



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Síntesis asimétrica de prolina polisustituidas
mediante reacciones 1,3-dipolares con iluros
de azometino

M^a de Gracia Retamosa Hernández

Tesis **Doctorales**

www.eltallerdigital.com

UNIVERSIDAD de ALICANTE

UNIVERSIDAD DE ALICANTE
FACULTAD DE CIENCIAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

**SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE PROLINAS POLISUSTITUIDAS
MEDIANTE REACCIONES 1,3-DIPOLARES CON ILUROS DE
AZOMETINO**

Memoria que para optar al grado de Doctora en
Ciencias Químicas presenta el Licenciada:

M^a DE GRACIA RETAMOSA HERNÁNDEZ

Los Directores

CARMEN NÁJERA DOMINGO

JOSÉ MIGUEL SANSANO GIL



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Departament de Química Orgànica
Departamento de Química Orgánica

CARMEN NÁJERA DOMINGO, Directora del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Alicante,

CERTIFICO:

Que la presente memoria, titulada “Síntesis asimétrica de prolina polisustituidas mediante reacciones 1,3-dipolares con iluros de azometino” y presentada por Dña. M^a de Gracia Retamosa Hernández para aspirar al grado de Doctora en Ciencias Químicas, ha sido realizada en este Departamento bajo la dirección de la Dra. Carmen Nájera Domingo y el Dr. José Miguel Sansano Gil.

Alicante, Noviembre de 2008.

Carmen Nájera Domingo

Campus de Sant Vicent del Raspeig
Ap. 99. E-03080 Alacant
Tel. +34-6-5903549 / +34-6-5903986
Fax +34-6-5903549
e-mail: dqorg@ua.es
www.ua.es/dept.quimorg



ÍNDICE

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

PRÓLOGO.....	5
RESUMEN/SUMMARY	9
I. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	13
1.1. INTRODUCCIÓN.....	15
1.2. GENERACIÓN DE ILUROS DE AZOMETINO	18
1.3. REACCIONES 1,3-DIPOLARES DE ILUROS DE AZOMETINO ESTABILIZADOS	20
1.3.1. Aspectos generales	20
1.3.2. Cicloadiciones 1,3-dipolares asimétricas	26
1.3.2.1. Reacciones 1,3-dipolares diastereoselectivas	27
1.3.2.2. Reacciones 1,3-dipolares enantioselectivas	39
II. OBJETIVOS.....	73
III. CAPÍTULO I.....	77
3.1. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	79
3.1.1. Síntesis de los acrilatos derivados del (<i>R</i>) y (<i>S</i>)-lactato de metilo.....	79
3.1.2. Cicloadición 1,3-dipolar diastereoselectiva entre iluros de azometino derivados de aminoácidos y los acrilatos quirales 196	80
3.1.2.1. Iluros de azometino derivados de glicina.....	81
3.1.2.2. Iluros de azometino derivados de alanina.....	84
3.1.2.3. Iluros de azometino derivados de fenilalanina.....	85
3.1.2.4. Iluros de azometino derivados de leucina.....	87
3.1.3. Estudio de la diastereoselectividad de la reacción.....	89
3.1.4. Síntesis del compuesto antiviral 4	94
3.2. PARTE EXPERIMENTAL.....	98
3.2.1. General.....	98
3.2.1.1. Instrumentación	98
3.2.1.2. Métodos computacionales.....	100

3.2.1.3. Disolventes y reactivos	100
3.2.2. Síntesis de iminoésteres	100
3.2.3. Síntesis del acrilato de (<i>S</i>)- o (<i>R</i>)-1-(metoxicarbonil) etilo [(<i>S</i>)- o (<i>R</i>)- 196]	101
3.2.4. Reacción de cicloadición 1,3-dipolar diastereoselectiva.....	101
3.2.5. Síntesis del cicloaducto racémico 210	110
3.2.6. Síntesis del ácido 2-isobutil-5-(2-tienil)-1-[4-(trifluorometil) benzoil]pirrolidina-2,4-dicarboxílico racémico 4....	111
3.2.7. Síntesis del cicloaducto (<i>2S,4S,5R</i>)- 211	112
3.2.8. Síntesis del ácido (<i>2S,4S,5R</i>)-2-isobutil-5-(2-tienil)-1-[4-(trifluorometil)benzoil]pirrolidino-2,4-dicarboxílico 4	112
IV. CAPÍTULO II.....	115
4.1. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	117
4.1.1. Optimización de la reacción	120
4.1.2. Estudio de los complejos (<i>R</i>)- y (<i>S</i>)-Binap-AgClO ₄	121
4.1.3. Cicloadición 1,3-dipolar enantioselectiva de iluros de azometino derivados de glicina	128
4.1.4. Cicloadición 1,3-dipolar enantioselectiva de iluros de azometino derivados de aminoácidos α -sustituidos y NMM	133
4.1.5. Cicloadición 1,3-dipolar enantioselectiva de iluros de azometino derivados de glicina y otros dipolarófilos	135
4.1.6. Empleo de otros ligandos tipo difosfano	137
4.2. PARTE EXPERIMENTAL.....	140
4.2.1. General.....	140
4.2.2. Síntesis de iminoésteres	140
4.2.3. Síntesis de <i>N</i> -etilmaleimidias sustituidas.....	140
4.2.4. Reacción de cicloadición 1,3-dipolar enantioselectiva.....	141
V. CAPÍTULO III	151

5.1. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	153
5.1.1. Optimización de la reacción	154
5.1.2. Estudio de los complejos 243 y 244	156
5.1.3. Cicloadición 1,3-dipolar enantioselectiva de iluros de azometino derivados de glicina	164
5.1.4. Cicloadición 1,3-dipolar enantioselectiva de iluros de azometino derivados de aminoácidos α -sustituídos y acrilato de <i>terc</i> -butilo	166
5.1.5. Cicloadición 1,3-dipolar enantioselectiva de iluros de azometino derivados de glicina y otros dipolarófilos	169
5.1.6. Empleo de otros fosforamiditos como ligandos	171
5.1.7. Síntesis del compuesto antiviral 4	174
5.2. PARTE EXPERIMENTAL.....	175
5.2.1. General.....	175
5.2.2. Síntesis de iminoésteres	176
5.2.3. Síntesis de fosforamiditos.....	176
5.2.4. Reacción de cicloadición 1,3-dipolar enantioselectiva.....	176
5.2.5. Síntesis del compuesto antiviral (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)- 4	181
VI. CONCLUSIONES	183
VII. ANEXOS	187
ABREVIATURAS	189
BIOGRAFÍA	193



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante **PRÓLOGO**

La síntesis asimétrica comprende aquellos procesos químicos que generan compuestos enantioméricamente puros. Se puede clasificar en tres grupos: a) procesos en los que se realiza una resolución de una mezcla racémica; b) transformaciones sintéticas con obtención del producto final sin racemizaciones en los pasos intermedios y c) reacciones estereoselectivas utilizando un reactivo enantioméricamente enriquecido o puro que no se incorpora al producto final. Dentro de éste último grupo destaca la catálisis enantioselectiva, donde el reactivo enantioméricamente enriquecido o puro se introduce en cantidades subestequiométricas siendo capaz de generar grandes cantidades de un producto enriquecido enantioméricamente.

En el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alicante, dentro de nuestro grupo de investigación, se ha venido estudiando la síntesis asimétrica y particularmente en los últimos años la catálisis enantioselectiva aplicada a multitud de reacciones.*

En la presente memoria se describe la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino de forma diastereo- y enantioselectiva, dividiéndose en consecuencia de la siguiente manera:

RESUMEN

- I. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS
- II. OBJETIVOS
- III. CAPÍTULO I: REACCIONES DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLARES DE ILUROS DE AZOMETINO EMPLEANDO UN DIPOLARÓFILO QUIRAL
 1. Discusión de Resultados
 2. Parte Experimental
- IV. CAPÍTULO II: CICLOADICIONES 1,3-DIPOLARES DE ILUROS DE AZOMETINO EMPLEANDO COMPLEJOS (R)- Y (S)-BINAP-Ag^I RECICLABLES
 1. Discusión de Resultados
 2. Parte Experimental
- V. CAPÍTULO III: CICLOADICIONES 1,3-DIPOLARES DE ILUROS DE AZOMETINO EMPLEANDO COMPLEJOS DE FOSFORAMIDITOS-Ag^I
 1. Discusión de Resultados

* Tesis Doctorales: Dña. Patricia Mazón Canales (2003), D. Jesús Casas Casas (2003), Alejandro Baeza Carratalá (2006), M^a del Carmen Hita López (2007), Francisco José Ortega Higueruelo (2008), Diana Almasi (en curso).

2. Parte Experimental

VI. CONCLUSIONES

VII. ANEXOS

La mayor parte de los resultados descritos en esta memoria han sido objeto de las publicaciones que se muestran a continuación:

“1,3-Dipolar cycloadditions of azomethine ylides with chiral acrylates derived from methyl (*S*)- and (*R*)-lactate: diastereo- and enantioselective synthesis of polysubstituted prolines” Nájera, C.; Retamosa, M. G.; Sansano, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1985.

“Recoverable (*R*)- and (*S*)-Binap-Ag(I) complexes for the enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition reaction of azomethine ylides” Nájera, C.; Retamosa, M. G.; Sansano, J. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4025.

“Diastereoselective 1,3-dipolar cycloaddition reactions between azomethine ylides and chiral acrylates derived from methyl (*S*)- and (*R*)-lactate - Synthesis of hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase inhibitors” Nájera, C.; Retamosa, M. G.; Sansano, J. M.; de Cózar, A.; Cossío, F. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5038.

“Catalytic enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition reactions of azomethine ylides and alkenes by using phosphoramidite-silver(I) complexes” Nájera, C.; Retamosa, M. G.; Sansano, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6005.

Debido a que uno de los trabajos relacionados con la síntesis de productos antivirales reveló que el procedimiento de síntesis era interesante desde el punto de vista industrial, su propiedad intelectual se protegió con la siguiente patente provisional:

“Procedimiento para la obtención de pirrolidinas polisustituidas inhibitoras del virus de la hepatitis” Nájera, C.; Retamosa, M. G.; Sansano, J. M. P200800908.

Este trabajo ha sido posible gracias a la financiación por parte del Ministerio de Educación y Cultura (MEC) (proyectos CTQ2004-02375/BQU, CTQ2004-00808/BQU, CTQ2004-06816/BQU, Consolider INGENIO 2010 CSD2007-00006 y CTQ2007-62771/BQU) y de la Conselleria de Cultura, Educació i Ciència de la Generalitat Valenciana (CTIOIB/2002/320, GRUPOS03/134 y GV05/144), así como a la concesión de una beca predoctoral por parte de la Universidad de Alicante.

Agradecemos al Prof. Dr. Fernando P. Cossio (Univ. del País Vasco) y a Abel de Cózar (Univ. de Castilla-La Mancha) por sus sugerencias e ideas para la elucidación de los mecanismos de estas reacciones, así como por la realización de los cálculos computacionales; y a Tatiana Soler por su trabajo en la obtención de las estructuras por difracción de rayos X.



RESUMEN/SUMMARY

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

En la presente memoria se describe la síntesis de diversos derivados de prolina mediante la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino de forma diastereo- y enantioselectiva, así como su importancia como precursores de compuestos inhibidores del virus responsable de la hepatitis C (VHC).

En la primera parte se describen unos breves antecedentes bibliográficos en torno a la cicloadición 1,3-dipolar diastereo- y enantioselectiva de derivados de prolina, así como algunas de sus aplicaciones sintéticas y en base a los cuales se fijan los objetivos que se detallan en la sección II.

En el tercer apartado consta de la discusión de resultados y parte experimental del primer capítulo donde se estudia la cicloadición 1,3-dipolar diastereoselectiva de iluros de azometino y los acrilatos derivados del (*R*)- o (*S*)-lactato de metilo como dipolarófilos quirales. Así como, la síntesis de un compuesto inhibidor del VHC a partir de uno de los cicloadductos obtenidos de forma diastereomérica.

En el cuarto apartado se detalla la discusión de resultados y parte experimental del segundo capítulo, donde se estudia la cicloadición 1,3-dipolar enantioselectiva de iluros de azometino empleando como catalizadores complejos Binap-Ag^I reciclables.

En la última parte se comenta la discusión de resultados y parte experimental del tercer y último capítulo, donde se estudia la cicloadición 1,3-dipolar enantioselectiva de iluros de azometino empleando diferentes catalizadores de fosforamidito-Ag^I, así como la preparación de un compuesto inhibidor del VHC a partir de uno de los cicloadductos obtenidos de forma enantiomérica.

Por último, se recogen las conclusiones y los anexos (Apartados VI y VII respectivamente).

In this work the synthesis of some proline derivatives from diastereo- and enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition is described as well as their importance as hepatitis C virus (HCV) precursor inhibitors.

The first section includes an introduction of the diastereo- and enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition and some of its synthetic applications. On the basis of these previous references, the objectives of this work are established in the second section.

In the third section the results and discussion and the experimental section of the first chapter are described. The contents concern the diastereoselective 1,3-dipolar cycloaddition employing metallo-azomethine ylides and acrylates derived from methyl (*R*)- and (*S*) lactate, as well as a hepatitis C virus antiviral synthesis.

The results and discussion and experimental section of the second chapter are commented in the fourth section, where the enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides employing recyclable Binap-Ag^I complexes is studied.

The results and discussion and experimental section from the third and last chapter are exposed in the fifth section. The enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides with phosphoramidite-Ag^I complexes and the anti-viral for the hepatitis C virus (HCV) synthesis are described in this part.

Finally, the conclusions and the complementary annexes are presented.

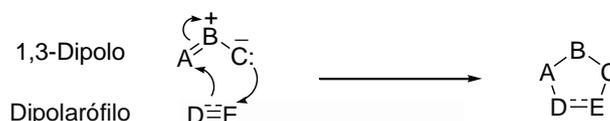


Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

I. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

1.1. INTRODUCCIÓN

El concepto de reacción de cicloadición 1,3-dipolar surgió por primera vez en el laboratorio de Química Orgánica del profesor Rolf Huisgen en la Universidad de Munich.¹ Este tipo de cicloadiciones son reacciones $[\pi 4s + \pi 2s]$ entre una especie denominada dipolo y un alqueno o alquino que evolucionan a través de un estado de transición aromático de 6 electrones π . El componente de cuatro electrones π es conocido como 1,3-dipolo, ya que si se dibuja su estructura de Lewis en la que todos sus átomos cumplen la regla del octete, ésta presentará una forma zwitteriónica con una carga positiva sobre el átomo central y otra negativa distribuida entre los dos átomos terminales. Por otra parte, al componente de dos electrones π suele denominársele dipolarófilo (Esquema 1).



Esquema 1

Las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares² son procesos controlados por las energías HOMO (orbital molecular ocupado de mayor energía)-LUMO (orbital molecular vacío de menor energía) de los dos componentes, es decir, pueden producirse interacciones HOMO (dipolo)-LUMO (dipolarófilo) y HOMO (dipolarófilo)-LUMO (dipolo), de manera que la reacción será más rápida cuanto menor sea la diferencia de energía entre los dos niveles HOMO-LUMO. La aplicación de la Teoría de Orbitales Frontera³ (TOF) a este tipo de procesos permite explicar las altas regio- y estereoselectividades que pueden alcanzarse con ellos.

¹ a) Huisgen, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 565. b) Huisgen, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 633.

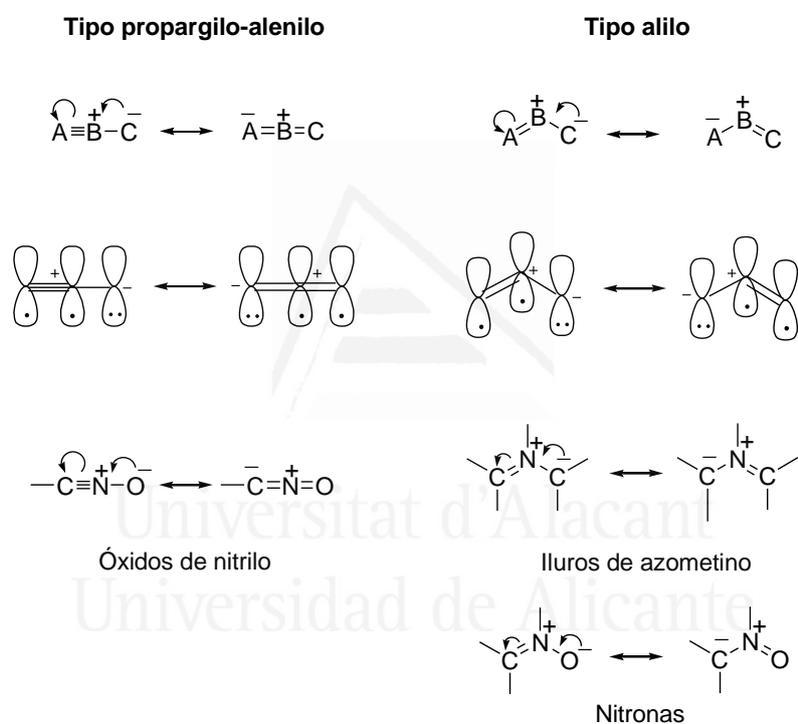
² a) Nájera, C.; Sansano, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6272. b) Husinec, S.; Savic, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 2047. c) Coldham, I.; Hufton, R. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2765. d) Nájera, C.; Sansano, J. M. *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 1105. e) *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, Eds: Padwa, A., Wiley: Nueva York, 2003. f) Kanemasa, S. *Synlett* **2002**, 1371. g) Gothelf, K. V. En *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Kobayasi, S.; Jørgensen, K. A. Eds: Wiley-VCH, Weinheim, 2002, 211-245. h) *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Eds: Carruthers, W., Pergamon Press: Oxford, 1990, 269. i) Bonin, M.; Chauveau, A.; Micouin, L. *Synlett* **2006**, 15, 2349. j) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, 63, 3235. k) Padwa, A.; Bur, S. K. *Tetrahedron* **2007**, 63, 5341. l) Nair, V.; Suja, T. D. *Tetrahedron* **2007**, 63, 12247. m) Nájera, C.; Sansano, J. M. *Heterocycl. Chem.* **2008**, 12, 117. n) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, 63, 3235. ñ) Pandey, G.; Banerjee, P.; Gadre, S. R. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 4484. o) Pinho e Melo, T. M. V. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2873.

³ a) *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Eds: Fleming I., Wiley: Chichester, 1976. b) *Pericyclic Reaction*, Eds: Fleming, I., Oxford Science Publications, Oxford, 1994.

Sin embargo, otros factores como los efectos electrostáticos son necesarios para justificar determinados resultados que no pueden explicarse por medio de la TOF.

Existe una gran diversidad de 1,3-dipolos formados a base de varias combinaciones de átomos de carbono y heteroátomos (azidas, óxidos de nitrilo, iluros de nitrilo, nitronas, iluros de carbonilo, iluros de azometino...), los cuales pueden clasificarse en dos grandes grupos:

- Tipo propargilo-alenilo, que poseen estructura lineal y se presentan en las dos formas resonantes tipo propargilo y tipo cumuleno.
- Tipo alilo, cuya estructura es angular y posee un único doble enlace.



Esquema 2

Los dipolos con mayor aplicación en síntesis orgánica son los iluros de azometino, nitronas y óxidos de nitrilos, cuyas estructuras se muestran en el Esquema 2. Estos dipolos dan lugar, tras reaccionar con un dipolarófilo, a interesantes heterociclos de cinco eslabones tales como pirrolidinas o 1*H*-2,5-dihidropirroles (Δ^3 -pirrolinas), isoxazolidinas o 2,3-dihidroisoxazoles (Δ^4 -isoxazolidinas), e isoxazoles o 4,5-dihidroisoxazoles (Δ^2 -isoxazolidinas), respectivamente.

Cabe comentar que entre todos estos heterociclos nitrogenados las pirrolidinas, y en menor proporción los 1*H*-2,5-dihidropirroles, son estructuras muy abundantes en la naturaleza, entre las que destaca la familia de las prolinas⁴ por su importancia tanto en productos farmacéuticos y alcaloides naturales, como en organocatálisis y en síntesis orgánica.⁵

La L-prolina, uno de los α -aminoácidos codificados por el ADN, aporta propiedades estructurales interesantes a los péptidos que la contienen. Algunas prolinas naturales son los kainoides, moléculas con propiedades neuroexcitatorias e insecticidas, cuyo ejemplo más significativo es el ácido kaínico.⁶ A su vez, tanto la prolina como sus derivados hidroxilados en la posición 4, son utilizados en síntesis orgánica como precursores de ligandos o precursores sintéticos quirales⁷ e incluso como catalizadores universales.^{2e,h} La *trans*-4-hidroxi-L-prolina **2**, presente en plantas y animales, estabiliza la estructura de los protocógenos y glicoproteínas.⁸ Otros derivados sintéticos de ella, como el captopril y el enalapril (Figura 1), son fármacos utilizados como antihipertensivos y en terapias cardiovasculares.⁹ Un derivado sintético de prolina importante por su función antiviral es el compuesto **4**, empleado como inhibidor del virus responsable de la hepatitis C (VHC),¹⁰ que es el principal agente causante de una infección crónica hepática no encasillada dentro de las hepatitis A y B y que afecta aproximadamente a entre un 2 y un 3% de la población mundial. Este tipo de infecciones conduce, a menudo, a cirrosis, carcinoma hepatocelular y fallos del hígado en etapas posteriores. Se ha estimado

⁴ Nájera, C.; Sansano, J. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584.

⁵ a) Cheng, Y.; Huang, Z. T.; Wang, M. X. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 325. b) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580. c) Felpin, F. X.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693. d) Pearson, W. H.; Stoy, P. *Synlett* **2003**, 903. e) Pearson, W. H. *Pure Appl. Chem.* **2002**, *74*, 1339. f) Pyne, S. G.; Davis, A. S.; Gates, N. J.; Nicole, J.; Hartley, J. P.; Lindsay, K. B.; Machan, T.; Tang, M. *Synlett* **2004**, 2670. g) *Pharmaceuticals*, Vol. 1-4, Eds: McGuire, J. L., Wiley-VCH, Weinheim, 2000. h) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Eds: Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, Y., Springer: Berlín, 1999, Vol I-III y 2004 suplementos I y II. i) "Enantioselective Organocatalysis" Dalko, P. I. Eds: Wiley-VCH: Weinheim, 2007. j) "Asymmetric Organocatalysis" Berkessel, A.; Gröger, H. Eds: Wiley-VCH: Weinheim 2005.

⁶ a) Parsons, A. F. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4149. b) Baldwin, J. E.; Fryer, A. M.; Pritchard, G. J.; Spyvee, M. R.; Whitehead, R. C.; Wood, M. E. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7465.

⁷ a) Seyden-Penne, J. *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, Wiley: Nueva York, 1995. b) Sardina, F. J.; Rapoport, H. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1825. c) Stephenson, G. R. *Advanced Asymmetric Synthesis*, Chapman and Hall: Londres, 1996.

⁸ Remuzon, P. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13803.

² e) *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, Eds: Padwa, A., Wiley: Nueva York, 2003. h) *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Eds: Carruthers, W., Pergamon Press: Oxford, 1990, 269.

⁹ Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F.; Soldatenkov, A. T. *Heterocycles in Life and Society*, Wiley: Nueva York, 1997, 158.

¹⁰ a) Burton, G.; Ku, T. W.; Carr, T. J.; Kiesow, T.; Sarisky, R. T.; Lin-Goerke, J.; Baker, A.; Earnshaw, D. L.; Hofmann, G. A.; Keenan, R. M.; Dhanak, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1553. b) Dhanak, D.; Carr, T. J. Patente WO 2001085720, 2001; *Chem. Abstr.* **2001**, *135*, 371990.

que, de toda la población infectada, un 20% y un 4% pueden desarrollar cirrosis hepática y cáncer de hígado, respectivamente, en la década siguiente.¹¹

Dado el interés de los derivados de prolina polisustituidas y la gran versatilidad que presentan las reacciones de cicloadición, el tema principal de la presente memoria se centrará en las cicloadiciones 1,3-dipolares entre iluros de azometino estabilizados y olefinas electrofílicas.

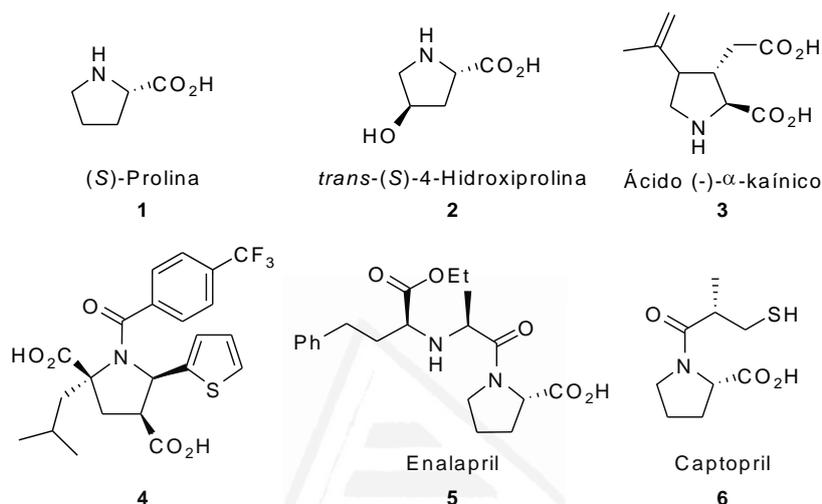


Figura 1

1.2. GENERACIÓN DE ILUROS DE AZOMETINO

Los iluros de azometino **I** son especies intermedias inestables, por lo que se generan *in situ* y no se aíslan en ninguna ocasión. Se conocen dos tipos de iluros de azometino: a) aquellos que se encuentran estabilizados por un grupo electrón-atrayente unido al átomo de carbono que soporta la carga negativa y b) aquellos no estabilizados por ningún grupo funcional.

Estos últimos pueden generarse a través de una reacción de desililación de *N*-bencil-*N*-metoximetil-*N*-(trimetilsililmetil)amina en medio ácido,¹² por desprotonación de sales de iminio¹³ o de óxidos de amina,¹⁴ a través de

¹¹ Nowicki, M. J.; Balistreri, W. F. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **1995**, *20*, 248

¹² Karlsson, S.; Han, F.; Högberg, H.-E.; Caldirola, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2605.

¹³ a) Deyrup, J. A.; Szabo, W. A. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2048. b) Deyrup, C. L.; Deyrup, J. A.; Hamilton, M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *39*, 3437.

¹⁴ a) Chastanet, J.; Roussi, G. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2910. b) Chastanet, J.; Roussi, G. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3808. c) Bengelmans, R.; Negron, G.; Roussi, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 31. d) Roussi, G. *Trends in Organic Chemistry* **1993**, *4*, 101.

descarboxilaciones de sales de piridinio¹⁵ o de *N*-alquil aminoácidos,¹⁶ por apertura térmica de *N*-litioaziridinas,¹⁷ así como el empleo de *N,N*-bis(sulfonilmetil)alquilaminas en presencia de yoduro de samario(II)¹⁸ (Esquema 3).



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Esquema 3

Por otra parte, los iluros de azometino estabilizados **II** pueden obtenerse a partir de aziridinas,¹⁹ si bien las energías necesarias para generar el dipolo son muy

¹⁵ Ratts, K. W.; Howe, R. K.; Phillips, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6115.

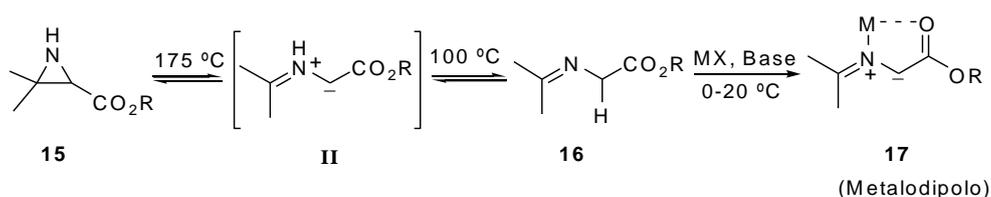
¹⁶ a) Grigg, R.; Thianpatanagul, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 180. b) Grigg, R.; Aly, M. F.; Sridharan, V.; Thianpatanagul, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 182. c) Alker, D.; Harwood, L. M.; Williams, C. E. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12671.

¹⁷ Pearson, W. H.; Lian, B. W.; Bergmeier, S. C. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Eds: Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. Pergamon Press. 1996, Vol. 1A, Cap. 1.01, 2-60.

¹⁸ Katritzky, A. R.; Feng, D.; Fang, Y. *Synlett* **1999**, 590.

¹⁹ a) Deshong, P.; Kell, D. A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3979. b) Deshong, P.; Kell, D. A.; Sidler, D. R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2309.

elevadas (>170 °C). Posteriormente se comprobó que estos dipolos pueden prepararse térmicamente a partir de α -iminoésteres a temperaturas inferiores, e incluso es posible llevar a cabo la formación de un metalo-dipolo **17** asistido por una base a temperatura ambiente²⁰ (Esquema 4). Dada la complejidad que supone preparar aziridinas apropiadas para dar lugar a los 1,3-dipolos es preferible trabajar con α -iminoésteres, bien térmicamente, o generando el metalo-dipolo correspondiente bajo condiciones de reacción mucho más suaves.



Esquema 4

Todos estos iluros de azometino son bastante reactivos y principalmente se utilizan como dipolos en reacciones 1,3-dipolares,^{2d} aunque también se han descrito reacciones electrocíclicas, de desplazamiento nucleofílico, etc., en las que intervienen con otras especies.^{2d} A continuación se prestará una atención especial a los iluros que se consideran estabilizados por ser los más empleados en síntesis orgánica.

1.3. REACCIONES 1,3-DIPOLARES DE ILUROS DE AZOMETINO ESTABILIZADOS

1.3.1. Aspectos generales

La reacción de cicloadición 1,3-dipolar llevada a cabo térmicamente con iluros de azometino estabilizados y olefinas electrofílicas es una reacción de tipo I, es decir, la interacción entre el HOMO del iminoéster y el LUMO de la olefina es la más favorable para que ésta ocurra.^{2e,h,3,20,21} Este proceso concreto es altamente

²⁰ a) Grigg, R.; Sridharan, V. *Advances in Cycloaddition*, JAI Press Inc.: Greenwich, 1993, Vol. 3, 161-204. b) Grigg, R. *Chem. Soc. Rev.* **1987**, 16, 89.

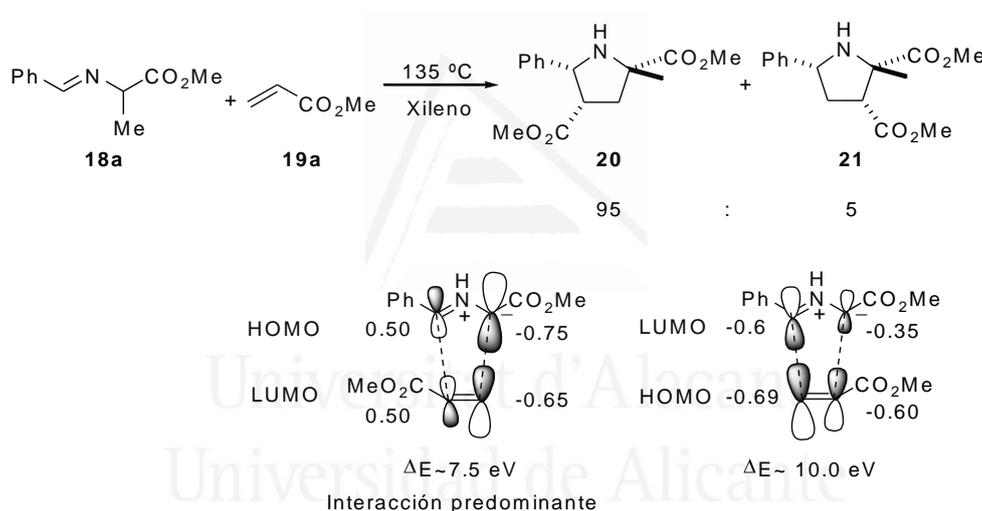
^{2d} d) Nájera, C.; Sansano, J. M. *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 1105. e) *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, Eds: Padwa, A., Wiley: Nueva York, 2003. h) *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Eds: Carruthers, W., Pergamon Press: Oxford, 1990, 269.

³ a) Fleming I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley: Chichester, 1976. b) Fleming I. *Pericyclic Reaction*, Oxford Science Publications, Oxford University Press: Oxford, 1994.

²¹ Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863.

regioselectivo,²⁰ ya que sólo uno de los dos regioisómeros posibles se obtiene de forma mayoritaria. Esta regioquímica viene definida por los valores de los coeficientes de cada uno de los orbitales frontera que producen la interacción dominante entre el dipolo y el dipolarófilo.

Un ejemplo detallado se muestra en el Esquema 5, indicándose en él diferencias de energías entre niveles HOMO-LUMO, valores calculados de coeficientes y relación de productos, teniendo en cuenta que siempre la interacción más favorable es la que se produce entre los coeficientes mayores y menores de ambos componentes.³ Los dipolarófilos que reaccionan mejor con iluros de azometino estabilizados son aquellos que poseen un LUMO de baja energía, es decir, olefinas electrofílicas. Sin embargo, otros alquenos con LUMOs de energía superior reaccionan mal o no lo hacen, tal es el caso de estireno o metil vinil éter, entre otros. Se ha demostrado que este proceso térmico es en su conjunto concertado, y que la etapa determinante es la de ciclación.^{20,22}



Esquema 5

²⁰a) Grigg, R.; Sridharan, V. *Advances in Cycloaddition*, JAI Press Inc.: Greenwich, 1993, Vol. 3, 161-204, y las referencias citadas en él. b) Grigg, R. *Chem. Soc. Rev.* **1987**, 16, 89.

³ a) *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Eds: Fleming I., Wiley: Chichester, 1976. b) *Pericyclic Reaction*, Eds: Fleming, I., Oxford Science Publications, Oxford, 1994.

²² a) Grigg, R.; Kemp, J.; Malone, J.; Tangthongkum, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 648. b) Tatsukawa, A.; Kawatake, K.; Kanemasa, S.; Rudzinski, J. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1994**, 2525. c) Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Raimondi, L. *Tetrahedron* **1993**, 49, 8629. d) Ayerbe, M.; Arrieta, A.; Cossío, F. P.; Linden, A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1795. e) Vivanco, S.; Lecea, B.; Arrieta, A.; Prieto, P.; Morao, I.; Linden, A.; Cossío, F. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6078. f) Vivanco, S. Tesis doctoral, Universidad del País Vasco, San Sebastián, 2002.

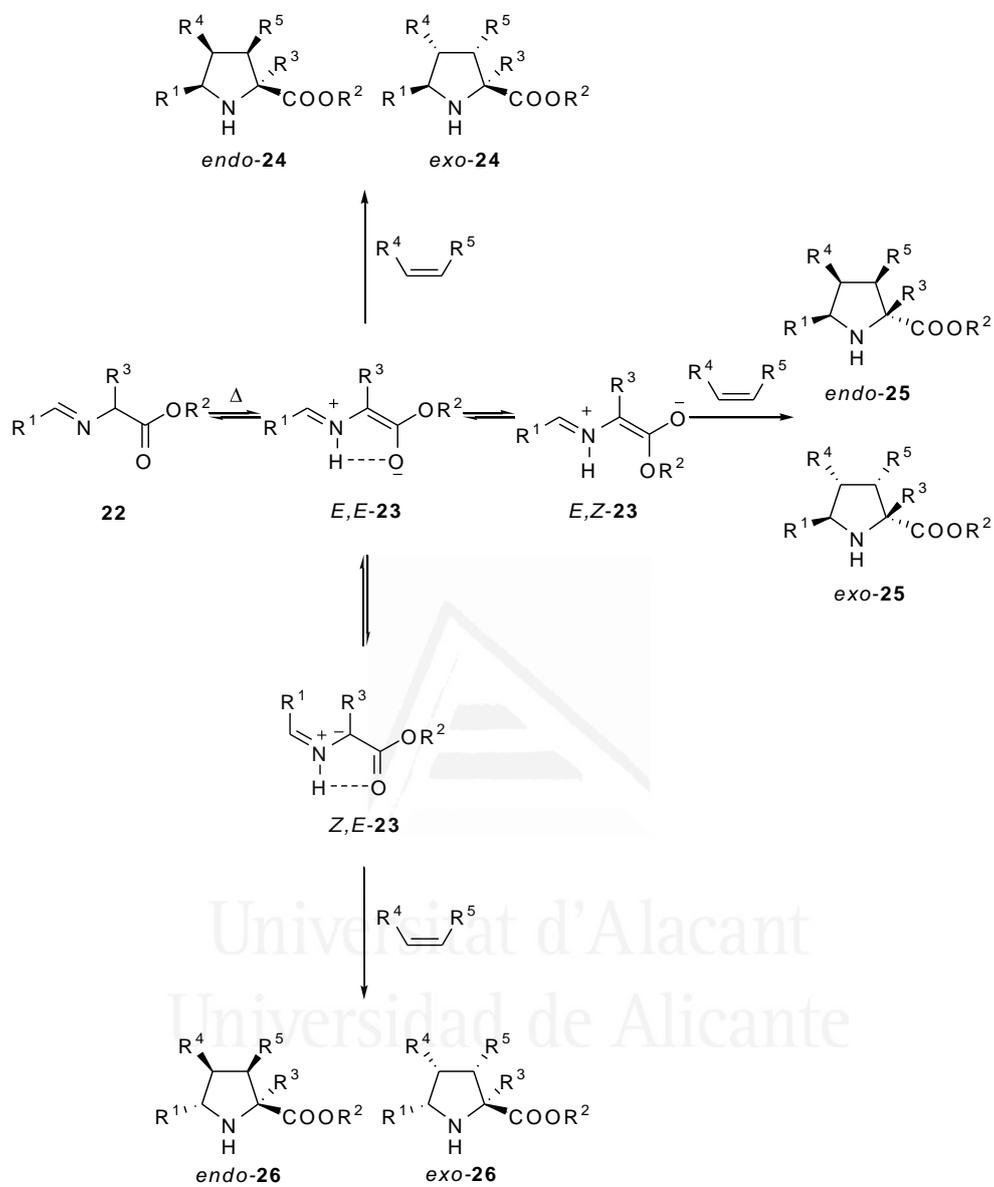
Una vez analizada la regioquímica, otro aspecto importante de la reacción térmica de cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino estabilizados y olefinas electrofílicas es su elevada diastereoselectividad.

Los α -iminoésteres **22** bajo condiciones térmicas experimentan 1,2-prototropía, que controlada cinéticamente da lugar a un dipolo con configuración *E,E*-(*sin*) **23** (Esquema 6). En presencia del dipolarófilo, este iluro forma parte de la reacción de cicloadición, pudiendo ser o no éste el paso determinante de la velocidad de reacción, proporcionando normalmente una mezcla de cicloadductos *endo*-**24** y *exo*-**24**, obtenidos a partir de los estados de transición *endo* y *exo*, respectivamente. Los términos *endo* y *exo* se refieren a la orientación del grupo que retira densidad electrónica del doble enlace con respecto a los del dipolo durante la aproximación de ambos reactivos. De esta manera, cuando dicho sustituyente (R^4 o R^5 en el Esquema 7) se acerca al dipolo durante la formación del estado de transición se habla de una aproximación *endo*, mientras que en una aproximación *exo* estos sustituyentes quedan más alejados del dipolo. La formación de iluros de azometino es sensible al pK_a del átomo de hidrógeno en posición α al carbonilo, así como a la basicidad del átomo de nitrógeno de la imina.²³ La formación inicial del iluro *E,E* puede, rara vez, sufrir estereomutación para producir los iluros *E,Z*-**23** o *Z,E*-**23**, los cuales pueden sufrir a su vez la correspondiente cicloadición. Esta progresión cinética del iluro *E,E*-**23** está controlada generalmente por diversos factores tales como: estructura de la imina, disolvente, temperatura de reacción y reactividad del dipolarófilo empleado.^{23,24}

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

²³ Grigg, R.; Donegan, G.; Gunaratne, H. Q. N.; Kennedy, D. A.; Malone, J. F.; Sridharan, V.; Thianpatanagul, S. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1723.

²⁴ a) Van Es, J. J. G. S.; Jaarsveld, K.; van der Gen, A. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4063. b) Van Es, J. J. G. S.; Wolde, A. T.; van der Gen, A. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4069. c) Grigg, R.; Jordan, M. W.; Malone, J. F.; Armstrong, P. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3547. d) Grigg, R.; Kemp, J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2461. e) Tsuge, O.; Ueno, K.; Kanemasa, S.; Yorozu, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 1809.



Esquema 6

Relacionado con el proceso térmico en el que tiene lugar la 1,2-prototropía, y haciendo referencia a la formación de iluros de azometino, existe un procedimiento mediante el cual pueden generarse iluros de metalo-azometino (Esquema 7).²⁵ Esencialmente, en estas transformaciones el átomo implicado en el proceso de formación del correspondiente iluro es un ión metálico coordinado al átomo de nitrógeno en lugar del átomo de hidrógeno tras la 1,2-prototropía. Los primeros ejemplos que involucran a uno de estos iluros de metalo-azometino fueron estudiados a finales de los años setenta.²⁶ En dichos estudios se muestra que el complejo del metal y la imina, derivada de α -aminoácidos y cetonas con un grupo adicional coordinante, reaccionan con alquenos activados para generar pirrolidinas. Aunque la mezcla de diastereoisómeros obtenidos sugiere que el mecanismo de la reacción se trate de un doble proceso, adición Michael seguida de condensación de Mannich, las investigaciones posteriores han demostrado que el proceso transcurre a través de un mecanismo concertado $4\pi+2\pi$.^{26c} En sucesivos estudios se ha observado que las iminas derivadas de α -aminoésteres y α -aminonitrilos producen pirrolidinas en presencia de alquenos activados cuando se tratan con bases fuertes, tales como NaOMe, BuLi, LDA, *t*-BuMgCl o NaH.^{22a,27} Con la adición de ácidos de Lewis y Brønsted se ha observado que sucede de igual forma.²⁸

Todos los esfuerzos anteriores culminaron con el desarrollo de un método sencillo y eficiente para generar iluros de metalo-azometino empleando ácidos de Lewis con bases débiles.²⁵ Las iminas derivadas de aminoácidos o compuestos relacionados y alquenos activados reaccionaban gracias a un ácido de Lewis y una base, obteniéndose pirrolidinas con excelentes rendimientos y con elevada estereoselectividad. El mecanismo propuesto para esta transformación se representa en el Esquema 7.^{20a,2f}

²⁵ a) Barr, D.; Grigg, R.; Gunaratne, H. Q. N.; Kemp, J.; McMeekin, P.; Sridharan, V. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 557. b) Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Yoshioka, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1384.

²⁶ a) Casella, L.; Gulloti, M.; Pasini, A.; Pasaro, R. *Synthesis* **1979**, 150. b) Casella, L.; Gulloti, M.; Melani, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 1827. c) Grigg, R.; Sridharan, V.; Thianpatanagul, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1669.

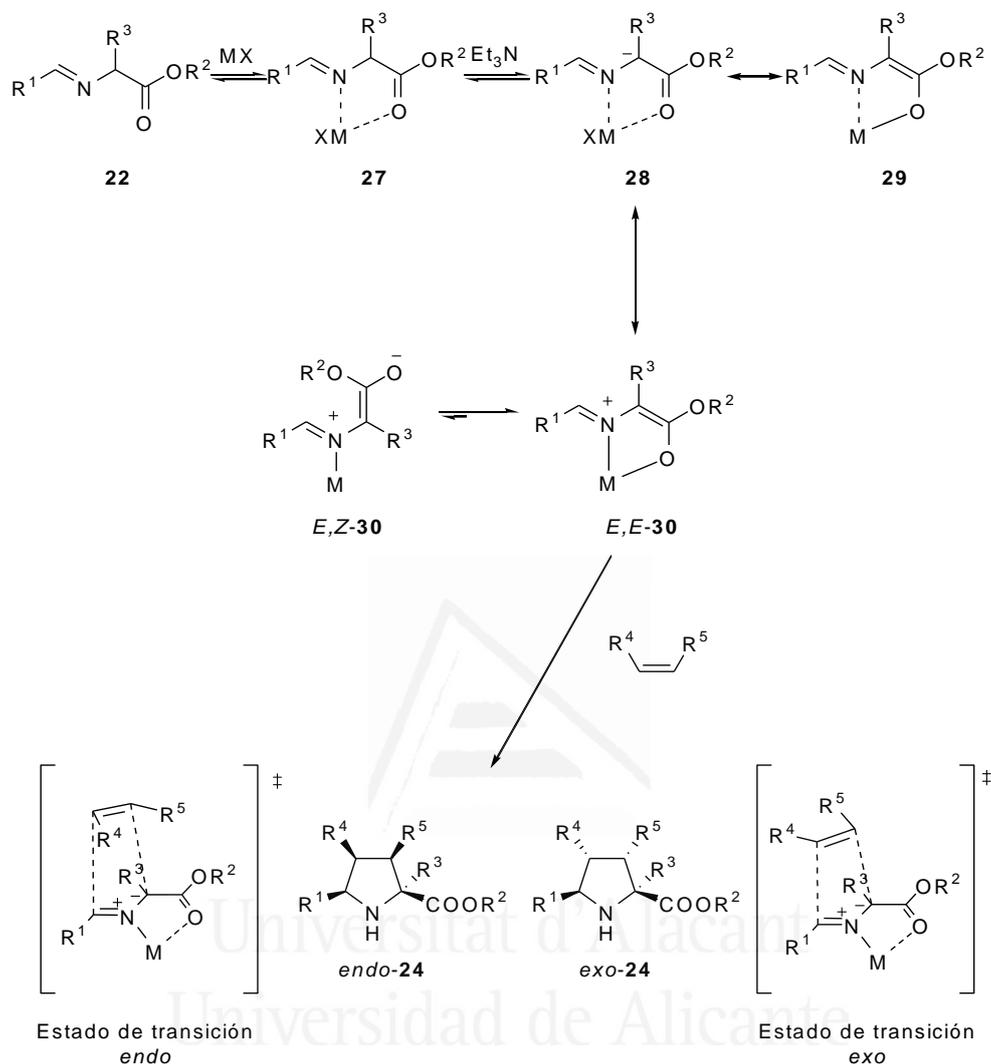
²² a) Grigg, R.; Kemp, J.; Malone, J.; Tangthongkum, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 648.

²⁷ a) Kanemasa, S.; Hayasi, T.; Tanaka, J.; Yamamoto, H.; Sakurai, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4473. b) Kanemasa, S.; Uchida, O.; Wada, E. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4411. c) Kanemasa, S.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3633. d) Kanemasa, S.; Tsuge, O. En *Advances in Cycloaddition*; Curran, D., Eds: JAI Press: Greenwich, **1993**; Vol. 3, 99-159.

²⁸ a) Grigg, R.; Gunaratne, H. Q. N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 384. b) Grigg, R.; Gunaratne, H. Q. N.; Sridharan, V. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5887.

²⁰ a) Grigg, R.; Sridharan, V. *Advances in Cycloaddition*, JAI Press Inc.: Greenwich, 1993, Vol. 3, 161-204, y las referencias citadas en él.

² f) Kanemasa, S. *Synlett* **2002**, 1371, y las referencias citadas en él.



Esquema 7

La coordinación del ion metálico, tanto por parte de la imina como por el éster, incrementa la acidez del hidrógeno en α al carbonilo y facilita la desprotonación por parte de una base débil, obteniéndose mayoritariamente de forma cinética el iluro de azometino *E,E-30* y apenas nada del iluro de azometino *E,Z-30*. De esta forma, el iluro de azometino *E,E-30* evoluciona a partir de dos estados de transición posibles, *endo* y *exo*, para dar lugar a los correspondientes cicloadductos **24**. Varios ácidos de Lewis pueden emplearse para este propósito, tales como sales de Ag^I, Tl^I, Li^I, Mg^{II}, Co^{II}, Ti^{IV}, Zn^{II}, Cu^{II} y Sn^{IV}, junto con bases como la de Hünig o diisopropiletilendiamina (DIPEA), Et₃N, 1,3-diazabicyclo[5.4.0]undecano (DBU), tetrametiletilendiamina (TMEDA), derivados

de guanidina y fosfacenos.^{2f,20a} Esta reacción también puede producirse en ausencia de base, pero de forma más lenta y siendo necesarias temperaturas superiores.

La mayor ventaja de los iluros de metalo-azometino respecto a la 1,2-prototropía es que existe un gran control de la geometría del dipolo que se traduce en la elevada estereoselectividad de las pirrolidinas que se obtienen. El iluro *E,E*-**23**, generado térmicamente por 1,2-prototropía, puede sufrir un proceso de estereomutación que, junto con las dos posibles aproximaciones (*endo* y *exo*), contribuye a la complejidad de la reacción, alcanzándose así una mezcla de productos (Esquema 6). Éste no es el caso cuando el proceso se produce a través de iluros de metalo-azometino, que se generan bajo condiciones de reacción más suaves, obteniéndose generalmente una única especie (iluro *E,E*-**30**, Esquema 7), especialmente cuando se parte de iminas formadas a partir de aldehídos aromáticos y aminoésteres. En este caso, la cicloadición es muy selectiva hacia al formación del producto *endo*, aunque puede depender de las propiedades estructurales del dipolarófilo. Si bien, la estereomutación en el iluro **30** puede observarse al emplear iminas derivadas de aldehídos alifáticos,²⁹ este proceso puede evitarse con la elección del ácido de Lewis y del disolvente adecuados. Además, gracias a las condiciones suaves de reacción con las que pueden generarse los iluros de metalo-azometino se pueden emplear iminas derivadas de aldehídos alifáticos; mientras que bajo condiciones térmicas (1,2-prototropía), estas iminas sufren una isomerización imina-enamina, dando lugar a bajos rendimientos en la cicloadición.

Todo este elevado control estereoquímico y la ordenación previa de los componentes en los estados de transición hace que la síntesis asimétrica de prolinas polisustituidas a través de esta reacción dipolar haya sido, es y será un área muy interesante dentro de la síntesis orgánica.

1.3.2. Cicloadiciones 1,3-dipolares asimétricas

La importancia de llevar a cabo una reacción asimétrica de cicloadición 1,3-dipolar reside en la formación de cuatro centros asimétricos (como máximo) de forma simultánea, obteniéndose mayoritariamente un único estereoisómero de los 16 posibles. Las revisiones bibliográficas que hacen referencia a esta reacción asimétrica son numerosas,^{20,2d,21,30} y todas ellas coinciden en que tanto la síntesis

² d) Nájera, C.; Sansano, J. M. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1105. f) Kanemasa, S. *Synlett* **2002**, 1371, y las referencias citadas en él.

²⁰ a) Grigg, R.; Sridharan, V. *Advances in Cycloaddition*, JAI Press Inc.: Greenwich, 1993, Vol. 3, 161-204, y las referencias citadas en él. b) Grigg, R. *Chem. Soc. Rev.* **1987**, *16*, 89.

²⁹ Grigg, R.; Montgomery, J.; Somasunderam, A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10431.

²¹ Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863.

³⁰ a) Abellán, T.; Chinchilla, R.; Galindo, N.; Guillena, G.; Nájera, C.; Sansano, J. M. *Targets in Heterocyclic Systems* **2001**, *4*, 57. b) Waldman, H. *Synlett* **1995**, 133. c) Brogini, G.; Zecchi, G. *Synthesis* **1999**, 905. d) Dell, C. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3873. e) Frigaderè, B.; Pichon, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 927. f) Grigg, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2475.

diastereoselectiva, como la enantioselectiva, son muy buenas aproximaciones para conseguir elevados excesos diastereo- y enantioméricos, respectivamente.

1.3.2.1. Reacciones 1,3-dipolares diastereoselectivas

Para llevar a cabo la reacción 1,3-dipolar diastereoselectiva se han utilizado tanto los 1,3-dipolos quirales como los alquenos electrofílicos quirales. En ambos casos el auxiliar quiral suele separarse del producto final, obteniéndose, de esta manera, productos enantioméricamente enriquecidos.

Los iluros de azometino quirales descritos, utilizados en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar, son abundantes.^{2,21,30a} Entre ellos cabe destacar los dipolos o precursores de dipolos estabilizados **31-41** (Figura 2), que han permitido obtener los correspondientes cicloaductos con distintas diastereoselectividades. Para ello se ha llevado a cabo una doble inducción asimétrica en alguno de los casos, como sucede en la molécula **31** con quiralidad en el sustituyente del átomo de nitrógeno y otro en el grupo éster [R = (-)-mentilo].³¹



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

² d) Nájera, C.; Sansano, J. M. *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 1105.

²¹ Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863.

³⁰ a) Abellán, T.; Chinchilla, R.; Galindo, N.; Guillena, G.; Nájera, C.; Sansano, J. M. *Targets in Heterocyclic Systems* **2001**, 4, 57.

³¹ a) Deprez, P.; Ronden, J.; Chiaroni, A.; Riche, C.; Royer, J.; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7531. b) Deprez, P.; Royer, J.; Husson, H.-P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 1189.

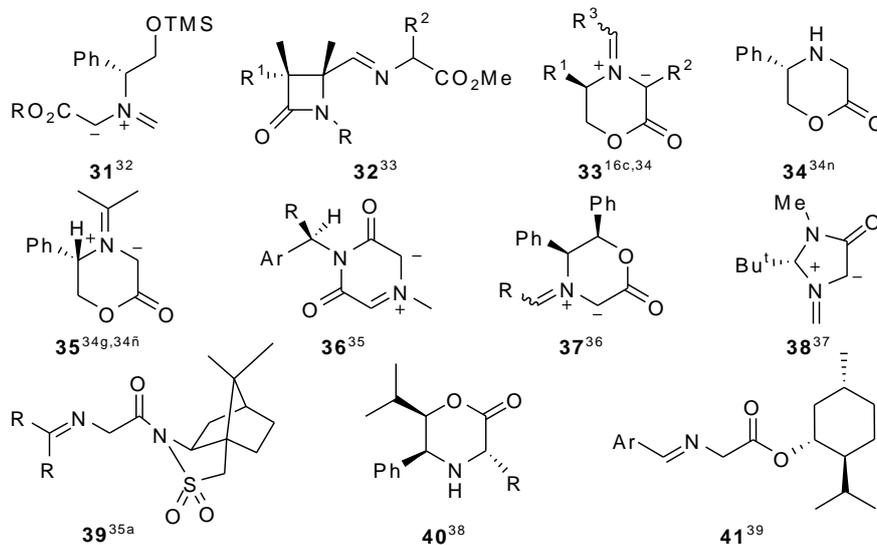


Figura 2

³¹ a) Deprez, P.; Ronden, J.; Chiaroni, A.; Riche, C.; Royer, J.; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7531. b) Deprez, P.; Royer, J.; Husson, H.-P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 1189.

³² Grigg, R.; Thornton-Pett, M.; Xu, J.; Xu, L.-H. *Tetrahedron* **1999**, 55, 13841.

¹⁶ c) Alker, D.; Harwood, L. M.; Williams, C. E. *Tetrahedron* **1997**, 53, 12671.

³³ a) Alker, D.; Harwood, L. M.; Williams, C. E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 475. b) Harwood, L. M.; Robertson, S. M. *Chem. Commun.* **1998**, 2641. c) Anslow, A. S.; Cox, G. G.; Harwood, L. M. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **1995**, 31, 1222. d) Anslow, A. S.; Harwood, L. M.; Lilley, I. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2465. e) Harwood, L. M.; Lilley, I. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1557. f) Anslow, A. S.; Harwood, L. M.; Phillips, H.; Watkin, D.; Wong, L. F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 1343. g) Harwood, L. M.; Manage, A. C.; Robin, S.; Hopes, S. F. G.; Watkin, D.; Williams, C. E. *Synlett* **1993**, 777. h) Anslow, A. S.; Harwood, L. M.; Phillips, H.; Watkin, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 997. i) Anslow, A. S.; Harwood, L. M.; Phillips, H.; Watkin, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 169. j) Baldwin, J. E.; McKenzie, T.; Moloney, M. G. *Synlett* **1994**, 925. k) Alker, D.; Hamblet, G.; Harwood, L. M.; Robertson, S. M.; Watkin, D.; Williams, C. E. *Tetrahedron* **1998**, 54, 6089. l) Harwood, L. M.; Macro, J.; Watkin, D.; Williams, C. E.; Wong, L. F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 1127. m) Harwood, L. M.; Kitchen, L. C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6603. n) Harwood, L. M.; Lilley, I. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 537. ñ) Draffin, W. N.; Harwood, L. M. *Synlett* **2006**, 857.

