada con casi perfecta especificidad tanto sobre sustratos naturales como sobre reactivos con una similitud estructural adecuada. Debido a la disponibilidad de muchas enzimas importantes (estearasas, amidasas, hidrogenasas, aldolasas, etc.) la **biocatálisis** juega un papel de gran importancia en la síntesis asimétrica, empleándose por ejemplo este tipo de procedimiento para la producción de varias toneladas por año del ácido (*S*)-aspártico. El principal inconveniente de este método proviene precisamente de la alta especificidad de las enzimas, siendo posible que se necesite demasiado tiempo para encontrar y desarrollar un biocatalizador eficiente, especialmente cuando el sustrato sobre el que se pretende llevar a cabo la reacción no sea muy parecido al sustrato natural.

Por último se puede abordar la solución al problema mediante el empleo de métodos sintéticos que permitan llevar a cabo en el laboratorio y en la industria la síntesis de las sustancias deseadas con una asimetría diseñada y controlada. Se trata fundamentalmente de la *síntesis estereoselectiva* en la que se pueden emplear *auxiliares quirales* (que provienen en última instancia del chiral pool) que tras una fase de eliminación no quedan incorporados en la molécula objetivo, pudiéndose reciclar en el mejor de los casos. La variante más atractiva de esta aproximación es desde luego la catálisis enantioselectiva en la que el “auxiliar quiral” valioso se emplea en cantidad catalítica.

Como consecuencia de la importancia de la quiralidad en la actividad biológica y las implicaciones a nivel económico y medioambiental mencionadas anteriormente, los químicos sintéticos se enfrentan en la actualidad con un doble reto, que consiste por una parte en el desarrollo de métodos que permitan preparar un compuesto quiral de interés, y por otra en encontrar para cada caso particular el método que permita la preparación del mismo de una manera lo más eficiente posible.

El objetivo hacia el que los integrantes de este grupo de investigación están dirigiendo todo su esfuerzo en los últimos años consiste en el diseño y desarrollo de nuevos métodos, prácticos y eficaces, en el campo de la síntesis de compuestos quirales enantioméricamente puros, para su aplicación en la síntesis asimétrica de "building blocks" quirales, reactivos de química fina altamente funcionalizados así como compuestos bioactivos.

Dentro de este marco general y como consecuencia de una colaboración establecida con BayerCropScience GmbH, en esta Tesis Doctoral se han desarrollado nuevas metodologías de

síntesis específicamente dirigidas a la obtención de familias de productos con especial relevancia como intermedios para la síntesis de herbicidas de última generación.

Los resultados cosechados se organizan en dos grandes Capítulos:

Capítulo II. *Síntesis de derivados de 4,5-dihidroisoxazoles. Herbicidas Safeners quirales.*

Capítulo III. *Síntesis enantioselectiva de cicloalcanoles y cicloalquilaminas mediante hidrogenación por transferencia. Herbicidas de la familia de las Triazinas.*

CAPÍTULO II.

Síntesis de derivados de 4,5-dihidroisoxazoles enantioméricamente puros. Herbicidas safeners quirales.

II. Síntesis de derivados de 4,5-dihidroisoxazoles enantioméricamente puros. Herbicidas safeners quirales.

II.1. Introducción.

La agricultura ha evolucionado enormemente durante los últimos años y continuará haciéndolo en un futuro más o menos lejano. La ciencia, por medio de las nuevas tecnologías, está poniendo en manos de los agricultores soluciones más efectivas para sus problemas. Sin embargo de ello deriva la problemática asociada a la búsqueda de herbicidas cada vez más selectivos y con mejores costes medioambientales.

Dentro de la investigación en materia de herbicidas, están en auge los denominados “herbicidas safeners” o antidotos. Estos compuestos son suministrados a la planta junto al herbicida o mezclas de herbicidas, y su función es hacer que la actividad y especificidad del herbicida hacia la mala hierba sea mayor sin que el cultivo sufra daño alguno.

El fenómeno de “herbicida safener” fue descubierto por casualidad por Otto Hoffman¹ en 1947 al exponer accidentalmente plantas de tomate a vapores del herbicida *2,4-D*. Las plantas no desarrollaron ningún síntoma provocado por herbicidas aún habiendo sido tratadas previamente con el herbicida *2,4,6-T*. Estos resultados condujeron al desarrollo de un programa de “*screening*” de multitud de productos para observar su capacidad o actividad como *safener*. Fruto de este programa se obtuvo el primer herbicida *safener* comercial, el *anhídrido 1,8-naftálico (NA)*, el cual fue patentado por Gula Oil Company en 1971 para su uso como protector del cultivo de maíz frente herbicidas de la familia de los tiocarbamatos.² A pesar de que el *NA* presentaba una gran actividad protectora frente a un gran número de herbicidas y para una variedad de cultivos, fue el *safener Dichlormid*³ (*Figura 1*) el que tuvo mejor aceptación en el mercado ya que debido a su mayor selectividad podía suministrarse junto con el herbicida y por tanto disminuir los costes de aplicación.

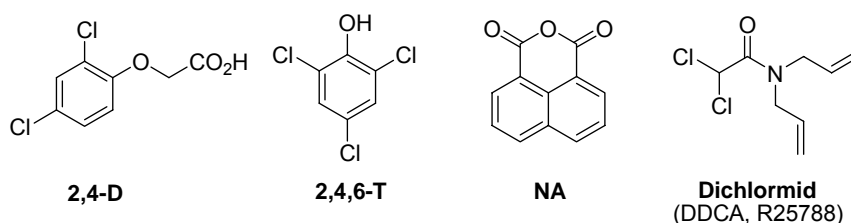


Figura 1

¹ Hoffman, O. L. *Plant Physiol.* **1953**, 28, 622.

² Hoffman, O. L. *Abstracts Weed Sci. Soc. Am.* **1969**, 9, 12.

³ Patentado en 1972 por Stauffer Chemical Co.: Pallos, F. M.; Brokke, M. E.; Arnekley, D. R. BE 782120.

El descubrimiento del *NA* provocó el desarrollo de una intensa investigación industrial. Durante los últimos 30 años se han descubierto un gran número de compuestos con actividad *safener*, frente a un pretratamiento de la planta con herbicidas, en cultivos como cereales, maíz y sorgo entre otros. Dentro de esta familia de *safener* están el *Fluxofenim* (Syngenta) y el *Flurazol* (Monsanto).

El continuo interés del uso de *safeners* ha provocado que hoy en día existan comercialmente una gran variedad de éstos (Tabla 1), los cuales son suministrados al cultivo junto al herbicida facilitando y abaratando así su aplicación. Además un uso apropiado de los *safeners* puede hacer que se puedan usar éstos para proteger a los cultivos de herbicidas residuales de la cosecha anterior. Este problema es muy común en agricultura ya que la rotación de cultivos para dar descanso a la tierra está a la orden del día. El uso de *safeners* también está indicado para la protección de cultivos cuando por condiciones meteorológicas adversas el uso de herbicidas puede dañar al cultivo.

El uso comercial de los *safeners* está reflejado claramente en el número productos existentes en el mercado. No obstante, una importante aplicación de los *safeners* es su uso como herramientas para identificar y manipular los mecanismos bioquímicos y fisiológicos que controlan la selectividad de los herbicidas. Debido a esto gran parte de la investigación en el campo de los herbicidas y los *safeners* se ha dedicado al estudio del modo de acción de estos últimos.

¿Cómo actúan y cual es el papel de los safeners?

Como se dijo anteriormente el papel de los *safeners* es el de reducir la capacidad de inhibición de los herbicidas. El *safener* puede actuar de varias formas:

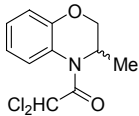
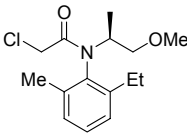
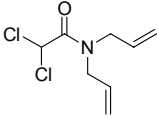
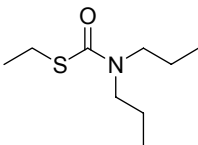
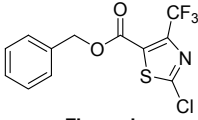
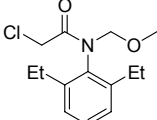
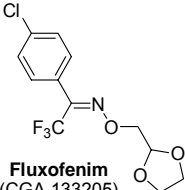
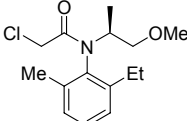
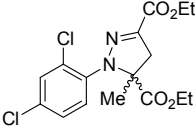
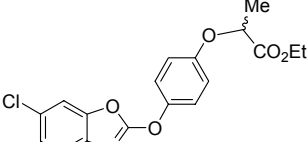
- a) Compitiendo con el herbicida por el sitio activo de la enzima a inhibir. Esto se conoce como *translocación*.
- b) Activando a la planta frente a la degradación metabólica de los herbicidas y por tanto haciendo a éstos menos activos.

En un principio se pensó que una analogía en la estructura tridimensional entre el herbicida y el *safener* sería la clave para el desarrollo de nuevos *safeners*. Sin embargo tras unos primeros estudios⁴ se obtuvieron resultados inconsistentes y que fallaban a la hora de explicar como un *safener* con una estructura tan simple como el *NA*, podía inhibir o disminuir la acción de varios herbicidas con modos de acción muy diferentes unos a otros. Para comprender todo

⁴ Bordas, B.; Komives, T.; Szanto, Z.; Lopata, A. *J. Agr. Food Chem.* **2000**, *48*, 926.

esto se requiere un conocimiento más detallado⁵ de los procesos metabólicos que tienen lugar en la planta y de qué enzimas son las que participan.

Tabla 1.⁶ Herbicidas *safeners* disponibles en el mercado.

Safener	Cultivo	Herbicida	Modo de aplicación
 Benoxacor (CGA 154281)	Maíz	 Metolachlor	Spray como mezcla de herbicidas
 Dichlormid (DDCA, R25788)	Maíz	 EPTC	Pretratamiento de la planta junto con el herbicida
 Flurazol (MON 4606)	Sorgo	 Alachlor	Pretratamiento de la semilla
 Fluxofenim (CGA 133205)	Sorgo	 Metolachlor	Pretratamiento de la semilla
 Mefenpyr-dietil	Arroz, Cebada, Trigo.	 Fenoxaprop-etil	Spray como mezcla de herbicidas

⁵ Davies, J.; Caseley, J. C. *Pestic. Sci.* **1999**, 55, 1043 y referencias allí citadas.

⁶ Davies, J. *Pesticide Outlook* **2001**, 1, 10.

Se sabe que muchos de los *safeners* conocidos son capaces de aumentar la tolerancia de los cultivos a los herbicidas a través de la activación de procesos de oxidación, es decir, los *safeners* hacen que la actividad de las enzimas P₄₅₀ aumente. Esta afirmación queda demostrada tras ver los resultados⁵ obtenidos tras incubar *in vitro* (en presencia de herbicida, NADPH y O₂) fracciones de membranas extraídas de plantas tratadas con *safeners* y de plantas sin tratar. Tras la incubación se observó que los extractos de las plantas tratadas, producían metabolitos oxidados más rápidamente que los de las no tratadas. En algunos casos, los *safeners* habían causado un aumento de hasta 30 veces la cantidad de metabolitos oxidados producidos *in vitro*. Además también se observó que se podía inhibir o disminuir la producción de metabolitos por adición de monóxido de carbono o productos como *ABT* y *Piperonil butóxido*, productos los cuales se sabe que inhiben de la P₄₅₀. Todos estos hechos apoyan la idea de que en una primera fase del metabolismo de herbicidas se dé una degradación oxidativa catalizada por enzimas P₄₅₀ que puede ser activada aún más por el uso de herbicidas *safener*.

Fase II: Durante esta fase del metabolismo tiene lugar la conjugación de los metabolitos de la *Fase I*, o de los herbicidas que la superan, con sustratos naturales como glucosa, aminoácidos o más comúnmente glutatona. Estudios recientes⁹ muestran que son las enzimas GST (glutatona S-transferasa) y glucosil transferasas las que catalizan la conjugación de los metabolitos de la *Fase I* con glutatona y glucosa respectivamente (*Esquema 2*).

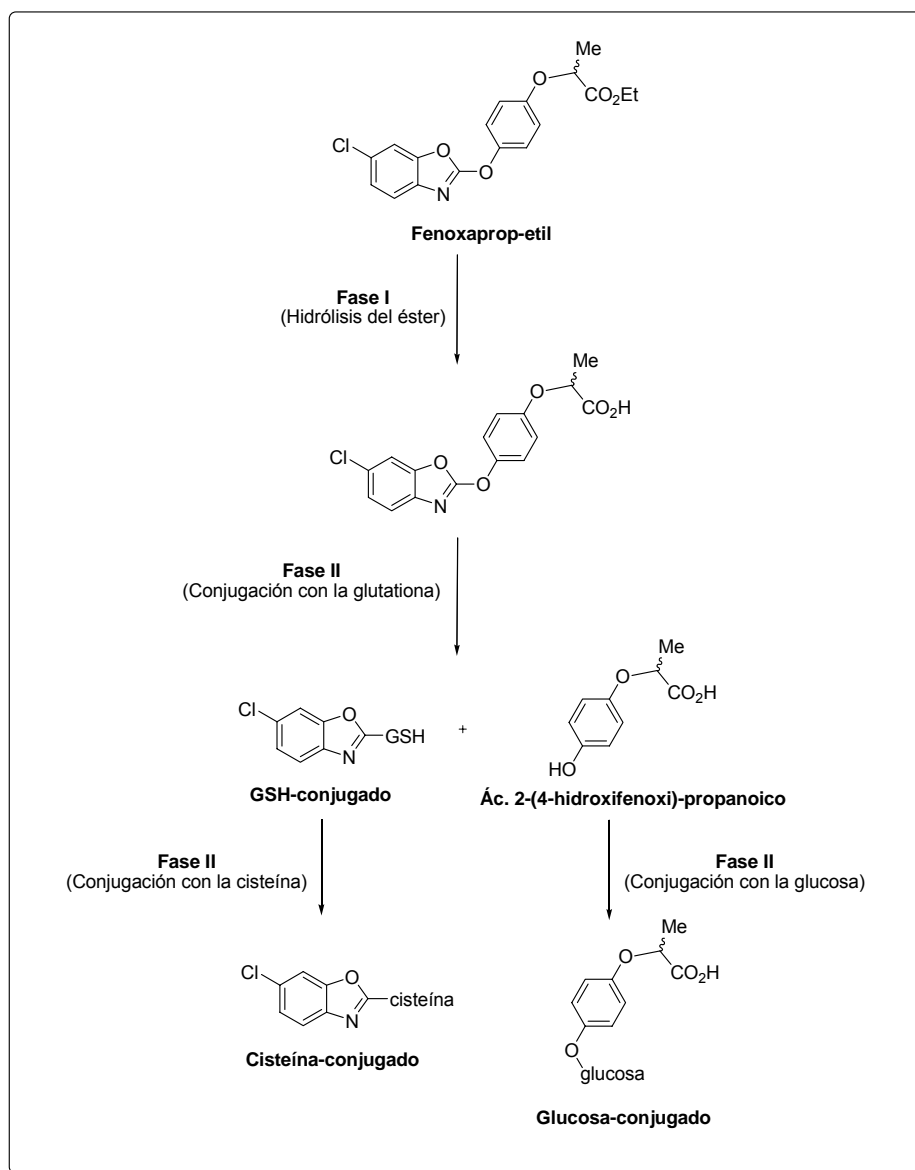
Los herbicidas *safener* también tienen un gran papel en esta fase del metabolismo. Son capaces de aumentar la velocidad de la conjugación glutatona-herbicida. Además muchos estudios muestran que tratamiento de los cultivos con *safeners* aumenta los niveles de glutatona en planta debido a un aumento de la actividad de las enzimas implicadas en la biosíntesis de glutatona. *Safeners* que provocan este efecto son el *Dichlormid*, *Benoxacor*, *MG191*, *AD67*, *Fenclorim* y *Flurazol*. El *safener* tiene por tanto dos funciones: aumentar el nivel de glutatona en planta y aumentar la actividad de las enzimas GST. Ya sea un efecto u otro, o los dos juntos, hacen que la conjugación glutatona-metabolito herbicida se dé de forma eficaz y por tanto el metabolismo de los herbicidas por las plantas.

En algunos casos también se ha observado la activación, a través del *safener*, de la conjugación glucosa-metabolito oxidado y el aumento de la actividad de las bombas de la membrana vacuolar, responsables de secuestrar los conjugados formados. Un caso particular es el del *safener Cloquintocet-metil*, el cual aumenta la glucosidación del herbicida *Clodinafop* en plantas de trigo. Este efecto puede explicarse¹⁰ por aumento de la actividad de UDP-glucosil

⁹ a) Cole, D. J. *Pestic. Sci.* **1994**, 42, 209-222. b) Droog, F. J. *Plant Growth Regul.* **1997**, 16, 95.

¹⁰ a) Kreuz, K.; Gaudin, J.; Stingelin, J.; Elbert, E. *Zeitschrift fur Naturforschung* **1991**, 46c, 901. b) Gaillard, C.; Dufaud, A.; Tommasini, R.; Kreuz, K.; Amrhein, N.; Martinoia, E. *FEBS Letters* **1994**, 352, 219.

transferasa y por tanto de la síntesis de glucosa en planta. El efecto del *safener Cloquintocet-metil* en la cebada fue aún mayor, acelerando la actividad de la GST además de aumentar el transporte vacuolar de conjugados de glucosa y glutatona.



Esquema 2. Metabolismo del herbicida Fenoxaprop-etil en plantas superiores.

Con todo lo dicho hasta ahora se demuestra que el empleo de *safeners* junto con el empleo de herbicidas es hoy en día una herramienta clave en agricultura para el control selectivo de malas hierbas en cultivos.

Lo que queda todavía por aclarar es el modo de acción de los *safeners*, y conocer los mecanismos moleculares de acción de éstos. El resolver este dilema dará la clave para desarrollar herbicidas y *safeners* cada vez más específicos y eficaces.

Futuro de los herbicidas safeners.

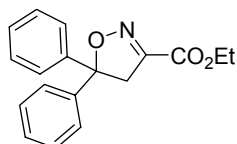
Una de las más poderosas aplicaciones de los herbicidas *safeners* es su uso como “herramientas de investigación” con las cuales identificar los procesos bioquímicos que determinan la selectividad del herbicida. La caracterización y conocimiento de las enzimas y genes implicados en la respuesta a los *safeners* y herbicidas, y de las diferencias bioquímicas entre las plantas objetivo (malas hierbas) y las que no lo son (cultivos), es esencial para el desarrollo de estrategias de control de malas hierbas que sean selectivas y medioambientalmente seguras.

La aplicación más obvia, tras años de investigación en las relaciones herbicida-safener-planta, es el desarrollo de cultivos modificados genéticamente capaces de resistir a herbicidas. Un ejemplo muy claro de esto último queda demostrado en los estudios¹¹ hechos con plantas de tabaco modificadas genéticamente mediante introducción del gen P₄₅₀ procedente de semillas de soja. La introducción de este gen hizo que las plantas fueran resistentes al herbicida *Linuron*. Hoy día, la mayoría de plantas modificadas genéticamente se obtienen por inoculación del “gen de interés” de la planta en el virus mosaico del cáliz de las flores, el cual lo inocular en su ARN y posteriormente es capaz de expresarlo a través del promotor 35S a todos los tejidos de la planta.

¹¹ a) Ohkawa, H.; Tsujii, H.; Ohkawa, Y. *Pestic. Sci.* **1999**, *55*, 867. b) Werck-Reichhart, D.; Hehn, A.; Didierjean, L. *Trends Plant Sci.* **2000**, *5*, 116.

II.2. Objetivos.

Nuestro interés en los anillos de 4,5-dihidroisoxazoles se debe a la existencia en el mercado (*BayerCropScience*®) de un *safener* (*Figura 2*) que presenta una estructura de este tipo. El *Isoxadifen-ethyl* suele ser suministrado como *safener* junto a herbicidas como *Fenoxaprop*, *Foramsulfuron* o *Iodosulfuron*, dando lugar a mezclas (*Maister*®) muy eficaces y selectivas frente a las malas hierbas en cultivos de maíz.



Isoxadifen-Ethyl

Figura 2

Debido a la gran actividad del *Isoxadifen-ethyl*, nos planteamos en esta Tesis Doctoral la síntesis enantioselectiva de compuestos quirales con cierta similitud estructural con el *Isoxadifen-ethyl* (*Figura 3*). Los compuestos sintetizados (en sus dos formas enantioméricamente puras) podrían ser posteriormente sometidos a “screening” *in vitro* e *in vivo*.

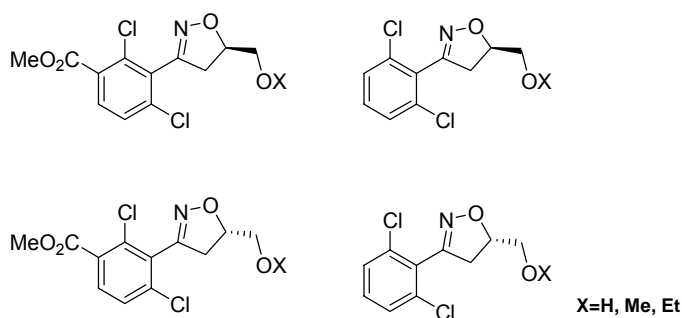


Figura 3. Moléculas objetivo

II.3. Antecedentes.

La síntesis de anillos de 4,5-dihidroisoxazoles o 2-isoxazolininas ha adquirido gran importancia hoy día debido a que un gran número de productos naturales, agroquímicos y fármacos antitumorales poseen un heterociclo de este tipo o lo requieren en su proceso de síntesis.¹² Por otra parte, las 2-isoxazolininas son intermedios para la síntesis de diversos compuestos 3-hidroxycarbonílicos y β -aminoalcoholes de interés.^{13,12e}

Una de las rutas sintéticas más empleadas para la síntesis de anillos heterocíclicos de 5 miembros es la cicloadición 1,3-dipolar, es decir, la cicloadición de un reactivo 1,3-dipolar (óxido de nitrilo, nitrona, nitronato,...) a un alqueno activado.¹⁴ Los compuestos 1,3-dipolares presentan una estructura *a-b-c* que puede ser de dos tipos diferentes: tipo anión alilo o tipo anión propargilo (*Figura 4*). Los tipo anión alilo se caracterizan por tener 4 electrones en tres orbitales p_z paralelos perpendiculares al plano del dipolo, y los tipo propargilo por tener un orbital π extra, perpendicular a los p_z y contenido en el plano del dipolo, que no interviene en la formas resonantes ni en la reacción del dipolo.

¹² a) Opollzer, W.; Deerberg, J.; Tamuro, O. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 554. b) Smith, A. L.; Williams, S. F.; Holmes, A. B.; Hughes L. R.; Swithenbank, C.; Lidert, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8696. c) Garner, P.; Ho, W. B.; Shin, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10742. d) Kozikowski, A. P.; Sato, K.; Basu, A.; Lazo, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6228. e) Kozikowski, A. P. *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 410. f) Pirrung, M. C.; Tumey, L. N.; Raetz, C. R. H.; Jackman, J. E.; Snehalatha, K.; McClerren, A. L.; Fierke, C. A.; Gantt, S. L.; Rusche, K. M. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4359.

¹³ a) Caramella, P.; Grünanger, P. en *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*. Ed Wiley: New York, 1984, Vol. 1, p 177. b) Fuller, A. A.; Chen, B.; Minter, A. R.; Mapp, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5376. c) Bode, J. W.; Fraefel, N.; Muri, D.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed* **2001**, *40*, 2082.

¹⁴ Review: a) Gothelf, K. V.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863. Recientes ejemplos: b) Tamai, T.; Asano, S.; Totani, K.; Takao, K.-i. Tadano, K.-i. *Synlett*, **2003**, 1865. c) Faïta, G.; Paio, A.; Quadrelli, P.; Rancati, F.; Seneci, P. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8313. d) Yamamoto, H.; Watanabe, S.; Kadotani, K.; Hasegawa, M.; Noguchi, M.; Kanemasa, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3131. e) Curran, D. P.; Yoon, M.-H. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1971.

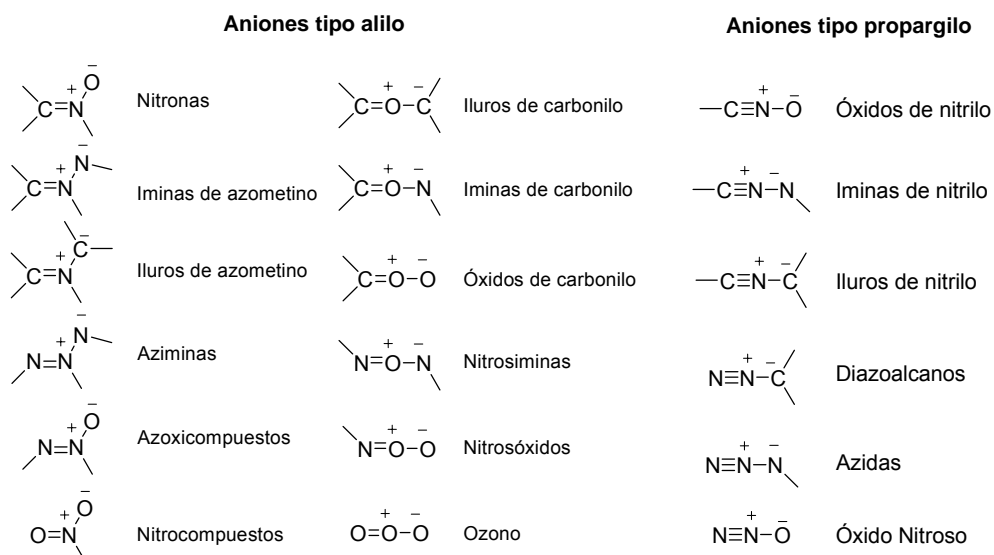


Figura 4

Las cicloadiciones 1,3-dipolares o [3+2] transcurren *via* un mecanismo concertado en el que el estado de transición es controlado por los orbitales moleculares frontera (FMO) de los sustratos. El LUMO_{dipolo} puede interaccionar con el HOMO_{dipolarófilo} o bien el HOMO_{dipolo} con el LUMO_{dipolarófilo}. Sustman¹⁵ clasificó las reacciones 1,3-dipolares en base a las energías relativas de los FMO entre dipolo y dipolarófilo (Figura 5).

En las reacciones 1,3-dipolares de tipo I la interacción dominante es la del HOMO_{dipolo} con el LUMO_{dipolarófilo}. Estas reacciones de tipo I suelen darlas sustratos como iluros e iminas de azometino. Para el tipo II ambas interacciones HOMO-LUMO son importantes. Este tipo de cicloadiciones 1,3-dipolares suelen darla las nitronas. En las reacciones de tipo III la interacción dominante es la del HOMO_{dipolarófilo} con el LUMO_{dipolo}. Ozono y óxido nitroso dan este tipo de reacciones. Los óxidos de nitrilo suelen aparecer clasificados como sustratos que dan reacciones del tipo III debido a que presentan HOMOs muy bajos en energía.

¹⁵ a) Sustmann, R. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2717. b) Sustmann, R. *Pure Appl. Chem.* **1974**, 40, 569. c) Houk, K. N.; Sims, J.; Duke, R. E.; Strozier, R. W.; George, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 7287. d) Houk, K. N.; Sims, J.; Watts, C. R.; Luskus, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7301. e) Houk, K. N.; Yamaguchi, K. en *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Padwa, A., Ed; Wiley: New York, 1984; Vol. 2, p 407.

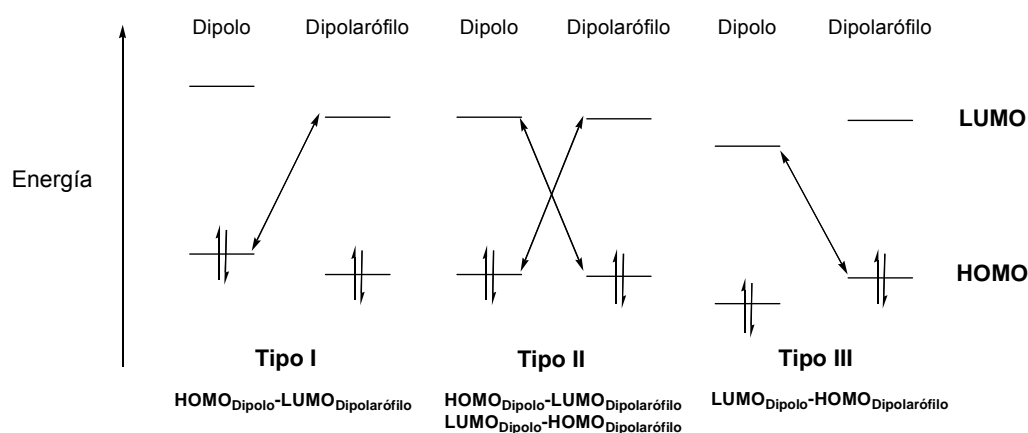


Figura 5

La teoría FMO explica la regioselectividad de estas reacciones en base a la magnitud relativa de los coeficientes orbitales atómicos de dipolo y dipolarófilo en la interacción dominante. El hecho de que los óxidos de nitrilo estén clasificados como tipo III, HOMO muy bajo en energía, hace prever que tanto alquenos ricos en electrones como los pobres den lugar a 2-isoxazolininas sustituidas en la posición 5 del anillo (Figura 6).

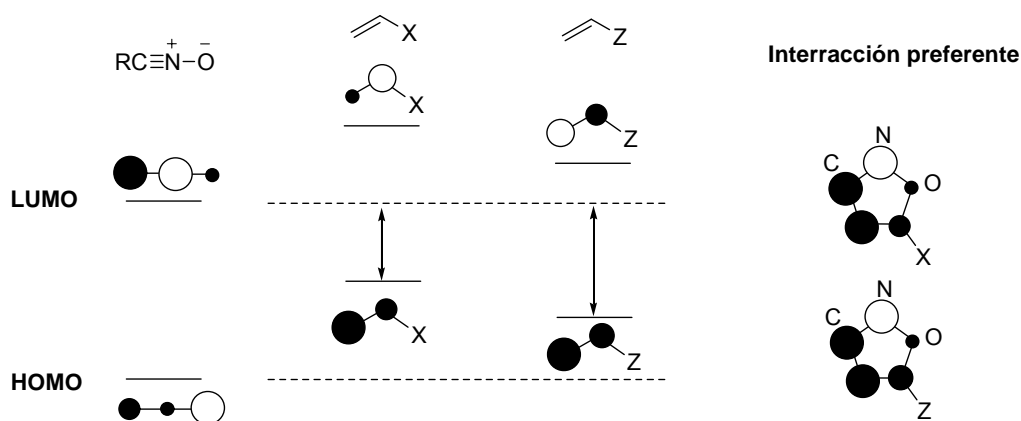


Figura 6

La introducción de sustituyentes dador o electrón atrayentes en el dipolo o dipolarófilo, así como el uso de ácidos de Lewis en las reacciones 1,3-dipolares, puede alterar la energía de los orbitales frontera (Figura 7) y los coeficientes orbitales atómicos de dipolo y dipolarófilo. Esta modificación puede influir tanto en la velocidad como en la regio y estereoselectividad de

la reacción. La coordinación del dipolo al ácido de Lewis provocará la disminución de la energía de los FMOs, relativa al dipolo sin coordinar, y por tanto que la ΔE entre $LUMO_{\text{dipolo-Lewis}}$ y $HOMO_{\text{dipolarófilo}}$, en el caso de cicloadiciones del tipo III, sea menor y por tanto que la reacción 1,3-dipolar vaya más rápida. De igual forma se explica el efecto del ácido de Lewis cuando se coordina al dipolarófilo.

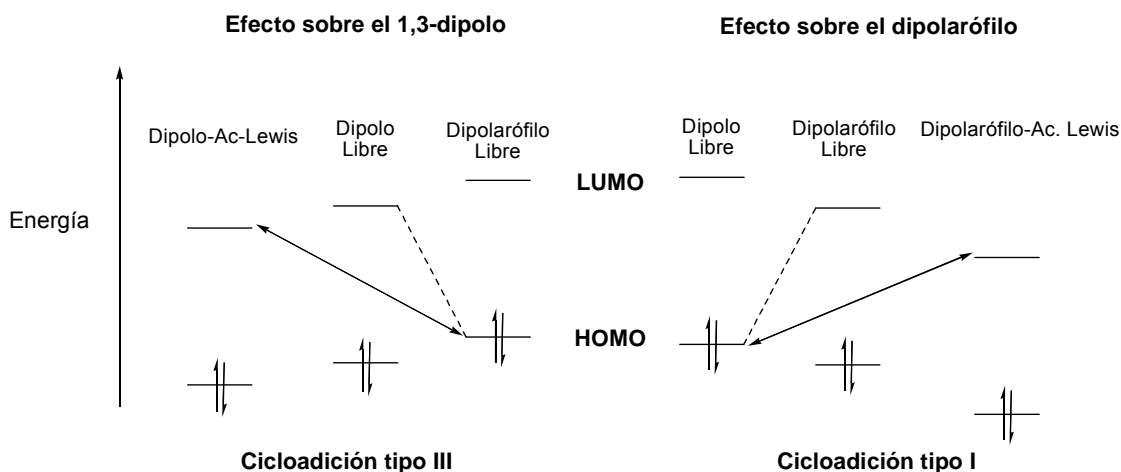
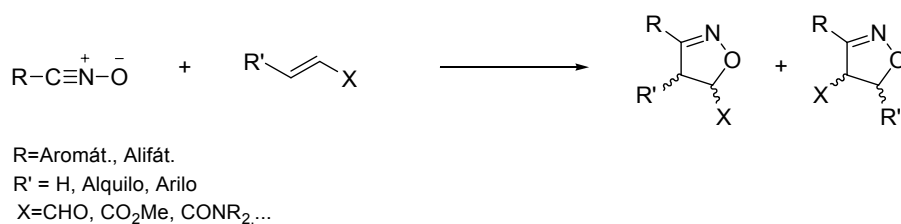


Figura 7

La cicloadición 1,3-dipolar entre óxidos de nitrilo y alquenos activados puede dar lugar a dos regioisómeros de la 2-isoxazolina (*Esquema 3*). Para cada uno de ellos se pueden formar dos parejas de enantiómeros, diastereoméricas entre sí, en los que la configuración relativa entre los sustituyentes 4 y 5 viene determinada por la geometría del alqueno. Dada la complejidad estereoquímica del proceso hoy en día la investigación en este campo se centra en el desarrollo de reacciones 1,3-dipolares que sean altamente regio y estereoselectivas.



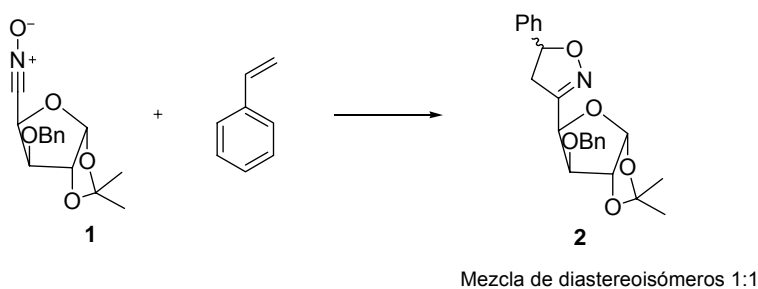
Esquema 3

II.3.1. Cicloadiciones 1,3-dipolares asimétricas.

En el caso concreto de la cicloadición 1,3-dipolar asimétrica entre óxidos de nitrilo y alquenos activados, se encuentran recogidos en la bibliografía gran variedad de ejemplos empleando auxiliares quirales tanto en el dipolo (óxido de nitrilo) como en el dipolarófilo. Existen también procedimientos catalíticos empleando catalizadores metálicos quirales aunque se encuentran aún poco desarrollados.

II.3.1.1. Óxidos de nitrilo quirales en reacciones de cicloadición 1,3-dipolares.

No existen muchos ejemplos del empleo de óxidos de nitrilo quirales como inductores de la estereoselección en cicloadiciones 1,3-dipolares. El primer ejemplo del uso de un óxido de nitrilo quiral en este tipo reacciones (*Esquema 4*) fue descrito por Tronchet y col.¹⁶ en un proceso en el que se obtuvo la 3-fenil-2-isoxazolina **2** como mezcla 1:1 de diastereoisómeros. El esqueleto de azúcar presente en el óxido de nitrilo **1** no indujo estereoselección alguna en la cicloadición con el estireno.

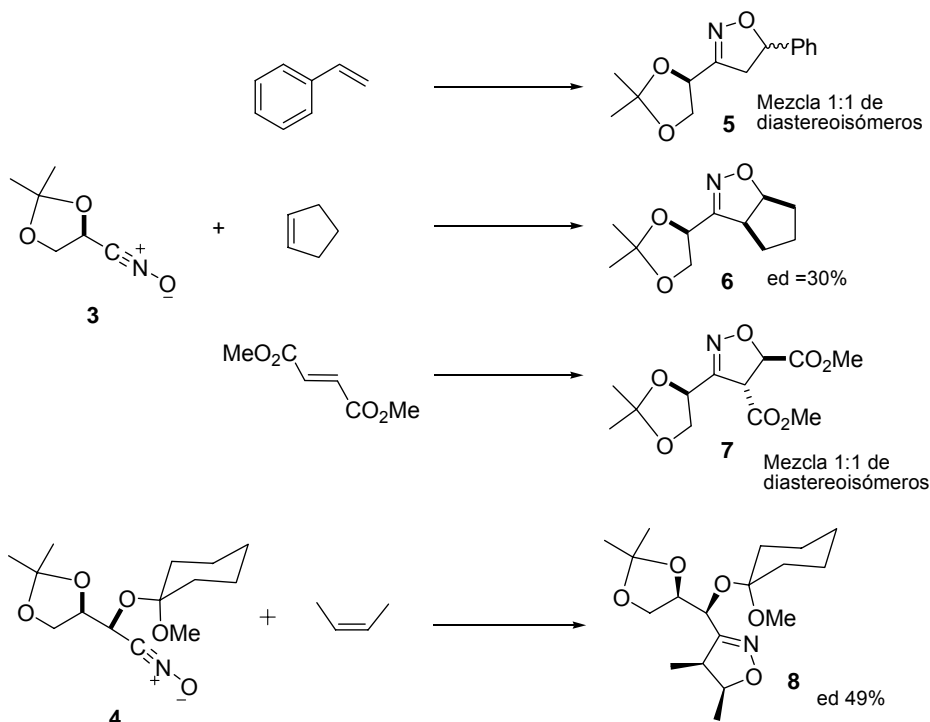


Esquema 4

En trabajos posteriores¹⁷ se emplearon los óxidos de nitrilo **3-4** derivados del gliceraldehído. Estos compuestos originaron los correspondientes cicloadductos **5-8** (*Esquema 5*) con un 49% de exceso diastereomérico en el mejor de los casos. En el caso del cicloadducto **8** los diastereoisómeros fueron separables por cromatografía en columna.

¹⁶ Tronchet, J. M. J.; Jotterand, A.; Le Hong, N.; Perret, M. F.; Thorndahl-Jaccard, M. S.; Tronchet, M. J.; Chalet, J. M.; Faivre, M. L.; Hausser, C.; Sébastien, C. *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 1484.

¹⁷ a) Jones, R. H.; Robinson, G. C.; Thomas, E. J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 177. b) Kozikowski, A. P.; Kitagawa, Y.; Springer, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1460.



Esquema 5

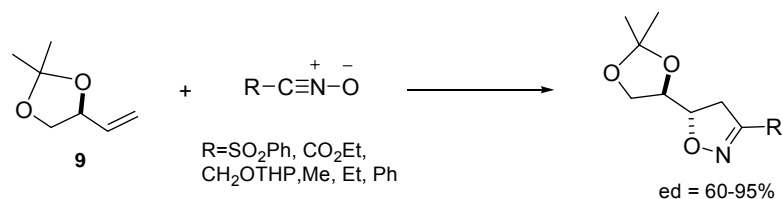
II.3.1.2. Dipolarófilos quirales en reacciones de cicloadición 1,3-dipolares.

Debido a la baja estereoselectividad observada con los óxidos de nitrilo quirales, se ensayó la introducción del inductor de quiralidad en el dipolarófilo, estudiándose como alternativa el empleo de alquenos activados quirales de distinta naturaleza.

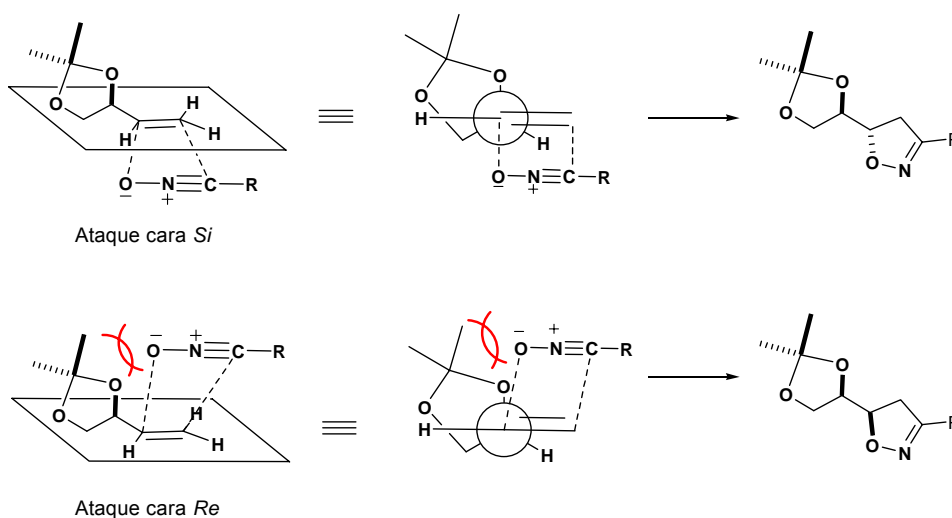
II.3.1.2.1. Alquenos quirales con el centro estereogénico inductor de la estereoselección en la posición vecinal al doble enlace.

Los primeros trabajos de reacciones de cicloadición 1,3-dipolares usando dipolarófilos quirales se remontan a principios de los años 80. En trabajos de Kozikowski y Wade¹⁸ se usó el alqueno quiral **9** y se analizó su reacción con varios compuestos 1,3-dipolares (*Esquema 6*), obteniéndose excesos diastereoméricos moderados del 60-90%.

¹⁸ a) Kozikowski, A. P.; Ghosh, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5788. b) Kozikowski, A. P.; Ghosh, A. K. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2762. c) Wade, P. A.; Singh, S. M.; Pillay, M. K. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 601.

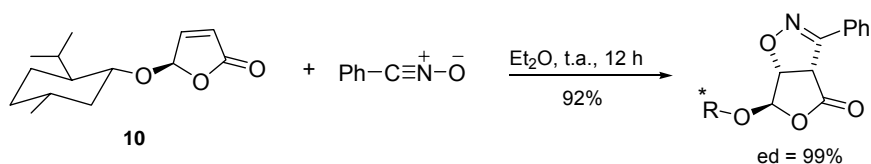
**Esquema 6**

Para explicar la diastereoselectividad de la reacción se puede hacer uso del modelo de Felkin-Ahn. Como se observa en el modelo (*Figura 8*), el óxido de nitrilo se acerca al dipolarófilo por la cara *Si* del doble enlace debido al menor impedimento estérico existente por la misma. En el caso en los que el grupo R es voluminoso, el ataque por la cara *Re* se encuentra aún más impedido y obteniéndose diastereoselectividades superiores al 80%.

**Figura 8**

Dentro del mismo tipo de aproximación Feringa y col.¹⁹ sintetizaron y emplearon la L-(mentiloxi)-furanona (**10**) como dipolarófilo quiral y obtuvieron cicloadductos con regio y diastereoselectividades superiores al 90% (*Esquema 7*). El inconveniente de este dipolarófilo es que sólo da buena estereoselección en su reacción con óxidos de nitrilo aromáticos.

¹⁹ a) Rispens, M. T.; Keller, E.; De Lange, B.; Zijlstra, R. W. J.; Feringa, B. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 607.

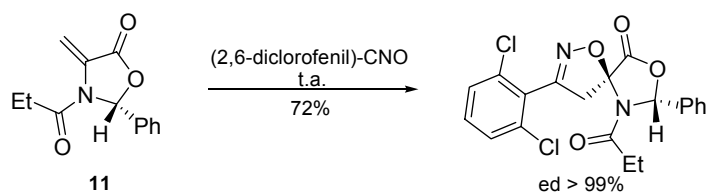


Esquema 7

II.3.1.2.2. Alquenos con el centro estereogénico inductor de la estereoselección localizado a dos o más enlaces del doble enlace reactivo.

Como resumen de lo citado anteriormente, es posible afirmar que los alquenos con el centro estereogénico inductor de la estereoselección en la posición alílica no originan buenas diastereoselectividades excepto en casos puntuales. Sin embargo en la bibliografía existen numerosos ejemplos que indican que los alquenos activados (ésteres y amidas α,β -insaturados principalmente) con el centro estereogénico inductor a más de dos enlaces del doble enlace reactivo son más selectivos en las reacciones 1,3-dipolares con óxidos de nitrilo.

Dentro de la familia de **ésteres α,β -insaturados**, el alqueno **11** derivado de la (*S*)-metilcisteína, reacciona con el óxido de 3,5-diclorobenzonitrilo dando lugar a un único regioisómero con un $\text{ed} \geq 99\%$ y un rendimiento del 72% (Esquema 8).²⁰ El inconveniente de este dipolarófilo es que sólo reacciona diastereoselectivamente con los dipolos aromáticos y por otra parte sólo es asequible en una de las formas ópticamente puras [serie (*S*)].



Esquema 8

²⁰ Kelly-Basetti, B. M.; Mackay, M. F.; Pereira, S. M.; Savage, G. P.; Simpson, G. W. *Heterocycles* **1994**, 37, 529.

También han sido muy empleados como dipolarófilos diversos ésteres de alcoholes ópticamente activos (*Esquema 9*). Olsson y col.²¹ usando derivados del alcanfor (**12**) obtuvieron excesos diastereoméricos de hasta el 68% y 75% para la reacción de los acrilatos y los crotonatos respectivamente, observándose una baja regioselectividad en estos últimos. De forma similar fueron probados²² los acrilatos y crotonatos del L-mentol (**13**) con el MeCNO sin que se mejoraran los excesos diastereoméricos. Sin embargo se observó una alta diastereoselección cuando se usaron los derivados del L-quebrachitol (**14**).²³ La reacción tuvo lugar con rendimientos moderados y excesos diastereoméricos de hasta el 90% para óxidos de nitrilo aromáticos y del 80% para alifáticos.

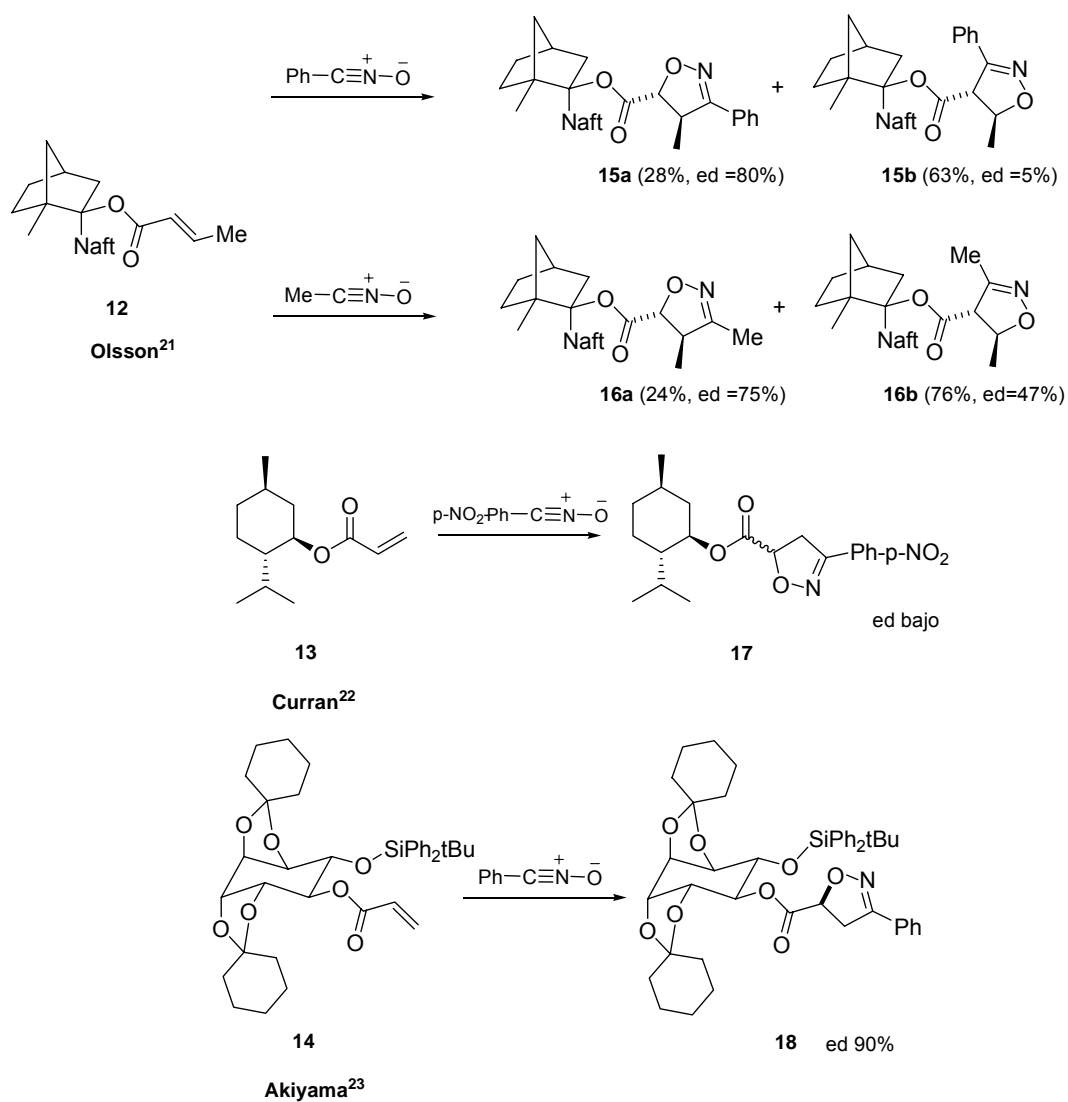
Como ya se ha indicado, la segunda gran familia de dipolarófilos quirales más usada en cicloadiciones 1,3-dipolares son las **amidas α,β -insaturadas** procedentes de aminas ópticamente puras. Curran y col.²⁴ sintetizaron la lactama **20**, como mezcla de diastereoisómeros separables cromatográficamente, a partir del triácido de Kemp comercial (**19**). La correspondiente acrilamida **21** fue ensayada en la cicloadición con óxidos de nitrilo aromáticos y alifáticos (*Esquema 10*).

²¹ Olsson, T.; Stern, K.; Sundell, S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2468.

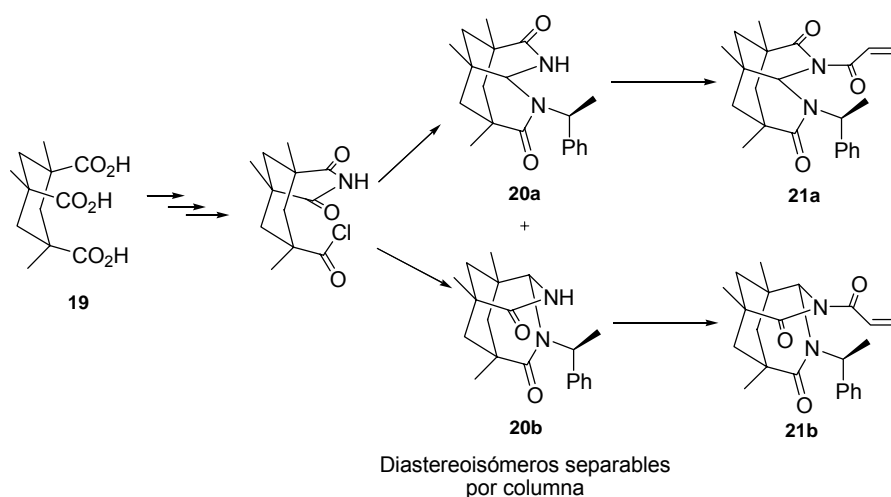
²² Curran, D. P.; Kim, B. H.; Piyasena, H. P.; Loncharich, R. J.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2137.

²³ a) Kametani, T.; Nagahara, T.; Ihara, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 3048. b) Akiyama, T.; Okada, K.; Ozaki, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5763.

²⁴ Curran, D. P.; Jeong, K. S.; Heffner, T.A.; Rebek, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9238.



Esquema 9



Esquema 10

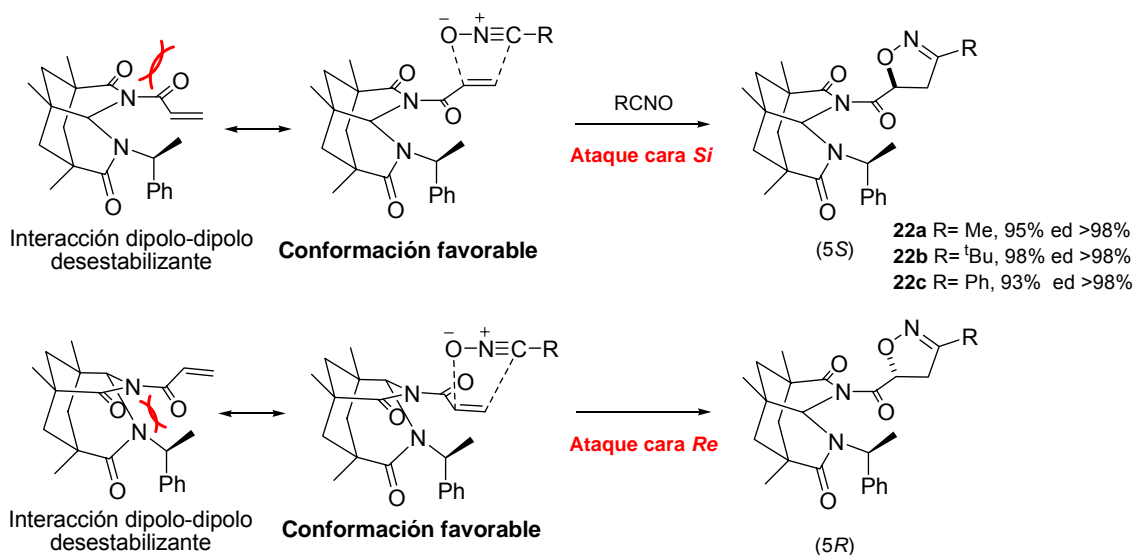
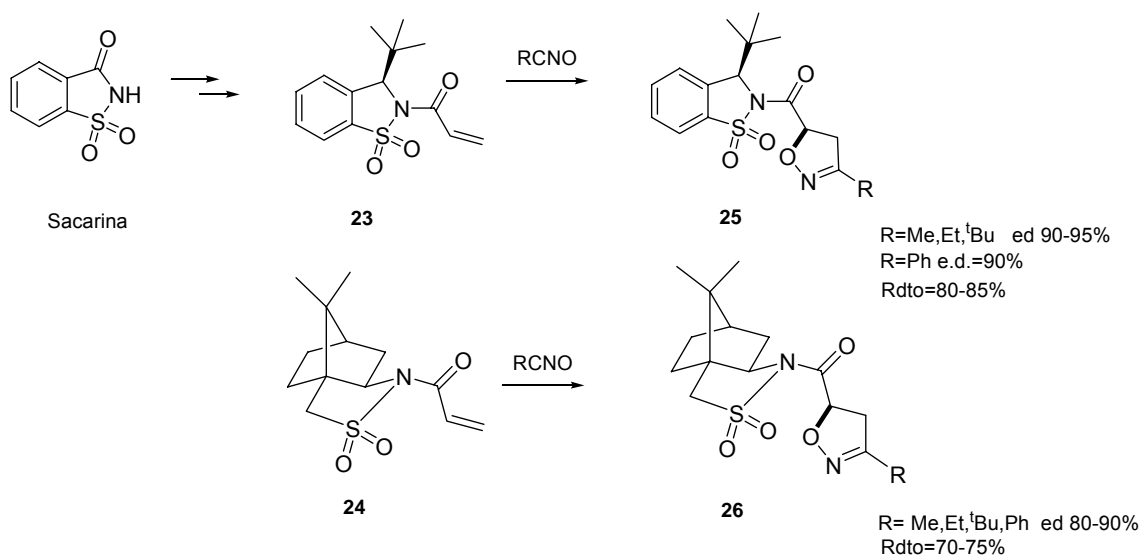
Con esta metodología se obtienen excelentes rendimientos y estereoselectividades aunque presenta el inconveniente de la dificultad de la síntesis del dipolarófilo. El disponer de la etilfenilamina en las dos formas enantioméricas no es ningún problema, ya que lo que controla la estereoselectividad de la reacción es el ataque, por parte del óxido de nitrilo, por la cara *Re* o *Si* del doble enlace contraria a la que queda “tapada” por el grupo feniletilamina (Esquema 11). Este efecto “tapón”, no inductor de la quiralidad, ejercido por la etilfenilamina, junto con la conformación preferida que adopta el doble enlace reactivo que evita interacciones dipolo-dipolo desestabilizantes (Esquema 11), explican la buena diastereoselectividad observada en la reacción. Usando las amidas **20a** o **20b** como auxiliares quirales se pueden obtener la isoxazolina (*5S*) o (*5R*) como producto de la cicloadición entre el óxido de nitrilo y la acrilamida.

Otros dipolarófilos muy usados en las cicloadiciones 1,3-dipolares son las acrilamidas **23** y **24** derivadas de sultamas de Oppolzer²⁵ (Esquema 12). Estas acrilamidas pueden ser sintetizadas en las dos formas enantioméricas, y en el caso de la sultama **23** a partir de productos asequibles como la sacarina y en pocos pasos de reacción. La cicloadición de óxidos de nitrilo y acriloil sultamas de Oppolzer ha sido empleada para la síntesis total de productos naturales como la (+)-Hepialona²⁶ y (-)-Pestalotina.²⁷

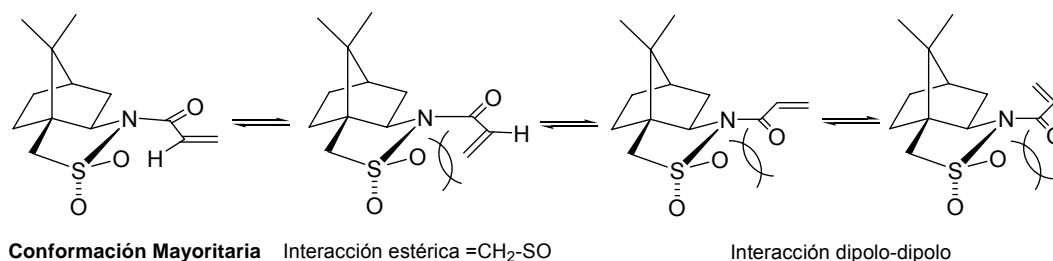
²⁵ a) Curran, D. P.; Kim, B. H.; Daugherty, J.; Heffner, T. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3555. b) Oppolzer, W.; Kingma, A. J.; Pillai, S. K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4893.

²⁶ Curran, D. P.; Heffner, T. A. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4585.

²⁷ Zhang, J.; Curran, D. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 2627.

*Esquema 11**Esquema 12*

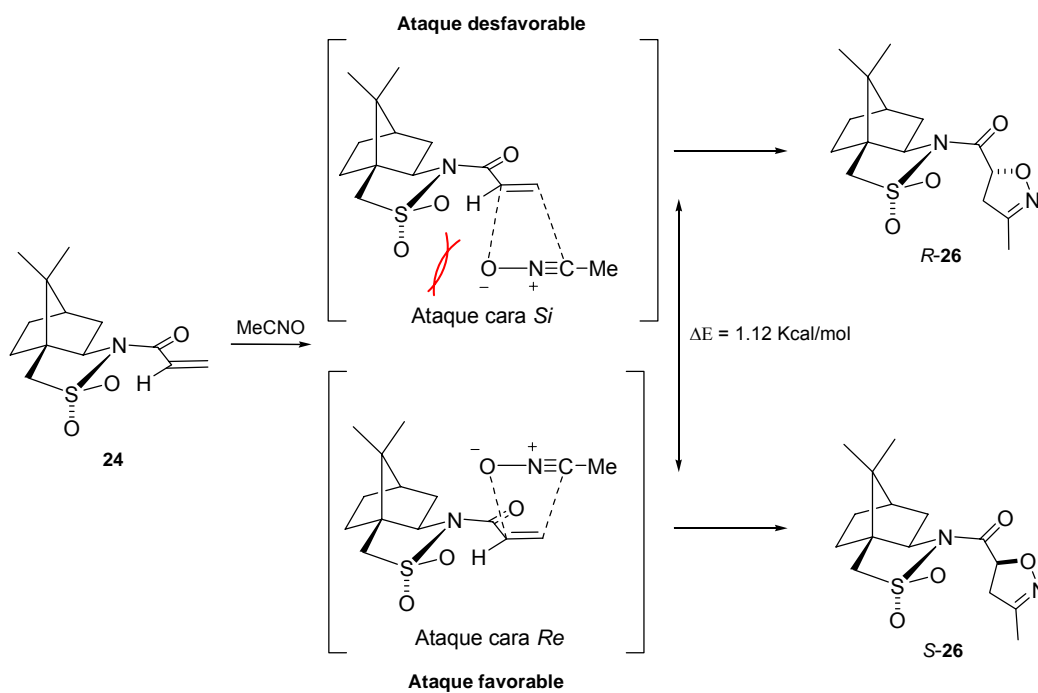
Las acrililsultamas **23** y **24** pueden adoptar 4 posibles conformaciones en torno al grupo acrililo, pero sólo una de ellas es la preferida ya que las interacciones dipolo-dipolo (C=O-S-O) y las interacciones estéricas del =CH₂ son mínimas (*Esquema 13*).



Esquema 13

Esta apreciación junto con los estudios y cálculos teóricos hechos por Kim y col.,²⁸ permiten explicar la gran diastereoselección observada en las reacciones de cicloadición usando sultamas como auxiliares quirales. La diastereoselección no parece deberse a factores estéricos sino que puede explicarse teniendo en cuenta las repulsiones electrostáticas entre los átomos de oxígeno de la sultama y el oxígeno del óxido de nitrilo. Cálculos semiempíricos (PM3) de los estados de transición para la cicloadición del óxido de acetonitrilo con la acrililsultama **24** (*Esquema 14*), muestran que la barrera de activación para la cicloadición por la cara *Re* es 1.12 Kcal/mol menor que por la cara *Si*. La relación diastereomérica calculada (87:13) es acorde con la experimental (90:10).

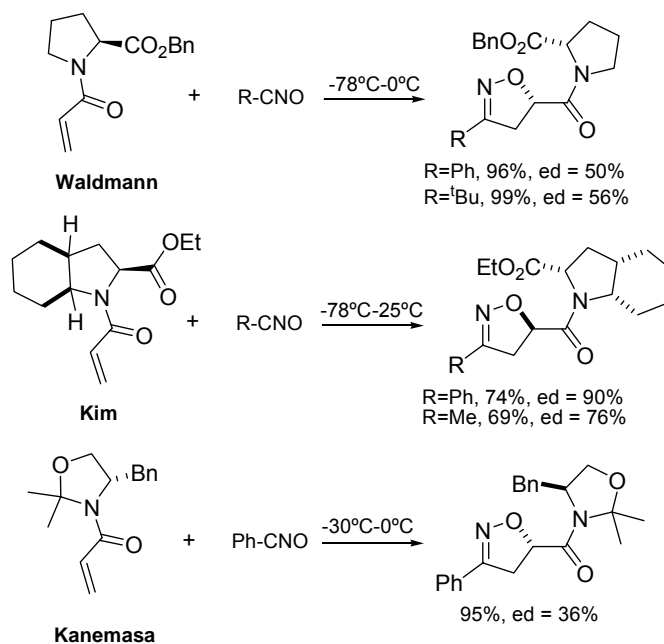
²⁸ Kim, K. S.; Kim, B. H.; Park, W. M.; Cho, S. J.; Mhin, B. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7472.



La facilidad con la que se obtienen los ésteres de la (*S*)-prolina junto a los buenos resultados obtenidos usando éstos como auxiliares en otros contextos, ha estimulado el empleo de derivados de la (*S*)-prolina como auxiliares quirales en cicloadiciones 1,3-dipolares (*Esquema 15*). Waldmann^{29a} empleó el éster bencílico de la (*S*)-prolina obteniendo buenos rendimientos y excesos moderados (ed=50-56%) con óxidos de nitrilo aromáticos. Kim y col.^{29b} ampliaron este trabajo empleando otros derivados de la (*S*)-prolina, obteniéndose excesos diastereoméricos de hasta el 90%, si bien estos resultados se obtuvieron sólo en el caso de óxidos de nitrilo aromáticos. En la misma línea y con resultados similares se encuentran los trabajos de Kanemasa y col.³⁰

²⁹ a) Waldmann, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 1013. b) Kim, Y. H.; Kim, S. H.; Park, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6063.

³⁰ a) Kanemasa, S.; Onimura, K. *Tetrahedron* **1992**, 48, 8645. b) Kanemasa, S.; Onimura, K.; Wada, E.; Tanaka, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 1185. c) Kanemasa, S.; Onimura, K. *Tetrahedron* **1992**, 48, 8631.



Esquema 15

Hasta aquí se encuentran recogidos los antecedentes más relevantes descritos en la bibliografía para cicloadiciones 1,3-dipolares asimétricas mediante el uso de auxiliares quirales en ausencia de metales que catalicen la reacción.

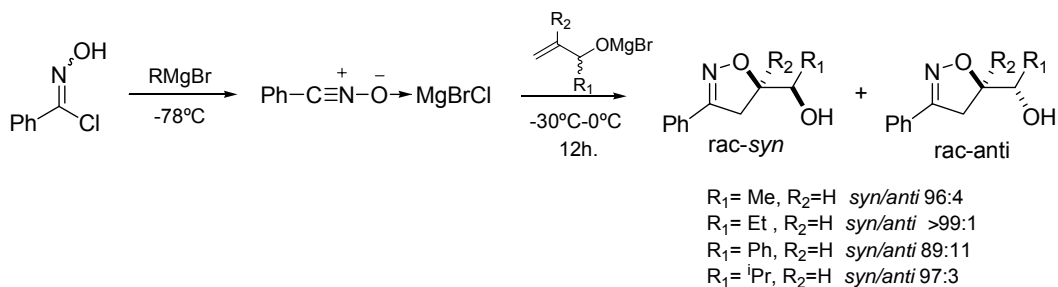
II.3.1.3. Reacciones de cicloadición 1,3-dipolares estereoselectivas catalizadas por complejos metálicos.

Un análisis de la bibliografía revela que existe un grupo mucho más numeroso de ejemplos de versiones catalíticas estereoselectivas de cicloadiciones Diels-Alder y cicloadiciones 1,3-dipolares con nitronas,^{14,31} que de reacciones 1,3-dipolares de óxidos de nitrilo. Esto puede deberse a que controlar la estereoselectividad con complejos metálicos usando óxidos de nitrilo presenta una serie de obstáculos derivados de varias particularidad: a) los óxidos de nitrilo son especies muy reactivas de corta vida que deben ser generados *in situ*. b) los procedimientos generales de preparación de óxidos de nitrilo *in situ* usan trietilamina, la cual puede “destruir” el catalizador. c) los óxidos de nitrilo presentan orbitales moleculares frontera

³¹ a) Kanemasa, S. *Synlett* **2002**, 9, 1371. b) Sibi, M. K.; Ma, Z.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 718.

(FMO) muy bajos en energía y por la tanto los intentos de activación del alqueno α,β -insaturado por ácidos de Lewis pueden ser *a priori* poco factibles.

Los primeros ensayos de cicloadiciones 1,3-dipolares de óxidos de nitrilo catalizadas por metales se remontan a principios de los años 90. Kanemasa y col.³² preformaron complejos metálicos óxidos de nitrilo/MgBrCl y posteriormente los hicieron reaccionar con alcóxidos de magnesio. El resultado fue la obtención de 2-isoxazolininas con altos rendimientos y buena relación *sin:anti* en tiempos cortos de reacción (*Esquema 16*). Esta metodología presenta la limitación de que sólo va bien con óxidos de nitrilo aromáticos y el inconveniente de carecer de versión asimétrica.



Esquema 16

Para explicar la formación mayoritaria del estereoisómero *sin*, Kanemasa propuso un mecanismo (*Figura 9*) en el que tanto el óxido de nitrilo como el alcohol alílico se coordinan al magnesio. La interacción estérica entre los sustituyentes R_1 y R_4 hace que el ataque que daría lugar al producto *anti* se encuentre mucho menos favorecido.

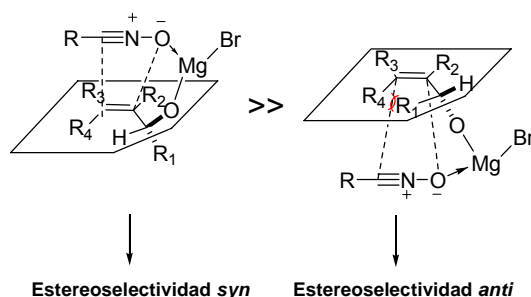


Figura 9

³² a) Kanemasa, S.; Nishiuchi, M.; Kamimura, A.; Hori, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2324. b) Kanemasa, S.; Kobayashi, S.; Nishiuchi, M.; Yamamoto, H.; Wada, E. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *44*, 6367.

Cálculos *ab initio*^{32a} de los FOMs usando el óxido de formonitrilo y el alcohol alílico como modelo (*Figura 10*), muestran que la reacción de cicloadición catalizada por magnesio sigue una cicloadición 1,3-dipolar controlada por el LUMO_{dipolo} (tipo III de la clasificación de Sustmann). En ausencia de metal podría decirse que la cicloadición es de tipo I. Para el complejo de magnesio $\Delta E_{\text{LUMO}_{\text{dipolo}}-\text{HOMO}_{\text{dipolo}}} = 0.477$ Hartree frente a las de 0.572 y 0.552 Hartree para $\Delta E_{\text{LUMO}_{\text{control}}}$ y $\Delta E_{\text{HOMO}_{\text{control}}}$ en ausencia de metal.

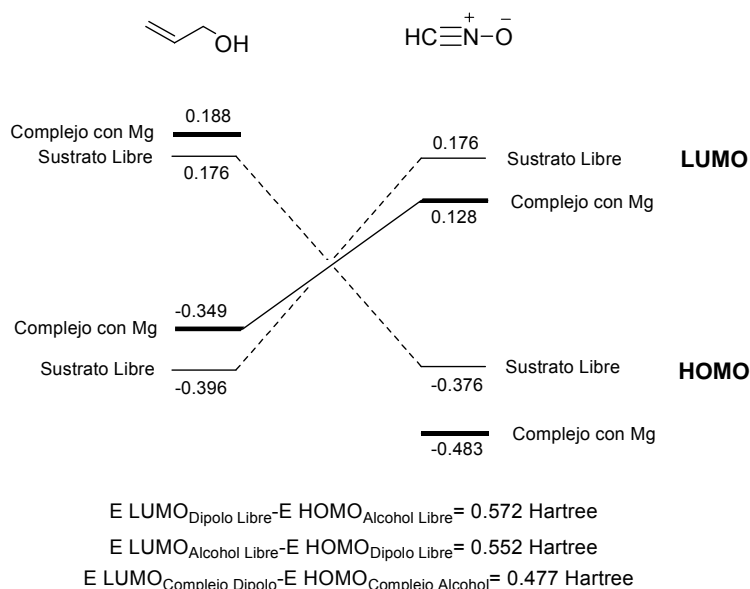
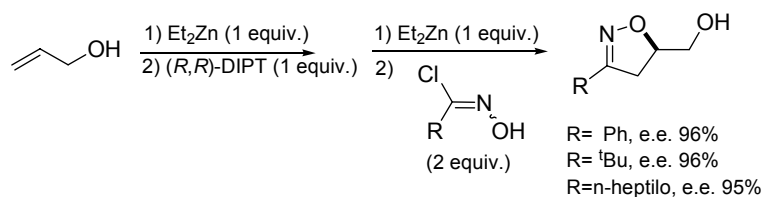


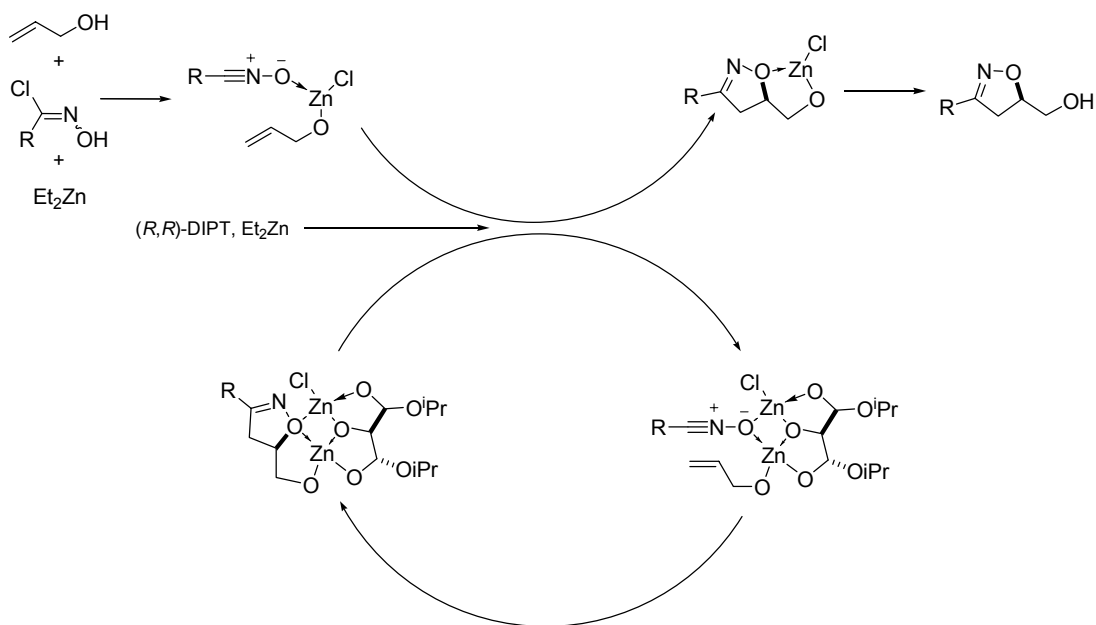
Figura 10

Años después Ukaji y col.³³ desarrollaron una versión asimétrica de la reacción usando Et_2Zn como fuente metálica y (*R,R*)-diisopropiltartrato como ligando quiral inductor de la estereoselección (*Esquema 17*). En una primera versión^{33a} de la reacción se usó una cantidad estequiométrica del ligando quiral (*R,R*)-DIPT, y años después se desarrolló la versión “catalítica”^{33b} usando 20% molar de ligando aunque el metal se siguió usando en exceso (1.2 equiv.). El mecanismo propuesto para la reacción (*Esquema 18*) conlleva la formación de un complejo binuclear intermedio.

³³ a) Ukaji, Y.; Sada, K.; Inomata, K. *Chem. Lett.* **1993**, 1847. b) Shimizu, M.; Ukaji, Y.; Inomata, K. *Chem. Lett.* **1996**, 455.

**Esquema 17**

Los excesos enantioméricos no fueron reproducibles en algunos casos, especialmente en aquellos en los que al añadir la correspondiente clorooxima se formaba un precipitado blanquecino en el medio de reacción. Este precipitado podrían ser agregados de sales de zinc que contuvieran (*R,R*)-DIPT que harían que el ciclo catalítico no fuera del todo favorable. Este problema se subsanó mediante la adición de aditivos etéreos como Et₂O, THF³⁴ ó 1,4-dioxano.

