



DPTO. QUÍMICA ORGÁNICA

FACULTAD DE QUÍMICA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES

QUÍMICAS. CONSEJO SUPERIOR DE

INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

**METODOLOGÍAS Y ESTRATEGÍAS DE
ACTIVACIÓN PARA LA FROMILACIÓN
CATALÍTICA ENANTIOSELECTIVA DE
COMPUESTOS CARBONÍLICOS**

Memoria presentada por la Licenciada

Ana María Crespo Peña

para optar al grado de Doctor en Química.

Sevilla, Septiembre 2013



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



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

VºBº La Directora de la Tesis

VºBº La Directora de la Tesis

Fdo. Dra. Rosario Fernández Fernández,
Catedrática de Universidad
Departamento de Química Orgánica
Universidad de Sevilla

Fdo. Dra. Eloísa Martín Zamora,
Profesora Titular de Universidad
Departamento de Química Orgánica
Universidad de Sevilla

VºBº El director de la Tesis

Fdo. José María Lassaletta Simón
Profesor de Investigación del CSIC
Instituto de Investigaciones Químicas

Índice

Introducción	1
Antecedentes y Objetivos	10
I. Adición nucleofílica enantioselectiva de <i>N,N</i>-dialquilhidrazonas de formaldehído a α-cetoésteres.	23
I.1. Antecedentes de adición nucleofílica catalítica enantioselectiva de <i>N,N</i> -dialquilhidrazonas.	23
I.2. Adición organocatalítica enantioselectiva de DAHFs a α -cetoésteres.	28
I.2.1. Estudio de la reacción en ausencia de catalizador y en presencia de organocatalizadores aquirales empleando disolventes orgánicos.	28
I.2.2. Estudio de la reacción sobre agua.	31
I.2.2.1. La química en agua.	31
I.2.2.2. Adición nucleofílica de DAHF a α -cetoésteres “on water”.	41
I.2.2.3. Estudio del posible mecanismo de la reacción en agua.	45
I.2.2.4. Transformaciones de interés. Síntesis de las cianohidrinas 6 .	47
I.3. Adición organocatalítica enantioselectiva de DAHFs a α -cetoésteres.	48
I.3.1. Organocatálisis asimétrica. Generalidades.	48
I.3.1.1. Organocatálisis asimétrica no covalente mediante donadores	

de enlaces de hidrógeno/ácidos de Brønsted.	60
I.3.1.2. Organocatalizadores con doble donación por enlaces de hidrógeno.	62
I.3.1.3. Organocatalizadores con donación simple de enlace de hidrógeno.	81
I.3.1.4. Organocatalizadores derivados de ácidos fosfóricos quirales.	85
I.3.2. Ensayos de adición nucleofílica enantioselectiva organocatalítica de DAHFs a α -cetoésteres “sobre agua”.	91
I.3.3. Adición nucleofílica enantioselectiva organocatalítica de DAHFs a α -cetoésteres.	93
I.4. Adición nucleofílica enantioselectiva de DAHFs aquirales a α -cetoésteres empleando ácidos de Lewis quirales.	101
I.4.1. Antecedentes de adiciones enantioselectivas de nucleófilos neutros a compuestos carbonílicos catalizadas por ácidos de Lewis quirales.	103
I.4.2. Adición catalítica enantioselectiva de DAHFs a α -cetoésteres usando ácidos de Lewis quirales. Estudio preliminar.	111
I.4.3. Adición catalítica enantioselectiva de la 1-metilenaminopirrolidina a α -cetoésteres. Optimización de las condiciones de reacción.	113
I.4.3.1. Estudio de la reacción catalítica en ausencia de ligando.	113
I.4.3.2. Elección del ligando quiral.	113

I.4.3.3. Estudio de la influencia de algunos parámetros en la reacción.	115
II. Adición nucleofílica enantioselectiva de <i>N</i>-monoalquilhidrazonas a α-cetoésteres.	119
II.1. Antecedentes de reacciones hetero-énicas enantioselectivas.	123
II.2. Adición de <i>N</i> -monoalquilhidrazonas de formaldehído a α -cetoésteres. Elección del reactivo.	130
II.3. Adición catalítica enantioselectiva de la <i>N-terc</i> -butilhidrazona (7) al fenilglioxilato de etilo (4g).	132
II.3.1. Estudio de la influencia de la temperatura.	136
II.3.2. Reacción asimétrica hetero-carbonil-énica entre la <i>N-terc</i> -butilhidrazona (7) y α -cetoésteres aromáticos diferentemente sustituidos.	137
II.4. Transformaciones de interés.	141
II.5. Transcurso estereoquímico de la reacción de la hidrazona 7 con los cetoésteres 4g-w catalizada por XIIb o XIVb .	146
II.6. Estudio de la reacción de adición entre la <i>N-terc</i> -butilhidrazona (7) y α -cetoésteres alifáticos. Optimización de condiciones.	153
II.6.1. Estudio de la influencia de la naturaleza del disolvente en las reacciones catalizadas por V , XIVa y XVIIIa .	157
II.6.2. Influencia de la temperatura y la dilución.	158
II.6.3. Estudio de la influencia de la naturaleza del grupo alcoxi	

del sustrato.	160
II.6.4. Estudio preliminar del alcance y limitaciones de la adición enantioselectiva de la hidrazona 7 a cetoésteres alifáticos.	161
III. Adición organocatalítica enantioselectiva de la <i>N</i>-<i>tert</i>-butilhidrazona del formaldehído a isatinas. Síntesis enantioselectiva de 3-hidroxi-2-oxindoles funcionalizados.	163
III.1. Reacción de adición de la <i>N</i> - <i>tert</i> -butilhidrazona del formaldehído (7) isatinas.	167
III.2. Estudio de organocatalizadores basados en (tio)ureas.	170
III.3. Estudio de la influencia del disolvente.	172
III.4. Estudio del alcance y limitaciones de la adición de la hidrazona 7 a <i>N</i> -bencilisatinas 17a-i diferentemente sustituidas.	174
III.5. Determinación de la configuración absoluta del aducto 22e . Transcurso estereoquímico de la adición de 7 a <i>N</i> -bencilisatinas.	177
III.6. Transformaciones de interés.	179
IV. Conclusiones.	181

V. Parte experimental.	185
V.1. Sustancias de partida.	185
V.2. Procedimiento general para la síntesis de las (tio)ureas quirales XVI , XVII y XVIIIa-b .	188
V.2.1. Síntesis de la tiourea XVI .	188
V.2.2. Síntesis de la tiourea XVII .	189
V.2.3. Síntesis de la tiourea XVIIIa .	189
V.2.4. Síntesis de la urea XVIIIb .	190
V.3. Síntesis de los α -cetoésteres 4d y 4e .	191
V.3.1. Síntesis del 2-oxooctanoato de etilo (4d).	192
V.3.2. Síntesis del 4-metil-2-oxopentanoato de etilo (4e).	192
V.3.3. Síntesis de 2-(isopropileno-1-il)-2-oxoacetato de <i>terc</i> -butilo (4x).	193
V.3.3.1. Síntesis de 2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-2-oxoacetato de <i>terc</i> -butilo.	193
V.3.3.2. Síntesis de 2-(isopropileno-1-il)-2-oxoacetato de <i>terc</i> -butilo (4x).	193
V.4. Procedimiento general para la adición enantioselectiva de 1-metilenaminopirrolidina a α -cetoésteres. Estudio con complejos metálicos.	194
V.5. Procedimiento general para la adición de 1-metilenaminopirrolidina a α -cetoésteres sobre agua.	194
V.5.1. Procedimiento general para las reacciones no catalizadas.	194
V.5.2. Procedimiento general para las reacciones catalizadas “on water”.	195

V.5.2.1. (<i>E</i>)-2-Hidroxi-3-metil-2-[(pirrolidin-1-ilimino)metil]butanoato de etilo (5a).	195
V.5.2.2. (<i>E</i>)-2-Hidroxi-2-metil-3-(pirrolidin-1-ilimino)propanoato de etilo (5b).	196
V.5.2.3. (<i>E</i>)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-[(pirrolidin-1-ilimino)metil]propanoato de etilo (5c).	197
V.5.2.4. (<i>E</i>)-2-Hidroxi-2-[(pirrolidin-1-ilimino)metil]octanoato de etilo (5d).	197
V.5.2.5. (<i>E</i>)-2-Hidroxi-4-metil-2-[(pirrolidin-1-ilimino)metil]pentanoato de etilo (5e).	198
V.5.2.6. (<i>E</i>)-2-Hidroxi-4-fenil-2-[(pirrolidin-1-ilimino)metil]butanoato de etilo (5f).	198
V.5.2.7. (<i>E</i>)-2-Hidroxi-2-fenil-3-(pirrolidin-1-ilimino)propanoato de etilo (5g).	199
V.5.2.8. (<i>E</i>)-2-(4-Cianofenil)-2-hidroxi-3-(pirrolidin-1-ilimino)propanoato de etilo (5h).	200
V.5.2.9. (<i>E</i>)-2-Hidroxi-3-(pirrolidin-1-ilimino)-2-(tien-2-il)propanoato de etilo (5i).	200
V.6. Procedimiento general para las reacciones enantioselectivas organocatalíticas sobre agua.	201
V.7. Procedimiento general para la síntesis de los nitrilos 6 .	201

V.7.1. 2-Ciano-2-hidroxi-3-metilbutanoato de etilo (6a).	202
V.7.2. 2-Ciano-2-hidroxiopropanoato de etilo (6b).	202
V.7.3. 2-Ciano-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo (6f).	203
V.7.4. 2-Ciano-2-hidroxi-2-fenilacetato (6g).	203
V.8. Síntesis de los α -cetoésteres 4n , 4p-t y 4w .	204
V.8.1. 2-(2-Bromofenil)-2-oxoacetato de etilo (4n).	205
V.8.2. 2-(2-Fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (4p).	205
V.8.3. 2-(2,4-Difluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (4q).	206
V.8.4. 2-(2,5-Difluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (4r).	206
V.8.5. 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (4s).	207
V.8.6. 2-(5-Bromo-2-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (4t).	208
V.8.7. Síntesis de 2-Oxo-2-(quinolin-8-il)acetato de etilo (4w).	208
V.9. Procedimiento general para la adición de la <i>terc</i> -butil hidrazona de formaldehído (7) a los α -cetoésteres 4a , b , g-w .	209
V.10. Procedimiento general para la adición organocatalítica enantioselectiva de la <i>terc</i> -butil hidrazona del formaldehído (7) a los α -cetoésteres 4a , b , g-w .	209
V.10.1. (<i>R, E</i>)-2-[(<i>terc</i> -Butildiazenil)metil]-2-hidroxi-3-metilbutanoato de etilo (8a).	210
V.10.2. (<i>R, E</i>)-3-(<i>terc</i> -Butildiazenil)-2-hidroxi-2-metilpropanoato de etilo (8b).	211

V.10.3. (<i>R,E</i>)-3-(<i>terc</i> -Butildiazenil)-2-hidroxi-2-fenilpropanoato de etilo (8g).	211
V.10.4. (<i>R,E</i>)-3-(<i>terc</i> -Butildiazenil)-2-hidroxi-2-(4-cianofenil)propanoato de etilo (8h).	212
V.10.5. (<i>R,E</i>)-3-(<i>terc</i> -Butildiazenil)-2-hidroxi-2-(tiofen-2-il)propanoato de etilo (8i).	213
V.10.6. (<i>R,E</i>)-3-(<i>terc</i> -Butildiazenil)-2-hidroxi-2-(<i>p</i> -tolil)propanoato de etilo (8j).	213
V.10.7. (<i>R,E</i>)- 3-(2- <i>terc</i> -butildiazenil)-2-hidroxi-2- <i>o</i> -propanoato de etilo (8k).	214
V.10.8. (<i>R,E</i>)-3-(<i>terc</i> -Butildiazenil)-2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)propanoato de etilo (8l).	215
V.10.9. (<i>R,E</i>)-3-(<i>terc</i> -Butildiazenil)-2-hidroxi-2-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (8m).	216
V.10.10. (<i>R,E</i>)-2-(2-Bromofenil)-3-(<i>terc</i> -butildiacenil)-2-hidroxipropanoato de etilo (8n).	216
V.10.11. (<i>R,E</i>)-3-(<i>terc</i> -Butildiazenil)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxipropanoato de etilo (8o).	217
V.10.12. (<i>R,E</i>)-3-(<i>terc</i> -Butildiazenil)-2-(2-fluorofenil)-2-hidroxipropanoato de etilo (8p).	218

V.10.13. (<i>R,E</i>)-3-(<i>terc</i> -Butildiazenil)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxiopropanoato de etilo (8q).	219
V.10.14. (<i>R,E</i>)-3-(<i>terc</i> -Butildiazenil)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxiopropanoato de etilo (8r).	220
V.10.15. (<i>R,E</i>)-3-(<i>terc</i> -Butildiazenil)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-hidroxiopropanoato de etilo (8s).	220
V.10.16. (<i>R,E</i>)-3-(<i>terc</i> -Butildiazenil)-2-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-hidroxiopropanoato de etilo (8t).	221
V.10.17. (<i>R,E</i>)-3-(<i>terc</i> -Butildiazenil)-2-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxiopropanoato de etilo (8u).	222
V.10.18. (<i>R,E</i>)-3-(<i>terc</i> -Butildiazenil)-2-hidroxi-2-(naftalen-3-il)propanoato de etilo (8v).	223
V.10.19. (<i>R,E</i>)-3-(<i>terc</i> -Butildiazenil)-2-hidroxi-2-(quinolin-8-il)propanoato de etilo (8w).	224
V.10.20. (<i>R, E</i>)-2-[(<i>terc</i> -Butildiazenil)metil]-2-hidroxi-3-metilbutanoato de <i>terc</i> -butilo (8x).	225
V.11. Síntesis del (<i>R,E</i>)-3-[2-(<i>terc</i> -butil)hidrazono]-2-hidroxi-2-fenilpropanoato de etilo (9g).	226
V.12. Procedimiento general para la síntesis de los aldehídos 10g, i, l, p y v .	226
V.12.1. Síntesis del aldehído 10g .	227
V.13. Procedimiento general para la síntesis de los dioles 11g, i, l, p y v .	227

V.17.5. (<i>R,E</i>)-1-Bencihidril-3-[(<i>terc</i> -butildiazenil)metil]-3-hidroxiindolín-2-ona (18e).	237
V.17.6. (<i>R,E</i>)-1-Bencil-3-[(<i>terc</i> -butildiazenil)metil]-3-hidroxiindolín-2-ona (19a).	237
V.17.7. (<i>R,E</i>)-1-Bencil-3-[(<i>terc</i> -butildiazenil)metil]-5-fluoro-3-hidroxiindolín-2-ona (19b).	238
V.17.8. (<i>R,E</i>)-1-Bencil-3-[(<i>terc</i> -butildiazenil)metil]-5-bromo-3-hidroxiindolín-2-ona (19c).	239
V.17.9. (<i>R,E</i>)-1-Bencil-3-[(<i>terc</i> -butildiazenil)metil]-3-hidroxi-5-nitroindolín-2-ona (19d).	240
V.17.10. (<i>R,E</i>)-1-Bencil-3-[(<i>terc</i> -butildiazenil)metil]-4,7-dicloro-3-hidroxiindolín-2-ona (19e).	241
V.17.11. (<i>R,E</i>)-1-Bencil-3-[(<i>terc</i> -butildiazenil)metil]-7-fluoro-3-hidroxiindolín-2-ona (19f).	241
V.17.12. (<i>R,E</i>)-1-Bencil-3-[(<i>terc</i> -butildiazenil)metil]-3-hidroxi-5,7-dimetilindolín-2-ona (19g).	242
V.17.13. (<i>R,E</i>)-1-Bencil-3-[(<i>terc</i> -butildiazenil)metil]-3-hidroxi-5-metoxiindolín-2-ona (19h).	243
V.17.14. (<i>R,E</i>)-1-Bencil-3-[(<i>terc</i> -butildiazenil)metil]-3-hidroxi-5-(trifluorometoxi)-indolín-2-ona (19i).	244
V.18. Procedimiento general para la síntesis de los aza-compuestos <i>O</i> -alquilados 20 y 21 .	245
V.18.1. (<i>R,E</i>)-1-Bencil-3-[(<i>terc</i> -butildiazenil)metil]-3-metoxiindolín-2-ona	

(20). 245

V.18.2. (*R,E*)-1-Bencil-3-[(*terc*-butildiazenil)metil]-3-(prop-2-in-1-iloxi)indolín-2-ona (21). 246

V.19. Procedimiento general para la síntesis “in situ” de los derivados de isatina

N-oxidados 22a-i a partir de los productos 19a-i obtenidos en la reacción no catalizada. 246

V.20. Procedimiento general para la síntesis “in situ” de los derivados de isatina *N*-oxidados (22a-i) a partir de los productos de la adición organocatalítica enantioselectiva. 247

V.20.1. *N*-óxido de (*R,E*)-1-Bencil-3-[(*terc*-butildiazenil)metil]-3-hidroxiindolín-2-ona (22a). 247

V.20.2. *N*-óxido de (*R,E*)-1-Bencil-3-[(*terc*-butildiazenil)metil]-5-fluoro-3-hidroxiindolín-2-ona (22b). 248

V.20.3. *N*-óxido de (*R,E*)-1-Bencil-3-[(*terc*-butildiazenil)metil]-5-bromo-3-hidroxiindolín-2-ona (22c). 249

V.20.4. *N*-óxido de (*R,E*)-1-Bencil-3-[(*terc*-butildiazenil)metil]-3-hidroxi-5-nitroindolín-2-ona (22d). 250

V.20.5. *N*-óxido de (*R,E*)-1-Bencil-3-[(*terc*-butildiazenil)metil]-4,7-dicloro-3-hidroxiindolín-2-ona (22e). 251

V.20.6. *N*-óxido de (*R,E*)-1-Bencil-3-[(*terc*-butildiazenil)metil]-7-fluoro-3-hidroxiindolín-2-ona (22f). 251

V.20.7. *N*-óxido de (*R,E*)-1-Bencil-3-[(*terc*-butildiazenil)metil]-3-hidroxi-5,7-dimetilindolín-2-ona (22g). 252

V.20.8. <i>N</i> -Óxido de (<i>R,E</i>)-1-Bencil-3-[(<i>tert</i> -butildiazenil)metil]-3-hidroxi-5-metoxiindolín-2-ona (22h).	253
V.20.9. <i>N</i> -óxido de (<i>R,E</i>)-1-Bencil-3-[(<i>tert</i> -butildiazenil)metil]-3-hidroxi-5-(trifluorometoxi)-indolín-2-ona (22i).	254
V.21. Procedimiento general para la síntesis de 27 y 28 .	255
V.21.1. (<i>S,E</i>)-1-Bencil-3-metoxi-3-(3-oxobut-1-en-1-il)indolín-2-ona (27).	255
V.21.2. (<i>S,E</i>)-1-Bencil-3-(3-oxobut-1-en-1-il)-3-(prop-2-in-1-iloxi)indolín-2-ona (28).	256
V.22. Estudios de RMN.	257
V.22.1. Estudio de las interacciones entre la 1- <i>tert</i> -butil-2-metilhidracina 7 con el catalizador XIIb mediante ¹ H-RMN.	257
V.22.2. Estudio de las interacciones entre el benzoilformiato de etilo 4g y el catalizador XIIb mediante ¹ H-RMN.	258
V.22.3. Estudio de las interacciones entre el catalizador XIIb y el 2-(2-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo 4p mediante ¹⁹ F-RMN.	259
VI. APÉNDICE. Métodos generales y materias primas.	261
VI.1. Métodos generales.	261
VI.2. Materias primas.	264
VI.2.1. Productos comerciales.	264
VI.2.2. Disolventes y Reactivos.	267

Introducción

La Química nos rodea en prácticamente todos los aspectos de nuestra vida cotidiana: la ropa que vestimos, los jabones, champús, desodorantes, medicinas, perfumes, utensilios de cocina, alimentos, etc. No cabe duda de que los avances de la química han mejorado nuestra calidad y esperanza de vida. Un ejemplo típico es el constituido por los antibióticos, que tantas vidas han salvado a lo largo de la historia. Sin embargo y a pesar de ello, los efectos de fármacos como la Talidomida¹ o vertidos como el de Bhopal² en la India son entre otros responsables de la imagen más negativa que la industria química ofrece a la sociedad, como causante de contaminación grave del medio ambiente, de lesiones, enfermedades e incluso la muerte de seres humanos.

Sin embargo, la vida es química. Los seres vivos estamos constituidos por *moléculas orgánicas* (proteínas, ácidos nucleicos, azúcares, grasas), compuestos cuya base principal es el carbono. La ciencia que se dedica a estudiar el comportamiento, estructura y propiedades de las moléculas orgánicas es la Química Orgánica. Uno de los aspectos más importantes a tener en cuenta dentro de la misma es el modo en el que se orientan los átomos en el espacio. Debido a que el carbono es un átomo tetracoordinado cuando tiene una hibridación sp^3 , estas orientaciones quedan limitadas a las de un tetraedro imaginario, en el que el átomo de carbono se sitúa en el centro y los sustituyentes en cada uno de los vértices (*Figura 1, izquierda*). Cuando los cuatro sustituyentes son diferentes, la molécula puede existir en dos formas, denominadas enantiómeros (isómeros ópticos), que se diferencian únicamente por la disposición en el espacio de esos cuatro sustituyentes.

Los dos enantiómeros de una molécula son la imagen especular el uno del otro, exactamente como la mano izquierda es la imagen en el espejo de la mano derecha

¹ Para revisiones sobre las aplicaciones de la talidomida en enfermedades de origen dermatológico, véase: a) González, B.; Hernández, L. *Medicina Clínica* **2007**, *128*, 133. b) Maruotti, N.; Cantatore, F. P.; Ribatti, D. *Reumatismo*, **2006**, *58*, 187. c) Tseng, S.; Pak, G.; Washenik, K.; Pomeranz, M. K.; Shupack, J. L.; Ronald, O. *J. Am. Acad. Dermatol.* **1996**, *35*, 969.

² Anonymous. *Nature*. **1984**. *312*(5995), 579. Andersson, N.; Muir, M. K.; Mehra, V. *Lancet*. **1984**, *2*(8417-8418), 1481.

(Figura 1, derecha). Cuando la imagen de un objeto en un espejo no es idéntica al objeto que la produce y no es posible superponerla con él, se dice que los dos objetos son *quirales* (del griego, *kyros*, mano). Si por el contrario, los dos objetos se pueden superponer se denominan *quirales* o simétricos, y poseen al menos un plano de simetría que divide al objeto en dos mitades que son imágenes especulares entre sí.

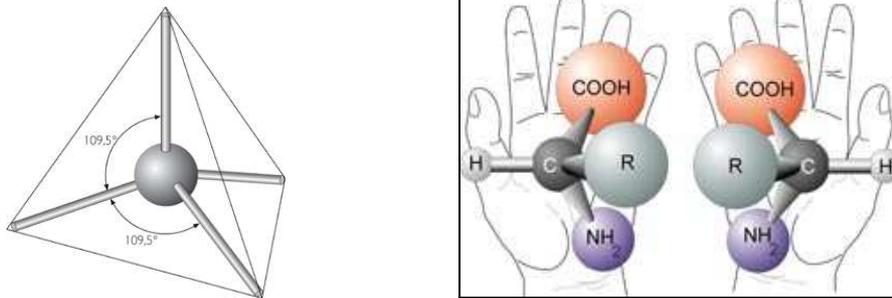


Figura 1. A la izquierda, disposición tetraédrica de los sustituyentes de un átomo de carbono con hibridación sp^3 . A la derecha, ilustración de un aminoácido y una mano con sus correspondientes imágenes especulares.

La naturaleza en conjunto es *quiral*, es decir asimétrica. Muchas de las moléculas que constituyen los organismos vivos son de naturaleza *quiral* y, en la mayoría de los casos, la naturaleza ha seleccionado una única forma enantiomérica. Por ejemplo, las proteínas de todos los organismos vivos están constituidas exclusivamente por la forma L (levógira) de sus aminoácidos, en tanto que los hidratos de carbono, constituyentes de los ácidos nucleicos, están formados por unidades de azúcares exclusivamente de las formas enantioméricas D (dextrógiras).

También el ambiente biológico es quiral y los enantiómeros se comportan en él como compuestos diferentes. Posiblemente el primero en reconocer que los enantiómeros

pueden tener diferentes efectos biológicos fue Piutti,³ en 1886, cuando encontró que un isómero de la asparagina era dulce y el otro amargo. La actividad farmacodinámica diferencial de los fármacos enantiómeros se conoce desde principios del siglo XX cuando Arthur Cushny, considerado el pionero en el descubrimiento de la quiralidad en farmacología, comprobó la potencia superior de la dextro-atropina respecto a la de la forma levo. Tras esta primera manifestación de la influencia de la quiralidad en farmacología, que indicaba que la acción y el metabolismo de los fármacos puede ser enantioselectivo, no se dio importancia a este conocimiento y, únicamente en las últimas décadas del siglo pasado se empezaron a desarrollar fármacos enantioméricamente puros más seguros y efectivos.

Actualmente, las autoridades reguladoras exigen cada vez más controles para determinar la seguridad y efectividad de los fármacos quirales, insistiendo en evaluar la actividad farmacológica y los posibles efectos adversos de cada enantiómero en forma individual. La administración de fármacos enantioméricamente puros ofrece además ventajas terapéuticas, como la reducción de la dosis necesaria, la simplificación de los estudios de dosis-respuesta y la eliminación de los efectos de las posibles interacciones entre los dos enantiómeros. Por esta razón, la industria farmacéutica es una de las que mayor demanda exige de procedimientos sencillos y adecuados para la síntesis y/o separación de enantiómeros, así como de cuantificación de excesos enantioméricos con altos niveles de detección.

Pero la necesidad de obtener moléculas orgánicas enantiopuras no se limita exclusivamente a la industria farmacéutica, sino que se extiende, aunque a veces en menor medida, a las industrias agroquímica, alimenticia y petroquímica, entre otras.⁴ El desarrollo de nuevas estrategias para atender estas demandas es objeto de permanente de estudio tanto en el ámbito científico como en el industrial.

³ Piutti, A. Sur une nouvelle espèce d'asparagine. *Comptes Rendus de l'Academie des Sciences*, **1886**, *103*, 134-138.

⁴ a) Brenna, E.; Fuganti, C.; Serra, S. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2003**, *14*, 1. b) Solms, J.; Vuataz, R.; Egli, R.H. *Experientia* **1965**, *21*, 692.

En la actualidad, existen tres aproximaciones para la generación de moléculas quirales enantiopuras:

- Procesos de resolución de mezclas de enantiómeros (racémicos).⁵ Puede considerarse el método más clásico para la obtención de productos enantioméricamente puros. De forma general, esta separación se consigue mediante reacción, de forma reversible, del sustrato racémico con un agente quiral (agente de resolución) dando lugar a una mezcla de diastereoisómeros, los cuales son separados por técnicas convencionales (cristalización, cromatografía,...) atendiendo a la diferencia de sus propiedades físico-químicas. Una vez realizada la separación, el agente de resolución se elimina para obtener cada uno de los enantiómeros del producto deseado. En este apartado deben incluirse las separaciones enzimáticas, así como las separaciones mediante cromatografía de alta resolución (HPLC).

- Síntesis a partir de la reserva quiral (chiral pool).⁶ En este caso, a partir de un sustrato enantioméricamente puro se obtiene el producto deseado mediante una serie de transformaciones químicas. Los compuestos de partida son generalmente baratos ya que se extraen de fuentes naturales.

- Síntesis asimétrica.⁷ Esta última aproximación se basa en una reacción química en la que partiendo de un sustrato proquiral se obtiene un producto enantioméricamente puro. La información quiral (entorno quiral) necesaria para inducir estereoselectividad puede proceder de:

- Un *auxiliar quiral*.⁸ Se trata de una unidad o compuesto enantioméricamente puro que se enlaza covalentemente al sustrato para controlar el curso estereoquímico de

⁵ Para una revisión actualizada de los procesos de resolución, véase: Anderson, N. G. *Org. Proc. Res. Dep.* **2005**, *9*, 800.

⁶ a) Nicolau, K. C.; Sorensen, E. S. *Classics in Total Synthesis*, **1996**, Wiley-VCH. b) Hanessian, S. *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1189. c) Nicolau, K. C.; Snyder, S. A. *Classics in Total Synthesis II*, **2003**, Wiley-VCH.

⁷ a) Aitken, R. A.; Kilényi, S. N. *Asymmetric Synthesis*, **1992**, Chapman & Hall, Cambridge. b) Nogradi, M. *Stereoselective Synthesis: A Practical Approach*, **1995**, Weinheim, New York; VCH.

⁸ Para más información sobre auxiliares quirales, véase: a) Seyden-Penne, J. *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, **1995**, John Wiley & Sons Ins., New York-Chichester-

una síntesis asimétrica. Dicho auxiliar quiral no participa en ninguna de las transformaciones sufridas por el sustrato, y se recupera inalterado al final de la síntesis para reutilizarlo en nuevos ciclos sintéticos. Su principal inconveniente es la necesidad de usar cantidades estequiométricas del inductor quiral.

- Un **catalizador quiral**. En este caso una sustancia quiral que está presente en la reacción química, en contacto físico con los reactivos, transfiere su quiralidad al producto final además de acelerar el proceso. Se trata de la única metodología en la que el inductor de quiralidad se usa en cantidades subestequiométricas, lo cual permite la multiplicación de quiralidad en la transformación.

Teniendo en cuenta las bases de las tres aproximaciones, la **catálisis asimétrica**⁹ se erige como una de las estrategias más útiles y respetuosas con el medio ambiente. Dependiendo de la naturaleza del catalizador, la catálisis asimétrica puede dividirse en biocatálisis, catálisis organometálica y organocatálisis.

- **Biocatálisis**.¹⁰ También conocida como catálisis enzimática. En este caso el inductor de quiralidad en la reacción puede ser una enzima, cultivos celulares e incluso microorganismos. Las principales ventajas de la biocatálisis son las suaves condiciones de reacción que requiere (medios fisiológicos), la utilización de catalizadores

Brisbane-Toronto-Singapore. b) Paquette, L. A. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Chiral Reagents for Asymmetric Synthesis*, **2003**, Wiley, New York. c) Gnas, Y.; Glorius, F. *Synthesis*, **2006**, 1899. d) Evans, D.A.; Helmchen, G.; Rueping, M. *Asymmetric Synthesis-The Essentials (Part I. Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis)*, **2007**, Wiley-VCH.

⁹ a) Morrison, J. D. ed., *Asymmetric Synthesis (Vol. 5)*, **1985**, Academic Press, New York. b) Bosnich, B. *Asymmetric Catalysis*, **1986**, Martinus Nijhoff, Dordrecht. c) Ojima, I. ed., *Catalytic Asymmetric Synthesis*, **1993**, VCH, Weinheim. d) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, **1994**, Wiley, New York. e) Trost, B. M. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5348. f) Mikami, K.; Lautens, M. *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*, **2007**, Wiley.

¹⁰ Para más información, véase: a) Reetz, M. T. *Pharmacochemistry Library* **2002**, *32*, 27. b) Drauz, K.; Waldmann, H. (eds), *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, **2002**, Wiley-VCH, Weinheim. c) Saalfrank, J. W.; Maier, W. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2028. d) Reetz, M. T.; Brunner, B.; Schniederer, F.; Schulz, C. M.; Clouthier, M. M.; Kayser, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4074. e) Blazer, H. U.; Schmidh, E. *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, **2004**, Wiley. f) Zagrebelny, N. *Russ. Chem. Rev.* **2005**, *74*, 285. g) Hou, C. T. *Handbook of Industrial Biocatalysis*, **2005**, CRC Press.

compatibles con el medioambiente (enzimas), la alta actividad catalítica y las elevadas regio- y estereoselectividades que ofrece para moléculas multifuncionales con mínima necesidad de grupos protectores. Sin embargo, la alta especificidad de las enzimas y sus problemas de estabilidad y robustez dificultan su uso generalizado.

- **Catálisis organometálica.**¹¹ Esta aproximación utiliza como especies catalíticas complejos metal-ligando orgánico quiral. Existen numerosos complejos metálicos con actividad catalítica muy elevada, si bien en muchas ocasiones no es obvio conocer la estructura de la especie catalítica. Para no incurrir en error, a los promotores que se adicionan inicialmente a la reacción se les denomina precursores catalíticos, y suelen ser sales de un metal de transición y un ligando quiral orgánico portador de funciones coordinantes que generalmente contienen átomos de fósforo, nitrógeno, oxígeno o azufre. Durante muchos años, los catalizadores organometálicos han resultado ser más versátiles que los biocatalizadores. De hecho, estos complejos recibieron un merecido reconocimiento en el año 2001, cuando los investigadores Noyori,¹² Knowless¹³ y Sharpless¹⁴ obtuvieron el Premio Nobel de Química por sus contribuciones a las reacciones asimétricas de hidrogenación y oxidación *vía* catálisis organometálica.

- **Organocatálisis.**¹⁵ Las moléculas inductoras de quiralidad reciben en este caso el nombre de organocatalizadores y son sustancias estables, baratas, sintéticamente muy accesibles e inocuas. Debido a que no se descomponen con el oxígeno o la humedad, no requieren la utilización de condiciones de reacción especiales, como atmósfera inerte,

¹¹ Para revisiones generales sobre catálisis organometálica, véase: a) Ma, J-A.; Cahard, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566. b) Special Issue: "Catalytic Asymmetric Synthesis" *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 323. c) Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis (Vol I-III)*, **1999**, Springer, Berlin.

¹² Nobel lecture: Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008.

¹³ Nobel lecture: Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998.

¹⁴ Nobel lecture: Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024.

¹⁵ Para revisiones generales sobre organocatálisis, véase: a) Pellisser, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267. b) MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304. c) Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178. Otros: d) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, **2005**, Wiley-VCH. Ver también volúmenes especiales sobre organocatálisis: e) *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*(8). f) *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346* (9-10). g) *Chem. Rev.* **2007**, *107*.

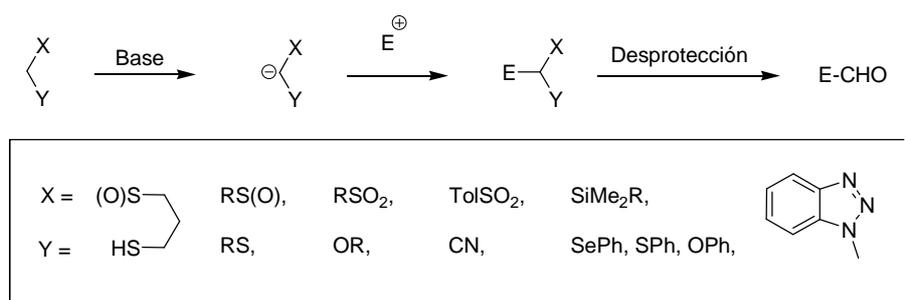
bajas temperaturas o disolventes anhidros. Los procesos se realizan en ausencia de metales de transición, por lo que la organocatálisis parece ser especialmente atractiva para la preparación de compuestos enantioméricamente puros que no toleran la contaminación con metales, por ejemplo, los fármacos. El creciente énfasis puesto por la industria para reducir costes de producción y minimizar los vertidos augura un gran incremento en la aplicación de los métodos organocatalíticos en el futuro.

En este contexto, la presente Tesis Doctoral recoge los resultados obtenidos en el desarrollo de nuevas estrategias de activación para la formilación catalítica enantioselectiva de compuestos carbonílicos activados, como α -cetoésteres y α -cetoamidas cíclicas. El contenido de la misma se estructura en los siguientes capítulos:

- En el Capítulo **I**, se presentan los resultados obtenidos en la adición enantioselectiva de *N,N*-dialquilhidrazonas de formaldehído (DAHFs) a α -cetoésteres empleando diferentes aproximaciones catalíticas.
- En el Capítulo **II**, se presentan los resultados obtenidos en la adición enantioselectiva de *N*-monoalquilhidrazonas del formaldehído a α -cetoésteres empleando organocatalizadores como inductores de quiralidad.
- En el Capítulo **III**, se presentan los resultados obtenidos en la adición organocatalítica enantioselectiva de *N*-monoalquilhidrazonas del formaldehído a isatinas.

Antecedentes y Objetivos

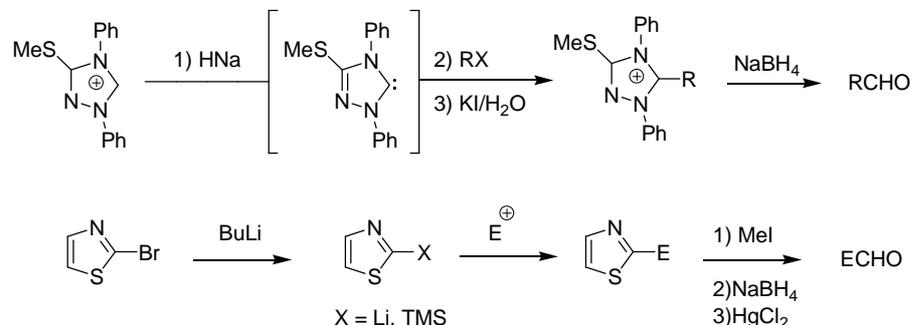
La adición de nucleófilos carbonados a dobles enlaces activados es una de las herramientas más potentes en síntesis orgánica. En particular, la adición de equivalentes sintéticos del anión formilo (C^-CHO) presenta una gran utilidad y versatilidad. Aunque esta especie es conocida, su inestabilidad impide su uso directo en síntesis. De ahí que se hayan desarrollado diversas metodologías basadas en el concepto de ‘*umpolung*’ o inversión de la polaridad, que consiste en el uso de diferentes equivalentes sintéticos que, mostrando la reactividad opuesta a la que marca la polaridad natural del enlace $\text{C}=\text{O}$ (carbono electrofílico), sean capaces de regenerar la función carbonílica enmascarada en una etapa posterior.¹⁶ La mayoría de las estrategias de formilación nucleofílica desarrolladas se basan en la construcción de estructuras de fórmula general $\text{X-CH}_2\text{-Y}$ (siendo X e Y grupos con capacidad para estabilizar una carga negativa contigua), que posteriormente son tratadas con bases fuertes (generalmente BuLi o LDA) para generar carbaniones estabilizados capaces de reaccionar con sustratos electrofílicos (*Esquema I*).



Esquema I. Estrategias de formilación nucleofílica basadas en estructuras $\text{X-CH}_2\text{-Y}$.

¹⁶ a) Ager, D. J. *Umpoled Synthons: A Survey of Sources and Uses in Synthesis*; **1987**, Wiley: New York. b) Dondoni, A. *Advances in the Use of Synthons in Organic Chemistry*, **1993**, Jai Press LTD, Ed.; London. c) Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 239. d) Enders, D. Balenseifer, T. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 534. e) Johnson, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 1326.

Existe un segundo grupo de reactivos que introducen una función monocarbonada en un estado de oxidación superior, y que, por tanto, genera productos formilados tras una etapa adicional de reducción (*Esquema 2*).



Esquema 2. Estrategias de formilación nucleofílica basadas en reactivos que contienen la función monocarbonada en mayor estado de oxidación.

A pesar de la amplia gama de posibilidades disponibles para invertir la reactividad natural del enlace C=O (*umpolung*), los métodos desarrollados para la formilación nucleofílica ofrecen soluciones satisfactorias en un número reducido de casos y se encuentran, en general, sujetos a varias limitaciones:

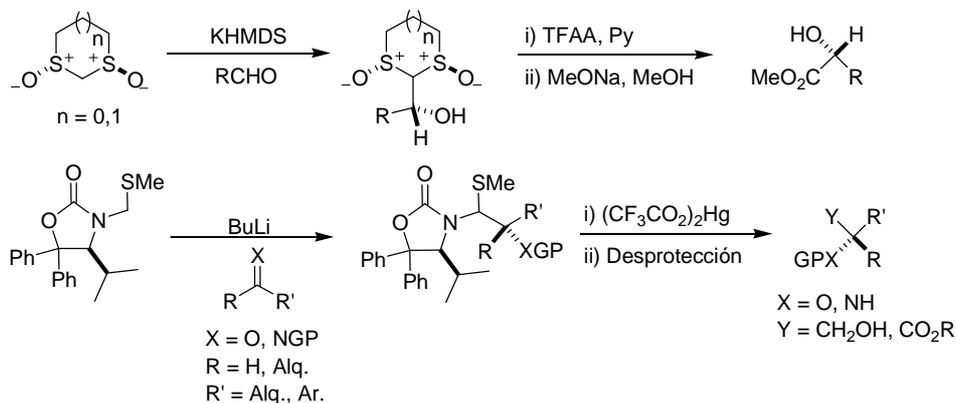
a) la necesidad de trabajar en medios fuertemente básicos (BuLi, LDA, HNa), indispensables para generar el propio reactivo, lo que trae como consecuencia la incompatibilidad o falta de selectividad del reactivo frente a diversos grupos funcionales presentes en la molécula;

b) la dificultad para la liberación de la función carbonílica que, en muchos casos, requiere procedimientos drásticos como ácidos minerales y/o metales pesados, que presentan también problemas de compatibilidad con numerosos grupos funcionales y cuyo empleo debe restringirse al máximo en la química moderna por consideraciones medioambientales;

c) la falta de generalidad respecto al tipo de sustratos posibles; y

d) la carencia de reactivos o metodologías que permitan la introducción eficaz del grupo formilo de forma enantioselectiva. Conviene mencionar entre las distintas

versiones diastereoselectivas descritas¹⁷ el empleo del *trans*-1,3-ditolano-1,3-dióxido y el derivado de ditiano análogo desarrollados por Aggarwal y col., cuyo uso se encuentra restringido a la adición asimétrica a aldehídos¹⁸ y la (*S*)-4-isopropil-3-[(metiltio)metil]-5,5-difeniloxazolidin-2-ona descrita por Seebach y col.,¹⁹ que ha permitido realizar adiciones de tipo aldólica y Michael (*Esquema 3*).



Esquema 3. Metodologías para la introducción del grupo formilo de forma enantioselectiva.

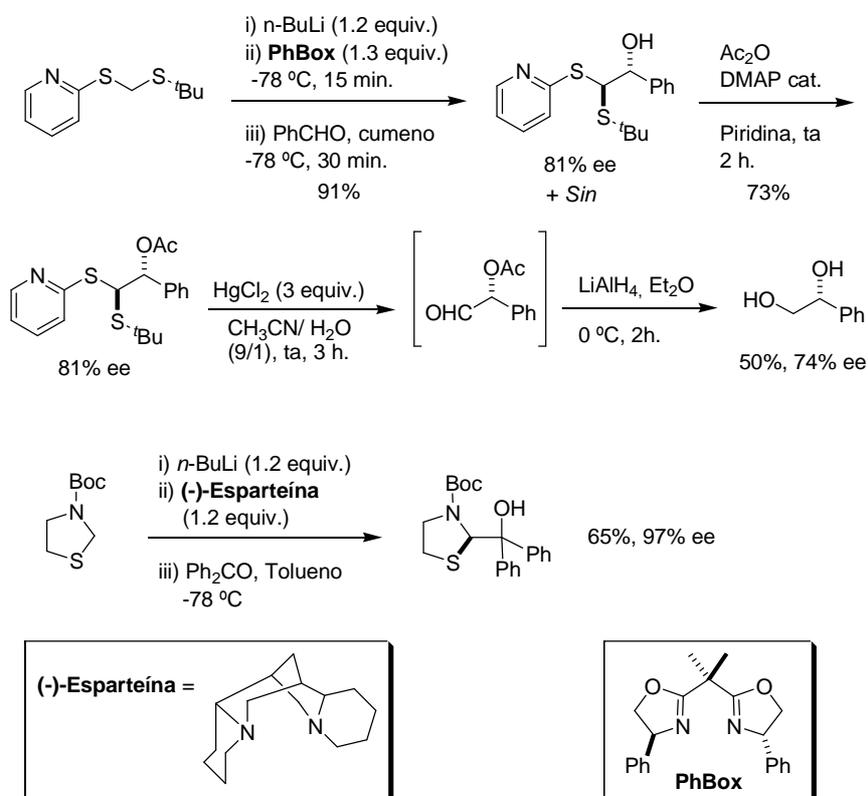
En 2004, Toru y col. desarrollaron una versión enantioselectiva empleando como equivalentes sintéticos de anión formilo carbaniones de litio generados a partir de

¹⁷ Hemitioacetales: a) Lynch, J. E.; Eliel, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2943. b) Kaulen, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 462. 1,3-Dioxolanos: Colombo, L.; Giacomo, M. D.; Brusotti, G.; Delogu, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2063. 1,3-Oxazolidinas: Colombo, L.; Giacomo, M. D.; Brusotti, G.; Milano, E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2863.

¹⁸ a) Aggarwal, V. K.; Schade, S.; Adams, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1139; b) Aggarwal, V. K.; Franklin, R.; Maddock, J.; Evans, G. R.; Thomas, A.; Mahon, M. F.; Molloy, K. C.; Rice, M. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2174.

¹⁹ a) Gaul, C.; Seebach, D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1501. b) Gaul, C.; Schärer, K.; Seebach, D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3059. c) Gaul, C.; Arvidsson, P. I.; Bauer, W.; Gawley, R. E.; Seebach, D. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4117. d) Gaul, C.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 772. e) Gawley, R. E.; Campagna, S. A.; Santiago, M.; Ren, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 29.

ditioacetales²⁰ o tiazolidinas²¹ en presencia de un exceso de aditivo quiral como PhBox o (-)-esparteína, respectivamente (*Esquema 4*).



Esquema 4. Versión enantioselectiva descrita por Toru y col.

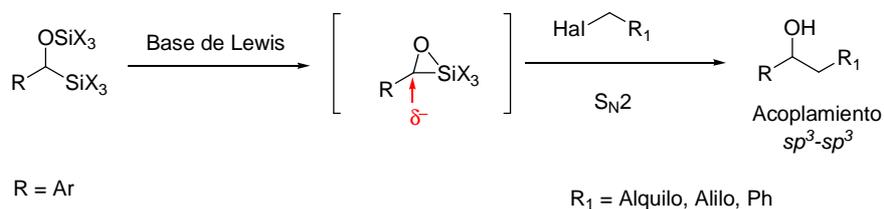
Recientemente se ha descrito una nueva metodología por el grupo del profesor Scheidt en la que se genera el *sintón d¹* a partir de α -silil sililéteres en presencia de una base de Lewis (*Esquema 5*).²² La novedad del proceso de formación del nuevo enlace $C(sp^3)-C(sp^3)$ reside en el empleo de precursores fácilmente asequibles. Dicha estrategia

²⁰ Nakamura, S.; Ito, Y.; Wang, L.; Toru, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1581.

²¹ Wang, L.; Nakamura, S.; Toru, T. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2168; Wang, L.; Nakamura, S.; Ito, Y.; Toru, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3059.

²² Brekan, J. A.; Chernyak, D.; White, K. L.; Scheidt, K. A. *Chemical Science*. **2012**, *3* (4), 1205.

incluye como electrófilos a una amplia variedad de haluros primarios (alquílicos, alílicos y bencílicos) así como α -silyl sililéteres aromáticos diferentemente sustituidos.



Esquema 5

En las estrategias mencionadas, los reactivos formilantes deben ser más bien considerados como “equivalentes formales” del anión formilo, debido a que las dificultades en la etapa de desprotección impiden la liberación directa de la función carbonílica, obteniéndose en su lugar ésteres o alcoholes.

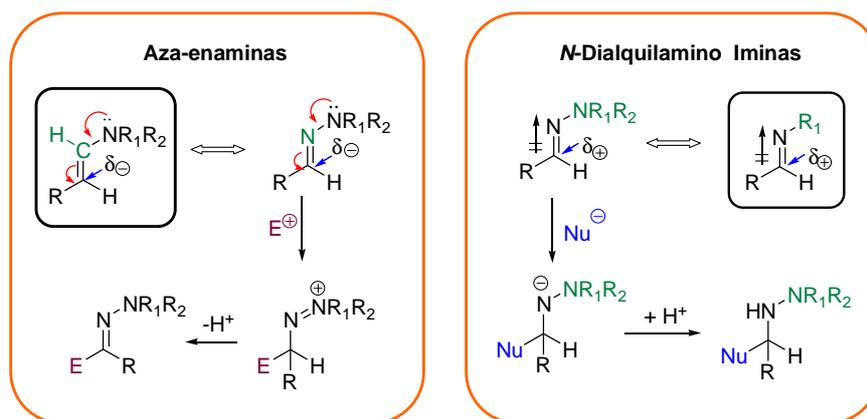
En este contexto, nuestro grupo de investigación se planteó hace algunos años el estudio de las posibilidades sintéticas de las *N,N*-dialquilhidrazonas de formaldehído (*DAHF*) en procesos de adición nucleofílica que supusieran una alternativa a los procedimientos de formilación de sustratos electrofílicos previamente descritos.²³

Antes de entrar en los resultados obtenidos en este campo, resulta hacer un pequeño comentario acerca de las analogías estructurales que presentan las hidrazonas con respecto a compuestos más conocidos.

Las *N,N*-dialquilhidrazonas presentan propiedades híbridas entre las exhibidas por iminas²⁴ y por enaminas, y constituyen un caso singular de reactividad ambifílica (*Esquema 6*).

²³ a) Artículo de revisión: Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Synlett* **2000**, 1228. b) Capítulo de libro: Díez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M.; Martín-Zamora, E.; Vázquez, J. *New Methods for Asymmetric Synthesis of Nitrogen Heterocycles*, **2005**, Kerala, India, 165. c) Brehme, R.; Enders, D.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *34*, 5629.

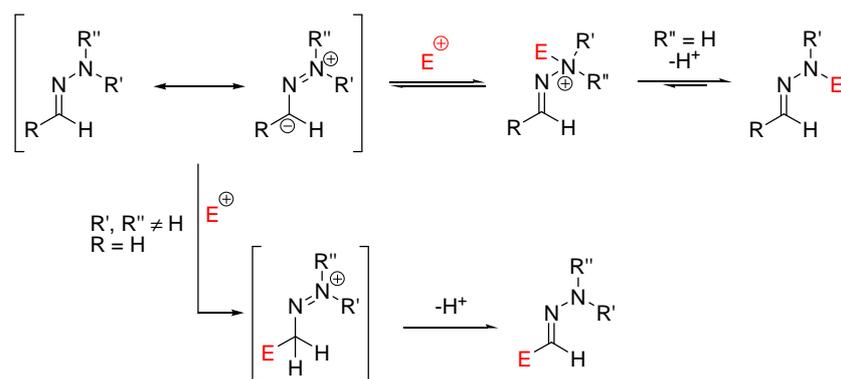
²⁴ La reactividad electrofílica (*N*-aminoimina) de las hidrazonas derivadas de aldehídos enolizables ha permitido una nueva aproximación a la síntesis de compuestos β -aminocarbonílicos mediante la adición de sililacetales y tioacetales de cetena (Díez, E.; Prieto, A.; Simon, M.; Vázquez, J.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Synthesis*, **2006**, 540) y ha sido adicionalmente



Esquema 6. Carácter ambifílico de las hidrazonas.

Con respecto al comportamiento nucleofílico (aza-enaminas), las hidrazonas pueden reaccionar con electrófilos tanto en el nitrógeno amínico como en el carbono azometínico, siendo normalmente el centro nitrogenado el que presenta mayor nucleofilia (*Esquema 7*).

explotada para la síntesis estereoselectiva de β -lactamas en procesos de tipo Staudinger (Fernández, R.; Ferrete, A.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M.; Monge, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2893; Fernández, R.; Ferrete, A.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M.; Martín-Zamora, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 831; Díez, E.; Fernández, R.; Marqués-López, E.; Martín-Zamora, E.; Lassaletta, J. M. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2749; Martín-Zamora, E.; Ferrete, A.; Llera, J. M.; Muñoz, J. M.; Pappalardo, R. R.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 6111.



Esquema 7. Comportamiento nucleofílico de las hidrazonas.

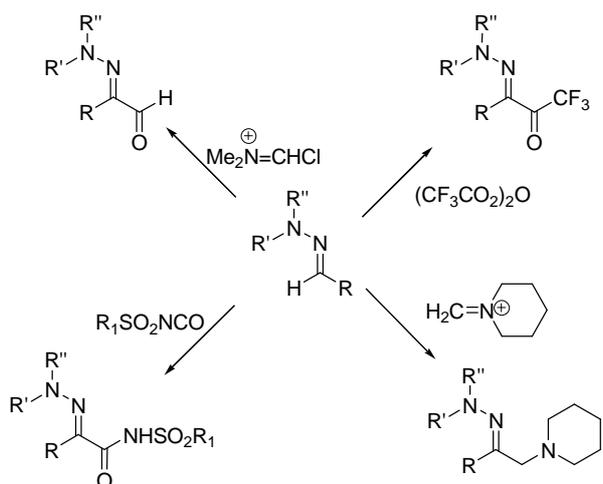
Para el caso particular de los sustratos *N,N*-disustituídos (R' , $R'' \neq H$), la pérdida de H^+ representada en el segundo paso del esquema no es posible y debe establecerse un equilibrio entre la sal de hidrazonio y la hidrazona de partida, de forma similar al que se propone para las enaminas. En esta situación, la reacción en el carbono azometínico puede de hecho competir en un proceso muy similar al descrito para las enaminas, que evoluciona al producto final gracias al carácter fundamentalmente irreversible de la formación del enlace C-C. Esta reactividad fue puesta inicialmente de manifiesto en los trabajos pioneros de Brehme y col., que estudiaron las reacciones de *N,N*-dialquilhidrazonas de aldehídos con sustratos fuertemente electrófilos como sales de Mannich poco impedidas,²⁵ sulfonilisocianatos²⁶ y el reactivo de Vilsmeier-Haack.²⁷ Posteriormente, Hojo y col. publicaron la reacción de estos compuestos con anhídrido trifluoroacético (Esquema 8).²⁸ Desafortunadamente, la reactividad nucleofílica de las hidrazonas resultó ser demasiado baja para la reacción con electrófilos más suaves como compuestos carbonílicos o aceptores tipo Michael, por lo que las hidrazonas no habían sido nunca consideradas como reactivos generales de acilación nucleofílica en síntesis.

²⁵ Brehme, R.; Nikolajewski, H.E. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 731.

²⁶ Brehme, R.; Nikolajewski, H.E. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1131.

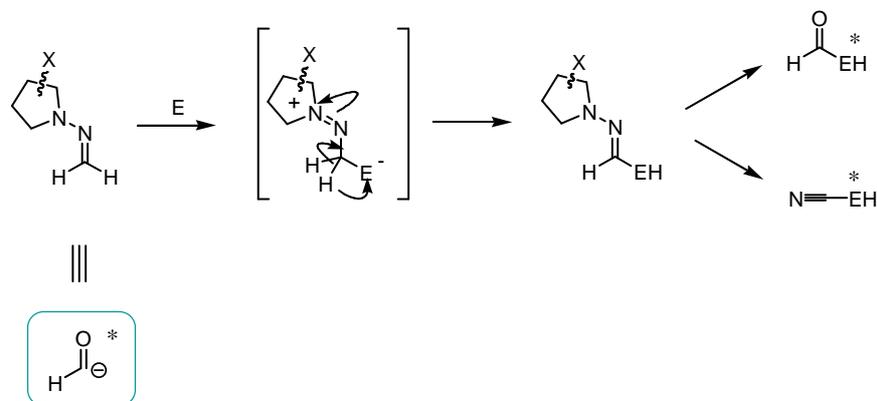
²⁷ Brehme, R. *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 2039.

²⁸ a) Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Ohara, S.; Yokohama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 129. b) Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Yoshida, T.; Ohara, S.; Yamada, K.; Yoshikawa, N. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 519.



Esquema 8. Reactividad de las dialquilhidrazonas de aldehídos con sustratos fuertemente electrofílicos.

Sin embargo, en nuestro grupo de investigación conseguimos demostrar la eficacia de las DAHF como nucleófilos frente a electrófilos menos fuertes pero de mayor utilidad sintética, y sus posibilidades como equivalentes neutros del ión formilo tras desprotección de la función *N,N*-dialquilhidrazona (*Esquema 9*).



Equivalente de formilo

Esquema 9. Las DAHF como equivalentes neutros del ión formilo.

La estrategia desarrollada hace uso del alto carácter de aza-enamina de las hidrazonas derivadas del formaldehído, en las que el bajo impedimento estérico en torno al carbono azometínico unido a la inhibición de la vía correspondiente a la reactividad nucleofílica asociada al nitrógeno amínico mediante la utilización de hidrazonas *N,N*-disustituidas, permite que este centro se comporte como un nucleófilo π efectivo. Sobre esta base se desarrolló una eficiente versión estereoselectiva de formilación de distintos tipos de electrófilos empleando hidrazonas derivadas de hidrazinas enantiopuras.^{23a,c}

Los sustratos electrofílicos ensayados con éxito incluyen diversos aceptores Michael²⁹ como nitroalquenos, enonas, alquilidénmalonatos y lactonas α,β -insaturadas, y compuestos carbonílicos de diferente naturaleza (trifluorometilcetonas, α -amino y α -alcoialdehídos y aldehídos sencillos) (Figura 2).³⁰ En algunos casos las reacciones de adición fueron espontáneas, mientras que con otros sustratos se hizo necesaria la activación con ácidos de Lewis de distinta naturaleza (triflatos de trialquilililo, ioduro de magnesio, cloruro de zinc o haluros de dialquil aluminio).

²⁹ a) Nitroalquenos: Fernández, R.; Gasch, C.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 471. Fernández, R.; Gasch, C.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M. *Synthesis*, **1996**, 627. Enders, D.; Syrig, R.; Raabe, G.; Fernández, R.; Gasch, C.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M. *Synthesis* **1996**, 48. b) Enonas: Lassaletta, J. M.; Fernández, R.; Martín-Zamora, E.; Díez, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7002; Díez, E.; Fernández, R.; Gasch, C.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M.; Martín-Zamora, E.; Vázquez, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5144. c) Lactonas α,β -insaturadas: Enders, D.; Vázquez, J.; Raabe, G. *Chem. Commun.* **1999**, 701. d) Alquilidén malonatos: Vázquez, J.; Prieto, A.; Fernández, R.; Enders, D.; Lassaletta, J. M. *Chem. Commun.* **2002**, 498; Lassaletta, J. M.; Vázquez, J.; Prieto, A.; Fernández, R.; Raabe, G.; Enders, D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2698.

³⁰ a) Trifluorometil cetonas: Fernández, R.; Martín-Zamora, E.; Pareja, C.; Vázquez, J.; Díez, E.; Monge, A.; Lassaletta, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3428; Pareja, C.; Martín-Zamora, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8846. b) α -Alcoxi y α -amino aldehídos: Fernández, R.; Martín-Zamora, E.; Pareja, C.; Lassaletta, J. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5201. c) Aldehídos simples: Fernández, R.; Martín-Zamora, E.; Pareja, C.; Alcarazo, M.; Martín, J.; Lassaletta, J. M. *Synlett* **2001**, 1158.

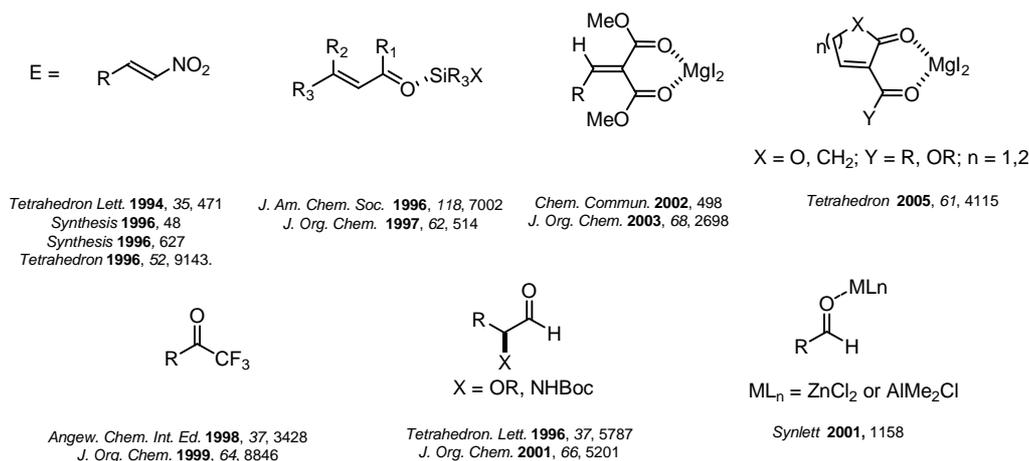


Figura 2. Sustratos electrófilos formilados eficientemente.

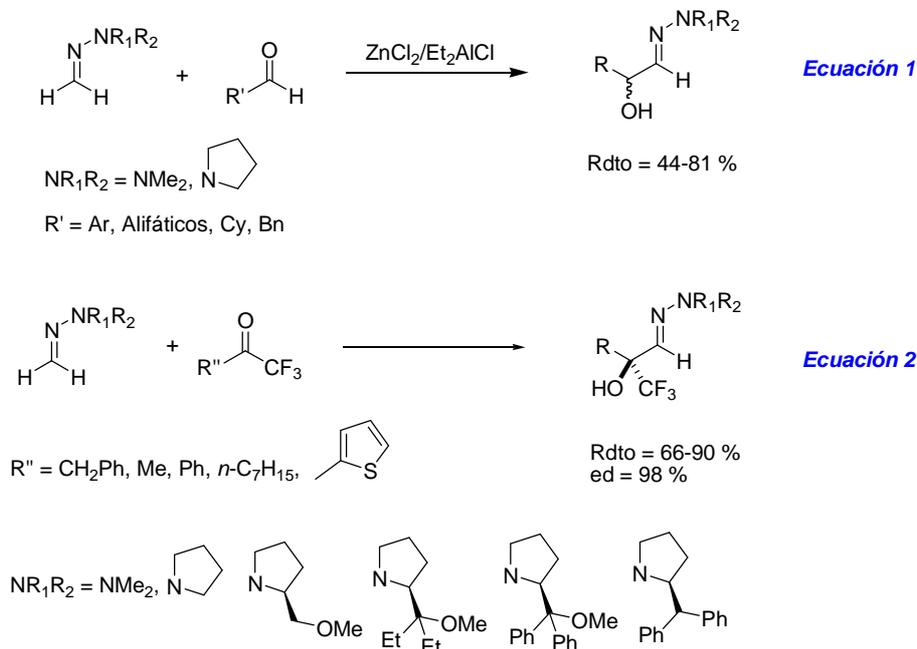
Adicionalmente, el procedimiento de transformación de las *N,N*-dialquilhidrazonas en nitrilos mediante la desprotección oxidativa con monoperóxido de fitalato magnésico (MMPP) desarrollado en nuestro grupo,³¹ ha hecho posible considerar a las DAHF como equivalentes de cianuro. La novedad del enfoque estratégico reside fundamentalmente en el carácter *neutro* de las DAHFs como equivalentes del anión formilo y cianuro, lo que les confiere características particulares y resuelve algunas de las dificultades que presentan otras metodologías.

Las distintas transformaciones del grupo hidrazono^{30,32} presente en los productos de adición permiten la síntesis estereoselectiva de compuestos polifuncionales de gran interés (Figura 3).

³¹ Fernández, R.; Gasch, C.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M.; Vázquez, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 141.

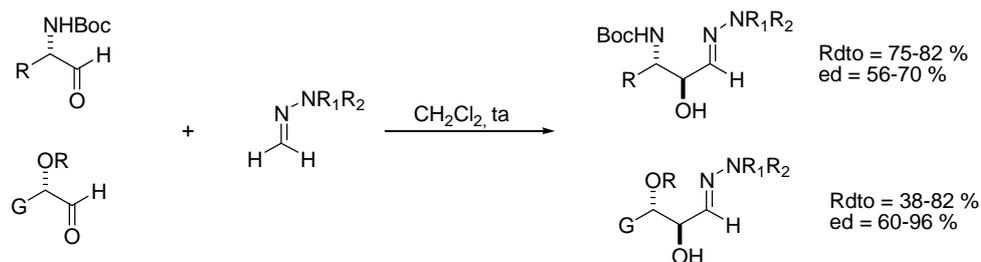
³² Artículo de revisión: Enders, D.; Wortmann, L.; Peters, R. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 157.

Sin embargo, el efecto inductivo de los átomos de flúor en las trifluorometilcetonas mostró un incremento de la reactividad del grupo carbonilo, originando la reacción de adición nucleofílica 1,2 de manera espontánea con las DAHFs.^{30a} (*Esquema 10, ecuación 2*).



Esquema 10. Reacción de adición 1,2-intermolecular de DAHFs a aldehídos simples y a trifluorometilcetonas.

Teniendo en cuenta el interés de los productos obtenidos y la disponibilidad de las materias de partida, se decidió investigar también el comportamiento de otros aldehídos α -sustituídos, como los α -alcoxi y α -amino aldehídos.^{30b} Aunque en estos sustratos la reactividad del carbonilo por efecto inductivo es claramente inferior a la observada en las trifluorometilcetonas, resultan ser más reactivos que los aldehídos simples y, por lo tanto, se pudo llevar a cabo la reacción de adición 1,2 con las DAHFs sin necesidad de ningún catalizador o promotor (*Esquema 11*).



Esquema II. Adición 1,2 espontánea a α-alcoxi y α-amino aldehídos.

Queda pues demostrado que las DAHFs pueden actuar como sintones neutros d¹ en reacciones de adición nucleofílica 1,2 con sustratos carbonílicos de diversa naturaleza. Esta reacción combinada con los procedimientos estándares descritos para la ruptura del grupo hidrazono,³¹⁻³² constituye el primer procedimiento general para la síntesis asimétrica de compuestos 1,2-difuncionales enantioméricamente puros de gran interés en síntesis orgánica.

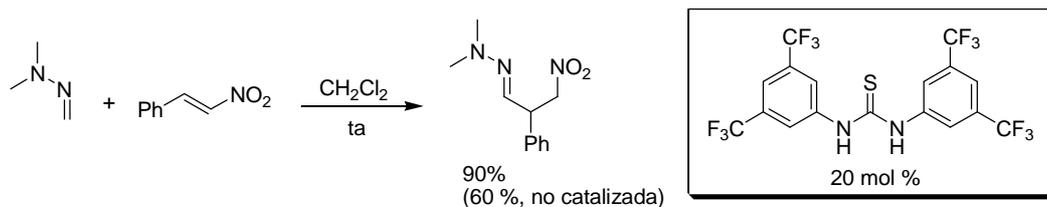
I. Adición nucleofílica enantioselectiva de *N,N*-dialquilhidrazonas de formaldehído a α -cetoésteres.

I.1. Antecedentes de adición nucleofílica catalítica enantioselectiva de *N,N*-dialquilhidrazonas.

Durante una década, las posibilidades sintéticas de las *N,N*-dialquilhidrazonas en síntesis asimétrica se han asociado únicamente a la eficiencia de auxiliares quirales como el SAMP y otros relacionados derivados de la prolina, debido entre otros factores a la difícil compatibilidad de estos reactivos con los ácidos de Lewis, que ha demorado el desarrollo de reacciones enantioselectivas catalizadas por metales. Por otra parte, la activación por especies más suaves como organocatalizadores podría ser *a priori* particularmente apropiada para las características de estos reactivos. De hecho, uno de los precedentes más significativos de adiciones conjugadas de hidrazonas de formaldehído lo constituye el trabajo realizado por nuestro grupo en colaboración con el Prof. Ricci,³⁴ en el que se demostró por primera vez la posibilidad de llevar a cabo la activación de electrófilos como nitroalquenos para la adición conjugada de hidrazonas empleando tioureas como organocatalizadores. Así, mientras que la adición de las *N,N*-dialquilhidrazonas de formaldehído al β -nitroestireno en ausencia de catalizador originaba los correspondientes aductos con una conversión incompleta después de 18 horas,³⁵ el uso de la 1,3-bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]tiourea como organocatalizador (20 mol %) condujo a la conversión total del producto de partida, aislándose el correspondiente aducto con un 90% de rendimiento tras el mismo tiempo de reacción (*Esquema 12*).

³⁴ Pettersen, D.; Herrera, R. P.; Bernardi, L.; Fini, F.; Sgarzani, V.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M.; Ricci, A. *Synlett* **2006**, 239.

³⁵ Lassaletta, J. M.; Fernández, R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3691.



Esquema 12. Adición conjugada de hidrazonas a nitroalquenos activados empleando tioureas como organocatalizadores.

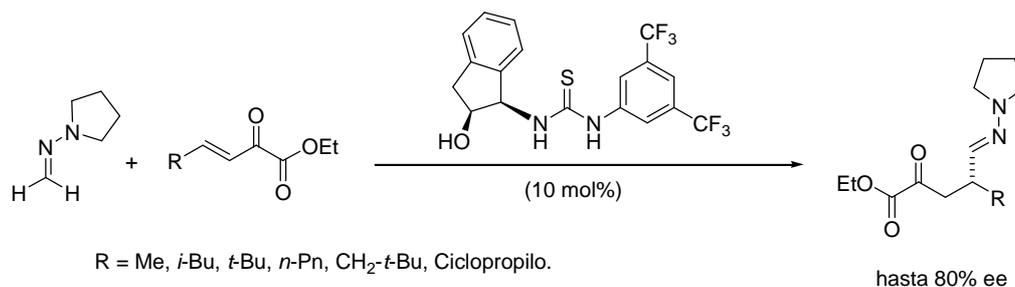
Con los precedentes mencionados, tras el desarrollo de las versiones diastereoselectivas anteriormente comentadas, recientemente en nuestro grupo nos hemos interesado por el desarrollo de versiones catalíticas enantioselectivas de estos procesos.

La investigación comenzó con la adición de Michael a ésteres insaturados, reacción que no se pudo llevar a cabo en versiones diastereoselectivas fundamentalmente por la falta de reactividad intrínseca, y debido a que la activación mediante ácidos de Lewis es problemática por ser el reactivo mejor ligando que el propio sustrato, lo que resulta en desactivación y con frecuencia en otras reacciones indeseadas.

Sin embargo, ésta es una reacción importante por la carencia de alternativas, y por tanto decidimos abordar el desarrollo de una versión organocatalítica enantioselectiva de la misma.

Por una parte, se desarrolló una nueva aproximación enantioselectiva para la adición nucleofílica conjugada de *N,N*-dialquilhidrazonas derivadas del formaldehído a α -cetoésteres β,γ -insaturados como equivalentes de enoato, empleando eficientes organocatalizadores donadores de enlaces de hidrógeno. Los correspondientes aductos se obtuvieron con buenos rendimientos y enantioselectividades (*Esquema 13*).³⁶ Esta reacción representa el primer ejemplo de adición organocatalítica de nucleófilos neutros ricos en electrones π a compuestos carbonílicos α,β -insaturados.

³⁶ Herrera, R. P.; Monge, D.; Martín-Zamora, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3303.



Esquema 13. Adición nucleofílica conjugada de *N,N*-dialquilhidrazonas derivadas del formaldehído a α -cetoésteres β,γ -insaturados como equivalentes de enoato.

Se propuso un modelo estereoquímico que podría explicar la enantioselectividad observada, que supone una activación de los átomos de oxígeno de los grupos carbonilo por la tiourea, lo que fija la posición del sustrato. El carbono azometínico de la hidrazona se aproximaría al carbono γ del sustrato activado dirigido por la existencia de un enlace de hidrógeno entre el O-H del organocatalizador y el N imínico de la hidrazona (*Figura 4*).

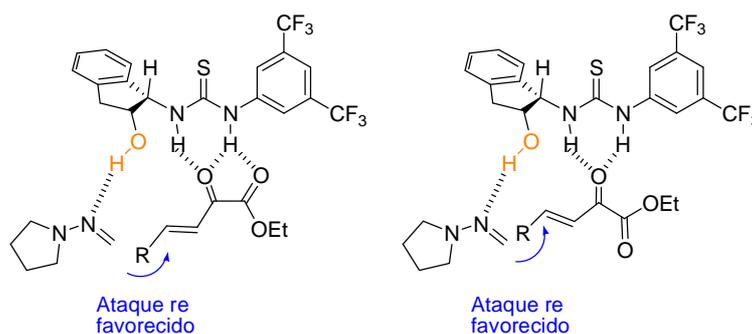
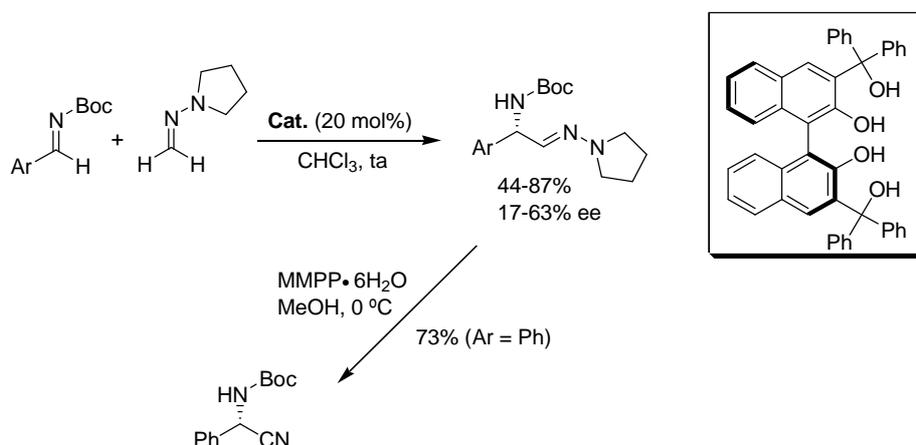


Figura 4. Posibles modelos estereoquímicos tiourea-sustratos.

Esta misma estrategia de activación organocatalítica de *N,N*-dialquilhidrazonas ha sido empleada por otros grupos de investigación para la adición 1,2 a iminas. Así, la primera adición enantioselectiva catalizada por ácidos de Brønsted de la 1-metilenaminopirrolidina a iminas aromáticas *N*-Boc sustituidas se ha llevado a cabo en presencia de catalizadores derivados del 3,3'-bismetanol-2,2'-binaftol (BIMBOLs) en una

reacción asimétrica de tipo imino énica.³⁷ Se obtuvieron los aductos correspondientes con rendimientos y excesos enantioméricos de moderados a buenos (*Esquema 14*). No se observó reacción en ausencia del catalizador, y el propio BINOL mostró una baja actividad catalítica. Por tanto, se requería la presencia de los grupos hidroxilos adicionales del BIMBOL para aumentar la acidez del sistema catalítico. Adicionalmente, las funciones aromáticas de las posiciones 3,3' resultaron ser esenciales para la efectividad del catalizador. La oxidación suave del producto de la adición empleando MMPP·6H₂O originó el correspondiente nitrilo en una reacción limpia, de alto rendimiento y sin racemización.

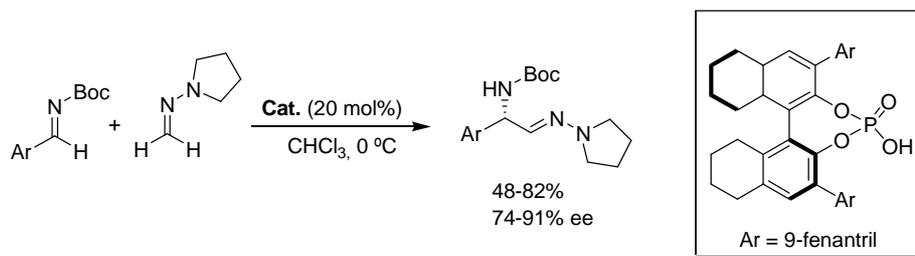


Esquema 14. Adición enantioselectiva de la 1-metilenaminopirrolidina a iminas aromáticas N-Boc sustituidas catalizada por derivados de 3,3'-bismetanol-2,2'-binaftol (BIMBOLs).

Para esta misma reacción, se obtuvieron mejores resultados empleando ácidos fosfóricos derivados del 3,3'-di(fenantril)-H8-BINOL (*Esquema 15*), que originaron las correspondientes aminohidrazonas con buenos rendimientos y enantioselectividades (hasta el 91% ee).³⁸

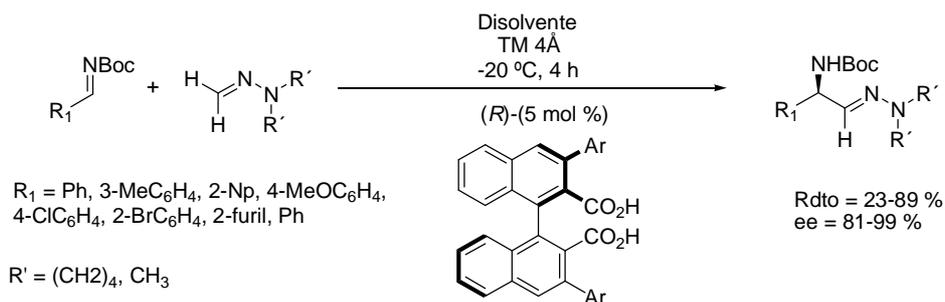
³⁷ Dixon, D. J.; Tillman, L. *Synlett* **2005**, 17, 2635.

³⁸ Rueping, M.; Sugiono, E.; Theissmann, T.; Kuenkel, A.; Köckritz, A.; Pews-Davtyan, A.; Nemat, N.; Beller, M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1065.



Esquema 15. Adición catalítica enantioselectiva de la 1-metilenaminopirrolidina a iminas aromáticas N-Boc sustituidas catalizada por ácidos fosfóricos derivados de 3,3'-di(fenantril)-H8-BINOL.

Por último, Maruoka y col. han desarrollado recientemente la adición nucleofílica organocatalítica de *N,N*-dialquilhidrazonas de formaldehído a diferentes iminas N-protegidas, obteniendo las correspondientes aminohidrazonas con buenos rendimientos y excelentes excesos enantioméricos (ee hasta 97%) empleando como organocatalizador un ácido dicarboxílico con quiralidad axial (*Esquema 16*).³⁹



Esquema 16. Reacción asimétrica imino aza-enamina catalizada por un ácido dicarboxílico con quiralidad axial.

Considerando estos antecedentes, y la ausencia de precedentes de la adición 1,2 catalítica enantioselectiva de DAFH a compuestos carbonílicos activados, en esta Tesis

³⁹ Hashimoto, T.; Hirose, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7556.

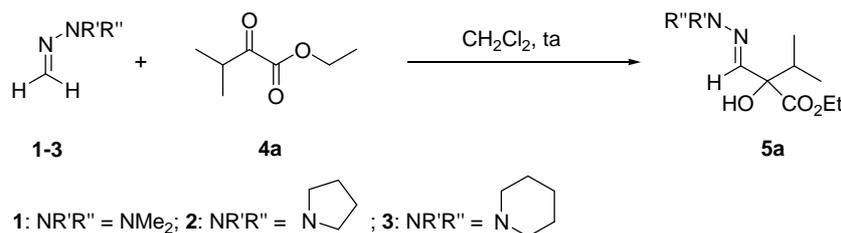
Doctoral nos planteamos como **objetivo** la formilación catalítica enantioselectiva de compuestos α -cetocarbonílicos, concretamente, α -cetoésteres y α -cetoamidas.

I.2. Adición organocatalítica enantioselectiva de DAHFs a α -cetoésteres.

Como se ha indicado, para los primeros estudios de adición organocatalítica enantioselectiva de DAHF a compuestos carbonílicos activados se eligieron como sustratos α -cetoésteres, para la síntesis de alcoholes terciarios altamente funcionalizados.

I.2.1. Estudio de la reacción en ausencia de catalizador y en presencia de organocatalizadores aquirales empleando disolventes orgánicos.

Los ensayos preliminares de la adición nucleofílica de *N,N*-dialquilhidrazonas derivadas del formaldehído a α -cetoésteres se llevaron a cabo en diclorometano seco a temperatura ambiente empleando un éster relativamente impedido, el 3-metil-2-oxobutanoato de etilo (**4a**) como sustrato modelo (*Esquema 17*).



Esquema 17

En la *Tabla 1* se muestran los resultados obtenidos del estudio inicial de reactividad para las distintas hidrazonas empleadas. Como se puede observar, la naturaleza del grupo *N*-dialquilamino de la hidrazona ejerce una influencia dramática sobre la reactividad de la reacción. Así, las hidrazonas con los grupos *N*-dimetilamino (**1**) o piperidino (**3**) no reaccionan con el sustrato modelo tras largos tiempos de reacción (*Tabla 1*, entradas 1 y

4). La activación del sustrato por adición de 1,3-bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]tiourea (**I**) como catalizador no conllevó una mejora de los resultados (*Tabla I*, entrada 5).

En claro contraste, la 1-metilenaminopirrolidina (**2**) presentó una reactividad relativamente superior (*Tabla I*, entradas 2 y 3). Este resultado era de esperar, teniendo en cuenta que en esta hidrazona, la planaridad del anillo de pirrolidina potencia la conjugación del par de electrones libre del nitrógeno amínico con el doble enlace C=N (*Figura 5*), lo que hace posible la transferencia de carga y conlleva al aumento de la nucleofilia del carbono azometínico. La baja reactividad observada cuando se emplea la hidrazona **1** que contiene un grupo dialquilamino acíclico o la hidrazona **3**, derivada de piperidina, puede deberse al mayor grado de piramidalización del nitrógeno amínico, especialmente acusado en el caso de la hidrazona **3**, en la que la torsión del enlace N-N puede dificultar la conjugación y disminuir por ello la nucleofilia, llegando incluso a potenciar en algún caso un comportamiento electrofílico⁴⁰ del carbono azometínico (*Figura 5*). Para esta hidrazona (**2**), la adición de la tiourea **I** como catalizador produjo una mejora notable en la reacción llevada a cabo en CH₂Cl₂ (*Tabla I*, entradas 6 y 7), pero los tiempos de reacción eran todavía demasiado largos.

⁴⁰ El comportamiento electrofílico de estas hidrazonas ha sido utilizado en nuestro grupo de investigación en otros contextos. Ejemplo de adición de tipo Mannich: Díez, E.; Prieto, A.; Monika, S.; Vázquez, J.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Synthesis*, **2006**, 3, 540.

Tabla 1. Experimentos preliminares.^a

Entrada	Hidrazona	Disolvente	Catalizador (mol %)	t (h)	Conversión ^b (%)
1	1	CH ₂ Cl ₂	-	168	< 5
2	2	CH ₂ Cl ₂	-	72	28
3	2	CH ₂ Cl ₂	-	120	68
4	3	CH ₂ Cl ₂	-	168	< 5
5	1	CH ₂ Cl ₂	10	168	< 5
6	2	CH ₂ Cl ₂	10	72	68
7	2	CH ₂ Cl ₂	10	120	100
8	2	Tolueno	-	168	13
9	2	MeOH	-	24	15
10	2	MeOH	-	168	88

^aCondiciones experimentales: La hidrazona (0.5 mmol) se añadió a una disolución del cetoéster **4e** (1 mmol) en 1 mL de disolvente. ^bDeterminada por ¹H-RMN en el crudo de reacción.