³⁴ a) Garner, P.; Dogan, Ö. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4. b) Garner, P.; Ho, W. B.; Shin, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10742. c) Takano, S.; Moriya, M.; Ogasawara, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 681.

³⁵ Williams, R. M.; Zhai, W.; Aldons, D. J.; Aldons, S. C. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6527.

³⁶ Peyronel, J.-F.; Grisoni, S.; Carboni, B.; Courgeon, T.; Carrié, R. *Tetrahedron* **1994**, 50, 189.

³⁷ Chinchilla, R.; Falvello, L. R.; Galindo, N.; Nájera, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3133.

³⁸ Bonini, B. F.; Boschi, F.; Franchini, M. C.; Fochi, M.; Fini, F.; Mazzanti, A.; Ricci, A. *Synlett* **2006**, 543.

Dentro de este grupo también se encuentran los iluros de azometino que contienen un complejo metálico en su estructura, como **42**³⁹ y **43**⁴⁰ (Figura 3), con los que se obtuvieron rendimientos de moderados a buenos y altas diastereo- y enantioselectividades en los procesos de cicloadición ensayados.

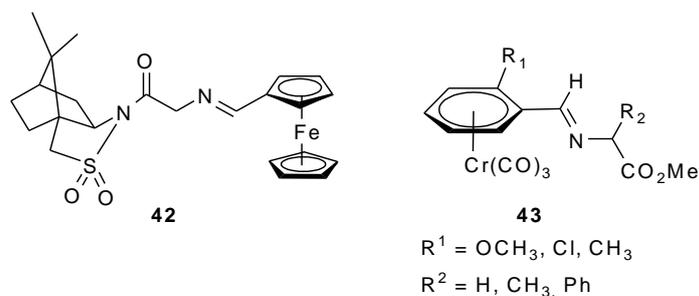
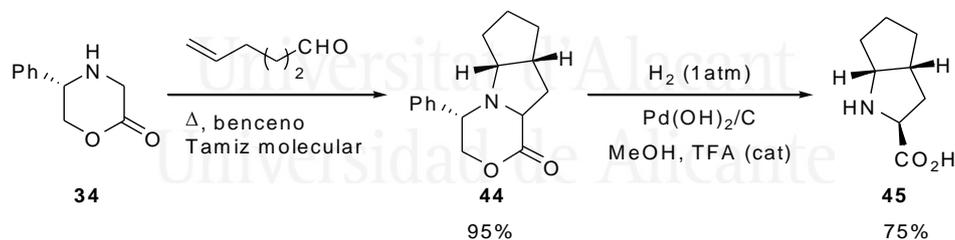


Figura 3

Las versiones intramoleculares de esta reacción también son conocidas, utilizándose algunas de ellas en la obtención de prolina ópticamente activas de gran interés por su actividad biológica.³³ⁿ Un ejemplo es el caso del cicloaducto **45**, que se emplea como agente antihipertensivo (Esquema 8).



Esquema 8

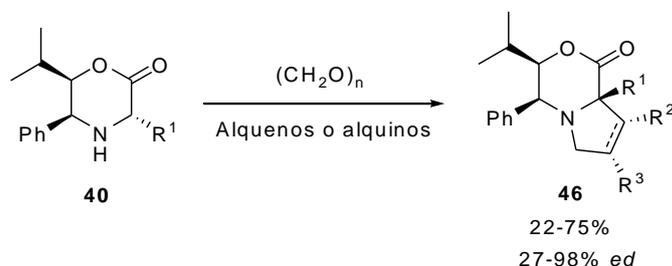
Uno de los mejores resultados que se ha alcanzado empleando dipolos quirales se ha logrado utilizando la 2,3,5,6-tetrahidro-1,4-oxazin-2-ona **40**, la cual reacciona para dar lugar, con total selectividad *endo*, al correspondiente cicloaducto

³⁹ Dogan, Ö.; Öner, I.; Ülkü, D.; Arici, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2099.

⁴⁰ Schnell, B.; Bernardinelli, G.; Kündig, E. P. *Synlett* **1999**, 348.

³³ⁿ Harwood, L. M.; Lilley, I. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 537.

46, que puede ser transformado en derivados de prolina altamente ramificados y enantioméricamente puros (Esquema 9).³⁷



Esquema 9

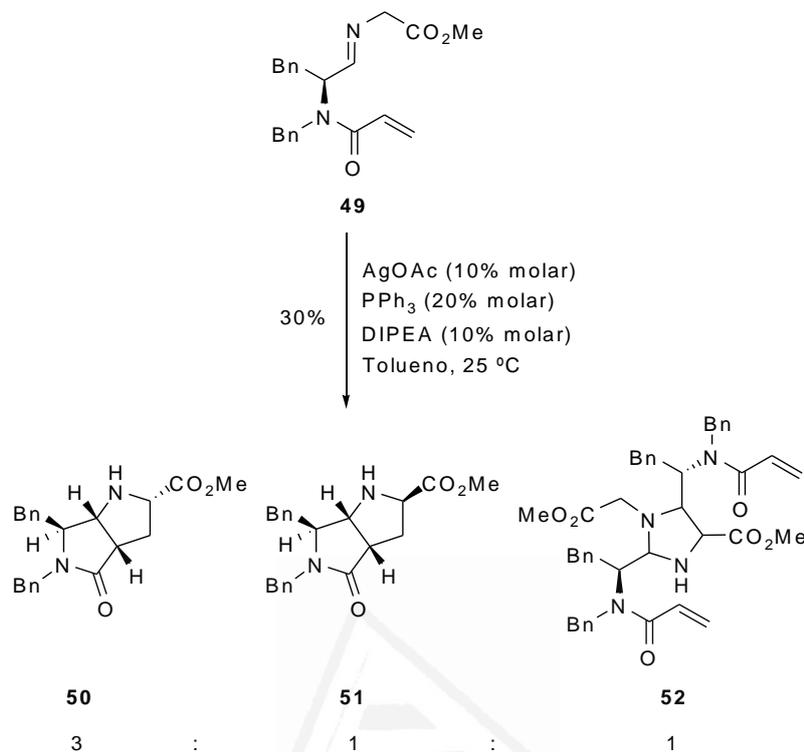
Dentro de las investigaciones de cicloadiciones intramoleculares pueden incluirse los estudios realizados con iluros de azometino quirales con un grupo amino en posición α al doble enlace de la imina. Éstos se emplearon para realizar tanto cicloadiciones inter- (Esquema 10), como intramoleculares (Esquema 11), dando lugar a rendimientos moderados y bajas diastereo- y enantioselectividades.⁴¹

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Esquema 10

³⁷ Chinchilla, R.; Falvello, L. R.; Galindo, N.; Nájera, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3133.

⁴¹ Garner, P.; Kaniskan, H. Ü. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5181.



Esquema 11

En este campo también se ha estudiado la cicloadición de iluros de azometino derivados de acetaldehídos de α -alcoxi β -lactamas **53**,⁴² generando cicloaductos precursores de alcaloides con potente actividad biológica como antivirales, antitumorales e inhibidores de ciertas glucosidasas. Dichos cicloaductos se obtuvieron con buenos rendimientos y elevados excesos diastereoméricos (Esquema 12).

⁴² Alcaide, B.; Almendros, P.; Redondo, M. C.; Ruiz, M. P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8890.

Esquema 12

Las cicloadiciones de iluros de azometino quirales generados *in situ* a partir de *N*-metalación de iminas,^{43a,b,c} desililación de iminas,^{30f,31b,37,44} desprotonación de sales de amonio,^{34a,45} y termólisis de aziridinas se han descrito en la bibliografía. No obstante, las estrategias sintéticas no proporcionaron una gran variedad estructural de pirrolidinas biológicamente interesantes de manera efectiva.

Uno de los mejores métodos con los que se han obtenido pirrolidinas quirales multifuncionalizadas consiste en el empleo de porfirinas de rutenio como catalizador.⁴⁶ En un paso de reacción, estas porfirinas de rutenio catalizan la generación de iluros de azometino a partir de diazoésteres quirales **56** e iminas tipo **57**. La cicloadición de estos iluros de azometino quirales con diferentes dipolarófilos generó las correspondientes pirrolidinas **58** con buenos rendimientos y excesos diastereoméricos de hasta un 92% (Esquema 13).

⁴³ a) Karlsson, S.; Högberg, H.-E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 1076. b) Karlsson, S.; Högberg, H.-E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1975. c) Karlsson, S.; Högberg, H.-E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1977.

³⁰ f) Grigg, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2475.

³¹ b) Deprez, P.; Royer, J.; Husson, H.-P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1189.

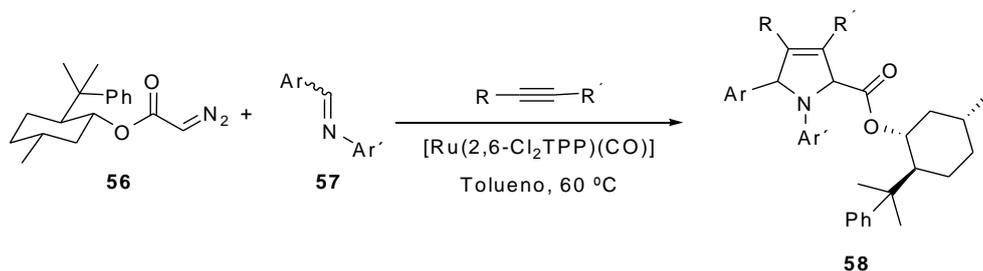
³⁷ Chinchilla, R.; Falvello, L. R.; Galindo, N.; Nájera, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3133.

⁴⁴ Enders, D.; Meyer, I.; Runsink, J.; Raabe, G. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10733

³⁴ a) Garner, P.; Dogan, Ö. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4.

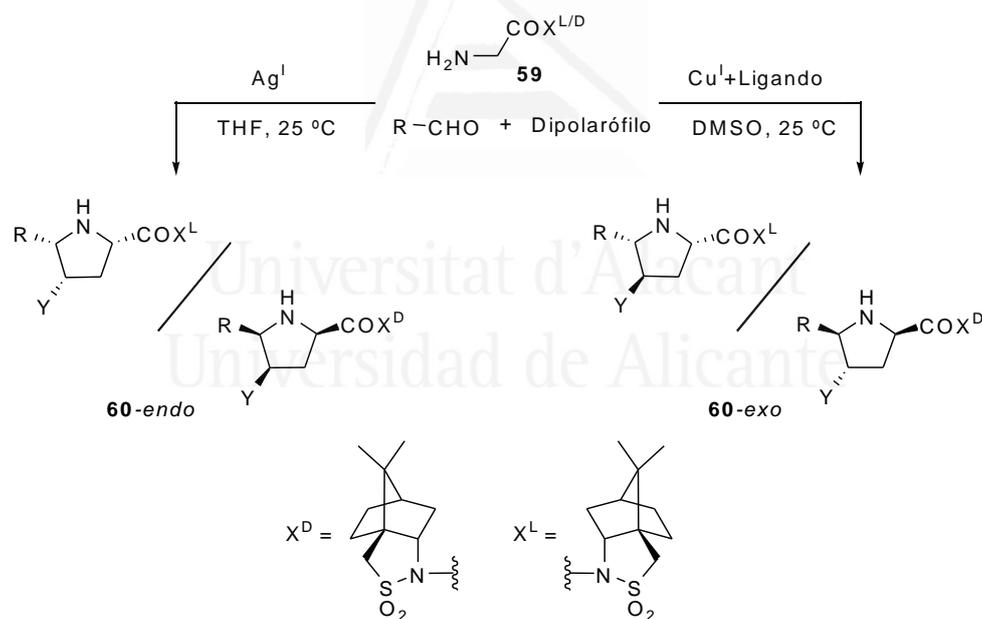
⁴⁵ Garner, P.; Dogan, Ö.; Youngs, W. J.; Kennedy, V. O.; Protasiewicz, J.; Zaniewski, R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 71.

⁴⁶ Xu, H.-W.; Li, G.-Y.; Wong, M.-K.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5349.



Esquema 13

Dentro de la versión multicomponente de la cicloadición 1,3-dipolar, las investigaciones más recientes se han realizado usando la canfor-sultama de Oppolzer como auxiliar quiral, empleando sales de Ag^{I} ,⁴⁷ y Cu^{I} ,⁴⁸ observándose mayoritariamente el aducto *endo* para Ag^{I} y *exo* para Cu^{I} (Esquema 14), con buenos excesos diastereoméricos.

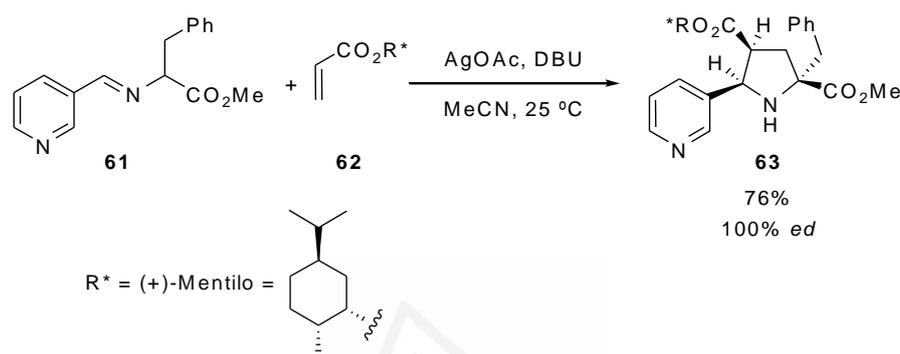


Esquema 14

⁴⁷ Garner, P.; Kaniskan, H. Ü.; Hu, J.; Youngs, W. J.; Panzner, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3647.

⁴⁸ Garner, P.; Hu, J.; Parker, C. G.; Youngs, W. J.; Medvetz, D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3867.

La segunda posibilidad para llevar a cabo la síntesis 1,3-dipolar diastereoselectiva es utilizar dipolarófilos quirales, entre los cuales el más empleado ha sido el acrilato de mentilo junto con metalo-dipolos de Ag^{I} , Li^{I} , Tl^{I} y Tl^{IV} ^{2d,21,30,49} a temperatura ambiente. Bajo estas condiciones pueden obtenerse excelentes enantioselectividades para el cicloadducto **63** empleando una sal metálica y una base orgánica (Et_3N , DBU, 2-*tert*-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina) en cantidades estequiométricas (Esquema 15).⁴⁹



Esquema 15

Las olefinas electrofílicas quirales también son muy interesantes en este tipo de procesos debido a que enantiodiscriminan en mayor medida que un iluro de azometino estabilizado quiral (Figura 4 y Figura 5).

Este tipo de olefinas (**64-75**) se han utilizado con iluros de azometino estabilizados, a excepción de **65**, **74**, **75** y de la lactama bicíclica **71**; esta última ha proporcionado diastereoselectividades excelentes incluso a elevadas temperaturas, necesarias por otro lado para generar el dipolo.

² d) Nájera, C.; Sansano, J. M. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1105.

²¹ Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863.

³⁰ a) Abellán, T.; Chinchilla, R.; Galindo, N.; Guillena, G.; Nájera, C.; Sansano, J. M. *Targets in Heterocyclic Systems* **2001**, *4*, 57. b) Waldman, H. *Synlett* **1995**, 133. c) Broggini, G.; Zecchi, G. *Synthesis* **1999**, 905. d) Dell, C. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3873. e) Frigaderè, B.; Pichon, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 927. f) Grigg, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2475.

⁴⁹ a) Cooper, D. M.; Grigg, R.; Hargreaves, S.; Kennewell, P.; Redpath, J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7791. b) Barr, D. A.; Dorrity, M. J.; Grigg, R.; Hargreaves, S.; Malone, J. F.; Montgomery, J.; Redpath, J.; Stevenson, P.; Thornton-Pett, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 273.

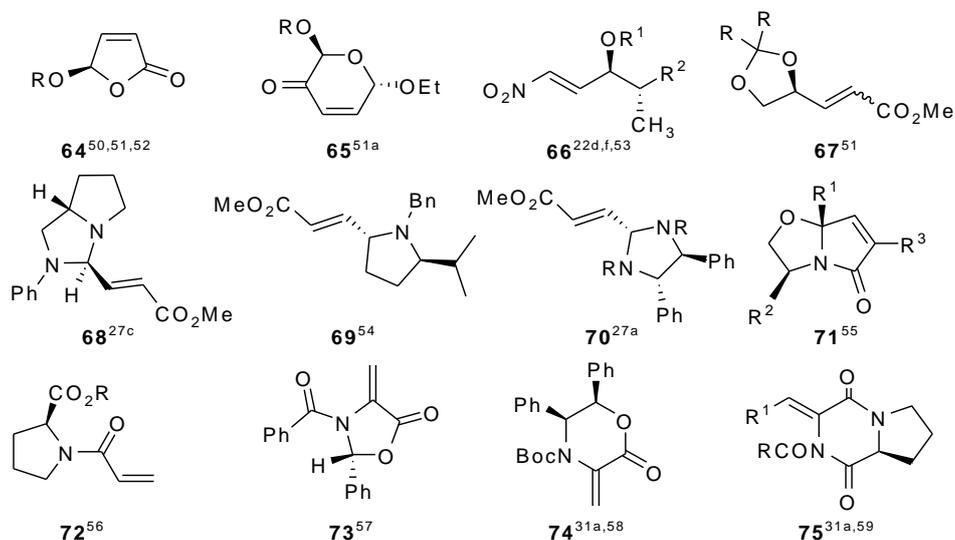


Figura 4

⁵⁰ Keller, E.; De Lange, B.; Rispens, M. T.; Feringa, B. L. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8899.

⁵¹ a) Wee, A. G. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 1363. b) Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Raimondi, L.; Pilati, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1329. c) Galley, G.; Liebscher, J.; Patzel, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5005. d) Patzel, M.; Galley, G.; Jones, P. G.; Chrapkowsky, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5707.

⁵² Reed, A. D.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3787.

⁵³ Zubia, A.; Mendoza, L.; Vivanco, S.; Aldaba, E.; Carrascal, T.; Lecea, B.; Arrieta, A.; Zimmerman, T.; Vidal-Vanaclocha, F.; Cossío, F. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2903.

²² d) Ayerbe, M.; Arrieta, A.; Cossío, F. P.; Linden, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1795. f) Vivanco, S. Tesis doctoral, Universidad del País Vasco, San Sebastián, 2002.

²⁷ c) Kanemasa, S.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3633.

⁵⁴ Kanemasa, S.; Yamamoto, H.; Wada, E.; Sakurai, T.; Urushido, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 2857.

²⁷ a) Kanemasa, S.; Hayashi, T.; Tanaka, J.; Yamamoto, H.; Sakurai, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4473.

⁵⁵ a) Fray, A. H.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3362. b) Kopach, M. E.; Fray, A. H.; Meyers, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9876. c) Meyers, A. I.; Fray, A. H. *Bull. Chim. Soc. Fr.* **1997**, *134*, 283.

⁵⁶ a) Waldmann, H.; Bläser, E.; Jansen, M.; Letschert, H.-P. *Angew. Chem. Int., Ed. Engl.* **1994**, *33*, 683. b) Waldmann, H.; Bläser, E.; Jansen, M.; Letschert, H.-P. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 150.

⁵⁷ Pyne, S. G.; Safaei, G.-J.; Koller, F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2511.

³⁰ a) Abellán, T.; Chinchilla, R.; Galindo, N.; Guillena, G.; Nájera, C.; Sansano, J. M. *Targets in Heterocyclic Systems* **2001**, *4*, 57.

⁵⁸ Williams, R. M.; Fegley, G. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6755.

⁵⁹ a) Alcaraz, C.; Fernández, M. D.; de Frutos, M. P.; Marco, J. L.; Bernabé, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12443. b) Liebscher, J.; Jin, S. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 251.

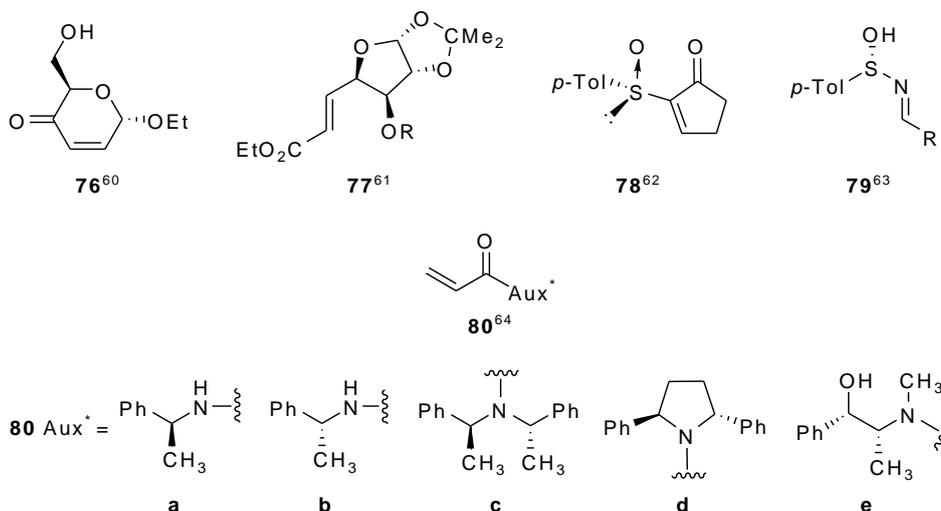


Figura 5

Por su parte los nitroalquenos quirales **66**, derivados de la L-valina, proporcionan una estereoselección total en la reacción de cicloadición empleando cantidades subestequiométricas de plata. Así por ejemplo, el producto *endo* **82**, obtenido a partir del nitroalqueno **66a**, ha sido aplicado a la síntesis de nuevas desintegrinas no naturales, las cuales se han mostrado activas como agentes anti-metastásicos (Esquema 16).^{22d,f}

⁶⁰ Bashiardes, G.; Cano, C.; Mauzé, B. *Synlett* **2005**, 587.

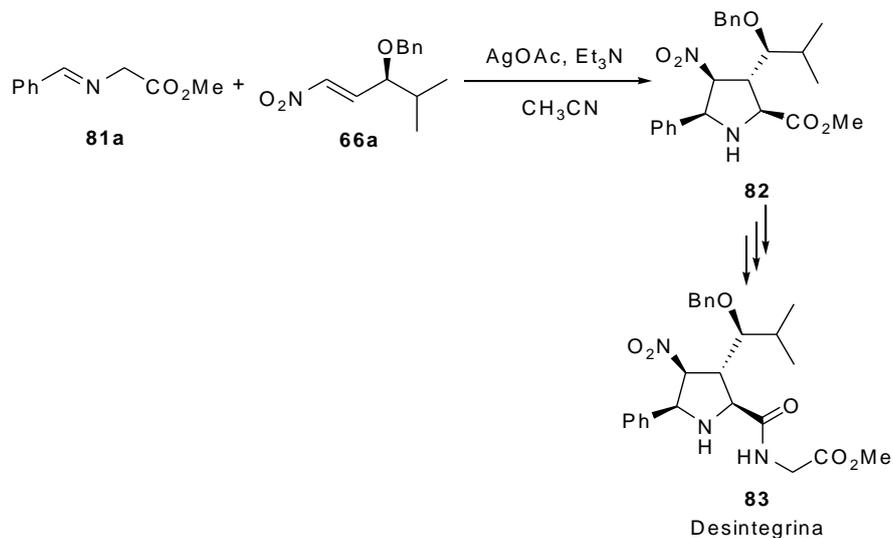
⁶¹ Pandey, J.; Dwivedi, N.; Singh, N.; Srivastava, A. K.; Tamarkar, A.; Tripathi, R. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 1321.

⁶² García Ruano, J. L.; Tito, A.; Peromingo, M. T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10013.

⁶³ Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; García, A.; Guerrero-Strachan, C.; Alonso, M.; Tortosa, M.; Flores, A.; Martínez-Ripoll, M.; Fonseca, I.; André, I.; Rodríguez, A. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2867.

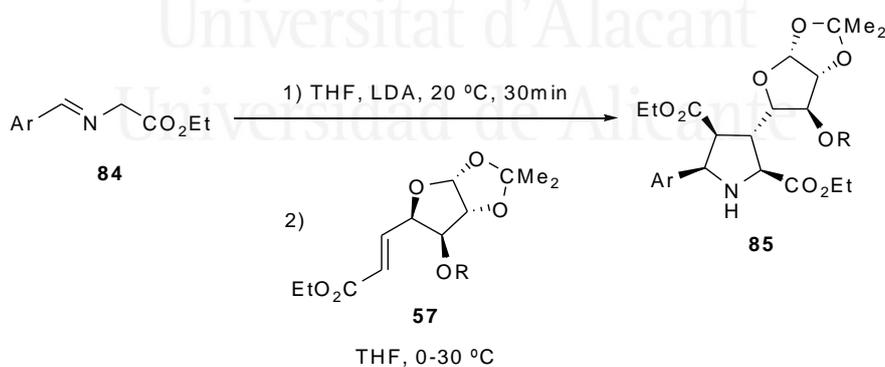
⁶⁴ a) Nyerges, M.; Bendell, D.; Arany, A.; Hibbs, D. E.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B.; Groundwater, P. W.; Meth-Cohn, O. *Synlett* **2003**, 947. b) Nyerges, M.; Bendell, D.; Arany, A.; Hibbs, D. E.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B.; Groundwater, P. W.; Meth-Cohn, O. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3745.

²² d) Ayerbe, M.; Arrieta, A.; Cossío, F. P.; Linden, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1795. f) Vivanco, S. Tesis doctoral, Universidad del País Vasco, San Sebastián, 2002.



Esquema 16

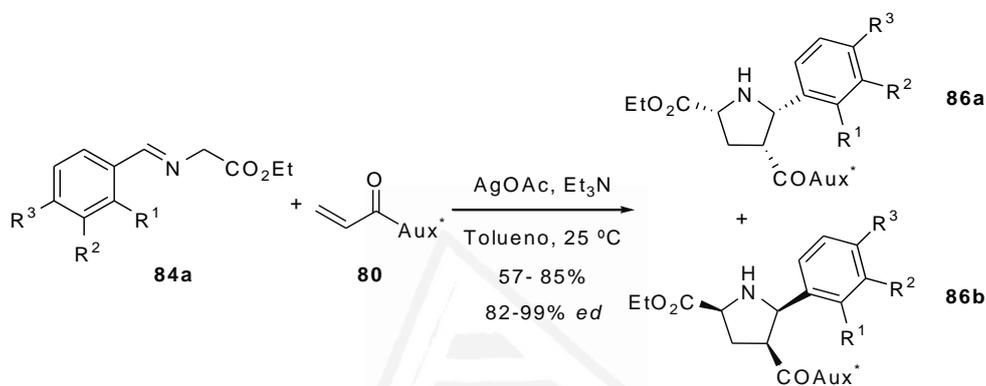
De forma similar, el dipolarófilo **77** se ha utilizado en la síntesis de prolina glicosiladas, obteniéndose éstas con elevada diastereoselectividad, pudiendo emplearse como organocatalizadores para la condensación aldólica asimétrica y como inhibidores de la α -glucosidasa (Esquema 17).⁶¹



Esquema 17

⁶¹ Pandey, J.; Dwivedi, N.; Singh, N.; Srivastava, A. K.; Tamarkar, A.; Tripathi, R. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 1321.

Las acrilamidas quirales **80** se emplearon en reacciones de cicloadición con iminas derivadas de glicina y un aldehído aromático, observándose que en el caso de **80d** y **80e** (Figura 5) se obtenían buenos rendimientos y excelentes diastereoselectividades.⁶⁰ La reacción se llevó a cabo en presencia de AgOAc y Et₃N a temperatura ambiente, empleando tolueno seco como disolvente (Esquema 18). De acuerdo con resultados anteriores,^{49b} la cicloadición generó los cicloaductos **86** *endo* esperados, dependiendo los rendimientos y las diastereoselectividades de la naturaleza del auxiliar quiral así como de los sustituyentes del grupo arilo.



Esquema 18

Al igual que en el caso de los dipolos, se han preparado dipolarófilos que contienen un metal en su estructura. Éste es el caso de los dipolarófilos **87**⁶⁵ (Figura 6) con los que se obtuvieron rendimientos buenos y alta diastereoselectividad en los procesos de cicloadición ensayados.

⁶⁰ a) Nyerges, M.; Bendell, D.; Arany, A.; Hibbs, D. E.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B.; Groundwater, P. W.; Meth-Cohn, O. *Synlett* **2003**, 947. b) Nyerges, M.; Bendell, D.; Arany, A.; Hibbs, D. E.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B.; Groundwater, P. W.; Meth-Cohn, O. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3745.

⁴⁹ b) Barr, D. A.; Dorrity, M. J.; Grigg, R.; Hargreaves, S.; Malone, J. F.; Montgomery, J.; Redpath, J.; Stevenson, P.; Thornton-Pett, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 273.

⁶⁵ Merino, I.; Laxmi, S.; Flórez, J.; Barluenga, J.; Ezquerro, J.; Pedregal, C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 648.

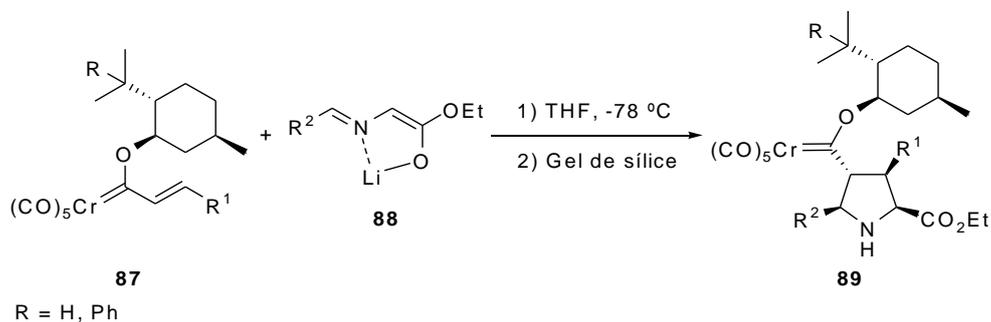


Figura 6

1.3.2.2. Reacciones 1,3-dipolares enantioselectivas

Las cicloadiciones 1,3-dipolar se han llevado a cabo de manera enantioselectiva a través de diferentes estrategias como son el empleo de bases quirales, organocatalizadores y complejos metálicos quirales, siendo estos últimos los que han dado lugar a los mejores resultados.

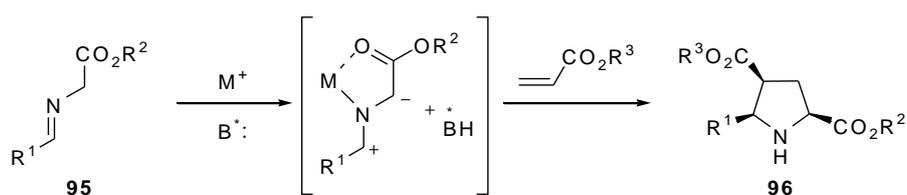
El uso de bases quirales con un metalo-dipolo generado *in situ* inicialmente no supuso ninguna mejora en la enantioselectividad de las reacciones de cicloadición, ya que los excesos enantioméricos obtenidos fueron muy pobres, utilizándose en los primeros ejemplos estudiados (-)-Cinconidina y (-)-Esparteína^{30f} (Esquema 19).

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

³⁰ f) Grigg, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2475.

Esquema 19

Durante bastante tiempo este área permaneció estancada hasta que el grupo de Jørgensen⁶⁶ desarrolló una nueva metodología que proponía la quelación del metal con el iminoéster seguido de la desprotonación por la base quiral, pudiéndose generar un par iónico entre ésta y el iluro de metalo-azometino. Este par iónico reaccionaba con el dipolarófilo debiendo generar estereoselectivamente el cicloadducto esperado (Esquema 20).



Esquema 20

Las bases empleadas por este grupo fueron alcaloides derivados de cinchona (Figura 7), con AgF como sal metálica, ya que era con la que se lograban mejores

⁶⁶ Alemparte, C.; Blay, G.; Jørgensen, K. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4569.

conversiones y una elevada reproducibilidad. No obstante, los resultados obtenidos no fueron demasiado satisfactorios ya que, aunque el rendimiento era bueno, los excesos enantioméricos eran moderados, siendo los mejores ejemplos aquellos en los que se utilizó la hidrocinconina **100** (41-70% *ee*).

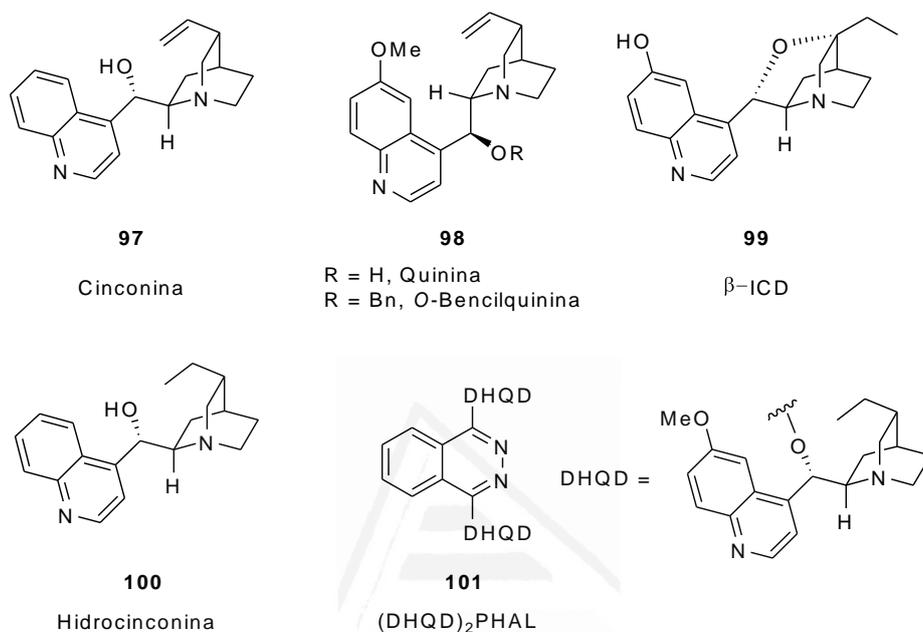


Figura 7

El proceso que hasta ahora ha sido más eficaz para llevar a cabo la cicloadición de forma enantioselectiva es el empleo de ácidos de Lewis quirales, ya que los iluros de metalo-azometino son complejos que fácilmente pueden coordinarse con los ligandos orgánicos quirales para dar lugar así a la reacción catalítica enantioselectiva. Una vez demostrado que bastan pequeñas cantidades de sales metálicas para conseguir reacciones con conversión elevada, el siguiente paso es utilizar ligandos quirales que se coordinen con este tipo de metalo-dipolos. Esta metodología, a pesar de ser bien conocida y extensamente aplicada en síntesis asimétrica, no ha sido publicada en su versión catalítica con elevados excesos enantioméricos hasta los últimos seis años.

A) Reacciones catalizadas por Co^{II}

El primer ejemplo de cicloadición estereoselectiva de iluros de azometino empleando ácidos de Lewis quirales apareció en 1991.⁶⁷ En él se llevó a cabo la reacción entre el iminoéster **81b** y acrilato de metilo, en presencia de CoCl_2 y el

⁶⁷ Allway, P.; Grigg, R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5817.

ligando derivado de efedrina **102**, para dar lugar a la correspondiente pirrolidina **103b**, alcanzándose un 45% de rendimiento y 80% de *ee* (Esquema 21). El producto fue aislado como único diastereoisómero, generado a partir del correspondiente dipolo *E,E* a través de un estado de transición *endo*.

Esquema 21

El moderado rendimiento obtenido probablemente se debió a la hidrólisis de la imina, favorecida por el ácido de Lewis generado a partir de la sal metálica. En este caso, el empleo de distintos disolventes (CH_2Cl_2 , MeCN, PhCN y THF) no afectó de forma notable ni al tiempo de reacción (16 h), ni a la enantioselectividad. Tras posteriores investigaciones se observó que utilizando el dipolarófilo como disolvente y **104** como ligando se lograban mejoras en el exceso enantiomérico (Esquema 22). Las pirrolidinas sintetizadas, empleando acrilato de metilo como disolvente, fueron aisladas como un único estereoisómero con buenos rendimientos y excelentes *ee*.

Esquema 22

Por otra parte, al llevar a cabo la cicloadición en MeCN como disolvente, y sustituyendo CoCl_2 por CoBr_2 , se disminuyó el tiempo de reacción así como la enantioselectividad, mientras que con CoF_2 la reacción se produjo de forma más lenta y con menor inducción quiral.

Con otros ligandos adicionales, **105-108** (Figura 8), se realizó este mismo proceso observándose para todos los casos una eficacia inferior a la del aminoalcohol quiral **104**.

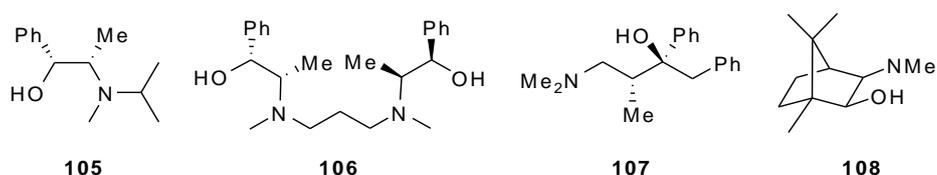


Figura 8

Para la síntesis de la pirrolidina **103b** en presencia del ligando **104** (Esquema 22) se propuso un modelo para el estado de transición (Figura 9). En éste se asume que el Co^{II} forma un complejo octaédrico, involucrando al ligando y a la imina, en el que una de las caras efectivas de la misma está bloqueada por el grupo fenilo del primero, pudiéndose estabilizar la distribución alrededor del metal por interacciones π - π entre los sustituyentes aromáticos, quedando probablemente el acrilato (dipolarófilo) coordinado al centro metálico durante el paso de la cicloadición.

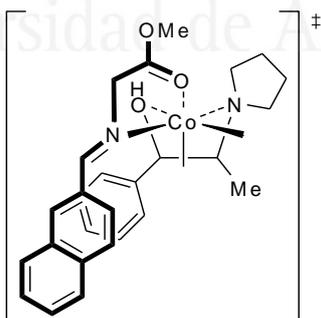


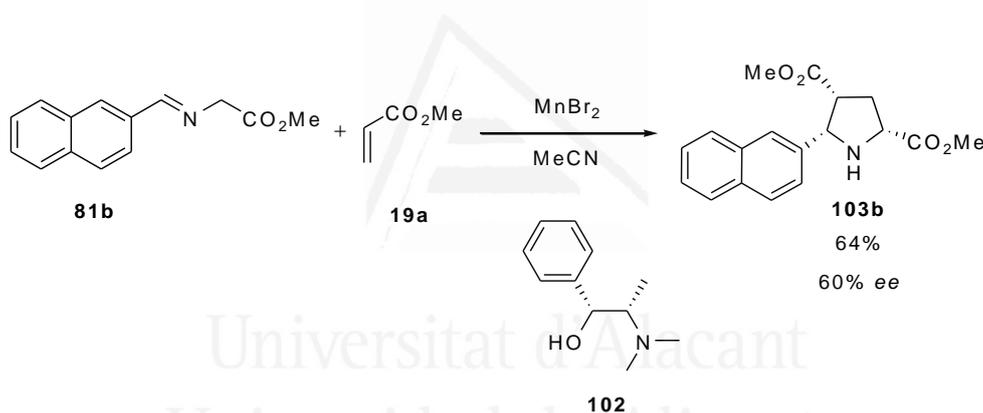
Figura 9

Aunque este proceso es altamente enantioselectivo tiene inconvenientes importantes. Como se ha comentado, para obtener mejores rendimientos y excesos

enantioméricos es necesario utilizar el dipolarófilo como disolvente, lo que puede resultar un problema en el caso de tener que sintetizarlo a través de varios pasos de reacción. También hay que considerar que el ácido de Lewis no se emplea en cantidad catalítica, si no en cantidad equimolar, requiriendo dos equivalentes de ligando. Aún así, este fue el primer ejemplo de cicloadiciones de iluros de azometino enantioselectivas, lo que ha abierto nuevos campos en la síntesis de derivados de pirrolidinas.

B) Reacciones catalizadas por Mn^{II}

Tras las pruebas descritas anteriormente con sales de Co^{II} se estudió la aplicación de MnBr₂ en el mismo proceso, comprobándose que estos ácidos de Lewis resultan ser menos eficaces que las sales de Co^{II}.⁶⁷ Bajo las mismas condiciones de reacción, empleando un equivalente molar de MnBr₂ y cuatro de ligando **102**, se aisló el derivado de prolina con un rendimiento del 64% y un 60% de *ee* (Esquema 23). Al igual que con el uso de Co^{II}, el producto se obtuvo a partir del dipolo *E,E* a través de un estado de transición *endo*. El empleo de otros ligandos **105-108** (Figura 8) con sales de Mn^{II} no mejoró los resultados iniciales.



Esquema 23

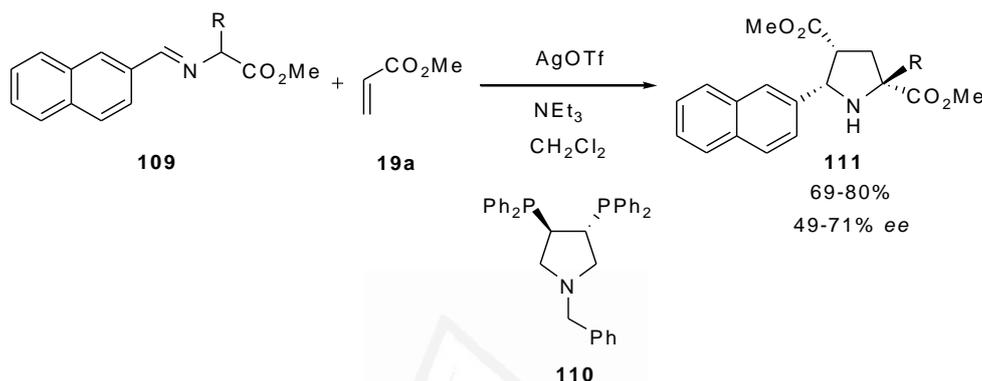
C) Reacciones catalizadas por Ag^I

En general puede afirmarse que los ácidos de Lewis más efectivos en las cicloadiciones de iluros de azometino son las sales de Ag^I. En estos casos se alcanzan rendimientos muy elevados en tiempos cortos de reacción (2 h), lo que supone una ventaja ya que bajo estas condiciones, la hidrólisis de la imina observada en las reacciones catalizadas por otros ácidos de Lewis no es significativa.

⁶⁷ Allway, P.; Grigg, R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5817.

Por otra parte, basándose en la reactividad y estabilidad de estos complejos, el ion Ag^{I} ha sido clasificado como un ácido “débil” “blando”, encontrándose el siguiente orden de estabilidad para los ligandos: $\text{N} \ll \text{P} > \text{As} > \text{Sb}$; $\text{O} \ll \text{S}$.⁶⁸

Uno de los primeros ejemplos de cicloadiciones estereoselectivas de iluros de azometino con Ag^{I} se realizó empleando como ligando el difosfano derivado de pirrolidina **110**.⁶⁹ Los resultados de esta prueba se muestran en el Esquema 24.



Para este proceso se realizaron estudios a bajas temperaturas, y se emplearon bases más fuertes, pero la enantioselectividad no mejoró de forma considerable e incluso disminuyó. El siguiente ensayo consistió en el cambio del dipolarófilo, utilizando *N*-metilmaleimida (NMM) en lugar de acrilato de metilo, con lo que se obtuvo el cicloadducto correspondiente con buenos rendimientos (74-84%) pero con bajos excesos enantioméricos (25-36%). La estereoquímica absoluta del derivado de prolina generado no fue determinada, pero se asumió que ocurría igual que en los casos anteriores, involucrando un iluro *E,E* y un estado de transición *endo*.

Al igual que en el caso de Co^{II} se propuso un estado de transición con Ag^{I} (Figura 10), asignándosele a dicho ión una geometría plano cuadrada donde el ligando y la imina están ocupando la esfera de coordinación del metal. La orientación del dipolarófilo y del iluro de azometino controla la regioquímica de la cicloadición (*endo*), mientras que el ligando controla la selectividad favoreciendo una de las caras.

⁶⁸ Lancashire, R. J. En *Comprehensive Coordination Chemistry*; Wilkinson, G., Eds: Pergamon Press: Oxford, 1987; Vol. 5, 775-851

⁶⁹ Savic, V. Ph. D. Tesis, Universidad de Leeds (Inglaterra), 1994.

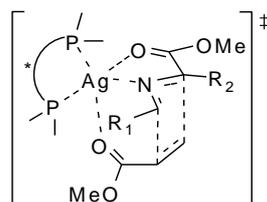


Figura 10

Pero, a pesar de estos precedentes, no fue hasta el año 2002 cuando se publicó la primera cicloadición dipolar asimétrica con cantidades subestequiométricas de un complejo metálico.⁷⁰ Zhang y colaboradores estudiaron esta reacción empleando acetato de plata y difosfanos quirales como Binap [(*R*)- o (*S*)-2,2'-bis(difenilfosfanil)-1,1'-binaftilo], Me-DuPhos {[(-)-1,2-bis-(2*R*,5*R*)-2,5-dimetilfosfolano]benceno}, PennPhos {*P,P'*-1,2-fenilen-bis(*endo*-2,5-dimetil-7-fosfobiciclo[2.2.1]heptano)} y BICP {(*R,R*)- o (*S,S*)-2,2'-bis-[(difenilfosfanil)diciclohexano]} (Figura 11), obteniendo bajas enantioselectividades y diastereoselectividades *endo/exo* en la reacción del iminoéster **81** con maleato de dimetilo (Esquema 25).⁷⁰

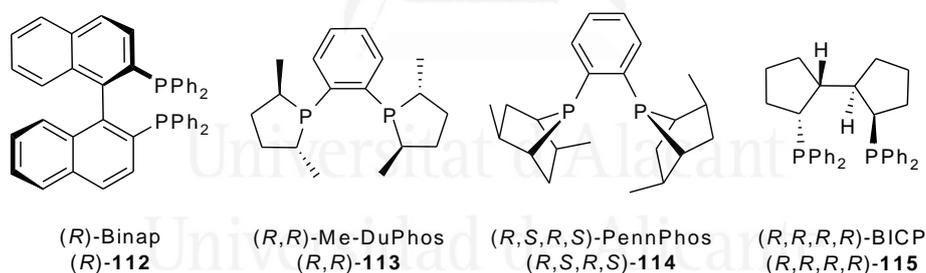


Figura 11

⁷⁰ Longmire, J. M.; Wang, B.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13400.



Esquema 25

Cuando este grupo de investigación utilizó el ligando de Trost **118**⁷¹ (Figura 12) se obtuvo una mayor enantioselectividad (59% *ee*), atribuyéndose este resultado a una importante interacción del átomo de nitrógeno de la bisamida en la coordinación del ligando con el catión de plata.⁷⁰

En relación con esta clase de ligandos se diseñaron los compuestos tipo **119** (FAP y xilil-FAP), que incorporaban un elemento planar de quiralidad (dos ferrocenos), para incrementar la enantioselectividad debido a sus distintas propiedades estereoelectrónicas (Figura 12).

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Figura 12

El mejor resultado alcanzado con ese tipo de ligandos **119** en la formación del aducto *endo* **120** se logró al emplear 3,5-dimetilfenilo como grupo arilo (xilil-FAP) **119b** y maleato de dimetilo como dipolarófilo (Esquema 26).⁷⁰ Cuando el sustituyente R¹ era ciclohexilo o isopropilo, los cicloaductos se obtuvieron con buen rendimiento y elevada pureza enantiomérica, algo inesperado,

⁷¹ Trost, B. M.; Van Vranken, D. L.; Bingel, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9327.

⁷⁰ Longmire, J. M.; Wang, B.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13400.

ya que en general, cuando R¹ es un sustituyente alquílico lo habitual es que no se produzca la cicloadición si no la adición tipo Michael del dipolo al compuesto carbonílico α,β -insaturado.⁷² Se observó que si se empleaba acrilato de *tert*-butilo como dipolarófilo también se obtenía una buena enantioselectividad, a diferencia de acrilato de metilo o *N*-metilmaleimida, con los que el exceso enantiomérico era algo inferior.

Esquema 26

Posteriormente, se estudió la cicloadición catalítica 1,3-dipolar de iluros de azometino empleando como ligandos monofosfanos quirales con un grupo donador de densidad electrónica, tales como (*S*)-Quinap {(*S*)-1-[2-(difenilfosfanil)-1-naftil]isoquinolina} (*S*)-121 y *O*-(*S*)-Pinap {(*S*)-1-[2-(difenilfosfanil)-1-naftil]ftalacina} (*S*)-122.

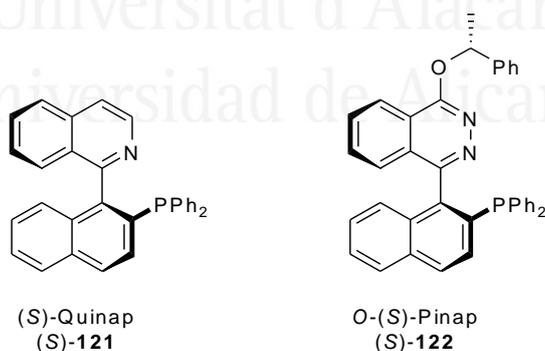


Figura 13

⁷² Casas, J.; Grigg, R.; Nájera, C.; Sansano, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1971.

El grupo de Schreiber realizó las reacciones de cicloadición utilizando Quinap **121**, que ha demostrado ser un buen agente quelante para el catión de Ag^{I} ,⁷³ con cantidades de catalizador (3% molar) similares a las empleadas en los casos anteriores. Cuando la reacción fue llevada a cabo con el iminoéster **123** y acrilato, crotonato y cinamato de *tert*-butilo (Esquema 27), se consiguió una elevada enantioselectividad. Sin embargo, cuando la reacción se realizó con maleato de dimetilo solo se obtuvo un 60% de *ee* del cicloaducto correspondiente. Por otra parte, en todos estos procesos se produjo una *endo*-selectividad muy elevada, excepto en el caso del cinamato de *tert*-butilo, que proporcionó una relación *endo/exo* menor cuando se usó como dipolarófilo. También se realizaron ensayos con ésteres α -sustituidos **123** (en los que se incorporaban grupos metilo, isobutilo, bencilo y 3-indolilmetilo) utilizándose 10% molar de catalizador. En este caso, se obtuvieron los derivados de prolina **124** con un átomo de carbono cuaternario en posición α al átomo de nitrógeno con rendimientos buenos y altos excesos enantioméricos.



Esquema 27

Siguiendo con esta línea de investigación, el grupo de Carreira utilizó el ligando *O*-(*S*)-Pinap (*S*)-**122** para llevar a cabo este tipo de procesos, obteniendo rendimientos y enantioselectividades similares a cuando se empleaban las condiciones descritas para la reacción con (*S*)-Quinap [$\text{R}^1 = 4\text{-(NC)C}_6\text{H}_4$,⁷⁴ 3% molar del complejo catalítico (*S*)-**122**/AgOAc a $-45\text{ }^\circ\text{C}$]. Estos resultados confirmaron la eficiente coordinación del (*S*)-Quinap (*S*)-**121** y *O*-(*S*)-Pinap (*S*)-**122** con el catión de Ag^{I} formando un estado de transición similar al de la Figura 10.

Posteriormente, el grupo de Pfaltz estudió los complejos formados por la interacción entre AgOAc y ligandos tipo Phox **125** (1-3% molar) en la cicloadición 1,3-dipolar entre el iminoéster **81b** y acrilato de metilo en ausencia de base

⁷³ Chen, C.; L, X.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10174.

⁷⁴ a) Knöpfel, T. F.; Aschwanden, P.; Ichikawa, T.; Watanabe, T.; Carreira, E. M. *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6097. b) Knöpfel, T. F.; Aschwanden, P.; Ichikawa, T.; Watanabe, T.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5971.

(Esquema 28).⁷⁵ Los mejores resultados se observaron con el ligando **125a** ($R^1=Pr^i$, $R^2=Ph$, $R^3=o-Tol$) en tolueno a 0 °C, generándose el aducto *endo* con una relación 40:1 y exceso enantiomérico de 65%.

Esquema 28

En este trabajo, también cabe mencionar la elevada enantiodiscriminación en la cicloadición 1,3-dipolar intramolecular de los compuestos **126** catalizada por el complejo **125a**-AgOAc (Esquema 29), para generar el compuesto tricíclico *endo*-**127** (de configuración indeterminada), que es un esqueleto interesante para desarrollar la síntesis de muchos alcaloides naturales y productos biológicamente activos.

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Esquema 29

El grupo de Zhou empleó complejos de ferroceniloxazolininas **128**-AgOAc (Figura 14) en la cicloadición del iminoéster **123** y maleato de dimetilo en ausencia de base. La falta de base puede suplirse gracias a la catálisis bifuncional del

⁷⁵ Stohler, R.; Wahl, F.; Pfaltz, A. *Synthesis* **2005**, 1431.

complejo, ya que el anión acetato puede actuar como base y desprotonar el iminoéster **123**^{76,77}

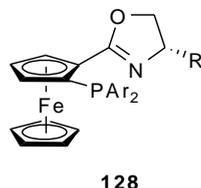
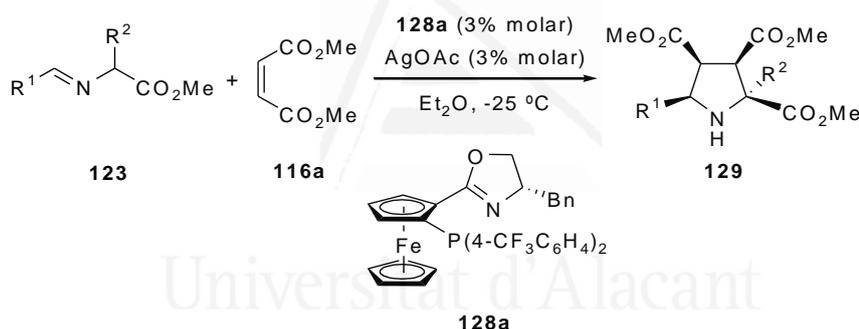


Figura 14

La reacción del iminoéster **123** y maleato de dimetilo ocurría rápidamente (3 h) a $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ para generar el aducto *endo*-**129** con buenos rendimientos, altas diastereoselectividades (desde 93:7 hasta 98:2 *endo/exo*) y elevados excesos enantioméricos (88-98% *ee*) cuando se empleaba el ligando **128a** (Esquema 30).



Esquema 30

Aunque las mejores enantioselectividades obtenidas fueron con maleato de dimetilo, otros dipolarófilos como *N*-metilmaleimida (NMM) (93% *ee*), acrilato de *tert*-butilo (88% *ee*) y fumarato de dimetilo (89% *ee*) también fueron apropiados para este proceso.

⁷⁶ Zeng, W.; Zhou, Y.-G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4619.

⁷⁷ a) Gröger, H. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 5247. b) Shibasaki, M.; Kanai, M.; Funabashi, K. *Chem. Commun.* **2002**, 1989. c) Ma, J.-M.; Cahard, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4566. d) Kanai, M.; Kato, N.; Ichikawa, E.; Shibasaki, M. *Synlet* **2005**, 1491. e) Kanai, M.; Kato, N.; Ichikawa, E.; Shibasaki, M. *Pure Appl. Chem.* **2005**, 77, 2047. f) Shibasaki, M.; Kanai, M.; Matsunaga, S. *Aldrichim. Acta* **2006**, 39, 31.

Este mismo grupo posteriormente demostró cómo un simple puente de hidrógeno es suficiente para invertir la enantioselección del proceso.⁷⁸ Para ello se estudió la actividad catalítica de diferentes ligandos quirales del tipo ferroceno (*S,R_p*)-**130** y (*S,R_p*)-**131** (Figura 15) con AgOAc.

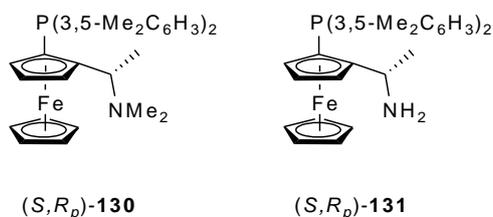


Figura 15

La variación de los estados de transición **ET-132** y **ET-134** fueron confirmados mediante cálculos computacionales (Esquema 31). En ellos se demostraba que los grupos carbonilo del dipolarófilo pueden coordinarse al catión de plata del complejo (*S,R_p*)-**131**-AgOAc y formar dos puentes de hidrógeno con el grupo amino (**ET-134**). A diferencia del caso anterior, el grupo dimetilamino del complejo (*S,R_p*)-**130**-AgOAc no puede formar estos enlaces por puentes de hidrógeno y los grupos metilo causarían repulsión (**ET-132**). La propuesta de estas dos aproximaciones diferentes podría explicar la enantioselectividad opuesta observada experimentalmente.