**Esquema 18**

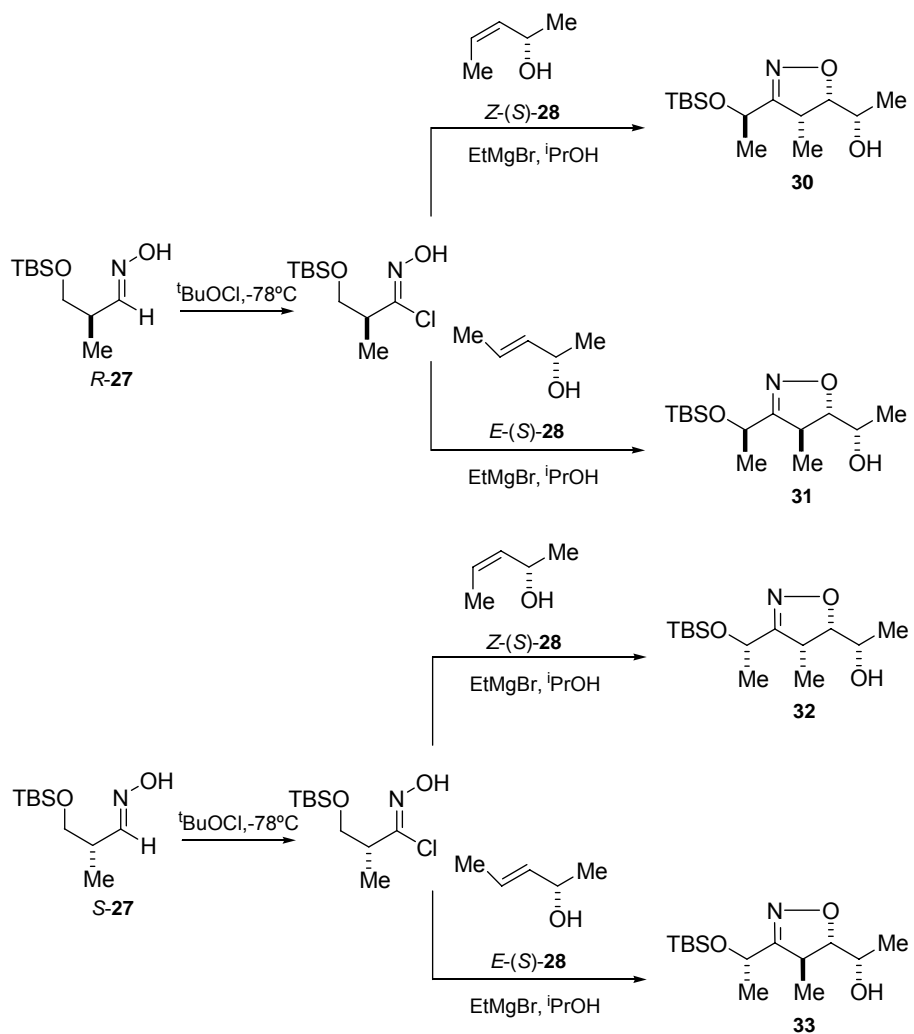
³⁴ Efecto similar al apreciado tras la adición de THF en la reacción catalítica asimétrica de Diels-Alder: Sartor, D.; Saffrich, J.; Helmchen, G.; Richards, C. J.; Lambert, H. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1991**, 2, 639.

Recientemente Carreira y col.³⁵ han desarrollado la versión asimétrica de la cicloadición 1,3-dipolar de Kanemasa³² entre óxidos de nitrilo y alcoholes alílicos (*Esquema 19*). Esta metodología no introduce grandes variaciones de la desarrollada por Kanemasa aunque amplía ésta a óxidos de nitrilo alifáticos, introduciendo el uso de oximas y alcoholes alílicos enantioméricamente puros.

En esta metodología se preforman los óxidos de nitrilo a partir de las oximas **27** mediante cloración con ^tBuOCl a -78 °C. Posteriormente se añade el alcohol alílico **28** junto con el EtMgBr (3 equiv.) y ⁱPrOH (3.3 equiv.). Tras 12 horas a temperatura ambiente se obtienen los cicloaductos **30-33** regio y estereoquímicamente puros. Mediante esta metodología se ha desarrollado la síntesis total de la Eritronolida A^{35b} así como la síntesis de β-aminoácidos de interés.³⁶

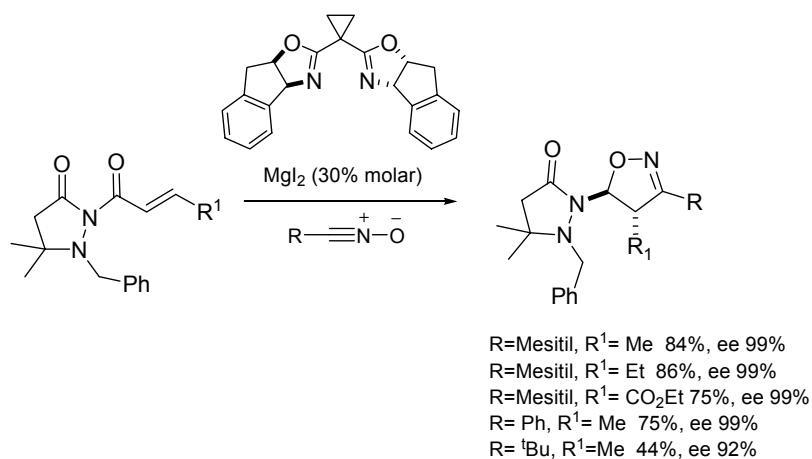
³⁵ a) Bode, J. W.; Fraefel, N.; Muri, D.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed* **2001**, *40*, 2082. b) Muri, D.; Lohse-Fraefel, N.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed* **2005**, *44*, 2.

³⁶ a) Minter, A. R.; Fuller, A. A.; Mapp, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6846. b) Fuller, A. A.; Chen, B.; Minter, A. R.; Mapp, A. K. *Synlett* **2004**, *8*, 1409. c) Fuller, A. A.; Chen, B.; Minter, A. R.; Mapp, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5376.

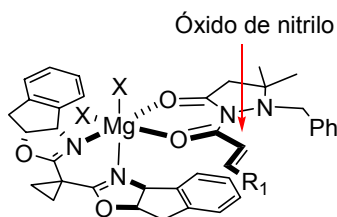
**Esquema 19**

Sibi y col.³⁷ han desarrollado recientemente una metodología para la síntesis enantioselectiva de 2-isoxazolininas basándose en el empleo de ácidos de Lewis quirales y bisoxazolininas como ligandos (*Esquema 20*).

³⁷ Sibi, M. P.; Itoh, K.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5366.

**Esquema 20**

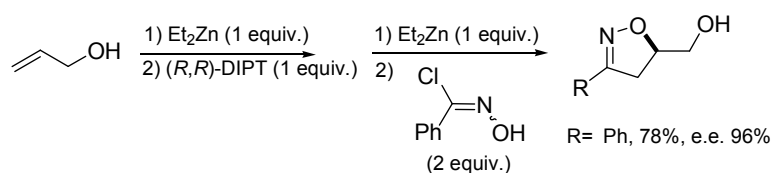
La estereoselectividad observada en la reacción se puede explicar atendiendo al modelo mostrado en la *Figura 11*. El ligando bisoxazolinona con simetría C₂ una vez coordinado el sustrato al metal, ya sea como se muestra en la *Figura 11* o en el modelo de coordinación enantiomérico a éste, favorece el ataque del óxido de nitrilo al doble enlace por la cara estéricamente menos impedida, en este caso por la cara *Si* del doble enlace.

**Figura 11**

II.4. Resultados y discusión.

Como se deduce de todo lo anteriormente expuesto, existe un gran número de metodologías que permiten el control estereoquímico de la reacción de cicloadición, la mayoría de ellas basadas en el uso de auxiliares quirales. Aunque la activación selectiva de los dipolarófilos por ácidos de Lewis en presencia de óxidos de nitrilo y las bases amínicas requeridas para su síntesis es particularmente difícil, existen también algunas aproximaciones catalíticas. Sin embargo, todavía existen limitaciones en la mayoría de los casos especialmente en lo que se refiere a la generalidad de los sustratos (en particular para sustratos alifáticos), los rendimientos químicos y la regioselectividad y/o estereoselectividad del proceso.

En cualquier caso y a tenor de lo descrito en la bibliografía los primeros experimentos de esta Tesis Doctoral encaminados a la síntesis de las 2-isoxazolininas objeto de nuestro estudio (Apartado II.2, *Figura 3*) de una forma rápida para su posterior *screening* se llevaron a cabo aplicando la metodología de Ukaji.³⁸ Se eligió esta metodología por su simplicidad operacional y por los excelentes rendimientos y enantioselectividades descritos en la bibliografía para sustratos aromáticos (*Esquema 21*). Sin embargo esta metodología no fue reproducible en nuestros laboratorios. Se obtuvieron los cicloaductos buscados con excelentes rendimientos (> 80%) pero en sus formas racémicas.



Esquema 21

Este resultado negativo nos llevó a abordar la síntesis de las moléculas objetivo mediante el empleo de auxiliares quirales en la de cicloadición 1,3-dipolar entre óxidos de nitrilo y alquenos activados. Debido a la gran experiencia de nuestro grupo de investigación en el uso de auxiliares quirales derivados de aminas ópticamente puras,³⁹ nos planteamos el empleo

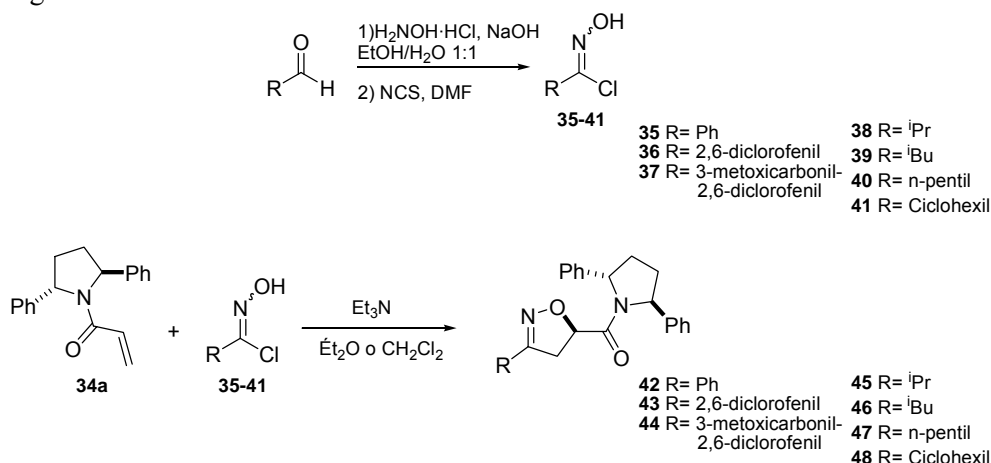
³⁸ a) Ukaji, Y.; Sada, K.; Inomata, K. *Chem. Lett.* **1993**, 1847. b) Shimizu, M.; Ukaji, Y.; Inomata, K. *Chem. Lett.* **1996**, 455.

³⁹ a) Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Synlett* **2000**, 9, 1228. y referencias allí citadas. b) Fernández, R.; Ferrete, A. M.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M.; Monge, A. *Angew. Chem. Int. Ed* **2000**, 39, 2893. c) Fernández, R.; Martín-Zamora, E.; Pareja, M. C.; Lassaletta, J. M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5201. d) Fernández, R.; Ferrete, A. M.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M.; Martín-Zamora, E. *Angew. Chem. Int. Ed* **2002**, 41, 831. e) Vázquez, J.; Prieto, M. A.; Fernández, R.; Enders, D.; Lassaletta, J. M. *Chem. Comm.* **2002**, 5, 498. f) Martín-Zamora, M. A.; Ferrete, A. M.; Llera, J. M.;

de la (*S,S*)-2,5-difenilpirrolidina como auxiliar quiral a introducir en el dipolarófilo. Se eligió la (*S,S*)-2,5-difenilpirrolidina por varios motivos: 1) las ventajas que la simetría C_2 de este auxiliar le proporciona al permitir eliminar los factores relacionados con las conformaciones procedentes del giro en torno al enlace C-N,^{39d-g} 2) la gran diferenciación diastereofacial observada para este auxiliar en contextos relacionados⁴⁰ y 3) por ser sintetizable en sus dos formas enantioméricas de una manera fácil y asequible a partir del 1,2-dibenzoiletano.⁴¹

II.4.1. Síntesis de las 2-isoxazolinas 42-48 a partir de la acrililamida 34a.

En una primera etapa de la investigación la amida α,β -insaturadas **34a**, fácilmente obtenible por acilación de la (*S,S*)-2,5-difenilpirrolidina con el cloruro de acilo bajo condiciones standard, se hizo reaccionar con las clorooximas **35-37**⁴² precursoras de la formación *in situ* de los óxidos de nitrilo aromáticos que incorporarían los fragmentos presentes en las moléculas objetivo (*Esquema 22*). La reacción tuvo lugar de una manera limpia y efectiva, y tras 1 hora a temperatura ambiente se obtuvieron los cicloadductos **42-44** con excesos diastereoméricos superiores al 99%⁴³ y rendimientos entre 90-98% tras purificación cromatográfica.



Esquema 22

Muñoz, J. M.; Pappalardo, R. R.; Fernández, R. R.; Lassaletta, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 6111. g) Vázquez, J.; Cristea, E.; Díez, E.; Lassaletta, J. M.; Prieto, M. A.; Fernández, R. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4115.

⁴⁰ (a) Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7165. (b) Taber, D. F.; Gorski, G. J.; Liable-Sands, L. M.; Rheingold, A. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *37*, 6317.

⁴¹ a) Aldous, D. J.; Dutton, W. M.; Steel, P. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2455. b) Chong, M.; Clarke, I. S.; Koch, I.; Olbach, P. C.; Taylor, N. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 409.

⁴² Nyong, K. J.; Eung, K. R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6649.

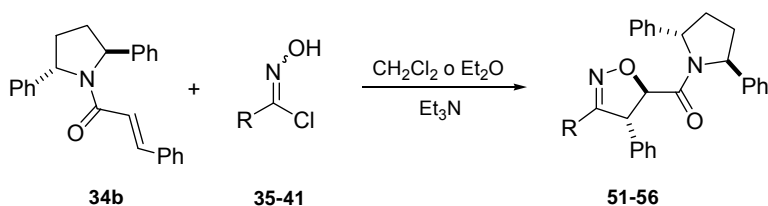
⁴³ Determinados en el crudo de reacción mediante ¹H-RMN.

Con objeto de analizar el alcance y limitaciones del procedimiento se estudió la reacción cicloadición con los óxidos de nitrilo generados a partir de las clorooximas que contuviesen restos alifáticos **38-41** (*Esquema 22*). También en este caso se obtuvieron los correspondientes 2-isoxazolininas **45-48** con buenos rendimientos (72-90%) y excesos diastereoméricos superiores al 99%. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 2. Como puede observar las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar estudiadas son completamente regio y estereoselectivas tanto con óxidos de nitrilo aromáticos como alifáticos. Cabe mencionar que los rendimientos moderados obtenidos en la síntesis de los 2-isoxazolininas **45** y **46** se pueden justificar teniendo en cuenta que las clorooximas **38** y **39** son compuestos volátiles y por tanto es difícil controlar el que se encuentren realmente en el exceso necesario.

II.4.2. Síntesis de las 2-isoxazolininas 51-56 a partir de la *E*-cinamamida **34b**.

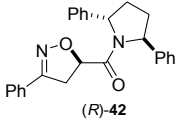

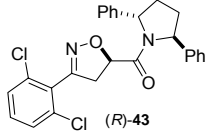
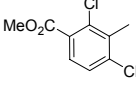
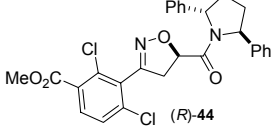
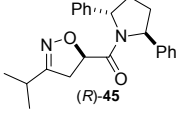
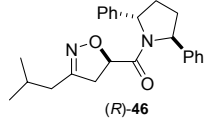
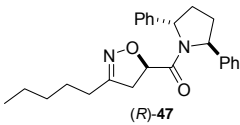
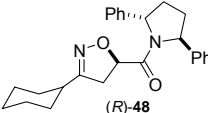
Tras los resultados obtenidos con la acrililamida **34a** nos planteamos la extensión de esta metodología de síntesis a la síntesis de 2-isoxazolininas con 2 dos centros estereogénicos en las posiciones 4 y 5 del anillo. Por ello estudiamos la reacción de los óxidos de nitrilo generados a partir de las clorooximas **35-41** con la *E*-cinamamida **34b** (*Esquema 23*). La presencia en el alqueno activado de un sustituyente aromático con carácter electrón-atrayente conjugado con el sistema hace que sea de esperar una menor reactividad por parte de la amida **34b** en comparación con la acrililamida **34a**. Los resultados obtenidos (Tabla 3) apoyan esta hipótesis ya que los tiempos de reacción aumentan, pasando de 1 hora a 48 horas para la reacción con los óxidos de nitrilo aromáticos generados a partir de la clorooximas **35-38** y de 1 hora a 6-7 días en el caso de los alifáticos, sin conseguir en este último caso el consumo total de la sustancia de partida.

Por otra parte hay que destacar que también en este caso se observa una alta regioselectividad y excelente estereoselectividad en la generación de los nuevos centros estereogénicos, observándose la formación exclusiva de los productos de configuración relativa *trans*.



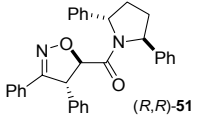
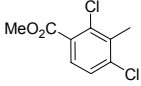
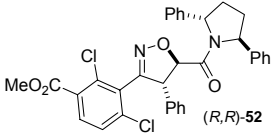
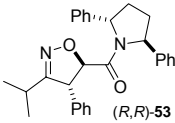
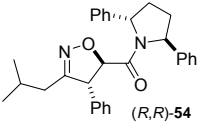
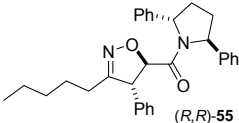
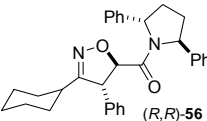
Esquema 23

Tabla 2. Síntesis de las 2-isoxazolininas (*R*)-**42-48** a partir de la acrilamida **34a** y las clorooximas **35-41**.

Entrada	Clorooxima	R	Disolvente	Cicloducto ^b	Tiempo	Rdto (%) ^a	ed ^c
1	35	Ph	Et ₂ O	 (<i>R</i>)- 42	1 h	98	>99:1
2	36		Et ₂ O	 (<i>R</i>)- 43	1 h	90	>99:1
3	37		Et ₂ O	 (<i>R</i>)- 44	1 h	95	>99:1
4	38	<i>i</i> -Pr	CH ₂ Cl ₂	 (<i>R</i>)- 45	1 h	72 (18)	>99:1
5	39	<i>i</i> -Bu	CH ₂ Cl ₂	 (<i>R</i>)- 46	1 h	72 (15)	>99:1
6	40	<i>n</i> -pentil	CH ₂ Cl ₂	 (<i>R</i>)- 47	1 h	92	>99:1
7	41	Cy	CH ₂ Cl ₂	 (<i>R</i>)- 48	1 h	90	>99:1

a) Rendimiento tras cromatografía en columna. En paréntesis la cantidad de acrilamida **34a** recuperada sin reaccionar. b) La configuración absoluta es establecida por correlación química tras eliminación del auxiliar quiral. c) Exceso diastereomérico (ed) determinado en el crudo de reacción mediante ¹H-RMN.

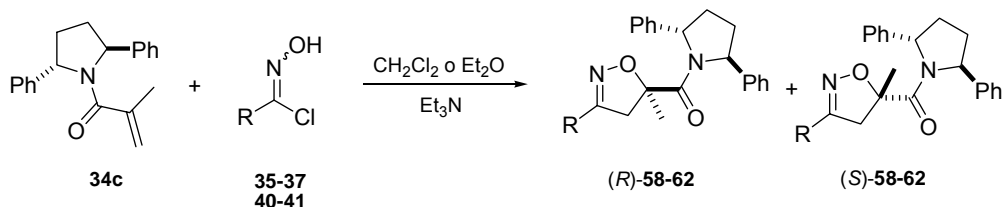
Tabla 3. Síntesis de las 2-isoxazolininas (*R,R*)-**51-56** a partir de cinamamida **34b** y las clorooximas **35-41**.

Entrada	Clorooxima	R	Disolvente	Cicloducto ^b	Tiempo	Rdto (%) ^a	ed ^c
1	35	Ph	Et ₂ O	 (<i>R,R</i>)- 51	48 h	50 (18)	>99:1
2	37		Et ₂ O	 (<i>R,R</i>)- 52	48 h	96	92:8 (>99:1) ^d
3	38	<i>i</i> -Pr	CH ₂ Cl ₂	 (<i>R,R</i>)- 53	7 d	50 (25)	>99:1
4	39	<i>i</i> -Bu	CH ₂ Cl ₂	 (<i>R,R</i>)- 54	7 d	40 (30)	>99:1
5	40	<i>n</i> -pentil	CH ₂ Cl ₂	 (<i>R,R</i>)- 55	6 d	58 (30)	>99:1
6	41	Cy	CH ₂ Cl ₂	 (<i>R,R</i>)- 56	6 d	60 (10)	>99:1

a) Rendimiento tras cromatografía en columna. En paréntesis la cantidad de cinamamida **34b** recuperada sin reaccionar. b) La configuración absoluta es establecida tentativamente una vez establecida la de (*R,R*)-**51** mediante difracción de Rayos-X. c) Exceso diastereomérico (ed) determinado en el crudo de reacción mediante ¹H-RMN. d) Exceso diastereomérico (ed) tras purificación mediante cromatografía en columna cromatográfica.

II.4.3. Síntesis de las 2-isoxazolinas 58-62 a partir de la metacrilamida 34c.

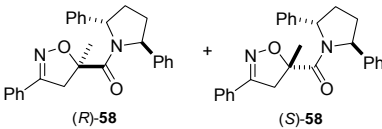
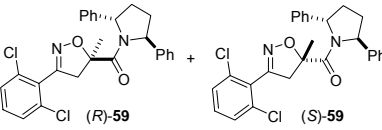
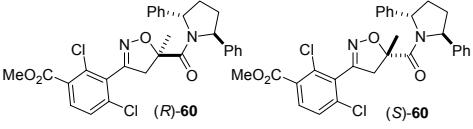
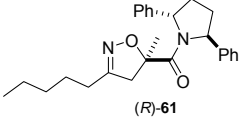
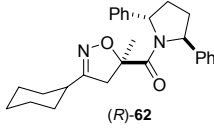
Tras los resultados comentados, el mayor reto lo constituía la extensión de la metodología para la síntesis de 2-isoxazolinas que tuviesen un centro estereogénico cuaternario en la posición C-5 del anillo. Para ello nos propusimos el estudio de la cicloadición 1,3-dipolar entre los óxidos de nitrilo, generados a partir de las clorooximas **35-37** y **40-41**, y la metacrilamida **34c** (*Esquema 24*).



Esquema 24

En este caso se observó un comportamiento muy distinto para los sustratos alifáticos y aromáticos. Los primeros (**40** y **41**) reaccionaron muy lentamente dando lugar a los cicloaductos **61-62** con rendimientos moderados pero con completa regio- y diastereoselectividad (Tabla 4, entradas 4 y 5). Por el contrario los sustratos aromáticos (**35-37**) reaccionaron más rápidamente dando lugar a los cicloaductos **58-60** con mejores rendimientos y con alta regioselectividad, pero con diastereoselectividad prácticamente nula (Tabla 4, entradas 1-3). Sin embargo fue posible la obtención de los diastereoisómeros puros de los compuestos **58** y **59** mediante purificación cromatográfica o cristalización fraccionada. Como posible explicación a la baja diastereoselectividad observada se descartó una posible retro-ciclación que originase una distribución de productos procedente de un control termodinámico, ya que tras el calentamiento independiente de los cicloaductos *(R)*- y *(S)*-**58** puros en las condiciones de reacción no se observó epimerización alguna.

Tabla 4. Síntesis de las 2-isoxazolininas **48-62** a partir de la metacrilamida **34c** y **35-37** y **40-41**.

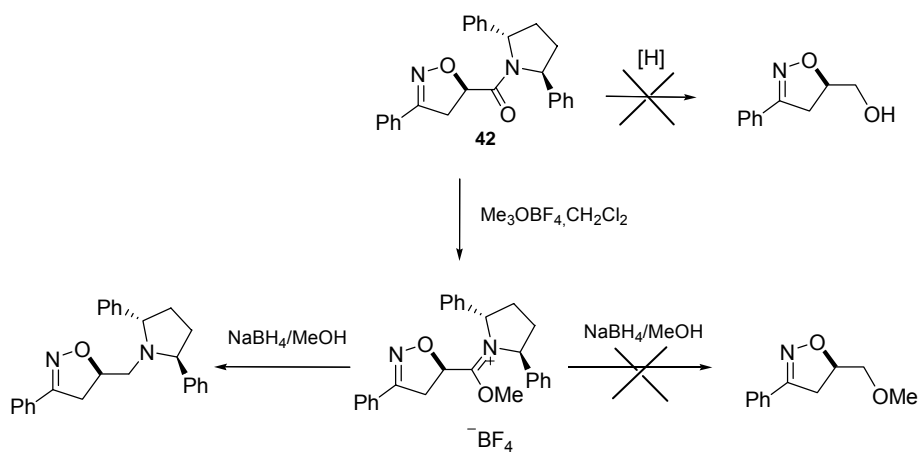
Entrada	Clorooxima	Disolvente	Cicloaducto	Tiempo	Rdto (%) ^a	ed ^b
1	35	Et ₂ O	 (<i>R</i>)- 58 + (<i>S</i>)- 58	10 d	47	50:50 (>99:1)
2	36	Et ₂ O	 (<i>R</i>)- 59 + (<i>S</i>)- 59	4 d	98	50:50 (>99:1) ^c
3	37	CH ₂ Cl ₂	 (<i>R</i>)- 60 + (<i>S</i>)- 60	4 d	90	50:50 ^d
4	40	CHCl ₃	 (<i>R</i>)- 61	10 d ^e	52	>99:1
5	41	CHCl ₃	 (<i>R</i>)- 62	10 d ^e	50	>99:1

a) Rendimiento tras cromatografía en columna. b) Exceso diastereomérico (ed) determinado en el crudo de reacción mediante ¹H-RMN. En paréntesis el ed después de columna. c) (*S*)-**59** puro obtenido mediante cristalización. La configuración absoluta fue determinada por difracción de Rayos-X. d) Mezcla inseparable de diastereoisómeros. e) Reacción llevada a cabo a 55 °C usando cloroformo como disolvente.

II.4.4. Eliminación del auxiliar quiral. Síntesis de ácidos 4,5-dihidroisoxazol-5-carboxílicos.

Los primeros ensayos de eliminación del auxiliar quiral encaminados a la síntesis de los correspondientes alcoholes se llevaron a cabo a partir del cicloaducto **42** empleando métodos usados en la bibliografía⁴⁴ para la eliminación de auxiliares similares (*Esquema 25*). Sin embargo en este caso el empleo de hidruros [LiAlH_4 , LiEt_3BH ,⁴⁵ L-selectrida, “superhidruro”, reactivo de Schwartz⁴⁶ (Cp_2ZrHCl , amida \rightarrow aldehído)] no originó los resultados deseados. Es posible que en este caso la alta conjugación⁴⁷ existente entre el N y el carbonilo del grupo amida, que hacen al carbonilo menos electrófilo, y por otra parte el gran volumen estérico que origina la presencia de los dos fenilos de las posiciones 2 y 5, hagan que el carbonilo esté poco “accesible” para la reducción.

A la vista de estos resultados se ensayó como alternativa la activación previa del enlace C-N de la amida mediante la formación de una sal por tratamiento con el reactivo de Meerwein (Me_3OBF_4) y la posterior reducción de ésta con $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$. Sin embargo en estas condiciones en lugar de la formación del éter metílico deseado se produjo la reducción a la correspondiente amina (*Esquema 25*).



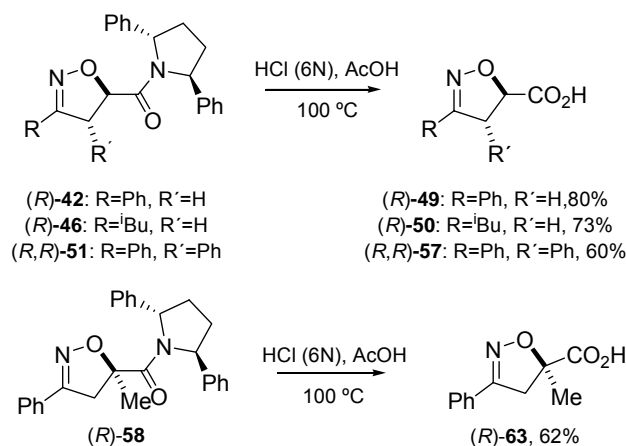
⁴⁴ a) Charette, A. B.; Chua, P. *Synlett* **1998**, 163. b) Myers, A. G.; Yang, B. H.; Kopecky, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3623. c) Schultz, A. G.; Green, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4931.

⁴⁵ Brown, H. C.; Kim, S. C. *Synthesis* **1977**, 635.

⁴⁶ White, J. M.; Tunoori, A. R.; Georg, G. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11995.

⁴⁷ Esta conjugación es apreciable en RMN ya que los protones del anillo de pirrolidina, que en principio debían ser equivalentes en RMN, no lo son debido a que no existe libre giro a través del enlace C-N como consecuencia de la conjugación existente en enlace amida.

Estos resultados imprevistos nos hicieron plantearnos la eliminación del auxiliar mediante condiciones mucho más drástica. Así, mediante hidrólisis ácida con HCl (6N) a 100 °C (*Esquema 26*) se obtuvieron los ácidos carboxílicos **49**, **50**, **57** y **63** precursores directos de los alcoholes deseados.



Esquema 26

II.4.5. Determinación de las configuraciones absolutas.

La configuración absoluta (4*R*,5*R*) de los nuevos centros estereogénicos del cicloaducto **51** se determinó mediante difracción de Rayos-X de monocristal (*Figura 12*).

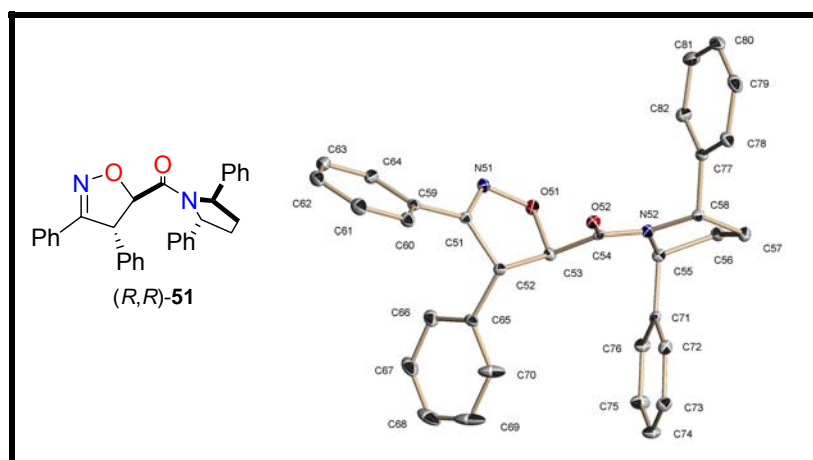
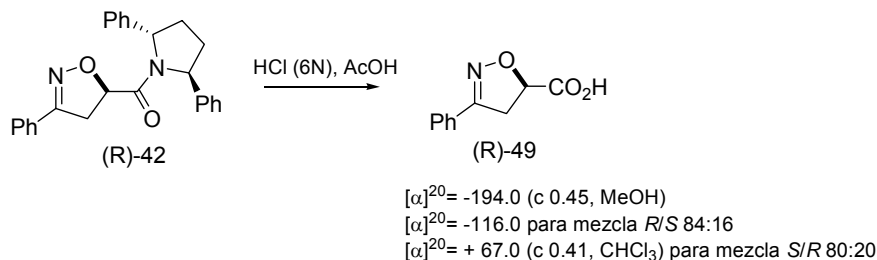


Figura 12

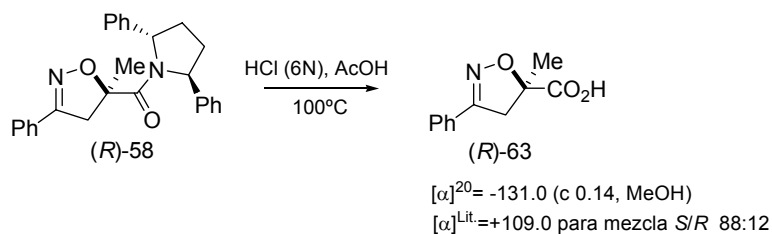
Por otra parte la configuración absoluta del ácido carboxílico (*R*)-**49**, y por tanto la configuración del cicloaducto (*R*)-**42** del que procede, se dedujo a partir de la comparación de valor de su rotación óptica $[\alpha]_D^{20} -194.0$ (*c* 0.45, MeOH), con los datos existentes en la literatura para (*R*)-**49**⁴⁸ y (*S*)-**49**,⁴⁹ determinando así la estereoquímica del cicloaducto **42**. (*Esquema 27*).



Esquema 27

Asumiendo un camino uniforme de reacción para las reacciones de las clorooximas **35-41** con la acrililamida **34a** y la cinamamida **34b**, se asignan de manera tentativa por analogía la configuración absoluta (*4R*) de los cicloaductos **43-48** y la configuración (*4R,5R*) para los cicloaductos **52-56**.

En lo que se refiere a la determinación absoluta de la estereoquímica de los productos de la reacción con la metacrilamida **34c** cabe destacar que la configuración absoluta del ácido carboxílico (*R*)-**63**, y por tanto la configuración del cicloaducto (*R*)-**58** del que procede, se dedujo a partir del valor de su rotación óptica (*Esquema 28*). Así el ácido (*R*)-**63** presentó un $[\alpha]_D^{20} -131.0$ (*c* 0.14, MeOH) y esta rotación óptica se comparó con el dato existente en la literatura para (*S*)-**63**.⁵⁰



Esquema 28

⁴⁸ Para mezcla *R/S* con ee = 68%: $[\alpha]_D^{20} -116.0$. Yang, S.; Hayden, W.; Griengl, H. *Monatsh. Chem.* **1994**, *125*, 469.

⁴⁹ Para mezcla *S/R* con ee = 60%: $[\alpha]_D^{20} +67.0$ (*c* 0.41, CHCl₃). Kamimura, A.; Omata, Y.; Kakehi, A.; Shirai, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8763.

⁵⁰ Para mezcla *S/R* con ee = 75%: $[\alpha]_D^{20} +109.0$. Yang, S.; Hayden, W.; Griengl, H. *Monatsh. Chem.* **1994**, *125*, 469.

Por otra parte la configuración absoluta de (*S*)-**59** fue determinada mediante difracción de Rayos-X de monocristal (*Figura 13*).

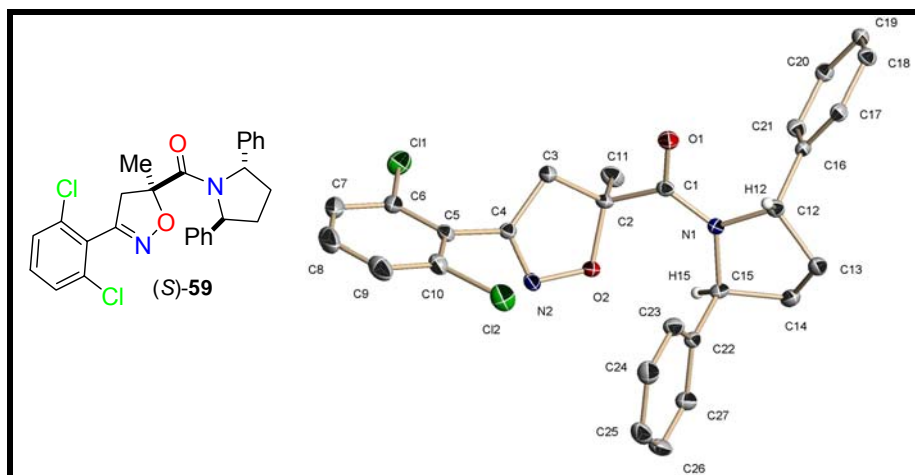


Figura 13

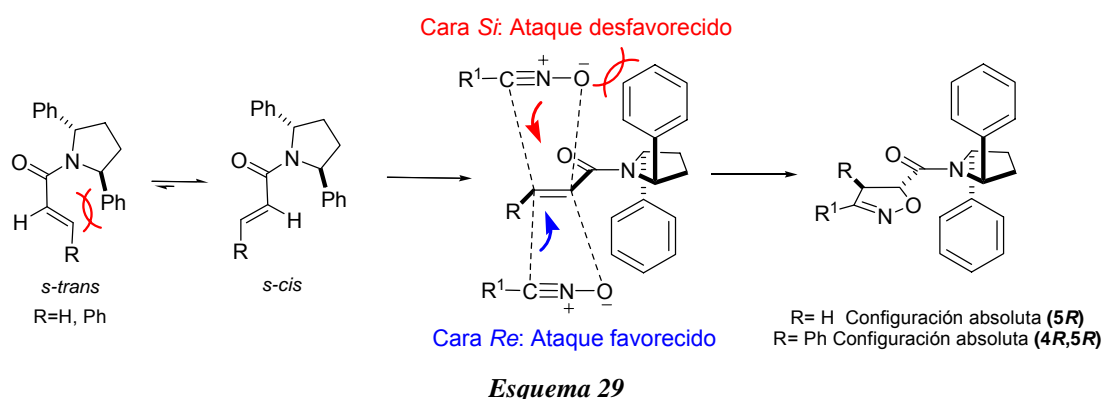
Los datos obtenidos de las estereoquímicas absolutas de los diastereoisómeros (*R*)-**59/60** y (*S*)-**59/60** y el análisis de los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN, permiten diferenciar dos series caracterizadas por los valores de los desplazamientos químicos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN. A partir de estos datos (Tabla 5) se ha establecido una correlación mediante la cual se han asignado de manera tentativa las configuraciones absolutas de **61** y **62**.

Tabla 5. Desplazamientos químicos (δ) del grupo metilo en ^1H -RMN y ^{13}C -RMN para **58**, **59**, **61** y **62**.

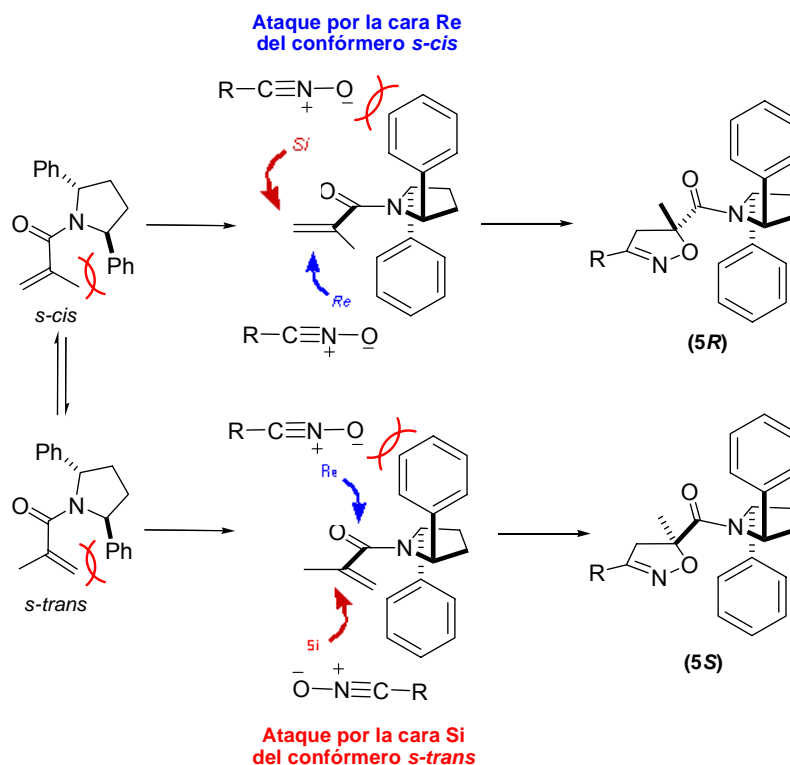
Compuesto	δ del grupo Metilo		Asignación
	^1H -RMN	^{13}C -RMN	
(<i>S</i>)- 59	1.75 ppm	26.2 ppm	(<i>S</i>)
(<i>R</i>)- 59	1.12 ppm	24.9 ppm	(<i>R</i>)
Isómero de 58 de mayor R_f	1.07 ppm	23.1 ppm	(<i>R</i>)
Isómero de 58 de menor R_f	1.60 ppm	26.7 ppm	(<i>S</i>)
61	0.93 ppm	22.9 ppm	(<i>R</i>)
62	1.28 ppm	25.9 ppm	(<i>R</i>)

II.4.6. Transcurso estereoquímico de la reacción.

Las altas inducciones observadas para la cicloadición de los óxidos de nitrilo **35-41** y la acrililamida **34a** y la cinamamida **34b**, así como las configuraciones absolutas de C4 y C5 de los cicloadductos obtenidos pueden explicarse mediante el modelo que se recoge en el *Esquema 29*. La estereoquímica observada sería el resultado del impedimento estérico existente en la cara *Si* del doble enlace del dipolarófilo debido a la presencia del grupo fenilo vecino del fragmento de pirrolidina en la conformación preferente *s-cis*. A su vez la forma *s-cis* debe encontrarse más favorecida que la *s-trans* debido a que ésta última presenta una considerable repulsión estérica entre el auxiliar quiral y el grupo =CHR(β), ausente en la primera de ellas.



Aparentemente, las altas inducciones y las configuraciones absolutas de los productos (*R*)-**61** y (*R*)-**62** obtenidos en la cicloadición de los óxidos de nitrilo alifáticos a la metacrilamida **34c** también podrían explicarse con un análisis similar (*Esquema 30*). Sin embargo hay que tener en cuenta que para este sustrato la preferencia para el conformero *s-cis* no está tan clara ya que la interacción estérica existente entre el grupo C(β)H₂ y el auxiliar en el conformero *s-trans* y la interacción entre el grupo -CH₃ y el auxiliar en el conformero *s-cis* no parecen ser muy diferentes. Por ello cabría esperar la formación de los dos productos procedentes del ataque más favorable sobre cada una de estas formas, es decir, el ataque del óxido de nitrilo por la cara *Re* del conformero *s-cis* y por la cara *Si* del conformero *s-trans*.



Esquema 30

A pesar de ello es de prever que la forma *s-cis* sea en principio mas reactiva puesto que las interacciones entre el oxígeno del nitrilo y el grupo fenilo dirigido a la cara *Re* del sustrato en la forma *s-cis* deben ser menos desfavorables que la interacción entre el grupo R del óxido de nitrilo y el fenilo dirigido hacia la cara *Si* del sustrato en la forma *s-trans*. En ausencia de otros factores las consideraciones estéricas explicarían la formación preferente del isómero (*R*), en consonancia con lo observado para la reacción con óxidos de nitrilo alifáticos, a los que les corresponde una menor reactividad pero una total estereoselectividad en el sentido indicado.

Sin embargo, en el caso de los óxidos de nitrilo aromáticos el análisis de los modelos moleculares permite prever un posible efecto estabilizante por interacción entre el resto Ar del óxido de nitrilo y el fenilo dirigido a la cara *Si* en el ataque sobre la forma *s-trans*. Este efecto estabilizante, ausente en el ataque a la forma *s-cis*, disminuiría la energía de activación correspondiente al ataque sobre el conformero *s-trans*, aumentando la reactividad general y originando la proporción adicional observada del isómero (*S*).

II.5. Conclusiones.

1. Se ha identificado la (2*S*,5*S*)-2,5-difenilpirrolidina como un auxiliar quiral óptimo para la cicloadición 1,3-dipolar regio y estereoselectiva entre las amidas α,β -insaturadas derivadas de ella y óxidos de nitrilo generados *in situ*. La posibilidad de disponer del auxiliar quiral en ambas formas enantioméricas permite la obtención de los productos con la configuración absoluta deseada.

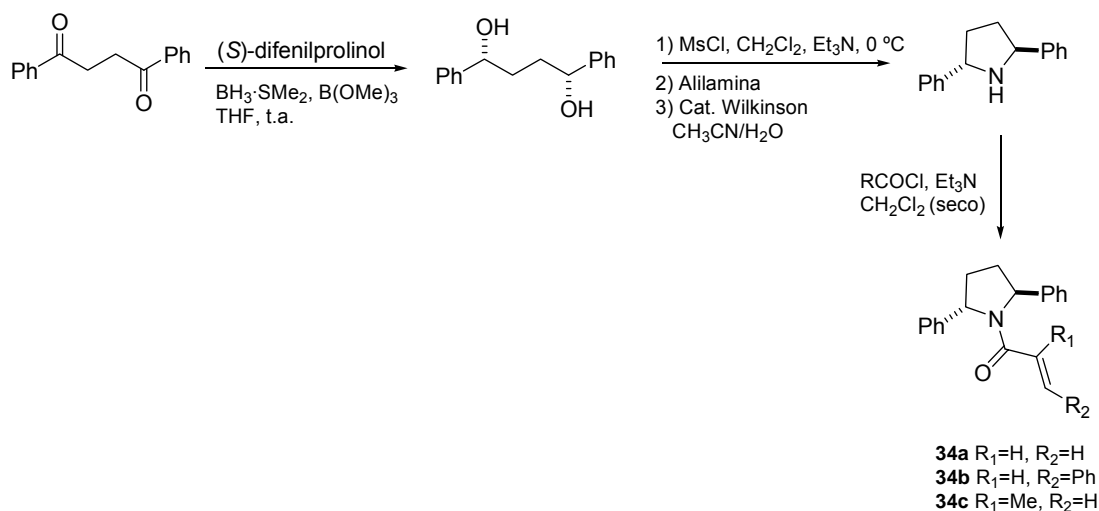
2. Se ha demostrado un amplio rango de aplicación de la metodología, como consecuencia de la reactividad mostrada por diversas combinaciones de amida, representados por acrilamida (no sustituida), cinamamida (sustituida en β), y metacrilamida (sustituida en α) y por óxido de nitrilo, tanto aromáticos como alifáticos.

3. La estrategia diseñada proporciona excelentes regioselectividades en todos los casos. El control estereoquímico del auxiliar conduce a un único estereoisómero en las cicloadiciones a acrilamida y cinamamida. La estereoselectividad en las reacciones de cicloadición a la metacrilamida, sin embargo, resultaron fuertemente dependientes del tipo de sustrato: mientras los óxidos de nitrilo alifáticos reaccionan de nuevo se forma totalmente estereoselectiva, los análogos aromáticos dieron lugar a mezclas prácticamente equimoleculares de isómeros.

4. La hidrólisis ácida en condiciones enérgicas permite la eliminación del auxiliar quiral y la liberación de los ácidos 4,5-dihidroisoxazol-5-carboxílicos deseados.

II.6. Parte Experimental.

II.6.1. Síntesis de las amidas derivadas de la (*S,S*)-2,5-difenilpirrolidina 34a-c.



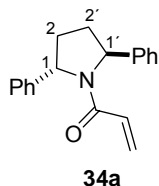
Procedimiento general:

La síntesis de la (*S,S*)-2,5-difenilpirrolidina se lleva a cabo partiendo de la 1,4-difenilbutan-1,4-diona mediante el procedimiento descrito en la bibliografía.⁵¹ Siguiendo la metodología descrita,⁵² se disuelve (*S,S*)-2,5-difenilpirrolidina (8.97 mmol, 2.0 g) en diclorometano seco (25 mL) y se añade cloruro de ácido correspondiente (1.1 equiv.) y Et₃N (1.1 equiv.). Se agita a temperatura ambiente hasta desaparición del producto de partida (c.c.f.). Posteriormente se diluye la mezcla de reacción con diclorometano (10 mL) y se lava sucesivamente con H₂O (2 x 10 mL) y disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 10 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtiene un crudo de reacción que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

⁵¹ Aldous, D. J.; Dutton, W. M.; Steel, P. G. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2000**, *11*, 2455.

⁵² a) Taber, D. F.; Gorski, G. J.; Liable-Sands, L. M.; Rheingold, A. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6317.; b) Nyerges, M.; Bendell, D.; Arany, A.; Hibbs, D. E.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B.; Groundwater, P. W.; Meth-Cohn, O. *Synlett* **2003**, *7*, 947.

II.6.1.1. Síntesis de 34a.

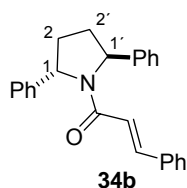


A partir de la (*S,S*)-2,5-difenilpirrolidina (8.97 mmol, 2.0 g) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado I.6.1., tras 3 horas de reacción a temperatura ambiente y purificación cromatográfica usando AcOEt/éter de petróleo 1:5 como eluyente, se obtiene el compuesto **34a** como un sólido blanco (2.0 g, 80%).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **34a** son los siguientes:

- $[\alpha]_D^{20}$ -168.6 (c 1.00, CHCl₃).
- ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1.75 (dd, 1H, J_{gem} 12.0 Hz, $J_{2,2'}$ 6.0 Hz, H₂), 1.83 (dd, 1H, J_{gem} 12.0 Hz, $J_{2',2}$ 6.0 Hz, H_{2'}), 2.33 (m, 1H, H₂'), 2.63 (m, 1H, H₂), 5.39 (d, 1H, $J_{1,2'}$ 8.1 Hz, H_{1'}), 5.43 (dd, 1H, J_{cis} 9.6 Hz, J_{gem} 2.7 Hz, =CH), 5.58 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8.1 Hz, H₁), 6.19 (dd, 1H, J_{trans} 16.5 Hz, J_{cis} 9.6 Hz, -CH=), 6.28 (dd, 1H, J_{trans} 16.5 Hz, J_{gem} 2.7 Hz, =CH), 7.18-7.37 (m, 10 H, 2 Ph).
- ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 30.6, 33.4 (C₂ y C_{2'}), 62.5, 62.4 (C₁ y C_{1'}), 125.6, 125.7, 127.0, 127.7, 128.4, 128.7, 129.1, 143.1, 144.0 (aromáticos y vinílicos), 165.3 (C=O).
- EM (CI) m/z (intensidad relativa): 278 (100, M⁺+1), 222 (15), 146 (12).
- EM (AR) (M⁺+1) calculado para C₁₉H₁₉NO 278.1545, observado 278.1540.

II.6.1.2. Síntesis de 34b.

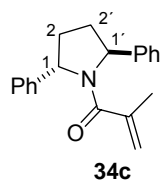


A partir de la (*S,S*)-2,5-difenilpirrolidina (8.97 mmol, 2.0 g) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado I.6.1., tras 3 horas de reacción a temperatura ambiente y purificación cromatográfica usando AcOEt/éter de petróleo 1:7 como eluyente, se obtiene el compuesto **34b** como un sirupo transparente (2.7 g, 86%).

Los datos físicos y espectroscópicos de **34b** son los siguientes:

$[\alpha]_D^{20}$	-209.3 (c 0.73, CHCl ₃).
¹ H RMN	(300 MHz, CDCl ₃): δ 1.71 (dd, 1H, J_{gem} 12.0 Hz, $J_{2,2'}$ 5.7 Hz, H ₂), 1.79 (dd, 1H, J_{gem} 12.0 Hz, $J_{2',2}$ 5.7 Hz, H _{2'}), 2.36 (m, 1H, H ₂), 2.50 (m, 1H, H _{2'}), 5.40 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H ₁), 5.56 (d, 1H, $J_{1',2'}$ 8.1 Hz, H _{1'}), 6.42 (d, 1H, J_{trans} 15.3 Hz, -CH=CHPh), 7.16-7.31 (m, 15 H, 3 Ph), 7.49 (d, 1H, J_{trans} 15.3 Hz, =CH-Ph).
¹³ C RMN	(75 MHz, CDCl ₃): δ 30.0, 32.6 (C ₂ y C _{2'}), 61.7, 61.9 (C ₁ y C _{1'}), 118.7, 124.8, 124.9, 126.2, 127.0, 127.3, 128.0, 128.1, 128.4, 129.0, 134.6, 141.7, 142.4, 143.4 (aromáticos y alquenos), 164.8 (C=O).
EM (CI)	<i>m/z</i> (intensidad relativa): 354 (100, M ⁺ +1), 353 (65, M ⁺), 249 (35).
EM (AR)	(M ⁺ +1) calculado para C ₂₅ H ₂₄ NO 354.1858, observado 354.1846.

II.6.1.3. Síntesis de 34c.



A partir de la (*S,S*)-2,5-difenilpirrolidina (3 mmol, 670 mg) y siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado I.6.1., tras 1 hora de reacción a temperatura ambiente y posterior cristalización del crudo de reacción en AcOEt/éter de petróleo 1:8, se obtiene **34c** como un sólido blanquecino (698 mg, 80%).

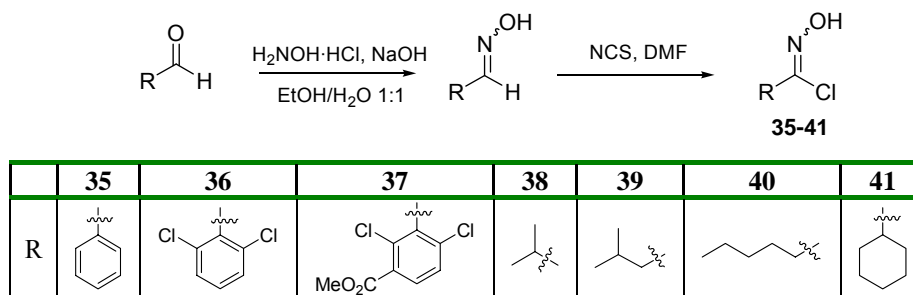
Los datos físicos y espectroscópicos de **34c** son los siguientes:

Punto de fusión = 72-74 °C.

$[\alpha]_D^{20}$	-133.7 (c 0.97, CHCl ₃).
-------------------	--------------------------------------

- ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1.40 (s, 3H, Me), 1.75-1.90 (m, 2H, H_2 y H_2'), 2.40-2.57 (m, 2H, H_2 y H_2'), 5.02 (s, 1H, =CH), 5.13 (s, 1H, =CH), 5.40 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.2 Hz, H_1), 5.55 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.2 Hz, H_1), 7.13-7.35 (m, 10H, 2Ph).
- ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 19.6 (Me), 31.5, 33.8 (C_2 y C_2'), 61.6, 64.6 (C_1 y C_1'), 115.8, 125.6, 126.3, 127.1, 127.4, 128.8, 128.9, 142.3, 143.6, 144.9 (aromáticos y alquenos), 172.4 (C=O).
- EM (EI) m/z (intensidad relativa): 291 (100, M^+), 159 (92), 91 (23).
- EM (AR) (m/z) calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}$ 291.1623, observado 291.1621.

II.6.2. Síntesis de las clorooximas 35-41.

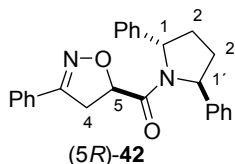
Procedimiento general:

La síntesis de las clorooximas **35-41** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía.⁵³

A una disolución del correspondiente aldehído (9 mmol) en EtOH/H₂O 1:1 (9 mL) se añade clorhidrato de la hidroxilamina (H₂NOH·HCl, 9 mmol, 626 mg) y NaOH (10.8 mmol, 432 mg). La disolución se agita a temperatura ambiente hasta la desaparición del producto de partida (control por c.c.f. en aldehídos aromáticos). La mezcla de reacción se diluye con 8 mL de H₂O y se lleva a pH=7 con HCl 1M. Posteriormente la mezcla se extrae con éter etílico (3 x 20 mL), la fase etérea se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. En el caso de las oximas del isovaleraldehído e isobutiraldehído es necesario extremar las precauciones debido a su alta volatilidad. Se obtienen las oximas con rendimientos superiores al 90%, excepto en el caso de las del isobutiraldehído e isovaleraldehído que no se aíslan.

Los crudos de reacción (1 mmol aprox.) se disuelven en DMF seca (2 mL) y se añade *N*-clorosuccinimida (1 mmol, 134 mg). Tras 1 hora agitando a temperatura ambiente se da por terminada la reacción. Se diluye la mezcla de reacción con H₂O (8 mL), se extrae con éter etílico (3 x 15 mL) y la fase etérea se lava con H₂O (4 x 15 mL). La fase etérea se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida con especial precaución en los casos de las clorooximas **38** y **39**. Se obtienen así las clorooximas **35-37** y **40-41** con rendimientos superiores al 85% desde los aldehídos de partida. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.⁵³

⁵³ Nyong, K. J.; Eung, K. R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6649.

II.6.3.1. Síntesis de la 2-isoxazolina (5*R*)-42.

A partir de **34a** (1 mmol, 277 mg) y siguiendo el método A descrito en el apartado I.6.3., tras 1 h a temperatura ambiente se da por terminada la reacción. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/hexano 1:4 como eluyente, obteniéndose la 2-isoxazolina (5*R*)-42 como una espuma blanca con un rendimiento del 98% (387 mg) y $ed \geq 99\%$ (determinado por $^1\text{H-RMN}$).

Los datos físicos y espectroscópicos de (5*R*)-42 son los siguientes:

Punto de fusión = 80-82 °C.

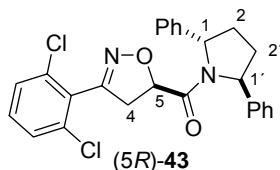
$[\alpha]_D^{20}$ -379.8 (c 1.1, CHCl_3).

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.77 (dd, 1H, J_{gem} 12.5 Hz, $J_{2,2'}$ 6.5 Hz, H_2), 1.82 (dd, 1H, J_{gem} 12.0 Hz, $J_{2',2}$ 6.0 Hz, H_2'), 2.43 (m, 1H, H_2), 2.58 (m, 1H, H_2'), 3.03 (dd, 1H, J_{gem} 17.0 Hz, $J_{4,5}$ 11.0 Hz, H_4), 4.01 (dd, 1H, J_{gem} 17.0 Hz, $J_{4',5}$ 7.5 Hz, H_4'), 4.83 (dd, 1H, $J_{5,4}$ 11.0 Hz, $J_{5,4'}$ 7.5 Hz, H_5), 5.55 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8.5 Hz, H_1), 5.84 (d, 1H, $J_{1',2'}$ 8.0 Hz, H_1'), 7.17-7.38 (m, 15H, 3 Ph).

$^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 30.5, 32.9 (C_2 y C_2'), 36.2 (C_4), 61.9, 62.6 (C_1 y C_1'), 79.0 (C_5), 125.1, 125.6, 125.8, 126.9, 127.6, 128.6, 128.9, 129.0, 130.2, 142.2, 143.4 (aromáticos), 157.3 (C=N), 167.1 (C=O).

EM (EI) m/z (intensidad relativa): 396 (13, M^+), 365 (47), 91 (100).

EM (AR) (m/z) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ 396.1838, observado 396.1828.

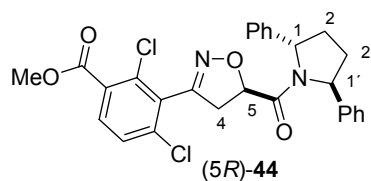
II.6.3.2. Síntesis de la 2-isoxazolina (5*R*)-43.

A partir de **34a** (1 mmol, 277 mg) y siguiendo el método A descrito en el apartado I.6.3., tras 1 hora a temperatura ambiente se da la reacción por terminada. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/éter de petróleo 1:4 como eluyente, obteniéndose 419 mg (90%) de (5*R*)-**43** como una espuma blanca.

Los datos físicos y espectroscópicos de (5*R*)-**43** son los siguientes:

$[\alpha]_D^{20}$	-289.0 (<i>c</i> 1.05, CHCl ₃).
¹ H RMN	(400 MHz, CDCl ₃): δ 1.77-1.85 (m, 2H, H ₂ y H _{2'}), 2.43 (m, 1H, H ₂), 2.57 (m, 1H, H _{2'}), 3.09 (dd, 1H, <i>J</i> _{gem} 17.2 Hz, <i>J</i> _{4,5} 11.6 Hz, H ₄), 3.95 (dd, 1H, <i>J</i> _{gem} 17.2 Hz, <i>J</i> _{4',5} 6.8 Hz, H _{4'}), 4.88 (dd, 1H, <i>J</i> _{5,4} 11.4 Hz, <i>J</i> _{5,4'} 6.6 Hz, H ₅), 5.58 (d, 1H, <i>J</i> _{1,2} 8.4 Hz, H ₁), 5.92 (d, 1H, <i>J</i> _{1',2'} 8.0 Hz, H _{1'}), 7.19-7.33 (m, 13H, aromáticos).
¹³ C RMN	(125 MHz, CDCl ₃): δ 30.9, 33.0 (C ₂ y C _{2'}), 38.8 (C ₄), 61.8, 62.6 (C ₁ y C _{1'}), 79.3 (C ₅), 125.3, 125.7, 126.8, 127.6, 128.0, 128.3, 128.5, 129.0, 131.0, 135.1, 142.1, 143.4 (aromáticos), 154.7 (C=N), 167.2 (C=O).
EM (EI)	<i>m/z</i> (intensidad relativa): 465 (100, M ⁺), 222 (85).
EM (AR)	(<i>m/z</i>) calculado para C ₂₆ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₂ 465.1137, observado 465.1114.

II.6.3.3. Síntesis de la 2-isoxazolina (5*R*)-**44**.



A partir de **34a** (0.36 mmol, 100 mg) y siguiendo el método A descrito en el apartado I.6.3., tras 1 hora a t.a. se da la reacción por terminada. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/éter de petróleo 1:3 como eluyente, obteniéndose (5*R*)-**44** (180 mg, 95%) como una espuma blanca.

Los datos físicos y espectroscópicos de (5*R*)-**44** son los siguientes:

$[\alpha]_D^{20}$	-215.4 (<i>c</i> 0.74, CHCl ₃).
¹ H RMN	(500 MHz, CDCl ₃): δ 1.79 (dd, 1H, <i>J</i> _{gem} 12.5 Hz, <i>J</i> _{2,2'} 6.0 Hz, H ₂), 1.83 (dd, 1H, <i>J</i> _{gem} 12.5 Hz, <i>J</i> _{2',2} 6.0 Hz, H _{2'}), 2.43 (m, 1H, H ₂), 2.56 (m, 1H, H _{2'}), 3.08 (dd, 1H, <i>J</i> _{gem} 17.5 Hz, <i>J</i> _{4,5} 11.5 Hz, H ₄), 3.89 (s, 3H, OMe), 3.93 (dd, 1H, <i>J</i> _{gem} 17.5 Hz, <i>J</i> _{4',5}

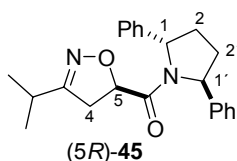
6.5 Hz, H_{4'}), 4.89 (dd, 1H, $J_{5,4}$ 11.5 Hz, $J_{5,4'}$ 6.5 Hz, H₅), 5.58 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8.0 Hz, H₁), 5.91 (d, 1H, $J_{1',2'}$ 8.0 Hz, H_{1'}), 7.19-7.74 (m, 12H, aromáticos).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 30.4, 33.0, (C₂ y C_{2'}), 38.6 (C₄), 52.8 (OMe), 61.8, 62.7 (C₁ y C_{1'}), 79.4 (C₅), 125.3, 125.7, 126.9, 127.6, 127.8, 128.5, 129.0, 129.6, 130.1, 132.5, 134.7, 138.5, 142.1, 143.3, 154.6 (C=N), 165.1, 167.0 (C=O).

EM (EI) m/z (intensidad relativa): 523 (100, M⁺), 222 (98), 146 (70).

EM (AR) (m/z) calculado para C₂₈H₂₄Cl₂N₂O₄ 523.1191, observado 523.1191.

II.6.3.4. Síntesis de la 2-isoxazolina (5*R*)-45.



A partir de **34a** (0.22 mmol, 61 mg) y siguiendo el método B descrito en el apartado I.6.3., tras 1 hora a temperatura ambiente se da la reacción por terminada. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/éter de petróleo 1:5 como eluyente, obteniéndose (5*R*)-**45** (57 mg, 72%) como un sirupo incoloro y 11 mg (18%) de amida **34a** sin reaccionar.

Los datos físicos y espectroscópicos de (5*R*)-**45** son los siguientes:

$[\alpha]_D^{20}$ -349.0 (c 0.88, CHCl₃).

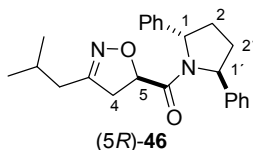
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 1.08 (d, 3H, $J_{Me,CH}$ 7.0 Hz, Me), 1.1 (d, 3H, $J_{Me,CH}$ 7.0 Hz, Me), 1.75 (dd, 1H, J_{gem} 12.5 Hz, $J_{2,2'}$ 6.0 Hz, H₂), 1.79 (dd, 1H, J_{gem} 12.5 Hz, $J_{2',2}$ 6.0 Hz, H_{2'}), 2.40 (m, 1H, H₂), 2.55 (m, 1H, H_{2'}), 2.61 (m, 1H, CHMe₂), 2.67 (m, 1H, H₄), 3.55 (dd, 1H, J_{gem} 17.0 Hz, $J_{4',5}$ 7.5 Hz, H_{4'}), 4.61 (dd, 1H, $J_{5,4}$ 11.0 Hz, $J_{5,4'}$ 7.5 Hz, H₅), 5.51 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8.0 Hz, H₁), 5.77 (d, 1H, $J_{1',2'}$ 8.0 Hz, H_{1'}), 7.17-7.33 (m, 10H, 2 Ph).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 19.9 (Me), 20.1 (Me), 27.7 (CHMe₂), 30.4, 32.8 (C₂ y C_{2'}), 36.4 (C₄), 61.8, 62.4 (C₁ y C_{1'}), 77.8 (C₅), 125.2, 125.6, 126.9, 127.5, 128.6, 128.9, 142.3, 143.5 (aromáticos), 164.3 (C=N), 167.5 (C=O).

EM (EI) m/z (intensidad relativa): 362 (14, M⁺), 250 (28), 207 (43), 91 (100).

EM (AR) (m/z) calculado para C₂₃H₂₆N₂O₂ 362.1994, observado 362.1999.

II.6.3.5. Síntesis de la 2-isoxazolina (5*R*)-46.



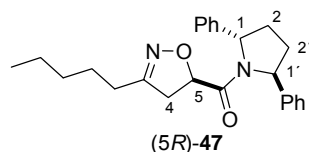
A partir de **34a** (0.22 mmol, 61 mg) y siguiendo el método B descrito en el apartado I.6.3., tras 1 hora a temperatura ambiente se da la reacción por terminada. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/éter de petróleo 1:5 como eluyente, obteniéndose (5*R*)-**46** (60 mg, 72%) como un aceite incoloro y 9 mg (15%) de amida **34a** sin reaccionar.

Los datos físicos y espectroscópicos de (5*R*)-**46** son los siguientes:

$[\alpha]_D^{20}$	-339.0 (<i>c</i> 0.96, CHCl ₃).
¹ H RMN	(300 MHz, CDCl ₃): δ 0.84 (d, 3H, $J_{Me,CH}$ 6.6 Hz, Me), 0.87 (d, 3H, $J_{Me,CH}$ 6.6 Hz, Me), 1.71-1.87 (m, 3H, H ₂ , H _{2'} y CHMe ₂), 2.13 (d, 2H, $J_{CH_2,CH}$ 7.2 Hz, CH ₂ CHMe ₂), 2.32 (m, 1H, H ₂), 2.57 (m, 1H, H ₂), 2.62 (dd, 1H, J_{gem} 16.8 Hz, $J_{4,5}$ 10.8 Hz, H ₄), 3.55 (dd, 1H, J_{gem} 16.8 Hz, $J_{4',5}$ 6.3 Hz, H _{4'}), 4.62 (dd, 1H, $J_{5,4}$ 10.8 Hz, $J_{5,4'}$ 6.3 Hz, H ₅), 5.50 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8.1 Hz, H ₁), 5.80 (d, 1H, $J_{1',2'}$ 8.1 Hz, H _{1'}), 7.17-7.39 (m, 10H, 2 Ph).
¹³ C RMN	(75 MHz, CDCl ₃): δ 22.6 (Me), 22.7 (Me), 26.4 (CHMe ₂), 30.7, 33.0 (C ₂ y C _{2'}), 36.5 (CH ₂ CHMe ₂), 38.7 (C ₄), 61.9, 62.6 (C ₁ y C _{1'}), 77.7 (C ₅), 125.2, 125.8, 127.2, 127.6, 128.6, 129.3, 142.2, 143.4, 159 (C=N), 167.5 (C=O).
EM (EI)	<i>m/z</i> (intensidad relativa): 376 (23, M ⁺), 250 (30), 207 (52), 91 (100).
EM (AR)	(<i>m/z</i>) calculado para C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₂ 376.2151, observado 376.2151.

Análisis elemental:

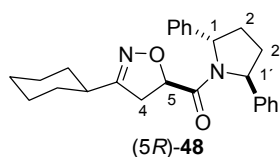
- Calculado para C₂₄H₂₈N₂O₂: C, 79.79 %; H, 7.34 %; N, 6.00 %.
- Encontrado: C, 79.52 %; H, 7.18 %; N, 6.05 %.

II.6.3.6. Síntesis de la 2-isoxazolina (5*R*)-47.

A partir de **34a** (0.22 mmol, 61 mg) y siguiendo el método B descrito en el apartado I.6.3., tras 1 hora a temperatura ambiente se da la reacción por terminada. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/éter de petróleo 1:6 como eluyente, obteniéndose (5*R*)-**47** (80 mg, 92%) como un aceite amarillo.

Los datos físicos y espectroscópicos de (5*R*)-**47** son los siguientes:

- $[\alpha]_D^{20}$ -285.0 (*c* 0.9, CHCl₃).
- ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 0.8-1.53 (m, 9H, (CH₂)₃CH₃), 1.73 (dd, 1H, *J*_{gem} 12.5 Hz, *J*_{2,2'} 6.0 Hz, H₂), 1.78 (dd, 1H, *J*_{gem} 12.5 Hz, *J*_{2,2'} 6.0 Hz, H_{2'}), 2.24 (t, 2H, *J* 7.5 Hz, CH₂(CH₂)₃Me), 2.38 (m, 1H, H₂), 2.54 (m, 1H, H_{2'}), 2.62 (dd, 1H, *J*_{gem} 17.0 Hz, *J*_{4,5} 11.0 Hz, H₄), 3.54 (dd, 1H, *J*_{gem} 17.0 Hz, *J*_{4',5'} 7.0 Hz, H_{4'}), 4.61 (dd, 1H, *J*_{5,4'} 11.0 Hz, *J*_{5,4'} 7.0 Hz, H₅), 5.51 (d, 1H, *J*_{1,2} 8.5 Hz, H₁), 5.78 (d, 1H, *J*_{1',2'} 8.0 Hz, H_{1'}), 7.18-7.37 (m, 10H, 2 Ph).
- ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 13.9, 22.2, 25.8, 27.3 ((CH₂)₃CH₃), 30.4, 31.3 (C₂ y C_{2'}), 32.8 (CH₂(CH₂)₃Me), 38.3 (C₄), 61.7, 62.4 (C₁ y C_{1'}), 77.6 (C₅), 125.1, 125.6, 126.8, 127.5, 128.6, 128.9, 142.3, 143.5, 159.8 (C=N), 167.5 (C=O).
- EM (EI) *m/z* (intensidad relativa): 390 (20, M⁺), 207 (56), 91 (100).
- EM (AR) (*m/z*) calculado para C₂₅H₃₀N₂O₂ 390.2307, observado 390.2302.

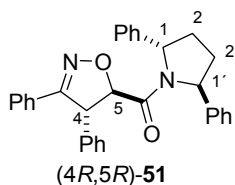
II.6.3.7. Síntesis de la 2-isoxazolina (5*R*)-48.

A partir de **34a** (0.22 mmol, 61 mg) y siguiendo el método B descrito en el apartado I.6.3., tras 1 hora y 20 minutos a temperatura ambiente se da la reacción por terminada. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/éter de petróleo 1:6 como eluyente, obteniéndose (*5R*)-**48** (80 mg, 90%) como un aceite.

Los datos físicos y espectroscópicos de (*5R*)-**48** son los siguientes:

- $[\alpha]_D^{20}$ -262.0 (*c* 1.3, CHCl₃).
- ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 1.12-1.86 (m, 12H, H₂, H_{2'} y (CH₂)₅), 2.31 (m, 1H, CH(CH₂)₅), 2.38 (m, 1H, H₂), 2.53 (m, 1H, H_{2'}), 2.62 (dd, 1H, *J*_{gem} 17.0 Hz, *J*_{4,5} 11.0 Hz, H₄), 3.53 (dd, 1H, *J*_{gem} 17.0 Hz, *J*_{4',5'} 7.5 Hz, H_{4'}), 4.58 (dd, 1H, *J*_{5,4} 11.0 Hz, *J*_{5,4'} 7.5 Hz, H₅), 5.51 (d, 1H, *J*_{1,2} 8.5 Hz, H₁), 5.78 (d, 1H, *J*_{1',2'} 8.5 Hz, H_{1'}), 7.18-7.36 (m, 10H, 2 Ph).
- ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 25.6, 25.7, 25.9, 30.2, 30.3, 30.5, 32.8, 36.8, 37.1 (C₄), 61.7, 62.4 (C₁ y C_{1'}), 77.5 (C₅), 125.2, 125.6, 126.8, 127.5, 128.6, 128.9, 142.3, 143.5, 163.5 (C=N), 167.6 (C=O).
- EM (EI) *m/z* (intensidad relativa): 402 (10, M⁺), 207 (37), 91 (100).
- EM (AR) (*m/z*) calculado para C₂₆H₃₀N₂O₂ 402.2307, observado 402.2294.
- Análisis elemental:
- Calculado para C₂₆H₃₀N₂O₂: C, 77.58 %; H, 7.51 %; N, 6.96 %.
 - Encontrado: C, 77.75 %; H, 7.18 %; N, 6.70 %.

II.6.3.8. Síntesis de la 2-isoxazolina (*4R,5R*)-**51**.



A partir de **34b** (1 mmol, 353 mg) y siguiendo el método A descrito en el apartado I.6.3., tras 48 h a temperatura ambiente se da la reacción por terminada aunque se observa que queda producto de partida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/hexano 1:4 como eluyente, obteniéndose el cicloaducto (*4R,5R*)-**51** (235 mg, 50%) como un sólido marrón claro y exceso diastereomérico *ed* ≥ 99%, recuperándose la amida **34b** (64 mg, 18%) sin reaccionar.

Los datos físicos y espectroscópicos de (*4R,5R*)-**51** son los siguientes:

Punto de fusión = 210-212 °C (desc.).

$[\alpha]_D^{20}$ -420.7 (c 1.07, CHCl₃)

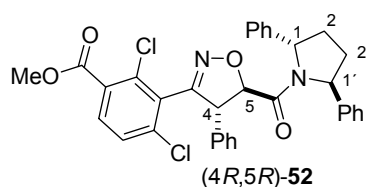
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.75 (dd, 1H, J_{gem} 12.4 Hz, $J_{2,2'}$ 6.0 Hz, H₂), 1.82 (dd, 1H, J_{gem} 12.4 Hz, $J_{2,2'}$ 6.0 Hz, H_{2'}), 2.39 (m, 1H, H₂), 2.58 (m, 1H, H_{2'}), 4.61 (d, 1H, $J_{4,5}$ 5.4 Hz, H₄), 5.46 (d, 1H, $J_{5,4}$ 5.4 Hz, H₅), 5.55 (d, 1H, $J_{1',2'}$ 8.4 Hz, H_{1'}), 5.84 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8.0 Hz, H₁), 6.98-7.28 (m, 20H, 4 Ph).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 30.4, 33.0 (C₂ y C_{2'}), 55.6 (C₄), 61.9, 62.8 (C₁ y C_{1'}), 87.7 (C₅), 125.1, 125.4, 127.0, 127.4, 127.5, 127.6, 127.8, 128.2, 128.5, 128.7, 128.9, 129.0, 130.0, 137.9, 142.3, 143, 159.3 (C=N), 167.4 (C=O).