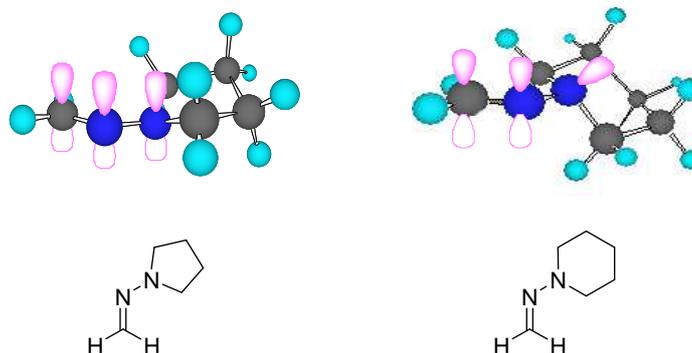


Figura 5. Comparación de los sistemas orbitálicos que intervienen en la reactividad de las DAHF's para la 1-metilenaminopirrolidina (**2**) y la 1-metilenaminopiperidina (**3**).

En este punto se llevó a cabo un estudio de la influencia de los disolventes en la reacción empleando la hidrazona **2**. Se ensayó en principio tolueno (Tabla 1, entrada 8),

en el que se obtuvo una reactividad muy limitada, requiriéndose tiempos de reacción muy largos para obtener conversiones razonables.

Por otra parte, cuando la reacción se llevó a cabo en MeOH se observó una conversión del 88% en tiempos similares (*Tabla I*, entrada 10). Estos resultados estimularon un estudio mas completo dirigido a desarrollar una versión no contaminante de la reacción basada en el empleo de H₂O como disolvente.

I.2.2. Estudio de la reacción sobre agua.

La posibilidad de llevar a cabo la reacción sobre agua es razonable teniendo en cuenta la aceleración de la velocidad observada en algunas reacciones orgánicas cuando transcurren en suspensiones acuosas.⁴¹ Antes de comentar los resultados obtenidos se resumirán algunos aspectos significativos del empleo del agua como disolvente.

I.2.2.1. La química en agua.

La necesidad de crear una química sostenible está estimulando el desarrollo de nuevas metodologías que provoquen el menor impacto medioambiental posible. Dichos procesos, asociados en general con la reducción de grandes cantidades de residuos peligrosos, son el principal objetivo de la disciplina acuñada como “Química Verde”.

La “Química Verde”⁴² se puede definir como la química que utiliza materias primas (preferentemente renovables) de manera eficiente, disminuye la producción de residuos y evita el uso de reactivos tóxicos y/o peligrosos y de disolventes en la fabricación y producción de productos químicos.

Pero hablar de Química Verde no es hablar de una rama de la química, sino de una serie de principios de sentido común. Por este motivo, la Química Verde está llamada a desaparecer como tal una vez que se incorporen estos principios a todas las ramas de la

⁴¹ a) Narayan, S.; Muldoon, J.; Finn M. G.; Fokin V. V.; Kolb H. C.; Sharpless K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3275. b) Chanda A.; Fokin V. V. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 725.

⁴² Anastas, P.; Warner, J. C. (Eds.), *Green Chemistry: Theory and Practice*, **1998**, Oxford University Press, Oxford.

química. Se trata pues de una filosofía, cuyo objetivo es el desarrollo de la química respetando a todo organismo vivo que nos rodea.

Los 12 principios de la Química Verde fueron escritos originalmente por Paul Anastas y John Warner en su libro *Green Chemistry: Theory and Practice*,⁴² y son:

1. Prevenir la creación de residuos en lugar de eliminarlos.
2. Eficiencia atómica.
3. Menos productos peligrosos, tóxicos.
4. Diseñar productos más seguros.
5. Usar disolventes y auxiliares inocuos.
6. Reducir el consumo energético.
7. Usar materias primas preferentemente renovables.
8. Síntesis más cortas (evitar la derivatización).
9. Usar catalizadores en lugar de reactivos estequiométricos.
10. Diseñar productos biodegradables.
11. Desarrollar tecnologías analíticas para la monitorización en tiempo real.
12. Minimizar los riesgos de accidentes químicos.

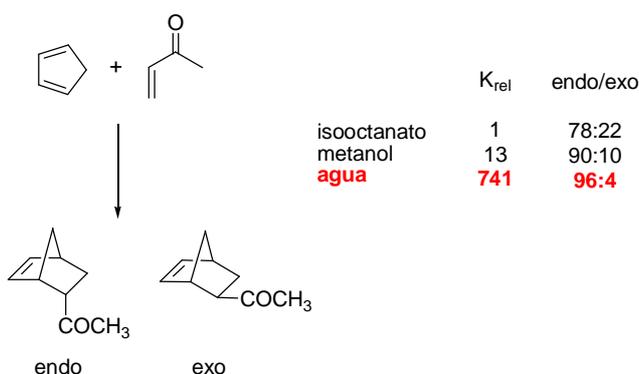
En este contexto, la sustitución o reducción de disolventes orgánicos por un medio de reacción alternativo ha emergido en la última década como una de las líneas de investigación más interesantes dentro de la química orgánica. De hecho, el uso del agua como medio de reacción aparece como una de las posibilidades más atractivas en este campo, combinando la reducción de residuos deseada con procedimientos más simples, en comparación con otras alternativas como son los líquidos iónicos, CO₂ supercrítico, medios fluorosos, etc. Además, una importante ventaja adicional que presenta el uso del agua como disolvente es su reducido coste.⁴³⁻⁴⁴

⁴³ a) Li, C.-J.; Chan, T.-H. *Comprehensive Organic Reactions in Aqueous Media*, **2007**, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey. b) *Organic Reactions in Water Principles, Strategies and Applications* (Ed. U. M. Lindström), **2007**, Blackwell Publishing, Oxford, UK. c) Li, C.-J.; Chen, L. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 68.

Desde el punto de vista teórico, el agua posee unas propiedades físicas y químicas únicas: tiene un amplio rango de temperatura en la que permanece en estado líquido, puede originar números enlaces de hidrógeno, presenta una alta capacidad calorífica, una elevada constante dieléctrica y su capacidad para solubilizar el oxígeno molecular es óptimo para mantener formas de vida acuáticas. Estas propiedades distintivas son la consecuencia de la estructura única de agua.⁴⁵ Dicha estructura y propiedades del agua han sido estudiadas por numerosos científicos que representan a casi todos los campos del conocimiento, y continuamente siguen apareciendo nuevos modelos teóricos.

La vida, que es la forma más compleja de compuestos orgánicos que existe en la Tierra, requiere la construcción de enlaces carbono-carbono en un ambiente acuoso. Teniendo en cuenta el funcionamiento de la naturaleza, debemos pensar en el agua como en un disolvente versátil para la química orgánica. En el siglo XIX, la mayor parte de las síntesis químicas se llevaban a cabo en medios acuosos, pero el auge de la Química Orgánica en siglo XX, con compuestos que presentan baja solubilidad en agua, relegó a ésta a un papel minoritario como disolvente.

El interés por el agua como medio de reacción en síntesis orgánica renació con los trabajos de Breslow,⁴⁶ que demostró la aceleración de la reacción de Diels-Alder en disolución acuosa así como una mejora en la selectividad de la misma (*Esquema 18*).



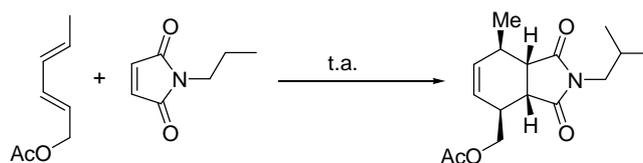
⁴⁴ Para una revisión crítica, véase: Blackmond, D. G.; Armstrong, A.; Coombe, V.; Well, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 3798.

⁴⁵ a) Head-Gordon, T.; Hura, G. *Chem. Rev.* **2002**, *102* (8), 2651. b) Bellissent-Funnel, M. C.; Done, J. C. *Hydrogen Bond Networks*, **1994**, Kluwer Academic Publications: Boston, MA.

⁴⁶ Rideout, D. C.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7816.

Esquema 18. Reacción de Diels-Alder acelerada en medio acuoso.

Cabe destacar que, en muchos casos, se puede observar aceleración de la velocidad de reacción empleando tanto reactivos solubles como insolubles en agua. A veces, los incrementos más significativos de velocidad se observan con sustratos insolubles en ella (fenómeno denominado por Engberts y col. como “hidratación hidrofóbica”,⁴⁷ y posteriormente por Sharpless y col. como efecto “on water”^{41a} ó “sobre agua”, frente a las reacciones “in water” o “en agua”). Por ejemplo, la reacción de Diels-Alder del acetato de (*E,E*)-2,4-hexadienilo, insoluble en agua, y la *N*-propilmaleimida (*Esquema 19*) mostró un aumento sustancial en la velocidad de reacción cuando se llevó a cabo en suspensión acuosa (condiciones heterogéneas) en lugar de en una disolución homogénea. En este caso, la velocidad de reacción es mayor en disolventes próticos como el metanol que en disolventes apróticos como acetonitrilo o tolueno.^{41a} Esto sugiere que tanto los enlaces de hidrógeno como los efectos hidrofóbicos deben ser muy importantes para el aumento de la velocidad de la reacción.



Disolvente	Concentración (M)	Tiempo de reacción (h)	Rdto (%)
Tolueno	1	144	79
CH ₃ CN	1	>144	43
MeOH	1	48	82
-	3.7 ^a	10	82

⁴⁷ a) Blokzijl, W.; Blandamer, M. J.; Engberts, J. B. F. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4241. b) Engberts, J. B. F. N. *Pure Appl. Chem.* **1995**, *67*, 823. c) Blokzijl, W.; Engberts, J. B. F. N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1545. d) Franks, F. *Water-A Matrix of Life*, **2000**, Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 2^a ed. e) Kleiner C. M.; Schreiner, P. R. *Chem. Commun.* **2006**, 4315.

H₂O	3.7^a	8	81
-----------------------	------------------------	----------	-----------

^a Calculada a partir de la medida de la densidad de una mezcla 1:1 de los reactivos.

Esquema 19. Aceleración de la reacción de Diels-Alder por agua.

Desde este descubrimiento se han llevado a cabo amplios estudios experimentales y teóricos sobre el tema. El pequeño tamaño y la alta polaridad de la molécula de agua, así como la red tridimensional de enlaces de hidrógeno que es capaz de formar, le proporcionan unas propiedades únicas, entre las que se incluyen una gran densidad de energía cohesiva y una alta tensión superficial. Estas propiedades, unidas a la posibilidad de originar enlaces de hidrógeno entre las moléculas de agua y algunos compuestos orgánicos, parecen, en principio, las responsables de la mejora en la velocidad y selectividad de las reacciones pericíclicas y del considerado efecto “on water”.

Las características únicas que presenta la interfase agua-compuesto orgánico⁴⁸ pueden ofrecer una explicación alternativa de la reactividad que muestran los sustratos orgánicos especialmente hidrofóbicos en agua. Recientemente, Jung y Marcus propusieron un modelo que sugiere que las interacciones de las moléculas orgánicas hidrofóbicas con la superficie del agua pueden ser las responsables de la mejora observada en la velocidad de reacción.^{48c} Esta teoría se basa en la evidencia experimental de que la superficie del agua tiene aproximadamente el 25% de enlaces de hidrógeno libres (es decir, grupos hidroxilos que no están implicados en ningún enlace de hidrógeno).^{48c} Usando el modelo de la teoría del funcional de densidad (TFD), los autores mostraron que las interacciones de los hidroxilos sin enlazar con los reactivos orgánicos y, más importante aún, las interacciones presentes en estados de transición, son los factores clave responsables de las mejoras observadas en las velocidades de reacción para transformaciones en agua. Consideraciones cinéticas simples demostraron que la reacción

⁴⁸ a) Moore, F. G.; Richmond, G. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 739. b) Shen, Y. R.; Ostroverkhov, V. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1140. c) Marcus, R. A.; Jung, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5492, y referencias allí citadas.

“on water” debe ser más rápida que las reacciones en condiciones homogéneas y sin disolvente. La diferencia en el patrón de solvatación para los casos “on water” e “in water” se muestra en la *Figura 6*.

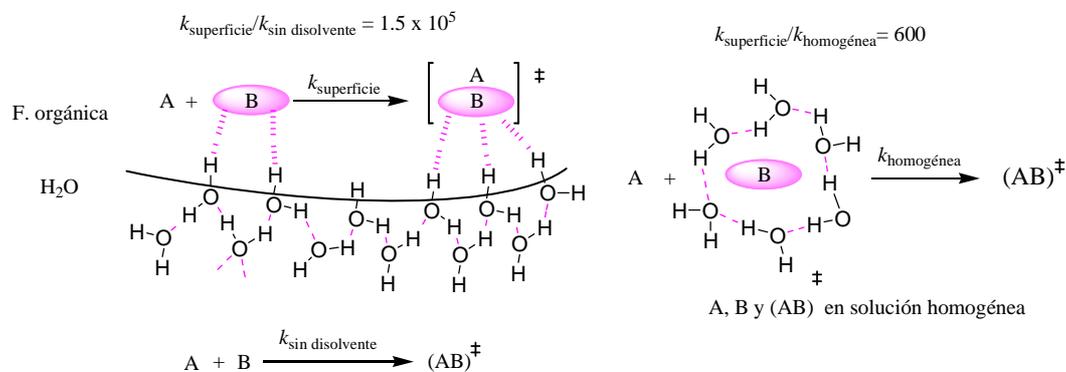


Figura 6. Diferencias en los patrones de solvatación para reacción “on water” e “in water”.

Sharpless y col., pioneros en el uso del término “on water” para describir el sustancial aumento de la velocidad de reacción observado cuando reactivos orgánicos insolubles eran agitados en suspensiones acuosas,^{41a} justificaron ese hecho considerando simples efectos hidrofóbicos y enlaces de hidrógeno. No fue hasta cinco años más tarde, cuando en el grupo de investigación del profesor Phippen se propuso un mecanismo que dio cuenta del fenómeno de catálisis “on water”.⁴⁹ Tres de las observaciones descritas en el trabajo de Sharpless están en sintonía con el mecanismo que proponen. En primer lugar, la mezcla de reacción debe ser heterogénea, es decir, debe haber una interfaz entre los reactivos orgánicos y el agua. La presencia de trazas de metanol en la fase acuosa crea poca diferencia en la velocidad de la reacción, pero ésta disminuye considerablemente cuando se usa suficiente metanol para hacer la reacción homogénea. En segundo lugar, la interfaz debe ser con una fase acuosa. Una emulsión formada con los reactivos orgánicos en perfluorohexano dio una velocidad de reacción ligeramente mayor. En tercer lugar,

⁴⁹ Beattie, J. C.; McErlean, C. S. P.; Phippen, C. B. W. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8972.

hay un efecto isotópico del disolvente significativo, con una velocidad de reacción notablemente más lenta en D₂O. Pero el mecanismo que se propone se apoya en dos consideraciones adicionales. Uno es que todas las reacciones que han sido descritas como aceleradas debido al efecto “on water” (con la posible excepción para los complejos metálicos) también se sabe que son objeto de catálisis ácida.^{41a,41b} Esto sugiere que la química ácido-base de la interfase es la responsable de dicho aumento de la velocidad. De aquí la segunda consideración, que es el modelo que se ha desarrollado recientemente en el que se explica la carga intrínseca que se genera en la interfaz del agua con materiales que tienen constantes dieléctricas muy bajas.⁵⁰ Este modelo explica las numerosas observaciones realizadas durante décadas en las que la cara del agua en la interfaz, ya sea con gas, líquido o sólido, llega a cargarse negativamente debido a la fuerte adsorción de iones hidroxilo.⁵¹

En resumen, el efecto denominado “on water” puede ser explicado por un simple mecanismo ácido-base facilitado por la fuerte adsorción de iones hidroxilo (OH⁻) en la interfaz agua-compuesto orgánico. Con este planteamiento, el efecto puede ser aprovechado de manera racional para el desarrollo de nuevas rutas sintéticas.

Como se puede observar, el campo de la síntesis orgánica en medios acuosos está actualmente en pleno desarrollo. Como ya se ha mencionado, la solubilidad tanto de los reactivos como de los productos puede ser completa, parcial o prácticamente nula, por lo que las mezclas de reacción pueden ser homogéneas o heterogéneas. La cantidad de agua también puede variar ampliamente, desde cantidades sub-estequiométricas hasta un gran volumen en el que los reactivos están suspendidos o disueltos. Varios términos han sido utilizados en la literatura para describir reacciones en medios acuosos. “In water” y “on

⁵⁰ Gray-Weale, A.; Beattie, J. K. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 10994.

⁵¹ a) Beattie, J. K. *Colloid Stability—The Role of Surface Forces—Part II*, (Vol. 2), **2007**, (Ed.: T. Tadros), Wiley-VCH, Weinheim. b) Beattie, J. K.; Djerdjev, A. M.; Warr, G. G. *Faraday Discuss.* **2009**, *141*, 31.

water” se encuentran comúnmente en las publicaciones recientes y a menudo se usan indistintamente para describir reacciones que proceden bajo condiciones muy diferentes.⁵²

Desde que se describieron los pioneros trabajos mencionados anteriormente hasta hoy se han descrito numerosas reacciones aceleradas en agua, que incluyen versiones enantioselectivas de algunas reacciones empleando organocatalizadores como inductores de quiralidad.⁵³ La catálisis en agua depende de la capacidad del catalizador para tolerar el agua y para permanecer activo en la misma. La catálisis covalente vía enamina o vía ión iminio ha resultado ser bastante compatible con medios acuosos, de manera que se han podido desarrollar diversas reacciones enantioselectivas en agua haciendo uso de esta estrategia. Uno de los pioneros en este campo fue el grupo de Janda, que en 2002 publicó la reacción aldólica enantioselectiva entre la acetona y el 4-clorobenzaldehído en agua empleando normicotina (derivado de prolina) como catalizador, obteniendo un 20 % de exceso enantiomérico.⁵⁴ En este trabajo los autores proponen un estado de transición en el que el agua juega un doble papel: por un lado, el de activar al carbonilo aceptor mediante enlace de hidrógeno y, por otro, facilitar la hidrólisis del ión iminio transitoriamente formado tras la adición, regenerando el catalizador. Esta hipótesis se ha podido apoyar en estudios computacionales desarrollados en el mismo grupo de investigación.^{54c}

Más tarde, en 2006, Barbas III, Takabe y col. describieron la primera reacción aldólica catalítica en agua con altos niveles de enantioselectividad empleando nuevos catalizadores derivados de prolina.⁵⁵ En este trabajo se estableció la hipótesis de que un catalizador orgánico de bajo peso molecular portador de grupos hidrofóbicos adecuados puede aislar a los reactantes del entorno acuoso propiciando un estado de transición similar al que tienen lugar empleando disolventes orgánicos. Esto justificaría el hecho de

⁵² a) Hayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8103. b) Lipshutz, B. H.; Aguinado, G. T.; Ghorai, S.; Voigtritter, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1325. c) Jung, Y. S.; Marcus, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5492.

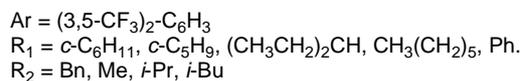
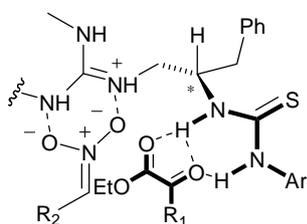
⁵³ El uso del agua en procesos organocatalíticos ha sido cuestionado ampliamente: Blackmond, D. G.; Armstrong, A.; Coombe, V.; Wells, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3798.

⁵⁴ a) Dickerson, T. J.; Janda, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3220. b) Dickerson, T. J.; Lovell, T.; Meijler, M. M.; Noodleman, L.; Janda, K. D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6603. c) Rogers, C. J.; Dickerson, T. J.; Janda, K. D. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 352.

⁵⁵ Mase, N.; Nakai, Y.; Ohara, N.; Yoda, H.; Takabe, K.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 734.

que aunque el agua no disuelva a los componentes de reacción, sea capaz de acelerar un proceso químico. Desde entonces se han descrito numerosos organocatalizadores derivados de prolina con grupos bastante hidrofóbicos que han resultado ser eficientes para la catálisis enantioselectiva de diversas reacciones orgánicas en medio acuoso.⁵⁶

La organocatálisis no covalente, que se basa fundamentalmente en interacciones de enlace de hidrógeno que están presentes en compuestos orgánicos como (tio)ureas, dioles, sustratos con heteroátomos, etc., parece ser “a priori” incompatible con la química en agua, pues el agua es un excelente aceptor/donador de enlaces de hidrógeno. Sin embargo, como el agua forma enlaces de hidrógeno muy fuertes consigo misma, no está lo suficientemente claro cómo una reacción organocatalítica no covalente podría proceder en agua. Además, si se tiene en cuenta el concepto de hidratación hidrofóbica, las respectivas reacciones podrían ser aceleradas.⁵⁷ Sin embargo, hay descritas muy pocas reacciones enantioselectivas en agua empleando organocatalizadores no covalentes. Uno de los ejemplos más significativos de este tipo de catálisis en agua lo constituye la reacción nitro-aldólica asimétrica organocatalítica de α -cetoésteres a temperaturas inferiores a 0° C descrita por Sohtome y Nagasawa en 2008.⁵⁸ En este caso, se empleó un organocatalizador bifuncional basado en guanidina y tiourea, en el que la tiourea activa al cetoéster y el grupo guanidinio activa al nitroalqueno en el estado de transición (*Figura 7*).



⁵⁶ a) Para una revisión reciente sobre el tema véase: Gruttadauria, M.; Giacalone, F.; Noto, R. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 33. b) Mase, N.; Barbas, C. F. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4043. c) Raj, M.; Singh, V. K. *Chem. Commun.* **2009**, 6687.

⁵⁷ Para revisiones sobre reacciones catalizadas en agua mediante catálisis no covalente, véase: Kleiner, C. M.; Schreiner, P. R. *Chem. Commun.* **2006**, 4315, y referencias allí citadas.

⁵⁸ Takada, K.; Takemura, N.; Cho, K.; Sohtome, Y.; Nagasawa, K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1623.

Figura 7. Estado de transición propuesto para la reacción nitro-aldólica descrita por Sohtome y Nagasawa.

Un análisis de la bibliografía revela que existen muy pocas reacciones organocatalíticas en agua usando catálisis no covalente. Es difícil llevar a cabo este tipo de catálisis debido a que las características del agua son muy parecidas o mejores a las de los organocatalizadores basados en (tio)ureas descritos hasta el momento.⁵⁹ La aplicación de este tipo de catálisis en procesos acuosos debe estar unida al efecto denominado “hidratación hidrofóbica”, de modo que el diseño de este tipo de catalizadores se está centrando en la inserción de buenos grupos hidrofóbicos.⁶⁰

Es conveniente destacar que no sólo se han desarrollado sobre agua reacciones de tipo Diels-Alder y aldólica. Existen otros muchos ejemplos que abarcan la mayoría de las reacciones orgánicas más utilizadas en la actualidad, como adiciones de Michael,⁶¹ cicloadiciones 1,3-dipolares,⁶² cicloadiciones de azodicarboxilatos,⁶³ ciclopropanación de aldehídos α,β -insaturados,⁶⁴ transposición de Claisen,⁶⁵ reacciones de sustitución nucleofílica,⁶⁶ oxidaciones,⁶⁷ reducciones,⁶⁸ reacciones vía radicales⁶⁹ y carbenos⁷⁰ e incluso procesos catalíticos mediados por metales de transición.⁷¹

⁵⁹ Jakab, G.; Tancon, C.; Zhang, Z.; Lippert, K. M.; Schreiner, P. R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1724.

⁶⁰ Tzeng, T.-H.; Chen, H.-Y.; Reddy, R. J.; Huang, C.-T.; Chen, K. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2879.

⁶¹ a) Mao, Z.; Jia, Y.; Li W.; Wang, R. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7428. b) Jia, S.; Luo, C.; Du, D. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 2676.

⁶² Wijnen, J. W.; Steiner, R. A.; Engberts, J. B. F. N. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5389. Rispens, T.; Engberts, J. B. F. N. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8520. Portmann, R. WO Patent 9802423, **1998**. Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004. Li, Z.; Seo, T. S.; Ju, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3143.

⁶³ Brimble, M. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5261. Leblanc, Y.; Zamboni, R.; Bernstein, M. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1971.

⁶⁴ Uria, U.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L.; Reyes, E.; Pesquera, A. *Synthesis*, **2010**, *4*, 701.

⁶⁵ Gajewski, J. J.; Jurayj, J.; Kimbrough, D. R.; Gande, M. E.; Ganem, B.; Carpenter, B. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1170. Brandes, E.; Grieco, P. A.; Gajewski, J. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 515. Nicolaou, K. C.; Xu, H.; Wartmann, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 756.

⁶⁶ Converso, A.; Burow, K.; Marzinzik, A.; Sharpless, K. B.; Finn, M. G. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4386. Converso, A.; Saaidi, P. L.; Sharpless, K. B.; Finn, M. G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7336.

Actualmente, la síntesis orgánica en agua presenta todavía muchas cuestiones y observaciones que resolver y puede deparar nuevas sorpresas. Tal vez, algún día, el agua se convierta en el disolvente más utilizado en síntesis, y los que hoy en día se consideran comunes o convencionales tengan un lugar de honor en la plataforma de productos químicos “raros”.

I.2.2.2. Adición nucleofílica de DAHF a α -cetoésteres “on water”.

Como se ha indicado, tras los resultados obtenidos para la reacción de adición de la hidrazona **2** al cetoéster **4a** en MeOH, decidimos explorar la posibilidad de llevar a cabo la reacción sobre agua.

Para nuestra sorpresa, la reacción entre la 1-metilenaminopirrolidina (**2**) y el sustrato modelo fue completa en tan solo tres horas de reacción a temperatura ambiente usando únicamente agua como medio de reacción (*Tabla 2*, entrada 2), sin necesidad de usar ningún catalizador ni co-disolvente.

A raíz de este resultado, se realizaron más experimentos encaminados a elucidar la naturaleza de la activación. En este caso, las reacciones llevadas a cabo en ausencia de

Cozzi, P. G.; Zoli, L. *Green Chem.* **2007**, *9*, 1292. Cozzi, P. G.; Zoli, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4162.

⁶⁷ Berrisford, D. J.; Bolm, C.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1059. Li, H. J.; Zhao, J. L.; Chen, Y. J.; Liu, L.; Wang, D.; Li, C. J. *Green. Chem.* **2005**, *7*, 61. Price, B. K.; Tour, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12899.

⁶⁸ Wu, X. F.; Liu, J. K.; Li, X. H.; Zanotti-Gerosa, A.; Hancock, F.; Vinci, D.; Ruan, J. W.; Xiao, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6718. Wu, X. F.; Xiao, J. L. *Chem. Commun.* **2007**, 2449.

⁶⁹ Yorimitsu, H.; Nakamura, T.; Shinokubo, H.; Oshima, K.; Omoto, K.; Fujimoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11041. Mecking, S.; Held, A.; Bauers, F. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 544.

⁷⁰ Lynn, D. M.; Mohr, B.; Grubbs, R. H.; Henling, L. M.; Day, M. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6601.

⁷¹ Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596. Wei, C.; Li, Z.; Li, C.-J. *Synlett.* **2004**, 1472. Wei, C. M.; Li, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9584. Yan, B.; Liu, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4323. Liu, X.-Y.; Che, C.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3805. Chen, L.; Li, C. J. *Chem. Commun.* **2004**, 2362. Bumagin, N. A.; Sukhomlinova, L. I.; Luzikova, E. V.; Tolstaya, T. P.; Beletskaya, I. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 897.

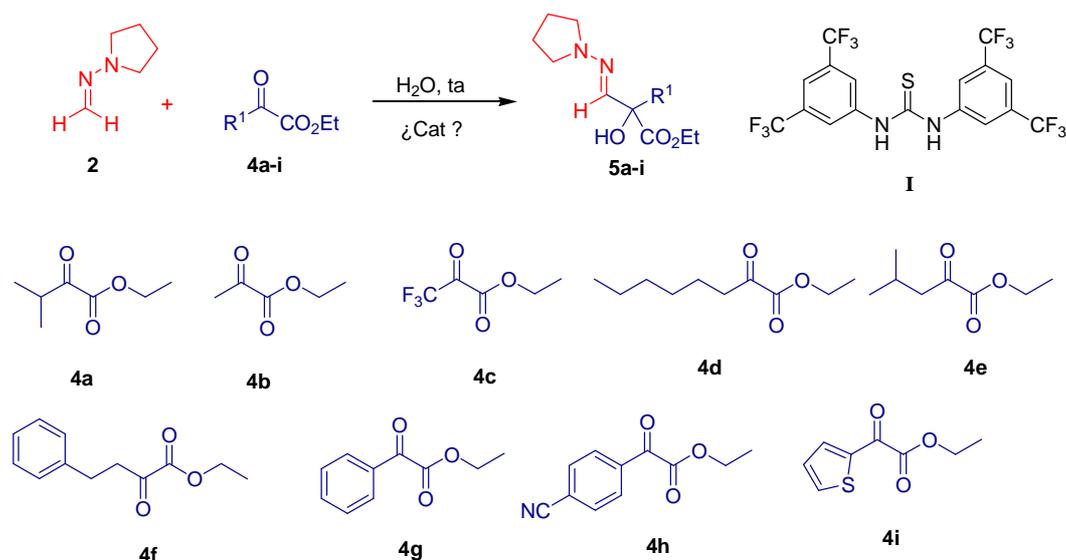
disolvente (*Tabla 2*, entradas 3 y 4), en la mezcla CH₂Cl₂/H₂O 1:1 (*Tabla 2*, entrada 5), y en otras mezclas acuosas todavía homogéneas (*Tabla 2*, entradas 6 y 7), mostraron una falta de reactividad relativa, lo que apoya el efecto “on water” o “sobre agua” propuesto.

Tabla 2. Experimentos preliminares de la influencia del disolvente.^a

Entrada	Hidrazona	Disolvente	Catalizador (mol %)	t (h)	Conversión ^b (%)
1	2	MeOH		24	15
2	2	H ₂ O ^c		3	>99
3	2	-		3	<5
4	2	-		24	15
5	2	1:1 CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O		3	<5
6	2	1:1 THF/H ₂ O ^d		3	10
7	2	1:1 THF/H ₂ O ^d		24	52

^a Condiciones experimentales: La hidrazona (0.5 mmol) se añadió a una disolución del cetoéster **4a** (1 mmol) en 1 mL de disolvente. ^b Determinada por ¹H-RMN en el crudo de reacción. ^c Se forma una emulsión. ^d Reacción homogénea.

Empleando las condiciones de reacción óptimas deducidas para la reacción modelo, se estudió el alcance de la reacción usando una variedad de α -cetoésteres de diversa naturaleza (*Esquema 20*), entre los que se incluyen alifáticos (*Tabla 3*, entradas 1, 3-9), trifluorometil sustituidos (entrada 2), aromáticos (entradas 10-13) y heteroaromáticos (entradas 14 y 15).



Esquema 20. Adición nucleofílica de **2** a α -cetoésteres **4** de diferente naturaleza.

Los datos obtenidos indican que la reacción es altamente eficiente para todo tipo de sustratos. Para los más reactivos (**4a**, **b**, **c** y **e**) se obtuvieron a temperatura ambiente altas conversiones y rendimientos aislados de los correspondientes aductos **5a**, **b**, **c** y **e** en cortos tiempos de reacción (Tabla 3, entradas 1, 2, 5 y 6). En el caso de los sustratos menos reactivos (**4d**, **f-i**), los tiempos de reacción fueron mayores y las conversiones y rendimientos fueron más pobres (Tabla 3, entradas 3, 8, 10, 12 y 14). Sin embargo, la adición de cantidades catalíticas de la tiourea aquiral **I** mejoró significativamente la reactividad, conduciendo a mejores rendimientos para los productos **5d**, **f-i** en tiempos de reacción más cortos (Tabla 3, entradas 4, 9, 11, 13 y 15).

Tabla 3. Adición nucleofílica no catalizada y catalizada de la 1-metilenaminopirrolidina (**2**) a α -cetoésteres (**4a-i**) en agua pura.

Entrada	Cetoéster (4)	Cat (mol %)	Producto (5)	t (h)	Conversión ^a (%)	Rdto ^b (%)
1	4b	-	5b	1	>99	95
2	4c	-	5c	1	>99	96

3	4d	-	5d	6	25	n.d.
4	4d	10	5d	6	>99	97
5	4e	-	5e	6	85	78
6	4a	-	5a	3	>99	79
7 ^c	4a	-	5a	5	>99	>99 ^d
8	4f	-	5f	1.3	80	77
9	4f	10	5f	1.3	>99	99
10	4g	-	5g	8	48	45
11	4g	10	5g	8	88	82
12	4h	-	5h	1	37	n.d.
13	4h	10	5h	1	99	89
14	4i	-	5i	8	25	n.d.
15	4i	10	5i	8	72	63

^a Determinada por ¹H-RMN. ^b Rendimiento aislado después de cromatografía en columna.

^c Reacción con 1.3 equivalentes de la hidrazona **2**. ^d Rendimiento del producto en el crudo de reacción después de eliminar el agua a vacío. Pureza >90 % (CG).

A pesar de que la reacción en sí resulta ser muy respetuosa con el medio ambiente, los correspondientes aductos se purificaron empleando cromatografías en columna con diferentes disolventes orgánicos. Con el fin de desarrollar un procedimiento lo “más verde” posible se realizó un experimento representativo en el cual no se usó, ni en la elaboración ni en la purificación del producto, ningún disolvente orgánico (*Tabla 3*, entrada 7). El sustrato modelo **4a** se hizo reaccionar con 1.3 eq de la hidrazona **2**, y como este reactivo tiene un punto de ebullición bajo (50-55 °C a 200 Torr),⁷² el ligero exceso usado se eliminó por concentración del crudo a sequedad y secado a vacío. De esta forma se obtuvo el aducto **5e** prácticamente puro (pureza >90 % analizada por GC y por ¹H-RMN) sin necesidad de usar ningún disolvente orgánico.

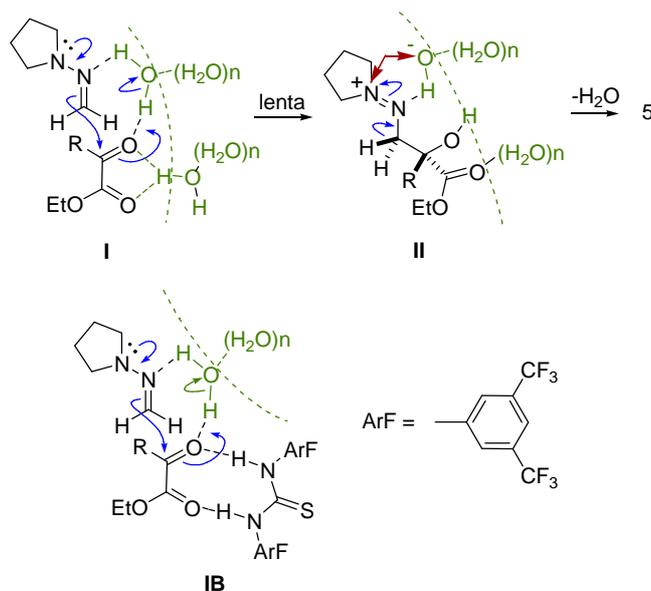
⁷² a) Fernández, R.; Martín-Zamora, E.; Pareja, C.; Vázquez, J.; Díez, E.; Monge, A.; Lassaletta, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3428. b) Pareja, C.; Martín-Zamora, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8846.

I.2.2.3. Estudio del posible mecanismo de la reacción en agua.

El gran incremento de la reactividad observado sugiere una participación activa del agua en el mecanismo de reacción, más allá de cualquier efecto hidrofóbico o fenómeno de solvatación al que podría recurrirse para explicar estos resultados. Esta hipótesis está de acuerdo con el mecanismo recientemente propuesto de catálisis-ácida,⁴⁹ y con los datos obtenidos experimentalmente al comparar las velocidades de reacción en agua pura o en agua deuterada.

Así, estudios de monitorización por espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón mostraron un considerable efecto cinético isotópico del disolvente, estimado a partir de los tiempos de vida media de la hidrazona **2** en su reacción con el cetoéster **4e** usando H₂O ($t_{1/2}$ 82 min) y D₂O ($t_{1/2}$ 140 min) como medio de reacción. Este hecho indica que la rotura de al menos un enlace O-H(D) tiene lugar en el paso limitante de la velocidad.

Por otra parte, la pobre reactividad relativa observada en MeOH sugiere un mecanismo de activación en el que los dos protones del agua se encuentran involucrados en el proceso. En consonancia con este análisis, se puede proponer tentativamente que el H₂O se comportaría como un catalizador aproximando a los dos reactivos, al mismo tiempo que actuaría como fuente de protones para una activación ácida del grupo carbonilo (*Esquema 21*).



Esquema 21. Modo de activación “on water” propuesto.

De acuerdo con el modelo propuesto, se formaría inicialmente un complejo ternario **I**, a partir del cual la formación del enlace C-C tendría lugar simultáneamente con la rotura de una molécula de agua para originar un hidróxido de diazenio intermedio **II** en la etapa limitante de la velocidad. Este intermedio zwitteriónico, estabilizado por una interacción electrostática $N \rightleftharpoons O$, podría originar fácilmente el producto **5** tras una desprotonación del grupo metileno, con la consiguiente regeneración de una molécula de agua. La asociación del agua con el átomo de N sp^2 de la hidrazona se ha propuesto previamente para explicar la reactividad de hidrazonas relacionadas en las reacciones de hidrocianación llevadas a cabo en agua.⁷³ Adicionalmente, un enlace de hidrógeno similar entre la hidrazona **2** y el grupo hidroxilo de un organocatalizador resultó ser esencial en la adición enantioselectiva a los α -cetoésteres β,γ -insaturados (Apartado **I.1.**).⁷⁴

⁷³ Marqués-López, E.; Herrera, R. P.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3457.

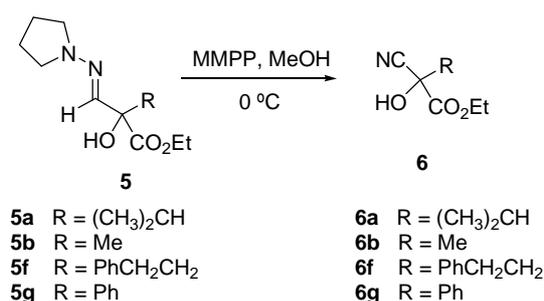
⁷⁴ Herrera, R. P.; Monge, D.; Martín-Zamora, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3303.

Este mecanismo es consistente también con la activación observada experimentalmente para los cetoésteres **4** menos reactivos por la tiourea **I**, como se muestra en el complejo **IB** del *Esquema 21*.

Hay que destacar que el enlace de H con el átomo de N sp^2 de la hidrazona **2** no interfiere con la conjugación $n \rightarrow \pi$ que hace que el carbono azometínico sea un centro nucleofílico.

I.2.2.4. Transformaciones de interés. Síntesis de las cianohidrinas **6**.

Con intención de demostrar la versatilidad de los aductos **5** se llevó a cabo la transformación de los aductos **5a**, **5b**, **5f** y **5g** en las correspondientes cianohidrinas **6** altamente funcionalizadas (*Esquema 22*). Esta transformación se llevó a cabo mediante una rotura oxidante del grupo hidrazono con monoperoxifalato de magnesio hexahidrato (MMPP·6H₂O),⁷⁵ proceso que constituye un ejemplo de la utilidad de *N,N*-dialquilhidrazonas como equivalentes neutros de cianuro.



Esquema 22. Transformación a cianohidrinas.

En la *Tabla 4* se recogen los resultados de la optimización de esta transformación, que requirió el empleo de 1.1 mmoles de MMPP por mmol de hidrazona a 0 °C en MeOH.

⁷⁵ Fernández, R.; Gasch, C.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M.; Vázquez, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 141.

Tabla 4. Transformación de los aductos **5** en las cianohidrinas **6**.

Entrada	5	t (h)	6	Rdto ^a (%)
1	5^a	6	6a	76
2	5b	6	6b	52
3	5f	4	6f	76
4	5g	6	6g	57

^a Rendimiento aislado tras purificación por cromatografía en columna.

I.3. Adición organocatalítica enantioselectiva de DAHFs a α -cetoésteres.

I.3.1. Organocatálisis asimétrica. Generalidades.

Como ya se ha indicado, el principal objetivo de esta Tesis Doctoral es el desarrollo de versiones organocatalíticas enantioselectivas del proceso de adición de hidrazonas a α -cetoésteres.

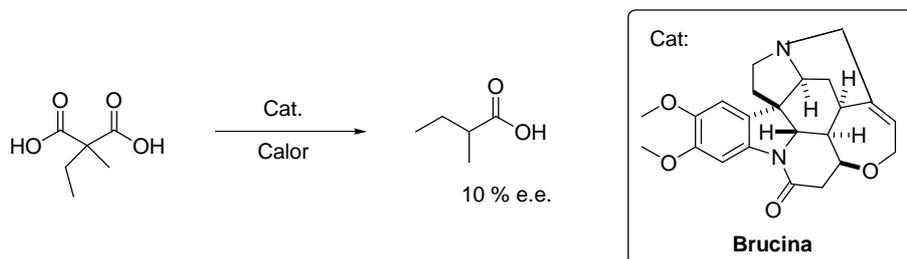
Actualmente, la organocatálisis asimétrica constituye una de las estrategias más novedosas y versátiles para la preparación de compuestos enantioméricamente puros. Sin embargo, y a pesar de que se conocen ejemplos puntuales de reacciones asimétricas catalizadas por moléculas orgánicas quirales de peso molecular relativamente bajo desde hace 100 años,⁷⁶ el potencial de la organocatálisis no ha sido reconocido hasta el siglo XXI, cuando en el año 2000 se desarrolló la reacción aldólica enantioselectiva e intermolecular catalizada por la prolina.

La primera reacción organocatalítica enantioselectiva fue descrita por W. Marckwald en el año 1904.⁷⁷ Dicha transformación consistía en la descarboxilación de un derivado

⁷⁶ Para consultar el desarrollo histórico de la organocatálisis, véase: Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. *History and Perspective of Chiral Organic Catalyst (Capítulo 11)*, 2007, New Frontiers in Asymmetric Catalysis, Wiley.

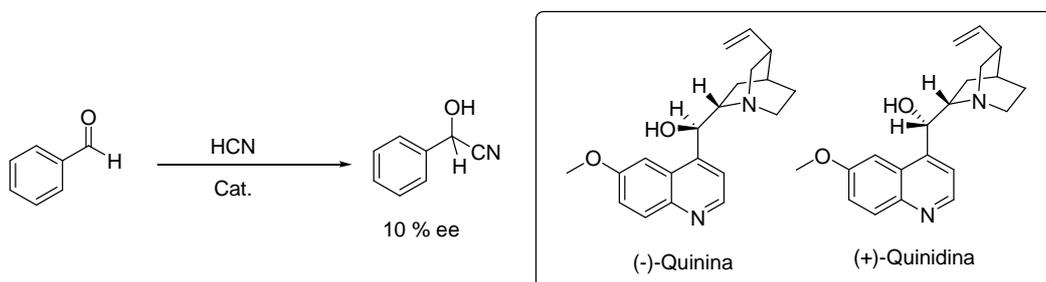
⁷⁷ Marckwald, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, 37, 349.

del ácido malónico en presencia de brucina para dar el ácido 2-metilbutírico con un 10% de exceso enantiomérico (*Esquema 23*).



Esquema 23. Primera reacción organocatalítica enantioselectiva descrita por Marckwald.

Ocho años más tarde, en 1912, Bredig y Fiske llevaron a cabo la primera reacción asimétrica organocatalítica que implicaba la formación de nuevos enlaces carbono-carbono.⁷⁸ Dicha transformación consistía en la adición de HCN a benzaldehído en presencia de alcaloides tales como la quinina y quinidina como catalizadores para obtener cianohidrinás ópticamente activas (*Esquema 24*). En este caso los excesos enantioméricos tampoco superaron el 10 %.



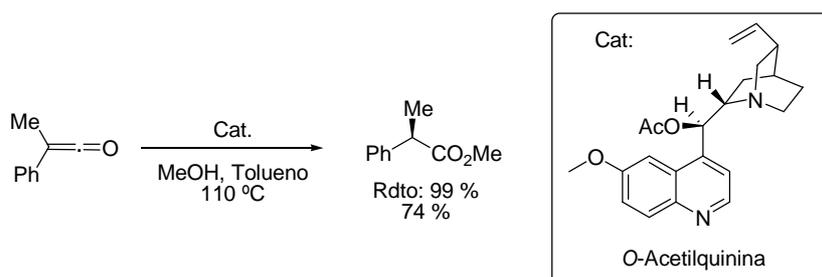
Esquema 24. Adición de HCN a benzaldehído catalizada por quinina o quinidina descrita por Bredig y Fiske.

A pesar de que las transformaciones catalíticas ganaron gran importancia tras la Primera Guerra Mundial, las reacciones asimétricas se consideraban todavía una

⁷⁸ Bredig, G.; Fiske, P. S. *Biochem. Z.* **1912**, *46*, 7.

curiosidad académica. Este hecho, unido a la falta de métodos para la purificación y análisis de este tipo de compuestos dificultaron enormemente el desarrollo de la organocatálisis asimétrica durante ese época.

No fue hasta finales de los años 50 cuando se consiguieron unos valores de excesos enantioméricos aceptables desde el punto de vista sintético para una reacción organocatalítica. Fue Pracejus al describir la transformación de la metil fenil cetena a 2-fenilpropanoato de metilo con un 74% ee usando, de nuevo, un derivado del alcaloide *Cinchona*,⁷⁹ en este caso la *O*-acetilquinina, como catalizador (*Esquema 25*).⁸⁰



Esquema 25. Primera reacción organocatalítica enantioselectiva eficiente descrita por Pracejus.

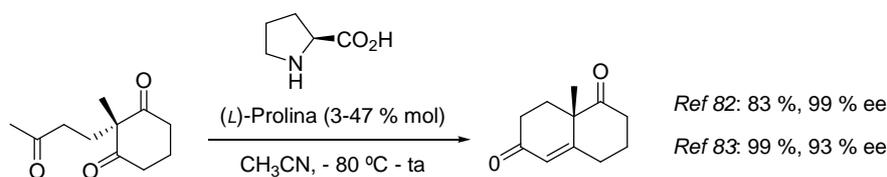
A finales de las décadas de los 70 y 80 empezaron a aparecer reacciones organocatalíticas asimétricas con niveles de enantioselección cercanos al 100 %. Un ejemplo de ellos es la reacción catalizada por el aminoácido natural (*L*)-prolina, descubierta en 1971 de forma independiente por dos grupos de investigación, el de Hajos y Parrish⁸¹ y el de Eder, Wiechert y Sauer.⁸² La reacción estudiada fue la condensación

⁷⁹ Revisiones sobre alcaloides derivados de la *Cinchona* en organocatálisis: a) Marcelli, T.; Hiemstra, H. *Synthesis*, **2010**, 8, 1229. b) Chen, Y. C. *Synlett*, **2008**, 13, 1919. c) Connon, S. J. *Chem. Commun.* **2008**, 22, 2499. d) Dalaigh, C. O. *Synlett*, **2005**, 5, 875. e) Carreira, E. M.; Yamamoto, H. (Edts). *Comprehensive Chirality*. **2012**, 3, 223. Elsevier B. V., Amsterdam, Neth. f) Benjamin, L.; Maruoka, K. (Edts). *Science of Synthesis, Asymmetric Organocatalysis*, **2012**, 2, 41. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany.

⁸⁰ Pracejus, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, 634, 9.

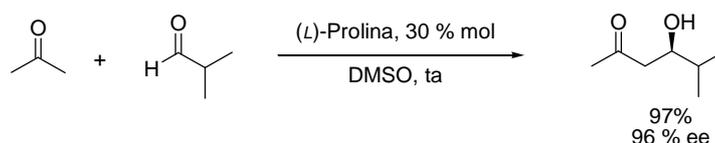
⁸¹ a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *Ger. Pat. 29 de julio*, **1971**, DE 2102623. b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615.

aldólica intramolecular representada en el *Esquema 26*, que conduce a un intermedio común en la síntesis de esteroides con excelente rendimiento y exceso enantiomérico.



Esquema 26. Condensación aldólica intramolecular catalizada por prolina.

A pesar de que este extraordinario resultado fue acogido con entusiasmo por la comunidad científica, este tipo de activación no se volvió a utilizar hasta pasados 25 años. Así, en el año 2000 el Barbas III y List describieron la reacción aldólica intermolecular catalizada por prolina (*Esquema 27*),⁸³ lo que supuso uno de los impulsos más significativos en el área.



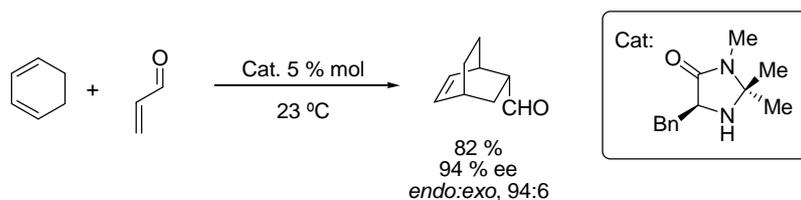
Esquema 27. Reacción aldólica intermolecular catalizada por prolina.

En ese mismo año, MacMillan y col. publicaron la reacción de Diels-Alder entre aldehídos α,β -insaturados con dienos como el ciclohexadieno catalizada por imidazolidinonas quirales.⁸⁴ Los aductos cíclicos se obtienen con enantioselectividades de hasta un 94 % (*Esquema 28*).

⁸² a) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Ger. Pat. 7 de octubre, 1971*, DE 2014757. b) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496.

⁸³ List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.

⁸⁴ Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.



Esquema 28. Reacción de Diels-Alder descrita por MacMillan.

A partir de estos dos últimos descubrimientos, el campo de la organocatálisis ha experimentado un crecimiento exponencial, sobre todo en la última década (ver *Figura 8*).⁸⁵

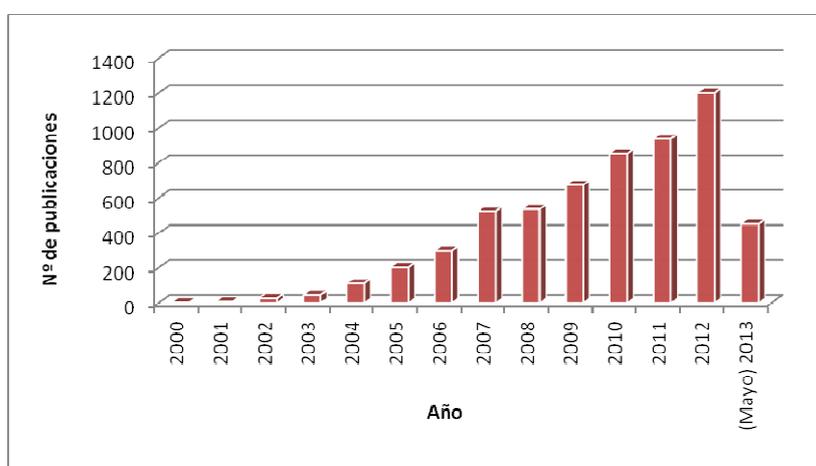


Figura 8. Número de publicaciones por año sobre Organocatálisis en los últimos años.

La organocatálisis asimétrica se encuentra aún en su infancia, pues quedan todavía numerosas investigaciones que permitan establecer sus bases mecanísticas y su posible relevancia en los procesos químicos de la vida. Aun así, y debido al éxito experimentado en los últimos años, ha sido posible la identificación de ciertos modos generales de

⁸⁵ Datos obtenidos de la página SciFinder Scholar realizando la búsqueda “*organocatalysis*”. Esto no quiere decir que todas las publicaciones incluyan una reacción catalítica, pero puede ayudarnos a hacernos una idea del crecimiento de esta área de investigación en la comunidad científica.

activación del sustrato por el catalizador, lo que ayuda a proponer nuevos patrones de reactividad y modelos satisfactorios que explican la transferencia de quiralidad.

Atendiendo al modo de activación del sustrato de la reacción por parte del catalizador, es posible establecer dos grandes grupos de organocatalizadores y/o procesos catalíticos:⁸⁶ procesos organocatalíticos en los que el catalizador y el sustrato interaccionan a través de enlaces covalentes, y aquellos en los que la interacción entre sustrato y catalizador ocurre exclusivamente a través de enlaces no covalentes.

Catálisis covalente.

Muchas de las reacciones organocatalíticas proceden mediante la formación covalente de un complejo activado catalizador-sustrato. Este modo de activación implica la existencia de reacciones químicas reversibles para el anclaje y desanclaje del catalizador al sustrato/producto, de forma que se posibilite la regeneración del catalizador. Los catalizadores más relevantes dentro de este grupo son los aminoácidos, péptidos, alcaloides y moléculas sintéticas portadoras de nitrógeno (aminas primarias o secundarias principalmente).

En numerosas reacciones químicas aparecen aminas primarias o secundarias quirales (generalmente llamadas aminocatalizadores) activando a los correspondientes sustratos carbonílicos (aldehídos y cetonas) mediante la formación reversible de un intermedio, principalmente enamina⁸⁷ o ion iminio,⁸⁸ y en menor proporción dienamina⁸⁹ o catión

⁸⁶ Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis. From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis (Capítulo 2)*, **2005**, Wiley-VHC.

⁸⁷ Para revisiones sobre catálisis vía enamina, véase: a) List, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573. b) List, B. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 548. c) List, B. *Chem. Commun.* **2006**, 819. c) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471. d) Sulzer-Mossé, S.; Alexakis, A. *Chem. Commun.* **2007**, 3123. e) Kano, T.; Maruoka, K. *Chem. Commun.* **2008**, 5465. f) Kumar, I.; Ramaraju, P.; Nisar, A. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 709. g) Peng, F-Z.; Shao, Z-H. *Current Org. Chem.* **2011**, *15*, 4144. h) Xiao, J. *Chem. Cat. Chem.* **2012**, *4*, 612.

⁸⁸ Para revisiones sobre catálisis vía ion iminio, véase: a) Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79. b) Tsogoeva, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701. c) Almasi, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299. d) Erkkilä, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416. e) Jense, K. L.; Dickmeiss, G.; Jiang, H.; Albercht, L.;

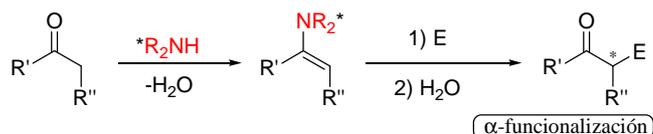
radical-iminio, también conocida como catálisis SOMO⁹⁰ (*Esquema 29*). Estos modos de activación son eficaces para la α , β y γ funcionalización de aldehídos y cetonas mediante la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo.

Jorgensen, K. A. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45* (2), 248. f) Melchiorre, O.; Giuseppe, B. *Synlett*, **2008**, 1759.

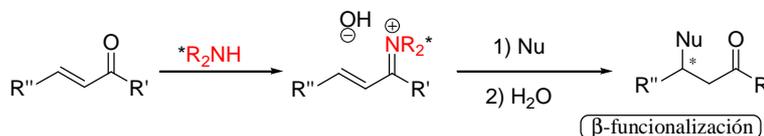
⁸⁹ Para ejemplos sobre catálisis vía dienamina, véase: a) Bertelsen, S.; Marigo, M.; Brandes, S.; Dinés, P.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12973. b) Bertelsen, S.; Nielsen, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7356. c) Bergonzini, G.; Vera, S.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 96858. d) Ramachery, D. B.; Reddy, Y. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 865.

⁹⁰ Para más información sobre este modo de activación, véase: a) Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J-B.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2007**, *316*, 582. b) Young, H. Y.; Hong, J. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004. c) Renaud, P.; Leong, P. *Science*, **2008**, *322*, 55. d) Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1360. e) Benjamin, L.; Maruoka, K.(Edts). *Science of Synthesis, Asymmetric Organocatalysis*. **2012**. Capítulo 1. Publisher: Georg Thime Verlag, Stuttgart, Germany. f) Gentili, P.; Pedetti, S. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5358.

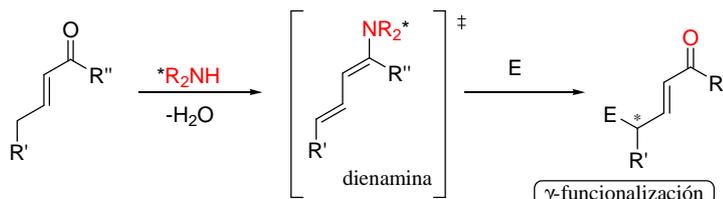
Activación vía enamina:



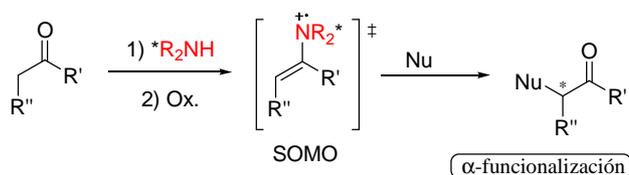
Activación vía ion iminio:



Activación vía dienamina:



Activación vía SOMO:



Esquema 29. Mecanismos de activación por aminocatálisis más estudiados.

Alternativamente, se han descrito otros modos de activación covalente como son la catálisis nucleofílica⁹¹ promovida por aminas terciarias quirales,⁹² los carbenos *N*-heterocíclicos quirales⁹³ o dialquilaminopiridinas quirales.⁹⁴

⁹¹ France, S.; Guerin, D. J.; Miller, S. J.; Lectka, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2985.

⁹² Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5656.

⁹³ Para organocatálisis asimétrica vía carbenos *N*-heterocíclicos, ver: a) Enders, D.; Niemerier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606. b) He, L.; Lv, H.; Zhang, Y.; Ye, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8101. c) Wang, X. N.; Shao, P. L.; Lv, H.; Ye, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4029. d) Huang, X. -L.; Cheng, X. -Y.; Ye, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7585. e) Zhang, Y. R.; Lv, H.; Zhou, D.; Ye, S. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8473. f) Lv, H.; You, L.; Ye, S. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2822. g) Huang, X. L.; He, L.; Shao, P. L.; Ye, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 192. h) Li, G. Q.; Li, Y.;

Catálisis no covalente.

Dentro de la catálisis no covalente se incluyen los procesos en los que la interacción entre el catalizador y los sustratos se realiza a través de interacciones más débiles, como son las de tipo par iónico o enlace de hidrógeno.

La catálisis asimétrica por *transferencia de fase* (PTC)⁹⁵ actúa mediante la formación de un par iónico quiral que puede contribuir a una discriminación enantiofacial. Como su nombre indica, las reacciones requieren sistemas bifásicos, es decir, una fase acuosa en contacto con una orgánica o con una sólida (*Figura 9*). Los reactivos presentes en la fase orgánica se separan gracias a la diferencia de solubilidad de la base inorgánica presente en la fase acuosa. Para que la reacción tenga lugar es necesaria la intervención de una especie que sea capaz de migrar de una fase a otra de manera reversible y que ejerza de mediador entre la base inorgánica y los reactivos, por lo que el catalizador interacciona con la base inorgánica en la fase acuosa y pasa a la fase orgánica como una especie capaz de activar a los reactivos en un entorno quiral, favoreciéndose la reacción. De esta manera el catalizador quiral (normalmente iones de amonio) actúa como intermedio entre la base y los sustratos migrando de una fase a otra.

Dai, L. X.; You, S. L. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1258. i) Li, Y.; Feng, Z.; You, S. L. *Chem. Commun.* **2008**, 2263. j) Li, Y.; Wang, X. N.; Zheng, C.; You, S. L. *Chem. Commun.* **2009**, 5823.

⁹⁴ Para organocatálisis asimétrica vía dialquilaminopiridinas, ver: Wurz, R. P. *Chem. Rev.* **2007**, 5570.

⁹⁵ Revisiones sobre catálisis por transferencia de fase: a) Maruoka, K. *Asymmetric Phase Transfer Catalysis*, **2008**, Wiley-VCH. b) Jew, S. S.; Park, H. G. *Chem. Commun.* **2009**, 7090. c) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5656. d) Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222. e) Maruoka, K. *Chemical Record*, **2010**, *10*, 254. f) Giacalone, F.; Gruttadauria, M.; Agrigento, P.; Noto, R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2406.

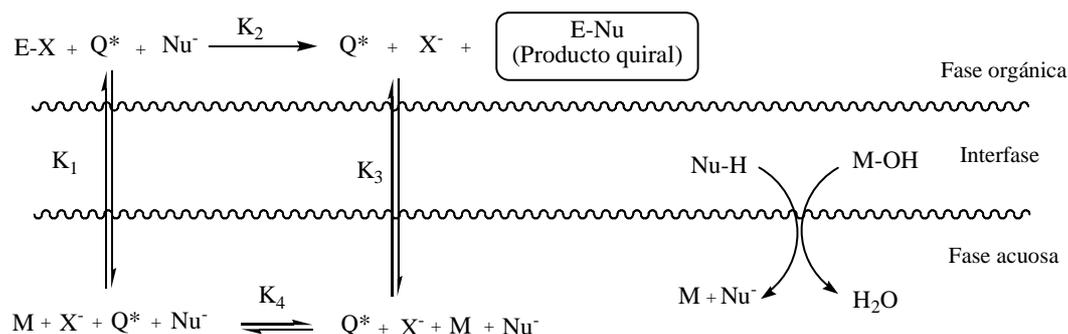


Figura 9. Mecanismo de catálisis por transferencia de fase.

Los catalizadores de transferencia de fase más empleados son las sales de amonio cuaternarias, principalmente las derivadas de la *Cinchona*⁹⁶ y binaftilaminas⁹⁷ (Figura 10).

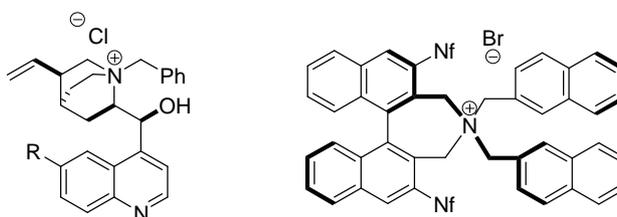


Figura 10. Catalizadores de transferencia de fase más empleados.

La otra catálisis no covalente en la que se genera un par iónico es la promovida por bases de Brønsted.^{98,95f} En estos casos se produce la abstracción de un protón de la especie pro-nucleófila para convertirla en una especie con mayor carácter nucleofílico,

⁹⁶ a) O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Wu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353. b) Lygo, B.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8595. c) Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414. d) Tommaso, M.; van Maarseven, J. H.; Hiemstra, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7496.

⁹⁷ He, R.; Shirakawa, S.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16620.

⁹⁸ Para revisiones sobre catálisis asimétrica empleando bases de Brønsted, véase: a) Tiang, A.; Goss, J. M.; McDougal, N. T.; Schaus, S. E. *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 145. b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; López, R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 632. c) Denmark, S. E.; Beutner, G. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1560. d) Wurz, R. P. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5570. e) France, S.; Guerin, D. J.; Miller, S. J.; Lectka, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2985.

creando simultáneamente un entorno quiral a través de la formación de un par iónico. La imposibilidad de conocer a priori la direccionalidad de las interacciones electrostáticas entre los pares iónicos resultantes dificulta la predicción de la estereoquímica del proceso. En la *Figura 11* se presenta el ciclo catalítico propuesto para este tipo de reacciones.

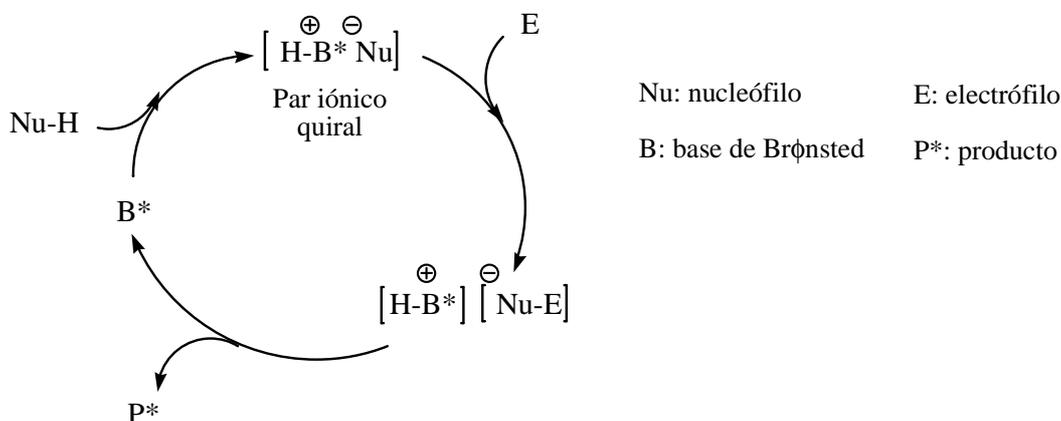


Figura 11. Ciclo catalítico propuesto para catálisis no covalente promovida por bases de Brønsted.

Entre las bases de Brønsted quirales más utilizadas se encuentran las aminas terciarias, guanidinas, amidas, imidazoles y los alcaloides tipo *Cinchona* con sus formas pseudoenantioméricas, como son la quinina, quinidina, cinconina y cinconidina (*Figura 12*).

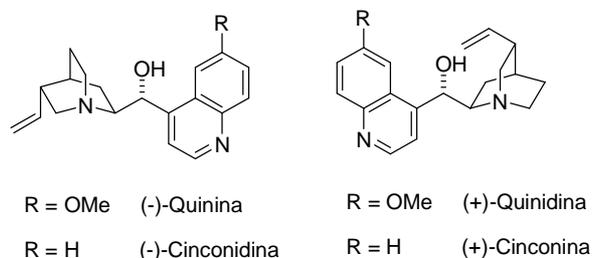


Figura 12. Algunos catalizadores de tipo base de Brønsted.

Por otra parte, la catálisis por *enlace de hidrógeno* se establece generalmente entre sustratos que contienen grupos coordinantes y un ácido de Brønsted quiral que actúa

como catalizador. La formación de estos enlaces entre el catalizador y el sustrato de una reacción provoca un aumento del carácter electrofílico de este último, facilitando así el ataque nucleofílico. Además, gracias a este tipo de interacciones débiles, la reacción ocurre en un entorno quiral que favorece una de las dos posibles aproximaciones faciales Nu-E, originando un producto enantioméricamente enriquecido. Los compuestos más representativos de este tipo de catálisis son dioles⁹⁹ (TADDOL), derivados de ureas,¹⁰⁰ tioureas¹⁰¹ y escuaramidas¹⁰² o ácidos fosfóricos¹⁰³ (Figura 13).

⁹⁹ Para revisiones generales sobre el uso de binaftol y derivados, véase: a) McCarthy, M.; Guiry, P. J. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 3809. b) Chen, Y.; Yekta, S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155, c) Bringmann, G.; Mortimer, A. J. P.; Keller, P. A.; Gresser, M. J.; Garner, J.; Breuning, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384. d) Brunel, M. J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857. e) Brunel, J. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, PR1-PR45. Para el primer ejemplo organocatalítico y enantioselectivo empleando TADDOL como catalizador, véase: f) Huang, Y.; Unni, A. K.; Thadani, A. N.; Rawal, V. H. *Nature*, **2003**, *424*, 146. g) Gratzner, K.; Waser, M. *Synthesis*, **2012**, *44*, 3661. h) Belokon, Y. N.; Gugkaeva, Z. T.; Maleev, V. I.; Moskalenko, M. A.; North, M.; Tsaloev, A. T. *Tetrahedron:Asymmetry*, **2010**, *21*, 1793.

¹⁰⁰ a) Pihko, P. (Edts). *M. Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*. **2009**, 141-351. Publisher: Wiley-VCH Verlag GMBH&Co. KGaA, Weinheim, Germany. b) Connon, S. J. *Synlett*, **2009**, *3*, 354, y referencias allí citadas. c) Benjamin, L.; Maruoka, K. (Edts). *Science of Synthesis, Asymmetric Organocatalysis*. **2012**. Capítulo 2. Publisher: Georg Thime Verlag, Stuttgart, Germany.

¹⁰¹ a) Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289. b) Pihko, P. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2062. c) Takemoto, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4299. d) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520. e) Connon, S. J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418. f) Akiyama, T.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999. g) Takemoto, Y. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2006**, *64*, 1139. h) Takemoto, Y.; Miyabe, H. *Chimia* **2007**, *61*, 269. i) Marqués-López, E.; Herrera, R. P. *An. Quim.* **2009**, *105*, 5. j) Takemoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 593. k) Siau, W-Y.; Wang, J. *Catal. Sci. Technol.*, **2011**, *1*, 1298.

¹⁰² a) Zhu, Y.; Malerich, J. P.; Rawal, V. H. *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 157. b) Zhu, Y.; Malerich, J. P.; Rawal, V. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 153. c) Jiang, H.; Paixao, M. W.; Monge, D.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2775. d) Konishi, H.; Lam, T. Y.; Malerich, J. P.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2028. e) Alemán, J.; Parra, A.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6890, y referencias allí citadas. f) Dong, Z.; Qiu, G.; Zhou, H-B.; Dong, C. *Tetrahedron:Asymmetry*, **2012**, *23*, 1550.

¹⁰³ a) Yamamoto, H. "Lewis acids in organic synthesis", **2010**, Wiley, Weinheim. b) Yamamoto, H.; Futatsugi, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1924. c) Terada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83*. d) Zamfir, A.; Schenker, S.; Freund, M.; Tsogoeva S. B. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5262. e) Schenker, S.; Zamfir, A.; Freund, M.; Tsogoeva, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2209.

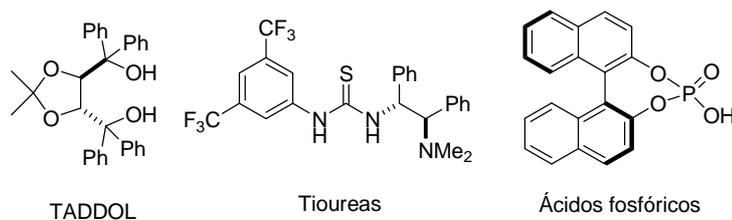


Figura 13. Algunos catalizadores de tipo ácido de Brønsted.

Por último, hay que mencionar que dentro del grupo de catálisis no covalente se incluye también aquella promovida por moléculas quirales de bajo peso molecular, entre ellas péptidos,¹⁰⁴ éteres corona,¹⁰⁵ oligonucleótidos, calixarenos¹⁰⁶ o ciclodextrinas, que participan en la activación del sustrato mediante la formación de complejos supramoleculares (host-guest).¹⁰⁷

Con intención de contextualizar la investigación desarrollada en esta Tesis Doctoral, nos centraremos en la catálisis no covalente, y más concretamente en la catálisis por enlaces de hidrógeno/ ácidos de Brønsted.

I.3.1.1. Organocatálisis asimétrica no covalente mediante donadores de enlaces de hidrógeno/ácidos de Brønsted.

Como ya se ha mencionado anteriormente, este tipo de catalizadores activan electrofílicamente al sustrato de una reacción, generalmente compuestos carbonílicos e iminas. Esto implica una disminución de la densidad electrónica del heteroátomo, es

¹⁰⁴ Para revisiones sobre este tema, véase: Colby, E. A.; Mennen, S. M.; Xu, Y.; Miller, S. J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5759.

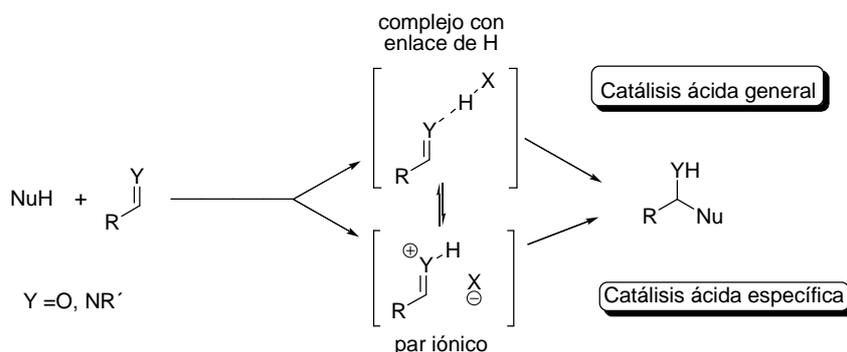
¹⁰⁵ Huszthy, P.; Tóth, T. *Per. Pol. Chem. Eng.* **2007**, *51/2*, 45.

¹⁰⁶ Para una revisión sobre sistemas catalíticos supramoleculares basados en calixarenos, véase: Karkhanov, E. E.; Maksimov, A. L.; Runova, E. A.; Kardasheva, Y. S.; Terenina, M. V.; Buchneva, T. S.; Guchkova, A. Y. *Macromol. Symp.* **2003**, *204*, 159.

¹⁰⁷ Para una revisión sobre la selectividad en complejos supramoleculares tipo “host-guest”, véase: Schneider, H.-J.; Yatsimirsky, A. K. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 263.

decir, disminuye la energía del LUMO (Orbital $\pi_{C=X}^*$) activando al grupo carbonilo o imino para el ataque del nucleófilo.

La adición nucleofílica a este tipo de compuestos puede transcurrir mediante diferentes modos de activación (*Esquema 30*). Así, dependiendo de la acidez del sustrato y del catalizador se puede observar catálisis mediada por enlaces de hidrógeno (catálisis ácida general) o catálisis a través de la formación de pares iónicos (catálisis específica o catálisis por ácidos de Brønsted). Hay que mencionar que, en algunos casos, no es fácil distinguirlas debido al equilibrio por transferencia de protón que existe entre los estados activados de cada tipo de catálisis.



Esquema 30. Catálisis ácida general *versus* catálisis ácida específica.

Si nos centramos en la catálisis ácida general, es decir, mediante enlaces de hidrógeno, es posible diferenciar dos modos de activación de compuestos carbonílicos o iminas (*Figura 14*): doble enlace de hidrógeno y enlace de hidrógeno simple.

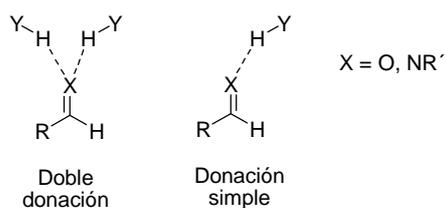


Figura 14. Modos de activación mediante donadores de enlaces de hidrógeno.

I.3.1.2. Organocatalizadores con doble donación por enlaces de hidrógeno.

Especies capaces de donar dos enlaces de hidrógeno como las ureas y las tioureas, y en menor medida, los iones amidinio y guanidinio,¹⁰⁸ se han convertido en una nueva clase de catalizadores privilegiados que han encontrado aplicaciones en transformaciones mecanísticamente diversas. La donación simultánea de dos enlaces de hidrógeno ha demostrado ser una estrategia altamente eficiente para la activación electrofílica tanto en enzimas como en sistemas catalíticos sintéticos. Varias propiedades de este enlace de hidrógeno “bifurcado” pueden contribuir a su utilidad en catálisis. Estas interacciones se benefician de una superior fuerza y direccionalidad, en comparación con los enlaces de hidrógeno simples. De una manera análoga, la existencia de dos puntos de anclaje es una estrategia tremendamente poderosa en la síntesis asimétrica con ácidos de Lewis metálicos.¹⁰⁹ Sin embargo, mientras que los requerimientos para la coordinación multidentada a un ácido de Lewis quiral imponen frecuentes limitaciones en lo referente a la estructura del sustrato, en principio cualquier base de Lewis es capaz de quedar involucrada en enlaces de hidrógeno bifurcados.

Los ejemplos más destacados de este tipo de catalizadores son las ureas y las tioureas, compuestos ampliamente estudiados en el campo del reconocimiento molecular debido precisamente a su facilidad para formar puentes de hidrógeno.¹¹⁰ Los trabajos pioneros de Curran y Kuo describen varias transformaciones orgánicas de importancia, como la alilación radicalaria de sulfóxidos¹¹¹ (*Esquema 31*), la transposición de Claisen de alil vinil éteres¹¹² (*Esquema 32*) o la reacción de Diels-Alder¹¹³ (*Esquema 33*),

¹⁰⁸ Leow, D.; Tan, C. H. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 488.

¹⁰⁹ Johnson, J.S.; Evans, D. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325.

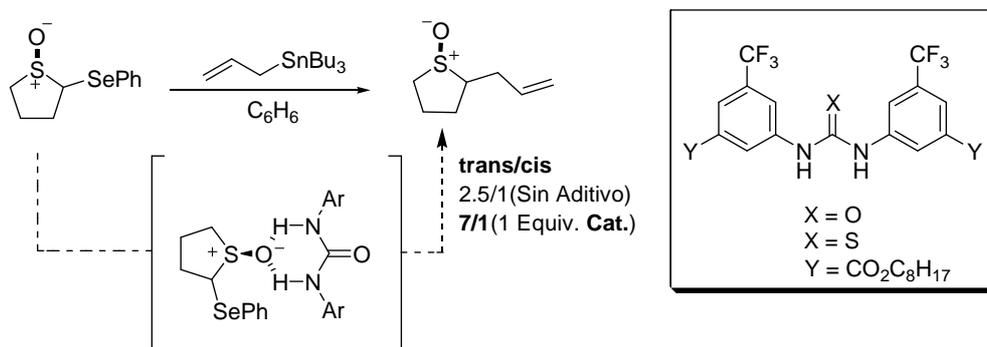
¹¹⁰ a) Etter, M. C.; Panunto, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5896. b) Etter, M. C.; Urbańczyk-Lipkowska, Z.; Zia-Ebrahimi, M.; Panunto, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8415. c) Etter, M. C. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 120. d) Kelly, T. R.; Kim, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7072.

¹¹¹ Curran, D. P.; Kuo, L. H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3259.

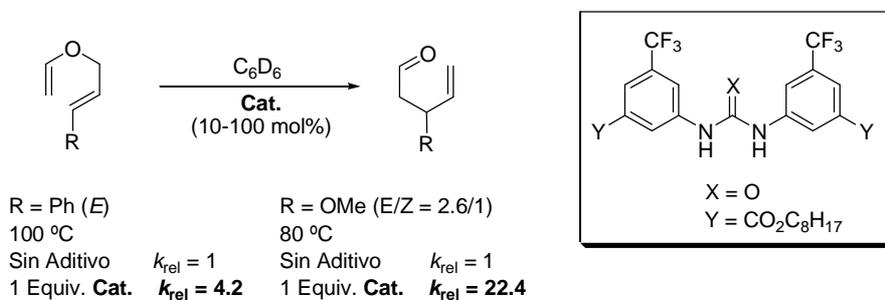
¹¹² Curran, D. P.; Kuo, L. H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6647.

¹¹³ a) Blake, J. F.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7430. b) Blake, J. F.; Lim, D.; Jorgensen, W. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *31*, 803.

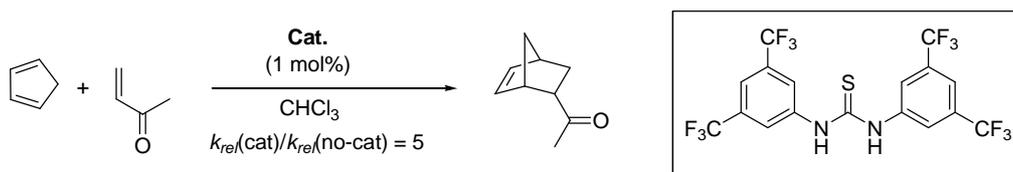
empleando catalizadores aquirales aromáticos basados en ureas y tioureas con grupos atractores de electrones en el anillo aromático.



Esquema 31. Alilación radicalaria de sulfóxidos.

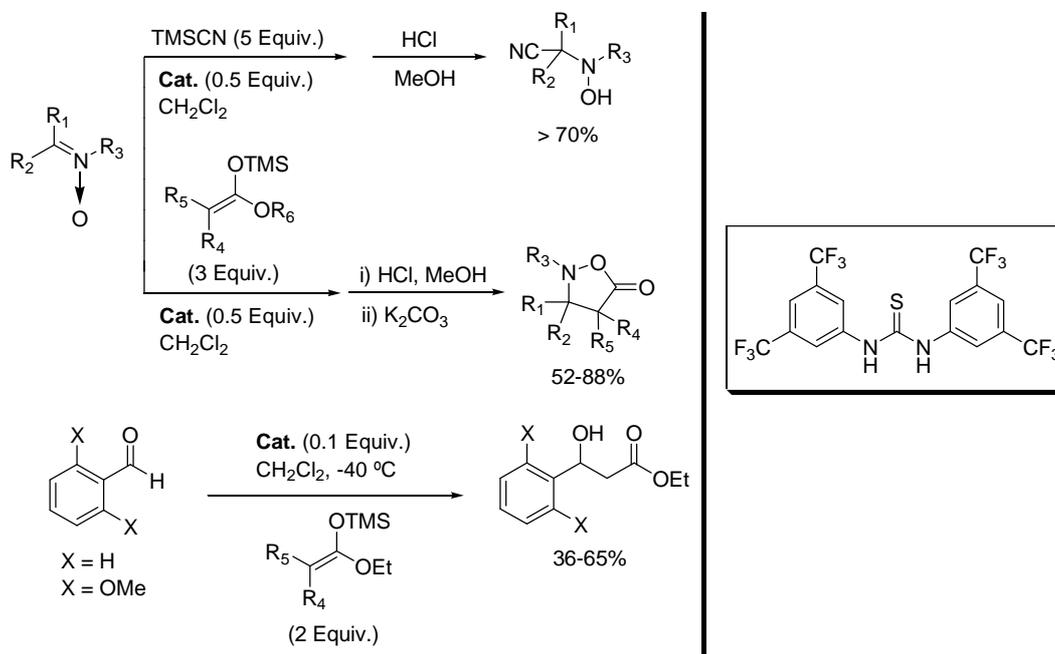


Esquema 32. Transposición de Claisen de alil vinil éteres.

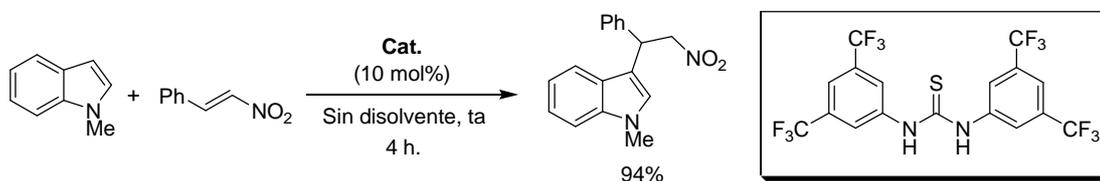


Esquema 33. Reacción de Diels-Alder.

Más recientemente, se ha descrito la eficiencia de estos catalizadores en la adición de TMSCN y silil acetales de cetena a nitronas y aldehídos¹¹⁴ (*Esquema 34*) y la adición de N-metilindol al β -nitroestireno¹¹⁵ (*Esquema 35*).