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

⁷⁸ Zeng, W.; Chen, G. Y.; Zhou, Y.-G.; Li, Y.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 750.



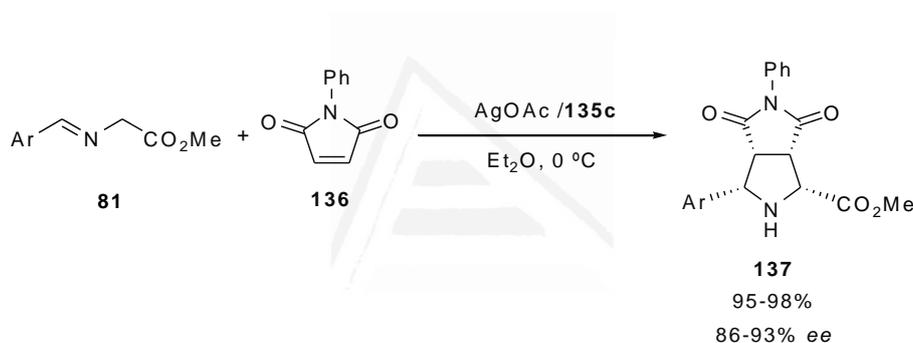
Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Esquema 31

Los últimos estudios realizados por el grupo de Zhou se enfocaron hacia los ligandos P,S-heterodonadores derivados de ferroceno **135** (Figura 16), que han sido eficientes en la cicloadición de iluros de azometino derivados de glicina y *N*-fenilmaleimida (NPM).

Figura 16

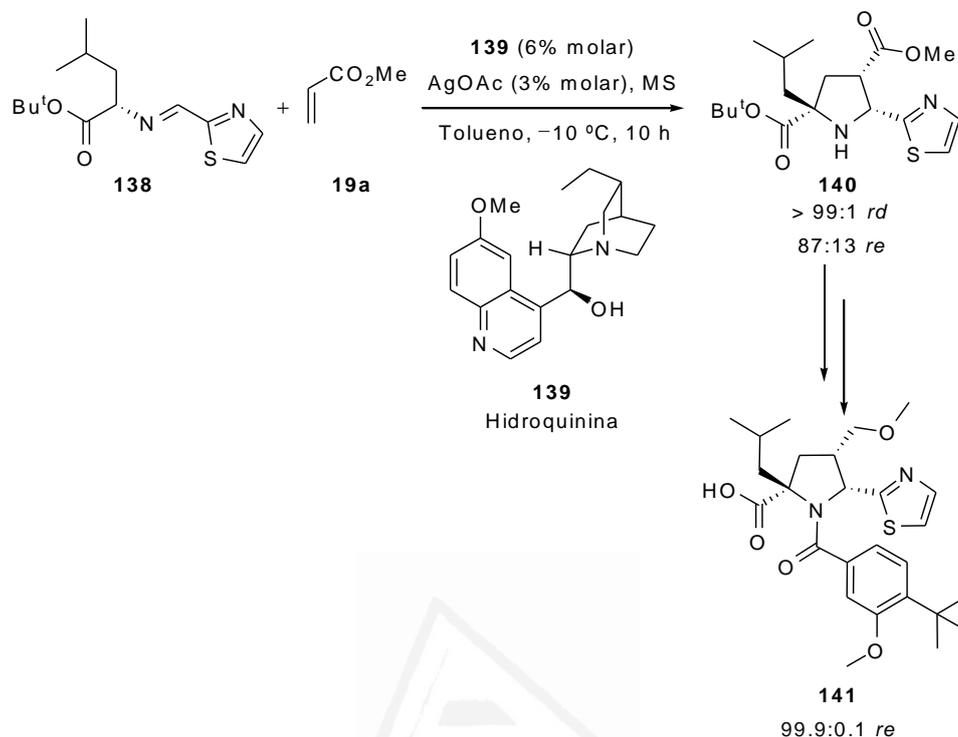
El ferroceno P,S-heterodonador que dio mejores resultados fue **135c**, obteniéndose el cicloaducto **137** con elevados rendimientos y altas enantioselectividades (Esquema 32). Este tipo de complejos también proporcionaron buenos resultados al emplear maleato de dimetilo como dipolarófilo.



Esquema 32

Las investigaciones más recientes en este campo, publicadas durante la elaboración de esta memoria, han estado orientadas a la síntesis del compuesto **141** que es un potente inhibidor del VHC, empleándose alcaloides derivados de chinchona que actúen dualmente, es decir, como ligando quiral y como base, obteniéndose los mejores resultados con hidroquinina **139** (Esquema 33).⁷⁹ Aunque la enantioselectividad de este proceso no fue muy elevada (74% ee), tras posteriores tratamientos para obtener el compuesto inhibidor del VHC, se consiguió éste con una relación enantiomérica excelente en detrimento de su rendimiento químico.

⁷⁹ Agbodjan, A. A.; Cooley, B. E.; Copley, R. C. B.; Corfield, J. A.; Flanagan, R. C.; Glover, B. N.; Guidetti, R.; Haigh, D.; Howes, P. D.; Jackson, M. M.; Matsuoka, R. T.; Medhurst, K. J.; Millar, A.; Sharp, M. J.; Slater, M. J.; Toczko, J. F.; Xie, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3094.



Esquema 33

D) Reacciones catalizadas por Cu^{II} y Cu^{I}

En general, las metodologías que utilizan complejos metálicos de cobre como ácidos de Lewis, tiene una gran aplicación en síntesis de moléculas complejas.⁸⁰ No solo por la eficiencia, sino también por la gran diversidad de estos métodos, el cobre se considera uno de los metales de transición más importantes en síntesis orgánica, debido a su versatilidad y tolerancia a una gran cantidad de grupos funcionales.

En los últimos años, la eficacia de los ácidos de Lewis de Cu^{II} [$\text{Cu}(\text{OTf})_2$ y $\text{Cu}(\text{OAc})_2$] y de algunos ligandos del tipo difosfano (Figura 17) se ha estudiado en las cicloadiciones estereoselectivas de iluros de azometino.⁸¹

⁸⁰ Krause, N. *Modern Organocopper Chemistry*; Eds: Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002.

⁸¹ Oderaotshi, Y.; Cheng, W.; Fujitomi, S.; Kasano, Y.; Minakata, S.; Komatsu, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 5043.

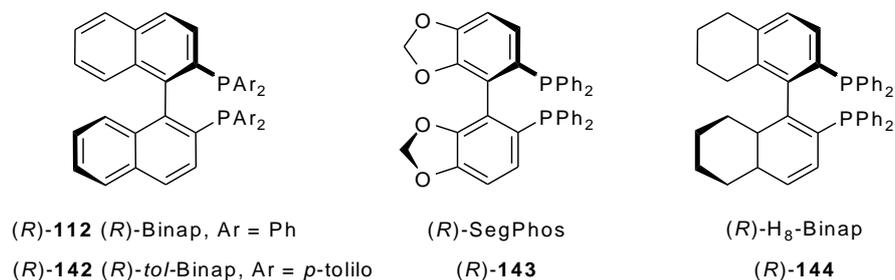
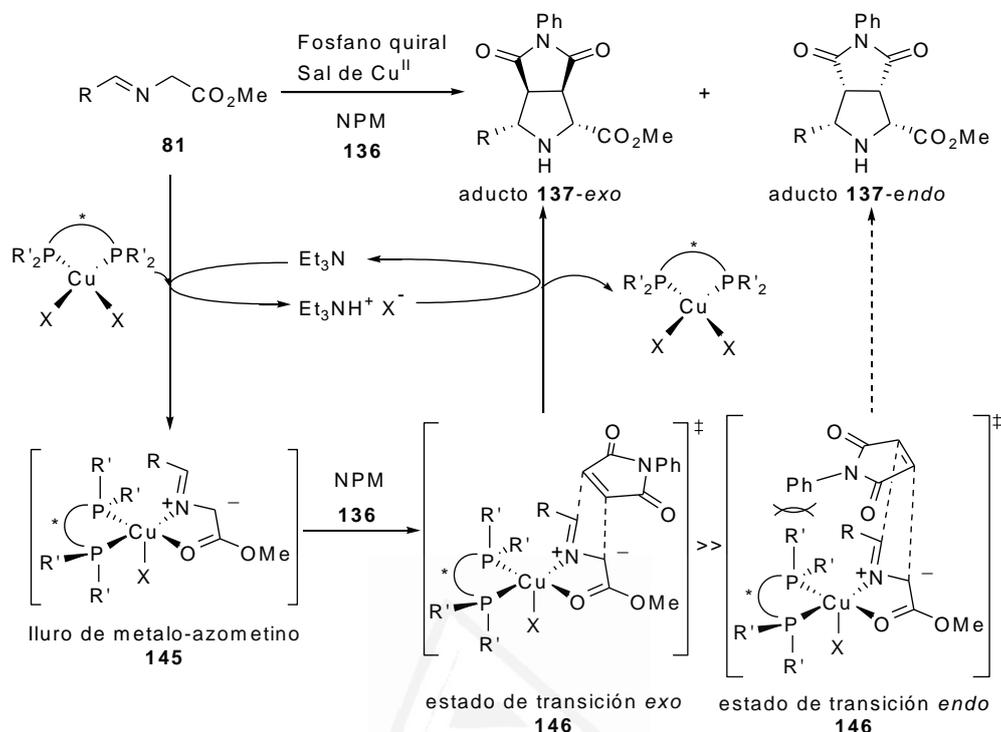


Figura 17

El seguimiento de estos ligandos realizado por el grupo de Komatsu se llevó a cabo a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ empleando $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ como catalizador, Et_3N como base y CH_2Cl_2 como disolvente (Esquema 34). Se observó que el producto obtenido era aquel que procedía del dipolo *E,E*, y que el estado de transición *exo* era el que dominaba en el curso de la reacción. En la mayoría de los casos, la relación *exo/endo* superaba el 95:5 al utilizar *N*-fenilmaleimida (NPM) como dipolarófilo, y los mejores resultados se produjeron con los ligandos (R)-112 (R)-Binap y (R)-143 (R)-SegPhos. Sin embargo, al emplear otros dipolarófilos como fumarato de dimetilo o fumaronitrilo, el aducto *endo* se formaba en mayor proporción.

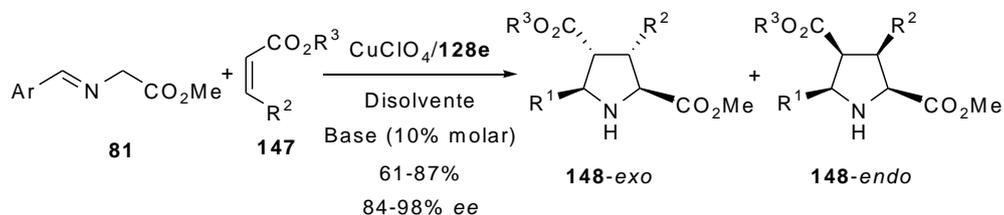


Esquema 34

Una posible explicación a estas diferencias en la relación *exo/endo* en función del dipolarófilo empleado se encontró en la organización en el estado de transición **146** (Esquema 34). La aproximación *endo* del dipolarófilo al complejo de cobre, que contenía el ligando y la imina, se encontraba menos favorecida en el caso de la NPM debido a interacciones estéricas entre su grupo fenilo y el ligando. Lo mismo sucede en el caso de la *N*-metilmaleimida que seguía favoreciendo el aducto *exo*, si bien la relación *exo/endo* disminuía a causa del menor impedimento estérico por parte del sustituyente. No obstante, en la reacción llevada a cabo con sales de plata (I), estos dipolarófilos más impedidos no daban lugar al cicloaducto *exo*, lo que refleja la existencia de diferencias en la coordinación química en los estados de transición existentes en complejos de Cu^{II} y Ag^{I} .

En el caso de los complejos de Cu^{I} desarrollados en los últimos años, se ha observado distinta selectividad *endo/exo* respecto de la mostrada por las sales de Cu^{II} . El grupo de Zhang estudió la reacción entre iluros de azometino y distintos acrilatos (Esquema 35) empleando CuOAc o CuClO_4 y diferentes ligandos, entre ellos (*S,S,S_p*)-FAP (*S,S,S_p*)-**119a**, (*S*)-Binap (*S*)-**112** (Figura 12 y Figura 17, respectivamente) y del tipo fosfano-oxazolinas o P,N-ferroceno **128b-g** (Figura 18), observándose en todos los casos la formación del isómero *exo* mayoritariamente,

alcanzándose los mejores resultados cuando se utilizó CuClO_4 y los ligandos tipo **128**.⁸²



Esquema 35

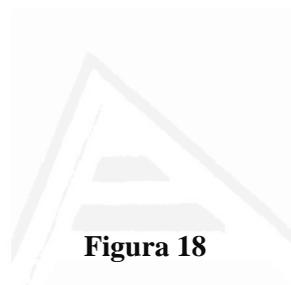


Figura 18

De forma casi paralela, el grupo de Hou dio a conocer unas cicloadiciones 1,3-dipolares empleando ligandos similares a los anteriores, del tipo fosfano-oxazolinas o P,N-ferroceno (Figura 19), con nitroalquenos como dipolarófilos, Et_3N o KOBu^t como base y CuClO_4 como catalizador (Esquema 36).⁸³ En estos estudios se observó que, dependiendo del ligando empleado, las relaciones *endo/exo* variaban considerablemente; así con **128b**, **128c**, **128h** y **128i** se obtenía de forma única o mayoritaria el isómero *exo*, con **128j** y **146** se obtenía de forma única o mayoritaria el isómero *endo* y en el caso de **149** se obtenían ambos diastereoisómeros en proporciones similares. Además, se apreció que el rendimiento de la reacción mejoraba al emplear KOBu^t como base en lugar de Et_3N , siendo los excesos enantioméricos obtenidos elevados en ambos casos.

⁸² Gao, W.; Zhang, X.; Raghunath, M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4241.

⁸³ Yan, X.-X.; Peng, Q.; Zhang, Y.; Zhang, K.; Hong, W.; Hou, X.-L.; Wu, Y.-D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1979.

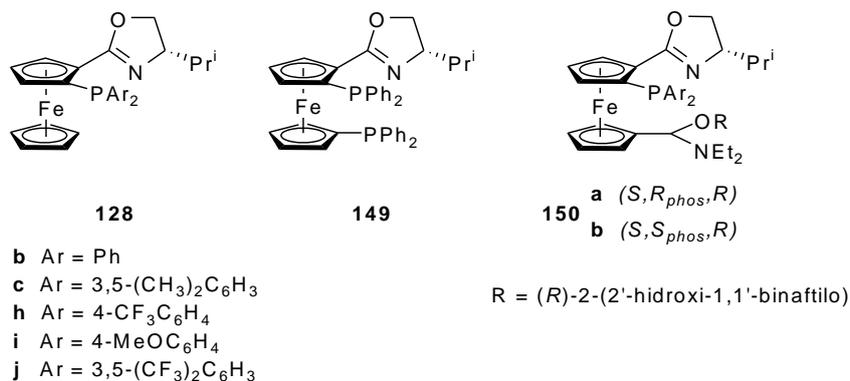
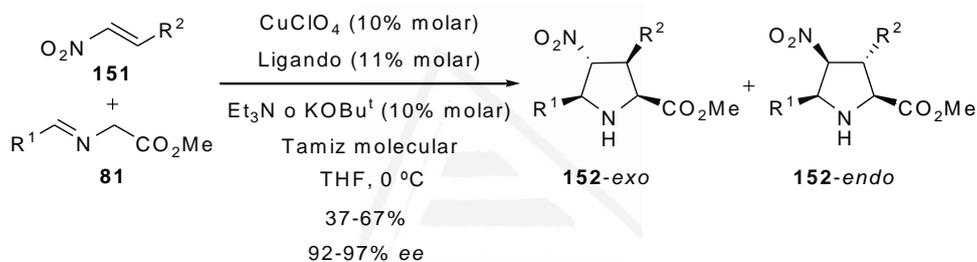


Figura 19



Esquema 36

Siguiendo la misma dinámica que en los casos anteriores, el grupo de Carretero ensayó inicialmente la cicloadición de iluros de azometino con *N*-fenilmaleimida en presencia de Et₃N y del ligando Fesulphos **153** (Esquema 37) con el fin de realizar un estudio comparativo de distintas sales de Cu^I [CuCl, Cu(MeCN)₄PF₆ y Cu(MeCN)₄ClO₄]. En estas investigaciones se comprobó que, en todos los casos, la relación *endo/exo* era muy elevada, al contrario que con las sales de Cu^{II}. Además se obtuvieron buenos rendimientos y enantioselectividades elevadas con el empleo de Cu(MeCN)₄PF₆ y Cu(MeCN)₄ClO₄, al contrario que con CuCl con el que ambos eran bajos (51%, 30% ee).⁸⁴

⁸⁴ Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16394.

Esquema 37

Este mismo proceso se aplicó a distintos iluros de azometino empleando $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{ClO}_4$ como sal de cobre,⁸⁵ obteniéndose relaciones *endo/exo* del orden de 98:2 para la mayoría de los sustratos ensayados, rendimientos de moderados a excelentes y enantioselectividades superiores al 90%. En este mismo trabajo se utilizaron otros dipolarófilos, como maleato y fumarato de dietilo, con los que se demostró una elevada inducción asimétrica (76-99% *ee*), si bien, la selectividad *endo/exo* disminuyó con respecto a la NPM, llegando incluso, en determinados casos, a favorecerse la formación del isómero *exo*.

Tras los resultados obtenidos, este grupo estudió la aplicación de ligandos del tipo Fesulphos **153** soportados sobre un polímero, siendo el derivado de poliestireno PS-**155** el que dio lugar a los mejores resultados en la cicloadición de iluros de azometino derivados de glicina con NPM como dipolarófilo (Esquema 38).

Esquema 38

⁸⁵ Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Martín-Matute, B.; Cossío, F. P.; Carretero, J. C. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6587.

Posteriormente, utilizando esta misma estrategia sintética, se llevó a cabo la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino con aril vinyl sulfonas. Para ello se empleó nuevamente la sal de cobre $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{ClO}_4$, con Taniaphos **157** como ligando (Esquema 39), alcanzándose buenos resultados en la preparación de los derivados de prolina **158**, favoreciéndose en estos casos la formación del aducto *exo*.^{86,87}



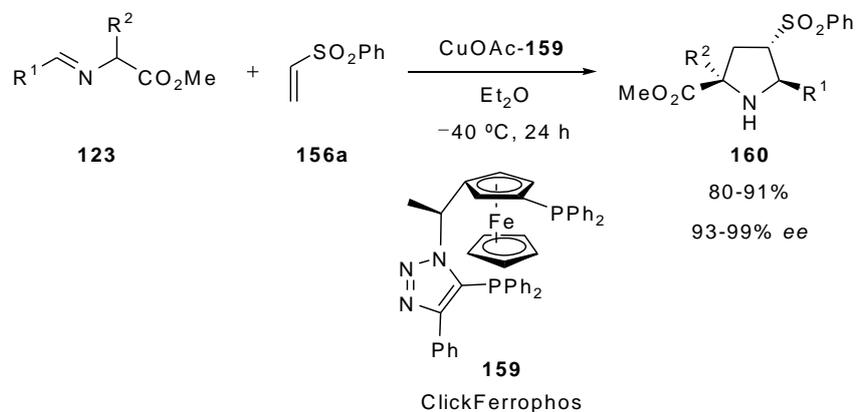
Esquema 39

Siguiendo esta línea de investigación el grupo de Fukuzawa estudió este mismo proceso empleando como ligando ClickFerrophos **159** y CuOAc ,⁸⁸ obteniendo mayoritariamente el aducto *exo* **160** con buenos rendimientos y elevadas enantioselectividades (Esquema 40).

⁸⁶ Llamas, T.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1795.

⁸⁷ Llamas, T.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *Synthesis* **2007**, 950.

⁸⁸ Fukuzawa, S.-I.; Oki, H. *Org. Lett.* **2008**, *19*, 1747.



Esquema 40

Cuando se empleó este mismo sistema catalítico con otros dipolarófilos como NPM, maleato de dimetilo o fumarato de dimetilo también se obtuvieron elevadas enantioselectividades, aunque disminuyó ligeramente la relación *exo/endo*, excepto con acrilato de metilo y de *tert*-butilo donde el cicloadducto mayoritario fue el *endo* (98:2 *endo/exo*).

Por otra parte, la bistiofosforamida **162** resultó ser un ligando efectivo para la cicloaddición de iluros de azometino derivados de glicina y maleimidias empleando sales de Cu^I (Esquema 41).⁸⁹ En este proceso, si bien la selectividad *endo* fue muy elevada, la enantioselectividad fue en general moderada para los cicloadductos **163**. A pesar de obtener enantioselectividades similares al utilizar la combinación **162**-Ag^I los rendimientos mejoraron con el empleo de sales de Cu^I.

⁸⁹ Shi, M.; Shi, J.-W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 645.

Esquema 41

En general, puede decirse que los complejos de Cu^{I} son más versátiles que los de Cu^{II} y pueden ser generados *in situ* y empleados con gran cantidad de dipolarófilos. La mayor ventaja de usar sales de Cu^{I} frente a Cu^{II} es que el control, tanto de la diastereo- como de la enantioselectividad, es más elevado.

E) Reacciones catalizadas por Zn^{II}

Siguiendo con las investigaciones anteriores, el grupo de Jørgensen demostró que las bisoxazolininas **164-166** (Figura 20) son ligandos apropiados para la reacción de cicloadición de iluros de azometino y alquenos electrófilicos cuando se emplea triflato de zinc (II), mejor que triflato de cobre(II), como ácido de Lewis.⁹⁰

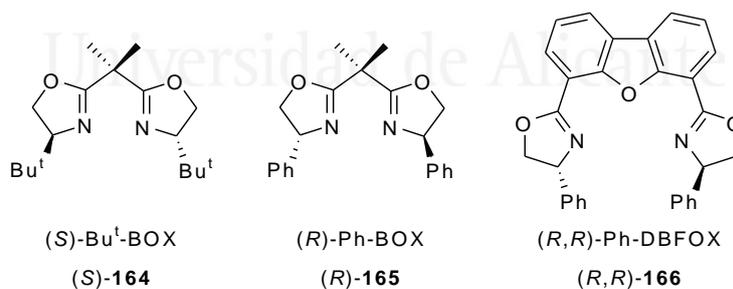
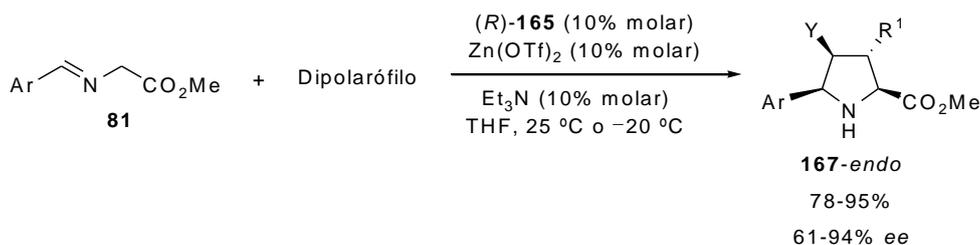


Figura 20

⁹⁰ a) Gothelf, A. S.; Gothelf, K. V.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *144*, 4410. b) Gothelf, A. S.; Gothelf, K. V.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4236.

Así por ejemplo, la reacción del iminoéster **81** con diferentes dipolarófilos se realizó a temperatura ambiente con excelentes diastereoselectividades para el cicloaducto formado (únicamente se obtiene producto *endo*), alcanzándose muy buenos rendimientos y valores de pureza óptica elevados (Esquema 42). Cabe destacar que, cuando el proceso se realizó a menor temperatura ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$), se observó una mejora de la enantioselectividad.



Esquema 42

El inconveniente de esta metodología radica en la necesidad de una proporción de catalizador mayor que en el caso de utilizar otros ácidos de Lewis. Estas condiciones de reacción son independientes de la cantidad de base, si bien son muy sensibles a los sustituyentes del dipolarófilo, observándose una notable disminución del *ee* al emplear acrilato de *tert*-butilo como olefina.

Basándose en la configuración absoluta del cicloaducto generado (estructura determinada por difracción de rayos X), se propuso un intermedio en el que el iluro de azometino se coordina con el catalizador $\text{Zn}^{\text{II}}\text{-Bu}^t\text{-BOX}$ para formar un complejo de 18 electrones con una estructura tetraédrica alrededor del centro metálico (Figura 21).⁹⁰

⁹⁰ a) Gothelf, A. S.; Gothelf, K. V.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem.* **2002**, *144*, 4410. b) Gothelf, A. S.; Gothelf, K. V.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4236.

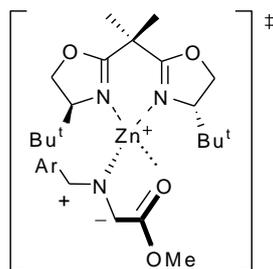


Figura 21

Posteriormente el grupo de Garner consiguió obtener el aziridino-alcohol **168** (Figura 22), que combinado con $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ se utilizó como catalizador en la cicloadición 1,3-dipolar.⁹¹

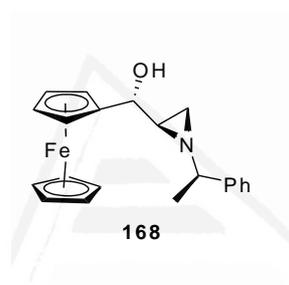


Figura 22

Las condiciones de reacción utilizadas en este trabajo fueron similares al trabajo anterior (Esquema 42). Si bien, el empleo de este complejo no mejoró las enantioselectividades obtenidas respecto al complejo (*R*)-**165**- Zn^{II} , en algunos ejemplos ambos complejos proporcionaron enantioselectividades similares del mismo cicloaducto *endo*-**167** (hasta 95% *ee*). En este caso, la orientación absoluta de la inducción asimétrica parece depender del dipolarófilo. Los autores también sugieren la formación de un complejo intermedio similar al del ligando **164**, pero reemplazando los dos átomos de nitrógenos coordinantes del ligando quiral por los átomos de oxígeno y nitrógeno de **168** (Figura 23).

⁹¹ Dogan, Ö.; Koyuncu, H.; Garner, P.; Bulut, A.; Youngs, W. J.; Panzner, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4687.

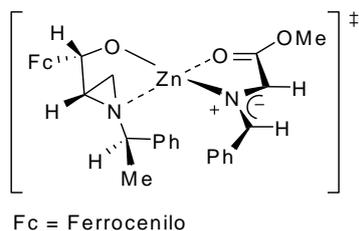


Figura 23

F) *Reacciones catalizadas por Ni^{II}*

La cicloadición 1,3-dipolar apenas se ha estudiado con complejos de níquel(II). La única investigación publicada hasta la elaboración de esta memoria, se realizó con las diiminas **169-172** y la diamida **173** (Figura 24).⁹²

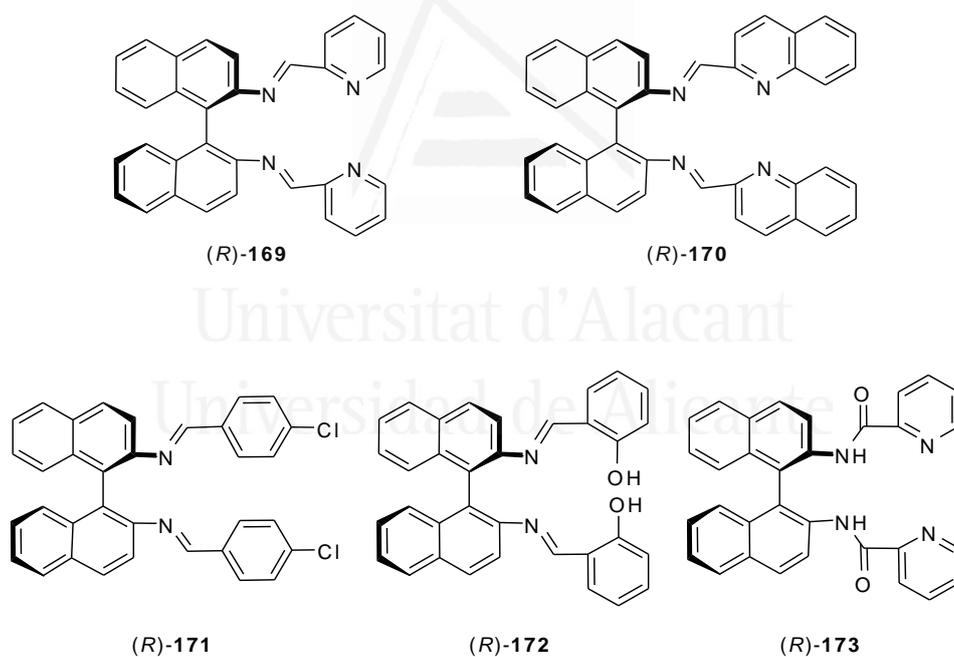


Figura 24

⁹² Shi, J.-W.; Zhao, M.-X.; Lei, Z.-Y.; Shi, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 305.

Este tipo de ligandos se han empleado en la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino derivados de glicina con *N*-arilmaleimidias, siendo la diimina (*R*)-**169** la que dio lugar a los mejores resultados (Esquema 43).

Esquema 43

La elevada enantioselectividad de este proceso puede explicarse por la aproximación de la *N*-arilmaleimida a través de un complejo hexacoordinado de níquel(II) como se muestra en la Figura 25.

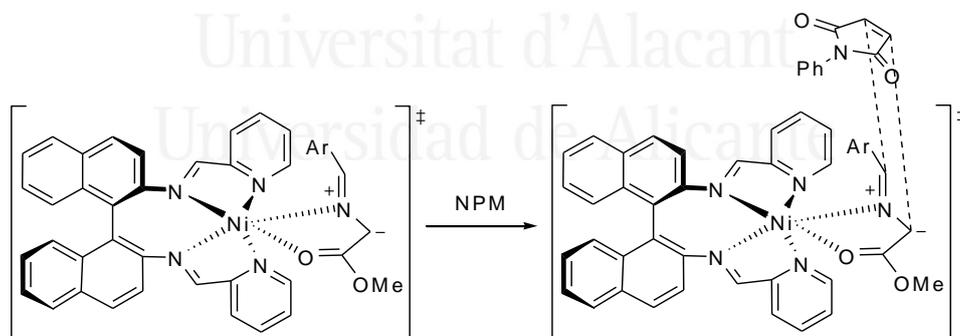


Figura 25

Como alternativa, la cicloadición enantioselectiva llevada a cabo empleando organocatalizadores se ha sido objeto de gran interés en los últimos años. Los primeros organocatalizadores empleados en la cicloadición de iluros de azometino y aldehídos α,β -insaturados han sido prolina, derivados de prolina, imidazolidinonas quirales **176-179** (Figura 26), obteniéndose los mejores resultados con el empleo del derivado de prolina **179a** (Esquema 44).⁹³

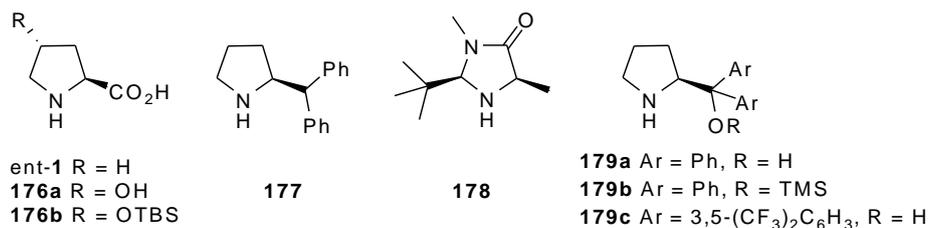
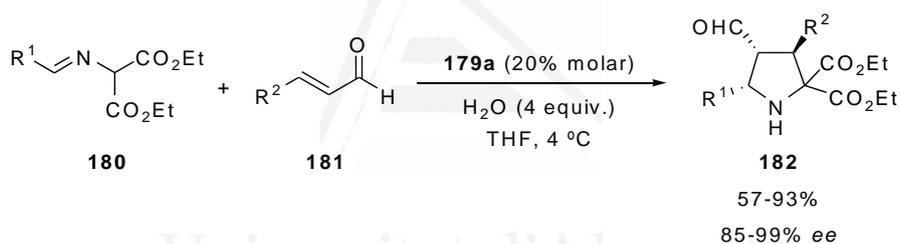


Figura 26



Esquema 44

En este campo también se han empleado diferentes tioureas quirales como organocatalizadores en la cicloadición de iluros de azometino con nitroalquenos, entre las que se encuentran las tioureas **183** y **184** (Figura 27), con las que se obtuvo el cicloadducto **186** con buenos rendimientos y excesos enantioméricos moderados (Esquema 45).⁹⁴

⁹³ Vicario, J. L.; Reboredo, S.; Badía, D.; Carrillo, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5168.

⁹⁴ Xue, M.-X.; Zhang, X.-M.; Gong, L.-Z. *Synlett* **2008**, 691.

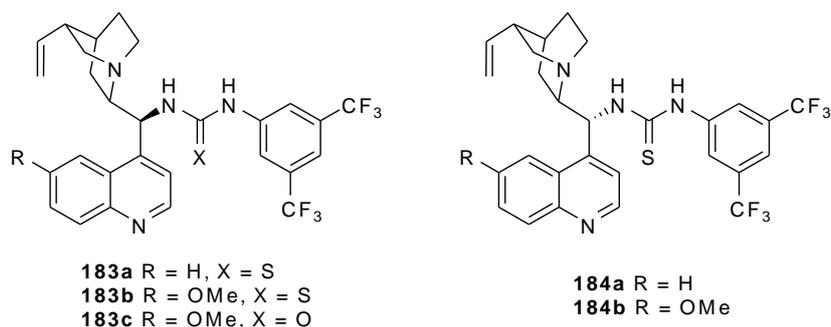
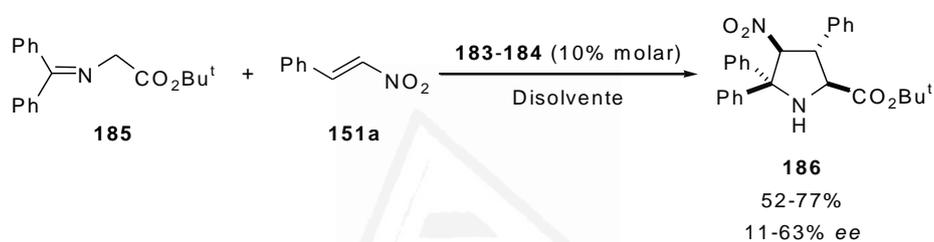


Figura 27



Esquema 45

De esta alternativa también se conoce la versión multicomponente, en la que se han empleado organocatalizadores de prolina, valina, derivados de prolina, e imidazolidinonas quirales **176**, **179** y **187-190** (Figura 28).⁹⁵

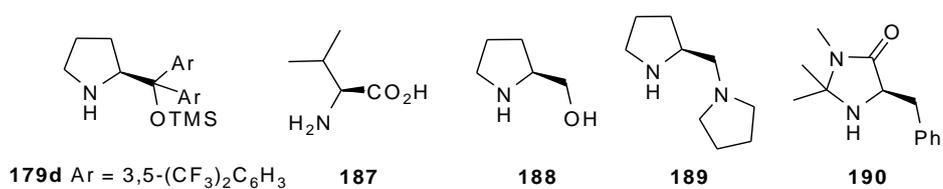


Figura 28

El derivado de prolina **179d** dio lugar a los mejores resultados en la cicloadición multicomponente con aldehídos α,β -insaturados para obtener los

⁹⁵ Ibrahem, I.; Rios, R.; Vesely, J.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6252.

cicloadductos **182** con rendimientos moderados y enantioselectividades elevadas (Esquema 46).

Esquema 46

Los procesos anteriores, catalizados por las sustancias quirales citadas, presentan limitaciones muy serias en la estructura tanto del dipolarófilo como del dipolo para que se de la interacción del organocatalizador (especialmente con el alqueno), ya que para que sea lo más efectiva posible éstos debe interaccionar con el catalizador quiral.

Uno de los últimos trabajos de la cicloadición multicomponente estudió el empleo de ácidos de Brønsted para activar el dipolo. Para ello se prepararon los derivados de (*R*)-Binol y ácido fosfórico (*R*)-**193** y (*R,R*)-**194** (Figura 29), de los cuales el compuesto (*R,R*)-**194** resultó ser un buen catalizador para la cicloadición con maleatos, generando el cicloadducto **195** con buenos rendimientos y elevados excesos enantioméricos (Esquema 47).⁹⁶

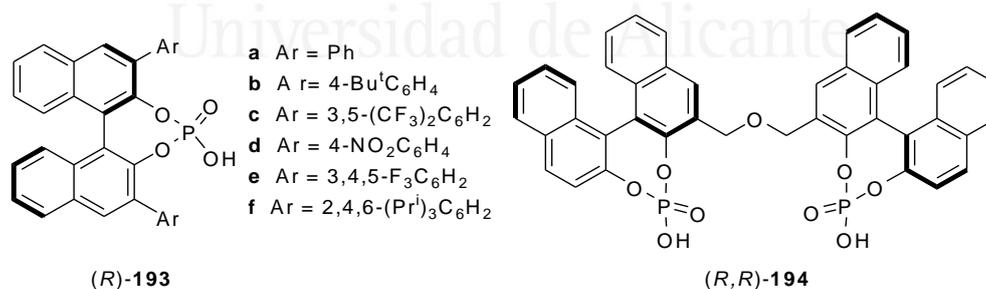
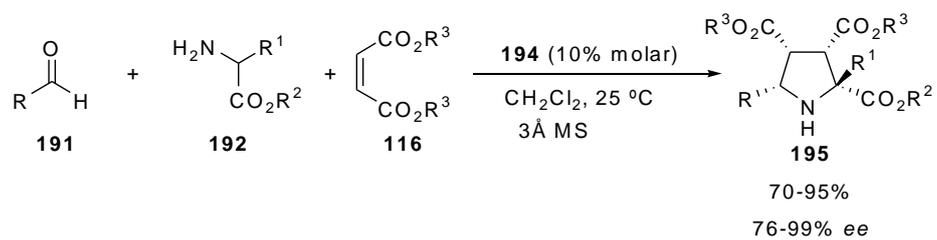


Figura 29

⁹⁶ Chen, X.-H.; Zhang, W.-Q.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5652.



Esquema 47



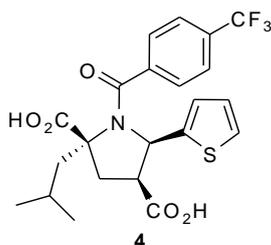
Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

II. OBJETIVOS

De acuerdo con todo lo expuesto anteriormente, relativo a las cicloadiciones 1,3-dipolares de iluros de azometino enantioselectivas o diastereoselectivas, se planteó un objetivo general muy definido como es la síntesis de los derivados de prolina enantioméricamente enriquecidos del tipo **4**, capaces de inhibir con una alta eficacia el desarrollo del virus responsable de la hepatitis C.

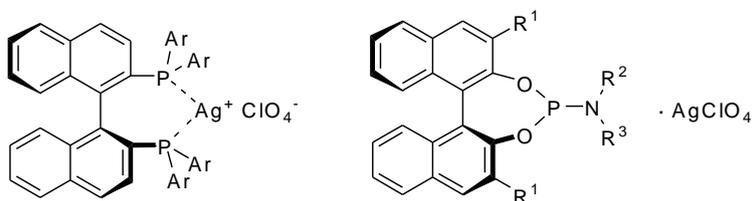


Para alcanzar este objetivo principal se plantearon tres estrategias sintéticas cuyo paso clave consistía en una cicloadición 1,3-dipolar asimétrica (una ruta diastereoselectiva y dos enantioselectivas), las cuales pueden ser consideradas como objetivos específicos:

1. Utilizar un acrilato derivado del (*R*) o (*S*)-lactato de metilo en la cicloadición 1,3-dipolar diastereoselectiva de iluros de azometino.



2. Evaluar la enantioselectividad de distintos complejos metálicos en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino y alquenos. Los catalizadores a estudiar serán los complejos quirales Ag^{I} -BINAP y Ag^{I} -fosforamidito.





Universitat d'Alacant

Universidad de Alicante

III. CAPÍTULO I

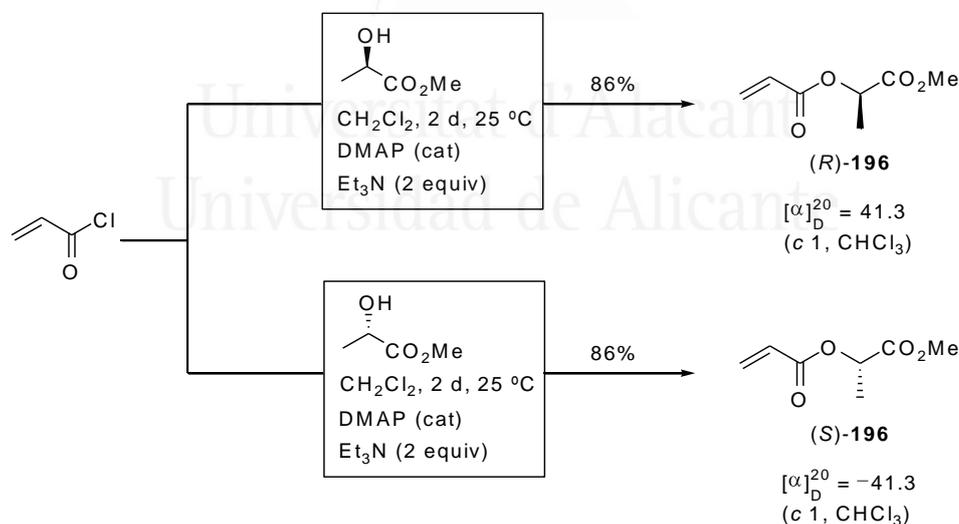
**REACCIONES DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLARES DE ILUROS
DE AZOMETINO EMPLEANDO UN DIPOLARÓFILO QUIRAL**

3.1. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En los antecedentes de la presente memoria se destacó que, una alternativa para inducir quiralidad en las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar, consiste en introducir la información quiral en el dipolo o en el dipolarófilo. Para llevar a cabo esta síntesis diastereoselectiva se pensó en utilizar los acrilatos derivados del (*R*)- y (*S*)-lactato de metilo, debido a su bajo precio, asequibilidad y baja toxicidad. Así, empleándose estos acrilatos junto con diferentes iluros de azometino, generados a partir de ésteres de aminoácidos, se llevó a cabo un estudio de la diastereoselectividad de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar, así como de la versatilidad y las limitaciones de la misma.

3.1.1. Síntesis de los acrilatos derivados del (*R*) y (*S*)-lactato de metilo

Los acrilatos (*R*)- y (*S*)-**196** se obtuvieron fácilmente, con un 86% de rendimiento aislado, a partir del cloruro de acrilófilo y el correspondiente (*R*)- o (*S*)-lactato de metilo, empleando Et₃N y *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP) catalítica como bases en diclorometano, durante 2 días a temperatura ambiente (Esquema 48). Los crudos de los productos **196** se obtuvieron con elevada pureza, si bien fueron purificados (sin descomposición aparente) empleando cromatografía en columna (SiO₂) para conseguir ajustar la estequiometría en reacciones posteriores.



Esquema 48

Este proceso representa una alternativa muy ventajosa a los trabajos desarrollados por otros autores en los que esta síntesis tenía lugar a reflujo de tetracloruro de carbono (extremadamente tóxico y no asequible comercialmente) durante 4 días.⁹⁷

3.1.2. Cicloadición 1,3-dipolar diastereoselectiva entre iluros de azometino derivados de aminoácidos y los acrilatos quirales **196**

Siguiendo los trabajos precedentes de nuestro grupo en la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino y alquenos,⁷² se estudiaron diferentes parámetros como el disolvente, las sales de plata y la base para realizar la cicloadición diastereoselectiva de los alquenos enantioméricamente puros **196** con el iminoéster **81a** (Esquema 49 y Tabla 1). Inicialmente, la reacción se llevó a cabo con una sal de plata (10% molar) a temperatura ambiente durante 1 día, empleando como base Et₃N o KOH (10% molar) (métodos A y B, respectivamente), obteniéndose el producto *endo*-**197aa** con rendimientos y excesos diastereoméricos idénticos. Sin embargo, el producto crudo de reacción obtenido con KOH fue de mayor pureza (96% de pureza determinada por ¹H-RMN) que su análogo obtenido con Et₃N (90% de pureza) (Tabla 1, entradas 1 y 2). En cuanto al disolvente, se observó que el compuesto con mayor pureza se obtuvo cuando la reacción se llevó a cabo en tolueno en lugar de otros disolventes como THF o diclorometano (Tabla 1, comparar entradas 2-4). Aparentemente, el empleo de diferentes sales de plata no produjo cambios dramáticos en el rendimiento ni en el exceso diastereomérico de la reacción (Tabla 1, comparar entrada 2 con 5-7), escogiéndose acetato de plata como fuente metálica debido a su menor coste y fácil manipulación. Cuando la reacción se realizó con el acrilato (*R*)-**196** se obtuvo el enantiómero del compuesto *endo*-**197aa** con un 98% de rendimiento y 93% de exceso diastereomérico (*ed*) (Tabla 1, entrada 8). Al disminuir la cantidad de catalizador a un 5% molar de AgOAc la reacción se produjo más lentamente (1,5 días), si bien el cicloadducto se obtuvo con idéntica pureza al previamente obtenido con un 10% molar.

⁹⁷ a) Charlton, J. L.; Plourde, G. L.; Koh, K.; Secco, A. S. *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 574. b) Charlton, J. L.; Koh, K.; Plourde, G. L. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3279. c) Charlton, J. L.; Plourde, G. L.; Koh, K.; Secco, A. S. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 2022. d) Charlton, J. L.; Koh, K.; Plourde, G. L. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 2028. e) Pham, V. C.; Charlton, J. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8051.

⁷² Casas, J.; Grigg, R.; Nájera, C.; Sansano, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1971.

Esquema 49

Tabla 1. Efectos del disolvente, sal de plata y base en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de (*S*)-125 y *N*-bencilidenglicinato de metilo **81a**.

Entrada	Base ^a	AgX ^a	Disolvente	Producto <i>endo</i> - 197aa	
				Rto (%) ^b	<i>ed</i> (%) ^c
1	Et ₃ N	AgOAc	PhMe	98 (90)	93
2	KOH	AgOAc	PhMe	98 (96)	93
3	KOH	AgOAc	THF	95 (85)	90
4	KOH	AgOAc	DCM	94 (85)	89
5	KOH	AgOTf	PhMe	95 (93)	90
6	KOH	AgClO ₄	PhMe	98 (87)	92
7	KOH	AgF	PhMe	94 (88)	93
8	KOH	AgOAc	PhMe	98 (96)	93 ^d

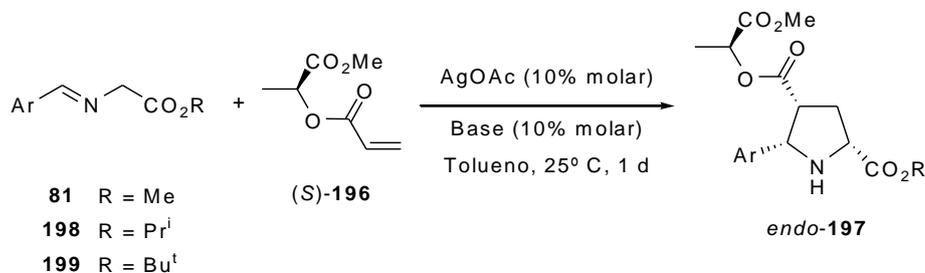
^a (10% molar). ^b Conversión del producto crudo (entre paréntesis la pureza determinada por ¹H-RMN). ^c Determinado por HPLC. ^d La reacción fue realizada con el acrilato derivado del (*R*)-lactato de metilo obteniéndose el compuesto *endo*-**197aa** con configuración absoluta opuesta.

Seguidamente se expondrán los resultados de las cicloadiciones en función de la naturaleza del α -aminoácido precursor de los iminoésteres de acuerdo con las condiciones establecidas en las entradas 1 y 2 de la Tabla 1.

3.1.2.1. Iluros de azometino derivados de glicina

El primer ensayo realizado para esta reacción de cicloadición 1,3-dipolar diastereoselectiva se llevó a cabo con iluros de azometino derivados de distintos ésteres del aminoácido más sencillo y menos impedido, la glicina, obteniéndose los resultados que se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Reacción de cicloadición 1,3-dipolar de iminoésteres derivados de glicina **81**, **198-199** y el alqueno quiral **196**.^a



Entrada	Iminoéster				Crudo <i>endo</i> - 197			Aislado <i>endo</i> - 197		
	Nº	Ar	R	Base	Nº	Rto. (%) ^b	<i>ed</i> (%) ^c	Rto. (%) ^d	<i>ed</i> (%) ^c	[α] _D ^f
1	81a	Ph	Me	KOH	197aa	98	93	64	94	-82,6
2	81a	Ph	Me	KOH ^e	197aa	98	93	65	94	+82,6
3	198a	Ph	Pr ⁱ	KOH	197ab	98	92	63	92	-63,0
4	198a	Ph	Pr ⁱ	Et ₃ N	197ab	97	92	64	92	-63,0
5	199a	Ph	Bu ^t	KOH	197ac	98	93	73	95	-59,8
6	81b	2-naftilo	Me	KOH	197ba	99	93	72	99	-63,9 ^h
7	81b	2-naftilo	Me	Et ₃ N	197ba	99	93	72	99	-63,9 ^h
8	199b	2-naftilo	Bu ^t	KOH	197bc	98	90	70	99	-57,0
9	199b	2-naftilo	Bu ^t	Et ₃ N	197bc	90 ^g	91	63	99	-57,0

^a Condiciones de reacción: AgOAc (10% molar), base (10% molar), tolueno, 25 °C, 1 día.

^b Determinado por ¹H-RMN. ^c Determinado por HPLC (columna quiral OD-H).

^d Rendimiento aislado tras cromatografía en columna. ^e La reacción fue realizada con el acrilato derivado del (*R*)-lactato de metilo. ^f [α]_D Medido a 20 °C en CHCl₃ (*c* = 1). ^g Crudo de reacción con impurezas. ^h [α]_D (*c* = 1,2).

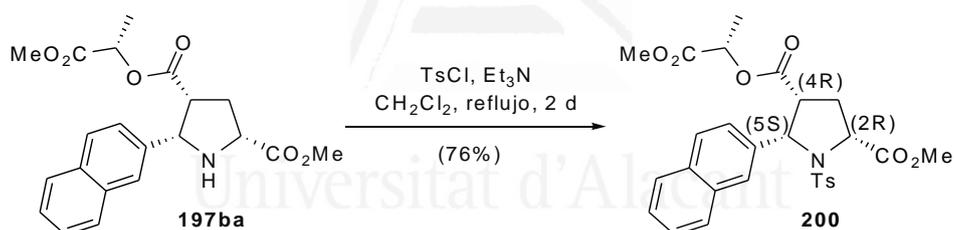
El primer experimento se realizó con el *N*-bencilidenglicinato de metilo **81a** y el acrilato del (*S*)-lactato de metilo **196**, obteniéndose el derivado de prolina *endo*-**197aa** con un 98% de rendimiento y un 93% de exceso diastereomérico (Tabla 2, entrada 1). Cuando esta misma reacción se realizó con el acrilato del (*R*)-lactato de metilo de obtuvo el mismo derivado de prolina con resultados similares pero de rotación óptica opuesta (Tabla 2, entrada 2).

La influencia de los efectos estéricos en el grupo éster se evaluó comparando los resultados obtenidos con los glicinatos de metilo **81a**, isopropilo **198a**, y

tert-butilo **199a**, obteniéndose una diastereoselección similar para todos ellos, entre 92-93% (Tabla 2, entradas 1, 3 y 5). Fijándonos en los elevados rendimientos obtenidos en la reacción de **81a** empleando las condiciones del método A, se puede concluir que el hidróxido de potasio no hidroliza el grupo éster, lo que es muy ventajoso ya que los ésteres metílicos de glicina son comercialmente más asequibles. Este efecto también fue comparado entre los productos de reacción obtenidos a partir de *N*-naftilidenglicinato de metilo y *tert*-butilo **81b** y **199b**, respectivamente observándose resultados similares (Tabla 2, entradas 6 y 8).

Los métodos A y B dieron resultados idénticos al emplear **198a** y **81a** (Tabla 2, compárense entradas 3 con 4 y 6 con 7, respectivamente). Sin embargo, cuando se utilizó el iminoéster **199b** en presencia de trietilamina el crudo de reacción presentó impurezas no identificadas (<2%) tras analizar su espectro de ¹H-RMN, lo que disminuyó ligeramente su rendimiento respecto al uso de KOH (Tabla 2, entradas 8 y 9).

La configuración absoluta de los tres estereocentros generados se determinó mediante un análisis de difracción de rayos-X del derivado *N*-(*p*-toluensulfonilado) **200**, obtenido a partir del compuesto **197ba** por tratamiento con cloruro de *p*-toluensulfonilo y trietilamina a reflujo de diclorometano durante 2 días (Esquema 50 y Figura 30).



Esquema 50

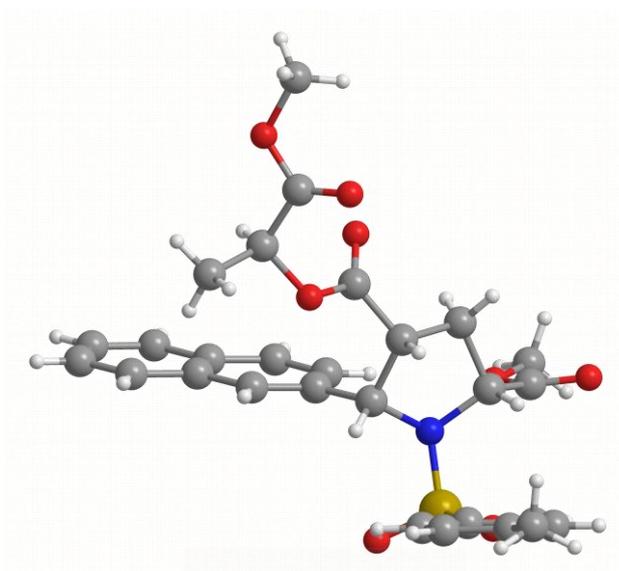
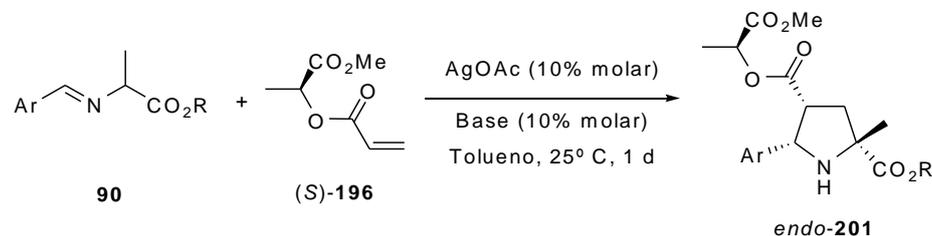


Figura 30. Estructura resultante del análisis de difracción de rayos-X de **200**.

De esto se deduce que, en el caso de emplear iminas derivadas de ésteres de glicina y acrilato de (*S*)-lactato de metilo, se generan los derivados de prolina con conformación (*2R,4R,5S*), mientras que con su enantiómero (*R*) se obtienen los derivados de prolina (*2S,4S,5R*).

3.1.2.2. Iluros de azometino derivados de alanina

Las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares se realizaron también con iluros de azometino derivados de ésteres de aminoácidos α -sustituídos. Los primeros en ser estudiados fueron los derivados de ésteres de alanina, empleando los dos métodos descritos anteriormente (método A y método B). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Reacción de cicloadición 1,3-dipolar de iminoésteres derivados de alanina **90** y el alqueno quiral **196**.^a

Entrada	Compuestos 90				Crudo endo-201			Aislado endo-201		
	Nº	Ar	R	Base	Nº	Rto. (%) ^b	<i>ed</i> (%) ^c	Rto. (%) ^d	<i>ed</i> (%) ^c	$[\alpha]_D^e$
1	90aa	Ph	Me	KOH	201aa	99	90-92	65	88-90	-66,3 ^f
2	90aa	Ph	Me	Et ₃ N	201aa	99	91	64	88-90	-66,3 ^f
3	90ac	Ph	Bu ^t	KOH	201ac	97	88	70	92	-57,4
4	90ba	2-naftilo	Me	KOH	201ba	99	88	67	84	-61,7

^a Condiciones de reacción: AgOAc (10% molar), base (10% molar), tolueno, 25 °C, 1 día.