EM (EI) m/z (intensidad relativa): 472 (5, M⁺), 441 (58), 222 (69), 91 (100).

EM (AR) (m/z) calculado para C₃₂H₂₈N₂O₂ 472.2151, observado 472.2161.

II.6.3.9. Síntesis de la 2-isoxazolina (4*R*,5*R*)-**52**.



A partir de **34b** (0.11 mmol, 42 mg) y siguiendo el método A descrito en el apartado I.6.3., tras 48 h a temperatura ambiente se da la reacción por terminada. El análisis del crudo de reacción por ¹H RMN indicó una mezcla 92:8 de diastereoisómeros. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/éter de petróleo 1:5 como eluyente, obteniéndose (4*R*,5*R*)-**52** (55 mg, 84%) como un sólido blanco y 8 mg de mezcla 1:5 (4*R*,5*R*)-**52**/(4*S*,5*S*)-**52**.

Los datos físicos y espectroscópicos de (4*R*,5*R*)-**52** son los siguientes:

Punto de fusión = 210-212 °C (desc.).

$[\alpha]_D^{20}$ -256.6 (c 1.15, MeOH).

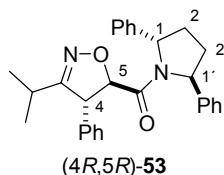
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.78 (dd, 1H, J_{gem} 12.4 Hz, $J_{2,2'}$ 6.0 Hz, H₂), 1.85 (dd, 1H, J_{gem} 12.4 Hz, $J_{2,2'}$ 6.0 Hz, H_{2'}), 2.39 (m, 1H, H₂), 2.58 (m, 1H, H_{2'}), 3.84 (s, 3H, OMe), 5.01 (d, 1H, $J_{4,5}$ 8.8 Hz, H₄), 5.55 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8.4 Hz, H₁), 5.70 (d, 1H, $J_{5,4}$ 8.8 Hz, H₅), 5.86 (d, 1H, $J_{1',2'}$ 8.0 Hz, H_{1'}), 6.82-7.28 (m, 17H, aromáticos).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 30.5, 33.0 (C_2 y $\text{C}_{2'}$), 52.7 (OMe), 57.7 (C_4), 62.1, 62.8 (C_1 y $\text{C}_{1'}$), 86.5 (C_5), 125.3, 125.5, 126.9, 127.5, 127.8, 127.9, 128.1, 128.6, 128.7, 128.9, 129.0, 129.7, 132.4, 134.6, 135, 138.8, 142.0, 143.1, 156.6 ($\text{C}=\text{N}$), 165.2, 166.3 ($\text{C}=\text{O}$).

EM (EI) m/z (intensidad relativa): 598 (11, M^+), 348 (38), 250 (37), 91 (100).

EM (AR) (m/z) calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}_2$ 598.1426, observado 598.1419.

II.6.3.10. Síntesis de la 2-isoxazolina (4*R*,5*R*)-53.



A partir de **34b** (0.22 mmol, 78 mg) y siguiendo el método B descrito en el apartado I.6.3., tras 7 días a temperatura ambiente se da la reacción por terminada. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/éter de petróleo 1:6 como eluyente, obteniéndose (4*R*,5*R*)-**53** (48 mg, 50%) como un sirupo incoloro y 18 mg (25%) de amida **34b** sin reaccionar.

Los datos físicos y espectroscópicos de (4*R*,5*R*)-**53** son los siguientes:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ – 424.0 (c 0.87, CHCl_3).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 0.93 (d, 3H, $J_{\text{Me,CH}}$ 7.0 Hz, Me), 1.07 (d, 3H, $J_{\text{Me,CH}}$ 7.0 Hz, Me), 1.73 (dd, 1H, J_{gem} 12.5 Hz, $J_{2,2'}$ 6.0 Hz, H_2), 1.78 (dd, 1H, J_{gem} 12.5 Hz, $J_{2',2}$ 6.0 Hz, $\text{H}_{2'}$), 2.27-2.53 (m, 2H, H_2 y CHMe_2), 2.54 (m, 1H, H_2), 4.48 (d, 1H, $J_{4,5}$ 6.8 Hz, H_4), 4.94 (d, 1H, $J_{5,4}$ 6.8 Hz, H_5), 5.49 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8.4 Hz, H_1), 5.78 (d, 1H, $J_{1',2'}$ 8.0 Hz, $\text{H}_{1'}$), 6.91-7.30 (m, 15H, 3 Ph).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 19.9 (Me), 20.4 (Me), 26.9 (CHMe_2), 30.4, 32.9 (C_2 y $\text{C}_{2'}$), 57.0 (C_4), 61.9, 62.6 (C_1 y $\text{C}_{1'}$), 86.2 (C_5), 125.2, 125.4, 126.9, 127.3, 127.5, 128.0, 128.6, 128.8, 128.9, 137.3, 142.3, 143.2 (aromáticos), 166.4 ($\text{C}=\text{N}$), 167.6 ($\text{C}=\text{O}$).

EM (EI) m/z (intensidad relativa): 438 (14, M^+), 188 (71), 91 (100).

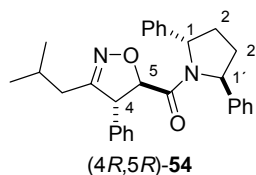
EM (AR) (m/z) calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ 438.2307, observado 438.2312.

Análisis elemental:

- Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 79.42 %; H, 6.89 %; N, 6.39 %.

- Encontrado: C, 79.52 %; H, 6.75 %; N, 6.05 %.

II.6.3.11. Síntesis de la 2-isoxazolina (4*R*,5*R*)-**54**.

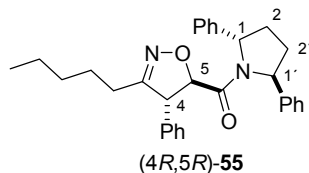


A partir de **34b** (0.22 mmol, 78 mg) y siguiendo el método B descrito en el apartado I.6.3., tras 7 días a temperatura ambiente se da la reacción por terminada. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/éter de petróleo 1:7 como eluyente, obteniéndose (4*R*,5*R*)-**54** (39 mg, 40%) como un aceite incoloro y 21 mg (30%) de amida **34b** sin reaccionar.

Los datos físicos y espectroscópicos de (4*R*,5*R*)-**54** son los siguientes:

- $[\alpha]_D^{20}$ – 415.0 (*c* 1.17, CHCl₃).
- ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 0.74 (d, 3H, $J_{\text{Me,CH}}$ 6.5 Hz, Me), 0.81 (d, 3H, $J_{\text{Me,CH}}$ 6.5 Hz, Me), 1.72 (dd, 1H, J_{gem} 12.5 Hz, $J_{2,2'}$ 6.5 Hz, H₂), 1.76 (dd, 1H, J_{gem} 12.5 Hz, $J_{2',2}$ 6.5 Hz, H_{2'}), 1.79 (m, 1H, CH₂CHMe₂), 1.88 (dd, 1H, J_{gem} 14.5 Hz, $J_{\text{CH2a,CH}}$ 5.0 Hz, CH_{2a}CHMe₂), 1.97 (dd, 1H, J_{gem} 14.5 Hz, $J_{\text{CH2b,CH}}$ 9.0 Hz, CH_{2b}CHMe₂), 2.35 (m, 1H, H_{2'}), 2.54 (m, 1H, H₂), 4.49 (d, 1H, $J_{4,5}$ 6.0 Hz, H₄), 4.89 (d, 1H, $J_{5,4}$ 6.0 Hz, H₅), 5.50 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8.5 Hz, H₁), 5.82 (d, 1H, $J_{1',2'}$ 8.5 Hz, H_{1'}), 6.90-7.22 (m, 15H, 3 Ph).
- ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 21.8 (Me), 23.0 (Me), 25.8 (CHMe₂), 30.4, 32.9 (C₂ y C_{2'}), 34.7 (CH₂CHMe₂), 57.7 (C₄), 61.8, 62.6, (C₁ y C_{1'}), 85.6 (C₅), 125.2, 125.4, 126.8, 127.6, 127.3, 127.6, 127.9, 128.6, 128.8, 128.9, 137.1, 142.3, 143.1, 161.3 (C=N), 167.7 (C=O).
- EM (EI) *m/z* (intensidad relativa): 452 (13, M⁺), 202 (87), 91 (100).
- EM (AR) (*m/z*) calculado para C₃₀H₃₂N₂O₂ 452.2464, observado 452.2450.

II.6.3.12. Síntesis de la 2-isoxazolina (4*R*,5*R*)-**55**.



A partir de **34b** (0.22 mmol, 78 mg) y siguiendo el método B descrito en el apartado I.6.3., tras 7 días a temperatura ambiente se da la reacción por terminada. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/éter de petróleo 1:8 como eluyente, obteniéndose (4*R*,5*R*)-**55** (59 mg, 58%) como un sólido amarillo claro y 21 mg (30%) de amida **34b** sin reaccionar.

Los datos físicos y espectroscópicos de (4*R*,5*R*)-**55** son los siguientes:

Punto de fusión = 104-106 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ -414.0 (*c* 0.84, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0.75 (d, 3H, *J*_{Me,CH₂} 6.6 Hz, Me), 1.11-1.42 (m, 6H, (CH₂)₃Me), 1.72 (dd, 1H, *J*_{gem} 12.3 Hz, *J*_{2,2'} 6.0 Hz, H₂), 1.78 (dd, 1H, *J*_{gem} 12.3 Hz, *J*_{2',2} 5.7 Hz, H_{2'}), 1.80-2.16 (m, 2H, CH₂(CH₂)₃Me), 2.35 (m, 1H, H₂), 2.53 (m, 1H, H₂), 4.51 (d, 1H, *J*_{4,5} 6.9 Hz, H₄), 4.89 (d, 1H, *J*_{5,4} 6.9 Hz, H₅), 5.49 (d, 1H, *J*_{1,2} 8.4 Hz, H₁), 5.78 (d, 1H, *J*_{1',2'} 8.1 Hz, H_{1'}), 6.89-7.20 (m, 15H, 3 Ph).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 14.1, 22.4, 25.8, 26.2 ((CH₂)₃CH₃), 30.7, 31.4 (C₂ y C_{2'}), 33.1 (CH₂(CH₂)₃Me), 57.9 (C₄), 62.1, 62.8 (C₁ y C_{1'}), 86.0 (C₅), 125.4, 125.6, 127.1, 127.6, 127.8, 128.2, 128.6, 128.9, 129.0, 129.2, 137.2, 142.6, 143.3, 162.3 (C=N), 167.7 (C=O).

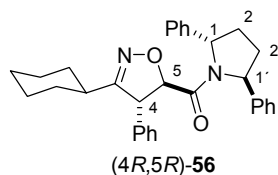
EM (EI) *m/z* (intensidad relativa): 466 (14, M⁺), 216 (57), 91 (100).

EM (AR) (*m/z*) calculado para C₃₁H₃₄N₂O₂ 466.2620, observado 466.2612.

Análisis elemental:

- Calculado para C₃₁H₃₄N₂O₂: C, 79.79 %; H, 7.34 %; N, 6.00 %.

- Encontrado: C, 79.25 %; H, 7.30 %; N, 5.75 %.

II.6.3.13. Síntesis de la 2-isoxazolina (4*R*,5*R*)-56.

A partir de **34b** (0.22 mmol, 78 mg) y siguiendo el método B descrito en el apartado I.6.3., tras 6 días a temperatura ambiente se da la reacción por terminada. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/éter de petróleo 1:8 como eluyente, obteniéndose (4*R*,5*R*)-**56** (63 mg, 60%) como un sólido blanco y 7 mg (10%) de amida **34b** sin reaccionar.

Los datos físicos y espectroscópicos de (4*R*,5*R*)-**56** son los siguientes:

Punto de fusión = 186-188 °C (desc.).

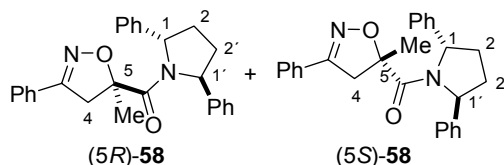
$[\alpha]_D^{20}$ -341.0 (*c* 0.78, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0.84-1.81 (m, 12H, H₂, H₂' y (CH₂)₅-), 2.03 (m, 1H, CH(CH₂)₅), 2.35 (m, 1H, H₂), 2.51 (m, 1H, H₂'), 4.44 (d, 1H, *J*_{4,5} 6.0 Hz, H₄), 4.93 (d, 1H, *J*_{5,4} 6.0 Hz, H₅), 5.50 (d, 1H, *J*_{1,2} 8.1 Hz, H₁), 5.80 (d, 1H, *J*_{1',2'} 7.8 Hz, H₁'), 6.91-7.32 (m, 15H, 3 Ph).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 25.8, 26.0, 26.1, 30.0, 30.7, 31.1, 33.2, 36.2, 57.1 (C₄), 62.1, 62.8 (C₁ y C₁'), 86.1 (C₅), 125.4, 125.6, 127.1, 127.6, 127.8, 128.2, 128.8, 129.0, 129.1, 137.5, 142.6, 143.4, 166 (C=N), 168 (C=O).

EM (EI) *m/z* (intensidad relativa): 478 (11, M⁺), 228 (100), 91 (93).

EM (AR) (*m/z*) calculado para C₃₂H₃₄N₂O₂ 478.2620, observado 466.2606.

II.6.3.14. Síntesis de las 2-isoxazolininas (5*R*)-58 y (5*S*)-58.

A partir de **34c** (1 mmol, 291 mg) y siguiendo el método A descrito en el apartado I.6.3., tras 10 días a temperatura ambiente se da la reacción por terminada aunque se observa que queda producto de partida. El análisis del crudo de reacción por ^1H RMN indicó la existencia de una mezcla 1:1 de diastereoisómeros. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/tolueno 1:14 como eluyente, obteniéndose 97 mg (23%) de (5*R*)-**58** (producto de mayor *R_f*) como un sirupo amarillo y 100 mg (24%) de (5*S*)-**58**⁵⁴ como un aceite amarillo.

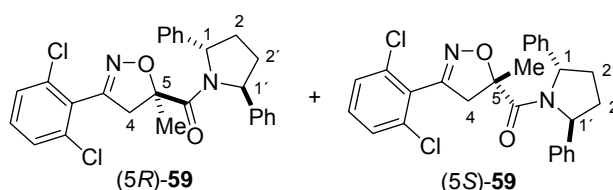
Los datos físicos y espectroscópicos de (5*R*)-**58** son los siguientes:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$	-164.6 (<i>c</i> 0.75, CHCl_3).
^1H RMN	(400 MHz, CDCl_3): δ 1.07 (s, 3H, Me), 1.65 (dd, 1H, J_{gem} 12.0 Hz, $J_{2,2'}$ 6.0 Hz, H_2), 1.79 (dd, 1H, J_{gem} 12.0 Hz, $J_{2',2}$ 5.6 Hz, H_2'), 2.39 (m, 1H, H_2), 2.51 (m, 1H, H_2'), 3.04 (d, 1H, J_{gem} 17.0 Hz, H_4), 3.94 (d, 1H, J_{gem} 17.0 Hz, H_4'), 5.59 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8.4 Hz, H_1), 6.24 (d, 1H, $J_{1',2'}$ 7.6 Hz, H_1'), 7.09-7.63 (m, 15H, 3 Ph).
^{13}C RMN	(75 MHz, CDCl_3): δ 23.1 (Me), 29.7, 33.7 (C_2 y C_2'), 47.8 (C_4), 63.2, 64.2 (C_1 y C_1'), 90.1 (C_5), 125.3, 126.3, 126.9, 127.1, 127.4, 128.8, 128.9, 129.0, 129.4, 130.7, 143.7, 145.6 (aromáticos), 159.4 (C=N), 173.7 (C=O).
EM (EI)	<i>m/z</i> (intensidad relativa): 411 (34, $\text{M}^+ + 1$), 251 (46), 160 (100).
EM (AR)	($\text{M}^+ + 1$) calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$ 411.2072, observado 411.2057.

Los datos físicos y espectroscópicos de (5*S*)-**58** son los siguientes:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$	-14.6 (<i>c</i> 0.79, CHCl_3).
^1H RMN	(400 MHz, CDCl_3): δ 1.60 (s, 3H, Me), 1.62 (dd, 1H, J_{gem} 12.0 Hz, $J_{2,2'}$ 6.4 Hz, H_2), 1.81 (dd, 1H, J_{gem} 12.4 Hz, $J_{2',2}$ 6.0 Hz, H_2'), 2.34 (m, 1H, H_2), 2.60 (m, 1H, H_2'), 2.91 (d, 1H, J_{gem} 17.6 Hz, H_4), 3.48 (d, 1H, J_{gem} 17.6 Hz, H_4'), 5.53 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8.8 Hz, H_1), 6.03 (d, 1H, $J_{1',2'}$ 7.6 Hz, H_1'), 7.03-7.51 (m, 15H, 3 Ph).
^{13}C RMN	(75 MHz, CDCl_3): δ 26.7 (Me), 29.3, 33.5 (C_2 y C_2'), 46.1 (C_4), 63.2, 64.1 (C_1 y C_1'), 88.7 (C_5), 125.3, 125.4, 126.8, 127.1, 128.5, 128.6, 128.9, 129.3, 129.4, 130.2, 143.9, 145.3 (aromáticos), 156.1 (C=N), 172.2 (C=O).
EM (EI)	<i>m/z</i> (intensidad relativa): 411 (27, $\text{M}^+ + 1$), 251 (42), 160 (100).
EM (AR)	($\text{M}^+ + 1$) calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$ 411.2072, observado 411.2062.

⁵⁴ Las configuraciones absolutas de (5*R*) y (5*S*)-**58** pueden asignarse tentativamente por analogía con los datos espectroscópicos de (5*R*) y (5*S*)-**59** cuya configuración absoluta es conocida mediante difracción de Rayos-X de monocristal.

II.6.3.15. Síntesis de las 2-isoxazolinas (5*R*)-**59** y (5*S*)-**59**.

A partir de **34c** (1 mmol, 291 mg) y siguiendo el método A descrito en el apartado I.6.3., tras 4 días a temperatura ambiente se da la reacción por terminada. El análisis del crudo de reacción por ^1H RMN nos indicó una mezcla 1:1 de diastereoisómeros. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/tolueno 1:16 como eluyente y se obtuvo **59** (470 mg, 98%) como una mezcla inseparable 1:1 de diastereoisómeros. Cristalizando de éter etílico/hexano se obtuvieron 144 mg, (30%) del diastereoisómero (5*S*)-**59** como cristales transparentes, cuya configuración absoluta fue determinada por Difracción de Rayos-X de monocristal.

Los datos físicos y espectroscópicos de (5*S*)-**59** son los siguientes:

Punto de fusión = 165-167 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +75.3 (*c* 0.85, CHCl_3).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 1.63 (dd, 1H, J_{gem} 12.5 Hz, $J_{2,2'}$ 6.0 Hz, H_2), 1.75 (s, 3H, Me), 1.92 (dd, 1H, J_{gem} 12.0 Hz, $J_{2',2}$ 6.0 Hz, $\text{H}_{2'}$), 2.28 (m, 1H, H_2), 2.64 (m, 1H, $\text{H}_{2'}$), 2.95 (d, 1H, J_{gem} 18.0 Hz, H_4), 3.88 (d, 1H, J_{gem} 18.0 Hz, $\text{H}_{4'}$), 5.48 (d, 1H, $J_{1,2}$ 9.5 Hz, H_1), 5.97 (d, 1H, $J_{1',2'}$ 7.5 Hz, $\text{H}_{1'}$), 7.16-7.32 (m, 13H, aromáticos).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 26.3 (Me), 29.2, 33.3 (C_2 y $\text{C}_{2'}$), 47.8 (C_4), 63.4, 63.6 (C_1 y $\text{C}_{1'}$), 89.3 (C_5), 124.7, 125.0, 126.5, 126.8, 127.9, 128.4, 128.6, 130.9, 135.0, 143.9, 145.4 (aromáticos), 153.9 (C=N), 171.5 (C=O).

EM (EI) *m/z* (intensidad relativa): 443 (1), 251 (90), 228 (84), 91 (100).

EM (AR) (*m/z*) calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 478.1215, observado 478.1184.

Análisis elemental:

- Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$: C, 67.65 %; H, 5.05 %; N, 5.84 %.

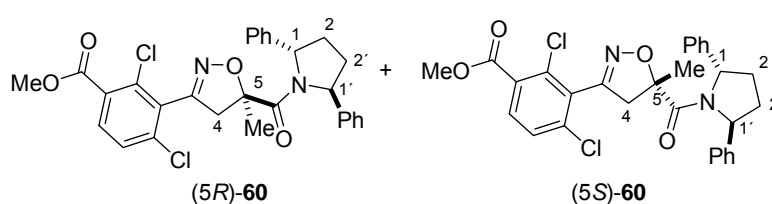
- Encontrado: C, 67.37 %; H, 5.12 %; N, 5.72 %.

Tras evaporar las aguas madres se obtuvieron 310 mg (65%) de mezcla 4:1 (*5R*)-**59**/*(5S)*-**59**. Los datos espectroscópicos del diastereoisómero mayoritario (*5R*)-**59** son:

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.12 (s, 3H, Me), 1.58 (dd, 1H, J_{gem} 12.0 Hz, $J_{2,2'}$ 5.1 Hz, H_2), 1.83 (dd, 1H, J_{gem} 12.0 Hz, $J_{2',2}$ 5.1 Hz, H_2'), 2.44 (m, 1H, H_2), 2.57 (m, 1H, H_2'), 3.03 (d, 1H, J_{gem} 18.0 Hz, H_4), 3.90 (d, 1H, J_{gem} 18.0 Hz, H_4'), 5.60 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8.4 Hz, H_1), 6.26 (d, 1H, $J_{1',2'}$ 7.5 Hz, H_1'), 7.16-7.47 (m, 13H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 24.9 (Me), 29.5, 33.6 (C_2 y C_2'), 50.3 (C_4), 63.0, 64.3 (C_1 y C_1'), 90.0 (C_5), 124.9, 125.6, 126.2, 126.8, 128.1, 128.7, 128.9, 131.4, 135.2, 143.9, 145.5 (aromáticos), 155.4 (C=N), 172.9 (C=O).

II.6.3.16. Síntesis de las 2-isoxazolininas (*5R*)-**60** y (*5S*)-**60**.



A partir de **34c** (0.15 mmol, 45 mg) y siguiendo el método A descrito en el apartado I.6.3., tras 4 días a temperatura ambiente se da la reacción por terminada. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/hexano 1:4 como eluyente, obteniéndose **60** (72 mg, 90%) como una mezcla inseparable 1:1 de diastereoisómeros. Los datos físicos y espectroscópicos de la mezcla son los siguientes:

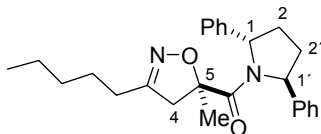
$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.14 (s, 3H, $\text{Me}_{(5R)}$), 1.63 (dd, 1H, J_{gem} 12.5 Hz, $J_{2,2'}$ 6.0 Hz, H_2), 1.67 (dd, 1H, J_{gem} 12.5 Hz, $J_{2,2'}$ 6.0 Hz, H_2), 1.76 (s, 3H, $\text{Me}_{(5S)}$), 1.81 (dd, 1H, J_{gem} 12.0 Hz, $J_{2',2}$ 6.0 Hz, H_2'), 1.92 (dd, 1H, J_{gem} 12.5 Hz, $J_{2',2}$ 6.0 Hz, H_2'), 2.29 (m, 1H, H_2), 2.44 (m, 1H, H_2), 2.55-2.64 (m, 2H, 2 H_2'), 2.94 (d, 1H, J_{gem} 18.0 Hz, H_4), 3.01 (d, 1H, J_{gem} 18.0 Hz, H_4), 3.86-3.91 (m, 8H, 2 OMe y 2 H_4'), 5.47 (d, 1H, $J_{1,2}$ 9.0 Hz, H_1), 5.59 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8.5 Hz, H_1), 5.95 (d, 1H, $J_{1',2'}$ 7.5 Hz, H_1'), 6.25 (d, 1H, $J_{1',2'}$ 7.5 Hz, H_1'), 7.16-7.30 (m, 24H, aromáticos).

$^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 24.8, 26.4, 29.1, 29.2, 29.7, 33.3, 33.4, 47.6, 49.9, 52.7, 52.8, 62.7, 63.4, 63.7, 64.1, 89.4, 90.0, 124.7, 124.9, 125.3, 125.9, 126.5, 126.8, 126.9, 127.2, 127.6, 127.8, 128.4, 128.5, 128.6, 129.4, 129.7, 130.2, 132.5, 132.7, 134.6, 134.7, 138.3, 143.6, 143.8, 145.2, 145.4, 153.8, 154.8, 165.0, 171.4, 172.4.

EM (EI) m/z (intensidad relativa): 537 (24, M + 1), 286 (59), 251 (77), 91 (100).

EM (AR) ($M^+ + I$) calculado para $C_{29}H_{26}N_2O_4Cl_2$ 537.1348, observado 537. 1307.

II.6.3.17. Síntesis de la 2-isoxazolina (5*R*)-61.



(5*R*)-61

A partir de **34c** (1 mmol, 291 mg) y siguiendo una modificación del método B descrito en el apartado I.6.3.: se usa $CHCl_3$ como disolvente en lugar de CH_2Cl_2 , 6 mmol de Et_3N y clorooxima **40**. Tras 10 días a 55 °C se da por terminada la reacción. Tras purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando $AcOEt$ /tolueno 1:11 como eluyente se obtuvo (5*R*)-**61** (210 mg, 52%) como un aceite amarillento.

Los datos físicos y espectroscópicos de (5*R*)-**61**⁵⁵ son los siguientes:

$[\alpha]_D^{20}$ – 85.0 (c 0.5, $CHCl_3$).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.80-0.95 (m, 3H, $(CH_2)_3CH_3$), 0.93 (s, 3H, Me), 1.10-1.80 (m, 8H, $H_2, H_{2'}, (CH_2)_3CH_3$), 2.26 (t, 2H, J 7.8 Hz, $CH_2(CH_2)_3Me$), 2.36-2.54 (m, 2H, H_2 y $H_{2'}$), 2.61 (d, 1H, J_{gem} 17.4 Hz, H_4), 3.50 (d, 1H, J_{gem} 17.4 Hz, H_4'), 5.57 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8.4 Hz, H_1), 6.21 (d, 1H, $J_{1,2'}$ 7.5 Hz, $H_{1'}$), 7.13-7.36 (m, 10H, 2 Ph).

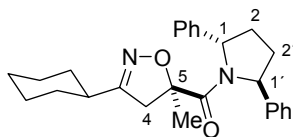
^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 14.2 ($(CH_2)_3Me$), 22.6, 22.9, 26.2, 28.1, 29.5, 31.7 (C_2 y $C_{2'}$), 33.5, 49.6 (C_4), 63.1, 64.2 (C_1 y $C_{1'}$), 88.7 (C_5), 125.4, 126.3, 126.9, 127.3, 128.7, 128.8, 144.1, 145.6, 162.4 ($C=N$), 173.9 ($C=O$).

EM (EI) m/z (intensidad relativa): 405 (31, M + 1), 251 (35), 154 (100).

EM (AR) ($M^+ + I$) calculado para $C_{26}H_{33}N_2O_2$ 405.2542, observado 405.2543.

⁵⁵ La configuración absoluta de (5*R*)-**61** puede asignarse tentativamente por analogía con los datos espectroscópicos de (5*R*) y (5*S*)-**59** cuya configuración absoluta es conocida mediante difracción de Rayos-X de monocristal.

II.6.3.18. Síntesis de la 2-isoxazolina (5*R*)-**62**.

(5*R*)-**62**

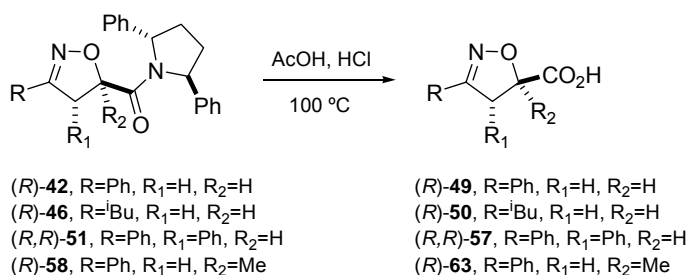
A partir de **34c** (64 mg, 0.22 mmol) y siguiendo una modificación del método B descrito en el apartado I.6.3.: se usa CHCl₃ como disolvente en lugar de CH₂Cl₂, 6 mmol de Et₃N y clorooxima **41**. Tras 10 días a 55 °C se da la reacción por terminada. Tras purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/tolueno 1:16 como eluyente se obtuvo (5*R*)-**62**⁵⁶ (45 mg, 50%).

Los datos físicos y espectroscópicos de (5*S*)-**62** son los siguientes:

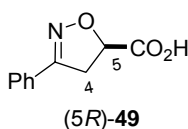
$[\alpha]_D^{20}$	-24.5 (<i>c</i> 0.42, CHCl ₃).
¹ H RMN	(400 MHz, CDCl ₃): δ 1.48 (s, 3H, Me), 0.90-1.90 (m, 13H, H ₂ , H _{2'} y CH(CH ₂) ₅), 2.30 (m, 1H, H ₂), 2.50 (d, 1H, <i>J</i> _{gem} 17.6 Hz, H ₄), 2.55 (m, 1H, H _{2'}), 3.03 (d, 1H, <i>J</i> _{gem} 17.6 Hz, H _{4'}), 5.50 (d, 1H, <i>J</i> _{1,2} 8.8 Hz, H ₁), 6.05 (d, 1H, <i>J</i> _{1',2'} 7.6 Hz, H _{1'}), 6.12-7.31 (m, 10H, 2 Ph).
¹³ C RMN	(75 MHz, CDCl ₃): δ 25.9, 26.1, 26.5, 29.2, 30.3, 33.5, 37.1, 46.5 (C ₄), 63.1, 64 (C ₁ y C _{1'}), 87.1 (C ₅), 125.3, 125.5, 126.9, 127, 128.6, 128.8, 144, 145.7, 162.2 (C=N), 172.7 (C=O).
EM (EI)	<i>m/z</i> (intensidad relativa): 416 (1, M ⁺), 251 (24), 166 (100).
EM (AR)	(<i>m/z</i>) calculado para C ₂₇ H ₃₂ N ₂ O ₂ 416.2464, observado 416.2445.

⁵⁶ La configuración absoluta de (5*R*)-**62** puede asignarse tentativamente por analogía con los datos espectroscópicos de (5*R*) y (5*S*)-**59** cuya configuración absoluta es conocida mediante difracción de Rayos-X de monocristal.

II.6.4. Desprotección de las 2-isoxazolininas. Síntesis de los ácidos 4,5-dihidroisoxazol-5-carboxílicos **49**, **50**, **57** y **63**.



II.6.4.1. Síntesis de (5R)-**49**.



A una disolución de (5R)-**42** (1mmol, 395 mg) en 4 mL de AcOH se añade HCl 6N (2 mL) y se agita a 100 °C durante 40 horas. La mezcla de reacción se coevapora varias veces con tolueno y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/AcOH 24:1 como eluyente, obteniéndose (5R)-**49** (153 mg, 80%) como un sirupo blanco.

Los datos físicos y espectroscópicos de (5R)-**49** son los siguientes:

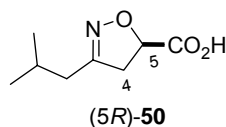
$[\alpha]_D^{20}$	-194.0 (<i>c</i> 0.45, MeOH) [lit. ⁵⁷ (80:20 <i>S/R</i> mezcla): $[\alpha]_D^{20}$ +67 (<i>c</i> 0.41, CHCl ₃)].
¹ H RMN	(300 MHz, MeOD): δ 3.58 (dd, 1H, <i>J</i> _{gem} 17.1 Hz, <i>J</i> _{4,5} 6.9 Hz, H ₄), 3.71 (dd, 1H, <i>J</i> _{gem} 17.1 Hz, <i>J</i> _{4',5} 11.7 Hz, H _{4'}), 5.13 (dd, 1H, <i>J</i> _{5,4'} 11.7 Hz, <i>J</i> _{5,4} 6.9 Hz, H ₅), 7.36-7.65 (m, 5H, Ph).
¹³ C RMN	(75 MHz, MeOD): δ 39.9 (C ₄), 79.4 (C ₅), 128.0, 129.9, 130.1, 131.6, 157.9 (C=N), 174.0 (CO ₂ H).
EM (EI)	<i>m/z</i> (intensidad relativa): 191 (46, M ⁺), 146 (100), 118 (71), 77 (93).
EM (AR)	(<i>m/z</i>) calculado para C ₁₀ H ₉ NO ₃ 191.0580, observado 191.0582.

⁵⁷ Kamimura, A.; Omata, Y.; Kakehi, A.; Shirai, M. *Tetrahedron* **2002**, 58, 8763.

Análisis elemental:

- Calculado para C₁₀H₉NO₃: C, 62.82 %; H, 4.74 %; N, 7.33 %.
- Encontrado: C, 62.62 %; H, 4.92 %; N, 7.28 %.

II.6.4.2. Síntesis de (5*R*)-50.

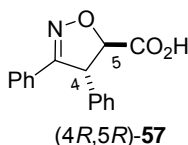


A una disolución de (5*R*)-46 (0.24mmol, 90 mg) en 1 mL de AcOH se añade HCl 6N (0.5 mL) y se agita a 100 °C durante 30 horas. La mezcla de reacción se coevapora varias veces con tolueno y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/AcOH 30:1 como eluyente, obteniéndose (5*R*)-50 (30 mg, 73%) como un sirupo.

Los datos físicos y espectroscópicos de (5*R*)-50 son los siguientes:

- $[\alpha]_D^{20}$ -166.0 (*c* 0.7, MeOH).
- ¹H RMN (300 MHz, MeOD): δ 0.89 (d, 3H, $J_{\text{CH}_3,\text{CH}}$ 6.9 Hz, Me), 0.92 (d, 3H, $J_{\text{CH}_3,\text{CH}}$ 6.9 Hz, Me), 1.87 (h, 1H, $J_{\text{CH},\text{CH}_3}$ 6.9 Hz, $\underline{\text{CH}}\text{Me}_2$), 2.20 (d, 2H, J_{gem} 6.9 Hz, CH₂), 3.14 (dd, 1H, J_{gem} 17.7 Hz, $J_{4,5}$ 6.6 Hz, H₄), 3.28 (dd, 1H, J_{gem} 17.7 Hz, $J_{4',5}$ 11.4 Hz, H_{4'}), 4.93 (dd, 1H, $J_{5,4'}$ 11.4 Hz, $J_{5,4}$ 6.6 Hz, H₅).
- ¹³C RMN (75 MHz, MeOD): δ 22.6, 22.8 (2 Me), 27.3 ($\underline{\text{CH}_2}\underline{\text{CH}}\text{Me}_2$), 36.8 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}_2}\text{CHMe}_2$), 42.1 (C₄), 78.1 (C₅), 160.0 (C=N), 174.2 (CO₂H).
- EM (EI) *m/z* (intensidad relativa): 171 (5, M⁺), 129 (58), 126 (42), 57 (100).
- EM (AR) (*m/z*) calculado para C₈H₁₃NO₃ 171.0896, observado 171.0895.

II.6.4.3. Síntesis de (4*R*,5*R*)-57.

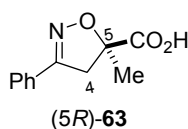


A una disolución de (4*R*,5*R*)-**51** (0.11 mmol, 50 mg) en 1 mL de AcOH se añade HCl 6N (0.5 mL) y se agita a 100 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se coevapora varias veces con tolueno y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/AcOH 60:1 como eluyente, obteniéndose (4*R*,5*R*)-**57** (17 mg, 60%) de como un sirupo blanco.

Los datos físicos y espectroscópicos de (4*R*,5*R*)-**57** son los siguientes:

$[\alpha]_D^{20}$	-334.0 (<i>c</i> 0.6, MeOH).
$^1\text{H RMN}$	(500 MHz, MeOD): δ 4.93 (d, 1H, $J_{4,5}$ 4.5 Hz, H ₄), 5.15 (d, 1H, $J_{5,4}$ 4.5 Hz, H ₅), 7.25-7.61 (m, 10H, 2Ph).
$^{13}\text{C RMN}$	(75 MHz, MeOD): δ 59.4 (C ₄), 87.6 (C ₅), 128.6, 129.2, 129.8, 130.4, 131.4, 139.7, 159.9 (C=N), 173.2 (CO ₂ H).
EM (EI)	<i>m/z</i> (intensidad relativa): 267 (23, M ⁺), 222 (47), 91 (100).
EM (AR)	(<i>m/z</i>) calculado para C ₁₆ H ₁₃ NO ₃ 267.0895, observado 267.0891.

II.6.4.4. Síntesis de (5*R*)-**63**.



A una disolución de (5*R*)-**58** (0.1mmol, 40 mg) en 1 mL de AcOH se añade HCl 6N (0.5 mL) y se agita a 100 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se coevapora varias veces con tolueno y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/AcOH 30:1 como eluyente, obteniéndose (5*R*)-**63** (13 mg, 62%) como un sirupo incoloro.

Los datos físicos y espectroscópicos de (5*R*)-**63** son los siguientes:

$[\alpha]_D^{20}$	-131.4 (<i>c</i> 0.14, MeOH) [lit. ⁵⁸ (88:12 <i>S/R</i> mezcla): $[\alpha]_D^{20}$ +109.0].
$^1\text{H RMN}$	(500 MHz, CDCl ₃): δ 1.76 (s, 3H, Me), 3.28 (d, 1H, J_{gem} 17.0 Hz, H ₄), 3.87 (d, 1H, J_{gem} 17.0 Hz, H _{4'}), 7.24-7.63 (m, 5H, Ph).
$^{13}\text{C RMN}$	(125 MHz, CDCl ₃): δ 23.3 (Me), 45.1 (C ₄), 85.9 (C ₅), 126.9, 128.5, 128.9, 130.8, 157.2 (C=N), 175.9 (CO ₂ H).

⁵⁸ Yang, S.; Hayden, W.; Griengl, H. *Monatsh. Chem.* **1994**, *125*, 469.

EM (EI) m/z (intensidad relativa): 206 (17, $M^+ + 1$), 160 (91), 123 (100).

EM (AR) ($M^+ + 1$) calculado para $C_{11}H_{12}NO_3$ 206.0817, observado 206.0807.

CAPÍTULO III.

**Síntesis enantioselectiva de cicloalcanos
y cicloalquilaminas mediante hidrogenación por transferencia.
Herbicidas de la familia de las Triazinas.**

III. Síntesis enantioselectiva de cicloalcanoles y cicloalquilaminas mediante hidrogenación por transferencia. Herbicidas de la familia de las Triazinas.

III.1. Introducción.

El conocimiento del modo de acción de los herbicidas es hoy día una pieza clave para el desarrollo de la industria fitosanitaria y agroquímica. Se conocen diferentes modos de acción de los herbicidas, siendo los de mayor interés aquellos que participan en la *inhibición del proceso de fotosíntesis*. La inhibición de la fotosíntesis por herbicidas suele tener lugar principalmente por dos mecanismos: a) inhibición del fotosistema II (PSII) de transporte de electrones, y b) inhibición o desviación de la transferencia electrónica a través del fotosistema I (PSI).

La maquinaria fotosintética de las plantas superiores tiene lugar en las membranas tilacoides de los cloroplastos de las mismas. Estas membranas tilacoides poseen dos clases de fotosistemas con funciones distintas y complementarias, y cada uno ellos tienen su propio tipo de centro de reacción y conjunto de moléculas antena (*Figura 14*).

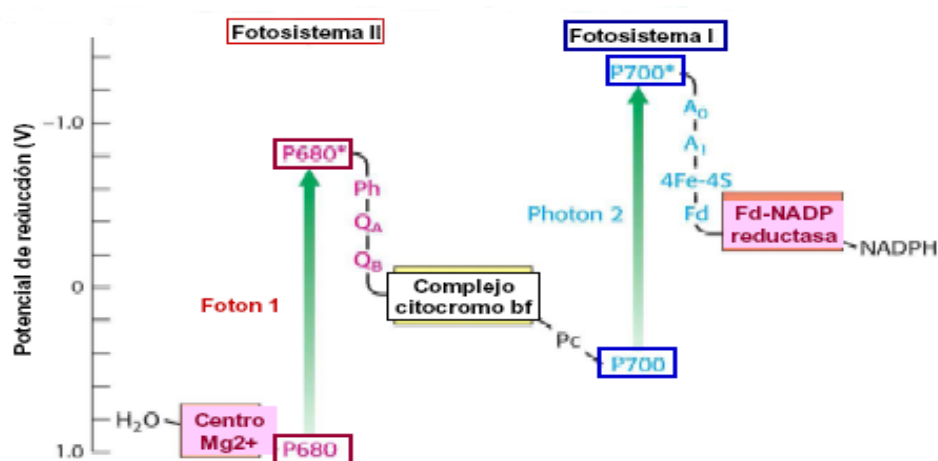


Figura 14

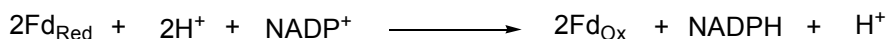
La excitación de P680 genera P680*, un excelente donador de electrones, que en un tiempo del orden de picosegundos transfiere un electrón a la feofitina (Ph) proporcionándole una carga negativa (Ph⁻). Con la pérdida de 1 electrón, el P680* se transforma en un radical catiónico (P680⁺). La Ph⁻ pasa su electrón extra a una plastoquinona (Q_A) unida a la proteína D₂, y ésta a su vez a otra plastoquinona (Q_B) que se encuentra unida al centro activo de la proteína D₁. Cuando Q_B ha adquirido 2 electrones de Q_A y 2 H⁺ del medio tiene lugar la *reacción 1*:



Finalmente la $\text{Q}_\text{B}\text{H}_2$ transfiere los electrones a través del complejo citocromo b_6f .

El sitio de unión de la plastoquinona a las correspondientes proteínas D_2 y D_1 es el sitio de unión de muchos herbicidas comerciales que inhiben el crecimiento de las plantas al bloquear la transferencia electrónica hacia el citocromo b_6f e impedir por tanto la producción fotosintética de ATP.

Los sucesos fotoquímicos desencadenados por la excitación del PSI son formalmente parecidos a los del PSII. El centro de reacción excitado P700^* cede un electrón al aceptor (A_0), generando A_0^- y $\text{P700}^{+\cdot}$; una vez más la excitación genera la separación de cargas en el centro de reacción fotoquímico. $\text{P700}^{+\cdot}$ capta un electrón de la *plastocianina* (proteína soluble que contiene Cu) y a su vez A_0^- transfiere un electrón a una cadena de transportadores que conduce finalmente al NADP^+ . En primer lugar la *filoquinona* (A_1) acepta un electrón y lo cede a una proteína ferro-sulfurada (Fe-S). Ésta se lo transfiere a la *ferredoxina* (Fd) y esta proteína con ayuda de la *ferredoxina-NADP⁺ oxidoreductasa* da lugar a la **reacción 2**:



Finalmente el NADPH generado es usado por la *ATP sintetasa* para generar el ATP necesario para la vida de la planta.

III.1.1. Mecanismos de acción de los herbicidas sobre el proceso de transferencia electrónica.

Inhibición del PSII: Es conocido⁵⁹ que herbicidas como la *Atrazina* se unen a la proteína D_1 a través del sitio de unión de la plastoquinona Q_B . La *Atrazina* se une al centro activo de la proteína D_1 e inhibe el transporte electrónico⁶⁰ haciendo que la plastoquinona Q_B actúe como una plastoquinona no reducible, es decir, que no se dé la reacción 1.

⁵⁹ Fuerst, E. P.; Norman, M. A. *Weed Sci.* **1991**, *39*, 458.

⁶⁰ Gardner, G. *Photochem. Photobio.* **1989**, *49*, 331.

En el modelo⁶¹ de la *Figura 15* se representa la interacción de la *Atrazina* y la plastoquinona Q_B con el centro activo de la proteína D₁.

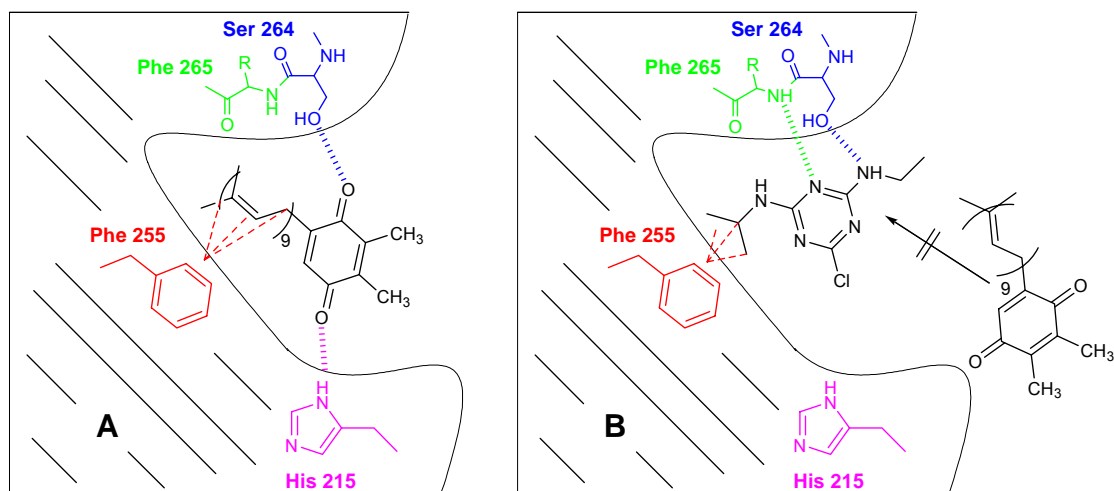


Figura 15. A. Interacción de Q_B con la proteína D₁. B. Interacción de la *Atrazina* con la proteína D₁.

Como se observa en la *Figura 15A* la plastoquinona Q_B se une al centro activo de la proteína D₁ mediante puentes de hidrógeno entre un grupo carbonilo de Q_B y el grupo hidroxilo de la serina 264, y entre el otro grupo carbonilo y la histidina 215. Existen otros puentes de hidrógeno con aminoácidos adyacentes a la serina 264 que no se muestran en la figura. En la *Figura 15B* se muestran las interacciones por las cuales se une la *Atrazina* al centro activo y desplaza a la plastoquinona Q_B. La *Atrazina* se une al centro activo por puentes de hidrógeno, fuerzas de van der Waals e interacciones hidrofóbicas. Los puentes de hidrógeno tienen lugar con los aa serina 264 y fenilalanina 255, y las interacciones hidrofóbicas con el aa fenilalanina 255.

Se ha observado que un gran número de especies de malas hierbas han desarrollado resistencia a herbicidas de la familia de las triazinas. Esta resistencia es debida, en la mayoría de los casos, a una mutación del gen *psbA* que codifica la proteína D₁. En condiciones naturales se ha observado⁶² la mutación de la serina 264 a glicina. A nivel molecular, esta resistencia a triazinas puede explicarse por la pérdida del puente de hidrógeno entre la serina 264 y la cadena aminoalquílica del anillo de triazina (*Atrazina*). Esta pérdida del puente de hidrógeno reduce la

⁶¹ El modelo usado corresponde a la estructura conocida de la proteína D₁ en bacterias fotosintéticas púrpuras. Se usa este modelo debido a la gran homología existente entre el PSII y el centro de reacción fotosintético de las bacterias. a) Michel, H.; Deisenhofer, J. *Biochemistry*, **1988**, 27, 1-7. b) Michel, H.; Deisenhofer, J. *EMBO J.*, **1986**, 5, 2445. c) Trebst, A. *Z. Naturforsch.* **1987**, 42c, 742.

⁶² a) Hirschberg, J.; Blecker, D.; Kyle, J.; Arntzen, C. J. *Z. Naturforsch.* **1984**, 39c, 412. b) Schonfeld, M.; Yaacoby, T.; Yehuda, A. B.; Rubin, B.; Hirschberg, J. *Z. Naturforsch.* **1987**, 42c, 779.

afinidad del centro activo por el herbicida, ya que en el caso de la plastoquinona Q_B la pérdida de este puente de hidrógeno es suplida por otros puentes de hidrógeno no mostrados en la *Figura 15A*.

Existen otros inhibidores del PSII de otras familias de herbicidas (Tabla 5). Tres de estas familias, nitrofenoles, nitrilos y piridazinonas, muestran *in vitro* inhibición del PSII al igual que la *Atrazina*. *In vivo* muestran otros mecanismos de acción como son la inhibición de la biosíntesis de lípidos y carotenoides en planta.

Inhibición del PSI: Los únicos herbicidas que se conocen que inhiben o afectan al PSI son herbicidas de la familia de las sales de bipyridinio: *Paraquat* y *Diquat*. La fototoxicidad de estos herbicidas fue descubierta en los años 50 por Brian.⁶³

El *Paraquat* se aplica a las plantas como una disolución incolora de catión divalente (PQT)²⁺. Éste es reducido a (PQT)^{+·} (color azul intenso) por acción del PSI (*Figura 16*). El catión-radical (PQT)^{+·} es capaz de reducir el O₂ a O₂^{-·} y generarse de nuevo el (PQT)²⁺. Cantidades catalíticas de (PQT)²⁺ son suficientes para asociarse al PSI e inhibirlo. Además por acción del *Paraquat* también se forman metabolitos (H₂O₂, OH⁻) que son fitotóxicos.

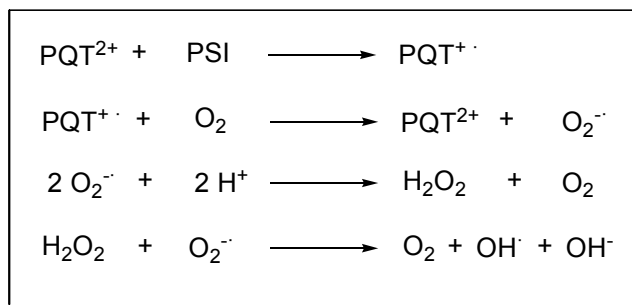
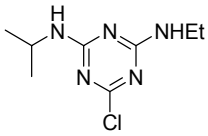
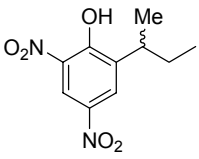
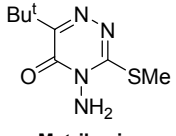
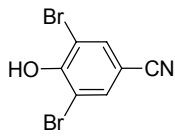
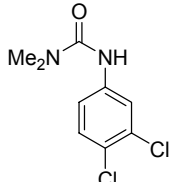
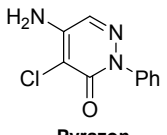
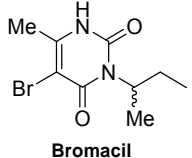
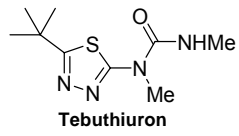
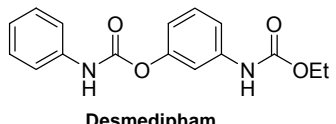
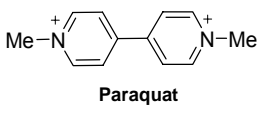


Figura 16

⁶³ Akhavein, A. A.; Linscott, D. L. *Residue Rev.* **1968**, 23, 97.

Tabla 5⁵⁹. Familias de Herbicidas que inhiben el PSII.

Familia	Herbicida	Familia	Herbicida
Triazinas	 Atrazina	Nitrofenoles	 Dinoseb
Triazinonas	 Metribuzin	Nitrilos	 Bromoxynil
Fenilureas	 Diuron	Piridazinonas	 Pyrazon
Uracilos	 Bromacil	Tiadiazoles	 Tebuthiuron
Biscarmatos	 Desmedipham	Sales de Bipyridinio	 Paraquat

Como ya se ha indicado, el herbicida *Atrazina* inhibe el fotosistema de transporte de electrones PSII a través del anclaje en el centro activo de la proteína D₁. Desde la introducción de la *Atrazina* en el mercado en los años 60, y basándose en su mecanismo de acción en planta, se han desarrollado en los últimos 30 años otros derivados de triazinas con propiedades similares (*Figura 17*).

El *Triaziflam* fue patentado en 1990 por Masahiro y col.⁶⁴ y posteriormente comercializado en su forma racémica (*Idetop*®) para el control de malas hierbas en césped. El desarrollo del *Triaziflam* estuvo basado en las *s*-triazinas desarrolladas por Cross-Feeny⁶⁵ en 1974.

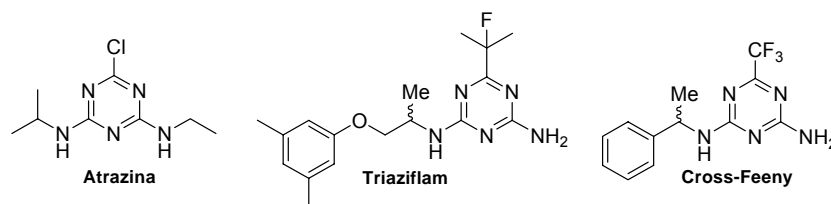


Figura 17

Teniendo como base la estructura de estas “triazinas clásicas”, se ha desarrollado en la última década la síntesis enantiopura de triazinas quirales y el posterior estudio del efecto fitotóxico de cada uno de los enantiómeros por separado.

A principios de los años 90 Omokawa y col.⁶⁶ desarrollaron la síntesis de las triazinas quirales enantiopuras **64** (Figura 18) y encontraron diferentes modos de acción para los enantiómeros *R* y *S*. El enantiómero (*S*)-**64** demostró ser un potente inhibidor del fotosistema PSII, mientras que el (*R*)-**64** inhibía el crecimiento de la raíz en ausencia de luz. A finales de esta misma década, Riebel y col.⁶⁷ desarrollaron la síntesis enantiopura de las triazinas quirales **65** las cuales presentaban ciertas analogías estructurales con el *Triaziflam* pero sin el átomo de oxígeno en la cadena lateral.

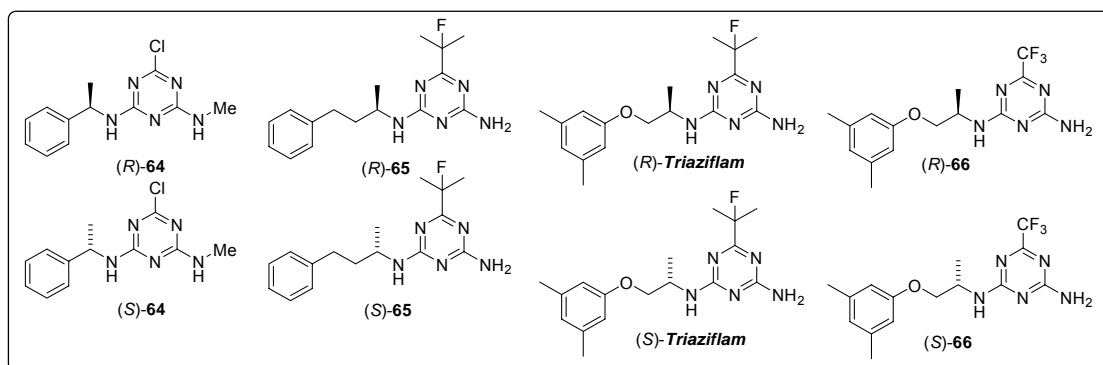


Figura 18

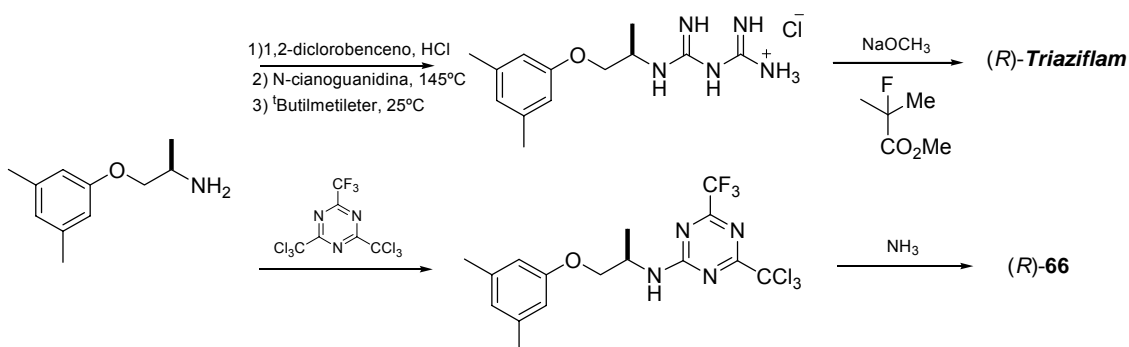
⁶⁴ Masahiro, N.; Kobayashi, I.; Uemura, M.; Takematsu, T. **1990**, Patent EP 411153.

⁶⁵ Cross, B.; Feeny, R. W. **1974**, Patent US 3816419.

⁶⁶ a) Omokawa, H.; Konnai, M. *Pestic. Sci.* **1992**, *35*, 83. b) Omokawa, H.; Kuramochi, H.; Kawata, Y.; Konnai, M. *J. Pesticide Sci.* **1994**, *19*, 25.

⁶⁷ Riebel, H. J.; Lehr, S.; Stelzer, U.; Watanabe, Y.; Dollinger, M.; Dahmen, P.; Seishi, I.; Goto, T.; Yanagi, A. **1998**, Patent WO 98/15539.

Estudios del modo de acción del herbicida **65** así como del *Triaziflam* racémico, o de sus enantiómeros ópticamente puros, no han sido publicados en la bibliografía hasta que recientemente⁶⁸ científicos de BASF han estudiado el modo acción de éstos así como de la nueva familia de derivados de la diaminotriazina **66** (Figura 18) sintetizados mediante la metodología mostrada en el Esquema 31.



Esquema 31

El estudio del modo de acción de los herbicidas de la Figura 19 se llevó a cabo teniendo en cuenta 3 modos de acción: a) Inhibición del fotosistema PSII (presencia de luz); b) Inhibición de la germinación de semillas (ausencia de luz); c) Inhibición del proceso de división celular o de formación de paredes celulares. En la Tabla 6 se muestran los efectos causados por las diferentes diaminotriazinas, así como de la *Atrazina*, expresados como la concentración molar necesaria para provocar un 50% de inhibición (IC_{50}).

Efectos sobre el Fotosistema PSII: Como se observa en la Tabla 6, los enantiómeros del *Triaziflam* presentan una capacidad de inhibición del PSII similar al *Triaziflam* racémico ($IC_{50} = 3.0 \times 10^{-6}$) y 10 veces menor que la *Atrazina*. Los enantiómeros (*R*)- y (*S*)-**66** presentan idénticas capacidades de inhibición y del orden del *Triaziflam*. Sin embargo en los análogos sin oxígeno en la cadena lateral (*R*) y (*S*)-**65** sí se observa un notable efecto quiral. El enantiómero (*S*)-**65** es 10 veces más potente que su enantiómero. En general los efectos causados *in vitro* por las diaminotriazinas sobre el PSII, están relacionados con los efectos causados por éstas sobre el crecimiento en presencia de luz de las algas verdes *Scenedesmus acutus*. Esto es una evidencia clara de que la inhibición del crecimiento de las algas es causada por una inhibición de la actividad del PSII.

⁶⁸ Grossmann, K.; Tresch, S. Plath, P. Z. *Naturforsch.* **2001**, 56c, 559.

Tabla 6. Efectos causados por la *Atrazina* y diaminotriazinas sobre el crecimiento de algas verdes y el fotosistema PSII, germinación de semillas de berro y crecimiento de cultivos celulares en suspensión.

Herbicida	Concentración Molar requerida para el 50% de Inhibición (IC ₅₀)			
	PSII	Crecimiento Algas	Germinación Berro	Células Suspensión
<i>Triaziflam</i> Rac.	3.0 x 10 ⁻⁶	8.4 x 10 ⁻⁷	4.1 x 10 ⁻⁷	1.5 x 10 ⁻⁸
(<i>R</i>)- <i>Triaziflam</i>	4.5 x 10 ⁻⁶	9.0 x 10 ⁻⁷	5.1 x 10 ⁻⁸	7.0 x 10 ⁻⁹
(<i>S</i>)- <i>Triaziflam</i>	3.5 x 10 ⁻⁶	7.0 x 10 ⁻⁷	4.1 x 10 ⁻⁶	1.9 x 10 ⁻⁸
(<i>R</i>)- 66	1.3 x 10 ⁻⁶	3.7 x 10 ⁻⁷	7.0 x 10 ⁻⁶	1.5 x 10 ⁻⁸
(<i>S</i>)- 66	1.3 x 10 ⁻⁶	2.5 x 10 ⁻⁷	7.0 x 10 ⁻⁵	3.1 x 10 ⁻⁷
(<i>R</i>)- 65	3.7 x 10 ⁻⁶	3.1 x 10 ⁻⁷	3.5 x 10 ⁻⁷	5.8 x 10 ⁻⁹
(<i>S</i>)- 65	4.0 x 10 ⁻⁷	2.8 x 10 ⁻⁷	3.5 x 10 ⁻⁶	1.0 x 10 ⁻⁷
<i>Atrazina</i>	3.5 x 10 ⁻⁷	3.4 x 10 ⁻⁷	>> 10 ⁻⁴	2.6 x 10 ⁻⁵

Efectos en ausencia de luz: En contraste a lo observado en presencia de luz, las diaminotriazinas presentan un efecto mucho mayor sobre la germinación de las semillas de berro que la *Atrazina*. Como se observa en la Tabla 6 el *Triaziflam* racémico y sus enantiómeros son los que presentan mayor actividad, siendo el enantiómero (*R*) el que presenta una IC₅₀ = 5.1 x 10⁻⁸ M e inhibición total de la germinación a concentraciones del orden μM. Se cree que esta inhibición pueda deberse a una inhibición del proceso de mitosis celular o de la biosíntesis de celulosa. El enantiómero (*R*)-*Triaziflam* presentó una capacidad de inhibición 100 veces mayor que su enantiómero (*S*) y de igual forma los enantiómeros (*R*)-**66** y (*R*)-**65** fueron 10 veces más activos que sus enantiómeros (*S*). Esta diferencia de comportamiento de los enantiómeros en presencia o ausencia de luz también fue observada también por Omokawa y col.⁶⁶

Todos estos resultados fueron extrapolables al crecimiento de células de *Galium mollugo* en suspensión. Los enantiómeros (*R*) inhibieron la capacidad de división celular de las células *Galium* en suspensión.

El estudio de los herbicidas más potentes (*R*) y (*S*)-*Triaziflam* se extendió al efecto causados por éstos en plantas de maíz. Para el estudio del efecto causado por éstos herbicidas se usaron cultivos hidropónicos de maíz con una concentración 10 μM de herbicida en el medio. Usando (*R*)-*Triaziflam*, se observó que tras 4 horas el herbicida había bloqueado completamente la división celular en el meristemo apical de la raíz. Se observó que en el proceso de mitosis los cromosomas evolucionaron hasta la prometáfase pero no fueron capaces de continuar el ciclo de división celular. No se observaron células en estado de metafase, anafase y telofase. Usando (*S*)-*Triaziflam* algunas células alcanzaron la metafase o anafase. Tras 24 horas el efecto fue aún mayor; las membranas celulares se habían desprendido.

En resumen, el herbicida (*R*)-*Triaziflam* inhibe o bloquea la división celular, inhibe la deposición de celulosa en la pared celular y por tanto la formación de celulosa en el tejido de la planta. Todo esto unido hace que la planta no pueda desarrollarse y muera.

III.2. Objetivos.

Como ya se ha comentado, los herbicidas de la familia de las *Triazinas*, y en concreto los herbicidas quirales de última generación que presentan en sus estructuras fragmentos de aminas quirales de distinta naturaleza, presentan una gran actividad como inhibidores de la división celular y de la biosíntesis de celulosa en planta. Por ello, y tras estudios recientes desarrollados por *BayerCropScience* en esta línea de trabajo, nos planteamos como objetivo en esta Tesis Doctoral la síntesis enantioselectiva de aminas quirales en sus dos formas enantioméricas como esqueleto base para el posterior análisis de la influencia de la estructura del fragmento quiral en las propiedades del herbicida. El posterior *screening in vitro* e *in vivo* de las diferentes triazinas (*R*) y (*S*) obtenidas a partir de las mismas permitiría evaluar su actividad y a partir de ello analizar las modificaciones estructurales más adecuadas.

Entre las posibles aminas quirales de interés, en esta investigación se ha abordado la síntesis enantioselectiva (ed > 98 %, ee > 90%) de las **moléculas objetivo** mostradas en la *Figura 19*, que presentan como característica común la presencia del esqueleto de indanilamina.

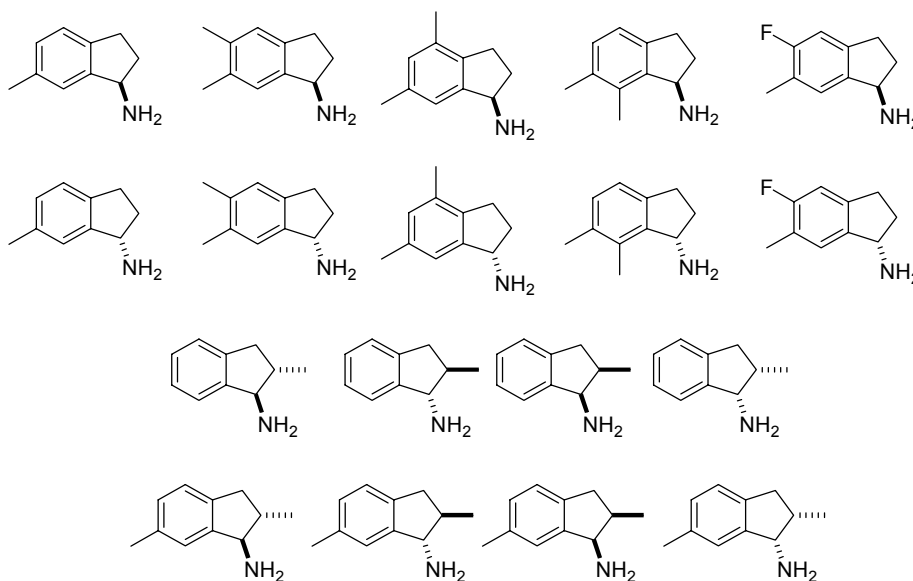
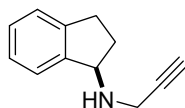


Figura 19. Moléculas objetivo.

III.3. Antecedentes.

La síntesis asimétrica de fragmentos “indanilamino” ha adquirido gran importancia hoy día debido a su presencia en un gran número de productos que presentan propiedades farmacológicas de interés, como la inhibición de la acil CoA⁶⁹, la inhibición de la AChE (acetilcolina esterasa) y MAO⁷⁰ (monoamina oxidasa). La *Rasagilina*, medicamento para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson,⁷¹ presenta el fragmento indanilamino como estructura base (*Figura 20*).



Rasagilina

Figura 20

Los métodos más usados para la obtención de indanilaminas enantiopuras son los métodos clásicos de resolución de racémicos ya sea empleando enzimas como agentes de resolución⁷² o mediante cristalización de derivados diastereoméricos.⁷³ Estos métodos presentan el gran inconveniente de que los rendimientos son de un 50% como máximo, además de ser procesos laboriosos y muy dependientes de las condiciones de pH, dilución, temperatura, del medio. Es por ello que se han desarrollado distintas aproximaciones para la síntesis estereoselectiva de estos compuestos, que a continuación se analizan.

⁶⁹ Vaccaro, W.; Amore, C.; Berger, J.; Burrier, R.; Clader, J.; Davis, H.; Domalski, M.; Fevig, T.; Salisbury, B.; Sher, R. *J. Med Chem.* **1996**, *39*, 1704.

⁷⁰ Sterling, J.; Herzig, Y.; Goren, T.; Finkelstein, N.; Lerner, D.; Goldenberg, W.; Miskolczi, I.; Molnar, S.; Rantal, F.; Tamas, T.; Toth, G.; Zagyva, A.; Zekany, A.; Lavian, G.; Gross, A.; Friedman, R.; Razin, M.; Huang, W.; Kraiss, B.; Chorev, M.; Youdim, M. B.; Weinstock, M. *J. Med Chem.* **2002**, *45*, 5260.

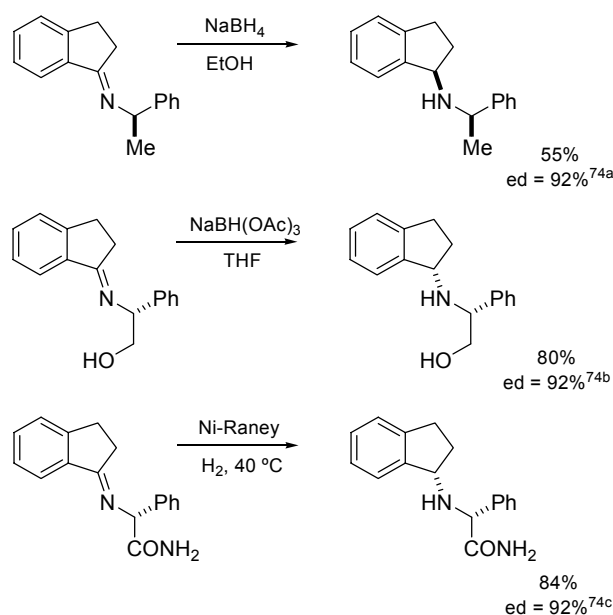
⁷¹ a) Glezer, S.; Finberg, J. P. M. *Eur. J. Pharmacol.* **2003**, *472*, 173. b) Am, O. B.; Amit, T.; Youdim, M. B. H. *Neurosci. Lett.* **2004**, *355*, 169. c) Bonneh-Barkay, D.; Ziv, N.; Finberg, J. P. M. *Neuropharmacology* **2005**, *48*, 406. d) Abu-Raya, S.; Blaugrund, E.; Trembovler, V.; Lazarovici, P. *Drug Development Research* **2000**, *50*, 285.

⁷² a) Gutman, A. L.; Meyer, E.; Kalerin, E.; Polyak, F.; Sterling, J. *Biotechnol. Bioeng.* **1992**, *40*, 760. b) Gutman, A. L.; Shkolnik, E.; Meyer, E.; Polyak, F.; Brenner, D.; Boltanski, A. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1996**, *799*, 620. c) Youshko, M. I.; van Rantwijk, F.; Sheldon, R. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 3267.

⁷³ a) Lidor, R.; Bahar, E. Patent W.O. 96/21640. b) Lidor, R.; Bahar, E.; Zairi, O.; Amster, D. *Org. Prep. Proced Int.* **1997**, *29*, 701. c) Gutman, A. L.; Zaltzman, I.; Ponomarev, V.; Sotrihin, M.; Nisnevich, G. Patent W.O. A1 02/068376.

III.3.1. Síntesis asimétrica de indanilaminas mediante el uso de auxiliares quirales.

Entre los procesos de síntesis asimétrica usando auxiliares quirales son de destacar las reacciones de reducción de iminas derivadas de aminas quirales resumidas en el *Esquema 32*.⁷⁴ Sin bien los resultados son buenos, esta aproximación presenta como es bien sabido los inconvenientes típicos de la síntesis asimétrica mediante auxiliares: el disponer el auxiliar en las dos formas enantioméricas y la recuperación del auxiliar quiral tras la reacción para una mayor eficiencia del proceso.



Esquema 32

III.3.2. Síntesis asimétrica de indanilaminas mediante catálisis asimétrica.

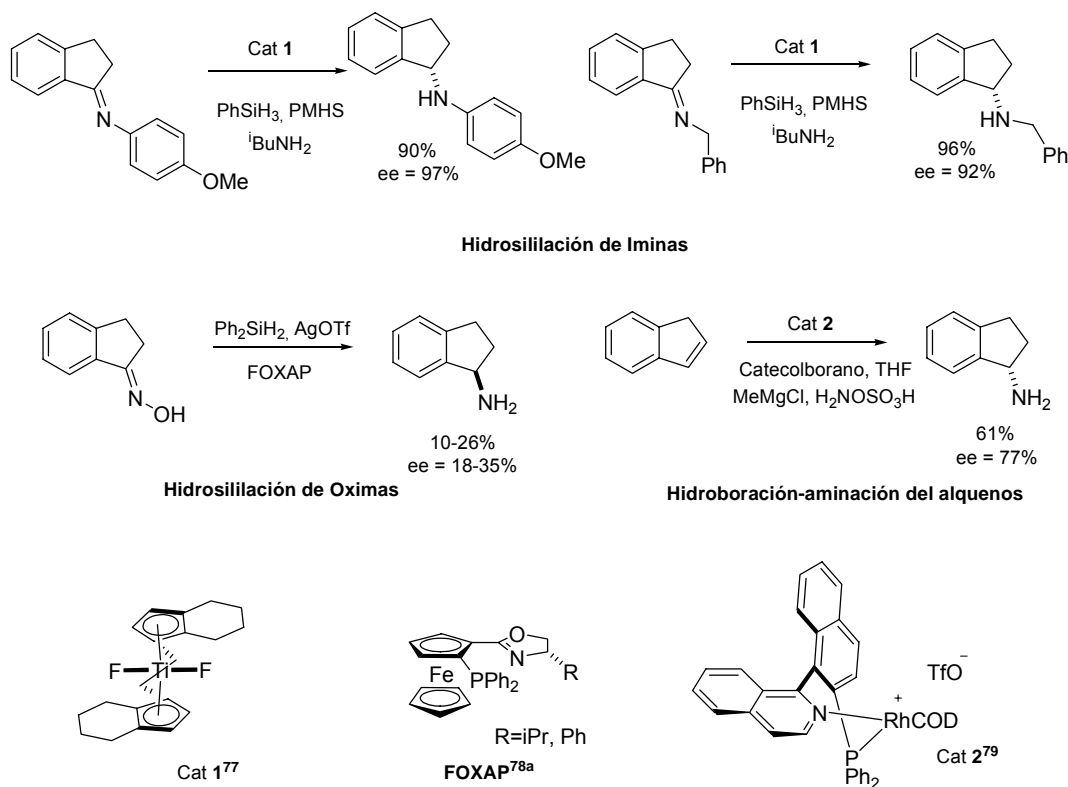
No existen muchos precedentes de la síntesis de indanilaminas mediante catálisis asimétrica. La hidrogenación asimétrica de iminas, ya sea mediante hidrogenación por transferencia⁷⁵ o con H₂ molecular,⁷⁶ que ha permitido la síntesis de un gran número de aminas

⁷⁴ a) Gutman, A. L.; Etinger, M.; Nisnevich, G.; Polyak, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 4369. b) Stalker, R. A.; Munsch, T. E.; Tran, J. D.; Nie, X.; Warmuth, R.; Beatty, A.; Aakeröy, C. B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4837. c) Uiterweerd, P. G. H.; van der Sluis, M.; Kaptein, B.; de Lange, B.; Kellogg, R. M.; Broxterman, Q. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3479.

⁷⁵ a) Uematsu, N.; Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916. b) Baker, D. C.; Mao, J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 841. c) Williams, G. D.; Pike, R. A.; Wade, C. E.; Wills, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4227.

⁷⁶ James, B. R. *Catalysis Today* **1997**, *37*, 209 y referencias allí citadas.

quirales, no ha ido aplicada en ningún caso a la síntesis de indanilaminas. Es posible que debido a la gran movilidad conformacional del anillo de indano, las “indaniminas” no se hayan considerado sustratos adecuados para estos procesos de hidrogenación catalítica. Sin embargo son de destacar los resultados obtenidos en procesos de hidrosililación de iminas,⁷⁷ hidrosililación de oximas⁷⁸ e hidrobromación-aminación de alquenos.⁷⁹ (Esquema 33).