Esquema 34. Adición de TMSCN y silil acetales de cetena a nitronas y aldehídos.



Esquema 35. Adición de N-metilindol al β -nitroestireno.

El análisis de todos estos ejemplos de catálisis con diaril ureas o tioureas aquirales revela que la máxima aceleración se consigue con derivados que poseen grupos

¹¹⁴ Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2817.

¹¹⁵ Dessole, G.; Herrera, R. P.; Ricci, A. *Synlett.* **2004**, 2374.

fuertemente atractores de electrones en las posiciones meta (3 y 5) del anillo aromático. Diversos factores pueden contribuir al comportamiento especial de estos compuestos. La presencia de grupos atractores de electrones serviría para disminuir el pK_a de los enlaces N-H, aumentando su capacidad donadora de H. También se ha sugerido que la introducción de grupos atractores de electrones, que no sean capaces de formar enlaces de hidrógeno (Ej. CF_3) en las posiciones meta de los anillos aromáticos podría aumentar la eficiencia catalítica debido a la rigidez conformacional que se consigue por interacciones intramoleculares X-H entre los H en orto del anillo aromático, relativamente ácidos, y el heteroátomo de la urea o tiourea (*Figura 15*), que minimizarían la pérdida de entropía producida en la complejación de los compuestos carbonílicos.¹¹⁶

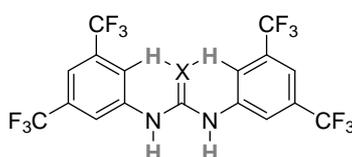


Figura 15. Conformación rígida debido a interacciones X-H, X= S, O.

Las ureas y tioureas presentan una serie de características estructurales que determinan su capacidad para catalizar reacciones enantioselectivas de un variado tipo de nucleófilos y electrófilos. Por una parte, y según se deduce de estudios llevados a cabo en estado sólido y en disolución, la doble interacción por enlaces de H permite a las (tio)ureas activar aceptores estructuralmente diversos. Adicionalmente, estos compuestos son fácilmente asequibles y modulables. Así, la modificación de los sustituyentes en los átomos de nitrógeno permite un alto grado de variabilidad de las propiedades electrónicas y estéricas del catalizador.

Por otra parte, no debe resultar extraño que se hayan desarrollado más catalizadores basados en tioureas que en ureas, debido principalmente a las siguientes razones:

¹¹⁶ Connon, S. J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418.

- Las tioureas son, en general, más solubles en los disolventes orgánicos habituales, y más fáciles de preparar (el tiofosgeno es mucho más fácil de manejar y menos tóxico que el fosgeno).
- El grupo tiocarbonilo es un aceptor de enlaces de hidrógeno mucho más débil,¹¹⁷ lo que minimiza la pérdida de concentración efectiva de catalizador por interacción consigo mismo (autoasociación).
- Las tioureas poseen una capacidad donadora de hidrógeno superior a la de las ureas, como consecuencia de mayor acidez (pK_a tiourea = 21.1, pK_a urea = 26.9).¹¹⁸

Desde los trabajos de Curran y col. hasta la actualidad se han desarrollado numerosos tipos de tioureas y ureas quirales basadas en los diseños estructurales que provienen del reconocimiento molecular. Su aplicación en catálisis asimétrica data de 1998, cuando Jacobsen y col. descubrieron que determinadas bases de Schiff catalizaban la hidrocianación de una variedad de iminas (*Esquema 36*).¹¹⁹ Estos compuestos habían sido diseñados originalmente como ligandos potenciales de ácidos de Lewis metálicos, pero sorprendentemente, se observó una mayor enantioselectividad en ausencia de metal.¹²⁰ Diversos estudios mecanísticos eran consistentes con una activación del electrófilo para el ataque del cianuro basada en un doble enlace de H entre los protones ácidos de los grupos NH y el par de electrones libre de la imina. De una manera similar a la catálisis enzimática, en la que existen interacciones por enlaces de hidrógeno en los

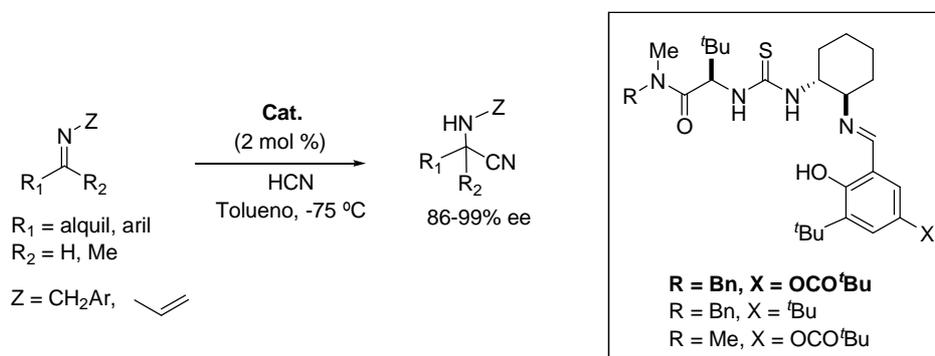
¹¹⁷ a) Wilcox, C. S.; Kim, E.-I.; Romano, D.; Kuo, L. H.; Burt, A. L.; Curran, D. P. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 621. b) Schreiner, P. R.; Wittkopp, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 217. c) Wittkopp, A.; Schreiner, P. R. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 407.

¹¹⁸ a) Bordweel, F. G.; Algrim, D. J.; Jr. Harrelson, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5903. b) Jakab, G.; Tancon, C.; Zhang, Z.; Lippert, K. M.; Schreiner P. R. *Org. Lett.* **2012**, *14* (7), 1724.

¹¹⁹ a) Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901. b) Sigman, M. S.; Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1279. c) Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 870. d) Su, J. T.; Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 197. e) Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012.

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

estados de transición, este tipo de catálisis puede describirse como una *catálisis ácida general*.



Esquema 36. Hidrocianación de iminas.

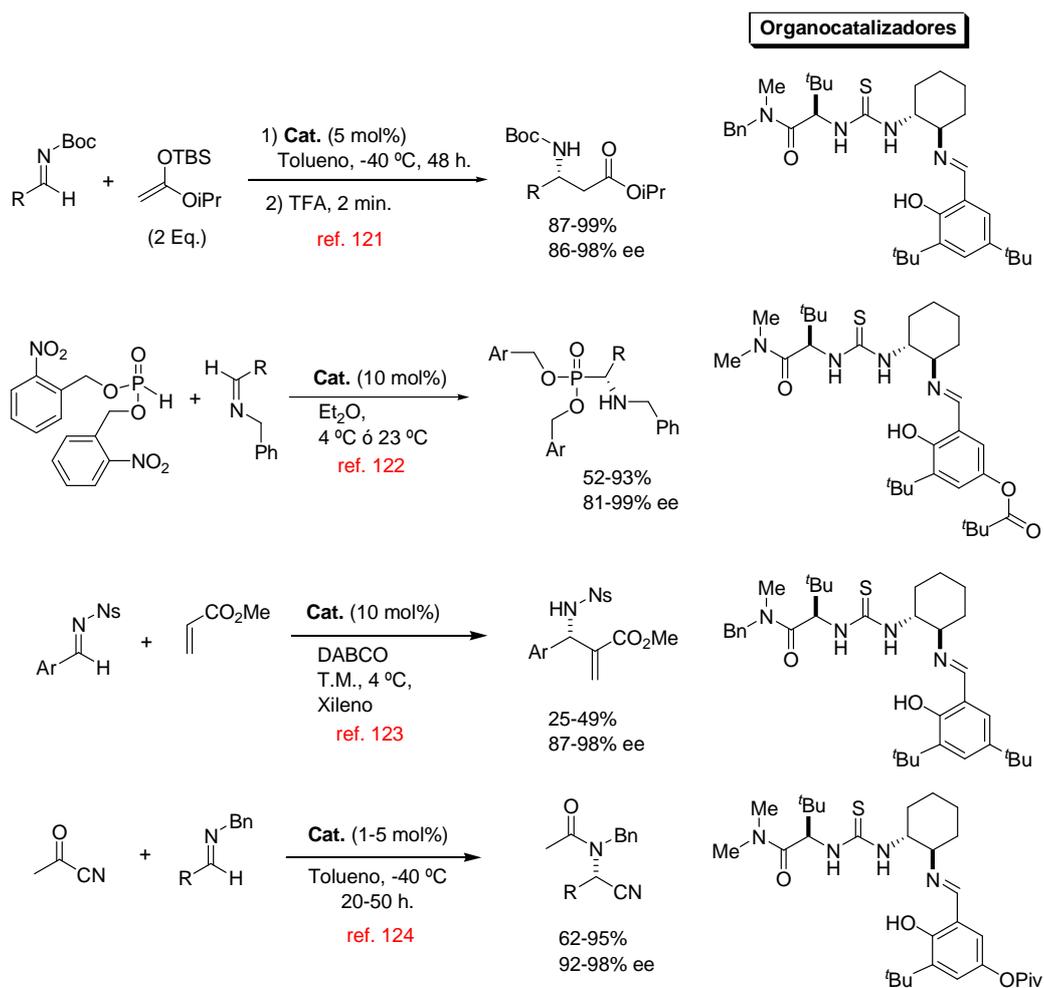
En principio se podría pensar que las ureas y tioureas quirales ricas en electrones del tipo de las propuestas por Jacobsen como catalizadores de la reacción de Strecker, al ser donadores de H mucho más débiles, tendrían una aplicabilidad restringida a un conjunto pequeño de reacciones. Sin embargo, las ureas y tioureas de este tipo catalizan una gran variedad de adiciones enantioselectivas a iminas (*Esquema 37*), como la reacción de Mannich asimétrica,¹²¹ la hidrofosfonilación,¹²² la reacción de aza Baylis-Hillman¹²³ y la acil-cianación.¹²⁴

¹²¹ Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964.

¹²² Joly, G. D.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4102.

¹²³ Raheem, I. T.; Jacobsen, E. N. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1701.

¹²⁴ Pan, S. C.; Zhou, J.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 612.



Esquema 37. Adiciones enantioselectivas a iminas.

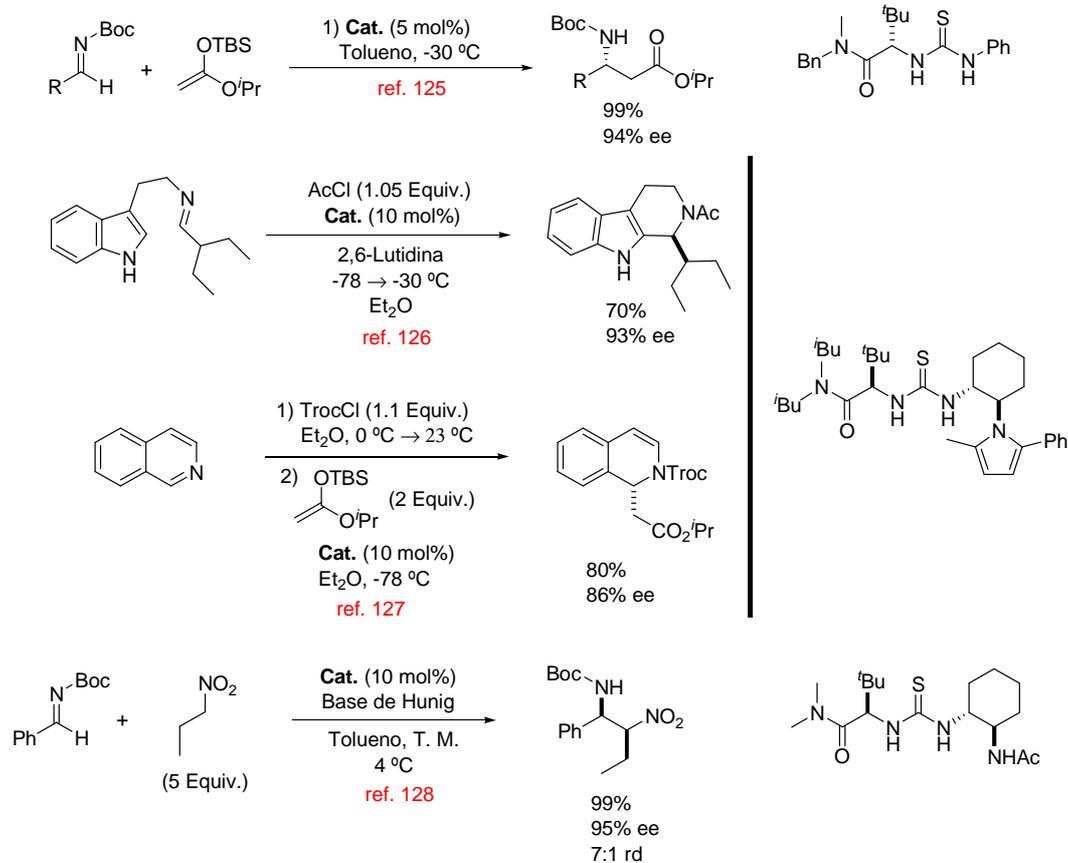
En los últimos años, se ha demostrado que es posible llevar a cabo una considerable simplificación estructural de los catalizadores de Jacobsen, desarrollándose tioureas modificadas de estructura optimizada carentes del fragmento de salicilaldimina. Estos nuevos catalizadores se han mostrado efectivos para reacciones como la Mannich,¹²⁵ la Pictet-Spengler asimétrica,¹²⁶ la acil-Mannich¹²⁷ y la nitro-Mannich¹²⁸ (Esquema 38).

¹²⁵ Wenzel, A. G.; Lalonde, M. P.; Jacobsen, E. N. *Synlett*. **2003**, 12, 1919.

¹²⁶ Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10558.

¹²⁷ Taylor, M. S.; Torunaga, N.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6700.

Organocatalizadores



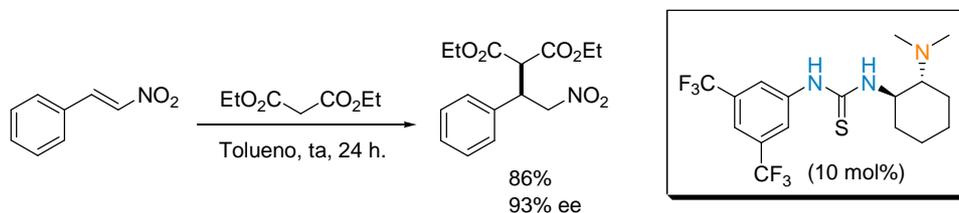
Esquema 38

La síntesis de este tipo de compuestos empleando aminas que incorporan grupos básicos o ácidos adicionales en posiciones estratégicas del esqueleto permite el diseño de *catalizadores bifuncionales*. Esta **catálisis bifuncional**¹²⁹ se inspira en los sistemas

¹²⁸ Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 466.

¹²⁹ Para revisiones recientes, véase: a) Shibasaki, M.; Matsunaga, S.; Kumagai, N. *Synlett.* **2008**, 1583. b) Connon, S. J. *Chem. Commun.* **2008**, 2499. c) Zhang, Z. G.; Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187. d) Kotke, M.; Schreiner, P. R. *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*. Ed.: P. Pihko, **2009**, Wiley-VCH. e) Pihko, P. M.; Rahaman, H. *Enantioselective Organocatalyzed*

enzimáticos naturales, en los que la activación de un electrófilo y un nucleófilo ocurren simultáneamente. El primer catalizador tiourea bifuncional, que incorporaba un grupo dimetilamino de carácter básico, fue desarrollado por Takemoto y col. para la adición conjugada de malonatos a β -nitroestirenos (*Esquema 39*).¹³⁰



Esquema 39

La amina terciaria básica y el centro reactivo de la tiourea actúan de manera sinérgica en la catálisis de este proceso, activando al nucleófilo mediante una catálisis básica general y al electrófilo mediante enlaces de H con el grupo nitro (*Figura 16*). La función amina tiene un efecto significativo en la velocidad de la reacción, pero sólo una ligera influencia sobre la enantioselectividad. El mecanismo de esta reacción ha sido ampliamente estudiado usando cálculos de la TDF por el grupo de Imre Pápai.¹³¹

Reactions I. 2011, Ed.: R. Mahrwald, Springer, Heidelberg. f) Briere, J.-F.; Oudeyer, S.; Dalla, V.; Levacher, V. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1696.

¹³⁰ Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672; Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119.

¹³¹ Hamza, A.; Schubert, G.; Soós, T.; Pápai, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13151.

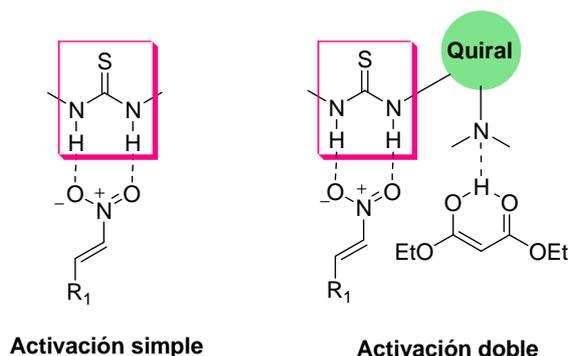


Figura 16. Modelo de activación del organocatalizador bifuncional.

Esta reactividad ha sido extendida posteriormente a adiciones diastereo- y enantioselectivas de cetoésteres sustituidos y a dobles adiciones de Michael a β -cetoésteres γ,δ -insaturados.^{132,133} También se encuentran descritas reacciones catalizadas por esta misma tiourea que involucran nucleófilos y electrófilos de naturaleza diferente, como las adiciones de ácido tioacético a nitroalquenos¹³⁴ o la reacción de tipo aza-Henry de *N*-fosfinoil iminas con nitroalcanos.¹³⁵

Otros resultados posteriores sugieren que las tioureas bifuncionales pueden catalizar de manera eficiente la adición conjugada a compuestos carbonílicos α,β -insaturados. Ejemplos de este comportamiento son la adición 1,4 de ácido tioacético a chalconas¹³⁶ y de tioles aromáticos a cicloalquenonas¹³⁷ (*Esquema 40*), y la adición de Michael de tioles, malononitrilo y varios compuestos metilénicos activos a imidas α,β -insaturadas (*Esquema 41*).^{138,139} Estos resultados demuestran que tanto los grupos carbonilo cetónicos como los derivados de ácido pueden ser activados por estas especies.

¹³² Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119.

¹³³ Hoashi, Y.; Yabuta, T.; Takemoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9185; Hoashi, Y.; Yabuta, T.; Yuan, P.; Miyabe, H.; Takemoto, Y. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 365.

¹³⁴ Adición de ácido tioacético a β -nitroestirenos: Li, H.; Wang, J.; Zu, L.; Wang, W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2585.

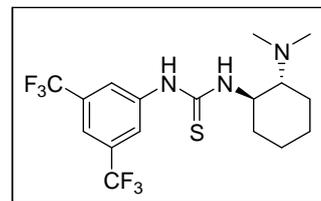
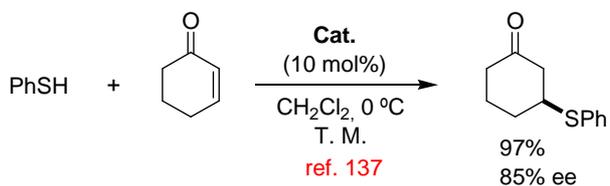
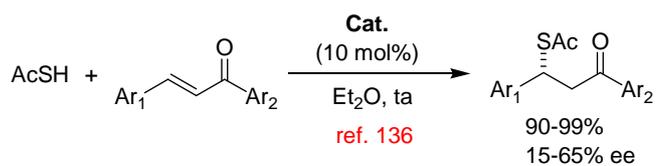
¹³⁵ Okino, T.; Nakamura, S.; Furukawa, T.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 625.

¹³⁶ Li, H.; Zu, L.; Wang, J.; Wang, W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3145.

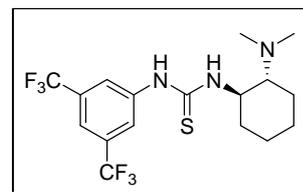
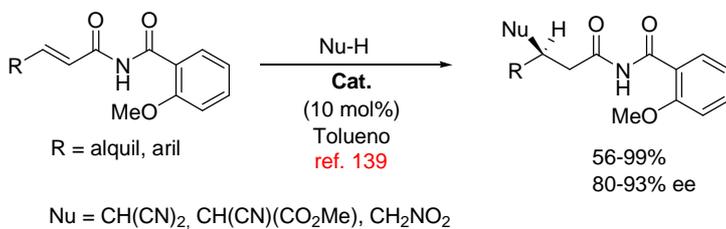
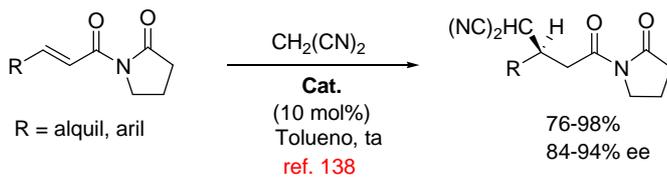
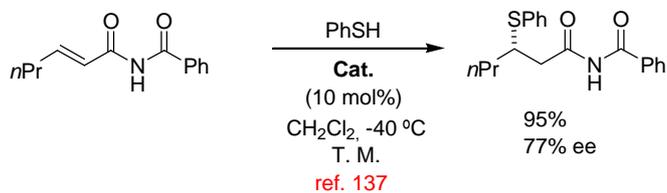
¹³⁷ Li, B.-J.; Jiang, L.; Liu, M.; Chen, Y.-C.; Ding, L.-S.; Wu, Y. *Synlett.* **2005**, *4*, 603.

¹³⁸ Inokuma, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9413.

¹³⁹ Hoashi, Y.; Okino, T.; T.; Takemoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4032.



Esquema 40



Esquema 40

En la *Figura 17* se representa el estado de transición propuesto por los autores para la reacción de adición de malononitrilo a imidas α,β -insaturadas, que basado en datos de espectroscopía de RMN, sugiere la mencionada doble activación mediante enlaces de hidrógeno.

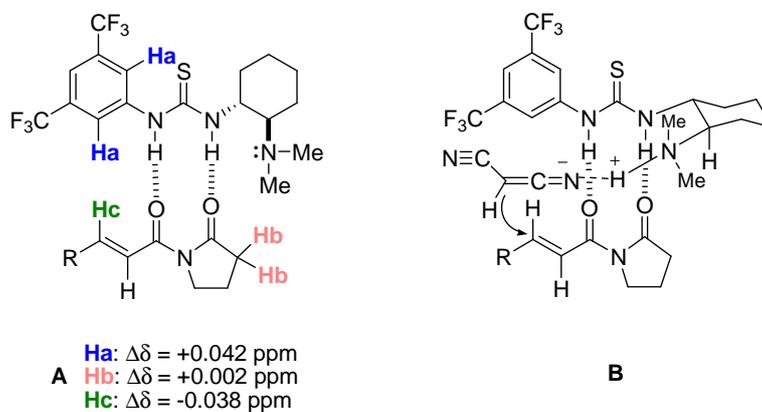
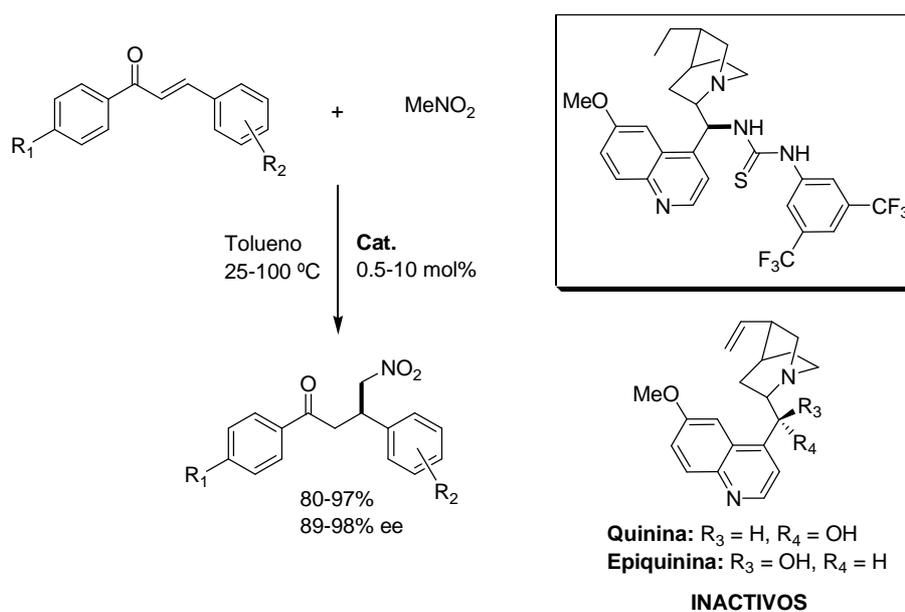


Figura 17. Datos espectroscópicos ^1H -RMN del complejo catalizador-sustrato (A) y estado de transición propuesto (B) para la adición de Michael catalizada por una tiourea bifuncional.

Dentro de este grupo de reacciones de adición a compuestos carbonílicos α,β -insaturados como aceptores de Michael, cabe destacar los resultados obtenidos con una tiourea bifuncional que incorpora un fragmento amínico básico derivado de la epiquinina. Así, Soós y col. encontraron que catalizadores bifuncionales de tipo tiourea-*Cinchona* eran muy efectivos en la adición de nitrometano a chalconas¹⁴⁰ (*Esquema 42*). Curiosamente, catalizadores análogos hidroxilados también bifuncionales derivados de quinina, que han demostrado su efectividad como organocatalizadores bifuncionales en procesos relacionados, resultaron ser inactivos en esta reacción, demostrando la importancia de una orientación relativa adecuada de los grupos funcionales ácido y básico en la molécula del catalizador.

¹⁴⁰ Vakulya, B.; Varga, S.; Csámpai, A.; Soós, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967.

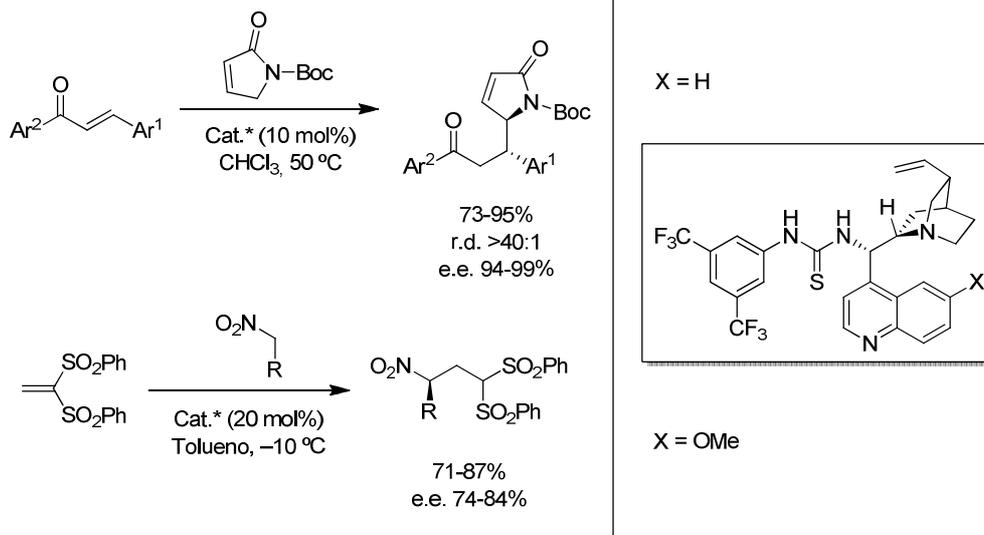


Esquema 42

En los últimos años, catalizadores bifuncionales de tipo tiourea/derivado de *Cinchona* han sido empleados en reacciones de adición conjugada de γ -butirolactamas α,β -insaturadas a chalconas¹⁴¹ y de nitroalcanos a vinil sulfonas¹⁴² (Esquema 43).

¹⁴¹ Zhang, Y.; Shao, Y. L.; Xu, H. S.; Wang, W. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1472.

¹⁴² Zhu, Q.; Lu, Y. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1721.



Esquema 43

Además de lo comentado anteriormente, en los últimos años se han incorporado al diseño de catalizadores bifuncionales diferentes grupos funcionales (aminas, fosfinas, hidroxilos, amidas, guanidinos, etc.) con la idea de proporcionar diferentes posibilidades de activación (catálisis básica/nucleofílica, interacciones débiles adicionales, aminocatálisis, etc.) a estructuras que contienen un grupo donador de enlaces de hidrógeno (urea, tiourea o escuaramida, principalmente). Como se ilustra en la *Figura 18*, se ha llevado a cabo la síntesis y evaluación en organocatálisis asimétrica de catalizadores con una gran diversidad estructural, que contienen esqueletos quirales derivados de aminoácidos, alcaloides, aminoalcoholes, o diaminas con centros estereogénicos en las cadenas alquílicas, ejes quirales contenidos en unidades de biarilo, etc.

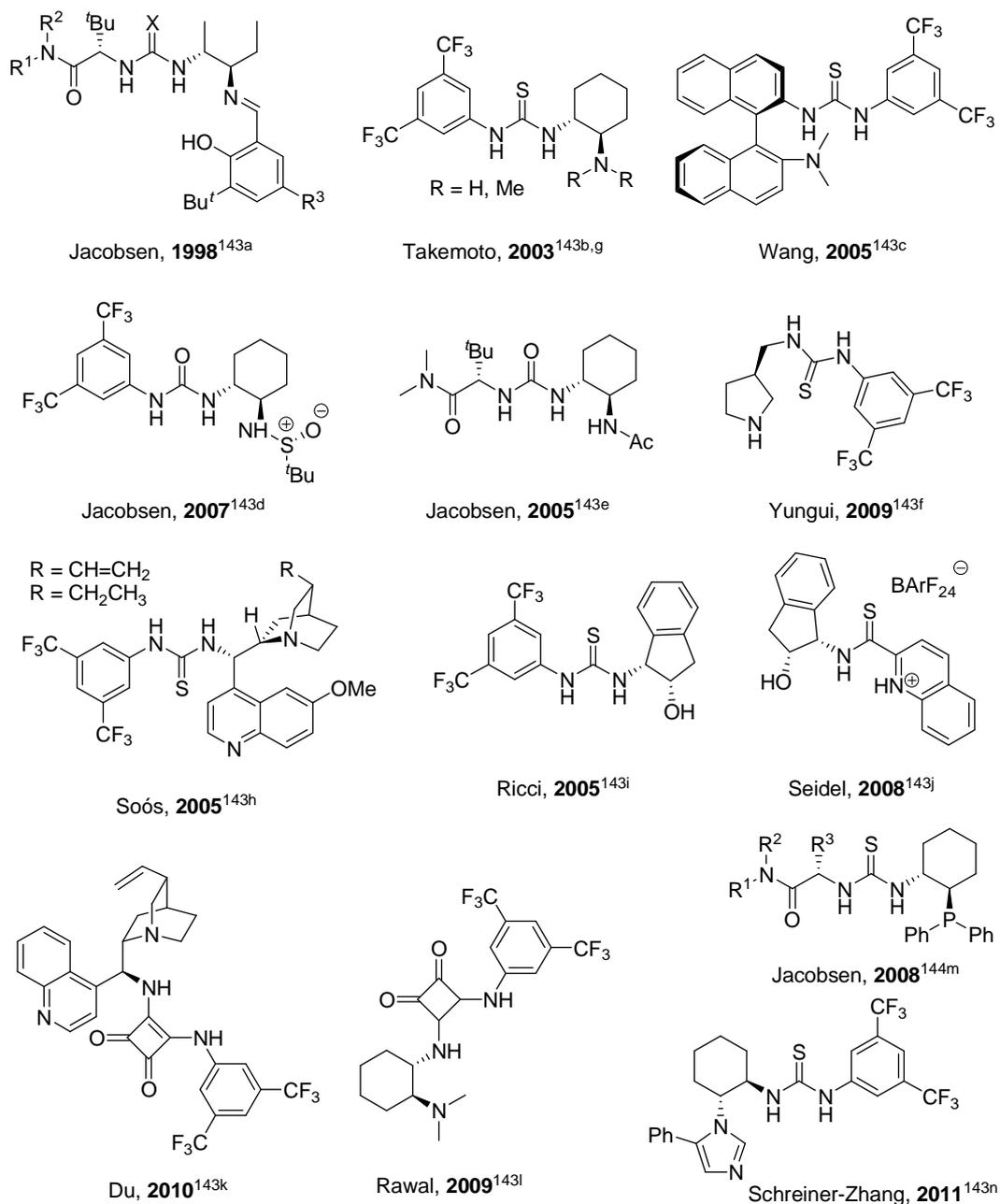


Figura 18. Catalizadores bifuncionales donadores de enlaces de hidrógeno/X.¹⁴³

¹⁴³ a) Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901. b) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672. c) Wang, J.; Li, H.; Yu, X.; Zu, L.; Wang, W.

Sin embargo, recientemente han sido incorporados a estos estudios los llamados catalizadores multicentro homo-funcionales,¹⁴⁴ los cuales contienen varias unidades donadoras de enlaces de hidrógeno, tales como las bis-(tio)ureas (*Figura 19*).

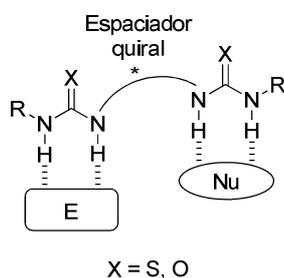


Figura 19. Organocatalizador multicentro homo-funcional.

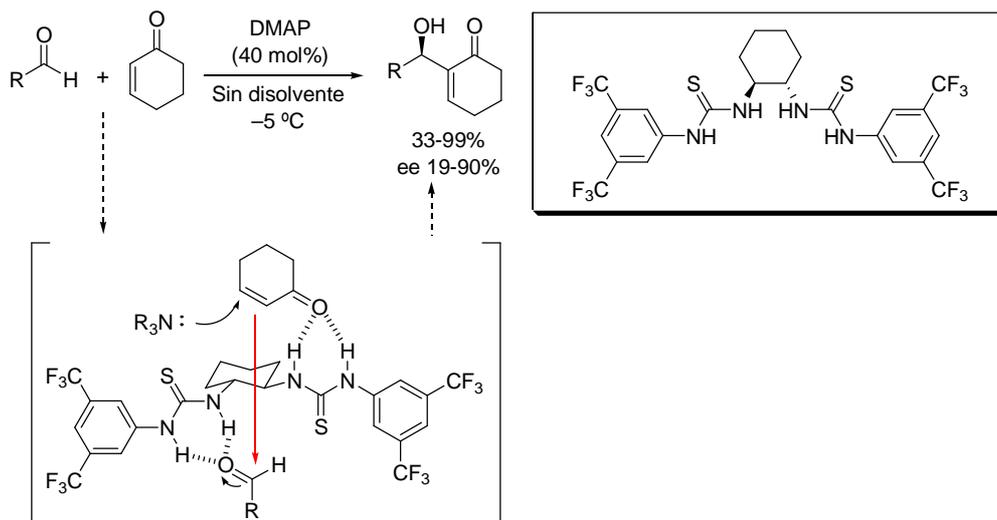
Un ejemplo de este tipo de activación fue propuesto en una reacción de Baylis-Hillman asimétrica¹⁴⁵ catalizada por la bis-tiourea derivada de la (1*R*,2*R*)-ciclohexildiamina que se representa en el *Esquema 44*.

Org. Lett. **2005**, *7*, 4293. d) Tan, K. L.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1315. e) Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 466. f) Zhang, H.; Chuan, Y.; Li, Z.; Peng, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2288. g) Berkessel, A.; Seelig, B. *Synthesis* **2009**, *12*, 2113. h) Vakulya, B.; Varga, S.; Csampai, A.; Soos, T. *Org. Lett.* **2005**, *10*, 1967. i) Herrera, R. P.; Sgarzani, V.; Bernardi, L.; Ricci, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6576. j) Ganesh, M.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16464. k) Yang, W.; Du, D. *Org. Lett.* **2010**, *23*, 5450. l) Qian, Y.; Ma, G.; Lv, A.; Zhu, H.; Zhao, J.; Rawal, V. H. *Chem. Commun.* **2010**, 3004. m) Fang, Y.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5660. n) Zhang, Z.; Lippert, K. M.; Hausmann, H.; Kotke, M.; Schreiner, P. R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9764.

¹⁴⁴ Sohtome, Y.; Nagasawa, K. *Synlett* **2010**, 1.

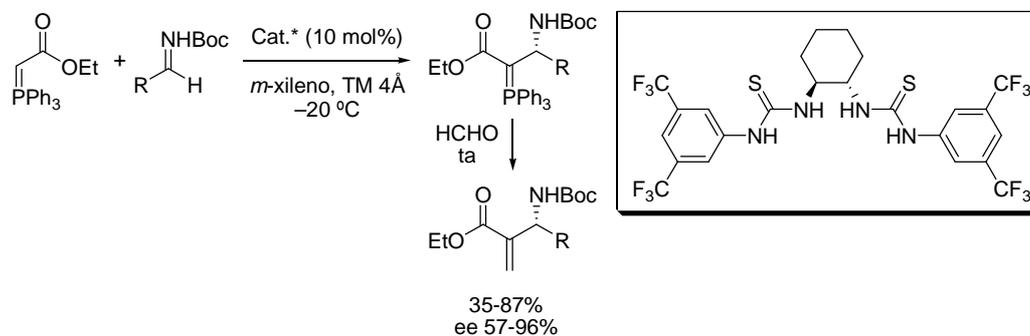
¹⁴⁵ a) Sohtome, Y.; Tanatani, A.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Tetrahedron. Lett.* **2004**, *45*, 5589.

b) Shi, M.; Liu, X.G.; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1043.



Esquema 44. Reacción de Baylis-Hillman enantioselectiva.

Esta misma bis-tiourea cataliza una reacción tipo Mannich¹⁴⁶ (Esquema 45). Adicionalmente, bis-tioureas derivadas de (*R*)-BINAM [(*R*)-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diamina] han demostrado su eficiencia como catalizadores en reacciones como la aza-Henry,¹⁴⁷ carbonil-énica¹⁴⁸ y Henry¹⁴⁹ (Esquema 46).



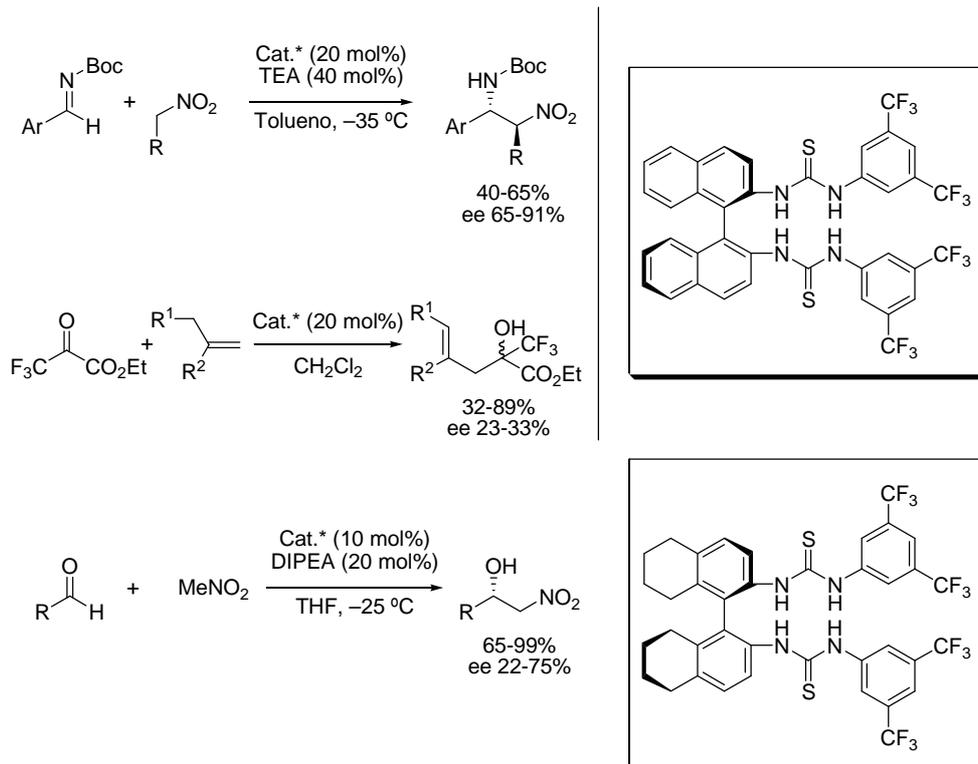
¹⁴⁶ Zhang, Y.; Liu, Y. K.; Kang, T. R.; Hu, Z. K.; Chen, Y. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2456.

¹⁴⁷ Rampalagos, C.; Wulff, W. D. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1785.

¹⁴⁸ Clarke, M. L.; Jones, C. E. S.; France, M. B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, *3*, 24.

¹⁴⁹ Liu, X. G.; Jianga, J. J.; Shi, M. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2007**, *18*, 2773.

Esquema 45. Reacción tipo Mannich enantioselectiva.

Esquema 46. Reacciones aza-Henry, carbonil-énica y Henry catalizadas por bis-tioureas derivadas de (*R*)-BINAM.

La Figura 20 muestra otra posibilidad de activación bifuncional empleando este tipo de catalizadores.¹⁵⁰

¹⁵⁰ Para modelos de activación análogos pero hetero-funcionales, ver por ejemplo, guanidinio-tiourea: a) Sohtome, Y.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1643. b) Sohtome, Y.; Takemura, N.; Iguchi, T.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Synlett* **2006**, 144. c) Sohtome, Y.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2894. d) Sohtome, Y.; Takemura, N.; Takada, K.; Takagi, R.; Iguchi, T. Nagasawa, K. *Chem. Asian J.* **2007**, 2, 1150. e) Takada, K.; Takemura, N.; Cho, K.; Sohtome, Y.; Nagasawa, K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1623.

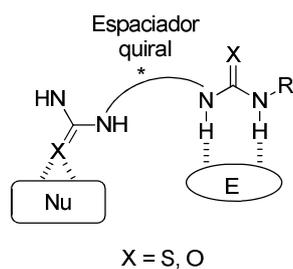
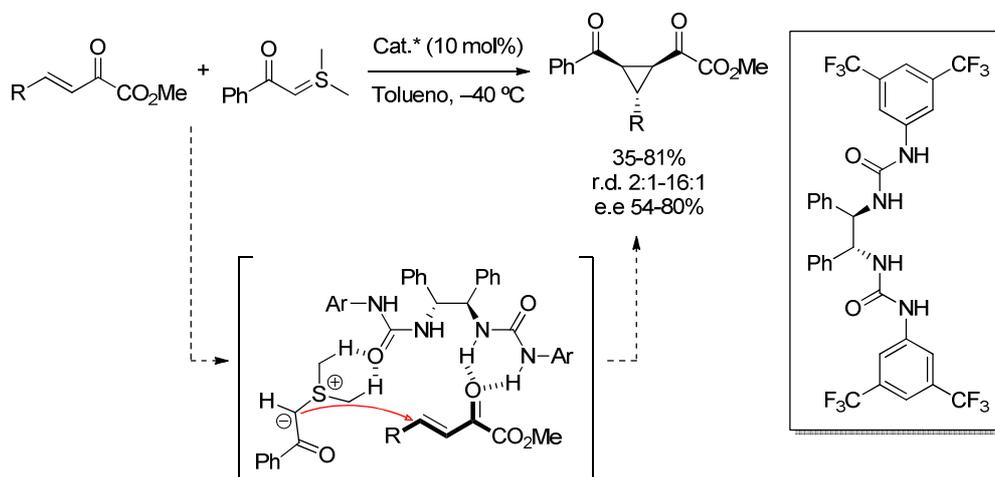


Figura 20. Variante de organocatalizador multicentro.

Seguindo esta propuesta, recientemente se ha descrito la ciclopropanación de α -ceto-ésteres β,γ -insaturados con iluros de azufre empleando una bis-urea derivada de (1*R*,2*R*)-1,2-difeniletano-1,2-diamina como catalizador bifuncional (Esquema 47).¹⁵¹



Esquema 47. Ciclopropanación de α -ceto-ésteres β,γ -insaturados con iluros de azufre.

¹⁵¹ Cheng, Y.; An, J.; Lu, Q. L.; Luo, L.; Wang, Z. Y.; Chen, J. R.; Xiao, W. J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 281.

I.3.1.3. Organocatalizadores con donación simple de enlace de hidrógeno.

Más recientemente han comenzado a emerger nuevas estrategias eficientes para obtener altos excesos enantioméricos usando un sólo enlace de hidrógeno, involucrando interacciones no covalentes para aportar una mayor rigidez al complejo catalizador-sustrato. Entre los organocatalizadores de este tipo se encuentran fundamentalmente dioles, bifenoles e hidroxiácidos.

Los dioles quirales y bifenoles han ocupado una posición de importancia en el campo de la catálisis asimétrica. Los derivados del 1,1'-bi-2-naftol (BINOL) y del $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraaril-1,3-dioxolano-4,5-dimetanol (TADDOL) son ligandos tremendamente útiles en la catálisis enantioselectiva mediada por ácidos de Lewis.¹⁵² Sin embargo, su aplicación como organocatalizadores es reciente.

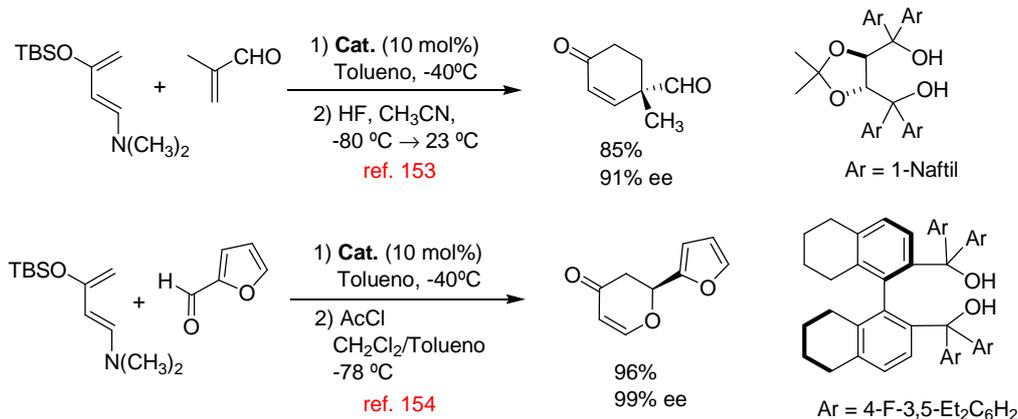
Los primeros resultados del empleo de dioles quirales derivados del TADDOL en el campo de la catálisis enantioselectiva corresponden a la reacción hetero Diels-Alder de aminodienos con aldehídos alifáticos y aromáticos¹⁵³ (*Esquema 48*). Modificaciones del esqueleto han llevado a dioles con quiralidad axial que originan buenos resultados en las reacciones de este tipo empleando una amplia variedad de aldehídos.¹⁵⁴

¹⁵² Artículos de revisión: a) Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 92. b) Brunel, J. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857.

¹⁵³ Huang, Y.; Unni, A. K.; Thadani, A. N.; Rawal, V. H. *Nature* **2003**, *424*, 146.

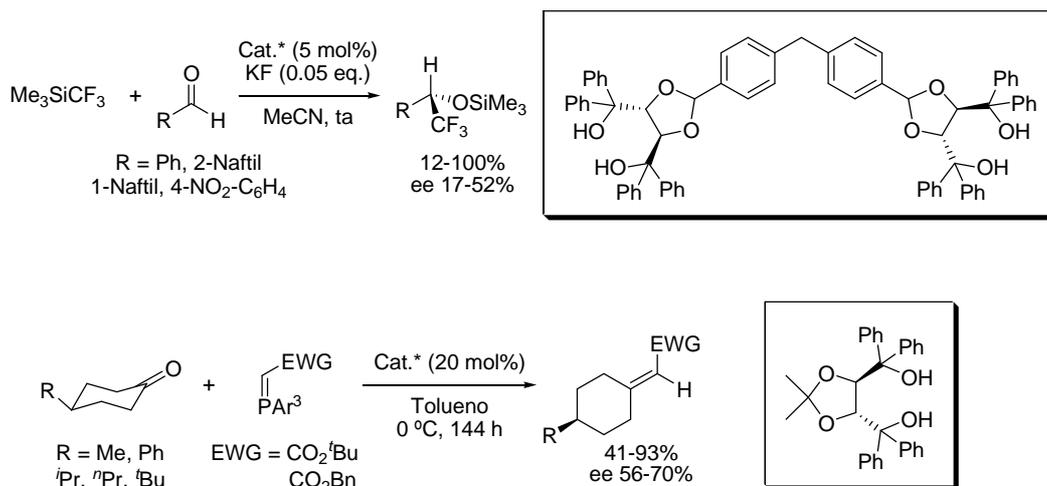
¹⁵⁴ Unni, A. K.; Takenaka, N.; Yamamoto, H.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1336.

Organocatalizadores



Esquema 48

Recientemente se han desarrollado reacciones de trifluorometilación de aldehídos^{155a} (Esquema 49) y reacciones de Wittig^{155b} (Esquema 49) empleando dioles quirales derivados del TADDOL, obteniéndose en ambos casos enantioselectividades de moderadas a buenas.



¹⁵⁵ a) Belokon, Y. N.; Gugkaeva, Z. T.; Maleev, V. I.; Moskalenko, M. A.; North, M.; Tsaloev, A. T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1793. b) Gramigna, L.; Duce, S.; Filippini, G.; Fochi, M.; Franchini, M. C.; Benardi, L. *Synlett* **2011**, *18*, 2745.

Esquema 49. Trifluorometilación de aldehídos (*esquema superior*) y reacción de Wittig (*esquema inferior*).

Aunque estos catalizadores podrían actuar como donadores de un doble enlace de hidrógeno, numerosos estudios sugieren que, en la mayoría de los casos, existe un enlace de hidrógeno intramolecular entre los dos hidroxilos. Como resultado de esta interacción, el protón que no interviene en el enlace de hidrógeno incrementa su acidez y al mismo tiempo se define su orientación (*Figura 21*), quedando finalmente involucrado en un enlace de hidrógeno simple con el aceptor.

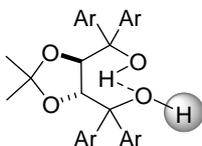
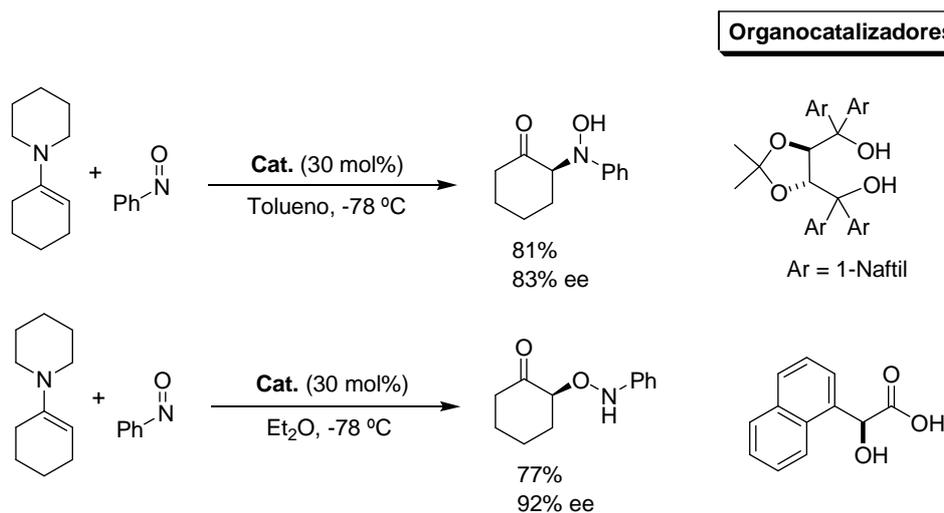


Figura 21. Enlace de hidrógeno intramolecular en el TADDOL.

El empleo de hidroxiaácidos derivados del ácido glicólico como organocatalizadores en la reacción nitroso aldólica de enaminas conduce al producto O-nitroso aldólico, en claro contraste con los resultados obtenidos empleando TADDOL, que favorece una reacción de tipo N-nitroso aldólica¹⁵⁶ (*Esquema 50*).

¹⁵⁶ Momiyama, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1080.

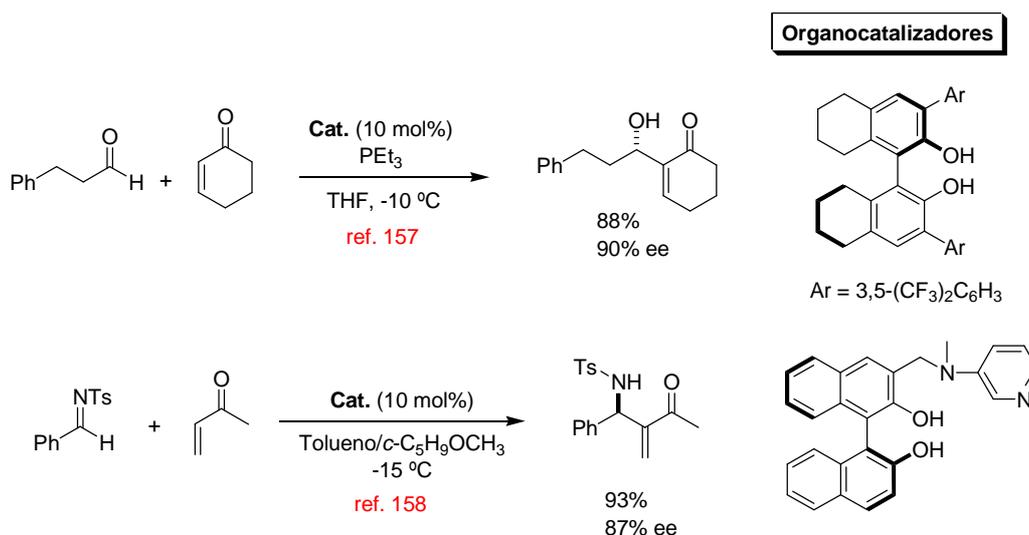


Esquema 50. Reacción nitroso aldólica de anaminas.

La capacidad de los derivados del BINOL con quiralidad axial para actuar como donadores de hidrógeno se descubrió en el contexto de la reacción Morita-Baylis-Hillman enantioselectiva, en la que la optimización del catalizador llevó a estructuras de tipo octahidro-BINOL.¹⁵⁷ En este caso no está totalmente claro si el catalizador actúa como donador de hidrógeno simple o doble. También se han descrito reacciones de tipo aza-Baylis-Hillman catalizadas por derivados de BINOL con un resto de piridina¹⁵⁸ (*Esquema 51*). Estos catalizadores parecen jugar un papel de tipo bifuncional, en el que el protón del hidroxilo fenólico activa al electrófilo y el grupo piridino actúa como nucleófilo para generar el enolato.

¹⁵⁷ a) Yamada, Y. M. A.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2165. b) McDougal, N. T., Schaus, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12094. c) McDougal, N. T.; Trevellini, W. L.; Rodgen, S. A.; Kliman, L. T.; Schaus, S. E. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1231.

¹⁵⁸ Matsui, K.; Takizawa, S.; Sasai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3680.



Esquema 51. Reacción de Morita-Baylis-Hillman (*esquema superior*) y reacción de tipo aza-Baylis-Hillman (*esquema inferior*).

Desde su aparición en el campo de la organocatálisis, los catalizadores basados en el BINOL han experimentado numerosas modificaciones en su estructura, permitiendo catalizar de manera asimétrica numerosas reacciones, como la nitroso-Diels-Alders (introduciendo grupos sililados voluminosos en las posiciones 3,3')¹⁵⁹, la arilborilación de cetonas (introduciendo bromuro en las posiciones 3,3')¹⁶⁰ y la arilborilación de *N*-acil aldiiminas (introduciendo grupos Ph diferentemente sustituidos en las posiciones 3,3')¹⁶¹, entre otras.

I.3.1.4. Organocatalizadores derivados de ácidos fosfóricos quirales.

Los ácidos fosfóricos con quiralidad planar derivados del binaftol demostraron su eficiencia en la catálisis de la reacción de Mannich enantioselectiva de iminas en el año

¹⁵⁹ Momiyama, N.; Yamamoto, Y.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1190.

¹⁶⁰ a) Lou, S.; Mosquist, P. N.; Schaus, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12660. b) Barnett, D. S.; Mosquist, P. N.; Schaus, S. E. *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8835. c) Bishop, J. A.; Lou, S.; Schaus, S. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8679.

¹⁶¹ Lou, S.; Mosquits, P. N.; Schaus, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15398.

2004.¹⁶² La activación de iminas por ácidos fosfóricos (*Esquema 52*) constituye también la base de las reacciones de aza-Friedel-Crafts de furanos,¹⁶³ la amidoalquilación de compuestos α -diazocarbonílicos,¹⁶⁴ la hidrofosfonilación asimétrica de aldiminas,¹⁶⁵ la aza-hetero Diels-Alder de iminas¹⁶⁶ y la hidrogenación por transferencia de cetoiminas,¹⁶⁷ quinolinas¹⁶⁸ y cetonas α,β -insaturadas¹⁶⁹ (*Esquema 53*).

¹⁶² a) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566. b) Uraguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356.

¹⁶³ Uraguchi, D.; Sorimachi, K.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11804.

¹⁶⁴ Uraguchi, D.; Sorimachi, K.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9360.

¹⁶⁵ Akiyama, T.; Morita, H.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2583.

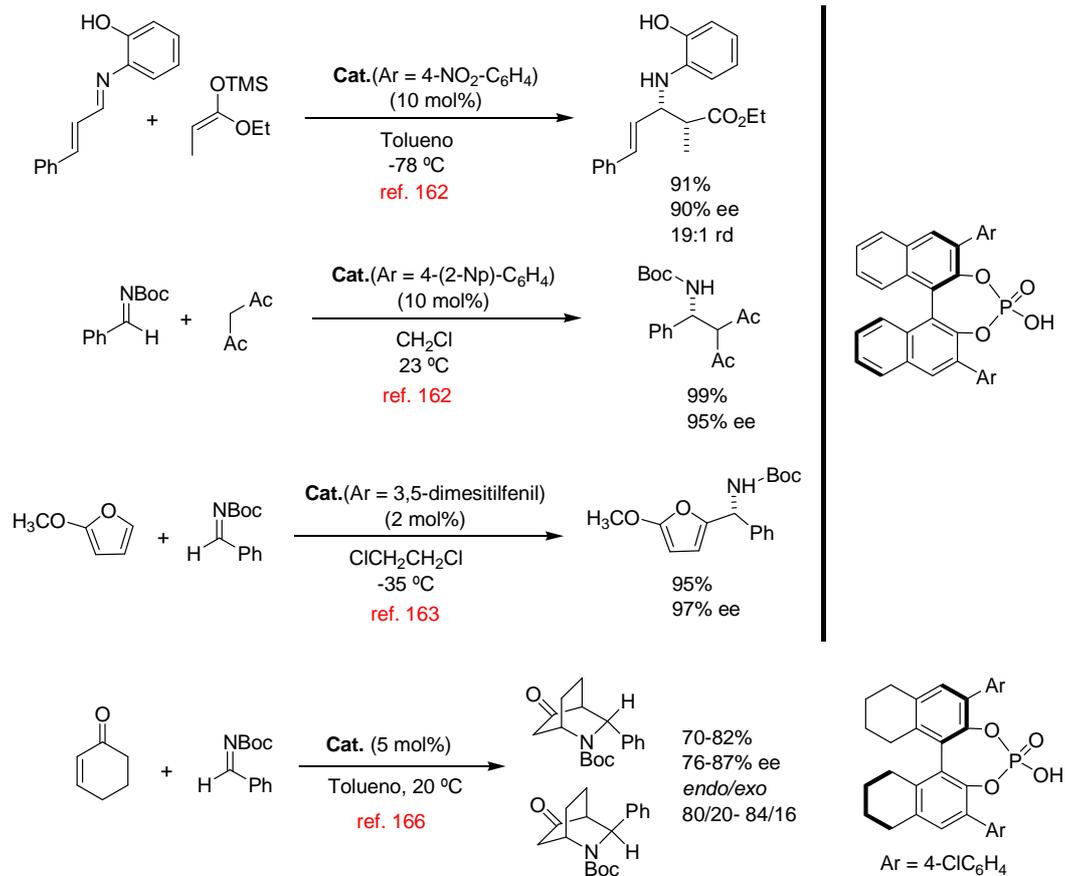
¹⁶⁶ Hua, L.; Lin-Feng, C.; Ai-Qiao, M.; Yao-Zhong, J.; Liu-Zhu, G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6023.

¹⁶⁷ a) Rueping, M.; Sugiono, E.; Azap, C.; Theissmann, T.; Bolte, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781. b) Hoffmann, S.; Seayad, A. M.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424.

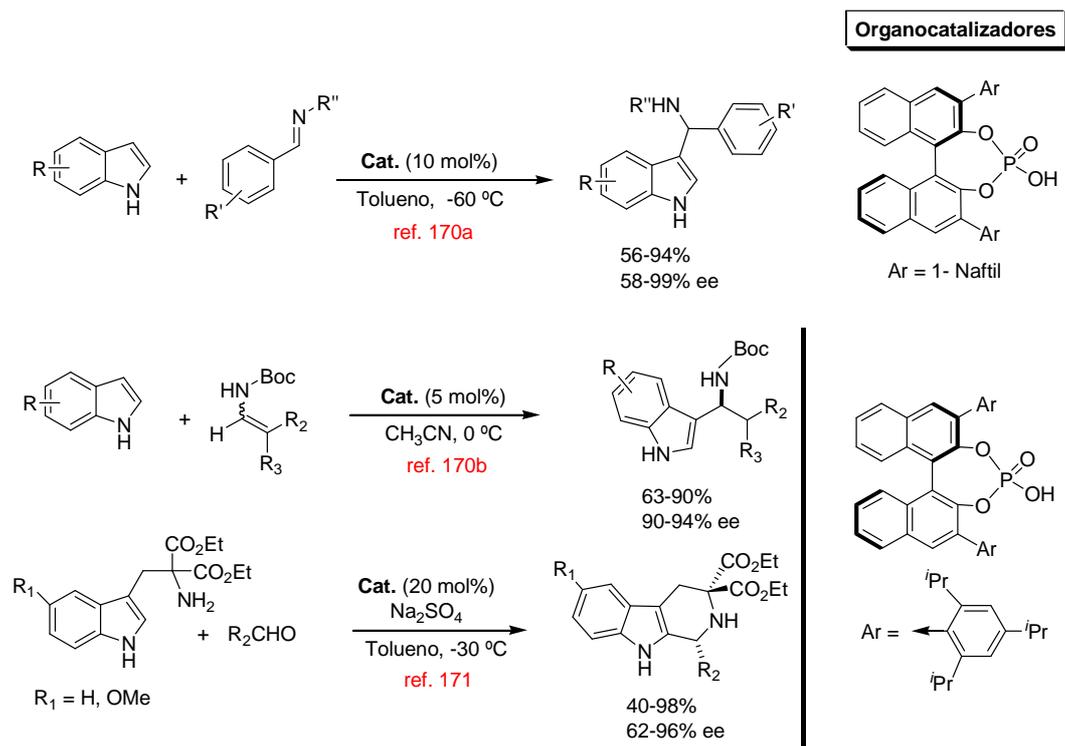
¹⁶⁸ Rueping, M.; Antonchick, A. P.; Theissmann, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3683.

¹⁶⁹ Martin, N. J. A.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13368.

Organocatalizadores



Esquema 52. Activación de iminas por ácidos fosfóricos.



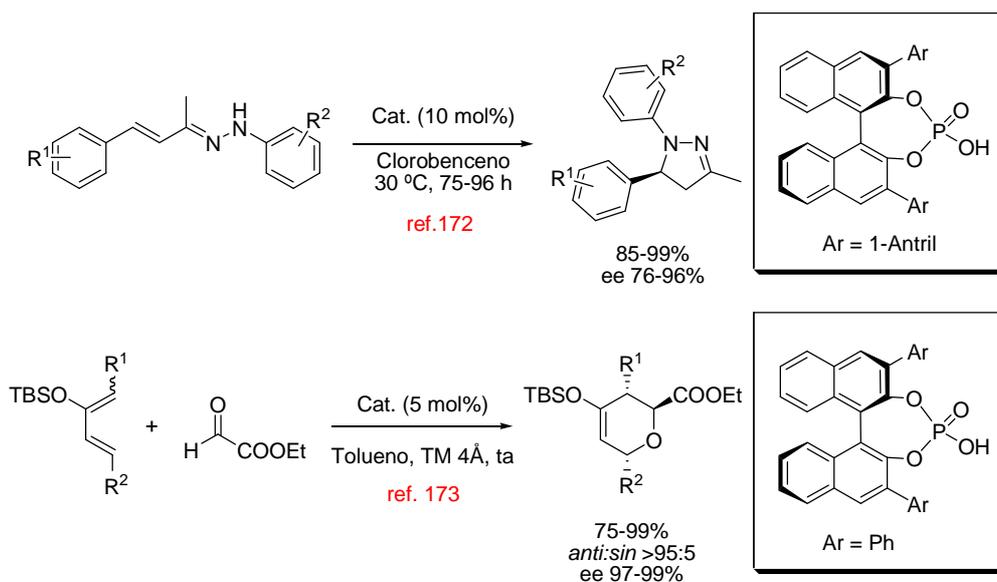
Esquema 54. Reacciones de Friedel-Crafts y de Pictet-Spengler asimétricas.

En cada una de estas reacciones, la presencia de sustituyentes aromáticos en las posiciones 3 y 3' del esqueleto del catalizador resultó ser crucial para conseguir elevadas enantioselectividades, y pequeñas variaciones en las propiedades estéricas y electrónicas de estos grupos aromáticos resultaron tener unos efectos muy pronunciados. Estas observaciones, así como la aparente limitación de esta química a sustratos aromáticos o aldehídos α,β -insaturados, sugieren que estos grupos juegan un papel importante en la orientación del sustrato, probablemente a través de interacciones de tipo π - π .

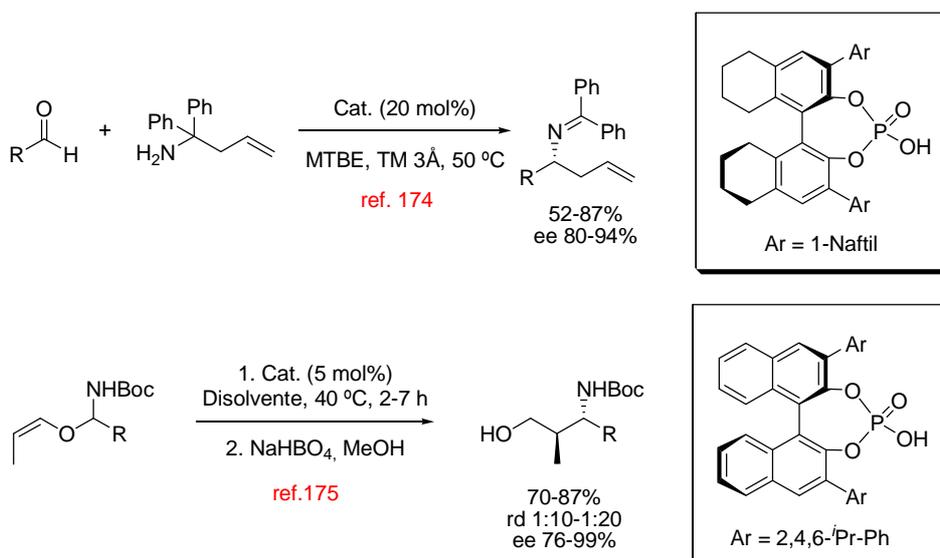
Recientemente se ha demostrado la eficiencia de este tipo de catalizadores en las reacciones de electrociclación de arilhidrazonas α,β -insaturadas¹⁷² y la hetero Diels-Alder de butadienos¹⁷³ (Esquema 55), así como en la aminoalilación de aldehídos¹⁷⁴ y la aza-Petasis-Ferrier¹⁷⁵ (Esquema 56).

¹⁷² Müller, S.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9975.

¹⁷³ Momiyama, N.; Tabuse, H.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12882.



Esquema 55. Reacción de electrociclación de arilhidrazonas α,β -insaturadas y hetero Diels-Alder de butadienos.



Esquema 56. Reacción de aminoalilación de aldehídos y aza-Petasis-Ferrier.

¹⁷⁴ Rueping, M.; Antonchick, A. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 10090.

¹⁷⁵ Terada, M.; Toda, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6354.

I.3.2. Ensayos de adición nucleofílica enantioselectiva organocatalítica de DAHFs a α -cetoésteres “sobre agua”.

Atendiendo a los escasos precedentes descritos en la bibliografía sobre reacciones organocatalíticas asimétricas sobre agua empleando catalizadores donadores de enlaces de hidrógeno (Apartado **I.2.2.1.**), y con los resultados obtenidos para la adición no catalizada de la hidrazona **2** a diversos α -cetoésteres “sobre agua” (Apartado **I.2.2.2.**), en una siguiente etapa de la investigación decidimos explorar la posibilidad de llevar a cabo la versión enantioselectiva de la reacción en este mismo medio. Para ello, se tomó como sustrato modelo el benzoilformiato de etilo (**4g**), sustrato que a temperatura ambiente había demostrado ser poco reactivo. Todos los organocatalizadores ensayados (**I-VIII**) presentan la función tiourea, que había demostrado ser una estructura eficiente para la activación de este tipo de sustratos (*Figura 22*). Las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente empleando 1 mmol del cetoéster (**4g**), 0.5 mmol de la 1-metilenaminopirrolidina (**2**), 10 mol % del correspondiente organocatalizador y 1 mL de H₂O como disolvente.

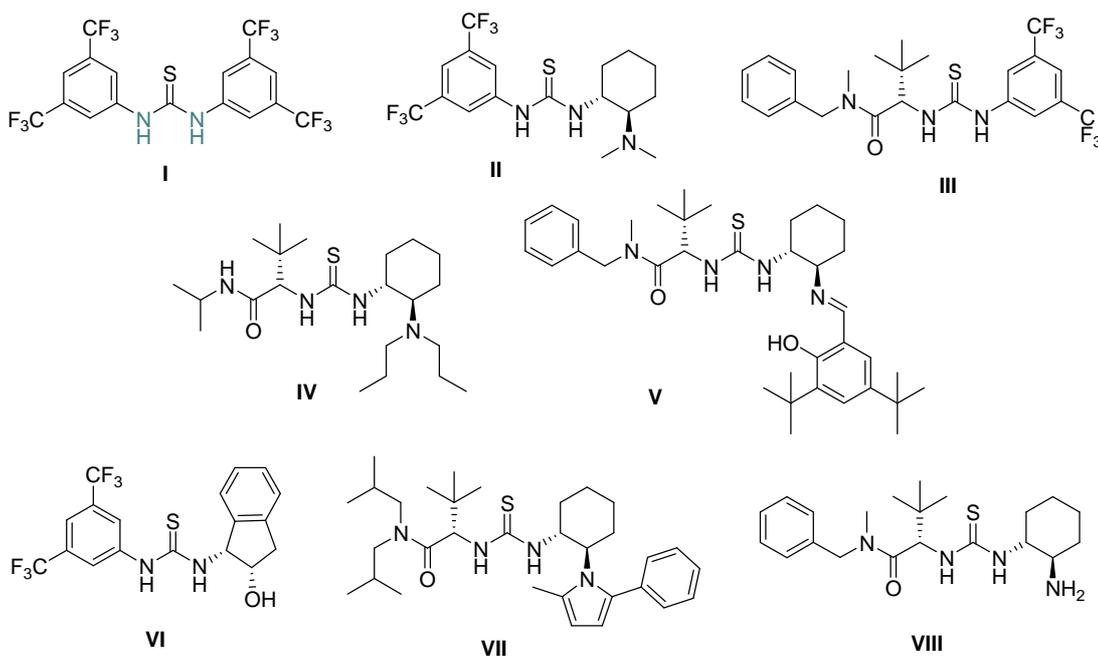


Figura 22. Estructuras de los organocatalizadores ensayados.

En la *Tabla 5* se recogen los resultados obtenidos. Como se puede observar, aunque el empleo de organocatalizadores acelera notablemente la reacción y conduce a conversiones completas en la mayor parte de los casos, como consecuencia de la mayor o similar acidez de los organocatalizadores empleados en comparación con el agua (el pK_a de la tiourea de Schreiner es de 8.5, la mayoría de los organocatalizadores quirales descritos en la bibliografía presentan unos valores de pK_a cercanos al del agua,¹⁷⁶ frente al pK_a del agua que es de 15.7), en todos los casos los productos obtenidos fueron racémicos. Se deduce de estos resultados que no es evidente el desarrollo de versiones organocatalíticas enantioselectivas del proceso en estudio en agua como medio de reacción.

Tabla 5. Adición nucleofílica organocatalítica enantioselectiva de DAHFs a α -cetoésteres sobre agua.

¹⁷⁶ Jakab, G.; Tancon, C.; Zhang, Z.; Lippert, K. M.; Schreiner, P. R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1724.

Entrada	Organocat.	t (h)	Conversión (%)	Rdto (%)	ee ^a (%)
1	-	8	48 ^b	45	Rac.
2	I	8	88 ^b	82	Rac.
3	II	27	>95 ^c	63	Rac.
4	III	28	>95 ^c	61	Rac.
5	IV	28	>95 ^c	69	Rac.
6	V	41	>95 ^c	n.d.	Rac.
7	VI	41	>95 ^c	n.d.	Rac.
8	VII	42	>95 ^c	n.d.	Rac.
9	VIII	42	>95 ^c	n.d.	Rac.

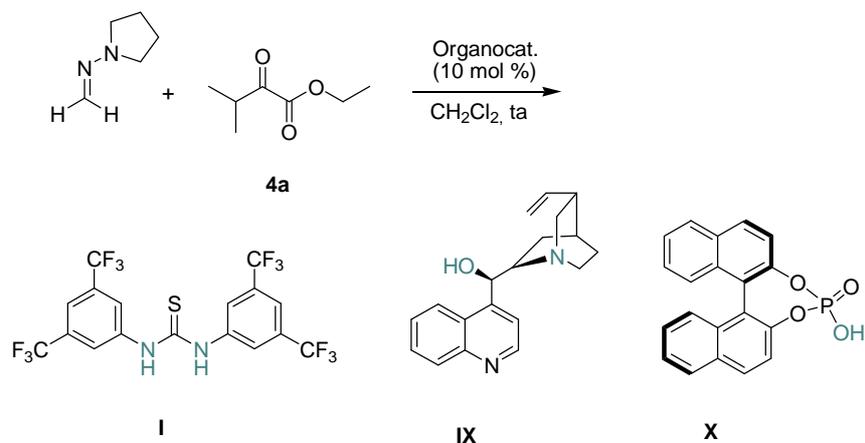
^a Determinado por HPLC. ^b Determinado por ¹H-RMN. ^c Valor estimado por c.c.f.

I.3.3. Adición nucleofílica enantioselectiva organocatalítica de DAHFs a α -cetoésteres.

Teniendo en cuenta las dificultades asociadas al desarrollo de una versión organocatalítica enantioselectiva en agua empleando organocatalizadores de carácter ácido, en la siguiente etapa de la investigación abordamos el estudio de la misma reacción en disolventes orgánicos.

Como modelo se eligió la reacción de la 1-metilenaminopirrolidina (**2**) y el 3-metil-2-oxobutanoato de etilo (**4a**) empleando algunos organocatalizadores de tipo ácido de Brønsted o donadores de hidrógeno que se habían usado con éxito en la activación de sistemas relacionados, como la tiourea aquiral **I**, la cinconidina (**IX**) y un ácido fosfórico derivado del BINOL (**X**) (*Esquema 57*). Los ensayos preliminares se llevaron a cabo en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente empleando un 10% mol de catalizador. Los resultados obtenidos en estos ensayos se muestran en la *Tabla 6*. Tras 3 días de reacción se observó que la conversión, determinada por ¹H-RMN, fue del 68 % con la tiourea **I** (entrada 3), mientras que en los ensayos en los que se emplearon los organocatalizadores **IX** y **X** (entradas 5 y 6), la conversión fue inapreciable para un tiempo de reacción aproximado.

En el ensayo realizado en ausencia de organocatalizador (entrada 1), se comprobó que el producto de adición también se obtenía pero a una velocidad inferior.



Esquema 57

Tabla 6. Adición nucleofílica organocatalítica de 1-metilenaminopirrolidina (**2**) a los cetoésteres **4**.

Entrada	Cetoéster	Cat.	t (h)	Disolvente	T (°C)	Conv. ^a (%)	ee ^b (%)
1	4a	-	72	CH ₂ Cl ₂	ta	28	
2	4a	-	120	CH ₂ Cl ₂	ta	62	
3	4a	I	72	CH ₂ Cl ₂	ta	68	
4	4a	I	120	CH ₂ Cl ₂	ta	100	
5	4a	IX	42	CH ₂ Cl ₂	ta	< 5	nd
6	4a	X	42	CH ₂ Cl ₂	ta	< 5	nd
7	4a	XI	48	CH ₂ Cl ₂	ta	70	Rac.
8	4a	XI	144	CH ₂ Cl ₂	-10	35	Rac.
9	4b	XI	137	CH ₂ Cl ₂	-10	50	4
10	4a	XII	48	CH ₂ Cl ₂	ta	72	3
11	4a	XII	168	CH ₂ Cl ₂	-10	47	6
12	4a	XII	168	PhCF ₃	-10	35	3

13	4b	XII	20	CH ₂ Cl ₂	-10	63	7
14	4c	XII	30	CH ₂ Cl ₂	-10	90	2
15	4f	XII	168	CH ₂ Cl ₂	-10	100	3
16	4g	XII	28	CH ₂ Cl ₂	-10	20	Rac.

^a Determinado por ¹H-RMN. ^b Determinado por HPLC.

Los resultados preliminares comentados nos llevaron a elegir como estructura base de nuevos catalizadores a estudiar la función tiourea, y se prepararon inicialmente las *bis*-tioureas **XI**^{145a} y **XII**¹⁴⁹ que se muestran en la *Figura 23*, que presumiblemente podrían actuar mediante una doble activación por puentes de hidrógeno con las dos funciones oxigenadas presentes en los α -cetoésteres.

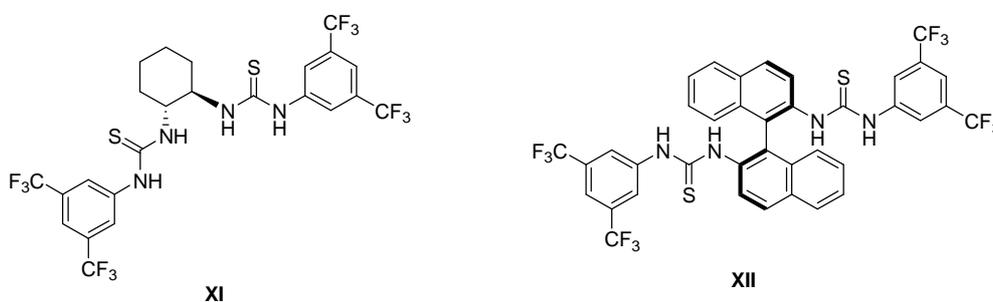


Figura 23. Organocatalizadores basados en tioureas y bis-tioureas.

Las reacciones se llevaron a cabo en diclorometano a temperatura ambiente con una relación molar hidrazona/ α -cetoéster 1:2 basada en el mejor control de la desaparición del producto de partida. Como puede observarse los valores de ee (*Tabla 6*, entradas 7 y 10) obtenidos fueron muy bajos. Por otra parte, la disminución de la temperatura produjo un notable descenso de la reactividad, mientras que la enantioselectividad se mantuvo inalterada (*Tabla 6*, entradas 8 y 11).

También se analizó el comportamiento de la reacción en otros disolventes, como α,α,α -trifluorotolueno. Recientemente, este disolvente se ha empleado en reacciones de adición organocatalíticas de aminas a compuestos carbonílicos α,β -insaturados, observándose un aumento de la velocidad de reacción y una superior

enantioselectividad.¹⁷⁷ Sin embargo, en este caso su empleo no supuso una mejora ni en la reactividad ni en la enantioselectividad (*Tabla 6*, entrada 12).

Como puede observarse en la *Tabla 6* (entradas 9 y 13-16) el comportamiento de distintos α -cetoésteres fue similar, obteniéndose en todos los casos los productos de adición con unas conversiones de moderadas a buenas, pero con prácticamente nula enantioselectividad.

En una siguiente fase de la investigación se propuso el análisis de otros organocatalizadores donadores de enlace de hidrógeno que contuvieran alguna funcionalidad adicional que pudieran contribuir a aumentar la capacidad catalítica (*Figura 24*).

El organocatalizador **II** ha sido empleado ampliamente por Takemoto,¹⁷⁸ es un catalizador bifuncional comercialmente asequible y además de la función tiourea presenta una amina terciaria.

¹⁷⁷ Sibi, M. P.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8064.

¹⁷⁸ Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672. Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119. Hoashi, Y.; Yabuta, T.; Takemoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9185. Hoashi, Y.; Yabuta, T.; Yuan, P.; Miyabe, H.; Takemoto, Y. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 365. Okino, T.; Nakamura, S.; Furukawa, T.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 625.