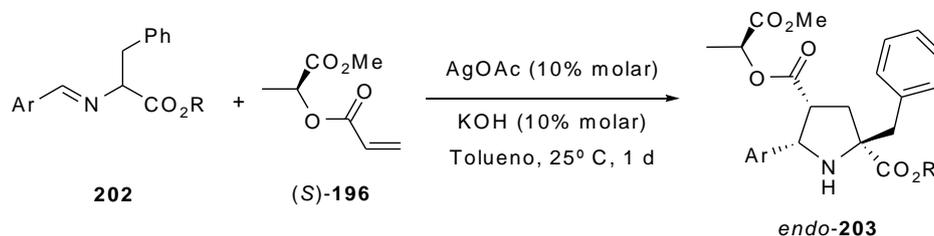
^b Determinado por ¹H-RMN. ^c Determinado por HPLC (columna quiral OD-H).

^d Rendimiento aislado tras cromatografía en columna. ^e $[\alpha]_D$ Medido a 20 °C en CHCl₃ (*c* = 1). ^f $[\alpha]_D$ (*c* = 1,2).

En este caso, a partir del iminoéster **90aa**, independientemente del método empleado para la cicloadición, se obtuvo el cicloaducto **201aa** puro (Tabla 3, entradas 1 y 2). Por otra parte y al igual que con los derivados de glicina, tampoco existieron grandes diferencias entre emplear un dipolo con sustituyentes más voluminosos en el grupo éster (Tabla 3, entradas 1 y 3) o en la parte aromática (Tabla 3, entradas 1 y 4).

3.1.2.3. Iluros de azometino derivados de fenilalanina

En la siguiente fase del estudio de esta reacción diastereoselectiva se emplearon ésteres de aminoácidos con un grupo más voluminoso en posición α . Para ello se realizó este proceso con iluros de azometino derivados del éster metílico de fenilalanina, obteniéndose los resultados que se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Reacción de cicloadición 1,3-dipolar de iminoésteres derivados de fenilalanina **202** y el alqueno quiral **196**.^a

Entrada	Compuestos 202			Crudo <i>endo-203</i>			Aislado <i>endo-203</i>		
	Nº	Ar	R	Nº	Rto. (%) ^b	<i>ed</i> (%) ^c	Rto. (%) ^d	<i>ed</i> (%) ^c	$[\alpha]_D^e$
1	202aa	Ph	Me	203aa	97-98	83	67	86	-45,3
2	202ba	2-naftilo	Me	203ba	96-97	80	65	84	-47,9
3	202ca	2-tienilo	Me	203ca	90	84	64	95 ^f	-29,1

^a Condiciones de reacción: AgOAc (10% molar), KOH (10% molar), tolueno, 25 °C, 1 día.

^b Determinado por ¹H-RMN. ^c Determinado por HPLC (columna quiral OD-H).

^d Rendimiento aislado tras cromatografía en columna. ^e $[\alpha]_D$ Medido a 20 °C en CHCl₃ (*c* = 1). ^f Obtenido tras purificación por cromatografía en columna y recristalización.

Nuevamente se obtuvieron rendimientos de crudo elevados, si bien se observó una disminución en el *ed* del producto final respecto al de los casos anteriores (comparar Tabla 4 con Tabla 2 y Tabla 3). Este hecho puede atribuirse al mayor impedimento estérico creado por la existencia de un grupo más voluminoso en posición α del iluro de azometino. Si comparamos el sustituyente aromático (fenilo, 2-naftilo y 2-tienilo) en el iluro de azometino, se puede observar que no existe gran diferencia en rendimiento ni *ed* (Tabla 4, entradas 1, 2 y 3).

Para confirmar la aproximación *endo* se realizó un análisis de difracción de rayos-X al cicloaducto **203ca** (Figura 31), observándose la misma estereodiscriminación que con el empleo de los iluros de azometino derivados de glicina. Por lo tanto, puede concluirse que con este tipo de sustratos se generaron los derivados de prolina con conformación (2*S*,4*R*,5*S*).

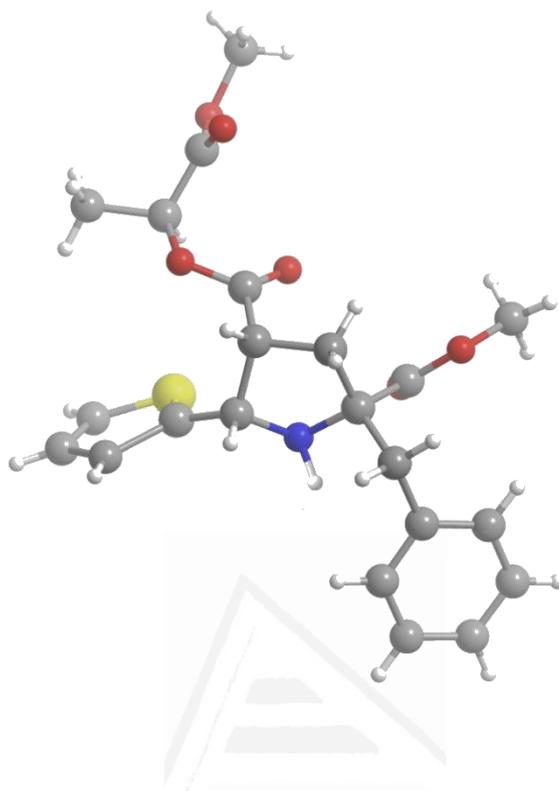
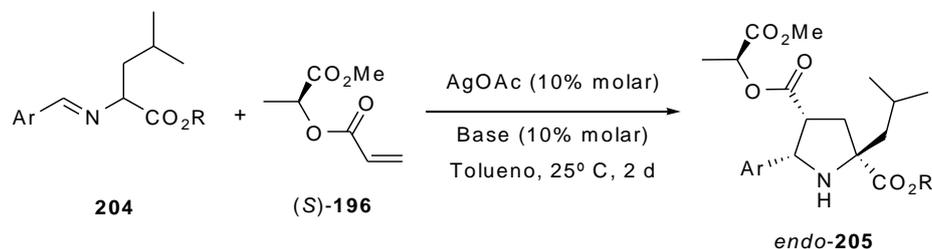


Figura 31. Estructura resultante del análisis de difracción de rayos-X de **203ca**.

3.1.2.4. *Iluros de azometino derivados de leucina*

Finalmente se llevaron a cabo los estudios de la reacción de cicloadición empleando iluros de azometino derivados de diferentes ésteres de leucina y distintos aldehídos aromáticos, obteniéndose los resultados que se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Reacción de cicloadición 1,3-dipolar de iminoésteres derivados de leucina **129** y el alqueno quiral **196**.^a

Entrada	Compuestos 204				Crudo <i>endo-205</i>			Aislado <i>endo-205</i>		
	Nº	Ar	R	Base	Nº	Rto. (%) ^b	<i>ed</i> (%) ^c	Rto. (%) ^d	<i>ed</i> (%) ^c	$[\alpha]_D^e$
1	204aa	Ph	Me	KOH	205aa	45	90	25	90	-44
2	204aa	Ph	Me	Et ₃ N	205aa	40	-	-	-	-
3	204ac	Ph	Bu ^t	KOH	205ac	25	-	-	-	-
4	204ac	Ph	Bu ^t	Et ₃ N	205ac	20	-	-	-	-
5	204ca	2-tienilo	Me	KOH	205ca	99	92	77	95	-40,5
6	204cb	2-tienilo	Pr ⁱ	KOH	205cb	99	80	82	80-82	-28,8
7	204cc	2-tienilo	Bu ^t	KOH	205cc	99	86	83	87	-26,4

^a Condiciones de reacción: AgOAc (10% molar), base (10% molar), tolueno, 25 °C, 2 días.

^b Determinado por ¹H-RMN. ^c Determinado por HPLC (columna quiral OD-H).

^d Rendimiento aislado tras cromatografía en columna. ^e $[\alpha]_D$ Medido a 20 °C en CHCl₃ (*c* = 1).

Cuando se empleó el dipolo **204** derivado de benzaldehído se comprobó que la reacción ocurría con peores rendimientos y en tiempos de reacción superiores a los comentados anteriormente (compárense entradas 1-4 de la Tabla 5 con Tabla 2, Tabla 3 y Tabla 4). En cuanto a la influencia del grupo éster, con fenilo como sustituyente aromático, se observó que la reacción se favorecía cuando el resto alquílico era menos voluminoso (Tabla 5, compárense entradas 1 y 2 con 3 y 4).

Sin embargo, en el caso de que el sustituyente aromático fuese 2-tienilo se comprobó que la reacción tenía lugar cuantitativamente y con buenos excesos diastereoméricos independientemente del grupo éster empleado (Tabla 5, entradas 5-7). Esto puede deberse a que el azufre del grupo 2-tienilo se coordine con la plata haciendo más reactivo al iluro de azometino, favoreciendo así la reacción. La diferencia principal en los dos sistemas anteriores puede encontrarse en el hecho de que, una vez formado el complejo, el anillo aromático del grupo fenilo se encuentra girado para que pueda existir una interacción de la nube π con el átomo de Ag^I y la

planaridad no es total para distribuir o deslocalizar la carga del sistema. Sin embargo el átomo de azufre del grupo tienilo se coordina con la plata y de esta manera el metalodipolo es aún más plano, siendo algo deficitario en densidad electrónica todo el sistema imínico del dipolo. Esta última hipótesis apoyaría una aproximación más rápida del enolato intermedio para finalizar la etapa de cicloadición. Por otro lado, el efecto del grupo éster para estos sustratos fue menos importante, obteniéndose resultados similares para el caso de ésteres metílico, isopropílico y *tert*-butílico (Tabla 5, entradas 5, 6 y 7).

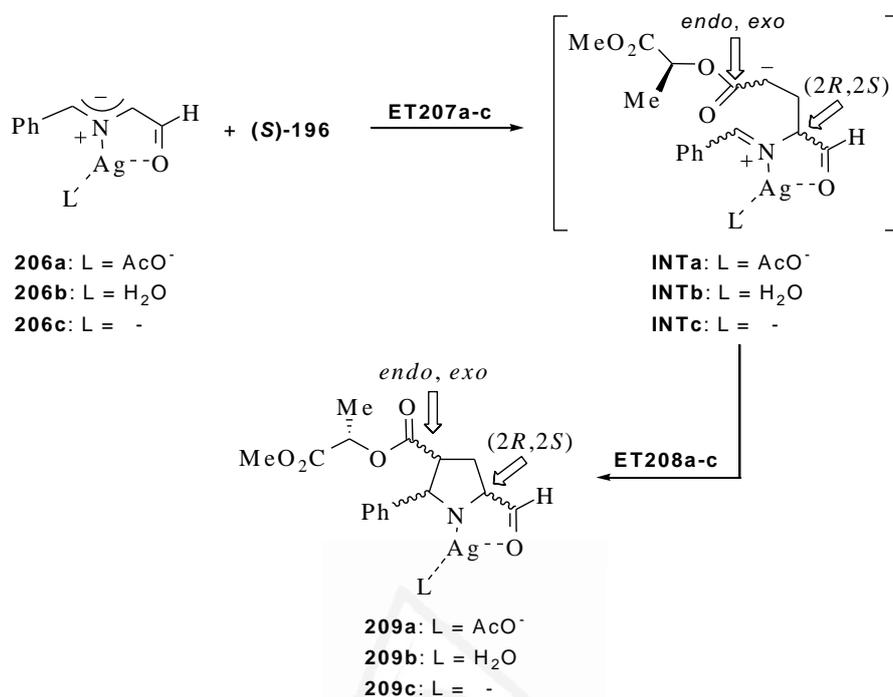
Comprobada que la aproximación *endo* fue más favorecida gracias a las estructuras de **203ca** y **200** obtenidas por análisis de difracción de rayos-X, se supuso que la cicloadición de iminoésteres derivados de leucina **204** con el acrilato derivado de (*S*)-lactato de metilo, generó los prolinatos con conformación (*2R,4R,5S*).

3.1.3. Estudio de la diastereoselectividad de la reacción

Para poder investigar el origen de las excelentes regio- y diastereoselectividades se realizaron distintos cálculos aplicando la DFT (Teoría del funcional de la densidad) sobre la reacción del alqueno (*S*)-**196** y los metalo-dipolos **206a-c** (Esquema 51). En este estudio se parte de unos conocimientos previos de este tipo de reacciones, en los que se dedujo que las cicloadiciones 1,3-dipolares de iluros de azometino no transcurren concertadamente, si no por etapas.^{22b,d,e} Así el primer paso de estos procesos consiste en una adición tipo Michael que da lugar al intermedio INT (Esquema 51), seguida de una reacción intramolecular tipo Manich con un elevado control estérico. En este mecanismo propuesto hay que destacar que, tanto la regioquímica de la reacción, como la diastereoselectividad *endo* de la misma, están determinadas durante la formación del enlace C₂-C₃.⁵³

²² b) Tatsukawa, A.; Kawatake, K.; Kanemasa, S.; Rudzinski, J. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1994**, 2525. d) Ayerbe, M.; Arrieta, A.; Cossío, F. P.; Linden, A.; Linden, A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1795. e) Vivanco, S.; Lecea, B.; Arrieta, A.; Prieto, P.; Morao, I.; Linden, A.; Cossío, F. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6078.

⁵³ Zubia, A.; Mendoza, L.; Vivanco, S.; Aldaba, E.; Carrascal, T.; Lecea, B.; Arrieta, A.; Zimmerman, T.; Vidal-Venaclocha, F.; Cossío, F. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2903.



Esquema 51

En primer lugar, se estudiaron las cuatro posibles estructuras de transición **ET207a**, producto de la aproximación entre (*S*)-**196** y el iluro de azometino **206a**, que derivarían en el correspondiente intermedio INT (Esquema 51). La geometría de estas aproximaciones, en las que el catión plata incorpora un anión acetato, se detalla en la Figura 32. De acuerdo con las energías proporcionadas para cada uno de ellos, la aproximación que se define como (*2R*)-*endo*-**ET207a** es unas 3 kcal/mol más estable que la (*2S*)-*endo*-**ET207a**. Este dato se justificaría por la orientación del grupo metilo procedente del *S*-lactato, el cual se encuentra desestabilizando a la estructura (*2S*)-*endo*-**ET207a** debido a una interacción espacial con el grupo fenilo del dipolo. Sin embargo, la geometría del estado de transición (*2R*)-*endo*-**ET207a** presenta ese mismo grupo metilo orientado hacia una zona donde existen muy pocas interacciones estéricas.

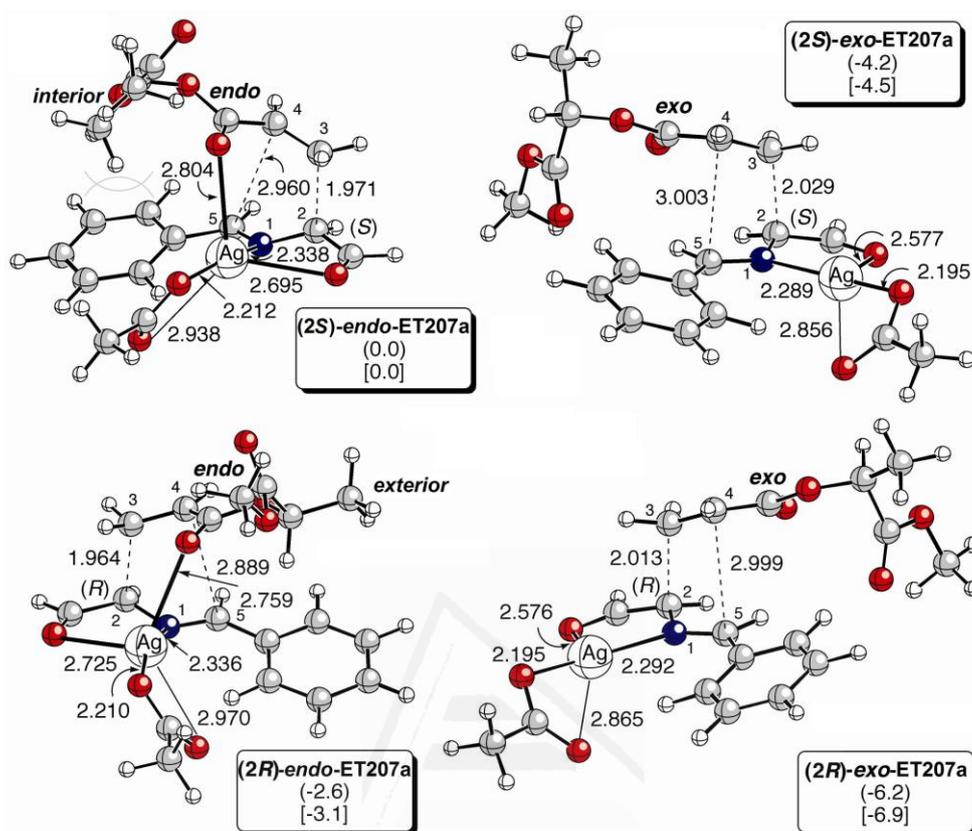


Figura 32

Los cálculos correspondientes a las estructuras de transición *exo* revelaron que ambas poseen menor energía que las análogas estructuras de transición *endo*, hecho que no se corresponde con los resultados experimentales obtenidos. Analizando las estructuras se aprecia una posible repulsión coulombica entre el anión acetato y el carboxilato coordinado muy débilmente al átomo de plata.

Experimentalmente la reacciones siempre se realizaron con AgOAc en presencia de KOH como base, observándose que cuando se mezclan estas dos especies en agua deuterada aparece un precipitado negro coloidal. Una vez filtrada la disolución los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN demostraron que no había trazas de plata en la fase líquida, por lo que se intuyó que la formación de AgOH y KOAc fue muy rápida.

Por este motivo se procedió a comprobar las energías de los estados de transición resultantes de la aproximación de (*S*)-**196** y el metalo-dipolo formado por el dipolo **206b**, Ag^I y H₂O como ligando. Las cuatro geometrías resultantes **ET207b** se recogen en la Figura 33. En ellas se observa como la adición de agua como ligando favorece de manera decisiva la aproximación *endo* ya que en estas geometrías la interacción entre dos carboxilatos y el catión Ag^I son muchísimo más intensas que las observadas para la estructura *endo-ET207a*. Entre las dos geometrías (*2S*)-*endo-ET207b* y (*2R*)-*endo-ET207b* también existen diferencias energéticas. Como se puede apreciar, la geometría (*2S*)-*endo-ET207b* presenta una elevada congestión estérica entre el grupo metilo del lactato y el grupo fenilo del dipolo, mientras que en la estructura (*2R*)-*endo-ET207b* esta interacción es despreciable (Figura 33). Como consecuencia de todas estas interacciones estabilizadoras y desestabilizadoras, el estado de transición de menor energía induce a la formación de un (*2R,4R,5S*)-cicloadducto tal y como se obtiene experimentalmente. Obsérvense que en cualquiera de estos estados de transición el grupo fenilo se aleja de la coplanaridad con el doble enlace C=N.

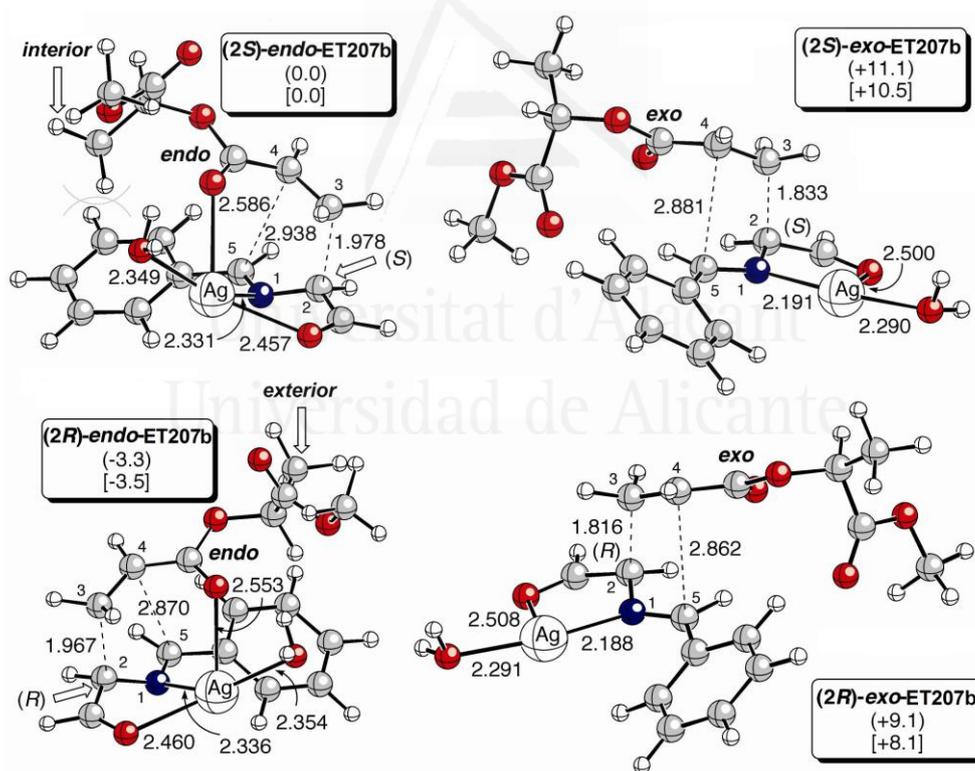


Figura 33

Finalmente se calcularon aquellos estados de transición $(2R)$ -endo-ET207c y $(2S)$ -endo-ET207c en los que el catión metálico no se encuentra coordinado a ningún ligando. Las dos geometrías *exo* no pudieron localizarse a pesar de los múltiples intentos realizados. En la Figura 34 se observa que la ausencia de ligando aumenta la aglomeración de grupos carboxilato en la esfera interna del catión plata, y que ambas aproximaciones generan orientaciones pseudoaxiales desestabilizantes entre el grupo metilo y el grupo fenilo del 1,3-dipolo.

Según todas estas aproximaciones el producto final presentaría una configuración $(2S,4S,5R)$, la cual no se corresponde con los resultados experimentales.

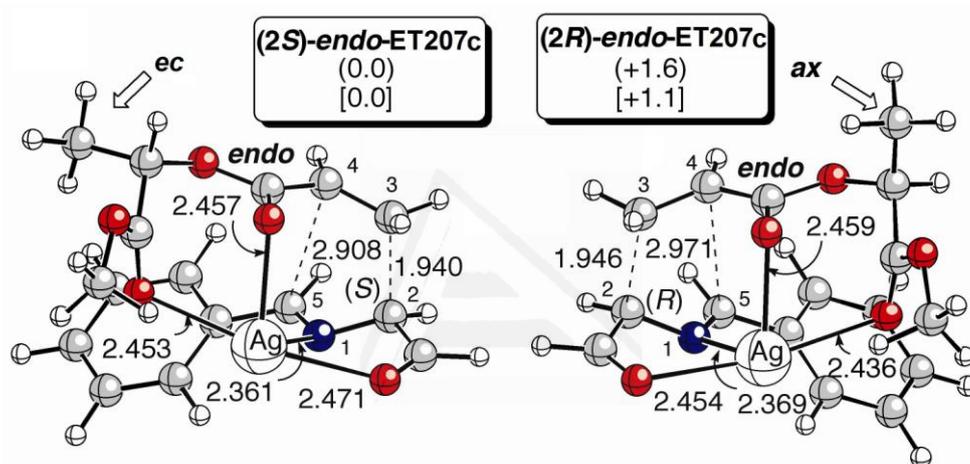


Figura 34

En resumen, se puede concluir que la formación diastereoselectiva de las pirrolidinas $(2R,4R,5S)$ depende en gran medida del tipo de coordinación de los ligandos alrededor del átomo metálico. Tanto la presencia del ión acetato como la ausencia de ligandos favorecen la generación de una configuración absoluta opuesta a la determinada en el laboratorio. Sin embargo, si un ligando neutro como el agua se coordina con el átomo de plata (más acorde con los reactivos utilizados) entonces se obtendrían mayoritariamente los productos con configuración $(2R,4R,5S)$ como consecuencia de una coordinación más intensa de los grupos carboxilato con el metal central.

3.1.4. Síntesis del compuesto antiviral 4

El derivado de prolina **4** (Figura 35) ha resultado ser una de las moléculas inhibitoras del virus de la hepatitis C más activas que se han descubierto recientemente.¹⁰ Aunque el producto derivado de la prolina **205ca** es también activo, el heterociclo polisustituido **4** presenta una actividad tres veces superior.

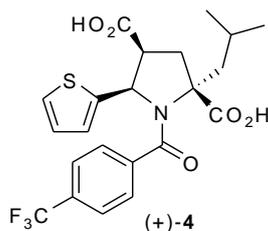


Figura 35

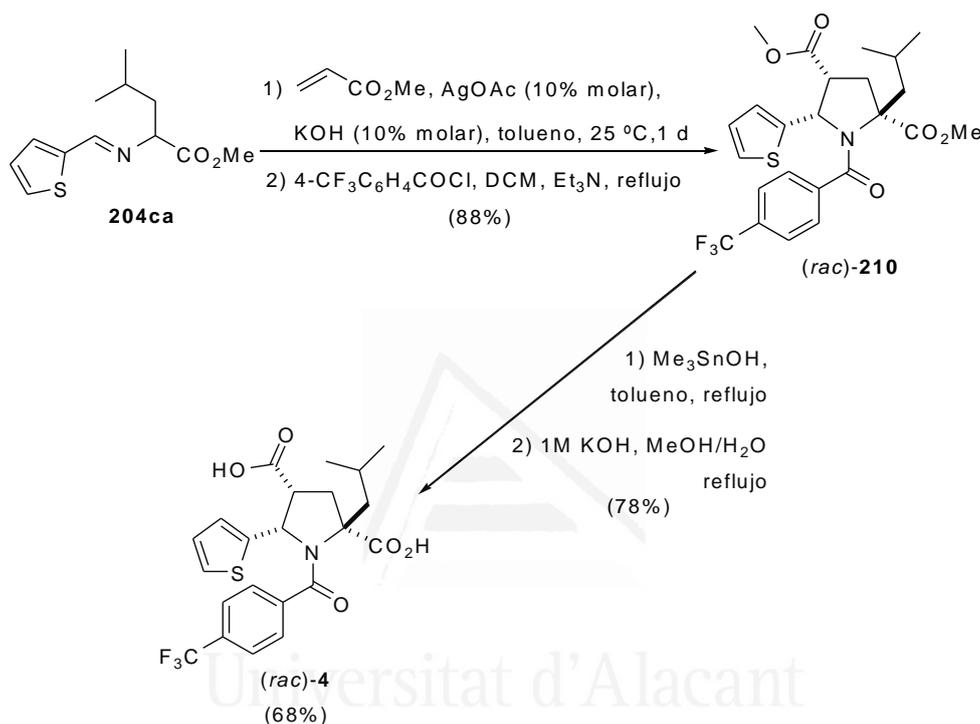
Atendiendo a los resultados obtenidos en la Tabla 5, y a la facilidad para completar la reacción de cicloadición de los dipolos con el anillo de tiofeno como parte aromática (**204ca**, **cb** y **cc**), se puede afirmar que la metodología detallada anteriormente es perfectamente válida para la síntesis del producto (+)-**4**.

Previamente a la preparación del compuesto enriquecido enantioméricamente (+) y (–)-**4**, y teniendo en cuenta la alta actividad inhibitora de la forma racémica se decidió estudiar la síntesis del compuesto (±)-**4**. La cicloadición se realizó empleando el iminoéster **204ca** con acrilato de metilo bajo las condiciones de reacción descritas anteriormente para **205ca**, obteniéndose el compuesto racémico con un rendimiento cuantitativo, el cual fue *N*-acilado en presencia de cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo y exceso de trietilamina a reflujo de diclorometano (Esquema 52). Para la obtención del compuesto (±)-**4** se realizaron diferentes ensayos con el fin de obtener la hidrólisis de ambos ésteres en un único paso. Tras los primeros intentos en medio básico se observaron epimerizaciones no deseadas, mientras que en medio ácido la hidrólisis ocurría de forma incompleta además de observarse algunos productos de descomposición. Por lo tanto, la síntesis del compuesto (±)-**4** fue realizada finalmente combinando dos pasos, el primero empleando hidróxido de trimetilestano⁹⁸ a reflujo de tolueno para la hidrólisis del éster en posición 4, y el segundo con una disolución 1M de KOH en metanol/agua a

¹⁰ a) Burton, G.; Ku, T. W.; Carr, T. J.; Kiesow, T.; Sarisky, R. T.; Lin-Goerke, J.; Baker, A.; Earnshaw, D. L.; Hofmann, G. A.; Keenan, R. M.; Dhanak, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1553. b) Dhanak, D.; Carr, T. J. Patente WO 2001085720, 2001; *Chem. Abstr.* **2001**, *135*, 371990.

⁹⁸ a) Nicolaou, K. C.; Estrada, A. A.; Zak, M.; Lee, S. H.; Safina, B. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1378. b) Méndez, L.; Testero, S. A.; Mata, E. G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1757.

reflujo para la hidrólisis del éster en posición 2 (Esquema 52), siendo necesaria en ambos pasos la acidificación para la obtención de los ácidos correspondientes. El rendimiento global en la síntesis de (\pm)-**4** (68% a partir del derivado de leucina **204ca**) fue relativamente alto ya que se pudo evitar la purificación de los productos intermedios.



Esquema 52

La síntesis de las moléculas ($-$)- y ($+$)-**4** enantiómicamente enriquecidas fue llevada a cabo a partir de los cicloaductos puros ($2R,4R,5S$)-**205ca**, formado a partir del derivado de (S)-lactato, y ($2S,4S,5R$)-**205ca** formado a partir del derivado de (R)-lactato, respectivamente. Cada enantiómero fue transformado en su correspondiente amida **211** tras tratamiento con cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo y trietilamina a reflujo de diclorometano con un rendimiento de 88% y 96% *ed* (Esquema 53). A partir de dichos intermedios, se realizó la síntesis de ($-$)- y ($+$)-**4** empleando los dos pasos descritos anteriormente para la obtención del compuesto racémico. El exceso enantiomérico de ambos ($-$)- y ($+$)-**4** (96%) demostró que no se daba epimerización durante estos pasos de reacción, hallándose el rendimiento aislado en el rango de 76-79% (Esquema 53). La configuración absoluta esperada

para (-)-**4** fue confirmada por HPLC de acuerdo al análisis descrito por el grupo de Burton.^{10a,99} Esta secuencia de reacciones fue escalada desde 2 a 5 g, detectándose una disminución de la diastereoselectividad en el primer paso, siendo ésta de un 89-90% *ed*, obteniéndose finalmente el producto deseado **4** con un 95% de *ee*. En ambos casos, pequeña o gran escala, el rendimiento global a partir de iminoéster puro **204ca** estaba comprendido en el rango de 51-54%, obteniéndose el producto **4** con cantidades despreciables de plata (0,6 ppm) y 15,5 ppm de estaño según revelaron los análisis efectuados en los espectrómetros de masas con plasma de acoplamiento inductivo (ICP-MS).



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

¹⁰ a) Burton, G.; Ku, T. W.; Carr, T. J.; Kiesow, T.; Sarisky, R. T.; Lin-Goerke, J.; Baker, A.; Earnshaw, D. L.; Hofmann, G. A.; Keenan, R. M.; Dhanak, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1553

⁹⁹ Slater, M. J.; Amphlett, E. M.; Andrews, D. M.; Bravi, G.; Burton, G.; Cheasty, A. G.; Corfield, J. A.; Ellis, M. R.; Fenwick, R. H.; Fernandes, S.; Guidetti, R.; Haigh, D.; Hartley, C. D.; Howes, P. D.; Jackson, D. L.; Jarvest, R. L.; Lovegrove, V. L. H.; Medhurst, K. J.; Parry, N. R.; Price, H.; Shah, P.; Singh, O. M. P.; Stocker, R.; Thommes, P.; Wilkinson, C.; Wonacott, A. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 897.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Esquema 53

Como resumen de este capítulo se puede decir que los acrilatos quirales derivados de (*R*)- y (*S*)-lactato de metilo son excelentes dipolarófilos para la cicloadición 1,3-dipolar con iluros de azometino. Las condiciones de reacción óptimas para llevar a cabo este proceso consisten en el empleo de tolueno como disolvente, temperatura ambiente, acetato de plata como sal metálica y KOH como base (ambas en cantidades subestequiométricas). Los acrilatos derivados de (*S*)-lactato de metilo generan los cicloadductos *endo*-**197** con configuración absoluta (*2R,4R,5S*) con muy buenas diastereoselectividades. Además de emplear iminoésteres derivados de glicina como dipolo, también se pueden emplear iminoésteres derivados de aminoácidos α -sustituidos, generando los tres nuevos centros estereogénicos, uno de los cuales es un átomo de carbono cuaternario. Estos productos se obtienen mejor utilizando hidróxido de potasio como base en lugar de trietilamina. Así, se puede resumir diciendo que con esta metodología, se pueden preparar las moléculas quirales (+) y (-)-**4** con un 51-54% de rendimiento y un 96% de *ee*, empleando como paso clave la cicloadición 1,3-dipolar diastereoselectiva de iluros de azometino derivados de aminoésteres y de acrilatos derivados de (*R*)- y (*S*)-lactato de metilo, que se obtienen fácilmente en un paso de reacción empleando productos de partida económicos. Los estudios computacionales muestran que la inclusión de un ligando neutro en la esfera de coordinación del metal es crucial para obtener la estereoquímica observada experimentalmente. Bajo estas condiciones, la aproximación *endo* se encuentra favorecida energéticamente respecto de la *exo*, pudiendo el grupo metilo del (*S*)-lactato de metilo interactuar con el sistema aromático de la imina desestabilizando la orientación interior en uno de los posibles estados de transición, mientras que en el otro estado de transición *endo* el grupo metilo se encuentra orientado hacia el exterior de manera que el conjunto es más estable.

3.2. PARTE EXPERIMENTAL

3.2.1. General

3.2.1.1. Instrumentación

Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro Nicolet Impact 400D-FT. Las muestras líquidas se prepararon en película capilar sobre cristales de cloruro de sodio. Para las muestras sólidas se prepararon las correspondientes pastillas de bromuro de potasio, en una proporción de 1 mg de muestra por cada 150 mg de KBr. Los espectros de resonancia magnética nuclear, así como también los experimentos de espectroscopía 2D por efecto nuclear Overhauser (NOE, NOESY), se efectuaron en el Servicio de Resonancia Magnética Nuclear de los Servicios Técnicos de Investigación de la Universidad de Alicante con los espectrómetros Bruker AC-300 de 300 MHz y Bruker Avance DRX-500 de 500 MHz respectivamente, empleando cloroformo deuterado como disolvente, si no se indica lo contrario, y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. A no ser que se especifique lo contrario todos los espectros de resonancia magnética nuclear de protón fueron realizados a 300 MHz, mientras que los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono se realizaron en el citado espectrómetro

Bruker AC-300 a 75 MHz. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón.

Los espectros de masas se efectuaron en los espectrómetros Shimadzu QP-5000 y Hewlett-Packard EM/CG-5973A, mediante impacto electrónico (IE, 70 eV) introduciendo la muestra por inyección a través del cromatógrafo de gases o bien por inyección directa (DIP). Los espectros de masas de alta resolución se llevaron a cabo en un Finnigan MAT 95S.

Las medidas de los valores de rotación óptica se midieron con un polarímetro Perkin-Elmer 341 con una celda de 10 cm termostataada a 20 °C, aproximadamente. Las concentraciones (*c*) se dan en g/100 mL y los valores de $[\alpha]$ se dan en 0,1 grado cm²/g.

Los análisis elementales se llevaron a cabo en los Servicios Técnicos de Investigación de la Universidad de Alicante con un analizador elemental Carlo Erba EA 1108 CHNS-O.

Los experimentos de difracción de rayos X se realizaron en los Servicios Técnicos de Investigación de la Universidad de Alicante con un difractómetro Bruker Smart CCD SMART APEX.

Los análisis para cuantificar la cantidad de estaño y plata en el producto **4** se efectuaron en los espectrómetros de masas con plasma de acoplamiento inductivo (ICP-MS), VG PQ-ExCell de marca THERMO ELEMENTAL.

La cromatografía de capa fina (CCF) se realizó en placas cromatográficas prefabricadas Schleicher & Schuell F1500/LS 254, de 20 x 20 cm y 0,2 mm de espesor de gel de sílice de 60 micrones, sobre soporte de poliéster, con indicador incorporado sensible a una longitud de onda de 254 nm. Los valores de R_f se han medido en estas condiciones.

La cromatografía en columna se realizó en columnas de vidrio, utilizando como fase estacionaria gel de sílice de 70-200 micrones o gel de sílice neutra de 30-60 micrones. La fase estacionaria se introdujo en la columna como una papilla preparada con hexano y se empleó como fase móvil mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente.

La cromatografía de gases se realizó en un cromatógrafo HP-5890, conectado a un registrador-integrador HP-3390-A. Las condiciones cromatográficas fueron: detector FID, gas portador nitrógeno (2 mL/min), 12 psi de presión en el inyector, 270 °C de temperatura de los bloques de inyección y detección, 0,2 mL de volumen de muestra y una velocidad de registro de 5 mm/min. El programa de temperatura seleccionado fue de 60 °C de temperatura inicial, 3 min de tiempo inicial, velocidad de calentamiento de 15 °C/min y 270 °C de temperatura final. La columna utilizada fue de vidrio de sílice, del tipo WCOT HP-1, de 12 m de longitud, 0,2 mm y 0,33 mm de diámetro interno y externo respectivamente, siendo la fase estacionaria OV-101, con un espesor de 0,2 mm.

Para la determinación de los excesos enantioméricos y diastereoméricos en HPLC se utilizaron sistemas de HPLC de Shimadzu, que consiste en una bomba

LC-10AD y un detector SPD-10a, y de JASCO, que consiste en una bomba PU-2089 Plus, un detector MD-2010 Plus y un inyector automático AS-2059 Plus, indicándose la longitud de onda, la mezcla de disolventes, el flujo de disolvente, la columna utilizada (marca Daicel), los tiempos de retención y el enantiómero mayoritario para cada uno de los compuestos analizados.

3.2.1.2. Métodos computacionales

Todos los cálculos se realizaron aplicando la teoría del funcional de densidad (DFT),¹⁰⁰ usando el parámetro híbrido trifuncional llamado B3LYP.¹⁰¹ Los cálculos al nivel estándar 6-31G* se realizaron a través del programa GAUSSIAN 03 con el objeto de describir las posiciones de los átomos de oxígeno, nitrógeno, carbono e hidrógeno, mientras que los átomos de plata se describieron aplicando el potencial de Hay-Wadt. Este tratamiento computacional es conocido con el acrónimo B3LYP/6-31G*&LANL2DZ.

3.2.1.3. Disolventes y reactivos

Los disolventes y reactivos fueron del mejor grado comercialmente asequible y se utilizaron sin purificación previa, excepto en los casos donde se indique lo contrario.

3.2.2. Síntesis de iminoésteres⁷²

Bajo una atmósfera de argón y empleando sulfato de magnesio como agente desecante, se disolvió el clorohidrato del éster de cada aminoácido (5 mmol) en diclorometano (20 mL). A esta suspensión se le adicionó Et₃N (5 mmol, 0,7 mL) y el aldehído aromático correspondiente (5 mmol), dejando la mezcla de reacción agitando durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, lavó con H₂O, secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener los iminoésteres con purezas comprendidas entre el 86 y 98% analizadas por ¹H-RMN. Dichos productos se emplearon sin previa purificación en las reacciones de cicloadición.

Cuando se empleó 2-tiofenocarboxaldehído, la reacción correspondiente se llevó a cabo empleado como disolvente el alcohol del éster del aminoácido a reflujo bajo las mismas condiciones anteriores.

En el caso de los iminoésteres isopropílicos tuvo que generarse el clorohidrato del éster de cada aminoácido a partir de una suspensión del

¹⁰⁰ R. G Parr, W. Yang. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford: New York, **1989**

¹⁰¹ a) Kohn, W.; Becke, A. D.; Parr, R. G. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12974. b) Becke, A. D. *J. Chem. Soc.* **1993**, *98*, 5648. c) Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098.

⁷² Casas, J.; Grigg, R.; Nájera, C.; Sansano, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1971.

aminoácido correspondiente (10 mmol) en 2-propanol (15 mL), a la cual se le adicionó a 0 °C y gota a gota cloruro de tionilo (20 mmol, 1,45 mL). Esta mezcla de reacción se dejó agitando a reflujo durante 16 horas y tras evaporación del disolvente a presión reducida se obtuvo el clorohidrato correspondiente con rendimientos del orden del 80%.

3.2.3. Síntesis del acrilato de (*S*)- o (*R*)-1-(metoxicarbonil) etilo [(*S*)- o (*R*)-196]

Acrilato de (S)-1-metoxicarboniletilo [(S)-196]:

A una disolución de cloruro de acrilóilo (5 mmol, 0,42 mL) y (*S*)-lactato de metilo (5 mmol, 0,5 mL) en diclorometano (30 mL) se le añadió, a 0 °C, Et₃N (10,5 mmol, 1,5 mL) y DMAP en cantidad catalítica. La mezcla de reacción se agitó durante 2 días y lavó con agua. Al evaporar el disolvente a presión reducida se obtuvo un residuo que fue purificado a través de gel de sílice, obteniéndose 0,68 g (4,3 mmol) (86%) de producto puro. Aceite amarillo pálido; $[\alpha]_D^{20} = -41,3$ ($c = 1,0$, CHCl₃); IR (liq.) ν : 1731 (C=O) cm⁻¹; ¹H RMN δ_H : 1,54 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H, CHCH₃), 3,76 (s, 3H, OCH₃), 5,18 (c, $J = 7,3$ Hz, 1H, CHCH₃), 5,91 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H, C=CH₂), 6,20 (dd, $J = 17,1, 10,4$ Hz, 1H, CH₂=CH), 6,50 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H, C=CH₂); ¹³C RMN δ_C : 16,9 (CH₃CH), 52,3 (OCH₃), 68,6 (CHCH₃), 127,6 (CHCH₂), 131,8 (CHCH₂), 165,3 (CH₂CHCO), 171,1 (CH₃OCO); EM (IE) m/z (%): 127 (M⁺ 31, 1%), 144 (10), 99 (8), 55 (100), 43 (15); EM de alta resolución calculado para C₇H₁₀O₄-C₂H₃O₂: 99,0446, encontrado: 99,0450.

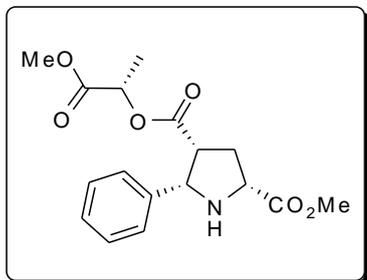
Acrilato de (R)-1-metoxicarboniletilo [(R)-196]:

Fue preparado de igual forma que su enantiómero (*S*)-196. El producto tiene los mismos datos espectroscópicos que los descritos para su enantiómero, excepto $[\alpha]_D^{20} = +40,8$ ($c = 1,1$, CHCl₃).

3.2.4. Reacción de cicloadición 1,3-dipolar diastereoselectiva

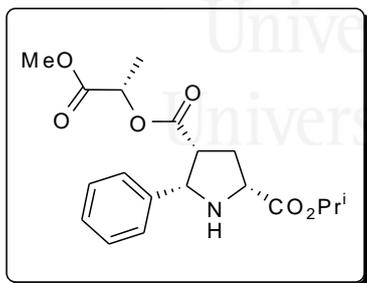
A una disolución del iminoéster correspondiente (1 mmol) y el acrilato derivado de (*R*)- o (*S*)-lactato de metilo (1 mmol, 158 mg) en tolueno (20 mL) se le adicionó AgOAc (0,1 mmol, 26 mg) y KOH o Et₃N (0,1-0,2 mmol, 6,5-13 mg o 14-28 μ L) y se agitó durante una noche o 2 días dependiendo del iminoéster empleado. Los crudos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna con gradiente de hexano/acetato de etilo, obteniéndose así los cicloaductos deseados con rendimientos moderados debido a la descomposición de estos durante la purificación.

(2R,4R,5S)-5-Fenil-2,4-pirrolidinodicarboxilato de 2-metil y 4-[(1S)-1-(metoxicarbonil)-1-metilo] (197aa)



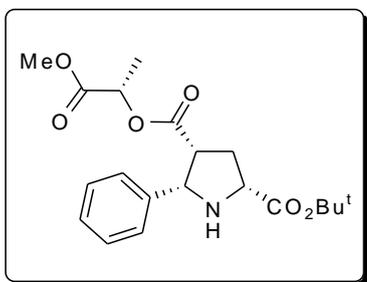
Sólido blanco, pf: 63-65 °C (*n*-hexano/éter etílico); $[\alpha]_D^{20} = -82,6^\circ$ ($c = 1,0$; CHCl₃, 94% *ed* según HPLC) R_f : 0,09 (*n*-hexano/acetato de etilo: 3/2); IR (KBr) ν : 1731, 1735 (C=O), 3421 (NH) cm⁻¹; ¹H RMN δ_H : 0,92 (d, $J = 7,02$ Hz, 3H, CHCH₃), 2,44-2,49 (m, 2H, CH₂), 2,74 (s ancho, 1H, NH), 3,37-3,44 (m, 1H, PhCHCH), 3,65 (s, 3H, OCH₃), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 3,93-4,02 (m, 1H, NHCHCH₂), 4,50 (c, $J = 7,02$ Hz, 1H, CHCH₃), 4,55 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, PhCH), 7,24-7,35 (m, 5H, ArH); ¹³C RMN δ_C : 16,3 (CHCH₃), 33,4 (CH₂), 49,0 (PhCHCH), 52,2 (OCH₃), 52,3 (OCH₃), 59,7 (NHCCH₂), 66,0 (PhCH), 68,2 (CHCH₃), 126,9, 127,7, 128,2, (ArCH), 138,7 (ArC), 171,0, 172,1, 173,6 (CCOO); EM (IE) m/z (%): 335 (M⁺, 3%), 277 (19), 276 (100), 248 (11), 232 (21), 177 (71), 170 (12), 146 (25), 145 (34), 144 (78), 143 (11), 118 (15), 117 (77); EM de alta resolución calculado para C₁₇H₂₁NO₆: 335,1369, encontrado: 335,1366; Microanálisis calculado para C₁₇H₂₁NO₆: C 60,9, H 6,3, N 4,2, encontrado: C 60,9, H 6,5, N 4,3. HPLC (columna OD-H, 1 mL/min, hexano/*i*-PrOH: 90/10, λ 214 nm), $t_{R\text{may}}$ = 29,94 min, $t_{R\text{min}}$ = 18,23 min.

(2R,4R,5S)-5-Fenil-2,4-pirrolidinodicarboxilato de 2-isopropil y 4-[(1S)-1-(metoxicarbonil)-1-metilo] (197ab)



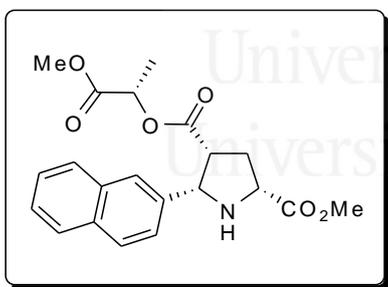
Aceite amarillo pálido; $[\alpha]_D^{20} = -63^\circ$ ($c = 1,0$; CHCl₃, 92% *ed* según HPLC) R_f : 0,38 (*n*-hexano/acetato de etilo: 3/2); IR (liq.) ν : 1740 (C=O), 3358 (NH) cm⁻¹; ¹H RMN δ_H : 0,94 (d, $J = 7,08$ Hz, 3H, CHCH₃), 1,29 [d, $J = 6,31$ Hz, 6H, CH(CH₃)₂], 2,38-2,50 (m, 2H, CH₂), 2,82 (s ancho, 1H, NH), 3,38-3,43 (m, 1H, PhCHCH), 3,63 (s, 3H, OCH₃), 3,90-3,94 (m, 1H, NHCHCH₂), 4,49 (c, $J = 7,08$ Hz, 1H, CHCH₃), 4,55 (d, $J = 7,83$ Hz, 1H, PhCH), 5,14 [sep, $J = 6,31$, 1H, CH(CH₃)₂], 7,23-7,35 (m, 5H, ArH); ¹³C RMN δ_C : 16,2 (CHCH₃), 21,7 [CH(CH₃)₂], 33,5 (CH₂), 49,0 (PhCHCH), 52,0 (OCH₃), 60,0 (NHCCH₂), 66,0 (PhCH), 68,1 (CHCH₃), 68,6 [CH(CH₃)₂], 126,8, 127,5, 128,1, (ArCH), 138,8 (ArC), 170,9, 172,0, 172,5 (CCOO); EM (IE) m/z (%): 363 (M⁺, 0,8%), 277 (18), 276 (100), 205 (14), 172 (24), 145 (15), 144 (44), 117 (19); EM de alta resolución calculado para C₁₉H₂₅NO₆: 363,1682, encontrado: 363,1700; HPLC (columna OD-H, 1 mL/min, hexano/*i*-PrOH: 90/10, λ 220 nm), $t_{R\text{may}}$ = 15,00 min, $t_{R\text{min}}$ = 10,53 min.

(2*R*,4*R*,5*S*)-5-Fenil-2,4-pirrolidinodicarboxilato de 2-terc-butil y 4-[(1*S*)-1-(metoxicarbonil)-1-metilo] (**197ac**)



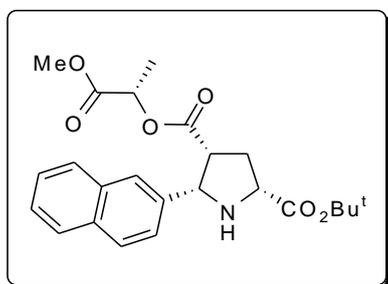
Sólido blanco, pf: 87-89 °C (*n*-hexano/éter etílico); $[\alpha]_D^{20} = -59,8^\circ$ ($c = 1,0$; CHCl₃, 99% *ed* según HPLC) R_f : 0,21 (*n*-hexano/acetato de etilo: 3/2); IR (KBr) ν : 1731, 1759 (C=O), 3437 (NH) cm⁻¹; ¹H RMN δ_H : 0,95 (d, $J = 7,07$ Hz, 3H, CHCH₃), 1,52 (s, 9H, 3×CH₃), 2,34-2,48 (m, 2H, CH₂), 2,81 (s ancho, 1H, NH), 3,39-3,44 (m, 1H, PhCHCH), 3,65 (s, 3H, OCH₃), 3,84-3,88 (m, 1H, NHCHCH₂), 4,48-4,55 (m, 2H, CHCH₃ y PhCH), 7,25-7,34 (m, 5H, ArH); ¹³C RMN δ_C : 16,3 (CHCH₃), 28,1 [C(CH₃)₃], 33,9 (CH₂), 49,2 (PhCHCH), 52,2 (OCH₃), 60,6 (NHCCH₂), 66,0 (PhCH), 68,2 (CHCH₃), 81,6 [OC(CH₃)₃], 127,0, 127,6, 128,2 (ArCH), 139,0 (ArC), 171,1, 172,1, 172,3 (CCOO); EM (IE) m/z (%): 335 (M⁺, 0,13%), 277 (18), 276 (100), 172 (20), 145 (10), 144 (37), 117 (12); Microanálisis calculado para C₂₀H₂₇NO₆: C 63,6, H 7,2, N 3,7, encontrado: C 63,1, H 7,3, N 3,7; HPLC (columna OD-H, 1 mL/min, hexano/*i*-PrOH: 90/10, λ 220 nm), $t_{R\text{may}} = 10,72$ min, $t_{R\text{min}} = 9,37$ min.

(2*R*,4*R*,5*S*)-5-(2-Naftil)-2,4-pirrolidinodicarboxilato de 2-metil y 4-[(1*S*)-1-(metoxicarbonil)-1-metilo] (**197ba**)



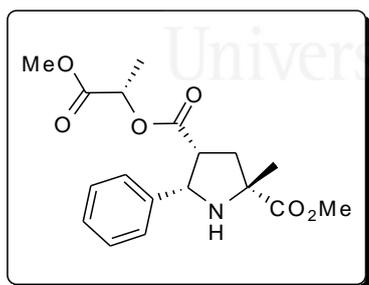
Aceite amarillo pálido; $[\alpha]_D^{20} = -63,9^\circ$ ($c = 1,2$; CHCl₃, 90% *ed* según HPLC) R_f : 0,12 (*n*-hexano/acetato de etilo: 3/2); IR (liq.) ν : 1743 (C=O), 3358 (NH) cm⁻¹; ¹H RMN δ_H : 0,70 (d, $J = 7,08$ Hz, 3H, CHCH₃), 2,50-2,54 (m, 2H, CH₂), 2,70 (s ancho, 1H, NH), 3,47-3,52 (m, 1H, NafCHCH), 3,57 (s, 3H, OCH₃), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 4,03-4,07 (m, 1H, NHCHCH₂), 4,40 (c, $J = 7,08$ Hz, 1H, CHCH₃), 4,71 (d, $J = 7,58$ Hz, 1H, NafCH), 7,43-7,49 (m, 3H, ArH), 7,78-7,84 (m, 4H, ArH); ¹³C RMN δ_C : 16,1 (CHCH₃), 33,5 (CH₂), 49,0 (NafCHCH), 52,1 (OCH₃), 52,3 (OCH₃), 59,7 (NHCCH₂), 66,10 (NafCH), 68,2 (CHCH₃), 125,2, 125,4, 125,9, 126,2, 127,5, 127,7, 127,9 (ArCH), 132,8, 133,0, 136,0 (ArC), 170,9, 172,1, 173,6 (CCOO); EM (IE) m/z (%): 385 (M⁺, 25%), 327 (11), 326 (45), 298 (13), 282 (21), 228 (10), 227 (60), 222 (21), 196 (46), 195 (19), 194 (48), 193 (11), 167 (100), 166 (12), 165 (15), 152 (13), 140 (11); EM de alta resolución calculado para C₂₁H₂₃NO₆: 385,1525, encontrado: 385,1539; HPLC (columna OD-H, 1 mL/min, hexano/*i*-PrOH: 80/20, λ 220 nm), $t_{R\text{may}} = 33,72$ min, $t_{R\text{min}} = 23,05$ min.

(2*R*,4*R*,5*S*)-5-(2-Naftil)-2,4-pirrolidinodicarboxilato de 2-terc-butil y 4-[(1*S*)-1-(metoxicarbonil)-1-metilo] (**197bc**)



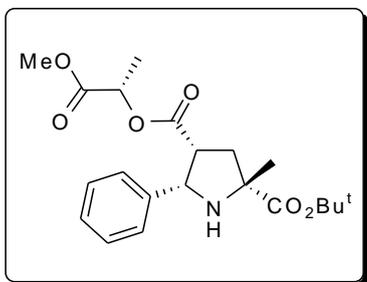
Sólido blanco, pf: 102-104° C (*n*-hexano/éter etílico); $\left[\alpha\right]_D^{20} = -57^\circ$ ($c = 1,0$; CHCl₃, 99% *ed* según HPLC) R_f : 0,21 (*n*-hexano/acetato de etilo: 3/2); IR (KBr) ν : 1731, 1764 (C=O), 3440 (NH) cm⁻¹; ¹H RMN δ_H : 0,75 (d, $J = 7,02$ Hz, 3H, CHCH₃), 1,54 (s, 9H, 3×CH₃), 2,38-2,55 (m, 2H, CH₂), 2,98 (s ancho, 1H, NH), 3,47-3,54 (m, 1H, NafCHCH), 3,57 (s, 3H, OCH₃), 3,90-3,95 (m, 1H, NHCHCH₂), 4,41 (c, $J = 7,02$ Hz, 1H, CHCH₃), 4,70 (d, $J = 7,65$ Hz, 1H, NafCH) 7,42-7,49 (m, 3H, ArH), 7,77-7,81 (m, 4H, ArH); ¹³C RMN δ_C : 16,2 (CHCH₃), 28,1 [C(CH₃)₃], 33,9 (CH₂), 49,2 (NafCHCH), 52,1 (OCH₃), 60,6 (NHCCH₂), 66,1 (NafCH), 68,1 (CHCH₃), 81,6 [OC(CH₃)₃], 125,3, 125,5, 125,9, 126,2, 127,5, 127,7, 127,9 (ArCH), 133,0, 136,3 (ArC), 171,0, 172,0, 173,6 (CCOO); EM (IE) m/z (%): 427 (M⁺, 2%), 327 (23), 326 (100), 325 (12), 222 (28), 219 (27), 213 (15), 207 (17), 195 (19), 194 (67), 193 (21), 168 (17), 167 (42), 166 (10), 165 (16), 152 (11), 139 (10), 56 (13), 55 (10); EM de alta resolución calculado para C₂₄H₂₉NO₆ - CO₂Bu^t: 326,1329, encontrado: 326,1347; Microanálisis calculado para C₂₄H₂₉NO₆: C 67,4, H 6,8, N 3,3, encontrado: C 67,3, H 6,9, N 3,4; HPLC (columna OD-H, 1 mL/min, hexano/*i*-PrOH: 90/10, λ 214 nm), $t_{R\text{may}}$ = 30,06 min, $t_{R\text{min}}$ = 20,13 min.