Esquema 33

De todos los procedimientos citados anteriormente, el que parece presentar los mejores resultados es el de hidrosililación de iminas descrito por Buchwald,⁷⁷ usando el catalizador de titanio Cat **1**. El inconveniente de este método es que no conduce directamente a la amina libre,

⁷⁷ a) Verdaguer, X.; Lange, U. E. W.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed* **1998**, *37*, 1103. b) Hansen, M. C.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 713.

⁷⁸ a) Takei, I.; Nishibayashi, Y.; Ishii, Y.; Mizobe, Y.; Uemura, S.; Hidai, M. *Chem. Commun.* **2001**, 2360. b) Choi, Y. K.; Kim, M. J.; Ahn, Y.; Kim, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4099.

⁷⁹ a) Fernandez, E.; Hooper, M. W.; Knight, F. I.; Brown, J. M. *Chem. Commun.* **1997**, 173. b) Fernandez, E.; Maeda, K.; Hooper, M. W.; Brown, J. M. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1840.

lo cual unido a la necesidad de varios reactivos hace que no se considere en principio como la más adecuada desde el punto de vista económico para su aplicación a escala industrial.

III.3.3. Síntesis asimétrica de indanilaminas a partir de indanoles enantiopuros *via* reacción de Mitsunobu.

Una aproximación diferente para la síntesis de indanilaminas enantiopuras podría plantearse mediante el desplazamiento tipo Mitsunobu de un indan-1-ol enantiopuro con una azida, que proporcionaría la correspondiente indanil-1-azida con inversión de la configuración. La posterior reducción de la azida conduciría a la amina deseada (Figura 24).

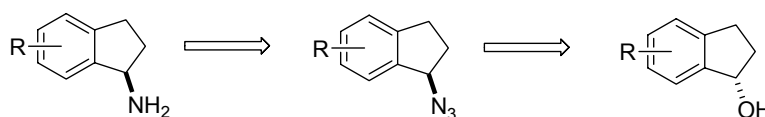
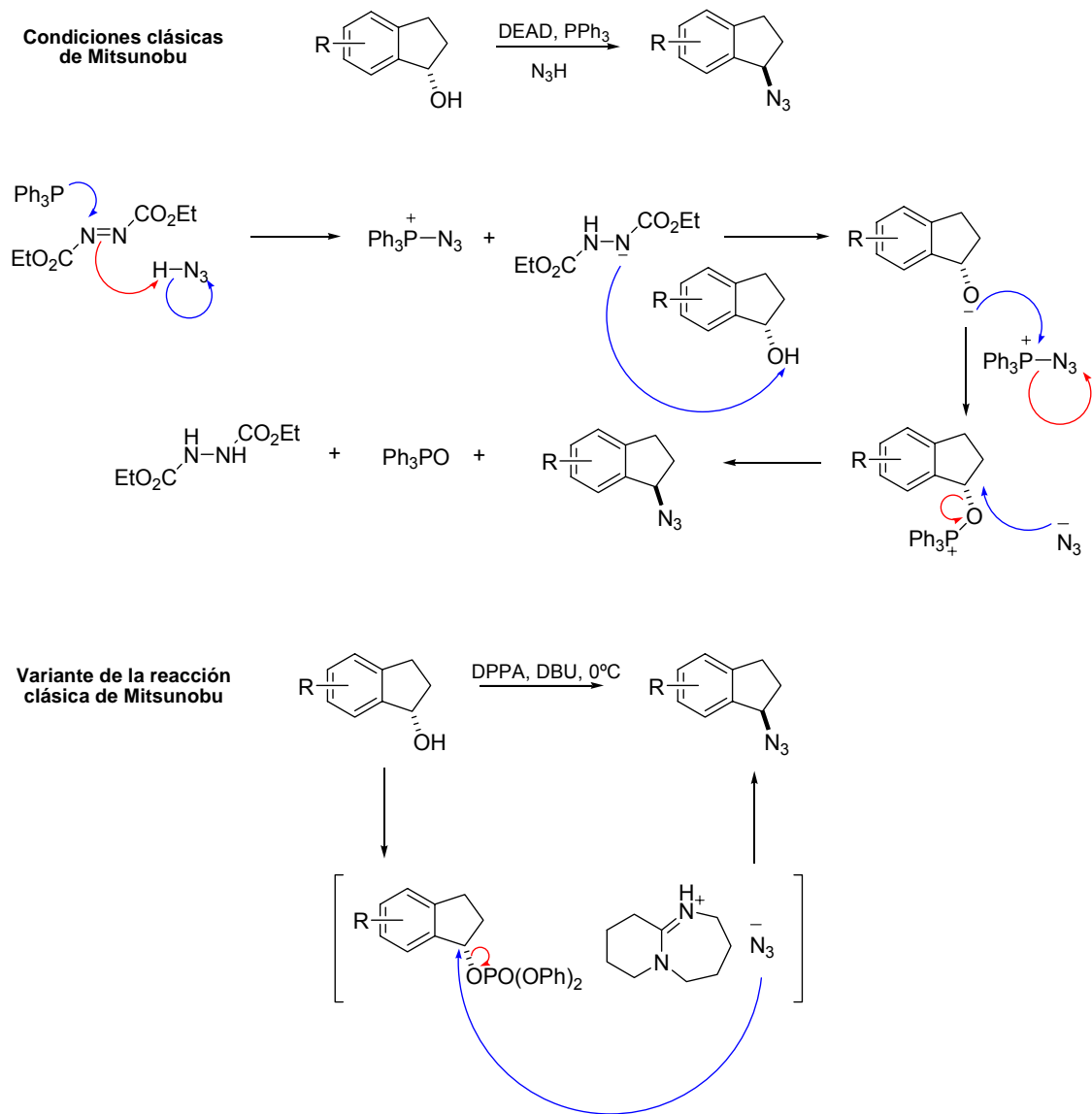


Figura 24

Para llevar a cabo esta reacción, cabe destacar una alternativa eficiente al uso de ácido hidrazóico empleado en las reacciones de Mitsunobu clásicas⁸⁰ que consiste en el uso de difenilfosforilazida (DPPA).⁸¹ La pérdida de la pureza enantiomérica y la formación de olefinas, observada a veces se atribuye a la alta reactividad del intermedio que sufre reacciones de ionización junto con las de desplazamiento nucleofílico (Esquema 34). Estas reacciones laterales se pueden minimizar mediante la transformación directa de los alcoholes en azidas en presencia de una base voluminosa como el DBU (1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno).^{81a} En estas condiciones no se produce reacción de tipo S_N1, lo que conlleva un completo estereocontrol de la reacción correspondiente a una S_N2. Mecánicamente la reacción tiene lugar en dos etapas: formación del fosfato y la correspondiente sal entre el DBU y el ácido hidrazóico seguida de desplazamiento nucleofílico por la azida (Esquema 34). La sal es en la práctica una azida de amonio cuaternario que presenta una cierta solubilidad en disolventes orgánicos. Esta situación en la que un grupo saliente suficientemente reactivo se forma en presencia de una forma de la azida soluble en disolventes orgánicos conduce a una reacción de desplazamiento que se puede tener lugar a temperatura ambiente. La azida generada *in situ* desplaza al fosfato sin necesidad de ninguna otra fuente de azida. La eliminación que podría dar lugar al indeno se evita trabajando a 0 °C-temperatura ambiente.^{81a}

⁸⁰ a) Mitsunobu, O.; Wada, M.; Sano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 679. b) Lal, B.; Pramanik, B. N.; Manhas, M. S.; Bose, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1977.

⁸¹ a) Thompson, A. S.; Humphrey, G. R.; DeMarco, A. M.; Mathre, D. J.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5886. b) Mizuno, M.; Shioiri, T. *Chem. Commun.* **1997**, 2165.



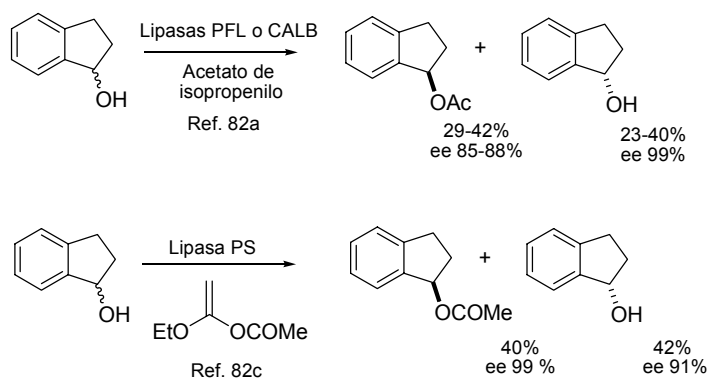
Esquema 34

III.3.3.1. Síntesis estereoselectiva de indan-1-oles.

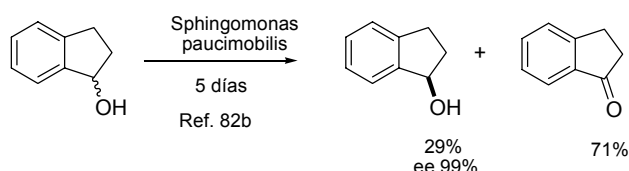
La síntesis enantioselectiva de indanilaminas mediante la metodología anteriormente expuesta requiere la disponibilidad de indanoles que presenten elevada pureza óptica. A continuación se recogen los distintos tipos de procedimientos descritos para este propósito en la bibliografía.

III.3.3.1.1. Síntesis estereoselectiva de indan-1-oles mediante resolución de indanoles racémicos.

Uno de los procedimientos clásicos de resolución de racémicos es el uso de enzimas, generalmente lipasas, que presentan la propiedad de reaccionar con un único enantiómero (acilación, oxidación....) y dejar al otro inalterado. En el *Esquema 35* se muestran algunos ejemplos⁸² característicos de resolución de indan-1-ol mediante enzimas.



Resolución de alcoholes mediante acilación catalizada por lipasas

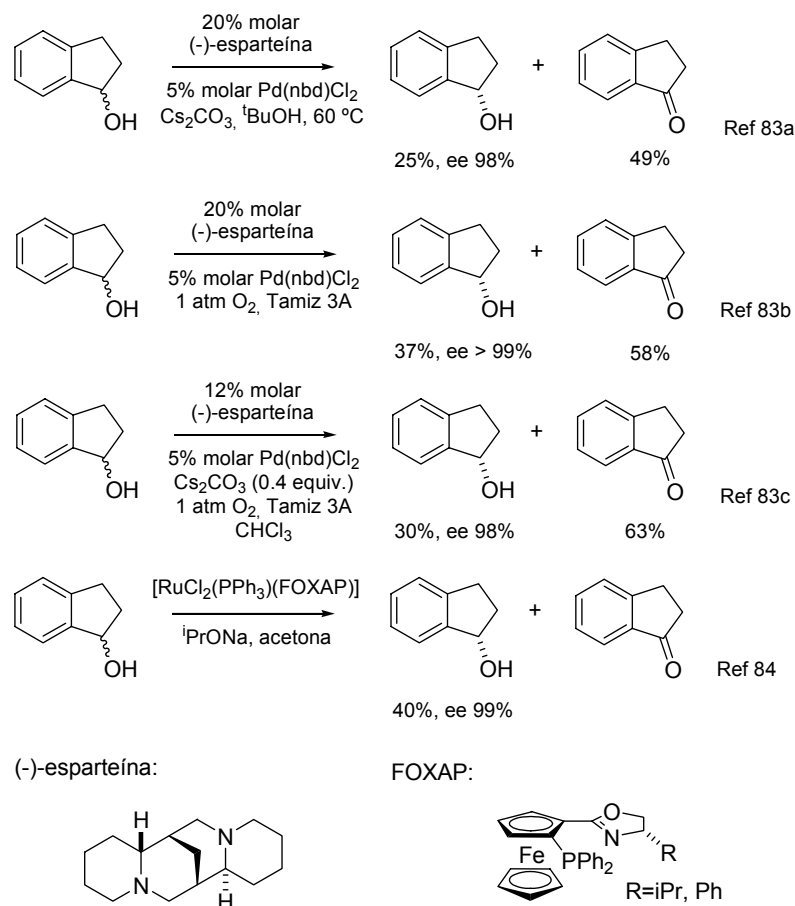


Resolución de alcoholes mediante oxidación microbiana

Esquema 35

⁸² a) Bouzemi, N.; Debbeche, H.; Aribi-Zouiouche, L.; Fiaud, J. C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 627. b) Allan, G. R.; Carnell, A. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6495. c) Kita, Y.; Takebe, Y.; Murata, K.; Naka, T.; Akai, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 83. d) Rasalkar, M. S.; Potdar, M. K.; Salunkhe, M. M. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2004**, *27*, 267.

Recientemente se han desarrollado métodos oxidativos de resolución cinética del indan-1-ol racémico empleando catalizadores metálicos con ligandos quirales como la (-)-esparteína⁸³ y el FOXAP⁸⁴ (Esquema 36). El inconveniente de estos métodos es nuevamente que el rendimiento del (S)-indan-1-ol obtenido es del 50% como máximo.



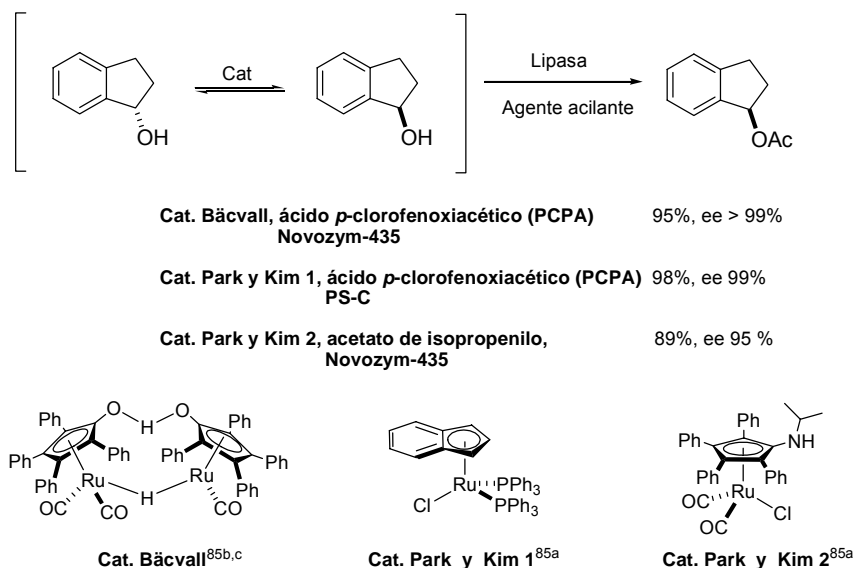
Esquema 36

Para superar el rendimiento máximo que se puede conseguir mediante la resolución de racémicos, ya sea mediante enzimas o mediante catalizadores metálicos, se han desarrollado en

⁸³ a) Dearden, M. J.; Firkin, C. R.; Hermet, J. P. R.; O'Brien, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11870. b) Bagdanoff, J. T.; Ferreira, E. M.; Stoltz, B. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 835. c) Bagdanoff, J. T.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed* **2004**, *43*, 353.

⁸⁴ Nishibayashi, Y.; Yamauchi, A.; Onodera, G.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5875.

los últimos años procedimientos⁸⁵ que combinan enzimas con catalizadores metálicos. La función del enzima es, al igual que en los procedimientos convencionales, la de acilar, oxidar, etc. específicamente a un único enantiómero, y la del catalizador metálico es provocar la racemización del enantiómero no reactivo. Con esta combinación enzima-catalizador se consigue una *resolución cinética dinámica* (DKR) con la que se pueden llegar a obtener rendimientos superiores al 50%. En el *Esquema 37* se resumen los mejores resultados obtenidos en la síntesis de indanoles mediante este procedimiento.



Esquema 37

III.3.3.1.2. Síntesis estereoselectiva de indanoles.

III.3.3.1.2.1. Reducción asimétrica de cetonas empleando reactivos quirales.

La reducción de grupos carbonilo mediante hidruros de boro y aluminio ha tenido un gran impacto en el campo de la química sintética y ha sido de gran ayuda para la construcción de moléculas orgánicas complejas.⁸⁶ Debido a la gran utilidad de los hidruros de aluminio y de boro se han desarrollado numerosas modificaciones estructurales que incluyen diferentes ligandos quirales para la síntesis de alcoholes enantiopuros. A principios de los años 70

⁸⁵ a) Kim, M. J.; Ahn, Y.; Park, J. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2002**, *13*, 578 y referencias allí citadas. b) Pámies, O.; Bäckvall, J. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3247. y referencias allí citadas. c) Martín-Matute, B.; Edin, M.; Bogár, K.; Bäckvall, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed* **2004**, *43*, 6535.

⁸⁶ Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed* **1998**, *37*, 1986 y referencias allí citadas.

surgieron numerosas “mezclas de reactivos” para la reducción enantioselectiva de carbonilderrivados⁸⁷ que contenían LiAlH_4 , NaBH_4 o $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ y 1,2-dioles quirales, 1,2-aminoalcoholes quirales, o 1,2-diaminas. Ejemplos de estas “mezclas de reactivos” son (2*S*,3*R*)-4-dimetil-amino-3-metil-1,2-difenil-2-butanol (alcohol de Darvon) e LiAlH_4 ,⁸⁸ (-)-*N*-metil-*N*-(1-feniletíl)amina·HCl y LiAlH_4 ,⁸⁹ hidroximetil oxazolinas y LiAlH_4 ,⁹⁰ 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftol e LiAlH_4 (BINAL-H)⁹¹ y (S)-2-(*N*-arilaminometil)pirrolidinas e LiAlH_4 ,⁹² entre otros. El uso de estas “mezclas de reactivos” ha sido muy limitado, ya que las especies reactivas no eran bien conocidas y además en muchos casos, como el del complejo alcohol de Darvon- LiAlH_4 , resultaron ser insolubles. Sin embargo el BINAL-H (Figura 25), obtenido por reacción del (S)-o (R)-BINOL con LiAlH_4 y EtOH, fue definido estructuralmente, proporcionando buenas enantioselectividades en su reacción con diferentes sustratos.⁹¹

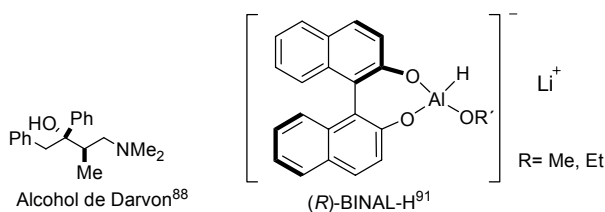


Figura 25

Fue a mitad de la década de los 80, cuando E. J. Corey y col.⁹³ demostraron la estructura de la oxazaborolidina **67** derivada de (S)-valina⁹⁴ (Esquema 38) y la aplicaron a la reducción catalítica asimétrica de cetonas. La demostración de su actividad catalítica estimuló la búsqueda de nuevas oxazaborolidinas, fácilmente sintetizables a partir de 1,2-aminoalcoholes quirales derivados de aminoácidos naturales, que proporcionaran mayores enantioselectividades en la reducción de cetonas. Así, la oxazaborolidina derivada de la (S)-prolina **68**, conocida como catalizador CBS (Corey, Bakshi y Shibata), así como su derivado metilado **69**, mostraron ser

⁸⁷ ApSimon, J. W.; Collier, T. L. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5157.

⁸⁸ a) Yamaguchi, S.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1870. b) Brinkmeyer, R. S.; Kapoor, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8339.

⁸⁹ Giongo, G. M.; Di Gregorio, F.; Palladino, N.; Marconi, W. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 3195.

⁹⁰ Meyers, A. I.; Kendall, P. M. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 1337.

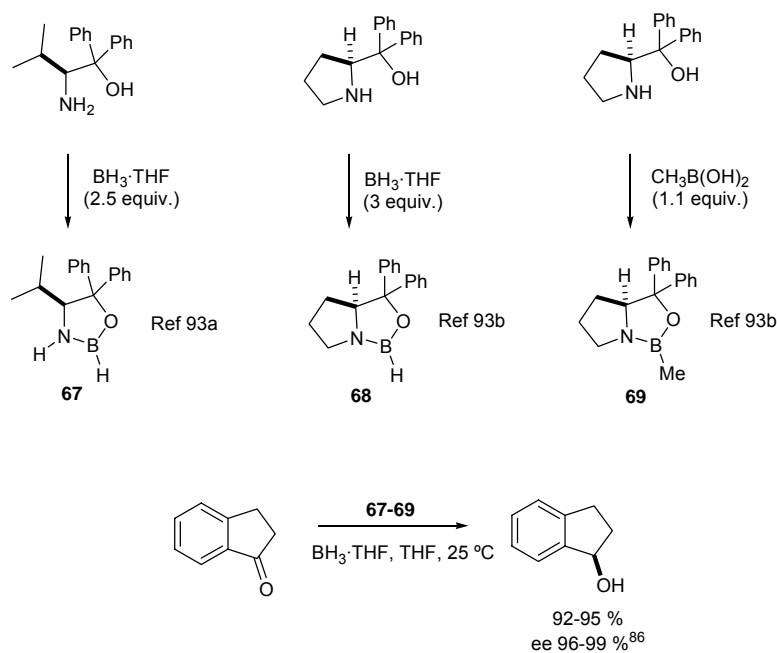
⁹¹ a) Noyori, R.; Tomino, I.; Tanimoto, Y.; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6709. b) Noyori, R.; Tomino, I.; Yamada, M.; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6717.

⁹² Asami, M.; Ohno, H.; Kobayashi, S.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 1869.

⁹³ a) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551. b) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S.; Chen, C. P.; Singh, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925. c) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2861.

⁹⁴ La oxazaborolidina **67** fue sintetizada por primera vez por Itsuno y col. pero no llegaron a caracterizarla. a) Hirao, A.; Itsuno, S.; Nakahama, S.; Yamazaki, N. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 315. b) Itsuno, S.; Ito, K.; Hirao, A.; Nakahama, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 469. c) Itsuno, S.; Nakano, M.; Miyazaki, K.; Masuda, H.; Ito, K.; Hirao, A.; Nakahama, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 2039.

catalizadores mucho más eficientes. Este procedimiento ha sido igualmente aplicado a la reducción de indanonas con los resultados resumidos en el *Esquema 38*.



Esquema 38

Desde el descubrimiento de los catalizadores CBS hasta hoy día, se han desarrollado modificaciones de: a) el anillo de oxaazaborolidina, b) los sustituyentes *gem*-difenilos, c) el grupo endocíclico unido al boro, d) el tipo de agente reductor (borano) empleado y e) el modo de preparación del catalizador. En el review⁸⁶ escrito por Corey se muestra un *screening* más detallado de catalizadores CBS desde su descubrimiento hasta los últimos años. El inconveniente de estos catalizadores CBS es, al igual que todos los ligandos quirales obtenidos a partir de productos naturales (“chiral pool”), la dificultad de disponer de las dos formas enantioméricas.

Se han usado como esqueleto quiral de las oxaazaborolidinas otros aminoalcoholes no derivados de aminoácidos naturales, y por tanto fácilmente disponibles en las dos formas enantioméricas [*cis*-1-amino-2-indanol,⁹⁵ (1*S*, 2*R*)-2-amino-1,2-difeniletanol,⁹⁶ aminoalcoholes

⁹⁵ Di Simone, B.; Savoia, D.; Tagliavini, E.; Umani-Ronchi, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 301.

⁹⁶ Quallich, G. J.; Woodall, T. M. *Tetrahedron Lett* **1993**, 34, 4145.

derivados del α -pineno,⁹⁷ derivados del norbornanol,⁹⁸ ...]. Los resultados obtenidos están dentro del mismo orden que los logrados con los CBS.⁹⁹

III.3.3.1.2.2. Síntesis de alcoholes enantiopuros mediante catálisis enantioselectiva.

III.3.3.1.2.2.1. Hidroboración-oxidación asimétrica de alquenos.

Los primeros ejemplos que aparecieron en la bibliografía, y que demostraron el gran “poder” potencial de este procedimiento, fueron los llevados a cabo por Männig y Nöth¹⁰⁰ usando mezclas de catecolborano y el catalizador de Wilkinson. No fue hasta finales de los años 80 cuando Burgess y Ohlmeyer¹⁰¹ desarrollaron la primera versión asimétrica de esta reacción. Años después Hayashi¹⁰² empleó catalizadores de Renio usando BINAP como ligando para la hidroboración asimétrica de estirenos simples, obteniéndose excesos enantioméricos superiores al 90%. Togni,¹⁰³ Brown¹⁰⁴ y Guiry¹⁰⁵ han desarrollado en los últimos años catalizadores de rodio con ligandos P-N, que dan lugar a elevados excesos enantioméricos en la hidroboración de vinilarenos. En la *Figura 26* se muestran los catalizadores que mejores resultados han dado en hidroboración asimétrica de alquenos hasta la fecha.

⁹⁷ Masui, M.; Shioiri, T. *Synlett* **1996**, 49.

⁹⁸ Lapis, A. A. M.; Fatima, A.; Martins, J. E. D.; Costa, V. E. U.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett* **2005**, 46, 495.

⁹⁹ También se encuentra descrito el empleo de dioles como esqueleto quiral base de reactivos quirales utilizados en la reducción asimétrica de cetonas: a) Suri, J. T.; Vu, T.; Hernandez, A.; Congdon, J.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett* **2002**, 43, 3649. b) Sarvary, I.; Almqvist, F.; Frejd, T. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 2158.

¹⁰⁰ Männig, D.; Nöth, H. *Angew. Chem. Int. Ed* **1985**, 24, 878.

¹⁰¹ a) Burgess, K.; Ohlmeyer, M. J. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5178. b) Burgess, K.; van der Donk, W. A.; Ohlmeyer, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 613.

¹⁰² Hayashi, T.; Matsumoto, Y.; Ito, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 601.

¹⁰³ a) Togni, A.; Breutel, C.; Schnyder, A.; Spindler, F.; Landert, H.; Tijani, A. *J. Am. Chem. Soc* **1994**, 116, 4062. b) Schnyder, A.; Hintermann, L.; Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed* **1995**, 34, 931. c) Schnyder, A.; Togni, A.; Wiesli, U. *Organometallics* **1997**, 16, 255.

¹⁰⁴ a) Brown, J. M.; Hulmes, D. I.; Layzell, T. P. *Chem. Commun.* **1993**, 1673. b) Valk, J. M.; Whitlock, G. A.; Layzell, T. P.; Brown, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2593. c) Doucet, H.; Fernandez, E.; Layzell, T. P.; Brown, J. M. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1320.

¹⁰⁵ a) McCarthy, M.; Hooper, M. W.; Guiry, P. J. *Chem. Commun.* **2000**, 1333. b) Connolly, D. J.; Lacey, P. M.; McCarthy, M.; Saunders, C. P.; Carroll, A. M.; Goddard, R.; Guiry, P. J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6572.

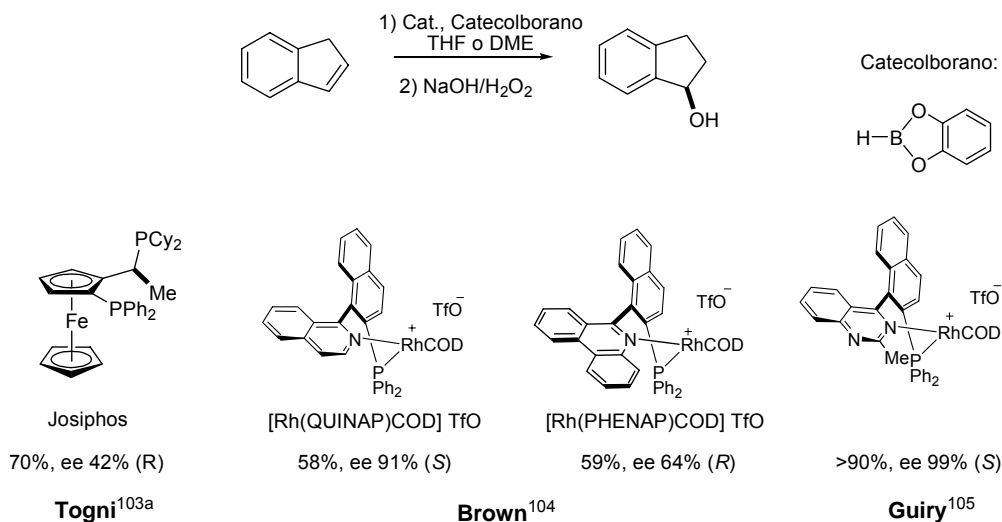


Figura 26

III.3.3.1.2.2. Hidrosililación de cetonas.

La hidrosililación asimétrica de cetonas catalizada por complejos metálicos quirales ha sido ampliamente estudiada en los últimos años. Se han estudiado un gran número de ligandos y metales,¹⁰⁶ obteniéndose los mejores resultados con los complejos de bisoxazolina-rodio, fosfinoxazolina-rodio y ferrocenilfosfinoxazolina-rodio. En los últimos años se han desarrollado complejos quirales de otros metales de transición más asequibles económicamente como titanio,¹⁰⁷ zinc¹⁰⁸ y cobre,¹⁰⁹ obteniéndose resultados del mismo orden que los descritos para los complejos de rodio. Sin embargo la hidrosililación de la indanona, y por tanto la síntesis asimétrica de indanol mediante este método, no ha sido aún resuelta.

¹⁰⁶ Nishiyama, H.; Itoh, K. en *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed, 2nd ed; Wiley-VCH: New York, 2000; Capítulo 2.

¹⁰⁷ a) Carter, M. B.; Schiøtt, B.; Gutiérrez, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11667. b) Yun, J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5640.

¹⁰⁸ Mimoun, H.; de Saint Laumer, J. Y.; Giannini, L.; Scopelliti, R.; Floriani, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6158.

¹⁰⁹ a) Lipstutz, B. H.; Christman, W.; Noson, K. J. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 367. b) Lipstutz, B. H.; Noson, K. J.; Christman, W.; Lower, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8779. c) Sirol, S.; Courmarcel, J.; Mostefai, N.; Riant, O. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4111.

III.3.3.1.2.2.3. Hidrogenación asimétrica de cetonas empleando H₂.

La reducción asimétrica de cetonas funcionalizadas (α -cetoésteres, β -cetoésteres, α -hidroxicetonas,...) ha sido ampliamente estudiada¹¹⁰ y desarrollada mediante el uso de complejos quirales fosfina-Rh(I) y complejos de Ru(II) usando H₂ como agente reductor. La presencia del segundo grupo funcional en la cetona hace que la reducción del grupo carbonilo se acelere y por otra parte debido al control estereoquímico que puede ejercer, se pueden obtener buenas enantioselectividades.

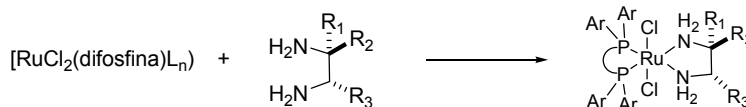
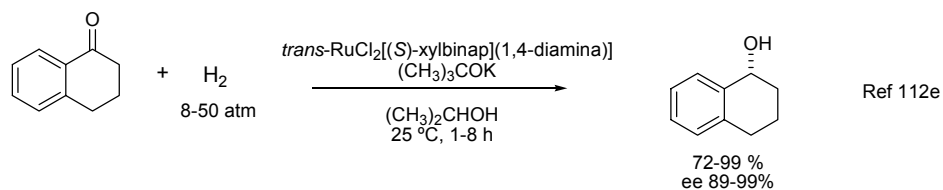
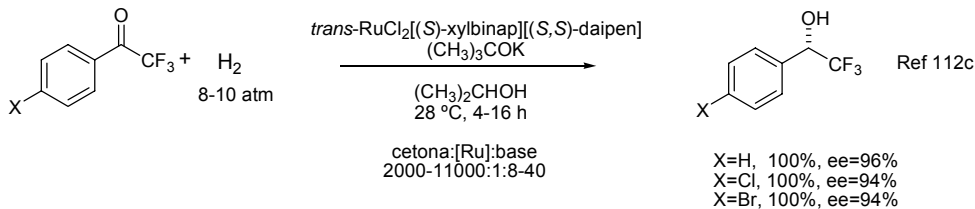
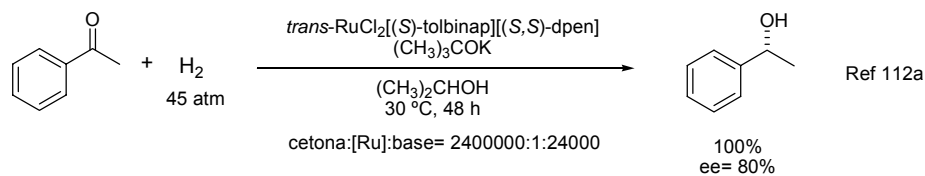
En el caso de cetonas no funcionalizadas, como la indanona, son limitados los ejemplos en los se observan buenos rendimientos y enantioselectividades. Catalizadores metálicos como difosfinas-Rh(I), que proporcionan buenos resultados con las cetonas funcionalizadas, son a menudo ineficaces para cetonas simples en términos de reactividad y enantioselectividad. Lo mismo ocurre con complejos de Ru(II) con ligandos fosfina y bicloruro, que resultan ser pobres catalizadores para la hidrogenación de cetonas no funcionalizadas. Sin embargo ésta reactividad es sorprendentemente aumentada cuando el complejo presenta un ligando 1,2-diamina.¹¹¹ Así, los complejos *trans*-RuCl₂(difosfina)(1,2-diamina) combinados con una base inorgánica en ⁱPrOH son conocidos como potentes precatalizadores para la hidrogenación asimétrica homogénea de cetonas (*Esquema 39*). Una gran variedad de cetonas simples aromáticas pueden ser hidrogenadas cuantitativamente y con excelentes enantioselectividades usando los apropiados complejos difosfina/diamina-Ru.¹¹² El complejo *trans*-RuCl₂[(*S*)-tolbinap][(*S*)-dpem] ha sido empleado^{112a} para la reducción asimétrica de cetonas aromáticas. La acetofenona (601 g) fue hidrogenada cuantitativamente empleando 2.2 mg de complejo bajo 45 atm de H₂ a 30 °C. Por otro lado el complejo *trans*-RuCl₂[(*S*)-xylbinap][(*S*)-daipen] exhibe una gran selectividad (100%) frente a un gran número de cetonas^{112c} en reacciones con una proporción Sustrato/Catalizador (S/C) del orden de 100.000 y presiones de H₂ de 1-10 atm.

Recientemente^{112d,e} se han desarrollado nuevos catalizadores de Ru que son capaces de reducir cetonas simples en ausencia de base y que proporcionan buenos resultados con sustratos difíciles como la tetral-1-ona.

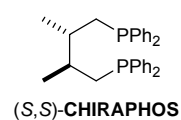
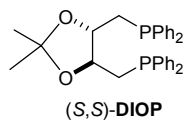
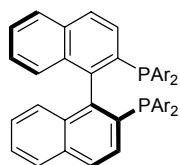
¹¹⁰ Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Noyori, R. en *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed, 2nd ed; Wiley-VCH: New York, 2000; Capítulo 1 y referencias allí citadas.

¹¹¹ Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem. Int. Ed* **2001**, *40*, 40.

¹¹² a) Doucet, H.; Ohkuma, T.; Murata, K.; Yokozawa, T.; Kozawa, M.; Katayama, E.; England, A. F.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed* **1998**, *37*, 1703. b) Ohkuma, T.; Ooka, H.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2675. c) Okhuma, T.; Koizumi, M.; Doucet, H.; Pham, T.; Kozawa, M.; Murata, K.; Katayama, E.; Yokozawa, T.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13529. d) Okhuma, T.; Koizumi, M.; Muñiz, K.; Hilt, G.; Kabuto, C.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6508. e) Okhuma, T.; Hattori, T.; Ooka, H.; Inoue, T.; Noyori, R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2681.

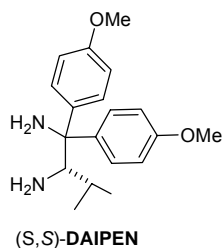
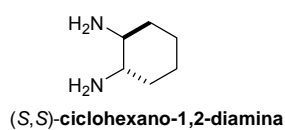
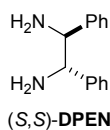


Difosfina:

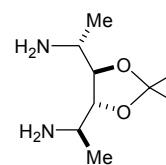


(S)-BINAP: Ar= Ph
 (S)-TolBINAP: Ar= 4-CH₃C₆H₄
 (S)-XylBINAP: Ar= 3,5-(CH₃)₂C₆H₃

1,2-diamina:

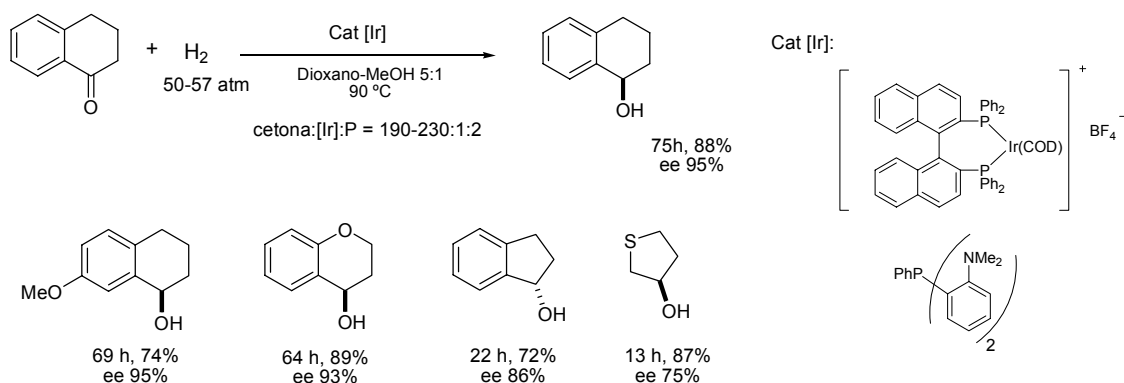


1,4-diamina:



Esquema 39

También se conocen ejemplos¹¹³ de reducción de cetonas aromáticas simples con complejos quirales de Rh e Ir. Las reacciones son llevadas a cabo bajo presiones de H₂ relativamente grandes (30-70 atm) y relaciones S/C=100-200. El sistema [Ir{(R)-BINAP}(cod)] BF₄⁻/bis[*o*-(*N,N*-dimetilamino)fenil]-fenilfosfina reduce efectivamente cetonas aromáticas cíclicas en mezclas dioxano-MeOH 5:1 bajo 50-57 atm a 90 °C para dar lugar a los correspondientes alcoholes con ee= 75-95% (Esquema 40).¹¹⁴ Mediante este procedimiento se obtiene el (*S*)-1-indanol con buen rendimiento y en tiempo de reacción relativamente corto, en comparación con otros sustratos, aunque la pureza óptica no es demasiado buena (ee = 86%).



Esquema 40

III.3.3.1.2.2.4. Reducción asimétrica de cetonas mediante hidrogenación por transferencia.

La reducción de cetonas por transferencia de hidrógeno catalizada por complejos de metales transición, o por un amplio grupo de alcóxidos metálicos, es un método útil para la síntesis de alcoholes secundarios enantiopuros. Compuestos orgánicos como el ⁱPrOH y el ácido fórmico son los “donadores de hidrógeno” en lugar del H₂. Este método es apropiado para reducciones a pequeña y mediana escala debido a su simplicidad operacional y a que no requiere aparatos especiales. Estas atractivas características han estimulado en los últimos años la búsqueda de procesos asimétricos de transferencia de hidrógeno eficientes.¹¹⁵

¹¹³ Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Noyori, R. en *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed, 2^a ed; Wiley-VCH: New York, 2000; Capítulo 1.

¹¹⁴ Zhang, X.; Taketomi, T.; Yoshizumi, T.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Mashima, K.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3318.

¹¹⁵ a) Ohkuma, T.; Noyori, R. en *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A. Yamamoto, H. (Ed); Springer, Berlin, 1999; Vol. 1, Capítulo 6.1. b) Palmer, M. J.; Wills, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2045.

La reducción de cetonas por transferencia empleando $i\text{PrOH}$ o alcoholes relacionados como donador de hidrógeno y alcóxidos metálicos como promotores es conocida como reducción de Meerwein-Ponndorf-Verley (MPV).¹¹⁶ La transferencia de hidrógeno entre el donador (alcohol) y la molécula aceptora, transcurre *via* alcóxidos metálicos a través de un estado de transición cíclico de 6 miembros (Figura 27).

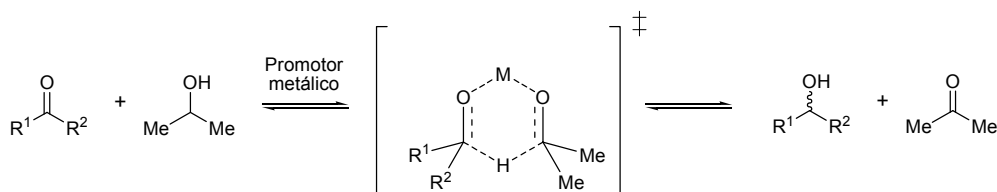
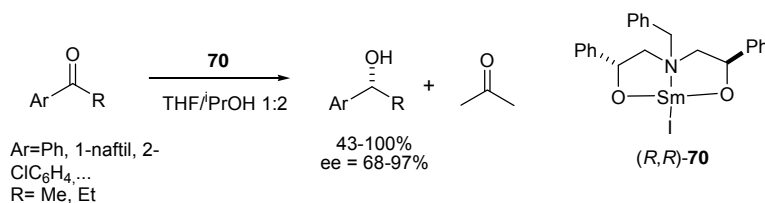


Figura 27

Un ejemplo de reducción asimétrica mediante este tipo de procesos es el promovido por el complejo quirral de Sm(III) **70**, que permite la reducción enantioselectiva de arilmetilcetonas en una mezcla de $i\text{PrOH}$ /THF 2:1 (Esquema 41).¹¹⁷ En el estudio del comportamiento de distintos lantánidos se observó una clara influencia del tamaño del mismo en la enantioselectividad, obteniéndose los mejores resultados con el Sm(III).



Esquema 41

Por otra parte en los últimos años ha sido intensamente investigada la *reducción asimétrica de cetonas por transferencia de hidrógeno catalizada mediante complejos de Rh, Ir y Ru*.

Nuevamente el $i\text{PrOH}$ es el “donador de hidrógeno” más usado para la transferencia de hidrógeno catalítica de cetonas bajo estas condiciones.

El empleo de complejos de Ru(II) con fosfinas quirales como ligandos en presencia de $i\text{PrOH}$ y bases fuertes conlleva una gran actividad catalítica en la transferencia de hidrógeno a

¹¹⁶ a) Krohn, K. en *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*, 4ª ed; Helmchen, G., Hoffmann, R. W., Mulzer, J., Schaumann, E. (Ed); Thieme: Stuttgart, 1995; Vol. E21d, Capítulo 2.3.5.2. b) Gladiali, S.; Mestroni, G. en *Transition Metals for Organic Synthesis*; Beller, M.; Bolm, C. (Eds.); Wiley-VCH: Weinheim, 1998; Vol. 2, Capítulo 1.3. c) Ooi, T.; Miura, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed* **1998**, 37, 2347.

¹¹⁷ Evans, D. A.; Nelson, S. G.; Gagné, M. R.; Muci, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9800.

etonas aromáticas, si bien las enantioselectividades no son muy buenas.¹¹⁸ Sin embargo el uso de $[\text{RuCl}_2(\text{areno})_2]$ como precursor metálico y ligandos nitrogenados como el TsDPEN origina excelentes excesos enantioméricos (*Esquema 42*).¹¹⁹ Al igual que en otros casos, para la obtención de buenos excesos enantioméricos resulta crucial una buena elección de la combinación areno-ligando quiral presentes en el catalizador usado.

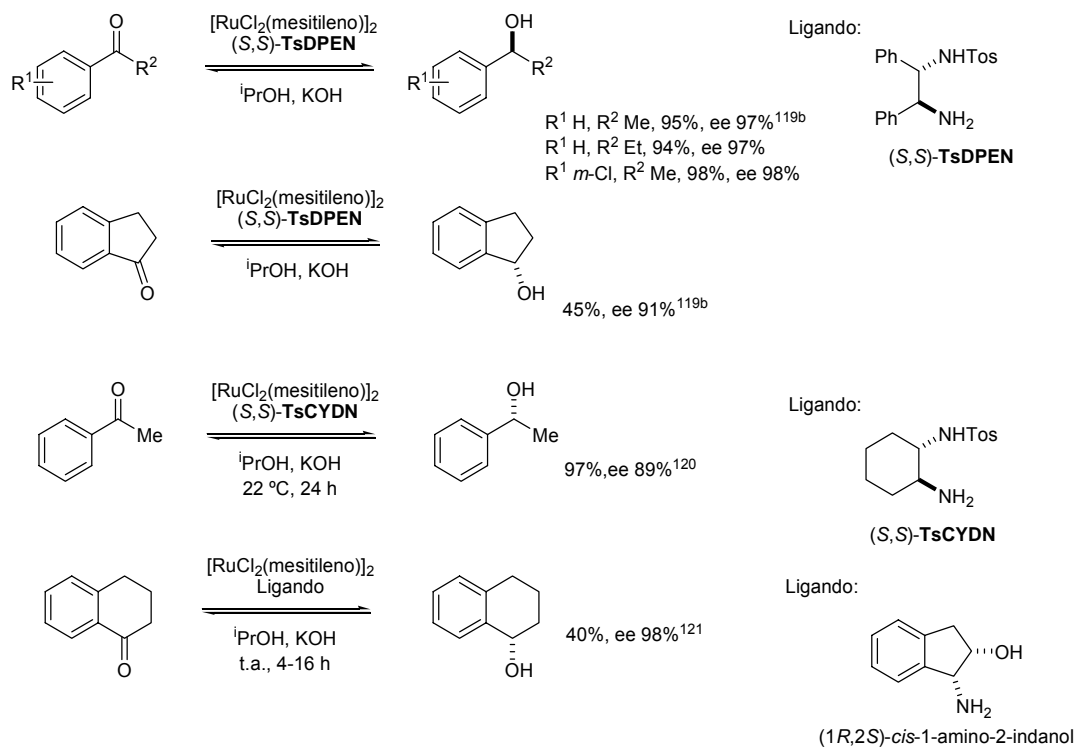
Por otra parte, la hidrogenación por transferencia usando $^1\text{PrOH}$ como fuente de hidrógeno es un proceso reversible en el que a menos que se elimine del medio la acetona formada, sólo origina buenos rendimientos con cetonas aromáticas acíclicas.^{115a} Así, cetonas aromáticas cíclicas como la indan-1-ona y tetral-1-ona se reducen en 20-27 horas dando lugar al alcohol correspondiente con rendimientos moderados de entre el 45% y 40% y excesos enantioméricos del 91 y 98% respectivamente. También se obtienen buenos resultados con la combinación de $[\text{RuCl}_2(\text{areno})_2]$ y derivados *N*-arenosulfonilados de la ciclohexano-1,2-diamina¹²⁰ (TsCYDN) así como β -aminoalcoholes.¹²¹

¹¹⁸ a) Chowdhury, R. L.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Commun.* **1991**, 1063. b) Wang, G.-Z.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Commun.* **1992**, 337. c) Wang, G.-Z.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Commun.* **1992**, 980. d) Genêt, J.-P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Pinel, C. *Synlett* **1993**, 478.

¹¹⁹ a) Krasik, P.; Alper, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4347. b) Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562. c) Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97.

¹²⁰ Püntener, K.; Schwink, L.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8165.

¹²¹ a) Takehara, J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Inoue, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Chem. Commun.* **1996**, 233. b) Palmer, M.; Walsgrove, T.; Wills, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5226. c) Alonso, D. A.; Guijarro, D.; Pinho, P.; Temme, O.; Andersson, P. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2749.



Esquema 42

El mecanismo propuesto en la bibliografía¹²² para la hidrogenación por transferencia de hidrógeno usando ⁱPrOH se recoge en la *Figura 28*. Se ha considerado el complejo $[\text{RuCl}(p\text{-cimeno})(R,R)\text{-TsDPEN}]$ (R,R)-**I** como modelo, si bien el mecanismo es extrapolable a otros precursores metálicos y otros ligandos.

¹²² a) Yamakawa, M.; Ito, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1466. b) Noyori, R.; Yamakawa, M.; Hashiguchi, S. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7931.

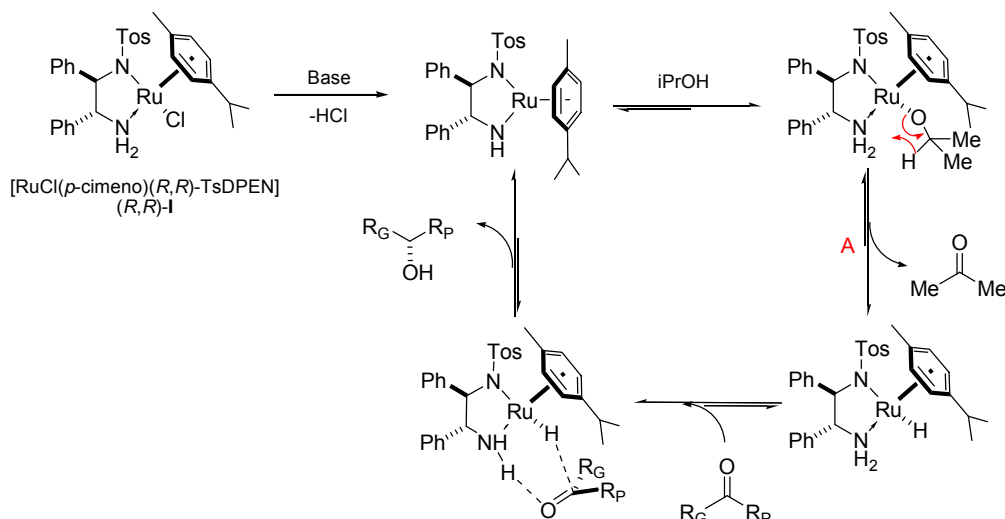


Figura 28

Partiendo del complejo de 18 electrones $[\text{RuCl}(p\text{-cimeno})(R,R)\text{-TsDPEN}] (R,R)\text{-I}$, en una primera etapa la eliminación de HCl origina una especie de 16 electrones con una vacante de coordinación libre y que por tanto es muy reactiva. Esta especie reacciona con isopropanol dando lugar al isopropóxido de 18 electrones. El ataque del isopropanol conduce al diastereoisómero reflejado en el esquema, más estable termodinámicamente. Posteriormente esta especie sufre una β -eliminación (A) y tras liberar acetona al medio origina el hidruro correspondiente. Este hidruro reacciona con el sustrato carbonílico, por la cara en la que el grupo menos voluminoso (R_P) quede orientado hacia el cimeno. Se obtiene de esta manera el correspondiente alcohol quiral y se regenera la especie de 16 electrones que inicia de nuevo el ciclo catalítico.

Complejos de Rodio e Iridio análogos e isoelectrónicos a los complejos de $[\text{RuCl}(\text{areno})(R,R)\text{-TsDPEN}]$ comentados también han mostrado ser eficientes catalizadores para la hidrogenación asimétrica de cetonas mediante transferencia de hidrógeno usando isopropanol (Figura 29).¹²³

¹²³ a) Mashima, K.; Abe, T.; Tani, K. *Chem. Lett.* **1998**, 1199. b) Mashima, K.; Abe, T.; Tani, K. *Chem. Lett.* **1998**, 1200. c) Gamez, P.; Dunjic, B.; Lemaire, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5196. d) Gamez, P.; Fache, F.; Mangeney, P.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6897. e) Gamez, P.; Fache, F.; Lemaire, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 705. f) Kuniyiko, M.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2186.

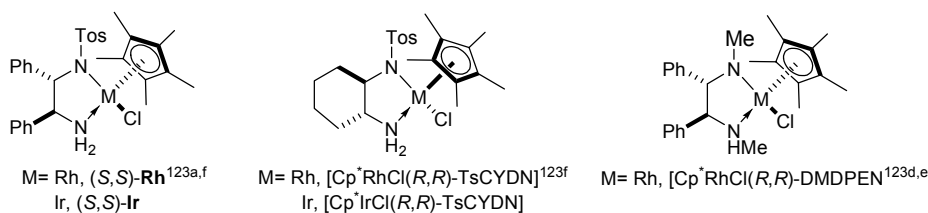


Figura 29

Aunque el ¹PrOH es el “donador de hidrógeno” más usado para la transferencia de hidrógeno catalítica de cetonas, el equilibrio cetona/alcohol hace que a veces la conversión no sea muy buena, particularmente en aquellos casos en los que las cetonas son muy estables. Así por ejemplo, la reducción de acetofenona con ¹PrOH requiere que el medio de reacción presente una dilución inferior a 0.1 M, para que los rendimientos sean buenos. Por otra parte, en los procesos de reducción asimétrica, la existencia de este proceso reversible deteriora normalmente la pureza óptica del alcohol quiral, incluso si el catalizador usado presenta una gran capacidad de diferenciación enantiofacial.

El uso de ácido fórmico como “donador de hidrógeno” resuelve en muchos casos los problemas termodinámicos comentados. El ácido fórmico puede verse como un aducto de H₂ y CO₂,¹²⁴ y por tanto la reacción de reducción de cetonas es un proceso irreversible y los alcoholes se podrían obtener, en principio, con una conversión del 100%. De hecho el complejo [RuCl(mesitileno)(S,S)-TsDPEN] usando mezcla azeotrópica HCO₂H/Et₃N 5:2¹²⁵ a 28 °C, transforma la acetofenona cuantitativamente en (S)-1-feniletanol con ee= 98%. Cetonas cíclicas como la indan-1-ona, tetral-1-ona y derivados de éstas, que presentan bajas conversiones en el proceso de reducción usando ¹PrOH, son reducidas mediante este procedimiento con rendimientos superiores al 90% y ee= 97-99%.^{119c,126} La presencia de Et₃N es crucial para conseguir una alta reactividad.

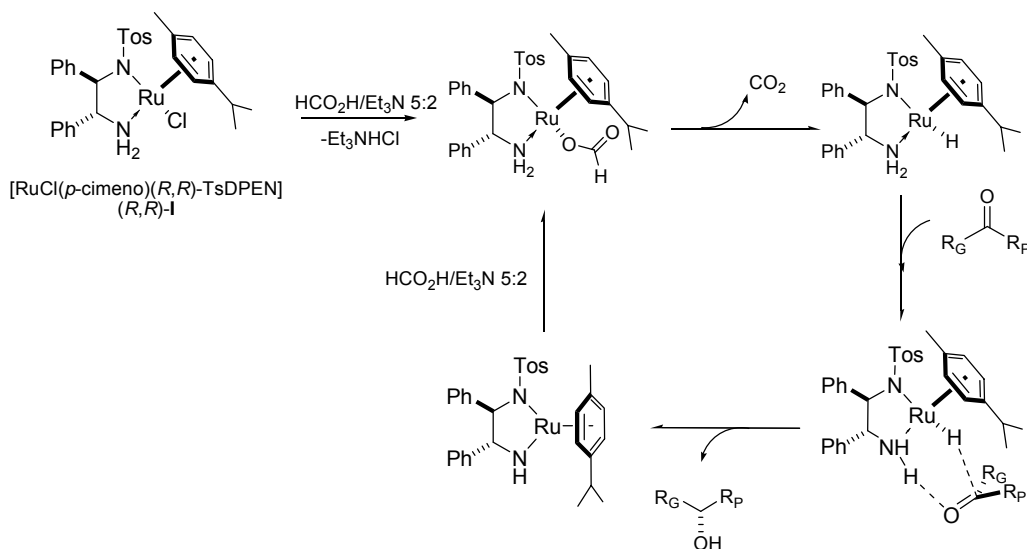
El mecanismo propuesto¹²⁷ para la hidrogenación por transferencia de hidrógeno usando HCO₂H/Et₃N 5:2 se recoge en el *Esquema 43*. Es similar al mostrado en la *Figura 28* y sólo se diferencia en la generación del hidruro activo.

¹²⁴ a) Jessop, P. G.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 259. b) Leitner, W. *Angew. Chem. Int. Ed* **1995**, *34*, 2207.

¹²⁵ Wagner, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed* **1970**, *9*, 50.

¹²⁶ Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Uematsu, N.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521.

¹²⁷ a) Wu, X.; Li, X.; Hems, W.; King, F.; Xiao, J. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1818. b) Wu, X.; Li, X.; King, F.; Xiao, J. *Angew. Chem. Int. Ed* **2005**, *44*, 3407. c) Koike, T.; Ikariya, T. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 37.



Partiendo del complejo de 18 electrones (R,R) -I en una primera etapa tiene lugar la eliminación de HCl y generación estereoselectiva del formiato metálico que evoluciona hasta el hidruro mediante eliminación de CO_2 .^{127c} El hidruro reacciona con el sustrato orientándose éste de forma que el grupo menos voluminoso (R_P) quede orientado hacia el *p*-cimeno, para evitar la interacción estérica desfavorable con el sustituyente R_G . Tras la reducción de la cetona se regenera la especie de 16 electrones que en el medio de reacción evoluciona hasta el formiato metálico, iniciándose de nuevo el ciclo catalítico.

En los últimos años se han desarrollado nuevos sistemas catalíticos de segunda generación que no son más que modificaciones de los catalizadores y condiciones de reacción de Noyori. Entre ellas se encuentran el uso de $\text{HCO}_2\text{H}/\text{Et}_3\text{N}$ 5:2 con los catalizadores isoelectrónicos $[\text{RhClCp}^*\text{TsDPEN}]$ y $[\text{IrClCp}^*\text{TsDPEN}]$,¹²⁸ el empleo de otros ligandos modificados distintos del TsDPEN,¹²⁹ el empleo de catalizadores soportados sobre sólidos,¹³⁰ el empleo de catalizadores hidrosolubles y el uso de $\text{HCO}_2\text{Na}/\text{H}_2\text{O}$ en lugar de $\text{HCO}_2\text{H}/\text{Et}_3\text{N}$ 5:2.¹³¹

¹²⁸ a) Hamada, T.; Torii, T.; Izawa, K.; Noyori, R.; Ikariya, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4373. b) Hamada, T.; Torii, T.; Onishi, T.; Izawa, K.; Ikariya, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7391. c) Hamada, T.; Torii, T.; Izawa, K.; Ikariya, T. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7411.

¹²⁹ Hannedouche, J.; Clarkson, G. J.; Wills, M. J. *Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 986.

¹³⁰ a) Wendicke, S. B.; Burri, E.; Scopelliti, R.; Severin, K. *Organometallics* **2003**, *22*, 1894. b) Li, X.; Chen, W.; Hems, W.; King, F.; Xiao, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 951. c) Liu, P. N.; Gu, P. M.; Wang, F.; Tu, Y. Q. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 169. d) Li, X.; Wu, X.; Chen, W.; Hancock, F. E.; King, F.; Xiao, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3321. e) Wu, X.; Li, X.; King, F.; Xiao, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3407.

¹³¹ a) Wu, X.; Li, X.; Hems, W.; King, F.; Xiao, J. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1818. b) Ma, Y.; Liu, H.; Chen, L.; Cui, X.; Zhu, J.; Deng, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2103.

III.4. Resultados y Discusión.

A la vista de los antecedentes expuestos, en el presente trabajo nos propusimos la síntesis de las indanolaminas objetivo mediante la secuencia consistente en la reducción asimétrica de las correspondientes indanonas, sustitución tipo Mitsunobu por azida en los correspondientes indanoles quirales, y finalmente reducción que llevaría a las aminas deseadas.

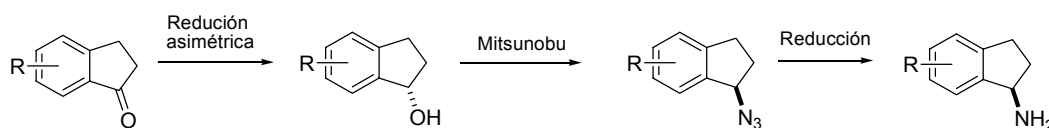


Figura 30

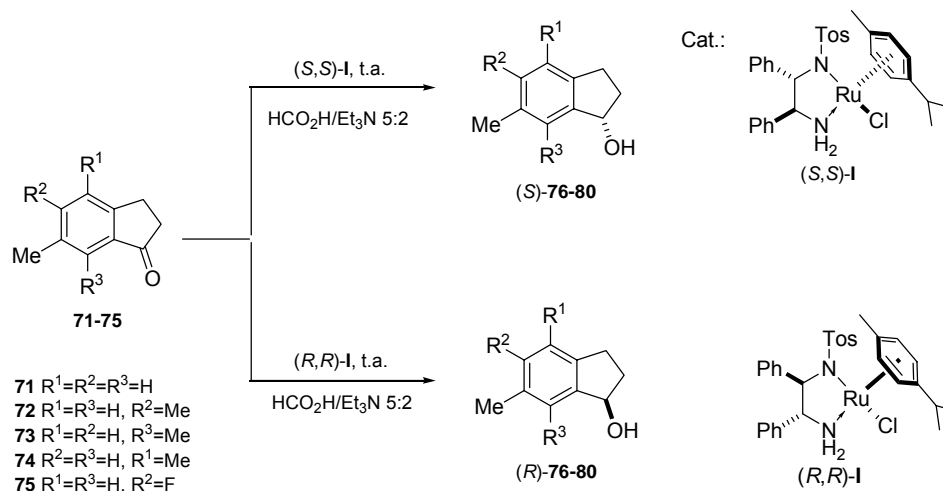
Los pasos determinantes para el éxito de la secuencia sintética son la reducción asimétrica efectiva para la obtención del alcohol de elevada pureza óptica, y la inversión tipo Mitsunobu mediante azida, exenta de participación de mecanismos S_N1 que podría provocar una considerable pérdida de pureza óptica durante la reacción.

III.4.1. Hidrogenación asimétrica de las indan-1-onas 71-75. Síntesis de los indan-1-oles 76-80.

Para la reducción asimétrica de las indanonas basándonos en los antecedentes descritos nos decantamos por ensayar la metodología de “hidrogenación por transferencia” desarrollada por Noyori.¹³²

En una primera etapa del proyecto de investigación se estudió la reducción asimétrica de las indanonas proquirales **71-75** (Esquema 44) teniendo como objetivo la síntesis de los alcoholes **76-80** que poseen un sólo centro estereogénico.

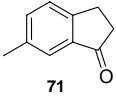
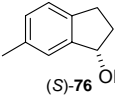
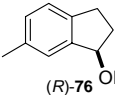
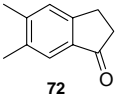
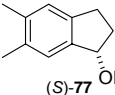
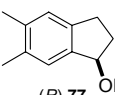
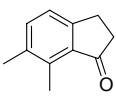
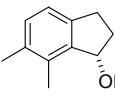
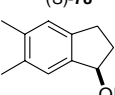
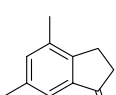
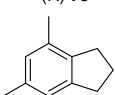
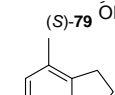
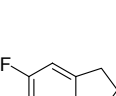
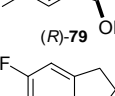
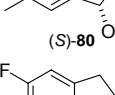
¹³² a) Ohkuma, T.; Noyori, R. en *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A. Yamamoto, H. (Ed); Springer, Berlin, 1999; Vol. 1, Capítulo 6.1. b) Krasik, P.; Alper, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4347. c) Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562. d) Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Uematsu, N.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521. e) Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97.



Esquema 44

En los primeros ensayos llevados a cabo usando $iPrOH$ como fuente de hidrógeno los rendimientos no superaron el 50%. Los mejores resultados, que se muestran en la Tabla 7, se obtuvieron usando la mezcla azeotrópica HCO_2H/Et_3N 5:2 como fuente de hidrógeno y como catalizador los complejos (S,S)-I y (R,R)-I de Ru(II)-TsDPEN, y *p*-cimeno como areno. Los alcoholes **76-80** se obtuvieron con buenos rendimientos (70-96%) y excelentes excesos enantioméricos (94-99%). Cabe destacar que los tiempos de reacción fueron más largos (5d) que los descritos por Noyori^{132d} para sustratos como la propia indanona (48 h).

Tabla 7. Síntesis de los indanoles **76-80** a partir de las indanonas **71-75**.^a

Cetona	Catalizador (S/C=200)	Tiempo de Reacción	Alcohol	Rdto (%) ^b	Conf. ^c	ee ^d
	(<i>S,S</i>)- I	5 d		90	(<i>S</i>)	98
71	(<i>R,R</i>)- I	5 d		93	(<i>R</i>)	99
	(<i>S,S</i>)- I	5 d		76	(<i>S</i>)	94
72	(<i>R,R</i>)- I	5 d		82	(<i>R</i>)	96
	(<i>S,S</i>)- I	5 d		85	(<i>S</i>)	99
73	(<i>R,R</i>)- I	5 d		70	(<i>R</i>)	99
	(<i>S,S</i>)- I	5 d		85	(<i>S</i>)	97
74	(<i>R,R</i>)- I	5 d		82	(<i>R</i>)	99
	(<i>S,S</i>)- I	5 d		95	(<i>S</i>)	98
75	(<i>R,R</i>)- I	5 d		96	(<i>R</i>)	98

a) Todos los ensayos se llevaron a cabo a temperatura ambiente usando relación S/C= 200. b) Rendimiento tras purificación mediante cromatografía en columna. c) La configuración absoluta se ha asignado comparando los valores del los poderes rotatorios con el descrito en la literatura para el (*S*)-indan-1-ol:^{132d} [$\alpha_D = + 30.9$ (*c* 1.99, CHCl₃) para ee 99%]] y considerando que la reacción transcurre según el mecanismo propuesto por Noyori. d) Los excesos enantioméricos (ee) fueron determinados mediante HPLC (Chiracel OB, mezclas iPrOH/hexano).

La configuración absoluta de los indanoles obtenidos se asignó por comparación del signo del poder rotatorio de los indanoles **76-80** con el valor para el (*S*)-indan-1-ol descrito en la bibliografía [$\alpha_D = +30.9$ (c 1.99, CHCl_3) para ee 99%].^{132d} Esta configuración absoluta puede explicarse considerando que la reacción transcurre de acuerdo con el mecanismo previamente propuesto por Noyori (*Esquema 43*, Apartado III.3.3.2.1.2.4.). Según se puede observar en la *Figura 31*, el hidruro de rutenio de 18 electrones, propuesto como especie activa, atacaría al carbono carbonílico del doble enlace C=O de la cetona por la cara más favorable. En este caso, y teniendo en cuenta los antecedentes de la literatura,^{122a} el ataque más favorable no se encuentra solo determinado por factores estéricos sino estereoelectrónicos, considerándose probable la existencia de una interacción atractiva CH/π ¹³³ entre el areno (*p*-cimeno) ligando del complejo y el sustituyente arílico del sustrato. Estos factores determinan una ataque preferente por la cara *Re* en el caso de la reacción con el catalizador (*S,S*)-**I** y por la cara *Si* cuando se emplea (*R,R*)-**I** como catalizador.

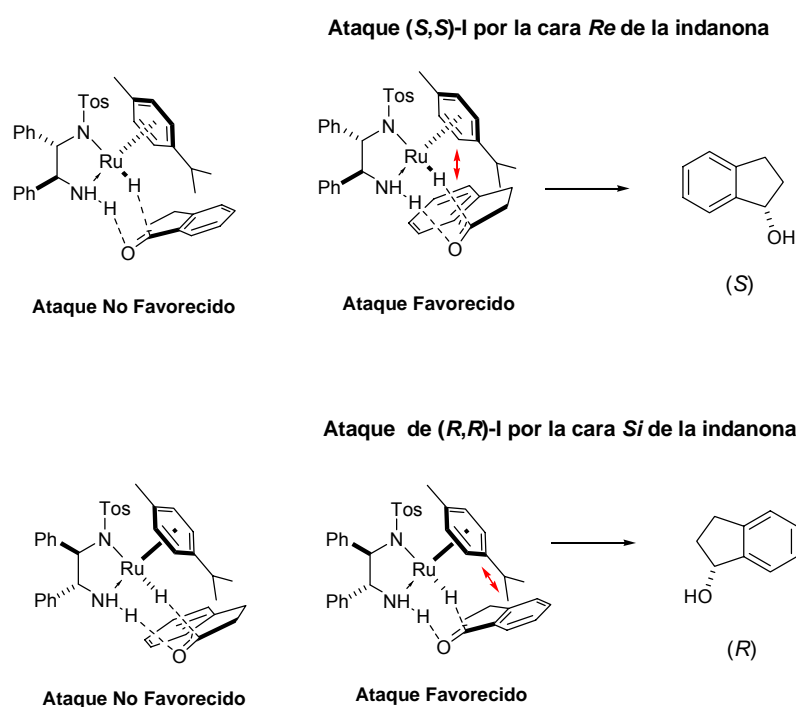
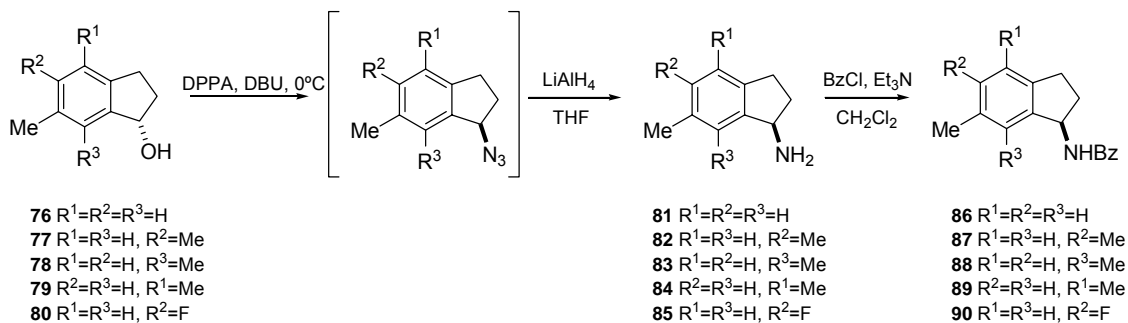


Figura 31

¹³³ a) Nishio, M.; Hirota, M. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7201. b) Nishio, M.; Hirota, M.; Umezaba, Y. *The CH/π interaction, Evidence, Nature and Consequences*; Wiley-VCH: New York, 1998.

III.4.2. Síntesis de las indanilaminas **81-85** a partir de los indanoles **76-80**.

La síntesis de las indanilaminas objetivo **81-85** se llevó a cabo mediante una reacción en dos pasos a partir de los indanoles **76-80**: 1) síntesis de las indanilazidas *via* inversión de configuración, y 2) reducción de las mismas con LiAlH_4 hasta las correspondientes aminas **81-85** (*Esquema 45*).

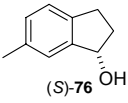
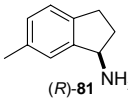
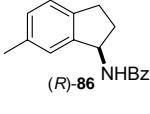
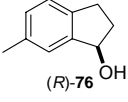
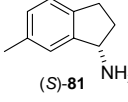
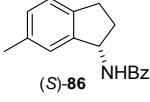
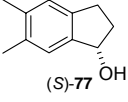
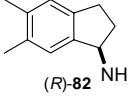
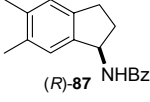
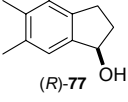
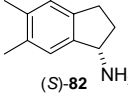
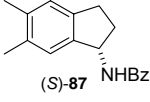
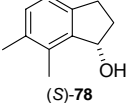
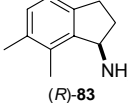
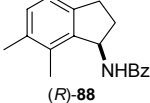
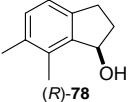
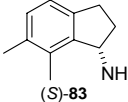
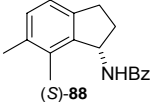
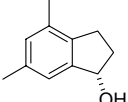
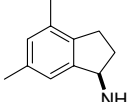
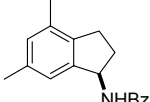
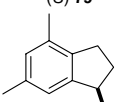
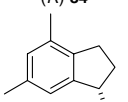
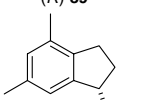
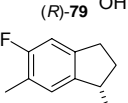
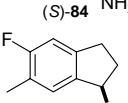
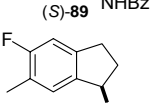
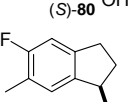
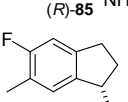
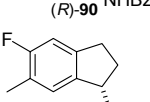


Esquema 45

La reacción de inversión mediante azida se llevó a cabo mediante la variante de la reacción de Mitsunobu comentada en el Apartado III.3.3.¹³⁴ empleando DPPA y DBU como base. El fosfato del indanol formado inicialmente por reacción entre los alcoholes **76-80** y el DPPA es desplazado *via* mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$ por el anión azida. Una vez completada la reacción, la azida se reduce *in situ* con LiAlH_4 en THF obteniéndose las aminas objetivo **81-85**, que dada su inestabilidad fueron caracterizadas como las correspondientes benzamidas **86-90**. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 8. En todos los casos se observa una pequeña pérdida de pureza óptica que puede atribuirse a que la reacción no transcurra totalmente mediante un mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$ o bien porque se produzca un cierto porcentaje de racemización en el proceso de reducción de la azida. Sin embargo la considerable pérdida de pureza óptica observada en la síntesis de la amina **82** no tiene hasta el momento una explicación satisfactoria.

¹³⁴ Thompson, A. S.; Humphrey, G. R.; DeMarco, A. M.; Mathre, D. J.; Grabowski, E. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5886.

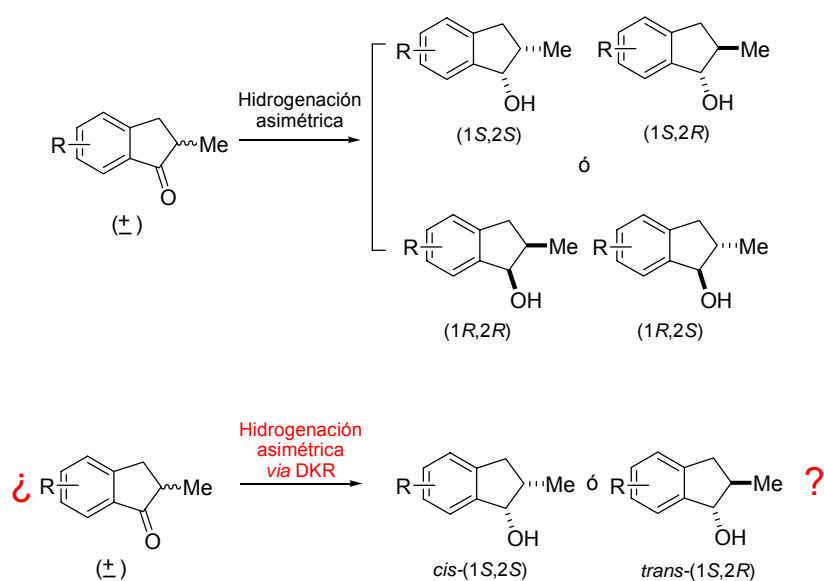
Tabla 8. Síntesis de las indanilaminas **81-85** a partir de los indanoles **76-80**.^a

Alcohol	ee del alcohol (%)	Amina	Rdto. (%) ^b	Benzamida	Rdto. (%) ^c	ee (%) ^d
	98		85		75	93
	99		78		79	94
	94		70		80	84
	96		66		82	83
	99		75		68	93
	99		69		72	91
	97		90		83	90
	99		85		78	94
	98		74		81	90
	98		68		83	90

a) Todos los ensayos se llevaron a cabo usando 1.2 eq. de DBU y DPPA en el primer paso de reacción. En el segundo paso se usaron 1.5 eq. de LiAlH₄ y [Azida] ≈ 0.5 M. b) Rendimiento de los dos pasos de reacción tras purificación mediante cromatografía en columna. c) Rendimiento de la reacción de benzoilación. d) Los excesos enantioméricos (ee) fueron determinados mediante análisis de las correspondientes benzamidas mediante HPLC (Chiralpak AD, mezclas iPrOH/hexano).