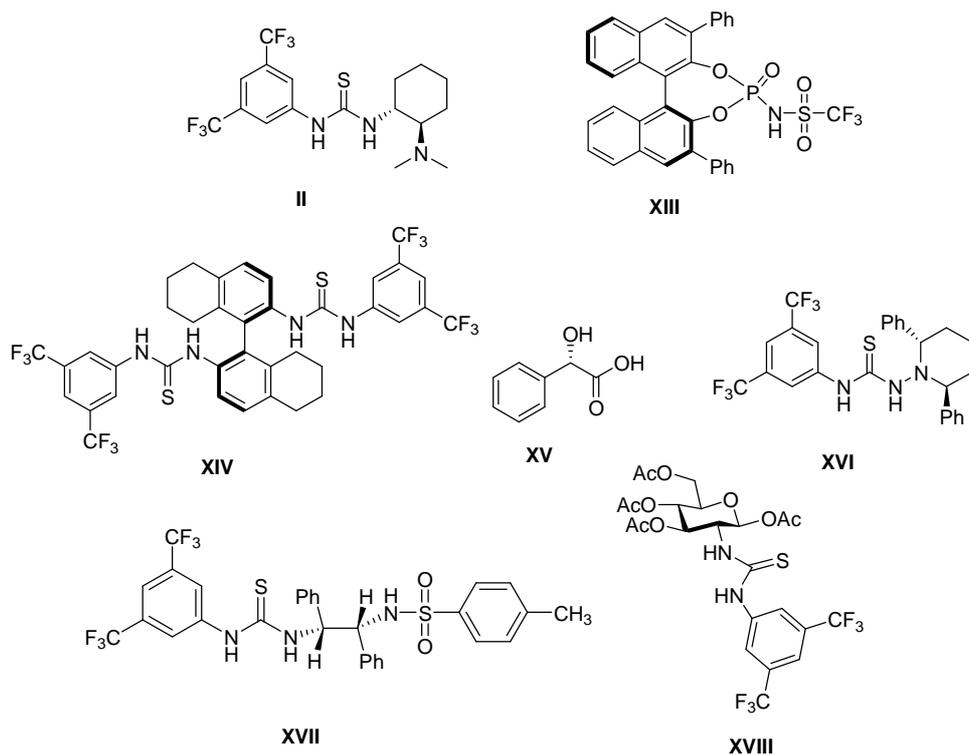
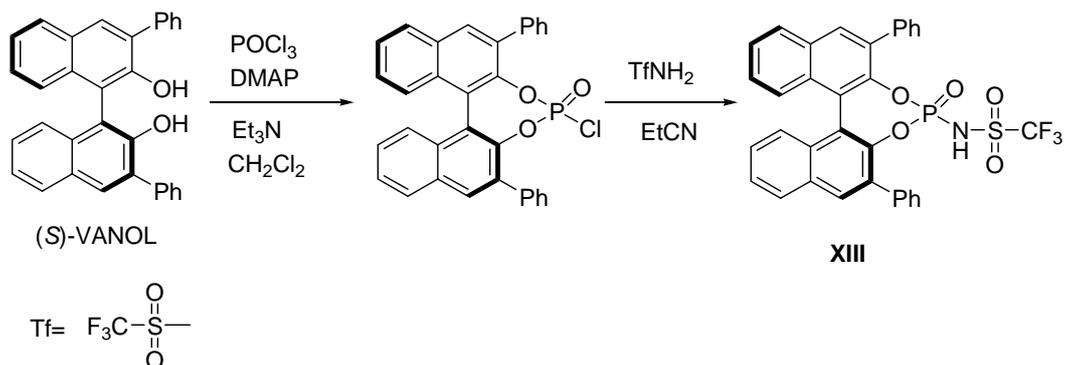


Figura 24. Organocatalizadores con diversas funcionalidades.

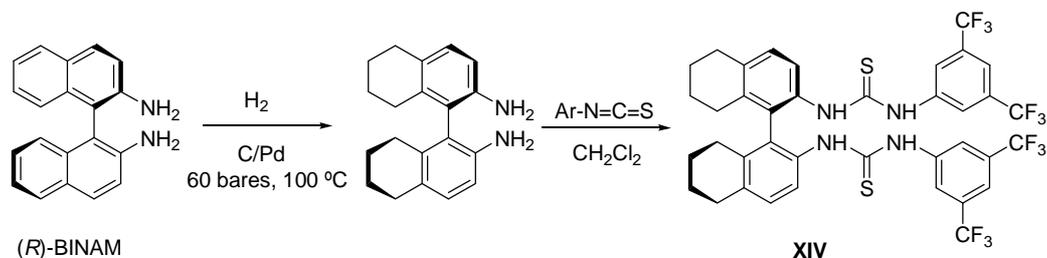
El organocatalizador **XIII** contiene una trifilfosforamida quiral que incrementa notablemente la acidez del NH.¹⁷⁹ Se prepara fácilmente a partir del (*S*)-VANOL, que es un producto comercialmente asequible (*Esquema 58*).

¹⁷⁹ a) Nakashima, D.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626. b) Rueping, M.; Ieawsuwan, W.; Antonchick, A. P.; Nachtsheim, B. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2097.



Esquema 58. Síntesis de XIII.

El organocatalizador **XIV** es una modificación parcialmente hidrogenada de **XII** que, en algunas publicaciones recientes¹⁸⁰ se ha mostrado más eficiente que el catalizador original. Se prepara por hidrogenación a 60 bares de la *bis*-amina de partida, seguida de la reacción de formación de la *bis*-tiourea en condiciones habituales (Esquema 59).



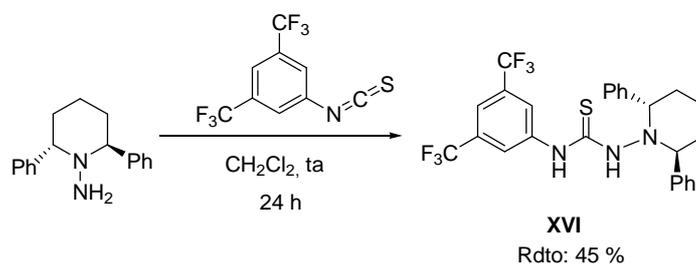
Esquema 59. Síntesis de XIV.

Los catalizadores **XVI**, **XVII** y **XVIII** se han preparado por primera vez en este trabajo y pretenden incorporar un nuevo entorno quiral a la función tiourea.

Para la síntesis de **XVI** se emplea la 1-amino-(2*S*,6*S*)-2,6-difenilpiperidina, hidrazina que se ha usado en nuestro grupo como precursora de hidrazonas quirales derivadas de

¹⁸⁰ Liu, X. G.; Jiang, J. J.; Shi, M. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2007**, *18* (23), 2773. Shi, M.; Liu, X. G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1043.

aldehídos empleadas en reacciones diastereoselectivas¹⁸¹ o bien en catálisis metálica como producto de partida para la síntesis de bishidrazonas de glioxal.¹⁸² (*Esquema 60*).

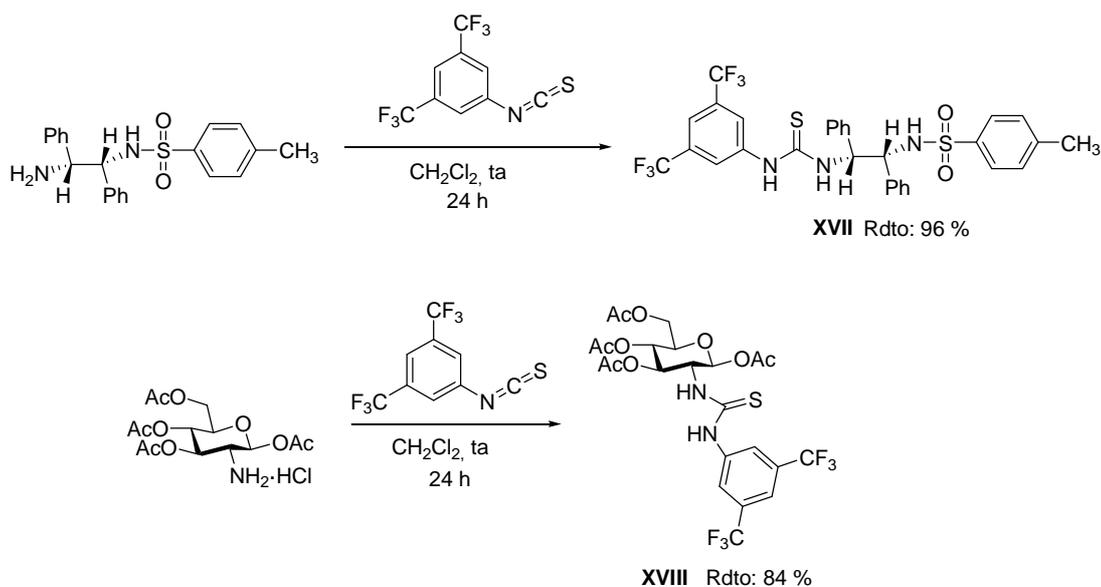


Esquema 60. Síntesis de **XVI**.

El organocatalizador **XVII** combina una tiourea con una función sulfonamida, y se prepara fácilmente a partir de la tosilsulfonamida comercial. Por último, **XVIII** incorpora un carbohidrato como fragmento quiral y se prepara a partir del clorhidrato de un amino azúcar acetilado (*Esquema 61*).

¹⁸¹ Díez, E.; Prieto, A.; Simon, M.; Vázquez, J.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Synthesis* **2006**, 540.

¹⁸² Alcarazo, M.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Chem. Commun.* **2004**, 298.



Esquema 61. Síntesis de **XVII** y **XVIII**.

En la *Tabla 7* se recogen los nuevos resultados obtenidos para la adición nucleofílica organocatalítica de la 1-metilenaminopirrolidina (**2**) al α -cetoéster **4a** en diclorometano, a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y a temperatura ambiente, empleando los distintos organocatalizadores indicados empleando una carga catalítica de 10 mol %.

Tabla 7. Adición nucleofílica organocatalítica de 1-metilenaminopirrolidina (**2**) a **4a** empleando los catalizadores **II**, **XIII-XVIII**.

Entrada	Cetoéster	Cat.	t (d)	Disolvente	T ($^{\circ}\text{C}$)	Conv. ^a (%)	ee ^b (%)
1	4a	II	7	CH_2Cl_2	-10	< 5	n.d.
2	4a	XIII	7	CH_2Cl_2	-10	19(Rdto)	Rac.
3	4a	XIV	7	CH_2Cl_2	-10	14	Rac.
4	4a	XIV	8	CH_2Cl_2	-10	52	Rac.
6	4a	XV	1	CH_2Cl_2	-10	11	4
7 ^c	4a	XV	4	CH_2Cl_2	-10	77	3

8	4a	XVI	7	CH ₂ Cl ₂	-10	15 (Rdto)	Rac.
9	4a	XVII	7	CH ₂ Cl ₂	-10	27 (Rdto)	5
10	4a	XVIII	7	CH ₂ Cl ₂	-10	7	Rac.
11	4a	I+XV	1	CH ₂ Cl ₂	-10	24	4
12 ^c	4a	I+XV	1	CH ₂ Cl ₂	-10	90	Rac.

^aDeterminado por ¹H-RMN. ^bDeterminado por HPLC. ^cRelación hidrazona/cetoéster 1:5.

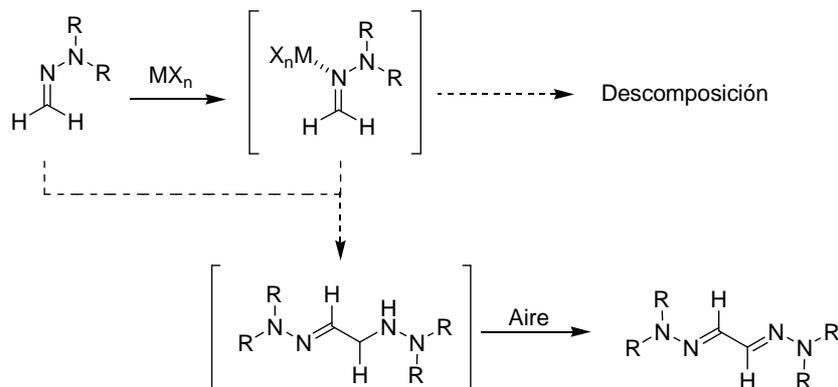
Como puede observarse, el uso de otros catalizadores no mejoró los resultados, ya que en la mayoría de los casos la conversión fue baja y la adición originó mezclas racémicas. Los ensayos de catálisis cooperativa¹⁸³ empleando 20 mol % de la tiourea aquiral **I** y 20 mol % del ácido mandélico quirál **XV** (entradas 11 y 12 de la *Tabla 7*) condujeron a mayores conversiones, pero no mejoraron la enantioselectividad del proceso. La modificación de la proporción de los reactivos también originó resultados no satisfactorios desde el punto de vista estereoquímico.

I.4. Adición nucleofílica enantioselectiva de DAHFs aquirales a α -cetoésteres empleando ácidos de Lewis quirales.

Como se ha comentado en apartados anteriores, las posibilidades sintéticas de las DAHFs en síntesis asimétrica se han asociado con frecuencia a la eficiencia de auxiliares quirales como el SAMP y otros relacionados derivados de la prolina. La difícil compatibilidad de estos reactivos con ácidos de Lewis ha demorado el desarrollo de reacciones enantioselectivas catalizadas por metales. La activación de electrófilos mediante cantidades catalíticas de ácidos de Lewis presenta la dificultad fundamental que supone emplear un reactivo nitrogenado que se coordina con facilidad a ácidos de Lewis

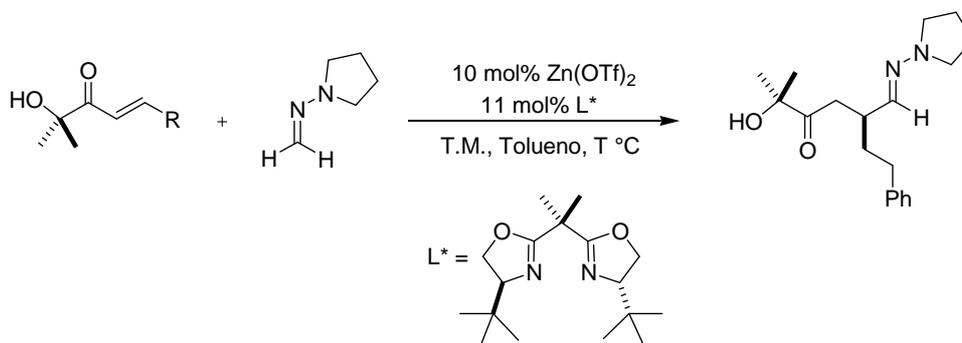
¹⁸³ Weil, T.; Kotke, M.; Kleiner, C. M.; Schreiner, P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1513.

formando complejos estables originando la descomposición¹⁸⁴ o reacciones secundarias indeseadas como la dimerización¹⁸⁵ (*Esquema 62*).



Esquema 62

En nuestro grupo de investigación ha sido posible sin embargo desarrollar la adición conjugada enantioselectiva de la 1-metilenaminopirrolidina, como sintón neutro d¹, a α -hidroxienonas gracias a la activación catalítica del electrófilo por el sistema $Zn(OTf)_2/t$ -BuBox (*Esquema 63*).¹⁸⁶



¹⁸⁴ Enders, D.; Syrig, R.; Raabe, G.; Fernández, R.; Gasch, C.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M. *Synthesis* **1996**, 48.

¹⁸⁵ Fernández, R.; Martín-Zamora, E.; Pareja, C.; Alcarazo, M.; Martín, J.; Lassaletta, J. M. *Synlett* **2001**, 1158.

¹⁸⁶ Monge, D.; Martín-Zamora, E.; Vázquez, J.; Alcarazo, M.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2867.

Esquema 63

Evidencias experimentales apoyaron un modelo estereoquímico que se basa en el control que ejerce el contraión triflato sobre la geometría del complejo catalizador-sustrato mediante un enlace de hidrógeno OH-OTf (*Figura 25*).

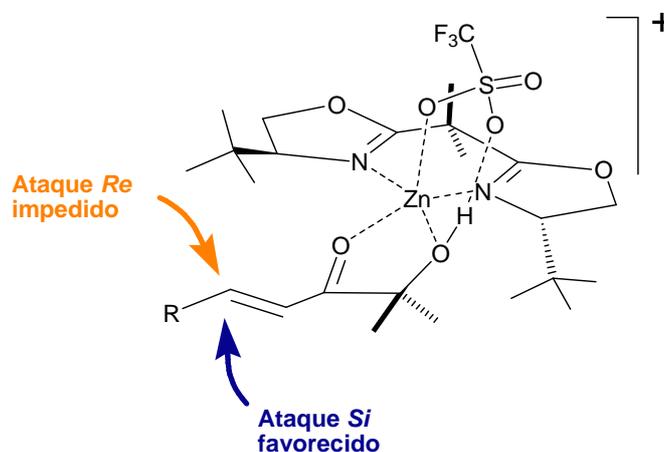


Figura 25. Modelo estereoquímico para el complejo catalizador-sustrato.

Es por ello que, en esta fase de la investigación, nos propusimos estudiar la posible activación catalítica enantioselectiva del sistema mediante ácidos de Lewis quirales que se habían mostrado eficaces para la activación en la adición de nucleófilos carbonados neutros a compuestos carbonílicos.

I.4.1. Antecedentes de adiciones enantioselectivas de nucleófilos neutros a compuestos carbonílicos catalizadas por ácidos de Lewis quirales.

Para el diseño de los sistemas a estudiar, en lo referente a sustratos y catalizadores resulta conveniente un análisis de los resultados descritos en la bibliografía para las adiciones enantioselectivas catalizadas por ácidos de Lewis quirales que involucran a compuestos carbonílicos como sustratos electrofílicos y nucleófilos carbonados neutros, que presentan una cierta similitud con las *N,N*-dialquilhidrazonas que pretendemos estudiar.

Con respecto a los sustratos electrofílicos, en la bibliografía se recoge el éxito de un gran número de versiones catalíticas enantioselectivas de adición conjugada a compuestos carbonílicos α,β -insaturados bidentados. La posición de coordinación adicional de este tipo de sustratos hace que la activación por ácidos de Lewis sea más efectiva que en los casos en los que el electrófilo es monodentado, aumentando así la reactividad del sistema.¹⁸⁷ Además, la quelación confiere rigidez al complejo ácido de Lewis-sustrato (Figura 26), aspecto crucial para alcanzar las elevadas enantioselectividades.

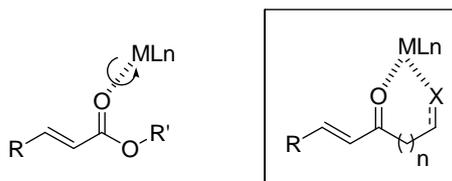


Figura 26. Coordinación monodentada versus bidentada.

Entre los sustratos empleados con éxito en reacciones de adición conjugadas enantioselectivas catalizadas por ácidos de Lewis se encuentran alquilidén y arilidén malonatos,¹⁸⁸ alquenoil oxazolidinonas,¹⁸⁹ acil fosfonatos α,β -insaturados,¹⁹⁰ alquilidén

¹⁸⁷ Evans, D. A.; Chapman, J. T.; Bisaha, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1238.

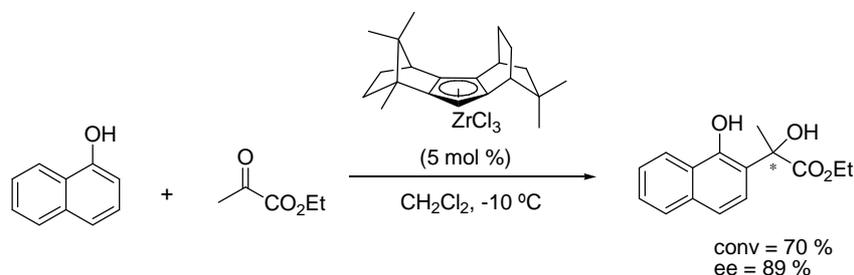
¹⁸⁸ Adición de Mukaiyama-Michael: a) Evans, D. A.; Rovis, T.; Kozlowsky, M. C.; Tedrow, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1994. b) Evans, D. A.; Rovis, T.; Kozlowsky, M. C.; Downey, C. W.; Tedrow, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9134. Adición de Friedel-Crafts; Arilidén malonatos: a) Jørgensen, K. A. *Synthesis* **2003**, 1117. b) Zhuang, W.; Hansen, T.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2001**, 347. c) Zhou, J.; Ye, M. C.; Tang, Y. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 301. *i*-Pr-bisoxazolininas: Zhou, J.; Tang, Y. *Chem. Commun.* **2004**, 432. Ligandos trisoxazolininas: Zhou, J.; Tang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9030.

¹⁸⁹ Reacción de Mukaiyama-Michael de trialquilsililoxifuranos: a) Desimoni, G.; Faita, G.; Filippone, S.; Mella, M.; Zampori, M. G.; Zema, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10203. b) Desimoni, G.; Faita, G.; Guala, M.; Laurenti, A.; Mella, M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3816. Adición de silil(tio)acetales de cetena: a) Evans, D. A.; Willis, M. C.; Johnson, J. N. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 865. b) Evans, D. A.; Scheidt, K. A.; Johnson, J. N.; Willis, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4480.

¹⁹⁰ Takenaka, N.; Abell, J. P.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 742. Evans, D. A.; Scheidt, K. A.; Fandrick, K. R.; Lam, H. W.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10780.

glioxilatos,¹⁹¹ α -hidroxienonas,¹⁹² imidas α,β -insaturadas,¹⁹³ acil imidazoles α,β -insaturados¹⁹⁴ y cetonas α,β -insaturadas.¹⁹⁵

Sin embargo, frente a los numerosos ejemplos de adiciones nucleofílicas conjugadas catalizadas por ácidos de Lewis, existen muy pocos precedentes de la adición nucleofílica enantioselectiva de tipo 1,2 a compuestos carbonílicos, como α -cetoésteres, empleando complejos metálicos. Erker, en 1990, fue el primero en describir la adición catalítica asimétrica del 1-naftol al piruvato de etilo promovida por complejos de zirconoceno¹⁹⁶ (Esquema 64). En las condiciones de reacción optimizadas se consiguió obtener excesos enantioméricos del 89 % con la adición de pequeñas cantidades de agua a la mezcla de reacción.



Esquema 64. Adición enantioselectiva a α -cetoésteres descrita en 1990 por Erker.

¹⁹¹ Halland, N.; Velgaard, T.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5067. Jørgensen, K. A. *Synthesis* **2003**, 1117. Jensen, K. B.; Thorhauge, J.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 160.

¹⁹² Palomo, C.; Oiarbide, M.; Kardak, B. G.; Garcia, J. M.; Linden, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4154.

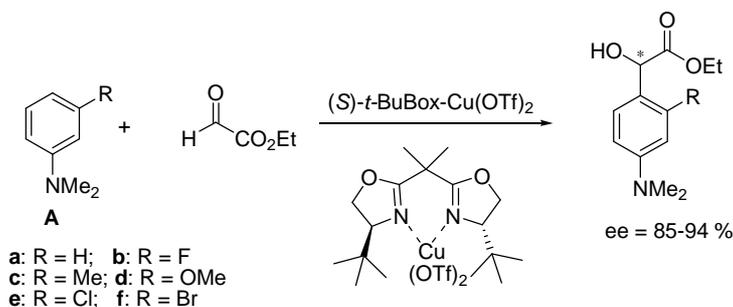
¹⁹³ Myers, J. K.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8959. Sammis, G. M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4442. Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11204. Gandelman, M.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2393. Balskus, E. P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6810. Sammis, G. M.; Danjo, H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9928.

¹⁹⁴ Adición de indoles sustituidos: Evans, D. A.; Fandrick, K. R.; Song, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8942. Adición de pirroles: Evans, D. A.; Fandrick, K. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2249.

¹⁹⁵ Taylor, M. S.; Zalatan, D. N.; Lerchner, A. M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1313.

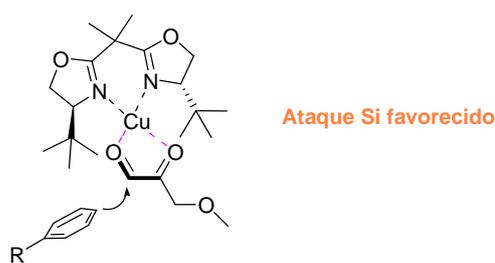
¹⁹⁶ Erker, G.; van der Zeijden, A. A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 512.

Más tarde, en el año 2000, el grupo de Jørgensen publicó la primera reacción de Friedel-Crafts catalítica y enantioselectiva de aminas aromáticas con glioxilato usando como catalizador un complejo de bisoxazolona-Cu (II). En esta reacción se generaban derivados del ácido mandélico ópticamente activos (ver *Esquema 65*).¹⁹⁷ La combinación de Cu(OTf)₂ con la *tert*-butil bisoxazolona (*t*-BuBox) resultó ser el mejor sistema catalítico.



Esquema 65

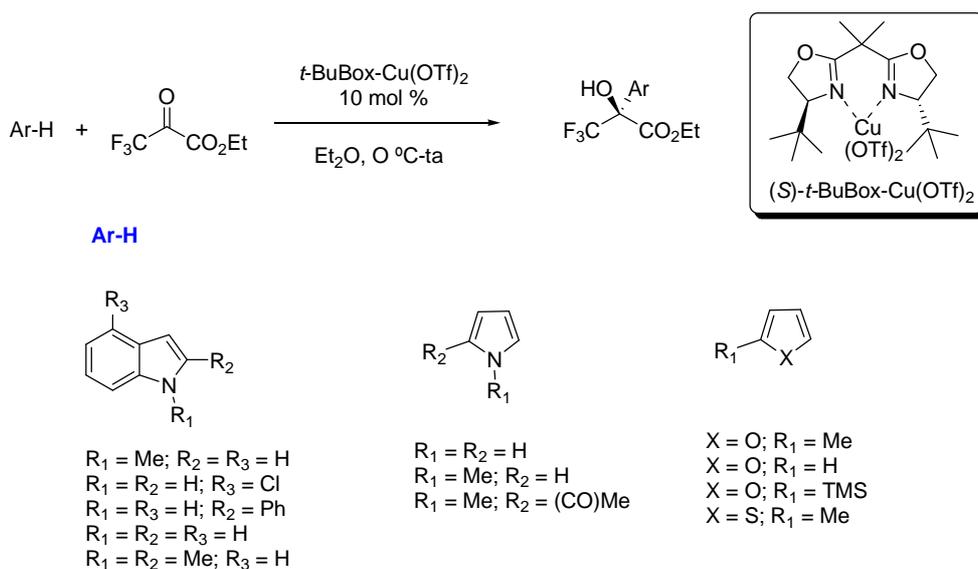
Esta estrategia se pudo extender a otros sistemas aromáticos como la *N*-metilindolina,¹⁹⁷ la *N*-metiltetrahydroquinolina¹⁹⁷ y julolidina.¹⁹⁷ En estos casos se obtuvieron enantioselectividades de moderadas a buenas, mientras que los rendimientos y los ee disminuyeron cuando se emplearon furanos como sustratos. Con los datos obtenidos experimentalmente los autores propusieron la formación de un complejo plano cuadrado formado por la coordinación bidentada del glioxilato al sistema *t*-BuBox-Cu(OTf)₂ (*Figura 27*).



¹⁹⁷ Gathergood, N.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12517.

Figura 27. Coordinación bidentada del glioxilato al sistema *t*-BuBox-Cu(OTf)₂

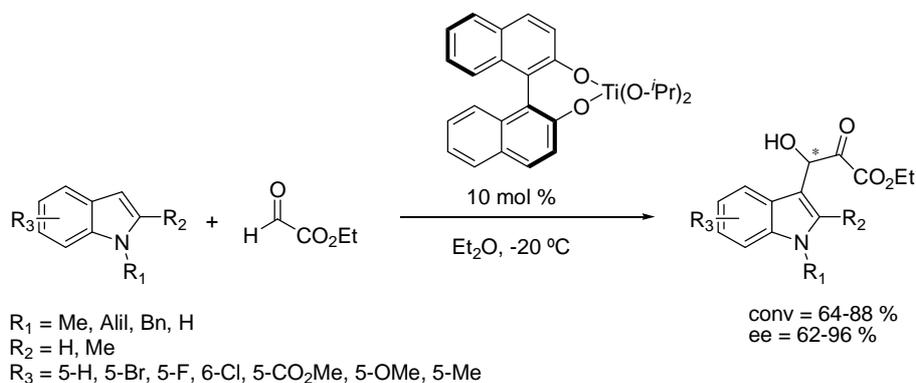
La versatilidad sintética de los sistemas catalíticos basados en bisoxazolininas y Cu (II) ha sido explorada ampliamente por el grupo de Jørgensen. De hecho, encontraron que el sistema *t*-BuBox-Cu(OTf)₂ puede catalizar también de manera eficiente la reacción de Friedel-Crafts de compuestos aromáticos y hetero-aromáticos con el trifluoropiruvato de etilo, desarrollando así un procedimiento sintético simple para introducir un grupo hidroxi-trifluorometil éster ópticamente activo en compuestos aromáticos y hetero-aromáticos¹⁹⁸ (Esquema 66).

Esquema 66. Reacción de Friedel-Crafts catalizada por el sistema *t*-BuBox-Cu(OTf)₂.

La reacción transcurre con un alto rendimiento (88-94 %) y enantioselectividad (83-94 %) para indoles no impedidos estéricamente e ndoles *N*-metil protegidos. Otros compuestos hetero-aromáticos como pirroles, furanos y tiofenos, reaccionan con el trifluoropiruvato con rendimientos moderados (16-80 %) y altos valores de enantioselectividad (76-93 %).¹⁹⁸

¹⁹⁸ a) Zhuang, W.; Gathergood, N.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1009.
 b) Jørgensen, K. A. *Synthesis*, **2003**, 1117.

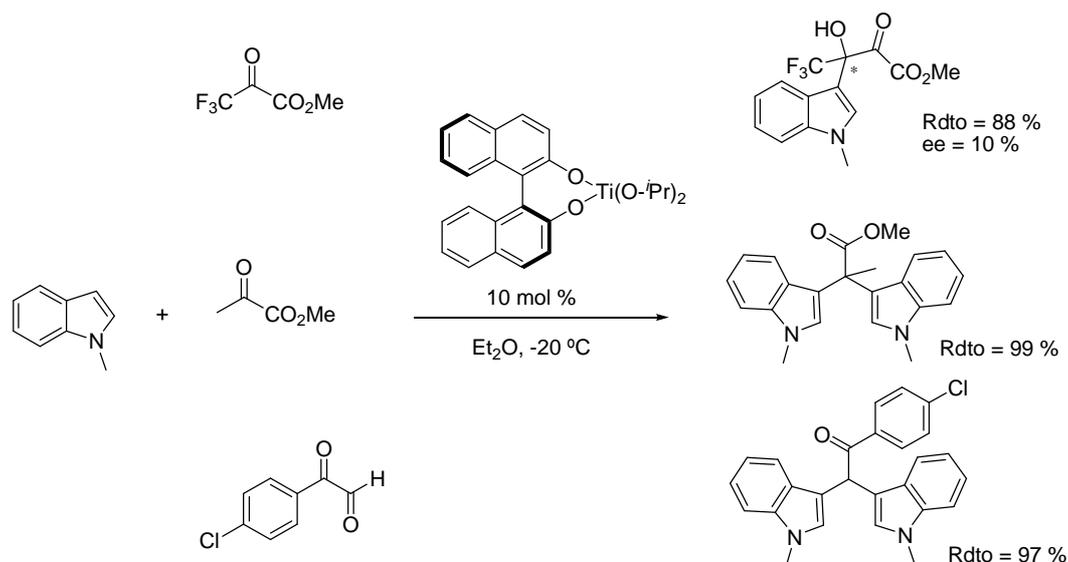
Más recientemente, Xiao y col. en 2007 demostraron que el sistema BINOL-Ti (V) puede catalizar eficientemente la reacción de Friedel–Crafts de indoles con el glioxilato de etilo.¹⁹⁹ En las condiciones optimizadas, indoles diferentemente sustituidos originaron rendimientos y excesos de moderados a buenos (*Esquema 67*).



Esquema 67. Reacción de Friedel-Crafts descrita por Xiao y col.

Además de desarrollar la reacción de Friedel-Crafts con éxito, encontraron que el compuesto carbonílico empleado como electrófilo juega un papel crucial en el éxito de la estrategia. Por ejemplo, el 3,3,3-trifluoropiruvato de metilo sólo origina el producto de Friedel Crafts con un 10 % de ee, mientras que el piruvato de metilo y el *p*-clorofenilglioxal originan bisindoles (ver *Esquema 68*).

¹⁹⁹ Dong, H.-M.; Lu, H.-H.; Lu, L.-Q; Chen, C.-B; Xiao, W.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1597.



Esquema 68

Los autores proponen un posible mecanismo en el que inicialmente el complejo de titanio quiral preformado se coordina preferentemente al glioxilato debido a su alta oxofilia. Seguidamente, el carbonilo activado es atacado por el *N*-metilindol formando el intermedio **A**. En las siguientes etapas, dicho intermedio sigue la ruta **a** para originar el bisindol o la ruta **b** para originar el producto esperado de la F-C y regenerar el catalizador quiral para el siguiente ciclo catalítico (*Figura 28*). Los autores destacan que la formación de los sistemas de bisarilo se suprime cuando la temperatura sube a 0 °C.

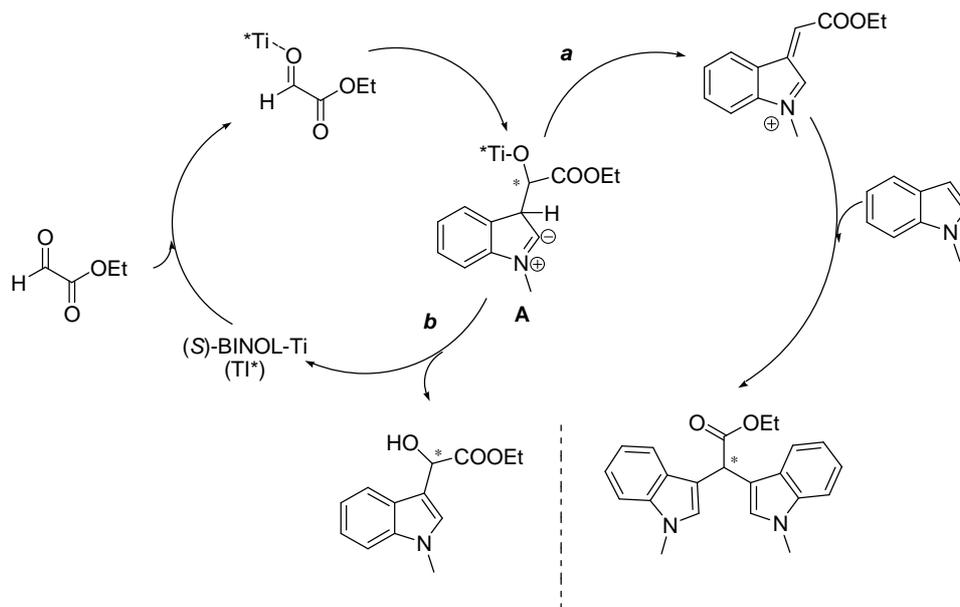


Figura 28. Mecanismo propuesto.

En lo que se refiere a los ligandos, en los antecedentes anteriormente expuestos se observa un predominio de bisoxazolinas,²⁰⁰ ligandos tipo Salen²⁰¹ (diiminas aromáticas obtenidas a partir de diaminas y derivados del aldehído salicílico) y ligandos de tipo PyBox,²⁰² que presentan una posición de coordinación adicional proporcionada por el N piridínico (Figura 29).

²⁰⁰ Revisiones sobre bis-oxazolinas en catálisis asimétrica: a) Ghosh, A. K.; Mathivanan, P.; Cappiello, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2455. b) Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561. c) Pfaltz, A. *From Asymmetric Synthesis* (2ª Edición). **2008**. Editado por Christmann, M.; Bräse, S. d) Nishiyama, H.; Ito, J.-I. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 203. e) Stanley, L. M.; Sibi, M. P. *From Privileged Chiral Ligands and Catalysts*. **2011**. Editado por Zhou, Q.-L.

²⁰¹ a) Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. *Topics in Organometallic Chemistry*, **2004**. Springer, Berlin-Heidelberg. b) Revisión de apertura de epóxidos: Jacobsen, E. N. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421. c) Adición de Michael: Taylor, M.S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11204 y referencias allí citadas.

²⁰² Desimoni, G.; Faita, G.; Quadrelli, P. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3119.

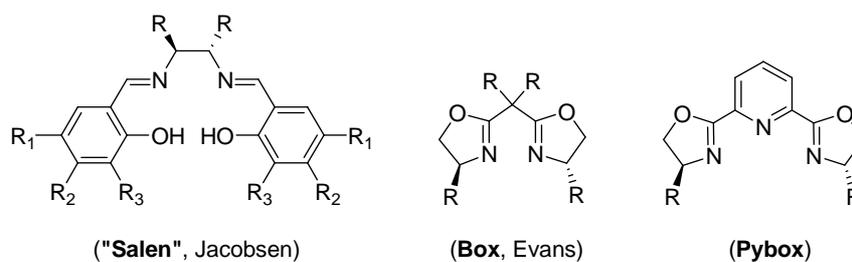


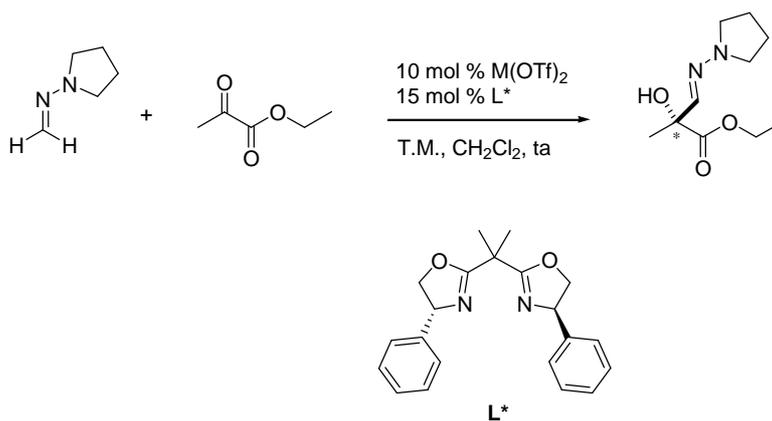
Figura 29. Ligandos nitrogenados basados en la agrupación C=N.

Las estructuras generales que se muestran en la *Figura 29* representan ligandos nitrogenados cuya característica común reside en el doble enlace C=N²⁰³ como punto de coordinación, y constituyen, en principio, candidatos para la reacción en estudio.

1.4.2. Adición catalítica enantioselectiva de DAHFs a α -cetoésteres usando ácidos de Lewis quirales. Estudio preliminar.

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente expuesto, los ensayos iniciales se llevaron a cabo empleando el piruvato de etilo **4b** y la 1-metilenaminopirrolidina (**2**) como reactivo formilante aquiral, elegida por la superior nucleofilia que le confiere el anillo de pirrolidina. Los catalizadores metálicos fueron generados *in situ* a partir de diversas sales metálicas [triflatos de Zn(II), Cu (II) y Mg (II)] y la PhBox²⁰⁰ como ligando nitrogenado (*Esquema 69*).

²⁰³ Fache, F.; Shulz, M.; Tommasino, L.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159.



Esquema 69. Estudio preliminar.

En estos ensayos se usó nuevamente una relación molar hidrazona/ α -cetoéster 1:2 basada en el mejor control de la desaparición del producto de partida.

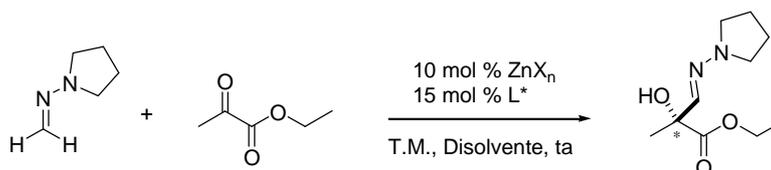
Este estudio previo reveló unos resultados prometedores para el complejo formado por el $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ y la PhBox. La reacción fue notablemente limpia, permitiendo obtener el aducto deseado con una conversión, estimada por $^1\text{H-RMN}$, del 96 % para 5 días de reacción, y con un exceso enantiomérico del 23 %.

La reacción con el triflato de Mg fue también muy limpia y mucho más rápida (conversión completa, estimada por $^1\text{H-RMN}$, para 3 días de reacción) que para el Zn, aunque el aducto obtenido fue racémico.

En el caso del $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ se observaron cantidades apreciables de subproductos derivados de la dimerización de la hidrazona. Este hecho puede explicarse por la mayor afinidad relativa del Cu(II) por ligandos nitrogenados. Así, a medida que transcurre la reacción, el catalizador podría quedar más “secuestrado” por los aductos (ligandos N/O), viéndose dificultada la coordinación de nuevas moléculas de sustrato (ligandos O/O) (inhibición del catalizador por el producto).

I.4.3. Adición catalítica enantioselectiva de la 1-metilenaminopirrolidina a α -cetoésteres. Optimización de las condiciones de reacción.

Tras las primeras observaciones se estableció como fuente metálica el Zn como modelo para una posterior optimización de parámetros de reacción, como el ligando quiral, el disolvente, exceso o defecto del sustrato, adición lenta de hidrazona, disminución de la carga catalítica y precatalizador ZnX_2 (*Esquema 70*).



X = OTf, ClO₄, BF₄, OTs, (C₂H₃O₂), (C₂O₂F₃), SiF₆, Cl, I.

Disolvente = THF, DCM, Et₂O, Tolueno, CH₃CN, MeOH

L* = Box, PyBox, Bishidrazonas

Esquema 70. Optimización de condiciones de reacción.

I.4.3.1. Estudio de la reacción catalítica en ausencia de ligando.

En este punto de la investigación, resultaba conveniente el análisis de la reacción en ausencia de ligando, para evaluar la competencia de la posible versión no catalizada (racémica) con la reacción enantioselectiva. De hecho, la reacción catalizada por Zn(OTf)₂ en CH₂Cl₂ transcurre muy lentamente con una conversión del 7 % en 5 días a temperatura ambiente.

I.4.3.2. Elección del ligando quiral.

El estudio de la influencia de la estructura del catalizador se llevó a cabo en CH₂Cl₂ empleando Zn(OTf)₂ con ligandos conocidos de amplio uso en catálisis enantioselectiva, entre los que se incluyen bisoxazolinas (**XIX**, **XX**, **XXI**, **XXIV**, **XXV** y **XXVI**) y piridinbisoxazolinas (**XXII** y **XXIII**) de diferentes características estéricas y electrónicas.

También se evaluó el comportamiento de la bishidrazona quiral (**XXVII**) con subestructuras *C2* simétricas derivadas de la (2*S*,5*S*)-difenilpirrolidina (Figura 30).

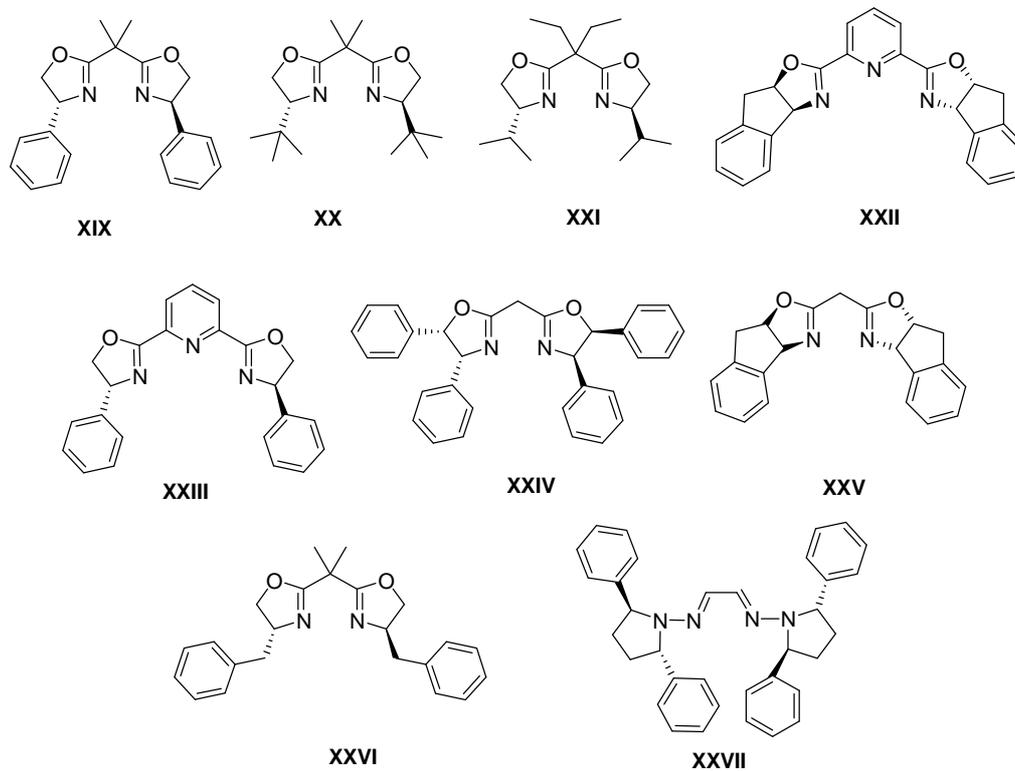


Figura 30. Ligandos ensayados.

Tabla 8. Estudio de ligandos quirales a temperatura ambiente.

Entrada	L*	t (d)	Conversión ^a (%)	ee ^b (%)
1	XIX	5	96	23
2	XX	6	96	3
3	XXI	5	91	4
4	XXII	7	10	Rac.
5	XXIII	6	86	Rac.
6	XXIV	6	40	4
7	XXV	6	99	3

8	XXVI	6	99	Rac.
9	XXVII	1	-	-

^a Determinada mediante ¹H-RMN. ^b Determinado mediante HPLC.

En comparación con los resultados obtenidos en los experimentos preliminares para el complejo metálico Zn(OTf)₂/PhBox, cuando se emplearon PyBox (entradas 4 y 5), Box derivadas de aminoindanol (entrada 7), diPhBox (entrada 6) y otras Box diferentemente sustituidas se observaron en general tiempos de reacción más largos o peores conversiones, que condujeron en todos los casos a los productos racémicos (ver *Tabla 8*).

Para el caso particular de la bishidrazona **XXVII** (entrada 9) se observó tras 24 horas de reacción la completa desaparición de la hidrazona de partida. Esta desaparición analizada por t.l.c. no refleja la completa transformación en un solo producto, sino más bien una descomposición de la bishidrazona en esas condiciones.

I.4.3.3. Estudio de la influencia de algunos parámetros en la reacción.

Empleando como ligando quirral la PhBox **XIX**, se procedió al estudio de la influencia del disolvente en la reacción. Para este propósito se llevaron a cabo las reacciones con una relación hidrazona/ α -cetoéster 2:1 (exceso de hidrazona) debido a algunas observaciones que parecían reflejar la coordinación de la hidrazona al ácido de Lewis originando su dimerización. Los excesos enantioméricos se determinaron mediante HPLC a un mismo tiempo de reacción de 6 días.

Los resultados presentados en la *Tabla 9* muestran que el exceso de hidrazona en la reacción no afecta notablemente la enantioselectividad del proceso (entrada 1 de la *Tabla 8* frente a entrada 2 de la *Tabla 9*). Asimismo, se observa que el mejor resultado en cuanto a la enantioselectividad corresponde al uso de tolueno (entrada 4, *Tabla 9*).

Tabla 9. Estudio de la influencia de diversos parámetros en la reacción de **2** con **4b** empleando como ligando la PhBox **XIX**.

Entrada	Cetoéster	Disolvente	ZnX ₂	t (h)	T(°C)	Conversión ^a (%)	ee ^b (%)
1 ^c	4b	THF	Zn(OTf) ₂	144	ta	nd	12
2 ^c	4b	CH ₂ Cl ₂	Zn(OTf) ₂	144	ta	nd	25
3 ^c	4b	Et ₂ O	Zn(OTf) ₂	144	ta	nd	28
4 ^c	4b	Tolueno	Zn(OTf) ₂	144	ta	nd	30
5 ^c	4b	CH ₃ CN	Zn(OTf) ₂	144	ta	nd	9
6 ^c	4b	MeOH	Zn(OTf) ₂	144	ta	nd	Rac.
7	4b	Tolueno	Zn(ClO ₄) ₂	144	ta	87	14
8	4b	Tolueno	Zn(C ₂ H ₃ O ₂) ₂	144	ta	38	Rac.
9	4b	Tolueno	Zn(C ₂ O ₂ F ₃) ₂	144	ta	55	Rac.
10	4b	Tolueno	Zn(SiF ₆) ₂	144	ta	21	Rac.
11	4b	Tolueno	Zn(Cl) ₂	172	ta	14	14
12	4b	Tolueno	Zn(I) ₂	172	ta	11	-16
13 ^c	4b	Tolueno	Zn(OTf) ₂	46	-10	53	38
14 ^{c,d}	4b	Tolueno	Zn(OTf) ₂	46	-10	30	31
15	4b	Tolueno	Zn(OTf) ₂	46	-10	26	45
16 ^d	4b	Tolueno	Zn(OTf) ₂	46	-10	15	28

^a Determinada mediante ¹H-RMN. ^b Determinado mediante HPLC. ^c Relación Hidrazona/Cetoéster 2:1. ^d Adición lenta de la hidrazona.

En la *Tabla 9* se han incluido adicionalmente los resultados obtenidos en el estudio de la influencia del precursor ZnX₂ (entradas 7-12). La naturaleza de éste es muy importante, ya que puede modificar tanto las propiedades ácidas del centro metálico como la geometría del complejo dependiendo de la capacidad de coordinación y naturaleza del contraión X⁻ que acompaña al Zn(II). Como se puede observar, ninguno de los

contraiones ensayados mejora la enantioselectividad obtenida con el triflato, lo que sugiere una participación clave del mismo en el ciclo catalítico.

Por otro lado, se han incluido en la *Tabla 9* los resultados obtenidos al bajar la temperatura a -10°C (entradas 4 y 13). En estas condiciones la enantioselectividad del proceso mejora ligeramente, por lo que los estudios posteriores se llevaron a cabo a esta temperatura.

También se ha estudió la influencia de emplear un exceso o defecto de hidrazona, ya que como se ha comentado anteriormente, este tipo de compuestos nitrogenados pueden coordinarse con el ácido de Lewis originando descomposiciones y/o dimerizaciones. De los resultados obtenidos parece deducirse un ligero aumento en la enantioselectividad del proceso cuando se trabaja en defecto de hidrazona (entrada 15 *versus* 13), mientras que el aumento de la proporción de hidrazona parece acelerar la transformación.

Otro factor estudiado ha sido la adición lenta de la hidrazona (entradas 14 y 16 *versus* 13 y 15 respectivamente). Este procedimiento no ha afectado significativamente los resultados obtenidos hasta el momento.

Simultáneamente a los estudios comentados en el apartado anterior, se decidió explorar el efecto de la carga catalítica empleada en la reacción, por lo que se llevaron a cabo ensayos a -10°C empleando relaciones ligando/metal 15/10 ó 10/7. Los resultados obtenidos se muestran en la *Tabla 10* (entradas 1 y 2). Como se puede observar, al bajar la carga catalítica el proceso no llega a completarse tras siete días de reacción, mientras que la relación enantiomérica no se ve afectada significativamente.

Sin embargo, al disminuir la cantidad de disolvente, es decir, al llevar a cabo la reacción a una mayor concentración, la reacción se completó en 4 días manteniendo la enantioselectividad.

Tabla 10. Estudio de la carga catalítica.

Entrada	Relación Ph- Box/Zn(OTf) ₂	mL Disolvente	t (h)	Conversión ^a (%)	ee ^b (%)
---------	--	------------------	-------	--------------------------------	---------------------

1	15/10	2	46	26	45
2	10/7	2	168	41	48
3	10/7	0.5	96	92	46

^a Determinado por ¹H-RMN. ^b Determinado mediante HPLC.

Hay que destacar que en estos ensayos preliminares se observó una marcada influencia de la presencia de trazas de agua en el medio de reacción, lo que en algunos casos llevó a una falta de reproducibilidad de los resultados obtenidos. En la actualidad la investigación continúa con ensayos en los que sea posible cuantificar y controlar la cantidad de agua presente en el medio de reacción y optimizar las restantes variables del proceso que permitan en última instancia conseguir los resultados de eficiencia y enantioselectividad deseados.

II. Adición nucleofílica enantioselectiva de *N*-monoalquilhidrazonas a α -cetoésteres.

Los numerosos intentos llevados a cabo sin éxito para desarrollar una versión catalítica enantioselectiva de la adición nucleofílica de *N,N*-dialquilhidrazonas del formaldehído a α -cetoésteres nos llevó a reconsiderar la estructura del reactivo nucleofílico, es decir, de la hidrazona. Así, en la siguiente etapa de esta investigación nos propusimos estudiar el comportamiento de *N*-monoalquilhidrazonas del formaldehído (MAHFs), en las que esperábamos que la presencia de un único grupo voluminoso sobre el N amínico, como por ejemplo un *terc*-butilo (efecto estérico) o un fenilo (efecto electrónico) permitiera anular la reactividad del centro nitrogenado, manteniendo la nucleofilia del carbono azometínico.

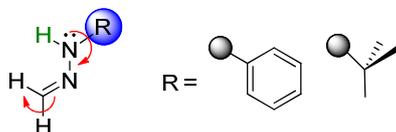


Figura 31. Diseño del reactivo: *N*-monoalquilhidrazonas del formaldehído (MAHFs).

De estos reactivos se esperaba adicionalmente que la presencia de un hidrógeno amínico contribuyera a establecer diferentes interacciones con los organocatalizadores, favoreciendo activaciones duales que originarían sistemas ternarios compuesto carbonílico-catalizador-hidrazona muy ordenados, lo que podría mejorar la enantioselectividad del proceso. Como ejemplos, en la *Figura 32* se representan distintas posibilidades para la activación simultánea del compuesto carbonílico y la *N-terc*-butilhidrazona del formaldehído con varios tipos de organocatalizadores donadores de enlace de hidrógeno.

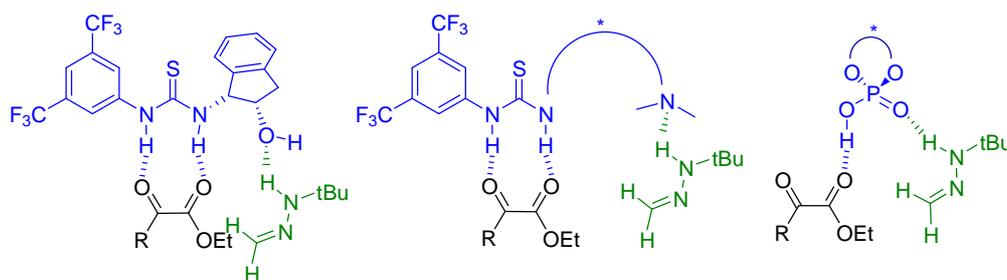
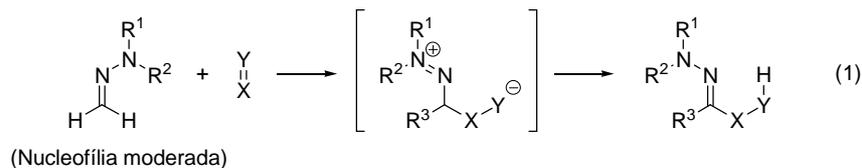


Figura 32. Posible activación simultánea del compuesto carbonílico y la *N*-*tert*-butilhidrazona del formaldehído con varios tipos de organocatalizadores.

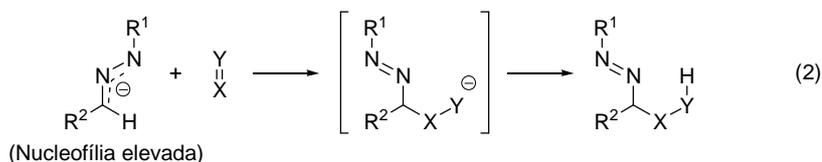
La base de esta hipótesis se encuentra en los trabajos de Baldwin y col., que estudiaron en la década de los 80 la reactividad de monoalquil(aril)hidrazonas litiadas, y demostraron que, para ciertos patrones de sustitución, era posible efectuar reacciones con electrófilos a través del carbono azometínico (*ec.* 2, *Esquema 71*). En estos primeros trabajos Baldwin y col.²⁰⁴ sobre el empleo de *N*-monoalquilhidrazonas de aldehídos se evidenció que la reactividad y regioselectividad C- frente a N- estaban fuertemente influenciadas por factores estructurales (sustituyentes en nitrógeno/carbono azometínico), condiciones de reacción (básicas o térmicas) y sustratos electrofílicos de distinta naturaleza.

²⁰⁴ a) Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Bottaro, J. C.; Perry, M. W. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1040. b) Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Bottaro, J. C.; Jain, A. U.; Kolhe, J. N.; Perry, M. W. D.; Newington, I. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1095. c) Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Newington, I. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 176. d) Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Bottaro, J. C.; Kolhe, J. N.; Perry, M. W. D.; Jain, A. U. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4223. e) Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Bottaro, J. C.; Kolhe, J. N.; Newington, I. M.; Perry, M. W. D. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4235. f) Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Jain, A. U.; Kolhe, J. N.; Perry, M. W. D. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4247. g) Snider, B. B.; Conn, R. S. E.; Sealfon, S. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 218.

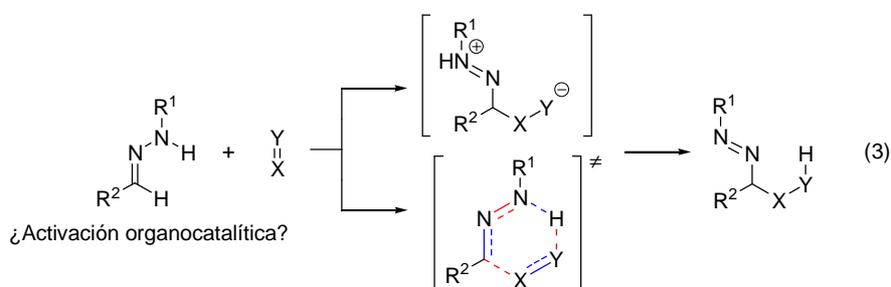
Adición nucleofílica
 Reactivo neutro → Intermedio zwitteriónico → Hidrazona (Producto de la adición)



Adición nucleofílica
 Reactivo aniónico → Intermedio aniónico → Azoderivado (Reacción formal hetero-énica)

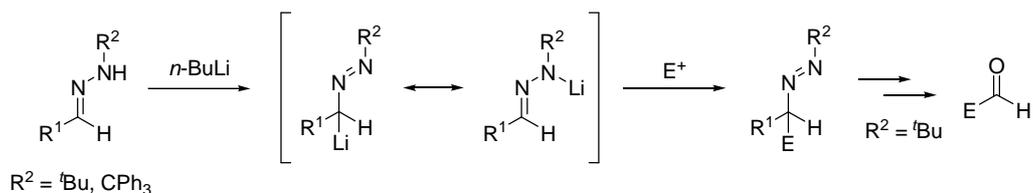


Reacción (formal) hetero-énica
 Reactivo neutro → ¿Intermedio zwitteriónico o proceso pericíclico? → Azoderivado



Esquema 71

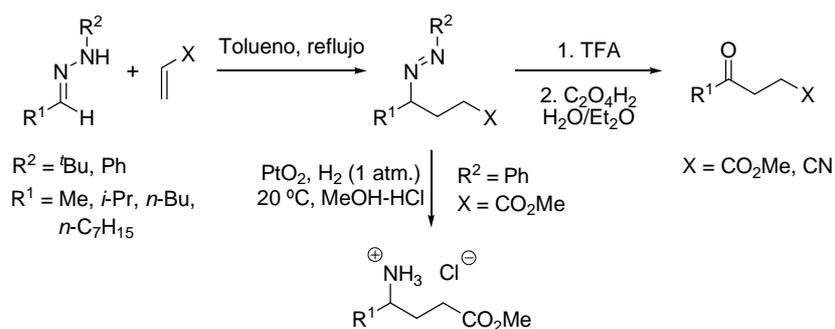
Así, las sales de litio de *terc*-butil y tritil-hidrazonas generadas en condiciones básicas proporcionan los azo compuestos correspondientes al ataque en el carbono azometínico cuando se emplearon como electrófilos haluros de alquilo, aldehídos, cetonas y crotonatos. Los azo compuestos, obtenidos mediante desprotonación de *N-terc*-butilhidrazonas y posterior reacción con un electrófilo, representan una alternativa útil como equivalentes del anión acilo.^{204e} Esta estrategia de acilación implica un proceso de tautomerización y posterior hidrólisis, obteniéndose las cetonas correspondientes (Esquema 72).



Esquema 72. *N*-*tert*-Butilhidrazonas de aldehídos como equivalentes del anión acilo.

Evidentemente, estos reactivos son poco atractivos en general por su carácter fuertemente básico, incompatibles con muchos grupos funcionales, y claramente inadecuados para la estrategia de activación organocatalítica.

Sin embargo, se comunicaron tangencialmente algunos resultados de reacciones en condiciones térmicas de *N*-*tert*-butilhidrazonas de aldehídos con acrilato de metilo o acrilonitrilo y de *N*-fenil-hidrazonas de aldehídos con alquenos deficientes en electrones, como acrilatos y crotonatos (*Esquema 73*).^{204f}



Esquema 73. Reacciones hetero-énicas en condiciones térmicas de *N*-monoalquilhidrazonas de aldehídos.

Estas reacciones, que también originan azoderivados, presentan como peculiaridad a diferencia de las reacciones de los aniones de las hidrazonas, el carácter neutro no sólo de los reactivos, sino de los intermedios esperables de la reacción. De hecho, los azocompuestos obtenidos corresponden, al menos, formalmente a los productos de una reacción hetero-énica.

Las reacciones denominadas énicas o Alder-énicas²⁰⁵ son reacciones pericíclicas que en las que un alqueno con un hidrógeno alílico se adiciona a un doble enlace electrófilo C=C transfiriendo el hidrógeno alílico al electrófilo (*Figura 33*). Estas reacciones, descubiertas originariamente como parasitarias de la reacción de Diels-Alder, se han desarrollado fundamentalmente en versiones análogas, es decir, en las que alguno de los átomos de carbono ha sido sustituido por un heteroátomo (reacciones hetero-énicas).²⁰⁶

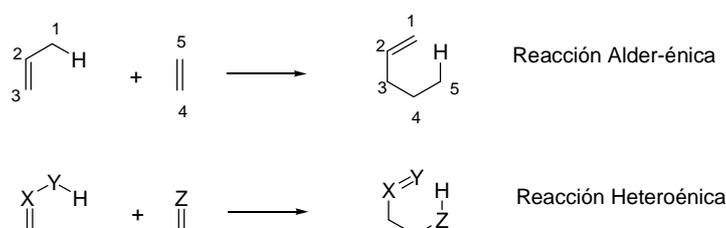


Figura 33. Reacciones énicas.

El potencial sintético de estos procesos es enorme, especialmente en su versión catalítica enantioselectiva. Estas reacciones pueden generar hasta dos centros estereogénicos contiguos, y la gran diversidad estructural que abarcan, junto con la simplicidad del procedimiento, las convierten en una herramienta fundamental para la síntesis de intermedios quirales funcionalizados.²⁰⁷ Antes de comentar los resultados obtenidos en esta investigación, se expondrá un resumen de algunos aspectos generales de las reacciones que originan productos de una reacción tipo hetero-énica enantioselectiva.

II.1. Antecedentes de reacciones hetero-énicas enantioselectivas.

Existen en la bibliografía diversos precedentes que describen reacciones énicas asimétricas empleando activación mediante metales de transición, bien empleando

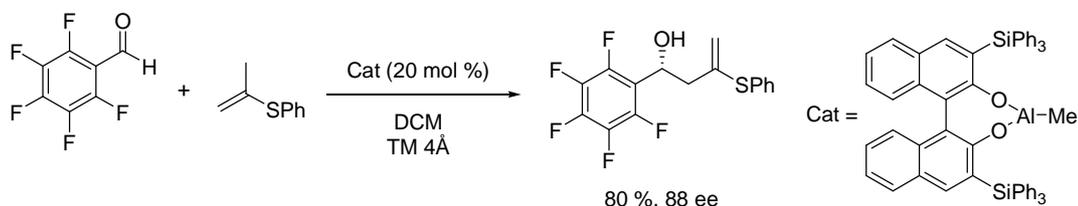
²⁰⁵ Alder, K.; Pascher, F.; Schmitz, A. *Ber.* **1943**, 76, 2753.

²⁰⁶ Se han representado los casos que conservan átomos de carbono en las posiciones que forman el enlace.

²⁰⁷ Artículo de revisión reciente: Clarke, M. L.; France, M. B. *Tetrahedron* **2008**, 64, 9003.

auxiliares quirales o, más recientemente, ligandos quirales para el desarrollo de versiones catalíticas enantioselectivas. Nos centraremos fundamentalmente en reacciones intermoleculares, pues son los precedentes directos de la investigación que se presenta. Conviene destacar que, en comparación con las versiones intramoleculares, las reacciones énicas intermoleculares se caracterizan por necesitar energías de activación muy elevadas, y en general sólo son conocidas reacciones en las que uno u otro de los componentes están muy activados.

El primer ejemplo conocido de catálisis asimétrica para este tipo de reacciones data de 1988, cuando Yamamoto y col. describieron la utilización de cantidades subestequiométricas de complejos de Aluminio de 1,1'-binaftaleno-2,2'-diol (BINOL) para la reacción de alquenos terminales con aldehídos altamente reactivos, como pentafluorobenzaldehído ó cloral (*Esquema 74*).²⁰⁸

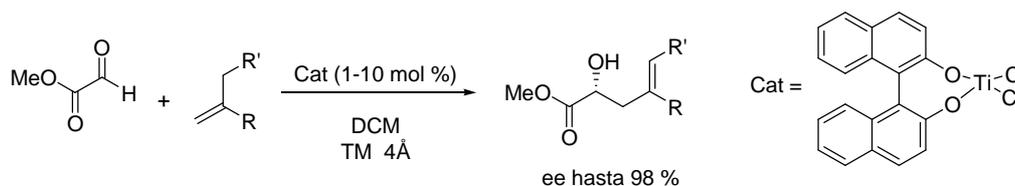


Esquema 74

Posteriormente, Mikami y col. desarrollaron una versión altamente enantioselectiva de la reacción análoga de alquenos terminales con glioxilatos, empleando en este caso catalizadores BINOL/Ti(IV) con un nivel superior de acidez de tipo Lewis (*Esquema 75*).²⁰⁹

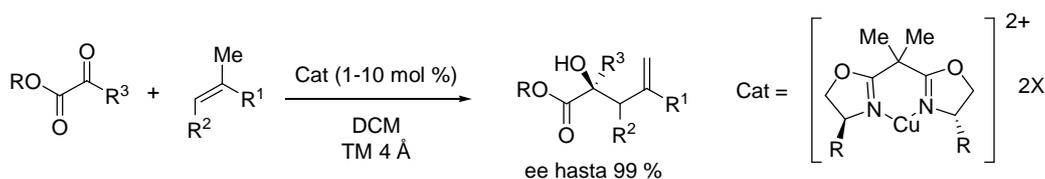
²⁰⁸ Maruoka, K.; Hoshino, Y.; Shirasaka, T.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3967.

²⁰⁹ Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3949.



Esquema 75

El uso de los catalizadores de tipo bis-oxazolona (BOX)/Cu(II) catiónicos, aún más ácidos, desarrollados por Evans y col. permitió la extensión a alquenos no terminales en sus reacciones con glioxilatos y, por primera vez, a piruvatos (Esquema 76).²¹⁰



Esquema 76

Con posterioridad a estas contribuciones pioneras, se han desarrollado otros muchos procedimientos basados en catalizadores ácidos de Lewis con diversos ligandos quirales con diferentes metales, como Sc,²¹¹ Co,²¹² Ni,²¹³ Cr,²¹⁴ Pd,²¹⁵ In,²¹⁶ etc.²¹⁷

Los antecedentes mencionados hasta este momento proporcionan una visión del estado actual del tema en lo que se refiere a las reacciones énicas enantioselectivas empleando catálisis mediante ácidos de Lewis quirales. Sin embargo, como se ha

²¹⁰ Evans, D. A.; Tregay, S. W.; Burgey, C. S.; Paras, N. A.; Vojkovsky, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7936.

²¹¹ Evans, D. A.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8006.

²¹² Hutson, G. E.; Dave, A. H.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3869.

²¹³ Zheng, K.; Shi, J.; Liu, X.; Feng, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15770.

²¹⁴ Grachan, M. L.; Tudge, M. T.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1469 y ref. allí citadas.

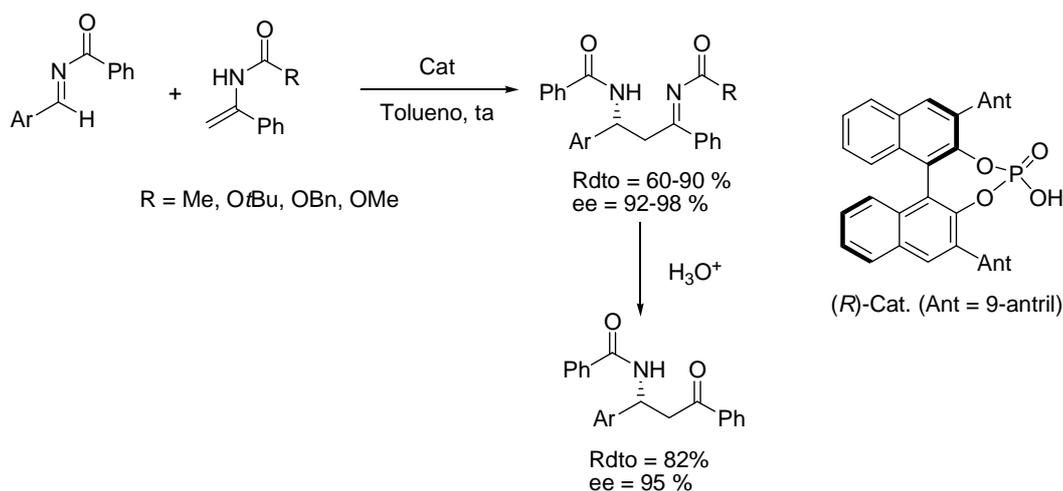
²¹⁵ Mikami, K.; Kawakami, Y.; Akiyama, K.; Aikawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12950.

²¹⁶ Zhao, J.-F.; Tsui, H.-Y.; Wu, P.-J.; Lu, J.; Loh, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16492.

²¹⁷ Para un artículo de revisión reciente ver: Clarke, M. L.; France, M. B. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9003.

mencionado, las condiciones de reacción en estos procesos, incompatibles con muchos grupos funcionales, unido a los inconvenientes que desde el punto de vista medioambiental presentan estas metodologías han potenciado el desarrollo de la activación mediante moléculas puramente orgánicas (libres de metales contaminantes). Este campo constituye un área de creciente interés académico e industrial que proporciona una alternativa que resuelve en gran medida estos inconvenientes.

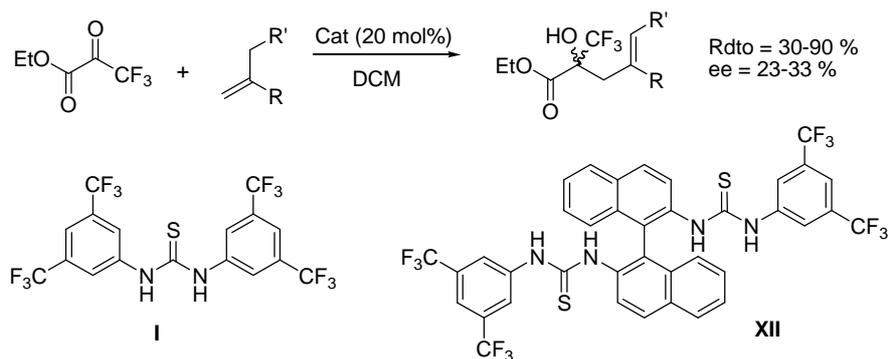
No ha sido hasta muy recientemente que se han publicado investigaciones que demuestran la posibilidad de realizar reacciones énicas mediante activación organocatalítica. El primer ejemplo data del año 2006, cuando Terada y col. describieron la reacción aza-énica enantioselectiva de *N*-benzoiliminas con enamidas o carbamoil enaminas, empleando como catalizadores ácidos fosfóricos derivados de BINOL (*Esquema 77*).²¹⁸ Se puede destacar de esta reacción la alta eficiencia del catalizador, inusual en el campo de la organocatálisis, que permitió llevar a cabo las reacciones con cargas catalíticas de hasta 0.05 mol%.



Esquema 77

²¹⁸ Terada, M.; Machioka, K.; Sorimachi, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2254.

Respecto a la reacción carbonil-énica, el primer antecedente data del año 2007, cuando Clarke y col. demostraron que la 1,3-bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]tiourea **I** cataliza eficientemente la reacción de alquenos terminales (derivados de estireno) a trifluoropiruvato de etilo, un compuesto carbonílico muy activado (*Esquema 78*).²¹⁹ Los autores describieron asimismo la reacción catalizada por la bis-tiourea **XII** derivada del 2,2'-diamino-1,1'-binaftaleno (BINAM), pero la reactividad fue pobre y los excesos enantioméricos resultaron ser muy bajos (ee menores del 30% en todos los casos).

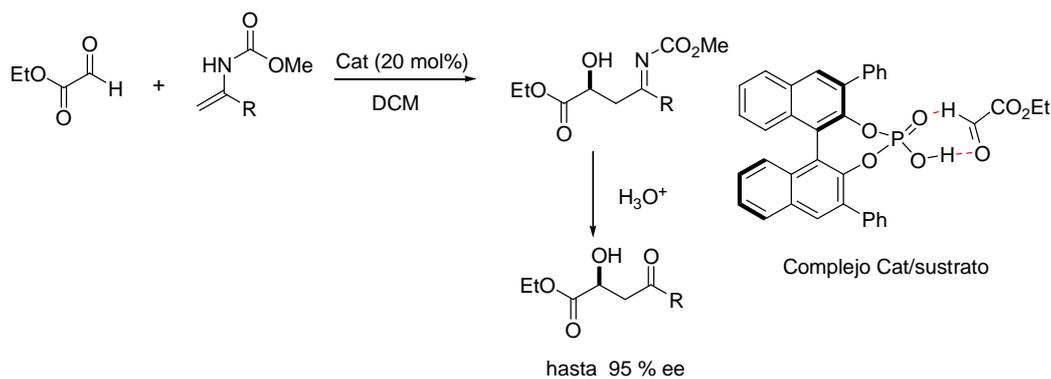


Esquema 78

La primera versión organocatalítica altamente enantioselectiva se debe a Terada y col., que describieron la utilización de ácidos fosfóricos quirales derivados de BINOL para la reacción énica entre carbamoil enaminas y glioxilatos (*Esquema 79*).²²⁰

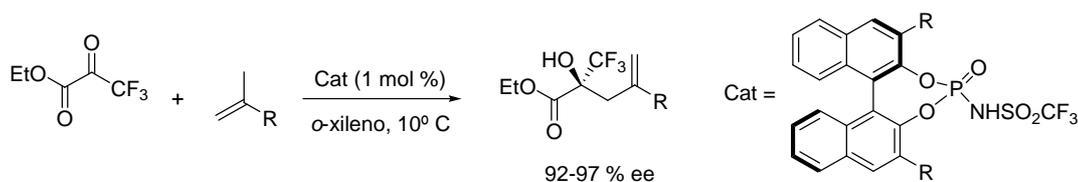
²¹⁹ Clarke, M. L.; Jones, C. E. S.; France, M. B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, 3, art. 24.

²²⁰ Terada, M.; Soga, K.; Momiyama, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4122.



Esquema 79

Casi simultáneamente, Rueping y col. comunicaron la utilización de catalizadores con un nivel superior de acidez de tipo Brönsted, como son las N-trifilfosforamidas también derivadas de BINOL, para llevar a cabo las reacciones descritas previamente por Clarke entre trifluoropiruvato y derivados de estireno, alcanzándose sin embargo en este caso altos niveles de enantioselectividad (Esquema 80).²²¹



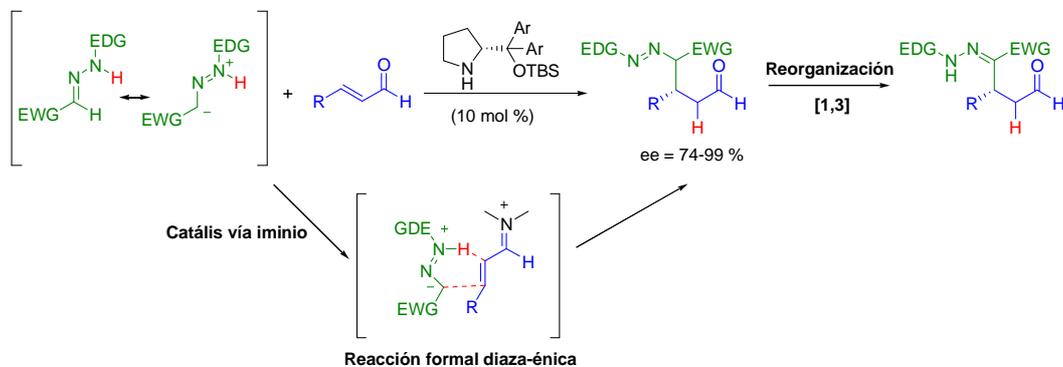
Esquema 80

Aunque, como se ha comentado, las monoalquilhidrazonas parecen a priori un sistema muy atractivo para su utilización en reacciones organocatalíticas, su empleo en reacciones hetero-énicas empleando este tipo de activación son escasos.

De hecho el único precedente de este tipo de comportamiento corresponde a la reacción recientemente desarrollada por Vicario y col. empleando una hidrazona como

²²¹ Rueping, M.; T. Theissmann, T.; A. Kuenkel, A.; R. M. Koenigs, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6798.

dador-aceptor frente a un aldehído α,β -insaturado en una reacción diaza-énica enantioselectiva vía activación de tipo iminio en presencia de una amina secundaria quiral como catalizador (*Esquema 81*).²²²

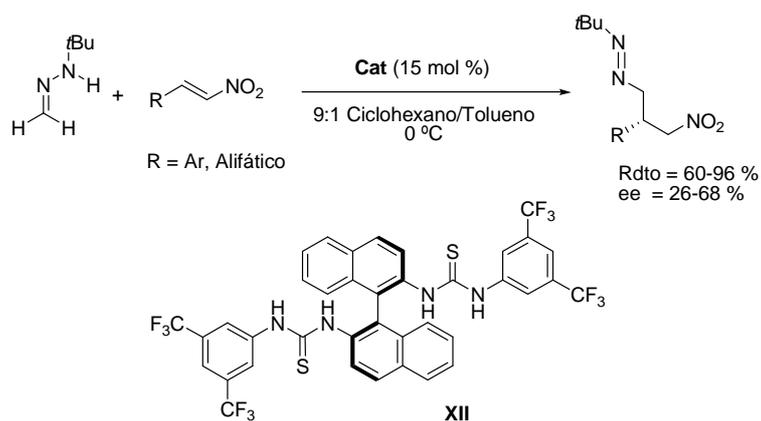


Esquema 81

Por otra parte, en una investigación paralela a esta Tesis Doctoral llevada a cabo en nuestro grupo de investigación, se ha demostrado la posibilidad de llevar a cabo la adición de Michael asimétrica de la *N-terc*-butilhidrazona del formaldehído a nitroalquenos tanto alifáticos como aromáticos empleando la bis-tiourea **XII** con quiralidad axial derivada del (*R*)-BINAM como organocatalizador, en una reacción que nuevamente desde el punto de vista formal correspondería a una reacción diaza-énica (*Esquema 82*).²²³

²²² Fernández, M.; Uria, U.; Vicario, J. L.; Reyes, E.; Carrillo, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11872.

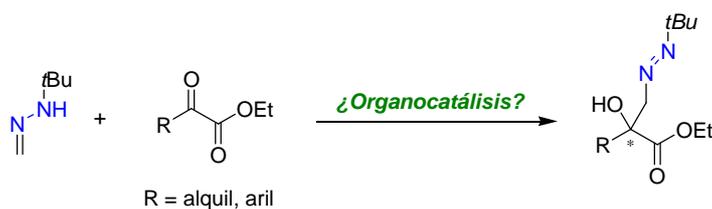
²²³ Monge, D.; Daza, S.; Bernal, P.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 326.



Esquema 82

II.2. Adición de *N*-monoalquilhidrazonas de formaldehído a α -cetoésteres. Elección del reactivo.

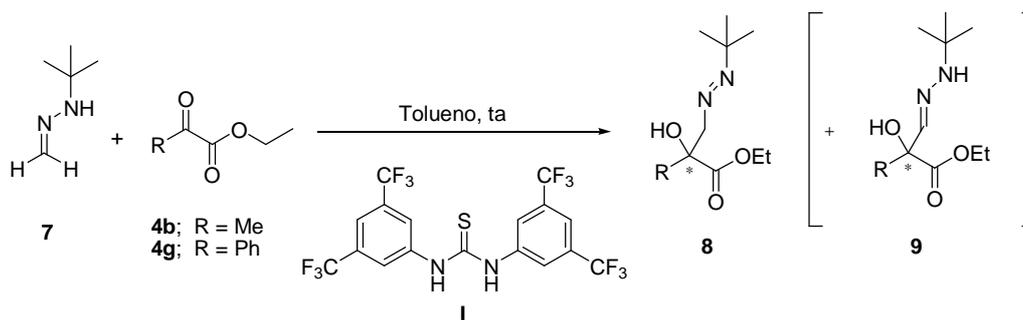
Con base a todo lo anteriormente comentado, y dada la ausencia de precedentes de reacciones catalíticas enantioselectivas de mono-hidrazonas de aldehídos con compuestos carbonílicos, en esta Tesis Doctoral nos propusimos estudiar el comportamiento de *N*-monoalquilhidrazonas de formaldehído en su reacción con α -cetoésteres (*Esquema 83*).



Esquema 83

En los experimentos iniciales se estudió la reacción no catalizada empleando como nucleófilo la *N-tert*-butilhidrazona del formaldehído **7**, de la que esperábamos que un único grupo voluminoso sobre el N amínico permitiera anular la reactividad del centro nitrogenado debido a efectos estéricos, manteniendo la reactividad nucleofílica del carbono azometínico. Como cetoésteres se estudiaron el fenilglioxilato de etilo (**4g**) y el

piruvato de etilo (**4b**) en reacciones llevadas a cabo en tolueno a temperatura ambiente (*Esquema 84*).



Esquema 84

Tabla II. Adición de la *N*-terc-butilhidrazona del formaldehído (**7**) a los cetoésteres **4b** y **4g** en tolueno.^a

Entrada	Cetoéster	T (°C)	Organocat I (mol %)	t (h)	Conversión ^b (%)
1	4g	ta	-	24	60
2	4b	ta	-	5	>99
3	4g	-15	-	24	<5
4	4b	-15	-	22	61
5	4g	ta	10	10	>99
6	4b	ta	10	2	>99
7	4g	-15	10	26	83

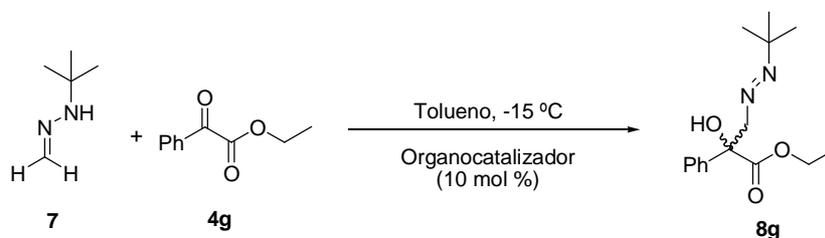
^aEnsayos con 1mmol de hidrazona **7**, 0.5 mmol del correspondiente cetoéster **4** en 0.5 mL de tolueno. ^bDeterminada por ¹H-RMN.