(2*R*,4*R*,5*S*)-2-Metil-5-fenil-2,4-pirrolidinodicarboxilato de 2-metil y 4-[(1*S*)-1-(metoxicarbonil)-1-metilo] (**201aa**)



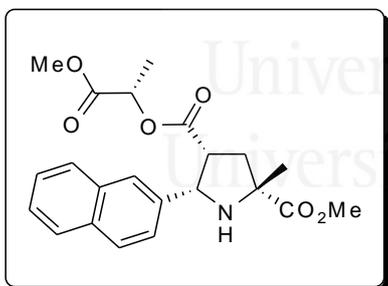
Aceite incoloro; $\left[\alpha\right]_D^{20} = -66,3^\circ$ ($c = 1,2$; CHCl₃, 90% *ed* según HPLC) R_f : 0,29 (*n*-hexano/acetato de etilo: 3/2); IR (liq.) ν : 1743 (C=O), 3358 (NH) cm⁻¹; ¹H RMN δ_H : 0,89 (d, $J = 7,08$ Hz, 3H, CHCH₃), 1,51 (s, 3H, CCH₃), 2,10 (dd, $J = 13,64, 7,58$ Hz, 1H, CH₂), 2,76 (dd, $J = 13,64, 4,80$ Hz, 1H, CH₂), 3,06 (s ancho, 1H, NH), 3,43-3,48 (m, 1H, PhCHCH), 3,65 (s, 3H, OCH₃), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 4,51 (c, $J = 7,08$ Hz, 1H, CHCH₃), 4,69 (d, $J = 7,58$ Hz, 1H, PhCH), 7,23-7,31 (m, 5H, ArH); ¹³C RMN δ_C : 16,4 (CHCH₃), 27,3 (CCH₃), 40,5 (CH₂), 50,1 (PhCHCH), 52,1 (OCH₃), 52,5 (OCH₃), 64,9 (PhCH), 65,6 (NHCCH₂), 68,1 (CHCH₃), 126,8, 127,6, 128,2, (ArCH), 138,7 (ArC), 171,0, 172,0, 176,4 (CCOO); EM (IE) m/z (%): 349 (M⁺, 0,15%), 291 (22), 290 (100), 191 (24), 186 (17), 159 (10), 158 (33), 131 (28); EM de alta resolución calculado para C₁₈H₂₃NO₆: 349,1525, encontrado: 349,1546; HPLC (columna OD-H, 1 mL/min, hexano/*i*-PrOH: 90/10, λ 214 nm), $t_{R\text{may}}$ = 14,61 min, $t_{R\text{min}}$ = 11,17 min.

(2*R*,4*R*,5*S*)-2-Metil-5-fenil-2,4-pirrolidinodicarboxilato de 2-terc-butil y 4-[(1*S*)-1-(metoxicarbonil)-1-metilo] (201ac)



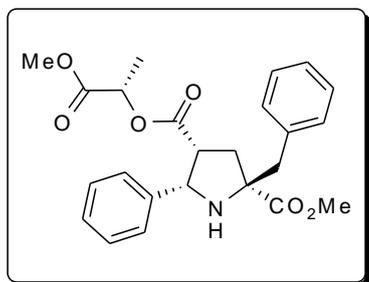
Aceite incoloro; $[\alpha]_D^{20} = -57,4^\circ$ ($c = 1$; CHCl₃, 91,5% *ed* según HPLC) R_f : 0,40 (*n*-hexano/acetato de etilo: 3/2); IR (liq.) ν : 1737 (C=O), 3369 (NH) cm⁻¹; ¹H RMN δ_H : 0,93 (d, $J = 7,07$ Hz, 3H, CHCH₃), 1,47 (s, 3H, CCH₃), 1,52 [s, 9H, C(CH₃)₃], 2,05 (dd, $J = 13,64, 7,83$ Hz, 1H, CH₂), 2,68 (dd, $J = 13,64, 5,56$ Hz, 1H, CH₂), 3,05 (s ancho, 1H, NH), 3,44-3,49 (m, 1H, PhCHCH), 3,64 (s, 3H, OCH₃), 4,51 (c, $J = 7,07$ Hz, 1H, CHCH₃), 4,66 (d, $J = 7,58$ Hz, 1H, PhCH), 7,22-7,30 (m, 5H, ArH); ¹³C RMN δ_C : 16,22 (CHCH₃), 27,1 (CCH₃), 27,8 [C(CH₃)₃], 40,5 (CH₂), 49,9 (PhCHCH), 52,0 (OCH₃), 64,8 (PhCH), 65,9 (NHCCCH₂), 68,0 (CHCH₃), 81,3 [OC(CH₃)₃], 126,8, 127,5, 128,1, (ArCH), 139,0 (ArC), 171,0, 171,9, 174,8 (CCOO); EM (IE) m/z (%): 391 (M⁺, 0,06%), 291 (19), 290 (100), 186 (12), 158 (22); EM de alta resolución calculado para C₂₁H₂₉NO₆ - CO₂Bu^t: 290,1392, encontrado: 290,1378; HPLC (columna OD-H, 1 mL/min, hexano/*i*-PrOH: 95/5, λ 214 nm), $t_{Rmax} = 8,92$ min, $t_{Rmin} = 7,56$ min.

(2*R*,4*R*,5*S*)-2-Metil-5-(2-naftil)-2,4-pirrolidinodicarboxilato de 2-metil y 4-[(1*S*)-1-(metoxicarbonil)-1-metilo] (201ba)



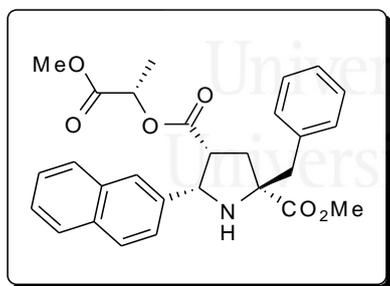
Aceite amarillo pálido; $[\alpha]_D^{20} = -61,7^\circ$ ($c = 1$; CHCl₃, 84% *ed* según HPLC) R_f : 0,27 (*n*-hexano/acetato de etilo: 3/2); IR (liq.) ν : 1740 (C=O), 3358 (NH) cm⁻¹; ¹H RMN δ_H : 0,67 (d, $J = 7,08$ Hz, 3H, CHCH₃), 1,55 (s, 3H, CCH₃), 2,14 (dd, $J = 13,65, 7,58$ Hz, 1H, CH₂), 2,82 (dd, $J = 13,65, 4,50$ Hz, 1H, CH₂), 3,25 (s ancho, 1H, NH), 3,44-3,49 (m, 1H, NafCHCH), 3,56 (s, 3H, OCH₃), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 4,42 (c, $J = 7,07$ Hz, 1H, CHCH₃), 4,69 (d, $J = 7,58$ Hz, 1H, NafCH), 7,41-7,46 (m, 3H, ArH), 7,76-7,81 (m, 4H, ArH); ¹³C RMN δ_C : 16,0 (CHCH₃), 27,4 (CCH₃), 40,5 (CH₂), 49,9 (NafCHCH), 52,0 (OCH₃), 52,5 (OCH₃), 64,8 (NafCH), 65,5 (NHCCCH₂), 68,0 (CHCH₃), 125,2, 125,8, 126,1, 127,4, 127,7, 127,8 (ArCH), 132,7, 133,0, 136,1 (ArC), 170,1, 171,9, 176,3 (CCOO); EM (IE) m/z (%): 399 (M⁺, 3,82%), 341 (23), 340 (100), 241 (53), 236 (20), 210 (11), 208 (33), 193 (11), 182 (16), 181 (63), 180 (13), 165 (10), 140 (10); EM de alta resolución calculado para C₂₂H₂₅NO₆: 399,1682, encontrado: 399,1691; HPLC (columna OD-H, 1 mL/min, hexano/*i*-PrOH: 95/5, λ 214 nm), $t_{Rmax} = 27,6$ min, $t_{Rmin} = 30,6$ min.

(2*S*,4*R*,5*S*)-2-Bencil-5-fenil-2,4-pirrolidinodicarboxilato de 2-metil y 4-[(1*S*)-1-(metoxicarbonil)-1-metilo] (**203aa**)



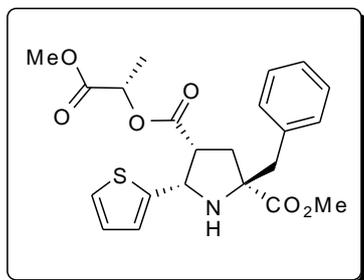
Aceite incoloro; $[\alpha]_D^{20} = -45,3^\circ$ ($c = 1$; CHCl_3 , 86% *ed* según HPLC) R_f : 0,40 (*n*-hexano/acetato de etilo: 3/2); IR (liq.) ν : 1739 (C=O), 3366 (NH) cm^{-1} ; $^1\text{H RMN } \delta_{\text{H}}$: 0,86 (d, $J = 7,07$ Hz, 3H, CHCH₃), 2,23 (dd, $J = 13,64, 7,58$ Hz, 1H, CH₂), 2,81 (dd, $J = 13,64, 4,30$ Hz, 1H, CH₂), 2,95 (d, $J = 13,14$ Hz, 1H, PhCH₂), 3,13 (d, $J = 13,14$ Hz, 1H, PhCH₂), 3,30-3,35 (m, 1H, PhCHCH), 3,62 (s, 3H, OCH₃), 3,72 (s, 3H, OCH₃), 4,48 (c, $J = 7,07$ Hz, 1H, CHCH₃), 4,56 (d, $J = 7,58$ Hz, 1H, PhCH), 7,19-7,31 (m, 5H, ArH); $^{13}\text{C RMN } \delta_{\text{C}}$: 16,2 (CHCH₃), 38,9 (CH₂), 45,7 (PhCH₂), 49,6 (PhCHCH), 52,0 (OCH₃), 52,1 (OCH₃), 64,9 (PhCH), 68,0 (CHCH₃), 70,2 (NHCCH₂), 126,7, 126,9, 127,5, 128,0, 128,1, 130,0 (ArCH), 136,8, 139,3 (ArC), 171,0, 171,9, 175,4 (CCOO); EM (IE) m/z (%): 425 (M⁺, 0,04%), 366 (12), 335 (20), 334 (100), 202 (21), 170 (13), 91 (17); EM de alta resolución calculado para C₂₄H₂₇NO₆: 425,1838, encontrado: 425,1798; HPLC (columna OD-H, 1 mL/min, hexano/*i*-PrOH: 95/5, λ 214 nm), t_{Rmax} = 15,66 min, t_{Rmin} = 12,88 min.

(2*S*,4*R*,5*S*)-2-Bencil-5-(2-naftil)-2,4-pirrolidinodicarboxilato de 2-metil y 4-[(1*S*)-1-(metoxicarbonil)-1-metilo] (**203ba**)



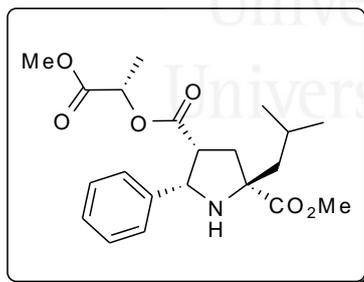
Aceite incoloro; $[\alpha]_D^{20} = -47,9^\circ$ ($c = 1$; CHCl_3 , 84% *ed* según HPLC) R_f : 0,37 (*n*-hexano/acetato de etilo: 3/2); IR (liq.) ν : 1740 (C=O), 3372 (NH) cm^{-1} ; $^1\text{H RMN } \delta_{\text{H}}$: 0,63 (d, $J = 7,08$ Hz, 3H, CHCH₃), 2,29 (dd, $J = 13,64, 7,58$ Hz, 1H, CH₂), 2,87 (dd, $J = 13,64, 4,30$ Hz, 1H, CH₂), 3,00 (d, $J = 13,14$ Hz, 1H, PhCH₂), 3,02 (s ancho, 1H, NH), 3,17 (d, $J = 13,14$ Hz, 1H, PhCH₂), 3,40-3,45 (m, 1H, NafCHCH), 3,55 (s, 3H, OCH₃), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 4,39 (c, $J = 7,08$ Hz, 1H, CHCH₃), 4,72 (d, $J = 7,33$ Hz, 1H, PhCH), 7,21-7,25 (m, 5H, ArH), 7,39-7,45 (m, 3H, ArH), 7,74-7,80 (m, 4H, ArH); $^{13}\text{C RMN } \delta_{\text{C}}$: 16,0 (CHCH₃), 39,0 (CH₂), 45,7 (PhCH₂), 49,6 (PhCHCH), 52,0 (OCH₃), 52,2 (OCH₃), 65,0 (PhCH), 68,0 (CHCH₃), 70,2 (NHCCH₂), 125,3, 125,4, 125,8, 126,1, 126,8, 127,4, 127,7, 127,8, 128,1, 130,1 (ArCH), 132,8, 133,0, 136,6, 136,8 (ArC), 170,9, 171,9, 175,4 (CCOO); EM (IE) m/z (%): 457 (27), 456 (100), 285 (14), 284 (14), 280 (10), 277 (24), 252 (20), 220 (14), 193 (17), 91 (18); HPLC (columna OD-H, 1 mL/min, hexano/*i*-PrOH: 98/2, λ 220 nm), t_{Rmax} = 17,35 min, t_{Rmin} = 15,14 min.

(2*S*,4*R*,5*S*)-2-Bencil-5-(2-tienil)-2,4-pirrolidinodicarboxilato de 2-metil y 4-[(1*S*)-1-(metoxicarbonil)-1-metilo] (**203ca**)



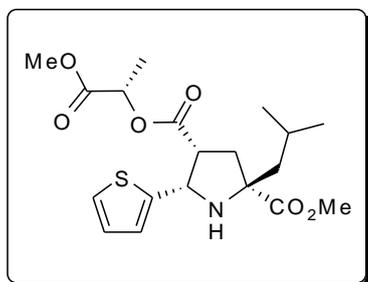
Sólido blanco, pf: 86-88 °C (*n*-hexano/éter etílico); $[\alpha]_D^{20} = -29,1^\circ$ ($c = 1,0$; CHCl₃, 95% *ed* según HPLC) R_f : 0,37 (*n*-hexano/acetato de etilo: 3/2); IR (KBr) ν : 1724, 1749 (C=O), 3466 (NH) cm⁻¹; ¹H RMN δ_H : 1,13 (d, $J = 7,08$ Hz, 3H, CHCH₃), 2,24 (dd, $J = 13,64, 7,58$ Hz, 1H, CH₂), 2,81 (dd, $J = 13,64, 6,57$ Hz, 1H, CH₂), 2,91 (d, $J = 13,14$ Hz, 1H, PhCH₂), 2,97 (s ancho, 1H, NH), 3,08 (d, $J = 13,14$ Hz, 1H, PhCH₂), 3,29-3,34 (m, 1H, TienilCHCH), 3,67 (s, 3H, OCH₃), 3,72 (s, 3H, OCH₃), 4,71 (c, $J = 7,07$ Hz, 1H, CHCH₃), 4,56 (d, $J = 7,58$ Hz, 1H, TienilCH), 6,89-6,93 (m, 2H, TienilH), 7,15-7,17 (m, 1H, TienilH), 7,22-7,26 (m, 5H, PhH); ¹³C RMN δ_C : 16,5 (CHCH₃), 37,4 (CH₂), 46,2 (PhCH₂), 49,4(TienilCHCH), 52,2 (OCH₃), 52,3 (OCH₃), 60,4 (TienilCH), 68,4 (CHCH₃), 69,6 (NHCCH₂), 124,4, 124,6, 126,5, 126,9, 128,1, 130,2 (ArCH), 136,6, 143,6 (ArC), 171,1, 171,3, 175,4 (CCOO); EM (IE) m/z (%): 431 (M⁺, 0,09%), 372 (14), 341 (18), 340 (100), 236 (33), 208 (19), 204 (33), 176 (11), 149 (10), 91 (20); Microanálisis calculado para C₂₂H₂₅NO₆S: C 61,2, H 5,8, N 3,2, S 7,4, encontrado: C 61,4, H 5,9, N 3,3, S 7,4; HPLC (columna OD-H, 1 mL/min, hexano/*i*-PrOH: 95/5, λ 235 nm), $t_{Rmax} = 17,78$ min, $t_{Rmin} = 14,44$ min.

(2*R*,4*R*,5*S*)-2-Isobutil-5-fenil-2,4-pirrolidinodicarboxilato de 2-metil y 4-[(1*S*)-1-(metoxicarbonil)-1-metilo] (**205aa**)



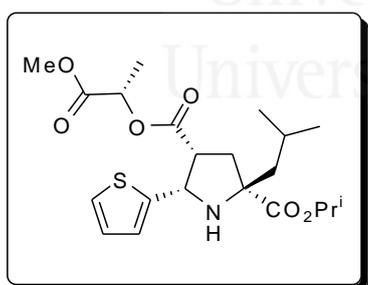
Aceite amarillo pálido; $[\alpha]_D^{20} = -44^\circ$ ($c = 1$; CHCl₃, 90% *ed* según HPLC) R_f : 0,41 (*n*-hexano/acetato de etilo: 3/2); IR (liq.) ν : 1739 (C=O), 3365 (NH) cm⁻¹; ¹H RMN δ_H : 0,82-0,88 [m, 6H, CH(CH₃)₂], 0,95 (d, $J = 6,55$, 3H, OCHCH₃), 1,61 [dd, $J = 12,95, 4,52$ Hz, 1H, HCHCH(CH₃)₂], 1,70-1,87 [m, 2H, HCHCH(CH₃)₂], 2,07 (dd, $J = 13,57, 7,64$ Hz, 1H, PhCHCH₂), 2,68 (dd, $J = 13,73, 4,52$ Hz, 1H, PhCHCH₂), 3,05 (s ancho, 1H, NH), 3,35-3,42 (m, 1H, PhCHCH), 3,64 (s, 3H, OCH₃), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 4,49 (c, $J = 7,02$ Hz, 1H, CHCH₃), 4,61 (d, $J = 7,49$ Hz, 1H, PhCH), 7,22-7,31 (m, 5H, ArH); ¹³C RMN δ_C : 16,3 (CHCH₃), 22,7, 24,3 [CH(CH₃)₂], 25,3 [CH(CH₃)₂], 41,4 (CH₂), 48,6 [CH₂CH(CH₃)₂], 49,7 (PhCHCH), 52,2 (OCH₃), 52,3 (OCH₃), 65,3 (PhCH), 68,1 (CHCH₃), 69,0 (NHCCH₂), 126,9, 127,7, 128,3, (ArCH), 138,8 (ArC), 171,1, 172,2, 176,5 (CCOO); EM (IE) m/z (%): 391 (M⁺, 0,08%), 334 (14), 333 (22), 332 (100), 190 (19); EM de alta resolución calculado para C₂₁H₂₉NO₆: 391,1995, encontrado: 391,1956; HPLC (columna OD-H, 0,5 mL/min, hexano/*i*-PrOH: 93/7, λ 214 nm), $t_{Rmax} = 11,40$ min, $t_{Rmin} = 14,36$ min.

(2*R*,4*R*,5*S*)-2-Isobutil-5-(2-tienil)-2,4-pirrolidinodicarboxilato de 2-metil y 4-[(1*S*)-1-(metoxicarbonil)-1-metilo] (205ca)



Aceite amarillo pálido; $[\alpha]_D^{20} = -40,5^\circ$ ($c = 1$; CHCl_3 , 95% *ed* según HPLC) R_f : 0,41 (*n*-hexano/acetato de etilo: 3/2); IR (liq.) ν : 1741 (C=O), 3372 (NH) cm^{-1} ; ^1H RMN δ_{H} : 0,81 (d, $J = 6,24$ Hz, 3H, CH_3), 0,93 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H, CH_3), 1,13 (d, $J = 7,18$ Hz, 3H, OCHCH_3), 1,52-1,60 [m, 1H, $\text{HCHCH}(\text{CH}_3)_2$], 1,67-1,81 [m, 2H, $\text{HCHCH}(\text{CH}_3)_2$], 2,06 (dd, $J = 13,57, 7,33$ Hz, 1H, Tienil CHCH_2), 2,69 (dd, $J = 13,57, 6,55$ Hz, 1H, Tienil CHCH_2), 3,05 (s ancho, 1H, NH), 3,39-3,46 (m, 1H, Tienil CHCH), 3,66 (s, 3H, OCH_3), 3,77 (s, 3H, OCH_3), 4,70 (c, $J = 7,18$ Hz, 1H, CHCH_3), 4,84 (d, $J = 7,49$ Hz, 1H, TienilCH), 6,90-6,96 (m, 2H, ArH), 7,17 (d, $J = 4,84$ Hz, 1H, ArH); ^{13}C RMN δ_{C} : 16,5 (CHCH_3), 22,7, 24,3 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 25,0 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 39,9 (CH_2), 49,2 [$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 49,5 (Tienil CHCH), 52,2 (OCH_3), 52,2 (OCH_3), 60,6 (TienilCH), 68,3 (CHCH_3), 68,3 (NHCCH_2), 124,3, 124,6, 126,6, (ArCH), 143,1 (ArC), 171,1, 171,5, 176,3 (CCOO); EM (IE) m/z (%): 397 (M^+ , 0,62%), 340 (13), 339 (21), 338 (100), 239 (11), 234 (11), 206 (13), 196 (24); EM de alta resolución calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{S}$: 397,1559, encontrado: 397,1592; HPLC (columna OD-H, 1 mL/min, hexano/*i*-PrOH: 90/10, λ 220 nm), t_{Rmax} = 6,48 min, t_{Rmin} = 7,61 min.

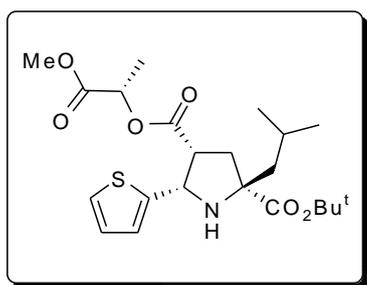
(2*R*,4*R*,5*S*)-2-Isobutil-5-(2-tienil)-2,4-pirrolidinodicarboxilato de 2-isopropil y 4-[(1*S*)-1-(metoxicarbonil)-1-metilo] (205cb)



Aceite amarillo pálido; $[\alpha]_D^{20} = -28,8^\circ$ ($c = 1$; CHCl_3 , 82% *ed* según HPLC) R_f : 0,44 (*n*-hexano/acetato de etilo: 3/2); IR (liq.) ν : 1747 (C=O), 3365 (NH) cm^{-1} ; ^1H RMN δ_{H} : 0,85 (d, $J = 6,41$ Hz, 3H, CH_3), 0,95 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H, CH_3), 1,16 (d, $J = 7,16$ Hz, 3H, OCHCH_3), 1,28 [d, $J = 6,22$ Hz, 3H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 1,29 [d, $J = 6,22$ Hz, 3H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 1,50-1,61 [m, 1H, $\text{HCHCH}(\text{CH}_3)_2$], 1,69-1,85 [m, 2H, $\text{HCHCH}(\text{CH}_3)_2$], 2,06 (dd, $J = 13,57, 7,35$ Hz, 1H, Tienil CHCH_2), 2,65 (dd, $J = 13,57, 7,35$ Hz, 1H, Tienil CHCH_2), 3,07 (s ancho, 1H, NH), 3,42-3,49 (m, 1H, Tienil CHCH), 3,67 (s, 3H, OCH_3), 4,71 (c, $J = 7,16$ Hz, 1H, CHCH_3), 4,86 (d, $J = 7,54$ Hz, 1H, TienilCH), 5,04-5,16 [m, 1H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 6,90-6,96 (m, 2H, ArH), 7,17 (dd, $J = 4,9, 1,13$ Hz, 1H, ArH); ^{13}C RMN δ_{C} : 16,5 (CHCH_3), 21,6, 21,8 [$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 23,0, 24,3 [$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 25,1 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 39,8 (CH_2), 48,8 [$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 49,4 (Tienil CHCH), 52,2 (OCH_3), 60,5 (TienilCH), 68,3 (NHCCH_2), 68,4 (CHCH_3), 68,8 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 124,3, 124,7, 126,6, (ArCH), 143,5 (ArC), 171,2, 171,5, 175,3 (CCOO); EM (IE) m/z (%): 425 (M^+ , 0,09%), 339 (21),

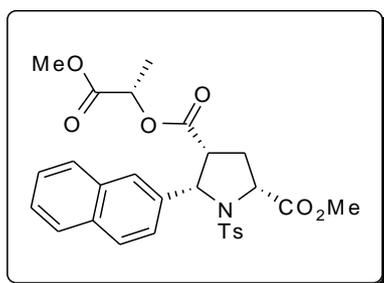
338 (100), 206 (11); EM de alta resolución calculado para $C_{21}H_{31}NO_6S$: 425,1872, encontrado: 425,1911; HPLC (columna OD-H, 0,5 mL/min, hexano/*i*-PrOH: 95/5, λ 250 nm), $t_{Rmax} = 11,63$ min, $t_{Rmin} = 14,36$ min.

(2*R*,4*R*,5*S*)-2-Isobutil-5-(2-tienil)-2,4-pirrolidinodicarboxilato de 2-terc-butil y 4-[(1*S*)-1-(metoxicarbonil)-1-metilo] (**205cc**)



Aceite amarillo pálido; $\alpha_D^{25} = -26,4^\circ$ ($c = 1$; $CHCl_3$, 86 % *ed* según HPLC) R_f : 0,47 (*n*-hexano/acetato de etilo: 3/2); IR (liq.) ν : 1742 (C=O), 3365 (NH) cm^{-1} ; 1H RMN δ_H : 0,88 (d, $J = 6,24$ Hz, 3H, CH_3), 0,96 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H, CH_3), 1,18 (d, $J = 7,02$ Hz, 3H, $OCHCH_3$), 1,5 [s, 9H, $OC(CH_3)_3$], 1,46-1,54 [m, 1H, $HCHCH(CH_3)_2$], 1,71-1,82 [m, 2H, $HCHCH(CH_3)_2$], 2,03 (dd, $J = 13,42, 7,33$ Hz, 1H, Tienil $CHCH_2$), 2,60 (dd, $J = 13,42, 7,96$ Hz, 1H, Tienil $CHCH_2$), 3,03 (s ancho, 1H, NH), 3,43-3,51 (m, 1H, Tienil $CHCH$), 3,68 (s, 3H, OCH_3), 4,71 (c, $J = 7,02$ Hz, 1H, $CHCH_3$), 4,84 (d, $J = 7,65$ Hz, 1H, TienilCH), 6,89-6,95 (m, 2H, ArH), 7,16 (dd, $J = 5, 1,25$ Hz, 1H, ArH); ^{13}C RMN δ_C : 16,5 ($CHCH_3$), 23,2, 24,3 [$CH(CH_3)_2$], 25,2 [$CH(CH_3)_2$], 27,9 [$C(CH_3)_3$], 39,8 (CH_2), 48,6 [$CH_2CH(CH_3)_2$], 49,3 (Tienil $CHCH$), 52,2 (OCH_3), 60,6 (TienilCH), 68,4 ($CHCH_3$), 68,6 (NHC CH_2), 81,5 [$C(CH_3)_3$], 124,3, 124,7, 126,5, (ArCH), 143,7 (ArC), 171,2, 171,4, 174,7 (CCOO); EM (IE) m/z (%): 439 (M^+ , 0,03%), 339 (21), 338 (100), 206 (10); EM de alta resolución calculado para $C_{22}H_{33}NO_6S$: 439,2029, encontrado: 439,2013; HPLC (columna OD-H, 0,5 mL/min, hexano/*i*-PrOH: 98/2, λ 235 nm), $t_{Rmax} = 10,22$ min, $t_{Rmin} = 11,07$ min.

(2*R*,4*R*,5*S*)-1-[(4-Metilfenil)sulfonil]-5-(2-naftil)-2,4-pirrolidinodicarboxilato de 2-metil y 4-[(1*S*)-1-(metoxicarbonil)-1-metilo] (**200**)



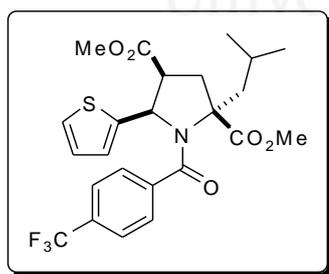
Sólido blanco, pf: 142-144 °C (*n*-hexano/éter etílico); $\alpha_D^{20} = -112^\circ$ ($c = 1,2$; $CHCl_3$, 99% *ed* según HPLC) R_f : 0,24 (*n*-hexano/acetato de etilo: 3/2); IR (KBr) ν : 1740 (C=O), cm^{-1} ; 1H RMN δ_H : 1,10 (d, $J = 7,18$ Hz, 3H, $CHCH_3$), 2,16 (s, 3H, $PhCH_3$), 2,43-2,54 (m, 1H, CH_2), 2,65-2,76 (m, 1H, CH_2), 3,45-3,52 (m, 1H, Naf $CHCH$), 3,55 (s, 3H, OCH_3), 3,90 (s, 3H, OCH_3), 4,40 (c, $J = 7,02$ Hz, 1H, $CHCH_3$), 4,59 (dd, $J = 9,68, 7,03$ Hz, 1H, Naf $CHCH_2$), 5,36 (d, $J = 9,05$ Hz, 1H, NafCH), 6,98 (d, $J = 7,96$ Hz, 2H, ArH), 7,41-7,48 (m, 3H, ArH), 7,55-7,73 (m, 6H, ArH); ^{13}C RMN δ_C : 16,5 ($CHCH_3$), 21,3 ($PhCH_3$), 30,9 (CH_2), 48,9 (Naf $CHCH$), 52,2 (OCH_3), 52,7 (OCH_3), 60,9 (NHC CH_2), 64,7 ($PhCH$), 68,8

(CHCH₃), 125,3, 125,9, 126,0, 127,4, 127,7, 128,0, 129,0 (ArCH), 132,7, 132,9, 134,8, 143,8 (ArC), 168,3, 170,6, 172,0 (CCOO); EM (IE) *m/z* (%): 539 (M⁺, 33%), 482 (10), 481 (30), 480 (100), 385 (14), 384 (60), 383 (10), 376 (14), 348 (30), 325 (15), 222 (10), 221 (34), 220 (41), 205 (18), 195 (13), 194 (74), 193 (38), 192 (11), 167 (44), 166 (24), 165 (20), 155 (31), 154 (10), 140 (14), 139 (13), 91 (53); EM de alta resolución calculado para C₂₈H₂₉NO₈S: 539,1614, encontrado: 539,1628; Microanálisis calculado para C₂₈H₂₉NO₈S: C 62,3, H 5,4, N 2,6, S 5,9, encontrado: C 62,9, H 5,5, N 2,6, S 5,9; HPLC (columna AD, 1 mL/min, hexano/*i*-PrOH: 80/20, λ 225 nm), *t*_{Rmax} = 32,65 min, *t*_{Rmin} = 20,76 min.

3.2.5. Síntesis del cicloaducto racémico 210

A una suspensión del iminoéster **204ca** (1 mmol, 239 mg), acrilato de metilo (1,5 mmol, 135 μL), acetato de plata (0,1 mmol, 16 mg) en tolueno (10 mL), se adicionó hidróxido de potasio (0,1 mmol, 8 mg). La mezcla resultante fue agitada durante 2 días a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a vacío (15 torr), se añadió acetato de etilo y la mezcla se percoló a través de celita eluyéndose con acetato de etilo. Se evaporó el disolvente a presión reducida (15 torr) y el crudo de reacción obtenido se disolvió inmediatamente en diclorometano (25 mL) y trietilamina (1,2 mmol, 166 μL). Seguidamente se añadió cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo (1,2 mmol, 182 μL) y la mezcla se dejó a reflujo durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (sílice flash) dando lugar al compuesto *rac*-**210** (437 mg, 88%), el cual se recrystalizó en una mezcla de hexano y acetato de etilo.

(2*S**,4*S**,5*R**)-2-Isobutil-5-(2-tienil)-1-[4-(trifluorometil)benzoil]-2,4-pirrolidindicarboxilato de 2,4-dimetilo (*rac*-**210**)



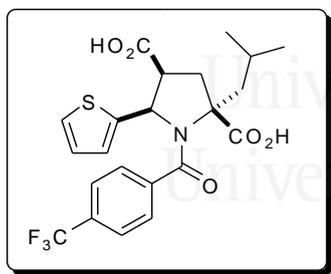
Sólido amarillo pálido, pf: 155-157 °C (*n*-hexano/acetato de etilo); *R*_f: 0,41 (acetato de etilo); IR (KBr) ν : 1628, 1739 cm⁻¹; ¹H RMN δ _H: 1.09 [d, *J* = 6,6 Hz, 6H, CH(CH₃)₂], 1,88-1,96 [m, 1H, CH₂CH(CH₃)₂], 2,11-2,18 [m, 1H, CH₂CH(CH₃)₂], 2,25-2,35 [m, 2H, CH₂CH(CH₃)₂ y TienilCHCHCH₂], 2,92 (dd, *J* = 13,5, 13,5 Hz, 1H, TienilCHCHCH₂), 3,36 (s, 1H, OCH₃), 3,71 (ddd, *J* = 13,5, 8,67, 6,5 Hz, 1H, TienilCHCH), 3,90 (s, 1H, OCH₃), 5,38 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H, TienilCH), 6,74 (dd, *J* = 5,0, 3,6 Hz, 1H, TienilSCHCH), 6,89 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H, TienilSCCH), 7,07-7,11 (m, 3H, TienilSCH y ArCOCCH), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, ArCF₃CCH); ¹³C RMN δ _C: 24,4, 25,0 [CH(CH₃)₂], 25,3 [CH(CH₃)₂], 34,6 (CH₂), 42,3 [CH₂CH(CH₃)₂], 48,4 (TienilCHCH), 51,8 (OCH₃), 52,5 (OCH₃), 61,1 (TienilCH), 69,6 (NCCH₂), 124,9, 125,9, 126,0, 126,3, 127,8 (ArCH), 130,8 (m, CF₃), 140,2, 140,3, 140,7 (ArC), 168,6, 169,0, 173,0 (CO); EM (IE) *m/z* (%): 497 (M⁺, 0,42%), 438 (15), 355 (17),

324 (20), 296 (45), 173 (100), 145 (31) EM de alta resolución calculado para $C_{24}H_{26}F_3NO_5S$: 497,1484, encontrado: 497,1487.

3.2.6. Síntesis del ácido 2-isobutil-5-(2-tienil)-1-[4-(trifluorometil)benzoil]pirrolidina-2,4-dicarboxílico racémico **4**

Una suspensión del compuesto *rac*-**210** (1 mmol, 497 mg) e hidróxido de trimetilestaño (4 mmol, 738 mg) en tolueno (35 mL) se puso a reflujo durante 19 horas (la reacción bajo reflujo de tolueno fue mucho más rápida que la análoga transformación empleando 1,2-dicloroetano). La mezcla se acidificó con HCl acuoso 0,5M hasta la aparición de un precipitado blanco. Se adicionó acetato de etilo (2x15 mL), tras las extracciones las fases orgánicas se secaron con $MgSO_4$ y se evaporó el disolvente a presión reducida obteniéndose un residuo, el cual se trató con una disolución de KOH 1M en una mezcla 4/1MeOH/H₂O (45 mL). La mezcla estuvo a reflujo 16 horas y se evaporó el metanol a vacío. La solución resultante se acidificó con HCl acuoso 0,5 M observándose un precipitado blanco. Se añadió acetato de etilo (2x20 mL) y tras las extracciones las fases orgánicas fueron secadas ($MgSO_4$) y evaporadas obteniéndose así el crudo del compuesto **4**, que se recrystalizó empleando una mezcla de acetona/cloroformo.

Ácido (2*S**,4*S**,5*R**)-2-isobutil-5-(2-tienil)-1-[4-(trifluorometil)benzoil]2,4-pirrolidinodicarboxílico (**4**)

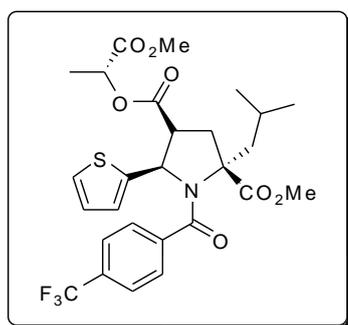


Cristales incoloros, pf: 126-127 °C (desc.), 231 mg (78%); R_f : 0,41 (*n*-hexano/acetato de etilo: 3/2); IR (KBr) ν : 1593, 1723 cm^{-1} ; 1H RMN (400 MHz, CD_3COCD_3) δ_H : 1.08 [d, $J = 6,6$ Hz, 3H, $CH(CH_3)_2$], 1.09 [d, $J = 6,5$ Hz, 3H, $CH(CH_3)_2$], 2,01-2,10 [m, 1H, $CH_2CH(CH_3)_2$], 2,11-2,16 [m, 1H, $CH_2CH(CH_3)_2$], 2,36-2,42 [m, 2H, $CH_2CH(CH_3)_2$ y TienilCHCHCH₂], 2,91 (dd, $J = 13,5, 13,5$ Hz 1H, TienilCHCH₂), 3,87 (ddd, $J = 13,6, 8,6, 6,4$ Hz, 1H, TienilCHCH), 5,63 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, TienilCH), 6,76 (dd, $J = 5,1, 3,6$ Hz, 1H, TienilSCHCH), 6,97 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H, TienilSCCH), 7,20 (dd, $J = 5,1, 1,2$ Hz, 1H, TienilSCH), 7,34 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, Ar COCCH), 7,58 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, ArCF₃CCH); ^{13}C RMN δ_C : 25,1, 25,3 [$CH(CH_3)_2$], 25,6 [$CH(CH_3)_2$], 35,5 (CH_2), 43,1 [$CH_2CH(CH_3)_2$], 48,2 (TienilCHCH), 62,0 (TienilCH), 71,1 (NCCH₂), 125,8 (c, $J = 16,0$ Hz, CF₃), 126,5, 127,0, 127,3, 128,4, 131,2 (ArCH), 141,9, 142,0, 142,3 (ArC), 169,9, 170,1, 173,7 (CO); EM (IE) m/z (%): 469 (M^+ , 0,19%), 296 (24), 271 (24), 229 (15), 228 (13), 173 (100), 145 (43); EM de alta resolución calculado para $C_{22}H_{22}F_3NO_5S-C_8H_4F_3O$: 296,0957, encontrado: 296,0949, Microanálisis calculado para $C_{22}H_{22}F_3NO_5S$ (296,1): C 56,3, H 4,7, N 3,0, S 6,8%; encontrado: C 56,6; H 4,8, N 3,3, S 7,0%.

3.2.7. Síntesis del cicloaducto (2*S*,4*S*,5*R*)-211

Se preparó a partir del compuesto **205ca** empleando la misma metodología utilizada en el paso 2 de la obtención del cicloaducto racémico **210** (Esquema 52).

(2*S*,4*S*,5*R*)-2-Isobutil-5-(2-tienil)-1-[4-(trifluorometil)benzoil]-2,4-pirrolidinodicarboxilato de 2-metil y 4-[(1*R*)-1-(metoxicarbonil)-1-metilo] (**211**)



Sólido blanco, pf: 51-53 °C (*n*-hexano/éter etílico); $[\alpha]_D^{20} = +94^\circ$ ($c = 1$; CHCl₃, 95% *ed* según HPLC) R_f : 0,38 (*n*-hexano/acetato de etilo: 3/2); IR (KBr) ν : 1648 (N-C=O), 1747 (C=O) cm⁻¹; ¹H RMN δ_H : 1,08-1,20 [m, 6H, CH(CH₃)₂], 1,21 (d, $J = 7,02$ Hz, 3H, OCHCH₃), 1,88-2,00 [m, 1H, CH₂CH(CH₃)₂], 2,17-2,23 [m, 2H, CH₂CH(CH₃)₂], 2,35 (dd, $J = 13,41, 6,71$ Hz, 1H, TienilCHCHCH₂), 2,87-2,96 (m, 1H, TienilCHCHCH₂), 3,68 (s, 3H, OCH₃), 3,78-3,85 (m, 1H, TienilCHCH), 3,88 (s, 3H, OCH₃), 4,61 (c, $J = 7,02$ Hz, 1H, CHCH₃), 5,44 (d, $J = 9,05$ Hz, 1H, TienilCH), 6,70-6,72 (m, 1H, ArH), 6,78-6,79 (m, 1H, ArH), 7,06-7,11 (m, 3H, ArH), 7,45 (d, $J = 8,12$ Hz, 1H, ArH); ¹³C RMN δ_C : 16,6 (CHCH₃), 24,4, 24,9 [CH(CH₃)₂], 25,3 [CH(CH₃)₂], 35,0 (CH₂), 42,5 [CH₂CH(CH₃)₂], 47,8 (TienilCHCH), 52,4 (OCH₃), 52,5 (OCH₃), 60,7 (TienilCH), 69,0 (CHCH₃), 69,4 (NHCCH₂), 125,0, 125,0, 125,9, 126,1, 126,2 (ArCH), 129,4 (c, $J = 32,34$ Hz, CF₃), 140,4 (ArC), 168,0, 168,5, 170,8, 173,0 (CCOO); EM (IE) m/z (%): 569 (M⁺, 0,36%), 296 (33), 173 (100), 145 (24); EM de alta resolución calculado para C₂₇H₃₀F₃NO₇S: 569,1695, encontrado: 569,1696; Microanálisis calculado para C₂₇H₃₀F₃NO₇S: C 56,9, H 5,3, N 2,5, S 5,6, encontrado: C 57,1, H 5,5, N 2,6, S 5,8; HPLC (columna OD-H, 0,7 mL/min, hexano/*i*-PrOH: 95/5, λ 254 nm), $t_{R_{may}}$ = 14,95 min, $t_{R_{min}}$ = 19,74 min.

(2*R*,4*R*,5*S*)-2-Isobutil-5-(2-tienil)-1-[4-(trifluorometil)benzoil]-2,4-pirrolidinodicarboxilato de 2-metil y 4-[(1*S*)-1-(metoxicarbonil)-1-metilo] (**211**)

Sólido blanco, pf: 52-53 °C (*n*-hexano/éter etílico); 500 mg (88%), $[\alpha]_D^{20} = -94^\circ$ ($c = 1$; CHCl₃, 95% *ed* según HPLC)

3.2.8. Síntesis del ácido (2*S*,4*S*,5*R*)-2-isobutil-5-(2-tienil)-1-[4-(trifluorometil)benzoil]pirrolidino-2,4-dicarboxílico **4**

Se preparó a partir del compuesto (2*S*,4*S*,5*R*)-**211** empleando la misma metodología utilizada para la obtención del ácido dicarboxílico racémico **4**.

Ácido (2*S*,4*S*,5*R*)-2-isobutil-5-(2-tienil)-1-[4-(trifluorometil)benzoil]
2,4-pirrolidinodicarboxílico [(2*S*,4*S*,5*R*)-(+)-**4**]:

Cristales incoloros, pf: 126-127 °C (desc.), 225 mg (76%); $[\alpha]_D^{20} = +95^\circ$ ($c = 1$, MeOH), 96% *ee* según HPLC (columna quiral AD, 2 mL/min, *n*-hexano/*i*-PrOH/ácido trifluoroacético: 85/15/0,1, λ 250 nm), $t_{Rmin} = 4,2$ min, $t_{Rmay} = 5,4$ min.

Ácido (2*R*,4*R*,5*S*)-2-isobutil-5-(2-tienil)-1-[4-(trifluorometil)benzoil]
2,4-pirrolidinodicarboxílico [(2*R*,4*R*,5*S*)-(-)-**4**]:

Cristales incoloros, pf: 126-127 °C (desc.), 234 mg (79%); $[\alpha]_D^{20} = -95^\circ$ ($c = 1$, MeOH); 96% *ee* según HPLC.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant

Universidad de Alicante

IV. CAPÍTULO II
CICLOADICIONES 1,3-DIPOLARES DE ILUROS DE AZOMETINO
EMPLEANDO COMPLEJOS (*R*)- Y (*S*)-BINAP-Ag^I RECICLABLES

4.1. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Tal y como se comentó en los antecedentes bibliográficos, resulta muy útil y ventajoso trabajar con ligandos quirales que puedan dar lugar a complejos metálicos quirales que actúen como catalizadores de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar. Por este motivo, el desarrollo de catalizadores reciclables y reutilizables ha llegado a ser un punto muy importante en el campo de la catálisis asimétrica. Muchos grupos de investigación han enfocado sus estudios a la minimización, regeneración y reciclado del complejo metálico.^{102,77c} Tradicionalmente se suele emplear un soporte sólido que contiene el ligando quiral, aunque no resulta ser una solución práctica ya que presenta los inconvenientes de disminuir la actividad catalítica, y en muchas ocasiones, el proceso de filtrado final puede arrastrar tanto parte del ligando como del metal soportados.

Particularmente, la recuperación y reciclado del catalizador es aún un reto importante en la cicloadición 1,3-dipolar enantioselectiva. Si, además de la generación de cuatro centros estereogénicos en el derivado de prolina,⁵ obtenidos en la cicloadición 1,3-dipolar asimétrica de iluros de azometino y alquenos,² se le

¹⁰² a) Dufresne, P. *Appl. Catal. A: Gen.* **2007**, *322*, 67. b) King, A. G. *J. Chem. Educ.* **2006**, *83*, 10. c) van de Coevering, R.; Klein-Gebbink, R. J. M.; van Koten, G. *Prog. Polym. Sci.* **2005**, *30*, 474. d) Keane, M. A. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2005**, *80*, 1211. e) Bergbreiter, D. E.; Frels, J. D.; Li, C. *Macromol. Symp.* **2003**, *204*, 113. f) Bergbreiter, D. E. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3345. g) Fan, Q.-H.; Li, Y.-M.; Chan, A. S. C. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3385.

⁷⁷ c) Ma, J.-M.; Cahard, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566.

⁵ a) Cheng, Y.; Huang, Z. T.; Wang, M. X. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 325. b) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580. c) Felpin, F. X.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693. d) Pearson, W. H.; Stoy, P. *Synlett* **2003**, 903. e) Pearson, W. H. *Pure Appl. Chem.* **2002**, *74*, 1339. f) Pyne, S. G.; Davis, A. S.; Gates, N. J.; Nicole, J.; Hartley, J. P.; Lindsay, K. B.; Machan, T.; Tang, M. *Synlett* **2004**, 2670. g) *Pharmaceuticals*, Vol. 1-4, Eds: McGuire, J. L., Wiley-VCH, Weinheim, 2000. h) Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, Y. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer: Berlín, 1999, Vol I-III y 2004 suplementos I y II. i) *"Enantioselective Organocatalysis"* Dalko, P. I. Eds: Wiley-VCH: Weinheim, 2007. j) *"Asymmetric Organocatalysis"* Berkessel, A.; Gröger, H. Eds: Wiley-VCH: Weinheim 2005.

² a) Nájera, C.; Sansano, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6272. b) Husinec, S.; Savic, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2047. c) Coldham, I.; Hufton, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2765. d) Nájera, C.; Sansano, J. M. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1105. e) *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, Eds: Padwa, A., Wiley: Nueva York, 2003. f) Kanemasa, S. *Synlett* **2002**, 1371. g) Gothelf, K. V. En *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Kobayasi, S.; Jørgensen, K. A. Eds: Wiley-VCH, Weinheim, 2002, 211-245. h) *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Eds: Carruthers, W., Pergamon Press: Oxford, 1990, 269. i) Bonin, M.; Chauveau, A.; Micouin, L. *Synlett* **2006**, *15*, 2349. j) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3235. k) Padwa, A.; Bur, S. K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5341. l) Nair, V.; Suja, T. D. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12247. m) Nájera, C.; Sansano, J. M. *Heterocycl. Chem.* **2008**, *12*, 117. n) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3235. ñ) Pandey, G.; Banerjee, P.; Gadre, S. R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4484. o) Pinho e Melo, T. M. V. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2873.

suma la reutilización del complejo catalítico, esta reacción sería mucho más importante, desarrollando una total economía atómica.

En los antecedentes bibliográficos puede observarse que los complejos de plata y cobre son los catalizadores más adecuados para la síntesis de *endo*- y *exo*-aductos, respectivamente en las cicloadiciones 1,3-dipolares enantioselectivas catalíticas. Así mismo se muestra que los ligandos bidentados, tales como difosfanos,^{70,81} fosfanos nitrogenados,^{73-75,78,86,87,103} y fosfanos que contienen azufre⁸⁴ han mostrado enantioselectividades elevadas en este proceso.

Los complejos de triflato de plata con (*R*)-Binap como ligando han sido aislados y caracterizados por análisis de difracción de rayos X por el grupo de Yamamoto y empleados como catalizadores en reacciones aldólicas de enolatos de estaño.¹⁰⁴ En este mismo trabajo se observó que la coexistencia de las tres especies **212-214** (Figura 36) a lo largo de un rango de temperaturas comprendido entre 25 y -78 °C dependía mucho de ésta y de los equivalentes de AgClO₄ empleados. En el estudio realizado a -78 °C se consiguió observar el complejo mayoritario de acuerdo a los equivalentes empleados (Tabla 6).



⁷⁰ Longmire, J. M.; Wang, B.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13400.

⁸¹ Oderaotoshi, Y.; Cheng, W.; Fujitomi, S.; Kasano, Y.; Minakata, S.; Komatsu, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5043.

⁷³ Chen, C.; L, X.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10174.

⁷⁴ a) Knöpfel, T. F.; Aschwanden, P.; Ichikawa, T.; Watanabe, T.; Carreira, E. M. *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6097. b) Knöpfel, T. F.; Aschwanden, P.; Ichikawa, T.; Watanabe, T.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5971.

⁷⁵ Stohler, R.; Wahl, F.; Pfaltz, A. *Synthesis* **2005**, 1431.

⁷⁸ Zeng, W.; Chen, G. Y.; Zhou, Y.-G.; Li, Y.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 750.

⁸⁶ Llamas, T.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1795.

⁸⁷ Llamas, T.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *Synthesis* **2007**, 950.

¹⁰³ Zeng, W.; Zhou, Y.-G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5055.

⁸⁴ Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16394.

¹⁰⁴ Momiyama, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5360.

Figura 36

Tabla 6. Relación de los diferentes complejos de (*R*)-Binap-AgClO₄ a -78 °C dependiendo de los equivalentes de AgClO₄ empleados.

Entrada	Equivalentes AgClO ₄	Relación molar 212/213/214
1	0,4	<1/<1/>99
2	0,5	<1/19/81
3	0,6	3/53/44
4	0,8	17/65/18
5	1,0	21/63/16
6	1,5	69/31/<1
7	2,0	>99/<1/<1

En este capítulo de la presente memoria se estudiará el comportamiento de estas series de complejos de difosfano-Ag^I en lo que respecta a la diastereoselectividad *endo/exo* y a la enantioselectividad, en la cicloadición 1,3-dipolar entre 1,3-dipolos generados a partir de iminoésteres derivados de α -aminoácidos y dipolarófilos. Asimismo, se evaluará la versatilidad de esta estrategia en la síntesis de los correspondientes precursores de los productos inhibidores del VHC.

4.1.1. Optimización de la reacción

Aunque la combinación de (*S*)-Binap-AgOAc se ha estudiado en la cicloadición 1,3-dipolar empleando dipolos de iminoésteres y maleato de dimetilo (hasta un 13% *ee*)⁷⁰ o fenilvinilsulfona (hasta 26% *ee*)^{86,87} como dipolarófilos, nuestros ensayos en una reacción similar pero empleando NMM **215** como dipolarófilo fueron muy prometedores. Inicialmente, se realizaron diferentes pruebas empleando complejos de (*S*)-Binap con diferentes sales de plata, tales como AgOAc, AgOTf, AgF, AgClO₄ y AgClO₄·H₂O, en la reacción entre bencilideniminoglicinato de metilo **81a** y *N*-metilmaleimida **215** a temperatura ambiente, usando tolueno como disolvente y trietilamina como base en cantidades subestequiométricas (5% molar) en ausencia de luz (Esquema 54 y Tabla 7). Todas estas condiciones de reacción iniciales se extrapolaron de la experiencia previa descrita en el capítulo anterior y de contribuciones anteriores de nuestro grupo de investigación.⁷² Para formar el complejo catalítico se empleó ligando quiral y sal de plata (5% molar), mezclados en tolueno y agitados durante 1 h antes de añadir los reactivos en ausencia de luz. En todos los casos se obtuvo mayoritariamente el aducto *endo*-**216a** correspondiente con buenos rendimientos y elevadas enantioselectividades (Tabla 7, entradas 1-6) y muy poca cantidad del producto *exo*-, detectado mediante ¹H-RMN (observándose relación *endo/exo* >98:2). Cuando se empleó 3% molar de catalizador la reacción transcurrió más lentamente (1,5 d), obteniéndose rendimientos y estereoselectividades similares (Tabla 7, entrada 5). Sin embargo, cuando se emplearon cantidades de catalizador inferiores a 3% molar las conversiones, rendimientos y diastereo- y enantioselectividades disminuyeron notablemente. Un aumento de (*S*)-Binap en la relación del complejo no mejoró los resultados anteriores, obteniéndose las mejores diastereo- y enantioselectividades cuando se empleó (*S*)-Binap:AgClO₄ en relación 1:1 (Tabla 7, compárense entradas 4 y 7). Por otra parte, una mezcla de (*S*)-Binap:AgClO₄ en relación 1:2 proporcionó el aducto *endo*-**216a** con conversión elevada y buen rendimiento, si bien, la enantioselectividad fue baja (Tabla 7, entrada 8).

Esquema 54

⁷⁰ Longmire, J. M.; Wang, B.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13400.

⁸⁶ Llamas, T.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1795.

⁸⁷ Llamas, T.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *Synthesis* **2007**, 950.

⁷² Casas, J.; Grigg, R.; Nájera, C.; Sansano, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1971.

Tabla 7. Evaluación de los complejos de Binap con diferentes sales de plata en la síntesis enantioselectiva del cicloaducto *endo*-**216a**.

Entrada	(S)-Binap:AgX	AgX	Conv. (%) ^a	Producto 216a		
				Rto. (%) ^b	<i>endo/exo</i> ^c	<i>ee</i> _{endo} (%) ^d
1	1:1	AgOAc	>99	89	>98:2	99
2	1:1	AgOTf	>99	88	90:10	99
3	1:1	AgF	95	81	90:10	98
4	1:1	AgClO ₄	>99	90	>98:2	>99
5	1:1	AgClO ₄ ^e	>99	90	>98:2	>99
6	1:1	AgClO ₄ ·H ₂ O	>99	89	>98:2	99
7	2:1	AgClO ₄	>99	90	90:10	98
8	1:2	AgClO ₄	>99	91	90:10	<50

^a Determinado por ¹H-RMN. ^b Rendimiento aislado tras recristalización. ^c Determinado por ¹H-RMN del producto crudo. ^d Determinado por HPLC (columna quiral AS) del producto crudo. ^e Reacción realizada empleando 3% molar de (S)-Binap-AgClO₄ durante 1,5 días.

Los ensayos realizados con otros disolventes como THF, dietiléter o diclorometano dieron lugar al cicloaducto **216a** con enantioselectividades menores que en el caso de emplear tolueno. Un efecto similar se observó cuando la reacción se llevó a cabo a 0 °C transcurriendo ésta muy lentamente. En cambio, la variación de la base no mostró grandes diferencias, obteniéndose resultados similares al emplear DIPEA o DBU en lugar de trietilamina. Aunque los complejos de [(S)-Binap]-AgOAc y [(S)-Binap]-AgClO₄ dieron resultados similares (Tabla 7, entradas 1 y 4), se seleccionó el complejo [(S)-Binap]-AgClO₄ porque resultó ser más insoluble en tolueno, pudiendo así recuperarse casi cuantitativamente por filtración de la mezcla de reacción.