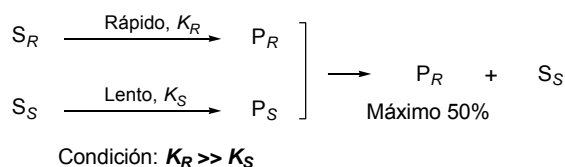
III.4.3. Hidrogenación asimétrica de las indanonas 91-92 y 95-98. Síntesis de los indanoles 93-94 y 99-101 mediante hidrogenación por transferencia *via* DKR.

Tras los resultados obtenidos la síntesis de las indanolaminas **81-85** que no poseen sustituyentes en la posición 2, nos propusimos la síntesis de indanilaminas sustituidas en posición α . En estos compuestos la presencia de dos centros estereogénicos permitiría en principio la existencia de cuatro posibles diastereoisómeros. Siguiendo el mismo esquema sintético y partiendo de las correspondientes cetonas racémicas α -sustituidas, las condiciones de hidrogenación asimétrica permitirían en principio el acceso a una única configuración en la posición 1 del indanol. Para la obtención de un único producto, *cis* o *trans*, en los dos centros estereogénicos contiguos decidimos ensayar la resolución cinética dinámica (DKR) (*Esquema 46*).



Esquema 46

Se entiende por *resolución cinética clásica* (KR) aquel proceso mediante el cual dos enantiómeros de una mezcla racémica son transformados en productos con diferentes velocidades de reacción. Si la resolución cinética es eficiente, uno de los enantiómeros del racemato es transformado en el producto buscado y el otro enantiómero se recupera inalterado (*Figura 32*). Este proceso tiene la evidente limitación de que el rendimiento máximo es del 50%.



S_R, S_S = Sustratos enantioméricos

P_R, P_S = Productos enantioméricos

Figura 32

La resolución cinética clásica ha evolucionado en los últimos años¹³⁵ hacia la *resolución cinética dinámica* (DKR). La DKR combina la resolución cinética (KR) con una equilibración *in situ* o racemización del enantiómero que reacciona más lentamente (Figura 33). La racemización del enantiómero menos reactivo puede llevarse a cabo químicamente, biocatalíticamente o incluso puede llegar en algunos casos a darse espontáneamente. Si las condiciones de racemización se eligen de forma que no racemice el producto formado se puede llegar a conseguir la obtención de un único estereoisómero con un rendimiento teórico del 100%.

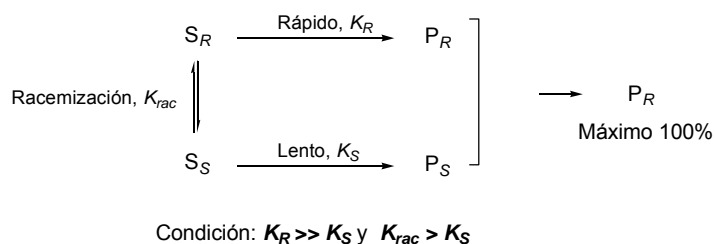
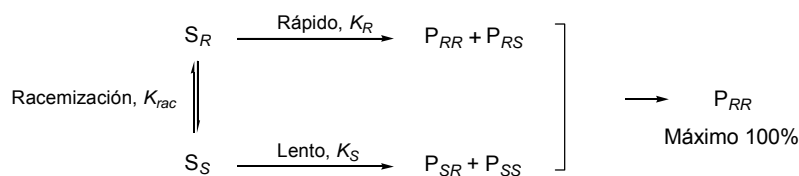


Figura 33

La resolución cinética dinámica también es de utilidad sintética en reacciones en las que se crea un nuevo centro estereogénico, y en las que partiendo de una mezcla racémica podrían formarse dos parejas de enantiómeros diastereoméricas entre sí. En estos casos es posible conseguir de manera eficiente la síntesis de un único enantiómero, viniendo determinado el exceso diastereomérico por una eficiente DKR y el exceso enantiomérico por la eficiencia del proceso elegido para generar el nuevo centro estereogénico (Figura 34).

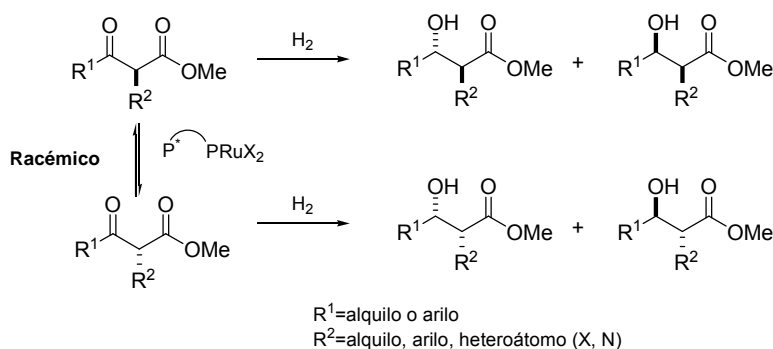
¹³⁵ Reviews: a) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8291. b) Robinson, D. E. J. E.; Bull, S. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1407. c) Keith, J. M.; Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 5.



Condición: $K_R \gg K_S$, $K_{RR} \gg K_{SS}$ y $K_{rac} > K_S$

Figura 34

Noyori¹³⁶ y Genet¹³⁷ describieron los primeros ejemplos de hidrogenación estereo y enantioselectiva *via* DKR. En sus trabajos un producto de partida racémico como un β-cetoéster α-sustituido que posee un centro estereogénico lábil y un fragmento insaturado proquiral, puede convertirse en uno de los estereoisómeros mayoritarios *sin* o *anti* entre los cuatro posibles estereoisómeros de los correspondientes β-cetoalcoholes, mediante hidrogenación selectiva catalizada por rutenio *via* resolución cinética dinámica (*Esquema 47*). El grado de selectividad (*cis* o *trans*) resultó ser muy dependiente de la naturaleza del catalizador usado, de las condiciones de reacción y de los sustratos.



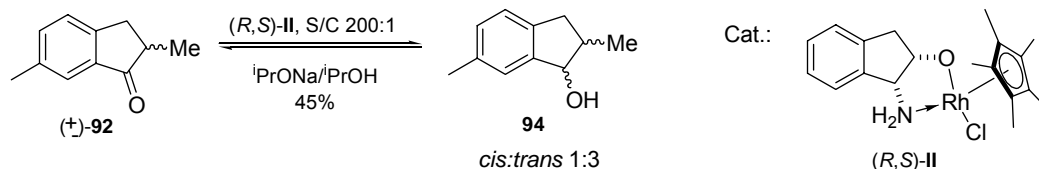
Esquema 47

A la vista de estos antecedentes y partiendo de la base de la posible racemización entre los dos enantiómeros de las cetonas cíclicas α-sustituidas en medio básico *via* enolización, abordamos en una primera etapa la reducción de la cetona racémica (±)-**92**, mediante transferencia de hidrógeno *via* DKR, usando como catalizador [RhClCp*(1*R*,2*S*)-1-aminoindan-

¹³⁶ a) Noyori, R.; Ikeda, T.; Ohkuma, T.; Widhalm, Kitamura, M.; Takaya, H.; Akutagawa, S.; Sayo, N.; Saito, T.; Taketomi, T.; Kumobayashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9134. b) Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 144.

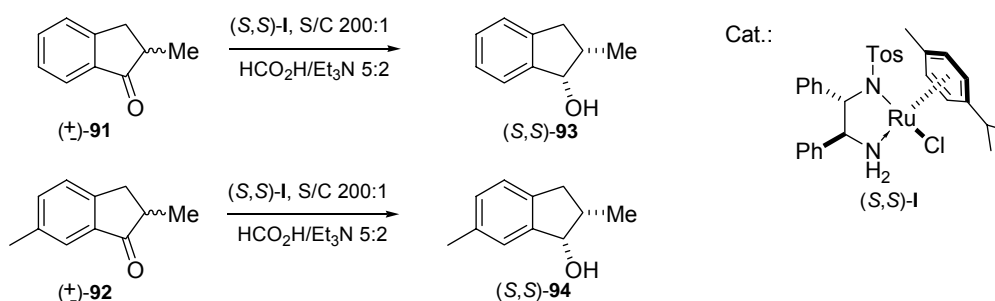
¹³⁷ a) Genet, J.P.; Mallart, S.; Jugé, S. *Patente francesa*, **1989**, 8911159. b) Rtovelomanan-Vidal, V.; Genet, J. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 846. c) Genet, J. P. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 908 y referencias allí citadas.

1-ol] (*R,S*)-**II** y la mezcla ⁱPrONa/ⁱPrOH como fuente de hidrógeno (*Esquema 48*). Los resultados obtenidos no fueron del todo satisfactorios debido a que en las condiciones ensayadas la acetona que se forma a partir del isopropanol compete con el sustrato por la coordinación al metal. Los intentos de eliminación de la acetona del medio fueron infructuosos, lo que llevó a rendimientos que no superaron el 50%. Por otra parte el producto se obtuvo como una mezcla diastereomérica *cis:trans* 1:3, con el predominio previsible del isómero *trans* más estable termodinámicamente.



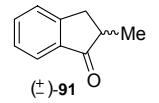
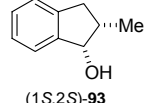
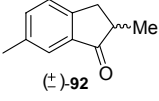
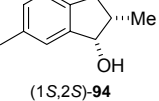
Esquema 48

A la vista de estos resultados abordamos la reducción en las condiciones similares a las empleadas para la reducción de las cetonas **71-75**, es decir usando como catalizador el complejo (*S,S*)-**I** de Ru(II)-TsDPEN, *p*-cimeno como areno, y la mezcla azeotrópica HCO₂H/Et₃N 5:2 como fuente de hidrógeno (*Esquema 49*). En estas condiciones la hidrogenación irreversible de las cetonas (\pm)-**91-92** tuvo lugar con la racemización deseada del isómero menos reactivo *via* enolización. Se obtuvieron de esta manera los alcoholes (*1S,2S*)-**93-94** con resultados excelentes en lo relativo a rendimientos y estereoselectividades (Tabla 9). Es de destacar que la reacción a partir de la cetona (\pm)-**92** se realizó a escala de 10-15 gramos obteniéndose los mismos resultados.



Esquema 49

Tabla 9. Síntesis de los indanoles (1*S*,2*S*)-**93-94** a partir de las indanonas racémicas (±)-**91-92**.^a

Cetona	Catalizador (S/C=200)	Alcohol	Rdto (%) ^b	Conf.	ed/ee ^c
 (±)- 91	(<i>S,S</i>)- I	 (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- 93	78	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	94/97
 (±)- 92	(<i>S,S</i>)- I	 (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- 94	80	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	94/96 (99/98)

a) Todos los ensayos se llevaron a cabo a temperatura ambiente durante 7 días usando la mezcla HCO₂H/Et₃N 5:2 como fuente de hidrógeno. b) Rendimiento tras purificación mediante cromatografía en columna. c) Los excesos diastereoméricos (ed) fueron determinados en los crudos de reacción mediante ¹H-RMN. Los excesos enantioméricos (ee) fueron determinados mediante HPLC (Chiracel OB, mezclas iPrOH/hexano). En paréntesis ed y ee después de cristalización.

La configuración absoluta de los indanoles obtenidos se asignó por comparación del signo del poder rotatorio de (1*S*,2*S*)-**93** con el descrito en la bibliografía.¹³⁸ El transcurso estereoquímico observado para la reacción es nuevamente consistente con el mecanismo propuesto por Noyori (*Esquema 43*, Apartado III.3.3.2.1.2.4.). En la *Figura 35*, se ha representado el ataque del hidruro quiral por la cara más favorable para cada uno de los enantiómeros (*R*) y (*S*) de la cetona (±)-**91**. La estereoquímica (1*S*,2*S*) del indanol **93** obtenido indica que el enantiómero reactivo de la indanona de partida es el que presenta configuración *S*. Esto puede explicarse teniendo en cuenta la interacción estérica más desfavorable existente en la aproximación entre los reactivos en el enantiómero *R* debido a la disposición del grupo metilo en la posición 2.

¹³⁸ Para (1*S*,2*S*)-**93**: [α]_D = +40.5 (c 0.53, CHCl₃) para ed= 94% y ee=97%. [lit. (1*R*,2*R*)-**93** (ee> 98%): [α]_D -38.0 (c 0.25, CHCl₃). Bowers, N. I.; Boyd, D. R.; Sharma, N. D.; Goodrich, P. A.; Grocock, M. R.; Blacker, A. J.; Goode, P.; Dalton, H. *J. Chem. Soc., Perkins Trans 1*, **1999**, 1453.

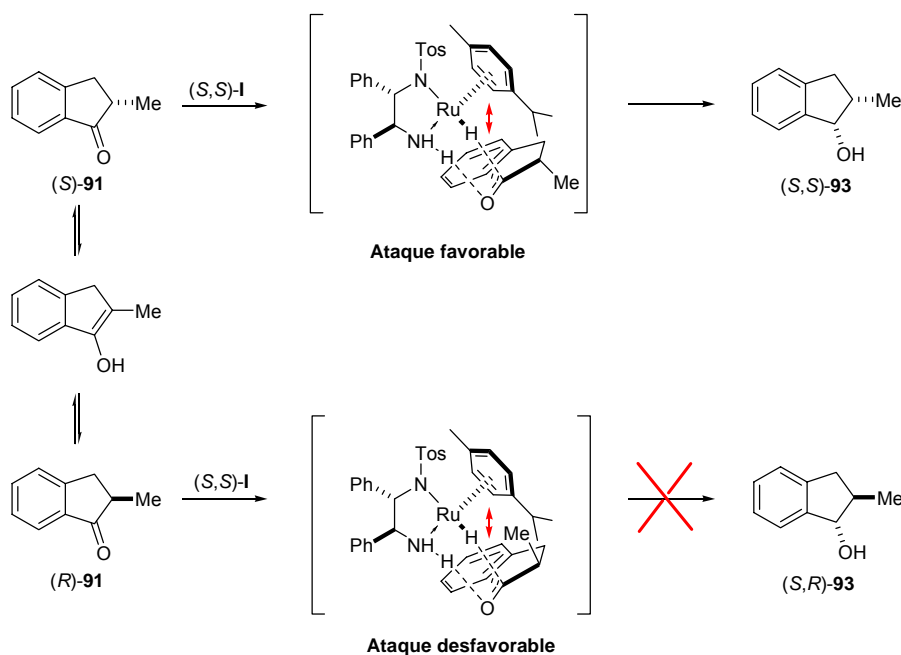


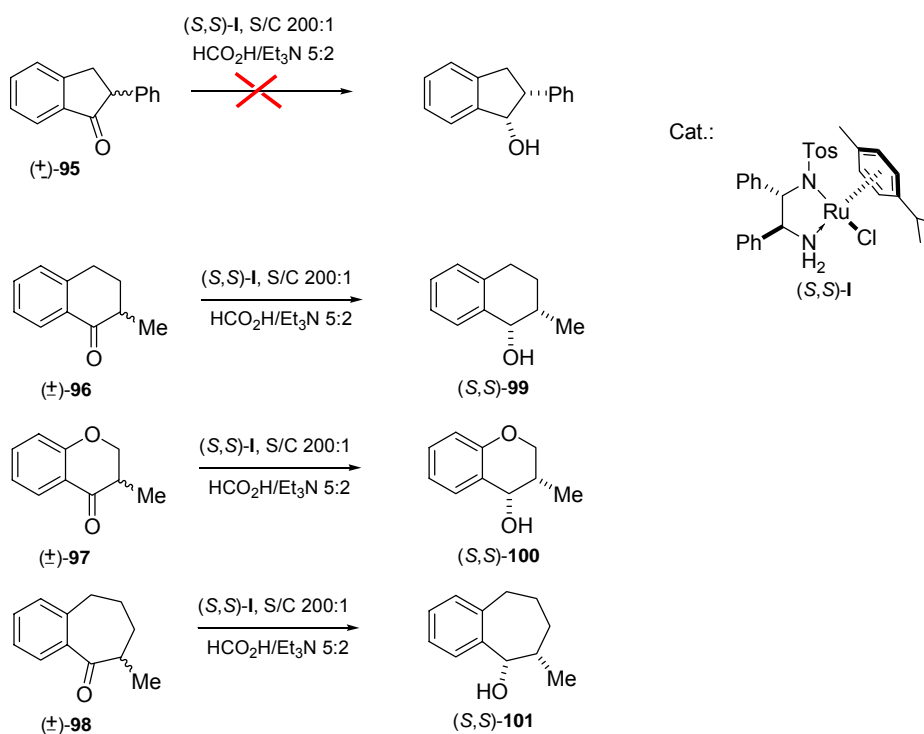
Figura 35

Los tiempos de reacción fueron superiores a los observados en la reducción para las cetonas **71-75** sin sustituyentes en la posición α . En los primeros 3 días se observa que la reacción va "rápida" y a partir del tercer día se ralentiza. Esto puede explicarse considerando que la racemización del enantiómero menos reactivo no es muy eficiente. Durante los primeros 3 días reacciona fundamentalmente el enantiómero (*S*)-**91** presente en la mezcla racémica inicial. A partir del tercer día la reacción debe producirse sobre la pequeña proporción efectiva de enantiómero (*S*)-**91** que proviene de la racemización lenta de (*R*)-**91**.

Los intentos de acelerar la racemización fueron infructuosos. Así cuando la reacción se llevó a cabo en presencia de una mayor proporción de base usando $\text{HCO}_2\text{H}/\text{Et}_3\text{N}$ 1.2:1 se obtuvo el indanol (1*S*,2*S*)-**93** con una conversión máxima del 30% tras 7 días a temperatura ambiente. Por otra parte, cuando se aumentó la proporción de ácido empleando una mezcla $\text{HCO}_2\text{H}/\text{Et}_3\text{N}$ 4:1 no se observó reacción alguna.

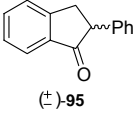
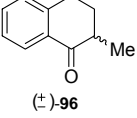
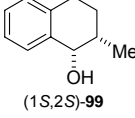
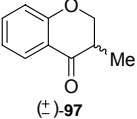
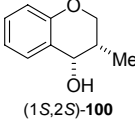
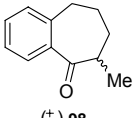
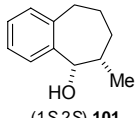
III.4.3.1. Extensión de la metodología a la síntesis de los alcoholes 99-101 mediante hidrogenación por transferencia *via* DKR de las cetonas cíclicas 95-98.

Tras los buenos resultados obtenidos en la reducción de indanonas racémicas con sustituyentes alquílicos en la posición 2, y dada la escasez de precedentes similares en la bibliografía,¹³⁹ nos planteamos la posible aplicación de la metodología a indanonas como (\pm)-95 con un sustituyente aromático en la posición α al carbonilo así como a derivados de otras cetonas cíclicas como la tetralona (\pm)-96, la cromanona (\pm)-97 y la benzosuberona (\pm)-98 (*Esquema 50*). Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 10.



¹³⁹ Se conocen ejemplos de DKR empleando métodos de hidrogenación con H₂: Ohkuma, T.; Noyori, R. en *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A. Yamamoto, H. (Ed); Springer, Berlin, 1999; Vol. 1, Capítulo 6.1. Entre los ejemplos empleando hidrogenación por transferencia cabe destacar: a) Cossy, J.; Eustache, F.; Dalko, P. I. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5005. b) Eustache, F.; Dalko, P. I.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1263. c) Alcock, N. J.; Mann, I.; Peach, P.; Wills, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2485. d) Ohkuma, T.; Ishii, D.; Takeno, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6510. e) Matsumoto, T.; Murayama, T.; Mitsuhashi, T.; Miura, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5043. f) Ohkuma, T.; Hattori, T.; Ooka, H.; Inoue, T.; Noyori, R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2681. g) Ohkuma, T.; Li, J.; Noyori, R. *Synlett* **2004**, 1383.

Tabla 10. Síntesis de los alcoholes (1*S*,2*S*)-**99-101** a partir las cetonas racémicas (±)-**95-98**.^a

Cetona	Catalizador (S/C=200)	t	Alcohol	Rdto (%) ^c	Conf.	ed/ee ^d
 (±)- 95	(<i>S,S</i>)- I	9d	No reacción	-	-	-
 (±)- 96	(<i>S,S</i>)- I	9d	 (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- 99	75	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	90/98
 (±)- 97	(<i>S,S</i>)- I	9d	 (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- 100	92 (80)	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	72/98 (90/98)
 (±)- 98	(<i>S,S</i>)- I	12d ^b	 (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- 101	30	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	66/58

a) Todos los ensayos se llevaron a cabo a temperatura ambiente usando la mezcla HCO₂H/Et₃N 5:2 como fuente de protón y relación S/C=200. b) En este caso se usó relación S/C=50. c) Rendimiento tras purificación mediante cromatografía en columna. Entre paréntesis rendimiento tras cristalización después de columna. d) Los excesos diastereoméricos (ed) fueron determinados en los crudos de reacción mediante ¹H-RMN. Los excesos enantioméricos (ee) fueron determinados mediante HPLC (Chiracel OJ, mezclas iPrOH/hexano) y CG (Chirasil-Dex CB, T_{columna}=120°C, helio (90kPa), T_{inyector}=250°C, split ratio 20:1). En paréntesis ed y ee después de cristalización.

En el caso de la indanona fenil sustituida (±)-**95** no hubo reacción, lo que podría atribuirse a la gran proporción de la forma enólica que debe existir en el equilibrio teniendo en cuenta la alta estabilidad derivada de la conjugación extendida en el sistema entre el doble enlace del enol y los dos anillos aromáticos.

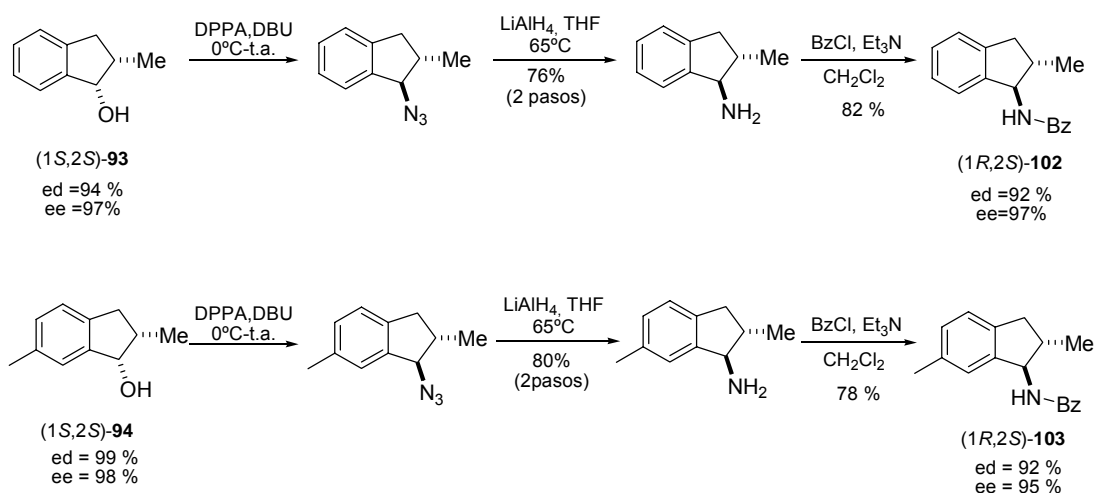
Por otra parte las reacciones a partir de las cetonas (±)-**96-98** requirieron tiempos de reacción superiores (9-12 días) a los observados para las indanonas. Este hecho puede explicarse teniendo en cuenta que los anillos de tetralona, cromanona y benzosuberona, que deben presentar una menor planaridad que los anillos de indanona, deben sufrir un proceso de racemización menos eficiente del enantiómero menos reactivo *via* enolización. Esto se traduciría en tiempos de reacción más largos e inferiores excesos diastereoméricos (66-90%).

La baja reactividad de la benzosuberona (±)-**98** se manifiesta en una mínima conversión cuando se emplea la proporción S/C=200. Aumentando la proporción de catalizador hasta una relación S/C=50 se observa un incremento de la reactividad, que tras 12 días lleva a la obtención de un 30% del producto de reacción, recuperándose un 48% de la cetona de partida sin reaccionar.

La configuración absoluta de (1*S*,2*S*)-**99** se estableció por comparación del valor del poder rotatorio con el descrito en la bibliografía,¹⁴⁰ y es coherente con el mecanismo propuesto para la hidrogenación de las α -metilketonas descrito en el Apartado III.4.3.1. El bajo valor del exceso enantiomérico observado en la reacción de la benzosuberona (\pm)-**98** debe ser consecuencia de factores estéricos y estereoelectrónicos contrapuestos debido a que la cetona presenta como sustituyentes una cadena alquílica superior y un resto aromático.

III.4.4. Síntesis de las *N*-benzoilindanilaminas *trans*-**102-103** a partir de los indanoles *cis*-**93-94**.

Una vez sintetizados los indanoles deseados (1*S*,2*S*)-**93** y (1*S*,2*S*)-**94**, se llevó a cabo la síntesis de las *N*-benzoilindanilaminas objetivo *trans*-**102-103** mediante un procedimiento similar al empleado para la síntesis de las benzamidas **86-90** (Esquema 51). Las benzamidas (1*R*,2*S*)-**102** y (1*R*,2*S*)-**103** se obtuvieron con rendimiento global del 62%, observándose también en este caso una ligera pérdida de pureza óptica durante las etapas de inversión de la azida y la reducción de la misma.



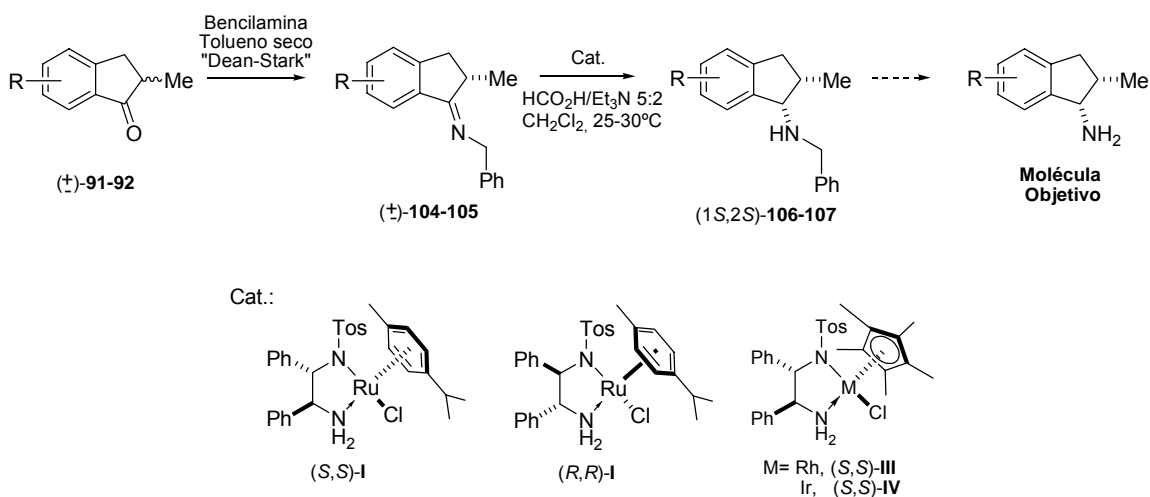
Esquema 51

¹⁴⁰ Okhuma, T.; Hattori, T.; Ooka, H.; Inoue, T.; Noyori, R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2681.

III.4.5. Síntesis de las *N*-bencilindanilaminas *cis*-106-107 mediante hidrogenación asimétrica de benciliminas.

La metodología inicialmente desarrollada por Noyori y Genet para la hidrogenación de β -cetoésteres ha dado lugar a numerosas aplicaciones¹⁴¹ y al desarrollo de reacciones relacionadas.¹⁴² Los resultados expuestos en los Apartados anteriores de esta Tesis Doctoral constituyen una nueva aplicación la hidrogenación por transferencia via DKR a compuestos carbonílicos no activados en la posición β . Teniendo en cuenta estos antecedentes y por otra parte la conocida eficiencia de la hidrogenación por transferencia de iminas catalizada por Ru(II)¹⁴³ y Rh(III)¹⁴⁴ nos pareció de interés académico e industrial el estudio de la combinación de las técnicas de DKR con la hidrogenación de cetiminas α -sustituidas, para la que sorprendentemente no existen precedentes en la bibliografía.

Por todo ello en una primera etapa, y a partir de las indanonas (\pm)-91-92, nos planteamos la síntesis de las indanilaminas objetivo *cis* mediante hidrogenación asimétrica de las benciliminas (\pm)-104-105, utilizando un procedimiento similar al llevado a cabo para la reducción de las indanonas. La posterior desbencilación de las *N*-bencilindanilaminas 106-107 conduciría a las indanilaminas previsiblemente *cis* deseadas (Esquema 52).



Esquema 52

¹⁴¹ Reviews: a) Noyori, R.; Tokunaga, M.; Kitamura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 36. b) Huertas, F. F., Minidis, A. B. E.; Bäckwall, J.-E. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 321. c) Pellisier, H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8291.

¹⁴² a) Reducción asimétrica de "bencilos": Murata, K.; Okano, K.; Miyagi, M.; Iwane, H.; Noyori, R.; Ikariya, T. *Org. Lett.* **1999**, *7*, 1119. Reducción asimétrica de diversos tipo de cicloalcanonas 2-sustituidas: b) Ohkuma, T.; Ishii, D.; Takeno, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6510. c) Matsumoto, T.; Murayama, T.; Mitsuhashi, T.; Miura, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5043. d) Ohkuma, T.; Hattori, T.; Ooka, H.; Inoue, T.; Noyori, R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2681. e) Ohkuma, T.; Li, J.; Noyori, R. *Synlett* **2004**, 1383.

¹⁴³ Uematsu, N.; Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916.

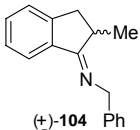
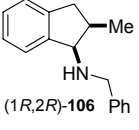
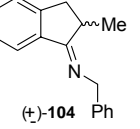
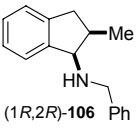
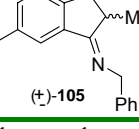
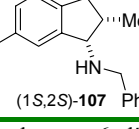
¹⁴⁴ Mao, J.; Baker, D.C. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 841.

La iminas (\pm)-**104-105** fueron preformadas usando un “Dean-Stark”, y tras la finalización de la reacción ($^1\text{H-RMN}$) se usaron directamente en la siguiente etapa. La hidrogenación se llevó a cabo en CH_2Cl_2 seco usando la mezcla $\text{HCO}_2\text{H}/\text{Et}_3\text{N}$ 5:2. Estas condiciones se establecieron en función de los resultados previos, teniendo en cuenta la alta reactividad de las iminas en este medio¹⁴³ y considerando una alta probabilidad de racemización a través de las correspondientes enaminas. Dadas las dificultades para el seguimiento cromatográfico de la reacción debido a la hidrólisis de la imina sobre la placa cromatográfica, y a pesar de que era previsible una transformación relativamente rápida, se dejaron evolucionar durante seis días en todos los casos para asegurar el grado de avance máximo de la reacción.

De los distintos catalizadores ensayados incluidos en el *Esquema 52*, el catalizador **I** $\text{RuCl}(p\text{-cimeno})\text{TsDPEN}$ originó las correspondientes indanilaminas *cis*-**106-107** con rendimientos entre moderados y buenos y excelentes excesos enantioméricos (Tabla 11). El uso del catalizador **IV** $\text{IrClCp}^*\text{TsDPEN}$ también originó el producto *cis*-**106** selectivamente (*cis:trans* >99:1) pero con un rendimiento de sólo el 60% y un exceso enantiomérico del 60%.¹⁴⁵

Es de destacar que los resultados descritos constituyen el primer ejemplo de procesos basados en resolución cinética dinámica que involucran la reducción de enlaces $\text{C}=\text{N}$.

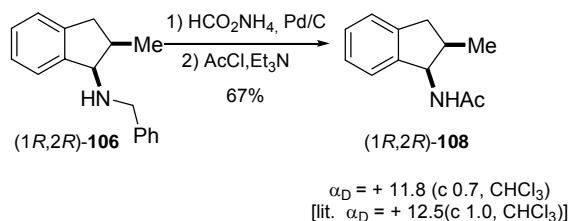
Tabla 11. Síntesis de las *N*-bencilindanilaminas *cis*-**106-107** a partir de las iminas (\pm)-**104-105**.^a

Cetona	Imina	Catalizador (S/C=200)	Amina	Rdto (%) ^b	Conf.	ed/ee ^c
(\pm)- 91		(<i>R,R</i>)- I		70	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)	> 98/96
(\pm)- 91		(<i>S,S</i>)- IV		60	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	> 98/60
(\pm)- 92		(<i>S,S</i>)- I		82	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	> 98/96

a) Ensayos llevados a cabo a temperatura ambiente durante 6 días. b) Rendimiento tras purificación mediante cromatografía columna y considerando la formación cuantitativa de la bencilimina. c) Los excesos diastereoméricos (ed) fueron determinados en los crudos de reacción mediante $^1\text{H-RMN}$. Los excesos enantioméricos (ee) fueron determinados mediante HPLC (Chiracel OB y Chiralpak AD, mezclas *i*PrOH/hexano).

¹⁴⁵ El mejor comportamiento obtenido con el catalizador **I** frente a **IV** es opuesto a lo observado por otros miembros del grupo de investigación con sustratos derivados monocíclicos de la ciclopentanona y ciclohexanona: Antonio Magriz Tascón, Tesis Doctoral de. CSIC-Universidad de Sevilla.

La configuración absoluta de la bencilamina (1*R*,2*R*)-**106** fue asignada por correlación química del *N*-acetil derivado (1*R*,2*R*)-**108** obtenido a partir de la misma por hidrogenólisis y posterior acetilación (*Esquema 53*),¹⁴⁶ y es compatible con un mecanismo similar al anteriormente expuesto para la reducción de las indanonas bajo condiciones análogas.



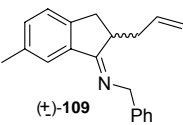
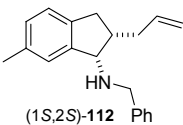
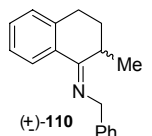
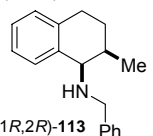
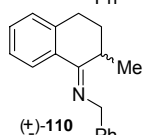
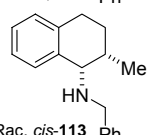
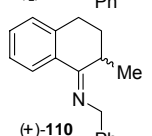
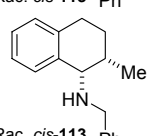
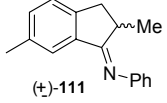
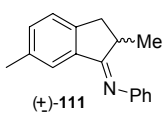
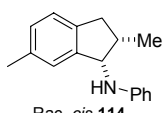
Esquema 53

III.4.5.1. Extensión de la metodología a la síntesis de otras aminas cíclicas *cis* mediante hidrogenación asimétrica de benciliminas.

Tras los excelentes resultados obtenidos en la reducción de bencilindaniliminas racémicas con sustituyentes alquílicos en la posición 2, nos planteamos la posible aplicación de la metodología a indanonas como (\pm)-**109** con un sustituyente alilo en la posición α al carbonilo, a iminas como (\pm)-**110** derivada de otras cetonas cíclicas como la tetralona (\pm)-**96**, y a fenilindaniliminas como (\pm)-**111**. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 12.

¹⁴⁶ Zhang, Z.; Zhu, G.; Jiang, Q.; Xiao, D.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1774.

Tabla 12. Síntesis de las *N*-bencilindanilaminas *cis*-**112-114** a partir de las iminas (\pm)-**109-111**.^a

Imina	Catalizador (S/C=200)	t	Amina	Rdto (%) ^b	Conf.	ed/ee ^c
 (\pm)- 109	(<i>S,S</i>)- I	6d	 (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- 112	67	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	> 98/92
 (\pm)- 110	(<i>R,R</i>)- I	5d	 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- 113	45	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)	> 98/50
 (\pm)- 110	(<i>S,S</i>)- III	5d	 Rac. <i>cis</i> - 113	80	(\pm)- <i>cis</i>	> 98/0
 (\pm)- 110	(<i>S,S</i>)- IV	5d	 Rac. <i>cis</i> - 113	75	(\pm)- <i>cis</i>	> 98/0
 (\pm)- 111	(<i>R,R</i>)- I	-	Descomposición	-	-	-
 (\pm)- 111	(<i>S,S</i>)- III	2	 Rac. <i>cis</i> - 114	76	(\pm)- <i>cis</i>	> 98/0

a) Todos los ensayos se llevaron a cabo a temperatura ambiente. b) Rendimiento tras purificación mediante cromatografía en columna y considerando la formación cuantitativa de la bencilimina. c) Los excesos diastereoméricos (ed) fueron determinados en los crudos de reacción mediante ¹H-RMN. Los excesos enantioméricos (ee) fueron determinados mediante HPLC (Chiracel OB y Chiralpak AD, mezclas iPrOH/hexano).

Todos los ensayos se llevaron a cabo a temperatura ambiente dejando evolucionar la reacción durante 5 días para asegurar el máximo avance de la reacción. En el caso de la cetona (\pm)-**111** dada la estabilidad de la imina fue posible el seguimiento cromatográfico, observándose consumo total del producto de partida al cabo de 2 días.

Como cabía esperar la bencilimina derivada de indanona (\pm)-**109** fue reducida mediante el catalizador (*S,S*)-**I** en las condiciones previamente optimizadas originando la correspondiente bencilamina (1*S*,2*S*)-**112** con buen rendimiento y con una gran diastereo y enantioselectión.

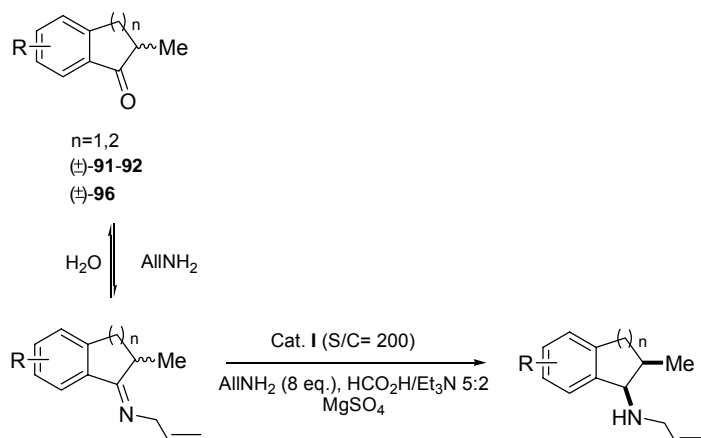
Por el contrario la reducción de la bencilimina (\pm)-**110** con el catalizador de rutenio (*R,R*)-**I** originó la bencilamina (1*R*,2*R*)-**113** con un rendimiento moderado y excelente diastereoselección, aunque con moderada enantioselectividad. Los catalizadores de iridio (*S,S*)-**IV** y rodio (*S,S*)-**III** mostraron una gran actividad, obteniéndose las aminas *cis*-**113** con buenos rendimientos (75-80%) pero con nula enantioselectividad.

Un resultado similar se obtuvo en la reducción de la fenilamina (\pm)-**111** con el catalizador de rodio (*S,S*)-**III**, obteniéndose la fenilamina como el racémico *cis*-**114** con un rendimiento del 76%. Con este sustrato el empleo del catalizador de rutenio (*R,R*)-**I** origina la descomposición de la sustancia de partida, hecho reproducible para el que no disponemos hasta el momento de una explicación razonable.

La configuración relativa *cis* de la amina **113** se asignó mediante el valor de la constante de acoplamiento $J_{1,2}$ (3.6 Hz). Las configuraciones absolutas de las aminas (*1S,2S*)-**112** y (*1R,2R*)-**113** se han asignado de manera tentativa considerando un transcurso estereoquímico similar al observado para las indanilaminas (\pm)-**104-105**.

III.4.6. Síntesis de indanilaminas mediante hidrogenación por transferencia selectiva “one pot” de alilaminas.

Se encuentra descrito en la bibliografía que las iminas reaccionan más rápidamente que las cetonas en las reacciones de hidrogenación por transferencia usando $\text{HCO}_2\text{H}/\text{Et}_3\text{N}$ como fuente de hidrógeno y el catalizador de rutenio de tipo **I**.¹⁴⁷ Por ello decidimos investigar la hidrogenación por transferencia selectiva “one pot” de alilaminas generadas *in situ* a partir de las correspondientes cetonas racémicas (*Esquema 54*).



Esquema 54

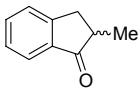
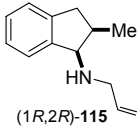
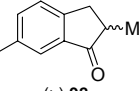
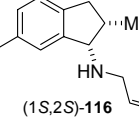
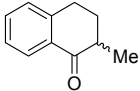
¹⁴⁷ Hecho experimental también observado por Noyori: Uematsu, N.; Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916.

Las cetonas racémicas (\pm)-**91-92** y (\pm)-**96**, se usaron directamente como productos de partida en reacciones libres de disolvente¹⁴⁸ y en presencia de un exceso (8 equiv.) de alilamina. Los resultados obtenidos usando este método (Tabla 13) mostraron la esperada quimioselectividad C=N/C=O.

En el caso de la tetralona (\pm)-**96** no se observó reacción alguna, recuperándose la cetona de partida. Este resultado puede explicarse teniendo en cuenta la mayor dificultad que presentan estas cetonas cíclicas de seis miembros para la formación de la correspondiente imina, hecho ya observado en la síntesis de la bencilimina (\pm)-**110**.

Por el contrario las alilaminas *cis*-**115-116** se obtuvieron con rendimientos globales y selectividades similares a las observadas en la síntesis de las bencilaminas *cis*-**106-107** a partir de las benciliminas preformadas de las cetonas (\pm)-**91-92**. Sin embargo este método proporciona un procedimiento más eficiente y conveniente desde el punto de vista de simplicidad operacional, en particular cuando la síntesis de la imina precursora presenta dificultades. Es conveniente destacar que sólo los catalizadores de Ru(II) de tipo **I** dieron lugar a buenos resultados bajo estas condiciones.

Tabla 13. Hidrogenación asimétrica de las aliliminas de las cetonas (\pm)-**91-92** y (\pm)-**96**.

Entrada ^a	Cetona	Catalizador (S/C=200)	Amina	Rdto (%) ^b	Conf.	ed/ee ^c
1	 (+)- 91	(<i>R,R</i>)- I	 (1 <i>R,2R</i>)- 115	56 ^d (22)	(1 <i>R,2R</i>)	> 98/90
2	 (+)- 92	(<i>S,S</i>)- I	 (1 <i>S,2S</i>)- 116	60 (16)	(1 <i>S,2S</i>)	> 98/96
3	 (+)- 96	(<i>S,S</i>)- I	No reacción	-	-	-

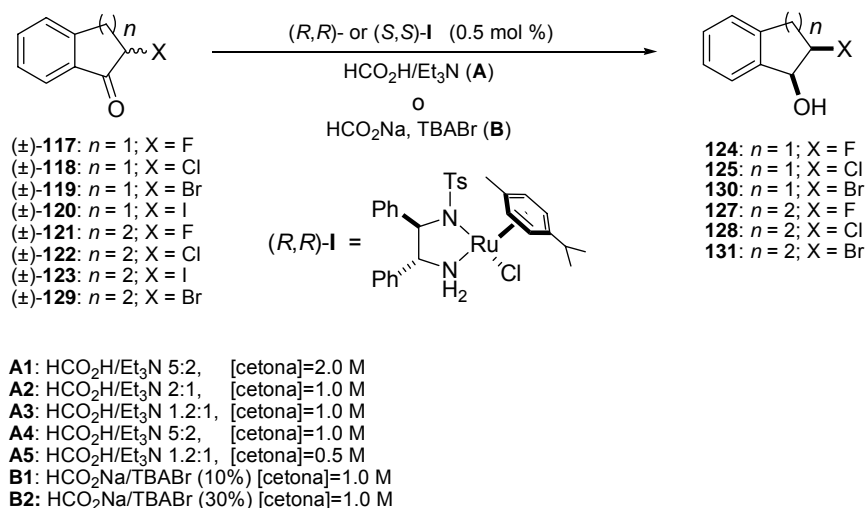
a) Todos los ensayos se llevaron a cabo temperatura ambiente durante 6 días usando 8 equiv. de alilamina y mezcla HCO₂H/Et₃N 5:2. b) Rendimiento tras purificación mediante cromatografía en columna. En paréntesis la cetona de partida recuperada. c) Los excesos diastereoméricos (ed) fueron determinados en los crudos de reacción mediante ¹H-RMN. Los excesos enantioméricos (ee) fueron determinados mediante HPLC (Chiralpak AD y AS, y mezclas iPrOH/hexano). d) Incrementando la cantidad de catalizador a relación S/C=100, se obtuvo un 58% de (1*R,2R*)-**115** (ed>98% y ee=74%) y un 20% del correspondiente indanol (1*R,2R*)-**93**.

¹⁴⁸ Experimentos revelaron que la adición de disolventes comunes (CH₂Cl₂, CH₃CN, DMF, etc) a la mezcla de reacción empeoraban la selectividad C=N/C=O y el rendimiento de la amina buscada.

III.4.7. Hidrogenación asimétrica de las α -halocetonas (\pm)-117-123 y (\pm)-129 . Síntesis de las halohidrinas 124-125, 127-128 y 130-131 mediante hidrogenación por transferencia *via* DKR.

Las halohidrinas vecinales son estructuras de gran interés, presentes en intermedios de la síntesis de numerosos compuestos bioactivos,¹⁴⁹ por lo que el desarrollo de nuevos métodos para su síntesis asimétrica ha despertado un gran interés en los últimos tiempos.¹⁵⁰ A pesar de la existencia de numerosas aproximaciones, no existen precedentes de una metodología general para la síntesis enantioselectiva de *cis*-halohidrinas vecinales cíclicas.

Los resultados descritos en apartados anteriores sobre la hidrogenación por transferencia de α -alquil(aril) cetiminas cíclicas, unidos a los antecedentes sobre la aplicación de las técnicas de DKR a las sustituciones nucleofílicas diastereoselectivas de α -yodo- y α -bromoésteres y amidas¹⁵¹ y a la hidrogenación de α -cloro- β -cetoésteres con catalizadores de Ru(II)-difosfina,¹⁵² nos impulsaron al estudio de la hidrogenación de α -halocetonas *via* DKR para la síntesis estereoselectiva de halohidrinas de interés (Esquema 55).



Esquema 55

¹⁴⁹ a) De Kimpe, N.; Verhe, R. *The Chemistry of α -Haloketones, α -Haloaldehydes and α -Haloimines*; John Wiley & Sons, New York, 1990.

¹⁵⁰ Halohidrinas y derivados en: *Fiesers' Reagents for Organic Synthesis*; Smith, J. G., Fieser, M., Eds.; New York, 1990. (b) Bonini, C.; Righi, G. *Synthesis* **1994**, 225. (c) Haufe, G. *J. Fluor. Chem.* **2004**, 125, 875.

¹⁵¹ (a) Ben, R. N.; Durst, T. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7700. (b) Kubo, A.; Kubota, H.; Takahashi, M.; Nunami, K.-i. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5830. (c) Camps, P.; Pérez, F.; Soldevilla, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 2065. (d) Caddick, S.; Afonso, C. A. M.; Candeias, S. X.; Hitchcock, P. B.; Jenkins, K.; Murtagh, L.; Pardoe, D.; Gil Santos, A.; Treweeke, N.; Weaving, R. *Tetrahedron* **2001**, 57, 6589.

¹⁵² (a) Genêt, J. P.; Cano de Andrade, M. C.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2063. (b) Sayo, N.; Sano, N.; Kumabayashi, H. EP 519763A2, 1992.

Los experimentos iniciales se llevaron a cabo empleando como sustratos las 2-cloro- y 2-bromo- indanonas (\pm)-**118-119** y tetralonas (\pm)-**122** y (\pm)-**129**. Se consideró en un principio que la hidrogenación empleando isopropanol como fuente de hidrógeno en medio básico podría favorecer reacciones secundarias de eliminación o de sustitución en el centro lábil en posición α . Por ello se ensayaron inicialmente condiciones similares a las previamente optimizadas para las reducción asimétrica de cetonas α -sustituidas (Apartado III.4.3.), es decir las condiciones de Noyori/Ikariya con el catalizador [RuCl(*p*-cimeno)TsDPEN] (*R,R*)-**I** o (*S,S*)-**I** y la mezcla azeotrópica HCO₂H/Et₃N 5:2 como disolvente y donador de hidrógeno con una concentración de cetona 2.0 M (Condiciones **A1**). Los resultados para las clorocetonas (\pm)-**118** y (\pm)-**122** fueron buenos, obteniéndose las correspondientes clorohidrinas (*1R,2S*)-**125** y (*1R,2S*)-**128** con buenos rendimientos y excelentes excesos diastereoméricos y enantioméricos (Tabla 14, entradas 5 y 15).

Sin embargo en el caso de la 2-bromoindan-1-ona (\pm)-**119**, el producto obtenido fue el compuesto (\pm)-**126** derivado de la sustitución nucleofílica del bromo por formiato (entrada 9).¹⁵³ Basados en los resultados publicados recientemente por Deng y col.¹⁵⁴ en ensayos similares de hidrogenación por transferencia de la bromoacetofenona, se llevó a cabo la reacción empleando HCO₂Na acuoso como donador de hidrógeno en un sistema bifásico CH₂Cl₂/H₂O y *n*-Bu₄NBr (10%) como catalizador de transferencia de fase (Condiciones **B1**). En estas condiciones tuvo lugar la reducción de manera eficiente, obteniéndose el *cis*-2-bromoindan-1-ol (*1R,2S*)-**130** con un 88% de rendimiento y excelentes excesos diastereoméricos y enantioméricos (entrada 10).

Sin embargo la reducción de la α -bromotetralona (\pm)-**129** en estas mismas condiciones (Condiciones **B1**) llevó a la obtención la bromohidrina (*1S,2R*)-**131** con excelente diastereo- y enantioselectividad, pero con un rendimiento de solo el 22% (entrada 19). Afortunadamente el incremento de la proporción de *n*-Bu₄NBr hasta el 30% (Condiciones **B2**) condujo a un aumento del rendimiento hasta el 64% manteniéndose los valores de *ed* y *ee* (entrada 20).

Es necesario mencionar que el empleo de las Condiciones **B1-B2** para la reducción de las clorocetonas (\pm)-**118** e (\pm)-**122** no supuso una mejora considerable de los resultados obtenidos mediante las condiciones de tipo **A1** (HCO₂H/Et₃N 5:2, [cetona]=2.0 M, entradas 6, 16 y 17).

¹⁵³ La hidrogenación asimétrica por transferencia catalizada mediante complejos de Rh de clorometilcetonas, en las que no se puede dar β -eliminación, puede llevarse a cabo en un medio de reacción similar: a) Hamada, T.; Torii, T.; Izawa, K.; Noyori, R.; Ikariya, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4373. b) Hamada, T.; Torii, T.; Izawa, K.; Ikariya, T. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7411.

¹⁵⁴ Ma, Y.; Liu, H.; Chen, L.; Cui, X.; Zhu, J.; Deng, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2103.

Tabla 14. Síntesis de la halohidrina *cis*-124-125, 127-128 y 130-131.^a

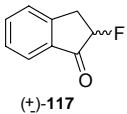
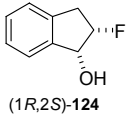
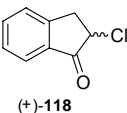
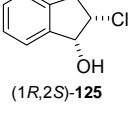
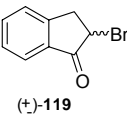
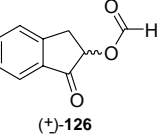
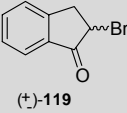
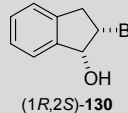
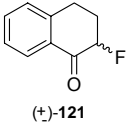
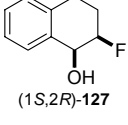
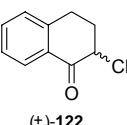
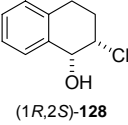
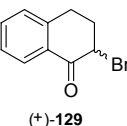
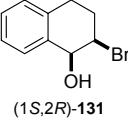
Ent	Halocetona	Met.	[C]	Reactivo	Cat I	Halohidrina	Rdto (%) ^b	t	ed/ee ^c
1	 (+)-117	A1	2.0	HCO ₂ H/Et ₃ N 5:2	(<i>S,S</i>)	 (1 <i>R,2S</i>)-124	95	3 d	94/74
2	(±)-117	A4	1.0	HCO ₂ H/Et ₃ N 5:2	(<i>S,S</i>)	(1 <i>R,2S</i>)-124	72	6d	>98/93
3	(±)-117	B1	1.0	HCO ₂ Na/TBAB 10%	(<i>R,R</i>)	(1 <i>S,2R</i>)-124	90	5 d	20/80
4	(±)-117	A3	1.0	HCO ₂ H/Et ₃ N 1.2:1	(<i>R,R</i>)	(1 <i>S,2R</i>)-124	92	1 d	> 98/92
5	 (+)-118	A1	2.0	HCO ₂ H/Et ₃ N 5:2	(<i>S,S</i>)	 (1 <i>R,2S</i>)-125	88	5 d	> 98/98
6	(±)-118	B1	1.0	HCO ₂ Na/TBAB 10%	(<i>R,R</i>)	(1 <i>S,2R</i>)-125	85	6 d	> 98/94
7	(±)-118	A3	1.0	HCO ₂ H/Et ₃ N 1.2:1	(<i>R,R</i>)	(1 <i>S,2R</i>)-125	<15	1 d	> 98/99
8	(±)-118	A2	1.0	HCO ₂ H/Et ₃ N 2:1	(<i>R,R</i>)	(1 <i>S,2R</i>)-125	83	1d	> 98/99
9	 (+)-119	A1	2.0	HCO ₂ H/Et ₃ N 5:2	(<i>S,S</i>)	 (+)-126	75	1 d	-
10	 (+)-119	B1	1.0	HCO ₂ Na/TBAB 10%	(<i>S,S</i>)	 (1 <i>R,2S</i>)-130	84	5 d	> 98/99

Tabla 14. (cont)

11		A1	2.0	HCO ₂ H/Et ₃ N 5:2			98	3 d	50/98
12	(±)- 121	A4	1.0	HCO ₂ H/Et ₃ N 5:2	(<i>R,R</i>)	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)- 127	40	5d	> 98/99
13	(±)- 121	A3	1.0	HCO ₂ H/Et ₃ N 1.2:1	(<i>R,R</i>)	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)- 127	98	1 d	75/96
14	(±)- 121	A5	0.5	HCO ₂ H/Et ₃ N 1.2:1	(<i>R,R</i>)	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)- 127	98	1d	94/97
15		A1	2.0	HCO ₂ H/Et ₃ N 5:2	(<i>S,S</i>)		78	5 d	> 98/92
16	(±)- 122	B1	1.0	HCO ₂ Na/TBAB 10%	(<i>R,R</i>)	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)- 128	25	6 d	> 98/99
17	(±)- 122	B2	1.0	HCO ₂ Na/TBAB 30%	(<i>R,R</i>)	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)- 128	61	6d	> 98/96
18	(±)- 122	A3	1.0	HCO ₂ H/Et ₃ N 1.2:1	(<i>R,R</i>)	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)- 128	71	1 d	> 98/99
19		B1	1.0	HCO ₂ Na/TBAB 10%	(<i>R,R</i>)		22	6 d	> 98/99
20	(±)- 129	B2	1.0	HCO ₂ Na/TBAB 30%	(<i>R,R</i>)	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)- 131	64	6d	> 98/96

a) Todos los ensayos llevados a cabo a temperatura ambiente usando realación ($S/C=200$). b) Rendimiento tras columna. c) Los excesos diastereoméricos (ed) fueron determinados en los crudos de reacción mediante ¹H-RMN. Los excesos enantioméricos (ee) fueron determinados mediante HPLC (Chiracel OB, mezclas iPrOH/hexano).

En una etapa posterior nos planteamos una optimización de las condiciones que permitiera acelerar las reacciones y disminuir los elevados tiempos de reacción observados. Una posible explicación considerada inicialmente para la baja reactividad fue la existencia de una racemización relativamente lenta del centro estereogénico halogenado. Aunque como se ha indicado no parece conveniente el empleo de condiciones muy básicas, se llevaron a cabo ensayos incrementando la proporción de Et₃N en la mezcla de HCO₂H/Et₃N empleadas en las Condiciones **A**, observándose una fuerte influencia de la misma en la velocidad de la reacción. Tras varias modificaciones se encontró que una proporción HCO₂H/Et₃N 2:1 y una concentración 1.0M en la cetona (Condiciones **A2**) aceleraron muy significativamente la reducción de la cloroindanona (±)-**118**, obteniéndose la correspondiente clorohidrina (1*R*,2*S*)-**125** con un rendimiento del 83% y un ee del 98% en solo 1 día (entrada 8). Para la clorotetralona (±)-**122**, que había llevado a buenos resultados en las Condiciones **A1** y **B2** (no así en las Condiciones **B1**, que llevaron a un rendimiento del 25%), los mejores resultados corresponden al empleo de la proporción HCO₂H/Et₃N 1.2:1 (Condiciones **A3**) en las que se obtuvo la clorohidrina (1*R*,2*S*)-**128** con excelentes ee y ed en una reacción mucho más rápida (entrada 18).¹⁵⁵ Sin embargo, en estas condiciones la clorohidrina **125** se obtiene con un rendimiento inferior al 15% junto a productos de eliminación (entrada 7). Estos resultados indican una mayor tendencia a la eliminación de HCl en los anillos de indanona e indanol de la clorocetona de partida (±)-**118** y/o de la clorohidrina **125**, que en los de la tetralona (±)-**122** y el tetralol **128**.

Es necesario comentar que bajo ninguna de las condiciones ensayadas se observó reacción alguna a partir de las α-yodocetonas (±)-**120** y (±)-**123**.

El interés específico de las α-fluorohidrininas¹⁵⁶ nos impulsó al estudio de las α-fluorocetonas como sustratos. A pesar de la particular reactividad que exhiben con frecuencia los compuestos fluorados, se observó en este caso una reactividad similar a la exhibida por las cloro- y bromo-cetonas. Así, la hidrogenación por transferencia de la fluorindanona (±)-**117** y la fluorotetralona (±)-**121** bajo las Condiciones **A1** se completó en 3 días y originó las fluorohidrininas **124** y **127** con excelentes rendimientos (entradas 1 y 11). La mayor reactividad de estas fluorocetonas comparadas con las cloro- y bromocetonas previamente estudiadas puede explicarse teniendo en cuenta el efecto electrón-atrayente del flúor que debe incrementar la electrofilia del carbono carbonílico haciéndolo más susceptible del ataque de hidruros metálicos

¹⁵⁵ La comparación de estos resultados con los previamente descritos (Fujii, A.; Hashigushi, S.; Uematsu, N.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521.) indican que estas reacciones son incluso más rápidas que para los análogos no halogenados. Por tanto, los resultados no se pueden explicar únicamente en términos de una enolización más rápida del sustrato. Para un estudio muy reciente del efecto del pH en la hidrogenación asimétrica por transferencia de cetonas en medio acuoso ver:) Wu, X.; Li, X.; King, F.; Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed* **2005**, *44*, 3407.

¹⁵⁶ a) Haufe, G. *J. Fluor. Chem.* **2004**, *125*, 875; b) Maienfischk, P.; Hall, R. G.; *Chimia* **2004**, *58*, 93. b) Fluorine in the Life Sciences (Special Issue) *ChemBiochem* **2004**, *5*, 557.

como la especie activa (*S,S*)-**I-H**. Los valores de los ee indican la formación de una cierta proporción del isómero *trans* (3% y 25% respectivamente), que podría atribuirse a la menor repulsión estérica por los átomos de flúor en los estados de transición que conducen a los productos *trans*. El ee fue excelente para la reacción a partir de la fluorotetralona (\pm)-**121** (ee 98%, entrada 1) pero sólo moderado para la fluoroindanona (\pm)-**117** (74%, entrada 11). Una mayor dilución (Condiciones **A4**) originó mejores ee y ee , pero rendimientos mucho menores (entradas 2 y 12). También en este caso la mezcla HCO_2H/Et_3N 1.2:1 (Condiciones **A3**) llevó a reacciones más rápidas y mejores resultados para las fluorohidrinas **124** (92% rendimiento, >99:1 *cis:trans*, 92% ee , entrada 4) y **127** (98% rendimiento, 87:13 *cis:trans*, 96% ee , entrada 13). Este último resultado se mejoró empleando una mayor dilución (0.5 M, Condiciones **A5**, 98% rendimiento, 97:3 *cis:trans*, 97% ee , entrada 14).

Las configuraciones absolutas de (*1R,2S*)-**125**¹⁵⁷ y (*1R,2S*)-**130**¹⁵⁸ fueron asignadas por comparación del valor de los poderes rotatorios con los descritos en la bibliografía para estos compuestos. La configuración absoluta de (*1S,2R*)-**131** fue asignada mediante la aplicación de técnicas de dispersión anómala en el correspondiente análisis por difracción de Rayos-X de monocristal (Figura 36). Estas configuraciones absolutas son consistentes con el mecanismo de reacción previamente comentado para los sistemas α -alquil sustituidos relacionados (Apartado III.4.3., Figura 35). Asumiendo un camino uniforme de reacción se han asignado las configuraciones absolutas de todas las halohidrinas incluidas en la Tabla 14.

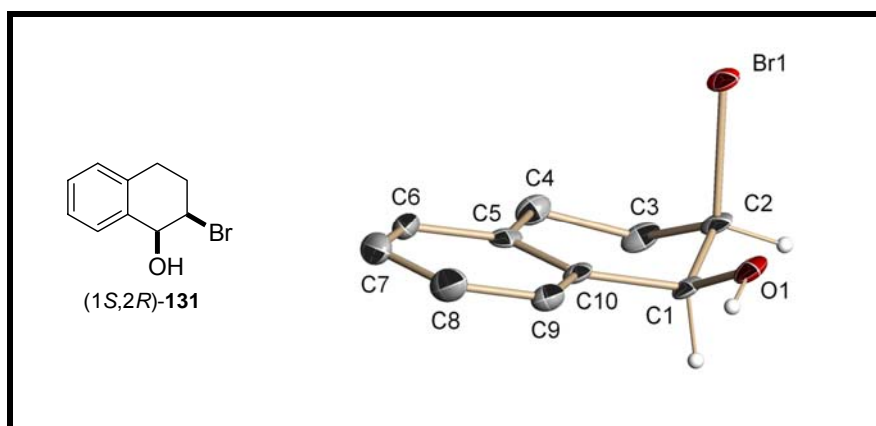


Figura 36

¹⁵⁷ Para (*1R,2S*)-**125**: $[\alpha]_D = +51.5$ (c 0.85, $CHCl_3$) para $ee > 98\%$ y $ee = 98\%$. [lit. (*1S,2R*)-**125** ($ee > 98\%$): $[\alpha]_D -52.0$ (c 0.6, $CHCl_3$)]. Bowers, N. I.; Boyd, D. R.; Sharma, N. D.; Goodrich, P. A.; Grocock, M. R.; Blacker, A. J.; Goode, P.; Dalton, H. *J. Chem. Soc., Perkins Trans 1*, **1999**, 1453.

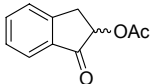
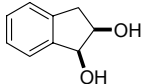
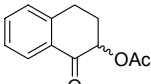
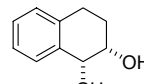
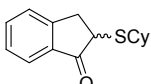
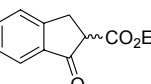
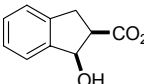
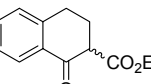
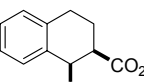
¹⁵⁸ Para (*1R,2S*)-**130**: $[\alpha]_D = +58.0$ (c 0.75, $CHCl_3$) para $ee > 98\%$ y $ee = 99\%$. [lit. (*1S,2R*)-**130** ($ee > 98\%$): $[\alpha]_D -61.0$ (c 0.62, $CHCl_3$)]. Bowers, N. I.; Boyd, D. R.; Sharma, N. D.; Goodrich, P. A.; Grocock, M. R.; Blacker, A. J.; Goode, P.; Dalton, H. *J. Chem. Soc., Perkins Trans 1*, **1999**, 1453.

En la Tabla 14 se encuentran resaltadas las condiciones de reacción idóneas para la síntesis de las diferentes halohidrinis objeto de estudio. Como conclusión podemos destacar que la hidrogenación por transferencia *via* DKR de α -halocetonas cíclicas constituye un método eficiente para la síntesis de halohidrinis, incluyendo cloro-, bromo- e incluso fluorohidrinis. Una adecuada y sencilla optimización de las condiciones de reacción permite el aislamiento de los productos deseados con rendimientos y estereoselectividades de buenos a excelentes y en tiempos de reacción razonables.

III.4.8. Hidrogenación asimétrica de las cetonas (\pm)-132-134 y β -cetoésteres (\pm)-135-136. Síntesis de los dioles 137-138 y β -hidroxiésteres 139-140 mediante hidrogenación por transferencia *via* DKR.

Con objeto de analizar el alcance de la metodología se decidió estudiar la reducción de indanonas y tetralonas racémicas con otros sustituyentes en posición α mediante hidrogenación por transferencia *via* DKR. En la Tabla 17 se muestran los mejores resultados obtenidos en la reducción de las cetonas (\pm)-132-134 con otros heteroátomos (O y S) en la posición α y de los β -cetoésteres (\pm)-135-136 en las distintas variantes de las mezclas HCO₂H/Et₃N (Condiciones A) previamente utilizadas.

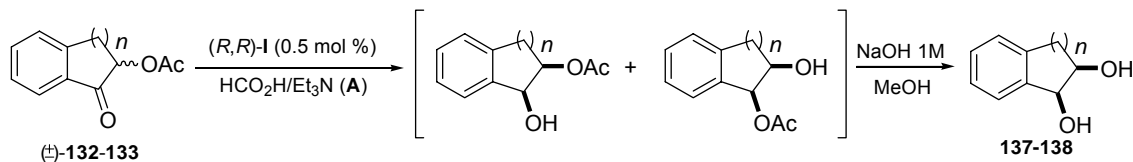
Tabla 17. Reducción de las cetonas (\pm)-132-134 y β -cetoésteres (\pm)-135-136.^a

Mét	Cetona	[C]	Reactivo	Cat I	Producto	Rdto (%)	t	ed/ee
A3	 (+)-132	1.0	HCO ₂ H/Et ₃ N 1.2:1	(R,R)	 (1S,2R)-137	80 ^b	1 d	> 98/98
A5	 (+)-133	0.5	HCO ₂ H/Et ₃ N 1.2:1	(S,S)	 (1R,2S)-138	80 ^b	2 d	94/92
A1 A3	 (+)-134	2.0 1.0	HCO ₂ H/Et ₃ N 5:2 ó HCO ₂ H/Et ₃ N 1.2:1	(R,R)	-	-	-	-
A1	 (+)-135	2.0	HCO ₂ H/Et ₃ N 5:2	(R,R)	 (1R,2R)-139	81	6 d	> 98/99
A1	 (+)-136	2.0	HCO ₂ H/Et ₃ N 5:2	(R,R)	 (1R,2R)-140	90	6 d	> 98/99

a) Reacciones llevadas a cabo a temperatura ambiente usando relación S/C = 200. b) Rendimiento tras reducción y desacetilación.

En la reducción de las α -acetoxicetonas (\pm)-132-133 se observó un comportamiento similar en lo relativo a la reactividad y problemas de racemización que el encontrado con las fluorocetonas 117 y 121. Los productos primarios de reducción de las acetoxicetonas son mezclas del 1- y el 2-acetil derivado del diol esperado, proveniente de la migración 1,2 de

acetilo descrita en la bibliografía para sistemas similares.¹⁵⁹ Los dioles deseados **137** y **138** se obtuvieron por desacetilación *in situ* usando NaOH (1M)/MeOH (Esquema 56). La configuración absoluta de (1*S*,2*R*)-**137**¹⁶⁰ y (1*R*,2*S*)-**138**¹⁶¹ fue asignada tras comparar los valores de los poderes rotatorios con los descritos en la bibliografía.



Esquema 56

Los ensayos de reducción de la cetona (±)-**134** en diferentes condiciones de reacción resultaron ser infructuosos. Este resultado podría ser consecuencia de un “envenenamiento” del catalizador debido al sustituyente sulfurado del sustrato. El azufre, con capacidad de coordinación similar al nitrógeno y mayor que la del oxígeno, podría competir con el ligando TsDPEN por la coordinación al metal anulando la actividad del catalizador.

La reducción de los β-cetoésteres (±)-**135-136** tuvo lugar lentamente (6 días) posiblemente debido a la alta estabilidad de la correspondiente forma enólica. Sin embargo y como consecuencia de ello la racemización es muy eficiente y los β-hidroxiésteres **139** y **140** se obtuvieron con elevados excesos diastereo y enantioméricos.¹⁶²

La configuración absoluta de *cis* (1*R*,2*R*)-**140** se asignó por comparación del valor del poder rotatorio con el descrito en la bibliografía,¹⁶³ y la de (1*R*,2*R*)-**139** se ha asignado tentativamente. Los resultados obtenidos a partir de los β-cetoésteres (±)-**135-136** complementan la metodología desarrollada por Genet y col.¹⁶⁴ mediante la cual se obtienen los β-hidroxiésteres *trans*-**140** tras hidrogenación de los correspondientes β-cetoésteres con H₂/DifosfinaRu(II).

¹⁵⁹ Nakano, S.; Igarashi, Y.; Nohira, H. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 59.

¹⁶⁰ Para (1*S*,2*R*)-**137**: [α]_D = -45.6 (c 0.81, CHCl₃) para ed>98% y ee=96%.%.[lit. (1*S*,2*R*)-**137** (ee> 98%): [α]_D -48, CHCl₃], Boyd, D. R.; Sharma, N. D.; Bowers, N. I.; Goodrich, P. A.; Grocock, M. R.; Blacker, A. J.; Clarke, D. A.; Howard, T.; Dalton, H. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *6*, 1559.

¹⁶¹ Para (1*R*,2*S*)-**138**: [α]_D = -23.8 (c 0.96, CHCl₃) para ed= 94% y ee= 92%. [lit. (1*R*,2*S*)-**138** (ee> 98%): [α]_D -38 (c 0.87, CHCl₃). Jeffrey, A. M.; Yen, H. C.; Jerina, D. M.; Patel, T. R.; Davey, J. F.; Gibson, D. T. *Biochemistry* **1975**, *14*, 575.

¹⁶² El empleo de las Condiciones **A3** con una menor proporción de ácido (HCO₂H/Et₃N 1.2:1) disminuye la reactividad y tras 10 días de reacción la conversión no es superior al 50%.

¹⁶³ [α]_D = +114.5 (c 0.95, EtOH) para ed> 98% y ee= 99%. [lit. (1*R*,2*R*)-**140** (ed > 98%, ee= 98%): [α]_D = +115.0 (c 1.39, EtOH)]. Buisson, D.; Cecchi, R.; Laffitte, J. A.; Guzzi, U.; Azerad, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3091.

¹⁶⁴ Genet, J. P.; Pfister, X.; Ratovelomanana-Vidal; Pinel, C.; Laffitte, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4559.

III.5. Conclusiones.

1. Se ha desarrollado una síntesis estereoselectiva y eficaz para todos los estereoisómeros posibles de los compuestos objetivo mostrados en la *Figura 19*. Partiendo de las correspondientes cetonas como materias de partida asequibles, la estrategia sintética se basa en dos etapas clave: a) hidrogenación por transferencia asimétrica empleando ácido fórmico (en mezclas con trietilamina) como fuente de hidrógeno y b) inversión de configuración mediante una variante de la reacción de Mitsunobu.

2. Se ha desarrollado una nueva metodología, basada en el trabajo fundamental de Noyori, para la hidrogenación enantioselectiva de cetonas racémicas α -sustituidas mediante hidrogenación por transferencia *via* resolución cinética dinámica (DKR), de nuevo empleando mezclas ácido fórmico/trietilamina como fuente de protones. Fruto de la reacción se obtienen alcoholes quirales con dos centros estereogénicos con configuración relativa *cis* y $ed=66-99\%$ y $ee=58-98\%$.

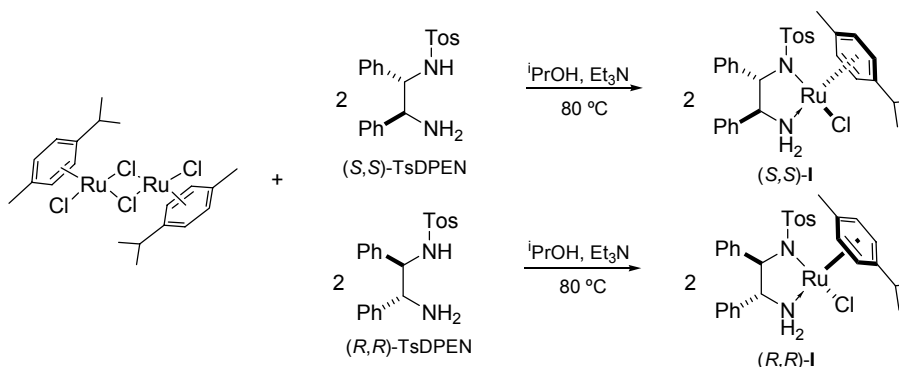
3. La metodología desarrollada se ha extendido a la reducción de bencilaminas de cetonas racémicas α -sustituidas así como a la síntesis estereoselectiva “one-pot” de alilaminas con dos centros estereogénicos. Se obtienen bencilaminas *cis* con $ed > 98\%$ y $ee=50-96\%$ y alilaminas *cis* con $ed > 98\%$ y $ee=90-96\%$. Esta reacción constituye el primer ejemplo conocido de resolución cinética dinámica que involucra reducción de enlaces C=N.

4. Por último se ha generalizado la nueva metodología desarrollada con la síntesis estereoselectiva de α -halohidrinas (bromohidrinas, clorohidrinas y fluorohidrinas), 1,2-dioles y β -hidroxiésteres. En parte debido a la alta sensibilidad de los algunos de estos sustratos frente a reacciones laterales como sustituciones y eliminaciones, la consecución de las reducciones con buenos excesos diastereo y enantioméricos y velocidades de reacción razonables requiere ajustar, para cada tipo de sustrato, parámetros de reacción como la acidez (controlada por variación de las proporciones relativas de ácido fórmico y trietilamina), la dilución, y el empleo de técnicas y condiciones de transferencia de fase. La metodología descrita para halohidrinas representa la única ruta de síntesis general y enantioselectiva conocida para la síntesis de halohidrinas vecinales cíclicas. Debido al interés particular por compuestos fluorados enantiopuros, la aplicabilidad del método a la síntesis enantioselectiva de fluorohidrinas merece asimismo una mención especial.

III.6. Parte Experimental.

III.6.1. Síntesis de los catalizadores (*S,S*)-**I**, (*R,R*)-**I**, (*S,S*)-**III** y (*S,S*)-**IV**.

III.6.1.1. Síntesis de los complejos [RuCl(*p*-cimeno)(*S,S*)-TsDPEN)] (*S,S*)-**I** y [RuCl(*p*-cimeno)(*R,R*)-TsDPEN)] (*R,R*)-**I**.



Procedimiento general:

La síntesis de los complejos (*S,S*)-**I** y (*R,R*)-**I** se llevó a cabo a partir de $[\text{RuCl}_2(\textit{p}\text{-cimeno})]_2$ mediante el procedimiento descrito en la bibliografía.¹⁶⁵

A una suspensión de (*S,S*)-*N*-tosil-1,2-difeniletildiamina (*S,S*) [(*S,S*)-TsDPEN] (1.14 mmoles, 418 mg) en *i*PrOH (8.5 mL), se añade $[\text{RuCl}_2(\textit{p}\text{-cimeno})]_2$ (0.57 mmoles, 350 mg) y Et_3N (2.4 mmoles, 336 μL). Tras 2 horas a $80\text{ }^\circ\text{C}$ se deja enfriar a temperatura ambiente y se concentra a la mitad de volumen (4 mL aprox.). Tras una noche en frigorífico ($2\text{ }^\circ\text{C}$), se filtra en Büchner y se obtienen 700 mg (95%) de (*S,S*)-**I** = $[\text{RuCl}(\textit{p}\text{-cimeno})(\textit{S,S})\text{-TsDPEN}]$ como un sólido naranja.