Como puede observarse, las reacciones llevadas a cabo a temperatura ambiente y en ausencia de catalizador originan limpiamente un diazeno, producto formal de una reacción hetero-carbonil-énica, no detectándose la presencia de la hidrazona correspondiente a la adición nucleofílica de tipo 1,2 (*Tabla II*, entradas 1 y 2). Como se puede observar, aunque el fenilglioxilato de etilo (**4g**) es menos reactivo que el piruvato de etilo (**4b**), para el que la reacción se completa en un tiempo de reacción muy corto, en

ambos casos la alta reactividad indicaba que el background podría interferir en la versión catalítica enantioselectiva que se pretendía desarrollar. Sin embargo, cuando las mismas reacciones se llevaron a cabo a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ (entradas 3 y 4), se observó una notable ralentización, que es especialmente notable en el caso del cetoéster aromático **4g**, al que le corresponde una conversión $<5\%$ tras 24 horas de reacción (entrada 3), lo que en principio indica que parece posible minimizar el *background* de la reacción a temperaturas bajas. Por otra parte, la adición de un 10% de la *N,N'*-bis[3,5-bis(trifluorometil)]fenil tiourea **I** produjo una significativa aceleración, que llevó a una conversión completa en 10h (entradas 5 y 6). Estos resultados abrían las puertas del desarrollo de una posible versión enantioselectiva empleando en principio como sustrato el cetoéster aromático **4g**.

II.3. Adición catalítica enantioselectiva de la *N-terc*-butilhidrazona (**7**) al fenilglioxilato de etilo (**4g**).

Una vez establecido como sistema modelo el constituido por la 1-*terc*-butil-2-metilenhidracina (**7**) y el fenilglioxilato de etilo (**4g**) como reactivo “enófilo” de la reacción, y teniendo en cuenta la demostrada compatibilidad de las *N,N*-dialquilhidrazonas con catalizadores tipo ácido de Brønsted o donadores de enlaces de hidrógeno, se llevó a cabo un estudio inicial de la reacción de empleando un 10 mol% de los organocatalizadores **II-XXIX** en tolueno a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ (*Esquema 85*).



Esquema 85. Estudio de organocatalizadores.

Entre los organocatalizadores ensayados se encuentran donadores de enlaces de hidrógeno de tipo (tio)urea y bis-(tio)urea (**II**, **V**, **XXVIII**, **XXIX**, **XIa-b**, **XIIa-b** y

XIVa-b), el ácido fosfórico **X** derivado del 1,1'-binaftaleno-2,2'-diol (BINOL), y la urea **XVIIIa** y la tiourea **XVIIIb** derivadas de la D-galactosamina peracetilada (*Figura 34*). La mayoría de estos catalizadores se engloban dentro de los posibles catalizadores que podrían actuar como bifuncionales, pues presentan en su estructura dos centros activos bien diferenciados que podrían interaccionar simultáneamente y selectivamente con los reactivos para una activación más efectiva del sistema. Como ya se ha comentado anteriormente en el apartado **I.3.**, todos ellos se pueden preparar fácilmente con rendimientos casi cuantitativos mediante reacciones de acoplamiento entre el 3,5-bis(trifluorometil)feniliso(tio)cianato y las correspondientes aminas quirales (comercialmente asequibles la mayoría de ellas). En esta ocasión se han incluido dos catalizadores adicionales basados en la estructura de binaftilo, el catalizador de Wang **XXVIIIa**, que además de contener la función tiourea presenta el grupo dimetilamino de carácter básico, y el catalizador de Wulff²²⁴ **XXIX** que contiene junto a la tiourea, donadora de enlaces de hidrógeno, la 3-dimetilamino piridina.

²²⁴ Rabalakos, C.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13524.

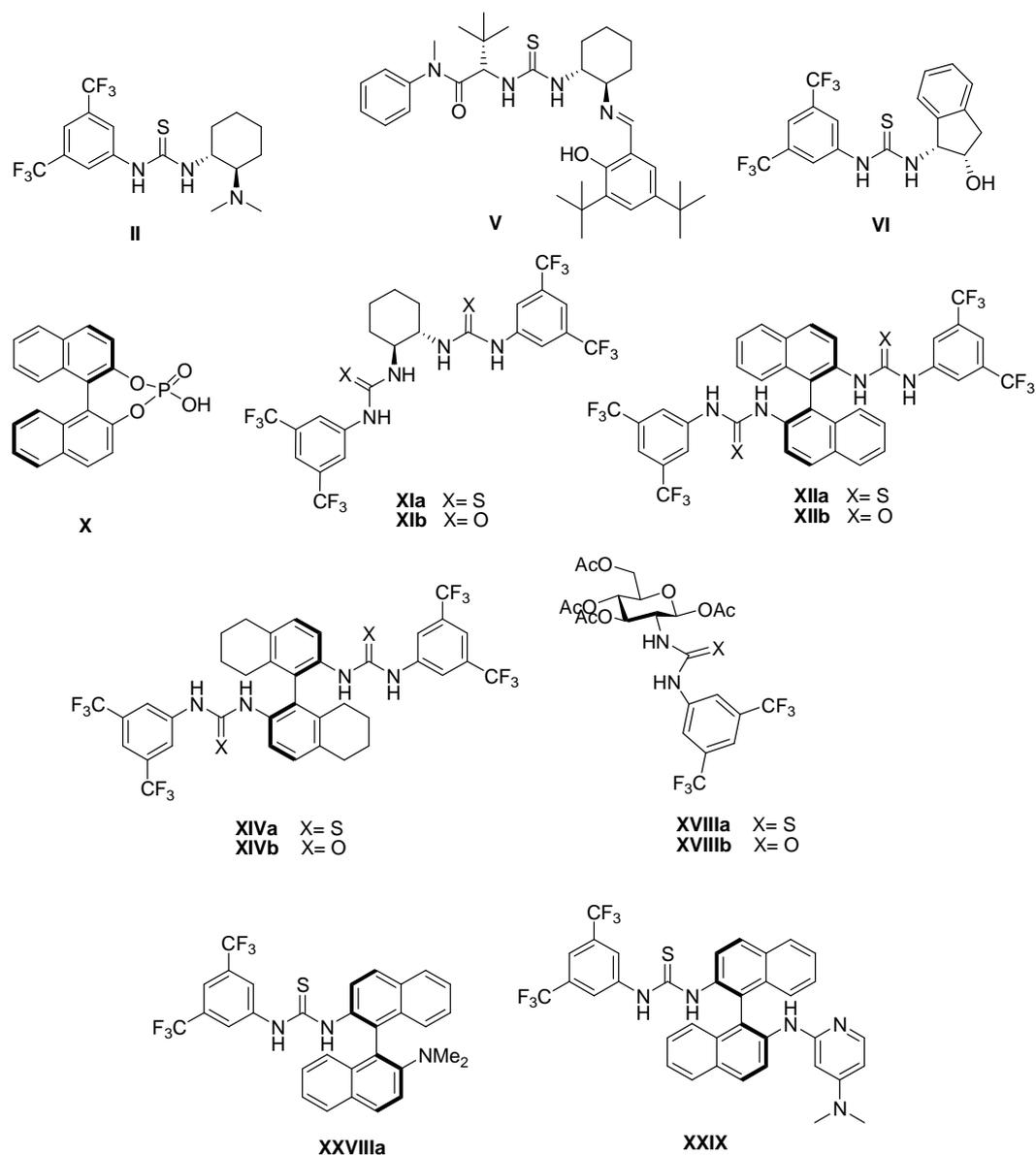


Figura 34. Organocatalizadores estudiados en la reacción de **7** con **4g**.

Como puede observarse de los datos recogidos en la *Tabla 12*, la bis-urea **XIIb** derivada del BINAM proporcionó unos resultados prometedores, originando el producto deseado en forma prácticamente cuantitativa y con un 78 % de ee (*Tabla 12*, entrada 8).

Es curioso que la bis-tiourea análoga **XIIa**, que ha demostrado ser un catalizador superior a la bis-urea **XIIb** en reacciones relacionadas,²²⁵ resulta ser menos eficiente en este sistema [un 55% de conversión frente a un 100% después de 72 h, respectivamente (*Tabla 12*, entrada 7)], conduciendo al producto **8g** con un exceso enantiomérico moderado del 24 % y *a favor del enantiómero contrario*. Este comportamiento anómalo se observó también para la bis-urea **XIVb** y la bis-tiourea **XIVa**, análogas derivadas del BINAM parcialmente hidrogenado (entradas 10 y 9 de la misma tabla), confirmando que el fenómeno observado no debe ser considerado como un caso aislado.

Tabla 12. Estudio del comportamiento de los organocatalizadores **II-XXIX** en la reacción de la hidrazona **7** y el cetoéster **4g** en tolueno a -15 °C.

Entrada	Organocatalizador	t(h)	Conversión ^a (%)	re ^b
1	II	72	61	51:49
2	V	72	59	52:48
3	VI	72	58	52:48
4	X	72	43	50:50
5	XIa	72	51	50:50
6	XIb	72	68	48:62
7	XIIa	72	55	38:62
8	XIIb	72	99	89:11
9	XIVa	72	51	39:61
10	XIVb	72	99	87:13
11	XVIIIa	72	81	21:79
12	XVIIIb	72	86	25:75
13	XXVIIIa	72	36	50:50
14	XXIX	72	60	55:45

^a Determinada por ¹H-RMN. ^b Determinado por HPLC.

²²⁵ Fleming, E. M.; McCabe, T.; Connon, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7037. Rampalakosa, C.; Wulff, W. D. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1785.

II.3.1. Estudio de la influencia de la temperatura.

Seguidamente se analizó el efecto de la temperatura en la reacción. Los resultados obtenidos en reacciones llevadas a cabo a distintas temperaturas indican que la enantioselectividad aumenta cuando esta disminuye de -15 °C a -30 °C (*Tabla 13*, entradas 1, 2 y 3) con tiempos de reacción similares. Al pasar en este caso a -45 °C la reactividad disminuye notablemente, los tiempos de reacción aumentan, y la enantioselectividad no mejora. Por ello se consideró que la temperatura óptima en el caso de la reacción modelo es de -30 °C.

Tabla 13. Influencia de la temperatura en la reacción de la hidrazona **7** y el cetoéster **4g** empleando el organocatalizador **XIIb**.

Entrada	T (°C)	t (h)	Rdto (%)	re ^a
1	-15	72	99	89:11
2	-30	78	96	95:5
3	-45	168	nd ^b	95:5
4	-30	42	97	96:4 ^c

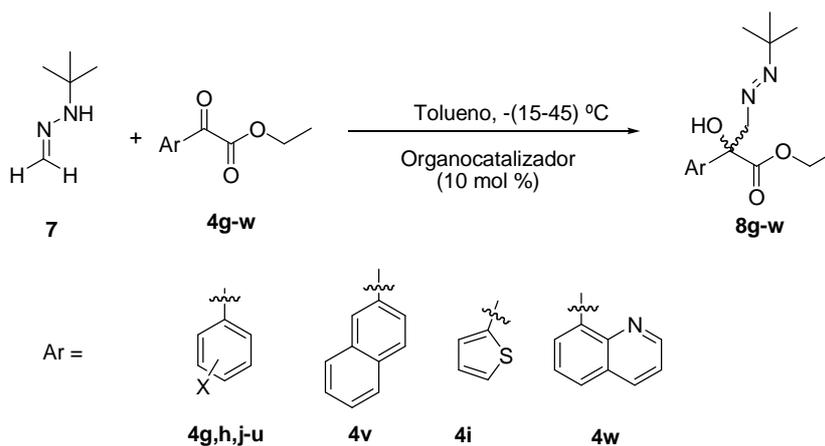
^a Determinado por HPLC. ^b No determinado, la reacción no acaba. ^c Reacción a gran escala (4 mmol).

Hay que destacar que cuando la reacción se llevó a cabo en las condiciones de temperatura óptimas a una escala superior (4 mmol), el tiempo de reacción disminuyó notablemente, pasando de 78 h a 42 h, y el producto **8g** se obtuvo con un rendimiento del 97% con un exceso enantiomérico prácticamente inalterado (*Tabla 13*, entradas 2 y 4).

Estos resultados tan sorprendentes nos impulsaron a estudiar el alcance de esta reacción con otros α -cetoésteres de diversa naturaleza.

II.3.2. Reacción asimétrica hetero-carbonil-énica entre la *N*-*tert*-butilhidrazona (**7**) y α -cetoésteres aromáticos diferentemente sustituidos.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción para el sustrato **4g**, se extendió la metodología a diferentes α -cetoésteres aromáticos con distintos sustituyentes donadores o atractores de electrones (*Esquema 86*). Se obtuvieron de esta manera los correspondientes aductos **8g-w**, con buenos rendimientos y enantioselectividades para la mayoría de los casos (*Tabla 14*).



Los datos recogidos en la *Tabla 14* demuestran que los productos esperados **8g-w** (*Figura 35*) se obtuvieron prácticamente con rendimientos cuantitativos y con altas enantioselectividades en la mayoría de los casos, usando para cada sustrato el catalizador **XIIb** (**8h-k**) o el **XIVb** (**8g, l-w**).

Tabla 14. Reacción de adición de la hidrazona **7** a los cetoésteres **4g-w** catalizada por las bisureas **XIIb** y **XIVb**.

Entrada	4	X	Cat.	t (h)	T(°C)	Rdto ^a (%)	8	ee ^b (%)
1	4j	4-Me	XIIb	72	-15	96	8j	82
2	4j	4-Me	XIIb	96	-30	91	8j	84

3	4j	4-Me	XIVb	168	-15	98	8j	76
4	4k	2-Me	XIIb	168	-15	57	8k	84
5	4k	2-Me	XIVb	168	-15	48	8k	74
6	4l	4-OMe	XIVb	144	-15	67	8l	72 (>99)
7	4l	4-OMe	XIIb	144	-15	59	8l	68
8	4m	2-OMe	XIVb	144	-15	81	8m	91
9	4m	2-OMe	XIIb	168	-15	87	8m	74
10	4h	4-CN	XIIb	7	-45	99	8h	92
11	4h	4-CN	XIIb	10	-45	95	8h	94 ^c
12	4h	4-CN	XIIb	12	-45	95	8h	86 ^d
13	4h	4-CN	XIVb	26	-45	92	8h	90
14	4n	2-Br	XIVb	15	-45	96	8n	91 (>99)
15	4o	2-Cl	XIVb	15	-45	94	8o	91 (>99)
16	4p	2-F	XIVb	8	-45	99	8p	>99
17	4p	2-F	XIVb	16	-45	97	8p	96 ^c
18	4p	2-F	XIVb	19	-45	94	8p	94 ^d
19	4q	2,4-F ₂	XIVb	4	-45	92	8q	98
20	4q	2,4-F ₂	XIVb	10	-45	93	8q	98 ^c
21	4q	2,4-F ₂	XIVb	14	-45	94	8q	90 ^d
22	4r	2,5-F ₂	XIVb	3	-45	95	8r	97
23	4s	4-Br-2-F	XIVb	5	-45	99	8s	>99
24	4t	5-Br-2-F	XIVb	3	-45	98	8t	97
25	4u	3,4-Cl ₂	XIVb	9	-45	99	8u	89
26	4u	3,4-Cl ₂	XIIb	12	-45	97	8u	88
27	4v	-	XIVb	72	-30	99	8v	90 (>99)
28	4i	-	XIIb	72	-30	91	8i	88
29	4w	-	XIVb	96	-30	93	8w	93

^a Rendimiento aislado después de cromatografía en columna. ^b Determinado por HPLC con fases estacionarias quirales. En paréntesis, ee después de una única cristalización.

^c Carga catalítica del 5 mol %. ^d Carga catalítica del 2 mol %.

Como era de esperar, las velocidades de reacción fueron claramente dependientes de las propiedades electrónicas del grupo arilo (Ar). Así, las reacciones con los α -cetoésteres **4j-m** que presentan sustituyentes donadores de electrones requirieron tiempos de reacción más largos para completarse (*Tabla 14*, entradas 1-9). Por otra parte, los sustratos **4h,n-u** que contienen grupos atractores de electrones fueron mucho más reactivos, las reacciones fueron mucho más rápidas, completándose en tiempos de reacción más cortos, incluso a $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ (*Tabla 14*, entradas 10-26). La alta reactividad mostrada en estos casos hizo posible bajar la carga catalítica hasta el 5 mol % sin disminuir la selectividad ni el rendimiento químico, como puede observarse en los resultados obtenidos con los sustratos **4h, 4p y 4q** (*Tabla 14*, entradas 11, 17 y 20). La reducción de la carga catalítica hasta el 2 mol % todavía proporcionó buenos resultados para el sustrato **4p** (entrada 18), pero la enantioselectividad disminuyó ligeramente para **4h y 4q** (entradas 12 y 21).

Es de destacar que se obtuvieron enantioselectividades casi totales para los sustratos *orto*-fluorados **4p-t**, obteniéndose los derivados **8p-t** prácticamente enantiopuros (98-99% ee).

Finalmente, se estudiaron las reacciones de los 2-naftil, 2-tienil y 8-isoquinolil glioxilatos (**4v, 4i y 4w**, respectivamente) como ejemplos representativos de sustratos bicíclicos y heteroaromáticos, que permitieron obtener también los correspondientes productos (**8i y 8v-w**) con buenos rendimientos y altas enantioselectividades en reacciones llevadas a cabo a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ (entradas 27-29).

Algunos de los diazenos **8** aislados resultaron ser muy cristalinos, lo que permitió obtener los enantiómeros prácticamente puros de los derivados de *p*-anisilo (**8l**), *o*-bromo (**8n**), *o*-cloro (**8o**) y 2-naftilo (**8v**) tras una única cristalización (*Tabla 14*, entradas 6, 14, 15 y 27).

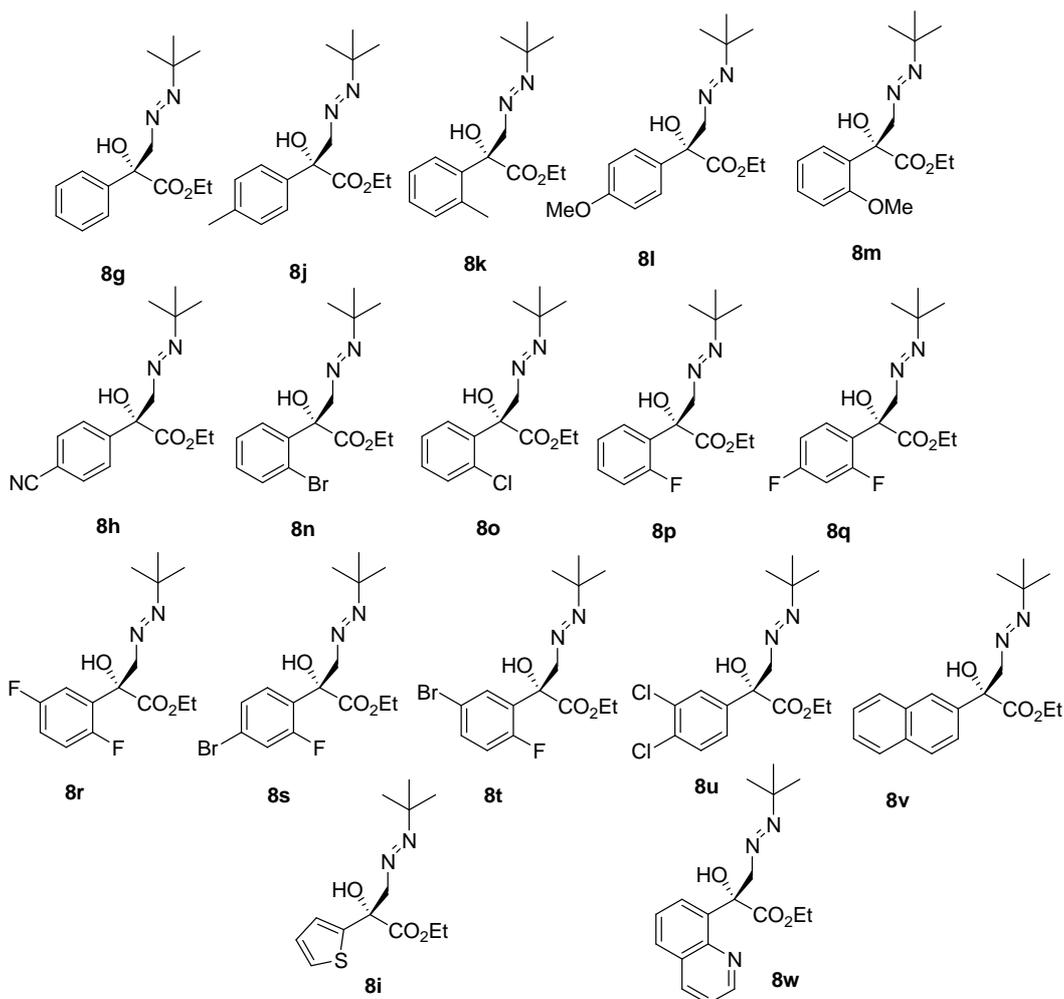


Figura 35. Estructura de los diazenos **8g-w**.

En el caso del compuesto (*R*)-**8o** fue posible obtener cristales adecuados para realizar un análisis mediante Rayos X, lo que permitió determinar la configuración absoluta del nuevo centro estereogénico creado (Figura 36).²²⁶

²²⁶ **Datos cristalográficos para (*R*)-8o:** C₁₅H₂₁ClN₂O₃, *M* = 312.79, ortorrómbico, *a* = 5.9788(3) Å, *b* = 15.7539(9) Å, *c* = 17.1082(10) Å, $\alpha = 90.00^\circ$, $\beta = 90.00^\circ$, $\gamma = 90.00^\circ$, *V* = 1611.41 Å³, *T* = 173(2) K, grupo espacial *P*2₁2₁2₁, *Z* = 4, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.248 \text{ mm}^{-1}$, 33777 reflexiones acumuladas, 4833 reflexiones independientes (*R*_{int} = 0.0456). El último *R*_{*i*} fue 0.0409 (*I* > 2σ(*I*)) y el último *wR*(*F*²) fue 0.1060 (Todos los datos). El mejor valor de *F*² fue 1.049. Parámetro de Flack = 0.03(6).

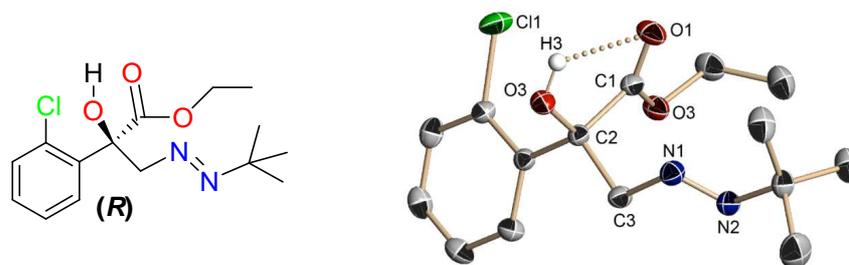


Figura 36. Estructura de Rayos X de (*R*)-**8o**. Los átomos de H (excepto H3) se han omitido para mayor claridad. Las elipsoides térmicas están representadas al 30% de probabilidad

II.4. Transformaciones de interés.

Los productos obtenidos en la reacción hetero-carbonil-énica desarrollada contienen centros estereogénicos cuaternarios altamente funcionalizados, presentes de forma recurrente como subestructuras en compuestos de interés biológico y farmacológico (Figura 37). La Anisodina, un alcaloide también conocido como daturamina ó α -hidroxiscopolamina, es un producto natural que se aísla de la familia de las *Solanaceaes*. Posee actividad antiespasmódica y anticolinérgica, y se usa extensivamente en China para el tratamiento del shock circulatorio agudo.²²⁷ Actúa como antagonista del receptor de acetilcolina y agonista del receptor α_1 -adregénico. El voriconazol y el posaconazol son potentes fármacos antifúngicos del grupo de los derivados de los triazólicos. El primero de ellos se comercializa por Pfizer con el nombre de VFEND®, y se ha constituido como el tratamiento de referencia para la aspergilosis invasiva que ataca a pacientes inmunodeprimidos como consecuencia de cánceres ematólogicos ó trasplantes de órganos, mostrándose claramente más eficiente que la anfotericina B.²²⁸ El

²²⁷ Varmal, D. R.; Yue, T. L. *Br. J. Pharmac.* **1986**, 87, 587.

²²⁸ a) Herbecht, R.; Denning, D. W.; Patterson, T. F.; Bennett, J. E.; Greene, R. E.; Oestmann, J.-W.; Kern, W. V.; Marr, K. A.; Ribaud, P.; Lortholary, O.; Sylvester, R.; Rubin, R. H.; Wingard, J. R.; Stark, P.; Durand, C.; Caillot, D.; Thiel, E.; Chandrasekar, P. H.; Hodges, M. R.; Schlam, H. T.; Troke, P. F.; De Pauw, B. *For The Invasive Fungal Infections Group Of The European*

posaconazol, por su parte, se comercializa por Schering-Plough con el nombre de Noxafil®, y presenta una mayor actividad respecto a otros antifúngicos de la serie,²²⁹ y además es activo frente a un espectro más amplio de patógenos.²³⁰

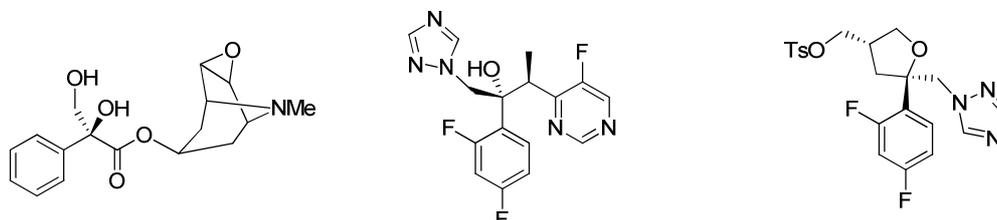


Figura 37

Con objeto de ilustrar este potencial, y de demostrar la anunciada equivalencia del reactivo **7** con el anión formilo, se han llevado a cabo las transformaciones de los productos **8g**, **l**, **p**, **v** e **i** en sus correspondientes aldehídos **10g**, **l**, **p**, **v** e **i** mediante la secuencia tautomerización-hidrólisis mediante un simple tratamiento con HCl en un medio bifásico de H₂O/Et₂O (*Esquema 87*). Los aldehídos **10** no resistieron una purificación mediante cromatografía en columna, pero los crudos de reacción aislados presentaron un elevado grado de pureza estimado por ¹H-RMN. Además, el tratamiento de estos crudos con Bu₄NBH₄ permitió obtener los correspondientes dioles **11g**, **l**, **p**, **v** e **i** con buenos rendimientos en todos los casos. La inestabilidad relativa de este tipo de productos en las condiciones de HPLC no permitió determinar la relación enantiomérica,

Organisation For Research And Treatment Of Cancer And The Global Aspergillus Study Group, N. Engl. J. Med. **2002**, 347, 408. b) Patterson, T.; Boucher, H.; Denning, D.; Lortholary, O.; Ribaud, P.; Rubin, R.; Wingard, J.; De Pauw, B.; Schlamm, H.; Troke, P.; Bennett, J. *Clin. Infect. Dis.* **2005**, 41, 1448.

²²⁹ a) Comely, O.; Maertens, J.; Winston, D.; Perfect, J.; Ullmann, A.; Walsh, T.; Helfgott, D.; Holowiecki, J.; Stockelberg, D.; Goh, Y.; Petrini, M.; Hardalo, C.; Suresh, R.; Angulo-González, D. *N. Engl. J. Med.* **2007**, 356, 348. b) Ullmann, A.; Lipton, J.; Vesole, D.; Chandrasekar, P.; Langston, A.; Tarantolo, S.; Greinix, V.; Morais de Azevedo, W.; Reddy, V.; Boparai, N.; Pedicone, L.; Patino, H., Durrant, S. *N. Engl. J. Med.* **2007**, 356, 335.

²³⁰ Schiller, D. S.; Fung, H. B. *Clin. Ther.* **2007**, 29, 1862.

pero la cristalización del derivado (*R*)-**11i** nos permitió confirmar la uniformidad de la estereoquímica en el transcurso de la reacción (*Figura 38*).²³¹

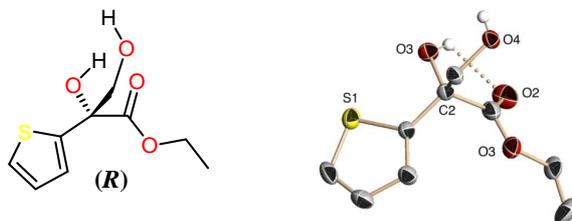
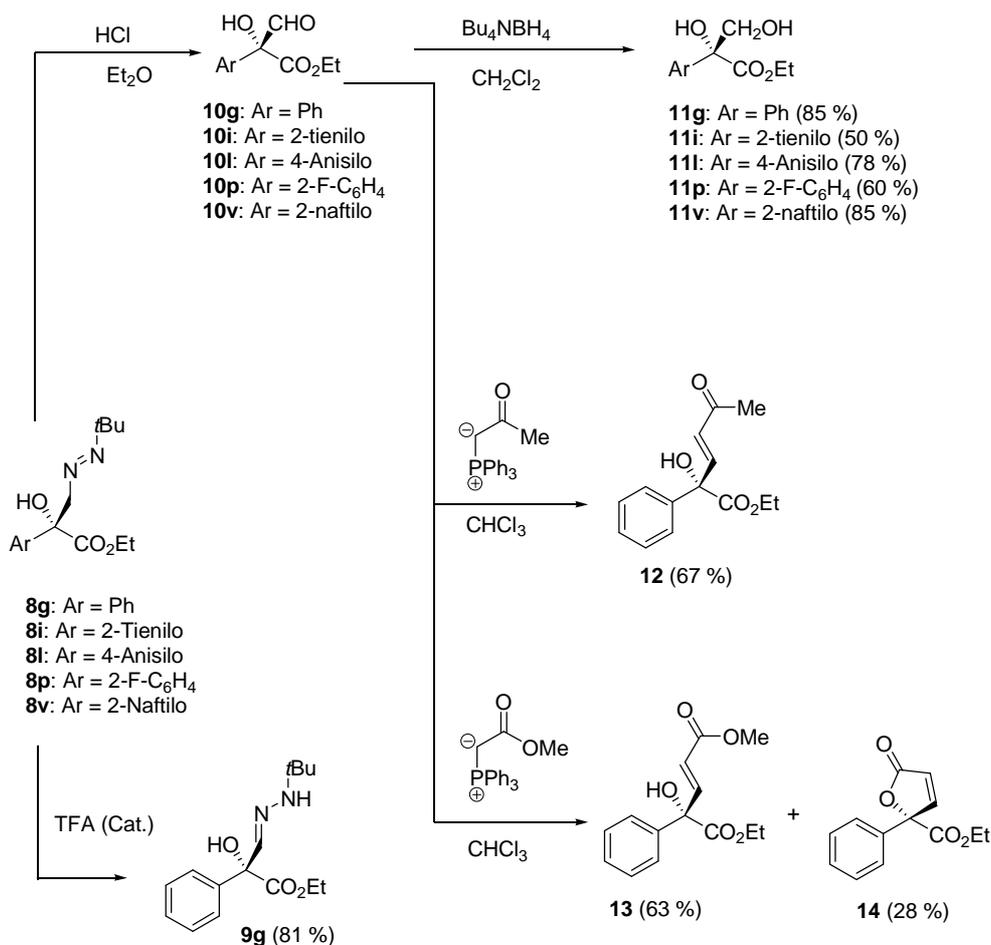


Figura 38. Estructura de Rayos X de (*R*)-**11i**. Los átomos de H (excepto H3 y H4) se han omitido para mayor claridad. Las elipsoides térmicas están representadas al 50% de probabilidad

Adicionalmente el crudo de **10g** se usó para llevar a cabo la reacción de Wittig con alquinos estabilizados, obteniéndose la enona **12** o una mezcla del éster insaturado **13** y la lactona **14**, con buenos rendimientos globales en ambos casos (*Esquema 87*).

Finalmente, la tautomerización de **8g** catalizada por ácido trifluoroacético permitió la obtención de la hidrazona **9g** con un rendimiento del 81% (*Esquema 87*).

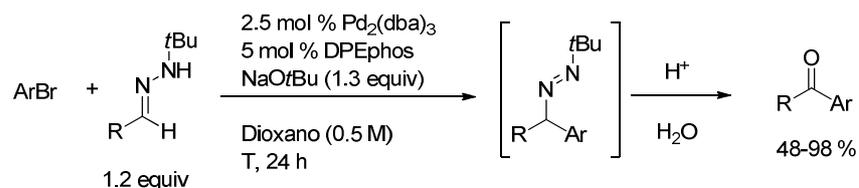
²³¹ **Datos cristalográficos para (*R*)-11i:** C₉H₁₂O₄S, *M* = 216.25, trigonal, *a* = 12.3447(4) Å, *b* = 12.3447(4) Å, *c* = 5.9591(3) Å, $\alpha = 90.00^\circ$, $\beta = 90.00^\circ$, $\gamma = 120.00^\circ$, *V* = 786.452(2) Å³, *T* = 173(2) K, grupo espacial *P*3₁, *Z* = 3, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.295 \text{ mm}^{-1}$, 7666 reflexiones acumuladas, 1983 reflexiones independientes (*R*_{int} = 0.0211). El último *R*_{*I*} fue 0.0322 (*I* > 2σ(*I*)) y el último *wR*(*F*²) fue 0.0808 (Todos los datos). El mejor valor de *F*² fue 1.035. Parámetro de Flack = 0.03(8).



Esquema 87. Transformaciones de interés.

Por otra parte, Hartwig y col. han descrito recientemente la reacción de acoplamiento cruzado de bromuros de arilo con *tert*-butilhidrazonas, que origina *tert*-butildiazenos intermedios, que en el mismo medio de reacción isomerizan y se hidrolizan fácilmente a grupos aroilo con excelentes rendimientos globales (Esquema 88).²³²

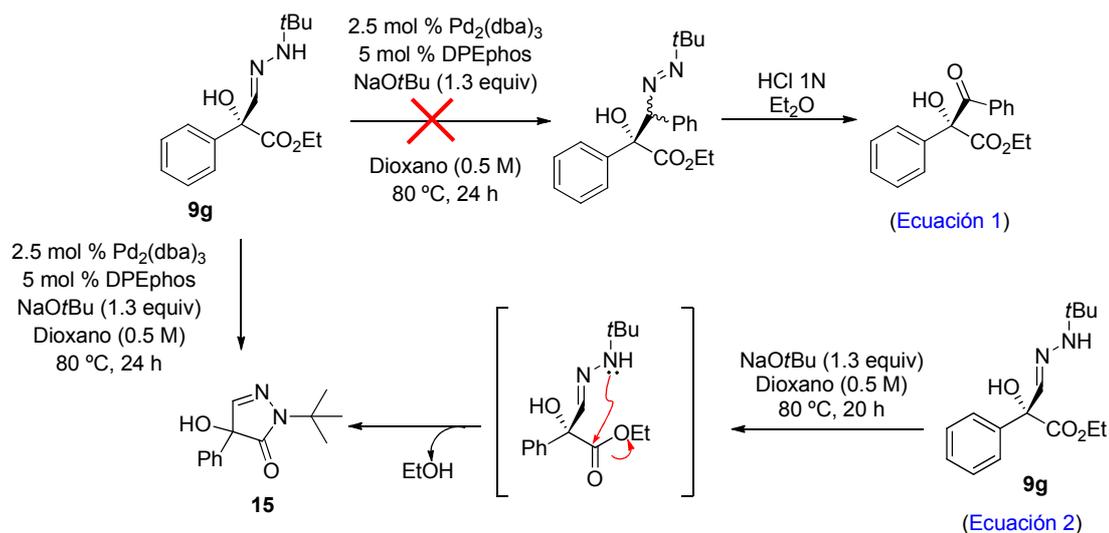
²³² Takemiya, A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14800.



Ar = Ph, 4-OMeC₆H₄, 4-CNC₆H₄, 4-CF₃C₆H₄,
 4-PhCOC₆H₄, 4-^tBuO₂CC₆H₄, 4-Morfolino-COC₆H₄,
 4-TBS(CH)₂C₆H₄, 3-Piridil, 4-MeCOC₆H₄.
 R = *n*-Pr, Cy, Bn, Ph,

Esquema 88

Se estudió la posibilidad de llevar a cabo esta reacción sobre la hidrazona **9g**, tratando este compuesto en las condiciones descritas por Hartwig para *tert*-butilhidrazonas alifáticas. En esta reacción no se observó la correspondiente aril cetona, aislándose con bajo rendimiento la pirazolona **15**, que puede provenir de la sustitución nucleofílica intramolecular del nitrógeno amínico sobre el grupo carbonilo desplazando al grupo OEt. Experimentos posteriores demostraron que no es necesario el uso de Pd para la formación de dicho compuesto, ya que sólo se necesita una base fuerte como el NaOtBu para desprotonar el nitrógeno amínico y permitir así la reacción intramolecular (*Esquema 89*, ecuación 2).



Esquema 89

II.5. Transcurso estereoquímico de la reacción de la hidrazona **7** con los cetoésteres **4g-w** catalizada por **XIIb** o **XIVb**.

Como ya se ha comentado, el hecho de que algunos de los productos aislados fueran cristalinos ha permitido conocer la configuración absoluta *R* del nuevo centro estereogénico creado en la reacción de adición, mediante el estudio por difracción de Rayos X de los cristales de **8o** (Figura 36). Adicionalmente, la configuración absoluta del diol (*R*)-**11i**, determinada igualmente mediante difracción de Rayos X, apoyó la uniformidad de la estereoquímica en el transcurso de la reacción (Figura 38).

La divergencia en los resultados estereoquímicos obtenidos empleando como catalizadores las bis-tioureas **XIIa/XIVa** y los bis-ureas **XIIb/XIVb** análogas, sugieren modos de activación diferentes para ambos casos (Figura 39). Considerando la similitud estructural entre ambas familias de catalizadores, la mayor capacidad como aceptor de

enlaces de hidrógeno del átomo de Oxígeno del grupo carbonilo de los catalizadores **XII/XIV** aparece como la diferencia fundamental.²³³

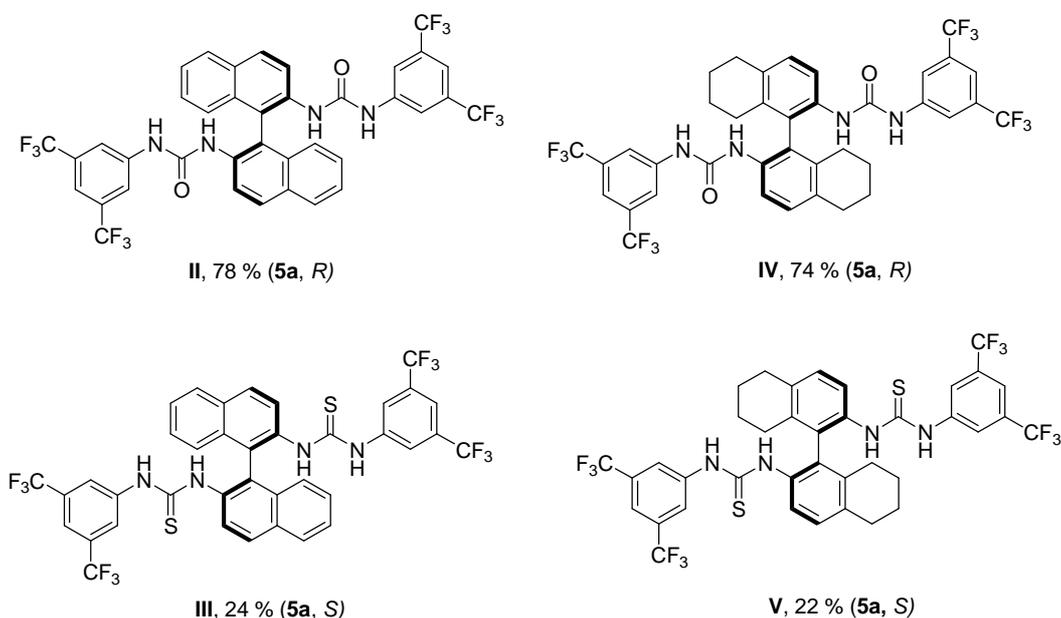


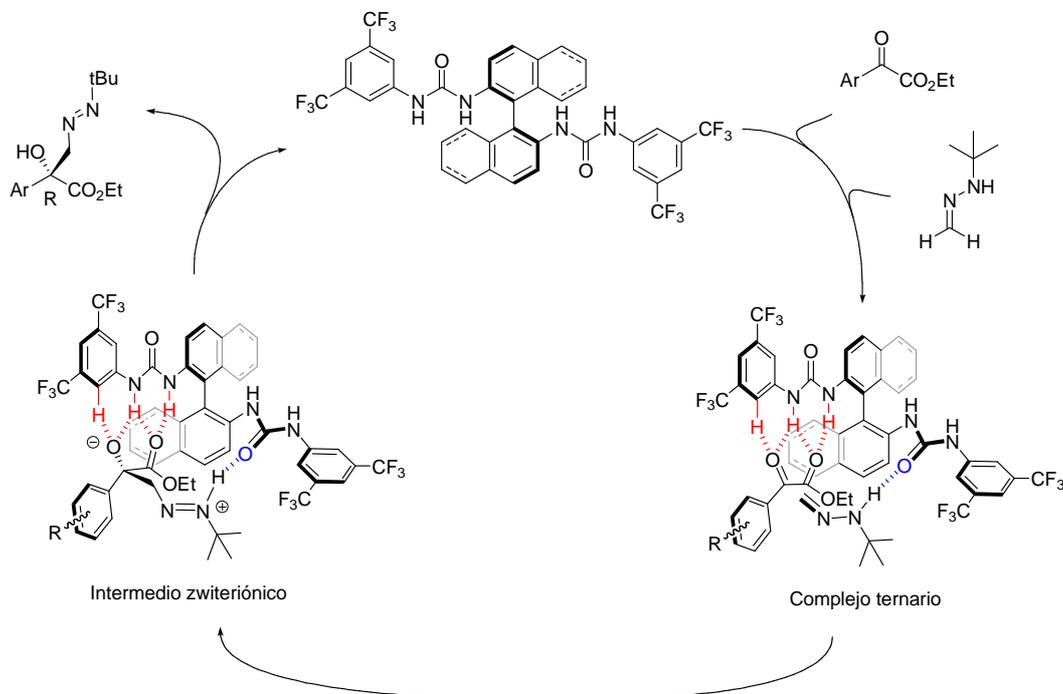
Figura 39. Comparación de los resultados estereoquímicos obtenidos a -15°C , para la reacción de **7** con **4g**.

Esta hipótesis nos ha llevado a proponer un modelo estereoquímico en el que existe una activación del cetoéster por la primera unidad de urea mediante una doble donación de enlaces de hidrógeno a los grupos carbonilo del mismo. La aproximación de los reactivos vendría asistida por una interacción adicional de tipo enlace de hidrógeno entre el átomo de O del segundo fragmento urea del catalizador y el N-H de la hidrazona, que difícilmente podría llevarse a cabo de manera efectiva por las bis-tioureas **XIIa/XIVa**.²³⁴

²³³ Esta propiedad es también responsable de la mayor tendencia de los derivados de urea a auto-asociarse con respecto a sus análogos de tiourea: a) Obrzud, M.; Rospenk, M.; Koll, A. *J. Phys. Chem. B* **2010**, *114*, 15905. b) Obrzud, M.; Rospenk, m.; Koll, A. *J. Mol. Struct.* **2012**, *1018*, 54.

²³⁴ Para una discusión sobre interacciones no covalentes actuando de modo cooperativo en organocatálisis asimétrica: Knowles, R. R.; Jacobsen, E. N. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 20678. Para un ejemplo relacionado, ver: Cheng, Y.; An, J.; Lu, L.-Q.; Luo, L.; Wang, Z.-Y.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 281.

Se formaría de esta manera un complejo ternario, el cual se preorganizaría para el ataque del carbono azometínico por la cara *re* del carbonilo cetónico, que daría lugar a un intermedio zwitteriónico que liberaría el producto **8g** y el catalizador **XIIb** ó **XIVb** (Esquema 90).



Esquema 90. Modelo estereoquímico y ciclo catalítico propuestos.

Con la formación del enlace de hidrógeno $\text{NH}\cdots\text{O}$ propuesto se esperaría un incremento de la densidad electrónica en el sistema conjugado de la hidrazona, por lo que la nucleofilia del carbono azometínico debería incrementarse. Este modo de activación bifuncional podría explicar por tanto la mayor actividad catalítica y selectividad de **XIIb** y **XIVb** como resultado de las interacciones cooperativas propuestas, y el carácter altamente ordenado del complejo reactivo resultante de la activación dual.

Experimentos adicionales de RMN apoyan este modelo. Así, los espectros de ^1H -RMN de la hidrazona **7** registrados en presencia de cantidades crecientes del catalizador **XIIb** mostraron un desplazamiento hacia campo alto de los protones azometínicos ($\Delta\delta$

hasta -0.07 ppm para una relación 1:1), como es de esperar para un aumento de la densidad electrónica sobre el carbono azometínico (*Figura 40*).

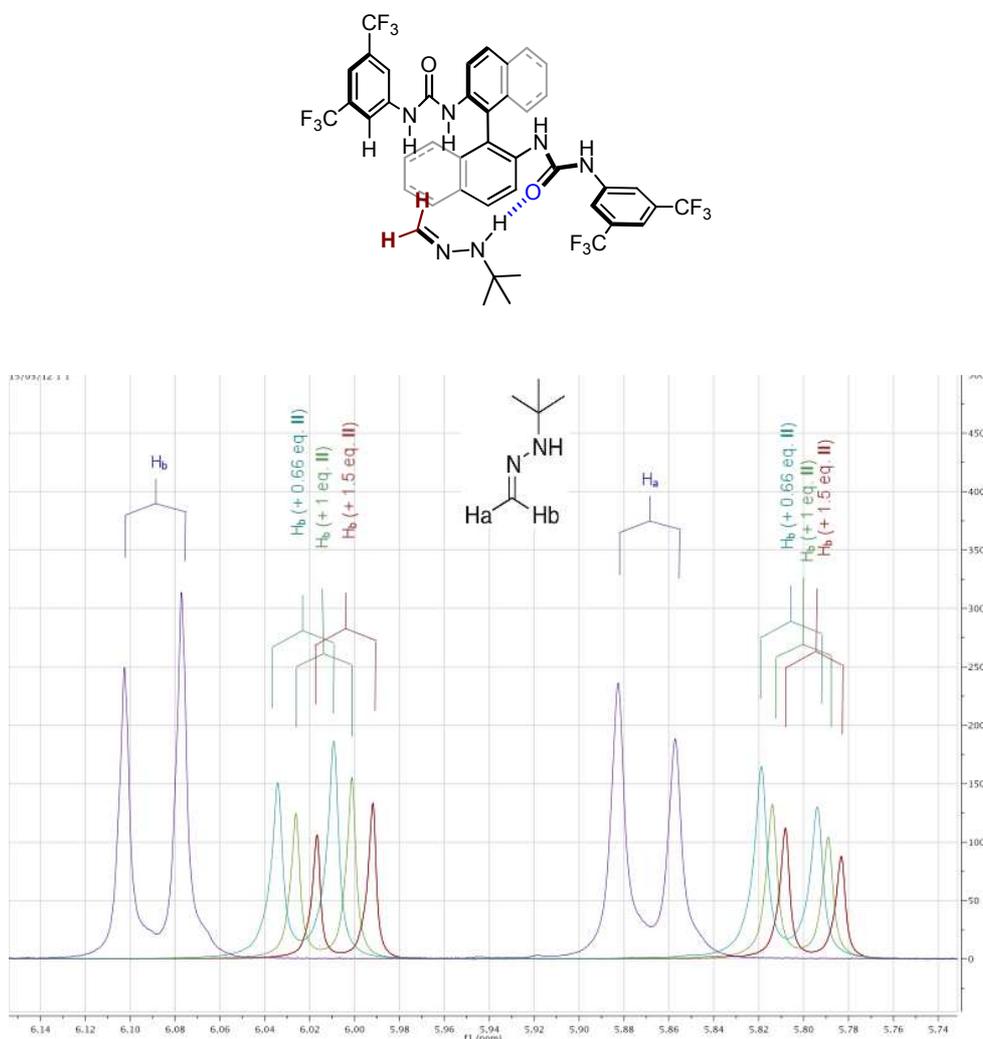


Figura 40. Estudio por ^1H -RMN de las interacciones entre la hidrazona **7** y el **XIIb**.

Adicionalmente, el modelo considerado para el complejo ternario (*Esquema 89*) sugiere la participación de uno de los enlaces ácidos CH en *orto* de los grupos 3,5-bis(trifluorometil)fenil en una red de enlaces de hidrógeno que sitúa al grupo aromático del sustrato, más voluminoso, lejos de la región interna del catalizador más impedida

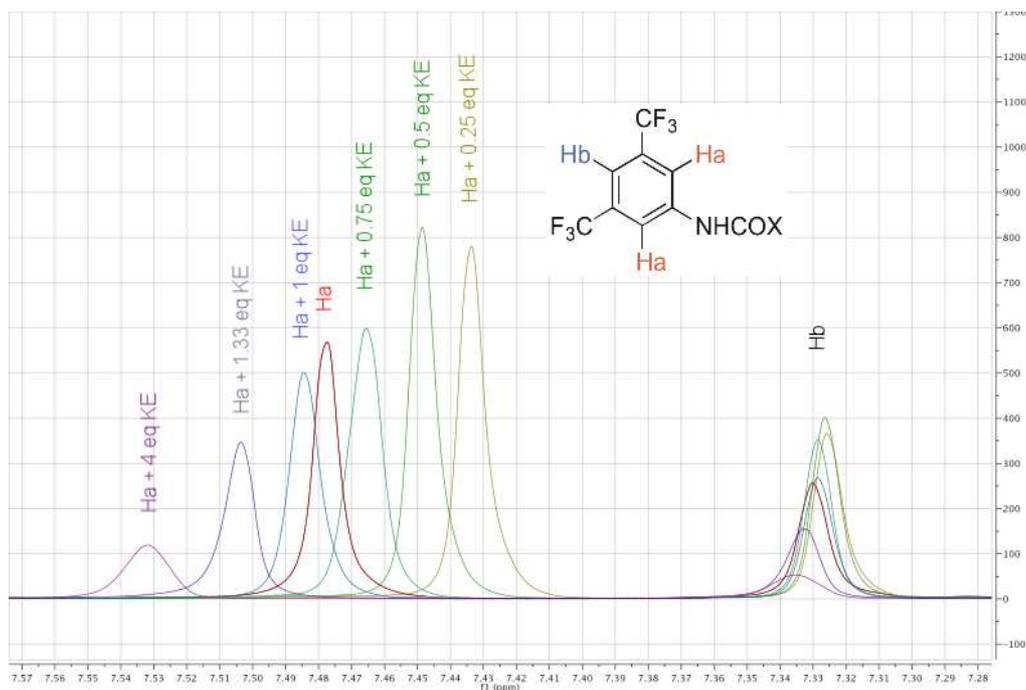
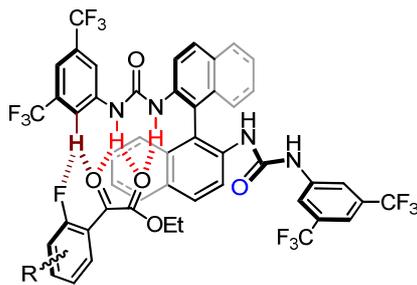


Figura 41. Estudio por ^1H -RMN de las interacciones entre **XIIb** y el cetoéster **4g**.

Por otra parte, se han registrado los espectros de ^{19}F -RMN del cetoéster **4p** que posee un átomo de F en posición *orto* (**4p-t**) en presencia de cantidades crecientes de **XIIb**. Se observó un desplazamiento de las señales del átomo de F hacia campo bajo ($\Delta\delta$ hasta 0.11 ppm para una relación 1:3 **4p/XIIb**) (Figura 42), lo que puede atribuirse a la disminución de densidad electrónica producida por la formación de un enlace de hidrógeno con un protón del catalizador **XIIb** (véase el complejo ternario o el intermedio zwitteriónico del Esquema 89).



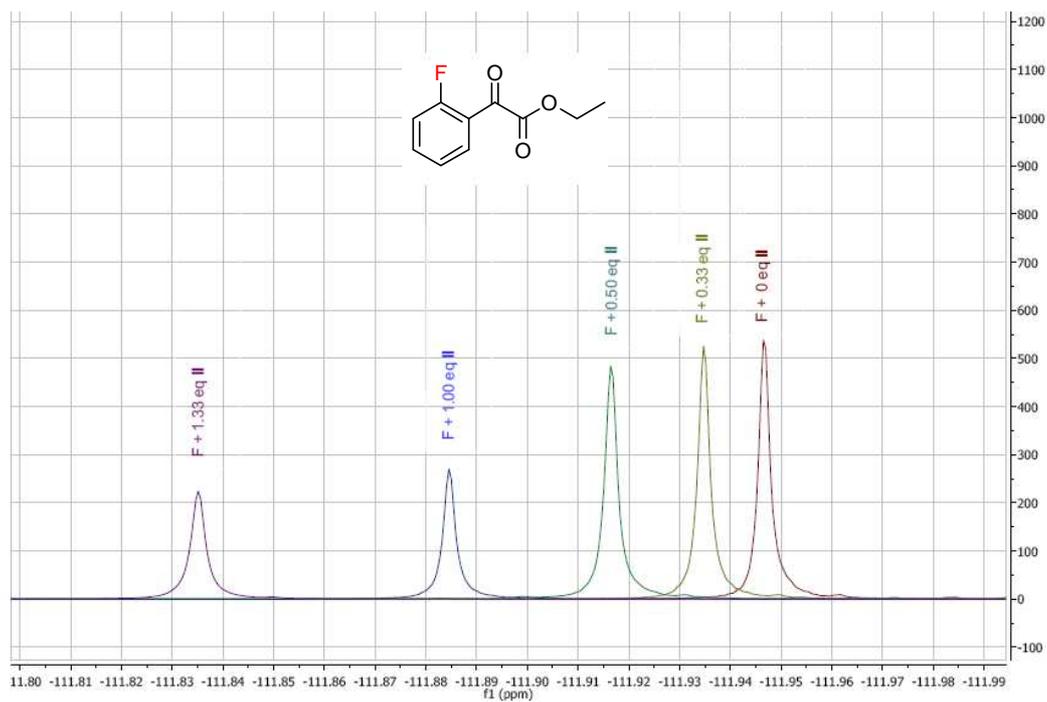
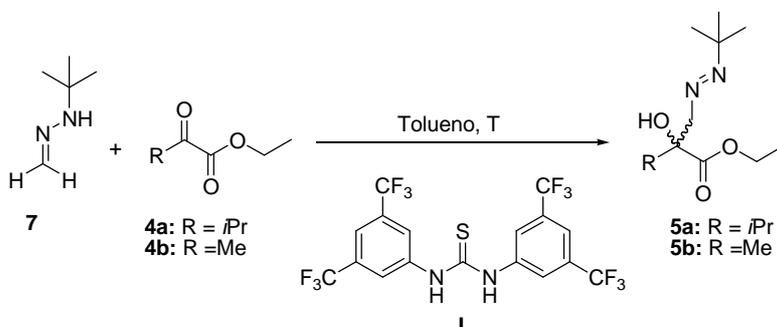


Figura 42. Estudio por $^1\text{H-NMR}$ de las interacciones entre el cetoéster **4p** con **XIIb**.

II.6. Estudio de la reacción de adición entre la *N*-*tert*-butilhidrazona (7) y α -cetoésteres alifáticos. Optimización de condiciones.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción de la hidrazona 7 con los cetoésteres aromáticos 4g-w, se consideró el estudio de la extensión del procedimiento a cetoésteres alifáticos (*Esquema 91*).



Esquema 91. Reacción de la hidrazona 7 con los cetoésteres alifáticos 4a-b.

Como ya se ha comentado en el apartado II.2., la reacción de la hidrazona 7 con el cetoéster alifático 4b es muy rápida a temperatura ambiente en ausencia de catalizador, y lo mismo ocurre con el cetoéster 4a (*Tabla 15*, entradas 1 y 2).²³⁷ Al bajar la temperatura a -15 °C la reactividad disminuye ligeramente, requiriéndose tiempos de reacción más largos y obteniéndose inferiores rendimientos, especialmente en el caso de 4a (entradas 3 y 4). Por otra parte, la adición de un 10% de la *N,N'*-bis[3,5-bis(trifluorometil)]fenil tiourea I produjo una significativa aceleración, que llevó a una conversión del 84% en 43h. Estos resultados abrían las puertas del desarrollo de una posible versión enantioselectiva, posibilidad que se exploró empleando como sustrato el 3-metil-2-oxobutanoato de etilo 4a.

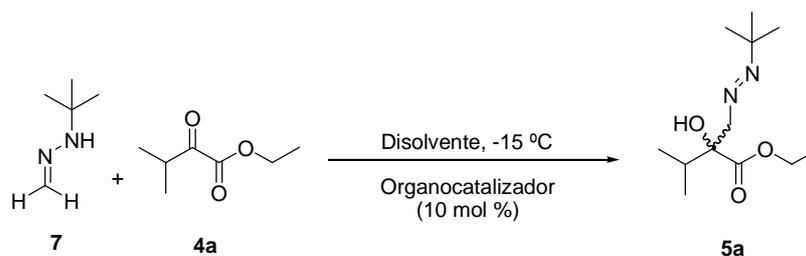
²³⁷ Los productos de esta reacción no presentan grupos cromóforos que permitan un análisis sencillo por HPLC de la enantioselectividad del proceso, por lo que el seguimiento de la reacción se llevó a cabo mediante cromatografía de gases (GC). Mediante esta técnica se determinaron las conversiones, los rendimientos y los excesos enantioméricos empleando la columna Chrompark CP7500 (β -ciclodextrina, 225 m x 0.25 mm x 0.25 μ m) y dodecano como referencia.

Tabla 15. Adición de la *N*-*tert*-butilhidrazona del formaldehído **7** a los cetoésteres alifáticos **4a** y **4b** en tolueno.^a

Entrada	Cetoéster	T (°C)	Organocat. I (mol %)	t (h)	Conversión en GC ^b (%)
1	4b	t.a.	-	5	>99
2	4a	t.a.	-	6	85
3	4b	-15 °C	-	22	61
4	4a	-15 °C	-	48	60
5	4a	-15 °C	10	43	84

^a Ensayos con 1 mmol de hidrazona **7**, 0.5 mmol del correspondiente cetoéster **4** en 0.5 mL de tolueno. ^b Determinada por GC.

La optimización de las condiciones de reacción se llevó a cabo a -15 °C, temperatura a la que la reacción no catalizada es bastante más lenta.



Esquema 92. Reacción modelo.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos para los cetoésteres aromáticos, se llevó a cabo un estudio preliminar de la actividad de diversos organocatalizadores quirales basados en (tio)ureas fácilmente accesibles. En este estudio se ha incluido la urea del catalizador de Wang (**XVIIIb**), la tiourea **XXX**²³⁸ que combina la capacidad donadora de enlace de hidrógeno con ácidos de Brønsted, las bis-tioureas derivadas de binaftilo 3,3'

²³⁸ Marqués-López, E.; Alcaine, A.; Tejero, T.; Herrera, R. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3700.

sustituidas **XXXI** y **XXXII**²³⁹, y finalmente dos nuevas tioureas descritas por Jacobsen **XXXIII** y **XXXIV**²⁴⁰. Las condiciones de reacción utilizadas en este primer estudio fueron las ya optimizadas en la reacción hetero-carbonil-énica de la hidrazona **7** con los cetoésteres aromáticos **4g-w**.

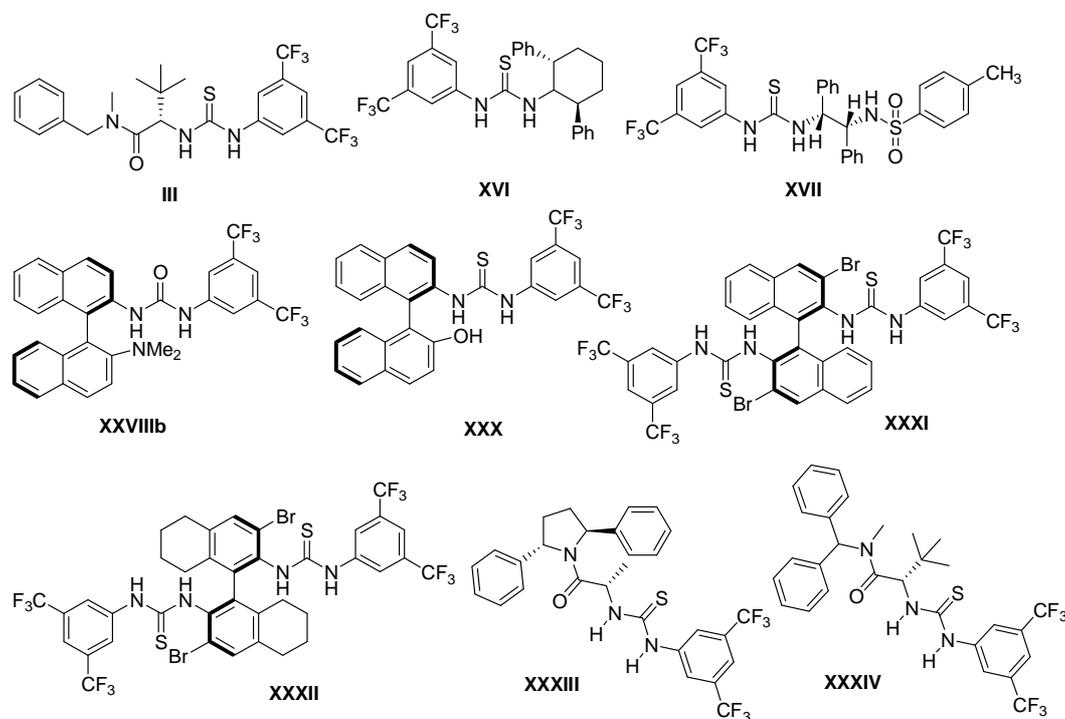


Figura 43. Estructura de los organocatalizadores usados.

En la *Tabla 16* se recogen los resultados obtenidos en el estudio preliminar de diversos organocatalizadores, que incluyen algunos de los empleados en los estudios anteriores y otros que se incluyen en la *Figura 43*. Como se puede observar, los catalizadores de tipo bis-(tio)urea derivados del BINAM (**XIIa-b**) o del BINAM parcialmente hidrogenado (**XIVa-b**) se encuentran entre los que proporcionan mejores resultados en términos de enantioselectividad, si bien su actividad es sólo moderada

²³⁹ Liu, X.-G.; Jiang, J. J.; Shi, M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 2773.

²⁴⁰ Zuend, S. J.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15358. Zuend, S. J.; Coughlin, M. P.; Lalonde, M. P.; Jacobsen, E. N. *Nature*, **2009**, *461*, 968.

(rendimientos determinados por CG 38-46%, entradas 7-10). Estos organocatalizadores presentan un comportamiento similar al observado para la reacción carbonil-énica de la hidrazona **7** con los sustratos aromáticos en lo referente al transcurso estereoquímico. Así, con las bis-ureas **XIIb** e **XIVb** se obtuvieron relaciones enantioméricas 86:14 y 83:17, respectivamente (*Tabla 16*, entradas 8 y 10), mientras que las bis-tioureas análogas **XIIa** y **XIVa** originaron resultados similares y en algún caso inferiores en términos de excesos enantioméricos (30:70 y 14:86) (*Tabla 16*, entradas 7 y 9) a favor nuevamente del enantiómero opuesto.

Tabla 16. Estudio preliminar de organocatalizadores para la reacción entre **7** y **4a**, en tolueno a -15 °C.

Entrada	Catalizador	t(h)	Conversión ^a (%)	Rdto ^a (%)	re ^a (%)
1	II	44	85	81	57:43
2	III	46	87	78	42:58
3	V	67	41	38	80:20
4	VI	45	85	67	54:46
5	XIa	23	86	85	56:44
6	XIb	16	30	25	40:60
7	XIIa	44	45	39	30:70
8	XIIb	15	44	38	86:14
9	XIVa	26	40	39	14:86
10	XIVb	39	47	46	83:17
11	XVI	42	48	29	55:45
12	XVII	22	82	69	77:23
13	XVIIIa	43	81	65	20:80
14	XVIIIb	46	64	61	29:71
15	XXVIIIa	21	24	24	47:53
16	XXVIIIb	19	14	9	50:50
17	XXX	20	58	51	51:49
18	XXXI	24	48	42	31:69

19	XXXII	24	59	53	21:79
20	XXXIII	17	48	38	48:52
21	XXXIV	24	57	56	31:69

^a Determinado por CG.

Por otra parte, hay que destacar que los organocatalizadores **II**, **III**, **XIa**, y **XVII** que presentaron una buena actividad originaron excesos enantioméricos muy bajos (entradas 1, 2, 5, 12).

Como puede observarse en la *Tabla 16*, los catalizadores **V**, **XVIIIa**, **XVIIIb** y **XXXII** proporcionaron también buenas enantioselectividades, (entradas 3, 13, 14 y 19). aunque inferiores a las obtenidas con los catalizadores **XIIb-XIVa** derivados del BINAM. Destacan los resultados obtenidos con los catalizadores **XVIIIa** y **b**, (tio)ureas derivadas de D-galactosamina peracetilada, que presentan una actividad moderada (rendimientos de 65 y 61%) y enantioselectividades bastante prometedoras (20:80 y 29:71 respectivamente, entradas 13 y 14).

II.6.1. Estudio de la influencia de la naturaleza del disolvente en las reacciones catalizadas por V, XIVa y XVIIIa.

Con base a lo anteriormente comentado, en una siguiente fase de la investigación encaminada a la optimización de los resultados obtenidos en términos de reactividad y enantioselectividad, se llevó a cabo un estudio de la influencia del disolvente en la reacción empleando la misma reacción modelo y tomando como ejemplos representativos los catalizadores **V**, **XIVa** y **XVIIIa**. Como puede observarse en la *Tabla 17*, el empleo de trifluorotolueno (CF₃Ph), hexano, tetrahidrofurano (THF), *tert*-butil metil éter (TBME) y metilciclohexano (MeCy) no mejoró en ningún caso las enantioselectividades obtenidas en las reacciones llevadas a cabo en tolueno. Por otra parte tampoco se observó un efecto favorable en la actividad, por lo que los siguientes ensayos de optimización se llevaron a cabo en tolueno.

Tabla 17. Estudio de la influencia de disolventes con los catalizadores **V**, **XIVa** y **XVIIIa** en la reacción a -15 °C de **7** con **4a**.

Entrada	Catalizador	Disolvente	t(h)	Conversión ^a (%)	Rdto ^a (%)	re ^a (%)
1	V	Tolueno	6d	75	63	81:19
2	V	Hexano	8d	85	68	76:34
3	V	TBME	8d	65	53	69:31
4	V	CF ₃ PH	8d	70	49	76:24
5	XIVa	CF ₃ Ph	20	55	46	19:81
6	XIVa	<i>n</i> -Hexano	20	56	45	24:76
7	XIVa	THF	21	9	2	34:66
8	XIVa	TBME	21	18	8	38:62
9	XIVa	MeCy	16	52	44	20:80
10	XIVa	Tolueno	26	40	39	14:86
11	XVIIIa	Tolueno	22	74	63	20:80
12	XVIIIa	TBME	21	30	29	33:67
13	XVIIIa	<i>n</i> -Hexano	21	70	69	26:74
14	XVIIIa	CF ₃ Ph	22	70	71	21:79
15	XVIIIa	DCM	23	60	62	23:77

^a Determinado por CG.

II.6.2. Influencia de la temperatura y la dilución.

En la siguiente etapa de la investigación se analizó la influencia de la temperatura y la concentración (*Tabla 18*) sobre la reacción modelo de la hidrazona **7** y el cetoéster **4a** catalizada por **XIVa** y **XVIIIa**, empleando tolueno como disolvente (*Esquema 93*).

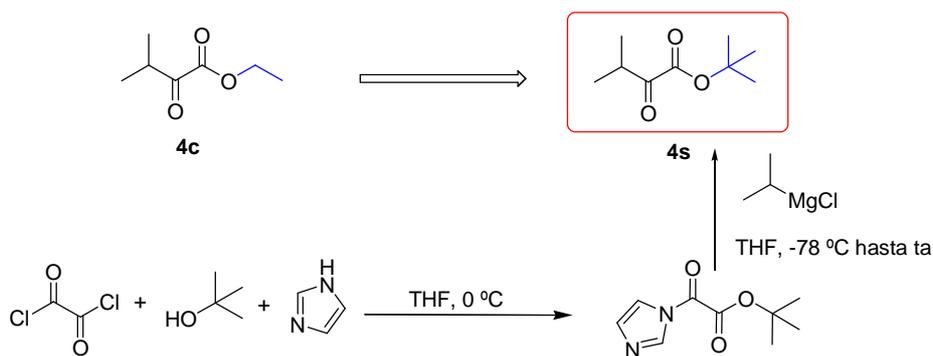
5 0.1 -15 **XVIIIa** 24 78 71 22:78

^a Determinados por CG.

Teniendo en cuenta estos resultados, los siguientes ensayos se llevaron a cabo a concentración 1 M, condiciones en las que los excesos enantioméricos eran ligeramente superiores.

II.6.3. Estudio de la influencia de la naturaleza del grupo alcoxi del sustrato.

Finalmente nos planteamos estudiar la influencia del resto alquílico del grupo alcoxi de los cetoésteres **4**, y consideramos la posibilidad de emplear ésteres *t*-butílicos, más voluminosos, en lugar de los ésteres etílicos empleados en los ensayos anteriores. Con este propósito se sintetizó el cetoéster **4x**, el cual se obtuvo con un 23 % de rendimiento tras la destilación del crudo obtenido en la reacción de Grignard entre el correspondiente magnesiano y el imidazolil-oxoacetato de *tert*-butilo a -78° C (*Esquema 94*).²⁴¹



Esquema 94. Síntesis de 4x.

Cuando se llevó a cabo la reacción de **4x** con la hidrazona **7** a -15 °C empleando tolueno como disolvente y el catalizador **XIVa** se obtuvo el producto deseado tras cinco días con una conversión de un 44% y una relación enantiomérica 16:84, resultados menos

²⁴¹ Hameury, T.; Guillemont, J.; Van Hijfte, L.; Bellosta, V.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2397.

favorables que los obtenidos con el ester etílico **4a** en las mismas condiciones (*Figura 44*).

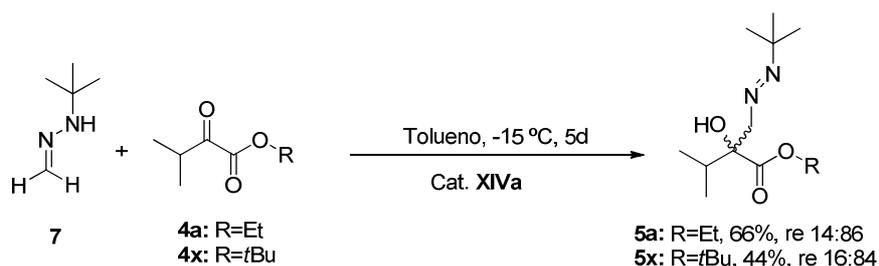


Figura 44. Comparación de los resultados obtenidos en las reacciones de **4a** y **4x** con la hidrazona **7**.

II.6.4. Estudio preliminar del alcance y limitaciones de la adición enantioselectiva de la hidrazona **7** a cetoésteres alifáticos.

Una vez analizados los resultados de los distintos experimentos de optimización llevados a cabo con el cetoéster **4a**, se estudió la extensión de la reacción al piruvato de etilo **4b**, cuya reactividad había sido explorada en las etapas iniciales de la investigación (Apartado II.2.). En la *Tabla 19* se recogen los resultados obtenidos en las reacciones de **4b** con la hidrazona **7** en las condiciones previamente optimizadas (en tolueno a $-15\text{ }^\circ\text{C}$) empleando los organocatalizadores que habían proporcionado los mejores valores de reactividad y enantioselectividad con los cetoésteres **4a** y **4g**.

Los datos recogidos en la *Tabla 19* muestran que, al igual que ocurre con **4a**, los catalizadores **XIVa** y **XVIIIa** (entradas 3 y 5) son los que proporcionan los mejores resultados en términos de enantioselectividad en reacciones que son además mucho más rápidas.

Tabla 19. Estudio preliminar de la reacción hetero-carbonil-énica entre **7** y **4b** en tolueno a -15 °C.

Entrada	Catalizador	t (h)	Conversión ^a (%)	Rdto ^a (%)	re ^a
1	XIIa	23	84	80	33:67
2	XIIb	22	79	75	63:37
3	XIVa	21	80	78	19:81
4	XIVb	16	76	75	75:25
5	XVIIIa	21	82	81	19:81

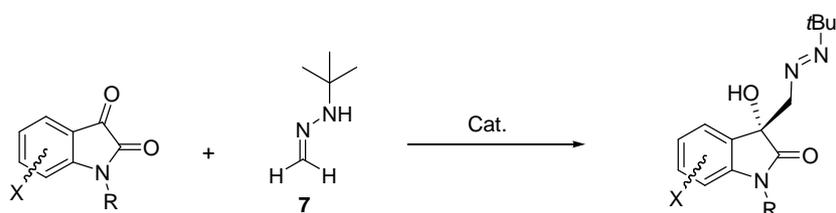
^a Determinados por CG.

Con base a estos resultados preliminares, en la actualidad la investigación continúa en desarrollo en el marco de una Tesis Doctoral paralela en el grupo, en la que se está desarrollando la extensión del proceso de adición de la hidrazona **7** a distintos α -cetoésteres alifáticos empleando para ello catalizadores de estructura mejorada que permitan alcanzar niveles de reactividad y enantioselectividad óptimos.

III. Adición organocatalítica enantioselectiva de la *N*-*tert*-butilhidrazona del formaldehído a isatinas. Síntesis enantioselectiva de 3-hidroxi-2-oxindoles funcionalizados.

El análisis de la naturaleza de las interacciones que se han propuesto en el Apartado II entre el catalizador **XIIIb** y los α -cetoésteres **4a, b, g-x** sugería la posibilidad de introducir modificaciones estructurales en el compuesto carbonílico para dar una mayor versatilidad sintética al procedimiento, sin alterar el modelo estereoquímico y por tanto con expectativas de conseguir un nivel muy alto de enantioselectividad.

En este sentido, y teniendo en cuenta el interés metodológico y el potencial sintético de los productos esperados, se seleccionó para su estudio la familia de las isatinas (*Esquema 95*).



X = Alquilo, haluro, COR, COX, NMe₂, OMe, CN, NO₂, etc
R = Alquilo, Ar, Ac, H.

Esquema 95

Los productos esperados de estas reacciones, 3-hidroxi-2-oxindoles 3-sustituidos, constituyen una subestructura clave que aparece recurrentemente en una amplia variedad de alcaloides y productos naturales con diversas actividades biológicas, como antioxidantes, anticancerígenos, anti-VIH, y con propiedades neuroprotectoras.²⁴² Como

²⁴² Revisiones recientes: a) Marti, C., Carreira, E. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2209. b) Galliford, C. V.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8748. c) Lin, H.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 36. d) Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2945. e) Peddibhotla, S. *Curr. Bioact. Compd.* **2009**, 5, 20. f) Zhou, F.; Liu, Y.-L.; Zhou, J. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1381.

ejemplos representativos se han seleccionado la Donaxiridina, la Convolutamidina A, la Dioxibrasinina, Maremicina A y B y el SM-130686 (Figura 45).

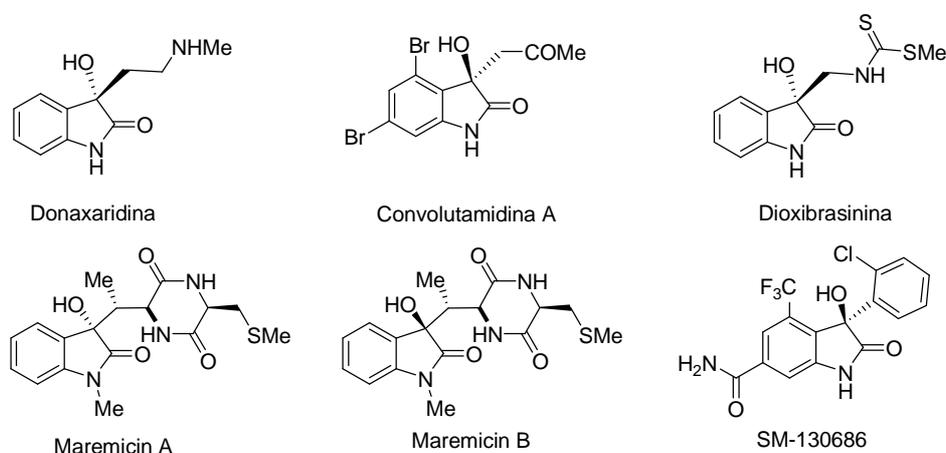
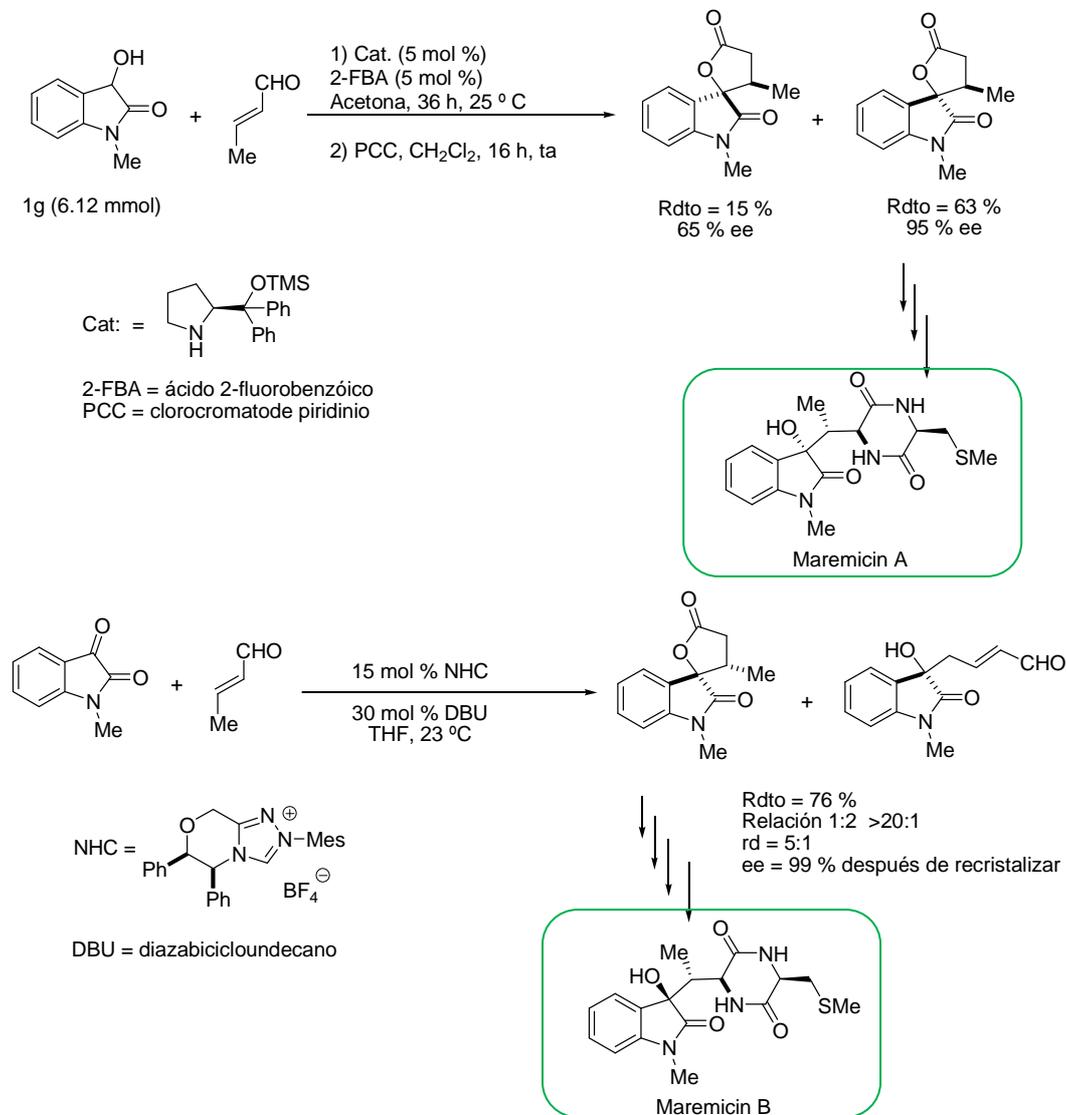


Figura 45

El interés despertado por los 3-hidroxi-2-oxindoles 3-sustituídos debido a su potencial como posibles candidatos a nuevos fármacos, en particular para el tratamiento de enfermedades proliferativas, ha estimulado el desarrollo de diversas síntesis enantioselectivas de estos derivados²⁴³ que permitan la introducción de diversidad molecular. De hecho, se han descrito recientemente nuevos procedimientos que permiten obtener de manera selectiva γ butirolactonas con estructura de espiro oxindoles, que tras varias transformaciones originan la Maremicin A^{243g} ó B^{243h} enantioméricamente puras

²⁴³ Artículos de revisión: a) Singh, G. S.; Desta, Z. Y. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 6104; b) Kumar, A.; Chimni, S. S. *RSC Advances* **2012**, *2*, 9748. c) Shen, K.; Liu, X. H.; Lin, L. L.; Feng, X. M. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 327. Ejemplos seleccionados: d) Silverio, D. L.; Torker, S.; Pilyugina, T.; Vieira, E. M.; Snapper, M. L.; Haeffner, F.; Hoveyda, A. H. *Nature* **2013**, *494*, 216; e) Lu, S. C.; Poh, S. B.; Siau, W. Y.; Zhao, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1731; f) Hanhan, N. V.; Ball-Jones, N. R.; Tran, N. T.; Franz, A. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 989; g) Bergonzini, G.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 971. h) Dugal-Tessier, J.; O'Bryan, E. A.; Schroeder, T. B. H.; Cohen, D. T.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4963.

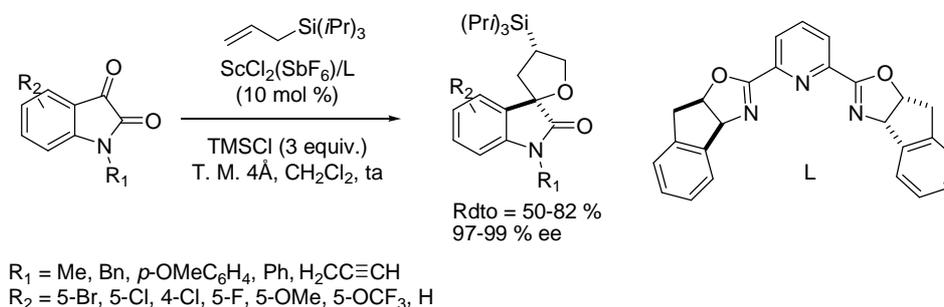
(Esquema 96). Las aproximaciones descritas incluyen organocatalizadores quirales basados en prolinas así como carbenos N-heterocíclicos (NHC).