4.1.2. Estudio de los complejos (R)- y (S)-Binap-AgClO₄

Los complejos de (R)- y (S)-Binap-AgClO₄ resultaron ser muy estables y sin ninguna aparente descomposición por exposición a la luz. De hecho, al cabo de un mes a 0 °C los complejos mantuvieron su efectividad en esta reacción y su rotación óptica permaneció intacta. Los correspondientes complejos **217** (Figura 37) se aislaron tras la reacción de (R)- o (S)-Binap y AgClO₄ a temperatura ambiente, en tolueno tras 1 h. El complejo (S)-**217** fue obtenido con rendimiento cuantitativo, con $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{c}} = 174,5$ (c = 1, CHCl₃) y caracterizado por experimentos de EM utilizando ionización por electro-spray, mostrando una señal M⁺+1 a 731 y una señal insignificante a 1353 (Gráfico 1). Este mismo experimento reveló un pico a 1353 y otro muy pequeño a 731 para el complejo (S)-**218** (Figura 37), generado al mezclar

el ligando con la sal de plata en relación 2:1 (Gráfico 2). Sin embargo, estos complejos **217** y **218** del tipo Binap-AgClO₄ no pudieron diferenciarse por espectroscopía ³¹P-RMN [³¹P-RMN (CDCl₃) (*S*)-**217** (10% ácido polifosfórico acuoso como patrón interno) δ (ppm): 15,26 (d, *J*_{P-Ag(109)} = 259 Hz) y 15,35 (d, *J*_{P-Ag(107)} = 225 Hz)]. Estos complejos también se confirmaron mediante análisis elemental; siendo en el caso del complejo **217**, C, 67,8, H, 4,6 que se correspondía con el calculado para **217**·3/2 tolueno: C, 67,6; H, 4,6; mientras que para el complejo **218** se obtuvo: C, 74,9, H, 4,9, que se correspondía con el calculado para **218**·2 tolueno: C, 74,8; H, 4,9. Desafortunadamente, no se pudieron obtener cristales apropiados para caracterizar por difracción de rayos X, asumiéndose estructuras similares a las publicadas por otros autores de los complejos formados con AgOTf.¹⁰⁴ Solo se pudo observar alguna presencia de láminas superpuestas unas sobre otras y probablemente de naturaleza distinta.

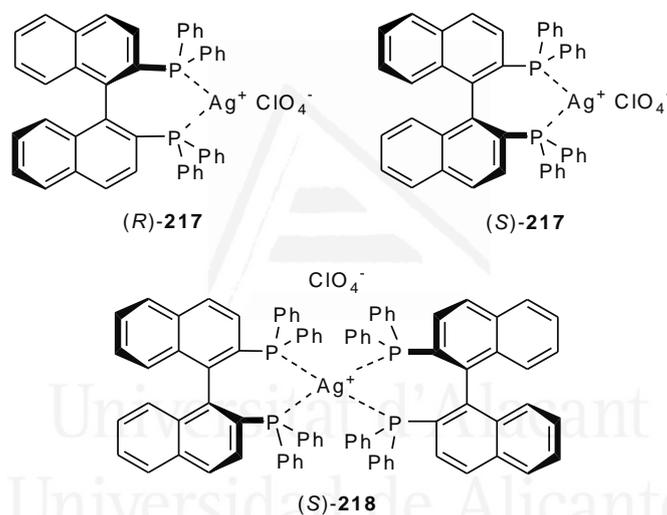


Figura 37. Estructuras de los complejos (*R*)-**217**, (*S*)-**217** y (*S*)-**218**.

¹⁰⁴ Momiyama, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5360.

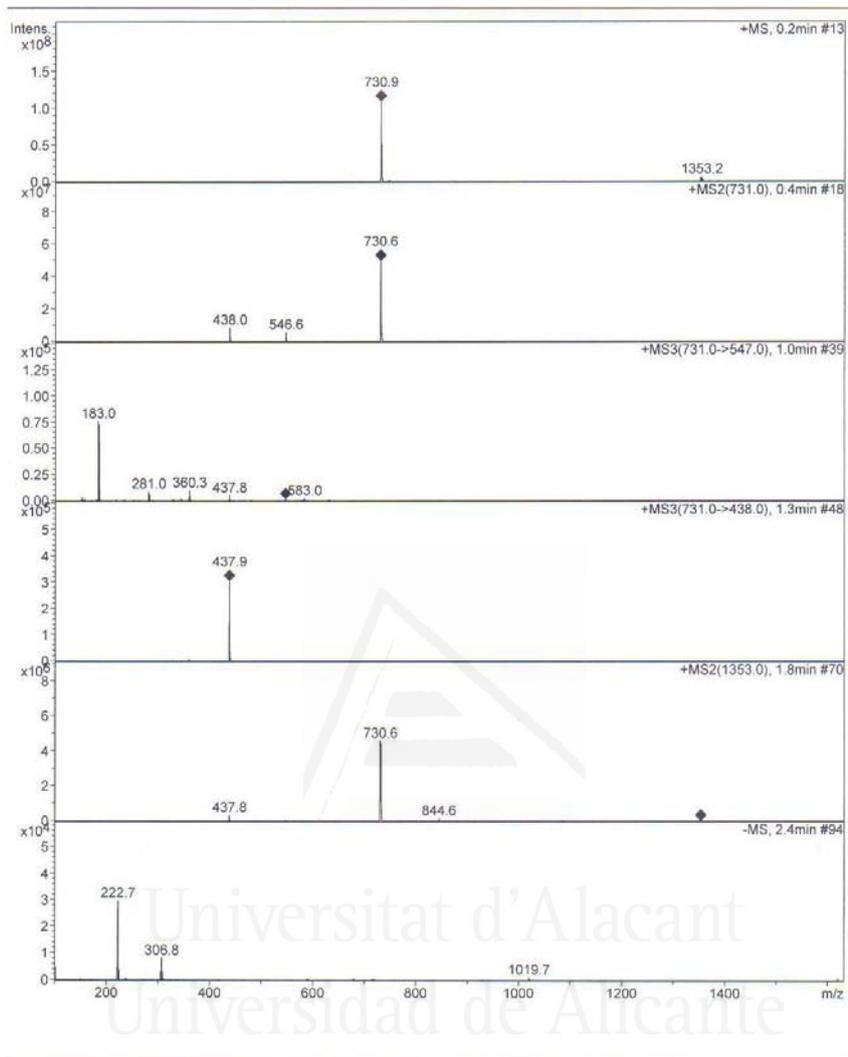


Gráfico 1

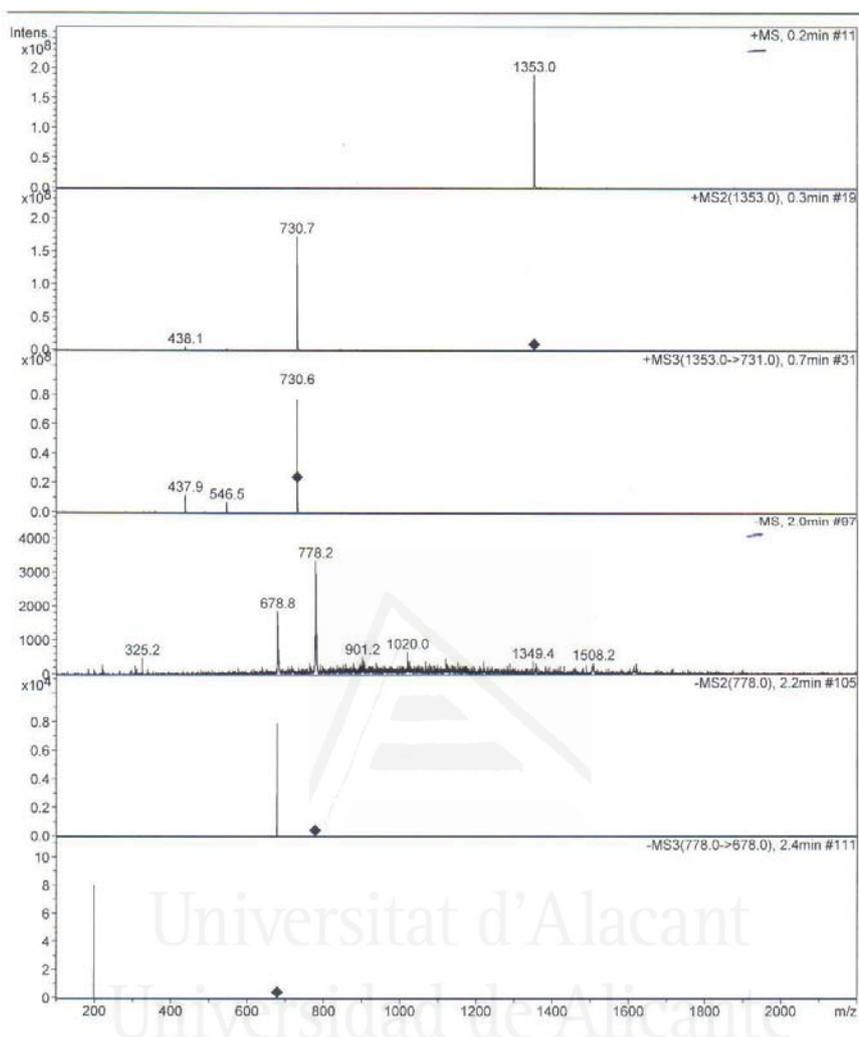


Gráfico 2

Los percloratos suelen ser higroscópicos y se clasifican dentro del grupo de deflagradores o explosivos de bajo orden y no especialmente sensibles a la fricción. Para comprobar la estabilidad térmica, tanto del perclorato de plata, como del complejo activo (S)-**217**, se realizó un estudio termogravimétrico (TG), así como un análisis térmico diferencial (ATD) simultáneo en una atmósfera oxidante (Gráfico 3 y Gráfico 4, AgClO₄ y (S)-**217**, respectivamente). En la termogravimetría (TG) realizada al perclorato de plata se aprecia la pérdida de peso debido a una descomposición entre 460-480 °C, donde también se detecta un proceso exotérmico considerable en el ATD (Gráfico 3). En la termogravimetría del complejo activo (S)-**217** se aprecia una pequeña variación de peso inicial debido al

agua de hidratación que finaliza aproximadamente a los 160 °C, sin embargo la pérdida progresiva de peso debido a una descomposición comienza a 300 °C y se acentúa a 550 y 860 °C (Gráfico 4).

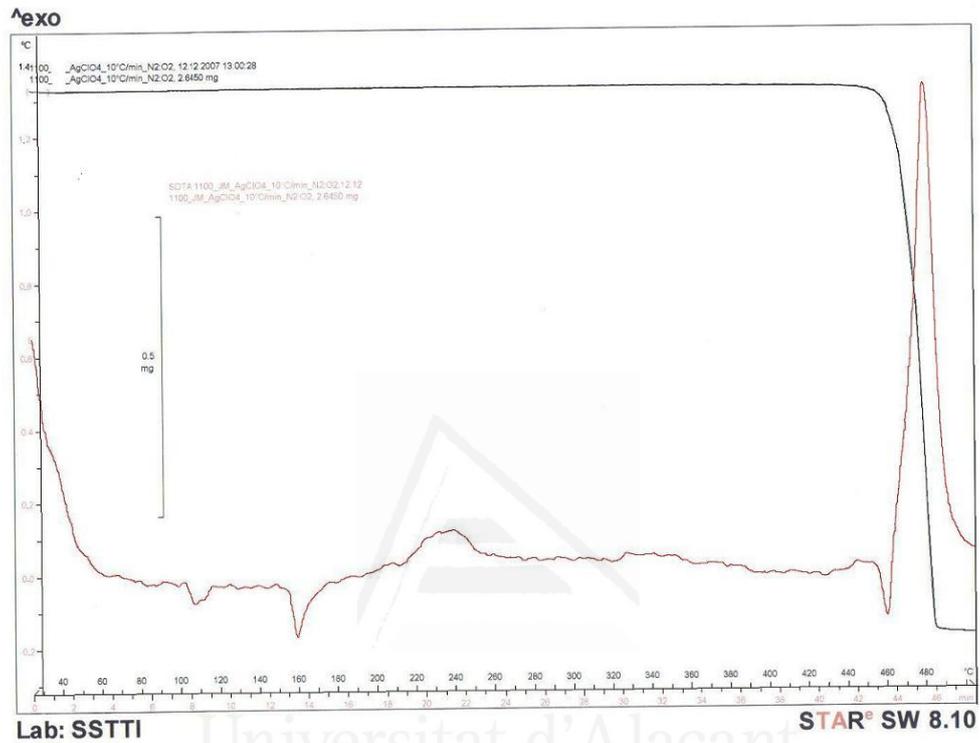


Gráfico 3

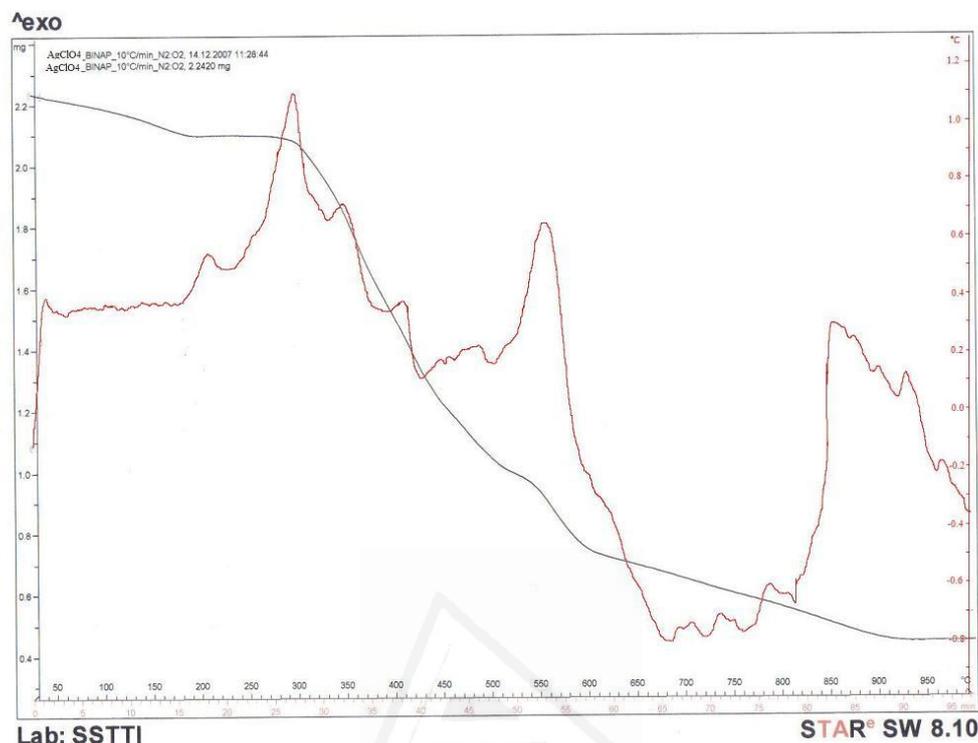


Gráfico 4

A pesar de la gran solubilidad del perclorato de plata en tolueno los complejos **217** son bastante insolubles en dicho disolvente. Por otro lado, la solubilidad de las pirrolidinas resultantes hizo suponer que la recuperación del complejo catalítico podría ser un aspecto que mejorara esta estrategia sintética. Así, el reciclado del complejo se estudió para la cicloadición del iminoéster **81a** y NMM **215** (Esquema 54), que fue llevada a cabo con 1 mmol de los productos de partida y 10% molar del complejo catalítico para facilitar su manipulación y sucesivas reutilizaciones. Cuando se completó la cicloadición 1,3-dipolar enantioselectiva del iminoéster **81a** y NMM **215** (Esquema 54), el complejo catalítico se separó por filtración simple, empleando filtros de HPLC de tamaño de poro de 0,45 μm , quedando así el complejo Binap-AgClO₄ en el filtro. Éste se recuperó tras disolución en diclorometano y posterior evaporación del disolvente con un 90-95% de rendimiento. Se realizaron cinco ciclos para estudiar la reutilización del complejo, que fue empleado en todos ellos sin previa purificación y recuperándose mediante el procedimiento anterior (Tabla 8). Se observó que hasta el cuarto ciclo la diastereo- y la enantioselectividad permanecían inalteradas, obteniéndose el compuesto *endo*-**216a** con un 89-91% de rendimiento y más del 99% de exceso enantiomérico (Tabla 8, ciclos 1-4). Sin embargo, en el quinto ciclo se observó un

elevado rendimiento del producto *endo*-**216a** pero el exceso enantiomérico disminuyó ligeramente a un 98% (Tabla 8, ciclo 5).

Tabla 8. Experimentos de reciclado del complejo (*S*)-Binap-AgClO₄ **217**.

Ciclo	Reacción (mmol)	(<i>S</i>)- 217 (mmol) ^a	Catalizador recuperado (%)	Rto. (%) ^b	<i>ee</i> _{endo} (%) ^c
1	0,6	0,060	95	91	>99
2	0,6	0,057 ^d	93	89	>99
3	0,6	0,053 ^d	92	91	>99
4	0,5	0,047 ^d	90	90	99
5	0,4	0,042 ^d	90	88	98

^a Recuperado tras filtración de la suspensión del crudo de reacción y lavado varias veces con tolueno ^b Rendimiento aislado del compuesto *endo*-**216a** tras recristalización. La conversión fue >99% y la relación *endo/exo* fue >98:2 en todos los ciclos ensayados. ^c Determinado por HPLC (columna quiral AS). ^d Recuperado a partir del ciclo previo.

Una vez estudiadas las características del complejo Binap-AgClO₄ y su posible reciclaje, se estudió el efecto que podía tener el exceso enantiomérico de éste sobre la enantioselección de la cicloadición 1,3-dipolar. Para ello se estudió la formación del cicloadducto **216a** en función de distintas purezas ópticas del complejo **217**, obteniéndose un efecto bastante lineal tal y como se observa en el Gráfico 5. Con este dato se podría suponer que son las especies monoméricas las que realmente controlan el proceso determinante en la enantiodiscriminación, pudiendo tener lugar la desagregación de las láminas del complejo sólido **217** en presencia de los 1,3-dipolos generados *in situ*.

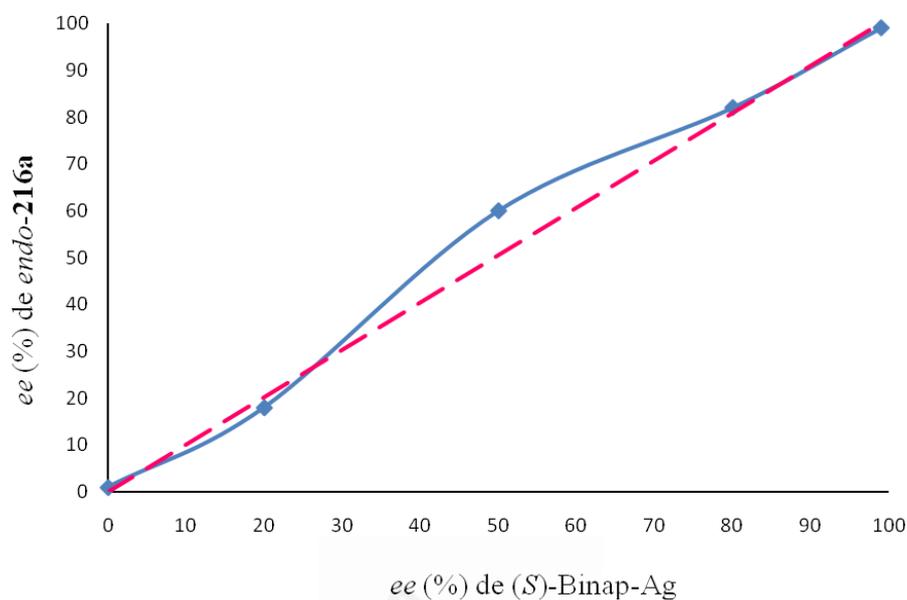


Gráfico 5

4.1.3. Cicloadición 1,3-dipolar enantioselectiva de iluros de azometino derivados de glicina

Para conocer las posibilidades sintéticas del complejo **217** en el proceso de cicloadición 1,3-dipolar enantioselectiva se empleó NMM **215** y diferentes iluros de azometino derivados de glicina, comenzando el estudio por la influencia del sustituyente aromático y del grupo éster (Esquema 55, Tabla 9).

Esquema 55

Tabla 9. Cicloadición 1,3-dipolar de iminoglicinatos derivados de glicina (**81**, **198**, **199** y **219**) y NMM **215** catalizadas por el complejo (S)-**217**.

Entrada	Ar	R	Nº	Producto <i>endo</i> - 216 , 220-222		
				Rto. (%) ^a	<i>endo/exo</i> ^b	<i>ee</i> _{endo} (%) ^c
1	Ph	Me	216a	90	>98:2	>99 (>99) ^d
2	Ph	Me	216a ^e	90	>98:2	>99 (>99) ^d
3	Ph	Et	220a	78	90:10	90 (91)
4	Ph	Pr ⁱ	221a	80	90:10	70 (72)
5	Ph	Bu ^t	222a	81	75:25	92 (92)
6	2-naftilo	Me	216b	89	>98:2	99 (>99) ^d
7	2-naftilo	Bu ^t	222b	87	95:5	92 (94)
8	2-CH ₃ C ₆ H ₄	Me	216c	85 ^f	>98:2	70 (75)
9	2-ClC ₆ H ₄	Me	216d	82 ^f	>98:2	82 (85)
10	4-CH ₃ C ₆ H ₄	Me	216e	88	>98:2	86 (88) ^d
11	4-CH ₃ C ₆ H ₄	Me	216e	88 ^g	>98:2	99 (>99) ^d
12	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	Me	216f	85	>98:2	80 (99)
13	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	Me	216f	80 ^h	90:10	40 (39)
14	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	Bu ^t	222f	84	95:5	90 (91)
15	4-ClC ₆ H ₄	Me	216g	87	>98:2	64 (65)
16	4-ClC ₆ H ₄	Me	216g	87 ^g	>98:2	98 (99)
17	4-ClC ₆ H ₄	Bu ^t	222g	83	>98:2	80 (80)
18	2-tienilo	Me	216h	87	>98:2	90 (92) ⁱ

^a Rendimiento aislado tras recristalización del producto *endo*. ^b Determinado por ¹H-RMN del producto crudo. ^c Exceso enantiomérico del crudo determinado por HPLC (columna quiral OD-H) Entre paréntesis los *ee* de los compuestos purificados. ^d Determinado por HPLC (columna quiral AS). ^e El enantiómero (*1S,3R,3aS,6aR*)-**216a**, se obtuvo empleando el complejo (*R*)-Binap-AgClO₄ (*R*)-**217** como catalizador. ^f Purificado por cromatografía en columna. ^g Reacción realizada empleando DBU como base (5% molar) a 0 °C. ^h Reacción con el complejo (*S*)-**218**. ⁱ Determinado por HPLC (columna quiral AD).

Los glicinatos de metilo **81** derivados de aldehídos aromáticos no sustituidos, como benzaldehído y 2-naftalenocarboxaldehído, fueron los mejores sustratos al emplear las condiciones estándar de la reacción, alcanzándose una elevada enantioselectividad de los compuestos **216a** y **216b** (Tabla 9, entradas 1, 2 y 6). La introducción en el éster de grupos alquilo diferentes del metilo, tales como etilo, isopropilo y *terc*-butilo causó una disminución en la enantioselección del proceso, además de producir un incremento en la proporción del aducto *exo* (Tabla 9, entradas 3-5). Tras varias recristalizaciones, el cicloaducto **221a** se obtuvo con 99% de exceso enantiomérico y un rendimiento del 50%. Por otra parte, cuando se emplearon iminoglicinatos derivados de aldehídos aromáticos con grupos capaces de ceder o de retirar densidad de carga electrónica bajo las condiciones estándar de reacción, en general, se obtuvieron los cicloaductos correspondientes con menores enantioselectividades que en el caso de los compuestos **216a** y **216b** (Tabla 9, entradas 8-10, 12-15 y 17-18). La presencia de un grupo activante como 4-MeOC₆H₄ en el grupo imino dio lugar a un aumento en la enantioselectividad de los productos finales **216f** y **222f** en comparación con lo observado para los compuestos **216g** y **222g**, que incorporaban un anillo aromático deficiente en densidad electrónica (4-ClC₆H₄) (Tabla 9, compárense entradas 12 y 14 con 15 y 17, respectivamente). En estos dos ejemplos también se observó un aumento en la enantioselectividad cuando se reemplazó el grupo metilo del éster por un grupo *terc*-butilo (Tabla 9, compárense entradas 12 y 15 con 14 y 17), a diferencia de lo observado en los ejemplos anteriores con anillos aromáticos no sustituidos. Otra manera de aumentar la enantioselectividad para los compuestos **216e** y **216g** fue modificar las condiciones de reacción, llevándose a cabo en este caso a 0 o -20 °C y empleando DBU como base (5% molar) en lugar de trietilamina (Tabla 9, compárense entradas 10 y 15 con 11 y 16). Sin embargo, en el caso de **216f** no fue necesario modificar las condiciones de reacción ya que, tras varias recristalizaciones, se aumentaba el exceso enantiomérico de un 85% a un 99%, en detrimento del rendimiento (70%). También se seleccionó la cicloadición del cicloaducto **216f** debido a su fácil formación para confirmar la menor enantiodiscriminación del complejo catalítico (*S*)-**218** frente al complejo (*S*)-**217**, obteniéndose el cicloaducto con tan solo un 40% de exceso enantiomérico para el primero (Tabla 9, entrada 13).

Por otra parte, se estudió la cicloadición 1,3-dipolar con iminoglicinatos heteroaromáticos, obteniéndose resultados muy decepcionantes cuando el sustituyente 2-furilo o 2- o 3-piridilo se encontraba presente en el dipolo. Sin embargo, el grupo 2-tienilo generó el producto **216h** con un 90% de exceso enantiomérico (Tabla 9, entrada 18). Compuestos similares a éste, tales como **220h** y **250h** (véase punto 5.1.4.) son particularmente importantes ya que pertenecen a una la familia de pirrolidinas polisustituidas consideradas como medicamentos importantes para el tratamiento del VHC.^{10a,99}

Cuando se utilizó el complejo catalítico (*S*)-Binap-AgClO₄ (*S*)-**217**, los compuestos *endo*-**216** y *endo*-**220-222** se obtuvieron con una configuración absoluta (*1S,3R,3aS,6aR*), establecida de acuerdo a la publicación del compuesto conocido **216a**⁹¹ y por previos experimentos NOESY realizados por nuestro grupo de trabajo determinando que se trataba de la configuración *endo* en lugar de la configuración *exo* de dicho cicloadducto. Como cabía esperar, en el ejemplo realizado empleando el complejo catalítico (*R*)-**217** [(*R*)-Binap-AgClO₄], se obtuvo el correspondiente enantiómero (*1S,3R,3aS,6aR*)-**216a** (Tabla 9, entrada 2).

Posteriormente se realizó la cicloadición 1,3-dipolar de feniliminoglicinato de metilo **81a** con diferentes maleimidias *N*-sustituidas para ver la influencia del sustituyente en éste tipo de dipolarófilos (Esquema 56).

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Esquema 56

¹⁰ a) Burton, G.; Ku, T. W.; Carr, T. J.; Kiesow, T.; Sarisky, R. T.; Lin-Goerke, J.; Baker, A.; Earnshaw, D. L.; Hofmann, G. A.; Keenan, R. M.; Dhanak, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1553. b) Dhanak, D.; Carr, T. J. Patente WO 2001085720, 2001; *Chem. Abstr.* **2001**, *135*, 371990.

⁹⁹ Slater, M. J.; Amphlett, E. M.; Andrews, D. M.; Bravi, G.; Burton, G.; Cheasty, A. G.; Corfield, J. A.; Ellis, M. R.; Fenwick, R. H.; Fernandes, S.; Guidetti, R.; Haigh, D.; Hartley, C. D.; Howes, P. D.; Jackson, D. L.; Jarvest, R. L.; Lovegrove, V. L. H.; Medhurst, K. J.; Parry, N. R.; Price, H.; Shah, P.; Singh, O. M. P.; Stocker, R.; Thommes, P.; Wilkinson, C.; Wonacott, A. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 897.

⁹¹ Dogan, Ö.; Koyuncu, H.; Garner, P.; Bulut, A.; Youngs, W. J.; Panzner, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4687.

Cuando se empleó *N*-etilmaleimida con el iminoglicinato **81a** se observó un comportamiento químico idéntico al mostrado por *N*-metilmaleimida generándose el compuesto *endo*-**223** como único estereoisómero con más de un 99% de exceso enantiomérico (Figura 38). En la Figura 38 se muestran los excesos enantioméricos y rendimientos correspondientes a los cicloadductos *endo*-**220a**, *endo*-**223** y *endo*-**154** tras previa purificación por recristalización. Sin embargo, se observó un dramático descenso en la enantioselectividad cuando el sustituyente de la maleimida era más voluminoso, tal como ocurría en la cicloadición con NPM **135** para generar el cicloadducto *endo*-**154** (Figura 38). En este ejemplo en particular, la purificación mediante recristalización hizo disminuir ligeramente la pureza enantiomérica.

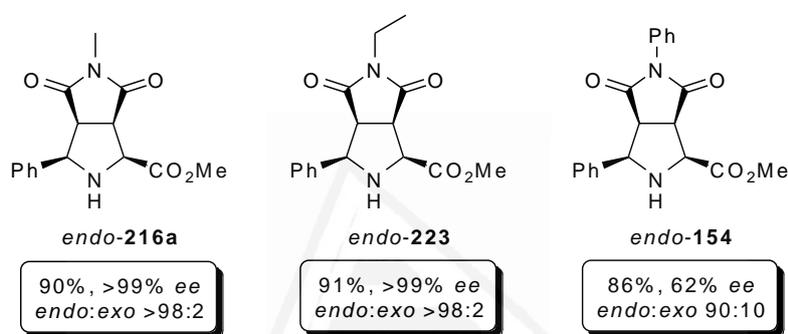


Figura 38

Posteriormente se emplearon *N*-etilmaleimidias alquil-sustituidas como dipolarófilos para llevar a cabo la cicloadición 1,3-dipolar con el iminoéster **81a**, con el fin de observar la influencia de los sustituyentes en el proceso. Así, cuando se empleó 3,4-dimetil-*N*-etilmaleimida **224** no se observó el proceso de cicloadición, posiblemente debido al mayor impedimento estérico generado por los dos sustituyentes, mientras que en el caso de emplear 3-metil-*N*-etilmaleimida **225** sí se produjo la cicloadición 1,3-dipolar. En este último caso se obtuvieron los dos posibles regioisómeros con buenas enantioselectividades pero con relaciones muy similares de ambos cicloadductos, tanto cuando la base empleada fue Et₃N, como DBU, siendo los excesos enantioméricos ligeramente superiores al emplear DBU (Esquema 57). Por el contrario, cuando se realizó este mismo proceso de forma racémica, sin emplear ningún ligando quiral, la relación de ambos regioisómeros fue algo mayor y opuesta que cuando se empleó (S)-Binap como ligando, obteniéndose un ratio 64:36 en lugar de 44:56 para la mezcla **226:227**.



Esquema 57

4.1.4. Cicloadición 1,3-dipolar enantioselectiva de iluros de azometino derivados de aminoácidos α -sustituidos y NMM

Cuando se emplearon benzaldiminoésteres derivados de (*S*)-alanina, (*S*)-fenilalanina, y (*S*)-leucina para llevar a cabo la cicloadición 1,3-dipolar con NMM **215** se obtuvieron los correspondientes cicloadductos *endo* **228**, **229** y **230** diastereoselectivamente (*endo/exo* >98:2, Figura 39). Estos heterociclos se obtuvieron con un 80, 56 y 81% de rendimiento tras recristalización, respectivamente. Sorprendentemente, para el caso del derivado de fenilalanina *endo*-**229** el exceso enantiomérico fue de un 64% en el crudo aumentando después de recristalizarlo hasta un 98%.

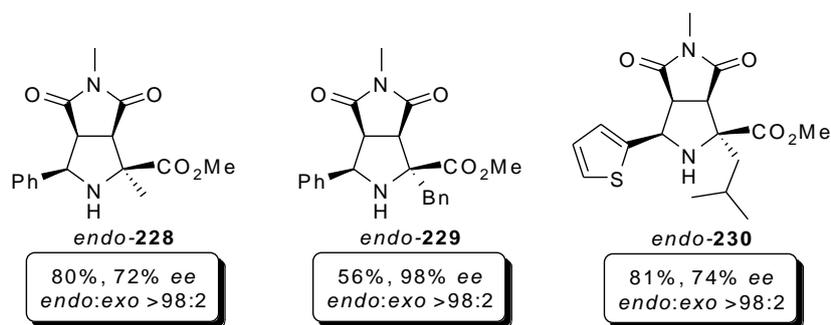
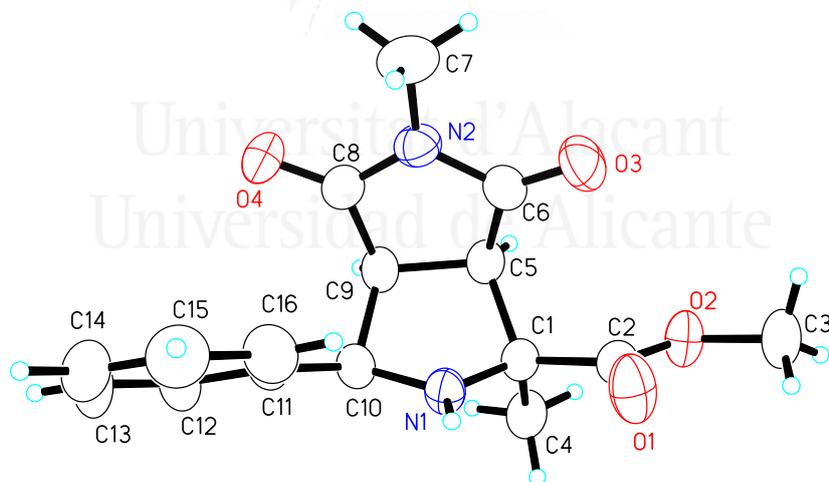


Figura 39

La configuración absoluta de estas pirrolidinas que incorporan un carbono cuaternario en la posición 2 se determinó por análisis de difracción de rayos X de la estructura **228**, cuya representación a partir del programa ORTEP se muestra en la Figura 40. Esta estructura confirma la configuración absoluta (*1S,3R,3aS,6aR*), asumida por comparación con el compuesto conocido **216a**.

Figura 40. Representación del ORTEP obtenido para el compuesto **228**.

4.1.5. Cicloadición 1,3-dipolar enantioselectiva de iluros de azometino derivados de glicina y otros dipolarófilos

Para estudiar la versatilidad del complejo **217** se realizó el proceso de cicloadición empleando diversos dipolarófilos (Tabla 10), observándose elevadas conversiones pero bajas enantioselectividades cuando se empleaban acrilatos, fumaratos, maleatos, nitrilos y acrilamidas *N,N*-disustituidas (Tabla 10, entradas 1-6, 8 y 10), mientras que al emplear acrilamidas, sulfonas, nitroalquenos y anhídridos las conversiones más elevadas fueron de un 5% tras un día de reacción utilizando el complejo (S)-**217** como catalizador (Tabla 10, entradas 7, 9 y 11-12).

Tabla 10. Cicloadición 1,3-dipolar de **81a** y diferentes dipolarófilos catalizadas por el complejo (S)-**217**.

Entrada	Dipolarófilo	Producto		
		Nº	Conv. (%) ^a	<i>endo/exo</i> ^b <i>ee</i> _{endo} (%) ^c
1		Me	99	>98:2 30
2		Bu	99	>98:2 36
3		Me	99	>98:2 28
4		Pr ⁱ	99	>98:2 30

Entrada	Dipolarófilo	Producto			
		Nº	Conv. (%) ^a	endo/exo ^b	ee _{endo} (%) ^c
5		R11	99	>98:2	36
6	R11	Me	99	>98:2	16
7	R11		5	-	-
8			90	>98:2	35
9			-	-	-
10		R11	95	90:10	5

Entrada	Dipolarófilo	Producto			
		Nº	Conv. (%) ^a	<i>endo/exo</i> ^b	<i>ee</i> _{endo} (%) ^c
11			5	-	-
12			5	-	-

^a Determinado por ¹H-RMN del producto crudo. ^b Determinado por ¹H-RMN del producto crudo. ^c Exceso enantiomérico del crudo determinado por HPLC (columna quiral OD-H, AS y AD). Entre paréntesis los *ee* de los compuestos purificados.

4.1.6. Empleo de otros ligandos tipo difosfano

Se realizó un estudio comparativo del ligando empleado para formar el complejo en el proceso de cicloadición 1,3 dipolar con el objetivo de mejorar los bajos excesos enantioméricos descritos en la reacción anterior. Para ello se utilizaron los ligandos (*S*)-[(5,6),(5',6')-bis(etilendioxi)bifenil-2,2'-diil]bis(difenilfosfano) [(*S*)-Synphos],* (*S*)-*p*-tolilBinap y (*S*)-H⁸-Binap (Figura 41) y se evaluó el efecto del ángulo diedro y del ángulo de mordedura de los fosfanos con la plata,¹⁰⁵ así como la influencia de los sustituyentes en la reacción 1,3-dipolar enantioselectiva.

* Suministrado por Virginie Vidal.

¹⁰⁵ Jeulin, S.; Duprat de Paule, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J.-P.; Champion, N.; Dellis, P. *PNAS* **2004**, *101*, 5799.

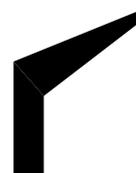
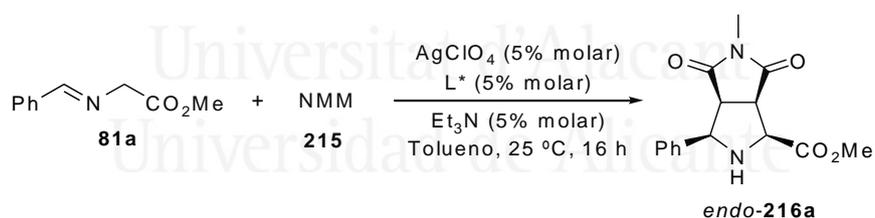


Figura 41

En este estudio del proceso de cicloadición 1,3-dipolar se emplearon los ligandos **142**, **144** y **240** en la reacción entre el iminoéster derivado de glicina **81a** y NMM **215**, bajo condiciones estándar (Tabla 11). Se obtuvieron en todos los casos buenas enantioselectividades, siendo ligeramente menores en el caso de la reacción catalizada por (*S*)-Synphos **240** (Tabla 11, compárense entradas 1-3 con 4), cuyo ángulo diedro es menor que los del resto de ligandos, al igual que ocurre con el ángulo de mordedura del complejo formado con plata.

Tabla 11. Evaluación de los ligandos difosfano en la síntesis enantioselectiva del cicloaducto *endo*-**216a**.



Entrada	L*	Conv. (%) ^a	Producto 216a	
			<i>endo/exo</i> ^b	<i>ee</i> _{endo} (%) ^c
1	(<i>S</i>)- 112	>99	>98:2	>99
2	(<i>S</i>)- 142	>99	>98:2	>99
3	(<i>S</i>)- 144	>99	>98:2	>99
4	(<i>S</i>)- 240	>99	>98:2	98

^a Determinada por ¹H-RMN. ^b Determinado por ¹H-RMN del producto crudo.

^c Determinado por HPLC (columna quiral AS) del producto crudo.

Ya que en el caso de los ligandos (*S*)-**112**, (*S*)-**142** y (*S*)-**144** se obtuvo la misma enantioselectividad para el cicloaducto **216a**, se decidió estudiar su reactividad con el iminoéster **81f** y NMM **215** para formar el cicloaducto **216f**, con el fin de poder observar variaciones más notables en los excesos enantioméricos del cicloaducto **216f** crudo (Tabla 12). En este caso se observó una mayor enantioselectividad al emplear el ligando (*S*)-*p*-tolilBinap (*S*)-**142** en lugar de (*S*)-Binap (*S*)-**112** (Tabla 12, compárense entrada 2 con 1), posiblemente debido al mayor impedimento estérico que presenta el ligando (*S*)-**142**. En cuanto al (*S*)-H⁸-Binap (*S*)-**144** y (*S*)-Synphos (*S*)-**240** se obtienen los mejores resultados en la formación del cicloaducto **216f**, pero se decidió seguir empleando como ligando (*S*)-Binap (*S*)-**112** ya que los rendimientos y las enantioselectividades tras recristalización del cicloaducto **216f** eran idénticas en todos los casos (99% *ee*) y el complejo **217** se forma con un menor coste, es estable y puede recuperarse y reutilizarse en nuevas reacciones al contrario que el formado por (*S*)-H⁸-Binap (*S*)-**144** y AgClO₄.

Tabla 12. Evaluación de los ligandos difosfanos en la síntesis enantioselectiva del cicloaducto *endo*-**216f**.

Entrada	L*	Conv. (%) ^a	Producto 216f		
			Rto. (%) ^b	<i>endo/exo</i> ^c	<i>ee</i> _{endo} (%) ^d
1	(<i>S</i>)- 112	>99	85	>98:2	80 (99)
2	(<i>S</i>)- 142	>99	82	>98:2	92 (99)
3	(<i>S</i>)- 144	>99	80	>98:2	96 (99)
4	(<i>S</i>)- 240	>99	80	>98:2	96 (99)

^a Determinado por ¹H-RMN. ^b Rendimiento aislado tras recristalización del producto *endo*. ^c Determinado por ¹H-RMN del producto crudo. ^d Determinado por HPLC (columna quiral AS) del producto crudo. Entre paréntesis tras recristalización.

Estos ligandos también se emplearon con otro dipolarófilos como acrilato de *terc*-butilo, fumarato de isobutilo y maleato de dimetilo sin obtenerse buenos resultados para ninguno de ellos (alcanzándose como máximo excesos enantioméricos iguales al 38%).

En resumen, en esta cicloadición 1,3-dipolar enantioselectiva entre iluros de azometino, formados a partir de iminoésteres, y maleimidias puede decirse que, por primera vez para este tipo de reacciones, el complejo catalítico Binap-AgClO₄ se puede recuperar con elevado rendimiento (>90%) y reutilizar sin previa purificación durante varios ciclos. El complejo [(*S*)-Binap]AgClO₄ (*S*)-**217**, estable a la luz, dio lugar a las correspondientes pirrolidinas con configuración absoluta (*1S,3R,3aS,6aR*), mientras que el complejo (*R*)-**217** generó la configuración opuesta (*1R,3S,3aR,6aS*). La estereodiscriminación catalítica del complejo quiral es muy sensible a efectos estéricos, lo que significa que con un grupo grande unido al átomo de nitrógeno de la maleimida, como fenilo, o un sustituyente voluminoso en posición α del 1,3-dipolo precursor, el exceso enantiomérico del cicloaducto obtenido disminuye notablemente. Las aplicaciones sintéticas de los diferentes complejos difosfano-AgClO₄ como catalizadores reciclables están en proceso se encuentran actualmente en desarrollo.

4.2. PARTE EXPERIMENTAL

4.2.1. General

Los análisis térmicos se realizaron con un equipo simultáneo de TG-ATD de la marca SETARAM, modelo 92-16.18, 1992 y que, además de ser simultáneamente TG y ATD, trabaja desde temperatura ambiente hasta 1600°C y un equipo simultáneo TG-ATD acoplado a un Espectrómetro de masas (TG-ATD-EM) de la marca METTLER TOLEDO modelo TGA/SDTA851e/LF/1600, capaz de trabajar entre temperatura ambiente y 1600 °C.

(Véase apartado 3.2.1.)

4.2.2. Síntesis de iminoésteres⁷²

(Véase apartado 3.2.2.)

4.2.3. Síntesis de *N*-etilmaleimidias sustituidas¹⁰⁶

A una disolución de anhídrido dimetilmaleico (20 mmol, 2,52 g) o citracónico (20 mmol, 1,83 mL) (síntesis de **224** o **225**, respectivamente) en xileno (25 mL) se le añadió una disolución de etilamina (20 mmol, 1,59 mL del 70% en agua) en tolueno (25 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 día a reflujo (140 °C) empleando un dean-stark para eliminar el agua de los disolventes. A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida obteniéndose un residuo que fue purificado por cromatografía en columna (9:1, hexano:AcOEt).

⁷² Casas, J.; Grigg, R.; Nájera, C.; Sansano, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1971.

¹⁰⁶ Zoutendam, P.H.; Kissinger, P T. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 758.

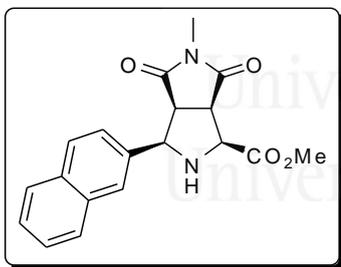
4.2.4. Reacción de cicloadición 1,3-dipolar enantioselectiva

Una disolución del iminoéster correspondiente (1 mmol) y de la correspondiente maleimida (1 mmol) en tolueno (20 mL) se adicionó sobre la suspensión del complejo **217** (0,05 mmol, 41 mg) en tolueno (5 mL), generado *in situ* por la mezcla de (*R*)- o (*S*)-Binap (0,05 mmol, 31 mg) y AgClO₄ (0,05 mmol, 10 mg) en tolueno (5 mL). A la suspensión resultante se le adicionó trietilamina (0,05 mmol, 7 μl) y se agitó durante 16 h en ausencia de luz. Cuando se empleó DBU como base (Tabla 9, entradas 11 y 16) la reacción se llevó a cabo a 0 °C o -20 °C durante 1 día. El precipitado fue filtrado y el complejo recuperado. El filtrado orgánico se evaporó y el residuo obtenido se purificó por recristalización o mediante cromatografía en columna.

El complejo catalítico (*S*)-**217** sólido se lavó varias veces con tolueno y posteriormente se disolvió en diclorometano para trasvasarlo a un matraz de fondo redondo. Se evaporó el disolvente a presión reducida recuperándose el complejo listo para una nueva reacción.

(1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-5-Metil-3-fenil-4,6-dioxooctahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de metilo (**216a**)^{81, 91}

(1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-5-Metil-3-(2-naftil)-4,6-dioxooctahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de metilo (**216b**)



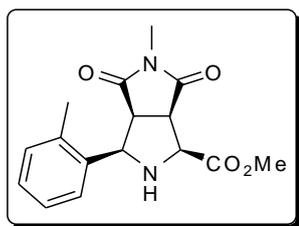
Sólido cristalino, pf = >195 °C (subl.) (CH₂Cl₂/hex); [α]_D²⁰ = + 109,4° (c = 1, CHCl₃, 99% *ee* según HPLC); *R*_f: 0,42 (*n*-hexano/acetato de etilo: 1/5); IR (KBr) ν: 1758, 1729, 1697, 3339 cm⁻¹; ¹H RMN δ_H: 2,46 (dd, *J* = 4,8, 4,8 Hz, 1H, NH), 2,83 (s, 3H, NCH₃), 3,46 (dd, *J* = 8,2, 7,9 Hz, 1H, CHCHAR), 3,55 (dd, *J* = 7,3, 7,0 Hz, 1H, CHCHCO₂CH₃), 3,89 (s, 3H, CO₂CH₃), 4,02 (dd, *J* = 6,6, 5,3 Hz, 1H, CHCO₂CH₃), 4,56 (dd, *J* = 8,2, 5,3 Hz, 1H, CHAR), 7,39-7,47 (m, 3H, ArH), 7,78-7,82 (m, 4H, ArH); ¹³C RMN δ_C: 25,0 (NCH₃), 48,1, 49,2, 52,3 (2CHCON y CO₂CH₃), 61,6 (CHCO₂Me), 63,9 (2-Naft-CH), 125,2, 125,4, 126,0, 126,2, 127,8, 127,9, 127,9 (ArCH), 133,2, 134,2 (ArC), 170,1, 174,6, 175,9 (CO₂Me y CON); EM (IE) *m/z* (%): 338 (M⁺, 21,29%), 228 (10), 227 (64), 196 (34), 192 (13), 168 (34), 167 (100), 166 (12), 165 (16), 140 (16), 139 (14), 97 (23); EM de alta resolución calculado para C₁₉H₁₈N₂O₄: 338,1267, encontrado: 338,1263; Microanálisis calculado para C₁₉H₁₈N₂O₄: C,

⁸¹ Oderaotshi, Y.; Cheng, W.; Fujitomi, S.; Kasano, Y.; Minakata, S.; Komatsu, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 5043.

⁹¹ Dogan, Ö.; Koyuncu, H.; Garner, P.; Bulut, A.; Youngs, W. J.; Panzner, M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4687.

67,4; H, 5,4; N, 8,3, encontrado: C, 67,7; H, 5,5; N, 8,4; HPLC (columna AS, 1 mL/min, *n*-hexano/*i*-PrOH: 20/80, λ 225 nm), $t_{R\text{may}}$ = 8,6 min, $t_{R\text{min}}$ = 26,7 min.

(1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-5-Metil-3-(2-metilfenil)-4,6-dioxooctahidropirrolol[3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de metilo (**216c**)



Sólido cristalino, $pf = 151\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hex}$); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 50,8^{\circ}$ ($c = 0,6$, CHCl_3 , 75% *ee* según HPLC); R_f : 0,25 (*n*-hexano/acetato de etilo: 1/5); IR (KBr) ν : 1768, 1734, 1698, 2954 cm^{-1} ; ^1H RMN δ_{H} : 2,35 (s, 3H, ArCH₃), 2,75 (s, 3H, NCH₃), 3,46 (m, 1H, CHCHAR), 3,67 (m, 1H, CHCHCO₂CH₃), 3,82 (s, 3H, CO₂CH₃), 3,99 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H, CHCO₂CH₃), 4,54 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, CHAR), 7,08-7,15 (m, 3H, ArH), 7,36-7,39 (m, 1H, ArH); ^{13}C RMN δ_{C} : 19,4 (ArCH₃), 24,9 (NCH₃), 46,9, 48,0, 52,3 (2CHCON y CO₂CH₃), 61,2 (CHCO₂Me), 67,9 (2-MePh-CH), 125,1, 126,1, 127,8, 130,1 (ArCH), 135,2, 135,5 (ArC), 170,2, 174,4, 176,1 (CO₂Me y CON); EM (IE) m/z (%): 302 (M⁺, 15,36%), 243 (67), 244 (10), 193 (10), 192 (85), 191 (78), 160 (28), 159 (11), 158 (38), 132 (38), 131 (100), 130 (36), 118 (15), 115 (14), 105 (20), 104 (11), 103 (13), 91 (15), 77 (11); EM de alta resolución calculado para C₁₆H₁₈N₂O₄: 302,1267, encontrado: 302,1247; Microanálisis calculado para C₁₆H₁₈N₂O₄: C, 63,6; H, 6,0; N, 9,3, encontrado: C, 63,6; H, 6,3; N, 9,0; HPLC (columna OD-H, 1 mL/min, *n*-hexano/*i*-PrOH: 70/30, λ 225 nm), $t_{R\text{min}}$ = 24,7 min, $t_{R\text{may}}$ = 28,1 min.

(1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-3-(2-Clorofenil)-5-metil-4,6-dioxooctahidropirrolol[3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de metilo (**216d**)

Sólido incoloro, $pf = >180\text{ }^{\circ}\text{C}$ (subl.) ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hex}$); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 27,1^{\circ}$ ($c = 1$, CHCl_3 , 85% *ee* según HPLC); R_f : 0,46 (*n*-hexano/acetato de etilo: 1/5); IR (KBr) ν : 1744, 1705, 3346 cm^{-1} ; ^1H RMN δ_{H} : 2,32 (dd, $J = 4,4, 3,8$ Hz, 1H, NH), 2,82 (s, 3H, NCH₃), 3,58 (dd, $J = 7,5, 7,1$ Hz, 1H, CHCHAR), 3,73 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H, CHCHCO₂CH₃), 3,88 (s, 3H, CO₂CH₃), 4,08 (dd, $J = 6,9, 4,7$ Hz, 1H, CHCO₂CH₃), 4,76 (dd, $J = 8,4, 4,9$ Hz, 1H, CHAR), 7,22-7,28 (m, 2H, ArH), 7,40-7,42 (m, 1H, ArH), 7,51-7,53 (m, 1H, ArH); ^{13}C RMN δ_{C} : 24,9 (NCH₃), 46,5, 47,6 (2CHCON), 52,3 (CO₂CH₃), 60,3 (CHCO₂Me), 61,2 (2-ClPh-CH), 126,9, 127,2, 129,1, 129,2 (ArCH), 133,2, 134,8 (ArC), 170,1, 174,3, 175,9 (CO₂Me y CON); EM (IE) m/z (%): 322 (M⁺, 6,33%), 265 (33), 264 (16), 263 (100), 213 (25), 211 (76), 180 (26), 179 (16), 178 (48), 153 (25), 152 (12), 151 (74), 143 (17), 115 (19), 114 (12); EM de alta resolución calculado para C₁₅H₁₅ClN₂O₄: 322,0720, encontrado: 322,0720; Microanálisis calculado para C₁₅H₁₅ClN₂O₄: C, 55,8; H, 4,7; N, 8,7, encontrado: C, 56,1; H, 4,8; N, 8,6; HPLC (columna ODH, 1 mL/min, *n*-hexano/*i*-PrOH: 70/30, λ 215 nm), $t_{R\text{min}}$ = 24,9 min, $t_{R\text{may}}$ = 34,2 min.

(1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-5-Metil-3-(4-metilfenil)-4,6-dioxooctahidropirrolol[3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de metilo (**216e**)

Sólido cristalino, *pf* = >155 °C (desc.) (CH₂Cl₂/hex); [α]_D²⁰ = +89° (*c* = 0,4, CHCl₃, 99% *ee* según HPLC); *R*_f: 0,38 (*n*-hexano/acetato de etilo: 1/5); IR (KBr) ν : 1739, 1694, 3338 cm⁻¹; ¹H RMN δ _H: 2,34 (s, 3H, PhCH₃), (dd, *J* = 5,3, 5,1 Hz, 1H, NH), 2,87 (s, 3H, NCH₃), 3,40 (dd, *J* = 8,2, 8,0 Hz, 1H, CHCHAR), 3,55 (dd, *J* = 7,3, 7,1 Hz, 1H, CHCHCO₂CH₃), 3,87 (s, 3H, CO₂CH₃), 4,03 (dd, *J* = 6,6, 5,7 Hz, 1H, CHCO₂CH₃), 4,45 (dd, *J* = 8,4, 5,7 Hz, 1H, CHAR), 7,15 (d, *J* = 7,9 Hz 2H, ArH), 7,21 (d, *J* = 8,0 Hz 2H, ArH); ¹³C RMN δ _C: 21,2 (PhCH₃), 24,9 (NCH₃), 48,2, 49,5 (2CHCON), 52,3 (CO₂CH₃), 61,6 (CHCO₂Me), 63,9 (4-MePh-CH), 126,9, 129,1 (ArCH), 133,5, 137,9 (ArC), 170,1, 174,8, 176,0 (CO₂Me y CON); EM (IE) *m/z* (%): 302 (M⁺, 10,52%), 243 (60), 241 (12), 192 (12), 191 (95), 160 (20), 159 (19), 158 (36), 156 (14), 132 (16), 131 (100), 130 (15); EM de alta resolución calculado para C₁₆H₁₈N₂O₄: 302,1267, encontrado: 302,1270; Microanálisis calculado para C₁₆H₁₈N₂O₄: C, 63,6; H, 6,0; N, 9,3, encontrado: C, 63,8; H, 6,2; N, 9,3; HPLC (columna AS, 1 mL/min, *n*-hexano/*i*-PrOH: 20/80, λ 215 nm), *t*_{Rmax} = 7,3 min, *t*_{Rmin} = 16,5 min.

(1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-5-Metil-3-(4-metoxifenil)-4,6-dioxooctahidropirrolol[3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de metilo (**216f**)

Sólido cristalino, *pf* = >205 °C (CH₂Cl₂/hex) (subl.); [α]_D²⁰ = +114° (*c* = 0,5, CHCl₃, 99% *ee* según HPLC); *R*_f: 0,29 (*n*-hexano/acetato de etilo: 1/5); IR (KBr) ν : 1748, 1701, 3342 cm⁻¹; ¹H RMN δ _H: 2,37 (dd, *J* = 5,0, 4,8 Hz, 1H, NH), 2,89 (s, 3H, NCH₃), 3,39 (dd, *J* = 8,1, 7,9 Hz, 1H, CHCHAR), 3,55 (dd, *J* = 7,3, 7,0 Hz, 1H, CHCHCO₂CH₃), 3,80 y 3,88 (2s, 6H, OCH₃ y CO₂CH₃), 4,04 (dd, *J* = 6,2, 5,6 Hz, 1H, CHCO₂CH₃), 4,46 (dd, *J* = 8,4, 5,3 Hz, 1H, CHAR), 6,87 (d, *J* = 8,6 Hz 2H, ArH), 7,25 (d, *J* = 8,6 Hz 2H, ArH); ¹³C RMN δ _C: 25,0 (NCH₃), 48,2, 49,4 (2CHCON), 52,3, 55,1 (CO₂CH₃ y OCH₃), 61,6 (CHCO₂Me), 63,6 (4-MeOPh-CH), 113,8, 128,1 (ArCH), 128,5, 159,4 (ArC), 170,2, 174,9, 176,0 (CO₂Me y CON); EM (IE) *m/z* (%): 318 (M⁺, 12,27%), 259 (27), 208 (12), 207 (92), 176 (12), 175 (23), 174 (18) 172 (16), 148 (16), 147 (100), 132 (14), 120 (10), 87 (10), EM de alta resolución calculado para C₁₆H₁₈N₂O₅: 318,1216, encontrado: 318,1214; Microanálisis calculado para C₁₆H₁₈N₂O₅: C, 60,4; H, 5,7; N, 8,8, encontrado: C, 60,4; H, 5,8; N, 8,7; HPLC (columna ODH, 1 mL/min, *n*-hexano/*i*-PrOH: 70/30, λ 220 nm), *t*_{Rmax} = 43,2 min, *t*_{Rmin} = 50,1 min.