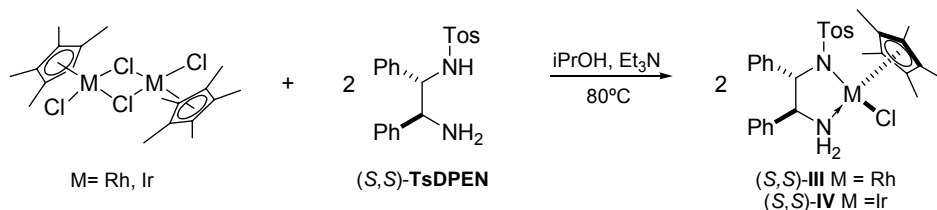
Con objeto de evitar los problemas de precipitación que a veces se producen se puede llevar a cabo una variante de la receta:

La mezcla de reacción se concentra a sequedad y se disuelve en 20 mL de CH_2Cl_2 . Se lava la fase orgánica con agua (2 x 5 mL), se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y el filtrado se concentra a sequedad. El complejo así obtenido puede purificarse mediante cristalización en etanol.

Los datos analíticos y espectroscópicos de (*S,S*)-**I** y (*R,R*)-**I** son acordes a los descritos en la bibliografía.¹⁶⁵

¹⁶⁵ a) Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Uematsu, N.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521. b) Haack, K.J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 285.

III.6.1.2. Síntesis de los complejos [RhClCp*(S,S)-TsDPEN] (S,S)-**III** e [IrClCp*(S,S)-TsDPEN] (S,S)-**IV**.



Procedimiento general:

La síntesis de los complejos (S,S)-**III** y (S,S)-**IV** se lleva a cabo a partir de $[\text{MCl}_2\text{Cp}^*]_2$, donde M puede ser Rodio o Iridio, mediante el procedimiento descrito en la bibliografía.¹⁶⁶

A una disolución del precursor metálico $[\text{MCl}_2\text{Cp}^*]_2$ (0.4 mmoles) y (S,S)-TsDPEN (0.8 mmoles, 293 mg) en CH_2Cl_2 seco (8 mL), se añade Et_3N (1.6 mmoles, 227 μL) y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo se lava la fase orgánica con agua (5 mL), se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y concentra a sequedad. El crudo obtenido se lava con éter etílico, precipitando un sólido que se filtra en Büchner.

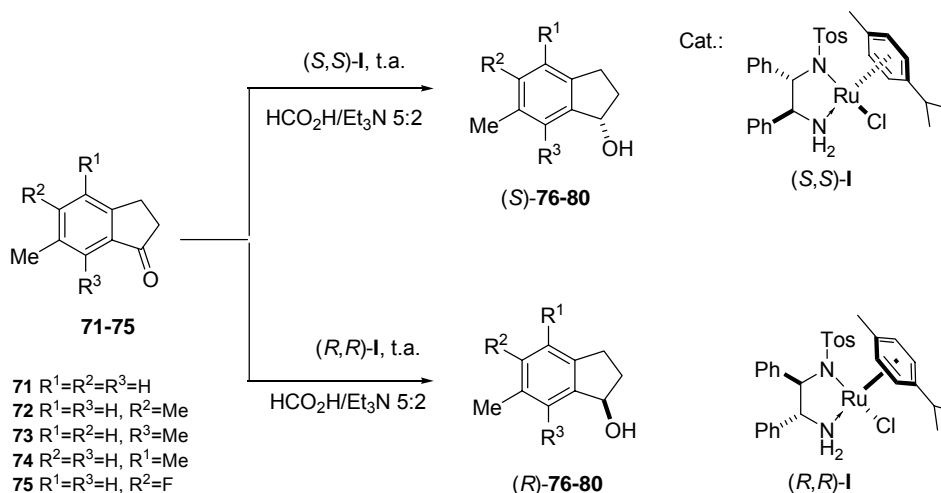
(RhClCp*(S,S)-TsDPEN): sólido naranja (466 mg, 91%).

(IrClCp*(S,S)-TsDPEN): sólido amarillo (490 mg, 82%).

Los datos analíticos y espectroscópicos de (RhClCp*(S,S)-TsDPEN) (S,S)-**III** y (IrClCp*(S,S)-TsDPEN) (S,S)-**IV** son acordes a los descritos en la bibliografía.¹⁶⁶

¹⁶⁶ Mao, J.; Baker, D.C. *Org. Lett.* **1999**, *6*, 841.

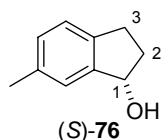
III.6.2. Hidrogenación asimétrica de las cetonas **71-75**. Síntesis de los alcoholes (*S*)-**76-80** y (*R*)-**76-80**.



Procedimiento general:

En un matraz de fondo redondo se disuelve el catalizador de Rutenio **I** correspondiente en la mezcla azeotrópica HCO₂H/Et₃N 5:2 y posteriormente se añade la cetona **71-75**. La reacción se hace a escala de 3-6 mmoles de cetona y concentración de 1.2-2.2 M de cetona. La relación molar cetona/catalizador fue de 200:1 en todos los casos. La mezcla de reacción se agita durante 5 días a temperatura ambiente y posteriormente se diluye con CH₂Cl₂ (15-20 mL) y se lava con H₂O (3 x 10 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra a sequedad. Los crudos de reacción se purifican en columnas de gel de sílice usando mezclas de AcOEt/éter de petróleo como eluyente.

III.6.2.1. Síntesis de (*S*)-**76** y (*R*)-**76**.



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado III.6.2., se parte de la 6-metilindan-1-ona **71** (6.85 mmoles, 1.0 g) y se usan 22 mg de (*S,S*)-**I** y 4.5 mL de mezcla HCO₂H/Et₃N 5:2. Tras 5 días a temperatura ambiente se da por terminada la reacción, se elabora como se describe en el procedimiento general y el crudo se purifica mediante cromatografía en

columna de gel de sílice usando AcOEt/éter de petróleo 1:6. Se obtiene (*S*)-**76** (910 mg, 90%) como un sólido blanco.

Los datos físicos y espectroscópicos de (*S*)-**76** son los siguientes:

Punto de fusión = 68-70 °C.

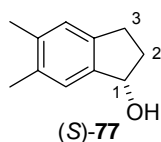
$[\alpha]_D^{20}$ +45.3 (c 1.0, CHCl₃) para ee= 98%.
 IR $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm⁻¹): 3261m, 2922f, 2690d, 1492f, 1458f, 1327f, 1288f, 1041f, 812m.
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1.73 (sa, 1H, OH), 1.92 (m, 1H, H₂), 2.35 (s, 3H, Me), 2.46 (m, 1H, H₂), 2.76 (dt, 1H, J_{gem} 15.9 Hz, $J_{3,2,2'}$ 7.5 Hz, H₃), 2.98 (ddd, 1H, J_{gem} 15.9 Hz, $J_{3,2}$ 8.1 Hz, $J_{3,2'}$ 4.8 Hz, H₃), 5.19 (d, 1H, $J_{1,2}$ 5.4 Hz, H₁), 7.06 (d, 1H, J 7.5 Hz, CH aromático), 7.13 (d, 1H, J 7.5 Hz, CH aromático), 7.22 (s, 1H, CH aromático).
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 21.6 (Me), 29.7 (C₃), 36.5 (C₂), 76.7 (C₁), 124.9, 125.0, 129.5 (3 CH aromáticos.), 136.7, 140.6, 145.4 (3 C_{cuaternario} aromáticos).
 EM (EI) m/z (intensidad relativa): 148 (86, M⁺), 147 (100), 133 (63), 91 (15).
 EM (AR) (m/z) calculado para C₁₀H₁₂O 148.0888, observado 148.0898.
 Condiciones de HPLC: Columna Chiracel OB, Flujo= 0.5 mL/min., hexano/ⁱPrOH 94:6, T= 30 °C, t_R = 15.58 min.

Para el enantiómero (*R*)-**76** se parte de la 6-metilindan-1-ona **71** (6.85 mmoles, 1.0 g) y se usan 22 mg de (*R,R*)-**I** y 4.5 mL de mezcla HCO₂H/Et₃N 5:2. Tras 5 días a temperatura ambiente se obtienen 942 mg (93%) de (*R*)-**76** como un sólido blanco.

Los datos físicos y espectroscópicos de (*R*)-**76** son los siguientes:

¹H RMN, ¹³C RMN, IR y punto de fusión idénticos a los descritos para (*S*)-**76**.
 $[\alpha]_D^{20}$ -48.1 (c 1.28, CHCl₃) para ee= 99%.
 EM (EI) m/z (intensidad relativa): 148 (86, M⁺), 147 (100), 133 (63), 91 (15).
 EM (AR) (m/z) calculado para C₁₀H₁₂O 148.0888, observado 148.0891.
 Condiciones de HPLC: Columna Chiracel OB, Flujo= 0.5 mL/min., hexano/ⁱPrOH 94:6, T= 30 °C, t_R =11.21 min.

III.6.2.2. Síntesis de (*S*)-**77** y (*R*)-**77**.



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado III.6.2., se parte de la 5,6-dimetilindan-1-ona **72** (3.25 mmoles, 520 mg) y se usan 10 mg de (*S,S*)-**I** y 4.5 mL de mezcla HCO₂H/Et₃N 5:2. Tras 5 días a temperatura ambiente se da por terminada la reacción, se elabora como se describe en el procedimiento general y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/éter de petróleo 1:8. Se obtiene (*S*)-**77** (400 mg, 76%) como un sólido blanco.

Los datos físicos y espectroscópicos de (*S*)-**77** son los siguientes:

Punto de fusión= 104-106 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ +43.5 (c 0.91, CHCl₃) para ee= 94%.

IR $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm⁻¹): 3288m, 3186m, 2923f, 2853f, 2724d, 1493d, 1456m, 1341d, 1313d.

¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 1.70 (sa, 1H, OH), 1.91 (m, 1H, H₂), 2.24 (s, 3H, Me), 2.25 (s, 3H, Me), 2.44 (m, 1H, H₂), 2.75 (dt, 1H, J_{gem} 16.0 Hz, $J_{3,2,2'}$ 7.2 Hz, H₃), 2.98 (ddd, 1H, J_{gem} 16.0 Hz, $J_{3,2}$ 8.4 Hz, $J_{3,2'}$ 5.2 Hz, H₃), 5.18 (s, 1H, H₁), 7.03 (s, 1H, CH aromático), 7.18 (s, 1H, CH aromático).

¹³C RMN (100MHz, CDCl₃): δ 19.8 (Me), 20.0 (Me), 29.4 (C₃), 36.2 (C₂), 76.4 (C₁), 125.2, 126.0 (2 CH aromáticos), 135.0, 136.9, 141.0, 142.7 (4 C_{cuaternario} aromáticos).

EM (EI) m/z (intensidad relativa): 162 (66, M⁺), 161 (60), 147 (100).

EM (AR) (m/z) calculado para C₁₁H₁₄O 162.1045, observado 162.1044.

Análisis elemental:

- Calculado para C₁₁H₁₄O: C, 81.44 %; H, 8.70 %.

- Encontrado: C, 81.11 %; H, 8.44 %.

Condiciones de HPLC: Columna Chiracel OJ, Flujo= 1.0 mL/min., hexano/ⁱPrOH 90:10, T= 30 °C, t_R =7.79 min.

Para el enantiómero (*R*)-**77** se parte de la 5,6-dimetilindan-1-ona (6.25 mmoles, 1 g) y se usan 20 mg de (*R,R*)-**I** y 5.2 mL de mezcla HCO₂H/Et₃N 5:2. Tras 5 días a temperatura ambiente se obtiene (*R*)-**77** (830 mg, 82%) como un sólido blanco.

Los datos físicos y espectroscópicos de (*R*)-**77** son los siguientes:

¹H RMN, ¹³C RMN, IR y punto de fusión idénticos a los descritos para (*S*)-**77**.

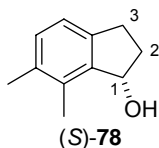
$[\alpha]_D^{20}$ -46.0 (c 0.80, CHCl₃) para ee= 96%.

EM (EI) m/z (intensidad relativa): 162 (66, M⁺), 161 (60), 147 (100).

EM (AR) (m/z) calculado para C₁₁H₁₄O 162.1045, observado 162.1050.

Condiciones de HPLC: Columna Chiracel OJ, Flujo= 1.0 mL/min., hexano/ⁱPrOH 90:10, T= 30 °C, t_R = 9.98 min.

III.6.2.3. Síntesis de (*S*)-**78** y (*R*)-**78**.



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado III.6.2., se parte de la 6,7-dimetilindan-1-ona **73** (4.5 mmoles, 720 mg) y se usan 14 mg de (*S,S*)-**I** y 2.3 mL de mezcla HCO₂H/Et₃N 5:2. Tras 5 días a temperatura ambiente se da por terminada la reacción, se elabora como se describe en el procedimiento general y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/éter de petróleo 1:6. Se obtiene (*S*)-**78** (620 mg, 85%) como un sólido amarillento.

Los datos físicos y espectroscópicos de (*S*)-**78** son los siguientes:

Punto de fusión= 68-70 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ +65.5 (c 1.05, CHCl₃) para ee=99%.

IR $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm⁻¹): 3314m, 2935f, 2731d, 1876d, 1590d, 1461f, 1377m.

¹H RMN (300MHz, CDCl₃): δ 1.60 (sa, 1H, OH), 2.05 (m, 1H, H₂), 2.26 (s, 3H, Me), 2.31-2.38 (m, 4H, Me y H₂), 2.78 (ddd, 1H, J_{gem} 15.9 Hz, $J_{3,2}$ 6.0 Hz, $J_{3,2'}$ 2.4 Hz, H₃), 3.10 (dt, 1H, J_{gem} 15.9 Hz, $J_{3',2,2'}$ 7.8 Hz, H_{3'}), 5.30 (d, 1H, $J_{1,2}$ 6.0 Hz, H₁), 7.00 (d, 1H, J 7.5 Hz, CH aromático), 7.07 (d, 1H, J 7.5 Hz, CH aromático).

¹³C RMN (75MHz, CDCl₃): δ 15.6 (Me), 19.8 (Me), 30.2 (C₃), 35.6 (C₂), 75.8 (C₁), 122.2, 130.7 (2 CH aromáticos), 133.9, 135.3, 141.8, 143.5 (4 C_{cuaternario} aromáticos).

EM (EI) m/z (intensidad relativa): 162 (66, M⁺), 161 (36), 147 (100), 129 (42).

EM (AR) (m/z) calculado para C₁₁H₁₄O 162.1045, observado 162.1047.

Análisis elemental:

- Calculado para C₁₁H₁₄O: C, 81.44 %; H, 8.70 %.

- Encontrado: C, 81.13 %; H, 8.71 %.

Condiciones de HPLC: Columna Chiracel OB, Flujo= 0.45 mL/min., hexano/ⁱPrOH 96.5:3.5, T= 30 °C, t_R = 13.16 min.

Para el enantiómero (*R*)-**78** se parte de la 6,7-dimetilindan-1-ona **73** (4.7 mmoles, 750 mg) y se usan 15 mg de (*R,R*)-**I** y 2.3 mL de mezcla HCO₂H/Et₃N 5:2. Tras 5 días a temperatura ambiente se obtienen 535 mg (70%) de (*R*)-**78** como un sólido amarillento.

Los datos físicos y espectroscópicos de (*R*)-**78** son los siguientes:

^1H RMN, ^{13}C RMN, IR y punto de fusión idénticos a los descritos para (*S*)-**78**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -65.1 (c 0.77, CHCl_3) para ee= 99%.

EM (EI) m/z (intensidad relativa): 162 (65, M^+), 161 (37), 147 (100), 129 (70).

EM (AR) (m/z) calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$ 162.1045, observado 162.1043.

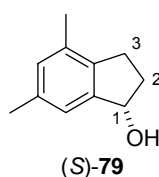
Análisis elemental:

- Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$: C, 81.44 %; H, 8.70 %.

- Encontrado: C, 81.08 %; H, 8.36 %.

Condiciones de HPLC: Columna Chiracel OB, Flujo= 0.45 mL/min., hexano/ i PrOH 96.5:3.5, T= 30 °C, t_{R} =12.97 min.

III.6.2.4. Síntesis de (*S*)-**79** y (*R*)-**79**.



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado III.6.2., se parte de la 4,6-dimetilindan-1-ona **74** (3.1 mmoles, 500 mg) y se usan 10 mg de (*S,S*)-**I** y 2.3 mL de mezcla $\text{HCO}_2\text{H}/\text{Et}_3\text{N}$ 5:2. Tras 5 días a temperatura ambiente se da por terminada la reacción, se elabora como se describe en el procedimiento general y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt /éter de petróleo 1:8. Se obtiene (*S*)-**79** (430 mg, 85%) como un sólido amarillo claro.

Los datos físicos y espectroscópicos de (*S*)-**79** son los siguientes:

Punto de fusión= 68-70 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +29.9 (c 0.96, CHCl_3) para ee= 97%.

IR $\nu_{\text{máx}}$ (pelíc., cm^{-1}): 3355d, 2929f, 2854f, 1461f, 1377m, 1329d.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ 1.87 (sa, 1H, OH), 1.92 (m, 1H, H_2), 2.23 (s, 3H, Me), 2.33 (s, 3H, Me), 2.46 (m, 1H, H_2'), 2.67 (dt, 1H, J_{gem} 16.0 Hz, $J_{3,2,2'}$ 7.2 Hz, H_3), 2.93 (m, 1H, H_3'), 5.19 (t, 1H, $J_{1,2}$ 6.0 Hz, H_1), 6.92 (s, 1H, CH aromático), 7.06 (s, 1H, CH aromático).

^{13}C RMN (100MHz, CDCl_3): δ 18.8 (Me), 21.2 (Me), 28.1 (C_3), 35.7 (C_2), 76.7 (C_1), 122.1, 130.1 (2 CH aromáticos), 134.0, 136.7, 139.2, 145.0 (4 $\text{C}_{\text{cuaternario}}$ aromáticos).

EM (EI) m/z (intensidad relativa): 162 (100, M^+), 161 (90), 147 (98), 129 (80).

EM (AR) (m/z) calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$ 162.1045, observado 162.1047.

Análisis elemental:

- Calculado para C₁₁H₁₄O: C, 81.44 %; H, 8.70 %.

- Encontrado: C, 81.13 %; H, 8.69 %.

Condiciones de HPLC: Columna Chiracel OB, Flujo= 0.5 mL/min., hexano/ⁱPrOH 96.5:3.5, T= 30 °C, t_R= 15.64 min.

Para el enantiómero (*R*)-**79** se parte de la 4,6-dimetilindan-1-ona **74** (5 mmoles, 800 mg) y se usan 16 mg de (*R,R*)-**I** y 3.3 mL de mezcla HCO₂H/Et₃N 5:2. Tras 5 días a temperatura ambiente se obtiene (*R*)-**79** (660 mg, 82%) como un sólido amarillo claro.

Los datos físicos y espectroscópicos de (*R*)-**79** son los siguientes:

¹H RMN, ¹³C RMN, IR y punto de fusión idénticos a los descritos para (*S*)-**79**.

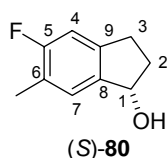
[α]_D²⁰ -29.9 (c 0.89, CHCl₃) para ee= 99%.

EM (EI) *m/z* (intensidad relativa): 162 (99, M⁺), 161 (88), 147 (100), 129 (55).

EM (AR) (*m/z*) calculado para C₁₁H₁₄O 162.1045, observado 162.1046.

Condiciones de HPLC: Columna Chiracel OB, Flujo= 0.5 mL/min., hexano/ⁱPrOH 96.5:3.5, T= 30 °C, t_R=11.18 min.

III.6.2.5. Síntesis de (*S*)-**80** y (*R*)-**80**.



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado III.6.2., se parte de la 5-flúor-6-metilindan-1-ona **75** (3.7 mmoles, 610 mg) y se usan 12 mg de (*S,S*)-**I** y 2.8 mL de mezcla HCO₂H/Et₃N 5:2. Tras 5 días a temperatura ambiente se da por terminada la reacción, se elabora como se describe en el procedimiento general y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/éter de petróleo 1:6. Se obtiene (*S*)-**80** (580 mg, 94%) como un sólido amarillo pálido.

Los datos físicos y espectroscópicos de (*S*)-**80** son los siguientes:

Punto de fusión= 94-96 °C.

[α]_D²⁰ +42.2 (c 1.05, CHCl₃) para ee= 98%.

IR *v*_{máx} (pelíc., cm⁻¹): 3165f, 2956f, 2744d, 2689d, 1778d, 1740d, 1589m, 1456f, 1077f.

^1H RMN (300MHz, CDCl_3): δ 1.89-1.98 (m, 2H, H_2 y OH), 2.23 (s, 3H, Me), 2.46 (m, 1H, H_2), 2.74 (dt, 1H, J_{gem} 15.9 Hz, $J_{3,2,2'}$ 7.2 Hz, H_3), 2.97 (m, 1H, H_3), 5.14 (s, 1H, H_1), 6.85 (d, 1H, $J_{4,F}$ 9.9 Hz, H_4), 7.17 (d, 1H, $J_{7,F}$ 7.2 Hz, H_7).

^{13}C RMN (75MHz, CDCl_3): δ 14.8 (d, $J_{\text{Me},F}$ 3.8 Hz, Me), 29.8 (C_3), 36.6 (C_2), 76.1 (C_1), 111.5 (d, $J_{\text{C}_4,F}$ 23.0 Hz, C_4), 123.5 (d, $J_{\text{C}_6,F}$ 18.4 Hz, C_6), 127.0 (d, $J_{\text{C}_7,F}$ 5.9 Hz, C_7), 140.6 (C_8), 143.0 (d, $J_{\text{C}_9,F}$ 8.4 Hz, C_9), 162.0 (d, $J_{\text{C}_5,F}$ 242.9 Hz, C_5).

EM (EI) m/z (intensidad relativa): 166 (69, M^+), 165 (100), 151 (45).

EM (AR) (m/z) calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{OF}$ 166.0793, observado 166.0794.

Análisis elemental:

- Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{OF}$: C, 72.27 %; H, 6.67 %.

- Encontrado: C, 72.02 %; H, 6.86 %.

Condiciones de HPLC: Columna Chiracel OB, Flujo= 0.5 mL/min., hexano/ i PrOH 96.5:3.5, T= 30 °C, t_R = 21.09 min.

Para el enantiómero (*R*)-**80** se parte de la 5-flúor-6-metilindan-1-ona **75** (4.8 mmoles, 800 mg) y se usan 15 mg de (*R,R*)-**I** y 3.7 mL de mezcla $\text{HCO}_2\text{H}/\text{Et}_3\text{N}$ 5:2. Tras 5 días a temperatura ambiente se obtiene (*R*)-**80** (770 mg, 96%) como un sólido amarillo pálido.

Los datos físicos y espectroscópicos de (*R*)-**80** son los siguientes:

^1H RMN, ^{13}C RMN, IR y punto de fusión idénticos a los descritos para (*S*)-**80**.

$[\alpha]_D^{20}$ -48.2 (c 1.39, CHCl_3) para ee= 98%.

EM (EI) m/z (intensidad relativa): 166 (67, M^+), 165 (100), 151 (45).

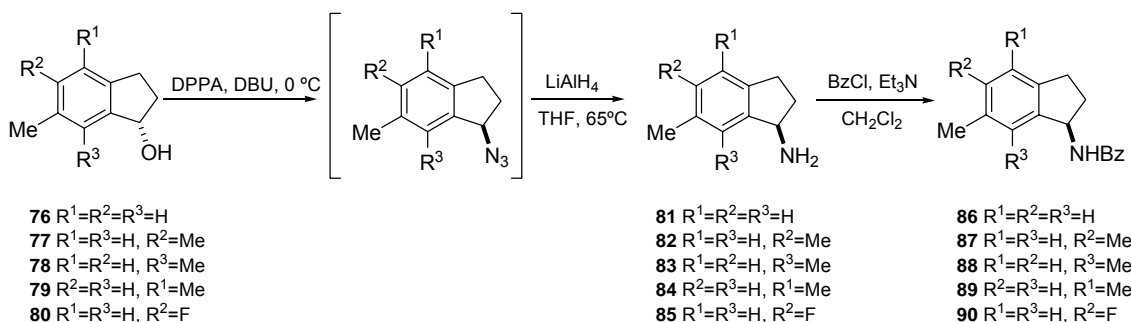
Análisis elemental:

- Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{OF}$: C, 72.27 %; H, 6.67 %.

- Encontrado: C, 72.42 %; H, 6.54 %.

Condiciones de HPLC: Columna Chiracel OB, Flujo= 0.5 mL/min., hexano/ i PrOH 96.5:3.5, T= 30 °C, t_R =13.73 min.

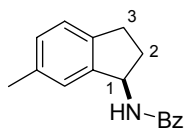
III.6.3. Síntesis de las benzamidas (*S*)-**86-90** y (*R*)-**86-90**.



Procedimiento general:

En un matraz bajo argón se disuelve el alcohol **76-80** en tolueno seco ([alcohol]= 0.7-1.2 M) y posteriormente se añaden 1.2 equiv. de DPPA (difenílfosforilazida) y se enfría la mezcla de reacción a 0 °C mediante baño de hielo. Transcurridos 10 minutos se añade lentamente (durante 20 min) 1.2 equiv. de DBU (1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno) y se agita a 0 °C durante 2 horas y 20 horas a t.a.. Pasado este tiempo se evapora el disolvente y el crudo se pasa por un filtro de gel de sílice usando mezclas AcOEt/hexano como eluyente. El producto obtenido se disuelve en THF seco ([azida]≈ 0.5 M) y la disolución se añade lentamente, mediante embudo de adición, sobre una suspensión bajo argón de LiAlH₄ (1.5 equiv.) en THF seco. Tras 1 h a temperatura ambiente y 2 h a 65 °C se destruye el exceso de LiAlH₄ con THF/H₂O 10:1, se filtra la mezcla de reacción a través de celita y se concentra a sequedad. El crudo obtenido se purifica en columna de gel de sílice usando mezclas CH₂Cl₂/MeOH con Et₃N (1%) como eluyente. Las aminas resultantes fueron caracterizadas como las correspondientes benzamidas obtenidas tras benzoilación convencional con cloruro de benzoilo (1.2 equiv.) y Et₃N (1.2 equiv.) en CH₂Cl₂ seco. La purificación de las benzamidas **86-90** se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando mezclas AcOEt/éter de petróleo 1:6-1:4 como eluyente.

III.6.3.1. Síntesis de las benzamidas (*R*)-**86** y (*S*)-**86**.



(*R*)-**86**

Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado III.6.3., se parte de (*S*)-**76** (4.4 mmoles, 650 mg) y se usan 4 mL de tolueno seco. Tras 22 horas y usando AcOEt/hexano 1:30 como eluyente se obtienen 840 mg de crudo que se usa en la siguiente reacción. Tras elaborar como se describe en el procedimiento general y purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH 40:1 con 1% (v/v) de Et₃N, se obtiene la correspondiente amina (*R*)-**81** (550 mg, 85%). Tras benzoilación y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice se obtiene (*R*)-**86** (704 mg, 75%).

Los datos físicos y espectroscópicos de (*R*)-**86** son los siguientes:

Punto de fusión= 140-142 °C (descompone). Sólido amarillo claro.

$[\alpha]_D^{20}$ -18.1 (c 0.85, CHCl₃) para ee= 93%.
¹H RMN (300MHz, CDCl₃): δ 1.90 (m, 1H, H₂), 2.32 (s, 3H, Me), 2.68 (m, 1H, H₂'), 2.81-3.02 (m, 2H, H₃ y H₃'), 5.65 (c, 1H, $J_{1,NH}=J_{1,2}=J_{1,2'}$ 7.5 Hz, H₁), 6.32 (d, 1H, $J_{NH,1}$ 7.5 Hz, NH), 7.06 (d, 1H, J 7.5 Hz, CH Aromat.), 7.15 (d, 2H, J 6.3 Hz, 2CH Aromat.), 7.36-7.52 (m, 3H, CH aromáticos), 7.78 (d, 2H, J 7.2 Hz, CH aromáticos).
¹³C RMN (75MHz, CDCl₃): δ 21.5 (Me), 30.2 (C₃), 34.7 (C₂), 55.4 (C₁), 124.9, 127.2, 128.9, 129.2, 131.8 (8 CH aromáticos), 134.8, 136.9, 140.8, 143.5 (4 C_{cuaternario} aromáticos), 167.5 (C=O).
EM (EI) m/z (intensidad relativa): 251 (16, M⁺), 130 (100), 122 (57), 105 (44).
EM (AR) (m/z) calculado para C₁₇H₁₇NO 251.1310, observado 251.1313.
Condiciones de HPLC: Columna Chiralpak AD, Flujo= 1.0 mL/min., hexano/ⁱPrOH 95:5, T= 40 °C, t_R=13.04 min.

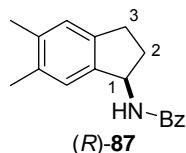
Para el enantiómero (*S*)-**86** se sigue el procedimiento general descrito en el apartado III.6.3. Se parte de (*R*)-**76** (5.3 mmoles, 780 mg) y se usan 4.5 mL de tolueno seco. Tras 22 horas se obtienen 900 mg de crudo que se usa en la siguiente reacción. Tras elaborar y purificar como se ha descrito anteriormente para su enantiómero, se obtiene (*S*)-**81** (600 mg, 78%). Tras benzoilación y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice se obtiene (*S*)-**86** (829 mg, 79%).

Los datos físicos y espectroscópicos de (*S*)-**86** son los siguientes:

¹H RMN, ¹³C RMN y punto de fusión son idénticos a los descritos para (*R*)-**86**.
 $[\alpha]_D^{20}$ +19.9 (c 1.0, CHCl₃) para ee= 94%.
EM (EI) m/z (intensidad relativa): 251 (24, M⁺), 130 (100), 122 (53), 105 (37).
EM (AR) (m/z) calculado para C₁₇H₁₇NO 251.1310, observado 251.1313.

Condiciones de HPLC: Columna Chiralpak AD, Flujo= 1.0 mL/min., hexano/ⁱPrOH 95:5, T= 40 °C, t_R = 19.01 min.

III.6.3.2. Síntesis de las benzamidas (*R*)-**87** y (*S*)-**87**.



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado III.6.3., se parte de (*S*)-**77** (3.2 mmoles, 520 mg) y se usan 3.9 mL de tolueno seco. Tras 20 horas y usando AcOEt/hexano 1:20 como eluyente, se obtienen 520 mg de crudo que se usa en la siguiente reacción. Tras elaborar como se describe en el procedimiento general y purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH 20:1 con 1% (v/v) de Et₃N, se obtiene la correspondiente amina (*R*)-**82** (360 mg, 70%). Tras benzoilación y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice se obtiene (*R*)-**87** (475 mg, 80%).

Los datos físicos y espectroscópicos de (*R*)-**87** son los siguientes:

Punto de fusión= 140-142 °C (descompone). Sólido blanco.

$[\alpha]_D^{20}$ -23.5 (c 1.05, CHCl₃) para ee= 84%.
¹H RMN (300MHz, CDCl₃): δ 1.91 (m, 1H, H₂), 2.24 (s, 3H, Me), 2.25 (s, 3H, Me), 2.68 (m, 1H, H₂'), 2.80-3.01 (m, 2H, H₃ y H₃'), 5.63 (c, 1H, $J_{1,NH}=J_{1,2}=J_{1,2'}$ 7.2 Hz, H₁), 6.34 (d, 1H, $J_{NH,1}$ 7.2 Hz, NH), 7.06 (s, 1H, CH aromático), 7.12 (s, 1H, CH aromático), 7.40-7.52 (m, 3H, 3 CH aromáticos), 7.78 (d, 2H, J 7.5 Hz, 2 CH aromáticos).
¹³C RMN (75MHz, CDCl₃): δ 20.1, 20.2 (2Me), 30.2 (C₃), 34.7 (C₂), 55.3 (C₁), 125.4, 126.3, 127.2, 128.9, 131.8 (7 CH aromáticos), 134.8, 135.6, 137.0, 141.0, 141.5 (5 C_{cuaternario} aromáticos), 167.4 (C=O).

Condiciones de HPLC: Columna Chiralpak AD, Flujo= 0.5 mL/min., hexano/ⁱPrOH 92:8, T= 30 °C, t_R =14.14 min.

Para el enantiómero (*S*)-**87** se sigue el procedimiento general descrito en el apartado III.6.3. Se parte de (*R*)-**77** (5.6 mmoles, 900 mg) y se usan 6.7 mL de tolueno seco. Tras 20 horas se obtienen 790 mg de azida que se usa en la siguiente reacción. Tras elaborar y purificar como se ha descrito anteriormente para su enantiómero, se obtiene (*S*)-**82** (590 mg, 66%). Tras benzoilación y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice se obtiene (*S*)-**87** (803 mg, 82%).

Los datos físicos y espectroscópicos de (*S*)-**87** son los siguientes:

^1H RMN, ^{13}C RMN y punto de fusión son idénticos a los descritos para (*R*)-**87**.

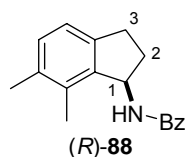
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +23.4 (c 0.88, CHCl_3) para ee= 83%.

EM (EI) m/z (intensidad relativa): 265 (17, M^+), 144 (100), 122 (30), 105 (33).

EM (AR) (m/z) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}$ 265.1467, observado 265.1461.

Condiciones de HPLC: Columna Chiralpak AD, Flujo= 0.5 mL/min., hexano/ i PrOH 92:8, T= 30 °C, t_{R} = 17.57 min.

III.6.3.3. Síntesis de las benzamidas (*R*)-**88** y (*S*)-**88**.



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado III.6.3., se parte de (*S*)-**78** (3.5 mmoles, 565 mg) y se usan 3.1 mL de tolueno seco. Tras 22 horas y usando AcOEt/hexano 1:20 como eluyente, se obtienen 560 mg de azida que se usa en la siguiente reacción. Tras elaborar como se describe en el procedimiento general y purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1 con 1% (v/v) de Et_3N , se obtiene la correspondiente amina (*R*)-**83** (430 mg, 76%). Tras benzoilación y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice se obtiene (*R*)-**88** (480 mg, 68%).

Los datos físicos y espectroscópicos de (*R*)-**88** son los siguientes:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -20.5 (c 0.90, CHCl_3) para ee= 93%.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ 1.91 (m, 1H, H_2), 2.24 (s, 3H, Me), 2.30 (s, 3H, Me), 2.69 (m, 1H, H_2), 2.81-2.99 (m, 2H, H_3 y H_3'), 5.60 (c, 1H, $J_{1,\text{NH}}=J_{1,2}=J_{1,2'}$ 7.6 Hz, H_1), 6.34 (d, 1H, $J_{\text{NH},1}$ 7.6 Hz, NH), 7.06 (d, 1H, J 7.2 Hz, CH aromático), 7.14 (d, 1H, J 7.2 Hz, CH aromático), 7.41-7.58 (m, 3H, 3 CH aromáticos), 7.78 (d, 2H, J 7.5 Hz, 2 CH aromáticos).

^{13}C RMN (75MHz, CDCl_3): δ 20.1, 20.5 (2Me), 30.3 (C_3), 35.0 (C_2), 55.3 (C_1), 125.5, 126.3, 127.6, 128.9, 132.4 (7 CH aromáticos), 134.8, 135.7, 137.0, 142.0, 142.5 (5 $\text{C}_{\text{cuaternario}}$ aromáticos), 167.4 ($\text{C}=\text{O}$).

EM (EI) m/z (intensidad relativa): 265 (36, M^+), 130 (100), 122 (37), 105 (34).

EM (AR) (m/z) calculado para 265.1467, observado 265.1470.

Condiciones de HPLC: Columna Chiralpak AD, Flujo= 0.5 mL/min., hexano/ i PrOH 90:10, T= 30 °C, t_{R} =14.81 min.

Para el enantiómero (*S*)-**88** se sigue el procedimiento general descrito en el apartado III.6.3. Se parte (*R*)-**78** (3.0 mmoles, 490 mg) y se usan 2.7 mL de tolueno seco. Tras 20 horas se obtienen 450 mg de crudo que se usan en la siguiente reacción. Tras elaborar y purificar como se ha descrito anteriormente para su enantiómero, se obtiene (*S*)-**83** (333 mg, 69%). Tras benzoilación y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice se obtiene (*S*) **88** (390 mg, 72%).

Los datos físicos y espectroscópicos de (*S*)-**88** son los siguientes:

^1H RMN y ^{13}C RMN son idénticos a los descritos para (*R*)-**88**.

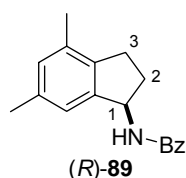
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +19.8 (c 1.0, CHCl_3) para ee= 91%.

EM (EI) m/z (intensidad relativa): 265 (56, M^+), 130 (100), 122 (57), 105 (36).

EM (AR) (m/z) calculado para 265.1467, observado 265.1462.

Condiciones de HPLC: Columna Chiralpak AD, Flujo= 1.0 mL/min., hexano/ i PrOH 95:5, T= 30 °C, t_{R} = 15.25 min.

III.6.3.4. Síntesis de las benzamidas (*R*)-**89** y (*S*)-**89**.



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado III.6.3., se parte de (*S*)-**79** (2.5 mmoles, 410 mg) y se usan 2.3 mL de tolueno seco. Tras 22 horas y usando AcOEt/hexano 1:40 como eluyente, se obtienen 470 mg de crudo que se usa en la siguiente reacción. Tras elaborar como se describe en el procedimiento general y purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 40:1 con 1% (v/v) de Et_3N , se obtiene la correspondiente amina (*R*)-**84** (360 mg, 90%). Tras benzoilación y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice se obtiene (*R*)-**89** (495mg, 83%).

Los datos físicos y espectroscópicos de (*R*)-**89** son los siguientes:

Punto de fusión= 140-142 °C (descompone). Sólido amarillo.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -8.9 (c 0.65, CHCl_3) para ee= 90%.

^1H RMN (300MHz, CDCl_3): δ 1.89 (m, 1H, H_2), 2.24 (s, 3H, Me), 2.30 (s, 3H, Me), 2.64-2.96 (m, 3H, H_2' , H_3 y H_3'), 5.65 (c, 1H, $J_{1,\text{NH}}=J_{1,2}=J_{1,2'}$ 7.8 Hz, H_1), 6.33 (d, 1H,

$J_{\text{NH},1}$ 7.8 Hz, NH), 6.91 (s, 1H, CH aromático), 6.99 (s, 1H, CH aromático), 7.39-7.80 (m, 5H, CH aromáticos).

^{13}C RMN (75MHz, CDCl_3): δ 19.1 (Me), 21.4 (Me), 28.8 (C_3), 34.2 (C_2), 55.7 (C_1), 122.2, 127.2 (3 CH aromáticos), 128.9, 130.1, 131.8 (4 CH aromáticos), 134.4, 134.8, 137.2, 139.7, 143.3, (5 $\text{C}_{\text{cuaternario}}$ aromáticos), 167.4 ($\text{C}=\text{O}$).

EM (EI) m/z (intensidad relativa): 265 (20, M^+), 144 (100), 122 (30).

EM (AR) (m/z) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}$ 265.1466, observado 265.1472.

Condiciones de HPLC: Columna Chiralpak AD, Flujo= 1.0 mL/min., hexano/ i PrOH 95:5, T= 40 °C, t_{R} =11.05 min.

Para el enantiómero (*S*)-**89** se sigue el procedimiento general descrito en el apartado III.6.3. Se parte de (*R*)-**79** (3.8 mmoles, 620 mg) y se usan 3.5 mL de tolueno seco. Tras 22 horas se obtienen 570 mg de crudo que se usa en la siguiente reacción. Tras elaborar y purificar como se ha descrito anteriormente para su enantiómero, se obtiene (*S*)-**84** (520 mg, 85%). Tras benzoilación y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice se obtiene (*S*)-**89** (670 mg, 78%).

Los datos físicos y espectroscópicos de (*S*)-**89** son los siguientes:

^1H RMN, ^{13}C RMN y punto de fusión son idénticos a los descritos para (*R*)-**89**.

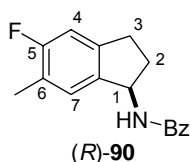
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +8.2 (c 0.73, CHCl_3) para ee= 94%.

EM (EI) m/z (intensidad relativa): 265 (36, M^+), 144 (100), 122 (27).

EM (AR) (m/z) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}$ 265.1466, observado 265.1472.

Condiciones de HPLC: Columna Chiralpak AD, Flujo= 1.0 mL/min., hexano/ i PrOH 95:5, T= 40 °C, t_{R} = 14.93 min.

III.6.3.5. Síntesis de las benzamidas (*R*)-**90** y (*S*)-**90**.



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado III.6.3., se parte de (*S*)-**80** (4.2 mmoles, 705 mg) y se usan 3.8 mL de tolueno seco. Tras 20 horas y usando AcOEt/hexano 1:20 como eluyente, se obtienen 740 mg de crudo que se usa en la siguiente reacción. Tras elaborar como se describe en el procedimiento general y purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1 con 1% (v/v) de Et_3N , se obtiene (*R*)-**85**

(520 mg, 75%). Tras benzoilación y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice se obtiene (*R*)-**90** (685 mg, 81%).

Los datos físicos y espectroscópicos de (*R*)-**90** son los siguientes:

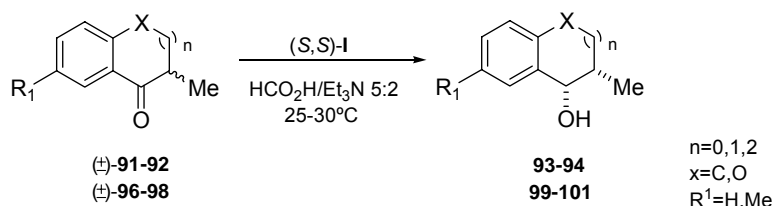
- $[\alpha]_D^{20}$ -24.1 (c 0.83, CHCl₃) para ee= 90%.
- ¹H RMN (300MHz, CDCl₃): δ 1.89 (m, 1H, H₂), 2.24 (s, 3H, Me), 2.49 (m, 1H, H₂), 2.71 (m, 1H, H₃), 2.87 (m, 1H, H₃'), 5.60 (t, $J_{1,2}=J_{1,2'}$ 7.2 Hz, H₁), 6.82 (d, 1H, $J_{4,F}$ 9.6 Hz, H₄), 7.09 (d, $J_{7,F}$ 7.2 Hz, H₄), 7.40-7.82 (m, 5H, CH aromáticos).
- ¹³C RMN (75MHz, CDCl₃): δ 14.9 (d, $J_{Me,F}$ 3.8 Hz, Me), 30.1 (C₃), 38.0 (C₂), 55.7 (C₁), 111.3 (d, $J_{C4,F}$ 22.7 Hz, C₄), 122.9 (d, $J_{C6,F}$ 18.4 Hz, C₆), 126.1 (d, $J_{C7,F}$ 13.4 Hz, H₇), 128.9, 130.1 (4 CH aromáticos), 139.7, 142.5, 143.3, (3 C_{cuaternario} aromáticos), 161.2 (d, $J_{C6,F}$ 241.4 Hz, C₅), 167.6 (C=O).
- EM (EI) *m/z* (intensidad relativa): 269 (50, M⁺), 145 (100), 126 (40).
- EM (AR) (*m/z*) calculado para C₁₇H₁₆FNO 269.1216, observado 269.1220.
- Condiciones de HPLC: Columna Chiralpak AD, Flujo= 1.0 mL/min., Hexano/ⁱPrOH 90:10, T= 30 °C, *t*_R=16.93 min.

Para el enantiómero (*S*)-**90** se sigue el procedimiento general descrito en el apartado III.6.3. Se parte de (*R*)-**80** (4.2 mmoles, 700 mg) y se usan 3.8 mL de tolueno seco. Tras 20 horas se obtienen 630 mg de crudo que se usa en la siguiente reacción. Tras elaborar y purificar como se ha descrito anteriormente para su enantiómero, se obtiene (*S*)-**85** (400 mg, 58%). Tras benzoilación y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice se obtiene (*S*)-**89** (544 mg, 83%).

Los datos físicos y espectroscópicos de (*S*)-**90** son los siguientes:

- ¹H RMN y ¹³C RMN son idénticos a los descritos para (*R*)-**90**.
- $[\alpha]_D^{20}$ +23.8 (c 0.75, CHCl₃) para ee= 90%.
- EM (EI) *m/z* (intensidad relativa): 269 (52, M⁺), 145 (100), 126 (45).
- EM (AR) (*m/z*) calculado para C₁₇H₁₆FNO 269.1216, observado 269.1223.
- Condiciones de HPLC: Columna Chiralpak AD, Flujo= 1.0 mL/min., hexano/ⁱPrOH 90:10, T= 30 °C, *t*_R= 21.83 min.

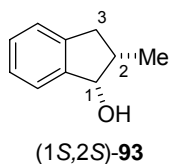
III.6.4. Síntesis de los alcoholes (1*S*,2*S*)-**93-94** y **99-101** a partir de las cetonas racémicas (±)-**91-92** y (±)-**96-98**.



Procedimiento general:

En un matraz de fondo redondo se disuelve el catalizador (*S,S*)-**I** en la mezcla azeotrópica $\text{HCO}_2\text{H}/\text{Et}_3\text{N } 5:2$ y posteriormente se añade la cetona. La reacción se lleva a cabo a escala de 6-40 mmoles de cetona y concentración de 1.2-2.0 M de cetona. La relación molar cetona/catalizador es de 200:1 en todos los casos. La mezcla de reacción se agita durante 6-7 días a temperatura ambiente y posteriormente se diluye con CH_2Cl_2 (20-30 mL) y se lava con H_2O (3 x 15 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se concentra a sequedad. Los crudos de reacción se purifican en columnas de gel de sílice usando mezclas de AcOEt /éter de petróleo como eluyente.

III.6.4.1. Síntesis de (1*S*,2*S*)-**93**.



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado III.6.4., se parte de la (±)-2-metilindan-1-ona **91** (6.85 mmoles, 1 g) y se usan 22 mg de (*S,S*)-**I** y 3.2 mL de mezcla $\text{HCO}_2\text{H}/\text{Et}_3\text{N } 5:2$. Tras 7 días a temperatura ambiente se da por terminada la reacción, se elabora como se describe en el procedimiento general y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt /éter de petróleo 1:8. Se obtiene (1*S*,2*S*)-**93** (790 mg, 78%) como un sólido blanco.

Los datos físicos y espectroscópicos de (1*S*,2*S*)-**93** son los siguientes:

Punto de fusión= 49-51 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ +40.5 (c 0.53, CHCl₃) para ed= 94% y ee=97%. [lit.¹⁶⁷ (1*R*,2*R*)-**93** (ee> 98%): $[\alpha]_D$ -38.0 (c 0.25, CHCl₃).

¹H RMN (300MHz, CDCl₃): δ 1.13 (d, 3H, $J_{Me,2}$ 6.9Hz, Me), 2.51 (m, 1H, H₂), 2.66 (dd, 1H, J_{gem} 15.6 Hz, $J_{3,2}$ 7.2 Hz, H₃), 2.94 (dd, 1H, J_{gem} 15.6 Hz, $J_{3,2}$ 7.2 Hz, H₃'), 4.98 (d, 1H, $J_{1,2}$ 5.4 Hz, H₁), 7.17-7.40 (m, 4H, aromático).

¹³C RMN (75MHz, CDCl₃): δ 13.9 (Me), 38.2 (C₃), 39.5 (C₂), 76.9 (C₁), 125.0, 125.3, 126.9, 128.7 (4 CH aromáticos), 143.6, 145.0 (2 C_{cuaternario} aromáticos).

EM (EI) m/z (intensidad relativa): 148 (61, M⁺), 147 (88), 131 (100).

EM (AR) (m/z) calculado para C₁₀H₁₂O 148.0888, observado 148.0882.

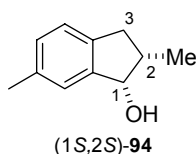
Análisis elemental:

- Calculado para C₁₀H₁₂O: C, 81.04 %; H, 8.16 %.

- Encontrado: C, 80.52 %; H, 8.09 %.

Condiciones de HPLC: Columna Chiracel OB, Flujo= 0.5 mL/min., hexano/ⁱPrOH 96:4, T= 30 °C, t_R =11.59 min. ((1*R*,2*R*)-**93**), t_R = 15.51 min. (Racémico *trans*-**93**), 18.88 min. ((1*S*,2*S*)-**93**).

III.6.4.2. Síntesis de (1*S*,2*S*)-**94**.



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado III.6.4., se parte de la (±)-2,6-dimetilindan-1-ona **92** (40.0 mmoles, 6.4g) y se usan 118 mg de (*S,S*)-**I** y 19 mL de mezcla HCO₂H/Et₃N 5:2. Tras 7 días a temperatura ambiente se da por terminada la reacción, se elabora como se describe en el procedimiento general y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/éter de petróleo 1:12→ 1:3. Se obtiene (1*S*,2*S*)-**94** (5.2 g, 80%) como un sólido blanco con ed= 94% y ee= 96% (determinado por ¹H-RMN y HPLC respectivamente). La cristalización de hexano hizo enriquecer ópticamente a (1*S*,2*S*)-**94** hasta ed= 99% y ee= 98%.

Los datos físicos y espectroscópicos de (1*S*,2*S*)-**94** son los siguientes:

¹⁶⁷ Bowers, N. I.; Boyd, D. R.; Sharma, N. D.; Goodrich, P. A.; Groocock, M. R.; Blacker, A. J.; Goode, P.; Dalton, H. J. *Chem. Soc., Perkins Trans I*, **1999**, 1453.

Punto de fusión= 112-114 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ +58.3 (c 0.94, CHCl₃) para ed= 99% y ee= 98%.
¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 1.12 (d, 3H, $J_{Me,2}$ 6.8Hz, Me), 1.41 (sa, 1H, OH), 2.33 (s, 3H, Me), 2.52 (m, 1H, H₂), 2.61 (dd, 1H, J_{gem} 15.6 Hz, $J_{3,2}$ 7.2 Hz, H₃), 2.89 (dd, 1H, J_{gem} 15.6 Hz, $J_{3',2}$ 7.2 Hz, H_{3'}), 4.95 (d, 1H, $J_{1,2}$ 4.4 Hz, H₁), 7.05 (d, 1H, J 7.6 Hz, CH aromático), 7.10 (d, 1H, J 7.6 Hz, CH aromático), 7.21 (s, 1H, CH aromático).
¹³C RMN (100MHz, CDCl₃): δ 13.7 (Me), 21.3 (Me), 37.6 (C₃), 39.5 (C₂), 77.7 (C₁), 124.7, 125.4, 129.3, (3 CH aromáticos), 136.3, 140.3, 144.9 (3 C_{cuaternario} aromáticos).
 EM (EI) m/z (intensidad relativa): 162 (83, M⁺), 161 (100), 147 (67), 105 (91).
 EM (AR) (m/z) calculado para C₁₁H₁₄O 162.1045, observado 162.1044.

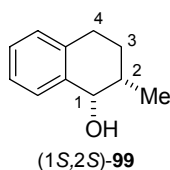
Análisis elemental:

-Calculado para C₁₁H₁₄O: C, 81.44; H, 8.70.

-Encontrado: C, 81.21; H, 8.57.

Condiciones de HPLC: Columna Chiracel OB, Flujo= 0.35 mL/min., hexano/ⁱPrOH 94:6, T= 30 °C, t_R = 15.69 min. ((1*R*,2*R*)-**94**), t_R = 18.09 min. ((1*S*,2*S*)-**94**).

III.6.4.3. Síntesis de (1*S*,2*S*)-**99**.



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado III.6.4., se parte de la (±)-2-metiltetral-1-ona **96** (2.6 mmoles, 420 mg) y se usan 10 mg de (*S,S*)-**I** y 2.8 mL de mezcla HCO₂H/Et₃N 5:2. Tras 9 días a temperatura ambiente se da por terminada la reacción, se elabora como se describe en el procedimiento general y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/éter de petróleo 1:10. Se obtiene (1*S*,2*S*)-**99** (316 mg, 75%) como un líquido incoloro con ed= 90 % y ee= 98%. (determinados por ¹H-RMN y HPLC respectivamente).

Los datos físicos y espectroscópicos de (1*S*,2*S*)-**99** son los siguientes:

$[\alpha]_D^{20}$ -43.7 (c 0.45, C₆H₆) para ed= 90% [lit.¹⁶⁸ (1*R*,2*R*)-**99** (ed= 97% y ee= 87%): $[\alpha]_D$ +65.5 (c 2.10, C₆H₆)].

¹⁶⁸ Okhuma, T.; Hattori, T.; Ooka, H.; Inoue, T.; Noyori, R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2681.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ 1.12 (d, 3H, $J_{\text{Me},2}$ 6.8Hz, Me), 1.47 (sa, 1H, OH), 1.53-1.94 (m, 3H, H_2 , $\text{H}_{3\text{ax}}$ y $\text{H}_{3\text{ec}}$), 2.74 (ddd, 1H, J_{gem} 16.8 Hz, $J_{4\text{ax},3\text{ax}}$ 10.6 Hz, $J_{4\text{ax},3\text{ec}}$ 6.4 Hz, $\text{H}_{4\text{ax}}$), 2.85 (ddd, 1H, J_{gem} 16.8 Hz, $J_{4\text{ec},3\text{ax}}$ 5.2 Hz, $J_{4\text{ec},3\text{ec}}$ 3.2 Hz, $\text{H}_{4\text{ec}}$), 4.55 (d, 1H, $J_{1,2}$ 2.8 Hz, H_1), 7.06-7.35 (m, 4H, 4 CH aromáticos). Para el diastereoisómero *trans* δ H_1 : 4.31 (d, $J_{1,2}$ 8.0 Hz).

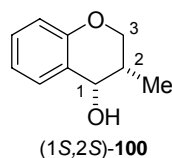
^{13}C RMN (125MHz, CDCl_3): δ 17.0 (Me), 24.8, 28.9, 34.2 (C_2 , C_3 , y C_4), 71.5 (C_1), 126.1, 127.9, 129.1, 129.9, (3 CH aromáticos), 136.8, 138.7 (2 $\text{C}_{\text{cuaternario}}$ aromáticos). Para el diastereoisómero *trans* δ C_1 : 74.1, Me: 18.2.

EM (CI) m/z (intensidad relativa): 162 (22, M^+), 161 (13), 144 (70), 119 (100).

EM (AR) (m/z) calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$ 162.1045, observado 162.1040.

Condiciones de cromatografía de gases: (Chirasil-Dex CB, $T_{\text{columna}} = 120$ °C, helio (90kPa), $T_{\text{inyector}} = 250$ °C, split ratio 20:1) $t_{\text{R}} = 35.56$ min. ((*R,R*)-**99**), $t_{\text{R}} = 36.46$ min. ((*S,S*)-**99**). Para los alcoholes *trans*: $t_{\text{R}} = 39.08$ y 40.13 min.

III.6.4.4. Síntesis de (1*S*,2*S*)-**100**.



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado III.6.4., se parte de la (\pm)-3-metilcroman-4-ona **97** (6.2 mmoles, 1g) y se usan 20 mg de (*S,S*)-**I** y 6.6 mL de mezcla $\text{HCO}_2\text{H}/\text{Et}_3\text{N}$ 5:2. Tras 9 días a temperatura ambiente se da por terminada la reacción, se elabora como se describe en el procedimiento general y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando $\text{AcOEt}/\text{éter de petróleo}$ 1:6. Se obtiene (1*S*,2*S*)-**100** (935 mg, 92%) como un sólido blanco con $\text{ed} = 78\%$. Tras cristalizar de hexano (33 mL), se obtienen 810 mg (80%) de (1*S*,2*S*)-**100** con $\text{ed} = 90\%$ y $\text{ee} = 98\%$.

Los datos físicos y espectroscópicos de (1*S*,2*S*)-**100** son los siguientes:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -126.8 (c 0.69, CHCl_3) para $\text{ed} = 90\%$ y $\text{ee} = 98\%$.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 1.06 (d, 3H, $J_{\text{Me},2}$ 7.0 Hz, Me), 1.80 (sa, 1H, OH), 2.13 (m, 1H, H_2), 3.95 (t, 1H, $J_{\text{gem}} = J_{3\text{ax},2}$ 11.0Hz, $\text{H}_{3\text{ax}}$), 4.00 (dd, 1H, J_{gem} 11.0Hz, $J_{3\text{ec},2}$ 3.5 Hz, $\text{H}_{3\text{ec}}$), 4.53 (s, 1H, H_1), 6.82 (d, 1H, J 8.0 Hz, CH aromático), 6.88 (t, 1H, J 8.0 Hz, CH aromático), 7.18 (t, 1H, J 8.0 Hz, CH aromático) 7.25 (d, 1H, J 8.0 Hz, CH aromático). Para el diastereoisómero *trans* δ Me: 0.93 (t, $J_{\text{Me},2}$ 7.5 Hz). 4.71 (t, 1H, $J_{1,2} = J_{1,\text{OH}}$ 6.5 Hz).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 12.0 (Me), 33.0 (C_2), 66.8 (C_3), 67.2 (C_1), 117.1, 120.8 (2 CH aromáticos), 124.6 (1 $\text{C}_{\text{cuaternario}}$ aromático), 130.1, 130.5 (2 CH aromáticos), 154.4 (1 $\text{C}_{\text{cuaternario}}$ aromáticos). Para el diastereoisómero *trans* δ Me: 10.5, C_2 : 30.4.

EM (EI) m/z (intensidad relativa): 164 (74, M^+), 162 (8), 122 (100).

EM (AR) (m/z) calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$ 164.0837, observado 164.0837.

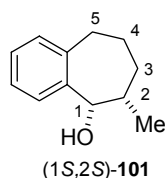
Análisis elemental:

- Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$: C, 73.15 %; H, 7.37 %.

- Encontrado: C, 73.10 %; H, 7.28 %.

Condiciones de HPLC: Columna Chiracel OB, Flujo= 0.5 mL/min., hexano/ i PrOH 95:5, T= 30 °C, t_{R} = 14.96 min. ((1*R*,2*R*)-**100**), t_{R} = 20.95 min. ((1*S*,2*S*)-**100**). Diastereoisómeros *trans*: t_{R} = 16.32 min.

III.6.4.5. Síntesis de (1*S*,2*S*)-**101**.



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado III.6.4., se parte de la (\pm)-2-metil-1-benzosuberona **98** (1.35 mmoles, 216 mg) y se usan 21 mg¹⁶⁹ de (*S,S*)-**I** y 1.0 mL de mezcla $\text{HCO}_2\text{H}/\text{Et}_3\text{N}$ 5:2. Tras 12 días a temperatura ambiente se da por terminada la reacción, se elabora como se describe en el procedimiento general y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando $\text{AcOEt}/\text{éter de petróleo}$ 1:10. Se obtiene (1*S*,2*S*)-**101** (66 mg, 30%) como un líquido incoloro con ed = 66 % y ee = 58% y se recupera cetona **98** (104 mg, 48%) sin reaccionar.

Los datos físicos y espectroscópicos de (*S,S*)-**101** son los siguientes:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -115.0 (c 0.80, CHCl_3) para ed = 66 % y ee = 58%.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 0.81 (d, 3H, $J_{\text{Me},2}$ 6.5 Hz, Me), 1.61-2.04 (m, 5H, H_3 , H_4 , y OH), 2.64 (m, 2H, H_5), 2.95 (m, 1H, H_2), 4.86 (s, 1H, H_1), 7.06-7.33 (m, 4H, CH Aromat.). Para el diastereoisómero *trans*: 0.90 (d, 3H, $J_{\text{Me},2}$ 7.0 Hz, Me), 4.58 (d, 1H, J 7.0 Hz, H_1).

¹⁶⁹ Relación sustrato/catalizador (S/C)= 50 debido a que en las condiciones generales de reacción (S/C= 200) se requerían tiempos de reacción superiores a 20 días para observar una conversión del 10%.

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3); δ 16.6 (Me), 24.8, 34.5, 35.6, 37.7 (C_2 , C_3 , C_4 y C_5), 78.3 (C_1), 125.9, 126.0, 127.2, 129.6 (4CH Aromat.), 141.2, 142.0 ($2\text{C}_{\text{cuaternario}}$ Aromat.).

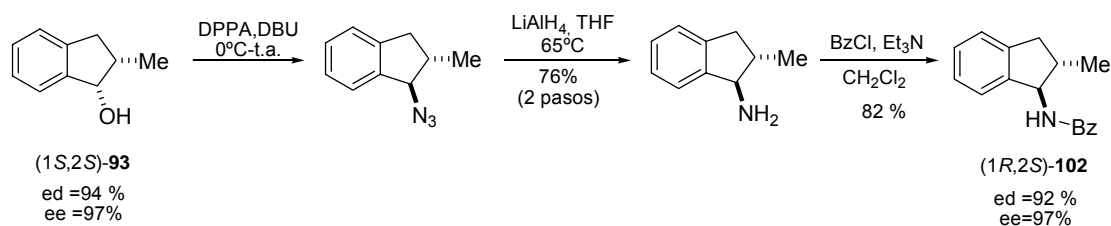
EM (EI) m/z (intensidad relativa): 176 (80, M^+), 122 (40), 105 (100).

EM (AR) (m/z) calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}$ 176.1201, observado 176.1210.

Condiciones de HPLC: Columna Chiracel OJ, Flujo= 0.5 mL/min., hexano/ i PrOH 97:3, T= 30 °C, t_{R} = 9.24 min. ((1*R*,2*R*)-**101**), t_{R} = 11.67 min. ((1*S*,2*S*)-**101**).
Diatereoisómeros *trans* t_{R} = 10.24 min. y t_{R} = 18.72 min.

III.6.5. Síntesis de las *N*-benzoilindanilamidas (1*R*,2*S*)-**102** y (1*R*,2*S*)-**103** a partir de los alcoholes (1*S*,2*S*)-**93-94**.

III.6.5.1. Síntesis de la *N*-benzoilindanilamida (1*R*,2*S*)-**102**.



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado III.6.3., se parte de (1*S*,2*S*)-**93** (2.7 mmoles, 400 mg) y se usan 5 mL de tolueno seco. Tras 22 horas y usando AcOEt/hexano 1:20 como eluyente, se obtienen 390 mg de crudo que se usa en la siguiente reacción. Tras elaborar como se describe en el procedimiento general y purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 40:1 con 1% (v/v) de Et_3N , se obtiene la correspondiente amina (300 mg, 76%). La amina es caracterizada como la benzamida (1*R*,2*S*)-**102** obtenida (429 mg, 82%) tras benzoilación.

Los datos físicos y espectroscópicos de (1*R*,2*S*)-**102** son los siguientes:

Punto de fusión = 174-176 °C. Sólido amarillo.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +50.9 (c 0.64, CHCl_3) para ed= 92% y ee= 97%.
 ^1H RMN (300MHz, CDCl_3): δ 1.32 (d, 3H, $J_{\text{Me},2}$ 6.6 Hz, Me), 2.35 (m, 1H, H_2), 2.60 (dd, 1H, J_{gem} 15.6 Hz, $J_{3,2}$ 9.0 Hz, H_3), 3.12 (dd, 1H, J_{gem} 15.6 Hz, $J_{3',2}$ 7.8 Hz, $\text{H}_{3'}$), 5.34 (t, 1H, $J_{1,\text{NH}}=J_{1,2}$ 8.4 Hz, H_1), 6.28 (d, 1H, $J_{\text{NH},1}$ 8.4 Hz, NH), 7.16-7.77 (m, 9H, CH aromáticos). Para el distereoisómero *cis*: δ 1.03 (d, $J_{\text{Me},2}$ 6.9 Hz, Me).

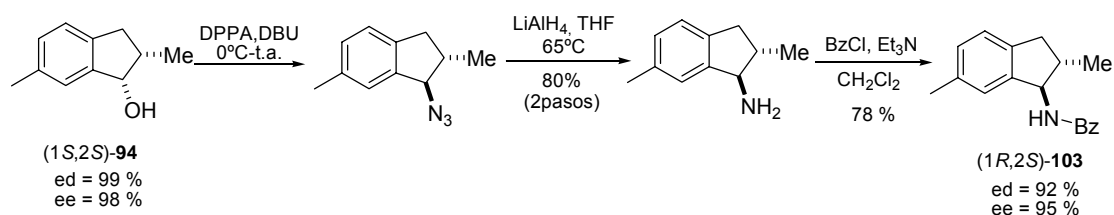
^{13}C RMN (75MHz, CDCl_3): δ 18.1 (Me), 38.5, 44.5 (C_3 y C_2), 61.3 (C_1), 119.5, 123.0, 123.9, 124.7, 126.8, 126.9, 127.9, 128.6, 131.5, 134.5, 142.7, 143.3, 167.5 (C=O). Para el distereoisómero *trans*: δ 18.4 (Me).

EM (EI) m/z (intensidad relativa): 251 (25, M^+), 130 (100), 122 (30), 105 (53).

EM (AR) (m/z) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}$ 251.1310, observado 251.1305.

Condiciones de HPLC: Columna Chiralpak AD, Flujo= 1.0 mL/min., hexano/ i PrOH 96:4, T= 30 °C, t_R =21.47 min.

III.6.5.2. Síntesis de la *N*-benzoilindanilamida (1*R*,2*S*)-103.



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado III.6.3., se parte de (1*S*,2*S*)-**94** (6.2 mmoles, 1 g) y se usan 11 mL de tolueno seco. Tras 22 horas y usando AcOEt/hexano 1:30 como eluyente, se obtienen 1.14 g de crudo que se usa en la siguiente reacción. Tras elaborar como se describe en el procedimiento general y purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 40:1 con 1% (v/v) de Et_3N , se obtiene la correspondiente amina (800 mg, 80%), que se caracteriza como la benzamida (1*R*,2*S*)-**103** obtenida (1.02 g, 78%) tras benzoilación.

Los datos físicos y espectroscópicos de (1*R*,2*S*)-**103** son los siguientes:

Punto de fusión = 157-159 °C. Sólido amarillo.

$[\alpha]_D^{20}$ +35.0 (c 0.54, CHCl_3) para ed= 92% y ee= 95%.

^1H RMN (300MHz, CDCl_3): δ 1.30 (d, 3H, $J_{\text{Me},2}$ 6.6 Hz, Me), 2.25-2.40 (m, 4H, H_2 y Me), 2.55 (dd, 1H, J_{gem} 15.6 Hz, $J_{3,2}$ 9.0 Hz, H_3), 3.07 (dd, 1H, J_{gem} 15.6 Hz, $J_{3',2}$ 7.8 Hz, $\text{H}_{3'}$), 5.30 (t, 1H, $J_{1,\text{NH}}=J_{1,2}$ 8.7 Hz, H_1), 6.25 (d, 1H, $J_{\text{NH},1}$ 8.7 Hz, NH), 7.02-7.83 (m, 8H, CH aromáticos). Para el diastereoisómero *cis*: δ 1.03 (d, $J_{\text{Me},2}$ 6.9 Hz, Me).

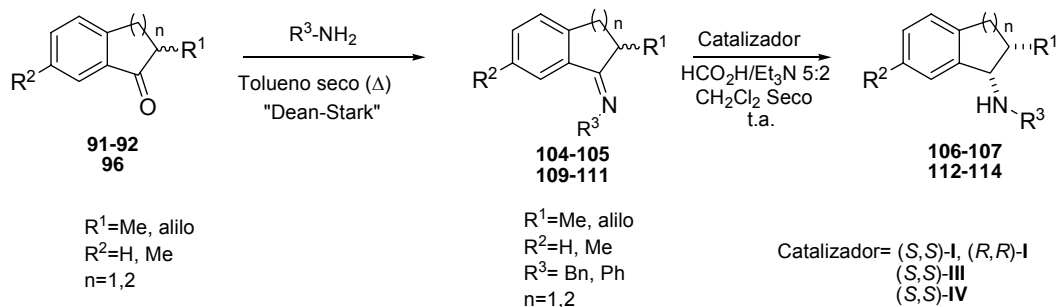
^{13}C RMN (75MHz, CDCl_3): δ 18.5, 21.5 (2Me), 38.4, 45.0 (C_3 y C_2), 61.6 (C_1), 124.8, 127.2, 128.9, 129.0, 131.9 (8 CH aromáticos), 134.8, 136.9, 139.9 (4 $\text{C}_{\text{cuaternarios}}$ aromáticos), 143.7, 167.8 (C=O).

EM (CI) m/z (intensidad relativa): 266 (28, $\text{M} + 1$), 265 (20), 144 (100), 105 (53).

EM (AR) ($\text{M}^+ + 1$) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}$ 266.1545, observado 266.1550.

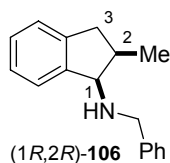
Condiciones de HPLC: Columna Chiralpak AD, Flujo= 1.0 mL/min., hexano/ⁱPrOH 96:4, T= 30 °C, t_R =11.15 min. [(1*S*,2*R*)-**103**], t_R =14.88 min. [(1*R*, 2*S*)-Benz **103**] y t_R =22.64 min. (Racémico *cis*-**103**).

III.6.6. Síntesis de las aminas **106-107** y **112-114** a partir de las cetonas (\pm)-**91-92** y (\pm)-**96**.



Procedimiento general:

Una disolución de la cetona (18 mmoles), bencilamina o anilina (1.2 equiv.) y ácido *p*-toluensulfónico (cat.) en tolueno seco (60 mL) se calienta a reflujo conectada a un sistema "Dean-Stark" para desplazar el agua generada en la reacción. Tras una noche se da por terminada la reacción y la mezcla de reacción se lleva a sequedad. El crudo se usa en la siguiente reacción sin purificar considerándose 100% de conversión. Una alícuota de este crudo de la bencilimina o anililimina (6 mmoles aprox.) se diluye en CH₂Cl₂ (7 mL) se añade sobre una disolución de catalizador (S/C=200) en mezcla azeotrópica HCO₂H/Et₃N 5:2 (2.4 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 6 días y una vez transcurrido este tiempo se diluye con CH₂Cl₂ (10 mL) y se lava con una disolución 0.5 M de Na₂CO₃ (20 mL). Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). Todas las fases orgánicas se unen, se secan sobre MgSO₄ (anh.), se filtran y se llevan a sequedad. Los crudos así obtenidos se purifican en columnas de gel de sílice usando mezclas AcOEt/tolueno y AcOEt/hexano como eluyente.

III.6.6.1. Síntesis de (1*R*,2*R*)-106.

Se lleva a cabo la reacción a partir de la cetona (\pm)-**91** (18 mmoles). Empleando una alícuota del crudo de reacción que contiene \approx 6 mmoles de la imina (\pm)-**104**, se sigue el procedimiento general usando (*R,R*)-**I** como catalizador. Tras 6 días a temperatura ambiente se da por terminada la reacción, se elabora y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/tolueno 1:40. Se obtiene (1*R*,2*R*)-**106** (990 mg, 70%) como un aceite amarillo.

Los datos físicos y espectroscópicos de (1*R*,2*R*)-**106** son los siguientes:

$[\alpha]_D^{20}$ + 6.36 (c 0.44, CHCl₃) para ed > 98% y ee = 96%.
¹H RMN (300MHz, CDCl₃): δ 1.01 (d, 3H, $J_{Me,2}$ 6.9 Hz, Me), 2.64 (dd, 1H, J_{gem} 15.0 Hz, $J_{3,2}$ 4.2 Hz, H₃), 2.74 (m, 1H, H₂), 2.96 (dd, 1H, J_{gem} 15.0 Hz, $J_{3',2}$ 6.6 Hz, H_{3'}), 3.90 (d, 1H, J_{gem} 13.2 Hz, CH₂Ph), 3.97 (d, 1H, J_{gem} 13.2 Hz, CH₂Ph), 4.17 (d, 1H, J 6.0 Hz, H₁), 7.18-7.47 (m, 9H, CH aromáticos);
¹³C RMN (75MHz, CDCl₃): δ 14.1 (Me), 37.8, 38.8 (C₂ y C₃), 51.9 (CH₂Ph), 65.0 (C₁), 124.7, 125.3, 126.4, 127.2, 127.4, 128.4, 128.7 (9 CH aromáticos), 141.1, 142.8, 145.3 (3 C_{cuaternarios} aromáticos).
 EM (EI) m/z (intensidad relativa): 237 (14, M⁺), 236 (17), 146 (100), 91 (37).
 EM (AR) (M⁺ + I) calculado para C₁₇H₂₀N 238.1596, observado 238.1583.
 Condiciones de HPLC: Columna Chiracel OB, Flujo = 0.3 mL/min., hexano/ⁱPrOH 99:1, T = 30 °C, t_R = 19.89 min.

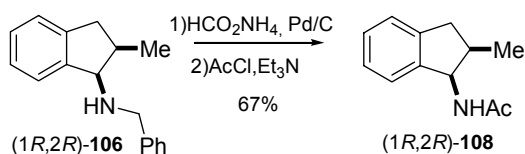
Empleando una alícuota del crudo de reacción que contiene 6 mmoles de la imina (\pm)-**104** y siguiendo el procedimiento general usando (*S,S*)-**IV** como catalizador, se obtiene (1*S*,2*S*)-**106** (850 mg, 60%).

Los datos físicos y espectroscópicos de (1*S*,2*S*)-**106** son los siguientes:

¹H RMN y ¹³C RMN idénticos a los descritos para (1*R*,2*R*)-**106**.
 $[\alpha]_D^{20}$ - 5.50 (c 0.80, CHCl₃) para ed > 98% y ee = 60%.
 EM (EI) m/z (intensidad relativa): 237 (15, M⁺), 236 (37), 146 (100), 91 (40).
 EM (AR) (M⁺ + I) calculado para C₁₇H₂₀N 238.1596, observado 238.1590.

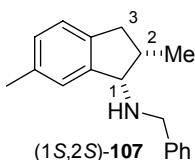
Condiciones de HPLC: Columna Chiracel OB, Flujo= 0.5 mL/min., hexano/ⁱPrOH 94:6, T= 30 °C, t_R =17.58 min.

III.6.6.1.1. Síntesis del N-acetilderivado (1*R*,2*R*)-108.



A una disolución de (1*R*,2*R*)-**106** (1 mmol, 237 mg) en MeOH (20 mL) se añade HCO₂NH₄ (5 mmoles, 315 mg) y Pd/C (10 % en peso, 50 mg). La mezcla se agita a temperatura ambiente toda una noche y posteriormente se filtra a través de celita y se lleva a sequedad. El crudo obtenido se disuelve en CH₂Cl₂ seco (5 mL) y sobre esta disolución se añade AcCl (85 μL, 1.2 equiv.) y Et₃N (277 μL, 2 equiv.). Tras 1 hora agitando a t.a. la mezcla de reacción se diluye con CH₂Cl₂ (10 mL), se lava con disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 10 mL), se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra a sequedad. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se obtienen 127 mg (67% en los dos pasos) de la acetamida (1*R*,2*R*)-**108**. Los datos físicos y espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía para este compuesto.¹⁷⁰

III.6.6.2. Síntesis de (1*S*,2*S*)-107.