Esquema 96. Síntesis total de la Maremicin A y B.

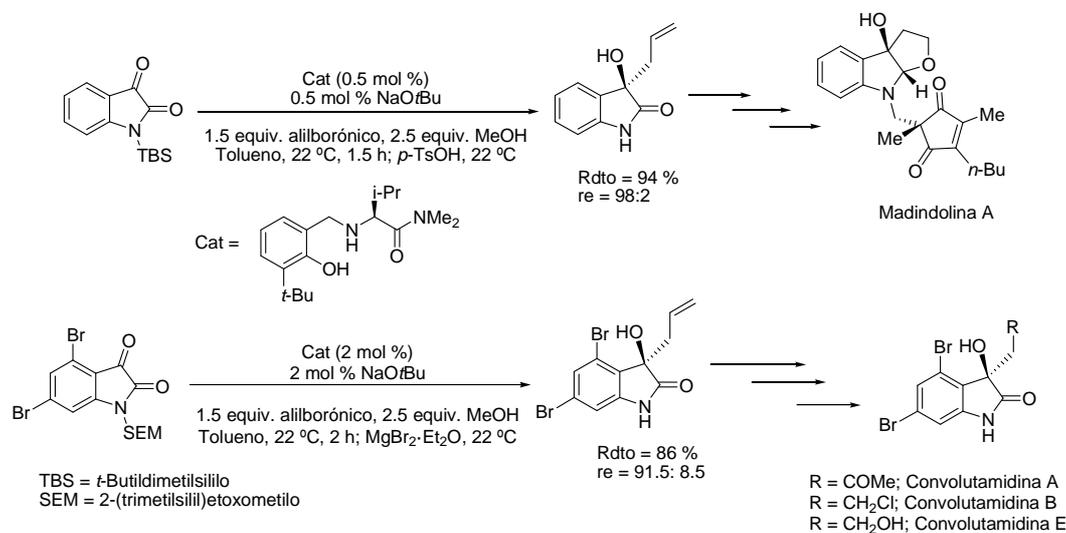
Simultáneamente a estos trabajos, Franz y col. han descrito la síntesis de spiro oxoindoles análogos mediante la anulación catalítica asimétrica de alilsilanos con

isatinas.^{243f} En este caso, se emplean compuestos organometálicos basados en Sc como fuente metálica para inducir la quiralidad (*Esquema 97*).



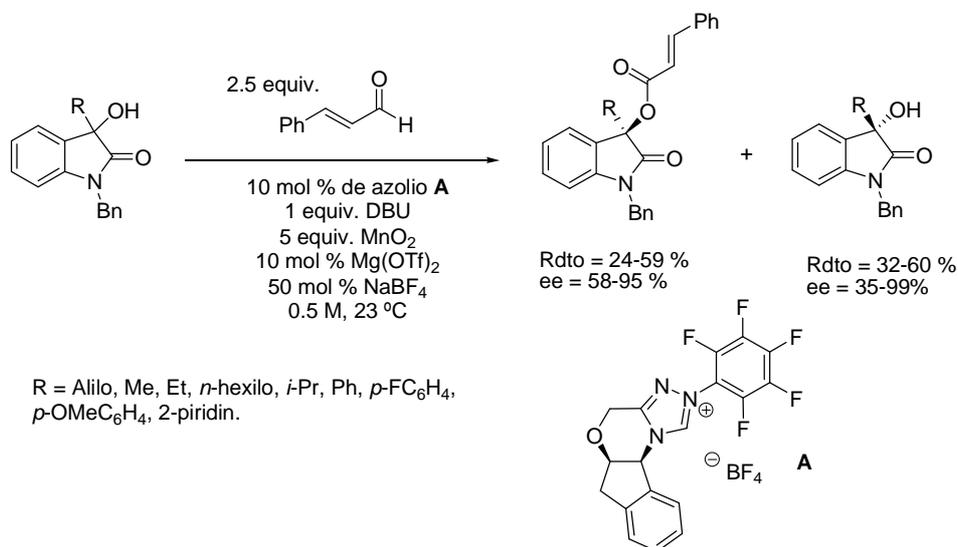
Esquema 97

En 2013 se ha descrito la síntesis de las Convolutamidinas A, B y E así como de la Madindolina A en una aproximación en la que se generan alcoholes homoalíficos enriquecidos enantioméricamente empleando catalizadores basados en la combinación de amino alcoholes quirales y alilborónicos^{243d} (*Esquema 98*).



Esquema 98

Finalmente, es de destacar la resolución cinética de alcoholes terciarios para acceder a 3-hidroxi oxoindoles 3-sustituidos enriquecidos enantioméricamente desarrollada muy recientemente por el profesor Yu Zhao.^{243e} La estrategia descrita se basa en el empleo de acil azolios quirales generados a partir de aldehídos catalizados por carbenos N-heterocíclicos (NHC) para la esterificación asimétrica de alcoholes (*Esquema 99*).

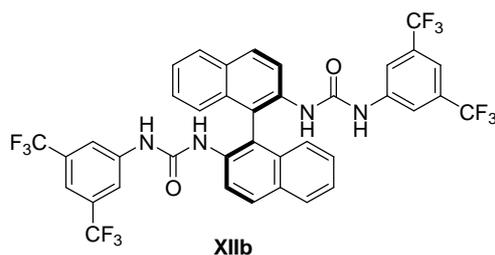
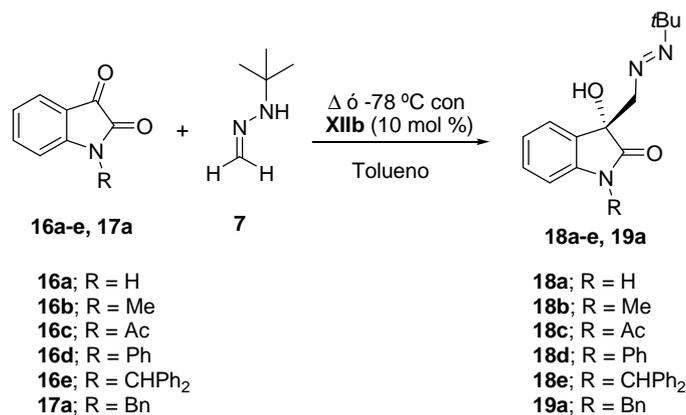


Esquema 99. Resolución cinética de alcoholes terciarios.

III.1. Reacción de adición de la *N*-*tert*-butilhidrazona del formaldehído (**7**) a isatinas.

Como se ha indicado, como una alternativa a los procedimientos descritos en la bibliografía para la síntesis de 3-hidroxi-2-oxoindoles 3-sustituidos, y con base a los resultados previamente comentados, decidimos analizar la reacción de adición de la *N*-*tert*-butilhidrazona del formaldehído (**7**) a isatinas.

En la etapa inicial de la investigación se exploró el comportamiento de la isatina más simple sin sustituir **16a** y diferentes isatinas *N*-sustituidas **16b-e** y **17a** en su reacción con la hidrazona **7** (*Esquema 100*).



Esquema 100

La reacción no catalizada a temperatura ambiente con la *N-tert*-butilhidrazona **7** originó en todos los casos los diazenos **18a-e** y **19a** con altos rendimientos en pocos minutos (máximo una hora) (Tabla 20, entradas 1-6).

Debido a la alta reactividad encontrada a temperatura ambiente, los estudios de la reacción catalizada se realizaron a $-78 \text{ } ^\circ\text{C}$. Los experimentos catalíticos preliminares se llevaron a cabo en las condiciones óptimas encontradas para los α -cetoésteres **4g-w**, es decir, en tolueno y con el organocatalizador **XIIb**, observándose una importante aceleración de la reacción con este catalizador donador de enlaces de hidrógeno a dicha temperatura. Hay que destacar que tanto la isatina libre **16a** como su *N*-acetil derivado **16c** presentan muy baja solubilidad en estas condiciones, por lo que las mezclas de reacción se dejaron evolucionar lentamente hasta temperatura ambiente para que las

reacciones fuesen completas en tiempos de reacción razonables.²⁴⁴ Los excesos enantioméricos obtenidos para ambos sustratos (entradas 7 y 9) fueron entre moderados y buenos. Para el resto de *N*-alquil(aril) isatinas (**16b**, **16d-e** y **17a**) las reacciones fueron completas en tan sólo 13 h, observándose buenas selectividades para el *N*-metil derivado **16b** y especialmente para el *N*-bencil derivado **17a** (entradas 8 y 12), que proporcionó un exceso enantiomérico del 90% en una reacción prácticamente cuantitativa. Sin embargo, la introducción del grupo *N*-bencihidril (**16e**), más voluminoso, tuvo un efecto negativo tanto en la reactividad como en la enantioselectividad (entrada 11).

Tabla 20. Reacción térmica y catalítica de **7** con las isatinas **16a-e** y **17a**.^a

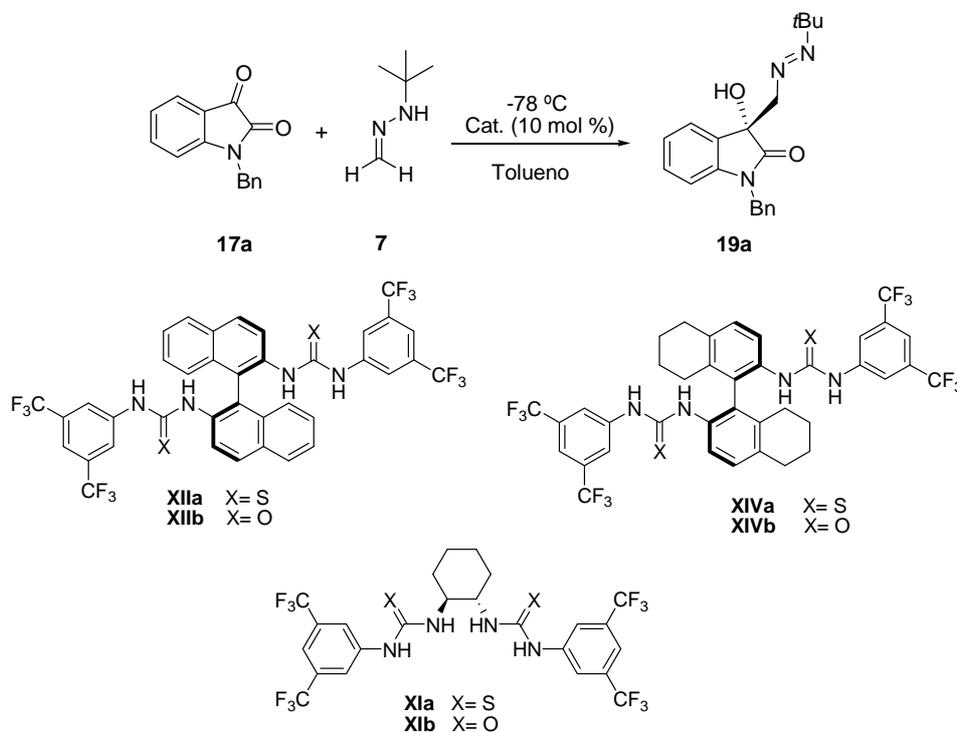
Entrada	Sustrato	R	Catalizador ^b	T (°C)	<i>t</i> (h)	Rdto (%) ^c	Producto	re ^d
1	16^a	H	–	ta	1	97	18a	–
2	16b	Me	–	ta	1	98	18b	–
3	16c	Ac	–	ta	1	93	18c	–
4	16d	Ph	–	ta	1	99	18d	–
5	16e	CHPh ₂	–	ta	1	96	18e	–
6	17^a	Bn	–	ta	1	98	19	–
7	16^a	H	XIIb	–78→ta	13	99	18^a	44
8	16b	Me	XIIb	–78	13	99	18b	78
9	16c	Ac	XIIb	–78→ta	13	91	18c	68
10	16d	Ph	XIIb	–78	13	99	18d	64
11	16e	CHPh ₂	XIIb	–78→ta	48	93	18e	65
12	17^a	Bn	XIIb	–78	13	97	19	90

^a Reacciones llevadas a cabo a una escala de 0.2 mmol. ^b Reacciones catalizadas empleando un 10 mol % de catalizador. ^c Rendimiento aislado después de purificación por cromatografía en columna. ^d Determinación por HPLC mediante columnas con fases estacionarias quirales.

²⁴⁴ Dada la baja solubilidad de las isatinas en la mayoría de los disolventes orgánicos las reacciones se llevaron a cabo a una concentración de 0.1 M, sin llegar a observar una mezcla completamente homogénea.

III.2. Estudio de organocatalizadores basados en (tio)ureas.

Empleando el *N*-bencil derivado **17a**, notablemente más soluble que otros derivados, y que había proporcionado los mejores resultados en la reacción con el organocatalizador **XIb**, se estudió adicionalmente el comportamiento de las (tio)ureas quirales **XIIa-b**, **XIVa-b** y **XIa-b** (*Esquema 101*), que habían proporcionado buenos resultados en las reacciones de los α -cetoésteres aromáticos **4g-w** (Apartado II.3.). En la *Tabla 21* se recogen los resultados obtenidos para la reacción modelo llevada a cabo en tolueno a -78 °C con un 10 mol % de organocatalizador.



Esquema 101

Tabla 21. Estudio de catalizadores.

Entrada	Catalizador	t (h)	Conversión ^a (%)	re ^b (%)
1	XIa	>25 ^c	>95	73:27
2	XIb	>25 ^c	>95	49:51
3	XIIa	25	>95	64:36
4	XIIb	13	>95	95:5
5	XIVa	20	>95	78:22
6	XIVb	18	>95	93:7

^a Determinada por ¹H-RMN. ^b Determinado por HPLC. ^c Reacción llevada a cabo a -78 °C durante 25 h dejando evolucionar después hasta t.a. hasta completarse.

Como se puede observar, también en este caso los mejores resultados se obtuvieron con las bis-ureas **XIIb** y **XIVb**, que proporcionaron valores similares de reactividad y de enantioselectividad (Tabla 21, entradas 4 y 6). Las bis-tioureas **XIIa** y **XIVa** de estructura relacionada resultaron ser menos activas, requiriendo tiempos de reacción más largos, y también resultaron ser menos selectivas (entradas 3 y 5).

Es curioso destacar que con este sustrato, a diferencia de lo observado con el cetoéster **4g** (Apartado II.3.), las bis-(tio)ureas **XIIa** y **XIIb** derivadas del BINAM y sus equivalentes parcialmente hidrogenados **XIVa** y **XIVb** originaron el mismo enantiómero.

Por otro lado, las bis-(tio)ureas **XIa** y **XIb** resultaron ser menos activas, con reacciones que no se completaron a -78 °C tras 25 h, por lo que también en este caso las mezclas de reacción se dejaron evolucionar lentamente hasta temperatura ambiente hasta completarse. Estos catalizadores resultaron ser también menos selectivos, originando excesos enantioméricos muy bajos, y en el caso de **XIb** prácticamente nulos (entradas 1 y 2).

Teniendo en cuenta estos resultados, los siguientes experimentos de optimización de condiciones se llevaron a cabo empleando los catalizadores **XIIb** y **XIVb** en reacciones con la isatina *N*-bencil sustituida **17a**.

III.3. Estudio de la influencia del disolvente.

Para analizar la influencia del disolvente se estudió la reacción modelo de la hidrazona **7** con la *N*-bencilisatina **17a** empleando el catalizador **XIIb** a -78 °C en TBME, hexano, CF₃Ph,²⁴⁵ CH₂Cl₂ y THF. En la *Tabla 22* se recogen los resultados obtenidos de este estudio. En estos disolventes la reacción no llegó a completarse a -78 °C, por lo que tras 21 horas se dejaron evolucionar hasta temperatura ambiente. Se obtuvieron de esta manera resultados inferiores en cuanto a reactividad y enantioselectividad que los que proporcionó el tolueno. Este disolvente resulta ser pues el único en el que la reacción se completa a -78 °C, originando los mejores resultados en cuanto a enantioselectividad conseguidos hasta este momento en el proceso de optimización (*Tabla 22*, entrada 1).

Tabla 22. Estudio de la influencia del disolvente.

Entrada	Disolvente	ϵ^{246}	t (h)	Conversión ^a (%)	re ^b (%)
1	Tolueno	2.4	13	>95	95:5
2	TBME	2.6	21 ^c	>95	64:36
3	Hexano	1.9	21 ^c	>95	70:30
4	CF ₃ Ph	9.18	21 ^c	>95	67:33
5	DCM	8.9	21 ^c	>95	71:29
6	THF	7.6	21 ^c	>95	64:36

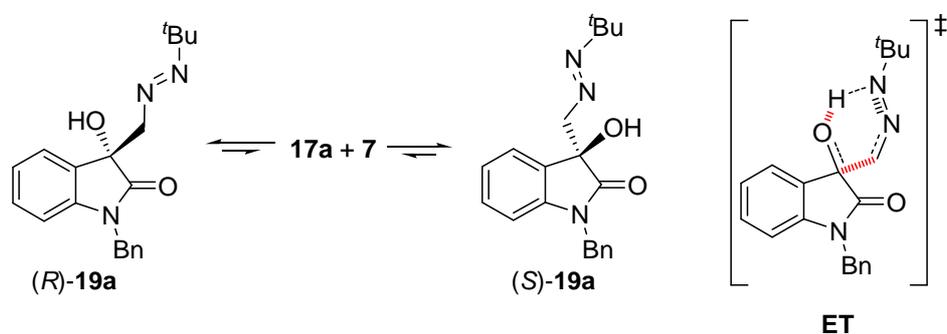
^a Determinada por ¹H-RMN. ^b Determinado por HPLC. ^c Reacción llevada a cabo a -78°C durante 21 h, dejando evolucionar después hasta ta hasta completarse.

²⁴⁵ El CF₃Ph se encuentra congelado a -78 °C (p.f: -29 °C), por lo que no hay reacción hasta que la temperatura sube a -29 °C.

²⁴⁶ Smallwood, I. M. *Handbook of Organic Solvent Properties*, **1996**, Arnold, London.

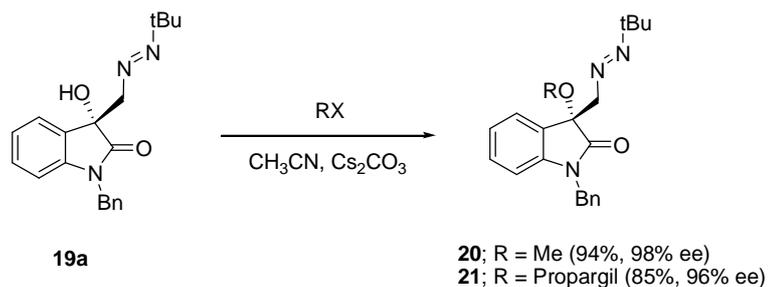
Sin embargo, en los distintos ensayos llevados a cabo en las condiciones optimizadas con los catalizadores **XIIIb** o **XIVb** los resultados no eran reproducibles, obteniéndose excesos enantioméricos elevados sólo en ensayos aislados. Se consideró que la causa podría ser la racemización del diazeno, posiblemente favorecida en el proceso de purificación. De hecho se pudo comprobar que muestras enantioméricamente enriquecidas de **19a** racemizaban lentamente en disolución, incluso a bajas temperaturas.

El proceso de racemización no catalizado del producto podría explicarse considerando una reacción retro-hetero-carbonil-énica térmica, a través de un estado de transición **TS** que implica una interacción OH-N intramolecular (*Esquema 102*).



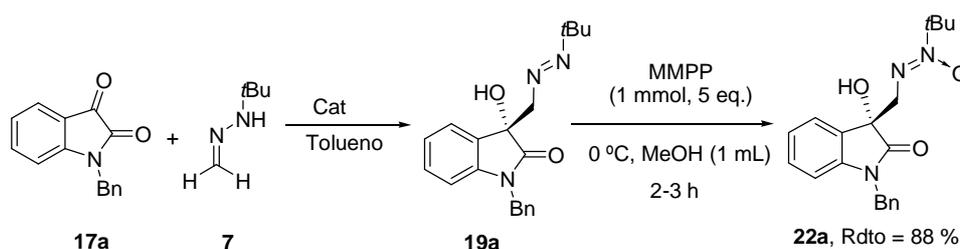
Esquema 102. Mecanismo de racemización.

Admitiendo este posible mecanismo, era de esperar que la *O*-alquilación “in situ” de los diazenos obtenidos podría evitar dicho proceso. De hecho, la metilación o la propargilación del producto de la reacción modelo **19a** permitió obtener de una manera eficiente los respectivos derivados protegidos **20** y **21** (*Esquema 103*). Los elevados excesos enantioméricos obtenidos en estas reacciones unidos a la ausencia de racemización manteniendo los productos en disolución a temperatura ambiente apoyan la hipótesis mecanística propuesta.



Esquema 103. O-Alquilaciones del derivado 19a.

Alternativamente, el diazeno **19a** se oxidó con MMPP, originando el correspondiente azoxi compuesto **22a** con una regioselectividad completa y un excelente ee (99 %) (*Esquema 104*). La oxidación regioselectiva sobre el nitrógeno que presenta como sustituyente el grupo *tert*-butilo, y que por tanto está más impedido estéricamente, podría explicarse asumiendo que tiene lugar una tautomerización previa diazeno-hidrazona, facilitada por el medio ligeramente ácido prótico.²⁴⁷



Esquema 104. Síntesis del azoxi-derivado 22a.

III.4. Estudio del alcance y limitaciones de la adición de la hidrazona **7** a *N*-bencilisatinas **17a-i** diferentemente sustituidas.

²⁴⁷ La oxidación de hidrazonas a azoxi compuestos por ácido peracético ha sido descrita: Gillis, B. T.; Schimmel, K. F. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 413.

La reacción se extendió a una serie de *N*-bencil isatinas diferentemente sustituidas (**17a-i**), las cuales reaccionaron con la hidrazona **7** bajo las mismas condiciones térmicas y catalíticas para originar los azo-compuestos **22a-i** con rendimientos casi cuantitativos (Figura 46, Tabla 23).

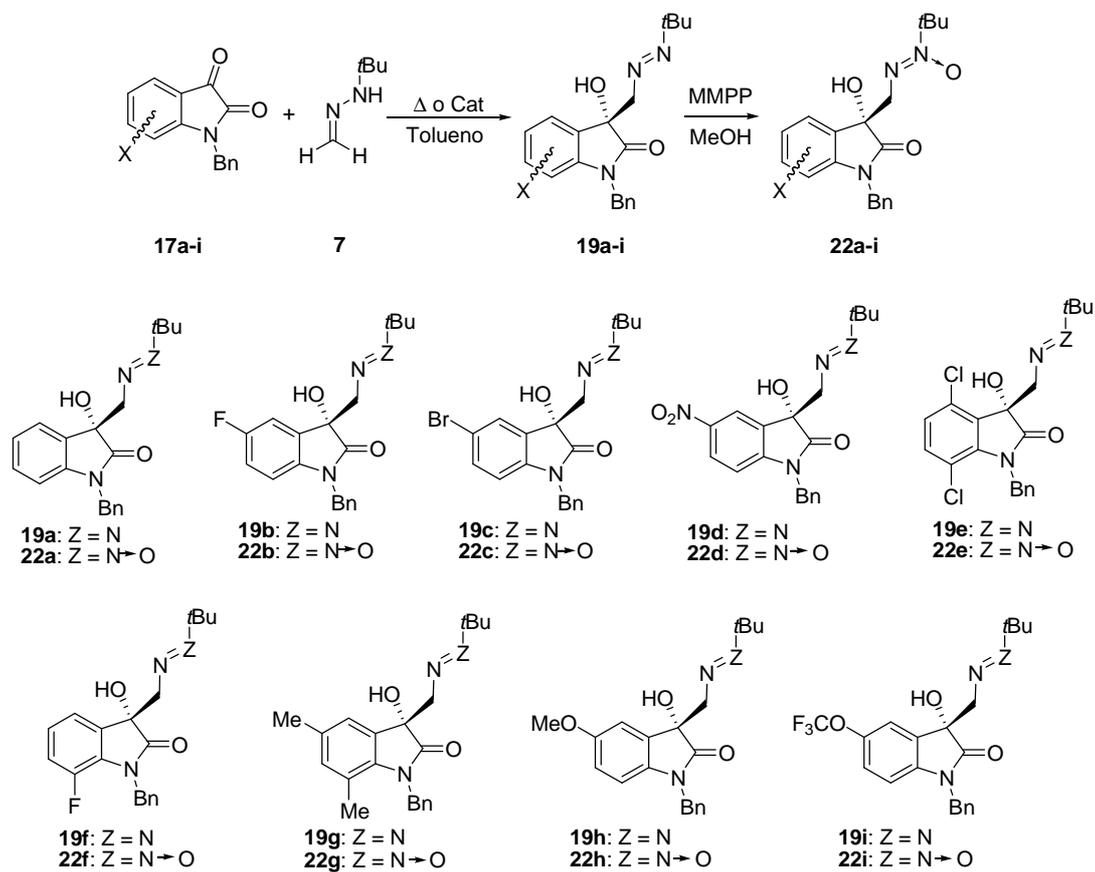


Figura 46. Síntesis de los azoxi-derivados **22a-i**

Tabla 23. Resultados obtenidos para la reacción no catalizada y catalizada entre la hidrazona **7** y las *N*-bencilisatinas **17a-i**.^a

Entrada	Sustrato	Cat ^b	<i>t</i> (h)	Prod 19, Rdto (%) ^c	Prod 22, Rdto (%) ^{c,d}	ee ^e
1	17a	–	1	(±)- 19a , 95	(±)- 22a , 99	–
2	17b	–	0.1	(±)- 19b , 90	(±)- 22b , 99	–
3	17c	–	0.2	(±)- 19c , 97	(±)- 22c , 93	–
4	17d	–	0.7	(±)- 19d , 93	(±)- 22d , 98	–
5	17e	–	0.2	(±)- 19e , 91	(±)- 22e , 99	–
6	17f	–	0.1	(±)- 19f , 98	(±)- 22f , 97	–
7	17g	–	0.7	(±)- 19g , 95	(±)- 22g , 98	–
8	17h	–	0.3	(±)- 19h , 96	(±)- 22h , 99	–
9	17i	–	0.7	(±)- 19i , 94	(±)- 22i , 97	–
10	17a	XIIb	13	(<i>R</i>)- 19a , 97	(<i>R</i>)- 22a , 94	99
11	17a	XIVb	28	nd	(<i>R</i>)- 22a , 87	98
12	17b	XIIb	3	(<i>R</i>)- 19b , 96	(<i>R</i>)- 22b , 99	98
13	17b	XIVb	22	nd	(<i>R</i>)- 22b , 97	96
14	17c	XIIb	24	(<i>R</i>)- 19c , 91	(<i>R</i>)- 22c , 90	98
15	17c	XIVb	48	nd	(<i>R</i>)- 22c , 86	88
16	17d	XIIb	48 ^t	(<i>R</i>)- 19d , 92	(<i>R</i>)- 22d , 91	95
17	17d	XIVb	48 ^t	nd	(<i>R</i>)- 22d , 89	95
18	17e	XIIb	10	(<i>R</i>)- 19e , 93	(<i>R</i>)- 22e , 95	80
19	17e	XIVb	14	nd	(<i>R</i>)- 22e , 98	94
20	17f	XIIb	14	(<i>R</i>)- 19f , 93	(<i>R</i>)- 22f , 94	97
21	17f	XIVb	28	nd	(<i>R</i>)- 22f , 92	97
22	17g	XIIb	61 ^t	(<i>R</i>)- 19g , 99	(<i>R</i>)- 22g , 96	95
23	17g	XIVb	61 ^t	nd	(<i>R</i>)- 22g , 91	95
24	17h	XIIb	39	(<i>R</i>)- 19h , 94	(<i>R</i>)- 22h , 97	96
25	17h	XIVb	42 ^t	nd	(<i>R</i>)- 22h , 98	98
26	17i	XIIb	42	(<i>R</i>)- 19i , 95	(<i>R</i>)- 22i , 94	96
27	17i	XIVb	42 ^f	nd	(<i>R</i>)- 22i , 96	98

^a Reacciones realizadas a una escala de 0.2 mmol. Las reacciones no catalizadas y las catalizadas se llevaron a cabo a temperatura ambiente y a -78 °C, respectivamente.

^b Reacciones llevadas a cabo con un 10 mol % de catalizador. ^c Rendimiento aislado tras

purificación por cromatografía en columna. ^d La configuración absoluta de (*R*)-**22e** fue determinada mediante análisis por difracción de Rayos X; la configuración del resto de productos **22** se asignó por analogía, asumiendo un camino de reacción uniforme. ^e Determinado por HPLC empleando columnas con fases estacionarias quirales. ^f Tras este tiempo, la reacción se dejó evolucionar lentamente hasta temperatura ambiente.

Como se puede observar, la reacción proporciona buenos resultados para isatinas que presentan como sustituyentes tanto grupos atractores de electrones (**17b-f**) (Tabla 23, entradas 2-6, 12-21) como grupos donadores de electrones (**17g-i**), (entradas 7-9, 22-27), obteniéndose los correspondientes diazenos **19** con excelentes rendimientos. Además, la velocidad de reacción se correlaciona de manera inversa con la densidad de electrones del sistema. Existe una excepción a dicha tendencia; que corresponde a la formación del derivado nitro-sustituido **19d**, que resultó ser anormalmente lenta debido a la baja solubilidad de la isatina de partida **17d**. Al igual que en el caso del sistema modelo, se obtuvieron buenos excesos enantioméricos (>90 %) para algunos de los diazenos **19**, pero los valores resultaron erráticos. Por ello, los excesos enantioméricos se midieron tras una simple y eficiente oxidación que originó los correspondientes *N*-óxidos **22a-i**. Estos productos son azoxi-compuestos, los cuales presentan un alto interés por sus diferentes actividades biológicas.²⁴⁸

III.5. Determinación de la configuración absoluta del aducto **22e**. Transcurso estereoquímico de la adición de **7** a *N*-bencilisatinas.

La estructura del producto **22e** se pudo determinar mediante el análisis por difracción de Rayos X (Figura 47).²⁴⁹ Estos datos sirvieron no sólo para establecer la

²⁴⁸ Ejemplos seleccionados son las Elaiomicinas que presentan actividad antimicrobiana y citotóxica: a) Ding, L.; Ndejouong, B. L. T.; Maier, A.; Fiebig, H. H.; Hertweck, C. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 1729. El antibiótico Valanimycin: b) Garg, R. P.; Qian, X. L. L.; Alemany, L. B.; Moran, S.; Parry, R. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2008**, *105*, 6543. Y los agentes antifúngicos Maniwamicin A: c) Nakayama, M.; Takahashi, Y.; Itoh, H.; Kamiya, K.; Shiratsuchi, M.; Otani, G. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1535, y Azoxybacilin: d) Aoki, Y.; Yamamoto, M.; Hosseini-Mazinani, S. M.; Koshikawa, N.; Sugimoto, K.; Arisawa, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, *40*, 127.

²⁴⁹ Datos cristalográficos para (*R*)-**22e**: C₂₀H₂₁Cl₂N₃O₃, *M* = 422.30, ortorrómbico, *a* = 7.8910(5) Å, *b* = 12.5352(7) Å, *c* = 20.6443(10) Å, $\alpha = 90.00^\circ$, $\beta = 90.00^\circ$, $\gamma = 90.00^\circ$, *V* = 2042.0(2) Å³, *T* =

configuración absoluta *R* del nuevo centro cuaternario creado, sino para confirmar también de una manera inequívoca la regioselectividad de la etapa de N-oxidación.

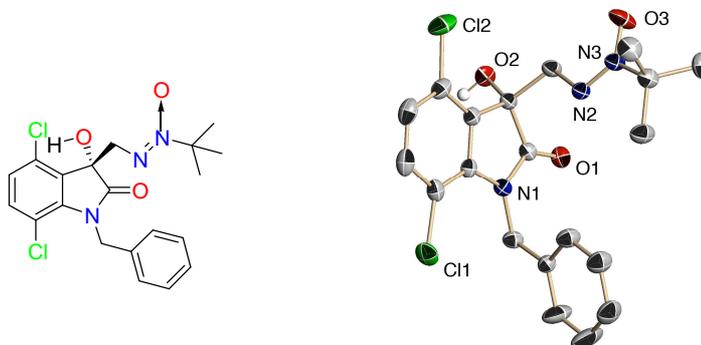


Figura 47. Estructura de Rayos X de (*R*)-**22e**. Los átomos de hidrógeno, excepto H-2, han sido omitidos para mayor claridad.

La configuración absoluta de los restantes productos **22** se asignó por analogía, asumiendo un camino de reacción uniforme.

El modelo que se propone para explicar los altos valores de selectividad y la configuración absoluta observada se basa en una activación dual de las isatinas y la hidrazona **7** por el catalizador (*Figura 48*). De acuerdo con este modelo, la activación por enlace de hidrógeno de la isatina **17** por uno de los grupos urea tendría lugar preferentemente colocando el grupo aromático (más voluminoso) alejado de la región más interna del catalizador, que presenta una mayor congestión estérica. Simultáneamente, el segundo grupo urea del catalizador se comportaría como un aceptor de enlaces de hidrógeno, enlazando el grupo NH de la hidrazona **7**, lo que incrementaría la nucleofilia del carbono azometínico.

173(2) K, grupo espacial $P2_12_12_1$, $Z = 4$, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.344 \text{ mm}^{-1}$, 27323 reflexiones acumuladas, 6187 reflexiones independientes ($R_{int} = 0.0603$). El último R_I fue 0.0518 ($I > 2\sigma(I)$) y el último $wR(F^2)$ fue 0.1763 (Todos los datos). El mejor valor de F^2 fue 1.029. Parámetro de Flack = 0.04(8). CCDC 928318 contiene los datos cristalográficos suplementarios de esta estructura. Estos datos pueden obtenerse gratuitamente a partir del centro de datos de "The Cambridge Crystallographic" vía www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

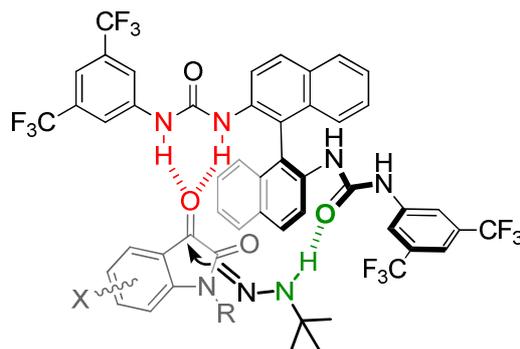
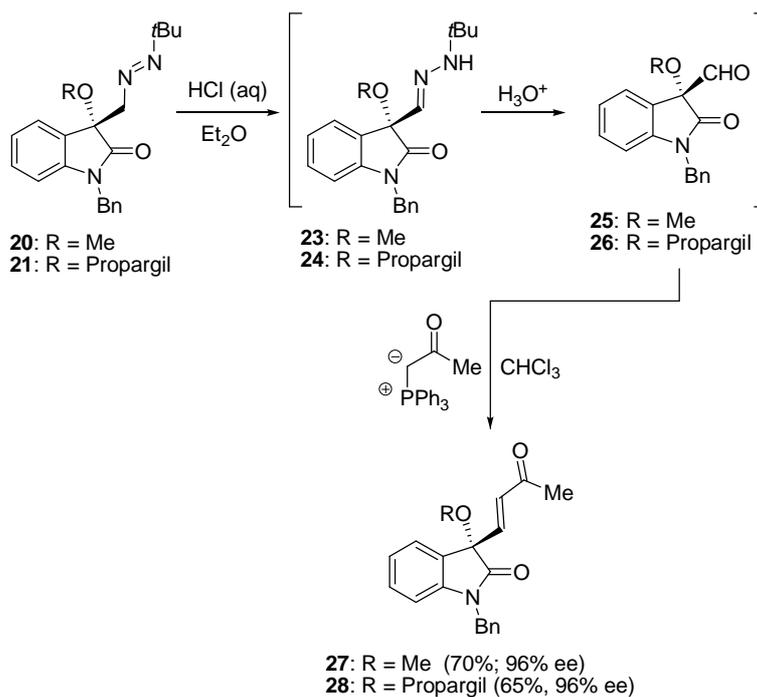


Figura 48. Modelo estereoquímico.

Este modelo también explicaría la baja reactividad y selectividad observada para la isatina **16e** que presenta el grupo *N*-bencilidrido, pues el volumen que se ocupa fuera del plano de la isatina podría interferir en la aproximación de la hidrazona **7**.

III.6. Transformaciones de interés.

Para demostrar la equivalencia sintética de la hidrazona **7** con el anión formilo se estudió la transformación de los diazenos **20** y **21** en aldehídos. Esta transformación pudo llevarse a cabo de una manera simple *vía* una secuencia tautomerización/hidrólisis mediante un simple tratamiento con HCl en un medio bifásico H₂O/Et₂O (*Esquema 105*). Tanto las hidrazonas intermedias **23** y **24**, detectadas en otros ensayos paralelos por catálisis ácida en medios apróticos, como los aldehídos **25** y **26** resultaron ser compuestos relativamente poco estables, por lo que no se pudieron purificar cromatográficamente. Los aldehídos “crudos” sin embargo, pudieron usarse directamente en reacciones libres de racemización, como la olefinación de Wittig con iluros estabilizados para obtener las enonas **27** y **28** con buenos rendimientos globales.



Esquema 105. 3-Formil-3-alcoxi isatinas y sus derivados obtenidos por posterior olefinación de Wittig.

En resumen, la reacción de la *tert*-butil hidrazona **7** con isatinas resulta una valiosa herramienta para la síntesis de una variedad de 3-hidroxi(alcoxi)-2-oxoindoles 3-sustituídos enriquecidos enantioméricamente. Además, la capacidad del grupo urea en los catalizadores **XIIIb** y **XIVb** derivados del BINAM para comportarse eficientemente como donador o aceptor de enlaces de hidrógeno permite una activación bifuncional que es la clave para alcanzar altos niveles de reactividad y enantioselectividad.

IV. Conclusiones.

De los resultados expuestos en esta Tesis Doctoral se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- Se ha desarrollado la adición nucleofílica 1,2 “on water” de la 1-metilenaminopirrolidina **2** a α -cetoésteres diferentemente sustituidos **4a-i** en su versión racémica empleando un donador de enlaces de hidrógeno como organocatalizador para los sustratos menos reactivos. De este modo se han obtenido nuevos carbinolos terciarios con excelentes rendimientos.
- Se ha podido observar mediante estudios de monitorización de RMN un importante efecto isotópico cinético en la adición nucleofílica 1,2 “on water” de **2** a **4a-i**, lo que ha demostrado la participación activa del agua en la reacción como un catalizador ácido.
- Se ha estudiado la adición nucleofílica 1,2 asimétrica de la 1-metilenaminopirrolidina **2** a α -cetoésteres de diferente naturaleza **4a-i** empleando organocatalizadores donadores de enlaces de hidrógeno como inductores de quiralidad en medio acuoso y en condiciones anhidras. Los resultados obtenidos fueron insatisfactorios, fundamentalmente debido a la obtención de productos con bajos excesos enantioméricos. Debido a ello, se planteó estudiar la reacción empleando catalizadores organometálicos basados en ligandos de tipo bisoxazolinas combinadas con diferentes metales.
- Se ha estudiado la adición nucleofílica de tipo 1,2 asimétrica de la hidrazona **2** al α -cetoéster **4b** catalizada por el sistema formado entre el ligando PhBOX y la fuente metálica $Zn(OTf)_3$. Los resultados obtenidos resultaron ser prometedores pero no se

han conseguido reproducir, debido fundamentalmente a la influencia que ejerce el agua, presente en cantidades catalíticas en el medio de reacción. Teniendo en cuenta este hecho, se reconsideró la estrategia central en lo que se refiere al diseño del reactivo, estudiando el comportamiento de *N*-monoalquilhidrazonas (MAHFs) en la siguiente etapa de la investigación.

- Se ha desarrollado la adición organocatalítica y enantioselectiva de la *N*-*tert*-butilhidrazona del formaldehído (**7**) a α -cetoésteres aromáticos (**4g-w**) catalizada por las bis-ureas con quiralidad axial derivadas del (*R*)-BINAM (**XIIb** y **XIVb**).
- Como se anticipaba, la presencia de un grupo voluminoso como el *tert*-butilo en el nitrógeno amínico disminuye la reactividad del centro nitrogenado, produciéndose la adición de **7** a los cetoésteres **4g-w** por el carbono azometínico.
- Se ha demostrado que la *N*-*tert*-butilhidrazona del formaldehído (**7**) es un sustrato útil para la síntesis de diazenos (azo compuestos), productos cuyo potencial sintético y propiedades biológicas han sido poco exploradas en la bibliografía.
- La presencia de un hidrógeno amínico ha resultado ser esencial para establecer interacciones adicionales con las bis-ureas de quiralidad axial derivadas del BINAM **XIIb** y **XIVb**, obteniéndose los diazenos **8** enantioméricamente enriquecidos con rendimientos de moderados a excelentes (48-99 %) y enantioselectividades excelentes para la mayoría de los sustratos (>90 % en la mayoría de los casos).
- Se ha podido desarrollar con éxito la transformación de los productos **8** en sus correspondientes aldehídos **10**, los cuales se han usado “in situ” para generar los dioles **11** con unos buenos rendimientos globales (50-85%). Además, se ha llevado a cabo con éxito la reacción de Wittig entre el aldehído **10g** y diferentes iluros

estabilizados originando la enona **12** o mezcla del éster insaturado **13** y la lactona **14**. Finalmente, la tautomerización de **8g** catalizada por TFA permitió la obtención de la hidrazona **9g** con un rendimiento global del 81 %. Con esto se demuestra la anunciada equivalencia de la hidrazona **7** con el ión formilo.

- Con los resultados obtenidos se ha propuesto un modelo estereoquímico donde el catalizador **XIIb** actúa simultáneamente como donador y aceptor de enlaces de hidrógenos. Esta activación dual parece ser la clave para formar un complejo sumamente ordenado que explicaría la estereoquímica observada. Mediante estudios de RMN se ha propuesto también una interacción adicional favorable en el estado de transición para los cetoésteres **4** *o*-fluorados con el H en la posición *orto* del sistema 3,5-bis(trifluorometil)fenilo presente en el catalizador.
- Se ha estudiado la reacción de adición entre la hidrazona **7** y los α -cetoésteres alifáticos **4a-b** empleando las condiciones óptimas descritas para los cetoésteres aromáticos **4g-w** sin llegar a alcanzar los niveles de reactividad y enantioselectividad obtenidos para los mismos. Debido a ello, se ha ampliado el estudio de la reacción a otros organocatalizadores con diferentes funcionalidades y estructuras, así como condiciones de reacción obteniendo los mejores resultados con el catalizador **XVIIIa** (Rdto = 70 %, 60 % ee).
- Se ha desarrollado con éxito la síntesis enantioselectiva de 3-hidroxi-2-oxoindoles funcionalizados mediante activación organocatalítica dual de isatinas **17a-i** y la *N-tert*-butilhidrazona de formaldehído **7**.

V. Parte experimental.**V.1. Sustancias de partida.**

Los siguientes compuestos se han preparado según procedimientos descritos en la bibliografía:

1-Metilenaminopirrolidina (2)^{250a}

1,1-Dimetil-2-metilenhidracina (1)^{250b}

1-Metilenaminopiperidina (3)^{250c}

1-*tert*-Butil-2-metilenhidracina (7)^{250d}

***N,N*-Bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]tiourea (I)**²⁵¹

2-Oxo-2-(*p*-tolil)acetato de etilo (4j)²⁵²

2-(4-Metoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (4l)²⁵²

2-(Naftalen-6-il)-2-oxoacetato de etilo (4v)²⁵²

2-Oxo-2-(*o*-tolil)acetato de etilo (4k)²⁵²

2-(2-Clorofenil)-2-oxoacetato de etilo (4o)²⁵²

2-(2-metoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (4m)²⁵²

(*R*)-*N,N*-Bis[3,5-bis(trifluorometil)fenilisotiocianato]-5,5',6,6'.7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binaftil-2,2'-diamina (XIVa)²⁵³

(*R*)-*N,N*-Bis[3,5-bis(trifluorometil)fenilisocianato]-5,5',6,6'.7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binaftil-2,2'-diamina (XIVb)²⁵³

²⁵⁰ a) Pareja, C.; Martín-Zamora, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8846. b) Kamitori, Y.; Hojo, M.; Msuda, R.; Yoshida, T.; Ohara, S.; Yamada, K.; Yoshikawa, N. *J. Org. Chem.* **1998**, *53*, 129. c) Monge, D.; Martín-Zamora, E.; Vázquez, J.; Alcarazo, M.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Org. Lett.* **2007**, *15*, 2867-2870. d) Lehn, M. J-S; Javed, S.; Hoffman, D.M. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 993-1000.

²⁵¹ Kotke, M., Schreiner, P. R. *Tetrahedron* **2005**, *62*, 434.

²⁵² Meng, Q.; Sun, Y.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J. P.; Zhang Z. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3842.

²⁵³ Liu, X. G.; Jiang, J. J.; Shi, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *18*, 2773.

(R)-N,N-Bis[3,5-bis(trifluorometil)fenilisotiocianato]-1,1'-binaftil-2,2'-diamina (XIIa)²⁵³

(R)-N,N-Bis[3,5-bis(trifluorometil)fenilisocianato]-1,1'-binaftil-2,2'-diamina (XIIb)²⁵³

1-Bencil-1H-indol-2,3-diona (17a)²⁵⁴

1-Bencil-5-fluoroindolín-2,3-diona (17b)²⁵⁴

1-Bencil-5-bromoindolín-2,3-diona(17c)²⁵⁴

1-Bencil-4,7-dicloroindolín-2,3-diona(17e)²⁵⁴

1-Bencil-5,7-dimetilindolín-2,3-diona(17g)²⁵⁴

1-Bencil-7-fluoroindolín-2,3-diona(17f)²⁵⁴

1-Bencil-5-metoxiindolín-2,3-diona(17h)²⁵⁴

1-Bencil-5-nitroindolín-2,3-diona(17d)²⁵⁴

1-Bencil-5-(trifluorometoxi)indolín-2,3-diona(17i)²⁵⁴

1-Bencilhidrilindolín-2,3-diona(16e)²⁵⁵

(2S,6S)-1-Amino-2,6-difenilpiperidina²⁵⁶

1-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-3-[(1R,2S)-2,3-dihidro-1-hidroxi-1H-inden-2-il]tiourea (VI)²⁵⁷

1,1'-[(1R,2R)-ciclohexano-1,2-diil]-bis-[3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)]tiourea (XIa)²⁵⁸

1,1'-[(1R,2R)-ciclohexano-1,2-diil]-bis-[3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)]urea (XIb)²⁵⁸

Clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-1,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucosamina.²⁵⁹

(1R,2R)-N-p-Tosil-1,2-difeniletildiamina.²⁶⁰

2-(1H-Imidazol-1-il)-2-oxoacetato de *terc*-butilo.²⁴¹

²⁵⁴ Overman E. L.; Peterson, E.A. *Tetrahedron*. **2003**, *59*, 6905.

²⁵⁵ Padiya, K. J.; Nair, P. S.; Pal, R. R.; Chaure, G. S.; Gudade, G. S.; Parkale, S. S.; Manojkumar, V. L.; Swapnil, R. B.; Smita, A. B.; Sachin, D. S.; Palle, V. P.; Kamboj, R. K. WO2012/049555.

²⁵⁶ Lassaletta, J. M.; Alcarazo, M.; Fernández, R. *Chem. Commun.* **2004**, 298.

²⁵⁷ Herrera, R. P.; Sgarzani, V.; Bernardi, L.; Ricci, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6576.

²⁵⁸ Sohtome, Y.; Tanatani, A.; Hashimoto, Y.; Ngasawa, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5589.

²⁵⁹ Wolfrom, M. L.; Bhat, H. B.; Conigliaro, P. J. *Carbohydrate Research*, **1971**, *20* (2), 375.

²⁶⁰ Malkov, A. V.; Czemerly, L.; Malyshev, D. A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (9), 3350.

- N*-[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]-*N*-[(1*R*,2*R*)-2-(dimetilamino)ciclohexil]tiourea (II).^{143g}
- 1-((*S*)-1-(*N*-Bencil-*N*-metilcarbamoil)-2,2-dimetilpropil)-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)tiourea (III).²⁶¹
- (*S*)-2-(3-((1*R*, 2*R*)-2-(Dipropilamino)ciclohexil)tioureido)-*N*-isopropil-3,3-dimetilbutanamida (IV).²⁶²
- N*-[(1*R*,2*R*)-2-(2-Hidroxi-3,5-di-*terc*-buyilbenciliden)amino-1-ciclohexilamino-tiocarbonil]-*L-terc*-leucina *N*',*N*'-bencilmetilamida (V).²⁶³
- (*S*,*R*,*R*)-*N,N*-Diisobutil-3,3-dimetil-2-{3-[2-(2-metil-5-fenil-pirrol-1-il)-ciclohexil]-tioureido}-butiramida (VII).²⁶⁴
- 1-((*S*)-1-(*N*-Bencil-*N*-metilcarbamoil)-2,2-dimetilpropil)-3-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil)tiourea (VIII).²⁶⁵
- (*S*)-(+)-(3,3'-Difenil-1,1'-binaftalen-2,2'-il)-*N*-triflil fosforamida (XIII).^{179a}
- (*R*)-1-(3,5-bis-(Trifluorometil)fenil)-3-(1-(2-(dimetilamino)naftalen-1-il)naftalen-2-il)tiourea (XXVIIIa).^{143c}
- (*R*)-1-(3,5-bis-(Trifluorometil)fenil)-3-(1-(2-(dimetilamino)naftalen-1-il)naftalen-2-il)urea (XXVIIIb).^{143c}
- (*R*)-1-(3,5-bis(Trifluorometil)fenil)-3-{1-[2-(4-(dimetilamino)piridin-2-ilamino)naftalen-1-il]naftalen-2-il} tiourea (XXIX).²²⁴
- (*R*)-1-(3,5-bis(Trifluorometil)fenil)-3-(2'-hidroxi-1,1'-binaftil-2-il) tiourea (XXX).²³⁸
- (*R*)-1,1'-(3,3'-Dibromo-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis{3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-tiourea} (XXXI).²³⁹
- (*R*)-1,1'-(3,3'-Dibromo-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis{3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]tiourea} (XXXII).²³⁹
- 1-(3,5-bis(Trifluorometil)fenil)-3-((*S*)-1-oxo-1-[(2*S*,5*S*)-2,5-difenilpirrolidin-1-il]propano-2-il} tiourea (XXXIII).²⁴⁰

²⁶¹ Reisman, S. E.; Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (23), 7198.

²⁶² Zuend, S. J.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (71), 15872.

²⁶³ Raheem, I. T.; Jacobsen, E. N. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1701.

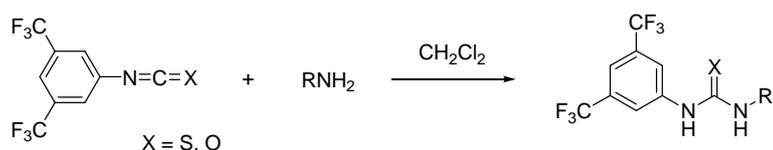
²⁶⁴ Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (34), 10558.

²⁶⁵ Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (44), 12964.

(*S*)-*N*-Bencihidril-2-[3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)tioureido]-*N*-3,3-trimetilbutanamida (XXXIV).²⁴⁰

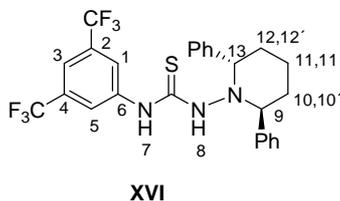
(1*E*,2*E*)-*N*¹,*N*²-bis((2*S*,5*S*)-2,5-difenilpirrolidin-1-il)etane-1,2-diimina (XXVII).²⁵⁶

V.2. Procedimiento general para la síntesis de las (tio)ureas quirales XVI, XVII y XVIIIa.



A una disolución de la amina correspondiente (3 mol) en CH₂Cl₂ (4 mL), se añade lentamente 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianato ó 3,5-bis(trifluorometil)fenil isocianato (3-3.1 mol). Se agita a temperatura ambiente durante 24 horas y se elimina el disolvente a presión reducida. El sólido obtenido se purifica mediante cristalización o cromatografía en columna empleando, en cada caso, la mezcla de disolventes adecuada.

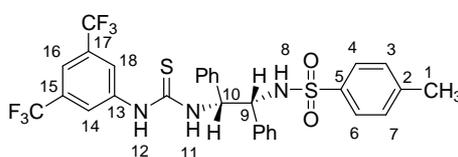
V.2.1. Síntesis de la tiourea XVI.



Siguiendo el procedimiento general (V.2.) a partir de 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianato (550 μ L, 3 mmol) y (2*S*,6*S*)-1-amino-2,6-difenilpiperidina (748 mg, 3 mmol). El catalizador XVI se obtiene como un sólido blanco tras purificación por cromatografía en columna usando como eluyente una mezcla de Et₂O-hexano (1:2) (700 mg, 45%). P.f.: 59-61 °C. $[\alpha]_D^{26}$ -68.7 (*c* 1, CHCl₃). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.92

(s, 1H, H₈), 7.72 (s, 2H, H₁ y H₅), 7.65 (s, 1H, H₃), 7.55-7.34 (m, 11H, 10 H_{Arom.} y H₇), 4.39 (t, 1H, $J = 5.0$ Hz, H₉ ó H₁₃), 4.27 (dd, 1H, $J = 8.5, 3.5$ Hz, H₉ ó H₁₃), 2.37-2.26 (m, 3H, H_{10,10'} y H₁₂ ó H_{12,12'} y H₁₀), 2.10-2.06 (m, 1H, H₁₁ ó H_{11'}), 2.00-1.93 (m, 2H, H₁₁ ó H_{11'} y H_{10'} ó H_{12'}). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 179.9 (C=S), 138.7 (C₆), 131.7 (c, $J = 33.5$ Hz, C₂ y C₄), 129.0 (C_{Arom.}), 128.9 (C_{Arom.}), 128.9 (C_{Arom.}), 128.6 (C_{Arom.}), 128.1 (C_{Arom.}), 127.4 (C_{Arom.}), 124.1 (C₅ y C₁), 123.1 (c, $J = 271.0$ Hz, 2 CF₃), 118.9 (C₃), 64.2 (C₉ ó C₁₃), 62.3 (C₉ ó C₁₃), 25.6 (C₁₀ ó C₁₂), 25.1 (C₁₀ ó C₁₂), 19.6 (C₁₁). HRMS: m/z calcd. para C₂₆H₂₃N₃SF₆ (M⁺+1): 524.1595, encontrado: 524.1578.

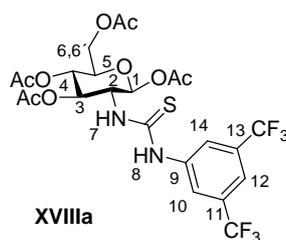
V.2.2. Síntesis de la tiourea XVII.



XVII

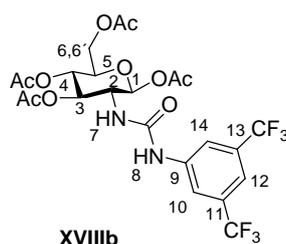
Siguiendo el procedimiento general (Apartado V.2.) a partir de 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianato (300 μ L, 1.64 mmol) y (1*R*,2*R*)-*N*-*p*-tosil-1,2-difeniletildiamina (600 mg, 1.64 mmol). El organocatalizador XVII se obtiene como un sólido blanco tras cristalización de EtOH (1 g, 96%). P.f.: 98-100 °C. $[\alpha]_D^{26} +19.9$ (c 1, CHCl₃). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.72 (sa, 1H, H₁₂), 7.90 (s, 2H, H₁₄ y H₁₈), 7.76-7.64 (m, 1H, H₈ ó H₁₁), 7.54 (s, 1H, H₁₆), 7.42 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H₄ y H₆), 7.21-6.92 (m, 12H, 10 H_{Arom.}, H₃ y H₇), 7.07 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H₈ ó H₁₁), 6.01 (sa, 1H, H₉ ó H₁₀), 4.88 (t, 1H, $J = 9.0$ Hz, H₉ ó H₁₀), 2.29 (s, 3H, H₁). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 181.5 (C=S), 143.5 (C₁₃), 139.6 (C₂), 136.7 (C₅), 131.9 (c, $J = 33.4$ Hz, C₁₅ y C₁₇), 129.4 (C_{Arom.}), 128.7 (C_{Arom.}), 128.3 (C_{Arom.}), 128.2 (C_{Arom.}), 127.7 (C_{Arom.}), 127.5 (C_{Arom.}), 126.7 (C₄ y C₇), 123.2 (C₁₄ y C₁₈), 122.9 (c, $J = 271.3$ Hz, 2 CF₃), 118.4 (C₁₆), 64.0 (C₉ ó C₁₀), 63.1 (C₉ ó C₁₀), 22.6 (C₁). HRMS: m/z calcd. para C₃₀H₂₅N₃S₂F₆O₂ (M⁺+1): 638.1371, encontrado: 638.1390.

V.2.3. Síntesis de la tiourea XVIIIa.



Siguiendo el procedimiento general (Apartado V.2.) a partir de 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianato (560 μL , 3 mmol), clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-1,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glucosamina (1.15 mg, 3 mmol) y Et_3N (1 mL, 7.2 mmol). El organocatalizador **XVIIIa** se obtiene como un sólido blanco tras purificación por cromatografía en columna usando como eluyente una mezcla de Et_2O -hexano- CH_2Cl_2 (5:1:1) (1.57 g, 84%). P.f.: 64-66 $^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{24}$ -1.6 (c 1, CHCl_3). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.40 (s, 1H, H_8), 7.91 (s, 2H, H_{10} y H_{14}), 7.69 (s, 1H, H_{12}), 6.61 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_7), 5.81 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H_1), 5.22 (m, 2H, H_4 y H_3), 5.12-4.92 (m, 1H, H_2), 4.28 (dd, 1H, $J = 12.5, 4.5$ Hz, H_6), 4.16 (dd, 1H, $J = 12.5, 2.5$ Hz, $\text{H}_{6'}$), 3.88 (m, 1H, H_5), 2.15 (s, 3H, CH_3), 2.10 (s, 3H, CH_3), 2.07 (s, 3H, CH_3), 2.04 (s, 3H, CH_3). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 182.1 ($\text{C}=\text{S}$), 171.8 ($\text{C}=\text{O}$), 170.8 ($\text{C}=\text{O}$), 169.7 ($\text{C}=\text{O}$), 169.4 ($\text{C}=\text{O}$), 139.2 (C_9), 132.5 (c , $J = 33.3$ Hz, C_{11} y C_{13}), 124.1 (C_{10} y C_{14}), 122.9 (c , $J = 271.3$ Hz, 2 CF_3), 119.4 (C_{12}), 92.9 (C_1), 72.9 (C_4 ó C_3), 72.9 (C_5), 67.8 (C_3 ó C_4), 61.7 (C_6), 57.7 (C_2), 20.9 (CH_3), 20.7 (CH_3), 20.7 (CH_3), 20.5 (CH_3). HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{SF}_6\text{O}_9$ ($\text{M}^+ + 23$): 641.1004, encontrado: 641.1015.

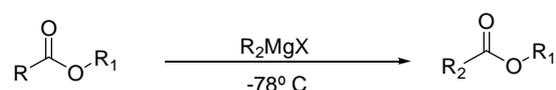
V.2.4. Síntesis de la urea XVIIIb.



Siguiendo el procedimiento general (Apartado V.2.) a partir de 3,5-bis(trifluorometil)fenil isocianato (194 μL , 1.1 mmol), clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-D-glucosamina (383.8 mg, 1 mmol) y Et_3N (332 μL , 2.4 mmol). El organocatalizador **XVIIIb** como un sólido blanco tras purificarlo por cromatografía en columna usando como eluyente una mezcla de Et_2O -hexano-DCM (5:1:1) (444.7 mg, 74 %). P.f: 194-196 °C. $[\alpha]_D^{24} + 9.2$ (c 1, CHCl_3). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.82 (s, 2H), 7.50 (s, 2H), 5.87 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 5.42 (d, $J = 8.6$ Hz, H), 5.31 (t, 1H, $J = 9.8$ Hz), 5.16 (t, 1H, $J = 9.8$ Hz), 4.30 (dd, $J = 4$ Hz, $J = 12.8$ Hz, 1H, H), 4.17 (m, 2H), 3.95 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 2.15 (s, 3H, CH_3), 2.10 (s, 3H, CH_3), 2.08 (s, 3H, CH_3), 2.06 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 171.8 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 170.8 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 169.8 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 169.4 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 153.9 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 140.1 (1 C), 132.2 (c, $J = 33.1$ Hz, 2 C), 120.9 (c, $J = 271.2$ Hz, 2 $\underline{\text{C}}\text{F}_3$), 118.6 (2 C), 116.3 (C), 92.8 (C), 72.7 (C), 72.6 (C), 67.97 (C), 61.7 (C), 54.2 (C), 20.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 20.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 20.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 20.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$). HRMS: m/z calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{F}_6\text{O}_{10}$ ($\text{M}^+ + 23$): 625.4310, encontrado: 625.4302.

V.3. Síntesis de los α -cetoésteres **4d** y **4e**.

La síntesis de los α -cetoésteres **4d**, **4e** se llevó a cabo siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía.²⁶⁶

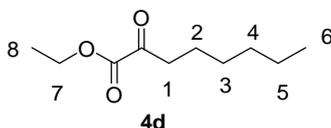


Se añade lentamente el correspondiente reactivo de Grignard u organolítico (1 equivalente) a una disolución del éster apropiado (1.1 equivalente) a -78°C . Una vez finalizada la adición se deja que el sistema alcance la temperatura ambiente lentamente, y se añade entonces una disolución de NH_4Cl seguida de una disolución diluida de HCl . La fase orgánica se separa de la fase acuosa, se lava con una disolución saturada de NaCl y

²⁶⁶ Creary, X. *J. Org. Chem* **1987**, 52, 5026-5030.

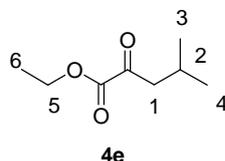
se seca sobre MgSO_4 . Finalmente, los disolventes se eliminan a presión reducida y el producto se purifica por destilación.

V.3.1. Síntesis del 2-oxooctanoato de etilo (4d).



Seguendo el procedimiento general (V.3.) a partir de oxalato de dietilo (68.4 mmol, 10 g) y bromuro de hexil magnesio (75.3 mmol, 37.7 mL). El α -cetoéster **4d** se obtiene mediante una destilación a presión reducida ($5.4 \cdot 10^{-1}$ mbar) a 80 °C como un líquido transparente de color amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 4.31 (c, 2H, $J_{7,8} = 7$ Hz, H_7), 2.82 (t, 2H, $J_{1,2} = 7.3$ Hz, H_1), 1.61 (m, 2H, H_2), 1.36 (m, 5H, H_8 y H_5), 1.32 (m, 4H, H_3 y H_4), 0.86 (t, 3H, H_6). $^{13}\text{C-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 127.7 (C=O), 126.4 (C_7), 125.1 (C=O), 62.6 (C_1), 39.6 (C_4), 31.7 (C_3), 28.9 (C_2), 23.2 (C_5), 22.7 (C_6), 14.3 (C_8). HRMS: m/z: calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_3$ ($\text{M}^+ + 1$): 187.1334, encontrado: 187.1336.

V.3.2. Síntesis del 4-metil-2-oxopentanoato de etilo (4e).

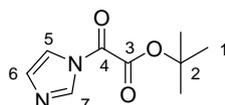


Seguendo el procedimiento general (V.3.) a partir de oxalato de dietilo (68.4 mmol, 10 g) y cloruro de isobutil magnesio (75.3 mmol, 37.7 mL). El α -cetoéster **4e** se obtiene mediante una destilación a presión reducida ($5.4 \cdot 10^{-1}$ mbar) a 37 °C como un líquido transparente de color amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.27 (c, 2H, $J = 7.2$ Hz, H_5), 2.67 (dd, 2H, $J = 6.8, 0.8$ Hz, H_1), 2.16-2.13 (m, 1H, H_2), 1.32 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H_6), 0.93 (d, 3H, $J = 1.2$ Hz, H_3), 0.91 (d, 3H, $J = 0.8$ Hz, H_4). $^{13}\text{C-RMN}$ (400 MHz,

CDCl₃): δ 194.3 (C=O), 165.7 (C=O), 62.3 (C₅), 47.8 (C₁), 24.9 (C₂), 22.4 (C₃), 22.3 (C₄), 13.9 (C₆). HRMS: m/z: calcd. para C₈H₁₅O₃ (M⁺+1): 159.1021, encontrado: 159.1019.

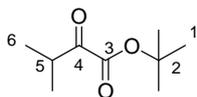
V.3.3. Síntesis de 2-(isopropileno-1-il)-2-oxoacetato de *tert*-butilo (4x).

V.3.3.1. Síntesis de 2-(1*H*-imidazol-1-il)-2-oxoacetato de *tert*-butilo.²⁴¹



A una disolución de cloruro de oxalilo (3.3 mL, 38 mmol) en THF (65 mL), a 0 °C, se le añade *tert*-butanol (3.6 mL, 38 mmol). Después de 1 hora a 0 °C, se le añade una disolución de imidazol (7.8 g, 114 mmol) en THF (35 mL) durante 30 min. La mezcla se deja agitando durante 15 min a 0 °C, se filtra y elimina el disolvente a presión reducida para dar el producto deseado (6.6 g, 88 %). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): 8.36 (s, 1H, H₇), 7.59 (d, 1H, *J* = 1.0 Hz, H₅), 7.20 (s, 1H, H₆), 1.61 (s, 9H, H₁). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 157.4 (C₄), 155.4 (C₃), 137.9 (C₇), 131.5 (C₆), 116.9 (C₅), 87.2 (C₂), 27.8 (C₁).

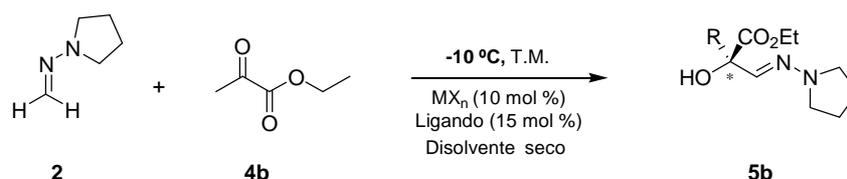
V.3.3.2. Síntesis de 2-(isopropileno-1-il)-2-oxoacetato de *tert*-butilo (4x).



A una disolución del 2-(1*H*-imidazol-1-il)-2-oxoacetato de *tert*-butilo (1.5 g, 7.6 mmol) en THF (23 mL) a -80 °C, se le añade lentamente una disolución de cloruro de isopropilmagnesio (3 M en Et₂O, 1.7 mL, 5 mmol). La mezcla se deja agitando durante 15 min a esa temperatura, y seguidamente se añade una disolución saturada de NH₄Cl (38 mL) y se extrae con Et₂O. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El

producto **4x** se obtiene por destilación a presión reducida como un líquido transparente (269 mg, 23 %). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3.17 (h, 1H, $J = 6.9$ Hz, H_5), 1.54 (s, 9H, H_1), 1.14 (d, 6H, $J = 6.9$ Hz, H_6). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 199.2 (C_4), 161.7 (C_3), 83.9 (C_2), 27.8 (C_5), 27.7(C_1), 17.3 (C_6). HRMS: m/z: calcd para $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$ (M^++1): 173.1178, encontrado; 173.1187.

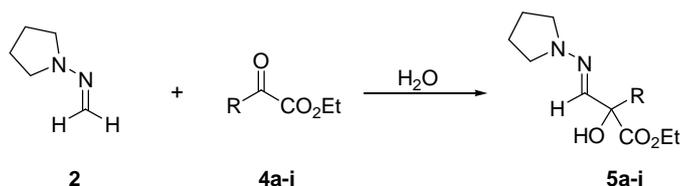
V.4. Procedimiento general para la adición de 1-metilenaminopirrolidina a α -cetoésteres catalizada por complejos metálicos.



Una mezcla de tamiz molecular activado (4 Å, 15 mg), sal metálica (10 mol %) y el ligando (15 mol %) correspondiente en el disolvente seco adecuado (2 mL) y bajo atmósfera de Argón, se agita a temperatura ambiente durante una hora. A continuación, se añade el α -cetoéster (0.5 mmol) y se agita durante otra hora. Finalmente, se añade la *N,N*-dialquilhidrazona **2** (0.25 mmol) a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ y la reacción se monitoriza por c.c.f. hasta que finaliza. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica la mezcla mediante cromatografía sobre gel de sílice (Hexano- Et_2O o Tolueno- AcOEt). La relación enantiomérica se determina por HPLC usando una columna con fase estacionaria quiral (HPLC quiral).

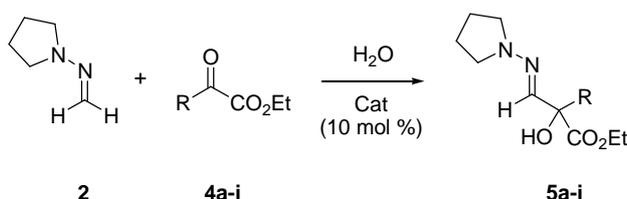
V.5. Procedimiento general para la adición de 1-metilenaminopirrolidina a α -cetoésteres sobre agua.

V.5.1. Procedimiento general para las reacciones no catalizadas.



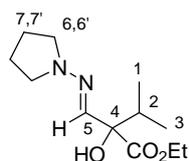
A una suspensión del correspondiente cetoéster **4a-i** (1 mmol) en H₂O (1 mL) a temperatura ambiente se le añade la 1-metilenaminopirrolidina (**2**) (0.5 mmol, 53 µL). La mezcla se deja agitando a temperatura ambiente y se monitoriza mediante c.c.f. Una vez finalizada, se diluye con H₂O (5 mL) y se extrae con Et₂O (3 x 5 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

V.5.2. Procedimiento general para las reacciones catalizadas “on water”.



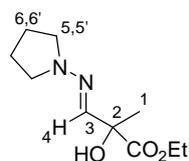
A una mezcla de la *N,N*-bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]tiourea **I** (0.05 mmol) en H₂O (1 mL) se le añade el correspondiente α-cetoéster **4** (1 mmol) y se deja agitando 15 min a temperatura ambiente. Seguidamente se adiciona la 1-metilenaminopirrolidina **2** (0.5 mmol, 53 µL). La mezcla se deja agitando a temperatura ambiente y se monitoriza mediante c.c.f. Una vez finalizada, se diluye con H₂O (5 mL) y se extrae con Et₂O (3 x 5 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

V.5.2.1. (*E*)-2-Hidroxi-3-metil-2-[(pirrolidin-1-ilimino)metil]butanoato de etilo (**5a**).



Seguendo el procedimiento general (V.5.1.), a partir del 3-metil-2-oxobutanoato de etilo (**4a**) y la 1-metilenaminopirrolidina (**2**) a temperatura ambiente, se obtiene el producto **5a** tras cromatografía en sílica gel (Et₂O-Hexano, 1:2) como un aceite amarillo (96 mg, 79%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6.53 (s, 1H, H₅), 4.24 (c, 2H, *J* = 7.2 Hz, OCH₂CH₃), 4.10 (s, 1H, OH), 3.20 (t, 4H, *J* = 6.7 Hz, H₆), 2.29 (h, 1H, *J* = 6.9 Hz, H₂), 1.94-1.89 (m, 4H, H₇), 1.31 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, OCH₂CH₃), 0.97 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, H_{1 ó 3}), 0.89 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H_{1 ó 3}). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 173.9 (C=O), 132.9 (C₅), 79.8 (C₄), 61.3 (OCH₂CH₃), 51.4 (C₆), 34.7 (C₂), 23.3 (C₇), 16.8 (C_{1 ó 3}), 15.8 (C_{1 ó 3}), 14.3 (OCH₂CH₃). HRMS: *m/z*: calcd. para C₁₂H₂₂N₂O₃ (M⁺+1): 243.1709, encontrado: 243.1701.

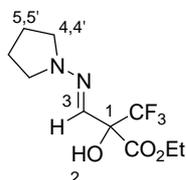
V.5.2.2. (*E*)-2-Hidroxi-2-metil-3-(pirrolidin-1-ilimino)propanoato de etilo (**5b**).



Seguendo el procedimiento general (V.5.1.), a partir del 2-oxopropanoato de etilo (**4b**) y la 1-metilenaminopirrolidina (**2**) a temperatura ambiente, se obtiene el producto **5b** tras cromatografía en gel de sílice (Et₂O-Hexano, 1:2) como un aceite amarillo (102 mg, 95%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 6.48 (s, 1H, H₄), 4.21 (c, 2H, *J* = 7.2 Hz, OCH₂CH₃), 4.11 (s, 1H, OH), 3.16 (t, 4H, *J* = 6.5 Hz, H_{5,5'}), 1.91-1.86 (m, 4H, H_{6,6'}), 1.55 (s, 3H, H₁), 1.27 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, OCH₂CH₃). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 174.3 (C=O), 132.8 (C₃), 74.5 (C₂), 61.6 (OCH₂CH₃), 51.0 (C₅), 24.7 (C₆), 23.4 (C₁), 14.1

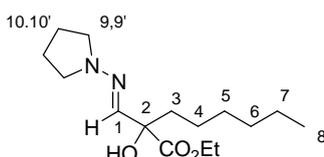
(OCH₂CH₃). HRMS: m/z: calcd. para C₁₀H₁₈N₂O₃ (M⁺+1): 214.1317, encontrado: 214.1308.

V.5.2.3. (E)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-[(pirrolidin-1-ilimino)metil]propanoato de etilo (5c).



Siguiendo el procedimiento general (V.5.1.), a partir del 3,3,3-trifluoro-2-oxopropanoato de etilo (4c) y la 1-metilenaminopirrolidina (2) a temperatura ambiente, se obtiene el producto 5c tras cromatografía en sílica gel (Et₂O-Hexano, 1:2) como un aceite amarillo (129 mg, 96%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 6.44 (s, 1H, H₃), 4.87 (s, 1H, H₂), 4.35 (c, 2H, *J* = 12.0 Hz, OCH₂CH₃), 3.29 (t, 4H, *J* = 11.0 Hz, H_{4,4'}), 1.99-1.94 (m, 4H, H_{5,5'}), 1.36 (t, 3H, *J* = 12.0 Hz, OCH₂CH₃). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 167.2 (C=O), 123.0 (c, *J*_{C,F} = 285.0 Hz, CF₃), 119.9 (C₃), 77.0 (c, *J*_{C,F} = 31.0 Hz, C₁), 62.8 (OCH₂CH₃), 50.9 (C₄), 23.7 (C₅), 14.0 (OCH₂CH₃). HRMS: m/z: calcd. para C₁₀H₁₅F₃N₂O₃ (M⁺+1): 268.1035, encontrado: 268.1031.

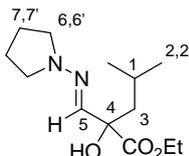
V.5.2.4. (E)-2-Hidroxi-2-[(pirrolidin-1-ilimino)metil]octanoato de etilo (5d).



Siguiendo el procedimiento general (V.5.2.), a partir del 2-oxooctanoato de etilo (4d) y la 1-metilenaminopirrolidina (2) a temperatura ambiente, se obtiene el producto 5d tras cromatografía en sílica gel (Et₂O-Hexano, 1:4) como un aceite amarillo (138 mg, 97%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 6.43 (s, 1H, H₁), 4.15 (c, 2H, *J* = 12 Hz, OCH₂CH₃), 4.05

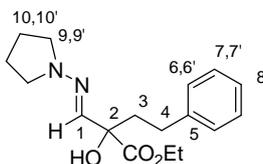
(s, 1H, OH), 3.10 (t, 4H, $J = 11$ Hz, H_{9,9'}), 1.83 (m, 4H, H_{10,10'}), 1.28-1.14 (m, 13H, H₃₋₈), 0.80 (t, 3H, $J = 11.5$ Hz, OCH₂CH₃). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 174.0 (C=O), 132.9 (C₁), 77.3 (C₂), 61.5 (OCH₂CH₃), 51.2 (C₉), 38.2 (C₃), 31.6 (C₆), 29.4 (C₅), 23.4 (C₁₀), 23.1 (C₇), 22.5 (C₄), 14.3 (C₈ ó OCH₂CH₃), 14.3 (C₈ ó OCH₂CH₃). HRMS: m/z : calcd. para C₁₅H₂₉N₂O₃ (M⁺+1): 284.2100, encontrada: 284.2107.

V.5.2.5. (E)-2-Hidroxi-4-metil-2-[(pirrolidin-1-ilimino)metil]pentanoato de etilo (5e).



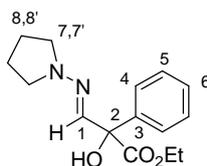
Siguiendo el procedimiento general (V.5.1.), a partir del 4-metil-2-oxopentanoato (4e) de etilo y la 1-metilenaminopirrolidina (2) a temperatura ambiente, se obtiene el producto 5e tras cromatografía en sílica gel (Et₂O-Hexano, 1:4) como un aceite amarillo (100 mg, 78%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 6.43 (s, 1H, H₅), 4.14 (c, 2H, $J = 12$ Hz, OCH₂CH₃), 4.08 (s, 1H, OH), 3.10 (t, 4H, $J = 11$ Hz, H_{6,6'}), 1.81 (m, 6H, H₃ y H_{6,6'}), 1.60 (dd, 1H, $J = 22$ Hz, $J = 9$ Hz, H₁), 1.22 (t, 3H, $J = 12$ Hz, OCH₂CH₃), 0.88 (d, 3H, $J = 11$ Hz, H_{2,2'}), 0.84 (d, 3H, $J = 11$ Hz, H_{2,2'}). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 174.3 (C=O), 133.4 (C₅), 77.2 (C₄), 61.5 (OCH₂CH₃), 51.2 (C₆), 46.3 (C₃), 24.2 (C₂), 23.5 (C₁), 23.4 (C₇), 14.2 (OCH₂CH₃). HRMS: m/z : calcd. para C₁₃H₂₅N₂O₃ (M⁺+1): 257.1861, encontrado: 257.1867.

V.5.2.6. (E)-2-Hidroxi-4-fenil-2-[(pirrolidin-1-ilimino)metil]butanoato de etilo (5f).



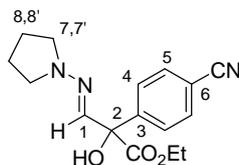
Seguendo el procedimiento general (V.5.2.), a partir del 2-oxo-4-fenilbutanoato de etilo (**4f**) y la 1-metilenaminopirrolidina (**2**) a temperatura ambiente, se obtiene el producto **5f** tras cromatografía en sílica gel (AcOEt-Tolueno, 1:8) como un aceite amarillo (150 mg, 99%). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.28-7.13 (m, 5H, $\text{H}_{\text{Arom.}}$), 6.46 (s, 1H, H_1), 4.29 (s, 1H, OH), 4.21 (c, 2H, $J = 7.0$ Hz, OCH_2CH_3), 3.16-3.12 (m, 4H, H_9), 2.78 (dt, 1H, $J = 12.5, 5.0$ Hz, $\text{H}_{4,6,4'}$), 2.61 (dt, 1H, $J = 12.5, 5.0$ Hz, $\text{H}_{4,6,4'}$), 2.27 (dt, 1H, $J = 12, 5.0$ Hz, $\text{H}_{3,6,3'}$), 2.08 (dt, 1H, $J = 12, 5.0$ Hz, $\text{H}_{3,6,3'}$), 1.89-1.87 (m, 4H, $\text{H}_{10,10'}$), 1.29 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, OCH_2CH_3). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 173.7 (C=O), 141.9 (C_1), 129.0 (C_5), 128.5 (C_7), 128.4 (C_6), 125.9 (C_8), 77.1 (C_2), 61.8 (OCH_2CH_3), 51.3 (C_9), 39.9 (C_3), 29.8 (C_4), 23.5 (C_{10}), 14.4 (OCH_2CH_3). HRMS: m/z : calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}^+ + 1$): 305.1865, encontrado: 305.1868.

V.5.2.7. (E)-2-Hidroxi-2-fenil-3-(pirrolidin-1-ilimino)propanoato de etilo (**5g**).



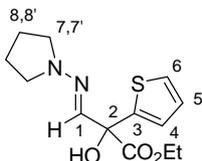
Seguendo el procedimiento general (V.5.2.), a partir del 2-oxo-2-fenilacetato de etilo (**4g**) y la 1-metilenaminopirrolidina (**2**) a temperatura ambiente, se obtiene el producto **5g** tras cromatografía en sílica gel (AcOEt-Tolueno, 1:8) como un aceite amarillo (113 mg, 82%). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.63-7.28 (m, 5H, $\text{H}_{\text{Arom.}}$), 6.89 (s, 1H, H_1), 4.85 (s, 1H, OH), 4.31-4.18 (m, 2H, OCH_2CH_3), 3.26-3.19 (m, 4H, H_7), 1.97-1.88 (m, 4H, H_8), 1.28 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, OCH_2CH_3). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 172.7 (C=O), 141.0 (C_1), 132.3 (C_3), 128.3 (C_4), 127.9 (C_6), 125.8 (C_5), 77.8 (C_2), 61.9 (OCH_2CH_3), 51.2 (C_7), 23.4 (C_8), 14.1 (OCH_2CH_3). HRMS: m/z : calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}^+ + 1$): 277.1552, found: 277.1551.

V.5.2.8. (E)-2-(4-Cianofenil)-2-hidroxi-3-(pirrolidin-1-ilimino)propanoato de etilo (5h).



Seguendo el procedimiento general (V.5.2.), a partir del 2-(4-cianofenil)-2-oxoacetato de etilo (4h) y la 1-metilenaminopirrolidina (2) a temperatura ambiente, se obtiene el producto 5h tras cromatografía en sílica gel (AcOEt-Tolueno, 1:7) como un aceite amarillo (95 mg, 63%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.76 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H₅), 7.64 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H₄), 6.75 (s, 1H, H₁), 4.85 (s, 1H, OH), 4.24 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3.22 (m, 4H, H_{7,7'}), 1.91 (m, 4H, H_{8,8'}), 1.27 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, OCH₂CH₃). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 171.7 (C=O), 145.9 (C₃), 131.9 (C₅), 130.3 (C₁), 126.6 (C₄), 118.6 (C_{EN}), 111.6 (C₆), 77.5 (C₂), 62.3 (OCH₂CH₃), 51.0 (C₇), 23.4 (C₈), 13.9 (OCH₂CH₃). HRMS: *m/z*: calcd. para C₁₆H₁₉N₃O₃ (M⁺+1): 324.1324, encontrado: 324.1317.