(1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-3-(4-Clorofenil)-5-metil-4,6-dioxooctahidropirrolol[3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de metilo (**216g**)

Sólido cristalino, $pf = >215$ °C (subl.) (CH₂Cl₂/hex); $[\alpha]_D^{20} = -28^\circ$ ($c = 0,5$, CHCl₃, 99% *ee* según HPLC); R_f : 0,33 (*n*-hexano/acetato de etilo: 1/5); IR (KBr) ν : 1744, 1693, 1682, 3356 cm⁻¹; ¹H RMN δ_H : 2,39 (dd, $J = 4,4, 3,8$ Hz, 1H, NH), 2,88 (s, 3H, NCH₃), 3,39 (dd, $J = 8,2, 8,0$ Hz, 1H, CHCHAR), 3,56 (dd, $J = 7,3, 7,1$ Hz, 1H, CHCHCO₂CH₃), 3,87 (s, 3H, CO₂CH₃), 4,04 (dd, $J = 6,8, 4,9$ Hz, 1H, CHCO₂CH₃), 4,46 (dd, $J = 8,4, 4,9$ Hz, 1H, CHAR), 7,27-7,33 (m, 4H, ArH); ¹³C RMN δ_C : 25,0 (NCH₃), 47,9, 49,2 (2CHCON), 52,3 (CO₂CH₃), 61,5 (CHCO₂Me), 63,2 (4-ClPh-CH), 128,4, 128,6 (ArCH), 133,9, 135,2 (ArC), 169,9, 174,5, 175,7 (CO₂Me y CON); EM (IE) m/z (%): 322 (M⁺, 9,56%), 265 (30), 264 (15), 263 (92), 261 (11), 213 (32), 212 (11), 211 (95), 181 (10), 180 (28), 179 (29), 178 (48), 176 (10), 153 (33), 152 (15), 151 (100), 143 (24), 115 (19); EM de alta resolución calculado para C₁₅H₁₅ClN₂O₄: 322,0720, encontrado: 322,0719; Microanálisis calculado para C₁₅H₁₅ClN₂O₄: C, 55,8; H, 4,7; N, 8,7, encontrado: C, 56,8; H, 4,7; N, 8,7; HPLC (columna ODH, 1 mL/min, *n*-hexano/*i*-PrOH: 80/20, λ 215 nm), $t_{Rmax} = 47,6$ min, $t_{Rmin} = 54,6$ min.

(1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-5-Metil-4,6-dioxo-3-(2-tienil)octahidropirrolol[3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de metilo (**216h**)

Sólido cristalino, $pf = >196$ °C (subl.) (CH₂Cl₂/hex); $[\alpha]_D^{20} = +42^\circ$ ($c = 0,6$, CHCl₃, 92% *ee* según HPLC); R_f : 0,33 (*n*-hexano/acetato de etilo: 1/5); IR (KBr) ν : 1738, 1701, 3344 cm⁻¹; ¹H RMN δ_H : 2,63 (dd, $J = 5,1, 4,8$ Hz, 1H, NH), 2,90 (s, 3H, NCH₃), 3,42 (dd, $J = 8,4, 8,0$ Hz, 1H, CHCHAR), 3,56 (dd, $J = 6,7, 5,5$ Hz, 1H, CHCHCO₂CH₃), 3,87 (s, 3H, CO₂CH₃), 4,04 (dd, $J = 6,6, 5,1$ Hz, 1H, CHCO₂CH₃), 4,82 (dd, $J = 8,6, 5,5$ Hz, 1H, CHAR), 7,01 (dd, $J = 5,1, 3,6$ Hz, 1H, SCHCHCH), 7,08 (ddd, $J = 3,6, 1,1, 0,8$ Hz, 1H, SCHCHCH), 7,26 (dd, $J = 5,0, 1,2$ Hz, 1H, SCHCHCH); ¹³C RMN δ_C : 25,1 (NCH₃), 48,1, 49,6 (2CHCON), 52,3 (CO₂CH₃), 59,6 (CHCO₂Me), 61,3 (2-Tienil-CH), 125,1, 125,3, 126,9 (ArCH), 140,4 (ArC), 169,7, 174,4, 175,7 (CO₂Me y CON); EM (IE) m/z (%): 294 (M⁺, 21,72%), 235 (53), 233 (19), 184 (10), 183 (100), 151 (54), 150 (36), 148 (14), 123 (74), 117 (13), 96 (19); EM de alta resolución calculado para C₁₃H₁₄N₂O₄S: 294,0674, encontrado: 294,0678; Microanálisis calculado para C₁₃H₁₄N₂O₄S: C, 53,1; H, 4,8; N, 9,5; S, 10,9, encontrado: C, 53,3; H, 4,8; N, 9,7; S, 11,0; HPLC (columna AD, 1 mL/min, *n*-hexano/*i*-PrOH: 70/30, λ 215 nm), $t_{Rmin} = 10,8$ min, $t_{Rmax} = 14,6$ min.

(1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-5-Metil-3-fenil-4,6-dioxooctahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de etilo (**220a**)

Sólido cristalino, *pf* = 195-197 °C (CH₂Cl₂/hex); [α]_D²⁰ = +74° (*c* = 1, CHCl₃, 90% *ee* según HPLC); *R*_f: 0,36 (*n*-hexano/acetato de etilo: 1/5); IR (KBr) ν : 1752, 1702, 3325 cm⁻¹; ¹H RMN δ _H: 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 2,41 (s ancho, 1H, NH), 2,85 (s, 3H, NCH₃), 3,41 (dd, *J* = 8,2, 8,0 Hz, 1H, CHCHAR), 3,55 (dd, *J* = 7,3, 7,1 Hz, 1H, CHCHCO₂Et), 4,01 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H, CHCO₂CH₃), 4,32 (m, 2H, CO₂CH₂CH₃), 4,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, CHPh), 7,28-7,36 (m, 5H, ArH); ¹³C RMN δ _C: 14,1 (CO₂CH₂CH₃), 24,9 (NCH₃), 48,1, 49,5 (2CHCON), 61,3 (CO₂CH₂CH₃), 61,7 (CHCO₂Et), 63,9 (Ph-CH), 126,9, 128,2, 128,3 (ArCH), 136,7 (ArC), 169,6, 174,7, 175,8 (CO₂Me y CON); EM (IE) *m/z* (%): 302 (M⁺, 3,90%), 230 (16), 229 (100), 191 (37), 144 (37), 117 (43); EM de alta resolución calculado para C₁₆H₁₈N₂O₄: 302,1267, encontrado: 302,1292; Microanálisis calculado para C₁₆H₁₈N₂O₄: C, 63,5; H, 6,0; N, 9,2, encontrado: C, 63,5; H, 5,7; N, 9,1; HPLC (columna ODH, 1 mL/min, *n*-hexano/*i*-PrOH: 80/20, λ 215 nm), *t*_{Rmax} = 24,1 min, *t*_{Rmin} = 25,8 min.

(1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-5-Metil-3-fenil-4,6-dioxooctahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de isopropilo (**221a**)

Sólido cristalino, *pf* = 202 °C (CH₂Cl₂/hex); [α]_D²⁰ = +63° (*c* = 0,7, CHCl₃, 99% *ee* según HPLC); *R*_f: 0,50 (*n*-hexano/acetato de etilo: 1/5); IR (KBr) ν : 1735, 1703, 3328 cm⁻¹; ¹H RMN δ _H: 1,33 [d, *J* = 6,2 Hz, 3H, CO₂CH(CH₃)₂], 1,41 [d, *J* = 6,3 Hz, 3H, CO₂CH(CH₃)₂], 2,42 (s ancho, 1H, NH), 2,87 (s, 3H, NCH₃), 3,43 (dd, *J* = 8,3, 8,0 Hz, 1H, CHCHPh), 3,56 (dd, *J* = 7,2, 7,1 Hz, 1H, CHCHCO₂Prⁱ), 4,00 (dd, *J* = 6,7, 5,7 Hz, 1H, CHCO₂Pri), 4,49 (dd, *J* = 8,4, 5,8 Hz, 1H, CHPh), 5,22 [m, 1H, CO₂CH(CH₃)₂], 7,29-7,40 (m, 5H, ArH); ¹³C RMN δ _C: 21,6, 21,9 [CO₂CH(CH₃)₂], 24,9 (NCH₃), 48,2, 49,7 (2CHCON), 62,0 [CO₂CH(CH₃)₂], 64,0 (CHCO₂ Prⁱ), 69,3 (Ph-CH), 126,6, 128,3, 128,4 (ArCH), 136,6 (ArC), 169,1, 174,8, 175,8 (CO₂Me y CON); EM (IE) *m/z* (%): 316 (M⁺, 2,23%), 230 (15), 229 (100), 205 (14), 144 (29), 117 (19); EM de alta resolución calculado para C₁₇H₂₀N₂O₄: 316,1423, encontrado: 316,1426; Microanálisis calculado para C₁₇H₂₀N₂O₄: C, 64,5; H, 6,3; N, 8,8, encontrado: C, 64,5; H, 6,3; N, 8,5; HPLC (columna ODH, 1 mL/min, *n*-hexano/*i*-PrOH: 80/20, λ 215 nm), *t*_{Rmax} = 21,5 min, *t*_{Rmin} = 33,4 min.

(1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-5-Metil-3-fenil-4,6-dioxooctahidropirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (**222a**)

Sólido cristalino, *pf* = 210 °C (*subl.*) (CH₂Cl₂/hex); $[\alpha]_D^{20} = +33,9^\circ$ (*c* = 0,8, CHCl₃, 92% *ee* según HPLC); *R_f*: 0,39 (*n*-hexano/acetato de etilo: 1/5); IR (KBr) ν : 1734, 1705, 3328 cm⁻¹; ¹H RMN δ_H : 1,58 [s, 9H, CO₂C(CH₃)₃], 2,40 (s ancho, 1H, NH), 2,86 (s, 3H, NCH₃), 3,42 (dd, *J* = 8,2, 8,1 Hz, 1H, CHCHPh), 3,54 (dd, *J* = 7,2, 7,1 Hz, 1H, CHCHCO₂Bu^t), 3,94 (m, 1H, CHCO₂Bu^t), 4,49 (dd, *J* = 8,5, 6,1 Hz, 1H, CHPh), 7,26-7,36 (m, 5H, ArH); ¹³C RMN δ_C : 24,9 (NCH₃), 28,1 [CO₂C(CH₃)₃], 48,2, 49,8 (2CHCON), 62,4 (CHCO₂Bu^t), 63,8 (Ph-CH), 82,5 [CO₂C(CH₃)₃], 126,6, 128,2, 128,4 (ArCH), 136,7 (ArC), 174,8, 175,8 (CON); EM (IE) *m/z* (%): 330 (M⁺, 0,01%), 230 (18), 229 (100), 144 (25), 117 (18); EM de alta resolución calculado para C₁₈H₂₂N₂O₄: 330,1580, encontrado: 229,0986; Microanálisis calculado para C₁₈H₂₂N₂O₄: C, 65,4; H, 6,7; N, 8,5, encontrado: C, 65,4; H, 6,6; N, 8,3; HPLC (columna ODH, 1 mL/min, *n*-hexano/*i*-PrOH: 70/30, λ 215 nm), *t_{Rmax}* = 12,1 min, *t_{Rmin}* = 17,3 min.

(1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-5-Metil-3-(2-naftil)-4,6-dioxooctahidropirrol-1-carboxilato de metilo (**222b**)

Sólido cristalino, *pf* = 150-152 °C (CH₂Cl₂/hex); $[\alpha]_D^{20} = +39,8^\circ$ (*c* = 1, CHCl₃, 92% *ee* según HPLC, 75:25 *endo/exo*); *R_f*: 0,46 (*n*-hexano/acetato de etilo: 1/5); IR (KBr) ν : 1715, 1689, 1678, 3341 cm⁻¹; ¹H RMN δ_H : 1,32 [s, 9H, CO₂C(CH₃)₃], 2,29 (s ancho, 1H, NH), 3,05 (s, 3H, NCH₃), 3,56 (m, 1H, CHCHAr), 3,86 (m, 1H, CHCHCO₂CH₃), 4,00 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H, CHCO₂CH₃), 4,65 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H, CHAr), 7,40-7,49 (m, 3H, ArH), 7,80-7,86 (m, 4H, ArH); ¹³C RMN δ_C : 25,2 (NCH₃), 27,7 [CO₂C(CH₃)₃], 48,2, 49,1, 52,0 (2CHCON y CO₂CH₃), 63,3 (CHCO₂Bu^t), 65,3 (2-Naft-CH), 82,6 [CO₂C(CH₃)₃], 124,8, 125,2, 126,2, 126,4, 127,6, 128,0, 128,7 (ArCH), 133,0, 133,3, 137,9 (ArC), 170,4, 176,9, 177,1 (CO₂ Bu^t y CON); EM (IE) *m/z* (%): 380 (M⁺, 1,78%), 280 (18), 279 (100), 194 (22), 167 (13); EM de alta resolución calculado para C₂₂H₂₄N₂O₄: 380,1736, encontrado: 380,1725; Microanálisis calculado para C₂₂H₂₄N₂O₄: C, 69,5; H, 6,4; N, 7,4, encontrado: C, 69,5; H, 6,3; N, 7,1; HPLC (columna OD-H, 1 mL/min, *n*-hexano/*i*-PrOH: 70/30, λ 225 nm), *t_{Rmax}* = 13,5 min, *t_{Rmin}* = 22,0 min.

(1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-5-Metil-3-(4-metoxifenil)-4,6-dioxooctahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (222*f*)

Sólido cristalino, *pf* = 179 °C (CH₂Cl₂/hex); [α]_D²⁰ = 93° (*c* = 0,5, CHCl₃, 84% *ee* según HPLC); *R*_f: 0,29 (*n*-hexano/acetato de etilo: 1/5); IR (KBr) *ν*: 1702, 1733, 2977 cm⁻¹; ¹H RMN δ_H: 1,58 [s, 9H, CO₂C(CH₃)₃], 1,86 (s ancho, 1H, NH), 2,88 (s, 3H, NCH₃), 3,38 (dd, *J* = 8,2, 8,0 Hz, 1H, CHCHAr), 3,53 (dd, *J* = 7,1, 7,0 Hz, 1H, CHCHCO₂Bu^t), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 3,92 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H, CHCO₂Bu^t), 4,43 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, CHAr), 6,87 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, ArH), 7,24 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, ArH); ¹³C RMN δ_C: 24,9 (NCH₃), 28,1 [CO₂C(CH₃)₃], 48,2, 49,7 (2CHCON), 55,1 (OCH₃), 62,3 (CHCO₂Bu^t), 63,4 (4-MeOPh-CH), 82,5 [CO₂C(CH₃)₃], 113,7, 128,1 (ArCH), 159,3, 168,6 (ArC), 175,1, 175,9 (CON); EM (IE) *m/z* (%): 360 (M⁺, 4,15%), 260 (15), 259 (100), 249 (12), 193 (45), 174 (24), 147 (29); EM de alta resolución calculado para C₁₉H₂₄N₂O₅: 360,1685, encontrado: 360,1674; Microanálisis calculado para C₁₉H₂₄N₂O₅: C, 63,3; H, 6,7; N, 7,7, encontrado: C, 63,5; H, 6,6; N, 7,4; HPLC (columna AS, 1 mL/min, *n*-hexano/*i*-PrOH: 90/10, λ 205 nm), *t*_{Rmin} = 25,2 min, *t*_{Rmay} = 43,7 min.

(1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-3-(4-Clorofenil)-5-metil-4,6-dioxooctahidropirrol[3,4-*c*]pirrol 1-carboxilato de terc-butilo (222*g*)

Sólido cristalino, *pf* = 129-131 °C (CH₂Cl₂/hex); [α]_D²⁰ = +16° (*c* = 0,5, CHCl₃, 82% *ee* según HPLC); *R*_f: 0,36 (*n*-hexano/acetato de etilo: 1/5); IR (KBr) *ν*: 1729, 1708, 3328 cm⁻¹; ¹H RMN δ_H: 1,57 [s, 9H, CO₂C(CH₃)₃], 2,39 (s ancho, 1H, NH), 2,84 (s, 3H, NCH₃), 3,41 (dd, *J* = 8,2, 8,1 Hz, 1H, CHCHAr), 3,54 (dd, *J* = 7,6, 6,9 Hz, 1H, CHCHCO₂Bu^t), 3,95 (dd, *J* = 6,4, 5,7 Hz, 1H, CHCO₂Bu^t), 4,45 (dd, *J* = 8,6, 5,8 Hz, 1H, CHAr), 7,24-7,31 (m, 5H, ArH); ¹³C RMN δ_C: 24,9 (NCH₃), 28,0 [CO₂C(CH₃)₃], 47,8, 49,4 (2CHCON), 62,2 (CHCO₂Bu^t), 63,0 (*p*-Cl-CH), 82,6 [CO₂C(CH₃)₃], 128,3, 128,6 (ArCH), 133,9, 135,3 (ArC), 174,6, 175,6 (CON); EM (IE) *m/z* (%): 364 (M⁺, 0,21%), 265 (32), 264 (15), 263 (100), 178 (21), 151 (10), 143 (11), 57 (12); EM de alta resolución calculado para C₁₈H₂₁ClN₂O₄: 364,1190, encontrado: 364,1207; Microanálisis calculado para C₁₈H₂₁ClN₂O₄: C, 59,3; H, 5,8; N, 7,7, encontrado: C, 59,1; H, 5,8; N, 7,4; HPLC (columna ODH, 1 mL/min, *n*-hexano/*i*-PrOH: 80/20, λ 215 nm), *t*_{Rmay} = 14,5 min, *t*_{Rmin} = 26,5 min.

(1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-5-Etil-3-fenil-4,6-dioxooctahidropirrolol[3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de metilo (**223**)^{81,91}

(1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-3,5-Difenil-4,6-dioxooctahidropirrolol[3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de metilo (**154**)^{81,91}

(1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-5-Etil-3*a*-metil-3-fenil-4,6-dioxooctahidropirrolol[3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de metilo (**226**)

¹H RMN δ_{H} : 1,09 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, NCH₂CH₃), 1,49 (s, 3H, CCH₃), 2,39 (s ancho, 1H, NH), 3,12 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H, CHCHCO₂CH₃), 3,43 (m, 2H, NCH₂CH₃), 3,87 (s, 3H, CO₂CH₃), 4,00 (s ancho, 1H, CHPh), 4,07 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H, CHCO₂CH₃), 7,32-7,34 (m, 4H, ArH); ¹³C RMN δ_{C} : 13,1 (CH₂CH₃), 20,0 (CCH₃), 33,9 (CH₂CH), 52,2 (CO₂CH₃), 54,5 (CHCON), 54,6 (CCH₃), 60,4 (CHCO₂Me), 71,9 (Ph-CH), 126,9, 128,2, 128,5 (ArCH), 136,6, 136,9 (ArC), 170,2, 173,9, 175,1 (CO₂Me y CON)

(1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-5-Etil-6*a*-metil-3-fenil-4,6-dioxooctahidropirrolol[3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de metilo (**227**)

¹H RMN δ_{H} : 1,09 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, NCH₂CH₃), 1,60 (s, 3H, CCH₃), 2,39 (s ancho, 1H, NH), 2,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, CHCHPh), 3,43 (m, 2H, NCH₂CH₃), 3,71 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H, CHCO₂CH₃), 3,87 (s, 3H, CO₂CH₃), 4,53 (dd, $J = 8,2, 4,1$ Hz, 1H, CHAr), 7,32-7,34 (m, 4H, ArH); ¹³C RMN δ_{C} : 13,1 (CH₂CH₃), 20,0 (CCH₃), 33,9 (CH₂CH), 52,2 (CO₂CH₃), 54,6 (CCH₃), 56,9 (CHCON), 63,0 (Ph-CH), 68,2 (CHCO₂Me), 126,9, 128,2, 128,5 (ArCH), 136,6, 136,9 (ArC), 170,2, 177,3, 178,7 (CO₂Me y CON)

⁸¹ Oderaotshi, Y.; Cheng, W.; Fujitomi, S.; Kasano, Y.; Minakata, S.; Komatsu, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5043.

⁹¹ Dogan, Ö.; Koyuncu, H.; Garner, P.; Bulut, A.; Youngs, W. J.; Panzner, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4687.

(1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-1,5-Dimetil-3-fenil-4,6-dioxooctahidropirrolol[3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de metilo (**228**)

Sólido cristalino, *pf* = 242-244 °C (CH₂Cl₂/hex); [α]_D²⁰ = +79,4° (*c* = 1, CHCl₃, 72% *ee* según HPLC); *R*_f: 0,42 (*n*-hexano/acetato de etilo: 1/5); IR (KBr) ν : 1738, 1695, 3440 cm⁻¹; ¹H RMN δ _H: 1,61 (s, 3H, CCH₃), 2,55 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, NH), 2,81 (s, 3H, NCH₃), 3,27 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, CCH), 3,54 (dd, *J* = 8,8, 7,7 Hz, 1H, CHCHCO₂CH₃), 3,88 (s, 3H, CO₂CH₃), 4,77 (dd, *J* = 8,6, 8,4 Hz, 1H, CHPh), 7,29-7,37 (m, 5H, ArH); ¹³C RMN δ _C: 23,8 (CCH₃), 24,8 (NCH₃), 50,3, 52,6 (2CHCON), 55,6 (CO₂CH₃), 62,1 (PhCH), 67,2 (CCH₃), 126,9, 128,3, 128,4 (ArCH), 136,9 (ArC), 172,8, 174,6, 175,8 (CO₂Me y CON); EM (IE) *m/z* (%): 302 (M⁺, 1,35%), 244 (16), 243 (100), 191 (53), 158 (23), 131 (41), 130 (14); EM de alta resolución calculado para C₁₆H₁₈N₂O₄: 302,1267, encontrado: 302,1269; Microanálisis calculado para C₁₆H₁₈N₂O₄: C, 63,6; H, 6,0; N, 9,3, encontrado: C, 63,6; H, 6,1; N, 9,3; HPLC (columna AS, 1 mL/min, *n*-hexano/*i*-PrOH: 90/10, λ 215 nm), *t*_{Rmin} = 21,3 min, *t*_{Rmay} = 25,5 min.

(1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-1-Bencil-5-metil-3-fenil-4,6-dioxooctahidropirrolol[3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de metilo (**229**)

Sólido cristalino, *pf* = 186-188 °C (CH₂Cl₂/hex); [α]_D²⁰ = -74,2° (*c* = 0,8, CHCl₃, 98% *ee* según HPLC); *R*_f: 0,37 (*n*-hexano/acetato de etilo: 2/3); IR (KBr) ν : 1751, 1696, 3377 cm⁻¹; ¹H RMN δ _H: 2,40 (s ancho, 1H, NH), 2,80 (s, 3H, NCH₃), 3,06 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H, CH₂), 3,41 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, CCH), 3,46 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H, CH₂), 3,56 (dd, *J* = 9,1, 7,6 Hz, 1H, CHCHCO₂CH₃), 3,88 (s, 3H, CO₂CH₃), 4,77 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H, CHPh), 7,10-7,13 (m, 2H, ArH), 7,24-7,38 (m, 8H, ArH); ¹³C RMN δ _C: 24,8 (NCH₃), 40,4 (CH₂), 49,5, 52,3 (2CHCON), 54,2 (CO₂CH₃), 61,1 (PhCH), 71,1 (CCH₂Ph), 127,2, 127,5, 128,4, 128,5, 128,9, 129,5 (ArCH), 135,0, 137,6 (ArC), 171,3, 174,6, 175,6 (CO₂Me y CON); EM (IE) *m/z* (%): 378 (M⁺, 0,03%), 288 (18), 287 (100), 142 (10); EM de alta resolución calculado para C₂₂H₂₂N₂O₄: 378,1580, encontrado: 378,1579; Microanálisis calculado para C₂₂H₂₂N₂O₄: C, 69,8; H, 5,9; N, 7,4, encontrado: C, 70,0; H, 6,0; N, 7,3; HPLC (columna ODH, 1 mL/min, *n*-hexano/*i*-PrOH: 70/30, λ 215 nm), *t*_{Rmay} = 15,6 min, *t*_{Rmin} = 24,6 min.

(1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-1-Isobutil-5-metil-3-fenil-4,6-dioxooctahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-1-carboxilato de metilo (**230**)

Sólido cristalino, $pf = 218-219\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hex}$); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +18.1^{\circ}$ ($c = 0,8$, CHCl_3 , 74% *ee* según HPLC); R_f : 0,40 (*n*-hexano/acetato de etilo: 2/3); IR (KBr) ν : 1779, 1712, 3338 cm^{-1} ; ^1H RMN δ_{H} : 0,86 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, CHCH_3), 0,99 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, CHCH_3), 1,66-1,75 (m, 2H, CH_2CH), 1,98-2,06 (m, 1H, CH_2CH), (d, $J = 7,1$ Hz, 1H, NH), 2,84 (s, 3H, NCH_3), 3,20 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H, CCH), 3,46 (dd, $J = 9,1, 7,4$ Hz, 1H, $\text{CHCHCO}_2\text{CH}_3$), 3,86 (s, 3H, CO_2CH_3), 4,89 (dd, $J = 9,1, 7,1$ Hz, 1H, CHAr), 6,99 (dd, $J = 5,1, 3,6$ Hz, 1H, SCHCHCH), 7,05 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H, SCHCHCH), 7,24 (dd, $J = 5,1, 1,1$ Hz, 1H, SCHCHCH); ^{13}C RMN δ_{C} : 22,0 (CH_2CH), 24,2 (CHCH_3), 24,3 (CHCH_3), 24,8 (NCH_3), 42,9 (CH_2), 50,24 (CHCON), 52,21 (2-Tienil-CH), 55,9 (CO_2CH_3), 57,6 (CHCON), 69,6 (CCO_2Me), 1245,0, 125,2, 126,9 (ArCH), 141,2 (ArC), 172,2, 174,4, 175,4 (CO_2Me y CON); EM (IE) m/z (%): 350 (M^+ , 2,80%), 294 (23), 293 (44), 292 (19), 291 (100), 239 (14), 234 (10), 196 (41), 179 (13), 153 (23); EM de alta resolución calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 350,1300, encontrado: 350,1304; Microanálisis calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 58,3; H, 6,3; N, 8,0; S, 9,2, encontrado: C, 58,1; H, 6,3; N, 7,8; S, 8,9; HPLC (columna ODH, 1 mL/min, *n*-hexano/*i*-PrOH: 90/10, λ 220 nm), $t_{\text{Rmin}} = 11,2$ min, $t_{\text{Rmay}} = 22,9$ min.



Universitat d'Alacant

Universidad de Alicante

V. CAPÍTULO III
CICLOADICIONES 1,3-DIPOLARES DE ILUROS DE AZOMETINO
EMPLEANDO COMPLEJOS TIPO FOSFORAMIDITO-Ag^I

5.1. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En este capítulo se continuará investigando las posibilidades de nuevos complejos quirales en la catálisis enantioselectiva de las cicloadiciones 1,3-dipolares de iluros de azometino. Tras estudiar el comportamiento de los complejos bidentados Binap-AgClO₄, y conocidas sus limitaciones, se pensó en otro tipo de complejos de plata fosforilados monodentados (nunca descritos con anterioridad) derivados de fosforamiditos que pudieran ser más versátiles en cuanto a la variación, tanto del dipolarófilo, como del dipolo. Especialmente se tratarán los ejemplos en los que hay problemas estéricos, como ocurre con los iminoésteres de α -aminoácidos α -sustituídos, alguno de los cuales son importantes precursores de compuestos antivirales del VHC.

Los fosforamiditos¹⁰⁷ Monophos **241** y **242** (Figura 42) se han utilizado extensamente en hidrogenaciones asimétricas^{4,5h,108}, así como en otras transformaciones con metales de transición como alilaciones, adiciones tipo Michael y reacciones asimétricas de adición a compuestos carbonílicos.^{5h}



Universitat d'Alacant

Universidad de Alicante

Figura 42

A continuación se describirán los resultados obtenidos con los complejos de Ag^I y diferentes fosforamiditos con simetría C₂ (**241** y **242**) en lo que respecta tanto a la diastereoselectividad *endo/exo*, como enantioselectividad en la cicloadición 1,3-dipolar entre 1,3-dipolos generados a partir de iminoésteres derivados de α -aminoácidos y diferentes dipolarófilos. También se detallarán todos los datos

¹⁰⁷ a) Hulst, R.; de Vries, N. K.; Feringa, B. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 699. b) Arnold, L. A.; Imbos, R.; Mandoli, A.; de Vries, A. H. M.; Naasz, R.; Feringa, B. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2865. c) Polet, D.; Alexakis, A.; Tissot-Croset, K.; Corminboeuf, C.; Ditrich, K. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3596. d) Rimkus, A.; Sewald, N. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 79. e) Eberhardt, L.; Armspach, D.; Harrowfield, J.; Matt, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 839. f) *Organic Syntheses*, Eds: Scot, E., Dinamarca, 2008, 238.

⁴ Nájera, C.; Sansano, J. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584.

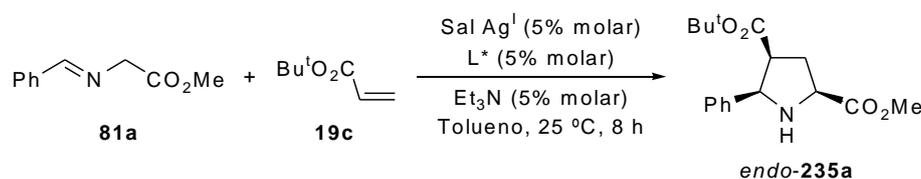
⁵ h) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Eds: Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, Y., Springer: Berlín, 1999, Vol I-III y 2004 suplementos I y II.

¹⁰⁸ Minnaard, A. J.; Feringa, B. L.; Lefort, L.; de Vries, J. D. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1267.

(físicos y espectroscópicos) referentes a los citados complejos de plata(I). Finalmente, se evaluará también la versatilidad de esta estrategia en la síntesis de los correspondientes precursores de los productos inhibidores del VHC

5.1.1. Optimización de la reacción

Como se comentó en los antecedentes, la síntesis de ciertos productos inhibidores del virus responsable de la hepatitis C precisa de una reacción 1,3-dipolar de iluros de azometino con acrilatos de alquilo. Por esta razón, se intercambió un dipolarófilo por otro de la reacción modelo utilizada en el capítulo anterior, sin hacer grandes modificaciones a las condiciones de reacción. Inicialmente se empleó un 5% molar de una mezcla 1:1 de Monophos **241** o del fosforamidito **242** y diferentes sales de Ag^{I} , con Et_3N como base (5% molar), en la cicloadición 1,3-dipolar de benciliminoglicinato de metilo **81a** y acrilato de *tert*-butilo a temperatura ambiente en tolueno (Esquema 58 y Tabla 13). El complejo formado por Monophos **241** y AgClO_4 proporcionó exclusivamente el cicloaducto *endo*-**235a** con un 52% de exceso enantiomérico, mientras que el complejo del fosforamidito **242** y AgClO_4 catalizó la formación del cicloaducto *endo*-**235a** con mayor pureza y enantioselectividad (Tabla 13, entradas 1 y 2). El empleo de la mezcla 2:1 de **242**: AgClO_4 como catalizador disminuyó la enantioselectividad del proceso (Tabla 13, entrada 3). Por otra parte, cuando se utilizó AgOAc o AgOTf en relación 1:1 con el ligando **242**, se observaron resultados similares al empleo de AgClO_4 en cuanto a la enantioselectividad del cicloaducto formado *endo*-**235a**, si bien, con AgOTf no fue posible reproducir los resultados y al utilizar AgOAc se obtenían los crudos derivados de prolina más impurificados (Tabla 13, entradas 4 y 5). En el caso de las sales de AgF y AgBF_4 no se mejoraron los resultados logrados al emplear AgClO_4 (Tabla 13, entradas 6 y 7). La influencia del disolvente es importante en este proceso, por lo que se estudió utilizando otros disolventes como THF, diclorometano, éter dietílico, acetonitrilo y metanol, obteniéndose menor conversión y enantioselectividad con todos ellos respecto de lo lograda con tolueno.



Esquema 58

Tabla 13. Cicloadición 1,3-dipolar enantioselectiva del iminoglicinato **81a** y acrilato de *tert*-butilo empleando fosforamiditos quirales/sales de Ag^I.

Entrada	Sal Ag ^I	L*	Conv. (%)	ee (%) ^a
1	AgClO ₄	(<i>S</i>)- 241	98	52
2	AgClO ₄	(<i>S_a,R,R</i>)- 242	98	70
3	AgClO ₄	(<i>S_a,R,R</i>)- 242 ^b	95	48
4	AgOAc	(<i>S_a,R,R</i>)- 242	98	60
5	AgOTf	(<i>S_a,R,R</i>)- 242	98	68
6	AgF	(<i>S_a,R,R</i>)- 242	90	52
7	AgBF ₄	(<i>S_a,R,R</i>)- 242	95	20

^a Determinado por HPLC (columna quiral AS), relación *endo/exo* >98:2 (¹H RMN). ^b Se adicionaron 2 equivalentes de ligando respecto a AgClO₄.

Otros parámetros importantes de la reacción, como la temperatura, el sustituyente del grupo éster, la base, el carácter cooperativo o no cooperativo (ligandos **242**) y la cantidad de catalizador, se analizaron posteriormente (Tabla 14). La influencia de la temperatura se analizó en el rango de 0 a –60 °C para la cicloadición 1,3-dipolar de benciliminoglicinato de metilo **81a** con acrilato de *tert*-butilo, empleando un 5% molar de una mezcla de fosforamidito **242**:AgClO₄ 1:1, observándose buenos resultados hasta –20 °C, temperatura a la que se obtuvo la mejor enantioselección (Tabla 14, compárense entradas 3 y 6 con 1-2 y 4-5, respectivamente). En este proceso se generó el cicloadducto *endo*-**235a** con mayor enantioselectividad al emplear DABCO como base en lugar de Et₃N (Tabla 14, compárense entradas 4-6 con 1-3). Sin embargo, cuando la reacción se llevó a cabo con otras bases, como piridina, imidazol, DIPEA, DBU o KOH, se consiguió una menor conversión y enantioselectividad.

El iminoéster isopropílico **198a** produjo mayor enantioselección que su análogo metílico con ambas bases (Tabla 14, compárense entradas 7-9 con 1-6). El enantiómero puro del compuesto *endo*-**245a** también se obtuvo con buen rendimiento y excelente enantioselectividad utilizando el correspondiente fosforamidito quiral (*R_a,S,S*)-**242** (Tabla 14, entrada 10). No obstante, cuando la reacción se llevó a cabo con el ligando no cooperativo (*R_a,R,R*)-**242** la enantioselectividad del proceso disminuyó respecto a la obtenida para su análogo (*R_a,S,S*)-**242** (Tabla 14, entrada 11). Finalmente, cuando se disminuyó la cantidad de catalizador (3% molar) se produjo una ligera disminución en la conversión y la enantioselectividad del cicloadducto **245a** (Tabla 14, entrada 12).

Tabla 14. Optimización de la cicloadición 1,3-dipolar de los iminoglicinatos **81a** y **198a** y acrilato de *terc*-butilo empleando el fosforamidito **242** y AgClO₄.

Entrada	Iminoéster	Base	T (°C)	Cicloadducto <i>endo</i> - 235 y <i>endo</i> - 245 ^a			
				<i>ee</i> (%) ^b	No.	Rto. (%) ^c	<i>ee</i> (%) ^d
1	81a	Et ₃ N	25	68	235a	82	70
2	81a	Et ₃ N	0	74	235a	79	74
3	81a	Et ₃ N	-20	80	235a	80	80
4	81a	DABCO	25	72	235a	82	72
5	81a	DABCO	0	86	235a	79	86
6	81a	DABCO	-20	88	235a	80	88
7	198a	Et ₃ N	0	84	245a	82	86
8	198a	Et ₃ N	-20	>99	245a	83	>99
9	198a	DABCO	-20	>99	245a	81	>99
10	198a	Et ₃ N ^e	-20	>99	<i>ent</i> - 245a	81	>99
11	198a	Et ₃ N ^f	-20	44	<i>ent</i> - 245a	80	44
12	198a	Et ₃ N ^g	-20	96	245a	67	96

^a Reacción realizada durante una noche con >98% de conversión determinada por ¹H-RMN.

^b exceso enantiomérico del crudo determinado por HPLC (columna quiral AS), relación *endo/exo* >98:2 (¹H-RMN). ^c Rendimiento, por recristalización o cromatografía en columna.

^d *ee* determinado tras purificación. ^e Reacción realizada con el fosforamidito (*R_a,S,S*)-**242**.

^f Reacción realizada con el fosforamidito (*R_a,R,R*)-**242**. ^g Reacción realizada con 3% molar del catalizador (*S_a,R,R*)-**242**-AgClO₄.

5.1.2. Estudio de los complejos **243** y **244**

Los complejos **243** y **244** formados por el ligando **242** y AgClO₄ (Figura 42) resultaron ser más inestables que los análogos complejos de (*R*)- y (*S*)-Binap-AgClO₄ **217** y **218**, teniendo que emplearse *in situ* en la reacción o almacenados en disolución de tolueno bajo atmósfera inerte y en ausencia de luz. Los correspondientes complejos **243** y **244** se aislaron tras la reacción del

fosforamidito **242** y AgClO_4 a temperatura ambiente, en tolueno tras 1 h. El complejo **243** fue obtenido con rendimiento cuantitativo y también caracterizado por experimentos de ESI-MS, mostrando una señal (M^++1) a 647 y una señal minoritaria a 1187 (Gráfico 6). Este mismo experimento reveló un pico a 1187 y otro muy pequeño a 646 para el complejo **244**, generado al mezclar el ligando con la sal de plata en relación 2:1 (Gráfico 7). En ambos casos, el disolvente polar eliminaba el anión perclorato. Cuando al complejo **243** se le adicionó el iminoéster **81a** y Et_3N se observó un pico a 824 y otro minoritario a 1000, correspondientes a la coordinación de una molécula de iminoéster **81a** o dos al complejo **243**, respectivamente (Gráfico 8). Al contrario que los complejos del tipo Binap- AgClO_4 **217** y **218**, éstos pudieron diferenciarse por espectroscopía ^{31}P -RMN [^{31}P -RMN (CDCl_3) **243** (10% ácido polifosfórico acuoso como patrón interno) δ (ppm): 126,91 (banda ancha); ^{31}P -RMN (CDCl_3) **244** (10% ácido polifosfórico acuoso como patrón interno) δ (ppm): 124,91 (banda ancha) y 132,01 (banda ancha)]. Al adicionar al complejo **243** el iminoéster **81a** y Et_3N , éste se desagregó formando un complejo más definido que pudo observarse por espectroscopía ^{31}P -RMN [^{31}P -RMN (CDCl_3) **243-81a** (10% ácido polifosfórico acuoso como patrón interno) δ (ppm): 125,06 (d, $J_{\text{P-Ag}(107)} = 76$ Hz), 133,61 (d, $J_{\text{P-Ag}(107)} = 73$ Hz)].

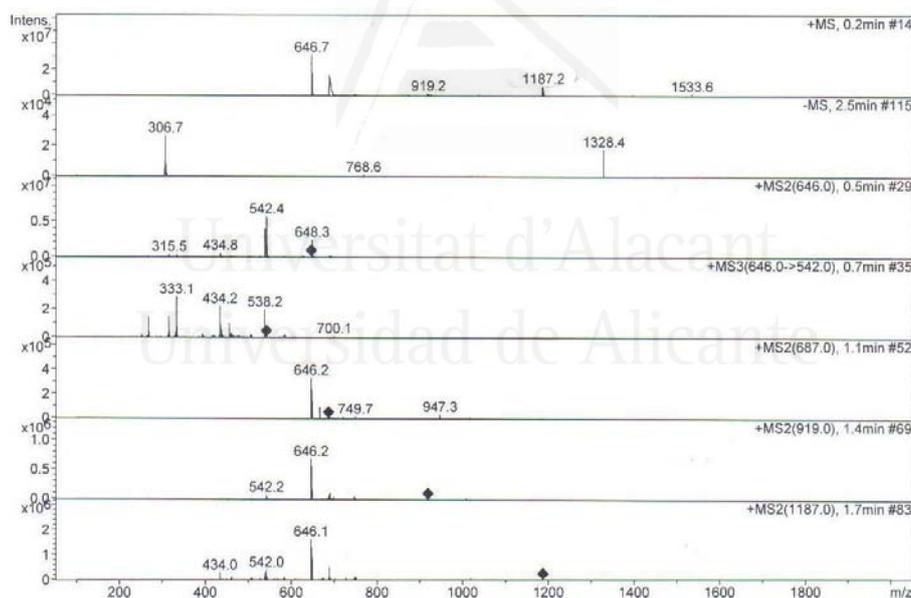


Gráfico 6

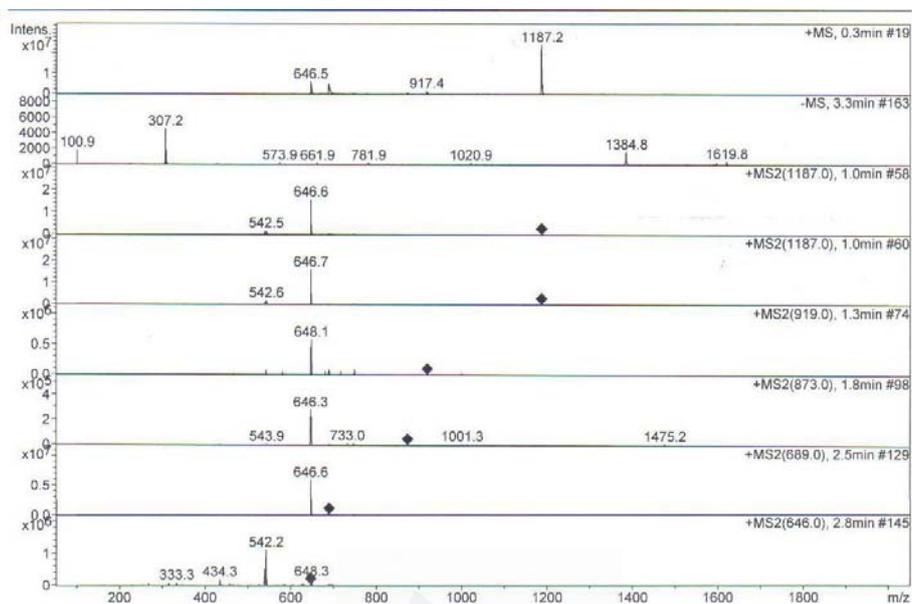


Gráfico 7

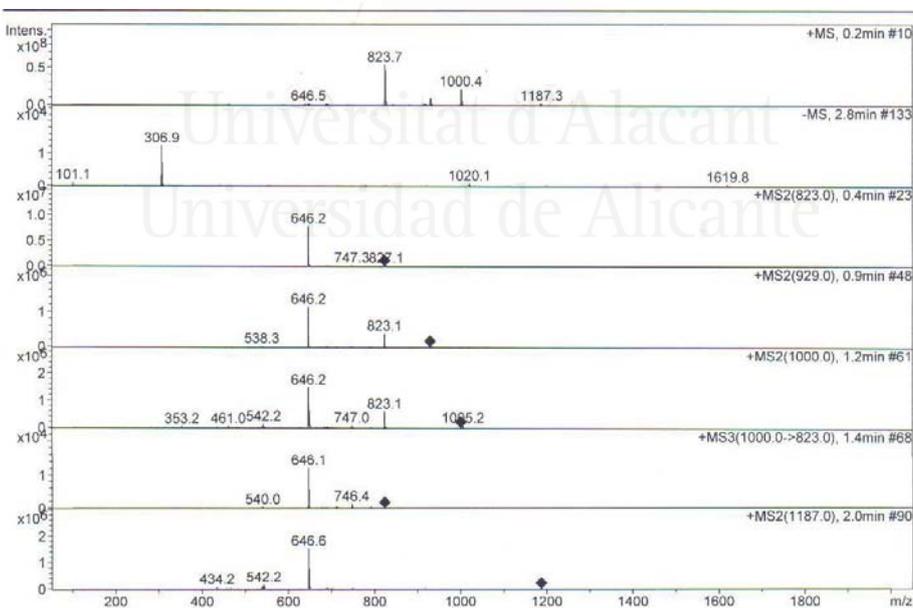


Gráfico 8

Los complejos **243** y **244** se pudieron analizar por difracción de rayos X de monocristal, obteniéndose una información importante del estado sólido de los complejos mencionados. El complejo **243** forma láminas entrecruzadas (Figura 43), presentando una formación polimérica típica de complejos de plata, independientemente de tratarse de ligandos mono- o bidentados.¹⁰⁹ Para poder observar mejor las aproximaciones de los átomos se diferenciaron dos moléculas de ligando del entramado de la Figura 43, como se muestra en la Figura 44. En esta perspectiva se observa que el catión de plata está directamente coordinado con el átomo de fósforo de la primera molécula de ligando, y además se coordina con el orbital π de un anillo aromático del sistema bencílico de una segunda molécula de fosforamidito (Figura 44).

Por otro lado, la estructura de la especie catalítica **244**, también determinada mediante difracción de rayos X, es menos compleja que la del complejo **243**, debido a que el mayor carácter coordinante del átomo de fósforo inhibe la mencionada interacción π con el catión de plata presente en **243** (Figura 45).



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

¹⁰⁹ a) Reger, D. L.; Semeniuc, R. F.; Elgin, J. D.; Rassolov, V.; Smith, M. D. *Cryst. Growth Des.* **2006**, *6*, 2758. b) Brandys, M.-C.; Puddephatt, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3946. c) Munakata, M.; Wen, M.; Suenaga, Y.; Kuroda-Sowa, T.; Maekawa, M.; Anahata, M. *Polyhedron* **2001**, *20*, 2037. d) Mamula, O.; von Zelewsky, A.; Bark, T.; Bernardinelli, G. *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3129; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2945.

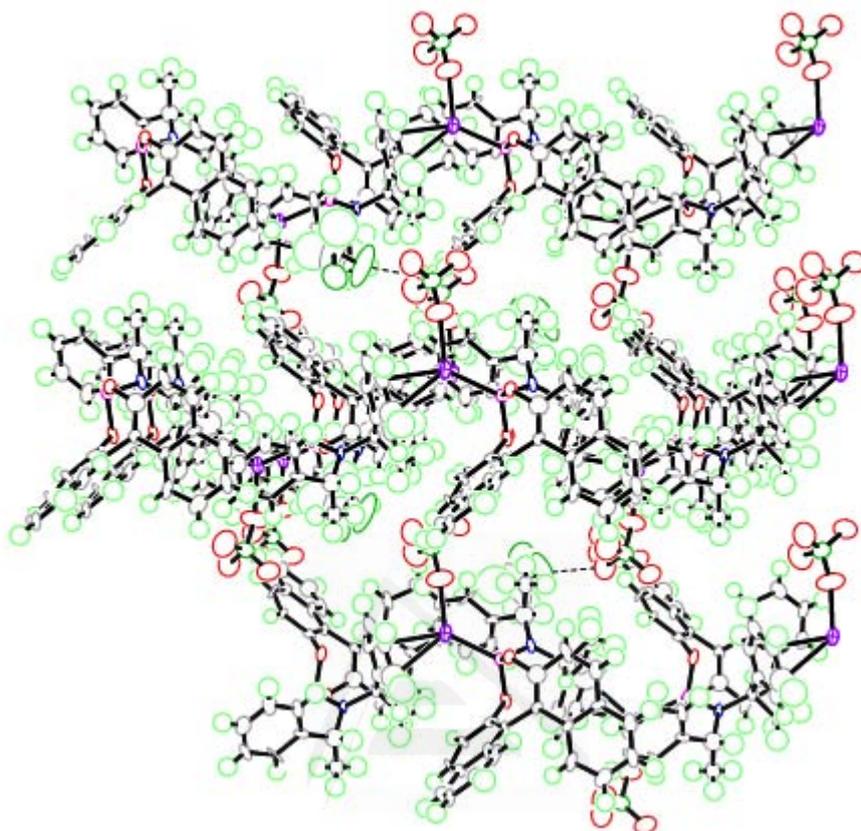
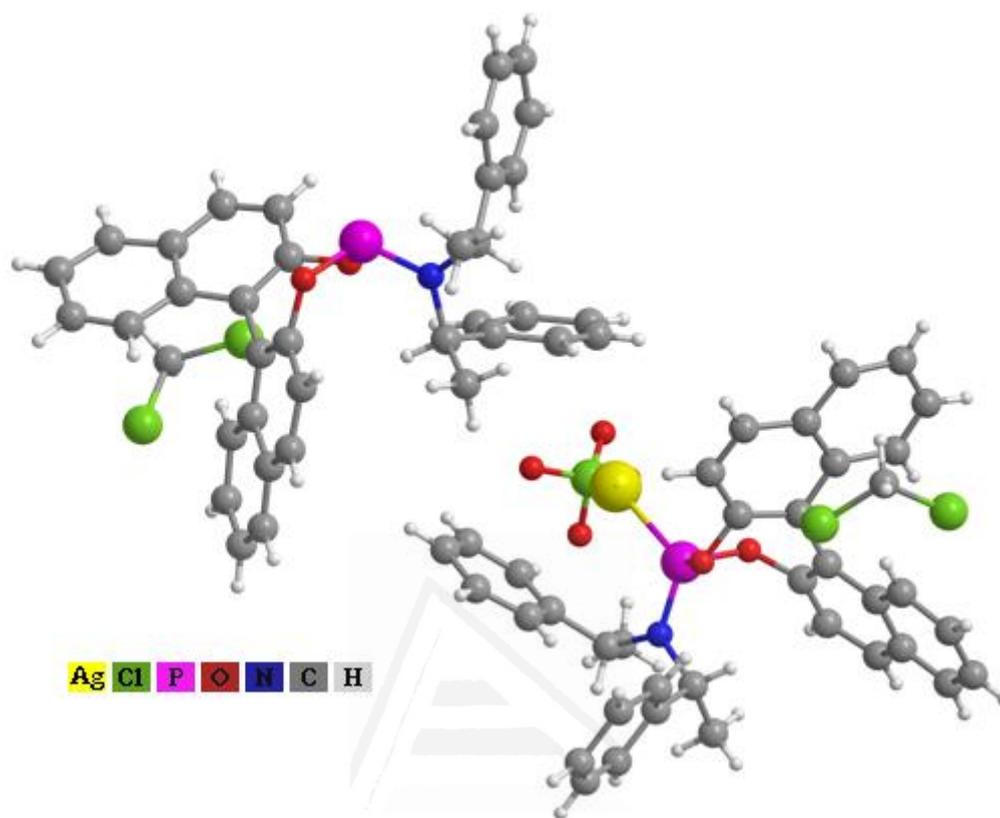


Figura 43. Gráfico ORTEP dibujado del compuesto 243.

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Figura 44
Universidad de Alicante

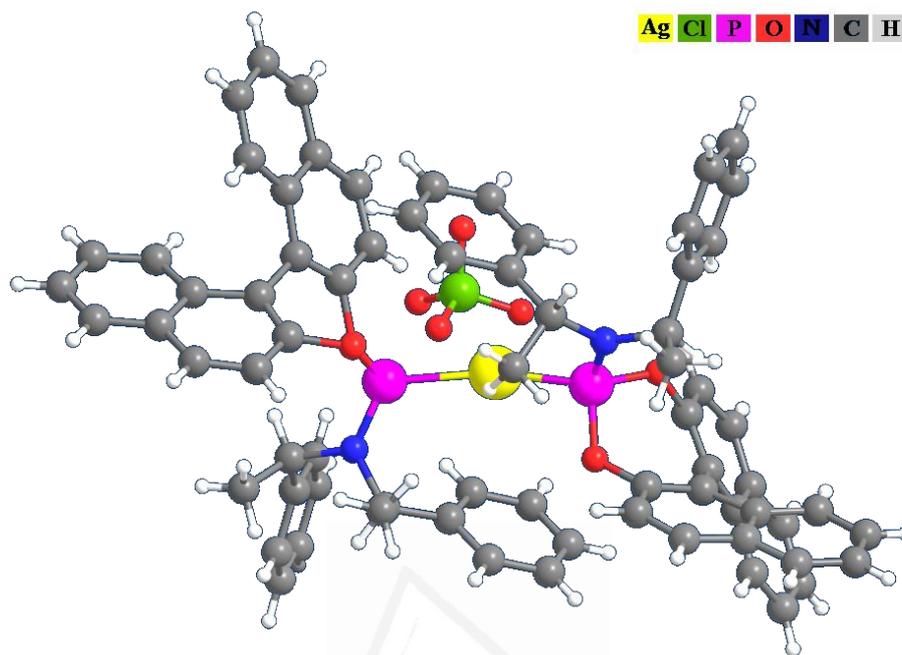


Figura 45

Siguiendo con la tendencia del capítulo anterior, para comprobar la estabilidad térmica del complejo activo **243** se realizó un estudio termogravimétrico (TG) así como un análisis térmico diferencial (ATD) simultáneo, en una atmósfera oxidante (Gráfico 9). En la termogravimetría del complejo activo **243** se aprecia una pequeña variación de peso inicial debido al agua de hidratación que finaliza aproximadamente a los 150 °C, empezando la pérdida gradual de peso debido a una descomposición progresiva a 170 °C en las que se detectan procesos exotérmicos considerables a 200, 550 y 840 °C.

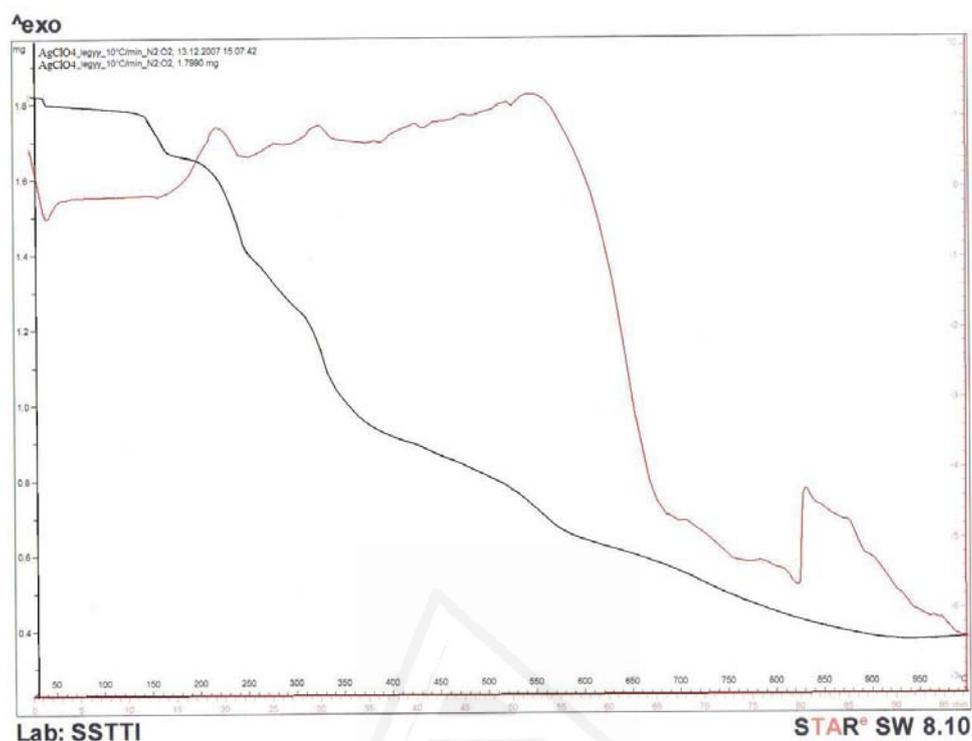


Gráfico 9

Una vez estudiadas las características del complejo **243**, se analizó el efecto que podía tener el exceso enantiomérico de éste en la cicloadición 1,3-dipolar. Esto se analizó en la formación del cicloadducto **235a**, obteniéndose un ligero efecto no lineal negativo como se observa en el Gráfico 10. La proximidad a la linealidad podría implicar a especies monoméricas activas en disolución, lo cual también vendría justificado por la ya comentada desagregación del complejo laminar por parte del 1,3-dipolo.