Se lleva a cabo la reacción a partir de la cetona (±)-**92** (18 mmoles). Empleando una alícuota del crudo de reacción que contiene ≈6 mmoles de la imina (±)-**105**, se sigue el procedimiento general usando (*S,S*)-**I** como catalizador. Tras 6 días a temperatura ambiente se da por terminada la reacción, se elabora como se describe en el procedimiento general y el

¹⁷⁰ Para (1*R*,2*R*)-**108**: $[\alpha]_D^{20} = +11.8$ (c 0.7, CHCl₃). Lit.: $[\alpha]_D^{20} = +12.5$ (c 1.0, CHCl₃). Zhang, Z.; Zhu, G.; Jiang, Q.; Xiao, D.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1774.

crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/tolueno 1:30. Se obtiene (1*S*,2*S*)-**107** (1.23 g, 82%) como un sólido amarillo.

Los datos físicos y espectroscópicos de (1*S*,2*S*)-**107** son los siguientes:

Punto de fusión= 54-56 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ + 7.16 (*c* 0.72, CHCl₃) para *ed*> 98% y *ee*= 96%.

¹H RMN (300MHz, CDCl₃): δ 0.98 (d, 3H, *J*_{Me,2} 6.9 Hz, Me), 2.34 (s, 3H, Me), 2.56 (dd, 1H, *J*_{gem} 15.0 Hz, *J*_{3,2} 3.6 Hz, H₃), 2.71 (m, 1H, H₂), 2.91 (dd, 1H, *J*_{gem} 15.0 Hz, *J*_{3',2} 6.6 Hz, H_{3'}), 3.88 (d, 1H, *J*_{gem} 13.5 Hz, CH₂Ph), 3.95 (d, 1H, *J*_{gem} 13.5 Hz, CH₂Ph), 4.12 (d, 1H, *J* 6.0 Hz, H₁), 6.98-7.36 (m, 8H, CH aromáticos).

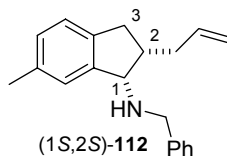
¹³C RMN (75MHz, CDCl₃): δ 14.1, 21.7 (2Me), 37.9, 38.4 (C₂ y C₃), 51.9 (CH₂Ph), 65.0 (C₁), 125.0, 125.4, 127.2, 128.2, 128.4, 128.6, 135.9 (8 CH aromáticos), 139.7, 141.1, 145.3 (4 C_{cuaternario} aromáticos).

EM (EI) *m/z* (intensidad relativa): 251 (16, M⁺), 250 (23), 160 (100), 91 (53).

EM (AR) (*m/z*) calculado para C₁₈H₂₁N 251.1674, observado 251.1667.

Condiciones de HPLC (para la benzamida de (1*S*,2*S*)-**107**): Columna Chiralpak AD, Flujo= 1 mL/min., hexano/ⁱPrOH 90:10, T= 30 °C, *t*_R= 12.32 min. Para el enantiómero-**107**: *t*_R= 8.69 min.

III.6.6.3. Síntesis de (1*S*,2*S*)-**112**.



Se lleva a cabo la reacción a partir de la 2-alil-6-metilindan-1-ona (18 mmoles). Empleando una alícuota del crudo de reacción que contiene 6 mmoles de la imina (±)-**109**, se sigue el procedimiento general usando (*S,S*)-**I** como catalizador. Tras 6 días a temperatura ambiente se da por terminada la reacción, se elabora como se describe en el procedimiento general y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/hexano 1:16. Se obtiene (1*S*,2*S*)-**112** (1.1 g, 67%) como un aceite amarillo.

Los datos físicos y espectroscópicos de (1*S*,2*S*)-**112** son los siguientes:

$[\alpha]_D^{20}$ + 8.4 (*c* 1.16, CHCl₃) para *ed*>98% y *ee*=92%.

¹H RMN (500MHz, CDCl₃): δ 2.03 (m, 1H, CH₂CH=CH₂), 2.36 (s, 3H, Me), 2.42 (m, 1H, CH₂CH=CH₂), 2.57 (m, 1H, H₂), 2.73 (dd, 1H, *J*_{gem} 16.0 Hz, *J*_{3,2} 6.5 Hz, H₃), 2.83

(dd, 1H, J_{gem} 16.0 Hz, $J_{3',2}$ 7.0 Hz, H_{3'}), 3.88 (d, 1H, J_{gem} 13.5 Hz, CH₂Ph), 3.91 (d, 1H, J_{gem} 13.5 Hz, CH₂Ph), 4.13 (d, 1H, $J_{1,2}$ 6.0 Hz, H₁), 5.03 (d, 1H, J_{cis} 10.0 Hz, CH=CH₂), 5.08 (d, 1H, J_{trans} 16.5 Hz, CH=CH₂), 5.88 (m, 1H, CH=CH₂), 7.01-7.43 (m, 8H, CH aromáticos).

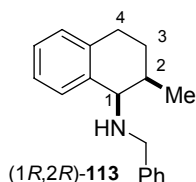
¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 21.4 (Me), 32.9, 35.4, 43.6 (C₂, C₃ y CH₂CH=CH₂), 51.8 (CH₂Ph), 64.0 (C₁), 115.7 (CH=CH₂), 124.8, 125.0, 126.9, 128.0, 128.2, 128.4, 128.6 (8 CH aromáticos), 135.6 (C_{cuaternario} aromático), 138.0 (CH=CH₂), 139.5, 140.8, 145.4 (3 C_{cuaternario} aromáticos).

EM (EI) m/z (intensidad relativa): 276 (63, M⁺-1), 234 (7), 171 (100), 143 (48).

EM (AR) (m/z) calculado para C₂₀H₂₃N 277.1831, observado 277.1822.

Condiciones de HPLC [(para la benzamida de (1*S*,2*S*)-**112**): Columna Chiralpak AD, Flujo= 1 mL/min., hexano/ⁱPrOH 90:10, T= 30 °C, t_R= 13.94 min. Para el enantiómero-**112** t_R= 9.63 min.

III.6.6.4. Síntesis de (1*R*,2*R*)-**113**.



Se lleva a cabo la reacción a partir de la cetona (±)-**96** (18 mmoles). Empleando una alícuota del crudo de reacción que contiene ≈6 mmoles de la imina (±)-**110**, se sigue el procedimiento general usando usando (*R,R*)-**I** como catalizador. Tras 5 días a temperatura ambiente se da por terminada la reacción, se elabora como se describe en el procedimiento general y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/hexano 1:30. Se obtiene (1*R*,2*R*)-**113** (0.68 g, 45%) como un líquido amarillo claro.

Los datos físicos y espectroscópicos de (1*R*,2*R*)-**113** son los siguientes:

$[\alpha]_D^{20}$ + 35.7 (*c* 0.92, CHCl₃) para *ed* > 98% y *ee* = 50%.

¹H RMN (400 MHz, C₆D₆) δ 0.95 (d, 3H, $J_{Me,2}$ 6.5 Hz, Me), 1.48 (m, 1H, H₃), 1.63 (m, 1H, H_{3'}), 1.84 (m, 1H, H₂), 2.55 (dt, 1H, J_{gem} 17.2 Hz, $J_{4,3}$ 8.0 Hz, H₄), 2.68 (dt, 1H, J_{gem} 17.2 Hz, $J_{4',3}$ 5.6 Hz, H_{4'}), 3.47 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.6 Hz, H₁), 3.71 (d, 1H, J_{gem} 14.0 Hz, CH₂Ph), 3.75 (d, 1H, J_{gem} 14.0 Hz, CH₂Ph), 6.98-7.22 (m, 9H, CH Aromat.).

^{13}C RMN (100 MHz, C_6D_6) δ 16.5 (Me), 26.5, 28.0, 32.5 (C_2 , C_3 y C_4), 52.6 ($\text{C}_\text{H}_2\text{Ph}$), 59.3 (C_1), 125.8, 127.0, 127.2, 128.6, 128.7, 129.2, 129.5 (9 CH aromáticos), 136.5, 140.2, 141.8 (3 $\text{C}_\text{cuaternario}$ aromáticos).

EM (EI) m/z (intensidad relativa): 251 (7, M^+), 209 (40), 144 (100), 91 (59).

EM (AR) ($m/z + 1$) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}$ 252.1752, observado 252.1745.

Análisis elemental:

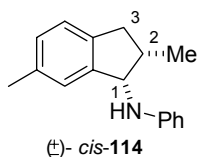
- Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}$: C, 86.01 %; H, 8.42 %; N, 5.57 %.

- Encontrado: C, 86.31 %; H, 8.20 %; N, 5.43 %.

Condiciones de HPLC: Columna Chiralpak AD, Flujo= 0.3 mL/min., hexano/ PrOH 99.5:0.5, $T = 30^\circ\text{C}$, $t_R = 16.45$ min. ((1*R*,2*R*)-**113**) y $t_R = 17.37$ min. ((1*S*,2*S*)-**113**).

Usando (*S,S*)-**III** y (*S,S*)-**IV** como catalizadores se obtiene la mezcla racémica *cis*-**113** con rendimientos del 75% y 80% respectivamente.

III.6.6.5. Síntesis de (\pm) *cis*-**114**.



Se lleva a cabo la reacción a partir de la cetona (\pm)-**92** (18 mmoles). Empleando una alícuota del crudo de reacción que contiene ≈ 6 mmoles de la imina (\pm)-**111**, se sigue el procedimiento general usando o (*S,S*)-**III** como catalizador. Tras 2 días a temperatura ambiente se da por terminada la reacción, se elabora como se describe en el procedimiento general y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt /hexano 1:12. Se obtiene la mezcla racémica *cis*-**114** (1.08 g, 76%) como un líquido amarillo.

Los datos físicos y espectroscópicos de la mezcla racémica *cis*-**114** son los siguientes:

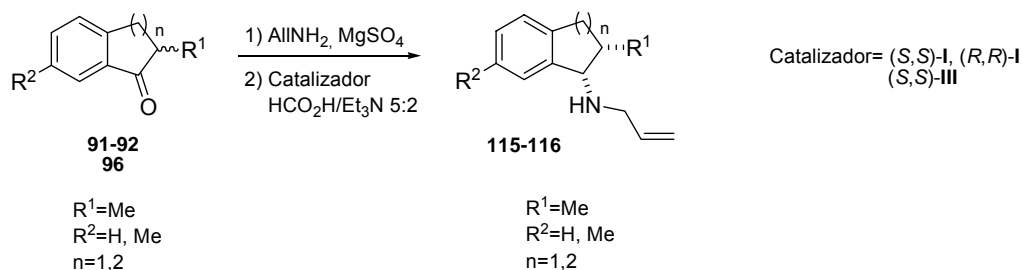
^1H RMN (300MHz, CDCl_3): δ 0.84 (d, 3H, $J_{\text{Me},2}$ 7.2 Hz, Me), 2.33 (s, 3H, Me), 2.57 (d, 1H, J_{gem} 15.3 Hz, H_3), 2.93 (m, 1H, H_2), 3.05 (dd, 1H, J_{gem} 15.3 Hz, $J_{3,2}$ 7.2 Hz, H_3), 3.94 (d, 1H, $J_{\text{NH},1}$ 9.0 Hz, NH), 5.00 (t, 1H, $J_{1,2} = J_{1,\text{NH}}$ 9.0 Hz, H_1), 6.69-7.25 (m, 8H, CH aromáticos).

^{13}C RMN (75MHz, CDCl_3): δ 14.8, 21.6 (2Me), 37.6, 38.4 (C_2 y C_3), 60.9 (C_1), 113.1, 117.4, 125.0, 125.2, 128.8, 129.7 (8 CH aromáticos), 136.6, 139.2, 143.8, 148.3 (4 $\text{C}_\text{cuaternario}$ aromáticos).

EM (AR) (m/z) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}$ 237.1518, observado 237.1509.

Condiciones de HPLC: Columna Chiracel OB, Flujo= 0.4 mL/min., hexano/ⁱPrOH 99:1, T= 30 °C, t_R = 14.61 min. y t_R = 17.15 min.

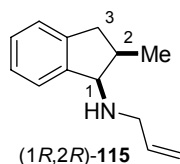
III.6.7. Síntesis de las alilaminas 115-116 a partir de las cetonas (±)-91-92 y (±)-96.



Procedimiento general:

Una disolución de la cetona (4 mmol), alilamina (8 equiv., 2.4 mL) y 500 mg de MgSO₄ (anh.) se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se añade sobre la disolución, lentamente y con baño de hielo, una disolución de catalizador (S/C=200) en 5.5 mL de mezcla azeotrópica HCO₂H/Et₃N 5:2. Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 6 días y posteriormente se elabora siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado III.6.6.

III.6.7.1. Síntesis de (1*R*,2*R*)-115.



Se parte de la 2-metilindan-1-ona (±)-**91** (4 mmol, 580 mg) y se sigue el procedimiento general usando (*R,R*)-**I** como catalizador. Tras 6 días a temperatura ambiente se da por terminada la reacción, se elabora según se describe en el procedimiento general y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/hexano 1:10. Se obtiene (1*R*,2*R*)-**115** (420 mg, 56%) como un aceite amarillo y se recuperan 130 mg (22 %) de la cetona **91** de partida.

Los datos físicos y espectroscópicos de (1*R*,2*R*)-**115** son los siguientes:

$[\alpha]_D^{20}$ -18.0 (c 0.76, CHCl₃) para ed > 98% y ee = 90%.

¹H RMN (300MHz, CDCl₃): δ 0.94 (d, 3H, $J_{Me,2}$ 6.9 Hz, Me), 2.60 (dd, 1H, J_{gem} 15.0 Hz, $J_{3,2}$ 4.5 Hz, H₃), 2.67 (m, 1H, H₂), 2.94 (dd, 1H, J_{gem} 15.0 Hz, $J_{3',2}$ 6.6 Hz, H_{3'}), 3.36 (d, 2H, $J_{CH_2,CH}$ 5.7 Hz, $\underline{CH_2}CH=CH_2$), 4.12 (d, 1H, J 6.0 Hz, H₁), 5.11 (dd, 1H, J_{cis} 10.2 Hz, J_{gem} 1.5 Hz, $\underline{CH=CH_2}$), 5.25 (dd, 1H, J_{trans} 17.1 Hz, J_{gem} 1.5 Hz, $\underline{CH=CH_2}$), 5.96 (m, 1H, $\underline{CH=CH_2}$), 7.15-7.34 (m, 4H, \underline{CH} aromáticos).

¹³C RMN (75MHz, CDCl₃): δ 13.9 (Me), 37.9, 38.7 (C₂ y C₃), 50.6 ($\underline{CH_2}CH=CH_2$), 65.0 (C₁), 116.0 ($\underline{CH=CH_2}$), 124.7, 125.3, 126.3, 127.4, 137.4, 142.9, 145.1.

Análisis elemental:

- Calculado para C₁₃H₁₇N: C, 83.37 %; H, 9.15 %; N, 7.48 %.

- Encontrado: C, 82.97 %; H, 9.27 %; N, 7.61 %.

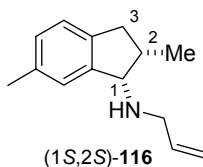
Condiciones de HPLC (para la acetamida de (1*R*,2*R*)-**115**): Columna Chiralpak AS, Flujo = 1.3 mL/min., hexano/ⁱPrOH 90:10, T = 30 °C, t_R = 5.72 min.

Incrementando la cantidad de catalizador a relación S/C = 100, se obtiene (1*R*,2*R*)-**115** (430 mg, 58%) con ed > 98% y ee = 74% y (1*R*, 2*R*)-**93** (120 mg, 20%).

Si se parte de la 2-metilindan-1-ona (±)-**91** (4 mmol, 580 mg) y se emplea (*S,S*)-**III** como catalizador se obtiene (1*S*,2*S*)-**115** (550 mg, 74%) con ed > 98% y ee = 10%.

Condiciones de HPLC [para la acetamida de (1*S*,2*S*)-**115**] Columna Chiralpak AS, Flujo = 1.3 mL/min., hexano/ⁱPrOH 90:10, T = 30 °C, t_R = 10.61 min.

III.6.7.2. Síntesis de (1*S*,2*S*)-**116**.



Se parte de la 2,6-dimetilindan-1-ona (±)-**92** (6.25 mmol, 1.0 g) y se sigue el procedimiento general usando (*S,S*)-**I** como catalizador. Tras 6 días a temperatura ambiente se da por terminada la reacción y se elabora según se describe en el procedimiento general y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/tolueno 1:12. Se obtiene (1*S*,2*S*)-**116** (750 mg, 60%) como un aceite amarillo y se recuperan 160 mg (16 %) de cetona **92** de partida.

Los datos físicos y espectroscópicos de (1*S*,2*S*)-**116** son los siguientes:

$[\alpha]_D^{20}$ + 27.0 (c 1.04, CHCl₃) para $ed > 98\%$ y $ee = 96\%$.

¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 0.92 (d, 3H, $J_{Me,2}$ 7.2 Hz, Me), 2.33 (s, 3H, Me), 2.54 (dd, 1H, J_{gem} 15.2 Hz, $J_{3,2}$ 4.0 Hz, H₃), 2.67 (m, 1H, H₂), 2.89 (dd, 1H, J_{gem} 15.2 Hz, $J_{3',2}$ 6.8 Hz, H_{3'}), 3.36 (d, 2H, $J_{CH_2,CH}$ 6.0 Hz, $\underline{CH_2}CH=CH_2$), 4.09 (d, 1H, $J_{1,2}$ 6.0 Hz, H₁), 5.11 (d, 1H, J_{cis} 10.4 Hz, $CH=\underline{CH_2}$), 5.25 (d, 1H, J_{trans} 16.8 Hz, $CH=\underline{CH_2}$), 5.97 (m, 1H, $\underline{CH}=\underline{CH_2}$), 6.97-7.15 (m, 3H, \underline{CH} aromáticos).

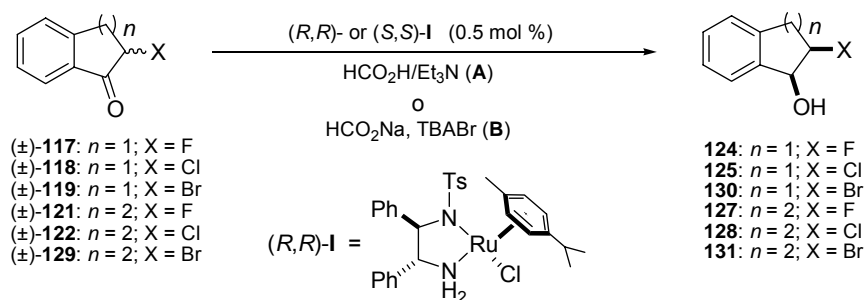
¹³C RMN (75MHz, CDCl₃): δ 13.9 (Me), 30.0 (Me), 38.0, 38.3 (C₂ y C₃), 50.6 ($\underline{CH_2}CH=CH_2$), 65.0 (C₁), 116.0 ($CH=\underline{CH_2}$), 125.0, 125.4, 128.1 (3 \underline{CH} aromáticos), 135.9 (C_{cuaternario}), 137.4 ($\underline{CH}=\underline{CH_2}$), 139.7, 145.2 (2 C_{cuaternario} aromáticos).

EM (EI) m/z (intensidad relativa): 201 (3, M⁺), 160 (35), 145 (100), 91 (7).

EM (AR) (M⁺ + I) calculado para C₁₄H₂₀N 202.1596, observado 202.1598.

Condiciones de HPLC (para la benzamida de (1*S*,2*S*)-**116**): Columna Chiralpak AD, Flujo= 1 mL/min., hexano/ⁱPrOH 90:10, T= 30 °C, t_R = 12.32 min. Para el enantiómero-**116**: t_R = 8.69 min.

III.6.8. Síntesis de las halohidrinas **124-125**, **127-128** y **130-131** a partir de las cetonas (±)-**117-119**, (±)-**121-122** y (±)-**129**.



A1: HCO₂H/Et₃N 5:2, [cetona]=2.0 M
A2: HCO₂H/Et₃N 2:1, [cetona]=1.0 M
A3: HCO₂H/Et₃N 1.2:1, [cetona]=1.0 M
A4: HCO₂H/Et₃N 5:2, [cetona]=1.0 M
A5: HCO₂H/Et₃N 1.2:1, [cetona]=0.5 M
B1: HCO₂Na/TBABr (10%) [cetona]=1.0 M
B2: HCO₂Na/TBABr (30%) [cetona]=1.0 M

Procedimiento general:

Método A1: En un matraz de fondo redondo se disuelve el catalizador de rutenio **I** [13 mg, Sustrato/Catalizador (S/C) = 200] en 2 mL de mezcla azeotrópica HCO₂H/Et₃N 5:2 y posteriormente se añade la cetona (4 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 5 días a temperatura ambiente y tras este tiempo se diluye con CH₂Cl₂ (20 mL) y se lava con H₂O (2 x 15 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra a sequedad. Los crudos se purifican mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando mezclas de AcOEt/éter de petróleo como eluyente.

Método A2: En un matraz de fondo redondo se disuelve el catalizador de rutenio **I** (6.5 mg, S/C = 200) en 2 mL de mezcla HCO₂H/Et₃N 2:1 y posteriormente se añade la cetona (2 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 1 día a temperatura ambiente y tras este tiempo se elabora como en el método A1. Los crudos se purifican mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando mezclas de AcOEt/éter de petróleo como eluyente.

Método A3: En un matraz de fondo redondo se disuelve el catalizador de rutenio **I** (6.5 mg, S/C = 200) en 2 mL de mezcla HCO₂H/Et₃N 1.2:1 y posteriormente se añade la cetona (2 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 1 día a temperatura ambiente y tras este tiempo se elabora como en el método A1. Los crudos se purifican mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando mezclas de AcOEt/éter de petróleo como eluyente.

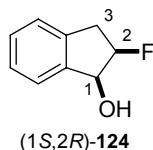
Método A4: Igual que el *Método A1* pero con [cetona]= 1.0 M.

Método A5: Igual que el *Método A3* pero con [cetona]= 0.5 M.

Método B1: En un matraz de fondo redondo se coloca un sistema bifásico que contiene cetona (4 mmol), catalizador de rutenio **I** (13 mg, S/C=200), HCO₂Na (5 equiv., 1.36 g), Bu₄NBr (10% molar, 128 mg) y mezcla H₂O/CH₂Cl₂ 1:1.(8 mL). La mezcla de reacción se agita durante 5-6 días a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se diluye con 10 mL de CH₂Cl₂, se separan las fases y la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (2 x 5 mL). Los extractos orgánicos se unen, se secan sobre MgSO₄ (anh.), se filtran y se concentran a sequedad. Los crudos se purifican mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando mezclas de AcOEt/éter de petróleo como eluyente.

Método B2: Igual que el *Método B1* pero usando una proporción 30% molar Bu₄NBr.

III.6.8.1. Síntesis de (1*S*,2*R*)-2-fluoroindan-1-ol (1*S*,2*R*)-**124**.



Se parte de la 2-fluoroindan-1-ona (\pm)-**117** (2 mmol, 300 mg) y se sigue el método A4 descrito usando (*R,R*)-**I** como catalizador. La reacción se da por terminada tras 6 días a temperatura ambiente. Tras elaborar como se describe en el procedimiento general y purificar el crudo mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/hexano 1:8, se obtiene (1*S*,2*R*)-**124** (438 mg, 72%) como un sólido blanco (ed> 98% y ee= 92%) y se recupera cetona de partida **117** (90 mg, 15%).

Siguiendo el método A3 se obtiene (1*S*,2*R*)-**124** (280 mg, 92%) con la misma pureza óptica tras 1 sólo día.

Los datos físicos y espectroscópicos de (1*S*,2*R*)-**124** son los siguientes:

Punto de fusión= 98-100 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ - 67.8 (c 0.83, CHCl₃) para ed> 98% y ee= 92%.

¹H RMN (500MHz, CDCl₃): δ 2.42 (d, 1H, $J_{OH,1}$ 9.0 Hz, OH), 3.09 (ddd, 1H, $J_{3,F}$ 34.5 Hz, J_{gem} 17.0 Hz, $J_{3,2}$ 4.5 Hz, H₃), 3.21 (dd, 1H, $J_{3',F}$ 22.5 Hz, J_{gem} 17.0 Hz, H_{3'}), 5.10 (ddd, 1H, $J_{1,F}$ 18.5 Hz, $J_{1,OH}$ 9.5 Hz, $J_{1,2}$ 4.5 Hz, H₁), 5.29 (dtd, 1H, $J_{2,F}$ 54.0 Hz, $J_{2,1}=J_{2,3}$ 4.5 Hz, $J_{2,3'}$ 1.5 Hz, H₂), 7.23-7.47 (m, 4H, CH aromáticos).

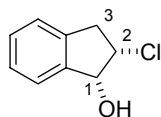
¹³C RMN (125MHz, CDCl₃): δ 36.7 (d, $J_{3,F}$ 22.0 Hz, C₃), 76.4 (d, $J_{1,F}$ 18.0 Hz, C₁), 94.4 (d, $J_{2,F}$ 180.0 Hz, C₂), 124.6, 125.2, 127.5, 128.8 (4 CH aromáticos), 138.4, 141.6 (2 C_{cuaternarios} aromáticos).

¹⁹F{¹H} RMN (377MHz, CDCl₃); δ -125.1.

EM (EI) m/z (intensidad relativa): 152 (37, M⁺), 151 (13), 135 (100), 91 (16).

EM (AR) (m/z) calculado para C₉H₉OF 152.0637, observado 152.0632.

Condiciones de HPLC: Columna Chiracel OB, Flujo= 1 mL/min., hexano/ⁿPrOH 90:10, T= 30 °C, t_R = 8.42 min ((1*S*,2*R*)-**124**) y t_R = 11.63 min ((1*R*,2*S*)-**124**).

III.6.8.2. Síntesis del (1*R*,2*S*)-2-cloroindan-1-ol (1*R*,2*S*)-125.(1*R*,2*S*)-125

Se parte de la 2-clororoindan-1-ona (\pm)-**118** (4 mmol, 670 mg) y se sigue el método A1 usando (*S,S*)-**I** como catalizador. La reacción se da por terminada tras 5 días a temperatura ambiente. Tras elaborar como se describe en el procedimiento general y purificar el crudo mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/hexano 1:8, se obtiene (1*R*,2*S*)-**125** (595 mg, 88%) como un sólido blanco (ed>98% y ee=98%).

Los datos físicos y espectroscópicos de (1*R*,2*S*)-**125** son los siguientes:

Punto de fusión= 110-112 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ + 51.5 (c 0.85, CHCl₃) para ed>98% y ee=98%. [lit.¹⁷¹ (1*S*,2*R*)-**125** (ee> 98%): $[\alpha]_D = -52.0$ (c 0.6, CHCl₃).

¹H RMN (500MHz, CDCl₃): δ 2.52 (d, 1H, $J_{OH,1}$ 9.5 Hz, OH), 3.25 (dd, 1H, J_{gem} 17.0 Hz, $J_{3,2}$ 3.5 Hz, H₃), 3.33 (dd, 1H, J_{gem} 17.0 Hz, $J_{3',2}$ 5.5 Hz, H_{3'}), 4.79 (td, 1H, $J_{2,1}=J_{2,3}$ 5.0 Hz, $J_{2,3}$ 3.5 Hz, H₂), 5.14 (dd, 1H, $J_{1,OH}$ 9.5 Hz, $J_{1,2}$ 5.0 Hz, H₁), 7.23-7.45 (m, 4H, CH aromáticos).

¹³C RMN (125MHz, CDCl₃): δ 39.7 (C₃), 66.0 (C₂), 76.4 (C₁), 124.7, 125.1, 127.5, 128.8 (4 CH aromáticos), 138.9, 141.5 (2 C_{cuaternario} aromáticos).

EM (EI) m/z (intensidad relativa): 170 (10, M⁺), 168 (40, M⁺), 169 (35), 167 (100).

EM (AR) (m/z) calculado para C₉H₉OCl 168.0342, observado 168.0344.

Condiciones de HPLC: Columna Chiracel OB, Flujo= 1 mL/min., hexano/ⁿPrOH 90:10, T= 30 °C, t_R = 9.88 min.

Partiendo de la 2-cloroindan-1-ona (\pm)-**118** (4 mmol, 670 mg) y siguiendo el método B1 usando (*R,R*)-**I** como catalizador, tras 6 días a temperatura ambiente se obtiene (1*S*,2*R*)-**125** (570 mg, 85%) como un sólido blanco (ed> 98% y ee= 94%).

Siguiendo el método A2 y usando (*R,R*)-**I** como catalizador se obtiene (1*S*,2*R*)-**125** (282 mg, 83%) con ed> 98% y ee= 99% tras sólo 1 día de reacción.

Las datos físicos y espectroscópicos de (1*S*,2*R*)-**125** son los siguientes:

¹⁷¹ Bowers, N. I.; Boyd, D. R.; Sharma, N. D.; Goodrich, P. A.; Groocock, M. R.; Blacker, A. J.; Goode, P.; Dalton, H. J. *Chem. Soc., Perkins Trans I*, **1999**, 1453.

^1H RMN, ^{13}C RMN y punto de fusión idénticos a los descritos para (1*R*,2*S*)-**125**.

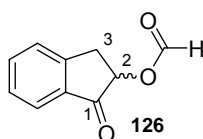
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -50.6 (c 1.0, CHCl_3) para $\text{ed}>98\%$ y $\text{ee}=94\%$. [lit. 171 ($\text{ee}>98\%$): $[\alpha]_{\text{D}}$ -52.0 (c 0.6, CHCl_3).

EM (EI) m/z (intensidad relativa): 170 (15, M^+), 168 (42, M^+), 169 (37), 167 (100).

EM (AR) ($\text{M}^+ + 1$) calculado para $\text{C}_9\text{H}_9\text{OCl}$ 168.0342, observado 168.0345.

Condiciones de HPLC: Columna Chiracel OB, Flujo= 1 mL/min., hexano/ i PrOH 90:10, T= 30 °C, $t_{\text{R}}=7.50$ min.

III.6.8.3. Síntesis de la 2-*O*-formilindan-1-ona (**126**).



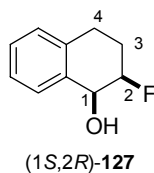
Se parte de la 2-bromoindan-1-ona (\pm)-**119** (4 mmol, 845 mg) y se sigue el método A1 usando (*S,S*)-**I** como catalizador. Tras 1 día a temperatura ambiente se da por terminada la reacción. Tras elaborar como se describe en el procedimiento general y purificar el crudo en columna de gel de sílice usando AcOEt/hexano 1:4, se obtiene **126** (528 mg, 75%).

Los datos físicos y espectroscópicos de **126** son los siguientes:

^1H RMN (300MHz, CDCl_3): δ 3.08 (dd, 1H, J_{gem} 17.1 Hz, $J_{3,2}$ 4.8 Hz, H_3), 3.69 (dd, 1H, J_{gem} 17.1 Hz, $J_{3',2}$ 8.1 Hz, $\text{H}_{3'}$), 5.54 (dd, 1H, $J_{2,3'}$ 8.1 Hz, $J_{2,3}$ 4.8 Hz, H_2), 7.40-7.81 (m, 4H, CH Aromat.), 8.21 (s, 1H, CHO).

^{13}C RMN (75MHz, CDCl_3): δ 33.5 (C_3), 73.8 (C_2), 124.9, 127.0, 128.6 (3 CH aromáticos), 134.5 ($\text{C}_{\text{cuaternario}}$ aromático), 136.4 (CH aromático), 150.5 ($\text{C}_{\text{cuaternario}}$ aromático), 160.5 (CHO), 200.1 (C=O).

III.6.8.4. Síntesis del (1*S*,2*R*)-2-fluorotetral-1-ol (1*S*,2*R*)-**127**.



Se parte de la 2-fluorotetral-1-ona (\pm)-**121** (2 mmol, 328 mg) y se sigue el método A5 usando (*R,R*)-**I** como catalizador. La reacción se da por terminada tras 1 día a temperatura ambiente. Tras elaborar como se describe en el procedimiento general y purificar el crudo mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/hexano 1:7, se obtiene (*1S,2R*)-**127** (325 mg, 98%) como un sólido blanco.

Los datos físicos y espectroscópicos de (*1S,2R*)-**127** son los siguientes:

$[\alpha]_D^{20}$ -32.8 (c 1.16, CHCl₃) para ed= 94% y ee=97%.

¹H RMN (500MHz, CDCl₃): δ 1.99 (m, 1H, H₃), 2.30-2.40 (m, 2H, H_{3'} y OH), 2.78 (dt, 1H, J_{gem} 17.0 Hz, $J_{4,3}=J_{4,3'}$ 7.0 Hz, H₄), 3.03 (dtd, 1H, J_{gem} 17.0 Hz, $J_{4',3'}$ 7.5 Hz, $J_{4',3}$ 2.0 Hz, H_{4'}), 4.79 (d, 1H, $J_{1,F}$ 17.5 Hz, H₁), 4.98 (ddt, 1H, $J_{2,F}$ 50.0 Hz, $J_{2,1}=J_{2,3}$ 9.0 Hz, $J_{2,1'}=J_{2,3'}$ 3.0 Hz, H₂), 7.09-7.52 (m, 4H, CH aromáticos).

¹³C RMN (125MHz, CDCl₃): δ 24.4 (d, $J_{3,F}$ 19.9 Hz, C₃), 25.6 (d, $J_{3,F}$ 8.9 Hz, C₄), 69.0 (d, $J_{1,F}$ 19.0 Hz, C₁), 91.1 (d, $J_{2,F}$ 172.5 Hz, C₂), 126.6, 128.2, 128.4, 129.2 (4 CH aromáticos), 135.5, 135.7 (2 C_{cuaternario} aromáticos).

¹⁹F{¹H} RMN (377MHz, CDCl₃); δ -121.5. (Para el diastereoisómero *trans* δ -108.9).

EM (EI) m/z (intensidad relativa): 166 (14, M⁺), 149 (100), 147 (45).

EM (AR) (m/z) calculado para C₁₀H₁₁OF 166.0794, observado 166.0801.

Condiciones de HPLC: Columna Chiracel OB, Flujo= 1 mL/min., hexano/ⁱPrOH 90:10, T= 30 °C, t_R = 7.66 min. Para el diastereoisómero *trans* (*1S,2S*)-**127** t_R = 6.83 min.

Partiendo de la 2-fluorotetral-1-ona (\pm)-**121** (2 mmol, 328 mg) y siguiendo el método A4 usando (*S,S*)-**I** como catalizador, se obtiene (*1R,2S*)-**127** (133 mg, 40%) con ed> 98% y ee= 99% y 180 mg (54%) de cetona **121** de partida.

Los datos físicos y espectroscópicos de (*1R,2S*)-**127** son los siguientes:

¹H RMN, ¹³C RMN y ¹⁹F idénticos a los descritos para (*1S,2R*)-**127**.

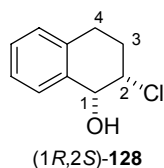
$[\alpha]_D^{20}$ + 31.3 (c 0.60, CHCl₃) para ed> 98% y ee= 99%.

EM (EI) m/z (intensidad relativa): 166 (13, M⁺), 149 (100), 148 (35).

EM (AR) (m/z) calculado para C₁₀H₁₁OF 166.0794, observado 166.0798.

Condiciones de HPLC: Columna Chiracel OB, Flujo= 1 mL/min., hexano/ⁱPrOH 90:10, T= 30 °C, t_R =15.95 min.

III.6.8.5. Síntesis del (1*R*,2*S*)-2-clorotetral-1-ol (1*R*,2*S*)-128.



Se parte de la 2-clorotetral-1-ona (\pm)-**122** (4 mmol, 722 mg) y se sigue el método A1 usando (*S,S*)-**I** como catalizador. La reacción se da por terminada tras 6 días a temperatura ambiente. Tras elaborar como se describe en el procedimiento general y purificar el crudo mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/hexano 1:14, se obtiene (1*R*,2*S*)-**128** (560 mg, 78%) como un sólido blanco.

Los datos físicos y espectroscópicos de (1*R*,2*S*)-**128** son los siguientes:

Punto de fusión= 90-92 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ + 7.56 (c 0.86, CHCl₃) para ed > 98% y ee = 92%.

¹H RMN (500MHz, CDCl₃): δ 2.18 (dtd, 1H, J_{gem} 14.0 Hz, $J_{3,4}=J_{3,4'}$ 7.0 Hz, $J_{3,2}$ 3.0 Hz, H₃), 2.37-2.44 (m, 2H, H_{3'} y OH), 2.82 (dt, 1H, J_{gem} 17.5 Hz, $J_{4,3}=J_{4,3'}$ 7.0 Hz, H₄), 3.09 (dt, 1H, J_{gem} 17.5 Hz, $J_{4',3}=J_{4',3'}$ 7.0 Hz, H_{4'}), 4.53 (dt, 1H, $J_{2,3}$ 9.0 Hz, $J_{2,3}=J_{2,1}$ 3.0 Hz, H₂), 4.83 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.0 Hz, H₁), 7.10-7.48 (m, 4H, CH aromáticos).

¹³C RMN (125MHz, CDCl₃): δ 26.7, 27.6 (C₃ y C₄), 63.3 (C₂), 70.1 (C₁), 126.5, 128.2, 128.6, 128.9 (4 CH aromáticos), 134.9, 135.8 (2 C_{cuaternarios} aromáticos).

EM (EI) m/z (intensidad relativa): 184 (10, M⁺), 182 (36, M⁺), 167 (14), 165 (50), 129 (100).

EM (AR) (m/z) calculado para C₁₀H₁₁OCl 182.0498, observado 182.0496.

Condiciones de HPLC: Columna Chiracel OB, Flujo= 1 mL/min., hexano/ⁿPrOH 90:10, T= 30 °C, t_R = 10.09 min.

Partiendo de la 2-clorotetral-1-ona (\pm)-**122** (4 mmol, 722 mg) y siguiendo el método B1 usando (*R,R*)-**I** como catalizador, se obtiene (1*S*,2*R*)-**128** (180 mg, 25%) con ed > 98% y ee = 99%.

Siguiendo el método B2 se aumenta el rendimiento de la reacción al 61% (440 mg).

Siguiendo el método A3 se obtienen 258 mg (71%) de (1*S*,2*R*)-**128** con ed > 98% y ee = 99% en tan sólo 1 día de reacción.

Los datos físicos y espectroscópicos de (1*S*,2*R*)-**128** son los siguientes:

^1H RMN, ^{13}C RMN y punto de fusión idénticos a los descritos para (1*R*,2*S*)-**128**.

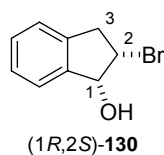
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ - 8.20 (c 0.75, CHCl_3) para $\text{ed} > 98\%$ y $\text{ee} = 99\%$.

EM (EI) m/z (intensidad relativa): 184 (15, M^+), 182 (30, M^+), 167 (18), 165 (52), 129 (100).

EM (AR) (m/z) calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{OCl}$ 182.0498, observado 182.0494.

Condiciones de HPLC: Columna Chiracel OB, Flujo= 1 mL/min., hexano/ i PrOH 90:10, T= 30 °C, $t_{\text{R}}=7.60$ min.

III.6.8.6. Síntesis del (1*R*,2*S*)-2-bromoindan-1-ol (1*R*,2*S*)-**130**.



Se parte de la 2-bromoindan-1-ona (\pm)-**119** (4 mmol, 845 mg) y se sigue el método B1 usando (*S,S*)-**I** como catalizador. La reacción se da por terminada tras 5 días a temperatura ambiente. Tras elaborar como se describe en el procedimiento general y purificar el crudo mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/hexano 1:8, se obtiene (1*R*,2*S*)-**130** (715 mg, 84%) como un sólido blanco ($\text{ed} > 98\%$ y $\text{ee} = 99\%$).

Los datos físicos y espectroscópicos de (1*R*,2*S*)-**130** son los siguientes:

Punto de fusión= 109-111 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ + 59.4 (c 0.75, CHCl_3) para $\text{ed} > 98\%$ y $\text{ee} = 99\%$. [lit.¹⁷¹ (1*S*,2*R*)-**130** ($\text{ee} > 98\%$): $[\alpha]_{\text{D}} = -61$ (c 0.62, CHCl_3).

^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ 2.45 (d, 1H, $J_{\text{OH},1}$ 9.6 Hz, OH), 3.35 (dd, 1H, J_{gem} 16.8 Hz, $J_{3,2}$ 3.2 Hz, H₃), 3.42 (dd, 1H, J_{gem} 16.8 Hz, $J_{3,2}$ 5.2 Hz, H_{3'}), 4.90 (m, 1H, H₂), 4.96 (dd, 1H, $J_{1,\text{OH}}$ 9.6 Hz, $J_{1,2}$ 4.8 Hz, H₁), 7.23-7.45 (m, 4H, CH aromáticos).

^{13}C RMN (75MHz, CDCl_3): δ 40.5 (C₃), 61.1 (C₂), 76.6 (C₁), 124.9, 125.3, 127.8, 129.0 (4 CH aromáticos), 139.5, 141.9 (2 C_{cuaternarios} aromáticos).

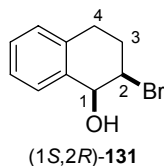
EM (EI) m/z (intensidad relativa): 214 (5, M^+), 212 (5, M^+), 195 (17), 133 (100).

EM (AR) (m/z) calculado para $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}$ 213.9816, observado 213.9815.

$\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}$ 211.9837, observado 213.9832.

Condiciones de HPLC: Columna Chiracel OB, Flujo= 1 mL/min., hexano/ i PrOH 92:8, T= 40 °C, $t_{\text{R}} = 7.17$ min ((1*S*,2*R*)-**130**) y $t_{\text{R}} = 8.79$ min ((1*R*,2*S*)-**130**).

III.6.8.7. Síntesis del (1*S*,2*R*)-2-bromotetral-1-ol (1*S*,2*R*)-**131**.



Se parte de la 2-bromotetral-1-ona (\pm)-**129** (4 mmol, 900 mg) y se sigue el método B1 usando (*R,R*)-**I** como catalizador. La reacción se da por terminada tras 6 días a temperatura ambiente. Tras elaborar como se describe en el procedimiento general y purificar el crudo mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/hexano 1:10, se obtiene (1*S*,2*R*)-**131** (200 mg, 22%) como un sólido blanco. La cristalización de CH₂Cl₂/hexano permite obtener cristales aptos para el análisis mediante difracción de Rayos-X de monocristal.

Los datos físicos y espectroscópicos de (1*S*,2*R*)-**131** son los siguientes:

Punto de fusión= 98-100 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ - 9.2 (c 0.90, CHCl₃) para ed > 98% y ee = 99%.

¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 2.28 (m, 1H, H₃), 2.39 (d, 1H, $J_{OH,1}$ 8.0 Hz, OH), 2.50 (m, 1H, H_{3'}), 2.85 (dt, 1H, J_{gem} 17.2 Hz, $J_{4,3}=J_{4,3'}$ 6.8 Hz, H₄), 3.09 (dt, 1H, J_{gem} 17.2 Hz, $J_{4',3'}=J_{4,3}$ 6.8 Hz, H_{4'}), 4.69 (dt, 1H, $J_{2,3}$ 8.4 Hz, $J_{2,3'}=J_{2,1}$ 3.2 Hz, H₂), 4.78 (d, 1H, $J_{1,OH}$ 8.0 Hz, H₁), 7.09-7.47 (m, 4H, CH aromáticos).

¹³C RMN (75MHz, CDCl₃): δ 27.8, 28.6 (C₃ y C₄), 58.8 (C₂), 70.4 (C₁), 126.8, 128.5, 128.8, 128.9 (4 CH aromáticos), 134.9, 136.3 (2 C_{cuaternario} aromáticos).

EM (CI) m/z (intensidad relativa): 228 (4, M⁺), 226 (4, M⁺), 147 (100), 129 (77).

EM (AR) (m/z) calculado para C₁₀H₁₁OBr 227.9973, observado 227.9966.

C₁₀H₁₁OBr 225.9993, observado 227.9995.

Condiciones de HPLC: Columna Chiracel OB, Flujo= 1 mL/min., hexano/ⁿPrOH 99:1, T= 30 °C, t_R = 29.46 min.

Partiendo de la 2-bromotetral-1-ona (\pm)-**129** (4 mmol, 900 mg) y siguiendo el método B2 usando (*S,S*)-**I** como catalizador, tras 6 días a temperatura ambiente se obtiene (1*R*,2*S*)-**131** (580 mg, 64%).

Para el enantiómero (1*R*,2*S*)-**131** los datos físicos y espectroscópicos son los siguientes:

¹H RMN, ¹³C RMN y punto de fusión idénticos a los descritos para (1*S*,2*R*)-**131**.

$[\alpha]_D^{20}$ + 7.25 (c 0.80, CHCl₃) para ed > 98% y ee = 96%.

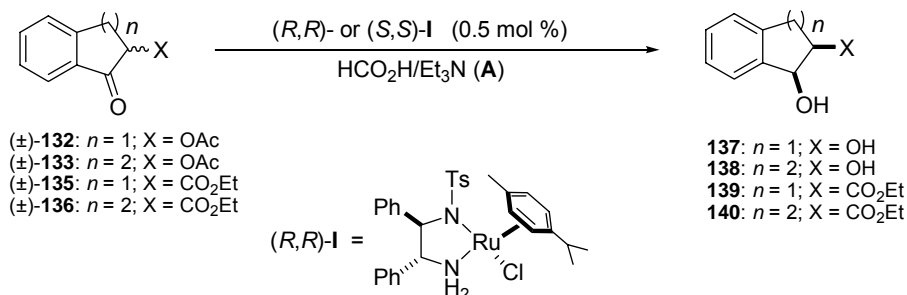
EM (CI) m/z (intensidad relativa): 228 (9, M⁺), 226 (9, M⁺), 147 (100), 129 (90).

EM (AR) (m/z) calculado para C₁₀H₁₁OBr 227.9973, observado 227.9977.

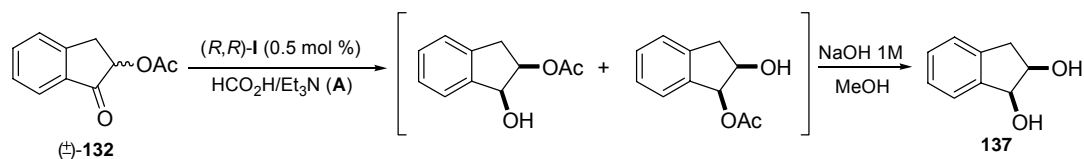
$C_{10}H_{11}OBr$ 225.9993, observado 227.9996.

Condiciones de HPLC: Columna Chiracel OB, Flujo= 1 mL/min., hexano/ⁱPrOH 99:1, T= 30 °C, t_R = 23.74 min.

III.6.9. Síntesis de los dioles y β -hidroxiésteres *cis*-137-140 a partir de las cetonas (\pm)-132-133 y (\pm)-135-36.



III.6.9.1. Síntesis del (1*S*,2*R*)-1,2-dihidroxiindano (1*S*,2*R*)-137.



Se parte de la 2-acetoxindan-1-ona (\pm)-**132** (4 mmol, 760 mg) y se sigue el método A1 descrito en el apartado III.6.8. usando (*R,R*)-**I** como catalizador. La reacción se da por terminada tras 4 días a temperatura ambiente. La reacción se elabora como se describe en el procedimiento general y posteriormente se disuelve el crudo en MeOH (10 mL) y se trata con 8 mL de disolución acuosa de NaOH (1M). Tras 15 minutos agitando se neutraliza con HCl (1N), se diluye con agua (10 mL) y se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se lleva a sequedad. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/hexano 2:3 y se obtiene (1*S*,2*R*)-**137** (475 mg, 80%) como un sólido blanco (ed > 98% y ee = 96%).

Siguiendo el método A3 descrito en el apartado III.6.8. y la posterior desacetilación, se obtiene (1*S*,2*R*)-**137** (240 mg, 80%) con ed > 98% y ee > 98% tras sólo 1 día de reacción.

Partiendo de la 2-acetoxiindan-1-ona (4 mmol, 760 mg) y siguiendo el método B1

usando (*R,R*)-**I** como catalizador, tras 6 días se obtiene (*1S,2R*)-**137** (450 mg, 75%) con $ed > 98\%$ y $ee = 86\%$.

Los datos físicos y espectroscópicos de (*1S,2R*)-**137** son los siguientes:

Punto de fusión= 100-102 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ - 45.6 (c 0.81, CHCl₃) para $ed > 98\%$ y $ee = 96\%$. [lit.¹⁷² (*1S,2R*)-**137** ($ee > 98\%$): $[\alpha]_D = -48$, CHCl₃].

¹H RMN (500MHz, CDCl₃): δ 2.45 (d, 1H, $J_{OH,1}$ 5.5 Hz, OH), 2.54 (d, 1H, $J_{OH,2}$ 7.0 Hz, OH), 2.94 (dd, 1H, J_{gem} 16.5 Hz, $J_{3,2}$ 3.5 Hz, H₃), 3.11 (dd, 1H, J_{gem} 16.5 Hz, $J_{3',2}$ 6.0 Hz, H_{3'}), 4.48 (m, 1H, H₂), 4.99 (t, 1H, $J_{1,OH} = J_{1,2}$ 5.5 Hz, H₁), 7.22-7.42 (m, 4H, CH aromáticos).

¹³C RMN (125MHz, CDCl₃): δ 38.7 (C₃), 73.5 (C₂), 76.0 (C₁), 125.1, 125.4, 127.2, 128.9 (4 CH aromáticos), 140.2, 142.0 (2 C_{cuaternario} aromáticos).

Análisis elemental:

- Calculado para C₉H₁₀O₂: C, 71.98 %; H, 6.71 %.

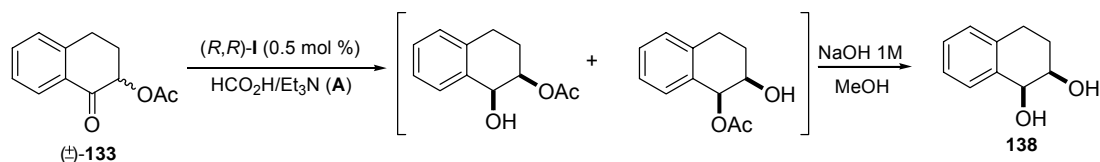
- Encontrado: C, 71.94 %; H, 6.69 %.

EM (CI) m/z (intensidad relativa): 150 (17, M⁺), 133 (92), 104 (100).

EM (AR) (m/z) calculado para C₉H₁₀O₂ 150.0681, observado 150.0671.

Condiciones de HPLC: Columna Chiracel OK, Flujo= 0.8 mL/min., hexano/ⁱPrOH 90:10, T= 30 °C, $t_R = 10.81$ min ((*1R,2S*)-**137**) y $t_R = 12.90$ min ((*1S,2R*)-**137**).

III.6.9.2. Síntesis del (*1S,2R*)-1,2-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (*1S,2R*)-**138**.



Se parte de la 2-acetoxitetral-1-ona (\pm)-**133** (2 mmol, 408 mg) y se sigue el método A3 descrito en el apartado III.6.7. usando (*R,R*)-**I** como catalizador. La reacción se da por terminada tras 1 día a temperatura ambiente. Se elabora la reacción como se describe en el procedimiento general y posteriormente se disuelve el crudo en MeOH (6 mL) y se trata con 4 mL de disolución acuosa de NaOH (1M). Tras 15 minutos agitando se neutraliza con HCl (1N), se diluye con agua (10 mL) y se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se lleva a sequedad. El crudo se purifica mediante cromatografía en

¹⁷² Boyd, D. R.; Sharma, N. D.; Bowers, N. I.; Goodrich, P. A.; Groocock, M. R.; Blacker, A. J.; Clarke, D. A.; Howard, T.; Dalton, H. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 6, 1559.

columna de gel de sílice usando AcOEt/hexano 1:1 y se obtiene (1*S*,2*R*)-**138** (250 mg, 77%) como un sólido blanco.

Los datos físicos y espectroscópicos de (1*S*,2*R*)-**138** son los siguientes:

$[\alpha]_D^{20}$ +22.0 (c 0.81, CHCl₃) para ed= 90% y ee= 91%.
¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 1.88 (m, 1H, H₃), 2.00 (m, 1H, H_{3'}), 2.57 (d, 2H, *J* 5.2 Hz, 2 OH), 2.76 (ddd, 1H, *J*_{gem} 17.2 Hz, *J*_{4,3} 9.6 Hz, *J*_{4,3'} 6.4 Hz, H₄), 2.94 (dt, 1H, *J*_{gem} 17.2 Hz, *J*_{4',3'}=*J*_{4',3'} 5.6 Hz, H_{4'}), 3.97 (m, 1H, H₂), 4.66 (t, 1H, *J*_{1,2}=*J*_{1,OH} 5.2 Hz, H₁), 7.08-7.40 (m, 4H, CH aromáticos). Para el diastereoisómero *trans*: δ 3.75 (ddd, 1H, H₂), 4.52 (dd, 1H, H₁).
¹³C RMN (75MHz, CDCl₃): δ 26.4, 27.2 (C₃ y C₄), 69.8, 70.2 (C₂ y C₁), 126.7, 128.4, 128.9, 130.2 (4 CH aromáticos), 136.5, 136.6 (2 C_{cuaternario} aromáticos). Para el diastereoisómero *trans*: δ 28.0, 29.0 (C₃ y C₄), 73.7, 75.3 (C₂ y C₁)

Análisis elemental:

- Calculado para C₁₀H₁₂O₂: C, 73.15 %; H, 7.37 %.

- Encontrado: C, 73.03 %; H, 7.10 %.

EM (CI) *m/z* (intensidad relativa): 164 (18, M⁺), 147 (76), 118 (100).

EM (AR) (*m/z*) calculado para C₉H₁₀O₂ 164.0837, observado 164.0830.

Condiciones de HPLC: Columna Chiracel OK, Flujo= 1.5 mL/min., hexano/ⁱPrOH 95:5, T= 30 °C, t_R= 13.90 min. Para el diastereoisómero *trans*: (1*S*,2*S*)-**138** t_R= 16.34 min.

Partiendo de la 2-acetoxitetral-1-ona (±)-**133** (2 mmol, 408 mg) y siguiendo el método A5 usando (*S,S*)-**I** como catalizador, tras 2 días a temperatura ambiente y elaborando como para el enantiómero (1*S*,2*R*)-**138** se obtiene (1*R*,2*S*)-**138** (260 mg, 80%).

Para el enantiómero (1*R*,2*S*)-**138** los datos físicos y espectroscópicos son los siguientes:

¹H RMN, ¹³C RMN y punto de fusión idénticos a los descritos para (1*S*,2*R*)-**138**.

$[\alpha]_D^{20}$ -23.8 (c 0.96, CHCl₃) para ed= 94% y ee= 92%. [lit. ¹⁷³ (1*R*,2*S*)-**138** (ee> 98%): $[\alpha]_D$ -38 (c 0.87, CHCl₃).

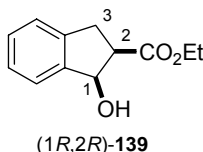
EM (CI) *m/z* (intensidad relativa): 164 (20, M⁺), 148 (57), 118 (100).

EM (AR) (*m/z*) calculado para C₉H₁₀O₂ 164.0837, observado 164.0832.

Condiciones de HPLC: Columna Chiracel OK, Flujo= 1.5 mL/min., hexano/ⁱPrOH 95:5, T= 30 °C, t_R= 11.0 min. Para el diastereoisómero *trans*: (1*R*,2*R*)-**138** t_R= 9.24 min.

¹⁷³ Jeffrey, A. M.; Yen, H. C.; Jerina, D. M.; Patel, T. R.; Davey, J. F.; Gibson, D. T. *Biochemistry* **1975**, *14*, 575.

III.6.9.3. Síntesis del (1*R*,2*R*)-2-carboxietilindan-1-ol (1*R*,2*R*)-139.

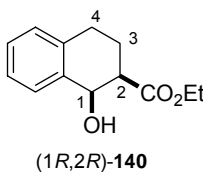


Se parte de la 2-carboxietilindan-1-ona (\pm)-**135** (4 mmol, 815 mg) y se sigue el método A1 descrito en el apartado III.6.7. usando (*R,R*)-**I** como catalizador. La reacción se da por terminada tras 6 días a temperatura ambiente. Se elabora la reacción como se describe en el procedimiento general y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/hexano 1:5 obteniéndose (1*R*,2*R*)-**139** (670 mg, 81%) como un líquido amarillento.

Los datos físicos y espectroscópicos de (1*R*,2*R*)-**139** son los siguientes:

- $[\alpha]_D^{20}$ - 43.8 (c 1.08, EtOH) para $ed > 98\%$ y $ee = 99\%$.
- $^1\text{H RMN}$ (300MHz, CDCl_3): δ 1.30 (t, 3H, $J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2}$ 7.2 Hz, CH_2CH_3), 2.89 (d, 1H, $J_{\text{OH}, 1}$ 6.3 Hz, OH), 3.10 (m, 1H, H₂), 3.38 (m, 2H, H₃ y H_{3'}), 4.22 (c, 2H, $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3}$ 7.2 Hz, CH_2CH_3), 5.33 (t, 1H, $J_{1, \text{OH}} = J_{1, 2}$ 6.3 Hz, H₁), 7.23-7.43 (m, 4H, CH aromáticos).
- $^{13}\text{C RMN}$ (75MHz, CDCl_3): δ 14.6 (CH_2CH_3), 33.2 (C₃), 49.7 (C₂), 61.2 (CH_2CH_3), 76.1 (C₁), 125.2, 125.3, 127.5, 129.4 (4 CH aromáticos), 142.1, 142.9 (2 C_{cuaternario} aromáticos), 173.4 (C=O).
- EM (CI) m/z (intensidad relativa): 190 (10), 188 (100), 115 (83).
- EM (AR) (m/z) calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$ 206.0943, observado 206.0938.
- Condiciones de HPLC: Columna Chiracel OB, Flujo= 1 mL/min., hexano/ⁱPrOH 95:5, T= 30 °C, $t_R = 7.81$ min. Para (1*S*,2*S*)-**139**: $t_R = 5.53$ min.

III.6.9.4. Síntesis del (1*R*,2*R*)-2-carboxietiltetral-1-ol (1*R*,2*R*)-140.



Se parte de la 2-carboxietiltetral-1-ona (\pm)-**136** (4 mmol, 872 mg) y se sigue el método A1 descrito en el apartado III.6.7. usando (*R,R*)-**I** como catalizador. La reacción se da por terminada tras 6 días a temperatura ambiente. Tras elaborar como se describe en el procedimiento general y purificar el crudo mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt/hexano 1:5, se obtiene (*1R,2R*)-**140** (790 mg, 90%) como un líquido marrón claro.

Los datos físicos y espectroscópicos de (*1R,2R*)-**140** son los siguientes:

- $[\alpha]_D^{20}$ + 114.5 (c 0.95, EtOH) para ed > 98% y ee = 99%. [lit.¹⁷⁴ (*1R,2R*)-**140** (ed > 98%, ee = 98%): $[\alpha]_D = + 115.0$ (c 1.39, EtOH)].
- ¹H RMN (300MHz, CDCl₃): δ 1.30 (t, 3H, $J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2}$ 7.2 Hz, CH₂CH₃), 2.09 (m, 1H, H₃), 2.23 (m, 1H, H_{3'}), 2.79 (m, 2H, H₄ y H₂), 2.93 (ddd, 1H, J_{gem} 17.1 Hz, $J_{4',3}$ 5.4 Hz, $J_{4',3'}$ 3.6 Hz, H_{4'}), 3.08 (d, 1H, $J_{\text{OH},1}$ 4.2 Hz, OH), 4.22 (c, 2H, $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3}$ 7.2 Hz, CH₂CH₃), 5.02 (t, 1H, $J_{1,2} = J_{1, \text{OH}}$ 4.2 Hz, H₁), 7.10-7.41 (m, 4H, CH aromáticos).
- ¹³C RMN (75MHz, CDCl₃): δ 14.5 (CH₂CH₃), 20.3, 28.7 (C₃ y C₄), 45.7 (C₂), 61.2 (CH₂CH₃), 68.1 (C₁), 126.6, 128.4, 129.2, 130.2 (4 CH aromáticos), 136.4, 137.0 (2 C_{cuaternario} aromáticos), 174.8 (C=O).
- EM (CI) *m/z* (intensidad relativa): 221 (15, M⁺+1), 203 (100), 202 (64), 129 (90).
- EM (AR) (*M*⁺ + 1) calculado para C₁₃H₁₇O₃ 221.1178, observado 221.1192.
- Condiciones de HPLC: Columna Chiracel OB, Flujo = 1 mL/min., hexano/ⁱPrOH 94:6, T = 30 °C, t_R = 7.64 min. Para (*1S,2S*)-**140**: t_R = 9.73 min.

¹⁷⁴ Buisson, D.; Cecchi, R.; Laffitte, J. A.; Guzzi, U.; Azerad, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3091-3094.

Apéndice I.

Métodos generales y materias primas.

APÉNDICE I. Métodos generales y materias primas.

1. Métodos generales.

La **evaporación de disolventes** se realizaron a presión reducida y a temperaturas inferiores a 40°C.

Para las reacciones llevadas a cabo en **atmósfera inerte** se usó Ar comercial calidad “N-48”.

El **seguimiento de las reacciones** se ha realizado por control cualitativo mediante cromatografía en capa fina (c.c.f.), empleando cromatoplasmas de aluminio prefabricadas de gel de sílice *Merck 60 F₂₅₄* de 0.25 mm de espesor. Como eluyentes se han empleado los indicados en cada caso. La detección de las sustancias se realizó por exposición de las cromatoplasmas a una fuente de luz UV ($\lambda = 254$ nm), y por tratamiento con revelador de ácido fosfomolibdico (ácido fosfomolibdico al 5% en EtOH).

La **purificación de los compuestos** obtenidos se llevaron a cabo mediante diferentes técnicas.

a) Cromatografía en columna empleando como relleno gel de sílice *Merck 60* (tamaño de poro 40-63 y 63-200 μm) y eluyendo por gravedad o con ligera presión de aire comprimido (siempre inferior a 0.5 bar). Como eluyentes se emplearon los indicados en cada caso.

b) Cristalización a partir de disolventes adecuados.

La **determinación de las proporciones en las mezclas de estereoisómeros** se llevaron a cabo empleando distintos procedimientos:

a) Integración de determinadas señales en los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de los crudos de reacción.

b) Separación cromatográfica por HPLC usando columnas quirales como fase estacionaria y mezclas isopropanol-hexano como fase móvil. La detección de los compuestos se llevó a cabo usando como detector un fotodiodo array (PDA).

c) Separación cromatográfica por cromatografo de gases usando columnas quirales como fase estacionaria y helio como gas portador. La detección de los compuestos se llevó a cabo usando un detector de llama (FID).

Los **compuestos sintetizados** descritos en la bibliografía se han identificado por sus espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN.

Los **puntos de fusión** (P.f.) se midieron en un aparato *Gallenkamp MFB-595* y no están corregidos.

Los **poderes rotatorios** ($[\alpha]_D$) se midieron a la temperatura de 20°C en un espectropolarímetro *Perkin-Elmer 341*, empleando luz amarilla de Na ($\lambda = 589$ nm) y celda de 1 dm.

Los **análisis elementales** se realizaron en el Instituto de Investigaciones Químicas (US-CSIC) con un analizador elemental *Leco CHNS-932*.

Los experimentos de **Difracción de Rayos X** de monocristal se han realizado en el Servicio de Difracción de Rayos X de Monocristal del Instituto de Investigaciones Químicas por el Dr. Eleuterio Álvarez usando un difractor Brucker-Nonius Kappa X8 Apex II CCD (MoK_α radiation, $\lambda = 0.71073$ Å).

Los **espectros de IR** se realizaron en un espectrofotómetro *Bruker Vector 22*. Las muestras se prepararon en película entre dos celdas de KBr.

Los **espectros de resonancia magnética nuclear** fueron adquiridos en espectrómetros *Bruker AMX-300*, *AMX-400* y *AMX-500*, usando como disolvente CDCl_3 a no ser que se indique otro disolvente. La asignación de señales se ha completado mediante la realización de experimentos de correlación homonuclear 2D (COSY) y heteronuclear (HETCOR). Los valores de desplazamientos químicos (δ) se dan en p.p.m. y están referenciados, en el caso ^1H y ^{13}C , con respecto al tetrametilsilano (TMS) usando las señales de ^1H y ^{13}C del disolvente empleado como referencia interna. Los desplazamientos químicos en los espectros de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ están referenciados con respecto al $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, usado éste como referencia externa. Los valores de la constante de acoplamiento (J) se dan en Hz. Las abreviaturas empleadas para indicar la multiplicidad de las señales son: s (singulete), d (doblete), t (triplete), dd (doble doblete), dt (doblete de tripletes) y m (multiplete).

Los **espectros de masas** (EM) fueron realizados por el Servicio de Espectrometría de Masas de la Universidad de Sevilla en espectrómetros *Kratos MS-80 RFA* y *Micromass AutoSpecQ*. Los datos se presentan indicando los valores de relación masa/carga (m/z) de los picos más representativos, junto con su intensidad relativa referida al pico más intenso (baja

resolución) o comparando el valor de m/z encontrado hasta la cuarta cifra decimal para el pico molecular (o un pseudomolecular) con el calculado a partir de los isótopos más abundantes (alta resolución). Las muestras se introdujeron mediante una sonda de sólidos calentada de 30 a 280°C. La temperatura de la fuente de ionización fue de 150 a 250°C según las experiencias realizadas en cada uno de los equipos:

Equipo *Kratos MS-80 RFA*:

-Ionización por impacto electrónico (IE) a 70 eV; corriente de ionización de 100 μA ; voltaje acelerador de 4 kV; resolución de 1000 ó 10000 (definición del 10% de valle) y velocidad de barrido de 10s/dec.

-Ionización química (CI) a 150 eV usando como gas reactivo isobutano a una presión de 0.8 bar, corriente de ionización de 500 μA , voltaje acelerador de 4 u 8 kV, resolución de 1000 (definición del 10% de valle) y velocidad de barrido de 10 s/dec.

Equipo *Micromass AutoSpecQ*:

-Ionización por impacto electrónico (IE) a 70 eV; corriente de ionización de 300 μA ; voltaje acelerador de 8 kV; resolución de 1000 ó 10000 (definición del 5% de valle) y velocidad de barrido de 2 ó 5 s/dec respectivamente.

-Ionización química (CI) a 150 eV usando como gas reactivo metano o isobutano a una presión de 0.8 bar, corriente de ionización de 500 μA , voltaje acelerador de 8 kV, resolución de 10000 (definición del 5% de valle) y velocidad de barrido de 5 s/dec.

2. Materias primas.

2.1. Productos comerciales.

Se han empleado los siguientes:

Ácido acético glacial (*Merck*)

Ácido clorhídrico al 35% (*Merck*)

Ácido fórmico (*Acros*)

Ácido *p*-toluensulfónico (*Aldrich*)

Alilamina (*Acros*)
Anilina (*Aldrich*)
Bencilamina (*Acros*)
Benzaldehído (*Aldrich*)
Bicarbonato sódico (*Panreac*)
Borohidruro sódico (*Aldrich*)
2-Bromoindan-1-ona (*Aldrich*)
Bromuro de tetrabutil amonio (*Fluka*)
Carbonato sódico (*Panreac*)
1-Carboxietil-2,6-diclorobenzaldehído (*BayerCropScience*)
Celita (*Panreac*)
Ciclohexilcarbaldehído (*Aldrich*)
Clorhidrato de la hidroxilamina (*Aldrich*)
Cloruro de acetilo (*Aldrich*)
Cloruro de acrililoilo (*Aldrich*)
Cloruro de benzoilo (*Acros*)
Cloruro de cinamoilo (*Aldrich*)
Cloruro de metacrililoilo (*Lancaster*)
Cloruro sódico (*Panreac*)
1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (*Aldrich*)
2,6-Diclorobenzaldehído (*BayerCropScience*)
Difenilfosforilazida (DPPA) (*Aldrich*)
(±)-2,6-Dimetilindan-1-ona **92** (*BayerCropScience*)
4,6-Dimetilindan-1-ona **74** (*BayerCropScience*)
5,6-Dimetilindan-1-ona **72** (*BayerCropScience*)
6,7-Dimetilindan-1-ona **73** (*BayerCropScience*)
5-Flúor-6-metilindan-1-ona **75** (*BayerCropScience*)
Formiato amónico (*Panreac*)
Formiato sódico (*Aldrich*)
Hexanal (*Aldrich*)
Hidróxido sódico (*Panreac*)
Hidruro de aluminio y litio (*Aldrich*)
 $[\text{IrCl}_2\text{Cp}^*]_2$ (*Strem*)
Isobutiraldehído (*Aldrich*)
Isovaleraldehído (*Aldrich*)
L-selectrida 1M en THF (*Aldrich*)

(±)-2-Metilbenzuber-1-ona **98** (*BayerCropScience*)
(±)-2-Metilcroman-1-ona **97** (*BayerCropScience*)
(±)-2-Metilindan-1-ona **91** (*BayerCropScience*)
6-Metilindan-1-ona **71** (*BayerCropScience*)
(±)-2-Metiltetral-1-ona (*Aldrich*)
N-Clorosuccinimida (*Acros*)
Paladio (10% en carbón activo) (*Aldrich*)
[RhCl₂Cp*]₂ (*Strem*)
(*R,R*)-TsDPEN (*Aldrich*)
Sulfato magnésico anhidro (*Panreac*)
Sulfato sódico anhidro (*Panreac*)
(*S,S*)-TsDPEN (*Aldrich*)
Superhidruro 1M en THF (*Aldrich*)
Tetrafluoroborato de trimetiloxonio (*Aldrich*)
Trietilamina (*Aldrich*)

2.2. Disolventes y reactivos.

Tolueno

Para las reacciones se ha usado destilado sobre Na bajo atmósfera de N₂. Para columnas cromatográficas se usó directamente del comercial (*Merck*) sin purificación extra.

CH₂Cl₂

Para las reacciones en ausencia de agua se usó CH₂Cl₂ seco tras destilación sobre CaH₂ bajo atmósfera de N₂. Para columnas cromatográficas se usó directamente del comercial (*SDS*).

Hexano o éter de petróleo

Para columnas cromatográficas se usaron indistintamente hexano o éter de petróleo directamente del comercial (*SDS*) sin purificación extra.

Acetato de etilo

El acetato de etilo para columna cromatográfica se usó directamente del comercial (*SDS*) sin purificación extra.

Metanol

Para las reacciones se empleó metanol absoluto obtenido tras destilación sobre Mg bajo atmósfera de N₂, y recogido sobre tamiza molecular activado. Para columnas cromatográficas se usó directamente del comercial (*SDS*) sin purificación extra.

THF

Para reacciones se usó THF recién destilado sobre Na bajo atmósfera de N₂, usando benzofenona como indicador.

DMF

Se ha usado tras tratamiento con BaO y posterior destilación.

Et₃N

Se ha usado destilada sobre CaH₂ bajo atmósfera de Ar.

Isopropanol y Etanol absoluto

Para reacciones se usaron isopropanol y etanol destilados de forma similar al MeOH.

Disolventes de HPLC

Para HPLC se usaron isopropanol y hexano comerciales (*Merck*), calidad HPLC, sin purificación alguna.

2.3. Sustancias de partida.

Las diferentes indanonas y tetralonas de partida usadas en esta Tesis han sido donadas por *BayerCropScience*.

Los siguientes productos se han preparado según procedimientos descritos en la bibliografía:

-2-Acetoxindan-1-ona (132)¹⁷⁵

-2-Acetoxitetral-1-ona (133)¹⁷⁵

-2-Bromotetral-1-ona (129)¹⁷⁶

-2-Carboxietilindan-1-ona (135)¹⁷⁷

¹⁷⁵ Sengupta, S.; Mondal, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3469-3470.

¹⁷⁶ Meshram, H. M.; Reddy, P. N.; Sadashiv, K.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 623-626.

¹⁷⁷ Brown, D. S.; Marples, B. A.; Smith, P.; Walton, L. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 3587-3606.

- 2-Carboxietiltetral-1-ona (136)¹⁷⁷
- 2-Cloroindan-1-ona (118)¹⁷⁶
- 2-Clorotetral-1-ona (122)¹⁷⁶
- 1,4-Difenilbutan-1,4-diona¹⁷⁸
- 2-Fluoroindan-1-ona (117)¹⁷⁹
- 2-Fluorotetral-1-ona (121)¹⁷⁹
- [RuCl₂(*p*-cimeno)]₂¹⁸⁰

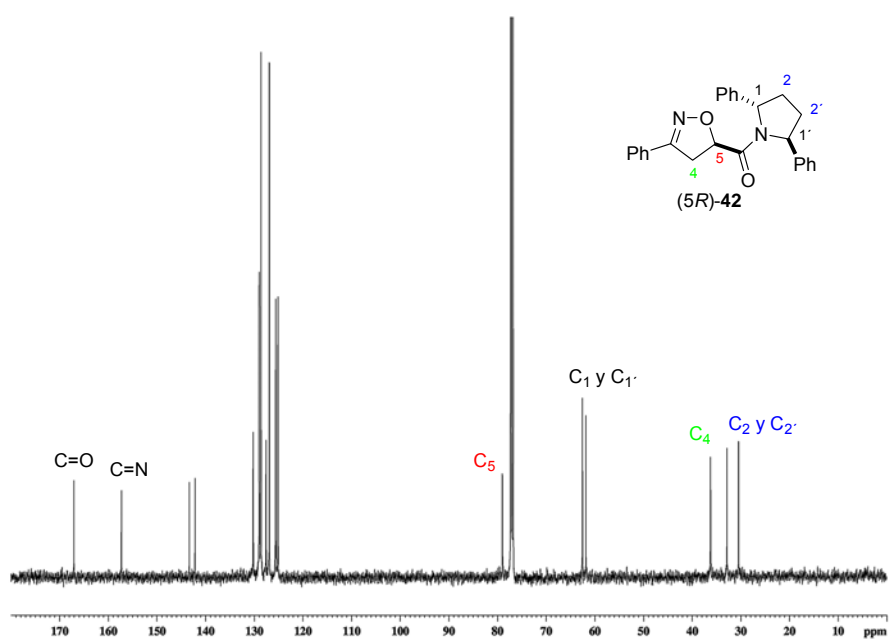
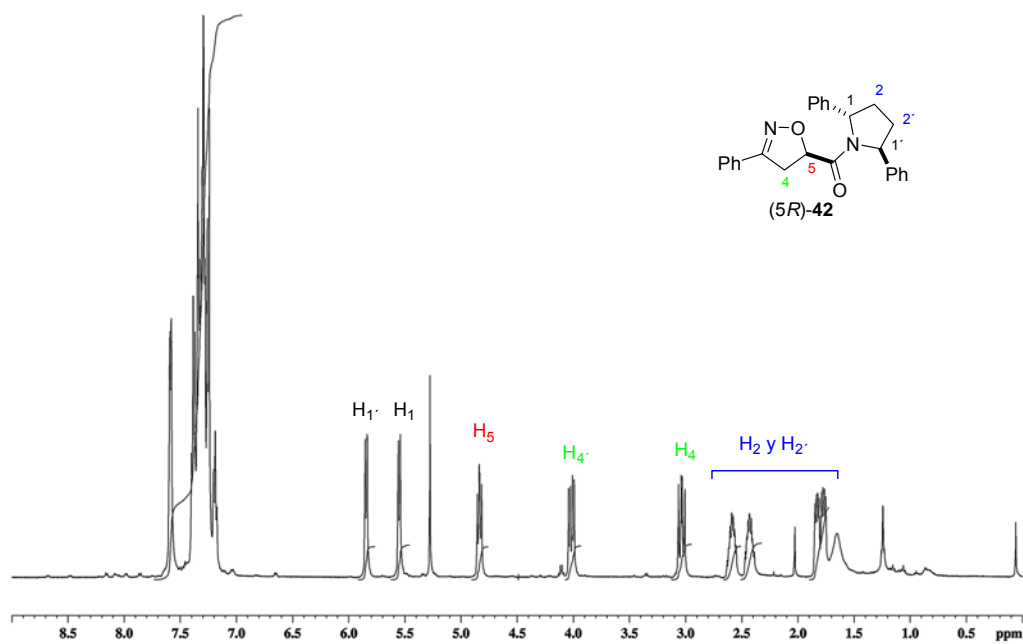
¹⁷⁸ Nevar, N. M.; Kel'in, A. V.; Kulinkovich, O. G. *Synthesis*, **2000**, 9, 1259.