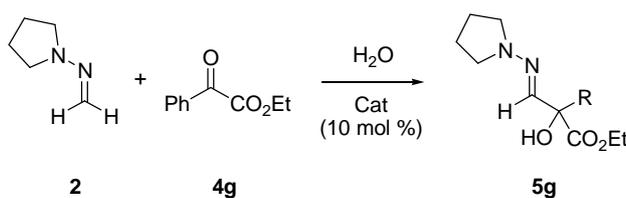
V.5.2.9. (E)-2-Hidroxi-3-(pirrolidin-1-ilimino)-2-(tien-2-il)propanoato de etilo (5i).



Seguendo el procedimiento general (V.5.2.), a partir del 2-oxo-2-(tien-2-il)acetato de etilo (4i) y la 1-metilenaminopirrolidina (2) a temperatura ambiente, se obtiene el producto 5i tras cromatografía en sílica gel (AcOEt-Tolueno, 1:7) como un aceite amarillo (126 mg, 89%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.18 (d, 1H, *J* = 8 Hz, H₆), 7.10 (d, 1H, *J* = 6 Hz, H₄), 6.92 (dd, 1H, *J* = 8 Hz, *J* = 6 Hz, H₅), 6.70 (s, 1H, H₁), 4.95 (s, 1H,

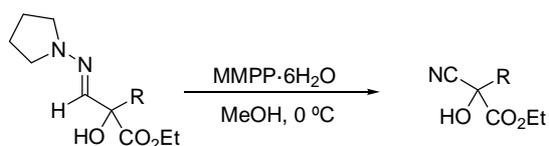
OH), 4.21 (q, 1H, $J = 12$ Hz, OCH_2CH_3), 4.20 (q, 1H, $J = 12$ Hz, OCH_2CH_3), 3.15 (t, 4H, $J = 11$ Hz, H_7), 1.83 (m, 4H, H_8), 1.23 (t, 3H, $J = 12$ Hz, OCH_2CH_3). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 171.8 ($\text{C}=\text{O}$), 145.3 (C_3), 130.8 (C_1), 126.9 (C_5), 125.3 (C_6), 124.6 (C_4), 76.6 (C_2), 62.3 (OCH_2CH_3), 51.1 (C_7), 23.5 (C_8), 14.1 (OCH_2CH_3). HRMS: m/z : calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (M^++1): 283.1116, encontrado: 283.1120.

V.6. Procedimiento general para las reacciones enantioselectivas organocatalíticas sobre agua.



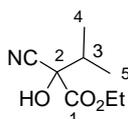
A una mezcla del correspondiente organocatalizador quiral (0.05 mmol) en H_2O (1 mL) se le añade el cetoéster **4g** (1 mmol) y se deja agitando 15 minutos a temperatura ambiente. Seguidamente se adiciona la 1-metilenaminopirrolidina (**2**) (0.5 mmol, 53 μL). La mezcla se deja agitando a temperatura ambiente y la reacción se monitoriza mediante c.c.f. Una vez finalizada, se diluye con H_2O (5 mL) y se extrae con Et_2O (3 x 5 mL). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

V.7. Procedimiento general para la síntesis de los nitrilos **6**.



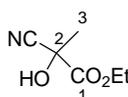
A una disolución de la hidrazona **5** (1 mmol) en MeOH (2.5 mL), enfriada a 0 °C, se añade MMPP hexahidratado (544.1 mg, 1.1 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 6 horas y se añade CH₂Cl₂ (10 mL) y H₂O (10 mL). La fase orgánica se lava con una disolución de NaCl saturada, se seca sobre Na₂SO₄, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (Tolueno-AcOEt).

V.7.1. 2-Ciano-2-hidroxi-3-metilbutanoato de etilo (**6a**)



Siguiendo el procedimiento general (V.7.), a partir de **5a**, y tras purificación por cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt, 8:1) se obtiene **6a** como un aceite amarillo (130 mg, 76 %). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4.43-4.37 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3.76 (s, 1H, OH), 2.34-2.30 (m, 1H, H₃), 1.37 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, OCH₂CH₃), 1.18 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H_{4 ó 5}), 0.93 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H_{4 ó 5}). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 168.9 (C=O), 117.2 (C≡N), 74.5 (C₂), 64.3 (OCH₂CH₃), 36.3 (C₃), 16.7 (C_{4 ó 5}), 15.5 (C_{4 ó 5}), 13.9 (OCH₂CH₃). HRMS: *m/z*: calcd. para C₈H₁₃NO₃ (M⁺+1): 171.0895, encontrado: 171.0893.

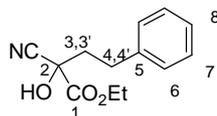
V.7.2. 2-Ciano-2-hidroxiopropanoato de etilo (**6b**).



Siguiendo el procedimiento general (V.7.), a partir de **5b**, y tras purificación por cromatografía en columna (Et₂O-Hexano, 1:2) se obtiene **6b** como un aceite amarillo (74.4 mg, 52 %). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 4.39 (c, 2H, *J* = 12.0 Hz, OCH₂CH₃),

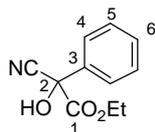
3.87 (s, 1H, OH), 1.80 (s, 3H, H₃), 1.38 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, OCH₂CH₃). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 169.1 (C=O), 118.0 (C≡N), 67.4 (C₂), 64.6 (OCH₂CH₃), 25.7 (C₃), 13.7 (OCH₂CH₃). HRMS: m/z : calcd. para C₆H₉NO₃ (M⁺+1): 144.0661, encontrado: 144.0660.

V.7.3. 2-Ciano-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo (6f).



Seguendo el procedimiento general (V.7.), a partir de **5f**, y tras purificación por cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt, 8:1) se obtiene **6f** como un aceite amarillo (177 mg, 76 %). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32-7.18 (m, 5H, H_{6,7y8}), 4.36-4.25 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4.07 (s, 1H, OH), 2.90 (dt, 1H, $J = 11.6, 5.2$ Hz, H_{4,6,4'}), 2.76 (dt, 1H, $J = 11.6, 5.6$ Hz, H_{4,6,4'}), 2.41 (dt, 1H, $J = 11.6, 5.2$ Hz, H_{5,6,5'}), 2.26 (dt, 1H, $J = 11.6, 5.6$ Hz, H_{5,6,5'}), 1.35 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, OCH₂CH₃). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 168.6 (C=O), 139.4 (C₅), 128.6 (C₇), 128.4 (C₆), 126.5 (C₈), 117.3 (C≡N), 70.4 (C₂), 64.5 (OCH₂CH₃), 40.1 (C₃), 29.5 (C₄), 13.8 (OCH₂CH₃). HRMS: m/z : calcd. para C₁₃H₁₅NO₃ (M⁺+1): 234.1130, encontrado: 234.1123.

V.7.4. 2-Ciano-2-hidroxi-2-fenilacetato (6g).



Seguendo el procedimiento general (V.7.), a partir de **5g**, y tras purificación por cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt, 10:1) se obtiene **6g** como un aceite amarillo (156 mg, 57 %). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.65-7.63 (m, 2H, H₅), 7.45-7.43 (m, 3H, H_{4 y 6}), 4.50 (s, 1H, OH), 4.39-4.34 (m, 1H, OCH₂CH₃), 4.33-4.27 (m, 1H, OCH₂CH₃),

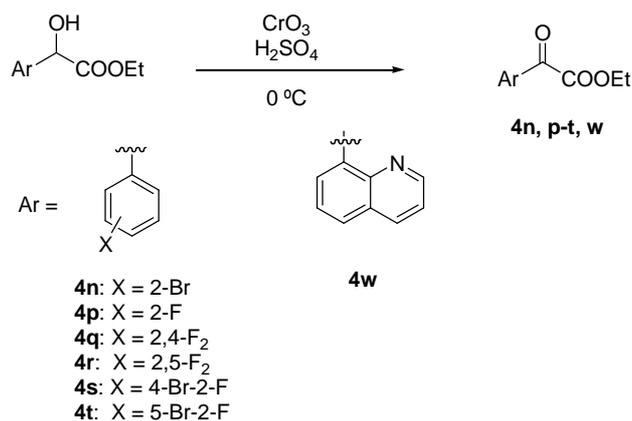
1.28 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, OCH_2CH_3). ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 168.1 ($\text{C}=\text{O}$), 134.9 (C_3), 129.9 (C_6), 128.9 (C_5), 125.6 (C_6), 117.3 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 72.7 (C_2), 65.0 (OCH_2CH_3), 13.7 (OCH_2CH_3). HRMS: m/z : calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (M^++1): 205.0739, encontrado: 205.0743.

V.8. Síntesis de los α -cetoésteres **4n**, **4p-t** y **4w**.

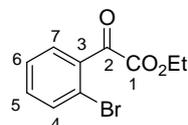
Los nuevos cetoésteres **4n**, **4p-t** y **4w** se describen por primera vez en esta tesis y se han preparado a partir de los correspondientes α -hidroxi ésteres sintetizados siguiendo procedimientos descritos en la bibliografía.²⁶⁷

El α -hidroxi α -arilacetato obtenido se oxidó al correspondiente arilgloxilato de etilo usando el reactivo de Jones (CrO_3 en H_2SO_4 y agua a 0°C). La reacción se agita a temperatura ambiente hasta que termina (monitorización por c.c.f.). Seguidamente, se añade poco a poco pequeñas porciones de NaHSO_3 hasta la desaparición del color marrón del ácido crómico de ambas fases. El producto se extrae con hexano (x 4) y se lava sucesivamente con solución saturada de NaCl (x 5mL), con disolución saturada de NaHCO_3 (x 5mL) y de nuevo con la disolución saturada de NaCl (x 5mL). Después, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, filtramos y se elimina el disolvente a presión reducida. El cetoéster se obtiene mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Et_2O :Hexano, 1:4).

²⁶⁷ Thorarensen, A.; Ruble, C. J.; Fisher, J. F.; Romero, D. L.; Beauchamp, T. J.; Northuis, J. M. (Pharmacia & Upjohn company LLC, US) WO 2004/018428 A1.

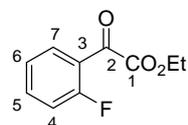


V.8.1. 2-(2-Bromofenil)-2-oxoacetato de etilo (4n).



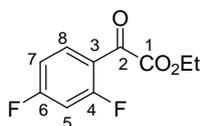
Siguiendo el procedimiento general (V.8.) a partir del 2-(2-bromofenil)-2-hidroxiacetato de etilo (1.9 mmol, 460 mg) se obtiene **4n** como un líquido rojo (341 mg, 69 %). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (dd, 1H, *J* = 7.0, 2.3 Hz, H₇), 7.62 (dd, 1H, *J* = 7.3, 1.9 Hz, H₄), 7.45-7.39 (m, 2H, H₅ y H₆), 4.41 (c, 2H, *J* = 7.2 Hz, COCH₂CH₃), 1.39 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, COCH₂CH₃). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 187.3 (C₂), 162.3 (C₁), 135.5 (C₃), 133.9 (C₅), 133.6 (C₇ ó C₄), 131.7 (C₇ ó C₄), 127.6 (C₆), 121.5 (C-Br), 62.8 (COCH₂CH₃), 13.8 (COCH₂CH₃). HRMS: *m/z* calcd. para C₁₀H₉BrO₃ (M⁺): 257.9715; encontrado: 257.9723.

V.8.2. 2-(2-Fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (4p).



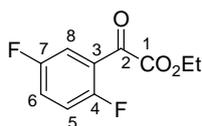
Siguiendo el procedimiento general (V.8.) a partir del 2-(2-fluorofenil)-2-hidroxiacetato de etilo (8.1 mmol, 1.6 g) se obtiene **4p** como un líquido amarillo (800 mg, 50 %). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.83-7.80 (m, 1H, H₇), 7.55-7.52 (m, 1H, H₅), 7.20 (dd, 1H, $J = 7.5, 2.7$ Hz, H₆), 7.07 (t, 1H, $J = 9.5$ Hz, H₄), 4.33 (c, 2H, $J = 7.0$ Hz, COCH_2CH_3), 1.51 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, COCH_2CH_3). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 183.8 (C₂), 163.9 (C₁), 162.4 (d, $J = 256.1$ Hz, C-F), 136.6 (d, $J = 9.0$ Hz, C₅), 130.5 (C₇), 124.6 (d, $J = 3.8$ Hz, C₆), 121.3 (d, $J = 10.3$ Hz, C₃), 116.3 (d, $J = 21.1$ Hz, C₄), 62.2 (OCH_2CH_3), 13.6 (COCH_2CH_3). HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{FO}_3$ (M^+): 197.0614; encontrado: 197.0607.

V.8.3. 2-(2,4-Difluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (4q).



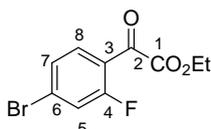
Siguiendo el procedimiento general (V.8.) a partir del 2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxiacetato de etilo (6.2 mmol, 1.3 mg) se obtiene **4q** como un líquido amarillo (810 mg, 61 %). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.00-7.84 (m, 1H, H₈), 7.08-6.94 (m, 1H, H₇), 6.91-6.78 (m, 1H, H₅), 4.37 (c, 2H, $J = 7.0$ Hz, COCH_2CH_3), 1.33 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, COCH_2CH_3). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 182.5 (C₂), 167.0 (dd, $J = 258.7, 12.4$ Hz, C₆), 163.7 (C₁), 163.4 (dd, $J = 259.0, 12.4$ Hz, C₄), 132.7 (dd, $J = 11.0, 3.6$ Hz, C₇), 118.2 (dd, $J = 10.0, 3.0$ Hz, C₃), 112.7 (dd, $J = 21.4, 3.6$ Hz, C₈), 104.7 (t, $J = 25.6$ Hz, C₅), 62.4 (COCH_2CH_3), 13.7 (COCH_2CH_3). HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_2\text{O}_3$ (M^+): 215.0520; encontrado: 215.0512.

V.8.4. 2-(2,5-Difluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (4r).

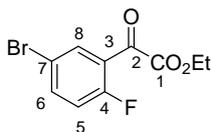


Siguiendo el procedimiento general (V.8.) a partir del 2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxiacetato de etilo (30 mmol, 3.2 mL) se obtiene **4r** como un líquido verde (418 mg, 43 %). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.61-7.57 (m, 1H, H_8), 7.34-7.31 (m, 1H, H_6), 7.15 (td, 1H, $J = 9.4, 4.0$ Hz, H_5), 4.43 (c, 2H, $J = 7.0$ Hz, COCH_2CH_3), 1.39 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, COCH_2CH_3). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 182.9 (C_2), 163.5 (C_1), 160.0-157.4 (m, C_4 y C_7), 123.5 (dd, $J = 24.6, 9.0$ Hz, C_6), 122.6 (dd, $J = 13.2, 7.1$ Hz, C_3), 118.2 (dd, $J = 24.0, 8.0$ Hz, C_5), 116.6 (dd, $J = 25.0, 3.0$ Hz, C_8), 62.8 (COCH_2CH_3), 13.9 (COCH_2CH_3). HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_2\text{O}_3$ (M^+): 215.0520; encontrado: 215.0519.

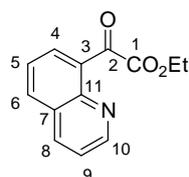
V.8.5. 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (4s).



Siguiendo el procedimiento general (V.8.) a partir del 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-hidroxiacetato de etilo (363 mg, 1.31 mmol) se obtiene **4s** como un líquido amarillo (197 mg, 55 %). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_8), 7.47 (dd, 1H, $J = 8.0, 1.5$ Hz, H_7), 7.38 (dd, 1H, $J = 10.0, 1.5$ Hz, H_5), 4.43 (c, 2H, $J = 7.0$ Hz, COCH_2CH_3), 1.40 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, COCH_2CH_3). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 183.1 (C_2), 163.6 (C_1), 162.1 (d, $J = 260.9$ Hz, C_4), 131.8 (C_8), 130.6 (d, $J = 9.8$ Hz, C_6), 128.5 (d, $J = 3.6$ Hz, C_7), 120.7 (d, $J = 10.6$ Hz, C_3), 120.3 (d, $J = 25.1$ Hz, C_5), 62.7 (COCH_2CH_3), 13.9 (COCH_2CH_3). HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}^{79}\text{BrO}_3$ ($\text{M}^+ + 1$): 273.9641, encontrado: 273.9633. Calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}^{81}\text{BrO}_3$ ($\text{M}^+ + 1$): 275.9620, encontrado: 275.9628.

V.8.6. 2-(5-Bromo-2-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (4t).

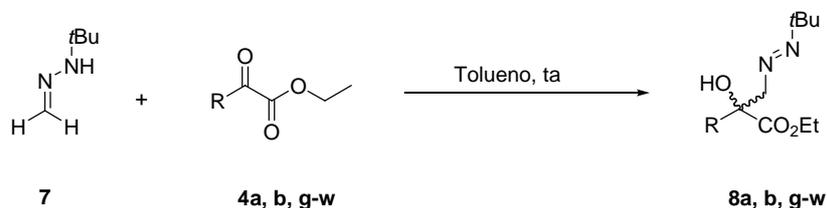
Seguendo el procedimiento general (V.8.) a partir del 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-hidroxiacetato de etilo (4 mmol, 1.1 g) se obtiene **4t** como un sólido naranja pálido (420 mg, 40 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03-8.01 (m, 1H, H_8), 7.75-7.71 (m, 1H, H_6), 7.08 (t, 1H, $J = 9.4$ Hz, H_5), 4.43 (c, 2H, $J = 7.2$ Hz, COCH_2CH_3), 1.40 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, COCH_2CH_3). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 182.6 (C_2), 163.2 (C_1), 161.4 (d, $J = 257.1$ Hz, C_4), 139.1 (d, $J = 9.0$ Hz, C_6), 133.2 (C_8), 123.2 (C_3), 118.4 (d, $J = 23.2$ Hz, C_5), 117.5 (d, $J = 3.0$ Hz, C_7), 62.7 (COCH_2CH_3), 13.8 (COCH_2CH_3). HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}^{79}\text{BrO}_3$ (M^++1): 273.9641, encontrado: 273.9647. Calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}^{81}\text{BrO}_3$ (M^++1): 275.9620, encontrado: 275.9627.

V.8.7. 2-Oxo-2-(quinolin-8-il)acetato de etilo (4w).

A una disolución de la 8-bromoquinolina (3.7 mmol, 489 μL) en THF seco (3.1 mL) a -78 $^\circ\text{C}$, se le añade lentamente BuLi (4 mmol, 1.7 M en hexano, 2.4 mL). La mezcla se deja agitando durante unos 30 minutos. A continuación, esta disolución se transfiere a una disolución del oxalato de dietilo (3.7 mmol, 508 μL) en THF (1 mL) a -78 $^\circ\text{C}$. Cuando la mezcla alcanza la temperatura ambiente se le añade una disolución de NH_4Cl saturada, y el producto se extrae con Et_2O . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto **4w** se obtiene

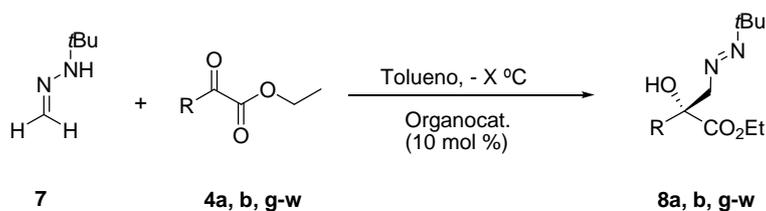
mediante cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt, 8:1) como un líquido amarillo (420 mg, 49 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.90 (dd, 1H, $J = 4.0, 2.0$ Hz, H_{10}), 8.35 (dd, 1H, $J = 7.2, 1.6$ Hz, H_4 ó H_8), 8.23 (dd, 1H, $J = 8.0, 1.6$ Hz, H_4 ó H_8), 8.10 (dd, 1H, $J = 8.0, 1.6$ Hz, H_6), 7.70 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_5), 7.48 (c, 1H, $J = 4.0$ Hz, H_9), 4.49 (c, 2H, $J = 7.2$ Hz, COCH_2CH_3), 1.42 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, COCH_2CH_3). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 189.0 (C_2), 165.1 (C_1), 150.3 (C_{10}), 146.2 (C_{Arom}), 136.1 (C_{Arom}), 134.0 (C_{Arom}), 131.9 (C_{Arom}), 127.8 (C_{Arom}), 126.3 (C_{Arom}), 121.9 (C_{Arom}), 61.8 (COCH_2CH_3), 13.9 (COCH_2CH_3). HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (M^+) 230.0817; encontrado: 230.0813.

V.9. Procedimiento general para la adición de la *terc*-butil hidrazona de formaldehído (7) a los α -cetoésteres 4a, b, g-w.



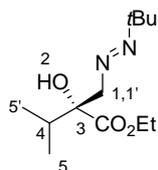
A una disolución del α -cetoéster **4** (0.5 mmol) en tolueno (0.5 mL) a temperatura ambiente se le añade la *terc*-butil hidrazona del formaldehído (**7**) (118 μL , 1 mmol). La mezcla se deja agitando hasta la completa desaparición del producto de partida (monitorización por c.c.f.). El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt).

V.10. Procedimiento general para la adición organocatalítica enantioselectiva de la *terc*-butil hidrazona del formaldehído (7) a los α -cetoésteres 4a, b, g-w.



A una disolución del α -cetoéster **4** (0.5 mmol) y el correspondiente catalizador (0.05 mmol) en tolueno (0.5 mL) a -15, -30 ó -45 °C, se le añade la *tert*-butil hidrazona del formaldehído (**7**) (118 μ L, 1 mmol). La mezcla se deja agitando hasta la completa desaparición del producto de partida (monitorización por c.c.f.). El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt) para originar los compuestos **8**. El exceso enantiomérico (ee) se determina mediante HPLC quiral.

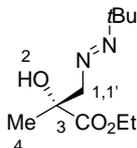
V.10.1. (*R, E*)-2-[(*tert*-Butildiazenil)metil]-2-hidroxi-3-metilbutanoato de etilo (**8a**).



Siguiendo el procedimiento general (**V.10.**), a partir del 3-metil-2-oxobutanoato de etilo (**4a**) y la *tert*-butilhidrazona del formaldehído (**7**) con el catalizador **XIVa** a -15 °C, se obtiene el producto **8a** tras purificación por cromatografía en columna (Tolueno:AcOEt, 6:1) como un aceite amarillo (119.6 mg, 98 %). La relación enantiomérica se determinó mediante GC (Chrompack CP7500, cyclodextrin- β , 225m x 0.25 mm x 0.25 μ m, He como gas portador, t_r (*minoritario*) = 18.8 min., t_r (*mayoritario*) = 18.9 min.). $[\alpha]_D^{20} +21.1$ (c 1.0, CH_2Cl_2 , 72 % ee). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.23 (c, 1H, $J = 6.8$ Hz, OCH_2CH_3), 4.11 (d, 1H, $J = 12.8$ Hz, $\text{H}_{1,1'}$), 3.85 (d, 1H, $J = 12.8$ Hz, $\text{H}_{1,1'}$), 3.29 (s, 1H, H_2), 2.18-2.11 (m, 1H, H_4), 1.28 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz, COCH_2CH_3), 1.15 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.02 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H_5), 0.91 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H_5). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 175.2 ($\text{C}=\text{O}$), 78.8 (C_3), 73.7 (C_1), 67.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 61.7

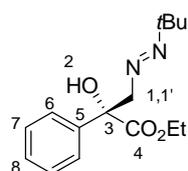
(COCH₂CH₃), 34.0 (C₄), 26.6 (C(CH₃)₃), 17.0 (C₅), 16.1 (C_{5'}), 14.1 (COCH₂CH₃). HRMS: *m/z* calcd. para C₁₂H₂₄N₂O₃ (M⁺): 244.3314; encontrado: 244.1830.

V.10.2. (R,E)-3-(*tert*-Butildiazenil)-2-hidroxi-2-metilpropanoato de etilo (8b).



Siguiendo el procedimiento general (V.10.), a partir del piruvato de etilo (4b) y la *tert*-butilhidrazona del formaldehido (7) con el catalizador XXVIIIa a -15 °C, se obtiene el producto 8b tras purificación por cromatografía en columna (Tolueno:AcOEt, 6:1) como un aceite amarillo (100.12 mg, 93 %). La relación enantiomérica se determinó mediante GC (Chrompack CP7500, cyclodextrin-β, 225m x 0.25 mm x 0.25 μm, He como gas portador, *t_r* (minoritario) = 16.4 min., *t_r* (mayoritario) = 16.6 min.). [α]_D²⁰ -5.8 (*c* 1.1, CH₂Cl₂, 62 % ee). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.25-4.19 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4.17 (d, 1H, *J* = 13.2 Hz, H_{1,1'}), 3.83 (d, 1H, *J* = 13.2 Hz, H_{1,1'}), 3.46 (s, 1H, H₂), 1.49 (s, 3 H, H₄), 1.28 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, COCH₂CH₃), 1.17 (s, 9 H, C(CH₃)₃). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 175.3 (C=O), 77.1 (C₃), 75.2 (C₁), 73.8 (C(CH₃)₃), 61.7 (COCH₂CH₃), 26.6 (C(CH₃)₃), 23.9 (C₄), 14.1 (COCH₂CH₃). HRMS: *m/z* calcd. para C₁₀H₂₀N₂O₃ (M⁺): 216.1474; encontrado: 216.1468.

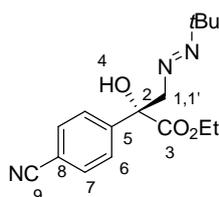
V.10.3. (R,E)-3-(*tert*-Butildiazenil)-2-hidroxi-2-fenilpropanoato de etilo (8g).



Siguiendo el procedimiento general (V.10.), a partir del benzoilformiato de etilo (4g) y la *tert*-butilhidrazona del formaldehido (7) con el catalizador XIIb a -30 °C, se obtiene

el producto **8g** tras purificación por cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt, 8:1) como un aceite amarillo (134 mg, 96 %). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AD-H, Hexano:ⁱPrOH 98:2, 1mL/min, 30 °C, t_r (*mayoritario*) = 13.0 min., t_r (*minoritario*) = 21.1 min.). $[\alpha]_D^{20} + 20.8$ (c 1.0, CH₂Cl₂, 92 % ee). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, 2H, J = 7.2 Hz, H₆), 7.36 (t, 3H, J = 7.2 Hz, H₇), 7.30 (d, 1H, J = 7.2 Hz, H₈), 4.70 (d, 1H, J = 14.0 Hz, H₁ ó H_{1'}), 4.27-4.20 (m, 2H, COCH₂CH₃), 4.04 (s, 1H, H₂), 4.03 (d, 1H, J = 14.0 Hz, H₁ ó H_{1'}), 1.26 (t, 3H, J = 7.2 Hz, COCH₂CH₃), 1.18 (s, 9H, *t*-Bu). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 173.6 (C₄), 139.4 (C₅), 128.3 (C₆ ó C₇), 128.0 (C₈), 125.6 (C₆ ó C₇), 77.5 (C₃), 75.1 (C₁), 68.0 (C(CH₃)₃), 62.3 (COCH₂CH₃), 26.7 (C(CH₃)₃), 14.1 (COCH₂CH₃). HRMS: m/z calcd. para C₁₅H₂₂N₂O₃ (M⁺ +1): 278.1630; encontrado: 278.1624.

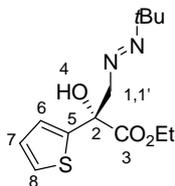
V.10.4. (*R,E*)-3-(*tert*-Butildiazenil)-2-hidroxi-2-(4-cianofenil)propanoato de etilo (**8h**).



Seguindo el procedimiento general (**V.10.**) a partir del 2-(4-cianofenil)-2-oxoacetato de etilo (**4h**) y la *tert*-butilhidrazona del formaldehído (**7**) con el catalizador **XXIIb** a -45 °C, se obtiene el producto **8h** tras purificación por cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt, 9:1) como un aceite amarillo (150 mg, 99 %). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AD-H, Hexano:ⁱPrOH 98:2, 1mL/min, 30 °C, t_r (*mayoritario*) = 23.4 min., t_r (*minoritario*) = 29.0 min.). $[\alpha]_D^{20} + 10.0$ (c 0.6, CH₂Cl₂, 92 % ee). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H₇), 7.66 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H₆), 4.64 (d, 1H, J = 14.0 Hz, H₁ ó H_{1'}), 4.27-4.21 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4.13 (s, 1H, H₄), 4.01 (d, 1H, J = 14.0 Hz, H₁ ó H_{1'}), 1.27 (t, 3H, J = 7.0 Hz, OCH₂CH₃), 1.16 (s, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 172.6 (C₃), 144.4 (C₅), 132.1 (C₇), 126.6 (C₆),

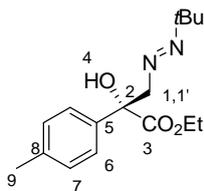
118.4 (C₉), 112.0 (C₈), 77.3 (C₂), 74.8 (C₁), 68.2 (C(CH₃)₃), 62.8 (OCH₂CH₃), 26.6 (C(CH₃)₃), 14.0 (OCH₂CH₃). HRMS: m/z calcd. para C₁₆H₂₂N₃O₃ (M⁺): 304.1661; encontrado: 304.1652.

V.10.5. (R,E)-3-(*tert*-Butildiazenil)-2-hidroxi-2-(tiofen-2-il)propanoato de etilo (8i).



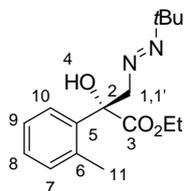
Siguiendo el procedimiento general (V.10.), a partir del 2-oxo(2-tienil)acetato de etilo (4i) y la *tert*-butilhidrazona del formaldehído (7) con el catalizador XI**b** a -30 °C, se obtiene el producto 8i tras purificación por cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt, 9:1) como un aceite amarillo (130 mg, 91 %). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak ADH, Hexano:ⁱPrOH 98:2, 1mL/min, 30 °C, t_r (mayoritario) = 10.4 min., t_r (minoritario) = 16.7 min. (88 % ee). $[\alpha]_D^{20}$ +25.0 (*c* 1.0, CH₂Cl₂, 88 % ee.). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (d, 1H, *J* = 4.7 Hz, H₈), 7.15 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz, H₇), 6.98-6.96 (m, 1H, H₆), 4.60 (d, 1H, *J* = 14.0 Hz, H₁ ó H_{1'}), 4.26-4.22 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4.22 (s, 1H, H₄), 4.08 (d, 1H, *J* = 14.0 Hz, H₁ ó H_{1'}), 1.27 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, OCH₂CH₃), 1.16 (s, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 172.7 (C₃), 143.9 (C₅), 127.0 (C₇), 125.4 (C₈), 124.3 (C₆), 76.4 (C₂), 75.7 (C₁), 68.1 (C(CH₃)₃), 62.6 (OCH₂CH₃), 26.6 (C(CH₃)₃), 14.0 (OCH₂CH₃). HRMS: m/z calcd. para C₁₃H₂₀N₂O₃S (M⁺): 285.1273; encontrado: 285.1263.

V.10.6. (R,E)-3-(*tert*-Butildiazenil)-2-hidroxi-2-(*p*-tolil)propanoato de etilo (8j).



Seguindo el procedimiento general (**V.10.**), a partir del 2-oxo-2-(*p*-tolil)acetato de etilo (**4j**) y la *tert*-butilhidrazona del formaldehído (**7**) con el catalizador **XIIb** a -30 °C, se obtiene el producto **8j** tras purificación por cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt, 8:1) como un aceite amarillo (134 mg, 91 %). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AD-H, Hexano:*i*PrOH 98:2, 1mL/min, 30 °C, t_r (mayoritario) = 14.2 min., t_r (minoritario) = 17.0 min.). $[\alpha]_D^{20} +18.5$ (c 0.4, CH₂Cl₂, 84 % ee). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H₆), 7.19 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H₇), 4.71 (d, 1H, J = 14.0 Hz, H₁ ó H_{1'}), 4.27-4.22 (m, 2H, COCH₂CH₃), 4.12 (d, 1H, J = 14.0 Hz, H₁ ó H_{1'}), 4.00 (s, 1H, H₄), 2.40 (s, 3H, H₉), 1.28 (t, 3H, J = 7.0 Hz, COCH₂CH₃), 1.18 (s, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 173.8 (C=O), 137.8 (C₈), 136.5 (C₅), 129.1 (C₆), 125.5 (C₇), 77.3 (C₂), 75.2 (C₁), 68.0 (C(CH₃)₃), 62.3(COCH₂CH₃), 26.7 (C(CH₃)₃), 21.0 (C₉), 14.1 (COCH₂CH₃). HRMS: m/z calcd. para C₁₆H₂₅N₂O₃ (M⁺): 293.1865; encontrado: 293.1865.

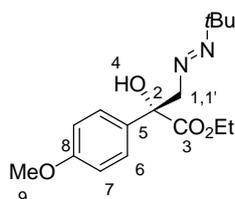
V.10.7. (*R,E*)- 3-(2-*tert*-Butildiazenil)-2-hidroxi-2-*o*-propanoato de etilo (**8k**).



Seguindo el procedimiento general (**V.10.**), a partir del 2-oxo-2-(*o*-tolil)acetato de etilo (**4k**) y la *tert*-butilhidrazona del formaldehído (**7**) con el catalizador **XIIb** a -15 °C, se obtiene el producto **8k** tras purificación por cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt, 15:1) como un aceite amarillo (82.8 mg, 57 %). La relación enantiomérica se

determinó mediante HPLC (Chiralpak AD-H, Hexano:ⁱPrOH 98:2, 1mL/min, 30 °C, t_r (mayoritario) = 18.9 min., t_r (minoritario) = 11.4 min.). $[\alpha]_D^{20} +23.2$ (c 1.0, CH₂Cl₂, 84 % ee). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, H₁₀), 7.30-7.24 (m, 3H, H_{7,8} y ₉), 4.70 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz, H₁ ó H_{1'}), 4.41 (d, 1H, $J = 12.7$ Hz, H₁ ó H_{1'}), 4.37-4.34 (m, 1H, COCH₂CH₃), 4.25-4.23 (m, 1H, COCH₂CH₃), 4.07 (s, 1H, H₄), 2.49 (s, 3H, H₁₁), 1.22 (s, 3H, COCH₂CH₃), 1.20 (s, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 173.9 (C₃), 137.4 (C₅), 137.0 (C₆), 132.2 (C₁₀), 128.1 (C₇), 126.0 (C₈), 125.4 (C₉), 77.8 (C₂), 74.1 (C₁), 68.2 (C(CH₃)₃), 62.0 (COCH₂CH₃), 26.6 (C(CH₃)₃), 20.4 (C₁₁), 13.9 (COCH₂CH₃). HRMS: m/z calcd. para C₁₆H₂₅N₂O₃ (M⁺): 293.1865; encontrado: 293.1857.

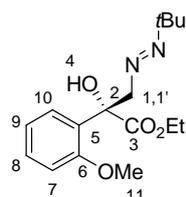
V.10.8. (R,E)-3-(*tert*-Butildiazenil)-2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)propanoato de etilo (8I).



Seguendo el procedimiento general (V.10.), a partir del 2-(4-metoxifenil)-2-oxoacetato de de etilo (4I) y la *tert*-butilhidrazona del formaldehído (7) con el catalizador XIVb a -15 °C, se obtiene el producto 8I tras purificación por cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt, 8:1) como un sólido blanco (103 mg, 67 %). P.f.: 66-68 °C. La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AD-H, Hexano:ⁱPrOH 98:2, 1mL/min, 30 °C, t_r (mayoritario) = 17.6 min., t_r (minoritario) = 21.3 min.). $[\alpha]_D^{20} + 26.0$ (c 0.3, CHCl₃, 99 % ee después de una cristalización en Et₂O/Hexano). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H₆), 6.90 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H₇), 4.68 (d, 1H, $J = 14.0$ Hz, H₁ ó H_{1'}), 4.26-4.21 (m, 2 H, OCH₂CH₃), 4.00 (s, 1H, H₄), 4.00 (d, 1H, $J = 14.0$ Hz, H₁ ó H_{1'}), 3.80 (s, 3 H, H₉), 1.27 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, OCH₂CH₃), 1.18 (s, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 173.9 (C₃), 159.4 (C₈), 131.5 (C₅), 126.9 (C₆),

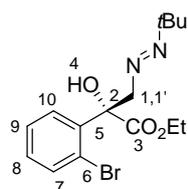
114.2 (C₇), 77.2 (C₂), 75.2 (C₁), 68.0 (C(CH₃)₃), 62.3 (OCH₂CH₃), 55.2 (C₉), 26.7 (C(CH₃)₃), 14.1 (OCH₂CH₃). HRMS: *m/z* calcd. para C₁₆H₂₅N₂O₄ (M⁺): 309.1814; encontrado: 309.1813.

V.10.9. (R,E)-3-(*tert*-Butildiazenil)-2-hidroxi-2-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (8m).



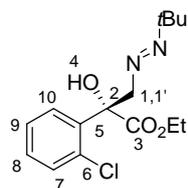
Seguendo el procedimiento general (V.10.), a partir del 2-(2-metoxifenil)-2-oxoacetato de de etilo (4m) y la *tert*-butilhidrazona del formaldehído (7) con el catalizador XIVb a -15 °C, se obtiene el producto 8m tras purificación por cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt, 8:1) como un aceite amarillo (125 mg, 81 %). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AD-H, Hexano:PrOH 98:2, 1mL/min, 30 °C, *t_r* (mayoritario) = 41.9 min., *t_r* (minoritario) = 32.6 min.). [α]_D²⁰ + 1.0 (c 1.1, CH₂Cl₂, 90 % ee). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₁₀), 7.28 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₈), 6.95 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₉), 6.87 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₇), 4.54 (d, 1H, *J* = 12.5 Hz, H₁ ó H_{1'}), 4.29 (d, 1H, *J* = 12.5 Hz, H₁ ó H_{1'}), 4.28 (s, 1H, H₄), 4.24-4.12 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3.77 (s, 3H, H₁₁), 1.19 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz, OCH₂CH₃), 1.16 (s, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 173.3 (C₃), 156.6 (C₆), 129.4 (C₁₀), 128.9 (C₅), 126.7 (C₈), 120.6 (C₉), 111.2 (C₇), 76.0 (C₂), 72.7 (C₁), 68.0 (C(CH₃)₃), 61.4 (OCH₂CH₃), 55.3 (C₁₁), 26.6 (C(CH₃)₃), 14.1 (OCH₂CH₃). HRMS: *m/z* calcd. para C₁₆H₂₅N₂O₄ (M⁺) 309.1814; encontrado: 309.1802.

V.10.10. (R,E)-2-(2-Bromofenil)-3-(*tert*-butildiazenil)-2-hidroxipropanoato de etilo (8n).



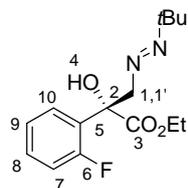
Siguiendo el procedimiento general (**V.10.**), a partir del 2-(2-bromofenil)-2-oxoacetato de etilo (**4n**) y la *terc*-butilhidrazona del formaldehído (**7**) con el catalizador **XIVb** a $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$, se obtiene el producto **8n** tras purificación por cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt, 9:1) como un sólido blanco (172 mg, 96 %). P. f.: $59\text{-}61\text{ }^{\circ}\text{C}$. La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AD-H, Hexano:ⁱPrOH 98:2, 1mL/min, $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, t_r (*mayoritario*) = 28.3 min., t_r (*minoritario*) = 22.6 min. 91 % ee, > 99 % después de una única cristalización con Et₂O/Hexano). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -4.8 (*c* 0.6, CH₂Cl₂, 92 % ee). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.60-7.58 (m, 2H, H₁₀ y H₈), 7.33 (dd, 1H, *J* = 7.5, 1.5 Hz, H₇), 7.18 (dd, 1H, *J* = 7.5, 1.5 Hz, H₉), 4.60 (d, 1H, *J* = 13.0 Hz, H₁ ó H_{1'}), 4.40 (d, 1H, *J* = 13.0 Hz, H₁ ó H_{1'}), 4.37 (s, 1H, H₄), 4.29-4.21 (m, 2H, OCH₂CH₃), 1.25 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, OCH₂CH₃), 1.16 (s, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 172.2 (C₃), 138.9 (C₅), 134.4 (C₇ ó C₁₀), 129.5 (C₇ ó C₁₀), 128.4 (C₈), 127.1 (C₉), 122.0 (C₆), 78.1 (C₂), 72.5 (C₁), 68.3 (C(CH₃)₃), 62.3 (OCH₂CH₃), 26.6 (C(CH₃)₃), 13.9 (OCH₂CH₃). HRMS: *m/z* calcd. para C₁₅H₂₂N₂O₃⁷⁹Br (M⁺): 357.0814; encontrado: 357.0821. HRMS: *m/z* calcd. para C₁₅H₂₂N₂O₃⁸¹Br (M⁺): 359.0793; encontrado: 359.0791.

V.10.11. (R,E)-3-(*terc*-Butildiazenil)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxiopropanoato de etilo (8o**).**



Siguiendo el procedimiento general (V.10.), a partir del 2-(2-clorofenil)-2-oxoacetato de etilo (**4o**) y la *terc*-butilhidrazona del formaldehido (**7**) con el catalizador **XIVb** a -45 °C, se obtiene el producto **8o** tras purificación por cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt, 9:1) como un sólido blanco (153 mg, 94 %). P.f.: 84-86°C. La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AD-H, Hexano:ⁱPrOH 98:2, 1mL/min, 30 °C, t_r (*mayoritario*) = 25.9 min., t_r (*minoritario*) = 22.6 min. 91 % ee, > 99 % después de una única cristalización con Et₂O/*n*-Hexano). $[\alpha]_D^{20}$ -5.4 (*c* 0.5, CH₂Cl₂, 90 % ee). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (dd, 1H, *J* = 7.5, 2.0 Hz, H₇), 7.34 (dd, 1H, *J* = 7.5, 2.0 Hz, H₁₀), 7.27-7.22 (m, 2H, H₉ y H₈), 4.58 (d, 1H, *J* = 13.0 Hz, H₁ ó H_{1'}), 4.36 (d, 1H, *J* = 13.0 Hz, H₁ ó H_{1'}), 4.33 (s, 1H, H₄), 4.27-4.17 (m, 2H, OCH₂CH₃), 1.22 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, OCH₂CH₃), 1.19 (s, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 172.2 (C₃), 137.4 (C₆), 132.6 (C₅), 130.7 (C₁₀), 129.3 (C₇), 128.0 (C₈), 126.5 (C₉), 77.1 (C₂), 72.4 (C₁), 68.2 (C(CH₃)₃), 62.1 (OCH₂CH₃), 26.6 (C(CH₃)₃), 13.8 (OCH₂CH₃). HRMS: *m/z* calcd. para C₁₅H₂₂N₂O₃Cl (M⁺): 313.1319; encontrado: 313.1324.

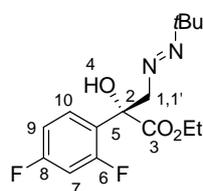
V.10.12. (R,E)-3-(terc-Butildiazenil)-2-(2-fluorofenil)-2-hidroxiopropanoato de etilo (8p).



Siguiendo el procedimiento general (V.10.), a partir del 2-(2-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (**4p**) y la *terc*-butilhidrazona del formaldehido (**7**) con el catalizador **XIVb** a -45 °C, se obtiene el producto **8p** tras purificación por cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt, 8:1) como un sólido blanco (147 mg, 99 %). P.f.: 58-60°C. La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AD-H, Hexano:ⁱPrOH 98:2, 1mL/min, 30 °C, t_r (*mayoritario*) = 12.5 min., t_r (*minoritario*) = 19.5 min. (>99 % ee). $[\alpha]_D^{20}$ +16.2 (*c* 1.0, CH₂Cl₂, 96 % ee). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (dd, 1H, *J* =

7.5, 2.0 Hz, H₁₀), 7.32-7.29 (m, 1H, H₈), 7.15 (dd, 1H, $J = 7.5, 1.4$ Hz, H₉), 7.07-7.03 (m, 1H, H₇), 4.68 (d, 1H, $J = 13.0$ Hz, H₁ ó H_{1'}), 4.28 (dd, 1H, $J = 13.0$ Hz, H₁ ó H_{1'}), 4.32-4.20 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4.19 (s, 1H, H₄), 1.24 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, OCH₂CH₃), 1.17 (s, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 172.9 (C₃), 160.1 (d, $J = 247.5$ Hz, C₆), 130.1 (d, $J = 8.7$ Hz, C₁₀), 127.8 (d, $J = 3.5$ Hz, C₈), 127.1 (d, $J = 12.0$ Hz, C₅), 124.0 (d, $J = 3.0$ Hz, C₉), 116.1 (d, $J = 22.3$ Hz, C₇), 75.5 (C₂), 72.6 (d, $J = 12.0$ Hz, C₁), 68.1 (C(CH₃)₃), 62.3 (OCH₂CH₃), 26.6 (C(CH₃)₃), 14.1 (OCH₂CH₃). HRMS: m/z calcd. para C₁₅H₂₂N₂O₃F (M⁺): 297.1614; encontrado: 297.1604.

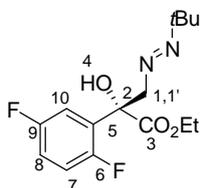
V.10.13. (R,E)-3-(*tert*-Butildiazenil)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxiopropanoato de etilo (8q).



Seguendo el procedimiento general (V.10.), a partir del 2-(2,4-difluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (4q) y la *tert*-butilhidrazona del formaldehído (7) con el catalizador XIVb a -45 °C, se obtiene el producto 8q tras purificación por cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt, 15:1) como un aceite amarillo (145 mg, 92 %). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak IA, Hexano:ⁱPrOH 98:2, 1mL/min, 30 °C, t_r (mayoritario) = 12.2 min., t_r (minoritario) = 16.5 min. (98 % ee). $[\alpha]_D^{20} +12.8$ (c 0.5, CH₂Cl₂, 98 % ee). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.61-7.56 (m, 1H, H₁₀), 6.91-6.88 (m, 1H, H₉), 6.84-6.80 (m, 1H, H₇), 4.65 (d, 1H, $J = 13.3$ Hz, H₁ ó H_{1'}), 4.33-4.20 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4.25 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz, H₁ ó H_{1'}), 4.19 (s, 1H, H₄), 1.25 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, OCH₂CH₃), 1.17 (s, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 172.7 (C₃), 162.7 (dd, $J = 248.5, 12.4$ Hz, C₆ ó C₈), 160.1 (dd, $J = 250.4, 11.8$ Hz, C₆ ó C₈), 129.0 (dd, $J = 9.6, 5.2$ Hz, C₁₀), 123.2 (dd, $J = 12.3, 3.8$ Hz, C₅), 111.0 (dd, $J = 21.1, 3.5$ Hz, C₉), 104.4 (t, $J = 26.0$ Hz, C₇), 75.2 (C₂), 72.5 (d, $J = 4.0$ Hz, C₁), 68.1 (C(CH₃)₃),

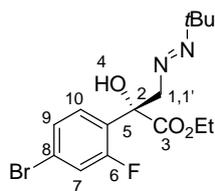
62.4 (OCH_2CH_3), 26.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 13.8 (OCH_2CH_3). HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_2$ (M^+): 315.1520; encontrado: 315.1516.

V.10.14. (R,E)-3-(*tert*-Butildiazenil)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxiopropanoato de etilo (8r).



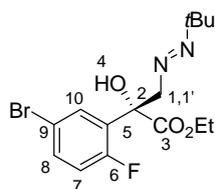
Seguendo el procedimiento general (V.10.), a partir del 2-(2,5-difluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (4r) y la *tert*-butilhidrazona del formaldehído (7) con el catalizador XIVb a $-45\text{ }^\circ\text{C}$, se obtiene el producto 8r tras purificación por cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt, 11:1) como un aceite amarillo (150 mg, 95 %). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AD-H, Hexano:PrOH 98:2, 1mL/min, $30\text{ }^\circ\text{C}$, t_r (mayoritario) = 15.0 min., t_r (minoritario) = 23.9 min. (97 % ee). $[\alpha]_D^{20} +9.1$ (c 0.9, CH_2Cl_2 , 97 % ee). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.32 (m, 1H, H_{10}), 7.05-6.98 (m, 2H, H_8 y H_7), 4.66 (d, 1H, $J = 13.4$ Hz, H_1 ó $\text{H}_{1'}$), 4.33-4.20 (m, 4H, OCH_2CH_3 , H_4 y H_1 ó $\text{H}_{1'}$), 1.26 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, OCH_2CH_3), 1.18 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 172.3 (C_3), 158.4 (d, $J = 238.9$ Hz, C_9), 155.8 (dd, $J = 246.4$, 7.0 Hz, C_6), 128.7 (dd, $J = 15.0$, 6.4 Hz, C_5), 117.1 (dd, $J = 24.8$, 7.4 Hz, C_{10}), 116.3 (dd, $J = 24.2$, 9.8 Hz, C_7), 114.9 (dd, $J = 26.0$, 4.9 Hz, C_8), 75.3 (C_2), 72.1 (d, $J = 4.7$ Hz, C_1), 68.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 62.5 (OCH_2CH_3), 26.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 13.8 (OCH_2CH_3). HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_2$ (M^+): 315.1520; encontrado: 315.1520.

V.10.15. (R,E)-3-(*tert*-Butildiazenil)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-hidroxiopropanoato de etilo (8s).



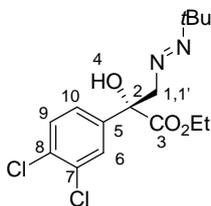
Siguiendo el procedimiento general (**V.10.**), a partir del 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (**4s**) y la *tert*-butilhidrazona del formaldehido (**7**) con el catalizador **XIVb** a $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$, se obtiene el producto **8s** tras purificación por cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt, 15:1) como un aceite amarillo (186 mg, 99 %). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AD-H, Hexano:ⁱPrOH 98:2, 1mL/min, $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, t_r (*mayoritario*) = 16.5 min., t_r (*minoritario*) = 14.0 min. (> 99 % ee). $[\alpha]_D^{20} +3.8$ (c 0.7, CH_2Cl_2 , > 99 % ee). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (t, 1H, $J = 8.3$ Hz, H_9), 7.31 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H_7), 7.27-7.24 (m, 1H, H_{10}), 4.64 (d, 1H, $J = 13.4$ Hz, H_1 ó $\text{H}_{1'}$), 4.32-4.20 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.24 (d, 1H, $J = 13.0$ Hz, H_1 ó $\text{H}_{1'}$), 4.19 (s, 1H, H_4), 1.25 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, OCH_2CH_3), 1.17 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.5 (C_3), 159.7 (d, $J = 251.6$ Hz, C_6), 129.2 (d, $J = 4.4$ Hz, C_{10}), 127.3 (d, $J = 4.3$ Hz, C_2), 126.4 (d, $J = 12.6$ Hz, C_5), 122.6 (d, $J = 9.7$ Hz, C_8), 119.7 (d, $J = 26.2$ Hz, C_7), 75.4 (C_2), 72.3 (d, $J = 3.7$ Hz, C_1), 68.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 62.6 (OCH_2CH_3), 26.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 13.9 (OCH_2CH_3). HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}^{79}\text{Br}$ (M^+): 375.0720; encontrado: 375.0709. HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}^{81}\text{Br}$ (M^+): 377.0699; encontrado: 377.0691.

V.10.16. (R,E)-3-(*tert*-Butildiazenil)-2-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-hidroxiopropanoato de etilo (8t**).**



Siguiendo el procedimiento general (**V.10.**), a partir del 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (**4t**) y la *tert*-butilhidrazona del formaldehído (**7**) con el catalizador **XIVb** a -45 °C, se obtiene el producto **8t** tras purificación por cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt, 12:1) como un aceite amarillo (184 mg, 98 %). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak IA, Hexano:PrOH 98:2, 1mL/min, 30 °C, t_r (mayoritario) = 12.5 min., t_r (minoritario) = 13.5 min. (98 % ee). $[\alpha]_D^{20} +5.2$ (c 0.8, CH₂Cl₂, 97 % ee). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.75-7.73 (m, 1H, H₁₀), 7.44-7.41 (m, 1H, H₈), 6.97-6.93 (m, 1H, H₇), 4.64 (d, 1H, J = 13.5 Hz, H₁ ó H_{1'}), 4.32-4.20 (m, 4H, OCH₂CH₃, H₁ ó H_{1'} y H₄), 1.25 (t, 3H, J = 7.0 Hz, OCH₂CH₃), 1.17 (s, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 172.2 (C₃), 159.0 (d, J = 248.1 Hz, C₆), 132.9 (d, J = 8.8 Hz, C₁₀), 131.1 (d, J = 4.1 Hz, C₈), 129.1 (d, J = 13.7 Hz, C₅), 117.9 (d, J = 24.5 Hz, C₇), 116.7 (d, J = 3.3 Hz, C₉), 75.3 (d, J = 2.2 Hz, C₂), 72.2 (d, J = 4.0 Hz, C₁), 68.2 (C(CH₃)₃), 62.6 (OCH₂CH₃), 26.6 (C(CH₃)₃), 13.9 (OCH₂CH₃). HRMS: m/z calcd. para C₁₅H₂₁N₂O₃F⁷⁹Br (M⁺): 375.0720; encontrado: 375.0706. HRMS: m/z calcd. para C₁₅H₂₁N₂O₃F⁸¹Br (M⁺): 377.0699; encontrado: 377.0695.

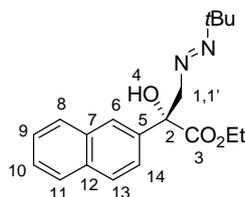
V.10.17. (R,E)-3-(*tert*-Butildiazenil)-2-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxiopropanoato de etilo (8u**).**



Siguiendo el procedimiento general (**V.10.**), a partir del 2-(3,4-diclorofenil)-2-oxoacetato de etilo (**4u**) y la *tert*-butilhidrazona del formaldehído (**7**) con el catalizador **XIVb** a -45 °C, se obtiene el producto **8u** tras purificación por cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt, 9:1) como un aceite amarillo (171.3 mg, 99 %). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak ADH, Hexano:PrOH 98:2,

1 mL/min, 30 °C, t_r (*mayoritario*) = 10.5 min., t_r (*minoritario*) = 13.9 min. (89 % ee). $[\alpha]_D^{20} +7.7$ (c 0.5, CH₂Cl₂, 89 % ee). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (s, 1H, H₆), 7.51 (d, 1H, J = 8.5 Hz, H₉ ó H₁₀), 7.42 (d, 1H, J = 8.5 Hz, H₉ ó H₁₀), 4.59 (d, 1H, J = 14.0 Hz, H₁ ó H_{1'}), 4.28-4.21 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4.10 (s, 1H, H₄), 3.97 (d, 1H, J = 14.0 Hz, H₁ ó H_{1'}), 1.27 (t, 3H, J = 7.0 Hz, OCH₂CH₃), 1.17 (s, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 172.7 (C₃), 139.5 (C₅), 132.5 (C₇ ó C₈), 132.2 (C₈ ó C₇), 130.1 (C₆), 128.0 (C₉), 125.1 (C₁₀), 76.7 (C₂), 74.8 (C₁), 68.1 (C(CH₃)₃), 62.7 (OCH₂CH₃), 26.5 (C(CH₃)₃), 14.0 (OCH₂CH₃). HRMS: m/z calcd. para C₁₅H₂₀N₂O₃Cl₂ (M⁺): 347.0929; encontrado: 347.0927.

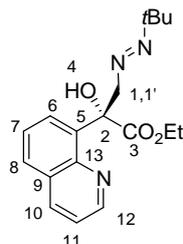
V.10.18. (*R,E*)-3-(*terc*-Butildiazenil)-2-hidroxi-2-(naftalen-3-il)propanoato de etilo (8v**).**



Siguiendo el procedimiento general (**V.10.**), a partir del 2-(naftalen-6-il)-2-oxoacetato de etilo (**4v**) y la *terc*-butilhidrazona del formaldehído (**7**) con el catalizador **XIVb** a -30 °C, se obtiene el producto **8v** tras purificación por cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt, 8:1) como un sólido blanco (164 mg, 99 %). P. f.: 71-75 °C. La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak ADH, Hexano:ⁱPrOH 99:1, 1 mL/min, 30 °C, t_r (*mayoritario*) = 38.0 min., t_r (*minoritario*) = 40.3 min. (90 % ee > 99 % después de una única cristalización con Et₂O/*n*-Hexano). $[\alpha]_D^{20} +6.3$ (c 0.6, CH₂Cl₂, 90 % ee). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (s, 1H, H_{Ar(m)}), 7.87-7.82 (m, 3H, H_{Ar(m)}), 7.77 (dd, 1H, J = 9.0, 1.5 Hz, H_{Ar(m)}), 7.49-7.48 (m, 2H, H_{Ar(m)}), 4.83 (d, 1H, J = 14.0 Hz, H₁ ó H_{1'}), 4.30-4.22 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4.17 (s, 1H, H₄), 4.13 (d, 1H, J = 14.0 Hz, H₁ ó H_{1'}), 1.28 (t, 3H, J = 7.0 Hz, OCH₂CH₃), 1.20 (s, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 173.6 (C₃), 136.8 (C₅), 133.0 (C₇ ó C₁₂), 132.9 (C₁₂ ó C₇), 128.4 (C_{Ar(m)}),

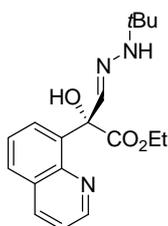
128.0 (C_{Arm}), 127.4 (C_{Arm}), 126.3 (C_{Arm}), 126.2 (C_{Arm}), 125.0 (C_{Arm}), 123.4 (C_{Arm}), 77.7 (C₂), 75.1 (C₁), 68.0 (C(CH₃)₃), 62.4 (OCH₂CH₃), 26.7 (C(CH₃)₃), 14.1 (OCH₂CH₃). HRMS: *m/z* calcd. para C₁₉H₂₄N₂O₃ (M⁺): 329.1862; encontrado: 329.1865.

V.10.19. (R,E)-3-(*tert*-Butildiazenil)-2-hidroxi-2-(quinolin-8-il)propanoato de etilo (8w).



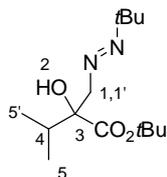
Seguendo el procedimiento general (V.10.), a partir del 2-oxo-2-(quinolin-8-il)acetato de etilo (4w) y la *tert*-butilhidrazona del formaldehído (7) con el catalizador XIVb a -30 °C, se obtiene el producto 8w tras purificación por cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt, 10:1) como un aceite amarillo (153 mg, 93 %). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak IA, Hexano:ⁱPrOH 95:5, 1mL/min, 30 °C, *t_r* (mayoritario) = 31.5 min., *t_r* (minoritario) = 20.5 min. (93 % ee). [α]_D²⁰ -3.1 (c 0.5, CH₂Cl₂, 93 % ee). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (dt, 1H, *J* = 4.1, 1.9 Hz, H_{Arm}), 8.19 (dd, 1H, *J* = 8.3, 1.8 Hz, H_{Arm}), 8.01 (s, 1H, H₄), 7.83 (dd, 1H, *J* = 7.3, 1.4 Hz, H_{Arm}), 7.68 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.4 Hz), 7.54 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.42 (dd, 1H, *J* = 8.3, 4.2 Hz, H_{Arm}), 4.74 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz, H₁ ó H_{1'}), 4.49 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz, H₁ ó H_{1'}), 4.25-4.10 (m, 2H, OCH₂CH₃), 1.18 (s, 3H, OCH₂CH₃), 1.64 (s, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 173.2 (C₃), 162.3 (C_{Arm}), 148.0 (C_{Arm}), 139.0 (C_{Arm}), 136.7 (C_{Arm}), 128.6 (C_{Arm}), 128.0 (C_{Arm}), 127.6 (C_{Arm}), 126.1 (C_{Arm}), 120.9 (C_{Arm}), 79.1 (C₂), 74.6 (C₁), 67.7 (C(CH₃)₃), 61.3 (OCH₂CH₃), 26.6 (C(CH₃)₃), 14.0 (OCH₂CH₃). HRMS: *m/z* calcd. para C₁₈H₂₃N₃O₃ (M⁺): 329.1739; encontrado: 329.1728.

El diazeno **8w** isomeriza espontáneamente en una disolución de CDCl_3 a la correspondiente hidrazona **9w**. Por lo tanto, los espectros de RMN obtenidos, particularmente el de ^{13}C RMN, muestra pequeñas cantidades de este producto. Dejando evolucionar la reacción de manera espontánea la transformación al (*R,E*)-3-[2-(*tert*-butil)hidrazono]-2-hidroxi-2-(quinolin-8-il)propanoato de etilo (**9w**) fue completa y el producto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano:AcOEt, 3:1).



^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.82 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz), 8.19 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.94 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz), 7.80 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.65 (s, 1H), 7.57 (t, 1H, $J = 7.7$, Hz), 7.41 (dd, 1H, $J = 8.2$, 4.1 Hz), 6.68 (s, 1H), 4.31-4.06 (m, 2H), 1.20 (s, 9H), 1.15 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 172.1, 148.5, 145.7, 139.2, 137.9, 136.6, 128.4, 127.9, 127.3, 126.4, 120.9, 78.9, 61.3, 53.8, 28.4, 14.0. HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ (M^+): 329.1739; encontrado: 329.1742.

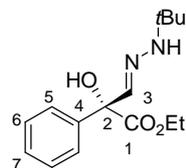
V.10.20. (*R, E*)-2-[(*tert*-Butildiazenil)metil]-2-hidroxi-3-metilbutanoato de *tert*-butilo (**8x**).



Siguiendo el procedimiento general (V.10.), a partir del 2-(isopropilen-1-il)-2-oxoacetato de *tert*-butilo (**4x**) y la *tert*-butilhidrazona del formaldehído (**7**) con el catalizador **XIVa** a -15 °C, se obtiene el producto **8x** tras purificación por cromatografía en columna (Tolueno:AcOEt, 6:1) como un aceite amarillo (41 mg, 30 %). La relación enantiomérica se determinó mediante GC (Chrompack CP7500, cyclodextrin- β , 225m x 0.25 mm x 0.25 μm , He como gas portador, t_r (*mayoritario*) = 19.1 min., t_r (*minoritario*) = 19.0 min.). $[\alpha]_D^{20} +5.1$ (c 0.4, CH_2Cl_2 , 70 % ee). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 4.11 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz, H_1), 3.74 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz, H_1'), 3.28 (s, 1H, H_2), 2.13 (h, 1H, $J = 7$ Hz, H_4), 1.48 (s, 9H, OtBu), 1.17 (s, 9H, NtBu), 1.00 (d, 3H, $J = 7$ Hz, H_5), 0.93 (d, 3H,

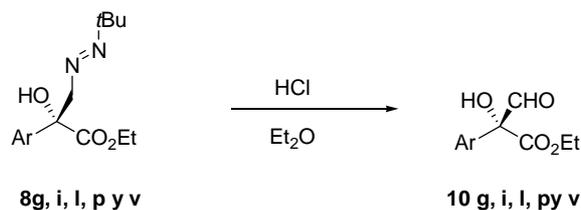
$J = 7 \text{ Hz, H}_5$). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): 174.5 ($\text{C}=\text{O}$), 82.4 (C_3), 78.4 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 74.1 (C_1), 67.8 ($\text{NC}(\text{CH}_3)_3$), 40.2 (C_4), 27.9 ($\text{NC}(\text{CH}_3)_3$), 26.8 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 14.0 (C_5). HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ (M^+): 272.2107; encontrado: 272.2110.

V.11. Síntesis del (*R,E*)-3-[2-(*terc*-butil)hidrazono]-2-hidroxi-2-fenilpropanoato de etilo (**9g**).



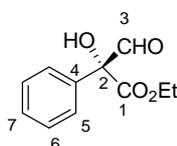
A una disolución de **8g** (0.2 mmol, 55.7 mg) en CH_2Cl_2 (0.1 mL) a 0°C se le añade TFA (1 mL 0.1 M en CH_2Cl_2). La reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación se le añade una disolución de NaHCO_3 saturada, se extrae con Et_2O , y se elimina el disolvente a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice proporciona el producto **9g** como un aceite amarillo (45 mg, 81 %). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.61-7.47 (m, 2H, H_5), 7.41-7.26 (m, 4H, $\text{H}_{6,7 \text{ y } 3}$), 4.67 (s, 1H, OH), 4.33-4.15 (m, 2H, OCH_2CH_3), 1.26 (t, 3H, $J = 7.1 \text{ Hz}$, OCH_2CH_3), 1.18 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 172.1 (C_1), 139.8 (C_4), 138.7 (C_3), 128.3 (C_5), 128.0 (C_7), 125.9 (C_6), 77.8 (C_2), 62.1 (OCH_2CH_3), 53.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 14.0 (OCH_2CH_3). HRMS: m/z calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ (M^+): 278.1630; encontrado: 278.1624. $[\alpha]_D^{20} = +23.8$ (c 1.1, CH_2Cl_2).

V.12. Procedimiento general para la síntesis de los aldehídos **10g, i, l, p y v**.



A una disolución del azo compuesto **8** (0.2 mmol) en Et₂O (1.8 mL) a 0 °C se le añade HCl acuoso (0.8 mL, 6M). La mezcla se deja agitando hasta observar el consumo del producto de partida (monitorización por c.c.f., 2-2.5 h). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con éter (2 x 5 mL) y DCM (2 x 5 mL). Las diferentes fases orgánicas obtenidas se unen y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose de esta manera los aldehídos **10**. Estos productos se usaron en las siguientes etapas sin ningún tipo de purificación. Sólo se ha caracterizado, de manera ilustrativa, el aldehído **10g**.

V.12.1. Síntesis del aldehído **10g**.



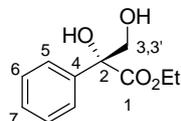
Siguiendo el procedimiento general (V.12.), a partir del azo compuesto **8g** (55.7 mg, 0.2 mmol) en Et₂O (1.8 mL) a 0 °C y HCl acuoso (0.8 mL, 6M), se obtiene el aldehído **10g** tras eliminar el disolvente a presión reducida (42 mg, 99%). Este producto se usó en las siguientes etapas sin ningún tipo de purificación. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9.82 (s, 1H, CHO), 7.62 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, H₅), 7.43 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz, H₇), 7.39 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz, H₆), 4.33 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, COCH₂CH₃), 1.32 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, COCH₂CH₃). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 195.5 (C₃), 169.0 (C₁), 134.0 (C₄), 128.9 (C₅), 128.8 (C₇), 125.5 (C₆), 82.7 (C₂), 62.9 (COCH₂CH₃), 13.9 (COCH₂CH₃).

V.13. Procedimiento general para la síntesis de los dioles **11g**, **i**, **l**, **p** y **v**.

A una disolución del crudo del aldehído **10** (0.2 mmol) en DCM (1 mL) y a temperatura ambiente, se le añade Bu₄NBH₄ (28 mg, 0.1 mmol). Se deja agitando durante

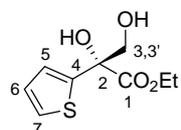
una hora y el producto **11** correspondiente se obtiene mediante purificación por cromatografía sobre gel de sílice (DCM-MeOH, 97:3).

V.13.1. (R)-2,3-Dihidroxi-2-fenilpropanoato de etilo (**11g**).



Siguiendo el procedimiento general (**V.13.**), a partir de **10g** (0.2 mmol, 42 mg) se obtiene **11g** como un aceite amarillo (35.6 mg, 85 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.60 (d, 2H $J = 1.2$ Hz, H_5), 7.39-7.30 (m, 3H, $\text{H}_{6 \text{ y } 7}$), 4.37-4.25 (m, 3H, OCH_2CH_3 y H_3), 4.13 (s, 1H, OH), 3.75 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz, $\text{H}_{3'}$), 2.56 (sa, 1H, OH), 1.31 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 173.6 (C_1), 138.1 (C_4), 128.3 (C_5), 128.2 (C_7), 125.3 (C_6), 79.4 (C_2), 68.2 (C_1), 62.8 (OCH_2CH_3), 13.9 (OCH_2CH_3). HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (M^+): 210.0892; encontrado: 210.0890. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +35.6$ (c 0.2, CH_2Cl_2).

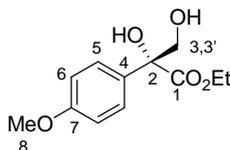
V.13.2. (R)-2,3-Dihidroxi-2-(tiofen-2-il)propanoato de etilo (**11i**).



Siguiendo el procedimiento general (**V.13.**), a partir de **10i** (0.42 mmol, 89.2 mg) se obtiene **11i** como un sólido cristalino blanco (45.4 mg, 50 %). P.f.: 76-78 °C. $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.25 (dd, 1H, $J = 5.4, 1.7$ Hz, H_7), 7.10 (dd, 1H, $J = 3.4, 1.5$ Hz, H_6), 6.98 (dd, 1H, $J = 5.4, 3.5$ Hz, H_5), 4.32 (c, 3H, $J = 7.0$ Hz, OCH_2CH_3 y OH), 4.13 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz, H_3), 3.80 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz, $\text{H}_{3'}$), 2.34 (sa, 1H, OH), 1.33 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, OCH_2CH_3). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 172.7 (C_1), 142.2 (C_4), 127.1 (C_7), 125.4 (C_6), 124.4 (C_5), 78.3 (C_2), 69.0 (C_3), 63.2 (OCH_2CH_3), 13.9 (OCH_2CH_3). HRMS:

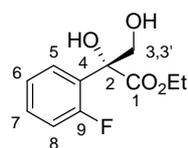
calcd para $C_9H_{12}O_4S$ (M^+): 216.0456; encontrado: 216.0460. $[\alpha]_D^{20} = +13.2$ (c 0.6, CH_2Cl_2). La cristalización en CH_2Cl_2 -hexano originó cristales adecuados para estudiarlos por difracción de Rayos X.

V.13.3. (R)-2,3-Dihidroxi-2-(4-metoxifenil)propanoato de etilo (11l).



Siguiendo el procedimiento general (V.13.), a partir de **10l** (0.26 mmol, 63.4 mg) se obtiene **11l** como un aceite amarillo (49.5 mg, 78 %). 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.50 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H_5), 6.89 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H_6), 4.34-4.25 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.21 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz, H_3), 4.10 (s, 1H, OH), 3.80 (s, 3H, H_8), 3.72 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz, H_3'), 2.57 (sa, 1H, OH), 1.30 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, OCH_2CH_3). ^{13}C -RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 173.8 (C_1), 159.4 (C_7), 130.2 (C_4), 126.4 (C_5), 113.7 (C_6), 79.1 (C_2), 68.2 (C_3), 62.7 (OCH_2CH_3), 55.2 (C_8), 14.0 (OCH_2CH_3). HRMS: m/z calcd. para $C_{12}H_{16}O_5$ (M^+): 240.0998; encontrado: 240.0994. $[\alpha]_D^{20} = +23.4$ (c 0.6, CH_2Cl_2).

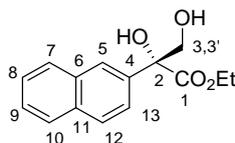
V.13.4. (R)-2-(2-Fluorofenil)-2,3-dihidroxi-2-propanoato de etilo (11p).



Siguiendo el procedimiento general (V.13.), a partir de **10p** (0.33 mmol, 75 mg) se obtiene **11p** como un aceite amarillo (45.2 mg, 60 %). 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55 (td, 1H, $J = 7.9, 5.3$ Hz, H_7), 7.33-7.26 (m, 1H, H_6), 7.16 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, H_5), 7.04 (dd, 1H, $J = 11.7, 8.2$ Hz, H_8), 4.36 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz, H_3), 4.31-4.21 (m, 3H,

OCH₂CH₃, OH), 3.93 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz, H_{3'}), 2.71 (sa, 1H, OH), 1.24 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, OCH₂CH₃). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 173.2 (C₁), 160.0 (d, $J = 246.4$ Hz, C₉), 130.1 (d, $J = 8.8$ Hz, C₇), 127.6 (d, $J = 3.8$ Hz, C₆), 126.0 (d, $J = 12.6$ Hz, C₄), 124.2 (d, $J = 3.4$ Hz, C₅), 115.9 (d, $J = 22.8$ Hz, C₈), 76.6 (d, $J = 1.9$ Hz, C₂), 66.2 (d, $J = 4.2$ Hz, C₃), 62.6 (OCH₂CH₃), 13.8 (OCH₂CH₃). HRMS: m/z calcd para C₁₁H₁₃FO₄ (M⁺): 228.0798; encontrado: 228.0803. $[\alpha]_D^{20} = +25.9$ (c 1.7, CH₂Cl₂).

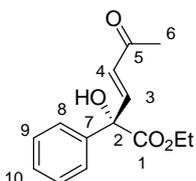
V.13.5. (R)-2,3-Dihidroxi-2-(naftalen-2-il)propanoato de etilo (11v).



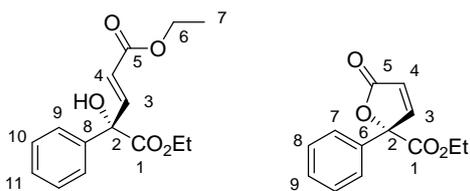
Siguiendo el procedimiento general (V.13.), a partir de **10v** (0.24 mmol, 80.6 mg) se obtiene **11v** como un aceite amarillo (53.2 mg, 85 %). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.10 (s, 1 H, H_{Arom}), 7.84 (d, 3H, $J = 8.5$ Hz, H_{Arom}), 7.69 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, H_{Arom}), 7.51-7.49 (m, 2H, H_{Arom}), 4.39 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz, H₃), 4.36-4.29 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4.27 (s, 1H, OH), 3.86 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz, H_{3'}), 2.59 (sa, 1H, OH), 1.32 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, OCH₂CH₃). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 173.6 (C₁), 135.5 (C₄), 133.0 (C_{Arom}), 128.3 (C_{Arom}), 128.1 (C_{Arom}), 127.4 (C_{Arom}), 126.4 (C_{Arom}), 126.3 (C_{Arom}), 124.8 (C_{Arom}), 123.0 (C_{Arom}), 79.6 (C₂), 68.2 (C₃), 62.9 (OCH₂CH₃), 14.0 (OCH₂CH₃). HRMS: m/z calcd para C₁₅H₁₆O₄ (M⁺): 260.1049; encontrado: 260.1045. $[\alpha]_D^{20} = +9.2$ (c 1.2, CH₂Cl₂).

V.14. Procedimiento general para la reacción de Wittig.

A una disolución del crudo del aldehído **10** (0.4 mmol) en CHCl₃ (7 mL) se adiciona la 1-(trifenilfosforaniliden)propan-2-ona ó la 2-(trifenilfosforaniliden)acetato de etilo (1.3 eq), y la mezcla se deja agitando a 60 °C durante 1 ó 1.5 horas. El disolvente orgánico se elimina a presión reducida y el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna (Hexano-AcOEt, 3:1). El exceso enantiomérico (ee) fue determinado por HPLC.

V.14.1. (R,E)-2-Hidroxi-5-oxo-2-fenilhex-3-enoato de etilo (12).

Siguiendo el procedimiento general (V.14.) a partir de la 1-(trifenilfosforaniliden)propan-2-ona se obtiene el producto **12** como un aceite amarillo (66.5 mg, 67 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz, H_8), 7.66-7.51 (m, 3H, H_9 y H_{10}), 7.53 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, H_3), 6.89 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, H_4), 4.58 (c, 2H, $J = 7.2$ Hz, OCH_2CH_3), 4.41 (s, 1H, OH), 2.57 (s, 3H, H_6), 1.57 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, OCH_2CH_3). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 197.9 (C_5), 172.7 (C_1), 144.8 (C_3), 139.9 (C_7), 129.0 (C_4), 128.6 (C_8), 128.4 (C_{10}), 125.6 (C_9), 77.8 (C_2), 63.3 (OCH_2CH_3), 28.2 (C_6), 13.9 (OCH_2CH_3). HRMS: m/z calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_4$ (M^+): 249.1127; encontrado: 249.1124. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC (columna Chiralpak ADH, hexano/*i*-PrOH (98:2), flujo 1 mL/min; t_r (mayoritario) = 38.8 min, t_r (minoritario) = 41.0 min (89% ee)). $[\alpha]_D^{20} = +12.4$ (c 0.6, CH_2Cl_2).

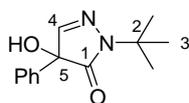
V.14.2. (R,E)-Dietil-4-hidroxi-4-fenilpent-2-enedioato (13) y (R)-2,5-Dihidro-5-oxo-2-fenylfuran-2-carboxilato de etilo (14).

Siguiendo el procedimiento general (V.14.) a partir del 2-(trifenilfosforaniliden)acetato de etilo se obtiene el producto **13** como un aceite amarillo

(70.3 mg, 63 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H_9), 7.43 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz, H_3), 7.38-7.29 (m, 3H, H_{10} y H_{11}), 6.37 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz, H_4), 4.29 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz, H_6), 4.21 (c, 2H, $J = 7.2$ Hz, OCH_2CH_3), 4.08 (s, 1H, OH), 1.29 (t, 6H, $J = 7.2$ Hz, H_7 y OCH_2CH_3). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.8 (C_2), 166.2 (C_5), 146.3 (C_3), 140.0 (C_8), 128.5 (C_9), 128.3 (C_{11}), 125.7 (C_{10}), 121.5 (C_4), 77.9 (C_2), 63.3 (OCH_2CH_3), 60.6 (C_6), 14.2 (C_7), 13.9 (OCH_2CH_3). HRMS: m/z calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (M^+): 278.1154; encontrado: 278.1145. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC (columna Chiralpak ADH, hexano/*i*-PrOH (98:2), flujo 1 mL/min; t_r (mayoritario) = 26.7 min, t_r (minoritario) = 28.4 min (90% *ee*)). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7.7$ (c 0.6, CH_2Cl_2).

La purificación por columna permitió aislar adicionalmente el compuesto **14** (25.8 mg, 28 %) como un aceite amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, 1H, $J = 5.3$ Hz, H_3), 7.50-7.48 (m, 2H, H_7), 7.41-7.38 (m, 3H, H_8 y H_9), 6.20 (d, 1H, $J = 5.3$ Hz, H_4), 4.25 (c, 2H, $J = 7.3$ Hz, OCH_2CH_3), 1.26 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, OCH_2CH_3). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.8 (C_5), 169.9 (C_1), 154.8 (C_3), 134.9 (C_6), 129.4 (C_7), 128.9 (C_9), 125.6 (C_8), 121.0 (C_4), 89.8 (C_2), 62.9 (OCH_2CH_3), 13.9 (OCH_2CH_3). HRMS: m/z calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_4$ (M^+): 233.0814; encontrada: 233.0820. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.2$ (c 0.8, CH_2Cl_2).

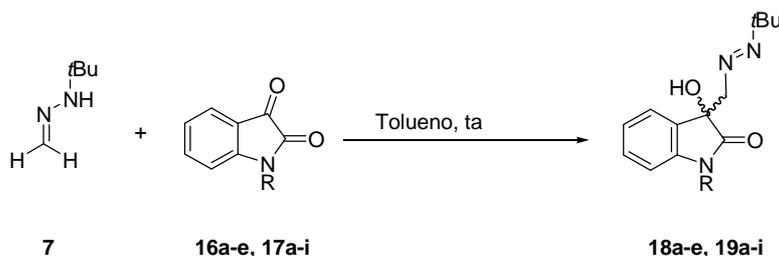
V.15. Síntesis de la 1-*terc*-butil-4-hidroxi-4-fenil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona (15).



A una disolución de la hidrazona **9g** (0.25 mmol, 70 mg) en dioxano seco (0.5 mL), se le añade NaO^tBu (0.027 mmol, 26.2 mg) bajo ciclos vacío/ N_2 . La mezcla se deja agitando a 80 °C durante 20 horas y, transcurrido ese tiempo, se añade una disolución de NH_4Cl saturada. La purificación mediante cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt, 6:1) permite obtener el producto **15** como un aceite marrón (30.4 mg, 52 %). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (s, 5H, H_{Arom}), 7.31 (s, 1H, H_4), 3.95 (s, 1H, OH), 1.51 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 174.4 (C_1), 151.0 (C_4), 135.6 (C_{Arom}), 129.0 (C_{Arom}), 128.9 (C_{Arom}), 125.1 (C_{Arom}), 80.4 (C_5), 58.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). HRMS: m/z

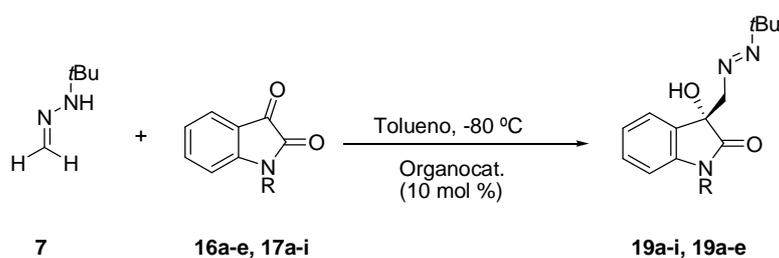
calcd para $C_{13}H_{16}N_2O_2$ (M^+): 232.1212; encontrado: 232.1208. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC (columna Chiralpak IA, hexano/*i*-PrOH (90:10), flujo 1 mL/min; t_r (mayoritario) = 10.5 min, t_r (minoritario) = 12.4 min (24% ee)). $[\alpha]_D^{20} = -1.7$ (c 0.9, CH_2Cl_2 , 24 % ee).

V.16. Procedimiento general para la adición no catalizada de la *tert*-butil hidrazona del formaldehído (7) a isatinas.



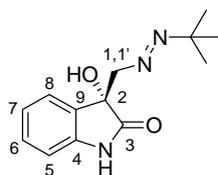
A una disolución de la isatina (0.25 mmol) en tolueno (2.5 mL) a temperatura ambiente se le añade la *tert*-butil hidrazona del formaldehído (7) (59 μ L, 0.5 mmol). La mezcla se agita hasta la completa desaparición del producto de partida (monitorización por c.c.f.). El disolvente se elimina bajo presión reducida y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt/Hexano-AcOEt).

V.17. Procedimiento general para la adición organocatalítica enantioselectiva de la *tert*-butil hidrazona del formaldehído (7) a isatinas.



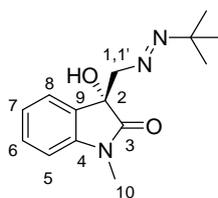
A una disolución de la isatina **16a-e**, **17a-i** (0.2 mmol) y el correspondiente catalizador (0.02 mmol) en tolueno (2.0 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se le añade la *tert*-butil hidrazona del formaldehído (**7**) (47 μL , 0.4 mmol). La mezcla se agita hasta la completa desaparición del producto de partida (monitorización por c.c.f.). El disolvente se elimina bajo presión reducida y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt/Hexano-AcOEt), obteniéndose de esta manera los compuestos **18a-e** y **19a-i**. El exceso enantiomérico (ee) se determina mediante HPLC quiral.