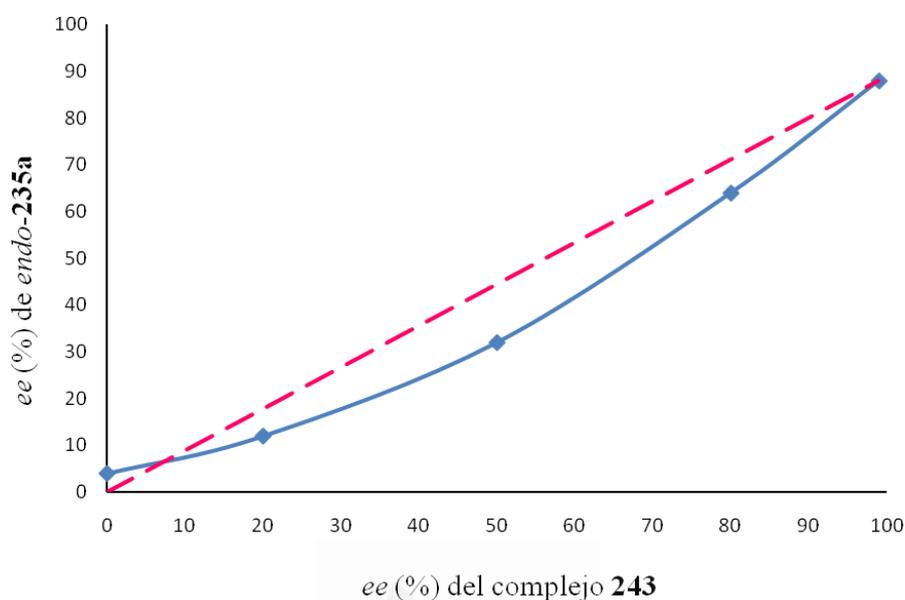


Gráfico 10

5.1.3. Cicloadición 1,3-dipolar enantioselectiva de iluros de azometino derivados de glicina

Para conocer la versatilidad del complejo **243** en el proceso de cicloadición 1,3-dipolar enantioselectiva se empleó acrilato de *tert*-butilo **19c** y diferentes iluros de azometino, derivados de glicina, estudiándose la influencia del sustituyente aromático y del grupo éster, empleando DABCO o Et₃N como base a 0 o a -20 °C (Esquema 59, Tabla 15).

Esquema 59

Tabla 15. Cicloadición 1,3-dipolar de iminoglicinatos derivados de glicina (**81** y **198**) y acrilato de *tert*-butilo **19c** catalizada por (*S_w*,*R,R*)-**242**-AgClO₄.

Entrada	Ar	R	Base	T (°C)	Producto <i>endo</i> - 235 y 245		
					Nº	Rto. (%) ^a	<i>ee</i> _{endo} (%) ^b
1	Ph	Me	Et ₃ N	-20	235a	80	80 (80)
2	Ph	Me	DABCO	-20	235a	80	88 (88)
3	Ph	Pr ⁱ	Et ₃ N	-20	245a	83	>99 (>99)
4	Ph	Pr ⁱ	DABCO	-20	245a	81	>99 (>99)
5	2-CH ₃ C ₆ H ₄	Me	DABCO	0	235c	78	90 (90)
6	2-CH ₃ C ₆ H ₄	Me	DABCO	-20	235c	83	98 (98)
7	2-ClC ₆ H ₄	Me	DABCO	0	235d	79	88 (90)
8	2-ClC ₆ H ₄	Me	DABCO	-20	235d	80	96 (>99)
9	4-CH ₃ C ₆ H ₄	Me	Et ₃ N	-20	235e	78	80 (80)
10	4-CH ₃ C ₆ H ₄	Me	DABCO	0	235e	77	80 (82)
11	4-CH ₃ C ₆ H ₄	Me	DABCO	-20	235e	77	82 (84)
12	4-CH ₃ C ₆ H ₄	Pr ⁱ	Et ₃ N	-20	245e	80	90 (92)
13	4-CH ₃ C ₆ H ₄	Pr ⁱ	DABCO	0	245e	78	88 (90)
14	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	Me	DABCO	0	235f	77	88 (88)
15	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	Me	DABCO	-20	235f	79	90 (92)
16	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	Pr ⁱ	Et ₃ N	-20	245f	80	98 (98)
17	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	Pr ⁱ	DABCO	0	245f	76	88 (90)
18	4-ClC ₆ H ₄	Me	DABCO	0	235g	77	84 (86)

Entrada	Ar	R	Base	T (°C)	Producto <i>endo</i> - 235 y 245		
					Nº	Rto. (%) ^a	<i>ee</i> _{endo} (%) ^b
19	4-ClC ₆ H ₄	Me	DABCO	-20	235g	76	88 (90)
20	4-ClC ₆ H ₄	Pr ⁱ	Et ₃ N	-20	245g	78	90 (94)
21	4-ClC ₆ H ₄	Pr ⁱ	DABCO	0	245g	77	84 (86)
22	2-naftilo	Me	Et ₃ N	-20	235b	84	90 (92)
23	2-naftilo	Me	DABCO	0	235b	78	80 (80)
24	2-naftilo	Me	DABCO	-20	235b	76	86 (88)

^a Rendimiento aislado tras cromatografía en columna o recristalización del producto *endo*.

^b Exceso enantiomérico del crudo determinado por HPLC (columna quiral AS). Entre paréntesis los *ee* de los compuestos purificados, relación *endo/exo* >98:2 (¹H RMN).

La modificación del anillo aromático implica un cambio estereoelectrónico, que puede hacer disminuir la enantioselectividad. Sin embargo, este descenso puede corregirse con la selección del grupo éster (R = Me, R = Prⁱ) y la base (DABCO o Et₃N). Por un lado, los ariliminoésteres *o*-sustituídos prefieren el grupo éster metílico, en lugar de isopropílico, y DABCO como base (Tabla 15, entradas 5-8). Por otro lado, cuando se emplearon ariliminoésteres *p*-sustituídos se observó una mayor enantioselectividad cuando el grupo éster era isopropílico **198** (Tabla 15, compárense entradas 12 y 9) y la base Et₃N (Tabla 15, compárense entradas 12, 16 y 20 con 11, 17 y 19, respectivamente). Al comparar el sustituyente del anillo aromático se vio que los mejores resultados se obtenían cuando el sustituyente era el grupo metoxi situado en posición *para* (Tabla 15, compárense entradas 14-17 con 9-13 y 18-21). En el caso de introducir sustituyente aromático más voluminoso, como 2-naftilo se observó un ligero aumento en la enantioselectividad con respecto al grupo fenilo en el iminoéster metílico (Tabla 15, compárense entradas 22 y 24 con 1 y 2). Finalmente, en lo que respecta a la temperatura, se confirmó lo estudiado anteriormente para el iminoéster **81a** en la Tabla 14, es decir, que la mejor enantioselectividad se producía a -20 °C.

5.1.4. Cicloadición 1,3-dipolar enantioselectiva de iluros de azometino derivados de aminoácidos α -sustituídos y acrilato de *terc*-butilo

Cuando se emplearon benzaldiminoésteres derivados de (*S*)-alanina, (*S*)-fenilalanina, y (*S*)-leucina para llevar a cabo la cicloadición 1,3-dipolar con acrilato de *terc*-butilo **19c** se obtuvieron los correspondientes cicloadductos *endo* **248**, **249** y **250** diastereoselectivamente (*endo/exo* >98:2, Esquema 60 y Tabla 16) con buenos excesos enantioméricos.

Esquema 60

Tabla 16. Cicloadición 1,3-dipolar de iminoglicinatos derivados de α -aminoácidos (**18**, **246** y **247**) y acrilato de *tert*-butilo **19c** catalizadas por (*S_a*,*R,R*)-**242**-AgClO₄.

Entrada	Ar	R	Base	T (°C)	Producto <i>endo</i> - 248-250		
					Nº	Rto. (%) ^a	<i>ee</i> _{endo} (%) ^b
1	2-tienilo	Me	Et ₃ N	25	248h	78	58 (60)
2	2-tienilo	Me	Et ₃ N	0	248h	77	88 (88)
3	2-tienilo	Me	Et ₃ N	-20	248h	77	92 (92)
4	2-tienilo	Me	DABCO	0	248h	75	86 (86)
5	2-tienilo	Me	DABCO	-20	248h	75	88 (88)
6	Ph	Me	Et ₃ N	0	248a	78	82 (84)
7	Ph	Me	Et ₃ N	-20	248a	78	92 (94)
8	Ph	Me	DABCO	0	248a	77	88 (88)
9	Ph	Bn	Et ₃ N	0	249a	78	86 (86)
10	Ph	Bn	Et ₃ N	-20	249a	77	98 (98)
11	2-tienilo	Bu ⁱ	Et ₃ N	25	250h	74	66 (68)
12	2-tienilo	Bu ⁱ	Et ₃ N	0	250h	74	72 (72)
13	2-tienilo	Bu ⁱ	Et ₃ N	-20	250h	70	82 (84)
14	2-tienilo	Bu ⁱ	DABCO	0	250h	68	60 (62)

^a Rendimiento aislado tras cromatografía en columna o recristalización del producto *endo*.^b Exceso enantiomérico del crudo determinado por HPLC (columna quiral OD-H y AD) Entre paréntesis los *ee* de los compuestos purificados, relación *endo/exo* >98:2 (¹H RMN).

Normalmente, la introducción de sustituyentes en posición α al carbonilo produce un serio descenso en la enantioselectividad y el rendimiento de la reacción, sin embargo, en este proceso se obtuvieron los cicloaductos correspondientes con elevada enantioselectividad. Los mejores resultados se alcanzaron al llevar a cabo la reacción empleando Et_3N como base a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ en comparación con las diferentes condiciones ensayadas (Tabla 16, entradas 3, 7, 10 y 13). Cabe comentar que la cicloadición 1,3-dipolar de iminoésteres derivados de alanina **18** y acrilato de *tert*-butilo **19c** se completó tras 17 h de reacción y 1,1 equivalentes del dipolarófilo, mientras que las cicloadiciones de iminoésteres derivados de fenilalanina **246** y leucina **247** y acrilato de *tert*-butilo **19c** se completaron empleando 3 equivalentes de éste y un tiempo de reacción de 2-3 días. También se observó una velocidad de reacción mayor cuando el grupo arilo del iminoéster era tienilo en lugar de fenilo, lo que probablemente se deba a la coordinación del átomo de azufre del grupo tienilo con el átomo de plata. Este metalodipolo es un intermedio más plano y por lo tanto reacciona más fácilmente que cuando hay un grupo fenilo. En el caso de fenilo como sustituyente se ha observado que el anillo pierde coplanaridad para que su nube π se coordine con el catión plata, dificultando su aproximación con el alqueno. Esta hipótesis se pudo confirmar mediante experimentos NOESY (Figura 46) llevados a cabo en acetona deuterada con las iminas **18a** (Ar = Ph), **18h** (Ar = 2-tienilo) y **247h** (Ar = 2-tienilo), AgClO_4 y Et_3N en cantidades estequiométricas. Mientras que en el caso de las iminas **18h** y **247h** se observó nOe del hidrógeno en posición 3 del tienilo con el hidrógeno contiguo del iminoéster (Figura 46, **251** y **253**), en el caso de la imina **18a** no se observó nOe del hidrógeno en posición 2 del fenilo con el hidrógeno contiguo del iminoéster (Figura 46, **252**).

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Figura 46

La importancia de este proceso con iminoésteres derivados de aminoácidos α -sustituidos radica en la síntesis enantioselectiva del cicloaducto **250h**, que es un precursor del compuesto **4** inhibidor del VHC, pudiendo sintetizarse así éste de forma enantioselectiva.

5.1.5. Cicloadición 1,3-dipolar enantioselectiva de iluros de azometino derivados de glicina y otros dipolarófilos

Para contrastar la versatilidad de este sistema catalítico **242**-AgClO₄ con respecto al complejo de Binap-AgClO₄ **112**, se realizó la cicloadición con otros dipolarófilos como maleato de dimetilo, fumaratos y maleimidias empleando como base DABCO o Et₃N a diferentes temperaturas (Tabla 17). Los mejores resultados se obtuvieron cuando se emplearon fumaratos de isopropilo e isobutilo y *N*-metil- y *N*-etilmaleimida (Tabla 17, entradas 8, 11, 16 y 18). En el caso de los diferentes fumaratos se observó que un mayor impedimento estérico de los grupos éster favorecía la enantioselectividad, obteniéndose mayores excesos enantioméricos cuando el dipolarófilo era fumarato de isopropilo o de isobutilo en lugar de fumarato de metilo (Tabla 17, compárense entradas 6-12 con 3-5). Entre todos los dipolarófilos empleados cabe destacar el diferente comportamiento de NMM respecto de otros alquenos, ya que la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente en un tiempo de 6 horas, formándose el cicloaducto *endo*-**216a** con excelente enantioselectividad (Tabla 17, entrada 16).

Tabla 17. Cicloadición 1,3-dipolar de **81a** y diferentes dipolarófilos catalizadas por el complejo (*S_aR,R*)-**242**-AgClO₄.

Entrada	Cicloaducto N°	Base	T (°C)	Rto. (%) ^a	<i>ee</i> (%) ^b
1	Me	Et ₃ N	25	-	52 (54)
2		Et ₃ N	0	-	64
3		Et ₃ N	25	-	52
4	Me	Et ₃ N	0	-	56
5		DABCO	0	-	66

Entrada	Cicloaducto N°	Base	T (°C)	Rto. (%) ^a	<i>ee</i> (%) ^b
6	Prⁱ	Et ₃ N	25	-	62
7		Et ₃ N	0	-	72
8		Et ₃ N	-20	81	82 (82)
9		DABCO	0	-	66
10		Et ₃ N ^c	25	-	50
11	R₁₁	DABCO	0	79	82 (82)
12		DABCO	-20	-	78
13		Et ₃ N	25	-	20
14	Me	Et ₃ N	0	-	30
15		DABCO	0	-	20
16		Et ₃ N	25	85	>99 (>99) ^c
17		Et ₃ N	25	-	80
18		Et ₃ N	0	78	82 (82)
19		DABCO	0	-	40

^a Rendimiento del producto aislado por recristalización o cromatografía en columna.

^b Exceso enantiomérico del crudo determinado por HPLC (columna quiral AS y OD-H). Entre paréntesis los *ee* de los compuestos purificados, relación *endo/exo* >98:2 (¹H RMN).

^c Reacción llevada a cabo en 6 h.

5.1.6. Empleo de otros fosforamiditos como ligandos

Debido a la importancia del cicloaducto **250h** como precursor del compuesto inhibidor del VHC **4**, se realizó un estudio comparativo de diferentes fosforoamiditos¹⁰⁷ (Figura 47) como ligandos, con el fin de obtener la mayor enantioselectividad posible para dicho cicloaducto. Así, además de Monophos (*S*)-**241** y del ligando no cooperativo (*R_o*,*R,R*)-**242**, se seleccionaron otros fosforamiditos similares al ligando (*S_o*,*R,R*)-**242** con menor o mayor impedimento estérico, **254** y **255** respectivamente, comparándose también los ligandos cooperativos como los no cooperativos.



Figura 47

Estos fosforamiditos son comercialmente asequibles, pero debido a su fácil síntesis se prepararon mediante los diversos métodos descritos por los correspondientes autores, partiendo siempre del Binol enriquecido enantioméricamente (Esquema 61).¹⁰⁷

¹⁰⁷ a) Hulst, R.; de Vries, N. K.; Feringa, B. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 699. b) Arnold, L. A.; Imbos, R.; Mandoli, A.; de Vries, A. H. M.; Naasz, R.; Feringa, B. L. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2865. c) Polet, D.; Alexakis, A.; Tissot-Croset, K.; Corminboeuf, C.; Ditrich, K. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 3596. d) Rimkus, A.; Sewald, N. *Org. Lett.* **2003**, 5, 79. e) Eberhardt, L.; Armspach, D.; Harrowfield, J.; Matt, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 839. f) *Organic Syntheses*, Eds: Scot, E., Dinamarca, 2008, 238.

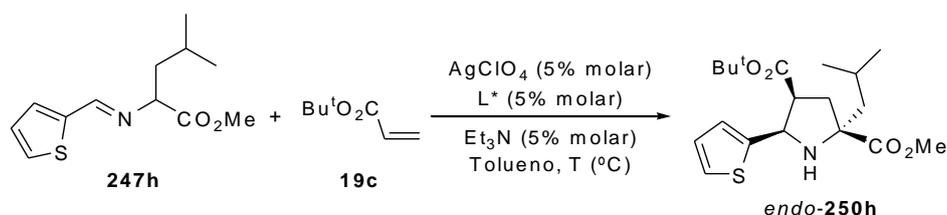


Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Esquema 61

La cicloadición 1,3-dipolar para la síntesis del cicloaducto *endo*-**250h** se realizó con las mejores condiciones obtenidas para el ligando (*S_w*,*R,R*)-**242** (Esquema 62, Tabla 18, entradas 1 y 2). El ligando (*S*)-Monophos **241** generó el cicloaducto *endo*-**250h** con menor enantioselectividad, lo que indicaba la necesidad de un mayor impedimento estérico (Tabla 18, compárense entrada 2 y 3). Con el ligando no cooperativo (*R_w*,*R,R*)-**242** también se confirmó una menor enantioselectividad en el proceso de cicloadición respecto del (*S_w*,*R,R*)-**242** (Tabla 18, compárense entradas 4 y 5 con 1 y 2). Cuando se emplearon los fosforamiditos **254**, menos impedidos estéricamente que los anteriores, **242**, se observó una disminución de la enantioselectividad al igual que ocurría al emplear **241** (Tabla 18, compárense entradas 6-9 con 1-2 y 4-5), siendo el ligando cooperativo el que producía mayores excesos enantioméricos de los dos (Tabla 18, compárense entradas 6 y 7 con 8 y 9, respectivamente). Los fosforamiditos **255**, ligeramente más impedidos que **242**, hicieron aumentar la enantioselectividad del proceso

(Tabla 18, compárense entradas 10-12 con 1-2 y 4-5, respectivamente), sin embargo, en este caso el ligando no cooperativo fue más enantioselectivo que el ligando cooperativo (Tabla 18, compárense entrada 11 y 12), obteniéndose el cicloaducto *endo*-**250h** con excelente exceso enantiomérico.



Esquema 62

Tabla 18. Evaluación de los diferentes fosforamiditos en la síntesis enantioselectiva del cicloaducto *endo*-**250h**.

Entrada	L*	T (°C)	Producto <i>endo</i> - 250h	
			Rto. (%) ^a	<i>ee</i> _{endo} (%) ^b
1	(<i>S_a</i> , <i>R,R</i>)- 242	0	74	72 (72)
2	(<i>S_a</i> , <i>R,R</i>)- 242	-20	70	82 (84)
3	(<i>S</i>)- 241	-20	-	26
4	(<i>R_a</i> , <i>R,R</i>)- 242	0	-	70 ^c
5	(<i>R_a</i> , <i>R,R</i>)- 242	-20	-	70 ^c
6	(<i>S_a</i> , <i>R</i>)- 254	0	-	50
7	(<i>S_a</i> , <i>R</i>)- 254	-20	-	62
8	(<i>R_a</i> , <i>R</i>)- 254	0	-	22 ^c
9	(<i>R_a</i> , <i>R</i>)- 254	-20	-	22 ^c
10	(<i>R_a</i> , <i>S,S</i>)- 255	0	71	82 (82) ^c
11	(<i>R_a</i> , <i>S,S</i>)- 255	-20	70	84 (84) ^c
12	(<i>R_a</i> , <i>R,R</i>)- 255	-20	70	88 (90) ^c

^a Rendimiento aislado por cromatografía en columna. ^b Exceso enantiomérico del crudo determinado por HPLC (columna quiral AD). Entre paréntesis los *ee* de los compuestos purificados, relación *endo/exo* >98:2 (¹H RMN). ^c Se obtuvo el cicloaducto *ent-endo*-**250h**.

Con los resultados que se muestran en la Tabla 18 también se pudo observar que la parte quiral del ligando que determinaba la configuración del cicloadducto formado era la del binaftilo, obteniéndose la configuración (2*S*,4*S*,5*R*) para el cicloadducto formado cuando la reacción se llevaba a cabo con los ligandos derivados de (*S*)-Binol, y (2*R*,4*R*,5*S*) cuando se empleaban los derivados del (*R*)-Binol. Por otro lado, la quiralidad del resto unido al átomo de nitrógeno se podría considerar necesario para hacer un ajuste de la enantioselectividad más fino.

5.1.7. Síntesis del compuesto antiviral **4**

Debido a la importancia del compuesto **4** como inhibidor del VHC, se decidió prepararlo a partir de su precursor **250h** sintetizado con buena enantioselectividad empleando los fosoramiditos **242** y **255** (Tabla 18, entradas 2 y 10-12).

La síntesis de la molécula (–)- y (+)-**4** enantioméricamente enriquecida fue llevada a cabo a partir del cicloadducto puro (2*R*,4*R*,5*S*)-*ent*-**250h** y (2*S*,4*S*,5*R*)-**250h** (Esquema 63). Cada enantiómero fue transformado en su correspondiente amida **256** tras tratamiento con cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo y trietilamina a reflujo de diclorometano con un rendimiento del 88% y un 84% de *ee* (Esquema 63). La síntesis de (+)- y (–)-**4** se realizó empleando dos pasos de reacción a partir de **256**, el primero utilizando ácido trifluoroacético en diclorometano para realizar la hidrólisis del éster *tert*-butílico, y el segundo, empleando una disolución de KOH en MeOH/H₂O a reflujo que produjo la hidrólisis del éster metílico, obteniéndose el ácido tras posterior adición de ácido clorhídrico diluido. El exceso enantiomérico de ambos (–)- y (+)-**4** (86%) demostró que no se producía ninguna epimerización durante estos pasos de reacción, hallándose el rendimiento global en el rango de 43-45% (Esquema 63), obteniéndose dichos productos con cantidades despreciables de plata (0,7 ppm) y de estaño (3,6 ppm) según los análisis efectuados mediante espectrometría de masas con plasma de acoplamiento inductivo (ICP-MS). La configuración absoluta esperada para (–)- y (+)-**4** fue confirmada por HPLC de acuerdo al análisis descrito por el grupo de Burton.^{10a}

¹⁰ a) Burton, G.; Ku, T. W.; Carr, T. J.; Kiesow, T.; Sarisky, R. T.; Lin-Goerke, J.; Baker, A.; Earnshaw, D. L.; Hofmann, G. A.; Keenan, R. M.; Dhanak, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1553.

**Esquema 63**

En vista de los resultados obtenidos, se puede resumir diciendo que los complejos monodentados fosforamidito-Ag^I son catalizadores quirales muy eficientes para llevar a cabo cicloadiciones 1,3-dipolares enantioselectivas entre iluros de azometino y diferentes dipolarófilos. Este tipo de complejos monodentados generará nuevas oportunidades en esta y otras reacciones ya que tienen la capacidad de solventar inconvenientes estéricos de los componentes de la cicloadición modificando la temperatura, la base y el sustituyente del grupo éster. En especial, cabe destacar la importancia de estos complejos monodentados fosforamidito-plata en la síntesis del precursor **250h** de un compuesto inhibidor del VHC **4**. Así, se pudo obtener este compuesto **4**, con la mayor enantioselectividad publicada hasta ahora, al emplear los complejos formados a partir de los fosforamiditos del tipo **242** y **255** (88-94% *ee*).

5.2. PARTE EXPERIMENTAL

5.2.1. General

(Véase apartado 3.2.1. y 4.2.1.)

5.2.2. Síntesis de iminoésteres ⁷²

(Véase apartado 3.2.2.)

5.2.3. Síntesis de fosforamiditos

Se emplearon diferentes metodologías dependiendo del fosforamidito a sintetizar:

2,2,-*O,O*-(1,1,-*binafetil*)-*O,O*-dioxo-*N,N*-dimetilfosfolidina [(*S*)-*Monophos*]
[(*S*)-**241**]^{107a}

A una disolución de (*S*)-Binol **109** (3 mmol, 0,86 g) en tolueno (5 mL) se le adicionó *tris*-dimetilaminofosfano [P(NMe₂)₃] (3,3 mmol, 0,6 mL) bajo atmósfera de argón a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó agitando durante 12 horas. La espuma obtenida se recristalizó en éter obteniéndose un 83% de de producto puro (2,5 mmol, 0,9 g).

Preparación de los fosforamiditos 242, 254 y 255^{107b,c,d,e,f}

A una disolución de Et₃N (14,8 mmol, 2 mL) en CH₂Cl₂ (5 mL) a 0 °C y bajo atmósfera inerte se le añadió PCl₃ (2,1 mmol, 0,2 mL) y la amina quiral correspondiente (2 mmol), dejando esta mezcla con agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C para adicionar el diol (2 mmol) correspondiente. A continuación se dejó alcanzar de nuevo temperatura ambiente para dejar agitándose durante 12 horas. Se hidrolizó la mezcla y lavó con agua la fase orgánica varias veces. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtro y se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniéndose así un crudo que se purificó mediante cromatografía en columna. El fosforamidito correspondiente puro se generó con buenos rendimientos (70-85%).

5.2.4. Reacción de cicloadición 1,3-dipolar enantioselectiva

Una disolución del iminoéster correspondiente (0,4 mmol) y del dipolarófilo correspondiente (0,4 mmol) en tolueno (5 mL), se adicionó a la suspensión del complejo (0,02 mmol) en tolueno (5 mL), generado *in situ* por la mezcla del fosforamidito (0,022 mmol) y AgClO₄ (0,02 mmol, 4,15 mg) en tolueno (2 mL). A la suspensión resultante se le adicionó trietilamina (0,02 mmol, 3μl) o DBU (0,02 mmol, 3 mg) y se agitó durante 16-48 h en ausencia de luz. La disolución fue

⁷² Casas, J.; Grigg, R.; Nájera, C.; Sansano, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1971.

¹⁰⁷ a) Hulst, R.; de Vries, N. K.; Feringa, B. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 699. b) Arnold, L. A.; Imbos, R.; Mandoli, A.; de Vries, A. H. M.; Naasz, R.; Feringa, B. L. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2865. c) Polet, D.; Alexakis, A.; Tissot-Croset, K.; Corminboeuf, C.; Ditrich, K. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 3596. d) Rimkus, A.; Sewald, N. *Org. Lett.* **2003**, 5, 79. e) Eberhardt, L.; Armspach, D.; Harrowfield, J.; Matt, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 839. f) *Organic Syntheses*, Eds: Scot, E., Dinamarca, 2008, 238.

filtrada y evaporada obteniéndose un residuo orgánico que se purificó por recristalización o mediante cromatografía en columna.

(2*S*,4*S*,5*R*)-5-*Fenil*-2,4-pirrolidinodicarboxilato de 4-*terc*-butil y 2-*metilo* (235a)⁷³

(2*S*,4*S*,5*R*)-5-(2-*Naftil*)-2,4-pirrolidinodicarboxilato de 4-*terc*-butil y 2-*metilo* (235b)⁷³

(2*S*,4*S*,5*R*)-5-(2-*Metilfenil*)-2,4-pirrolidinodicarboxilato de 4-*terc*-butil y 2-*metilo* (235c)⁷³

(2*S*,4*S*,5*R*)-5-(2-*Clorofenil*)-2,4-pirrolidinodicarboxilato de 4-*terc*-butil y 2-*metilo* (235d)⁷³

(2*S*,4*S*,5*R*)-5-(4-*Metilfenil*)-2,4-pirrolidinodicarboxilato de 4-*terc*-butil y 2-*metilo* (235e)⁷³

(2*S*,4*S*,5*R*)-5-(4-*Metoxifenil*)-2,4-pirrolidinodicarboxilato de 4-*terc*-butil y 2-*metilo* (235f)⁷³

(2*S*,4*S*,5*R*)-5-(4-*Clorofenil*)-2,4-pirrolidinodicarboxilato de 4-*terc*-butil y 2-*metilo* (235g)⁷³

(2*S*,4*S*,5*R*)-5-*Fenil*-2,4-pirrolidinodicarboxilato de 4-*terc*-butil y 2-*isopropilo* (245a)

Aceite viscoso; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +20,1^{\circ}$ ($c = 0,9$, CHCl_3 , 99% *ee* según HPLC); R_f : 0,46 (*n*-hexano/acetato de etilo: 3/2); IR (KBr) ν : 1727, 1705, 2977 cm^{-1} ; ^1H RMN δ_{H} : 1,03 [s, 9H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1,30 [d, $J = 6,3$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2,26 (m, 1H, CH_2), 2,44 (m, 1H, CH_2), 2,69 (s ancho, 1H, NH), 3,26 (m, 1H, CHCO_2Bu^t), 3,89 (dd, $J = 8,4, 8,4$ Hz, 1H, CHCO_2Pr^i), 4,48 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, CHPh), 5,15 [sept, $J = 6,3$, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 7,21-7,38 (m, 5H, ArH); ^{13}C RMN δ_{C} : 21,8 [$\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 27,4 [$\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 34,3 (CH_2),

⁷³ Chen, C.; Li, X.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10174.

50,3 (CHCO₂Bu^t), 60,2 (CHCO₂Prⁱ), 65,6 [CO₂CH(CH₃)₂], 68,6 (Ph-CH), 80,5 [CO₂C(CH₃)₃], 127,2, 127,3, 128,1 (ArCH), 139,5 (ArC), 171,8, 172,8 (CO₂Prⁱ, CO₂Bu^t); EM (IE) *m/z* (%): 333 (M⁺, 0,78%), 246 (47), 205 (12), 191 (13), 190 (100), 172 (13), 163 (11), 145 (12), 144 (31), 117 (22); EM de alta resolución calculado para C₁₉H₂₇NO₄: 333,1940, encontrado: 333,1929; HPLC (columna AS, 1 mL/min, *n*-hexano/*i*-PrOH: 99:1, λ 220 nm), t_{Rmax} = 15,3 min, t_{Rmin} = 58,5 min.

(2*S*,4*S*,5*R*)-5-(4-Metilfenil)-2,4-pirrolidinodicarboxilato de 4-terc-butil y 2-isopropilo (245e)

Aceite viscoso; [α]_D²⁰ = +44,1° (*c* = 1, CHCl₃, 99% *ee* según HPLC); *R*_f: 0,43 (*n*-hexano/acetato de etilo: 3/2); IR (liq.) *ν*: 1727, 3018 cm⁻¹; ¹H RMN δ_H: 1,07 [s, 9H, CO₂C(CH₃)₃], 1,30 [d, *J* = 6,2 Hz, 3H, CO₂CH(CH₃)₂], 2,32 (s, 3H, Ph-CH₃), 2,50 (m, 1H, CH₂), 2,44 (m, 1H, CH₂), 3,31 (dd, *J* = 13,9, 7,7 Hz, 1H, CHCO₂Bu^t), 4,07 (dd, *J* = 8,4, 8,2 Hz, 1H, CHCO₂Prⁱ), 4,59 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, CHPh), 5,15 [m, 1H, CO₂CH(CH₃)₂], 7,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,23 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, ArH); ¹³C RMN δ_C: 21,0 (Ph-CH₃), 21,7 [CO₂CH(CH₃)₂], 27,5 [CO₂C(CH₃)₃], 33,6 (CH₂), 51,0 (CHCO₂Bu^t), 59,7 (CHCO₂Prⁱ), 65,2 [CO₂CH(CH₃)₂], 69,6 (Ar-CH), 81,2 [CO₂C(CH₃)₃], 127,0, 129,1 (ArCH), 137,5, 137,6 (ArC), 171,4, 171,6 (CO₂Prⁱ, CO₂Bu^t); EM (IE) *m/z* (%): 347 (M⁺, 1,35%), 290 (16), 274 (12), 260 (46), 219 (25), 205 (14), 204 (100), 186 (25), 177 (12), 160 (13), 159 (21), 158 (42), 143 (17), 131 (46), 57 (12), 56 (14); EM de alta resolución calculado para C₂₀H₂₉NO₄: 347,2097, encontrado: 347,2102; HPLC (columna AS, 1 mL/min, *n*-hexano/*i*-PrOH: 95:5, λ 220 nm), t_{Rmax} = 6,8 min, t_{Rmin} = 18,6 min.

(2*S*,4*S*,5*R*)-5-(4-Metoxifenil)-2,4-pirrolidinodicarboxilato de 4-terc-butil y 2-isopropilo (245f)

Aceite viscoso; [α]_D²⁰ = +26,6° (*c* = 0,9, CHCl₃, 98% *ee* según HPLC); *R*_f: 0,37 (*n*-hexano/acetato de etilo: 3/2); IR (liq.) *ν*: 1730, 1727, 2978 cm⁻¹; ¹H RMN δ_H: 1,07 [s, 9H, CO₂C(CH₃)₃], 1,30 [d, *J* = 6,3 Hz, 6H, CO₂CH(CH₃)₂], 2,25 (m, 1H, CH₂), 2,41 (m, 1H, CH₂), 3,24 (dd, *J* = 14,7, 7,7 Hz, 1H, CHCO₂Bu^t), 3,79 (s, 3H, OCH₃), 3,86 (m, 1H, CHCO₂Prⁱ), 4,43 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, CH-Ar), 5,14 [sept, *J* = 6,3, 1H, CO₂CH(CH₃)₂], 6,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, ArH), 7,28 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, ArH); ¹³C RMN δ_C: 21,8 [CO₂CH(CH₃)₂], 27,5 [CO₂C(CH₃)₃], 34,2 (CH₂), 50,4 (CHCO₂Bu^t), 55,3 (OCH₃), 60,1 (CHCO₂Prⁱ), 65,0 [CO₂CH(CH₃)₂], 68,7 (Ph-CH), 80,5 [CO₂C(CH₃)₃], 113,5, 128,3 (ArCH), 1,31,8, 158,8 (ArC), 171,9, 172,9 (CO₂Prⁱ, CO₂Bu^t); EM (IE) *m/z* (%): 363 (M⁺, 2,94%), 306 (41), 290 (23), 276 (43), 235 (61), 221 (10), 220 (70), 202 (32), 193 (14), 176

(27), 175 (39), 174 (30), 159 (19), 148 (18), 147 (100), 135 (11), 132 (16), 57 (14), 56 (41), 55 (18); EM de alta resolución calculado para C₂₀H₂₉NO₅: 363,2046, encontrado: 363,2029; HPLC (columna AS, 1 mL/min, *n*-hexano/*i*-PrOH: 95:5, λ 220 nm), t_{Rmax} = 9,5 min, t_{Rmin} = 24,9 min.

(2*S*,4*S*,5*R*)-5-(4-Clorofenil)-2,4-pirrolidinodicarboxilato de 4-terc-butil y 2-isopropilo (**245g**)

Sólido cristalino; pf: 88-90 °C (CH₂Cl₂/hex); [α]_D²⁰ = +23,6° (*c* = 0,8, CHCl₃, 94% *ee* según HPLC); R_f: 0,46 (*n*-hexano/acetato de etilo: 3/2); IR (liq.) ν: 1737, 1709, 2978 cm⁻¹; ¹H RMN δ_H: 1,06 [s, 9H, CO₂C(CH₃)₃], 1,29 [d, *J* = 6,3 Hz, 3H, CO₂CH(CH₃)₂], 1,30 [d, *J* = 6,3 Hz, 3H, CO₂CH(CH₃)₂], 2,26 (m, 1H, CH₂), 2,44 (m, 1H, CH₂), 3,26 (dd, *J* = 14,7, 7,8 Hz, 1H, CHCO₂Bu^t), 3,89 (dd, *J* = 8,4, 8,4 Hz, 1H, CHCO₂Prⁱ), 4,43 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, CHPh), 5,15 [sept, *J* = 6,2, 1H, CO₂CH(CH₃)₂], 7,25-7,31 (m, 4H, ArH); ¹³C RMN δ_C: 21,8 [CO₂CH(CH₃)₂], 27,5 [CO₂C(CH₃)₃], 33,9 (CH₂), 50,1 (CHCO₂Bu^t), 60,0 (CHCO₂Prⁱ), 64,8 [CO₂CH(CH₃)₂], 68,8 (Ar-CH), 80,8 [CO₂C(CH₃)₃], 128,2, 128,6 (ArCH), 133,1, 138,3 (ArC), 171,5, 172,9 (CO₂Prⁱ, CO₂Bu^t); EM (IE) *m/z* (%): 367 (M⁺, 0,66%), 282 (14), 280 (40), 239 (10), 226 (33), 225 (13), 224 (100), 206 (15), 197 (12), 180 (12), 179 (13), 178 (18), 151 (19), 57 (11); EM de alta resolución calculado para C₁₉H₂₆ClNO₄: 367,1550, encontrado: 367,1537; HPLC (columna AS, 1 mL/min, *n*-hexano/*i*-PrOH: 95:5, λ 220 nm), t_{Rmax} = 6,7 min, t_{Rmin} = 16,5 min.

(2*S*,4*S*,5*R*)-2-Metil-5-fenil-2,4-pirrolidinodicarboxilato de 4-terc-butil y 2-metilo (**248a**)⁷³

(2*S*,4*S*,5*R*)-2-Metil-5-(2-tienil)-2,4-pirrolidinodicarboxilato de 4-terc-butil y 2-metilo (**248h**)

Aceite viscoso; [α]_D²⁰ = +46,3° (*c* = 1, CHCl₃, 92% *ee* según HPLC); R_f: 0,30 (*n*-hexano/acetato de etilo: 3/2); IR (liq.) ν: 1728, 1725, 2977 cm⁻¹; ¹H RMN δ_H: 1,15 [s, 9H, CO₂C(CH₃)₃], 1,46 (s, 1H, CCH₃), 2,07 (dd, *J* = 13,7, 7,7 Hz, 1H, CH₂), 2,70 (dd, *J* = 13,7, 7,7 Hz, 1H, CH₂), 3,35 (dd, *J* = 15,2, 7,7 Hz, 1H, CHCO₂Bu^t), 3,79 (s, 3H, CO₂CH₃), 4,81 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, CH-Ar), 6,91-6,95 (m, 2H, ArH), 7,17 (dd, *J* = 4,9, 0,9 Hz, 1H, ArH); ¹³C RMN δ_C: 27,6 (CCH₃), 27,8 (CCH₃), 39,4 (CH₂), 50,6 (CHCO₂Bu^t), 52,5 [CO₂C(CH₃)₃], 60,3 (Ar-CH), 80,8 [CO₂C(CH₃)₃], 124,1, 124,8, 126,5 (ArCH),

⁷³ Chen, C.; L, X.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10174.

143,5 (ArC), 171,0, 176,3 (CO₂Me, CO₂Bu^t); EM (IE) m/z (%): 325 (M⁺, 3,41%), 268(22), 267 (10), 266 (65), 252 (26), 211 (12), 210 (100), 197 (56), 166 (15), 165 (15), 164 (18), 137 (67), 96 (11), 57 (18), 53 (10); EM de alta resolución calculado para C₁₆H₂₃NO₄S: 325,1348, encontrado: 325,1377; HPLC (columna OD-H, 1 mL/min, *n*-hexano/*i*-PrOH: 99:1, λ 220 nm), t_{Rmax} = 13,4 min, t_{Rmin} = 14,8 min.

(2*S*,4*S*,5*R*)-2-Bencil-5-fenil-2,4-pirrolidinodicarboxilato de 4-terc-butil y 2-metilo (**249a**)⁷³

(2*S*,4*S*,5*R*)-2-Isobutil-5-(2-tienil)-2,4-pirrolidinodicarboxilato de 4-terc-butil y 2-metilo (**248h**)

Aceite viscoso; $[\alpha]_D^{20}$ = +38,6° (c = 1, CHCl₃, 84% *ee* según HPLC); R_f : 0,49 (*n*-hexano/acetato de etilo: 3/2); IR (liq.) ν : 1735, 1728, 2952 cm⁻¹; ¹H RMN δ_H : 0,82 [d, J = 6,1 Hz, 3H, CH(CH₃)₂], 0,93 [d, J = 6,4 Hz, 3H, CH(CH₃)₂], 1,14 [s, 9H, CO₂C(CH₃)₃], 1,58 [m, 1H, CH₂CH(CH₃)₂], 1,75 [m, 2H, CH₂CH(CH₃)₂], 2,06 (dd, J = 13,6, 7,6 Hz, 1H, CCH₂), 2,61 (dd, J = 13,7, 8,0 Hz, 1H, CCH₂), 3,05 (s ancho, 1H, NH), 3,29 (dd, J = 15,4, 7,8, 7,6 Hz, 1H, CHCO₂Bu^t), 3,77 (s, 3H, CO₂CH₃), 4,76 (d, J = 7,5 Hz, 1H, CH-Ar), 6,90-6,94 (m, 2H, ArH), 7,16 (dd, J = 4,8, 1,4 Hz, 1H, ArH); ¹³C RMN δ_C : 22,7 [CH(CH₃)₂], 24,3 [CH(CH₃)₂], 25,0 [CH(CH₃)₂], 27,6 [CO₂C(CH₃)₃], 39,9 (CH₂CHCO₂Bu^t), 49,0 [CH₂CH(CH₃)₂], 50,3 (CHCO₂Bu^t), 52,2 (CO₂CH₃), 60,3 (Ar-CH), 68,1 (CCO₂Me), 80,7 [CO₂C(CH₃)₃], 124,1, 124,9, 126,4 (ArCH), 143,9 (ArC), 171,1, 176,4 (CO₂Me, CO₂Bu^t); EM (IE) m/z (%): 367 (M⁺, 0,86%), 310 (14), 309 (13), 308 (65), 254 (18), 253 (16), 252 (100), 208 (11), 196 (41), 179 (14), 57 (12); EM de alta resolución calculado para C₁₉H₂₉NO₄S: 367,1817, encontrado: 367,1791; HPLC (columna AD, 1 mL/min, *n*-hexano/*i*-PrOH: 99:1, λ 220 nm), t_{Rmax} = 11,1 min, t_{Rmin} = 13,7 min.

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-Fenil-2,3,4-pirrolidinotricarboxilato de 3,4-diisopropil y 2-metilo (**236b**)

Aceite viscoso; $[\alpha]_D^{20}$ = 32,1° (c = 0,5, CHCl₃, 82% *ee* según HPLC); R_f : 0,37 (*n*-hexano/acetato de etilo: 3/2); IR (liq.) ν : 1741, 1731, 2982 cm⁻¹; ¹H RMN δ_H : 0,65 [d, J = 6,2 Hz, 3H, CH(CH₃)₂], 0,94 [d, J = 6,2 Hz, 3H, CH(CH₃)₂], 1,27 [d, J = 6,2 Hz, 3H, CH(CH₃)₂], 1,28 [d, J = 6,2 Hz, 3H, CH(CH₃)₂], 2,86 (s ancho, 1H, NH), 3,55 (m, 2H, 2×CHCO₂Prⁱ), 3,83 (s, 3H, CO₂CH₃), 4,14 (d, J = 7,3 Hz, 1H, CHCO₂Me), 4,56 [sept, J = 6,2 Hz, 1H, CH(CH₃)₂], 4,65 (d, J = 7,3 Hz, 1H, CH-Ph), 5,08 [sept, J = 6,2 Hz, 1H, CH(CH₃)₂], 7,22-7,34 (m, 5H, ArH); ¹³C

RMN δ_C : 20,8, 21,4, 21,6 [CH(CH₃)₂], 51,4, 52,4 (CHCO₂Prⁱ), 53,8 (CO₂CH₃), 63,4 [CHCO₂Me], 65,2 (Ph-CH), 68,2, 68,8 [CH(CH₃)₂], 127,0, 127,7, 128,2 (ArCH), 138,4 (ArC), 170,5, 171,5, 171,6 (CO₂Me, CO₂Prⁱ); EM (IE) m/z (%): 377 (M⁺, 13,84%), 318 (33), 317 (23), 316 (23), 290 (20), 276 (17), 274 (12), 258 (38), 248 (15), 230 (43), 228 (17), 216 (10), 205 (25), 202 (50), 188 (47), 187 (23), 177 (67), 170 (34), 149 (12), 146 (29), 145 (46), 144 (100), 143 (29), 119 (22), 118 (19), 117 (96), 116 (14), 115 (28), 106 (11), 104 (10), 91 (12), 90 (10); EM de alta resolución calculado para C₂₀H₂₇NO₆: 377,1838, encontrado: 377,1863; HPLC (columna OD-H, 1 mL/min, *n*-hexano/*i*-PrOH: 80:20, λ 220 nm), t_{Rmax} = 6,6 min, t_{Rmin} = 13,5 min.

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-Fenil-2,3,4-pirrolidinotricarboxilato de 3,4-diisobutil y 2-metilo (**236b**)

Aceite viscoso; $[\alpha]_D^{20}$ = 47,1° (c = 0,5, CHCl₃, 82% *ee* según HPLC); R_f : (*n*-hexano/acetato de etilo: 1/5); IR (liq.) ν : 1737, 1730, 2958 cm⁻¹; ¹H RMN δ_H : 0,66 [d, J = 6,7 Hz, 3H, CH(CH₃)₂], 0,68 [d, J = 6,6 Hz, 3H, CH(CH₃)₂], 0,95 [d, J = 6,7 Hz, 6H, CH(CH₃)₂], 1,51 [d, J = 6,7 Hz, 1H, CH(CH₃)₂], 1,63 (s ancho, 1H, NH), 1,97 [d, J = 6,7 Hz, 1H, CH(CH₃)₂], 3,25 [dd, J = 10,5, 6,6 Hz, 1H, CH₂CH(CH₃)₂], 3,50 [dd, J = 10,6, 6,6 Hz, 1H, CH₂CH(CH₃)₂], 3,63 (m, 2H, 2×CHCO₂Buⁱ), 3,83 (s, 3H, CO₂CH₃), 3,96 [m, 2H, CH₂CH(CH₃)₂], 4,19 (d, J = 7,3 Hz, 1H, CHCO₂Me), 4,66 (d, J = 7,5 Hz, 1H, CH-Ph), 7,25-7,32 (m, 5H, ArH); ¹³C RMN δ_C : 18,8, 18,9, 19,0 [CH(CH₃)₂], 27,2, 27,7 [CH(CH₃)₂], 51,3 (CHCO₂Buⁱ), 52,5 (CO₂CH₃), 54,0 (CHCO₂Buⁱ), 63,4 [CHCO₂Me], 65,5 (Ph-CH), 71,1, 71,5 (CH₂), 126,9, 127,8, 128,3 (ArCH), 138,1 (ArC), 171,4, 172,1, 172,2 (CO₂Me, CO₂Buⁱ); EM (IE) m/z (%): 405 (M⁺, 10,61%), 346 (11), 345 (22), 332 (20), 304 (20), 272 (36), 245 (11), 244 (54), 219 (11), 202 (38), 188 (38), 178 (11), 177 (90), 170 (26), 164 (46), 155 (12), 149 (14), 146 (54), 145 (46), 144 (82), 143 (24), 119 (12), 118 (19), 117 (100), 116 (13), 115 (21), 106 (11), 105 (11), 90 (11), 57 (46), 56 (21), 55 (12); EM de alta resolución calculado para C₂₂H₃₁NO₆: 405,2151, encontrado: 405,2171; HPLC (columna OD-H, 1 mL/min, *n*-hexano/*i*-PrOH: 80:20, λ 220 nm), t_{Rmax} = 8,5 min, t_{Rmin} = 16,7 min.

5.2.5. Síntesis del compuesto antiviral (2*S*,4*S*,5*R*)-4

El compuesto (2*S*,4*S*,5*R*)-**248h** (1,2 mmol, 441 mg) se disolvió en diclorometano (25 mL) y trietilamina (1,2 mmol, 166 μ L), y seguidamente se añadió cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo (1,2 mmol, 182 μ L). La mezcla se dejó a reflujo durante una noche y el disolvente se evaporó a presión reducida. El compuesto obtenido (2*S*,4*S*,5*R*)-**256**, se sometió a una primera hidrólisis disolviéndose en una disolución de ácido trifluoroacético (9,6 mL) y diclorometano (18 mL). La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 18 horas y se

evaporó el disolvente presión reducida. El residuo obtenido se sometió a una segunda hidrólisis, para lo cual se trató con una disolución de KOH 1M en una mezcla 4/1 MeOH/H₂O (50 mL). La mezcla estuvo a reflujo 16 horas y se evaporó el metanol a presión reducida. La solución resultante se acidificó con HCl acuoso 0,5 M, observándose un precipitado blanco. Se añadió acetato de etilo (2x20 mL) y tras las extracciones las fases orgánicas fueron secadas (MgSO₄) y evaporadas, obteniéndose así el crudo del compuesto (2*S*,4*S*,5*R*)-**4**, que se recristalizó empleando una mezcla de acetona/cloroformo (76-80%).

Ácido (2*S*,4*S*,5*R*)-2-isobutil-5-(2-tienil)-1-[4-(trifluorometil)benzoil]-2,4-pirrolidinocarboxílico [(2*S*,4*S*,5*R*)-(+)-**4**]

(Véase apartado 3.2.6. y 3.2.8.)



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante **VI. CONCLUSIONES**

En primer lugar se ha comprobado que las reacciones 1,3-dipolares asimétricas entre iluros de azometino y alquenos electrofílicos son muy sensibles a la alteración de cualquier parámetro, por insignificante que parezca, relativo a las condiciones de reacción y a la estructura de cualquiera de los componentes que intervienen en la misma.

Cualquiera de las cicloadiciones 1,3-dipolares descritas en esta memoria, tanto la versión diastereo- como la enantioselectiva, se consideran pasos clave en la síntesis de moléculas activas frente al VHC. La ruta sintética que involucra la catálisis del complejo fosforamidito- AgClO_4 es más corta y emplea menos cantidades de reactivos tóxicos que la ruta diastereoselectiva, aunque en esta última la pureza óptica del producto biológicamente activo es ligeramente superior.

Se han preparado los acrilatos quirales derivados del (*R*)- y (*S*)-lactato de metilo de manera sencilla y evitando el empleo de disolventes tóxicos y tiempos de reacción extremadamente largos.

La reacción de cicloadición 1,3-dipolar de estos dipolarófilos quirales con iluros de azometino ha dado lugar a prolinas polisustituidas con una elevada diastereoselectividad, permitiendo el empleo de una gran variedad de precursores de iluros de azometino, como por ejemplo, a distintos iminoésteres α -alquilados así como con diferentes sustituyentes arílicos o heteroarílicos en la zona imínica de los mismos.

Estas ventajas permiten diseñar un acceso directo a nuevas prolinas polifuncionalizadas, algunas de las cuales son potentes inhibidores del virus de la hepatitis C.

Es posible llevar a cabo la reacción enantioselectiva de cicloadición 1,3-dipolar entre iminoésteres derivados de aminoácidos y olefinas electrofílicas usando cantidades subestequiométricas de un complejo metálico Binap- Ag^I o fosforamidito- Ag^I y de una base, obteniéndose mayoritariamente las prolinas *endo*-sustituidas.

Mientras que en las reacciones catalizadas por el complejo Binap- AgClO_4 se recupera íntegramente el complejo catalítico, es muy difícil aislar el ligando de la mezcla de reacción catalizada por los complejos quirales de fosforamidito- Ag^I . Por otro lado, se comprobó que los complejos derivados de Binap son catalizadores altamente enantioselectivos para el proceso de cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino y maleimidias, mientras que los complejos derivados de los fosforamiditos son más versátiles que los anteriores en cuanto al dipolo y al dipolarófilo (destacando la elevada enantioselectividad de las reacciones de cicloadición en la que intervienen 1,3-dipolos α -sustituidos). En ambos casos la reacción es susceptible a cambios de temperatura, base y sustituyente del grupo éster.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante **ABREVIATURAS**

- ATD: Análisis Térmico Diferencial
- BICP: 2,2,-bis-(Difenilfosfanil)diciclopentano
- Binap: 2,2,-bis(Difenilfosfanil)-1,1,-binaftilo
- Binol: 2,2,-Dihidroxi-1,1,-binaftilo
- t*-Bu-BOX: 2,2,-Isopropiliden-bis(4-*terc*-butil-2-oxazolona)
- CCF: Cromatografía en capa fina
- CG: Cromatografía de gases
- DABCO: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
- DBU: 1,8-Diazabicyclo-[5,4,0]-7-undeceno
- DIP: Impacto Electrónico con una sonda de *inyección directa*
- DFT: Teoría del funcional de densidad
- (DHQD)₂PHAL: 1,4-bis(9-*O*-Dihidroquinidinil)ftalacina
- DIPEA: Diisopropiletilamina
- DMAP: *N,N*-Dimetilaminopiridina
- ed*: Exceso diastereomérico
- ee*: Exceso enantiomérico
- ET: Estado de transición
- FAP: Ferrocenilamidofosfano
- Fesulphos: 1-Fosfano-2-sulfenilferroceno
- HOMO: orbital molecular ocupado de mayor energía
- HPLC: Cromatografía líquida de alta eficacia
- ICD: 2,2,-bis-[(Difenilfosfanil)diciclopentano]
- ICP-MS: Espectrometría de masas por plasma de acoplamiento inductivo
- LDA: *N,N*-Diisopropilamido de litio
- LUMO: orbital molecular vacío de menor energía
- Me-DuPhos: (1,2-bis-2,5-Dimetilfosfolano)benceno
- Monophos: (3,5-Dioxa-4-fosfa-ciclohepta[2,1-a:3,4-a']di-naftalen-4-il)
dimetilamina
- NEM: *N*-Etilmaleimida
- NMM: *N*-Metilmaleimida
- NMP: 2-*N*-Metilpirrolidinona
- NOE: Efecto nuclear Overhauser

NOESY: Espectroscopía 2D por efecto nuclear Overhauser

NPM: *N*-Fenilmaleimida

PennPhos: *P,P*,-1,2-Fenilen-bis(*endo*-2,5-dialquil-7-fosfobiciclo[2.2.1]heptano)

Ph-BOX: 2,2,-Isopropiliden-bis[(4*S*)-4-fenil-2-oxazolina]

Ph-DBFOX: (*R,R*)-4,6-Dibenzofurandiil-2,2,-bis(4-feniloxazolina)

Pinap: 1-[2-(Difenilfosfanil)-1-naftil]ftalacina

Quinap: 1-[2-(Difenilfosfanil)-1-naftil]isoquinolina

SegPhos: 5,5'-bis(Difenilfosfano)-4,4'-dibenzo[1,3]dioxolano, o
(4,4'-Bi-1,3-benzodioxolano)-5,5'-diil-bis(difenilfosfano)

Synphos: [(5,6),(5',6')-bis(etilendioxi)bifenil-2,2'-diil]bis(difenilfosfano)

Taniaphos: 1-Difenilfosfano-2-[(α -*N,N*-dimetilamino)-(*o*-difenilfosfanofenil)-metil]-ferroceno

Tf: Trifluorometanosulfonilo

TFA: Ácido trifluoroacético

TG: Termogravimetría

THF: Tetrahidrofurano

TMEDA: *N,N,N',N'*-Tetrametiletilendiamina

TMS: tetrametilsilano

TOF: Teoría de Orbitales Frontera

Ts: Toluensulfonil

VHC: virus responsable de la hepatitis C



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante **BIOGRAFÍA**

Nací en Ciudad Real el día 4 de julio de 1980.

Realicé los estudios de E.G.B. en el colegio Santa Barbara de Puertollano (Ciudad Real) y los de E.S.O. y Bachiller en el I.E.S. Galileo Galilei de Puertollano (Ciudad Real).

Entre los cursos 1998-99 y 2001-02 realicé los estudios correspondientes a la Licenciatura de Ciencias Químicas de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Castilla la Mancha en Ciudad Real.

En octubre de 2002 me incorporé al Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Castilla la Mancha en Ciudad Real, donde realicé un Máster de experimentación en Química Orgánica entre febrero de 2003 y marzo de 2004.

En mayo de 2004 me incorporé al Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Alicante, donde tras superar los cursos de doctorado, presenté la memoria para la obtención del Diploma de Estudios Avanzados, superando en junio de 2006 la Suficiencia Investigadora con la calificación de 10. En julio de 2006 defendí también mi Tesis de Licenciatura titulada "Cicloaddiciones 1,3-dipolares asimétricas de iluros de azometino" por la que recibí la calificación de sobresaliente por unanimidad. Desde entonces hasta la actualidad he estado preparando mi Tesis Doctoral, cuyos resultados se recogen en la presente memoria.