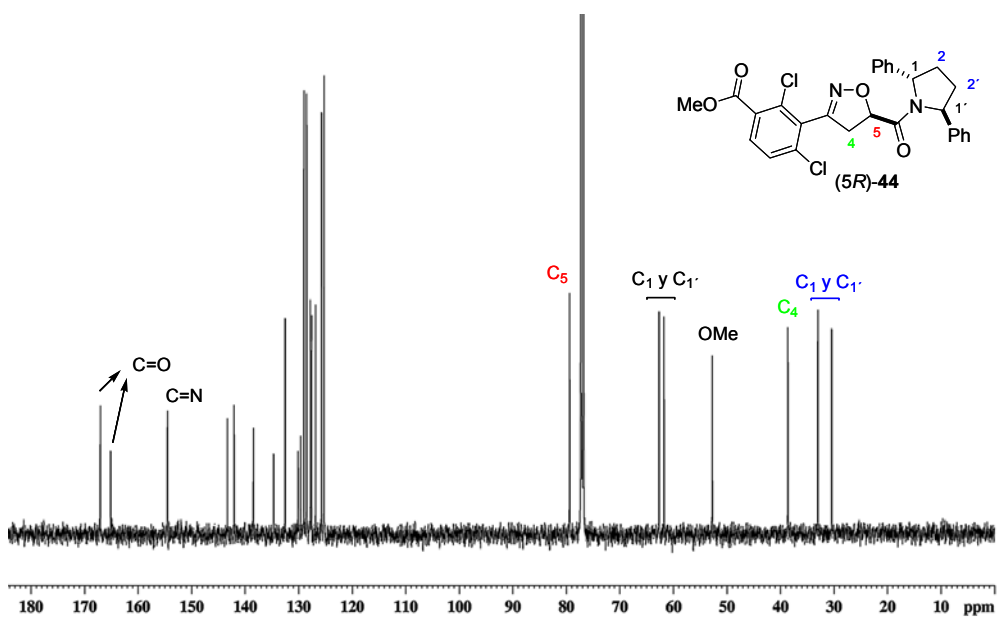
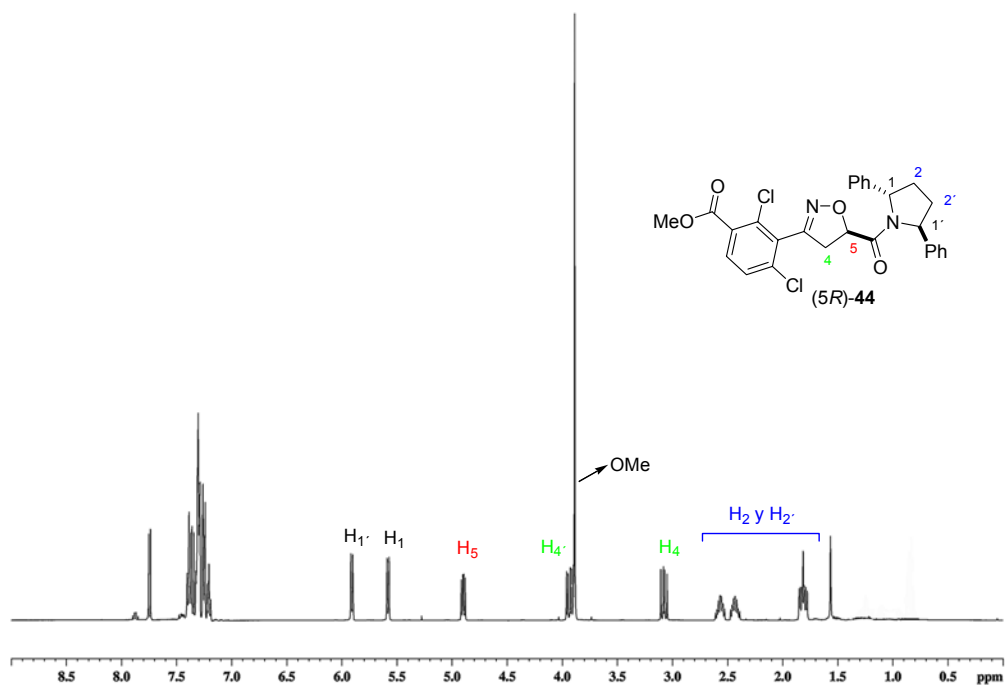
¹⁷⁹ Stavber, S.; Zupan, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3591-3594.

¹⁸⁰ *Inorganic Syntheses*, **1982**, 21, 75.

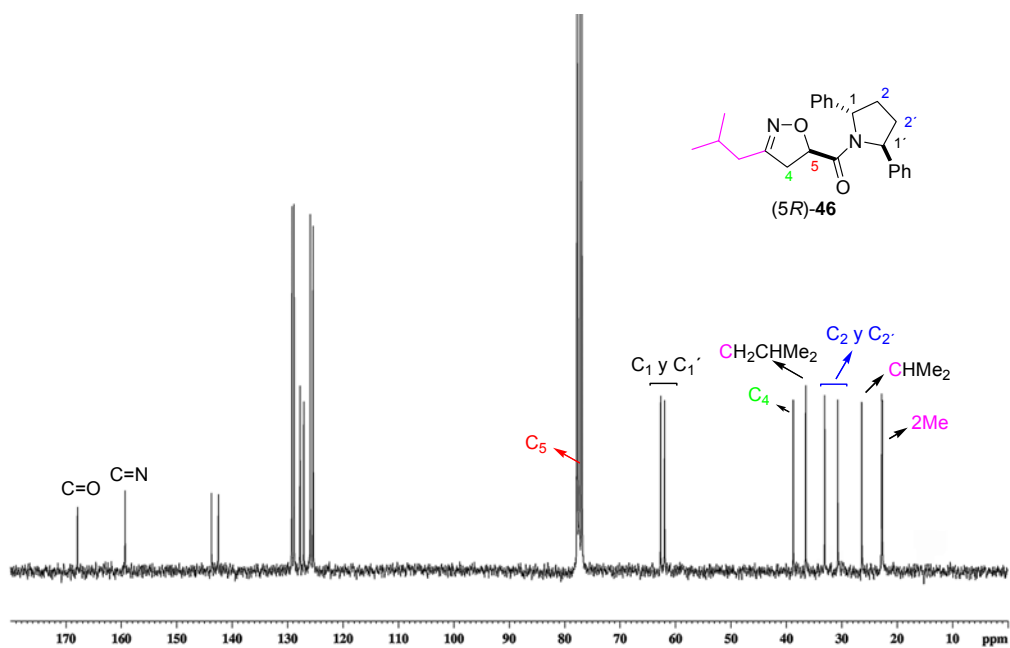
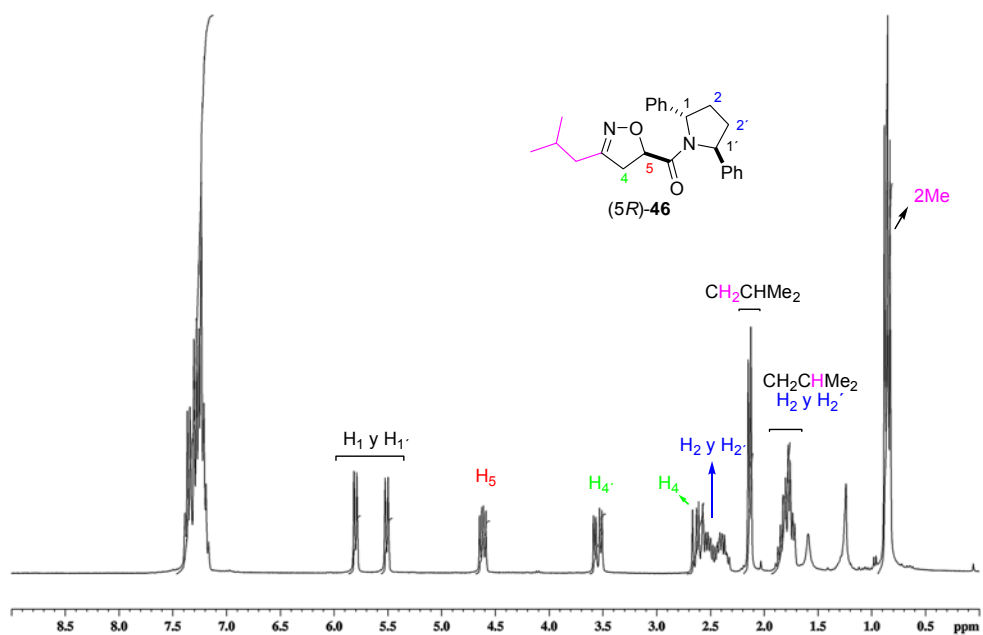
Apéndice II.

Espectros seleccionados.

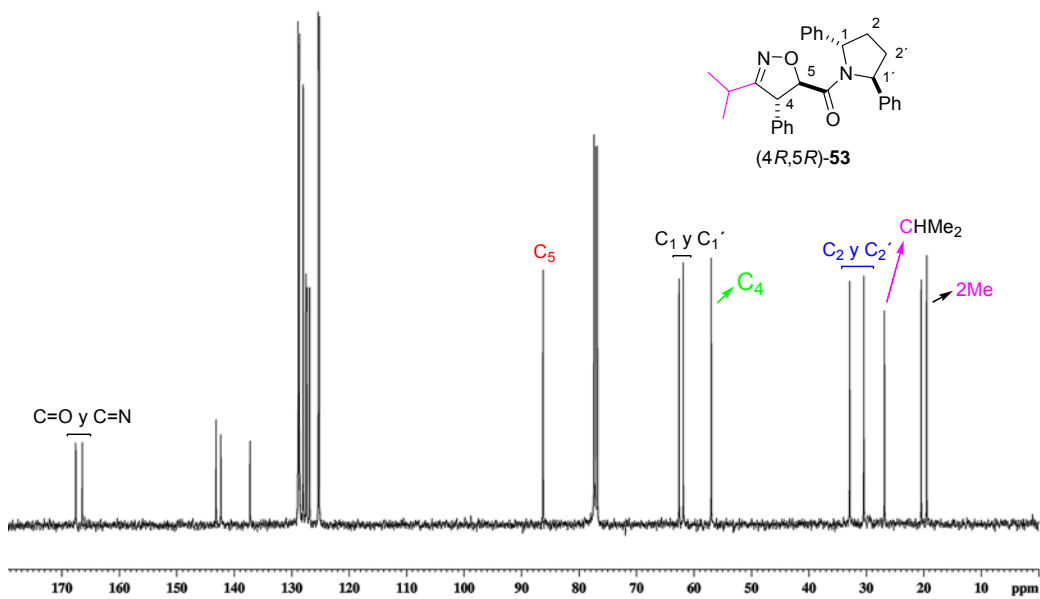
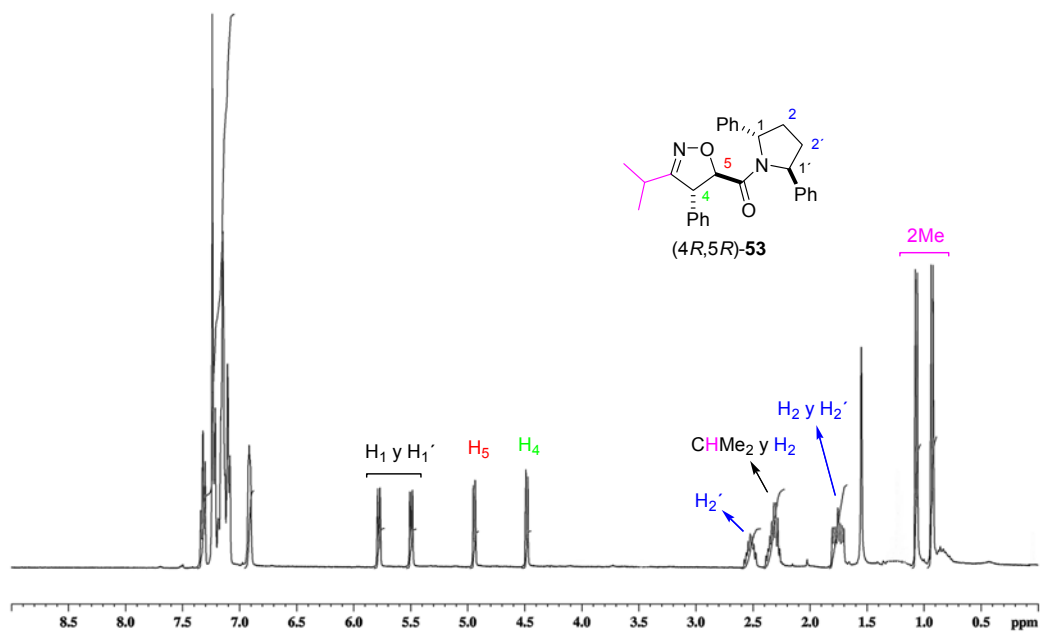
Espectros de ^1H y ^{13}C -RMN del compuesto (5*R*)-42.

Espectros de ^1H y ^{13}C -RMN del compuesto (5*R*)-44.

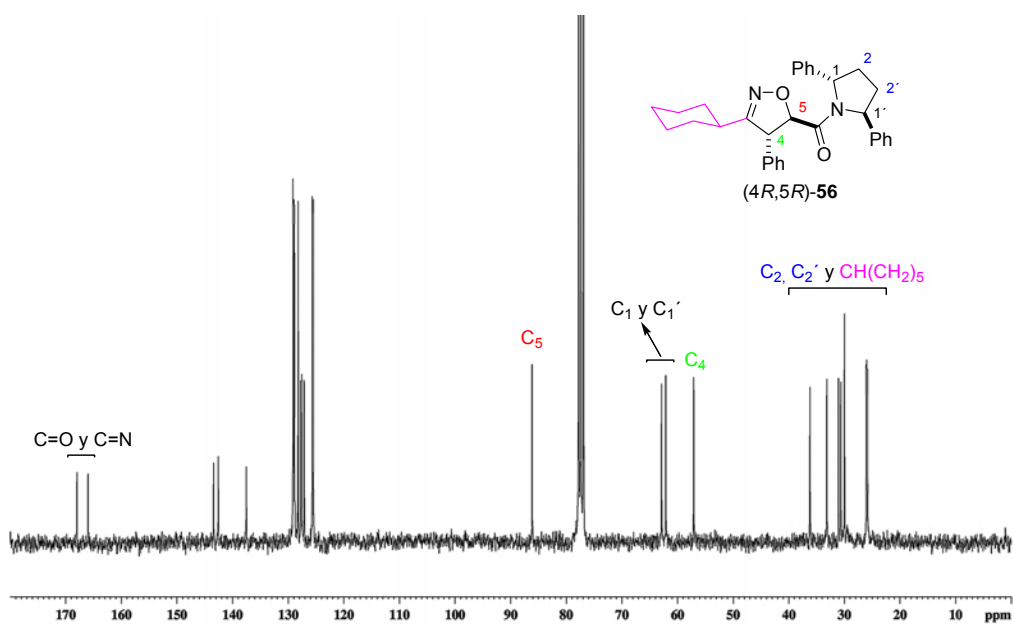
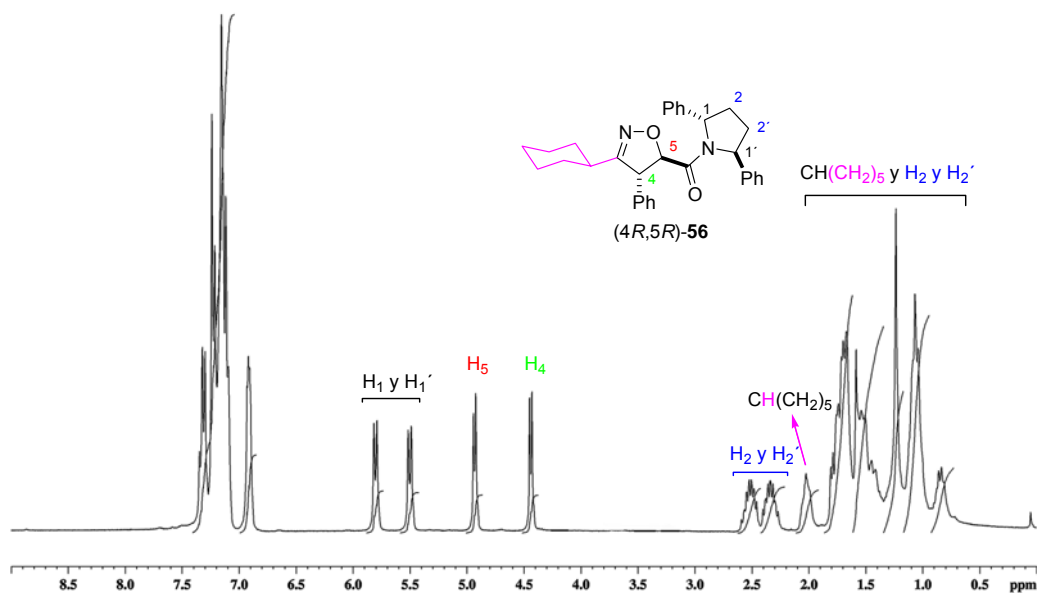
Espectros de ^1H y ^{13}C -RMN del compuesto (5*R*)-46.



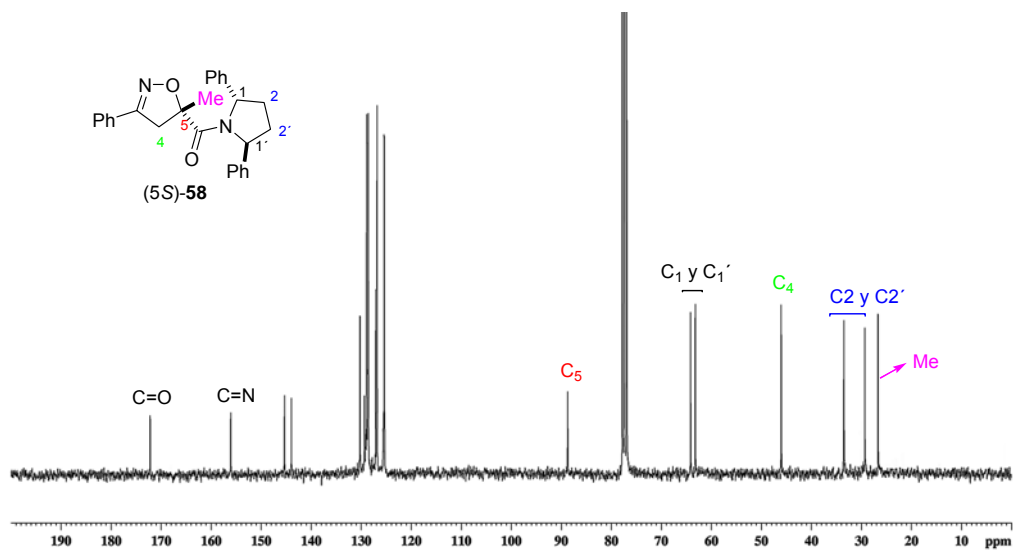
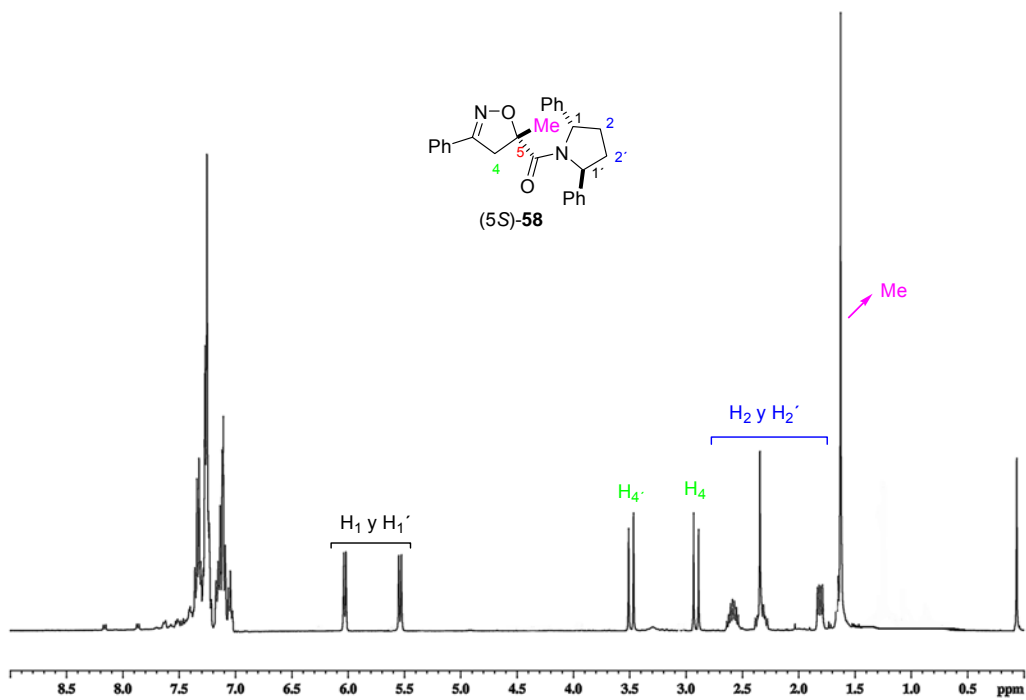
Espectros de ^1H y ^{13}C -RMN del compuesto (4*R*,5*R*)-**53**.



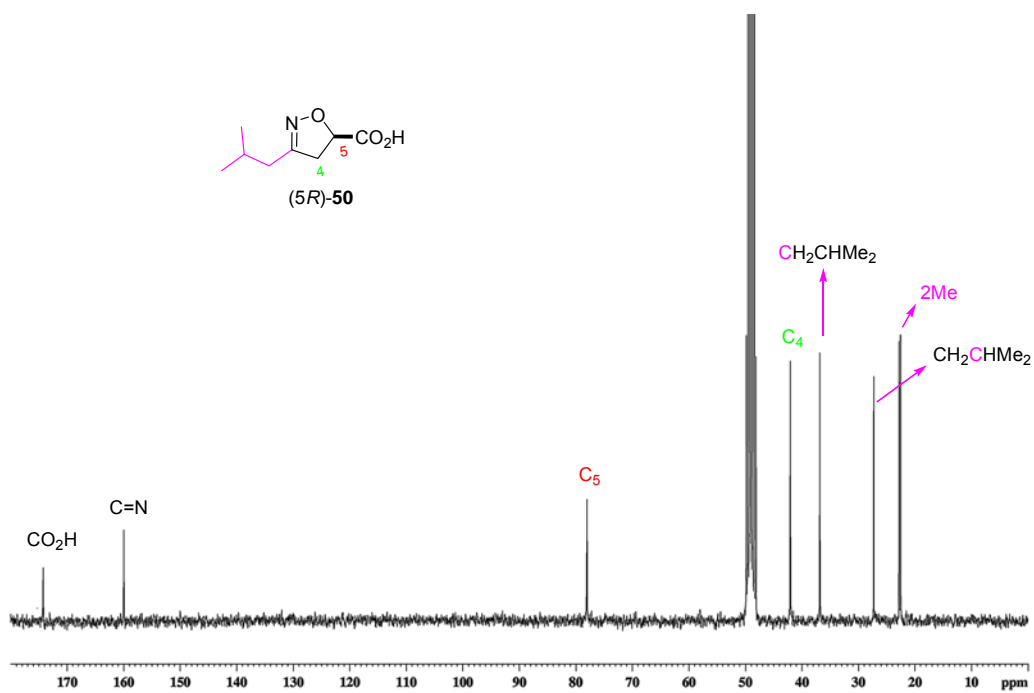
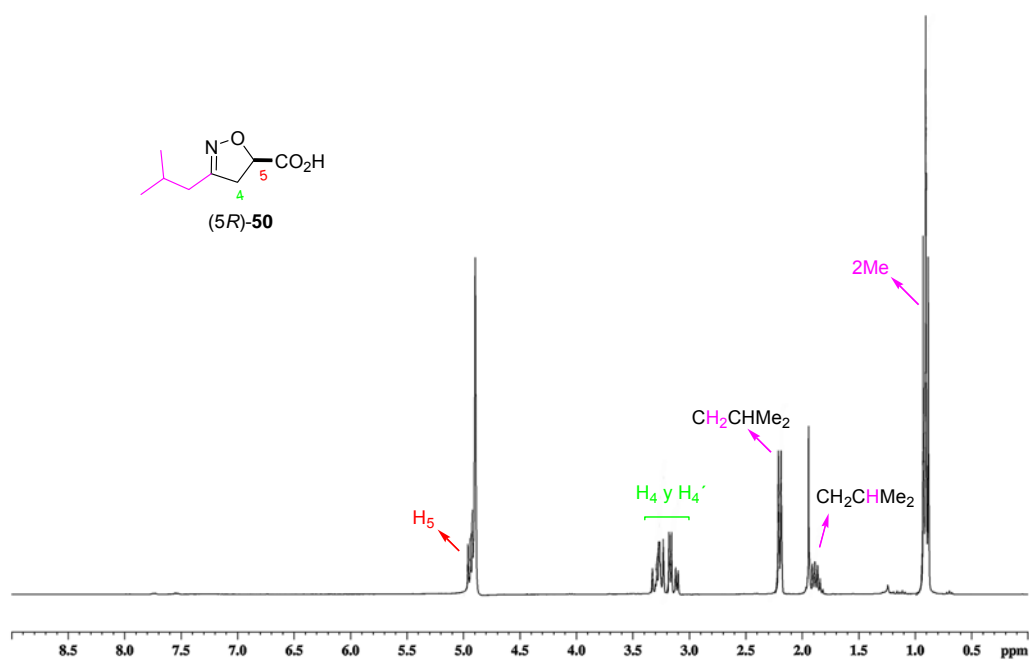
Espectros de ^1H y ^{13}C -RMN del compuesto (4*R*,5*R*)-56.



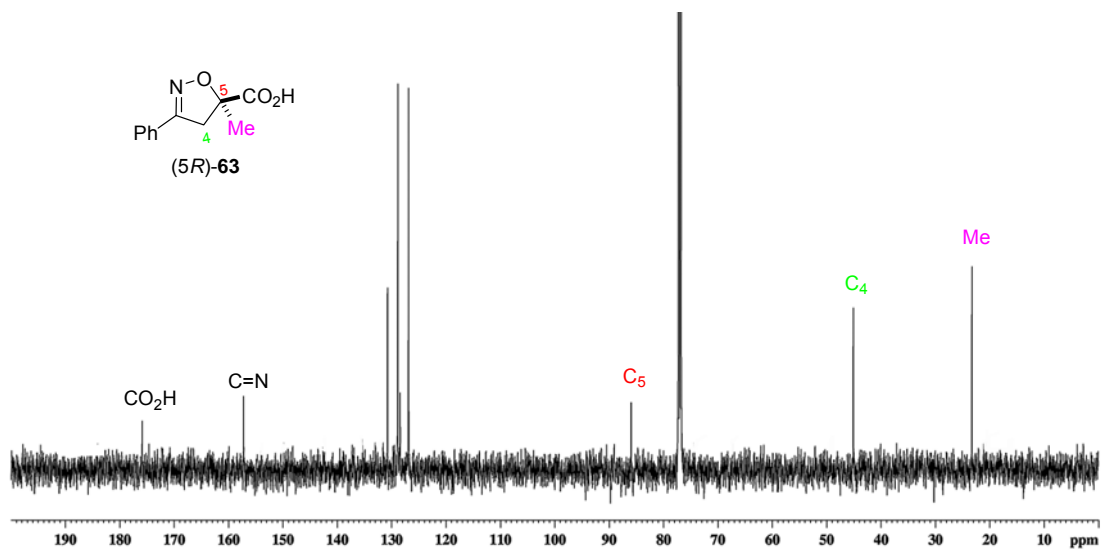
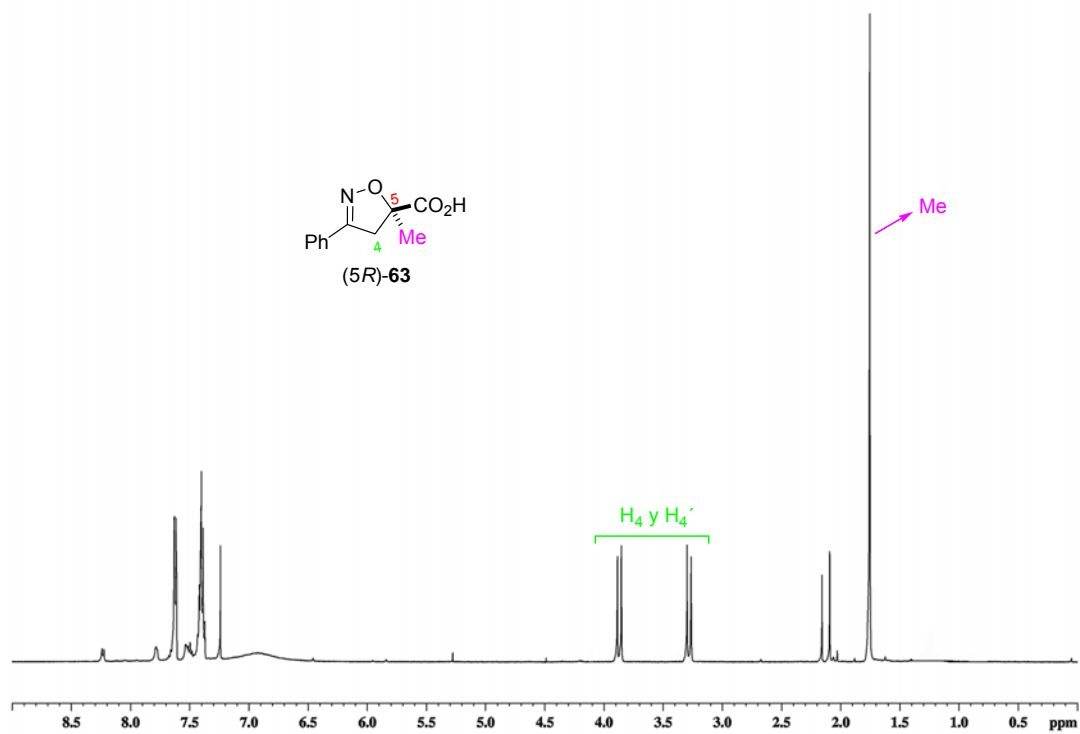
Espectros de ^1H y ^{13}C -RMN del compuesto (5*S*)-**58**.

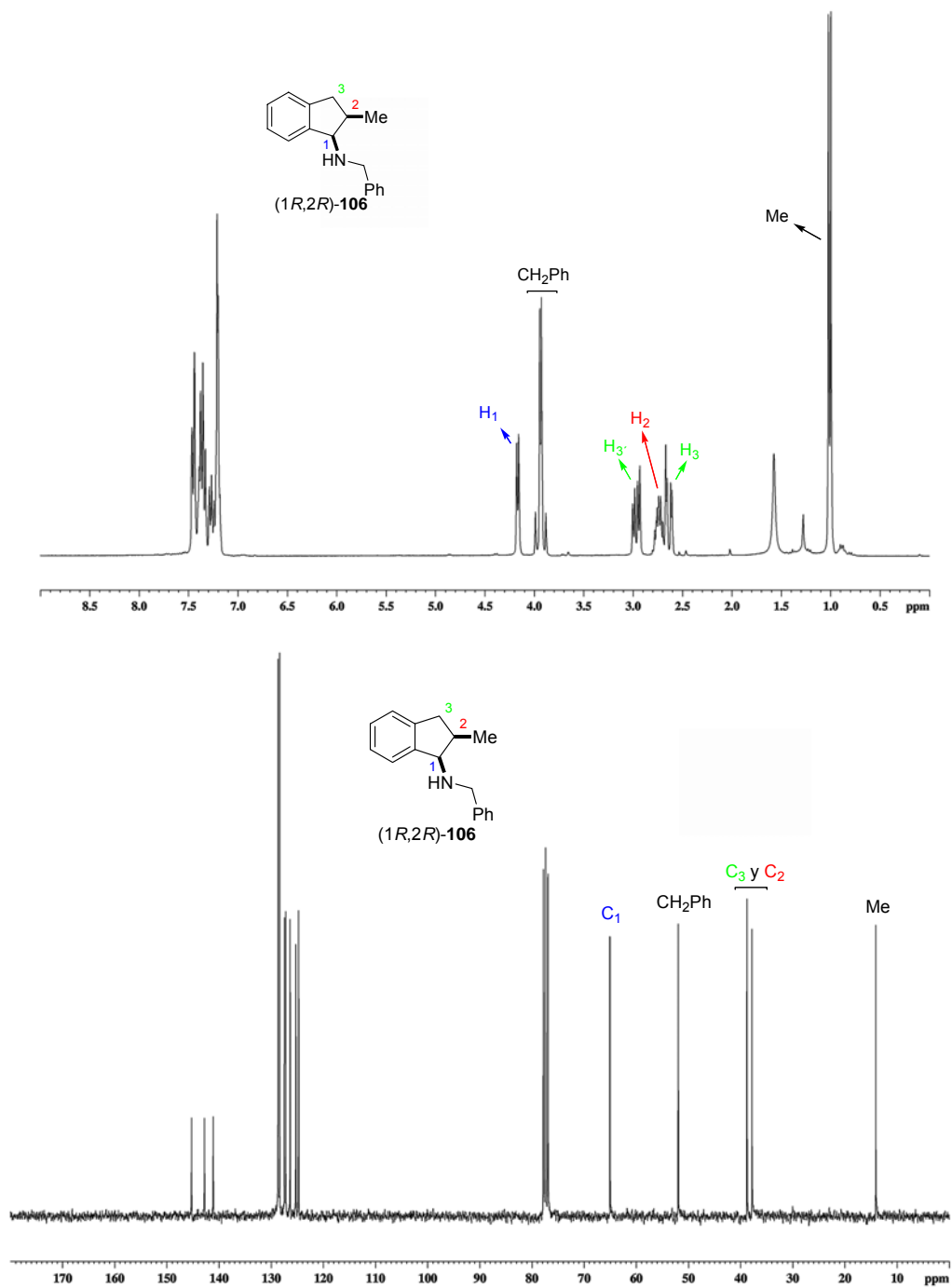


Espectros de ^1H y ^{13}C -RMN del compuesto (5*R*)-50.

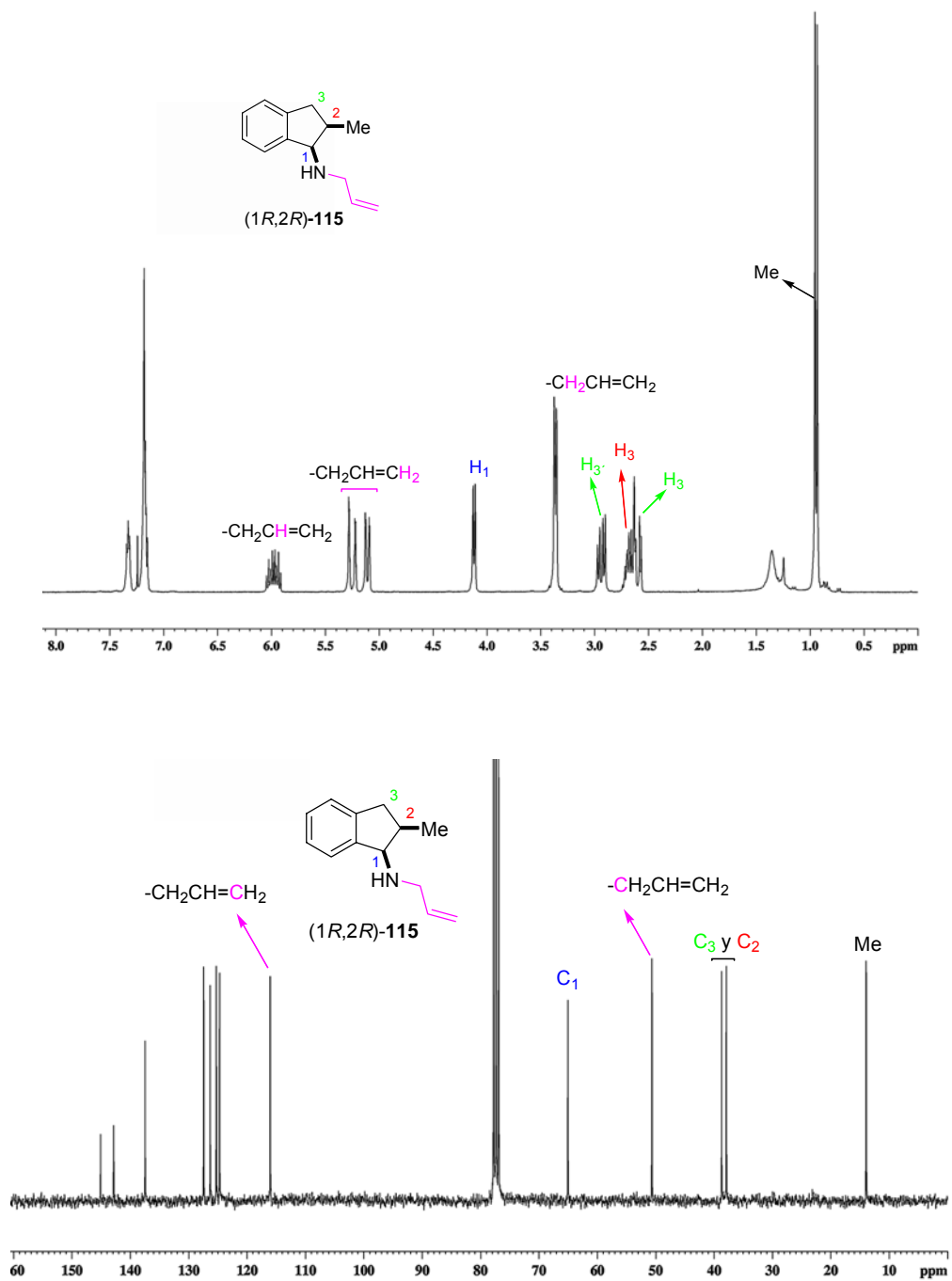


Espectros de ^1H y ^{13}C -RMN del compuesto (5*R*)-63.

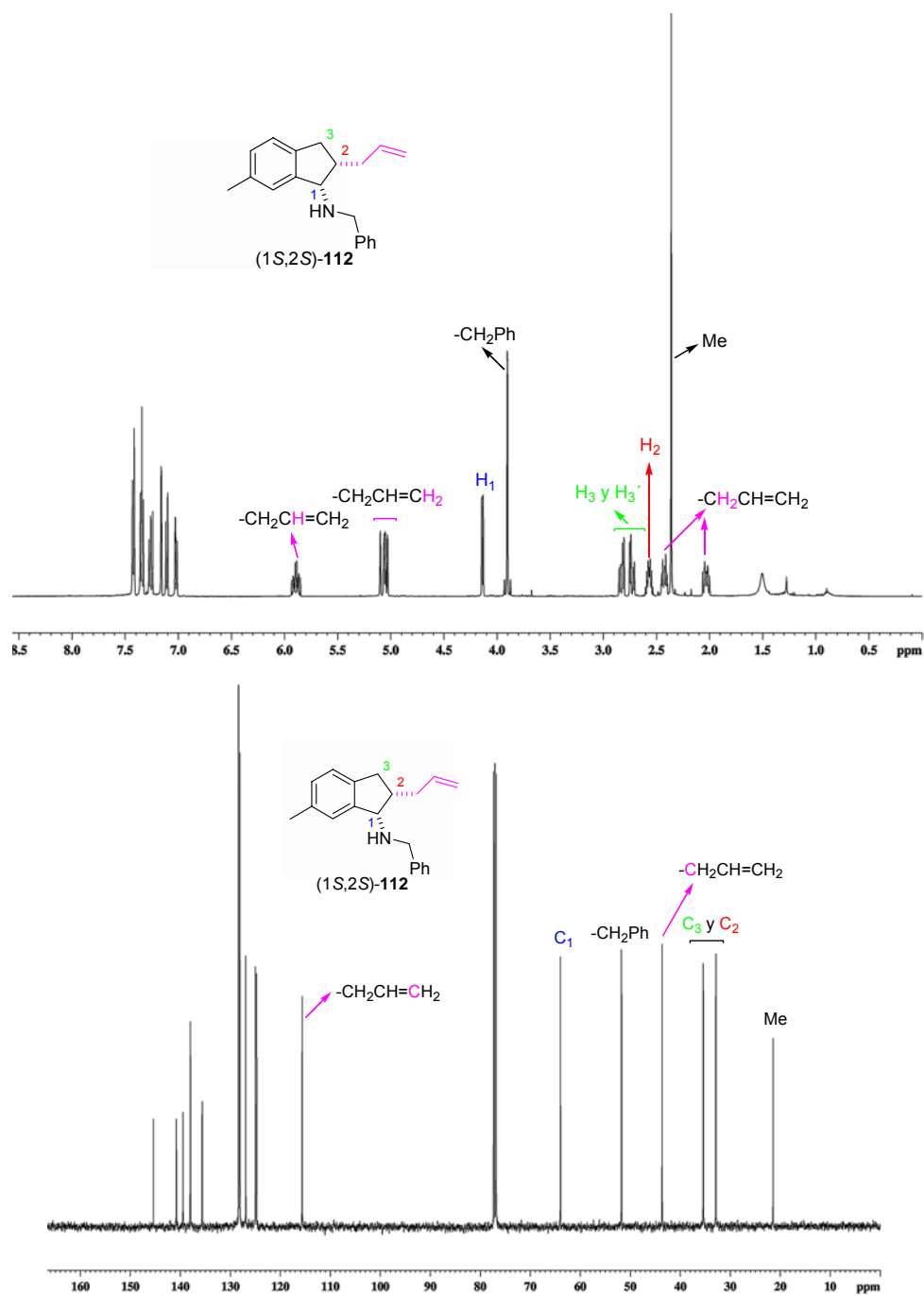


Espectros de ^1H y ^{13}C -RMN del compuesto (1*R*,2*R*)-**106**.

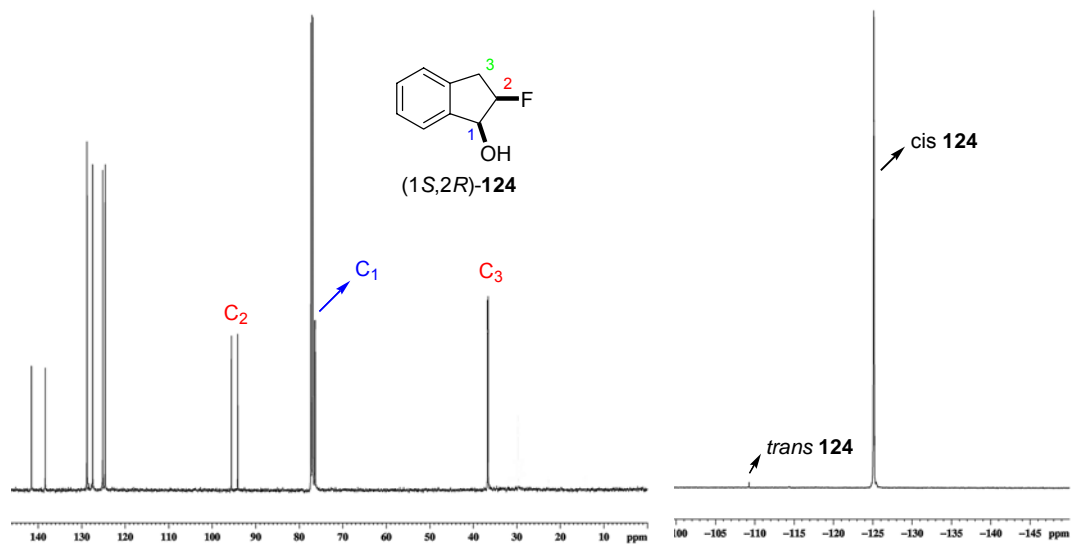
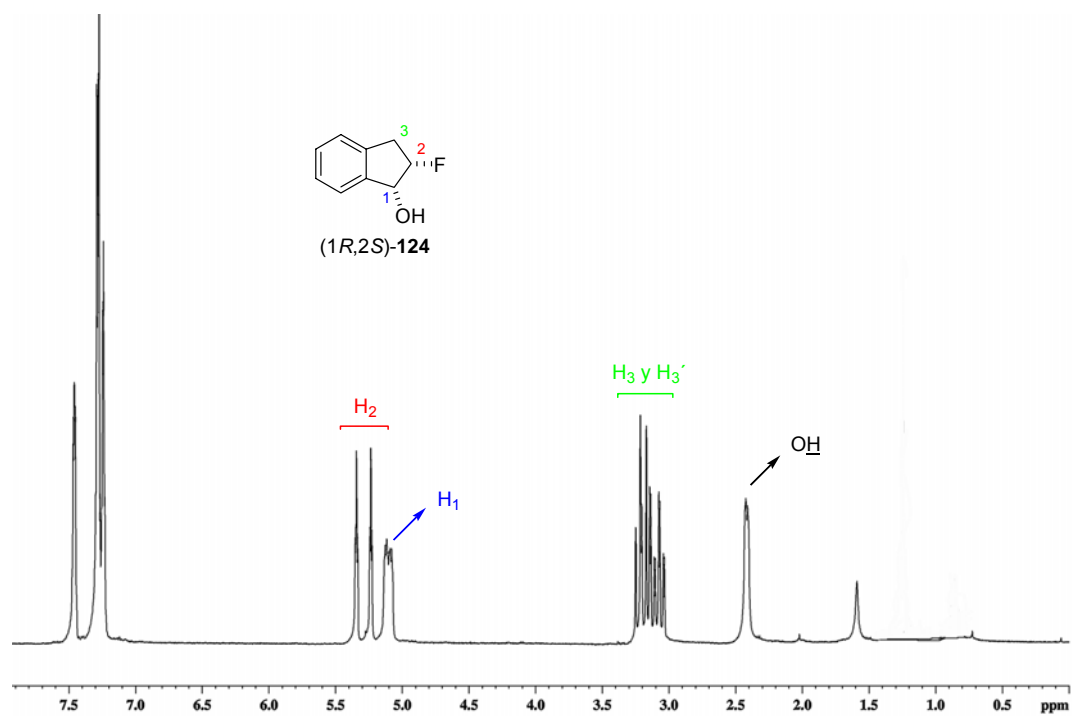
Espectros de ^1H y ^{13}C -RMN del compuesto (1*R*,2*R*)-115.



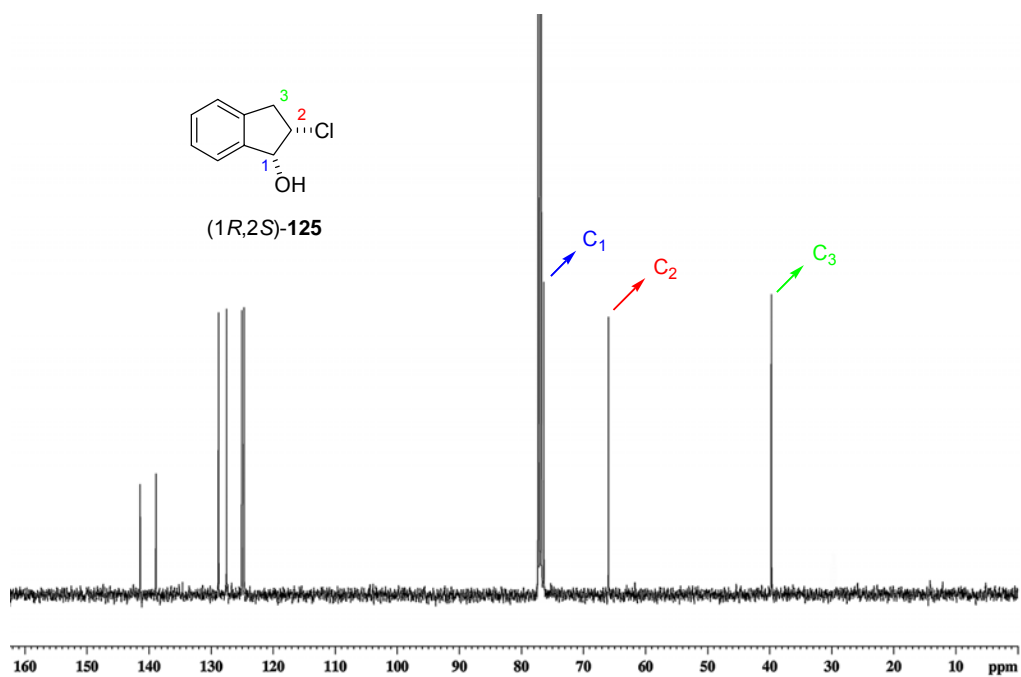
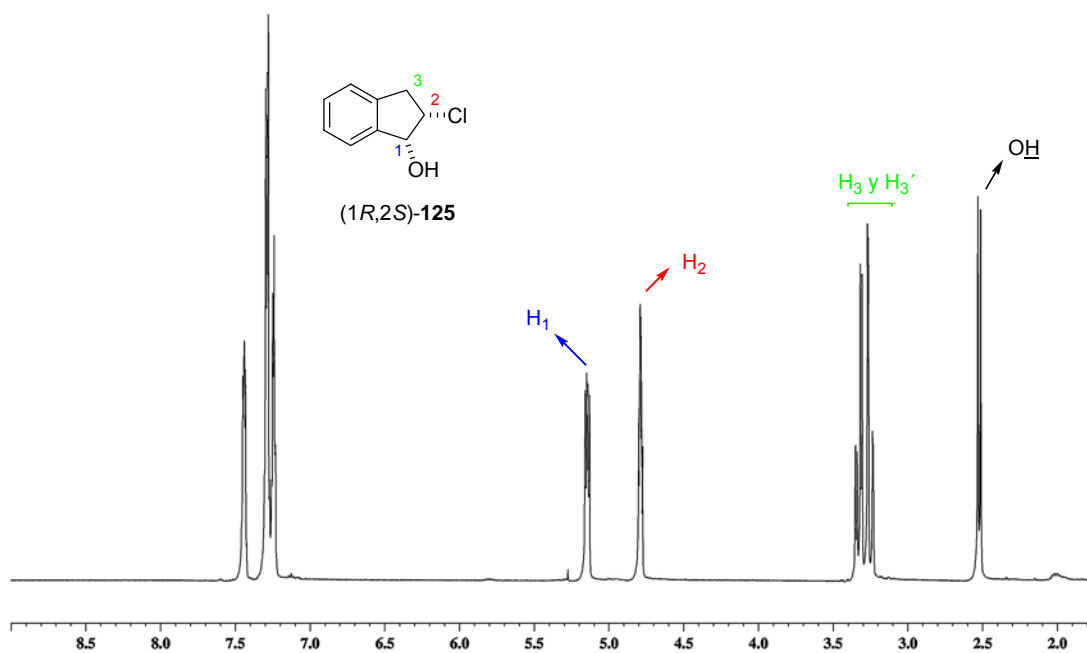
Espectros de ^1H y ^{13}C -RMN del compuesto (1*S*,2*S*)-112.



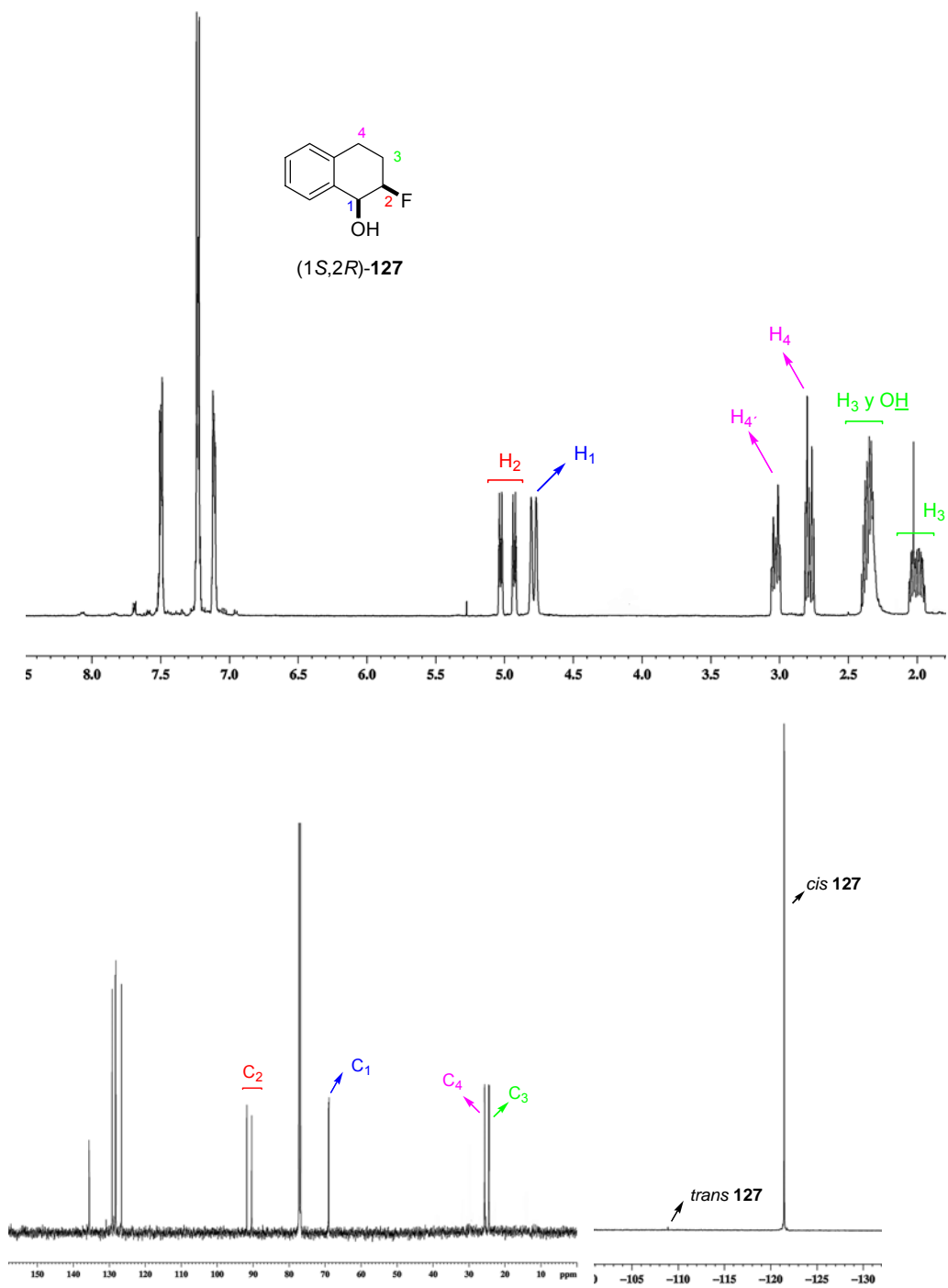
Espectros de ^1H , ^{13}C -RMN y $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ del compuesto (1*R*,2*S*)-**124**.



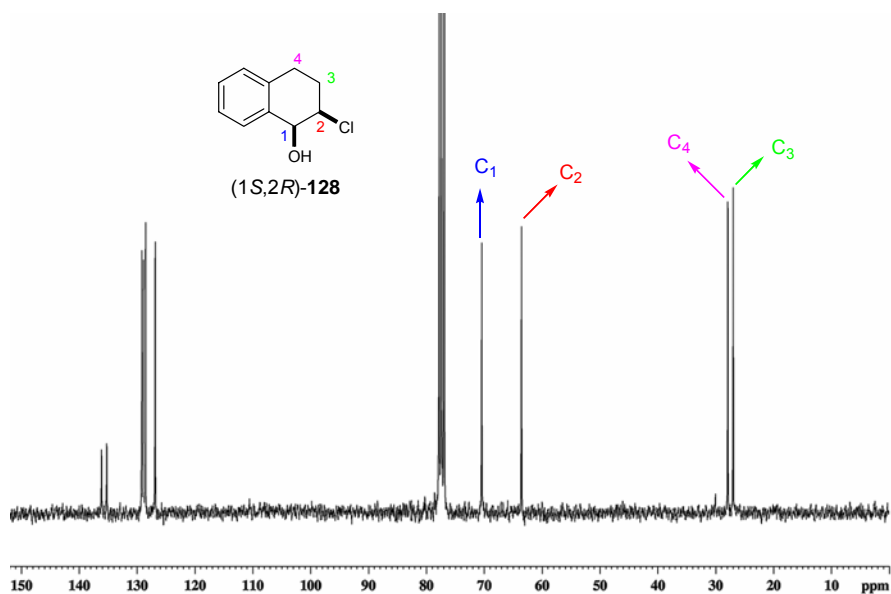
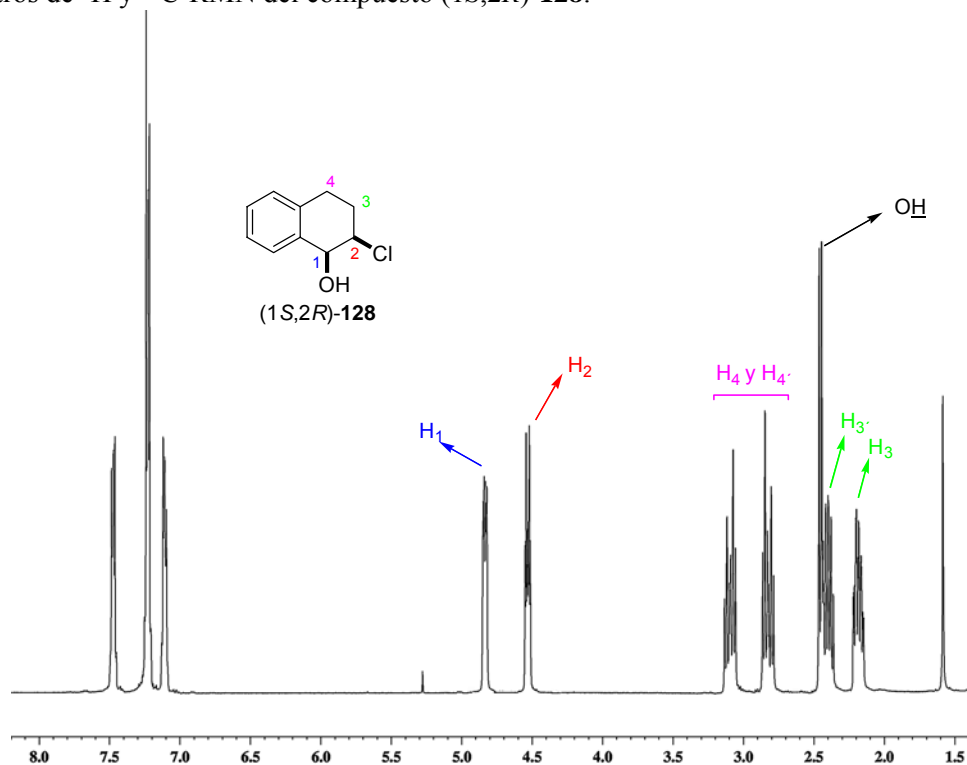
Espectros de ^1H y ^{13}C -RMN del compuesto (1*R*,2*S*)-125.



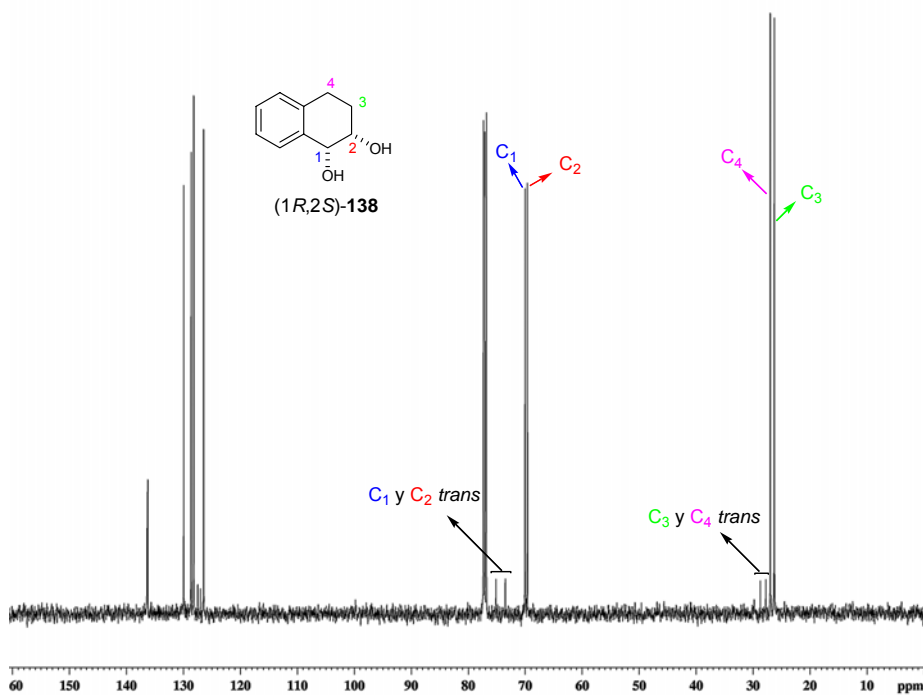
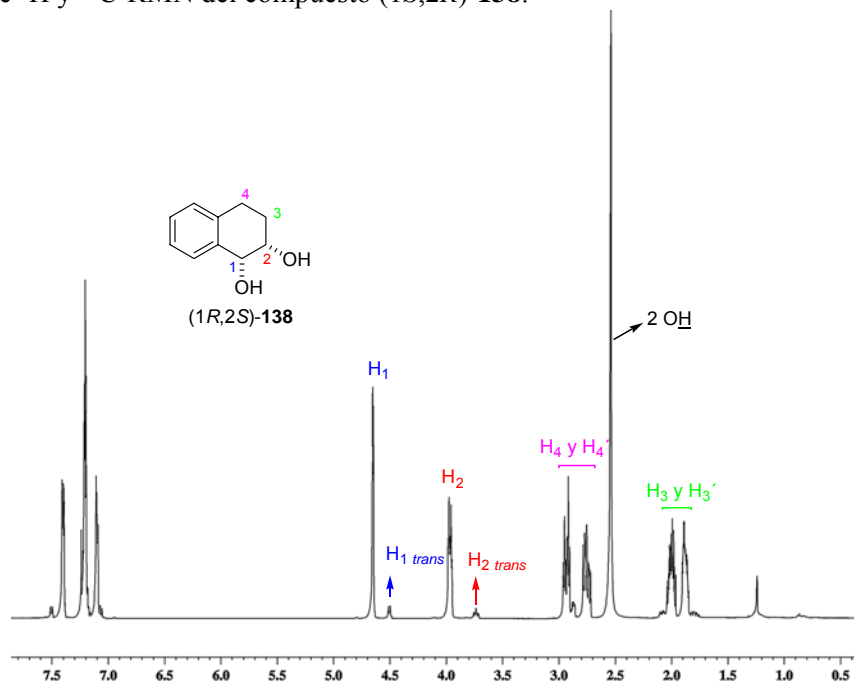
Espectros de ^1H , ^{13}C -RMN y ^{19}F del compuesto (1*S*,2*R*)-**127**.



Espectros de ^1H y ^{13}C -RMN del compuesto (1*S*,2*R*)-128.



Espectros de ^1H y ^{13}C -RMN del compuesto (1*S*,2*R*)-138.



Índice general

ÍNDICE GENERAL

Capítulo I. Introducción.	9
Capítulo II. Síntesis de derivados de 4,5-dihidroisoxazoles. Herbicidas Safeners quirales.	
II.1. Introducción.	13
II.2. Objetivos.	20
II.3. Antecedentes.	21
II.3.1. Cicloadiciones 1,3-dipolares asimétricas.	
II.3.1.1. Óxidos de nitrilo quirales en reacciones de cicloadición 1,3-dipolares.	25
II.3.1.2. Dipolarófilos quirales en reacciones de cicloadición 1,3-dipolares.	26
II.3.1.2.1. Alquenos quirales con el centro estereogénico inductor de la estereoselección en la posición vecinal al doble enlace.	26
II.3.1.2.2. Alquenos con el centro estereogénico inductor de la estereoselección localizado a dos o más enlaces del doble enlace reactivo.	28
II.3.1.3. Reacciones de cicloadición 1,3-dipolar catalizadas por complejos metálicos.	35
II.4. Resultados y discusión.	42
II.4.1. Síntesis de las 2-isoxazolininas 42-48 a partir de la acrilamida 34a .	43
II.4.2. Síntesis de las 2-isoxazolininas 51-56 a partir de la <i>E</i> -cinamamida 34b .	44
II.4.3. Síntesis de las 2-isoxazolininas 58-62 a partir de la metacrilamida 34c .	47
II.4.4. Eliminación del auxiliar quiral. Síntesis de ácidos 4,5-dihidroisoxazol-5-carboxílicos.	49
II.4.5. Determinación de las configuraciones absolutas.	50
II.4.6. Transcurso estereoquímico de la reacción.	53
II.5. Conclusiones.	55
II.6. Parte experimental.	57
II.6.1. Síntesis de las amidas derivadas de la (<i>S,S</i>)-2,5-difenilpirrolidina 34a-c .	57
II.6.1.1. Síntesis de 34a .	58
II.6.1.2. Síntesis de 34b .	58
II.6.1.3. Síntesis de 34c .	59
II.6.2. Síntesis de las clorooximas 35-41 .	61
II.6.3. Síntesis de las 2-isoxazolininas 42-62 .	62
II.6.3.1. Síntesis de la 2-isoxazolinina (<i>5R</i>)- 42 .	63
II.6.3.2. Síntesis de la 2-isoxazolinina (<i>5R</i>)- 43 .	63
II.6.3.3. Síntesis de la 2-isoxazolinina (<i>5R</i>)- 44 .	64

II.6.3.4. Síntesis de la 2-isoxazolina (5 <i>R</i>)-45.	65
II.6.3.5. Síntesis de la 2-isoxazolina (5 <i>R</i>)-46.	66
II.6.3.6. Síntesis de la 2-isoxazolina (5 <i>R</i>)-47.	67
II.6.3.7. Síntesis de la 2-isoxazolina (5 <i>R</i>)-48.	67
II.6.3.8. Síntesis de la 2-isoxazolina (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-51.	68
II.6.3.9. Síntesis de la 2-isoxazolina (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-52.	69
II.6.3.10. Síntesis de la 2-isoxazolina (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-53.	70
II.6.3.11. Síntesis de la 2-isoxazolina (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-54.	71
II.6.3.12. Síntesis de la 2-isoxazolina (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-55.	72
II.6.3.13. Síntesis de la 2-isoxazolina (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-56.	73
II.6.3.14. Síntesis de las 2-isoxazolininas (5 <i>R</i>)-58 y (5 <i>S</i>)-58.	73
II.6.3.15. Síntesis de las 2-isoxazolininas (5 <i>R</i>)-59 y (5 <i>S</i>)-59.	75
II.6.3.16. Síntesis de las 2-isoxazolininas (5 <i>R</i>)-60 y (5 <i>S</i>)-60.	76
II.6.3.17. Síntesis de la 2-isoxazolina (5 <i>R</i>)-61.	77
II.6.3.18. Síntesis de la 2-isoxazolina (5 <i>R</i>)-62.	78
II.6.4. Desprotección de las 2-isoxazolininas. Síntesis de los ácidos 4,5-dihidroisoxazol-5-carboxílicos 49,50, 57 y 63.	79
II.6.4.1. Síntesis de (5 <i>R</i>)-49.	79
II.6.4.2. Síntesis de (5 <i>R</i>)-50.	80
II.6.4.3. Síntesis de (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-57.	80
II.6.4.4. Síntesis de (5 <i>R</i>)-63.	81

Capítulo III. Síntesis enantioselectiva de cicloalcanoles y cicloalquilaminas mediante hidrogenación por transferencia. Herbicidas de la familia de las Triazinas.

III.1. Introducción.	85
III.1.1. Mecanismos de acción de los herbicidas sobre el proceso de transferencia electrónica.	86
III.2. Objetivos.	93
III.3. Antecedentes.	94
III.3.1. Síntesis asimétrica de indanilaminas mediante el uso de auxiliares quirales.	95
III.3.2. Síntesis asimétrica de indanilaminas mediante catálisis asimétrica	95
III.3.3. Síntesis asimétrica de indanilaminas a partir de indanoles enantiopuros <i>via</i> variante de la reacción de Mitsunobu.	97
III.3.3.1. Síntesis estereoselectiva de indan-1-oles.	99
III.3.3.1.1. Síntesis estereoselectiva de indan-1-oles mediante resolución de indanoles racémicos.	99

III.3.3.1.2. Síntesis estereoselectiva de indanoles.	101
III.3.3.1.2.1. Reducción asimétrica de cetonas empleando reactivos quirales.	101
III.3.3.1.2.2. Síntesis de alcoholes enantiopuros mediante catálisis enantioselectiva.	104
III.3.3.1.2.2.1. Hidrobración-oxidación asimétrica de alquenos	104
III.3.3.1.2.2.2. Hidrosililación de cetonas.	105
III.3.3.1.2.2.3. Hidrogenación asimétrica de cetonas empleando H ₂ .	106
III.3.3.1.2.2.4. Reducción asimétrica de cetonas mediante Hidrogenación por transferencia.	108
III.4. Resultados y Discusión.	115
III.4.1. Hidrogenación asimétrica de las indan-1-onas 71-75 . Síntesis de los indan-1-oles 76-80 .	115
III.4.2. Síntesis de las indanilaminas 81-85 a partir de los indanoles 76-80 .	119
III.4.3. Hidrogenación asimétrica de las indanonas 91-92 y 95-98 . Síntesis de los indanoles 93-94 y 99-101 mediante hidrogenación por transferencia <i>via</i> DKR.	121
III.4.3.1. Extensión de la metodología a la síntesis de los alcoholes 99-101 mediante hidrogenación por transferencia <i>via</i> DKR de las cetonas cíclicas 95-98 .	127
III.4.4. Síntesis de las <i>N</i> -benzoilindanilaminas <i>trans</i> - 102-103 a partir de los indanoles <i>cis</i> - 93-94 .	129
III.4.5. Síntesis de las <i>N</i> -bencindanilaminas <i>cis</i> - 106-107 mediante hidrogenación asimétrica de benciliminas.	130
III.4.5.1. Extensión de la metodología a la síntesis de otras aminas cíclicas <i>cis</i> mediante hidrogenación asimétrica de benciliminas.	132
III.4.6. Síntesis de indanilaminas mediante hidrogenación por transferencia selectiva “one pot” de aliliminas.	134
III.4.7. Hidrogenación asimétrica de las α -halocetonas (\pm)- 117-123 y (\pm)- 129 . Síntesis de las halohidrinas 124-125 , 127-128 y 130-131 mediante hidrogenación por transferencia <i>via</i> DKR.	136
III.4.8. Hidrogenación asimétrica de las cetonas (\pm)- 132-134 y β -cetoésteres (\pm)- 135-136 . Síntesis de los dioles 137-138 y β -hidroxiésteres 139-140 mediante hidrogenación por transferencia <i>via</i> DKR.	143
III.5. Conclusiones.	145
III.6. Parte experimental.	147
III.6.1. Síntesis de los catalizadores de (<i>S,S</i>)- I , (<i>R,R</i>)- I , (<i>S,S</i>)- III y (<i>S,S</i>)- IV .	147

III.6.1.1. Síntesis de los complejos [RuCl(<i>p</i> -cimeno)(<i>S,S</i>)-TsDPEN] (<i>S,S</i>)- I y [RuCl(<i>p</i> -cimeno)(<i>R,R</i>)-TsDPEN] (<i>R,R</i>)- I .	147
III.6.1.2. Síntesis de los complejos [RhClCp* (<i>S,S</i>)-TsDPEN] (<i>S,S</i>)- III y [IrClCp* (<i>S,S</i>)-TsDPEN] (<i>S,S</i>)- IV .	148
III.6.2. Hidrogenación asimétrica de las cetonas 71-75 . Síntesis de los alcoholes (<i>S</i>)- 76-80 y (<i>R</i>)- 76-80 .	149
III.6.2.1. Síntesis de (<i>S</i>) y (<i>R</i>)- 76 .	149
III.6.2.2. Síntesis de (<i>S</i>) y (<i>R</i>)- 77 .	150
III.6.2.3. Síntesis de (<i>S</i>) y (<i>R</i>)- 78 .	152
III.6.2.4. Síntesis de (<i>S</i>) y (<i>R</i>)- 79 .	153
III.6.2.5. Síntesis de (<i>S</i>) y (<i>R</i>)- 80 .	154
III.6.3. Síntesis de las benzamidas (<i>S</i>)- 86-90 y (<i>R</i>)- 86-90 .	156
III.6.3.1. Síntesis de las benzamidas de (<i>R</i>) y (<i>S</i>)- 86 .	156
III.6.3.2. Síntesis de las benzamidas de (<i>R</i>) y (<i>S</i>)- 87 .	158
III.6.3.3. Síntesis de las benzamidas de (<i>R</i>) y (<i>S</i>)- 88 .	159
III.6.3.4. Síntesis de las benzamidas de (<i>R</i>) y (<i>S</i>)- 89 .	160
III.6.3.5. Síntesis de las benzamidas de (<i>R</i>) y (<i>S</i>)- 90 .	161
III.6.4. Síntesis de los alcoholes (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- 93-94 y 99-101 a partir de las cetonas racémicas (±)- 91-92 y (±)- 96-98 .	163
III.6.4.1. Síntesis de (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- 93 .	163
III.6.4.2. Síntesis de (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- 94 .	164
III.6.4.3. Síntesis de (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- 99 .	165
III.6.4.4. Síntesis de (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- 100 .	166
III.6.4.5. Síntesis de (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- 101 .	167
III.6.5. Síntesis de las <i>N</i> -benzoilindanilaminas (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- 102 y (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- 103 a partir de los alcoholes (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- 93-94 .	168
III.6.5.1. Síntesis de la <i>N</i> -benzoilindanilamina (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- 102 .	168
III.6.5.2. Síntesis de la <i>N</i> -benzoilindanilamina (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- 103 .	169
III.6.6. Síntesis de las aminas 106-107 y 112-114 a partir de las cetonas (±)- 91-92 y (±)- 96 .	170
III.6.6.1. Síntesis de (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- 106 .	171
III.6.6.1.1. Síntesis del <i>N</i> -acetilderivado (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- 108 .	172
III.6.6.2. Síntesis de (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- 107 .	172
III.6.6.3. Síntesis de (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- 112 .	173
III.6.6.4. Síntesis de (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- 113 .	174
III.6.6.5. Síntesis de (±)- <i>cis</i> - 114 .	175
III.6.7. Síntesis de las alilaminas 115-116 a partir de las cetonas (±)- 91-92 y (±)- 96 .	176
III.6.7.1. Síntesis de (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- 115 .	176

III.6.7.2. Síntesis de (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- 116 .	177
III.6.8. Síntesis de las halohidrinas 124-125 , 127-128 y 130-131 a partir de las cetonas (±)- 117-119 , (±)- 121-122 y (±)- 129 .	178
III.6.8.1. Síntesis de (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)- 124 .	180
III.6.8.2. Síntesis de (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- 125 .	181
III.6.8.3. Síntesis de 126 .	182
III.6.8.4. Síntesis de (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)- 127 .	182
III.6.8.5. Síntesis de (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- 128 .	184
III.6.8.6. Síntesis de (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- 130 .	185
III.6.8.7. Síntesis de (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)- 131 .	186
III.6.9. Síntesis de los dioles y β-hidroxiésteres <i>cis</i> - 137-140 a partir de las cetonas (±)- 132-133 y (±)- 135-136 .	187
III.6.9.1. Síntesis de (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)- 137 .	187
III.6.9.2. Síntesis de (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)- 138 .	188
III.6.9.3. Síntesis de (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- 139 .	190
III.6.9.4. Síntesis de (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- 140 .	190
Apéndice I. Métodos generales y materias primas.	195
Apéndice II. Espectros seleccionados.	205