V.17.1. (*R,E*)-3-[(*tert*-Butildiazenil)metil]-3-hidroxiindolín-2-ona (**18a**).



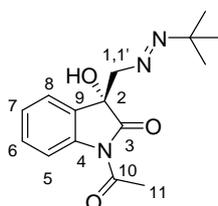
Siguiendo el procedimiento general (**V.17.**), a partir de Isatina (**16a**) y la *tert*-butil hidrazona del formaldehído (**7**) empleando el catalizador **XIIIb** a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se obtiene el producto **18a** tras purificación por cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt, 1:1) como un sólido blanco (49.0 mg, 99 %). P. f.: $152\text{-}154\text{ }^{\circ}\text{C}$. La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AD-H, Hexano:*i*PrOH 90:10, 1mL/min, $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, t_r (*mayoritario*) = 15.9 min., t_r (*minoritario*) = 21.8 min.). $[\alpha]_D^{20} -13.8$ (c 0.3, CH_2Cl_2 , 44 % ee). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, Acetona- d_6) δ 9.31 (s, 1H, NH), 7.28 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, H_5), 7.18 (td, 1H, $J = 7.7, 1.3$ Hz, H_6), 6.95 (td, 1H, $J = 7.5, 1.1$ Hz, H_7), 6.85 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, H_8), 5.24 (s, 1H, OH), 4.37 (d, 1H, $J = 11.6$ Hz, H_1 ó H_1'), 4.08 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz, H_1 ó H_1'), 0.92 (s, 9H, *t*-Bu). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 178.6 (C_3), 143.1 (C_4), 131.1 (C_9), 130.1 (C_8), 126.0 (C_6), 122.4 (C_7), 110.2 (C_5), 75.8 (C_2), 74.8 (C_1), 67.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}^+ + 1$): 248.1399; encontrado: 248.1399.

V.17.2. (*R,E*)-1-Metil-3-[(*tert*-butildiazenil)metil]-3-hidroxiindolín-2-ona (**18b**).



Siguiendo el procedimiento general (V.17.), a partir de la 1-metilisatina (**16b**) y la *tert*-butil hidrazona del formaldehido (**7**) empleando el catalizador **XIIb** a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se obtiene el producto **18b** tras purificación por cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt, 3:1) como un aceite amarillo intenso (51.8 mg, 99 %). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AD-H, Hexano:*i*PrOH 90:10, 1mL/min, $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, t_r (*mayoritario*) = 9.0 min., t_r (*minoritario*) = 9.7 min.). $[\alpha]_D^{20}$ -35.7 (c 0.5, CH_2Cl_2 , 78 % ee). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H_8), 7.25 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, H_6), 7.01 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, H_7), 6.75 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_5), 4.37 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz, H_1 ó $1'$), 4.22 (s, 1H, OH), 4.12 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz, H_1 ó H_1'), 3.14 (s, 3H, H_{10}), 0.95 (s, 9H, *t*-Bu). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 182.8 (C_3), 143.4 (C_4), 129.6 (C_8), 128.5 (C_9), 124.7 (C_6), 122.8 (C_7), 108.1 (C_5), 75.3 (C_2), 73.3 (C_1), 67.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.9 (C_{10}). HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ (M^+): 261.1477; encontrado: 261.1469.

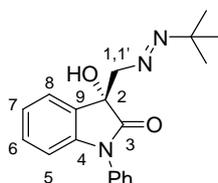
V.17.3. (*R,E*)-1-Acetil-3-[(*tert*-butildiazenil)metil]-3-hidroxiindolín-2-ona (**18c**).



Siguiendo el procedimiento general (V.17.), a partir de la 1-acetilisatina (**16c**) y la *tert*-butil hidrazona del formaldehido (**7**) empleando el catalizador **XIIb** a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se obtiene el producto **18c** tras purificación por cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt,

3:1) como un aceite amarillo intenso (52.8 mg, 91 %). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak IA, Hexano:*i*PrOH 98:2, 1mL/min, 30 °C, t_r (mayoritario) = 36.0 min., t_r (minoritario) = 34.5 min.). $[\alpha]_D^{20}$ -23.6 (*c* 0.6, CH₂Cl₂, 56 % ee). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₅), 7.33 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, H₆), 7.31 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₈), 7.17 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, H₇), 4.45 (d, 1H, *J* = 13.2 Hz, H₁ ó _{1'}), 4.26 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz, H₁ ó _{1'}), 3.59 (s, 1H, OH), 2.60 (s, 3H, H₁₁), 0.91 (s, 9H, *t*-Bu). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 177.5 (C₁₀), 170.5 (C₃), 140.0 (C₄), 130.2 (C₈), 127.4 (C₉), 125.4 (C₆), 123.9 (C₇), 116.5 (C₅), 75.1 (C₂), 73.6 (C₁), 68.0 (C(CH₃)₃), 26.2 (C(CH₃)₃), 26.2 (C₁₁). HRMS: *m/z* calcd. para C₁₅H₂₀N₃O₃ (M⁺ +1): 290.1505; encontrado: 290.1507.

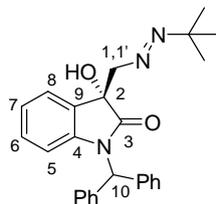
V.17.4. (*R,E*)-1-Fenil-3-[(*tert*-butildiazenil)metil]-3-hidroxiindolín-2-ona (18d).



Seguendo el procedimiento general (V.17.), a partir de la 1-fenilisatina (16d) y la *tert*-butil hidrazona del formaldehido (7) empleando el catalizador XIIb a -78 °C, se obtiene el producto 18d tras purificación por cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt, 4:1) como un sólido amarillo (64.2 mg, 99 %). P. f.: 131-133 °C. La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AD-H, Hexano:*i*PrOH 90:10, 1mL/min, 30 °C, t_r (mayoritario) = 14.4 min., t_r (minoritario) = 21.3 min.). $[\alpha]_D^{20}$ -34.8 (*c* 1.1, CH₂Cl₂, 64 % ee). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, H_{Arm}), 7.38 (d, 3H, *J* = 8.0 Hz, H_{Arm}), 7.37 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₅), 7.37 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, H₆), 7.04 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, H₇), 6.75 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 4.56 (d, 1H, *J* = 12.5 Hz, H₁ ó _{1'}), 4.25 (s, 1H, OH), 4.20 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz, H₁ ó _{1'}), 0.97 (s, 9H, *t*-Bu). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 176.5 (C₃), 143.5 (C₄), 133.9 (C_{Arm}), 129.5 (C₈), 129.5 (C_{Arm}), 128.1 (C₉), 128.0

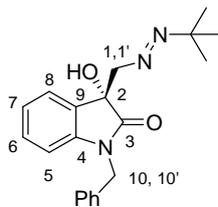
(C₆), 126.2 (C_{Arm}), 125.0 (C₇), 123.3 (C_{Arm}), 109.4 (C₅), 75.3 (C₂), 73.9 (C₁), 67.8 (C(CH₃)₃), 26.3 (C(CH₃)₃). HRMS: m/z calcd. para C₁₉H₂₂N₃O₂ (M⁺ + 1): 324.1712; encontrado: 324.1704.

V.17.5. (R,E)-1-Bencihidril-3-[(*tert*-butildiazenil)metil]-3-hidroxiindolín-2-ona (18e).



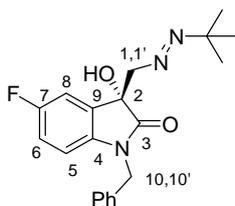
Seguindo el procedimiento general (V.17.), a partir de la 1-bencihidrilindolin-2,3-diona (16e) y la *tert*-butil hidrazona del formaldehído (7) empleando el catalizador **XIIIb** a -78 °C, se obtiene el producto **18e** tras purificación por cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt, 6:1) como un sólido amarillo (76.6 mg, 93 %). P.f.: 50-52 °C. La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak IA, Hexano:PrOH 95:5, 1mL/min, 30 °C, t_r (mayoritario) = 35.2 min., t_r (minoritario) = 64.5 min.). $[\alpha]_D^{20}$ -22.0 (c 1.1, CH₂Cl₂, 64 % ee). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (s, 6H, 5H_{Arom} y H_{8,7,6,6,6,5}), 7.34 (s, 5H, 5H_{Arom}), 7.03-6.99 (m, 3H, H_{8,7} y H_{5,6,6}), 6.49 (d, 1H, J = 7.6 Hz, H₁₀), 4.50 (d, 1H, J = 12.4 Hz, H₁), 4.17 (d, 1H, J = 12.4 Hz, H_{1'}), 3.93 (sa, 1H, OH), 1.06 (s, 9H, *t*-Bu). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 177.1 (C₃), 142.3 (C₄), 137.3 (C_{Arom}), 137.1 (C_{Arm}), 129.2 (C₈), 128.5 (C_{Arm}), 128.5 (C_{Arom}), 128.5 (C_{Arom}), 128.4 (C₉), 128.4 (C_{Arom}), 127.7 (C₆), 127.7 (C_{Arm}), 124.9 (C₇), 122.6 (C_{Arm}), 112.1 (C₅), 74.8 (C₂), 73.6 (C₁), 67.8 (C(CH₃)₃), 58.4 (C₁₀), 26.5 (C(CH₃)₃). HRMS: m/z calcd. para C₂₆H₂₈N₃O₂ (M⁺+1): 414.2182; encontrado: 414.2184.

V.17.6. (R,E)-1-Bencil-3-[(*tert*-butildiazenil)metil]-3-hidroxiindolín-2-ona (19a).



Seguendo el procedimiento general (V.17.), a partir de la 1-bencilisatina (17a) y la *tert*-butil hidrazona del formaldehido (7) empleando el catalizador XIIb a -78 °C, se obtiene el producto 19a tras purificación por cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt, 3:1) como un aceite amarillo (65.5 mg, 97 %). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak IA, Hexano:PrOH 90:10, 1mL/min, 30 °C, t_r (mayoritario) = 17.1 min., t_r (minoritario) = 20.0 min.). $[\alpha]_D^{20}$ -45.3 (c 0.6, CH₂Cl₂, 90 % ee). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.21 (m, 6H, 5H_{Arm} y H₈), 7.14 (t, 1H, J = 7.5 Hz, H₆), 6.96 (t, 1H, J = 7.5 Hz, H₇), 6.65 (d, 1H, J = 7.5 Hz, H₅), 4.97 (d, 1H, J = 15.5 Hz, H_{10 ó 10'}), 4.77 (d, 1H, J = 15.5 Hz, H_{10 ó 10'}), 4.50 (d, 1H, J = 12.5 Hz, H_{1 ó 1'}), 4.23 (s, 1H, OH), 4.16 (d, 1H, J = 12.0 Hz, H_{1 ó 1'}), 0.96 (s, 9H, *t*-Bu). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 177.2 (C₃), 142.6 (C₄), 135.2 (C_{Arm}), 129.6 (C₈), 128.6 (C_{Arm}), 128.4 (C₉), 127.5 (C₆), 127.2 (C_{Arm}), 124.9 (C₇), 122.9 (C_{Arm}), 109.2 (C₅), 75.2 (C₂), 73.6 (C₁), 67.7 (C(CH₃)₃), 43.9 (C₁₀), 26.4 (C(CH₃)₃). HRMS: m/z calcd. para C₂₀H₂₄N₃O₂ (M⁺ -1): 338.1869; encontrado: 338.1870.

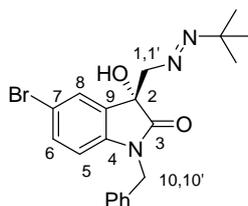
V.17.7. (R,E)-1-Bencil-3-[(*tert*-butildiazene)methyl]-5-fluoro-3-hidroxiindolín-2-ona (19b).



Seguendo el procedimiento general (V.17.), a partir de la 1-bencil-5-fluoroindolín-2,3-diona (17b) y la *tert*-butil hidrazona del formaldehido (7) empleando el catalizador

XIIb a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se obtiene el producto **19b** tras purificación por cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt, 3:1) como un sólido naranja (68.3 mg, 96 %). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AD-H, Hexano:*i*PrOH 90:10, 1mL/min, $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, t_r (*mayoritario*) = 16.7 min., t_r (*minoritario*) = 19.2 min.). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (s, 5H, H_{Arom}), 7.07 (dd, 1H, $J = 7.5, 2.5\text{ Hz}$, H_5), 6.88 (td, 1H, $J = 8.5, 2.5\text{ Hz}$, H_6), 6.59 (dd, 1H, $J = 8.5, 4.0\text{ Hz}$, H_7), 4.96 (d, 1H, $J = 15.5\text{ Hz}$, H_{10}), 4.79 (d, 1H, $J = 15.5\text{ Hz}$, $\text{H}_{10'}$), 4.40 (d, 1H, $J = 12.5\text{ Hz}$, H_1), 4.14 (d, 1H, $J = 12.5\text{ Hz}$, $\text{H}_{1'}$), 3.55 (s, 1H, OH), 1.04 (s, 9H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_3$). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 177.2 (C_3), 159.5 (d, $J = 240.9\text{ Hz}$, C_7), 138.4 (d, $J = 1.8\text{ Hz}$, C_4), 134.8 (C_{Arm}), 130.2 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, C_9), 128.7 (C_{Arm}), 127.6 (C_{Arm}), 127.2 (C_{Arm}), 115.7 (d, $J = 23.4\text{ Hz}$, C_8), 113.1 (d, $J = 24.6\text{ Hz}$, C_6), 109.9 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, C_5), 75.4 (C_2), 73.4 (C_1), 67.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 44.0 (C_{10}), 26.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}$ (M^+-1): 354.1618; encontrado: 3541525.

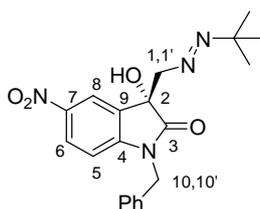
V.17.8. (R,E)-1-Bencil-3-[(*tert*-butildiazenil)metil]-5-bromo-3-hidroxiindolín-2-ona (19c).



Siguiendo el procedimiento general (**V.17.**), a partir de la 1-bencil-5-bromoindolín-2,3-diona (**17c**) y la *tert*-butil hidrazona del formaldehído (**7**) empleando el catalizador **XIIb** a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se obtiene el producto **19c** tras purificación por cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt, 3:1) como un sólido amarillo (76.1 mg, 91 %). P. f.: $113\text{-}115\text{ }^{\circ}\text{C}$. La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AD-H, Hexano:*i*PrOH 95:5, 1mL/min, $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, t_r (*mayoritario*) = 32.3 min., t_r (*minoritario*) = 34.1 min.). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (d, 1H, $J = 7.0\text{ Hz}$, H_8), 7.31-7.26 (m, 6H, H_{Arom} y H_6),

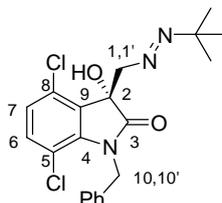
6.55 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H₅), 4.95 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, H₁₀), 4.80 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, H_{10'}), 4.37 (d, 1H, $J = 13.0$ Hz, H₁), 4.15 (d, 1H, $J = 13.0$ Hz, H_{1'}), 3.48 (s, 1H, OH), 1.10 (s, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 176.5 (C₃), 141.7 (C₄), 134.8 (C_{Arom}), 132.6 (C₈), 130.5 (C₉), 128.9 (C_{Arom}), 128.4 (C₆), 127.9 (C_{Arom}), 127.3 (C_{Arom}), 115.8 (C₇), 110.9 (C₅), 75.4 (C₂), 73.3 (C₁), 68.2 (C(CH₃)₃), 44.1 (C₁₀), 26.6 (CH(CH₃)₃). HRMS: m/z calcd. para C₂₀H₂₃N₃O₂⁷⁹Br (M⁺): 416.0974; encontrado: 416.0959. HRMS: m/z calcd. para C₂₀H₂₃N₃O₂⁸¹Br (M⁺): 418.0953; encontrado: 418.0939.

V.17.9. (R,E)-1-Bencil-3-[(*tert*-butildiazenil)metil]-3-hidroxi-5-nitroindolín-2-ona (19d).



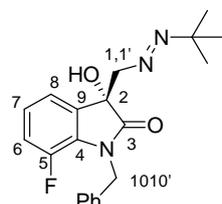
Seguendo el procedimiento general (V.17.), a partir de la 1-bencil-5-nitroindolín-2,3-diona (17d) y la *tert*-butil hidrazona del formaldehído (7) empleando el catalizador **XIIb** a -78 °C, se obtiene el producto **19d** tras purificación por cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt, 4:1) como un aceite amarillo (70.7 mg, 92 %). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AD-H, Hexano:*i*PrOH 90:10, 1mL/min, 30 °C, t_r (mayoritario) = 27.0 min., t_r (minoritario) = 30.0 min.). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (s, 1H, H₈), 8.13 (dd, 1H, $J = 7.5$, 1 Hz, H₆), 7.32-7.28 (m, 5H, H_{Arom}), 6.76 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, H₅), 4.98 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, H₁₀), 4.87 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, H_{10'}), 4.40 (d, 1H, $J = 13.0$ Hz, H₁), 4.25 (d, 1H, $J = 13.0$ Hz, H_{1'}), 4.0 (s, 1H, OH), 1.02 (s, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 177.1 (C₃), 148.3 (C₄), 143.6 (C₇), 134.1 (C_{Arm}), 129.5 (C₉), 129.1 (C_{Arom}), 128.2 (C_{Arm}), 127.3 (C_{Arom}), 126.7 (C₈), 121.0 (C₅), 109.1 (C₆), 74.9 (C₂), 72.8 (C₁), 68.5 (C(CH₃)₃), 44.3 (C₁₀), 26.5 (C(CH₃)₃). HRMS: m/z calcd. para C₂₀H₂₃N₄O₄ (M⁺+1): 383.1719; encontrado: 383.1718.

V.17.10. (R,E)-1-Bencil-3-[(*tert*-butildiazenil)metil]-4,7-dicloro-3-hidroxiindolín-2-ona (19e).



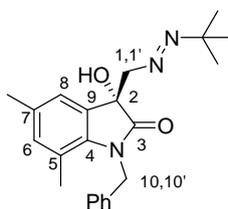
Siguiendo el procedimiento general (V.17.), a partir de la 1-bencil-4,7-dicloroindolín-2,3-diona (17e) y la *tert*-butil hidrazona del formaldehído (7) empleando el catalizador XIVb a -78 °C, se obtiene el producto 19e tras purificación por cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt, 3:1) como un sólido amarillo (75.8 mg, 93 %). P. f.: 107-109 °C. La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AD-H, Hexano:*i*PrOH 90:10, 1mL/min, 30 °C, t_r (mayoritario) = 18.8 min., t_r (minoritario) = 25.3 min.). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.27-7.21 (m, 5H, H_{Arm}), 7.06 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, H_6), 6.85 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, H_7), 5.30 (s, 2H, $\text{H}_{10, 10'}$), 4.63 (s, 2H, $\text{H}_{1,1'}$), 4.25 (s, 1H, OH), 0.93 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 177.6 (C_3), 140.6 (C_4), 136.5 (C_{Arm}), 133.0 (C_8), 130.5 (C_{Arm}), 128.5 (C_{Arm}), 127.5 (C_9), 127.2 (C_6), 126.3 (C_{Arm}), 124.8 (C_7), 114.1 (C_5), 75.5 (C_2), 70.9 (C_1), 67.7 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 45.0 (C_{10}), 26.1 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$). HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2$ (M^++1): 406.1089; encontrado: 406.1075.

V.17.11. (R,E)-1-Bencil-3-[(*tert*-butildiazenil)metil]-7-fluoro-3-hidroxiindolín-2-ona (19f).



Siguiendo el procedimiento general (V.17.), a partir de la 1-bencil-7-fluorindolín-2,3-diona (**17f**) y la *tert*-butil hidrazona del formaldehído (**7**) empleando el catalizador **XIb** a -78 °C, se obtiene el producto **19f** tras purificación por cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt, 3:1) como un sólido amarillo (66 mg, 93 %). P. f.: $84-86$ °C. La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AD-H, Hexano:ⁱPrOH 90:10, 1mL/min, 30 °C, t_r (mayoritario) = 14.8 min., t_r (minoritario) = 17.0 min.). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, 2H, $J = 6.8$ Hz, H_{Arom}), 7.34-7.26 (m, 3H, H_{Arom}), 7.16-7.01 (m, 1H, H₇), 7.00-6.97 (m, 2H, H₈ y H₆), 5.07 (q, 2H, $J = 15.2$ Hz, H_{10,10'}), 4.46 (d, 1H, $J = 12.4$ Hz, H_{1 δ 1'}), 4.16 (d, 1H, $J = 12.8$ Hz, H_{1 δ 1'}), 3.73 (s, 1H, OH), 1.03 (s, 9 H, (C(CH₃)₃)). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 176.7 (C₃), 147.5 (d, $J = 243.0$ Hz, C₅), 136.5 (C_{Arom}), 131.3 (d, $J = 3.0$ Hz, C₉), 129.4 (d, $J = 8.0$ Hz, C₄), 128.6 (d, $J = 1.0$ Hz, C_{Arom}), 127.7 (C_{Arom}), 127.6 (d, $J = 2.0$ Hz, C_{Arom}), 123.8 (d, $J = 7.0$ Hz, C₇), 120.9 (d, $J = 3.0$ Hz, C₈), 118.0 (d, $J = 20.0$ Hz, C₆), 75.4 (d, $J = 3.0$ Hz, C₂), 73.5 (C₁), 68.1 (C(CH₃)₃), 45.5 (d, $J = 5.0$ Hz, C₁₀), 26.4 (C(CH₃)₃). HRMS: m/z calcd. para C₂₀H₂₃N₃O₂F (M⁺+1): 356.1774; encontrado: 356.1772.

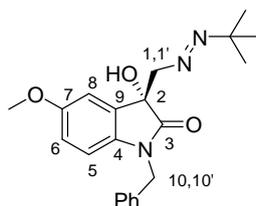
V.17.12. (R,E)-1-Bencil-3-[(*tert*-butildiazenil)metil]-3-hidroxi-5,7-dimetilindolín-2-ona (19g).



Siguiendo el procedimiento general (V.17.), a partir de la 1-bencil-5,7-dimetilindolín-2,3-diona (**17g**) y la *tert*-butil hidrazona del formaldehído (**7**) empleando el catalizador **XIb** a -78 °C, se obtiene el producto **19g** tras purificación por cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt, 3:1) como un aceite naranja (72.9 mg, 99

%). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak IB, Hexano:ⁱPrOH 95:5, 1mL/min, 30 °C, t_r (mayoritario) = 15.0 min., t_r (minoritario) = 17.0 min.). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, H_{Arom}), 7.22 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, H_{Arom}), 7.17 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, H_{Arom}), 7.00 (s, 1H, H₈), 6.74 (s, 1H, H₆), 5.12 (q, 2H, $J = 17.0$ Hz, H_{10, 10'}), 4.40 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz, H₁), 4.10 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz, H_{1'}), 3.45 (s, 1H, OH), 2.22 (s, 3H, Me), 2.15 (s, 3H, Me), 1.06 (s, 9H, CH(CH₃)₃). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 178.3 (C₃), 138.1 (C₄), 137.0 (C_{Arm}), 133.8 (C₈), 132.5 (C₇), 129.3 (C₉), 128.7 (C_{Arm}), 127.0 (C₆), 125.7 (C_{Arm}), 123.5 (C_{Arm}), 119.6 (C₅), 74.6 (C₂), 73.9 (C₁), 67.7 (C(CH₃)₃), 45.0 (C₁₀), 26.4 (C(CH₃)₃), 20.5 (Me), 18.4 (Me). HRMS: m/z calcd. para C₂₂H₂₇N₃O₂ (M⁺+1): 366.2182; encontrado: 366.2174.

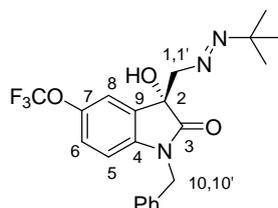
V.17.13. (R,E)-1-Bencil-3-[(*tert*-butildiazenil)metil]-3-hidroxi-5-metoxiindolín-2-ona (19h).



Seguindo el procedimiento general (V.17.), a partir de la 1-bencil-5-metoxiindolín-2,3-diona (17h) y la *tert*-butil hidrazona del formaldehído (7) empleando el catalizador XIVb a -78 °C, se obtiene el producto 19h tras purificación por cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt, 3:1) como un sólido naranja (69.2 mg, 94 %). P. f.: 112-114 °C. La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak IA, Hexano:ⁱPrOH 90:10, 1mL/min, 30 °C, t_r (mayoritario) = 15.7 min., t_r (minoritario) = 16.9 min.). $[\alpha]_D^{20}$ -31.1 (c 0.5, CH₂Cl₂, 92 % ee). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.29 (m, 5H, 5H_{Arom}), 6.99 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H₅), 6.73 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.4$ Hz, H₆), 6.60 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, H₈), 4.99 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, H_{10 ó 10'}), 4.81 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, H_{10 ó 10'}), 4.47 (d, 1H, $J = 12.4$ Hz, H_{1 ó 1'}), 4.17 (d, 1H, $J = 12.4$ Hz, H_{1 ó 1'}), 3.95 (s,

^1H , OH), 3.75 (s, 3H, OMe), 1.06 (s, 9H, *t*-Bu). ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 176.7 (C_3), 156.3 (C_7), 136.0 (C_{Arm}), 135.4 (C_4), 129.6 (C_9), 128.8 (C_{Arm}), 127.7 (C_{Arom}), 127.3 (C_{Arom}), 114.8 (C_5), 111.9 (C_6), 110.0 (C_8), 75.7 (C_2), 73.5 (C_1), 68.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 55.8 (OCH_3), 44.1 (C_{10}), 26.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ (M^++1): 367.1896; encontrado: 338.1870.

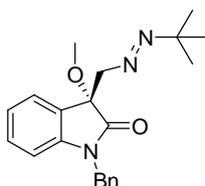
V.17.14. (*R,E*)-1-Bencil-3-[(*tert*-butildiazenil)metil]-3-hidroxi-5-(trifluorometoxi)-indolín-2-ona (19i).



Siguiendo el procedimiento general (V.17.), a partir de la 1-bencil-5-trifluorometoxiindolín-2,3-diona (17i) y la *tert*-butil hidrazona del formaldehído (7) empleando el catalizador XIVb a -78 °C, se obtiene el producto 19i tras purificación por cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt, 3:1) como un sólido amarillo (80.1 mg, 95 %). P. f.: 100-103 °C. La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak AD-H, Hexano:PrOH 98:2, 1mL/min, 30 °C, t_r (mayoritario) = 31.8 min., t_r (minoritario) = 35.7 min.). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.27 (m, 5H, H_{Arom}), 7.22 (s, 1H, H_8), 7.05 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H_5), 6.66 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H_6), 4.99 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, H_{10}), 4.80 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, $\text{H}_{10'}$), 4.45 (dd, 1H, $J = 12.5, 2$ Hz, H_1), 4.16 (d, 1H, $J = 13$ Hz, H_1), 3.76 (s, 1H, OH), 1.01 (s, 9H, *t*-Bu). ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 176.8 (C_3), 145.0 (C_7), 141.4 (C_{Arm}), 134.8 (C_4), 130.0 (C_9), 129.0 (C_{Arom}), 128.0 (C_{Arom}), 127.3 (C_{Arm}), 122.9 (C_5), 120.4 (c, $J = 256.6$ Hz, 2CF_3), 119.1 (C_8), 110.0 (C_6), 75.4 (C_2), 73.3 (C_1), 68.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 44.2 (C_{10}), 26.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_3$ (M^++1): 422.1692; encontrado: 422.1695.

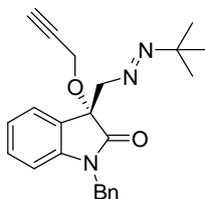
V.18. Procedimiento general para la síntesis de los aza-compuestos *O*-alquilados **20 y **21**.**

A una disolución del crudo del diazeno **19a** (0.2 mmol) y Cs₂CO₃ (130 mg, 0.4 mmol) en CH₃CN seco (0.7 mL) a 0 °C se adiciona el agente alquilante (8 mmol de MeI o bromuro de propargilo). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que se consume el diazeno (monitorización por c.c.f., 24 h). La reacción se diluye con H₂O (3 mL), se extrae con AcOEt (3 x 5 mL), se seca sobre Na₂SO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna (9:1 Ciclohexano-AcOEt) para obtener los productos **20** y **21**. El exceso enantiomérico (ee) se determinó mediante HPLC.

V.18.1. (*R,E*)-1-Bencil-3-[(*tert*-butildiazenil)metil]-3-metoxiindolín-2-ona (20**).**

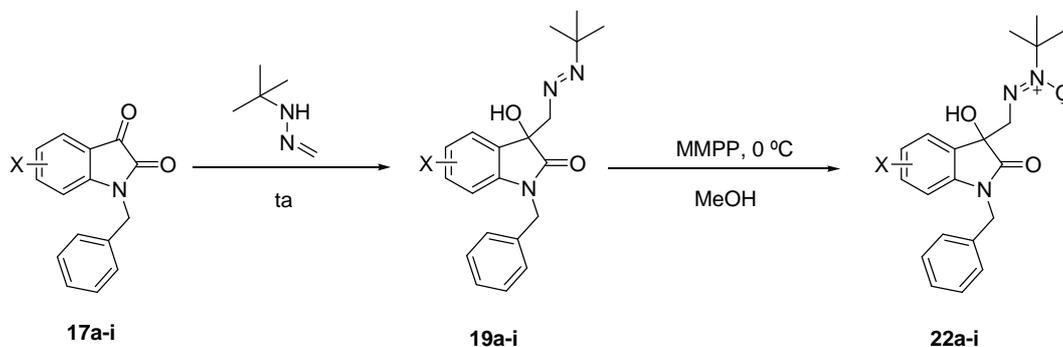
Siguiendo el procedimiento general (apartado **V.20.**), se obtiene **20** (66 mg, 94%) como un aceite amarillo. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.22 (m, 6H), 7.17 (td, 1H, *J* = 7.8, 1.3 Hz), 7.01 (td, 1H, *J* = 7.5, 1.0 Hz), 6.67 (dt, 1H, *J* = 7.8, 0.8 Hz), 4.97 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz), 4.90 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz), 4.51 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz), 4.14 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz), 3.18 (s, 3H), 0.89 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 175.2, 143.7, 135.6, 129.8, 128.8, 127.7, 127.4, 125.5, 122.8, 109.2, 81.3, 73.4, 67.5, 52.7, 44.0, 26.4. HRMS: *m/z* calcd. para [C₂₁H₂₅N₃O₂]⁺ 352.2025; encontrado: 352.2034. La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak IA, Hexane/*i*-PrOH, 90:10, 1 mL/min, 30 °C, *t_r* (mayoritario) = 7.9 min., *t_r* (minoritario) = 6.6 min.). [α]_D²⁰ = -18.4 (c 1.0, CHCl₃, 98 % ee).

V.18.2. (*R,E*)-1-Bencil-3-[(*tert*-butildiazenil)metil]-3-(prop-2-in-1-iloxi)indolín-2-ona (21).



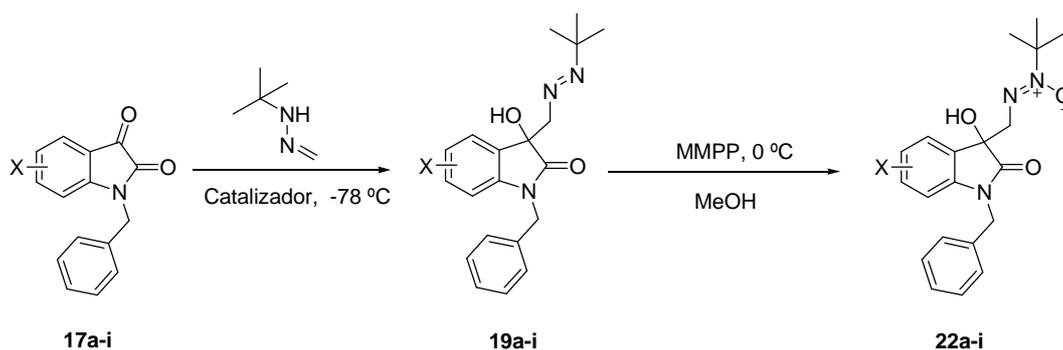
Siguiendo el procedimiento general (apartado **V.20.**), se obtiene **21** (64 mg, 85%) como un aceite amarillo. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.16 (m, 6H), 7.11 (td, 1H, $J = 7.8, 1.3$ Hz), 6.93 (td, 1H, $J = 7.6, 0.9$ Hz), 6.61 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 4.87 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 4.81 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 4.50 (d, 1H, $J = 12.1$ Hz), 4.11 (d, 1H, $J = 12.1$ Hz), 4.03 (dd, 1H, $J = 14.8, 2.4$ Hz), 3.91 (dd, 1H, $J = 14.8, 2.5$ Hz), 2.26 (t, 1H, $J = 2.5$ Hz), 0.80 (s, 9H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 174.5, 143.6, 135.4, 130.2, 128.8, 127.7, 127.5, 125.8, 124.8, 122.8, 109.2, 80.6, 79.1, 74.8, 73.3, 53.3, 44.1, 26.4, HRMS: m/z calcd. para $[\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2]^+$ 376.2025; encontrado: 376.2023. La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC para la enona **23** $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -22.0$ (c 1.8, CHCl_3 , 96 % ee).

V.19. Procedimiento general para la síntesis “in situ” de los derivados de isatina *N*-oxidados 22a-i a partir de los productos 19a-i obtenidos en la reacción no catalizada.



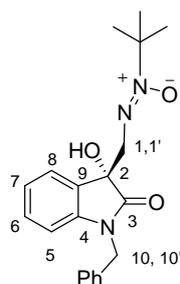
Al crudo del producto **19** (obtenido siguiendo el procedimiento **V.16.**) a 0 °C se le adiciona MeOH (1 mL) y MMPP hexahidrato (197.9 mg, 2 equiv.) y se deja evolucionar lentamente y con agitación hasta temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción (2-3 horas), se le añade H₂O y el producto oxidado se extrae con DCM (x 3). El producto **22** se obtiene tras purificación en columna sobre gel de sílice (Hexano:AcOEt, 2:1).

V.20. Procedimiento general para la síntesis “in situ” de los derivados de isatina N-oxidados (22a-i) a partir de los productos de la adición organocatalítica enantioselectiva.



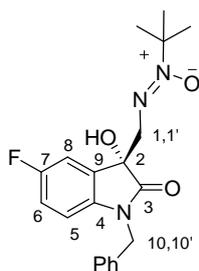
Al crudo de producto **19** (obtenido siguiendo el procedimiento **V.17.**) a -78 °C se le adiciona MeOH (1 mL) y MMPP (494.6 mg, 5 equiv.) y se deja evolucionar lentamente y con agitación hasta temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción, se le añade H₂O y el producto oxidado se extrae con DCM (x 3). El producto aislado se obtiene tras purificación en columna sobre gel de sílice (Hexano:AcOEt, 2:1).

V.20.1. N-Óxido de la (R,E)-1-bencil-3-[(*tert*-butildiazenil)metil]-3-hidroxiindolín-2-ona (22a).



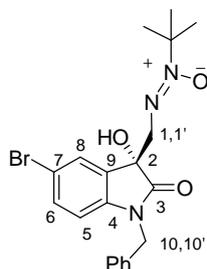
Siguiendo el procedimiento general (V.20.), a partir de **19a** se obtiene el correspondiente *N*-óxido **22a** tras purificación por cromatografía en columna (Hexano-AcOEt, 2:1) como un aceite amarillo (62 mg, 88 %). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak IA, Hexano:*i*PrOH 90:10, 1mL/min, 30 °C, t_r (mayoritario) = 20.9 min., t_r (minoritario) = 27.5 min.). $[\alpha]_D^{20}$ -33.3 (c 1.5, CH₂Cl₂, 98 % ee). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (ddd, 1H, J = 4.7, 0.9, 0.4 Hz, H₈), 7.35-7.29 (m, 5H, H_{Arom.}), 7.22 (dd, 1H, J = 7.7, 1.3 Hz, H₆), 7.06 (td, 1H, J = 7.5, 1.0 Hz, H₇), 6.75 (d, 1H, J = 7.8 Hz, H₅), 5.07 (d, 1H, J = 15.7 Hz, H_{10 ó 10'}), 4.78 (d, 1H, J = 15.7 Hz, H_{10 ó 10'}), 4.10 (d, 1H, J = 17.3 Hz, H_{1 ó 1'}), 3.81 (d, 1H, J = 17.3 Hz, H_{1 ó H1'}), 3.45 (sa, 1H, OH), 1.44 (s, 9H, *t*-Bu). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177.0 (C₃), 142.9 (C₄), 135.4 (C_{Arm}), 129.9 (C₈), 129.2 (C₉), 128.8 (C_{Arm}), 127.7 (C₆), 127.3 (C_{Arm}), 124.4 (C₇), 123.1 (C_{Arm}), 109.4 (C₅), 76.9 (C₂), 74.9 (C(CH₃)₃), 58.0 (C₁), 43.9 (C₁₀), 28.1 (C(CH₃)₃). HRMS: m/z calcd. para C₂₀H₂₄N₃O₃ (M⁺ + 1): 354.1818; encontrado: 354.1809.

V.20.2. *N*-Óxido de la (*R,E*)-1-bencil-3-[(*tert*-butildiazenil)metil]-5-fluoro-3-hidroxiindolín-2-ona (**22b**).



Seguendo el procedimiento general (V.20.), a partir de **19b** se obtiene el correspondiente *N*-óxido **22b** tras purificación por cromatografía en columna (Hexano-AcOEt, 2:1) como un sólido amarillo (73.5 mg, 99 %). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak IA, Hexano:ⁱPrOH 90:10, 1mL/min, 30 °C, t_r (mayoritario) = 24.2 min., t_r (minoritario) = 27.8 min.). $[\alpha]_D^{20}$ -39.1 (*c* 0.7, CH₂Cl₂, 98 % ee). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.28 (s, 5H, H_{Arom}), 7.19 (dd, 1H, *J* = 7.6, 2.4 Hz, H₅), 6.91 (td, 1H, *J* = 9.0, 2.5 Hz, H₆), 6.65 (dd, 1H, *J* = 8.4, 4.0 Hz, H₇), 5.06 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz, H₁₀), 4.73 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz, H_{10'}), 4.15 (sa, 1H, OH), 4.09 (d, 1H, *J* = 17.6 Hz, H₁), 3.82 (d, 1H, *J* = 17.6 Hz, H_{1'}), 1.43 (s, 9H, CH(CH₃)₃). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 177.1 (C₃), 159.4 (d, *J* = 241.0 Hz, C₇), 138.7 (d, *J* = 2.0 Hz, C₄), 135.1 (C_{Arom}), 131.1 (d, *J* = 8.0 Hz, C₉), 128.9 (C_{Arom}), 127.8 (C_{Arom}), 127.3 (C_{Arom}), 116.0 (d, *J* = 23.0 Hz, C₈), 112.8 (d, *J* = 24.0 Hz, C₆), 110.1 (d, *J* = 8.0 Hz, C₅), 76.8 (C₂), 75.2 (d, *J* = 75.2 Hz, C₁), 58.1 (C(CH₃)₃), 44.1 (C₁₀), 28.1 (C(CH₃)₃). HRMS: *m/z* calcd. para C₂₀H₂₂N₃O₂F (M⁺): 371.1645; encontrado: 371.1639.

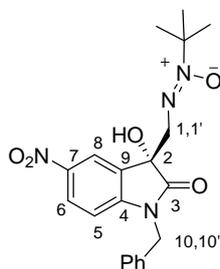
V.20.3. *N*-Óxido de la (*R,E*)-1-bencil-3-[(*tert*-butildiazenil)metil]-5-bromo-3-hidroxiindolín-2-ona (**22c**).



Seguendo el procedimiento general (V.20.), a partir de **19c** se obtiene el correspondiente *N*-óxido **22c** tras purificación por cromatografía en columna (Hexano-AcOEt, 2:1) como un sólido amarillo (78.9 mg, 90 %). P. f.: 126-130 °C. La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak IB, Hexano:ⁱPrOH 95:5, 1mL/min, 30 °C, t_r (mayoritario) = 16.7 min., t_r (minoritario) = 14.9 min.). $[\alpha]_D^{20}$ +1.4 (*c* 0.6, CH₂Cl₂, 98 % ee). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H₈), 7.35

(d, 1H, $J = 2$ Hz, H₆), 7.33-7.28 (m, 5H, H_{Arom}), 6.61 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, H₅), 5.04 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, H₁₀), 4.74 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, H_{10'}), 4.07 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz, H₁), 3.98 (sa, 1H, OH), 3.81 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz, H_{1'}), 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 176.7 (C₃), 141.8 (C₄), 134.9 (C_{Arom}), 132.6 (C₈), 131.4 (C₉), 128.9 (C_{Arom}), 128.0 (C₆), 127.9 (C_{Arom}), 127.3 (C_{Arom}), 115.8 (C₇), 110.9 (C₅), 77.1 (C₂), 75.0 (C₁), 58.0 (C(CH₃)₃), 44.0 (C₁₀), 28.1 (CH(CH₃)₃). HRMS: m/z calcd. para C₂₀H₂₃N₃O₂⁷⁹Br (M⁺): 431.0845; encontrado: 431.0829. HRMS: m/z calcd. para C₂₀H₂₃N₃O₂⁸¹Br (M⁺): 433.0824; encontrado: 433.0824.

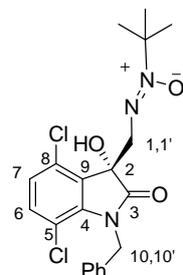
V.20.4. *N*-Óxido de la (*R,E*)-1-bencil-3-[(*terc*-butildiazenil)metil]-3-hidroxi-5-nitroindolín-2-ona (**22d**).



Siguiendo el procedimiento general (V.20.), a partir de **19d**, se obtiene el correspondiente *N*-óxido **22d** tras purificación por cromatografía en columna (Hexano:AcOEt, 2:1) como un aceite amarillo (72.8 mg, 91 %). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak IB, Hexano:^{*i*}PrOH 90:10, 1mL/min, 30 °C, t_r (*mayoritario*) = 30.2 min., t_r (*minoritario*) = 28.9 min.). $[\alpha]_D^{20}$ -3.4 (c 0.5, CH₂Cl₂, 94 % ee). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H₈), 8.21 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.4$ Hz, H₆), 7.38-7.32 (m, 5H, H_{Arom}), 6.85 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H₅), 5.11 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, H₁₀), 4.85 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, H_{10'}), 4.11 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz, H₁), 3.83 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz, H_{1'}), 3.77 (s, 1H, OH), 1.47 (s, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 177.1 (C₃), 148.4 (C₄), 143.8 (C₇), 134.3 (C_{Arm}), 130.2 (C₉), 129.1 (C_{Arom}), 128.3 (C_{Arm}), 127.3 (C_{Arom}), 126.9 (C₈), 120.7 (C₅), 109.2 (C₆), 77.4 (C₂), 74.5 (C₁), 57.9 (C(CH₃)₃), 44.3

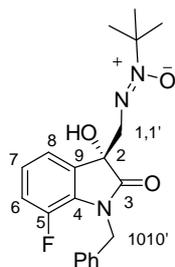
(C₁₀), 28.1 (C(CH₃)₃). HRMS: m/z calcd. para C₂₀H₂₃N₄O₅ (M⁺+1): 399.1668; encontrado: 399.1655.

V.20.5. *N*-Óxido de la (*R,E*)-1-bencil-3-[(*tert*-butildiazenil)metil]-4,7-dicloro-3-hidroxiindolín-2-ona (22e).



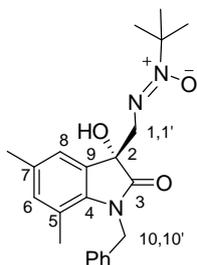
Seguendo el procedimiento general (V.20.), a partir de **19e**, se obtiene el correspondiente *N*-óxido **22e** tras purificación por cromatografía en columna (Hexano-AcOEt, 2:1) como un sólido amarillo (83.1 mg, 98 %). P. f.: 142-144 °C. La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak IB, Hexano:ⁱPrOH 94:6, 1mL/min, 30 °C, t_r (mayoritario) = 13.1 min., t_r (minoritario) = 14.0 min.). $[\alpha]_D^{20}$ -32.9 (c 0.5, CH₂Cl₂, 94 % ee). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.29 (m, 5H, H_{Arm}), 7.15 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H₆), 6.95 (d, 1H, J = 8.4 Hz, H₇), 5.35 (s, 2H, H₁₀, 10'), 4.50 (d, 1H, J = 17.2 Hz, H_{1'}), 4.06 (sa, 1H, OH), 4.05 (d, 1H, J = 17.6 Hz, H_{1'}), 1.39 (C(CH₃)₃). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 177.5 (C₃), 140.8 (C₄), 136.8 (C_{Arm}), 133.3 (C₈), 130.5 (C_{Arm}), 128.6 (C_{Arm}), 128.4 (C₉), 127.3 (C₆), 126.5 (C_{Arm}), 125.0 (C₇), 114.3 (C₅), 76.9 (C₂), 75.5 (C₁), 55.9 (C(CH₃)₃), 45.1 (C₁₀), 28.1 (C(CH₃)₃). HRMS: m/z calcd. para C₂₀H₂₂N₃O₃Cl₂ (M⁺+1): 422.1038; encontrado: 422.1025.

V.20.6. *N*-Óxido de la (*R,E*)-1-bencil-3-[(*tert*-butildiazenil)metil]-7-fluoro-3-hidroxiindolín-2-ona (22f).



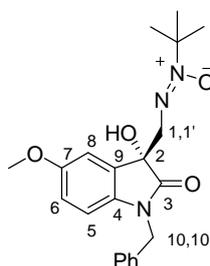
Seguindo el procedimiento general (V.20.), a partir de **19f** se obtiene el correspondiente *N*-óxido **22f** tras purificación por cromatografía en columna (Hexano:AcOEt, 2:1) como un aceite marrón (69.9 mg, 94 %). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak IA, Hexano:PrOH 90:10, 1mL/min, 30 °C, t_r (mayoritario) = 16.3 min., t_r (minoritario) = 19.7 min.). $[\alpha]_D^{20}$ -44.6 (c 0.7, CH₂Cl₂, 98 % ee). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, 2H, J = 7.2 Hz, H_{Arom}), 7.33-7.25 (m, 3H, H_{Arom}), 7.23-7.21 (m, 1H, H₇), 7.03-6.99 (m, 2H, H₈ y H₆), 5.13 (d, 1H, J = 15.2 Hz, H₁₀), 4.97 (d, 1H, J = 15.6 Hz, H_{10'}), 4.08 (s, 1H, OH), 4.08 (d, 1H, J = 17.2 Hz, H₁₀), 3.82 (d, 1H, J = 17.6 Hz, H_{10'}), 1.38 (s, 9 H, (C(CH₃)₃)). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 177.1 (C₃), 147.4 (d, J = 244.0 Hz, C₅), 136.6 (C_{Arm}), 132.4 (d, J = 3.0 Hz, C₉), 129.3 (d, J = 8.0 Hz, C₄), 128.6 (s, C_{Arom}), 127.6 (C_{Arm}), 127.6 (d, J = 2.0 Hz, C_{Arom}), 124.0 (d, J = 7.0 Hz, C₇), 120.4 (d, J = 4.0 Hz, C₈), 118.1 (d, J = 20.0 Hz, C₆), 77.0 (C₂), 75.0 (d, J = 3 Hz, C₁), 58.1 (C(CH₃)₃), 45.5 (d, J = 5.0 Hz, C₁₀), 27.8 (C(CH₃)₃). HRMS: m/z calcd. para C₂₀H₂₃N₃O₂F (M⁺+1): 372.1723; encontrado: 372.1711.

V.20.7. *N*-Óxido de la (*R,E*)-1-bencil-3-[(*tert*-butildiazenil)metil]-3-hidroxi-5,7-dimetilindolín-2-ona (**22g**).



Seguendo el procedimiento general (V.20.), a partir de **19g** se obtiene el correspondiente *N*-óxido **22g** tras purificación por cromatografía en columna (Hexano-AcOEt, 2:1) como un sólido amarillo (73.5 mg, 96 %). P. f.: 137-140 °C. La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak IA, Hexano:ⁱPrOH 90:10, 1mL/min, 30 °C, t_r (mayoritario) = 34.3 min., t_r (minoritario) = 36.2 min.). $[\alpha]_D^{20}$ -17.1 (*c* 1.1, CH₂Cl₂, 98 % ee). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.21 (m, 5H, H_{Arom}), 7.14 (s, 1H, H₈), 6.82 (s, 1H, H₆), 5.25 (d, 1H, *J* = 16.8 Hz, H₁₀), 5.10 (d, 1H, *J* = 16.8 Hz, H_{10'}), 4.07 (d, 1H, *J* = 17.2 Hz, H₁), 3.82 (d, 1H, *J* = 17.6 Hz, H_{1'}), 3.47 (s, 1H, OH), 2.28 (s, 3H, Me), 2.22 (s, 3H, Me), 1.52 (s, 9H, CH(CH₃)₃). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 178.0 (C₃), 138.3 (C₄), 137.2 (C_{Arm}), 134.2 (C₈), 132.8 (C₇), 129.9 (C₉), 128.9 (C_{Arm}), 127.2 (C₆), 125.7 (C_{Arm}), 123.1 (C_{Arm}), 119.9 (C₅), 77.0 (C₂), 74.1 (C₁), 58.3 (C(CH₃)₃), 45.1 (C₁₀), 28.2 (C(CH₃)₃), 20.7 (Me), 18.5 (Me). HRMS: *m/z* calcd. para C₂₂H₂₇N₃O₃ (M⁺): 381.2052; encontrado: 381.2064.

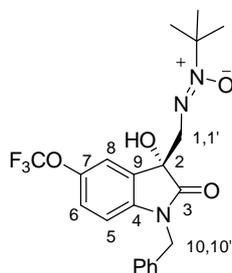
V.20.8. *N*-Óxido de la (*R,E*)-1-bencil-3-[(*terc*-butildiazenil)metil]-3-hidroxi-5-metoxiindolín-2-ona (22h**).**



Seguendo el procedimiento general (V.20.), a partir de **19h**, se obtiene el correspondiente *N*-óxido **22h** tras purificación por cromatografía en columna (Hexano-AcOEt, 2:1) como un aceite marrón (75.0 mg, 98 %). La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak IA, Hexano:ⁱPrOH 90:10, 1mL/min, 30 °C, t_r (mayoritario) = 32.5 min., t_r (minoritario) = 46.6 min.). $[\alpha]_D^{20}$ -11.8 (*c* 0.6, CH₂Cl₂, 98 %

ee). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.29 (m, 5H, 5H_{Arom}), 7.07 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H_5), 6.76 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.4$ Hz, H_6), 6.64 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H_8), 5.05 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, $\text{H}_{10 \text{ ó } 10'}$), 4.77 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz, $\text{H}_{10 \text{ ó } 10'}$), 4.08 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz, $\text{H}_1 \text{ ó } 1'$), 3.80 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz, $\text{H}_1 \text{ ó } 1'$), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.51 (s, 1H, OH), 1.47 (s, 9H, *t*-Bu). ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 176.7 (C_3), 156.3 (C_7), 136.1 (C_4), 135.5 (C_{Arm}), 130.3 (C_9), 128.8 (C_{Arm}), 127.7 (C_{Arom}), 127.3 (C_{Arom}), 114.7 (C_5), 111.4 (C_6), 110.0 (C_8), 77.0 (C_2), 75.2 (C_1), 58.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 55.8 (OCH_3), 44.0 (C_{10}), 28.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). HRMS: m/z calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ (M^+): 383.1845; encontrado: 383.1853.

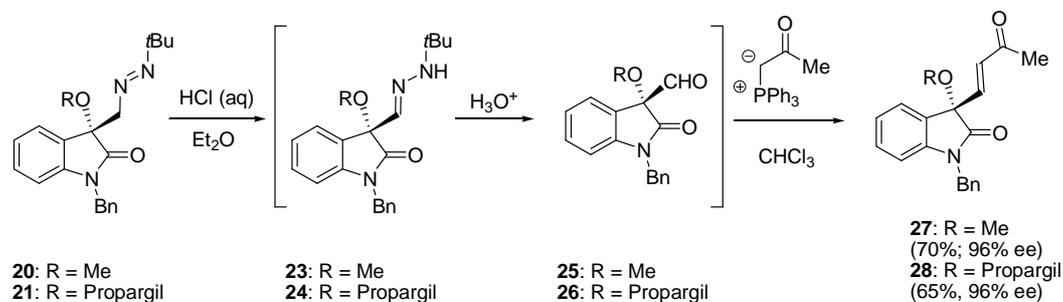
V.20.9. *N*-Óxido de la (*R,E*)-1-bencil-3-[(*terc*-butildiazenil)metil]-3-hidroxi-5-(trifluorometoxi)-indolín-2-ona (**22i**).



Seguendo el procedimiento general (**V.20.**), a partir de **19i**, se obtiene el correspondiente *N*-óxido **22i** tras purificación por cromatografía en columna (Hexano-AcOEt, 2:1) como un sólido blanco (84.0 mg, 96 %). P. f.: 142-144 °C. La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak IB, Hexano:ⁱPrOH 94:6, 1mL/min, 30 °C, t_r (*mayoritario*) = 15.3 min., t_r (*minoritario*) = 14.7 min.). $[\alpha]_D^{20}$ -27.2 (c 0.7, CH_2Cl_2 , 98 % ee). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.31 (m, 6H, H_{Arom} y H_8), 7.11 (dd, 1H, $J = 8.4, 1.6$ Hz, H_6), 6.73 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H_5), 5.08 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, H_{10}), 4.79 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz, $\text{H}_{10'}$), 4.09 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz, H_1), 3.78 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz, $\text{H}_{1'}$), 3.42 (s, 1H, OH), 1.47 (s, 9H, *t*-Bu). ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 177.3 (C_3), 145.1 (C_7), 141.4 (C_{Arm}), 134.9 (C_4), 131.0 (C_9), 129.0 (C_{Arom}), 128.0 (C_{Arom}), 127.3 (C_{Arm}), 122.9 (C_5), 120.5 (c , $J = 255.4$ Hz, 2CF_3), 118.7 (C_8), 110.0 (C_6), 77.1 (C_2), 75.1

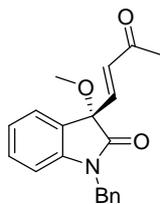
(C₁), 58.0 (C(CH₃)₃), 44.2 (C₁₀), 28.0 (C(CH₃)₃). HRMS: *m/z* calcd. para C₂₁H₂₂N₃O₄F₃ (M⁺): 437.1562; encontrado: 437.1563.

V.21. Procedimiento general para la síntesis de 27 y 28.



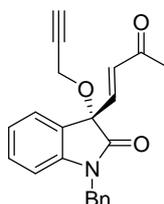
A una disolución del azocompuesto **20** ó **21** (0.2 mmol) en Et₂O (1.8 mL) a 0 °C se le adiciona HCl acuoso (0.8 mL, 6M). La mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae con Et₂O (2 x 5 mL) y CH₂Cl₂ (2 x 5 mL). El disolvente se elimina a presión reducida obteniéndose los crudos de los correspondientes aldehídos **25** y **26**. A la disolución del aldehído **25** ó **26** (0.2 mmol) se le adiciona inmediatamente la 1-(trifenilfosforaniliden)propan-2-ona (1.3 eq., 82.8 mg) en CHCl₃ (3 mL). La mezcla se agita a 60 °C hasta que se consume el aldehído (monitorización por c.c.f., 2-3 h.). Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (Tolueno/AcOEt). El exceso enantiomérico (ee) se determinó mediante HPLC.

V.21.1. (*S,E*)-1-Bencil-3-metoxi-3-(3-oxobut-1-en-1-il)indolín-2-ona (**27**).



Siguiendo el procedimiento general (V.21.), se obtiene **27** tras purificación por cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt, 9:1) como un aceite amarillo (45 mg, 70 %). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.15 (m, 7H), 7.03 (td, 1H, $J = 7.2, 1.0$ Hz), 6.73-6.69 (m, 1H), 6.67 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 6.27 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 4.91 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 4.81 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 3.12 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 197.7, 173.4, 143.0, 141.9, 135.1, 131.1, 130.6, 128.9, 127.9, 127.2, 125.3, 125.2, 123.5, 110.0, 82.4, 53.1, 44.1, 27.6. HRMS: m/z calcd. Para $[\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3]^+$ 322.1443; encontrado: 322.1445. La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak IA, Hexane/*i*-PrOH, 90:10, 1 mL/min, 30 °C, t_r (mayoritario) = 14.8 min., t_r (minoritario) = 12.7 min.). $[\alpha]_D^{20} = +0.4$ (c 0.8, CHCl_3 , 96 % ee).

V.21.2. (S,E)-1-Bencil-3-(3-oxobut-1-en-1-il)-3-(prop-2-in-1-iloxi)indolín-2-ona (**28**).



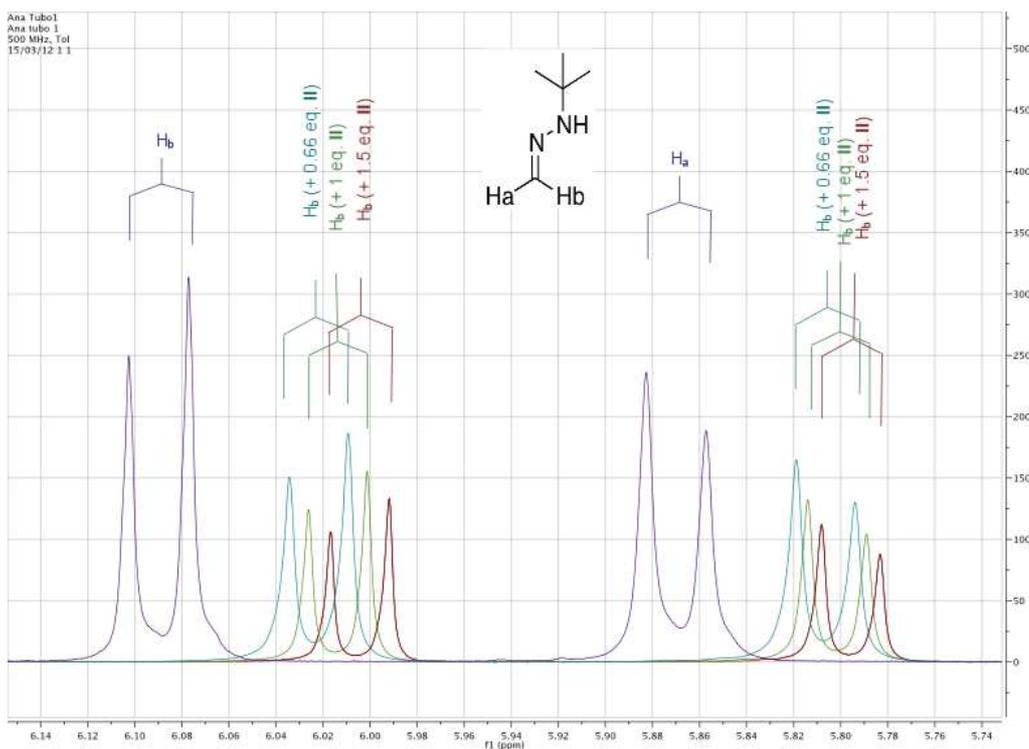
Siguiendo el procedimiento general (V.21.), se obtiene **28** tras purificación por cromatografía en columna (Tolueno-AcOEt, 12:1) como un aceite amarillo (45 mg, 65 %). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.14 (m, 7H), 7.04 (td, 1H, $J = 7.6, 0.9$ Hz), 6.72 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 6.73-6.69 (m, 1H), 6.24 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 4.84 (s, 2H), 4.06 (dd, 1H, $J = 14.8, 2.5$ Hz), 3.93 (dd, 1H, $J = 14.8, 2.5$ Hz), 2.29 (t, 1H, $J = 2.5$ Hz), 2.22 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 197.6, 172.8, 143.0, 141.43, 135.0, 131.5, 130.9, 128.9, 127.9, 127.3, 125.7, 124.7, 123.6, 110.1, 81.7, 78.8, 75.2, 53.9, 44.2, 27.7. HRMS:

m/z calcd. para $[\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_3]^+$ 345.1365; encontrado: 345.1368. La relación enantiomérica se determinó mediante HPLC (Chiralpak IA, Hexane/*i*-PrOH, 90:10, 1 mL/min, 30 °C, t_r (mayoritario) = 19.5 min., t_r (minoritario) = 16.2 min.). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8.6$ (c 1.0, CHCl_3 , 96 % ee).

V.22. Estudios de RMN.

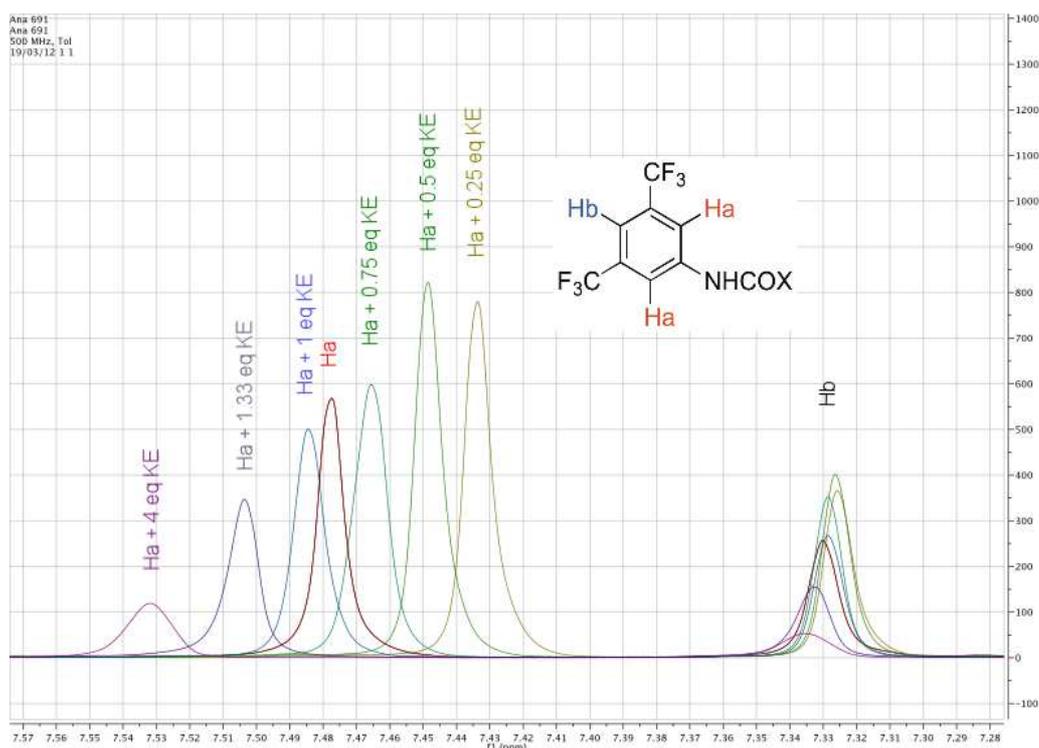
V.22.1. Estudio de las interacciones entre la 1-*terc*-butil hidrazona del formaldehído **7** con el catalizador **XIIb** mediante ^1H -RMN.

En primer lugar se registró el espectro de ^1H -RMN de la 1-*terc*-butil hidrazona del formadehído (**7**) (0.05 M en tolueno- d^6) y a continuación se fue añadiendo progresivamente el catalizador **XIIb** (0.005 mmol, 4 mg en cada adición). La muestra se agitó para su homogeinización tras cada adición y, se registró de nuevo el correspondiente espectro de ^1H -RMN observándose el desplazamiento químico de los protones azometínicos.



V.22.2. Estudio de las interacciones entre el 2-oxo-2-fenilacetato de etilo (**4g**) y el catalizador **XIIb** mediante $^1\text{H-RMN}$.

En primer lugar se registró el espectro de $^1\text{H-RMN}$ del catalizador **XIIb** (0.05 M en tolueno- d^6) y a continuación se fue añadiendo progresivamente el 2-oxo-2-fenilacetato de etilo (**4g**) (0.01 mmol, 1.7 μL en cada adición). La muestra se agitó para su homogeneización tras cada adición y, se registró de nuevo el correspondiente espectro de $^1\text{H-RMN}$ observándose el desplazamiento químico de los protones en posición *orto* de los grupos 3,5-bistrifluorometilo del catalizador.

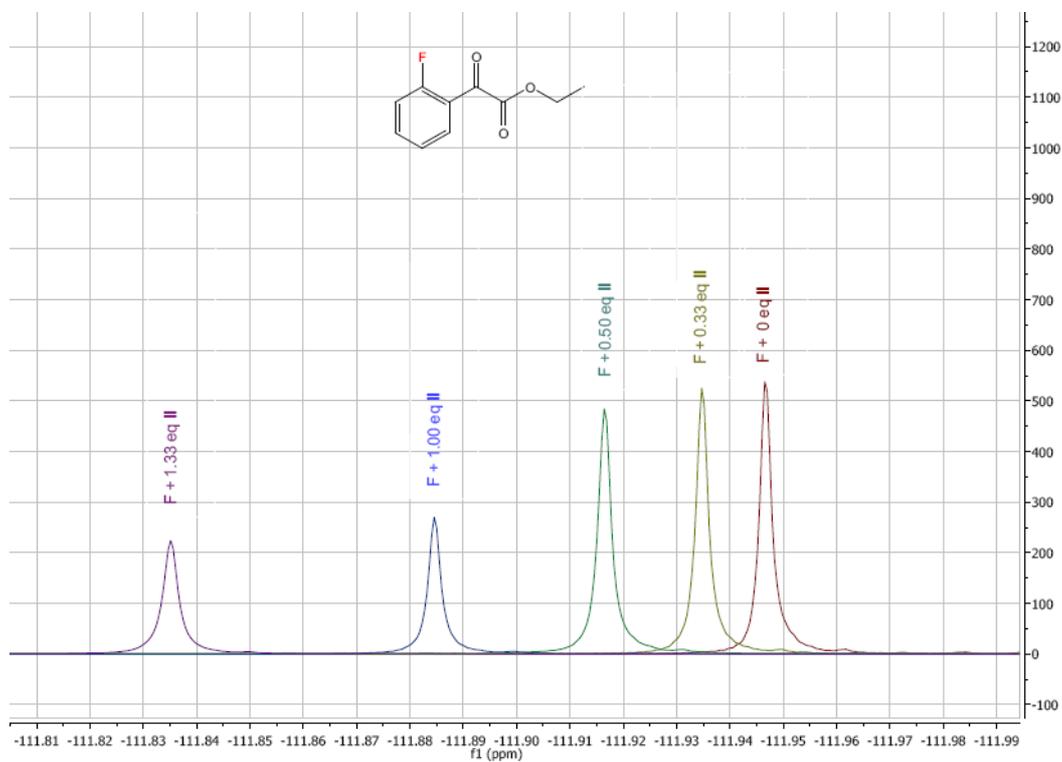


V.22.3. Estudio de las interacciones entre el catalizador XIIb y el 2-(2-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (4p) mediante ¹⁹F-RMN.

En primer lugar se registró el espectro de ¹⁹F-RMN del sustrato **4p** (0.05 M en tolueno-d⁶) y a continuación se fue añadiendo progresivamente el catalizador **XIIb** (0.005 mmol, 4.0 mg en cada adición). La muestra se agitó para su homogeneización tras cada adición y, se registró de nuevo el correspondiente espectro de ¹⁹F-RMN observándose el desplazamiento químico del átomo de flúor en posición *orto* del sustrato.

Hay que remarcar que para realizar este experimento se añadió una pequeña cantidad de tetrametilsilano (TMS) a la muestra, de manera que se han registrado los correspondientes espectros de ¹H-RMN para referenciar los desplazamientos químicos de

acuerdo con las recomendaciones de la IUPAC (escala unificada).²⁶⁸ Así, los desplazamientos químicos de ^{19}F se han referenciado con respecto a la señal de protón del TMS ($\delta = 0$ ppm para ^1H , $\mathcal{E} = 94.094011$ para ^{19}F).



²⁶⁸ Harris, R. K.; Becker, E. D.; Cabral de Menezes, S.; Granger, P.; Hoffman, R. E.; Zilm, K. W. *Pure. Appl. Chem.* **2008.** 80, 59.

VI. APÉNDICE. Métodos generales y materias primas.

VI.1. Métodos generales.

Las **evaporaciones de disolventes** se han realizado a presión reducida y a temperaturas inferiores a 40 °C.

Para las reacciones llevadas a cabo en **atmósfera inerte** se ha utilizado N₂ comercial calidad "U" y Ar comercial "N-50".

El seguimiento de las reacciones se ha realizado por control cualitativo mediante cromatografía sobre capa fina (c.c.f.), empleando cromatoplasmas de aluminio prefabricadas de gel de sílice Macherey-Nagel 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 revelado con revelador de anisaldehído (450 mL de EtOH al 96 %, 25 mL de anisaldehído, 25 mL de H₂SO₄ y 1 mL de AcOH), revelador de Mostain (20 g de molibdato amónico tetrahidratado, 0.4 g de Ce(SO₄)₂ y 400 mL de H₂SO₄ al 10 %), revelador fosfomolibdico (ácido fosfomolibdico al 5 % en EtOH), revelador de ácido sulfúrico (H₂SO₄ etanólico al 10 %), revelador de KMnO₄ (10 g KMnO₄, 66 g K₂CO₃, 17 mL AcOH, 1 L H₂O), revelador de ninhidrina (0.1 % en EtOH al 96 %) y revelador 2,4-dinitrofenilhidracina (12 g de 2,4-dinitrofenilhidracina, 60 mL de H₂SO₄, 80 mL de H₂O en 200 mL de EtOH al 96 %).

Las **purificaciones de los compuestos** obtenidos se han llevado a cabo mediante las siguientes técnicas:

- a) Cromatografía en columna empleando como relleno gel de sílice Merck 60 (tamaño de poro 0.035-0.070 mm) y eluyendo por gravedad o por presión de aire

comprimido, siempre inferior a 0.5 bar. Como eluyentes se han empleado los que se indican en cada caso.

- b) Cristalizaciones a partir de disolventes adecuados.
- c) Destilaciones a presión reducida en un horno de bolas *Büchi GKR 51* adaptado a una bomba de vacío de doble etapa *Edwards E2M5*.

Los **compuestos sintetizados** descritos en la bibliografía se han identificado por sus espectros de ^1H -RMN y en algunos casos por los de ^{13}C -RMN.

La **determinación de las relaciones enantioméricas** se ha llevado a cabo empleando distintos métodos:

- **Método A:** Separación cromatográfica por HPLC mediante las columnas quirales adecuadas con fase estacionaria quiral (Daicel Chiralpak AD, AD-H, AS, OD, IA, IB, IC) y mezclas de hexano-isopropanol como fase móvil. HPLC Waters 26915 con detector Waters 996 (Photodiode Array).
- **Método B:** Cromatografía de gases mediante las columnas quirales adecuadas con fase estacionaria quiral (β -Dex-110) y helio como gas portador. La detección de los compuestos se llevó a cabo usando un detector de llama (FID).

Los **puntos de fusión** (P.f.) se han medido empleando un aparato *Stuart SMP3*.

Los **poderes rotatorios** ($[\alpha]_D$) se han medido a la temperatura indicada en cada caso con un espectropolarímetro *Perkin-Elmer 341 MC*, empleando luz amarilla de Na ($\lambda = 589 \text{ nm}$) y celda de 1 dm.

Los **espectros de resonancia magnética nuclear de protón** (^1H -RMN) se han registrado en los espectrómetros *Bruker Advance DRX-500* (500 MHz), *Bruker Advance*

DRX-400 (400 MHz), *Bruker Advance DPX-300* (300 MHz). Se han usado disoluciones en CDCl_3 (comercial), CD_2Cl_2 (comercial), acetona- d_6 (comercial), CD_3OD (comercial) y DMSO-d_6 (secado sobre tamiz molecular 4 Å). La asignación de las señales se ha completado mediante la realización de experimentos de correlación homonuclear 2D (COSY) y heteronuclear (HETCOR). Los valores de desplazamiento químico (δ) se dan en ppm, usando como referencia interna el disolvente y los valores de las constantes de acoplamiento (J) se dan Hz. La abreviaturas empleadas para indicar la multiplicidad de las señales son: s (singulete), sa (singulete ancho), d (doblete), t (triplete), c (cuartete), dd (doble doblete), dt (doble triplete) y m (multiplete).

Los **espectros de resonancia magnética nuclear de carbono 13** (^{13}C -RMN) se han registrado a 75, 100 ó 125 MHz en espectrómetros *Bruker Advance DRX-500*, *Bruker Advance DRX-400*, *Bruker Advance DPX-300*. Se han utilizado los disolventes y referencias internas indicados para los espectros de ^1H -RMN. Para la interpretación de algunos espectros se han realizado experimentos de correlación heteronuclear carbono-protón (HETCOR).

Los **espectros de resonancia magnética nuclear de flúor 19** (^{19}F -RMN) se han registrado a 300 MHz en espectrómetros *Bruker AMX 300*. Se ha utilizado el disolvente y la referencia interna indicada en su caso para los espectros de ^{19}F -RMN.

Los experimentos **difracción de Rayos X** de monocristal se han realizado en el Servicio de Difracción de Rayos X de Monocristal del Instituto de Investigaciones Químicas Isla de la Cartuja (Sevilla) por el Dr. Eleuterio Álvarez usando un difractorómetro *Bruker-Nonius Kappa X8 Apex II CCD* (MoK_α radiation, $\lambda = 0.71073$ Å).

Los **espectros de masas** (EM) se han realizado en los espectrómetros *Kratos MS-80 RFA* y *Micromass AutoSpecQ* de los servicios generales de la Universidad de Sevilla (CITIUS). En los espectros de alta resolución se comparan el valor de m/z encontrado

hasta la cuarta cifra decimal para el pico molecular (o uno pseudomolecular), con el calculado a partir de los isótopos más abundantes.

VI.2. Materias primas.

VI.2.1. Productos comerciales.

Se han empleado los siguientes:

1-Acetilisatina (**16a**) (*Alfa Aesar*)
Acetona-d⁶ (*SDS*)
Ácido (*S*)-2-hidroxi-2-fenilacético (**XV**) (*Aldrich*)
Ácido trifluoroacético (*Acros*)
Agua-d² (*SDS*)
Anhidrido acético (*SDS*)
(1*S*,2*R*)-1-Aminoindan-2-ol (*Aldrich*)
1-Aminopiperidina (*Aldrich*)
Benzaldehído (*Acros*)
Bicarbonato sódico (*Panreac*)
(*R*)-1,1'-Binaftil-2,2'-diamina (*Aldrich*)
(*R*)-(-)-1,1'-Binaftil-2,2'-diil hidrogenofosfato (**X**) (*Aldrich*)
(1*R*,2*R*)-1,2-Bis(2-hidroxifenil)-etilendiamina (*Aldrich*)
Bisulfito sódico (*Aldrich*)
3,5-Bis(trifluorometil)fenil isotiocianato (*Aldrich y Mybridge*)
3,5-Bis(trifluorometil)fenil isocianato (*Aldrich*)
o-Bromobenzaldehído (*Acros*)
Bromodifenilmetano (*Aldrich*)
Bromuro de bencilo (*Aldrich*)
4-Bromo-2-fluorobenzaldehído (*Aldrich*)
5-Bromo-2-fluorobenzaldehído (*Aldrich*)

Bromuro de hexil magnesio (*Aldrich*)
5-Bromoisatina (*Aldrich*)
2-Bromonaftaleno (*Acros*)
8-Bromoquinolina (*Aldrich*)
Butil litio (*Aldrich*)
2-(4-Cianofenil)-2-oxoacetato de etilo (**4h**) (*Aldrich*)
trans-Cinamaldehído (*Acros*)
o-clorobenzaldehído (*Aldrich*)
Cloruro de isobutil magnesio (*Aldrich*)
Cloruro de isopropil magnesio (*Aldrich*)
Cloruro de oxalilo (*Aldrich*)
Cloruro de trietilbencilamonio (*Aldrich*)
Cloruro de *p*-toluensulfonilo (*Aldrich*)
(1*R*,2*R*)-1,2-Diaminociclohexano (*Aldrich*)
4,7-Dicloroisatina (*Alfa Aesar*)
2-(3,4-Diclorofenil)-2-oxoacetato de etilo (**4u**) (*Mybridge*)
2,4-Difluorobenzaldehído (*Aldrich*)
2,5-Difluorobenzaldehído (*Aldrich*)
5,7-Dimetilisatina (*Alfa Aesar*)
(*S*)-3,3'-Difenil-1,1'-binaftil-2,2'-diol (*Aldrich*)
(1*R*,2*R*)-1,2-Difeniletildiamina (*Strem Chemicals*)
Epiquinidina ó (3 α , 9*R*)-6'-metoxicinconan-9-ol (**IX**) (*Aldrich*)
Fenilglioxilato de etilo (*Aldrich*)
1-Fenilisatina (**16d**) (*Alfa Aesar*)
o-Fluorobenzaldehído (*Alfa Aesar*)
5-Fluoroisatina (*Aldrich*)
7-Fluoroisatina (*Alfa Aesar*)
Hidrocloruro de *terc*-butilhidracina (*Aldrich*)
Hidróxido potásico (*Merck*)
Hidruro sódico (*Aldrich*)

Imidazol (*Aldrich*)

Iodo (*Acros*)

Isatina (**16a**) (*Aldrich*)

Isovaleraldehído (*Aldrich*)

Magnesio (*Aldrich*)

1-Metilisatina (**16b**) (*Aldrich*)

(4*R*)-2-{1-Metil-1-[(4*R*)-4-fenil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]etil}-4-fenil-4,5-dihidro-1,3-oxazol o (+)-2,2'-Isopropilidenbis[(4*R*)-4-fenil-2-oxazolona] (**XXIX**) (*Aldrich*)

(4*R*)-4-*terc*-Butil-2-{1-[(4*R*)-4-*terc*-butil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1-metiletil}-4,5-dihidro-1,3-oxazol o 2,2'-Isopropilidenbis[(4*R*)-4-*terc*-butil-2-oxazolona] (**XX**) (*Aldrich*)

(4*R*)-2-{1-Etil-1-[(4*R*)-4-isopropil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]propil}-4-isopropil-4,5-dihidro-1,3-oxazol o (4*R*,4'*R*)-(-)-2,2'-(3-Pentiliden)bis(4-isopropiloxazolona) (**XXI**) (*Aldrich*)

2,6-bis[(3*R*,8*S*)-(+)-8*H*-Indeno[1,2-*d*]oxazolin-2-il]piridina (**XXII**) (*Aldrich*)

2,6-bis[(4*R*)-4-Fenil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]piridina (**XXIII**) (*Aldrich*)

2-[(4,5-Difenil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il)metil]-4,5-difenil-4,5-dihidro-1,3-oxazol (**XXIV**) (*Acros*)

2-(8,8a-Dihidro-3a*H*-indeno[1,2-*d*][1,3]oxazol-2-ilmetil)-8,8a-dihidro-3a*H*-indeno[1,2-*d*][1,3]oxazol (**XXV**) (*Acros*)

(4*R*)-4-Bencil-2-{1-[(4*R*)-4-bencil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1-metiletil}-4,5-dihidro-1,3-oxazol (**XXVI**) (*Aldrich*)

3-Metil-2-oxobutanoato de etilo (**4a**) (*Aldrich*)

2-Metoxibenzaldehído (*Aldrich*)

4-Metoxibenzaldehído (*Acros*)

5-Metoxiisatina (*Alfa Aesar*)

Monoperoxifalato de magnesio hexahidrato (*Fluka*)

4-Nitrobenzaldehído (*Aldrich*)

5-Nitroisatina (*Alfa Aesar*)

N-Nitrosopirrolidina (*Aldrich*)

Oxalato de dietilo (*Aldrich*)

Óxido de cromo (VI) (*Aldrich*)
2-Oxo-2-fenilacetato de etilo (**4g**) (*Aldrich*)
2-Oxo-4-fenilbutanoato de etilo (**4f**) (*Aldrich*)
2-Oxo-2-(tien-2-il)acetato de etilo (**4i**) (*Aldrich*)
Paraformaldehído (*Aldrich*)
Piruvato de etilo o 2-oxopropanoato de etilo (**4b**) (*Aldrich*)
Pivalaldehído (Acros)
Sulfato magnésico anhidro (*Panreac*)
Sulfato sódico anhidro (*Panreac*)
tert-Butanol (*Aldrich*)
tert-Butilhidracina de hidrocloreuro (*Aldrich*)
tert-Butóxido sódico (*Aldrich*)
Tiofen-2-carboxaldehído (*Avocado*)
Tolueno-d⁶ (*SDS*)
o-Tolualdehído (*Aldrich*)
p-Tolualdehído (*Aldrich*)
(1*R*,2*R*)-*N-p*-Tosil-1,2-difeniletildiamina (*Aldrich*)
2-(trifenilfosforaniliden)acetato de etilo (*Fluka*)
1-(Trifenilfosforaniliden)propan-2-ona (*Aldrich*)
5-(Trifluorometoxi)isatina (*Alfa Aesar*)
3,3,3-Trifluoro-2-oxopropanoato de etilo (**4c**) (*Aldrich*)
 α,α,α -Trifluorotolueno anhidro (*Aldrich*)
(*S*)-Vanol (*Aldrich*)

VI.2.2. Disolventes y Reactivos.

Comerciales sobre tamiz molecular: **Tolueno** (H₂O < 0.005 %, Fluka), **CH₃CN** (H₂O < 0.01 %, Fluka), **DMF** (H₂O < 0.01 %, Fluka).



El CH₂Cl₂ seco se ha usado siempre tras destilación sobre CaH₂.

Éter y éter de petróleo

Se han usado siempre destilados sobre Na.

Acetato de etilo

Se ha usado tras tratamiento con K_2CO_3 y posterior destilación.

Metanol

Se ha empleado un metanol absoluto obtenido mediante el siguiente procedimiento: Se mezclan 5 g de limaduras de Mg limpias y recién cortadas y 0.5 g de yodo resublimado en un matraz de 2 litros. Se añaden 50-70 mL de metanol y se calienta hasta que desaparece el yodo. Se añaden 900 mL más de metanol y se calienta a reflujo durante dos horas. Se destila en total ausencia de humedad y se recoge sobre tamiz molecular.

THF

Se ha empleado siempre recién destilado sobre Na bajo atmósfera de Argón, con benzofenona como indicador.

DMF

Se ha usado tras tratamiento con BaO y posterior destilación.

Et₃N

Se ha usado siempre destilada sobre CaH_2 bajo atmósfera inerte.

Tamiz molecular

Se ha utilizado recién activado.